係においては有意な相関は認められなかった。さらに、数例の DIHS 症例において自己抗体を発症から回復後数年間にわたり経時的に検査したところ、ANA では検査した 8 例中 3 例、TgAb では 5 例中 4 例、TPOAb では 5 例中 2 例で経時的な上昇が確認された。SJS/TEN では発症時に自己抗体陽性の症例が多かったが (67.7%)、DIHS で認められたような発症時と回復期の有意な変動は認められなかった。

D. 考察

本研究において薬疹回復後に検出される自己免疫現象はSJS/TENに比較してDIHSにおいて高率にみられることが判明した。この相違についてはさらに解析を進める必要があるが、DIHSでは経過中に特異的にヘルペスウイルスの再活性化が認められることに関連している可能性が推測される。実際、DIHSにおいてウイルスが再活性化する病態は、移植後に認められるウイルスの再活性化に類似し、経過中のDIHSの臨床所見の一部はgraft-versus-host disease (GVHD)の臨床所見に類似している。さらに、GVHDの後期には強皮症様皮膚病変、エリテマトーデスなどの自己免疫疾患が続発する。このような所見を考慮すると、両疾患は自己免疫に関わる免疫学的に共通した病態を有していることが推測される。

近年、自己免疫疾患の発症には制御性T細胞(Treg)やTh-17の関与が指摘され、これらの機能的異常が自己免疫現象に大きな役割を担っていることが報告されてきている。我々はすでにDIHS症例のT細胞の経時的な解析において、発症時に機能的に正常なTreg(CD25+ FoxP3+T細胞)の顕著な増加がみられ、回復期にはこれらのTregの機能的な傷害が生じることを報告してきた。このような所見と本研究で得られた結果を合わせて推測するとDIHSの回復期にみられるTregの機能的傷害が自己免疫疾患の発症に寄与している可能性が推測される。今後、DIHS症例におけるどのような因子が自己免疫疾患発現に関連するのかを究める必要がある。

E. 結論

DIHS 回復後には高率に自己免疫現象が認められることが明らかになった。DIHSの発症から自己免疫疾患発症に至る過程を解析することはウイルス感染に起因して生じる自己免疫疾患の発症機序の解明に貢献すると思われる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 塩原哲夫: 知っておきたい皮膚病の常識・非常識　薬疹の検査においてDLSTと内服試験はどこまで信頼できるか？ MB Derma 160: 7-12, 2009.
2. 塩原哲夫: 羅針盤　先入観にとらわれない診療. Visual Dermatology 8(12): 1243, 2009.
3. 稲岡峰幸, 堀江千穂, 井上桐子, 平原和久, 塩原哲夫: 帯状疱疹罹患部位より発症し肉芽腫反応を認めた薬剤性過敏症症候群の1例. 臨皮 63(11): 817-820, 2009.
4. 堀江千穂, 稲岡峰幸, 井上桐子, 平原和久, 塩原哲夫: 帯状疱疹後に発症した薬剤性過敏症症候群の

1例. 臨皮 63(11): 812-816, 2009.
5. 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文, 池澤善郎, 塩原哲夫, 森田栄伸, 木下茂, 相原雄幸, 白方裕司, 藤山幹子, 北見周, 渡辺秀晃, 外園千恵, 椛島健治, 小豆澤宏明, 浅田秀夫, 橋本公二: Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療指針 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班による治療指針2009の解説. 日皮会誌 119(11): 2157-2163. 2009.
6. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R: Current concepts on the diagnosis and pathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome. JMAJ 52(5): 347-352, 2009.
7. Shiohara T: Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. Curr Opin Allergy Clin Immunol 9(4):316-21, 2009
8. Inoue K, Kano Y, Kagawa H, Hirahara K, Shiohara T: Herpes virus-associated erythema multiforme following valacyclovir and systemic corticosteroid treatment. Eur J Dermatol 19(4): 386-387, 2009.
9. 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群とB細胞. 皮膚アレルギーフロンティア 7(2): 95-100, 2009.
10. Aota N, Shiohara T: Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. Autoimmun Rev 8(6): 488-494, 2009.
11. 塩原哲夫: 事例PICK UP ウイルス性発疹と薬疹の鑑別法. SRL宝函 30(1): 37-39, 2009.
12. Aota N, Hirahara K, Kano Y, Fukuoka T, Yamada A, Shiohara T: Systemic lupus erythematosus presenting with Kikuchi-Fujimoto's disease as a long-term sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome. A possible role of Epstein-Barr virus reactivation. Dermatology 218(3): 275-7, 2009.
13. 石田 正, 稲岡峰幸, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)における自己抗体の解析. 日皮会誌 119(4): 721, 2009.
14. 塩原哲夫: 重症薬疹ガイドライン 薬疹の診療への提言. 日皮会誌 119(4): 591, 2009.
15. Mizukawa Y, Shiohara T: Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. Curr Allergy Asthma Rep 9(1): 71-77, 2009.
16. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T: Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. J Immunol 182(12): 8071-8079, 2009.

2. 学会発表

1. 青田典子，狩野葉子，塩原哲夫：インフルエンザワクチン接種後に生じる皮膚病変．日本皮膚科学会第828回東京地方会（城西地区），東京，平成21年12月19日．
2. Takahashi R, Shiohara T: *Mycoplasma pneumoniae* infection predisposes individuals to severe drug eruptions by chronically abrogating regulatory T cell function. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Dec 4th, 2009.
3. 牛込悠紀子，満山陽子，平原和久，塩原哲夫：ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹の1例．日本皮膚科学会第827回東京地方会（城西地区），東京，平成21年11月14日．
4. 牛込悠紀子，満山陽子，平原和久，塩原哲夫：ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹の1例．日本皮膚科学会第827回東京地方会（城西地区），東京，平成21年11月14日．
5. 平原和久，堀江千穂，満山陽子，塩原哲夫：Stevens-Johnson syndrome (SJS)の治療中にサイトメガロウイルス（CMV）が再活性化した1例．第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会，京都，平成21年10月10日．
6. 稲岡峰幸，五味方樹，田坂佳名子，平原和久，狩野葉子，塩原哲夫：透析患者に発症した重症薬疹の3例．第73回日本皮膚科学会東京支部学術大会，甲府，平成21年9月26日．
7. 塩原哲夫：シンポジウム　免疫再構築症候群とregulatory T細胞．第73回日本皮膚科学会東京支部学術大会，甲府，平成21年9月26日．
8. 石田　正，狩野葉子，塩原哲夫：C型慢性肝炎に対するPEG-INF-α 2bとリバビリン併用療法中に発症した扁平苔癬．日本皮膚科学会第826回東京地方会（城西地区），東京，平成21年9月12日．
9. Shiohara T: Symposium Viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. Japanese Dermatological Association and Australian College of Dermatologists, Sapporo, July 11th 2009.
10. 堀江千穂，満山陽子，平原和久，塩原哲夫：化学療法後の白血球数回復と同時に発症した帯状疱疹の1例．日本皮膚科学会第824回東京地方会（城西地区），東京，平成21年6月20日．
11. 塩原哲夫：ランチョンセミナー　免疫再構築症候群とウイルス．第25回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会，岡山，平成21年5月23日．
12. 塩原哲夫：薬疹診療への提言．第108回日本皮膚科学会総会，福岡，平成21年4月26日．
13. 石田　正，稲岡峰幸，平原和久，狩野葉子，塩原哲夫：薬剤性過敏症症候群(DIHS)における自己抗体の解析．第108回日本皮膚科学会総会，福岡，平成21年4月25日．

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし
実用新案登録：なし
その他：なし

厚生労働省研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症患者における治療と血清サイトカイン動態の検討

研究分担者　池澤善郎
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学　教授

研究要旨　2006年4月から2008年12月までの期間に横浜市立大学附属2病院で経験したStevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の7症例について経過中の血中サイトカイン動態と治療効果の関係を検討した。7 症例中ステロイド薬単独投与が3例、ステロイドパルス療法と全血漿交換療法を併用した重篤例は4症例であった。7 症例はすべて後遺症を残さず治癒した。これらの患者のうち、併用療法を行なった重篤例では、発症早期、最悪期にIFN-γ、TNF-αの炎症性サイトカインの著しい増加に加えてIL-10、IL-1raの抗炎症性サイトカインも上昇がみられ、血漿交換療法後にこれらは低下していた。発症期と最悪期のこれらの高サイトカイン状態は重症例における病勢を、治療後の低下は治療後の効果を反映していると思われた。

研究協力者
松倉節子（横浜市立大学附属市民総合医療センター助教）
蒲原　毅（同皮膚科部長）
池澤優子（横浜市立大学附属市民総合医療センター助教）
相原道子（横浜市立大学附属病院教授）

A. 研究目的

2007 年に本研究班により Stevens-Johnson syndrome (SJS) および toxic epidermal necrolysis (TEN) の治療指針が作成された。それによれば、SJS、TEN の治療の第1選択はステロイド薬の全身投与であり、症例に応じて、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が試みることが推奨されている。当科ではこの治療指針作成以前より、ステロイド薬の全身投与、特にステロイドパルス療法を施行し、さらに重篤な症例では免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法を試みてきた。そこで今回われわれは当科で実際に行っている治療の現状とその効果を評価するため、横浜市立大学附属 2 病院皮膚科で経験した SJS および TEN において、全血漿交換療法を含む治療の効果について検討した。さらに、血清サイトカインを経時的に測定し、治療効果との関連をみた。

B. 研究方法

調査対象は、2006 年 4 月から 2008 年 12 月に横浜市立大学附属病院および横浜市立大学附属市民総合医療センターで経験した SJS と TEN とした。診断は厚生労働省の診断基準により、SJS では高熱、粘膜皮膚移行部（眼結膜、

口腔口唇粘膜、外陰部・肛門など）の障害、紅斑に伴う表皮剥離が10%以下の症例とし、TEN では高熱と紅斑に伴う表皮剥離が10%を超えるもので、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群を除外したものとした。これらの症例における年齢・性、基礎疾患、原因および発症までの経過、臨床症状、治療および予後について調査するとともに、発症初期、最悪期、治療期、症状改善時に血清を採取保存し、Bio-Plex サイトカインアッセイキットを用いて 27 種類の血中サイトカインを測定した。

C.　研究結果

1）7症例の特徴と治療内容

重症薬疹患者7症例(TEN 4例、SJS 3例)について検討した。4名（TEN4例）にステロイドパルス療法と全血漿交換療法の併用（以下、パルス/PE 併用と略す）を施行し、3名（SJS3 例にステロイド単独療法を行った。

ステロイドパルス・PE 併用4例は発症初日から3日目までにステロイドパルス療法を開始し、その後 PE を行った。そのうち3名に免疫グロブリンが投与された。

ステロイド単独治療群の SJS3 例は発症6から9日目よりプレドニン換算1mg/kg 以上のステロイド薬投与を行なった。

2）各群の重症度および転帰

致死率と相関するとされている SCORTEN Score は、パルス・PE 併用の4例で平均値 3.25、ステロイド単独投与群では 1.0 であった。ステロイドによる治療効果は併用群ではパルス開始後もびらん新生が見られるなど症状が遷延する傾向が強いため PE を引き続いて実施した症例であった。ステロイド単独投与例については治療効果が翌日より見られ、その後順調に減量することができていた。併用群では全例経過中に感染症の合併がみられるなど重篤例であった。これら7症例については全例治癒しており、後遺症は残さなかった。

3）血清中サイトカインの推移

1. ステロイドパルス・血漿交換併用を行った症例では、発症時と最悪期においてＩＦＮ-γ・ＴＮＦ-α・IL-10 は高値であり、全血漿交換療法後に低下した。IL-6 は発症時に高値で最悪期には急速に低下した。以上より、炎症性サイトカインである IFN-γ および TNF-α と、抗炎症性サイトカインである IL-10 および IL-1ra は SJS/ＴＥＮの発症・最悪期の病勢を反映し、治療効果のみられた血漿交換後に低下していると考えた。これらのうちの1症例について経過中のサイトカインの推移を図1に示す。この症例はステロイド全身投与と血漿交換療法が併用されたのは TEN の 75 歳男性であり、この症例は ICU 管理下でステロイドパルス療法施行後も急激に表皮剥離が進行したが、全血漿交換療法をパルス直後に併用することにより速やかな改善をみた。

2. パルス・PE 併用群とステロイド単独投与群で各種サイトカインの平均値を比較した。炎症性サイトカイン TNF－α・ＩＦＮ－γ/抗炎症性サイトカイン IL-10 ・IL-1ra はパルス/PE の4症例で発症初期・最悪期の両方で高値である傾向が見られた。より重症度の高い併用群で炎症性サイトカインの活性を抑制するために抗炎症性サイトカインも多く産生されている状態であると推察された。また、2群とも IL-6, IL-12 は発症初期に高値であり、最悪期には低下していた。症例数が各グループ少数（併用群4例、ステロイド投与群3

例）であったため、これらの傾向に統計学的有意差は見られなかった。

D 考察

今回検討したSJS、TENの平均年齢は1例の小児例を除いて50－80歳代であり、大学病院という特殊性もあって、重症例が多く含まれていた。

治療としては、発症時より全例でステロイド薬の全身投与が行われた。SJSの症例にはステロイド薬の単独療法（非パルス療法）が有効であったのに対し、TEN ではステロイドパルス療法に全血漿交換療法を併用した結果、全例治癒した。ステロイド投与後も症状が進行したTENで早期に血漿交換療法や免疫グロブリン大量療法の併用を施行することにより、ステロイド単独投与が無効な症例にも有効であることが示された。これらの症例は、経過中感染症を併発する例も多かったが、早期の抗生剤やγグロブリンの投与など感染症の治療により良好な経過をたどっており、上記の併用療法は感染症を併発したSJSおよびTENにも有用であることが示唆された。

重篤例では、発症早期、最悪期にIFN-γ、TNF-αの炎症性サイトカインだけでなく、IL-10, IL-1raの抗炎症性サイトカインも上昇がみられ、ステロイドパルス/ 血漿交換併用による治療後にこれらの値は低下していた。すなわち、これらの症例の経過中のサイトカインの推移をみることは初期の病勢を把握し、治療の効果を見るのに有用であると考えられた。初期の炎症性および抗炎症性のサイトカインの高値は重症度を反映し、ステロイド単独投与のみでは治療に抵抗した症例であったことと一致した。ステロイドパルスおよび血漿交換療法後のそれらのサイトカイン値の低下は治療効果を反映していると考えられた。今後はこれらのサイトカインが発症前後にどのように変化するのかをさらに個々の症例で詳細に検討し、どのタイミングで測定すれば重症度や予後、治療効果の予測に最も役立つのか、症例を集積していく必要性があると考えられた。

E 結論

炎症性サイトカインの上昇は重篤度を表し、その低下は治療効果を反映していると思われた。その測定は重症薬疹の病態解明に役立つばかりでなく、治療法の選択や効果判定に役立つ可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

1. 相原道子，狩野葉子，飯島正文，池澤善郎，塩原哲夫，森田栄伸，木下　茂，相原雄幸，白方裕司，藤山幹子，北見　周，渡辺秀晃，外園千恵，椛島健治，小豆澤宏明，浅田秀夫，橋本公二：Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療方針-平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班による治療指針2009の解説-. 日皮会誌，119:2157-2163，2009.
2. 大川智子，池澤優子，廣門未知子，山根裕美子，猪又直子，相原道子，池澤善郎，小川英幸：敗血症治療中に発症した toxic epidermal necrolysis の1例：単純血漿交換療法が著効した．皮膚の科学，

8:318-324, 2009.

3. 山根裕美子、相原道子、立脇聡子、松倉節子、蒲原　毅，山川有子、池澤善郎：Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の治療と予後に関する検討、アレルギー、58（5）537-547、2009
4. 松倉節子、國見裕子、井上雄介、松木美和、蒲原　毅、稲葉　彩、伊藤秀一、佐々木　毅、相原雄幸、相原道子、池澤善郎　マイコプラズマ肺炎およびフェノバルビタール投与後に発症した小児 Stevens-Johnson 症候群の1例（皮膚科の臨床に掲載予定）
5. 松木美和，山川有子，福田香織，山野朋子，相原道子，松井矢寿恵，池澤善郎：フェノバルビタールによる中毒性表皮壊死症の1例．皮膚科の臨床，51:17-21，2009.
6. 井上雄介，小野田雅仁，小岩克至，相原道子，池澤善郎：イソソルビドによる多形紅斑型の薬疹の1例．臨床皮膚科，63（13）：991-994，2009.
7. 繁平有希、山根裕美子、相原道子、大川智子、前田修子、井上雄介、小岩克至、渡辺千恵子、中村和子、池澤善郎：すいてロイド中止後に2階再燃した薬剤性過敏症症候群、皮膚臨床 51(12):1715-1718, 2009.
8. 前田修子、小岩克至、原　清佳、相原道子、村井美穂子、外園千恵、池澤善郎：早期ステロイドパルス療法により眼後遺症なく治癒した Stevens-Johnson 症候群の1例、皮膚臨床、51（13）1863-1866. 2009.

2. 学会発表

1. 廣門未知子、長島真由美、藤村奈緒、岡部　彩、中村和子、蒲原　毅、相原道子、池澤善郎：メキシチール®による Drug-induced hypersensitivity syndrome（DIHS）の1例、第21回日本アレルギー学会春季臨床大会、岐阜、2009、6
2. 廣門未知子、長島真由美、藤村奈緒、岡部　彩、中村和子、蒲原　毅、相原道子、池澤善郎：メキシチール®による Drug-induced hypersensitivity syndrome（DIHS）の1例、第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、京都、2009、11
3. 蒲原　毅、相原道子、池澤優子、松倉節子、大山考宣、相原雄幸、平和伸仁、高橋幸利、池澤善郎：ワークショップ TEN のアフェレーシス治療—皮膚科から・救急集中治療から、中毒性表皮壊死症における血漿交換—当科の症例とその適応について、第30回日本アフェレーシス学会学術大会、札幌、2009、9
4. 松倉節子、相原道子、池澤優子、相原雄幸、大山考宣、蒲原　毅、池澤善郎、高橋幸利：重症薬疹（SJS、TEN）におけるサイトカインの経時的変化－血漿交換およびステロイドパルス療法の効果の検討、第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田、2009、10
5. 池澤優子、相原道子、松倉節子、山根裕美子、蒲原　毅、池澤善郎：シンポジウム6薬疹の論点と解答、重症薬疹におけるステロイドパルス療法、第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、京都、2009、11
6. 池澤優子：第30回日本アフェレーシス学会学術大会、札幌、2009、9

7. 前田修子、長島真由美、藤村奈緒、伊藤　彩、中村和子、廣門未知子、蒲原　毅、池澤善郎：血漿交換療法が奏効した中毒性表皮壊死症（TEN）の1例、第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、京都、2009、11
8. 稲川紀章，高村直子，宮川まみ，長谷川美紀，一山伸一，池澤優子，池澤善郎：ICUで発症し早期の単純血漿交換療法が奏功した中毒性表皮壊死症の1例．日本皮膚科学会第827回東京地方会，横浜，2009,11.
9. 内田敬久，藤村奈緒，伊藤香世子，相原道子，池澤善郎，蒲原毅：急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)羅患後，尋常性乾癬を発症した1例．第24回日本乾癬学会，東京，2009,9.
10. 藤村奈緒，伊藤香世子，内田敬久，相原道子，池澤善郎：パモ酸ヒドロキシジン(商品名:アタラックス®Pカプセル)によるAcute Generalized Exanthematous Pustulosis(AGEP)の1例．第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会，京都，2009,11.

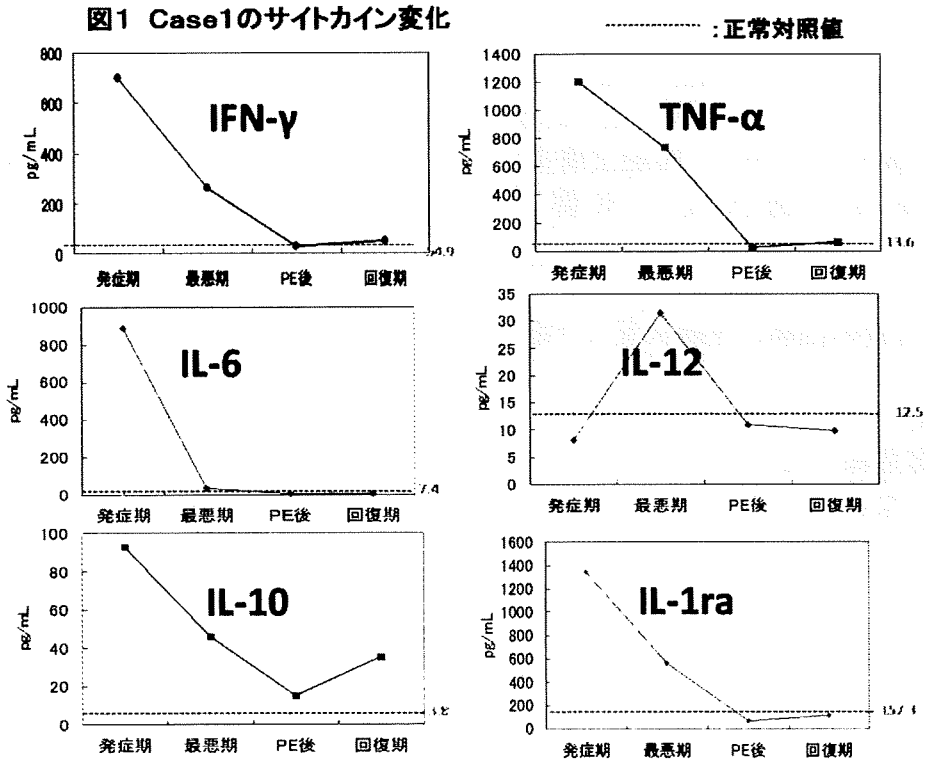
H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし
実用新案登録：なし
その他：なし

表1：7症例の特徴

症例No.	性別・年齢	診断	基礎疾患	被疑薬	治療開始時期	ステロイド治療（実施時期）	アフェレーシス（実施時期）	IVIG
ステロイドパルスおよび血漿交換療法（PE）								
1	74M	TEN	リウマチ性多発筋痛症 大動脈解離	バンコマイシン ランソプラゾール ホスフルコナゾール セフタジジム	Day2	パルス day2-4	PE day7,8, 15,16	(5g/day Day1-3)
2	80F	TEN	糖尿病 高血圧	イブプロフェン （ブルフェン®） アルプラゾラム （ソラナックス®）	Day 2	パルス day2-4	PE day6,9	—
3	4M	TEN	点頭てんかん	フェニトイン、 ガバペンチン、 バルプロ酸Na、	Day 3	パルス day3-5	PE day5-7, 11-13	Day3,7,15
4	75M	TEN	糖尿病 高血圧	メロペネム	Day 1	パルス day1-3	PE day4,5	Day5－14
ステロイド単独投与								
5	76F	SJS	サルコイドーシス、狭心症	アセトアミノフェン セラペプターゼ （ダーゼン®）	Day 6	ステロイド 全身投与	—	—
6	48F	SJS	アルコール依存症	シアナマイド	Day 6	ステロイド 全身投与	—	—
7	71F	SJS	パーキンソン病	オメプラゾール ゾニサミド カンデルサルタン シレキセチル	Day 9	ステロイド 全身投与	—	—

図1 Case1のサイトカイン変化



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

重症型薬疹のアンケート作成の試み（二次アンケート調査総論）
-Stevens-Johnson 症候群（SJS）/ Toxic Epidermal Necrolysis（TEN）登録票-

分担研究者　飯島正文　昭和大学医学部皮膚科学　教授
分担研究者　中村好一　自治医科大学公衆衛生学　教授

研究要旨　重症型薬疹には Stevens-Johnson syndrome（SJS）、toxic epidermal necrolysis（TEN）の診断基準および治療指針（厚生科学特別研究事業　診断基準と治療指針の研究　橋本研究班 2005 作成）をもとに両者の本邦における発症頻度を全国の皮膚科専門医研修施設に対して一次アンケート調査および二次調査を行った.

A.　研究目的

欧米での統計は人口 100 万人あたり毎年 1～6 人の SJS の発症が、また TEN では 0.4～1.2 人と報告されている. わが国には医学的に吟味された発症率に関する疫学的データはないが、2000 年の厚生省　医薬品安全性情報による、重篤な皮膚障害（SJS、TEN を含む）の報告件数は、1999 年度末までの 3 年間で、882 件（年間 294 件）で、SJS＋TEN の発症率は人口 100 万人あたり 2.9 人で、欧米とあまりかわらない.

そこで我々は、重症型薬疹の SJS と TEN の診断基準および治療指針（厚生科学特別研究事業　診断基準と治療指針の研究　橋本研究班 2005 作成）をもとに、本邦における発症頻度等の調査を試みた.

B.　研究方法

重症型薬疹を診断し、治療を行える施設として、全国の社団法人日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設（607 施設）を選定、各施設宛に一次アンケート調査を行った. その結果、607 施設のうち 332 施設から回答が得られた. そのうち、重症薬疹の経験のある 212 施設を対象に二次調査票を郵送した.

＜調査内容＞

1．SJS/TEN の診断基準のうち必須である主要項目のみを満たす症例（2005 年、2006 年、2007 年）.

2．SJS/TEN の診断基準の全ての項目を満たす症例（2005 年、2006 年、2007 年）.

3．人口 100 万人あたりの症例数と SJS/TEN の比率.

4．年齢、性別、転帰.

C. 研究結果

212 施設中 137 施設から回答が得られた（回答率 64.6%）. 回答症例数から診断基準に合致した症例数は SJS 症例数：2005 年は 49 例、2006 年は 69 例、2007 年は 87 例であった.

同じく TEN 症例数：2005 年は 25 例、2006 年は 30 例、2007 年は 46 例であった.

1．主要所見のみ満たす症例はSJSで2005年7例、2006年は13例、2007年は16例で、TENでは2005年3例、2006年1例、2007年1例であった.
2．全ての項目を満たす症例はSJSで2005年8例、2006年は14例、2007年は9例でTENでは2005年12例、2006年20例、2007年30例であった.
3．この患者数を2005年の国勢調査の総人口を参考に人口100万人あたりの年間の例数を算出すると、SJSでは2005年で1.85例、2006年は2.61例、2007年では3.29例で、TENにおいては2005年で0.94例、2006年は1.13例、2007年では1.74例であった. SJS：TENは約2：1であった.
4．年齢：SJSは平均53.4歳（2005年；52.2歳、2006年；53.1歳、2007年；54.9歳）、TENは平均53.9歳（2005年；52.4歳、2006年；53.8歳、2007年；55.6歳）であった.

性別：SJSはM：F≒9：11（2005年；24：25、2006年；30：39、2007年；39：48）、TENではM：F=52：49（2005年；11：14、2006年；14：16、2007年；27：19）であった.

転帰：SJSでは軽快95.1%、死亡1.95%(4/205)（2005年;軽快97.9%、死亡0%(0/49)、2006年;軽快91.3%、死亡2.9%（2/69）、2007年；軽快96.6%、死亡2.3%（2/87））であった. 一方TENでは軽快82.2%、死亡17.8%(18/101)（2005年;軽快84%、死亡24%(6/25)、2006年;軽快83.3%、死亡16.7%（5/30）、2007年；軽快80.4%、死亡19.6%（9/46））であった.

後遺症：SJSでは12.8%（25/195）（2005年；12.5%（6/48）、2006年12.7%(8/63)、2007年13.1%(11/84)）であった. TENでは41%(34/83)（2005年；28.6%（6/21）、2006年；52%（13/25）、2007年40.5%（15/37））であった.

D. 考察

重症型薬疹の多くは急激な病勢の進行により時に致死性の経過を辿ることも稀ではない。またSJS、TENにおいては、迅速かつ適切な治療が行われない場合、下気道の拘束性呼吸機能障害、角膜障害を来す。特に後者では、角膜混濁をもたらし程度の差はあるが失明をきたすことや、睫毛欠損や眼球乾燥症状を後遺症として残す。

欧米での統計は人口100万人あたり毎年1～6人のSJSの発症が、またTENでは0.4～1.2人と報告されている。

今回我々が行った調査票結果より算定すると人口100万人あたりSJSは1.85～3.29人で、TENは0.94～1.74人で、SJSとTENの比率は約2：1であった. またTENでは診断基準における全ての項目を満たす割合が多い傾向である一方SJSでは同等かやや主要項目を満たす割合が多かった.

両疾患ともほぼ53歳前後の発症で、疾患別の差は無く、また性別においてはSJSでは9：11で女性に多く、TENではわずかであるが男性に多い傾向であった.

転帰であるがSJSでは91～98%軽快し，死亡率は0～2.3%、TENは80～84%が軽快し、死亡率は16.7～24%であった.

後遺症ではSJSは12.5～13%、TENでは29～52%でみられた.

E. 結論

重症型薬疹のSJSとTENの診断基準および治療指針(厚生科学特別研究事業　診断基準と治療指針の研究　橋

本研究班2005作成)をもとに本邦における疾患の詳細な調査登録票を発送した．今後さらに詳細な調査を行うことにより被疑薬、後遺障害などを明らかになり、発症予防や早期治療につながると考えられる．

F. 健康危険情報

なし．

G. 研究発表（平成21年度）

論文発表

1. 北見由季・北見　周・飯島正文・石井則久．ネパール人男性に生じたハンセン病(BL型)の1例．皮膚臨床．51 (4)，483-486，2009.
2. Uchida T, Makimura K, Ishihara K, Goto H, Tajiri Y, Okuma M, Fujisaki R, Uchida K, Abe S, Iijima M. Comparative study of direct polymerase chain reaction, microscopic examination and culture-based morphological methods for detection and identification of dermatophytes in nail and skin samples. J Dermatol. 36(4):202-8, 2009
3. 今泉牧子・秋山正基・飯島正文．野菜ジュースが誘因と考えられた柑皮症．Visual Dermatology 8 (5)：482-483，2009.
4. 峯岸美紀・大歳晋平・秋山正基・飯島正文・沢田晃暢・北村則子．浸潤性乳管癌一乳房 Paget 病を疑った例．皮膚病診療．31(6)：719-722，2009
5. 神山泰介・宇野裕和・内田隆夫・秋山正基・飯島正文．電子線照射とNarrow-Band UVB療法併用が奏功した菌状息肉症の1例．皮膚臨床．51(8)：971-974，2009.
6. 北見由季・香川三郎・飯島正文．顔面に生じたArthroderma benhamiaeによる体部白癬の1例．臨皮．63(10)：779-782，2009.
7. 飯島正文．紅皮症．皮膚疾患最新の治療2009-2010（瀧川雅浩・渡辺晋一編集）．南江堂（東京）．49-50. 2009
8. 渡辺秀晃、飯島正文．薬剤による皮膚障害．からだの科学．262：34-39，2009.
9. 渡辺秀晃、飯島正文．皮膚粘膜眼症候群／中毒性表皮壊死症．医薬品副作用ハンドブック．第2版．日本臨床社．印刷中
10. 藤島沙和、渡辺秀晃、飯島正文．アロプリノール内服2年半後に急性腎不全，ショックをきたした薬剤性過敏症症候群の1例．皮膚臨床，52 (2)（印刷中）
11. Sato M, Sueki H, Iijima M. Repeated episodes of fixed eruption 3 months after discontinuing pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. Clin Exp Dermatol 119(11)：2157-2163，2009.
12. 相原道子，狩野葉子，飯島正文他．Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療指針 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班による治療指針 2009 の解説．日皮会誌．119(11)：2157-2163，2009.
13. Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme,

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Frozen-section diagnosis. J Dermatol 37: 2010

学会発表

1. 飯島正文. 特定共同指導から見た望ましい保険診療のあり方. 第108回日本皮膚科学会総会（福岡, 2009, 4）
2. 神山泰介・長村蔵人・秋山正基・飯島正文. 陰茎部に結節を形成し, 腫瘍性病変と鑑別を要した開口部形質細胞症の1例. 第108回日本皮膚科学会総会（福岡, 2009, 4）
3. 杉山美紀子・神山泰介・長村蔵人・大歳晋平・秋山正基・飯島正文・髙橋良・磯崎健男・三輪祐介・笠間 毅. プロピルチオウラシル(PTU)による ANCA 関連血管炎の1例. 第108回日本皮膚科学会総会（福岡, 2009, 4）
4. 峯岸美紀・北見由季・秋山正基・飯島正文・稗田宗太郎・渡辺 誠・齋藤文護. 下腿の紫斑, 水疱, 浮腫で発症した Crow-Fukase 症候群の1例. 第108回日本皮膚科学会総会（福岡, 2009, 4）
5. 大歳晋平・藤島沙和・内田隆夫・秋山正基・飯島正文・佐藤兼重. Squamous metaplasia のため生検時 SCC との鑑別診断に苦渋し, 術後半年で肺・骨転移をきたした乳房外 Paget 病の1例. 第25回日本皮膚悪性腫瘍学会（岡山, 2009, 5）
6. 猿田祐輔・杉山美紀子・秋山正基・飯島正文. 鼻翼部に生じた neurilemmoma の1例. 日本皮膚科学会第824回東京地方会（東京, 2009, 6）
7. 奥村恵子・渡辺秀晃・藤島沙和・飯島正文・藤巻良昌. 外反母趾に併発した化膿性関節炎の1例. 日本皮膚科学会第824回東京地方会（東京, 2009, 6）
8. 濱田和俊・久我真智子・杉江瑠美・中田土起丈・秋山正基・飯島正文. 環状扁平苔癬の1例. 日本皮膚科学会第824回東京地方会（東京, 2009, 6）
9. 北川真希・安木良博・渡辺秀晃・秋山正基・飯島正文. 自然退縮を来したメルケル細胞癌の1例. 日本皮膚科学会第825回東京地方会（東京, 2009, 7）
10. 北見由季・香川三郎・飯島正文. 膿皮症として治療を受けていたリンパ管型スポロトリコーシスの1例. 日本皮膚科学会第825回東京地方会（東京, 2009, 7）
11. 杉山美紀子・杉江瑠美・秋山正基・飯島正文・五十嵐敦. 膀胱癌の皮膚転移の1例. 日本皮膚科学会第826回東京地方会（東京, 2009, 9）
12. 藤島沙和・渡辺秀晃・飯島正文・鈴木孝夫・光谷俊幸. L-17F は炎症性サイトカイン IL-6 や Th1 型ケモカイン IP-10 を介し乾癬の病態形成に関与している. 第24回日本乾癬学会（東京, 2009, 9）
13. 保坂浩臣・大歳晋平・中田土起丈・末木博彦・飯島正文. 重症型薬疹に対する迅速組織診断の検討. 第302回昭和医学会例会（東京, 2009, 9）
14. 飯島正文. 重症薬疹の早期診断は皮膚科の得意技ー我らの専門性を他科に向けて発信しよう！第73回日本皮膚科学会東部支部学術大

会（甲府，2009，9）

15. 神山泰介・杉山美紀子・長村蔵人・秋山正基・飯島正文．臨床的に上皮系腫瘍を思わせた malignant fibrous histiocytoma の1例．第73回日本皮膚科学会東部支部学術大会（甲府，2009，9）
16. 濱田和俊・大歳晋平・渡辺秀晃・飯島正文．ラモトリギン内服が原因と思われた acute generalized exanthomatous pustulosis の1例．第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会（京都，2009，11）
17. 飯田剛士・今泉牧子・宇野裕和・中田土起丈・秋山正基・飯島正文．Atypical fibroxanthoma と考えられた1例．日本皮膚科学会第828回東京地方会（東京，2009，12）
18. 杉山美紀子・猿田祐輔・宇野裕和・濱田和俊・秋山正基・飯島正文．白人に生じた基底細胞癌（BCC）の2例．日本皮膚科学会第829回東京地方会（東京，2010，1）

国際学会

1. Uno H, Osamura K, Ohtoshi S, Sugiyama M, Nakada T, Iijima M. Angiosarcoma (STewart-Treves syndrome). The 4th joint meeting of Japanese Dermatological Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, 2009, 7)
2. Nakada T, Nonaka H, Iijima M. Metal patch test results from 1990 to 2009. The 17th International Contact Dermatitis Symposium and The 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium (Kyoto, 2009, 11)
3. Kojima H, Iijima M, Matsunaga K, Sasa H, Itagaki H, Okamoto Y, Nishiyama N, Onodera H, Mita I, Washida J, Masuyama K, Masuda M, Ohno Y. Utilization of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients using Quasi-drug. The 17th International Contact Dermatitis Symposium and The 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium (Kyoto, 2009, 11)

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし
実用新案登録：なし
その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

重症多型滲出性紅班に伴う眼障害の病態と治療、予後に関する研究

研究分担者　外園千恵
京都府立医科大学眼科学　講師

研究要旨　眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN）の急性期の病態を明らかにすることを目的に、涙液および血清中サイトカインの網羅的解析を行った。Interleukin（IL）-6、IL-8、Monocyte Chemotactic Protein（MCP）-1 が、発症後 2 週以内の涙液中で著しく高値であり、所見の軽快とともにこれらの発現が低下した。血清でもこれらのサイトカインが最も高値であり、急性期 SJS/ TEN の眼表面炎症には、IL-6、IL-8、MCP-1 が強く関与する可能性が高いと考えられた。一方、SJS/ TEN 発症時の症状と眼科治療、視力予後との関連を検討した。検討した 94 例中 86 例が 39℃以上の高熱を伴い、結膜炎、口唇の発疹、爪周炎が全例にみられた。発症 1 週以内にステロイドの眼局所投与が行われた群の視力は、非投与群より有意に良好であった（P<0.00001）。以上より SJS/ TEN 急性期には全身および眼表面で炎症性サイトカインの著しい発現亢進が生じており、これらを抑制することが視力予後改善に重要と考えられた。

A.　研究目的

1）眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）は発症時に高度の眼表面炎症を伴うが、病態の詳細は未だ明らかでない。そこで、急性期 SJS/ TEN の涙液および血清中サイトカインの網羅的解析を行った。

2）SJS/ TEN 初発症状の特徴を知り、初期治療と眼後遺症の関連を明らかにするため、多数の眼障害合併例を対象として発症時の症状、初期の眼科的治療と予後を検討した。

B.　研究方法

1）京都府立医科大学眼科で加療した急性期 SJS 4 例（9-59 歳、平均年齢 36.3 歳）を対象として、経時的に涙液および血清を採取し、各種サイトカインの濃度を Cytometric Bead Array 法（BD™ Cytometric Bead Array Flex Set System）を用いて測定した。

2）京都府立医科大学眼科に通院する 94 名の SJS/TEN 患者について、発症時の症状（高熱・発疹・結膜充血の有無と順番、感冒様症状の有無）、薬剤履歴、発症時の診断、急性期の眼科治療について聴取し、視力との関連を検討した。

C.　研究結果

1）全例で初診時に偽膜形成と角結膜上皮欠損を認め、ステロイドパルスおよびベタメタゾン局所投与を行った。

検討したサイトカインのうちInterleukin（IL）-6、IL-8、Monocyte Chemotactic Protein（MCP）-1が、発症後2週以内の涙液中で著しく高値であり、所見の軽快とともにこれらの発現が低下した。血清でもこれらのサイトカインが最も高値であり、その他のサイトカインは若干の変動を認めたのみであった。

2）94例中75例が皮疹の出る前に感冒様症状を自覚し、86例が39℃以上の高熱を伴った。結膜炎のほか、口唇の発疹、爪周炎が全例にみられた。42例において眼充血が発疹より先行、21例は同時に生じ、1例のみが発疹後に結膜炎を生じた。発症1週以内にステロイドの眼局所投与が行われた群の視力は、非投与群より有意に良好であった（P<0.00001）。

D. 考察

1）急性期SJSの眼表面炎症には、IL-6、IL-8、MCP-1が強く関与する可能性が高いと考えられた。

2）著しい高熱、口唇の発疹、爪周炎を伴い、結膜充血が先行あるいは同時に生じる皮疹は眼合併症を伴うSJS/TENを示唆する。初期のステロイド眼局所投与が視力予後改善に有効と考えられる。

E. 結論

眼障害を伴うSJS/ TENの急性期には、全身および眼表面で炎症性サイトカイン（IL-6, IL-8, MCP-1）の著しい発現亢進が生じており、これらを抑制することが視力予後改善に重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成21年度）

論文発表

1. Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S. Systemic and Local Management at the Onset of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications. Am J Ophthalmol 149(2):354, 2010
2. Tanioka H, Tanioka S, Sotozono C, Nakamura T, Inatomi T, Kinoshita S. The Relationship Between Preoperative Clinical Scores and Immunohistological Evaluation of Surgically Resected Tissues in Chronic Severe Ocular Surface Diseases. Jpn J Ophthalmol 54(1): 66-73, 2010.
3. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. Ophthalmology 116(4) : 685-90, 2009.
4. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S. Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset. Am J Ophthalmol 147(6):1004-11, 2009.
5. Ueta M, Matsushita M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K. Identification of a novel HLA-B allele, HLA-B*5904.Tissue Antigens 73 :604–628, 2009.
6. Ueta M, Sotozono C, Takahashi J, Kojima K, Kinoshita S. Examination of Staphylococcus aureus on the

Ocular Surface of Patients With Catarrhal Ulcers. Cornea 28(7) : 780-782, 2009.

7. Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S. The Management of Severe Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Arch Dermatol 145(11) : 1336-37, 2009.

学会発表

1. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kinoshita S. Association of Toll-like receptor 3 gene polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome. Keystone Symposia, Pattern Recognition Molecules and Immune Sensors of Pathogens. Banff, Alberta, Canada. 2009. 4. 2.
2. Sotozono C, Nakamura T, Inatomi T, Hamuro J, Satake Y, Shimazaki J, Tsubota K, Hara Y, Ohashi Y, Kinoshita S. Multicenter Prospective Analysis of Cultured Corneal Epithelial Sheet Transplantation. 2009 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2009.5.4.
3. Kinoshita S, Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Nakano M, Yagi T, Taniguchi T, Fuwa M, Tokuda Y, Tashiro K. EP3 Gene Polymorphisms in Japanese Patients With Stevens-Johnson Syndrome. 2009 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2009.5.6.
4. Ueta M, Sotozono C C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. EP3 Expression and Functions in Human Ocular Surface Epithelium. 2009 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2009.5.6.
5. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Phenotypic Analysis of Cultivated Oral Mucosal Epithelium Transplanted on a Human Cornea. 2009 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2009.5.7.
6. 外園千恵、上田真由美、中村隆宏、稲富勉、木下茂. Steven-Johnson 症候群（SJS）に対する羊膜を用いた結膜嚢再建術. 第 32 回日本眼科手術学会総会、神戸　2009.1.23.
7. 外園千恵、上田真由美、稲富　勉、木下　茂. Stevens-Johnson 症候群患者におけるＭＲＳＡ保菌と眼表面炎症の関係. 第33回角膜カンファランス、大阪　2009.2.19.
8. 上田真由美、外園千恵、横井則彦、稲富勉、木下茂. プロスタグランジンＥ２受容体サブタイプＥＰ３の眼表面上皮における発現. 第113 回日本眼科学会総会。東京、2009.4.16.
9. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、横井則彦、中野正和、谷口考純、八木知人、徳田雄市、不破正博、田代啓、木下茂. Stevens-Johnson 症候群と EP3 遺伝子多型の相関ならびに EP3 機能の解析. 第 63 回日本臨床眼科学会、眼科 DNA チップ研究会、福岡、2009. 10. 9.
10. 外園千恵、上田真由美、関山英一、八木知人、不破正博、田代　啓、木下　茂. 急性期 Stevens-Johnson

症候群の涙液および血清中サイトカインの網羅的定量. 第63回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 9.

著書・総説

1. 外園千恵：Stevens-Johnson 症候群（SJS）の早期診断と早期治療のポイントは？. EBM アレルギー疾患の治療. 382-386, 中外医学社, 東京, 2009.
2. 上田真由美、外園千恵：Stevens-Johnson 症候群の眼症状と眼局所投与（点眼液 vs 眼軟膏）. 目でみる皮膚科学 Visual Dermatology 8(3) : 264-265, 2009.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

厚生労働省科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

カルバマゼピンによる薬剤性過敏症症候群におけるHLAの解析

研究分担者　森田栄伸
島根大学医学部皮膚科学 教授

研究要旨　カルバマゼピンによる薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）の21例及びカルバマゼピンを3ヶ月以上内服するも薬疹を発症していない対照患者32例においてHLA血清タイピング、HLA-B locusの遺伝子タイピング、リンパ球幼弱化試験（drug lymphocyte stimulation test：DLST）を行った。HLA血清タイピングではA31が患者群に有意に高頻度に検出された（P＜0.025）。HLA-B locus 遺伝子タイピングでは、特定のタイプとの有意な関連はみられなかった。カルバマゼピンによる重症薬疹に特異的と報告されたHLA-B*1502はみられなかった。DLST平均値は患者群で有意に高値を示したが（P＜0.001）、特定のHLAタイプとの関連はみられなかった。

共同研究者
新原寛之
（島根大学医学部皮膚科）
塩原哲夫、狩野葉子
（杏林大学医学部皮膚科）
池澤善郎、相原道子
（横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学）

A. 研究目的

カルバマゼピンは重症型薬疹の頻度が高い薬剤の1つであり、なかでもDIHSでは最も頻度の高い原因薬剤である。近年、カルバマゼピンによるStevens-Johnson症候群（SJS）の発症がHLA-B*1502と強く関連することが報告された。本研究ではカルバマゼピンによるDIHS発症に関与する遺伝的要因を明らかにする目的で患者群及び対照群においてHLA血清タイピング、HLA-B遺伝子タイピングを行い、その頻度を検討した。

B. 研究方法

対象は平成14年～平成21年の7年間に島根大学医学部附属病院皮膚科を受診したカルバマゼピンによるDIHS患者9例（男性3例，女性6例，平均年齢51.25歳）と平成13年～平成19年の杏林大学医学部附属病院皮膚科を受診したカルバマゼピンによるDIHS患者10例（男性4例，女性6例，平均年齢40.6歳）、横浜市立大学医学部附属病院皮膚科を受診したカルバマゼピンによるDIHS患者2例、種々の基礎疾患のため3ヶ月以上のカルバマゼピンの内服歴があり、薬疹を発症していない対照患者32例（男性16例，女性18例，平均年齢66.18歳）である。

患者より同意を得た後に末梢血を採取し、Ficoll Hypaqueを用いて単核

球を分離し、DNA を抽出した。HLA-B の遺伝子タイピングはPCR-SBT法により行った。

カルバマゼピンによる DLST を併せて測定した。

２群間の比較は Fisher の正確確率検定あるいは t 検定にて行った。

C. 研究結果

・DIHS 患者 9 例と対照患者 32 例の血清タイピング結果を表 1 に示す。患者群でA31の頻度が有意に高かった。

・HLA-B locus 遺伝子タイピングの結果を表 2,3 に示す。頻度に有意な差はみられなかった。

・DLST の平均値は患者群で 380.72、対照群で 120.97 であり、患者群で有意に高値であった（P＜0.001）。

・患者群、対照群それぞれで HLA-B locus 遺伝子タイピングごとの DLST を保有群、非保有群にわけ t 検定を行った結果を表 4,5 に示す。患者群においてHLA-B*54をもつ患者は持たない患者より有意に低値であった。

D. 考察

血清タイピングにおいて患者群で A31 の頻度が有意に高かった（P＜0.025）。この結果はKashiwagi Mら[1]のカルバマゼピンによる重症薬疹では HLA-A*3101 が多いとの報告と合致していた。A31 はカルバマゼピンによるDIHSの発症の危険因子と思われる。

HLA-B locus 遺伝子タイピングでは、両群間に有意な頻度の差のタイプはみられなかった。カルバマゼピンによるSJSの発症と関連があると報告された HLA-B*1502 は本研究で調査したDIHS患者、対照群ではみられなかった。これらの結果はカルバマゼピンによる重症薬疹はHLA-B locus と関連があるとする従来の報告とは異なる結果であった。

患者群、対照群それぞれで、HLA-B locus 遺伝子タイピングによる DLST の値を比較検討した所、HLA-B*54 をもつ患者の DLST が持たない患者の DLST より有意に低値であった（P＜0.011）。しかし、HLA-B*54 を保有する患者群は 2 名であり、さらに解析症例数を増やして検討する必要がある。

1) Kashiwagi M, et al. J Dermatol. 2008 ;21: 683-5

E. 結論

・カルバマゼピンによる DIHS の発症にはHLA-A31が強く相関している。

・HLA-B locus の DNA タイピングでは患者群、対照群で 4 桁、2 桁のいずれも有意なものはみられなかった。患者群、対照群いずれもカルバマゼピンによる SJS に特異的と報告されたB*1502は検出されなかった。

・DLST の値は患者群と対照群では患者群が有意に高かった。患者群においHLA-B*54 をもつ患者の DLST が持たない患者のDLSTより有意に低値であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent