

200936003B

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

平成 19 年度～平成 21 年度 総合研究報告書

研究代表者 橋本 公二

平成 22 (2010) 年 3 月

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

平成 19 年度～平成 21 年度 総合研究報告書

研究代表者 橋本 公二

平成 22 (2010) 年 3 月

## 目 次

|      |                   |    |
|------|-------------------|----|
| I.   | 班員構成              | 1  |
| II.  | 総合研究報告            |    |
|      | 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 | 2  |
|      | 橋本公二              |    |
|      | 資料1：診断基準          | 35 |
|      | 資料2：重症度スコア        | 38 |
|      | 資料3：治療指針          | 39 |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表    | 43 |

[I]

班員構成

## 班 員 構 成

| 研究者名  |       | 研究実施場所                                | 職名                 |
|-------|-------|---------------------------------------|--------------------|
| 研究代表者 | 橋本 公二 | 愛媛大学大学院医学系研究科<br>感覚皮膚医学               | 教授                 |
| 研究分担者 | 塩原 哲夫 | 杏林大学医学部<br>皮膚科学                       | 教授                 |
|       | 飯島 正文 | 昭和大学医学部<br>皮膚科学                       | 主任<br>教授           |
|       | 池澤 善郎 | 横浜市立大学大学院医学研究科<br>環境免疫病態皮膚科学          | 教授                 |
|       | 木下 茂  | 京都府立医科大学大学院医学研究<br>科・視覚機能再生外科学        | 教授                 |
|       | 外園 千恵 | 京都府立医科大学大学院医学研究<br>科・視覚機能再生外科学        | 講師                 |
|       | 森田 栄伸 | 島根大学医学部<br>皮膚科学                       | 教授                 |
|       | 中村 好一 | 自治医科大学医学部<br>公衆衛生学                    | 教授                 |
|       | 浅田 秀夫 | 奈良県立医科大学医学部<br>皮膚科学                   | 教授                 |
|       | 相原 雄幸 | 神奈川県厚木保健福祉事務所                         | 保健福祉部長             |
|       | 栴島 健治 | 京都大学大学院医学研究科<br>皮膚科学                  | 准教授                |
|       | 小豆澤宏明 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>皮膚科学                 | 助教                 |
|       | 玉井 克人 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>遺伝子治療学               | 准教授                |
|       | 岸本 治郎 | (株)資生堂新成長領域研究開発セ<br>ンター<br>皮膚科学研究グループ | 皮膚科学研究グル<br>ープリーダー |
|       | 白方 裕司 | 愛媛大学大学院医学系研究科<br>再生医療研究センター           | 講師                 |

[III]

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究代表者 橋本公二  
愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 教授

研究要旨 重症多形滲出性紅斑（Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤過敏症症候群(DIHS)）は全身の皮膚多形紅斑、粘膜傷害と発熱を伴う疾患であり、30%は死に至る重篤な疾患で、重篤な視力障害を残す。従って、早期診断と迅速な治療が必要であり、そのための診断基準整備と治療法の確立が急務である。本研究は①重症多形滲出性紅斑の疫学調査、②診断基準の制定、③重症度の分類と治療ガイドラインの作成、④重症多形滲出性紅斑の発症に関与する遺伝子多型の解析、⑤後遺症である角膜欠損、皮膚欠損に対する皮膚・角膜再生医療の開発、を主な研究目的とした。疫学調査では推定発症率、死亡率、後遺障害発生率を明かにし、診断基準ならびに治療ガイドラインを制定した。遺伝子多型解析は 130 例収集し、80 例以上の解析が終了した。病態解明に関しては表皮内浸潤単球の性質、治療と血清サイトカインの動態、自己免疫現象、浸潤 T 細胞プロフィール、形質細胞様樹状細胞の面から検討を加えた。再生医療法の開発については培養角膜、培養皮膚の簡易迅速作製法の開発、毛包を有する培養皮膚の開発、骨髄由来幹細胞、脂肪由来間葉系幹細胞を用いた表皮、角膜の再生法の開発に関する基礎的データを収集した。

研究分担者

塩原哲夫

杏林大学医学部

皮膚科学 教授

飯島正文

昭和大学医学部

皮膚科学 主任教授

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

木下 茂

京都府立医科大学

視覚機能再生外科学 教授

中村好一

自治医科大学

公衆衛生学 教授

森田栄信

島根大学医学部

皮膚科学 教授

外園千恵

京都府立医科大学

視覚機能再生外科学 講師

玉井克人

大阪大学大学院医学系研究科  
遺伝子治療学 准教授

相原雄幸  
神奈川県厚木保健福祉事務所  
保健福祉部長

岸本治郎  
資生堂新成長領域研究開発センター  
皮膚科学研究グループリーダー

椛島健二  
京都大学大学院医学系研究科  
皮膚科学 准教授

小豆澤宏明  
大阪大学大学院医学系研究科  
皮膚科学 助教

白方裕司  
愛媛大学大学院医学系研究科  
附属再生医療研究センター 講師

#### A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑は全身の皮膚多形紅斑、口唇・口腔、眼、鼻、外陰などの皮膚粘膜移行部のびらんを主症状とする粘膜傷害と発熱を伴う疾患であり、30%は死に至る重篤な疾患である。表皮の壊死性変化、表皮剥離をきたし、さらに30-30%は角膜上皮幹細胞が消失するため、癍痕性角膜混濁をきたし、重篤な視力障害を残す。従って、早期診断と迅速な治療が必要であり、そのための診断基準整備と治療法の確立が急務である。

本研究の目的は①重症多形滲出性紅斑の疫学調査、②診断基準の制定、③重症度の分類と治療ガイドラインの作成、④重症多形滲出性紅斑の発症に

関与する遺伝子多型の解析、⑤後遺症である角膜欠損、皮膚欠損に対する皮膚・角膜再生医療の開発、を主な研究目的とする。

#### ① 重症多形滲出性紅斑の疫学

重症多形滲出性紅斑については学会報告、副作用報告を基に有病率、発症率、死亡率などが推定されている。また、後遺障害の発生率、重篤度についてはほとんど明らかになっていないのが現状である。従って、重症多形滲出性紅斑の疫学調査を行うことにより有病率、死亡率、後遺障害などを明らかにし、発症予防、早期治療を行うことにより国民の保健、医療、福祉の向上が期待できる。

#### ②診断基準の制定

重症多形滲出性紅斑の治療法を確立するためにはまず診断基準の整備が必要である。平成16～18年度の「難治性皮膚疾患（重症多形滲出性紅斑（急性期）を含む）の画期的治療法の開発」の研究事業において、重症多形滲出性紅斑診断基準2005を作成した。この診断基準を基に疫学調査と照らし合わせ、また新規症例を詳細に検討することにより、よりよい診断基準を作成する。この診断基準が普及し、多くの医療機関で有効に用いられれば早期治療が可能となり、国民の保健、医療、福祉の向上が期待できる。

#### ③重症度の分類と治療ガイドラインの作成

治療法の確立には治療ガイドラインの制定が必要不可欠と考える。治療法は一定しているものではなく、その重症度により治療法の選択が望まれる。そこで、重症度をスコア化し、それを



基に治療ガイドラインを制定すれば、最適の治療が期待できる。

④重症多形滲出性紅斑の発症に関与する遺伝子多型の解析

重症多形滲出性紅斑の発症に関与する遺伝子が同定されれば薬剤の投与を控えることにより発症が予防できることが期待される。

⑤後遺症である角膜欠損、皮膚欠損に対する皮膚・角膜再生医療の開発

角膜上皮欠損、皮膚欠損は患者のQOL, ADLを著しく低下させるため、それに対する新たな治療法が望まれる。最先端の再生医療技術を用いることにより患者の負担が最も低く、かつ最大の効果が得られる治療法を開発することにより患者のQOLの向上が期待され、ひいては医療費の削減も期待できる。

平成19年度においては重症多形滲出性紅斑の一次アンケート調査、診断基準の改正、重症度分類と治療ガイドラインの制定は達成できると予想される。

長期的には重症多形滲出性紅斑の遺伝子多型解析、表皮・角膜欠損に対する新たな再生医療の開発を目標とする。

## B. 研究方法

### 重症多形滲出性紅斑の疫学的検討

重症多形滲出性紅斑の疫学はほとんど明らかになっていない。この原因の一つは学会報告、副作用報告を基に数十症例をまとめた論文しか報告されていないためである。もう一つの大きな原因としては診断基準が整備されていないため、相当数の間違った症例

が疫学調査に組み込まれる恐れがあったため疫学調査に踏み込めなかったためである。我々は過去6年の厚生労働科学研究費補助金の研究成果により、重症多形滲出性紅斑診断基準2005を整備した。この成果により、疫学調査が初めて可能となったといっても過言ではない。従って、本研究班の目的の一つの大きな柱として重症多形滲出性紅斑の疫学調査をとりあげた。今後3年間で重症多形滲出性紅斑の疫学を明らかにする。方法としては、一次調査票を作成し、全国の主要施設（大学附属病院など、具体的には皮膚科専門医研修施設：全国592施設）へ送付する。一次調査票にて症例がありとの回答があった施設へ二次調査票を送付する。二次調査票の作成には疫学の専門家に意見を伺い、適切な調査票を作成する。二次調査票を回収し、重症多形滲出性紅斑の有病率、後遺障害の有無などの頻度を解析する。次年度以降には患者個人調査票を作成し、QOL, ADLを中心に調査を進める。調査に関しては紙ベース以外の方法での調査が可能かについて検討する。具体的にはウェブサイトにて登録できるシステムについて検討する（平成19年度）。

### 重症多形滲出性紅斑の診断基準の改訂：重症多形滲出性紅斑診断基準2005

について、症例を追加検討することによりその特異性と感受性を検討する。診断基準を基に疫学調査と照らし合わせ、その精度について検討を加える

重症多形滲出性紅斑治療ガイドラインの制定：分担研究者施設での症例を具体的に検討することにより治療ガイドラインを作成する。このために重

症度スコアを制定し、それに基づいた治療ガイドラインを作成する。治療ガイドラインとしては、重症度に応じた副腎皮質ステロイドの内服、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、高濃度免疫グロブリン静注療法について分担研究施設での経験症例を詳細に検討することによりガイドライン案を完成する。分担研究施設ではこのガイドライン案に沿って治療を行い、問題点について協議する。

重症多形滲出性紅斑の病態に関する研究：重症多形滲出性紅斑の病態を解明するために、薬剤、ウイルスと皮膚浸潤リンパ球との相互関係、サイトカインプロファイルなどについて患者由来細胞を用いて検討する。

HLA 遺伝子タイピング解析：2004年に台湾のグループから、カルバマゼピンによる SJS, TEN の患者で、HLA-B1501 の相関があるとの報告が Nature に掲載された。日本においても SJS, TEN の患者で HLA の相関があるかについて検討する。地域間での HLA の偏り、SJS, TEN での HLA, 薬剤毎での HLA の相関を検討する。HLA タイピングは特定非営利活動法人 HLA 研究所にて解析する。

遺伝子多型解析：重症多形滲出性紅斑の類縁疾患である drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の遺伝子多型解析を行う。同意の得られた患者と対照者から血液 10ml を採取し、ゲノム DNA を抽出する。SNP 解析とともにゲノムワイドスクリーンも行う候補遺伝子を解析する。解析のためには最低 50 名の患者、対照者から試料の提供を受ける。

培養角膜を用いた角膜上皮欠損の治療：角膜上皮欠損に対して培養角膜による治療法を確立する。すでに分担研究者の木下はこの方法を開発し、臨床応用を行っているが、培養角膜の簡便かつ迅速な作製法を新たに開発する。培養皮膚作製の技術と培養角膜作製の技術を融合させ新たな培養法を開発する。

毛包を備えた培養皮膚の作製法の開発：重症多形滲出性紅斑の合併症として脱毛がみられることが明らかとなり、患者の QOL が損なわれていることが明らかとなってきた。そこで、毛包を備えた培養皮膚の作製法を開発する。そのためにまず毛包の再生が可能かについて検討する。すでに分担研究者の岸本は毛乳頭細胞と上皮細胞をミックスし、マウスへの移植実験を行い毛包の再構成が可能であることを示している。しかし、継代を繰り返して増殖させた細胞では、毛包誘導能が消失していることが予備実験にて確認されている。培養法を見直すことにより毛包誘導能を維持した細胞を増殖させることが可能になれば毛包再生が飛躍的に発展することが期待できる。

骨髄幹細胞による表皮および角膜上皮再生の開発：重症多形滲出性紅斑に伴う皮膚欠損や角膜上皮欠損に対する全く新しい治療法として、骨髄幹細胞を患部に遊走させることにより表皮および角膜上皮再生を試みる治療法を開発する。分担研究者の玉井により、骨髄幹細胞が表皮欠損部に遊走し、表皮を再生することが可能であることを予備実験にて知見を得ている。こ

れをさらに発展させ、遊走させる因子、その因子を誘導する刺激や因子、さらに表皮および角膜上皮を再生させる因子について検討する。

#### (倫理面への配慮)

培養皮膚移植に関しては愛媛大学医学部倫理委員会の承認をすでに得ている。

本研究は余剰ヒト皮膚を用いるが、試料等の保存及び使用方法について十分な説明を行った上で、自由意志に基づく文書による同意（インフォームド・コンセント）を得た上で行う。この臨床研究についても愛媛大学倫理委員会の承認を得ている。遺伝子多型解析については愛媛大学医学部ヒトゲノム倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 重症多形滲出性紅斑の疫学的検討

SJSとTENの本邦における頻度、病型、診断、治療、予後の現況を把握するため、調査登録表の作成を完成させた。さらにSJSとTEN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1次アンケートを行い、607施設中332施設が回答（回答率54.7%）、そのうち、重症薬疹の経験のある212施設に二次調査票を郵送した。212施設中137施設から回答が得られた（回答率64.6%）。SJS症例数は2005年：63例、2006年：80例、2007年：115例であり、TEN症例数は2005年：29例、2006年：32例、2007年：52例であった。さらに推定患者数は、SJSは2005年：273例（226～319）、2006年：288例（216～359）、2007年：326例（292～360）で、TEN推定患者数は2005年：179例（105～253）、2006年：156例（149

～163）、2007年：210例（198～221）であった（95%信頼区間）。この推定患者数を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年では2.14例、2006年は2.25例、2007年では2.55例で、TENにおいては2005年では1.40例、2006年は1.22例、2007年では1.64例であった。年齢については、SJSは平均54.5歳（2005年；51.7歳、2006年；54.2歳、2007年；56.3歳）、TENは平均55.1歳（2005年；54.5歳、2006年；54.1歳、2007年；55.9歳）であった。性別：SJSはF:M=3:2（2005年；37：26、2006年；46：34、2007年；69：46）、TENではF:M=49：51（2005年；17：12、2006年；16：16、2007年；22：30）であった。転帰：SJSでは軽快96.8%、死亡3.2%（8/251）（2005年；軽快100%、死亡0%（0/61）、2006年；軽快97%、死亡3%（2/76）、2007年；軽快95%、死亡5%（6/114））で、後遺症11%（27/243）（2005年；11%（7/61）、2006年12%（9/74）、2007年10%（11/108））であった。一方TENでは軽快81.3%、死亡18.6%（21/113）（2005年；軽快79%、死亡21%（6/29）、2006年；軽快81%、死亡19%（6/32）、2007年；軽快83%、死亡17%（9/52））で、後遺症は38%（35/92）（2005年；26%（6/23）、2006年；50%（13/26）、2007年37%（16/43））であった。眼合併症を伴うSJSおよびTENについて、発症4日以内にステロイドパルスとベタメタゾン点眼を開始した5症例について、眼所見の推移と慢性期眼障害について検討した。急性期に全症例で眼表面のびらんと偽膜形成を認めしたが、治療開始後に速やかに皮膚所見は改善、眼所見はやや遅れて改善した。慢性期に10眼全てで角膜は清明で視力障害を認めず、1眼で結膜囊短縮を認めるのみであった。また発症の素因を解明

するため、患者血液を用いて遺伝子多型解析を行ったところ、IL13遺伝子多型 Arg110Glnについて有意な差を認め、FasL遺伝子多型rs.3830150についても有意な差を認めた。

重症多形滲出性紅斑の診断基準の改訂：診断基準 2005 をもとに症例を多数検証したところ、間違った症例が重症多形滲出性紅斑に入り込むケースはほとんどないことが明かとなり、この診断基準は非常に特異性の高いものであることが明かとなった。また、診断基準 2005 により SJS とも DIHS ともとれる症例が存在することから、明かなオーバーラップ症例が存在することが明らかとなった。さらに、診断基準 2005 をもとに、特定疾患の認定基準と個人調査表を作成した。これらの診断基準は難病情報センターや日本皮膚科学会にて広く国民へ配信した。

重症多形滲出性紅斑治療ガイドラインの制定：平成 18 年度に作成した SJS および TEN の治療指針案をもとに SJS および TEN の治療指針 2007 を制定し、さらに若干の修正を加えて SJS および TEN の治療指針 2009 を完成させた。本治療指針は、SJS および TEN の進行を阻止し、早期回復をもたらすことを目的として作成されたものである。その特徴としては、ステロイド薬の全身投与を第一選択とし、これまで施設毎に異なっていたステロイド薬の投与方法について一定の見解を示したことがあげられる。そのため、記述の中心はステロイド薬による治療の詳細な解説となっており、その他の治療法である大量のヒト免疫グロブリン製剤の静注療法や血漿交換療法は簡単に触れるに留まっている。さらに、実際の治療報告に基づき、ステロイド薬

の投与時期や投与量、減量法がパターン化して示されている。なお、治療法の選択の目安として、重症度の判定の参考となる SJS/TEN 重症度スコア判定も同時に作成した。これらの成果は難病情報センターにて公開し、日本皮膚科学会誌に掲載されている。

重症多形滲出性紅斑の病態に関する研究：重症多形滲出性紅斑の病態を解明するために、薬剤、ウイルスと皮膚浸潤リンパ球との相互関係、サイトカインプロフィールなどについて検討した。SJS, TEN, DIHS の末梢血白血球中の Epstein-Barr virus (EBV) の DNA を検索し、発症初期に SJS 症例で EBV DNA が高率に検出されることを見いだした。SJS, TEN, DIHS などの薬疹の臨床像の相違は、潜伏するウイルス感染の状況の違いに基づく免疫学的な反応性の差異によりもたらされている可能性があり、この病態の解明は重症薬疹の適切な治療につながる可能性があることを明らかにした。DIHS におけるウイルス再活性化機序の基礎的研究を行い、造血幹細胞移植後に高率にみられる発疹症/GVHD と HHV-6 再活性化とのかかわりについて検討した結果、GVHD の発症に、HHV-6 の再活性化と IL-10 産生 T 細胞の活性化とが密接に関わっていることを見いだした。このことから、GVHD における HHV-6 の再活性化や病態へのかかわりを研究することは、DIHS における HHV-6 再活性化の機序や役割を解明する手がかりとなり得ることを明らかにした。DIHS 発症における形質細胞様樹状細胞 (pDC) の意義について検討した。DIHS 患者において、健常人や他の薬疹患者に比べ、血中 pDC 数が低下していることを示唆する結果が得られた。今後症例数を増

やすことにより、DIHSにおけるウイルスの再活性化が血中 pDC の低下によるものかについて検討が必要である。TEN のモデルマウスを作製した。表皮にモデル自己抗原を発現するマウスに抗原特異的な CD8<sup>+</sup>T 細胞を移入することで TEN を発症する動物モデルを確立した。表皮にモデル自己抗原を発現するトランスジェニックマウスとしてケラチン 5 プロモーター下にニワトリ卵白アルブミン(OVA)を発現する K5-mOVA を用い、表皮傷害性の CD8<sup>+</sup>T 細胞のモデルとして OVA 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウスである OT-I を用いることにより TEN が発症することを示した。

HLA 遺伝子タイピング解析：カルバマゼピンによる DIHS の 18 例及びカルバマゼピンを 11 ヶ月以上内服歴するも蕁麻疹を発症していない 22 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 (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、HLA-B locus 遺伝子タイピングでは対照群に B\*5201 の出現頻度が高かった。DLST 平均値は患者群で有意に高値を示した。対照群の DLST を B\*5201 保有群と非保有群と比較すると保有群が高い傾向がみられた。

遺伝子多型解析：DIHS 遺伝子解析多型に関しては倫理委員会の承認を得て、検体の収集に努めた結果、現時点で 134 例の症例が収集された。また、このうち 80 例についてはゲノムワイドスキャン、シーケンスを終了している。今後さらなる症例の収集に努め、解析を並行して行う予定である。

培養角膜を用いた角膜上皮欠損の治療：SJS、TEN 眼合併症患者を対象と

して、京都府立医科大学眼科で 2008.12 月までに培養粘膜上皮移植を 48 眼 (培養角膜上皮移植 23 眼、培養口腔粘膜上皮移植 25 眼) に実施した。後遺症として角膜混濁に至った患者に対する移植では、培養角膜上皮移植では拒絶反応と感染を生じて再混濁にいたった症例があったのに対して、培養口腔粘膜上皮移植は長期に安定した眼表面を維持し、約 60% で視力改善を得た。また急性期から続く遷延性上皮欠損に対して、いずれの上皮移植後にも速やかな上皮化と消炎を得て、角膜融解、感染といった合併症を回避できた。

毛包を備えた培養皮膚の作製法の開発：重症多形滲出性紅斑の合併症として脱毛がみられ、患者の QOL が損なわれていることが明らかとなってきた。従って、培養皮膚を用いた再生医療による患者の皮膚欠損の治療には、毛包など付属器を備えた培養皮膚が必要となる。上皮と真皮の相互作用に着眼点をおいた、細胞移植による毛包を始めとする皮膚付属器官の再生を目指した基盤研究を進め、結合織性毛根鞘細胞に関する基礎的な組織解析と、培養法確立を目指し研究を実施した。その結果、ヒト毛乳頭細胞の培養に使用している線維芽細胞培養用低血清培地を用いることで、効率よく結合織性毛根鞘細胞の培養が可能になった。外毛根鞘細胞と毛乳頭細胞を混合して非接着の状態で培養したところ、中心部に毛乳頭細胞が自律的に凝集して周囲を外毛根鞘細胞が取り囲む毛包原基様の細胞塊が得られた。また、細胞塊からは外毛根鞘細胞からなる分枝が伸長しており、この部分では細胞増殖や毛包誘導因子の発現が確認された。結合織性毛根鞘細胞

は毛乳頭細胞の供給源の可能性があることから、ヒト結合織性毛根鞘細胞の培養法の確立は、効率的な毛髪再生技術の開発に寄与すると期待される。また、従来の三次元培養皮膚では重層化開始後真皮成分の退縮が目立ち、2週後には真皮が菲薄することを抑制する方法として培養法の改善を行ったところ、bFGF 添加により真皮成分が厚い状態で長期間維持できることを明らかにした。

骨髄幹細胞による表皮および角膜上皮再生の開発：E-BMT マウス皮膚において、出生 12 週後の皮膚真皮内に多数の GFP 陽性細胞が存在することを確認した。これら GFP 陽性細胞は、免疫染色により線維芽細胞マーカー蛋白を発現することを確認した。さらに FACS 解析、RT-PCR 解析により、骨髄細胞は皮膚線維芽細胞を供給し得ることを明らかにした。骨髄由来表皮前駆細胞の更なる探索を進め、骨髄内 Lin<sup>-</sup>/PDGFR $\alpha$ <sup>+</sup>/c-kit<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>細胞は表皮前駆細胞を含有する骨髄内集団で、骨髄内に約 0.3%存在することが明らかとなった。さらに、重症型薬疹や表皮水疱症など表皮壊死を伴う病態で放出される因子は、骨髄内から Lin<sup>-</sup>/PDGFR $\alpha$ <sup>+</sup>/c-kit<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>細胞を特異的に動員することを明らかにした。

#### D. 考察

重症多形滲出性紅斑の疫学的検討：調査登録表を完成させ、SJS と TEN 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1次アンケートを行い、607 施設中 332 施設が回答、重症薬疹の経験のある 212 施設に二次調査票を郵送した。212 施設中 137 施設から回答が得られた。SJS, TEN の

年間発症例数、推定発症例数、転帰、後遺症が明かとなり、当初目的の疫学検討はほぼ達成できたと考える。治療法と転帰との関係、また DIHS に関する疫学が残されており、現在解析中である。

重症多形滲出性紅斑の診断基準の改訂：診断基準2005をもとに、特定疾患の認定基準と個人調査表を作成した。これらの診断基準は難病情報センターや日本皮膚科学会にて広く国民へ配信し、皮膚科専門医の診断に多大な助けとなっている。

重症多形滲出性紅斑治療ガイドラインの制定：SJS および TEN の治療指針 2009 を完成させ、SJS/TEN 重症度スコア判定も作成できた。これらの成果は難病情報センターにて公開し、日本皮膚科学会誌に掲載した。

重症多形滲出性紅斑の病態に関する研究：重症多形滲出性紅斑の病態を解明するために、薬剤、ウイルスと皮膚浸潤リンパ球との相互関係、サイトカインプロファイルなどについて検討した結果、SJS, TEN, DIHS などの薬疹の臨床像の相違は、潜伏するウイルス感染の状況の違いに基づく免疫学的な反応性の差異によりもたらされている可能性があり、この病態の解明は重症薬疹の適切な治療につながる可能性があることを明らかにした。また、TEN のモデルマウスを開発できたことは今後の研究に大いに役立つ成果である。

HLA 遺伝子タイピング解析：カルバマゼピンによる DIHS 患者の HLA タイピングを行い、患者群で有意に検出されるタイピングが得られたが、症例数が少ないため、今後さらなる解析が必要である。

遺伝子多型解析：目標としていた症例

数は達成でき、シークエンスもほぼ完了している。詳細な解析により原因遺伝子、関連遺伝子が同定されることを期待する。

培養角膜を用いた角膜上皮欠損の治療：SJS、TEN 眼合併症に対する培養粘膜上皮移植を 48 眼（培養角膜上皮移植 23 眼、培養口腔粘膜上皮移植 25 眼）に実施し視力改善を得た。角膜上皮欠損に対する培養粘膜上皮移植法を確立できた。

毛包を備えた培養皮膚の作製法の開発：毛包誘導能を保持する毛乳頭細胞の培養法を開発し、外毛根鞘細胞と毛乳頭細胞を混合して非接着の状態に培養したところ、中心部に毛乳頭細胞が自律的に凝集して周囲を外毛根鞘細胞が取り囲む毛包原基様の細胞塊が得られた。毛包を実験的に再生する基礎データは得られたが毛包を備える培養皮膚の作製法確立には至っていない。

骨髄幹細胞による表皮および角膜上皮再生の開発：骨髄間葉系幹細胞が皮膚構成細胞に分化可能であることを示すことができた。この成果は今後の再生医療に有用な知見であると思われる。

重症多形滲出性紅斑はこれまでその発症率などについては海外のデータしかなかった。本研究において、全国規模での疫学が施行されたことは学術的、社会的にも非常に意味のあることと考えられる。さらに、診断基準を整備し、治療指針、重症度スコアを完成させたことが本研究の最も重要な成果であると思われる。この成果を、難病情報センター、日本皮膚科学会誌に配信できたことは社会的に評価されると思われる。また、これらの知見を基に特定疾患認定基準と個人調査

表を完成できたことは非常に意味のある成果と考える。重症多形滲出性紅斑の病態解明と遺伝子多型解析は国際的にみても評価される成果であると考えられる。また、再生医療に関しては培養粘膜上皮移植の確立、毛包再生と骨髄幹細胞による再生の可能性に関する研究成果は学術的、国際的かつ社会的に認められる成果であると考えられる。

今後の展望として、重症多形滲出性紅斑の診断基準、重症度スコア、治療指針はほぼ完成したので、これらの成果を基に、疫学に関する詳細な解析をさらに推進していく。疫学に関しては皮膚科領域のみならず、新たに眼科領域、小児科領域での疫学調査を充実させる。病態解明ならびに遺伝的背景に関する研究についてはさらに重点的に研究を推進し、病態解明と新たな治療法開発に寄与していく。

## E. 結論

重症多形滲出性紅斑の診断基準、重症度スコア、治療指針を完成させ、全国疫学調査を開始した。また、特定疾患認定基準と個人調査表を完成させた。病態解明について、薬剤、ウイルスと皮膚浸潤リンパ球との相互関係、サイトカインプロファイルなどが重要であることを示した。遺伝的背景について HLA、遺伝子多型解析を開始した。角膜上皮欠損に対する培養粘膜上皮移植法を確立し、骨髄幹細胞による表皮再生、毛包を備えた培養皮膚の開発の基礎的データを収集した。

## F. 研究発表

### 1. 国内)

口頭発表：123件  
原著論文による発表：24件  
それ以外（レビュー等）の発表：  
95件

そのうち主なもの

#### 論文発表

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, 梶島健治, 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(10):2157-2163, 2009.

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-横浜市立  
大学附属2病院における46例の  
検討. アレルギー58(5):537-547,  
2009

山根裕美子、相原道子、池澤善  
郎：本邦における最近6年間の  
Stevens-Johnson 症候群 (SJS) ま  
たは中毒性表皮壊死症 (TEN) の  
治療の現状と死亡例の検討: 日皮  
会誌、117：1315-1325,2007

山口絢子、三木智子、藤田浩之、  
長谷川美紀、西 香織、高橋さな

み、一山伸一、相原道子、池澤善  
郎: 治癒までに4ヵ月を要した塩  
酸メキシレチンによる  
drug-induced hypersensitivity  
syndrome の1例-本邦22例の文献  
的検討、皮膚臨床、49:39-44,2007.

藤山幹子, 橋本公二: 薬剤性過敏  
症症候群とHHV-6の再活性化に  
ついて. ウィルス; 59: 23-30,  
2009

橋本公二：【重症薬疹】重症薬疹  
とは アレルギー・免疫; 14: 414  
-421, 2007.

塩原哲夫: DIHS 薬剤性過敏症症  
候群. 感染・炎症・免疫 38(1):  
80-82, 2008.

塩原哲夫: スティーブンス・ジョ  
ンソン症候群と向き合う SJS  
研究最前線 Stevens-Johnson 症候  
群の発症メカニズム. Visual  
Dermatology 7(7): 762-765, 2008.

相原雄幸 小児科からみた  
Stevens-Johnson 症候群 Visual  
Dermatology 7:744-749,2008

小豆澤宏明：重症薬疹の病態  
—TENとRegulatory T cell—、皮膚  
病診療：29(8); 912-918,2007

木下 茂、外園千恵、稲富 勉、  
中村隆宏、小泉範子、川崎 論、  
上田真由美、横井則彦、上野盛夫、  
笹井芳樹：再生医学による重症角  
膜疾患の新規治療法開発への戦  
略的研究. 最新医学 62:132-180,  
2007



北見 周, 藤島沙和, 渡邊理枝, 渡辺秀晃, 飯島正文. SJS/TEN 症例数調査 2005~2007 (速報値) 重症薬疹データベース事務局から. J Visual Dermatol. 7(7):750-753, 2008.

学会発表

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.

蒲原 毅, 相原道子, 池澤優子, 松倉節子, 大山孝宣, 相原雄幸, 平和伸仁, 高橋幸利, 池澤善郎: ワークショップ 4 TEN のアフエレーシス治療-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 回日本アフエレーシス学会学術大会, 札幌, 2009,9.

松倉節子, 相原道子, 池澤優子, 相原雄幸, 大山孝宣, 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-血漿鋼管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.

池澤優子, 相原道子, 松倉節子, 山根裕美子, 蒲原 毅, 池澤善郎: 重症薬疹におけるステロイドパルス療法 (シンポジウム). 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

飯島正文. 重症薬疹の早期診断は皮膚科の得意技—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)

塩原哲夫: 感染症と薬剤アレルギー. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 平成 20 年 6 月 12 日, 東京.

山根裕美子, 相原道子, 立脇聡子, 松倉節子, 蒲原 毅, 池澤善郎: 重症薬疹の治療と予後に関する検討-当科 2 施設における SJS および TEN46 例の検討-. 第 107 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2008,4.

飯島正文. 重症薬疹, 特に SJS/TEN, DIHS の特徴的な皮疹とその初期疹. 第 107 回日本皮膚科学会総会, 4 月 18-20 日, 京都, 2008

渡辺秀晃, 飯島正文. 薬剤性過敏症症候群—新しくわかってきたこと—. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 11 月 27-29 日, 東京, 2008

浅田秀夫: HHV-6 再活性化と皮膚アレルギー. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (シンポジウム) 東京, 2008.6.12-14

玉井克人: 骨髄由来多能性幹細胞動員因子を利用した非瘢痕性機能的皮膚組織再生誘導医療の開発. 第 61 回日本皮膚科学会西部

支部学術大会、2009年10月24日、別府市

K Kabashima (symposist). Actin cytoskeleton formation through mDial is essential for DC-T cell interaction and T cell motility in the lymph nodes. The 39<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese Society for Immunology, Dec 2009.

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.

Morito H, Kitamura K, Fukumoto T, Kobayashi N, Asada H: A pathological study on infiltrating T cells in skin lesions of drug eruption and GVHD-The role of regulatory T cells. 第34回日本研究皮膚科学会(福岡) 2009.12.4-6

Ectopic expression of keratin 5 in lymphoid cell Azukizawa H, Hanafusa T, Katayama I 日本免疫学会総会 大阪

Ectopic expression of keratin 5 in lymphoid cell Hanafusa T, Azukizawa H, Katayama I 日本研究皮膚科学会総会 博多

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

いた結膜囊再建術. 第32回日本眼科手術学会総会、神戸 2009.1.23

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

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

石田 正, 狩野葉子, 塩原哲夫: C型慢性肝炎に対するPEG-INF- $\alpha$ 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.

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.

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.

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.

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.

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

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

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 のアフエレーシス治療—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 回日本アフエレーシス学会学術大会、札幌、2009、9

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

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

池澤優子：第 30 回日本アフエレーシス学会学術大会、札幌、2009、9

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

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.

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）罹患後、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.

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<sup>®</sup>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.

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）

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）

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・高橋良・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）