

重症多形滲出性紅斑やその関連疾患などの重篤な疾患が疑われる場合に、病態の把握、診断・治療、原因検索のために血液検査、尿検査や皮膚組織の病理検査が必須ですが、この時に行われる検査の機会を用いて研究用に用いる試料と難病バンクへ提供する試料を採取します。また、疾患により、唾液検査を行うこともあります。

血液採取は通常の採血方法で行い、成人の場合は約 20～30ml、小児の場合は約 3～10ml です。尿は 5ml、唾液は 5ml を採取します。また、難病バンクへは血液 3～10ml、尿 2ml、唾液 2ml を提供します。皮膚組織片の採取は通常の検査手順で行い、病態把握や診断・治療、原因検索に必要な部分を採取した残余分を研究用と難病バンクに提供します。これらの検査は通常の診療で病態把握や診断・治療のために施行されている検査であり、身体の危険は特にありません。

試料に関連した基本的情報を難病バンクに提供するために年齢、性別、基礎疾患、原因薬剤の種類やその期間、検査結果などについての医療情報を伺います。

5. インフォームド・コンセントについて

難病バンク事業は、通常の研究計画と同様に、本説明文書を用いた説明及び同意書への署名により、患者さんの本事業への協力の同意を得ることによって可能となります。皆様の難病バンク事業への理解と協力なしには、本事業を行うことはできません。ご協力よろしくお願いいたします。

尚、本人が成人に達していない、或いは病気等により難病バンクへの参加同意について判断ができない場合は、代諾者による承諾をいただく必要がございます。

また、難病バンク事業へのご協力は、患者本人・代諾者の自由意志によるものであり、ご協力が得られなかった場合も診療上等の不利をこうむることはございません。

6. 本事業への協力同意の撤回について

患者本人或いは代諾者は、本事業に係る協力の同意に関して理由の説明なしに撤回を申し出ることができます。これは、同意文書とともに、皆様に配布いたします協力同意撤回文書によって行うことができます。

同意撤回文書は主治医から難病バンクへ郵送され、難病バンクが保存する組織・血液などと医療情報などを廃棄し、その証明書を主治医に郵送し、患者さん本人が確認できるようにいたします。

難病バンクに移送された組織・血液などと医療情報などは、研究者へ提供される前に、誰のものかわからない匿名化の状態にいたします。このような事情があるために、難病バンクから研究者へ提供された組織・血液などと医療情報などについては、協力同意の撤回ができないことをご理解いただきたいと存じます。

7. 難病バンクの仕組み

◎所在場所

難病バンクは、先に述べた厚生労働省の事業として、大阪にある独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部に設置されています。(管理責任者等の連絡先は文末)

◎研究倫理指針による規制について

医学研究は政府が策定した研究倫理指針で規制されています。本事業は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月その後3回改正）文部科学省、厚生労働省、経済産業省」の元に事業を展開しております。私どもは皆様方の協力を元として主治医、医療機関と連携して、難病の研究を支援するために、皆様から提供された組織・血液などと医療情報などを収集いたします。また、研究者への提供、研究者の研究利用も、研究倫理指針に従って行われます。将来その倫理指針が改正された場合には、改正された規制に従って運営されます。

◎医療機関から難病バンクへの提供について

医療機関が難病バンクへ協力する場合には、その医療機関の研究倫理審査委員会の審査を受けます。その後、難病バンクへの提供についての研究倫理審査は、難病バンク側でも行われます。皆様の組織・血液などと医療情報などに関しては、①採取について、②難病バンクへの提供、及び③難病バンクの受け取りという、3つのポイントについて、2つの機関が研究倫理審査を行い、難病バンクで保管する段階となります。

◎研究者への提供

研究者は難病バンクのホームページから情報を得て、研究に必要な組織・血液などと医療情報などを利用した研究を計画します。その研究計画書を、その研究者が所属する研究所の研究倫理審査委員会へ提出し、審査を受けます。

その後、難病バンクでも、それぞれの研究者の研究計画に関して、研究倫理審査が行われ、その後提供を受ける研究者と難病バンクの間で、覚え書が交わされて、組織・血液などと医療情報などが研究者へ提供されます。

難病バンクの研究倫理審査委員会では、インフォームド・コンセントでの患者さんから得た同意内容と、研究計画書で示された研究目的の内容の整合性を主として、倫理的及び科学的側面から研究計画を審査いたします。

また、難病研究資源利用審査委員会（以下「利用委員会」という）が、科学・技術的側面から研究計画を審査し、皆様から提供された組織・血液などと医療情報などが有効に利用されるようにいたします。

◎学術研究報告

研究成果は、学会や学術雑誌に論文として報告され、病気の解明や医療の向上に貢献します。この点をご理解賜りたいと存じます。通常の研究報告は多数の患者さんのデータを合わせた形で発表されますので、個人が識別される可能性はありません。また、個人が特定される可能性のある研究成果の発表については、個人が特定されないように特に注意いたします。

◎ 研究成果の開示について

ご提供いただいた組織・血液などと医療情報などは、誰のものかわからない状態にして、難病バンクから研究者に提供されます。そのために、提供いただいた患者さんの研究結果を開示することはできません。ただし、研究成果は論文などの形で公表されます。

また、難病バンクとしては、どのような研究に皆様から提供いただいた組織・血

液などと医療情報が利用され、どのような成果がでているかについてホームページ上でお知らせしていくことを計画しております。

ご説明いたしましたように、難病バンクは患者の皆様のご協力により、医療の現場と研究者をつなぐことにより、また、研究者同士をつなぐことにより、難病研究を促進することを考えております。今後ともよろしく願いいたします。

連絡先

(独) 医薬基盤研究所 生物資源研究部

難病研究資源バンク 管理責任者・研究代表者

亀岡洋祐

研究倫理担当者

増井徹

連絡先 〒567-0085 茨木市彩都あさぎ7-8-6

電話番号 072-641-9899 電話・FAX 072-641-9829

メール : raredis@nibio.go.jp

同意書

(独) 医薬基盤研究所 難病研究資源バンク

研究代表者 亀岡洋祐 殿

平成 年 月 日

現住所〒 _____

御氏名 _____

患者本人が十分に判断することができない場合、あるいは患者本人が未成年者で代理人が承諾する場合は、次の欄も記入してください。

代理人御氏名 _____ (患者との関係 _____)

代理人御住所 〒 _____

1. 採取予定の試料と医療情報

1. 治療・診断のために採取された試料の医療に必要な部分を除いたもの(難病バンクへはこの一部を提供します)

・血液 ・尿 ・唾液 ・皮膚組織

2. 病勢に応じて研究用にいただく試料(難病バンクへはこの一部を提供します)

・血液(成人:20~30ml、小児:3~10ml) ・尿 5ml ・唾液 5ml

(難病バンクへは血液3~10ml、尿2ml、唾液2ml)

3. 医療情報など

・年齢、性別、病名、基礎疾患、原因薬剤の種類やその期間、検査結果など

2. 患者記入欄

次の文末の () の中の該当するものを○で囲み、下線部位に署名してください。

難病バンクについて、担当の医師から説明を受け、それを理解し、納得しましたので上記の組織・血液・尿・唾液と医療情報などの難病バンクへの提供に

(協力します) ・ (協力しません)。

3. 医師記入欄

私は今回の難病バンクについて説明し、患者の意思が得られたことを確認し、署名します。

医師署名 _____ (自署)

病 院 名 _____ 科 名 _____

同意撤回願

(独) 医薬基盤研究所 難病研究資源バンク

研究代表者 亀岡洋祐 殿

平成 年 月 日

現住所 _____

御氏名 _____

患者本人が判断することができない場合、あるいは患者本人が未成年者で、代理人が承諾する場合は、次の欄も記入してください。

代理人氏名 _____ (患者との関係 _____)

代理人住所 〒 _____

患者記入欄

私の組織、血液、尿、唾液と病歴情報などの取り扱いに関し、難病バンク事業への協力の承諾を撤回します。

難病バンクでの保管の中止及び廃棄をお願いします。

担当医師の署名

上記のごとく、組織、血液、尿、唾液と医療情報などの取り扱いに関し、難病バンク事業への協力の同意について撤回がありましたので、お知らせします。適切に処理したことを証明する文書をお送り下さい。

医師署名 _____ (自署)

病 院 名 _____ 科 名 _____

住 所 〒 _____

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

重症多型滲出性紅斑の生体試料収集・保管管理システムの確立のための情報解析

研究分担者 橋本公二
愛媛大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 重症多型滲出性紅斑は稀な疾患であり、各医療機関で経験する患者数は少なく血液や皮膚組織を用いたこのような研究は各医療機関独自に小規模に実施されてきているのが実情で、多くの試料を用いたエビデンスレベルの高い大規模な解析はほとんどなされていない。そのため重症多型滲出性紅斑の効率的な生体試料（血清、リンパ球、皮膚組織片）収集・保管管理システムの整備確立が急務である。本研究では愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学における重症多型滲出性紅斑の生体試料の保存管理状況について検討した。

A. 研究目的

重症多型滲出性紅斑は稀な疾患であり、各医療機関で経験する患者数は少なく血液や皮膚組織を用いたこのような研究は各医療機関独自に小規模に実施されてきているのが実情で、多くの試料を用いたエビデンスレベルの高い大規模な解析はほとんどなされていない。そのため重症多型滲出性紅斑の効率的な生体試料（血清、リンパ球、皮膚組織片）収集・保管管理システムの整備確立が急務である。愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学における本症患者からの生体試料の種類、保管場所、保存管理状況について検討した。

B. 研究方法

愛媛大学医学部皮膚科開設以来保存されている血清、血液、皮膚生検試料、抽出したDNAについて検討した。

C. 研究結果

疾患別で検討すると、血清では2mlチューブでSJSは約150本、TENは約50本、DIHSは約3000本であった。試料（凍結標本、血液など）は、SJSは約10人分、TENは約5人分、DIHSは約30人分であった。ウイルス検出用のDNAに関しては2mlチューブでSJSは約70本、TENは約30本、DIHSは約2000本であった。これらの保存に関しては-30℃のフリーザーで約300L、-80℃のフリーザーで約100Lのスペースを占有していた。保存開始時期での検討では開設時から20年間ではこれらの約5%であったが、最近の10年間での試料が約95%であった。また、管理状況については紙媒体での管理であり、保存状況、症例の詳細についてのリンクがなく、詳細な解析を進めるには情報の収集が困難であった。

D. 考察

重症多型滲出性紅斑は稀な疾患であるり、

生体試料は少ないことが予想され、収集・保管管理システムの整備確立が望まれている。今回我々の施設での保存管理状況について検討したところ、患者数が少ないにも関わらず、保存試料の数は膨大なものであった。特に精力的に研究を進めている DIHS については予想をはるかに上回る保存数であった。そのためフリーザーの占有も 300L を超えており中型のフリーザー1 台分に相当している。また開院時からの保存について検討したところ、この膨大な試料はほとんどが最近 10 年間で収集されたものであった。これらの試料は急速に増加することが予想され、減少する可能性はほとんどないと思われる。管理状況についても紙媒体での管理であり、情報を得ることに多大な時間を要した。保存場所、試料名、保存料等を管理するデータベースの構築が必要である。

E. 結論

重症多形滲出性紅斑の試料の保存状況について検討したところ、保存状態は良好であるが、保存場所を大きくとっており保存場所の確保が問題である。また、管理状況については紙媒体での管理であるため今後は電子化での管理が必要であると思われる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成 21 年度)

論文発表

1. 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.
2. Tohyama M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Dai X, Yang L, Hirakawa S, Tokumaru S, Okazaki H, Sayama K, Hashimoto K.:
IL-17 and IL-22 mediate IL-20 subfamily cytokine production in cultured keratinocytes via increased IL-22 receptor expression. *Eur J Immunol.* 2009 39:2279-88
3. Yang L, Shirakata Y, Tokumaru S, Xiuju D, Tohyama M, Hanakawa Y, Hirakawa S, Sayama K, Hashimoto K: Living Skin Equivalents Constructed Using Human Amnions as a Matrix. *J Dermatol Sci.* 2009 56:188-95
4. Hirakawa S, Detmar M, Kerjaschki D, Nagamatsu S, Matsuo K, Tanemura A, Kamata N, Higashikawa K, Okazaki H, Kameda K, Nishida-Fukuda H, Mori H, Hanakawa Y, Sayama K, Shirakata Y, Tohyama M, Tokumaru S, Katayama I, Hashimoto K.: Nodal Lymphangiogenesis and Metastasis: Role of Tumor-Induced Lymphatic Vessel Activation in Extramammary Paget's Disease. *Am J Pathol.* 2009 175:2235-48
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, 桃島健治, 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—。日本皮膚科学会雑誌; 119: 2157-2163, 2009.
6. 岡崎秀規, 藤山幹子, 村上信司, 石川真奈美, 佐藤直樹, 宮脇さおり, 白石研, 橋本公二: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の特徴的な顔面の所見と HHV-6 再活性化との時間的關係。日皮会誌 119(11): 2187-2193, 2009.
7. 石川真奈美, 白方裕司, 村上信司, 藤山幹子, 谷本圭子, 浦部由佳里, 佐藤

直樹, 宮脇さおり, 岡崎秀規, 平川聡史, 徳丸晶, 花川靖, 佐山浩二, 橋本公二: 大量ガンマグロブリン静注療法が奏効した難治性尋常性天疱瘡の1例. 西日皮膚 71 (6): 561-565, 2009.

European Society for Dermatological Research (ESDR) Meeting, Budapest, Hungary, 9/9-12, 2009.

学会発表

1. Sayama K, Shirakata Y, Ishimatsu-Tsuji Y, Kajiya K, Hirakawa S, Sugawara K, Chambon P, Akira S, Paus R, Kishimoto J, and Hashimoto K.: Inflammatory mediator TAK1 regulates hair follicle cycling. The 69th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology, Montreal, Canada, 5/6-9, 2009.
2. Shirakata Y, Yang L, Sayama K, and Hashimoto K.: Simple method of constructing living skin equivalent using human amnion as dermal matrix. The 39th Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, Budapest, Hungary, 9/10-12, 2009.
3. Shirakata Y, and Hashimoto K.: Development of a new skin equivalent using de-epithelialized amnion membrane. The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatological Association and Australasian College of Dermatologists, Sapporo, 7/10-12, 2009.
4. Hirakawa S, and Hashimoto K.: Lymph node lymphangiogenesis-a new concept in cancer metastasis. Symposium in 7th World Congress on Melanoma and 5th Congress of the European Association of Dermato-Oncology (EADO), Vienna, Austria, 5/12-16, 2009.
5. Hirakawa S, Sato E, Okazaki H, Shodou M, Oike Y, and Hashimoto K.: Lymphatic hyperpermeability and persistent inflammation induced by cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions in angiotensin-related growth factor transgenic mice. 39th Annual

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. 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

重症多形滲出性紅斑の生体試料収集・保管管理システムの確立

研究分担者 飯島正文 昭和大学医学部皮膚科 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。特に后者では、角膜混濁をもたらす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)

1. 論文発表

1. 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
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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
 6. 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)
 7. 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.
 8. 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.
 9. Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Frozen-section diagnosis. J Dermatol 37: 2010
2. 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・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)
 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—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 exanthematous 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)

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)

G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. 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

横浜市立大学附属病院における Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症症候群患者の治療研究と検体保存システム確立に向けての準備

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

2009 年年度に横浜市立大学附属 2 病院に入院した Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)患者の治療について検討した。適切なステロイド薬の投与や血漿交換療法は薬剤性の SJS、TEN に有効な治療法であると考えられた。一方、マイコプラズマによる成人の SJS はステロイドパルス療法によっても皮膚および粘膜症状が軽快せず、免疫グロブリン投与により改善をみた。DIHS では肝障害傷害が急速に進行する症例で、ステロイドパルスと免疫グロブリンの併用が有効であった。なお、これらの重症薬疹の発症機序の解明のために横浜市立大学倫理審査委員会に重症薬疹の血液および皮膚生検組織の検体保存システム構築のための審査を申請中である。

研究協力者

相原道子（横浜市立大学附属病院教授）
松倉節子（同附属市民層合医療センター皮膚科、助教）
池澤優子（同附属市民層合医療センター皮膚科、助教）

治例ではステロイド薬と免疫グロブリンの併用が行われているが、パルス療法が必要となることは稀である。

そこで本研究では 2009 年度に当科 2 施設で経験した SJS、TEN、DIHS についてその臨床的特徴と治療効果について検討した。

A. 研究目的

Stevens-Johnson syndrome (SJS) および toxic epidermal necrolysis (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厚生労働科学研究班において推奨されている。しかし、感染症による SJS については、薬剤性 SJS とは治療に対する反応性が異なり、ときに異なる経過をとることが経験される。一方薬剤性過敏症症候群 (DIHS) については、ステロイド薬や難

B. 研究方法

調査対象は、2009 年の当科 2 施設（横浜市立大学附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター）で経験した成人の SJS 4 例、TEN 1 例、DIHS 2 例とした。診断は厚生労働科学研究の診断基準に則り、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。DIHS は厚生労働

科学研究の診断基準に則り、HHV-6 の活性化がみられた典型例と非典型例に分類した。

C. 研究結果

1) SJS

薬剤性の3例はいずれもステロイド薬パルス療法で速やかに軽快し、治癒した。これに対してマイコプラズマ感染に引き続き生じた成人のSJSはステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1000mg/日 x 3日）と抗菌薬の併用治療によっても粘膜疹が遷延し、免疫グロブリン5g/日3日間投与によってやや改善をみたが、再度皮疹の悪化をみたため、もう1クール、免疫グロブリンを追加し、約3ヶ月の経過で軽快した。この症例は、皮疹は軽症であったが難治であり、粘膜症状も結膜炎、口腔粘膜びらん、外尿道口の炎症が著しかった。3カ月後も、目の乾燥症状と舌の肉芽腫形成および体幹と手掌の紅斑が残存していた。

2) TEN

ステロイドパルス療法を施行するも進行した高齢者のTENであり、肝障害、腎障害を基礎疾患として有していたが全血漿交換療法を3日間施行した。その後、全身のびらは徐々に軽快し、全身状態も改善した。

3) DIHS

典型例の1例はステロイド薬の全身投与を施行したが肝機能障害が進行して劇症肝炎となり、パルス療法と免疫グロブリン5g/日3日間の併用で軽快した。非典型例の1例はステロイド薬の通常投与（ベタメタゾン 8mg/日）で皮疹は速やかに軽快したが、肝機能障害はやや遷延した。

D 考察

今回検討したSJS、TEN、DIHSはいずれも成人であり、大学病院という特殊性もあって、重症例であった。

当科における治療としては、全例でステロイド薬の全身投与が行われた。SJSでは全例ステロイドパルス療法を施行し、薬剤性ではいずれも後遺症を残さず速やかに軽快したのに対して、マイコプラズマ感染によるものでは症状が遷延した。このことはマイコプラズマの感染が遷延して抗原が持続的に供給された結果、炎症が持続したとも考えられることから、今後はステロイド開始と同時に抗菌薬だけでなく免疫グロブリンの投与を検討するべきかと考えた。

TENではステロイドパルス療法の効果が見られず全身状態が悪化している症例においても、全血漿交換が有用であることが示された。

DIHSは発症初期にはステロイドの中等量でも効果が見られることが少なくないが、ときに劇症肝炎を合併することがある。そのような症例にはステロイドパルス療法と免疫グロブリンの併用が有効であることが示された。

なお、これらの重症薬疹の発症機序の解明のために、横浜市立大学倫理審査委員会に重症薬疹の血液および皮膚生検組織の検体保存システム構築のための審査を申請中である。

E 結論

発症早期から病態を正確に把握し、ステロイドの効果が十分にみられない場合には速やかに免疫グロブリン療法や血漿交換療法などの他の治療法を施行することが重要であることが示唆された。これらの発症機序が明らかになれば治療法の選択にも有用であることから、重症薬疹の検体保存システム構築は重要であると考えた。

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

総論

相原道子, 狩野葉子, 飯島正文, 池澤善郎,
ほか: 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, 2009,10.

原著

1) 繁平有稀, 山根裕美子, 相原道子, 池澤善
郎ほか:ステロイド中止後に 2 回再燃した薬剤
性過敏症症候群:皮膚臨床、51:
1715-1718,2009.

2. 学会発表

1) 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 回日本アフレ
ーシス学会学術大会, 札幌, 2009,9.

2) 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.

3) 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.

4) 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 : 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.

5) 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・接触皮膚炎学会総会
学術大会, 京都, 2009,11.

6) 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:血漿交換療法が奏功した中毒性表皮壊
死症(TEN)の 1 例. 第 39 回日本皮膚アレル
ギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 京都,
2009,11.

H 知的財産の出願・特許状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[IV]

研究成果の刊行に関する一覧表

※○印のあるものに関しては巻末に別刷りあり。

塩原 哲夫

○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.

○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(13): 2870-74, 2009.

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.

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.

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.

○Shiohara T, Kano Y, Takahashi R1 (1Div. of Flow Cytometry): Current concepts on the diagnosis and pathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome. JMAJ 52(5): 347-352, 2009.

○Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T: Cytomegalovirus disease during the course of severe drug eruptions: report of two cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 145(9):1030-1036, 2009.

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.

橋本 公二

○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.

○Tohyama M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Dai X, Yang L, Hirakawa S, Tokumaru S, Okazaki H, Sayama K, Hashimoto K.: IL-17 and IL-22 mediate IL-20 subfamily cytokine production in cultured keratinocytes via increased IL-22 receptor expression. Eur J Immunol. 2009 39:2279-88

○Yang L, Shirakata Y, Tokumaru S, Xiuju D, Tohyama M, Hanakawa Y, Hirakawa S, Sayama K, Hashimoto K: Living Skin Equivalents Constructed Using Human Amnions as a Matrix. *J Dermatol Sci.* 2009 56:188-95

○Hirakawa S, Detmar M, Kerjaschki D, Nagamatsu S, Matsuo K, Tanemura A, Kamata N, Higashikawa K, Okazaki H, Kameda K, Nishida-Fukuda H, Mori H, Hanakawa Y, Sayama K, Shirakata Y, Tohyama M, Tokumaru S, Katayama I, Hashimoto K.: Nodal Lymphangiogenesis and Metastasis: Role of Tumor-Induced Lymphatic Vessel Activation in Extramammary Paget's Disease. *Am J Pathol.* 2009 175:2235-48

○岡崎秀規, 藤山幹子, 村上信司, 石川真奈美, 佐藤直樹, 宮脇さおり, 白石 研, 橋本公二: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の特徴的な顔面の所見と HHV-6 再活性化との時間的關係. *日皮会誌* 119(11): 2187-2193, 2009.

○石川真奈美, 白方裕司, 村上信司, 藤山幹子, 谷本圭子, 浦部由佳里, 佐藤直樹, 宮脇さおり, 岡崎秀規, 平川聡史, 徳丸晶, 花川靖, 佐山浩二, 橋本公二: 大量ガンマグロブリン静注療法が奏効した難治性尋常性天疱瘡の 1 例. *西日皮膚* 71 (6): 561-565, 2009.

飯島 正文

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

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.

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.

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.

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

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)

○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.