

201024059A

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塩原 哲夫

平成 23 (2011) 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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塩原 哲夫

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 班員構成	1
II. 総括研究報告	
塩原 哲夫	3
III. 分担研究報告	
重症薬疹におけるヘルペスウイルスの経時的動態の解析	
塩原 哲夫	15
薬剤性過敏症症候群における種々のヘルペスウイルス再活性化についての検討	
橋本 公二	19
重症薬疹の全国疫学調査（二次アンケート調査）—Stevens-Johnson症候群 (SJS) / Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 登録票—	
飯島 正文	23
重症薬疹における血清サイトカイン動態の検討	
池澤 善郎	28
重症薬疹患者の早期診断 biomarker の検討	
森田 栄伸	34
薬剤性過敏症症候群と移植片対宿主病における制御性 T 細胞の役割についての研究	
浅田 秀夫	38
SJS/TEN などの重症薬疹における新規診断マーカーとしての HMGB1の可能性の検証	
椛島 健治	41

フローサイトメトリーによる DLST を用いた薬剤性過敏症症候群患者 の薬剤特異的 T リンパ球の検討 小豆澤 宏明	45
薬剤アレルギーにおける薬剤反応性 T 細胞の活性化機序の特殊性に 関する研究 橋爪 秀夫	49
重症薬疹における樹状細胞の役割の解明および重症薬疹症例の解析 永尾 圭介	52
Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像 —重症度、後遺症、死亡と関連する要因— 黒沢 美智子	54
重症多形滲出性紅斑に伴う眼障害の実態調査および遺伝子多型解析 外園 千恵	63
Stevens-Johnson 症候群／中毒性表皮壊死症および慢性 GVHD に伴う 重症ドライアイの病態機序の解析 坪田 一男	67
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	75
V. 班会議プログラム	83
VI. 研究成果の刊行物・印刷	89

[I]

班員構成

班 員 構 成

研究者名		研究実施場所	職名	主な研究分担
代表研究者	塩原 哲夫	杏林大学医学部皮膚科学	教授	研究の総括、 重症多形滲出性紅斑の疫 学・発症機序・治療
研究分担者	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	重症多形滲出性紅斑の疫 学・発症機序・治療
	飯島 正文	昭和大学医学部皮膚科学	主任 教授	重症多形滲出性紅斑の疫 学・発症機序・治療
	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	重症多形滲出性紅斑の疫 学・発症機序・治療
	森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の疫 学・発症機序・治療の研究
	浅田 秀夫	奈良県立医科大学医学部皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の疫 学・発症機序・治療の研究
	椛島 健治	京都大学大学院医学系研究科 皮膚科学	准教授	重症多形滲出性紅斑の発症 機序・病態に関する研究
	小豆澤 宏明	大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学	助教	重症多形滲出性紅斑の発症 機序・病態に関する研究
	橋爪 秀夫	浜松医科大学医学部皮膚科学	准教授	重症多形滲出性紅斑の発症 機序・病態に関する研究
	永尾 圭介	慶應義塾大学医学部皮膚科学	講師	重症多形滲出性紅斑の発症 機序・病態に関する研究
	黒沢 美智子	順天堂大学医学部衛生学	准教授	重症多形滲出性紅斑の疫学 の調査研究
	外園 千恵	京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学	講師	重症多形滲出性紅斑の眼合 併症・治療指針に関する研究
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学	教授	重症多形滲出性紅斑の眼合 併症・治療指針に関する研究

[Ⅱ]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

代表研究者 塩原哲夫

杏林大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

重症多形滲出性紅斑は高熱をとめない皮膚と粘膜を侵襲する重篤な皮膚疾患である。初期診断が難しいことから早期に適切な治療がなされないために、経過中に臓器障害や回復後に後遺症をもたらす症例が多い。このような実情から病態の把握、診断基準の整備、治療法の確立が必須である。本研究では①本症の死亡例・後遺症の疫学実態調査のまとめと評価、②Stevens-Johnson 症候群(SJS)や中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)の診断基準再評価、臨床調査個人票の問題点の検討、治療指針の作成、多臓器障害における他科との連携、③病態の解明として薬疹発症に関与する遺伝子多型解析、T細胞・形質細胞様樹状細胞の検討、臨床病型におけるウイルス再活性化の検索、④SJS/TEN の後遺症（眼病変）の発現機序と原因薬・感染症の解明、治療法の確立、⑤研究成果の諸外国への発信を主な研究目的とした。2005-2007年間のSJS/TENの疫学調査により患者数の推定、原因薬の種類と頻度、眼病変と薬剤の関係、施行されている治療の問題点、死亡の誘因などを明らかにした。DIHSの多臓器障害については糖尿病学会と連携し、薬疹の経過中に発症する劇症1型糖尿病の実態調査を施行した。また、SJS/TENの臨床調査個人票・診断基準の再評価を行い、改善案を提案した。病態研究に関しては、特定の原因薬剤の薬疹ではHLAと相関があることを明らかにするとともに雑誌に発表し、SJS/TEN,DIHSにおける浸潤T細胞の解明、移植片対宿主病との類似性や相違点の追求、さらに、薬疹のモデルマウスの開発などを試みた。薬疹の臨床病型の差異に関しては、サイトカイン産生の相違や個体の基盤にあるウイルス感染の違いが臨床像に影響をもたらす可能性があることを指摘した。さらに、本研究の国際化をめざして、SJS/TENの診断基準の英訳を作成し、加えて、海外から薬疹専門医の参加による合同研究会議を開催し、相互の研究成果の向上をめざして交流を行った。

研究分担者

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

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

森田 栄伸

島根大学・医学部・皮膚科学 教授

浅田 秀夫

奈良県立医科大学・医学部・皮膚科学 教授

椛島 健治

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

橋爪 秀夫

浜松医科大学・医学部・皮膚科学 准教授

永尾 圭介

慶應義塾大学・医学部・皮膚科学 講師

黒沢美智子

順天堂大学・医学部・衛生学 准教授

外園 千恵

京都府立医科大学・大学院医学研究科・視覚機能再生外科学 講師

坪田一男

慶應義塾大学・医学部・眼科学 教授

A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑は高熱をとめない皮膚と粘膜を侵襲する重篤な死亡率が高い皮膚疾患である。初期の臨床診断が難しいことから早期に適切な治療がなされないために、経過中に臓器障害や回復後に後遺症をもたらす症例が多い。このような実情から病態の把握、診断基準の整備、治療法の確立が必須である。本研究では①本症の死亡例・後遺症の疫学実態調査のまとめと評価、②Stevens-Johnson 症候群(SJS)や中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)の診断基準再評価、臨床調査個人票の問題点の検討、治療指針の作成、多臓器障害における他科との連携、③病態の解明として薬疹発症に関与する遺伝子多型解析の調査、T細胞・形質細胞様樹状細胞の研究、臨床病型分類とウイルス再活性化の検索、早期診断のマーカーの追求、④SJS/TENの後遺症(眼病変)の発現と原因薬・感染症の関係、治療法の確立、DIHSと慢性移植片対宿主病(GVHD)との比較研究、⑤研究成果の諸外国への発信を主な研究目的とした。

疫学的実態調査に基づく原因薬剤の探求、死亡例・眼後遺症発現例の解析や治療の評価は、本疾患の重症化の回避、致死率の低下に大いに貢献する

と考えられる。さらに、薬剤と遺伝的背景の研究は、重症多形滲出性紅斑の発症を未然に防ぐ点で多大な意義がある。また、最新の様々な免疫学的なアプローチによる病態の解明は薬疹におけるウイルス再活性化という問いの解決へ導くとともに早期診断、発症予防に直結する。ゆえに、これらの研究から導かれる成果は、より適切な治療指針の作成に導くと思われる。また、糖尿病学会との共同研究は皮膚疾患を超えて、原因不明な劇症1型糖尿病の発症誘因の追求に位置づけられる。さらに、本研究で国際交流を進めることは、相互の研究成果を向上させるとともに、本邦の高度な研究・医療水準を世界に発信するという意義を有している。

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的な調査報告は今までになされていないので、本研究では継続して実態調査を施行してきた。本年度は全国の皮膚科専門医研修施設の皮膚科専門医が記入し、送付してきた2次調査票を集積して本症の有病率や原因薬剤、基礎疾患、施行されている治療、死亡例の詳細なデータ、眼合併症の傾向、後遺症などの評価・解析を施行する。DIHSに関

連して発症する多臓器障害の1つである劇症1型糖尿病についても収集した一次実態調査の解析を進める。

・重症多形滲出性紅斑の治療指針の制定と発信

すでに確立している SJS/TEN の診断基準・重症度基準、臨床調査個人票・認定基準などを分担研究者が実際に使用した結果を集積し、その問題点について協議する。分担研究者の各施設で経験された症例を用いて重症度の評価と施行された治療法を検討する。特に DIHS においては、治療指針案が不十分な点があるので、再度評価するとともに、治療の難しいオーバーラップ症例や経過が長期にわたり遷延する症例の解析、治療による予後の相違などについて検討を重ね、実用的な治療指針の完成度をより高める。

・重症多形滲出性紅斑の病態の解明

SJS, TEN, DIHS などの臨床病型の相違の発現を解明するために、ウイルス再活性化を real-time PCR を用いてウイルス DNA 定量を行うとともに、各臨床病型のサイトカインプロファイルの測定を行う。薬剤とウイルスの相互関係を知るために薬疹の発疹部や末梢血における制御性 T 細胞を含めた T 細胞や樹状細胞の動態を解析

する。さらに薬疹と GVHD 病における細胞の動態に焦点をあてて比較検討する。また、薬疹の早期診断のためのバイオマーカーの探求、その有用性の検討や薬疹の動物モデルとしての表皮自己抗原に反応する TCR トランスジェニックマウスの開発を行う。

遺伝子多型解析では特定の薬剤(カルバマゼピン)において HLA-A*3101 を有する日本人が臨床病型にかかわらず薬疹を発症しやすいことが判明し、一定の成果が得られたが、この結果の臨床面への応用を考慮し、カルバマゼピンやアロプリノールなどの特定薬剤に限定し、精度を高めた HLA との関係の解析を進める。このために、薬疹患者・対照者からの多くの検体収集が必要であることから、検体採取に関し倫理的見地に基づいた同意書原案を作成し申請する。

・重症多形滲出性紅斑の眼合併症に関する解析

疫学実態調査で得られた結果を基に、どのような薬剤が眼合併症・後遺症をもたらしやすいのか、あるいは基盤の感染症の存在がもたらす影響、ステロイド治療との関係などを詳細に検討する。また、SJS/TEN の眼合併症と慢性 GVHD との類似点に注目して眼合併症の病態をさらに解明する。さ

らに、眼後遺症をもたらす遺伝学的背景を検索する。

・研究成果のグローバル化

DIHS の英訳診断基準はすでに公表しているが、研究成果を広く発信するために、SJS/TEN についても英訳を試みる。また、諸外国の薬疹研究専門家と合同会議を開催し、薬疹発症に関して人種により異なる遺伝的背景の相違の検討や相互の研究結果の交流を行い、本研究をより進展させてグローバルな視点から成果を発信するとともにその位置づけを強固にする。

C. 研究結果

研究代表者の塩原は、DIHS、SJS、TEN などの重症薬疹において real-time PCR assay を用いて経時的にヘルペスウイルス DNA 量の変動を検索した。この結果、SJS において急性期から回復後にかけて、DIHS や TEN に比較して有意に多い Epstein-Barr virus (EBV)DNA が検出された。また、ウイルス DNA 量のステロイド治療との関係では DIHS、SJS、TEN で cytomegalovirus(CMV) や human herpesvirus 6(HHV-6)はステロイド投与群で高値であったが、EBVDNA 量はステロイド非投与群で高値を呈していた。基盤にあるウイルス感染が薬

疹の臨床病型や予後に関与している可能性が示唆され、重症薬疹においては発症初期からのヘルペスウイルスの量的・経時的な追跡が非常に重要であることを指摘した。また、全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析 (GWAS)では HLA-A*3101 を有する日本人がカルバマゼピンによる様々な臨床型の薬疹を発症しやすいことが判明した (Human Molecular Genetics)。また、DIHS における劇症 1 型糖尿病発症症例の 1 次調査から、DIHS に特異的にみられる HHV-6 や CMV などのウイルス再活性化が深く関与していることが明らかになった。

分担研究者の橋本は、DIHS において、これまでに HHV-6 が DIHS の病態と関連することを明らかにしてきたが、さらに CMV、EBV、HHV-7 の再活性化と DIHS の病態との関わりやこれらのウイルスの重複感染について、血液検体から real-time PCR 法を用いて検討した。ウイルス再活性化は多くの症例で HHV-6、EBV、CMV の順で認められた。また、CMV の検出時期に一致して EBV も検出されることが判明した。病態とウイルス再活性化の検討では HHV-6 と CMV では再活性化時に関連した様々な臨床症状がみられるが、EBV、HHV-7 それぞれ単独の

再活性化時期には、これに一致した明らかかな臨床症状は認められないことが判明した。DIHS の再燃にウイルスの重複感染が関与している可能性を指摘した。

分担研究者の飯島は、重症薬疹である SJS、TEN の診断基準および治療指針をもとに両者の本邦における発症頻度などを知るために、全国の日本皮膚科学会認定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(疫学的実態調査)を行った。この調査により SJS 258 例、TEN 112 例、合計 370 例の調査登録票が回収され、人口 100 万人あたりの年間の発症頻度は SJS が 3.1 人、TEN が 1.3 人で合わせて 4.4 人と算出された。SJS、TEN とともに 30 歳代に小ピークが、60 歳代に最大のピークがあった。SJS、TEN とともに被疑薬は抗菌薬等と解熱鎮痛消炎薬が最も多かった。重症度スコアの平均値は SJS で 5.0 ± 2.0 、TEN で 8.3 ± 2.7 で両群間には有意差があった。この成果は今後、本症の発症予防、早期診断と治療の進歩、ひいては死亡率や後遺障害の減少につながると考えられる。この結果を現在日本皮膚科学会誌に投稿中である。

分担研究者の池澤は、SJS、TEN、

DIHS の重症薬疹について BioPlex suspension array system を用いてサイトカインを同時測定した。TEN では IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 といった前炎症性および炎症性サイトカインの著しい増加がみられ、さらに加えて IL-10、IL-1ra の抗炎症性サイトカインや IL-13、GM-CSF の上昇がみられた。これらのサイトカインは治療後に減少した。一方、DIHS では IFN- γ と IL-5 の上昇が見られた。一方、多形紅斑型薬疹と播種状紅斑丘疹型薬疹ではいずれのサイトカインも有意な上昇はみられなかったことから、前炎症性サイトカインおよび抑制性サイトカインの測定は重症薬疹の進行の予測や治療法の選択、その効果判定に役立つ可能性を示唆した。

分担研究者の森田は、重症薬疹の診断に際して、鑑別は皮疹の性状、臨床経過、服薬歴を勘案して行われているが、より薬疹の診断により確実な biomarker の必要性から、重症薬疹の早期診断 biomarker として好塩基球の CD203c の発現を検討した。薬剤特異的な好塩基球 CD203c の発現は認められなかったが、薬疹では病初期に好塩基球 CD203c が非特異的に発現し、抗 IgE 抗体による発現亢進がみられないことを明らかにした。同様に検索した

蜂窩織炎などの細菌感染症では、好塩基球 CD203c の非特異的な発現の亢進はみられず、抗 IgE 抗体に対する反応性も良好であった。この結果から好塩基球 CD203c の異常発現は、重症薬疹の早期診断の biomarker の一つとなる可能性を示唆した。

分担研究者の浅田は、HHV-6 の再活性化が共通してみられる DIHS と GVHD の病態形成に制御性 T 細胞 (Treg) を中心とした免疫調節系が、どのように関わっているのかを解明するため、末梢血ならびに皮疹部における Treg の動態を免疫染色および FACS 解析により検討した。その結果、末梢血中の Treg の変動は DIHS と GVHD において類似していたものの、皮疹部の浸潤リンパ球に占める Treg の割合は、DIHS では皮疹出現後 2 週間以上高値を持続していたのに対して、GVHD では持続的に低値を示した。この皮疹部への Treg の浸潤パターンの違いが、皮疹の臨床や重症度に影響を及ぼしている可能性を示唆した。

分担研究者の椛島は、SJS/TEN などの重症薬疹では、発症初期では典型的な皮疹を呈することはほとんどなく、他の薬疹との鑑別が困難であることから、疾患特異的に発現し、早期診断

および病勢の正確なモニタリングに有用なバイオマーカーについて検索した。本研究で生体侵襲時に壊死細胞から放出される Alarmin の代表格である high mobility group box 1 (HMGB1) を測定して、重症薬疹のバイオマーカーとしての有用性の検討を行った。血清中の HMGB1 は播種状紅斑丘疹型薬疹・多形紅斑型薬疹や健常人コントロールでは上昇はみられなかったが、SJS/TEN ではその確定診断がなされる前に上昇するという結果を得た。しかし、HMGB1 は SJS/TEN に特異的な診断マーカーではないことから、SJS/TEN の早期診断マーカーとしての使用に際しては、今後 HMGB1 を皮膚病変部から採取するような検査を実施する必要があることを示唆した。

分担研究者の小豆澤は重症薬疹の病態に T 細胞免疫が重要であることから、DLST で検出できる免疫反応における T 細胞について検討した。従来の ³H-thymidine の取り込みを検出するリンパ球幼若化試験(DLST)を、今回確立したフローサイトメトリー(FCM)を用いた DLST で、5-(and-6)-carboxy fluorescein diacetate, succinimidyl ester (CFSE) が減弱し 5-bromo-2'-deoxy-uridine(BrdU)を取り込んだ増殖細胞を

検出した。SJS の急性期では CD8 陽性 T 細胞が優位に増殖している症例がみられたが、DIHS の急性期では CD8T 細胞が、回復期では CD4T 細胞が分裂している症例あった。従来の DLST が薬疹の臨床経過中に陽性となっても、検出している免疫反応は、薬疹の病期によって、全く異なる場合があることを示した。FCM を用いた DLST が薬疹の原因薬特定に有用であるのみならず、薬疹の詳細な病態にも有用であることを指摘した。

分担研究者の橋爪は、薬剤反応性 T 細胞の活性化機序を解明するために、種々の薬疹患者の血液や皮膚からリンパ球を採取し、それぞれフローサイトメトリーと皮膚浸潤 T 細胞増幅法を用いて免疫学的に検討した。この結果、DIHS においては、発症後一過性に末梢血中に単核球様細胞(CD11b⁺ CD13⁺ CD14^{dim}CD16)が有意に増加しており、この細胞に HHV-6 DNA の内在することが確認された。一方、皮膚病変部では多数の CD13⁺の浸潤が真皮上層に認められ、浸潤 T 細胞の中では CD4⁺細胞にのみ HHV-6 抗原が検出された。このことから CD11b⁺ CD13⁺ CD14^{dim}CD16 細胞が皮膚へと移行し、活性化 T 細胞に作用することによって、本症に特徴的なヒトヘルペスウィ

ルス 6 の再活性化が引き起こされる可能性を示した。

分担研究者の永尾は、自己あるいは“modified self”に対する T 細胞性反応を示すマウスモデルの確立を試みた。表皮の自己抗原に特異的な T 細胞レセプターを発現するトランスジェニックマウスのリンパ組織から採取したリンパ球を、リンパ球欠損マウスである Rag2^{-/-}に移入し、臨床的に落屑を伴う紅斑を生じることを明らかにした。さらに、この病変を組織学的に検索し、表皮真皮境界部に液状変性を認めた。これは重症多形滲出性紅斑や薬疹で見られる皮膚組織反応とほぼ同じ所見であり、薬疹の免疫学的機序を考える上で有用なモデルになることを示唆した。

分担研究者の黒沢は、本研究班が 2005～2007 年に日本皮膚科学会認定皮膚科専門医を対象に行った SJS と TEN の調査結果から重症度、後遺症、死亡と関連する要因を概観した。重症度に関連していたのは肥満度(Body Mass Index)で SJS では 18.5 未満の痩せている人、NSAID 投与歴有の患者であった。後遺症と関連していたのは SJS では年齢(若年)、NSAID 投与歴有、皮膚症状、眼症状、摂食不良、びらんな

どで、TEN では眼症状、びらん、呼吸器障害有りであった。SJS、TEN 共に重症者は後遺症を残す割合が多かった。死亡と関連していたのは、SJS では内分泌異常、血糖値上昇(>252mg/dl)、循環器障害、消化器障害、下痢、下血、呼吸器障害、腎機能障害、透析、感染症合併、TEN では高齢、内分泌異常、循環器障害、呼吸器障害、HCO₃ 低下、腎機能障害、透析、感染症合併であった。死亡に関連する要因は重症度や後遺症に関連する要因とは異なっていることを指摘した。

分担研究者の外園は、眼合併症を伴う SJS/TEN の実態を明らかにするために、2005～2007 年に行った 3 年間に国内で発症した SJS と TEN のうち眼障害を伴った症例について患者背景、原因薬剤、皮膚科診断および重症度、急性期の眼所見、治療、予後を調査した。この結果、急性期眼障害が高度であるほどに発症年齢が若い傾向があり、また被疑薬として非ステロイド系解熱鎮痛薬、抗生物質、総合感冒薬である場合に眼障害が高度となる傾向がみられた。高齢で、抗てんかん薬が被疑薬である場合には眼科的重症後は低い傾向が認められた。SJS の 33%、TEN の 46%に眼科的重症後を認めたが、急性期の眼障害が軽度で眼科受診

が早い患者は予後良好であった。また、SJS と TEN の発症に関与する患者素因を明らかにするために、500KGenechip にて全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析(GWAS)を行った。この結果、発症と EP3 遺伝子領域の 6SNPs との相関が確認され、プロスタノイドとくに PGE₂ が SJS/TEN の発症に関わることが示唆された。EP3 蛋白は、結膜弛緩症や翼状片患者の結膜上皮に発現するのに対して慢性期患者の結膜では消失しており、EP3 蛋白が疾患の病態と強く関連することを解明した。

分担研究者の坪田は、SJS/TEN の発症初期および慢性期には、造血幹細胞移植後の急性 GVHD と自己免疫疾患の強皮症病態に類似する慢性 GVHD 様の所見を呈することがある点に注目し、SJS/TEN と慢性 GVHD に共通する重症ドライアイおよび眼病的線維化と免疫応答について検討した。慢性 GVHD 上皮では上皮間葉転換(EMT)が生じていることが報告されているが、SJS/TEN においても EMT を示唆する共通所見が得られたことから、SJS/TEN の線維化病態の一部に EMT による線維化が関与している可能性が明らかになった。また、SJS/TEN の示すドライアイは眼表面に高度な線

維化を伴う所見が慢性 GVHD のドライアイに類似しており、眼表面の線維化による涙腺、マイボーム腺の排出導管の閉塞により重症ドライアイが生じる可能性を明らかにした。

D. 考察

今回の全国の皮膚科専門医研修施設に対して行ったアンケート実態調査により人口 100 万人あたりの年間の SJS と TEN の発症頻度の算出、患者背景、原因薬剤の傾向、後遺症の実態などについて情報をえることができた。皮膚科専門医施設によるこのような大規模な SJS、TEN のアンケート実態調査は世界的にみても施行されておらず、大きな意義がある。この調査の結果の公表は、皮膚科医のみならず、重症薬疹を経験する多くの他科の医師へも注意を喚起し、初期診断の重要性を提示することになり、患者を早期からの的確な治療に導く指針となる。今後はこれらのデータのさらなる詳細な解析により、重篤化する因子・リスクファクターを解明する必要がある。さらに同様の疫学実態調査を進めれば、従来の治療法と新たに保険診療が認可された血漿交換などの治療法の実態の比較、その有用性の評価、認知されつつある SJS/TEN の治療指針の有用性・問題点などが明らかになり、

医療に幅広く貢献すると思われる。

全遺伝子アプローチによる遺伝的背景に関する HLA の検索では日本人の HLA-A*3010 とカルバマゼピンによる薬疹の関連が公表された。現在、確認の検査を進める一方、アロプリノールにおいてもこの方法を用いて本邦の遺伝子解析を開始した。このような結果を基盤にして臨床現場に進展させれば薬疹リスク保有者への投薬回避が可能となり、薬疹患者発生の減少に直接的につながり、ひいては国民の健康維持に貢献すると考えられる。今後、これらの薬剤を頻用する分野との共同研究も必要になってくると考えられる。

重症薬疹の病態に関しては、SJS、TEN、DIHS などのそれぞれの臨床病型の長期にわたるウイルス学的検索、T 細胞の解析・樹状細胞の解析、サイトカインの解析、重症薬疹早期マーカーの検討、GVHD との比較など多方面から研究し、SJS/TEN と DIHS においてウイルス感染の既往・潜伏感染の相違があること、さらに免疫学的に反応する T 細胞(Treg, CD4⁺,CD8⁺)や CD13⁺ 細胞のウイルス再活性化への役割、薬疹それぞれの臨床病型のサイトカインの産生パターンの相違などが明らかになった。今後は薬疹動物モデル開発や HMGB1 などのバイオマーカーの

薬疹早期診断への応用も期待できる。これらの病態に関する研究成果は、エビデンスに基づいたより適切な治療の選択や各個体の背景を加味した投与薬剤の選択を可能にすると推測され、社会的意義は大きい。さらに、本研究の成果から重症薬疹の新規の診断手法の拡大、治療法の開発・創薬へ進むことが期待できる。

また、国際的評価を得るために、従来の班会議である Japanese severe cutaneous adverse reaction(J-SCAR)を Asian severe cutaneous adverse reaction(A-SCAR)に発展させた。実際、SJS/TEN の英文診断基準(Diagnostic criteria)を作成し、薬疹において主導的な立場を築くとともに、本症の最先端に位置する研究成果に対して、国際的な評価が得られるような環境を整備した。

E. 結論

本研究により、重症多形滲出性紅斑の3年間にわたる疫学調査から年間患者推計数をはじめ原因薬剤、後遺症などが明らかになった。この調査において SJS/TEN の眼病変をもたらす原因薬剤や急性期眼症状と予後との関係も判明した。DIHS においては多臓器障害の1つである劇症1型糖尿病の実態調査を開始した。また、病態に関

しては個体遺伝的素因と特定薬剤の薬疹発症の関係が解明された。薬疹時のウイルスの再活性化に関与する血液中及び皮膚の T 細胞や樹状細胞の役割の解明もなされつつある。海外の薬疹研究者をまじえた合同会議は、重症多形滲出性紅斑の研究成果のグローバル化へ導いた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

論文発表

巻末研究成果一覧表参照

H. 知的財産権の出願・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

Diagnostic Criteria for Stevens-Johnson Syndrome (SJS) -2010-

Clinical Entity

SJS is a severe mucocutaneous disorder characterized by erythema, epidermal detachment (including blisters and erosions), and enanthema accompanied by high fever. SJS is a potentially fatal hypersensitivity reaction caused by drugs in majority of patients.

Major Criteria (essential)

- 1. Severe, hyperemic and/or hemorrhagic mucocutaneous lesions**
- 2. Epidermal detachment involves less than 10% of the total body surface area**
- 3. High fever (>38.0°C)**

Minor Criteria

- 4. Flat atypical target lesions**
- 5. Bilateral acute keratoconjunctivitis accompanied by ocular surface epithelial defects and/or pseudomembranous formation**
- 6. Histological evidence of epidermal necrosis**

Diagnosis

- Fulfillment of all three major criteria is necessary for definite diagnosis.**
- Re-evaluation is necessary for diagnosis due to the risk of progression to its more extreme variant, toxic epidermal necrolysis (TEN).**

Diagnostic Criteria for Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) -2010-

Clinical Entity

TEN is a severe mucocutaneous disorder characterized by extensive erythema, epidermal detachment (including blisters and erosions), and enanthema accompanied by high fever. The extent of epidermal detachment is more than 10% of the total body surface area. TEN is a potentially fatal hypersensitivity reaction caused by drugs in most patients.

Major Criteria (essential)

- 1. Epidermal detachment involves more than 10% of the total body surface area**
- 2. Exclusion of staphylococcal scalded skin syndrome**
- 3. High fever (>38.0°C)**

Minor Criteria

- 4. Generalized macular or diffuse erythema**
- 5. Bilateral acute keratoconjunctivitis accompanied by ocular surface epithelial defects and/or pseudomembranous formation**
- 6. Histological evidence of marked epidermal necrosis**

Diagnosis

- Fulfillment of all three major criteria is necessary for definite diagnosis.**