

[Ⅲ]

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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
分担研究者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 薬剤性過敏症症候群(DIHS)、Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis :TEN)などの重症薬疹において経時的に real-time PCR にてヘルペスウイルス量の動態を検索した。この結果、SJS において急性期から回復後にかけて有意に多量の Epstein-Barr virus (EBV) DNA が検出された。これは DIHS におけるヘルペスウイルスの検出傾向と相違するのみならず、SJS と一連の疾患ととらえられている TEN とも異なるパターンを呈していた。個体の基盤にあるウイルス持続感染が薬疹の臨床病型や長期予後に深く関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症薬疹の中で、薬剤性過敏症症候群(DIHS)では経過中において様々なヘルペスウイルスが連鎖的に再活性化することが広く知られている。しかし、Stevens-Johnson 症候群(SJS)や中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis :TEN)ではヘルペスウイルスの再活性化は急性期を除いては全く検索されてきていない。このため、本年度の研究では DIHS、SJS、TEN の発症初期から回復期、さらに回復後のフォローアップ期間にわたりヘルペスウイルスの動態を検索した。

B. 研究方法

対象症例は 1999 年～2010 年間に杏林大学医学部皮膚科に入院した SJS 症例(12 例:男性 8 例:女性 4 例、平均年齢 62.0 歳)と TEN 症例(8 例:男性 1 例:女性 7 例、平均年齢:44.6 歳)、DIHS 症例(28 例:男性 17 例:女性 11 例、平均年齢:57.7 歳)である。各症例は、それぞれの診断基準を満たしていた。検体の採取はそれぞれの疾患の発症時(治療前)から発症後 2 年に至るまでの長期にわたり行われ、これを発症 10 日まで、11 日から 30 日まで、31 日～100 日まで、101 日～300 日まで、301 日以降の 5 つの時期に分類して解析した。ヘルペスウイルスの検査は real-time PCR 法にて末梢血白血球中の Epstein-Barr virus(EBV)、human herpesvirus 6(HHV-6)、cytomegalovirus (CMV)を測定して比較した。なお、SJS と TEN 症例は全例ステロイ

ド治療され、DIHS 症例では 28 例中 9 例がステロイド治療を施行、残りの症例は補液療法のみで加療された。コントロール群としては湿疹・皮膚炎や紫斑病の症例を用いて比較・検討した。

(倫理面への配慮)

検体の採取に関しては、「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」もしくは「アレルギー炎症性皮膚疾患・ウイルス性発疹症の病態と重症化因子の解明」という研究課題名で臨床研究倫理審査委員会、臨床疫学研究審査委員会より許可(承認番号 No. 392, No. 122)を得た。

C. 研究結果

EBVDNA は SJS 症例の 60%以上において発症 10 日以内に検出されていた。しかし、SJS と一連の疾患ととらえられている TEN 症例では 20%しか検出されなかった。一方、DIHS 症例では EBVDNA が検出された例は 10%以下であり、コントロール群では数名に検出されたのみであった。さらに、EBVDNA の量的比較においても SJS 症例では TEN 症例や DIHS 症例に比較して明らかに多かった。EBVDNA 量と SJS の重症度、白血球数、他の免疫学的な検査データとの相関は認められなかった。また、個々の SJS 症例の解析では EBVDNA 量が発症初期に多く、徐々に減少して検出限界以下なるタイプ、発症から 2 週目に多く、徐々に減少傾向を示すタイプ、高い EBVDNA 量を発症後から数ヶ月維持するタイプなどに分けられた。一方、TEN 症例ではこのような変動はみられなかった

が、SJS から TEN へ進展した症例では、EBVDNA はこの変動に一致して増加していた。CMVDNA は DIHS 症例の 18% において検出され、これらの症例ではこの CMVDNA の検出に先立って HHV-6DNA が有意に多量に検出された。HHV-6DNA は SJS、TEN いずれの症例においても検出されなかった。ウイルスに対するステロイドの影響をみるために、DIHS 症例でステロイド使用群と非使用群に分けて検索した。EBVDNA 量は非投与群に比べてステロイド治療群で明らかに低値を示した。一方、CMVDNA と HHV-6DNA はステロイド投与群で顕著に多量に検出され、かつ検出されている期間が長期であった。

D. 考察

SJS、TEN、DIHS において長期間にわたって施行した EBV、CMV、HHV-6 のヘルペスウイルス解析から、SJS においてのみ発症初期に多量の EBVDNA 量が検出されることが明らかになり、これは DIHS におけるヘルペスウイルスの検出傾向と相違するのみならず、SJS と同じ病態の疾患ととらえられている TEN と異なる傾向を呈していた。この結果は個体のウイルス持続感染状況が薬疹の臨床型を決める 1 つの要因として関与している可能性が示唆している。SJS 症例で初期から多量に検出された EBVDNA 量は SJS の臨床症状・重症度には直接的な関連は得られなかった。この事実から SJS においては EBV 特異的 CD4+ T 細胞や CD8+ T 細胞が破壊される結果、EBV 保有 B 細胞が増大している可能性、あるいは EBV を制御する免疫学的反応性に傷害を有する個体に SJS が発症しやすい可能性などが推測された。

E. 結論

重症薬疹においては持続感染しているヘルペスウイルスが薬疹の臨床病型と予後に関与している可能性があり、発症初期からのヘルペスウイルスの量的・経時的な測定が非常に重要である。薬疹における発症初期の多量の EBVDNA の検出は SJS 発症のリスクファクターを有しているのととらえられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Shiohara T, Doi T, Hayakawa J: Defective sweating responses in atopic dermatitis. In: Current Problems in Dermatology, vol. 41. Pathomechanisms, diagnosis and management of atopic dermatitis. Shiohara T, ed. Karger AG, Basel. 2011. (in press)
2. Shiohara T, Sato Y, Takahashi R, Kurata M, Mizukawa Y: Increased susceptibility to cutaneous viral infections in atopic dermatitis: the roles of regulatory T cells and innate immune defects. In: Current Problems in Dermatology, vol. 41. Pathomechanisms, diagnosis and management of atopic dermatitis. Shiohara T, ed. Karger AG, Basel. 2011. (in press)
3. Shiohara T, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome. In: Asian Skin and Skin Diseases. 22nd World Congress of Dermatology. 2011. (in press)
4. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Ishida T, Mizukawa Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): Recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. In: Adverse Cutaneous Drug Eruptions. French LE, ed. Karger AG, Basel. 2011. (in press)
5. Shiohara T, Mizukawa Y, Kurata M: Fixed drug eruption: The dark side of activation of intraepidermal CD8+ T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. In: Adverse Cutaneous Drug Eruptions. French LE, ed. Karger AG, Basel. 2011. (in press)
6. Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Dermatology. 3rd Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Elsevier. New York. 2011. (in press)
7. Inaoka M, Kano Y, Horie C, Shiohara T: Cutaneous granulomatous reaction following herpes zoster in drug-induced hypersensitivity syndrome. Am J Dermatopathol (in

- press)
8. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T: Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 38: 236-245, 2011.
 9. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, Hashimoto K, Kamatani N, Nkamura Y: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 20: 1034-1041, 2010.
 10. 塩原哲夫: 外用療法をもう一度皮膚科医の手に. *日皮会誌*120: 2839-2842, 2010.
 11. Sato N, Kano Y, Shiohara T: Lichen planus occurring after influenza vaccination: report of three cases and review of the literature. *Dermatology* 221: 296-9, 2010.
 12. Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, Kimishima M, Shiohara T: Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. *Clin Exp Dermatol* 35: 863-868, 2010.
 13. Shiohara T, Kurata M, Mizukawa Y, Kano Y: Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruptions and those under immunosuppressive therapy. *Allergol Int* 59: 333-43, 2010.
 14. 塩原哲夫: アレルギーをめぐるトレンド 免疫再構築症候群. *皮膚アレルギーフロンティア*8: 120-123, 2010.
 15. Mizukawa Y, Shiohara T: Nonpigmenting fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis: immunohistochemical and serum cytokine analyses. *Clin Exp Dermatol*35: 493-497, 2010.
 16. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am* 94: 743-59, 2010.
 17. 井上桐子, 青田典子, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 初診時に Stevens-Johnson症候群が疑われたヘルペス関連多形紅斑. *臨皮*64: 366-369, 2010.
 18. 佐藤洋平, 塩原哲夫: ヘルペスウイルスとアトピー性皮膚炎. *アレルギーの臨床*30: 422-426, 2010.
 19. 塩原哲夫: 温故知新の医学—特集によせて—. *アレルギーの臨床*30: 392, 2010.
 20. 塩原哲夫: 皮膚科セミナリウム 薬疹固定薬疹. *日皮会誌*120: 1157-1163, 2010.
 21. 塩原哲夫: アレルギー疾患の病理像 その共通点と相違点 薬疹の病理像. *アレルギー免疫* 17: 844-852, 2010.
 22. 平原和久, 塩原哲夫: 最近話題の皮膚疾患 免疫再構築症候群. *臨皮*64: 14-17, 2010.
- 書籍
23. 塩原哲夫: 薬疹の最近の動向. 今日の皮膚疾患治療指針第4版. 塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一, 編. 医学書院. 印刷中.
 24. 塩原哲夫: 薬疹. 今日の皮膚疾患治療指針第4版. 塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一, 編. 医学書院. 印刷中.
 25. 塩原哲夫: 重症薬疹の診断基準(ガイドライン)の解説. *アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン2010*. 秋山一男, 西間三馨, 片山一朗 編. 日本アレルギー学会, p296-303.
- 学会発表
1. 水川良子, 狩野葉子, 高橋 良, 塩原哲夫: マイコプラズマ感染はDIHS発症を抑制する. 第53回日本皮膚科学会愛媛地方会学術大会・総会, 松山, 平成23年3月19日.
 2. 稲岡峰幸, 佐藤洋平, 堀江千穂, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 肉芽腫反応を伴った薬剤性過敏症症候群の3例. 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 平成23年2月12日.
 3. 塩原哲夫: 教育講演 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) はなぜ起こるのか. 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 平成23年2月11日.

4. 塩原哲夫：シンポジウム ウイルス/
マイコプラズマ感染と蕁麻疹. 第40回
日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会,
広島, 平成22年12月12日.
5. 石田 正, 君嶋桃子, 平原和久, 狩野
葉子, 塩原哲夫: TNF- α 阻害薬の投与
後に血清IL-17の上昇を認め、症状が遷
延した関節症性乾癬. 第40回日本皮膚
アレルギー・接触皮膚炎学会, 広島,
平成22年12月10日.
6. 平原和久, 佐藤典子, 稲岡峰幸, 塩原
哲夫: 血漿交換によりステロイドの効
果が減弱したtoxic epidermal
necrolysisの1例. 日本皮膚科学会第
831回東京地方会 (城西地区), 東京,
平成22年7月10日.
7. 牛込悠紀子, 満山陽子, 平原和久, 塩
原哲夫, 高山信之1(1杏林大・医・血液
内科): 化学療法後に特異疹を認めた
慢性骨髄単球性白血病の1例. 日本皮
膚科学会第830回東京地方会 (城西地
区), 東京, 平成22年6月19日.
8. Mizukawa M, Horie C, Shiohara T: VZV
Ag expression of eccrine epithelium
in a patient with linear lichen
planus. 9th Meeting of the
German-Japanese Society of
Dermatology, Weimar, June 12, 2010.

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

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

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
分担研究者 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 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) において、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) をはじめとする種々のヘルペスウイルスの再活性化が確認される。これまでに HHV-6 が DIHS の病態と関連することを明らかとしてきたが、本研究では、さらにサイトメガロウイルス、EB ウイルス、HHV-7 の再活性化と DIHS の病態との関わりについて、また、これらウイルスの重複感染について検討した。

共同研究者：

白方裕司（愛媛大学大学院医学系研究科 感覚皮膚医学）

藤山幹子（愛媛大学大学院医学系研究科 感覚皮膚医学）

それぞれの検体からウイルス検査を目的として DNA を抽出し、real-time PCR により HHV-6、HHV-7、サイトメガロウイルス、EB ウイルスにつき定量検査を行った。また、ウイルスの検出時の病態につき検討した。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) では、主にヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の再活性化を生じるが、他のヘルペスウイルスであるサイトメガロウイルス、EB ウイルス、HHV-7 の再活性化もときに認められる。HHV-6 の再活性化では、発熱や肝障害を生じることがあり、DIHS で繰り返される症状の再燃の一つがこれにより説明される。サイトメガロウイルスの再活性化では、皮膚潰瘍、消化管出血、肺炎、肝障害など種々の病態に関連する可能性が指摘されている。一方、EB ウイルス、HHV-7 について病態との関連は明らかではなく、これらウイルスが重複感染しているときの病態への関与も明らかではない。このため、本年度の研究では DIHS 患者の保存全血において、ウイルス DNA の検出を行い、病態との関連を検討した。

B. 研究方法

1998 年～2009 年間に愛媛大学医学部皮膚科他に入院した DIHS 患者のうち、初診後の経過中、1 週間につき少なくとも 1 つの全血検体が存在した 33 症例 (男性 20 例：女性 13 例、12～88 歳) を対象にした。血液検体は入院時に許可を得てから採取したが、治療上必要な検査を行うための採血の残検体を使用し、検査の一環として行った。

C. 研究結果

DIHS の全血検体において、HHV-6、HHV-7、EBV、サイトメガロウイルスの検出は、それぞれ 33 例中 30 例、4 例、25 例、11 例であった。検出の順番は、若干の前後はあるものの、基本的には従来示唆されていたように、HHV-6、EB ウイルス、サイトメガロウイルスの順であった。HHV-7 については検出された症例が少なく、評価は不可能であった。

病態との関連を検討したところ、HHV-6 の再活性化に伴って認められた病態は、主に発熱、肝障害であり、さらには 1 例ずつであるが脳炎、皮膚炎の再燃、心外膜炎も認められた。臨床症状を伴った HHV-6 の検出と同時期に、サイトメガロウイルス DNA、EB ウイルス DNA が検出された症例が少数存在したが、それ以外は HHV-6 単独検出時に症状が発現しており、HHV-6 自体が病態の形成に強く関与すると考えられた。

全血中にサイトメガロウイルス DNA の検出された時には、発熱、肝障害、皮疹の再燃、皮膚潰瘍、消化管障害、肺炎、心筋炎が認められた。発熱、肝障害はそれぞれ、4 例、5 例において認められた (重複あり) が、それぞれ 1 例ずつを除く全例で同時に HHV-6 DNA が検出されており、サイトメガロウイルスの再活性化による症状ではなく、HHV-6 再活性化による病態であると考えら

れた。発熱と肝障害以外の病態は、ほとんどが従来サイトメガロウイルス感染症として知られている症状と一致していたが、皮疹の再燃が11例中3例に見られた。また、興味深いことに、これら臨床症状を伴う症例のすべてで、サイトメガロウイルスとともにEBウイルスDNAも検出された。

本研究では、EBウイルス、HHV-7単独により生じたと考えられる病態は確認されなかった。

D. 考察

DIHSでは、再活性化したウイルスがその病態に関与する。しかし、HHV-6以外のウイルスでは、再活性化の頻度や病態との関与が十分に検討されているとはいえない。本研究では、HHV-6以外に、DIHSで再活性化を認めることのあるHHV-7、サイトメガロウイルス、EBウイルスについて全血からDNAを検出して検討した。

33症例で検討した結果、HHV-6とサイトメガロウイルスでは再活性化に関連した臨床症状を認め、HHV-7とEBウイルスでは明らかな臨床症状を伴わなかった。HHV-6の再活性化においては、これまでに確認されてきたように、発熱と肝障害が高頻度で認められた。サイトメガロウイルスの再活性化では、消化管障害や肺炎など、従来からサイトメガロウイルス感染症の症状として知られている病態が確認される症例があったが、それ以外に、11例中3例で皮疹の再燃が認められた。これはサイトメガロウイルスの皮膚への直接感染によるとは考えにくく、サイトメガロウイルスに対する免疫反応が関与する可能性が考えられた。DIHSの皮疹の再燃に対しては、しばしばステロイド薬の全身投与の増量が行われるが、治療に難渋することが多い。皮疹の再燃にサイトメガロウイルスの再活性化が関与するならば、ステロイド薬による治療に慎重に行う必要がある一方、サイトメガロウイルスを標的とした治療にも期待される。

近年、DIHSの発症早期にEBウイルスの再活性化がみられるという報告が海外よりなされたが、本研究の結果はそれを支持するものではなかった。EBウイルスはHHV-6

の再活性化のころ、あるいは後に検出され、調べ得た限りで発症早期に検出されるものはなかった。しかし、発症日前後に検討できた症例はなく、さらなる検討が必要であろう。一方、サイトメガロウイルスが感染症を生じたときに、すべての症例でEBウイルスが検出されていたことは興味深い。ウイルス感染症においては重複感染が病態を重篤にさせると考えられおり、DIHSにおいてもさらなる検討が必要であろう。

E. 結論

DIHSではHHV-6の再活性化が最も高頻度であり、続いてEBウイルス、サイトメガロウイルスの順に検出される。また、DIHSの病態に関与しているのは、HHV-6とサイトメガロウイルスであるが、サイトメガロウイルスの再活性化と皮疹の再燃との関連、あるいはサイトメガロウイルスとEBウイルスの重複感染の意味については、今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成22年度）

論文発表

1. Shirakata Y, Tokumaru S, Sayama K, Hashimoto K.: Auto- and cross-induction by betacellulin in epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 58:162-4, 2010
2. Sayama K, Kajiya K, Sugawara K, Sato S, Hirakawa S, Shirakata Y, Hanakawa Y, Dai X, Ishimatsu-Tsuji Y, Metzger D, Chambon P, Akira S, Paus R, Kishimoto J, Hashimoto K.: Inflammatory mediator TAK1 regulates hair follicle morphogenesis and anagen induction shown by using

- keratinocyte-specific
TAK1-deficient mice. *PLoS One*.
5:e11275, 2010
3. Sayama K, Yamamoto M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Hirakawa S, Dai X, Tohyama M, Tokumaru S, Shin MS, Sakurai H, Akira S, Hashimoto K.: E2 Polyubiquitin-conjugating enzyme Ubc13 in keratinocytes is essential for epidermal integrity. *J Biol Chem*. 285:30042-9, 2010
 4. Dai X, Sayama K, Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Tokumaru S, Yang L, Hirakawa S, Hashimoto K.: PPAR γ mediates innate immunity by regulating the $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 induced hBD-3 and cathelicidin in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 60:179-86, 2010
 5. 小田富美子, 藤山幹子, 徳丸 晶, 村上信司, 橋本公二 [薬疹-2010] Stevens-Johnson症候群と薬剤性過敏症候群のオーバーラップした例 皮膚病診療; 32: 895-898, 2010.
- Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, Finland, 9/8-11, 2010.
2. Shirakata Y, Yang L, Tsuda T, Tohyama M, Miyawaki S, Kameda K, Sayama K, Yoshimura A, Hashimoto K.: Deletion of SOCS3 in the epidermis causes impaired skin wound healing in vivo. The 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, Finland, 9/8-11, 2010.
 3. Shirakata Y, Ishikawa M, Murakami S, Hashimoto K.: Successful treatment of severe pemphigus vulgaris with high-dose intravenous immunoglobulin. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar, Germany, 6/9-12, 2010.
 4. Sayama K, Dai X, Shirakata Y, Tohyama M, Miyawaki S, Hirakawa S, Hashimoto K.: Mite allergen is a danger signal for the skin. The 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, Finland, 9/8-11, 2010.
 5. Sayama K, Yamamoto M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Hirakawa S, Dai X,

学会発表

1. Tohyama M, Yang L, Tsuda T, Miyawaki S, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K.: Interferon alpha enhances IL-22 receptor expression on epidermal keratinocytes. The 40th

Akira S, Hashimoto K. : Conditional ablation of Ubc13 in keratinocytes induces abnormal differentiation, decreased proliferation and apoptosis. The first Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, Japan, 10/1-3, 2010.

6. 藤山 幹子 : SJS/TENの発症機序に着いて. 第109回 日本皮膚科学会総会, 大阪, 平成22年4月17日.
7. 藤山 幹子 : 小児のDIHS. 第34回小児皮膚科学会学術大会. 愛媛, 平成22年7月3日
8. 藤山 幹子 : DIHS の診断と治療、その問題点. 第62回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 岡山, 平成22年10月23日.

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

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—

分担研究者 飯島正文 昭和大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 重症薬疹である 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 人であった。そこで我々は、重症薬疹の 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、本邦における疫学調査を試みた。

B. 研究方法

重症薬疹を診断し、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. 診断基準、2. 患者基本情報、3. 被疑薬および投与期間、原因薬剤検索、4. 臨床症状および検査所見：症状出現日、発熱、皮疹の性状・面積、病理組織学的検査、眼症状、口唇・口腔・陰部粘膜症状、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害、感染症合併、5. 重

症度スコア、6. 治療、転帰、後遺症、と広範囲に及んだ。

C. 研究結果

SJS 258 例、TEN 112 例、合計 370 例の調査登録票が回収された。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 の比は 2.3 : 1 であった。SJS、TEN 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。男女比は SJS で 1 : 1.14、TEN では 1 : 0.95 であった。死亡率は SJS が 3%、TEN が 19% であった。SJS、TEN とも被疑薬は抗菌薬等と解熱鎮痛消炎薬が最も多く、次いで抗てんかん薬、循環器疾患治療薬が上位を占めた。被疑薬開始日から皮疹出現までの期間は抗てんかん薬が抗菌薬等より有意に長かった。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。

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、上気道の閉塞性呼吸機能障害、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。

眼病変は TEN では 77% に対し、SJS では 26% と大差があった。血痂を伴う口唇びらん、

口腔内の広範囲血痂を伴うびらん、陰部びらん、呼吸器粘膜障害など粘膜症状の頻度はいずれもSJSよりTENにおいて統計学的に有意に高かった。組織学的にもSJSはTENよりアポトーシスや表皮全層性壊死の頻度が有意に低いことを考え合わせると、本調査ではSJSの中に重症多形紅斑(erythema multiforme major: EM major)が紛れ込んでいる可能性が考えられた。

死亡例解析結果から死亡例は年齢が高い、被疑薬は抗菌薬等の割合が高い、皮疹より発熱が先行する症例が多い、重症度スコアが高い、感染症合併、肝機能障害、末梢血異常、腎機能障害、呼吸器障害、循環器障害などの他臓器障害が多い、単独療法より、集約的治療がなされていたなどの傾向があった。

E. 結論

わが国におけるSJSならびにTENの発症率、死亡率、後遺障害、治療の詳細などの実態が明らかになった。本調査を契機に今後J-SCAR (Japanese severe cutaneous adverse reaction)の症例登録システムが構築され、集積されたデータがさらなる病態解明、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ことを期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hosaka H, Ohtoshi S, Iijima M, et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. *J Dermatol.* 2010;37:407-12.
2. Watanabe H, Tohyama M, Iijima M, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation. *Dermatology.* 2010;221:17-22.

3. Kamioka N, Akahane T, Iijima M, et al.

Protein kinase C delta and eta differently regulate the expression of loricrin and Jun family proteins in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.*

2010;394:106-11.

4. Fujishima S, Watanabe H, Iijima M, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2010;302:499-505.

5. Sugita K, Watanabe H, Iijima M, Kabashima K, et al. Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:408-10.

6. Matsuzawa Y, Nakada T, Iijima M, et al. Erythema multiforme major putatively induced by dihydrocodeine phosphate. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:673-4.

7. Uno H, Nakada T, Iijima M, et al. Angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome): palliative role of Mohs' ointment. *J Dermatol.* 2010;37:852-3.

8. 山崎直也, 末木博彦, 木村剛, 古瀬純司, 飯島正文. ソラフェニブによる手足症候群 予防法と対処法. *皮膚病診療.* 2010;32:836-40.

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, 高橋隆一 監修, 日本臨床社, pp238-41.

10. 飯田剛士, 長村蔵人, 飯島正文, 他. Folliculosebaceous cystic hamartomaの1例. 皮膚臨床. 52: 1932-33, 2010.
11. 飯田剛士, 今泉牧子, 飯島正文, 他. 異型線維黄色腫の1例. 臨皮: 65:57-60, 2011.
12. 志村真希, 中田土起丈, 飯島正文, 他. Prozone現象がみられ原因不明の視神経炎と診断されていた第2期梅毒の1例. 皮膚臨床. 52:1334-1335, 2010.
13. 鈴木寛丈, 飯島正文. Maffucci症候群. 皮膚科診療カラーアトラス体系. 6巻, 講談社, 150, 2010.
14. 大田原俊輔, 藤原建樹, 兼子直, 飯島正文. 海外での新推奨用量による lamotrigineの臨床評価ーバルプロ酸ナトリウム服用てんかん患者を対象とした第III相試験ー. 新薬と臨牀. 57:1442-53, 2010.
15. 濱田和俊・中田土起丈・秋山正基・飯島正文. 環状扁平苔癬. 皮膚病診療. 32:499-502, 2010.
16. 長村蔵人, 宇野裕和, 秋山正基, 飯島正文, 濱田健司. 放射線療法が奏効した angiolymphoid hyperplasia with eosinophiliaの1例. 皮膚臨床. 52: 1926-27, 2010.

学会発表

1. Tohyama M, Watanabe H, Iijima M, Hashimoto K, et al. Possible involvement of CD16 monocytes at dermo-epidermal junction in the epidermal damage of toxic epidermal

- necrolysis. 4th Drug hypersensitivity meeting. April 22-25, Rome, 2010
2. Sugita K, Watanabe H, Iijima M, Kabashima K, et al. Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. 4th Drug hypersensitivity meeting. April 22-25, Rome, 2010
3. Sugita K, Watanabe H, Iijima M, Kabashima K, et al. A novel role of the distribution of plasmacytoid dendritic cells for HHV-6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. The 35th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama, Japan, 2010
4. Aoki K, Watanabe H, Iijima M, et al. Effect of EPC-K1 on ultraviolet-radiation-induced injury in cultured NHEK. The 35th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama, Japan, 2010
5. Kyo M, Nakada T, Iijima M, et al. A case of varicella developing varicella-zoster virus-associated hemophagocytic syndrome. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress Fukuoka, 2010
6. 飯島正文. 医療訴訟と皮膚科ー重症薬疹の司法判断(補遺). 第109回日本皮膚科学会総会(大阪, 2009, 4)
7. 濱田和俊, 渡辺秀晃, 飯島正文, 他. 角膜びらんの所見を指標に比較的低容量のステロイドで治療した皮膚粘膜眼症候群(SJS)の1例. 第109回日本皮膚科学会総会(大阪,

2009, 4)

8. 奥村恵子, 飯島正文, 矢持淑子, 他. 遠隔転移を認めた右大腿部の悪性末梢神経鞘腫瘍の1例. 第109回日本皮膚科学会総会(大阪, 2009, 4)

9. 宇野裕和, 秋山正基, 飯島正文, 他. 整形外科医師の手に生じた職業性放射線癌の1例. 第26回日本皮膚悪性腫瘍学会(東京, 2010, 6)

10. 猿田祐輔, 秋山正基, 飯島正文, 他. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar 腫瘍)の1例. 第26回日本臨床皮膚科医会(東京, 2010, 6)

11. 鈴木悠花, 渡辺秀晃, 飯島正文, 他. 四肢に粟粒大丘疹が多発した汎発性環状肉芽腫の1例. 日本皮膚科学会第830回東京地方会(東京, 2010, 6)

12. 鈴鹿永里加, 渡辺秀晃, 飯島正文, 他. びまん浸潤型皮膚サルコイドの1例. 日本皮膚科学会第830回東京地方会(東京, 2010, 6)

13. 飯島正文. 重症薬疹 (SJS/TEN/DIHS)の診断と治療—重症薬疹の早期診断は可能か—日本病院薬剤師会関東ブロック第40回学術大会 (東京, 2010, 8)

14. 青木馨代, 中田土起丈, 飯島正文, 他. 術後の経過フォローが不十分で再手術を要した鼻部 sebaceoma の1例. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会(大阪, 2010, 9)

15. 北見由季, 香川三郎, 飯島正文, 他. 原因菌種の異なる頭部の白癬の3例. 日本皮膚科学会第831回東京地方会 合同臨床地方

会(東京, 2010, 7)

16. 濱田和俊, 秋山正基, 飯島正文, 他. 背部に生じた apocrine poroma の1例. 日本皮膚科学会第832回東京地方会(東京, 2010, 9)

17. 長村蔵人, 中田土起丈, 飯島正文, 他. 趣味の金継ぎにより生じたウルシによる接触皮膚炎の1例. 日本皮膚科学会第833回東京地方会 (東京, 2010.11)

18. 松澤有希, 中田土起丈, 飯島正文, 他. 乳児に外用中のブフェキサマクによって生じた授乳婦の接触皮膚炎症候群. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会(広島, 2010.12)

19. 藤島沙和, 渡辺秀晃, 飯島正文, 他. 原田病のステロイド療法中に発症した Stevens-Johnson 症候群進展型 TEN の1例. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会(広島, 2010.12)

20. 鈴木悠花, 渡辺秀晃, 飯島正文, 他. 組織学的に毛包性ムチン沈着症と鑑別を要した好酸球性膿疱性毛包炎の1例. 日本皮膚科学会第834回東京地方会(東京, 2010, 12)

21. 濱田和俊, 中田土起丈, 飯島正文. コリマイC点眼液による allergic contact dermatitis (ACD) Stage 3B の1例. 日本皮膚科学会第835回東京地方会(東京, 2011, 1)

22. 青木馨代, 中田土起丈, 飯島正文, 他. ランダム皮膚生検が診断に有用であった Intravascular Large B cell Lymphoma の1例. 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会(東京, 2011, 2)

23. 鈴鹿永里加, 渡辺秀晃, 飯島正文, 他.

多発性固定薬疹の1例. 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会(東京, 2011, 2)

24. 渡辺秀晃, 飯島正文, 橋本公二, 他. トリクロロエチレンによる過敏症症候群の2例. 日本皮膚科学会愛媛地方会(愛媛, 2011, 3)

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

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

重症薬疹における血清サイトカイン動態の検討

分担研究者 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
研究協力者 相原道子 横浜市立大学附属病教授
野村有稀 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 院生

研究要旨

横浜市立大学附属 2 病院で経験した Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症 (TEN)、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の重症薬疹を含む全身性の遅延型アレルギー性薬疹 37 例について BioPlex suspension array system を用いて 27 種類の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た。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による軽快後に低下した。また、DIHS では IFN- γ と IL-5 の上昇が見られた。多形紅斑型薬疹と播種状紅斑丘疹型薬疹はいずれのサイトカインも有意な上昇は見られなかった。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が示唆された。

A. 研究目的

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) と薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は発症機序が異なり、その関与するサイトカインも違いが見られることが報告されている。そこで、薬疹横浜市立大学附属 2 病院の皮膚科で経験したこれら重症薬疹のサイトカインパターンを比較検討するとともに、より軽症の遅延型アレルギー性薬疹に属する播種状紅斑丘疹型薬疹 (MP) や多形紅斑型薬疹 (EM) と比較検討した。

B. 研究方法

調査対象は、2006 年 4 月から 2010 年 6 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し、最終診断した。これらの患者について入院時および症状改善時に採取保存された血清を用いて、BioPlex suspension array system を用いて 27 種類の血中サイトカインを測定した。入院時血清はステロイド大量投与や血漿交換療法の施行前に採取されたものを測定に使用したヒト免疫グロブリン大量投与を施行した症例は

含まれなかった。

本研究は薬疹が疑われた患者を対象にこの臨床研究への参加について説明と同意を得た上で採血を行った。

「重症薬疹の発症病理に関する研究」という研究課題名で横浜市立大学倫理委員会の承認(承認番号 07-081)を得て行ない、所定の説明書と同意書を用いた。

C. 研究結果

1) TEN 3 例、SJS 8 例、DIHS 6 例、MP15 例、EM 5 例について検討した。TEN では IFN- γ 、TNF- α の前炎症性サイトカインの著しい増加をみたが SJS や DIHS では IFN- γ のみ上昇していた (P<0.001) (Fig1)。IL-10、IL-1ra の抗炎症性サイトカインは TEN においてのみ上昇していた (図 2)。TEN では同時に IL-6、IL-13、GM-CSF の上昇がみられた。治療による軽快後にこれらは低下した (Fig2)。また、好酸球増多のみられる DIHS では IFN- γ と IL-5 の上昇が見られた。多形紅斑型薬疹と播種状紅斑丘疹型薬疹はいずれのサイトカインも有意な上昇は見られなかった。IL-4、IL-8、IL-12、IL-17、エオタキシンなどその他のサイトカインについては軽度の上昇が見られた症例があったが各群間で有意な差はみられなかった。

D 考察

表皮細胞のアポトーシスが顕著な TEN では発症早期の進行期に IFN- γ 、TNF- α の前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の上昇がみられた。IL-13 は Th 2 サイトカインとしての作用だけでなく抑制性サイトカインとしても働くことから、TEN では IL-10、IL-1ra 同様進行するアポトーシ

スの抑制に働くものと考えられた。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いずれも低下していた。すなわち、初期の前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、TEN に進行する症例では SJS で留まる症例より有意に高値であった。したがって、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。表皮の傷害が SJS/TEN より軽度である DIHS ではこれらのうち IFN- γ のみ上昇し、病態の違いが示された。

E 結論

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が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成 22 年度)

1. 論文発表

1. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, Hashimoto K, Kamatani N, Nkamura Y : Genome-wide association study identifies HLA-A3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Human Molecular Genetics*, 2010,12.

2. Ikezawa Z, Komori J, Ikezawa Y, Inoue Y, Kirino M, Katsuyama M, Aihara M : A Role of *Staphyococcus aureus*, Interleukin-18, Nerve Growth Factor and Semaphorin 3A, an Axon Guidance Molecule, in Pathogenesis and Treatment

- of Atopic Dermatitis.. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2:235-246, 2010,10.
3. Yuki NOMURA, Michiko AIHARA , Setsuko MATSUKURA, Yuko IKEZAWA, Takeshi KAMBARA, Yukoh AIHARA, Yukitoshi TAKAHASHI, Zenro IKEZAWA: Evaluation of serum cytokines levels in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in compared with other delayed-type adverse drug reactions、J Dermatol (In press)
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 steevens-Johnson 症候群の 1 例. 皮膚科の臨床, 52:963-967, 2010,7.
5. 高野藍子, 松倉節子, 蒲原 毅, 相原道子, 池澤善郎: トニックウォーターに含まれるキナ抽出物による固定疹の 1 例. 臨床皮膚科, 64:373-375, 2010,5.
6. 前田修子, 山根裕美子, 國見裕子, 高野藍子, 相原道子, 池澤善郎: 当科における最近 6 年間の抗腫瘍薬による薬疹の臨床的検討. 日皮会誌, 120:2413-2420, 2010,11.
7. 松山阿美子, 松倉節子, 松木美和, 相原道子, 池澤善郎, 蒲原 毅: 診断に Open Application Test が有用であった口腔粘膜・口唇の固定薬疹の 1 例. J Environ Cutan Allergol, 4:163-167, 2010,8.
- 8 長島真由美, 藤村奈緒, 松山阿美子, 伊藤 彩, 中村和子, 廣門未知子, 蒲原 毅, 池澤善郎: アンギオテンシン転換酵素阻害薬(マレイン酸エナラプリル)が原因と考えられた血管性浮腫の 1 例. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology, 4:220-224, 2010,10.
9. 中河原怜子, 繁平有希, 前田修子, 相原道子, 喜多かおる, 池澤善郎: ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹の 1 例. 皮膚科の臨床, 52:1484-1485, 2010,10.
10. 池澤優子, 毛利 忍, 廣門未知子, 守田亜希子, 相原道子, 池澤善郎: ステロイドパルス療法が奏功した塩酸メキシレチンによる薬剤性過敏症症候群の 1 例. 皮膚科の臨床, 52:1397-1401, 2010,10.
11. 佐藤かすみ, 末次靖子, 水口正人, 相原道子, 池澤善郎: 劇症 1 型糖尿病を発症したサラゾスルファピリジンによる薬剤性過敏症症候群の 1 例. 皮膚科の臨床, 52:1851-1854, 2010,11.
2. 学会発表
1. Ikezawa Z, Yamane Y, Takamura N, Aihara M, Saito Y, Kaniwa N : Drugs responsible for sever eruptions in Japan. 4th International Drug Hypersensitivity Meetong, Rome, 2010,4.
2. Ikezawa Y, Aihara M, Matukura S, Kanbara T, Takahashi Y, Ikeda H, Ikezawa Z : The efficacy of plesmapheresis in treatment of SCARs such as SJS/TEN and the probable action mechanism. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress, Hakata, 2010,9.
3. Kunimi Y, Goto Y, Aihara M, Ikezawa Z : Statistical analysis of patients with Stevens-Johnson syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae infection in Japan. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress, Hakata, 2010,9.
4. Nagashima M, Fujimura N, Matsuyama A, Okabe S, Nakamura K, Hirokado M, Kambara T, Aihara M, Ikezawa Z : Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor(ACE- I);report of a case and a review of cases reported in Japan. The 1st

Eastern Asia Dermatology Congress, Hakata, 2010,9.

5.松倉節子, 池澤優子, 篠田純子, 高村直子, 前田修子, 相原道子, 高橋幸利, 蒲原 毅, 池澤善郎:薬剤性過敏症候群における血清サイトカインの推移-SJS/TENとの比較検討. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010,11.

6.向所純子, 池澤優子, 松倉節子, 池澤善郎, 蒲原 毅:早期血漿交換とγグロブリン大量静注療法(IVIG)が奏功した尋常性天疱瘡の1例. 日本皮膚科学会第830回東京地方会, 横浜, 2010,6.

7. 内田敬久, 相原道子, 池澤善郎, 竹下芳裕, 蒲原 毅:当科における乾癬型蕁麻疹の臨牀的・統計学的な検討. 第25回日本乾癬学会学術大会, 宇部, 2010,9.

8. 高村直子, 池澤優子, 松倉節子, 蒲原 毅, 池澤善郎:肝障害が遷延したカルバマゼピン(CBZ)による薬剤過敏性症候群(DIHS)の1例. 日本皮膚科学会第832回東京地方会, 横浜, 2010,11.

9. 平田祐子, 國見裕子, 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎:薬剤およびマイコプラズマ感染によるStevens-Johnson症候群の比較検討. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 広島, 2010,12.

10. 守屋真希, 酒井文子, 國見裕子, 今井満ちる, 池澤優子, 相原道子, 蒲原 毅, 池澤善郎:カルシウムブロッカー(アゼルニジピン)によるDIHSの1例. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 広島, 2010,12.

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

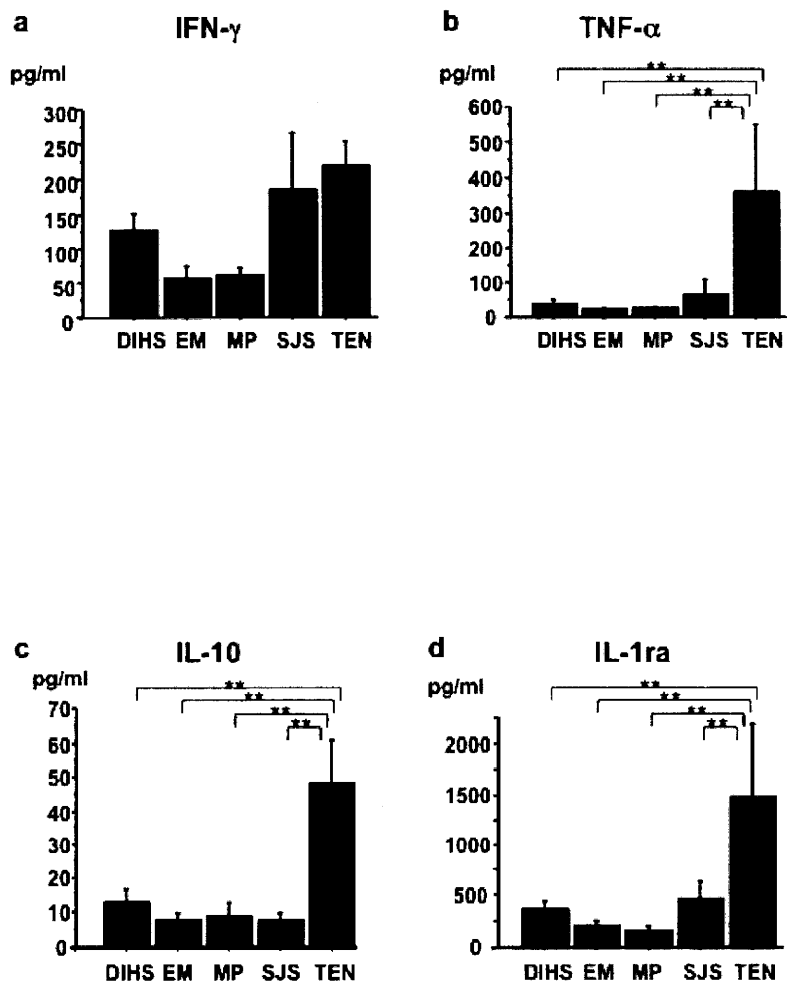


Fig.1 入院時の血清サイトカイン値

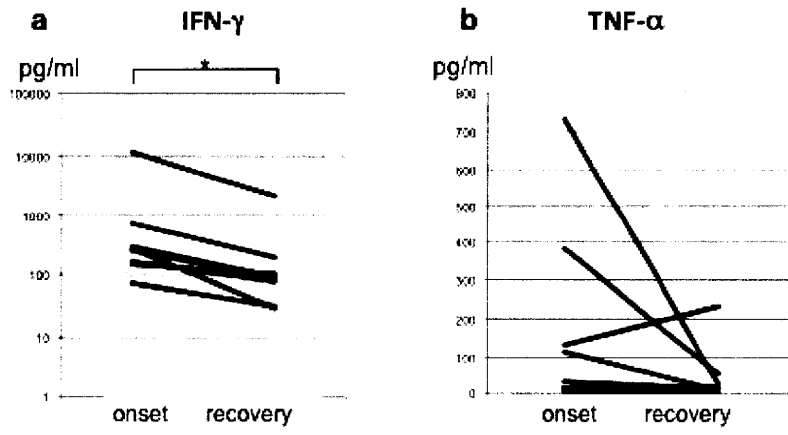


Fig.2 SJS/TENにおける治療によるサイトカインの低下