

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

重症薬疹患者の早期診断 biomarker の検討

分担研究者 森田栄伸

島根大学医学部皮膚科 教授

**研究要旨** 重症薬疹の診断に際して、発疹を伴う感染症との鑑別は重要である。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、より確実な biomarker が望まれる。今回我々は、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が判明した。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。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が考えられる。

研究協力者

金子 栄、新原寛之

（島根大学医学部皮膚科）

A. 研究目的

日常診療において、皮疹を伴う発熱患者を診察することは決して珍しいことではない。皮疹からの診断へのアプローチはその性状、分布のみならず、経過や治療への反応性によっても鑑別されるため、経過をみることも重要である。しかしながら、発熱を伴う場合は経過観察中に全身状態の急激な悪化を来し得るために、早期の診断治療を要する。原因としては多岐にわたり、大きく感染性・非感染性とに分けられ、それぞれの原因により治療を大きく左右される。治療は細菌感染であれば的確な抗生剤の投与であり、非感染性として頻度が多い薬疹では薬剤の中止ならびに副腎皮質ステロイドの投与となる。現在までに早期に重症の薬疹を診断する biomarker は少なく臨床応用もなされていない。今回我々は、好塩基球の活性化に注目し、早期診断のマーカーとなるかを検討した。

B. 研究方法

本研究は「薬剤過敏症候群の遺伝子多型解析」という研究課題名で臨床研究倫理審査委員会より許可（承認番号 652）をうけた所定の説明書と同意書を用いた。臨床対象は 2010 年～2011 年の間に島根大学医学部皮膚科に受診した皮疹を伴う発熱患者

で薬疹患者（男性 3 例、女性 1 例、平均年齢 68.0 歳）と対照の細菌感染症例（男性 2 例：女性 2 例、平均年齢：60.2 歳）である。検体は対象者より許可を得てから採取した。薬疹患者では発症から 2 週間以内の血液（発症初期）と回復後の血液（発症から平均 2 ヶ月後ステロイド内服がなくなったとき）を用いて、対照患者では有症時の血液を採取した。これらの検体を Allergencity kit を用いてフローサイトメトリーにて 3 重染色を行い、好塩基球を同定し、その活性化の状態を CD203c の蛍光輝度にて検出した。一部の症例においてはこれらの CD203c の変動を経時的に測定した。

C. 研究結果

(1) 薬剤特異的な好塩基球の活性化

薬剤特異的な好塩基球の CD203c の発現を Allergencity kit を用いて定量化した。薬剤を種々の濃度にて添加し、無刺激、抗 IgE 抗体をコントロールとして CD203c の発現程度の違いを Figure 1 のようにヒストグラムに分けて検討した。検討した 4 例において、症状が出ているとき、回復期いずれの時期においても薬剤特異的な好塩基球の活性化を認めなかった (Table 1)。

(2) 無刺激状態の好塩基球の活性化

発熱を伴う薬疹患者 3 名において、発症時には抗 IgE 抗体を加えても CD203c の発現亢進はみられなかった。うち 2 例においては無刺激の状態ですでに高値であった。回復期には、無刺激での CD203c の発現は低下

し、抗 IgE 抗体刺激に対する反応性が回復していた。対照の細菌感染症例においては、発熱時においても無刺激状態での CD203c 発現高値は示さず、抗 IgE 抗体刺激に対する反応性が保たれていた (Table 2)。

#### D. 考察

多剤を内服している、日本の超高齢社会において、早期に薬疹を鑑別することは、臨床診断に必須である。しかしながら、現在までに、薬剤特異的な診断方法は薬剤パッチテストや、薬剤特異的リンパ球幼若化試験においてのみしか、検査できず、その陽性率も決して満足の出来るものでない。重症薬疹の早期のマーカーとして、血清の可溶性 FasL1) や granulysin2) などが注目されているが、重症感染症や膠原病、重症熱傷においても上昇する場合があります、疾患特異性が十分でなく、さらにはどの薬剤が薬疹を起こしているかまでは鑑別できない。

近年、好塩基球がアレルギー性炎症の初期の段階に働いていること、さらに、IgE を介したアレルギー反応だけでなく、IgG を介したアレルギー反応にも好塩基球が関与していることが明らかにされた 3)、4)。今回検討した薬疹患者においては、Allergencity kit を用いた CD203c の検出では、薬剤特異的な好塩基球の活性化はみられなかった。しかし、重症薬疹では病初期に好塩基球が既に活性化された状態にあり、抗 IgE 抗体に対する反応性が失われていることが明らかになった。この結果は、好塩基球が脱顆粒もしくは非特異的に活性化していることを示しているものと思われる。疾患コントロールの細菌感染症ではこのような好塩基球の異常はみられなかった。これらのことから、CD203c を指標とする好塩基球の活性化状態を検出することは、重症薬疹の病初期における診断に極めて有用である可能性が伺える。また、重症薬疹の病初期に好塩基球が活性化され、病態に関与している可能性もある。今後、症例を増やして、さらに検討予定である。

1) Viard I, et al. Science 1998; 282; 490-493.

2) Abe R, et al Ann Intern Med 2009; 151: 514-515.

3) Vadas P, et al. N Engl J Med 2008; 358: 28-35.

4) Tsujimura Y, et al. Immunity 2008; 28: 581-589.

#### E. 結論

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が考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Takahashi A, Nakajima K, Ikeda M, Sano S, Kohno K, Morita E: Pre-treatment with misoprostol prevents food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). Int J Dermatol 50: 237-238, 2011.

2. Chinuki Y, Tsumori Y, Yamamoto O, Morita E: Cholinergic urticaria associated with acquired hypohidrosis: an ultrastructural study. Acta Derm Venereol 91: 197-198, 2011.

3. Dekio I, Matsuki S, Furumura M, Morita E, Morita A: Actinic lichen planus in a Japanese man: first case in the East Asian population. Photodermatol Photoimmunol Photomed 26: 333-335, 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

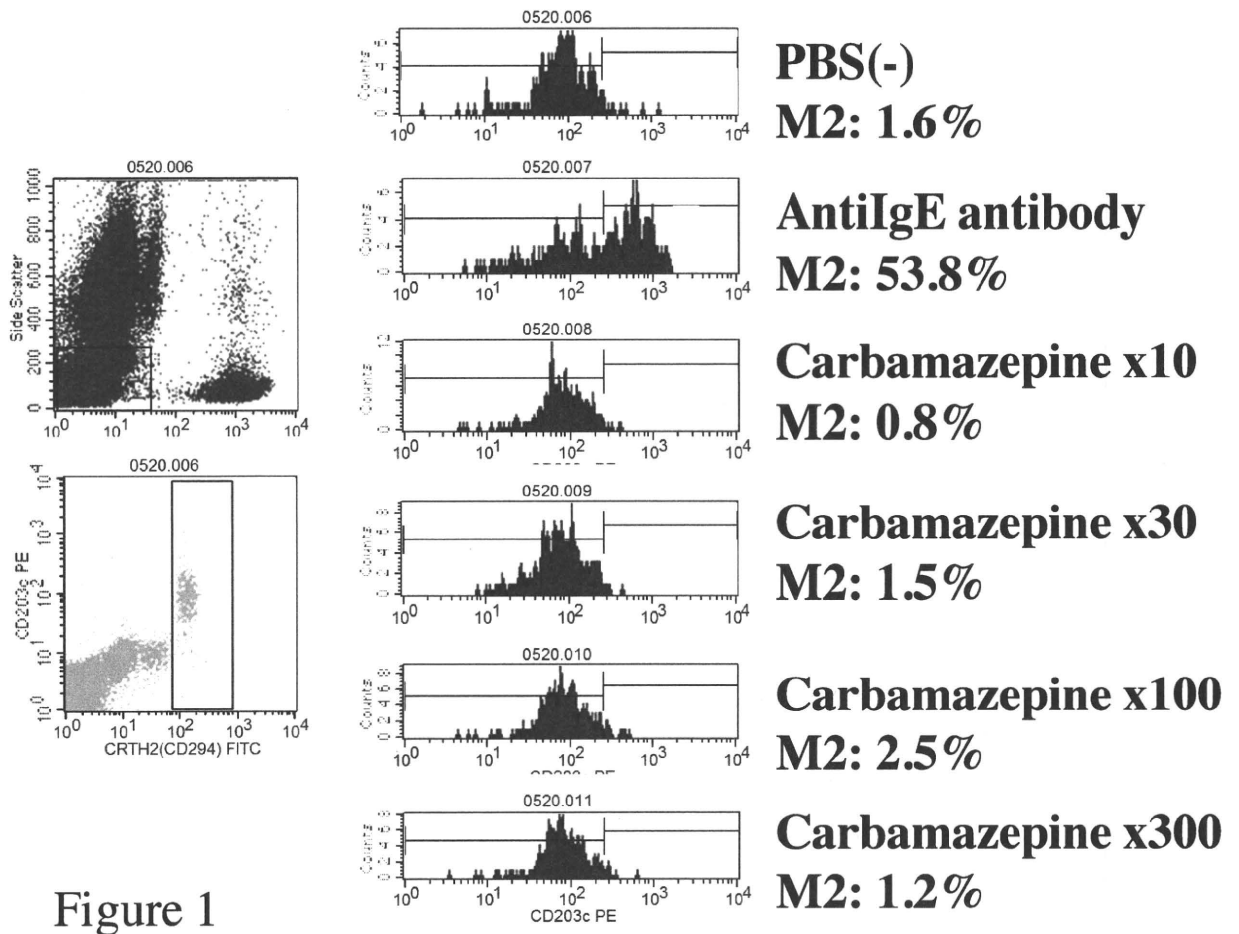


Figure 1

**Table 1 Activation of CD203c (%) on basophils in the patients with drug eruption**

Case Culprit drugs Diagnosis	Days after onset of symptoms	Stimulation								
		PBS(-)	$\alpha$ IgE	drug dilution						
				x10	x30	x100	x300	x1000	x3000	x10000
Case 1 Allopurinol SJS	Day 57	12	21	18	15		14		18	
Case 2 Allopurinol erythroderma	Day 4	80	70	82		84		81		82
Case 3 Carbamazepine DIHS	Day 249	1.6	54	0.8	1.5	2.5	1.2			
Case 4 Nifedipin MPE	Day 21	2.9	52	5.6	4.2	3.2	4.8			

**Table 2 Activation of CD203c (%) on basophils in the patients with drug eruption and controls**

Diagnosis	Sex	Age	Days after onset of symptoms	PBS(-)	$\alpha$ IgE
Case 1 Allopurinol SJS	M	70	Day 3	8.7	10
			Day 8	3.8	19
			Day 57	12	21
Case 2 Allopurinol Erythroderma	M	72	Day 4	80	70
			Day 14	0.2	45
Case 3 Nifedipine MPE	M	81	Day 7	65	87
			Day 21	2.9	52
Control 1 Erysipelas	F	84	Day 7	1.9	76
Control 2 Phlegmone	F	42	Day 1	0.4	28
Control 3 Phlegmone	M	51	Day 3	22	91
Control 4 Phlegmone	M	64	Day 4	9.2	95

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

研究代表者 浅田秀夫  
奈良県立医科大学皮膚科学 教授

研究要旨 HHV-6 の再活性化が共通してみられる薬剤性過敏症症候群 (DIHS) と移植片対宿主病 (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、いかに関わっているのかを検討する目的で、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 の動きは類似していたものの、皮疹部の浸潤リンパ球に占める Treg 割合は、DIHS では皮疹出現後 2 週間以上高値を持続したのに対して、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型や重症度に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

共同研究者

森戸 啓統 奈良県立医科大学皮膚科学  
小川 浩平 奈良県立医科大学皮膚科学

#### A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の病態形成には HHV-6 の再活性化が重要な役割を担っているものと考えられているが、再活性化機序や HHV-6 の病態へのかかわりについては、今なお不明な点が多い。われわれは、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) において、DIHS と同様に HHV-6 再活性化が密接にかかわっていること、さらに制御性 T 細胞 (Treg) の活性化を伴っていることをみいだした。そこで、GVHD おける HHV-6 再活性化のメカニズムや病態への関わりを研究することが DIHS の病態解明につながるものと考えられる。本年度は Treg を中心とした免疫調節系が、GVHD および DIHS の病態形成にいかに関わっているのかを検討する目的で、DIHS ならびに GVHD の皮疹部および末梢血における Treg の動態を免疫染色ならびに FACS 解析により検討した。

#### B. 研究方法

- ① GVHD 8 例、DIHS 13 例を対象とし、生検にて採取した皮疹部検体を用いて免疫染色により浸潤細胞を検討した。免疫染色には、FoxP3、CD3、CD4、CD8、Granzyme B に対するモノクローナル抗体を用い、各浸潤細胞の割合と皮疹出現後の日数との関係を検討した。
- ② DIHS 5 例を対象とし、発症急性期、HHV-6 再活性期、回復期について、末梢血中の Treg (CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>) の経時的な動きを、FACS 解析により調べた。

(倫理面への配慮)

奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者からインフォームドコンセントを得て施行している。

#### C. 研究結果

- ① 皮疹部における Treg の動態 : HHV-6 の再活性化が共通してみられる DIHS と GVHD とを比較すると、浸潤リンパ球当たりの Treg の割合が、DIHS では 2 週間以上持続的に高値を示したのに対し ( $9.3 \pm 1.7\%$ )、GVHD では持続的に低値を示した ( $2.1 \pm 0.6\%$ )。一方、CD8<sup>+</sup>T 細胞の浸潤動態については、両者の間で明らかな相関はみ

られなかった。

② 末梢血中での Treg の動態：DIHS 患者末梢血中の Treg の動き (Treg 細胞数 / CD4<sup>+</sup>細胞数) は、急性期: 10.4 ± 2.0%、HHV-6 再活性期: 11.6 ± 4.5%、回復期: 5.2 ± 0.9% と、急性期と HHV-6 再活性期では増加し、回復期には減少していたが、この動きは GVHD における Treg の動きと類似していた。

#### D. 考察

DIHS の病態形成には HHV-6 の再活性化が重要な役割を担っているものと考えられているが、再活性化機序や HHV-6 の病態へのかかわりについては、今なお不明な点が多い。一方 GVHD の発症においても、DIHS と同様に HHV-6 再活性化が密接にかかわっていることが、明らかになってきている。今回の研究結果からは、末梢血中の Treg の動きは、DIHS と GVHD でともに、急性期に増加がみられ類似していたが、一方、皮疹部における Treg の浸潤には違いが見られ、浸潤リンパ球における Treg 割合が、DIHS では長期間高値を持続したのに対して、GVHD では持続的に低値を示していた。GVHD の皮疹は、組織学的に苔癬型反応が主体であるのに対して、DIHS では苔癬型反応は通常みられず、このような皮膚症状の違いが、Treg の皮膚への浸潤動態の違いを反映している可能性が示唆された。

#### E. 結論

GVHD と DIHS では、末梢血中の Treg の動きは類似しているものの、皮疹部への Treg の浸潤動態に違いがみられ、この違いが皮疹の型や重症度に影響を及ぼしているものと考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

<論文発表>

1. 浅田秀夫: ウイルス感染と薬疹. J Environ Dermatol Cutaneous Allergol 4(2), 83-88, 2010
2. 浅田秀夫: 慢性腎臓病患者に対する抗ヘルペスウイルス薬治療 (最近のトピックス 2010). 臨床皮膚科 64(5), 141-145, 2010
3. 小川浩平、長島千佳、北村華奈、福本隆也、浅田秀夫、中川智代、笠原敬、古西満、三笠桂一: AIDS に合併した中毒性表皮壊死症に血漿交換療法が奏効した 1 例. 皮膚科の臨床 *in press*
4. 小川浩平、長島千佳、北村華奈、横井祥子、野口隆一、増谷剛、浅井英樹、川井廉之、小林信彦、浅田秀夫: 潰瘍性大腸炎に合併した致死的水痘の 1 例. 皮膚の科学 *in press*

<学会発表>

1. 九鬼千夏、小川浩平、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫、釜田義和、森川将行: ラモトリギンによる DIHS に悪性症候群様病態を合併した症例. 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. 10-12
2. Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Kasai T, Nonomura A, Asada H: Immunopathological role of regulatory T cells in patients with Drug-induced hypersensitivity

- syndrome. 第35回 日本研究皮膚科学会 (和歌山) 2010.12.3-5
3. Ogawa K, Morito H, Kobayashi N, Yurugi S, Fukumoto T, Asada H: Drug-induced hypersensitivity syndrome and subsequent arthritis. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress (Fukuoka), 30 Sep- 3 Oct 2010
  4. 浅田秀夫: Up-to-date 講演3 ウイルス性疾患に関する最近のトピックス. 第61回 日本皮膚科学会中部支部学術大会 (大阪) 2010.9.11-12
  5. 伊東由美子、森本圭介、森戸啓統、大黒奈津子、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫: サラゾスルファピリジン (サラゾピリン) による Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) の1例. 第61回 日本皮膚科学会中部支部学術大会 (大阪) 2010.9.11-12
  6. 廣瀬千治、森本圭介、森戸啓統、大黒奈津子、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫: ラモトリギンによる DIHS の1例. 第61回 日本皮膚科学会中部支部学術大会 (大阪) 2010.9.11-12
  7. 山功佑、森本圭介、大黒奈津子、福本隆也、小林信彦、矢田憲孝、西尾健治、浅田秀夫: アロプリノールによる TEN 型薬疹の1例. 第419回大阪地方会, 2010.5.22
  8. 小川浩平、長島千佳、北村華奈、福本隆也、浅田秀夫、中川智代、笠原 敬、古西 満、三笠桂一: AIDS に合併した中毒性表皮壊死症 (TEN) に血漿交換療法が奏効した1例. 第22回日本アレルギー学会 (京都) 2010.5.8-9
  9. 長谷川文子、小川浩平、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫: TS-1 による DLE 型薬疹の1例. 第418回大阪地方会, 2010.3.13
  10. 伊東由美子、小川浩平、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫: 経膈分娩後に発症した Toxic Shock Syndrome の1例. 第417回大阪地方会, 2010.2.13
- 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

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

研究分担者 梶島健治 京都大学医学研究科 皮膚科学 准教授  
研究協力者 中島沙恵子 京都大学医学研究科 皮膚科学

**研究要旨** SJS/TEN といった重症薬疹では、症状の極期における診断は容易であるものの、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、他薬疹との鑑別が困難である。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使用可能なマーカーの臨床応用が期待されるが、現時点において有用なバイオマーカーは未だ発見されていない。今回我々は、Alarmin の代表格である HMGB1 の重症薬疹のバイオマーカーとして有用性の検討を行った。SJS/TEN の診断前で HMGB1 の上昇を認めたため、現時点では、症例数が限られているものの、SJS/TEN の早期診断マーカーとしての可能性を示唆した。

#### A. 研究目的

SJS/TEN といった重症薬疹では、症状の極期における診断は容易であるものの、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、他薬疹との鑑別が困難である。重症薬疹も早期に診断し、大量ステロイド投与や IVIG、血漿交換療法などを開始すれば生存率の著明な上昇が期待できる。このため、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使用可能なマーカーの臨床応用が期待されるが、現時点において有用なバイオマーカーは未だ発見されていない。

Alarmin は、ネクロシス細胞から急速に分泌され、樹状細胞を含む自然免疫系を活性化し、侵襲そのものや炎症による二次的な障害によって破壊された組織の再生を促し、生体の恒常性維持に寄与する内因性物質として定義される。Alarmin の代表格は high mobility group box chromosomal protein1 (HMGB1) であるが、その他、heat shock protein (HSP)、S100 蛋白、hepatoma-derived growth factor 等も alarmin に含まれる候補として考えられている。

そこで本研究では、生体侵襲時に壊死細胞から受動的に分泌される HMGB1 の重症薬疹のバイオマーカーとして有用性の検討を行うことを本研究の目的とする。

#### B. 研究方法

SJS/TEN (Table 1)、maculopapular 型薬疹、多型滲出性紅斑、健常者より血清を採取し、ELISA 方にて血清中 HMGB1 値を測定した。SJS/TEN の患者においては、Table 1 に示すような time point で採血を実施した。また、健常者、SJS/TEN の患者の皮疹部より皮膚生検を行い、抗 HMGB1 抗体による免疫染色を施行した。

#### (倫理面への配慮)

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。

「免疫・アレルギー性皮膚疾患の免疫学的解析」という研究課題名で臨床研究倫理審査委員会より許可(承認番号 E778)を受けた所定の説明書と同意書を用いた。

#### C. 研究結果

健常人、maculopapular 型薬疹、多型滲出性紅斑の患者の血清中の HMGB1 には上昇は認められなかった。一方、SJS/TEN の患者の血清中 HMGB1 は高値を示した。また、水疱やびらんの出現前の血清中の HMGB1 値も高い傾向を示した。

#### D. 考察

SJS/TEN といった重症薬疹では、症状の極期における診断は容易であるものの、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、他薬疹との鑑別が困難である。重症薬疹も早期に診断し、大量ステロイド投与や IVIG、血漿交換療法などを開始すれば生存率の著明な上昇が期待できる。このため、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使用可能なマーカーの臨床応用が期待される。

今回我々は、水疱やびらん面が出現する以前(すなわち SJS/TEN を診断する前)より HMGB1 が上昇する可能性があることを示した。また、水疱やびらんが出現後も HMGB1 値が高値を示したことより、従来早期診断マーカーの候補としてあげられていた FasL や granulysin に比べ、発症後も高値を示していることより、より有用な診断マーカーとなる可能性を示唆した。



しかしながら、HMGB1は重症熱傷、敗血症、多臓器不全などでも高値を示すことが報告されており、SJS/TENに特異的な診断マーカーとは言えない。今後は、皮膚病変部の皮内からのmicroneedleによる採取などを用いた皮膚病変部のHMGB1値の測定などが必要かと考えられる。

#### E. 結論

SJS/TENの患者において、血清HMGB1値の上昇がびらんや水疱が出現する以前より亢進することが明らかとなった。HMGB1の高値は他の薬疹では認められなかったことより早期診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。

以上の研究成果は、昭和大学皮膚科・飯島正文先生、渡辺秀晃先生、愛媛大学皮膚科・橋本公二先生、藤山幹子先生との共同研究にて実施した。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 1) 原著論文

1. Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, Sugita K, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Nishikawa Y, Doi H, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K. A possible novel diagnostic tool of HMGB1 (high-mobility group box 1) for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* (in press)
2. Nakamizo S, Kobayashi S, Usui T, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Clopidogrel-induced acute generalized exanthematous pustulosis with elevated Th17 cytokines levels as determined by a drug lymphocyte stimulation test. *Br J Dermatol* (in press)
3. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y,

Kanagawa O, Kabashima K. 2010. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120: 883-93

4. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Otsuka A, Nakajima S, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 126: 408-10
5. Nakamizo S, Egawa G, Arakawa A, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Warfarin-induced alopecia after repeated chemotherapy. *Eur J Dermatol* 20: 828-9
6. Murata T, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Prompt lightening of acral lentiginosis in a GIST patient after treatment with imatinib mesylate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 1491-2
7. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 125: 1154-6 e2
8. Honda T, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. The role of regulatory T cells in contact hypersensitivity. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 4: 85-9
9. Abe S, Kabashima K, Moriyama T, Tokura Y. 2010. Food-dependent anaphylaxis with serum IgE immunoreactive to dairy products containing high-molecular-weight proteins. *J Dermatol Sci* 57: 137-40

##### 2. 学会発表

1. What's new in immunology of metal

allergy K Kabashima (17<sup>th</sup> International Contact Dermatitis Symposium 2009)

Society for Immunology, Dec 2009.

2. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当せず

**Table 1. Clinical data in SJS/TEN**

Case	Age	Sex	Blister or detachment*, %	Drugs	Blood draw (Day)
1	22	M	2	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	10, 13
2	39	F	42	Tranexamic acid	8, 24
3	56	F	30	Docetaxel	5
4	71	F	100	Antibiotics	30
5	50	F	90	Allopurinol	0, 4, 11, 20, 25
6	21	M	34	Antibiotics	0, 6, 18
7	50	F	8	Allopurinol	6, 17
8	27	F	15	Phenobarbital	-7, 0, 5
9	66	F	70	Imatinib	0, 7
10	60	F	30	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	-1, 5, 15
11	77	F	40	Antibiotics	-5, 0, 10
12	74	F	95	Antibiotics	6, 21

(びらんが出現した日を day 1 と見なす)

図 1 : 健常者、紅斑丘疹型薬疹 (MPE)、多型紅斑型薬疹 (EEM)、SJS/TEN の患者の血清中 HMGB1 を測定した。

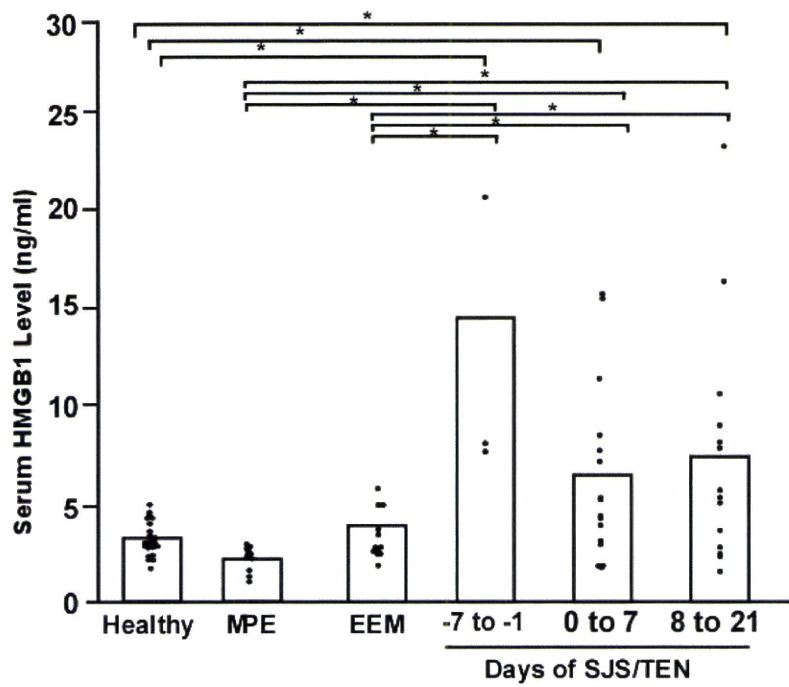
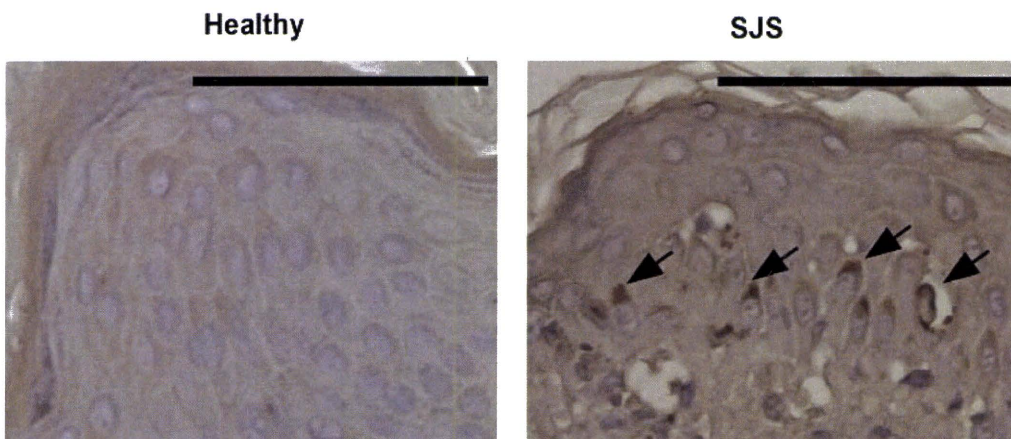


図 2 : HMGB1 免疫染色

SJS 患者と健常人の皮膚組織における抗 HMGB1 抗体を用いた免疫染色



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

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

分担研究者 小豆澤 宏明

大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学皮膚学 助教

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群(SJS)や薬剤性過敏症症候群 (DIHS) といった重症薬疹では、薬剤によるリンパ球幼若化試験 (DLST) がしばしば陽性となる。これらの重症薬疹の病態に T 細胞免疫が重要であることが明らかとなってきた。これらの病態では CD8T 細胞による病態形成に重要であることが注目されているが、DLST で検出できる免疫反応に T 細胞がどのような役割を果たしているのかについては不明な点が多い。従来  $^3\text{H}$ -thymidine の取り込みを検出する DLST を、我々が確立したフローサイトメトリー (FCM) を用いた DLST で、CFSE が減弱し BrdU を取り込んだ増殖細胞を検出できる。これまでの研究で、従来の DLST では CD4 あるいは CD8 陽性の T 細胞の分裂を検出していることを明らかにしているが、とくに SJS の急性期では CD8 陽性 T 細胞が優位に増殖している患者がみられた。一方で興味深いことに、DIHS の急性期で CD8T 細胞が、回復期で CD4T 細胞が分裂している症例があり、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、全くことなる場合があることが明らかとなった。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、重症多形滲出性紅斑の詳細な病態にも有用であると考えられる。

共同研究者

花房崇明 大阪大学大学院医学系研究科  
皮膚科 大学院生(研究協力者として)

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)や薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は発症が希であるため、臨床での病態研究が難しく、確実な治療法は確立されていない。遅延型過敏反応が関与する薬疹では、T 細胞により表皮障害が引き起こされると考えられているが、その活性化の機序はわかっていない。我々は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、重症薬疹の皮膚障害における CD8<sup>+</sup>T 細胞の重要性を明らかにした。ヒトにおける重症薬疹の病態はまだ不明な点が多いため、我々は、従来  $^3\text{H}$ -thymidine の取り込みを検出する DLST を、フローサイトメトリー (FCM) を用いるこ

とで、増殖細胞を特定・解析し、特に T 細胞免疫の役割について検討する方法を確立したことで、これらの重症薬疹の病態解明と、より有用な診断法の確立を目的として、薬疹患者の末梢血を用いて研究を行っている。

B. 研究方法

薬疹と診断した症例の急性期および回復期の末梢血単核球 (PBMC) を用いて、従来の DLST を行うと同時に 5-(and-6)-carboxyfluorescein diacetate, succinimidyl ester (CFSE) で PBMC を蛍光標識し、原因薬剤とともに培養した。培養後、従来の DLST で  $^3\text{H}$ -thymidine を添加するのと同じタイミングで day6 に 5-bromo-2'-deoxy-uridine (BrdU) を添加し、day7 に抗 BrdU 抗体、抗 CD4 抗体、抗 CD8 抗体で蛍光染色することで増殖細胞を FCM で解析した。従来の DLST では Stimulation index (SI) を検討した (図 1)。

### (倫理面への配慮)

中毒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。「中毒疹における原因疾患の早期鑑別診断法の開発」という研究課題名で大阪大学医学部附属病院 臨床研究倫理審査委員会より平成20年8月25日より平成25年7月31日までの許可(承認番号08088-2)を受けた所定の説明書と同意書を用いていた。

### C. 研究結果

1. 平成21年8月から平成22年12月に大阪大学附属病院皮膚科で薬疹が疑われた症例で、臨床研究への参加に同意した140症例の患者で、従来のDLSTが陽性となった患者のPBMCをFCMで解析した。

2. 薬疹の急性期に従来のDLSTが陽性の症例において同時に行ったFCMによるDLSTで、CFSEが減弱した分裂細胞を検出でき、<sup>3</sup>H-thymidineの取り込みとある程度関連した7症例のうち2症例でCD8陽性T細胞が優位で、その他の5症例ではCD4陽性T細胞が優位であった。

3. SJSの1症例では急性期にCD8T細胞が優位に(57%)分裂していた。

4. DIHSの1症例では急性期にCD8T細胞が優位に(86%)、回復期でCD4T細胞が優位に(99%)分裂していた。

5. DIHSの他の1症例では急性期にDLSTが陰性、回復期で陽性となり、CD4T細胞が優位に分裂していた。

### D. 考察

近年の研究から、とくに重症薬疹においてCD8<sup>+</sup>T細胞が組織障害に関わること、またCD4<sup>+</sup>T細胞のうちでもCD25<sup>+</sup>のregulatory T cell (Treg)の機能低下が重症薬疹でみられることなどが明らかとなり、薬疹におけるT細胞免疫の重要性が注目されている。DLSTはパッチテストなどと比べ、急性期にも検査が可能で、採血のみのため侵襲性が少ない利点がある一方で、偽陽性も少なからずみられる上に、検査に7日間という期間を要することから、現状では必ずしも有用とは言えない。従来のDLSTでは、細胞の増殖反応を、細胞分画別ではなく、増殖細胞を総和でとらえていたが、我々が樹立したCFSEとBrdUを同時に用いるFCMによるDLST

の解析では、細胞分画別の増殖を詳細に解析できることがわかった。実際にはCFSEは培養7日間の分裂の累積であり、<sup>3</sup>H-thymidineの取り込みは培養6-7日の24時間のS期に入った細胞をとらえることから、CFSEの減弱と<sup>3</sup>H-thymidineを取り込みは厳密には一致しない。そこでBrdUを組み合わせることで分裂細胞の中でも従来のDLSTでとらえている分裂細胞を厳密に特定することができ、その相関を見ることができる。

DLSTにおける薬剤反応性は急性期、回復期でも同一の薬剤特異的なT細胞を検出していると考えていたが、薬疹の病期によって、薬剤特異的なT細胞が異なること症例があることを証明した。

### E. 結論

薬疹がおこるメカニズムとしてT細胞の関与が臨床研究から明らかとなっているが、薬剤特異的T細胞について確実に検出することができれば、薬疹の病態を詳細に解析するのみならず、より信頼性が高く、迅速な検査法の開発へ発展させられると考えている。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 論文発表

1. 小豆澤宏明: 中毒性表皮壊死症(TEN)の発症機序 Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 4巻3号 Page137-142, 2010
2. Broom JK, Lew AM, Azukizawa H, Kenna TJ, Leggatt GR, Frazer IH. Antigen-specific CD4 cells assist CD8 T-effector cells in eliminating keratinocytes. J Invest Dermatol. Jun;130(6):1581-9. 2010
3. Lutz MB, Döhler A, Azukizawa H. Revisiting the tolerogenicity of epidermal Langerhans cells. Immunol Cell Biol. May-Jun;88(4):381-6. 2010
4. De Kluyver RL, Moritz L, Harris CA, Azukizawa H, Frazer IH. Antigen-specific CD8 T cells can eliminate antigen-bearing keratinocytes with clonogenic

potential via an  
IFN-gamma-dependent mechanism. J  
Invest Dermatol. 2010  
Jul;130(7):1841-8.

5. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. Allergol Int. Dec;59(4):345-54. 2010

#### 学会発表

1. 小豆澤宏明: ソラフェニブ投与中にみられる多形紅斑のマネジメント 第109回日本皮膚科学会総会 4月16-18日 大阪
2. 小豆澤宏明: 皮膚科研究の最前線 皮膚免疫・アレルギーの進歩 皮膚樹状細胞の役割について 第109回日本皮膚科学会総会 4月16-18日 大阪
3. Takaaki Hanafusa, Hiroaki Azukizawa, Ichiro Katayama. Immature B cell-like circulating lymphoid cells express keratin 5 ectopically and present exogenous antigen comparable to plasmacytoid dendritic cell 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 22-27 August 2010 Kobe
4. Hanafusa T, Azukizawa H., Matsumura S., Katayama I. Identification of drug-reactive proliferating cell in drug-induced lymphocyte stimulation test. 4<sup>th</sup> International Drug Hypersensitivity Meeting, Rome. 22-25 April, 2010
5. Sandrine Henri, Samira TAMOUTOUNOUR, Lionel Franz, POULIN, Hiroaki AZUKIZAWA, Adrien KISSENFENNIG, Bernard MALISSEN CD207+ CD103+ DDCs

cross-present keratinocyte-derived antigens irrespective of the presence of LCs 11<sup>th</sup> International Symposium on Dendritic cells in Fundamental and Clinical Immunology 26-30 September 2010 Lugano

6. Takaaki Hanafusa, Hiroaki Azukizawa, Ichiro Katayama. Immature B cell-like circulating lymphoid cells express keratin 5 ectopically and present exogenous antigen comparable to plasmacytoid dendritic cell 11<sup>th</sup> International Symposium on Dendritic cells in Fundamental and Clinical Immunology 26-30 September 2010 Lugano
7. Takaaki Hanafusa, Hiroaki Azukizawa, Ichiro Katayama Immature B cell-like circulating lymphoid cells express keratin 5 ectopically and present exogenous antigen comparable to plasmacytoid dendritic cell 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society fo Investigative Dermatology 3-5 December 2010 Wakayama
8. ジフェンヒドラミン外用、オメプラゾールが原因として疑われたacute generalized exanthematous pustulosis様症状の1例 花房崇明、小豆澤 宏明、片山一郎 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会 12月10-12日 広島

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

#### I. 引用論文

1. Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, Heath WR, Takahashi I, Gao XH, Sumikawa Y,

Okabe M, Yoshikawa K, Itami S.  
Induction of T-cell-mediated skin  
disease specific for antigen  
transgenically expressed in  
keratinocytes. *Eur J Immunol.* 2003  
Jul;33(7):1879-88.

2. Azukizawa H, Sano S, Kosaka H,  
Sumikawa Y, Itami S. Prevention of  
toxic epidermal necrolysis by  
regulatory T cells. *Eur J Immunol.*  
2005 Jun;35(6):1722-30.

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  
分担研究者 橋爪秀夫  
浜松医科大学皮膚科 准教授

研究要旨 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または皮膚からリンパ球を採取し、免疫学的に検討した。これまでの検討から、DIHS においては、発症後一過性に末梢血中に出現する単核球様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イルス-6 の再活性化が生じると推測された。

#### A. 研究目的

薬疹の多くは、薬剤抗原に対して反応する T 細胞を介した免疫反応であると理解されているが、重症薬疹である DIHS やステイブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症は、抗原認識 T 細胞の反応として一元的に理解することが難しい。我々は、重症薬疹に関与する薬剤反応性 T 細胞は、通常の抗原認識と違い promiscuous な結合によって活性化する可能性を示した (Hashizume et al, J Immunol 2008)。薬疹に関与する T 細胞は、通常の抗原認識で説明できない、特異な反応および現象を含んでいる可能性を我々は想定している。今回は DIHS に焦点をあてて、患者の末梢血および皮膚の中での免疫担当細胞を経時的に調べ、本症における免疫反応の詳細を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

対象は 2006 年～2010 年間に浜松医科大学皮膚科に受診した DIHS26 症例（男性 12 例：女性 14 例、平均年齢 55.3 歳）で本邦 DIHS 診断基準を満たした症例である。検体の採取に関しては対象者より許可を得てから採取した。それぞれの疾患の発症から経時的に末梢血を採取し、単核細胞を調整して、その発現分子をフローサイトメーター解析した。また、皮膚組織は一部凍結保存し、後に免疫蛍光染色によって浸潤細胞を明らかにした。また一部は我々の開発した皮膚浸潤 T 細胞増幅法 (Hashizume et al, Acta Derm-Veneol 2010) によって、皮膚内浸潤細胞の発現分子を解析した。

（倫理面への配慮）

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および皮膚生検組織を本研究に供した。その際、「皮膚および筋病変部皮膚浸潤 T 細胞の解析」という研究課題名で浜松医科大学医の倫理審査委員会より許可 (承認番号 20-157) を受けた所定の説明書と同意書を用いた。

#### C. 研究結果

DIHS 発症早期 3 週間以内では、末梢血中に単球よりフローサイトメータ上やや SSC の高い細胞群が存在し、これが増加した後に ( $9.8 \pm 5.0\%$ ) 減少する ( $2.5 \pm 1.0\%$ ) ことが判明した ( $p < 0.004$ )。この分画は、CD11b+CD13+CD14<sup>dim</sup>CD16 で、CXCR4, CCR4, CLA を種々の程度で発現し、皮膚親和性が想像された。CD163 は殆ど発現していなかった。皮膚病変部の免疫蛍光染色にて、本症では CD13+細胞が多数真皮上層に浸潤していることが確認され、本細胞が皮膚内へとリクルートする可能性を示した。この単球様細胞を調整し、解析すると HHV-6 抗原陽性であり、PCR 法にて HHV-6 DNA が内在することが確認された。また、皮膚浸潤 T 細胞を免疫蛍光染色したところ、CD4 陽性細胞内のみ HHV-6 抗原を検出した。この HHV-6+ 単球様細胞が T 細胞に HHV-6 を感染させる能力が存在するか、in vitro の系で調べた。発症早期の患者末梢血から単球様細胞を調整し、健常人 T 細胞と 5 日間共培養したところ、健常人 CD4 陽性細胞内にはのみ HHV-6 抗原を認め、CD8 陽性細胞内には認めなかった。この結果から、DIHS 早期に一過性に循環する CD13+CD14<sup>dim</sup>CD16+細胞は、HHV-6 を内包していて、これが皮膚に侵入することによってウイルスのリプリケーションに



重要であるといわれる CD4 陽性細胞への HHV-6 感染を生じさせる可能性を示した。

#### D. 考察

DIHSに高頻度に生じるHHV-6再活性化は、そのメカニズムの不思議と同時に、疾患の重症化にも関与する点からも注目されている。HHV-6活性化のひとつの要因として、DIHSの経過中に生じる免疫抑制状態が挙げられているが、どこからHHV-6は運ばれてくるのかは全く不明であった。我々が注目した患者の病初期にみられる末梢血中の単球様分画は、その発現分子の類似性からおそらく最近注目されているCD14<sup>dim</sup>単球と呼ばれる内皮細胞をパトロールする細胞と類縁のものと考えられる(Cros et al, Immunity 2010)。この細胞の本来の機能はまだ明らかでないが、少なくとも本細胞は骨髄に存在するHHV-6のリザーバーであり、薬剤かまたはそれによって生じる炎症反応によって、末梢血中に現れ、皮膚へ移入すると考えられる。以前からHHV-6再活性化には、CD4陽性細胞への感染が必要であることが示されているが、本症においてもCD4陽性細胞へのHHV-6の感染が再活性化の重要な契機となっていると考えられる。なぜ、このような単球様細胞の循環がみられるのかという疑問に対しては、明確な答えは見つかっていない。最近注目されている内因性damage associated molecular pattern molecules (DAMPs)は、障害された細胞から放出され、組織修復や炎症反応に関与している。我々は単球に対して遊走活性をもつDAMPsであるhigh mobility group box (HMGB)-1の血中レベルを数名のDIHS患者において測定したところ、高値を示した。このHMGB-1が単球様細胞の皮膚への移送を促している可能性があるが、さらなる検討が必要である。

#### E. 結論

DIHSにおけるHHV-6再活性化には、末梢血に一過性に出現するCD13+CD14<sup>dim</sup>CD16+の単球様細胞が関与している。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 藤山俊晴, 渡邊佑子, 橋爪秀夫. 【薬疹-2010】臨床例 皮膚浸潤CD4陽性細胞中にHHV-6抗原を証明しえた drug-induced hypersensitivity

syndrome (DIHS). 皮膚病診療 32: 891-94, 2010.

2. 橋爪秀夫. 【薬剤アレルギーの診断と治療の進歩】重症薬疹の治療. 臨床免疫・アレルギー科53:292-300, 2010.
3. 橋爪秀夫. 薬疹はどうして起こるか 薬疹発症メカニズムの不思議. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology* 4:67-75, 2010.
4. 橋爪秀夫. *dermatology* モルトリンフォーマ. 皮膚アレルギーフロンティア 8:128, 2010.
5. 古川福実, 伊豆邦夫, 橋爪秀夫. 【小児の発疹の診かた】川崎病にみられる発疹. 小児内科42:93-98, 2010.
6. Hashizume H, Hansen A, Poulsen LK, Thomsen AR, Takigawa M, Thestrup-Pedersen K. In vitro propagation and dynamics of T cells from skin biopsies by methods using interleukins-2 and -4 or anti-CD3/CD28 antibody-coated microbeads. *Acta Derm Venereol* 90:468-73, 2010.
7. Ito T, Hashizume H, Takigawa M. Contact immunotherapy-induced Renbok phenomenon in a patient with alopecia areata and psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 20:126-7, 2010.

##### 学会発表

9. 橋爪秀夫: 薬疹の検査指針とその読み方 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 平成22年4月17日.
10. 橋爪秀夫, 小豆澤宏明: 薬疹に関する情報収集および提供を目的とした網羅的な情報データベースの構築 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.
11. 伊藤泰介, 金林純子, 秦まき, 橋爪秀夫: 膿疱性乾癬患者に対するインフリキシマブ投与において生じたinfusion reactionの1例 第25回日本乾癬学会 学術大会 宇部, 平成22年9月4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

分担研究者 永尾圭介

慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師

**研究要旨** 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を確立しようとしている。現在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を利用し、液状変性(interface dermatitis)が形成されるメカニズムを模索したい。臨床面では、重症薬疹の各症例を詳細に解析しうるための基盤を形成した。

**A. 研究目的**

1) 薬疹発症の機序として原因薬剤が自己蛋白に結合して変性した“modified self”に対する反応であると考えられるが、詳細な機序は不明である。T細胞が主に抗原として認識するのはMHC分子上に提示されたペプチドであるが、薬疹など表皮が標的となった炎症性疾患での抗原提示のプロセスも解明されていない。樹状細胞は免疫の中心的な役割を担い、薬疹の発症に関わっていることが予想される。例えば、表皮細胞が特徴的に攻撃される多型紅斑型薬疹では樹状細胞が抗原を提示している可能性が高い。皮膚の代表的な樹状細胞としてランゲルハンス細胞(LC)が知られている。我々はLCを一過性、もしくは恒久的に消去するマウスに自己抗原特異的な皮膚炎マウスモデルを交配させ、ランゲルハンス細胞の存在下・非存在下で表現型の違いを解析、皮膚での抗原提示のプロセスを解明したい。この研究で得られる情報は薬疹の病態解明に大きく寄与できると思われる。

2) 基礎的な薬疹の機序もさることながら、散発的に発生する重症薬疹では、個々の症例の詳細な検討が極めて重要となる。我々はなるべくシステマティックに診断および特殊解析ができるプラットフォームを形成することを目的とした。

**B. 研究方法**

1) 我々は現在表皮特定器抗原に対して特異性を持つTCRトランスジェニックマウスを作製し、解析している。このマウスは下記の通り、リンパ球浸潤に伴う液状変性を組織学的に呈しするため、T細胞がいかに

して表皮抗原を攻撃するかを解析するため有用なモデルだと思われる。このモデルを利用して樹状細胞の関与などを解析する予定である。

2) 重症薬疹患者が来院した際に、速やか、かつシステマティックに臨床検体を採取し、診断の確定(もしくは後日見直し)や病態解明に役立てる臨床のシステムを構築したい。このために、血清の保存と凍結標本の保存を可能にするルーチンの流れを確立する。

**C. 研究結果**

1) 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リンパ組織からリンパ球を採取し、リンパ球欠損マウスであるRag2<sup>-/-</sup>に移入すると、臨床的に落屑を伴う紅斑を生じ、組織学的には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組織反応とほぼ同じ像であり、薬疹の免疫学的機序を考える上で有用なモデルになりうると考えられた。

2) 薬疹患者が受診した際、初診時の診断およびその後の解析を可能にするために臨床検体の採取と保存のルートを幾つか作った。まず慶應義塾大学医学部皮膚科学教室の血清バンクに登録し、全ての重症薬疹患者では初診時及び定期的な血清保存を行えるようにした。全血の一部はフローサイトメトリーにてリンパ球サブセットの解析を行い、薬剤性過敏症症候群とその他の重症薬疹の鑑別に役立てる。皮膚生検時は必ず凍結切片用のサンプリングを行い、迅速診断と浸潤細胞などの解析に使用するため保存する。

**D. 考察**

なし

1) 表皮に常に発現され、それに反応する抗原特異的な T 細胞を発現するモデルマウスを得たことにより、今後液状変性を来す病態においてどのように T 細胞が皮膚に浸潤し、表皮を攻撃しうるのかの分子レベルのメカニズムを解明することができる。CD4 および CD8 T 細胞の機能およびお互いの関係、皮膚の樹状細胞との関係を解析しうる。

2) 診断と解析に必要と思われる臨床検体を採取するプラットフォームができたことにより、今後個々の症例を経時的に解析することが可能となり、各症例と病態のより深い理解が可能となる。

#### E. 結論

1) 重症薬疹で見られるような組織学的に液状変性を呈するモデルマウスを見だし、今後免疫学的に解析する。

2) 個々の重症薬疹症例の診断と病態の理解を深めることを目的とした臨床のプラットフォームを形成した。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

論文発表

無し

学会発表

12. 永尾圭介：ステロイドの漸減に公式はあるか。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，平成22年12月10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