

201128012A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塩原 哲夫

平成 24 (2012) 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塩原 哲夫

平成 24 (2012) 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	
重症薬疹の予後の解析	
塩原 哲夫	19
Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症に浸潤する単球について の検討	
橋本 公二	24
Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査	
飯島 正文	28
薬剤性過敏症症候群(DIHS)における血清サイトカイン動態の推移 - Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症との比較検討-	
相原 道子	32
Allopurinol による重症薬疹患者における HLA の解析	
森田 栄伸	36
薬剤性過敏症症候群におけるヘルペスウイルス再活性化機序の解析	
浅田 秀夫	39
SJS/TEN などの重症薬疹における新規診断マーカーの検証	
谷崎 英昭	43

フローサイトメトリーによるD L S T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 .....	47
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 .....	50
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 .....	53
重症多形滲出性紅斑（急性期）の臨床調査個人票データ （2009年・2010年） 黒沢 美智子 .....	55
重症多形滲出性紅斑に伴う眼障害の実態調査ならびに発症に関与す る遺伝子素因についての解析 外園 千恵 .....	65
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	69
V. 班会議プログラム .....	79
VI. 研究成果の刊行物・印刷 .....	85

[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・病態の研究
研究分担者	橋本 公二	愛媛大学先端研究 学術推進機構学術企画室	特命 教授	重症多形滲出性紅斑の疫学・発 症機序・治療・病態の研究
	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・病態の研究
	相原 道子	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・病態の研究
	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
	谷崎 英昭	京都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
	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 市立島田市民病院	准教授 主任部長	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	専任講師	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

[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、経過中に多彩な臓器障害や合併症、また、回復後に後遺症をもたらす症例が多い。このような実態から病態の把握、診断基準の整備、病態の解明、治療法の確立が必須である。本研究では、①本症の疫学実態調査結果の検討と公表、Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)の後遺症の予後調査、②DIHS の治療指針の作成、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 T 細胞、単球系細胞、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、早期診断のためのバイオマーカーの検討、④SJS/TEN の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研究成果のグローバル化などを主な研究目的とした。SJS/TEN の疫学実態調査結果を学会誌に発表し、原因薬の種類、眼病変の発症年齢や原因薬剤との関係、治療の問題点、死亡原因などを解明した。単施設における薬疹回復後の調査結果は薬疹が様々な疾患の先行病変になっている可能性を示唆し、その予後が薬疹治療と関連することを指摘した。また、SJS/TEN では発症早期に単球系細胞が皮膚組織に認められることを解明し、さらに、薬疹時の T 細胞の検索で、病期により異なる T 細胞が薬剤に反応していることを明らかにした。さらに、バイオマーカーである high mobility group box chromosomal protein1 (HMGB1)が、薬疹早期診断の有力な候補であることを探究した。加えて、DIHS においては、HMGB1 が1つの細胞制御因子として関与している可能性を示した。これらの研究成果は、新たな治療戦略に直結し、国民の薬疹発症回避に貢献すると考えられる。本研究では国際化をめざして、海外の薬疹専門医と共に研究班会議を開催し、成果のさらなる向上をめざした。



## 研究分担者

橋本 公二

愛媛大学・先端研究学術推進機構学術企画室 特命教授

飯島 正文

昭和大学・医学部・皮膚科学 主任教授

相原 道子

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

谷崎 英昭

京都大学・大学院医学系研究科・皮膚科学 助教

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

市立島田市民病院 主任部長

永尾 圭介

慶應義塾大学・医学部・皮膚科学 専任講師

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

## 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で死亡率が高い皮膚疾患である。初期の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。このような実態から、本疾患の病態の把握、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本症の疫学実態調査結果の発信、臨床調査個人票データを用いた調査、死亡原因・後遺症・続発症検索のための調査票郵送による調査、1型糖尿病調査結果の解析、眼合併症のリスクファクターの検索、②DIHSの治療指針の検討、多臓器障害における他科との連携、③病態解明として薬疹発症に関与する遺伝子多型解析の継続調査、末梢血・皮膚組織におけるT細胞、単球系細胞の研究、臨床病型とサイトカインプロファイルの関係、重症薬疹の早期診断のバイオマーカーの追求と有用性評価、薬疹に関わるヘルペスウイルス再活性化の探究、④SJS/TENの眼後遺症の発現と原因薬、感染症の関係、治療法の確立、⑤薬疹研究における諸外国との連携など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・続発症、眼後遺症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、適切な治療選択への指針となる。また、薬剤と遺伝的背景の研究は、今後、重症多形滲出性紅斑の

発症を、投薬介入などで未然に防ぐ1手段となりうることから大きな意義がある。さらに、薬疹出現時のT細胞、単球、樹状細胞などの動態検索は同じ薬剤でも異なる臨床像を呈する薬疹の発症機序、薬疹におけるヘルペスウイルス再活性化という重要な疑問の解決へ導くとともに早期診断、発症予防、新しい治療法の開発に直結すると思われる。ゆえに、これらの研究から導かれる成果は、より適切な治療法の確立に貢献すると考えられる。さらに、薬疹研究を通して国際交流を深めることは、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・医療水準を世界に向けて発信するという重要な意義を有している。

## B. 研究方法

・重症多形滲出性紅斑の疫学的実態調査

本研究では重症多形滲出性紅斑の疫学的な実態調査は継続して施行してきている。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、眼合併症発現の因子などの解析をまとめ、学会誌に発表する。また、重症多形滲出性紅斑（急性期）は平成21年10月に厚労省難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患となったので、申請時に提出される臨床調査個人票データを用いて、臨床疫学像を確認する。さらに重症薬疹後にもたらされ

る様々な後遺症・続発症を知るために、患者に調査票を郵送してデータを集積し、その実態調査をする。DIHS に関連して発症する1型糖尿病の検索結果を集積し解析する。

・重症多形滲出性紅斑の治療指針の検討と発信

SJS/TEN においては治療指針が公表され、実際に利用されている。DIHS では診断基準は活用されているが、その治療においては、今だ、各施設間の統一された見解が出されておらず、治療指針案には不十分な点がある。ゆえに再度評価・検討するために、分担研究者施設における治療の難しいオーバーラップ症例や経過が遷延し長期にわたる症例を提出し検討する。また、様々な治療による合併症・続発症の相違や real-time PCR を用いたウイルス DNA 定量によるウイルス再活性化と治療の関係などの結果を基に、実用的な治療指針作成をめざす。

・重症多形滲出性紅斑の病態の解明

SJS, TEN などの発症機序を解明するため、今年度は単球系細胞の検索を末梢血と皮膚組織切片の表皮、真皮における浸潤細胞について免疫染色を用いて検索する。また、昨年継続して、臨床病型による T 細胞分画の相違や薬疹の経時的な T 細胞分画の変動を解明するために、患者の末梢血のフローサイトメトリーを用いて薬剤リンパ球刺激試験で増殖する細胞の特定・解析行う。DIHS におけるウイル

ス再活性化を解明するために、薬剤投与患者や薬疹発症患者のウイルス再活性化を real-time PCR を用いて末梢血のウイルス DNA 量に加えて、唾液中のウイルス DNA 量を定量し、評価する。また、Bio-Plex サイトカインアッセイキットにより各臨床病型のサイトカインプロファイルの測定を行い、臨床病型間の産生の相違を比較する。加えて、薬疹の早期診断のため alarmin の代表格で、生体侵襲時に壊死細胞から受動的に分泌される high mobility group box chromosomal protein 1(HMGB1)を測定し、重症薬疹における早期診断への有用性の検討やこの免疫染色を用いて皮膚組織の表皮ケラチノサイトや浸潤細胞における発現、臨床病型における相違点を比較する。

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て、薬疹でしばしば検出される液状変性(interface dermatitis) 形成のメカニズムを探究する。

さらに、遺伝子多型解析では今までに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、今年度は日本人のアロプリノールの薬疹発症における遺伝的背景を検索するため、HLA 血清タイピング、HLA-B locus の遺伝子タイピングなどにより解析を進める。

・重症多形滲出性紅斑の眼合併症に関する解析

全国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や後遺症をもたらしやすいのか、あるいは年齢、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多変量解析に基づく探索的解析を行い、検討する。また、眼合併症を伴うSJS/TENの発症に関わる複数の疾患関連遺伝子を解析し、遺伝学的背景を明らかにする。

・研究成果のグローバル化

研究班会議開催時に諸外国の薬疹研究専門家を招いて合同会議(Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Meeting)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。

## 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当大学に入院加療し患者の予後について、アンケート用紙郵送にて調査を行うとともに、現在薬疹回復後通院している患者の予後も含めて解析した。この結果、重症薬疹が完全に軽快した後に眼、呼吸器、腎、肝、心、神経、甲状腺、皮膚など多臓器にわたり、感染症や自己免疫疾患、肉芽腫性疾患、悪性腫瘍など多彩な疾患が続発することを示した。

さらに、DIHSにおいては、治療やヘルペスウイルス再活性化との関連を解析した。この結果、補液を主体にした保存的治療群と比較して、ステロイド治療群で抗核抗体、抗DNA抗体や抗甲状腺抗体などの自己抗体の検出頻度が有意に少ないという結果を得た。また、DIHSで再活性化するhuman herpesvirus 6 (HHV-6), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV)の末梢血の白血球中のヘルペスウイルス量と治療との関連を検索した。この結果、自己免疫疾患の発症に関わるといわれているEBVのDNA量のみがステロイド治療後に減少することが明らかになった。

糖尿病学会と連携して検索したDIHS後の劇症1型糖尿病発症患者の調査結果を集計して解析した。

分担研究者の橋本は、SJS/TENの、表皮に浸潤している細胞について検討した。表皮内および表皮真皮境界部には多数のCD14陽性細胞が存在していた。この単球は、CD16陽性、HLA-DR陽性、CD163陰性で、pro-inflammatory monocyteといわれ、単球の中でもpro-inflammatory cytokine(TNF- $\alpha$ など)を豊富に産生する分画に一致していた。また、CD16陽性単球は、CD80、CD86、CD137Lなどの共刺激分子を発現しており、組織所見でCD8陽性Tリンパ球との接着像も確認されたことより、細胞障害性T細胞の活性化に関与している可能性を推測した。

これまで、TENの表皮内に認められ

る単球は、表皮障害の結果、浸潤してきたと考えられてきた。そこで、TENの病変を形成する前の、臨床的には斑のない無疹部皮膚におけるCD16陽性単球の浸潤の有無を検討した。その結果、多くの検体で、真皮内あるいは表皮真皮境界部に接着するCD16陽性細胞の存在を確認した。

また、表皮障害にCD16陽性単球が直接的に関与する可能性を考え、表皮内および表皮真皮境界部に浸潤するCD16陽性単球の数を検討した。播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型を含め、表皮障害の程度を0からIVにグレード分類し検討したところ、CD45RO陽性細胞の数は表皮障害の程度と関連しなかったが、CD16陽性細胞は、表皮障害が強くなるにつれて増加していたことを報告した。

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や解熱鎮痛消炎薬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。

治療では眼科的局所療法の抗菌剤点眼がSJSで41%、TENで60%、ステロイド点眼がSJSで49%、TENで53%であった。眼科的局所療法の効果とSJS・TENとの関連解析ではSJSの方がTENより眼科的局所療法の有効率が有意に高かった。全身療法ではSJSでは単独療法が85.1%で併用療法はわずかに0.9%であった。一方TENでは単独療法は49.4%と半数で、2療法併用は29.6%、3療法以上の併用も21%あった。単独療法としてステロイド大量療法はSJSで125例、TENで16例とSJSに有意に高率であり、ステロイドパルス療法はSJSで61例、TENで24例とTENに有意に高率であった。ステロイド大量療法における最大投与量の平均値はプレドニゾン換算でSJSは50.6mg/日、TENで95.7 mg/日であった。投与日数ともSJSよりTENにおいて有意に大きかった。2療法併用ではステロイドパルス療法+免疫グロブリン静注療法がSJSで11例、TENで10例、ステロイド大量療

法＋ステロイドパルス療法が SJS で 10 例、TEN で 3 例、ステロイド大量療法＋免疫グロブリン静注療法が SJS で 7 例、TEN で 6 例、ステロイドパルス療法＋血漿交換療法は TEN のみで 5 例あった。3 療法併用はステロイド大量療法＋ステロイドパルス療法＋免疫グロブリン静注療法が SJS で 2 例、TEN で 11 例、ステロイドパルス療法＋免疫グロブリン静注療法＋血漿交換療法（二重膜濾過法を含む）が TEN で 6 例あった。

分担研究者の相原は、横浜市大附属 2 病院で経験した DHIS 9 例と SJS および TEN の 9 症例について、経過中の血中サイトカイン動態を比較検討した。DHIS 9 例の詳細は、4 例は典型例、5 例はヒトヘルペスウイルス再活性化が証明できなかった非典型例であった。1 例のイソニアジドを除き抗けいれん薬、サルファ系薬剤を含む典型薬剤で発症した。9 例中 3 症例はステロイドパルス療法と  $\gamma$  グロブリン併用、5 例はステロイド単独、1 例は対症療法のみにて治療を行い、全例軽快した。

血清中サイトカインの推移の検索結果では DIHS では前炎症性サイトカインである IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、および抗炎症性サイトカインである IL-10、IL-1ra とともに、最悪期にかけて上昇し、回復期は急速に低下した。IFN- $\gamma$  にて最悪期と回復期で有意差が、IL-5 は発症時に最高値を示し、最悪時には急速に低下する傾向を示した。IL-6、IL-13、

GM-CSF は症例により推移が若干異なるものの、発症初期から最悪期に上昇または発症初期から高値が維持されるものも多く見られた。HHV-6 の再活性化とサイトカインの関係は、再活性化に伴う障害が軽度の場合は大きな変動はみられなかったものの、再活性化時の肝障害が著しかった症例では、IL-1ra、IL-10 は再活性化時にかけて増加、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  は発症時と HHV-6 再活性化時ともに高値を示し、回復時に低下していた。

SJS/TEN とのピーク値との比較した結果は IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-1ra とともに SJS/TEN においてより高値を示す傾向にあり、TNF- $\alpha$  にて有意であった。また、IL-5 は DIHS において有意に高値であった。特に進行性の重症 DIHS で高値を示した。IL-6、IL-13、GM-CSF は SJS/TEN において高値であり、GM-CSF で有意差を認めた。

分担研究者の森田は、Allopurinol による重症薬疹患者の 6 例及び allopurinol を 3 ヶ月以上内服するも薬疹を発症していない対照患者 25 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（drug lymphocyte stimulation test : DLST）を行った。HLA 血清タイピングでは B58 が患者群に高頻度に、HLA-B locus 遺伝子タイピングでは、B\*5801 が高頻度に検出された。本邦における allopurinol による重症薬疹報告 19 例（うち B\*5801 保有は 11 例）を含めて解析すると B\*5801

の頻度は  $P < 9.506 \times 10^{-6}$ 、OR : 64.30、95%CI: 3.524-1173.28 でさらに頻度が高かった。アジア、ヨーロッパ系人種における重症薬疹で B\*5801 が高頻度に検出されており、本邦でも同様に B\*5801 が allopurinol による重症薬疹の危険因子であることが示唆された。

一方、DLST の解析では、SI の平均値は患者群で 151.67、対照群で 124.05 であり、有意差は認められなかった。また HLA との関連もみられなかった。

分担研究者の浅田は、DIHS 原因薬が体内に潜伏感染しているヘルペスウイルスの再活性化を直接誘発する可能性を考え、DIHS 原因薬 (テグレート) 内服群と非内服コントロール群について、唾液中の HHV-6、HHV-7 の定量を行った。その結果、唾液中 HHV-6 については、テグレート内服群の平均値 : 2,730 コピー/ml、非内服群の平均値 : 7,430 コピー/ml で、両群間に有意差は見られず、また、内服期間と HHV-6 量との間にも明らかな相関は見られなかった。また、HHV-7 についても、内服群の平均値 : 353,000 コピー/ml、非内服群の平均値 : 126,000 コピー/ml で、内服群の方がやや高値を示したものの両群間に有意差は見られなかった。ただし、4 年以上の内服歴を有する 7 人のうち 2 人で HHV-7 が 1,000,000 コピー/ml 以上と著しく高い値を呈した。

さらに、DIHS における唾液中ウイルス動態では、唾液中 HHV-6、HHV-7 の量は、発症 3 週間目頃から上昇が見

られた。3 例中 1 例は発症後 3 か月の時点でも HHV-6: 10,000 コピー/ml 以上、HHV-7: 1,000,000 コピー/ml 以上と高値を持続していた。

分担研究者の谷崎は、発症初期に SJS/TEN などの重症薬疹の診断に用いる有用なバイオマーカーがないことから、Alarmin (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) の代表格で、生体侵襲時に壊死細胞から受動的に分泌される high mobility group box chromosomal protein1 (HMGB1) を中心として有用性の検討を行い、症例の解析を行った。

健常人、maculopapular 型薬疹、多形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 値も高い傾向を示すことを解明した。

分担研究者の小豆澤は、フローサイトメトリー (FCM) を用いた DLST で、carboxyfluorescein 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する研究を行った。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、3H-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。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。

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。

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。さらに別のDIHSの回復期に陽性となった1例では、分裂細胞におけるCD4+CD25+Foxp3+細胞の割合が、PHA刺激にくらべ著明に増加(23%)することを見いだした。

分担研究者の橋爪は、HMGB1がDIHS患者末梢血中に一過性に出現する単球様細胞のカイネティクスに連動していると推測し、これまでの皮膚病変の浸潤細胞の解析を基に、この単球様細胞は、皮膚内へリクルートされていると考えた。そこで、DIHSおよび他の薬疹皮膚病変におけるHMGB-1の発現を調べた。健常皮膚では、HMGB-1は表皮細胞の核内に発現する他、真皮の樹状細胞への発現がみられたが、DIHS皮膚病変ではこの他に、表皮細胞の細胞質および真皮全体へ発現がみられた。この発現パターンは、表皮最外層と真皮の一部にのみ発現を認めるSJSとは対称的であった。

また、DIHS皮膚病変の真皮内には、

HMGB-1高発現部位近傍にCD13陽性細胞の浸潤がみられた。さらに、HMGB-1は患者末梢単球様細胞に対する遊走活性があることが実験的に検証された。これらの結果から、DIHSにおいてみられる単球様細胞は、皮膚の炎症によって細胞外へ分泌されるHMGB-1によって皮膚内に遊走されていると推測した。

分担研究者の永尾は、表皮自己抗原であるDsg3に反応するTCRトランスジェニックマウス(H1マウス)を作成した。Dsg3反応性T細胞(Dsg3 T細胞)の一部は胸腺での消去を逃れ末梢に存在していた。末梢H1 T細胞は、*in vitro*で合成したDsg3ペプチドに反応し、抗原特異性を保っていることを証明した。また、H1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。さらに、Dsg3 T細胞とDsg3<sup>-/-</sup> B細胞(後者はDsg3に対する免疫寛容が成立していない)をRag2<sup>-/-</sup>マウスに共移入すると、interface dermatitisのみならず、自己抗体の産生も見られ、これは腫瘍随伴性天疱瘡に類似した所見であった。ちなみに、腫瘍随伴性天疱瘡はSJSと同様の分布をとり、両者ともinterface dermatitisを呈することより、類似した病態機序を介している可能性がある。レトロウイルスを用いて野生型T細胞にDsg3特異性を持たせる系を確立した。すなわち、



rvDsg3 を Rag2<sup>-/-</sup>マウスに移入すると、H1 由来の Dsg3 T 細胞同様 interface dermatitis を生じた。この系を用い、それぞれ IFN $\gamma$ <sup>-/-</sup>と IL-17 欠損マウスより rvDsg3 を作成し、Rag2<sup>-/-</sup>に移入したところ、IL-17 欠損 rvDsg3 T 細胞は皮膚炎を生じたのに対し、IFN $\gamma$  欠損 rvDsg3 T 細胞は皮膚炎を生じ得なかった。この結果より、interface dermatitis には INF $\gamma$  が必須であることを解明した。

分担研究者の黒沢は、重症多形滲出性紅斑（急性期）は平成 21 年 10 月に厚労省難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患となったことから、申請時に提出される臨床調査個人票データを用いて、臨床疫学像を確認した。平成 21(2009)年度と 22 年(2010)年度の重症多形滲出性紅斑（急性期）データを入手し、まず SJS と TEN の計 51 例を分析対象とした。重症多形滲出性紅斑（急性期）の認定基準は SJS と TEN があり、分析対象の 51 例が認定基準を満たしているか確認した。SJS の認定基準を満たしていたのは 32 例、満たしていなかったのは 4 例であった。そのうちの 2 例は主症候の①がなし、②④と(2)病理所見はありという症例であった。他の 1 例は主症候が全てなしだったが、重篤度の合計が 6 点であった。もう 1 例は主症候の①なし、②③④あり、(2)病理所見不明、という症例であった。TEN の場合は認定基準を満たしていたのは 13 例、満たしていなかったのは 2 例で、1 例は主要項目

に記載がなく、重篤度の「2.角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられるもの」に該当していた症例で、もう 1 例は主症候が全てなしとの結果を得た。

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、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、眼所見、治療などを多変量解析に基づく探索的解析を実施した。この解析の結果、眼障害の程度は発症年齢と被疑薬に大きく左右され、発症年齢が 45 歳未満の若年齢で眼障害が重度になりやすく、若年齢症例でも被疑薬が抗てんかん薬であった場合には軽度になりやすいことが判明した。45 歳以上では、被疑薬が抗生物質であれば重度になりやすく、それ以外の被疑薬であっても NSAID でなければ重症化しにくいことが示唆された。眼合併症を伴う SJS/TEN 発症にかかわる複数の疾患関連遺伝子の遺伝子間相互作用解析により、PTGER3 rs4147114 G/C - TLR3rs3775296T/T に相互作用を認めた。さらに遺伝子改変マウスを用いた研究で TLR3 を介した炎症を EP3 (PTGER3 遺伝子の蛋白) が抑制しており、PTGER3 遺伝子と TLR3 遺伝子の間の機能的な相互作用があることを世界で初めて明らかにした。

#### D. 考察

今回、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

を学会誌に公表することができた。この調査結果の発信は、皮膚科医、眼科のみならず、重症薬疹を経験する他科の医師へも注意喚起を促し、患者を早期からの的確な治療に導く指針となる。郵送票を用いてパイロット的に施行した死因・後遺症・続発症などの結果は、薬疹完全回復後に多彩な疾患が発症していることを示した。重症薬疹が自己免疫疾患や膠原病発症の先行病変として存在している可能性を示唆する結果であるため、今後はこの調査を分担研究者施設にて拡大して行う予定である。

重症薬疹の病態に関しては、SJS、TENの発症早期にTNF- $\alpha$ を産生するCD16陽性細胞が表皮真皮境界部に浸潤していた所見は、直接的、間接的にCD8陽性T細胞の活性化を介した表皮障害に関与している可能性を示し、CD16陽性細胞が治療の標的になり得る新たな道を開いた。一方、薬疹に関わるT細胞の詳細な探究は、DLSTに関わるT細胞の種類が臨床病型や病期により異なることを明らかにし、薬疹でのエフェクターT細胞の新たな切り口を開いたと言える。また、バイオマーカーであるHMGB-1の検索は、薬疹の早期診断時の有用性を示唆し加えて、HMGB-1の免疫染色結果は、HMGB-1がHHV-6陽性の単核球様細胞を皮膚へ遊走させる1つの制御作用を有することを示唆した。今後の説明が期待できる。

薬疹におけるヘルペスウイルス再活性化の探究で長期間のテグレート

ル内服例で唾液中のHHV-7が多量に検出された症例の結果は、薬剤とウイルス間の何らかの関係を示唆する所見と捉えられ、今後さらに症例を増やして解析を加える必要がある。

これらの病態に関する多くの研究成果は、エビデンスに基づいたより適切な治療の選択を可能にすると想定され、社会的な意義は大きい。本研究の成果から重症薬疹の新規の早期診断手法の開発、治療法の開発、創薬へ進む可能性が期待できる。

アジア、ヨーロッパ系人種におけるアロプリノールの薬疹でHLA-B\*5801が高頻度に検出されることは知られていたが、本邦でもアロプリノールによる薬疹患者で同様にHLA-B\*5801が高率に検出され、リスクファクターになることが示唆された。今後、介入投与などにより薬疹回避の可能性を示す所見と考えられる。

また、Asian severe cutaneous adverse reaction(A-SCAR)の開催は回を重ねる毎に参加者も増え活発になっている。今後は共同研究も視野にいて、国際的な評価が得られる研究も実現可能になろう。

## E. 結論

本研究により、重症多形滲出性紅斑の病態に関して得られた、単球系細胞の発症への関与、薬疹に関わる詳細なT細胞の知見、唾液中のウイルス量の結果、組織学的な苔癬型反応の検索は、今後、新しい治療戦略の第一歩となり、患者にとって大きな福音をもたらす

ことが期待される。また、個体遺伝的素因と特定薬剤の薬疹発症の関係、眼合併症遺伝的背景の解明は、未病、後遺症予防という視点で国民の健康維持に大いに貢献すると思われる。さらに、海外の薬疹研究者を交えた合同研究会議は、重症多形滲出性紅斑の研究成果のグローバル化に寄与するものと考えられる。

#### 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

## 薬剤性過敏症症候群(DIHS)治療指針 (2012) 案

薬剤性過敏症症候群(DIHS)は経過中にヘルペスウイルス再活性化を引き起こし、多臓器障害を伴うので、十分な検索を行いながら治療を行う。発疹および全身症状に対し効果を期待できる治療法は、副腎皮質ステロイド薬の全身投与である。さらに、経過中に出現する感染症等の対応を適切に行う。

### <治療指針の位置づけ>

- ・本治療指針は現時点における医療水準を基に、DIHSの標準的診療として有用となるように作成されたものである。本治療指針は医師の裁量を規制し治療を限定するものではない。
- ・本治療指針には保険診療上認められない治療法も記載している。このような治療を行う場合は、各施設で必要に応じて個々に手続き等を対応する必要がある。

### 1. 被疑薬の中止

被疑薬を中止し、原則として入院させて治療する。発症時に服用していた薬剤を可能な限り中止することが望ましい。しばしば原因薬中止数日後に発熱の上昇、顔面の浮腫や発疹の増悪がみられることに留意する。

### 2. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により状態が異なるため、投与する副腎皮質ステロイド薬の用法・用量は一律には決めがたいが、高齢者、紅皮症状態の場合、心不全、腎不全などの重篤な基礎疾患を有している場合には、早期の全身投与が推奨される。

#### 1) 副腎皮質ステロイド療法

##### A. 初期量

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、30～70mg/日（又は0.5～1mg/kg/日）で開始する。この初期量は発疹のみならず、臓器障害の程度、先行する治療経過等を考慮して決定する。初期量は原則として7～14日間投与する。

##### B. 漸減

ステロイド薬は、臨床症状の軽快に伴い1～2週間毎に5～10mg/日ずつ漸減する。