

C. 再燃時

経過中に、しばしばヘルペスウイルス再活性化による発疹、発熱、肝・腎障害などの再燃が認められる。この時には、検査（血液・生化学、免疫血清、ヘルペスウイルス等）を進めながら、副腎皮質ステロイド薬は症状が軽減するまで数日間同量を維持する。症状が軽減せず、重篤な臓器障害への進展や表皮の壊死性変化・粘膜病変が出現した場合にはステロイド薬の増量や下記の治療法を検討する。

2) 副腎皮質ステロイドパルス療法

上記の副腎皮質ステロイド薬投与でも病勢が治まらない場合、ステロイド薬の不規則投与等の先行があり病勢が治まらない場合には、ステロイドパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン 500～1000 mg/日を3日間投与する。パルス療法直後のステロイド投与量は原則としてプレドニゾロン換算で1 mg/kg/日を投与し、以後漸減する。

3. その他の治療法

1) ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法

重症例には、5～20g/日、3～5日間を1サイクルとして投与することもある。ただし、漫然と長期投与することは避ける。

2) 血漿交換療法

Stevens-Johnson 症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)とのオーバーラップが考えられる場合に考慮しても良い。

4. サイトメガロウイルス再活性化に対する治療法

DIHS の発症 5～7 週目にしばしばサイトメガロウイルスの再活性化*が認められ、発疹・肺炎・消化管出血・腸炎・心筋炎など（サイトメガロウイルス感染症）が突然に出現することがある。サイトメガロウイルス感染症では抗ウイルス薬[ガンシクロビル(900～1800mg/日)等]を投与する。原則として抗ウイルス薬はサイトメガロウイルスの抗原血症が陰性化するまで継続する。サイトメガロウイルス感染症が重篤な場合には、抗ウイルス薬とヒト免疫グロブリン製剤 (5g/日)併用を考慮する。

*末梢血のサイトメガロウイルス抗原血症の検出

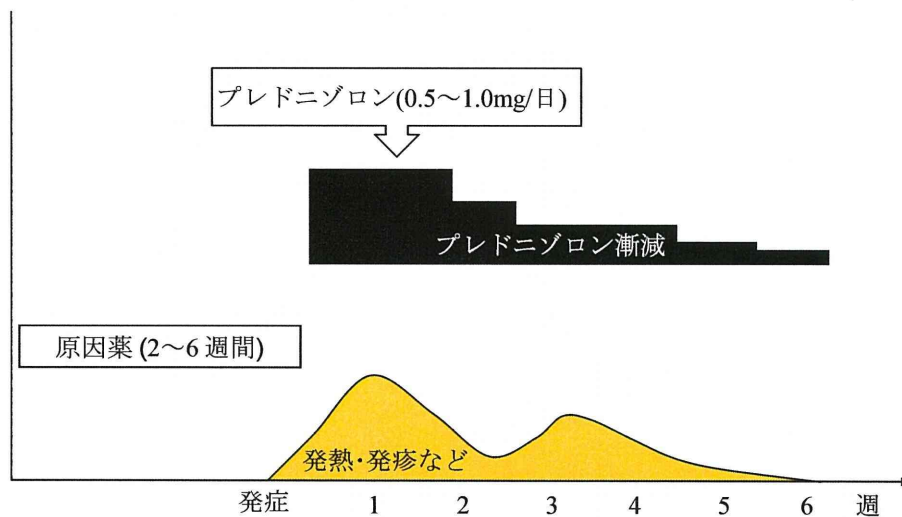
○参考事項

- ① 発症早期で確定診断に至らない時点では、直ちに副腎皮質ステロイド薬を投

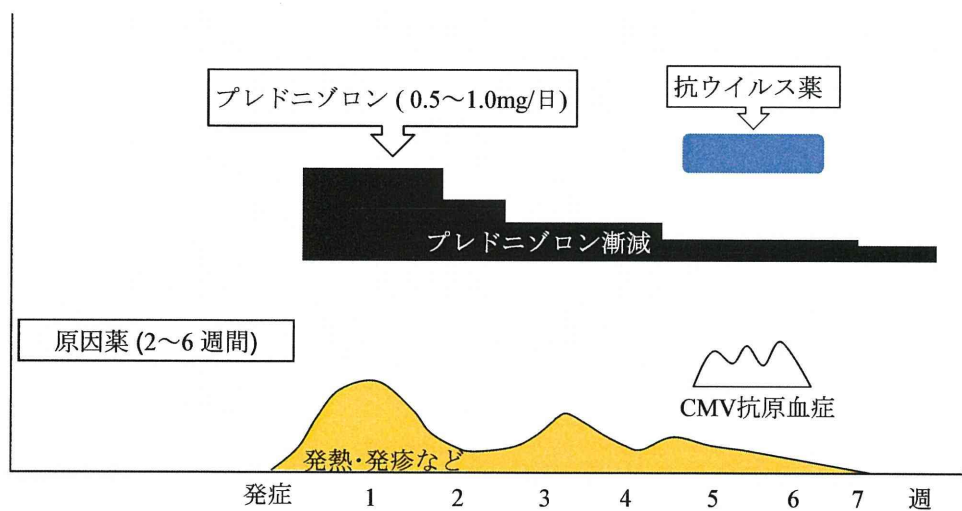
与せずに慎重な経過観察をすることもありうる。

- ② 豊富な治療経験があり、十分な検査と全身管理を行える施設においては、精査を行いながら副腎皮質ステロイド薬を投与せずに、慎重に治療することも可能である。
- ③ 多剤感作を引き起こす可能性が高いので、発熱に対する NSAIDs、抗菌薬等の予防投与は可能な限り避ける。
- ④ 経過中にニューモシチス肺炎などを併発することが多いので留意する。
- ⑤ 副腎皮質ステロイド薬の不必要な長期投与を避ける。
- ⑥ 完全に回復した後に、自己免疫疾患（1型糖尿病、甲状腺炎、脱毛症等）が発症することがある。
- ⑦ 小児への副腎皮質ステロイド薬の投与量は年齢別、体重別に検討する。

DIHS 治療例 1



DIHS 治療例 2



[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

重症薬疹の予後の解析

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 杏林大学皮膚科において入院加療した Stevens-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) などの重症薬疹患者の予後について、調査票の郵送にて検索を行うとともに、現在薬疹回復後通院している患者も含めて解析した。この結果、薬疹が完全に軽快した後にも眼、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、悪性腫瘍など様々な疾患が続発することが明らかになった。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、ステロイド治療群で自己免疫状態発現の頻度が少なく、また、自己免疫疾患の発症に関わるといわれている Epstein-Barr virus 量はステロイド治療後に減少することが明らかになった。今後、多くの重症薬疹症例において予後調査を施行し、先行疾患としての薬疹の位置づけ、続発症発症と治療と関係などの評価を進める必要がある。

A. 研究目的

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) では、急性期の重篤な状態から回復した後も眼合併症や呼吸器合併症などの後遺症が遷延化し、患者の予後に多大な影響を与えることが知られている。また、同じ重症薬疹である薬剤性過敏症症候群 (DIHS) においては、回復期に 1 型糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患などの合併症を引き起こすことがある。このため、本年度の研究では、SJS、TEN、DIHS 患者の回復後のフォローアップを行い、薬疹の回復後に起こる様々な合併症・続発症の検討を行った。加えて DIHS において、治療やヘルペスウイルス再活性化との関連を検討した。

B. 研究方法

対象症例は 1999 年～2011 年に杏林大学病院皮膚科に重症薬疹にて軽快入院したが退院後に外来にて長期フォローアップが出来ず、長期予後が不明となっていた 48 症例である。これらの症例へ調査票を郵送し、返信を得られた 26 例を対象とした。この内訳は SJS 症例 (7 例) と TEN 症例 (1 例)、DIHS 症例 (18 例) で、さらにこの解析結果を、重症薬疹で入院し、退院後も外来通院にて経過をフォローアップされている症例 SJS

症例 (13 例)、DIHS 症例 (21 例) とあわせて検討を行った。各症例はそれぞれの診断基準 (DIHS では不全型を含む) を満たしていた。

調査票では消化器疾患、呼吸器疾患、腎泌尿器疾患、眼疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患・膠原病、ウイルス感染などの項目を中心に調査し、現在外来通院している患者では自己抗体 (抗核抗体、抗 DNA 抗体や抗甲状腺抗体) の検出を加えて検索した。

また、DIHS 症例において自己抗体の検出と治療との関連を検索するため、DIHS の治療をステロイド治療群、IVIG 治療群、ステロイド+IVIG 治療群、補液のみの保的治療群の 4 つの治療群分類して比較した。さらに、ヘルペスウイルス再活性化との関連を検索するために 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の変動と治療について検索した。

(倫理面への配慮)

重症薬疹患者の試料採取については「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. 122-07-02) を得た。

C. 研究結果

郵送による調査票の回収率は54%であった。通院している患者も含めてDIHS患者の39例中5例(12.8%)が皮膚科退院後に死亡しており、死因は肺炎、肺癌、心不全が各1例ずつで、2例は死因が不明であった。他の疾患では眼疾患が2例、呼吸器疾患が6例、腎疾患が2例、肝疾患が1例、心疾患が3例、神経疾患が4例、甲状腺疾患が5例、帯状疱疹が4例、悪性腫瘍が3例、サルコイドーシスが1例であった。なお、自己抗体の上昇、あるいは検出が7例でみられた(延べ人数)。

一方、SJS/TEN患者では、21例中3例(14.2%)が死亡しており、死因は腹膜炎、悪性リンパ腫、サイトメガロウイルス感染症がそれぞれ1例ずつであった。その他、眼疾患が2例、腎疾患が1例、消化器疾患が1例、神経疾患が1例、甲状腺疾患が2例、帯状疱疹が1例、悪性腫瘍が2例であった。自己抗体の上昇は3例にみられた(延べ人数)。

DIHSを治療群に分けて自己抗体の検出を比較した結果は、ステロイド投与群とIVIG投与群に比べて、保存的治療群において抗核抗体、抗DNA抗体、抗甲状腺抗体などの自己抗体の発現が高率に検出された。

また、ヘルペスウイルスと治療との関係ではステロイド治療群で、HHV-6、CMVの白血球中のウイルス量が保存的治療群に比較して増加していた。興味あることに、ステロイド治療群でのみEBV DNA量が治療後に減少していた。

D. 考察

今回の予後調査により、DIHS患者のみならず、SJS/TEN患者でも回復後に様々な種類の疾患が発症していることが明らかになった。さらに、SJS/TEN、DIHS患者ともに退院後の死亡率が1割以上に上ることが判明した。死亡原因としては感染症や悪性腫瘍が多かった。今回得られた結果をすべて先行した薬疹と関連して考えることはできないが、薬疹患者では急性期がすぎ、一見回復に見える状態においても何らかの免疫学的な異常が存在している可能性を推測させた。また、DIHSで眼疾患が2例で認められていたが、いずれも高齢者であり、先行した薬

疹との関連は、二次調査などによる詳細な検討が必要と思われる。DIHS回復後に帯状疱疹が4例で発症していたが、この中の3例は、回復後6ヵ月以内に発症していた。DIHSでは様々なヘルペスウイルスの再活性化が生じている事実を考慮すると、帯状疱疹の発症はDIHSの病態との密接な関連を窺わせる。興味あることに非典型的なDIHSの1例は薬疹回復後に、帯状疱疹が生じ、その後サルコイドーシスを発症していた。

さらに、外来で経過をフォローアップされているDIHS症例の検査所見の解析で、完全回復後に自己抗体が検出される患者が多いことが明らかになった。この所見はSJS/TENでは検出されず、DIHS回復後には特異的に自己免疫的变化が生じやすい状態にあると考えられる。すなわち、DIHS患者では、皮疹が軽快した後も免疫学的な変化が継続していると推測される。これまでにDIHS患者では、回復後に制御性T細胞の機能不全が検出されることを示してきたが、この所見が様々な種類の合併症に寄与している可能性がある。

また、DIHS症例の詳細な解析で自己抗体がステロイド治療群に比較して、保存的治療群において高率に出現していた結果は、現在、議論されているDIHSへのステロイド治療の是非に、大きな影響をもたらす所見と考えられる。加えて、全血中のEBV量が、ステロイド治療群においてのみ減少していた結果は、今後DIHS治療におけるステロイド投与を支持する有力な所見になると思われる。

今後薬疹回復後には長期にわたり経過を診ていくことが重要であり、多くの症例を蓄積して解析を進めることで、より確実な知見が得られると思われる。

E. 結論

重症薬疹においては、急性期の重篤な皮膚症状や多臓器障害のみならず、回復期にも様々な続発症が出現することが明らかになった。今後は多くの症例において予後調査を施行することにより、重症薬疹が引き起こす続発症の特徴が解明され、DIHS、SJS、TENなどの各疾患の予後の相違が得られる可能性がある。また、DIHSにおいてステロイド治療、EBV、自己抗体出現の関係結果は

「薬疹」に關与する様々な因子が、現在原因不明とされている自己免疫疾患や膠原病の発症に深く關与している可能性を示唆している。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Diffuse large B-cell lymphoma as a sequela of Stevens-Johnson syndrome associated with the increased Epstein-Barr virus load. *Eur J Dermatol* 22:144-145, 2012.
2. Kano Y, Horie C, Inaoka M, Mizukawa Y, Ishida T, Shiohara T: Herpes zoster in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/DRESS. *Acta Derm Venereol* 92: 206-207, 2012.
3. 石田正, 高橋良, 塩原哲夫: 重症薬疹の最新知識 制御性 T 細胞と重症薬疹. *日皮会誌* 121: 2682-2685, 2011.
4. Inaoka M, Kano Y, Horie C, Shiohara T. Cutaneous granulomatous reaction after herpes zoster in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Dermatopathol* 33: 872-874, 2011.
5. 塩原哲夫: 蕁麻疹治療の実際－蕁麻疹治療ガイドライン改訂のポイント, 薬物治療の評価を中心に－ 蕁麻疹の原因を調べることの意義と実際. *Prog Med* 31: 2773-2777, 2011.
6. 塩原哲夫: 座談会 皮膚アレルギー: この10年を振り返る～日本から発信された進歩～. *皮アレルギーフロンテ* 9: 44-53, 2011.
7. 塩原哲夫: 知っておきたい皮膚科の知識－専門医の診方・治し方 薬疹. *耳鼻・頭頸外科* 83: 931-934, 2011.
8. 塩原哲夫: 内科 疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか 皮膚疾患 薬疹. *Medicina* 48(11増): 618-620, 2011.
9. Horie C, Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T: Varicella-zoster virus antigen expression of eccrine gland and duct epithelium in herpes zoster lesions. *Br J Dermatol* 165: 802-807, 2011.
10. 塩原哲夫: 薬疹の最先端－最新の概念・病態・治療 はじめに. *医のあゆみ* 238: 753, 2011.
11. 塩原哲夫: 薬疹の最先端－最新の概念・病態・治療 薬疹の概念－ここまで広がった薬疹の概念. *医のあゆみ* 238: 755-760, 2011.
12. 塩原哲夫: 薬疹. *東京都薬剤師会雑誌* 60:392-399, 2011.
13. 塩原哲夫: 知っておきたい皮膚疾患 薬疹. *東京内科医会会誌* 1: 55-60, 2011.
14. 堀江千穂, 水川良子, 塩原哲夫: 苔癬型組織反応における汗腺, 汗管の病理組織学的検討. *日皮会誌* 121: 1869-1874, 2011.
15. 塩原哲夫: 免疫再構築(IRS)としての DIHS. *Herpes Management* 15:10, 2011.
16. 佐藤洋平, 水川良子, 稲岡峰幸, 塩原哲夫: 薬剤投与なく再燃し, 色素沈着を伴った非色素沈着型固定薬疹の1例. *臨床皮* 65: 478-481, 2011.
17. 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. *Curr Probl Dermatol* 41: 125-135, 2011.
18. Shiohara T, et al: 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: 1034-41, 2011.
19. Kanetaka Y, Kano Y, Hirahara K, Kurata M, Shiohara T. Relationship between cytomegalovirus reactivation and dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 21: 248-253, 2011.

書籍

1. 塩原哲夫: 感染アレルギー, マイコプラズマ感染. *皮膚科サブスペシャリティシリーズ* 1冊でわかる皮膚アレルギー. 宮地良樹, 清水宏編. 東京, 文光堂, 2012.2.14, p.251.
2. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: The dark side of activation of

intraepidermal CD8+ T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. In French LE(ed), Adverse Cutaneous Drug Eruptions. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger 2012. vol 97, pp106-121.

3. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Ishida T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: Recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. In French LE (ed): Adverse Cutaneous Drug Eruptions. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger. 2012. vol 97, pp122-138.
4. Shiohara T, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome. Inflammatory diseases based on abnormal humoral reactivity and other inflammatory diseases, In Eun HC, Kim SC, Lee WS (ed): Asian skin and skin disease, Seoul, MEDRANG. 2011, pp77-84.

学会発表

1. Shiohara T: Role of Viral Infection in Drug Allergy, the 2012 American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting, March 3rd, Orlando, 2012.
2. Kano Y, Ushigome Y, Hirahara K, Shiohara T: Treatment-based analysis of outcomes of drug-induced hypersensitivity syndrome. International conference on rare disease and orphan drugs, Tokyo, Feb 5th, 2012.
3. 稲岡峰幸, 塩原哲夫: アルブチン含有化粧水とハイドロキノン軟膏による pigmented contact dermatitis の1例. 第840回日本皮膚科学会東京支部地方会, 東京, 平成23年12月17日.
4. Mizukawa Y, Shiohara T: A dual role of the degranulation of different mast cell subtypes. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Kyoto, Dec 9th, 2011.
5. Takahashi R, Sato Y, Shiohara T. Defective anti-viral immune responses and alternative activation of monocytes are triggered by expansions of Treg in eczema herpeticum. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Kyoto, Dec 9th, 2011.
6. 黒沢美智子¹, 飯島正文², 北見周², 塩原哲夫, 狩野葉子, 横山和仁¹ (¹順天堂大・医・衛生学, ²昭和大・医・皮膚科): 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—. 第76回日本民族衛生学会総会, 福岡, 平成23年11月23-24日.
7. 稲岡峰幸, 佐藤洋平, 狩野葉子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群後に帯状疱疹を生じサルコイドーシスを続発した1例. 第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 三重, 平成23年11月19日.
8. 何川宇啓, 水川良子, 塩原哲夫: インフリキシマブ投与中にS状結腸癌が発見された尋常性乾癬の1例. 日本皮膚科学会第838回東京地方会(城西地区), 東京, 平成23年9月10日.
9. 牛込悠紀子, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群の治療群別の短期および長期的予後の検討. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 平成23年7月16日.
10. 塩原哲夫: DIHSの潮流を知る DIHSの診療に欠かせない最新知識. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 平成23年7月16日.
11. 塩原哲夫: DIHSの診療に欠かせない最新知識 —免疫再構築症候群としてのDIHS—. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 平成23年7月16日.
12. 牛込悠紀子, 岡崎亜希, 平原和久, 塩原哲夫: インフルエンザワクチン接種後のギランバレー症候群に続き発症した薬剤性過敏症症候群. 日本皮膚科学会第836回東京地方会(城西地区), 東京, 平成23年6月18日.
13. Mizukawa Y, Shiohara T: Multiple fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis. The 22th World Congress of Dermatology. Seoul, May 29th, 2011.
14. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Autoimmune diseases as sequelae of drug-induced hypersensitivity syndrome. 22th World Congress of Dermatology,

Seoul, May 27th, 2011.

15. Okazaki A, Fukuda T, Shiohara T: Efficacy of imiquimod treatment in Bowen's disease depends on regulatory T cells. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, May 24th, 2011.

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

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
分担研究者 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

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の表皮に浸潤している単球について検討した。浸潤している単球は、CD16 を発現しており、pro-inflammatory monocyte といわれる TNF-alpha の産生能の高いタイプの単球であった。また、CD80、CD86、CD137L などの共刺激分子を発現しており、細胞障害性 T 細胞の活性化に関与している可能性が示唆された。CD16 陽性単球は、臨床的には紅斑を生じていない中毒性表皮壊死症の正常皮膚にも浸潤しており、表皮障害の結果、浸潤した細胞ではないと考えられた。また、表皮障害の程度は、表皮内と表皮真皮境界部に浸潤する CD16 陽性単球の数と相関していた。以上のことより、CD16 陽性単球は、Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の表皮障害に、直接的、間接的に関与していると考えられる。

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）

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の表皮障害には、細胞障害性 T 細胞の果たす役割が大きいと考えられている。細胞障害性 T 細胞が標的細胞を障害するメカニズムの一つは、パーフォリン・グランザイム系と、分泌型のグラニューライシンの関与が主と考えられている。しかし、病変部の表皮に浸潤する T リンパ球の数は多くはなく、T リンパ球のみで広範な表皮障害を十分に説明できない。

そこで我々は、単球に注目した。20 年以上前より、中毒性表皮壊死症の病変部皮膚には、リンパ球より多くの単球/マクロファージが浸潤していることが示されていた。これらの細胞が産生する TNF-alpha が表皮障害に関与する可能性が示されているものの、それ以上の検討が行われていなかった。本研究では、病変部皮膚に浸潤する単球の property について検討した。

B. 研究方法

愛媛大学医学部皮膚科および昭和大学医

学部皮膚科で採取した、Stevens-Johnson 症候群 (9 例)、中毒性表皮壊死症患者 (13 例)、播種状紅斑丘疹あるいは多形紅斑型薬疹 (25 例) の皮膚生検組織を用いて、CD16、CD45RO の免疫組織学的染色による検討を行った。また、Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の 11 例では、凍結組織を用いて、CD14、CD16、CD8、HLA-DR、CD80、CD86、CD137、CD137L、CD163 の発現を蛍光抗体法で検討した。

C. 研究結果

過去に報告されている通り、Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の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 といわれる単球の中でも pro-inflammatory cytokine を豊富に産生する分画と一致していた。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、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が示唆された。

これまで、中毒性表皮壊死症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、中毒性表皮壊死症の病変を形成する前の、臨床的には紅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、8検体中5検体で、真皮内あるいは表皮真皮境界部に接着する CD16 陽性細胞の存在が確認された。

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相関しなかったが、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。

D. 考察

CD16 陽性の単球は、末梢血単球の 10%未満という少数の分画であり、刺激により TNF-alpha を豊富に産生するが、IL-10 をほとんど産生しないという特徴を持ち、pro-inflammatory monocyte といわれることもある。また、HLA-DR を発現していることより樹状細胞の前駆細胞とも考えられている。本研究により、Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の病変部表皮および表皮真皮境界部に浸潤する単球は、末梢血の CD16 陽性単球と類似した表面マーカーを発現していることが明らかとなった。

CD16 陽性細胞は、表皮障害を形成する前の皮膚にすでに浸潤しており、表皮障害の結果、誘導され浸潤したのではなく、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症の発症に関与することが示唆された。また、表皮障害の程度と相関して増加していることより、TNF-alpha の産生等を介する表皮障害への直接的関与が推測された。

さらに、本研究は、Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の病変部に浸潤する CD16 陽性単球は、T リンパ球を活性化させる共刺激分子である CD80 と CD86 を発現すること、CD8 陽性 T リンパ球の増殖と細胞障害性の増強をもたらす共刺激分子である CD137L を発現していることを明らかにした。この結果は、CD16 陽性単球の存在が、Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症における CD8 陽性 T リンパ球の表皮障害を増強することで、間接的に表皮障害に関

与する可能性を示す。過去の報告より、CD80 と CD86 が CD137L とともに発現していると、CD137L の CD8 陽性 T リンパ球の活性化能が増強することが示されているが、病変の拡大傾向の強い症例ほど、CD80 および CD86 の発現が強く認められる傾向が確認された。

E. 結論

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の表皮および表皮真皮境界部に浸潤する CD16 陽性単球は、豊富な TNF-alpha 産生を介して直接的に、また、共刺激分子を発現して CD8 陽性 T リンパ球を活性化することで間接的に、表皮障害に関与する可能性がある。CD16 陽性単球をターゲットとした新たな治療戦略の開発が期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成 23 年度）

論文発表

1. Tohyama M, Watanabe H, Murakami S, Shirakata Y, Sayama K, Iijima M, **Hashimoto K.**: Possible involvement of CD14+ CD16+ monocyte lineage cells in the epidermal damage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Br J Dermatol.** 2011 in press
2. Tohyama M, and Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. **J Dermatol** 38: 222-228, 2011.
3. Dai X, Sayama K, Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Tokumaru S, Yang L, Hirakawa S, **Hashimoto K.**: Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome in keratinocytes. **J Allergy Clin Immunol.** 127:806-814, 2011

4. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, **Hashimoto K**, Kamatani N, Nakamura 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.** 20:1034-41, 2011
 5. Okazaki H, Tokumaru S, Hanakawa Y, Shiraishi K, Shirakata Y, Dai X, Yang L, Tohyama M, **Hashimoto K**, Sayama K.: Nuclear translocation of phosphorylated STAT3 regulates VEGF-A-induced lymphatic endothelial cell migration and tube formation. **Biochem Biophys Res Commun.** 412:441-5, 2011
 6. Okazaki H, Hirakawa S, Shudou M, Nakaoka Y, Shirakata Y, Miyata K, Oike Y, **Hashimoto K**, Sayama K.: Targeted overexpression of Angptl6/angiopoietin-related growth factor in the skin promotes angiogenesis and lymphatic vessel enlargement in response to ultraviolet B. **J Dermatol.** 2011 in press
 7. Yang L, **Hashimoto K**, Tohyama M, Okazaki H, Dai X, Hanakawa Y, Sayama K, Shirakata Y.: Interactions between myofibroblast differentiation and epidermogenesis in constructing human living skin equivalents. **J Dermatol Sci.** 65:50-7, 2012
 8. Yang L, **Hashimoto K**, Shirakata Y.: Epidermogenesis in a skin wound deep through the basement membrane contributes to scar formation. **J Dermatol Sci.** in press
 9. 比留間梓、小島知子、赤坂江美子、加藤正幸、生駒憲広、馬淵智生、松山孝、小澤明、藤山幹子、橋本公二.: 頻回の再燃を繰り返す drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の1例. 日皮会誌. 14: 3331-3336, 2011
 10. 渡部裕子, 難波千佳, 藤山幹子, 町野博, 橋本公二. 手足口病後の爪変形, 爪脱落の集団発生. 日皮会誌; 121: 863-867, 2011.
- 学会発表
- I. Tohyama M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Dai X, Otani T, **Hashimoto K**, and Sayama K.: Nuclear translocation of Bcl3 and p50 by IL-22 produces HB-EGF, IL-8, S100A7, and human β -defensin 2 in keratinocytes of psoriasis. The 41st Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, Barcelona, Spain, 9/7-10, 2011.
- 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

Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査

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(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)と、治療指針(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 2008)をもとに両者の本邦における発症頻度等を全国の皮膚科専門医研修施設に対して調査を行った。

共同研究者

渡辺秀晃 (昭和大学医学部皮膚科)

北見 周 (昭和大学医学部皮膚科)

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。2009 年の厚生労働省 医薬品・医療機器等安全性情報(No.261)による、重篤な皮膚障害(SJS、TEN を含む)の報告件数は、2009 年 7 月 31 日までの3年 10 ヶ月間で、2370 件(年間 618.3 件)で、SJS+TEN の発症率は人口 100 万人あたり 4.8 人であった。転帰は回復または軽快が 1373 件(57.9%)、後遺症あり 84 件(3.5%)、未回復が 85 件(3.6%)、死亡が 239 件(10.1%)、転帰不明等が 589 件(24.9%)と報告されている。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をもとに、本邦における疫学調査を試みた。

B. 研究方法

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 施設を対象に二次詳細調査登録票を郵送した。

＜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、後遺症とした。

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。パルス療法後のステロイド投与量の平均値はプレドニゾン換算でSJSは50.4 mg/日、TENで75.4 mg/日であった。

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。

D. 考察

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。

死亡例解析結果から死亡例は高齢、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。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. Watanabe H, Koide R, Iijima M. Toxic epidermal necrolysis arising as a sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derma Venereol*, in press
2. 北見 周・渡辺秀晃・末木博彦・飯島正文・相原道子・池澤善郎・狩野葉子・塩原哲夫・森田栄伸・木下 茂・相原雄幸・白方裕司・藤山幹子・外園千恵・椛島健二・小豆澤宏明・浅田英夫・橋本公二
Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の 全国疫学調査—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一, 日皮会誌, 121(12), 2467-2482, 2011
3. Tohyama M, Watanabe H, Iijima M, Hashimoto K, et al. Possible involvement of CD14+ CD16+ monocyte lineage cells in the epidermal damage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 166(2): 322-30, 2012
4. Watanabe R, Watanabe H, Kokaze A, Iijima M, et al. Critical factors differentiating erythema multiforme majus

- from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). Eur J Dermatol 21(6):889-94, 2011.
5. Nakajima S, Watanabe H, Iijima M, et al. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol.147(9):1110-2, 2011.
 6. 飯島正文. 医療訴訟と皮膚科—重症薬疹の司法判断 (補遺). Seminaria Dermatologie. 212:27-29, 2011.
- 学会発表
1. Watanabe H, Watanabe R, Iijima M, et al. Critical factors differentiating erythema multiforme major from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). 22nd World congress of Dermatology (2011. 4 月, Seoul)
 2. Iwai S, Sueki H, Watanabe H, Iijima M. Immunohistological analysis of cytotoxic molecules in skin lesions of Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme major. The 36 th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Kyoto).
 3. 飯田剛士, 渡辺秀晃, 飯島正文. Infliximab により乾癬様皮疹が、次いで tocilizumab でも同様の皮疹を認めた関節リウマチの 1 例. 第 110 回日本皮膚科学会総会学術大会 (2011 年 4 月, 東京)
 4. 渡辺秀晃. Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の診断と治療. 第 23 回日本アレルギー学会春期臨床大会 (2011 年 4 月, 千葉)
 5. 渡辺秀晃. トリクロロエチレンによる過敏症症候群第 42 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 (2011 年 6 月, 名古屋)
 6. 奥村恵子, 渡辺秀晃, 飯島正文. マイコプラズマ感染症が原因と考えられた Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の 1 例. 第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. (2011 年 7 月, 山梨)
 7. 北見周, 渡辺秀晃, 飯島正文. スティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson 症候群 : SJS) ならびに中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis) の全国調査. 第 308 回昭和医学会例会 (2011 年 9 月, 東京)
 8. 杉田和成, 渡辺秀晃, 他. 薬剤性過敏症症候群発症における形質細胞様樹状細胞の新規役割の解明. 第 39 回日本臨床免疫学会総会 (2011 年 9 月, 東京)
 9. 渡辺秀晃, 飯島正文, 小出良平. 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の経過中に toxic epidermal necrolysis (TEN)を発症し救命し得なかった 1 例—DIHS overlap SJS/TEN サブタイプの提唱—第 63 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. (2011 年 10 月, 沖縄)

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

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-

分担研究者 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

研究要旨

横浜市立大学附属 2 病院で経験した DIHS9 例と Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (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。DIHS の経過において、発症初期から最悪期にかけて前炎症性・抗炎症性サイトカインともに上昇し、その後低下する傾向がみられた。DIHS と SJS/TEN の比較では、IL-5 は DIHS において有意に上昇していた。その他のサイトカインでは SJS/TEN で DIHS より高い傾向にあり、TNF- α 、GM-CSF で有意差を認めた。DIHS 初期では、既知の報告通り、Th2 優位の薬剤アレルギー反応が、また SJS/TEN では Th1・Cytotoxic T cell 優位の反応が、これらの薬疹の病態形成に関与する可能性が示唆された。これらの病態の差異を考慮した治療選択を考慮する必要があると考えた

研究協力者

松倉節子 (横浜市立大学附属市民総合医療センター講師)
蒲原 毅 (准教授、同皮膚科部長)
高橋幸利 (国立静岡てんかん・神経医療センター統括診療部長、臨床研究部長、小児科)

A. 研究目的

薬剤過敏症症候群 (以下 DIHS) は抗けいれん薬やアロプリノールなど特定の薬剤を長期に内服することにより引き起こされ、薬剤中止後も症状は遷延化し、経過中ヒトヘルペスウイルスの再活性化を伴う重症薬疹である。特に HHV6 の再活性化が病態形成に関与するとされており、発熱とリンパ節腫脹、白血球異常 (白血球増多、異型リンパ球増加、好酸球増多) を伴い、多くは肝障害を伴う疾患である。症状が遷延し、肝障害などの臓器障害が劇症化する場合には致命的となることもある疾患である。一方、Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis、TEN) は

表皮細胞のアポトーシスにより広範なびらん、表皮剥離がおこる最重症型薬疹である。

重症薬疹の治療の基本はステロイドの全身投与である。SJS/TEN では症例に応じて、早期のステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法が施行されている。これに対して DIHS では、ステロイドの使用時期や使用量や漸減法についてはいまだ統一した見解は得られていない。

そこで DIHS と SJS/TEN との病態の違いと治療によるサイトカインの変動をみる目的で、これまでの報告症例にあらたな症例を追加して経時的なサイトカインの変動を検討した。

B. 研究方法

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 DIHS9 例と同期間に経験した SJS/TEN9 例を調査対象とした。DIHS は男女比 4:5、平均年齢は 54.5 歳であった。一方最高値の比較を行った SJS/TEN は SJS4 例、TEN5 例で男女比 4:5、平均年齢は 59.2 歳であ

った。

これらの症例の治療経過中の血清サイトカイン値の推移を発症初期、治療中、回復時に血清を採取保存し、Bio-Plex サイトカインアッセイキットを用いて27種類の血清中サイトカインを測定した。

(倫理面への配慮)

検体の採取に関しては、「重症薬疹におけるサイトカインの臨床研究」という研究課題名で当2病院において、臨床研究倫理審査委員会、臨床研究倫理委員会より許可を得た。

C. 研究結果

1) DHIS9例の特徴と治療内容

4例は典型例、5例はヒトヘルペスウイルス活性化が証明できなかった非典型例であった。1例のISONIAZIDを除き抗いれん薬、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 γ 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。

2) 血清中サイトカインの推移

1. DIHS経過中の各症例のサイトカインの推移

前炎症性サイトカインである IFN- γ 、TNF- α 、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- γ 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が多く見られた。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- γ 、TNF- α は発症時と HHV6 再活性化時ともに高値を示し、回復時に低下していた。

3) SJS/TEN とのピーク値との比較 (図)

IFN- γ 、TNF- α 、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- α 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。

D 考察

今回調査した DIHS 9 例では、発症初期は前炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカインともに高値を示し、治療による回復後はこれらのサイトカインは低下した。症状の再燃が著しい症例では再燃時にこれらのサイトカインの上昇がみられた。また、IL-5 の初期の上昇の程度は重症化の手がかりとなる可能性が示唆された。IL-5 を含めたサイトカインの発症時の高値が持続する場合にはステロイド投与を含めた積極的な治療を行い炎症の鎮静化を図ることが重要と思われた。

SJS/TEN の重篤例では、これまでも報告してきたように発症早期、最悪期に 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も上昇がみられ、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低下していた。SJS/TEN において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、著しい高値例はステロイド単独投与のみでは治療に抵抗した症例であった。すなわち、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、治療の選択に有用であると考えられた。

SJS/TEN と DIHS の IFN- γ /TNF- α 、IL-10 の比較において、いずれも SJS/TEN で DIHS より高値であった。既報告では TNF- α 、IFN- γ については、DHIS で高値とするものもあり、重症度やそれぞれの薬疹のどの時期に測定したかによりかなりバラつきがあると思われた。

E 結論

重症薬疹では、前炎症性および抗炎症性サイトカインともに、発症初期と最悪期は増加または高値持続し、その後低下したことからその測定は重症薬疹の病態解明に役立つばかりでなく、治療法の選択や効果判定に役立つことが示唆された。しかしそのためには、遅くとも採血した翌日には結果が得られるような迅速なシステムが必要であり、今後は感度がよく、かつ迅速に結果の得られるサイトカイン測定システムの確立が必須であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成 23 年度）

1. 論文発表

- 1) Aihara M: Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*, 38:246-254, 2011.
- 2) Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, Yamane Y, Ikezawa Z : Statistical Analysis of Stevens-Johnson Syndrome Caused by Mycoplasma pneumonia infection in Japan. *Allergol Int*, 60:525-532, 2011.
- 3) Nomura Y, Aihara M, Matsukura S, Ikezawa Y, Kambara T, Aihara Y, Takahashi Y, Ikezawa Z: Evaluation of serum cytokine levels in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome compared with other delayed-type adverse drug reactions. *J Dermatol*, 38:1076-1079, 2011.
- 4) Woo T, Saito H, Yamakawa Y, Komatsu S, Onuma S, Okudela K, Nozawa A, Aihara M, Ikezawa Z, Ishigatsubo Y : Severe Obliterative Bronchitis Associated with Stevens-Johnson Syndrome. *Inteanal Medicine*, 50:2823-2827, 2011.
- 5) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 飯島正文, 相原道子, 池澤善郎, 狩野葉子, 塩原哲夫, 森田栄伸, 木下 茂, 相原雄幸, 白方裕司, 藤山幹子, 外園千恵, 梶島健

治, 小豆澤宏明, 浅田秀夫, 橋本公二: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—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—. *日皮会誌*, 121:2467-2482, 2011.

6) 松倉節子, 立脇聡子, 相原道子, 高野藍子, 松山阿美子, 蒲原 毅, 池澤善郎: シアナマイドによる重症薬疹 4 例と臨床的・病理組織学的な特徴に関する文献的考察. *J Environ Dermatol Allergol*, 5:124-131, 2011.

7) 伊藤香世子, 平田祐子, 藤村奈緒, 和田秀文, 相原道子, 池澤善郎: エクセラージェによるアナフィラキシーの 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, in press.

8) 伊藤香世子, 梅本淳一, 五島祐子, 守屋真希, 國見裕子, 内田敬久, 相原道子, 池澤善郎: チアミンジスルフィドに対する過敏症の 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, in press.

9) 守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎: NSAIDs 不耐症による蕁麻疹および血管性浮腫, 本邦 76 例の解析. *アレルギー*, 60:699-707, 2011.

10) 相原道子: 薬疹の口腔粘膜・舌病変. *Derma*, 186:54-59, 2011,12.

11) 山根 裕美子, 相原道子: Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の診断と治療. *臨床免疫・アレルギー科*, 56:526-532, 2011.

2. 学会発表

- 1) 相原道子: 薬疹 up to date. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 幕張, 2011, 5, 15.
- 2) 相原道子: 薬疹の知識—稀な薬疹, 重症薬疹—. 日本皮膚科学会第 156 回山口地方会, 山口, 2011,12,11.
- 3) 松倉節子, 池澤優子, 高村直子, 三津山信治, 渡邊裕子, 守田亜希子, 磯田祐士, 相原道子, 蒲原 毅: 横浜市立大学附属市民総合医療センターにおける分子標的薬による薬疹症例の検討. 第 61 回 日本ア