

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）

分担研究者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授

研究要旨 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。本研究の目的は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ことである。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Stevens-Johnson症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis:TEN)の計51例が認定基準を満たしているか確認した。SJSの4例とTENの2例が認定基準を満たしていなかった。次にSJSとTENの受給者の性比と性・年齢分布、社会活動状況、日常生活、最近6カ月の受療状況、経過、重篤度、治療内容について確認した。

共同研究者

塩原哲夫（杏林大学医学部皮膚科）

狩野葉子（杏林大学医学部皮膚科）

A. 研究目的

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り、申請が認められれば医療費の助成が行われるようになった。本研究の目的は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ことである。

B. 研究方法

平成23年9月に厚労省に臨床調査個人票の利用申請を行い、一定の手続きを経て、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）のデータを入手した。ここでは平成21(2009)年と平成22(2010)年の申請データを合わせて用いることとし、重複の有無を確認した。次に重

症多形滲出性紅斑（急性期）の

Stevens-Johnson症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis:TEN)、各々の認定基準(資料1)が満たされているか確認した。そして、SJSとTENの性比と性・年齢分布を確認した。次に臨床調査個人票(資料2)の項目に従って、SJS及びTEN受給者の社会活動、日常生活、最近6カ月の受療状況、経過、重篤度、治療について図表で示した。

（倫理面への配慮）

臨床調査個人票の電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。

C. 研究結果及びD. 考察

平成21(2009)年度、平成22年(2010)年度の申請データは各々8例と45例であった。平成22年度の重症多形滲出性紅斑（急性期）特定疾患医療受給者証交付件数は48例¹⁾であったので、本データの入力率(45/48)は93.8%と良好であることがわかった。2年

分のデータ 53 例のうち、重複申請は 2 例あり、2010 年の 1 月に発症した人が 2009 年と 2010 年の 2 回、2010 年 2 月に発症した人が 2010 年に 2 回申請していた。今回は 2 例とも初期のデータのみを用い、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 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis :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であった。これらの症例については再確認が必要と思われる。しかし、今回の分析では全 51 例を対象とした。

今回の臨床調査個人票データ 51 例のうち、TEN は 15 例 (29.4%) で、2005～2007 年に実施された全国調査 370 例の TEN の割合 30.3% とほぼ同じであった。性比 (男/女) は SJS 1.12、TEN 0.25 で、全国調査の SJS の

性比 0.70、TEN 1.04 と比べると大きく異なっていた。本疾患の 2009 年、2010 年の受給申請数はまだ少なく、次年度のデータを含めて再確認する必要がある。

図 1, 2 に臨床調査個人票データの SJS と TEN の性・年齢分布を示す。SJS は 40 歳代、50 歳代がやや少なく、40 歳未満と 60 歳以上でやや多かった。TEN は 50 歳代以上に多かった。性年齢分布も次年度に再確認するが必要である。

図 3 と図 4 に SJS と TEN の受給者の社会活動状況を示す。SJS 受給者では入院が最も多く 9 例 (25%)、就労 7 例 (19%)、在宅療養、家事労働が各々 6 例 (17%)、就学 4 例 (11%) であった。TEN も入院が最も多く 9 例 (60%)、家事労働が 3 例 (20%)、在宅療養が 2 例 (13%) であった。

図 5 と図 6 に SJS と TEN 受給者の日常生活状況を示す。SJS では正常が 16 例 (45%) と最も多く、なんらかの介助が必要な人は 7 例 (19%) であったが、TEN 受給者は 4 例 (27%) が正常、なんらかの介助が必要な人は 7 例 (47%) と多く、厳しい状況が覗える。

図 7 と図 8 に SJS と TEN 受給者の最近 6 カ月の受診状況を示す。いずれも主に入院が 6 割以上を占めていた。SJS の受給者には入通院なしが 4 例 (11%) あった。

図 9 と図 10 に SJS と TEN 受給者の経過を示す。どちらも「軽快」の割合が最も多く、53% であったが、TEN の受給者は次に「急速に悪化」の割合が 33% と多かった。

表 1 に SJS と TEN の重篤度の合計スコア

を6点未満(グレードI)と6点以上(グレードII)に分けて示す。6点以上はSJSでは20例(55.5%)、TENでは11例(73.3%)であった。スコアにかかわらず重症と判断される「SJS/TENに関連する呼吸障害」がSJSに1例あった。当該例の重篤度合計スコアは3点であった。TENにはこの項目の該当者は認められなかった。「角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられる」症例はSJS、TENともに3例で、SJSは全例が合計スコア6点以上であったが、TENでは3例のうち1例のスコアが6点未満であった。「びまん性紅斑進展型TEN」はTENの5例に認められ、そのうち2例が合計スコア6点未満であった。

表2にSJSとTEN受給者の治療内容とその効果を示す。副腎皮質ステロイドはSJSの34例(94.4%)に選択されていた(2例は記載なし)。TENでは93.3%に選択されていた。治療が選択された症例で、治療効果ありの割合はSJSで76.5%、TENで64.3%であった。副腎皮質ステロイドのプレドニゾロン換算はSJSで1~70mg/日、1日に50mg(10例)または60mg(11例)を用いる例が多かった。TENの場合は、同様に15~70mg/日、1日60mgを用いる例が最も多かった(6例)。ステロイドパルス療法はSJSで17例(47.2%)、TENで13例(86.7%)に選択されており、SJSでは70.6%、TENでは61.5%に効果ありと回答されていた。免疫抑制剤はSJS、TENともに選択例はなかった。血漿交換療法はSJSでは選択例はなかったが、TENでは3例に選択され、そのうち2例は効果ありの回答で

あった。大量ガンマグロブリンはSJSの8例(22.2%)、TENの8例(53.3%)で選択され、そのうちSJSの5例(62.5%)と3例(37.5%)は効果ありの回答であった。

本疾患の2009年、2010年の医療費受給申請数はまだ少なく、来年度も新データを申請し、SJSとTENの臨床疫学像を引き続き分析する予定である。

E. 結論

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。本研究の目的は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ことである。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、計51例についてStevens-Johnson症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis :TEN)の認定基準が満たされているか確認したところ、SJSの4例とTENの2例が満たしていなかった。次にSJSとTENの受給者の性比と性・年齢分布、社会活動状況、日常生活、最近6カ月の受療状況、経過、重篤度、治療内容について確認し、報告した。次年度も新データを加えて分析を継続する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1. 黒沢美智子, 飯島正文, 北見周, 塩原哲夫, 狩野葉子, 横山和仁: 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

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

I. 参考文献

- 1) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>

図1. 臨床調査個人票SJS受給者の性・年齢分布(36例)

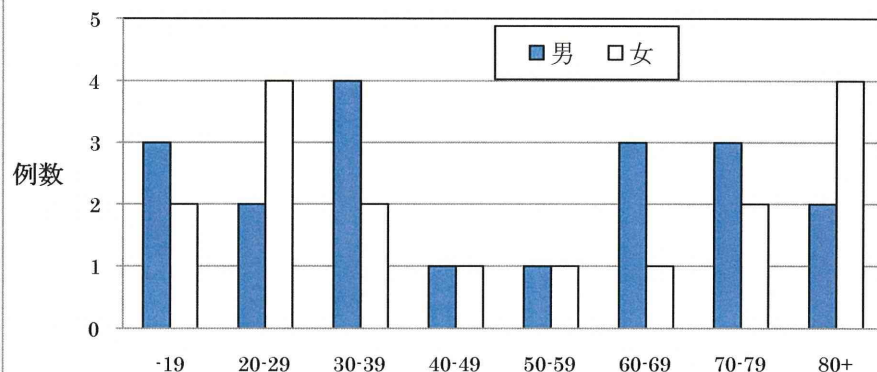


図2. 臨床調査個人票のTEN受給者の性・年齢分布(15例)

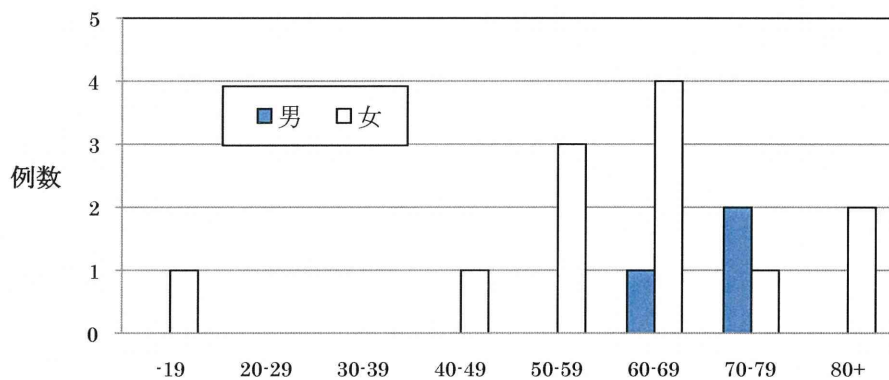


図3. SJS 受給者の社会活動状況 (臨床調査個人票)

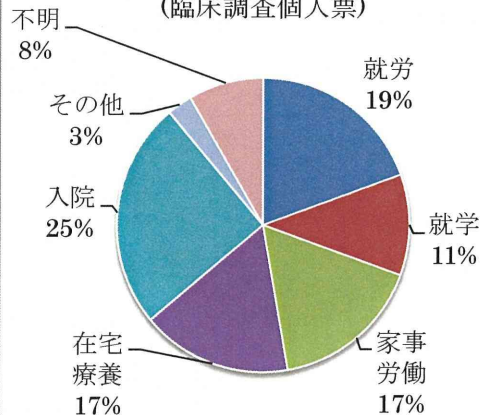


図4. TEN 受給者の社会活動状況 (臨床調査個人票)

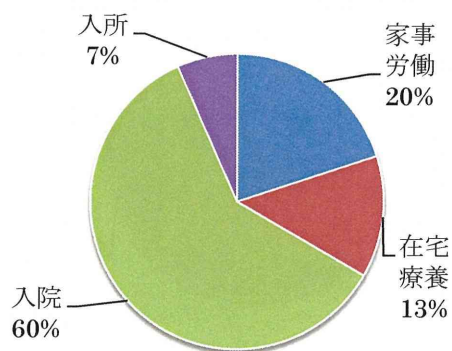


図5. SJS 受給者の日常生活状況
(臨床調査個人票)

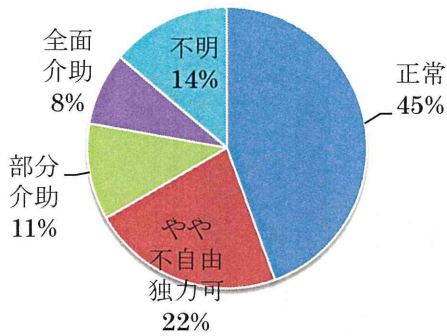


図6. TEN受給者の日常生活状況
(臨床調査個人票)

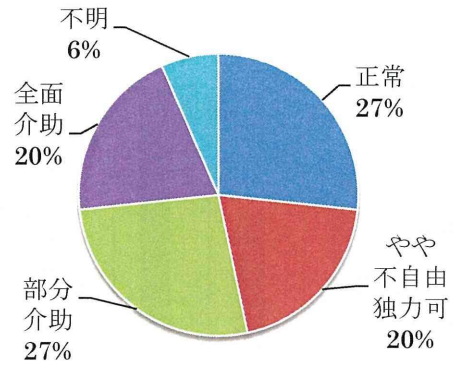


図7. SJS受給者の最近6か月の
受診状況

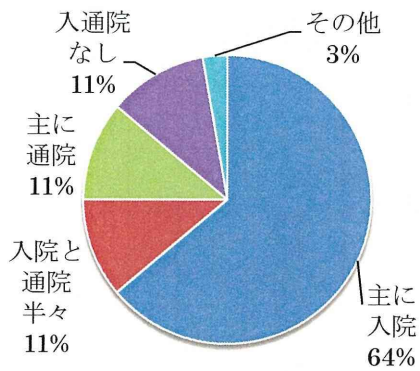


図8. TEN受給者の最近6か月の
受診状況

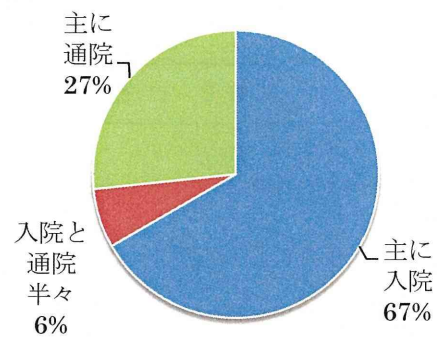


図9. SJS受給者の経過

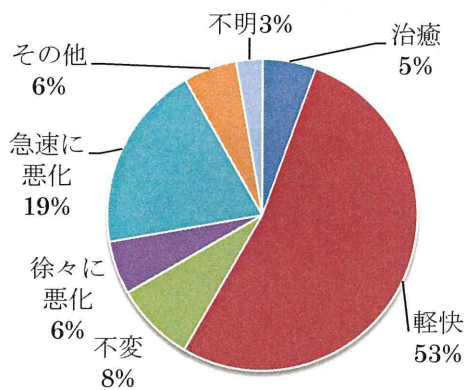


図10. TEN受給者の経過

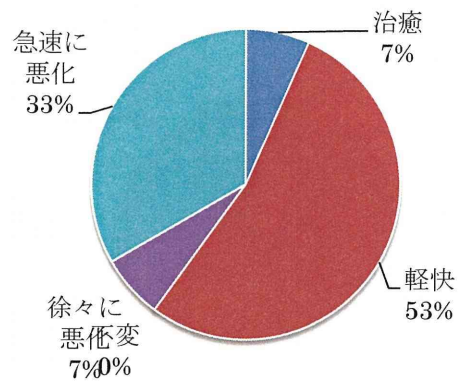


表1 SJS と TEN の受給者の重篤度合計スコア

合計スコア	SJS (36 例)	TEN (15 例)
6点未満(グレードⅠ)	16 例 (44.4%)	4 例(26.7%)
6点以上(グレードⅡ)	20 例 (55.5%)	11 例(73.3%)

表2 SJS と TEN の受給者の治療内容とその効果

	SJS: 治療有りの人数 (%)	TEN: 治療有りの人数 (%)
①副腎皮質ステロイド	34/36 (94.4)	14/15 (93.3)
上記治療の効果	26/34 (76.5)	9/14 (64.3)
②ステロイドパルス療法	17/36 (47.2)	13/15 (86.7)
上記治療の効果	12/17 (70.6)	8/13 (61.5)
③免疫抑制剤	0/36 (0.0)	0/15 (0.0)
④血漿交換療法	0/36 (0.0)	3/15 (20.0)
上記治療の効果	---	2/ 3 (66.7)
⑤大量ガンマグロブリン	8/36 (22.2)	8/15 (53.3)
上記治療の効果	5/ 8 (62.5)	3/ 8 (37.5)
⑥その他	5/36 (13.9)	2/15 (13.3)
上記治療の効果	2/ 5 (40.0)	1/ 2 (50.0)

*効果ありの分母は治療ありの人数。

資料 1 重症多形滲出性紅斑の認定基準

54. 重症多形滲出性紅斑（急性期）

A. Stevens-Johnson Syndrome

（SJS、スティーブンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群）

1. 主要項目

（1）主症候

- ① 体表面積の10%未満のびらんもしくは水疱。
- ② 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）。
- ③ 38℃以上の発熱。
- ④ 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑

（2）病理所見

表皮の壊死性変化を認める。

（3）眼科的所見

角結膜上皮欠損（フルオレセインで面状に染色される）と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎。

2. 参考事項

TENへの移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

3. 診断基準

- ・ 1（1）①から③のすべてを満たすもの。または、1（1）①、②、④の全てを満たし、かつ（2）を満たすもの。
- ・ 眼病変が重視されるため、（3）を満たし、かつ1（1）①、②、④の1つ以上の項目を満たすもの。

B. Toxic epidermal necrolysis (TEN、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群)

1. 主要項目

（1）主症候

- ① 体表面積の10%を越える水疱、表皮剥離、びらんなどの表皮の壊死性障害。
- ② 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ③ 38℃以上の発熱。

（2）病理所見

顕著な表皮の壊死を認める。

（3）眼科的所見

眼症状は角結膜上皮欠損（フルオレセインで面状に染色される）と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎。

2. 鑑別診断

ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）

3. 診断基準

- 1（1）①から③のすべてを満たすもの。SSSSが完全に除外できない場合でも、
- 1（1）①から③のすべてを満たし、かつ1（2）あるいは1（3）を満たすもの。

資料 2

54 重症多形滲出性紅斑（急性期） 臨床調査個人票

ふりがな 氏名	性別		1. 男 2. 女	生年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成 年 月 日生 (満 歳)
住所	郵便番号	電話 ()		出生 都道府 県	発病時在住 都道府県
発病年月	平成 年 月 (満 歳)	初診年 月 日	平成 年 月 日	保健種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 高
身体障害 者手帳	1. あり (等級 級) 2. なし	介護認定	1. 要介護 (要介護度) 2. 要支援 3. なし		
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ()) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)				
家族歴	1. あり 2. なし ありの場合 (続柄)	3. 不明	受診状況 (最近 6 か月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (/月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他 ()	
発症と経過 (具体的に記述)					
【WISH 入力不要】					
疾患分類	1. SJS 2. TEN (a. SJS 進展型 b. びまん性紅斑進展型 c. 特殊型 d. 不全型)				
経過	1. 治癒 2. 軽快 3. 不変 4. 徐々に悪化 5. 急速に悪化 6. その他				
症状および所見 年 月現在					
SJS					
① 皮膚のびらん・水疱				1. あり () %	2. なし 3. 不明
② 皮膚粘膜移行部の重篤な病変				1. あり	2. なし 3. 不明
③ 発熱 (38℃以上)				1. あり	2. なし 3. 不明
④ 非典型的ターゲット状多形紅斑				1. あり	2. なし 3. 不明
⑤ 病学的に表皮の壊死性変化				1. あり	2. なし 3. 不明
⑥ 両眼の急性結膜炎に伴う角結膜上皮欠損または偽膜形成				1. あり	2. なし 3. 不明
TEN					
① 皮膚のびらん・水疱、表皮剥離				() %	
② 広範囲のびまん性紅斑・斑状紅斑				1. あり	2. なし 3. 不明
③ 発熱 (38℃以上)				1. あり	2. なし 3. 不明
④ SSSS を否定できる				1. できる	2. できない
⑤ 病学的に顕著な表皮の壊死				1. あり	2. なし 3. 不明
⑥ 両眼の急性結膜炎に伴う角結膜上皮欠損または偽膜形成				1. あり	2. なし 3. 不明
重篤度 (重症多形滲出性紅斑の重篤度判定基準 (別表) を参照し、各々スコアを記載)					
1. 粘膜疹	(点)				
2. 皮膚の水疱、びらんの面積	(点)				
3. 38℃以上の発熱	(点)				
4. 呼吸器障害	(点)				
5. 表皮の全層性壊死性変化	(点)				
6. 肝機能障害 (ALT>100 IU/L)	(点)				
合計スコア	(点)			→重篤度: グレード I (6点未満) グレード II (6点以上)	
以下はスコアに関わらず重症と判断する					
1. SJS/TENに関連する呼吸障害のみられるもの 2. 角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられるもの					
3. びまん性紅斑進展型TEN					
治療			治療効果		
①副腎皮質ステロイド	1. あり (プレドニゾロン換算 mg/日)	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
②ステロイドパルス療法	1. あり	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
③免疫抑制剤	1. あり	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
④血漿交換療法	1. あり	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
⑤大量ガンマグロブリン	1. あり	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
⑥その他	1. あり ()	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
医療上の問題点					
【WISH 入力不要】					
医療機関名					
医療機関所在地					
医師の氏名					
印					
電話番号 ()					
記載年月日: 平成 年 月 日					

※医療受給者証の有効期間は、その病態に鑑み原則として6ヶ月とする

重篤度判定基準		
1	粘膜疹	
	眼病変	偽膜形成 1 角結膜上皮欠損 1 結膜充血 1
	口唇、口腔内	口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん 1 口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん 1 血痂、出血を伴わないびらん 1
	陰部びらん	1
2	皮膚の水疱、びらん	
	30% 以上	3
	10-30 %	2
	10% 未満	1
3	38℃以上の発熱	1
4	表皮の全層性壊死性変化	1
5	SJS/TENに関連する肝機能障害 (ALT>100 IU/L)	1
重篤度判定基準：6点未満 グレード I		
6点以上 グレード II		
ただし、以下はスコアに関わらず重症と判断する		
1) 眼表面で角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられるもの		
2) SJS/TENに関連する呼吸器障害のみられるもの		
3) びまん性紅斑進展型 TEN		

2009-10-01

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

重症多型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

分担研究者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

研究要旨 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) の眼合併症を予測する方法を明らかにすることを目的として、全国調査で得られた 135 例の患者背景と臨床所見を用いて多変量解析に基づく探索的解析を実施した。また眼合併症を伴う SJS/TEN の発症にかかわる複数の疾患関連遺伝子について、遺伝子間の相互作用に関する解析を行った。探索的解析の結果、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、若い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。45 歳以上では、被疑薬が抗生物質であれば重度になりにくく、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 (オッズ比 25.3, $p < 0.000052$) に相互作用を認めた。さらに遺伝子改変マウスを用いて 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を世界で初めて明らかとした。眼合併症を伴う SJS/TEN 発症には複数の遺伝子多型の相互作用が大きく関与している可能性が高い。発症時に臨床所見と患者遺伝子解析により、眼障害の有無とその重症度を予測できれば、眼後遺症の予防に大きく貢献できると考えられた。

A. 研究目的

本研究班により実施した全国調査 (2005-2007) において、SJS の 33%、TEN の 46% に眼科的后遺症を認め、眼科受診が早い患者は予後良好であった。また急性期の眼所見が重症であるほど、眼後遺症の頻度が高かった。

このことより、発症時に眼合併症の有無や重症度を予測して早期に眼科的介入ができれば、眼後遺症の発症を軽減できる可能性が高い。そこで、発症初期の眼合併症関与を予測する方法を明らかにすることを目的として、以下の研究を行った。

1) 全国調査 (2005-2007) をもとに、発症

初期に得られる患者情報（年齢、被疑薬、発熱、皮膚科的重症度）と眼障害の関連について、多変量解析に基づく探索的解析を実施した。

2) これまでに我々は、眼発症を伴うSJS/TENの発症に、HLA-A0206が強く関連することを報告した。また、眼発症を伴うSJS/TENに対して、候補遺伝子アプローチにより13遺伝子44遺伝子多型を解析し、TLR3, IL4R, FasLなどの遺伝子多型が眼発症を伴うSJS/TENの発症に有意な相関を示すことを報告した。さらに、全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析により、PTGER3遺伝子多型が有意な相関を示すことを報告した。今回、これまでに解析した44遺伝子多型ならびにHLA-Aの相互作用解析を行い、本疾患発症にかかわる遺伝子素因を総合的に詳細に解析した。

B. 研究方法

1) 3年間に国内で発症したSJS/TENのうち、皮膚科医および眼科医の双方より詳細な情報を回収できたSJS 87例、TEN 48例、合計135例を対象とした。眼障害の程度に影響を及ぼす要因について、患者背景（年齢、性別、被疑薬等）と皮膚科重症度、発症時の発熱を説明変数とする多水準ロジスティック回帰モデルと自動交互検出法を用いた解析を実施した。

2) 我々が以前に解析した13遺伝子44遺伝子多型（PTGER3（Prostaglandin E receptor EP3）7 SNPs, IL13（Interleukin

13）3 SNPs, TLR3（Toll-like receptor 3）7 SNPs, FasL（Fas ligand）4 SNPs, IL4R（Interleukin 4 receptor）3 SNPs, MAIL（Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, zeta）7 SNPs, IL4（Interleukin 4）1 SNP, IL1A（Interleukin 1, alpha）5 SNPs, TLR2（Toll-like receptor 2）2 SNPs, TLR5（Toll-like receptor 5）2 SNPs, PTGER4（Prostaglandin E receptor 4）1 SNP, Chr5p13（Genes in cytogenetic band chr5p13）1 SNP, GNL（Granulysin）1 SNP）ならびにHLA-Aについて、疾患発症にかかわる相互作用を‘Sure Independence Screening’法により解析した。さらに、遺伝子改変マウスを用いた解析によりTLR3を介した炎症とEP3（PTGER3遺伝子の蛋白）の関連を解析した。

<倫理面の配慮>

本研究については、以下の研究課題名にて京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認を得ており、所定の説明書と同意書を用いた。

- Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)の眼合併症に関する疫学調査(承認番号E-215)
- 眼表面炎症性疾患の病態解明(承認番号C-432)
- Stevens-Johnson 症候群に対する遺伝子多型解析(承認番号G-105)

C. 研究結果

1) SJS、TEN、これらを合わせた群(SJS/TEN)の3通りで検討したが、いずれも多水準ロジスティック回帰モデルの有意性を認めた。SJSでは被疑薬の抗てんかん薬(P=0.0239)、TENでは発症時年齢(P=0.0436)、SJS/TENは発症時年齢(P=0.0151)と被疑薬のNSAIDs(P=0.0126)と抗生物質(P=0.0164)が有意に関連していた。多水準ロジスティック回帰モデルで有意性のみられたこれらの要因は、自動交互検出法でも影響要因として取り上げられた。すなわち、SJSでは被疑薬の抗てんかん薬であった場合には、64%で眼障害が軽度(充血のみ)であり、高度の眼障害は9%であった。TENでは、72歳以上で高度の眼障害がなかった。SJS/TENは、発症年齢が45歳以上かどうかで分類され、以降、NSAIDでは重症化しやすいことが示された。

2) 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 (オッズ比25.3, $p < 0.000052$)に相互作用を認めた。さらに、遺伝子改変マウスを用いた解析によりTLR3を介した炎症をEP3 (PTGER3遺伝子の蛋白)が抑制していることを明らかとし、PTGER3遺伝子とTLR3遺伝子の間の機能的な相互作用を世界で初めて明らかとした。これらの結果は、眼合併症を伴うSJS/TEN発症には複数の遺伝子多型の相互作用が大きく関与している可能性を示唆している。

D. 考察

1) 眼障害の程度は、SJSであるかTENであるかの診断には殆ど左右されず、発症年齢と被疑薬に大きく左右されることがわかった。特に、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、若い症例でも被疑薬が抗てんかん薬であった場合には軽度であることが多い。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くことが示唆された。

今年度に2008-2010の国内発症例の臨床情報を収集できたので、異なる群で同じ結果になるかどうかを検証する。また、6年間の症例を合算し、後遺症発現の有無に影響を及ぼす要因について解析を実施したい。

2) 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の結果は、眼合併症を伴うSJS/TEN発症には複数の遺伝子多型の相互作用が大きく関与している可能性を示唆している。

E. 結論

SJS/TEN急性期の眼科的重症度には、発症年齢と被疑薬が関与する可能性が高い。

本疾患の発症には、単一の疾患関連遺伝子のみではなく複数の疾患関連遺伝子の相互作用が関与していると考えられる。

臨床所見と患者遺伝子解析により、発症後早期に眼障害を伴う可能性やその重症度を予測できれば、眼後遺症の予防に大きく

貢献できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 21 年度）

論文発表

1. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S: Expression of interleukin-4 receptor α in human corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol.* 55(4): 405-410, 2011.
2. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Prostaglandin E Receptor Subtype EP3 Expression in Human Conjunctival Epithelium and Its Changes in Various Ocular Surface Disorders. *PLoS One.* 6(9): e25209, 2011.
3. Yagi T, Sotozono C, Tanaka M, Fuwa M, Sekiyama E, Ueta M, Tashiro K, Kinoshita S. Cytokine storm arising on the ocular surface in a patient with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol.* 95(7): 1030-1031, 2011.
4. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 95(7): 942-6, 2011.
5. Nakatsukasa M, Sotozono C, Shimbo K, Ono N, Miyano H, Okano A, Hamuro J, Kinoshita S. Amino Acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Am J Ophthalmol.* May;151(5):799-808.e1., 2011.
6. Takeda K, Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Watanabe A, Kinoshita S. Ocular Surface Reconstruction Using the Combination of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Eyelid Surgery for Severe Ocular

Surface Disease. *Am J Ophthalmol.* 152(2):195-201, 2011.

7. Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *Eur J Dermatol.* 21(6):889-894, 2011.

学会発表

1. Yamada K, Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Koizumi N, Kinoshita S. Prostaglandin E Receptor Subtype Ep4 Expression In Human Conjunctival Epithelium And Its Changes In Various Ocular Surface Disorders. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2011.5.4.
2. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Yokoi N, Miyakoda K, Kinoshita S. Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation for Ocular Surface Reconstruction in Stevens-Johnson Syndrome. Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Florida, USA, 2011.10.25.

著書・総説

1. なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

[IV]

研究成果の刊行に関する一覧表

※○印のあるものに関しては巻末に別刷りあり。

塩原 哲夫

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. 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.
4. ○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.
5. ○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.
6. 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.
7. 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.
8. ○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.
9. ○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.
10. ○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.
11. ○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.
12. ○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.
13. 塩原哲夫: 薬疹. *東京都薬剤師会雑誌* 60: 392-399, 2011.
14. ○塩原哲夫: 知っておきたい皮膚疾患 薬疹. *東京内科医学会誌* 1: 55-60, 2011.

15. ○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.
16. 塩原哲夫: 免疫再構築(IRS)としての DIHS. *Hereps Management* 15:10, 2011.
17. ○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. *臨皮* 65: 478-481, 2011.
18. ○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.
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.

橋本 公二

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.

飯島 正文

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.

相原 道子

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. ○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.

6. 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: エクセラーゼによるアナフィラキシーの1例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, in press.
7. 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.
8. ○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.
9. ○相原道子: 蕁疹の口腔粘膜・舌病変. *Derma*, 186:54-59, 2011,12.
10. ○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.

森田 栄伸

1. ○Niihara H, Kakamu T, Fujita Y, Kaneko S, Morita E: HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population. *J Dermatol*. 2011; Dec 29. [Epub ahead of print]
2. ○ Mizumoto K, Sumikawa Y, Niihara H, Morita E: Case of carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with human leukocyte antigen-A*3101. *J Dermatol*. 2011; Dec 14 [Epub ahead of print].
3. ○Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M: Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol*. 38: 310-20, 2011.
4. ○Murata S, Kaneko S, Kusatake K, Furumura M, Sakieda K, Harada Y, Maruyama R, Morita E: Angiosarcoma of the forearm arising in an arteriovenous fistula in a renal transplant recipient. *Eur J Dermatol*. 2011 Jun 23. [Epub ahead of print].
5. ○Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K, Murata S, Yoshida Y, Morita E: A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis*. 65: 55-7, 2011.
6. ○Sumikawa Y, Inui S, Nishimura Y, Morita E, Kurachi K. Long-term metronomic docetaxel chemotherapy for inoperative angiosarcoma of the scalp. *J Dermatol*. 38: 393-5, 2011.