

資料 1)

## 薬剤性過敏症症候群(DIHS)治療指針 (2012)

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。

<本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したものである。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ていない治療法も記載されている。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。

### I. 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さらなる上昇、顔面の浮腫や発疹の増悪がみられることもある。

### II. 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や Stevens-Johnson 症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)様の臨床を呈す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。

### 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。

### III. その他の治療法

副腎皮質ステロイド療法が基本であるが、下記の治療を追加してもよい。

#### 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

SJS/ TEN 様の臨床を呈する場合には考慮しても良い。

### IV. サイトメガロウイルス感染症に対する治療法

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など

○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 経過中に多剤感作を引き起こすことが多いので、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ス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。

[Ⅲ]

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業  
(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患者の予後の解析  
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** 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) では薬疹が回復した後に、自己免疫疾患などが続発することが知られている。杏林大学皮膚科において DIHS で入院加療した患者の短期的、長期的予後について検討した。DIHS 回復後の患者へ調査票郵送により得られた情報と回復後に通院している患者の情報を合わせて 34 名を対象とした。DIHS 症例をステロイド治療群とステロイド非投与の保存的治療群に分けて解析した結果、ステロイド治療群では、多彩なウイルス感染症が治療開始 3 ヶ月までに発症していた。一方、保存的治療群では感染症の発症はほとんど認められず、回復後に、自己抗体の検出を含む自己免疫現象がステロイド治療群に比べて高頻度に発現していた。DIHS 症例において、今後、より大きな規模で長期予後調査を進め、続発症発症と様々な因子について検証し、明らかにしていく必要がある。

#### A. 研究目的

重症薬疹の 1 つである薬剤性過敏症症候群 (DIHS) においては、経過中に多彩な臓器障害や感染症が発症し、また、完全回復後に劇症 1 型糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患、エリテマトーデス、強皮症様皮膚病変などの続発症を引き起こすことが知られている。このため、本年度の研究では、DIHS 患者の治療経過中と回復後に起こる合併症・続発症の発症について検索し、ステロイド全身療法やヘルペスウイルス再活性化との関連を含めて解析した。

#### B. 研究方法

症例は 1998 年～2010 年に杏林大学病院皮膚科において DIHS にて入院加療した患者 40 例である。DIHS の診断は既に確立されている診断基準を用いて、基準を満たした症例である。前医の治療が明らかでない患者や年齢が 85 歳以上、あるいは重篤な基礎疾患を有している患者は除外した。外来で経過を診ている患者と調査票の郵送により情報が得られた症例を加えて 34 症例を解析対象とした。解析は全身性のステロイド投与により、ステロイド治療群と全身性ステロイドを投与せずに補液中心の療法を施行した保存的治療群に分けて行った。なお、3 名の免疫グロブリン製剤 (IVIG) 投与症例も保存的治療群に含めた。ステロイド投与群は 14 例、保存的治療群は 20 例である。この 2 つ

のグループ間では年齢、基礎疾患において有意な差はなかった。また、入院時の発熱、末梢血液像、生化学、免疫グロブリン量などにおいて両グループ間に有意差はみられなかった。また、薬剤添加リンパ球刺激試験にて原因薬剤を確定したが、両グループに原因薬剤の差はみられなかった。

自己抗体の検出は保存血清を用いて施行した。自己抗体は Preliminary tests で陽性所見が得られた抗核抗体、抗サイログロブリン抗体、抗サイロペルオキシダーゼ抗体を選択して測定し、治療との関係を解析した。

さらに、DIHS に特異的な病態であるヘルペスウイルス再活性化との関連を検索するために末梢血中の human herpesvirus 6 (HHV-6), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) の白血球中のヘルペスウイルスの出現と治療についても検証した。

#### (倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会にて「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許可 (承認番号 No. H22-077-04) を得た。試料提供者からは本委員会で検討、承

認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。長期予後調査研究については個人情報調査を含むため「重症薬疹長期予後調査票」の送付に先立ち、杏林大学医学部倫理委員会にて本調査について事前に承認を得た。(承認番号 No. 510)。

### C. 研究結果

合併症・続発症を治療開始から6ヵ月までの早期と6ヵ月以降の後期に分けて解析した。ステロイド治療群では3ヵ月以内に口唇ヘルペス、帯状疱疹、CMV感染症(皮膚潰瘍、消化管出血)、肺炎(Pneumocystis jiroveci)などの多彩な感染症がみられた。これらの感染症はステロイドを初期投与量の30%~65%に漸減したときに出現していた。その他、HHV-6に関連すると推測される辺縁系脳炎も認められた。保存的治療群では脱毛とCMV感染症(消化管出血)がみられたが、細菌感染症は検出されなかった。ステロイド治療群で後期には1例で薬疹が認められたのみであった。

一方、保存的療法群で6ヵ月以降の後期にエリテマトーデス、薬疹、帯状疱疹、自己免疫性甲状腺炎などが発症していたが、自己抗体の検出はステロイド投与群6例、保存的治療群10例で検出され、ステロイド治療群で10%、保存的治療群で70%において抗核抗体、抗サイログロブリン抗体、抗サイロペルオキシダーゼ抗体のいずれかの自己抗体が検出されていた。自己抗体の検出は保存的療法の中でIVIGを投与された全症例において検出されていた。

HHV-6, EBV, CMVなどのヘルペスウイルスの再活性化の検討では、CMV再活性化はステロイド治療群の約半数で検出され、一方、EBV再活性化は保存的治療群で高頻度に検出される傾向が認められた。

なお、本研究対象におけるDIHSの死亡率は8.8%であった。

### D. 考察

DIHSの治療としてはステロイド治療や保存的療法が選択されるが、回復後に生じる病態については、今までほとんど注目されてきていない。本研究の結果はDIHSの短期的、長期的な予後が治療により異なること

を明らかにした。

ステロイド治療群では治療開始3ヵ月までに様々なウイルス感染症、細菌感染症が検出された。興味あることに、ここで検出された帯状疱疹、CMV感染症、Pneumocystis肺炎などは、AIDS患者へのhighly active antiretroviral therapy (HAART)療法後に免疫再構築症候群(IRIS)として出現する感染症と類似していた。これはDIHSとAIDSへのHAART療法後には類似した病態が存在している可能性を示唆している。実際、本研究ではDIHSにおけるこのような感染症の出現はステロイド減量後に認められ、全てステロイド初期量を25%まで減量した期間において出現していた。

一方、自己抗体の検出や自己免疫疾患の発症は、後期において保存的治療群に高頻度に検出され、ステロイド治療群には自己免疫疾患の発症はみられなかった。特に保存的治療群の中でIVIGを投与した3例全例において自己抗体の検出がみられた。症例数は少ないものの、DIHSの治療としてのIVIGの投与に際しては、今後自己抗体の出現に注意して経過をみていく必要がある。

DIHS回復後の自己免疫現象の出現については未だ十分には解明されていないが、いくつかの可能性を推測することができる。すでに、我々はDIHSの発症時には正常の機能を有する制御性T細胞が増加し、回復後にはこの制御性T細胞が機能的不全におちいることを報告している。この制御性T細胞の機能不全が自己免疫現象の発現に関与している可能性がある。ヘルペスウイルスの中でEBVは以前からエリテマトーデスや多発性硬化症などの発症に関与していることが示されてきているが、本研究ではDIHSでEBVの再活性化した症例が自己免疫現象を生じた有意な所見を示すことはできなかった。しかし、EBVの再活性化の見られる症例については長期にわたり経過をみていく必要がある。

今後、全身性のステロイド療法に際しては少なくとも3ヵ月は様々な感染症に注意して減量していくことが大切である。また保存的療法を選択した場合には、後に自己免疫疾患(現象)が発症する可能性が高いことに留意して、長期にわたり経過を診ていく必要がある。

## E. 結論

DHIS ではその治療が多彩な感染症の出現や続発する自己免疫疾患の発症に深く関与している可能性があり、治療に際しては短期的、長期的予後の相違を考慮して選択する必要がある。今後、より大きな規模のDIHS患者において短期的及び長期的予後を検索して検証する必要がある。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Hayakawa J, Mizukawa Y, Shiohara T: A syringotropic variant of cutaneous sarcoidosis: Presentation of 3 cases exhibiting defective sweating responses. *J Am Acad Dermatol*. 2013 [Epub ahead of print]
- Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Short-and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 19:2012 [Epub ahead of print]
- 稲岡峰幸、狩野葉子、塩原哲夫:フェニトインによる薬疹後に帯状疱疹を続発した例:皮膚病診療 35:35-38, 2013.
- Hirahara K, Kano Y, Asano Y, Shiohara T: Osteonecrosis of the femoral head in a patient with Henoch-Schönlein purpura and drug-induced hypersensitivity syndrome treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 93:85-86, 2013.
- Shiohara T, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in drug allergy. *Expert Rev. Dermatol*. 7:539-547, 2012.
- 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.
- Mizukawa Y, Horis C, Yamazaki Y, Shiohara T: Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology* 225:22-26, 2012.
- 平原和久, 塩原哲夫: 薬疹の今. DIHS と免疫再構築症候群. *Derma*. 198: 40-44, 2012.
- 塩原哲夫: アレルギー疾患の新常識-増え続ける疾患に、あなたはどうか立ち向かいますか?-アレルギーのトピック 汗とアレルギー. 治療 94: 1845-1852, 2012.
- 塩原哲夫: ここが聞きたい皮膚科外来での治療の実際 保湿剤の効用. *Derma*. 197: 109-115, 2012.
- 塩原哲夫: 皮膚免疫学—免疫臓器としての意義と病態 薬疹の発症機序と皮膚免疫. *医学のあゆみ* 242: 805-810, 2012.
- 塩原哲夫: 知っておきたい基礎用語 薬剤添加リンパ球刺激試験. *日小児会誌* 94:1845-1852, 2012.
- 塩原哲夫: 高齢者における皮膚疾患-実地診療に役立つ皮膚科学の視点-高齢者における薬疹・中毒疹と免疫応答の特徴. *Geriatr Med* 50: 801-805, 2012.
- Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K, Shiohara T: Human herpesvirus 6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome and DRESS validation score. *Am J Med* 125: e9-e10, 2012.
- 狩野葉子、塩原哲夫: 重症薬疹の治療指針. *臨床皮膚科* 66: 115-118, 2012.
- 塩原哲夫: 慢性痒疹と皮膚そう痒症の病態と治療. 慢性痒疹・皮膚そう痒症の臨床症状と治療のために必要な検査. *アレルギー・免疫* 19: 926-932, 2012.
- Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Ishida T, Mizukawa Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy* 97:122-38, 2012.
- Shiohara T, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: the dark side of activation of intraepidermal CD8<sup>+</sup> T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy* 97:106-21, 2012.
- Shiohara Y, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: *Dermatology*. 3rd Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds.

- Elsevier. New York. 2012, p.183-202.
20. 塩原哲夫:重症薬疹, 臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編, 診断と治療社, 東京, 2012, p.337-350.
2. 学会発表
1. 狩野葉子, 牛込悠紀子, 石田正, 平原和久, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)症例の予後の解析. 日本皮膚科学会第81回茨城地方会, つくば, 平成25年3月9日(予定)
  2. 倉田麻衣子, 平原和久, 五味方樹, 狩野葉子, 塩原哲夫: 粘膜症状が強く認められたマイコプラズマ感染によるStevens-Johnson症候群(SJS)の1例. 第847回日本皮膚科学会東京支部地方会, 東京, 平成25年1月19日.
  3. Yukiko Ushigome, Ryo Takahashi, Tetsuo Shiohara: Preferential elimination of patrolling monocyte sensing herpesvirus in drug-induced hypersensitivity syndrome. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Okinawa, December 8th, 2012.
  4. Ukida A, Aoyama Y, Shirafuji Y, Umemura H, Kamiya K, Shiohara T, Iwatsuki K. Anti-periplakin antibodies in drug-induced hypersensitivity syndrome: pathogenic or clues to disease understanding? The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Okinawa, December 7th, 2012.
  5. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Ishida T, Shiohara T: Methylprednisolone Pulse Therapy for Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. The 10th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Tokushima, November 17th, 2012.
  6. Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Sakabayashi S, Matsubara Y, Hashimoto K: Etiologic features of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) with ocular involvement. The 2012 Joint Meeting of the American Academy of Ophthalmology and the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, November 11th, 2012.
  7. 平原和久, 小松由莉江, 石田正, 塩原哲夫: 治療開始早期にサイトメガロウイルスが再活性化したDIHSの1例. 第844回日本皮膚科学会東京支部地方会, 東京, 平成24年9月8日.
  8. 塩原哲夫, 佐藤洋平, 土肥孝彰, 小松由莉江: 汗と皮膚アレルギー 炎症性皮膚疾患における発汗の関与. 第42日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会総会学術大会, 長野, 平成24年7月15日.
  9. 石田正, 牛込悠紀子, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: ラモトリギンによる薬疹の5例. 第42日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会総会学術大会, 長野, 平成24年7月14日.
  10. 青山裕美, 神谷浩二, 濱田利久, 林宏明, 藤本亘, 塩原哲夫, 岩月啓氏: IL-10は二重膜濾過血漿交換療法と全血漿交換療法後に増加し, IL10増加時にはCMV感染症が生じやすい. 第42日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会総会学術大会, 長野, 平成24年7月13日.
  11. 高橋良, 塩原哲夫: Googleカレンダーを利用したFCM機器予約システムの構築: 第21回日本サイトメトリー学会学術集会, 大阪, 平成23年6月25日.
  12. 高橋良, 塩原哲夫: Evolving FACS Technology サーバー監視ソフトウェアと温度ロガーを用いたFCM機器モニタリングシステムの開発: 第21回日本サイトメトリー学会学術集会, 大阪, 平成23年6月25日.
  13. 何川宇啓, 福田知雄, 佐藤洋平, 塩原哲夫: Coxsackie virus の関与が疑われたStevens-Johnson syndrome(SJS)の1例. 第842回日本皮膚科学会東京支部地方会, 東京, 平成24年6月16日.
  14. 佐藤洋平, 牛込悠紀子, 土肥孝彰, 塩原哲夫: アトピー性皮膚炎における発汗異常. 第111回日本皮膚科学会総会, 京都, 平成24年6月2日.
  15. 塩原哲夫: 汗とアレルギー. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 平成24年5月12日.



16. Shiohara T. Characteristics of viral responses in patients with severe drug eruptions. 5th Drug Hypersensitivity Meeting, Munch, Germany, April 11th, 2012.

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

資料 1)

## 退院後のお身体の調査へのご協力をお願い

皆様におかれましては、いかがお過ごしでしょうか。

今回は杏林大学皮膚科に薬疹にて入院された患者さんに、退院後のお身体の状態につきまして、お尋ねするために、手紙をお送りしております。

近年、重症の薬疹の回復後には、まれにはありますが、新たな病気が生じることが明らかになってきています。しかし、本邦では回復後のお身体の状態については、全く調査が行われていないのが現状です。そこで、杏林大学皮膚科では皆様方が退院後にどのように過ごされているかにつきまして、お尋ねしたいと存じます。

調査内容につきましては、別紙に調査説明用紙を用意させて頂きました。一読して頂き、ご同意頂きましたならば、同意書にご署名の上、調査票に記載して頂きたく、お願い致します。

ご理解、ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

杏林大学皮膚科学教室

教授 塩原哲夫

## 調査説明用紙

### 重症薬疹における長期予後についての調査

#### 《臨床研究の目的》

この調査研究は重症薬疹を発症した患者さんが将来的に、どのような続発症・後遺症を引き起こされるかについて検討を行うものです。現在、重症薬疹を発症した患者さんの長期予後についての調査はほとんど行われておらず、この結果を用いて解明していきたいと考えております。

#### 《臨床研究の方法》

現在、皆様方がどのようにお過ごしされているかを調査票に沿ってお答え頂き、同封の返信封筒にて返信して頂きたいとお願いいたします。それを元に検討を行いたいと考えています。その結果より重症薬疹における長期の予後を解析させていただきます。(実際の方法については別紙の「ご回答の手順」を参照して下さい)

#### 《プライバシーの保護について》

この臨床研究で得られました結果については、学会で発表したり、医学雑誌に掲載することもあります。この場合プライバシーに関するあなたの個人情報保護は保護され、名前が特定されることはありません。

#### 《患者さん自身での回答が不可能な場合》

患者さん自身が判断できない状態や死亡されてしまった場合でも、ご家族や近親者の方に、分かる範囲でご回答頂ければ幸いです。

## 《調査研究の結果》

この臨床研究で得られました結果を個別に返信させて頂くことはありません。また、結果や検討内容につきましては、学会で発表したり、医学雑誌に掲載することで、今後の医療に役立たせて頂きたいと考えています。

## 《臨床研究担当》

杏林大学医学部皮膚科学教室  
〒181-8611  
東京都三鷹市新川6-2-20  
0422-47-5512

研究責任者  
塩原哲夫（教授）

担当者  
狩野葉子（臨床教授）  
平原和久（病棟医長）

## ご回答の手順

- ① 「調査説明用紙」を読んで頂き、内容についてご賛同頂ける患者さんもしくはご家族の方は、まず別紙の「同意書」に日付とご署名をお願いします。（患者さんご自身の署名が困難な場合には同席同意者の署名をお願いします。この際同席同意者は成人で、ご家族または近親の方をお願いします。）
  
- ② 別紙の「調査票」に患者さんのお名前をご記入頂き、内容に沿って回答して下さいますようお願いいたします。（回答はおわかりになる範囲で結構です。）
  
- ③ 「同意書」と「調査票」につきましては同封の返信封筒に入れて頂き、ご投函をお願いします。

以上の手順で、ご協力をお願い申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業  
(難治性疾患克服研究事業)」  
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群/TEN の CD16 陽性単球浸潤のメカニズムの解析  
-表皮角化細胞における fractalkine 産生について

分担研究者 橋本公二

愛媛大学大学院医学系研究科 感覚皮膚医学

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症では、病変部表皮に CD16 陽性単球が浸潤しており、表皮障害に関与する可能性が考えられている。CD16 陽性単球が皮膚に浸潤してくるメカニズムに、表皮角化細胞の産生する fractalkine が関与する可能性を考え、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の病変部皮膚における fractalkine の発現、血清中における変動、培養表皮角化細胞における fractalkine の産生機序について検討を行った。

共同研究者：

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

我々は、Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の病変部皮膚に、CD16 陽性の単球が多数浸潤し、細胞障害に関与する可能性を明らかにしてきた。CD16 陽性単球は、chemerin あるいはケモカインである fractalkine、CXCL16 により遊走することが報告されているが、特に fractalkine の重要性を指摘する論文は多い。fractalkine は膜結合型のケモカインであるが、膜表面から切断されると CX3CR1 を発現した CD16 陽性単球や NK 細胞の遊走を誘導する。表皮角化細胞は、fractalkine 産生能を有することが知られている。我々は、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症における fractalkine の役割に注目し、検討を行った。

#### B. 研究方法

Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の診断のために行われた皮膚生検の切片において、fractalkine の発現を免疫染色で検討した。また、2012 年までに愛媛大学医学部皮膚科で入院加療を行った Stevens-Johnson 症候群 2 例、中毒性表皮壊死症 3 例の血清中の fractalkine の変動

を ELISA で測定した。さらに、表皮角化細胞の fractalkine の産生を検討するため、培養表皮角化細胞を種々のサイトカインで刺激し、mRNA の発現を real-time RT-PCR で、蛋白の発現を ELISA で検討した。

(倫理面への配慮)

愛媛大学医学部の倫理委員会の承認をえて、患者から提供された皮膚から表皮角化細胞を分離培養し、また患者からインフォームドコンセントをえて診断のために検体を採取した。

#### C. 研究結果

##### 1. Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症病変部における fractalkine の発現

正常表皮において、fractalkine は表皮基底層を中心に淡く染色されるが、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の病変部においては、表皮全層に強く染色された。また、fractalkine が強く発現している病変部表皮の直下の真皮内には、CX3CR1 を発現する細胞の浸潤が認められた。この CX3CR1 発現細胞の大部分は、CD16 陽性単球であった。

##### 2. Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死の血清中の fractalkine の変動

発症の早期から治療後までの血清につい

て、血清中 fractalkine の変動を検討した。また、CD16 陽性単球の遊走誘導作用のあると報告されている chemerin、CXCL16 についても同時に検討を行った。その結果、fractalkine は、発症後の血清中で高値となり、皮膚症状の軽快とともに低下したが、chemerin、CXCL16 については有意な変動を示さなかった。fractalkine が Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の病勢の指標になる可能性、また、皮膚に CD16 陽性単球の遊走を誘導する役割を担っている可能性が示唆された。

### 3. 培養表皮角化細胞における fractalkine の産生

表皮角化細胞が fractalkine 産生能を有することは以前に報告されているが、可溶性の fractalkine の産生は確認されていない。Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症では、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  の重要性が知られており、これらサイトカイン刺激による fractalkine の産生を mRNA、蛋白レベルで検討した。

培養表皮角化細胞を IFN- $\gamma$  で刺激したときに、時間依存性、用量依存性に fractalkine の mRNA 発現は増強した。mRNA の発現増強は、刺激後 12 時間目以降に認められた。TNF- $\alpha$  では mRNA の発現に変動はみられなかったが、IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  のコンビネーションは、fractalkine の mRNA 発現を著明に増強した。IFN- $\gamma$  単独あるいは TNF- $\alpha$  と同時に刺激したとき、培養上清中に fractalkine が検出されたが、検出までには 72 時間を要した。

#### D. 考察

CD16 陽性単球の皮膚病変部への稠密な浸潤は Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症に特異的な所見である。CD16 陽性単球を皮膚に遊走させる因子として、膜結合型ケモカインである fractalkine に注目し検討したところ、Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症において、①病変部表皮では fractalkine を強く発現していること、②血清中 fractalkine の変動が皮膚

の病勢と相関していることが明らかとなり、病態への関与が強く示唆される結果であった。また、in vitro の検討において、表皮角化細胞は可溶性の fractalkine を産生すること、また産生の機序には IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  が重要であることが明らかになった。薬剤反応性 T 細胞が産生する IFN- $\gamma$  に、浸潤した CD16 陽性単球の産生する TNF- $\alpha$  が加わることで、さらなる CD16 陽性単球の浸潤を誘導し、病変の進行と拡大をひきおこす可能性が考えられた。

以上の結果から、CD16 陽性単球の病変部への浸潤を抑制することを目的とする治療戦略として、サイトカインの機能の制御による fractalkine の産生抑制、fractalkine の膜表面からの切断の抑制、fractalkine の機能抑制などが考えられる。

#### E. 結論

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の病変部皮膚への CD16 陽性単球の浸潤には、表皮角化細胞の産生する fractalkine が関与している可能性がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表（平成 22 年度）

##### 論文発表

1. Tohyama M, Yang L, Hanakawa Y, Dai X, Shirakata Y, and Sayama K. IFN-alpha Enhances IL-22 Receptor Expression in Keratinocytes: A Possible Role in the Development of Psoriasis. *J Invest Dermatol*; 132: 1933-1935, 2012.
2. Onuma H, Tohyama M, Imagawa A, Hanafusa T, Kobayashi T, Kano Y, Ohashi J, Hashimoto K, and Osawa H. High Frequency of HLA B62 in Fulminant Type 1 Diabetes with the Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *J Clin*

- Endocrinol Metab; 97: E2277-E2281, 2012.
3. Tohyama M, and Hashimoto K.  
Immunological mechanisms of epidermal damage in toxic epidermal necrolysis. Curr Opin Allergy Clin Immunol; 12: 376-382, 2012.
  4. 小田富美子, 藤山幹子, 徳丸 晶, 村上信司, 木谷彰岐, 橋本公二, 佐山浩二. シクロホスファミドにより多発性固定薬疹様の表皮障害をきたした1例. 臨床皮膚科; 66: 677-681, 2012.
  5. 藤山幹子. [薬剤性過敏症症候群] 診断と治療. 小児科; 53: 1339-1344, 2012.
  6. 藤山幹子. 重要な薬疹 最近の話題と動向 薬剤性過敏症症候群. 皮膚科の臨床; 54: 1447-1453, 2012.
  7. 藤山幹子. DIHS—update—. MB Derma; 198:35-39, 2012.

environment. The 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Dermatological Research, Okinawa, 9/7-9, 2012.

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

学会発表

1. 藤山 幹子 : 薬剤性過敏症症候群の診断と治療. 第42回 皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会学術大会, 長野, 平成24年7月14日
2. 藤山 幹子 : ウイルス性発疹と薬疹との鑑別. 第36回小児皮膚科学会学術大会. 群馬, 平成24年7月15日
3. Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Dai X, Okazaki H, Murakami M, Hashimoto K, Sayama K: CISH suppresses IL-17-induced CCL20 production from epidermal keratinocytes in Th2 dominant



厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業  
(難治性疾患克服研究事業)」  
分担研究報告書

重症型薬疹の免疫組織学的鑑別診断法の研究・テラプレビルによる重症薬疹の解析・  
薬剤過敏症症候群における human herpesvirus 6 再活性化予測因子についての検討  
分担研究者 末木博彦 昭和大学医学部皮膚科 教授

**研究要旨：**重症型薬疹の免疫組織学的鑑別診断法の研究：Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN) と重症多形紅斑 (EM major)の発症早期における鑑別診断は治療法を決定する上で重要である。SJS/TEN では EM major に比し、CD8 陽性細胞における granulysin, perforin などの細胞障害性因子の発現が多く CD4 陽性細胞数・FoxP3 陽性細胞数は少なく、CD68 陽性細胞数は多いことが示されこれらが両疾患の鑑別の一助となりうることが示された。テラプレビルによる重症薬疹の解析：市販後全例調査中間集計において重症薬疹と判定されたのは TEN の 2 例と DIHS の 1 例であった。このうちの TEN の 1 例は死亡例であった。重症薬疹の 3 例はいずれもテラプレビル投与開始数日後にグレード 1 もしくは 2 の皮疹を生じ、一旦軽快したものの 7 週目から 9 週目に皮疹が増悪し重症薬疹を発症した。薬剤性過敏症症候群 (DIHS) における human herpesvirus 6 (HHV-6)再活性化予測因子についての検討：DIHS において HHV-6 再活性化を来た群は非再活性化群に比し、入院時の血清 TNF- $\alpha$  値が統計学的に有意差をもって高値であった。

## 1. 重症薬疹の免疫組織学的鑑別診法

### A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN) と重症多形紅斑 (EM major)は同一線上にある疾患とは言え、経過や予後に大きな差異がある。発症早期に両者を鑑別することは治療法を決定する上で重要である。凍結切片を用いた HE 染色標本による迅速診断についてはすでに報告済みであるが、今回は免疫組織学的手法を用いた両疾患の鑑別法の有用性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

対象症例は 2002 年～2010 年に昭和大学病院皮膚科ならびに昭和大学藤が丘病院を受診した SJS/TEN14 症例と EM major16 症例で両群とも発症から平均 4 日後に生検を行っていた。パラフィンブロック包埋標本から retrospective に検体を薄切した。Granulysin, granzyme B, perforin, FoxP3, CD1a, CD3, CD 4, CD8, CD68 について免疫染色を行った。陽性細胞数について 5 high-power field あたりの数を算出した。

CD8 とそれぞれ Granulysin, granzyme B, perforin については蛍光抗体法による二重染色を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究であり、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、昭和大学医学部医の倫理委員会にて「重症多形紅斑 (EM major) と Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN) における免疫病理組織学的鑑別法の検討」という研究課題名で許可(承認番号 No. H22- 921)を得た。

### C. 研究結果

Granulysin 陽性細胞/CD8 陽性細胞比 ( $p=0.012$ )、perforin 陽性細胞/CD8 陽性細胞比 ( $p=0.037$ ) は SJS/TEN 群が EM major 群の比し有意に高値を示した。蛍光抗体二重染色法でも granulysin/CD8, perforin/CD8 が共に陽性の細胞は SJS/TEN 群に多かった。CD8 陽性細胞数は SJS/TEN 群と EM major 群との間に差異はなかったが、CD4 陽性細胞 ( $p=0.0017$ )、FoxP3 陽性細胞 ( $p=0.004$ ) は SJS/TEN 群で有意に減少していた。CD68 陽性細胞数は SJS/TEN 群の方が EM major 群に比し高値を示した ( $p=0.007$ ) 。

### D. 考察

今回の研究により細胞障害性因子である granulysin や perforin を発現する CD8 陽性 T リンパ球が SJS/TEN において増加して

いることが確認され、表皮細胞の壊死に関与しているものと考えられた。生検時期から推察すると Abe らが血液中の granulysin 量が上昇すると報告している時期とほぼ合致していた。Granulysin や perforin 陽性細胞は EM major においても認められるが、その量的差異は両疾患の鑑別の一助となるものと考えられた。CD4 陽性細胞、FoxP3 陽性の制御性 T 細胞数は薬剤性過敏症症候群に比し、SJS/TEN では有意に少ないことが報告されているが、本研究でも SJS/TEN では EM major に比し有意に少ないことが確認された。CD8 陽性細胞数は症例によるばらつきが大きかった。SJS/TEN においてはマクロファージや真皮樹状細胞の浸潤が目立つことが報告されており、本研究においても EM major との量的差異が明らかになった。

#### E. 結論

CD8 陽性細胞における granulysin, perforin などの細胞障害性因子の発現、CD4 陽性細胞数、FoxP3 陽性細胞数、CD68 陽性細胞数は SJS/TEN 群と EM major 群で有意差があり、発症早期の両疾患の鑑別の一助となりうることが示された。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

### 2. テラプレビルによる重症薬疹の解析

#### A. 研究目的

C 型肝炎治療における新規抗ウイルス薬であるテラプレビルの国内第 III 相試験において SJS や DIHS などの重症薬疹の発生が報告されており、適正使用のためのガイドラインが作成された。市販後全例調査における重症薬疹の発生状況を明らかにすることを目的として解析を行った。

#### B. 研究方法

テラプレビル市販後全例調査の中間集計を行い、重症薬疹もしくはその疑いとして報告された症例、多形紅斑症例について臨床データ、臨床写真（重症薬疹のみ）、組織写真（重症薬疹のみ）を取り寄せて解析した。

#### C. 研究結果

安全性解析症例は 6,467 例、皮膚障害発現率は 58.1%、主治医が重篤と判断したのは 5.8%であった。皮疹が体表面積の 50%を

超えるグレード 3 は 304 例 (4.7%) であり、その発現時期は投与開始数日後と 28-56 日後と二峰性がみられた。適正使用委員会の皮膚科専門委員により重症薬疹と判定されたのは TEN の 2 例と DIHS の 1 例であった。このうちの TEN の 1 例は死亡例であった。重症薬疹の 3 例はいずれもテラプレビル投与開始数日後にグレード 1 もしくは 2 の皮疹を生じ、一旦軽快したものの 7 週目から 9 週目に皮疹が増悪し重症薬疹を発症した。多形紅斑は 26 例 (0.4%) が報告されており発症時期は内服開始数日後は少数例であり、内服開始 1-2 ヶ月に多かった。

#### D. 考察

治療開始早期に認められる紅斑・丘疹はテラプレビルの投与を継続しながらステロイド外用療法と抗アレルギー薬の治療により軽快することから、T 細胞免疫機序は考え難い。皮疹発症群は皮疹非発症群に比し、テラプレビルの血中濃度が有意に高いとの報告もあり、この考えを支持する。これに対し、内服開始 4-8 週以降に発症し拡大する皮疹は多形紅斑や SJS/TEN, DIHS など T 細胞免疫機序の関与が明らかであり、テラプレビルの中止を必要とする。皮疹の質的診断により重症薬疹もしくは重症薬疹に進展する危険性のある薬疹かを見極め、テラプレビルの中止を決断する必要がある。肝臓内科医と皮膚科医の連携が重要な薬疹と考えられる。TEN による死亡例ではこの連携ができていなかったことを教訓として連携の徹底をはかる必要がある。

### 3. 薬剤性過敏症症候群における HHV-6 再活性化予測因子についての検討

#### A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は経過中に HHV-6 の再活性化がみられるのが特徴である。しかしながら DIHS における HHV-6 再活性化の機序や予測因子については未だ十分な検討がなされていない。

#### B. 研究方法

2001 年から 2011 年までの間に当科で経験した DIHS 患者 21 例のうち HHV-6 の再活性化を来した症例 15 例、HHV-6 再活性化を認めなかった症例は 6 例であった。入院時における患者血清中の TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-13

値を ELISA 法で測定した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究であり、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、昭和大学医学部医の倫理委員会にて「重症型薬疹(多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏性症候群)の発症機序についての検討」という研究課題名で承認を得た。

#### C. 研究結果

HHV-6 再活性化群では入院時の患者血清 TNF- $\alpha$  値が非再活性化群に比し有意に高かった ( $P < 0.05$ )。

#### D. 考察

*In vitro* の研究では HHV-6 と同じ  $\beta$  ヘルペス属であるサイトメガロウイルスの再活性化は、転写因子として働く NF- $\kappa$   $\beta$  がウイルス感染直後に発現される前初期遺伝子のプロモーター/エンハンサー領域に結合することによって生じるとされる。TNF- $\alpha$  は NF- $\kappa$   $\beta$  に作用しこの前初期遺伝子の発現を引き起こし、また NF- $\kappa$   $\beta$  は HHV-6 再活性化のための前初期遺伝子である U95 遺伝子の発現にも関与していると報告され、NF- $\kappa$   $\beta$  はその活性化の中心的役割を担っているとされる。今回の検討で DIHS における HHV-6 再活性化にも上記と同様の機序が関与している可能性が示唆された。

#### 研究発表

##### 1. 論文発表

Iwai S, Sueki H, Watanabe H, et al: Distinguishing between erythema multiforme major and SJS/TEN immunopathologically. *J Dermatol* 39: 781-786, 2012.

Ogawa K, Watanabe H, Sueki H, Asada H, et al: Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CC17) as a potential marker for early induction of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci* 69: 38-43, 2013.

末木博彦: 皮膚に関する代表的な疾患をあ

げることができる. 日本薬学会編 スタンダード薬学シリーズ6 薬と疾病 II 薬物治療 (1) 第2 東京化学同人, 東京, pp347-350, 2012

末木博彦: じん麻疹, 薬疹, 水疱症, 乾癬, 接触皮膚炎, 光線過敏症. 日本薬学会編 スタンダード薬学シリーズ6 薬と疾病 II 薬物治療 (1) 第2 東京化学同人, 東京, pp359-363, 2012.

末木博彦: 特集 アレルギー疾患の話題 薬疹 *Medicament News*. 2101: 6-7, 2012.

末木博彦: 副作用をトリアージする これだけは知っておきたい皮膚の副作用. *調剤と情報* 18:669-675, 2012.

末木博彦: 分子標的薬による皮膚の副作用. *泌尿器外科* 25: 2122-2126, 2012.

末木博彦: 薬剤と皮膚疾患. 苔蘚型薬疹. *皮膚臨床* 54: 1468-1473, 2012.

末木博彦: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis -what's new. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 7: 6-13, 2013.

末木博彦: 臨床講義 アミロイドシース診療のアルゴリズム. *皮膚臨床* 55: 167-175, 2013. 2.1.

##### 2. 学会発表

Uno H, Watanabe H, Tohyama M, Kabashima K, Hashimoto K, Sueki H, Iijima M. TNF- $\alpha$  as a potentially useful marker in the disease process of DIHS. 5th Drug hypersensitivity meeting (Munich), Germany

Ogawa K, Watanabe H, Sueki H, Asada H, et al: TARC is a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome. 37<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for investigative Dermatology. 2012.12.7-9, Okinawa

飯田剛士、濱田和俊、渡辺秀晃、秋山正基、末木博彦. トシリズマブによる薬疹の1例. 第76回日本皮膚科学会東京支部学術大会 (2013, 2月, 東京)

佐々木美紀、佐藤雅道、大歳晋平、内田隆夫、末木博彦、永山嘉恭. 塩酸ミノサイクリンが原因と考えられた drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の1例. 第

42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会.  
(2012, 7月, 軽井沢)

佐藤由似, 飯田剛士, 濱田和俊, 長村蔵人,  
渡辺秀晃, 秋山正基, 飯島正文, 末木博彦.  
カフコデ®N 配合錠中のアセトアミノフェンが原因と考えられた Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 日本皮膚科学会第 842 回東京地方会. (2012, 6 月, 東京)

佐藤由似, 今泉牧子, 渡辺秀晃, 秋山正基,  
末木博彦. 急性痘瘡状苔癬状糝糠疹様の皮疹を呈しサイトメガロウイルス感染の関与が疑われた 1 例. 日本皮膚科学会第 845 回東京地方会. (2012, 11 月, 東京)

猿田祐輔, 奥村恵子, 松澤有希, 大歳晋平,  
内田隆夫, 末木博彦. HLA-B\*5801 を保有する台湾人女性に生じたアロプリノールによる Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 第 76 回日本皮膚科学会東京支部学術大会  
(2013.2 月, 東京)

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