

こと、DLSTの陽性反応は、薬疹の急性期や回復期といった病期によってCD8陽性T細胞、CD4陽性T細胞、制御性T細胞など、役割の異なる細胞の分裂を反映していることから、フローサイトメトリーを用いることで、原因薬剤の特定のみならず、薬疹の病態把握にも有用である。DLSTは偽陽性や偽陰性、薬剤を添加しない場合のcpmやSIの定義など、解決しなければならない問題も多いが、これらの研究成果を活用して、今後さらに有用な検査に進化させていくことできる可能性を持っている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Yamaoka T, Azukizawa H, Tanemura A, Murota H, Hirose T, Hayakawa K, Shimazu T, Wada N, Morii E, Katayama I. Toxic epidermal necrolysis complicated by sepsis, haemophagocytic syndrome, and severe liver dysfunction associated with elevated interleukin-10 production. *Eur J Dermatol.* 2012 Nov-Dec;22(6):815-7.
2. Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Murakami Y, Tanaka A, Kurachi K, Katayama I. Non-pigmenting fixed drug eruption caused by an over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drug: drug-specific CD8+ T lymphocytes identified in peripheral blood. *Eur J Dermatol.* 2012 Sep-Oct;22(5):680-2.

学会発表

1. 中山 育徳, 中野 真由子, 山岡 俊文, 小豆澤 宏明, 種村 篤, 玉井 克人, 片山 一郎, 古賀 浩嗣, 橋本 隆, 三浦 宏之, 崎元 和子 呼吸困難と急激

な体重減少を伴い、腫瘍随伴性天疱瘡が疑われた、抗デスモコリン1、2、3IgG抗体陽性の粘膜型水疱症の1例 大阪地方会 5月19日大阪

2. 原 伸輔, 山本 智也, 門脇 裕子, 竹上 学, 大石 雅子, 三輪 芳弘, 小豆澤 宏明, 種村 篤, 片山 一郎, 黒川 信夫が化学療法に伴う手足症候群に関する実態調査 日本薬学会 3月28日 札幌。
3. 横見 明典, 種村 篤, 小豆澤 宏明, 片山 一郎TNF α 阻害薬により誘発されたと考えられる乾癬、掌蹠膿疱症の4例 日本皮膚科学会総会 6月1日 京都
4. Hiroaki Azukizawa, Takaaki Hanafusa, Noriko Arase, Ichiro Katayama Erythema multiforme induced by sorafenib Drug hypersensitivity meeting, 4月14日 ミュンヘン
5. 小豆澤 宏明、横見 明典、谷 守、室田 浩之、片山 一郎 パクリタキセル投与中にみられた顔面紅斑の2例 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会 7月14日 甲府
6. 小豆澤 宏明 薬疹におけるリンパ球刺激試験 日本皮膚学会総会 6月1日 京都

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.
3. Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I. The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J. Dermatol. Sci.*, 2012 Mar;65(3):213-9.

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
市立島田市民病院 主任部長

研究要旨 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の発症メカニズムの解明につき、昨年度の研究を発展させた。本症でみられる HHV-6 を内在する循環単球様細胞は、発現分子の解析による類似性から、骨髄で成熟せずに末梢循環に流入される mono/myeloid precursor であると考えられた。本細胞は、DIHS 皮膚内で高発現する HMGB-1 によって皮膚内に集積し、CD4 陽性細胞に HHV-6 感染をもたらす可能性を実験的に示した。また、DIHS の皮膚浸潤 CD4 陽性細胞の発現分子の解析から、これらに制御性 T 細胞が多く含まれているのに対し、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)の皮膚浸潤 CD4 陽性細胞は Th17 細胞が多く含まれており、この違いが臨床像を反映していると考えられた。

A. 研究目的

重症薬疹である DIHS は、経過中高頻度に HHV-6 の再活性化をおこし、高頻度に重篤な皮膚外病変を合併する。この際に一過性に循環単球様細胞が増加することを我々は見出し、さらに、この細胞に HHV-6 抗原が発現されていることを確認した。(Hashizume H, Br J Dermatol 2009)。HHV-6 再活性化には CD4 陽性細胞への感染が必須で有ることが知られている。今回、我々はこの循環単球様細胞の性状をより詳細に解析するとともに、病変皮膚に存在する CD4 陽性との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は昨年と同様、2006 年～2011 年間に浜松医科大学皮膚科に受診した DIHS およびスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)または中毒性表皮壊死症(TEN)などの重症薬疹症例につき、皮膚および血液検体を採取し、昨年度研究と同様に経時的に末梢血および皮膚を採取して、免疫学的に検討した。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が、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機能的に解析した。

(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 患者末梢血中に一過性に出現する単球様細胞の発現分子をフローサイトメータを用いて解析した。この細胞はすべてが CD11a 陰性 CD11b 陽性 CD13 陽性で、殆どが CD14 陰性 CD4 陰性であった。CD16 は約半数程度陽性であった。CD117 および CD34 等の幹細胞マーカーや単球に発現される CD163 は殆ど発現されていなかった。また、活性化単球にみられる血小板の aggregation を示す CD41ab の発現もみられなかった。活性化好中球に発現される CD66b も陰性であった。これらの発現分子プロファイルは、骨髄に存在する monomyeloid precursor に相当するものであり、本細胞はそれが末梢血中に流入したものであると結論した。DIHS にみられる循環 monomyeloid precursor 内には電顕上で円形粒子を認め、PCR 解析にて HHV-6 遺伝子を含むことを確認し、本細胞は HHV-6 を内在することが判明した。また、本細胞は 40ng/ml のリコンビナント HMGB-1 に強く遊走することが明らかになり、

昨年示した皮膚内に発現した同分子が本細胞の皮膚内への遊走を促す可能性を示した。

本細胞を健常人 T 細胞と混合培養すると CD4 陽性細胞に優先的に HHV-6 を感染させることが判明した。HHV-6 の爆発的な増幅には CD4 陽性細胞への感染が必須とされていることから、DIHS に出現する循環 monomyeloid precursor の出現は HHV-6 再活性化の契機となる可能性を示した。

DIHS の皮膚浸潤 CD4 陽性細胞の役割を明らかにするため、皮膚浸潤 T 細胞を増幅し、CD4 陽性細胞の発現分子および機能を調べ、SJS/TEN の症例と比較した。DIHS では CD4/CD8 比が SJS/TEN と比較して高かった。CD4 陽性細胞中 CD25 陽性 CD127 陰性細胞および CD25 陽性 Foxp3 陽性細胞は共に DIHS が SJS/TEN より多かった。IL-17 産生細胞は DIHS が SJS/TEN に比較して少なかった。

D. 考察

DIHS に見られる一過性の循環 monomyeloid precursor は皮膚に動員されることによって HHV-6 を皮膚内に運び入れ、浸潤する CD4 陽性細胞に感染させることにより、HHV-6 再活性化をもたらすことが推測された。また、DIHS においては皮膚浸潤 CD4 陽性細胞は制御性 T 細胞が多いことが判明し、本細胞に感染することによって、HHV-6 に対するアレルギーを誘導させている可能性がある。

E. 結論

DIHS の末梢血に一過性に出現する単球様細胞は HHV-6 再活性化の契機となる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

書籍

1. 橋爪秀夫: SJS と TEN., 塩原哲夫、宮地良樹、渡辺晋一、佐藤伸一(編) 今日の皮膚疾患治療指針. 医学書院 570-574, 2012.

2. 橋爪秀夫: 薬剤アレルギー 治療はどこに効く. 塩原哲夫(編) 1冊でわかる皮膚アレルギー. 文光堂 235-238, 2012.

3. 橋爪秀夫: 薬疹. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢(編) 今日の治療指針 2013. 医学書院 1041-1042, 2013.

4. 橋爪秀夫: Sezary 症候群. 古江増隆, 岩月啓氏(編) 皮膚臨床アセット・皮膚のリンパ腫 中山書店 116-119, 2012.

5. 橋爪秀夫: 薬疹・中毒疹. 古川福実(編) 皮膚疾患トップ 20 攻略本. 南江堂 187-196, 2013.

論文発表

1. 橋爪秀夫. 2012. 薬疹発症のメカニズム. *Derma* 198:1-8.

2. Kasuya, A., Hirakawa, S., Hashizume, H., and Tokura, Y. 2013. Granulocyte-colony stimulating factor-producing primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with cerebral metastasis. *Acta Derm Venereol* 93:87-88.

3. Ito, T., Hashizume, H., Shimauchi, T., Funakoshi, A., Ito, N., Fukamizu, H., Takigawa, M., and Tokura, Y. 2013. CXCL10 produced from hair follicles induces Th1 and Tc1 cell infiltration in the acute phase of alopecia areata followed by sustained Tc1 accumulation in the chronic phase. *J Dermatol Sci* 69:140-147.

4. Nishino, K., Fujiyama, T., Hashizume, H., and Nakauchi, S. 2013. Detection and visualization of intracutaneous allergic type-specific elements using long-wavelength near-infrared hyperspectral imaging. *Skin Res Technol*. 19:e157-166.

5. Kito, Y., Ito, T., Tokura, Y., and Hashizume, H. 2012. High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 92:100-101.

6. Kito, Y., Hashizume, H., and Tokura, Y.

2012. Rosacea-like demodicosis mimicking cutaneous lymphoma. *Acta Derm Venereol* 92:169-170.

7. Kasuya, A., Hashizume, H., Hirakawa, S., and Tokura, Y. 2012. Haemodialysis-induced pseudoporphyria successfully treated with glutathione. *Eur J Dermatol* 22:137-138.
8. Kasuya, A., Fujiyama, T., Shirahama, S., Hashizume, H., and Tokura, Y. 2012. Decreased expression of homeostatic chemokine receptors in intravascular large B-cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 22:272-273.
9. Hashizume, H., Uchiyama, I., Kawamura, T., Suda, T., Takigawa, M., and Tokura, Y. 2012. Epstein-Barr Virus-positive Mucocutaneous Ulcers as a Manifestation of Methotrexate-associated B-cell Lymphoproliferative Disorders. *Acta Derm Venereol* 96:276-277.
10. Hashizume, H., and Hata, M. 2012. Deep venous thrombosis associated with cytomegalovirus reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Epub ahead of print]
11. Hashizume, H. 2012. Recent progress of elucidating the mechanisms of drug hypersensitivity. *Asia Pac Allergy* 2:203-209.
12. Hashizume, H., Fujiyama T., Kanebayashi J., Kito Y., Hata M., Yagi H. Skin recruitment of monomyeloid precursors involves human herpesvirus-6 reactivation in drug allergy. *Allergy* (in press).

学会発表

1. 末廣智之, 石橋浩平, 松井智文, 金山広和, 松下雅広, 森下宗自, 秦まき, 橋爪秀夫: CMV再活性化を伴った carbamazepineによるdrug-induced hypersensitivity syndromeの1例 第48回日本肝臓学会. 金沢市
2. Hashizume H.: Drug- and virus-specific T-cells as mediators of DRESS/DIHS. Plenary session, 5th Drug Hypersensitivity

Meeting. 14, April. Munch, Germany.

3. 橋爪秀夫: 重症薬疹の発症機序について. シンポジウム19重症薬疹の診断と治療. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 5月13日, 大阪.
4. 橋爪秀夫: 薬疹の病因にかかわる自然免疫. 教育講演35 重症薬疹のトピックス. 第111回日本皮膚科学会総会, 6月3日, 京都.
5. 橋爪秀夫: 薬疹データベースの構築進捗状況と将来の展望. 共同研究シンポジウム. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 7月13日, 軽井沢.
6. 橋爪秀夫: 薬疹本音トーク. シンポジウム5. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 7月15日, 軽井沢.
7. 橋爪秀夫: DIHSの臨床と病態. 教育講演3. 第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 9月29日, 札幌.
8. 橋爪秀夫: メカニズムから考える薬疹の診断と治療. 鉄人と学ぶ教育講演8. 第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 10月14日, 大阪.

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

薬疹の原因薬同定における DLST と好塩基球刺激試験の比較検討
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 薬疹の診療において、原因薬剤の同定は必要不可欠な過程である。非侵襲的な検査法として薬剤性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test) が広く利用されている。しかし、DLST の結果は患者の状態、薬疹の病型、検査が施行された時期、薬剤の性質などによって大きく左右される上に、感度が低いことが原因薬同定の妨げとなっている。近年好塩基球活性化試験 (basophil activation test: BAT)がアレルゲン同定の新しい検査として報告されているが、薬剤アレルギーへの応用は確立されていない。今回我々は薬疹患者もしくは薬疹既往歴のある患者にて DLST と BAT 法を比較検討した。

A. 研究目的

薬疹は基礎疾患治療中の際生じ、薬疹の急性期を脱した後も多くの場合基礎疾患治療の必要性は存在する。原因薬剤再投与の防止はもちろんのこと、その後の治療の選択肢を必要以上に狭めないためにも原因薬剤の同定は重要な過程であり、積極的に究明しなければならない。日常診療で行いうる原因薬剤同定方法はパッチテストや内服チャレンジテストに加え DLST が挙げられる。In vivo 検査法であるパッチテストや内服チャレンジテストは薬疹急性期には施行することは困難であり、タイムリーな検査とは言い難い。一方 DLST は採血にて採取したリンパ球を対象に行う in vitro の検査法である。安全面と簡便さから、日常診療で広く行われているが、感度が低いことが問題である。近年好塩基球活性化試験が新しいアレルゲン同定法として注目されている。薬疹への応用も散見されるが、DLST との比較をシステマティックに行った報告は存在しない。今回我々は薬疹患者もしくは薬疹の既往のある患者の血液を採取し、DLST および BAT を施行し、比較解析を行った。

B. 研究方法

対象は、2010年7月から2012年4月まで慶應大学病院皮膚科を受診した薬剤アレルギー患者107人、計421サンプル。年齢は12歳から89歳。男性が37人に対し女性が70人だった。診断は、即時型が25例うち

18例がショック症状などのアナフィラキシー型、7例が蕁麻疹型遅延型が69例、うち36例が紅斑丘疹型であり、多形紅斑型14例、SJS/TEN6例、DIHS5例、固定薬疹8例であった。これら患者の末梢血を薬剤溶解液に加え、1時間もしくは24時間暴露した。最終15分間に抗体を加え染色した。フローサイトメーターを用いて解析を行い。血球集団中。CD3陰性、CD294陽性細胞として同定した好塩基球の活性化マーカーであるCD203cの発現の割合を、陰性対照である薬剤非暴露群と比較した。

C. 研究結果

検査された全薬剤に対し、DLSTは30.1%の陽性率を示し、過去の報告と同程度頻度であった。BATは1時間暴露群が3.27%、24時間暴露群が14.8%であった。DLSTとBATの両方で陽性を呈する薬剤は少なく、単独陽性となる傾向を示した。好塩基球を対象とした検査法であるBATが陽性を呈するのは必ずしも即時型アレルギーではなかった。むしろ遅延型にも多くの陽性所見を示し、DLSTと比較的類似した傾向を呈した。さらにBATはニューキノロン、マクロライド系の陽性率が高いのに対して、DLSTではペニシリン系の陽性率が高く、異なる系統の原因薬剤を検出しうる可能性が示された。

D. 考察

BATは好塩基球の活性化を観察するとい

う概念であり、即時型アレルギーにおけるアレルゲンを同定するのに有用である。しかし、近年好塩基球の機能は即時型アレルギーのみではなく、抗原提示など多岐にわたることが分ってきた。24時間暴露BATは即時型アレルギーではなく、遅延型反応を呈す病型が多く、陽性が得られる病型はDLSTと同様であった。しかし、DLSTとBATの同時陽性は少なく、それぞれの検査は単独陽性となる傾向を示した。この結果は現在感度が問題となるDLSTで検出し得ない薬剤をBATで同定できる可能性を示唆している。

なし

3. その他

なし

E. 結論

DLSTとBATを施行した場合、それぞれが単独陽性を示す傾向が認められた。これらの検査を併用することで、原因薬検出の感度が増加することが予想される。

しかし、BAT陽性患者で被疑薬の内服チャレンジは施行し得ておらず、BAT陽性薬剤が本当に薬疹を誘発しているのかは今後の検討を重ねる必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

永尾圭介:薬疹の検査法—薬剤添加リンパ球刺激試験(DLST)の原理と読み方—
MB Derma 198:29-34, 2012

2. 学会発表

足立剛也, 平井博之, 橋口明彦, 天谷雅行, 永尾圭介:薬剤アレルギー評価における好塩基球活性化試験の有用性,
第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 平成24年7月14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

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

重症薬疹の予後の解析

分担研究者 阿部理一郎 北海道大学医学研究科皮膚科 准教授

研究要旨 重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多い。特に重症薬疹のモデル動物がなく、研究のほとんどが患者サンプルを用いてしか行えず、病態解明が進んでいない。最近我々は重症薬疹患者末梢血を免疫不全マウスに静注することによって重症薬疹モデルマウスの作成に成功した。

一方、重症薬疹発症における重要な現象の表皮細胞死の発生メカニズムについて、これまでアポトーシスによる細胞死であると考えられてきた。しかし最近我々は本症発症における表皮細胞死はアポトーシス以外のメカニズムによって生じることを明らかにした。

A. 研究目的

重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多い。特に重症薬疹のモデル動物がなく、研究のほとんどが患者サンプルを用いてしか行えず、病態解明が進んでいない。最近我々は重症薬疹患者末梢血を免疫不全マウスに静注することによって重症薬疹モデルマウスの作成に成功した。

一方、重症薬疹発症における重要な現象の表皮細胞死の発生メカニズムについて、これまでアポトーシスによる細胞死であると考えられてきた。しかしその詳細は未だ不明な点が多い。

本研究課題において、重症薬疹モデルマウスおよび患者サンプルを用いて病態発症のメカニズムを解明し、新規の早期診断および治療法の開発に結びつけることを目的とする。

B. 研究方法

これまでの重症薬疹発症機序に対する研究では、薬剤特異的 cytotoxic T cell が表皮細胞死を誘導することから、重症薬疹で引き起こされる表皮細胞死は apoptosis であるとされてきた。しかし、実際の患者由来表皮細胞を用いた検討はほとんどみられ

ない。本研究課題において、重症薬疹患者からの培養表皮細胞に、同患者の末梢血単核球(PBMC)を原因薬剤で刺激した培養の上清を添加することで、表皮細胞死が生じるか観察する。同様に通常薬疹患者の培養表皮細胞、PBMC においても検討する。原因薬剤で刺激された重症薬疹患者 PBMC の培養上清が、重症薬疹患者のみならず、健常人由来表皮細胞の細胞死を誘導するならば、重症薬疹患者 PBMC の培養上清中に細胞死を誘導する液性因子が含まれていることを示唆する。一方重症薬疹患者由来表皮細胞は、重症薬疹患者 PBMC の培養上清のみならず、通常薬疹患者 PBMC 培養上清添加にても細胞死を誘導されるのであれば、重症薬疹患者表皮細胞に細胞死感受性の高い特徴があることが示唆される。

(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、北海道大学医学研究科医の倫理委員会にて承認を得た。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。

C. 研究結果

表皮細胞は重症薬疹患者 (SJS) または健常人から採取し培養した。培養上清は SJS

および通常薬疹 PBMC から得て、それぞれの組み合わせで添加し、細胞死を観察した(右図)。SJS 表皮細胞は SJS-PBMC 培養上清添加にて細胞死が誘導された。しかし予想に反して健常人表皮細胞は SJS-PBMC 培養上清添加にて細胞死は誘導されなかった。さらに SJS 表皮細胞は通常薬疹 PBMC 培養上清添加では細胞死は誘導されなかった。以上の結果から重症薬疹の表皮細胞死には、PBMC から産生される液性因子と、表皮細胞の細胞死感受性がいずれも不可欠であると考えられる。

現在、SJS-PBMC および通常薬疹 PBMC の培養上清を質量分析にて比較し、細胞死誘導液性因子の同定を行っている。また SJS ならびに健常人表皮細胞を microarray にて解析し、細胞感受性を規定する因子の同定も行っている。

D. 考察

本研究の成果から、重症薬疹モデルマウスを用いて治療法効果を検討することができ、モデルマウス病変部の解析で発症メカニズムを明らかにすることができた。特に表皮細胞死において疾患特異的な現象が起こることはこれまで全く報告もなく、極めて画期的知見である。この細胞死のメカニズムを解明できれば、発症誘導する遺伝的背景の存在が予想されることから発症予見因子を明らかにすることも期待できる。さらに細胞死の機序の一部を阻害することで新規治療法の開発が可能になる。

E. 結論

新規に開発した重症薬疹モデルマウスは様々な病態解析に加え、治療研究などに用いることもでき、臨床への応用が期待できる。

重症薬疹における新規の細胞のメカニズムは、重症薬疹特異的治療法の開発に直接結び付くと期待される。さらに重症薬疹 j の発症因子としても応用できることが予想される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujita Y, Inokuma D, Abe R, Sasaki M, Nakamura H, Shimizu T, Shimizu H. Conversion from human haematopoietic stem cells to keratinocytes requires keratinocyte secretory factors. *Clin Exp Dermatol* 37:658-64. 2012.
2. Saito N, Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Brit J Dermatol* 167:452-3. 2012.
3. Shinkuma S, Inoue A, Aoki J, Nishie W, Natsuga K, Ujiie H, Nomura T, Abe R, Akiyama M, Shimizu H. The $\beta 9$ loop domain of PA-PLA1 α has a crucial role in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis. *J Invest Dermatol* 132:2093-5. 2012.
4. Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Ohguchi Y, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. A novel splice site mutation in NCSTN underlies a Japanese family with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 168:206-9. 2013.
5. Qiao H, Abe R, Saito N, Fujita Y, Hayashi-Ujiie I, Wang G, Haga S, Wu C, Ohmiya Y, Ozaki M, Shimizu H. A method for intravital monitoring of human cells using a far-red luminescent probe in graft-versus-host disease model mice. *J Invest Dermatol* 133:841-3. 2013.
6. Saito N, Yoshioka N, Abe R, Qiao H, Fujita Y, Hoshina D, Suto A, Kase S, Kitaichi N, Ozaki M, Shimizu H. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients. *J Allergy Clin Immunol* 131:434-441. 2013.
7. Hoshina D, Abe R, Yoshioka N, Saito N, Hata H, Fujita Y, Aoyagi S, Shimizu H. Role of VEGF signaling in angiosarcoma: newly established experimental model and VEGF-targeting therapeutic experiment. *J*

Dermatol Sci. in press

2. 学会発表

1. Abe R. Production of SJS/TEN model mice using patients samples. The 5th International Drug Hypersensitivity Meeting, Munich, 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

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(DIHS)の全国疫学調査-途中経過

分担研究者	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学	准教授
共同研究者	狩野 葉子	杏林大学医学部皮膚科学	教授
主任研究者	塩原 哲夫	杏林大学医学部皮膚科学	教授
共同研究者	福島 若葉	大阪市大大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
共同研究者	廣田 良夫	大阪市大大学院医学研究科公衆衛生学	教授

研究要旨 わが国における薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)の患者数と臨床疫学像を明らかにするために平成13年1月に全国疫学調査を開始した。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。全国疫学調査一次調査の対象施設は全国の病院から病床数別に無作為抽出された病院と全大学病院の皮膚科、特別階層を加えた1,033科である。対象は2012年1月1日～2012年12月31日の1年間に当該疾患で受療した患者とし、2013年1月に一次調査票を送付した。一次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に二次調査も開始している。現在一次調査二次調査ともに実施中であるため、途中経過の報告であるが、2013年3月4日現在647科から一次調査の回答が得られている。今後一次調査、二次調査の結果を基に1年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出し、二次調査より臨床疫学像を明らかにする。

A. 研究目的

重症多形性滲出性紅斑(急性期)の代表的な疾患であるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS: Stevens-Johnson syndrome)、中毒性表皮壊死症(TEN: Toxic Epidermal Necrolysis)、薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)のうち、SJSとTENは平成20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が、DIHSはまだ対象となっていない。DIHSの大部分は抗けいれん薬により発症し、経過中にヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)やサイトメガロウイルスが再活性化し、病態形成に関与するとされるが、患者数や臨床疫学像は十分把握されていない。

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査の目的は一次調査で患者数を推計、二次調査で臨床疫学像を明らかにすることである。

B. 研究方法

本調査は旧特定疾患の疫学に関する研究班が作成した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」¹⁾に基づいて実施した。

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の診断基準を資料1に示す。全国疫学調査一次調査の対象施設は全国の病院から病床数別に無作為抽出された病院と全大学病院の皮膚科、特別階層としてDIHSの糖尿病合併症調査で

2007～09年に症例ありと回答した病院(大学病院と500床以上の病院を除く)54施設を加えた1,033科である。

対象は2012年1月1日～2012年12月31日の1年間に当該疾患で受療した患者とし、2013年1月に患者数推計のための一次調査を開始した。一次調査では調査依頼状(資料2)、診断基準(資料1)、返信用ハガキ(一次調査票:資料3)を送付した。一次調査で患者なしの回答があった施設には礼状を送付、患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とし、二次調査依頼状(資料4)、二次調査票(資料5)、返信用封筒を送付する。

一次調査未回収の施設には2月上旬に督促状を送付した。全国疫学調査は開始して間もないため、ここでは一次調査、二次調査の経過のみを報告する。今後全国調査の結果を基に1年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出する。

(倫理面への配慮)

一次調査は対象施設の患者数のみの報告であるので個人情報を含まない。二次調査票は匿名化されており、個人が特定されるような氏名、カルテ番号などの情報は含まない。本調査の実施計画は順天堂大学の倫理審査委員会の承認を得た(順大医倫第2012123-平成24年11月16日)。

C. 研究結果及びD. 考察

病床規模別の対象科数、抽出率、抽出数、2013年3月4日現在の回収数を表に示す。一次調査票は1月7日に依頼状、診断基準、

と共に、対象1033施設に送付し、1月末日までに回答を依頼した。2月6日までに回収できなかった施設に2月8日に督促状と診断基準、一次調査票一式を再送付した。督促状では2月22日までに一次調査票の投函を依頼した。2月7日の時点では回答は504科(回収率48.8%)であった。

3月4日現在、回収数は647科、回収率は62.6%と、概ね良好である。13施設は病院解散、該当科なしの理由で調査票が届かずに返送されたが、これらは最終集計時点で対象科数から除外する。

2月末日以降も少数ながら一次調査票が回収されているため、最終的な回収率は来年度に確定する。

一次調査開始後に患者有りの回答施設に引き続き二次調査を開始している。今後回収された二次調査票で各症例の診断基準と対象期間などの情報を基に、1年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出する。また、二次調査より当該疾患の臨床疫学像を把握する。

謝辞

現在までに全国調査一次調査にご協力下さった全国の先生方、また二次調査で貴重な症例をご報告下さいました先生方にお礼を申し上げます。

E. 結論

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の患者数と臨床疫学像を明らかにするために平成13年1月に全国疫学調査を開始した。全国疫学調

査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。全国疫学調査一次調査の対象施設は全国の病院から病床数別に無作為抽出された病院と全大病院の皮膚科、特別階層を加えた 1,033 科である。対象は 2012 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日の 1 年間に当該疾患で受療した患者とし、2013 年 1 月に一次調査票を送付した。一次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に引き続き二次調査を開始している。現在、調査実施中であるため、途中経過であるが、2013 年 3 月 4 日現在 647 科から一次調査の回答が得られている。今後一次調査、二次調査の結果を基に 1 年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出し、二次調査より臨床疫学像を明らかにする。

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

参考文献

1) 川村孝編著：難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 2 版。厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者永井正規)，2006。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

- 1. 論文発表
なし
- 2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- 1. 特許取得

表 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況(3/4 現在途中経過)

皮膚科(層)	対象科数	抽出率	抽出数	回収数(3/4付)	回収率	返送数
大学医学部付属病院	123	100.0%	123	106	86.2%	0
500床以上の一般病院	280	100.0%	280	178	63.6%	0
400～500床の一般病院	195	90.3%	176	119	67.6%	3
300～399床の一般病院	361	45.2%	163	88	54.0%	4
200～299床の一般病院	333	25.5%	85	43	50.6%	3
100～199床の一般病院	775	12.4%	96	45	46.9%	3
99床以下の一般病院	582	9.6%	56	28	50.0%	0
特別階層病院	54	100.0%	54	40	74.1%	0
計	2,703	38.2%	1,033	647	62.6%	13

資料 1)

「薬剤性過敏症症候群診断基準 2005」

概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品中止後も遷延化する。

多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

主要所見

1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。
3. 38℃以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a、b、cのうち1つ以上
 - a. 白血球増多（11,000/mm³以上
 - b. 異型リンパ球の出現（5%以上）
 - c. 好酸球増多（1,500/mm³以上）
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

臨床型

典型DIHS：1～7すべて

非典型DIHS：1～5すべて

ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

DIHS(典型・非典型を含む)とSJS・TENのオーバーラップ

参考所見

1. 原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2～6週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、のちに紅皮症に移行することがある。
顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。
粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6の再活性化は、(1) ペア血清でHHV-6 I g G抗体価が4倍(2管)以上の上昇、(2) 血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出、(3) 末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点にすると確実である。
5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じ得る。

2013 年 1 月

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)
「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 塩原 哲夫(杏林大学医学部皮膚科学教室)
研究事務分担者 狩野 葉子(杏林大学医学部皮膚科学教室)
研究分担者(疫学調査担当) 黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学講座)

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査 一次調査のお願い

拝啓

初春の候、貴科には益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」は、薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)の全国疫学調査を実施することになりました。

薬剤性過敏症症候群(DIHS)は高熱と全身症状伴い、ときに臓器障害を起こす恐れのある重症の薬疹ですが、これまで全国的な調査は行われていませんでした。薬剤性過敏症症候群(DIHS)の実態と患者数把握のための全国疫学調査へご理解ご協力をお願い申し上げます。

- 1) 同封の診断基準を参考に過去1年間(2012年1月1日から2012年12月31日まで)の貴科における薬剤性過敏症症候群(DIHS)の患者数を同封の葉書にご記入の上、2013年1月31日までにご返送ください。
- 2) 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1.なし」に○をつけてご返送ください。
- 3) 該当する患者ありの場合には、後日個人票をお送りいたしますので、合わせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

本調査に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、ご協力下さいますようお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒113-8421 文京区本郷 1-1-19 元町ビル 2F
順天堂大学医学部衛生学講座
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班全国疫学調査担当 黒沢美智子
電話：03-5802-1047
ファクシミリ：03-3812-1026
e-mail mic@juntendo.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ：〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2
杏林大学医学部皮膚科
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班全国疫学調査担当 狩野葉子
電話：0422-47-5511
ファクシミリ：0422-47-9632
e-mail kano@ks.kyorin-u.ac.jp

東京都文京区本郷 1-1-19
順天堂大学元町ビル2階
順天堂大学医学部衛生学講座内

厚生労働科学研究費補助金
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班
薬剤性過敏症症候群(DIHS)全国疫学調査
事務局

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の一次調査

記載年月日 2013年____月____日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名：_____

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の診断基準を満たす症例

①典型 DIHS

1. なし 2. あり → 例、 例

②非典型 DIHS

1. なし 2. あり → 例、 例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における2012年1年間(2012年1月1日～12月31日)の上記疾患受診患者について、ご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について二次調査を行いますので、ご協力下さいませようお願いします。

2013年1月31日までにご返送いただければ幸いです。

2013 年 1 月

先生御侍史

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)
「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 塩原 哲夫(杏林大学医学部皮膚科学教室)
研究事務分担者 狩野 葉子(杏林大学医学部皮膚科学教室)
研究分担者(疫学調査担当) 黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学講座)

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)の疫学調査(一次調査)につきまして、貴診療科へご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にも関わらずご回答をいただき誠にありがとうございました。

ご回答に基づきまして、二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、過去 1 年間 (2012 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日) に貴診療科における薬剤性過敏症症候群(DIHS)の受診患者症例につきまして、同封の二次調査票にご記入いただき、2 月 28 日までに返信用封筒にてご返送下さいますようお願い申し上げます。二次調査個人票の記載内容につきましては、個人の秘密は固く守ります。また、本調査は順天堂大学倫理委員会の承認を得ています。

本調査に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。先生方にはご多忙のところ誠に恐れ入りますが何卒ご協力下さいますようお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒113-8421 文京区本郷 1-1-19 元町ビル 2F
順天堂大学医学部衛生学講座

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班全国疫学調査担当 黒沢美智子
電 話：03-5802-1047
ファクシミリ：03-3812-1026
e-mail mic@juntendo.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ：〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2
杏林大学医学部皮膚科

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班全国疫学調査担当 狩野葉子
電 話：0422-47-5511
ファクシミリ：0422-47-9632
e-mail kano@ks.kyorin-u.ac.jp

資料5) 薬剤性過敏症候群(DIHS)全国調査二次調査票

ID 番号	記載年月日	施設名
A - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>	2 0 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日	<input type="text"/>
		科名 <input type="text"/>
		記載者名 <input type="text"/>

概 念 高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する
多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じる

主要所見 (下記の項目があり又は該当するときは 斜線を入れて下さい。)

- 1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する
- 2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する
- 3. 38℃以上の発熱
- 4. 肝機能障害
- 5. 血液学的異常:a, b, cのうち1つ以上
 - a. 白血球増多(11,000/mm³以上)
 - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
 - c. 好酸球増多(1,500/mm³以上)
- 6. リンパ節腫脹
- 7. HHV-6の再活性化

- 臨床型**
- a. 典型 DIHS:1～7 すべて
 - b. 非典型 DIHS:1～5 すべて
ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる
 - c. DIHS(典型・非典型を含む)とSJS・TENのオーバーラップ

- 参考所見**
- 1 原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2～6週間が多い
 - 2 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、のちに紅皮症に移行することがある
顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である
粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある
 - 3 臨床症状の再燃がしばしばみられる
 - 4 HHV-6の再活性化は、(1)ペア血清でHHV-6IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇、(2)血清(血漿)中のHHV-6DNAの検出、(3)末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6DNAの増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点にすると確実である。
 - 5 HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。
 - 6 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じ得る。

「薬剤性過敏症候群診断基準2005」から引用

基本情報（下記の に 斜線または数字をご記入下さい。（ ）にはご記載をお願いいたします。

性別 男 女 年齢 歳 生年月日 (昭和 平成) 年 月 日

居住地都道府県名 () 身長(推定含む) cm 体重(推定含む) kg

原疾患(原因薬剤投与理由、例:感冒) () () ()

既往歴(例:HCV型肝炎、糖尿病、喘息) () () ()

既往歴 () () ()

被疑薬および投与期間

一般名(商品名)	投与開始日	投与中止日
例 フェノバルビタール	20120812	~ 20120901
1 (<input type="text"/>)	<input type="text"/>	~ <input type="text"/>
2 (<input type="text"/>)	<input type="text"/>	~ <input type="text"/>
3 (<input type="text"/>)	<input type="text"/>	~ <input type="text"/>

原因薬剤検索結果

皮膚テスト		DLST	
パッチ	施行日	SI(%)	施行日
+	20121002	+ 1240	20121010
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

入院日 例 20120812

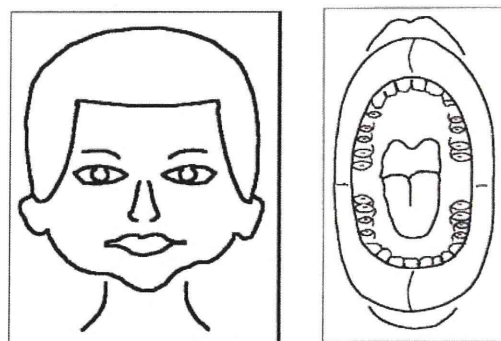
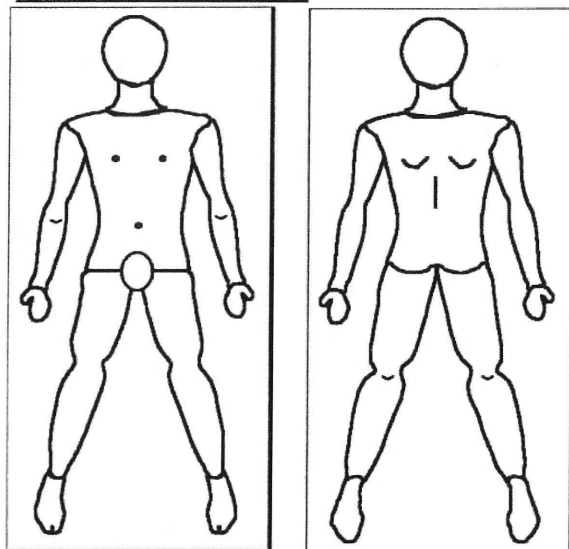
退院日 例 20120812 (死亡退院を含む)

発熱出現日 (38.0℃以上)

転院の場合 転院先 ()

皮疹出現日 (紅斑出現日)

臨床症状および検査所見



皮疹の分布を図示

紅斑・紫斑 :

丘疹・水疱・膿疱 :

粘膜疹(発赤・紫斑・びらん) :

「医薬品副作用被害救済制度」請求用紙(皮膚)(医療費3)より引用改編