

201231124A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立 -----	2
外園千恵	
II. 分担研究報告	
1. SJS/TEN の眼科的重症度に関与する因子の解明-----	5
外園千恵	
2. 当教室における SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の検証-----	10
狩野葉子	
3. SJS/TEN の原因薬物と発症素因に関する研究-----	15
鹿庭なほ子	
4. 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症に関わる遺伝子素因の解明-----	31
上田真由美	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	35
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

班 員 構 成

研究者名		所属等	職名
研究代表者	外園 千恵	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	講師
研究分担者	狩野葉子	杏林大学医学部 皮膚科学	教授
	鹿庭 なほ子	国立医薬品 食品衛生研究所 医薬安全科学部 薬理遺伝学	研究員
	上田真由美	同志社大学 生命医科学部	准教授
研究協力者	湯浅和恵	SJS 患者会	代表

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に伴う重篤な眼障害は、高度の視力障害が後遺症となり社会復帰が極めて困難となる。眼障害を回避する有用な治療について国際的なコンセンサスはまだなく、新規発症する患者の眼後遺症を回避できていない。SJS/TEN 後遺症による失明の回避を目的として、1) SJS/TEN 患者を対象に発症背景と眼科重症度に関する調査を実施、2) 急性期治療としてステロイドパルスの効果について検討、3) 多数例の患者を対象に遺伝子解析を行い、眼障害との関連を解析した。また、4) すでに視覚障害に陥った患者（患者会会員のほとんど）の視力回復に有用な治療として、培養粘膜上皮シート移植および新規ハードコンタクトレンズの社会への橋渡しを進めた。発症と眼障害の重篤化には、被疑薬、年齢、遺伝子多型と HLA が関与し、若年発症で NSAIDs、総合感冒薬が関与する SJS/TEN は眼障害が重篤化する可能性が高いことが明らかとなった。メチルプレドニゾロンパルス療法による早期治療は予後改善に結びつくと考えられた。培養粘膜上皮シート移植および新規ハードコンタクトレンズは眼後遺症患者の視力回復に有用であり、早期の社会への橋渡しが望まれる。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に伴う重篤な眼障害は、高度の視力障害が後遺症となり社会復帰が極めて困難となる。患者会会員のほとんどは視力障害を有する眼後遺症患者であるが、このような眼後遺症を回避する有用な治療について国際的なコンセンサスはまだなく、新規発症する患者の眼後遺症を回避できていない。一方、本疾患の発症素因として患者側素因

の関与が示唆されている。本研究は、1) SJS/TEN 発症患者を対象に眼合併症に関連する背景因子を明らかにする。2) 急性期治療として治療指針で第1選択としているステロイドパルスの有用性を検討する。3) 遺伝子解析を行い、多数例を対象に病態別に患者素因との関連を解析する。4) すでに視覚障害に陥った患者（患者会会員のほとんど）の視力回復に有用な治療（培養粘膜上皮シート移植および新規ハードコンタクトレンズ）の社会への橋渡しを実施

する。

得られた成果をもとに眼後遺症の発症背景を明らかにして急性期の早期診断に役立て、予後の改善をはかる。また眼後遺症患者の視力回復による社会復帰をはかる。

B. 研究方法

1) 眼障害患者の疫学調査

眼後遺症患者 170 例を対象に、発症年齢、被疑薬、初期症状、発症時の診断について検討した。また 2005-2010 年に国内で発症した 247 例 (SJS 168 例、TEN 79 例) を対象に、急性期眼障害の程度を 4 段階に分類し、患者背景(年齢、性別、被疑薬等)との関連を検討した。

2) ステロイドパルスの効果

杏林大学皮膚科において SJS あるいは TEN で入院し、メチルプレドニゾロンパルス療法を行った 8 例について臨床の有用性、バイオマーカーの変動を解析した。

3) 患者の遺伝子解析

眼合併症を伴う SJS 患者 110 名と健常コントロール 206 名の HLA-A ならびに SJS 発症と相関を認める TLR3 遺伝子多型 7 種を解析し、TLR3 遺伝子多型間、ならびに HLA-A0206 と TLR3 遺伝子多型間の相互作用について検討した。

重篤副作用症例集積ネットワーク等を通じて集積した SJS/TEN 症例 220 例(疑い例を含む)を対象に原因薬物の特定を行い、眼障害、呼吸器障害を起こしやすい原因薬物を検討した。また原因薬物毎に、SJS/TEN の発症と関連する HLA のタイプを探索した。

4) 新規治療法の実用化

培養粘膜上皮シート移植の先進医療 B 申請に向けて協議、検討した。また新規開発した本患者用ハードコンタクトレンズについて、医薬品機構において薬事戦略相談を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。また患者由来の試料はすべて、インフォームドコンセントを得たうえで採取し、本研究に用いた。

- 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-393、承認日平成 24 年 5 月 14 日)
- Stevens-Johnson 症候群に対する遺伝子多型解析(承認番号 G-120、承認日 平成 23 年 12 月 22 日)
- 難治性角結膜疾患に対する H L A ならびに遺伝子多型解析 (承認番号 G-142、承認日 平成 24 年 11 月 5 日)
- 眼表面炎症性疾患の病態に関する研究(承認番号 C-1233、承認日 平成 24 年 11 月 5 日)
- 難治性角結膜疾患に対する自家培養口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験(承認番号 R-28、承認日平成 23 年 3 月 15 日)
- 重症ステムセル疲弊症に対するカスタムメイドスクレラルコンタクトレンズの開発及び性能評価(承認番号 C-662、承認日平成 22 年 1 月 15 日)

C. 研究結果

1) 眼障害患者の疫学調査

国内疫学調査および眼後遺症患者のいずれの調査でも、急性期の眼障害が重度な患者は発症年齢が若く、被疑薬として非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) の占める割合が高かった。

2) ステロイドパルスの効果

メチルプレドニゾロンパルス療法で治療した症例は平均12.7日で皮膚の上皮化を得ており、経過中重篤な副作用はみられなかった。また、本治療後に血清中における炎症性サイトカインのみならず、抗炎症性サイトカインも同様に有意に減少した。

3) 患者の遺伝子解析

HLA-A*0206 と自然免疫関連遺伝子である TLR3 遺伝子多型の組み合わせが、眼障害を有する SJS/TEN 発症に大きく関与することがわかった。

SJS/TEN 発症前にフェム系抗生物質及び NSAIDs を除く解熱鎮痛剤を処方されていた患者では、急性期重篤眼症状の発生率がその他の薬剤を原因とする症例に比較して有意に高かった。急性期眼症状のグレードが 2 以上であった症例群の方が、眼症状を特に認めなかった症例群よりも発症年齢が有意に低かった (前者が平均 51.0 才、後者が 60.9 才、 $p=0.0343$)。

4) 新規治療法の実用化

培養粘膜上皮シート移植の先進医療 B 申請中である。また新規開発した本患者用ハードコンタクトレンズについて、医師主導治験を行う方向で各方面に相談中である。

D. 考察

今回の結果より、異なる 3 つの対象群で同じ結果を得たことは興味深く、若年者で NSAIDs、総合感冒薬が関与する SJS/TEN は眼障害が重篤化すると考えられた。

眼障害患者の素因として TLR3 遺伝子多型と HLA-A0206 が強く関与したことは興味深く、これらの因子が発症機序と関わる可能性が高い。

メチルプレドニゾロンパルス療法は SJS/TEN に対して 1 つの有効な治療手段と位置づけられる。

E. 結論

発症と眼障害の重篤化には、被疑薬、年齢、遺伝子多型と HLA が関与し、若年者で NSAIDs、総合感冒薬が関与する SJS/TEN は眼障害が重篤化する可能性が高い。メチルプレドニゾロンパルス療法による早期治療は予後改善に結びつくと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 23 年度)

論文発表

巻末研究成果一覧表参照

H. 知的所有権の取得状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

II. 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

SJS/TEN の眼科的重症度に関与する因子の解明

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 Stevens-Johnson 症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN）による眼後遺症の回避を目的として、眼後遺症による通院患者および 2005－2010 年新規発症患者を対象に発症時の臨床経過に関する調査を実施した。眼後遺症患者は発症年齢の低い患者が多く、被疑薬は非ステロイド系消炎剤（NSAIDs）、総合感冒薬の順に多かった。新規発症患者でも急性期眼障害が高度であるほど患者年齢が若い傾向があり、被疑薬として総合感冒薬と非ステロイド系解熱鎮痛薬（NSAID）が占める割合が高かった。異なる対象群で同じ結果を得たことより、若年者で NSAIDs、総合感冒薬が関与する SJS は眼障害が重篤化して後遺症を生ずる可能性が高いと考えられた。急性期に内科、小児科、救急等に受診し、麻疹、水痘、風疹、ヘルペスなど別疾患と診断される傾向にあったことより、これらの診療科との連携の必要性が示唆された。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群（SJS）および、その重症型である中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN）は約 70%で眼障害を伴うとされる。発症時には救命を目的とした治療が行われるが、救命後にしばしば著しい視力障害と高度ドライアイが重篤な後遺症となり、患者の QOL を妨げるとともに社会復帰を困難とする。

本研究では、眼後遺症の回避を目的として、SJS/TEN 眼後遺症患者を対象に発症時の臨床経過に関する調査を実施した。また、2005－2010 年の新規発症患者を対象に眼障害の重症度に影響する因子を検討した。

B. 研究方法

1) 京都府立医科大学眼科に通院する SJS および TEN 合計 170 例(6-92 歳、平均年齢 47.9 歳)を対象に、発症年齢、被疑薬、初期症状、発症時の診断について検討した。

2) 2005-2010 年に国内で発症した 247 例(SJS 168 例、TEN 79 例)を対象に、急性期眼障害の程度を 4 段階（グレード 0；眼障害なし、グレード 1；結膜充血のみ、グレード 2；偽膜形成もしくは角膜びらんのいずれか、グレード 3；偽膜形成と角膜びらんの両方あり）に分類し、患者背景（年齢、性別、被疑薬等）との関連を検討した。

<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) 最良矯正視力は 0.01 未満が 24.3%、0.01-0.09 が 20.1%、0.1-0.9 が 31.1%、1.0 以上が 24.6%であった (図 1)。

発症年齢は 0-78 歳 (平均 29.4 歳) であり、年代別では 9 歳以下が 38 例 (22.4%) と最多であり若年での発症を多く認めた (図 1)。

記憶の明らかな 164 例中 131 例 (79.9%) で前駆症状として感冒様症状を伴い、被疑薬は多い順に非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) 57 例、総合感冒薬 45 例、抗生物質 46 例であった。代表的被疑薬である抗てんかん薬は 11 例と少なく、痛風治療薬は 3 例であった。

発症時の受診科を記憶する 126 例においては、急性期に皮膚科 (57 例)、内科 (50 例)、小児科 (30 例)、救急 (26 例) に受診し、皮膚科以外では麻疹、水痘、風疹、ヘルペスなど別疾患と診断される傾向にあった。眼科で結膜炎と診断された症例が 13 例あった。

図 1 慢性期 SJS 患者の視力分布

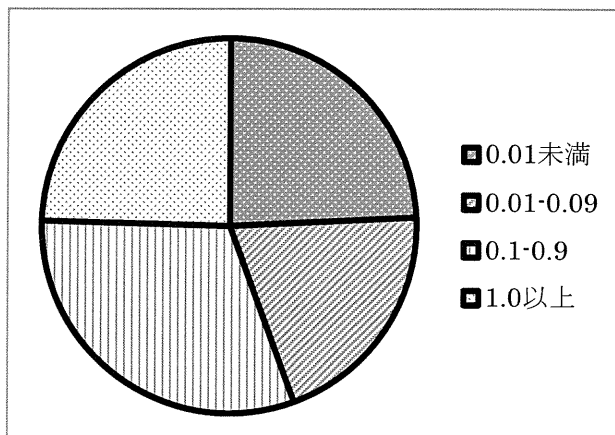
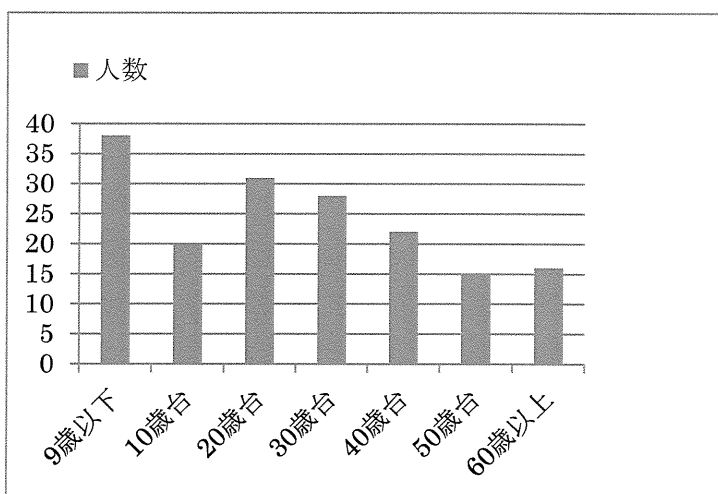


図 2 慢性期 SJS 患者の発症時年齢分布



2) SJS と TEN のいずれも、急性期眼障害が高度であるほど患者年齢が若い傾向があり、眼障害なし群の年齢 (中央値: SJS62 歳、TEN67 歳) に比べてグレード 3 群では年齢が 10 歳以上若かった (中央値: SJS33.5 歳、TEN38 歳)。

急性期の眼障害が高度なほどに被疑薬として総合感冒薬と非ステロイド系解熱鎮痛薬 (NSAID) が占める割合が高く、逆に抗生物質、抗てんかん薬、痛風治療薬が占める割合が低い傾向を認めた。多変量解析では年齢、NSAID、

抗生物質の関与を認めた（それぞれ P=0.0515, 0.0489, 0.0258）。

D. 考察

眼後遺症を伴う慢性期 SJS 患者は、発症年齢が若く、被疑薬として NSAIDs、総合感冒薬を多く認めた。一方で新規発症患者の調査結果においても、発症年齢が若く、被疑薬が NSAIDs あるいは総合感冒剤であれば急性期の眼障害の程度が重症化しやすいことが示された。

異なる対象群で同じ結果を得たことより、若年者で NSAIDs、総合感冒薬が関与する SJS は眼障害が重篤化すると考えられた。

発症時に内科、小児科、救急、に受診し、別診断が最初になされる傾向があったことより、これらの診療科において本疾患が的確に診断できるよう、診断基準および及び治療指針の普及に努める必要がある。

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。

内科、小児科、救急における本疾患の啓発の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 24 年度）

論文発表

1. 中路進之助, 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う日本人

Stevens-Johnson 症候群の HLA classI 解析.

日本眼科学会雑誌, 116(6): 581-587, 2012.

2. 日野智之、外園千恵、稲富勉、福岡秀記、中村隆宏、永田真帆、小泉範子、森和彦、横井則彦、木下茂: 羊膜移植の適応と効果. 日眼会誌 116(4) : 374-378,2012.
3. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A*0206 with TLR3 Polymorphisms Exerts More than Additive Effects in Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Surface Complications. PLoS One. 2012; 7(8):e43650.
4. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. BMJ Open. 2012 Oct 11; 2(5).
5. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S: Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells. Cornea. 2012; 31(11): 1294-1298.
6. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, Kinoshita S: Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(5): 1413-1416.e11.
7. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S: Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. Arch Ophthalmol. 2012; 130(2): 249-251.
8. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono

C, Kinoshita S, Ikezawa Z: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J.* 2013 Feb;13(1):60-9.

9. Kaido M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, 他 5 名. The relation between visual performance and clinical ocular manifestations in stevens-johnson syndrome. *Am J Ophthalmol.* 154(3):499-511,2012.
10. Sotozono C, Fukuda M, Ohishi M, Yano K, Origasa H, Saiki Y, Shimomura Y, Kinoshita S. Vancomycin Ophthalmic Ointment 1% for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections: a case series. *BMJ Open.* 29;3(1). e001206, 2013.
11. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta,M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol*, 120(1):193-200, 2013.

学会発表

国内学会

1. 上田真由美, 田宮元, 徳永勝士, 外園千恵, 植木優夫, 澤井裕美, 稲富勉, 木下茂: 眼発症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症における TLR3-EP3 遺伝子間相互作用の関与. 第 46 回日本眼炎症学会, 横浜, 2012.7.15.
2. 上田真由美, 徳永勝士, 外園千恵, 澤井裕美, 田宮元, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症における HLA-A0206-TLR3 遺伝子多型間の相互作用. 第 21 回日本組織適合性学会, 東京, 2012.9.15.
3. 外園千恵, 上田真由美, 木下茂, 北見周, 飯島正文, 相原道子, 池澤善郎, 狩野葉子, 塩原哲夫, 白方裕司, 橋本公二, 重症薬疹研究班: 眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群

および中毒性表皮壊死症の疫学調査. 第 66 回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25.

海外学会

1. Yamada K, Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Toll-like receptor subtype Tlr5 expression in human conjunctival epithelium in various cicatricial corneal conjunctival disorders. 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2012.5.8.
2. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A*0206 and TLR3 SNPs are jointly predisposed with more than an additive effect to stevens-johnson syndrome with severe ocular complications. 16th International HLA and Immunogenetics Workshop, Liverpool, U.K. 2012.6.1.
3. 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. Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, 2012.11.11.

各種セミナー

1. 外園千恵: 全身疾患治療による角膜障害と眼治療薬による角膜障害. 平成 24 年度豊中市眼科医会学術研究会, 大阪, 2012.04.28.
2. 外園千恵. オキュラーサーフェス疾患のリスクマネージメント. 日本眼科医会近畿ブロック夏季講習会、京都、2012.08.26.

3. 外園千恵. 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント. 第 55 回東京多摩地区眼科集談会、東京、2012.10.13.
4. 外園千恵. SJS 患者支援研究班の紹介および眼障害について、SJS 患者会総会、東京、2012.12.1.
5. 外園千恵. 第 5 回めざせ！コルネアの鉄人. 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント、東京、2013.2.22.

著書・総説

1. 外園千恵: 総論 眼科・皮膚科の境界領域となる疾患とともに診るべき疾患. *Visual Dermatology* 12(2): 110-112, 2013.
2. 上田真由美、外園千恵: Stevens-Johnson 症候群の眼障害. *Visual Dermatology* 12(2): 172-174, 2013.

その他

記者発表

1. 上田真由美、外園千恵、木下茂. 『眼合併型 Stevens-Johnson 症候群の発症における

HLA-A0206 と TLR3 遺伝子多型の相互作用』 2012 年 8 月 4 日.

TV 放映

1. 外園千恵、上田真由美、木下茂. クローズアップ現代. 身近な薬の落とし穴 警告！「市販薬」の意外な副作用. NHK 2012 年 11 月 19 日.
2. 外園千恵. 意外！身近な薬に落とし穴. NHK 2012 年 12 月 19 日.
3. 外園千恵: スーパーニュースアンカー 一般医薬品に関する副作用. 関西テレビ 2013 年 1 月 7 日.
4. 外園千恵: 知らないところ怖い世界 4 知らないところ怖い薬. テレビ東京 (テレビ大阪) 2013 年 3 月 12 日.

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

当教室における SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の検証

分担研究者 狩野葉子 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 Stevens-Johnson 症候群（SJS）あるいは中毒性表皮壊死症（TEN）で入院し、メチルプレドニゾロンパルス療法を行った 8 症例について retrospective にその有用性、バイオマーカーの変動などを解析した。この結果、SCORTEN での予測死亡数は 1.6 であったが、メチルプレドニゾロンパルス療法で治療した対象症例で死亡例はなかった。本療法後 12.7 日で皮膚の上皮化が得られていた。経過中重篤な副作用はみられず、本治療は、SJS/TEN の有用な治療法であることが判明した。また、本治療がもたらす血清中の IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10 などのサイトカインなどへの影響を検証したところ、本治療後に炎症性サイトカインのみならず、抗炎症性サイトカインも同様に有意に減少することが明らかになった。このサイトカインの変動は、血漿交換療法後の変動と相違し、両治療法の作用機序が異なることを示唆した。メチルプレドニゾロンパルス療法は SJS/TEN に対して 1 つの有効な治療手段と位置づけられる

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群（SJS）や中毒性表皮壊死症（TEN）は重篤な薬疹で、皮膚病変が回復した後も眼や呼吸器などに後遺症が引き起こすことが多い。近年、その病態は T 細胞、サイトカイン、グラニューライシンなど様々な視点から研究され、成果が報告されてきている。しかし、SJS/TEN の治療に関してはステロイド大量療法、シクロスポリン、免疫グロブリン製剤 (IVIG)、血漿交換療法、抗 TNF- α 阻害薬などが投与され検討されてきているが、その有効性については、まだ一定した見解は得られていない。本年度の研究では、当教室においてメチルプレドニゾロンパルス療法 (MPT)

で治療を行った SJS/TEN 患者を対象として、その臨床的評価とバイオマーカーの変動を retrospective に解析し、MPT の有用性を検証する。

B. 研究方法

対象症例は 2007 年～2011 年に杏林大学病院皮膚科に SJS/TEN にて入院し、MPT を施行した患者である。SJS/TEN の診断は Bastuji-Garin らの基準を用いて行った。症例の平均年齢は 51 歳で、男性 3 名、女性 5 名である。SJS は 3 名、SJS/TEN のオーバーラップは 2 名、3 名が TEN であり、初診時に眼病変は 7 例で認められていた。SJS/TEN の重症度を表す評価ポイント SCORTEN (a severity-of-illness score for toxic epidermal

necrosis)では2.1(range,0-4)であった。

MPTは1000mg/日を朝に60分～90分かけて3日間連続投与し、その翌日からプレドニゾロン0.8-1.0mg/kg/日を経口投与し、その後1週間毎に漸減した。発疹の臨床的評価はMPT施行前、4日目、7日目に行った。

また、5症例からMPT前後の血清を経時的に採取し、bead-based, multiplexing assays (Luminex xMAP® technology)によりサイトカインの変動を検索した。同時に血液検査も施行して評価した。

(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。

C.研究結果

SCORTENでの予測死亡数は1.6であったが、本研究症例で死亡例はなかった。SJS/TEN発症からMPT開始まで期間は平均5.8日であった。平均表皮剥離面積は29.5%(range, 5-80%)であった。表皮の再上皮化まで12.7日(range, 7-28 days)を要した。眼病変については初診時から眼科専門医を受診させ、眼病変を有する症例ではステロイド薬点眼を開始した。8症例中6症例はMPT後順調に上皮形成が得られた。しかし、8例中2症例で1回のMPTで発疹の改善は得られたが、解熱しなかったため、2回目のパルス療法をhalf dose(500mg/日)で施行した。術後抗菌薬を投与されて出現し

たTENの1例では1回のMPTを施行したが、発疹の拡大が認められ、解熱傾向がみられず、血漿交換療法へ変更し、その後、軽快した。

経過中、敗血症、DIC、肺炎などの重篤な疾患は認められなかった。基礎疾患に高血圧と視床出血がある1症例でMPT後に血圧上昇がみられ、専門医の管理を要した。2症例でMPT後に軽度の白血球減少と肝障害が見られ、同時期にサイトメガロウイルス抗原血症が検出されたが、抗ウイルス薬の投与で明らかな臨床症状は呈さなかった。またB型肝炎ウイルスキャリア症例ではそのウイルス量が増加したが、抗ウイルス薬で対処可能であった。

血清サイトカインの測定ではIFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10を測定した。IL-10はパルス療法開始前に高値を示す傾向が認められていたが、有意な所見ではなかった。4日目にIFN- γ とIL-6のみがパルス療法前に比較して有意に減少した。21日目にIFN- γ 、TNF- α 、IL-6の有意な減少が認められた。また、4日目に白血球数と血小板数がパルス療法前に比較して有意に増加していたが、単球は減少していた。この変化はMPTが有効であった症例で顕著に見られていた。

D. 考察

MPTで加療されたSJS/TENの解析では、SCORTENにより求めた今回の死亡は1.6人であったが、実際に死亡した症例はなく、また、重篤な副作用もみられず、MPTは、有効な治療法であることが明らかになった。また、当院初診までにステロイド全身投与が数日間なされている症例であってもこのMPTが有効であることを示した。

本研究では表皮の再上皮化まで12.7日を要し

ていたが、この日数は過去のパルス療法を施行されている報告に略一致した日数であり、本治療による上皮化の目安をこの時期に設定することができると思われる。

パルス療法後の重篤な感染症が懸念されたが、本研究では敗血症、肺炎、腎盂炎などの感染症は全く見られなかった。これは早期に上皮化がもたらされたためと考えられる。しかし、2 症例でサイトメガロウイルス抗原血症がみられたことは、今後本治療を施行する際には十分に注意して経過を診ていく必要があることを示している。

また、MPT 後のサイトカインの変動を検討したが、本治療後に炎症性サイトカインの低下のみならず、抗炎症性サイトカイン同時に低下していた。このようなサイトカインの変動は、以前に我々が検討した血漿交換療法後のサイトカインの変動とは異なっていた。すなわち、SJS/TEN へのパルス療法と血漿交換療法の効果は、異なる機序によりもたらされることを示唆した。

MPT を他の SJS/TEN への治療方法と比較すると、SCORTEN から予想される死亡数に関しては IVIG よりやや少ないと評価される。今後は、1 つの有用な手段となると推測される。

E. 結論

SJS/TEN への MPT は循環器疾患がある症例やウイルスキャリア症例では細心の注意をはらって施行する必要があるものの、前治療としてステロイドが投与されていても効果があり、重篤な副作用のない 1 つの有用な治療といえる。今後、多症例における解析を行うことにより、有益な治療法として位置づけられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. 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.
2. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. J Am Acad Dermatol DOI 10.1016/j.jaad.2012.10.017[Epub ahead of print] PMID:23182063
3. Onuma H, Tohyama M, Imagawa A, Hanafusa T, Kobayashi T, Kano Y, Ohashi J, Hashimoto K, Osawa H, Makino H:High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2012 [Epub ahead of print] PMID:23071161
4. 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(1):85-86, 2013.
5. 狩野葉子: キナーゼ阻害薬 (グリベック®, ネクサバル®, スーテント®), 薬剤と皮膚疾患, 日常診療に役立つ最新情報. 皮膚臨床 54(11);1510-1514:2012.
6. 狩野葉子: 蕁麻疹 医薬品副作用学 (第 2 版) —薬剤の安全使用アップデート III.— 副作

- 用各論 皮膚 日本臨床社, 70 (増刊 6):503-506, 2012.
7. 狩野葉子:急性汎発性発疹性膿疱症. 医薬品副作用学 (第2版) —薬剤の安全使用アップデート III.— 副作用各論 皮膚 日本臨床社, 70 (増刊 6):498-491, 2012.
 8. 狩野葉子: 今月のことば 424, 基準値内の検査結果から学ぶこと. アレルギーの臨床 32(8);13:2012.
 9. 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(7): e9-e10, 2012.
 10. Shiohara T, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in drug allergy. Expert Review of Dermatology 7:539-547, 2012.
 11. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. Chem Immunol Allergy 97: 122-138, 2012.
 12. 狩野葉子, 塩原哲夫: 重症薬疹の治療指針 臨床 66(5): 115-118, 2012.
 13. 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.
 14. 狩野葉子:重症薬疹 診断・鑑別. アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京, 診断と治療社, 2012. 4.25, p.351-353.
 15. 狩野葉子:重症薬疹 治療. アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京, 診断と治療社, 2012. 4.25, p.354-356.
 16. 狩野葉子:重症薬疹 日常生活の指導 アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京, 診断と治療社, 2012. 4.25, p.359-360.
- 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, つくば市, 2013.3.9.
 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.第日本皮膚科学会 847回東京地方会(城西地区), 東京, 2013.1.19.
 3. Hirahara K, Kano 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 17, 2012.
 4. 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 11, 2012.
 5. 外園千恵, 上田真由美, 木下茂, 北見周, 飯島

正文, 相原道子, 池澤善郎, 狩野葉子, 塩原哲夫, 白方裕司, 橋本公二: 重症薬疹研究班: 眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の疫学調査. 日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25-28.

6. 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 7 例. 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, 2012.7.14.

7. 狩野葉子: シンポジウム 重症薬疹の診断と治療 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の治療について, 第 24 回日本アレルギー春季臨床大

会, 大阪, 2012.5.13.

8. Kano Y: Complications and sequelae of severe drug reactions. 5th Drug hypersensitivity meeting, Munich, April 13, 2012.

H. 知的財産権の出願・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

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

SJS/TENの原因薬物と発症素因に関する研究

研究分担者 鹿庭 なほ子 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

研究要旨 SJS/TEN 患者会では、SJS/TEN の後遺症として、重い眼障害や呼吸器障害を患う方が多い。国立衛研で集積した SJS/TEN の症例を対象に、このような重い後遺症を引き起こす元となる急性期における眼障害や呼吸器傷害の合併症を発症しやすい原因薬物について検討を行った。また、国立衛研で集積した SJS/TEN の症例を対象に、抗てんかん薬やアロプリノール以外の薬物が原因で発症した SJS/TEN について、発症に関与する HLA 遺伝子タイプを探索した。さらに、SJS 患者会の会員を症例登録する方法についても検討した。

SJS/TEN を発症する前に、セフェム系抗生物質及び NSAIDs を除く解熱鎮痛剤を処方されていた患者では、急性期重篤眼症状の発生率がその他の薬剤を原因とする症例に比較して有意に高かった。クラリスロマイシン誘因性、及び、サルファ剤誘因性 SJS/TEN では、多重性調整後も有意な関連が認められた HLA タイプが検出された。今後、さらに症例を増やして確認を行う必要がある。

A. 研究目的

薬物による重篤な副作用のひとつにスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)があり、重篤な場合には死に至り、回復後も眼や気道に重い後遺症が残った場合には、その後の QOL が著しく低下することがある。重症薬疹は、発症率こそ低いが、100以上の医薬品で発症することが指摘されており、日本では、SJS と TEN で年間 400 例以上の副作用報告がある（医薬品・医療機器等安全性情報 No.218（独立行政法人医薬品医療機器総合機構））。

著者等は、国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）において、皮膚科医、神経内科／小児科医、眼科医らと協力して SJS/TEN の発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究を行っており、医薬食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構及び日本製薬団体連合の協力の下で、全国をカバーする重篤副作用症例集積ネットワーク

を通じて SJS/TEN の症例を集積している。著者等は既に、カルバマゼピン誘因性及びアロプリノール誘因性 SJS/TEN について、HLA の特定のタイプが日本人患者の遺伝子マーカーであることを報告してきた。本研究では、ロキソプロフェン誘因性、アセトアミノフェン誘因性、抗生物質誘因性及びサルファ剤誘因性 SJS/TEN の遺伝子マーカーについて、探索的に HLA との関連解析を行った。また、国立衛研で採用している重篤副作用症例集積ネットワークでの症例集積をさらに促進するために、SJS 患者会の会員にも協力していただくための手続きの検討を行った。

B. 研究方法

1. 症例及び原因薬物の特定

SJS/TEN 症例 220 例（疑い例を含む）は、国立衛研で、重篤副作用症例集積ネットワーク等を通じて集積した。各症例について、ケースカ