

ードに記載された投薬歴を精査し、SJS/TENを発症する前2ヶ月以内に服用を開始した薬は、原因薬物として否定できないとした。そのため、2種以上の薬物を併用していた症例については、一人の症例に複数の原因薬物が特定されることがある。

2. SJS/TENにおいて眼障害、呼吸器障害を起ししやすい原因薬物の検討

ケースカードの記載内容に基づき、眼症状を特に認めなかった場合をグレード0、充血、目脂の症状がある場合をグレード1、擬膜の形成が認められる場合をグレード2、角膜の糜爛、欠損が認められる場合をグレード3とし、グレード0の症例を急性期眼症状なし群、グレード2以上の症例を急性期眼症状重篤群とした。

原因薬物毎に、急性期眼症状なし群と急性期眼症状重篤群との比率を、全体からその原因薬物を除いた症例における急性期眼症状なし群と急性期眼症状重篤群との比率と、2x2分割表を用いてFisherの正確検定(両側)により比較した。呼吸器障害については、原因薬物毎に、呼吸器障害なし群と呼吸器障害有り群との比率を、全体からその原因薬物を除いた症例における呼吸器障害なし群と呼吸器障害有り群との比率と、Fisherの正確検定(両側)により比較した。

3. HLAとの関連解析

SJS/TENを発症する2ヶ月以内にロキソプロフェン、NSAIDsを除く解熱鎮痛剤、マクロライド、セフェム系抗生物質、上記以外の抗生物質、サルファ剤の服用を開始した症例について、HLA-A、HLA-B、HLA-C及びHLA-DRB1の遺伝子タイプのアレル頻度を、日本人母集団のアレル頻度と、Fisherの正確検定(両側)により比較した。対照群として用いた日本人母集団における、HLA-A及びHLA-Bのアレル頻度はTanakaらの論文¹⁾、HLA-Cのアレル頻度はHashimotoらの論文²⁾、HLA-DRB1のアレル頻

度はTokunagaらの論文³⁾、また、日本人母集団におけるHLAのハプロタイプの頻度はSaitoらの論文⁴⁾を参照した。各薬物について、複数の症例で検出されたアレルと、母集団ではよく見られるアレルにもかかわらず患者群で検出されなかったアレルのみを統計解析の対象とし、それらを合わせた数を用いてボンフェローニによる検定の多重性の調整を行った。

4. SJS患者会の会員が重篤副作用症例集積ネットワークを通じて研究協力する場合の手続きの検討

重篤副作用症例集積ネットワークの手続きを参考に、SJS患者会を通じて症例を集積するための手順を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて実施しており、国立衛研の倫理委員会より承認を得て研究を開始した。試料及び診療情報は、連結可能匿名化して研究者に提供されたので、本研究から個人情報に漏れる恐れはなかった。

C. 研究結果

1. SJS/TENにおいて眼障害、呼吸器障害を起ししやすい原因薬物の検討

後遺症としてQOLを著しく低下させる主な傷害は、眼症状と呼吸器障害である。今回、SJS/TENの急性期の合併症として重篤な眼症状と呼吸器障害を発生しやすい原因薬物の検討を行った。

1-1) 急性期眼症状

ケースカードに眼症状があった症例数は197例で、急性期眼症状なし群(グレード0)が42例、グレード1が95例、急性期眼症状重篤群(グレード2以上)が60例であった。これより、急性期重篤眼症状の平均発生率は30.5%であった。

Table 1に、原因薬物毎に全症例数に対する急

性期重篤眼症状の発生率を示した。SJS/TEN を発症する前に、セフェム系抗生物質、ロキソプロフェン、非ステロイド性消炎解熱鎮痛剤（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高く、セフェム系抗生物質及びNSAIDsを除く解熱鎮痛剤服用群では、有意であった。なお、NSAIDsを除く解熱鎮痛剤としては、主としてアセトアミノフェンが投与されていた。

急性期眼症状のグレードが2以上であった症例と眼症状を特に認めなかった症例について、発症年齢を比較すると、前者が平均51.0才、後者が60.9才であり、急性期に眼症状が重かった症例の方が発症年齢が有意に低かった（ $p=0.0343$ ）。これは、Table 1に示すように、消炎鎮痛剤、抗生物質等日常によく処方される薬物を原因とするSJS/TEN症例の方が急性期の眼症状が重い傾向にあり、頭部傷害や脳疾患の後遺症にも投与される抗てんかん薬や高尿酸血症治療薬を原因とするSJS/TENでは特にそのような傾向が認められないことと関係があると考えられた。また、爪の脱落があった症例群の方が有意に急性期の眼症状が重篤であった（ $p=0.0485$ ）。なお、急性期眼症状の重篤度に性別の影響は認められなかった。

1-2) 肺障害

ケースカードに呼吸器障害の有無が記載されていた症例数は207例で、呼吸器障害を伴った症例は28例あり、平均呼吸器障害発生率は13.5%であった。性別及び発症時の年齢は、呼吸器障害発生とは関連がなかった。

他の薬剤に比較して比較的呼吸器障害を起こしやすい原因薬物としては、マクロライド及びセフェム系を除く抗生物質（主としてβラクタムとカルバペネム系抗生物質）、キノロン系合成抗菌剤、ロキソプロフェン、NSAIDsを除く解熱鎮痛剤があげられる（Table 1）。中でも、マクロライド及びセフェム系を除く抗生物質を服用している症例で呼吸器障害の発生率が有意に高かった。

2. HLA との関連解析

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。

ロキソプロフェンが原因薬物であることを否定できない症例は典型症例が23例、疑い例が1例であった。*HLA-B*58:01* 及び *HLA-C*03:02* と有意の相関が観察されたが、これらのアレルの保有者3例のうち2例がアロプリノールも服用しており、これらの症例はアロプリノールによってSJS/TENを誘発されたと考えられた。これらのアレルを除くと、特に有意の関連が見られたアレルはなかった。

SJS/TEN を発症する2ヶ月以内にNSAIDsを除く解熱鎮痛剤を服用していた症例のうちアセトアミノフェンを服用していた症例は、典型例22例、疑い例5例であった。アセトアミノフェン誘因性SJS/TENでは、*HLA-A*02:06*、その他の2つの*HLA-A*のタイプ及び*HLA-DRB1*のひとつのタイプとの間に弱い相関が認められたが、検定の多重性調整後にはいずれも有意ではなくなった。なお、アセトアミノフェン誘因性SJS/TENでは、急性期重篤副作用の発生率が高かったが、*HLA-A*02:06* は、Uetaらによって、眼後遺症を伴うSJS/TEN患者を対象にした研究でSJS/TENの発症と関連性があると報告されている。⁵⁾

SJS/TEN を発症する2ヶ月以内にマクロライド系抗生物質を服用していた症例14例は、全例が典型例であったが、そのうちクラリスロマイシン服用例は10例あった。クラリスロマイシン服用例では10例中2例が日本人母集団における頻度が非常に低い*HLA-B*のあるタイプを保有しており、患者群におけるアレル頻度は多重性の補正後も母集団に比較して有意に高かった。

SJS/TEN を発症する2ヶ月以内にセフェム系抗生物質を服用していた症例は疑い例を含めると21例あったが、*HLA-DRB1* のひとつのタイプとの強い関連性が認められた。

マクロライド及びセフェム系を除いた抗生

物質の中では、アモキシシリンを含むβラクタム系抗生物質服用例が典型例9例、疑い例を含めると10例あった。また、カルバペネム系抗生物質服用例は典型例が5例あった。いずれもサンプルサイズが小さいために多重性調整後には有意の関連性が消失したが、アモキシシリン服用例7例中3例が、また、βラクタム系抗生物質全体では9例中4例が、*HLA-DRB1*のあるタイプを保有しており（1例はホモ接合体保有）、また、カルバペネム系抗生物質服用例では、6例中4例が*HLA-A*のあるタイプを保有していた。

SJS/TENを発症する2ヶ月以内にサルファ剤を服用していた症例は、典型例のみで8例あり、そのうち、スルファメソキサゾール・トリメトプリム配合剤の服用例が5例であった。スルファメソキサゾール・トリメトプリム配合剤誘因性SJS/TENでは、*HLA-A*のあるタイプ、*HLA-B*のあるタイプ、*HLA-C**のあるタイプ及び*HLA-DRB1*のあるタイプで有意の相関性が認められたが、*HLA-B*及び*HLA-DRB1*では多重性調整後も有意であった。特に、*HLA-B*については、5例中4例が保有していた。これらのアレルは互いにハプロタイプを形成しており、このハプロタイプの日本人母集団頻度0.9%に比較して、スルファメソキサゾール・トリメトプリム配合剤誘因性SJS/TEN群におけるハプロタイプ頻度30%は有意に高かった。スルファメソキサゾール・トリメトプリム配合剤以外のサルファ剤の服用例では、上記ハプロタイプの保有者は認められなかったが、スルファメソキサゾール・トリメトプリム配合剤で関連の認められた*HLA-B*のタイプの保有者が1名いた。

Table 2に急性期重篤眼症状を発症した患者及び呼吸器障害を発症した患者と、これらの障害を発症しなかったSJS/TEN患者との間で頻度に有意の差が認められたHLAのタイプを示した。急性期重篤眼症状では、典型例のみの比較において頻度に有意差が認められたのは*HLA-A*02:06*のみで、これはUetaらによって、

眼後遺症を伴うSJS/TEN患者を対象にした研究でSJS/TENの発症と関連性があると報告されているアレルである。⁵⁾一方、呼吸器障害の発生の有無では、*HLA-DRB1*04:01*との間で比較的強い関連性が認められた。なお、いずれの関連性も、検定の多重性の調整後には有意差が消失した。

3. SJS患者会の会員が重篤副作用症例集積ネットワークを通じて研究協力する場合の手続きの検討

SJS患者会を、国立衛研で構築した重篤副作用症例集積システムにおける患者が受診している医療機関とみなして、システムを構築した。患者会の責任者（法律上の守秘義務を有する医療資格保有者とする）には、患者に対する同意取得のための説明、書面での同意書取得、採血キット、ケースカード、説明同意書の送付を依頼する。詳細な手順を以下に示す(図1)。

- 1) SJS患者会は、志願者が発生したら国立衛研に連絡する。
- 2) 血液回収業者に連結匿名化番号を割り付けた採血・返送用キットのSJS患者会への送付を依頼するとともに、連結匿名化番号を割り付けたケースカード、説明同意書、志願者に対する依頼状、転送用封筒等を送付する。
- 3) 血液依頼業者は採血・返送用キット及び転送用伝票をSJS患者会に送付する。
- 4) SJS患者会の責任者は、採血・返送用キット、説明者（SJS患者会の責任者）の署名が入った説明同意書、ケースカード、志願者に対する依頼状、返送用封筒などを転送用封筒を用いて志願者に送る。
- 5,6) 志願者は、近隣の医師に採血を依頼する。
- 7) 志願者は、血液を返送用キットを用いて血液回収業者に返送し、ケースカード、国立衛研個人情報管理分担者宛て密封した封筒に入れた同意書及び採血に関する領収書をSJS患者会へ返送する。
- 8) SJS患者会は、国立衛研宛にケースカード

及び国立衛研個人情報管理分担者宛て密封した封筒に入れた同意書を送付する。

9) 血液回収業者からは連結可能匿名化された DNA 検体が国立衛研に届けられる。

10) SJS 患者会に謝金を支払う。

11) SJS 患者会は、謝金の中から、志願者が採血の際に医師に支払った実費を振り込む。

また、重篤副作用症例集積ネットワークでは、研究用に標準化したケースカードへの SJS/TEN に関する診療情報の記載は、主治医に依頼した。SJS 患者会では志願者自身から情報を入手する必要があるために、重篤副作用症例集積ネットワークで使用しているケースカードを、医学の専門知識を有しない一般の人でも理解できるような質問票に書き換えたものを使用する必要があると考える（別紙 1）。

SJS 患者会の志願者のための説明同意書案を別紙 2 に示した。重篤副作用症例集積ネットワークでは、小児や認知症等の患者の場合には、親族による代諾で同意をいただいているが、SJS 患者会の志願者の場合には、16 歳以上の志願者に限ることとする。

D. 考察

近年、アロプリノール、カルバマゼピンあるいはアバカビルによって引き起こされる SJS/TEN を含む重症薬疹の発症に関与する遺伝子マーカーとして、HLA の特定のタイプが報告されるようになり、医薬品の服用前にこのような危険因子保有の有無をスクリーニングすることによって、一部ではあるが重症薬疹の発生を未然に防ぐことも可能となった。しかしながら、遺伝子マーカーが明らかとなったのは、SJS/TEN を引き起こす薬物の中のほんの一握りの原因薬物に過ぎない。

筆者等は、これまでに国立衛研において集積した SJS/TEN 症例の中で、比較的症例数が多く見られたロキソプロフェン、アセトアミフェン、マクロライド、セフェム系抗生物質、その他の抗生物質、または、サルファ剤を発症前 2 ヶ月

の間で服用していた症例について、HLA のタイプとの関連を探索的に検討した。ロキソプロフェンあるいはアセトアミフェンと関連する SJS/TEN では、弱い関連性が認められた HLA のタイプがいくつかあったが、いずれも多重性の調整後は有意ではなくなった。これらの症例では、数種類の NSAIDs との併用投与や抗生物質の併用投与などがなされており、必ずしもロキソプロフェンあるいはアセトアミフェンが原因薬物ではない症例も含まれていると考えられ、明確な関連性が検出できない一因と考えられた。

一方、SJS/TEN 発症前に抗生物質やサルファ剤など抗菌性薬物を服用していた症例では、多重性の調整後も有意な関連性が認められた HLA のタイプが検出された。いずれの解析においてもサンプルサイズが非常に小さいことから、さらに症例を集積して、また、*in vitro* 発現系などを利用して、これらの HLA のタイプの SJS/TEN 発症への関与の有無を検討していく必要がある。

Ueta らは、*HLA-A*02:06* が眼障害の後遺症が残った日本人 SJS/TEN 症例では、対照群に比較して保有率が有意に高いことを報告した。⁵⁾しかし、国立衛研で集積したカルバマゼピン誘因性 SJS/TEN 症例群、及び、アロプリノール誘因性 SJS/TEN 症例群では、このような傾向が認められなかった。⁶⁻⁷⁾今回、国立衛研で集積した SJS/TEN 症例の中から、原因薬物は特定しないで、急性期にグレード 2 以上の重篤な眼症状を伴った症例群と、急性期の眼症状がグレード 0 であった症例群との間で HLA のアレル頻度の差を検討したところ、*HLA-A*02:06* との間に多重性を調整する前ではあるが有意の相関性が認められた。Ueta 等のサンプルとは全く独立して集積された国立衛研の症例群においても、*HLA-A*02:06* と関連する傾向が認められたことから、*HLA-A*02:06* は、SJS/TEN の発症に関与するというよりも、SJS/TEN 発症時の重篤な眼障害発現に関与することが示唆された。なお、

重篤な眼障害の発現は、セフェム系抗生物質服用症例及びアセトアミノフェンに代表されるNSAIDsを除く解熱鎮痛剤服用症例に多い傾向が認められた。

これまで、国立衛研においては同意取得のための説明及び採血を誰が行うか、という問題があるために、SJS患者会の会員へ、血液提供の協力依頼を行ってこなかった。ここで、示したような方法を適用することにより、会員の匿名性は確保でき、我が国におけるSJS/TENの症例集積に寄与することができると思う。今後、以下の問題について、さらに検討する必要がある。

- SJS患者会の志願者は、既に皮膚科等のSJSの治療を担当した医師の手を離れているので、採血は志願者の近隣の医師に依頼する。採血に伴う初診料や採血料等が健康保険の範囲でまかなうことが可能であるか。
- 志願者に対する説明者をSJS患者会の責任者とすることができるか。SJS患者会の責任者は、志願者に直接面談して説明する必要があるか？
- 研究費より、SJS患者会に対して、志願者への説明、同意書の取得、採血キットやケースカードの転送や回収等の役務に対して謝金を支払うことが可能か。

E. 結論

- 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。
- SJS患者会の会員を症例登録する方法について考察した。

謝辞

本研究に協力頂きました患者様及び担当医の先生に深謝いたします。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 鹿庭なほ子：重篤副作用発現の遺伝子マーカー。月刊薬事、2012; 54: 43-48
2. Kaniwa N and Saito Y: Biomarkers associated with severe cutaneous adverse reactions. in Dermatotoxicology, 8th ed. edited by Wilhelm KP, Zhai H and Maibach H. pp431-439, Informa Healthcare, London, 2013.
3. 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; 13: 60-9.
4. Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, Sugiyama E, Koizumi K, Kurose K, Tohkin T, Saito Y: Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B*5801: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese. Drug Metabol Pharmacokinet, (in press).
5. 斎藤嘉朗、前川京子、鹿庭なほ子：日本人を対象にしたゲノム・メタボローム解析によるバイオマーカー探索. Pharmstage, 2012; 9: 1-4.

学会発表

1. 前川京子, 西川 潤, 鹿庭なほ子, 杉山永見子, 小泉朋子, 黒瀬光一, 頭金正博, 斎藤

嘉朗：日本人におけるアロプリノール誘因性重症薬疹発症の危険因子 HLA-B*58:01 のサロゲートマーカー多型を対象としたタイピング系の構築. 第 39 回日本毒性学会学術年会、2012.7、仙台

2. 黒瀬光一, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗：GWAS を用いた副作用リスク因子マーカーの網羅的解析. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会、2013.11、宜野湾
3. Kaniwa N: Exploratory studies on genetic biomarkers for severe adverse reactions in Japan. 2013 International Conference on PGx 2013.2, Busan, Korea
4. 杉山永見子, 鹿庭なほ子, 高橋幸利, 古谷博和, 村松正明, 木下茂, 蒔田泰誠, 黒瀬光一, 頭金正博, 前川京子, 矢上晶子, 安部正通, 外園千恵, 上田真由美, 池田浩子, 池澤善郎, 日本データサイエンスコンソーシアム, 松永佳世子, 相原道子, 斎藤嘉朗：日本人における抗てんかん薬誘因性 SJS/TEN と HLA タイプとの相関解析. 日本薬学会 第 133 年会、2013.3、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

参考文献

1. Tanaka H, Akaza T, Juji T. Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. Clin Transpl 1996; 139-144.
2. Hashimoto M, Kinoshita T, Yamasaki M, Tanaka H, Imanishi T, Ihara H et al. Gene frequencies and haplotypic associations within

the HLA region in 916 unrelated Japanese individuals. Tissue Antigens 1994; 44: 166-173.

3. Tokunaga K, Ishikawa Y, Ogawa A, Wang H, Mitsunaga S, Moriyama S et al. Sequence-based association analysis of HLA class I and II alleles in Japanese 7. supports conservation of common haplotypes. Immunogenetics 1997; 46: 199-20529.
4. Saito S, Ota S, Yamada E, Inoko H, Ota M. Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. Tissue Antigens 2000; 56: 522-529
5. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. Am J Ophthalmol 2007; 143: 367-368
6. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics. 2008;9:1617-22
7. 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; 13: 60-9.

Table 1 SJS/TEN原因薬物と急性期合併症発生との関係

要因	全症例数	急性期重篤眼症状			呼吸器障害		
		症例数	発症率	p	症例数	発症率	p
カルバマゼピン	21	5	0.238	0.6969	1	0.048	0.3206
他の抗けいれん薬	41	8	0.195	0.2948	6	0.146	0.6077
アロプリノール	26	10	0.385	0.3875	1	0.038	0.2117
マクロライド	14	3	0.214	0.6414	2	0.143	1.0000
セフェム系抗生物質	23	12	0.522	0.0391	3	0.130	1.0000
上記以外の抗生物質	26	7	0.269	1.0000	7	0.269	0.0263
キノロン系合成抗菌剤	18	5	0.278	1.0000	5	0.278	0.0617
サルファ剤	8	3	0.375	0.6414	0	0.000	0.6018
ロキソプロフェン	24	12	0.500	0.0879	7	0.292	0.0525
他のNSAIDs*	42	14	0.333	1.0000	6	0.143	0.0591
NSAIDsを除く解熱鎮痛薬	29	16	0.552	0.0185	7	0.241	0.0647
プロトンポンプ阻害剤	19	2	0.105	0.0294	3	0.158	0.7218
5-FU系抗がん剤	9	0	0.000	0.0258	2	0.222	0.3569
カルボシステイン	7	3	0.429	0.2547	0	0.000	0.5957

平均重篤眼症状発生率=0.305

平均呼吸器障害発生率=0.135

*非ステロイド性消炎鎮痛剤

Table 2 急性期重篤眼症状及び呼吸器障害発生と関連するHLAタイプ

合併症	Allele	Phenotype	合併症なし		合併症あり		P	Odds ratio
			人数	Allele frequency	人数	Allele frequency		
眼障害	<i>HLA-A*02:06</i>	典型例のみ	68	0.0294	112	0.1429	0.0189	5.5 (1.22/24.72)
		疑い例含む	80	0.0357	120	0.1417	0.0153	4.46 (1.26/15.73)
	<i>HLA-B*52:01</i>	典型例のみ	68	0.1029	112	0.0357	0.1053	
		疑い例含む	80	0.1310	120	0.0333	0.0126	0.229 (0.0702/0.746)
	<i>HLA-C*04:01</i>	典型例のみ	68	0.0294	112	0.1071	0.0837	
		疑い例含む	80	0.0238	120	0.1000	0.0463	4.56 (0.992/20.92)
	<i>HLA-C*12:02</i>	典型例のみ	68	0.1029	112	0.0357	0.1053	
		疑い例含む	80	0.1429	120	0.0333	0.0066	0.207 (0.064/0.666)
	<i>HLA-DRB1*08:03</i>	典型例のみ	68	0.0441	112	0.1250	0.1126	
		疑い例含む	80	0.0357	120	0.1250	0.0422	3.86 (1.08/13.78)
	<i>HLA-DRB1*15:02</i>	典型例のみ	68	0.0882	112	0.0357	0.1813	
		疑い例含む	80	0.1071	120	0.0333	0.0427	0.287 (0.085/0.967)
呼吸器障害	<i>HLA-B*13:01</i>	典型例のみ	153	0.0065	24	0.0625	0.0193	10.13 (1.65/62.32)
		疑い例含む	179	0.0084	27	0.0536	0.0349	6.70 (1.32/34.05)
	<i>HLA-DRB1*04:01</i>	典型例のみ	153	0.0163	24	0.1042	0.0056	7.00 (1.94/25.18)
		疑い例含む	179	0.0168	27	0.1071	0.0023	7.04 (2.19/22.68)

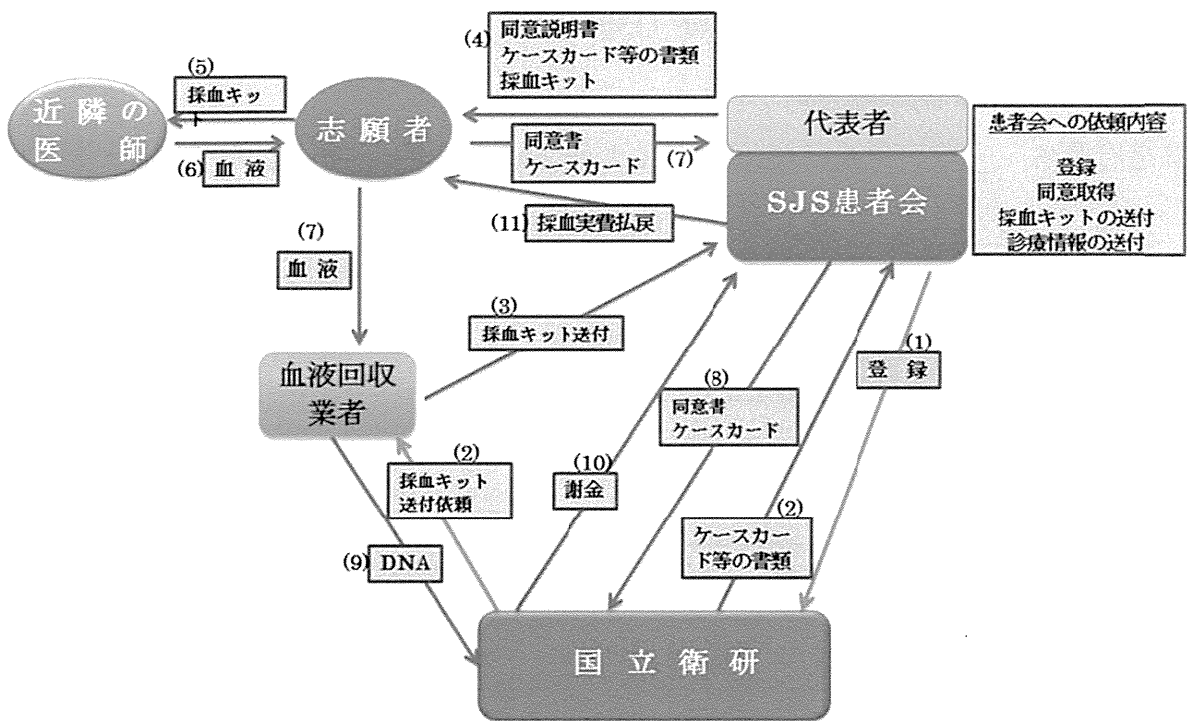


図1 SJS患者会を通じた症例集積

診療情報 (130226 版)

匿名化番号 NIH D (採血キットに貼ってある記号をご記入下さい)

出生地都道府県名 _____ (お生まれになった都道府県)

採血日 20 年 月 日 記載年月日 20 年 月 日臨床型 TEN, SJS, その他、不明 (いずれかに○)性別 男、女 (いずれかに○) _____発症時年齢 歳 _____SJS/TEN の発症原因となった薬剤の投与理由
_____マイコプラズマ感染症の合併; 有 無 (分かる場合にはご記入下さい)主な既往歴
_____薬疹発症年月日 紅斑出現時 年 月 日

原因薬物名

発症前までに服用していた日数

1 _____ 日

2 _____ 日

3 _____ 日

4 _____ 日

5 _____ 日

書ききれない場合には、この下に列挙して下さい。

臨床症状および検査所見

SJS/TEN の急性期の症状についておたずねします。

1 皮膚症状 最悪化時、紅斑面積は体表面積の何%くらいでしたか? _____ %
水疱・びらん・表皮の剥離面積は体表面積の何%くらいでしたか? _____ %2 眼症状 (最悪化時) (左右いずれかに認められる場合は「有」に○をつける);
充血やめやに 有 無, 目が開けられなかった 有 無, 視界がぼやけた 有 無,3 唇や口腔内にびらんや水疱ができましたか? はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)4 爪の脱落や変形がありましたか? はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)

- 5 消化管に障害、合併症を発症しましたか？ はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)
- 6 呼吸器障害に障害、合併症を発症しましたか？ はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)
- 7 白血球減少症を発症しましたか？ はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)
- 8 肝機能障害を発症しましたか？ はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)
- 9 腎機能障害を発症しましたか？ はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)
- 10 SJS/TEN の治療のために入院しましたか、あるいは、入院期間が延長しましたか？
入院した (入院期間： 日くらい)、入院しなかった、入院の有無は不明
入院期間が延長した、入院期間は延長しなかった、分からない (いずれかに○)

治療

SJS/TEN の治療についておたずねします。

- 1 副腎皮質ステロイド薬の大量投与を行いましたか？ はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)
- 2 ヒト免疫グロブリン静注療法を行いましたか？ はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)
- 3 血漿交換療法を行いましたか？ はい、いいえ、覚えていない (いずれかに○)

後遺症について

SJS/TEN の急性期の治療が終了した後のことをおたずねします。

後遺症の有無 完全に治癒した、軽快したが後遺症が残った (いずれかに○)

後遺症: 眼症状 有 無, 有の場合具体的な内容
容

その他の後遺症 有 無 有の場合具体的な内容

血液の提供について

これまでに SJS/TEN 関連の研究のために血液を提供したことがありますか？

はい (提供先)、いいえ、(いずれかに○)

研究への協力依頼書

研究の課題：重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究

1. はじめに

クスリは病気の治療のためになくってはならないものですが、稀に、非常に重い副作用をもたらすことがあります。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)などを含む重症薬疹は、そのようなクスリによる重い副作用のひとつで、患者様の「生活の質(クオリティ・オブ・ライフということもある)」の著しい低下を招きます。そのために重症薬疹を未然に防ぎ、また、不幸にして発症した患者様の後遺症を軽減するための治療法を確立することは、重要な課題です。

近年、重症薬疹の発症は、遺伝子のタイプや免疫に関連するHLA抗原の型と関連があることが分かってきました。重症薬疹の発症原因となる遺伝子のタイプや免疫に関連するHLA抗原の型のことを、ここでは遺伝子マーカーと呼びます。遺伝子マーカーは、重症薬疹の引き金となったクスリや、また、人種・民族などによって異なる可能性があると言われていています。私ども国立医薬品食品衛生研究所および共同研究機関の研究者は、重症薬疹を引き起こす頻度の高いクスリに関連する日本人固有の遺伝子マーカーを探し、治療を開始する前にその遺伝子マーカーを検出する検査方法を開発しようとしています。重症薬疹に関連する遺伝子マーカーを検出するためには、重症薬疹を発症した患者様(ケース群)と薬を服用しても重症薬疹を発症しなかった患者様(コントロール群)の間で、遺伝子のタイプを比較する方法が有用であると言われていています。

本研究計画は、国立医薬品食品衛生研究所の「研究倫理審査委員会」で審査され、国立医薬品食品衛生研究所所長によって承認されています。

2. 研究協力を依頼する理由

そこで、重症薬疹を発症されたことのあるあなたに、是非、この研究にご参加いただき、医療の発展と向上、将来の重症薬疹の患者様の救済にご協力いただくことを、お願い申し上げます。

3. 協力の任意性と撤回の自由

しかし、研究に参加するかどうかは、あなたがこの説明を理解し、納得された上での自発的な意思に基づきます。また、同意した後でも、いつでも文書によって同意を撤回することができます。同意を撤回された場合には、試料や診療情報及び解析結果を破棄します。但し、研究の成果が既に論文や学会で公表された後では、あなたからいただいた試料や診療情報を破棄することはできませんが、公表結果を破棄することはできません。

4. 研究方法

通常の方法で、前腕より7 mLの採血を行います。解析では、重症薬疹に関連する遺伝子

マーカーを検出するために、非常に広範囲の遺伝子について、網羅的に遺伝子のタイプを調べます。また、診療情報として、性別、年齢、出生地などの基本項目、服用薬物、及び、皮膚科的所見に関する項目を収集しますが、あなたの氏名や住所、生年月日は収集される項目には含まれません。これらの診療情報と遺伝子のタイプ網羅的な解析結果との関連を、ケース群とコントロール群との間で比較し、重症薬疹に関連する遺伝子マーカーを特定します。

あなたの血液は、匿名化した記号を割り振った後に、回収を委託した業者によって回収され、そこで抽出された DNA は、国立医薬品食品衛生研究所に送られた後、遺伝子のタイプの解析が行われます。場合により、解析を業者に委託することもあります。また、匿名化した記号を割り振られた診療情報は、国立医薬品食品衛生研究所と下記の共同研究機関の研究者が、重症薬疹の研究に使用します。なお、共同研究機関は、今後、増える可能性もあります。

共同研究機関

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
東京医科歯科大学難治疾患研究所
国立病院機構大牟田病院神経内科
藤田保健衛生大学医学部皮膚科学教室
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教室
京都府立医科大学眼科
東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター
日本 PGx データサイエンスコンソーシアム (JPDSC)
チャンゲン記念病院
独立行政法人理化学研究所
京都大学大学院医学研究科ファーマコゲノミクスプロジェクト
(上記共同研究機関においても、それぞれの倫理委員会の承認が得られています)
プレジジョン・システム・サイエンス株式会社 (PSS 社)
(PSS 社とは秘密保持等に関する契約を交わして共同研究を行っています)

5. 研究責任者

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 鹿庭 なほ子
(〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1、Tel : 03-3700-9653)

6. 個人情報の保護

採取した血液及び診療情報には、あなたから採取したということが研究者に分からないように、個人情報分担管理者(所属 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 第四室 室長、氏名 中野達也)が匿名化した記号を割り振りますので、あなたの個人情報や遺伝

情報が外部に漏れることはありません。あなたの氏名、住所が記載された同意書は、あなたの個人情報漏れないように、SJS 患者会責任者が、責任を持って厳重に保管いたします。

7. 血液提供者にもたらされる利益・不利益及び解析結果の開示

採血に伴う身体の危険性はほとんどありません。

この研究で用いる遺伝子解析の手法では、非常に広範囲の遺伝子について、そのタイプが明らかになります。この中には、もしかしたら何らかの病気の原因となっている遺伝子の型も含まれるかもしれません。しかし、この研究においては、重症薬疹と関連する遺伝子についてのみに関心を払い解析を行うために、何らかの病気との関連について解析することは一切いたしません。

また、研究成果を医療に応用できるのは研究終了後のことであり、あなたに直接有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられます。一般的には、この研究の成果は、将来の医薬品の安全性の向上に結びつくことが期待され、患者様の生活の質（クオリティ・オブ・ライフ）の向上に役立つと期待できます。しかし、この研究において有用な重症薬疹発症の指標となる遺伝子マーカーが発見された場合には、もし、あなたが希望されるのであれば開示致しますので、あなたがその後薬を処方されるときに有益となる情報を提供できる可能性もあります。

8. 研究結果の公表

あなたのご協力によって得られた研究の成果は、ご協力いただいた患者の方々の氏名が決して明らかにならないような方法で、学会や雑誌に公表されます。

9. 研究から生じる知的財産権について

遺伝子解析研究により特許権などが生じる場合があります。また、その特許権などにより経済的利益が生じる可能性があります。その権利は国を含む共同研究機関、研究者などに属し、あなたにはこれについての権利がありません。ご了解をお願い致します。

10. 試料の保管

あなたの血液や遺伝子は、本研究のために用いさせていただきます。

試料の保管場所は下記の通りです。

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部
国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学講座
藤田保健衛生大学医学部皮膚科学教室

11. 遺伝子解析研究終了後の試料の取り扱い

将来の重症薬疹研究のための貴重な資源として、本項目について同意が得られた患者様の試料は研究終了後も保管させていただき、遺伝子解析を含む他の重症薬疹研究のために使用させていただくことがあるかもしれません。なお、将来、試料を他の研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。試料は使い切られるまで保管します。

12. 採血の方法

SJS 患者会から、採血用のキットが届きましたら、それを持って近隣のかかりつけの医師を訪ね、採血をお願いして下さい。血液の入った採血管は、同封されている返送方法の指示に従い、返送用キットを使用して、DNA の抽出を委託している、「三菱化学メディエンス株式会社」に返送して下さい。

13. 費用負担等に関する事項

ここで行われる遺伝子解析に必要な費用は、あなたが負担することはありません。

採血の際に医療機関に支払った初診料及び採血料は、後日、SJS 患者会から支払われますので、領収書は必ず保管しておいて下さい。

ご質問があれば遠慮なくお尋ね下さい。以上の事項をよりご理解いただいた上で、あなたが研究協力に同意していただける場合には、「遺伝子解析研究に関する同意文書」にご署名をお願いいたします。

同意の撤回など苦情の連絡先とご質問窓口：

SJS 患者会責任者 ○○

〒239-0802 神奈川県横須賀市馬堀町 2-12-1

Tel&Fax 0468-41-8642

E-mail postmaster@sjs-group.org

遺伝子解析研究に関する同意文書

研究責任者

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

鹿庭 なほ子殿

私は「重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究」について、SJS患者会責任者 / ○○ より説明文を用いて説明を受け、研究内容、危険性、解析結果の開示などについて十分理解・納得いたしました。

今後の医学の進歩のため、研究協力に同意いたします。

1) 説明を受けご理解いただいた項目の□にレ印をお付け下さい。

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 研究目的 | <input type="checkbox"/> 協力の任意性と撤回の自由 |
| <input type="checkbox"/> 研究方法 | <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 |
| <input type="checkbox"/> 提供者の利益および不利益 | <input type="checkbox"/> 解析結果の開示 |
| <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 | <input type="checkbox"/> 知的財産権について |
| <input type="checkbox"/> 費用について | <input type="checkbox"/> 遺伝子を分析すること |
| <input type="checkbox"/> 提供する血液が研究終了後も保存され将来の遺伝子解析を含む重症薬疹研究に利用されること | |

2) ご同意いただける項目の□にレ印をおつけ下さい。

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> 研究に参加し血液を提供すること |
| <input type="checkbox"/> 提供する血液が研究終了後も保存され将来の遺伝子解析を含む重症薬疹研究に利用されること |

平成 年 月 日

氏名(試料提供者又はその代諾者)

署名または記名・捺印 _____ 印

(説明者欄)本遺伝子解析研究に関し、私が説明し同意が得られたことを証します。

説明者の職名 _____ SJS 患者会責任者 _____

説明者の署名または記名・捺印 _____ 印

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

研究分担者 上田 真由美 同志社大学生命医科学部 准教授

研究要旨 我々は、眼合併症をともなう Stevens-Johnson 症候群(SJS)の HLA 解析ならびに遺伝子多型解析を行い、HLA 解析では HLA-A0206 と強い相関があること、遺伝子多型解析では、TLR3、EP3、IL4R など複数の遺伝子多型と強い相関を示すことを報告した。重篤な眼合併症を伴う SJS 患者では薬剤投与の前にウイルス感染を疑わせる症状が約 80%に認められる。今回、SJS 発症と強い相関を認めかつウイルス認識に関与する TLR3 と HLA-A0206 の相互作用について調べた。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ところ、HLA-A*0206 と TLR3 rs3775296 T/T (rs5743312 T/T)との間で相加効果以上の強い相互作用が確認された($p=6.5 \times 10^{-6}$, OR=47.7)。SJS 疾患発症関連遺伝子多型単独と比較して複数の疾患関連遺伝子多型を組み合わせることにより、疾患発症リスクの予測が著明に上昇することが明らかとなった。今後さらに複数の遺伝子多型間の相互作用を解析することにより、SJS 発症の予測が可能となる可能性がある。

A. 研究目的

我々は、眼合併症をともなう Stevens-Johnson 症候群(SJS)の HLA 解析ならびに遺伝子多型解析を行い、HLA 解析では HLA-A0206 と強い相関があること、遺伝子多型解析では、TLR3、EP3、IL4R など複数の遺伝子多型と強い相関を示すことを報告した。また、TLR3-EP3 遺伝子多型間の相互作用が SJS 発症に強く関与することも報告した。SJS は、重症薬疹である一方、重篤な眼合併症を伴う患者では薬剤投与の前にウイルス感染を疑わせる症状が約 80%に認め

られる。そこで、今回、SJS 発症と強い相関を認めかつウイルス認識に関与する TLR3 と HLA-A0206 の相互作用について調べたので報告する。

B. 研究方法

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 (rs3775296, rs5743312, rs6822014, rs3775290, rs7668666, rs11732384, rs4861699) 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。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省によるヒトゲノム・遺伝子解析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。

C. 研究結果

TLR3 遺伝子多型 7 種を解析したところ、rs3775296 と rs5743312、ならびに、rs7668666 と rs3775290 には、連鎖不平衡が認められた。TLR3 遺伝子多型間の相互作用を解析したところ、rs6822014 と rs3775290(rs7668666)の間で、相加効果以上の相互作用が確認された($p=2.0 \times 10^{-6}$, OR=16.1)。HLA-A0206 と TLR3 遺伝子多型間では、HLA-A*0206 と TLR3 rs3775296 T/T (rs5743312 T/T)との間で相加効果以上の強い相互作用が確認された($p=6.5 \times 10^{-6}$, OR=47.7)。

D. 考察

SJS 疾患発症関連遺伝子多型単独と比較して複数の疾患関連遺伝子多型を組み合わせることにより、疾患発症リスクの予測が著明に上昇することが明らかとなった。

E. 結論

今後さらに複数の遺伝子多型間の相互作用を解析することにより、さらに SJS 発症の予測が可能となる可能性が示唆された。

F. 研究発表 (平成 24 年度)

論文発表

1. Ueta M: Epistatic interactions associated with stevens-johnson syndrome. *Cornea*. 2012 Nov; 31 Suppl 1:S57-62.
2. 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).
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, Kinoshita S: Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Prog Retin Eye Res*. 2012; 31(6): 551-575.
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. 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.

学会発表

国際学会

招待講演

1. Ueta M: Genetic Predisposition of Stevens-Johnson Syndrome with Ocular Complications. APAO/SOE Busan 2012, Busan, Korea, 2012.4.16.
2. Ueta M: Earlier is Better for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrom. APAO/SOE Busan 2012, Busan, Korea, 2012.4.13.

一般講演

1. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Akira S, Kinoshita S: EP3 Negatively Regulates TLR3 dependent eosinophilic infiltration of allergic conjunctivitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012.6.17.
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. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Akira S, Kinoshita S: Epistatic interaction between TLR3 and ptger3 genes in experimental allergic conjunctivitis. 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2012.5.8.
4. 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.

国内学会

1. Ueta M, Shuh Narumiya, Shizuo Akira, Shigeru Kinoshita. EP3 negatively regulates TLR3-dependent cytokine expression in conjunctival epithelium. 第41回日本免疫学会学術集会、神戸. 2012.12.6.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 上田真由美, 成宮周, 審良静男, 木下茂: PGE₂受容体サブタイプ EP3 と TLR3 の遺伝子間相互作用. 第33回日本炎症・再生医学会, 福岡, 2012.7.5.
6. 上田真由美, 松岡俊行, 成宮周, 審良静男, 木下茂: アレルギー性結膜炎における TLR3 と PGE₂受容体サブタイプ EP3 の遺伝子間相互作用. 第116回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.6.

著書・総説

なし

その他

1. 上田真由美, 外園千恵, 木下茂. 記者発表. 『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 14日.
2. 外園千恵, 上田真由美, 木下茂, 他. テレビ放映. NHK 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. 2012年 11月 19日.

G. 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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表