

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・総説

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	外園千恵 加藤則人	Visual Dermatology 12(2)	学研メディカル秀潤社	東京	2013	110-112
上田真由美 外園千恵	Stevens-Johnson 症候群の眼障害	外園千恵 加藤則人	Visual Dermatology 12(2)	学研メディカル秀潤社	東京	2013	172-174
狩野葉子	薬疹に対する使い方, 予期せぬ結果とその対策	塩原哲夫	Visual Dermatology 11(6)	学研メディカル秀潤社	東京	2012	610-613

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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	日本眼科学会雑誌	116(4)	374-378	2012
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	7(8)	e43650	2012
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	2(5)	e001330	2012
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.	31(11)	1294-1298	2012
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	129(5)	1413-1416	2012
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	130(2)	249-251	2012
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	13(1)	60-69	2013

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
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	3(1)	e001206	2013
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
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
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	68(5)	721-728	2012
Hirahara K, Kano K, 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
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
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
狩野葉子、塩原哲夫	重症薬疹の治療指針	臨皮	66(5)	115-118	2012
鹿庭なほ子	重篤副作用発現の遺伝子マーカー	月刊薬事	54	43-48	2012
Kaniwa N and Saito Y	Biomarkers associated with severe cutaneous adverse reactions.	Dermatotoxicology,	8	431-439	2013
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 Pharmacokinetic,	27(4)	447-450	2012
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	9	1-4	2012
Ueta M	Epistatic interactions associated with stevens-johnson syndrome.	Cornea	31	57-62	2012
Ueta M, Kinoshita S	Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity.	Prog Retin Eye Res.	31(6)	551-575	2012
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.	130(2)	249-251	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

特集 皮膚科 and/or 眼科 目のまわりの病気とその治療

総論

J Visual Dermatol 12: 110-112, 2013

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

外園 千恵

Key words 感染, 悪性腫瘍, 重症アトピー性皮膚炎, Stevens-Johnson 症候群

はじめに

まぶたの疾患は、眼科・皮膚科の境界領域となる疾患であり、どちらの科にもかかりうる疾患である。また、アトピー性皮膚炎の眼合併症、Stevens-Johnson 症候群など、皮膚科と眼科が連携して治療にあたらねばならない疾患も存在する。本項では、眼科と皮膚科が知識を共有すべき疾患として、麦粒腫・涙囊炎などの感染症、目のまわりの腫瘍性疾患、ヘルペス・帯状疱疹、皮膚粘膜症候群をとりあげる。

目のまわりの感染

目のまわりの感染は、涙囊、涙小管、あるいはマイボーム腺といった眼付属器に生じやすい。麦粒腫が大きさの割に強い痛みを伴いやすいのに対して、涙小管炎と涙囊炎は自覚症状に乏しく、慢性に経過することが多い。慢性涙囊炎が、適切な治療がなされないままに放置されると突然に急性涙囊炎を生じ、眼周囲のみならず顔面半分を腫らして救急受診し、感染の主体がどこであるかわかりにくいことがある。また涙小管炎は、「まぶたが腫れている」「軽い眼脂が続くが、抗菌点眼薬を使っても治らない」という症状で、確定診断されないままに漫然とした経過観察が行われがちである(図1)。涙小管炎、涙囊炎ともに、根治するには手術治療が必要であることから、的確に診断したい疾患である。

目のまわりの腫瘍

目のまわりの腫瘍にはさまざまなものがあるが、基底細胞癌と脂腺癌を見逃さないようにしたい。良性の慢性肉芽腫性炎症性疾患である霰粒腫と、悪性腫瘍である脂腺癌は、自覚症状、まぶたの所見のいずれも似ており、眼科医であっても両者の鑑別が困難であることが少なくない。脂腺癌は結節が明らかな nodular type (図2)と、結節の境界がわかりにくい diffuse type (図3)とがあ



図1 涙小管炎

慢性結膜炎として紹介受診。すべての抗菌点眼薬を中止して経過観察したところ、上涙点付近の発赤と腫脹を生じた。上涙点より膿と菌石を排出し、治癒した。

り、diffuse typeの方はさらに診断がむずかしい。まぶたを翻転して結膜側を観察すると、腫瘍の大きさと拡がりが見られる場合がある。悪性腫瘍の場合には緩徐に増大傾向を示す。丁寧に経過をみて、「もしかしたら悪性かも」と疑うことが大切である。

重症アトピー性皮膚炎の眼合併症

重症アトピー性皮膚炎はさまざまな眼合併症を生じ、それらの治療はあまりにもむずかしいことが多い。

アトピー性皮膚炎や春季カタルなど、高度アレルギー性結膜炎に伴う難治な角膜疾患としてシールド潰瘍(図4a)があり、アレルギーに対する治療と、感染予防を必要とする。合併症である白内障、緑内障や網膜剥離などに対して眼科手術の回数が重なるうちに、角膜内皮細胞数が減少して水疱性角膜症となり、水疱性角膜症にさらにMRSA感染を生ずる(図4b)など、ドミノ倒しの様に悪化していくことがある。

円錐角膜は通常は角膜移植の予後が良好であるが、重症アトピー性皮膚炎では角膜移植後の眼表面の炎症をコ

図2 脂腺癌, nodular type
(a) 皮膚側, 上眼瞼の軽度発赤と腫脹を認める。
(b) 結膜側. 結節性の隆起が明らかであり, 凹凸強い硬結であることから悪性が疑われる。

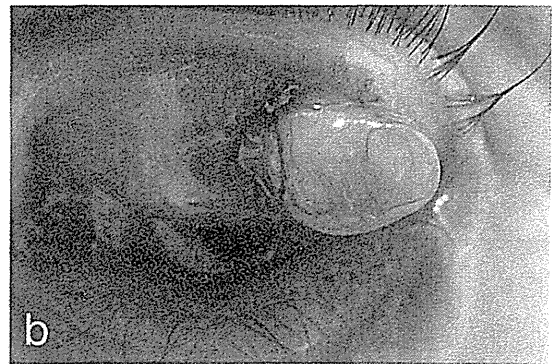
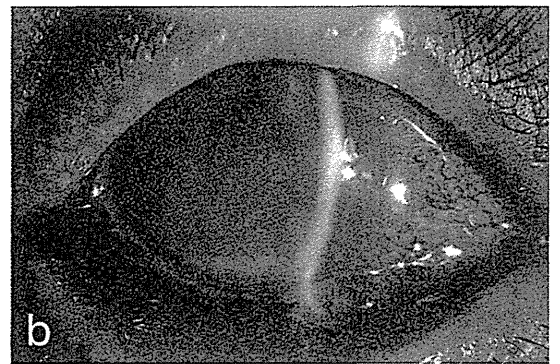
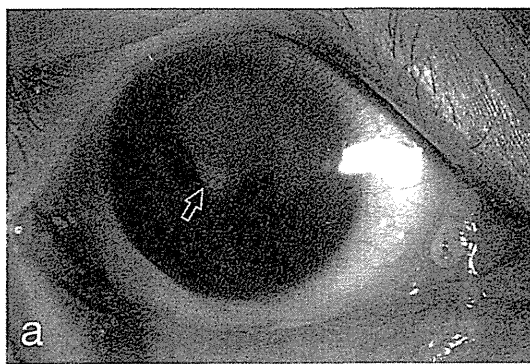


図3 脂腺癌, diffuse type
(a) 皮膚側, 上眼瞼の軽度発赤と瞼縁不整を認める。
(b) 結膜側. びまん性に拡がる多数の小結節を認め, 健常部分との境界は不明瞭である。



図4 重症アトピー性皮膚炎に伴って生じた角膜障害
(a) シールド潰瘍. 眼瞼結膜と接する角膜中央から上方にかけて潰瘍を認める (→の白い部分).
(b) 水疱性角膜症. MRSA 角膜炎を合併し, 前房蓄膿がみられる。



コントロールしにくく, 拒絶反応や感染を合併しやすい。眼合併症が重症であるほど, 眼科治療に加えて, 皮膚科専門医によるアトピー性皮膚炎の管理が重要となるが, 患者に尋ねると自己判断で皮膚科通院を止めていたり, 民間療法に多額を費やしていたりする。皮膚科と眼科が連携して, 重症アトピー性皮膚炎に伴う眼障害の予後を向上させたい。

■ 带状疱疹

带状疱疹は皮膚科ではよく診る疾患であり, 眼合併症は少ないという印象ではないかと思われる。実際に眼科紹介を受けても, 何も問題なく経過することも多いが,

眼球運動障害や角膜ヘルペス, 虹彩毛様体炎を生じ, 長びくことがある。皮疹消褪後にも注意を要する。

■ 皮膚粘膜症候群—Stevens-Johnson 症候群と眼類天疱瘡

角膜疾患のうちもっとも難治な部類に属するのが, 皮膚粘膜症候群であり, 具体的には Stevens-Johnson 症候群と眼類天疱瘡がある。いずれも角膜上皮ステムセル疲弊を生じて, まぶたと眼球の癒着(瞼球癒着)と高度の角膜混濁を来すが, 通常の角膜移植では治すことができない(図5)。

Stevens-Johnson 症候群は発症時から眼科も治療に加わり, 角膜上皮欠損や偽膜の有無をチェックし, これ

特集 皮膚科 and/or 眼科 目のまわりの病気とその治療

● **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



図5 Stevens-Johnson 症候群慢性期の眼障害
高度ドライアイに対して人工涙液の頻回点眼を要し、高度角膜混濁のために視力障害が著しい。このような眼障害が後遺症となる患者は、重症薬疹であることの確定診断が遅いか、全身状態が重篤などの理由で発症初期に眼科受診されていないことが多い。

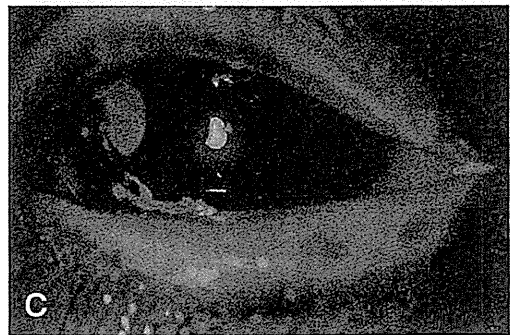
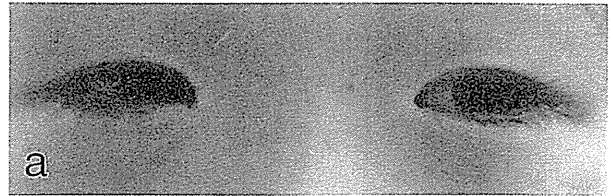


図6 Stevens-Johnson 症候群 急性期の眼障害
10歳、女児。高熱と皮疹を生じた翌日に眼科を受診し、Stevens-Johnson 症候群を疑われて当院に紹介された。
(a) 眼周囲の所見。結膜充血は軽度である。
(b) 細隙灯顕微鏡での所見。高熱のため診察がむずかしいが、何とか細隙灯顕微鏡で観察。皮膚粘膜移行部である眼瞼縁に軽度の偽膜を認める。
(c) フルオレセイン染色像。角膜びらんを認めた。眼表面に病変を伴うことがわかり、ステロイドパルスとベタメタゾン頻回点眼を実施し、眼後遺症を伴わず治癒した。

らがあれば全身に加えて眼局所の消炎と感染予防を行うことが、予後向上のために重要である。

SJS 発症時に肉眼的にみた結膜充血が軽度であっても、角膜びらんを伴うことがある(図6)。角膜びらんを伴う場合には、急速に眼所見が悪化する可能性があり、眼障害を後遺症としないように全身と眼局所の両方の治療を必要とする。全身が重篤なほどに、眼合併症に注意を払うにいが、皮膚科初診日から眼科に紹介いただきたい。

また眼類天疱瘡(眼型粘膜天疱瘡)は本人の気づかぬうちに、粘膜の癒着が進行し、白内障手術が契機で急性増悪を来すことがある。他の粘膜症状が内科や耳鼻咽喉科で加療され、総合的に診断されていない場合もあり、関連診療科の連携と早期発見が今後の課題である。

■ **おわりに**

その他におさえておかねばならないのが、眼瞼に局限

する浮腫・紅斑であり、接触皮膚炎や皮膚筋炎、粘液水腫などがあげられるが、本特集では、とくに接触皮膚炎と、薬剤が皮膚あるいは眼粘膜におよぼす影響についてとりあげた。

また、皮膚外用薬と点眼薬にはさまざまな種類があるが、それらの効果的な使い方や副作用については、科間で意外と知識が共有されていない。とくに新しい薬剤は、名称を聞いても何の薬剤がわからないことがある。局所溶剤について、各科エキスパートにまとめていただいた。

本著の企画、編集を通じ、眼科と皮膚科の連携を要する疾患は、日常的な疾患から難治あるいは稀な疾患まで、広く存在することを再認識した。本特集を診療現場の傍らに置いていただき、ご活用いただければ幸いである。

外園 千恵 Sotozono, Chie

京都府立医科大学眼科
〒602-0841 京都市上京区川原町通広小路上ル
FAX: 075-251-5663

特集 皮膚科 and/or 眼科 目のまわりの病気とその治療

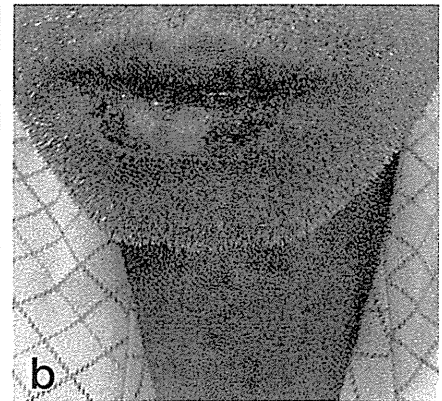
case 16 Part4. 知っておきたい合併症

J Visual Dermatol 12: 172-174, 2013

Stevens-Johnson 症候群の眼障害

上田 真由美, 外園 千恵

Key words Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 中毒性皮膚壊死融解症 (TEN), 眼障害



64 歳, 男性, 2012 年 11 月初診

結膜炎と感冒様症状, 発熱を生じ, それに対して抗菌薬ならびに解熱鎮痛薬等を処方されて, その翌日に SJS を発症した. (a) 充血と (b) 口唇・口腔内のびらん, 発疹を認める.

重症薬疹には, 重篤な眼合併症を生じ, 最悪の場合, 失明に至る疾患が存在する. それは, Stevens-Johnson 症候群 (SJS) とその進行型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) である. SJS/TEN における眼合併症率は, 約 60% と報告されており, SJS と TEN による眼所見に違いはない.

本症例は, 発症 2 日前に, 充血・眼脂と咽頭痛を認め, 眼科を受診し, 結膜炎と診断を受けた. 翌日, 37.6℃ の発熱を生じ内科を受診, 抗菌薬と解熱鎮痛薬を処方され内服した. その翌日夕方に, 腹部を中心に水疱を伴う紅斑および口腔内びらんを認め, SJS と診断された.

■ 鑑別疾患

偽膜形成, 角膜上皮欠損の眼所見から, ウイルス性結膜炎の一つである流行性角結膜炎と診断されることがある. しかし, 熱発, 発疹や口腔内びらんより鑑別は可能である.

SJS/TEN と診断される症例には, 眼合併症を伴わない症例も含まれるが, 皮膚に発疹が生じた時点で, 重篤な両眼性の結膜炎(充血)を認める場合は, 眼後遺症を生じる可能性が高く, 眼科医と連携して治療を進めてい

く必要がある (TEN では SJS 進展型で眼合併症を伴うことが多い).

■ 臨床診断

重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の特徴は, 発症時に, 偽膜を伴う両眼性の急性結膜炎(偽膜性結膜炎), 口唇・口腔内のびらん, 爪囲炎を認めることである. また, 感冒様症状が薬剤投与に先行することが多い(表 1, 2).

■ 治療と経過

本症例では, 発疹の悪化に伴い眼所見も悪化した. ステロイドパルス療法後も眼所見(偽膜性結膜炎ならびに角膜上皮欠損)は軽快しなかった. そのため, 眼局所のベタメタゾン点眼を昼間 1 時間毎(夜間以外)まで回数を増やし, その結果, 偽膜性結膜炎ならびに角膜上皮欠損は軽快傾向となった.

■ 本症例のポイント

本症例では, 発症時は結膜炎はそれほど重篤ではなかったが, ステロイドパルス療法にもかかわらず重症化した. 眼所見を観察しながら, 眼局所のベタメタゾン点

表1 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 診断基準

概念
 発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、薬剤である。

主要所見 (必須)

1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変 (出血性あるいは充血性) がみられること。
2. しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10% 未満であること。
3. 発熱 (38℃以上)。

副所見

4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。
5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

ただし、TEN への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。
 主要項目の 3 項目をすべて満たす場合 SJS と診断する。

表2 中毒性表皮壊死症 (TEN) 診断基準

概念
 広範囲な紅斑と、全身の 10% 以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。

主要所見 (必須)

1. 体表面積の 10% を越える水疱、表皮剥離・びらんなどの表皮の壊死性障害。
2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。
3. 発熱 (38℃以上)。

副所見

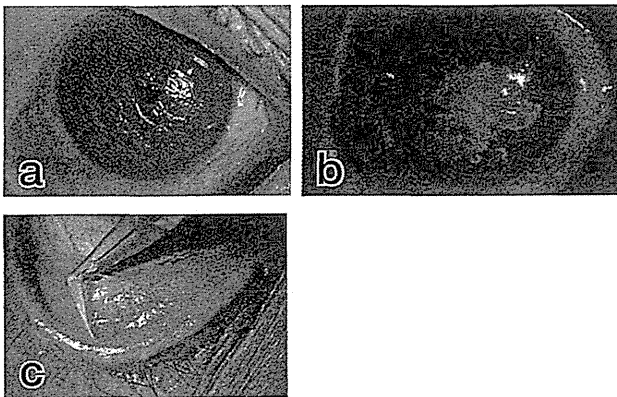
4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
5. 粘膜疹を伴う。眼症状は、角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要 3 項目のすべてを満たすものを TEN とする。

○サブタイプ分類

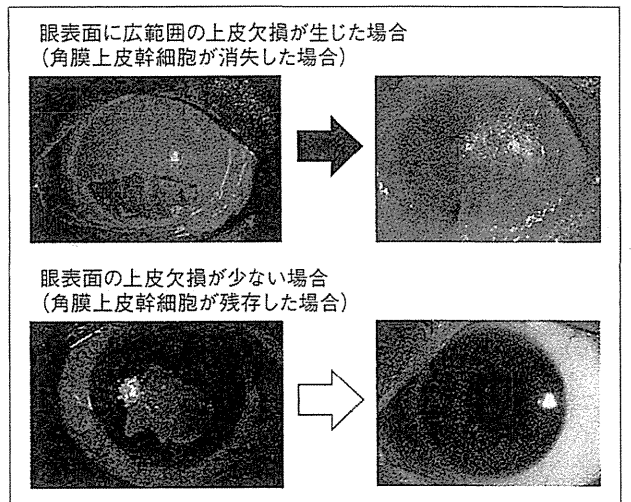
- 1 型: SJS 進展型 (TEN with spots) *1
- 2 型: びまん性紅斑進展型 (TEN without spots) *2
- 3 型: 特殊型

*1 SJS 進展型 TEN (TEN with spots あるいは TEN with macules): 顔面のむくみ、発熱、結膜充血、口唇びらん、咽頭痛を伴う多形紅斑様皮疹
 *2 びまん性紅斑型 TEN (TEN without spots あるいは TEN on large erythema): 発熱を伴って急激に発症する広汎な潮紅とびらん



入院翌日の眼所見
 (a) 眼球結膜の高度な充血、角膜の不整な反射は角膜上皮欠損によるものである。
 (b) 蛍光色素により染色し、フィルターを通してみると黄色に染まった角膜上皮欠損が確認できる。
 (c) 眼瞼結膜に偽膜を伴った高度な充血を認める (写真では蛍光色素の染色により黄色く染まった偽膜を除去している)。

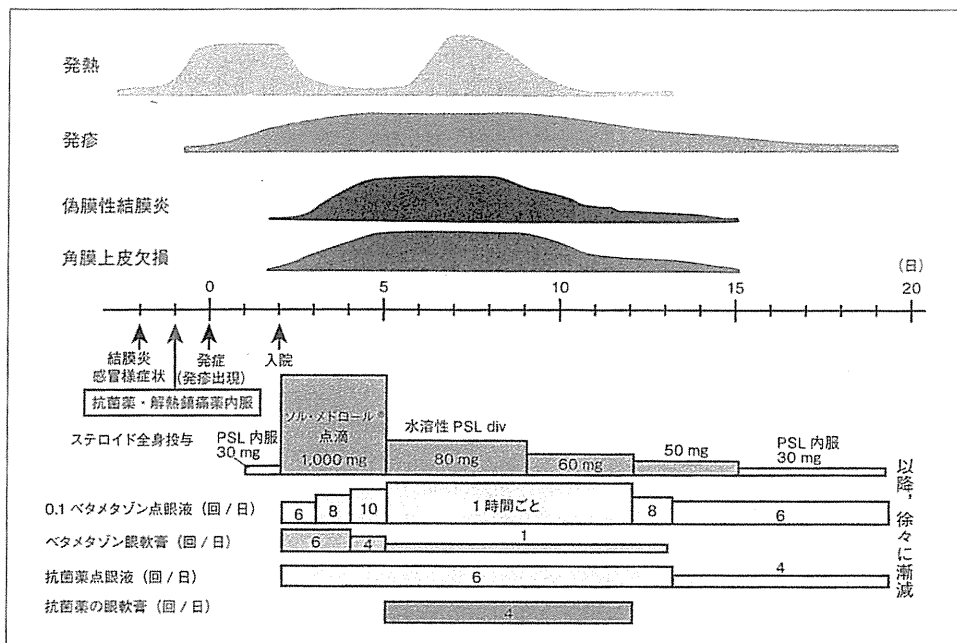
眼回数を増やすことで角膜上皮びらんが治癒し、眼後遺症としてはドライアイを残すのみで落ち着いた。しかし、十分に眼表面の消炎ができなかった場合、重篤な視力障害が生じた可能性もある。



急性期における眼表面の上皮欠損
 上: 急性期に眼表面に広範囲の上皮欠損が生じた場合、角膜上皮幹細胞は消失し、角膜は結膜組織に覆われて、著しい視力障害を生じる。
 下: 急性期の眼表面の上皮欠損が少ない場合は、角膜上皮幹細胞は残存し、角膜は透明な角膜上皮で修復され、視力障害は生じない。

特集 皮膚科 and/or 眼科 目のまわりの病気とその治療

case 16 Stevens-Johnson 症候群の眼障害



治療ならびに発熱・発疹・偽膜性結膜炎・角膜上皮欠損の経過

急性期に眼表面に広範囲の上皮欠損が生じた場合、角膜上皮幹細胞は消失し、最終的には角膜は結膜組織に覆われて、著しい視力障害を生じる。一方、急性期の眼表面の上皮欠損を最小限に抑え、角膜上皮幹細胞を残存させることができた場合は、角膜は透明な角膜上皮で修復され、角膜の透明性は維持され視力障害は生じない。急性期における眼表面の十分な消炎は、角膜上皮幹細胞の残存、つまり視力障害の防止に、きわめて重要である。

本論文は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の援助を受けた。

皮膚科からのコメント

Q: SJS/TENでは、発症初期からの皮膚科医と眼科医との連携が必須である。薬疹で皮膚科を受診した患者のSJS/TENを疑うべき眼所見について、皮膚科医にも可能な問診や診察での所見について教えて下さい。(加藤 則人)
 A: 結膜充血を認めれば、眼合併症を伴うSJSならびにSJS進展型TENの可能性があるので、躊躇せずに眼科医へご紹介ください。結膜充血があっても眼表面の上皮欠損を認めなければ、眼合併症を伴うSJS/TENではない可能性が高いですが、これについては、眼科専門医でなければ判断がむずかしいと思います。結膜充血を認めれば、ぜひ眼科医への紹介をお願いいたします。(上田 真由美)

上田 真由美 Ueta, Mayumi

京都府立医科大学眼科
 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465
 FAX: 075-251-5663

外園 千恵 Sotozono, Chie

京都府立医科大学眼科

特集 内服ステロイド, その甘い罠

総説 6

J Visual Dermatol 11: 610-613, 2012

薬疹に対する使い方,
予期せぬ結果とその対策

狩野 葉子

Key words: 薬剤性過敏症候群, 中毒性表皮壊死症, 大腿骨頭壊死症

はじめに

薬疹の治療において全身性ステロイド投与は欠くことのできない有効な治療手段であり、実際に、多くの皮膚疾患に対して使用されている。しかし、ときとして思わぬエピソードを招くことがある。

当教室における薬剤性過敏症候群への
ステロイド薬の標準的な使い方 (図 1)

薬剤性過敏症候群 (DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome) の治療では副腎皮質ステロイド薬の全身投与が第一選択とされ、その有効性は広く認識されている。しかし、ステロイド薬の使用法 (減量をどのように進めるか、再燃時にどのように対処するかなど) に関しては、各施設間に差があり、現在議論がなされているところである。

当教室では、内服薬剤から DIHS を疑った場合には、初診時に発疹が一見軽症にみえても原則として入院させて治療する。ステロイド薬の初期量はプレドニゾロン換算で 40~70 mg/日 (または 0.7~1 mg/kg/日) である。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、基礎疾患などを考慮して決定しているが、当科受診までにステロイド薬投与がすでに開始されている場合は、1 mg/kg/日で開始することが多い。ステロイド初期量は原則として 10~14 日間継続する。投与開始 1 週間ほどで、大部分の症例で発疹や肝機能は顕著に軽快することが多く、このときに減量を進めたいが、このままステロイドの初期量を継続する。

その後のステロイド薬の減量は、ゆっくりと進める。発症から 2~3 週間後に、しばしば発熱や軽度の発疹、肝障害の再燃がみられることが多い。このような所見が出現した場合にはステロイド薬の減量は行わず、数日間同量を維持する。発熱の再燃時の解熱薬の投与は DIHS では発疹や発熱、肝機能などのさらなる悪化を招いてしまうことが多いので行わない。

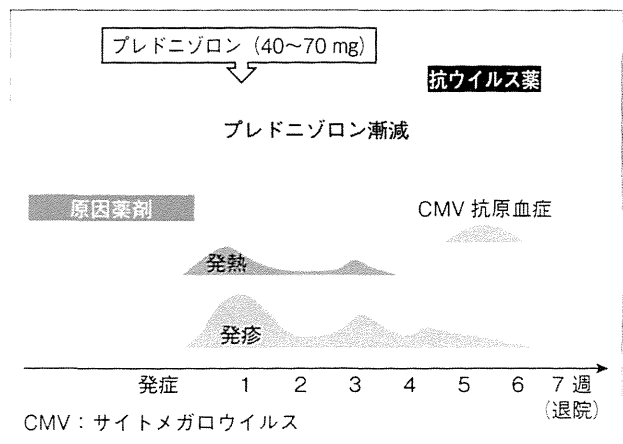


図 1 当教室における薬剤性過敏症候群の標準的治療

また、発症から 4~7 週目ごろにサイトメガロウイルス (CMV: cytomegalovirus) の再活性化により重篤な臓器障害がおこることがある^{1, 2)}。CMV の再活性化については白血球数の減少や血小板数の減少で予測しつつ、CMV 抗原血症の検査を行う。この結果で CMV の抗原血症が認められた場合には、臨床症状が顕著にみられなくとも抗ウイルス薬 (ガンシクロビル 900~1,800 mg/日) を通常 10 日~2 週間投与する。この時期に背部の小潰瘍を伴う搔破痕、scratch dermatitis 様の皮疹をみつけた場合には CMV 感染症を示唆する所見と捉え、積極的に抗ウイルス薬を投与する。その後は潜伏しているウイルスの再活性化による感染症の発現に留意しながら、徐々にステロイド薬を 20~30 mg/日まで漸減して退院させる。退院後も慎重にステロイド薬を漸減する。

この経過中、白血球数、血小板数、生化学 (TP, GLB, AST, ALT, LDH, BUN, クレアチニンなど) や、IgG などは定期的に検査を行い、得られた所見については詳細に評価する。

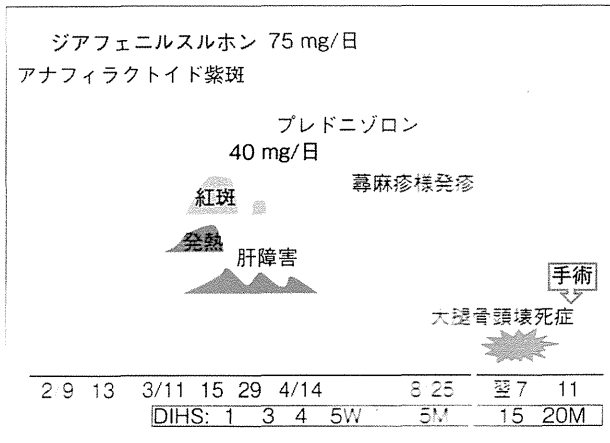


図2 症例1：20歳台、男性
DIHS 症例の治療経過。

■ DIHS への長期ステロイド療法後に
■ 予期せぬ疾患が発現した症例の提示

症例1は20歳台の男性である(図2)。受診の5年前から両下腿に紫斑の出現をくり返していたが、放置していた。入院3日前から下腿に広範囲に紫斑が出現し、関節痛を伴ってきたので当科を受診した。臨床所見よりアナフィラクトイド紫斑(AP: anaphylactoid purpura)と診断し、入院した。

ジアフェニルスルホン DDS 75 mg/日の内服を開始し、皮疹は徐々に回復傾向を示した。DDS内服26日目より高熱が出現。その後全身性に発疹が出現した。全身の紅斑、高熱、肝障害、IgGの減少があり、DIHSと診断し、DDSを中止した。ステロイド薬はAPの治療にも適していると考え、プレドニゾロン(PSL) 40 mg/日の内服をただちに開始した。内服14日目に減量を考慮したが、肝障害と紅斑の再燃がみられたため、PSL 40 mg/日は20日間継続し、その後から減量を開始した。体幹・四肢の紅斑と紫斑は完全に消褪し、PSL 30 mg/日で退院した。

その後、外来通院にて5 mg/日ずつ慎重に減量を進めた。この間に発疹、発熱、肝障害などの再燃の徴候は認められなかった。PSL 15 mg/日まで減量を進めた時点で、蕁麻疹様発疹がしばしば出現するようになった。各種ヘルペスウイルス抗体価を検出し、有意な上昇は得られなかったが、CMVの再活性化が生じている可能性を強く疑い、その後はさらにPSLを1 mg/2週間の割合で慎重に減量し、約5カ月後の8月下旬に終了とした。

その後、外来通院を継続させていたが、翌年7月に

表1 大腿骨頭壊死症のリスクファクター

大腿骨頭壊死症のリスクファクター
年齢：30～40歳台
性：男性>女性
嗜好：アルコール愛飲者
基礎疾患：全身性エリテマトーデス・混合性結合織病・皮膚筋炎・血管炎
薬剤：全身性ステロイド投与

両側股関節部の疼痛、歩行困難が出現。近医でX線検査を受け、両側の大腿骨頭壊死症と診断された。外科的治療の適応があると評価され、この人工関節置換術を目的に転院し、大腿骨骨頭置換術を受けた。

■ 考察：症例1の反省点から学ぶこと

症例1では、DDSによるDIHSと判断した時点で、ステロイド療法はAPにも効果が期待できると考えて、比較的安易にステロイド療法を開始した感がある。また、ステロイド薬が長期継続投与された点に関しては下記の3つの理由があげられる。

第1に、入院中に1度目の肝障害と紅斑の再燃。さらに2度目の肝障害の再燃が認められたため、DIHSの病態を意識して、その後のPSLの減量を慎重に行わざるを得なかった点である。第2に、外来診療でのステロイド減量中に蕁麻疹様発疹が出没するようになったことである。筆者はCMV感染症時に顕著な蕁麻疹様の発疹が出現した症例を経験していたため³⁾、この蕁麻疹の出現もCMV再活性化に関連していると考え、より緩徐にステロイド薬の減少を進めた。しかし、振り返ってみると、2回行った末梢血白血球中のCMV DNAは検出されておらず、退院後はステロイド薬を1～2週間ごとに5 mgの減量スピードで進めてもよかったのではないと思われる。第3に、以前にAP症例で退院後ステロイド減量中に紫斑病性腎症を発症した例を経験しており、APでは急激なPSLの減量を行うべきではないと認識していたことも、緩徐な減量を選択する結果となった。

大腿骨頭壊死症は大腿骨頭の全体あるいは一部が阻血性壊死を来す疾患で、30～40歳台の青壮年期をピークとして発症し、男性に好発する疾患である。約80%にステロイド薬の摂取歴あるいはアルコール愛飲歴が認められている⁴⁾。表1、ステロイド薬が投与される基礎疾

特集 内服ステロイド, その甘い罠

総説 6 薬疹に対する使い方, 予期せぬ結果とその対策

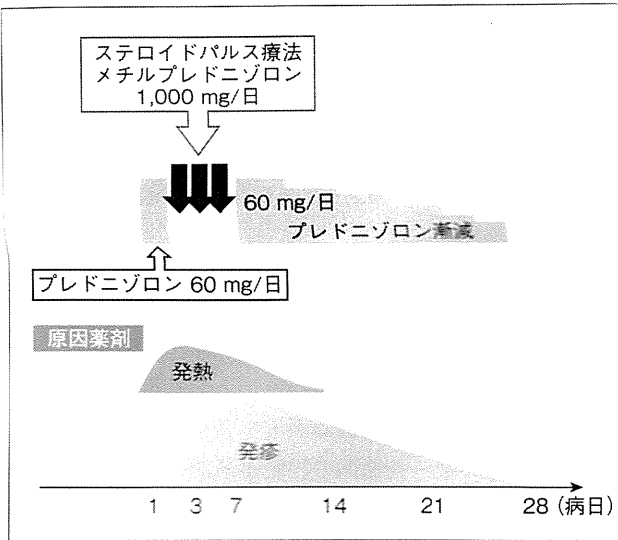


図3 当教室におけるTENの標準的治療

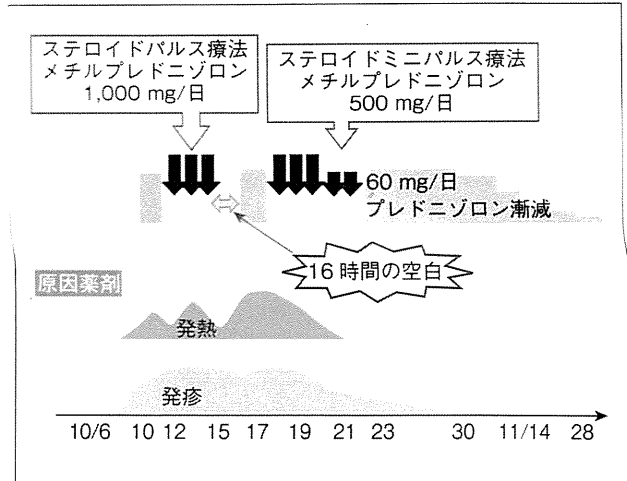


図4 症例2: 40歳台, 女性
TEN症例の治療経過

患としては全身性エリテマトーデス, 皮膚筋炎, 全身性の血管炎などの膠原病があり, これらを基礎疾患として有する場合に発症しやすい。また, 本症の早期の診断は困難な場合が多いといわれている。

大腿骨頭壊死症へのステロイド薬の関与については, 大量投与を2カ月以上継続した場合や, 平均25 mg/日以上での投与で発症のリスクが増加することを指摘する報告がある⁵⁾。ステロイド薬が大腿骨頭壊死をもたらすことに関しては明確にされていないが, ステロイドが血管内皮細胞のアポトーシスを誘導することなどの機序が想定されている⁶⁾。

本症例では162日間のステロイド薬投与を行い, この間のステロイド総量は3,446 mg (平均21.3 mg/日)であった。このため本症ではDIHS治療として投与したステロイド薬が大腿骨頭壊死症をもたらした最大の要因と考えられる。加えて本症例では, 長期にわたり血管炎が存在していたことや, ワイン愛飲者であったことなども関与していた可能性も考えられる。

■ 中毒性表皮壊死症における
■ ステロイド薬の標準的な使い方 (図3)

中毒性表皮壊死症 (TEN: toxic epidermal necrosis) では, ステロイド薬の全身投与は発症早期に開始する。ステロイド薬は通常, PSL 1~2 mg/kg/日で開始する。治療効果の判定には, 紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止, びらん面からの滲出液の減少, 解熱傾向, 末梢白血球異常の改善, 肝機能障害などの臓器障害の改善な

どを指標としている。このステロイドの治療で改善傾向が得られない重症例や急激に進展する症例では, ステロイドパルス療法をただちに行う。

ステロイドパルス療法は, メチルプレドニゾン 1,000 mg/日を3日間 (1サイクル) 投与する。初回のステロイドパルス療法で効果が十分にみられない場合, または症状の進展が治まったのちに再燃した場合は, 数日後にもう1サイクル施行するか他の療法を併用する。ステロイドパルス療法直後のステロイド投与量の選択は重要で, 十分量 (PSL換算で1~2 mg/kg/日) を投与し, 10日~2週間継続し, その後漸減する^{7, 8)}。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜疹の悪化を生じることがあるので, 注意しながら減量する。減量スピードは個々の症例の回復の程度により調整する。眼表面上皮のびらん, あるいは偽膜形成などの高度の粘膜疹がみられる場合には, 眼科専門医を受診させ, 眼局所へのステロイド薬投与をあわせて行う。

■ 治療中に予期せぬエピソードが生じた症例の提示

症例2は40歳台の女性で (図4), 既往歴として甲状腺腫摘出術があり, 潰瘍性大腸炎で加療中である。本症例の潰瘍性大腸炎に対してサラゾスルファピリジン3錠/日を1週間投与されたが症状が軽減しないため, 6錠に増量された。その10日後より眼球の違和感, 前胸部の皮疹, 発熱が出現した。その後全身に紅斑, びらんが拡大してきたため当科受診, 水疱・びらん面積が10%

以上あることからTENの診断で入院した。角膜びらん、偽膜などの眼所見も認められた。

サラゾスルファピリジン内服を中止し、入院翌日よりPSL 60 mg/日の投与を開始した。しかし2日後も38℃台の発熱が続き、発疹の軽快も得られないため、ステロイドパルス療法を3日間施行した。ステロイドパルス療法後には解熱し、CRPも10.2 mg/dlから3.1 mg/dlに低下した。ステロイドパルス療法後PSL 60 mg/日の投与を予定していたが、ステロイドパルス療法終了日があいにく日曜日であったこともあり、筆者の指示が遅れたことで次の治療開始も遅れ、PSLが通常の投与予定時間より16時間程度遅れて与えられた。この36時間後より再度高熱が出現し、顔面の紅斑の紅色調が増し、明らかにTENの病態の再燃と考えられた。このため、ステロイドパルス療法を1サイクル追加、その後さらにミニパルス(メチルプレドニゾン500 mg/日)を2日間施行し、その結果、解熱、ようやくびらんの乾燥傾向が得られたので、PSL 60 mg/日の内服を開始した。その後、徐々にびらん部の上皮化がみられたため、2週間後よりPSLの漸減を進め、退院した。眼所見も軽快が得られた。

■ 考察：症例2の治療経過から学んだこと

症例2では、1回目のステロイドパルス療法で、発熱や発疹などの症状は順調に軽快するかに思えた。しかし、その後のステロイド薬が適切な予定時間に投与されず、約16時間の「空白時間」が生まれた(図4参照)。振り返って考えると、本症例では、この空白時間に大きな意味があり、発熱・皮疹の再燃を招いた可能性がある。

TENのような重篤な疾患では、ステロイドパルス療法後に十分量のステロイド投与を行うことが大切である。しかし、本症例のようにステロイドパルス療法を施行して、奏効しているという手応えがあると、つい油断して次に施行する治療の指示が遅れてしまう場合がある。また、TENをはじめとして重症薬疹は、夕方、週末、祭日前、年末年始などの入院が圧倒的に多い。このような状況における入院症例では、検査結果の待ち時間なども含めて本症例と同様な治療の「空白時間」が生じてお

り、本来の治療効果が得られていない症例が存在している可能性がある。実際、このようなエピソードは医師自身が認識していない場合には、ステロイド治療の隠れたピットフォールになっているとも推測される。

■ おわりに

DIHSの治療ではステロイド薬が第一選択とされ、ステロイド薬投与を開始した場合には、その減量は再燃や免疫再構築症候群による感染症の顕症化を回避するために緩徐に進めるのが重要なポイントであることを強調してきた。しかし、本症例は漸減を慎重にするあまり、ステロイドの大量・長期間の内服が予期せぬリスクをもたらすことを教えてくれた。

また、TENへのステロイドパルス療法は非常に有効な手段と考えられるが、思いがけないピットフォールも存在する。ステロイドパルス療法を開始した際には、実際にその後に着地するステロイド内服薬の投与量もふまえて治療する必要がある。さらに、開始したステロイドパルス療法で発熱や発疹の軽快傾向が停滞する場合、再燃の徴候を認める場合を想定して再度ステロイドパルス療法を行うのか、あるいは、いつ血漿交換療法を行うのかなどの準備も要求される。

この苦い経験は、TENでは一歩先を見据えた経時的な計画をたてて、治療を開始する必要があることを示唆している。

文献

- 1) Shiohara T et al: Allergol Int 59: 333, 2010
- 2) Asano Y et al: Arch Dermatol 145: 1030, 2009
- 3) 狩野葉子, 小鍛冶知子: 皮膚病診療 21: 339, 1999
- 4) 山本卓明: 今日の治療指針 2011 山口 徹(編), 医学書院, 東京, p.926, 2011
- 5) Nagasawa K et al: Lupus 14: 385, 2005
- 6) 岡田洋右, 飯田 武, 田中良哉: リウマチ科 44: 413, 2010
- 7) 相原道子ほか: 日皮会誌 119: 2157, 2009
- 8) 北見 麗ほか: 日皮会誌 121: 2467, 2011

狩野 葉子 Kano, Yoko

杏林大学医学部皮膚科
〒187-8581 三鷹区新 6-20-2
FAX: 0422-47-9632

眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA class I 解析

中路進之介¹⁾, 上田真由美¹⁾²⁾, 外園 千恵¹⁾, 稲富 勉¹⁾, 木下 茂¹⁾¹⁾京都府立医科大眼科学教室, ²⁾同志社大学生命医科学部炎症再生医療研究センター

要 約

目的: 以前, 我々は, 眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS)・中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) 患者 71 人と非発症対照 113 人を対象に, HLA class I -A, B, C の解析を行い, SJS/TEN 発症と HLA class I, 特に A*0206 との間に強い相関があることを報告した. 今回は, 日本人 SJS/TEN 患者 118 人と前回と異なる日本人対照 220 人を対象に, HLA class I -A, B, C についての再検討を行ったので報告する.

対象と方法: 京都府立医科大学附属病院眼科に通院する SJS/TEN 患者 118 例を対象とし, 新たに京都府立医科大学で血液を採取した日本人非発症者 220 人を対照として用いた. 末梢血から DNA を採取し, polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide

probe (PCR-SSO) 法を用いて HLA class I -A, B, C について塩基配列レベルの解析を行い, 遺伝子頻度 (gene frequency: GF) と保持者頻度 (carrier frequency: CF) を検討した.

結果: A*0206 が有意に増加していたが, p 値は以前の報告よりさらに上昇した (p 値は GF: $p=0.000000007$, CF: $p=0.000000002$, オッズ比は GF: 4.2, CF: 5.2).

結論: 眼合併症を伴う SJS/TEN の発症には, 前回の報告よりさらに HLA class I A*0206 が強く相関することが確認された. (日眼会誌 116: 581-587, 2012)

キーワード: HLA-A*0206, Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死融解症 (TEN), 眼合併症, HLA

HLA-class I Gene Polymorphisms in Japanese Stevens-Johnson Syndrome Patients with Ocular Surface Complications

Shinnosuke Nakaji¹⁾, Mayumi Ueta¹⁾²⁾, Chie Sotozono¹⁾, Tsutomu Inatomi¹⁾ and Shigeru Kinoshita¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine²⁾Research Center for Inflammation and Regenerative Medicine, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University

Abstract

Purpose: Our previous study of polymorphisms in the HLA-class I genes of 71 Japanese SJS/TEN patients with ocular surface complications and 113 Japanese healthy controls showed that in the Japanese, HLA-A*0206 was strongly associated with SJS/TEN. In this study, we examined 118 Japanese SJS/TEN patients with ocular surface complications and a new control group consisting of 220 healthy Japanese volunteers, and investigated the association between HLA class I antigens, HLA-A, B, C, and the SJS/TEN.

Methods: For HLA genotyping we enrolled 118 Japanese patients with SJS/TEN in the chronic or sub-acute phase at Kyoto Prefectural University of Medicine; all presented with ocular surface complications. We also enrolled 220 healthy Japanese volunteers. We performed polymerase chain reaction

amplification followed by hybridization with sequence-specific oligonucleotide probes (PCR-SSO).

Results: HLA-A*0206 was most strongly associated with Japanese SJS/TEN patients with ocular surface complications (carrier frequency: $p=0.000000002$, OR=5.2; gene frequency: $p=0.000000007$, OR=4.2).

Conclusion: HLA-A*0206 is strongly associated with Japanese SJS/TEN patients with ocular surface complications.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 116: 581-587, 2012.

Key words: HLA-A*0206, Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis (TEN), Ocular surface complications, HLA

別刷請求先: 602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 上田真由美 (平成 23 年 8 月 19 日受付, 平成 23 年 12 月 1 日改訂受理) E-mail: mueta@koto.kpu-m.ac.jp

Reprint requests to: Mayumi Ueta, M. D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Hirokoji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan

(Received August 19, 2011 and accepted in revised form December 1, 2011)

I 緒 言

Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS), ならびにその重症型とされる中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) は, とともに突然の高熱と皮膚および結膜の発疹, びらんで発症し, 急速に全身に拡大する疾患である¹⁾²⁾. 日本では, 皮疹の範囲が 10% 以下を SJS, それ以上の広範囲に及んだ場合は TEN と診断される³⁾⁴⁾. 両疾患は致死率が高く, 医療体制の充実した本邦にあっても SJS で数 %, TNE で約 30% が敗血症, 呼吸不全, 多臓器障害などで亡くなっている. SJS/TEN における眼障害合併率は約 60% とされ⁵⁾, 高熱や発疹の出現と同時に, あるいはその数日前より両眼性に結膜充血を生じ, 偽膜や角膜びらん, 結膜びらんと伴う⁶⁾⁷⁾ (図 a). 広範囲に眼表面のびらを生じて角膜上皮幹細胞を喪失すると, 角膜は周囲から伸展する結膜で被覆されて高度の角膜混濁, 血管侵入を伴うようになる (図 b). 救命できた場合の最大の問題は眼後遺症であり, 高度のドライアイ, 角膜混濁による視力障害が生涯に及ぶ.

SJS/TEN のほとんどは発症前に何らかの薬剤を投与されており, 両疾患は重症薬疹として分類される. 発症機序は不明であるが, 患者側の素因が関与すると考えられ, これまでに, SJS/TEN の発症には HLA 型が関与するということが報告されている⁸⁾⁹⁾. HLA 型は民族による違いが大きく, 我々は日本人の眼合併症を伴う SJS/TEN 71 例, 非発症対照 113 例を比較し, HLA-A*0206 が有意に相関していることを以前に報告した¹⁰⁾¹¹⁾. 発症に強く関与する HLA 型が明らかになれば, 発症予防や発症後の迅速な診断が可能となり, 予後改善に寄与することができる.

そこで今回, 眼合併症を伴う日本人 SJS/TEN 症例数を 100 例以上に増やし, かつ前回とは異なった日本人対照サンプルを用いて HLA class I-A, B, C の解析を行い興味ある結果を得たので報告する.

II 対象と方法

京都府立医科大学附属病院眼科に通院する SJS/TEN 患者 118 例を対象とし, 新たに京都府立医科大学で日本人非発症者 220 人より同意を得て採取した血液を対照として用いた. 対照については, 前回の解析に用いた東京都赤十字血液センターで採取したものとまったく別グループのものである. 末梢血から DNA を採取し, polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe (PCR-SSO) 法に基づき HLA タイピング試薬 (湧永製薬) を用いて, WAKFlow system にて HLA 遺伝子のタイピングを行った¹⁰⁾¹¹⁾. HLA class I-A, B, C について塩基配列レベルの解析を行い, 遺伝子頻度 (gene frequency) と保持者頻度 (carrier frequency) を検討した.

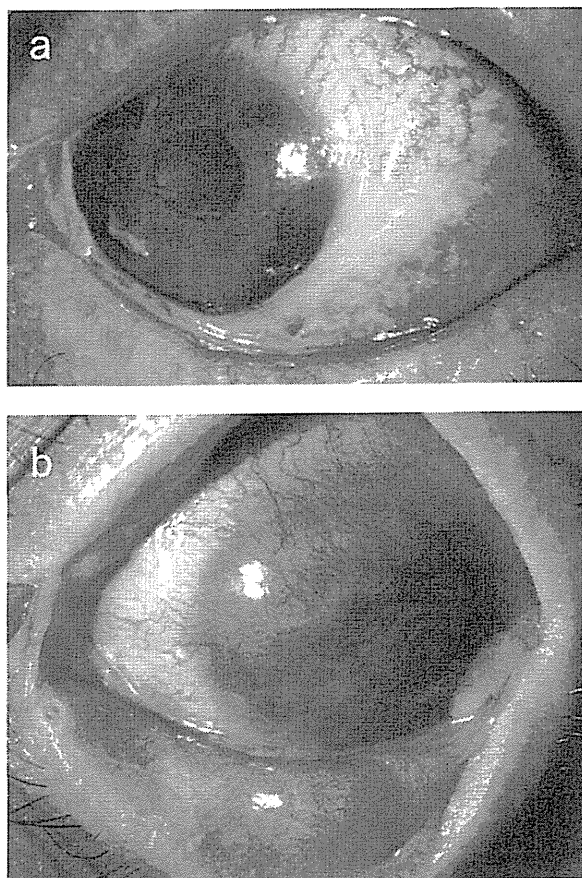


図 Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の眼所見.

- a : 急性期 SJS/TEN の眼所見. 結膜充血, 偽膜, 角膜びらん, 結膜びらんと認める.
b : 慢性期 SJS/TEN の眼所見. 角膜への結膜侵入, 瞼球癒着を認める. この症例ではドライアイに対して, 涙点プラグを挿入している. 眼脂を認めることも多い.

III 結 果

表 1 に HLA class I-A 型の結果を示す. 118 人の患者を対象とした今回の解析において, 前回の 71 人の患者を対象にした解析 (保持者頻度 : $p=0.00004$, オッズ比 4.1. 遺伝子頻度 : $p=0.0001$, オッズ比 3.2) 以上に¹⁰⁾¹¹⁾, HLA-A*0206 と強い有意な相関が確認された (保持者頻度 : $p=0.000000002$, オッズ比 5.16. 遺伝子頻度 : $p=0.000000007$, オッズ比 4.15).

また, HLA-A*1101 (保持者頻度 : $p=0.02$, オッズ比 0.43. 遺伝子頻度 : $p=0.03$, オッズ比 0.46) と HLA-A*2402 (保持者頻度 : $p=0.008$, オッズ比 0.54, 遺伝子頻度 : $p=0.001$, オッズ比 0.57) に相関を認めたが, HLA class I-A 型の数 18 で補正すると有意差はなくなり, 弱い相関を示唆するのみとなった. HLA-A*1101 については, 前回の解析では, 発症しにくさと相関することが推定されたが¹⁰⁾, 症例数を 71 人から 118 人に増

表 1 HLA class I-A の遺伝子頻度と保持者頻度

HLA-A alleles	保持者頻度				遺伝子頻度			
	SJS/TEN (n=118)	正常対照 (n=220)	p 値 (χ^2)	オッズ比	SJS/TEN (n=236)	正常対照 (n=440)	p 値 (χ^2)	オッズ比
*0101	0.0% (0/118)	1.4% (3/220)	0.20	—	0.0% (0/236)	0.7% (3/440)	0.20	—
*0201	26.3% (31/118)	20.5% (45/220)	0.22	—	14.4% (34/236)	11.1% (49/440)	0.22	—
*0206	44.9% (53/118)	13.6% (30/220)	1.91×10^{-10}	5.16	23.3% (55/236)	6.8% (30/440)	7.14×10^{-9}	4.15
*0207	8.5% (10/118)	7.7% (17/220)	0.99	—	4.2% (10/236)	3.9% (17/440)	0.81	—
*0210	0.0% (0/118)	0.9% (2/220)	0.30	—	0.0% (0/236)	0.5% (2/440)	0.30	—
*0301	2.5% (3/118)	0.9% (2/220)	0.24	—	1.3% (3/236)	0.5% (2/440)	0.24	—
*0302	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*1101	8.5% (10/118)	17.7% (39/220)	0.02	0.43	4.2% (10/236)	8.9% (39/440)	0.03	0.46
*2402	45.8% (54/118)	60.9% (134/220)	0.008	0.54	25.0% (59/236)	37.0% (163/440)	0.001	0.57
*2601	11.0% (13/118)	12.3% (27/220)	0.73	—	5.5% (13/236)	6.4% (28/440)	0.66	—
*2602	5.1% (6/118)	2.7% (6/220)	0.26	—	2.5% (6/236)	1.6% (7/440)	0.39	—
*2603	1.7% (2/118)	7.3% (16/220)	0.03	0.22	0.8% (2/236)	3.6% (16/440)	0.03	0.23
*2605	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*2901	0.0% (0/118)	1.8% (4/220)	0.14	—	0.0% (0/236)	0.9% (4/440)	0.14	—
*3001	0.8% (1/118)	0.5% (1/220)	0.65	—	0.4% (1/236)	0.2% (1/440)	0.65	—
*3101	14.4% (17/118)	18.1% (40/220)	0.38	—	7.2% (17/236)	9.5% (42/226)	0.30	—
*3201	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*3303	22.0% (26/118)	14.1% (31/220)	0.06	—	11.0% (26/236)	7.0% (31/440)	0.06	—

やすことにより、その相関は消失した。

表 2 に HLA class I-B 型の結果を示す。HLA-B*1501 (保持者頻度：p=0.02, オッズ比 0.43. 遺伝子頻度：p=0.05, オッズ比 0.50), HLA-B*4403 (保持者頻度：p=0.004, オッズ比 2.26. 遺伝子頻度：p=0.004, オッズ比 2.14), HLA-B*5201 (保持者頻度：p=0.01, オッズ比 0.44. 遺伝子頻度：p=0.03, オッズ比 0.51) と HLA-B*5401 (保持者頻度：p=0.01, オッズ比 0.36. 遺伝子頻度：p=0.01, オッズ比 0.37) に弱い相関を認めたが、HLA class I-B 型の数 37 で補正すると有意差は消失した。結果として、HLA class I-B 型には、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN と有意な相関を認めるものはなかった。

表 3 に HLA class I-C 遺伝子の結果を示す。HLA-C*

0304 (保持者頻度：p=0.01, オッズ比 1.96. 遺伝子頻度：p=0.01, オッズ比 1.81), HLA-C*1403 (保持者頻度：p=0.005, オッズ比 2.25. 遺伝子頻度：p=0.007, オッズ比 2.06) に弱い相関を認めたが、HLA class I-C 型の数 18 で補正すると有意差は消失した。結果として、HLA class I-C 型には、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN と有意な相関を認めるものはなかった。

IV 考 按

日本人の眼合併症を伴う SJS/TEN 患者 118 人ならびに対照 220 人の解析により、眼合併症を伴う SJS/TEN の発症には、HLA class I A*0206 が強く相関することが確認された。前回の患者 71 人、対照 113 人の解析 (保持者頻度：p=0.00004, オッズ比 4.1. 遺伝子頻度：p

表 2 HLA class I-B の遺伝子頻度と保持者頻度

HLA-B alleles	保持者頻度				遺伝子頻度			
	SJS/TEN (n=118)	正常対照 (n=220)	p 値 (χ^2)	オッズ比	SJS/TEN (n=118)	正常対照 (n=220)	p 値 (χ^2)	オッズ比
*0702	8.5% (10/118)	11.0% (24/220)	0.48	—	4.2% (10/236)	6.6% (29/440)	0.21	—
*0705	0.0% (0/118)	1.8% (4/220)	0.14	—	0.0% (0/236)	0.9% (4/440)	0.14	—
*1301	6.8% (8/118)	2.7% (6/220)	0.07	—	3.4% (8/236)	1.4% (6/440)	0.08	—
*1302	0.0% (0/118)	1.4% (3/220)	0.20	—	0.0% (0/236)	0.7% (3/440)	0.20	—
*1501	8.5% (10/118)	17.7% (39/220)	0.02	0.43	4.7% (11/236)	8.9% (39/440)	0.05	0.50
*1502	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*1507	0.8% (1/118)	1.4% (3/220)	0.68	—	0.4% (1/236)	0.7% (3/440)	0.68	—
*1511	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*1518	3.4% (4/118)	1.0% (2/220)	0.10	—	1.7% (4/236)	0.5% (2/440)	0.10	—
*1527	0.8% (1/118)	0.0% (0/220)	0.17	—	0.4% (1/236)	0.0% (0/440)	0.17	—
*2704	0.8% (1/118)	0.5% (1/220)	0.65	—	0.4% (1/236)	0.2% (1/440)	0.65	—
*2705	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*3501	18.6% (22/118)	14.5% (32/220)	0.33	—	9.3% (22/236)	7.3% (32/440)	0.35	—
*3701	0.8% (1/118)	1.8% (4/220)	0.48	—	0.4% (1/236)	0.9% (4/440)	0.48	—
*3802	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*3901	7.6% (9/118)	5.9% (13/220)	0.54	—	3.8% (9/236)	3.0% (13/440)	0.55	—
*3902	0.8% (1/118)	1.0% (2/220)	0.95	—	0.4% (1/236)	0.5% (2/440)	0.95	—
*3904	0.0% (0/118)	1.0% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*4001	14.4% (17/118)	10.9% (24/220)	0.35	—	7.6% (18/236)	5.5% (24/440)	0.26	—
*4002	12.7% (15/118)	9.5% (21/220)	0.37	—	6.8% (16/236)	5.2% (23/440)	0.41	—
*4003	1.7% (2/118)	1.0% (2/220)	0.52	—	0.8% (2/236)	0.5% (2/440)	0.53	—
*4006	7.6% (9/118)	5.9% (13/220)	0.54	—	3.8% (9/236)	3.0% (13/440)	0.55	—
*4402	0.8% (1/118)	1.8% (4/220)	0.48	—	0.4% (1/236)	0.9% (4/440)	0.48	—
*4403	26.3% (31/118)	13.6% (30/220)	0.004	2.26	13.6% (32/236)	6.8% (30/440)	0.004	2.14
*4601	12.7% (15/118)	8.2% (18/220)	0.18	—	6.4% (15/236)	4.3% (19/440)	0.25	—
*4801	4.2% (5/118)	8.2% (18/220)	0.17	—	2.1% (5/236)	4.1% (18/440)	0.18	—
*5101	19.5% (23/118)	19.5% (43/220)	0.99	—	10.6% (25/236)	10.2% (45/440)	0.88	—
*5102	1.7% (2/118)	0.0% (0/220)	0.05	—	0.8% (2/236)	0.0% (0/440)	0.053	—
*5201	11.0% (13/118)	21.8% (48/220)	0.01	0.44	5.9% (14/236)	10.9% (48/440)	0.03	0.51
*5401	5.9% (7/118)	15.0% (33/220)	0.01	0.36	3.0% (7/236)	7.7% (34/440)	0.01	0.37
*5502	2.5% (3/118)	4.5% (10/220)	0.36	—	1.3% (3/236)	2.3% (10/440)	0.37	—
*5601	2.5% (3/118)	1.8% (4/220)	0.65	—	1.3% (3/236)	0.9% (4/440)	0.66	—
*5603	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*5801	2.5% (3/118)	1.8% (4/220)	0.66	—	1.3% (3/236)	0.9% (4/440)	0.66	—
*5901	7.6% (9/118)	4.5% (10/220)	0.24	—	3.8% (9/236)	2.3% (10/440)	0.25	—
*5904	0.8% (1/118)	0.0% (0/220)	0.17	—	0.4% (1/236)	0.0% (0/440)	0.17	—
*6701	1.7% (2/118)	3.6% (8/220)	0.31	—	0.8% (2/236)	1.8% (8/440)	0.32	—

=0.0001, オッズ比 3.2) からサンプルを増やすことにより, 保持者頻度での p 値が 0.0000000002, オッズ比 5.16, 遺伝子頻度での p 値が 0.000000007, オッズ比 4.15 と, さらに強い相関を確認できたことは大変に意義深い。

SJS/TEN の HLA 解析について以前の報告を振り返ってみると, 1982 年にアメリカ人の眼科医 Mondino らが⁸⁾, また, 1986 年にフランス人の皮膚科医 Roujeau らが⁹⁾, 白人の SJS 患者では HLA-B12 血清型を有意に多く保有すると報告した。HLA-B12 血清型は, 現在の遺伝子型

表 3 HLA class I-C の遺伝子頻度と保持者頻度

HLA-C alleles	保持者頻度				遺伝子頻度			
	SJS/TEN (n=118)	正常対照 (n=220)	p 値 (χ^2)	オッズ比	SJS/TEN (n=236)	正常対照 (n=440)	p 値 (χ^2)	オッズ比
*0102	30.5% (36/118)	34.5% (76/220)	0.45	—	15.7% (37/236)	18.6% (82/440)	0.34	—
*0103	0.0% (0/118)	0.5% (1/220)	0.46	—	0.0% (0/236)	0.2% (1/440)	0.46	—
*0302	2.5% (3/118)	1.8% (4/220)	0.66	—	1.3% (3/236)	0.9% (4/440)	0.66	—
*0303	2.3% (27/118)	21.3% (47/220)	0.75	—	11.4% (27/236)	10.9% (48/440)	0.83	—
*0304	32.3% (38/118)	19.5% (43/220)	0.01	1.96	17.8% (42/236)	10.7% (47/440)	0.01	1.81
*0401	8.5% (10/118)	9.5% (21/220)	0.75	—	4.2% (10/236)	4.8% (21/440)	0.75	—
*0501	2.5% (3/118)	1.8% (4/220)	0.66	—	1.3% (3/236)	0.9% (4/440)	0.66	—
*0602	0.8% (1/118)	3.2% (7/220)	0.18	—	0.4% (1/236)	1.6% (7/440)	0.18	—
*0701	0.8% (1/118)	0.0% (0/220)	0.17	—	0.4% (1/236)	0.0% (0/440)	0.17	—
*0702	18.6% (22/118)	25.0% (55/220)	0.18	—	10.6% (25/236)	14.1% (62/440)	0.20	—
*0704	2.5% (3/118)	0.0% (0/220)	0.02	0	1.3% (3/236)	0.0% (0/440)	0.02	0
*0801	8.5% (10/118)	13.6% (30/220)	0.16	—	4.2% (10/236)	6.8% (30/440)	0.18	—
*0803	2.5% (3/118)	3.6% (8/220)	0.59	—	1.3% (3/236)	1.8% (8/440)	0.59	—
*1202	11.9% (14/118)	21.4% (47/220)	0.03	0.50	6.4% (15/236)	10.7% (47/440)	0.06	—
*1402	12.7% (15/118)	14.1% (31/220)	0.72	—	6.8% (16/236)	7.5% (33/440)	0.73	—
*1403	25.4% (30/118)	13.2% (29/220)	0.005	2.25	12.7% (30/236)	6.6% (29/440)	0.007	2.06
*1502	8.5% (10/118)	5.9% (13/220)	0.37	—	4.2% (10/236)	3.0% (13/440)	0.38	—
*1505	0.0% (0/118)	1.8% (4/220)	0.14	—	0.0% (0/236)	0.9% (4/440)	0.14	—

では HLA-B*4402 と HLA-B*4403 に当てはまる。しかしながら我々の解析では HLA-B*4402 は対照で 1.8%、患者で 0.8% と保持者頻度が少なく、また相関も認めなかった。HLA-B*4403 については、対照で 13.6%、患者で 26.3% の頻度で認めたが、SJS/TEN 発症との相関は確認されなかった。また、2004 年に Chung らが、抗てんかん薬カルバマゼピンにより発症した台湾の SJS/TEN 患者では、100% が HLA-B*1502 を保有していることを報告した¹²⁾。しかし、Lonjou らは、白人では HLA-B*1502 保有率が低く、カルバマゼピン発症 SJS/TEN 患者と HLA-B*1502 には相関を認めなかったと報告している¹³⁾。日本人でも HLA-B*1502 を保有していることはごくまれであり、SJS/TEN の発症と相関を示さないことが報告されている¹⁴⁾。我々の解析でも、

HLA-B*1502 は、対照でわずか 1 例認めただけであった。また、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN においては、抗てんかん薬による発症は大変少ない¹⁵⁾。2005 年に Hung らは、高尿酸血症薬であるアロプリノールにより発症した SJS/TEN 患者と HLA-B*5801 との間に有意な相関があると報告した¹⁶⁾。このアロプリノールと HLA-B*5801 との相関は、白人でも¹⁷⁾、日本人でも¹⁸⁾報告されている。しかし、今回解析している SJS/TEN 患者 118 例のなかでアロプリノールによる発症はわずか 3 例であり、どの症例も眼後遺症は軽度であった。これらのことから、我々は、アロプリノールによる発症では、重篤な眼合併症は生じにくい可能性を考えている。

皮膚科医は、SJS/TEN 症例の多くは、抗てんかん薬またはアロプリノールによる発症であると報告してい

る¹⁹⁾²⁰⁾。しかし上述したように、眼障害を合併し後遺症を生じた患者では抗てんかん薬、アロプリノールによる発症は少なく、多くが総合感冒薬あるいは非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) を契機に発症している²¹⁾。重篤な TEN で眼障害のない症例もあれば、全身的に軽症で眼障害の高度な SJS 症例もある。眼合併症を伴う SJS/TEN は、SJS/TEN 全体からみた単なる一部の症例群ではなく、独立した疾患カテゴリーになるのではないかと我々は考えている。

我々の調査では、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者では、急性結膜炎が皮疹に先行することが多く、口唇・口腔内の出血性びらん、爪囲炎が必発である⁶⁾⁷⁾。これらの患者の約 8 割は感冒様症状を最初に自覚し、その後に薬剤投与がなされて高熱、発疹を生じている⁶⁾⁷⁾²¹⁾。SJS/TEN の発症機序は不明であるが、このような共通する病歴と初期症状から、最初に何らかのウイルス感染を生じ、その後に薬剤が契機となって眼表面、口唇・口腔内、爪囲を主座とする病変を生じていると考えられる。

HLA クラス II は、抗原提示細胞に発現しており、T 細胞を介した免疫応答に大きく関与している。一方、HLA クラス I は、上皮細胞を含むほぼすべての細胞に発現しており、ウイルス抗原を提示することにより、ウイルス感染に対する生体反応に大きく関与する。SJS/TEN の発症素因に、HLA クラス II ではなく、HLA クラス I である HLA-A*0206 が大きく関与していることは、その発症にウイルス感染が何らかの形でかかわっている可能性があるという我々の考え^{22)~24)}を支持する結果であると考えられる。

HLA 解析について松下正毅氏、前川尻真司氏の指導を受けた。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の援助を受けた。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Stevens AM, Johnson FC : A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia : Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 24 : 526-533, 1922.
- 2) 外園千恵 : SJS と TEN の眼合併症. 玉置邦彦 (編) : 最新皮膚科学体系 2008-2009. 中山書店, 東京, 182-188, 2008.
- 3) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z : Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* 56 : 419-425, 2007.
- 4) 山根裕美子, 相沢道子, 池澤善郎 : 本邦における最近 6 年間の Stevens-Johnson syndrome と toxic epidermal necrolysis の治療の現状と死亡例の検討. *日皮会誌* 117 : 1315-1325, 2007.
- 5) Yetiv JZ, Bianchine JR, Owen JA Jr : Etiologic factors of the Stevens-Johnson syndrome. *South Med J* 73 : 599-602, 1980.
- 6) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, et al : Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 116 : 685-690, 2009.
- 7) 上田真由美, 外園千恵 : 重症薬疹では眼病変に注意. 宮地良樹 (編) : WHAT'S NEW IN 皮膚科学 2010-2011. メディカルレビュー社, 大阪, 86-87, 2010.
- 8) Mondino BJ, Brown SI, Biglan AW : HLA antigens in Stevens-Johnson syndrome with ocular involvement. *Arch Ophthalmol* 100 : 1453-1454, 1982.
- 9) Roujeau JC, Bracq C, Huyn NT, Chausalet E, Duedari N : HLA phenotypes and bullous cutaneous reactions to drugs. *Tissue Antigens* 28 : 251-254, 1986.
- 10) 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* 143 : 367-368, 2007.
- 11) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Inatomi T, Yabe T, Matsushita M, et al : HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Mol Vis* 14 : 550-555, 2008.
- 12) Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al : Medical genetics : a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428 : 486, 2004.
- 13) Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, et al : A marker for Stevens-Johnson syndrome. Ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 6 : 265-268, 2006.
- 14) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al : JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 9 : 1617-1622, 2008.
- 15) Ueta M : Stevens-Johnson Syndrome with Ocular Complication. In : Mossillo P, et al (Eds) : *Biopharmaceutics and Drug Hypersensitivity*. Nova Science Publishers, Inc, New York, 129-150, 2010.
- 16) Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al : HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 4134-4139, 2005.
- 17) Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas,

- Halevy S, et al** : A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 18 : 99-107, 2008.
- 18) **Dainichi T, Uchi H, Moroi Y, Furue M** : Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele : what causes the diversity? *Dermatology* 215 : 86-88, 2007.
- 19) **Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al** : Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 58 : 25-32, 2008.
- 20) **Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al** : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 128 : 35-44, 2008.
- 21) **Ueta M, Sotozono C, Nakano M, Taniguchi T, Yagi T, Tokuda Y, et al** : Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome identified by genome-wide association study. *J Allergy Clin Immunol* 126 : 1218-1225, 2010.
- 22) **Ueta M** : Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders. *Cornea* 27 : S31-40, 2008.
- 23) **Ueta M, Kinoshita S** : Innate immunity of the ocular surface. *Brain Res Bul* 81 : 219-228, 2010.
- 24) **Ueta M, Kinoshita S** : Ocular surface inflammation mediated by innate immunity. *Eye Contact Lens* 36 : 269-281, 2010.
-