

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

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の迅速診断の試み

分担研究者 橋本公二
愛媛大学先端研究学術推進機構学術企画室・特命教授

研究要旨

重症薬疹においては、早期の十分な治療導入が重要であり、受診後早い段階で診断を確定することが求められる。Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)では、皮膚の病理組織学的所見が診断の根拠となるが、標本の作製には数日を要し、迅速診断には向かない。そこで、凍結皮膚を用いた迅速病理標本作製すると、従来の報告どおり、表皮角化細胞のアポトーシスや壊死性の変化、表皮真皮境界部の水疱形成などの所見により SJS/TEN の迅速診断が可能であった。さらに SJS/TEN の病態に重要な役割を果たすと考えられる CD16 陽性単球が、淡染性の大型の細胞として表皮真皮境界部にみられることを見いだした。この染色性の異なる細胞は、パラフィン切片の HE 染色ではみられず、凍結皮膚を用いた迅速病理標本特有の所見であるといえる。また、侵襲を伴わない検査として、水疱蓋からスタンプ標本作成し、水疱内容に存在する CD16 陽性細胞を蛍光抗体法で検出する方法を確立し、SJS/TEN の診断に有用な侵襲のない検査となりうる可能性を示した。

研究協力者：藤山幹子
愛媛大学医学部附属病院皮膚科・講師

A. 研究目的

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)は、粘膜上皮や皮膚表皮の重篤な壊死性変化を生じ、早期診断と早期の治療開始が重要である。これら疾患の診断には、皮膚生検が必須であるが、標本の作製には数日を要し、迅速診断には向かない。そこで、凍結皮膚切片を用いた迅速病理診断が用いられる。これにより、皮膚生検後約3時間で診断が可能となり、SJS/TEN の早期の治療導入に極めて有効である。しかし一方で、迅速病理診断用のためにさらに皮膚生検の箇所を増やすことになり、皮膚生検が局所麻酔薬を用いて皮膚を切除するという侵襲性のある検査であることが問題となる。

われわれはこれまでに、SJS/TEN の病態に CD16 陽性単球が重要であること、CD16 陽性細胞が表皮真皮接合部や水疱内に存在することを見いだして報告してきた。そこで、SJS/TEN で生じる水疱の水疱蓋裏面に接着する細胞からスタンプ標本作製して CD16 陽性細胞を検出することが、SJS/TEN の早期診断に有用ではないかと考え検討した。

B. 研究方法

対象は 2010 年～2013 年に愛媛大学病院皮膚科を受診し、臨床的に SJS/TEN が疑われた患者である。

迅速病理診断に際しては、通常の標本用の皮膚とは別に採取した皮膚組織を OCT compound などにより包埋し、液体窒素で急速冷凍を行った。標本はクライオスタットで薄切してホルマリン加メタノールで固定し、HE 染色を施行した。

また、水疱性病変では、病変部の処置に際してえられた水疱蓋の水疱側をスライドグラスに擦過し、乾燥後アセトンで固定した。抗 CD16 抗体を反応させたのち蛍光標識し、蛍光顕微鏡で観察を行った。また、細胞の核を PI で処理して同時に観察した

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては、診断と治療のために採取した検体を用いる研究であり、試料提供者に新たな危害を加える可能性は皆無であるが、その方法と研究内容は、愛媛大学医学部臨床倫理委員会にて「薬疹・中毒疹のウイルス学的・免疫学的解析」という課題名で承認(承認番号 1303010 号)されている。試料提供者からは、説明文書を用いて同意をえた。

C. 研究結果

1. 凍結皮膚を用いた迅速病理診断

発熱を伴う多形紅斑型の発疹を示し、経過より SJS/TEN が疑われる 10 例の患者 11 検体において、迅速病理診断を行った。

凍結皮膚の HE 染色においても、表皮角化細胞のアポトーシスや壊死性の変化、表皮真皮境界部の水疱形成などの所見は明らかに認められ、多形紅斑と SJS/TEN の鑑別は十分に可能であった。迅速病理診断により、5 検体は多形紅斑、4 検体は SJS/TEN、1 検体は SJS/TEN の治癒過程にある皮疹、1 検体は汗疹と診断し、いずれもパラフィン切片を用いた標本による最終診断と一致していた。

また、免疫染色により CD16 陽性単球として確認される細胞は、凍結皮膚組織の HE 染色では、表皮真皮境界部に淡染性の大型の細胞として認められることが明らかとなった。CD16 陽性単球は、パラフィン切片の HE 染色標本では表皮角化細胞と染色性で区別がつかず、凍結皮膚を用いた迅速病理診断においてのみ認められる所見であった。

2. 水疱内の CD16 陽性細胞の検出

水疱を生じた病変皮膚で、水疱蓋に付着した細胞を

スライドグラスにスタンプし、CD16 陽性細胞の存在を蛍光抗体法で検討した。最終的に、SJS、TEN、汗疹と診断された病変皮膚で検討を行った。SJS/TEN の 2 例においては、スタンプ標本に CD16 陽性の単核球を多数確認できた。治癒過程にあった SJS 1 例では、少数の CD16 陽性細胞が確認された。汗疹の水疱では、細胞成分はみられなかった。

D. 考察

SJS/TEN では、凍結皮膚を用いた迅速病理診断が有用であることが報告されてきた。しかし、平成 21 年に当研究班で行った SJS/TEN の疫学調査において、迅速病理診断の施行率は約 8%に留まっており、一般的に行われている検査とはいえない。今回の研究では、SJS/TEN の診断において、凍結皮膚組織による迅速病理標本が、パラフィン切片に劣らない情報源となることを示すことができた。さらに、驚くことに、パラフィン切片では判別できない CD16 陽性細胞が、凍結切片では表皮真皮境界部の水疱や裂隙内に淡染性の大型細胞として認められることが明らかとなった。CD16 陽性単球が SJS/TEN 特異的に検出されることを考えると、迅速病理診断において最も有用な所見の一つとなりうる。本研究により、SJS/TEN の診断において、凍結皮膚の迅速病理標本が通常の病理標本に遜色ないのに留まらず、より優れた情報源ともなりうることが示唆された。迅速病理診断は、ほとんどの病院で術中に一般的に行われている特殊な手技を要さない検査法であり、SJS/TEN の早期診断方法としてさらに普及することが望まれる。

しかし、皮膚生検は侵襲を伴う検査であり、迅速診断のために生検部の数を増やすことをためらう向きもあると思われる。そこで、侵襲のない検査として、水疱蓋のスタンプ標本による CD16 陽性細胞の検出を試みた。その結果、SJS/TEN の水疱病変皮膚のスタンプ標本で CD16 陽性細胞が多数検出され、診断の方法となりうる可能性を見いだした。今後症例数を増やし検討を進める必要がある。また検討課題として、精度の問題がある。現在存在する抗 CD16 抗体は、単球に発現する CD16a 以外に好中球に発現する CD16b も認識するため、好中球が多数出現する水疱性疾患、たとえば

水疱性類天疱瘡や天疱瘡との鑑別が難しいことが推測される。今回の検討で行ったように、核を染色して分葉核か単核かを見分けることは必要であり、また、染色に別の抗体を併用することが有用であるかもしれない。今後の検討が必要である。

E. 結論

SJS/TEN の早期診断方法として、凍結皮膚組織を用いた迅速病理診断は有用な検査である。また、スタンブ標本による CD16 陽性単球の検出が、侵襲のない早期診断のツールとなりうると考えた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤山幹子: 重症薬疹の診断と治療. 日医師会誌 142:513-516, 2013.
- 2) 藤山幹子: 薬剤性過敏症症候群. 別冊日本臨床 No.24:364-365, 2013
- 3) 薬師寺直喜, 藤山幹子, 渡部裕子, 白方裕司, 村上信司, 佐山浩二: デュロテップパッチによる接触皮膚炎症候群の 1 例. 臨床皮膚科 67:12-16, 2013.

2. 学会発表

- 1) 小田富美子, 藤山幹子, 佐山浩二, 大沼裕: HLA-B62 が陽性であったメキシレチンによる薬剤性過敏症症候群の 1 例. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成 25 年 12 月 1 日.
- 2) 小川浩平, 森戸啓統, 長谷川文子, 宮川史, 小林信彦, 渡辺秀晃, 末木博彦, 藤山幹子, 橋本公二, 狩野葉子, 塩原哲夫, 伊藤香世子, 藤田浩之, 相原道子, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)における血清 TARC 値の上昇とヒトヘルペスウイルス 6 との関連. 第 43 回日本皮

膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成 25 年 11 月 30 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

なし

3. その他

なし

厚生労働省研究費補助金
「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

ステロイドパルス療法と血漿交換療法併用療法の中毒性表皮壊死症における有用性の検討

分担研究者 相原道子
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学・教授

研究要旨

2000年以降に横浜市立大学附属2病院で経験した中毒性表皮壊死症（TEN）患者の治療を解析し、予後におけるステロイドパルス療法と血漿交換療法の併用療法の有用性を検討した。患者は32例（男性15例、女性17例）で、そのうち12例（男性6例、女性6例）で血漿交換療法を施行した。大部分は単純血漿交換療法を施行し、二重膜濾過血漿交換療法は1例のみであった。前者はTENの診断後4日以内、後者は1週間後に施行された。血漿交換療法は全例ステロイドパルス療法終了後またはパルスから1日遅れて開始された。死亡率は8.3%（1/12）であり、後遺症は全例みられなかった。これらの患者のSCORTEN(TEN-specific severity illness score)は2.9であり、予測される死亡率は約35%であったことから、ステロイドパルス療法と併用した早期の血漿交換療法は予後の改善に有用と考えられた。治療効果の機序はあきらかではないが、ステロイドパルス療法による強力な炎症抑制作用と血漿交換療法による原因薬剤やその代謝物およびpro-inflammatory cytokineを始めとする炎症を促進する因子の除去効果が推察された。

研究協力者：松倉節子
横浜市立大学附属市民総合医療センター・講師

2000年以降に横浜市立大学附属病院および横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科で経験したTEN患者32例の治療と予後について後方視的に解析した。

A. 研究目的

現在、わが国では中毒性表皮壊死症（TEN）の治療はステロイドの大量投与が主流であるが、最近の調査によると死亡率は約20%といまだ高い。一方、TENにおける血漿交換療法の有用性は認められるものの、過去の報告では併用される療法によりその効果に違いがみられる。そこで、ステロイド大量投与と血漿交換療法の併用療法の有用性を明らかにすることを目的とした。

これらの患者について血漿交換療法を含む治療法の詳細と予後について調査した。また、そのうちの多くの患者で血清サイトカインを測定し、治療経過における変動をみた。

<倫理面への配慮>

サイトカインの解析に使用する検体の採取に際しては、「重症薬疹におけるサイトカインの臨床研究」という研究課題名で当2病院において、臨床研究倫理審査委員会、臨床研究倫理委員会より許可を得た（申請番号07-081）。

B. 研究方法

C. 研究結果

1) 患者背景

32 例の内訳は（男性 15 例、女性 17 例）で、そのうち 12 例（男性 6 例、女性 6 例）が血漿交換療法を施行されていた。

血漿交換療法施行例 12 例は以下のとおりである。年齢 4 歳～80 歳（平均 61.6 歳）、臨床型は TEN with spot 10 例、without spot 2 例、表皮剥離面積は 10～95%（平均 60%）SCORTEN (TEN-specific severity illness score)は 0～6（平均 2.9）であった。

2) 治療法と死亡率

血漿交換療法を施行されなかった患者の死亡率は 25% (5/20) であった。そのうちステロイドパルス療法を施行された患者の SCORTEN は 2.3 であり、死亡率は 11.8% (2/17) であった。

血漿交換療法を施行された患者は全例ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1000mg/日、3 日間投与）が併用されており、単純血漿交換療法(PE)施行例 11 例、二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) 施行例 1 例であった。PE は TEN の診断後 4 日以内、DFPP は 1 週間後に施行開始され、全例ステロイドパルス療法終了直後またはパルス開始から 1 日遅れて開始された。施行回数 は連日または隔日で 2-6 回（平均 3.1 回）であった。死亡率は 8.3% (1/12) であり、SCORTEN から予測される死亡率 35%と比較して低かった。死亡例は PE を施行された症例で、皮膚は治癒したが消化管出血で死亡した。

3) サイトカインの変動

サイトカインを測定した 4 例は pro-inflammatory cytokine である TNF- α 、IL-6、IFN- γ および抑制性サイトカインが上昇していたが、なかでもなかでも IL-6 の上昇がいちじるしかった。これらはいずれも治療後に低下した。

D. 考察

TEN における血漿交換療法はわが国では保健適応が認められているが、欧米ではその効果の評価は分かれている。その理由としては施行時期や併用療法の違いにより効果や予後に及ぼす影響が異なるためと考えられる。また、欧米では施行されている血漿交換療法の大部分は PE であるが、わが国のこれまでの報告では PE だけでなく DFPP も効果をもとめている。

今回の検討では、ステロイドパルス療法と血漿交換療法（大部分は PE）の併用療法を施行された症例において死亡率が低く、後遺症もみられなかったことから、その有用性が示された。PE の施行時期は TEN と診断されてから 4 日以内であった。山田らが過去の報告例をまとめた結果によると、診断後施行開始時期が診断後 3 日以内のものがより遅いものより予後がよいとされることから、われわれの症例も早期の施行が有用であったと考えられる。

その効果発現の機序については薬剤や薬剤代謝物および表皮障害を促進する物質の除去効果が期待されているが、明らかでない部分も多い。特に DFPP についてはアルブミン (67kDa) より分子量の小さいサイトカインや表皮細胞のアポトーシスに関わるとされる可溶性 Fas リガンドなど低分子物質の除去は不十分とされている。しかし、これらは血液中では trimer として存在するため分子量は大きくなる (e.g. TNF- α trimer 51kDa, FasL trimer 120kDa) ことから、DFPP におけるこれらの除去効果も ある程度は期待される。今回、サイトカインを測定した症例では全例治療前に pro-inflammatory cytokine の上昇がみられ、治療後に低下した。これらのサイトカインは他の薬疹、特に薬剤性過敏症症候群でも上昇するが、TEN においては表皮障害の促進に関与するものと考えられる。ステロイドパルスによるこれらの産生抑制と血漿交換療法による除去が表皮障害の進行を抑制したことが推察された。

E. 結論

診断後早期に施行されたステロイドパルス療法と血漿交換療法の併用療法 TEN における有用性が示された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (平成 25 年度)

1. 論文発表

原著

- 1) 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, the Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *The Pharmacogenomics Journal*,13:60-69, 2013.
- 2) Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, Hasegawa R, Furuya H, Ikeda H, Takahashi Y, Muramatsu M, Tohkin M, Ozeki T, Mushiroda T, Kubo M, Kamatani N, Abe M, Yagami A, Ueta M, **Aihara M**, the Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium: Specific HLA types are associated with anti-epileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics*, 14(15):1821-1831, 2013.
- 3) Fujita H, Watanabe T, Okada R, Nozaki Y, Ayabe M, Imagawa T, Yokota S, **Aihara M**: Multiple fixed drug eruption caused by cyclophosphamide and its metabolite. *European Journal of Dermatology*, 23(2):275-277, 2013.
- 4) Watanabe Y, Matsukura S, Isoda Y, Morita A, **Aihara M**, Kambara T: A case of toxic epidermal

necrolysis induced by allopurinol with human herpesvirus-6 reactivation. *Acta Derm Venereol*,93(6):731-732, 2013.

- 5) 三津山信治, 松倉節子, 蒲原毅, 相原道子: TNF- α 阻害薬で誘発された乾癬様皮疹の 3 例. *皮膚臨床*, 55(7):893-897, 2013.
- 6) 高橋ユエ, 松倉節子, 今井満ちる, 廣門未知子, 池澤優子, 池澤善郎, 相原道子, 蒲原毅: セレコキシブによる薬疹の 4 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 7:93-99, 2013.

総説

- 1) 相原道子: 薬疹の診断・治療ガイドラインとその使い方. *日医雑誌*, 142:498-502, 2013,6.
- 2) 相原道子: 小児の薬疹. *日小皮会誌*, 32(3):225-229, 2013.
- 3) 藤田浩之, 相原道子: 見逃したくない皮膚症状～全身疾患を診断するための考え方 《他科医が知っておくべき内科関連皮膚疾患》 5 Stevens-Johnson 症候群. *Modern Physician*, 33(8):1023-1027, 2013.
- 4) 藤田浩之, 相原道子: 特集Ⅱ/重症薬疹の診断と治療 SJS/TEN の治療法. *臨床免疫・アレルギー科*, 59(4):445-452, 2013.
- 5) 藤田浩之, 相原道子: 薬剤アレルギー検査. *皮膚科の臨床 11 月号臨時増刊号 皮膚科 日常診療 レベルアップエッセンス*, 55:1522-1526, 2013.
- 6) 山口由衣, 相原道子: VIII. 生物学的製剤による過敏症. *アレルギー・免疫*, 20:77-84, 2013.
- 7) 小森(山口)絢子, 相原道子: 6 重症薬疹. *Modern Physician*, 33:173-178, 2013,2.
- 8) 小森(山口)絢子, 相原道子: Part5. 薬物アレルギー—他科との連携—原因薬剤処方医への説明と指示. *Visual Dermatology*,12(4):420-423, 2013.

2. 学会発表

- 1) Hakuta A, Fujita H, Izumi K, Watanabe T, Komitsu N, Takahashi Y, **Aihara M** : Comparison of IL-10 production capacity of peripheral blood mononuclear cells in patients with severe cutaneous adverse drug reactions. 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions & 39th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological

Association, Taiwan, November 17, 2013.

2) **Aihara M**: Therapeutic effect of plasmapheresis in patients with severe toxic epidermal necrolysis. 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions & 39th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association, Taiwan, November 16, 2013.

3) Fujita T, Kanaoka M, Matsuura M, Hakuta A, Takahashi Y, **Aihara M**: Prolonged toxic epidermal necrolysis after B cell depletion therapy. 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions & 39th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association, Taiwan, November 15, 2013.

4) 相原道子: シンポジウム 2 皮膚アレルギーの最新情報 薬疹最新情報. 第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 名古屋, 平成 25 年 11 月 2 日.

5) 相原道子: シンポジウム 1 小児のアレルギー疾患 小児の薬疹. 第 37 回日本小児皮膚科学会学術大会, 東京, 平成 25 年 7 月 14 日.

6) 相原道子: 教育講演 27 重症薬疹のトピックス 重症薬疹の治療の進歩. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成 25 年 6 月 15 日.

7) 野崎由生, 岡田里佳, 侯建全, 藤田浩之, **相原道子**: 大量免疫グロブリン療法が有効であった Stevens-Johnson 症候群の 2 例. 日本皮膚科学会第 848 回東京地方会, 川崎, 平成 25 年 5 月 18 日.

8) 中村和子, 松倉節子, 岡田瑠奈, 大野真梨恵, 守田亜希子, 長井賢次郎, 山口展弘, 大塚将秀, **相原道子**, 蒲原毅: 血漿交換療法, ステロイドパルス療法にて改善を認めた中毒性表皮壊死症の 1 例. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜, 平成 25 年 5 月 11 日.

9) 相原道子: 教育講演 3-1 薬疹の最近の話題. 第 29 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 名古屋, 平成 25 年 4 月 7 日.

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

- I. テラプレビルによる薬疹の疫学的解析
II. 薬疹におけるパッチテスト結果の解析

分担研究者 末木博彦
昭和大学医学部皮膚科・教授

研究要旨

I. テラプレビル市販後全例調査結果を基に疫学的解析を行なった。現時点ではテラプレビルが原因薬と確定できる SJS/TEN 症例は皆無であった。水疱性多形紅斑と SJS との鑑別診断が十分なされていない症例が多かった。原因薬の検討においてはテラプレビルに注意が向き過ぎ、併用される機会の多いアロプリノールについての注意が不十分な例がみられた。DIHS については HHV-6 の再活性化はみられるもの臓器障害がなく、DIHS の診断基準を満たさない症例がみられた。II. 1990 年 4 月から 20 年間に昭和大学病院皮膚科を受診し、薬疹が疑われパッチテストを施行された 444 名（男性 151 名、女性 293 名、平均年齢 49.9 歳）を解析した。陽性反応は 444 名中 100 名（22.4%）に認められ、臨床型別の陽性率は薬剤性過敏症症候群 56.3%、丘疹紅斑型 23.6%、固定薬疹 20.0%の順であった。薬剤別に陽性者数・陽性率が大きいのは造影剤(53 人・41.1%)、次いで中枢神経作用薬(18 人・28.6%)であり、このうち抗けいれん薬が 16 人・41%（カルバマゼピン: 12 例）と高率であった。パッチテストは薬疹の被疑薬剤が造影剤や抗けいれん薬の場合に有用な検査法と考えられた。

I. テラプレビルによる薬疹の病態解析

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス(HCV)に対する新規抗ウイルス薬であるテラプレビルは従来のペグインターフェロン α 2 b, リバビリンとの併用により HCV-DNA 持続陰性化率が非常に高く有用性が高い反面、高率に薬疹を生じ、治験段階でも Stevens-Johnson 症候群(SJS)や薬剤性過敏症症候群(DIHS)など重症薬疹の報告があったことから、市販後も皮膚科専門医が常駐する皮膚科専門医研修施設との連携が義務づけられた。市販後全例調査症例における薬疹・重症薬疹症例の解析を行ないその特徴・病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2011 年 11 月 28 日～2012 年 5 月 8 日までに 3 剤併用療法が開始された 3,563 例は 24 週間の観察基幹を終了した。このうち安全性解析対象例数は 3,553 例であった。皮膚障害発現例数は 2,150 例(60.62%)であった。これらを対象に薬疹発現のリスク因子に関する多変量解析を行った。SJS/TEN, DIHS など重症薬疹として報告された症例についてはその診断の妥当性、原因薬剤について検討した。

<倫理面への配慮>

本研究における個人情報については患者名、医療

施設名は匿名化された後に（年代と性別のみが付された）臨床経過や臨床写真、組織写真、検査データの提供を受けた。

C. 研究結果

薬疹全体について統計学的に有意なリスク因子は男性（女性に対し odds 比 1.27）、テラプレビル初回投与量 2,250 mg/日(2,250 mg/日未満の減量投与に対し odds 比 1.27)、アロプリノールをはじめとする重症薬疹リスク薬(無しに対し odds 比 1.20)、低体重(10 kg 減少する毎に odds 比 1.12)であった。グレード別では 2,250 mg/日投与群はそれ未満の減量投与群に比較しグレード 1 の薬疹の発現頻度は有意に高かった。グレード 2,3 の発現頻度は両群間に有意差がなかった。

主治医より SJS と申告された症例は 12 症例であった。このうち 8 例は多形紅斑もしくは重症多形紅斑と判定した。残りの 4 例は臨床写真や組織写真が未入手のため副作用名について判断を保留した。

TEN と申告された症例は 3 例であったが、1 例はその後主治医により多形紅斑と修正された。1 例は投与開始 29 日目より臓器障害がなく DIHS の診断基準を満たさないものの HHV-6 の再活性化がみられ、DIHS の病態を呈し、60 日目には粘膜症状と表皮の壊死性変化を伴い TEN と診断された。本症例は HLA-B*5801 を保有していたことから主治医は DIHS の病態はテラプレビルを含む 3 剤療法によるものであり、後半の TEN はアロプリノールを原因薬と考察したが、DIHS の病態から TEN の病態への移行は一連の経過であり、アロプリノールが全経過において原因薬であった可能性が高い。TEN の 2 症例目は死亡例であった。当症例ではテラプレビル 3 剤療法開始直後よりプレドニン 10~20 mg の内服が継続されており、重症薬疹の発症に関連した可能性が否定できない。当症例では 3 剤療法開始の 2 年前よりアロプリノールを内服継続していた。アロプリノールでは重症薬疹発症までの内服期間が数年におよぶ症例があり、本症例でもアロプリノールが原因薬であった可能性

がある。

DIHS と申告された症例は 5 症例であった。このうち 1 例は臓器障害がなく DIHS の診断基準には該当しなかった。

残りの 4 例はいずれもアロプリノールなどのリスク薬併用がなく、テラプレビルを含む 3 剤療法による DIHS と判断した。肝機能障害の程度は軽度症例が多かった。1 例では肝機能障害を欠き、腎機能障害を伴うことから DIHS と判断した。白血球増多は 4 例中 2 例のみに見られ、2 例では白血球増多はないものの異型リンパ球が 5%以上を占めたことから診断基準に合致した。HHV-6 再活性化は 3/4 例に認められた。

D. 考察

市販後全例調査の中間集計ではテラプレビルが原因薬と断定できる SJS/TEN 症例は皆無であった。皮膚科医の診断においても、水疱性多形紅斑と SJS との鑑別診断が十分なされていない症例が散見された。本研究班による SJS の診断基準が正しく理解されていないケースもみられ、今後、本診断基準の運用について補足的説明を加える必要があると考えられた。原因薬の検討においてはテラプレビルに注意が向き過ぎ、併用される機会の多いアロプリノールについての注意が不十分な例がみられた。

DIHS については HHV-6 の再活性化はみられるもの DIHS の診断基準を満たさない症例が散見されたことから、今後こうした症例を集積し、解析するためのカテゴリーを検討すべきであると考えられた。

E. 結論

一部の例外を除き、皮膚科医と肝臓内科医の連携が効を奏し、良好な持続ウイルス消失率を得ることができ、さらに皮膚・粘膜の副作用を最小限に留めることができた。

F. 健康危険情報

該当なし

II. 薬疹患者に対するパッチテストの有用性の検討

A. 背景と目的

薬疹において原因薬剤を同定する検査法の1つにパッチテストが挙げられる。パッチテストは内服（再投与）試験に比して安全性が高い反面、その有用性については明らかな結論が得られておらず、1施設での長期間にわたるデータの解析結果は報告されていない。

薬疹患者に対して施行した20年間のパッチテスト結果から、薬疹の原因薬剤同定におけるパッチテストの有用性を検討することを目的とした。

B. 対象と方法

1990年4月から2010年3月までの20年間に昭和大学病院附属東病院皮膚科を受診し、薬疹が疑われ、原因薬剤を同定する目的でパッチテストを施行された444名（男性151名、女性293名、平均年齢49.9歳）を対象とした。試薬は対象者の背部健常皮膚に貼布、48時間後に除去した。判定は貼布48時間、72時間後にICDRG (International Contact Dermatitis Research Group)基準に基づいて行い、72時間後に(+)以上を陽性とした。

C. 結果

陽性反応は444名中100名(22.4%)に認められた。臨床型別の陽性率は重症型薬疹の1型である薬剤過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)では9人(56.3%)に陽性反応が認められたが、そのうち8人はカルバマゼピンに陽性

であった。次いで丘疹紅斑型23.6%、固定薬疹20.0%、多形紅斑型8.1%の順に高かった。薬剤別に陽性者数・陽性率が大きいのは造影剤(53人・41.1%)、次いで中枢神経作用薬(18人・28.6%)、このうち16人は抗けいれん薬、さらにこのうち12人はカルバマゼピンに陽性、非ステロイド系消炎剤(11人・10.9%)、抗生剤・抗真菌剤(9人・7.1%)の順であった。

D. 考察

薬疹患者に対するパッチテストの陽性率は、臨床型よりも原因薬剤によって異なっていた。パッチテストは薬疹の被疑薬剤が造影剤や中枢神経作用薬、特に抗けいれん薬の場合に有用な検査法と考えられた。長期間にわたるパッチテスト結果の集積から、薬剤ごとの最適な試薬濃度、基剤についても考察を加えた。パッチテストの有用性をより高めるためには、試薬作成法、判定方法、検査方法のさらなる標準化が必要と考えられた。

E. 結論

薬疹の原因薬確定のためのパッチテストの有用性は薬剤により異なると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 末木博彦: テラプレビルの皮膚障害とその対策. 五十嵐敦之ほか編, 皮膚科治療スペシャリティシリーズ 1冊でわかる最新皮膚科治療. 文光堂, 東京 pp116-117, 2013.
- 2) 末木博彦, 鳥居秀嗣, 大槻マミ太郎: テラプレ

- ビルによる皮膚障害. 臨皮 67: 8-12, 2013.
- 3) 末木博彦: 精神科医が知っておくべき各診療科との連携のポイント 薬疹, 精神科 22: 522-528, 2013.
- 4) 末木博彦: 特集: 肥満とアレルギー. 肥満とアトピー性皮膚炎. アレルギー・免疫 20: 1636-1641, 2013.
- 5) 渡辺秀晃: 多形滲出性紅斑の治療法. 古江増隆・横関博雄編, 皮膚科臨床アセット 18. 紅斑と痒疹 病態・治療の新たな展開. 中山書店, 東京, pp39-43, 2013.
- 6) 渡辺秀晃: 重症薬疹の見分け方と対応. Visual Dermatology 12: 414-419, 2013.
- 7) 渡辺秀晃: トリクロロエチレンによる過敏症候群と薬疹 アレルギーの臨床 33: 725-729, 2013.
- 8) 渡辺秀晃: 皮膚粘膜眼症候群/中毒性表皮壊死症. 医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック. 寺尾民生 編. 日本臨床社. 大阪, pp382-385, 2013.
- 9) 渡辺秀晃: 薬疹の診断と原因薬同定のための検査法. 日皮会誌 13, 2674-5, 2013.
- 10) Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, Ohtsuki M: Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. J Dermatol 40: 587-595, 2013.
- 11) Ohtoshi S, Kitami Y, Sueki H, Nakada T: Utility of patch testing for patients with drug eruption. Clin Exp Dermatol 2013 in press
- 12) Ohtoshi S, Iwai S, Higuchi D, Sueki H, Marumo K, Iwasaki T, Anan A, Nakamura H: Successful combination clarithromycin and isoniazid therapy in a multiple cutaneous *Mycobacterium abscessus* infection, Skin Research 12: 103-108, 2013.
2. 学会発表
- 1) Iijima M: Relief services for severe cutaneous adverse drug reactions in Japan. 8th International congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions. Taipei, November 17, 2013.
- 2) Ikezawa Z, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, et al.: Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reactions (SCAR) in Japan. 8th International congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions. Taipei, November 16, 2013.
- 3) Sotozozo C, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, et al.: Etiologic Features of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular involvement. 8th International congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions. Taipei, November 16, 2013.
- 4) Watanabe H: Toxic epidermal necrolysis due to acetaminophen without ocular or genital mucosal lesions. Pre-International congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions. Taipei, November 15, 2013.
- 5) 小川浩平, 森戸啓統, 長谷川文子, 宮川史, 小林信彦, 渡辺秀晃, 末木博彦ほか: 薬剤性過敏症候群(DIHS)における血清 TARC 値の上昇とヒトヘルペスウイルス6との関連. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 金沢市, 平成25年11月30日.
- 6) 杉山美紀子, 今泉牧子, 高橋奈々子, 渡辺秀晃, 秋山正基, 末木博彦: 原田病に対するステロイド減量中に発症した重症多形紅斑の1例. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 金沢市, 平成25年11月30日.
- 7) 殿岡永里加, 猿田祐輔, 杉山美紀子, 渡辺秀晃, 末木博彦, 藤山幹子: 急性痘瘡状糠疹(PLEVA)の治療に用いたジアフェニルスルホンによる非典型DIHS. 第850回東京地方会, 東京, 平成25年9月28日.
- 8) 末木博彦: 薬疹の概念の変貌により重要性を増した皮膚科医の役割. 第77回日本皮膚学会東部支部学術大会スイーツセミナー. 大宮, 平成25年9月21日.
- 9) 渡辺秀晃: 薬疹の検査法と原因薬同定のための検査法. 第112回日本皮膚科学会総会・学術大会, 横浜市, 平成25年6月15日
3. 研究会報告
- 1) 末木博彦: 全例調査からわかったテラビック3剤併用療法による皮膚障害の特徴 テラビック学術講演会～全例調査における3剤併用療法の皮膚症状のまとめ～, 東京, 平成25年12月14日.
- 2) 渡辺秀晃: 重症薬疹(SJS/TEN/ DIHS)の診断と

治療. 平成 25 年度精神科薬物療法認定薬剤師講習会、東京、平成 25 年 12 月 1 日.

3) 末木博彦: 日常診療で遭遇する重症薬疹の見分け方. 第 9 回城南区医師会学術講演会, 福岡, 平成 25 年 11 月 6 日.

4) 末木博彦: 皮膚科医の専門性を発揮すべき薬疹のマネジメント. 第 9 回知っておきたい皮膚疾患研究会, 盛岡, 平成 25 年 10 月 31 日.

5) 末木博彦: 誤診しやすい皮膚疾患 Part II. 第 124 回デルマ会, 東京, 平成 25 年 6 月 30 日.

6) 末木博彦: 皮膚科医の専門性を最大限に発揮すべき重要薬疹のマネジメント. 第 7 回 Dermatology topics in Kanazawa, 金沢, 平成 25 年 9 月 19 日.

7) 渡辺秀晃: 重症型薬疹 81 症例から得られた知見. 第 147 回東海皮膚研修セミナー, 神奈川, 2013 年 6 月 26 日

8) 末木博彦: テラビックによる皮膚障害に対するマネジメント～肝臓内科と皮膚科の連携～ 広島慢性 C 型肝炎学術講演会, 広島市 平成 25 年 4 月 4 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

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

カルバマゼピンによる重症薬疹関連特異 HLA の LAMP 法 (loop-mediated isothermal amplification) による迅速スクリーニング法の開発

分担研究者 森田栄伸
島根大学医学部皮膚科・教授

研究要旨

本邦におけるカルバマゼピン (CBZ) による重症薬疹発症は *HLA-A*3101* と関連があることが報告されている。CBZ 投与前に HLA タイピングを行い、*HLA-A*3101* 保有患者には CBZ 投与を避けることで重症薬疹の発症頻度が低下することが予測される。本研究では、より簡便かつ安価、迅速に *HLA-A*3101* の測定を可能とするため LAMP 法を用いた *HLA-A*3101* 検出法の開発を行った。患者検体の中から *HLA-A*3101* 保有群と非保有群とで分けて、*in silico* analysis で作成したプライマーを用いて LAMP PCR を施行した。その結果、感度、特異度 100% で *HLA-A*3101* が検出できた。LAMP 法を用いた *HLA-A*3101* 検出法は CBZ による重症薬疹の発症予防に有用である可能性がある。

研究協力者：新原寛之
島根大学医学部皮膚科学・講師

依頼でシーケンス解析を行うため、費用が保険適応外で約 5 万円が必要とされ、かつ検査結果報告まで約 1 週間かかる。本邦でも *HLA-A*3101* 保有の有無で代替薬の使用を検討することで CBZ による薬疹発症を低減できると推測されるが、日常臨床での普及にはより安価、簡便、迅速な方法の開発が必要である。

A. 研究目的

2012 年の独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) からの報告では Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)の原因薬剤として CBZ は 3 番目に頻度の高い薬剤とされている。台湾では既に前向き試験で、CBZ による薬疹に関連した *HLA-B*1502* を処方前に測定し、保有患者には代替薬を使用することで薬疹発症を有意に低減させることが可能であった旨報告されている。本邦では CBZ による薬疹と *HLA-A*3101* が関連あるとされるが、日常臨床での HLA 測定は外部検査会社

B. 研究方法

検討に供した症例は 2003 年～2012 年に島根大学医学部皮膚科で CBZ による薬疹で加療した患者を含めてこれまで測定した検体の中から *HLA-A31* 保有患者 10 名と非保有患者 22 名の DNA 抽出検体を用いた。患者血液 (全血) のパフィー

コートから DNA を抽出して、*in silico analysis* で作成した *HLA-A*3101* 特異プライマーを用いて LAMP 法を施行した (表 1)。LAMP 法は標的遺伝子を 1 時間以内で 10 の 9 乗倍に増幅することが可能で、反応チップ溶液内で増幅産物が濁りとして視認される。その濁りの程度を *real time* に濁度計で測定するものである。LAMP 法陽性例では全て PCR-SBT 法にて DNA タイピングを行った。

表 1 *HLA-A*3101* 検出用特異プライマー

Primer	Sequence (5' to 3')
F3	TTCACCACATCCGTGTCCC
B3	GGTTGTAGTAGCCGCGCA
FIP (F1c-F2)	CGGCGTCGCTGTGCGAAAGCCC CGCTTCATCGC
BIP(B1c-B2)	GAGGCCTGAGTATTGGGACCA CCAGGTCCACTCGGTCAAT

<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、島根大学医学部倫理委員会にて「薬剤性過敏症候群の遺伝子多型解析」という研究課題名で許可(承認番号 No.221)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

PCR-rSSO による血清タイピングの結果を表 2

に示す。症例 1~10 までは HLA-A31 保有群であり、症例 11~32 までは非保有群である。HLA-A31 保有患者からの抽出 DNA を用いた LAMP 法では全ての検体で 100 分以内に増幅産物が確認され、非保有患者からは増幅産物は確認されなかった。

表 2 対象患者の HLA タイピングと結果

Case No.	PCR-rSSO		LAMP Peak	DNA conc. (µg/mL)
	HLA -A*1	HLA -A*2		
1	A24	A31	+	55.1
2	A31	A31	+	154.7
3	A26	A31	+	331.8
4	A24	A31	+	63.5
5	A24	A31	+	30.4
6	A11	A31	+	74.1
7	A2	A31	+	76.0
8	A24	A31	+	84.8
9	A26	A31	+	57.5
10	A26	A31	+	62.4
11	A24	A26	-	72.0
12	A2	A24	-	48.1
13	A24	A26	-	71.8
14	A2	A26	-	21.2
15	A2	A26	-	217.1
16	A2	A11	-	56.3
17	A2	A24	-	157.0
18	A24	A33	-	43.8
19	A24	A33	-	93.2
20	A11	A24	-	73.4
21	A24	A24	-	87.1
22	A11	A24	-	35.8
23	A2	A33	-	98.1

24	A2	A24	-	130.5
25	A24	A26	-	68.1
26	A2	A24	-	179.2
27	A2	A26	-	59.0
28	A26	A26	-	47.9
29	A24	A26	-	84.1
30	A2	A11	-	132.7
31	A24	A33	-	93.4
32	A11	A26	-	61.1

D. 考察

本邦では、CBZ の薬疹患者で *HLA-A*3101* が OR:10.8 で有意に高率に検出され、60.7%の感度、87.5%の特異度で薬疹発症のマーカーとして有用であると報告されている。さらに、本邦での CBZ による重症薬疹を含めた薬疹発症率は約 3%であるが、HLA による薬疹リスク評価を行い、投薬を回避することで薬疹発症を約 1%に減少させることが可能であると推計される。現在多施設前向き比較試験が理化学研究所主導で行われている。現在のところ本邦の日常臨床で HLA の測定を行うには HLA タイピングの検査依頼を行うしかなく、保険適応外で費用が割高、かつ外注検査依頼で検査結果報告までに日数を要することから処方前検査は困難である。薬疹発症リスクが解明された以上、投薬前に患者リスク評価を行うことは臨床医の務めでもあり、投薬前検査が普及するにはタイピングとは異なった安価、簡便、迅速、正確な検査法の開発が必要であるとの判断から LAMP 法による HLA 検査の開発を行った。ウェブサイトの IMGT/HLA から 2186 の HLA-A アレルの塩基配列を並べ、*HLA-A*3101* アレルと他のアレルとを比較

した。 *in silico analysis* にてエクソン 2 にある 2 つの一塩基多型 (SNP) が他のアレルの除外に有用であることがわかり、同 SNP を含むように LAMP primer を作成した。作成したプライマーを使用して 65°C~68°C の温度でそれぞれ反応を試した。65°C、66°C では非特異反応がみられ、68°C では反応時間が延長する傾向にあったが、67°C ではないずれの *HLA-A*3101* 保有患者検体も増幅反応がみられたことから、67°C を至適温度と考えた。また、バフィーコートからの抽出 DNA 量が少ない場合、より遅れて増幅反応がみられるが全ての *HLA-A*3101* 保有患者検体で 100 分以内に反応がみられ、非保有患者検体では全く増幅反応がみられなかった。よって、我々の作成したプライマーで 67°C、100 分以内で LAMP 法を行った場合、感度 100%、特異度 100% で *HLA-A*3101* 保有患者を検出することが可能であると判断される。この LAMP 法で用いる検査材料はプライマー、反応液、患者 DNA で安価に測定することができる。島根県における多施設で今後は前向き検査を行い、薬疹発症を予防することによる費用対効果を検討する予定である。

E. 結論

LAMP 法により *HLA-A*3101* 保有患者を特定することで、CBZ 投与による薬疹発症リスクを低下させることが可能である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Niihara H, Kohno K, Taketani T, Kaneko S, Ito T, Sugamori T, Takahashi N, Miyaoka T, Okazaki S, Yasuda H, Furuya T, **Morita E**: Simple and rapid detection of *HLA-A*31:01* using loop-mediated isothermal amplification. J Dermatol Sci [in press]

2) Niihara H, Kaneko S, Ito T, Sugamori T, Takahashi N, Kohno K, **Morita E**: *HLA-B*58:01* strongly associates with allopurinol-induced adverse drug reactions in a Japanese sample population. J Dermatol Sci. 71(2): 150-2, 2013.

3) 新原寛之, 森田栄伸: 薬剤のアナフィラキシー分類と対応. 日本医師会雑誌, 142 : 532, 2013

2. 学会発表

1) **Morita E**: J-SCAR network. 8th International congress of cutaneous adverse drug reaction. Taipei. November, 2013.

2) Niihara H: Simple & rapid detection of *HLA-A*31:01*, the susceptible allele of carbamazepine-induced hypersensitivity, using Loop-mediated isothermal amplification. Taipei. November, 2013.

3) 飛田礼子, 野上京子, 松木真悟, 千貫祐子, **森田栄伸**, 福代新治 : 中間代謝産物を用いたパッチテストで陽性を示したカルボシステインによる固定薬疹の2例. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会 鹿児島市 平成25年11月.

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

重症薬疹におけるケモカインの血中動態の研究
－早期診断マーカーとしての意義－

分担研究者 浅田秀夫
奈良県立医科大学皮膚科・教授

研究要旨

薬剤性過敏症症候群（DIHS）、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）、ならびに紅斑丘疹型薬疹（MPE）について血清中ケモカインの動態を検討した結果、DIHS では、TARC、MDC（Th2 型ケモカイン）が急性期に著明に上昇することが明らかになり、さらに TARC 値が HHV-6 の再活性化と強く相関していることをみいだした。一方、SJS/TEN では、血清 IP-10（Th1 型ケモカイン）が急性期に有意に上昇することが判明した。また、もう一つの Th1 型ケモカインの RANTES については、薬疹の型に特異的な変化はみられなかった。以上のデータから、急性期における血清ケモカイン値は、重症薬疹の早期診断の有効なマーカーとなり得る可能性が示唆された。

研究協力者：小川浩平
奈良県立医科大学皮膚科
研究協力者：長谷川文子
奈良県立医科大学皮膚科
研究協力者：宮川史
奈良県立医科大学皮膚科

告した。本年度は、さらに多くの患者血清を用いて、DIHS の早期診断における血清 TARC 値の有用性を検証した。さらに、DIHS に特異的にみられるヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）再活性化と血清 TARC 値との関係についても検討した。また、TARC と同様に CCR4 に結合して Th2 細胞の遊走を促進する MDC や、Th1 細胞の遊走に関わる IP-10(CXCR3 ligand)、RANTES（CCR1/3/5 ligand）についても、各疾患群における血中動態を解析した。

A. 研究目的

われわれはこれまでに、Th2 細胞の遊走に関わるケモカインのひとつである TARC が、薬剤性過敏症症候群（DIHS）の急性期において著明に上昇することを見いだし、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）や紅斑丘疹型薬疹（MPE）との鑑別に役立つことを報

B. 研究方法

① DIHS 32 症例、SJS/TEN 16 症例、MPE 17 症例の 3 群について、急性期、回復期の患者血清中の TARC 値を、ELISA 法にて測定し、3 群間で比

較検討した。

② 臨床的に DIHS を疑った患者について、HHV-6 再活性化群(n=32)と非再活性化群(n=13)に分けて、急性期の TARC 値を比較した。

③ DIHS、SJS/TEN、MPE の急性期および回復期における、血清中の TARC、MDC、IP-10、RANTES の動きを調べた。

<倫理面への配慮>

奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者からインフォームドコンセントを得て施行している。

C. 研究結果

① **DIHS、SJS/TEN、MPE の急性期における血清 TARC 値の比較**：急性期の血清 TARC 値は、DIHS 患者群において平均 21,710 pg/ml と著しく上昇しており、SJS/TEN 患者群 (1,455 pg/ml) および MPE 患者群 (2,142 pg/ml) と比較して有意に高値を示した。

② **HHV-6 再活性化群および非再活性化群における血清 TARC 値の比較**：HHV-6 再活性化群では平均 21,710 pg/ml、非再活性化群では平均 6,470 pg/ml と、血清 TARC 値は再活性化群で有意に高値を示した。

③ **DIHS、SJS/TEN、MPE における血清ケモカ**

インの動態：DIHS の急性期には、血清 TARC 値に加え、MDC 値も平均 9,102 pg/ml と著明に上昇することが判明した。一方、IP-10 は SJS/TEN の急性期(9,851 pg/ml)において、DIHS(4,393 pg/ml)、MPE(1,736 pg/ml)よりも有意に高値を示した。また、RANTES については、有意な変動はみられなかった。

D. 考察

今回、DIHS における血清 TARC 値について、症例数を増やして検討した結果、以前の研究結果と同様に、DIHS の急性期に著明に上昇することが検証された。DIHS の診断には、HHV-6 の検出が決め手となることが多いが、HHV-6 の再活性化は通常発症から 2-3 週間経過してからみられることが多く、急性期にはしばしば診断に苦慮する。今回の研究結果では DIHS 急性期に血清 TARC の平均値が 21,710 pg/ml と著しく上昇しており、SJS/TEN や MPE との鑑別に有用なマーカーとなることが示された。

DIHS における HHV-6 再活性化機序については、未だほとんどわかっていない。今回の研究結果では、臨床的に DIHS を疑った患者のうち HHV-6 の再活性化を伴った群では再活性化がみられなかった群と比較して血清 TARC 値が有意に高値を示しており、TARC と HHV6 再活性化との間に何らかの関連がある可能性が示唆された。現時点では推測の域を出ないが、血清 TARC 値の上昇に伴う免疫変調が HHV-6 再活性化に重要な役割を果たしている可能性や、TARC 自身が HHV-6 がコードしているケモカインレセプターホモログに作用して再活性化のトリガーとして働いている可能性など

が考えられる。

さらに、TARC とレセプターを共有する MDC については、TARC と同様の動きを示し、DIHS 急性期に特異的な上昇がみられた。一方、Th1 型ケモカインの IP-10 は SJS/TEN 急性期に有意に高値を示し、RANTES には疾患特異的な動きは見られなかった。以上の結果から、薬疹急性期における血清ケモカイン、特に TARC、MDC、IP-10 のパターン解析が、重症薬疹の早期診断の有力な手段となり得る可能性が示唆された。

E. 結論

急性期の血清 TARC、MDC、IP-10 のパターン解析が重症薬疹の早期診断の有力な手段となることが明らかになった。また、DIHS における血清 TARC の上昇が HHV-6 の再活性化に何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Morii T, Kasai T, Nonomura A, Kishimoto T, **Asada H**: Increased ratio of FoxP3+ regulatory T cells/CD3+ T cells in skin lesions in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. Clin Exp Dermatol [in press]

2) Ommori R, Ouji N, Mizuno F, Kita E, Ikada Y, **Asada H**: Selective induction of antimicrobial peptides from keratinocytes by staphylococcal bacteria. Microbial Pathogenesis 56: 35-9, 2013

3) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Daikoku N, Miyagawa F, Okazaki A, Fukumoto T, Kobayashi N, Kasai T, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Tohyama M, Hashimoto K, **Asada H**: Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). J Dermatol Sci 69: 38-43, 2013.

4) 浅田秀夫: ウイルス感染と重症薬疹. 日皮会誌 123 : 2752-2754, 2013.

5) 平野亜由子, 福本隆也, 藤井秀孝, 藤澤章弘, 浅田秀夫: アセトアミノフェンによる紫斑型薬疹の 1 例. 西日皮 75,444-447, 2013.

2. 学会発表

1) Park K, Ommori, R Imoto K, **Asada H**: Epidermal growth factor receptor inhibitors selectively inhibit the expression of human β -defensins induced by Staphylococci. IID 2013. Edinburgh, May 8-11, 2013.

2) Miyagawa, Zhang H, Katz SI, **Asada H**: IRF8 and IRF4 work cooperatively in CD8 T cell effector differentiation. IID 2013. Edinburgh, May 8-11, 2013.

3) 浅田秀夫: ウイルス感染と重症薬疹. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成 25 年 6 月 14-16 日.

4) 小川浩平, 森戸啓統, 長谷川文子, 宮川史, 小林信彦, 渡辺秀晃, 末木博彦, 橋本公二, 狩野葉子, 塩原哲夫, 伊藤香世子, 藤田浩之, 相原道子, 浅田