

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

重症薬疹患者における表皮の接着関連蛋白に対する自己抗体産生

分担研究者 塩原哲夫
杏林大学医学部皮膚科・教授

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)においては、回復後に抗 priplakin 抗体などが出現することが報告され、一方、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) では、回復後に自己免疫疾患が続発することが知られている。本研究では、SJS/TEN、DIHS 患者の血清中の表皮の接着関連蛋白に対する自己抗体について Immunoblotting 法を用いて検討した。SJS/TEN だけでなく、臨床的に表皮の傷害がみられない DIHS においても抗 desmoplakin や periplakin 抗体が検出され、これらの抗体は非ステロイド治療群でより高率に認められた。さらに、SJS/TEN に比較して DIHS においては、抗体が長期間にわたり持続して検出された。この結果は、DIHS 回復後には自己免疫疾患を発症しやすい病態が生じている所見を支持し、DIHS の治療が、続発症の回避に寄与する可能性を示唆した。

研究協力者：青山裕美
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学・
准教授

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)においては、回復後に抗 periplakin(PPL)抗体などが出現することが報告されてきている。一方、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) においては、回復後に様々な自己抗体の出現や自己免疫性甲状腺疾患、エリテマトーデス、強皮症様皮膚病変などの自己免疫疾患が続発することを我々は明らかにしてきた。本年度の研究では、SJS、TEN、DIHS それぞれの患者血清中の desmoplakin 抗体や periplakin 抗体に注目し、その発現の有無と経時的な変動について研究した。

B. 研究方法

検討に供した症例は1998年～2010年に杏林大学病院皮膚科において入院加療した患者(SJS患者31人、TEN患者9人、DIHS患者27人)である。保存した血清を用いて抗 desmoplakin I (250Kda) 抗体、desmoplakin II (210Kda) 抗体、periplakin (190Kda) 抗体、periplakin(N1-324) 抗体を Immunoblotting(Hacat cell lysate や recombinant periplakin) を用いて検索した。また、それぞれの疾患の発症から回復期にかけて定期的に採血された患者の血清においては PPL 抗体の持続の有無を検討した。さらに、ラットの膀胱粘膜を用いて、蛍光抗体直接法を施行した。

<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.H22-077-06)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

SJS, TEN, DIHS 患者の血清において desmoplakin I、desmoplakin II、periplakin、periplakin(N1-324) 抗体の陽性率は下記の表 1 のようであった。

表 1

Clinical type	Desmo plakin I	Desmo plakin II	Periplakin-like	Periplakin
	250kDa	210kDa	190kDa	N1-324
SJS	80.6%	6.5%	48.4%	25.8%
TEN	88.8%	22.2%	33.3%	55.6%
DIHS	55.6%	33.3%	59.3%	66.7%

総じて 92.6%の DIHS 患者がいずれかの plakin family に対する抗体を有していた。

また、経時的に血清採取された症例における抗 periplakin(N1-324) 抗体価は、SJS/TEN 患者では 11 例中 5 例において、その発現が約 1 ヶ月で消失していた。一方、DIHS 患者では抗体の発現が消失したのは 11 例中 4 例であり、多くの症例で、長期にわたりその発現が持続していた。(表 2)

表 2

Clinical type	Observation period (日)	Outcomes
SJS	14	発現持続
SJS	61	発現持続

SJS	210	発現持続
SJS	82	32 日で消失
SJS	128	20 日で消失
SJS	22	22 日で消失
TEN	66	8 日で消失
TEN	49	16 日で消失
TEN	36	発現持続
DIHS	1220	発現持続
DIHS	1640	発現持続
DIHS	4830	発現持続
DIHS	1550	発現持続
DIHS	1400	1400 日で消失
DIHS	520	520 日で消失
DIHS	240	240 日で消失
DIHS	180	発現持続
DIHS	670	670 日で消失
DIHS	880	発現持続
DIHS	120	発現持続

さらに、DIHSでは11例中3例の抗体陽性血清はラットの膀胱粘膜上皮を用いた蛍光抗体間接法で細胞内のplakin family蛋白と反応することを確認した。

また、DIHS において periplakin(190kDa)、periplakin(N1-324) に対する抗体の検出率をステロイド治療群と非ステロイド治療群に分けて比較したところ、ステロイド治療群で抗体検出率は、それぞれ 25%、42%であったが、非ステロイド治療群では 60%、33%であった。

D. 考察

SJS/TEN においては、回復後に plakin family 蛋白に対する抗体が出現することが報告されてきている。しかし、今回の研究では、驚くことに、臨床的に表皮の傷害がほとんど認められない DIHS においても plakin family 蛋白に対する自己抗体が高率に検出された。特に、Immunoblotting on recombinant periplakin による抗 Periplakin (N1-324) 抗体の検索では、SJS/TEN でも抗体の

出現は認められたが、DIHS においてより高率に検出された。加えて、抗 Periplakin (N1-324) 抗体は SJS、TEN では 1 ヶ月という短期間に消失する傾向であるのに対して、DIHS では本抗体は長期間持続して検出された。

我々は、すでに DIHS においては回復後に抗甲状腺抗体などの様々な自己抗体が産生されること、さらに一部の症例は、自己免疫疾患を発症することから、DIHS では自己免疫状態を発症しやすい病態が生じていることを示してきた。また、この臨床的事実を支持する所見として、DIHS では、発症初期には正常な機能を有する制御性 T 細胞数が増加しているが、DIHS の回復後には制御性 T 細胞の数は正常に復し、機能不全に陥ることを報告してきた。すなわち、制御性 T 細胞の機能不全が存在する DIHS では、自己反応性 T 細胞を抑制できなくなり、様々な自己免疫現象が出現すると考えられる。

このような事実から plaklin family 蛋白に対する自己抗体産生と長期間の持続は、DIHS 回復後に存在する特有な免疫学的状態から引き起こされたと推測される。

また、periplakin に対する自己抗体検出率が非ステロイド治療群でより高率に検出された結果は、DIHS の治療が持続発症発症に影響を与えることを示唆している。

E. 結論

DIHS では回復後に様々な自己抗体や自己免疫疾患が出現する可能性があり、今後も自己免疫現象の発現に留意する必要がある。DIHS へのステロイド治療が、その後の持続発症発症を回避させる可能性がある。DIHS 発症から長期にわたる予後解析は、自己免疫現象発現の解明に寄与すると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Shiohara T**, Ushigome U, Kano Y : Crucial role of viral reactivations in the development of severe drug eruptions. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [in press]
- 2) **Shiohara T**: The role of viral infection in the development of severe drug eruptions. *Dermatologica Sinica* 31:205-210,2013.
- 3) Kano Y, **Shiohara T**: Long-term outcome of patients with severe cutaneous adverse reactions. *Dermatologica Sinica* 31:211-216, 2013.
- 4) Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, Aoyama Y, **Shiohara T**: Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol* 69:496-498, 2013.
- 5) **塩原哲夫**: 薬疹の臨床型と病因. *日医師会誌* 142:493-497, 2013.
- 6) **塩原哲夫**: 免疫再構築症候群. *リウマチ科* 49:741-749,2013.
- 7) **塩原哲夫**: 薬疹の臨床型と病因. *日本医師会雑誌* 142:493-497, 2013.
- 8) 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* 68:721-728, 2013.
- 9) **Shiohara T**: Die rolle viraler infektionen bei schwerer arzneimittelreaktionen. *Der Bayerische Internist* 33:14-20, 2013.

2. 学会発表

- 1) 佐藤洋平, 平原和久, 狩野葉子, **塩原哲夫**: 薬剤生過敏症症候群(DIHS)回復後に無痛性甲状腺炎を続発した 1 例. *日本皮膚科学会 第 852 回東京地方会(城西地区)*, 東京, 平成 25 年 12 月 21 日.
- 2) 倉田麻衣子, 平原和久, 佐藤洋平, 堀江千穂,

狩野葉子, 塩原哲夫: ラモトリギンによる薬疹
教室例の解析. 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.

3) 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,
浅田秀夫: 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, 金沢, 平成 25 年 11 月 30 日.

4) 平原和久, 佐藤洋平, 倉田麻衣子, 堀江千穂,
五味方樹, 狩野葉子, 塩原哲夫: 重症薬疹
(DIHS/SJS/TEN)における治療経過中のサイトメ
ガロウイルスの検討. 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.

5) 堀江千穂, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 移
植片対宿主病(GVHD)と同様の病態を考えた薬
剤性過敏症候群(DIHS)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 11 月 30 日.

6) **Shiohara T**: The role of virus in drug
hypersensitivity syndrome. 8th International congress
on cutaneous adverse drug reactions, Taipei,
November 16, 2013.

7) Kano Y, **Shiohara T**: Therapeutic guidance of
SCAR (SJS/TEN, DRESS/DIHS) from Japan.
Pre-international congress on cutaneous adverse drug
reactions meeting, Taipei, November 15, 2013.

8) Horie C, Hirahara K, Kano Y, **Shiohara T**:
DIHS/DRESS presenting a variety of symptoms
caused by cytomegalovirus reactivation.
Pre-international congress on cutaneous adverse drug
reactions meeting, Taipei, November 15, 2013.

9) Aoyama Y¹⁾, Ukida A¹⁾, Shirafuji Y¹⁾, Umemura
H¹⁾, Kamiya K¹⁾, Ushigome Y, Kano Y, **Shiohara T**,
Iwatsuki K¹⁾: ¹⁾ Dermatology, Okayama University,
Okayama, Tokyo. Steroid therapy during the acute
stage of severe drug eruptions is associated with the
generation of autoantibodies against epidermal
proteins. 8th International congress on cutaneous
adverse drug reactions, Taipei, November 16, 2013.

10) Mizukawa Y, **Shiohara Y**: Mechanisms insuring
regulatory T cell recruitment in fixed drug eruption
lesions. 8th International Congress on Cutaneous
adverse drug reactions, Taipei, November 17, 2013.

11) Kurosawa M¹⁾, Kano Y, **Shiohara T**, Yokoyama
K¹⁾: ¹⁾ Epidemiology and Environmental Health,
Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo.
Epidemiological and clinical characteristics of
Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal
necrolysis in Japan. 8th International congress on
cutaneous adverse drug reactions, Taipei, November
16-17, 2013.

12) 平原和久, 佐藤洋平, 堀江千穂、五味方樹,
狩野葉子, 塩原哲夫: SJS/TEN の治療経過中のサ
イトメガロウイルスの検討. 第 112 回日本皮膚科
学会総会, 横浜, 平成 25 年 6 月 15 日.

13) 青山裕美, 神谷浩二, 濱田利久林宏明²⁾, 藤本
亘, 塩原哲夫, 岩月啓氏: 天疱瘡と類天疱瘡に対
する二重膜濾過血漿交換療法と全血漿交換療法
施行時の血清 IL-10 濃度の検討. 第 112 回日本皮
膚科学会総会, 横浜, 平成 25 年 6 月 15 日.

14) Takahashi R, **Shiohara T**: Suppressive CD
14dimCD16+ monocytes contribute defective
anti-viral immune responses in eczema herpeticum.
International Investigative Dermatology 2013,
Edinburgh, May 8-11, 2013.

15) Ushigome Y, Takahashi R, **Shiohara T**:
CD16+patrolling monocytes(pMO)sensing HSV
negatively control regulatory T cell (Treg)responses
in severe drug eruptions. International Investigative
Dermatology 2013. Edinburgh, May 8-11, 2013.

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

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病変、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, 長谷川文字子, 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。

これらの患者について血漿交換療法を含む治療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。

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。

<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 (67kD) 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- 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 /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**: .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

.テラプレビルによる薬疹の疫学的解析
.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

. 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。 .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。

A. 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 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

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剤費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) のバフィー

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 ~ 68 の温度でそれぞれ反応を試した。65、66 では非特異反応がみられ、68 では反応時間が延長する傾向にあったが、67 ではいずれの *HLA-A*3101* 保有患者検体も増幅反応がみられたことから、67 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、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力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**

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.

5) 光井康博, 廣瀬千治, 宮川史, 余語章子, 飯岡弘至, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**, 浅井英樹, 岡田定規, 中村ふくみ, 宇野健司: アセトアミノフェンが原因と考えられた TEN 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.

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

重症薬疹モデルマウスの作成と病態機序の解析

研究分担者 谷崎英昭
京都大学医学研究科皮膚科学・助教

研究要旨

SJS/TEN といった重症薬疹は、いまだに高率な死亡率を有する重篤な疾患であるにもかかわらず、その進行の急速さや患者数の少なさから病態発症機序に関する十分な検討を患者サンプルを用いて行うことは困難である。これら疾患の動物モデルの開発と解析は SJS/TEN の病態発症機序解析に非常に重要である。昨年度、我々は、Involucrin プロモーター下にモデル自己抗原を発現する遺伝子改変マウス（Inv-mOVA マウス）を作成し、重症薬疹モデルマウスとしての有用性を報告した。今年度、我々はこの Inv-mOVA マウスを Foxp3 遺伝子の制御下に hCD2 を発現する hCD2-Foxp3 マウスと交配することにより hCD2 抗体投与により Foxp3 陽性細胞を除去出来る Inv-mOVA マウスを作製し、重症薬疹における Foxp3 陽性制御性 T 細胞の果たす役割について検討を行った。

研究協力者：椛島健治
京都大学医学研究科皮膚科学・准教授
研究協力者：中島沙恵子
京都大学医学研究科皮膚科学・研究員

2005; Takahashi et al., *J Immunol*, 2009)が、その詳細な機序については未だ不明である。

そこで、我々は、重症薬疹における制御性 T 細胞の果たす役割を検討することを目的とし、昨年度作製した Involucrin プロモーター下にモデル自己抗原を発現する遺伝子改変マウス（Inv-mOVA マウス）と Foxp3 遺伝子の制御下で hCD2 を発現するノックインマウス（hCD2-Foxp3 マウス）を用いて検討を行うこととした。

A. 研究目的

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群（SJS）や中毒性表皮壊死症（TEN）はいまだに高率な死亡率を有する重篤な疾患であるにもかかわらず、その進行の急速さや患者数の少なさから病態発症機序に関する検討を患者サンプルを用いて行うことは困難である。これら疾患の動物モデルの開発と解析は病態機序の解析に非常に重要である。

制御性 T 細胞は重症薬疹の病態に関与することが示唆されている(Azukizawa et al., *E J Immunol*,

B. 研究方法

重症薬疹における制御性 T 細胞の果たす役割を検討するために、Inv-mOVA マウスと hCD2-Foxp3 マウスを交配し、hCD2 抗体投与により Foxp3 陽性制御性 T 細胞を全身的に除去しうる

Inv-mOVA;hCD2-Foxp3 マウスを作製した。このマウスに OT-I マウス由来の CD8⁺T 細胞を移入し皮膚炎を誘導す

ることによりマウス重症薬疹モデルにおける制御性 T 細胞の果たす役割の検討を行った。

< 倫理面への配慮 >

研究内容は、「研究開発等に係る遺伝子組み換え生物等の第二種使用等に当たって

執るべき拡散防止措置等を定める省令」に従い、京都大学組み換え DNA 実験安全管理委員会の審議をへて承認を受けており、法令を遵守して行う。また動物実験については、京都大学の動物実験委員会の審議を経て承認を受けており、施設が定める規則に従い、最大限に動物愛護に配慮した方法で行われる。

なお、本研究は遺伝子治療研究や臨床研究は含まない。

C. 研究結果

マウス重症薬疹モデルにおける制御性 T 細胞の果たす役割を検討するために、まず、皮膚および所属リンパ節に浸潤している CD8⁺T 細胞、CD4⁺T 細胞、Foxp3 陽性制御性 T 細胞の細胞数やサブセットをフローサイトメトリーにて検討した。

Inv-mOVA マウスは、昨年度報告したとおり、OT-I マウス由来の CD8⁺T 細胞の移入後 7 日目より皮膚症状を発症し、移入後 14 日目前後まで増悪を続ける。皮膚炎症状と合致して、耳介腫脹は移入後 14 日目をピークに推移し、移入後 28 日目には皮膚炎

症状・耳介腫脹ともに改善を示す。耳介皮膚では、移入後 7 日目より、CD8⁺T 細胞および Foxp3 陽性制御性 T 細胞の浸潤を認め、時間経過と共にその細胞数は増加した（図 1）。皮膚所属リンパ節においても皮膚と同様、細胞移入後 7 日目より CD4⁺ および CD8⁺T 細胞の浸潤を認め、その細胞数は時間経過と共に 14 日目まで増加し、臨床症状が治癒傾向にある 28 日目においては症状の極期と比較してこれらの細胞数は減少した（図 2）。所属リンパ節における CD4⁺細胞中の Foxp3 陽性細胞と Foxp3 陰性細胞の比を時系列で検討すると、Foxp3 陰性細胞数に対する Foxp3 陽性細胞数の比は時間経過と共に増加を認めた（図 3）。

Inv-mOVA;hCD2-Foxp3 マウスに OT-I マウス由来の CD8⁺T 細胞を経静脈的に移入したところ、Inv-mOVA マウスと同様に SJS/TEN 様の皮膚炎を誘導することが可能であった。次に、このマウスの Foxp3 陽性制御性 T 細胞を全身的に除去する目的で、hCD2 抗体を CD8⁺T 細胞移入の 1 日前、移入後 2 日目、5 日目、8 日目、11 日目、14 日目に経静脈的に投与したところ、hCD2 抗体投与群は、非投与群と比較して皮膚炎症状の著しい増悪を認めた（図 4）。

D. 考察

今回我々は、Inv-mOVA マウスと hCD2-Foxp3 レポーターマウスを交配することにより、hCD2 抗体の投与により Foxp3 陽性制御性 T 細胞を全身的に除去しうる Inv-mOVA;hCD2-Foxp3 マウスを作製した。このマウスに OT-I マウス由来の CD8⁺T 細胞を移入し、さらに hCD2 抗体投与により Foxp3 陽性制御性 T 細胞を全身的に除去すると、SJS/TEN

様皮膚炎の著しい増悪を認めた。この結果から、Foxp3 陽性制御性 T 細胞が SJS/TEN の病態に関与していることが示されたが、実際にどのようにその病態を制御しているかは不明である。次年度以降、制御性 T 細胞がどのような機序で SJS/TEN の病態に関与しているか、これらのマウスを用いて検討を行っていく予定である。

E. 結論

Inv-mOVA マウスと hCD2-Foxp3 レポーターマウスの交配により、全身的に Foxp3 陽性制御性 T 細胞を除去しうるマウス重症薬疹モデルを作製した。Foxp3 陽性制御性 T 細胞除去によりマウス SJS/TEN 様皮膚炎は増悪した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiraishi N, Nomura T, **Tanizaki H**, Nakajima S, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K: Prostaglandin E2-EP3 axis in fine-tuning excessive skin inflammation by restricting dendritic cell functions. PLoS One. Jul 29;8(7):e69599, 2013
- 2) Iga N, **Tanizaki H**, Endo Y, Egawa G, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K: Hydrolyzed wheat protein-containing facial soap-induced wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in a

patient without filaggrin mutations. J Dermatol. Jun;40(6):494-5, 2013.

- 3) Ono S, Nakajima S, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K: Pigmented purpuric dermatitis with high expression levels of serum TARC/CCL17 and epidermal TSLP. Eur J Dermatol. Oct 1;23(5):701-2, 2013

- 4) Otsuka A, Nakajima S, Kubo M, Egawa G, Honda T, Kitoh A, Nomura T, Hanakawa S, Sagita Moniaga C, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Miyachi Y, Kabashima K: Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. Nat Commun ; 4:1739, 2013

2. 学会発表

- 1) Kabashima K: “Visualization of cutaneous immune responses to hapten using two photon microscope”, 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Nov16-17, Taipei, Taiwan
- 2) Nakajima S: “T cells in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis”, 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Nov16-17, Taipei, Taiwan

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

図1 皮膚に浸潤する CD8 陽性(左)および Foxp3 陽性制御性 T 細胞数(右)

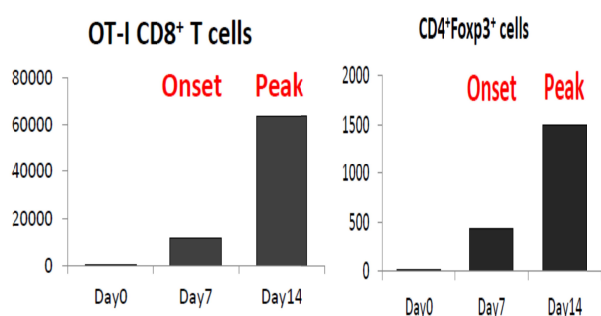


図2 所属リンパ節に浸潤する CD8 陽性および CD4 陽性 T 細胞数

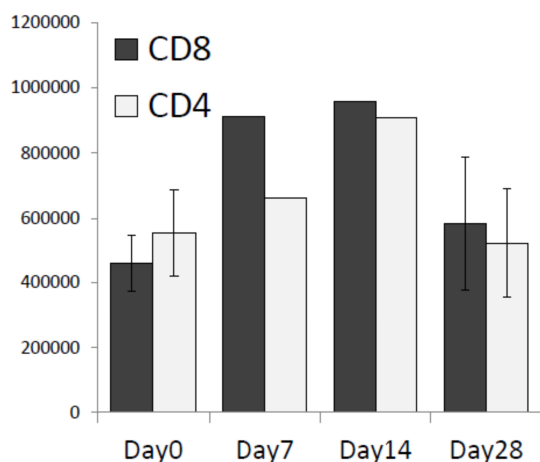


図3 所属リンパ節内 CD4 陽性細胞中の Foxp3 陽性細胞数と Foxp3 陰性細胞数の比

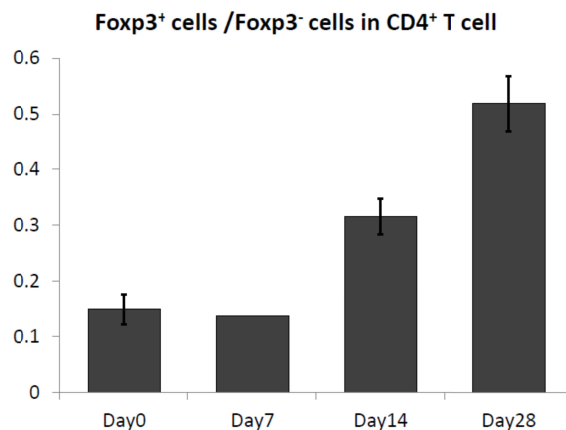
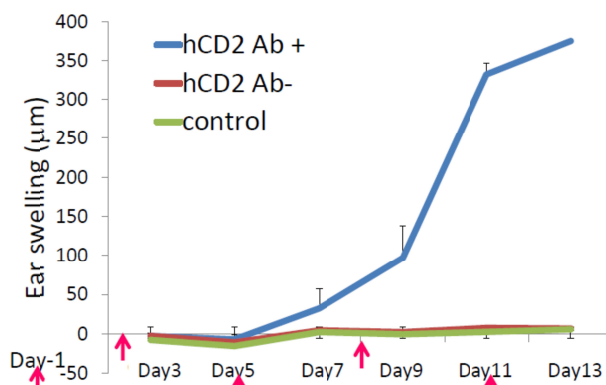


図4 Foxp3 陽性制御性 T 細胞除去による皮膚炎の増悪 (赤矢印: hCD2 抗体投与、青実線: hCD2 抗体投与群、赤実線: hCD2 抗体非投与群、緑実線: コントロール群)



厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患克服研究事業」(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

重症薬疹患者の急性期と回復期における血清サイトカインの検討

分担研究者 小豆澤宏明

大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学皮膚学・助教

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)や薬剤性過敏症症候群 (DIHS) といった重症薬疹における薬剤によるリンパ球幼若化試験(DLST)は、重症薬疹の病態における T 細胞免疫の重要性を明らかにする上で有用である。我々はこれまで、DLST を行う際に血清を保存してきた。今回その保存血清を用いて、TEN 3 例、DIHS 3 例のそれぞれの急性期、回復期についてサイトカインの解析を行った。薬疹におけるサイトカインは、T 細胞由来のみに限らず、B 細胞や他の免疫細胞が産生するものも重要であると考えられる。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)や薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は発症が希であるため、臨床での病態研究が難しく、確実な治療法は確立されていない。遅延型過敏反応が関与する薬疹では、T 細胞により表皮障害が引き起こされると考えられているが、その活性化の機序はわかっていない。我々は表皮にモデル自己抗原を発現するマウスに抗原特異的な CD8⁺T 細胞を移入することでTENを発症する動物モデルを確立し、重症薬疹の皮膚障害における CD8⁺T 細胞の重要性を明らかにした(引用論文 1, 2)。ヒトにおける重症薬疹の病態はまだ不明な点が多いため、我々は、従来 ³H-thymidine の取り込みを検出する DLST を、フローサイトメトリー(FCM)を用いることで、増殖細胞を特定・解析し、特に T 細胞免疫の役割について検討する方法を確立したことで、これらの重症薬疹の病態解明と、より有用な診断

法の確立を目的として、薬疹患者の末梢血を用いて研究を行ってきた(引用論文 3)。今回我々はその際に保存した血清を用いて、Multiplex Assay により、各血清あたり 30 種類のサイトカインの測定を行った。

B. 研究方法

TEN 3 例、DIHS 3 例それぞれの急性期、回復期と健常人 4 名の凍結血清を用いて Meso Scale Discovery (MSD) 社の Multiplex assay (Electrochemiluminescence; ECL)で測定を行った。測定したのは、以下の項目である。IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13、TNF- α 、GM-CSF、IL-1 α 、IL-5、IL-7、IL-12/IL-23p40、IL-15、IL-16、IL-17A、TNF- β 、VEGF、Eotaxin、Eotaxin-3、IL-8 (HA)、IP-10、MCP-1、MCP-4、MDC、MIP-1 α 、MIP-1 β 、TARC。

<倫理面への配慮>

中毒疹が疑われた患者を対象にこの臨床研究への参加について説明と同意を得た上で採血を行った。「中毒疹における原因疾患の早期鑑別診断法の開発」という研究課題名で大阪大学医学部附属病院 臨床研究倫理審査委員会より平成 20 年 8 月 25 日より平成 28 年 7 月 31 日までの許可(承認番号 08088-4)を受けた所定の説明書と同意書を用いた。

C. 研究結果

TEN 3 例 急性期、回復期(2週間後)(うち 1 例は急性期のみ)を凍結保存した。

DIHS 3 例についても急性期、回復期の血清を凍結保存した。

現在、これらの凍結血清を用いて Multiplex assay を行っており、結果を解析中である。

D. 考察

重症薬疹は、主にHLAに結合した薬剤によりCD8陽性T細胞が活性化することで、表皮障害が引き起こされると考えられており、T細胞が産生するサイトカインは重要である。薬疹におけるT細胞はIFN- γ をはじめとした、Tヘルパー-type1(Th1)のサイトカインと、IL-5などのTh2サイトカインの両方が関与していると考えられる。一方で、DIHSでは、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)をはじめとして、ヘルペスウイルスの再活性化が

おこることが知られている。また、DIHSの急性期では、IgGの低下がみられることがあり、B細胞免疫の異常がおこっていると考えられる。さらにDIHSでは、発症後1年程度の間、自己免疫性甲状腺炎や膠原病といった自己抗体が関連する自己免疫疾患の発症がみられることから、B細胞免疫異常が長期にわたって関連することが明らかである。最近ではIL-10産生性B細胞が、制御性B細胞として自己免疫疾患に関わっていることが知られてきた。

E. 結論

薬疹の病態において、T細胞の役割について検討をおこなってきたが、サイトカインの解析から、B細胞をはじめとした、他の免疫細胞の役割について、検討することができ、今後同時期に保存した血球の細胞分画をフローサイトメトリーで解析することで、血清中サイトカインの意義を検討することで病態解明につなげたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) **小豆澤宏明**:【重症薬疹の診断と治療】薬疹におけるリンパ球刺激試験でとらえる薬剤特異的T細胞. 臨床免疫・アレルギー科 59巻4号, 438-444.

2) **小豆澤宏明**: 【薬疹を診る-注意点とその対応】

最近の薬疹 注意すべき薬剤とその臨床症状. 日本医師会雑誌 142巻3号, 503-507.

3) Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, **Azukizawa H**, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S: Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol.* 2013 Nov;133(11):2555-65.

4) Hirobe S, **Azukizawa H**, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S: Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. *Pharm Res.* 2013 Oct;30(10):2664-74.

2. 学会発表

1) 井上知子, 花房崇明, **小豆澤宏明**, 横見明典, 片山一郎: 抗TNF- 阻害薬投与後に発症した、thymoma non-associated multiorgan autoimmunityの一例. 第112回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成25年6月14日~16日

2) Azukizawa H: A case of TEN induced by aspirine World SCAR joint meeting Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, November 15th 2013.

3) Azukizawa H: Utility of Lymphocyte transformation test demonstrated by flow cytometry. The 8th International Congress of Cutaneous Adverse Reactions. Chang Gung University, Taiwan, November 16-17th 2013.

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

I. 引用論文

1) **Azukizawa H**, Kosaka H, Sano S, Heath WR, Takahashi I, Gao XH, Sumikawa Y, Okabe M, Yoshikawa K, Itami S: Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. *Eur J Immunol.* 2003 Jul;33(7):1879-88.

2) **Azukizawa H**, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S: Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2005 Jun;35(6):1722-30.

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

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
分担研究報告書

重症薬疹の発症メカニズムにおける CD4 陽性細胞の意義

分担研究者 橋爪秀夫
市立島田市民病院皮膚科・主任部長

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)と薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は、ともに重症薬疹ではあるが、皮疹や臨床像の違いから、異なるスペクトラムの疾患と考えられている。両者ともに細胞傷害性 CD8 陽性細胞および CD4 陽性細胞の浸潤を特徴としているが、前者についての詳細な検討に比べ、後者の細胞における検討は少なかった。今回、SJS/TEN には IL-17 産生 CD4 陽性細胞(Th17 細胞)が優位に浸潤しているのに対し、DIHS には制御性 CD4 陽性細胞が優位に浸潤していることが明らかになった。両細胞の起源は同一であり、サイトカイン環境によって分化が決定されることから、重症薬疹の臨床型決定因子として、サイトカイン環境が重要であることが示唆された。

B. 研究方法

研究協力者：藤山俊晴
松医科大学皮膚科・助教

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)の疾患メカニズムを明らかにするため、免疫学的手法を用いて、特に未だに詳細な検討が行われていない CD4 陽性細胞の特性を明らかにすることを目的とした。

検討に供した症例は 2006 年～2013 年浜松医科大学皮膚科および市立島田市民病院において加療した患者 (SJS 患者 4 名、TEN 患者 2 名、DIHS 患者 10 名) およびコントロールとして用いた金属アレルギー患者(2 名)の皮疹より我々が以前確立した方法 (Hashizume et al. Acta Dermato-Venereol 2010) を用いて浸潤 T 細胞を採取し増幅したもの、およびそれから樹立した薬剤特異的 T 細胞クローンのフェノタイプおよび産生サイトカインを検索して比較し、重症薬疹の皮疹における疾患特異的 CD4 陽性細胞の特性を明らかにした。

<倫理面への配慮>

薬疹が疑われた患者を対象にこの臨床研究への参加について説明と同意を得た上で採血および皮膚生検組織を本研究に供した。その際、「皮膚および筋病変部皮膚浸潤 T 細胞の解析」という研究課題名で浜松医科大学医の倫理審査委員会より許可(承認番号 20-157)を受けた所定の説明書と同意書を用いた。

C. 研究結果

SJS/TEN の皮膚浸潤 T 細胞の CD4 細胞/CD8 細胞比は DIHS に比して有意に低下していた(図 1)。一方、CD4 陽性細胞のフェノタイプを検索すると、CD25 陽性 CD127 陰性の制御性 CD4 陽性細胞の割合は、DIHS が SJS/TEN に比べて有意に高く(図 2)、また CD25 陽性 Foxp3 陽性細胞の割合も DIHS の方が SJS/TEN より有意に高かった。これら CD4 陽性細胞の PMA 刺激後産生サイトカインを調べると、SJS/TEN の方が DIHS に比べて有意に IL-17 産生する割合が多かった(図 3 左)。

図 1 CD4/CD8 比

Percentage of CD4+CD25+CD127- cells in CD4+ T cells

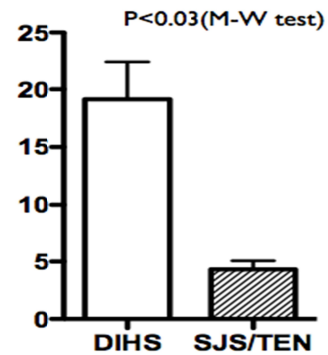


図 2 CD4 陽性細胞の Treg (%)

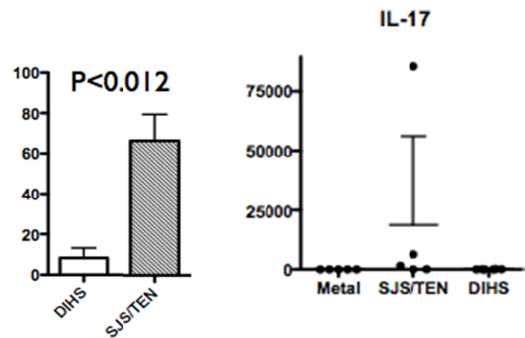
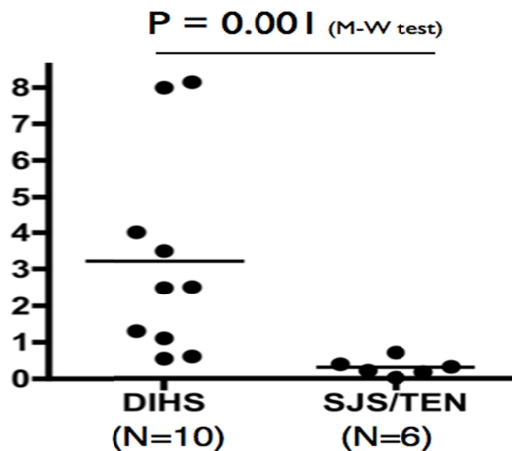


図 3 浸潤 CD4 細胞における IL-17 産生率(%) (左) と樹立した薬剤反応性 CD4 陽性細胞の IL-17 産生量 (pg/ml) (右)

皮疹部皮膚においても CD4 陽性 IL-17 陽性細胞は SJS/TEN には DIHS より多く認められた。この CD4 陽性細胞が薬剤特異的に出現したかを検証するため、皮疹部浸潤リンパ球から薬剤特異的 CD4 陽性細胞を樹立して検討した。その結果 SJS/TEN においては多量の IL-17 を産生する細胞が多くみられたが、DIHS においてはみられなかった(図 3 右)。したがって、IL-17 産生 CD4 陽性細胞は二次的に出現したものではなく、薬剤依存性に誘導された細胞であることが確認された。さらにこれらのクローンでは細胞傷害性分子として知られる granulysin を発現するものがあることが判明した。

D. 考察

炎症抑制に働く制御性 CD4 陽性細胞(Treg)と逆に促進する IL-17 産生 CD4 陽性細胞(Th17)は、機能的に対称的であるが同一の細胞を起源とし、周囲のサイトカイン環境にその分化が依存することが知られている。SJS/TEN と DIHS の皮疹部に浸潤する細胞傷害性 CD8 陽性細胞数には大差はみられないが、前者に強い表皮細胞障害がみられるのに対し、後者にあまり強い表皮細胞障害がみられないのは、CD4 陽性細胞の質的違いによる可能性がある。本結果は、それを裏付けるものである。すなわち、SJS/TEN においては炎症を促進するような Th17 が優位であるのに対し、DIHS では Treg が優位であった。しかも誘導された Th17 は薬剤特異的であることが示唆され、薬剤感作時の個体のサイトカイン環境が病態形成に関わると考えられる。残念ながら Treg はクローンとして樹立が難しいため、薬剤の反応性に対してははっきり検証する

ことができなかったが、皮膚浸潤 Treg は誘導型の形質を示したことから、DIHS に関する Treg も薬剤感作時に誘導されたものである可能性が高いと推測される。

E. 結論

薬剤感作時の個体のサイトカイン環境が重症薬疹の臨床型の決定因子となる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiyama T, Kawakami C, Sugita K, Kubo-Kabashima R, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Shimauchi T, Ito T, Kabashima K, **Hashizume H**, Tokura Y: Increased frequencies of Th17 cells in drug eruptions. J Dermatol Sci. [in press]
- 2) **Hashizume H**, Umayahara T, Hata M: Acquired hemophilia eclipsed by psoriatic arthralgia. J Dermatol. 40:1070-1071, 2013.
- 3) Hashizume H, Hata M: Deep venous thrombosis associated with cytomegalovirus reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 27:658-659, 2013
- 4) **Hashizume H**, Fujiyama T, Kanebayashi J, Kito Y, Hata M, Yagi H: Skin recruitment of monomyeloid precursors involves human herpesvirus-6 reactivation

in drug allergy. Allergy. 68:681-689, 2013.

5) **橋爪秀夫**: 【重症薬疹の診断と治療】重症薬疹の発症機序. 臨床免疫・アレルギー科. 2013;59巻(4号):461-470.

6) **橋爪秀夫**: 薬疹のデータベースの現状. 日本医師会雑誌. 142(3):492, 2013.

2. 書籍

1) **橋爪秀夫**: 薬疹・中毒疹 pp187-196皮膚疾患トップ20攻略本 古川福実編. 南江堂 東京.

2) **橋爪秀夫**: 薬疹 pp1041-1042 2013今日の治療指針 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 編. 医学書院 東京.

3. 学会発表

1) **橋爪秀夫**: アトピー性皮膚炎の発症因子と発症予防-皮膚科医はこう考える！ 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 教育セミナー2 . 横浜, 平成25年5月11日.

2) **橋爪秀夫**: 怖い薬疹と怖くない薬疹. 静岡県薬剤師会新人研修会. 静岡, 平成25年8月24日.

3) **橋爪秀夫**: 馬屋原孝恒. グラニューライシン値測定による肝炎による3剤併用療法における重症薬疹の予見. 厚生労働省科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業): 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究(H22 難治 一般 003)」東京, 平成25年第一回班会議. 平成25年8月13日.

4) **橋爪秀夫**, 馬屋原孝恒. 保存的治療のみで救命し得た高齢者壊死性筋膜炎の一例. 第106回静岡県皮膚科地方会. 浜松, 平成25年7月13日

5) **Hashizume H**: Th17 and Treg in the pathogenesis of severe cutaneous adverse reactions. 8th cutaneous adverse reaction meeting. 11/27. Taipei.

6) **橋爪秀夫**: 薬剤データベースの進捗状況 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.

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

好塩基球活性化試験および薬剤リンパ球刺激試験による C 型肝炎 3 剤併用療法で生じた薬疹の検討

分担研究者 永尾圭介
慶應義塾大学医学部皮膚科・専任講師

研究要旨

慢性 C 型肝炎に対する新規薬剤療法として近年認可されたテラプレビル、ペグインターフェロン -2b、リバビリンの 3 剤併用療法は高いウイルス除去率を示す一方で、Stevens-Johnson 症候群といった重症薬疹を含めた薬疹が高頻度に生じる点が問題となっている。我々は、慶應義塾大学病院で新規に同療法を開始する患者を対象に、薬剤投与前から発疹出現後まで、前向き試験として薬剤リンパ球刺激試験(DLST)と好塩基球活性化試験(BAT)を施行し検討を行った。その結果、本療法により生じる発疹には比較的早期に生じるより軽症な発疹と、比較的後期に生じるより重篤な発疹の二種類に大別できる傾向がある事が分かり、後期に発疹を出現した患者では BAT が陽性になりやすい傾向を認めた。さらに投与前に DLST あるいは BAT が陽性になった患者の全例で治療中に発疹を生じることがわかり、投与前検査により、薬疹発症を予測できる可能性が考えられた。

研究協力者：高橋勇人
慶應義塾大学医学部皮膚科学教室・助教
研究協力者：足立剛也
慶應義塾大学医学部皮膚科学教室・助教

A. 研究目的

慢性 C 型肝炎に対する新規薬剤療法として近年認可されたテラプレビル、ペグインターフェロン -2b、リバビリンの 3 剤併用療法は高いウイルス除去率を示す一方で、重症薬疹の一型である Stevens-Johnson 症候群を含めた薬疹が高頻度に生じる点が問題となっている。しかしながら、過去の報告では DLST が陽性となる症例がなく、生じた薬疹が薬剤によるものである、という科学的根拠が乏しい状況にあった。一方、我々は以前に BAT が DLST と異なるタイプの薬剤に対する生体の反

応を検出する *ex vivo* の方法として有用であることを報告している。そこで、同療法開始前および発疹出現後に BAT と DLST の両方を用いて、患者末梢血の薬剤に対する反応を検出することを試み、BAT の有用性および同療法により生じる発疹の病態機序について明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

検討に供した症例は 2011 年～2012 年に慶應義塾大学病院消化器内科において慢性 C 型肝炎に対する 3 剤併用療法を行った患者 14 名である。投与前開始前および発疹出現時にテラプレビル、ペグインターフェロン -2b、リバビリンの 3 剤に対する

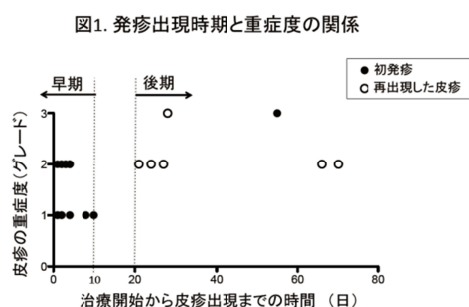
DLST および BAT24 時間接触法を施行し、結果を検討した。

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたって、当該研究内容は慶応義塾大学医学部倫理委員会において「C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法における治療効果の検討」(承認番号: 20100262) および「アレルギー性皮膚・粘膜疾患の病態解明」(承認番号 20110133) という研究課題で承認されている。全ての検体は研究プロトコールにのっとり、患者の同意を書面で得た上で採取・収集した。

C. 研究結果

発疹が出現した患者の、投与開始から発疹出現までの期間とそのグレードの関係は図 1 の通りであった。



治療開始 10 日以内(早期)の発疹は軽症であり、20 日以降(後期)の発疹は比較的重症のものも含まれていた。早期に発疹がでた 8 例のうち 6 例は一度発疹が消退後、再度後期に発疹が出現した。

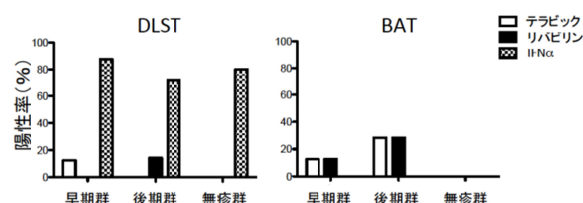
これをもとに、全対象者の内訳は表 1 のとおりとなった。

表1. 対象患者の内訳

	早期群	後期群	無疹群
皮疹出現 / 再出現	10日以内	20日以降	
症例数 (男/女)	8 (4/4)	7 (6/1)	5 (5/0)
年齢 (平均)	58~64(61.1)	32~69(56.0)	34~68(56.2)

治療開始前に施行した DLST と BAT の各群における陽性率を図 2 に示す。

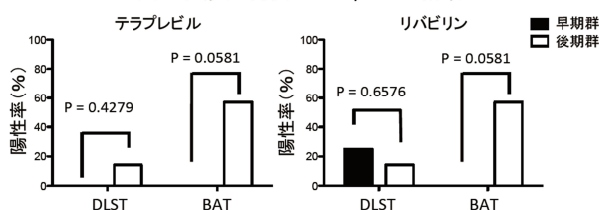
図2. 投薬前検査の結果



テラプレビルおよびリバビリンに対する DLST と BAT は早期群、後期群ともに少数の陽性反応を認めた。一方、無疹群においては全てが陰性であり、この結果から投与前にテラプレビルあるいはリバビリンに対して DLST あるいは BAT が陽性となった症例は必ず発疹が出現する事が明らかになった。

一方、実際に発疹が出た症例について、発疹出現後のテラプレビルとリバビリンに対する DLST および BAT の結果を図 3 に示す。

図3. 皮疹出現後のDLST/BATの結果



DLST についてはテラプレビルおよびリバビリンに対して少数ながら陽性となる症例があったが、BAT については早期群と比較して後期群で陽性率が高い傾向がみられた。

D. 考察

慢性 C 型肝炎に対するテラプレビルを含む 3 剤併用療法では高頻度で薬疹が生じるが、従来から用いられてきた原因薬剤の同定法である DLST では 3 剤に対する陽性率が非常に低かった。今回の研究でも発疹が出現した早期、後期両群において DLST が陽性になった症例はわずかであった。一方、BAT に関しては、とくに臨床的により重症となりやすい後期群において BAT の陽性率が高かった。この点は、テラプレビルを含む 3 剤併用療法においては、原因薬剤の同定方法として BAT が DLST よりも優れている可能性を示唆する。また過去に我々が報告してきたように、BAT と DLST の組み合わせにより、被疑薬の検出率が高まるという結果とも合致する所見であった。薬疹における原因薬剤同定方法としての BAT の有効性は今後も様々な施設で検討されることが望まれる。

今回の研究における最大の特徴は薬剤投与前の症例に対して、あらかじめ投与前の薬剤に対する反応性を DLST と BAT で検討した点である。過

去に本研究のような前向き試験の報告はない。本研究の結果によると、投与前にすでに DLST あるいは BAT のいずれかで陽性になった症例では、薬剤投与後に発疹が出現する傾向を認めた。この結果は、投与前に発疹出現を予測できることを意味する。今後も様々な薬剤が開発されていく中で、テラプレビルを含む 3 剤併用療法のように高頻度に薬疹を生じるが極めて高い薬効を望める薬剤が出てくる可能性がある。その場合、本研究で施行した投与前の DLST および BAT での検索が国民の薬害回避に極めて有効な手段となりえる可能性がある。

E. 結論

慢性 C 型肝炎に対するテラプレビルを含む 3 剤併用療法で生じる薬疹の原因被疑薬同定に BAT が有効であった。また薬剤投与前の 3 剤に対する DLST と BAT での検討により、発疹出現が予測でき、より効果的に重篤な副作用を回避できる可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe-okada E, **Nagao K**, Takahashi H, Amagai M, Manabu OHYAMA: Immune response involving the bulge region besides telogen conversion contribute

to hair loss in a case of atypical drug-induced hypersensitivity syndrome. Journal of Dermatology [In press]

2. 学会発表

1) 足立剛也, 高橋勇人, 平井博之, 橋口明彦, **永尾圭介**: C型肝炎3剤併用療法中に生じた皮疹発症前後におけるDLST/BATの検討. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 2013.11

1) 岡田絵美子, 高橋勇人, **永尾圭介**, 谷川瑛子, 天谷雅行, 大山学: 薬剤性過敏症症候群に認めた脱毛の1例. 第29回日本臨床皮膚科医会総会, 名古屋, 平成25年4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

重症薬疹の予後の解析

分担研究者 阿部理一郎
北海道大学医学研究科皮膚科・准教授

研究要旨

重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性の疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多い。

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

A. 研究目的

重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性の疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多い。

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

本研究課題において、病態発症のメカニズムを解明し、新規の早期診断および治療法の開発に結びつけることを目的とする。

B. 研究方法

これまでの重症薬疹発症機序に対する研究で

は、薬剤特異的 cytotoxic T cell が表皮細胞死を誘導することから、重症薬疹で引き起こされる表皮細胞死は apoptosis であるとされてきた。しかし、実際の患者由来表皮細胞を用いた検討はほとんどみられない。本研究課題において、重症薬疹患者からの培養表皮細胞に、同患者の末梢血単核球 (PBMC) を原因薬剤で刺激した培養の上清を添加することで、表皮細胞死が生じるか観察する。同様に通常薬疹患者の培養表皮細胞、PBMC においても検討する。原因薬剤で刺激された重症薬疹患者 PBMC の培養上清が、重症薬疹患者のみならず、健常人由来表皮細胞の細胞死を誘導するならば、重症薬疹患者 PBMC の培養上清中に細胞死を誘導する液性因子が含まれていることを示唆する。一方重症薬疹患者由来表皮細胞は、重症薬疹患者 PBMC の培養上清のみならず、通常薬疹患者 PBMC 培養上清添加にても細胞死を誘導されるのであれば、重症薬疹患者表皮細胞に細胞死感受性の高い特徴があることが示唆される。

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、北海道大学医学研究科医の倫理委員会にて承認を得た。試料提供者からは本委員会にて検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

C. 研究結果

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

さらに、重症薬疹 PBMC および通常薬疹 PBMC の培養上清を質量分析にて比較し、細胞死誘導液性因子の同定に成功した。

この候補因子は重症薬疹 PBMC の培養上清中に著明に含まれていた。さらにこの候補因子の受容体は重症薬疹患者の表皮細胞にのみ発現が誘導された。

一方培養上清による誘導される表皮細胞死は形態的にネクロトーシスの像をとり、細胞死誘導はプログラムされたネクロトーシス (ネクロプトーシス) に特異的な細胞シグナルを介していた。

D. 考察

本研究の成果から、重症薬疹における表皮細胞死はネクロプトーシスにより起こることを明らかにした。表皮細胞死において疾患特異的な現象が起こることはこれまで全く報告もなく、極めて画期的知見である。この細胞死の詳細なメカニズムを解明できれば、発症誘導する遺伝的背景の存在が予想されることから発症予見因子を明らかにすることも期待できる。さらに細胞死の機序の一部を阻害することで新規治療法の開発が可能になる。

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saito N, Yoshioka N, Abe R, Qiao H, Fujita Y,

Hoshina D, Suto A, Kase S, Kitaichi N, Ozaki M, Shimizu H: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients. J Allergy Clin Immunol 131:434-441. 2013.

2) Yoshioka N, Suto A, **Abe R**, Saito N, Murata J, Hayashi-Ujiie I, Hoshina D, Fujita Y, Shimizu H: Disturbed balance in three subpopulations of CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients. Clin Immunol 148:89-91. 2013.

2. 学会発表

1) **Abe R**: Mechanism of keratinocyte death in SJS/TEN. The 8th International Cutaneous ADR Congress, Taipei, Taiwan 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
分担研究報告書

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査

分担研究者 黒沢美智子
順天堂大学医学部衛生学・准教授

研究要旨

わが国における薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)の患者数と臨床疫学像を明らかにするために平成 25 (2013)年に全国疫学調査を実施した。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。全国疫学調査一次調査の対象施設は全国の病院から病床数別に無作為抽出された病院と全大学病院の皮膚科、特別階層を加えた 1,022 科である。対象は 2012 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日の 1 年間に当該疾患で受療した患者とした。一次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に二次調査を行った。一次調査の回収数は 662 例、回収率は 64.8%と良好であった。二次調査で重複、対象期間外、診断基準を満たさない不適格率を確認し、それらを考慮した上で患者数を推計した。2012 年に薬剤性過敏症症候群(DIHS)で全国の病院を受療した患者数は典型 DIHS が 220 人(95%信頼区間 160～280 人)、人口 100 万対 1.73(1.25～2.20)、非典型 DIHS が 360 人(95%信頼区間 275～450 人)、人口 100 万対 2.82(2.12～3.53)と推計された。二次調査票は 239 例 (一次調査報告数の 70.7%)回収され、222 例を分析対象とした。二次調査では DIHS の被疑薬、原疾患、既往歴、合併症、治療、転帰、死因、後遺症などを調査した。被疑薬は典型、非典型ともに抗てんかん薬が最も多かったが、それ以外の報告もあった。また DIHS の治療法や合併症、後遺症の内容、死亡例の死因について確認することができた。二次調査の分析は継続中で、今後、既往歴、原疾患、被疑薬の関連や治療法とその効果、転帰、後遺症についての詳細な分析を予定している。また、後遺症については本調査をベースに追跡調査の必要性が確認された。

共同研究者：狩野葉子

杏林大学医学部皮膚科学・教授

共同研究者：塩原哲夫

杏林大学医学部皮膚科学・教授

共同研究者：福島若葉

大阪市大大学院医学研究科公衆衛生学・准教授

共同研究者：廣田良夫

大阪市大大学院医学研究科公衆衛生学・教授

A. 研究目的

重症多形性滲出性紅斑(急性期)の代表的な疾患であるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS: Stevens-Johnson syndrome)、中毒性表皮壊死症(TEN: Toxic Epidermal Necrolysis)、薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)のうち、SJS と TEN は平成 20 年 10 月に厚労省難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患となったが、DIHS はまだ対象となっていない。DIHS の大

部分は抗けいれん薬により発症し、経過中にヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)やサイトメガロウイルスが再活性化し、病態形成に関与するとされるが、患者数や臨床疫学像は十分把握されていない。

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

B. 研究方法

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

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の診断基準を資料 1 に示す。対象科は皮膚科とし、全国疫学調査一次調査の対象施設は全国の病院から病床数別に無作為抽出された病院と全大学病院の皮膚科、特別階層として DIHS の糖尿病合併症調査で 2007～09 年に症例ありと回答した病院(大学病院と 500 床以上の病院を除く)⁵⁴ 施設を加えた 1,022 科である。

対象は 2012 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日の 1 年間に DIHS で受療した患者とし、2013 年 1 月に患者数推計のための一次調査を開始した。一次調査では調査依頼状(資料 2)、診断基準(資料 1)、返信用ハガキ(一次調査票:資料 3)を同封し、1 月末日までの返信を依頼し、1 月 7 日に送付した。一次調査で患者なしの回答があった施設には礼状を送付、患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とし、二次調査依頼状(資料 4)、二次調査票(資料 5)、返信用封筒を送付した。2 月 6 日までに一次調査票を回収できなかった施設に督促状と診断基準、一次調査票一式を 2 月 8 日に再送付した。

二次調査票回収後に各症例の診断基準と対象期

間、重複例などを確認し、これらの情報を考慮した上で、1 年間に DIHS で受療した患者数を推計した。また、二次調査票で患者の属性、被疑薬、原疾患、既往歴、合併症、治療、転帰、死因、後遺症などの臨床疫学像を確認した。

<倫理面への配慮>

一次調査は対象施設の患者数のみの報告であるので個人情報を含まない。二次調査票は匿名化されており、個人が特定されるような氏名、カルテ番号などの情報は含まない。本調査の実施計画は順天堂大学(順大医倫第 2012123 - 平成 24 年 11 月 16 日)と杏林大学(H24-146-01, 平成 25 年 6 月 10 日)で倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果 及び

D. 考察

1. 患者数推計結果(一次調査)

病床規模別の対象科数、抽出率、抽出数、最終回収数を表 1 に示す。全国の対象科(皮膚科)は 2703 科、抽出数は 1022 科(抽出率 37.8%)、回収数は 662 例、回収率は 64.8%と良好であった。一次調査の報告患者数は典型 DIHS が 130 例、非典型 DIHS が 208 例であった。

一次調査票で患者ありと回答した施設に二次調査を行い、最終的に 10 月まで回収した。回収された二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、重複例などを確認した。転院と入退院日の情報で重複と確認されたのは 2 例、対象期間外 4 例、診断基準を満たさず DIHS とは考えにくいと判断され

たのが 11 例であった。これらの情報を基に、1 年間に当該疾患で受療した患者数を推計した(表 2)。2012 年 1 月 1 日～12 月 31 日の 1 年間に薬剤性過敏症候群(DIHS)で全国の病院を受療した患者数は典型 DIHS が 220 人(95%信頼区間 160～280 人)、非典型 DIHS が 360 人(95%信頼区間 275～450 人)と推計された。今回得られた数字を平成 24 年の総人口で割ると、典型 DIHS は人口 100 万対 1.73(1.25～2.20)、非典型 DIHS は人口 100 万対 2.82(2.12～3.53)となる。

参考値として、性別の推計患者数を示すと、典型 DIHS の男性は 130 人(95%信頼区間 80～185 人)、女性は 80 人(95%信頼区間 60～100 人)、非典型 DIHS の男性は 160 人(95%信頼区間 105～210 人)、女性は 175 人(95%信頼区間 110～240 人)となった。典型 DIHS は男性が多く、非典型 DIHS は男女ほぼ同数でやや女性が多いという結果であった。

2. DIHS の臨床疫学像(二次調査)

二次調査票は 239 例(一次調査報告患者数の 70.7%)回収されたが、重複例、対象期間外、診断基準を満たしていなかった計 17 例を除く 222 例(一次調査報告数の 65.7%)を分析対象とした。222 例のうち典型 DIHS は 73 例(32.9%)、非典型 DIHS は 141 例(63.5%)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップは 8 例(3.6%)であった。表 3 に DIHS の病型別性別報告数と割合を示す。典型 DIHS は男性の割合(63%)が多く、非典型 DIHS は男女ほぼ同数(男性 46.1%、女性 53.9%)であるが女性の割合がやや多く、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップは男性が 62.5%であった。

表 4 に典型 DIHS の第 1 被疑薬から第 3 被疑薬までの複数回答をまとめた。調査票の回答には一般名と商品名の記載が混在していたため、そのまま表に示し、薬の効用別に合計し、表中に下線

で示した。典型 DIHS の被疑薬で最も多かったのは抗てんかん薬 46 例であった。そのうちカルバマゼピン(carbamazepine)または商品名テグレトールと記載されていたのが 23 例と最も多かった。抗てんかん薬で双極性障害の治療薬ラミクタール 8 例と抗てんかん薬で催眠鎮静薬のフェノバルビタール 6 例などの記載も多かった。高尿酸血治療薬は 10 例で、その内アロプリノール(allopurinol)が 9 例であった。その他に不整脈の治療薬メキシレチン 4 例、感染症治療薬バクタ 4 例、などの記載もあった。表中には 2 例以上を示し、欄外に 1 例のみの被疑薬を示す。

表 5 に非典型 DIHS の被疑薬を示す。典型 DIHS と同様に抗てんかん薬の記載が最も多く 84 例、その内カルバマゼピン(carbamazepine)が 58 例であった。次に多かったのは抗てんかん薬で双極性障害の治療薬ラミクタール 29 例であった。高尿酸血治療薬は 26 例、その内アロプリノール(allopurinol)が 25 例であった。抗てんかん薬で催眠鎮静薬のフェノバルビタールは 5 例、感染症治療薬バクタが 5 例、不整脈の治療薬メキシレチンが 4 例であった。表中には 2 例以上を示し、欄外に 1 例のみの被疑薬を示す。

図 3 に病型別の転帰を示す。典型、非典型ともに 7 割が軽快しており、軽快加療中を合わせると 9 割以上となっていたが、死亡例も少数認められた。

表 6 に死亡 8 例の死因と病型を示す。死因で多かったのは肺炎(*Pneumocystis carinii* 肺炎、間質性肺炎)の 3 例で、いずれも非典型 DIHS であった。次に多かったのは敗血症の 2 例でいずれもオーバーラップの症例であった。胆管炎(非典型 DIHS)、腎不全・肺膿瘍・真菌感染(典型 DIHS)が各 1 例、死因不明(非典型 DIHS)も 1 例あった。

表 7 に病型別の合併症(経過中)を示す。合併症で

最も多かったのは診断基準に含まれる末梢血異常と肝機能障害であったが、腎機能障害も全体で約30%に認められた。血糖値上昇は典型 DIHS の約18%、同じく典型 DIHS で中枢神経異常と呼吸器障害が11%に認められた。その他に少数ではあるが、様々な合併症が確認された。

表 8 に病型別治療状況を示す。ステロイド大量療法は全体の約 8 割で行われており、パルス療法は全体の 26.1%、ヒト免疫グロブリン療法は全体の9.5%で行われていた。血漿交換療法は典型 DIHS では行われておらず、非典型 DIHS の 1 例に行われていた。

表 9 に病型別の後遺症を示す。後遺症で最も多かったのは糖尿病で、全体の 7.2%に認められた。他にも肝機能異常や腎機能異常、甲状腺疾患なども認められた。しかし、本調査で把握できた後遺症は DIHS 発症後の半年～1 年間のものに限られるため、今後二次調査結果をベースにした数年間の追跡調査を行う必要がある。

二次調査の分析は現在継続中であり、今後、病型別原疾患、既往歴の確認、既往歴と原疾患と被疑薬の関連や治療法とその効果、治療法と転帰、治療法と後遺症、死亡のリスクや後遺症のリスクなどの分析を予定している。

謝辞

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国調査にご協力下さった先生方に深くお礼を申し上げます。

E. 結論

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の患者数と臨床疫学像を明らかにするために平成 25 (2013)年に全国疫学調査を実施した。一次調査の回収数は 662 例、回収率は 64.8%と良好であった。二次調査で重複、

対象期間外、診断基準を満たさない不適格率を確認し、それらを考慮した上で患者数を推計した。2012 年に薬剤性過敏症症候群(DIHS)で全国の病院を受療した患者数は典型 DIHS が 220 人(95%信頼区間 160～280 人)、非典型 DIHS が 360 人(95%信頼区間 275～450 人)と推計された。

回収された二次調査票は 239 例(一次調査報告数の 70.7%)、その内 222 例を分析対象とした。二次調査票には多くの被疑薬が記載されていたが、典型、非典型ともに抗てんかん薬が最も多く、中でもカルバマゼピンが多かった。DIHS の転帰は軽快が 90%以上であったが、死亡が 8 例あり、死因は肺炎(3 例)が多かった。DIHS の治療法はステロイド大量療法が 81.1%、パルス療法が 26.1%、ヒト免疫グロブリン療法が 9.5%、血漿交換が 1.4%であった。経過中の合併症や、後遺症の内容も確認することができた。二次調査の分析は継続中で、今後も既往歴、原疾患、被疑薬の関連や治療法とその効果、転帰、後遺症についての詳細な分析を予定している。また、後遺症については本調査をベースに数年間の追跡調査の必要性が確認された。

参考文献

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

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Kurosawa M., Kano Y., Shiohara T., Yokoyama K.:
Epidemiological and clinical characteristics of
Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal
necrolysis in Japan: finding from a clinical database of
patients receiving financial aid for treatment. 8th
International Congress on Cutaneous Adverse Drug
Reactions, Taiwan, 11/16-17, 2013.

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

表1 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況(10/31 最終)

皮膚科(層)	対象科数	抽出数	抽出率	回収数	回収率	報告患者数	
						典型 DIHS	非典型 DIHS
大学病院	123	123	(100.0%)	109	(88.6%)	53	73
500床以上	280	280	(100.0%)	182	(65.0%)	50	73
400～499床	195	172	(88.2%)	123	(71.5%)	13	19
300～399床	361	161	(44.6%)	88	(54.7%)	5	14
200～299床	333	83	(24.9%)	44	(53.0%)	0	3
100～199床	775	93	(12.0%)	46	(49.5%)	0	2
99床以下	582	56	(9.6%)	28	(50.0%)	2	1
特別階層	54	54	(100.0%)	42	(77.8%)	7	23
計	2,703	1,022	(37.8%)	662	(64.8%)	130	208

表2 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の2012年の病型別受療患者数推計結果

病型	推計受療患者数	95%信頼区間
典型 DIHS	220人	160～280人
(男性)	130人	80～185人
(女性)	80人	60～100人
非典型 DIHS	360人	275～450人
(男性)	160人	105～210人
(女性)	175人	110～240人

注) 性別の推計値は参考

表3 DIHSの病型別性別報告数と割合(二次調査)

病型	男(%)	女(%)	計(%)
典型 DIHS	46(63.0)	27(37.0)	73(100.0)
非典型 DIHS	65(46.1)	76(53.9)	141(100.0)
DIHSとSJS・TENのオーバーラップ	5(62.5)	3(37.5)	8(100.0)
計	116(52.3)	106(47.7)	222(100.0)

表4 典型 DIHS の被疑薬(複数回答あり) (1)

被疑薬	例数
1. 抗てんかん薬	<u>計 46</u>
(1) カルバマゼピン (carbamazepine) (商品名:テグレトール)	5 18
(2) ゾニサミド(商品名:エクセグラン)	8
(3) フェニトイン (商品名:アレピアチン)	2 5
(4) デパケン	5
(5) レベチラセタム(商品名:イーケブラ)	2
(6) エピレオプチマル散	1
2. 抗てんかん薬、双極性障害の気分安定薬	<u>計 8</u>
(1)(商品名:ラミクタール)	8
3. 抗てんかん薬・催眠鎮静薬	<u>計 6</u>
(1) フェノバルビタール (商品名:フェノバル)	3 3
4. 高尿酸血症治療薬	<u>計 10</u>
(1) アロプリノール (allopurinol) (商品名: ザイロリック) (ジェネリック:ケトブン) オキシプリノール(アロプリノールの酸化体)	2 4 2 1
(2)フェブキリスタット (商品名フェブリク)	1
5. 抗不整脈薬	<u>計 4</u>
(1) メキシレチン (商品名: メキシチール)	2 2
6. 感染症治療薬 ST 合剤	<u>計 4</u>
(1) バクタ	4
7. 非ステロイド性の消炎鎮痛剤(NSAID)	<u>計 3</u>
(1) エトドラク (商品名ライベック)	1
(2) ロキソニン	1
(3) アスピリン (プロモバレリル尿素カフェインアレルギー酸合剤)	1

表 4 典型 DIHS の被疑薬(複数回答あり) (2)

被疑薬	例数
8. 皮膚炎症改善薬 (1) ジアフェニルスルホン (商品名:レクチゾール)	計 2 1 1
9. 潰瘍性大腸炎・関節リウマチの治療薬 (商品名:アザルフィジン)	計 2 2
10. 抗血小板薬 バイアスピリン プレタール	計 2 1 1
11. C 型肝炎治療薬 テラプレビル (商品名:テラビック)	計 2 2
12. テトラサイクリン系の抗生物質 ミノマイシン	計 2 2
13. 降圧剤 オルメテック	計 2 2

以下の被疑薬は各 1 例、抗甲状腺薬(チウラジール)、ペニシリン系抗生物質(パセトシン)、血栓治療薬(プラビックス)、気分安定薬(リーマス)、ベンゾジアゼピン系の緩和精神安定剤(メイラックス)、チエノジアゼピン系の緩和精神安定剤(クロチアゼパム)、抗うつ薬(フルボキサミンマレイン酸塩)、抗精神病薬(ジブレキサ)、リンコマイシン系の抗生物質(ダラシン)、マクロライド系の抗生物質(クラリス)、糖尿病治療薬(メトグルコ)、抗ヒスタミン薬(セルテクト)

表 5 非典型型 DIHS の被疑薬(複数回答あり)(1)

被疑薬	例数
1. 抗てんかん薬	<u>計 84</u>
(1) カルバマゼピン(carbamazepine)	10
(商品名:テグレトール)	46
(商品名:レキシソ)	2
(2) ゾニサミド(商品名:エクセグラン)	6
(商品名:エクセミド)	1
(3) フェニトイン(商品名:アレビアチン)	5
(4) バルプロ酸ナトリウム	3
(商品名:デパケン)	7
(商品名:セレニカ)	2
(5) トピラマート(商品名:トピナ)	1
(6) ガバペン	1
2. 抗てんかん薬、双極性障害の気分安定薬	<u>計 28</u>
(1) ラモトリギン	3
(商品名:ラミクタール)	25
3. 高尿酸血症治療薬	<u>計 26</u>
(1) アロプリノール(allopurinol)	4
(商品名:ザイロリック)	14
(商品名:アメシトール)	3
(ジェネリック:ケトブン)	1
(商品名:サロベール)	1
(商品名:アロリン)	1
オキシプリノール(アロプリノールの酸化体)	1
(2) フェブキソスタット(商品名:フェブリク)	1
4. 抗てんかん薬・催眠鎮静薬	<u>計 5</u>
(1) フェノバルビタール	3
(商品名:フェノバル)	2
5. 感染症治療薬 ST 合剤	<u>計 5</u>
バクタ 2	5

表 5 非典型 DIHS の被疑薬(複数回答あり)(2)

被疑薬	例数
6. 抗不整脈薬 メキシレチン(商品名:メキシチール)	計 4 4
7. 潰瘍性大腸炎・関節リウマチの治療薬 (商品名:アザルフィジン)	計 3 3
8. 抗精神薬 (商品名:ベゲタミン A) (商品名:ベゲタミン B)	計 3 1 2
9. テトラサイクリン系の抗生物質 ミノマイシン	計 2 2
10. 皮膚炎症改善薬 (商品名:レクチゾール)	計 2 2
11. 気分安定薬 リーマス	計 2 2

以下の被疑薬は各 1 例、不眠症治療薬 (ロゼレム)、統合失調症治療薬(ロシゾピロン)、抗精神病薬(ヒルナシン)、中枢神経用薬(アーテン)、Pantoprazol(Pantecta P20)、商品名:ハイチオール、去痰薬(ムコダイン)、結核治療薬(イスコチン)、真菌症の薬(イトリゾール)、認知症治療薬(メマリー)、降圧剤(コディオ配合錠 EX)、統合失調症治療薬(ロドピン)、漢方薬(排膿散及湯)、マクロライド系抗生物質(クラリスロマイシン)、ヘルペスウィルスの薬(バルトレックス)

表 6 死亡例の死因(二次調査)

死因	例数	病型
肺炎(Pneumocystis carinii 肺炎、間質性肺炎)	3	非典型
敗血症	2	オーバーラップ
胆管炎	1	非典型
腎不全・肺膿瘍・真菌感染	1	典型
不明	1	非典型

表 7 病型別経過中の合併症(二次調査)

	典型 DIHS 73 例	非典型 DIHS 141 例	オーバーラップ 8 例	計 222 例
中枢神経障害	8(11.0%)	13(9.2%)	1(12.5%)	22(9.9%)
甲状腺障害	5(6.8%)	4(2.8%)	1(12.5%)	10(4.5%)
内分泌異常	4(5.5%)	14(9.9%)	2(25.0%)	20(9.0%)
血糖値上昇 >252mg/dl	13(17.8%)	14(9.9%)	2(25.0%)	29(13.1%)
循環器障害	2(2.7%)	9(6.4%)	0(0.0%)	11(5.0%)
頻脈	4(5.5%)	9(6.4%)	1(12.5%)	14(6.3%)
心疾患	3(4.1%)	2(1.4%)	0(0.0%)	5(2.3%)
消化器症状	6(8.2%)	14(9.9%)	2(25.0%)	22(9.9%)
下痢	2(2.7%)	9(6.4%)	2(25.0%)	13(5.9%)
下血	1(1.4%)	2(1.4%)	1(12.5%)	4(1.8%)
呼吸器障害	8(11.0%)	8(5.7%)	0(0.0%)	16(7.2%)
末梢血異常	67(91.8%)	137(97.2%)	7(87.5%)	211(95.0%)
肝機能障害	71(97.3%)	130(92.2%)	8(100%)	209(94.1%)
腎機能障害	25(35.6%)	40(28.4%)	3(37.5%)	68(30.6%)
敗血症	2(2.7%)	7(5.0%)	3(37.5%)	12(5.4%)
帯状疱疹	0(0.0%)	4(2.8%)	1(12.5%)	5(2.3%)
その他	5(6.8%)	14(9.9%)	2(25.0%)	1(9.5%)

表 8 病型別治療法(複数選択あり)

	典型 DIHS 73 例	非典型 DIHS 141 例	オーバーラップ 8 例	計 222 例
ステロイド大量療法	63(86.3%)	112(79.4%)	5(62.5%)	180(81.1%)
パルス療法	19(26.0%)	33(23.4%)	6(75.0%)	58(26.1%)
ヒト免疫グロブリン静注療法	10(13.7%)	9(6.4%)	2(25.0%)	21(9.5%)
血漿交換療法	0(0.0%)	1(0.7%)	2(25.0%)	3(1.4%)

表 9 病型別後遺症

	典型 DIHS 73 例	非典型 DIHS 141 例	オーバーラップ 8 例	計 222 例
呼吸器障害	0(0%)	1(0.7%)	1(12.5%)	2(0.9%)
肝機能障害	2(2.7%)	6(4.3%)	0(0%)	8(3.6%)
腎機能障害	0(0%)	5(3.5%)	1(12.5%)	6(2.7%)
糖尿病	5(6.8%)	10(7.1%)	1(12.5%)	16(7.2%)
甲状腺疾患	3(4.1%)	3(2.1%)	0(0%)	6(2.7%)
その他	2(2.7%)	4(2.8%)	0(0%)	6(2.7%)

図1 典型 DIHS の性別年齢分布(二次調査)

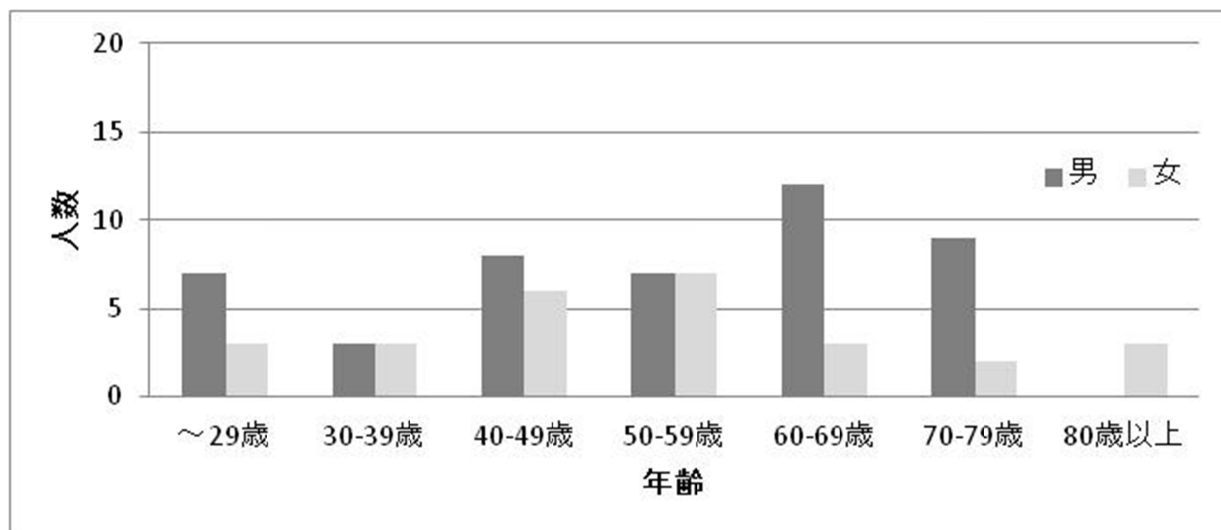


図2 非典型 DIHS の性別年齢分布(二次調査)

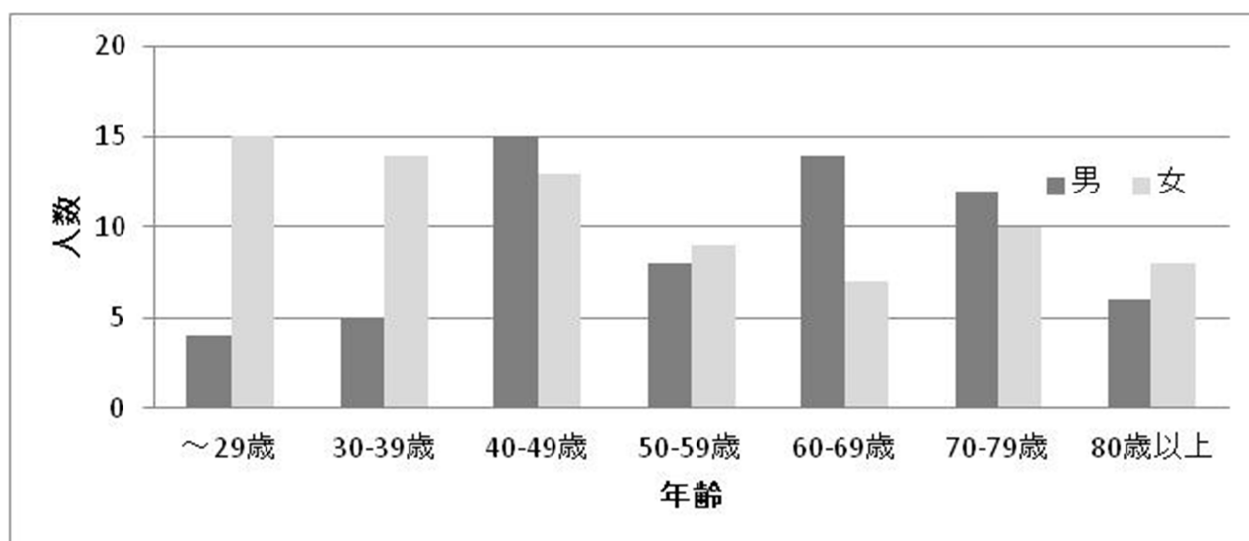


図3 病型別の転帰(二次調査)

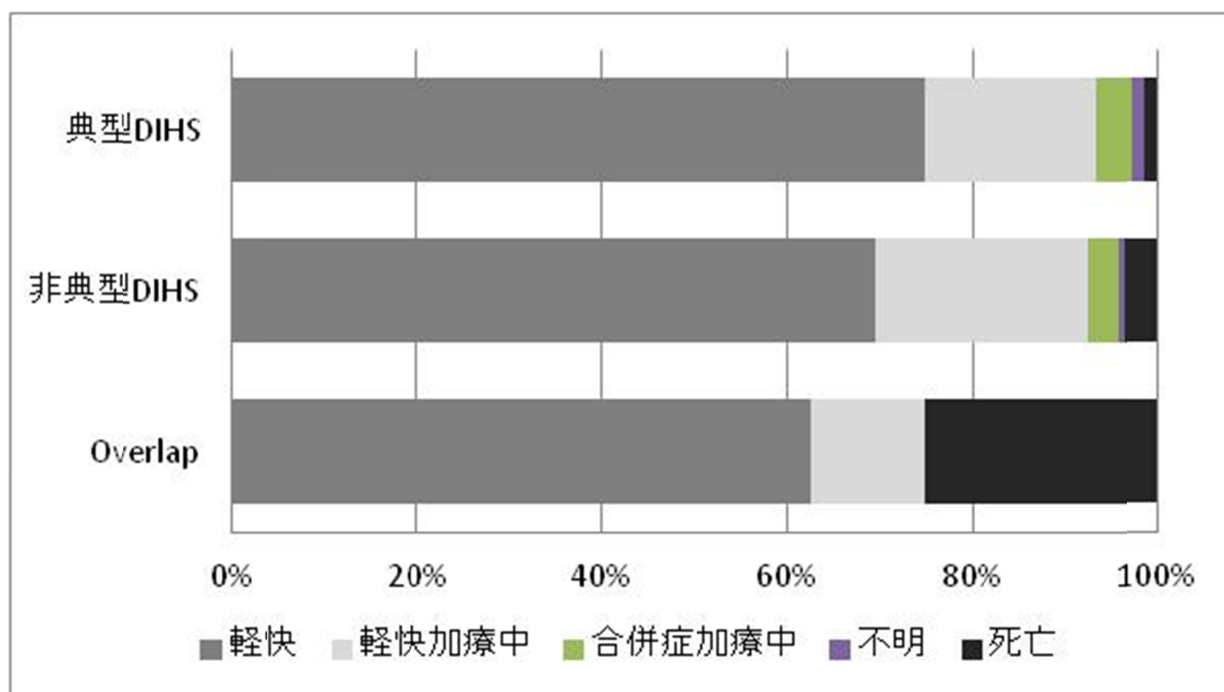
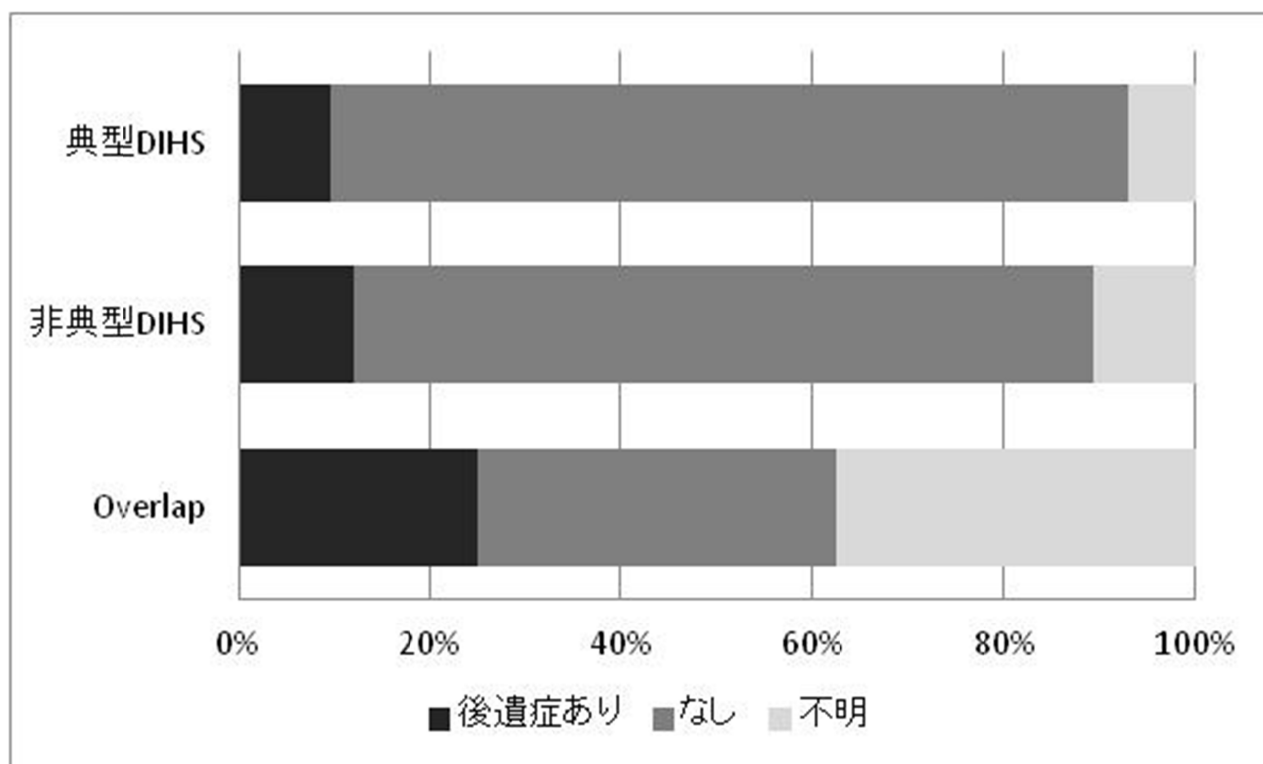


図4 病型別後遺症の割合(二次調査)



資料1)

「薬剤性過敏症症候群診断基準 2005」

概念

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

主要所見

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

臨床型

典型DIHS : 1~7 すべて

非典型DIHS : 1~5 すべて

ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

DIHS(典型・非典型を含む)とSJS・TENのオーバーラップ

参考所見

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

資料2)

DIHS 一次依頼状

診療科責任者様

2013年 1月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 塩原 哲夫(杏林大学医学部皮膚科学教室)

研究事務分担者 狩野 葉子(杏林大学医学部皮膚科学教室)

研究分担者(疫学調査担当) 黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学講座)

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査 一次調査のお願い

拝啓

初書の際、貴科には益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

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

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

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

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

敬具

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

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班全国疫学調査担当 黒沢美智子

電話：03-5802-1047

ファクシミリ：03-3812-1026

e-mail mic@juntendo.ac.jp

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

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班全国疫学調査担当 狩野葉子

電話：0422-47-5511

ファクシミリ：0422-47-9632

e-mail kano@ks.kyorin-u.ac.jp

2013 年 1 月

先生御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

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

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

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

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

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

敬具

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

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

資料3)

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

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

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の一次調査

記載年月日 2013年____月____日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名：_____

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の診断基準を満たす症例

典型 DIHS

1. なし 2. あり 男 例、女 例

非典型 DIHS

1. なし 2. あり 男 例、女 例

記入上の注意事項

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

2013年1月31日までにご返送いただければ幸いです。

2013年 1月

先生御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 塩原 哲夫(杏林大学医学部皮膚科学教室)

研究事務分担者 狩野 葉子(杏林大学医学部皮膚科学教室)

研究分担者(疫学調査担当) 黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学講座)

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

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

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

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

敬具

全国疫学調査事務局：〒113-8421 文京区本郷 1-1-19 元町ビル 2F

順天堂大学医学部衛生学講座

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班全国疫学調査担当 黒沢美智子

電話：03-5802-1047

ファクシミリ：03-3812-1026

e-mail mic@juntendo.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ：〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2

杏林大学医学部皮膚科

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班全国疫学調査担当 狩野葉子

電話：0422-47-5511

ファクシミリ：0422-47-9632

e-mail kano@ks.kyorin-u.ac.jp

資料5)

薬剤性過敏症候群(DIHS)全国調査二次調査票

ID番号

A - -

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

性別 男 女 年齢 歳 生年月日 (昭和 平成) 年 月 日

居住地都道府県名 () 身長(推定含む) cm 体重(推定含む) kg

原疾患(原因薬剤投与理由、例:感冒) () () ()

既往歴(例:HCV型肝炎、糖尿病、喘息) () () ()

既往歴 () () ()

被疑薬および投与期間

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

原因薬剤検索結果

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

入院日 例 20120812

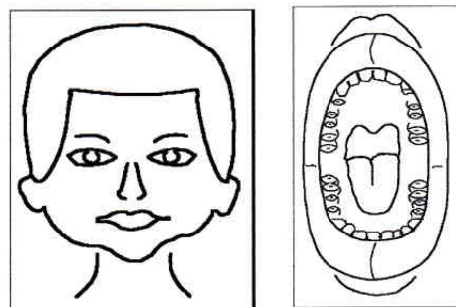
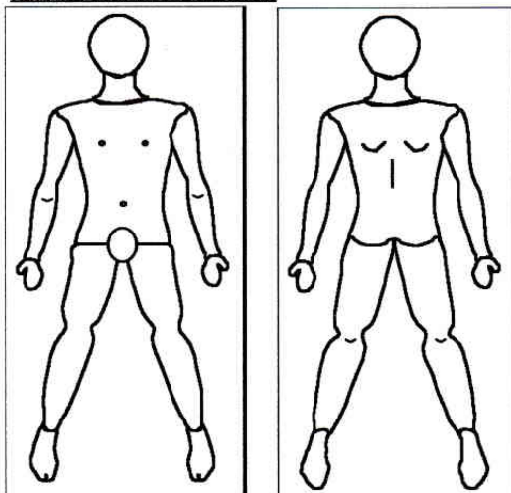
退院日 例 20120812 (死亡退院を含む)

発熱出現日 (38.0°C以上)

転院の場合 転院先 ()

皮疹出現日 (紅斑出現日)

臨床症状および検査所見



皮疹の分布を図示

紅斑・紫斑 :

丘疹・水疱・膿疱 :

粘膜疹(発赤・紫斑・びらん) :

「医薬品副作用被害救済制度」請求用紙(皮膚)(医療費3)より引用改編

例 20120812

1 発熱(最高値) . °C 測定日

2 皮疹の性状 顔面の浮腫 あり なし 不明
 口囲皮疹 あり なし 不明
 紅皮症状態 あり なし 不明
 粘膜疹 あり なし 不明
 眼瞼の白色調 あり なし 不明

病理組織学的検査 あり なし 不明 部位 () () 施行日 例 20120812
 基底層の液状変性 あり なし 不明 血管周囲性細胞浸潤 あり なし 不明
 表皮内細胞浸潤 あり なし 不明 アポトーシス あり なし 不明

3 粘膜疹 眼症状:結膜充血 あり なし 不明 口腔:点状紫斑 あり なし 不明
 口唇・口腔:発赤 あり なし 不明 びらん あり なし 不明

4 リンパ節腫脹 あり なし 不明 部位 () ()

<経過中の合併症について>

5 中枢神経障害 あり なし 不明 疾患名 ()

6 甲状腺障害 あり なし 不明 疾患名 ()

7 内分泌異常 あり なし 不明 血糖値上昇(>252mg/dl) あり なし 不明 疾患名 ()

8 循環器障害 あり なし 不明 頻脈(≥120/min) | あり なし 不明 疾患名 ()

9 心疾患 あり なし 不明 疾患名 ()

10 消化器症状 あり なし 不明 下痢 あり なし 不明 下血 あり なし 不明
 その他 () あり なし 不明 疾患名 ()

11 呼吸器障害(検査日:初期) あり なし 不明 疾患名 ()

12 末梢血異常 あり なし 不明 WBC / μ L eosino / μ L atyp-lym / μ L
 例 20120812
 検査日 PLT $\times 10^4$ / μ L Hb g/dL IgG mg/dL グロブリン値 mg/dL

13 肝機能障害 あり なし 不明 ALT IU/L AST IU/L
 検査日 T-Bil mg/dL γ -GTP IU/L

14 腎機能障害 あり なし 不明 BUN mg/dL CRE mg/dL
 検査日

15 敗血症 あり なし 不明 発症日 原因菌 () ()

16 帯状疱疹 あり なし 不明 発症日 部位 ()

17 その他の障害 あり なし 不明 疾患名 発症日 疾患名 発症日
 1) () 2) ()

ウイルス学的検査所見 あり なし 不明

		1回目		2回目	
		測定値	検査日	測定値	検査日
1.抗体価	HHV-6	<input type="text"/> 倍	<input type="text"/>	<input type="text"/> 倍	<input type="text"/>
	CMV 測定法 ()	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	その他 <input type="checkbox"/> あり 測定法 ()	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.DNA検出	HHV-6 <input type="checkbox"/> 血清 <input type="checkbox"/> 血球	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	CMV <input type="checkbox"/> 血清 <input type="checkbox"/> 血球	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	CMV <input type="checkbox"/> 組織 採取部位 ()	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	その他 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 血清 <input type="checkbox"/> 血球	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

治療

1 副腎皮質ステロイド薬

- ・ステロイド大量療法 あり なし 薬剤名 () 商品名 ()
 最大投与量 mg/day 期間 病日~ 病日 日間
 → 有効 無効 悪化
- ・パルス療法(mPSL) あり なし
 1回目投与量 mg/day 期間 病日~ 病日 日間
 パルス療法直後のステロイド投与 あり なし 不明 薬品名 ()
 投与量 mg/day 期間 病日~ 病日 日間
 → 有効 無効 悪化

2 ヒト免疫グロブリン静注療法 あり なし 1回目 薬剤名 ()
 投与量 g/day 期間 病日~ 病日 日間
 → 有効 無効 悪化

3 血漿交換療法 (DFPP:二重膜ろ過血漿交換法, PE:単純血漿交換法, いずれか) あり なし
 1回目 DFPP PE 期間 病日~ 病日 日間
 → 有効 無効 悪化

4 その他 () 期間 病日~ 病日 日間
 → 有効 無効 悪化

転帰 軽快 軽快加療中 合併症加療中

例 20120812 判定日 不明 死亡 死因 () 判定日 例 20120812

後遺症 あり なし 不明

1 呼吸器障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	症状/疾患名 ()	例 20120812 出現/発症日 <input type="text"/>
2 肝機能障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	検査値異常 ()	<input type="text"/>
		症状/疾患名 ()	<input type="text"/>
3 腎機能障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	検査値異常 ()	<input type="text"/>
4 糖尿病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	タイプ <input type="checkbox"/> 1型 <input type="checkbox"/> 2型	<input type="text"/>
5 甲状腺疾患	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	症状/疾患名 ()	<input type="text"/>
6 その他の症状 (膠原病など)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	症状/疾患名 ()	<input type="text"/>
		症状/疾患名 ()	<input type="text"/>
		症状/疾患名 ()	<input type="text"/>

ご協力ありがとうございました

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

重症多型滲出性紅斑に伴う眼障害の実態調査ならびに発症に関与する遺伝子素因についての解析

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

眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) の発症背景及び重症化に関わる因子を明らかにするため、眼科に通院する SJS/TEN200 例を対象に発症背景と初期診断について検討した。また眼合併症型 SJS/TEN の発症原因薬剤の 8 割を占める感冒薬に焦点をあて、感冒薬に関連して発症する眼合併症型 SJS/TEN に関連する HLA 型について解析を行った。発症年齢は 0-78 歳 (平均 29.4 歳)、年代別では 9 歳以下が最多であった。79.9% で前駆症状として感冒様症状を伴い、被疑薬は多い順に感冒薬 90 例、解熱鎮痛薬 81 例であり、代表的被疑薬である抗てんかん薬と痛風治療薬はそれぞれ 16 例、1 例と少数であった。また、感冒薬に関連して発症した眼合併症型 SJS/TEN の HLA 解析では、HLA-A*0206 の頻度がコントロール群では 13.6% であったのに対して、患者群では 47.6% と著明に高く、有意に強い関連を認めた (保持者頻度: $p=4.1 \times 10^{-12}$, $P_c=8.2 \times 10^{-11}$, $OR=5.8$)。また、この関連は、眼合併症を伴う SJS/TEN 患者全体 (保持者頻度: $p=4.9 \times 10^{-10}$, $P_c=9.9 \times 10^{-9}$, $OR=4.5$) との関連より強いものであった。これらの結果より、眼合併症型 SJS/TEN では、総合感冒薬や解熱鎮痛薬に代表される感冒薬による発症が大部分を占め、その発症遺伝子素因として HLA-A*0206 が重要であることが明らかとなった。

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症 (TEN) は約 70% で眼障害を伴い、重篤な視覚障害とドライアイを後遺症とする。発症時に眼合併症の有無や重症度を予測できれば、眼後遺症の発症を軽減できる可能性

が高い。そこで発症初期の眼合併症関与を予測する方法を明らかにすることを目的として、以下の研究を行った。

1) 眼科に通院する SJS (TEN を含む) を対象に発症背景と初期診断について検討した。

2) 眼合併症型 SJS/TEN の発症原因薬剤の 8 割を占める感冒薬に焦点をあて、感冒薬に関連して発症する眼合併症型 SJS/TEN に関連する HLA 型について解析を行った。

B. 研究方法

1) 京都府立医科大学眼科を受診し、詳細な病歴を聴取した 170 例(6-92 歳、平均年齢 47.9 歳)を対象として、現在の視力、発症年齢、感冒様症状の有無、薬剤履歴、発症時の診断について検討した。

2) 眼合併症を伴う SJS/TEN 患者 166 名のうち、風邪薬が誘因と考えらえた 126 名と健常コントロール 220 名の HLA class I (HLA-A,B,C)を解析した。末梢血から DNA を採取、PCR-SSOP (Sequence Specific Oligonucleotide Probe) 法に基づき HLA タイピング試薬を用いて、WAKFlow system にて HLA 遺伝子のタイピングを行った。

<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) 発症年齢は0-78歳(平均29.4歳)、年代別では9歳以下が38例(22.4%)と最多であった。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。発症時に眼科、皮膚科、内科、小児科、救急、耳鼻咽喉科に受診しており(いずれも10例以上)、確定診断前に告げられた病名として麻疹、水痘、風疹、ヘルペス、結膜炎がみられた。最良矯正視力は150眼(44.4%が)が0.1未満であった。

2) HLA-A*0206 の頻度は、コントロールでは 13.6%であったが、感冒薬が誘因と考えらえた SJS/TEN 患者では 47.6%であった。感冒薬誘因性 SJS/TEN は HLA-A*0206(保持者頻度: $p=4.1 \times 10^{-12}$, $P_c=8.2 \times 10^{-11}$, $OR=5.8$)に強い関連を認めた。また、この関連は、眼合併症を伴う SJS/TEN 患者全体(保持者頻度: $p=4.9 \times 10^{-10}$, $P_c=9.9 \times 10^{-9}$, $OR=4.5$)との関連より強いものであった。

D. 考察

感冒様症状を前駆症状として、総合感冒薬または NSAIDs を契機に発症した年齢が若い患者では眼後遺症を伴う可能性が高い。発症時に、皮膚科

以外にも内科、小児科、救急、耳鼻咽喉科を受診しており、初期診断においてこれらの診療科との連携が必要である。また、感冒薬が誘因となり発症する眼合併症型SJS/TEN発症には、HLA-A*0206と強く関連することが明らかとなった。

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。

本疾患の発症には、単一の疾患関連遺伝子のみではなく複数の疾患関連遺伝子の相互作用が関与していると考えられる。

臨床所見と患者遺伝子解析により、発症後早期に眼障害を伴う可能性やその重症度を予測できれば、眼後遺症の予防に大きく貢献できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 25 年度）

1. 論文発表

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: 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):60-9, 2013.

2) **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.

3) **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.

4) Isogai H, Miyadera H, Ueta M, **Sotozono C**, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N. In Silico Risk Assessment of HLA-A*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *J Toxicol.* Epub 2013 Oct 12.

5) 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, **Sotozono C**, Kinoshita S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Aihara M. Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics.* 14(15):1821-31, 2013.

6) Ueta M, **Sotozono C**, Yokoi N, Kinoshita S. Rebamipide suppresses PolyI:C-stimulated cytokine production in human conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 29(7):688-93. 2013.

7) Watanabe A, **Sotozono C**, Ueta M, Katsuhiko Shinomiya, Kinoshita S, Kakizaki H, Selva D,

FRANZCO F. Folliculitis in Clinically “Quiet” Chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery in press.*

2. 学会発表

国内学会

- 1) **外園千恵**, 上田真由美, 福本暁子, 稲富勉, 横井則彦, 木下茂: 自己免疫性眼表面疾患. 第 117 回日本眼科学会総会, 東京, 平成 25 年 4 月 5 日.
- 2) **外園千恵**. 自己免疫性疾患の薬物療法. 第 67 回日本臨床眼科学会, 横浜, 平成 25 年 10 月 31 日.
- 3) **外園千恵**, 上田真由美, 宮崎冴子, 稲富勉, 木下茂. Stevens-Johnson 症候群後遺症患者の発症背景と初期診断. 第 67 回日本臨床眼科学会, 横浜, 平成 25 年 11 月 1 日.
- 4) 上田真由美, **外園千恵**, 宮寺浩子, 徳永勝士, 木下茂. 感冒薬誘因性 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の HLA 解析. 人類遺伝学会, 仙台, 平成 25 年 11 月 23 日.

海外学会

- 1) **Chie Sotozono**, Shigeru Kinoshita, Amane Kitami, Masafumi Iijima, Michiko Aihara, Zenro Ikezawa, Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Yuji Shirakata, Koji Hashimoto. Etiologic Features Of Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis With Ocular Involvement. 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, November 16, 2013.
- 2) Mayumi Ueta, **Chie Sotozono**, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita. HLA markers of cold medicine related Stevens Johnson Syndrome . 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, November 16-17, 2013. October 29, 2013.
- 3) Ueta M, **Sotozono C**, Kinoshita S: HLA analysis of cold medicine related Stevens-Johnson syndrome with

ocular complication in Japan. 2013 Asia-ARVO. NEW DELHI, INDIA, October 29, 2013.

各種セミナー

- 1) **外園千恵**. スティーブンス・ジョンソン症候群. 第 125 回青森眼科集談会, 青森, 平成 25 年 10 月 27 日.
- 2) **外園千恵**. 眼科治療で難渋した症例. 重症薬疹の診断と治療 『拠点病院のための講習会』, 埼玉, 平成 25 年 9 月 22 日.
- 3) **外園千恵**. 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネジメント. 第 5 回 東近江眼科カンファレンス, 京都, 平成 25 年 8 月 31 日.
- 4) **外園千恵**. 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネジメント. 第 2 回福岡 Cornea Forum, 福岡, 平成 25 年 6 月 22 日.

3. 著書・総説

- 1) **外園千恵**: 前眼部の管理. 日本の眼科 84(5), 17-22, 2013.
- 2) 上田真由美, **外園千恵**: Stevens-Johnson 症候群, 眼類天疱瘡とドライアイ. 専門医のための眼科診療クオリファイ. ドライアイスペシャリストへの道. 2013, p376-379, 中山書店.
- 3) 上田真由美, **外園千恵**: 重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症. 図で早わかり実戦! 眼科薬理. 臨床眼科. 2013 年増刊号. Vol.67. no.11. p132-136, 医学書院
- 4) 上田真由美, **外園千恵**: Stevens-Johnson 症候群の眼障害. 目でみる皮膚科学 Visual Dermatology . 2013, Vol.12 No.2: p172-174, 秀潤社.

H. 知的所有権の出願・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

削除ページ