

20132406/A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 26 (2014) 年 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立 -----	2
外園千恵	
II. 分担研究報告	
1. SJS/TEN の眼科的重症度に関与する因子の解明-----	5
外園千恵	
2. Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症へのステロイドパルス療法の検討-----	10
狩野葉子	
3. 症例集積システムとSJS/TEN発症関連遺伝子マーカーの探索-----	15
鹿庭なほ子	
4. 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症に関わる遺伝子素因の解明-----	22
上田真由美	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	26
IV. 資料・研究成果の刊行物・別刷	

班 員 構 成

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

# I. 総括研究報告

## 患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に伴う重篤な眼障害は、高度の視力障害が後遺症となり社会復帰が極めて困難となる。眼障害を回避する有用な治療について国際的なコンセンサスはまだなく、新規発症する患者の眼後遺症を回避できていない。SJS/TEN 後遺症による失明の回避を目的として、1) SJS/TEN 患者を対象に発症背景と眼科重症度に関する調査を実施、2) 急性期治療としてステロイドパルスの効果を検討、3) 多数例の患者を対象に遺伝子解析を行い、眼障害との関連を解析した。4) 患者支援 HP を作成し、患者会の会員が重篤副作用症例集積ネットワークを通じて研究協力できる体制を構築した。眼障害の重篤化には、被疑薬、年齢、遺伝子多型と HLA が関与する。メチルプレドニゾロンパルス療法による早期治療は予後改善に結びつくと考えられた。本疾患に関する情報を集約、提供するホームページを開設できた。稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムとして、今後双方向性の情報交換に役立てていく。

### A. 研究目的

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

が示唆されている。本研究は、1) SJS/TEN 発症患者を対象に眼合併症に関連する背景因子を明らかにする。2) 急性期治療としてステロイドパルスの有用性を検討する。3) 国内の多数例を対象に遺伝子解析を行い、病態別に発症と患者素因との関連を解析する。4) 双方向性に情報交換を行い、稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムを構築する。

得られた成果をもとに眼後遺症の発症背

景を明らかにして急性期の早期診断に役立て、予後の改善をはかる。

## B. 研究方法

### 1) 眼障害患者の調査

京都府立医科大学眼科を受診し、病歴を聴取した200例を対象として、現在の視力、発症年齢、感冒様症状の有無、被疑薬、発症時の診断について検討した。

### 2) ステロイドパルスの効果

急性期8名の患者にメチルプレドニゾロン1,000mg/日、連続3日間投与し、その後、プレドニゾロンを0.8~1.0mg/日投与した。

### 3) 患者の遺伝子解析

感冒薬が関与して発症した SJS/TEN 患者 131 名と健常コントロール 419 名対象に、HLA 解析を行った。抗てんかん薬であるゾニサミド誘因性 SJS/TEN の発症と関連する HLA マーカーの探索を行った。

### 4) ネットワーク構築

双方性に情報交換できるHPの開設に向けて、協議、検討を重ねた。また重篤副作用症例集積ネットワークを通じて、SJS 患者会の会員が協力できる手順を検討した。

### (倫理面への配慮)

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

- Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の眼合併症に関する疫学調査(承認番号 E-393、承認日平成 24 年 5 月 14 日)
- Stevens-Johnson 症候群に対する遺伝子多型解析(承認番号 G-120、承認日 平成 23 年 12 月 22 日)
- 難治性角結膜疾患に対するHLAならびに遺伝子多型解析(承認番号G-142、承認日 平成 24 年 11 月 5 日)
- 眼表面炎症性疾患の病態に関する研究(承認番号 C-1233、承認日 平成 24 年 11 月 5 日)

## C. 研究結果

### 1) 眼障害患者の疫学調査

対象となった患者200例の年齢は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。発症年齢が若いほどに前駆症状として感冒様症状を伴う率が高く、また被疑薬として非ステロイド系消炎剤(NSAIDs)あるいは総合感冒薬の占める割合が高かった。

### 2) ステロイドパルスの効果

患者のSCORTEN (a severity-of-illness score for TEN)は平均2.1で、予測死亡数は1.6人と算出されたが、本パルス療法では死亡例はなかった。完全な表皮の上皮化までには1

2.7±7.5日要した。重症の細菌感染症は認められなかったが、2例でサイトメガロウイルス抗原血症が検出され、B型肝炎ウイルスキャリアーではウイルス量が増加した。

### 3) 患者の遺伝子解析

HLA-A\*0206の保持者頻度は、コントロールでは13.6%であったが、眼粘膜障害を伴った風邪薬が関与する患者では47.3%( $p=2.8 \times 10^{-16}$ ,  $P_c=5.0 \times 10^{-15}$ ,  $OR=5.7$ )、さらにそのうちアセトアミノフェンを内服した患者では52.5%( $p=5.0 \times 10^{-13}$ ,  $P_c=9.0 \times 10^{-12}$ ,  $OR=7.0$ )であった。

HLA-A\*02:07がゾニサミド誘因性のSJS/TENの発症と関連のあることが示唆された。

### 4) ネットワーク構築

本疾患を啓発し、新規発症者および後遺症患者に情報提供するHPを開設した。重篤副作用症例集積ネットワークを通じて、患者会会員が協力できる手順を構築した。

## D. 考察

SJS/TENの眼科的重症度には発症年齢、前駆症状の有無、被疑薬が関与していると推測された。ステロイドパルス療法施行に際しては基礎疾患に留意し、ウイルス再活性化などに注意する必要があるが、副作用が比較的少なくSJS/TENの有効な治療法の1つとして位置づけられる。

眼粘膜障害を伴う重症薬疹SJS/TENと関連を示すHLA-A\*0206は、感冒薬、特にアセトアミノフ

エンが関与して発症するSJS/TENと強い関連を示し感冒薬関連SJS/TEN発症のHLAマーカーになる可能性が示唆された。

## E. 結論

若年発症で感冒様症状が先行し、NSAIDs、総合感冒薬が関与するSJS/TENは眼障害が重篤化する可能性が高い。HLA-A\*0206が感冒薬関連SJS/TEN発症と関連する。メチルプレドニゾロンパルス療法による早期治療は予後改善に結びつくと考えられた。本疾患に関する情報を集約、提供するホームページを開設できた。稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムとして、今後双方向性の情報交換に役立てていく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表（平成25年度）

### 論文発表

巻末研究成果一覧表参照

## H. 知的所有権の取得状況

### 特許取得

なし

### 実用新案登録

なし

### その他

なし



## II. 分担研究報告

## SJS/TEN の眼科的重症度に関与する因子の解明

分担研究者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) による眼後遺症の回避を目的として、京都府立医科大学眼科を受診し、病歴を聴取した 200 例を対象として、現在の視力、発症年齢、感冒様症状の有無、被疑薬、発症時の診断について検討した。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。発症年齢が若いほどに前駆症状として感冒様症状を伴う率が高く、また被疑薬として非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) あるいは総合感冒薬の占める割合が高かった。SJS/TEN の眼科的重症度には発症年齢、前駆症状の有無、被疑薬が関与していると推測された。

### A. 研究目的

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

本研究では、SJS/TEN 眼合併症患者を対象に発症時の臨床経過に関する調査を実施した。

### B. 研究方法

京都府立医科大学眼科を受診し、詳細な病歴を聴取した 200 例を対象として、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。

<倫理面の配慮>

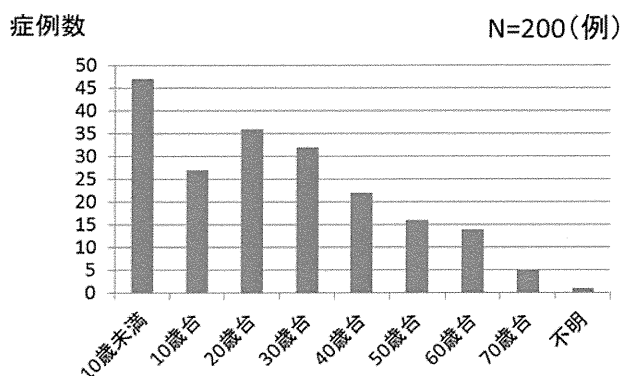
本研究については、以下の研究課題名にて京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認を得ており、所定の説明書と同意書を用いた。

- 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)

### 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。最良矯正視力は150眼（44.4%）が0.1未満であった。

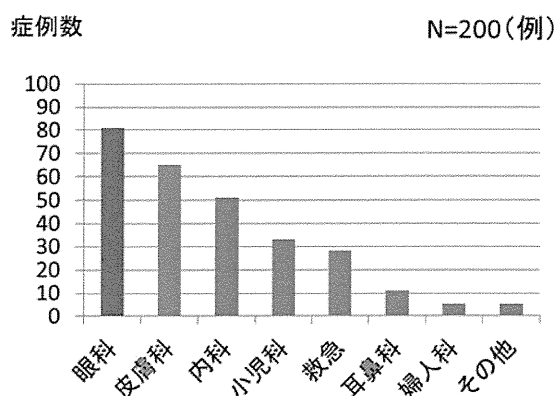
#### 発症年齢



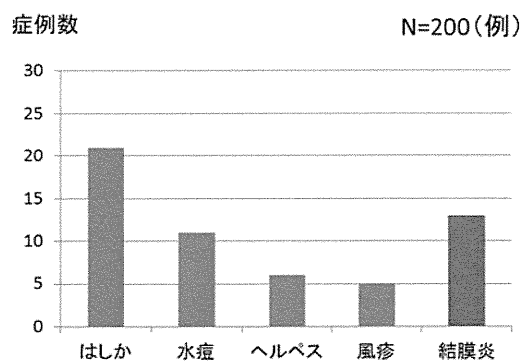
- ② 記憶の明らかな164例中131例（79.9%）で前駆症状として感冒様症状を伴い、被疑薬は多い順に非ステロイド系消炎剤（NSAIDs）57例、総合感冒薬45例、抗生物質46例であった。代表的被疑薬である抗てんかん薬は11例と少なく、痛風治療薬は3例であった。発症年齢が若いほどに前駆症状として感冒様症状を伴う率が高く、また被疑薬として非ステロイド系消炎剤（NSAIDs）あるいは総合感冒薬の占める割合が高かった。

- ③ 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。

#### 発症時の受診科



#### 発症時の診断



### D. 考察

眼後遺症を伴う慢性期 SJS 患者は、発症年齢が若く、被疑薬として NSAIDs、総合感冒薬を多く認めた。若年者で NSAIDs、総合感冒薬が関与する SJS/TEN は眼障害が重篤化すると考えられた。

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

## E. 結論

SJS/TEN 急性期の眼科的重症度には、発症年齢と被疑薬が関与する。内科、小児科、救急における本疾患の啓発の必要性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表（平成 25 年度）

### 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. 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.* 514068, 2013.
4. 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.
5. 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.
6. Kinoshita S, Awamura S, Nakamichi N, Suzuki H, Oshiden K, Yokoi N, Rebamipide Ophthalmic Suspension Long-term Study Group. A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye. *Am J Ophthalmol.* 157(3), 2014.
7. Watanabe A, Sotozono C, Ueta M, Shinomiya K, Kinoshita S, Kakizaki H, Selva D. Folliculitis in clinically "quiet" chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 30(1) : 80-82, 2014.
8. Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga

K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, Kinoshita S. Independent strong association of HLA-A\*02:06 and HLA-B\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. Sci Rep. 4:4862,2014.

## 学会発表 国内学会

1. 上田真由美、外園千恵、木下茂. 風邪薬が誘因と考えられる Stevens-Johnson 症候群の HLA 解析. 第 34 回日本炎症・再生医学会、京都、2013.7.7.
2. 中村隆宏、外園千恵、稲富勉、木下茂. 難治性角結膜疾患に対する培養口腔粘膜上皮シート移植の橋渡し研究. 第 12 回日本組織移植学会総会・学術集会、埼玉、2013.08.03.
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、2013.11.01.
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. 第 58 回日本人類遺伝学会、仙台、宮城県、2013.11.23.
5. 森川恵輔、外園千恵、稲富勉、中村隆宏、横井則彦、松尾俊康、木下茂. 先進医療としての羊膜移植の現状と有効性. 角膜カンファレンス 2014 (第 38 回日本角膜学会総会、第 30 回日本角膜移植学会)、沖縄、2014.01.30.
6. 宮村有佳、外園千恵、上田真由美、木下茂. 瞼々癒着を生じた急性期 Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 角膜カ

ンファレンス 2014 (第 38 回日本角膜学会総会、第 30 回日本角膜移植学会)、沖縄、2014.01.30.

7. 上田真由美、外園千恵、木下茂. アセトアミノフェン関連 Stevens-Johnson 症候群の HLA class I 解析. 第 118 回日本眼科学会総会、東京、2014.04.04.

## 海外学会 招聘講演

1. Sotozono C, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Hashimoto K. Etiologic Features Of Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis With Ocular Involvement. 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.16-17.

## 一般講演

1. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Anti-inflammatory effect of rebamipide on the ocular surface. XX Biennial Meeting of the International Society for Eye Research, Leuven, Belgium, 2013.3.21.
2. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita K. The effect of rebamipide eye drops on allergic conjunctivitis with giant papilla. The EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)-WAO (World Allergy Organization) Congress 2013, Milano, Italy 2013.6.25
3. Ueta M, Sotozono C, Koga A, Yokoi N, Kinoshita S. Anti-inflammatory effects of rebamipide eye drops on allergic conjunctivitis. 2013 TFOS (7th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface) Taormina, Sicily, Italy, 2013.9.20
4. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S. HLA analysis of cold medicine related Stevens-Johnson syndrome with ocular

complication in Japan. 2013 Annual Meeting of the Asian Association for Research in Vision and Ophthalmology (Asian ARVO), New Delhi, India, 2013.10.29.

5. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S. HLA markers of cold medicine related Stevens Johnson Syndrome . 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.17.

#### 著書・総説

1. 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. 臨床眼科 2013 年増刊号 67(11), p132,2013.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症へのステロイドパルス療法の検討

分担研究者 狩野葉子 杏林大学医学部皮膚科 教授

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)は、薬剤に起因して皮膚と粘膜を侵す重篤な疾患である。様々な治療が試みられてきているが、その評価は定まっていない。本研究では、8名の患者にステロイドパルス療法を施行しその有用性を検証した。方法としてメチルプレドニゾン1,000mg/日、連続3日間投与し、その後、プレドニゾンを0.8~1.0mg/日投与した。患者の SCORTEN (a severity-of-illness score for TEN)は平均2.1で、予測死亡数は1.6人と算出されたが、本パルス療法では死亡例はなかった。完全な表皮の上皮化までには12.7±7.5日要した。重症の細菌感染症は認められなかったが、2例でサイトメガロウイルス抗原血症が検出され、B型肝炎ウイルスキャリアーではウイルス量が増加した。ステロイドパルス療法施行に際しては基礎疾患に留意し、ウイルス再活性化などに注意する必要があるが、副作用が比較的少なくSJS/TENの有効な治療法の1つとして位置づけられる。

**A. 研究目的**

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)は、主として薬剤に起因して発症し、皮膚と粘膜を傷害する重篤な疾患である。治療としてはステロイド大量療法、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、シクロスポリン投与、免疫グロブリン製剤療法、サポータティブ療法などがあげられているが、その評価は一定していない。本研究では、SJS/TEN 例におけるステロイドパルス療法の有用性について検証した。

**B. 研究方法**

検討に供した症例は2007年~2011年に

杏林大学病院皮膚科においてSJSあるいはTENと診断され、入院加療した患者8人(男性3名、女性5名)をretrospectiveに検討した。SJSは3例、TENは3例、SJS/TEN overlapは2例であった。原因薬剤では抗けいれん薬2例、鎮痛解熱薬2例、抗菌薬2例、気道粘液分泌促進薬1例であった。基礎疾患では精神疾患2例、神経痛/肺癌1例、心不全/直腸癌1例、気管支炎1例、脳出血/高血圧1例、潰瘍性大腸炎/B型肝炎ウイルスキャリア1例、脳血腫/糖尿病1例であった。表皮?離面積は5%~80%で、SJS/TENの重症度の評価を表すSCORTEN(a

severity-of-illness score for TEN)は入院時平均 2.1 (0~4)、入院時の発熱は 36.6~39.4°C であった。

ステロイドパルス療法はメチルプレドニゾロン 1000mg/日で 3 日間投与した。その後、経口プレドニゾロンを 0.8~1.0mg/日投与し、プレドニゾロンは徐々に漸減した。また、ステロイドパルス療法後にも発熱が持続した場合には、メチルプレドニゾロン 500mg/日、2 日間のミニパルス療法を追加施行した。発症からステロイドパルス療法開始までの期間は 3 日~10 日であった。7 例においてステロイドパルス療法前にすでに全身性ステロイド療法 (20~60mg/日、2-4 日間) が行われていた。

#### (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承認(承認番号 No.H22-077-06)を受けた。試料提供者からは本委員会での検討、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

検討に供した症例の SCORTEN による予測死亡数は 1.6 人と算出されたが、今回のステロイドパルス療法では死亡例はなかつ

た。ステロイドパルス療法後に発熱が持続した 2 例では、ミニパルス療法が追加され軽快した。完全な表皮の上皮化は  $12.7\pm 7.5$  日(7~28 日)であった。1 例でステロイドパルス療法後に表皮?離面積の拡大が認められたため、血漿交換療法を施行した。

肺炎、敗血症、腎盂腎炎などの重症の細菌感染症は認められなかったが、2 例でサイトメガロウイルス抗原血症がそれぞれ 10 日目と 25 日目に検出され、7 日間ガンシクロビルを投与し、抗原血症は陰性化した。B 型肝炎ウイルスキャリア例ではステロイドパルス療法後にウイルス量が増加したため内科専門医により B 型肝炎ウイルス治療薬が投与され軽快した。1 例でステロイドパルス療法後に高血圧が出現し、降圧薬の投与を行った。眼合併症はなかった。

### D. 考察

SJS/TEN の治療は未だ確立されたものはない。本研究のステロイドパルス療法では、SCORTEN 評価で予測された死亡例はなく、有効と評価できる。また、ステロイド大量投与のために懸念された重症の細菌感染症は認められなかった。しかし、経過中に B 型肝炎ウイルスキャリアではそのウイルス量が顕著に増加し、サイトメガロウイルスの再活性化が 2 例で検出された。ステロイドパルス療法を行う際には、基礎疾患に留意して症例を選択し、ステロイドパルス療法後にはウイルス再活性化などに注意する必要がある。



## E. 結論

メチルプレドニゾロンパルス療法は、基礎疾患により症例を選択する必要があるが、比較的副作用が少なく、SJS/TEN へ有効な治療法である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 国内発表

1. 狩野葉子: 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 薬剤性過敏症症候群. Modern Physician 33; 995-998:2013.
2. 狩野葉子: 薬剤性過敏症症候群の治療. 臨床免疫・アレルギー科 59; 471-476: 2013.

#### 国際発表

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. Kano Y, Shiohara T: Long-term outcome of patients with severe cutaneous adverse reactions. Dermatologica Sinica 31:211-216, 2013.
3. 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.

4. 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.

### 2. 学会発表

#### 国内発表

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.

- 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.
- 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.
- 佐藤洋平、平原和久、狩野葉子: 肺アスペルギルス症患者に生じた急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP). 日本皮膚科学会第848回東京地方会(城西地区), 東京, 平成25年5月18日.

#### 国際発表

- 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.
- 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.
- Kano Y. Long-term outcome of patients

with DIHS/DRESS in a single insititution. 8th International congress on cutaneous adverse drug reactions, Taipei, 2013.11.16.

- Yumi Aoyama<sup>1)</sup>, Aya Ukida<sup>1)</sup>, Yoshinori Shirafuji<sup>1)</sup>, Hiroshi Umemura<sup>1)</sup>, Koji Kamiya<sup>1)</sup>, Yukiko Ushigome, Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Keiji Iwatsuki<sup>1)</sup>: 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.
- Kurosawa M<sup>1)</sup>, Kano Y, Shiohara T, Yokoyama K<sup>1)</sup>: 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.

#### 著書

Descamps V, Tohyama M, Kano Y, Shiohara T: HHV-6A and HHV-6B in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. In: Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and

HHV-7, Diagnosis and clinical management. 3rd Ed. Flamand L, Lautenshlager I, Krueger G, Abrashi D, eds. Elsevier, New York, 2014, p.179-200.

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

1. 特許取得

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

症例集積システムとSJS/TEN発症関連遺伝子マーカーの探索

分担研究者 鹿庭 なほ子 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

**研究要旨** 薬物による重篤な副作用のひとつにスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)があり、重篤な場合には死に至り、回復後も眼や気道に重い後遺症が残り、その後の QOL が著しく低下することがある。本研究の目的は、患者会と連携し、双方向性に情報交換を行い、稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムを構築し、SJS/TEN による後遺症を回避するために有効な治療法及び予防法を確立することである。

本疾患の発症には遺伝的要因の関与が示唆されてきた。国立衛研では、既に、日本全国をカバーする症例集積システムを構築し、症例を集積すると共に SJS/TEN 発症と関連する遺伝子マーカーの探索を行ってきた。今年度は、同症例集積システムを通じて、SJS 患者会の会員が協力できる手順を構築した。また、遺伝的要因を解明するために、抗てんかん薬であるゾニサミド誘因性 SJS/TEN の発症と関連する HLA マーカーの探索を行った。

本年度は、SJS 患者会から 15 名の会員の同意を得ることができ、7 例の方から既に血液の提供を受けた。また、HLA-A\*02:07 がゾニサミド誘因性の SJS/TEN の発症と関連のあることが示唆された。

#### A. 研究目的

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

本疾患の発症には遺伝的要因の関与が示唆されてきた。著者等は、国

立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）において、皮膚科医、神経内科／小児科医、眼科医らと協力して SJS/TEN の発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究を行っており（国立衛研の SJS/TEN 研究）、医薬品食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構及び日本製薬団体連合の協力の下で、全国をカバーする重篤副作用症例集積ネットワークを通じて SJS/TEN の症例を集積している。著者等は既に、カルバマゼピン誘因性及びアロプリノール誘因性 SJS/TEN について、HLA の特定のタイプが日本人患者の遺伝子マーカーであることを報告してきた。本年度は、抗て