

んかん薬として使用されるゾニサミド誘因性の SJS/TEN の遺伝子マーカーについて、探索的に HLA との関連解析を行った。また、上記重篤副作用症例集積ネットワークでの症例集積をさらに促進するために、SJS 患者会の会員にも協力していただくための手続きを確立し、会員の方に血液を提供していただいた。

B. 研究方法

1. ゾニサミド誘因性 SJS/TEN の発症と関連する HLA のタイプ

国立衛研の SJS/TEN 研究班が集積した、SJS/TEN を発症する 2 ヶ月以内にゾニサミドの服用を開始した 12 症例について、Fisher の正確検定 (両側) により、HLA-A、HLA-B、HLA-C 及び HLA-DRB1 の遺伝子タイプのアレル頻度を、日本人母集団のアレル頻度と比較した。日本人母集団のデータは、日本ファーマコゲノムデータサイエンスコンソーシアム (JPDS) より提供された、本土由来健康日本人 2878 人分のデータである。複数の症例で検出されたアレルと、母集団ではよく見られるアレルのみを統計解析の対象とし、それらを合わせた数を用いてボンフェローニによる検定の多重性の調整を行った。

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

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

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づいて実施しており、国立衛研の倫理委員

会より承認を得て研究を行っている。試料及び診療情報は、連結可能匿名化して研究者に提供されたので、本研究から個人情報が発漏する恐れはなかった。

C. 研究結果

1. ゾニサミド誘因性 SJS/TEN の発症と関連する HLA のタイプ

SJS/TEN を発症する 2 ヶ月以内にゾニサミドの服用を開始した 12 症例の内訳は、男性 8、女性 4、年齢は 6 歳より 71 歳、ゾニサミドの服用開始から発症までの平均日数は 23.8 日、その標準偏差は 8.5 日であった。

複数の症例で検出されたアレルと、母集団ではよく見られるアレルで患者群で検出されなかったアレルの数は全部で 22 であった。ボンフェローニの補正前に P 値が 0.05 以下であったアレルは、*HLA-A*02:07*、*HLA-B*46:01* 及び *HLA-DRB1*08:03* であった (Table 1)。このうち、*HLA-A*02:07* については、ボンフェローニの補正後にも有意の関連が見られた。なお、ゾニサミド誘因性 SJS/TEN 症例においては、Table 1 で示した 3 つの HLA タイプは連鎖しており、ハプロタイプを構成していた。12 症例中 5 例がこのハプロタイプの保有者であり、いずれかのアレルがゾニサミド誘因性の SJS/TEN の責任遺伝子タイプであることが示唆された。

フェノバルビタール誘因性 SJS/TEN 及びフェニトイン誘因性 SJS/TEN と関連する HLA のタイプについても検討を行い、共通の HLA-B タイプが関連していることが示唆された。

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

SJS 患者会を、国立衛研で構築した重篤副作用症例集積ネットワークにおける患者が受診している医療機関とみなして、SJS 患者会の会員が、国立衛研の SJS/TEN 研究に協力できるシステムを構築した。システムの構築にあたっては、a)研究者に協力者の個人情報に漏れないこと、及び、b)解析対象以外の薬疹が入らないようにデータの品質を保持することに細心の注意を払った。

a)については、患者会の代表者（法律上の守秘義務を有する医療資格保有者とする）に、患者に対する同意取得のための説明と書面での同意書取得を依頼し、研究者と協力者が対面しないようにした。取得した同意書は、密封した封筒に入れられ、診断書等と共に研究者に送られ、研究者は密封された同意書を個人情報分担管理者に渡すことにした。

b)については、SJS 患者会の会員の中で、副作用被害救済事業において、医薬品医療機器総合機構（PMDA）よりの SJS/TEN の確定診断通知を有する会員のみを協力いただくこととし、SJS/TEN に関する診療情報は、副作用被害救済事業適用の申請を行うために PMDA に提出した診療情報の写しを提出いただくことにした。詳細な手順を以下に示す(図 1)。

1) SJS 患者会代表者は、該当者（PMDA よりの SJS/TEN の確定診断通知を有する会員）に国立衛研よりの研究協力依頼書を渡す。SJS 患者会代表者は、協力申出のあった該当者に、国立衛研の説明書を用いて説明する。

2) 研究参加に同意した会員（以下協力者と記す）は、同意書に署名し、PMDA へ提出した診断書の写し、PMDA よりの確定診断通知書及び採血依頼医師の連絡先を記載した連絡票を SJS 患者会代表者に送付する。

以下の手順は協力者一人ずつについて行う。

3) SJS 患者会代表者は、同意書の説明者欄に署名をした後、同意書を封筒に入れ密封する。SJS 患者会の代表者は、協力者に仮番号を振り、密封した封筒及び採血医師連絡票にその番号を記入する。その際、仮番号と協力者名の控えを保管する。SJS 患者会代表者は、密封した同意書、PMDA へ提出した診断書の写し、PMDA よりの確定診断通知書及び採血依頼医師連絡票をまとめてクリアファイルに入れ、国立衛研研究者に送付する。

4) 国立衛研研究者は、連絡票に記載された医師に連絡し採血を依頼する。

5) 医師の承諾が得られたら、国立衛研研究者は、個人情報管理分担者に連結可能匿名化番号 (ID) の発行をメールで依頼し、密封した同意書を手渡す。

6) 国立衛研研究者は、血液回収委託業者に採血キットの手配を依頼する。

7) 個人情報管理分担者は、ID を発行し、国立衛研研究者及び血液回収委託業者に連絡する。

8) 血液回収委託業者は、医師に採血キットを送付する。

9) 国立衛研研究者は、血液回収委託業者から手配終了の連絡が入ったら採血準備完了通知と切手を貼付した封筒に採血依頼状を入れて、SJS 患者会代表者へ送付する。

10) SJS 患者会代表者は、協力者に採血準備完了通知と採血依頼状を送付する。

11) 協力者は、採血依頼状を持参して採血依頼医師の医療機関を受診し、採血を依頼する。交通費及び医療機関で発生した費用は協力者の負担とする。

12) 医師は、指示に従い、血液を血液回収委託業者に送付する。

13) 血液回収委託業者は、抽出した DNA を国立衛研の研究者に送付する。

このようなシステムを通じて、平成 25 年度は、15 人の協力者を得、12 人については採血準備が完了し、7 人については、血液の提供が完了した。

D. 考察

ゾニサミドは日本で開発された芳香族系抗てんかん薬で、カルバマゼピンよりは頻度は低いが、重症薬疹を引き起こすことが知られている。今回の予備的解析において、ゾニサミド誘因性 SJS/TEN の発症に *HLA-A*02:07* が関与していることが示唆された。*HLA-A*02:07* は、*HLA-B*46:01* とハプロタイプを構成しているが、いずれも、カルバマゼピン誘因性 SJS/TEN との関連が報告されている *HLA* のタイプとは全く別のタイプであった。本研究のサンプルサイズが小さかったので、さらに症例を集積して、ゾニサミド誘因性 SJS/TEN と *HLA-A*02:07* との関連を確認する必要がある。

SJS 患者会には、重い後遺症を患う会員おり、これらの方々の国立衛研の研究班への協力は、同研究における症例集積へ多大に寄与すると考えられてきた。しかし、SJS 患者会の会員の発症時期が古いために、多くは、発症した時に SJS/TEN の治療を行った医師へ、説明、同意取得、採血、診療情報の提供を依頼することができない。適切な診療情報が得られない場合には、協力者の副作用を SJS/TEN であると確定することができず、研究班の全体のデータの質の確保を維持することが不可能であ

り、また、被疑薬を特定することもできない。そのために、これまで、SJS 患者会の会員へ、血液提供の協力依頼を行ってこなかった。今回、SJS 患者会の代表者と共に検討を行い、通常は担当医が提供する診療情報に変えて、PMDA へ提出した SJS/TEN に関する診療情報写しを提供いただくこととし、被疑薬の特定を行いやすくした。また、PMDA では、副作用被害救済事業の救済の可否を決定する際に、PMDA へ提出された診療情報を基に、複数の専門家が討議を行い SJS/TEN の確定診断を行っている。そのため、通知を保有する会員のみを対象に限ったことにより、国立衛研の研究班と同程度以上の基準で確定診断を得ていることになり、データの質の確保ができることになった。また、同意の取得については、歯科医師免許を有する SJS/TEN 代表者という適任者を得ることができた。今年度 15 名の協力者を得、7 名については既に血液の提供を受けた。SJS 患者会の協力により、SJS/TEN 研究における症例集積が促進された。

E. 結論

- ゾニサミド誘因性 SJS/TEN の発症に *HLA-A*02:07* が関連していることが示唆された。今後さらに症例を集積して、この関連について確認を行う必要がある。
- SJS 患者会の会員を症例登録する手順を構築し、国立衛研倫理委員会より承認を得て、症例の集積を開始した。2014.3.20 までに 7 名の会員の方から血液の提供を受けた。

謝辞

SJS 患者会の会員が国立衛研の SJS/TEN 研究に協力するための方法を確立するにあたり、貴重なご助言をいただき、また、SJS 患者会の症例集積にあたり多大のご尽力をいただきました、SJS 患者会代表の湯浅和恵様に、心よりお礼申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Kaniwa N, Saito Y. The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review. Therapeutic Advances in Drug Safety (in press).
 - 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, 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. 2013; 14(15): 1821-31.
 - 3) 鹿庭 なほ子：重症薬疹の関連遺伝子多型．アレルギー・免疫、2013; 20: 1814-1823.
2. 学会発表

- 1) Yoshiro Saito, Nahoko Kaniwa, Pharmacogenomic studies of SJS/TEN in Japan. The 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions (2013. 11, Taipei)
- 2) 斎藤嘉朗、頭金正博、中村亮介、関根章博、鹿庭なほ子：重篤副作用における GWAS 解析．人類遺伝学会第 58 回大会、2013.11、仙台。

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

Table 1. ズニサミト誘因性 SJS/TEN と有意の相関が見られた HLA のタイプ

Allele	日本人母集団		SJS/TEN 症例		優性遺伝モデル解析	
	アレル頻度 (%)	保有者頻度 (%)	アレル頻度 (%)	保有者頻度 (%)	P-value Pc-value	オッズ比 (95% CI)
<i>HLA-A*02:07</i>	201/5756 (3.49%)	196/2878 (6.81%)	5/24 (20.83%)	5/12 (41.67%)	P = 0.0008 Pc = 0.0176	9.77 (3.07 - 31.1)
<i>HLA-B*46:01</i>	286/5756 (4.97%)	276/2878 (9.59%)	5/24 (20.83%)	5/12 (41.67%)	P = 0.0037 Pc = 0.0814	6.73 (2.12 - 21.36)
<i>HLA-DRB1*08:03</i>	475/5756 (8.25%)	457/2878 (15.88%)	5/24 (20.83%)	5/12 (41.67%)	P = 0.0306 Pc = 0.6732	3.78 (1.20 - 11.97)

Pc ; 検定の多重性を補正後の p 値。 CI ; 信頼区間.

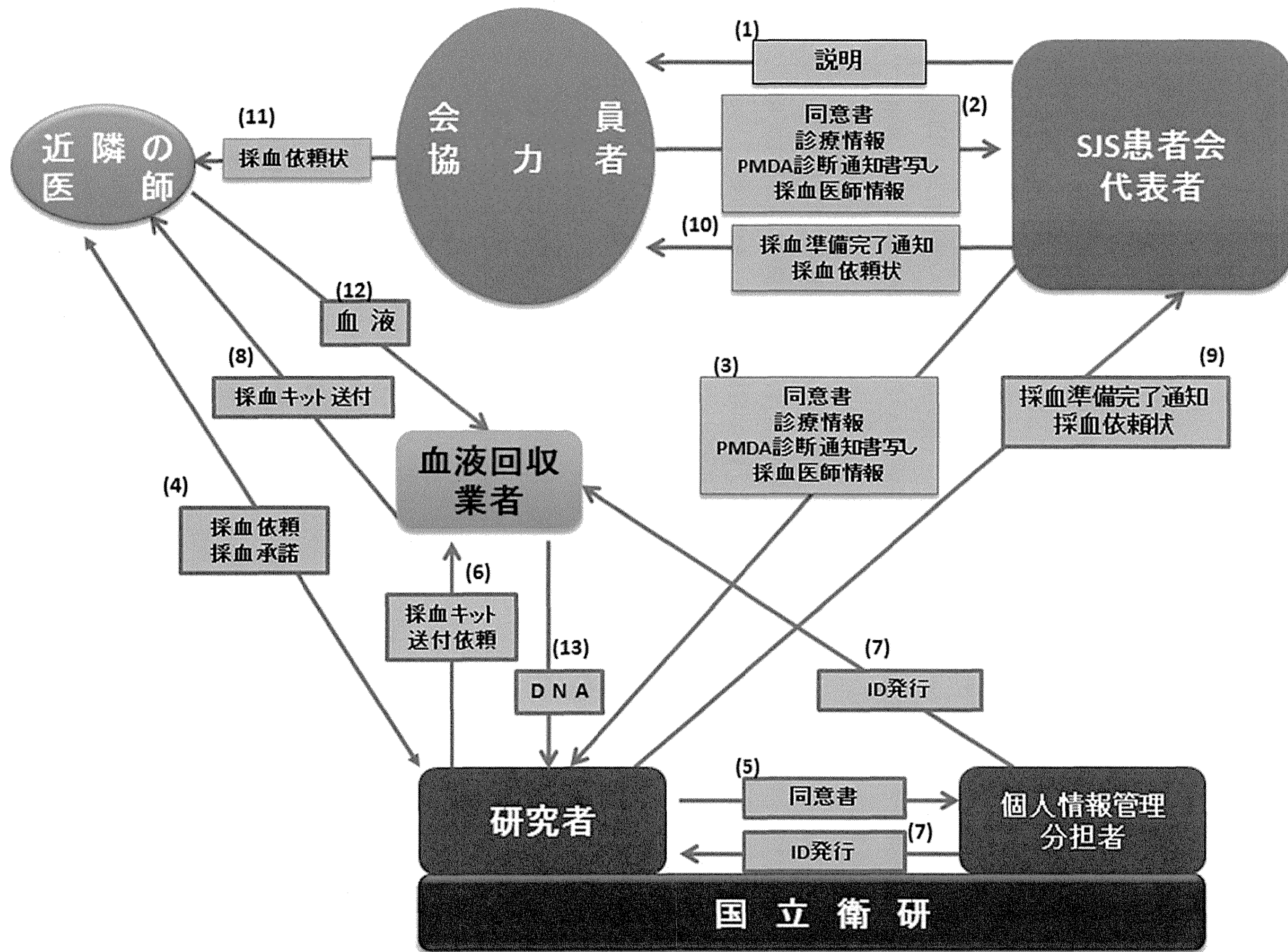


図1 SJS患者会を通じた症例集積

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

分担研究者 上田真由美 同志社大学生命医科学部 准教授

研究要旨

我々は、眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群（SJS）が HLA-A*0206 と強い相関を認めることを以前に報告した。また、我々の臨床データから、眼粘膜障害を伴う SJS 患者の約 8 割は、感冒症状に対する病院処方薬または購入薬で発症していることが明らかとなった。薬剤による重症薬疹と HLA については、漢民族における抗てんかん薬カルマバゼピンと HLA-B*1502 との強い関連や、漢民族、欧米人、日本人における抗痛風薬アロプリノールと HLA-B*5801 との強い関連が報告されている。本研究では、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。その結果、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。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ェ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。

A. 研究目的

我々は、眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群（SJS）が HLA-A*0206 と強い相関を認めることを以前に報告した。また、我々の臨床データから、眼粘膜障害を伴う SJS 患者の約 8 割は、感冒症状に対する病院処方薬または購入薬で発症していることが明らかとなった。薬剤による重症薬疹と HLA については、漢民族における抗てんかん薬カルマバゼピンと HLA-B*1502 との強い関連や、漢民族、欧米人、日本人における抗痛風薬アロプリノールと HLA-B*5801 と

の強い関連が報告されている。本研究では、感冒薬が関与して発症した SJS/TEN 患者を対象に、HLA 解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

眼合併症を伴う SJS 患者の約 8 割が感冒薬による発症であることから、感冒薬関連 SJS/TEN に絞って、その遺伝子素因の解析を行った。具体的には、HLA 解析を行った。眼粘膜障害を伴う SJS/TEN 患者 162 名のうち、風邪薬がその発症に関与する患者 131 名（そのうち、アセトアミノフェンが関与する患者 59 名）と健常コント

ロール 419 名の HLA-A,B,C を解析した。末梢血から DNA を採取、PCR-SSOP 法により HLA のタイピングを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省によるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

HLA-A*0206 の保有者頻度は、コントロールでは 13.6%であったが、眼粘膜障害を伴った SJS/TEN 患者では 42.0%($p=8.5 \times 10^{-14}$, $P_c=1.5 \times 10^{-12}$, OR=4.6)、そのうち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。

D. 考察

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ェンが関与して発症する SJS/TEN と強い関連を示した。

E. 結論

眼粘膜障害を伴う重症薬疹 SJS/TEN と関連を示す HLA-A*0206 は、感冒薬関連 SJS/TEN 発症の HLA マーカーにな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. 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.* 2013;514068.

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, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Aihara M. Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics.* 2013. 14:1821-31
3. Ueta M, Mizushima K, Naito Y, Narumiya S, Shinomiya K,¹ Kinoshita S. Suppression of polyI:C-inducible gene expression by EP3 in murine conjunctival epithelium. *Immunol Lett.* 2013 Sep 12. pii: S0165-2478(13)00121-1.
4. Watanabe A, Sotozono C, Ueta M, Katsuhiko Shinomiya, Kinoshita S, Kakizaki H, Selva D, FRANZCO F. Folliculitis in Clinically “Quiet” Chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2014, 30:80-2.
5. 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. *Ophthalmology.* 2013; 120(1): 193-200.

2. 学会発表

国内学会

1. 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、2014.4.4.
2. 上田真由美、外園千恵、徳永勝士、澤井裕美、木下茂: 重篤な眼粘膜障害を伴う感冒薬関連 SJS/TEN の HLA 解析. 第 38 回日本角膜学会総会、角膜カンファレンス 2014. 宜野湾市、沖縄、2014. 1. 30.
3. 外園千恵、松山琴音、坂林智美、狩野葉子、塩原哲夫、上田真由美、木下茂: 眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の疫学調査 2008-2010. 第 38 回日本角膜学会総会、角膜カンファレンス 2014. 宜野湾市、沖縄、2014. 1. 30.
4. 篠宮 克彦、上田真由美、古賀 彩加、木下茂: 眼窩内・外涙腺摘出マウスドライアイモデルの有用性. 第 38 回日本角膜学会総会、角膜カンファレンス 2014. 宜野湾市、沖縄、2014. 2. 1.
5. 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. 第 38 回日本角膜学会総会、角膜カンファレンス 2014. 宜野湾市、沖縄、2014. 1. 30.
6. 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
7. 外園千恵、上田真由美、宮崎冴子、稲富勉、木下茂: Stevens-Johnson 症候群眼後遺症

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、神奈川、2013.11.1

8. 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, 京都市、京都府、2013.7.7.

国際学会

招待講演

1. Ueta M: Ocular Surface Inflammation and Ocular Surface Epithelial Cells. Biology & Pathobiology of the Cornea, Gordon Conference, Ventura, CA, USA, February 19, 2014

一般講演

6. Ueta M, Sotozono C, Sawai H, Tokunaga K, Kinoshita S. Strong association between *HLA-A*02:06* and Acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvements in the Japanese. The 6th International Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland 10 April 2014.
7. Nakamura R, Kaniwa N, Ueta M, Sotozono C, Sugiyama E, Maekawa K, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Katsushi T, Aihara M, Kinoshita S, Saito Y. *HLA* association with antipyretic analgesics-induced Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis with severe ocular surface complications in Japanese patients. The 6th International Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland 10 April 2014.
8. Kaniwa N, Ueta M, Nakamura R, Sugiyama E,

Maekawa K, Takahashi Y, Furuya H, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Sotozono C, Aihara M, Kinoshita S, Saito Y. Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis patients. The 6th International Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland 10 April 2014.

9. Ban Y, Tsujimoto J, Yamada K, Ueta M, Kinoshita S. The Change of the Barrier Function in hTERT Immortalized Corneal and Conjunctival Epithelia by Poly(I:C) Challenge. 2014 World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology. Tokyo, Japan, 2 April 2014.
10. Ueta M, Mizushima K, Naito Y, Narumiya S, Kinoshita S. Suppression of polyI:C-inducible gene expression by EP3 in murine conjunctival epithelium. ISMA International Symposium on Molecular Allergology (ISMA) 2013, Vienna, Austria, 2013.12.5.
11. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S: HLA MARKERS OF COLD MEDICINE RELATED STEVENS-JOHNSON

SYNDROME. 8th International Cutaneous ADR Congress (ISCAR 2013), 桃園、台湾、2013. 11.17.

12. 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.
13. Ueta M, Narumiya S, Kinoshita S: Suppression of TLR3-Inducible Gene Expression by EP3 in Conjunctival Epithelium. 2013 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Seattle, Washington, USA, 2013.5.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・総説

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	中澤 満	臨床眼科 2013 年 増刊号 67(11)	医学書院	東京	2013	132
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 性過敏症候群	宮地良樹	Modern Physician 33(8)	新興医学 出版社	東京	2013	995-998
狩野葉子	薬剤性過敏症候群の 治療		臨床免疫・アレルギー 一科 59(4)	科学評論社	東京	2013	471-476
鹿庭 なほ子	重症薬疹の関連遺伝子 多型	藤枝重治	アレルギー・免疫 20(11)	医薬ジャーナ ル社	大阪	2013	1814-1823
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	Flamand L, Lautenslager I, Krueger G, Abrashi D	Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7, Diagnosis and clinical management. 3rd Ed	Elsevier Science	New York	2014	179-200

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	Pharmacogenomi cs J	13(1)	Sep-60	2013
Sotozono C , Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M , Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S.	Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation.	Ophthalmol	120(1)	193-200	2013
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	2013(201 3)	514068	2013

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)	1821-1831	2013
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)	688-693	2013
Kano Y , Shiohara T.	Long-term outcome of patients with severe cutaneous adverse reactions.	Dermatologica Sinica	31	211-216	2013
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
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
Ueta M , Mizushima K, Naito Y, Narumiya S, Shinomiya K, Kinoshita S.	Suppression of polyI:C-inducible gene expression by EP3 in murine conjunctival epithelium. Immunol Lett.	Immunol Lett	159(1-2)	May-73	2013
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)	576-583	2014
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
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
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		2014
Kaniwa N , Saito Y.	The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review.	Therapeutic Advances in Drug Safety	in press		

IV. 資料・研究成果の刊行物・別刷

不意の高熱と発疹、 もしかしたらSJS/TENの 可能性があります。



SJS/TEN
セルフチェック

後遺症が残る可能性が高い眼の
症状・診断・治療情報を提供し
ています

SJSと、その重症型であるTENは、
突然の高熱とともに、全身の皮膚と粘膜
に発疹と水ぶくれを生じます。重い薬剤
副作用（重症薬疹）として位置づけられ
ておりますが、発症頻度の少ない、稀な
疾患であることから、この病気に詳しい
医師は多くはありません。

7-8割程度に眼の症状を併発し、急性
期に視障害を伴った場合には、全身状態
が回復しても、視力障害と重症ドライ
アイが後遺症となることがあります。

本サイトは、これらの疾患にかかった患
者さんのご支援を目的として、特に眼の
症状を中心として診断、治療、社会保
障等に関する情報を提供しています。

? Q&A(準備中)

用語辞典(準備中)

患者体験談(準備中)

リンク集

著作権について

京都府立医科大学
附属病院

眼の後遺症で悩んでいる方へ

眼の後遺症

SJS/TENと診断された方は眼を中心
とした後遺症をしっかりと理解しまし
よう。

[詳しくはこちら](#)

眼の治療

眼の治療法にはいくつかの種類があ
ります。

[詳しくはこちら](#)

新しい治療に興味ある方へ

自家培養口腔粘膜上皮シート移植の開
発により先進医療が受けられるよう
になりました。

[詳しくはこちら](#)

過去の講演集

専門医や患者会の講演記録をまとめ
ています。

[詳しくはこちら](#)

急な症状で悩んでいる方へ

急な発疹・眼が赤いとき

急な症状が出た方は慌まず、まず症状
を確認しましょう

[詳しくはこちら](#)

SJS/TENとは

SJS/TENは薬によって発症する病
気です。皮膚症状だけだと思われがち
ですが、眼の治療も大切です。

[詳しくはこちら](#)

急性期の症状

誰でも起こりうるSJS/TEN。急な
症状で判断を誤らぬよう症状を理解し
ましょう。

[詳しくはこちら](#)



重症薬疹

患者会

重篤副作用疾患別
対応マニュアル

研究紹介

更新履歴

2014年3月31日 SJS/TEN情報サイトを公開しました。

- ▶ 急な症状で悩んでいる方へ
 - ▶ 急な発疹・眼が赤いとき
 - ▶ SJS/TENとは
 - ▶ 急性期の症状
- ▶ 眼の後遺症で悩んでいる方へ
 - ▶ 眼の後遺症
 - ▶ 眼の治療
 - ▶ 医療費助成制度
 - ▶ 新しい治療に興味ある方へ
 - ▶ 過去の講演集

- ▶ 重症薬疹
- ▶ 患者会
- ▶ 重篤副作用疾患別対応マニュアル
- ▶ 研究紹介

- ▶ 著作権について
- ▶ Q&A(準備中)
- ▶ 用語辞典(準備中)
- ▶ 患者体験談(準備中)
- ▶ リンク集



【医療従事者専用】ステevens・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症 情報サイト

患者支援に基づくSJS/TEN後遺症の発症予防と
治療法の確立に関する研究

学術情報 | リンク | お問い合わせ

SJS/TEN眼の障害
について

診断ポイント

治療法について

最新の研究紹介

医療費助成制度

研究班からの
メッセージ

はじめに

Stevens-Johnson症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) と中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) は、高熱を伴って全身に発疹が出現し、眼や口腔などの粘膜に水疱やびらんが出現する疾患です。重篤であるほどに全身管理が主体となりますが、およそ70%程度で眼病変をに伴っており、発症時に眼表面にも著しい炎症を生じています。これらの疾患を治療するにあたっては眼科的病態を理解した上で、発症初期より適切な眼科治療を行うことが重要です。



更新履歴

- 2013年 12月 31日 SJS/TEN眼の障害についての記事を追加しました
- 2013年 12月 22日 治療法についての記事を追加しました
- 2013年 12月 10日 最新の研究紹介を追加しました
- 2013年 12月 5日 診断ポイントを追加しました
- 2013年 12月 1日 治療法についての記事を追加しました

SJS/TEN症例登録

MVC ONLINE
powered by MVC-online

2014年
角膜再生医療に
関する患者募集

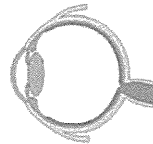


京都府立医科大学
附属病院



サイトコンセプト

サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト



- サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
- サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキストサンプルテキストサンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト
- サンプルテキストサンプルテキストサンプルテキストサンプルテキストサンプルテキストサンプルテキスト

▶ SJS/TEN眼の障害について

- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト

▶ 診断ポイント

- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト

▶ 治療法について

- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ 最新の研究紹介
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ サンプルテキストサンプルテキスト
- ▶ 医療費助成制度
- ▶ 研究班からのメッセージ

▶ 学術情報

- ▶ リンク
- ▶ お問い合わせ
- ▶ SJS/TEN症例登録
- ▶ 2014年角膜再生医療に関する患者募集

II. 各論 1. 外眼部・前眼部疾患

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

上田 真由美 / 外園 千恵

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

POINT

- ◎眼粘膜病変を伴う Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症では発症時に両眼性の急性結膜炎，口唇・口腔内のびらん，爪囲炎を認める。
- ◎偽膜ならびに角結膜上皮欠損を伴う場合は，後遺症を生ずる可能性が高く，重篤である。
- ◎発症 4 日以内にステロイドパルス療法ならびステロイド眼局所投与を開始することが有用であり，急性期の消炎治療が眼科的予後に影響する。
- ◎発症に薬剤(特に感冒薬)ならびに微生物感染が関与している可能性がある。

STEP 1

病態生理

◆概要

Stevens-Johnson 症候群は重症薬疹の 1 つであり，全身性の皮膚粘膜疾患である。突然の高熱，結膜炎とともに，全身の皮膚・粘膜にびらんと水疱を生じる。

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) には Stevens-Johnson 症候群の重症型と考えられる病型 (Stevens-Johnson 症候群進展型 TEN) が含まれる (わが国では皮膚の面積

が 10% 未満のものを Stevens-Johnson 症候群，それ以上のものを TEN として区別している)。

発症時に，皮疹とともに偽膜ならびに角結膜上皮欠損を伴う重篤な急性結膜炎，口唇・口腔内のびらん，爪囲炎を認める (図 1) ことが粘膜病変を伴う Stevens-Johnson 症候群および TEN の特徴である。

眼合併症率は約 80% とされているが，偽膜や角結膜上皮欠損を認める重篤な眼表面炎症の合併率は約 30% である (現在，外園らが投稿準備中)。

STEP 1 病態生理

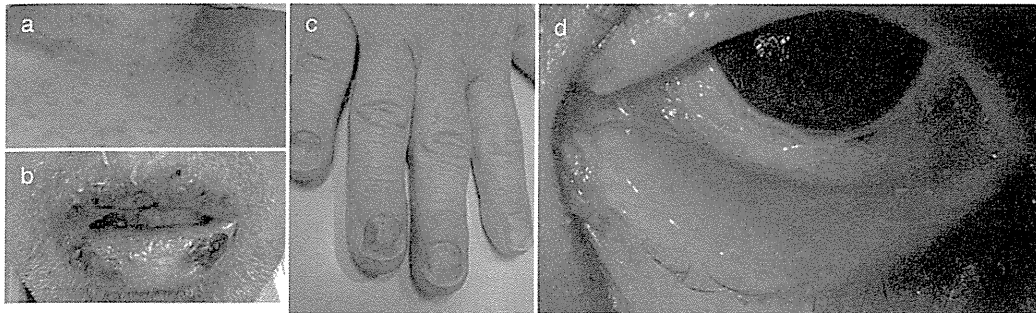


図1 Stevens-Johnson 症候群および TEN の肉眼所見
発症時に皮疹(a)とともに口唇・口腔内のびらん(b), 爪囲炎(c), 偽膜ならびに角膜上皮欠損を伴う重篤な急性結膜炎(d)を認めることが粘膜病変を伴う Stevens-Johnson 症候群および TEN の特徴である。

◆急性期の治療が視力予後に大きく影響する

広範囲な角結膜上皮欠損を生じる急性期の治療が最も重要と考えられる。急性期に広範囲な角結膜上皮欠損を生じると、角膜上皮幹細胞が消失する可能性が高くなる。角膜上皮幹細胞がすべて消失した場合、角膜上皮欠損部は角膜上皮により修復されず、周囲から伸展する結膜組織で被覆され、著しい視力障害を生じる。一方、急性期の角結膜上皮欠損面積が少なく、角膜上皮幹細胞を残存させることができた場合は、角膜上皮欠損は角膜上皮により修復され、角膜は透明化する¹⁾(図2)。

急性期には眼表面に著しい炎症が存在し、しばしば1~2日で広範囲の上皮欠損を生じるが、全身および局所治療で十分に眼表面を消炎できれば、上皮修復に転じて角膜上皮幹細胞が残存する。よって、急性期の十分な眼表面の消炎は視力障害の防止にきわめて重要である。具体的にはステロイドパルス療法ならびに眼局所のベタメタゾン頻回投与が望ましいが、感染症の発症に留意しなければならない。

筆者ら²⁾は、発症4日以内にステロイドパルス療法と眼局所ベタメタゾン投与を行った Stevens-Johnson 症候群4例および TEN 1症例(計5例)は、10眼すべてが視力1.0以上に治癒

して、視覚障害を後遺症としなかったことを報告した。また、発症時に眼局所にステロイド点眼を行っている症例は、点眼していない症例に比べて有意に視力予後がよいことも報告した(図3)³⁾。

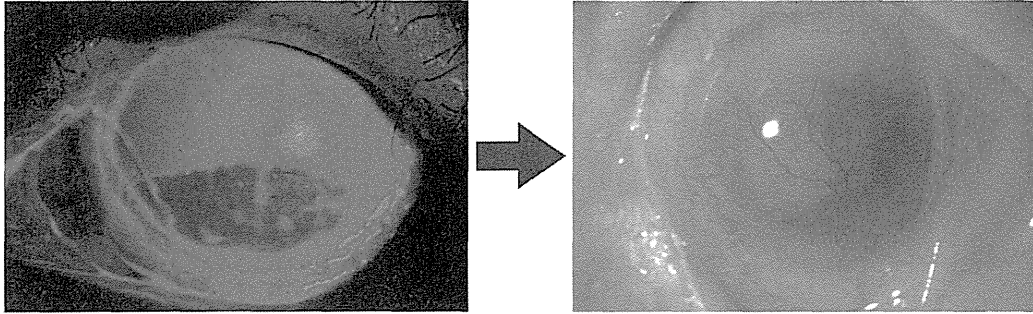
急性期の治療や診断基準は厚生労働省のホームページ「重篤副作用疾患別対応マニュアル」(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>)で閲覧することができる。

◆発症に薬剤(特に感冒薬)ならびに微生物感染が関与している可能性がある

重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群および TEN では、最初に全身倦怠感や微熱、のどの痛みといった感冒様症状を自覚し、それに対する総合感冒薬や解熱鎮痛薬を服用後に発症している患者が約8割を占め⁴⁾、その一部はマイコプラズマ抗体が陽性である。このことより、筆者らは発症にウイルスまたはマイコプラズマなどの微生物感染が関与している可能性があると考えている。さらに重篤な眼合併症を伴う日本人の Stevens-Johnson 症候群および TEN 患者を対象にした遺伝子多型解析において、ウイルス認識に関与する TLR (Toll-like receptor)³ の遺伝子多型が発症に相関すること

STEP 1 病態生理

a 眼表面に広範囲の上皮欠損が生じ、角膜上皮幹細胞が消失した場合



b 眼表面の上皮欠損が少なく、角膜上皮幹細胞が残存した場合

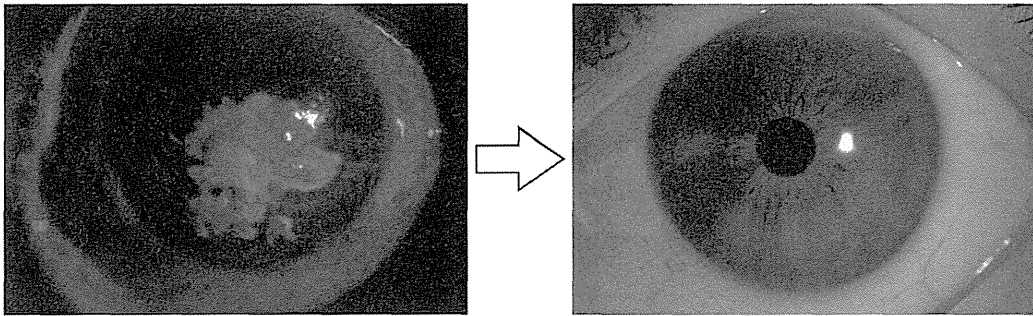


図2 角膜上皮幹細胞の消失と視力予後

角膜上皮幹細胞がすべて消失した場合、角膜上皮欠損部は角膜上皮により修復されず、周囲から伸展する結膜組織で被覆され、著しい視力障害を生じる(a)。急性期の角結膜上皮欠損を最小限に抑え、角膜上皮幹細胞を残存させることができた場合は、角膜上皮欠損は角膜上皮により修復され、角膜は透明化する(b)。

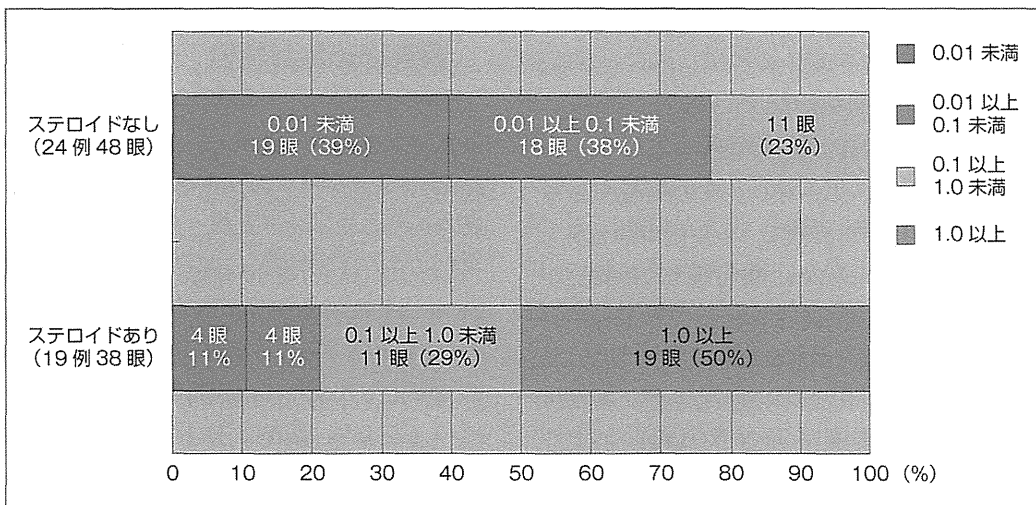


図3 急性期の眼科治療による視力予後への影響(文献3より許可を得て転載)

発症時に眼局所にステロイド点眼を行っている症例は、点眼していない症例に比べて有意に視力予後がよい。1.0以上の視力の患者は、ステロイド点眼あり群では50%であるが、ステロイド点眼なし群では23%である。

STEP 1 病態生理

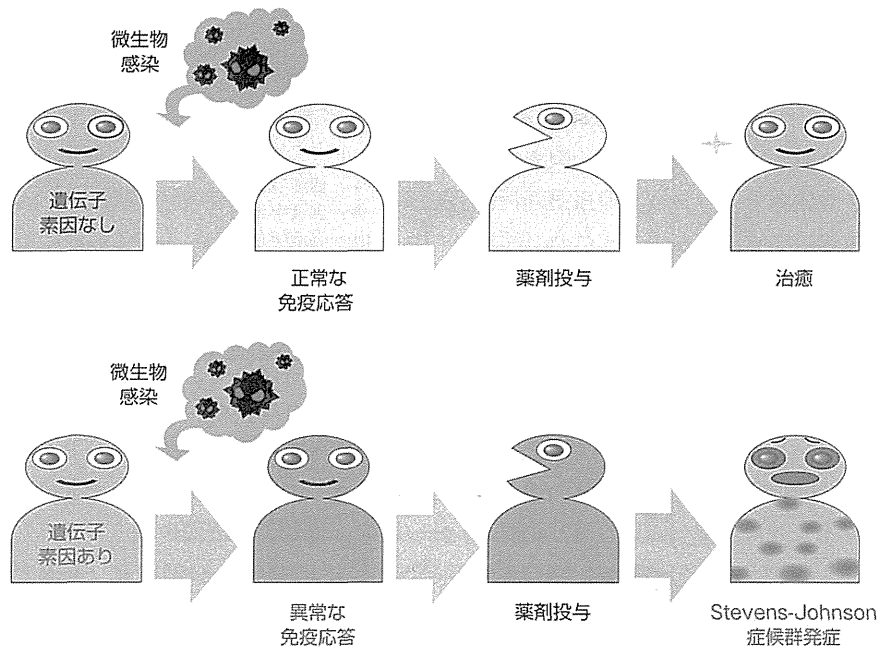


図4 Stevens-Johnson 症候群の発症機序についての仮説
微生物感染が生じて、発症の素因がないヒトは正常の自然免疫応答が生じ、そのうえに感冒薬が加わって解熱・消炎が促進され、感冒は治癒する。しかし、発症素因があるヒトに何らかの微生物感染が生じると、異常な自然免疫応答が生じて、そのうえに感冒薬が加わって、異常な免疫応答がさらに助長され、Stevens-Johnson 症候群および TEN を発症する。

も明らかとなった^{5,6)}。

これらのことより、筆者ら⁷⁾は Stevens-Johnson 症候群および TEN の病態に患者の自然免疫応答の異常が関与している可能性があると考えている。つまり、微生物感染が生じて、発症の素因がないヒトでは正常の自然免疫応答が生じ、薬剤服用後に解熱・消炎が促進され、感冒は治癒する。しかし、発症素因があるヒトに何らかの微生物感染が生じると異常な自然免疫応答が生じ、そのうえに薬剤の服用が加わって、異常な免疫応答がさらに助長され、Stevens-Johnson 症候群および TEN を発症するのではないかと考えている(図4)。

◆眼表面の MRSA/MRSE の保菌 ならびにそれに関連した 眼表面炎症が特徴

Stevens-Johnson 症候群および TEN 患者は、急性期には MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) による感染を生じやすい。また、慢性期には眼表面に MRSA または MRSE (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: メチシリン耐性表皮ブドウ球菌) を保菌することが多く⁸⁾、保菌した場合それに反応したように眼表面の炎症が増悪する。このことより、筆者ら⁷⁾は Stevens-Johnson 症候群および TEN の病態に細菌に対する異常な炎症反応が関与している可能性を考えている。

Stevens-Johnson 症候群および TEN の病態についてはまだまだわからないことが多く、今後も研究し、明らかにしていく必要がある。