

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

SJS/TEN の眼科的重症度に關与する因子の解明

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、被疑薬が關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。

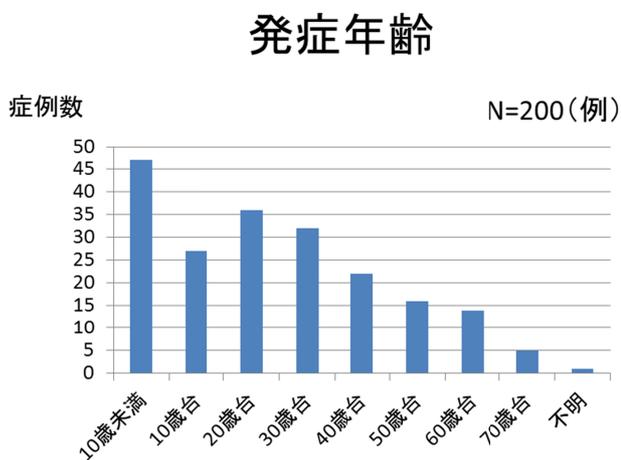
<倫理面の配慮>

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

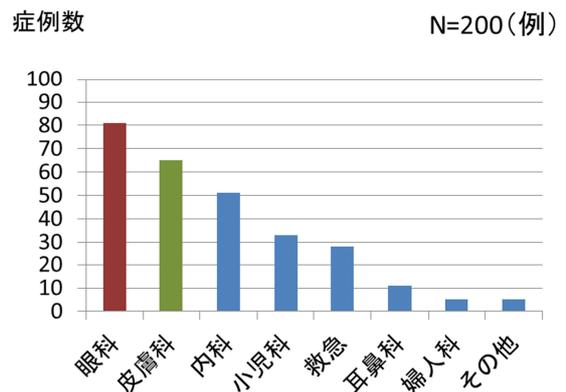
発症年齢は0-78歳 (平均29.4歳) 年代別では9歳以下が38例 (22.4%) と最多であった。最良矯正視力は150眼(44.4%) が0.1未満であった。



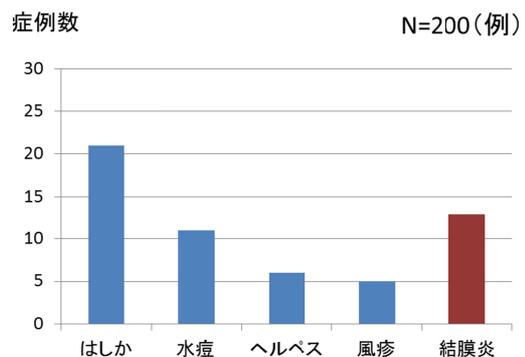
記憶の明らかな164例中131例 (79.9%) で前駆症状として感冒様症状を伴い、被疑薬は多い順に非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) 57例、総合感冒薬45例、抗生物質46例であった。代表的被疑薬である抗てんかん薬は11例と少なく、痛風治療薬は3例であった。発症年齢が若いほどに前駆症状として感冒様症状を伴う率が高く、また被疑薬として非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) あるいは総合感冒薬の占める割合が高かった。

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．角膜カンファランス 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．角膜力

ンファランス 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。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 であった。

ステロイドパルス療法はメチルプレドニゾン 1000mg/日で 3 日間投与した。その後、経口プレドニゾンを 0.8~1.0mg/日投与し、プレドニゾ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 ± 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 institution. 8th International congress on cutaneous adverse drug reactions, Taipei, 2013.11.16.

- Yumi Aoyama¹⁾, Aya Ukida¹⁾, Yoshinori Shirafuji¹⁾, Hiroshi Umemura¹⁾, Koji Kamiya¹⁾, Yukiko Ushigome, Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Keiji Iwatsuki¹⁾: 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 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.

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.

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

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

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(JPDSC)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で患者群で検出されなかった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増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がないこと、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管理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あり、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を限ったことにより、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) 齋藤嘉朗、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. ゾニサミド誘因性 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.

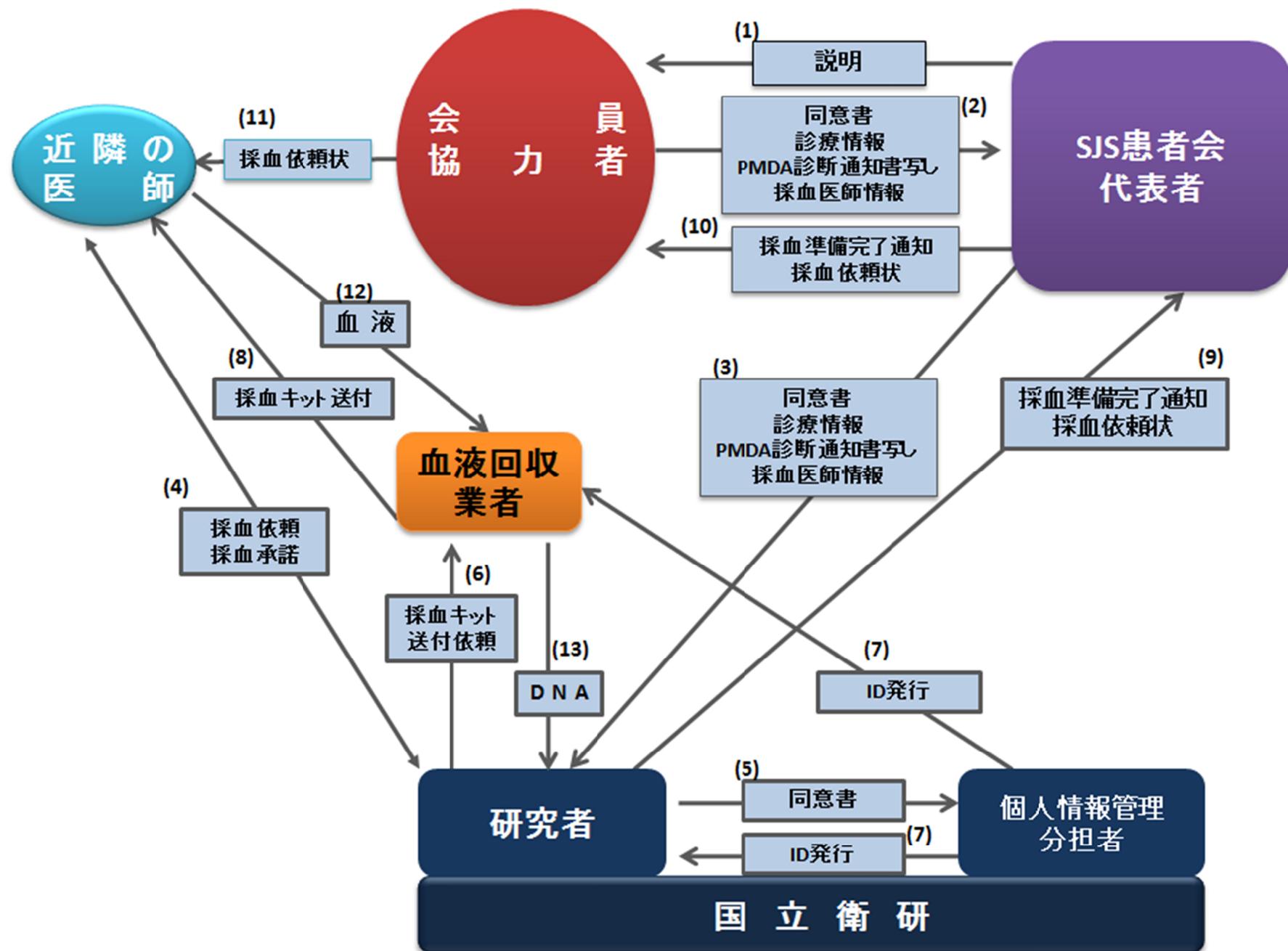


図1 SJS患者会を通じた症例集積

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

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 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. *Ophthal 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