

小林信彦, 浅田秀夫: HHV-6 の持続感染の関与が疑われた紅皮症の1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 平成26年11月21-23日.

6. 小川浩平, 浅田秀夫: 重症薬疹診断のバイオマーカー. 第113回日本皮膚科学回総会, 京都, 平成26年5月30-6月1日.
7. 宮下和也, 正嶋千夏, 小川浩平, 飯岡弘至, 米川真輔, 田邊香, 川手健次, 岡崎愛子, 小林信彦, 浅田秀夫: 急性腎障害を伴い透析導入を要した薬剤性過敏症候群(DIHS)の1例. 第113回日本皮膚科学回総会, 京都, 平成26年5月30日-6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

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 梶島健治 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

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 の病態機序解析に非常に重要である。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 (Ivl-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てきた。昨年度は、抗体投与により Foxp3 陽性細胞を除去出来る Ivl-mOVA マウスを作製し、FoxP3 陽性細胞の除去により臨床症状が悪化することから、重症薬疹において Foxp3 陽性制御性 T 細胞が重要な役割を果たす可能性を報告した。今年度は、このマウスを用いて FoxP3 陽性制御性 T 細胞が皮膚での免疫寛容を誘導するメカニズムの解析を行った。

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有用である。

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*, 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。

昨年度、我々は重症薬疹モデルマウスを用い、Foxp3 陽性制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) が SJS/TEN の病態に関与していることを証明した。しかしながら、Foxp3 陽性 Treg がどのような機序で SJS/TEN の病態に関与しているかは明らかではない。

そこで、今年度は、Foxp3 陽性 Treg が SJS/TEN の皮膚での免疫反応を制御するメカニズムを解析することを目的とした。

B. 研究方法

重症薬疹における Treg の果たす役割を検討するために、昨年度作製した、hCD2 抗体投与により Foxp3 陽性 Treg を全身的に除去しうる Ivl-mOVA;hCD2-Foxp3 マウスを用いた。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 Foxp3 陽性 Treg が皮膚局所での免疫寛容を誘導するメカニズムについて解析を行った。

<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

昨年度報告した通り、Ivl-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すると、SJS/TEN 様の皮膚炎を誘導することが可能である。また、hCD2 抗体投与群 (Treg 除去群) は、非投与群 (Treg 非除去群) と比較して皮膚炎症状の著しい増悪を認める。

我々は、皮膚で検出される Treg の表面マーカーの解析をフローサイトメーターを用いて行った。すると、OT-I CD8⁺ T 細胞移入後に皮膚で増加してくる Treg は、CCR4 陽性の割合が定常状態に比較して多かった (図 1)。すなわち、OT-I CD8⁺ T 細胞を移入した後 Treg は CCR4 シグナルを介して皮膚へ浸潤している可能性が示唆された。

Treg 除去群と非除去群の OT-I CD8⁺T 細胞移入後 7 日目の皮膚における皮膚樹状細胞サブセットの活性化をフローサイトメーターにて比較したところ、表皮ランゲルハンス細胞の副刺激因子である CD86 の平均蛍光強度が、Treg 除去群において Treg 非除去群と比較して有意に上昇していることが確認された (図 2)。

図 1 皮膚における CCR4 陽性 Treg と CCR4 陰性 Treg の比

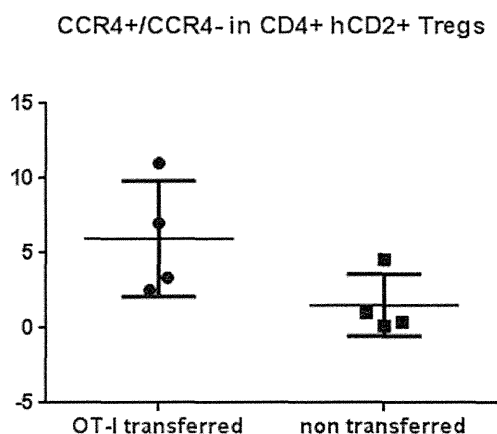
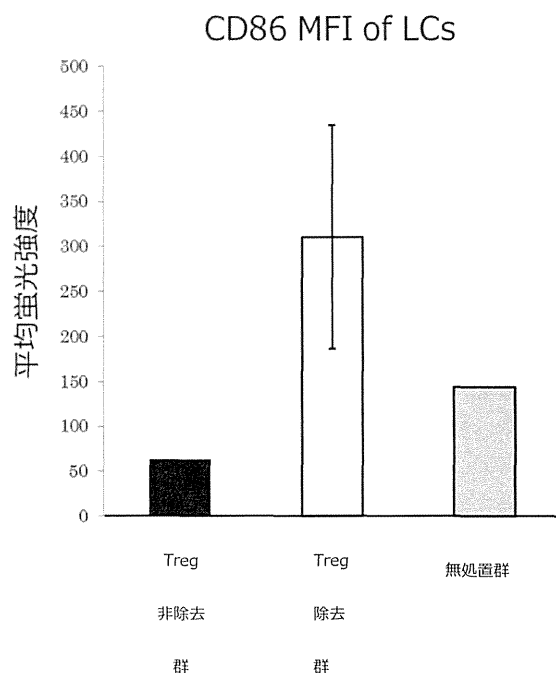


図 2 表皮ランゲルハンス細胞の CD86 平均蛍光強度



D. 考察

OT-I CD8⁺ T 細胞移入後、皮膚へ浸潤する Treg は CCR4 シグナルを介している可能性が示唆された。また、皮膚局所での免疫寛容の誘導に表皮ランゲルハンス細胞が重要な役割を果たしている可能性が示された。

来年度以降、ジフテリア毒素除去により皮膚樹状細胞を除去しうる SJS/TEN マウスモデルを用いて、表皮ランゲルハンス細胞の皮膚局所での免疫寛容の誘導に果たす役割の検討も行って行く予定である。

また、CCR4 シグナルに関しては、抗体投与実験などにより更なる検討を行っていく予定である。

E. 結論

マウス SJS/TEN モデルにおいて、Treg は CCR4 シグナル依存性に皮膚へ浸潤し、ランゲルハンス

細胞の活性化を制御することにより免疫寛容を誘導している可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Honda T, Kabashima K: Prostanoids in allergy. *Allergol Int.* 2015 Jan;64(1):11-16.
2. Kabashima K, Izuhara K: Lipid mediators in allergy: Link between human and animal models. *Allergol Int.* 2015; Jan;64(1):2-3.
3. Nakamizo S, Egawa G, Tomura M, Sakai S, Tsuchiya S, Kitoh A, Honda T, Otsuka A, Nakajima S, Dainichi T, Tanizaki H, Mitsuyama M, Sugimoto Y, Kawai K, Yoshikai Y, Miyachi Y, Kabashima K: Dermal V γ 4(+) $\gamma\delta$ T Cells Possess a Migratory Potency to the Draining Lymph Nodes and Modulate CD8(+) T-Cell Activity through TNF- α Production. *J Invest Dermatol.* doi: 10.1038/jid.2014.516. [Epub ahead of print]
4. Honda T, Hishizawa M, Kataoka TR, Ohmori K, Takaori-Kondo A, Miyachi Y, Kabashima K: Stevens-Johnson Syndrome Associated with Mogamulizumab-induced Deficiency of Regulatory T cells in an Adult T-cell Leukaemia Patient. *Acta Derm Venereol.* 2015[Epub ahead of print].
5. Dainichi T, Hanakawa S, Kabashima K: Classification of inflammatory skin diseases: a proposal based on the disorders of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity. *J Dermatol Sci.* 2014; Nov76(2):81-89.
6. Natsuaki Y, Egawa G, Nakamizo S, Ono S, Hanakawa S, Okada T, Kusuba N, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Nakajima S, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Ishii KJ, Tsutsui H, Yagita H, Iwakura Y, Kubo M, Ng Lg, Hashimoto T, Fuentes J, Guttman-Yassky E, Miyachi Y, Kabashima K: Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nat Immunol.* 2014; Nov15(11):1064-1069.
7. Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y: The panoply of $\alpha\beta$ T cells in the skin. *J Dermatol Sci.* 2014; Oct76(1):3-9.
8. Kabashima K, Egawa G: Intravital multiphoton imaging of cutaneous immune responses. *J Invest Dermatol.* 2014; Nov134(11):2680-2684.
9. Honda T, Kabashima K, Fujii Y, Katoh M, Miyachi Y: Autoimmune progesterone dermatitis that changed its clinical manifestation from anaphylaxis to fixed drug eruption-like erythema. *J Dermatol.* 2014 May41(5):447-448.
10. Shibuya R, Tanizaki H, Nakajima S, Koyanagi I, Kataoka TR, Miyachi Y, Kabashima K: DIHS/DRESS with Remarkable Eosinophilic Pneumonia Caused by Zonisamide. *Acta Derm Venereol.* 2015 Jan15;95(2):229-230.
11. Uno H, Kabashima K, Tohyama M, Watanabe T, Hashimoto K, Iijima M, Sueki H, Watanabe H: TNF- α as a useful predictor of human herpesvirus-6 reactivation and indicator of the disease process in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci.* 2014 May;74(2):177-179.

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

抗てんかん薬による重症薬疹患者における HLA 解析

分担研究者 小豆澤宏明 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 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) は重症薬疹であり、最近の研究で、原因薬剤ごとに HLA との関連が見いだされつつある。重症薬疹は、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、主に MHC class I に相当する HLA A または B locus との関連が重要と考えられている。ゾニサミドは、カルバマゼピン、フェニトインなどの他の抗てんかん薬とならんで SJS/TEN、や DIHS の原因となる薬剤であるが、HLA との関連は不明である。我々が経験したゾニサミドによる重症薬疹患者 4 名について HLA の解析をおこない、関連のあるアレルの検討を行った。2 名で共通する HLA アレルは複数あったものの、3 名以上で共通するアレルはなかった。

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) は重症薬疹であり、最近の研究で、原因薬剤ごとに HLA との関連が見いだされつつある。例えば抗てんかん薬であるカルバマゼピンは SJS/TEN、や DIHS の原因薬剤として代表的であるが、漢民族では HLA B*15:02、日本人と欧米人では HLA A*31:01 との関連が報告されている。また、高尿酸血症治療薬であるアロプリノールでは HLA B* 58:01 と強い相関が知られている。重症薬疹は、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、主に MHC class I に相当する HLA A または B locus との関連が重要と考えられている。ゾニサミドは、カルバマゼピン、フェニトインなどの他の抗てんかん薬とならんで SJS/TEN、や DIHS の原因となる薬剤であるが、HLA との関連は不明である。我々が経験したゾニサミドによる重症薬疹患者 4 名について HLA をおこない、関連のあるアレルの検討を行った。

B. 研究方法

対象は、当院でゾニサミドによる重症薬疹と診断した SJS 1 例、DIHS 3 例の凍結末梢血単核球を用いて HLA の A,B,C locus について解析をおこなった。

<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。及び「薬剤性過敏症症候群の遺伝子多型解析」(承認番号 194)、あるいは「薬疹の遺伝子多型解析」(承認番号 537) の承認を受けている。

C. 研究結果

今回解析した4名の患者では、HLA A locusにおいて、2名で共通する HLA アリルは複数あったものの、3名以上で共通するアリルはなかった。HLA B locus および C locus においては共通するアリルはなかった。

D. 考察

これまでの重症薬疹と HLA の関係は、一塩基多形 (SNP) を Genome wide association study (GWAS)にて解析する上で、強い相関が見出されてきた。実際に特定の HLA の関与が示唆されている原因薬剤によっておこる重症薬疹患者の HLA を調べてみると、それらの HLA が検出されることがしばしば経験される。今回我々は一塩基多形について解析したわけではなく、HLA を調べることにより共通の HLA アリルが見出されないか検討した。本邦でカルバマゼピンによる重症薬疹患者においては HLA A*31:01 が検出されるのは60%程度であるため、今回の結果から、4名中2名で共通して見出された HLA については、疾患との関連がある可能性はある。一方で、フェニトインの重症薬疹患者においては HLA との関連ではなく、薬剤の代謝にかかわる酵素 CYP2C9 に強い相関を見出したとの報告もあり、ゾニサミドによる重症薬疹がかならずしも HLA との相関があるとは限らない。

E. 結論

ゾニサミドによる重症薬疹は比較的遭遇するが、症例数が決して多いわけではないため、今回見出された共通する HLA については、今後の症例数を追加することで検討が必要となる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T: Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol.* 2015; doi: 10.1111/1346-8138.12770. [Epub ahead of print]
2. Hashimoto N, Yamaoka T, Koguchi-Yoshioka H, Tanaka A, Tanemura A, Azukizawa H, Murota H, Kang J, Nakagawa Y, Shimazu T, Katayama I: Development of Necrotising Fasciitis in a Patient Treated for Rheumatoid Arthritis with Tocilizumab. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95:370-371.
3. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, Chen MJ, Lin JY, Hui RC, Ho JC, Wu WM, Chen TJ, Wu T, Wu YR, Hsih MS, Tu PH, Chang CN, Hsu CN, Wu TL, Choon SE, Hsu CK, Chen DY, Liu CS, Lin CY, Kaniwa N, Saito Y, Takahashi Y, Nakamura R, Azukizawa H, Shi Y, Wang TH, Chuang SS, Tsai SF, Chang CJ, Chang YS, Hung SI: Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA.* 2014; Aug 6;312(5):525-534.
4. 小豆澤宏明; 【薬物アレルギー-疑うべきポイントと対処法】 薬物アレルギーの発症機序. 薬事 2014; 56巻14号 Page2135-2140.
5. 小豆澤宏明; 【重症薬疹の診断と治療 アップ

データ】重症薬疹の検査. アレルギー・免疫 2014; 1巻8号 Page1240-1246. なし

6. 小豆澤宏明, 横見明典, 谷守, 室田浩之, 中山貴寛, 玉木康博, 野口眞三郎, 片山一朗; パクリタキセル投与中にみられた顔面紅斑の2例 -Fixed erythroderma plaque-. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 2014; 8(2). 109-113. 3.その他
なし

学会発表

1. 清原英司, 小豆澤宏明, 片山一朗; 手掌に繰り返す紅斑と水疱を引き起こしたアセトアミノフェンによる固定薬疹. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 仙台, 平成26年11月22日.
2. 藤盛裕梨, 吉岡華子, 小豆澤宏明, 片山一朗; スピール膏貼付にて蕁麻疹が誘発されたアスピリン不耐症の1例. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 仙台, 平成26年11月22日.
3. 出口彩香, 田中文, 山岡俊文, 小豆澤宏明, 片山一朗, 杉尾勇太; 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)様の皮疹を呈した薬剤過敏症候群(DIHS)の1例. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 仙台, 平成26年11月22日.
4. 山賀康右(大阪大学), 花房崇明, 小豆澤宏明, 片山一朗, 小林真紀, 橋本直哉; ベバシズマブが誘因と考えられた Perforating dermatosis の1例. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 仙台, 平成26年11月22日.
5. Hiroaki Azukizawa, Kenichi Kato, Ichiro Katayama: Analysis of B cell subsets in severe cutaneous adverse reaction The 6th Drug Hypersensitivity Meeting. Bern, Switzerland, April 9-12th 2014.

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

当施設における重症薬疹の臨床的特徴の検討

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

重症薬疹として知られるスティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome:SJS)、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis:TEN)および薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)は、広範な皮膚病変の他に、種々の内臓病変を伴い、生命を脅かす疾患である。これらの疾患と通常薬疹との早期鑑別は、臨床医にとって迅速な治療計画と予後の改善に寄与する重要な課題である。我々は、DIHS および SJS/TEN における早期診断のための鑑別点を検討した。1) DIHS においては、その早期にみられる末梢血単球の増加に着目し、そのフェノタイプの検討からこの単球分画は通常末梢血でみられる inflammatory monocytes や patrolling monocytes 以外に CD14-を示す myelo/monoblasts および promonocytes などの幼若な細胞の出現を含むことが判明した。2)SJS において、一般的な薬疹として類似する多形滲出性紅斑(EEM)との早期鑑別点を検討した結果、これまで言及されていない組織学的所見が明らかとなり、血中炎症性バイオマーカーの中でも HMGB-1 の高値が特徴的であることが判明した。

A. 研究目的

DIHS および SJS/TEN は重症薬疹でありながら、発症早期は一般的によく遭遇する播種状紅斑丘疹型薬疹や多形(滲出性)紅斑型薬疹との鑑別が難しい。重症薬疹は適切な治療方針を守らなければ、生命をも脅かす疾患であるため、臨床医にとって鑑別点を明確にすることは重要である。我々は、1)DIHS における早期診断マーカーとして、早期に一過性に出現する単球分画の特性についての検討および 2)SJS/TEN については、同程度の罹患面積の SJS と重症多形滲出性紅斑の症例において、病理学のおよび炎症バイオマーカーの推移から鑑別点を検討した。

B. 研究方法

対象は、2012-2013 年において浜松医大皮膚科および市立島田市民病院皮膚科にて入院加療し、

薬疹の臨床病型が確定された DIHS の 5 症例（男性 3 例、女性 2 例）および 2013 年に入院加療した SJS および同程度の罹患面積を呈した EEM の各 1 症例である。

1)DIHS における末梢単球分画の検討

DIHS 発症後、経時的に患者の静脈から末梢血を採取し、Ficoll を用いて単核細胞を分離調整し、各種蛍光標識抗体で染色後、フローサイトメーター解析し、単核球分画の細胞の表面抗原を詳細に検討した。

2)同程度の罹患面積を有する SJS および重症 EEM 患者の病理組織および血中炎症バイオマーカーの検討

SJS および重症 EEM 患者の同程度炎症部位から皮膚生検を行い、HE 染色像および CD3, CD4 および CD8 に対する抗体を用いて免疫化学的染色を行い、両者の違いについて検討した。また、血中炎症バイオマーカーとして、IFN- γ 、TNF- α 、granulysin および HMGB-1 量を測定し、両者の違いについて検討した。

<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、浜松医科大学倫理審査委員会にて「炎症性皮膚疾患における皮膚等の組織浸潤リンパ球の解析」(承認受付番号 23-173)および市立島田市民病院倫理審査委員会にて「薬疹の遺伝子多型解析」(承認番号 7)にて承認を得た。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

1)DIHS の発症早期に出現する単球分画の検討
皮膚出現後 10 日前後に単球分画の割合の増加はピークとなり、単核細胞の 10-20%に達し、3 週間後には急速に減少して 5%以下となった。単球分画のフェノタイプを詳細に検討すると、CD14+CD16-/CD14+CD16+である通常の単球分画の他に、CD13+CD14-でかつ CD34+である myelo/monoblast と CD13+CD14-でかつ CD34-である promonocyte と思われる特異な細胞を混じていた。

2)SJS と重症 EEM との比較

20%程度の表皮剥離を認める SJS および重症 EEM とを病理学的に比較した。SJS は真皮浅層にリンパ球浸潤を CD8 陽性細胞を中心として帯状に認めるのに対し、EEM では真皮浅層から中層の血管周囲に CD4 および CD8 陽性の強いリンパ球浸潤を認めた。SJS では樹状細胞と思われる CD4 陽性細胞の強い浸潤を認めた。SJS では表皮細胞の広範な壊死を認めたが、EEM では病変中央に多くのサテライトネクロシスを認めた。

血中の炎症バイオマーカーの検討では、SJS では HMGB-1 が常に EEM より高値を示したが、調べた他のバイオマーカーには際立った差異がみられなかった。

D. 考察

DIHS 早期にみられる一過性の単球分画の増加は、他の薬疹にはあまりみられない点から、鑑別に有用な所見として我々は注目していた。しかしながら、その変化が比較的軽微であること、また、その意義が明確でないことから、あまり一般的に受け入れられていなかった。増加する単球分画に、通常ではみることのない myelo/monoblast や promonocyte がみられることは、本症の早期鑑別所見として有用と考えられた。一方、同様に SJS と比べて予後の点で大きく異なる EEM との鑑別は、臨床的類似点が多いだけに重要である。肉眼的所見として重要とされる flat atypical target と typical target が顕微鏡学的に反映され、真皮浅層に帯状に浸潤する CD8 陽性細胞を示す SJS と真皮中層までリンパ球浸潤がおよぶ EEM との組織学的差異を生じる結果となっていると考えられた。また、SJS にみられる CD4 陽性の大型細胞は、Tohyama らの示した SJS にみられる CD16+CD11c+細胞と一致している可能性がある。炎症性バイオマーカーについては、なかなか有用なものはないが、HMGB-1 値はこれら病理学的所見に加えて鑑別所見として評価してよいかもしれない。

E. 結論

我々の検討によって、DIHS および SJS/TEN の早期診断および鑑別診断に、末梢単核球分画、組織所見、血中炎症性バイオマーカーは意義をもつ可能性がある。今後種々の所見の組み合わせによって、重症薬疹の適切な早期診断が可能となることが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 橋爪秀夫: アレルギー用語解説シリーズ p-i concept. アレルギー. 2014; 63 巻 8 号 1140-1141.

著書

1. 橋爪秀夫: VIII 薬疹 3 中毒性表皮壊死症. 皮膚疾患最新の治療 2015-2016 渡辺晋一, 古川福実編集 南江堂 pp97 2015 年 1 月.
2. 橋爪秀夫: 20 薬疹・中毒疹. 皮膚疾患トップ 20 攻略本 古川福実編集. 南江堂. pp187-196. 2014 年 9 月.
3. 橋爪秀夫: 紅皮症(剥脱性皮膚炎). 今日の治療指針 私はこう治療している 山口徹, 北原光夫 監修. 医学書院. pp1142-1143. 2015 年 1 月.

新聞掲載記事

1. 橋爪秀夫「特集-薬剤性臓器傷害治療の将来 見据え 問診重視, 臨床症状との整合性確認を」p.5 Japan Medicien monthly No.058 2014 年 11 月号 じほう 東京.

学会発表

2. Hashizume H; Monomyeloid precursors in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). 6th Drug Hypersensitivity Meeting, Switzerland 9-10 April, 2014.
3. 橋爪秀夫; 静岡県皮膚科医会企画 お茶畑からみた即時型アレルギー. 第 30 回日本臨床皮膚科学会, 横浜, 平成 26 年 4 月 26 日.
4. 橋爪秀夫; 薬疹情報の将来. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 仙台, 平成 26 年 11 月 22 日.
5. 影山玲子, 橋爪秀夫: 当科で経験した重症多形滲出性紅斑と Stevens-Johnson 症候群における血中炎症性サイトカインおよびグラニューライシンと HMGB-1 の推移. 平成 26 年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業): 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 第 2

回班会議, 東京, 平成 26 年 12 月 26 日.

6. 橋爪秀夫: 薬疹と HLA. 第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 東京, 平成 27 年 2 月 21 日.
7. 影山玲子, 馬屋原孝恒, 橋爪秀夫, 橘充弘(市立島田市民病院病理診断部): 当科で経験した Stevens-Johnson 症候群と重症多形滲出性紅斑の各一例. 第 15 回浜名湖皮膚病理研究会, 浜松, 平成 27 年 2 月 28 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

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。特に重症薬疹のモデル動物がなく、研究のほとんどが患者サンプルを用いてしか行えず、病態解明が進んでいない。最近我々は重症薬疹患者末梢血を免疫不全マウスに静注することによって重症薬疹モデルマウスの作成に成功した。

一方、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。特に重症薬疹のモデル動物がなく、研究のほとんどが患者サンプルを用いてしか行えず、病態解明が進んでいない。最近我々は重症薬疹患者末梢血を免疫不全マウスに静注することによって重症薬疹モデルマウスの作成に成功した。

一方、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、重症薬疹モデルマウスおよび患者サンプルを用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における表皮細胞死はアポトーシスであるとされてきた。しかしながら、以前から、超微細構造の観察からアポトーシスよりもむしろネクロシスの形態を呈するとの報告があった(17)。私たちも、病変部表皮細胞死はアポトーシスとネクロシスが混在することを見いだした。さらにネクロシスの形態をとる細胞死は、特定の受容体(formyl peptide receptor 1: FPR1)とそのリガンド(annexin A1)の interaction によるシグナルで誘導されることも明らかにし、この SJS/TEN における表皮細胞死は、プログラムされた、ネクロシス形態をとる細胞死(ネクロトーシス)であることを示した。興味深いことに、通常状態の表皮細胞には FPR1 は発現されず、通常薬疹病変皮膚でも発現が見られなかったが、SJS/TEN の病変部皮膚において発現が亢進していた。またネクロトーシス阻害剤はモデルマウスにおいて、発症抑制効果を示した。

D. 考察

本研究の成果から、重症薬疹モデルマウスを用いて治療法効果を検討することができ、モデルマウス病変部の解析で発症メカニズムを明らかにすることができた。特に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。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

論文発表

1. Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Suto A, Fujita Y, Suzuki S, Nomura T, Nakamura H, Nagao K, Obuse C, Shimizu H, Abe R: An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med* 2014;16:245ra95.
2. Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Chuganji Y, Tsukuda Y, Tsunematsu S, Sato F, Terasita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Fujita Y, Abe R, Taniguchi M, Nakagawa M, Asahina Y, Sakamoto N: NORTE Study Group. Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions. *Hepatology Res.* (in press).

学会発表

1. Riichiro Abe. Novel pathway of keratinocyte death in SJS/TEN. DHM6, Bern, Switzerland,

April, 2014.

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

薬剤アレルギー原因薬剤同定における薬剤リンパ球刺激試験と好塩基球活性化試験の有用性の検討

分担研究者 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

研究要旨

薬剤アレルギーにおいて、原因薬剤を安全に同定することは非常に重要なステップである。我々は以前より、*ex vivo* で施行可能な検査として、既に汎用されている薬剤リンパ球刺激試験（DLST）と新たに好塩基球活性化試験（BAT）といを比較検討し、この両者を併用することでより高い感度で原因薬剤を検出できる可能性を報告してきた。今回さらに症例を蓄積し、新たな知見を得たので報告する。

A. 研究目的

薬剤アレルギーは基礎疾患の治療中に医源性に生じ、時に致死的となり得るため、社会的にも医療的にも問題となる。その原因薬の同定は、急性期の治療において重要であるのはもちろん、その後の基礎疾患の治療を選択していく上でも必要不可欠な情報となる。

現在原因薬剤の同定のために施行される検査としては *in vivo* 検査であるパッチテスト、スクラッチテスト、内服チャレンジテストと *ex vivo* 検査である DLST などが挙げられる。*In vivo* 検査は再燃のリスクを伴い、時に検査自体が重篤な症状を惹起する可能性もあるため、その施行の時期や必要性は十分に吟味されなければならない。一方 *ex vivo* 検査である DLST は安全かつ簡便に施行できる利点を有するが、比較的低感度であることが問題となる。

BAT は近年様々なアレルギー検査に応用されつつある *ex vivo* 検査であり、薬剤アレルギーにおける報告も徐々に増えているが、どのような病型や薬剤に対して適用されるか詳細に解析された報告はない。そこで今回我々は薬剤アレルギー患者の血液を採取し、DLST と BAT の比較検討を行った。

B. 研究方法

対象は、2011年10月から2013年12月まで慶應義塾大学病院皮膚科を受診した薬剤アレルギー患者（疑い症例含む）253名のうち、経過中薬剤アレルギー以外の診断となった症例21名を除外した232名と薬剤アレルギーの既往歴のない健常人対照16名を合わせた計248名である。

対象から採血された末梢血を用いて、患者は被疑薬837薬剤に対して、健常人対象はそれまでに使用歴のないスルピリンに対して、DLST および BAT を同時に施行した。DLST は通常の ^3H -thymidine uptake assay を用いて検査を行い、stimulation index ≥ 1.8 を陽性とした。BAT は末梢血を薬剤溶解液に暴露し、最終15分間に抗体を加え染色した。BAT において即時型反応を検索する場合には血球細胞を抗原に暴露するのは1時間以内であるのが通常だが、今回は遅延型反応についても検索を行うため、1時間 (BAT-1hr) および24時間 (BAT-24hr) 暴露する2群を設けた。フローサイトメーターを用いて解析を行い、 $\text{CD}3^+\text{CD}294^+$ の細胞集団として同定した好塩基球の活性化マーカーである CD203c の発現の割合 (activation index (A.I.)) を検討した。カットオフ値として、スルピリンを用いた健常人対照の結果の

中間値+5SD を用い、BAT-1hr は A.I. \geq 9.7 を、BAT-24hr は A.I. \geq 9.2 を陽性とした。

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては、試料提供者は通常診療に必要な採血時に追加で試料を提供いただいた。このため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た。また慶應義塾大学医学部倫理委員会にて「アレルギー性皮膚・粘膜疾患の病態解析」という研究課題名で承認（承認番号 2011-0031）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

対象は 10 歳から 89 歳（平均 52 歳）で、男性が 106 名、女性が 142 名だった。臨床病型内訳では遅延型が 153 例で、うち播種状紅斑丘疹型（MPE）は 79 例、多型紅斑型（EM）は 26 例、固定薬疹（FDE）が 13 例、薬剤性過敏症症候群（DIHS）が 12 例（うち 1 例は Stevens-Johnson 症候群（SJS）との overlap 症例を含む）、扁平苔癬型（LP）が 9 例、SJS/TEN（中毒性表皮壊死症）（DIHS との overlap 症例は含まない）が 8 例だった。また即時型は 44 例であり、うちアナフィラキシー型が 31 例、蕁麻疹型が 13 例だった。その他、痒疹型などの症例が 35 例だった。

患者の被疑薬 837 薬剤に対して施行された検査の結果、陽性率は DLST が 28.8%、BAT-1hr が 3.94%、BAT-24hr が 14.7%だった。興味深い事に、多くの薬剤は各検査で単独陽性となり、各検査間での相関は認められず（DLST vs. BAT-1hr: $r^2 = 0.00007$, DLST vs. BAT-24hr: $r^2 = 0.000003$, BAT-1hr vs. BAT-24hr: $r^2 = 0.0305$ ）、DLST/BAT のいずれかの検査で陽性となる薬剤の割合は 40.9%だった。

抗菌薬に焦点を当てて解析を行うと、マクロライド系が BAT-24hr で陽性となる割合が高かったのに対し（DLST: 8.70%、BAT-1hr: 4.35%、BAT-24hr: 43.5%、DLST/BAT: 52.2%）、ニューキノ

ロン系（DLST: 32.6%、BAT-1hr: 11.6%、BAT-24hr: 9.30%、DLST/BAT: 46.5%）、ペニシリン系（DLST: 35.9%、BAT-1hr: 5.13%、BAT-24hr: 7.69%、DLST/BAT: 46.2%）、カルバペネム系（DLST: 25.0%、BAT-1hr: 0.00%、BAT-24hr: 12.5%、DLST/BAT: 37.5%）は DLST で陽性になる割合が高く、DLST と BAT は異なる系統の原因薬剤を同定できる可能性が示唆された。

さらに、薬疹の臨床病型毎に検討を行った。各患者は薬疹発症時に複数薬剤を投与されていることが多く、被疑薬のうち原因薬剤が単剤である可能性も、複数薬剤である可能性もある。そこで、被疑薬のうち精査で陽性となる薬剤が出現する割合を算出し（陽性薬剤出現率）、各病型毎に比較検討を行った。結果、BAT-1hr は主に即時型で陽性となったのに対し（即時型 18.8%、遅延型 9.15%）、DLST と BAT-24hr は即時型と遅延型の両方で陽性となった（DLST: 即時型 47.7%、遅延型 56.2%、BAT-24hr: 即時型 25.0%、遅延型 32.7%）。また、DLST/BAT の併用することで、ほとんどの病型で陽性薬剤出現率の上昇がみられ、両者を併用することの有用性が示唆された。

D. 考察

これまで薬剤アレルギーの原因薬同定のため、安全に施行できる *ex vivo* 検査として DLST は汎用されてきたが、その感度が比較的低いことが問題となってきた。今回の研究で好塩基球活性化試験は DLST よりも感度は低いものの、DLST で陽性となる薬剤と、BAT で陽性となる薬剤は異なり、DLST で検出し得ない原因薬剤を BAT で同定できる可能性が示唆された。

また、BAT は 1 時間暴露による即時型薬疹の原因薬同定だけでなく、24 時間暴露により遅延型反応を呈する病型でも陽性が得られ、幅広い薬剤アレルギーに応用できる可能性が示された。

今回の研究では、DLST、BAT で検査された薬剤について内服チャレンジテストなどの *in vivo* 検査は施行し得ていない。これらの薬剤が実際の原因薬であったかなど、今後更に検討を蓄積する必要がある。

なし

E. 結論

DLST と BAT を併用することで、即時型から遅延型まで幅広い薬剤アレルギー症例における被疑薬を、安全かつ高感度に検出できる可能性がある。

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1. Adachi T, Takahashi H, Funakoshi T, Hirai H, Hashiguchi A, Amagai M, Nagao K: Comparison of basophil activation test and lymphocyte transformation test as diagnostic assays for drug hypersensitivity. The 6th Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland, April 10th, 2014.
2. 八代聖, 本田皓, 足立剛也, 船越建, 高橋勇人, 天谷雅行: ゾニサミド内服早期に発症した薬剤性過敏症症候群の1例. 第856回日本皮膚科学会東京地方会城西地区, 東京, 平成26年9月20日.
3. 足立剛也, 高橋勇人, 橋口明彦, 平井博之, 永尾圭介: 薬剤性過敏症症候群長期フォローアップにおける免疫動態の解析 -薬剤リンパ球刺激試験と末梢血 CD4/8 比の有用性-. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 平成26年11月22日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

重症多形滲出性紅斑（急性期）の臨床疫学像 -臨床調査個人票データ(2009年～2013年)を用いて-

分担研究者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授
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

研究要旨

重症多形滲出性紅斑（急性期）は平成 21(2009)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り、医療費の受給申請時に提出される臨床調査個人票データが厚労省のデータベースに集積されている。本研究の目的は重症多形滲出性紅斑（急性期）の臨床調査個人票データを用いて、Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis :TEN)の臨床疫学像を確認することである。平成 21～25(2009～2013)年度の重症多形滲出性紅斑（急性期）データは 316 例あり、そのうち重複していた 22 例を除く 294 例について SJS と TEN の認定基準を満たしているか確認した。そして SJS と TEN の受給者の性比と性・年齢分布、社会活動状況、日常生活、最近 6 カ月の受療状況、家族歴、経過、治療内容とその効果、重篤度について確認し、可能な項目については当班が過去に行った全国調査結果と比較した。

A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑（急性期）は平成 21 (2009)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り、申請が認められれば医療費の助成が行われるようになった。医療費の受給申請時に提出される臨床調査個人票データは 2009 年～2015 年まで厚労省に累積されている。2014 年に難病法が成立し、2015 年度から臨床調査個人票データベースシステムは新しい指定難病データベースシステムへ移行される予定とのことである。本研究の目的はこれまで厚労省に累積されたデータベースを用いて Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis:TEN) の臨床疫学像を確認することである。

B. 研究方法

平成 26(2014)年 11 月に厚労省に臨床調査個人票の利用申請を行い、一定の手続きを経て、平成 21～25(2009～2013)年度の重症多形滲出性紅斑（急性期）のデータを入手した。

まず、平成 21～25(2009～2013)年度データの重複の有無を確認し、SJS と TEN、各々の認定基準(資料 1)が満たされているか確認した。そして、SJS と TEN の性比と性・年齢分布を確認した。次に臨床調査個人票(資料 2)の各項目(社会活動、日常生活、最近 6 カ月の受療状況、家族歴、経過、治療とその効果、重篤度)の分布や割合を図表で示した。

<倫理面への配慮>

臨床調査個人票の電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。

C. 研究結果 と D. 考察

平成 21～25(2009～2013)年度に入力されたデータは 316 例であった。年度を越えて申請していた例と同年度に 2 回申請していた例が計 22 例あった。いずれも申請初期のデータを用いることとし、294 例について SJS と TEN の認定基準を満たしているか確認した。SJS の認定基準を満たしていたのは 147 例、満たしていなかったのは 48 例、TEN の認定基準を満たしていたのは 71 例、満たしていなかったのは 21 例であった。また、疾患分類(SJS/TEN)不明が 7 例あった。

しかし、臨床疫学像については 294 例を用いて示すこととする。

1. SJS と TEN 受給者の性比、性別年齢分布、家族歴

臨床調査個人票データ 294 例のうち、SJS は 195 例(66.3%)、TEN は 92 例(31.3%)、不明が 7 例であった。2005～2007 年に当班が実施した全国調査¹⁾結果 370 例では、SJS は 258 例(69.7%)、TEN は 112 例(30.3%)で、臨床調査個人票データとほぼ同割合であった。一方、性比(男/女)は臨床調査個人票データでは SJS 0.97、TEN 0.64 で、全国疫学調査¹⁾の SJS 0.70、TEN 1.04、とはやや異なっていた。

図 1,2 に SJS と TEN の性別年齢分布を示す。SJS の男性は 20 歳代にやや低いピークと 50 歳代にピークのある二峰性で、女性は 20～30 歳代と 50 歳代、70 歳代が多かった。TEN は男性で 50～60 歳代にピークがあり、女性では 50～60 歳代と 80 歳以上に多かった。家族歴は SJS で 2.1%、TEN で 4.3%に認められた。

本疾患の 2013 年までの受給者数はまだ少なく、今後も新しいデータベースの情報を含めた確認が必要である。

2. SJS と TEN の経過、治療内容とその効果

経過については図 3、4 に示す。SJS では軽快の割合が最も多く 54.4%、急速に悪化が 17.9%、徐々に悪化 10.3%、不変 5.6%であった。TEN は急速に悪化が 39.1%、軽快 37.0%、徐々に悪化 10.9%であった。

治療内容とその効果については表 1 に示す。副

腎皮質ステロイドは SJS の 93.3%、TEN では 89.1%に選択され、そのうち治療効果有りの割合は SJS で 75.8%、TEN で 58.5%であった。副腎皮質ステロイドのプレドニゾロン換算 1 日平均値は SJS で 56.1mg/日、TEN で 80.5mg/日で、全国疫学調査のステロイド大量療法単独療法での一日投与量のプレドニゾロン換算平均値(SJS 50.59mg/日、TEN 95.73 mg/日)¹⁾と比べると SJS ではやや多く、TEN ではやや少なかった。ステロイドパルス療法は SJS の 51.8%、TEN の 79.3%で選択され、そのうち効果有りは SJS で 78.2%、TEN では 65.8%であった。免疫抑制剤は SJS の 2 例に選択されていた。血漿交換療法は SJS の 3.6%、TEN の 22.8%に選択され、そのうち効果有りは SJS で 85.7%、TEN で 61.9%であった。大量ガンマグロブリンは SJS の 16.9%、TEN の 43.5%に選択され、そのうち効果有りは SJS で 66.7%、TEN で 60.0%であった。

3. SJS と TEN の重症度

表 2 に SJS と TEN 受給者の重篤度を示す。SJS の重篤度スコア不明を除く 193 例のうち重症とされるグレード II (6 点以上)は 82 例(42.5%)、TEN では 92 例中 80 例(87.0%)であった。スコアにかかわらず重症と判断される「SJS/TEN に関連する呼吸障害」は SJS に 7 例(3.6%)、TEN に 6 例(6.5%)認められた。「角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられる」症例は SJS で 13 例(6.7%)、TEN で 10 例(10.9%)、「びまん性紅斑進展型 TEN」は TEN の 24 例(26.1%)に認められた。全国疫学調査の重症(6 点以上)は SJS の 39.5%、TEN の 90.2%^{1,2)}と、ほぼ一致していた。

今回、臨床調査個人票データに死亡の情報が含まれていたが、全例把握されているか不明であるため、ここでは死亡率を示さないこととした。今後新しいデータベースで死亡の情報が正確に把握されることが期待される。

2015 年度からの新しい難病データベースへ移行後も分析を継続する。

E. 結論

平成 21～25(2009～2013)年度の重症多形滲出性

紅斑（急性期）臨床調査個人票データについて、SJS と TEN の臨床疫学像を確認した。294 例のうち、SJS の認定基準を満たしていたのは 147 例、満たしていなかったのは 48 例、TEN の認定基準を満たしていたのは 71 例、満たしていなかったのは 21 例であった。疾患分類(SJS/ TEN)不明は 7 例あった。

次に、SJS と TEN の受給者の性比と性・年齢分布、社会活動状況、日常生活、最近 6 カ月の受療状況、家族歴、経過、治療内容とその効果、重症度について確認し、可能な項目については当班が過去に行った全国調査結果と比較した。本疾患の 2013 年までの受給者数はまだ少なく、2015 年度から開始される新しい難病データベースへ移行後も分析を継続する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 黒沢美智子: 特集 重症薬疹の診断と治療 アップデート II. 我が国の重症薬疹の疫学. アレルギー・免疫 2014; 21:1197-1207.
2. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T: Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR).J Dermatol. 2015 (in Press).

学会発表

1. Kurosawa M, Kano Y, Shinohara T, Yokoyama

K: Epidemiological and clinical characteristics of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan: finding from a database of patients receiving financial aid for treatment. 20th IEA World Congress of Epidemiology, Alaska, 8/17-21, 2014.

2. 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫, 横山和仁: 全国疫学調査による薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の患者数推計. 第 85 回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 平成 27 年 3 月 26-28 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

I. 参考文献

1. 北見周, 渡辺秀晃, 末木博彦, ほか: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査 —平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する研究班に関する調査研究—. 日皮会誌. 2011; 121(12):2467-2482.
2. 黒沢美智子, 飯島正文, 北見周: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像 —重症度、後遺症、死亡と関連する要因—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「重症多形滲出性紅斑に関する研究班に関する調査研究」平成 22 年度総括・分担研究報告書(研究代表者 塩原哲夫), 54-62, 2011.

図1. 臨床調査個人票のSJS受給者の
性・年齢分布(195例)

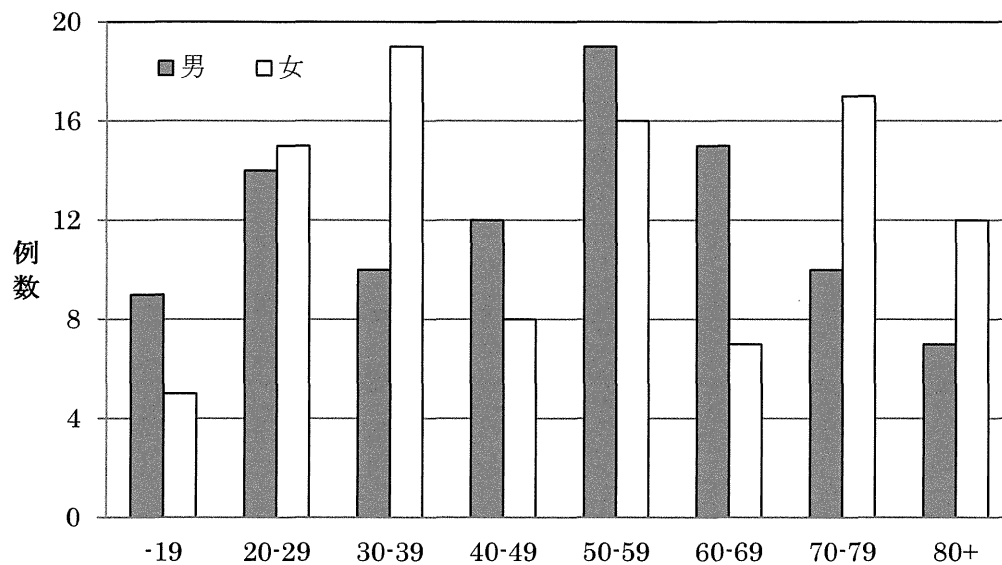


図2. 臨床調査個人票のTEN受給者の
性・年齢分布(92例)

