

表1 SJS と TEN の受給者の治療内容とその効果

	SJS (195 例)		TEN (92 例)	
	治療有り (%)	効果有り (%)	治療有り (%)	効果有り (%)
①副腎皮質ステロイド	182(93.3%)	138/182(75.8%)	82(89.1%)	48/82(58.5%)
②ステロイドパルス療法	101(51.8%)	79/101(78.2%)	73(79.3%)	48/73(65.8%)
③免疫抑制剤	2(0.1%)	2/2(100%)	0	-
④血漿交換療法	7(3.6%)	6/7(85.7%)	21(22.8%)	13/21(61.9%)
⑤大量ガンマグロブリン	33(16.9%)	22/33(66.7%)	40(43.5%)	24/40(60.0%)
⑥その他	22(11.3%)	14/22(63.6%)	9(6.5%)	6/9(66.7%)

*効果ありの分母は治療ありの人数。

表2 SJS と TEN の受給者の重篤度

	SJS(193 例)	TEN(92 例)
グレード I (6 点未満)	111(57.5%)	12(13.0%)
グレード II (6 点以上)	82(42.5%)	80(87.0%)
* SJS/TEN に関連する呼吸障害	7(3.6%)	6(6.5%)
* 角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられる	13(6.7%)	10(10.9%)
* びまん性紅斑進展型 TEN	0(0.0%)	24(26.1%)

*はグレード IIに含まれる。

54. 重症多形滲出性紅斑（急性期）

A. Stevens-Johnson Syndrome

（SJS、スティーブンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群）

1. 主要項目

（1）主症候

- ① 体表面積の10%未満のびらんもしくは水疱。
- ② 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）。
- ③ 38℃以上の発熱。
- ④ 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑

（2）病理所見

表皮の壊死性変化を認める。

（3）眼科的所見

角結膜上皮欠損（フルオレセインで面状に染色される）と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎。

2. 参考事項

TENへの移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

3. 診断基準

- ・ 1（1）①から③のすべてを満たすもの。または、1（1）①、②、④の全てを満たし、かつ（2）を満たすもの。
- ・ 眼病変が重視されるため、（3）を満たし、かつ1（1）①、②、④の1つ以上の項目を満たすもの。

B. Toxic epidermal necrolysis (TEN、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群)

1. 主要項目

（1）主症候

- ① 体表面積の10%を越える水疱、表皮剥離、びらんなどの表皮の壊死性障害。
- ② 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ③ 38℃以上の発熱。

（2）病理所見

顕著な表皮の壊死を認める。

（3）眼科的所見

眼症状は角結膜上皮欠損（フルオレセインで面状に染色される）と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎。

2. 鑑別診断

ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）

3. 診断基準

- 1（1）①から③のすべてを満たすもの。SSSSが完全に除外できない場合でも、1（1）①から③のすべてを満たし、かつ1（2）あるいは1（3）を満たすもの。

資料 2

54 重症多形滲出性紅斑（急性期） 臨床調査個人票

ふりがな 氏名	性別 1. 男 2. 女		生年 月日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成 年 月 日生 (満 歳)	
住所	郵便番号		出生 都道府 県	発病時在住 都道府県	
発病年月	平成 年 月 (満 歳)	初診年 月日	平成 年 月 日	保健種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 高
身体障害 者手帳	1. あり (等級 級) 2. なし	介護認定	1. 要介護 (要介護度) 2. 要支援 3. なし		
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ()) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)				
家族歴	1. あり 2. なし 3. 不明 (続柄)		受診状況 (最近6か月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (/月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他 ()	
発症と経過 (具体的に記述)					
【WISH入力不要】					
疾患分類	1. SJS 2. TEN (a. SJS 進展型 b. びまん性紅斑進展型 c. 特殊型 d. 不全型)				
経過	1. 治癒 2. 軽快 3. 不変 4. 徐々に悪化 5. 急速に悪化 6. その他				
症状および所見					
年 月現在					
SJS					
① 皮膚のびらん・水疱	1. あり () %		2. なし	3. 不明	
② 皮膚粘膜移行部の重篤な病変	1. あり		2. なし	3. 不明	
③ 発熱 (38℃以上)	1. あり		2. なし	3. 不明	
④ 非典型的ターゲット状多形紅斑	1. あり		2. なし	3. 不明	
⑤ 病理学的に表皮の壊死性変化	1. あり		2. なし	3. 不明	
⑥ 両眼の急性結膜炎に伴う角結膜上皮欠損または偽膜形成	1. あり		2. なし	3. 不明	
TEN					
① 皮膚のびらん・水疱、表皮剥離	() %				
② 広範囲のびまん性紅斑・斑状紅斑	1. あり		2. なし	3. 不明	
③ 発熱 (38℃以上)	1. あり		2. なし	3. 不明	
④ SSSSを否定できる	1. できる		2. できない		
⑤ 病理学的に顕著な表皮の壊死	1. あり		2. なし	3. 不明	
⑥ 両眼の急性結膜炎に伴う角結膜上皮欠損または偽膜形成	1. あり		2. なし	3. 不明	
重篤度 (重症多形滲出性紅斑の重篤度判定基準 (別表) を参照し、各々スコアを記載)					
1. 粘膜疹	(点)				
2. 皮膚の水疱、びらんの面積	(点)				
3. 38℃以上の発熱	(点)				
4. 呼吸器障害	(点)				
5. 表皮の全層性壊死性変化	(点)				
6. 肝機能障害 (ALT>100 IU/L)	(点)				
合計スコア	(点) →重篤度: グレード I (6点未満) グレード II (6点以上)				
以下はスコアに関わらず重症と判断する					
1. SJS/TENに関連する呼吸障害のみられるもの 2. 角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられるもの					
3. びまん性紅斑進展型TEN					
治療			治療効果		
①副腎皮質ステロイド	1. あり (プレドニゾロンの換算 mg/日)	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
②ステロイドパルス療法	1. あり	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
③免疫抑制剤	1. あり	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
④血漿交換療法	1. あり	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
⑤大量ガンマグロブリン	1. あり	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
⑥その他	1. あり ()	2. なし	1. あり	2. なし	3. 不明
医療上の問題点					
【WISH入力不要】					
医療機関名					
医療機関所在地					
電話番号 ()					
医師の氏名					
印					
記載年月日: 平成 年 月 日					

*医療受給者証の有効期間は、その病態に鑑み原則として6ヶ月とする

重篤度判定基準

1	粘膜疹		
	眼病変	偽膜形成	1
		角結膜上皮欠損	1
		結膜充血	1
	口唇、口腔内	口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん	1
		口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん	1
		血痂、出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱、びらん		
		30% 以上	3
		10-30 %	2
		10% 未満	1
3	38℃以上の発熱		1
4	表皮の全層性壊死性変化		1
5	SJS/TENに関連する肝機能障害 (ALT>100 IU/L)		1

重篤度判定基準：6点未満 グレードI

6点以上 グレードII

ただし、以下はスコアに関わらず重症と判断する

- 1) 眼表面で角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられるもの
- 2) SJS/TENに関連する呼吸器障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型 TEN

2009-10-01

重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究

分担研究者 薙田泰誠 理化学研究所 統合生命医科学研究センター グループディレクター

研究要旨

本研究では、ゲノム全体の約 50 万～100 万箇所の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を調べる全ゲノム関連解析 (genome-wide association study : GWAS) を中心としたゲノム解析手法を用いて、薬疹の発症リスクを予測可能なゲノムバイオマーカーを同定することを目的としている。既に報告した、抗てんかん薬カルバマゼピン誘発薬疹と関連する *HLA-A*31:01* 以外のゲノムバイオマーカーを探索したところ *HLA-A*31:01* と独立して有意な関連を示す 2 箇所の SNP を同定した (rs4488702、 $P = 4.10 \times 10^{-9}$ 及び rs16899783、 $P = 2.08 \times 10^{-18}$)。

A. 研究目的

ファーマコゲノミクスとは、薬の作用とゲノム (遺伝) 情報を結びつけることにより、特定の患者における薬剤応答性に関連する要因を見出し、個人個人に合った薬剤を適切に使い分けようという研究であり、用いるゲノム情報はゲノムバイオマーカーと呼ばれる。個々の患者における薬物応答性、すなわち薬による副作用のリスクや効果を治療開始前に予測することができれば、ファーマコゲノミクスに基づく、より安全で適切な薬物治療の提供が可能となる。

このような薬物応答性に関連するゲノムバイオマーカーの同定においては、ゲノム全体の約 50 万～100 万箇所の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を調べ、ケース-コントロール関連解析を行う全ゲノム関連解析 (genome-wide association study : GWAS) が有用である。本研究では、GWAS を中心としたゲノム解析手法を用いて、薬疹の発症リスクを予測可能なゲノムバイオマーカーを同定することを目的としている。

本年度は、既に報告した、抗てんかん薬カルバマゼピン誘発薬疹と関連する *HLA-A*31:01* 以外のゲノムバイオマーカーを探索した。

B. 研究方法

カルバマゼピン誘発薬疹患者 53 例 (ケース群) 及び日本人一般集団 882 例 (コントロール群) の約 50 万箇所の SNP の遺伝子型情報と、公共データベース 1000 Genomes に登録されている全ゲノム上の SNP 情報を基に、遺伝子型予測ソフトウェア MaCH-Admix を用いて、実際に解析した SNP の近傍にある SNP の症例毎の遺伝子型を遺伝統計学的に推定した (ジェノタイプ・インピュテーション)。インピュテーションで得られた SNP を用いて、ロジスティック回帰分析等を行った。

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたり、理化学研究所横浜事業所研究倫理委員会にて、研究課題「薬剤性過敏症症候群の遺伝子多型解析」が「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて審査後、承認された。

C. 研究結果

*HLA-A*31:01* と連鎖不平衡にある SNP (rs1633021) を調整因子としてロジスティック回帰分析を行ったところ、GWAS 有意水準 (5.0×10^{-8}) をクリアした 17 箇所の SNP が得られた。これらの SNP を、追加症例を用いて遺伝子型データ及び関連の再現性の検証を行ったところ、rs1633021 と独立して有意な関連を示す 2 箇所の SNP、rs4488702 及び rs16899783 を同定した (ケース群 117 例、コントロール群 1,305 例において $P = 4.10 \times 10^{-9}$ 及び $P = 2.08 \times 10^{-18}$)。

また、rs4488702 は、機能未知の *C2orf73* 遺伝子の近傍に位置するため、当該遺伝子のコード領域を探索したが、カルバマゼピン誘発薬疹と関連するアミノ酸置換を伴う SNP は認められなかった。

D. 考察

rs4488702 及び rs16899783 を説明因子として回帰式に加えたところ、カルバマゼピン誘発薬疹の発症リスクへの集団寄与危険割合は 57% (*HLA-A*31:01* のみ) から 65%へと向上し、これらの 3 つの遺伝因子を用いた遺伝子検査の医学的有用性が示唆された。

E. 結論

本研究により、既に報告した、抗てんかん薬カルバマゼピン誘発薬疹と関連する *HLA-A*31:01* 以外のゲノムバイオマーカーとして、新たに 2 箇所の SNP を同定した。今後は、他の原因薬による薬疹関連ゲノムバイオマーカーの探索を行う。

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. 薙田泰誠: ファーマコゲノミクスに基づく重症薬疹の発症リスクの予測. 第 113 回 日本皮膚科学会総会, 京都, 平成 26 年 5 月 30 - 6 月 1 日.
2. Ozeki T, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M et al. Additional genetic risk factors for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions detected by conditional analysis using *HLA-A*31:01* as a covariant in Japanese population. The 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASHG), San Diego, October 18-22, 2014.
3. 大関健志, 薙田泰誠, 高橋篤, 久保充明: カルバマゼピン誘発薬疹の新規遺伝的マーカーの *HLA-A*31:01* を共変因子とした探索による同定と評価. 第 59 回日本人類遺伝学会 第 21 回日本遺伝子診療学会 合同大会, 東京, 平成 26 年 11 月 20 - 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
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死融解症の眼後遺症に関する予測因子

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

2005-2010 年発症の SJS/TEN 症例を研究対象として急性期の眼重症度を 4 段階に分類し、診断 (SJS/TEN)、急性期眼重症度、年齢、被疑薬、眼科受診までの日数と後遺症との関連を検討した。全 247 例 (SJS168 例、TEN79 例) を収集、死亡 16 例を除く 226 例を解析対象とした。71 例が眼後遺症を有しており、単変量ロジスティック回帰分析では診断($p<0.001$)、急性期の眼重症度($p<0.001$)、発症年齢($p<0.001$)、被疑薬のうち総合感冒薬 ($p=0.009$)、NSAIDs ($p=0.011$) が、眼後遺症発現に関連した。多変量解析では診断(TEN (vs SJS): オッズ比 (95%信頼区間) : 1.94 (0.96-3.92))、眼重症度 (重症 (vs なし) : 9.27 (1.62-53.11)、中等度 : 4.15 (0.93-18.41)、軽度 : 2.60 (0.61-11.06))、発症年齢の低さ (0.98 (0.97-1.00)) がリスク因子として同定された。急性期の眼重症度が高く、年齢が若いほど、また SJS よりも TEN の方が眼後遺症を残すリスクが高い。被疑薬が総合感冒薬または NSAIDs である場合に注意を要する。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および、その重症型である中毒性表皮壊死症 (TEN) は約 70% で眼障害を伴い、重篤な視覚障害とドライアイを後遺症とする。発症時に眼後遺症のリスクを予測できれば、後遺症を軽減できる可能性がある。そこで全国調査で得た臨床データをもとに、眼後遺症の予測因子を検討した。

B. 研究方法

2005-2010年発症のSJS/TEN症例を研究対象とした。充血、偽膜、上皮欠損の有無により急性期の眼重症度を4段階（重症/中等度/軽度/なし）に分類し、後遺症（視力障害、ドライアイ、その他）を集計した。診断 (SJS/TEN)、眼重症度、年齢、被疑薬、眼科受診までの日数と後遺症との関連を検討した。

<倫理面への配慮>

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症 (TEN) の眼合併症に関する疫学調査(承認番号 RBMR-E-393-1)
- カルバマゼピンまたはアロプリノールによる薬疹遺伝子多型解析 (承認番号 RBMR-G-106-1)

C. 研究結果

全 247 例 (SJS168 例、TEN79 例) を収集し、死亡 16 例 (SJS3 例、TEN13 例) を除く 226 例を解析対象とした。

急性期の眼重症度は、重症 20 例、中等度 54 例、軽症 90 例、なし 62 例であり、眼後遺症を有した症例は 71 例 (31.4%、視力障害 32 例、ドライアイ 65 例、その他 16 例) であった。

眼後遺症発現に関連した要因は、単変量ロジ

ステック回帰分析では診断($p<0.001$)、眼重症度($p<0.001$)、発症年齢($p<0.001$)、被疑薬のうち総合感冒薬 ($p=0.009$)、NSAIDs ($p=0.011$) であった。

多変量解析では診断(TEN (vs SJS): オッズ比 (95%信頼区間) : 1.94 (0.96-3.92))、眼重症度 (重症 (vs なし) : 9.27 (1.62-53.11)、中等度 : 4.15 (0.93-18.41)、軽度 : 2.60 (0.61-11.06))、発症年齢の低さ (0.98 (0.97-1.00)) が眼後遺症発現のリスク因子として同定された。

D. 考察

眼重症度が高く、若年齢、TEN では後遺症を残すリスクが高い。被疑薬が総合感冒薬またはNSAIDs である場合に注意を要する。

E. 結論

急性期に偽膜あるいは上皮欠損を伴い、年齢が若いほど、また被疑薬が総合感冒薬またはNSAIDs である場合に、眼科的后遺症を残すリスクが高い。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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*. 2014; 30(1):80-82.
2. 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*. 2014; 4:4862.

3. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S: Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmologica*. 2014; 92(6):e447-53.
4. Sotozono C, Yamauchi N, Maeda S, Kinoshita S: Tear Exchangeable Limbal Rigid Contact Lens for Ocular Sequelae Due to Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158(5):983-993.
5. Ueta M, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Kim MK, Yoon KC, Seo KY, Joo CK, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Shamaila A, Lee HS, Yoon S, Sotozono C, Gomes JÁ, Tokunaga K, Kinoshita S: Trans-ethnic study confirmed independent associations of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *Sci Rep* 2014; 4:5981.
6. Kim DH, Yoon KC, Seo KY, Lee HS, Yoon SC, Sotozono C, Ueta M, Kim MK: The Role of Systemic Immunomodulatory Treatment and Prognostic Factors on Chronic Ocular Complications in Stevens-Johnson Syndrome. *Ophthalmology*. 2015; 122(2):254-264.

学会発表

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 HIA class I 解析. 第 118 回 日本眼科学会総会、東京、平成 26 年 4 月 4 日.
2. 外園千恵, 木下茂, 山内直樹, 大橋敏夫: 重症眼表面疾患に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズ. 第 120 回京都眼科学会、京都、平成 26 年 6 月 1 日.
3. 外園千恵, 森川恵輔, 稲富勉, 中村隆宏, 横井則彦, 松尾俊康, 木下茂: 羊膜移植の現

- 状. 第 31 回日本組織移植学会, 岐阜, 平成 26 年 8 月 29 日.
4. 上田真由美, 澤井裕美, 外園千恵, 徳永勝士, 木下茂: 感冒薬関連 Stevens-Johnson 症候群の全ゲノム関連解析. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 平成 26 年 11 月 13 日.
 5. 外園千恵, 山内直樹, 前田宗俊, 木下茂: 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する補助具としてのコンタクトレンズの開発. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 平成 26 年 11 月 13 日.
 6. 上田真由美, 外園千恵, 澤井裕美, 徳永勝士, 木下茂: 感冒薬に関して発症した Stevens-Johnson 症候群と PTGER3 遺伝子との関連. 角膜カンファレンス 2015 (第 39 回日本角膜学会総会, 第 31 回日本角膜移植学会), 高知, 平成 27 年 2 月 11 日.
 7. 外園千恵, 松山琴音, 中谷英仁, 狩野葉子, 塩原哲夫, 上田真由美, 木下茂: Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死融解症の眼後遺症に関する予測因子. 角膜カンファレンス 2015 (第 39 回日本角膜学会総会, 第 31 回日本角膜移植学会), 高知, 平成 27 年 2 月 11 日.
 8. Sotozono C, Kano Y, Shiohara T, Sakabayashi S, Kinoshita S: Etiologic Features of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) with Ocular Involvement. WOC2014, APAO2014, Tokyo, Japan, 04.02-06, 2014.
 9. Sotozono C: Invited Symposium, Contact Lens and Refractive Error, IMCLC Session: The Cornea in Contact Lens Wearers. "Limbal-supported Contact Lens for Sever Ocular Surface Diseases". WOC2014, APAO2014, Tokyo, Japan, 04.03, 2014.
 10. Sotozono C. Symposium, Anterior Segment and Cataract, Management of Stevens-Johnson syndrome. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Kyoto, Japan, 11.30, 2014.
 11. Sotozono C: Tokyo Dental College. Symposium, Ocular Surface Reconstruction/ Stem Cell Therapy/ Keratoprosthesis "Cultivated Oral Mucosa Epithelial Transplantation". 2014 ACS The 4th Biennial Scientific Meeting Asia Cornea Society, Taipei, Taiwan, 12.11, 2014.
 12. 外園千恵: 皮膚科重症疾患と眼障害. さくら会, 大阪, 平成 26 年 5 月 24 日.
 13. 外園千恵: 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント. 第 53 回愛媛県眼科フォーラム, 愛媛, 平成 26 年 6 月 22 日.
 14. 外園千恵, 特別講演 眼瞼周囲の疾患, 皮膚科と眼科の境界領域の疾患について. 三重皮膚科専門医学会学術講演会, 三重, 平成 26 年 10 月 16 日.
 15. 外園千恵: 特別講演 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント. 第 22 回千葉眼科フォーラム, 千葉, 平成 27 年 2 月 7 日.
- 著書・総説
1. 上田真由美, 外園千恵: 重症薬疹と眼障害. アレルギー免疫. 2014; 21(8): 88-96.
- その他
1. 医療関係者に向けて、SJS/TEN 眼障害の診断、治療、研究に関する情報を発信するホームページを開設した。
- 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

扁平苔癬の研究

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班（扁平苔癬班）

研究分担者 井川健 東京医科歯科大学皮膚科

研究分担者 佐藤貴浩 防衛医科大学校

研究分担者 魚島勝美 新潟大学口腔健康科学

研究協力者 横関博雄 東京医科歯科大学皮膚科

研究協力者 片山一朗 大阪大学皮膚科

研究協力者 塩原哲夫 杏林大学皮膚科

研究協力者 小豆澤宏明 大阪大学皮膚科

研究協力者 西澤綾 東京医科歯科大学皮膚科

研究協力者 三橋善比古 東京医科大学皮膚科

研究協力者 種井良二 東京都健康長寿医療センター

研究協力者 濱崎洋一郎 獨協医科大学皮膚科

研究協力者 小宮山一雄 日本大学歯学部病理学講座

研究協力者 神部芳則 自治医科大学歯科口腔外科学講座

研究要旨

扁平苔癬は、四肢、体幹に発症し、慢性に経過し、組織学的にも特徴のある疾患である。また、しばしば口腔内に再発性、難治性の糜爛を形成し、医師、歯科医師が治療に難渋する難治性疾患の一つである。しかしながら未だ統一された診断基準、病型分類、重症度の判定基準等を包含した診療ガイドラインがなく、診断、治療に苦慮することが多い。また、本邦における正確な疫学調査もなされていない。今回、医師、歯科医師で共有できる扁平苔癬の診療ガイドラインを作成して適切な標準的治療法の確立を目指すため、その基盤となる扁平苔癬の疫学調査を目標とする。いわゆる本態性の扁平苔癬、薬剤誘発性の扁平苔癬、GVH反応に伴う扁平苔癬等も対象として、ひろくその実態を調査した。

A. 研究目的

扁平苔癬は、四肢、体幹に多角形の扁平隆起する紫紅色調の丘疹を形成し、慢性に経過する角化異常を伴う炎症性皮膚疾患の一つである。脱毛、爪の委縮、脱落といった臨床症状を呈するものもある。また、口腔粘膜にも発症し難治性糜爛を形成するなど、日常生活に支障をきたす難治性のもも含まれている。扁平苔癬は「皮膚科特定疾患Ⅰ」に指定されて

はいるものの、本邦においては、皮膚科のみならず、歯科においても診断基準、治療診療ガイドラインがなく、実際の臨床の場では診断、治療に苦慮することも多い。

本邦における発症頻度は0.1%程度と報告されていることが多いが、上記のように、皮膚、粘膜（特に、口腔内）を侵す疾患であるため、診療科も医科（主に皮膚科）、歯科にわたっており、その全容は明らかではない。

本研究では、1) 扁平苔癬について、皮膚科医

ならびに歯科医にも利用できる診療ガイドラインを作製し、共通した考え方のもとで質の高い診療を提供する。2) 皮膚科および歯科を対象に、扁平苔癬についての疫学調査を行い、本邦における現状を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1) 診療ガイドラインの作成

研究分担者井川を中心として、各研究分担者、研究協力者の皮膚科医師、歯科医師による診療ガイドライン作成委員会によって扁平苔癬診療ガイドラインを作成する。疾患の定義、疫学、病態メカニズム、治療方針などを盛り込んで、特に治療方針については EBM を重視して作成することとした。また、重症度判定基準作成についても試みることにした。

2) 疫学調査

全国の国公立大学病院皮膚科 92 施設、ならびに歯科口腔外科 113 施設を対象に扁平苔癬についてのアンケート調査を施行した。

C. 研究結果

1) 診療ガイドラインの作成

以下の内容で、扁平苔癬を定義することとなった。

疾患の定義：

「扁平苔癬は原因が明らかではない、角化異常を伴う炎症性疾患の一つであり、皮膚においては、多角形の中央かやや凹んだ扁平隆起する、紫紅色調の丘疹が特徴的で、癢痒を伴い慢性に経過する。爪甲では白濁、肥厚、萎縮、脱落、毛髪部では暗紫紅色で軽度光沢ある脱毛斑がみられることがある。粘膜病変の場合、最も特徴的な所見は乳白色の細い線条である。乳白色線状は細かい網の目状ないしレース状の病変となることが多いが、輪状、放射線状、さらに円形ないし楕円形の斑を呈することもある。ときにびらん、萎縮、水疱を伴う。組織学的には、苔癬型反応を示し、表皮（粘膜上皮）細胞には明らかな異型を認めない。」

さらに、本邦、海外における疫学をまとめ、疾患の分類、鑑別についてまとめた。また、疾患を診断、評価するための検査についても記述した。

治療方針については、皮膚や口腔内など、罹患タイプごとに、EBM を重視し、段階的な治療が可能となるように記述した。さらに、個々の治療法について、クリニカルクエスチョン方式に記述した内容を付記した。

以上の診療ガイドラインは現在進行形で内容を検討中である。

2) 疫学調査

アンケートの回収率は、皮膚科 42.0% (39 施設/92 施設)、歯科 39.0% (44 施設/113 施設)、全体で 40.0% (83 施設/205 施設) であった。

扁平苔癬の診断時に組織検査をおこなうかどうか、という質問に対しては、皮膚科は 75%、歯科で 47%が行う、という回答であった。悪性腫瘍の発症などを念頭において、組織検査を繰り返しおこなうかどうか、については、歯科では 60%の施設でおこなうとの回答であり、皮膚科では 40%であった。また両科とも全体の症例数の 10%弱の症例においてそれを検討する、という内容であった。

悪性腫瘍の発症について、今回は部位について検討したが、頬粘膜、歯肉、舌が同程度で、その次に口唇、という順番で頻度が多いという結果であった。

金属アレルギーの検査（パッチテスト）については、皮膚科では全症例数の 30%程度、歯科では 10%程度で施行を考慮することとなった。さらに、金属除去を積極的に考えるかどうかについては、皮膚科で 40%であったのに対して、歯科では 30%程度であり、金属除去が症状改善に寄与したと考えるのは、皮膚科で 30%、歯科で 20%程度であった。なお、金属パッチテストで、陽性となる金属は、多い順に、Ni、Cr、Zn、Co、Pd、Hg となった。

扁平苔癬の診療を行っていくうえでの協力関係についての質問では、皮膚科で 80%弱、歯科で 90%弱の症例を、それぞれが単科のみで follow している、との回答であった。

D. 考察

扁平苔癬は、本邦では「皮膚科特定疾患Ⅰ」に認定されている難治性疾患の一つと認識されてきたが、驚くべきことに、診断基準、診療ガイドラインが未だなく、適切な段階的な治療がなされていなかった。本研究においては、診断のための疾患の定義、病型分類、治療方針等、診療ガイドラインを策定した。このことよって、扁平苔癬の標準的な治療法が確立されたことになる。これからはこのガイドラインをたたき台にして、さらなる改訂を重ねる事によって、よりよい本疾患の診療が確立されていくと考えられる。

また、本研究においては、扁平苔癬を皮膚科、歯科医師の協力体制のもと、横断的、多角的、包括的に扁平苔癬の病態、発症機序を解析しようとした試みであって、これからも両者の密接な連絡のもと、研究を続けていく体制を作ることができたことは大きな利点であったと思われる。

一方、アンケート調査によって得られた情報からは、皮膚科、歯科ともに、両方で協力して診療にあたる、という状況にはまだまだ達していない現状がみてとれる。それぞれの科が、80%以上の症例は単科での follow である、という回答であり、本研究を契機として、歯科、皮膚科の交流が促進されることが期待される。

E. 結論

本研究が、扁平苔癬の診療において、本邦で初めて共通した考え方のもとで、診断、治療行われる端緒となったことは、本疾患で苦しむ多くの患者、ならびに臨床の現場でそれら患者と向き合う医師、歯科医師にとって、非常に意義のあるものであったと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Shibama S, Igawa K, Munetsugu T, Fukuyama K, Nishizawa A, Takayama K, Yokozeki H: A case of sarcoidosis presenting as livedo. *Ann Dermatol.* 2014; Dec;26(6):773-774.
2. Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, Yokozeki H: Diffuse disseminated lichenoid-type cutaneous sarcoidosis mimicking erythroderma. *Int J Dermatol.* 2014; Aug;53(8):e369-70.
3. Igawa K, Kokubu C, Yusa K, Horie K, Yoshimura Y, Yamauchi K, Suemori H, Yokozeki H, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Katayama I, Takeda J: Removal of reprogramming transgenes improves the tissue reconstitution potential of keratinocytes generated from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 2014; Sep;3(9):992-1001.
4. Kato K, Hanafusa T, Igawa K, Tatsumi M, Takahashi Y, Yamanaka T, Katayama I: A rare case of annular pustular psoriasis associated with pemphigus foliaceus. *Ann Dermatol.* 2014; Apr;26(2):260-261.
5. Senda S, Igawa K, Nishioka M, Murota H, Katayama I: Systemic sclerosis with sarcoidosis: case report and review of the published work. *J Dermatol.* 2014; May;41(5):421-423.
6. Igawa K, Konishi M, Moriyama Y, Fukuyama K, Yokozeki H: Erythroderma as drug eruption induced by intravesical mitomycin C therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; Mar29(3):613-614.
7. Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I: Effective oral psoralen plus ultraviolet a therapy for digital ulcers with revascularization in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 2014; Mar;94(2):250-251.
8. Rosales-Rocabado JM, Kaku M, Kitami M, Akiba Y, Uoshima K: Osteoblastic

- differentiation and mineralization ability of periosteum-derived cells compared with bone marrow and calvaria-derived cells. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; Apr;72(4):694.e1-9.
9. Furuya A, Takahashi E, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T: IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjögren's syndrome. *Eur J Dermatol.* 2014; Jul-Aug;24(4):512-513.
 10. Ono K, Hashimoto T, Satoh T: Eosinophilic Pustular Folliculitis Clinically Presenting as Orofacial Granuloma: Successful Treatment with Indomethacin, But Not Ibuprofen. *Acta Derm Venereol.* 2014; Jun 30.
 11. Hashimoto T, Satoh T, Furuya A, Kataoka N, Yokozeki H: Kimura's disease with prurigo lesions treated with systemic indomethacin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; Sep;28(9):1260-1262.

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

[IV]

関連する資料

- i. 倫理委員会関係資料
- ii. 難病指定医研修テキスト
- iii. 個人調査票案 (SJS/TEN)
- iv. SJS/TEN 診断基準改定案
- v. SJS/TEN 治療指針案
- vi. ステロイドパルス療法のプロトコール
- vii. 班会議招聘状及びプログラム
- viii. 公開講演会資料
- ix. 関連ホームページのご案内

i . 倫理委員会関係書類

P.67～P.78

一部変更

臨床疫学研究審査申請受付書

受付日 平成 27 年 2 月 3 日

研究課題	(一部変更申請) 薬疹の遺伝子多型解析
研究対象期間	承認後～2015年8月31日
研究申請者	皮膚科学教室 臨床教授 狩野 葉子 (審査承認後は、准教授 水川 良子)
連絡先	5717・7058
研究代表者	皮膚科学教室 臨床教授 狩野 葉子 (審査承認後は、准教授 水川 良子)

迅速審査結果

- () 承認する
- () 条件付きで承認する (条件を備考欄に記載)
- () 変更を勧告し、修正のうえ再審査する (変更・修正点を備考欄に記載)
- () 医学部倫理委員会に付議する (理由を備考欄に記載)
- () 該当しない (審査不要も含む。理由を備考欄に記載)

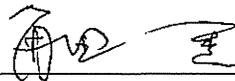
備考

以上のとおり審査致しました。

平成 27 年 2 月 4 日

臨床疫学研究審査委員会 迅速審査担当委員
委員長または副委員長

氏名




一部変更

臨床疫学研究審査申請受付書

受付日 平成 26 年 2 月 5 日

研究課題	(一部変更申請) アレルギー性炎症性皮膚疾患・ウイルス性発疹症の病態及び重症化因子の解明
研究対象期間	承認後～平成 28 年 9 月 30 日
研究申請者	皮膚科学教室 教授 塩原 哲夫
連絡先	3562
研究代表者	皮膚科学教室 教授 塩原 哲夫

迅速審査結果

- () 承認する
() 条件付きで承認する（条件を備考欄に記載）
() 変更を勧告し、修正のうえ再審査する（変更・修正点を備考欄に記載）
() 医学部倫理委員会に付議する（理由を備考欄に記載）
() 該当しない（審査不要も含む。理由を備考欄に記載）

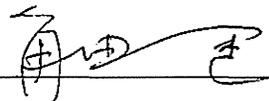
備考

以上のとおり審査致しました。

平成 26 年 2 月 5 日

臨床疫学研究審査委員会 迅速審査担当委員
委員長または副委員長

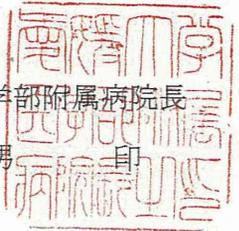
氏名



臨床研究に関する指示・決定通知書

臨床研究責任者
皮膚科 特任講師
藤山 幹子 殿

愛媛大学医学部附属病院長
檜垣 実男 印



に申請のあった本臨床研究について、臨床研究倫理審査委員会にて
本院の基準に従い協議され、下記のとおり決定したので通知します。

記

臨床研究課題名	薬疹・中毒疹のウイルス学的・免疫学的解析	
臨床研究代表者 (研究組織名)	藤山 幹子	
臨床研究責任者	藤山 幹子	
臨床研究分担者	佐山浩二 白方裕司 花川靖 村上正基 岡崎秀規 宮脇さおり 難波千佳 小田富美子 宇都宮亮 増田香奈	
臨床研究協力者		
臨床研究期間	2013年4月1日 より 2018年3月31日 まで	
予定症例数	50例	
審査事項	<input checked="" type="checkbox"/>	臨床研究実施の可否
	<input type="checkbox"/>	臨床研究継続の可否
	<input type="checkbox"/>	臨床研究実施計画書の可否
	<input type="checkbox"/>	重篤な有害事象の発生
	<input type="checkbox"/>	新たな安全性に関する情報の入手
	<input type="checkbox"/>	逸脱に対する承認
	<input type="checkbox"/>	その他()
審査結果	承認する	
承認番号	愛大医病倫	1303010 号
指示事項	特段なし	
備考	右欄には直接入力してもよい。あるいは、印刷後に手書きで記入してもよい。	

本決定通知書に対して異議がある場合は、7日以内に研究協力課に文書で連絡してください。

審査結果通知書

承認番号 870号
平成22年4月16日

皮膚科学
講師 渡辺秀晃 殿

昭和大学
医学部長 小出良平



受付番号: 870
課題名: 重症型薬疹の発症機序についての検討

研究者名: 講師 渡辺秀晃

さきに申請のあった上記課題に係る審査申請書等を、平成22年3月23日の医学部
医の倫理委員会で審議し、下記のとおり判定したので通知します。

記

判定 承認

西暦 2014 年 11 月 12 日

指示・決定通知書

研究責任者／申請者

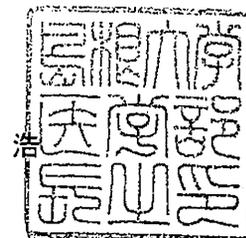
(所属) 皮膚科学

(職名) 教授

(氏名) 森 田 栄 伸 殿

島根大学医学部長

大 谷



申請のあった件に関する審査事項について下記のとおり決定しましたので通知いたします。

記

研究等管理番号	20141016-1	通知番号	第 1670 号	研究の略称等	薬疹の遺伝子解析
研究課題名／ 申請事項	薬疹の遺伝子多型解析				
指示・決定の内容	審査事項	<input checked="" type="checkbox"/> 人を対象とした医学系研究 <input checked="" type="checkbox"/> 実施の適否 <input type="checkbox"/> 継続の適否 <input type="checkbox"/> 研究計画等の変更 <input type="checkbox"/> 実施状況の報告（モニタリング・監査の結果報告を含む） <input type="checkbox"/> 重篤な有害事象の報告 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> 診療等において生じた倫理的事項の取り扱い <input type="checkbox"/> その他（ ）			
	取扱い	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 審査対象外			
	「取扱い」の 条件・理由等				
備考					

※審査結果通知書、申請書・報告書のコピーを添付する。