

## 複数のバイオマーカーの組合せ評価による重症薬疹への進展の予測

分担研究者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科 教授

研究協力者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 准教授

### 研究要旨

薬疹においては、発症初期にその進展・予後を明らかに出来る指標はなく、初診時に適切な治療の選択に苦慮することが多い。今回、臨床診断が確定した薬疹患者の発症初期の血清を用いて retrospective に multiplex biometric immunoassay により多種類のサイトカイン及びケモカインを測定し、それらの動態と臨床病型・予後との関係を検証した。本研究の結果から、重症薬疹を予測する早期血清バイオマーカーの新たな組合せが明らかになった。薬疹の中で最重症の中毒性表皮壊死症の予知に有用なマーカーは、sFasL, IP-10, IL-6 の増加と、IL-2, IL-10 の減少であった。次いで重症である Stevens-Johnson 症候群では、IL-10, IFN- $\gamma$  の上昇が認められた。急性期のみならず回復期に様々な免疫異常を認める薬剤性過敏症症候群では、TNF- $\alpha$ , IL-5, IL-10 が上昇していた。この結果はバイオマーカーの変動を個々に捉えるのではなく、それらを組合せて評価することで、初期から重症薬疹の予知が可能になることを示した。今後、多施設を用いて本研究で得られた結果が、prospective な検討で確認されるかどうかを明らかにするとともに、治療に対する反応性を反映するバイオマーカーを明らかにする事が、治療の選択にも寄与し得ると考えられた。

### A. 研究目的

現在の所、薬疹において、初期の臨床所見から皮疹や粘膜疹がさらに進展するのか、あるいはどのような臨床病型になるのかを推測するのは困難である。実際の臨床では、初診時に播種状紅斑丘疹型の薬疹と診断してもその後 Stevens-Johnson 症候群(SJS)と診断される例や、初診時 SJS を疑って経過をみていくと実は中毒性表皮壊死症(TEN)へ進展する例などがしばしば経験される。このような薬疹の初期診断の難しさは、薬疹の治療開始の遅延に直結し、特に重症薬疹においては致死的な状態を引き起こすこともある。このため、発症初期にその進展について予測できる指標の検索が切望されてきた。

本研究では臨床診断が最終的に確定した薬疹患者の発症初期の血清を用いて retrospective に多種類のサイトカイン及びケモカインを同時に測定し、発症早期のサイトカイン及びケモカインの動態と臨床病型・予後との関係を検証することを目的とした。

### B. 研究方法

対象は、1998 年から 2013 年において当科にて入院加療し、最終的に薬疹の臨床病型が確定された 67 症例（男性 31 例、女性 35 例、年齢 15～89 歳）である。臨床病型内訳では SJS は 19 例、TEN は 11 例、薬剤性過敏症症候群(DIHS)は 21 例、多発型固定薬疹(FDE)9 例、播種状紅斑丘疹型薬疹 6 例である。コントロールとしては、初期には重症薬疹と鑑別の難しいウイルス性発疹症及び健常人から採取したものをを用いた。対象患者検体は原則として初診時に採取されたものを供し、multiplex biometric immunoassay または ELISA assay を用いて多種類のサイトカイン及びケモカインを同時に測定した。その種類は IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , IP-10, TNF- $\alpha$  である。IL-16, sFasL, granulysin はそれぞれ、sFasL human ELISA kit, USCNK SEB517Hu 96 tests を用いて検索した。

## <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、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許可(承認番号 No.H22-077-07)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

これまで TEN と SJS は一連の病態と考えられてきたが、sFasL は発症初期の TEN において顕著に増加していたのに対して、この増加は SJS では認められなかった。

また、多種類のサイトカイン及びケモカイン測定の結果を、臨床病型を踏まえて解析したところ、その後 TEN に進展した群においては、sFasL に加えて IP-10, IL-6 が著明に増加し、IL-2, IL-10 が減少した。一方、TEN の軽症型とみなされてきた SJS に進展する群では、IL-10, IFN- $\gamma$  が上昇していた。様々な後遺症を残す事と経過が遷延する事が特徴的な DIHS では、TNF- $\alpha$ , IL-5, IL-10 の増加がみられた。

## D. 考察

従来は個々のバイオマーカーが、どの臨床型で特異的に上昇するかのみを重視してきたが、それらの研究では重症薬疹の診断に有用なバイオマーカーを明らかにする事は出来なかった。これまで重症薬疹に特異的と報告されてきたバイオマーカーは、どれもその後の研究により、その感度、特異度において、临床上の有用性を示すことが出来なかった。

この点において、本研究では増加するマーカー

だけでなく減少するものも含めて、それらを組合せて評価することにより、重症薬疹への進展が、より適切に予知出来るようになったと考えている。とくに、SJS と TEN は同じ病態として報告されてきたが、sFasL のように明らかに TEN でのみ上昇するバイオマーカーが存在することが分かった。これを IP-10, IL-6, IL-2, IL-10 と組合せて評価することにより、かなり正確に TEN への進展を予知することが可能になったといえる。しかも SJS, DIHS においても特異的なマーカーの組合せが判明したため、典型的な症状が見られる前に重症薬疹への進展を予知する事が可能となった。これは临床上極めて有用な所見と考えられる。

IL-17 は自己免疫疾患発症において中心となるサイトカインであり、重症薬疹における関与も報告されてきたが、本研究結果ではいずれの薬疹の臨床型とも有意な相関が認められないばかりか、むしろ、ウイルス性発疹症で著明に上昇する事が分かった。薬疹(薬疹と推測される発疹)において初期に IL-17 の上昇が検出された場合には、基盤にウイルス感染があることを推測する必要があると考えられる。

## E. 結論

これまで、初期症状だけから重症薬疹への進展を予測することは極めて困難とされてきたが、本研究により重症薬疹に特異的な早期血清バイオマーカーの組合せが明らかとなった。今後は、このバイオマーカーの組合せの有用性を、prospective に多数症例で確認するとともに、治療に対する反応性を予知するようなバイオマーカーの組合せも明らかにしていきたいと考えている。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

## 論文発表

1. Shiohara T, Aoyama Y, Mizukawa Y: Monitoring the acute response in severe hypersensitivity reactions to drugs. *Curr Opin Clin Immunol Allergy*. 2015; in press.
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; doi: 10.1111/1346-8138.12770. [Epub ahead of print]
3. Shiohara T, Takahashi R, Ushigome Y, Kano Y: Regulatory T cells in severe drug eruptions. *Curr Immunol Rev*. 2014; 10: 41-50.
4. Shiohara T, Ushigome U, Kano Y: Crucial role of viral reactivations in the development of severe drug eruptions. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2014; PMID:24736996.[Epub ahead of print]
5. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T: The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy* 2014; 69(6): 798-805.
6. Demoly P, Adkinson F, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY: International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69(4): 420-437.
7. 佐藤洋平, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 肺真菌症患者に生じた急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) の1例. *臨皮*. 2014; 68: 775-780.
8. 塩原哲夫: 重症薬疹の診断と治療 アップデート 序 薬疹が“重症”になるとき. *アレルギー免疫*. 2014; 21: 1185-1188.

9. 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群. *医学のあゆみ*. 2014; 249:479.
10. 水川良子, 塩原哲夫 : 固定薬疹の発症機序. *臨免疫・アレルギー科*. 2014; 61: 581-584.
11. 塩原哲夫: 治療 外来を訪れるアレルギー疾患の臨床の最前線と一般日常診療の実際 皮膚アレルギー 内科医のための診断・鑑別と治療の要点. 2014; *Med Pract* 31: 287-290.

## 著書

1. 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, Lautenschlager I, Krueger G, Abrashi D, eds. New York, Elsevier. 2014; p.179-200.

## 学会発表

1. 牛込悠紀子, 高橋良 (同フローサイトメトリ部門, 皮膚科), 塩原哲夫: 重症薬疹の発症における patrolling monocyte の相反する役割. 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 21-22 日.
2. Takahashi R ( Division of Flow Cytometry, Kyorin Univ ), Ushigome Y, Shiohara T: Monocytes are crucial for a shift away from a Treg to Th17 response in mycoplasma pneumoniae infection and SJS/TEN. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, Dec 12-14, 2014.
3. 佐藤洋平, 三友貴代, 狩野葉子, 塩原哲夫: ブレドニゾロン内服自己中断後に憎悪した Stevens- Johnson 症候群 (SJS) の一例. 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.
4. 倉田麻衣子, 堀江千穂, 早川順, 狩野葉子, 塩原哲夫: 免疫グロブリン上昇に伴い汗疱を生じたテグレトールによる薬剤性過敏性症候群 (DIHS) 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.

5. Horie C: Disseminated neonatal herpes simplex virus- 1 infection successfully treated with intravenous immunoglobulin (IVlg) in addition to acyclovir. German- Japanese Society of Dermatology, Germany, June 11-14, 2014.
6. Kurata M, Sato Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T: Sequential herpesvirus reactivations similar to graft-versus-host disease (GVHD) in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). German-Japan-Society for Dermatology Post Congress Meeting, Munich, June 14-16, 2014.
7. Kano Y, Kurata M, Sato Y, Shiohara T: Mycoplasma pneumoniae infection for the development of Stevens-Johnson syndrome. German-Japan-Society for Dermatology Post Congress Meeting, Munich, June 14-16, 2014.
8. 佐藤洋平, 堀江千穂, 平原和久, 水川良子, 狩野葉子: 人工透析患者に生じた多発性固定薬疹の 1 例. 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.
9. 堀江千穂: 薬剤性過敏症症候群と移植片対宿主病の類似性はヘルペスウイルスの再活性化がもたらす? 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.
10. 塩原 哲 夫 : IRS(Immune Reconstitution Syndrome)としての DIHS, GVHD, サルコイドーシス. 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.

#### 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

## 薬剤性過敏症症候群におけるステロイド薬漸減方法についての考察

分担研究者 佐山浩二 愛媛大学医学部皮膚科 教授  
研究協力者 藤山幹子 愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授

### 研究要旨

薬剤性過敏症症候群は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹であり、ヒトヘルペスウイルス6やサイトメガロウイルスの再活性化を伴うことが特徴である。特に、再活性化したサイトメガロウイルスは、局所あるいは全身性の感染症を引き起こすことがあり、ときに生命予後に影響を与える。薬剤性過敏症症候群では、サイトメガロウイルスの再活性化に、治療で用いるステロイド薬により生じる免疫抑制が影響を与えている可能性があり、投与を開始したステロイド薬をどのように漸減するかが重要である。本研究では、過去のDIHS症例において、ステロイド薬の投与方法、漸減方法によって、サイトメガロウイルスの再活性化とDIHSの経過に違いが生じるかを後ろ向きに検討した。その結果、ステロイド薬を初期量十分期間投与後の速やかな減量は、サイトメガロウイルス感染のリスクを下げる可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹であり、経過が遷延するという特徴を示す。経過の遷延には、ヘルペスウイルス群、たとえばヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）やサイトメガロウイルスの再活性化が関与する。サイトメガロウイルスの再活性化は、ときに生命予後に関わる重大な感染症を引き起こすことが知られており、DIHSの予後を決定する重要な因子となっている。サイトメガロウイルスは免疫抑制状態で再活性化するため、免疫状態の回復は重要な課題といえる。DIHSは重症の薬剤アレルギーであるため、治療には比較的大量のステロイド薬を用いる。DIHSの症状を効果的に制御し、なおかつサイトメガロウイルスの再活性化を増悪させないステロイド薬の使用方法を確立することが求められている。

本研究では、愛媛大学皮膚科でこれまでに治療を行ったDIHSの患者につき、ステロイドの初期量、漸減方法と臨床経過、特にサイトメガロウイ

ルスの再活性化につき、後ろ向きに検証を行った。

#### B. 研究方法

対象は、1998年から2013年において当科にてDIHSと診断し入院加療した20症例（男性12例、女性8例、年齢12～88歳）である。全例、HHV-6の再活性化が確認されている。これらの症例において、ステロイド薬（プレドニゾロン）の開始時期、初期量、維持期間、減量開始時期、減量のスピード、中止の時期、およびサイトメガロウイルスの再活性化、その他合併症や新規病態の発生について検討した。サイトメガロウイルスの再活性化は、血液、血清中のウイルスDNAの定量および抗サイトメガロウイルスIgM、IgG抗体の測定により行った。

#### <倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては、診断と治療のため

に採取した検体を用いる研究であり、試料提供者に新たな危害を加える可能性は皆無であるが、その方法と研究内容は、愛媛大学医学部臨床倫理委員会にて「薬疹・中毒疹のウイルス学的・免疫学的解析」という課題名で承認(承認番号 1303010 号)されている。試料提供者からは、説明文書を用いて同意をえた。

## C. 研究結果

20 例の DIHS のうち、5 例ではステロイド薬の投与を行っていなかった。この 5 例のうち 1 例で、血液中にサイトメガロウイルス DNA が検出されたが、臨床症状は伴わず、抗ウイルス薬の投与は必要としなかった。また、2 例では IgG 抗体価の上昇のみ確認された。

ステロイドを投与した 15 例のうち 8 例では、治療開始時に体重 1kg あたり 0.5 mg 以上のプレドニゾロンを症状が落ち着くまで(8 日-11 日)投与し、以後、数日おきに 5-10 mg ずつ漸減して中止する方法で治療を行っていた。ステロイド薬の総投与期間は 25-50 日であった。

これら 8 例のうち 5 例で血液中のサイトメガロウイルス DNA が陽性となり、うち 1 例では抗原血症が低値であるが陽性となった。残り 3 例のうち 2 例では IgG 抗体価あるいは IgM 抗体価の上昇のみが観察された。サイトメガロウイルス DNA が検出された 5 例のうち 4 例は、ウイルス DNA の検出量が少量であり、臨床症状を伴わず、また抗ウイルス薬が必要となることもなかった。1 例は皮疹と肝障害の軽度の再燃を認めたが、抗ウイルス薬の投与を行わず症状は軽快した。

サイトメガロウイルス以外の症状として、ステロイド薬中止頃に多くの症例で頭部、軀幹に淡い紅斑の一過性の再燃がみられ、好酸球増多を伴っていたのが特徴的であった。1 例は、DIHS の軽快後に円形脱毛症を発症した。

一方、ステロイド薬の初期量維持期間が短い残り 7 例では、ステロイド薬の総投与期間は 7 日-約 4 ヶ月(中央値 60 日)であり、治療に難渋する傾向があった。サイトメガロウイルス DNA は 4 例に検出され、全例で、発熱、皮疹の再燃、肝障害

の再燃、サイトメガロウイルス胃腸炎、胸膜炎のいずれかが複数の組み合わせでみられ、抗ウイルス薬の投与が必要となった症例が多かった。残り 3 例においてはサイトメガロウイルス IgG 抗体価の上昇を認めた。

サイトメガロウイルス感染以外の症状として、皮疹の遷延(4 例)、ニューモシスチス肺炎(1 例)、単純ヘルペス(1 例)、びまん性脱毛症(1 例)などがみられた。

## D. 考察

サイトメガロウイルスの再活性化は、ステロイド薬の全身投与、免疫抑制剤投与、抗がん剤投与など種々の免疫抑制下で観察され、ステロイド薬全身投与を行うことの多い皮膚科疾患においてもしばしば経験される。サイトメガロウイルス感染症が生じれば抗ウイルス薬の投与が必要となるが、免疫抑制下では、しばしば再活性化と感染を繰り返す。サイトメガロウイルス再活性化を制御するには、免疫抑制状態からの回復が重要であり、可能であれば免疫抑制を生じている薬剤、特にステロイド薬の減量が求められる。

DIHS は、その病態自体が免疫抑制を誘導すると考えられているが、さらに治療に用いるステロイド薬による免疫抑制が、サイトメガロウイルスの再活性化と増殖に大きな影響を与えていると思われる。

DIHS の早期の病態は薬剤アレルギーによりひきおこされており、ステロイド薬の早期全身投与が著効するのは周知のことである。初期投与のステロイド薬の投与量不足、早期の減量が、DIHS の予後を悪化させることも経験的に知られているため、初期治療として体重 1 kg あたり 0.5 mg 以上のプレドニゾロン投与が行われることが多い。また、減量に関しては、その後遷延する症状を抑制するために緩やかに行う方が良いと考えられてきた。しかし、DIHS の遷延する症状に、再活性化したサイトメガロウイルスの関与が大きいということが明らかになった現在では、ステロイド薬を初期に十分投与した後はステロイド薬の必要な理由は少なく、むしろ速やかに減量しても

良いのではないかという考え方もできる。  
今回の研究は少数例での検討であるが、効果の認められる初期量を十分期間維持して投与したあと速やかにステロイド薬を減量することは、DIHSの経過を悪化させることなく、サイトメガロウイルス感染のリスクを下げる可能性を示唆する。今後、症例を集積して検討することが必要と考える。

## E. 結論

DIHS の治療指針はまだ検討段階にある。早期に十分治療を行い、必要がなくなれば減量を速やかに行うというステロイド薬の投与方法は、他の重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の治療方針と同様である。重症薬疹におけるステロイド薬投与の考え方を一本化できる可能性を有する。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Miyawaki S, Tohyama M, Irifune K, Ito R, Sayama K. Pressure sore-like ulcers on acneiform papules caused by EGFR inhibitors. *Int Wound J*. 2014; 11:569-570.
2. 小田富美子, 藤山幹子: ふつうの薬疹だと思っていたらDIHSになってしまった症例: *Visual Dermatology* 2014; 13: 120-122.
3. 藤山幹子: 重症薬疹 (DIHS, SJS, TEN) の検査. *MB Derma* 2014; 216: 22-27.
4. Uno H, Kabashima K, Tohyama M, Watanabe T, Hashimoto K, Iijima M, Sueki H, and Watanabe H. TNF-alpha 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; 74: 177-179.

5. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, and Asada H. Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS). *Br J Dermatol*. 2014; 171: 425-427.

### 著書

1. 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, Lautenschlager I, Krueger G, Abrashi D, eds. New York, Elsevier. 2014; p.179-200.
2. 平川聡史, 藤山幹子, 小田富美子: 第2章 他科 (皮膚科・形成外科) による重症度評価が必要な皮膚障害. 分子標的薬を中心とした皮膚障害. 診断と治療の手引き. 四国がんセンター化学療法委員会皮膚障害アトラス作成ワーキンググループ編集. 大阪府, メディカルレビュー社. 2014; p39-47.

### 学会発表

11. Tohyama M, Dai X, Shiraishi K, Murakami M, Sayama K: Endoplasmic reticulum stress-induced keratinocyte necrosis is a new mechanism of epidermal cell death in SJS/TEN. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, Dec 12-14, 2014.
12. Oda F, Tohyama M, Sayama K: Bromoderma caused by sedative intoxication mimicking pyoderma gangrenosum. Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, April 9-12, 2014.
13. 渡部沙織, 宮脇さおり, 藤山幹子, 佐山浩二,

松本聖武, 織田英昭: ニコランジルによる難治性口腔潰瘍の1例. 第59回日本皮膚科学会愛媛地方会学術大会, 松山, 平成26年3月9日.

14. 増田香奈, 藤山幹子, 佐山浩二, 飯尾智恵: 経口プレドニゾロンにより増悪した慢性蕁麻疹の1例. 第60回日本皮膚科学会愛媛地方会学術大会, 松山, 平成26年11月1日.
15. 難波千佳, 藤山幹子, 佐山浩二(愛媛大), 藤田博己: セツキシマブによるアナフィラキシーとマダニ咬傷との関連. 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.

#### 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



## 重症薬疹における難治化要因の検討

**分担研究者** 相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授  
**研究協力者** 山口由衣 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 講師  
**研究協力者** 渡邊友也 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 助教

### 研究要旨

制御性 T 細胞(Treg)の機能不全が TEN の病態に関与していることが報告されている。今回、通常のステロイド治療や血漿交換療法では治癒しなかった数ヶ月にわたる難治性の中毒性表皮壊死症 (TEN) 患者において、その難治化要因を検討した。B 細胞リンパ腫にたいし B-cell depletion therapy を行った後に発症した難治性 TEN 患者と 1 ヶ月以内に治癒した TEN 患者から末梢血単核球を分離し、刺激に対するサイトカイン産生能を比較した。その結果、難治例では B 細胞において抑制性サイトカインである IL-10 の産生能が低下していたが、その他の分画(主として T 細胞)の IL-10 産生能は違いがなかった。一方、B 細胞以外の分画(主として T 細胞)では難治例において前炎症性および炎症性サイトカインの産生が更新していた。さらに紅斑丘疹型薬疹や多形紅斑型薬疹患者の末梢血単核球を刺激してサイトカイン産生能をみたが、いずれの患者の分画も IL-10 の産生低下はみられなかった。以上より、ある特定の患者では Treg のみならず制御性 B 細胞(Breg)の機能不全が TEN の難治化に関与している可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) は最も注意すべき薬剤アレルギーの一つであり、特により重症型の TEN では死亡率が高いことが未だに問題となっている。現在ではステロイドの大量投与や血漿交換療法、IVIg 療法などが行われ、以前と比較して予後は改善しつつある。しかし、これらの治療によっても症状が進行または遷延する症例があり、その難治化の機序の解明が治療において重要である

本研究では通常のステロイド治療や血漿交換療法では治癒せず数ヶ月にわたる難治性の中毒性表皮壊死症 (TEN) をみた患者において、治療により 1 ヶ月で治癒した TEN や他の全身性の薬疹とリンパ球のサイトカイン産生能を比較することにより、難治化の要因を検討した。

#### B. 研究方法

**対象:** 1. 難治性の TEN 成人女性患者。B 細胞リンパ腫にたいし化学療法と 2 種類の抗 CD20 抗体による B-cell depletion therapy を行った後に TEN を発症した。ステロイドパルス療法や血漿交換療法を他院で施行、一次軽快を見るも再燃して遷延し、8 ヶ月持続した。なお、患者の血清免疫グロブリン値は低値であった。2. 1 ヶ月以内に治癒した心臓手術後の TEN 患者。ステロイドパルスと血漿交換療法で治癒。いずれも多剤が投与されており、原因薬剤は確定できていない。  
3. 播種状紅斑丘疹型薬疹と多形紅斑型薬疹それぞれ 3 名。  
**方法:** 末梢血細胞を分離し、B 細胞と B 細胞を除いた分画に分け、B 細胞分画は lipopolysaccharide

(LPS)で刺激し、B 細胞以外の分画(大部分は T 細胞だが、NK 細胞 NK-T 細胞, 樹状細胞, 顆粒球, 単球も含む)は抗 CD3/CD28 抗体で刺激し、サイトカイン産生能を比較した。培養上清中のサイトカイン・ケモカインを multiplex biometric immunoassay または ELISA assay を用いて同時に測定した。その種類は IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , IP-10, TNF- $\alpha$  である。

### <倫理面への配慮>

本研究は横浜市立大学医学部臨床研究倫理審査委員会にて「炎症性皮膚疾患の病型別病態解析とそれに基づく治療法の効果の判定」で許可(承認番号 B130704134)を得た。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、患者または患者の意思確認ができない場合には患者家族に研究の目的と概要を詳細に説明し文章で同意を得た上で試料を採取した。

### C. 研究結果

難治性の TEN 患者の B 細胞では抑制性サイトカインである IL-10 の産生能が低下していたが、その他の分画(主として T 細胞)の IL-10 産生能は経過の異なる TEN 患者のあいだで違いはなかった。一方、B 細胞以外の分画(主として T 細胞)では難治例において前炎症性および炎症性サイトカイン(IL-2, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-12, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\cdot$ , and MIP-1 $\cdot$ , RANTES)の産生が亢進していた。さらに紅斑丘疹型薬疹や多形紅斑型薬疹患者の末梢血単核球を刺激してサイトカイン産生能をみたが、いずれの患者の分画も炎症性サイトカインの産生亢進はみたものの、IL-10 の産生低下はみられなかった。

### D. 考察

TEN や SJS において、制御性 T 細胞(Treg)の機能不全がその病態に關与していることはこれまでに報告されている。一方、Treg 同様 IL-10 を産生する制御性 B 細胞(Breg)については自己免疫性疾患において主として研究され、薬疹の病態への關与は検証されていない。今回、8 ヶ月にわたる治療抵抗性の TEN を経験したが、この患者が、化学療法に加えて抗 CD20 抗体による B-cell depletion therapy を受けていたことから、B 細胞障害による Breg の機能低下が難治化の要因である可能性を考えた。患者末梢血を用いたサイトカイン・ケモカイン産生能をみたところ、B 細胞の IL-10 産生性は 1 ヶ月で治癒したいわゆる通常の TEN 患者と比較して著しく低かった。一方、これらの患者で B 細胞以外の末梢血細胞(主として T 細胞)では IL-10 産生に違いはなかったが、炎症に關わるサイトカイン・ケモカイン産生は有意に亢進していたことから Breg の機能不全が T 細胞の活性化をコントロールできず、遷延化したことが推察された。Breg は IL-10 の産生だけでなく樹状細胞にも作用して、結果として Treg の活性を抑制することが報告されており、これらの知見は今後増えるであろう B 細胞リンパ腫の抗 CD20 抗体による治療において、薬疹の重症化に注意する必要性を示唆するものと考えられる。

### E. 結論

これまで、Treg の機能不全が TEN の病態に關与していることが報告されてきたが、Breg については検討されてこなかった。今回、TEN の難治化・遷延化の要因として、ある特定の患者では制御性 B 細胞(Breg)の機能不全が關与している可能性が示唆された。今後はより多くの TEN の患者において Breg の機能と TEN の臨床経過について確認し、TEN に進展しなかった SJS と TEN における違いも検証する必要がある。

### F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. 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. *Scientific Reports*. 2014; 4(4862):1-6.
2. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, Asada H: Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/ drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol*. 2014; 171(2):425-427.
3. Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H: Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities. *Eur J Dermatol*. 2014; in press.
4. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Aihara M, Kinoshita S, Tokunaga K, et al: New Susceptibility Gene, IKZF1, for Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Mucosal Involvements. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; in press.
5. Fujita H, Matsukura S, Watanabe T, Komitsu N, Watanabe Y, Takahashi Y, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M: The serum level of HMGB1 is preferentially high in DISH/DRESS. *Br J Dermatol*. 2014; 171(6):1585-1588.
6. Fujita H, Oda K, Sato M, Wada H, Aihara M: Pazopanib-induced leg ulcer in a patient with malignant fibrous histiocytoma. *J Dermatol*. 2014; 41:1022-1023.
7. Nozaki Y, Fujita H, Okada R, Kou K, Aihara M: Non-drug-induced Stevens-Johnson syndrome successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* 2015; in press.
8. 蒲原毅, 岡田瑠奈, 中村和子, 松倉節子, 相原道子: 薬剤性過敏症症候群に慢性甲状腺炎を合併した例. *皮膚病診療*. 2014; 36(9): 862-866.
9. 梅本淳一, 松倉節子, 池澤優子, 前田修子, 村石満ちる, 相原道子, 池澤善郎, 蒲原毅: 肝障害が遷延しステロイドパルス療法とIVIg が有効と考えた薬剤性過敏症症候群(DIHS)の1例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2014; 8:43-51.
10. 鈴木亜希, 陳慧芝, 内田敬久, 相原道子: 分子標的ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹. *皮膚病診療*. 2014; 36(5):445-448.
11. 久田恭子, 松倉節子, 大野真梨恵, 磯田祐士, 渡邊裕子, 守田亜希子, 相原道子, 蒲原毅: ラモトリギンによる重症薬疹の4例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2014; 8:114-123.
12. 種子島智彦, 池田信昭, 井上雄介, 相原道子: トニックウォーターによる固定疹の1例. *臨床皮膚*. 2014; 68(3):207-210.

### 総説

1. 相原道子: 特集 重症薬疹の診断と治療 アップデート 重症薬疹の分類. *アレルギー・免疫*. 2014; 21(8):1190-1196.
2. 松倉節子, 相原道子: 内科疾患と皮疹 薬疹. *Medicina*. 2014; 51(5):859-863.
3. 中村和子, 相原道子: 特集 薬物アレルギー 疑うべきポイントと対処法 薬疹の鑑別診

断. 月刊薬事. 2014; 56:2151-2155.

4. 渡邊裕子, 相原道子: 特集 内科医に求められる他科の知識 第 6 章 皮膚科 薬疹. 内科. 2014; 114(6):1172-1174.

#### 著書

1. 相原道子: 薬疹 21 原因薬剤が判明しない薬疹の診断の決め手 - 被疑薬があるものの断定できないときの解決法は?. 苦手な外来皮膚疾患 100 の解決法~そのとき達人はどのように苦手皮膚疾患を克服したか? ~ (宮地良樹編) (株)メディカルレビュー社 東京. 2014; 78-79.
2. 相原道子: 薬疹 22 薬剤性過敏症候群 (DIHS) 診断の決め手 - 確定診断のための解決法は?. 苦手な外来皮膚疾患 100 の解決法~そのとき達人はどのように苦手皮膚疾患を克服したか? ~ (宮地良樹編) (株)メディカルレビュー社 東京. 2014; 80-81.

#### 学会発表

16. Saito Y, 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 : Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis patients. The 6th Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, April 2014.
17. Nakamura R, Kaniwa N, Ueta M, Sotozono C, Sugiyama E, Maekawa K, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Tokunaga K, 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 Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, April 2014.
18. 相原道子: ランチョンセミナー SJS/TEN の最新治療~IVIg療法を中心に~. 第36回水疱症研究会, 東京, 平成26年10月19日.
19. 相原道子: ランチョンセミナー 薬疹の最近

の動向. 日本皮膚科学会福島地方会第368回例会, 郡山, 平成26年11月3日.

20. 相原道子: イブニングセミナー1 重症薬疹の最近の治療-併用療法としてのIVIg療法について. 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日.
21. 相原道子: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症(講義). 第1回総合アレルギー講習会, 横浜, 平成26年12月21日.
22. 山根裕美子, 大川智子, 金岡美和, 守田亜希子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原毅, 相原道子: Stevens-Johnson syndrome (SJS) および Toxic epidermal necrolysis(TEN)の治療と予後に関する検討. 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.
23. 菊地彩音, 石田修一, 宮川まみ, 渡邊友也, 大川智子, 相原道子: 再燃を繰り返した不全型DIHSの1症例. 日本皮膚科学会第856回東京地方会, 横浜, 平成26年9月20日.
24. 菊地彩音, 石田修一, 大川智子, 堀内義仁, 相原道子: TENに免疫グロブリン大量静注療法が奏功した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22日.
25. 岡崎法子, 山元麻生, 宇津宮まりか, 佐藤麻起, 河野真純, 中村和子, 相原道子, 蒲原毅: トニックウォーター摂取後に生じた多発性固定疹の1例. 日本皮膚科学会第853回東京地方会, 横浜, 平成26年11月15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

## 薬剤性過敏症症候群の発症早期にウイルスの再活性化を予測するバイオマーカーの検討

分担研究者 末木博彦 昭和大学医学部皮膚科 教授  
研究協力者 渡辺秀晃 昭和大学医学部皮膚科 准教授  
研究協力者 宇野裕和 昭和大学医学部皮膚科 講師

### 研究要旨

薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)は human herpes virus (HHV)-6 など再活性化されたウイルスによる臓器障害を生ずる重症薬疹である。DIHS の病勢を反映する因子やウイルスの再活性化を惹起する因子は十分に検討されていない。DIHS 20 例を対象に血清 TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, LDH を治療前後に測定し、そのほかの重症薬疹と比較した。その結果 DIHS 群のみで TNF- $\alpha$ , CRP, LDH が治療と平行して有意に減少し、HHV-6 再活性化時には上昇しなかった。DIHS 群は erythema multiforme(EM)群と比し治療前の IL-6 が高値であった。HHV-6 の再活性化群と非再活性化群を比較すると、治療前の TNF- $\alpha$ , CRP, LDH が再活性化群で有意な高値を示した。本研究は DIHS において TNF- $\alpha$  が病勢を反映するバイオマーカーとして有用であり、HHV-6 再活性化の予測因子となり得ること、発症早期の IL-6 値は DIHS と EM 型薬疹の鑑別に役立つことを明らかにした。

#### A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群(DIHS)において HHV-6 をはじめとするヘルペス属ウイルスの再活性化は病態の中心となる事象であり、患者の生命予後にも大きな影響を及ぼす。発症早期からこれらのウイルス再活性化を予測できれば、予防的対策や早期治療が可能になる。我々のグループはすでにウイルス再活性化を予測するバイオマーカーとして thymus and activation-regulated chemokine (TARC)の高値について報告した。

本研究では DIHS, SJS/TEN, 多形紅斑の患者より経時的に得た血液を用いて多種類のサイトカイン及び一般的な臨床検査結果より DIHS のバイオマーカーとなり得るもの、HHV-6 の再活性化を予測可能なバイオマーカーを探索することを目的とした

対象は、2001 年から 2013 年において当科を受診し、最終的に薬疹の臨床病型が確定された 36 症例である。臨床病型内訳では SJS/TEN は 4 例、薬剤性過敏症症候群(DIHS)は 20 例、多形紅斑型は 5 例、播種状紅斑丘疹型薬疹は 7 例である。DIHS 群は男性 16 例、女性 4 例、年齢 49.3+15.7 歳であった。HHV-6 再活性化は HHV-6 IgG 抗体価の有意な上層もしくは血清 HHV-6 DNA の検出により判断した。対象患者検体は原則として初診時/入院時に採取されたものを用いたが、DIHS 患者についてはウイルスの再活性化時、治療後についても採取し測定した。TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-13 については ELISA assay を用いて同時に測定した。CRP, LDH については通常の臨床検査結果を用いた。

#### <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

#### B. 研究方法

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、昭和大学医の倫理委員会において「重症薬疹の発症機序に関する検討」という研究課題名で承認(承認番号 870 号)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

DIHS において HHV-6 再活性化群と非再活性化群を比較すると入院時の血清 TNF- $\alpha$  値( $p=0.022$ ), CRP 値 ( $p=0.0264$ ), LDH 値( $p=0.0341$ )はいずれも再活性化群で有意に高値を示した。統計学的検討から HHV-6 の再活性化を予測する TNF- $\alpha$  の閾値は 12 pg/ml であり、8 例がそれを満たしていた。CRP の閾値は 7 mg/dl で 4 例、LDH の閾値は 600 U/l で 5 例が満たした。

治療前後でこれらのバイオマーカーを比較すると DIHS 群においてのみ TNF- $\alpha$ ( $p=0.0418$ ), CRP( $p=0.0001$ ), LDH( $p=0.0026$ )はいずれも治療前後で統計学的に有意な低下が認められた。そのほかの病型では治療による統計学的に有意なバイオマーカーの低下はみられなかった。

病型間の比較では初診時/入院時に血清 IL-6 値が DIHS 群と多形紅斑群の間で有意差がみられた( $P=0.0439$ )。

### D. 考察

本研究結果より HHV-6 再活性化群で入院時、すなわち HHV-6 再活性化前に血清 TNF- $\alpha$  値が有意に高値であったことから HHV-6 再活性化に TNF- $\alpha$  が関与している可能性が示唆された。TNF- $\alpha$  は HHV-6 と同じ  $\beta$  ヘルペスウイルス属であるサイトメガロウイルス (CMV) の再活性化に寄与する最初期 (immediate-early; IE) 遺伝子発現を促す。この IE 遺伝子発現は、一般に promoter/ enhancer 部位への転写因子 (NF- $\kappa$ B や CREB など) 結合により調節されることが知られている。HHV-6 R3 領域への NF- $\kappa$ B 結合により、

CMV の IE 遺伝子と相同性を有する U95 遺伝子の promoter 活性が増強することも報告されている。トリクロロエチレンによる DIHS においても入院時の TNF- $\alpha$  値の上昇が HHV-6 DNA の増加と関連することが報告されている。これらのことから HHV-6 の再活性化における NF- $\kappa$ B の関与、さらに TNF- $\alpha$  が HHV-6 の活性化を制御している事が示唆される。

臨床的観点から我々のグループがこれまでに報告した TARC 値に加え、発症早期の血清 TNF- $\alpha$ , CRP 値, LDH 値も HHV-6 再活性化を予測するバイオマーカーとして有用であると考えられた。

DIHS においてこれまでに報告した TARC 値に加え、TNF- $\alpha$ , CRP 値, LDH 値も治療により有意に低下することが確認され、治療効果や病勢の推移を反映するものと考えられた。

DIHS の発症初期には多形紅斑の臨床像を呈することがある。本研究でも 20 例中 5 例において標的病変を伴う多形紅斑の皮疹がみられ、DIHS と多形紅斑型薬疹との鑑別診断を必要とした。本研究では DIHS 群において入院時の IL-6 が高値を示し、多形紅斑群との間に有意差が認められた。TARC 値とともに IL-6 値も発症早期の両病型の鑑別の一助になるものと考えられた。

### E. 結論

本研究結果は DIHS において TNF- $\alpha$  が HHV-6 の再活性化機序に関与するとの考えを支持した。臨床的には発症早期の血清 TNF- $\alpha$ , CRP, LDH 値が HHV-6 の再活性化を予測するバイオマーカーとなりうることを示した。IL-6 は DIHS の発症早期に高値を示し、多形紅斑型薬疹との鑑別診断に有用なバイオマーカーとなりうる事が明らかになった。

### F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Uno H, Kabashima K, Tohyama M, Watanabe T, Hashimoto K, Iijima M, Sueki H, Watanabe H. TNF- $\alpha$  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; 74:177-179.
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; doi: 10.1111/1346-8138.12770. [Epub ahead of print]
3. Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H. Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities. *Eur J Dermatol*. 2015; in press.
4. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, Asada H. Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol*. 2014; 171:425-427.
5. Sueki H, Sasaki M, Kamiyama T, Ohtoshi S, Watanabe H, Nakada T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms with histologic features mimicking cutaneous pseudolymphoma. *J Dermatol*. 2014; 41:856-857.
6. 末木博彦: アレルギー検査法 皮膚の特殊検査 皮膚生検. *アレルギー・免疫*. 2014; 21(11):1788-1793.
7. 末木博彦: 特集: 実践的な精神科薬物療法のトピックス 薬疹とその対応. *精神科*. 2014; 25(5):521-526.
8. 渡辺秀晃: Stevens-Johnson症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN). *薬事*. 2014; 56:2157-2161.
9. 末木博彦: 水疱を伴いSJS/TENだと思っていたらふつうの薬疹 (水疱性多形紅斑型) であった症例. *Visual Dermatology*. 2014; 13:118-119.
10. 渡辺秀晃: ふつうの薬疹だと思っていたら重症化した症例. *Visual Dermatology*. 2014; 13:123-125.
11. 猿田祐輔, 今泉牧子, 渡辺秀晃, 末木博彦: ランサップによる薬疹. *Visual Dermatology*. 2014; 13:144-145.
12. 飯田剛士, 濱田和俊, 渡辺秀晃, 秋山正基, 末木博彦: トシリズマブによる薬疹. *J Visual Dermatol*. 2014; 13:146-147.
13. 芳田悠里, 高橋奈々子, 渡辺秀晃: ふつうの薬疹だと思っていたら手足口病が原因であった症例. *Visual Dermatology*. 2014;13:132-134.

### 書籍

1. 末木博彦: 薬疹. 渡辺晋一, 古川福実編 皮膚疾患最新の治療2015-2016, 南江堂, 東京, 平成27年2月25日; pp93-95.

### 学会発表

1. Sueki H: Characteristics of cutaneous adverse reaction in telaprevir-based triple therapy -the

post marketing surveillance in Japan- 4<sup>th</sup> Taiwan-Telaprevir advisory board (T-TAB) meeting, in Taipei, July 5 2014.

2. Watanabe H, Sueki H, et al. Association between HLA-B\*13:01 and DIHS/DRESS due to dapson in a Japanese patients of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) DHM6, Bern, Switzerland, April 2014.
3. 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: 略全身の皮膚剥離がみられ救急医学科の協力のもとに全身処置を行い軽快したアセトアミノフェンによる中毒性表皮壊死症. 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.
4. 北島真理子, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: バクタによる lymphomatoid drug eruption 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.
5. 末木博彦, 渡辺秀晃. 薬疹の最新動向と今後の展望. (基調講演) 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 14-15 日.
6. 海野早織, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: ドセタキセルにより強皮症様皮膚硬化を生じた 1 例. 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 14-15 日.
7. 山本蘭, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他 シアナマイドによる紅皮症型薬疹の 1 例. 第 854 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 平成 26 年 6 月.
8. 笠ゆりな, 岩井信策, 渡辺秀晃, 末木博彦: ボルテゾミブによる薬疹の 1 例. 第 856 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 平成 26 年 9 月.
9. 笠ゆりな, 今泉牧子, 北見由季, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: 誘発に 1 日量 2 日間の投与を要したムコダインによる固定薬疹の 1 例. 第 858 回日本皮膚科学会東京地方. 東京, 平成 26 年 12 月.
10. 末木博彦: 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬投与時のリスク管理-皮膚科医の立場から- 第 49 回糖尿病学の進歩. 岡山, 平成 27 年 2 月 20 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



## アロプリノール誘導型薬疹の遺伝素因の解析

分担研究者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科学 教授  
研究協力者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学 講師

### 研究要旨

アロプリノールによる薬疹は、*HLA-B\*5801* との強い相関が指摘されている。しかし、アロプリノール誘導型薬疹でも、*HLA-B\*5801* を保有しない患者が存在し、他にも薬疹に関連する遺伝素因が存在すると考えられる。既報告において、TNF- $\alpha$  の遺伝子多型が様々な炎症性疾患や急性冠症候群、閉塞性肺疾患に関係することが明らかにされている。本研究では、臨床的にアロプリノールによる薬疹と確定診断した患者 8 例、および同薬服用にて薬疹を発症しない対照 24 例の血液より抽出した DNA を用いて、TNF- $\alpha$  のプロモーター領域に存在する-238G/A および-308G/A の遺伝子多型について検討を行った。結果、TNF- $\alpha$  プロモーター遺伝子-308A はアロプリノール薬疹患者 8 名中 4 名に認められたが、対照群では見られなかった。国際 HapMap project や 1000 genome project に報告されている日本人の多型頻度 (4.5 - 4.7%) より有意に高率であった。-238A 多型は両群とも検出されなかった。TNF- $\alpha$  プロモーター遺伝子-308 位の G A 多型は、TNF- $\alpha$  転写を 6 - 7 倍増加させるとされており、薬疹の発症に寄与している可能性が考えられた。今回の検討では、-308A を保有する薬疹患者は、いずれも *HLA-B\*5801* を保有しており、連鎖不平衡による二次的な関連とも考えられる。本検討より、薬疹の発症に関与する TNF- $\alpha$  プロモーター遺伝子多型の存在が示唆された。今後は、TNF- $\alpha$  の機能的遺伝子多型に加えて、薬疹に関連する他のサイトカインの遺伝子多型についても検討を行い、薬疹との関連を明らかにしていきたい。

### A. 研究目的

アロプリノール誘導型薬疹の患者は高率に *HLA-B\*5801* を保有することが、諸外国および本邦において報告されている。本邦の報告によると、アロプリノール誘導型薬疹の発症は、*HLA-B\*5801* 保有者においてオッズ比 65.6 (95%信頼区間: 2.9 - 1497.0) である。一方、アロプリノール誘導型薬疹であっても、*HLA-B\*5801* を保有しない症例もみられており、*HLA-B\*5801* 以外にも発症に関連した遺伝素因が存在するものと考えられる。HLA 遺伝子領域近傍には、炎症性疾患において重要な働きを持つ TNF- $\alpha$  の遺伝子が存在する。これまで、様々な炎症性疾患 (関節リウマチ、サルコイドーシス、炎症性腸疾患) や急性冠症候群、閉塞性肺疾患において、TNF- $\alpha$  プロモーター遺伝子

-238 位および-308 位の多型の関与が報告されている。一方、重症薬疹の発症に様々なサイトカインが関与することが明らかにされている。

本研究では、TNF- $\alpha$  プロモーター遺伝子-238 位および-308 位の遺伝子多型とアロプリノール誘導型薬疹発症との関連を検証することを目的とした。また、アロプリノールを原因とする薬疹には、比較的軽症の多形滲出性紅斑 (EM minor, EM major) から、致死的な Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) などの病型があるが、重症度と遺伝要因の関連についても検討を行った。

### B. 研究方法

対象は、2007年から2014年において当科外来を受診し、最終的にアロプリノールによる薬疹であると診断され、臨床病型が確定された8症例(男性5名、女性3名、年齢70~88歳)である。臨床病型内訳ではSJSは2名、EM majorは2名、EM minorは3名、播種状紅斑型(MP)1名である。アロプリノール服用者のうち薬疹を発症していない24例を対照群とした。DNAは、全血検体の白血球層より抽出し、検査まで-20℃にて凍結保存した。HLA-BのDNAタイピングは、polymerase chain reaction sequence-based typing(PCR-SBT)法にて行った。TNF- $\alpha$ 遺伝子のプロモーター領域の-238位および-308位のG/A多型は、既報を参考に、polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP)法を用いて同定した(Verity DH, et al., Tissue Antigens, 1999 and Allen RA, et al., Eur J Clin Invest, 2001)。

#### <倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては島根大学医学部倫理審査委員会にて承認を得た(承認番号No.1670)。試料提供者に、研究の目的と概要を詳細に説明し、文書にて同意を得た上で試料を採取・収集した。

#### C. 研究結果

アロプリノールによる薬疹患者8名中4名(50.0%)、対照群24名中0名(0.0%)に、TNF- $\alpha$ プロモーター遺伝子-308Aが認められた(表)。国際HapMap project および1000 genome projectに既報の日本人データベースでも、-308A多型頻度はそれぞれ4.7%および4.5%であり、アロプリノールによる薬疹では、有意に高い保有率であった。-308A多型保有患者は、いずれもHLA-B\*5801を保有していた。TNF- $\alpha$ プロモーター遺伝子-238Aは薬疹群8名中0名(0.0%)、対照群24名中1名(4.2%)に認められ、アロプリノール薬疹との関連は認められなかった。

HLA-B\*5801保有症群では、SJS、EM major、EM minor、およびMPがそれぞれ1名であった。また、

非保有群ではSJS ocular typeが1名、EM minorが3名であった。

#### D. 考察

今回の検討で、TNF- $\alpha$ 遺伝子のプロモーター領

表 Genotype and allele frequencies

	Type	-308 G/A		P*
		Control	Patients	
ADR	GG	100% (24/24)	50%(4/8)	0.007
	AG	0% (0/24)	50%(4/8)	
	AA	0% (0/24)	0%(0/8)	
	G	100% (48/48)	75%(12/16)	0.003
	A	0% (0/48)	25%(4/16)	
HapMap (JPT**)	GG	95.3% (82/86)	—	0.001
	AG	4.7% (4/86)	—	
	AA	0% (0/86)	—	
	G	97.7% (168/172)	—	0.002
	A	2.3% (4/172)	—	
1000 Genomes (JPT)	GG	95.5% (85/89)	—	0.006
	AG	4.5% (4/89)	—	
	AA	0% (0/89)	—	
	G	97.8% (174/178)	—	0.002
	A	2.2% (4/178)	—	

\* P: P-value, Frequencies were compared using Fisher's exact tests.

\*\*JPT, Japanese in Tokyo

域に存在する-308位のG/A多型がアロプリノールによる薬疹の発症に関与することが示された。-308A多型は全て、HLA-B\*5801保有者に見られ、HLA-B\*5801非保有者には検出されなかった。これら2つの遺伝要因は連鎖不平衡による二次的関連とも考えられるが、-308A多型がTNF- $\alpha$ の高い転写を誘導することから、薬疹の発症に関与することも十分考えられる。本検討では症例数が少なく、今後症例を増やして検証するのが望ましいと考えられる。

今回の検討では、アロプリノール薬疹患者でHLA-B\*5801非保有例における遺伝素因を明らかにすることはできなかったが、重症薬疹の発症に様々なサイトカインが関わることが明らかにされており、今後は他のサイトカインの遺伝子多型を検討する予定である。

## E. 結論

アロプリノールによる薬疹では、*HLA-B\*5801* 保有率が有意に高いことが報告されている。今回の検討では、*HLA-B\*5801* 保有患者全例に TNF- $\alpha$  プロモーター遺伝子-238A が検出された。-238A 多型は TNF- $\alpha$  の転写が高率にみられることから、アロプリノールによる薬疹の発症に関与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. Niihara H, Kohno K, Taketani T, Kaneko S, Ito T, Sugamori T, Takahashi N, Miyaoka T, Okazaki S, Yasuda H, Furuya M, Nagahama M, Morita E: Simple and rapid detection of HLA-A\*31:01 for prediction of carbamazepine-induced hypersensitivity using loop-mediated isothermal amplification method. *J Dermatol Sci*. 2014; 74: 88-92.
2. 千貫祐子, 伊藤和行, 高橋仁, 森田栄伸: 知っておきたい重症薬疹の新たな展開 セツキシマブによるアナフィラキシーの予知予防. *日本皮膚科学会雑誌* 2014; 124(13): 3090-3092.
3. 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 竹内薫, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの4例— $\alpha$ -gal特異的 IgE検出による回避の可能性—. *日本皮膚科学会雑誌* 2014; 124(2): 179-183.
4. 森田栄伸, 千貫祐子, 高橋仁: 牛肉による蕁麻疹は抗がん剤の副作用を予知している. *日皮協ジャーナル* 2014; 36(2): 93-96.
5. 森田栄伸, 千貫祐子, 高橋仁: 蕁麻疹～牛肉による蕁麻疹はセツキシマブのアナフィラキシーを予知している～. *アレルギー・免疫* 2014; 21(3): 465-580.

6. 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]

### 学会発表

1. 新原寛之, 河野邦江, 金子栄, 森田栄伸; カルバマゼピンによる薬疹関連特異 HLA の LAMP法によるスクリーニング法. 第26回日本アレルギー学会春期臨床大会, 京都, 平成26年5月9-11日.
2. 千貫祐子, 伊藤和行, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブによるアナフィラキシーと  $\alpha$ -gal. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム6. 京都市, 2014年5月9-11日.
3. 千貫祐子, 伊藤和行, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブによるアナフィラキシーの予知予防. 第113回日本皮膚科学会総会 教育講演. 京都市, 平成26年5月30日-6月1日.
4. 千貫祐子; マダニ咬傷から始まる牛肉・セツキシマブアレルギー. 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 シンポジウム5. 仙台市, 平成26年11月21-23日.
5. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H, Takeda M, Takeuchi K, Ito K: Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose( $\alpha$ -gal)-specific IgE test is highly useful for predicting Cetuximab-induced Anaphylaxis. 6th Drug Hypersensitivity Meeting. Switzerland, April 9-12, 2014.
6. 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 竹内薫, 小田直治, 高橋仁, 森田栄伸; 頭頸部癌患者64名における  $\alpha$ -Gal 関連抗原特異的 IgE 保有率とセツキシマブによるアナフィラキシー

回避の試み. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 平成 26 年 11 月.

7. 野上京子, 千貫祐子, 澄川靖之, 今岡かおる, 森田栄伸, 福代新治, 高橋賢史; 塩酸エペリゾンによるアナフィラキシー型薬疹の 2 例. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 平成 26 年 11 月.
8. 飛田礼子, 千貫祐子, 野上京子, 森田栄伸; カルボシステインの固定薬疹の診断におけるチオジグリコール酸を用いた貼付試験の検討. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 平成 26 年 11 月.

#### **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

## 重症薬疹の診断および活動性マーカーとしての Th1/Th2 型ケモカインの有用性の検討

分担研究者 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授

研究協力者 小川浩平 奈良県立医科大学皮膚科

研究協力者 長谷川文子 奈良県立医科大学皮膚科

研究協力者 井本恭子 奈良県立医科大学皮膚科

研究協力者 宮川史 奈良県立医科大学皮膚科

### 研究要旨

薬剤性過敏症症候群 (DIHS)、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)/中毒性表皮壊死症 (TEN) について血清中ケモカインの動態を検討した結果、DIHS では Th2 型ケモカインの TARC、MDC が急性期に著明に上昇し、症状の回復とともにすみやかに正常化することが明らかになった。一方、SJS/TEN では、Th1 型ケモカインの IP-10、MIG が急性期に有意に上昇し、回復期には正常化することが判明した。さらに、DIHS では TARC の動きがヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化と強く相関していることもみいだした。以上のデータから、薬疹の急性期において、Th1/Th2 型ケモカインをセットで測定することは、重症薬疹の早期診断に有用であるとともに、疾患活動性の指標としても役立つ可能性が示唆された。さらに、今回の研究結果は、DIHS と SJS/TEN では免疫学的に異なったメカニズムが病態形成に関与していることを示しているものと考えられた。

#### A. 研究目的

重症薬疹の一つである薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の治療においては、ステロイドパルス療法は推奨されておらず、また、症状の再燃を防ぐためステロイドは漸減する必要がある、他の重症薬疹の治療とはかなり異なっている。従って、重症薬疹を適切に治療するには、薬疹の型を早期に正確に診断することが必要不可欠である。われわれはこれまでに、Th2 細胞の遊走に関わるケモカインの一つとして知られる TARC (CCL17) が、DIHS の急性期に著明に上昇することをみだし、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)/中毒性表皮壊死症 (TEN) や紅斑丘疹型薬疹 (MPE) との鑑別に役立つことを報告した。本研究では、さらに多くの患者検体を用いて、DIHS における血清 TARC 値の動態を検証するとともに、TARC と同様に Th2 細胞の遊走を促進する MDC (CCL22)

や、逆に Th1 細胞の遊走に関わる IP-10 (CXCL10)、MIG (CXCL9) についても、各疾患群における血中動態を解析することにより、これらのケモカインが重症薬疹の早期診断や疾患活動性のマーカーとして役立つかどうかについて検討した。

#### B. 研究方法

DIHS 30 症例、SJS/TEN 18 症例、MPE 17 症例の 3 群について、発症後 15 日以内に採取した血清中の TARC 値を、ELISA 法にて測定し、3 群間で比較検討した。さらに、発症後 5-10 日の期間に採血を行った症例に絞って TARC 値を比較した (DIHS 16 例、SJS/TEN 8 例、MPE 7 例)。

臨床的に DIHS を疑った患者 (n=41) について、HHV-6 再活性化群 (n=30) と非再活性化群 (n=11) に分けて、急性期の TARC 値を比較した。

DIHS (n=11)、SJS/TEN (n=18)、MPE (n=15)の急性期および回復期における血清中のTh2型ケモカイン(TARC、MDC)、Th1型ケモカイン(IP-10、MIG)の値をELISA法にて測定した。

#### <倫理面への配慮>

奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者からインフォームドコンセントを得て施行している。

### C. 研究結果

**DIHS、SJS/TEN、MPEの急性期における血清TARC値の比較：**発症後15日以内の血清サンプルを用いた場合のTARC値は、SJS/TEN(1543 pg/ml)およびMPE(2142 pg/ml)と比較して、DIHSでは平均21023 pg/mlと、著しく上昇していた。

発症後5-10日の期間に採血した血清についても、DIHSでは他の2群と比べて有意な上昇がみられた(DIHS:26730 pg/ml、SJS/TEN:2408 pg/ml、MPE:4038 pg/ml)。

**HHV-6再活性化群および非再活性化群における血清TARC値の比較：**HHV-6再活性化群では平均21023 pg/ml、非再活性化群では平均7449 pg/mlと、血清TARC値はHHV-6再活性化群で有意に高値を示した。

**DIHS、SJS/TEN、MPEにおけるTh1/Th2型ケモカインの動態：**Th2型ケモカインについては、TARCに加え、MDCも、DIHS急性期に著明に上昇することが判明した(DIHS:8365 pg/ml、SJS/TEN:842 pg/ml、MPE:2084 pg/ml)。

一方、Th1型ケモカインのIP-10、MIGは、SJS/TEN急性期において高値を示した(IP-10はDIHS:4169 pg/ml、SJS/TEN:10014 pg/ml、MPE:1526 pg/ml、MIGはDIHS:4504 pg/ml、SJS/TEN:9932 pg/ml、MPE:2513 pg/ml)。

また、急性期に上昇がみられたこれらのケモカインはいずれも、臨床症状の回復とともにすみやかに正常化した。

### D. 考察

DIHSの診断では、「限られた薬剤により発症」「原因薬中止後の症状の遷延」「HHV-6の再活性化」などが診断の重要な手掛かりとなることが知られている。しかし、DIHSの原因薬として知られている薬剤がDIHS以外の薬疹を起こすこともしばしばあり、「症状の遷延」や「HHV-6の再活性化」は、DIHSの初期には判断できないことから、診断に苦慮することが少なくない。今回の研究により、DIHS急性期において血清TARCが著明に上昇することが検証されたことから、今後TARCがDIHS診断の有力なマーカーとして利用できる可能性が示された。また今回の研究は、TARCとHHV6再活性化との間に関連性があることを示唆しているが、この知見は、DIHSにおけるHHV-6再活性化メカニズムの謎を解く手掛かりとなる可能性がある。

さらに、TARCとTh2細胞上のレセプター(CCR4)を共有するMDCについても、TARCと同様にDIHS急性期に特異的な上昇がみられた。一方、Th1細胞上のレセプター(CXCR3)に結合するIP-10、MIGはともにSJS/TEN急性期で特異的に高値を示すことが明らかになった。

以上の結果から、血清中のTh1/Th2型ケモカインをセットで測定して、発現パターンを解析することは、重症薬疹の早期診断において有力な手段となり得るものと考えられた。

### E. 結論

薬疹急性期に血清中のTh1/Th2型ケモカインをセットで測定してその発現パターンを解析することが重症薬疹の早期診断の有力な手段となることが判明した。

### 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. Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H: Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities. *Eur J Dermatol.* doi: 10.1684/ejd.2014. 2477. [Epub ahead of print]
3. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, Asada H: Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/ drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol.* 2014; 171(2):425-427.
4. Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Morii T, Kasai T, Nonomura A, Kishimoto T, Asada H: Increased ratio of FoxP3+ regulatory T cells/CD3+ T cells in skin lesions in

drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39(3):284-291.

5. Park K, Ommori R, Imoto K, Asada H: Epidermal growth factor receptor inhibitors selectively inhibit the expression of human  $\beta$ -defensins induced by *Staphylococcus epidermidis*. *J Dermatol Sci.* 2014; 75(2):94-99.
6. 浅田秀夫: 上皮成長因子受容体(EGFR)阻害薬による皮膚障害への対処法. *Visual Dermatology.* 2014; 13(2):176-177.
7. 浅田秀夫: 重症薬疹とウイルス感染 (特集: 重症薬疹の診断と治療 アップデート). *アレルギー・免疫.* 2014; 21(8):214-219.
8. 宮川史, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS). *薬事.* 2014; 56(14):162-2166.
9. 小川浩平, 浅田秀夫: 重症薬疹診断のバイオマーカー. *日本皮膚科学会雑誌.* 2014; 124(13):084-3086.

### 学会発表

1. Miyashita K, Shoubatake C, Miyagawa F, Kobayashi N, Onmori R, Asada H: Involvement of HHV-6 infection in renal dysfunction associated with DIHS. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, Dec 12-14, 2014.
2. Ommori R, Park K, Imoto K, Asada H: Epidermal growth factor receptor inhibitors selectively inhibit the expression of human  $\beta$ -defensins induced by *Staphylococci*. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, Dec 12-14, 2014.
3. 浅田秀夫: ウイルスと薬疹の接点. 第1回総合アレルギー講習会, 横浜, 平成26年12月20-21日.
4. 西村知珠, 飯田秀之, 小川浩平, 小林信彦, 浅田秀夫: ヒト免疫グロブリン大量静注療法が奏功した Stevens-Johnson 症候群の1例, 日本皮膚科学会大阪地方会, 大阪, 平成26年12月6日.
5. 光井康博, 大黒奈津子, 御守里絵, 小川浩平,

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, 正畠千夏, 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 椋島健治 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>+</sup> 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と比較して多かった (図 1)。すなわち、OT-I CD8<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>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

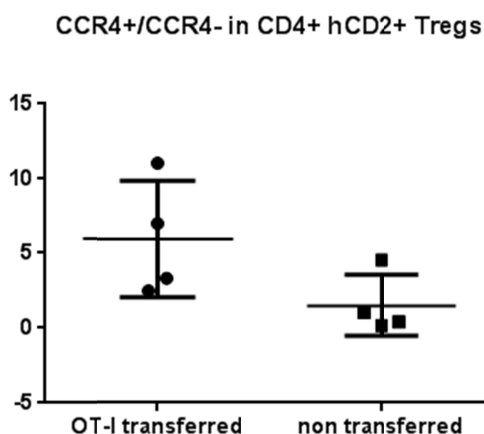
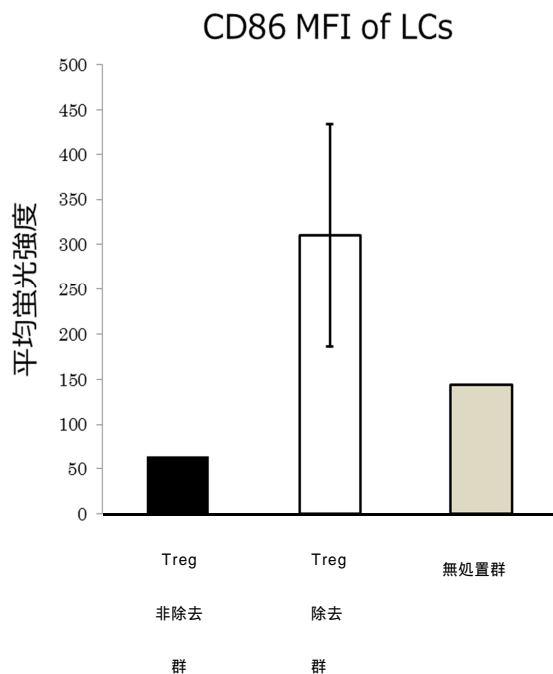


図 2 表皮ランゲルハンス細胞の CD86 平均蛍光強度



### D. 考察

OT-I CD8<sup>+</sup> 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 $\gamma$ 4(+)  $\gamma\delta$  T Cells Possess a Migratory Potency to the Draining Lymph Nodes and Modulate CD8(+) T-Cell Activity through TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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、関連のあるアリルの検討を行った。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。

#### 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、関連のあるアリルの検討を行った。

#### 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 6<sup>th</sup> Drug Hypersensitivity Meeting. Bern, Switzerland, April 9-12<sup>th</sup> 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- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、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の検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

## C. 研究結果

1)DIHS の発症早期に出現する単球分画の検討  
皮疹出現後 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- かつ CD34+ である myelo/monoblast と CD13+CD14- 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). 6<sup>th</sup> 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, 橋充弘(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）は時に致死性の疾患であり、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）は時に致死性の疾患であり、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ー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ーシスが混在することを見いだした。さらにネクロー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、ネクローシス形態をとる細胞死 (ネクロプトーシス) 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。またネクロプ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  $^3\text{H}$ -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. 9.7 を、BAT-24hr は A.I. 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 6<sup>th</sup> Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland, April 10<sup>th</sup>, 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<sup>1)</sup>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<sup>1)</sup>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)<sup>1)</sup>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 (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%<sup>1,2)</sup>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)

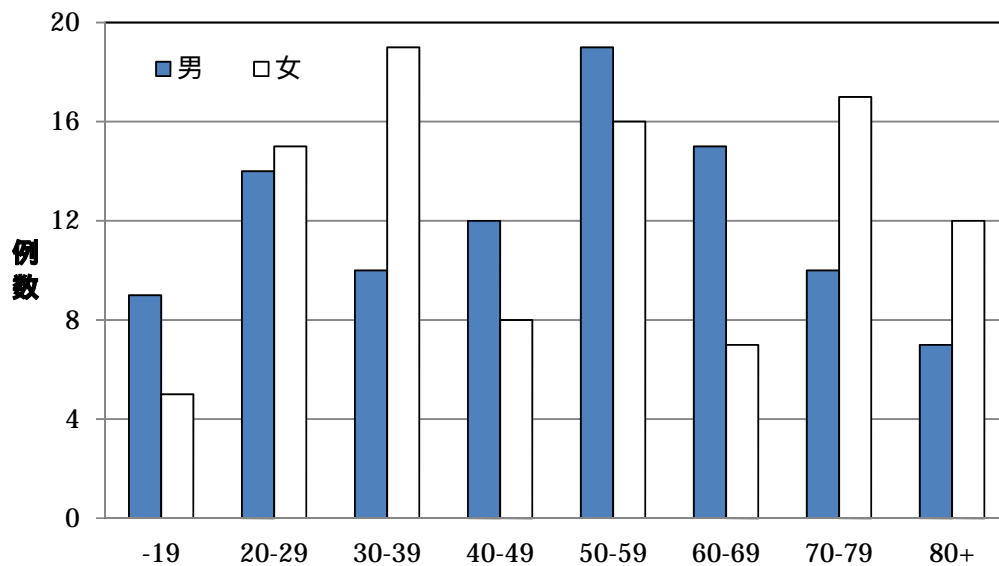
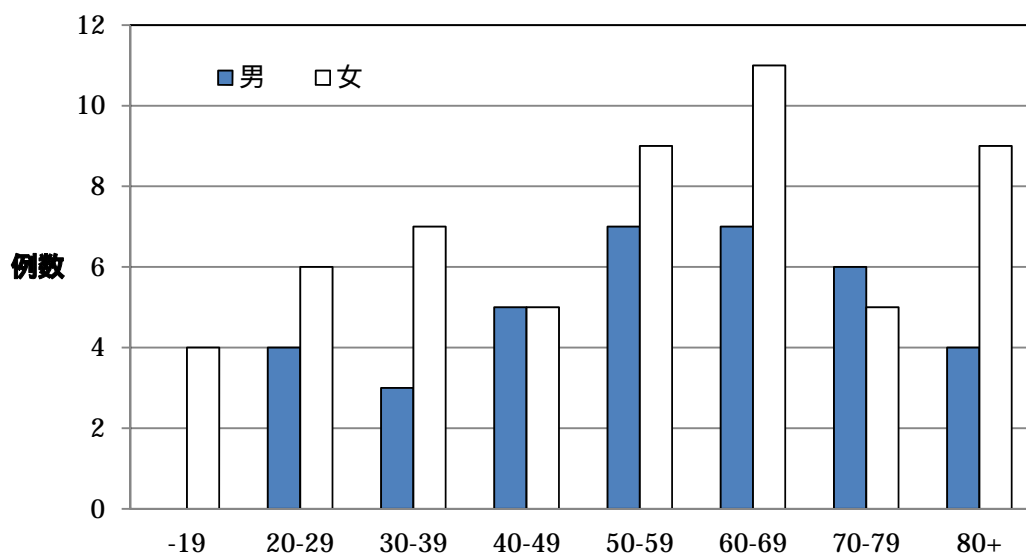


図2. 臨床調査個人票のTEN受給者の性・年齢分布(92例)



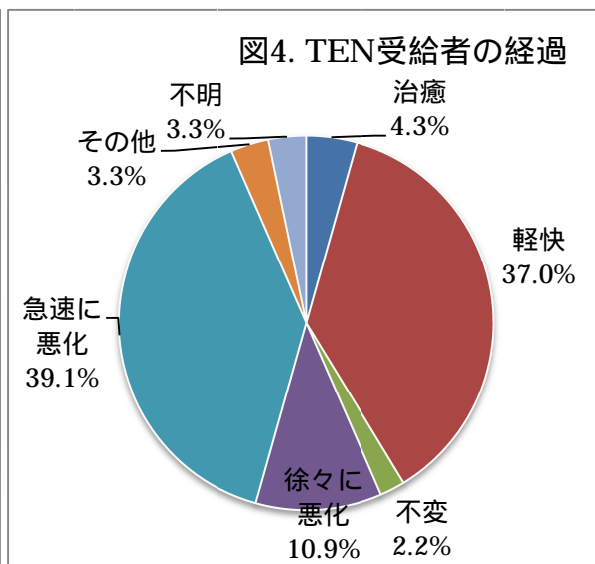
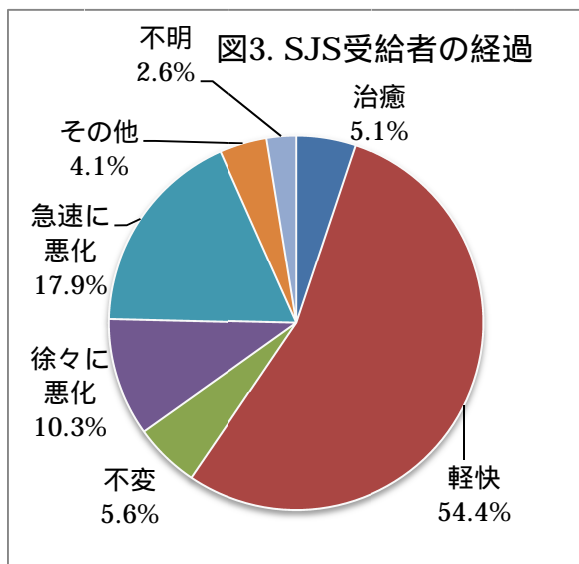


表1 SJS と TEN の受給者の治療内容とその効果

	SJS (195 例)		TEN (92 例)	
	治療有り (%)	効果有り (%)	治療有り (%)	効果有り (%)
副腎皮質ステロイド	182(93.3%)	138/182(75.8%)	82(89.1%)	48/82(58.5%)
ステロイドパルス療法	101(51.8%)	79/101(78.2%)	73(79.3%)	48/73(65.8%)
免疫抑制剤	2(0.1%)	2/2(100%)	0	
血漿交換療法	7(3.6%)	6/7(85.7%)	21(22.8%)	13/21(61.9%)
大量ガンマグロブリン	33(16.9%)	22/33(66.7%)	40(43.5%)	24/40(60.0%)
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 (6点未満)	111(57.5%)	12(13.0%)
グレード (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 に含まれる。

## 資料 1 重症多形滲出性紅斑の認定基準

### 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		電話 ( )		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 ありの場合 (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							
医師の氏名				電話番号 ( )			
				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	1
	眼病変	1
		1
		1
	口唇、口腔内	1
		1
		1
	陰部びらん	1
2	皮膚の水疱、びらん	1
	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 荻田泰誠 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 ( $5.0 \times 10^{-8}$ ) 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. 蒔田泰誠: 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, 蒔田泰誠, 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. *Ophthalmol 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. 角膜カンファランス 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. 角膜カンファランス 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 Muscosa 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 片山一郎 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」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、痒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とのことであった。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」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。このことによって、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、両者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