

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の表皮壊死における小胞体ストレスの関与について

分担研究者 佐山 浩二 愛媛大学医学系研究科皮膚科学 教授
研究協力者 藤山 幹子 愛媛大学医学系研究科皮膚科学 准教授

研究要旨

中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson 症候群は、高熱と皮膚粘膜の表皮（上皮）の障害を特徴とする疾患である。これまで表皮障害のメカニズムは apoptosis を主眼に検討されてきたが、近年では necroptosis や necrosis の関与も指摘され、検討が始まっている。われわれは、発熱レベルの hyperthermia の状況下では、炎症性サイトカインが表皮角化細胞に necrosis を誘導することを見いだした。この necrosis の過程には、小胞体ストレスが関与している可能性が示された。そこで、臨床検体を用いて小胞体ストレスの関与の検討を行った。

A. 研究目的

中毒性表皮壊死症 (TEN) および Stevens-Johnson 症候群 (SJS) は、表皮角化細胞の全層性の変性壊死をきたす疾患である。一般的な細胞死の研究が主に apoptosis のメカニズムを中心に解析されてきた歴史的経緯より、これら疾患においても apoptosis を主眼において検討がなされてきた。しかし、SJS/TEN の表皮角化細胞の細胞死には apoptosis のみならず necroptosis や necrosis の関与も大きいという認識が深まっている。

われわれは、SJS/TEN 特異的に病変表皮に CD16 陽性単球が多数浸潤していることを見だし報告した。SJS/TEN においては、リンパ球のみならず、単球が表皮障害に関与している可能性が考えられ、特にこれら細胞の産生する炎症性サイトカインの関与が考えられた。そこで、培養表皮角化細胞および三次元培養皮膚を用いて *in vitro* で検討したところ、炎症性サイトカインは表皮角化細胞の necrosis を引き起こし、発熱レベルの hyperthermia はこの細胞死を増強し、細胞死の過程に小胞体ストレスが関与する可能性を示唆する結果をえた。

そこで実際に SJS/TEN の表皮障害においても小胞体ストレスが関与するかどうかを、臨床の皮膚病理切片を用いて免疫組織学的に検討した。

B. 研究方法

多形紅斑、SJS、TEN の迅速病理診断に用いた凍結皮膚病理切片を用い、小胞体ストレス存在の指

標となるリン酸化 eIF2a について免疫染色を行い検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者に新たな危害を加える可能性は皆無である。臨床検体を研究に用いることは、「薬疹・中毒疹のウイルス学的・免疫学的解析」の課題名で愛媛大学医学部臨床倫理委員会において承認されている (承認番号 1303010 号)。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

多形紅斑、SJS、TEN の約半数で表皮にリン酸化 eIF2a の発現が確認された。

TEN では全例、壊死を生じている表皮の辺縁で全層性に陽性であった。

SJS では 1 検体にリン酸化 eIF2a の発現が認められ、発現部位は TEN と同様、壊死変化を生じた表皮の辺縁であった。

多形紅斑では、約 4 割の病変部表皮にリン酸化 eIF2a が発現していた。

D. 考察

本研究の対象となった TEN 症例は、いずれも生検後にも病変部の拡大が認められており、壊死を生じた表皮の辺縁にリン酸化 eIF2a が発現しているということは、壊死に先行して小胞体ストレスが生じていることを示唆していると考えた。SJS では、リン酸化 eIF2a の発現は 1 検体にしか認め

られなかったが、この1例は個疹の拡大傾向がみられた症例であり、リン酸化 eIF2 の発現が認められなかった症例は、いずれも病変の拡大傾向がなかった。以上の結果から、SJS/TEN において、小胞体ストレスが表皮壊死を生じる過程に関与している可能性が示された。

多形紅斑でリン酸化 eIF2a が陽性であった検体は、いずれも発熱を伴う症例であった。しかし、これらの症例では表皮の壊死は誘導されておらず、小胞体ストレスを生じたものの、細胞死を回避できたと考えた。

E. 結論

in vitro で示された hyperthermia と炎症性サイトカインによる necrosis による細胞死は、SJS/TEN の病態にも実際に関与すると考えられる。発熱のコントロール、サイトカインの発現や活性の抑制、小胞体ストレスの制御といったさまざまな治療戦略のありかたを示唆するものであり、新規治療薬の開発につながることを期待される。

9) ~23) 60 p P11 からスタート分担研究報告 P11~該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oda F, Tohyama M, Murakami A, Kanno K, Sonobe N, Sayama K. Bromoderma mimicking pyoderma gangrenosum caused by commercial sedatives. J Dermatol (in press)
- 2) Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Masamoto M, Suemori K, Ishii N, Hashimoto K, Sayama K. Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and intractable mucosal erosions: Treatment with cyclosporine in addition to steroid, rituximab and intravenous immunoglobulin. J Dermatol. (in press)
- 3) 杉山沙織、藤山幹子、宮脇さおり、佐山浩二. ニコランジルによる難治性口腔潰瘍の1例. 日皮会誌 126: 7-13, 2016.

2. 著書

なし

3. 学会発表

なし

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

分子標的薬における皮膚障害の検討

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

分子標的薬は悪性腫瘍・血液疾患、自己免疫・アレルギー疾患、乾癬などの幅広い分野で使用され、現在その適応は拡大されつつある。増殖因子阻害薬やサイトカイン阻害薬に加えて免疫チェックポイント阻害薬を含む免疫細胞表面分子に対する抗体が次々と開発されている一方、それらによって引き起こされる各種の障害が問題となっている。今回その実態を明らかにするために2010年1月から2015年6月までの期間に分子標的薬による皮膚障害で当科を受診した147例を解析した。最も多かったのはEGFR阻害薬による蕁麻疹や爪囲炎であり、予防や早期対応が進んできたにもかかわらず約2/3を占めた。マルチキナーゼ阻害薬では多形紅斑型と紅皮症型が合わせて4例あり治療は中止されていた。乾癬様皮疹はTNF- α 阻害薬以外に抗IL-6抗体でも2例にみられた。抗PD-1抗体では白斑や水疱、苔癬型薬疹の難治化がみられ、今後、免疫チェックポイント阻害薬によるあらたな障害の出現に十分な注意が必要と考えた。

A. 研究目的

近年、分子標的薬は悪性腫瘍、自己免疫・アレルギー疾患、乾癬などの幅広い分野で使用され、今後もその適応が拡大することが予想されている。また、これまで多くを占めてきた増殖因子阻害薬やサイトカイン阻害薬に加えて免疫チェックポイント阻害薬が次々と開発され、臨床の場での使用拡大が期待されている。一方、分子標的薬の使用の増加により、それらによって引き起こされる各種の障害が問題となっている。これらの治療はその対象疾患と薬剤の特殊性から患者や主治医からは継続が強く望まれることが多く、そのため特に発症頻度の高い皮膚障害にいかに対処するかが重要となっている。しかし、最近開発されたものも含め分子標的薬によって生じた皮膚障害を一つの施設で統計学的にまとめた報告はない。そこで、2010年からの過去5年半に当科を受診した患者のうち、分子標的薬により皮膚障害を生じて当科を受診した147例を統計学的に解析し、それぞれの薬剤による皮膚障害や重症度などの特徴について調査することを目的とした。

B. 研究方法

対象：2010年1月から2015年6月までの期間に分子標的薬による皮膚障害を認め、横浜市立大学皮膚科を受診した患者を対象とした。

解析項目：年齢、性別、基礎疾患、投薬された分子標的薬とその種類、検査所見、皮膚障害の臨床型、皮膚病理組織学的所見、治療と転帰とした。

（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

1. 年齢・性別・基礎疾患

対象となった患者は147例、平均年齢60.6歳（10～88歳）、男女比は84例：63例（男性57.1%）であった。基礎疾患は大腸癌が42例（31.2%）と最も多く、次いで肺癌と頭頸部癌がそれぞれ29例（19.7%）と多かった。悪性腫瘍以外の疾患と

しては関節リウマチ (RA) が 11 例 (7.5%)、潰瘍性大腸炎が 1 例 (0.7%) であった。

2. 原因薬剤

皮膚障害の原因となった薬剤を作用別にまとめると、抗悪性腫瘍薬である上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor; EGFR) 阻害薬が 95 例と圧倒的に多く 64.6% を占めた。免疫調整薬では TNF- α 阻害薬が 39 例と最も多かった。このほか、様々な分子標的薬の使用に伴い Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) 阻害薬や、抗 CCR-4 抗体、抗 CD20 抗体、抗 IL-6 抗体、ラパマイシン標的タンパク質 (mammalian target of rapamycin: mTOR) 阻害薬のテムシロリムス、抗 programmed death-1 (PD-1) 抗体がみられた。

3. 臨床型

ざ瘡様皮疹・爪囲炎が最も多く 106 例 (69.2%) を占めた。その多くが EGFR 阻害作用によるものであった。手足症候群ではマルチキナーゼ阻害薬と EGFR 阻害薬が同数で合わせて約 3/4 を占め、多形紅斑型は 4 例中 3 例がマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブによるものであった。紅皮症型はソラフェニブとレゴラフェニブでみられた。抗 CCR-4 抗体により発症した 1 例は紅斑丘疹型では、薬剤の中止とプレドニゾロン 30mg/日の投与を要した。乾癬や掌蹠膿疱症様の病変は TNF- α 阻害薬によるものが知られているが、抗 IL-6 抗体によるものも 2 例みられた。さらに今回、TNF- α 阻害薬のインフリキシマブではループス様皮疹が 1 例みられた。苔癬型は抗 PD-1 抗体と TNF- α 阻害薬によるものが、それぞれ 1 例あった。抗 PD-1 抗体によるものはシアナマイドの中止後に著明に皮疹が改善したことからシアナマイドの薬疹の増強効果が疑われた。

白斑や水疱形成は抗 PD-1 抗体投与中の患者でみられた。HER2 阻害薬では四肢に多発する紅斑で投与のたびに同部位に病変を生じたことから固定薬疹と診断された。

なお、転帰不明は 6 例で、121 例 (82.3%) が対症療法を行いながら投与が継続された。

D. 考察

今回の調査の結果、作用機序の異なる多数の分子標的薬により多彩な皮膚障害が生じることが明らかになった。EGFR 阻害薬の投与時に、最近では主科で保湿薬の使用や指趾の外力からの保護などの予防を積極的に指導するようになり、発症時にはステロイド薬や抗菌薬等の外用も行われている。それにもかかわらず依然として皮膚科を受診する例は多かったことから、重症化予防の難しさを示す結果であった。マルチキナーゼ阻害薬では多形紅斑型や紅皮症型の重症例が見られ、注意が必要であると考えた。抗 PD-1 抗体に加え、今後抗 CTLA-4 抗体などの新たなメンエキチェックポイント阻害薬の投与拡大が進むにつれ自己免疫的機序による障害の出現や薬疹の重症化が懸念される。

E. 結論

分子標的薬はその作用機序により多彩な皮膚障害が生じることが明らかになった。今後免疫学的異常に伴う障害に関して注意深い観察と対応が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T : The efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *J Dermatol*, 42 (8) :768-777, 2015.
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*, 42 (3) :276-282, 2015.

3. Kaniwa N, Ueta M, Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Sugiyama E, Maekawa K, Takahashi Y, Furuya H, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Sotozono C, Aihara M, Saito Y : Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patient with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*, 64 (4) :379-381, 2015.

4. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata U, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K : Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol*, 160 (2) :228-237, 2015.

5. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim M, Seo K, Yoon K, Joo C, Kannabiran C, Wakamatsu T, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Ozeki T, Mushiroda T, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Aihara M, Matsunaga K, Sekine A, Pereira G, Hamuro J, Saito Y, Kubo M, Kinoshita S, Tokunaga K : IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. *J Allergy Clin Immunol*, 135 (6) :1538-1545, 2015.

6. 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.

7. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M : Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients-treatment and outcome. *Allergol Int*, 65 (1) :74-81, 2016.

8. Hakuta A, Fujita H, Kanaoka M, Watanabe M, Izumi K, Watanabe T, Komitsu N, Itoh M, Tanito K, Takahashi Y, Aihara M : Reduction of IL-10 production by B cells in intractable toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*, 42 (8) :804-808, 2015.

9. Nozaki Y, Fujita H, Okada R, Kou K, Aihara M : Non-drug-induced Stevens-Johnson syndrome successfully treated with high-dose i.v. immunoglobulin. *J Dermatol*, 42 (4) :439-440, 2015.

10. 佐野沙織, 種子島智彦, 小田香世子, 山口由衣, 猪又直子, 相原道子 : テラプレビルを含む3剤併用療法による薬疹の治療と経過についての検討. *皮膚臨床*, 57 (10) :1545-1549, 2015.

11. 菊地彩音, 石田修一, 渡邊友也, 宮川まみ, 大川智子, 相原道子 : 再燃を繰り返した不全型DIHS. *皮膚病診療*, 37 (9) :857-860, 2015.

2. 学会発表

1. Aihara M : Intravenous Immunoglobulin (IVIg) clinical trial for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan. The 9th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reaction, Vancouver, 2015, 6, 8.

2. Aihara M, Kambara T, Katayama I, Miyachi Y, Asada H, Morita E, Ochiai T, Kano Y, Watanabe H, Nagao K, Hashimoto K, Shiohara T : Open-label, Multicenter, Single-arm Study of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. 23rd World Congress of Dermatology, Vancouver, 2015, 6, 9-13.

3. 相原道子 : 教育講演25 重症薬疹What's new? SJS/TENのIVIg療法. 第114回日本皮膚科学会総会,

横浜, 2015, 5, 30.

4. 前川京子, 鹿庭なほ子, 関根グループ, 宇梶真帆, 松澤由美子, 中村亮介, 杉山永見子, 内田好海, 黒瀬光一, 上田真由美, 外園千恵, 池田浩子, 矢上晶子, 松倉節子, 木下 茂, 村松正明, 古谷博和, 高橋幸利, 松永佳世子, 相原道子, 関根章博, 日本データサイエンスコンソーシアム, 斎藤嘉朗: 日本人におけるカルバマゼピン誘因性薬疹発症の危険因子HLA-A*31:01のサロゲートマーカー多型を対象としたタイピング系の構築. 日本薬理学会135回年会, 神戸, 2015, 3.

5. 中村亮介, 鹿庭なほ子, 上田真由美, 岡本好海, 杉山永見子, 前川京子, 高橋幸利, 古谷博和, 矢上晶子, 松倉節子, 池澤善郎, 松永佳世子, 徳永勝士, 外園千恵, 相原道子, 木下 茂, 斎藤嘉朗: 重症眼粘膜障害を伴うSJS/TENの発症と関連する被疑薬およびHLA型について. 第64回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2015, 5, 26.

6. 佐井君江, 中村亮介, 今任拓也, 岡本好海, 梶波康二, 松永佳世子, 相原道子, 斎藤嘉朗: 重篤副作用発症における感染症併発の影響ー横紋筋融解症及び重症薬疹の事例ー. 第42回日本毒性学会学術年会, 金沢, 2015, 6, 30.

7. 佐井君江, 中村亮介, 今任拓也, 岡本好海, 梶波康二, 松永佳世子, 相原道子, 斎藤嘉朗: 重篤副作用の発症・重篤性と感染症併発との関連ー横紋筋融解症及び重症薬疹との比較ー. 第36回日本臨床薬理学会学術大会総会, 東京, 2015, 12.

8. 松倉節子, 鈴木麻生, 佐野 遥, 宮沢めぐみ, 相原道子: アムロジピンベシル酸による薬疹の4例. 第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 出雲, 2015, 11, 20.

9. 渡邊友也, 山口由衣, 猪又直子, 相原道子: 当科で経験したアダリムマブ投与後に生じた掌蹠膿疱症様皮疹4例のまとめ. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 2015, 9, 5.

10. 渡邊友也, 山口由衣, 佐藤 愛, 井上雄介, 大川智子, 猪又直子, 和田秀文, 相原道子: 当科で経験した分子標的薬による皮膚障害147例のまとめ. 第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 出雲, 2015, 11, 21.

11. 渡邊友也, 小田香世子, 和田秀文, 梶本光

要, 種子島智彦, 稲川紀章, 相原道子:

Nivolumab投与患者における皮膚障害. 第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 出雲, 2015, 11, 21.

12. 種子島智彦, 和田秀文, 梶本光要, 稲川紀章, 小田香世子, 相原道子: 当院におけるニボルマブ投与10症例の報告~副作用を中心に~. 第31回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 大阪, 2015, 7, 3.

13. 宇津宮まりか, 山元麻生, 佐藤麻起, 河野真純, 中村和子, 相原道子: DIHSとの鑑別を要したサラゾスルファピリジンによる

Stevens-Johnson症候群の1例. 第64回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2015, 5, 26.

14. 佐野 遥, 松倉節子, 長田 淳, 相原道子: 抗生剤が被疑薬と考えられた急性汎発性発疹性膿疱症の1例. 日本皮膚科学会第864回東京地方会, 横浜, 2015, 12, 19.

15. 鹿毛勇太, 磯田祐士, 大川智子, 相原道子, 高橋秀聡, 荒井康裕: 80%の表皮剥離を生じたが集中治療により救命しえた中毒性表皮壊死症の1例. 日本皮膚科学会第863回東京地方会, 伊勢原, 2015, 11, 14.

16. 前島沙織, 中村和子, 乙竹 泰, 佐藤麻起, 岡村友紀, 森下恵理, 河野真純, 蒲原 毅, 相原道子: 集学的治療が奏功した中毒性表皮壊死症の1例. 日本皮膚科学会第864回東京地方会, 横浜, 2015, 12, 19.

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

厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
分担研究報告書

スティーヴンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死症の診断基準改訂

分担研究者 末木博彦 昭和大学医学部皮膚科学講座 教授
研究協力者 渡辺秀晃 昭和大学医学部皮膚科学講座 准教授

研究要旨

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS)，中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) の診断基準は広く用いられているが、病態と術語を正確に理解していないと誤った診断に至ることがある。特に SJS を多形紅斑重症型 (erythema multiforme major: EM major) と過剰診断している症例が目立つ。今回の改訂では SJS と EM major は別疾患であり、SJS の診断基準において EM major の除外と病理組織学的に表皮の壊死性変化を認めることを主要項目 (必須) に盛り込んだ。誤解を生じやすい「表皮剥離」の術後を避けて「表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる」との表現に変更した。今回の診断基準改訂により診断の正確さを向上させる上で意義が大きいものと考えられ、今後の検証が待たれる。

A 研究目的

SJS, TEN の診断基準は 2002 年に厚生労働科学研究班 (主任研究者: 橋本公二教授) により作成された。その後、一部の改訂を経て皮膚科領域のみならず、広く繁用され定着している。しかし、医薬品副作用被害救済制度に申請される診断書における SJS/TEN の診断正確度は皮膚科医で 60%、皮膚科以外の医師では 40%弱とかなり低い。特に多形紅斑重症型 (erythema multiforme major; EM major) を SJS と過剰診断している例や、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群やトキシックショック症候群を TEN と誤診している例が目立つ。そこで SJS/TEN の診断正確度の向上を主な目的とした診断基準の改訂を行った。

B 研究方法

SJS, TEN の診断基準改定原案を平成 27 年度第 1 回班会議に提示し、診断基準の主要所見、副所見、参考項目につき議論を重ねた。その結果をもとに 11 月の臨時班会議、第 2 回班会議で再度、細部にわたるブラッシュアップを行い確定した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、患者等へ倫理面で配慮すべき事項はなかった。

C 研究結果

SJS 診断基準における主要な変更点は主要所見 (必須)

に EM major を除外できることと、病理組織学的に表皮の壊死性変化を認めることを加えた点である。参考として完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞 (壊) 死を確認することが望ましいとした。表皮の壊死性障害の反映としての皮膚所見である「表皮剥離面積」の用語について detachment を excoriation と解釈されて混乱のもとになっているため、これを避け「表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる」との記載に変更した。SJS/TEN に特徴的な標的病変は隆起しない紅斑であり、中央が暗紅色の flat atypical targets であることを副所見に加えた。

副所見として SJS/TEN では他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴うこと、口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴うなどの全身症状についても追加した。

参考として EM major の定義、多形紅斑重症型との鑑別は主要所見 1~5 に加え、重症感・倦怠感、治療への反応、病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断すること、極めてまれではあるが、粘膜病変のみを呈する SJS もあることを追加した。参考資料として IVIG 臨床試験の際に作成された SJS/TEN の経時的病勢評価スコア表を加えた。EM

major では中用量のステロイド薬全身療法単独で数日のうちに速やかに軽快することが多い。

診断の項では主要症状5項目を満足すれば良いというわけではなく、副所見も十分考慮に入れ、全経過を踏まえて総合的に判断することを明記した。

TEN の診断基準における変更点として国際基準に準じて体表面積の10~30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよいことを明記した。ただしこの区分は従来通り TEN として取り扱われる。このほか主要所見としてこれまでも除外疾患に挙げられていたブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) にトキシックショック症候群、伝染性膿痂疹、急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)、自己免疫性水疱症の4疾患を追加した。副所見における flat atypical target の説明、全身症状、眼病変、病理組織所見については SJS の診断基準と同様である。従来の診断基準では〈参考〉として TEN

の不全型の記載があったが、SJS との違いが理解し難いため、「びまん性紅斑に始まる場合、治療等の修飾により、主要所見の表皮剥離体表面積が10%に達しなかったものを不全型とする」との説明を加えた。

D. 考察

SJS と EM major は発症初期の臨床像に共通点があるが、病態、治療への反応性、生命予後、後遺症の有無に大きな差があり、別個の疾患として明確に区別すべきとの考えが国際的にもコンセンサスを得ている。わが国でも30年前の教科書ではSJSとEM majorを併せて皮膚粘膜眼症候群と記載されていたことから、年長の医師には同一疾患との認識が残っている可能性がある。今回の診断基準改訂で両疾患は別疾患であり、SJSの診断においてEM majorを除外することを必須としたことは診断の正確さを向上させる上で意義が大きいものと考えられ、今後の検証が待たれる。

E. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 末木博彦：特集 医薬品による重篤副作用への対

処法と救済制度 重症薬疹

昭和学会誌 75 (4) 385-393, 2015.

2. 末木博彦：口腔粘膜疾患-特徴と治療の要点-皮膚病変を伴う口腔粘膜疾患. MB ENT 178: 18-24, 2015.
3. 末木博彦、鳥居秀嗣、大槻マミ太郎：データを読む テラプレビル使用成績調査 (中間集計). 皮膚アレルギーフロンティア 13: 108-110, 2015.
4. 末木博彦：精神科散治療における処方ガイドブック 重症な皮膚有害反応 精神科治療学, Vol 30 (増刊号) 399-400, 2015.
5. 末木博彦：薬剤アレルギー 重症薬疹 中毒性表皮壊死症 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ N035. 免疫症候群 (第2版) 493-496, 2016.
6. 末木博彦：差分解説 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 日本医事新報 No 4787 p53, 2016.
7. 末木博彦：薬疹の診断と治療アップデート. 軽症~中等症の薬疹. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2016. 印刷中
8. 末木博彦：薬疹を見逃がさない. SJS/TEN を見逃がさないために. 医事新報, 2016. 印刷中
9. 末木博彦：薬疹の最新動向と今後の展望. Seminaria Dermatologie pp53-57, 2016. 印刷中
10. 今泉 牧子, 渡辺 秀晃, 秋山 正基, 末木博彦, 福地 邦彦：咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスゲノム検出法は麻疹や薬疹との早期鑑別に有用である. 日皮会誌125(5): 1017-28, 2015.
11. Watanabe H, Kamiyama T, Sasaki S, Kobayashi K, Fukuda K, Miyake Y, Aruga T, Sueki H. Toxic epidermal necrolysis caused by acetaminophen featuring almost 100% skin detachment: Acetaminophen is associated with a risk of severe cutaneous adverse reactions. J Dermatol 2016, in press
12. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K,

- Hashimoto K, Shiohara T; Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 42: 768-77, 2015.
13. 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* 42: 276-282, 2015.
14. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K. Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol* 160:228-237, 2015.
15. 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* 25: 87-89, 2015.

2. 学会発表

末木博彦:パネルディスカッション「薬疹」 SJS/TENの診断基準改訂. 第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 出雲市, 2015. 12. 11.

鈴木茉莉恵, 猿田祐輔, 今泉牧子, 渡辺秀晃, 末木博彦: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の病態と皮膚粘膜眼症候群 (SJS) のoverlapがみられ, フェニトインによると考えられた薬疹の1例.

第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 出雲市, 2015. 11. 22.

渡辺秀晃: 薬剤アレルギー Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症 日本アレルギー学会第2回総合アレルギー講習会. 横浜市, 2015. 12. 12.

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

ステロイドミニパルス療法にて改善した重症薬疹の3例

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

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) に対するステロイド全身投与の適否については、感染症併発等のリスクから国際的にコンセンサスが得られていない。重症薬疹は、薬剤に対する全身的な過敏反応であり、ステロイド全身投与により、重症化を回避できる可能性がある。今回、重症薬疹におけるステロイド全身投与の有用性を評価する目的で、SJS 症例、TEN 症例、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 症例に対して発症早期にステロイドミニパルス治療を行った。3 症例とも速やかに全身状態の改善がみられ、感染症の併発もなく良好な結果が得られた。重症薬疹に対する発症早期のステロイドミニパルス療法は有用であると考えられる。

A. 研究目的

SJS/TEN は死亡率が数%~十数%に達する重篤な疾患であるが、その治療には国際的なコンセンサスが得られていない。重症薬疹は、薬剤に対する過敏反応であることから、ステロイド全身投与により重症化を回避できる可能性があり、国内では広く実施されている。しかし、多量のステロイド投与は、感染症を併発するリスクがあり、予後の改善効果はないとする報告もあり、国際的なコンセンサスは得られていない。今回、重症薬疹におけるステロイド全身投与の有用性を評価する目的で、SJS 症例、TEN 症例、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 症例に対して発症早期にステロイドミニパルス治療を行い、良好な結果が得られたので報告する。

B. 研究方法と結果

症例 1 79 才、女性

診断：TEN

主訴：発熱、全身倦怠感、体幹、四肢の紅斑、びらん

病歴：フェニトイン、レベチラセタム開始後 37 日目に 38.4℃ の発熱とともに全身に皮疹が出現し、水疱、びらん形成してきたため当科受診となる。既往：慢性腎不全、大動脈弁狭窄症、心房細動、高血圧、高脂血症

臨床経過：びらん面が体表面積 10% 以上であり、かつ迅速病理検査にて表皮の個細胞壊死が多数

確認されたことから TEN と診断した。当科紹介当日からメチルプレドニゾロン (mPSL) 500 mg/日を 3 日間投与するステロイドミニパルスを施行した。投与終了翌日から解熱した。PSL を 1 mg/kg/日で維持し、10 mg/週で漸減した。後日施行の被偽薬の DLST は、フェニトイン : S.I.: 425、レベチラセタム S.I.: 283 で 2 薬剤とも陽性であった。

症例 2 56 才、男性

診断：SJS

主訴：発熱、全身倦怠感、体幹、四肢の紅斑、びらん、口唇、舌、口腔内粘膜びらん

病歴：三叉神経痛に対して、カルバマゼピン

(CBZ) 投与開始され、投与開始 15 日目から体幹の紅斑、口腔粘膜のびらんが出現した。眼球結膜の偽膜形成と 38.1℃ の発熱を認めた。

既往：洞性頻脈、甲状腺腫大

臨床経過：当科初診時、びらん面積は体表面積の 10% 未満であった。紅斑部の迅速病理診断にて表皮の個細胞壊死が散見された。眼科受診にて偽膜形成を認め、SJS と診断した。初診日から mPSL 500 mg/日を 3 日間投与し、投与翌日から解熱した。PSL を 1 mg/kg/日で維持し、10 mg/週で漸減した。後日施行の被偽薬の DLST は、CBZ: S.I.: 207 で陽性と判断した。当科で施行の HLA-A*31:01 特異的 LAMP にて HLA-A*31:01 の保有が確認された。

症例 3 82 才、男性

診断：DIHS

主訴：発熱、全身倦怠感、体幹、四肢の紅斑

病歴：脳出血後症候性てんかんに対して、CBZ が投与開始され、51 日目から 38.0℃の発熱と感冒様症状が出現し、クラリスロマイシン、カルボシステインを投与するも改善せず、67 日目に体幹の紅斑が出現した。

既往：アテローム血栓症、心房細動、症候性てんかん、認知症、高血圧、脳出血

臨床経過：当初、クラリスロマイシン、カルボシステインによる多形紅斑型薬疹としてこれらの薬剤を中止するも症状改善せず、CBZ を被偽薬として中止の上、PSL を 1 mg/kg/日 で投与した。3 日間の投与で皮疹、発熱の改善が乏しいことに加え、eGFR が半減した。急速に腎不全が進行したため、DIHS と診断の上、翌日から mPSL500 mg/日 を 3 日間投与した。投与翌日から解熱し、腎機能も改善傾向となった。パルス後は、PSL を 1 mg/kg/日 で維持し、5 mg/週 で漸減し、再燃、後遺症を残すことなく改善した。後日施行の被偽薬の DLST ではカルボシステイン:S.I.: 144、クラリスロマイシン:S.I.: 158 と陰性であった。CBZ は発症半年後まで 1 回/2 月で DLST 測定するも全て陰性であった。当科で施行の HLA-A*31:01 特異的 LAMP にて HLA-A*31:01 の保有が確認された。

（倫理面への配慮）

本症例報告は、日常臨床における医師の裁量の範囲内での治療行為であり、倫理面での配慮は不要である。

C. 考察

今回の 3 例は、発症早期にステロイドミニパルス療法を行い、後遺症、感染症などの併発症を生じることなく改善した。このことは、発症早期の重症薬疹におけるステロイド全身投与は有用な治療であることを示唆するものと考えられる。

TEN は、5-7 日で表皮剥離が進行して消化器性潰瘍、呼吸障害、泌尿器系障害、結膜癒着などの重篤な全身状態を伴う病態で、回復は数か月にもわたる¹⁾。TEN 患者の 25.3% で人工呼吸器装着が必要で、重篤な肺炎、腎障害がみられるとされる²⁾。TEN 発症早期の 48 時間以内の高容量ステロイド使用で上皮欠損が予防できることも報告され

ているが³⁾、全身管理のみ及び全身管理+様々な量のデキサメサゾン投与群ではステロイド使用群が全身管理のみ群の 2 倍致死的であり、消化管潰瘍、カンジダ血症、敗血症になりやすかったとの報告もある⁴⁾。しかし、これらは後ろ向きの症例解析で、ステロイドの投与量、投与時期の議論が不十分な報告であり、解釈は慎重であるべきである。パルス療法の副作用には、比較的軽症なものでは、点滴中の全身倦怠感、顔面兆候、頭痛、金属味などが⁵⁾、重篤なものでは、パルス療法後の突然死や不整脈が報告されている⁶⁾。この重篤な循環器系の副作用出現の理由について、Mcdougal らは移植腎の急性拒絶反応症例と犬の移植実験からステロイド急速静注した場合、徐脈と血圧低下を来して心原性ショック状態になることを推定した⁷⁾。糖質グルココルチコイドの大量投与により心筋細胞内の K⁺や Ca²⁺の不均衡が生じる結果と考えられ、以後 2~3 時間の点滴速度の厳守で心循環合併症報告は得られていない。

重症薬疹診療において、感染症併発が予後を左右する。メチルプレドニゾロンパルス療法（ステロイドパルス療法）は、敗血症などの重症感染症の合併症例があれば原則禁忌である⁸⁾。よって、敗血症を併発する前にステロイドパルス療法を選択することは有用である。

D. 結論

3 例の重症薬疹の診療から、重症薬疹発症早期において、ステロイドミニパルス療法を開始することは有用であると考えられた。

E. 参考文献

1. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol. 2012; 66: 995-1003.
2. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Van Nhieu JT, Duong TA, Chosidow O, Wolkenstein P, Brun-Buisson C, Maître B. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical

- ventilation. *Crit Care Med.* 2014; 42: 118-28.
3. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87: 144-8.
 4. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg.* 1986; 204: 503-12.
 5. 安部達：ステロイドパルス療法. *総合臨床*, 1987; 36 : 1777-1780.
 6. Stubbs SS, Morrell RM. Intravenous methylprednisolone sodium succinate: adverse reactions reported in association with immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 1973; 5: 1145-6.
 7. McDougal BA, Whittier FC, Cross DE. Sudden death after bolus steroid therapy for acute rejection. *Transplant Proc.* 1976; 8: 493-6.
 8. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher CJ Jr. Crit Care Med. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. 1995; 23: 1430-9.
- F. 健康危険情報
該当なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
 1. Komatsu-Fujii T, Ohta M, Niihara H, Morita E. Usefulness of rapid measurement of serum thymus and activation-regulated chemokine level in diagnosing drug-induced hypersensitivity syndrome. *Allergol Int.* 2015; 64(4): 388-9.
 2. Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Kaneko S, Koga H, Hashimoto T, Morita E. Case of mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to the beta 3 subunit of laminin-332 showing clinically Stevens-Johnson syndrome-like generalized blistering mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2015; 42(11): 1126-8.
 3. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T; SJS/TEN Study Group. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2015; 42(8): 768-77.
 4. 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; 42(3):276-82.
2. 学会発表
 1. 千貫 祐子, 井上 政弥, 川上 耕史, 熊野御堂 慧, 鈴宮 淳司, 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1例. 第137回日本皮膚科学会宮崎地方会, 宮崎, 2014年3月8

- 日.
2. 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 α -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 64 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 2015 年 5 月 26 日.
 3. 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 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 長崎, 2015 年 10 月 17 日.
 4. 中川 優生, 新原 寛之, 金子 栄, 飛田 礼子, 森田 栄伸. 発症早期のステロイドミニパルス投与で改善した重症薬疹の 3 例. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 出雲, 2015 年 11 月 20 日.
 5. 杉原 靖子, 新原 寛之, 中川 優生, 白築 理恵, 飛田 礼子, 森田 栄伸. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) にて HLA-A*3101 を検出したカルバマゼピンによる DIHS の 2 例. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 出雲, 2015 年 11 月 20 日.
 6. 小松 貴義, 太田 征孝, 千貫 祐子, 新原 寛之, 森田 栄伸. 血清 TARC 値迅速測定が有用であった薬剤性過敏症候群(DIHS)の 1 例. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 出雲, 2015 年 11 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

薬剤性過敏症症候群における HHV-6 再活性化機序の研究-HHV-6 受容体の解析

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 中村友紀 奈良県立医科大学皮膚科
研究協力者 御守里絵 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）は、発熱、臓器障害、ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)の再活性化を伴う重症薬疹の一つである。われわれは、DIHS の特徴である HHV-6 再活性化の機序を解明する目的で、最近 HHV-6 の受容体として同定された CD134 の発現を解析した。急性期の末梢血単核球における CD134 の発現動態を、DIHS、紅斑丘疹型薬疹(MPE)、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）について検討した結果、DIHS では、他の 2 群に比べて発症早期に CD134 発現 CD4 陽性 T 細胞数が有意に増加し、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。さらに、DIHS における CD134 発現細胞を解析した結果、通常の CD4 陽性 T 細胞に加え、制御性 T 細胞も含まれていることが判明した。以上のデータから、DIHS 急性期の CD4 陽性 T 細胞における CD134 発現亢進が、生体内での HHV-6 の感染拡大に関与している可能性が示唆された。今回の研究成果は、CD134 を標的とした新しい DIHS 治療法の開発につながるものと期待される。

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）では、経過中に HHV-6 の再活性化をみとめる点が、他の薬疹とは異なるユニークな特徴であり、HHV-6 が DIHS の病態形成に深く関わっていることが近年明らかになりつつある。薬剤アレルギーとウイルス感染症という 2 種類のメカニズムが病態形成に関与していることから、その治療法については、未だ、定まった見解は無く、ステロイドの全身療法についても、投与すべきかどうか、投与量、投与期間などについて様々な意見がある。すなわち DIHS の治療においては、アレルギー反応の制御に加えて HHV-6 の活動性を抑制することも重要なポイントであると考えられる。われわれは、DIHS 患者の生体内での HHV-6 の再活性化ならびに感染拡大の機序を解明することにより、この疾患の治療方針の確立や、新規治療法の開発に寄与したいと考え、研究を進めている。本研究では、HHV-6 が T 細胞へ感染する際受容体である CD134 に着目し、DIHS におけるこの分子の発現動態を解析することにより、HHV-6 の生体内での感染拡大のメカニズムの解明を試みた。

B. 研究方法

DIHS 8 例、SJS 2 例、MPE 10 例の末梢血単核球を用いて、FACS 解析により急性期および回復期の CD134 の発現を解析した。CD3、CD4、CD8、CD25、CD69、CD62L の発現解析も同時に行った。さらに、制御性 T 細胞（Treg）マーカーの FoxP3 の発現についても細胞内染色により検討した。また健康人 7 名の末梢血単核球をコントロールとして用いた。

（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た。

C. 研究結果

① **DIHS、SJS、MPE における CD134 の動態：**DIHS では、急性期に CD4 T 細胞上に CD134 の発現が有意に亢進することが判明した（CD4 T 細胞中の CD134 陽性細胞の割合： $23.3 \pm 4.35\%$ ）。一方、SJS、MPE については、CD4 T 細胞上の CD134 の発現は健康人コントロールと差が無かった（SJS:

3.95 ± 0.51%、MPE: 7.01 ± 1.74%)。また、DIHS 急性期に亢進がみられた CD134 の発現は、回復期には正常化した (2.95 ± 1.32%)。なお、CD8 T 細胞については、3 群の何れにおいても CD134 の発現亢進はみられなかった。

② DIHS、SJS、MPE における CD4 T 細胞の活性化と CD134 発現との関係：DIHS、SJS、MPE の急性期では、3 群すべてで、CD4 T 細胞上に CD69 発現亢進、CD62L 発現低下をみとめ、何れの薬疹においても CD4 T 細胞が活性化していることが確認された。一方、CD134 分子の発現増強は DIHS 急性期に限られており、SJS、MPE では発現の亢進はみられなかった。

③ DIHS における CD134 陽性 T 細胞の解析：DIHS 急性期には末梢血中に Treg が増加することが知られていることから、CD134 陽性 T 細胞について FoxP3、CD25 の発現を検討した。その結果、DIHS においては通常の活性化 T 細胞に加えて Treg の一部も CD134 を発現していることが判明した。

D. 考察

DIHS では経過中に HHV-6 の再活性化がみられ、このウイルスが病態形成に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。実際、われわれは DIHS における腎障害の発症に尿細管への HHV-6 感染が関与していることをみいだした。従って、DIHS の治療や予防においては、アレルギー反応の制御と同時に、HHV-6 の再活性化や生体内での感染拡大を制御することも重要であろうと考えられているが、現在のところウイルス感染に対する積極的な治療は行われていない。

今回の研究により、DIHS 急性期に CD4 T 細胞上の HHV-6 受容体 (CD134) の発現が特異的に亢進することが明らかになったが、この現象が DIHS における HHV-6 の生体内での感染拡大に関わっている可能性がある。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とともに、将来 CD134 分子を標的として HHV-6 の感染拡大を阻止する治療法の開発につながることを期待される。さらに、急性期における CD134 の発現増強は、DIHS に特異的な現象であることから、DIHS の早期診断のマーカーとしての応用も期待できる。

E. 結論

DIHS 急性期に CD4 T 細胞上の HHV-6 受容体 CD134 の発現が亢進することをみだし、この現象が生体内での HHV-6 の感染拡大に関わっている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyashita K, Ogawa K, Iioka H, Miyagawa F, Okazaki A, Kobayashi N, Asada H: Adult case of staphylococcal scalded skin syndrome differentiated from toxic epidermal necrolysis with the aid of dermoscopy. *J Dermatol*, in press (doi: 10.1111/1346-8138.13281)
2. Miyashita K, Shobatake C, Miyagawa F, Kobayashi N, Onmori R, Yonekawa S, Tanabe K, Kawate K, Morita K, Asada H: Involvement of HHV-6 infection in renal dysfunction associated with DIHS/DRESS. *Acta Derm Venereol* 96(1): 114-5, 2016
3. 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* 42(3): 276-82, 2015
4. Michiko Aihara, Yoko Kano, Hiroyuki Fujita, Takeshi Kambara, Setsuko Matsukura, Ichiro Katayama, Hiroaki Azukizawa, Yoshiki Miyachi, Yuichiro Endo, Hideo Asada, Fumi Miyagawa, Eishin Morita, Sakae Kaneko, Riichiro Abe, Toyoko Ochiai, Hirohiko Sueki, Hideaki Watanabe, Keisuke Nagao, Yumi Aoyama, Koji Sayama, Koji Hashimoto, Tetsuo Shiohara: Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to

steroid therapy in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 42(8): 768-77, 2015

5. Himuro Y, Miyagawa F, Fukumoto T, Hasegawa M, Kobayashi N, Asada H: Hypersensitivity to influenza vaccine in a case of Epstein-Barr virus-associated T lymphoproliferative disorder. *Br J Dermatol*, 172(6): 1686-8, 2015
6. 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* 25(1):87-9, 2015
7. 浅田秀夫: ウイルス感染と薬疹 (セミナリウム). 日本皮膚科学会雑誌 125(8), 1581-6, 2015

2. 学会発表

1. Miyagawa F, Nakamura Y, Asada H: Preferential expression of CD134, HHV-6 cellular receptor, on CD4 T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Okayama, Dec 11-13, 2015.
2. 浅田秀夫: 薬疹のトピックスーウイルス感染との関わりを中心に (特別講演). 第 65 回 日本皮膚科学会高知地方会, 高知, 平成 27 年 2 月 7 日.
3. 浅田秀夫: 薬疹のバイオマーカー (パネルディスカッション 5). 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 松江, 平成 27 年 11 月 20-22 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 症候群の一例, 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 松江, 平成 27 年 11 月 20-22

日.

5. 宮川 史, 中村友紀, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群患者の末梢血単核球における HHV-6 受容体の解析. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 松江, 平成 27 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

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 梶島健治 京都大学皮膚科学・教授
研究協力者 野村尚史 京都大学臨床研究センター皮膚科兼任講師
研究協力者 中島沙恵子 日本学術振興会特別研究員

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 の病態発症機序解析に非常に重要である。これまで、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や、制御性 T 細胞の果たす役割について検討してきた。今年度、我々はこの Ivl-mOVA マウスを用いて、重症薬疹の病態において中心的な役割を果たす細胞傷害性 T 細胞、すなわち抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の生体内における動態について解析を行った。

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発症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非常に重要である。

SJS/TEN では、細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞が表皮細胞を攻撃することが病態の本態であると考えられているが、この表皮を攻撃する細胞傷害性 T 細胞の生体内での動態については未だ不明である。

そこで、我々は、重症薬疹における細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞の生体内での動態を解明することを目的とし、これまでに作製した 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) とモデル自己抗原特異的な T 細胞受容体のみを発現する OT-I マウスを用いて検討を行うこととした。

B. 研究方法

Ivl-mOVA マウスに OT-I マウス由来の CD8⁺T 細胞を移入し皮膚炎を誘導す

ることによりマウス重症薬疹モデルにおける細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞の生体内での動態についての経時的な解析を行った。

(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

これまでに報告しているとおり、Ivl-mOVA マウスは OT-I マウス由来の CD8 陽性 T 細胞を移入すると、細胞移入後 5 日目には皮膚への OT-I 由来 CD8 陽性 T 細胞の浸潤を認め、移入後 1 週間から 10 日程度で自然に SJS/TEN 様の皮膚炎を発症するモデルマウスである。

抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の生体内での動態を検討するため、野生型マウス由来の CD8 陽性 T

細胞 (WT-CD8) と、OT-I マウス由来の CD8 陽性 T 細胞 (OT-I-CD8) を Ivl-mOVA マウスに移入し、移入後 12 時間、18 時間、24 時間、48 時間後の皮膚所属リンパ節・非皮膚所属リンパ節・脾臓・末梢血における CD8 陽性 T 細胞中の WT-CD8 および OT-I CD8 の割合をフローサイトメトリーを用いて検討した。すると興味深いことに、細胞移入後 18 時間の時点でリンパ節における OT-I-CD8 の割合はほとんど検出されなくなり、また、移入後 24 時間より脾臓において OT-I CD8 の割合の増加が観察され、48 時間には OT-I CD8 の割合の著増をリンパ節、脾臓、および末梢血にて認めた (図 1)。

次に移入後 18 時間の時点で認めた OT-I CD8 のリンパ節での消失が単なる細胞の移動によるためか、リンパ組織での clonal deletion が起こっているのかを確認するためにリンパ節からの T 細胞の移出を特異的に阻害する薬剤である FTY720 をマウスに投与し、CFSE にてラベルした CD8 細胞の割合と分裂をフローサイトメーターにて観察した。FTY720 処置によりリンパ節における OT-I CD8 の割合の増加や分裂は確認されなかった (図 2)。以上の結果から、細胞移入後 18 時間で見られるリンパ節での抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の割合の激減は、リンパ組織での clonal deletion による可能性が示唆された。

図 1 細胞移入後の各臓器における OT-I(赤)および WT (黒) 由来の CD8 陽性 T 細胞の割合

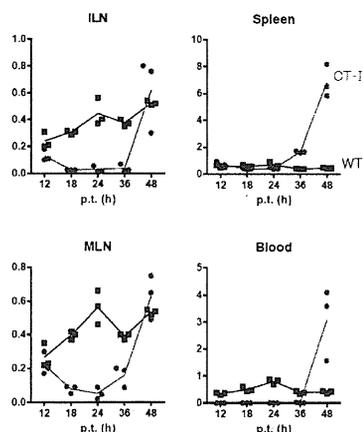
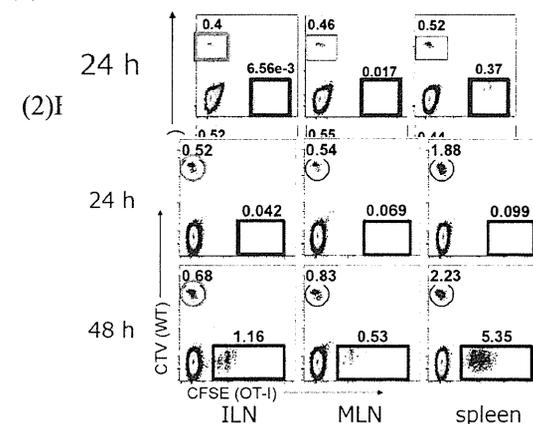


図 2

(1)FTY720 処置なし



D. 考察

Ivl-mOVA マウスへの抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞移入後 18 時間の時点でリンパ組織での抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の割合の著明な減少が確認され、これがリンパ組織での clonal deletion によるものである可能性が示された。今後はこの抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞がその後どこでどのように増殖、皮膚へと浸潤していくのか、またその増殖に重要な細胞は何であるか、について骨髄キメラマウスなどを用いて詳細に解析を行っていく予定である。

E. 結論

Ivl-mOVA マウスは抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞移入後 18 時間の時点でリンパ組織での抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の割合が著明に減少する。この減少はリンパ組織での clonal deletion によるものであることが示唆される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Honda T, Kabashima K. Novel concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2016;92(1):20-8.

- 2: Saito K, Kitoh A, Hanakawa S, Nomura T, Miyachi Y, Kabashima K. Percutaneous exposure to high-dose hapten induces systemic immunosuppression through the inhibition of dendritic cell migration. *J Dermatol Sci*. 2015 Nov 28. pii:S0923-1811(15)30082-7.
- 3: Sawada Y, Honda T, Hanakawa S, Nakamizo S, Murata T, Ueharaguchi-Tanada Y, Ono S, Amano W, Nakajima S, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Kitoh A, Dainichi T, Ogawa N, Kobayashi Y, Yokomizo T, Arita M, Nakamura M, Miyachi Y, Kabashima K. Resolvin E1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses. *J Exp Med*. 2015 Oct 19;212(11):1921-30.
- 4: Shima K, Tanizaki H, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K. Immediate hypersensitivity caused by cetylpyridinium chloride in a throat spray. *Contact Dermatitis*. 2015 Oct;73(4):248-9.
- 5: Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2015 Aug;160(2):228-237.e2.
- 6: Honda T, Kitoh A, Miyachi Y, Kabashima K. Drug eruption following high-calorie infusion: a possible systemic type IV allergic reaction to sulphites. *Acta Derm Venereol*. 2015 Sep;95(7):854-5.
- 7: 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 Mar;42(3):276-82.
- 8: Honda T, Kabashima K. Prostanoids in allergy. *Allergol Int*. 2015 Jan;64(1):11-6. doi: 10.1016/j.alit.2014.08.002. Epub 2014 Oct 28.
- 9: Kabashima K, Izuhara K. Lipid mediators in allergy: Link between human and animal models. *Allergol Int*. 2015 Jan;64(1):2-3. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.002. Epub 2014 Dec 30. PubMed PMID: 25572552.
2. 学会発表
1. Yujin Nakagawa (Department of Dermatology, Kyoto University School of Medicine), Kenji Kabashima: Lymph node stromal cell-mediated deletional tolerance controls the development of GVHD-like skin lesion in Involucrin-mOVA mice The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Okayama, Dec 11-13, 2015.
- 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

重症薬疹および分子標的薬による皮膚障害における原因薬剤と皮膚症状の検討

分担研究者 小豆澤宏明 奈良県立医科大学 皮膚科 講師

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN) は重症薬疹であり、いくつかの原因薬剤では、それぞれに HLA との関連が見い出されるものがある。しかしながら、大半の薬剤では、重症薬疹発症の遺伝的背景は不明である。一方で分子標的薬でも様々な皮膚障害がみられ、なかには継続が困難な皮膚障害がある。本研究では、抗生剤による重症薬疹症例での HLA の解析を行うとともに、分子標的薬による皮膚障害の発症部位の特徴や皮疹の性状について解析を行った。

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、高頻度に原因薬剤となるもののうちいくつかについては、最近の研究で、原因薬剤ごとに HLA との関連が見いだされたものがある。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。一方、これらの薬剤とは異なり、抗生剤が原因となる重症薬疹では、HLA との関連は不明である。

また、分子標的薬による皮膚障害については、上皮細胞増殖因子 (EGF) 受容体チロシンキナーゼ阻害薬によるざ瘡様皮疹や爪囲炎といった皮膚障害を始め、マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群など多様な皮膚障害が知られるが、発症の実態については十分には把握されていない。

B. 研究方法

対象は、メロペネムによる重症薬疹と診断した SJS 1 例、TEN 1 例の凍結末梢血単核球を用いて

HLA の A,B locus について解析をおこなった。

また、分子標的薬による皮膚障害の症例の診療情報を、その年齢、原疾患、1 日投与量、投与期間、皮膚障害の部位、皮疹の性状、治療などについて収集した。

(倫理面への配慮)

薬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。奈良県立医科大学 医の倫理審査委員会において「薬疹のデータベース作成」(受付番号 1115) の承認を受けている。

C. 研究結果

今回解析した 2 名の患者では、HLA A および B locus において、それぞれ 2 名で共通する HLA アリルを検出した。

分子標的薬による皮膚障害は、原因薬剤としては、ソラフェニブやゲフィチニブが多く、それぞれ掌蹠の手足症候群や爪囲炎、ざ瘡様皮疹などが多かった。