

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。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、HLA以外の遺伝的発症要因についても検討が必要である。メロペネムによる重症薬疹の患者で共通してみられたHLAについては、まだ2例でしか結果がないため、今後の症例の蓄積により関連性についてさらに検討していく必要がある。

分子標的薬については、皮膚障害の原因となった薬剤は比較的限られており、皮膚障害の種類も、手足症候群と爪囲炎、ざ瘡様皮疹などが多くみられていた。少数例のみでみられた原因薬剤については皮膚症状が、既知の臨床型に当てはめることが困難な症例も含まれるため、より多くの症例集積が必要と考えられる。またこれらの分子標的薬の皮膚障害を起こす遺伝的背景について、重症薬疹での報告と同様に相関が考えられるかについても検討する必要があると考えた。

E. 結論

抗生剤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。分子標的薬による皮膚障害についてもその発症機序と遺伝的背景についてのさらなる理解を深める必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hanafusa T, Kato K, Azukizawa H, Miyazaki

Jl, Takeda J, Katayama I. B-1 B cell progenitors transiently and partially express keratin 5 during differentiation in bone marrow. J Dermatol Sci. 2015 in press.

2. Yamaoka T, Inoue T, Kitaba S, Yokomi A, Azukizawa H, Terao M, Murota H, Higashiyama M, Katayama I. Psoriatic Arthritis Complicating Systemic Sclerosis: Possible Involvement of M2 Macrophages. Ann Dermatol. 27(5):631-2. 2015

3. Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, Yokomi A, Yokozeki H, Katayama I. Possible association of anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy with the development of scleroderma-like changes with lichen planus. Eur J Dermatol. 1;25(5):513-5. 2015

4. Hashimoto N(1), 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. ;95(3):370-1. 2015

5. 東典子, 小豆澤宏明, 吉岡華子, 山岡俊文, 片山 一朗, 榎本 圭佑 血管性浮腫を伴った低補体血症性蕁麻疹様血管炎症候群の1例 皮膚の科学 14巻3号 Page123-129 2015

6. 小紫 雄貴, 小豆澤 宏明, 小野 慧美, 吉岡華子, 横見 明典, 片山 一朗, 中野 智香子, 岩谷 博次, 濱野 高行, 猪阪 善隆, 腎と皮膚】臨床例 腎炎を伴うHenoch-Schoenlein 紫斑病と結節性多発動脈炎の合併例 皮膚病診療 37巻7号 Page697-700 2015

2. 学会発表

1. 加藤健一, 小豆澤 宏明, 片山 一朗 UVB からUVA 領域で紅斑反応を認めたアミオダロンによる光線過敏症の1例 日本皮膚アレルギー

一・接触皮膚炎学会総会 平成 27 年 11 月 21
日 松江

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

薬剤反応性 T 細胞の活性化による現存疾患の修飾：新しい薬剤副作用のタイプの提唱

分担研究者 橋爪秀夫 市立島田市民病院 副院長・皮膚科主任部長

研究要旨

我々の施設において集積した薬疹症例のうち、薬剤投与によって新規に皮疹を生じた例の他、薬剤投与によって明らかに既存疾患が悪化したと思われる例が存在した。これらの患者においては、被疑薬の投与中止後、皮疹は劇的に改善したが一旦消失したのちに再燃した。一方、被疑薬の薬剤添加リンパ球増殖試験(DLST)で陽性所見が得られ、T 細胞を介したアレルギー機序が関与していることも示唆された。この特徴的な経過から、薬剤感作が成立している個体においては、当該薬剤投与が感作 T 細胞を活性化させたことによって、既存疾患の病勢を修飾させていると考えられる。このような薬剤による不測の反応は、これまで想定されてこなかったもので、新しい副作用のタイプであると思われる。

A. 研究目的

我々は、当科における薬疹症例の蓄積を解析するにあたり、明らかな薬疹症例と薬疹症例を疑うが、はっきりと診断できない症例も少なからず存在することに気づいた。その中の典型 2 例について、臨床経過および検査データの推移を解析し、その病態を検討した。

B. 研究方法

当科に薬疹の診断で加療された症例のうち、DLST が陽性を示したものの、薬剤中止後も皮疹が長期間にわたって残存していた 2 症例の臨床経過、検査データの推移を解析した。

(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り、本研究のすべての検査は、疾患診療に強く関連するものであることから、倫理的配慮の妥当性はないと考えられる。

C. 研究結果

症例供覧

症例 1.

患者 79 歳、男性。

主訴：全身の掻痒を伴う紅斑・水疱

既往歴：心房細動、心原性脳梗塞（ロサルタン、ワーファリン、フェノバルビタール等の内服中）

現病歴：当科初診の 3 年前より突然全身に水疱と紅斑が出現し、近医皮膚科に受診、精査の上類天疱瘡と診断された。その後プレドニゾロン 20mg/日内服投与が開始され、皮疹は急速に消退したため、プレドニゾロンは漸減され、一旦中止された。

その後再び皮疹が増悪したため、プレドニゾロン 30mg/日が再開されたが、病勢がおさまらないため、当科に紹介初診となった。

治療と経過：皮疹が出現した 1ヶ月前にフェノバルビタール開始されたという病歴から、本薬剤による薬剤性類天疱瘡と考え、同薬剤を中止したところ、高値を示していた抗 BP180 抗体価 (4570) はフェノバルビタール血中濃度の低下と一致して約一ヶ月で 100 台までに減少し、皮疹も消失した。プレドニゾロンも漸減し、55 日目に中止した。その後 40 日間再燃を認めなかったが、徐々に掻痒感を伴う皮疹が出現、抗 BP180 抗体価も 200 程度に増加した。フェノバルビタールの DLST を施行したところ、SI2.7 と増加していた。

症例 2.

患者 78 歳、女性

主訴：全身の鱗屑を伴う紅斑

既往歴：爪白癬？ 高血圧 糖尿病

(テルビナフィン内服中)

現病歴：数年前から、時に紅斑と掻痒を自覚していて、近医皮膚科医から処方されたステロイド外用剤にて治療をしていたことがあった。数ヶ月前から爪の白濁に気づき、同皮膚科でテルビナフィン錠を処方された。その後 2 週間急激に掻痒を伴う紅斑・鱗屑が腹部から出現し、全身に拡大した。近医にてステロイド内服処方されたが、怖くなって当科初診した。

治療と経過：

体幹および四肢に膿疱を伴う紅斑と発熱が出現し、テルビナフィンによる膿疱型薬疹と考え、同薬は中止した。しかし病理学的にも、臨床的にも、薬剤による尋常性乾癬の増悪は否定できず、また、

糖尿病も合併していることから、ステロイド全身投与は躊躇した。かわりにシクロスポリン内服療法を開始した。皮疹は速やかに改善し、シクロスポリンは漸減して、2ヶ月後に中止した。約一ヶ月間は再燃を認めなかったが、その後腹部より鱗屑を伴う紅斑が出現してきたため、ドボバット軟膏外用療法を開始した。皮疹は間欠的な外用療法のみで、良好にコントロールされている。テルビナフィンによるDLSTは2.1と陽性であった。

D. 考察

薬剤によってもたらされるすべての皮疹を総じて薬疹と呼ぶが、これまで既存疾患を影響させるものは考慮されていない。我々の経験した2症例は、それぞれ軽症の皮膚疾患(類天疱瘡、尋常性乾癬)を罹患していたと思われ、薬剤投与によって急激に悪化し、その中止によって劇的に改善したという点から、薬剤が既存疾患を悪化させた原因であったと結論した。これまでも、ある薬剤投与が特定の疾患に対して悪影響を与えることが知られているが、その多くは高頻度であり、薬剤の薬理作用から説明されることが多い。しかしながら、自験2例では頻度が極めて少ないこと、また、当初は当該薬による薬疹を疑うような臨床経過を示した点、さらにDLSTが陽性であった点から、臨床的にはアレルギー機序を介した薬疹と酷似していたことが特異であった。

両者の病態解明で重要と思われるのは、各患者の薬剤反応性T細胞の特徴の解析である。我々は以前、複数のフェノバルビタール薬疹患者の薬剤反応性T細胞クローンを樹立し、その特徴を解析した(Hashizume et al. J Immunol 2002)。その多くはTh2タイプであり、IL-4やIL-5を高産生していた。今回、両者の薬剤反応性T細胞の特徴の解析は未だ行っていない。しかし、症例1では類天疱瘡を悪化させるTh2タイプが、症例2では乾癬を悪化させるTh1/17タイプが薬剤感作された細胞であったとすると、両症例の病態を矛盾なく説明できると思われる。今後、さらに解析を進めていきたい。

E. 結論

薬剤感作された個体においては、当該薬剤の投与によって既存疾患の病勢を変化させる可能性が示唆された。このような薬剤による不測の反応は、これまで想定されてこなかったもので、新しい副作用のタイプであると思われる。

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 et al. 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;42:276-82.
 2. Hashizume H, Fujiyama T, Tokura Y. Reciprocal contribution of Th17 and regulatory T cells in severe drug allergy. *J Dermatol Sci* doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.11.002. (Epub ahead of print)
 3. 橋爪秀夫. 牛肉アレルギーと糖鎖. *皮膚免疫フロンティア* 13(3), 19-20. 2015.
 4. 橋爪秀夫. 薬疹情報の将来. *J Environment Dermatol Cutaneous Allergol*, 9(3), 151-156. 2015.
 5. 橋爪秀夫. 薬疹メカニズム. *ペインクリニック*, 36(11), 1437-1447. 2015.
 6. 橋爪秀夫. [日常皮膚診療に役立つアレルギー百科] 牛肉アレルギーとマダニ. *Derma* 229, 71-76. 2015
 7. 橋爪秀夫. 世界文化遺産、富士山をとりまく多彩な、即時アレルギーの不思議 お茶畑からみた即時アレルギー. *日本臨床皮膚科学会雑誌* 32(1): 30-34. 2015.
- 書籍
 1. 橋爪秀夫. 37. 薬疹. pp348-354. *ガイドライン 外来診療* 2015. 泉孝英編. 日経メディカル開発 東京.
 2. 橋爪秀夫. 20. 皮膚疾患 紅皮症. pp1142. *今日の治療指針* 2015. 山口徹・北原光夫 監修. 医学書院 東京
- 学会発表
 1. Hashizume H. Possible mechanisms of HHV-6 reactivation in drug-induced hypersensitivity/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. 9th International Conference on HHV-6 & 7. Boston, U.S.A., Nov 8-11, 2015.
 2. 橋爪秀夫. 薬疹データベースの進捗状況. 第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 松江市, 11月20-22日, 2015年.
 3. 橋爪秀夫. DIHSにおけるHHV-6の再活性化のメカニズム. 第114回日本皮膚科学会総会. 横浜市, 5月29-31日, 2015年.
 4. 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, 2月20-21日, 2015年.

5. 橋爪秀夫. マダニと好塩基球. 第78回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月20-21日, 2015年.

Ⅱ. 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 新潟大学医歯学総合研究科皮膚科 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。

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。本研究で、新規のバイオマーカーの検索を行った。細胞死誘導因子がマーカーの候補になり得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。

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、これらの我々の成果に基づき、新規のバイオマーカーの検索を行い、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。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にて検討、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。私たちは前年度までの研究で以下の結果を得た。

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していた。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。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。

さらに数種のネクロプトーシス関連因子について、in vitro の系において発言増強するかを検討したが、今のところ絞込みには至っていない。またそれぞれの因子において SNPs の検索も行ったが、同様に有意な結果は得て胃なう。

D. 考察

本研究の成果から、ネクロプトーシスに関連する遺伝的背景の存在が予想される。さらに発症予見因子を明らかにすることも期待できる。加えて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

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

1. 論文発表

1. **Abe R.**

Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

J Dermatol. 2015 Jan;42(1):42-8.

2. 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 Aug;42(8):768-77.

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.** 2015 Mar;42(3):276-82.

4. 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.

Hepato Res. 2015 Aug;45(8):837-45.

2. 学会発表

1. 阿部理一郎、SJS/TENにおける表皮壊死のメカニズム、日本皮膚科学会総会、平成27年5月29-31日、横浜

2. Riichiro Abe, Development of anti-SJS/TEN drug targeting keratinocyte death mechanism, The 11st Annual Meeting of Taiwanese Society for Investigative Dermatology, Taipei, Nov 20-22. 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

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 専任講師
研究協力者 大内健嗣 慶應義塾大学医学部皮膚科 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）と新たに薬剤アレルギー検査として応用した好塩基球活性化試験（BAT）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。本年度はさらに解析を進めたので報告する。

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。そこで我々は薬剤アレルギー患者の血液を採取し、DLST と BAT の比較検討を行った。

B. 研究方法

対象は、2011 年 10 月から 2013 年 12 月まで慶應義塾大学病院皮膚科を受診した薬剤アレルギー

患者（疑い症例含む）253 名のうち、経過中薬剤アレルギー以外の診断となった症例 21 名を除外した 232 名と薬剤アレルギーの既往歴のない健常人対照 16 名を合わせた計 248 名である。

対象から採血された末梢血を用いて、患者は被疑薬 837 薬剤に対して、健常人対象はそれまでに使用歴のないスルピリンに対して、DLST および BAT を同時に施行した。DLST は通常の ^3H -thymidine uptake assay を用いて検査を行い、stimulation index ≥ 1.8 を陽性とした。BAT は末梢血を薬剤溶解液に暴露し、最終 15 分間に抗体を加え染色した。BAT において即時型反応を検索する場合には血球細胞を抗原に暴露するのは 1 時間以内であるのが通常だが、今回は遅延型反応についても検索を行うため、1 時間（BAT-1hr）および 24 時間（BAT-24hr）暴露する 2 群を設けた。フローサイトメーターを用いて解析を行い、 $\text{CD}3^+\text{CD}294^+$ の細胞集団として同定した好塩基球の活性化マーカーである CD203c の発現の割合（activation index (A.I.)) を検討した。カットオフ値として、スルピリンを用いた健常人対照の結果の中間値+5SD を用い、BAT-1hr は A.I. ≥ 9.7 を、BAT-24hr は A.I. ≥ 9.2 を陽性とした。

内服チャレンジテストは、診療上内服可能薬を探索することが望ましいと判断された症例に関して行った。原因薬と同様の効果を有する他の薬剤に対して、DLST および BAT を施行し、両者が陰性であった薬剤に対して、入院の上、内服チャレンジテストを行った。薬剤は 1/1000、1/100、1/10、

一回量に分けて、少量からチャレンジし、アレルギー症状の出現の有無を確認した。

(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となる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 20110133)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

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を併用することで、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。

次に、内服可能薬の探索において、DLST/BATの有用性を検討するために、内服チャレンジを行った。27例でDLST/BATの両方で陰性だった薬剤についてチャレンジしたところ、26例において、内服可能であることが判明し、陰性反応的中率96.3%であった。

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。

さらに、DLSTとBATの信頼性を検討するために、内服チャレンジテストを施行した。その結果、DLST/BATを併用することにより、安全に内服可能薬を同定できることが判明した。

以上のことから、DLSTとBATを併用することに

より、薬剤アレルギーの検査をより正確のものとして示された。検査法の信頼性をさらに確実のものとするために、今後も検討を蓄積し続ける必要がある。

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。内服可能薬の探索に両法の併用は有用であった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 足立剛也, 高橋勇人, 船越建, 平井博之, 橋口明彦, 天谷雅行, 永尾圭介: 薬剤アレルギー評価における好塩基球活性化試験と薬剤リンパ球刺激試験の有用性の検討. 第 114 回日本皮膚科学会総会. 横浜 2015.5.29-31
2. 福田理紗, 平井郁子, 船越建, 種瀬啓士, 谷川瑛子, 高橋勇人: 急性汎発性発疹性膿疱症様の臨床像を同一部位に繰り返した薬疹の 1 例. 第 45 回日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会総会. 松江 2015.11.20-22

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

重症薬疹に検出される抗プラキンファミリータンパク抗体の
薬剤過敏症症候群における組織障害との関連に注目した長期観察

分担研究者 青山裕美 川崎医科大学附属川崎病院皮膚科 教授
研究協力者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科 教授
研究協力者 狩野葉子 杏林大学医学部皮膚科 教授
研究要旨

重症薬疹が自己免疫性疾患を誘導するという報告が相次いでいる。しかしながらどのように自己免疫性疾患が誘導されるかということについては解明されていない。私達は、自己免疫性疾患で誘導される自己抗体の検出を指標に、重症薬疹における自己免疫性獲得の状態を観察し、内服ステロイド剤が自己免疫反応すなわち自己抗体産生を抑制するかどうかを検討した。我々は重症薬疹(Stevens-Johnson 症候群(SJS) 中毒性表皮壊死症(TEN), 薬剤性過敏症症候群(DIHS)で10年以上にわたって保存された血清を用いて、表皮細胞内タンパクであるプラキンファミリータンパクに対する自己抗体を検討した。抗プラキンファミリータンパク抗体は、表皮壊死の有りに拘わらず、SJS/TENと同様にDIHS症例でも検出された。また、重症肝障害と内服ステロイド剤を使用しなかった群で自己抗体産生が低下した。これらの結果より、自己抗体産生は、表皮障害によって産生されるというよりは、肝障害やステロイド剤によって制御される免疫応答が要因で生じるのではないかと考えた。

A. 研究目的

SJSは腫瘍随伴性天疱瘡に臨床像組織像が酷似していることに着想を得て、SJSや多形滲出性紅斑患者血清に抗プラキンファミリータンパク抗体が検出されると報告されてきた。またこれらの抗体が表皮細胞障害性を誘導するという報告もある。一方で、近年重症薬疹の寛解後に自己免疫性疾患が発症するという多数の報告により、アレルギー性疾患が自己免疫性疾患にシフトしていくこと、また重症薬疹の長期合併症として自己免疫性疾患が生じることが一般的に受け入れられるようになってきた。しかしその病態は明らかにされていない。本研究では臨床診断が最終的に確定した重症薬疹患者の発症初期の血清を用いてretrospectiveにプラキンファミリータンパクに対する自己抗体を検討した。またDIHS症例では、様々な臨床型と自己抗体発生率、ステロイド治療群とステロイド非使用群における自己抗体発生率を比較検討した。

B. 研究方法

対象は、2002年から2014年において杏林大学と岡山大学で、最終的に薬疹の臨床病型が確定さ

れた66症例である。臨床病型内訳ではSJSは30例、TENは9例、薬剤性過敏症症候群(DIHS)は27例である。コントロールとしては、健常人27名から採取した血清を用いた。HaCat細胞の抽出液、リコンビナントペリプラキン(N1-324)、ラット膀胱上皮を基質に、ウエスタンブロッティングと免疫染色を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、岡山大学ならびに杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会にて承認を得た。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

各臨床型ごとの自己抗体検出率：SJS、TENと同様にDIHSでも自己抗体が検出された(表1)。検出率に有意差はみられなかった。

サンプル採取時期と発現率：SJS/TENでは発症後100日以上経過した血清で検出率が10%であったのに対して、DIHSでは58.8%と有意に高い頻度で自己抗体が検出された。DIHSでは、長期に自己抗体が検出される傾向があった。

肝障害が抗体産生と関連 これまでの研究で、SJS/TEN で抗プラキンファミリータンパク抗体が産生されるのは、表皮細胞が壊死し細胞内タンパクが免疫系に暴露し抗体が産生されるという仮説が発表されてきた。しかしながらわれわれの検討では表皮壊死のない DIHS でも同様に自己抗体が検出されることから、皮膚以外の臓器障害が自己抗体産生の誘因となる可能性を考慮して、様々な臨床的な所見と抗体検出との関連性を検討した(表 2)。肝機能障害で増加する項目(ALT, AST, ALP)はいずれも平均値が抗体陽性群で高く、ALT 値が有意差を示した。腎機能(BUN, Cre)、皮疹面積、他の自己抗体(ANA, ENA, 抗甲状腺抗体)や自己免疫性疾患の発症率は、抗プラキンファミリータンパク抗体陽性群と陰性群で差がみられなかった。

内服ステロイド治療群では各種抗プラキンファミリータンパク抗体発現率が低下 治療にステロイド全身投与を施行した群では、使用しなかった群に比べて抗プラキンファミリータンパク抗体抗体の検出率は低くかった。

D. 考察

これまでに SJS/TEN や重症型多形紅斑で抗プラキンファミリータンパク抗体が検出されることが報告され、自己抗体産生のきっかけは表皮壊死であるという考えが腫瘍であった。しかし本研究で、DIHS でも同様に抗体が検出され、発症後 10 年以上も継続して検出される例があることを観察した。

プラキンファミリータンパクは表皮細胞内の細胞骨格タンパクを構成する以外に、胆汁鬱滞型肝障害時に産生が増加することが知られている。また、ALT が 200 以上の重症型肝障害は、抗体陽性群のみに観察された。われわれは重症薬疹における自己抗体産生のきっかけとして肝障害が関与する可能性があると考えている。

この点において、制御性 T 細胞の機能低下が SJS/TEN では発症早期にみられ、DIHS では臨床症状が軽快したころに生じることと関連性を見いだすことができる。これは臨床で極めて重要な所見と考えられる。興味深い点として、ステロイド治療は、抗プラキンファミリータンパク抗体の産生を抑制するが ANA といった他の自己抗体や自己免疫性疾患の発症率を下げるには至らなかった。おそらくこれらの発症にはステロイドでは制御されない免疫系の関与が関連しているようである。今後重症薬疹の寛解期に制御性 T 細胞を含む免疫系の解析を行い長期予後との関連性を調査検討する必要がある。

表 1 SJS/TEN と DIHS 患者血清中の抗プラキンファミリータンパク抗体

Antigen	SJS (n=30)		TEN (n=9)		DiHS/DRESS (n=27)		Healthy controls (n=27)	
	positive	(%)	positive	(%)	positive	(%)	positive	(%)
250 kDa	24	(80.0)	7	(77.8)	15	(55.6)	0	(0.0)
210 kDa	6	(20.0)	4	(44.4)	9	(33.3)	0	(0.0)
190 kDa	13	(43.3)	7	(77.8)	16	(59.3)	3	(11.1)
Recombinant								
periplakin N1-324	7	(23.3)	5	(55.6)	13	(48.1)	1	(3.7)
IIF on rat bladder epithelium	6	(20.0)	4	(44.4)	3	(11.1)	0	(0.0)

表2 DIHS における臨床症状と抗プラキンファミリータンパク抗体検出との関連

	anti-plakins Abs	
	positive	negative
	(n=20)	(n=5)
ALT (IU/L) ^{a, b}	356.2	88.2
AST (IU/L) ^a	252.6	101.6
ALP (IU/L) ^a	669.5	364.4
BUN (>20.0 mg/dl)		
Number of cases (%)	5 (25)	2 (40)
Creatinine (>1.07 mg/dl)		
Number of cases (%)	3 (15)	2 (40)
Area of erythema (%)	81	80
Detection of autoantibody ^c		
Number of cases (%)	9 (45)	2 (40)
Autoimmune disease		
Number of cases (%)	4 (20)	1 (20)

^a Mean serum levels.

^b $p < 0.01$ was considered statistically significant after Welch *t*-test.

^c They include ANA, ENAs, and anti-thyroid antibodies.

E. 結論

重症薬疹の早期における自己免疫反応はその後の自己免疫性疾患に先立って生じている。免疫系の変調が自己免疫性疾患を誘導している可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 研究発表

1. 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.* in press 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.* 2015. doi: 10.1111/1346-8138.12770. [Epub ahead of print]
3. Kamiya K, Aoyama Y, Kawata M, Takiguchi T, Mitsui S et al. Treatment of a patient with neutrophilic dermatosis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis: effects on serum cytokine levels. *J Dermatol.* 42 (3) 276-822015

2. 学会発表

1. Yumi Aoyama: Management of recurrent manifestations and autoimmunity in DIHS/DRESS. ISCAR2015, The 23RD World Congress of Dermatology in 2015. 2015.06.06 Vancouver, Canada

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

薬剤性過敏症症候群全国疫学調査後遺症調査

研究分担者 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, 塩原哲夫 杏林大学皮膚科学 教授
共同研究者 福島若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授
共同研究者 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 名誉教授

研究要旨

本研究は平成 25(2013)年に実施した薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug induced hypersensitivity syndrome)全国疫学調査終了後に出現した後遺症を確認することを目的とする。全国疫学調査で DIHS 発症～1 年以内の後遺症は確認されたが、糖尿病や自己免疫性甲状腺炎などの後遺症が数年後に報告される例があるとの指摘から、今回追跡調査を行った。追跡対象は全国疫学調査二次調査結果から死亡例等を除く 126 施設 209 例とした。調査票は全国疫学調査で用いた二次調査票の後遺症に関する項目に数項目(透析導入、脱毛、白斑、血栓形成等)追加したものを作成した。平成 27 年 2 月倫理審査の承認後に調査を開始し、同年 12 月までに 104 施設から 176 例が回収された。回収率は 8 割以上と良好であった。後遺症は全国疫学調査(2013 年)時、222 例中 29 例(13.1%)に認められたが、今回の調査でさらに 13 例の報告があり、累積で 42 例(18.9%)の後遺症が確認された。死亡は全国疫学調査時 8 例(3.6%)であったが、追跡調査で 4 例の報告があり、合計 12 例(5.4%)が確認された。追跡調査で「後遺症なし」の回答は 41%であったが、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は 34.7%であった。後遺症発症者の特徴を確認したところ性差はなく、50 歳以上で後遺症発症割合が増加していた。被偽薬が高尿酸血症治療薬(アロプリノール)の症例に後遺症発症割合がやや高いという傾向が認められたが、今後詳細な分析が必要である。

A. 研究目的

本研究は平成 25(2013)年に実施した「重症多形性滲出性紅斑に関する研究班 薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)全国疫学調査」の、研究期間終了後に出現した後遺症を確認することが目的である。

B. 研究方法

- 1) 追跡対象は平成 25 年に実施した DIHS 全国疫学調査二次調査分析対象 222 例から死亡例や担当医退職等で追跡不能となった例を除く 126 施設、209 例とした。
- 2) 後遺症に関する調査票は DIHS 全国疫学調査で用いた二次調査票のうち、後遺症に関する項目に数項目(透析導入、脱毛、白斑、血栓形成等)を追加したもの(資料1)を用いた。
- 3) 倫理審査承認後に郵送法により追跡対象施設

に調査依頼状と後遺症調査票、返信用封筒を送付し、担当医記入後に順天堂大学への返送を依頼した。

- 4) 本調査で DIHS 発症から数年以内に出現した後遺症の頻度や内容を明らかにする。

(倫理面への配慮)

後遺症調査票は匿名化されており、氏名やカルテ番号などの情報は含まない。本調査は順天堂大学(順大医倫第 2014145—平成 27 年 2 月 3 日)で倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果と D. 考察

DIHS は生命予後に関わる全身症状を伴い、重篤な後遺症を残す可能性のある重症薬疹である^{1,2)}。また、DIHS は回復してから数カ月～数年後に糖尿病や自己免疫性甲状腺炎などの後遺症を発症する例がある³⁾ことが指摘されている。

DIHS 全国疫学調査は全国の患者数推計、臨床疫学像について多くの知見を得て平成 26 年 3 月末で終了した⁴⁾。同調査で発症から数カ月～1 年以内の後遺症(呼吸器障害、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、甲状腺疾患、その他)について確認することができた⁴⁾。今回は全国調査終了後に発症した後遺症を確認するため、全国調査二次調査協力施設に追跡調査を行った。

平成 27(2015)年 2 月に倫理審査の承認が得られ、同年 3 月初旬に追跡調査を開始した。

1) 回収率

平成 27 年 12 月までに 104 施設から 176 例が回収された。担当医退職や異動のために調査票が届かなかった 4 施設 4 例を除く回収率は 8 割以上と良好であった。

2) 後遺症発症割合

全国調査(2013 年)と追跡調査(2015 年)で把握した DIHS 発症後 1 年以内、および 3 年以内の後遺症発症割合を図 1 に示す。全国調査では 2012 年の 1 年間に DIHS で受療した患者が対象であったため DIHS 治療中で後遺症不明の症例も少数含まれていたが 1 年以内の後遺症は 222 例中 29 例、13.1%に認められた。今回の追跡調査でさらに 13 例の報告があり、累積で 42 例(18.9%)の後遺症が確認された。死亡例は全国調査時 8 例(3.6%)であったが、追跡調査でさらに 4 例の報告があり、合計 12 例(5.4%)が確認された。一方、追跡調査で「後遺症なし」の回答は 41%だったが、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は 34.7%であった。

本調査で糖尿病の後遺症発症者の既往歴に糖尿病と記載されている例が数例確認されたが、DIHS 発症によって既往症が重篤化する例もあるとの指摘から、今回の報告には含まれている。また、DIHS の後遺症か不明の症例もあり、今後詳しい確認が必要である。

表 1 に DIHS 全国疫学調査(2013 年)で把握した各後遺症発症割合と追跡調査で把握した各後遺症累積発症割合を示す。全国疫学調査(2013 年)で呼吸器障害の後遺症は 2 例(0.9%)、肺結核とニューモシスチスカリニ肺炎(その後→死亡)であっ

たが、追跡調査で 3 例(急性呼吸促迫症候群、閉そく性細気管支炎、間質性肺炎)が確認され、計 5 例(2.3%)となった。肝機能障害の後遺症は全国疫学調査時に 8 例(3.6%)であったが、追跡調査で 4 例が確認され、計 12 例(5.4%)となった。腎機能障害の後遺症は全国疫学調査では 6 例(2.7%)、追跡調査で 1 例確認され、計 7 例(3.2%)となった。糖尿病は全国疫学調査で 16 例(7.2%)の報告があり、全て II 型であったが、追跡調査で 3 例追加され計 19 例(8.6%)となった。いずれも II 型であった。甲状腺疾患の後遺症は全国疫学調査で 6 例(2.7%)確認され、甲状腺機能低下症、抗 TPO 抗体陽性、慢性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、抗甲状腺抗体陽性、甲状腺機能亢進症等であったが、追跡調査で 3 例(甲状腺機能低下症、抗 TPO 抗体陽性、甲状腺炎)確認され、計 9 例(4.1%)となった。脱毛は全国疫学調査で 2 例(0.9%)報告があったが、追跡調査で 5 例確認され、計 7 例(3.2%)となった。全国疫学調査ではその他の後遺症(化膿性脊椎、統合失調症の悪化、中毒疹、高度脳機能障害)として 4 例(1.8%)の報告があったが、追跡調査で白斑、脳出血、膀胱がん等の後遺症が確認され、計 12 例(5.4%)となった。

3) 後遺症発症者の特徴

表 2 に全国疫学調査と追跡調査で把握した DIHS 後遺症発症者(42 例)の特徴を示す。表に属性別に後遺症発症数と後遺症調査対象者数を分母とした割合(%), 後遺症調査対象数を示す。

後遺症発症者に性差は認められず、年齢は 50 歳以上で後遺症発症割合が高かった。病型では典型 DIHS で 16.4%、非典型 DIHS で 19.1%、Overlap では 37.5%に認められた。

被偽薬の記載欄は第 1 被偽薬から第 3 被偽薬までであり、まず記載されていた全被偽薬を用途により 13 に分類した。複数の被偽薬が記載されていた場合は、DIHS の被偽薬としてこれまでの研究で挙げられていた抗てんかん薬(中枢神経用薬)や高尿酸血症治療薬の記載を優先して集計した。これによると本調査対象の中で被偽薬が抗てんかん薬(中枢神経用薬)である症例が最も多いが、後遺症発症割合は 11.6%で、被偽薬が高尿酸血症治療薬の後遺症発症割合 31.3%の方が高かった。後

遺症発症が 50 歳以上に多いのは高尿酸血症治療薬を用いる年齢が中高齢者に多いことによるのかもしれない。他の被偽薬は症例数が少なく、検討は難しいと思われる。今後、複数の被偽薬が記載されている場合は全被偽薬を用いて分析できるようデータベースを再構成する予定である。

治療法については単独で行われている場合と複数の治療法が行われている場合がある。本調査対象者に最も多く選択されていたのはステロイド療法であったが、後遺症発症割合が高かったのはパルス療法、IVIG、血症交換療法であった。治療法については重症度や難治性との関連を考慮した検討が必要である。

4) 死亡例

死亡は全国疫学調査で 8 例報告があったが、追跡調査で 4 例の死亡が確認され、計 12 例となった。表 3 に全国疫学調査と追跡調査で把握した DIHS 死亡例の死因を示す。全国疫学調査で把握した死因は肺炎や敗血症等であったが、追跡調査でも肺炎や他の死因が確認された。

5) 今後の計画

後遺症発症および死亡の有無で被疑薬、既往歴、原疾患、治療法、合併症についての詳細な分析を行う予定である。

E. 結論

薬剤性過敏症症候群(DIHS)全国疫学調査二次調査(2013年)終了後の2015年に追跡(後遺症)調査を実施した。全国調査二次調査(2013年)で把握した後遺症は29例(13.1%)であったが、追跡調査(2015年)で13例を把握し、計42例(18.9%)の後遺症を確認した。死亡例は追跡調査で4例を把握し、合計12例の死亡と11例の死因を確認した。予後不明(含追跡不能)は34.7%であった。

後遺症発症者の特徴を確認したところ、性差はなく、50歳以上で後遺症発症割合が増加していた。被偽薬が高尿酸血症治療薬(アロプリノール)の症例に後遺症発症割合がやや高いという傾向が認められたが、今後さらに詳細な分析が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

学会発表

1. 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.
2. 黒沢美智子, 縣俊彦, 稲葉裕, 横山和仁: 増える難病と減る難病-将来予想. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.
3. 縣俊彦, 西川浩昭, 黒沢美智子, 横山和仁, 稲葉裕: 難病の新法律施行に伴う社会的影響について. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.
4. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕. 難病医療受給者の就労割合. 第26回日本疫学会総会, 米子, 平成28年1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

I. 引用文献

- 1) 藤山幹子. 重症薬疹の診断と治療. 日本医師会雑誌, 2013;142(3):513-516.
- 2) 大野貴司. 皮膚科セミナーウム(第61回)薬疹重症薬疹. 日皮会誌. 2011;120: 1171-78.
- 3) 狩野葉子, 塩原哲夫. 重症薬疹. アレルギー・免疫. 2014; 21(3): 86-95.
- 4) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の全国疫学調査, 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) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 (研究代表者 塩原哲夫) 平成25年度総括・分担研究報告書. 2014; 54-75.

B-1 B cell progenitors transiently and partially express keratin 5 during differentiation in bone marrow. 図 1. 全国調査(2013年)と追跡調査(2015年)で把握した DIHS 発症後 1 年以内、および 3 年以内の後遺症発症割合

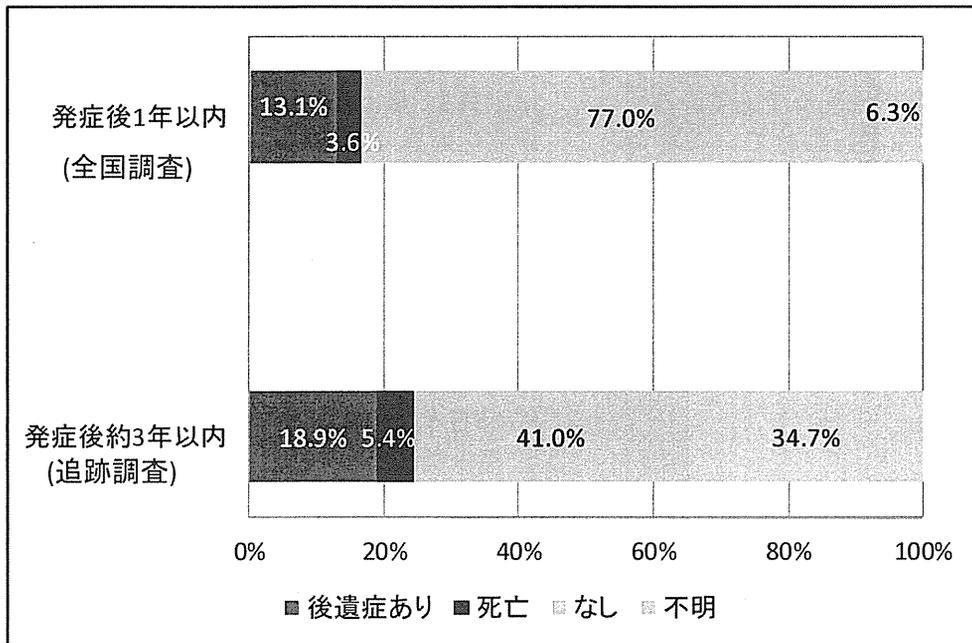


表1 DIHS全国疫学調査(2013年)で把握した各後遺症発症割合と追跡調査で把握した各後遺症累積発症割合

後遺症	全国疫学調査 (2013年)	全国調査(2013年)と 追跡調査(2015年)
呼吸器障害	2(0.9%)	5(2.3%)
肝機能障害	8(3.6%)	12(5.4%)
腎機能障害	6(2.7%)	7(3.2%)
糖尿病	16(7.2%)	19(8.6%)
甲状腺疾患	6(2.7%)	9(4.1%)
脱毛	2(0.9%)	7(3.2%)
その他	4(1.8%)	12(5.4%)

注) %の分母は後遺症調査対象222例

表2 全国疫学調査と追跡調査で把握したDIHS後遺症発症者(42例)の特徴

属性		後遺症あり	全国調査二次調査分析対象
性	男	22(19.0%)	116例
	女	20(18.9%)	106例
年齢	～29歳	3(10.0%)	30例
	30-39歳	4(16.0%)	25例
	40-49歳	3(6.8%)	44例
	50-59歳	10(30.3%)	33例
	60-69歳	9(23.7%)	38例
	70-79歳	9(27.3%)	33例
	80歳以上	4(22.2%)	18例
病型	典型	12(16.4%)	73例
	非典型	27(19.1%)	141例
	Overlap	3(37.5%)	8例
被疑薬	抗てんかん薬 (中枢神経用薬)	17(11.6%)	147例
	高尿酸血症治療薬	10(31.3%)	32例
	レクチゾール	3(75.0%)	4例
	抗不整脈薬	2(33.3%)	6例
	その他	10(30.3%)	33例
治療 (複数選択あり)	ステロイド療法	33(18.3%)	180例
	パルス療法	20(34.5%)	58例
	IVIg	8(38.1%)	21例
	血漿交換療法	2(66.7%)	3例

注) %の分母は全国調査二次調査分析対象の属性別対象数