

1. HIV感染症に関連しない免疫再構築症候群(non-HIV IRIS)の概念確立と診断基準の策定  
Non-HIV IRISと重症薬疹発症の背景に関する研究  
2. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症 の改訂

分担研究者 末木 博彦 昭和大学医学部皮膚科

研究要旨

Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)の発症における高用量ステロイド全身投与や免疫抑制薬の減量・中止の関与について昭和大学症例を対象に検討した。ステロイド薬投与中に発症したSJS/TENは4症例あり、この内2例は複数回のパルス療後の高用量からの減量中に生じていた。その他の2例も高用量からの減量中に発症しており、発症機序としてステロイド減量に伴うunmaskingもしくは免疫再構築症候群と同様の病態が推察された。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の病態に HIV感染症に関連しない免疫再構築症候群(non-HIV IRIS)が関与している事が報告されている Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)/erythema multiforme (EM)の発症における高用量ステロイド全身投与や免疫抑制薬の減量・中止の関与について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

過去10年間に昭和大学病院・附属病院で入院治療を行なったSJS/TEN/EM患者について後方視的に診療録による調査を行なった。発症時にステロイド薬、免疫抑制薬を内服中であった症例を抽出し、投与量の推移とSJS/TEN/EM発症の時間的関連について検討するとともに、臨床像、重症度、予後について、発症時にステロイド薬等の投与がない群と比較、検討した。(倫理面への配慮)

診療録を用いた後方視的調査であることから文書による説明同意は得ていない。個人情報保護の観点から診療録から得た臨床情報は連結可能匿名化後に解析した。

(倫理面への配慮)

島根大学医学部倫理委員会にて「薬疹の遺伝子多型および発症因子の解析」の研究課題名で承認(承認番号1921)を得た。試料提供者からは本委員会で承認された説明

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

Non-HIV IRIS研究会を立ち上げ、感染症内科、呼吸器内科、膠原病内科の会員とも議論を重ねた上でHIVに関連するIRISの診断基準を参考としてnon-HIV IRISの概念と診断基準(案)を作成し、論文化した(Sueki H et al J Dermatol 45: 3-9, 2018)。ステロイド薬投与中に発症したSJS/TENは4症例あり、この内2例は複数回のパルス療後の高用量からの減量中に生じていた。その他の2例も高用量からの減量中に発症していた。いずれも被疑薬はPPI、胃潰瘍治療薬、ST合剤などステロイド薬投与時に併用される薬剤が大半を占めた。基礎疾患は原田氏病2例(投稿中)、特発性血小板減少性紫斑病1例、潰瘍性大腸炎1例であった。1例はほぼ全身にびらんが高度であったが3例は比較的軽症であった。

D. 考察

ステロイド減量中に発症したSJS/TENはnon-HIV IRISの概念すなわち「高用量ステロイド薬による免疫低下状態からの免疫機能回復に伴い、従前から投与されていた抗原(薬剤)に対する諸臓器の炎症性病態が数カ月以内に顕在化した臨床経過」に合致する部分があるものの、客観的根拠が不

十分である。これらの症例は発症前にステロイド薬の投与がなかった通常の SJS/TEN に比較し、発熱や粘膜症状が軽度であり、皮膚のびらの程度も軽い傾向があった。ステロイド薬の減量による unmasking が不完全であったためと考察した。

ステロイド薬投与が必要であった原疾患は膠原病、自己免疫疾患が多く、重症薬疹のリスク因子の1つとして指摘されている。特に SLE と重症薬疹発症との関連性が報告されている。ステロイド減量中に重症薬疹を発症する機序として制御性 T 細胞(Treg)の減少や機能低下が考えられる。多発性硬化症患者にステロイドパルス療法を施行すると 48 時間後に Treg が有意に増加し、6 週間後には有意に低下するとの報告がある。自験例でもパルス療法を施行した 2 症例とも終了約 4 週間後に重症薬疹を発症した。しかし、これらの症例では Treg や関連するサイトカイン等バイオマーカーについての検討はされていない。今後、こうした免疫機能の変動を裏付けるバイオマーカーの確立が望まれる。自己免疫疾患等に対するパルス療法など高用量ステロイド薬の減量に伴い、IRIS と解される薬疹、感染症、他の自己免疫疾患を続発する症例は一部であり、その差異がどこにあるのかを究明する必要があると考えられた。

#### 課題 2.

重篤副作用疾患別対応マニュアルの中毒性表皮壊死[融解]症の改訂を担当した。2016 年の診断基準改訂、診療ガイドライン作成による変更点の反映が主要目的であった。新たに保険適用された免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法に付いて具体的方法についての記載が追加された。発症機序についても新知見を追加し、具体的症例概要について新規症例を加え、臨床写真も高画質のものに変更した。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Sueki H: Immune reconstitution

inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. J Dermatol. 2018; 45: 3-9

2) Watanabe H, Sueki H: A docking model of dapsone bound to HLA-B\*13:01 explains the risk of dapsone hypersensitivity syndrome. J Dermatol Sci. 2017; 88: 320-329

3) White KD, Sueki H: SJS/TEN 2017: Building multidisciplinary networks to drive science and translation. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6: 38-69

4) 末木博彦: 薬疹に対するマネジメント— 処方医と皮膚科医の役割を中心に—。高知県医誌 22: 12-20, 2017

5) 末木博彦: ファーマコゲノミクスによる薬疹回避。皮膚アレルギーフロンティア 15: 158-159, 2017

6) 末木博彦: 発症早期の重症薬疹を見逃さないコツと鑑別診断のポイント。臨床皮膚科医会雑誌 34: 537-540, 2017

7) 小林 香映, 渡辺 秀晃, 末木 博彦: 化膿性脊椎炎の術後に発症した中毒性表皮壊死症 (TEN)。皮膚病診療. 39(10):1061-1064, 2017.

#### 2. 書籍

特記することなし

#### 3. 学会発表

1) 末木博彦: シンポジウム 実とは身近にある免疫再構築症候群(IRIS) 拡大する免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) の疾患概念—non-HIV IRIS 診断のポイント 第 81 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京都 2017 年 11 月 18 日

2) 渡辺秀晃, 小野蘭, 鈴木茉莉恵, 荻原麻里, 村上遥子, 猿田祐輔, 末木博彦: フェノバルビタールによる薬剤性過敏症候群 (DIHS) —薬剤と HLA の結合様式解

析を含めて一第 69 回日本皮膚科学会西部  
支部学術大会.熊本市 2017年10 月28 日

3) 小野 蘭, 田代康哉, 安藤はるか, 渡辺  
秀晃, 末木博彦, 他: 細胞増殖に作用する分  
子標的薬の皮膚障害の検討. 第 81 回日本  
皮膚科学会東京支部学術大会東京都, 2017  
年 11 月 18 日

4) 鈴木茉莉恵, 猿田祐輔, 北見由季, 渡辺  
秀晃, 末木博彦: アバタセプトによる乾癬型  
薬疹. 第 81 回日本皮膚科学会東京支部学術  
大会, 東京都, 2017 年 11 月 19 日

5) 田代康哉, 渡辺秀晃, 安藤はるか, 末木  
博彦: ラモトリギンによる薬剤性過敏症症  
候群(DIHS)と他剤による DIHS の比較検討.  
第 47 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学  
会総会学術大会・第 41 回皮膚脈管・膠原病  
研究会, 鹿児島市, 2017 年 12 月 9 日

6) 村上 遥子, 鈴木 茉莉恵, 岩井 信策, 渡  
辺 秀晃, 池谷 洋一, 洲崎 勲夫, 末木 博  
彦: 咽喉頭病変を伴った Stevens-Johnson 症  
候群の 1 例. 第 47 回日本皮膚アレルギー・  
接触皮膚炎学会総会学術大会, 鹿児島市,  
2017 年 12 月 9 日

7) 新屋光一郎, 猿田祐輔, 渡辺秀晃, 末木  
博彦: ニボルマブによる苔癬型薬疹の 1 例.  
第 69 回日本皮膚科学会西部支部学術大会,  
熊本市, 2017 年 10 月 29 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