

厚生労働科学研究費補助金

「難治性疾患等政策研究事業（難治性政策研究事業）」

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

令和2（2020）年 5月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 森田栄伸（島根大学）	-----	1
---------------------------------	-------	---

### II. 分担研究報告書

1. 重症薬疹診療拠点病院の認定と連携施設の確認 森田栄伸 新原寛之（島根大学）	-----	6
2. 重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究 蒔田泰誠（理科学研究所）	-----	9
3. 第2回Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症の全国疫学調査(患者推計) ---- 黒澤美智子（順天堂大学）末木博彦 須長由真（昭和大学）	-----	12
4. 第2回Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死（融解）症の全国疫学調査 ----- 末木博彦 須長由真（昭和大学）	-----	16
5. 重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究 ----- 森田栄伸 新原寛之（島根大学）	-----	22
6. 重症多形滲出性紅斑の眼合併症治療・後遺症の診断と重症度分類・治療の臨床研究-- 外園千恵（京都府立大学）	-----	25
7. Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症患者130例における肝障害についての検討 --- 相原道子（横浜市立大学）	-----	28
8. 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 ----- 高橋勇人（慶應義塾大学）	-----	32
9. 重症薬疹の予後の解析 ----- 阿部理一郎（新潟大学）	-----	35
10. Mexameterを用いた薬疹症状の評価 ----- 椛島健治（京都大学）	-----	37
11. 治療継続性の観点からみた皮膚有害事象の病型分類の有用性の検討： 骨髄異形成症候群治療におけるアザシチジンによる皮膚有害事象の視点から ---- 大山 学 水川良子 倉田麻衣子 高橋 良（杏林大学）	-----	40
12. 薬剤性過敏症症候群の予後因子に関する多施設後ろ向き解析 ----- 森田栄伸 新原寛之（島根大学）	-----	44
13. DIHS/DRESS のバイオマーカーとしての血清TARCの臨床応用を目指した研究 ---- 浅田秀夫（奈良県立医科大学）	-----	48
14. 薬剤性過敏症症候群においてステロイドの全身投与がウイルスの再活性化に与える 影響 ----- 藤山幹子（四国がんセンター）	-----	51

15. 診断基準を満たさない臨床を呈する薬剤性過敏症症候群様症例の取り扱いについての 考察	-----	54
橋爪秀夫（磐田市立総合病院）		
III. 研究成果の刊行物一覧表	-----	59

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究代表者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

本研究班で作成した Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/中毒性表皮壊死症 (TEN)の診療ガイドライン 2016 の普及を図る目的で、重症多形滲出性紅斑診療拠点病院の認定を開始した。講習会の受講と病院内の診療連携体制を確認し、2019 年度は 32 医療施設を新たに認定した。2017 年以降の 3 年間で合計 92 施設を認定した。

SJS/TEN 発症の遺伝的背景を明らかにするため、重症薬疹患者および対照者の DNA 収集を継続して行った。これらをもとに解析を行い、新たにサルファ剤による重症薬疹の発症に HLA-A\*11:01 がリスク要因であることを明らかにした。

全国疫学調査を実施し、一次調査として 705 科からの回答が得られた（回収率は 58.5%）。一次調査回答のあった施設に二次調査を行い、160 施設から調査票を回収し、SJS 315 例、TEN 174 例を収集した。今回の調査で、10 年間における治療法や予後の変化が明らかになり、診療ガイドラインの普及効果が示された。

臨床研究については、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を実施し、2020 年 3 月 31 日時点で 6 例を登録し、評価が終了した。台湾での登録 5 例を合わせて解析し、ステロイドパルス療法の有用性を評価する予定である。眼症状の予後の解析では、初診時に中等症の症例が経過とともに視力低下が大きくなることが示された。肝障害の合併状況における調査では、SJS 78 例のうち 15 例、TEN 54 例のうち 10 例が DILIgrade1-4 を満たす肝障害を合併していた。薬剤リンパ球刺激試験に薬剤による好塩基球活性化試験を加えて評価し、両方陰性症例に薬剤負荷試験を実施した。その陰性的中率は 97.2%であり、薬剤の原因薬の同定に有用である可能性が示された。原因薬剤添加により患者末梢血単核球から産生されるタンパク質の解析を行い、Galectin-7 及び RIP-3 をバイオマーカーとして特定した。メラニン・紅斑メグザメーターMX18 による皮膚症状の観察が重症多形滲出性紅斑の早期の診断に応用できる可能性が示された。

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の重症度分類を作成するため、9 施設より 86 例の DIHS 症例を収集し、単変量ロジスティック回帰分析により、糖尿病、酸素療法の実施、長い入院期間、急性期のクレアチニン高値、極期のクレアチニン/BUN 高値、血小板の減少が死亡に至るリスク因子として抽出された。その結果をもとに重症化予測スコアリングツール案を作成した。DIHS の診断における血清 TARC 値測定の有用性の検証のため、先進医療にて DIHS 症例と DIHS 以外の薬疹症例を比較した結果、カットオフ値 4,000 pg/ml とした場合の感度 100%、特異度 85%であった。DIHS 20 例でステロイド投与量と血液中ウイルス量を比較した結果、早期にステロイド療法を開始するとヒトヘルペスウイルス-6 の再活性化は抑制され、サイトメガロウイルスの再活性化が増加することが示された。DIHS の診断基準は満たさないが、DRESS スコアで probable/definite と診断される症例が 4 例報告された。

A. 研究目的

本研究班は、重症多形滲出性紅斑である

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN) 及び薬剤性過敏症症候群

(DIHS) を対象として診療ガイドラインを策定し、その普及とともに診療ガイドラインのエビデンスに基づく改訂を行い、これらの疾患の医療の向上と均てん化を目的とする。このため、SJS/TEN、DIHS の診断基準の国際基準との整合性を見直し、診断法、重症度基準、治療法の見直しのための臨床研究の実施、診療ガイドラインの普及のための診療拠点病院の認定と疫学調査、一般国民への啓発、などを行う。

## B. 研究方法

### 1. SJS/TEN の診療拠点病院の整備

SJS/TEN の適切な診療に必要な一定基準を満たす施設を重症薬疹診療拠点病院として認定する。認定の基準は、本研究班が開催する SJS/TEN の診療ガイドライン 2016 の解説を行う講習会に参加すること、SJS/TEN、DIHS の診療を行う病院内診療科（皮膚科、眼科、集中治療部）の連携体制について確認を行うこととした。

### 2. SJS/TEN 発症の遺伝的背景の検討

重症多形滲出性紅斑患者およびその対照者の DNA および診療情報の収集を継続して行い、理化学研究者にて保管管理する。それを基に SJS/TEN 発症に関与する遺伝的要因を解明する。

### 3. SJS/TEN の疫学調査の実施

2008 年に本研究班で実施した全国調査の調査項目を基準に、再度全国疫学調査を実施する。

### 4. SJS/TEN 治療法向上のための臨床研究の実施

SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の有用性を検証する目的で、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を実施する。また、ステロイドパルス療法およびベタメタゾン点眼の眼後遺症への効果を検討する。SJS/TEN に対する新規治療法の臨床試験の研究計画を立案する。

薬疹の原因薬同定のための *ex vivo* 同定法としての好塩基球活性化試験 (BAT) の有用性評価、重症薬疹の危険因子やバイオマーカーの探索のため、臨床研究を実施する。

### 5. DIHS の診療ガイドラインの作成

DIHS の症例集積を行い、予後に関与する因子を抽出し、その結果を基に DIHS の重症度分類を作成する。

DIHS 早期診断に有用な臨床マーカーを見出し、診断精度を高める。

ステロイド療法の有効性に関する情報集積を行う。

### (倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、観察、介入研究の被験者に危害を加える可能性については、各施設の倫理委員会に研究計画を提出し、その妥当性の評価を受けた後、被験者に研究の目的と概要を詳細に説明し、同意を得たうえで実施した。以下に倫理委員会の承認課題を示す。

「薬疹の遺伝子多型および発症因子の解析」杏林大学医学部 (125-01)、島根大学医学部 (第 1921 号)、昭和大学医学部 (承認番号 1921)、「薬剤性過敏症候群の遺伝子多型解析」理化学研究所「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づく承認、「第 2 回 Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査」昭和大学 (承認番号 2658)、順天堂大学 (順大医倫第 2018132 号)、「Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の眼合併症に関する疫学調査」京都府立医科大学 (承認番号 E-393-2)、「角結膜疾患の臨床経過ならびに病因解明に関する研究」(京都府立大学 C-1006-1)、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」島根大学医学部 (第 2592 号、認定番号 CRB6180008)、「アレルギー性皮膚・粘膜疾患の病態解析」慶應義塾大学医学部 (承認番号 20110133)、「炎症性皮膚疾患の症状ならびに治療の有効性の評価に関する研究」慶應義塾大学医学部 (承認番号 20160188)、「重症薬疹の予後の解析」新潟大学医歯学総合研究科の倫理委員会による承認、「重症薬疹のバイオマーカー探索および病態解析」京都大学組み換え DNA 実験安全管理委員会の承認および京都大学動物実験委員会の承認、「重症躍進における発症及び予後に関する危険因子の検討研究」横浜市立大学医学部臨床研究「DIHS/DRESS のバイオマーカーとしてのの

血清 TARC の臨床応用を目指した研究」奈良県立医科大学 (1460-3)、「アレルギー炎症性疾患及びウイルス性発疹症の病態及び重症化因子の解明」杏林大学医学部(承認番号 077-08)、「薬剤性過敏症症候群の重症関連因子に関する研究」島根大学医学部医の倫理委員会 (承認番号 2793)。「薬剤性過敏症症候群においてステロイドの全身投与がウイルスの再活性化に与える影響」愛媛大学医学部臨床倫理委員会で承認された。

## C. 研究結果

### 1. SJS/TEN の診療拠点病院の整備

2019 年度は、第 3 回講習会 (国立京都国際会館にて行われたフォーサム 2019 京都の会期間に実施) を受講した 15 施設、第 4 回講習会 (パシフィコ横浜会議センターにて行われた第 49 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会の会期間に実施) を受講した 17 施設において病院内の連携体制を確認し、診療拠点病院に認定した。2017 年からの 3 年間で 92 施設を認定し、本研究班が開設したホームページに掲載した。

### 2. SJS/TEN 発症の遺伝的背景の検討

SJS/TEN の発症背景を明らかにする目的で、重症多形滲出性紅斑患者および対照者の DNA 収集を継続して行った。サルファ剤 (スルファメトキサゾール、サラゾスルファピリジン) による日本人重症薬疹患者 15 例を 2,873 例のコントロール群と関連解析し、HLA-A\*11:01 が重症薬疹発症のリスクとなることを明らかにした。

### 3. SJS/TEN の疫学調査の実施

全国疫学調査を、患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査として実施し、解析を完了した。一次調査の対象施設は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(662 施設)および全国の病院から病床数別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科 1205 施設とした。対象は 2016 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日の 3 年間に当該疾患で受療した患者とした。705 科から一次調査の回答が得られ、回収率は 58.5% と良好であった。その結果、調査 3 年間に SJS が 930 例 (男性 380 例、女性 550 例)、TEN が 370 例 (男性 185 例、女性 185 例) が病院を受診したと推計された。

二次調査として 160 施設から調査票を回収し、SJS 315 例、TEN 174 例を収集した。その結果 10 年間における治療法や予後の変化が明らかになった。

### 4. SJS/TEN 治療法向上のための臨床研究の実施

「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を 12 施設で実施し、2020 年 3 月 31 日時点で 6 例を登録し、評価が終了した。登録施設は島根大学医学部附属病院で 2 例、杏林大学医学部附属病院で 2 例、横浜市立大学医学部附属病院 2 例、合計 6 例であった。主要評価項目で有効は 4 例で 1 例は病勢進行のため脱落、1 例は死亡であった。台湾で同様のプロトコールで登録された 5 例を合わせて 11 例の経過を分析し、最終評価を行う予定である。

眼症状の予後の解析では、初診時に結膜侵入、血管侵入のスコアが 1 あるいは 2 点の症例が、経過とともに視力低下が大きくなることが示された。

肝障害の合併状況における調査では、SJS 78 例のうち 15 例、TEN 54 例のうち 10 例が DILIgrade1-4 を満たす肝障害を合併していた。

薬剤リンパ球刺激試験に薬剤による BAT を加えて評価し、両方で陰性であった 36 症例に薬剤負荷試験を実施した。その陰性的中率は 97.2% であり、薬剤の原因薬の同定に有用である可能性が示された。

重症薬疹の危険因子やバイオマーカーを検索する目的で、原因薬剤添加により患者末梢血単核球から産生されるタンパク質の解析を行い、Galectin-7 及び RIP-3 を特定した。

メラニン・紅斑メグザメーターMX18 を用いて紅皮症患者の皮膚観察を行い、病勢に伴って指標に変化が見られたことから、重症多形滲出性紅斑の早期の診断に応用できる可能性が示された。骨髓異形成症候群治療薬アザシチジンの皮膚有害事象の臨床像を明らかにした。

### 5. DIHS の診療ガイドラインの作成

DIHS の予後に関与する因子を抽出し、その結果を基に DIHS の重症度分類を作成す

るため、研究班の所属施設で症例集積を進めた。本研究班の分担研究9施設より86例のDIHS症例を収集し、単変量ロジスティック回帰分析を行なった結果、糖尿病が基礎疾患、酸素療法の実施、入院期間の長いこと、急性期のクレアチニン値が高値、極期のクレアチニン/BUN高値、血小板の減少が死亡に至るリスク因子として抽出された。さらにこれらの結果をもとに重症化予測スコアリングツール案を作成した。

DIHSの診断における血清TARC値測定の有用性の検証のため、奈良県立医科大学病院及び島根大学病院において先進医療「血清TARC迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断法」を実施した。DIHS症例5例、DIHS以外の薬疹40例を比較した結果、カットオフ値4,000 pg/mlとした場合の感度100%、特異度85%であった。

愛媛大学病院を受診したDIHS20例でステロイド投与量と血液中ウイルス量を比較した結果、早期にステロイド療法を開始するとヒトヘルペスウイルス-6の再活性化は抑制されること、ステロイドの投与によりサイトメガロウイルスの再活性化が増加することが示された。

DIHSの診断基準は満たさないが、DRESSスコアでprobableあるいはdefiniteと診断される症例が4例報告された。

#### D. 考察

本研究班で作成した診療ガイドライン2016を普及される目的で、今年度は重症多形滲出性紅斑の診療拠点病院として32施設を追加認定した。今後はさらに認定施設を拡大し、国内の診療レベルの向上を図るとともに、本政策班と連携して情報収集を担う活動を継続予定である。

SJS/TEN発症の遺伝的背景に関して、サルファ剤による重症薬疹の発症リスクとしてHLA-A\*11:01を同定した。今後は、これらの遺伝要因を発症予防に応用して行く必要がある。

SJS/TENの実態把握のために、全国疫学調査を行った。本研究班で2008年に実施した全国調査の情報と比較して、治療法では、ステロイド大量療法と高用量免疫グロブリン

静注療法や血漿交換療法の組合せが多くみられた。これは後者の2療法が保険適用され、診療ガイドラインが普及したことを反映しているものと思われた。またTENの眼後遺症が減少したことは、発症早期にステロイド大量療法を推奨する診療ガイドラインの普及によるものと思われた。死亡率はSJSが4.1%、TENが29.9%であったが、これは前回の調査のSJS3.1%、TEN19%を上回った。これはTEN患者の平均年齢の上昇と悪性腫瘍の罹患率の上昇によるものと推定される。SCORTENに準じた死亡数/予測死亡数の解析では、ステロイド大量療法、ステロイドパルス療法が死亡数を減少させる治療法であった。これは前回の調査と同様の結果であった。

SJS/TENの治療に関して、本研究班の診療ガイドラインではステロイドの全身投与が推奨されているものの、国際的なコンセンサスは得られていない。このためSJS/TENに対するステロイドパルス療法の有用性を検証する目的で、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を実施し、6例を登録した。台湾の登録5例を合わせて解析し評価する予定である。

DIHSについては、重症度分類作成の基礎資料とするため、86例のDIHS症例を収集し、単変量ロジスティック回帰分析を行なった。糖尿病、酸素療法の実施、長い入院期間、急性期のクレアチニン値高値、極期のクレアチニン/BUN高値、血小板の減少が死亡に至るリスク因子として抽出された。さらにこれらを踏まえて重症化予測スコアリングツール案を作成したので、今後検証してゆく必要がある。また、血清TARC値の迅速測定の先進医療の結果、カットオフ値4,000 pg/mlとした場合の感度100%、特異度85%であり、目標設定基準を達成した。また、DIHS症例で早期にステロイド療法を開始するとヒトヘルペスウイルス-6の再活性化は抑制されるが、サイトメガロウイルスの再活性化が増加することが示され、今後重症度に応じたステロイド療法の指標を

作成する必要があると思われた。また、DIHS の診断基準は満たさないが、DRESS スコアで probable あるいは definite と診断される症例が報告され、診断基準の見直しの必要性も示された。

## E. 結論

2019 年度は 32 医療施設を重症薬疹診療拠点病院として新たに認定した。

重症多形滲出性紅斑患者および対照者の DNA 収集を継続して行い、サルファ剤（スルファメトキサゾール、サラゾスルファピリジン）による発症には HLA-A\*11:01 がリスク要因であることを明らかにした。

SJS/TEN の全国疫学調査を行い、10 年前の全国疫学調査結果を比較した結果、治療法や予後の変化が明らかになり、診療ガイドラインの普及が示された。

「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を開始し、6 例を登録評価した。

眼症状の予後の解析では、初診時に結膜侵入、血管侵入のスコアが 1 あるいは 2 点の症例が、経過とともに視力低下が大きくなることが示された。

肝障害の合併状況における調査では、SJS 78 例のうち 15 例、TEN 54 例のうち 10 例が DILI grade 1-4 を満たす肝障害を合併していた。

薬剤リンパ球刺激試験に薬剤による BAT を加えて評価し、両方で陰性であった 36 症例に薬剤負荷試験を実施し、その陰性的中率は 97.2% であり、薬剤の原因薬の同定に有用である可能性が示された。

重症薬疹の危険因子やバイオマーカーを検索する目的で、原因薬剤添加により患者末梢血単核球から産生されるタンパク質の解析を行い、Galectin-7 及び RIP-3 を特定した。

メラニン・紅斑メグザメーター MX18 が重症多形滲出性紅斑の早期の診断に応用できる可能性が示された。

DIHS については、重症度分類作成のため

の調査項目を設定し、非生存のリスク因子を抽出した。早期診断の補助となる血清 TARC 値の迅速測定を先進医療として実施し、45 例の解析からカットオフ値 4,000pg/ml は感度 100%、特異度 85%を示した。ステロイド療法は内在性ヘルペスウイルスの再活性化に関与すること、DIHS の診断基準は満たさないが、DRESS スコアで probable あるいは definite と診断される症例が見られることが明らかとなった。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
分担研究報告参照
2. 著書  
分担研究報告参照
3. 学会発表  
分担研究報告参照

## 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  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

重症薬疹診療拠点病院の認定と連携施設の確認

研究代表者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科学 教授  
分担研究者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学 講師

研究要旨

本研究班で作成した Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) の診療ガイドライン 2016 の一般臨床医への普及を図ることを目的とし、重症薬疹診療拠点病院を継続して認定した。講習会への参加および病院内の連携体制を書面にて確認することを認定条件とし、今年度は 2 回の講習会を実施し、32 病院を重症薬疹診療拠点病院に認定した。2017 年度から合計 92 施設を重症薬疹診療拠点に認定した。

**A. 研究目的**

本研究班では、2015 年度に Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) の診療ガイドラインを策定し、2016 年度は、日本皮膚科学会および日本眼科学会で SJS/TEN の診療ガイドラインの承認を得た。この診療ガイドラインの一般臨床医への普及を図ることを目的として、2017 年度から全国に重症薬疹診療拠点病院の認定を開始した。2017 年度は 37 病院、2018 年度は 23 施設を認定した。今年度はさらに認定施設を拡大予定である。

**B. 研究方法**

重症薬疹診療拠点病院の認定

本研究班が主催する講習会を受講し、各施設内に SJS/TEN の診療ガイドラインを周知すること、SJS/TEN の診療に必要な院内連携体制を確認することを認定の要件とした。

- 1) 対象施設：国内主要医療施設
- 2) 講習会：第 3 回講習会の期日は 7 月 7 日（日）14：00～16：00、フォーサム 2019 京都（国立京都国際会館）、第 4 回講習会の期日は 12 月 1 日（日）14：00～16：00、第 49 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会（パシフィコ横浜会議センター）の期間内に講習会場を確保した。講義は、昭和大学、杏林大学、京都府立大学、島根大学の本研究班の分担研究者が担当した。
- 3) 病院内の連携体制の確認：書面にて院内

の診療連携体制を確認した。

4) 認定証の発行：講習会を受講し、院内連携体制の確認を満たした施設に認定証を発行した。

**(倫理面への配慮)**

特に必要なし。

**C. 研究結果**

重症薬疹診療拠点病院の認定

第 3 回講習会を受講した 15 施設、第 4 回講習会を受講した 17 施設において病院内の連携体制を確認し、診療拠点病院に認定した。

**D. 考察**

今年度は、2 回の講習会を実施し 32 施設を重症薬疹診療拠点病院に認定した（合計 92 施設）。これらの拠点病院は本研究班が開設したホームページに掲載し、衆知を図った。これにより、本研究班の作成した SJS/TEN の診療ガイドライン 2016 の一般臨床医への普及に寄与できるものと思われる。また、本研究班との連携を維持することで SJS/TEN について緊密な情報交換を行い、診療レベルの向上に役立つものと期待される。

**E. 結論**

今年度は 32 施設を重症薬疹診療拠点病

院に認定し、3年間で92施設を認定した。これらの拠点病院は本研究班が開設したホームページに掲載した。

**F. 健康危険情報**

該当なし。

**G. 研究発表**

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

表1 2017年度～2019年度に認定した重症薬疹診療拠点病院の一覧

1	旭川医科大学病院
2	秋田大学医学部附属病院
3	埼玉医科大学病院
4	千葉大学医学部附属病院
5	帝京大学医学部附属病院
6	東京大学医学部附属病院
7	東京医科歯科大学医学部附属病院
8	慶應義塾大学病院
9	東京医科大学病院
10	東京女子医科大学病院
11	昭和大学病院
12	東邦大学医療センター大森病院
14	聖マリアンナ医科大学病院
15	横浜市立大学附属病院
16	北里大学病院
17	金沢大学附属病院
18	名古屋市立大学病院
19	愛知医科大学病院
20	藤田保健衛生大学病院

21	京都大学医学部附属病院
22	京都府立医科大学附属病院
23	関西医科大学附属病院
24	大阪医科大学附属病院
25	大阪市立大学医学部附属病院
27	九州大学病院
28	福岡大学病院
29	久留米大学病院
30	熊本大学医学部附属病院
31	鹿児島大学病院
32	大阪大学医学部附属病院
33	愛媛大学医学部附属病院
34	新潟大学医歯学総合病院
35	川崎医科大学附属病院
36	奈良県立医科大学附属病院
37	島根大学医学部附属病院
38	岩手医科大学附属病院
39	東北大学病院
40	獨協医科大学病院
41	山梨大学医学部附属病院
42	浜松医科大学医学部附属病院
43	防衛医科大学校病院
44	順天堂大学医学部附属順天堂医院
45	東京慈恵会医科大学附属病院
46	金沢医科大学病院
47	福井大学医学部附属病院
48	岐阜大学医学部附属病院
49	三重大学医学部附属病院
50	和歌山県立医科大学附属病院
51	兵庫医科大学病院
52	徳島大学病院
53	高知大学医学部附属病院
54	広島大学病院
55	鳥取大学医学部附属病院

56	山口大学医学部附属病院
57	産業医科大学病院
58	宮崎大学医学部附属病院
59	琉球大学医学部附属病院
60	神戸大学医学部附属病院
61	東北医科薬科大学医学部
62	群馬大学大学院医学系研究科
63	信州大学医学部
64	自治医科大学附属さいたま医療センター
65	埼玉医科大学総合医療センター
66	日本医科大学多摩永山病院
67	順天堂大学医学部附属浦安病院
68	東京医科大学病院八王子医療センター
69	東京女子医科大学東医療センター
70	横浜市立大学附属市民総合医療センター
71	獨協医科大学埼玉医療センター
72	佐賀大学医学部
73	札幌医科大学医学部
74	山形大学医学部
75	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
76	岩手県立中央病院
77	新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院
78	地方独立行政法人市立東大阪医療センター
79	大阪はびきの医療センター
80	兵庫県立尼崎総合医療センター
81	筑波大学附属病院
82	聖路加国際病院
83	昭和大学藤が丘病院
84	富山県立中央病院
85	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院
86	大分大学医学部附属病院
87	順天堂大学医学部附属静岡病院
88	一般財団法人 住友病院

89	公益財団法人慈愛会 今村総合病院
90	静岡県立総合病院
91	横須賀共済病院
92	島根県立中央病院

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

重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究

分担研究者 蒔田泰誠 理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー

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) や HLA タイピング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。サルファ剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤またはサラゾスルファピリジン) による日本人重症薬疹患者 15 例をケース群、2,873 例の日本人集団をコントロール群として候補遺伝子アプローチに基づくケースコントロール関連解析を実施したところ、サルファ剤誘発重症薬疹の発症リスクと有意に関連する HLA-A\*11:01 を同定した。

A. 研究目的

ファーマコゲノミクスは、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分野であり、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。

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 や HLA タイピング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。

今年度は、サルファ剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤またはサラゾスルファピリジン) による重症薬疹の発症に関連するゲノムバイオマーカーを探索した。

B. 研究方法

スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤またはサラゾスルファピリジンによる日本人重症薬疹患者 15 例 (ケース群) 及び日本人一般集団 2,878 例 (コントロール群) について候補遺伝子アプローチに基づくケースコントロール関連解析を実施した。

(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おいて、研究課題「薬剤性過敏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、承認済みである。

C. 研究結果

重症薬疹患者 15 例の内訳は皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群、SJS) が 7 例、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) が 1 例、薬剤性過敏症候群 (DIHS) が 7 例であった。服用していたサルファ剤の内訳はスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤が 6 例、サラゾスルファピリジンが 9 例であった。ゲノム解析の結果、SJS または TEN の患者 8 例のうち 6 例 (75%)、DIHS 患者 7 例のうち 4 例 (57%) が

HLA-A\*11:01 を保有していた。すなわち、全ての重症薬疹患者における HLA-A\*11:01 の保有率は 67% であり、日本人集団における保有率 17% と比較して、有意に高頻度であった ( $P=0.000214$ 、オッズ比 9.84)。

ドッキング・シミュレーションにより、スルファメトキサゾールとサラゾスルファピリジンの HLA-A\*11:01 との相互作用を解析したところ、HLA 分子への結合親和性の指標である IC50 値は、それぞれ 78  $\mu\text{M}$  及び 13  $\mu\text{M}$  と計算され、いずれも HLA-A\*11:01 に強く結合することが推定された。

#### D. 考察

ゲノム解析により、HLA-A\*11:01 を保有する患者は、保有しない人に比べてサルファ剤の服用時に重症薬疹を発症するリスクが高いことが示唆された。近年、コンピュータを用いた HLA 分子と医薬品分子のドッキング・シミュレーションにより、薬疹の原因になる医薬品の、特定の HLA 型のタンパク質への結合親和性を予測することが可能になりつつある。本研究においては、スルファメトキサゾールとサラゾスルファピリジンの HLA-A\*11:01 への結合親和性における IC50 値は、臨床用量の両薬物を服用した場合の最高血中濃度 (それぞれ 229  $\mu\text{M}$  及び 16  $\mu\text{M}$ ) と同程度であったことより、両薬物と HLA-A\*11:01 は直接的に相互作用しうると考えられた。

#### E. 結論

本研究で同定した HLA-A\*11:01 は、サルファ剤による治療における重症薬疹の発症リスクを予測するバイオマーカーとして、将来的には発症予防法の確立に活用されることが期待できる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa

K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E. Association of HLA-A\*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol.* 2020 Jan 23. pii: S0022-202X(20)30040-3. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025.

2. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T. HLA-B\*51:01 and CYP2C9\*3 Are Risk Factors for Phenytoin-Induced Eruption in the Japanese Population: Analysis of Data From the Biobank Japan Project. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Oct 23. doi: 10.1002/cpt.1706.

##### 2. 著書

なし

##### 3. 学会発表

1. Ozeki T. Progress and update in association studies as genomic determinants of drug-induced eruptions in Japan. The 5<sup>th</sup> International Stevens-Johnson Syndrome Symposium JSPS Core-to-Core Program “International genome study based elucidation of pathology and assembly of treatment strategy of the severe ocular surface disease”, Kyoto, February 9, 2020.
2. Hikino K. HLA-B\*51:01 and CYP2C9\*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in the Japanese population: the analysis of the data from the Biobank Japan Project. The 5<sup>th</sup> International Stevens-Johnson Syndrome Symposium JSPS Core-to-Core Program “International genome study based elucidation of pathology and assembly of treatment strategy of the severe ocular surface disease”, Kyoto, February 9, 2020.
3. 蒔田泰誠. 副作用回避を目的とした遺伝子検査の社会実装. 第40回日本臨床薬理学会総会, 東京, 2019年12月6日.
4. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C,

Kamatani Y, Mushiroda T. Risk factors for phenytoin-induced eruption in Japanese population: the analysis in the Biobank Japan Project. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019年11月7日.

5. 蓮田泰誠. HLA検査による副作用発現リスクの予測. 第29回日本医療薬学会年会, 福岡, 2019年11月2日.
6. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mushiroda T. HLA-B\*51:01 and CYP2C9\*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in Japanese population: the analysis in the Biobank Japan Project. American Society of Human Genetics (ASHG) 2019 Annual Meeting, Houston, October 17, 2019.
7. Mushiroda T. Clinical implementation of pharmacogenomic biomarkers for avoidance of severe adverse drug reactions. The 7<sup>th</sup> China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, Kunming, August 4, 2019.
8. Mushiroda T. Targeted NGS panel, PKseq as an effective tool to identify pharmacogenomic biomarkers. Genomic Medicine 2019, Hanoi, June 7, 2019.

**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

第2回 Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の全国疫学調査(患者推計)

研究分担者 黒沢 美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授  
末木 博彦 昭和大学医学部皮膚科学講座 教授  
共同研究者 須長 由真 昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座 大学院生

研究要旨

当研究班では2008年に2005～7年のStevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症(以下SJS/TEN)の症例を対象に全国疫学調査を実施したが、それから約10年経過し、SJS/TENの診断基準が変更され(2016年)、診療ガイドラインの作成・公表がされた。また、新規治療法が保険適用されたこともあり最新のデータが必要となり、第2回SJS/TENの全国疫学調査を実施することになった。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。一次調査の対象施設は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(662施設)および全国の病院から病床数別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科1205施設とした。対象は2016年1月1日～2018年12月31日の3年間に当該疾患で受療した患者とし、2019年1月に第二回SJS/TENの全国疫学調査を開始した。一次調査票は2019年4月9日まで回収し、最終的に一次調査回収数は709科、回収率は58.8%であった。一次調査の報告患者数はSJSが653例、TENが249例であった。9月初旬までに届いた二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、症例の転院先などを確認し、それらの情報を基に患者数を推計した。2016～18年の3年間に全国の病院を受療した患者数はSJSが930人(95%信頼区間840～1020人)、男性380人(95%CI340～420人)、女性550人(95%CI490～610人)、中毒性表皮壊死症(TEN)は370人(95%信頼区間330～410人)、男性185人(95%CI160～210人)、女185人(95%CI160～210人)と推計された。

共同研究者  
森田栄伸 島根大学医学部教授  
小風 暁 昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授  
新原寛之 島根大学医学部附属病院講師  
相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科教授  
浅田秀夫 奈良県立医科大学医学部教授  
阿部理一郎 新潟大学大学院医歯学総合研究科教授  
橋爪秀夫 島田市民病院診療部副院長兼皮膚科主任部長  
椛島健治 京都大学大学院医学系研究科教授  
大山 学 杏林大学医学部教授

高橋勇人 慶応義塾大学医学部専任講師  
藤山幹子 四国がんセンター皮膚科医長  
外園千恵 京都府立医科大学医学部眼科学講座教授  
渡辺秀晃 昭和大学医学部皮膚科学講座教授

A. 研究目的

Stevens-Johnson症候群(以下SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)は高熱や全身倦怠感などの症状を伴い、全身に紅斑、びらん、水疱が多発し、表皮の壊死性障害を認める疾患である。本疾患の全国疫学調査(臨床像の把握)は2008年に2005～07年の症例を対象に行われた<sup>1)</sup>。

第2回となるSJS/TENの全国疫学調査では一次調査で全国の患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。二次調査では2016年の診断基準改訂に伴う診断件数変化の有無、診療ガイドライン作成による診療実績の変動、免疫グロブリン大量静注療法と血漿交換療法の保険適用による治療法の変化、死亡率や後遺症発症率変動の有無、本疾患の発症に関与する免疫学的背景を明らかにする。

全国の多施設を対象に情報を収集し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。本調査結果は信頼性の高い基礎情報となる。

## B. 研究方法

本調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を把握する二次調査で構成される。

(1)患者数を推計する一次調査対象施設は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(662施設)および全国の病院から病床数別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科計1205施設である(表1)。

日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設については日本皮膚科学会からリストの提供を受けた。病床数別層化無作為抽出は難治性疾患政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」<sup>2)</sup>が作成したマニュアルに沿って、難治性疾患等政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究(研究代表者 中村好一:自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)」が行い、対象医療機関リストの提供を受けた。

対象は2016年1月1日～2018年12月31日の3年間にSJS/TENの診断基準に該当する患者数とし、2019年1月7日に一次調査を開始した。一次調査で調査依頼状、診断基準<sup>3)</sup>、返信用ハガキを送付し、1月末日までの回答を依頼した。2月6日までに回収されなかった施設に2月12日に再依頼状と診断基準、一次調査票を送付した。再依頼状で2月27日までに一次調査票の投函を依頼した。

(2)二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で該当症例のあった施設に随時二

次調査票を送付した。二次調査で送付した資料は、依頼状、二次調査票、二次調査記入例、他の医療機関への試料・情報の提供に関する記録、3例以上の施設に二次調査個人票の「調査対応番号」と「カルテ番号」の対応表、所属機関長へ届けていただく書類として、他の医療機関への既存試料・情報に関する届出書、情報公開文書、昭和大学の倫理審査委員会承認の写しと同研究計画書、返信用封筒である。

二次調査票の項目は1. 診断基準、2. 患者基本情報(入院日、退院日、年齢、性別、身長、体重、血圧、原疾患、既往歴、免疫に影響を及ぼす薬剤の使用歴など)、3. 被疑薬及び投与期間、原因薬剤検索、4. 臨床症状及び検査所見(症状出現日、発熱、皮疹の正常・面積、病理組織学的検査、眼症状、粘膜症状、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害、感染症合併)5. 重症度スコア、6. 治療、転帰(転院先を含む)、後遺症である。

### (倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則して実施した。

全国調査一次調査は対象施設の患者数のみの報告であり個人情報を含まない。二次調査票は匿名化されており、個人が特定されるような氏名、カルテ番号などの情報は含まない。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。研究概要(研究目的・調査内容等)を適切に通知・公開し、診療録情報の利用について適切な拒否の機会を設けることとした。

本調査の実施計画は昭和大学(承認番号2658、平成30年9月26日)、順天堂大学(順大医倫第2018132号、平成30年11月28日)の倫理審査委員会の承認を得た。研究班代表者の島根大学、分担研究者施設でも倫理審査の承認を得た。

## C. 研究結果及びD. 考察

一次調査は2019年4月に終了した。表1に第2回Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査一次調査層



別対象数、抽出率及び回収状況(最終)を示す。一次調査回収数は709科、回収率は58.8%と良好であった。層別の回収率は医学部付属病院が最も高く81%であった(表1)。ここには示していないが皮膚科研修医施設の回収率は本調査全体の回収率より高い65.9%であった。

一次調査の報告患者数はSJSが653例、TENが249例で医学部付属病院や500床以上の病院からの報告が多かった(表1)。9月初旬までに届いた二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、症例の転院先などを確認し、それらの情報を基に患者数を推計した。

表2にSJS/TENの2016~18年の3年間の受療患者数推計結果を示す。SJSは930人(95%信頼区間840~1020人)、男性が380人(95%CI340~420人)、女性550人(95%CI490~610人)、中毒性表皮壊死症(TEN)は370人(95%信頼区間330~410人)、男性185人(95%CI160~210人)、女185人(95%CI160~210人)と推計された。

2015~17年の指定難病受給者数はSJSが150~200人/年、TENが約50人/年であったので、全国の実際の患者数は約2倍程度と思われる。

## 謝辞

日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設リストを提供して下さった日本皮膚科学会および、全国の病院から病床数別の層化無作為抽出した施設(皮膚科)リストを提供して下さった難治性疾患等政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究(研究代表者 中村好一:自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)」に感謝いたします。また全国調査一次調査にご協力下さった全国の皮膚科ご担当の先生方、二次調査で貴重な症例をご報告下さった先生方に深くお礼を申し上げます。

## E. 結論

昨年度~今年度に第2回SJS/TENの全国疫学調査を実施した。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。一次調査の対象施

設は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(662施設)および全国の病院から病床数別に層化無作為抽出された施設と全大病院の皮膚科1205施設とした。対象は2016年1月1日~2018年12月31日の3年間に当該疾患で受療した患者とし、2019年1月に調査を開始した。一次調査は2019年4月に終了し、最終的な一次調査回収数は709科、回収率は58.8%であった。一次調査の報告患者数はSJSが653例、TENが249例であった。9月初旬までに届いた二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、症例の転院先などを確認し、それらの情報を基に患者数を推計した。2016~18年の3年間に全国の病院を受療した患者数はSJSが930人(95%信頼区間840~1020人)、男性380人(95%CI340~420人)、女性550人(95%CI490~610人)、中毒性表皮壊死症(TEN)は370人(95%信頼区間330~410人)、男性185人(95%CI160~210人)、女185人(95%CI160~210人)と推計された。

## 参考文献

- 1) 重症薬疹研究班、北見周、渡辺秀晃、末木博彦、飯島正文、相原道子、池澤善郎、狩野葉子、塩原哲夫、森田栄伸、他. 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調査研究—. 2011; 121(12):2467-2482.
- 2) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版. 厚生労働科学研究費補助金難治性等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班(研究代表者 中村好一),2017年1月.
- 3) スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)診断基準、中毒性表皮壊死症(TEN)診断基準. 重症多形滲出性紅斑に関する研究班(<https://takeikouhan.jp/criterion.html>)

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

## 2. 著書

なし

## 3. 学会発表

1. 黒沢美智子, 末木博彦, 須長由真, 森田栄伸, 小風暁, 新原寛之, 相原道子, 浅田秀夫, 阿部理一郎, 橋爪秀夫, 椛島健治, 大山学, 高橋勇人, 藤山幹子, 外園千恵, 渡辺秀晃, 中村好一: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の患者数推計: 全国疫学調査より, 第 30 回日本疫学会学術総会, 京都, 2/20-2/22, 2020.

## 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

表 1 第 2 回 Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況(最終)

皮膚科調査対象機関 (層)	対象科 数	抽出率	抽出 数	回収数 (4/9 最終)	回収率	報告患者数	
						SJS	TEN
医学部附属病院	137	100%	137	111	81.0%	336	146
500 床以上の一般病院	248	100%	248	134	54.0%	142	58
400～499 床の一般病院	232	100%	232	138	59.5%	79	24
300～399 床の一般病院	342	100%	342	183	53.5%	77	17
200～299 床の一般病院	286	21.0%	60	34	56.7%	5	2
100～199 床の一般病院	755	10.3%	78	37	47.4%	0	0
99 床以下の一般病院	560	5.0%	28	13	46.4%	0	0
特別階層病院	80	100%	80	59	73.8%	14	2
合計	2640	45.6%	1205	709	58.8%	653	249

表 2 SJS/TEN の 2016～18 年の 3 年間の受療患者数推計結果

病型	推計受療患者数	95%信頼区間
スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)	930 人	840～1020 人
(男性)	380 人	340～ 420 人
(女性)	550 人	490～ 610 人
中毒性表皮壊死症(TEN)	360 人	275～ 450 人
(男性)	160 人	105～ 210 人
(女性)	175 人	110～ 240 人

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

第2回 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死(融解)症の全国疫学調査

分担研究者 末木 博彦 昭和大学医学部皮膚科 教授  
須長 由真 昭和大学医学部皮膚科 大学院生

研究要旨

2016-2018年の全国の患者数を推計する一次調査と、症例有の施設に調査票を発送し臨床疫学像を確認する二次調査を行い全国160施設のSJS 315例TEN 174例、計489例を解析した。平均年齢はSJS 53.9±23.0歳、TEN 61.8±21.9歳でTENは前回調査より6歳高かった。死亡率はSJS 4.1%、TEN 29.9%。死亡のリスク因子としてTEN(SJSと比較)、65歳以上、腎障害、細菌感染症、糖尿病、循環器疾患、悪性腫瘍、被疑薬が抗菌薬、眼・口・陰部全ての粘膜障害、経過中の腎障害が統計学的に有意であった。経過中の敗血症発症リスク因子として男性、TEN、広いびらん面積、低Hb、糖尿病、循環器疾患が有意であった。治療法ごとでSCORTENでの実際の死亡数/予測死亡数の比を比較すると最も死亡を減少させたのがステロイド大量療法(0.4)、続いてステロイドパルス療法(0.52)であった。眼後遺症の頻度はSJSでは不変であったがTENで前回調査より半減した。

A. 研究目的

皮膚科専門医研修施設を対象として2005-2007年の患者を集計した本疾患の第一回全国疫学調査が2008年に行われ、約10年が経過した。その間に診断基準の改訂、診療ガイドラインの作成・公表、治療法の保険適用などがあったため、臨床疫学像が変化している可能性があり、第二回全国疫学調査を行うこととした。前回調査と調査項目は大きく変えていないため前回との比較が可能と考えられた。第一回調査は無作為抽出を行わなかったため全国の受療数の推計が困難であった。今回は病床規模別に無作為抽出をして対象医療機関を選定したため受療患者数の推計が可能となった。今回の第二回調査では10年間における臨床疫学像の変化、特に生命予後や後遺症発症率の推移を知る事、新たな検討として死亡リスク因子を明確にするとともにSCORTENを指標としてどの治療法が死亡率低減に寄与するかを明らかにすることを主要な目的とした。

B. 研究方法

本調査は調査対象期間にSJS/TENで受療した全国の患者数を推計する一次調査とSJS/TENの臨床疫学像を確認する二次調査で構成された。一次調査対象施設は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(664施設)および全国の病院から病床数別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科、約1200施設である。一次調査は郵送法で2016-2018年の3年間にSJS/TENの診断基準に該当する男女別患者数のみをハガキに記入し返送していただいた。一次調査票の発送、回収、患者数推計は順天堂大学衛生学講座で行った。二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で症例のあった全施設に順天堂大学衛生学講座より随時二次調査票を発送した。二次調査票は担当医が診療録の情報を記入し、昭和大学医学部皮膚科学講座に返送した。二次調査には1. あてはまる診断基準、2. 患者基本情報、3. 被疑薬及び投与期間、原因薬剤検索、4. 臨

床症状及び検査所見 5. 重症度スコア、6. 治療、転帰（転院先を含む）、後遺症の調査が含まれる。データの統計学的解析は昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座で行った。

### （倫理面への配慮）

本調査は、2016-2018 年の 3 年間に SJS/TEN で受療した全国の患者数を推計する一次調査と SJS/TEN の臨床疫学像を確認する二次調査で構成された。難治性疾患政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」が作成したマニュアルに基づいて実施した。プロトコルは、昭和大学医学研究科の倫理委員会承認された(承認番号 No.2658)。

## C. 研究結果

- 1) 二次調査として 160 施設(市中病院 96 施設、大学病院 64 施設)から調査票を回収し、SJS 315 例、TEN 174 例、計 489 例を解析した。前回は大学病院が中心であったが今回は市中病院の割合が多かった。
- 2) 年齢は SJS(n=315)が 53.9±23.00 歳(前回 54.5±20.17 歳)、TEN(n=174)が 61.8±21.90 (前回 55.2±19.84 歳)であった。前回調査に比べ TEN の平均年齢が 6 歳高かった。
- 3) 原疾患において悪性腫瘍の割合が TEN で前回調査の 9.1%から 17.8%とほぼ 2 倍に増加した。この点が TEN における死亡率が前回調査より増加した一因と考えられた。
- 4) 被疑薬の上位 3 薬剤群は前回と同様の結果であったが、前回調査と比較し、TEN で抗てんかん薬を被疑薬とする症例が 3.1%(前回 9.1%)と減少していた。
- 5) 原因薬検査においてパッチテストの施行率は SJS 315 例中 42 例(13.3%)<前回 33.3%> TEN 174 例中 24 例(13.8%)<前回 33.9%>と大幅に減少したのに対し、DLST は SJS 315 例中 212 例(67.3%)<前回 49.2%>、TEN は 174 例中 115 例(66.1%)<前回 60.7%>と増加した。
- 6) 他臓器障害について前回調査と 6%以上の変化があったのは TEN の腎機能障害(35%→44%)のみであった。
- 7) 治療では SJS/TEN 共に前回調査に比較しステロイド大量療法単独の割合が減少し、IVIG との組み合わせが増加した。特に TEN では保険適用に伴い、前回調査ではほとんどなかった IVIG や血漿交換を組み合わせた治療が 52.2%と多くを占めた。
- 8) 転帰では SJS の死亡が 4.1%(前回 3%)、TEN の死亡が 29.9%(前回 19%)であった。
- 9) 眼後遺症は前回調査と比較し、SJS では変化がなかったが、TEN では半分以下に減少した。
- 10) 発症前にステロイド薬投与ありの SJS/TEN 症例は 68 例(15.6%)あり欧米からの報告と同程度であった。SJS より TEN の割合が高く、発熱は低率だが、死亡率は高かった。被疑薬は抗菌薬が多かった。
- 11) 敗血症発症のリスク因子として広いびらん面積、低ヘモグロビン、糖尿病、循環器疾患、ICU 入院があげられた。
- 12) 死亡のリスク因子解析では 65 歳以上の高齢者(性別で調整)においてオッズ比が最も高かった(オッズ比 4.02、95%信頼区間 2.22-7.26)。その他の死亡リスク因子として、原疾患としての腎障害、細菌感染症、糖尿病、循環器疾患、悪性腫瘍、被疑薬に抗生剤が含まれる、眼・口・陰部の 3 か所にわたる粘膜障害、経過中に発現した腎障害、ICU 入院、が統計学的に有意であった。
- 13) SCORTEN に準じた治療法別の死亡数/予測死亡数の解析ではステロイド大量療法が最も死亡数を減少させ(死亡数が予測値の 40%)、続いてステロイドパルス療法(死亡数が予測値の 52%)であった。

## D. 考察

本調査で前回調査から変化があった点は以下の通りである。TEN の平均年齢が 55.2 歳から 61.8 歳へ 6.6 歳上昇した。SJS/TEN とともに原疾患として悪性腫瘍は増加し、TEN の被疑薬として抗てんかん薬が 9.9%から 3.1%へ減少した。原因薬検査としてパッチテストの施行率が SJS で 33.3%から

13.3%へ、TEN で 33.9%から 13.8%へ低下した一方で、DLST 施行率は SJS で 49.2%から 67.3%へ、TEN で 60.7%から 66.1%へ増加した。TEN の他臓器障害として腎障害が 35%から 44%へ増加し、SJS/TEN とともに集学的治療が増加した。TEN の死亡率が 19%から 29.9%と 10%も増加した反面、TEN における眼後遺症は 20.4%から 8%へ著明に減少した。

原疾患としての悪性腫瘍の増加については TEN で前回は良性・悪性腫瘍が 9.1%であったが今回は悪性腫瘍が 17.8%を占め、SJS では前回良性・悪性腫瘍は原疾患の上位 5 番目までに入らなかったが今回は悪性腫瘍が原疾患の中で 2 番目に多く、全体の 14.0%を占めた。集学的治療の増加については前回調査では 2 療法以上の併用療法が SJS で 14.9%、TEN で 50.6%であったのに対し今回は SJS で 30.4%、TEN で 60.6%を占めた。SJS、TEN とともに前回調査ではステロイド大量療法単独やパルス療法単独が多かったのに対し、今回は IVIG 療法の保健適用もあってかステロイド大量療法やパルス療法に IVIG 療法を併用した併用療法が増加していた。前回同様当然とは考えられるが、TEN の方が集学的治療の占める割合が多かった。

死亡率の増加については、今回の調査では死亡率が SJS で 4.1%、TEN で 29.9%であり前回調査の SJS 3.1%、TEN 19%から上昇していた。これについては TEN では前回調査より平均年齢が 6 歳高くなったことが原因の一つと考えられる。また、両疾患とも原疾患として、死亡リスクとして有意であった悪性腫瘍の割合が増加したことも死亡率の上昇につながっていると考えられる。TEN で腎機能障害を生じた割合が多くなった事も死亡率が高くなった要因と推察された。前回調査より市中病院からの報告割合が増加したが、大学病院と市中病院の間で死亡率に有意差はなかった。

診断基準について、前回調査後 2016 年に SJS/TEN の診断基準の改訂があり、新しい診断基準での合致率を算出した。本研究に

において SJS の診断基準のうち、項目 1,2,3,5 は合致率 85%を越えていたが病理組織学的検査の結果である診断基準 4 は 82.2%にとどまっており、これは生検未施行の症例があったためと考えられる。

また、前回調査よりも生検の施行率が SJS で 72%から 89.5%へ、TEN で 82%から 92.5%へと上昇していたのは、診断基準に病理診断が含まれるようになったためと考えられる。

経過中の敗血症のリスク因子は HuiKai らの報告で低 Hb、びらん 10%以上、循環器疾患の存在が挙げられており、今回の調査と同様であった。さらに今回の調査では男性、糖尿病もリスク因子として有意であった。びらんが広範囲に及ぶことで細菌の侵入経路が広がること、糖尿病で感染を重症化させやすいことが原因と考えられる。

死亡のリスク因子としては今回の調査では年齢 65 歳以上、TEN、原疾患としての腎障害、細菌感染症、糖尿病、循環器疾患、悪性腫瘍、被疑薬に抗生剤がふくまれること、眼・口・陰部の 3 か所にわたる粘膜障害、経過中に発現した腎障害、ICU 入院が有意となった。過去の報告では Derek ら<sup>3</sup>の報告で高齢、感染、血液悪性腫瘍、腎不全がリスク因子とされ、Liwang ら<sup>4</sup>の報告では悪性腫瘍、膠原病、元々の肝・腎障害、膠原病、眼・口・陰部 3 か所にわたる粘膜障害、剥離面積 20%以上、経過中の肝・腎機能障害、SCORTEN スコアが 2 より大きいことがリスク因子としてあげられた。Harib Ezaldein らの報告では 70 歳以上、肝硬変、悪性腫瘍がリスク因子としてあげられた。今回の調査では膠原病や肝機能障害は死亡リスクとして有意ではなかったが過去の報告では死亡リスクとして有意であった。

SCORTEN による予測死亡率を基にした治療効果の比較ではステロイド大量療法が最も死亡数を減少させ、続いてステロイドパルス療法という結果で、この 2 つのみが有意に減少させる結果となった。RGmichelett ら<sup>2</sup>の報告では全体、IVIG のみ、

ステロイドのみ、IVIG+ステロイド併用、支持療法で比較されており、予測死亡数と実際の死亡数の比(95%信頼区間)が全体で0.7(0.58-0.79)IVIGのみで0.79(0.55-0.92)ステロイドのみで0.72(0.48-0.89)、IVIG+ステロイド併用で0.52(0.21-0.79)、支持療法で0.70(0.47-0.87)となっており、IVIG+ステロイドが最も結果がよかった。今回の調査でSCORTENスコアにより換算はしたものの集学的治療の成績が下がるのは、重症度による治療法選択のバイアスがかかっているものと考えられた。また、SCORTENスコアが最悪時のものとはいえ、全体でも死亡数は予測値の59%にとどまり有意に予測値より死亡数が少なく、RGmichelettiらの報告でも全体の死亡数は予測値の70%で有意に予測値より死亡数が少なくなっていることよりSCORTENが提唱された時期より世界的にSJS/TENの予後が改善した可能性も考えられた。

本研究の長所は全国規模で多くの症例から情報を集めたことにより、精度の高い解析が可能であったことである。一方、短所として、二次調査票の記載は担当医に任せられ、記載者によって解釈が異なることもあるため、多少の誤差は生じていると考えられる。治療法別の効果検討では倫理上、コホート研究や二重盲検試験は困難である。このためSCORTENスコアを基にした予測死亡率からどの程度改善できるかにより治療効果を評価した。本来SCORTENスコアは発症初期に算出すべきものであるが、本調査では検査値は最も増悪時の記載しかなく、測定日も項目ごとに異なり、記載のない項目もある。そこで7点満点に換算し四捨五入して整数にして算出したため、今回用いたSCORTENスコアは原著に基づいた正確なSCORTENスコアではない。

今回の調査では第一回調査から11年たったの疫学像や臨床像、治療法の変化や、死亡リスク因子、治療法による予後の違い、敗血症のリスク因子などが明らかとなった。今回の死亡リスク解析結果や過去の報告から現状のSCORTENに含まれる評価項目は

概ね適正と考えられるが、実際の死亡率は予測死亡率の60-70%にとどまっており、両者の間に乖離が見られる。本研究で性別、年齢65歳以上、被疑薬に抗菌薬を含む、3つ以上の粘膜障害など新たなリスク因子も解明されたことから、より精度の高い予測死亡率を算出できるようこれらの結果を踏まえたSCORTENスコアの改良と検証が必要と考えられた。

## E. 結論

前回調査と比較TENの平均年齢が6歳上昇し、基礎疾患として悪性腫瘍が増加、腎機能障害併発例の増加を背景にTENの死亡率が19%から29.9%へ上昇した。これに対し、眼後遺症の頻度はTENで前回調査より半減した。死亡のリスク因子としてTEN(SJSと比較)、65歳以上、腎障害、細菌感染症、糖尿病、循環器疾患、悪性腫瘍、被疑薬が抗菌薬、眼・口・陰部全ての粘膜障害、経過中の腎障害が確認された。経過中の敗血症発症リスク因子として男性、TEN、広いびらん面積、低Hb、糖尿病、循環器疾患が有意であった。SCORTENでの実際の死亡数/予測死亡数の比を比較すると最も死亡を減少させた単独の治療法はステロイド大量療法(0.4)、続いてステロイドパルス療法(0.52)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

1. 末木博彦：SJSとEM majorとの鑑別 皮膚科トラブル対応テキスト，出光俊郎編，文光堂，東京，pp39-41，2019.
2. 末木博彦：免疫再構築症候群(IRIS)，宮地良樹編，All about 皮膚科学，メディカルレビュー社，東京，pp190-191，2019.
3. 末木博彦：薬疹. 泉 孝英 編，—今日の診療のために—ガイドライン外来診療. 日経BP社，東京，pp337-342，2020.
4. 末木博彦：最近のトピックス2019

- Non-HIV免疫再構築症候群の病態としての薬疹. 臨皮73(5増) 38-43, 2019.
5. 末木博彦: SGLT2阻害薬による薬疹. *Visual Dermatol* 19(2) 144-149, 2020.
  6. Sueki H, Kitami Y, Watanabe H: Severe Cutaneous Adverse Reactions during Tapering of High-Dose Systemic Steroid Therapy for Autoimmune Diseases: Implications for Non-HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Case Rep Dermatol*. 2019;11(2):166-174.
  7. Nakamura R, Watanabe H, Sueki H, et al: Association of HLA-A\*11:01 with sulfonamide-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese patients. *J Invest Dermatol*. 2020 pii: S0022-202X(20)30040-3.
  8. Ito Y, Kitakawa M, Koshikawa S, Watanabe H, Sueki H: CD14 and CD16 expression in non-infectious granulomatous skin diseases. *J Cutan Immunol Allergy*. 2019. Doi:10.1002/cia2.12091.
  9. 鈴木茉莉恵, 猿田祐輔, 渡辺秀晃, 末木博彦: アバタセプトによる乾癬型薬疹, 皮膚臨床, 61:1391-1394, 2019.
  10. 新屋光一郎, 佐々木 駿, 須長由真, 城内和史, 渡辺秀晃, 末木博彦: ST合剤によるStevens-Johnson症候群. 皮膚病診療. 42(2):152-155, 2020.
  11. 張田修平, 佐々木 駿, 新屋光一郎, 鈴木茉莉恵, 北島真理子, 猿田祐輔, 北見由季, 渡辺秀晃, 末木博彦, 三浦瑛子, 恩田 秀寿, 中島靖浩, 八木正晴, 土肥謙二: シアナミドによる中毒性表皮壊死症 (TEN) の1例. 皮膚臨床 62 (3) : 276-280, 2020.
  12. 張田修平, 猿田祐輔, 中村華子, 鈴木茉莉恵, 北島真理子, 北見由季, 渡辺秀晃, 末木博彦: Thymoma-associated multiorgan autoimmunity(TAMA)の皮膚病変としての graft-versus-host disease (GVHD)-like erythroderma. 臨皮 73(5増): 10-16, 2019.
2. 著書  
なし
  3. 学会発表
  1. Sasaki S, Sueki H, Yamashita M, Shibato J, Harvey B, Hashimoto H, Takasaki I, Nakamachi T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Shioda S : PACAP – sweat secretion and sweat gland-. The Akira Arimura Memorial VIP PACAP and Related Peptides Symposium 30years after PACAP discovery (LosAngeles, United States, 2019. 11)
  2. Suzuki M, Saruta Y, Kitami Y, Watanabe H, Sueki H: Elevated serum osteopontin in drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug eaction with eosinophilia and systemic symptoms, 24<sup>th</sup> World Congress of Dermatology 2019 (Milano, Italy, 2019.6)
  3. 末木博彦: EGFR阻害薬、マルチキナーザ阻害過中の腎障害薬: 皮膚障害とその対策 第118回日本皮膚科学会総会. (名古屋市, 2019. 6)
  4. 末木博彦: SJS/TEN診療のポイント 第70回日本皮膚科学会中部支部学術大会. (金沢市, 2019. 10)
  5. 末木博彦: 重症薬疹の診断と治療 第4回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会. (横浜市, 2019. 12)
  6. 張田修平, 猿田祐輔, 李 殷先, 新屋光一郎, 村上遥子, 北島真理子, 佐々木駿, 北見由季, 渡辺秀晃, 末木博彦: 経過中graft-versus-host disease (GVHD)-like erythrodermaを呈した thymoma-associated multiorgan autoimmunity (TAMA) の1例. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. (神奈川, 2019.11)
  7. 須長由真, 小林香映, 新屋光一郎, 張田修平, 川崎恵吉, 三輪裕介, 末木博彦: サラゾスルファピリジンによる薬剤性過敏症症候群(DIHS) の1例. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. (神奈川, 2019.11)
  8. 李 殷先, 田代康哉, 荻原麻里, 渡辺秀晃, 末木博彦, 石橋 智, 永田茂樹, 國廣佳奈, 他: 皮疹軽快後に劇症1型糖尿病・脱毛症・橋本病を続発した薬剤性過敏症症候群.第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (神奈川,

2019.11)

**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  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究

研究代表者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科学 教授  
分担研究者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学 講師

研究要旨

本研究班で作成した Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) の診療ガイドライン 2016 では、ステロイド全身投与が推奨されている。しかし、海外の報告のシステマティックレビューでは、その有効性の評価は一定しないとされている。本研究では、SJS/TEN の急速進行例に対するステロイドパルス療法の有効性と安全性を評価することを目的とした。2020 年 3 月 31 日登録終了時点で 6 例が登録され、評価が終了した。台湾で登録された 5 例を合わせて解析し、ステロイドパルス療法の有用性を評価する予定である。

**A. 研究目的**

本研究班で作成した Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) の診療ガイドライン 2016 では、SJS/TEN の治療にステロイド全身投与が推奨されている。重症例や急速進行例あるいは重篤な眼合併症のある例では、ステロイドパルス療法を考慮するとされる。本研究班で集積した SJS 223 例、TEN 100 例について、ステロイド投与量を検討した結果、多重ロジスティックモデルによる死亡リスクと後遺症リスク分析では、死亡のリスクを上げていたのは年齢、TEN、重症度スコアであった。死亡のリスクが低かったのは女性、ステロイドパルス療法であった。一方、海外の報告のシステマティックレビューでは、その有効性の評価は一定しないとされている。本研究では、SJS/TEN の急速進行例に対するステロイドパルス療法の有効性と安全性を評価することを目的とした。

**B. 研究方法**

(1) 解析対象者 6 例

適格基準：

1) 本研究班により作成された SJS/TEN 診療ガイドライン 2016 の診断基準にて

SJS/TEN と診断されている。

2) 水疱あるいは表皮剥離面積が体表面積の 1% 以上ある。

3) 同意時の年齢が 20 歳以上、90 歳以下である。

4) 発症後（水疱形成開始後）3 日以内である。水疱や紅斑の新生がみられる。

5) 研究参加について本人（あるいは代諾者）から文書で同意が得られている。

(2) 実施法：

本研究班の分担研究者の所属する施設の多施設共同オープン臨床研究として実施する。ステロイドパルス療法を実施し、その後のステロイド投与量はプレドニゾン換算で 0.5mg/kg/日とし、重症の眼症状を示すものはプレドニゾン換算で 1mg/kg/日とした。

(3) 参加施設：

本研究班の分担研究者の所属する 3 施設

(4) 評価方法：

1) 主要評価項目：本研究班で設定した継時的病勢評価スコアの改訂版の 6 点以上の改善を有効と判定する（ステロイドパルス療法開始日のスコアと 7 日目のスコアの比較）。

2) 副次評価項目：継時的病勢評価スコアの改訂版の 6 点以上の改善を有効と判定する

(ステロイドパルス療法開始日のスコアと4、10、20日目のスコアの比較)。

### (倫理面への配慮)

島根大学医学部倫理委員会にて「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」の研究課題名で承認(承認番号 2592)を得た。被験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実施した。

### C. 研究結果

2020年3月31日時点で6例が登録され、評価が終了した。登録施設は島根大学医学部附属病院で2例、杏林大学医学部附属病院で2例、横浜市立大学医学部附属病院2例、合計6例であった。主要評価項目で有効は4例で1例は病勢進行のため脱落、1例は死亡であった。

### D. 考察

ステロイドパルス療法の有用性を確認するためには、プラセボ群との比較試験が望ましいが、対象とするSJS/TENは致死率が高い疾患であるため、ステロイドパルス療法単群のオープン試験とした。

2021年3月31日まで3研究機関で6例を登録し、ステロイドパルス療法の有用性を評価した結果、4例が有効(有効率66.7%)であった。台湾で同様のプロトコールで登録された5例を合わせて11例の経過を分析し、最終評価を行う予定である。

### E. 結論

本研究では、SJS/TENの急速進行例に対するステロイドパルス療法の有効性と安全性を評価することを目的とし、2021年3月31日まで3研究機関で6例を登録し、4例で有効(有効率66.7%)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

1. 森田栄伸 : スティーヴンス・ジョンソ

ン症候群. 指定難病ペディア 2019. 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 編. 日本医師会. s143-s144, 2019

2. 森田栄伸 : 薬剤アレルギーと眼症状ー皮膚科からの警鐘ー. MB OCULISTA 79: 52-57, 2019
3. Tashiro Y, Azukizawa H, Asada H, Niihara H, Morita E, Yamauchi T, Mizukawa Y, Kusakabe Y, Numazawa S, Izumi M, Sueki H, Watanabe H: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs. J Dermatol 46(3): 226-233, 2019
4. Olteanu C, Shear NH, Morita E, Chung WH, Niihara H, Matsukura S, Rena Hashimoto R, Dodiuk-Gad RP: The 10th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Shimane, Japan, 2018: Focus on New Discoveries. Drug Safety 42(6): 797-801, 2019
5. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T: HLA-B\*51:01 and CYP2C9\*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in the Japanese population: analysis of data from the Biobank Japan Project. Clin Pharmacol Ther 2019 Oct 23. doi: 10.1002/cpt.1706. [Epub ahead of print]
6. Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Tohyama M, Watanabe H, Tokura Y; Drug Allergy Database Committee in Japanese Cutaneous Immunology and Allergy Association. Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: A proposal of standardized terminology. J Dermatol 2019 Nov 28. doi: 10.1111/1346-8138.

15164. [Epub ahead of print]Tohyama M.

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

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

重症多形滲出性紅斑の眼合併症治療・後遺症の診断と重症度分類・治療の臨床研究

分担研究者 外園千恵  
京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の眼後遺症について、5 年を超える長期経過においてどのように変化するかを検討した。京都府医大に受診した SJS/TEN 患者 186 例のうち、5 年以上経過観察でき、かつ観察前および観察中に眼表面への手術介入がない症例 68 例 108 眼(男 24 例、女 44 例、発症時年齢  $23.1 \pm 17.1$  歳)を対象とした。評価開始時および 5 年後の前眼部所見を撮影された画像とカルテ所見をもとに比較、検討した。前眼部所見の評価は既報に基づき、臨床的結膜侵入、血管侵入、角膜混濁、角化、瞼球癒着、結膜囊短縮(上下)を各々 0~3 点の 4 段階でスコア化し、総合スコア (最大 21 点) の 2 点以上の増加を悪化とした。対象となった 108 眼のうち、不変 79 眼、悪化が 29 眼であった。初診時に臨床的結膜侵入、血管侵入のスコアが 1 あるいは 2 点のものは 0 点あるいは 3 点のものと比較して悪化する比率が有意に高かった。眼後遺症患者では、長期経過において約 3 割で前眼部所見が悪化する。角膜に軽度ないし中等度の結膜侵入や血管侵入を認める症例が、長期経過で悪化するリスクを有する可能性が示唆された。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) は、突然の高熱および全身及び粘膜に発疹とびらんを生ずる急性の重篤な全身性皮膚粘膜疾患で、近年は Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死症 (TEN) に分類される。いずれも致死率が高く急性期は救命のための全身管理が主体となるが、救命後の後遺症として、高度の視力障害とドライアイをきたし、社会復帰が困難となる。

眼科では後遺症を長期に診療するが、SJS と TEN とともに慢性期の眼所見は同じであり両者をまとめて SJS と呼ぶことが多い。慢性期 SJS では、眼所見が数年単位で悪化している症例に遭遇するが多数例での報告はない。そこで SJS 眼後遺症が長期経過の中でどのように変化するか、また悪化のリスク因子について検討した。

B. 研究方法

1998 年から 2011 年までに京都府医大に受診した SJS 患者 186 例のうち、5 年以上経過観察でき、かつ観察前および観察中に眼表面への手術介入がない症例 68 例 108 眼(男 24 例、女 44 例、発症時年齢  $23.1 \pm 17.1$  歳)を対象とした。定期的に撮影した写真をもとに前眼部所見を評価し、評価開始時および 5 年後の所見を比較、検討した。前眼部所見の評価は既報に基づき、臨床的結膜侵入、血管侵入、角膜混濁、角化、瞼球癒着、結膜囊短縮(上下)を各々 0~3 点の 4 段階でスコア化し、総合スコア (最大 21 点) の 2 点以上の増加を悪化とした。

(倫理面への配慮)

京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて「Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)の眼合併症に関する疫学調査」(決定通知番号 RBMR-E-393-2) および「角結膜疾患の臨床

経過ならびに病因解明に関する研究」(決定通知番号 ERB-C-1006-1)の承認を得ており、レトロスペクティブな解析であるため患者同意書を要さず、外来に研究情報を掲示した。

### C. 研究結果

対象となった108眼のうち、不変79眼、悪化が29眼であった。両眼を評価できた症例は40例あり、そのうち両眼とも悪化あり10例、両眼とも悪化なしが26例、悪化の有無に左右差ありが4例であった。

評価開始時に臨床的結膜侵入や血管新生、角化が1~2点のものは0点よりも有意に悪化した。いずれの時期においても角化が1~3点のものは臨床的結膜侵入が3点であった。初診時のMRSAの保菌とステロイド使用の有無は悪化に影響を与えなかった。

### D. 考察

SJS患者は初期には臨床的結膜侵入、血管新生が生じ、徐々に進行する。臨床的結膜侵入が角膜全面に広がったのちに角化が生じ、徐々に進行する。長期経過において約3割の症例で前眼部所見が悪化し、角膜に軽度ないし中等度の結膜侵入や血管侵入を認める症例が、長期経過で悪化するリスクを有する可能性が示唆された。

### E. 結論

角膜に軽度ないし中等度の結膜侵入や血管侵入を認める症例が、長期経過で悪化することに留意が必要である。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Ueta M, Sotozono C, Nishigaki H, Ohsako S, Yokoi N, Mizushima K, Naito Y, Kinoshita S. Gene expression analysis of conjunctival epithelium of patients with Stevens-Johnson syndrome in the chronic stage. *BMJ Open Ophthalmol.* 4(1): e000254, 2019.

2. Kitazawa K, Hikichi T, Nakamura T, Nakamura M, Sotozono C, Masui S, Kinoshita S. Direct Reprogramming Into Corneal Epithelial Cells Using a Transcriptional Network Comprising PAX6, OVOL2, and KLF4. *Cornea.* 38(Suppl 1): S34-S41, 2019.
3. Bains KK, Fukuoka H, Hammond GM, Sotozono C, Quantock AJ. Recovering vision in corneal epithelial stem cell deficient eyes. *Contact Lens Anterior Eye.* 42(4): 350-358, 2019.
4. Ueta M, Nakamura R, Saito Y, Tokunaga K, Sotozono C, Yabe T, Aihara M, Matsunaga K, Kinoshita S. Association of HLA class I and II gene polymorphisms with acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Japanese individuals. *Hum Genome Var.* 6: 50, 2019.
5. Nakae M, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ueta M, Sotozono C, Katoh N. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases treated at our hospital over the past 10 years. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy.* 2(1): 25-30, 2019.
6. Nakatani K, Ueta M, Khor SS, Hitomi Y, Okudaira Y, Masuya A, Wada Y, Sotozono C, Kinoshita S, Inoko H, Tokunaga K. Identification of HLA-A\*02:06:01 as the primary disease susceptibility HLA allele in cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications by high-resolution NGS-based HLA typing. *Sci Rep.* 9(1): 16240, 2019.
7. Mieno H, Ueta M, Yamada K, Yamanaka Y, Nakayama T, Watanabe A, Kinoshita S, Sotozono C. Expression of prostaglandin E2 receptor 3 in the eyelid epidermis of patients with Stevens- Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Ophthalmol.* in press.

## 2. 著書

1. 外園千恵. 難治性眼表面疾患. 日医師会誌 148(5) : 883-887, 2019.

## 3. 学会発表

1. Mieno H, Matsumoto K, Ueta M, Sotozono C. Corticosteroid pulse therapy and ophthalmological intervention from the early onset of SJS/TEN. SJS/TEN 2019: From Science to Translation, Vancouver, Canada, 2019.4.26-27.

2. Ueta M, Nishigaki H, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Comprehensive miRNA analysis of conjunctival epithelium of Stevens-Johnson syndrome patients in the chronic stage. ARVO 2019 Annual Meeting, Vancouver, Canada, 2019.5.1.

3. 吉川大和、上田真由美、福岡秀記、田尻健介、稲富 勉、横田 勲、横井則彦、木下 茂、池田恒彦、外園千恵. 前眼部所見からみた慢性期 Stevens-Johnson 症候群の悪化・非悪化に関する検討. 第 123 回日本眼科学会総会、東京、2019.4.18.

4. 上田真由美、西垣裕美、駒井清太郎、吉川大和、外園千恵、木下 茂. 慢性期 Stevens-Johnson 症候群血漿の miRNA 解析ならびに重症度との関連. 角膜カンファレンス 2020 (第 44 回日本角膜学会総会・第 36 回日本角膜移植学会)、東京、2020.2.27.

5. 原田康平、日野智之、安久万寿子、石垣理穂、福岡秀記、稗田 牧、稲富 勉、横井則彦、木下 茂、外園千恵. 羊膜移植 21 年間の推移. 角膜カンファレンス 2020 (第 44 回日本角膜学会総会・第 36 回日本角膜移植学会)、東京、2020.2.27.

6. 石田 学、駒井清太郎、中村隆宏、稲富 勉、上田真由美、郷 正博、木村泰子、福島雅典、木下 茂、外園千恵. 視力改善目的における培養自家口腔粘膜上皮シート移植術の前向き研究. 角

膜カンファレンス 2020 (第 44 回日本角膜学会総会・第 36 回日本角膜移植学会)、東京、2020.2.27.

7. 駒井清太郎、石田 学、中村隆宏、稲富 勉、上田真由美、郷 正博、木村泰子、福島雅典、木下 茂、外園千恵. 培養自家口腔粘膜上皮シート移植術による結膜囊再建の前向き研究. 角膜カンファレンス 2020 (第 44 回日本角膜学会総会・第 36 回日本角膜移植学会)、東京、2020.2.27.

## 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

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症患者 130 例における肝障害についての検討

分担研究者	相原道子	横浜市立大学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	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	准教授
	渡邊友也	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	助教
	戸塚みちる	横浜市立大学附属病院皮膚科	

### 研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN) は臓器障害を伴うことが知られているが、その中でも肝障害の合併は多くを占める。2000 年～2019 年 3 月の間に横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS/TEN 症例について調査し、肝障害の有無とその背景について解析した。対象症例は SJS78 例 (男性 30 例：女性 48 例、平均年齢 52.2 歳)、TEN54 例 (男性 24 例：女性 30 例、平均年齢 57.4 歳) で、DILI 重症度指数で grade1-4 を満たすものを肝障害合併群とした。全 132 例のうち評価不能例を除き肝障害合併群は 25 例 (SJS15 例、TEN 10 例)、非合併群は 102 例 (SJS60 例、TEN 42 例) であった。肝障害の程度は軽症の grade1 が最も多く SJS,TEN ともに全症例のうちの 15% であったが、SJS では grade4 の肝移植に至った症例が 1 例 (14 歳女児) みられた。肝障害合併群の原因の多くは薬剤であり、抗生剤、NSAIDs が主な被疑薬だったが、非合併群では抗けいれん薬が最も多く、肝障害合併の有無で原因薬剤に違いがみられた。初回薬物摂取と症状発現までの平均期間は肝障害合併群 10.8 日、非合併群 16.3 日であり、肝障害合併群の方が薬物摂取から症状発現までの期間が短い傾向がみられた。

#### A. 研究目的

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN) は臓器障害を伴い、皮疹の重篤度とは必ずしも一致しないことが知られている。肝障害は最も多く見られる臓器障害であり、ときに重篤となる。

本研究では横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS/TEN 症例について調査し、肝障害の有無や重篤度に関与する背景因子について解析した。

#### B. 研究方法

対象：2000 年～2019 年 3 月の間に横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS/TEN 症例を肝障害の有無で 2 群に分け、背景因子について解析した。肝障害合併群は DILI

(drug-induced liver injury) 重症度指数で grade1-4 を満たすものとし、検査値異常があるものの基準を満たさないものは grade0 として非合併群に分類した。評価不能例は研究対象から除外した。また、肝障害合併群における皮疹や粘膜症状の特徴や皮疹出現から肝障害発症までの期間についても解析した。

#### (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「重症薬疹における発症及び予後に関する危険因子の検討研究」で許可(承認番号 B191000007)を得ている。

#### C. 研究結果

1. 対象：SJS78例（男性30例：女性48例、平均年齢52.2歳）、TEN54例（男性24例：女性30例、平均年齢57.4歳）のうち、DILI grade 1-4を充たした症例は25例（SJS15例、TEN10例）、非合併群は102例（SJS60例、TEN42例）であった。

2. 肝障害の重症度：肝障害の程度は軽症のgrade1が最も多くSJS,TENともに全症例の15%であった。Grade2,3はSJSとTENのそれぞれで1-2例であった。検査値異常はあるものの基準を見たさなかつた症例（grade0）はSJS31%、TENで22%であり、何らかの検査値異常が見られたものの多くは軽症であった。

一方、SJSではgrade4の肝移植に至った症例が1例（14歳女児）みられたがTENではgrade4はみられなかった。

3. 年齢分布：平均年齢は肝障害合併群と非合併群でSJSでは差は見られなかった（50.8歳、52.5歳）が、TENでは非合併群より合併群の方が低かった（43.7歳、61.6歳）。

4. 原因薬剤：原因が確定できたものの多くが薬剤性であった。肝障害合併群では、抗生剤、消炎鎮痛剤がそれぞれ26%、21%と主な被疑薬だったが、非合併群では抗けいれん薬が最も多く22%を占め、肝障害合併の有無で原因薬剤に違いがみられた。

5. 初回薬物摂取と症状発現までの平均期間：肝障害合併群10.8日、非合併群16.3日であり、肝障害合併群の方が薬物摂取から症状発現までの期間が短い傾向がみられた。

6. 臨床症状：肝障害合併群と非合併群で表皮剥離面積や紅皮症の有無といった皮膚症状に明らかな違いはなかった。粘膜症状では合併群で非合併群より眼障害の割合が高い傾向が見られたが、有意な差はなかった。

7. 皮疹から、肝障害発症までの期間：5-10日が10例と最も多く、平均は10日であった。肝障害が先行した症例はなく、皮疹との同時発症も1例のみであった。

8. 劇症肝炎を発症したSJS(14歳女児例)：基礎疾患なし。被疑薬は感冒に対して処方されたアセトアミノフェンとセフジニルであり、発症3日前から服用していた。口唇びらんと口腔内潰瘍、体幹四肢に多形紅斑をみとめ、表皮剥離面積は初診時0.5%であった。紅斑出現翌日に肝障害が出現。ステロイドパルス療法、持続濾過透析、血漿交換療法を行うも急激に進行して劇症肝炎となり、肝性昏睡となった。母親からの生体肝移植で回復し、後遺症も残さなかった。なお、表皮剥離面積は最大5%であった。

## D. 考察

今回のSJS/TEN132例における肝障害合併例の調査では肝機能の検査値異常の合併頻度は高いものの、DILIのgrade0-1の軽症例が多くを占めた。これは肺障害や腎障害に比べて肝障害は重篤化しにくいことが示唆された。肝障害の有無で比較すると、被疑薬の頻度に異なる傾向はあるものの、その他に大きく異なる背景因子はなかった。一方、1例ではあるが基礎疾患のない健康な女児で劇症肝炎から肝移植に至った症例もみられた。この症例は感冒症状にアセトアミノフェンと抗生剤が処方されるというSJSの小児にみられることが多い経過であり、背景因子としても特徴的なものはなかった。これまで発表された肝移植に至ったSJS/TENの症例（Pub Med検索）は5例であり、男女比は1:4で、そのうち小児例は1例であった。9歳女児でイブプロフェン内服3日後にSJSを発症し、その翌日には肝障害が出現している。自験例と合わせても極めて稀ではあるものの小児、特に女児で皮疹出現後早期に肝障害が見られた場合、肝障害の重篤化の可能性を念頭に置く必要がある。

## E. 結論

今回の調査では軽症の肝障害が多くを占めた。しかし、劇症肝炎から肝移植に至った若年症例もみられたことから、肝障害が重症化する因子については今後、さらに症例を重ねて解析する必要がある。



## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T : HLA-B\*51:01 and CYP2C9\*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in the Japanese population: analysis of data from the Biobank Japan Project. Clin Pharmacol Ther, in press, 2019.
- Ueta M, Nakamura R, Saito Y, Tokunaga K, Sotozono C, Yabe T, Aihara M, Matsunaga K, Kinoshita S: Association of HLA class I and II gene polymorphisms with acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Japanese individuals. Human Genome Variation, 6:50, 2019.
- Su SC, Chen CB, Chang WC, Wang CW, Fan WL, Lu LY, Nakamura R, Saito Y, Ueta M, Kinoshita S, Sukasem C, Yampayon K, Kijisanayotin P, Nakkam N, Saksit N, Tassaneeyakul W, Aihara M, Lin YJ, Chang CJ, Wu T, Hung SI, Chung WH : HLA alleles and CYP2C9\*3 as predictors of phenytoin hypersensitivity in East Asians. Clin Pharmacol Ther, 105(2) : 476-485, 2019.
- Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W, Saito Y, Aihara M, Choon SE, Lee HY, Chang MM, Roa FD, Wu CW, Zhang J, Nakkam N, Konyoung P, Okamoto-Uchida Y, Man-Tung Cheung C, Huang JW, Ji C, Cheng B, Chung-Yee Hui R, Chu CY, Chen YJ, Wu CY, Hsu CK, Chiu TM, Ho HC, Lin JY, Yang CH, Chang YC, Su SC, Wang CW, Chung WH; Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium : The Medication Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asians: The Major Drug Causality and Comparison to the USA FDA Label. Clin Pharmacol Ther, 105(1):112-120,2019.
- Asai C, Watanabe Y, Mukaijo J, Okawa T, Yamaguchi Y, Matumura A, Matsumoto K, Aihara M : A case of toxic epidermal necrolysis occurring after bone marrow transplantation accompanied with engraftment failure. J Dermatol, 46(6):540-543, 2019.
- Totsuka M, Watanabe Y, Asai C, Takahashi S, Ishikawa H, Takamura N, Hagiwara M, Aihara M : A case of severe bullous erythema including intertrigo-like eruptions with angioedema induced by pegylated liposomal doxorubicin. J Dermatol, 46(6):535-539, 2019.
- 松村康子, 渡邊友也, 金岡美和, 戸塚みちる, 山川浩平, 高 奈緒, 蒲原 毅, 相原道子: 著しい咽頭症状を認めたカルバマゼピンによる Stevens-Johnson 症候群の1例. 皮膚臨床, in press, 2019.
- 高橋沙希, 渡邊裕子, 高村直子, 相原道子 : 高齢発症した中毒性表皮壊死症の1例-当科の高齢発症中毒性表皮壊死症の検討-. 皮膚臨床, in press, 2019.
- 相原道子: 特集: アレルギー疾患 update -最新の治療動向と展望- II. アレルギー疾患別に見た治療の現状と展望 薬疹治療 update. 日本臨床, 77(1):137-142, 2019.
- 相原道子: 薬疹(DPP-4阻害薬関連類天疱瘡). 内科 特集 内科医に求められる他科の知識 専門家が伝える Do/Don't, 124(3):1928-1930,2019.
- 渡邊裕子, 相原道子 : V. 臓器・系統別副作用概論 1. 皮膚障害. 日本臨床 医薬品副作用学(第3版)上-薬剤の安全使用アップデート-77(3):415-420,2019.
- 渡邊裕子, 相原道子 : VI. 臓器・系統別副作用各論-重大な副作用を中心に- 1. 皮膚(2)中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症) . 日本臨床 医薬品副作用学(第3版)下-薬剤の安全使用アップデート-77(4):12-18, 2019.
- 相原道子 : VIII 薬疹 2 Stevens-Johnson 症候群 . 皮膚疾患 最新の治療 2019-2020(古川福実, 佐伯秀久 編), 南江堂(東京), 100, 2019.

14. 渡邊裕子, 相原道子: III個別の指定難病 B皮膚・結合組織系 12中毒性表皮壊死症. 指定難病ペディア 日本医会誌(水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整監修・編集),148・特別号(1), 図書印刷株式会社(東京), 145-146, 2019.
  2. 著書  
なし
  3. 学会発表
    1. 相原道子: 小児皮膚科学のすすめ 研修 4 重症薬疹を治療する. 第118回日本皮膚科学会総会, 名古屋, 2019,6,9.
    2. 荒川憲昭, 塚越絵里, 中村亮介, 泉高司, 大野泰雄, 高松一彦, 西矢剛淑, 相原道子, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 浅田秀夫, 斎藤嘉朗: 重症薬疹の血液バイオマーカー探索と臨床的有用性の評価. 第40回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2019,12,4
    3. 池田信昭, 山口由衣, 浅田秀夫, 末木博彦, 大山 学, 井川 健, 相原道子: 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の実態調査及び重症化因子の解析. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,12,1.
    4. 金岡美和, 向所純子, 池田信昭, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 西江 涉, 相原道子: Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)阻害薬内服患者に生じた水疱性類天疱瘡46例の臨床的検討. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
    5. 渡邊裕子, 山口由衣, 相原道子: シンポジウム2 薬剤性皮膚障害up date 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害 up date. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
    6. 渡邊友也, 高村直子, 渡邊裕子, 山根裕美子, 戸塚みちる, 石川秀幸, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 山口由衣, 相原道子: ミニシンポジウム6 薬疹 横浜市大附属2病院におけるStevens-Johnson症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)132例の臨床解析. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
  7. 松村康子, 渡邊友也, 金岡美和, 戸塚みちる, 山川浩平, 高 奈緒, 相原道子: 咽頭粘膜炎を伴ったカルバマゼピンによるStevens-Johnson症候群の1例. 日本皮膚科学会第884回東京地方会, 川崎, 2019,5,18.
  8. 石川秀幸, 渡邊友也, 戸塚みちる, 佐川展子, 高村直子, 金岡美和, 渡邊裕子, 山根裕美子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原毅, 相原道子: 横浜市大2病院におけるStevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症患者の肺障害についての検討. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
  9. 戸塚みちる, 高村直子, 山根裕美子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 川島裕平, 本田 靖, 熊本宣文, 渡邊友也, 相原道子: 横浜市大2病院におけるStevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症患者の肝障害についての検討および肝移植に至ったSJS症例報告. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
  10. 新村智己, 金岡美和, 澤田 郁, 石川秀幸, 山川浩平, 相原道子: 明らかな誘因のない中毒性表皮壊死症(TEN)の1例. 日本皮膚科学会第886回東京地方会, 横浜, 2019,10,19.
- 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

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

研究要旨

原因薬剤を安全に同定することは、薬剤アレルギーにおいて非常に重要である。我々は以前より、好塩基球活性化試験（BAT）を *ex vivo* で施行可能な薬剤アレルギー検査として応用し、既に汎用されている薬剤リンパ球刺激試験（DLST）と 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。本年度は昨年度に引き続き、内服チャレンジテストに関して症例を蓄積し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、時に致命的となり得るため、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 の比較検討を行っている。

B. 研究方法

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）255 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 234 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、DLST および BAT を同時に施行した。DLST は通常の方法<sup>3</sup>H-thymidine uptake assay を用いて検査を行い、stimulation index  $\geq 1.8$  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、CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> 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.  $\geq 9.7$  を、BAT-24hr は A.I.  $\geq 9.2$  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、DSLST 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。本年度はさらに 2 名の症例を追加し得えた。

### (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。また、通常診療上得られた診療情報は「炎症性皮膚疾患の症状ならびに治療の有効性の評価に関する研究（承認番号 20160188）」のもと、解析に用いた。

### C. 研究結果

2 名の症例は採血検査にて陰性の結果であり、内服チャレンジテストにおいても有害な反応は観察されなかった。

昨年度までの成績と合わせると、36 例で DLST/BAT の両法で陰性だった薬剤についてチャレンジしたところ、35 例において、内服可能であった。その結果、陰性反応的中率は 97.2% となった。

### 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 が汎用されてきたが、その感度が比較的低いことが問題となってきた。現在までに本研究において、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てき

ている。

倫理的な理由により原因薬特定のための内服チャレンジテストは施行が難しいため、本研究では DLST と BAT の信頼性を検討するために、内服可能な薬剤探索の目的で、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できることが示された。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

1. Fukasawa T, Takahashi H, Kameyama N, Fukuda R, Furuhashi S, Tanemura N, Amagai M, Urushihara H: Development of an electronic medical record-based algorithm to identify patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan. **PLOS ONE**. 14(8):e0221130, 2019
2. Yagasaki K, Takahashi H, Ouchi T, Yamagami J, Hamamoto Y, Amagai M, Komatsu H: Patient voice on management of facial dermatological adverse events with targeted therapies: a qualitative study. **J Patient Rep Outcomes**. 3(1):27, 2019

#### 2. 著書

なし

#### 3. 学会発表

1. 椎谷千尋、大内健嗣、船越建、天谷雅行、

高橋勇人. 経過中に自己抗体が出現した  
薬剤性過敏症症候群および疑い例の検  
討. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会  
総会, 横浜, 2019.11.30

2. Toshiki Fukasa, Hayato Takahashi,  
Nanae Tanemura, Masayuki Amagai,  
Hisashi Urushihara. Risk of  
Stevens-Johnson Syndrome and Toxic  
Epidermal Necrolysis Associated with  
Anticonvulsants in Japan. 35<sup>th</sup>  
International Conference of  
Pharmacoepidemiology. Philadelphia,  
USA, 2019.8.24-28

**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

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

これまで、本症における複数のバイオマーカーの報告がされてきたが、未だ診断や重症度予測において臨床的に活用できるマーカーの同定には至っていない。本研究で、新規のバイオマーカーの検索を行った。原因薬剤添加により患者 PBMC から産生されるタンパクの解析でバイオマーカー候補の同定を行い、数種の有望なタンパクを特定した。

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

重症薬疹患者の末梢血単核球細胞 (PBMC) に原因薬剤を添加し、その培養上清を採取した。上清を質量分析にて解析し、通常薬疹患者からの培養上清と比較を行った。重症薬疹上清のみに優位に含まれるタンパクの同定を行った。さらに特定のタンパクの量を選択反応モニタリング (Selected reaction monitoring, SRM) を用いて解析した。さらに ELISA 法を用いて、実際の患者血清において測定を行った。

(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、新潟大学医歯学総合研究科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

これまでの研究で、重症薬疹患者 4 例の PBMC にそれぞれの原因薬剤を初回添加し、5 日後に無血清培地に置換後、再度原因薬剤を添加した。24 時間後に培養上清を採取した。同様に通常薬疹患者 (4 例) の PBMC からも培養上清を採取した。

上清を質量分析にて解析したところ、重症薬疹ならびに通常薬疹上清からそれぞれ 500 種程度のタンパクが同定された。通常薬疹患者からの培養上清と比較を行ったところ 80 種程度のタンパクが重症薬疹上清のみに認められた。次にこれらの特定のタンパクの量を選択反応モニタリング (Selected reaction monitoring, SRM) を用いて解析をおこなったところ、10 種程度のタンパクで量的な上昇も確認できた。さらに

ELISA 法を用いて、実際の患者血清において測定を行ったところ、健常人に比較し重症薬疹血清においてそれらのタンパク質の濃度上昇が見られた。

特に数種のたんぱくは、通常薬疹と比較し、有意に血清濃度の上昇がみられ、症例を増やし検討したところ、有意に SJS/TEN で上昇の見られるタンパクとして Galectin-7 を同定した。さらに RIP-3 も同様にバイオマーカーとなることを明らかにした。さらに RIP-3 は発症に際して経時的に濃度低下すること、重症度との相関がみられることを明らかにした。

#### D. 考察

原因薬剤添加により患者 PBMC から産生されるタンパクのうち、特異的に重症薬疹から産生されるものがあることが明らかになった。今回使用した SRM は同時に数十種類のタンパクの相対的濃度比較を行うことができ、培養上清のみならず他のサンプルを用いた検討が期待できる。

#### E. 結論

重症薬疹におけるバイオマーカー探索を行い、数種の候補タンパクを同定できた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, Kinoshita M, Ogawa Y, Nakajima S, Nomura T, Watanabe H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R. Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. **J Allergy Clin Immunol Pract.** 2019;7: 2894-2897.
2. Hasegawa A, Shinkuma S, Hayashi R, Hama N, Watanabe H, Kinoshita M, Ogawa Y, Abe R. RIP3 as a diagnostic and severity marker for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **J Allergy**

#### Clin Immunol Pract. (in press)

##### 2. 著書

なし

##### 3. 学会発表

1. 阿部理一郎、SJS/TENの発症メカニズム、日本皮膚科学会東京支部総会、平成29年11月18日、東京

#### 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

Mexameter を用いた薬疹症状の評価

分担研究者 梶島健治 京都大学大学院医学研究科皮膚科 教授  
研究協力者 野村尚史 京都大学大学院医学研究科皮膚科 特定准教授  
研究協力者 中島沙恵子 京都大学大学院医学研究科皮膚科 講師

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) は、急速に進行し、死亡率が高い重症薬疹である。特に病態の完成していない病初期の皮疹はウイルス疹などとの鑑別が困難であり、病初期での重症化予測を行うことで早期からの治療介入が可能となるため、重症化予測を病初期に簡便に行うためのバイオマーカーをはじめとした方法の確立は非常に重要である。

これまでに、我々は、患者血清サンプルを用いたバイオマーカー探索、マウスモデルを用いた病態解析を行うことで早期からの重症化の予測を可能とするいくつかのバイオマーカーを報告してきた。

また我々は、生体共焦点顕微鏡を用いて、表皮ケラチノサイトの細胞死を可視化することも試み、薬疹患者皮膚病変部の、細胞一個単位の変化を捉えることに成功した。しかしこの方法は時間を要するため、時間の限られた外来診療において、手軽にアプライすることは困難であった。

今年度は、病勢判定の一つである紅斑の赤みの程度に着目し、新規病勢評価マーカーの探索を試みた。紅斑の評価は、医療従事者の主観によるのが現実であり、簡便かつ客観的な評価マーカーの開発が望まれる。我々は全身が潮紅する紅皮症をモデルとし、mexameter による erythema (紅斑) および色素沈着 (melanin) が、薬疹の病勢評価に有用かを検討した。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) はいまだに死亡率が高い重篤な疾患である。早期に疾患の重症化を予測することで積極的に治療介入することが可能となり、致死率を下げるのが可能になるため、臨床現場では重症化予測ツールの開発が強く望まれている。

我々は、SJS/TEN の重症化予測を目指し、これまで患者血清を用いたバイオマーカー探索を中心に検討してきた。これまでの研究から、high mobility group box-1 (HMGB 1) や IL-33 といった alarmins が疾患の早期から上昇していることを見出している。一方で、これらのバイオマーカーは、悪性腫瘍

や多臓器不全、アレルギー疾患でも上昇することが知られており、疾患特異性については議論の余地がある。

また、生体共焦点レーザー顕微鏡を用いることで、SJS/TEN の病変部で起こっている“表皮ケラチノサイトの細胞死”を可視化することを試みた。この方法により我々は細胞レベルの変化を検出できた。しかし撮像に 60 分程度を要するため、外来診療への応用はやや困難であり、さらなる改善が必要だった。

今年度はより簡便な重症度評価マーカーとして、紅斑の赤みの程度に着目した。紅皮症をモデルに、メグザメーターを用いて赤みを客観的に評価し、病勢と関連するか



検討した。

## B. 研究方法

メラニン・紅斑メグザメーターMX18 を用いて、紅皮症患者のメラニン濃度、ヘモグロビン濃度を、非侵襲的に測定した。メラニンは 660 nm/870 nm で測定し、紅斑は 568 nm/660 nm で測定した。

また皮膚炎の重症度を反映する血清マーカーとして TARC を測定した。

### (倫理面への配慮)

京都大学医の倫理委員会の審査承認を受けた研究計画に基づき遂行する。実施にあたっては、関係者の人権及び利益の保護について十分配慮して、資料を実験に供する。

なお、本研究は遺伝子治療研究や臨床介入研究は含まない。

## C. 研究結果

タケキャブ中止 (day 0) 後の丘疹-紅皮症患者の皮膚をメグザメーターで経時的に測定し、かゆみスコア (visual analogue scale) を記録した。

図 1 に示すように、紅斑部の紅斑 (erythema) は徐々に低下した (黒丸)。健常部の紅斑度の変化はわずかだった (白丸)。

図 2 に示す色素沈着 (melanin) も、紅斑の改善とともに消退傾向を示した (黒丸)。健常部にも色素沈着があり、経過とともに度合いが軽減することがわかった。

図 3 に示すように、紅斑の低下に伴い、かゆみも改善した。

図 1: 丘疹-紅皮症 (PEO) 患者の病変部 (黒丸)、健常部 (白丸) の紅斑度 (erythema) の時間的推移。

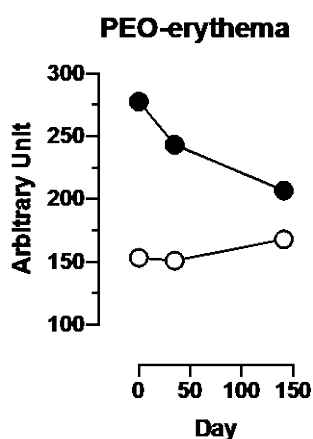


図 2: 丘疹-紅皮症 (PEO) 患者の病変部 (黒丸)、健常部 (白丸) の色素沈着度 (melanin) の時間的推移。

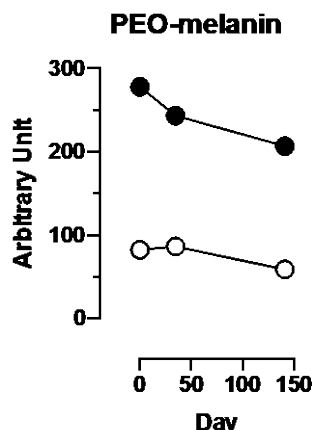
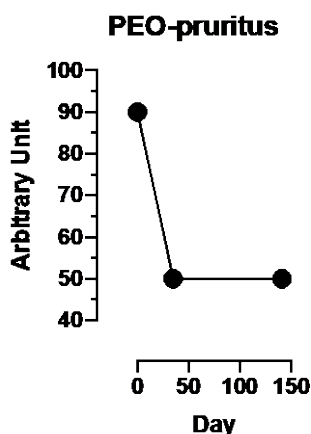


図 3: 丘疹-紅皮症 (PEO) 患者のかゆみ VAS の時間的推移。



## D. 考察

メグザメーターを用いることで、非侵襲的に薬疹患者の皮膚病変の変化を記録することができた。

一見健常に見える部位も、わずかな色素沈着が存在し、経過とともに改善することがわかった。

今後は、重症患者における症状の変化に応用できるか検討が必要になると考える。

## E. 結論

メグザメーターを用いてタケキャブ中止後の丘疹-紅皮症患者の皮膚を観察した。病勢に伴って所見に変化を認め、今後の早期

診断応用への可能性を見出せた。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Tohyama M, Watanabe H, Tokura Y; Drug Allergy Database Committee in Japanese Cutaneous Immunology and Allergy Association. Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: A proposal of standardized terminology. *J Dermatol*. 2020 Feb;47(2):169-173.
2. Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, Kinoshita M, Ogawa Y, Nakajima S, Nomura T, Watanabe H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R. Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Nov-Dec;7(8):2894-2897.e7.
3. Adachi E, Egawa G, Kabashima K. Case of capecitabine-induced severe erosional radiation recall dermatitis in a patient with breast cancer. *J Dermatol*. 2019 Oct;46(10):e354-e355. *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 1;29(2):215-217.
4. Honda T, Egawa G, Kabashima K. Antigen presentation and adaptive immune responses in skin. *Int Immunol*. 2019 Jul 13;31(7):423-429.
5. Komori T, Otsuka A, Cho M, Honda T, Kabashima K. Nail pitting and splinter hemorrhage possibly induced by zolpidem. *J Dermatol*. 2019 May;46(5):e151-e152.
6. Takimoto R, Honda T, Kataoka TR, Ueshima C, Otsuka A, Kabashima K.

DIHS/DRESS-like eruption possibly induced by amoxicillin during treatment with nivolumab. *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 1;29(2):228-229.

7. akeuchi A, Egawa G, Nomura T, Kabashima K. Contact leukoderma induced by rotigotine transdermal patch (Neupro®). *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 1;29(2):215-217.
8. Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G. The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol*. 2019 Jan;19(1):19-30.
2. 著書  
なし
3. 学会発表
  1. 中島沙恵子「好酸球が関与するその他の皮膚疾患」第118回日本皮膚科学会総会教育公演、2019年6月7日
  2. 栗井匠, 中島沙恵子, 加来洋, 野村尚史, 梶島健治「エポプロステノールによる蕁麻疹型薬疹の一例」第118回日本皮膚科学会総会、2019年6月6日
  3. 富安弘花, 中島沙恵子, 梶島健治「マヴィレットによる播種状紅斑丘疹型薬疹の一例」第49回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会、2019年11月30日、横浜

## 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

治療継続性の観点からみた皮膚有害事象の病型分類の有用性の検討：  
骨髄異形成症候群治療におけるアザシチジンによる皮膚有害事象の視点から

分担研究者	大山 学	杏林大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	水川良子	杏林大学医学部皮膚科	臨床教授
研究協力者	倉田麻衣子	杏林大学医学部皮膚科	学内講師
研究協力者	高橋 良	杏林大学大学院医学研究科共同研究施設	フローサイトメトリ部門 講師

## 研究要旨

薬剤による皮膚有害事象に遭遇した際に問題となるのは、その薬剤を用いて原疾患の治療が継続できるか否かを判断することである。今年度は、発症頻度が高いことが知られる骨髄異形成症候群治療薬アザシチジンの皮膚有害事象の症例を集積し、皮疹を臨床的・病理組織学的特徴に基づき分類することで、病型から原因薬剤の継続投与の可否について判断可能か否かにつき検討した。自験 4 例も含めた既報 21 例の解析の結果、アザシチジンによる皮膚有害事象は全身型と注射部位に限局する局所型に分けることができ、後者はさらに好中球性とリンパ球性の反応に分けられた。全身型、または局所型好中球性反応では投与中止、あるいはステロイド全身投与、投与経路の変更が必要であったが、局所リンパ球性反応では継続投与が可能であった。以上から薬剤が原因の皮膚有害事象において皮疹の病型別に対応策を考えることの有用性が示唆された。

### A. 研究目的

近年、疾患病態の遺伝学・分子生物学的解明と創薬技術の進歩とが相まって、難治性疾患に対して従来では考えられなかったような高い奏効性をもつ薬剤がと開発されてきている。こうした薬剤のうちの幾つかでは皮膚有害事象の発症率が高い事が知られている。特に致命的となる可能性が高い原疾患に対し奏効していた薬剤によって皮膚有害事象が生じた場合には、安易な薬剤中止は患者の予後を大きく左右する可能性があるため臨床的に大きな問題となりうる。

こうした症例において原因薬剤の取り扱いを考える際に参考にする基準のひとつに有害事象のグレードがあるが、原疾患の治療における薬剤投与の意義は症例により異なり、また、皮疹も多彩であるため全ての症例で一律のルールを適応することは困難である。

皮疹には、その臨床像と病理組織所見によって特徴づけられる病型がある。皮膚科医は皮疹の性状により病型を見分けることを習得しているため、病型ごとに有害事象への対処法、原因薬剤の投与継続の可否を

判断することが可能であれば、その臨床的意義は大きい。

DNA メチル基転移酵素阻害剤であるアザシチジンは高リスク群の骨髄異形成症候群において患者の生存率を有意に延長する奏効性の高い薬剤であるが、皮膚有害事象の発生頻度が高いことでも知られる。有害事象発生に伴う安易な薬剤投与中止は患者の生命予後に悪影響を与える可能性が高く、その判断は慎重に行われる必要がある。

そこで、本研究では我々が経験したアザシチジンによる皮膚有害事象を生じた骨髄異形成症候群患者 4 例と、これまで報告されている 17 例の症例を臨床的・病理組織学的特徴に基づきいくつかの病型に分類し、病型により原因薬剤のマネジメントの方針の立案が可能か否かについて検討を試みることにした。

### B. 研究方法

解析対象としたのは杏林大学医学部付属病院にてアザシチジンによる皮膚有害事象として血液内科から皮膚科にコンサルテーションされた 4 例と、PubMed データベース

ースにて見出すことのできた 17 例の合わせて 21 例の骨髓異形成症候群患者である。これらの症例の皮疹の臨床的特徴（正常、分布など）、患者背景、原因薬剤投与から皮膚有害事象出現までの期間、皮疹以外の随伴症状、有害事象に対する治療内容、アザシチジン再投与・最終的な投与中止の有無、骨髓異形成症候群の転帰、病理組織学的特徴について検討した。

#### （倫理面への配慮）

本研究の実施にあたり、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会にて検討・承認された研究計画に従って後方視的に遂行された。

### C. 研究結果

症例の検討の結果、皮疹の分布から皮膚有害事象は大きく 1) 全身型（図 1）と、ア



図 1. 全身型の臨床像。主たる変化は皮下織にあり結節性紅斑様の臨床像である。

ザシチジン皮下注部に局限する 2) 局所型（図 2）にわけられた。解析した症例のうち前者のタイプは 10 例あり後者は 11 例であった。

前者はさらに臨床・病理組織学的所見により Sweet 病型、好中球性皮下織炎型、じんま疹型、丘疹・紅斑型に分類できた。また、後者では好中球性皮膚症類似の所見を呈するものが 4 例、注射部位に一致する紅斑を呈した症例が 7 例あった。男女比は前



図 2. 局所型（紅斑反応）の臨床像。局所注射部に一致する紅斑。以前の注射部位（画面上方）にも同様の紅斑の再燃がみられる。

者は 4:1、後者は 1.2:1 で全身型男性に多かった。平均年齢は前者で  $65 \pm 2$  歳、後者で  $63 \pm 4$  歳と大きな差はなかった。

アザシチジンでは通常、75mg/日を 7 日間投与するサイクルを毎月繰り返す投与方法が一般的であるが、いずれの病型でも多くが第一から第三サイクルの投与の間で発疹の出現がみられ明らかな差はなかった。

全身型と好中球性皮膚症型反応を呈する局所型では発熱などの全身症状を伴う症例が多く副腎皮質ステロイドの全身投与が行われていたが、紅斑反応のみの局所型では炎症は注射部位に局限しておりステロイドの全身投与で治療された症例はなかった。

大変重要なポイントとして、全身型 10 例中 6 例、好中球性皮膚症型反応を呈する限局型 4 例中 2 例でアザシチジンの投与が有害事象のため中止されていた。さらに、前者のうち 4 例、後者のうち 2 例が原疾患のため永眠していた。紅斑反応のみの限局型では、1 例で投与ルートの変更（皮下注射から静脈注射）を必要としたが、アザシチジン投与を中止した症例はなかった。

### D. 考察

骨髓異形成症候群では急性熱性好中球性皮膚症の出現頻度が高いことが知られているが、全身型、限局型の一部でみられた皮疹がアザシチジンの中止で軽快し、再投与で

再発していたことを考えると自験例を含めた過去の報告例でみられたものは、アザシチジンで誘発された皮膚有害事象と考えられる。

また、アザシチジン製剤に含まれる何が有害事象の原因となっているかは今後のさらなる集積が必要である。

紅斑反応を呈する局所型の皮膚有害事象ではアザシチジンの投与を反復するうちに症状が軽快する傾向がみられた。臨床的に好中球性皮膚症型反応を示すものとの鑑別が容易でないことも多いため積極的に組織学的に鑑別することは有用と考えられた。

## E. 結論

アザシチジンの皮膚有害事象は臨床的・病理組織学的にいくつかの病型にわけられ、病型によっては薬剤の投与継続が可能である場合がある。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimoda-Komatsu Y, Mizukawa Y, Takayama N, Ohya M: Cutaneous adverse events induced by azacitidine in myelodysplastic syndrome patients: Case reports and a lesson from published work review. *J Dermatol* 2020. [Epub ahead of print]
2. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E: Association of HLA-A\*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol* 2020. [Epub ahead of print]
3. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T: HLA-B\*51:01 and CYP2C9\*3 Are Risk Factors for Phenytoin-Induced Eruption in the Japanese Population: Analysis of Data From the Biobank Japan Project. *Clin Pharmacol Ther* 2019. [Epub ahead of print]
4. 水川良子：薬剤師のための特別講義！専門医が教える薬疹，薬剤性皮膚障害第5回 固定薬疹．調剤と情報 26(4)：84-87，2020.
5. Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Tohyama M, Watanabe H, Tokura Y, Drug Allergy Database Committee in Japanese Cutaneous Immunology and Allergy Association: Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: A proposal of standardized terminology. *J Dermatol* 47(2): 169-173, 2020.
6. 水川良子，塩原哲夫：薬剤性過敏症症候群－臨床から診断，治療，非HIV感染者の免疫再構築症候群の概念をふまえて－. *日化療会誌* 67(6)：620-627，2019.
7. 水川良子，倉田麻衣子：写真で学ぶアレルギー これがDiHSを疑う初期臨床症状だ！皮アレルギーフロンテ 17(2)：134，2019.
8. Takada-Takatori Y, Nakagawa S, Kimata R, Nao Y, Mizukawa Y, Urushidani T, Izumi Y, Akaike A, Tsuchida K, Kume T: Donepezil modulates amyloid precursor protein endocytosis and reduction by up-regulation of SNX33 expression in primary cortical neurons. *Sci Rep* 9(1): 11922, 2019.
9. 佐藤洋平，水川良子，堀江千穂，平原和久，狩野葉子，塩原哲夫：人工透析患者に生じた多発性固定薬疹の1例．*臨皮* 73(7)：480-484，2019.
10. Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, Kinoshita M, Ogawa Y, Nakajima S, Nomura T, Watanabe H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R: Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(8): 2894-2897, 2019.
11. Shiohara T, Mizukawa Y: Drug-induced

hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. Allergol Int 68(3): 301-308, 2019.

## 2. 著書

1. 水川良子：固定薬疹の発症機序 – resident memory T細胞を含めて–. 新しい薬疹. 戸倉新樹編. 東京, 文光堂, 2019年11月10日. p. 170-174.

## 3. 学会発表

1. 水川良子：DiHS –皮膚科専門医として知っておくべきポイント–. 2019年皮膚科 新レジデントセミナー⑨ ~薬疹の巻~, 東京, 2020年2月5日.
2. 水川良子：重症薬疹を中心とした薬疹の診断と治療. 第14回多摩東地区スキンケアセミナー, 東京, 2020年1月25日.
3. 伊藤有亜, 倉田麻衣子, 小林英資, 下田由莉江, 佐藤洋平, 大山学, 水川良子：重症度スコアから保存的治療を選択したカルバマゼピンによる薬剤性過敏症症候群の1例. 第888回日本皮膚科学会東京地方会, 東京, 2020年1月18日.
4. 水川良子：薬疹. 杏林大学公開講演, 東京, 2020年1月11日.
5. 水川良子：薬剤性過敏症症候群 – 診断と治療 –. 第4回重症薬疹診療拠点病院認定に係る講習会, 横浜, 2019年12月1日.
6. 齋藤真衣, 下田由莉江, 嵩幸恵, 佐藤洋平, 川原敬祐, 齋藤康一郎, 大山学, 水川良子：薬剤性過敏症症候群の経過中に喉頭浮腫を生じた1例. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019年11月30日.
7. 水川良子：DiHSにおけるCMV再活性化を予測するバイオマーカーの検討. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 2019年度班会議 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 2019年度班会議 薬疹研究会, 新潟, 2019年11月22日.
8. 水川良子, 塩原哲夫：教育講演【重症薬疹 up-to-date】重症薬疹の治療 – PSL 投与の適応を考える –. 第83回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会, 東京, 2019年11月17日.
9. 水川良子：重症薬疹を中心とした薬疹の診断と治療 – 抗ヒスタミン薬からステロイドまで –. Dermatology Update

2019, 東京, 2019年9月24日.

10. 水川良子, 塩原哲夫：教育講演 薬剤性過敏症症候群の最適治療に有用な重症度・合併症予測スコア(DDSスコア). 第118回日本皮膚科学会総会, 名古屋, 2019年6月6日–9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

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

薬剤性過敏症症候群の予後因子に関する多施設後ろ向き解析

分担研究者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科学 教授

分担研究者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学 講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群（DIHS）は重症薬疹の症型の1つで、致死性疾患であるがその予後因子については十分検討されていない。今回、DIHSの予後因子について検討を行うために、分担研究施設9施設より合計86例の患者データを収集し得た。病初期および極期におけるバイタルサインと採血データについて、生存例と非生存例に分けた後ろ向き解析を行い、因果関係を考察した。さらに、6項目8点満点から構成されるスコアリングツールを構築しその有用性を検討したところ、曲線下面積は病初期において0.89、極期において0.94と精度高く予後予測が可能であった。

A. 研究目的

致死性な重症薬疹の病型分類としてSJS、TENおよびDIHS/DRESSがある。最重症のSJSおよびTENには予後を予測するためのスコアリングツールとして2000年にSCORTENが作成された。これは全7項目で構成される評価法で、項目数を満たすほど予後は悪くなると予測され、そのシンプルな項目立てから実臨床において広く普及している。一方、DIHS/DRESSに関しては、2018年の段階で病状評価を行うためのスコアリングツールが存在していなかった。そこで、予後を評価するためのスコアリング法の確立を目的として、多施設共同研究を行った。

B. 研究方法

対象者：2010年4月から2017年3月にかけて分担研究施設にて入院加療を受けたDIHS/DRESS症例計86例。

方法：入院時、病状極期、回復期に分けて採血データを収集した。病状極期の定義は、①紅斑が最も広範囲になった時点、②バイタルサイン（脈拍、血圧、呼吸数、GCS）がもっとも重症である時点の2点で定義する。よって最重症化の時点は、紅斑の程度とバイタルサインの程度の2点が同時に最

重症のこともあれば、乖離して2点になる場合もあるが、紅斑所見を優先して重症とした。収集し得たデータは、予後アウトカム変数とした生存群・非生存群に分類し、予後規定因子について分析した。解析法として、2群のカテゴリカルデータは $\chi^2$ 検定を用い、数値データはt検定を用いて比較した。非生存に対する各因子のオッズ比を求めるためにロジスティック回帰分析を用いた。オッズ比を基にスコアリングとその評価を試みた。

（倫理面への配慮）

島根大学医学部倫理委員会にて「薬剤過敏性症候群の重症関連因子解析に関する研究」の研究課題名で承認（承認番号2793）を得た。患者データ提供担当の分担研究者からは本委員会で承認された研究実施のお知らせを各医局ホームページに掲載して、データ供与に異論がある場合に分担研究担当者に連絡するよう体制を整えた。

C. 研究結果

観察研究「薬剤過敏性症候群の重症関連因子解析に関する研究」への参加施設名および収集し得た症例数について表1にまとめた。島根大学を代表機関とした9施設にて合計86例のデータを収集し得た。

表 1. 参加施設および症例数

施設名	症例数
島根大学	5
横浜市立大学	15
昭和大学	6
愛媛大学	12
杏林大学	4
奈良県立医科大学	31
京都大学	2
新潟大学	8
慶応大学	3
計	86

収集し得た患者背景データの比較結果を表 2 に示す。また、入院中に測定されたヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) およびサイトメガロウイルス (CMV) の活性化の有無、治療および入院期間に関するデータについても、同様に比較を行った (表 3)。HHV-6 活性化の有無は、入院時、病状極期、回復期のうち 2 時点の抗体価の比較あるいは病原体 DNA の検出により同定し、CMV 活性化の有無は、入院時、病状極期、回復期の 2 時点の抗体価の比較あるいは抗原の検出により同定した。結果、被疑薬がアロプリノールであった症例、糖尿病を基礎疾患に持つ症例、酸素交換療法の必要性のあった症例、そして入院日数が長かった症例で、非生存に至る割合が高いことが示された。一方、カルバマゼピンが被疑薬の場合、非生存に至る割合が少ないことが示された。

表 2. 患者背景データ

	生存	非生存	P
年齢 (65 $\geq$ )	29/82	2/4	0.552
性 (F/M)	46/36	1/3	0.222
カルバマゼピン (+)	<b>42/82</b>	<b>0/4</b>	<b>0.045</b>
ラモトリギン (+)	14/82	0/4	0.366
アロプリノール (+)	<b>3/82</b>	<b>1/4</b>	<b>0.048</b>
糖尿病 (+)	<b>9/82</b>	<b>2/4</b>	<b>0.022</b>
年齢 (N, 年)	82 55 $\pm$ 18	4 64 $\pm$ 12	0.344
身長 (N, cm)	80 159 $\pm$ 9	4 157 $\pm$ 13	0.763
体重 (N, kg)	81 56 $\pm$ 13	4 53 $\pm$ 10	0.630
投薬期間 (N, 日)	77 41 $\pm$ 39	4 46 $\pm$ 35	0.795

表 3. 入院期間中のデータ

	生存	非生存	P
HHV6 (+/-)	27/67	2/3	0.566
CMV (+/-)	9/32	1/1	0.303
酸素療法 (+/-)	2/82	2/4	0.010
ステロイド量*	82 2050 $\pm$ 2481	4 2850 $\pm$ 1622	0.194
入院期間 (日)	<b>80 37<math>\pm</math>20</b>	<b>4 102<math>\pm</math>83</b>	<b>&lt;0.001</b>

\*: ステロイド量は PSL 換算を行った (mg/day).

病初期と極期に測定したバイタルデータおよび採血データについて、生存群および非生存群の 2 群の比較を行った。結果、病初期では非生存群で T-bil および血清中 TARC 値が有意に高いことが示された。極期では PLT、BUN、Crea、T-bil および PCO<sub>2</sub> が有意に高いこと、また、白血球数が低く脈拍が高い傾向にあることが示された。

症状重症度を測定するため、各種診断基準を参考に、スコアリングツールの作成を試みた。DIC の診断基準として、現行の DIC 診断基準および旧厚生省診断基準を一部改変して用いた。SIRS (systemic inflammatory response syndrome: 全身性炎症反応) の診断基準として、通常 SIRS の診断基準からデータの無い呼吸数を項目から除き、白血球数 12,000/mL 以上あるいは 4000/mL 未満、体温 38 $^{\circ}$ C 以上あるいは 36 $^{\circ}$ C 以下、心拍数 90/min 以上を各 1 点とし最高 3 点から構成される (mSIRS) modified SIRS 指標を用いた。結果、病初期では血中クレアチニン値および BUN の上昇が、極期では血中クレアチニン値、BUN の上昇および PLT の低下がみられた。クレアチニン値は、正常値上限を超えるだけでも非生存例で有意に上昇していた。

上記データをもとに、非生存に寄与する因子を抽出して各項目のオッズ比を算出してスコアリングツールの指標とするため、急性期および極期の単変量ロジスティック回帰分析を行った。結果、糖尿病を基礎疾患とすること、入院日数が長く酸素療法が必要となること、急性期にクレアチニン値が正常上限を超えて高い症例、極期にクレアチニン、BUN 上昇、PLT 低下が見られる症例で非生存のオッズ比が高まることが示された。

上述の如く算出されたオッズ比をもとに、



非生存に対するこれら項目に対して、スコアリング値を設定した。各症例におけるスコア値を計算し、本検討におけるDITH/DRESSスコアリングツール評価能をReceiver Operating Characteristic analysis解析にて分析し、曲線下面積を求めた。なお、解析に際して、欠損値の多い項目は除外した。結果、予後予測スコアリングツールの曲線下面積は、急性期にて0.89、極期にて0.94と良好な値を示した。

#### D. 考察

多施設共同研究にて収集し得たDITH/DRESS患者のデータを生存群と非生存群に分けて解析し、予後に寄与する因子を抽出したのち、重症化予測のためのスコアリング法について検討を行った。

解析では、被疑薬がアロプリノールであること、糖尿病既往が有ること、薬疹治療中に酸素投与が必要な状態になること、薬疹治療の入院期間が長くなることなどが非生存に関連する事が示された。因果関係を考慮した上で結果を総合的に解釈すると、糖尿病が基礎疾患にあるケースでは重症化しやすいこと、またこれに伴い、酸素療法が必要になり入院期間も伸びたものと考えられる。

病初期では、T-bil と TARC が有意に上昇していた。T-bil 値は肝障害の重症度と相関すると考えられ、血清中 TARC 値については、既報 (Komatsu-Fujii T Allergol Int. 2018) と一致して重症度と相関があることがわかり、予後予測の指標の一つになりうると考えられた。極期では、非生存例において白血球、血小板、PCO<sub>2</sub>が有意に低値でBUN、Crea、T-bil が有意に高値であった。血小板低値傾向は、DIC 合併を示唆し、PCO<sub>2</sub>低値呼吸器症状合併して過換気となっていた可能性が考えられた。SIRS に関して欠損症例の多かった呼吸数データを除去した mSIRS 及び mSIRS を用いた急性期 DIC 基準、厚生労働省 DIC 基準に含まれる項目を解析に供した。

単変量ロジスティック回帰分析で得られたオッズ比をもとに、MAX8 点のスコアリング値を設定した。各症例に対してスコア

リングを行い、総合点から推測される予後の的中度合いを検証したところ、曲線下面積は急性期および極期にてともに 0.7 以上を示した。即ち、本研究で作成されたDITH/DRESSの予後予測スコアリングツールは非生存を予測することが可能と考えられる。本ツールは、非生存例数が4例と少ないので今後もより精度を高めるための工夫が必要である。

#### E. 結論

重症薬疹のスコアリング指標の開発により、各時点での患者状態のモニタリングが可能となる。今後、本スコアリング指標を用いて患者状態の評価を行うことで、治療指針の確立にも役立つものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E. Association of HLA-A\*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. J Invest Dermatol. 2020 Jan 23. pii: S0022-202X(20)30040-3. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025
2. 白築 理恵, 千貫 祐子, 笠 芳紀, 森田 栄伸【見逃してはいけない薬疹】セフェム系抗菌薬によるアナフィラキシープリックテストと好塩基球活性化試験を施行した症例. 皮膚病診療 42:2:P156-159
3. 森田 栄伸. 【眼科医のための皮膚疾患アトラス】薬剤アレルギーと眼症状 皮膚科からの警鐘. OCULISTA 79:P52-57

##### 2. 著書

なし

##### 3. 学会発表

1. Hiroyuki Niihara: Detection of rickettsial pathogens present in erythema multiforme by LAMP method. The 5rd Stevens-Johnson syndrome symposium, kyoto, Feb 8-9, 2020
2. 新原 寛之, 河野 邦江, 東 耕一郎, 越智 康之, 中川 優生, 白築 理恵, 太田 征孝, 飛田 礼子, 千貫 祐子, 金子 栄, 森田 栄伸 : カルバマゼピン誘導型薬疹例における HLA-A\*31:01 の LAMP による検出のまとめ : 西日本皮膚科 (0386-9784)81 巻 5 号 Page430(2019.10)

**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

DIHS/DRESS のバイオマーカーとしての血清 TARC の臨床応用を目指した研究

分担研究者 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨

薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）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ひとつである。われわれは、Th2 型ケモカインの一つである TARC の血清中の濃度が DIHS/DRESS の発症初期に著明に高値を示すのに対して、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）や播種状紅斑丘疹型薬疹（MPE）では、軽度の上昇にとどまること、そのレベルが DIHS/DRESS の重症度と相関することを見出した。この知見に基づき、DIHS/DRESS の早期診断ならびに病勢診断のバイオマーカーとして、血清 TARC 検査の臨床応用を目指している。本年度は、重症薬疹患者を対象として血清 TARC 迅速測定法を先進医療として実施し（DIHS/DRESS 5 症例、DIHS/DRESS 以外の薬疹 40 症例）、DIHS/DRESS の早期診断における TARC の有用性を検討した。

研究協力者：

西村友紀（奈良県立医科大学皮膚科）  
小川浩平（奈良県立医科大学皮膚科）  
宮川 史（奈良県立医科大学皮膚科）

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は、限られた薬剤により遅発性に発症し、発熱、多臓器障害、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）の再活性化を伴う重症型薬疹のひとつである。本症は、時に致命的となり、病初期の対応がその後の経過を左右するため、早期診断が必要不可欠である。しかし実際には、投薬歴、皮疹、発熱などから本症が疑われても、病初期には他の薬疹やウイルス発疹症と鑑別することは皮膚科専門医においても容易ではなく、客観的かつ迅速な診断法が強く求められている。

近年、われわれは、HHV-6 再活性化以前の DIHS/DRESS 発症早期に、Th2 型免疫反応を誘導するケモカインの一つである TARC の血清中濃度が、他のタイプの薬疹よりも著明に高値を示すことを見出し、早

期診断のバイオマーカーとして利用できる可能性を報告した。そこで臨床応用の第一歩として、全自動免疫測定装置 HISCL と HISCL® TARC 試薬を使用した血清中の TARC 濃度の迅速測定法を先進医療として実施し、DIHS/DRESS の早期診断における血清 TARC 検査の有用性を検証し、さらに、その成果を本検査の保険適用拡大に繋げることを目指している。

B. 研究方法

(1) 研究対象者：皮膚科専門医が重症あるいは重症化の可能性があると判断した汎発型皮疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの。  
対象者数：DIHS/DRESS 患者 10-15 症例、非 DIHS/DRESS 患者 50-100 症例。

(2) DIHS/DRESS の診断：発症から 2 か月後に臨床所見や経過を DRESS の診断基準に照らして行うが、最終診断は「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」研究班にて検討する。特に DRESS score で definite case の基準を満たさない症例（probable case）については、研究班において、治療による症状

の修飾の可能性、DIHS の診断基準も踏まえて検討し、最終診断を行う。

(3) 評価方法: DIHS/DRESS の診断における血清 TARC 検査の有効性を主要評価項目と副次評価項目の2つの観点から評価する。

1) 主要評価項目: DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS との鑑別における血清 TARC 検査のカットオフ値を 4,000pg/ml とした場合の有効性を以下の判定基準にて評価する。

①感度: DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が 4,000pg/ml 以上である確率 $\geq$ 70%

②特異度: 非 DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が 4,000pg/ml 未満である確率 $\geq$ 60%

2) 副次評価項目:

①血清 TARC 検査のカットオフ値を 10,000pg/ml とした場合の感度、特異度を評価する。

②DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS との鑑別における従来的一般血液検査に対する血清 TARC 検査の優位性を評価する。(感度、特異度、正確度および ROC 解析による AUC の比較で評価)

(倫理面への配慮)

本先進医療は、各実施施設において倫理委員会の承認を得た上で、本人または保護者・親族から文書による同意を取得して実施する。

## C. 研究結果

(1)登録状況

・DIHS/DRESS : 5 症例

・DIHS/DRESS 以外の薬疹: 40 症例 (MPE:24、EM:15、SJS:1)

(2) DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS との鑑別における血清 TARC のカットオフ値を 4,000pg/ml とした場合の有効性:

① 感度

DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が 4,000pg/ml 以上である確率:  $5/5=100\%$

② 特異度

非 DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が 4,000pg/ml 未満である確率:  $34/40=85\%$

## D. 考察

DIHS/DRESS は、時に致命的となり、病初期の対応がその後の経過を左右するため、早期診断が必要不可欠である。しかし、診断の有力な手掛かりとなる「原因薬剤中止後の2週間以上の経過の遷延」、「HHV-6の再活性化」などの項目は、病初期においては判定不可能であるため、皮膚科専門医でさえも早期診断に苦慮することがある。

今回の結果は、症例数が目標には達していないものの、主要評価項目の有効性の判定基準として定めた「感度 70%以上、特異度 60%以上」を上回っている。さらなる症例の蓄積により DIHS/DRESS の早期診断における TARC の有用性が検証され、臨床応用につながれば、薬疹の日常診療に大いに役立つものと期待される。

## E. 結論

先進医療「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」により、DIHS/DRESS の早期診断における TARC の有用性が検証されつつある。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tashiro Y, Azukizawa H, Asada H, Niihara H, Morita E, Yamauchi T, Mizukawa Y, Kusakabe Y, Numazawa S, Izumi M, Sueki H, Watanabe H: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs. J Dermatol. 2019; 46(3): 226-233

2. Ogawa K, Mitsui Y, Miyamoto S, Nakamura-Nishimura Y, Nakanishi Y, Azukizawa H, Asada H: Facial pustules due to drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may histopathologically mimic eosinophilic pustular folliculitis: A case report. J Cutan

- Pathol. 2019; 46(5): 363-367
3. Miyagawa F, Nakajima A, Ohyama S, Aoki Y, Nishikawa M, Nishimura Y, Hashimoto T, Asada H: Mucosal lichen planus mimicking mucosal lesions in Stevens-Johnson syndrome after nivolumab therapy. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(7):687-688
  4. Aoki Y, Miyagawa F, Miyashita K, Nishimura Y, Hashimoto T, Asada H: Nivolumab-associated bullous pemphigoid reactions involving multiple epitopes. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(5):552-554
  5. Mitsui Y, Ogawa K, Miyagawa F, Azukizawa H, Yoshikawa T, Asada H: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) or non-drug-related erythroderma with a persistent human herpesvirus 6 infection. *J Dermatol.* 47, e44-e46. doi:10.1111/1346-8138.15145.
  6. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushirola T, Saito Y, Morita E. Association of HLA-A\*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol.* in press. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025.
  7. Miyagawa F, Nakamura-Nishimura Y, Kanatani Y, Asada H: Correlation Between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venereol.* in press. doi: 10.2340/00015555-3465.
  8. 西村友紀、浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群診療における血清TARC値の有用性. *皮膚病診療.* 2019; 41(3): 266-270
2. 著書
    1. 浅田秀夫: EBウイルス感染と薬疹. pp153-157: 新しい薬疹. 戸倉新樹 編. 文光堂
    3. 学会発表
      1. Ommori R, Miyagawa F, Azukizawa H, Kitahara T, Sho M, Muro S, Asada H: Human  $\beta$ -defensins are involved with pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors. 49th ESDR Annual Meeting, Bordeaux, Sept 18-21, 2019.
      2. Asada H, Nakamura Y, Miyagawa F, Miyashita K, Shobatake C, Ommori R, Azukizawa H: The characteristics of patients with persistent HHV-6 infection after drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). 77th Annual Meeting of SID, Chicago, May 8-10,2019
      3. 浅田秀夫: DIHS におけるウイルス感染と免疫異常, 第 49 回日本皮膚免疫アレルギー学会、横浜, 2019 年 11 月 29 日～11 月 31 日
      4. 金谷悠司、多良安紀子、有馬亜衣、正嶋千夏、小川浩平、宮川史、浅田秀夫: ステロイド治療に抵抗し、皮疹と発熱を繰り返した薬剤性過敏症症候群の一例, 第 49 回日本皮膚免疫アレルギー学会、横浜, 2019 年 11 月 29 日～11 月 31 日
      5. 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群のバイオマーカー～血清 TARC 値の有用性について, 第 40 回日本臨床薬理学会, 東京, 2019 年 12 月 4 日～12 月 6 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

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

薬剤性過敏症症候群においてステロイドの全身投与がウイルスの再活性化に与える影響

分担研究者 藤山 幹子 国立病院機構四国がんセンター 皮膚科医長

## 研究要旨

薬剤性過敏症症候群は、ヒトヘルペスウイルス 6、EB ウイルス、サイトメガロウイルスの再活性化を伴うが、治療に用いるステロイドがウイルスの再活性化に与える影響は十分に検討されていない。そこで、ウイルス DNA 検査を定期的に行った薬剤性過敏症症候群の 20 症例において、ステロイドの用量と開始時期が与える影響を検討した。結果、早期に高用量のステロイドで治療を開始するとヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化が抑制されること、ステロイドの投与時期にかかわらずステロイドを投与することによりサイトメガロウイルスの再活性化が増加することが明らかとなった。

### A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS）は、重症多形浸出性紅斑の一型であり、重症薬疹の一つである。経過中にヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）、EB ウイルス、サイトメガロウイルスの再活性化を認めることが特徴で、ウイルスの再活性化による症状の再燃は、DIHS の経過が遷延することの一因となっている。また、サイトメガロウイルスは、DIHS の予後に大きな影響を与えることが知られている。

他の重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症と異なり、ステロイドの全身投与を行わなくても DIHS の治療は可能であるが、重症の症状を抑制する目的で多くの症例でステロイドの全身投与を行う。しかし、ステロイド投与後の経過は一様ではない。我々は経験的に、早期からの高用量のステロイド投与が DIHS の臨床症状を軽減するのみならず、経過も改善するが、少量から開始して漸増した場合や、初診が遅れた場合には、経過が遷延することが多いという印象を共有している。

ステロイドの全身投与は臨床症状を改善させる一方で、制御性 T 細胞を増加し、炎症性サイトカインの産生を抑制することで、

ウイルスに対する免疫反応を抑制する可能性がある。DIHS の予後はウイルスの再活性化により左右されるため、我々は、ステロイドの用量と開始時期が、DIHS のウイルスの再活性化に及ぼす影響を検討した。

### B. 研究方法

2016 年までの 15 年間に、愛媛大学医学部皮膚科で診断、治療を行い、血液中のウイルス DNA を定期的に測定した DIHS 20 名につき、ステロイドの用量と投与方法でわけ、臨床像、ウイルスの再活性化、予後を比較検討した。

#### （倫理面への配慮）

本研究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審議され、承認されている。

### C. 研究結果

#### (1) 患者背景

20 例の DIHS を、A; ステロイドの全身投与のない 7 例、B; 発症後 7 日までに PSL 1mg/kg/日以上以上の投与を開始した 6 例、C; 発症後 7 日以内に PSL 1mg/kg/日未満の投与が開始されたか、7 日目以降に PSL 1mg/kg/日以上が開始された 7 例の 3 群に分けて検討

した。

3群間で、血液学的異常や肝障害の程度、CRP値に有意差はなかった。さらに3群を、全経過をスコア化して評価するDRESS score、ある時期における重症度を判定するComposite score (Mizukawa et al., J Am Acad Dermatol, 2019)、DIHSへの進展の指標となる血清TARC値を用いて比較検討した。その結果、Composite scoreを用いた初診時の重症度には差を認めなかったが、全経過をDRESS scoreで比較すると、A群にはやや軽症を意味するprobable caseが2例含まれていた。また、血清TARC値は、有意差はないもののB群で低い傾向があった。

ステロイドの投与期間はB群よりC群で長い傾向があり、入院期間はC群が最も長く、A群とB群では差がなかった。A群で様々な症状の再燃がみられ、C群では皮疹の再燃が多く、サイトメガロウイルス感染症が1例にみられた。

## (2) ウイルスの再活性化

血液中のHHV-6 DNAは、発症後平均17.9日で14例に検出された。A群C群ではそれぞれ7例中6例に高いウイルス量で検出されたが、B群では6例中2例に少量検出されたのみであった。HHV-6は活性化したT細胞に感染して増殖するため、血清中のsIL-2Rを測定し、T細胞の活性化状態を評価した。その結果、A群C群では、sIL-2Rは2、3週目をピークとしてその後は低下し、B群では2週目から他の2群と比較して有意差をもってsIL-2R値が低値となることがわかった。血液で検出されるHHV-6のウイルス量は、血清sIL-2R値と相関していた。

EBVは、発症後平均20.3日で検出され、検出頻度は3群間で差を認めなかった。

サイトメガロウイルスは、発症後平均29.8日で検出され、B群では6例中3例、C群では7例中5例に検出され、抗ウイルス薬の投与を必要とした症例もあったが、A群では7例中2例に低レベルで検出されるにとどまった。

## D. 考察

本研究において、DIHS初診時の重症度(composite score)、全経過の重症度(DRESS score)は、経過中のウイルスの再活性化の指

標にはならなかった。これは、疾患重症度以外にウイルスの再活性化に影響する因子がある可能性を示唆する。

ステロイドを全身投与せず治療を行った7例(A群)では、症状の再燃がみられ経過の遷延があるが、sIL-2Rの示すT細胞の活性化は発症後2、3週目をピークとして自然に低下した。また、このA群は軽症例を含むにも関わらず、HHV-6の再活性化を高率に生じた。一方で、サイトメガロウイルスの再活性化は少量に留まっていた。

sIL-2R値の高値は、T細胞の活性化が強く生じていることを示している。ただ、T細胞を活性化させるIL-2は、T細胞を増殖させ活性化するのみならず、制御性T細胞の増加を誘導する。これにより、急性期のT細胞の活性化は自然に収束していくが、免疫抑制に至る可能性もある。強いT細胞の活性化に引き続き生じる免疫抑制状態が、HHV-6やサイトメガロウイルスの再活性化を誘導すると考えられる。また、免疫抑制状態からの回復過程に免疫再構築症候群を生じることが知られている。ステロイドの全身投与を行わなかったDIHSでみられる症状の再燃は、免疫再構築症候群である可能性がある。

HHV-6は、活性化T細胞に発現するCD134をレセプターとして感染して増殖する。つまり、HHV-6の再活性化はT細胞の活性化に依存する。DIHSにおいて早期に高用量のステロイド投与を開始すると、T細胞の活性化は効率的に抑制され、結果、HHV-6の再活性化は抑制される。

ステロイドを発症後7日以内にPSL 1mg/kg/日以上で開始したB群では、発症後2週目にはsIL-2R値は有意に抑制され、HHV-6の再活性化は検出されにくくなった。また、ステロイドを少量から開始、あるいは遅れて開始したC群では、sIL-2Rの抑制はなく、HHV-6の再活性化はA群同様に生じることがわかった。

なお、血清TARCがB群で低い傾向を示し、HHV-6の再活性化の指標となるというこれまでの報告を支持する結果であった。

ただし、TARC は皮疹と相関し、発症早期には低値を示すが、皮疹の拡大とともに高値となる。ステロイドが早期に投与され、皮疹の拡大が抑制されると、TARC は上昇しないと考えられた。TARC による DIHS の HHV-6 再活性化予測は、検査時期を考慮する必要があると思われた。

サイトメガロウイルスは、免疫抑制状態で増殖し感染症を引き起こすことがある。ステロイド投与は、再活性化のリスクファクターの一つであることが知られている。DIHS において、サイトメガロウイルスの再活性化は、ステロイドを投与しない症例でも検出されるがウイルス量は少量であった。ところが、時期にかかわらずステロイドの全身投与をすると、サイトメガロウイルスのウイルス量は増加し、感染症を引き起こすリスクが上がることがわかった。

ただし、今回の検討は一施設の限られた検討であり、症例数を増やして確認することが必要である。

## E. 結論

ステロイドの全身投与は DIHS の臨床症状を改善するが、ウイルスの再活性化に影響を与えて DIHS の経過を変えることを明らかにした。本研究の結果は、今後の DIHS の治療指針作成にあたり有用な情報を提供するものと考えられる。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tohyama M, Hashimoto K, Oda F, Namba C, Sayama K. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. 2020. (in press)
2. Tohyama M, Hamada M, Harada D, Kozuki T, Nogami N, Monden N, Kajiwarara T, Nishina T. Clinical features and treatment of epidermal growth factor inhibitor-related

late-phase papulopustular rash. J Dermatol. 2020, 47:121-127.

3. Shiraishi K, Masunaga T, Tohyama M, Sayama K. A Case of perforating folliculitis induced by vemurafenib. Acta Derm Venereol. 2019, 99:230-231.
4. Habu M, Tohyama M, Sayama K. Two cases of eczematous eruptions caused by everolimus. J Cutan Immunol Allergy. 2019, 2: 135-138.
5. 藤山幹子. 多形紅斑. 月刊薬事. 2019, 61: 54-58.
6. 藤山幹子. 薬剤性過敏症症候群とHHV-6. 消化器・肝臓内科. 2019, 137: 365-370.
7. 藤山幹子. 薬剤性過敏症症候群. 病理と臨床. 2019, 137: 1201-1208.
8. 藤山幹子. 薬剤性過敏症症候群. 日本臨床 医薬品副作用学 (下). 2019, 77増4: 19-23.

### 2. 著書

1. 藤山幹子. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. 救急・集中治療最新ガイドライン 2020-'21. 岡本和文編集. P447-450, 東京,総合医学社, 2019.
2. 藤山幹子. 多形浸出性紅斑 (多形紅斑)・環状紅斑. 今日の治療指針 私はこう治療している. 福井次矢、高木誠、小室一成編集. P1282, 東京,医学書院, 2019.

### 3. 学会発表

1. 藤山幹子,濱田信. Late-onset folliculitis during EGFR inhibitor therapy is caused by staphylococcal infection. 第17回臨床腫瘍学会,京都, 2019年7月19日.
2. 藤山幹子. EGFR阻害薬投与中の後期毛包炎における黄色ブドウ球菌の関与. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会,横浜, 2019年11月30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



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

診断基準を満たさない臨床を呈する薬剤性過敏症症候群様症例の取り扱いについての考察

分担研究者 橋爪秀夫 磐田市立総合病院皮膚科・部長

## 研究要旨

重症薬疹とされる薬剤性過敏症症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)/drug rash and eosinophilia with systemic symptoms(DRESS)は、紅皮症様皮疹とリンパ節腫脹、多臓器炎症に加え、潜伏するヘルペスウイルス再活性化を特徴とする薬疹である。本症は死亡率が約 10%である重症疾患であり、迅速な診断が課題とされる。最近、本疾患に極めて類似するものの、DIHS の診断基準を満たさない症例が少なからず存在することがわかっており、それらの扱いについては検討されていなかった。我々は、DIHS 類似症例である自験 4 例を検討し、このような症例の診断における問題点を抽出し、診断における今後の課題を明確化した。

### A. 研究目的

DIHS/DRESS は、国内外の報告から約 10%程度の致命率をもたらすと考えられている重症薬疹で、薬剤反応性 T 細胞によるアレルギー炎症に加えて内在性ヒトヘルペスウイルス属(HHV)再活性化による多臓器障害を合併した結果、免疫の抑制性メカニズムの失調を生じて遅れて自己免疫疾患が出現するという特徴的な経過を呈する。DIHS の診断に関しては、本邦の診断基準(Shiohara T et al, 2007 Brit J Dermatol)が、DRESS の診断基準に関しては、RegiSCAR group によるもの(Kardaun SH et al, 2007 Brit J Dermatol) が用いられている。しかし最近、DIHS に特徴的な臨床および検査所見を有するが、これらの診断基準を満たさない DIHS 類似症例の報告が数多くみられるようになってきている。

最近、我々は 4 例の DIHS 類似症例を経験した。これらの臨床および検査所見と治療について検討した。そして、これらの症例の診断の問題点を抽出し、現在の DIHS 診断基準の課題について検討を加えた。

#### (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。

### B. 研究方法

#### 1) 自験 DIHS 類似症例の供覧：

症例 1: 93 歳、女性。

主訴: 発熱、全身性皮疹

既往歴: 神経痛

現病歴: 神経痛のため、エトドラク投与した 3 日目から皮疹と発熱が出現した。翌日当科に受診した。皮疹は急速に拡大し、紅皮症化した。

現症: 38.1° C の発熱あり。顔面の浮腫を伴う紅斑、四肢および体幹に紫斑を混じ、紅皮症状態であった。頸部、腋窩、鼠径部にはリンパ節腫大を認めなかった。

検査所見: 白血球増多(18100/ $\mu$ l)あるが異型リンパ球および好酸球増多は認めない。 $\gamma$ -GTP 156IU/ml, CRP 3.11mg/dl, 血清 TARC 値 22910pg/ml(正常値 450 未満)、可溶性 IL-2 受容体 3090U/ml と著増を認めた。皮疹部組織所見、臨床および検査所見は DIHS に矛盾しなかった。DIHS の頻度の高い原因薬剤の内服歴はなかった。

診断: RegiSCAR 診断基準スコアで 4 点、本邦基準で 2 項目のみ陽性で、probable DRESS と診断されるが、DIHS とは言えない。

治療経過: エトドラク中止し、経過観察のみで皮疹は 4 日後にほぼ消退し、TARC 値

は 18 日後に 416pg/ml と正常に復した。後遺症はなかった。

症例 2: 60 歳、女性。

主訴: 全身性皮疹, 肝障害

既往歴: 帯状疱疹後神経痛

現病歴: 神経痛のため、カルバマゼピン内服した 67 日目から突然皮疹が出現した。翌日当科に受診した。

現症: 発熱なし。顔面の浮腫を伴う紅斑, 四肢および体幹に紫斑を混じた。頸部、腋窩、鼠径部にはリンパ節腫大を認めなかった。

検査所見: 異型リンパ球(2%)を混じるが白血球増多は認めない。ALP 373 IU/ml, AST 38 IU/ml, ALT 81 IU/ml, LDH 331 IU/ml,  $\gamma$ -GTP 101 IU/ml と肝機能障害を認めた。CRP 0.17 mg/dl, 血清 TARC 値 674 pg/ml, 可溶性 IL-2 受容体 2030 U/ml であった。サイトメガロウイルス(CMV)抗体 IgG 16.9, IgM 1.18 と再活性化を認めた。皮疹部組織所見、臨床および検査所見は DIHS に矛盾しなかった。

診断: RegiSCAR 診断基準スコアで 4 点、本邦基準で 4 項目のみ陽性で probable DRESS と診断されるが、DIHS とは言えない。

治療経過: カルバマゼピンを中止し、プレドニゾロン 25mg/day を投与したところ、数日で皮疹は消退し、遅れて肝酵素は正常化した。CMV 抗体価は徐々に上昇し、1 ヶ月後には IgG 20.7, IgM 2.33 となったが、CMV に関連した臨床症状は認めなかった。

症例 3: 76 歳、女性。

主訴: 発熱、全身性皮疹

既往歴: 橋本病 (レボサイロキシン)

現病歴: 咽頭痛のため抗生剤内服後 3 日目から突然皮疹が出現した。3 日後当科を受診した。

現症: 39.0°C の発熱あり。顔面の浮腫を伴う紅斑,

四肢および体幹に紫斑を混じた。頸部、腋窩、鼠径部に有通性リンパ節腫大を認めた。

検査所見: 異型リンパ球(2%)を混じる白血球増多を認めた。臨床検査所見は軽度の炎症所見を認めるのみであった。皮疹部組織所見、臨床および検査所見は DIHS に矛盾

しなかった。

診断: RegiSCAR 診断基準スコアで 6 点、本邦基準で 3 項目のみ陽性で、definite DRESS と診断されるが、DIHS とは言えない。

治療経過: ステロイド投与は行わず、経過観察のみで 1 ヶ月後皮疹は消退した。

症例 4: 69 歳、男性。

主訴: 全身性皮疹

既往歴: 特になし。

現病歴: 帯状疱疹後神経痛のためカルバマゼピンを投与後 30 日目に突然、皮疹が出現した。

現症: 発熱なし。顔面の浮腫を伴う紅斑と紅皮症。

頸部、腋窩、鼠径部に有通性リンパ節腫大を認めた。

検査所見: 白血球数 3000/ $\mu$ l とやや減少、単球 14% と増加傾向をみた。ALP 490, AST 58, ALT 181, LDH 256, CPK 256,  $\gamma$ -GTP 590 と肝酵素の上昇あり、CRP は 0.56mg/dl と軽度上昇を認めるのみであった。血清 TARC 値 250 pg/ml, 可溶性 IL-2 受容体 1070 U/ml であった。水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)抗体 IgG 122, IgM 1.22 と高値であり、これは 1 ヶ月間持続した。皮疹部組織所見、臨床および検査所見は DIHS に矛盾しなかった。

診断: RegiSCAR 診断基準スコアで 5 点、本邦基準で 4 項目のみ陽性で、probable DRESS と診断されるが、DIHS とは言えない。

治療経過: カルバマゼピンを中止し、プレドニゾロン 40mg/day を投与したところ、数日で皮疹は消退し、遅れて肝酵素は正常化した。特に後遺症は認めなかった。

## 2) 自験 4 例の分析

### a) 診断基準について

RegiSCAR 診断基準では probable または definite DRESS と診断されたが、本邦基準ではすべて DIHS の診断は確定されなかった。Mizukawa らの DIHS の composite score (Mizukawa R et al, 2019 JAAD)では、early score が症例 1-4 において、其々 3, 2, 4, 2 であり、DIHS と診断確定されれば、ステロイド投与が必要な症例であった。

### b) 治療について

4 例中 2 例はステロイド投与が必要であったが、2 例は経過観察のみで軽快している。

#### c) 経過について

ステロイド投与を要した 2 例では血清学的に CMV、VZV の持続的な活性化を認めた。すべての症例において後遺症と思われるものはみられなかった。

### C. DRESS/DIHS 診断に関する検討

#### 1. 診断基準の同等性に関する問題

基本的には DRESS と DIHS は同一スペクトラムにある疾患と考えられている。DRESS は当初 Roujeau たちが提唱した好酸球増多と多臓器疾患を特徴とする疾患概念で (Bocquet H et al, 1996 *Semin Cutan Med Surg*)、後に欧州 RegiSCAR による診断基準ではやや拮げられ (図 1)、現在はこちらが好んで用いられている。

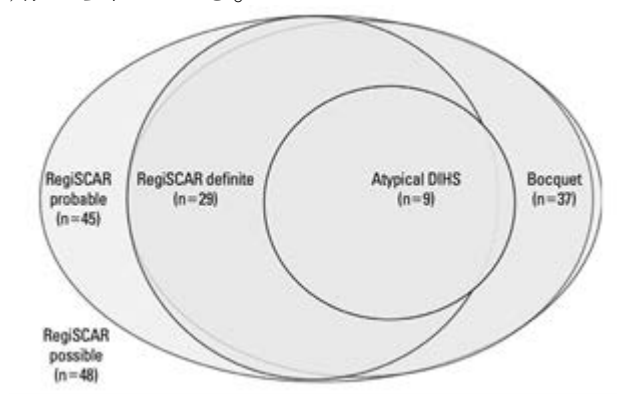


図 1. DRESS 診断基準と DIHS 診断基準との関係。  
(Kim DH et al, 2014 *Allergy Asthma Immunol Res* より)

一方、DIHS は本邦で生まれた概念である。この基準は、薬剤副作用被害救済を想定し、重症薬疹であることが強調されており、DRESS のそれより厳しく重症例を診断する傾向が高い (図 1)。したがって、これらの 2 疾患のいずれかを扱う時は、DRESS/DIHS とするよりも、区別して表現した方が良い。

#### 2. 診断項目における問題

DIHS 診断基準は、HHV-6 再活性化を特異所見として診断基準の I 項目に含めているが、現在本邦においても未保険収載検査項目の HHV-6 抗体価上昇または血液中 DNA コピー数増加の証明が必要である点で、実臨床に馴染まない。特に、HHV-6 の再活性化が検査できない DIHS 疑い例は数多く存在するため、真に HHV-6 再活性化を伴わな

い症例と、検査しないために評価できない症例とを区別する必要があると考えられる。この項目をどのように扱うべきかは将来、検討に値する。

#### 3. 自験 4 例における診断の合理性について

自験例はすべて DRESS と診断されるが、DIHS とは診断できない症例であった。しかしながら、臨床的判断から慎重に経過観察すべきと主治医が判断されたものは 4 例中 3 例であり、中程度量のステロイドを要するものが 2 例であった。また、CMV 再活性化を認めた症例も存在した。一般的には DIHS と診断されない DRESS 症例は、軽症であるという認識があるが、中には重症化するものもあると推察される。ちなみに、自験 4 例のうち composite score が高値のものは重症である傾向があり、本スコアを診断にも取り込むことは、意義のあることかもしれないと考えられる。

### D. 考察および今後の展望

DIHS 類似症例である自験 4 例の診断および経過について検討し、現時点で用いる DIHS 診断基準の問題点が明確化した。DIHS 診断基準を満たさないものでも、重症化の危険性を孕む場合があり、重症度スコアを加味した上で、診断基準の最適化を図る必要があると考えられる。

### E. 結論

DRESS 中の重症化の危険性が高いものが DIHS であるという考えは、必ずしも正しくない。重症化の危険性を加味した DIHS 診断基準の最適化が今後の課題であると考えられる。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Hashizume-H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Toyama M, Watanabe H, Tokura

- Y: Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: a proposal of standardized terminology. *J Dermatol* 2019.
2. Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, Hirota T, Okada Y, Kato Z, Kishikawa R, Fukutomi Y, Hide M, Morita E, Aihara M, Hiragun M, Chinuki Y, Okabe T, Ito A, Adachi A, Fukunaga A, Kubota Y, Aoki T, Aoki Y, Nishioka K, Adachi T, Kanazawa N, Miyazawa H, Sakai H, Kozuka T, Kitamura H, Hashizume H, Kanegane C, Masuda K, Sugiyama K, Tokuda R, Furuta J, Higashimoto I, Kato A, Seishima M, Tajiri A, Tomura A, Taniguchi H, Kojima H, Tanaka H, Sakai A, Morii W, Nakamura M, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M, Tamari M, Saito H, Matsunaga K: HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019 doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.034 (in press).
  3. Kaneko Y, Kitano S, Umayahara T, Kageyama R, Hashizume H: Tick anaphylaxis in Japan. *J Cutan Immunol Allergy* 2:53-54, 2019.
  4. Kageyama R, Fujiyama T, Satoh T, Keneko Y, Kitano S, Tokura Y, Hashizume H: The contribution made by skin-infiltrating basophils to the development of alpha-gal syndrome. *Allergy* 74:1805-1807, 2019.
  5. Nakamura E\*, Majima Y, Hashizume H, Tokura Y, Nakano H: Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation. *Clin Exp Dermatol* 44:82-84, 2019.
  6. Miyazawa H\*, Shimauchi T, Hashizume H, Masuda Y, Aoshima M, Ito T, Tokura Y: Voriconazole-photoinduced polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma. *J Dermatol* 46:e287-e288, 2019.
  7. 橋爪秀夫. Alpha-galと獣肉アレルギーアレルギーの臨床 38:1303-1306,2018
  8. 橋爪秀夫: マダニ刺咬症のヒトにおける免疫応答. *日本衛生動物学会雑誌* 70:141-144, 2019.
  9. 影山玲子, 兼子泰一, 橋爪秀夫 : 腎不全が出現し死の転帰をたどった薬剤性過敏症症候群の2例. *皮膚診療* 41:253-256, 2019.
  10. 橋爪秀夫: 専門医が教える 薬疹、薬剤性皮膚障害 巻頭言. *調剤と情報* 25: 2447, 2019.
  11. 橋爪秀夫: 第1回 薬疹とは. *調剤と情報* 25: 2448-2453, 2019.
  12. 渡辺秀晃 橋爪秀夫: 第2回 多形紅斑型薬疹と播種状紅斑丘疹型薬疹. *調剤と情報*25: 2588-2592, 2019.
2. 著書
    1. 橋爪秀夫: VI 臓器・系統別副作用各論— 重大な副作用を中心に— 1.皮膚 (7) 多形紅斑. *日本臨床増刊号 医薬品副作用学(第3版) 下*, 日本臨床社, pp41-46, 2019.
    2. 橋爪秀夫: 第III章 高齢者の皮膚疾患 診療のコツを学ぶ 3. 紅皮症の鑑別点は何か. 戸倉新樹・秋山真志(編) *ここが大事! 高齢者皮膚診療のコツとピットフォー*ール, 南江堂, pp73-78, 2019.
    3. 橋爪秀夫: 第III章 4. DIHSにおけるウイルス再活性化と自己免疫疾患 戸倉新樹(編) *あたらしい薬疹 薬剤による皮膚有害事象の新タイプ*, 文光堂, pp163-169, 2019.
    4. 橋爪秀夫: 虫刺され、痒疹. 福井次矢、高木誠、小室一成(編) *今日の治療指針 私はこう治療している 2020*, 医学書院, pp1279-1280, 2019.
  3. 学会発表
    1. 橋爪秀夫 : 薬剤アレルギー・薬剤性皮膚障害 *がん治療薬による皮膚障害. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会*, 2019 年. 横浜
    2. 橋爪秀夫 : 小児から成人にみられる血液腫瘍とその皮膚病変 *皮膚科医から見た血液腫瘍の皮膚病変.第 108 回日本皮膚科学会総会・学術大会*, 2019 年.名古屋
    3. 橋爪秀夫 : 多形紅斑の謎に迫る *感染症による多形紅斑. 第 35 回日本臨床皮膚科学会総会・臨床学術大会*, 2019 年

4月21日 松山

4. 橋爪秀夫：薬疹 発症機構の基礎知識.  
日本アレルギー学会 第6回総合アレルギー講習会, 2019年12月14日 東京
5. 橋爪秀夫：吸血生理の温故知新 マダニ刺咬症のヒトにおける免疫応答. 第71回日本衛生動物学会大会, 2019年4月20日 山口
6. 橋爪秀夫：薬疹の発症機序と臨床 up-to-date. 第56回日本アレルギー学会 専門医認定教育セミナー, 2019年10月20日 東京

**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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
相原道子	VIII 薬疹 2 Stevens-Johnson症候群	古川福実, 佐伯秀久	皮膚疾患 最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	100
渡邊裕子, 相原道子	III 個別の指定難病 B皮膚・結合組織系 12 中毒性表皮壊死症	水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整	指定難病ペディア 日本医会誌	図書印刷株式会社	東京	2019	145-146
末木博彦	SJSとEM majorとの鑑別	出光俊郎	皮膚科トラブル対応テキスト	文光堂	東京	2019	39-41
末木博彦	免疫再構築症候群(IRIS),	宮地良樹	All about 皮膚科学	メディカルレビュー社	東京	2019	190-191
末木博彦	薬疹	泉 孝英	ガイドライン外来診療	日経BP社	東京	2020	337-342
浅田秀夫	EBウイルス感染と薬疹	戸倉新樹	新しい薬疹	文光堂	東京	2019	153-157
橋爪秀夫	VI 臓器・系統別副作用各論一重大な副作用を中心にー 1.皮膚 (7) 多形紅斑.		日本臨床増刊号 医薬品副作用学(第3版) 下	日本臨床社	東京	2019	41-46
橋爪秀夫	第III章 高齢者の皮膚疾患診療のコツを学ぶ 3. 紅皮症の鑑別点は何か.	戸倉新樹・ 秋山真志	ここが大事! 高齢者皮膚診療のコツとピットフォール	南江堂	東京	2019	73-78
橋爪秀夫	虫刺され、痒疹	福井次矢、 高木誠、小室一成	今日の治療指針 私はこう治療している 2020	医学書院	東京	2019	1279-1280
水川良子	固定薬疹の発症機序 - resident memory T細胞を含めて-	戸倉新樹	新しい薬疹	文光堂	東京	2019	170-174
藤山幹子	中毒性表皮壊死症の診断と治療指針	岡本和文	救急・集中治療最新ガイドライン 2020-'21	総合医学社	東京	2020	447-450
藤山幹子	多形浸出性紅斑(多形紅斑)・環状紅斑	福井次矢、 高木誠、小室一成	今日の治療指針 私はこう治療している	医学書院	東京	2020	1282

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
森田栄伸	スティーヴンス・ジョンソン症候群. 指定難病ペディア2019	日本医師会		s143-s144	2019
森田栄伸	薬剤アレルギーと眼症状－皮膚科からの警鐘－	MB OCULIS TA	79	52-57	2019
Tashiro Y, Azukizawa H, Asada H, Niihara H, Morita E, Yamauchi T, Mizukawa Y, Kusakabe Y, Numazawa S, Izumi M, Sueki H, Watanabe H	Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs.	J Dermatol	46(3)	226-233	2019
Olteanu C, Shear NH, Morita E, Chung WH, Niihara H, Matsukura S, Rena Hashimoto R, Dodiuk-Gad R P	The 10th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Shimane, Japan, 2018: Focus on New Discoveries.	Drug Safety	42(6)	797-801	2019
Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T	HLA-B*51:01 and CYP2C9*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in the Japanese population: analysis of data from the Biobank Japan Project.	Clin Pharmacol Ther	107(5)	1170-1178	2020
Ueta M, Nakamura R, Saito Y, Tokunaga K, Sotozono C, Yabe T, Aihara M, Matsunaga K, Kinoshita S	Association of HLA class I and II gene polymorphisms with acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Japanese individuals.	Human Genome Variation	6	50	2019

<p>Su SC, Chen CB, Chang WC, Wang CW, Fan WL, Lun LY, Nakamura R, Saito Y, Ueta M, Kinoshita S, Sukasem C, Yampayon K, Kijisanayotin P, Nakkam N, Saksit N, Tassaneeyakul W, Aihara M, Lin YJ, Chang CJ, Wu T, Hung SI, Chung WH</p>	<p>HLA alleles and CYP2C9*3 as predictors of phenytoin hypersensitivity in East Asians.</p>	<p>Clin Pharmacol Ther</p>	<p>105(2)</p>	<p>476-485</p>	<p>2019</p>
<p>Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W, Saito Y, Aihara M, Choon SE, Lee HY, Chang MM, Roa FD, Wu CW, Zhang J, Nakkam N, Konyoung P, Okamoto-Uchida Y, Man-Tung Cheung C, Huang JW, Ji C, Cheng B, Chung-Yee Hui R, Chu CY, Chen YJ, Wu CY, Hsu CK, Chiu TM, Ho HC, Lin JY, Yang CH, Chang YC, Su SC, Wang CW, Chung WH; Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium</p>	<p>The Medication Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asians: The Major Drug Causality and Comparison to the USA FDA Label.</p>	<p>Clin Pharmacol Ther</p>	<p>105(1)</p>	<p>112-120</p>	<p>2019</p>
<p>Asai C, Watanabe Y, Mukaijo J, Okawa T, Yamaguchi Y, Matumura A, Matsumoto K, Aihara M</p>	<p>A case of toxic epidermal necrolysis occurring after bone marrow transplantation accompanied with engraftment failure.</p>	<p>J Dermatol</p>	<p>46(6)</p>	<p>540-543</p>	<p>2019</p>
<p>Totsuka M, Watanabe Y, Asai C, Takahashi S, Ishikawa H, Takamura N, Hagiwara M, Aihara M</p>	<p>A case of severe bullous erythema including intertrigo-like eruptions with angioedema induced by pegylated liposomal doxorubicin.</p>	<p>J Dermatol</p>	<p>46(6)</p>	<p>535-539</p>	<p>2019</p>



松村康子, 渡邊友也, 金岡美和, 戸塚みちる, 山川浩平, 高奈緒, 蒲原 毅, 相原道子	著しい咽頭症状を認めたカルバマゼピンによるStevens-Johnson症候群の1例.	皮膚科の臨床	In press		2019
高橋沙希, 渡邊裕子, 高村直子, 相原道子	高齢発症した中毒性表皮壊死症の1例 - 当科の高齢発症中毒性表皮壊死症の検討 - .	皮膚科の臨床	62(3)	270-275	2020
相原道子	特集：アレルギー疾患 update - 最新の治療動向と展望 - II.アレルギー疾患別に見た治療の現状と展望 薬疹治療 update	日本臨床	77(1)	137-142	2019
相原道子	薬疹(DPP-4阻害薬関連類天疱瘡)	内科 特集 内科医に求められる他科の知識 専門家が伝えるDo/Don't	124(3)	1928-1930	2019
渡邊裕子, 相原道子	V.臓器・系統別副作用概論 1.皮膚障害	日本臨床 医薬品副作用学(第3版)上 - 薬剤の安全使用アップデート -	77(3)	415-420	2019
渡邊裕子, 相原道子	VI.臓器・系統別副作用各論 - 重大な副作用を中心に - 1.皮膚 (2)中毒性表皮壊死融解症 (中毒性表皮壊死症)	日本臨床 医薬品副作用学(第3版)下 - 薬剤の安全使用アップデート -	77(4)	12-18	2019
末木博彦	Non-HIV免疫再構築症候群の病態としての薬疹	臨床皮膚科 最近のトピックス	73(5増)	38-43	2019
末木博彦	SGLT2阻害薬による薬疹	Visual Dermatology	19(2)	144-149	2019
Sueki H	Severe Cutaneous Adverse Reactions during Tapering of High-Dose Systemic Steroid Therapy for Autoimmune Diseases: Implications for Non-HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome.	Case Rep Dermatol	11(2)	166-174	2019

Nakamura R, Sueki H	Association of HLA-A*11:01 with sulfonamide-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese patients.	J Invest Dermatol			pii: S0022-202X(20)30040-3. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025. [Epub ahead of print]
Ito Y, Sueki H	CD14 and CD16 expression in granulomatous skin diseases.	J Cutan Immunol Allergy	17(9)	867-868	2018
Ogawa K, et al	Facial pustules due to drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may histopathologically mimic eosinophilic pustular folliculitis: A case report.	J Cutan Pathol	46	363-367	2019
Miyagawa F, et al	Mucosal lichen planus mimicking mucosal lesions in Stevens-Johnson syndrome after nivolumab therapy.	Acta Derm Venereol	99	687-688	2019
Mitsui Y, et al	Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) or non-drug-related erythroderma with a persistent human herpesvirus 6 infection.	J Dermatol	47	e44-e46	2019
Miyagawa F, et al	Correlation Between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.	Acta Derm Venereol			100(6):adv00102. doi: 10.2340/00015555-3465.

Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, Kinoshita M, Ogawa Y, Nakajima S, Nomura T, Watanabe H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R	Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells.	J Allergy Clin Immunol Pract.	7	2894-2897	2019
Hasegawa A, Shinokuma S, Hayashi R, Hama N, Watanabe H, Kinoshita M, Ogawa Y, Abe R	RIP3 as a diagnostic and severity marker for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.	J Allergy Clin Immunol Pract.	8(5)	1768-1771	2020
Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, Hirota T, Okada Y, Kato Z, Kishikawa R, Fukutomi Y, Hide M, Morita E, Aihara M, Hiragun M, Chinuki Y, Okabe T, Ito A, Adachi A, Fukunaga A, Kubota Y, Aoki T, Aoki Y, Nishioka K, Adachi T, Kanazawa N, Miyazawa H, Sakai H, Kozuka T, Kitamura H, Hashizume H, Kanegane C, Masuda K, Sugiyama K, Tokuda R, Furuta J, Higashimoto I, Kato A, Seishima M, Tajiri A, Tomura A, Taniguchi H, Kojima H, Tanaka H, Sakai A, Morii W, Nakamura M, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M, Tamari M, Saito H, Matsunaga K	HLA-DQ and RBFox1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy.	J Allergy Clin Immunol	144	1354-1363	2019

Kaneko Y, Kitano S, Umayahara T, Kageyama R, Hashizume H	Tick anaphylaxis in Japan.	J Cutan Immunol Allergy	2	53-54	2019
Kageyama R, Fujiyama T, Satoh T, Kaneko Y, Kitano S, Tokura Y, Hashizume H	The contribution made by skin-infiltrating basophils to the development of allergic syndrome.	Allergy	74	1805-1807	2019
Nakamura E, Majima Y, Hashizume H, Tokura Y, Nakano H	Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation.	Clin Exp Dermatol	44	82-84	2019
Miyazawa H, Shiromauchi T, Hashizume H, Masuda Y, Aoshima M, Ito T, Tokura Y	Voriconazole-photoinduced polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma.	J Dermatol	46	e287-e288	2019
橋爪秀夫	マダニ刺咬症のヒトにおける免疫応答	日本衛生動物学会雑誌	70	141-144	2019
影山玲子, 兼子泰一, 橋爪秀夫	腎不全が出現し死の転帰をたどった薬剤性過敏症候群の2例	皮膚診療	41	253-256	2019
橋爪秀夫	専門医が教える 薬疹、薬剤性皮膚障害 巻頭言	調剤と情報	25	2447	2019
橋爪秀夫	第1回 薬疹とは	調剤と情報	25	2448-2453	2019
渡辺秀晃 橋爪秀夫	第2回 多形紅斑型薬疹と播種状紅斑丘疹型薬疹	調剤と情報	25	2588-2592	2019
外園千恵	難治性眼表面疾患	日医師会誌	148(5)	883-887	2019
Kitazawa K, Hikiuchi T, Nakamura T, Nakamura M, Sotozono C, Masui S, Kinoshita S.	Direct Reprogramming Into Corneal Epithelial Cells Using a Transcriptional Network Comprising PAX6, OLF2L2, and KLF4.	Cornea	38(Suppl 1)	S34-S41	2019
Bains KK, Fukuoaka H, Hammond GM, Sotozono C, Quantock AJ.	Recovering vision in corneal epithelial stem cell deficient eyes.	Contact Lens Anterior Eye	42(4)	350-358	2019

Nakae M, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ueta M, Sotozono C, Kato H N.	Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases treated at our hospital over the past 10 years.	Journal of Cutaneous Immunology and Allergy.	2(1)	25-30	2019
Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimoshi Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E.	Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients	J Invest Dermatol			pii: S0022-202X(20)30040-3. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025.
Adachi E, Egawa G, Kabashima K	Case of capecitabine-induced severe erosional radiation recall dermatitis in a patient with breast cancer.	J Dermatol.	Oct;46(10)	e354-e355	2019
Honda T, Egawa G, Kabashima K	Antigen presentation and adaptive immune responses in skin.	Int Immunol.	Jul 13;31(7)	423-429	2019
Komori T, Otsuka A, Cho M, Honda T, Kabashima K	Nail pitting and splinter hemorrhage possibly induced by zolpidem.	J Dermatol.	May;46(5)	e151-e152	2019
Takimoto R, Honda T, Kataoka TR, Ueshima C, Otsuka A, Kabashima K	DIHS/DRESS-like eruption possibly induced by amoxicillin during treatment with nivolumab.	Eur J Dermatol	Apr 1;29(2)	228-229	2019
Takeuchi A, Egawa G, Nomura T, Kabashima K	Contact leukoderma induced by rotigotine transdermal patch (Neupro®).	Eur J Dermatol.	Apr 1;29(2)	215-217	2019
Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G	The immunological anatomy of the skin.	Nat Rev Immunol.	Jan;19(1)	19-30	2019
水川良子	薬剤師のための特別講義！ 専門医が教える薬疹，薬剤性皮膚障害 第5回 固定薬疹	調剤と情報	26(4)	84-87	2020

Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hamada N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraaki Y, Tohyama M, Watanabe H, Tokura Y, Drug Allergy Database Committee in Japanese Cutaneous Immunology and Allergy Association	Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: A proposal of standardized terminology	J Dermatol	47(2)	169-173	2020
水川良子, 塩原哲夫	薬剤性過敏症候群 – 臨床から診断, 治療, 非HIV感染者の免疫再構築症候群の概念をふまえて–	日化療会誌	67(6)	620-627	2019
水川良子, 倉田麻衣子	写真で学ぶアレルギーこれがDiHSを疑う初期臨床症状だ!	皮アレルギーフロンテ	17(2)	134	2019
Takada-Takatori Y, Nakagawa S, Kimimata R, Nao Y, Mizukawa Y, Urushidani T, Izumi Y, Akaike A, Tsuchida K, Kume T	Donepezil modulates amyloid precursor protein endocytosis and reduction by up-regulation of SNX33 expression in primary cortical neurons	Sci Rep	9(1)	11922	2019
佐藤洋平, 水川良子, 堀江千穂, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫	人工透析患者に生じた多発性固定薬疹の1例	臨皮	73(7)	480-484	2019
Shiohara T, Mizukawa Y	Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019	Allergol Int	68(3)	301-308	2019

Fukasawa T, Takahashi H, Kameyama N, Fukuda R, Furuhashi S, Tanemura N, Amagai M, Urushihara H	Development of an electronic medical record-based algorithm to identify patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan	PLOS ONE	14	e0221130	2019
Yagasaki K, Takahashi H, Ouchi T, Yamagami J, Hamamoto Y, Amagai M, Kojimatsu H	Patient voice on management of facial dermatological adverse events with targeted therapies: a qualitative study	J Patient Rep Outcomes	3	27	2019
Tohyama M, Hamada M, Harada D, Kozuki T, Nogami N, Monden N, Kajiwarara T, Nishina T.	Clinical features and treatment of epidermal growth factor inhibitor-related late-phase papulopustular rash.	J Dermatol	47	121-127	2020
原田泰枝、藤山幹子、松本圭子、泉健太郎、西江渉、佐山浩二.	水疱性類天疱瘡と糖尿病、DP-4阻害薬との関連性—施設における検討—	西日本皮膚科	81	418-423	2019
Shiraishi K, Masunaga T, Tohyama M, Sayama K.	A Case of perforating folliculitis induced by vemurafenib.	Acta Derm Venereol.	99	230-231	2019
Habu M, Tohyama M, Sayama K.	Two cases of eczematous eruptions caused by everolimus.	J Cutan Immunol Allergy	2	135-138	2019
藤山幹子	多形紅斑	月刊薬事	61	54-58	2019
藤山幹子	薬剤性過敏症症候群とHHV-6	消化器・肝臓内科	137	365-370	2019
藤山幹子	薬剤性過敏症症候群	病理と臨床	137	1201-1208	2019
藤山幹子	薬剤性過敏症症候群	日本臨床医薬品副作用学(下)	77増刊4	19-23	2019
白築 理恵、他	【見逃してはいけない薬疹】セフェム系抗菌薬によるアナフィラキシー プリックテストと好塩基球活性化試験を施行した症例	皮膚病診療	42	P156-159	2019

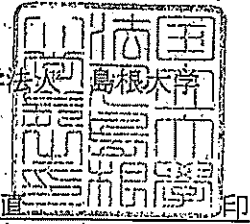
令和 2 年 3 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 服部 泰直



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 森田 栄伸・モリタ エイシン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島根大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



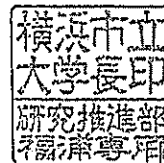
令和 2 年 2 月 27 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 窪田 吉信



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学・教授  
(氏名・フリガナ) 相原 道子・アイハラ ミチコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

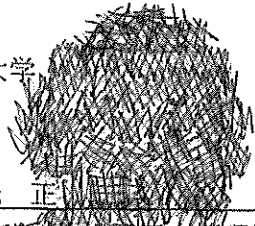
令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 昭和大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 久光 正 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・主任教授  
(氏名・フリガナ) 末木 博彦・スエキ ヒロヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 浅田 秀夫 (アサダ ヒデオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	奈良県立医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	奈良県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

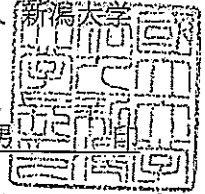
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人



所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 阿部 理一郎・アベ リイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 磐田市立総合病院

所属研究機関長 職名 事業管理者兼病院長

氏名 鈴木 昌八



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 皮膚科・部長  
(氏名・フリガナ) 橋爪 秀夫 (ハシヅメ ヒデオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	磐田市立総合病院臨床研究審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	磐田市立総合病院臨床研究審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

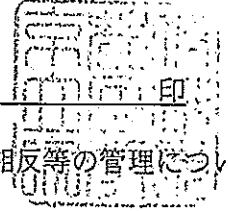
令和2年 3月 2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府公立大学法人京都府立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹中 洋



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 京都府立医科大学大学院 医学研究科 教授

(氏名・フリガナ) 外園千恵・ソトゾノ チエ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都府立医科大学 医学倫理 審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

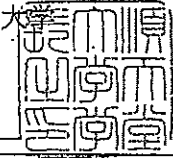
令和2年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井



印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授  
(氏名・フリガナ) 黒澤 美智子 (クロサワ ミチコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長

殿

機関名 国立研究開発法人理化学研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 松本 紘

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の審査については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 生命医科学研究センター・チームリーダー

(氏名・フリガナ) 薙田 泰誠・ムシロダ タイセイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	理化学研究所 横浜事業所 研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和 2 年 4 月 24 日

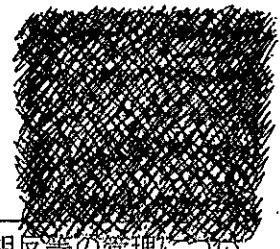
国立保健医療科学院長

殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 椎島健治 (カバシマケンジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京大医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

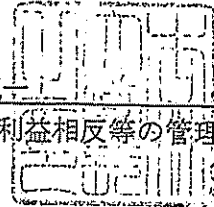
令和 2 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大瀧 純 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 杏林大学医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 大山 学 (オオヤマ マナブ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	杏林大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	杏林大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

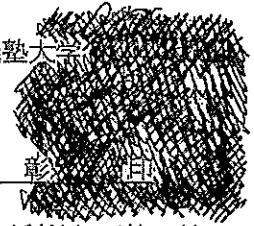
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 長谷山 彰 直



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・専任講師  
(氏名・フリガナ) 高橋 勇人・カハシ ヲト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

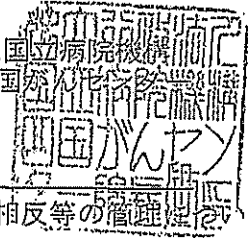
令和 2 年 4 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 谷水 正人



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 統括診療部第一病棟部・皮膚科医長  
(氏名・フリガナ) 藤山 幹子 (トウヤマ ミキコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

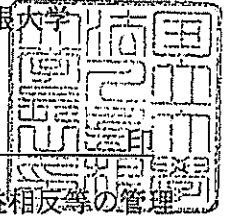
令和 2 年 3 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 島根大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 服部 泰直



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・講師  
(氏名・フリガナ) 新原 寛之 ・ニイハラ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	杏林大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島根大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。