

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 浅田 秀夫

令和2（2021）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 浅田秀夫	----- 1
II. 分担研究報告	
1. DIHS/DRESS後の自己免疫疾患/慢性炎症性疾患にHHV-6持続感染の果たす役割の研究 浅田秀夫	----- 7
2. スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の全国疫学調査(三次調査) - 呼吸器、肝・胆道系、腎臓における急性期障害と後遺症に関する研究- 末木博彦	----- 11
3. 重症薬疹の予後の解析 阿部理一郎	----- 14
4. 重症薬疹における皮疹浸潤CD30陽性細胞の意義について 橋爪秀夫	----- 16
5. 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	----- 19
6. 薬剤性過敏症症候群(DIHS)診断基準ガイドライン作成のための全国疫学調査(経過報告) 黒澤美智子	----- 23
7. 重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究 薙田泰誠	----- 26
8. 薬剤性過敏症症候群におけるサイトメガロウイルス再活性化を予測するバイオマーカーの検討 大山 学	----- 28
9. 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 高橋勇人	----- 32
10. 薬剤性過敏症症候群のステロイド治療と合併症に関する研究 藤山幹子	----- 35
11. SJS/TENにおける好中球の役割に関する研究 川村龍吉	----- 38
12. Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症132例における臨床的検討および予後の解析 山口由衣	----- 39
13. 薬疹における腫瘍壊死因子の役割に関する研究 野村尚史	----- 44
14. 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 新原寛之	----- 46

1 5. 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 乾あやの	-----	48
1 6. Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死融解症の呼吸器合併症に関する調査研究 金子美子	-----	49
1 7. 第2回Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国調査 藤枝幹也	-----	52
1 8. CD4 T細胞上に発現したHHV-6受容体がDIHSの病態に果たす役割の解明 宮川 史	-----	53
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	57

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨

重症多形滲出性紅斑の医療水準の向上と均てん化を図る目的で、全国に診療拠点病院を認定し診療体制の充実を図ってきた。2020年度は講習会のハイブリッド開催を行い59施設の認定更新、2施設の新規認定を行った。

診療ガイドラインの改訂・策定に向けて、Stevens-Johnson症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）の臓器合併症・後遺症に関する全国疫学調査（三次調査）、免疫チェックポイント阻害薬による多型滲出性紅斑の実態調査、薬剤性過敏症症候群（DIHS）の診断・治療・合併症・予後に関する疫学調査を開始した。眼所見についての三次調査の結果、眼の後遺症に影響を及ぼす因子として、発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬（総合感冒薬）が同定された。

重症多形滲出性紅斑の発症に関わる遺伝的要因を明らかにするため、これまでに収集した319症例についてカルテ情報と、今回新たに取得したSNP情報ならびにHLA遺伝子型情報を合わせて「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。またスルフォアミドによるSJS/TEN、DIHSの発症にHLA-A*11:01が関連していることが判明した。

「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」により得られたデータを解析した結果、SJS/TENに対するステロイドパルス療法の有効性を検証することはできなかった。

重症薬疹の診断および治療法の向上のための臨床研究については、SJS/TENの危険因子やバイオマーカーの検索研究の結果、Galectin-7及びRIP-3を候補として特定した。また、皮膚に浸潤した好中球によるneutrophil extracellular trapsや線維芽細胞からのTNF α もSJS/TENの病態形成に関与していることが示唆された。

DIHS後に自己免疫疾患を発症した患者では高率にHHV-6の持続感染がみられDIHS後の自己免疫疾患発症のリスク因子と考えられること、DIHSにおけるサイトメガロウイルス再活性化を予測する手段として特定の血清サイトカイン値が有用であることが示唆された。またDIHSの予後とステロイド投与との関係を検討した結果、ステロイドの初期投与量が、細菌感染症、ニューモシスチス肺炎、CMV再活性化のリスクと相関する可能性が示された。

A. 研究目的

本研究では、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、治療法、予後、合併症・後遺症に着目して疫学調査による実態把握を進めるとともに、国内外で経験的に行われてきた治療法の有用性を評価し、

診療ガイドラインの策定・改定に資することを目的とする。同時に、講習会の開催を通して全国の重症薬疹診療拠点病院を中心とした適切な診療提供体制の構築を進めるとともに、疾患・診療情報のホームページへの公開を継続することにより、国民への正しい知識の普及・啓発を図る。

B. 研究方法

1. 重症薬疹診療拠点病院を中心とした診

療提供体制の構築

SJS/TEN、DIHS 等の重症薬疹の適切な診療に必要な一定基準を満たす施設について診療拠点病院の新規認定および認定更新を行う。認定基準は、本研究班が開催する重症薬疹診療レベルの向上を目的とした講習会に参加すること、重症薬疹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. 診療ガイドラインの改訂・策定に向けた疫学調査の実施

SJS/TEN の臓器合併症・後遺症（呼吸器障害、肝障害、腎障害）の実態把握のための全国疫学調査（三次調査）を開始する。本調査はAMED 研究（SJS/TEN 眼後遺症の予後改善に向けた戦略的研究、代表：外園千恵）の眼合併症の調査と連携して行い、①呼吸器・肝臓・腎臓疾患の既往歴、②背景因子（喫煙歴、飲酒歴など）③急性期臓器障害の疾患名および検査・治療内容、④退院時あるいは急性期治療終了時の後遺症有無についての調査、さらに、⑤後遺症が疑われた症例については、別途個別に問い合わせ調査を行う。

また、免疫チェックポイント阻害薬による多型滲出性紅斑の実態を把握するための疫学調査を全国の皮膚科、がん拠点病院を中心に開始する。

さらに、DIHS 診療ガイドラインの策定を目的として臨床疫学像、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例・重症例の実態、治療の実態を把握するための全国疫学調査を開始する。一次調査として日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設（645 施設）を対象に該当患者の有無の調査を行い、その後二次調査で、診断基準、患者基本情報、被疑薬及び投与期間、原因薬剤、臨床症状及び検査所見、重症度スコア、合併症、ウイルス学的検査所見、治療、転帰、自己免疫疾患および後遺症についての調査を行う。

3. 重症薬疹の発症に関わる遺伝的背景の解明

重症多形滲出性紅斑などの重症薬疹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、AMED 研究（薬剤性間質性肺炎・重症薬疹に関するバイオマーカー候補の適格性確認と規制要件案の作成に関する研究、代表：斎藤 嘉朗、アロプリノールの適正使用のためのゲノム診断系の構築、代表：塚越 絵里）と連携して、重症薬疹発症症例の遺伝情報及び診療情報に基づいてデータベースを構築し、それを基に重症薬疹発症に関与する遺伝的要因を解析する。

4. 重症薬疹の診断および治療法の向上のための臨床研究の実施

SJS/TEN の治療法の向上に資する臨床研究として、「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」を特定臨床研究として再度申請、承認取得を行い、日本および台湾より登録された 12 症例（男性 6 名、女性 6 名；平均年齢 59.3 歳、SJS3 例、TEN4 例、SJS-TEN overlapping5 例）を解析し、SJS/TEN 急速進行例に対する早期のステロイドパルス療法の有効性・安全性を評価した。

また、横浜市立大学附属における SJS/TEN 132 症例について、初診時の臨床症状、治療内容、発症から受診までの期間と予後との関係を後方視的に解析し、予後に影響を与える因子を検討した。

SJS/TEN の新規治療法の開発のため、海外において有用性が報告されている抗 TNF α 療法の医師主導臨床研究の準備を進めている。さらに、皮膚特異的細胞傷害性 T 細胞依存性に皮膚炎を誘導するマウスモデルを用いて SJS/TEN の病態形成における TNF α の役割の検討を進めている。

SJS/TEN の新規のバイオマーカーの検索を目的として、患者の末梢血単核球 (PBMC) から産生されるタンパクの解析、皮疹部浸潤細胞の解析を行った。

DIHS の診療レベルの向上を目的として、サイトメガロウイルス再活性化を予測するバイオマーカーの検討、DIHS 後の自己抗体出現や自己免疫疾患発症の予測因子に関する研究、ステロイド治療と合併症の関係に

ついでの研究、T 細胞上の HHV-6 受容体が DIHS の病態に果たす役割の研究、皮疹部浸潤細胞の免疫組織学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、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承認を得た後、被験者または保護者・親族から文書による同意を得たうえで実施した。また、患者への侵襲や介入がなく診療情報のみを用いる研究で、被験者全員から直接同意を得ることが困難な研究については、情報公開による拒否の機会の提供（オプトアウト）を行ったうえで実施した。

C. 研究結果

1. 重症薬疹診療拠点病院を中心とした診療提供体制の構築

診療拠点病院の認定および更新の要件である講習会を令和2年12月24日に第50回日本皮膚免疫アレルギー学会において、会場内および online にて開催し、54施設の参加を得た(Web 45施設、現地参加9施設)。令和3年1月の班会議において59施設の認定更新と新規2施設の認定を行った。

2. 診療ガイドラインの改訂・策定に向けた疫学調査の実施

SJS/TEN については2016年から2018年に行ったSJS/TENの患者数ならびに臨床的特徴を明らかにするための全国疫学調査(一次、二次)の解析結果を報告した。さらに第一次、第二次全国疫学調査の結果を踏まえ、臓器合併症・後遺症に関する全国疫学調査(第三次調査)を計画した。呼吸器障害、肝障害、腎障害の調査事項をワーキンググループで協議し、調査票を作成した。責任研究施設および各分担研究施設の倫理委員会における本計画の承認取得を経て、全国160施設に調査票を送付した。4月末までで113施設より回答を得ている。またSJS/TENの一次調査および二次調査の結果を元に、眼所見についての三次調査を行い解析した結果、眼の後遺症に影響を及

ぼす因子は発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬(総合感冒薬)であり、眼科初診までの期間と後遺症の有無に弱い相関を認めた。

免疫チェックポイント阻害薬による多型滲出性紅斑の実態を把握するための疫学調査についても、調査票の作成、倫理委員会の承認を経て、全国の皮膚科、がん拠点病院を中心に調査を開始した。

さらに、DIHSの診療ガイドライン策定に向けての全国疫学調査については、診断基準、患者基本情報、被疑薬及び投与期間、原因薬剤、臨床症状及び検査所見、重症度スコア、合併症、ウイルス学的検査所見、治療、転帰、自己免疫疾患および後遺症についての調査事項をワーキンググループで協議し、調査票を作成した。まず患者数を把握するための一次調査を、日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(645施設)を対象に実施し、428施設から回答を得た(回収率67%)。一度調査で「患者あり」と回答した154施設に二次調査を実施し3月末までで75施設から回答を得ている。また、DIHS診療ガイドラインについて55項目のCQを立案した。

3. 重症薬疹の発症に関わる遺伝的背景の解明

本研究班で収集した薬疹患者319症例についてこれまでに得られた約70万SNPの情報を用いて、全ゲノム imputation 及び HLA imputation により、さらなるSNPの情報ならびにHLA 8遺伝子の遺伝子型情報を統計学的に推定した。その結果1症例あたり約1,500万SNPの情報が得られた。カルテ情報(薬疹の病型、被疑薬、原疾患、年齢、性別)と、今回、新たに取得したSNP情報とHLA 8遺伝子の遺伝子型情報を合わせた「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。またスルフォンアミドによるSJS/TEN、DIHSの発症はHLA-A*11:01と関連があることを報告した。

4. 重症薬疹の診断および治療法の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」において、日本および台湾より登録された12症例についてステロイドパルス療法の有効性を評価した。ステロイドパルス療法開始時と7日目の病勢評価スコア6点以上の改善を有効とし、期待有効率60%を設定し評価した結果、12例中5例(有効率41.7%)の達成にとどまり、主要評価項目は達成できなかった。副次評価項目として、ステロイドパルス療法開始時と4日目、10日目、20日目の病勢評価スコアの改善を評価した結果、4日目の改善は12例中9例(75%)、10日目の改善は9例中7例(77.8%)、20日目の改善は6例中6例(100%)であった。

SJS/TEN患者132例についての後方視的解析の結果、発症から専門病院受診までの期間が予後に大きく影響する因子であることが判明した。

SJS/TENの新規のバイオマーカーの探索研究として、原因薬剤で刺激した患者PBMCから産生されるタンパクの解析を行った結果、SJS/TENのバイオマーカー候補としてGalectin-7及びRIP-3を特定した。また、表皮内に浸潤した好中球がneutrophil extracellular traps (NETs)を形成することもSJS/TENの病態に関与していることが判明した。また、SJS/TENのマウスモデルを用いた研究では、病変部の真皮線維芽細胞でTNF α が高発現していることが示された。

DIHS後にI型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎などの自己免疫疾患を発症した患者では高率にHHV-6の持続感染がみられDIHS後の自己免疫疾患発症のリスク因子と考えられること、DIHSにおけるCMV再活性化を予測する手段として、血清中のIL-8, IL-10, IL-12, IL-15の値を用いたアルゴリズムが有用であること、さらにDIHS合併症とステロイド治療との関係を検討した結果、初期投与量がPSL 1mg/kg/日以上では、細菌感染症、ニューモシスチス肺炎、CMV再活性化のリスクが高くなることが示された。ま

たDIHS急性期におけるCD4 T細胞上のCD134の発現がTh2反応を促進させている可能性を示した。

D. 考察

2020年度は重症薬疹診療拠点病院として2施設の新規認定、59施設の認定更新を行った。今後も継続的な講習会の開催により、国内の診療レベルの向上・診療体制の充実を図るとともに、本政策班と拠点病院が連携して情報収集活動を進めてゆく予定である。

「SJS/TENの臓器合併症・後遺症に関する全国疫学調査」、「免疫チェックポイント阻害薬による多型滲出性紅斑の実態調査」、「DIHSの診断・治療・合併症・予後に関する疫学調査」を開始した。本調査の解析結果を踏まえて、SJS/TEN診療ガイドラインの改訂、DIHS診療ガイドラインの策定を進める予定である。DIHSについて55項目のCQを立案したが、症例数が限られており質の高いエビデンスの取得が難しいことから、実情に即してCQのさらなるブラッシュアップを進める予定である。

重症薬疹に関わる遺伝的背景の研究について、今回整備した統合データベースでは、解析対象となるSNPが約70万箇所から約1,500万箇所に増えたことと、主要なHLA8遺伝子の遺伝子型情報が含まれたことにより、さらなる薬疹関連遺伝子の同定が期待される。

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」を実施した。しかし本研究の結果、主要評価項目は達成できずステロイドパルス療法の有効性を示すことはできなかった。一方、副次評価項目である4日目、10日目、20日目の病勢評価スコアの改善率

は、それぞれ75%、77.8%、100%であり、発症早期のステロイドパルス療法は一定の効果が期待できるものと考えられた。今回の研究は症例数が限られていることから、ステロイドパルス療法の有効性の正確な評価にはより多くの症例の組み入れが必要と考えられた。

今回 SJS/TEN のバイオマーカー候補として Galectin-7 及び RIP-3 を特定した。また、表皮内に浸潤した好中球による NETs 形成が SJS/TEN の病態形成に関与していることが示唆された。これらの知見は、今後、SJS/TEN の早期診断や病態に基づく治療法予防法の開発に繋がるものと期待される。

今回 DIHS における HHV-6 持続感染が自己免疫疾患発症のリスク因子であること、DIHS における CMV 再活性化の予測に特定の血清サイトカイン値が有用であることが示唆された。DIHS 後の自己免疫疾患や CMV 再活性化は、何れも DIHS の予後を左右する重要な合併症であり、上記のリスク因子を検証し、臨床応用につなげることが重要である。

DIHS に対するステロイドの初期投与量が、細菌感染症、ニューモシスチス肺炎、CMV 再活性化のリスクと相関する可能性が示されたことから、現在進めている疫学調査により、DIHS に対するステロイド全身投与の適正量、適正期間を検証してゆくことが重要と考えられた。

E. 結論

2020 年度は重症薬疹診療拠点病院として新規 2 施設の認定、59 施設の更新を行った。

診療ガイドラインの改訂・策定に向けて、SJS/TEN の臓器合併症・後遺症に関する全国疫学調査（三次調査）、免疫チェックポイント阻害薬による多型滲出性紅斑の実態調査、DIHS の診断・治療・合併症・予後に関する疫学調査を開始した。眼所見についての三次調査の結果、眼の後遺症に影響を及ぼす因子は発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬（総合感冒

薬）であり、眼科初診までの期間と後遺症の有無に弱い相関を認めた。

これまでに収集した 319 症例についてカルテ情報と、今回新たに取得した SNP 情報ならびに HLA 遺伝子型情報を合わせて「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。スルフォンアミドによる重症薬疹の発症に HLA-A*11:01 が関連していることを報告した。

「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」により得られたデータに基づき SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の有効性を評価した結果、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかった。

SJS/TEN の危険因子やバイオマーカーの検索研究の結果、候補として Galectin-7 及び RIP-3 を特定した。また、皮膚に浸潤した好中球による NETs 形成や線維芽細胞からの TNF α も SJS/TEN の病態形成に関与していることが示唆された。

DIHS 後に自己免疫疾患を発症した患者では高率に HHV-6 の持続感染がみられ DIHS 後の自己免疫疾患発症のリスク因子と考えられること、DIHS における CMV 再活性化を予測する手段として特定の血清サイトカイン値が有用であることが示唆された。

DIHS 急性期における CD4 T 細胞上の CD134 の発現が Th2 反応へのシフトに関わっている可能性を示した。

DIHS に対するステロイドの初期投与量が、細菌感染症、ニューモシスチス肺炎、CMV 再活性化のリスクと相関する可能性を示した。

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. 書籍

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

DIHS/DRESS 後の自己免疫疾患/慢性炎症性疾患に HHV-6 持続感染の果たす役割の研究

研究代表者 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授
 分担研究者 宮川 史 奈良県立医科大学皮膚科 講師
 研究協力者 西村友紀 奈良県立医科大学皮膚科 助教

研究要旨

重症薬疹の一つである薬剤性過敏症症候群（DIHS）では、発症 2～3 週間後にヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）の再活性化を生じ、症状の再燃や重症化に関与することが知られている。本疾患のもう一つの特徴は、回復期に I 型糖尿病、慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患を発症することであるが、その機序は不明である。我々は、DIHS 患者 48 例中 10 例において発症後 6 か月以上に渡り末梢血単核球中に HHV-6 の持続感染を確認し、興味深いことに DIHS 後に自己免疫疾患を合併した 5 症例のすべてが HHV-6 持続感染群に属することを見出した。さらに協力施設から検体の提供が得られた自己免疫疾患を合併した DIHS 患者のすべてにおいて HHV-6 の持続感染を確認した。DIHS における HHV-6 の持続感染が宿主免疫応答の不均衡を引き起こし、自己免疫疾患発症に関わっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）は、限られた薬剤により遅発性に発症し、発熱、多臓器障害を伴う重症型薬疹の一つである。経過中に体内に潜伏感染している HHV-6 の再活性化を伴うことが特徴であり、薬剤アレルギーと HHV-6 の再活性化が複合したユニークな病態として注目されている。DIHS のもう一つの特徴として、回復期に I 型糖尿病、慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患/慢性炎症性疾患を高率に発症することが知られているが、その機序は分かっていない。

我々は DIHS 患者の一部で、発症後 6 か月以上にわたり HHV-6 が CD4 陽性 T 細胞中に持続感染状態で存在していることを明らかにした。そこで本研究では、DIHS 後に HHV-6 持続感染に移行した患者と一過性感染患者とを比較して、臨床的、免疫学的、ウイルス学的にいかなる違いがあるのかを検討し、HHV-6 持続感染が DIHS の病態形成にいかなる役割を担っているのかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

(1) **研究対象**：2010 年から 2021 年に奈良県立医科大学附属病院皮膚科で DIHS と診断した 35 症例：HHV-6 持続感染患者 11 症例、HHV-6 一過性感染患者 24 症例。

(2) **検討項目**：HHV-6 持続感染群、一過性感染群について以下の項目を比較。

- ①臨床症状：皮膚粘膜症状の重症度、38 度以上の発熱期間、自己免疫疾患などの合併症
- ②血液検査所見：末梢血、生化学
- ③ウイルス学的所見：末梢血単核球(PBMC)中の HHV-6 と human cytomegalovirus (CMV) の DNA コピー数
- ④ 血清サイトカイン (IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-10)、可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R)

(3) **他施設の自己免疫疾患を合併した DIHS 症例についての検討**：上記以外に、他施設において自己免疫疾患を合併した DIHS 患者 5 症例について、血液検体を用いて PBMC

中の HHV-6 DNA コピー数を測定。

(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した。

C. 研究結果

(1) HHV-6 持続感染群は一過性感染群と比べて以下の特徴が明らかとなった。

- 急性期の皮膚・粘膜症状が重症で紅皮症に移行しやすい
- HHV-6、CMV DNA のピーク値が高い
- 急性期から回復期に渡り血清中 sIL-2R が有意に高値
- 自己免疫疾患/慢性炎症性疾患(間質性腎炎、慢性関節炎、橋本病、脳炎、脱毛症)を合併した 5 症例は全例が HHV-6 持続感染症例であることが判明

(2) 他施設において自己免疫疾患/慢性炎症性疾患(劇症 I 型糖尿病、橋本病、バセドウ病、好酸球性腸炎、白斑、間質性腎炎)を合併した DIHS 患者 5 症例のすべてにおいて HHV-6 が持続感染していることが判明した。

D. 考察

本研究の結果、DIHS 後の自己免疫疾患/慢性炎症性疾患の発症に HHV-6 の持続感染が関与している可能性が強く示唆された。以前われわれは DIHS 後の HHV-6 持続感染ではウイルスが CD4 陽性 T 細胞に持続感染していることを報告したが、今回の研究で一過性感染群と比較して、長期間にわたり sIL-2R が高値を維持していたことを考え合わせると、HHV-6 の T 細胞への持続感染が宿主の免疫応答の不均衡を長期間に渡って引き起こし、それが自己免疫疾患の発症の引き金となっている可能性を疑っている。

今後、DIHS における HHV-6 持続感染が患者の免疫状態にいかなる影響を及すのかを

詳細に解析することが、DIHS 後の自己免疫疾患の発症機序の解明に繋がるものと期待される。また、DIHS 後の血中 HHV-6 のモニタリングが自己免疫疾患の発症予測に役立つものと考えられる。

E. 結論

DIHS 後の自己免疫疾患/慢性炎症性疾患の発症に HHV-6 持続感染の関与が強く示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A: The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. *J Dermatol Sci.* 2020, 100, 175-82. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.09.009. Epub 2020 Sep 28.
2. Miyagawa F, Asada H: Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). *Int J Mol Sci.* 2021, 22, 2147. doi: 10.3390/ijms22042147.
3. Kanatani Y, Miyagawa F, Ogawa K, Arima A, Asada H: Parallel changes in serum thymus and activation-regulated chemokine levels in response to flare-ups in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol.* 2020, 47, e417-e419. doi:

- 10.1111/1346-8138.15548.
4. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H: Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Clin Exp Dermatol*. 2020, 45, 1055-1058. doi: 10.1111/ced.14311.
 5. 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*. 2020,100, adv00102. doi: 10.2340/00015555-3465.
 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, Muro 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, 140, 1659-62. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025.
 7. Mitsui Y, Ogawa K, Miyagawa F, Azukizawa H, Yoshikawa T, Asada H: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or non-drug-related erythroderma with a persistent human herpesvirus 6 infection. *J Dermatol*. 2020, 47, e44-e46. doi: 10.1111/1346-8138.15145.
 8. 中島杏奈, 小川浩平, 宮川 史, 小豆澤宏明, 浅田秀夫, 濱田健吾, 高 淑子: BCGワクチン接種後の乳児に生じた乾癬様皮疹の1例. *臨床皮膚科*.2020,74, 157-63.
 9. 宮川 史, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーの探索. *アレルギーの臨床*. 2020, 40, 901-5.
 10. 光井康博, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化. *臨床免疫・アレルギー科*. 2020, 74, 50-53.
 11. 浅田秀夫: HHV-6と薬剤性過敏症症候群. *IASR*. 2020, 41, 218-9
2. 書籍
なし
 3. 学会発表
 1. 宮川 史, 西村友紀, 金谷悠司, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群におけるTh2反応のメカニズム. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 2020/12/22-24, 国内, 口頭.
 2. 御守里絵, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: 表皮自然免疫応答に着目したEGFR阻害薬による薬疹の病態解明. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, ハイブリッド開催, 2020/12/22-24, 国内, 口頭.
 3. 浅田秀夫: 薬疹とウイルスの接点—薬剤性過敏症症候群—. 第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会 教育講演, WEB開催, 2020/11/21-22, 国内, 口頭.
 4. Nishimura Y, Miyagawa F, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H: Persistent HHV-6 infection has an increased risk of more severe complications in patients with DIHS. The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, 2020/12/11-13, 国外, ポスター.
 5. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada

H: Reduced induction of human beta-defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors. The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, 2020/12/11-13, 国外, ポスター.

6. 山岡昂平, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: ドセタキセルによる薬剤性ループスが考えられた2例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 2020/10/10-11, 国内, ポスター.
7. 宮本鈴加, 西村友紀, 有馬亜衣, 光井康博, 小川浩平, 飯田慶治, 浅田秀夫: ニボルマブ投与中に発症した手足口病の1例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 2020/10/10-11, 国内, ポスター.
8. 多良安紀子, 宮川 史, 浅田秀夫: Alpha-gal 感作による牛肉アレルギーにより, TAV1による治療を回避せざるを得なかった1例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 2020/10/10-11, 国内, ポスター.
9. 福田敬子, 新熊 悟, 岩佐健太郎, 松本優香, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: パッチテストが有用であった非イオン性ヨード造影剤による遅発型薬疹の1例. 第479回日本皮膚科学会大阪地方会, Web開催, 2020/9/26, 国内, 口頭.
10. 笥 祐未, 中島杏奈, 宮川 史, 浅田秀夫: ω グリアジンによる食物依存性運動誘発性アナフィライシスの1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2年6月4-7日, 国内, ポスター.
11. 山岡昂平, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: 抗PD-1抗体投与後に乾癬様皮疹が見られた1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 2020/6/4-7, 国内, ポスター.
12. 中島杏奈, 金谷悠司, 小川浩平, 宮川

史, 浅田秀夫: ベラパミルが原因と考えられた偽リンパ腫の1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 2020/6/4-7, 国内, ポスター.

13. 青木郁樹, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)との鑑別が必要であった麻疹の1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 2020/6/4-7, 国内, ポスター.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の全国疫学調査（三次調査）
-呼吸器、肝・胆道系、腎臓における急性期障害と後遺症に関する研究-

研究分担者 末木博彦 昭和大学皮膚科 教授
研究代表者 浅田 秀夫 奈良県立医科大学医学部 教授
研究分担者 阿部 理一郎 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授
研究分担者 外園 千恵 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授
分担研究者 金子 美子 京都府立医科大学大学院医学研究科 助教
研究分担者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科
研究分担者 藤枝 幹也 高知大学医学部 教授
研究協力者 須長 由真 昭和大学皮膚科 大学院生

研究要旨 2016-2018 のスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の全国疫学調査二次調査結果をもとに急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、特に急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、背景因子（喫煙歴や飲酒歴）および急性期治療終了時の臓器障害の程度を明らかにする事を目的に三次調査を行った。ワーキンググループで協議し各臓器障害に関連する追加調査事項を1つの三次調査票として作成し、二次調査に協力いただいた全国160施設に送付した。4月末現在、113施設より記載済みの調査票が返送されている。

A. 研究目的

2016-2018 のスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の全国疫学調査二次調査結果をもとに急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、特に急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、背景因子（喫煙歴や飲酒歴）および急性期治療終了時の臓器障害の程度を明らかにする事を目的に三次調査を行う。

B. 研究方法

調査票の内容については本調査のワーキンググループで協議を重ねて作成し、1つの調査票冊子に集約した。調査票は昭和大学皮膚科学講座から研究対象施設に郵送した。匿名化情報は三次調査協力機関から分担研究者京都府立医科大学呼吸器内科学助教 金子 美子宛に郵送された。解析には高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝 幹也、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長 乾 あやのが参加する。

（倫理面への配慮）

三次調査では、個々の患者情報の提供を受ける対象の皮膚科担当医から所属機関の長に本調査内容を届け、把握していただく。診療録から研究対象者の試料・情報を取得する際、オプトアウト

等により研究対象者等に試料・情報の利用目的を含む当該研究についての情報を、研究内容説明書にて通知・公開し、研究対象者の試料・情報が利用されることを研究対象者等が拒否できる機会を保障する。研究対象者からの使用の中止の申し出があった場合には、当該情報は使用しない。なお、オプトアウト文書である研究内容説明書は研究の対象の病院のホームページにて公開し、以下の情報を記載する。

研究内容説明書の記載項目：研究課題名、研究責任者（所属・職名・氏名）、研究概要（背景、対象者、調査試料・情報（項目）、調査対象期間）、研究実施期間、問い合わせ先

C. 研究結果

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班の研究分担者施設（理化学研究所を除く）において倫理審査承認が完了した。2020年12月に昭和大学より二次調査協力施設に三次調査票を送付し、これまでに113施設から記載済みの調査票が返送されている。

D. 考察

二次調査から2年が経過した事から各施設の担当医の人事異動が多く、三次調査票の記載に難渋した施設もあった。本調査は「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアルー倫理指針に準拠した患者情報の取得手続きー」に準拠して行われた。本マニュアルでは協力機関での倫理審査は必須ではないと明記されているが、一部の協力施設では自施設での倫理審査が義務付けられており、調査票の返送が遅れた。今後の疫学研究推進のため、倫理指針の全国統一指針の確立が望まれる。

E. 結論

スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、三次調査が行われ、順調に記載済みの調査票が返送された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. *J Dermatol Sci* 100; 2020: 175-182.
2. 末木博彦: EGFR 阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害とその対策. *臨皮*: 74(5): 165-167, 2020
3. 末木博彦: 薬疹と免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) *日皮会誌* 130(7): 1633-1638, 2020
4. 末木博彦: 非 HIV 免疫再構築症候群とは — その概念と診断基準 — *MB Derma* 305: 1-8, 2021.
5. 末木博彦: 専門医のためのアレルギー学講座、

重症薬疹の診断・治療. *アレルギー* 70(2):86-93, 2021.

6. 須長由真、小林香映、新屋光一朗、末木博彦 他: 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. *アレルギーの臨床* 40(11) 906-910, 2020.

2. 書籍

1. 末木博彦: 手足症候群. 宮地良樹 総編集 内科医が知っておくべき疾患 102, 中山書店、東京、2020, pp44-45
2. 末木博彦: 薬疹 永井良三総編集 今日の診断指針第8版、医学書院、東京、2020 pp1563-1566,
3. 末木博彦: Stevens-Johnson 症候群(SJS) 中毒性表皮壊死症(TEN), 出光俊郎/神部芳則編, 口腔粘膜・皮膚症状から「見抜く」全身疾患—オラドローム・デルマドローム— 南江堂, 東京都, 2020, pp199-200,
4. 末木博彦 分子標的薬による皮膚障害 2020 年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト, 西部支部企画研修講習会. 日本皮膚科学会, 東京, 2020, pp1-13
5. 末木博彦: 薬疹. 泉 孝英編集 *ガイドライン 外来診療* 2020. *日経メディカル*, 東京, 2020, pp337-342.

3. 学会発表

1. 末木博彦: non-HIV IRIS の概念から皮膚疾患を考える. 第 119 回日本皮膚科学会総会 (WEB 開催) 2020.6.4.
2. 吉村清、末木博彦、角田卓也: 免疫チェックポイント阻害薬による irAE に対するマイクロバイオームの可能性. 第 119 回日本皮膚科学会総会 (WEB 開催) 2020.6.4.
3. 須長由真、落合裕隆、小風 暁、黒澤美智子、末木博彦: 第 2 回 SJS・TEN 全国疫学調査第 119 回日本皮膚科学会総会 (WEB 開催) 2020.6.4.
4. 末木博彦: 分子標的薬による皮膚障害 2020 年度日本皮膚科学会、西部支部企画研修講習

会 (WEB 開催) 2020.10.23.

5. 末木博彦 : SJS・TEN の全国調査結果から考える重症薬疹の本質, 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会(ハイブリッド開催), 高知市, 2020.12.23.
6. 新屋光一郎, 小林香映, 張田修平, 三輪祐, 渡辺秀晃, 末木博彦他 : ラモトリギンによる中毒性表皮壊死症 (TEN) の 1 例. 第 69 回日本アレルギー学会学術大会 (Web 開催, 2020.9)

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（難治性疾患政策研究事業）
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 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）は時に致死性的疾患であり、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）は時に致死性的疾患であり、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。

特に数種のタンパクは、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。

さらに症例を増やしこれらのバイオマーカーの有用性を検討している。

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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。

さらに、複数のバイオマーカーを特定できているので、複数の組み合わせにより、特異度、感度の改善が期待できる。

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. 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. 8(5): 1768-1771. e7. 2020.

2. Kimura, H. Hasegawa, A. Takei, I. Kawai, T. Tsuchida, Y. Abe, Y. Hayashi, R. Hama, N. Abe, R. Characteristic pathological features of keratinocyte death in a case of Stevens-Johnson syndrome manifested by an immune checkpoint inhibitor. J Eur Acad Dermatol Venereol. 35(2): e142-e145. 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

重症薬疹における皮疹浸潤 CD30 陽性細胞の意義について

分担研究者 橋爪秀夫 磐田市立総合病院 理事兼皮膚科部長

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重症薬疹である。本症は発症早期に多形紅斑型薬疹(EM)やステイブンス・ジョンズ症候群(SJS)との鑑別が難しい場合があり、本症における特異的マーカーの探索が課題である。我々は、本症の皮疹部に CD30 陽性細胞が浸潤するのに対し、EM や SJS ではみられないことを見出した。CD30 陽性細胞の存在が本疾患の診断に重要な所見である可能性がある。

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)があるが、経過中出現する検査所見を含むものであり、早期診断に有用とはいえない。これまで、本症の皮疹に CD30 陽性細胞が浸潤している報告例がいくつかある。これが本症に特異的な現象か否かは、不明であった。我々は、皮膚組織内に本細胞が浸潤することが DIHS/DRESS に特異的な現象であるのかどうか、他の薬疹と比較して検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であり、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)患者 2016 年から 2019 年までに当院および市立島田市民病院皮膚科を受診し、各種検査所見および皮膚生検所見をあわせて、それぞれの診断基準を満たした DIHS/DRESS 8 例および SJS 4 例、EM 3 例の皮膚生検組織未染パラフィン切片を用いて、脱パラフィン処理をしたのち、抗 CD30 抗体 ((Ber-H2, Thermo Fisher Scientific, Waltham, BA, USA)を用いて染色した。また、適宜抗 ECP 抗体 (抗 ribonuclease-3 抗体)(abcam, SanFrancisco, USA)を用いて染色をして検討した。細胞数は顕微鏡 100 倍で 6 視野を数えた和とした。

C. 結果

1. CD30 陽性細胞は、DIHS の皮膚病変部に認められるが、その他の薬疹病変部には存在しない。

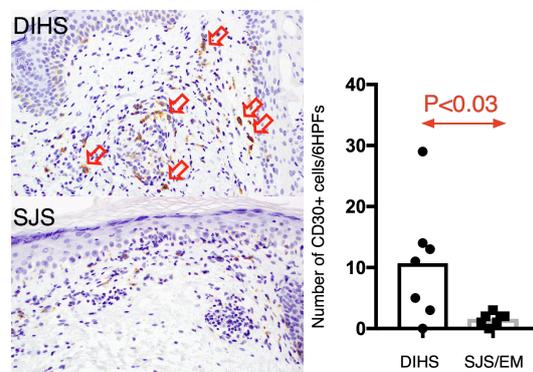


図 1. 薬疹における CD30 陽性細胞浸潤。

DIHS の皮膚病変には真皮上層の血管周囲または毛包周囲(左,矢

印)に CD30 陽性細胞を認めるが、SJS や EM ではみられない。DIHS において本細胞は有意に多い(右)。

DIHS の皮疹部では、CD30 陽性細胞が真皮上層血管周囲および毛包の周辺に散見されたが、SJS および EM の皮疹部では殆どみられなかった (Student's t-test $P < 0.03$)。

2. 皮膚浸潤 CD30 陽性細胞数は好酸球数と相関しないが、ECP 陽性細胞数と相関する。

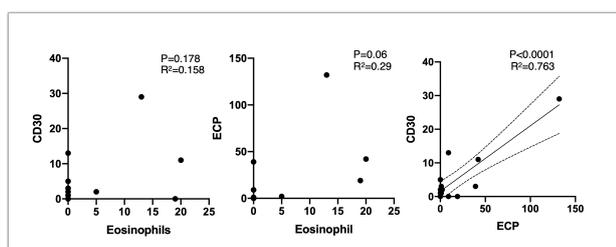
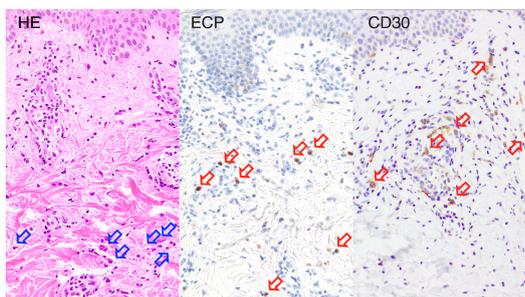


図 2. CD30 陽性細胞数と好酸球および ECP 陽性細胞数との関連。

CD30 陽性細胞数は好酸球数とは関連なかったが、ECP 陽性細胞数と正の相関がみられた。これは DIHS 皮疹部ではすでに脱顆粒して HE 染色上視認しうる好酸球が存在しているためであると考えられた。

D. 考察および今後の展望

最近、Group 2 自然リンパ球(ILC2)にCD30が発現していることが判明した(Liu et al. J Allergy Clin Immunol 2021)。これまでもDIHS/DRESSにILC2が関与するという報告がある(Tsai et al. J Invest Dermatol 2019)。したがって、このDIHS皮膚浸潤CD30陽性細胞はILC2の可能性がある。これがDIHS/DRESSに特異的にみられるのであれば、本疾患の発症機序に関与する重要な発見であると

ともに、本疾患の早期診断に有用な所見と考えられる。

E. 結論

皮疹部における CD30 陽性細胞の出現は DIHS/DRESS の鑑別診断において重要な所見かもしれない。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文

1. Ajima S, Sano Y, Hashizume H. Quinolone immediate hypersensitivity due to topical ophthalmic preparations: a case report and review of literature. J Dermatol 48:389-391,2021
2. Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, Shimauchi T, Ito T, Aoshima M, Otobe E, Hashizume H, Yagi H, Tokura Y. Skin Infiltration of Pathogenic Migratory and Resident T Cells Is Decreased by Secukinumab Treatment in Psoriasis. J Invest Dermatol 140:2073-6.e6,2020
3. 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. 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 47:169-73,2020
4. Hashizume H, Sano Y, Furukawa S, Imokawa S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking coronavirus disease 2019: a case report. J Eur Acad Dermatol Venereol 34:e557-e9,2020
5. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci

100:175-82,2020

6. Tsutsumi Y, Odani K, Kaneko Y, Hashizume H, Tachibana M. Cutaneous co-infection of cytomegalovirus and *Mycobacterium chelonae* accelerated by immunosuppression. Case Rep Pathol 2021 (in press) doi:10.1155/2021/8819560

7. 橋爪秀夫. 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12回) 近未来の薬疹診療(最終回). 調剤と情報. 26(3):2310-2314, 2020

8. 橋爪秀夫, 宮川 史. 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11回) 薬剤性過敏症症候群. 調剤と情報. 26(12):2150-2154, 2020

9. 橋爪秀夫. 発症機構の基礎知識 -重症薬疹の T 細胞は薬剤抗原を認識していない-. アレルギー. 70(1): 1-8, 2021

なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

発表

1. 橋爪秀夫 教育講演: 薬疹と好酸球 第119回日本皮膚科学会総会 web 学会 2020年6月5日

2. 橋爪秀夫 教育講演: 多形紅斑型薬疹(EM), 播種状紅斑丘疹型薬疹(MPE), Setevens-Johnson 症候群(SJS) 第119回日本皮膚科学会総会 web 学会 2020年6月6日

3. 橋爪秀夫 薬疹はなぜおこるか. 第36回日本臨床皮膚科学会 ハイブリッド学会(浜松市) 2020年9月21日

4. 橋爪秀夫 静岡県の医療情勢と皮膚科診療. 第36回日本臨床皮膚科学会 ハイブリッド学会(浜松市) 2020年9月22日

5. 橋爪秀夫 皮膚科医の眼はAIを超えるか?. 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会 web 学会 2020年10月25日

6. 橋爪秀夫 共同シンポジウム 薬疹データベース構築の進捗状況. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会 ハイブリッド開催(高知市) 2020年12月22日

7. 橋爪秀夫 最近の薬疹研究の動向. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会 ハイブリッド開催(高知市) 2020年12月24日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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

研究協力者

京都府立医科大学感覚器未来医療学講座 特任准教授	上田 真由美
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 助教	三重野 洋喜
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 大学院生	小島 美帆
京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学 教授	手良向 聡
京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学 助教	藤川 桂
京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学 大学院生	中田 美津子

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の急性期眼所見、全身および眼局所治療法と後遺症の関連について検討するため、全国疫学調査を行った。本調査はこれまでに皮膚科中心に行った一次調査および二次調査の結果を元にした、眼科医を対象とする三次調査である。一次調査では全国の皮膚科 1205 施設を対象に 2016 年から 2018 年の 3 年間に新規発症した SJS/TEN の患者数を推計し、二次調査では一次調査で症例のあった全施設に調査票を発送し、患者基本情報や臨床症状、検査所見等の調査を行った。合計 160 施設から 494 症例の詳細な症例報告書を得て、これらの症例の患者プロフィールを確認した結果、解析対象集団は 298 例となった。この 298 例を対象に急性期眼重症度スコアと治療および予後の関連について検討した。急性期眼重症度スコアは、結膜充血、角結膜上皮欠損、偽膜形成を各々 0~3 点の 4 段階でスコア化し、初診時または再悪化時のスコアのうちスコアが高いほうを急性期眼重症度スコアとした。298 例の急性期眼重症度スコアは 0 点が 97 例、1 点が 117 例、2 点が 53 例、3 点が 31 例であり、初診時眼重症度スコアと全身重症度スコアの間に関連を認めた。また、後遺症に影響を及ぼす因子は発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬（総合感冒薬）であり、眼科初診までの期間と後遺症の有無に弱い関連を認めた。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、突然の高熱に続いて全身の皮膚・粘膜にびらんと水疱を生ずる急性の重篤な全身性疾

患である。致死率が高いが、救命のための治療は国際的にも未だ確立していない。救命しても高度の視力障害とドライアイが後遺症となり、社会復帰が困難となるが、眼後遺症を予防する治療法は不明である。本

研究の分担研究者である外園は、これまでも皮膚科学会の協力のもとに、2005－2007年の3年間の国内発症患者の第1回疫学調査を行い、また2008－2010年の3年間の国内発症患者について、角膜学会員ならびに眼科研修プログラム施設あてに協力を依頼し、調査と解析を行った。これらの調査の結果、発症時の年齢が若いほど、また誘因が非ステロイド性解熱鎮痛薬

(NSAIDs)であった場合に、急性期の眼障害が重篤化しやすく、眼後遺症を生じやすいことが明らかとなった。

本研究にて第2回のSJS/TENの疫学調査として、日本皮膚科学会主要施設を対象に2016-2018年に発症したStevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症の実態調査が行われ、計160施設から494例が登録された。本研究では急性期所見、治療法と眼後遺症の関連を調査し、過去の調査結果とも比較、解析することで眼科的予後向上への道を探ることを目的とする。

B. 研究方法

本調査は研究班で行った一次調査と二次調査の結果を元にした三次調査である。一次調査では、全国の皮膚科1205施設を対象に2016-2018年の3年間の全国の新規SJS/TEN発症患者数を推計した。二次調査では、一次調査で症例のあった全施設を対象に患者基本情報や臨床症状、検査所見等の調査を行った。この二次調査の対象となった施設のうち、診断基準に合致しない症

例や調査期間対象外症例を除外した結果、合計160施設494症例のデータが収集された。

今回の三次調査では、これら160施設のうち99施設の協力を得て眼所見についての詳細なデータを得た。このうち、患者プロフィールを確認したところ、解析対象症例は298例となった。三次調査票には初診日、初診時眼所見、初診時治療、最悪化時眼所見及び治療、最終受診時眼所見、転帰、後遺症の有無が記載され、この298例を対象に急性期眼重症度スコアと患者背景や被疑薬、治療、予後等との関連を検討した。

(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)の眼合併症および呼吸器合併症に関する疫学調査」(決定通知番号 ERB-C-1768)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298例の急性期眼重症度スコアは0点が97例、1点が117例、2点が53例、3点が31例であり、発症時年齢が若いほど急性期眼重症度スコアが高かった。主な被疑薬は解熱鎮痛薬が62例(33.9%)、総合感冒薬が6例(3.3%)、抗てんかん薬が31例(16.9%)であり、初診時眼重症度スコアと全身重症度スコアの間に相関を認めた。

また、後遺症に影響を及ぼす因子は、発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬（総合感冒薬）であった。解熱鎮痛剤、抗生物質および抗てんかん薬、ステロイド治療に関しては後遺症との有意な相関は認めなかった。眼科初診までの期間はロジスティック回帰分析では後遺症と弱い相関を認めた。

D. 考察

SJS/TEN の眼後遺症は、年齢(40歳未満)、被疑薬（総合感冒薬）、急性期眼重症度、全身重症度と相関があり、特にこれらの因子を有する症例においては早期の眼科受診が必要であることが示唆された。

E. 結論

若年で急性期眼重症度および全身重症度スコアが高い SJS/TEN 症例においては、特に早期の眼科受診、治療開始が重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Imai K, Fukuoka H, Komai S, Ishida G, Kitazawa K, Yokoi N, Koizumi N, Kimura Y, Go M, Fukushima M, Kinoshita S. Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Limbal-Rigid Contact Lens: A Therapeutic Modality for the Treatment of Severe

Ocular Surface Disorders. *Cornea*.

39(Suppl 1): S19-27, 2020.

2. Yoshikawa Y, Ueta M, Fukuoka H, Inatomi T, Yokota I, Teramukai S, Yokoi N, Kinoshita S, Tajiri K, Ikeda T, Sotozono C. Long-term Progression of Ocular Surface Disease in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cornea*. 39(6): 745-753, 2020.
3. Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis. *Allergol Int*. 69(3): 465-467, 2020.
4. Itoi M, Ueta M, Ogino K, Sumi E, Imai K, Teramukai S, Kinoshita S, Sotozono C. Clinical trial to evaluate the therapeutic benefits of limbal-supported contact lens wear for ocular sequelae due to Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Cont Lens Anterior Eye*. 43(6): 535-542, 2020.
5. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson

syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci. S0923-1811 (20): 30298-X, 2020.

2. 学会発表

1. 三重野洋喜、上田真由美、木下文恵、手良向聡、木下 茂、外園千恵. 急性期に眼合併症を伴う SJS/TEN 患者に対するステロイドパルス療法の効果. 第 124 回日本眼科学会総会、東京、2020.4.16.
2. 吉川大和、上田真由美、西垣裕美、木下茂、池田恒彦、外園千恵. 慢性期 Stevens-Johnson 症候群の重症度を反映する涙液中サイトカインの検討. 第 74 回日本臨床眼科学会、東京、2020.10.16.
3. 上田真由美、吉川大和、西垣裕美、木下茂、外園千恵. Stevens-Johnson 症候群患者における輪部支持型 HCL 装用前後の涙液中IL-6,IL-8 の比較. 第 74 回日本臨床眼科学会、東京、2020.10.16.
4. アジザユリア、原田康平、上田真由美、福岡秀記、木下 茂、外園千恵. 両眼瞼瞼癒着のある Stevens-Johnson 症候群の手術タイミングと戦略. 角膜カンファランス 2021 (第 45 回日本角膜学会総会・第 37 回日本角膜移植学会)、Web、2021.2.11.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

薬剤性過敏症症候群（DIHS）診断基準ガイドライン作成のための全国疫学調査（経過報告）

研究分担者	黒澤美智子	順天堂大学医学部衛生学	准教授
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	森田 栄伸	島根大学医学部	教授
研究分担者	末木 博彦	昭和大学医学部	教授
研究分担者	山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科	准教授
研究代表者	浅田 秀夫	奈良県立医科大学医学部	教授
研究分担者	阿部理一郎	新潟大学大学院医歯学総合研究科	教授
研究分担者	橋爪 秀夫	磐田市立病院皮膚科	部長
研究協力者	椛島 健治	京都大学大学院医学系研究科	教授
研究分担者	大山 学	杏林大学医学部	教授
研究分担者	高橋 勇人	慶応義塾大学医学部	専任講師
研究分担者	藤山 幹子	四国がんセンター皮膚科	医長
研究分担者	新原 寛之	島根大学医学部	講師
研究分担者	外園 千恵	京都府立医科大学医学部眼科学講座	教授
研究分担者	川村 龍吉	山梨大学医学部	教授
研究分担者	野村 尚史	京都大学大学院医学研究科	特任准教授
研究分担者	宮川 史	奈良県立医科大学医学部	講師

研究要旨 薬剤性過敏症症候群（DIHS）は重症薬疹の一型である。抗痙攣薬などの薬剤が原因になり、経過中にヘルペス属ウイルスが再活性化し、重篤な合併症を生じることが知られている。DIHSの全国疫学調査が2013年に実施されたが、医療の進歩にともない、DIHSの実態も変容していると推測される。今回、最新の臨床疫学像、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例や重症例の実態、治療の実態を把握することを目的に、日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設（645施設）を対象に第2回全国疫学調査を実施する。本調査は患者数を把握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。一次調査は2017～19年の3年間に薬剤性過敏症症候群の診断基準に該当する患者数および難治例や重症例数について郵送で調査する。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、調査項目は診断基準、患者基本情報、被疑薬及び投与期間、原因薬剤、臨床症状及び検査所見、重症度スコア、合併症、ウイルス学的検査所見、治療、転帰、自己免疫疾患および後遺症、である。一次調査は2021年1月6日に開始し、2月10日に未回答の施設に再依頼を行った。3月末日までに回収された一次調査票は428施設（回収率66.4%）であった。一度調査で「患者あり」と回答した二次調査対象施設は154で、3月末日までに75施設から二次調査票が回収された。二次調査票の回収には一定の時間を要するため、本調査は次年度も継続する。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群は重症薬疹の一型で抗痙攣薬などの限られた薬剤が原因になり、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）やサイトメ

ガロウイルスなどのヘルペス属ウイルスが経過中に再活性化し、重篤な合併症を生じることが知られている。2013年に薬剤性過敏症症候群の全国疫学調査が、患者数を推計する一次調査、臨床疫学像を調査する二

次調査、および二次調査をもとにした追跡(後遺症)調査として実施された。しかし前回から7年が経過し、新たな原因薬剤や重症度および後遺症に関する新知見が次々と報告され、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例や重症例についての実態を把握する必要がある。また、治療に関するコンセンサスを得るための情報の収集が必要である。

今回は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設を対象に、最新の臨床疫学像、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例や重症例の実態、治療の実態を把握することを目的に実施する。

B. 研究方法

本調査は患者数を把握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。一次調査の対象は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(645施設)の皮膚科で、診断基準は当班で作成されたものを用いた。

(1)一次調査は2017~19年の3年間に薬剤性過敏症候群の診断基準に該当する患者数および難治例や重症例数を郵送で調査する。一次調査票は2021年1月に発送する。一次調査票の発送、回収は順天堂大学衛生学講座で行う。

(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全施設に随時二次調査票を発送し、半年を目安に回収する。二次調査票の発送は順天堂大学衛生学講座が担当する。二次調査票は担当医が診療録の情報を記入し、順天堂大学衛生学講座に返送される。

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、身長、体重、原疾患、既往歴)、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、皮疹の性状・面積、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. 合併症(中枢神経障害、甲状腺異常、内分泌異常、循環器系疾患、消化器症状、呼吸器障害、敗血症、その他の障害)、7. ウィルス学的検査所見(HHV-6、CMV、EBV、その

他)、8. 治療、転帰(転院先を含む)、9. 自己免疫疾患および後遺症、である。

(倫理面への配慮)

一次調査は人数の把握のみで、個人情報には取り扱わない。二次調査では匿名化された既存情報のみを回収し個人を識別できる情報は含まれない。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。本調査の実実施計画は杏林大学(R02-190 令和3年1月8日、R02-190-01 令和3年2月17日)、順天堂大学(順大医倫第2020256号 令和3年2月3日、順大医倫第202029号 令和3年3月14日)の倫理審査委員会の承認を得た。研究班代表者の奈良県立医科大学、分担研究者施設においても倫理審査の承認を得た。

C. 研究結果と考察

一次調査票は2021年1月6日に日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設645施設に郵送し、2月10日に未回答の施設に再依頼を行った。3月末日までに回収された一次調査票は428施設(回収率67%)であった。

「患者あり」と回答した二次調査対象施設は154で、随時二次調査票を送付した。3月末日までに75施設から回収された。二次調査対象施設の中には所属先で倫理審査を受けて協力下さる施設があり、回収には一定の時間を要する。次年度に未回収の施設への督促状発送と二次調査票の入力を行う。本調査は次年度も継続する。

D. 結論

DIHSの全国疫学調査は2013年に実施されたが、今回は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(645施設)を対象に、最新の臨床疫学像、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例や重症例の実態、治療の実態を把握することを目的に実施する。本調査は患者数を把握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。一次調査は2017~19年の3年間に薬剤性過

敏症症候群の診断基準に該当する患者数および難治例や重症例数について郵送で調査する。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、調査項目は診断基準、患者基本情報、被疑薬及び投与期間、原因薬剤、臨床症状及び検査所見、重症度スコア、合併症、ウイルス学的検査所見、治療、転帰、自己免疫疾患および後遺症、である。一次調査は2021年1月6日に開始し、2月10日に未回答の施設に再依頼を行った。3月末日までに回収された一次調査票は428施設(回収率66.4%)であった。一度調査で「患者あり」と回答した二次調査対象施設は154で、3月末日までに75施設から二次調査票が回収された。二次調査票の回収には一定の時間を要するため、本調査は次年度も継続する

E. 健康危険情報

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci. 2020 Dec; 100(3):175-182.

2. 書籍

3. 学会発表

1. 須長由真, 落合裕隆, 小風暁, 黒沢美智子, 森田栄伸, 末木博彦: 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. 第119回日本皮膚科学会総会, 京都, 6/4-7 (Web発表), 2020

2. 本澤頌太, 梶野一徳, 佐伯春美, 黒澤美智子, 枝廣陽子, 木下慎太郎, 高久智生, ワリナディラ, 大辻奈穂美, 樋野興夫: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の経過中に Stevens-Johnson 症候群を発症した 1 例. 第 109 回日本病理学会総会, 7/1-31(Web 発表), 2020

G. 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（難治性疾患政策研究事業） 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 薙田泰誠 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。これまでに収集された症例の有効活用による薬疹関連遺伝子の同定を目指し、「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。

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、これまでに本研究班で収集された症例の SNP 情報を活用して、ゲノム情報と臨床情報の統合データベースを整備した。

B. 研究方法

既に、本研究班で収集された 319 症例について取得されていた約 70 万 SNP の情報を用いて、全ゲノム imputation 及び HLA imputation という 2 つの統計手法により、さらなる SNP の情報ならびに HLA 8 遺伝子の

遺伝子型情報を統計学的に推定した。

(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、承認済である。

C. 研究結果

全ゲノム imputation により、1 症例あたり約 1,500 万 SNP の情報が得られた。各症例のカルテ情報のうち、5 つの基本情報 (薬疹の病型、被疑薬、原疾患、年齢、性別) と、今回、新たに取得した SNP 情報と HLA 8 遺伝子の遺伝子型情報を合わせた「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」が整備された。

D. 考察

今回、整備された統合データベースでは、解析対象となる SNP が約 70 万箇所から約 1,500 万箇所に増えたこと、ならびに主要な HLA 8 遺伝子の遺伝子型情報が含まれることにより、さらなる薬疹関連遺伝子の同定が期待される。

E. 結論

これまでに取得済の SNP 情報を活用することにより「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。現在、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業である「複数

の重篤副作用に関する臨床バイオマーカーの開発及び副作用機序との関連性の解明、代表：国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・斎藤 嘉朗部長)との連携を進めている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hikino K, Abe Y, Sakashita K, Ozeki T, Mushiroda T. Characteristics of adverse drug reactions associated with antiepileptics at a tertiary children's hospital in Japan: A retrospective observational cohort study. *Epilepsy Res.* 2021 Mar 11;173:106614. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106614.

2. 学会発表

1. 筵田泰誠. 重症薬疹の遺伝子検査の最新情報. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 2020 年 12 月 24 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けるサイトメガロウイルス再活性化を予測するバイオマーカーの検討

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ー部門	講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DiHS/DRESS)は、被疑薬中止後も発熱、皮疹、肝障害を繰り返し、時に致死に至る重症薬疹である。その病態は薬剤アレルギーのみでなく、経過中にヘルペスウイルスが連続性に再活性化し、様々な症状を引き起こす。なかでも、サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV)の再活性化は消化管出血などの重篤な合併症や続発症に関わっていることが知られている。我々は、臨床所見により CMV 再活性化を予測しえる臨床的なスコアを以前に提唱した。今回、臨床スコアに加え、CMV 再活性化を予測する血清バイオマーカーを明らかにしようと考えた。そこで、教室経験 38 症例を対象に各種サイトカイン、ケモカインを経時的に測定、検討した。解析の結果、DiHS/DRESS 発症早期の CMV 再活性化前および治療開始後の各々で、CMV 再活性化を予測しえるバイオマーカーがあることが判明した。以上から、DiHS/DRESS 発症早期および治療開始後の各々の時期で、バイオマーカー を用いて CMV 再活性化を予測し、速やかな対応を取り得ることが明らかになり、その有用性が示唆された。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DiHS/DRESS) は、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の再活性化に加え、様々なヘルペスウイルスの再活性化を連続性に認めることを特徴とする重症薬疹のひとつである。ヘルペスウイルスの中でも、サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) の再活性化は消化管出血、肺炎、心筋炎などの致死にも至る重篤な合併症を引き起こすことが知られ、DiHS/DRESS の重症化と密接な関連があることが知られている。最近我々は臨床情報を元に DiHS/DRESS の重症度を評価し、CMV 再活性化を予測する重症度スコア (DDS スコア) を提案した (Mizukawa Y, et al, J Am Acad Dermatol. 2019)。早期スコアと治療開始から経過中の 2-4 週間後のスコア (late score) を検討することにより、CMV 再活性化や合併症を予測しえる。

このように CMV 再活性化が治療開始前に予測可能であるのなら、DiHS/DRESS 急性期の段階で CMV 再活性化を予測できるバイオマーカーが存在するはずである。あるいは、治療前のサイトカイン/ケモカインによる個体の免疫環境が CMV 再活性化を決定、誘導している可能性も考えられる。そこで、DiHS/DRESS の急性期 (early point)、およびそれ以降から 7 週までの CMV 再活性化を生じる前 (late point) のサイトカイン/ケモカインを測定し、CMV 再活性化を予測するバイオマーカーを明らかにしようと考えた。本研究により、CMV 再活性化の予測バイオマーカーを明らかに出来るだけでなく、CMV 再活性化を誘導するサイトカイン/ケモカインなどの免疫学的背景も明らかにすることができる可能性があると考えた。さらに、early point、late point のサイトカイン/ケモカインの推移を検討することにより、CMV 再活性の抑制因子について明らかに出来れば、治療への応用も可能になる。

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 2005 年から 2015 年に杏林大学医学部皮膚科を受診し DiHS/DRESS と診断された 38 症例および播種状紅斑丘疹型 (macropapular rash: MP) 薬疹の 5 症例、健康人 (healthy control: HC) 6 例を対象コントロールとして後方視的な解析を行った。DiHS/DRESS の診断は臨床所見および検査所見を用いて行った (Shiohara T et al, Br J Dermatol, 2007; Cacoub P et al, Am J Med, 2011; Kardaun SH et al, Br J Dermatol, 2007)。血液検査データおよび血清サイトカイン/ケモカインを early point と late point でそれぞれ multiplex system にて測定し、解析した。CMV の再活性化は全血中 CMV DNA 2.0×10^6 copies/ 10^6 leukocytes 以上あるいは血中 CMV 抗原 (C10/11) の検出にて確認している。

(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

1. Early point における CMV 再活性化のバイオマーカー DiHS/DRESS 38 症例のうち、9 例に CMV 再活性化を認めた。CMV 再活性化は平均 28.7 ± 2.8 日で、以前の検討と差はなかった。CMV 再活性化が生じる前の early point では、CMV 陽性群は IL-8, IL-10, IL-12, MIP-1 α , TNF- α などの monocyte 由来のサイトカイン、ケモカインが、CMV 陰性群、MP 群、HC 群と比較し有意に上昇し、血清バイオマーカーの候補と考えられた。一方、DiHS/DRESS early point では制御性 T 細胞 (regulatory T cell; Treg) が増加していることが知られているが、CMV 陽性群では Treg の末梢血中の増加は明らかではなかった。

2. Early point におけるバイオマーカーを用いた CMV 再活性化を予測するアルゴリズム作成 上記の CMV 再活性化予測因子と考えられる各サイトカイン、ケモカインにつき Receive Operating Characteristic 解析 (ROC) を行い、それらの結果をもとに CMV 再活性化を予測するアルゴリズムを作成した(図 1)。このアルゴリズムを用いた場合、sensitivity 88.9%, specificity 100%であった。

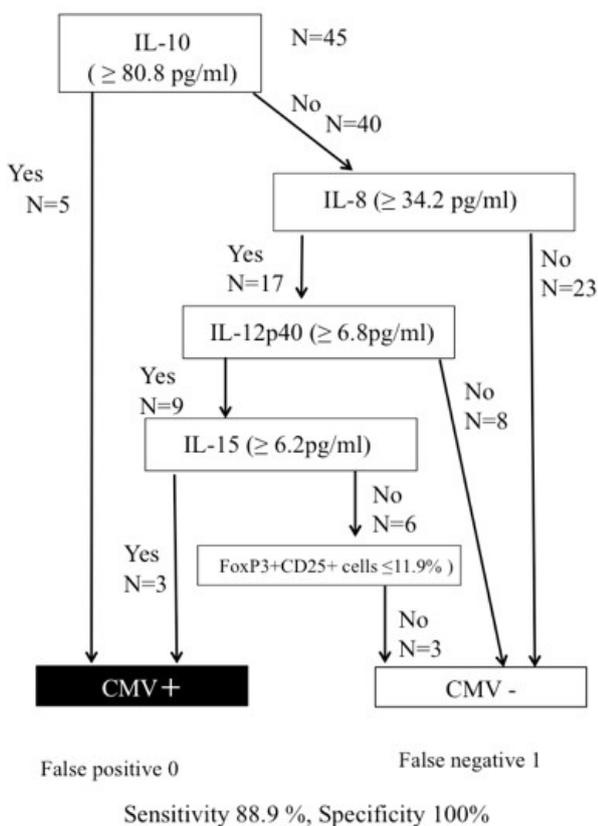


図 1 : CMV 再活性化予測アルゴリズム

3. Late point における CMV 再活性のバイオマーカー Early point のバイオマーカーにより CMV 再活性化を予測しえることは明らかになったが、実際に CMV が再活性化する前の late point でのサイトカイン、ケモカインの推移はどのようになるのだろうか。ここで一つ注意すべき点として、治療による影響がある。CMV 再活性化は治療開始から約 1 ヶ月後に生じるため、血清バイ

オマーカーは治療の影響を受けていると予測できる。そこで、DiHS/DRESS の主な治療法であるステロイド治療が late point のサイトカイン、ケモカインに与える影響を最初にまず明らかにしようと考えた。炎症反応が収束に向かう late point では、血清マーカーの全てが減少すると予測したが、各サイトカイン毎にステロイド治療後の反応は異なっていた。つまり、ステロイド治療の影響を考慮して late point におけるバイオマーカーの検討が必要であることが明らかになった。そこで、ステロイド治療症例のみを対象として、late point のバイオマーカーの推移を検討した。Early point で CMV 再活性化予測マーカーと考えられた各因子は、late point では IL-15 以外は CMV 陽性、陰性における有意差は確認できず、IL-15 のみが late point での CMV 再活性化予測マーカーとして有用であった。また、eotaxin, IFN- γ は CMV 再活性化を抑制する方向に作用している可能性が示唆された。

D. 考察

今回の検討により、CMV再活性化症例では DiHS/DRESS 発症早期より血清バイオマーカーが上昇し、CMV再活性化はステロイドなどの免疫抑制作用を有する薬剤を投与する前からすでに免疫機能の異常があると推察された。また、免疫抑制作用のある Treg は CMV再活性化群では増加しておらず、予想とは異なっていた。Treg は monocyte により綿密にコントロールされていることが明らかにされており、CMV が monocyte の一部の細胞に感染しうることで何らかの影響を受けている可能性が考えられた。

E. 結論

DiHS/DRESS でみられる CMV 再活性化を予測しうるバイオマーカーを明らかにした。これらのマーカーを用いることでより正確に CMV 再活性化を予測し対応することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1.論文発表

1. 齊藤真衣, 下田由莉江, 福山雅大, 嵩幸恵, 佐藤洋平, 川原敬祐, 齊藤康一郎, 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. 臨皮 75(1): 27-31, 2021.
2. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A: The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci 100(3): 175-182, 2020.
3. Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y, Shiohara T: Predictive biomarkers for cytomegalovirus reactivation before and after immunosuppressive therapy: A single-institution retrospective long-term analysis of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Int J Infect Dis 100: 239-246, 2020.
4. Takahashi R, Sato Y, Kimishima M, Shiohara T, Ohyama M: Intracellular accumulation of PD-1 molecules in circulating T lymphocytes in advanced malignant melanoma: an implication for immune evasion mechanism. Int J Clin Oncol 25(10): 1861-1869, 2020.
5. 水川良子, 塩原哲夫: 【最近のトピックス 2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント 薬剤性過敏症症候群の治療と予後. 臨皮 74 (5): 98-102, 2020.

2.著書

該当なし。

3.学会発表

1. 雨宮芽衣, 福山雅大, 佐藤洋平, 成田陽子, 水川良子, 大山学: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 発症 16 年後に生じた尋常性天疱瘡の 1 例. 第 894 回日本皮膚科学会東京地方会, Web 開催, 2021 年 1 月 16 日.
2. 根本千絢, 下田由莉江, 小林英資, 佐藤洋平, 大山学, 水川良子: 薬剤性過敏症症候群の経過中に皮疹の再燃とウイルスの持続再活性化を認めた橋本病を発症した 1 例. 第 72 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 松山 (Web 開催), 2020 年 10 月 24 日.
3. 水川良子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群—重症度分類およびウイルスの再活性化について—. 第 119 回日本皮膚科学会総会, WEB 開催, 2020 年 6 月 6 日.
4. 福井香苗, 倉田麻衣子, 佐藤洋平, 大山学, 水川良子: Stevens-Johnson 症候群との鑑別を要した透析中に造影剤による多発性固定薬疹を生じた 1 例. 第 119 回日本皮膚科学会総会, WEB 開催, 2020 年 6 月 4 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. そのほか
なし

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

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

分担研究者 高橋勇人 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師
研究協力者 椎谷千尋 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教

研究要旨 日常診療において、薬剤性過敏症症候群（DIHS）の診断基準を満たさないが、DIHSに類似した経過をたどる症例はしばしば経験する。DIHSでは経過中まれに自己免疫性疾患を併発することが知られているが、その予測因子については知られていない。本研究では、DIHS症例および、DIHSの診断基準を満たさなかった疑い症例において、経過中の自己抗体出現の有無や臨床検査値を後方視的に検討し、自己抗体の出現の予測因子を探索した。その結果、疑い症例においても自己抗体の出現する症例が散見されたが、本研究の範囲内においては、自己抗体出現の予測因子の同定は困難であった。今後、自己抗体の出現を予測できる因子を解明することはDIHS患者の長期フォローアップに非常に役立つことが予想される。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）では経過中まれに自己免疫性疾患を併発することが知られている。急性期にDIHSの診断基準を満たさない症例はしばしば経験するが、それらの症例が慢性期にどのような経過をたどるのかは知られていない。DIHSの診断基準を満たさない症例で、経過中に自己抗体が出現したか否かを、後方視的に検討した。

DIHSは発症時の血清IgG値の低下で代表される免疫抑制状態を背景に生じることが知られている。当院の症例において、DIHSの診断基準を満たした症例と診断基準を満たさなかった疑い症例とで発症時の血清IgG値を比較し、同様の傾向があるか確認した。

一方、DIHSでは発症直後は薬剤リンパ球刺激試験（DLST）が陰性であるが、回復期になるにつれ異常高値を呈することが知られている。DIHS患者のうち経過中に自己免疫性疾患を発症するかどうかを予測する因子は知られていない。今回自己抗体出現の有無によって、発症時の血清IgG値もしくはDLSTのstimulation index値（SI値）の推移に関連があるか比較し、予測因子として用いることができるか検証した。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院皮膚科薬疹アレルギー外来を受診した患者のうち、DIHSの診断基準7項目全てを満たした症例（典型群）10例、診断項目のうちリンパ節腫脹もしくはヒトヘルペスウイルス6の再活性を認めなかった症例（非典型群）5例、DIHSの原因薬となる薬剤の内服歴があるが診断基準を満たさなかった症例（疑い群）11例、全26例を後方視的に検討した。また本研究内では典型群と非典型群をあわせたものを確定診断群と呼ぶこととした。

それぞれの群で、自己抗体は抗サイログロブリン抗体（TgAb）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）、抗TSHレセプター抗体（TRAb）、抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体（GADAb）を検索した。2回以上陽性であった場合、自己抗体の出現ありと定義した。Fishers exact probability testを用いて、確定診断群と疑い群でのそれぞれの自己抗体出現率を比較検討した。

確定診断群と疑い群とで発症時の血清IgG値をMann-Whitney U testを用いて比較検定した。

自己抗体の出現のあった群と無かった群に分け、発症時の血清IgG値もしくはDLSTのstimulation index値（SI値）の推移に関連があるか比較した。DLST SI値は急性期

とその後の経過中で3倍以上の上昇があった場合、DLST SI 値の上昇ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、これまでの通常診療で得た血液検査結果を使用しており、追加の試料提供等は受けていない。

C. 研究結果

疑い群では10例中2例 TgAb が陽性、10例中2例 TPOAb が陽性であった。確定診断群と疑い群で、それぞれの自己抗体出現率と比較したが、いずれの自己抗体も有意差は出なかった。

確定診断群と疑い群とで発症時の血清 IgG 値を比較すると、有意に確定診断群の血清 IgG 値の方が低値を示した。

自己抗体の出現の有無で、発症時の血清 IgG 値に有意差なかった。また自己抗体の出現の有無で、DLST SI 値の上昇の有無に関連はなかった。

D. 考察

各群の TgAb もしくは TPOAb の保有率は、典型群で40% (4人/10人)、非典型群で20% (1人/5人)、疑い群27% (3人/11人)であった。一般人の TgAb もしくは TPOAb の保有率は10%程度と報告されており、DIHS の診断基準を満たさず満たさないに限らず高率になる可能性が示唆された。

過去の報告と同じく当院の症例でも、診断基準を満たさず群で有意に急性期の血清 IgG 値は低下していた。急性期の血清 IgG 値の低下は過度な免疫抑制が疑われる DIHS 病態を反映する一所見と考えられるが、現在の DIHS 診断基準で血清 IgG 値の異常を正確に抽出可能であった。

今回調べた限りでは、DIHS のよる自己抗体の出現の予測因子として、血清 IgG 値と DLST SI 値の上昇を用いることは難しいと考えた。

E. 結論

DIHS の診断項目を満たさない症例でも自己抗体が出現することが判明したが、自己免疫性疾患の発症予測因子として血清 IgG 値、DLST を用いるのは難しいと考えられた。

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, Takahashi K, Tanemura N, Amagai M, Urushihara H. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with anticonvulsants in a Japanese population: matched case-control and cohort studies. **Allergology International. In press.**
- 2) Shiiya C, Ouchi T, Funakoshi T, Amagai M, Takahashi H. Autoimmune and inflammatory diseases occur in cases of drug-induced hypersensitivity syndrome but not in suspected cases. **J Dermatol**, 48(1):e45-e46, 2021 Jan
- 3) Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima N, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. **J Dermoal Sci**, 100(3):175-182, 2020 Dec

2. 学会発表

1. 竹内紗規子、福田桂太郎、廣松佳南、椎谷千尋、田中 諒、船越 建、高橋勇人、天谷雅行、谷川瑛子. TNF- α 阻害薬により誘発された水疱性多形紅斑の1例. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会, 高知, 2020.12.22-24
2. 向井美穂、足立剛也、船越建、天谷雅行、高橋勇人. 経過中に MRSA 菌血症と間質性肺炎を合併した非典型薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の 1 例. 第 119 回日本皮膚科学会総会, Web 会議 2020.6.4-7

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

薬剤性過敏症症候群のステロイド治療と合併症に関する研究

分担研究者 藤山幹子

国立病院機構四国がんセンター 併存疾患センター部長

研究要旨 薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は、感染症を含めた種々の合併症を生じる。DIHS の治療にステロイドの全身投与を行うことは、感染症のリスクを高める可能性があり、DIHS の治療指針を検討する上で重要な問題である。そこで、DIHS の合併症について、ステロイド初期投与量、総投与期間の観点から検討を行った。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）では、ステロイド全身投与が有効である。病状により 0.5-1 mg/kg/日の PSL 投与が開始され有効であるが、DIHS では合併症として細菌性、ニューモシスチス肺炎（PCP）、サイトメガロウイルス感染症など種々の感染症を生じることがある。細菌感染症はステロイドの影響で増悪しやすく、PCP やサイトメガロウイルス感染症では、ステロイド減量中の免疫再構築症候群が増悪因子となる。現在、DIHS のステロイドの漸減方法については様々な見解があり、また漸減スピードの違いが合併症の発生に影響するののかについて明らかではない。

本研究では、DIHS のステロイド初期投与量、投与期間と合併症との関連を検討した。

B. 研究方法

当研究班の施設において、2010 年 4 月以降に DIHS が疑われた薬疹 93 例につき、病状、治療と経過、合併症の情報を収集して解析した。

（倫理面への配慮）

当研究は、臨床研究「薬剤性過敏症症候群の重症関連因子解析に関する研究」として、各施設の IRB で審査され承認されている。

C. 研究結果

1. 患者背景

収集した症例を、診断基準により DIHS（典

型 DIHS と非典型 DIHS）と、診断基準を満たさない症例（non-DIHS）とに分けた。典型 DIHS が 26 例、非典型 DIHS が 30 例、non-DIHS が 37 例であった。

ステロイド全身投与を開始し 1 週間以内の最大量を有効初期投与量とし、0.6 mg/kg/日未満（13 例）、0.6 mg/kg/日以上 1 mg/kg/日未満（24 例）、1 mg/kg/日以上（30 例）、パルス療法（17 例）、ステロイド投与なし（9 例）の 5 群に分けた。

ステロイド投与期間は、8 週未満と 8 週以上にわけて検討した。

合併症は 20 例に記載があり、複数の合併症を有する症例があった。感染症とその他に分類し検討した。感染症として、細菌感染症（7 例）、PCP（4 例）、ガンシクロビル投与を要したサイトメガロウイルス感染症および再活性化（6 例）を認めた。その他の合併症（12 例）には、皮疹や肝障害の再燃、可逆性後頭葉白質脳症の疑い、多発神経障害、腎障害、甲状腺機能低下、間質性肺炎、悪性症候群、好酸球性腸炎が含まれている。また、死亡例が 4 例あった。

2. ステロイド初期投与量とステロイド投与期間との関係

DIHS、non-DIHS とともにステロイドの初期投与量と総投与期間に相関はなく、施設間のステロイド漸減についての方針の違いが投与期間に影響していると考えられた。

3. ステロイド初期投与量と合併症、予後の関係 (表1)

DIHS、non-DIHS とも、ステロイド初期投与量が多くなると感染症の合併が増加した。その他の合併症は、DIHS でステロイド初期投与量が多いときに多く認められた。

表1 ステロイド初期投与量と合併症

Non-DIHS		Serious complications					prognosis
Initial dose of PSL	n	Bacterial infection	PCP	Administration of GCV (CMV infection)	Others	Death	
0	2	0	0	0	0	0	
<0.6 mg/kg	7	0	0	0	0	0	
0.6-1 mg/kg	12	2	0	0	1(1)	0	
1 mg/kg ≤	10	1	0	0	可逆性後頭葉白質脳症の疑い(1)	0	
mPSL pulse	6	2	1	1	1	1	
計	37	5	1	1	2	4	

DIHS		Serious complications					prognosis
Initial dose of PSL	n	Bacterial infection	PCP	Administration of GCV (CMV infection)	Others	Death	
0	7	1	0	0	0	腎障害(1)	
<0.6 mg/kg	6	0	0	0	0	0	
0.6-1 mg/kg	12	2	1	1	0	0	
1 mg/kg ≤	20	7	4	2	4(1)	肝障害の再発(1) 間質性腎炎(1) 甲状腺機能低下(1)	
mPSL pulse	11	5	1	0	0	間質性腎炎(1) 悪性症候群(1) 急性腎不全(1) 好酸球性肺炎(1)	
計	56	15	6	3	4	8	

4. ステロイド投与期間と合併症、予後の関係 (表2)

non-DIHS では、8週以上ステロイドが投与された症例で感染症の合併を認めた。DIHS では、投与期間に関わらず、細菌感染症、PCP の発生を認めたが、治療を要するサイトメガロウイルスの再活性化は、8週以上ステロイドを投与された症例に限られていた。

表2 ステロイド投与期間と合併症

Non-DIHS		Serious complications					prognosis
Duration of treatment with PSL	n	Bacterial infection	PCP	Administration of GCV (CMV infection)	その他	Death	
no	3	0	0	0	0	0	
<8 weeks	12	1	0	0	0	可逆性後頭葉白質脳症の疑い(1)	
8 weeks ≤	22	4	1	1	2(1)	1	
計	37	5	1	1	2	4	

DIHS		Serious complications					prognosis
Duration of treatment with PSL	n	Bacterial infection	PCP	Administration of GCV (CMV infection)	その他	Death	
no	8	1	0	0	0	腎障害(1)	
<8 weeks	23	6	3	2	1*	1	
8 weeks ≤	25	8	3	1	3(1)	2	
計	56	15	6	3	4	8	

*DIHS発症前からPSL20mg投与あり

5. DIHS 症例におけるステロイド投与量、投与期間と合併症、予後の関係 (表3)

そこで、DIHS 症例において、ステロイド初期投与量を 1 mg/kg/日未満と 1 mg/kg/日以上 (パルス療法を含む) にわけ、投与期間の影響を調べた。PCP の発症は初期投与量および投与期間に影響されないが、ガンシクロビル治療を要したサイトメガロウイルスの再活性化は、初期量が 1 mg/kg/日以上で投与期間が 8 週間以上になったときに認められた。

表3 DIHS症例におけるステロイド投与量、投与期間と合併症

PSL初期量 1mg/kg/日未満

Duration of treatment with PSL	n	Bacterial infection	PCP	Administration of GCV (CMV infection)	その他	prognosis
<8 weeks	10	2	1	1	0	1
8 weeks ≤	7	0	0	1	0	0
計	17	3	1	2	0	1

PSL初期量 1mg/kg/日以上と mPSL パルス施行例

Duration of treatment with PSL	n	Bacterial infection	PCP	Administration of GCV (CMV infection)	その他	prognosis
<8 weeks	13	4	2	1	1*	0
8 weeks ≤	18	8	3	0	3(1)	2
計	31	12	5	3	4	2

*DIHS発症前からPSL20mg投与あり

D. 考察

DIHS、non-DIHS ともに、ステロイド初期投与量が増えると感染症の合併症が増える傾向があった。non-DIHS では、総投与期間が 8 週以上の症例にのみ感染症を生じていたが、DIHS では、初期投与量が PSL 1 mg/kg/日以上になると、総投与期間に関係なく細菌感染症、PCP の発症を認めた。一方、対応の必要なサイトメガロウイルスの再活性化は、DIHS で PSL 初期投与量が 1mg/kg 以上で総投与期間が 8 週以上ときに発生していた。

感染症以外の合併症は、ステロイド初期投与量が多いとき、投与期間が長いときに多くなる傾向があるが、合併症のためにステロイド初期投与量や投与期間が長引いた可能性がある。

E. 結論

本研究結果は、DIHS では感染症を来たしやすいこと、また、サイトメガロウイルス

スの再活性化には、大量長期ステロイド投与が影響する可能性が示された。また、ステロイドパルス療法や、ステロイドの速い漸減中止（8週以内に終了すること）による合併症の増加はなかった。

ただし、本研究の対象症例の数は限られており、今後、さらに対象症例数を増やした調査研究が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. M Tohyama, K Hashimoto, F Oda, C Namba, K Sayama. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug - induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. J Dermatol 47:476-482. 2020.
2. M Tohyama, A Asagi, A Nakasya, S Iuchi, K Hashine. Characteristic distribution of maculopapular rash caused by gemcitabine - based chemotherapy. J Dermatol 48:215-218. 2021.
3. 藤山幹子. アパルタミドによる苔癬型薬疹の2例. 日本皮膚科学会雑誌 130: 1653-1657, 2020.
4. 宮崎生子, 平木 舞, 小山 樹里, 藤山幹子. 入院治療を要した多形紅斑型薬疹、播種状紅斑丘疹型薬疹の原因薬剤の傾向分析. 日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌 3: 403-412, 2020.

2. 書籍

なし

3. 学会発表

1. 藤山幹子. 薬剤性過敏症症候群の診断と病態. 第50回 皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. 2020. 12. 24. 高知

(web開催)

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

SJS/TEN における好中球の役割に関する研究

分担研究者 山梨大学皮膚科 教授 川村龍吉

研究協力者 新潟大学皮膚科 教授 阿部理一郎

研究要旨 スティーブンス-ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）は、致死的な薬疹であり、薬剤特異的 CTL および細胞障害性タンパクによって広範な表皮壊死が引き起こされる。我々はこの機序に加え、皮膚に浸潤した好中球が neutrophil extracellular traps (NETs) を起こすことも SJS/TEN 発症に関与することを見出した。

A. 研究目的

SJS/TEN 発症における好中球の関与を検討する。

B. 研究方法

SJS/TEN 患者血清、皮膚を用い、各種 ELISA, 免疫染色を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会で承認されている。サンプルを提供頂く患者には紙面を用いて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

SJS/TEN 皮膚に浸潤した好中球は、薬剤特異的 CTL が産生する lipocalin-2 (LCN-2) によって NETs を形成する。NETs 内に含有される抗菌ペプチド LL-37 はケラチノサイトに FPR-1 という膜タンパク受容体の発現を誘導し、皮膚浸潤単球が産生する annexin-A1 が FPR-1 に結合することで、ケラチノサイトに necroptosis を誘導することが明らかとなった。

D. 考察

これまで好中球が SJS/TEN 発症に関与することは想定されていなかったが、この新規メカニズムの発見により、新規治療ターゲット (LCN-2, LL-37) が見つかった。

E. 結論

好中球は SJS/TEN 発症に関与する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Neutrophils trigger inflammation during early phases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (Science Translational Medicine, in revision)

2. 書籍

なし

3. 学会発表

2020年 日本研究皮膚科学会 (Plenary)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 特許出願 (ST023-18P 2019/01/18)
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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 132 例における
臨床的検討および予後の解析

分担研究者	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
研究協力者	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
	渡邊裕子	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	診療講師
	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	名誉教授

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死症 (TEN) は重篤な粘膜障害や皮膚のびらんに加え, 様々な臓器障害を伴い, 時に致死的事となることが知られている。これら重症薬疹の治療では, ステロイド全身療法や血漿交換, 免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法などの併用療法が現在行われているが, 近年の治療の変遷に伴った致死率の変化や, 予後に影響を及ぼす要因などは十分に検討されていない。そこで, 2000 年 1 月から 2019 年 3 月までに, 横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS と TEN 132 例を後方視的に解析した。対象症例は SJS 78 例 (男性 30 例: 女性 48 例, 平均年齢 52.2 歳), TEN 54 例 (男性 24 例: 女性 30 例, 平均年齢 57.4 歳) で, 死亡率は SJS で 1.3%, TEN で 12.5% であった。全身性のステロイド投与に加え, IVIg や血漿交換療法との集学的治療が確立された直近 7 年間では, TEN の死亡率は 3.8% と予後の改善が認められた。また, TEN の発症から 2 病院受診までの期間が死亡群に比べ, 生存群で有意に短く, 早期診断・早期治療の重要性が再確認された。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死症 (TEN) は重篤な粘膜障害や皮膚のびらんに加え, 様々な臓器障害を伴い, 時に致死的事となることが知られている。これら重症薬疹の治療では, ステロイド全身療法や血漿交換, 免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法などの集学的治療が行われているが, 近年の治療の変遷に伴った致死率の変化や, 予後に影響を及ぼす要因などは十分に検討されていない。そこで我々は, 同一施設における最近 20 年間 SJS/TEN の臨床的特徴の解析と予後の変化に影響を及ぼす要因を検討する目的で, 本学附属病院 2 施設で経験した SJS/TEN 患者 132 例について後方視的研究を行った。

B. 研究方法

対象: 2000 年 1 月から 2019 年 3 月までの期間に横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS/TEN 患者 132 例。

治療に関する解析: 全症例を, 2000 年 1 月 - 2011 年 12 月までの前期群, 2012 年 1 月 - 2019

年 3 月までの後期群に分けて年代別に解析した。2012 年以降を後期群とした理由は, IVIg 療法が 2012 年に希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) の指定, 2014 年に保険適用となり, SJS/TEN

の治療法に変化があった時期のためである。

予後の解析: TEN の症例について, 生存群と死亡群に分け, 人種・年齢・性別・原因薬の種類・治療内容・初診時の The Toxic Epidermal Necrolysis-specific severity of illness score (SCORTEN)・表皮剥離面積・発症から 2 病院受診までの期間・転帰に関して比較検討した。

統計解析: 2 群間の解析では unpaired Student's t-test、3 群間の解析では one-way analysis of variance を用いた。

(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 B19100007)を得ている。

C. 研究結果

1. 人種・年齢・性別

132 例のうち、SJS 78 例、TEN 54 例で、1 名を除き全員が日本人であった。平均発症年齢は SJS 52.2 歳、TEN 57.3 歳であり、SJS は TEN に比べ有意差はないものの発症年齢が低い傾向を認めた。SJS と TEN に男女差を認めなかった。

2. 発症原因

原因は薬剤が大部分であり、SJS では、抗てんかん薬が 20.2% と最も多く、次いで感冒薬を含む解熱鎮痛薬の 12.1% であった。感染症が原因と疑われたのは 12.1% であった。年代別に解析したところ、近年では抗てんかん薬が減少傾向 (15.6%) となる一方で、消炎鎮痛薬 (15.6%)、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)・H2 ブロッカー (17.8%)、抗菌薬 (15.6%) は増加傾向であった。また、TEN では、全体として抗菌薬が 17.4% と最も多く、次いで解熱鎮痛薬の 15.9% と PPI・H2 ブロッカーの 13.0% であった。年代別の解析では、SJS 同様に解熱鎮痛薬 (21.4%) と PPI・H2 ブロッカー (19.7%) の増加が顕著である一方で、抗てんかん薬 (2.7%) は減少していた。

3. 治療内容の変遷

SJS では 3 例を除いた 75 例 (96.2%) でステロイドの全身投与またはパルス療法で治療されていた。そのうち、重症であった 6 例では血漿交換療法、IVIg 療法がそれぞれ 3 例ずつ併用されていた。一方、TEN では 1 例を除いた 53 例 (98.1%) でステロイドの全身投与またはパルス療法で治療されていた。血漿交換療法は全体では 18 例で全例ステロイドと併用されており、前期群と後期群それぞれ 9 例であった。一方で、IVIg 療法は後期群で 13 例 (48.1%) が併用されており、保険適用が開始された 2014 年以降増加傾向となっていた。また、重症例の 4 例 (7.4%) ではステロイドパルスに血漿交換療法と IVIg 療法が併用されていた。

4. 転帰

SJS の死亡率は全体で 1.3% であったが、後期群では 0% であった。TEN では全体で死亡率が 12.5% ではあるが、直近 7 年間の後期群は 3.8%

と前期群の 22.7% と比較して死亡率が著明に低下していることが分かった ($P=0.027$)。以上の結果と上記で示した治療内容の変遷から、前期群と後期群で患者が同質とまでは言えないものの、IVIg の併用療法が死亡率の低下に寄与している可能性が示唆された。

5. TEN の生存群と死亡群の比較検討

発症から当大学 2 施設を受診するまでの期間

TEN を発症してから 2 病院を受診するまでの期間は、前期群の平均 8.0 日に比べ後期群は平均 4.6 日と有意に短縮していた ($P=0.003$)。また生存群・死亡群の解析では生存群の平均 5.4 日と比較し、死亡群は平均 13.5 日と有意に受診までの期間が遅延していた ($P=0.003$)。以上より、発症早期の専門病院受診が死亡率の低下に寄与していると考えられた。

SCORTEN

SCORTEN の比較では、調査期間で重症度に違いは認められなかった一方で、生存群と死亡群の比較では生存群の 2.2 点に比べ死亡群は 3.5 点と有意に高かった。

表皮剥離面積

最大時の平均表皮剥離面積は調査期間及び生存群・死亡群の比較で各群とも大きな違いは認めなかった。一方で、初診時の平均表皮剥離面積では、生存群・死亡群でそれぞれ 19.3%、44.6% と生存群で有意に低い ($P=0.037$) ことが分かった。更に死亡群において、初診時 (44.6%) と最大時 (47.2%) の表皮剥離面積がほぼ同一であり、これらは TEN の病勢が極期に達してからの転院であることを示している。

D. 考察

横浜市立大学附属 2 病院で、直近 20 年間に経験した SJS/TEN 132 例について後方視的解析を行った。以前の報告に比べ SJS/TEN ともに死亡率は低下しており、特に後期群でそのことが顕著であったことから、ステロイド全身療法に加えて、血漿交換療法や IVIg 療法の併用による集学的治療が確立されたこと、他科を含む一般病院からの早期紹介が推進され、大学附属病院における専門的な治療開始までの期間

短縮に繋がったことが影響していると考えられた。また、TENの生存群と死亡群の解析からは、発症から専門病院受診までの期間が、予後に大きく影響する因子であることが分かった。

E. 結論

今後さらなる予後改善には、皮膚科のみならず他科においてもSJS/TEN患者の専門病院への早期受診が患者の生命予後を左右することを周知していくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi Y, Takatsu N, Ootaki K, Nakagawa H : Long-term safety of brodalumab in Japanese patients with plaque psoriasis: An open-label extension study. *J Dermatol.* 47(6): 569-577, 2020.
2. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Yoichi Mashimo, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Murohara T, Saito Y, Morita E. Association of HLA-A*11:01 with sulfonamide-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese patients. *J Invest Dermatol*,140(8):1659-1662, 2020.
3. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Takamura N, Takahashi Y, Aihara M : Toxic epidermal necrolysis accompanied by several immune-related adverse events developed after discontinuation of nivolumab. *Eur Cancer*, 131:1-4, 2020.

4. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A : The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. *J Dermatol Sci.* 100(3): 175-182, 2020.

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, Murohara 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.

6. Ishikawa H, Watanabe Y, Takamura N, Watanabe T, Yamaguchi Y, Aihara M : A case of toxic epidermal necrolysis with refractory acute respiratory distress syndrome. *J Cutan Immunol Allergy*, 3(2):43-44, 2020.

7. Watanabe T, Go H, Saigusa Y, Takamura N, Watanabe Y, Yamane Y, Totsuka M, Ishikawa H, Nakamura K, Matsukura S, Kambara T, Takaki S, Yamaguchi Y, Aihara M : Mortality and risk factors on admission in toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 59 patients. *Allergol Int*, 70:229-234, 2021.

8. Sagawa N, Watanabe Y, Mizuno Y, Takahashi

S, Watanabe T, Ikeda N, Yamaguchi Y, Aihara M : A case of toxic epidermal necrolysis associated with apalutamide administration. J Cutan Immunol Allergy, in press, 2021.

9. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Watanabe Y, Asami M, Takamura N, Watanabe T, Kato H, Aihara M : HIV-associated psoriasis with fasciitis and arthritis successfully treated using antiretroviral therapy. J Dermatol, in press, 2021.

10. 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 : 横浜市立大学附属 2 病院における Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 132 例の検討. 日皮会誌, 130 (9) : 2059-2067, 2020.

11. 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, 62(9):1322-1326, 2020.

12. 高 奈緒, 渡邊裕子, 向所純子, 浅井知佳, 東平麻維, 池宮城秀崇, 渡邊恵介, 相原道子 : リファンピシンとエタンブトールが原因薬剤と考えられた Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 皮膚臨床, 62(9):1317-1321, 2020.

13. 山口由衣 : 薬疹をどのように診るか. Clinical Derma, 22(1):7-8, 2020.

14. 山口由衣 : 新・皮膚科セミナーウム 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害. 日皮会誌, 130(7): 1627-1631, 2020.

15. 渡邊友也, 相原道子 : 薬剤による粘膜病変. MB Derma, 304:59-67, 2021.

16. 渡邊友也, 山口由衣 : 疾患からみる臨床検査の進め方 薬物アレルギー, 薬剤性過敏症症候群が疑われるとき. 小児科診療, 83(増) : 196-203, 2020.

2. 書籍

1. 山口由衣 : 3 章 乾癬の特殊型 4 薬剤性乾癬. 皮膚科ベストセレクション 乾癬・症性膿疱症 病態の理解と治療最前線 (山本俊幸編), 中山書店 (東京) : 225-229, 2020.

2. 山口由衣, 相原道子 : 日常診療で接する薬剤性皮膚障害. Visual Dermatology (山口由衣・相原道子 編), 19(2) 学研メディカル秀潤社(東京), 2020.

3. 学会発表

1. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Komitsu N, Watanabe T, Aihara M : Expression of serum and skin Gamma-chain levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. The 45th JSID, web, 2020,12,11.

2. 山口由衣 : 教育講演 34 分子標的薬を含む新規抗悪性腫瘍薬による皮膚障害. 第 119 回日本皮膚科学会総会, 京都(Web), 2020,6,6.

3. 濱田直樹, 桐野洋平, 吉見竜介, 山口由衣, 寺尾知可史, 中島秀明 : 当院におけるチェックポイント阻害薬による炎症性関節炎の実態と遺伝学的検討. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術大会, 京都(Web), 2020,8,17.

4. 山口由衣：教育講演 7 分子標的薬の皮膚障害, 免疫チェックポイント阻害剤の irAE 薬剤性皮膚障害 これまでとこれから. 第 84 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京 (Web), 2020,11,22.
5. 渡邊裕子, 佐川展子, 石川秀幸, 渡邊友也, 金岡美和, 池田信昭, 山口由衣, 相原道子：Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症における抗 SS-A 抗体陽性例の検討. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 2020,12,23.
6. 石川秀幸, 渡邊裕子, 新村智己, 澤田 郁, 渡邊友也, 金岡美和, 山口由衣, 相原道子：Acute Respiratory Distress Syndrome の再燃により死亡した中毒性表皮壊死症の 1 例. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知(Web), 2020,12,23.
7. 鹿毛勇太, 渡邊裕子, 佐川展子, 石川秀幸, 渡邊友也, 高村直子, 金岡美和, 池田信昭, 山口由衣, 相原道子:急性肺障害を合併した中毒性表皮壊死症の 3 例. 日本皮膚科学会第 891 回東京地方会, 東京(Web), 2020,9,18.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

薬疹における腫瘍壊死因子の役割に関する研究

分担協力者 野村 尚史 京都大学大学院医学研究科 特定准教授
研究研究者 椛島 健治 京都大学大学院医学研究科 教授
研究協力者 中島沙恵子 京都大学大学院医学研究科 講師

研究要旨 重症多形滲出性紅斑に代表される重症薬疹の特徴は、広範囲にわたる表皮角化細胞の壊死である。腫瘍壊死因子（TNF） α は表皮角化細胞のアポトーシスを誘導し、重症薬疹患者皮膚で高発現するが、薬疹におけるその役割は不明な点が多い。本研究では、重症薬疹における TNF α の役割を解明するため、皮膚特異的細胞傷害性 T 細胞（CTL）依存性に皮膚炎を誘導するマウスモデルを構築した。病変部を解析したところ、重症薬疹と類似の炎症が惹起されることを確認した。今後、このモデルを用いて重症薬疹における TNF α の役割を検討する予定である。

A. 研究目的

重症薬疹における腫瘍壊死因子（TNF） α の役割を明らかにするため、本研究では、重症薬疹を模倣するマウス皮膚炎モデルを作成した。

B. 研究方法

皮膚特異的に膜型鶏卵アルブミン（mOVA）を発現するマウス（Iv1-mOVA マウス）のコロニーを樹立した。Iv1-mOVA マウスは、表皮角化細胞で発現するインボルクリン遺伝子のプロモーターの直下に、mOVA 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスである。このマウスの表皮は mOVA を恒常的に発現する。

Iv1-mOVA マウスに、OVA を特異的に認識する CD8⁺T 細胞（OTI）を移入した。

移入後のマウス皮膚炎の重症度、皮膚炎症部位の細胞構成、移入した OTI 細胞の動態を解析した。

（倫理面への配慮）

マウスは人道的に飼育し、検体を採取する場合は、麻酔下を実施し、苦痛を伴わないよう配慮した。マウスを屠殺する場合も安楽死を用いた。

C. 研究結果

OTI 細胞を移入した Iv1-mOVA マウスは、移入第 7 日ごろから全身の皮膚炎が顕在化し、第 10 日から第 14 日にかけて、衰弱が

顕著となった。衰弱の著しい個体は安楽死させた。

耳介皮膚を共焦点顕微鏡で観察したところ、移入第 3 日の時点で、OTI 細胞の皮膚浸潤を確認した。

皮膚炎部位を免疫染色で検討したところ、TNF α が表皮および真皮に高レベルに発現していた。フローサイトメトリーで解析したところ、真皮線維芽細胞、非毛包系ケラチノサイトが TNF α を高発現する傾向があった。

Iv1-mOVA マウスの遺伝的背景を TNF α 欠損型とすると、炎症を抑制できた。

D. 考察

Iv1-mOVA マウスへの OTI 細胞移入により、重症薬疹と類似する皮膚炎を誘導することに成功した。このモデルは、重症多形滲出性紅斑やスティーヴンス・ジョンソン症候群などの重症薬疹のモデルとして使用可能と考える。

Iv1-mOVA マウスの遺伝子背景を TNF α 欠損型とすると、OTI 細胞移入による皮膚炎とマウスの衰弱を完全に抑制されることから、Iv1-mOVA マウスが産生する TNF α が、皮膚炎の増悪に重要な役割を果たすことがわかった。

非毛包系ケラチノサイトと真皮線維芽細胞が TNF α を高発現する傾向にあった。ヒト重症薬疹患者の病変部においても、これ

らの細胞系譜がより高レベルのTNF α を発現しているかは、今後検討する予定である。

E. 結論

マウス重症薬疹モデルの樹立に成功した。非毛包系ケラチノサイトおよび真皮線維芽細胞が産生するTNF α が、重度の皮膚炎を惹起すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Otake-Irie H, Nakajima S, Okamoto N, Toichi E, Nomura T, Kabashima K: Prolonged acute generalized exanthematous pustulosis and atypical target-like lesions induced by hydroxychloroquine. J Dermatol. 2020;47(11):e387-e388
2. Komatsu-Fujii T, Nakajima S, Iwata M, Kataoka T, Hirata M, Nomura T, Kabashima K: Upregulated programmed death ligand 1 expression in nivolumab-induced lichen nitidus: A follow-up report with an immunohistochemical analysis. J Dermatol. 2020;47(9):e319-e320
3. Honda Y, Ono S, Honda T, Kataoka TR, Egawa G, Kitoh A, Otsuka A, Nakajima S, Nomura T, Dainichi T, Kabashima K: Murine neonatal skin mast cells are phenotypically immature and minimally sensitized with transplacentally transferred IgE. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(2):617-620
4. 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(8):2894-2897

2. 書籍

1. なし

3. 学会発表

1. Toshiya Miyake, Gyohei Egawa, Kenji Kabashima. Tumor necrosis factor-alpha plays pivotal role in cytotoxic T lymphocyte-induced dermatitis. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2020. Web-conference. P10-08 (C10-05).

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

分担研究者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科 講師

研究協力者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 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）の急速進行例に対して、発症早期のステロイドパルス療法を行う臨床研究を実施し、ステロイドパルス療法開始時と7日目の病勢評価スコア6点以上の改善を有効とし、期待有効率60%を設定し評価した。その結果、12例中5例（有効率41.7%）が達成した。この結果は達成予測値60%を下回ることから、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかったと判定した。

A. 研究目的

本調査研究班で策定した重症多形滲出性紅斑（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）診療ガイドラインでは、重症薬疹（SJS/TEN）の急速進行例に対して、発症早期のステロイドパルス療法が推奨されている。しかし、SJS/TENに対するステロイドパルス療法の有用性については、海外では否定的な報告もあり、一定の合意が得られていない。本研究では、SJS/TENの急速進行例に対し、発症早期にステロイドパルス療法を実施し、そ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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業による「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」により作成された重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン2016の診断基準にてSJS/TENと診断され、水疱形成開始後3日以内の患者を対象とした。メチルプレドニゾン500～1000mg/日を連続して3日間投与し、後療法としてプレドニゾン0.5mg/kg/日を2週間以内投与するとした。継時的病勢評価スコア（一部改定版）の6点以上（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）の改善を指標とし、期待有効率60%を設定し評価した。ステロイドパルス療法開始日のスコアと4日目、10日目、20日目、終了時のスコアの改善率を副次評価項目とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、島根大学医学部附属病院臨床研究審査委員会で承認を受けた（承認番号CRB6180008）。さらに研究分担施設の臨床研究審査部会で承認を受けて実施した。

C. 研究結果

島根大学医学部附属病院、横浜市立大学医学部附属病院、杏林大学医学部附属病院、台湾 Chang Gang Memorial Hospital にて合計12例が登録された。男性6名、女性6名、平均年齢59.3歳、病型の内訳はSJS3例、TEN4例、SJS-TEN overlapping5例であった。全登録者12例中、規定のステロイドパルス療法を完了したのは10例であった。途中で中止となったおもな理由は、病勢悪化のためプロトコル逸脱して治療した例が2例であった。結果として、継時的病勢評価スコア6点以上を、12例中5例が達成した（有効率41.7%）。この結果は達成予測値60%を下回ることから、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかったと判定した。副次評価項目として、ステロイドパルス療法開始時と4日目、10日目、20日目の病勢評価スコアの改善を評価した。4日目の改善は12例中9例（75%）、10日目の改善は9例中7例（77.8%）、20日目の改善は6例中6例（100%）であった。

D. 考察

重症薬疹（SJS/TEN）の急速進行例に対して、プラセボ対照試験は実施しにくいと

本研究は、発症早期のステロイドパルス療法の有用性を確認する多施設国際オープン試験として20例の登録を計画した。先行して実施された「SJS/TENに対する高容量免疫グロブリンの有効性を確認するオープン試験」に登録された8例中7例の評価の結果、病勢評価スコアが著明に改善していたことから、本研究の主要評価項目は、ステロイドパルス療法開始日のスコアと7日目のスコアが6点以上改善を指標とし、期待有効率を60%と設定した。予定研究期間内に国内で6例、台湾で6例、合計12例が登録された。ステロイドパルス療法のプロトコルを完遂したのは、12例中10例で、2例は病勢悪化のため、プロトコルを逸脱して治療がされた。病勢の悪化は2例とも呼吸器障害であった。主要評価項目は、12例中5例(41.7%)が達成したが、期待有効率60%に達しなかったため、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかったと判定した。一方、副次評価項目である4日目、10日目、20日目の病勢評価スコアの改善率は、それぞれ75%、77.8%、100%であり、発症早期のステロイドパルス療法は一定の有効性を示すものと考えられた。

E. 結論

SJS/TENの急速進行例に対して、発症早期のステロイドパルス療法の有効性を、ステロイドパルス療法開始時と7日目の病勢評価スコア6点以上の改善を有効とし、期待有効率60%を設定し評価した。その結果、12例中5例(有効率41.7%)であり、達成予測値60%を下回ることから、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかったと判定した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 書籍

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究分担者（順不同） 乾あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長
研究協力者（順不同） 小林宗也 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 医員

研究要旨 多形紅斑が出現する様々な疾患や多形紅斑を主症状とする重症薬疹を対象として、重篤な肝合併症を発症した症例の頻度や予後を解析する。

A. 研究目的

スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）、薬剤性過敏症症候群（DIHS）を対象として、重篤な肝合併症（特に胆管消失症候群）を発症した症例の頻度や予後を解析する。

B. 研究方法

これまでの二次調査による EM、SJS、TEN の登録症例から肝合併症を評価するため、他の臓器（肺、腎）合併症の研究分担者と協力し、肝合併症の三次調査票を作成した。

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会にて承認を受けている。

C. 研究結果

本年度は肺、腎合併症の研究分担者と協力し、三次調査票を作成した。

D. 考察

これまでの二次調査による EM、SJS、TEN の登録症例から胆管消失症候群の症例を検索したところ、トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値、 γ -GTP 値の記載はあるが、胆管消失症候群の概念は認識できていなかった。EM、SJS、TEN を診察するのは、主に皮膚科医であり、胆管消失症候群の概念を理解してもらうことが重要である。

E. 結論

三次調査票を取りまとめ、胆管消失症候群を含めた肝合併症の頻度と予後を検討する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

藤井まどか，角田知之，高橋ちあき，福田清香，小林宗也，岩本眞理，乾あやの．トラニラストによる Stevens-Johnson 症候群と胆管消失症候群の合併．2020 日児誌（印刷中）

2. 書籍

特になし

3. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死融解症の呼吸器合併症に関する調査研究

分担研究者 金子美子

京都府立医科大学大学院医学研究科大学総合医療・医学教育学（呼吸器内科）学内講師

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、年間推定発症率が人口 100 万人あたり 0.4-7 例という稀な疾患で、重症度は異なるが同一スペクトラムに属する一連の疾患であり、いずれも突然に発症して全身の皮膚と粘膜を傷害する。高い致死率 (SJS では 1-5%、TEN では 25-40%) のために急性期は内科的治療が主体となるが、救命しても重症角膜混濁による高度の視力障害・失明が後遺症となる。本研究では過去、本研究班で実施された第二回 SJS/TEN 全国疫学調査 2 次調査症例を対象に、急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、特に急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、背景因子（喫煙歴や飲酒歴）および急性期治療終了時の臓器障害の程度について三次調査を行う。

A. 研究目的

本疾患には目合併症の他に、重篤な呼吸器合併症も生じることが知られてきた。急性期には、高度の閉塞性障害を生じ呼吸不全に至る閉塞性細気管支炎を生じる例も散見される。発症後 10 年以上後も眼粘膜後遺症や難治性咳嗽、膣・尿管閉鎖などの粘膜障害を残す例もあり、慢性期 SJS/TEN では、約半数 (52.8%: 患者会調査) の患者が発症以後に出現した難治性咳嗽を訴えるが、稀少疾患のため、患者集約はなされておらず、背景要因や病態メカニズムは全く解明されていない。今回、眼合併症とあわせて、呼吸器合併症患者の調査、解析を行い呼吸器合併症の頻度・重症度を明らかにし、呼吸器病態解明に向けた基礎臨床データの収集を目的とする。

B. 研究方法

急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、特に急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、背景因子（喫煙歴や飲酒歴）および急性期治療終了時の臓器障害の程度について三次調査を行った。三次調査内容は、1. 呼吸器・肝臓・腎臓疾患の既往歴、2. 背景因子（喫煙歴、飲酒歴など）3. 急性期臓器障害の疾患名お

よび検査・治療内容、4. 退院時あるいは急性期治療終了時の後遺症有無が含まれた。特に、呼吸器領域については、咳・痰、低酸素血症などの有無、診断された呼吸器疾

患名、酸素化の有無、胸部 CT 画像、人工呼吸管理使用の状況およびそれぞれの診断時期及び転帰について調査する。その他解析には、2 次調査で得られた肺炎像の有無、起因菌情報、治療経過等が含まれる。調査票は SJS/TEN 臓器合併症として頻度の多い、呼吸器・肝臓・腎臓領域を合わせて 1 症例 1 冊の調査票を作成した。

(添付資料)

三次調査については、調査票が昭和大学皮膚科学講座から研究対象施設に郵送し、匿名化情報は三次調査協力機関から分担研究者京都府立医科大学呼吸器内科学助教 金子美子宛に送付される。三次調査の解析に関しては、京都府立医科大学呼吸器内科学・生物統計学が担当する。解析には高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝 幹也、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長 乾 あやのが加わる。4 月末日現在、160 施設のうち 113 施設からの返送を受け、順次解析に移行するべく準

備している。

(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「第2回 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症の全国疫学調査」(決定通知番号 ERB-C-1397-2) 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

2020年に各分担研究者である高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝 幹也(腎臓)、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長 乾 あやの(肝臓)と協議を重ね、3次調査臓器合併症調査票(資料1)を作成した。第二回全国疫学調査の2次調査全症例を対象とし、対象施設160施設に2021年3月に発送された。現在113施設から調査票返送を受け、順次解析の準備に移行している。

D. 考察

SJS/TEN 臓器合併症は、稀少疾患故にこれまでその実数や実態が明らかになっていない。本研究により、重篤な後遺症として残る前の治療方針決定や専門診療科の介入が必要状況を明らかにし、診療への feedback を行うことで長期的な後遺症発生の抑制に寄与することが期待される。

E. 結論

第二回 SJS/TEN 全国疫学調査 2次調査症例を対象に、急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、呼吸器・肝臓・腎臓について、三次調査を行った。現在調査票回収中である。

F. 健康危険情報

特になし

<論文発表>

《英語論文》

1. Yurie Seto, Yoshiko Kaneko*, Takako Mouri, Hiroyuki Fujii, Satomi Tanaka, Shinsuke Shiotsu, Osamu Hiranuma, Yoshie Morimoto, Masahiro Iwasaku, Tadaaki Yamada, Junji Uchino, Koichi Takayama. Prognostic factors in older patients with wild-type epidermal growth factor receptor advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(1):193-201
2. Yoshiko Kaneko, Yurie Seko, Chie Sotozono, Mayumi Ueta, Satoshi Sato, Takayuki Sshimamoto, Masahiro Iwasaku, Tadaaki Yamada, Junji Uchino, Nobuyuki Hizawa, Koichi Takayama The Quality of Life of Patients with Suspected Lung Cancer before and after Bronchoscopy and the Effect of Mirtazapine on the Depressive Status. *Intern Med.* 59: 1605-1610, 2020
3. Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis *Allergology International.* 2020 Feb 14. pii: S1323-8930(20)30009-5. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.003

4. Keisuke Onoi#, Yoshiko Kaneko##(equally contributed), Junji Uchino
Osimertinib in first line setting: for Asian patients. Transl Lung Cancer Res. 8:(4):550-552, 2019 doi: 10.1186/s12881-019-0786-y.
5. Kanazawa J, Kitazawa H, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Nishimura M, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. A cis-eQTL allele regulating reduced expression of CHI3L1 is associated with late-onset adult asthma in Japanese cohorts. BMC Med Genet. 2;20(1):58.2019

た Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 呼吸器合併症 3 症例から学ぶこと
第 68 回日本アレルギー学会学術大会
2019. 6. 15 東京.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

<日本語論文>

1. 金子 美子、瀬古友利恵、高山 浩一.
気管支喘息治療における分子標的治療について 京府医大誌 128(4), 255-263, 2019.

<学会発表>

《英語発表》

なし

《日本語発表》

1. 金子美子. Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 呼吸器合併症 3 症例の知られざる実態
第 60 回日本呼吸器学会総会 2020. 9. 20
WEB 開催.
2. 瀬古友利恵、金子美子. 当院で経験し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

第2回 Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国調査

分担研究者 高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝幹也
研究協力者 高知大学医学部小児思春期医学講座 助教 石原正行
同上 同上 助教 玉城 渉

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症は、急性期治療終了後も後遺症が残る事例もあり、その実態と各症例の背景因子を検討する。

A. 研究目的

第2回 Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国調査に対して後遺症の調査のため、3次調査として呼吸器・肝臓・腎臓疾患の既往歴、背景因子、後遺症の有無調査を目的とする。

B. 研究方法

3次調査として、1. 呼吸器・肝臓・腎臓疾患の既往歴、2. 背景因子(喫煙歴、飲酒歴など)、3. 急性期臓器障害の疾患名および検査・治療内容、4. 退院時あるいは急性期治療終了時の後遺症の有無について調査を行う。当施設では、腎臓後遺症を中心に解析する。

(倫理面への配慮)

情報から得られたデータのみを匿名で、分担研究者および責任研究者の責任の下、保存し、廃棄する場合は紙媒体はシュレーダーを用いて廃棄し、電子データはデータを完全に消去する。

C. 研究結果

現在、3次調査に関して、2次調査協力施設に協力していただいた施設に3次調査票を郵送しており、現在、調査票の返送を回収中である。

D. 考察

まだ、結果が判明していないが、背景因子に慢性腎臓病 (CKD)、糖尿病 (DM) および高血圧があるなら急性期に腎機能の悪化がありうる。さらに回復度合いによっては、CKD の悪化が持続し、一部の症例では透析

導入もあることを危惧する。小児例でも同様なことが推測される。

E. 結論

背景因子としての CKD、DM および高血圧の腎機能への影響を懸念する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照

2. 書籍

別紙参照

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。)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

CD4 T 細胞上に発現した HHV-6 受容体が DIHS の病態に果たす役割の解明

分担研究者 宮川 史 奈良県立医科大学皮膚科 講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）の急性期における免疫反応は、他の薬疹と比べ Th2 反応が非常に優位となるが、そのメカニズムについては分かっていない。我々は以前、急性期の DIHS/DRESS 患者の末梢血において、HHV-6 受容体である CD134（OX40）を発現した CD4 T 細胞の割合が増加していることを報告した。本研究では DIHS 患者 12 例の検体を解析し、DIHS の急性期の末梢血単核球において、CD134 のリガンドである OX40L の発現も上昇していることを明らかにした。また CD134 陽性 CD4 T 細胞の割合は、OX40L 陽性 PBMC の割合と、好酸球数、血清 TARC 値といった Th2 反応の指標と正の相関を示した。OX40-OX40L の相互作用は Th2 分化を促進することが知られていることより、DIHS 急性期において、CD4 T 細胞上の CD134 の発現が HHV-6 の感染に重要であるだけでなく、CD4 T 細胞の Th2 分化にも関わっている可能性が考えられた。

A. 研究目的

DIHS 患者では急性期に好酸球と IL-5 の上昇、Th2 ケモカインである thymus and activation-regulated chemokine (TARC) と macrophage-derived chemokine (MDC) の上昇が、他の薬疹と比べ高度にみられることから、DIHS 急性期の免疫応答は、アレルギー応答である Th2 反応にシフトしている可能性が示唆される。我々は既に、急性期の DIHS 患者の CD4 T 細胞において、HHV-6 受容体である CD134 の発現が選択的に上昇していることを報告した。CD134 は OX40 と呼ばれ、T 細胞の補助刺激分子でもある。特異的リガンドである OX40L と相互作用することで Th2 反応を促進することが知られている。本研究では DIHS 患者 PBMC における OX40L の発現について解析し、DIHS において Th2 反応に関与しているかどうかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

当科で入院加療した DIHS 患者 12 症例（男性 7 例、女性 5 例、年齢中央値 59 歳、16～74 歳）を対象とした。コントロールとして播種状紅斑丘疹型薬疹（MPE）9 症例（男性 4 例、女性 5 例、年齢中央値 71 歳、36

～88 歳）の検体を用いた。急性期の患者血液より Ficoll にて末梢血単核球（PBMC）を分離し、抗 CD3、CD134、OX40L、CD4 抗体で染色し、フローサイトメーターで解析した。

（倫理面への配慮）

DIHS の診断、除外のために、human herpes virus (HHV)-6 DNA の検出を行う必要があるため、該当する薬疹患者の診察時には血液の採取を行っており、その検体の一部を用いた。試料提供者が採血時に痛みや不快感を起さうるが、通常採血であるので安全性に問題はなく、試料提供者への侵襲の程度も軽微である。本研究の実施にあたっては、奈良県立医科大学医の倫理審査委員会の許可を得た上で、試料提供者には本委員会で承認された説明文書に沿って検査の詳細について説明し、同意を得た上で試料を採取した。

C. 研究結果

CD134 を発現した CD4 T 細胞の割合は、DIHS 患者、MPE 患者ではそれぞれ $35.0 \pm 3.65\%$ 、 $7.56 \pm 1.35\%$ であり、DIHS 患者において有意に高かった。OX40L を発現した PBMC の割合も、DIHS 患者、MPE 患者におい

て、それぞれ $3.07 \pm 0.56\%$ 、 $0.53 \pm 0.18\%$ であり、DIHS 患者において有意に高かった。OX40L は、樹状細胞のみならず T 細胞など複数の免疫細胞で発現の上昇がみられた。CD134 および OX40L の発現は DIHS 回復期には低下した。さらに DIHS 患者における CD134 陽性 CD4 T 細胞の割合は、PBMC 上の OX40L 陽性細胞の割合、および好酸球数、血清 TARC 値といった Th2 反応に関連する指標とは正の相関を示したが、他の指標とは相関を示さなかった。

D. 考察

DIHS 患者急性期において、CD134 (OX40) 陽性の CD4 T 細胞の割合および OX40L 陽性の PBMC の割合は増加しており、互いに正の相関を示したことから、DIHS 患者においては OX40-OX40L ligation が起こっている可能性が考えられた。さらに CD134 陽性 CD4 T 細胞の割合は、Th2 反応に係る指標である好酸球数、血清 TARC 値と相関したことから、DIHS では OX40-OX40L ligation がナイーブ CD4 T 細胞の Th2 分化を促進している可能性が考えられた。本研究の結果は、DIHS の病態に対する理解を深めただけではなく、CD134 をターゲットにした治療法を樹立できる可能性を秘めている。すなわち抗 CD134 抗体等の CD134 をターゲットにした治療法が HHV-6 の感染と Th2 反応を抑制することで DIHS の発症を予防あるいは DIHS の治療となりうる可能性があると考えられた。

E. 結論

DIHS の急性期において、CD4 T 細胞上の CD134 の発現が HHV-6 の拡散に必要であるだけでなく、Th2 反応を促進させている可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyagawa F, Asada H: Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). *Int J Mol Sci* 22(4):2147, 2021
2. Kanatani Y, Miyagawa F, Ogawa K, Arima A, Asada H: Parallel changes in serum thymus and activation-regulated chemokine levels in response to flare-ups in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 47(11):e417-e419, 2020
3. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H: Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Clin Exp Dermatol* 45(8):1055-1058, 2020
4. 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* 100(6):adv00102, 2020
5. Mitsui Y, Ogawa K, Miyagawa F, Azukizawa H, Yoshikawa T, Asada H: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or non-drug-related erythroderma with a persistent human herpesvirus 6 infection. *J Dermatol* 47(2):e44-e46, 2020
6. 中島杏奈、小川浩平、宮川 史、小豆澤宏明、浅田秀夫、濱田健吾、高 淑子: BCG ワクチン接種後の乳児に生じた乾癬様皮疹の 1 例. *臨床皮膚科*

74(2):157-163, 2020

2. 書籍

1. 宮川 史、浅田秀夫:薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーとしての血清TARCの有用性. アレルギーの臨床 41(1):74-78. 北隆館, 2021
2. 宮川 史、浅田秀夫:薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーの探索. アレルギーの臨床 40(11):901-905, 北隆館, 2020
3. 宮川 史: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11回) 薬剤性過敏症症候群. 橋爪秀夫監修. 調剤と情報 26(12):2150-2154, じほう, 2020

3. 学会発表

1. 宮川 史, 西村友紀, 金谷悠司, 浅田秀夫:薬剤性過敏症症候群におけるTh2反応のメカニズム. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 令和2年12月22-24日
2. 御守里絵, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:表皮自然免疫応答に着目したEGFR阻害薬による薬疹の病態解明. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 令和2年12月22-24日
3. 岡村理沙, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:B型肝炎ワクチン予防接種部位に生じた皮膚偽リンパ腫の1例. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 令和2年12月22-24日
4. Nishimura Y, Miyagawa F, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H: Persistent HHV-6 infection has an increased risk of more severe complications in patients with DIHS. The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, December 11-13, 2020
5. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F,

Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H: Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors. The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, December 11-13, 2020

6. 山岡昂平, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:ドセタキセルによる薬剤性ループスが考えられた2例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 令和2年10月10-11日
7. 多良安紀子, 宮川 史・浅田秀夫: α -gal感作による牛肉アレルギーにより, TAV1による治療を回避せざるを得なかった1例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 令和2年10月10-11日
8. 福田敬子, 新熊 悟, 岩佐健太郎, 松本優香, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:パッチテストが有用であった非イオン性ヨード造影剤による遅発型薬疹の1例. 第479回日本皮膚科学会大阪地方会, Web開催, 令和2年9月26日
9. 笥 祐未, 中島杏奈, 宮川 史, 浅田秀夫: ω グリアジンによる食物依存性運動誘発性アナフィラキシーの1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2年6月4-7日
10. 山岡昂平, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:抗PD-1抗体投与後に乾癬様皮疹が見られた1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2年6月4-7日
11. 中島杏奈, 金谷悠司, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:ベラパミルが原因と考えられた偽リンパ腫の1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2年6月4-7日
12. 青木郁樹, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:薬剤性過敏症症候群(DIHS)との鑑

別が必要であった麻疹の1例. 第119回
日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2
年6月4-7日

13. 笥 祐未, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀
夫: アムロジピンベシル酸塩が原因と
考えられた露光部に出現した苔癬型薬
疹の1例. 第477回日本皮膚科学会大阪
地方会, 大阪市, 令和2年2月1日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

別添5

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
末木博彦	手足症候群	宮地良樹	内科医が知っておくべき疾患102	中山書店	東京	2020	44-45
末木博彦	薬疹	永井良三	今日の診断指針第8版	医学書院	東京	2020	1563-1566
末木博彦	Stevens-Johnson 症候群(SJS) 中毒性表皮壊死症(TEN)	出光俊郎 / 神部芳則	口腔粘膜・皮膚症状から「見抜く」全身疾患—オラドローム・デルマドローム—	南江堂	東京	2020	199-200
末木博彦	分子標的薬による皮膚障害	西部支部企画研修講習会	2020年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト	日本皮膚科学会	東京	2020	1-13
末木博彦	薬疹	泉 孝英	ガイドライン 外来診療2020	日経メディカル	東京	2020	337-342
山口由衣	3章 乾癬の特殊型 4 薬剤性乾癬	山本俊幸	皮膚科ベストセレクション 乾癬・症性膿疱症 病態の理解と治療最前線	中山書店	東京	2020	225-229
山口由衣、相原道子	日常診療で接する薬剤性皮膚障害	山口由衣・相原道子	Visual Dermatology	学研メディカル秀潤社	東京	2020	Vol. 19

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
Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Miieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A	The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018	J Dermatol Sci	100	175-182	2020

Miyagawa F, Asada H	Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS)	Int J Mol Sci	22	2147	2021
Kanatani Y, Miyagawa F, Ogawa K, Arima A, Asada H	Parallel changes in serum thymus and activation-regulated chemokine levels in response to flare-ups in drug-induced hypersensitivity syndrome	J Dermatol	47	e417-e419	2020
Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H	Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies	Clin Exp Dermatol	45	1055-1058	2020
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	100	in press	2020
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	140	1659-1662	2020
Mitsui Y, Ogawa K, Miyagawa F, Azukizawa H, Yoshikawa T, Asada H	Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or non-drug-related erythroderma with a persistent human herpesvirus 6 infection	J Dermatol	47	e44-e46	2020
中島杏奈、小川浩平、宮川史、小豆澤宏明、浅田秀夫、濱田健吾、高淑子	BCGワクチン接種後の乳児に生じた乾癬様皮疹の1例	臨床皮膚科	74	157-163	2020
宮川史、浅田秀夫	薬剤性過敏症候群のバイオマーカーの探索	アレルギーの臨床	40	901-905	2020

光井康博、浅田秀夫	薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化	臨床免疫・アレルギー科	74	50-53	2020
浅田秀夫	HHV-6と薬剤性過敏症症候群	IASR	41	218-219	2020
宮川史、浅田秀夫	薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーとしての血清TARCの有用性	アレルギーの臨床	41(1)	74-78	2021
宮川史、浅田秀夫	薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーの探索	アレルギーの臨床	40(11)	901-905	2020
末木博彦	EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害とその対策	臨床皮膚科	74(5)	165-167	2020
末木博彦	薬疹と免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)	日皮会誌	130(7)	1633-1638	2020
末木博彦	非HIV 免疫再構築症候群とは — その概念と診断基準—	MB Derma	305	1-8	2021
末木博彦	専門医のためのアレルギー学講座、重症薬疹の診断・治療	アレルギー	70(2)	86-93	2021
須長由真、小林香映、新屋光一朗、末木博彦他	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	アレルギーの臨床	40(11)	906-910	2020
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	8(5)	1768-1771	2020
Kimura, H. Hasegawa, A. Takei, I. Kawai, T. Tsuchida, Y. Abe, Y. Hayashi, R. Hama, N. Abe, R	Characteristic pathological features of keratinocyte death in a case of Stevens-Johnson syndrome manifested by an immune checkpoint inhibitor	J Eur Acad Dermatol Venereol	35(2)	e142-e145	2021
Ajima S, Sano Y, Hashizume H	Quinolone immediate hypersensitivity due to topical ophthalmic preparations: a case report and review of literature	J Dermatol	48	389-391	2021
Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, Shimachi T, Ito T, Aoshima M, Otobe E, Hashizume H, Yagi H, Tokura Y	Skin Infiltration of Pathogenic Migratory and Resident T Cells Is Decreased by Secukinumab Treatment in Psoriasis	J Invest Dermatol	140	2073-2076	2020

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	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	169-73	2020
Hashizume H, Sano Y, Furukawa S, Imokawa S	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking coronavirus disease 2019: a case report	J Eur Acad Dermatol Venereol	34	e557-e559	2020
Tsutsumi Y, Odani K, Kaneko Y, Hashizume H, Tachibana M	Cutaneous co-infection of cytomegalovirus and Mycobacterium chelonae accelerated by immunosuppression	Case Rep Pathol		in press	2021
橋爪秀夫	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12回) 近未来の薬疹診療(最終回)	調剤と情報	26(3)	2310-2314	2020
橋爪秀夫、宮川史	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11回) 薬剤性過敏症候群	調剤と情報	26(12)	2150-2154	2020
橋爪秀夫	発症機構の基礎知識 -重症薬疹のT細胞は薬剤抗原を認識していない-	アレルギー	70(1)	1-8	2021
Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Imai K, Fukuoka H, Komai S, Ishida G, Kitazawa K, Yokoi N, Koizumi N, Kimura Y, Go M, Fukushima M, Kinoshita S	Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Limbal-Rigid Contact Lens: A Therapeutic Modality for the Treatment of Severe Ocular Surface Disorders	Cornea	39(Suppl 1)	19-27	2020
Yoshikawa Y, Ueta M, Fukuoka H, Inatomi T, Yokota I, Teramukai S, Yokoi N, Kinoshita S, Tajiri K, Ikeda T	Sotozono C. Long-term Progression of Ocular Surface Disease in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis	Cornea	39(6)	745-753	2020
Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K	Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis	Allergol Int	69(3)	465-467	2020
Itoi M, Ueta M, Ogino K, Sumi E, Imai K, Teramukai S, Kinoshita S, Sotozono C	Clinical trial to evaluate the therapeutic benefits of limbal-supported contact lens wear for ocular sequelae due to Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	Cont Lens Anterior Eye	43(6)	535-542	2020

Hikino K, Abe Y, Sakashita K, Ozeki T, Mushiroda T	Characteristics of adverse drug reactions associated with anti-epileptics at a tertiary children's hospital in Japan: A retrospective observational cohort study	Epilepsy Res.	173	in press	2021
齊藤真衣, 下田由莉江, 福山雅大, 嵩幸恵, 佐藤洋平, 川原敬祐, 齊藤康一郎, 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	臨皮	75(1)	27-31	2021
Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y, Shiohara T	Predictive biomarkers for cytomegalovirus reactivation before and after immunosuppressive therapy: A single-institution retrospective long-term analysis of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	Int J Infect Dis	100	239-246	2020
Takahashi R, Sato Y, Kimishima M, Shiohara T, Ohyama M	Intracellular accumulation of PD-1 molecules in circulating T lymphocytes in advanced malignant melanoma: an implication for immune evasion mechanism	Int J Clin Oncol	25(10)	1861-1869	2020
水川良子, 塩原哲夫	【最近のトピックス2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント 薬剤性過敏症症候群の治療と予後	臨皮	74 (5)	98-102	2020
Fukasawa T, Takahashi H, Takahashi K, Tanemura N, Amagai M	Urushihara H. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with anticonvulsants in a Japanese population: matched case-control and cohort studies	Allergology International		in press	2021
Shiia C, Ouchi T, Funakoshi T, Amagai M, Takahashi H	Autoimmune and inflammatory diseases occur in cases of drug-induced hypersensitivity syndrome but not in suspected cases	J Dermatol	48(1)	e45-e46	2021
Ohyama 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	J Dermatol	47	476-482	2020
Tohyama M, Asagi A, Nakasya A, Iuchi S, Hashine K	Characteristic distribution of maculopapular rash caused by gemcitabine-based chemotherapy	J Dermatol	48	215-218	2021

藤山幹子	アパルタミドによる苔癬型薬疹の2例	日皮会誌	130	1653-1657	2020
宮崎生子、平木舞、小山樹里、藤山幹子	入院治療を要した多形紅斑型薬疹、播種状紅斑丘疹型薬疹の原因薬剤の傾向分析	日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌	3	403-412	2020
Yamaguchi Y, Takatsu N, Ootaki K, Nakagawa H	Long-term safety of brodalumab in Japanese patients with plaque psoriasis: An open-label extension study	J Dermatol	47(6)	569-577	2020
Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Yoichi Masahimo, 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	140(8)	1659-1662	2020
Watanabe Y, Yamaguchi Y, Takamura N, Takahashi Y, Aihara M	Toxic epidermal necrolysis accompanied by several immune-related adverse events developed after discontinuation of nivolumab	Eur Cancer	131	1-4	2020
Hikino K, Ozeki T, Koide M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Niihara 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
Ishikawa H, Watanabe Y, Takamura N, Watanabe T, Yamaguchi Y, Aihara M	A case of toxic epidermal necrolysis with refractory acute respiratory distress syndrome	J Cutan Immunol Allergy	3(2)	43-44	2020
Watanabe T, Go H, Saigusa Y, Takamura N, Watanabe Y, Yamane Y, Totokura M, Ishikawa H, Nakamura K, Matsukura S, Kambara T, Takaki S, Yamaguchi Y, Aihara M	Mortality and risk factors on admission in toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 59 patients	Allergol Int	70	229-234	2021
Sagawa N, Watanabe Y, Mizuno Y, Takahashi S, Watanabe T, Ikeda N, Yamaguchi Y, Aihara M	A case of toxic epidermal necrolysis associated with apalutamide administration	J Cutan Immunol Allergy		in press	2021

Watanabe Y, Yamaguchi Y, Watanabe Y, Asami M, Takamura N, Watanabe T, Kato H, Aihara M	HIV-associated psoriasis with folliculitis and arthritis successfully treated using antiretroviral therapy	J Dermatol		in press	2021
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	横浜市立大学附属2病院におけるStevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症132例の検討	日皮会誌	130 (9)	2059-2067	2020
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	62 (9)	1322-1326	2020
高奈緒、渡邊裕子、向所純子、浅井知佳、東平麻維、池宮城秀崇、渡邊恵介、相原道子	リファンピシンとエタンブトールが原因薬剤と考えられたStevens-Johnson症候群の1例	皮膚臨床	62 (9)	1317-1321	2020
山口由衣	薬疹をどのように診るか	Clinical Derma	22 (1)	7-8	2020
山口由衣	新・皮膚科セミナリウム 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害	日皮会誌	130 (7)	1627-1631	2020
渡邊友也、相原道子	薬剤による粘膜病変	MB Derma	304	59-67	2021
渡邊友也、山口由衣	疾患からみる臨床検査の進め方 薬物アレルギー、薬剤性過敏症症候群が疑われるとき	小児科診療	83 (増)	196-203	2020
Otake-Irie H, Nakajima S, Okamoto N, Toichi E, Nomura T, Kabashima K	Prolonged acute generalized exanthematous pustulosis and atypical target-like lesions induced by hydroxychloroquine	J Dermatol	47 (11)	e387-e388	2020
Komatsu-Fujii T, Nakajima S, Iwata M, Kataoka T, Hirata M, Nomura T, Kabashima K	Upregulated programmed death ligand 1 expression in nivolumab-induced lichen nitidus: A follow-up report with an immunohistochemical analysis	J Dermatol	47 (9)	e319-e320	2020
Seto Y, Kaneko Y*, Mori T, Fujii H, Tanaka S, Shiotsu S, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Takayama K	Prognostic factors in older patients with wild-type epidermal growth factor receptor advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study	Transl Lung Cancer Res	10 (1)	193-201	2021
Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K	The Quality of Life of Patients with Suspected Lung Cancer before and after Bronchoscopy and the Effect of Mirtazapine on the Depressive Status	Intern Med	59	1605-1610	2020

Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K	Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis	Allergology International	69	465-467	2020

令和3年3月3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

印



次の職員の令和2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□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3年3月3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2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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 宮川 史・ミヤガワ フミ

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。

(利益相反リスト)

代表者 浅田 秀夫 (2,400,000 円) ✓

学内分担者 宮川 史 (1,000,000 円) ✓

① 昭和大学 末木 博彦 (1,200,000 円) ✓

② 杏林大学 大山 学 (1,200,000 円) ✓

③ 国立病院機構四国がんセンター 藤山 幹子 (1,200,000 円) ✓

④ 磐田市立総合病院 橋爪 秀夫 (1,000,000 円) ✓

⑤ 国立大学法人新潟大学 阿部 理一郎 (1,000,000 円) ✓

⑥ 横浜市立大学 山口 由衣 (1,000,000 円) ✓

⑦ 国立大学法人京都大学 野村 尚史 (1,000,000 円) ✓

⑧ 国立大学法人高知大学 藤枝 幹也 (1,000,000 円) ✓

⑨ 順天堂大学 黒澤 美智子 (1,000,000 円) ✓

⑩ 済生会横浜市東部病院 乾 あやの (1,000,000 円) ✓

⑪ 慶応義塾大学 高橋 勇人 (1,000,000 円) ✓

⑫ 公立大学法人京都府立医科大学 外園 千恵 (1,000,000 円) ✓

⑬ 公立大学法人京都府立医科大学 金子 美子 (1,000,000 円) ✓

⑭ 国立大学法人島根大学 新原 寛之 (1,000,000 円) ✓

⑮ 国立大学法人山梨大学 川村 龍吉 (1,000,000 円) ✓

⑯ 国立研究開発法人理化学研究所 薙田 泰誠 (1,000,000 円) ✓

令和3年 3月 26日

—(厚生労働大臣)—
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
国立保健医療科学院長

機関名 杏林大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 大瀧純一



次の職員の令和2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 (20FC1035)
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) 大瀧純一

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

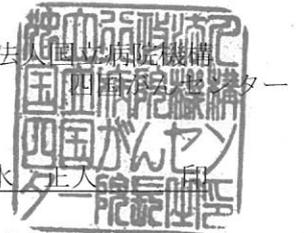
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

2021年 3月 18日

—(厚生労働大臣)—
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
国立保健医療科学院長

機関名 独立行政法人国立病院機構
所属研究機関長 職名 院長
氏名 谷水 正人



次の職員の令和2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 (20FC1035)
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 併存疾患センター・部長
(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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	四国がんセンターIRB	<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"/>	四国がんセンターIRB	<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3年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男 印



次の職員の令和2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 (20FC1035)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 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 3 年 2 月 2 日

—(厚生労働大臣)—
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
国立保健医療科学院長

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 相原 道子



次の職員の令和2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 (20FC1035)
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・准教授
(氏名・フリガナ) 山口 由衣・ヤマグチ ユキエ

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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<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3年4月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 高知大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 櫻井 克年



次の職員の令和2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) 教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

(氏名・フリガナ) 藤枝 幹也 ・フジエダ シツヤ

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"/>	高知大学医学部倫理委員会	<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□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3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 一



次の職員の令和2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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査依頼
- 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 type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
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3年 3 月 11 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 社会福祉法人恩賜財団済生会支部
神奈川県済生会横浜市東部病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 三角 隆彦



次の職員の令和2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 (20FC1035)
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児肝臓消化器科
(氏名・フリガナ) 乾 あやの (イヌイ アヤノ)

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"/>	済生会横浜市東部病院	<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。

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 印



次の職員の令和2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・タカハシ ハヤト

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。

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 印



次の職員の令和2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・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□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 3 年 3 月 23 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2年度厚生労働行政推進調査事業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"/>	島根大学医学部倫理委員会	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島根大学医学部倫理委員会	<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□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3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2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) 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□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3年 3月 31日

—(厚生労働大臣)—
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
国立保健医療科学院長

機関名 学校法人昭和大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小口 勝司

次の職員の令和2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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 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□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3年4月30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2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) 理事兼皮膚科部長
(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 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。

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2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 助教
(氏名・フリガナ) 金子 美子 カネコ ヨシコ

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"/>	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。

2021年 3月 31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2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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・特定准教授
(氏名・フリガナ) 野村尚史 (ノムラタカシ)

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。

2021年3月31日

—(厚生労働大臣)—
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
国立保健医療科学院長

機関名 山梨大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 島田 眞路

次の職員の令和2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) 大学院総合研究部・教授

(氏名・フリガナ) 川村 龍吉・カワムラ タツヨシ

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"/>	山梨大学	<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。