

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3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 浅田 秀夫

令和4（2022）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の新規バイオマーカ可溶性OX40 (sOX40) に関する研究 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- 渡辺秀晃	----- 11
3. 重症薬疹の予後の解析 阿部理一郎、高橋勇人	----- 14
4. 薬剤性過敏症症候群に対するステロイド・パルス療法の適否の検討： 本邦既報症例によるシステマティックレビュー 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(二次 調査分析) 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	----- 33
8. 薬剤性過敏症症候群における自己免疫疾患の発症を予測する臨床的バイオマーカ- の検討 大山 学	----- 35
9. 免疫チェックポイント阻害薬投与中・投与後の他剤による薬疹に関する研究 藤山幹子	----- 39
10. DIHS/DRESS関連副作用発生を予測するシステムに関する研究 川村龍吉	----- 41
11. 抗SS-A抗体陽性Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症の臨床解析 山口由衣	----- 43
12. 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	----- 47
13. 全自動遺伝子検査装置GENECUBE®によるアロプリノール誘導型薬疹関連特異HLA検出 新原寛之	----- 49

1 4. 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 乾あやの	53
1 5. 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	55
1 6. 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	58
1 7. 薬剤性過敏症症候群における合併症、続発症を規定する因子の解明 宮川 史	60
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	63

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。2021年度は講習会のハイブリッド開催を2回行い30施設の認定更新、1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形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実施し解析を進めている。

SJS/TENの疫学調査データを用いた解析の結果、発症後早期にステロイドパルス療法を受けた患者では重度の眼後遺症が有意に少ないことが判明した。

SJS/TENの疫学調査の結果に基づいて予後予測スコアリングシステムを開発し、その妥当性を検証するための四次調査を海外施設と共同で進めている。

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、カルテ情報、SNP情報、HLA遺伝子型情報から構築した「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて、今回、新たな薬疹関連SNPを4箇所同定した。

AIによるSJS/TENの早期画像診断法の開発に向けた研究を実施した結果、AIを用いた診断法が診断精度の向上に役立つ可能性を見出した。

SJS/TENに対する抗TNF $\alpha$ 療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を開始した。

DIHSの診断および重症度予測に有用な新規バイオマーカーとして、血清中可溶性OX40が有力な候補となり得ることを見出した。さらに、DIHSの後期合併症である自己免疫疾患の発症を予測するためのリスク因子をretrospective studyにより明らかにした。

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とその連携施設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った。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）を実施した。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後遺症が疑われる症例には、別途個別に問い合わせ調査を実施した。

SJS/TEN を対象とした第一次疫学調査 135 例（SJS:87 例、TEN:48 例）、第二次疫学調査 240 例（SJS:132 例、TEN:108 例）を解析し、眼後遺症と関連する因子を検討した。

また、疫学調査で得られた SJS/TEN 489 症例のデータ解析により、SJS/TEN の生命予後に影響を与える発症早期のリスク因子を同定した。現在、その結果を基に作成した予後予測スコアについて、その妥当性を検証するための四次調査を海外施設（ドイツ・ミュンヘン大学、台湾・長庚大学、フランス・ヘンリーモンドール病院、スイス・チューリッヒ大学、英国・キングスカレッジ病院、カナダ・トロント大学、シンガポール・国立皮膚病センター）と共同で進めている。

免疫チェックポイント阻害薬投与中、あるいは投与後 3 か月までに他剤による薬疹を発症した症例を集積し解析を行った。

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行った。日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(645 施設)を対象に一次調査を実施し、回答を得た 434 施設の中で「患者あり」の回答があった 158 施設を対象に二次調査を実施した。二次調査の項目は 1. 診

断基準、2. 患者基本情報、3. 被疑薬及び投与期間、原因薬剤、4. 臨床症状及び検査所見、5. 重症度スコア、6. 合併症、7. ウィルス学的検査所見、8. 治療、転帰、9. 自己免疫疾患および後遺症、である。

## 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、重症薬疹発症に関わる遺伝的要因の解明を進めている。収集した重症薬疹 319 症例の SNP 情報、HLA 遺伝子型情報、カルテ情報に基づいて、GWAS を実施し、薬疹関連遺伝子を探索した。

## 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

SJS/TEN の早期診断法の開発を目指して、AMED 研究（AI による重症薬疹の早期画像診断—ステーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症の新規非侵襲的画像診断法を開発—、代表：阿部理一郎）と連携して AI による早期画像診断法の開発を行った。SJS/TEN 患者 29 例、通常薬疹患者 94 例のデジタル写真から紅斑部をトリミングして得られた画像 26,661 枚を使用してディープニューラルネットワーク（DNN）をトレーニングした。完成した DNN に対してテスト用画像で性能検証を行い、診断精度を算出した。この診断精度を皮膚科学会認定専門医 10 名、皮膚科専攻医 24 名の診断精度と比較して検証した。

SJS/TEN の重症度予測バイオマーカーの探索研究として、SJS/TEN 患者に抗 SS-A 抗体陽性者が多いことに着目し、SJS/TEN 64 症例について、血清中の抗 SS-A、SS-B、抗核抗体を測定して重症度および予後との関係を検討した。

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  $\alpha$

療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を開始した。本研究はAMED研究（ステロイド全身療法により効果不十分であったSJS及びTEN患者を対象とするエタネルセプト療法、代表：阿部理一郎）と連携して進めている。

アロプリノール誘導型薬疹の簡便な遺伝子診断法の開発を目的に、本薬疹のリスク要因であるHLA-B\*58:01に特有のSNPを検出できるQプローブおよびプライマーを設計し、全自動遺伝子検査装置GENECUBE®を用いてHLA-B\*58:01検出を試みた。

DIHSの診療レベルの向上を目的として、本邦既報症例を対象としたステロイドパルス療法の適否の検討、DIHS後の自己免疫疾患の発症に関わるリスク因子の検討、早期診断のための新規バイオマーカーの探索を行った。

#### （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3年11月21日に第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会、令和3年11月28日に第51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にて開催した。令和3年度の講習会には計118施設の参加があり、令和4年1月の班会議において1施設の新規認定、30施設の認定更新を行った。

#### 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、第一次、第二次SJS/TEN全国疫学調査の結果に基づき、呼吸器障害、肝障害、腎障害が出現した患者を対象として、重篤な臓器合併症・後遺症の実態調査（第三次疫学調査）を実施した。調査対象は160施設、508症例で408症例のデータを回収でき解析中である。さらに急性期眼障害については眼科に協力を依頼し、99施設から症例報告書を得て、240例（SJS:132例、TEN:108例）を解析した。解析の結果、SJS/TENの急性期眼重症度は全身重症度と有意に相関があり、眼後遺症に発症時年齢、急性期の眼重症度、被疑薬が関与することが明らかとなった。

SJS/TENの第一次および第二次疫学調査から得られたデータに基づき、眼後遺症と関連する因子をretrospectiveに検討した結果、発症から4日以内にステロイドパルス療法を受けた患者では重度の眼後遺症が有意に少いことが判明した。

また、SJS/TENの第一次～第三次調査で得られたデータを用いて、生命予後に影響を与える因子を解析した結果、60歳以上、表皮剥離面積が10%以上、原因薬剤が抗生物質、発症前のステロイド治療、3部位（眼・口腔・外陰部）にわたる粘膜疹、基礎疾患として腎障害、糖尿病、心疾患、悪性腫瘍、細菌感染症が、リスク因子として同定された。その結果を基にSJS/TENの予後を早期に簡便に予測する新規スコアリングシステムを開発し、現在、海外施設との多施設共同研究によりその妥当性の検証を進めている。

また、免疫チェックポイント阻害薬関連の薬疹の調査では、15施設より173症例を集積し、対象として適切でなかった80症例を除外して93症例の解析を行った。93例のうち、67例が抗がん剤以外の薬剤が原因となっており、播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型が多く、抗生剤、解熱鎮痛剤、消化管潰瘍治療薬が主な被疑薬であった。26例はICI以外の抗がん剤が原因として疑われ、分類不能な汎発型の紅斑が多くみられた。

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、一次調査で、「患者あり」の回答を得た 158 施設を対象に二次調査を実施した。2021 年 8 月末までに 295 例が回収され、重複例を除く 290 例（典型 DIHS 71、非典型 DIHS 109、DIHS と SJS/TEN とのオーバーラップ 10、診断基準満たさないが DIHS と判断 99、不明 1 例）を分析対象として解析を進めている。290 例のうち 220 例（75.9%）が軽快、死亡例は 17 例（5.9%）であった。後遺症発症例は 21 例（7.2%）で、その内訳はバセドウ病、1 型糖尿病、脱毛などであった。また、DIHS 診療ガイドラインについて昨年度立案した 55 項目の CQ について検討を重ね、18 項目に絞り込んだ。

### 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、約 1,500 万箇所の SNP 情報ならびに HLA 8 遺伝子の遺伝子型情報、カルテ情報から構成される「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて、新たな薬疹関連遺伝子の探索を行った。その結果、カルバマゼピンを除く全ての原因薬（1 箇所）、アロプリノール（2 箇所）、およびラモトリギン（1 箇所）による薬疹発症リスクに、それぞれ関連する合計 4 箇所の SNP を同定した。新たに同定された 4 箇所の SNP について、現在、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「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」で収集した薬疹症例を用いて、関連の再現性を検証中である。

### 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

AI による SJS/TEN の早期画像診断法の開発研究では、SJS/TEN の紅斑画像を入力した DNN の感度は平均で 84.6% で、皮膚科専門医と皮膚科専攻医の感度（それぞれ 31.3%、27.8%）を大きく上回っていた。また陰性適中率も、DNN は 94.6% と非常に高く、専

門医 68.1%、専攻医 67.4% と比較して有意に優れていた。

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 $\alpha$  療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を 10 月より開始し、現在 2 名が組み入れられた。

さらに、SJS/TEN 64 症例の解析の結果、SJS/TEN では、抗 SS-A 抗体陽性の割合が高く、陽性例は陰性例と比較して表皮剥離面積、入院期間、重篤な眼症状といった重症度と相関がみられた。また死亡、重篤な合併症、後遺症と有意な関連がみられ、抗 SS-A 抗体が SJS/TEN の予後不良因子である可能性が示唆された。

アロプリノール誘導型薬疹の簡便な遺伝子診断法の開発を目的に、HLA-B\*58:01 特異的 Q プローブを作成し、22 検体を対象に HLA-B\*58:01 の検出を試した結果、良好な鑑別性能が得られ本法の実用化の可能性が示唆された。

DIHS の診断および重症度予測の新規バイオマーカーとして、血清中可溶性 OX40/CD134 (OX40/CD134: T 細胞上の HHV-6 受容体) が有力な候補となり得ることを見出した。さらに、DIHS の後期合併症である自己免疫疾患の発症を予測するためのリスク因子を retrospective study により探索し、IVIg 治療、EBV と HHV-6 の持続再活性化、IL-2 と IL-4 低値などが重要な因子であることを明らかにした。また、DIHS 患者では急性期だけでなく、回復期にも老化 CD8 T 細胞が持続的に増加しており、自己免疫疾患の発症と関連している可能性が示唆された。

### D. 考察

2021 年度は重症薬疹診療拠点病院として 1 施設の新規認定、30 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」を実施し、現在、収集したデータの解析を行っている。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 については、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 のブラッシュアップを行い 18 項目に絞り込んだ。

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より、既存の関連 SNP に加えて、今回、新たな薬疹関連 SNP を 4 箇所同定することができた。今回同定した新規薬疹関連 SNP について、再現性の検証を行い、臨床応用につなげてゆきたい。

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ための多施設共同臨床研究を実施したが、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。しかし SJS/TEN の疫学調査データを用いた retrospective な解析結果からは、発症早期にステロイドパルス療法を受けた患者では重度な眼後遺症が有意に少いことが判明し、SJS/TEN に対する早期のステロイドパルス療法には一定の効果を期待できることが示唆された。

また、SJS/TEN の新規治療法の開発のため、抗 TNF $\alpha$  療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を 10 月より開始したが、未だ死亡率が高く重篤な後遺症を残しやすい本疾患に対する治療の新たな選択肢として期待される。

AI による SJS/TEN の早期画像診断法の開発に向けた研究を実施した結果、AI による診断が、感度、特異度ともに、皮膚科専門医を上回ることが判明した。今後さらなる画像データの収集、入力により診断性能を

向上させ、同時に前向き検証を継続することにより、臨床応用につながれば、診断精度の向上および診断レベルの均てん化に寄与できるものと期待される。

SJS/TEN の疫学調査結果に基づいて、その予後を早期に簡便に予測する新規スコアリングシステムを開発し、現在、海外施設との多施設共同研究によりその妥当性の検証を進めている。今回開発したスコアリングシステムが、国際的に認知されることにより、海外においても広く普及することが期待される。

DIHS の診断および重症度予測に関して、血清中可溶性 OX40 が有力なバイオマーカー候補となり得ることが示され、DIHS 後の自己免疫疾患の発症を予測するリスク因子候補が同定され、また、DIHS 回復期の老化 CD8 T 細胞の持続的な増加が自己免疫疾患の発症と関連している可能性が示唆された。DIHS は病態が複雑で早期診断や予後予測に難渋することが多いことから、今回明らかになった知見を注意深く検証し、臨床応用につなげることが重要と考えられる。

## E. 結論

- ・ 2021 年度は重症薬疹診療拠点病院として 1 施設の新規認定、30 施設の認定更新を行った。
- ・ 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実施した。
- ・ SJS/TEN の疫学調査データの解析結果から、発症早期にステロイドパルス療法を受けた患者では重度な眼後遺症が有意に少いことが判明した。
- ・ SJS/TEN の疫学調査結果に基づいて、予後を早期に簡便に予測する新規スコアリングシステムを開発した。
- ・ これまでに収集した 319 症例についてカルテ情報、SNP 情報、HLA 遺伝子型情報から構築した「臨床ゲノム薬疹情報統合デー

データベース」を用いて、新たに薬疹関連 SNP を 4 箇所同定した。

- ・ AI による SJS/TEN の早期画像診断法の開発に向けた研究の結果、AI による診断が、感度、特異度ともに、皮膚科専門医を上回ることが判明した。

- ・ SJS/TEN に対する抗 TNF  $\alpha$  療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を開始した。

- ・ DIHS の診断および重症度予測に関して、血清中可溶性 OX40 が有力なバイオマーカー候補となり得ることが示され、DIHS 後の自己免疫疾患の発症を予測するリスク因子候補が同定され、また、DIHS 回復期の老化 CD8 T 細胞の持続的な増加が自己免疫疾患の発症と関連している可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書**

DIHS/DRESS の新規バイオマーカー可溶性 OX40 (sOX40) に関する研究

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	新熊 悟	奈良県立医科大学皮膚科	准教授
研究協力者	光井康博	奈良県立医科大学皮膚科	助教
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** 薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS) は、抗けいれん薬などの限られた薬剤により引き起こされる重症薬疹である。本症では発症から 2~4 週間後にヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の再活性化を伴うことが特徴である。HHV-6 は生体内では主に CD4 T 細胞で増殖することから、我々は CD4 T 細胞上の HHV-6 の細胞内侵入受容体である OX40/CD134 に着目して研究を進めている。本研究では、血清中可溶性 OX40 (sOX40) の濃度が、DIHS 急性期において、他の薬疹に比べて有意に上昇することを見出した。さらに、sOX40 値は、疾患重症度、HHV-6 の再活性化の程度、Th2 サイトカイン (IL-5、IL10) レベルとも有意に正の相関を示した。従って、血清 sOX40 値が DIHS の早期診断および重症度予測のバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

#### A. 研究目的

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

近年、われわれは Th2 型免疫反応を誘導するケモカインの一つである TARC 値が早期診断のバイオマーカーとなり得る可能性を報告した。但し、血清 TARC 値は DIHS の早期診断に非常に有用であるものの、時に他の皮膚疾患 (アトピー性皮膚炎、菌状息肉症、紅皮症など) でも高値となる場合がある。そこで我々は DIHS に特徴的な HHV-6 感染に関連する分子として、HHV-6 細胞内

侵入受容体 OX40 に着目して研究を進めている。これまでの研究で DIHS 急性期患者の末梢血中に OX40 陽性 CD4 T 細胞が有意に増加することを見出したが、本研究では DIHS 急性期血清中の sOX40 値に焦点を当てて、疾患特異性を検証するとともに、臨床症状、血液検査所見、ヘルペスウイルスの再活性化の程度、各種サイトカインとの相関について検討した。

#### B. 研究方法

- ① DIHS 39 例、紅斑丘疹型薬疹 (MPE) / 多形紅斑型薬疹 (EM) 17 例、ステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) 13 例、自己免疫性水疱症 5 例、健常人コントロール 5 例について、血清中 sOX40 値を、ELISA 法にて測定した。
- ② DIHS 急性期血清中の sOX40 値と、重症度スコア、血液検査所見 (好酸球数、異型リンパ球%、血小板数、ALT、CRE、CRP)、末梢血単核球中の HHV-6 コピー数、CMV コピー数、また血清中 TARC、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-5、IL-10 との相関について検討した。

#### (倫理面への配慮)

本先進医療は、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 DIHS、MPE/EM、SJS/TEN、自己免疫性水疱症、健常人における血清 sOX40 値の比較：急性期の血清 TARC 値は、DIHS 患者群において著しく上昇しており、その他の群と比較して有意に高値を示した。Cut off 値=213 pg/ml (感度：67%、特異度：80%)。

② sOX40 値と臨床症状との相関：重症度スコアと sOX40 値との間に有意な相関を認めた (相関係数  $r = 0.53$ ,  $p < 0.001$ )。

③ sOX40 値と血液検査所見との相関：CRP と正の相関がみられ ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.01$ )、血小板数とは負の相関関係を示した ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.009$ )。一方、異型リンパ球%、好酸球数、肝機能障害、腎機能障害との有意な相関はなかった。

④ sOX40 値とヘルペスウイルス DNA との相関：sOX40 値と HHV-6 DNA コピー数のピーク値との間に相関を認めた ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.005$ )。

⑤ sOX40 値と各種サイトカインとの相関：Th2 型サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-10) ケモカイン (TARC) との相関を調べた結果、IL-5 ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ )、IL-10 ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.01$ )、TARC ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.0001$ ) との相関を認めたが、IL-4 との相関はみられなかった。一方、Th1 型サイトカインである IFN- $\gamma$  とは相関はなかった。

### D. 考察

今回、DIHS 急性期に血清 sOX40 値が著しく上昇し、他の薬疹との鑑別に有用なバイオマーカーとなり得ることが示された。

DIHS の診断には、HHV-6 の検出が決め手となることが多いが、HHV-6 の再活性化は通常、発症から 2-3 週間経過してからみられることが多く、急性期にはしばしば診断に苦慮する。血清 TARC 値も DIHS の早期診断の補助として有用であるものの、時に他の皮膚疾患 (アトピー性皮膚炎、菌状息肉症、

紅皮症など) でも高値となる場合があり診断に注意を要する。DIHS の鑑別性能について sOX40 と TARC とを比較すると、sOX40 は TARC と比べ感度は劣るものの特異度が優っており、両者を組み合わせることでより診断精度の向上が期待できる。

また、急性期血清中の sOX40 値が、その後の DIHS の重症度、HHV-6 の再活性化の程度、IL-5、IL-10、TARC のレベルと相関することが明らかになり、DIHS の早期診断マーカーとしてだけでなく、DIHS 患者の重症度や免疫状態を予測する指標としても有用である可能性が示唆された。

### E. 結論

血清 sOX40 値は、DIHS の早期診断および重症度予測の有用な指標となり得ることが判明した。

### 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.* 2021, 22(4), 2147. doi: 10.3390/ijms22042147.
2. Takei S, Hama N, Mizukawa Y, Takahashi H, Miyagawa F, Asada H, Abe R: Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022, 36(4), e310-e313. doi: 10.1111/jdv.17838.
3. Miyagawa F, Asada H: Chemokines in

- Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *Biomolecules*. 2021, 11(6), 847. doi: 10.3390/biom11060847.
4. Hattori S, Miyagawa F, Fukuda K, Ogawa K, Asada H. Erythema multiforme major in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2021, 101(12), adv00616. doi: 10.2340/actadv.v101.165.
  5. Miyagawa F, Fukuda K, Mori A, Ogawa K, Asada H. Recurrence of secukinumab-induced eczematous eruptions after guselkumab treatment for pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2021, 48(10), E498-E499. doi: 10.1111/1346-8138.16047.
  6. Kinoshita F, Yokota I, Mieno H, Ueta M, Bush J, Kinoshita S, Sueki H, Asada H, Morita E, Fukushima M, Sotozono C, Teramukai S; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Multi-state model for predicting ocular progression in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *PLoS One*. 2021, 16(12), e0260730. doi: 10.1371/journal.pone.0260730. eCollection 2021.
  7. Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Mori Y, Tohyama M, Asada H. Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022, 10(2), 558-565. e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.042.
  8. Suzuki K, Matsunaga K, Ito A, Yagami A, Ito T, Miyazawa H, Sugiura M, Adachi A, Kubota Y, Watanabe Y, Kato A, Nishioka K, Fukunaga A, Mochizuki M, Ikezawa Y, Tsunoda T, Takayama K, Washizaki K, Yokozeki H, Ishihara T, Asada H, Kanto H. Multicenter 1-month follow-up study of the patch-test reaction to the gold sodium thiosulfate of the TRUE Test and its association with piercings and dental metal history. *Contact Dermatitis*. 2021, doi: 10.1111/cod.13827. Online ahead of print.
  9. Kanatani Y, Shinkuma S, Matsumoto Y, Mitsui Y, Shobatake C, Ogawa K, Miyagawa F, Sugiura K, Asada H. Recurrence of impetigo herpetiformis carrying compound heterozygous mutations in IL36RN after remission with secukinumab. *J Dermatol*. 2022, 49(3), e108-e110. doi: 10.1111/1346-8138.16247.
  10. Ito A, Suzuki K, Matsunaga K, Yagami A, Ito T, Tamagawa-Mineoka R, Adachi A, Sugiura M, Miyazawa H, Kato A, Nakada T, Nishioka K, Kubota Y, Matsukura S, Watanabe Y, Asada H, Kanto H. Patch testing with the Japanese baseline series 2015: A 4-year experience. *Contact Dermatitis*. 2022, 86(3), 189-195. doi: 10.1111/cod.14027.
  11. Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H. Psoriatic skin lesions after apalutamide treatment. *Acta Derm Venereol*. 2022, 102, adv00659. doi: 10.2340/actadv.v102.858.
  12. 浅田秀夫. 【最新の薬疹情報-本邦と海外での疾患の捉え方と治療の違い-】薬剤性過敏症症候群. *アレルギーの臨床*. 2021, 41, 761-765.
  13. 渡邊裕子, 池田信昭, 山口由衣, 水川良子, 大山学, 宮川史, 浅田秀夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 井川健, 相原道子.

免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の解析. 日本皮膚科学会雑誌. 2021, 131, 1841-1850.

14. 有馬亜衣, 宮下和也, 西川美都子, 西村友紀, 小川浩平, 宮川史, 新熊悟, 浅田秀夫. ニューモシスチス肺炎を合併し死に至った薬剤性過敏症症群の1症例. 皮膚の科学. 2021, 19, 257-262.
15. 浅田秀夫. 【日常診療にこの1冊!皮膚アレルギー診療のすべて】薬疹 DiHSの診断におけるバイオマーカー. Derma. 2021, 307, 69-74.
16. 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の有効性. アレルギーの臨床. 2021, 41, 74-78.

## 2. 学会発表

1. 薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の病的意義. 浅田秀夫, 第120回日本皮膚科学会総会, ハイブリッド開催, 2021/6/10-13, 国内, 口頭.
2. DIHSの病態形成におけるHHV-6の役割. 西村友紀, 浅田秀夫, 第72回日本皮膚科学会中部支部総会, ハイブリッド開催, 2021/11/20-21, 国内, 口頭.
3. 薬剤性過敏症症候群における合併症、続発症を規定する因子の解明. 宮川史, 御守里絵, 浅田秀夫, 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会, ハイブリッド開催, 2021/11/26-28, 国内, 口頭.
4. 重症薬疹の最新の知見—薬剤性過敏症症候群の病態と診断—. 浅田秀夫, 第7回総合アレルギー講習会, ハイブリッド開催, 2021/6/5-6, 国内, 口頭.
5. Persistent HHV-6 infection has an increased risk of autoimmune disorders in patients with DIHS. Nishimura Y, Shobatake C, Miyagawa F, Shinkuma S, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H, The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative

Dermatology, Virtual Meeting, 2021/12/3-5, 国内, 口頭.

6. Cutaneous adverse events caused by EGFR inhibitors may result from reduced expression of human  $\beta$ -defensins induced by staphylococci. Ommori R, Nishimura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Shinkuma S, Asada H, The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, 2021/12/3-5, 国内, 口頭.
7. Type I IFN derived from inflammatory monocytes controls type 2 inflammation by suppressing basophil proliferation in atopic dermatitis. Miyagawa F, Asada H, The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, 2021/12/3-5, 国内, 口頭.

## 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 渡辺秀晃 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  
 研究協力者 濱 菜摘 新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師  
 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 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) 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。現在までに400症例を超える症例の返信からデータのスクリーニングを行っている。また2016-2018のSJS/TEN全国疫学調査結果のデータから、新潟大学の協力を得てSJS/TENの発症早期の臨床的生命予後危険因子を同定し、現在英文論文投稿中である。

#### 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。また同調査データを用いSJS/TENの発症早期の臨床的生命危険因子を見出す。

#### 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。また新潟大学 濱 菜摘講師、阿部理一郎教授の協力のもとSJS/TEN全国調査結果を用いてSJS/TENの生命予後危険因子となる臨床症状を同定する。

#### (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3年が経過したこと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。

新潟大学での検討の結果、SJS/TENの発症早期死亡リスク因子は、60歳以上・表皮剥離面積（BSA）10%以上、抗生剤内服の有無、既往のステロイド療法の有無、3部位（眼・口腔内・外陰部）にわたる粘膜疹のほか、原疾患の腎障害・糖尿病・心疾患・悪性腫瘍・細菌感染症の有無、が統計学的に有意差を持って同定された。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shirouchi K, Koshikawa S, Shinya K, Watanabe H, Izumi M, Yoshimura K, Sueki H. Reduced expression of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 in infiltrating inflammatory cells of lichen planus without administration of immune checkpoint inhibitors. *J Dermatol.* 2021;48(9):1428-1432.
2. Lee E, Lee S, Tashiro Y, Ogihara M, Watanabe H, Ishibashi S, Nagata S, Miyo K, Ohara M, Otsuki T, Sueki H. Sequential screening of biomarkers in a case of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms occurring with virus reactivation and autoimmune disease. *J Dermatol.* 2022 Mar 3. doi: 10.1111/1346-8138.16341.
3. 新屋光一郎, 佐々木駿, 張田修平, 井藤遥, 中村華子, 北島真理子, 渡辺秀晃, 末木博彦, 石井文人, 橋本隆. 塩酸バンコマイシンにより誘発された線状 IgA 水疱性皮膚症の 1 例. *臨床皮膚科.* 75(10): 779-783, 2021.
4. 渡邊裕子, 池田信昭, 山口由衣, 水川良子, 大山 学, 宮川 史, 浅田秀夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 井川 健, 相原道子. 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の解析. *日皮会誌.* 131, 1841-1850, 2021.
5. 渡辺秀晃. SJS/TEN の診断 *MB Derma.* 307: 54-60, 2021.

### 2. 書籍

1. 渡辺秀晃. 薬疹. 今日の治療指針 2022 年度版 医学書院, 東京, 2022, pp 1288-1290.
2. 渡辺秀晃. SJS と TEN. 今日の皮膚疾患治療指針. 第 5 版. 医学書院, 東京, 2022, pp 636-642.
3. 渡辺秀晃. Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症. 皮膚疾患最新の治療. 南江堂, 東京,

2021, pp116.

4. 渡辺秀晃. アレルギー検査法—薬疹テスト, 薬剤リンパ球刺激試験ほか, 皮膚疾患診療実践ガイド 第3版, 文光堂, 東京, 2021.

### 3. 学会発表

1. 李 殷先, 小林香映, 越川佐知子, 渡辺秀晃, 末木博彦. 薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS) の皮膚に浸潤する CD4 陽性細胞における HHV-6 細胞受容体マーカー CD134 の発現亢進. 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会(奈良, 2021. 11)
2. 石橋智, 小林香映, 田代康哉, 渡辺秀晃, 当科で経験した 2012 年以降の薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 患者 21 例についての検討, 第 72 回日本皮膚科学会中部支部学術大会(奈良, 2021. 11)
3. 李 殷先, 小林香映, 北見由季, 渡辺秀晃, 中田土起丈, 松永佳世子. デュアック配合ゲルによるアレルギー性接触皮膚炎の 1 例. 第 51 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. (東京, 2021. 11)
4. 濱本龍典, 平井由花, 小林香映, 渡辺秀晃, 末木博彦, 猪又直子. 好酸球性環状紅斑の 1 例, 第 899 回日本皮膚科学会東京地方会 (東京, 2021. 12)

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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皮膚科 教授

分担研究者 高橋勇人 慶應義塾大学医学部皮膚科 准教授

**研究要旨** 重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性疾患である。重症薬疹の臨床の重要な問題点は早期診断が困難なことがあげられ、いまだ SJS、TEN の死亡率が高い。発症早期で予後予測することは治療選択など予後の改善に結びつくことが予想される。

本研究において、班会議での解析データに基づき新規予後予測スコア（CRISTEN）の作成した。CRISTEN モデルは、良好な識別（AUC = 0.884）とキャリブレーションを示した。海外データでの検証研究も、本邦の結果と同等に高い精度を示した。

CRISTEN は、生存予後を予測することで、SJS/TEN 患者の治療の改善に寄与すると期待できる。

#### 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。重症薬疹の臨床の重要な問題点は早期診断が困難なことがあげられる。加えて病態が不明なことからも疾患特異的な治療は皆無である。本研究班の解析で SJS、TEN とともに以前の結果よりも有意に死亡率が上昇していた。早期診断が困難なことに合わせ、発症早期で予後予測することは治療選択など予後の改善に結びつくことが予想される。

一方、SCORTEN をはじめ、いくつかの SJS/TEN の予後予測スコアが提案され臨床において使用されてきたが、これらは血液検査の結果が複数含まれるなど、早期に簡便に用いることは困難である。

本研究課題において、班会議での解析データに基づき予後予測スコアを作成することを目的とする。

#### B. 研究方法

新潟大学、慶應義塾大学が参加する本研究班において 2016 年から 2018 年の間に治療を受けた SJS/TEN 患者 489 人を対象に調査を実施し、患者の臨床疫学的プロファイルの調査を行った（Sunaga Y, J Dermatol Sci 2020）。調査データのうち、患者背景、投薬内容、既存疾患、臨床症状（血液検査、

他臓器症状、および原因薬物）、治療内容、死亡率などを含む詳細な医療情報を用いてそれぞれの項目の死亡率における Odds 比を算出し危険因子を抽出した。その結果に基づき新たな予後予測スコア（CRISTEN）を作成した。

さらに海外の施設との共同研究を行い、8 カ国から計 4 1 6 例のデータを解析し、CRISTEN の海外における有用性を解析した。

#### （倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、昭和大学の倫理委員会にて承認を得、新潟大学、慶應義塾大学でも承認を得た。

#### C. 研究結果

SJS/TEN における死亡の重大な危険因子のうち血液検査所見などの検査値を除いた以下を同定した。

1. 65 歳以上の患者の年齢
2. 体表面積 10%以上の皮膚剥離
3. 原因薬剤としての抗生物質の使用
4. 発症前の全身性コルチコステロイド療法の使用
5. 眼、口腔内、および外陰部の全ての粘膜症状
6. 腎機能障害（CKD）
7. 糖尿病（治療中）

8. 心疾患（治療中）

9. 悪性新生物（完治でない）

10. 細菌感染症（治療中）

CRISTEN モデルは、良好な識別 (AUC = 0.884) とキャリブレーションを示した。

海外データでの検証研究では、AUC は 0.827 であり、これは以前の SCORTEN などのシステムの AUC と統計的に同等であった。

#### D. 考察

CRISTEN は血液検査などの検査を必要とせず、発症早期の時点で予後予測が可能となった。

精度 (AUC) において、統計的には有意差はないが SCORTEN がより高い精度を示したが、SCORTEN はより重症の状態である症例 (ICU 入室例) をより想定したスコアであり、本研究で解析した症例は重症例が多く含まれていたことが考えられた。多国のデータでの検証も行い有用性は示されたがさらなる改善の余地があると思われる。

またこれまで提唱されていなかった心疾患の既往や細菌感染症、および被疑薬としての抗生剤の存在が新たに危険因子であることが明らかになった。実臨床において重要な知見と考える。

#### E. 結論

臨床情報のみに基づく、SJS/TEN の死亡率予測のスコアリングシステムの開発に成功した。独立した多国籍研究でも検証された。CRISTEN は、生存予後を予測することで、SJS/TEN 患者の治療の改善に寄与すると期待できる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takei, S. Hama, N. Mizukawa, Y. Takahashi, H. Miyagawa, F. Asada, H. Abe, R. Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction

with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series. J Eur Acad Dermatol Venereol. 36(4): e310-e313. 2022.

#### 2. 学会発表

1. 阿部理一郎, 重症薬疹の治療, 第85回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 令和3年9月18日~19日, 札幌

#### 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に対するステロイド・パルス療法の適否の検討：

本邦既報症例によるシステマティックレビュー

分担研究者 橋爪秀夫 磐田市立総合病院皮膚科・部長

**研究要旨** 薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は重篤な薬疹で、治療には高用量ステロイドが用いられるが、ステロイド・パルス療法の適否については議論がある。私たちは、本邦既報 299 症例のうち、パルス療法を施行した 78 例と通常の内服治療の 221 例の併発症および予後を解析した。その結果、パルス療法施行群では、有意にサイトメガロウイルス感染症の頻度、病勢の遷延率および致死率が高いことが判明した。

### A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は高熱、全身の皮疹、リンパ節腫脹、好酸球増多を特徴とする重症薬疹である。治療には、高用量ステロイドが用いられるが、ステロイド・パルス療法の適否については議論がある。どのようなステロイド治療が望ましいのかを既報症例情報をもとに解析することを目的とする。

### B. 研究方法

本疾患は、DIHS/DRESS と呼称されるが、本邦の診断基準による DIHS は DRESS の重症化したものである。現在は、Mizukawa らによる DIHS/DRESS の重症化スコア(J Am Acad Dermatol 2020)により、層別解析が可能だが、既報症例情報で検討する場合、DIHS に特化することによって、症例を均質化した。症例収集は、医学中央雑誌に掲載されている 2003 年 1 月から 2021 年 8 月までの DIHS 論文 2436 編のうち、ステロイド治療 (corticosteroid/TH) で、抄録の記載があるものの 384 編から DIHS の確定診断基準が確認できないものまたは治療の記載がないもの、レビュー論文 99 編を除いた 284 編、299 症例を対象とした。ステロイド内服療法を行った症例は conventional treatment group (C 群) とし、プレドゾン換算 250mg 以上を 1 日以上点滴治療したものを steroid pulse therapy group (P 群) とした。年齢、性別、原因薬剤を共変量とし、臓器侵襲の有無、サイトメガロウイルス (CMV) 再活性化率、病勢の遷延率 (3 ヶ月以上)、死亡をアウトカムとし、カイ二乗検定または Fisher 正確検定を行って odds 比を求めた。

(倫理面への配慮)

倫理的な配慮を要しない。

### C. 研究結果

TABLE 1 Patient demographic profiles

Demographic	Conventional	Pulse	p
Cases	221	78	
Age, mean	50.8 (95% CI, 48.0-53.6)	43.72 (95% CI, 43.8-53.7)	0.489 <sup>a</sup>
Sex, f/m (ratio)	109/112 (0.97)	39/39 (1)	1.0 <sup>b</sup>
Culprit drug (%)			
CBZ	71 (32.1)	19 (24.4)	0.059 <sup>c</sup>
Allopurinol	26 (11.7)	8 (10.3)	
Mexiletine	18 (8.1)	7 (9.0)	
DDS	8 (3.6)	10 (12.8)	
Phenytoin	9 (4.1)	7 (9.0)	
Phenobarbital	12 (5.4)	5 (6.4)	
Others	88 (29.9)	22 (25.6)	
Comorbidities (%)			
Liver damage	164 (74.2)	55 (70.5)	0.553 <sup>d</sup>
Renal damage	26/221 (11.8)	15/78 (19.2)	0.125 <sup>d</sup>
Viral reactivation (%)			
HHV-6	152 (68.8)	40 (51.3)	0.006 <sup>b</sup>
CMV	29 (13.1)	19 (24.4)	0.03 <sup>b</sup>
EBV	3 (1.4)	4 (5.1)	0.08 <sup>d</sup>
Mortality	9 (4.1)	27 (34.6)	0.001 <sup>b</sup>

Abbreviations: CBZ, carbamazepine; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; DDS, diaminodiphenyl sulfone; EBV, Epstein-Barr virus; f, female; HHV-6, herpesvirus 6; m, male.

<sup>a</sup>Mann-Whitney U-test.

<sup>b</sup>Pearson  $\chi^2$ -test.

<sup>c</sup>Kendall's coefficient of concordance.

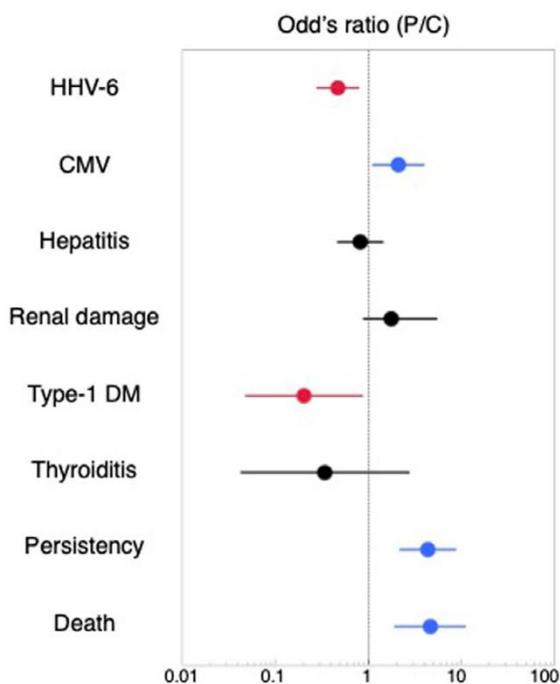
<sup>d</sup>Fisher's exact test.

#### 1)患者プロフィール

患者プロフィールを Table 1 に示す。

#### 2)併存疾患の比較(図 1)

DIHS 合併症(肝機能障害、腎機能障害、ヘルペスウイルス属(HHV-6, CMV, Epstein-Barr ウィルス (EBV))再活性化、甲状腺疾患、膵炎、1 型糖尿病)の発症を C 群を基準とし P 群間の Odds 比を求めた。HHV-6 の再活性化は C 群に比べ、P 群では有意に少なかった(P=0.006, Odds 比 0.48, 95%CI, 0.28-0.81)。一方、CMV 再活性化は C 群と比較して P 群に多かった(P=0.03, Odds 比 2.13, 95%CI, 1.11-4.08)。



肝機能障害についてはC群とP群に有意差はみられなかったが、腎機能障害はC群に比してP群に多い傾向がみられた(P=0.13, odds比 1.79, 95%CI 0.89-3.58)。1型糖尿病はC群に比べてP群が少なかった(P=0.02, odds比 0.21, 95%CI 0.05-0.89)。また、遷延傾向および死亡はC群に比べて有意にP群に多かった(p < 0.001; odds ratio, 4.42; 95% CI, 2.19–8.94; p = 0.001; odds 比, 4.71; 95% CI, 1.93–11.52)。

#### D. 考察

図1. C群を基準としたP群におけるodds比

本研究は医学中央雑誌の電子データベースにおける本邦既報症例に限るため日本人に限られている。交絡因子として、原因薬剤は若干の偏りを認める。疾患の重症度にばらつきがある可能性がある。論文に記載されていない交絡因子は当然配慮されないという制限がある。しかし、本研究はDIHSに対するステロイド・パルス療法を統計学的に言及するものであり、その不適切性を科学的に証明した初めての研究である点で意義深いと考える。

#### E. 結論

ステロイド・パルス療法は、CMV再活性化、遷延化、死亡を誘発させる可能性があり、DIHSに対する治療として不適切である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hashizume H, Yuto Ishikawa, Ajima S, Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids in Japan. J Dermatol 42: 303-307, 2022.

2. Hashizume H, Fujiyama T, Kageyama R, Kaneko Y, Sano T, Honda T. Increased CD30(+) cells in skin lesions of drug-induced hypersensitivity syndrome: Are type-2 innate lymphoid cells present? J Dermatol 48: e432-433, 2021

3. Ajima S, Sano Y, Hashizume H. Quinolone immediate hypersensitivity due to topical ophthalmic preparations: a case report and review of literature. J Dermatol 48:389-91,2021

4. Hashizume H, Ajima S, Ishikawa Y. IgA vasculitis post-SARS-Cov2 vaccination and review of reported cases. J Dermatol doi: 10.1111/1346-8138.16326

5. Hashizume H, Ajima S, Ishikawa Y.: Emergence of Behçet's disease post-SARS-CoV2-vaccination: two clinical cases in Japan. J Eur Acad Derm Veneol 36: e248-249

6. 橋爪秀夫. 薬剤アレルギー- 1. 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): 1-9, 2021.

7. 橋爪秀夫. 静岡県医療情勢と皮膚科診療. 日本臨床皮膚科学会雑誌 38: 507-589. 2021.

8. 橋爪秀夫. 薬疹はなぜおこるか. 日本臨床皮膚科学会雑誌 38: 530-534. 2021.

9. 橋爪秀夫. 薬疹の病型と皮疹の見方. Monthly Derma 307:35-46 2021

10. 橋爪秀夫. 中毒疹、多形紅斑型と播種状紅斑丘疹型皮疹:正しい用語の理解のために(解説/特集) アレルギーの臨床 9: 757-760 2021.

##### 2. 学会発表

1. 橋爪秀夫 新しいtype-1過敏症 第120回 日本皮膚科学会総会 新しい薬疹 6/12横浜

2. 橋爪秀夫 DIHS皮膚病変におけるCD30陽性細胞浸潤:これらはILC2か? 厚生労働省難治性疾患

班会議(薬疹) Web参加8/29

**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

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

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学	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

厚労省研究班では2005-2007年、2016-2018年に新規発症したSJS/TEN症例を対象に全国調査を行い、皮膚科医による臨床情報を収集後、眼科の追跡調査を行った。第1回調査の135例（SJS:87例、TEN:48例）、第2回調査の240例（SJS:132例、TEN:108例）を解析対象とし、眼後遺症割合の変化と関連する因子を検討した。眼後遺症割合は第1回調査では39%（視力障害16%、ドライアイ35%）、第2回調査では14%（視力障害5%、ドライアイ11%）（ $p < 0.001$ ）であった。第1回および第2回調査のステロイドパルス施行割合はそれぞれ50%、64%、早期（3日以内）の全身治療開始の割合は69.5%、84.9%であった。多変量ロジスティック回帰分析による眼後遺症割合に関連する因子は、調査年度（OR=0.09）、抗てんかん薬（OR=0.29）、急性期眼重症度（0点に対して1点でOR=6.76、2点でOR=11.5、3点でOR=65.6）、全身療法開始までの病日（3病日以内に対し4-7日でOR=5.36、8日以上でOR=4.57）であった。眼後遺症の割合が2回目において著しく減少しており、その要因として、早期全身治療開始例の増加、ステロイドパルス施行割合の増加、診療ガイドラインの普及が示唆された。

### 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。

本研究班では、これまでに2回、2005-2007年の3年間および2016-2018年の3年間に発症したSJS/TENの実態調査が行っており、眼後遺症と関連する因子を解析した。

本研究では2度の全国調査を比較し、眼後遺症割合の変化とその要因を検討する。

### B. 研究方法

厚労省研究班では 2005-2007 年（第 1 回）、2016-2018 年（第 2 回）に新規発症した SJS/TEN 症例を対象に全国調査を行い、皮膚科医による臨床情報を収集後、眼科の追跡調査を行った。第 1 回調査の 135 例（SJS:87 例、TEN:48 例）、第 2 回調査の 240 例（SJS:132 例、TEN:108 例）を解析対象とし、眼後遺症割合の変化と関連する因子を検討した。

#### （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

眼後遺症割合は第 1 回調査では 39% (視力障害 16%、ドライアイ 35%)、第 2 回調査では 14% (視力障害 5%、ドライアイ 11%) (p<0.001)であった。第 1 回および第 2 回調査のステロイドパルス施行割合はそれぞれ 50%、64%、3 病日以内の全身治療開始の割合は 69.5%、84.9%であった。多変量ロジスティック回帰分析による眼後遺症割合に関連する因子は、調査年度(OR=0.09、95% CI=0.04-0.23)、抗てんかん薬(OR=0.29、95% CI=0.11-0.82)、急性期眼重症度(0 点に対して 1 点で OR=6.76、95% CI=1.63-28.0 ; 2 点

で OR=11.5、95% CI=2.54-52.3 ; 3 点で OR=65.6、95% CI=12.5-344)、全身療法開始までの病日(3 病日以内に対し 4-7 日で OR=5.36、95% CI=1.95-14.7 ; 8 日以上で OR=4.57、95% CI=0.97-21.5)であった。

#### D. 考察

SJS/TEN の眼科的予後に急性期眼重症度、誘因薬が影響した。第 1 回より第 2 回で有意に眼後遺症の割合が減少しており、その要因として 3 病日以内の全身治療開始例の増加が関連すると考えられた。推奨治療であるステロイドパルス施行割合が増加したことより、診療ガイドラインの普及が示唆された。

#### E. 結論

国内発症 SJS/TEN の眼後遺症発症率は著しく減少しており、早期の全身治療開始、ステロイドパルス施行割合の増加、診療ガイドラインの普及が寄与した可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mieno H, Ueta M, Kinoshita F, Teramukai S, Kinoshita S, Sotozono C. Corticosteroid Pulse Therapy for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Patients With Acute Ocular Involvement. Am J Ophthalmol. 231:194-199, 2021.

2. Ueta M, Nishigaki H, Mizushima K, Naito Y, Sotozono C, Kinoshita S. Regulation of innate immune response by miR-628-3p upregulated in the plasma of Stevens-Johnson syndrome patients. *Ocul Surf.* 21:174-177, 2021.
  3. Ueta M, Hosomi K, Park J, Mizuguchi K, Sotozono C, Kinoshita S, Kunisawa J. Categorization of the Ocular Microbiome in Japanese Stevens-Johnson Syndrome Patients With Severe Ocular Complications. *Front Cell Infect Microbiol.* 11:741654, 2021.
  4. Aziza Y, Harada K, Ueta M, Fukuoka H, Kinoshita S, Sotozono C. Challenges in the management of bilateral eyelid closure in Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 26:101473, 2022.
2. 学会発表
1. 上田真由美、西垣裕美、駒井清太郎、吉川大和、外園千恵、木下 茂. 血漿 miRNA と慢性期 Stevens-Johnson 症候群の重症度との関連. フォーサム 2021 仙台・第 54 回日本眼炎症学会、仙台、2021-07-23.
  2. 上田真由美、吉川大和、原田康平、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 装用前後の涙液中サイトカインの変化. 第 75 回 日本臨床眼科学会、福岡、2021-10-28.
  3. 小島美帆、三重野洋喜、上田真由美、中田美津子、藤川 桂、手良向聡、末木博彦、浅田秀夫、外園千恵、厚生労働省「難治性疾患等政策研究事業：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」研究班. Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の急性期眼障害の全国調査. 第 75 回日本臨床眼科学会、福岡、2021-10-31.
  4. 吉岡 誇、駒井清太郎、稲富 勉、木下茂、外園千恵. 培養自家口内粘膜上皮シート移植術による角膜再建の長期成績. 角膜カンファレンス 2022(第 46 回日本角膜学会総会、第 38 回日本角膜移植学会)、金沢、2022-02-10.
  5. 小島美帆、三重野洋喜、上田真由美、中田美津子、藤川 桂、手良向聡、末木博彦、浅田秀夫、外園千恵、厚生労働省研究班. Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症における眼後遺症割合の変化とその要因. 角膜カンファレンス 2022(第 46 回日本角膜学会総会、第 38 回日本角膜移植学会)、金沢、2022-02-10.
  6. 駒井清太郎、上田真由美、吉川大和、原田康平、西垣裕美、木下 茂、外園千恵. Stevens-Johnson 症候群患者における涙液サイトカインの縦断的な検討. 角膜カンファレンス 2022(第 46 回日本角膜学会総会、第 38 回日本角膜移植学会)、金沢、2022-02-10.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**
1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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（二次調査分析）

研究分担者	黒澤美智子	順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学准教授
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 名誉教授
研究協力者	末木 博彦	昭和大学医学部 名誉教授
研究分担者	山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科 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	磐田市立総合病院皮膚科 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	四国がんセンター併存疾患センター 部長
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** 本調査は薬剤性過敏症症候群の最新の臨床疫学像、難治例や重症例、治療の実態を把握することを目的に実施した。対象は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設で、診断基準は当班で作成されたものを用いた。一次調査で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を調査し、二次調査は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録を対象に行った。二次調査票の項目は1. 診断基準、2. 患者基本情報、3. 被疑薬及び投与期間、原因薬剤、4. 臨床症状及び検査所見、5. 重症度スコア、6. 合併症、7. ウィルス学的検査所見、8. 治療、転帰、9. 自己免疫疾患および後遺症、である。本調査は2021年1月に開始した。二次調査票は2021年8月末までに295例が回収され、重複例を除く290例を分析対象とした。DIHSの臨床型別報告数は典型DIHS 71例(24.5%)、非典型DIHS 109例(37.6%)、DIHSとSJS・TENとのオーバーラップ 10例(3.4%)、診断基準満たさないがDIHSと判断 99例(34.1%)、不明1例(0.3%)であった。原疾患で多かったのは三叉神経痛、双極性障害、高尿酸血症、関節リウマチ、てんかん、統合失調症、うつ病、脳梗塞、等であった。既往歴で多かったのは高血圧、糖尿病、喘息、高脂血症、脳梗塞、脂質異常症、腎不全、等であった。最も疑わしい被疑薬はカルバマゼピンが多く、ラモトリギンやST合剤、サラゾスルファピリジン、アロプリノール等、多くの記載があった。入院中の合併症は糖尿病(20%)が多かった。経過中に認めた新たな自己抗体や自己免疫疾患は17例(5.9%)の報告があった。選択された治療法はステロイド療法93.8%、パルス療法23.1%、ヒト免疫グロブリン静注療法8.6%、血漿交換療法0.7%、CMV治療は13.4%で行われていた。転帰は軽快(75.9%)、軽快加療中(10.7%)、合併症加療中(2.8%)、不明(4.8%)、死亡

(5.9%)で、死亡例の死因は肺炎が多かった。後遺症は7.2%に認められた。本調査の分析は継続中である。

## A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群(DIHS)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(患者数推計、臨床疫学像解明)を実施し、その後二次調査をもとにした追跡(後遺症)調査実施した。前回の調査から7年経過し、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把握、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となった。

本調査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した。

## B. 研究方法

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。一次調査は2021年1月に開始した。(2)二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で該当症例のあった全施設に随時二次調査票を発送し回収した。

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)

本調査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 D. 考察

二次調査票は2021年8月末までに295例回収され、重複例を除く290例を分析対象とした。回収数は2013年に実施した全国調査の220例より多かったが、前回の調査対象は2012年の1年間、今回は2017~19年の3年間が対象期間である。

DIHSの臨床型は研究班で作成された診断基準に基づき、以下の様に定義している。  
a. 典型DIHSは主要所見1~7の全て、b. 非典型DIHSは主要所見1~5の全て(ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる)、c. DIHS(典型・非典型を含む)とSJS・TENのオーバーラップ、d. 診断基準を満たさないがDIHSと判断した症例。

### 「主要所見」

1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する
3. 38℃以上の発熱

4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, c のうち1つ以上
  - a. 白血球増多 (11,000/mm<sup>3</sup> 以上)
  - b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
  - c. 好酸球増多 (1,500/mm<sup>3</sup> 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6 の再活性化

図1にDIHS全国調査の臨床型別報告数と割合を示す。本調査の分析対象290例のうち、典型DIHSは71例(24.5%)、非典型DIHSは109例(37.6%)、DIHSとSJS・TENとのオーバーラップ10例(3.4%)、診断基準満たさないがDIHSと判断99例(34.1%)、不明1例(0.3%)であった。診断基準を満たさないがDIHSと判断された症例は診断基準主要所見2.原因薬剤中止後も2週間以上遷延する、を満たしていない症例や、同3.38℃以上の発熱、および5.血液学的異常、を満たしていない症例が多かったが、1.限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑、しばしば紅皮症に移行する、4.肝機能障害、を満たしていない症例もあった。

図2にDIHS全国調査の性・年齢分布を示す。男性では40～60歳代が多く、次に70歳代が多かった。男性では30歳代以下の発症数は少なかった。女性では60歳代の発症が最も多く、次に40歳代と70歳代が多く、20歳代以下の発症数は少なかった。

表1にDIHSの原疾患(原因薬剤投与理由)を示す。最も多かったのは「三叉神経痛」29例、次に多かったのが「双極性障害(含、双極性感情障害、躁うつ病、双極性うつ病)」26例、次に「高尿酸血症(含痛風)」23例、「関節リウマチ」19例、「てんかん(含、小児欠神てんかん、症候性てんかん、重積発作)」18例、「統合失調症」14例、「うつ病」12例、「脳梗塞(含、脳梗塞後遺症)」7例であった。表1に示した疾患以外にも多くの記載があった。上記を精神疾患(双極性障害と統合失調症、うつ病)をまとめると52例となり最も多く、適応障害等の記載を含めるとさらに多かった。

表2にDIHSの既往歴を示す。最も多かったのは「高血圧」50例、次に「糖尿病(含、2型糖尿病、境界型糖尿病)」43例、「喘息(含、気管支喘息、小児喘息)」15例、「高脂血症」15例、「脳梗塞(含、脳卒中、ラクナ梗塞、左延髄外側梗塞、視床梗塞、脳梗塞後片麻痺)」11例、脂質異常症(含、脂質代謝異常症)10例、「腎不全(含、慢性腎不全)」7例で、それ以外の既往歴も多く記載されていた。

表3に報告された最も疑わしい被疑薬(複数回答あり)を示す。抗てんかん薬、三叉神経痛の緩和、躁うつ病等の治療に適用されるカルバマゼピン(テグレートール)109例が最も多かった。次に多かったのも抗てんかん薬、双極性障害(躁うつ病)の治療に用いられるラミクタール(ラモトリギン)28例、次が合成抗菌剤で、ニューモシスチス肺炎などに適用されるバクタ(バクタ配合錠、スファトキゾール、トリメプリム、ダイフェン配合錠、バクトラミン配合錠)28例、潰瘍性大腸炎やクローン病など炎症性腸疾患の治療や関節リウマチの治療に用いられるサラゾスルファピリジン(アザルフィジン、サラゾピリン)24例、痛風、高尿酸血症、尿路結石に用いられるアロプリノール(含、ザイロリック)22例で、その他にも多くの記載があった。

入院中の合併症で最も多かったのは糖尿病(20.0%)であった(図3)。経過中に認めた新たな自己抗体や自己免疫疾患は「あり」17例(5.9%)、「なし」216例(74.5%)、不明・無回答57例(19.7%)であった(図4)。疾患名は甲状腺機能低下症(含、橋本病)5例、1型糖尿病3例、その他にもRF陽性、脱毛症、等の記載があった。本調査の対象期間は2017～2019年の3年間であるため、主な報告例はDIHS発症から短期間に発症した疾患であると思われる。

図5に選択された治療法(複数回答あり)を示す。ステロイド療法は93.8%で行われており、パルス療法は23.1%、ヒト免疫グロブリン静注療法8.6%、血漿交換療法0.7%

であった。また、CMV 治療は 13.4%で行われていた。DIHS の転帰は軽快 220 例(75.9%)、軽快加療中 31 例(10.7%)、合併症加療中 8 例(2.8%)、不明 14 例(4.8%)、死亡 17 例(5.9%)であった(図 6)。死亡 17 例の死因は肺炎が最も多かった。

図 7 に後遺症について示す。後遺症あり 21 例(7.2%)、なし 230 例(79.3%)、不明・無回答 39 例(13.4%)で、後遺症の内容は「脱毛」3 例、バセドウ病、大腿骨骨頭壊死症、1 型糖尿病、等であった。後遺症は 2017～2019 年の調査期間内に把握されたものが主に記載されたと思われる。

図 8 は重症度スコアの分布(Early)、図 9 は重症度スコアの分布(極期)で、初診から 3 日前後の Early ではスコアの平均は 3.3 (±2.3)点、極期の場合は平均 3.9(±2.6)点であった。本調査の分析は継続中である。

## E. 結論

本調査の目的は DIHS の最新の臨床疫学像、難治例や重症例、治療の実態を把握することである。対象は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設で、診断基準は当班で作成されたものを用いた。一次調査で 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を調査し、二次調査は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録を対象に行った。二次調査票の項目は 1. 診断基準、2. 患者基本情報、3. 被疑薬及び投与期間、原因薬剤、4. 臨床症状及び検査所見、5. 重症度スコア、6. 合併症、7. ウィルス学的検査所見、8. 治療、転帰、9. 自己免疫疾患および後遺症、である。

本調査は 2021 年 1 月に開始した。二次調査票は 2021 年 8 月末までに 295 例が回収され、重複例を除く 290 例を分析対象とした。DIHS の臨床型別報告数は典型 DIHS 71 例(24.5%)、非典型 DIHS 109 例(37.6%)、DIHS と SJS・TEN とのオーバーラップ 10 例(3.4%)、診断基準満たさないが DIHS と判断 99 例(34.1%)、不明 1 例(0.3%)であった。

原疾患で多かったのは三叉神経痛、双極性障害、高尿酸血症、関節リウマチ、てんかん、統合失調症、うつ病、脳梗塞、等であった。既往歴で多かったのは高血圧、糖尿病、喘息、高脂血症、脳梗塞、脂質異常症、腎不全、等であった。最も疑わしい被疑薬はカルバマゼピンが多く、ラモトリギンや ST 合剤、サラゾスルファピリジン、アロプリノール等、多くの記載があった。入院中の合併症は糖尿病(20.0%)が多かった。経過中に認めた新たな自己抗体や自己免疫疾患は 17 例(5.9%)の報告があった。治療法はステロイド療法 93.8%、パルス療法 23.1%、ヒト免疫グロブリン静注療法 8.6%、血漿交換療法 0.7%、CMV 治療 13.4%であった。転帰は軽快(75.9%)、軽快加療中(10.7%)、合併症加療中(2.8%)、不明(4.8%)、死亡(5.9%)で、死亡例の死因は肺炎が多かった。後遺症は 7.2%に認められた。本調査の分析は継続中である。

## F. 健康危険情報

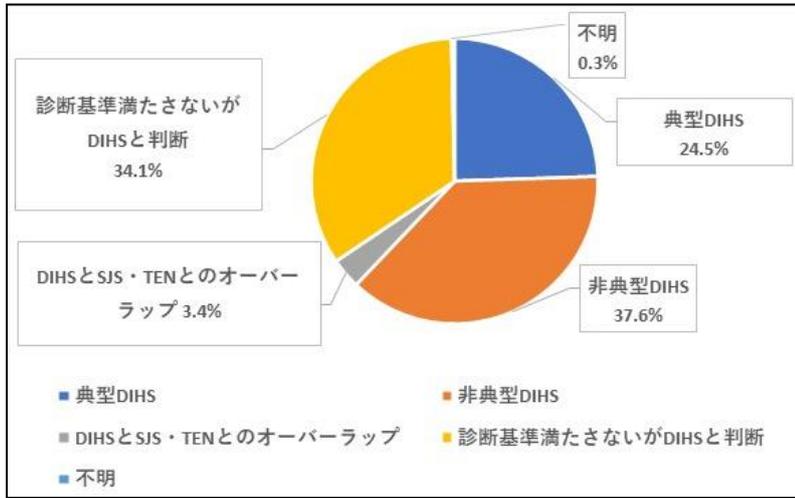
## G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

## 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

図 1. DIHS 全国調査の臨床型別例数と割合



臨床型	例数 (%)
典型DIHS	71(24.5%)
非典型DIHS	109(37.6%)
DIHSとSJS・TENとのオーバーラップ	10( 3.4%)
診断基準満たさないがDIHSと判断	99(34.1%)
不明	1( 0.3%)
計	290(100%)

図 2. DIHS全国調査の性・年齢分布

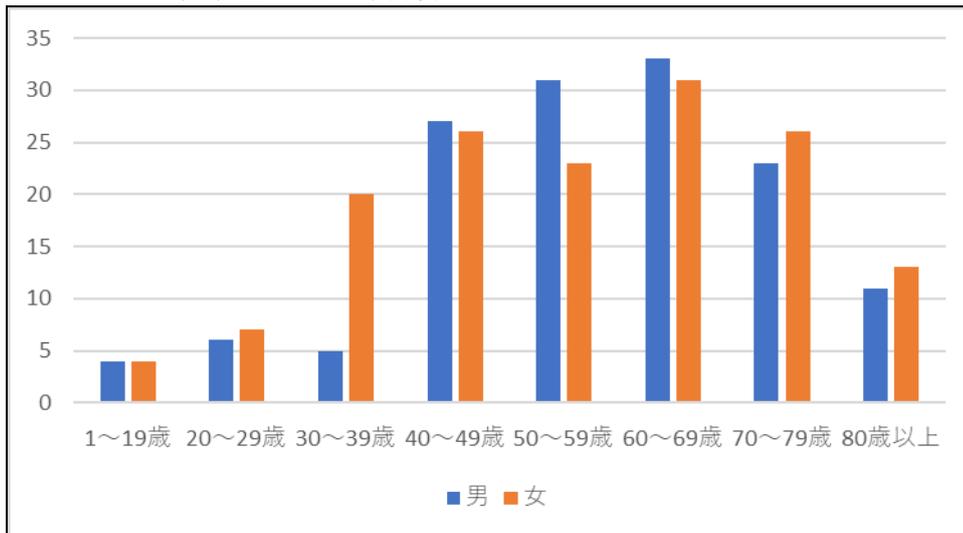


図3. DIHS全国調査: 入院中の合併症

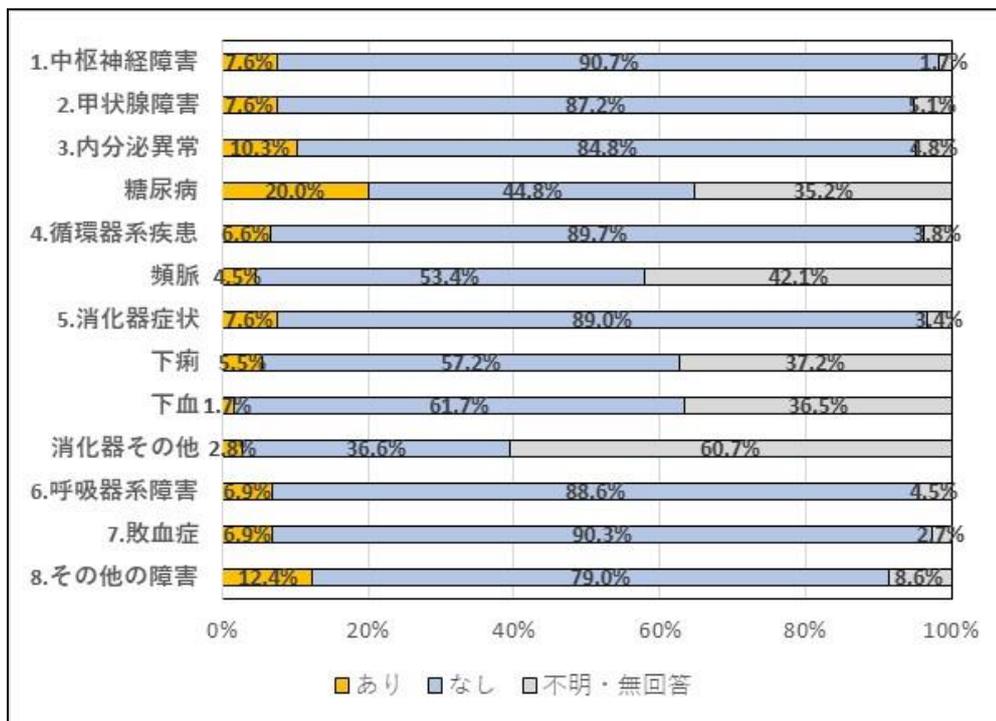


図4. DIHS全国調査: 経過中に認めた新たな自己抗体や自己免疫疾患

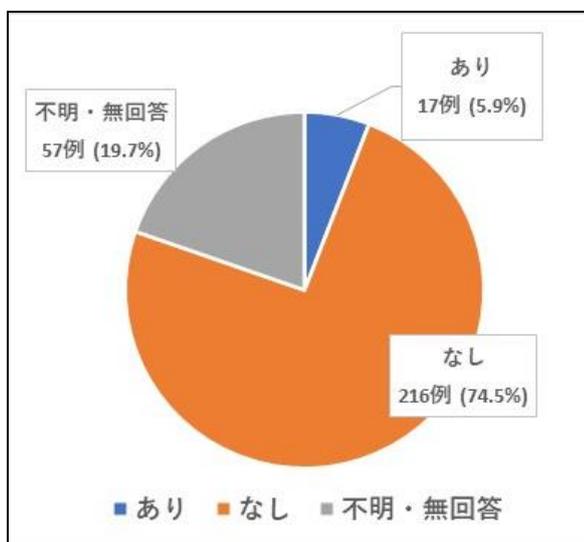


図5. DIHS全国調査で把握された治療法(複数回答あり)

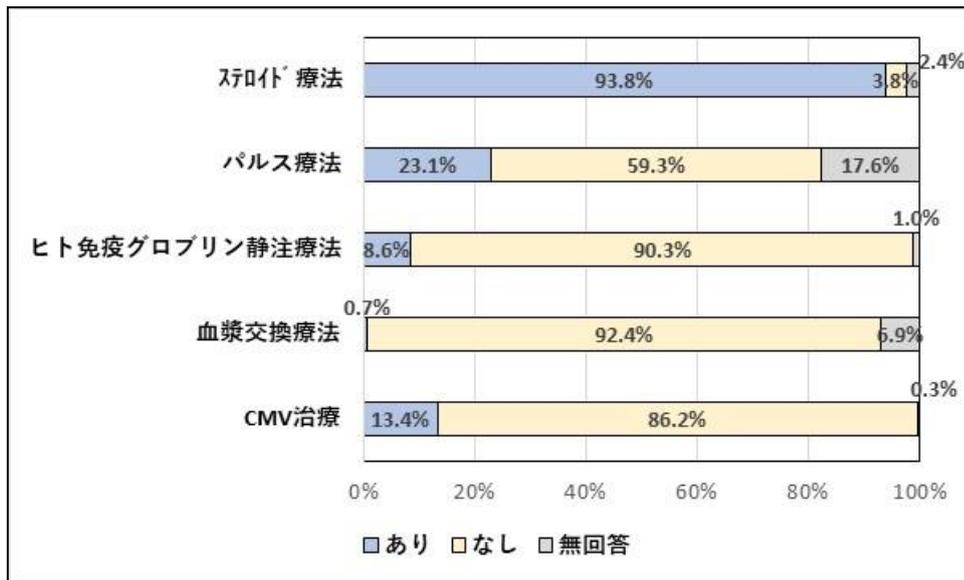
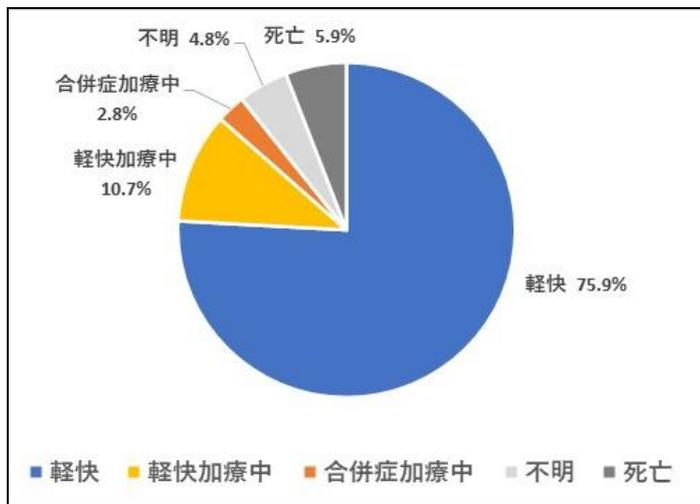


図6. DIHS全国調査で把握された転帰



経過	例数(%)
軽快	220(75.9%)
軽快加療中	31(10.7%)
合併症加療中	8( 2.8%)
不明	14( 4.8%)
死亡	17( 5.9%)
計	290(100%)

図7. DIHS全国調査で報告された後遺症の割合



図8. DIHS全国調査: 重症度スコアの分布(Early)

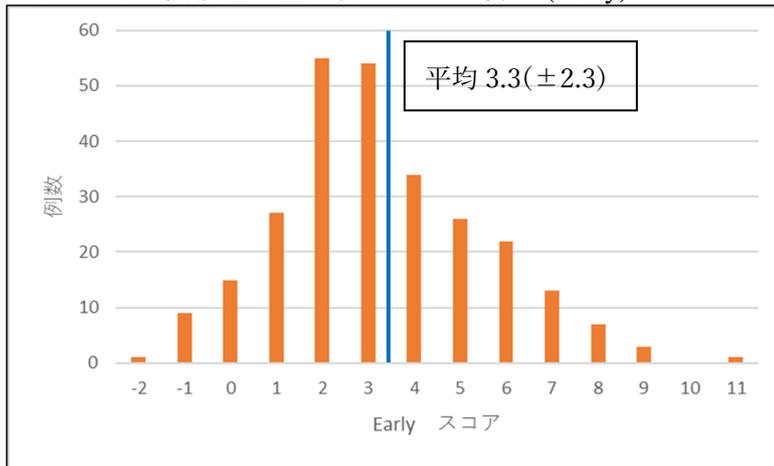


図9. DIHS全国調査: 重症度スコアの分布(極期)

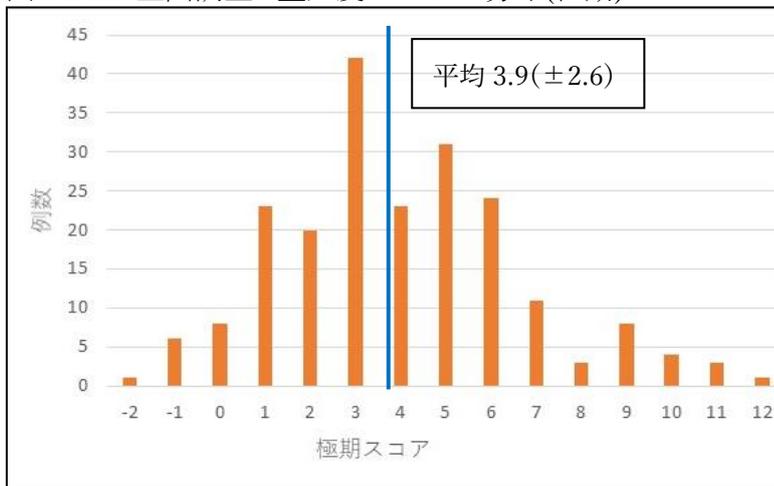


表1. DIHS全国調査で報告された原疾患(原因薬剤投与理由)

順位	原疾患	例数
1	三叉神経痛	29
2	双極性障害(含、双極性感情障害、躁うつ病、双極性うつ病)	26
3	高尿酸血症(含痛風)	23
4	関節リウマチ	19
5	てんかん(含、小児欠神てんかん、症候性てんかん、重積発作)	18
6	統合失調症	14
7	うつ病	12
8	脳梗塞(含、脳梗塞後遺症)	7
9	悪性神経膠腫(含、芽腫術後、神経膠腫、左側頭葉性乏突起膠腫、前頭葉神経膠腫)	6
9	帯状疱疹(含、後神経痛)	6
9	潰瘍性大腸炎	6
12	感冒	5
13	ADHD(注意欠陥多動性障害)	4
13	耳鳴	4
13	脳出血後(脳出血術後、被殻出血後、くも膜下出血、含)	4
13	不整脈	4
13	多発性骨髄腫	4
18	悪性リンパ腫(含、濾胞性リンパ腫)	3
18	尋常性痤瘡	3

表2. DIHS全国調査で報告された既往歴

順位	原疾患	例数
1	高血圧	50
2	糖尿病(含、2型糖尿病、境界型糖尿病)	43
3	喘息(含、気管支喘息、小児喘息)	15
4	高脂血症	15
5	脳梗塞(含、脳卒中、ラクナ梗塞、左延髄外側梗塞、視床梗塞、脳梗塞後片麻痺)	11
6	脂質異常症(含、脂質代謝異常症)	10
7	腎不全(含、慢性腎不全)	7
8	虚血性心疾患(含、狭心症、冠動脈バイパス術後、心筋梗塞)	6
8	双極性障害(含、躁うつ病)	6
8	高尿酸血症	6
11	関節リウマチ	5
11	脳出血(含、くも膜下出血、くも膜下出血水頭症、視床出血、左後頭葉皮質下出血)	5
13	アトピー性皮膚炎	4
13	子宮筋腫	4
13	認知症	4
13	前立腺肥大症	4
13	花粉症	4

表3. DIHS全国調査で報告された最も疑わしい被疑薬(複数回答あり)

順位	被疑薬名	適用	例数
1	カルバマゼピン (テグレトール)	抗てんかん薬、三叉神経痛の緩和、躁うつ病、神経痛の治療、統合失調症の興奮状態、帯状疱疹後神経痛	109
2	ラミクタール (ラモトリギン)	抗てんかん薬、双極性障害(躁うつ病)	28
3	バクタ (バクタ配合錠、スファトキザール、トリメプリーム、ダイフェン配合錠、バクトラミン配合錠)	合成抗菌剤、ニューモシスチス肺炎、肺炎、腎盂腎炎、感染性腸炎	28
4	サラゾスルファピリジン(アザルフィジン、サラゾピリン)	潰瘍性大腸炎やクローン病など炎症性腸疾患の治療、関節リウマチの治療	24
5	アロプリノール (含、ザイロリック)	痛風、高尿酸血症、尿路結石	22
6	レクチゾール (ジアフェニルスルホン)	天疱瘡、類天疱瘡、色素性痒疹	12
7	メキシレチン(メキシチール)	抗不整脈薬、糖尿病性神経障害	7
8	ミノマイシン (ミノサイクリン)	テトラサイクリン系の抗生物質、リウマチの治療に応用	5
9	ゾニサミド	抗てんかん薬、パーキンソン病	4

## 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を有効活用して整備された「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて、新たな薬疹関連遺伝子を探索した。

#### 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 情報を活用して整備した、「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて、新たな薬疹関連遺伝子を探索した。

#### B. 研究方法

既に、本研究班で収集された 319 症例の SNP 情報とカルテ情報に基づいて、GWAS

を実施し、いろいろな原因薬による薬疹関連遺伝子を探索した。

#### (倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、理化学研究所横浜事業所研究倫理委員会において、研究課題「薬剤性過敏症候群の遺伝子多型解析」が審査後、承認済である。

#### C. 研究結果

GWAS により、カルバマゼピンを除く全ての原因薬 (1 箇所)、アロプリノール (2 箇所)、およびラモトリギン (1 箇所) による薬疹発症リスクに、それぞれ関連する合計 4 箇所の SNP を同定した。

#### D. 考察

「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」では、全ゲノムインピュテーションにより、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により、既存の関連 SNP に加えて、今回、新たな薬疹関連 SNP を同定することができた。

#### E. 結論

新たに同定された 4 箇所の SNP については、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)」で収集した薬疹症例を用いて、関連の再現性を検証中である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 蒔田泰誠. 重症薬疹の遺伝的背景の最新知見. *Monthly Book Derma*. 2021 307:83-90.
2. 蒔田泰誠. 薬疹発症リスクを予測するためのHLA遺伝子検査. *アレルギーの臨床*. 2021 41:778-781.

### 2. 学会発表

1. 蒔田泰誠. ファーマコゲノミクスに基づく重症副作用の予測. 第28回HAB研究機構学術年会, 東京, 2021年6月4日.
2. 蒔田泰誠. 非精神疾患におけるファーマコゲノミクス. 第117回日本精神神経学会学術総会, 京都, 2021年9月20日.
3. 蒔田泰誠. ファーマコゲノミクスの社会実装の現状と課題. 第42回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台, 2021年12月10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自己免疫疾患の発症を予測する臨床的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。DIHS/DRESS の急性期にはサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV)の再活性化による重篤な感染合併症が生じる一方、回復期には自己免疫疾患を発症することが知られている。我々は、臨床所見および一般検査データを用いて CMV 再活性化を予測しえる臨床スコアを作成し提唱してきた。今回、自己免疫疾患の発症を予測するバイオマーカーを臨床情報、一般検査データおよびサイトカインなどを用いて作成することを目的とし、1年以上の経過観察をしえた教室経験 DIHS/DRESS 例を対象に検討を行った。解析の結果、DIHS/DRESS 回復後も少なくとも3年間の経過観察が必要であること、自己免疫発症前に抗 TPO 抗体をはじめとする自己抗体が陽転化すること、ウイルス再活性化を含めた自己免疫疾患発症のリスク因子を明らかにし、これらの因子を用いた予測スコアを作成した。今回の我々の検討の結果、DIHS/DRESS 発症早期から自己免疫疾患の発症を予測することが可能となり、自己免疫疾患発症のリスクの高い患者を見逃すことなく経過観察でき、実臨床に有用であると考えた。

## 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、さらに回復期にかけ自己免疫疾患を発症することも知られている。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)。DDS スコアは早期に生じる感染症を予測するスコアであるが、自己免疫疾患発症に関する予測スコアの検討はなされていない。

自己免疫疾患は DIHS/DRESS の回復期に生じるため長期間の経過観察が必要であるが、十分なフォローがなされなければ見逃されてしまうことも多い。どのような DIHS/DRESS 症例が自己免疫疾患を発症するのか、回復期にある症例をどの程度経過観察すべきなのかなど、臨床に直結する問題が解明されていなかった。そこで我々は本研究において、自己免疫疾患を発症する DIHS/DRESS のリスク因子を明らかにするとともに、自己免疫疾患の発症を予測する臨床スコアを作成しようと考えた。これにより、DIHS/DRESS 回復期に生じる自己免疫疾患の発症を見逃すことなく診療することが可能となるだけでなく、DIHS/DRESS の病態の一端の解明および自己免疫疾患が発症する機序の解明にも応用可能になると考えられる。

## B. 研究方法

解析対象としたのは杏林大学医学部附属

病院にて 2002 年から 2016 年に杏林大学医学部皮膚科を受診し DIHS/DRESS と診断された 66 症例のうち、1 年以上の経過観察期間を有する 55 例を対象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)。症例は、自己抗体陰性群 (autoimmune-free (AF)、初回検体採取時に自己抗体(ANA, 抗 TPO 抗体など)陽性で経過中に変化のみられない群 (発症時自己抗体陽性群 initially autoimmune-positive (IAP)) , 自己抗体陽転化群 (autoimmune-positive (AP) including autoimmune disease) の 3 群に分別した。

血液検査データおよび血清サイトカイン/ケモカインを acute (発症 10 日以内), subacute (11-36 日) と resolution (それ以降) 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  $2.0 \times 10^6$  copies/ $10^6$  leukocytes 以上あるいは血中 CMV 抗原 (C10/11) の検出にて、EBV および HHV-6 の再活性化は EBV DNA, HHV-6 DNA  $2.0 \times 10^6$  copies/ $10^6$  leukocytes 以上をもって確認した。

### (倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

1. 臨床データ DIHS/DRESS 55 症例のうち、AF 群 31 例, IAP 群 12 例、AP 群 12 例で AP 群のうち 9 例に自己免疫疾患の発症を認めた。陽転化した自己抗体は、ANA, 抗 TPO 抗体、TSH レセプター抗体、抗 DNA 抗体、RF だった。発症した自己免疫疾患は甲状腺疾患が 6 例と最も多く、自己免疫性肝炎 1 例、全身性エリテマトーデス 1 例、関節リウマチ 2 例、脱毛 1 例で、数種類の

自己免疫疾患の合併も認められた。今回の検討で 80%の AP 症例で何らかの自己抗体の発現が 3 年以内に先行していたことから、DIHS/DRESS 発症から少なくとも 3 年間の経過観察期間は必要であると考えられた。

## 2. 自己免疫疾患の発症を予測する臨床情報および検査データ

今回の検討の結果、いくつかの一般検査データや臨床情報が、自己免疫疾患の発症のリスク因子であることが明らかになった。自己免疫疾患は DIHS/DRESS 発症から 3 年以上の経過を有することから、治療が自己免疫疾患発症に関わっている可能性を考え、ステロイド使用の有無や投与量、IVIg、パルス療法などの各治療と自己免疫疾患発症の検討を行った。今回の検討ではステロイド使用率、服用量、総使用量に各群間で統計学的な有意差は確認できず、ステロイド治療と自己免疫疾患との因果関係は確認されなかった。また、自己抗体が陽転化した症例の 80% (4/5)は IVIg 治療が行われており、IVIg 治療が自己免疫疾患発症のリスク因子であることが確認された。

DIHS/DRESS 発症から 3 日以内の急性期の臨床検査データでは AP 群では、リンパ球数が有意に高く (neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR) は低値を示していた。また、発症 2-4w 時の亜急性期では、自己抗体の有無で臨床検査データにおける有意な統計学的な差は見られなかった。しかし、AP 群では急性期から亜急性期にかけて G1b 値、ALT 値が上昇していた。ウィルス再活性化のうち、CMV は自己免疫疾患発症との関連は示されなかったが、EBV、HHV-6 が各々あるいは両者とも 3 M 以上の期間で再活性化が確認された症例 (持続再活性化) が多くみられ、EBV、HHV-6 の持続再活性化と自己免疫疾患発症との関与が示唆された。

## 3. 自己免疫疾患の発症に関与するサイトカイン

サイトカインが自己免疫疾患発症に及ぼす影響を明らかにするため、各群の血清サイトカインレベルを測定した。有意差はみられなかったが、IL-2、IL-4 は AP 群で低値を示していた。

## 4. 自己免疫疾患の発症予測スコアの作成

上記で得られた臨床情報と、急性期および亜急性期の臨床検査データを元に、自己免疫疾患発症を予測するための臨床的な composite score (Autoimmune Predictive Score: AIP Score)を作成し提唱した。

Parameters	Grade/Extent	Score
<b>Acute phase</b>		
Number of lymphocytes (/μl)	>2,400	1
Liver dysfunction (ALT) (IU/l)	80–300/>300	1/2
Serum IL-2 (≤ 0.3 pg/ml) and IL-4 (≤ 2.8 pg/ml)	Yes	2
<b>Subacute phase</b>		
Pulse prednisone <sup>1</sup>	Yes	1
IVIg infusion	Yes	2
Increase in liver enzyme (ALT) (IU/l) <sup>2</sup>	100–400/>400	1/2
Increase in globulin <sup>3</sup>	>0.7	2
EBV and/or HHV-6 reactivation for >3 months <sup>4</sup>	EBV or HHV-6/both	1/2

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; DIHS/DRESS, drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; EBV, Epstein-Barr virus; HHV-6, human herpes virus-6; IVIg, intravenous Ig.

Each variable parameter was determined at the acute (<10 days after initial presentation) and subacute (11–36 days) phases and on an as-needed basis.

<sup>1</sup>Intravenous methylprednisolone use for ≥500 mg/day for 3 days.

<sup>2</sup>ALT value at the subacute phase – ALT value at the acute phase.

<sup>3</sup>Globulin value at the subacute phase – globulin value at the acute phase.

<sup>4</sup>Persistent viral reactivations were defined when both viruses' reactivations were confirmed in both samples obtained >3 months apart.

文献 3) より引用

## D. 考察

今回の検討により、自己免疫疾患発症を DIHS/DRESS 発症早期から予測しえることを明らかにしただけでなく、従来から言われてきた自己免疫疾患発症にはウィルスの再活性化が強く関与していることを明らかにすることができた。また、治療が自己免疫疾患の発症に関与しうることが明確になり、DIHS/DRESS 治療法の選択における新たな evidence を示すことが出来たと考えられた。DIHS/DRESS を経過観察していく上で、少なくとも 3 年の観察期間を明らかにすることができたことも、有用な結果と考える。今後、Treg の動態などを含めた追加検討を行い、自己免疫疾患発症機序の一端を明らかにしていく。

## E. 結論

DIHS/DRESS でみられる自己免疫疾患の発症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自己免疫疾患を見逃すことなく適切な対応を取ることが可能になると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takahashi R, Shiohara T, Mizukawa Y: Monocyte-Independent and -Dependent Regulation of Regulatory T-Cell Development in Mycoplasma Infection. J Infect Dis 223(10): 1733-1742, 2021.
2. Shiohara T, Mizukawa Y: Ask Not What AI Can Do to Us, but What We Can Do with AI. J Allergy Clin Immunol Pract 10(1): 284-285, 2022.
3. Mizukawa Y, Aoyama Y, Takahashi H, Takahashi R, Shiohara T: Risk of Progression to Autoimmune Disease in Severe Drug Eruption: Risk Factors and the Factor-Guided Stratification. J Invest Dermatol 142(3 Pt B): 960-968. e9, 2022.

### 2. 著書

該当なし。

### 3. 学会発表

1. 水川良子：中毒疹を鑑別診断する－臨床検査と鑑別手順について－. 第37回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会，東京，2021年4月24日.
2. 水川良子，塩原哲夫：薬剤性過敏症症候群－様々な後遺症の予測因子－. 第120回日本皮膚科学会総会，横浜，2021年6月10日.
3. 水川良子：免疫再構築症候群から考える薬剤性過敏症症候群. 第110回日本皮膚科学会大分地方会. 大分. 2022年2月27日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. そのほか  
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

免疫チェックポイント阻害薬投与中・投与後の他剤による薬疹に関する研究

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

研究協力者 高井 利浩 兵庫県立がんセンター皮膚科 部長

山本 有紀 和歌山県立医科大学皮膚科 准教授

**研究要旨** 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象として皮疹を引き起こす。しかし中には、同時に投与されている他剤によって薬疹を生じている場合があり、安易に免疫関連有害事象と診断して薬疹を見逃したり、治療を中止させたりすることのないよう注意が必要である。また、免疫チェックポイント阻害薬により、他剤により生じる薬疹の臨床が修飾を受ける可能性がある。本研究では、免疫チェックポイント阻害薬投与中、投与後に発症した薬疹を集積し、その臨床的特徴を検討した。

#### A. 研究目的

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の免疫関連有害事象(irAE)として、皮疹は稀ではない。皮膚のirAEとして斑状紅斑丘疹、多形紅斑、苔癬様皮疹、乾癬、スティーブンス・ジョンソン症候群などが知られているが、これらはICI以外の薬剤がきっかけとなって生じることがある。ICI投与中であっても他剤により薬疹を生じる可能性は十分に考えられるが、irAEとして認識され、他剤の関与が見落とされている現状がある。本研究では、ICI投与中、投与後に発症した薬疹を集積しその臨床的特徴を検討することで、どのようなときに他剤の薬疹を疑うべきか、他剤の薬疹に特徴的な所見があるかを明らかにするとともに、薬疹を生じる薬剤としての特異性があるか、また、薬疹発症後のICI治療継続の可否についても検討した。

#### B. 研究方法

研究班の研究分担施設と協力施設より、2017年から2020年にICIを投与中、あるいは投与後3か月までに他剤により生じた薬疹症例を集積して解析した。薬疹の診断は、皮疹の原因として薬剤が疑われ、薬剤中止後に皮疹が軽快した場合とした。皮疹は、多形紅斑、播種状紅斑丘疹型、分類不能型、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、苔癬型、感染型などを対象とし

た。

#### (倫理面への配慮)

当研究は、当院臨床倫理委員会での審査・承認をうけたのち、各施設のIRBで審査され承認を受けている。

#### C. 研究結果

173例を集積した。うち80例では、他剤が関与していない、関与が判断できない、ICI中止後3か月以降の発症であるなどの理由により除外し、残る93例で解析を行った。

その結果、皮疹の原因となった薬剤として、26例では抗がん剤が、67例では抗がん剤以外の薬剤が原因として疑われていた。

抗がん剤以外の薬剤が原因となった67例中58例は急性の汎発性の紅斑（播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型、分類不能型、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症など）を生じており、一般的に薬疹の原因として疑われることの多い薬剤が被疑薬としてあげられていた。ほとんどは2週間以内に投与が開始されており、ICI投与開始後1か月以内、あるいはICI中止後に発症する症例が多かった。発熱や顔面のDIHS様紅斑を伴う例が比較的多くみられた。また、紅斑内に水疱を伴う症例が複数あり、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性

表皮壊死症の診断に至った例もあった。重症例を含む5例は、皮疹をきっかけにICI治療が中止となったが、16例は皮疹の治療後にICI投与が継続された。

67例中9例は、苔癬型、乾癬型薬疹と診断されており、被疑薬としては降圧剤、利尿剤が多く、発症までの期間が比較的長いことが特徴であった。

ICI投与中の抗がん剤により皮疹を生じた26例では、比較的皮疹を生じることの多い薬剤が原因となっており、その後、ICIと同じ抗がん剤を再投与し治療が継続できた症例が9例あった。

#### D. 考察

本研究から、ICI投与開始後、また投与終了後に、一般処方薬による薬疹を生じることがあることが明らかとなった。このときには、被疑薬剤の中止を基本とする通常の薬疹診療を行えばよいと考えられる。

発疹型としては、播種状紅斑丘疹型や多形紅斑型が最も多いが、発熱を伴ったり、顔面にDIHS様の紅斑をきたしたりした症例が多く見られた。ICIにより症状が増強された可能性と、症状が強いために薬疹が疑われた可能性とがある。一方、ステューブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症などが顕著に増加しているとまでは言えなかった。

さらに、ICIではしばしばみられる苔癬型、乾癬型の皮疹についても、薬剤が関与する例があることが明らかとなった。

また、ICI以外の抗がん剤によると思われる皮疹が多く認められた。一般的に抗がん剤が原因となり生じる皮疹はアレルギー機序によらず中毒疹として生じる場合がほとんどであり、再投与が禁忌ではない。ICIと併用であっても、そのまま再投与をおこなってよいかどうかについては、今後、十分な検討が必要である。

#### E. 結論

ICI投与中、投与後の皮疹をみたときに、

他剤による薬疹の可能性を念頭におくことが必要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. M Tohyama, C Sakaguchi, T Nishina, I Hyodo. Possible involvement of zinc deficiency in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced xerotic dermatitis. J Dermatol 48: 66-74, 2021
2. Y Mitsui, S Shinkuma, Y Nakamura-Nishimura, R Ommori, K Ogawa, F Miyagawa, Y Mori, M Tohyama, H Asada. Serum soluble OX40 as a diagnostic and prognostic biomarker for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic Symptoms. J Allergy Clin Immunol Pract 10: 5558-565, 2021

##### 2. 学会発表

1. 藤山幹子. EGFR阻害薬の皮膚障害 Update. 第120回日本皮膚科学会総会 2021. 6. 12. 横浜
2. 藤山 幹子. 第51回 日本皮膚免疫アレルギー学会 ドセタキセル・シクロフォスファミド療法中に生じる急性じんましん 2021. 11. 27. 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

DIHS/DRESS 関連副作用発生を予測するシステムに関する研究

分担研究者 川村龍吉 山梨大学皮膚科 教授

研究協力者 小川陽一 山梨大学皮膚科 講師

**研究要旨** 薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS) は、時に重篤な副作用を残す。我々は、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) severity (DDS) score という DIHS/DRESS 関連副作用発生を予測するシステムを構築し、今回その validation を行った。

#### A. 研究目的

DIHS/DRESS は時に心筋炎、消化管出血、自己免疫疾患発症などを引き起こし致死的となり得る。今回、我々の作成した DDS スコアが DIHS/DRESS 関連副作用発生を予測し、重篤となりうる患者を認識しうるかを後ろ向きに検討した。

#### B. 研究方法

日本国内 5 大学からの 48 名の発症から 1 年以内の DIHS/DRESS 患者情報を用いた。患者を DDS スコアによって軽症群・中等度群・重症群の 3 群に分類し、DIHS/DRESS 関連副作用の発症率、転帰を検討した。

#### (倫理面への配慮)

当研究は山梨大学附属病院倫理委員会にて承認されている。また、情報を用いた患者には文書にて説明、書面にて同意を得ている。

#### C. 研究結果

17 人の重症群の 8 例に DIHS/DRESS 関連副作用の発症が認められたが、軽症群では認められなかった。興味深いことに重症群で DIHS/DRESS 関連副作用の発症を認めた群では、全例ステロイドの投与が行われていた。また、ステロイド投与群においては自己免疫性疾患の発症が認められ、4 例の死亡例でもステロイド投与が行われていた。

#### D. 考察

DIHS/DRESS の治療ガイドラインは現在作成中であり、施設によって治療方針が異

なるのが現状である。治療中、サイトメガロウイルス再活性化による消化管出血などが致命的になり得るが、個々の患者の DIHS/DRESS 関連副作用の発症を予測することはこれまで困難であった。我々の開発した DDS スコアにおける重症群において DIHS/DRESS 関連副作用が確認され、死亡例も全例重症群であったことは、DDS スコアの臨床における有用性が示唆された。また、ステロイド使用例に DIHS/DRESS 関連副作用が確認されたことは、DIHS/DRESS における高用量ステロイド投与の妥当性を検討する必要があることを示唆する。

#### E. 結論

DDS スコアは DIHS/DRESS 関連副作用発生を予測しうるツールになり得ること、また DIHS/DRESS 関連副作用を誘導するリスク因子としてステロイド投与が挙げられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yoshiko Mizukawa, Natsumi Hama, Fumi Miyagawa, Hayato Takahashi, Youichi Ogawa, Hideo Asada, Riichiro Abe, Tetsuo Shiohara.

Validation of the DDS score as a predictor of severe complications and fatal outcomes in drug-induced hypersensitivity. In submission

2. Ogawa Y, Muto Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Neutrophil Extracellular Traps in Skin Diseases. Biomedicines. 2021 9(12):1888

3. Kinoshita M, Ogawa Y, Hama N, Ujiie I, Hasegawa A, Nakajima S, Nomura T, Adachi J, Sato T, Koizumi S, Shimada S, Fujita Y, Takahashi H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Nagao K, Abe R, Kawamura T. Neutrophils initiate and exacerbate Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Sci Transl Med.* 2021 13(600):eaax2398.

## 2. 学会発表

1. 好中球が関与する SJS/TEN 新規発症メカニズムの解明 (第 120 回日本皮膚科学会総会, 2021 年 6 月 10 日)
2. SJS/TEN と好中球 (第 7 回東京皮膚カンファレンス, 2021 年 10 月 23 日)
3. SJS/TEN の新規発症メカニズム (第 72 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2021 年 11 月 20 日)
4. Neutrophils initiate and exacerbate Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the JSID, December 3<sup>rd</sup>, 2021)

## 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

抗 SS-A 抗体陽性 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の臨床解析

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	主任教授
研究協力者	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	講師
	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	講師

Stevens-Johnson 症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）は致死率が高く、また重篤な後遺症を高率に残す最重症型の薬疹である。現在、病勢、予後に関してのバイオマーカーは確立されていない。本研究では、SJS/TEN における抗 SS-A 抗体に着目し、その陽性率、予後について解析した。抗 SS-A 抗体陽性率は SJS 14%、TEN 27% と健常人と比較して高く、抗 SS-A 抗体が陽性の SJS/TEN 症例では陰性例と比較して、表皮剥離面積、入院期間、重篤な眼症状といった重症度と相関がみられた。また死亡・重篤な合併症・後遺症と有意な関連がみられ、抗 SS-A 抗体が SJS/TEN の予後不良因子である可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）は致死率が高く、また重篤な後遺症を高率に残す最重症型の薬疹である。しかし現時点で、病勢、予後に関してのバイオマーカーは確立されていない。そこで我々は、SJS/TEN 患者に抗 SS-A 抗体陽性例が多いことに着目し、SJS/TEN における抗 SS-A 抗体陽性例の臨床的な特徴、SJS/TEN の重症度、予後について検討した。

#### B. 研究方法

2003 年 1 月から 2020 年 3 月までに横浜市立大学附属病院皮膚科を受診した SJS/TEN 患者を対象とした。治療開始前、または受診早期に採血を行い、血清中の抗 SS-A、SS-B、抗核抗体を測定した。抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体は 10.0 U/ml 以上、抗核抗体は 160 倍以上を陽性と定義した。死亡例を除く 9 例（SJS 3 例、TEN 6 例）では、SJS/TEN の回復後に抗 SS-A 抗体を測定した。抗 SS-A 抗体と年齢、性別、入院時のバイタルサイン、病歴、自己免疫疾患を含む併存疾患、検査データ、原因薬剤、発症から入院までの期間、最大表皮剥離面積、粘膜病変の有無、入院期間、臓器障害と合併症、転帰について検討した。粘膜病変の重症度評価には、粘膜病変（眼球、口唇・口腔、

生殖器病変）の部位数を用い、粘膜病変が 1 つ、2 つの場合を軽度群、3 つすべてを重度群とした。偽膜を伴う眼病変や角膜びらんも重度粘膜病変とした。SJS/TEN の回復後に死亡や重篤な後遺症があり継続加療が必要な症例は予後不良群と設定した。

#### （倫理面への配慮）

本研究は、横浜市立大学医学部臨床研究倫理審査委員会にて「重症薬疹における発症及び予後に関する危険因子の検討研究」で許可(承認番号 B210300039)を得ている。

#### C. 研究結果

総数 64 名、SJS (n = 37)、TEN (n = 27)。年齢中央値は 56.4 歳（範囲：8-91）、性別は男性 25 名 (39.1%)、女性 39 名 (59.4%) であった。SJS/TEN 発症前に 4 名 (6.3%) が自己免疫性疾患の既往を有していた。平均 SCORTEN スコアは  $2.2 \pm 1.3$  (n=43, range, 0-6) であった。平均最大剥離面積は  $45.8 \pm 26.9\%$  (n=29, 範囲 2-100)、平均入院期間は  $35.8 \pm 25.4$  日 (n=60, 範囲：0~115) であった。SJS/TEN 患者の 92.2% に粘液病変が認められた。転帰は、60 名が生存 (93.8%)、4 名が死亡 (6.3%)、このうち 4 例は重篤な後遺症を有し、SJS/TEN 寛解

後も継続的な治療が必要であった。SJS では5例 (13.5%)、TEN では8例 (29.6%) の患者に抗 SS-A 抗体が陽性であった。

SJS/TEN, SJS, TEN の患者における抗 SS-A 抗体の平均値はそれぞれ  $302.1 \pm 1423.6$  U/ml,  $13.0 \pm 43.7$  U/ml および  $698.2 \pm 2150.9$  U/ml で、血清中の抗 SS-A 抗体濃度は、TEN 患者で SJS 患者より有意に高かった ( $p=0.0155$ )。最大剥離面積最大剥離面積は陽性群の方が有意に広く ( $p=0.0072$ )、抗 SS-A 抗体価は、最大剥離面積と正の相関関係にあった

( $r=0.3914$ ,  $p=0.0014$ )。抗 SS-A 抗体と入院期間の関連では 60 日以上長期入院を要した患者は、60 日未満の患者に比べて抗 SS-A 抗体価が高く ( $p=0.0026$ )、抗 SS-A 抗体価は入院期間と中等度の相関みられた ( $r=0.2841$ ,  $p=0.0278$ )。

次に、後遺症につながる粘膜の病変について検討した。抗 SS-A 抗体価は、重症眼球病変のある患者で有意に高値であり

( $p=0.0272$ )、抗 SS-A 抗体陽性群では、陰性群に比べ、重度の眼病変を有する患者が有意に多かった ( $p=0.0275$ )。さらに、3 部位すべてに粘膜病変がある患者は、それ以外の患者に比べ抗 SS-A 抗体価が高値であった ( $p=0.0147$ )。抗 SS-A 抗体と SJS/TEN の予後との関係を調べるために、予後良好群と予後不良群の抗 SS-A 抗体を解析した。抗 SS-A 抗体は予後不良群で予後良好群に比べ高値を示し ( $p=0.001$ )、抗 SS-A 抗体陽性群では、陰性群に比べ予後不良の患者の割合が高かった。 ( $p=0.0469$ )。死亡例は 4 例であったが、死亡例と生存例の間で抗 SS-A 抗体価に有意差が認められた

( $p=0.043$ )。予後不良群と予後良好群を区別する予後因子としての抗 SS-A 抗体を評価するために、Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線分析を用いたところ、抗 SS-A 抗体の曲線下面積 (AUC) は 0.8213 であった ( $p=0.0034$ )。

#### D. 考察

本研究では、SJS/TEN では、抗 SS-A 抗体

陽性の割合が高く、TEN で優位に高いことが明らかとなった。また、抗 SS-A 抗体の抗体価は SJS/TEN は重症度や転帰と関連していることが示された。現時点では抗 SS-A 抗体上昇が SJS/TEN の異常な免疫状態による結果なのか、抗 SS-A 抗体が SJS/TEN の重症化因子なのか不明である。しかし、抗 SS-A 抗体の抗原である Ro52 はアポトーシスや肺障害との関連が報告されており、SJS/TEN の重症化の病態への関与が推察された。

#### E. 結論

抗 SS-A 抗体測定により、SJS/TEN の予後不良群を早期に予測することが出来、適切な治療介入につながることを期待する。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi Y : Exploring the deeper linkage between adverse drug reactions and autoimmune diseases. Allergol Int, 71(2):161-162, 2022.
- 2) Watanabe Y, Yamaguchi Y : Drug allergy and autoimmune diseases. Allergol Int, 71(2): 179-184, 2022.
- 3) Sueki H, Watanabe Y, Sugiyama S, Mizukawa Y : Drug-allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. Allergol Int, 71(2): 185-192, 2022.
- 4) 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(2):229-234, 2021.

5) Totsuka M, Watanabe T, Takamura N, Watanabe Y, Kumamoto T, Honda Y, Yoneda M, Saito S, Yamanaka S, Aihara M : A pediatric case of Stevens-Johnson syndrome with acute liver failure, resulting in liver transplantation. J Dermatol, 48(9):1423-1427, 2021.

6) MH Hsieh, Watanabe T, Aihara M : Recent dermatological treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. Front Med, doi: 10.3389/fmed.2021.636924, 2021.

7) 渡邊裕子, 山口由衣 : 特集 乾癬・小關膿疱症の基礎と臨床 薬剤性乾癬. 皮膚科, 1(2):233-241, 2022.

8) 渡邊裕子, 池田信昭, 山口由衣, 水川良子, 大山 学, 宮川 史, 浅田秀夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 井川 健, 相原道子 : 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の解析. 日皮会誌, 131(8):1841-1850, 2021.

9) 石川秀幸, 渡邊裕子, 水野雄斗, 福澤理恵映, 金岡美和, 相原道子 : 当科における免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症 5 例の検討. Skin Cancer, 36(1):44-48, 2021.

10) 新村智己, 渡邊友也, 澤田 郁, 石川秀幸, 金岡美和, 相原道子 : 原因を特定できなかった非薬剤性中毒性表皮壊死症の 1 例. 皮膚臨床, 63(8) : 1269-1273, 2021.

11) 渡邊友也, 相原道子 : 口腔粘膜疾患のすべて 薬剤による粘膜病変. Derma, 304:59-67, 2021.

## 2. 学会発表

1) Watanabe T, Watanabe Y, Aihara M, Yamaguchi Y : Increased serum levels of C-C motif chemokine ligand 2 and interleukin-8 in patients with toxic epidermal necrolysis accompanied by acute respiratory distress syndrome. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology. Plenary Oral, Kyoto(web), 2021,12,4.

2) Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Tsukagoshi E,

Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E : Significant association of HLA-A\*11:01 with sulfa drug-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese. 第28回日本免疫毒性学会学術年会, web, 2021,9,6.

3) 渡邊友也, 渡邊裕子, 山口由衣 : 中毒性表皮壊死症59例のリスクファクターの検討. 日本医療研究開発機構 免疫アレルギー疾患実用化研究事業2021年度班会議 臨床研究・治験推進研究事業2021年度班会議 合同会議 薬疹研究会, 新潟(web), 2022,1,14.

4) 菊地彩音, 渡辺雪彦, 今井紗綾, 鈴木華織, 石川秀幸, 渡邊友也, 高村直子, 渡邊裕子, 山口由衣 : アスペルギルス眼内炎を併発したStevens-Johnson症候群の1例. 日本皮膚科学会第900回東京地方会, web, 2022,2,19.

5) 山口由衣 : 教育講演25 新しい薬疹, 注意すべき薬疹 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害 Update. 第120回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2021,6,12.

6) 渡邊裕子 : Keratinocyte Immunology Skin Study(KISS):Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症の重症度因子についての解析. 第120回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2021,6,10.

7) 渡邊裕子, 渡邊友也, 山口由衣 : 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70回日本アレルギー学会学術大会, 横浜, 2021,10,8. 第36回日本乾癬学会学術大会, 浦安, 2021,9,3.

8) 渡邊裕子, 渡邊友也, 山口由衣 : Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症における抗SS-A抗体—重症化および予後不良因子の可能性—. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2021,11,13.

9) 渡邊裕子, 鈴木華織, 水野雄斗, 石川秀幸, 渡邊友也, 今井雄一, 山口由衣 : 瞼球癒着と腔癒着を呈した中毒性表皮壊死症の 1 例. 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 東京, 2021,11,27.

- 10) 大川智子, 松倉節子, 金岡美和, 中村和子, 岡村友紀, 袋 幸平, 安田綾子, 渡邊裕子, 蒲原 毅, 相原道子: 当院における薬剤アレルギーに対するパッチテストの検討. 第120回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2021,6,10.
- 11) 渡邊裕子, 鈴木華織, 水野雄斗, 石川秀幸, 渡邊友也, 今井雄一, 山口由衣: 瞼球癒着と臍癒着を呈した中毒性表皮壊死症の1例. 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 東京, 2021,11,27.
- 12) 石川秀幸, 渡邊裕子, 山川浩平, 水野雄斗, 新村智己, 福澤理映, 金岡美和, 和田秀文, 相原道子: 免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症4例の検討. 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, web, 2021,1,8.
- 13) 水野雄斗, 猪又直子, 高橋沙希, 佐野沙織, 渡邊友也, 金岡美和, 渡邊裕子, 池田信昭, 相原道子: 抗菌薬による即時型アレルギー疑い42例における検査結果の検討. 日本皮膚科学会第894回東京地方会, web, 2021,1,16.
- 14) 酒井あゆみ, 渡邊裕子, 水野雄斗, 鹿毛勇太, 石川秀幸, 渡邊友也, 山口由衣, 加藤直子, 外園千恵, 相原道子: 集学的治療にも関わらず重篤な眼後遺症を残した中毒性表皮壊死症の1例. 日本皮膚科学会第895回東京地方会, 横浜, 2021,2,20.
- 15) 山村一美, 乙竹 泰, 菱沼千尋, 謝 明秀, 鹿毛勇太, 渡邊友也, 渡邊裕子, 山口由衣: ステロイドパルス後に多数のウイルス再活性化を認めた薬剤性過敏症症候群. 日本皮膚科学会第898回東京地方会, web, 2021,10,16.
- 16) 謝 明秀, 石川秀幸, 乙竹 泰, 鹿毛勇太, 佐藤雄一郎, 水野広輝, 峯岸 薫, 吉見竜介, 山口由衣: 免疫チェックポイント阻害薬によりリウマチ性多発筋痛症が生じた1例. 日本皮膚科学会第898回東京地方会, we, 2021,10,16.

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

研究協力者 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 特定准教授

**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） $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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） $\alpha$  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<sup>+</sup>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、麻酔下に実施し、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 5 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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  欠損型とすると、炎症の改善が早まり、マウスの個体死を抑制できた。OTI 細胞の遺伝的背景を TNF  $\alpha$  欠損型とすると惹起される炎症が減弱した。

#### 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  $\alpha$  欠損型とすると、OTI 細胞移入による皮膚炎の改善が早まり、マウスの衰弱が抑制されることから、Iv1-mOVA マウスが産生する

TNF  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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. 準備中

##### 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2020. Web-conference. P10-08 (C10-05).
2. Toshiya Miyake, Satoshi Nakamizo, Gyohei Egawa, Kenji Kabashima. Tumor necrosis factor-alpha plays crucial role in both the induction and maintenance of cytotoxic T lymphocyte-induced dermatitis. The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2021.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

全自動遺伝子検査装置 GENECUBE®によるアロプリノール誘導型薬疹関連特異 HLA 検出  
分担研究者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学 講師

研究要旨

アロプリノール誘導型薬疹と *HLA-B\*58:01* の関連は、2005 年台湾から報告されて以降、タイ、日本、韓国、ヨーロッパから相次いで報告され、人種を問わず見られることが明らかとなった。アロプリノールは、本邦にて重症薬疹の原因薬剤のうち比較的頻度が高い一方で、本邦における *HLA-B\*58:01* の頻度は 0.6% と低い。アロプリノール誘導型薬疹の確定診断補助として HLA の特定は有用であるが、現在の HLA 検索は高価であるため用いにくい。ポストコロナ時代にあたる現在、遺伝子検査は特に感染症分野において身近なものとなり、より簡便かつ安価な検査法の開発が加速し、検査体制も整いつつある。本研究は、Qプローブ法による遺伝子検査に特化した全自動遺伝子検査装置 GENECUBE®を用いて、アロプリノール誘導型薬疹のリスク要因 *HLA-B\*58:01* 検出の実用可能性を評価した。

A. 研究目的

重症薬疹の迅速な診断あるいは除外診断には、特定の HLA を同定しうる遺伝子検査が有用である。本研究では、アロプリノール誘導型薬疹疑い例に対し、簡便に施行しうる遺伝子診断法として *HLA-B\*58:01* 特異的 Qプローブ法を開発し、その有用性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 検体: HLA タイプを判定済み 22 症例の凍結保存検体（抽出 DNA および血液検体）を本研究の検証に供した（表 1）。アロプリノール誘導型薬疹 8 症例は、2010 年 4 月から 2021 年 3 月に島根大学医学部附属病院にてアロプリノール誘導型薬疹と診断し、入院加療を行った症例である。

(2) 方法: Qプローブ法は、目的遺伝子と結合するとグアニンの影響で消光するが、温度上昇により Qプローブが目的遺伝子から乖離すると蛍光を発する。GENECUBE®（東洋紡、大阪）は、Qプローブ法を用いた遺伝子検出に特化した全自動遺伝子検査装置である。後述する *HLA-B\*58:01* 特異的検出に用いる Qプローブ・プライマーセットをデザインし、GENECUBE®を用いた *HLA-B\*58:01* 特異的 Qプローブ法を行い、その実用可能性を評価した。

表 1. 本検証に供した検体の内訳

	アロプリノール誘導型薬疹	
	(+)	(-)
HLA-B*58:01 (+)	5	0
HLA-B*58:01 (-)	3	14

**A**

目的遺伝子と結合するとグアニンの影響で消光  
温度上昇によりQProbeが目的遺伝子から乖離すると蛍光を発する

**B**

全自動遺伝子解析装置  
GENECUBE®  
医療機器製造販売承認番号 25B1X00004GE0001

全ての遺伝子検査をこの一台に

測定開始から最短短約30分で結果が得られます。  
QProbeを用いた特異的な検出方法を採用。  
一台で同時に複数項目の測定が可能です。

図 1A. Q プローブ法のメカニズム; 1B. GENE CUBE®の概要 (東洋紡ホームページより抜粋)

(倫理面への配慮)

島根大学医学部倫理委員会にて「Loop mediated-isothermal amplification (LAMP)法、GENECUBE®を用いた急性感染発疹症の迅速診断法の確立」の研究課題名で承認 (承認番号 4730) を得た。

C. 研究結果

(1) *HLA-B\*58:01* 特異的 Q プローブ法におけるプローブ・プライマーの設計

日本人集団における代表的な *HLA-B* の配列 (99.9%をカバーする 84 配列中 54 配列) を IMGT/HLA より入手してアライメントし、ターゲットとなる SNP を選出した (図 2. rs 番号非公表)。

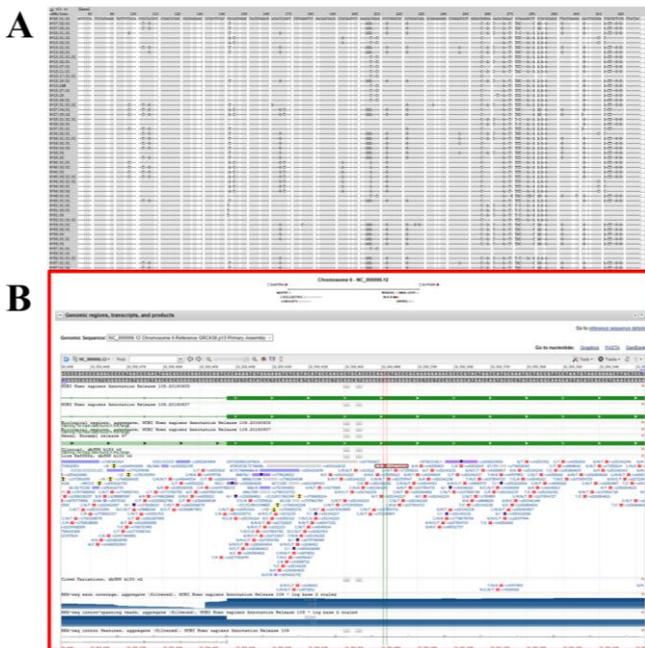


図 2A. *HLA-B* のアライメント; 2B. rs 番号の特定

さらに、選出した *HLA-B\*58:01* 特有の SNP 検出に用いる Q プローブおよびプライマーを設計した (表 2)。

表 2. Q プローブおよびプライマー情報

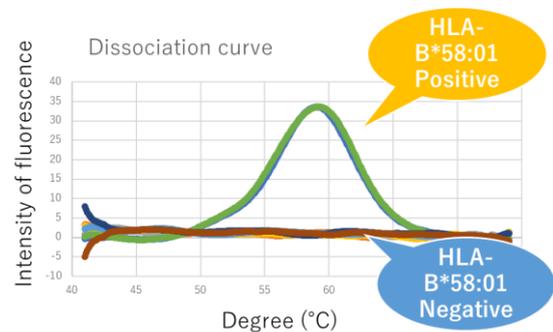
PRIMER NAME	SEQUENCE	LENGTH
HLA5801 F primer	非公表*	17 mer

HLA5801 R primer	非公表	17 mer
HLA5801 QP1	非公表 3'-BODIPY-FL	17 mer

\* 論文未発表のため非公表

(2) 解析結果

*HLA-B\*58:01* 特異的 Q プローブ法は 22 検体中、*HLA-B\*58:01* (+)と判明していた 5 症例で検査陽性、*HLA-B\*58:01*(-)と判明していた 17 症例で検査陰性を示した。その結果は、検体のタイプ (抽出 DNA 検体、凍結血



液検体) を問わず同様であった。

図 3. *HLA-B\*58:01* 特異的 Q プローブ法解析結果

表 3. 解析に用いた検体の *HLA* タイプと *HLA-B\*58:01* 特異的 Q プローブ法の判定結果

N	HLA-B type		GENECUBE 5801		
			Buffy coat	DNA conc.	Blood
1	35:0:101	40:02:01	N	5.5	N
2	15:01:01	56:01:01	N	12.3	N
3	51:01:01	54:01	N	11.2	N
4	54:01	54:01	N	12.9	N
5	44:03:01	54:01	N	13.3	N
6	52:01:01	<b>58:01:01</b>	<b>P</b>	93.2	<b>P</b>
7	44:03:01	46:01:01	N	98.1	N
8	35:01	52:01	N	130.5	N
9	37:01:01	55:02:01	N	68.1	N
10	59:01	<b>58:01:01</b>	<b>P</b>	179.2	<b>P</b>
11	59:01	67:01:01	N	39.5	N
12	40:01	40:06:01	N	59.0	N
13	51:01:01	51:01:01	N	35.0	N
14	40:02:01	51:01:01	N	47.9	N
15	40:02:01	54:01	N	84.1	N
16	15:18:01	67:01:01	N	7.2	N
17	15:01:01	35:01:01	N	61.1	N
18	52:01:01	<b>58:01:01</b>	<b>P</b>	168.2	<b>P</b>
19	48:01:01	<b>58:01:01</b>	<b>P</b>	84.0	<b>P</b>

20	35:01	52:01	N	21.4	N
21	35:01	<b>58:01:01</b>	<b>P</b>	7.7	<b>P</b>
22	15:18:01	40:06	N	18.0	N

#### D. 考察

GENECUBE®を用いた **HLA-B\*58:01 特異的 Q プローブ法**は、遺伝子抽出から試薬混注、解析装置へのセットアップ、結果判明までの工程が全自動となり、かかる時間は約 40 分と、従来法と比較しても時間短縮されていた（表 4）。既存の方法と比較すると、ピペットマンを用いる煩雑な遺伝子操作を行う必要が無い点で、極めて簡便と言える。

GENECUBE®は、感染症の病原体遺伝子の検出に有用であり、特に SARS-CoV-2 の検査は既に保険適用がある。GENECUBE®自体の導入にはコストがかかるが、Q プローブやプライマーの準備だけで検査体制が整う。総合すると、GENECUBE®を保有する施設であれば、**HLA-B\*58:01 特異的 Q プローブ法**は、比較的实施しやすいものと考えられた。

表 4. HLA-B\*58:01 特異的 Q プローブ法の実用可能性の評価

	Typing		Specific detection		
	SSO	SBT	PCR-RFLP	Invader assay	Q-probe method
Device	Thermal cycler+Luminex™	Thermal cycler+Genetic Analyzer	Electrophoresis apparatus + incubator	Thermal cycler+Spectrofluorometer	GENECUBE™
Time of DNA extract	30 min	30 min	20 min	—	Automatic 20 min
Sample handling time	120 min	30 min	5 min	5 min	Automatic 20 min
Assay time	120 min	480 min	180 min	45 min	Automatic 20 min
Measure time	120 min	480 min	30 min	—	Automatic 20 min
Analysis time	60 min	—	20 min	1 min	Automatic 20 min
Total needed time	450 min	1020 min	255 min	51 min	40 min
Examination fee	JPY 28,000	JPY 50,000	JPY 1,000	JPY 20,000	Unknown

日経データによると、本邦では 600 万人が痛風に罹患していると推計されている。近年、痛風の第一選択薬としてフェブキソスタッド（帝人ファーマ）の有用性が取り上げられてきた。しかし 2018 年、フェブキソスタッド投与中の心血管疾患の発生をアロプリノールと比較する多施設二重盲検ランダム化試験の成果が *New England Journal* 誌に報告され、「心血管疾患による死亡」と「全ての原因による死亡」がフェブキソスタッド投与群で有意に多い事が示された（White WB, et al. *N Engl J Med.* 2018）。この研究成果を受けて、痛風治療薬の第一選

択薬についてガイドラインの改正が行われたが、続いて 2020 年には、痛風患者を対象としたフェブキソスタッドとアロプリノールの心血管イベントや死亡を比較する大規模なランダム化非盲検試験が行われ、フェブキソスタッドの非劣勢が認められている（Bardin T, et al. *Lancet* 2020）。このため、痛風治療薬の第一選択薬を巡っては未だに解釈が揺れる現状が存在する。

本邦における **HLA-B\*58:01** のアレル保有率が 0.6%と低く、代替薬も存在することから、アロプリノール処方前に簡便な **HLA-B\*58:01** 特異的遺伝子検査を行えば、**HLA-B\*58:01** を保有する痛風患者でアロプリノール誘導型薬疹を防ぐことが可能となる。**HLA-B\*58:01** 保有者の重症薬疹発症のオッズ比が 65 であることを鑑みると、**HLA-B\*58:01** の処方前検査はアロプリノール誘導型薬疹の発症予防に極めて有用であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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, Mushihiro T, Saito Y, Morita E. Association of HLA-A\*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol.* 2020 Jan 23. pii: S0022-202X(20)30040-3. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025
- 白築 理恵, 千貫 祐子, 笠 芳紀, 森田 栄伸【見逃してはいけない薬疹】セフェム系抗菌薬によるアナフィラキシープリックテストと好塩基球活性化試験を施行した症例. *皮膚病診療* 42:2:P156-159

3. 森田 栄伸.【眼科医のための皮膚疾患アトラス】薬剤アレルギーと眼症状 皮膚科からの警鐘.OCULISTA 79:P52-57
2. 書籍  
なし
3. 学会発表
- 1) Hiroyuki Niihara: Detection of rickettsial pathogens present in erythema multiforme by LAMP method. The 5rd Stevens-Johnson syndrome symposium, kyoto, Feb 8-9, 2020
- 2) 新原 寛之(島根大学), 河野 邦江, 東耕一郎, 越智 康之, 中川 優生, 白築理恵, 太田 征孝, 飛田 礼子, 千貫 祐子, 金子 栄, 森田 栄: 伸カルバマゼピン誘導型薬疹例における HLA-A\*31:01 の LAMP による検出のまとめ: 西日本皮膚科 (0386-9784)81 巻 5 号  
Page430(2019.10)

**H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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 沖縄県立中部病院 小児科 医員

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（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の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、救命しても後遺症が問題になることがある。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（喫煙歴や飲酒歴など）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。

#### A. 研究目的

本疾患には眼合併症の他に、重篤な肝合併症（特に胆管消失症候群）を発症することがある。胆管消失症候群は生来存在した小葉間胆管が何らかの原因により後天的に消失し、自然回復症例もある一方、進行すると胆汁うっ滞性肝硬変に至り、救命には肝移植を要する症例もある。希少疾患のため、患者集約はなされておらず、背景因子や詳細な病態メカニズムは解明されていない。今回、眼合併症と併せて、肝合併症患者の調査、解析を行い肝合併症の頻度・重症度を明らかにし、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（喫煙歴や飲酒歴など）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の有無が含まれた。2020 年に各分担研究者である京都府立医科大学大学院医学研究科教育センター

講師 金子美子（呼吸器）、高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝幹也（腎臓）と協議を重ね、三次調査臓器合併症調査票を作成した。第 2 回全国疫学調査の二次調査全症例を対象とし、対象施設 160 施設 508 症例に 2021 年 3 月に発送し、うち、408 例より回答を得た。

#### （倫理面への配慮）

研究分担者が所属する済生会横浜市東部病院の倫理委員会にて承認を受けている。

#### C. 研究結果

本研究班にて実施された第 2 回全国疫学調査の二次調査結果と、本研究班班員である京都府立医科大学眼科外園千恵教授が実施された眼科調査と合わせて症例データの突合を行った。皮膚科で行った二次調査および眼科調査から月日が経過していることから、後遺症および転帰データについては、確認日時を照合の上、最新のデータを採用した。症例報告書が提出された 408 症例のうち、不適格症例は 16 症例で、内訳はデータクリーニングの結果より、「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」対象外と判断された 14 症例と重複症例（同一症例の転院前と転院後）2 例であった。適格症例 392 症

例のうち、280 症例が「眼合併症に関する疫学調査」にてデータ収集された症例とマッチした。予備解析では、肝機能異常ありとされた症例は 37.0%だった。

#### D. 考察

これまでの二次調査により SJS、TEN の登録症例からトランスアミナーゼ値、総ビリルビン値、 $\gamma$ -GTP 値の記載はあるが、胆管消失症候群の概念の認識は乏しかった。SJS/TEN 臓器合併症は希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。SJS、TEN を診察するのは、主に皮膚科医であり、肝合併症として重篤な後遺症となりうる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

三次調査結果を取りまとめ、胆管消失症候群を含めた肝合併症の頻度と重症度を検討する。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 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 教育センター（呼吸器内科）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った。

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した。

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 508 症例に 2021 年 3 月に発送し、うち、408 例より回答を得た。

（添付資料：調査票）

（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

本研究班にて実際された第二回全国疫学調査の2次調査結果と、本研究班班員である京都府立医科大学眼科外園千恵教授が実施された眼科調査と合わせて症例データの突合を行った。皮膚科でおこなった2次調査及び眼科調査から月日が経過していることから、後遺症及び転帰データについては、確認日時を照合の上最新のデータを採用した。症例報告書が提出された408症例のうち、不適格症例は16症例で、内訳は2に記載したデータクリーニングの結果より、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」対象外と判断された症例14症例と、重複症例(同一症例の転院前と転院後)2例であった。適格症例392症例のうち、280症例が「眼合併症に関する疫学調査」にてデータ収集された症例とマッチした。予備解析では、何らかの新規の呼吸器症状を18.2%の症例に認め、明らかな呼吸器後遺症があるとされた症例は3例であった。引き続き詳細な解析を行う。

### 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。現在予備解析を行っており、次年度引き続き、詳細検討を行う。

### 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. Sawada R, Matsui Y, Uchino J, Okura N, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Late-onset Pleural and Pericardial Effusion as Immune-related Adverse Events after 94 Cycles of Nivolumab: A Case Report. *Intern Med.* 2021 Nov 15; 60(22): 3585–3588.
3. Kitazawa H, Masuko H, Kanazawa J, Shigemasa R, Hyodo K, Yamada H, Yatagai Y, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Hirota T, Tamari M, Sakamoto T, Hizawa N. ORMDL3/GSDMB genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked

to total serum IgE levels but not to allergic sensitization. Allergol Int. 2021; 70(1):55-60.

3. その他  
なし

<日本語論文>

1. 金子 美子、「重症蕁麻疹の肺障害」  
Derma. 皮膚アレルギー診療のすべて  
2021年4月増刊号 p97-102
2. 金子 美子、「呼吸器疾患」 スペシャ  
リストが教える認知症を合併している  
患者の診かた、関わり方 2021年8月  
p79-85
3. 金子 美子、「気管支喘息」アレルギー  
疾患・関節リウマチに罹患した労働者  
と患者の養育者に対する治療と就労の  
両立支援マニュアル 2021年発行  
P21. 26-28. 46

<学会発表>

《英語発表》

なし

《日本語発表》

1. 金子美子. 成人喘息患者と養育者にお  
ける就労就学両立支援のための質問票  
調査 第61回日本呼吸器学会総会  
2021.4 WEB開催.

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

**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** 薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は、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**

2020年に各分担研究者の藤枝幹也（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）および京都府立医科大学呼吸器内科講師 金子美子（呼吸器）と協議の上、3次調査臓器合併症調査票を作成し、第2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508症例に2021年3月に発送し、408例から回答を得た。（3次調査内容については、分担研究者の金子美子の報告書を参照いただきたい。）当施設では、腎検査異常を中心に解析した。

**（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、紙媒体はシュレ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**

症例報告書が提出された408例のうち、

対象外と重複症例など不適格症例は16症例で、適格症例は392例であった。予備解析では腎検査異常が認められた例は28.7%であった。呼吸器後遺症のあるとされた3例のうち2例に腎検査異常が認められた。

**D. 考察**

合併症は今までに詳細な検討がなされていないのが現状である。本研究により重篤な後遺症が残る前に治療方針の決定や専門診療科の介入が必要な条件を明確にすることは、長期予後の改善に寄与することができると期待される。今回の予備検査による腎検査異常症例の詳細調査を行う予定である。

**E. 結論**

呼吸器・肝臓・腎臓に関する異常の頻度について3次調査を行った。予備解析を進行中で、今後は、後遺症の頻度や長期予後につき詳細な検討を行う予定である。

**F. 健康危険情報**

特になし。

**G. 研究発表**

1. 論文発表  
別紙参照

2. 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

薬剤性過敏症症候群における合併症、続発症を規定する因子の解明

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）では、一部の患者のみが経過中に重篤な臓器障害を併発したり、軽快後に続発症を発症したりするが、どのような背景を有する患者がこのような転帰をたどるのかについてはあまり分かっていない。係る転帰は、患者のT細胞免疫の状態により決定されていると考えられるため、本研究では、DIHS患者の末梢血中の老化関連T細胞（老化T細胞、疲弊T細胞）の割合が、DIHSの重症化、予後などと関連しているかどうかを検討した。老化CD8 T細胞はDIHS患者で急性期だけでなく、回復期も持続して増加しており、自己免疫疾患の発症と関連している可能性が考えられた。一方、疲弊CD8 T細胞は肝障害、CMV diseaseに一致して増加していたことより、十分な免疫応答を起こせないがゆえに合併症を生じている可能性が考えられた。

#### A. 研究目的

DIHSでは経過中に肝障害、腎障害、肺炎などの合併症を併発することがあり、合併症の一部はサイトメガロウイルス（CMV）の再活性化により生じる。DIHSが軽快した後は続発症として自己免疫疾患を発症してくることも知られている。大部分のDIHS患者は特に重症化したり、続発症を発症したりすることなく軽快するが、なぜ一部の患者が重篤な合併症、CMV disease、続発症を発症してくるのかについては分かっていない。これらの転帰は患者の免疫状態、特にT細胞免疫の状態により決定されていると考えられるため、我々は、ウイルスに対する免疫応答を担うCD8 T細胞、とりわけウイルス抗原に繰り返し曝露されることで誘導され、加齢による免疫応答の低下に寄与していると言われている老化関連CD8 T細胞に焦点をあてることにした。老化関連T細胞として老化T細胞と疲弊T細胞が知られており、増殖能を欠く点では共通している。しかし老化T細胞はサイトカイン産生や細胞殺傷能はむしろ高いが、疲弊T細胞はサイトカイン産生能も減弱しているという特徴をもつ。本研究では老化関連CD8 T細胞が、DIHSの重症化、予後などと関連しているかどうかを検討することを目的とする。

#### B. 研究方法

当科で入院加療したDIHS患者13名（男性8名、女性5名、年齢中央値61歳、45-88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）・多形紅斑型薬疹（EEM）15名（男性7名、女性8名、年齢中央値70歳、39-91歳）、Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症（SJS/TEN）4名（男性0名、女性4名、年齢中央値75歳、65-84歳）の検体を用いた。全経過を通じて定期的に採血を行い、末梢血単核球（PBMC）をFicollで分離し、抗CD3、CD8、CD57、PD-1抗体で染色した後、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）-6DNA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ルーチンで行っており、その検体の一部を解析に用いた。試料提供者が採血時に痛みや不快感を起こしうるが、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

DIHS 患者の臨床経過中の合併症／CMV disease の有無と、末梢血 CD8 T 細胞上の senescence marker (CD57)、T cell exhaustion marker (PD-1) との相関を経時的に検討したところ、DIHS 患者の PBMC では、急性期のみならず回復期、さらに発症数年後にも CD57 を発現した老化 CD8 T 細胞が増加していた。他の薬疹患者では急性期には老化 CD8 T 細胞の増加がみられたものの、回復期には低下していた。一方、PD-1 を発現した疲弊 CD8 T 細胞は DIHS 患者においては、肝障害出現時と CMV disease 出現時に増加していたが、他の薬疹患者では肝障害がみられた場合においても疲弊 CD8 T 細胞の増加は確認できなかった。

### D. 考察

老化 CD8 T 細胞は自己免疫疾患の発症と関連することが知られており、DIHS 患者で老化 CD8 T 細胞が DIHS 軽快後も高い割合で推移することは、DIHS における続発症の発症にも関与している可能性が考えられた。疲弊 CD8 T 細胞は、DIHS 経過中の合併症、CMV disease が生じた時期に一致して増加していたことから、十分な免疫反応を起こせない疲弊細胞の存在が合併症、CMV disease の発症に関与している可能性が考えられた。

### E. 結論

DIHS 患者においては CD8 T 細胞免疫の状態が転帰、予後に大きく関与している可能性が考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表(雑誌)

1. Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H: Psoriatic Skin Lesions after Apalutamide Treatment. *Acta Derm Venereol.* 102:adv00659, 2022
2. Takei S, Hama N, Mizukawa Y, Takahashi H, Miyagawa F, Asada H, Abe R: Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 36(4):e310-e313, 2022
3. Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Mori Y, Tohyama M, Asada H: Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 10(2):558-565 e4, 2022
4. Hattori S, Miyagawa F, Fukuda K, Ogawa K, Asada H: Erythema Multiforme Major in Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 101(12):adv00616, 2021
5. Miyagawa F, Fukuda K, Mori A, Ogawa K, Asada : Recurrence of secukinumab-induced eczematous eruptions after guselkumab treatment for pustular psoriasis. *J Dermatol.* 48(10):E498-E499, 2021
6. Miyagawa F, Asada H: Chemokines in Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *Biomolecules.* 11(6):847, 2021
7. 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
8. 渡邊裕子, 池田信昭, 山口由衣, 水川良子, 大山 学, 宮川 史, 浅田秀夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 井川 健, 相原道子:免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の解析. *日本皮膚科学会雑誌.* 131(8):1841-1850, 2021

## (書籍)

9. 宮川 史 : TNF- $\alpha$ 阻害薬による薬剤誘発性ループス. アレルギーの臨床. 北隆館, 2022 in press
10. 宮川 史 : 中枢神経作用薬. 目で見て役立つ薬疹の上手な診かた・対応ガイド. 65-69, 診断と治療社, 2022
11. 宮川 史 : 薬剤誘発性ループス. アレルギーの臨床. 41(14) : 1274-1277, 北隆館, 2021
12. 宮川 史 : 皮膚科領域における生物学的製剤による皮膚有害事象. アレルギーの臨床. 41(9) : 792-795, 北隆館, 2021
13. 宮川 史, 浅田秀夫 : 薬剤性過敏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
5. 濱田健吾, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 新熊 悟, 浅田秀夫 : ラムシルマブ投与中に生じた毛細血管拡張性肉芽腫の1例. 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, ハイブリッド開催, 令和3年7月9-10日
6. 武居慎吾, 濱 菜摘, 阿部理一郎, 水川良子, 高橋勇人, 宮川 史, 浅田秀夫 : 薬剤性過敏症候群 (DIHS) における紫斑と重症度との関連性の検討. 東北六県合同地方会第364回例会, ハイブリッド開催, 令和3年3月20-21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

## 2. 学会発表

1. Nishimura Y, Shobatake C, Miyagawa F, Shinkuma S, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H: Persistent HHV-6 infection has an increased risk of autoimmune disorders in patients with DIHS. The 46<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, December 3-5, 2021
2. Ommori R, Nishimura Y, Miyagawa F, Shobakate C, Ogawa K, Shinkuma S, Asada H: Cutaneous adverse events caused by EGFR inhibitors may result from reduced expression of human  $\beta$ -defensins induced by Staphylococci. The 46<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, December 3-5, 2021
3. 宮川 史, 御守里絵, 浅田秀夫 : 薬剤性過敏症候群における合併症、続発症を規定する因子の解明. 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 東京, 令和3年11月26-28日
4. 御守里絵, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 新熊 悟, 浅田秀夫 : EGFR阻害薬によるブドウ球菌由来の $\beta$ -defensin産生阻害とざ瘡様皮疹発症への影響. 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 東京, 令和3年11月26-28日

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
浅田秀夫	薬剤性過敏症症候群 (DIHS)	阿部理一郎	目で見て役立つ 薬疹の上手な診かた・対応ガイド	診断と治療社	東京	2022年	114-119
宮川 史	中枢神経作用薬	阿部理一郎	目で見て役立つ 薬疹の上手な診かた・対応ガイド	診断と治療社	東京	2022	65-69
渡辺秀晃	薬疹	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2021	1288-90
渡辺秀晃	SJSとTEN	佐藤伸一、藤本学、門野岳史、梶島健治	今日の皮膚疾患治療指針	医学書院	東京	2021	636-642
渡辺秀晃	Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症	高橋建造、佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療.	南江堂	東京	2021	116
橋爪秀夫	18薬疹 薬剤性過敏症症候群	佐藤伸一・藤本学・門野岳史・梶島健治	今日の皮膚疾患治療指針第5版	医学書院	東京	2022	pp642-646
橋爪秀夫	20皮膚疾患 多型滲出性紅斑(多形紅斑), 環状紅斑	福井次矢・高木誠・小室一成	今日の治療指針 私はこう治療している 2022	医学書院	東京	2022	pp1286
藤山幹子	分子標的治療薬による皮膚障害 薬剤の血管外漏出性皮膚障害	佐藤伸一、藤本学、門野岳史、梶島健治	今日の皮膚疾患治療指針第5版	医学書院	東京	2022	646-647  666
藤山幹子	XII 皮膚疾患 7. 薬疹	門脇孝、小室一成、地良樹	診療ガイドラインUP-TO-DATE	メディカルレビュー社	東京	2022	730-734

藤山幹子	XIII. 循環障害・電解質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア  126. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針	岡本和文	救急・集中治療最新ガイドライン2022-'23	総合医学社	東京	2022	460-463
小川陽一, 他	尿中lipocalin-2測定はStevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症の早期診断バイオマーカーになりうる	藤村 昭夫	臨床薬理の進歩	臨床薬理研究振興財団	東京	2021	101
野村尚史	患者背景別の薬疹の診かたと対応 高齢者の場合	阿部理一郎	目で見て役立つ 薬疹の上手な診かた・対応ガイド	診断と治療社	東京	2022年	147-151
野村尚史	全身の皮疹 発熱と全身の皮疹 発熱と口唇・口腔内の異常 手掌の皮疹	梅林芳弘	皮膚診療ドリル あらゆる臨床医のための「皮疹の診かた」問題集	羊土社	東京	2021年	54 57 159 204

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
Miyagawa F et al	Psoriatic Skin Lesions after Apalutamide Treatment	Acta Derm Venereol	102	adv00659	2022
Takei S et al	Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series	J Eur Acad Dermatol Venereol	36	e310-e313	2022
Mitsui Y et al	Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	J Allergy Clin Immunol Pract	10	558-565.e4	2022
Hattori S, Miyagawa F et al	Erythema Multiforme Major in Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma	Acta Derm Venereol	101	adv00601	2021
Miyagawa F et al	Recurrence of secukinumab-induced eczematous eruptions after guselkumab treatment for pustular psoriasis	J Dermatol	48	E498-E499	2021
Miyagawa F, Asada H	Chemokines in Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)	Biomolecules	11	847	2021
Miyagawa F, Asada H	Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRES)	Int J Mol Sci	22	2147	2021
浅田秀夫	最新の薬疹情報-本邦と海外での疾患の捉え方と治療の違い- 薬剤性過敏症症候群	アレルギーの臨床	41	761-765	2021
浅田秀夫	DIHSの診断におけるバイオマーカー	Derma	307	69-74	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としての血清TARCの有用性	アレルギーの臨床	41	74-78	2021
宮川 史	薬剤誘発性ループス	アレルギーの臨床	41	1274-1277	2021
宮川 史	皮膚科領域における生物学的製剤による皮膚有害事象	アレルギーの臨床	41	792-795	2021
渡邊裕子、他	免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の解析	日本皮膚科学会雑誌	131	1841-1850	2021
Shirouchi K, Watanabe H, et al.	Reduced expression of programmed cell death 1 and programmed	J Dermatol	48	1428-1432	2021
Lee E, Watanabe H, et al.	Sequential screening of biomarkers in a case of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms occurring with virus reactivation and autoimmune disease.	J Dermatol			2022 (in press)
新屋光一朗, 渡辺秀晃, 他	塩酸バンコマイシンにより誘発された線状IgA水疱性皮膚症の1例	臨床皮膚科	75	779-783	2021
渡辺秀晃	SJS/TENの診断	MB Derma	307	54-60	2021
Brüggen, M. C. Le, S. T. Walsh, S. Toussi, A. de Prost, N. Ranki, A. Dido, B. Colin, A. Horváth, B. Brezinova, E. Milpied, B. Moss, C. Bodemer, C. Meyersburg, D. Salavastru, C. Tiplica, G. S. Howard, E. Bequignon, E. Bouwes Bavinck, J. N. Newman, J. Gueudry, J. Nägeli, M. Zaghbib, K. Pallensen, K. Bygum, A. Joly, P. Wolkenstein, P. Chu	Supportive care in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary Delphi-based consensus	Br J Dermatol	185(3)	616-626	2021

Kinoshita, M. Ogawa, Y. Hama, N. Ujiie, I. Hasegawa, A. Nakajima, S. Nomura, T. Adachi, J. Sato, T. Koizumi, S. Shimada, S. Fujita, Y. Takahashi, H. Mizukawa, Y. Tomonaga, T. Nagao, K. Abe,	Neutrophils initiate and exacerbate Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	Sci Transl Med	13(600)	eaax2398	2021
Fujimoto, A. Iwai, Y. Ishikawa, T. Shinkuma, S. Shido, K. Yamasaki, K. Fujisawa, Y. Fujimoto, M. Muramatsu, S. Abe, R.	Deep Neural Network for Early Image Diagnosis of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis	J Allergy Clin Immunol Pract	10(1)	277-283	2022
Tsutsui, Y. Hasegawa, A. Uchida, S. Terao, K. Takei, S. Yokoyama, A. Sato, A. Kabata, Y. Hayashi, R. Fujikawa, H. Togashi, K. Abe, R.	Dermatitis herpetiformis triggered by iodine contrast media	J Eur Acad Dermatol Venereol	36(5)	e348-e350	2022
橋爪秀夫	薬剤アレルギー- 1. 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巻1号	1-9	2021
橋爪秀夫	薬疹の病型と皮疹の見方	Monthly Dermatol	307巻	35-46	2021
橋爪秀夫	中毒疹、多形紅斑型と播種状紅斑丘疹型皮膚疹:正しい用語の理解のために	アレルギーの臨床	9巻	757-760	2021
橋爪秀夫	薬疹はなぜおこるか	日本臨床皮膚科学会雑誌	38巻	530-534	2021
Hashizume H, Ajima S, Ishikawa Y	IgA vasculitis post-SARS-Cov2 vaccination and review of reported cases.	J Dermatol		doi: 10.1111/1346-8138.16326	2022

Hashizume H, Ishikawa Y, Ajima S.	Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids	J Dermatol	49(2)	303-307	2022
Ajima S, Sano Y, Hashizume H.	Quinolone immediate hypersensitivity due to topical ophthalmic preparations: a case report and review of literature.	J Dermatol	48	389-91	2021
Hashizume H, Fujiyama T, Kageyama R, Kaneko Y, Sano T, Honda T.	Increased CD30(+) cells in skin lesions of drug-induced hypersensitivity syndrome: Are type-2 innate lymphoid cells present?	J Dermatol	48	e432-433	2021
Mieno H, Ueta M, Kinoshita F, Teramukai S, Kinoshita S, Sotozono C.	Corticosteroid Pulse Therapy for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Patients With Acute Ocular Involvement	Am J Ophthalmol.	231	194-199	2021
Ueta M, Nishigaki H, Mizushima K, Naito Y, Sotozono C, Kinoshita S.	Regulation of innate immune response by miR-628-3p upregulated in the plasma of Stevens-Johnson syndrome patients.	Ocul Surf.	21	174-177	2021
Ueta M, Hosomi K, Park J, Mizuguchi K, Sotozono C, Kinoshita S, Kunisawa J.	Categorization of the Ocular Microbiome in Japanese Stevens-Johnson Syndrome Patients With Severe Ocular Complications.	Front Cell Infect Microbiol.	11	741654	2021
Aziza Y, Harada K, Ueta M, Fukuda H, Kinoshita S, Sotozono C.	Challenges in the management of bilateral eyelid closure in Stevens-Johnson Syndrome	Am J Ophthalmol Case Rep.	26	101473	2022
蒔田泰誠	重症薬疹の遺伝的背景の最新知見	Monthly Book Derma	307	83-90	2021
蒔田泰誠	薬疹発症リスクを予測するためのHLA遺伝子検査	アレルギーの臨床	41	778-781	2021

Takahashi R, Shiohara T, Mizukawa Y	Monocyte-Independent and -Dependent Regulation of Regulatory T-Cell Development in Mycoplasma Infection	J Infect Dis	223(10)	1733-1742	2021
Shiohara T, Mizukawa Y	Ask Not What AI Can Do to Us, but What We Can Do with AI.	J Allergy Clin Immunol Pract	10(1)	284-285	2022
Mizukawa Y, Aoyama Y, Takahashi H, Takahashi R, Shiohara T	Risk of Progression to Autoimmune Disease in Severe Drug Eruption: Risk Factors and the Factor-Guided Stratification.	J Invest Dermatol	142(3 Pt B)	960-968.e9	2022
M Tohyama, C Sakaguchi, T Nishina, I Hyodo.	Possible involvement of zinc deficiency in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced xerotic dermatitis	J Dermatol	48(10)	66-74	2021
Ogawa Y et al,	Neutrophil Extracellular Traps in Skin Diseases.	Biomedicines	9(12)	1888	2021
小川陽一、武市拓也	Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)の新知見について	日本医事新報	5098	47-48	2022
Yamaguchi Y	Exploring the deeper linkage between adverse drug reactions and autoimmune diseases.	Allergol Int	71(2)	161-162	2022
Watanabe Y, Yamaguchi Y	Drug allergy and autoimmune diseases.	Allergol Int	71(2)	179-184	2022
Sueki H, Watanabe Y, Sugiyama S, Mizukawa Y	Drug-allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome.	Allergol Int	71(2)	185-192	2022
Watanabe T, GoH, 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(2)	229-234	2021

Totsuka M, Watanabe T, Takamura N, Watanabe Y, Kumamoto T, Honda Y, Yoneda M, Saito S, Yamamaka S, Aihara M	A pediatric case of Stevens-Johnson syndrome with acute liver failure, resulting in liver transplantation.	J Dermatol	48(9)	1423-1427	2021
MH Hsieh, Watanabe T, Aihara M	Recent dermatological treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan	Front Med	doi: 10.3389/fmed.2021.636924.		2021
渡邊裕子, 山口由衣	特集 乾癬・小關膿疱症の基礎と臨床 薬剤性乾癬.	皮膚科	1(2)	233-241	2022
石川秀幸, 渡邊裕子, 水野雄斗, 福澤理恵映, 金岡美和, 相原道子	当科における免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症5例の検討.	Skin Cancer	36(1)	44-48	2021
新村智己, 渡邊友也, 澤田 郁, 石川秀幸, 金岡美和, 相原道子	原因を特定できなかった非薬剤性中毒性表皮壊死症の1例.	皮膚臨床	63(8)	1269-1273	2021
渡邊友也, 相原道子	口腔粘膜疾患のすべて薬剤による粘膜病変.	Derma	304	59-67	2021
野村尚史	後期研修医が知っておくべき「薬疹」3つのポイント	Visual Dermatology	21	402-407	2022
Shima, Nomura et al.	Maculopapular-type drug eruptions caused by apalutamide: case series and a review of the literature	JEADV	36	e113-115	2021
Shima, Nomura et al.	A case of skin rash during oral administration of a novel androgen receptor inhibitor, darolutamide	JEADV	印刷中	印刷中	2022
Nomura et al	Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome followed by transient palmo-plantar keratoderma-like eruption	J Dermatol	48	e207-e209	2021

森田 栄伸	SJS/TENのステロイドパルス療法	アレルギーの臨床	41	766-769	2021
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	日本小児科学会誌	125(5)	784-790	2021
小林宗也、乾あやの	重症薬疹の肝障害	Monthly Book Derma	307	91-96	2021
Sawada R, Matsui Y, Uchino J, Okura N, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K.	Late-onset Pleural and Pericardial Effusion as Immune-related Adverse Events after 94 Cycles of Nivolumab: A Case Report.	Intern Med.	60	3585-3588	2021
金子美子	重症薬疹の肺障害	Derma	307	97-102	2021

令和4年3月15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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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3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 (所属部署・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) 蓮田 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大瀧 純一

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立病院機構四国がんセンター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 谷水 正人

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 1 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 相原 道子

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学・教授

(氏名・フリガナ) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

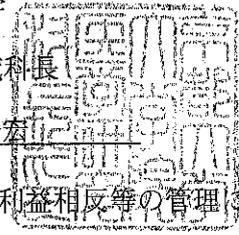
2022年 3月 31日

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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	京都大学医の倫理委員会	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・職名) 医学部・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	奈良医科大学、杏林大学、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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・職名) 小児肝臓消化器科 ・部長  
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月15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3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 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 藤枝 幹也・フジエダ ミキヤ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月15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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・職名) 医学部 教授

(氏名・フリガナ) 渡辺 秀晃 ワタナベ ヒデアキ

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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

次の職員の令和3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 重症多形滲出性赤班に関する調査研究 (20FC1035)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医歯学系・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月31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3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 (所属部署・職名) 皮膚科・部長

(氏名・フリガナ) 橋爪 秀夫 (ハシヅメ ヒデオ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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 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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 伊藤 公平

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部 准教授

(氏名・フリガナ) 高橋 勇人・タカハシ ユウト

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。