

## 別添 1

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 浅田 秀夫

令和5（2023）年 5月

## 別添 2

### 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	-----	1
浅田秀夫		
II. 分担研究報告		
1. DIHS/DRESSの新規バイオマーカーの臨床応用を目指した研究		
浅田秀夫	-----	6
2. 重症多形滲出性紅斑 診療ガイドライン改定に向けたSJS/TEN関連臓器障害について の研究		
渡辺秀晃	-----	10
3. 重症薬疹の予後の解析		
阿部理一郎	-----	18
4. 薬疹発症機序と臨床像の関連について 日本における薬疹データベースに基づく考察		
橋爪秀夫	-----	20
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	-----	23
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 (死亡例の特徴、およびSJS/TENとDIHSオーバーラップの特徴)		
黒澤美智子	-----	27
7. 重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究		
蒔田泰誠	-----	34
8. 薬剤性過敏症症候群重症度スコアの多施設検討		
大山 学	-----	36
9. Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症の臨床的・病理学的検討		
高橋勇人	-----	40
10. ICI投与中の薬疹・中毒疹に関する研究		
藤山幹子	-----	43
11. DIHS/DRESS関連副作用発生の予期に関する研究		
川村龍吉	-----	46
12. 中毒性表皮壊死症における急性呼吸窮迫症候群のバイオマーカーに関する研究		
山口由衣	-----	48
13. 薬疹における腫瘍壊死因子の役割に関する研究		
野村尚史	-----	54
14. LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 法による日本紅斑熱迅速診断の 有用性 ～薬疹の迅速な鑑別法としての重症感染症迅速遺伝子診断～		
新原寛之	-----	56

1 5. 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 乾あやの	-----	58
1 6. Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死融解症の呼吸器合併症に関する調査研究 金子美子	-----	60
1 7. 第2回Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国調査 藤枝幹也	-----	63
1 8. 薬剤性過敏症候群患者においてCMV感染症の発症を規定する因子の解明 宮川 史	-----	65
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	68

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究代表者 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。2022年度は第8回講習会をハイブリッド形式にて開催した。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、SJS/TENの予後予測因子、SJS/TENの呼吸器・肝臓・腎臓の合併症と予後との関連、DIHS死亡例の特徴が明らかになった。今回の全国疫学調査結果を踏まえて、SJS/TEN診療ガイドラインの改訂ならびにDIHS診療ガイドラインの策定を進めている。また、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「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を構築し、今回、データベースを用いて本邦におけるアロプリノール誘発薬疹関連遺伝子をメタGWASにより検出した。また、アロプリノール誘発薬疹関連遺伝子を迅速、簡便に検出できる核酸クロマトグラフィー法を開発し、その有用性を確認した。

SJS/TENに対する治療法の向上を目指して、現在、抗TNF $\alpha$ 療法の多施設共同試験を実施している。また、DIHSを治療・管理する上で重要な重症合併症や予後の予測に、DDSスコアが有用な指標となりえることを多施設共同研究で明らかにした。また、DIHSの早期診断のマーカーとして注目されているTARCに関して、これまでに実施されてきた複数の臨床研究のデータを解析し、その有用性を確認した。

**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。疫学調査で得られたSJS/TEN 408 例のうち適格症例 392 例を対象として解析を行った。得られた解析結果を踏まえてSJS/TEN 診療ガイドラインの改訂作業を進めている。

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）投与中、あるいは投与後3 か月までに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。

### 3. 重症薬疹の発症に関わる遺伝的背景の解明

本研究班でこれまでに収集した日本人薬疹症例の SNP 情報とカルテ情報に基づいて整備した「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」と、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：国衛研・斎藤 嘉朗）で収集した日本人薬疹症例のゲノムデータベースとを用いて、メタ GWAS を実施し、種々の原因薬による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、AMED 研究（ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN）患者を対象とするエタネルセプト療法、代表：新潟大学医学部皮膚科学・阿部理一郎）と連携して進めている。

SJS/TEN の重篤な合併症の一つである急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の発症予測マーカーの探索を目的として、ARDS 合併 TEN3 例、ARDS 非合併 TEN13 例の治療前の血清及び健康人 16 例の血清中のサイトカイン・ケモカインについて網羅的解析を行った。

アロプリノール誘発性 SJS/TEN のリスクを薬剤投与前に、迅速、簡便に検出するための核酸クロマトグラフィー法を新規に開発した。アロプリノールによる SJS/TEN の発症と関連が報告されている HLA-B\*58:01 と絶対連鎖不平衡にある一塩基多型（rs9263726G>A）を用いて、核酸クロマトグラフィー法による簡便で迅速な遺伝子診断法を開発し、臨床応用に向けての研究を進めている。本研究はAMED 研究（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：国衛研・塚越絵里）と連携して行っている。

DIHS において消化管出血、肺炎、心筋炎などの重篤な合併症を引き起こすサイトメガロウイルス（CMV）の再活性化を予測するスコアとして研究協力者の水川らが提案したした重症度スコア（DDS スコア）の有用性を多施設共同研究により評価した。

早期診断が難しい DIHS の診断精度の向上

を目的として、われわれがバイオマーカー候補として見出した血清 TARC 値について、その臨床的有用性を、これまでに実施された複数の臨床研究ならびに先進医療により集積されたデータに基づき横断的に評価した。

### (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

重症多形滲出性紅斑の診療レベルの向上と均てん化のために、講習会を令和4年12月18日に第52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31施設の参加があった。

### 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

疫学調査で得られたSJS/TEN 408例のうち適格症例392例について、呼吸器合併症（咳または痰、あるいは酸素投与）64例、肝臓機能異常135例、腎機能異常63例を認めた。各群の解析の結果、以下の知見が得られた。

①呼吸器合併症：罹患後新規の呼吸器症状を認めた症例は、水疱びらん面積( $P<0.0001$ )、口腔内出血性びらん( $P<0.0038$ )、陰部びらん( $P<0.0054$ )などの上皮粘膜障害と強い関連を認めたが、眼症状の有無とは関連を認めなかった。また、発症2か月時点の死亡確率が、平均11.5%に対して、経鼻酸素投与例17.6%、マスク酸素投与例59.8%と非常に高いことが判

明した。②肝臓機能異常：ALT値、総ビリルビン値、 $\gamma$ -GTP値の3項目のうち2項目に異常を認めた症例は、発症1か月時点での死亡確率が27.1%と上昇していた。さらに、急性期に $ALT>100IU/L$ および $TBIL\geq 1.3mg/dL$ であった症例は、発症1か月時点での死亡確率が41.2%と著明に上昇していた。③腎機能異常：慢性期(発症からの中央値98日後)に腎機能障害を示すと、発症1年後の生存率が有意( $P=0.0266$ )に低く、また、新規血液透析導入症例12例のうち死亡例は7例であった。従って、経過中の腎機能障害併存は、生存率を低下させることが判明した。

また、SJS/TENの第一次～第三次調査の結果に基づいて、予後を早期に予測するために新規に開発したスコアリングシステム(CRISTEN)について、引き続き、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。

上記の情報に加えて、本研究班の疫学調査で得られた眼合併症に関する知見(SJS/TENの急性期眼重症度は全身重症度との相関、眼後遺症と発症時年齢、急性期の眼重症度、被疑薬との関係、眼後遺症とステロイド療法との関係)、第一次～第二次疫学調査の解析で得られた原因薬剤に関する統計、若年者SJS/TENとマイコプラズマ感染症の関連性などの知見を踏まえて、現在、SJS/TEN診療ガイドラインの改訂を進めている。

また、ICI関連の薬疹の調査では、最終的に178症例を集積し、そのうちの確症例124例の解析を行った。ICI以外の薬剤による薬疹が疑われた群は、それ以外の群と比べ、重症例の割合が高く、皮疹では顔面の紅斑、紅斑内の水疱、粘膜疹の割合が高かった。一方、臓器障害の合併頻度に差はみられなかった。

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。2022年6月末

までに 298 例が回収され、そのうち診断基準を満たす 194 例を分析対象とした。死亡は 12 例で、そのうち 9 例が DIHS による死亡と判断された。DIHS による死亡に対してオッズ比が高かった要因は、入院中の合併症：内分泌異常、同：敗血症、同：呼吸器障害、同：消化器症状、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ、免疫グロブリン静注療法、極期の重症度スコア 8 点以上、原疾患：高尿酸血症であった。

### 3. 重症薬疹の発症に関わる遺伝的背景の解明

本研究班で収集した 319 症例の「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」ならびに AMED 斎藤班で収集した日本人薬疹症例のゲノムデータベースを用いて、アロプリノール誘発薬疹症例（本研究班 19 例、AMED 斎藤班 18 例）についてメタ GWAS を行った結果、関連遺伝子 HLA-B\*58:01 を検出した。

また、アロプリノール誘発性薬疹に関連する一塩基多型を迅速、簡便に検出するために開発した核酸クロマトグラフィー法について、アロプリノール誘発 SJS/TEN 患者 28 例の検体を用いて、鑑別性能を評価した。その結果、感度、特異度ともに 100% であり、本検査法が、日本人の HLA-B\*58:01 のサロゲートマーカーの簡便で迅速な検出法として有用であることが示唆された。

### 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

抗 TNF $\alpha$ 療法（エタネルセプト）の多施設共同試験は 2021 年 10 月より開始し、現在継続中である。登録予定 10 例のうち、現在 8 例の組み入れが完了している。

SJS/TEN の重篤な合併症の一つである急性呼吸窮迫症候群（ARDS）では、血清中に IL-8 と CCL2 が特異的に上昇し、IL-8 は病勢との相関も認めたことから、これらの分子が TEN による ARDS の発症予測マーカーあるいは疾患活動性のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

DIHS において重篤な合併症の原因となる CMV の再活性化を予測するスコアとして提

唱された DDS スコアの有用性を多施設共同研究により評価した。その結果、DDS スコアは DIHS の重症合併症の予測に有用で、死亡例は moderate, severe 群に限られ、mild 群の予後は良好であった。

DIHS の早期診断マーカーとして期待されている血清 TARC について、これまでに実施された主な多施設共同 2 件、単施設臨床研究 2 件ならびに先進医療により集積されたデータを横断的に評価した。その結果、TARC のカットオフ値を 4,000pg/mL とした場合、感度 72~100%、特異度 77~89%と良好な鑑別性能が得られ、血清 TARC 値が DIHS の早期診断の補助として有用であることが検証された。

### D. 考察

「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、収集したデータの解析を行った。本調査の解析結果を踏まえて、現在、SJS/TEN 診療ガイドラインの改訂を進めている。DIHS 診療ガイドラインについては原案がほぼ完成し、現在ブラッシュアップを進めている。

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。本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。

今回、アロプリノール誘発薬疹についてメタ GWAS を行った結果、検体数が比較的少なく、また薬疹病型も均一ではなかったにもかかわらず、極めて強力な関連遺伝子のシグナルを検出することができた。今後、他の薬剤による重症薬疹についてもメタ GWAS を実施し臨床応用につなげて行きたい。

DIHS における重症合併症や予後の予測に DDS スコアが有用な指標となりえることが多施設共同研究により確認されたことは、

DIHS を治療・管理する上で重要な知見である。今後、診療ガイドラインへの記載を含めて広く情報発信し、臨床応用につなげて行きたい。

DIHS の早期診断マーカーとして報告されている血清 TARC 値について、これまでに実施された複数の臨床研究のデータに基づいて、DIHS の鑑別性能を総合的に評価した。その結果、早期診断の補助としての TARC の有用性が再確認されたことから、今後は、臨床応用につなげてゆくことが重要と考えられた。

## E. 結論

- ・ 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を目的として、2022 年度は重症薬疹講習会をハイブリッドにて開催した。
- ・ 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、呼吸器、肝臓、腎臓の合併症と予後との関連性が明らかになった。
- ・ 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、海外施設との多施設共同研究によりその有用性の検証を進めている。
- ・ 本研究班で収集した症例の「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」ならびに AMED 斎藤班のデータベースを用いて、メタ GWAS によりアロプリノール誘発薬疹関連遺伝子を同定した。
- ・ 新規に開発した核酸クロマトグラフィー法が、アロプリノール誘発性薬疹に関連する遺伝子検出法として有用であることを示した。
- ・ SJS/TEN に対する抗 TNF  $\alpha$  療法の多施設共同試験を継続中である。
- ・ DIHS における重症合併症や予後の予測

に DDS スコアが有用な指標となりえることが明らかになった。

- ・ 過去に実施された複数の臨床研究データに基づき、DIHS の早期診断における TARC の有用性が確認された。

## 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の臨床応用を目指した研究

研究代表者	浅田秀夫	奈良県立医科大学医学部皮膚科	教授
分担研究者	宮川 史	奈良県立医科大学医学部皮膚科	講師
分担研究者	新原寛之	島根大学医学部皮膚科	講師
研究協力者	新熊 悟	奈良県立医科大学医学部皮膚科	准教授
研究協力者	光井康博	奈良県立医科大学医学部皮膚科	助教
研究協力者	西村友紀	奈良県立医科大学医学部皮膚科	助教

**研究要旨** 薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は、発熱、臓器障害、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）の再活性化を伴う重症薬疹のひとつである。われわれはこれまでに、Th2 型ケモカインの一つである TARC の血清中の濃度が DIHS/DRESS の発症初期に著明に高値を示すのに対して、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）や播種状紅斑丘疹型薬疹（MPE）では、軽度の上昇にとどまること、そのレベルが DIHS/DRESS の重症度と相関することを見出した。これらの知見に基づき、DIHS/DRESS の早期診断ならびに病勢診断のバイオマーカーとして、血清 TARC 検査の臨床応用を目指している。本年度はこれまでに実施された複数の臨床研究ならびに先進医療により集積されたデータを横断的に評価するとともに、われわれが最近見出したもう一つのバイオマーカーである可溶性 OX40（sOX40）との併用が診断精度の向上に役立つかどうかについても検討し、DIHS/DRESS の早期診断における血清 TARC 検査の有用性を総合的に評価した。

#### 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。そこで臨床応用を目的として、

多施設共同あるいは単施設臨床研究ならびに先進医療が実施されてきた。本年度はこれまでに実施された複数の臨床研究ならびに先進医療により集積されたデータを横断的に評価するとともに、われわれが最近見出したもう一つのバイオマーカーである可溶性 OX40（sOX40）との併用が診断精度の向上に役立つかどうかについても検討し、DIHS/DRESS の早期診断における血清 TARC 検査の有用性の検証を試みた。

#### B. 研究方法

##### ① 多施設共同研究(A) (*Br J Dermatol.* 2014; 171: 425-7)

DIHS/DRESS 30 例、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）15 例、紅斑丘疹型薬疹（MPE）/多形紅斑型薬疹（EM）17 例を対象として、急性期血清 TARC 値を R&D Systems ELISA キットにて測定。

## ② 多施設共同研究(B) (Eur J

*Dermatol.* 2015;25:87-9)

DIHS/DRESS 11 例、SJS/TEN 18 例、MPE/EM 15 例を対象として、急性期血清 TARC 値をアラポート®TARC 試薬にて測定。

## ③ 単施設臨床研究(C) (Allergol Int. 2017;66:116-122)

DIHS/DRESS 6 例、SJS/TEN 5 例、MPE 14 例、EM 37 例、紅皮症 5 例、中毒診 17 例を対象として、急性期血清 TARC 値を HISCL® TARC 試薬にて測定。

## ④ 先進医療研究(D)

DIHS/DRESS 6 例、MPE 32 例、EM 15 例、EM major 4 例、SJS/TEN 1 例、ウイルス発疹 1 例を対象として、急性期血清 TARC 値を HISCL® TARC 試薬にて測定。

## ⑤ sOX40 の臨床研究(E) (J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:558-565)

DIHS/DRESS 39 例、MPE/EM 17 例、SJS/TEN 13 例、自己免疫性水疱症 5 例、健常人コントロール 5 を対象として、急性期血清 TARC 値を HISCL® TARC 試薬にて、急性期血清 sOX40 値を ELISA 法 (IBL, Gunma, Japan) にて測定。

### (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) 各病型における TARC 陽性患者の割合と、DIHS/DRESS とその他の薬疹との鑑別における TARC 検査の感度と特異度：

### ① 多施設共同研究(A)

(TARC 陽性のカットオフ値：4,000pg/mL)

DIHS/DRESS：96.7% (29/30)

SJS/TEN：13.3% (2/15)

MPE/EM：11.8% (2/17)

・感度：96.7%、特異度：87.5%

### ② 多施設共同研究(B)

(TARC 陽性のカットオフ値：4,000pg/mL)

DIHS/DRESS：100% (11/11)

SJS/TEN：0% (0/18)

MPE/EM：33% (5/15)

・感度：100%、特異度：84.8%

### ③ 単施設臨床研究(C)

(TARC 陽性のカットオフ値：13,900pg/mL)

DIHS/DRESS：100% (6/6)

SJS/TEN：0% (0/5)

MPE：21.4% (3/14)

EM：5.4% (2/37)

Erythroderma：20% (1/5)

Toxicoderma：0% (0/17)

・感度：100%、特異度：92.3%

### ④ 先進医療研究(D)

(TARC 陽性のカットオフ値：4,000pg/mL)

DIHS/DRESS：83.3% (5/6)

SJS/TEN：0% (0/1)

MPE：3.1% (1/32)

EM：20.0% (3/15)

EM major：50.0% (2/4)

Viral rash：0% (0/1)

・感度：83.3%、特異度：88.7%

2) 血清 sOX40 検査の併用が DIHS/DRESS の診断精度に及ぼす影響：

① sOX40 値と TARC との相関：有意な正の相関 ( $r = 0.597$ ,  $p < 0.0001$ ) を認めた。

② TARC 値単独による鑑別能：TARC 陽性のカットオフ値を 4,000pg/mL とした場合の鑑別能は、感度：71.8%、特異度：76.7%であった。

③ sOX40 値単独による鑑別能：sOX40 陽性のカットオフ値を 213pg/mL とした場合の鑑別能は、感度：66.7%、特異度：80.0%であった。

④ TARC 値と sOX40 値の併用による鑑別能：TARC 値と sOX40 値のいずれかが陽性であれば陽性とした場合の鑑別能は、感度：84.6%、特異度：73.3%であった。

## D. 考察

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

も早期診断に苦慮することがある。

今回、これまでに実施されてきた主な臨床研究について、DIHS/DRESS の鑑別診断における TARC 検査の鑑別性能を検討した結果、すべての研究において、感度、特異度ともに比較的良好な結果が得られた。さらに DIHS/DRESS の新規バイオマーカー候補として最近報告された sOX40 値と併用することにより感度がさらに向上する可能性が示された。今回の解析の結果、薬疹の日常診療において、血清 TARC 値が DIHS/DRESS の早期診断の有力な手がかりとなり得ることが示された。

## E. 結論

血清 TARC 値が、DIHS の早期診断の補助として有力な指標となり得ることが検証された。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.042.
3. 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.

4. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H: Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 2022, 107(2), 75-81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.07.004.
5. 足立英理子、桑井匠、猪上奈奈、野村尚史、中島沙恵子、石川牧子、浅田秀夫、松井美萌、椋島健治: アパルタミドによる薬疹の 1 例. *皮膚の科学.* 2022, 21 (3) , 212-218.
6. 浅田秀夫: 【薬疹の最前線】DIHS とヘルペスウイルス. *皮膚科.* 2022, 1 (6) , 789-795.
7. 浅田秀夫: 【ウイルスと皮膚疾患-新しい考え方】(Part4)知っておきたいウイルスの話題 DIHS 最近の話題. *Visual Dermatology.* 2022, 21 (10) , 1017-1019.

### 2. 学会発表

1. Biomarkers of DIHS/DRESS. Asada H, 9th Drug Hypersensitivity Meeting, Web, 2022/4/21, 海外, 口頭.

2. Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の治療中に口唇びらんの増悪を来した症例. 宮本鈴加, 西川美都子, 楠本百加, 小川浩平, 宮川史, 新熊悟, 浅田秀夫, 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都市ハイブリッド, 2022/6/2-5, 国内, 口頭.
  3. コロナワクチン接種後に皮膚症状を呈した 2 症例. 吉田徳子, 新熊悟, 小川浩平, 宮川史, 浅田秀夫, 第 115 回近畿皮膚科集談会(492 回大阪地方会・476 回京滋地方会), 大阪ハイブリッド, 2022/7/10, 国内, 口頭.
  4. AGEP との鑑別を要した DIHS の 1 例. 秋岡伸哉, 正嶋千夏, 宮本鈴加, 光井康博, 長谷川文子, 小川浩平, 宮川史, 新熊悟, 浅田秀夫, 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 富山市ハイブリッド, 2022/10/29-30, 国内, 口頭.
  5. AGEP と鑑別を要した非典型薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の 1 例. 岡崎優香, 横山友亮, 大山慎一郎, 有馬亜衣, 中西佑季子, 小川浩平, 浅田秀夫, 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 富山市ハイブリッド, 2022/10/29-30, 国内, 口頭.
  6. Early Diagnostic and Prognostic Biomarkers for DIHS/DRESS. Asada H, DRESS Syndrome Global Conference 2022, Web, 2022/11/5 - 6, 海外, 口頭.
  7. Combination of TARC and soluble OX40 in the diagnosis of DIHS/DRESS. Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Asada H, 日本研究皮膚科学会 第 47 回年次学術大会, 長崎市ハイブリッド, 2022/12/2 -4, 国内, 口頭.
  8. ペムブロリズマブ投与中に生じた苔癬型薬疹の 1 例. 岡崎優香, 小川浩平, 宮川史, 新熊悟, 浅田秀夫, 第 494 回日本皮膚科学会大阪地方会, Web, 2022/12/10, 国内, 口頭.
  9. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) との鑑別を要した薬剤性過敏症候群 (DIHS) の 1 例. 吉田徳子, 新熊悟, 大山慎一郎, 岩佐健太郎, 西村友紀, 小川浩平, 宮川史, 浅田秀夫, 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋ハイブリッド, 2022/12/16-18, 国内, 口頭.
  10. EGFR 阻害薬によるブドウ球菌由来の  $\beta$ -defensin 産生阻害とご瘡様皮疹症への影響. 御守里絵, 西村友紀, 宮川史, 正嶋千夏, 小川浩平, 新熊悟, 浅田秀夫, 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋ハイブリッド, 2022/12/16-18, 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

重症多形滲出性紅斑 診療ガイドライン改定に向けた SJS/TEN 関連臓器障害についての研究

分担研究者 昭和大学横浜市北部病院皮膚科 教授 渡辺秀晃  
研究協力者 京都府立大学医学部呼吸器内科 講師 金子美子  
研究協力者 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 乾 あやの  
研究協力者 高知大学医学部小児思春期医学 教授 藤枝幹也  
研究協力者 新潟大学医歯学系 教授 阿部理一郎  
研究協力者 新潟大学医歯学系 講師 濱 菜摘  
研究協力者 京都大学医学部皮膚科 教授 椛島健治  
研究協力者 京都大学医学部皮膚科 准教授 野村尚史  
研究協力者 京都大学医学部皮膚科 准教授 中島沙恵子  
研究協力者 横浜市立大学医学部皮膚科 教授 山口由衣  
研究協力者 藤山 幹子 四国がんセンター併存疾患センター 部長  
研究協力者 京都府立大学医学部眼科 教授 外園千恵  
研究協力者 理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー 薙田泰誠

**研究要旨** Stevens Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)は角膜障害などの合併症の他、呼吸器障害も認めるがこれまで疫学調査を含めその詳細は検討されていない。本研究班で Stevens Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臓器合併症に対する全国調査を行い、本年度は特に呼吸器障害について検討を行った。SJS/TEN 392 症例で罹患後新規の呼吸器症状（咳または痰あるいは酸素投与）を認めた例（64 例）は、水疱びらん面積( $P<0.0001$ )、口腔、内出血性びらん( $P<0.0038$ )、陰部びらん( $P<0.0054$ )等の上皮粘膜障害と強い関連を認めたが、眼症状の有無とは関連を認めなかった。392 症例の発症 2 か月時点の死亡確率は 11.5%、経鼻酸素投与例では 17.6%であった。マスク酸素投与例 19 例の死亡確率は発症 1 ヶ月時点で 42.6%、2 ヶ月時点では 59.8%と急上昇した。2016 年に SJS/TEN のガイドラインが作成された。本研究班では本年度その改訂に向けて幾つかの項目について訂正・追記の準備を行った。

**A. 研究目的**

重症薬疹の呼吸器障害は重症度評価の重点因子であるがその詳細は不明である。Stevens Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臓器合併症に対する全国調査の解析結果を報告する。  
さらに 2016 年に SJS/TEN のガイドライン作成が行われたが、その後 SJS/TEN に対する新しい知見もありガイドライン改訂に向

け検討が必要と考えられる。

**B. 研究方法**

重症薬疹研究班による SJS/TEN 全国疫学調査 2 次調査症例(2016-2018 年)を対象に、皮膚科医に関連臓器障害について書面で 3 次調査を行った。  
SJS/TEN ガイドライン改訂に向け SJS/TEN 全国調査(2016-2018 年)および 2016 年以降の SJS/TEN に関する論文報告を元に次の検討を行った。  
・発症機序・病態

- ・基礎疾患
- ・SJS/TEN 治療指針（ステロイドパルス療法含む）
- ・原因薬剤
- ・本症に対する感染症の関与
- ・皮膚・粘膜以外の臓器病変
- ・肺病変
- ・マイコプラズマ感染が原因の場合の治療法
- ・SJS/TEN と DIHS のオーバーラップ
- ・SJS/TEN の眼病変

### （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

### （SJS/TEN 関連呼吸器障害）

SJS/TEN 392 症例で罹患後新規の呼吸器症状（咳または痰、あるいは酸素投与）を認めた例（64 例）は、水疱びらん面積( $P < 0.0001$ )、口腔内出血性びらん( $P < 0.0038$ )、陰部びらん( $P < 0.0054$ )等の上皮粘膜障害と

強い関連を認めたが、眼症状の有無とは関連を認めなかった。392 症例の発症 2 か月時点の死亡確率は 11.5%、経鼻酸素投与例では 17.6%であった。マスク酸素投与例 19 例の死亡確率は発症 1 ヶ月時点で 42.6%、2 ヶ月時点では 59.8%と急上昇した。

### （ガイドライン改訂）

- ・発症機序・病態

ある一定の human leukocyte antigen(HLA) アレルを有する人において、薬剤が外来抗原として認識され、活性化された T 細胞あるいは NK 細胞から産生される因子が表皮を傷害することにより生じる。SJS/TEN の表皮の傷害、つまり表皮細胞の細胞死には、アポトーシスとネクロプトーシスという異なる機序の細胞死が混在している。アポトーシスは可溶性 Fas リガンド、パーフォリン/グランザイム B、グラニューライシンなどにより誘導される。ネクロプトーシスは単球が放出するアネキシン A1 により生じる。ネクロプトーシスの誘導には、好中球が放出する neutrophil extracellular traps (NETs) の関与の可能性も明らかになっている。

これらの細胞死の誘導には細胞傷害性 T 細胞などが放出する TNF- $\alpha$  などのサイトカインも重要な役割を果たしている。TNF- $\alpha$  は直接的にアポトーシスとネクロプトーシスを誘導するだけでなく、グラニューライシンの mRNA 発現を上昇させるなど、間接的にも細胞死を誘導する。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞・発症リスクとしての遺伝的背景

の機能低下、pro-inflammatory cytokine の産生亢進による T 細胞の活性化亢進などが

推測されている。

・ SJS/TEN 治療指針（ステロイドパルス療法含む）

2016年-2018年の本邦の疫学調査において、SCORTEN スコアから予想される死亡率と実際の死亡率の比を治療法別に算出したところ、最も死亡率が低下したのは高用量ステロイド療法（rate: 0.40; 95 %CI: 0.17-0.86）\*であったことからステロイド療法の有用性が示されたこと、また、SCORTEN スコアから予想される死亡率と実際の死亡率の比率を検討したところ、ステロイドパルス療法（rate: 0.52; 95 %CI: 0.31-0.85）は高用量ステロイド療法に次いで2番目に死亡率を減少させる治療法であったことを加筆予定とした。

・ 原因薬剤

次の点を新ガイドラインに加える予定とした。

2016～2018年に本邦で SJS/TEN について重症多形滲出性紅斑調査研究班が疫学調査を施行した（SJS 315 例，TEN 174 例）。その結果，SJS/TEN の被疑薬は，SJS では抗菌薬 19.2%，解熱消炎鎮痛剤 18.1%，抗てんかん薬 7.2%，消化性潰瘍治療薬 6.9%，循環器疾患治療薬 6.6%の順であった。

TEN では抗菌薬 30%，解熱消炎鎮痛剤 13.5%，循環器疾患治療薬 11.0%，消化性潰瘍治療薬 6.7%，抗がん剤 4.7%の順であった。上位3つは2005～2007年の調査と同様の結果で，抗菌薬と解熱消炎鎮痛剤で全体の1/3以上を占めていた。

・ 本症に対する感染症の関与

下記を新ガイドラインに加筆予定とした。

2016～2018年に当班で実施した全国疫学調査結果によると、薬剤の投与の理由となった原疾患はSJSでは感冒・上気道感染が18.4%と1番多く、TENでは悪性腫瘍に次いで感冒・上気道感染が15.5%みられた。

また、マイコプラズマ感染症の合併症はSJSで6.7%(前回2005～2007年の前回調査では3%)、TENでは1.1%(前回調査は2%)に認められた。

成人のSJSの原因は薬剤が大半を占めるのに対して、小児では約半数が感染症によって生じる。原因として、マイコプラズマ感染が最も多く、小児の原因全体の約30%を占めるとされる。成人例を合わせた集計でもマイコプラズマによるSJSの88.9%が35歳以下であったことから、マイコプラズマ感染は若年者のSJSの重要な原因と考えられる。

・ 皮膚・粘膜以外の臓器病変

重症薬疹研究班の全国調査(2016-2018)では、解析対象392例のうち、新たに出現した呼吸器疾患を認めたものは49名(12.5%)であった。新規の酸素投与は48例、そのうち人工呼吸管理を要した症例は13例であった。

腎機能障害及び肝機能障害は、それぞれ新規の呼吸器疾患の出現と関連しており、予後も不良であった。経過中の新規透析血液透析導入12例のうち、転記は生存5名、死亡7名であった。薬剤性胆管消失症候群例が1例みられた。

肝臓については、急速に肝細胞が脱落・壊死する急性肝不全型と胆管傷害によって胆管が消失し、胆汁うっ滞性の肝硬変へいたる慢性肝不全型がある。

腎臓は、表皮細胞壊死により生じる血液循環量減少による腎前性腎不全の他、薬剤によるものは中毒、アレルギー・免疫学的機序、尿路閉塞などの機序が考えられ、病態として間質性障害や尿細管障害・閉塞、糸球体障害などによる腎障害が知られている。急性腎不全(急性腎障害)発症のリスク因子として、敗血症を含む感染症、薬剤(アロプリノール、抗菌薬、NSAID)、慢性腎臓病、低アルブミン血症が報告され、急性腎障害は約 19%に認められ、このうち透析導入が 15%、長期透析は 5%に認められている。さらに、死因の予測因子として有意なものは、感染症(敗血症、肺炎、結核)、加齢、慢性疾患、血液悪性疾患に加えて(急性)腎不全が挙げられている。

#### ・SJS/TEN と DIHS のオーバーラップ

2021 年に当班で実施された薬剤過敏症症候群 (DIHS) の全国疫学調査結果 293 例のうち、SJS/TEN と DIHS のオーバーラップは 10 例(3.4%)であった。選択された治療法はステロイド療法 10 例 (100%)、パルス療法 6 例 (60%)、免疫グロブリン静注療法 4 例(40%)、血漿交換療法 1 例 (10%)、その他(免疫抑制剤)1 例(10%)であった。CMV 治療を行っていたのは 3 例(30%)であった。

(表参照)

#### ・眼症状について

感冒薬による重篤な眼合併症を伴う

SJS/TEN の発症機序について、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN では、何らかの微生物感染を思わせる感冒様症状に対する感冒薬の投与が誘因となって発症していることが多い。感冒薬を介した発症機序としては、感冒薬により PGE<sub>2</sub> 産生が抑制され、PGE<sub>2</sub>—EP3 受容体を介した炎症抑制機構が抑制されることが関与していることが示唆されている。マウスを用いた研究から、PGE<sub>2</sub> が EP3 受容体を介して皮膚粘膜炎症を抑制していることが明らかとなっている。また、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者の眼表面組織では、PGE<sub>2</sub> の受容体の一つである EP3 の蛋白発現が著明に抑制されていることもわかっている。

感冒薬による重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の病態に、自然免疫応答の関与について、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN では、何らかの微生物感染を思わせる感冒様症状に対する感冒薬の投与が誘因となって発症していることから、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の病態に微生物に対する自然免疫応答の異常が推測されている。重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の血漿中に増加している miRNA が自然免疫制御にかかわっていることもわかっている。

慢性期の眼後遺症に対する新しい治療について、SJS 及び TEN の急性期に眼表面粘膜が広範囲に脱落すると、角膜上皮が消失して角膜表面を結膜上皮が覆う (角膜上皮幹細胞疲弊症と呼びます)。このために角膜混濁と不正乱視を伴う視力低下、眼表面の癒



着をきたす。

このような視力障害に対して輪部支持型コンタクトレンズ（サンコン Kyoto-CS®）が開発され、保険適応となった。このレンズは直径が大きく（13.0、14.0mm）角膜全体を覆い、SJS 及び TEN 眼後遺症での視力改善が可能です。レンズが角膜全体を覆うため、ドライアイ症状を緩和する。

また眼表面の高度の癒着に対して、これまで羊膜移植が行われたが効果が不十分な場合もあった。羊膜を基質とする培養自家口腔粘膜上皮シート移植は、SJS 及び TEN 眼後遺症の高度癒着を改善させる作用があり、2022 年に保険診療となった。癒着の改善により上述した輪部支持型コンタクトレンズの装用が可能となったり、白内障手術の併用で視力を改善させることが可能となる。

#### D. 考察

SJS/TEN で罹患後新規の呼吸器症状を認めた症例は、発症 2 か月時点の死亡確率が 10%を超え、さらにマスク酸素投与例の死亡確率は発症 1 ヶ月時点で 42.6%、2 ヶ月時点では 59.8%と急上昇した結果より、SJS/TEN に対する発症早期からの集約的治療の必要性が窺える。SJS/TEN の死亡率が全国調査でそれぞれ 4%、5%と高かったことから、新ガイドライン改訂においては、早期診断法、集約的治療、新しい治療法を組み入れ、SJS/TEN の救命率向上に繋がるものとする。

#### E. 結論

SJS/TEN 重症度分類では呼吸器障害は重症判定となる。マスク酸素投与例の死亡確率は発症 1 ヶ月で 40%を超え、経鼻酸素投与に比較し 3 倍の死亡確率であった。新ガイドラインは皮膚科医を含む医師に役立つものとするために、あらゆる角度から新しい知見を加え、救命率増加に寄与する改訂を行う。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Maeda K, Tanioka T, Takahashi R, Watanabe H, Sueki H, Takimoto M, Hashimoto S, Ikeo K, Miwa Y, Kasama T, Iwamoto S. MCAM+CD161- Th17 Subset Expressing CD83 Enhances Tc17 Response in Psoriasis. J Immunol, in press
2. Suzuki M, Koshikawa S, Watanabe H, Inomata N, Yamaguchi Y, Aihara M, Sueki H: Elevated serum osteopontin levels in patients with severe cutaneous adverse drug reactions. J Dermatol, 50(4): 536-540, 2023.
3. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Hiroaki Azukizawae, Asada H, Yuko Watanabe, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Manabu Ohyamag, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomurai T, Kabashimai K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niiharam H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with

systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 2022 Aug; 107(2):75-81.

4. 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, 49: e221-e223.
5. 渡辺秀晃: Stevens-Johnson 症候群 (SJS). 皮膚疾患最新の治療, 2023-2024, 高橋健造, 佐伯秀久 編, 南江堂, 東京, pp 116, 2022
6. 渡辺秀晃: Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN). アレルギー総合ガイドライン 2022, pp347-352, 2022.
7. 渡辺秀晃: 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, 常深祐一郎, 渡辺大輔 編, 文光堂, 東京, pp 135-138, 2022
8. 渡辺秀晃: SJS と TEN. 今日の皮膚疾患治療指針, 佐藤伸一, 藤本学, 門野岳史, 梶島健治 編, 医学書院, 東京, pp 636-642, 2022.
9. 渡辺秀晃: 薬疹. 今日の治療指針, 福井次矢, 高木誠, 小室一成 編, 医学書院,

東京, pp 1288-1290, 2022.

## 2. 学会発表

1. 小林香映, 渡辺秀晃: 新しい薬疹(分子標的薬、抗アンドロゲン薬による薬疹を中心に).第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2022.
2. 北島真理子, 小林香映, 石橋 智, 渡辺秀晃, 猪又直子: 田植え体験後に同時に発症した水田皮膚炎の親子例. 第 38 回日本臨床皮膚科医学総会・臨床学術大会(鹿児島, 2022.4)
3. 萩原愛理奈, 田代康哉, 渡辺秀晃, 佐々木大和, 平井由花, 城内和史, 小林香映, 吉田光範, 猪又直子: 浴室での外傷を契機に発症した *M.abscessus* および *M.fortuitum* による重複感染症の 1 例. 第 1 2 1 回日本皮膚科学会総会 (京都, 2022.6)
4. 西村望, 三輪 佑, 渡辺秀晃, 須長由真, 荒木信之, 田代康哉, 城内和史, 小林香映, 猪又直子: 上行結腸平滑筋肉腫の転移進行中に急激に発症した Wells 症候群の 1 例. 第 1 2 1 回日本皮膚科学会総会 (京都 2022.6)
5. 濱本辰典, 須長由真, 渡辺秀晃, 三輪佑, 村上遙子, 小林香映, 猪又直子: Lichen planus pemphigoides の 1 例. 第 1 2 1 回日本皮膚科学会総会 (京都 2022.6)
6. 山口文太郎, 境井尚大, 和泉光晃, 青木道, 五味百梨佳, 保坂浩臣, 渡辺秀晃: 免疫チェックポイント阻害薬投与によ

り発症し、潰瘍形成がみられた扁平苔癬様皮疹の1例. 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (2022.8)

7. 辛和樹, 田村崇行, 平井由花, 萩原愛理奈, 佐々木大和, 西村望, 城内和史, 渡辺秀晃, 小林香映, 飯島正文, 木崎順一郎, 恩田秀寿, 猪又直子: 高度な眼症状がみられた Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の1例. 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (2022.8)
8. 山口文太郎, 境井尚大, 桜井隆善, 青木道, 五味百梨佳, 保坂浩臣, 渡辺秀晃: 総合感冒薬に含まれるアリルイソプロピルアセチル尿素による固定薬疹の1例. 第904回日本皮膚科学会東京地方会, (Web 開催, 2022.12)

#### 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

表

ステロイド療 法	パルス療 法	ヒト免疫グロブ リン療法	血漿交換療 法	その他	例数 (%)
○	○	○	×	×	1 (10%)
○	○	×	×	×	5 (50%)
○	×	×	×	×	1 (10%)
○	×	○	○	×	1 (10%)
○	×	○	×	○	1 (10%)
○	×	○	×	×	1 (10%)
10 例	6 例	4 例	1 例	1 例	10 (100%)

不明を除く

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

**研究要旨** 重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性の疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多い

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

### A. 研究目的

重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性の疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の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。

重症薬疹発症における重要な現象の表皮細胞死の発生メカニズムについて、これまでアポトーシスによる細胞死であると考えられてきた。我々は新たにネクロプトーシスという別の細胞死形態が生じることを明らかにしてきたが、未だその詳細は不明な点が多い。

本研究課題において、これらの我々の成果に基づき、新規のバイオマーカーの検索を行い、早期診断および治療法の開発に結びつけることを目的とする。

### B. 研究方法

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

#### (倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者

に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、新潟大学医歯学総合研究科の倫理委員会にて承認を得た。試料提供者からは本委員会で検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

### C. 研究結果

これまでの研究で、重症薬疹患者の PBMC にそれぞれの原因薬剤を初回添加し、5 日後に無血清培地に置換後、再度原因薬剤を添加した。24 時間後に培養上清を採取した。同様に通常薬疹患者の PBMC から培養上清を採取した。上清を質量分析にて解析したところ、重症薬疹ならびに通常薬疹上清からそれぞれ 500 種程度のタンパクが同定された。通常薬疹患者からの培養上清と比較を行ったところ 80 種程度のタンパクが重症薬疹上清のみに認められた。次にこれらの特定のタンパクの量を選択反応モニタリングを用いて解析をおこなったところ、10 種程度のタンパクで量的な上昇も確認できた。さらに ELISA 法を用いて、実際の患者血清において測定を行ったところ、健常人に比較し重症薬疹血清においてそれらのタンパク質の濃度上昇が見られた。

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

られることを明らかにした。

#### D. 考察

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

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

#### E. 結論

重症薬疹におけるバイオマーカー探索を行い、数種の候補タンパクを同定できた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May;10(5):1155-1167.

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 Apr;36(4):e310-e313.

##### 2. 学会発表

1. 阿部理一郎, 最近の重症薬疹の話題  
第71回日本アレルギー学会学術大会, 令和3年10月9日, 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

薬疹発症機序と臨床像の関連について 日本における薬疹データベースに基づく考察

分担研究者 橋爪秀夫 磐田市立総合病院皮膚科 部長

**研究要旨** 薬疹は薬剤有害事象の一つで、最も頻度が高く、重症化して生命を脅かすこともあるため、迅速かつ適切な対応が求められる。本研究では、日本における唯一の薬疹データベースである日本皮膚免疫アレルギー学会における薬疹データベースを用いて、薬疹発症の原因となる薬剤および薬剤別の臨床像の違いについて調査し、その機序としてハプテン説と p-i 説における臨床像との関連を検討した。

**A. 研究目的**

薬疹は薬剤有害事象の一つであるが、その診断の一助として、医師自身の経験や学会・雑誌などの報告、薬剤副作用データベースが重要である。本研究では、日本皮膚免疫アレルギー学会による薬疹データベースを用いて、我が国の薬疹の現状を把握するとともに、薬疹の機序と臨床型との関連について考察した。

**B. 研究方法**

著者らは2009年から日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会との共同研究として薬疹データベースの構築に取り組んで、2023年3月現在766症例を登録している。本データベース登録症例の内容を臨床型および原因薬剤別に検討した

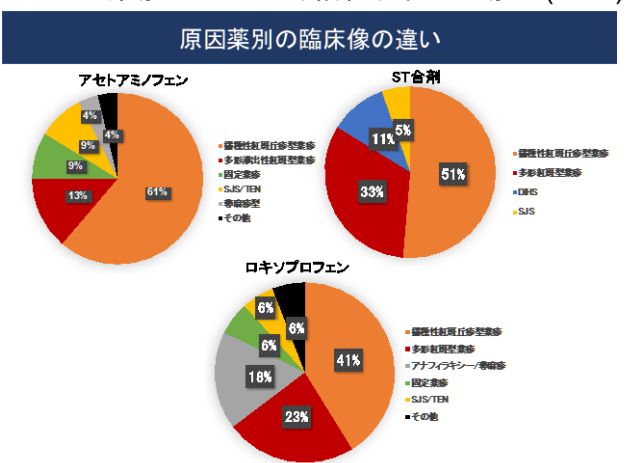
**(倫理面への配慮)**

本研究に用いた薬疹データベース構築に関する研究は、参加協力施設の倫理審査委員会において承認を受けた上で行われている。本研究への同意に関しては、各協力施設にてオプトアウトにて情報開示されている。

**C. 研究結果**

本データベースに登録されている薬疹の715例(2022年9月時点)の臨床分類の内訳では、播種状紅斑丘疹型(MPE)が45%、多形紅斑型(EM)が17%であり、両者を併せると6割以上を占める。原因薬剤別にみたトップ7は、アセトアミノフェン、ペニシリン製剤(アモキシシリン+アンピシリン)がそれぞれ10%程度、ST合剤、ロキソプロフェン、カルバマゼピン、セ

レコキシブがそれぞれ5%程度であった。アセトアミノフェンの薬疹のタイプは、播種状紅斑丘疹型(MPE)



を呈するものが最も多く49例(61%)、多形紅斑型(EM)が11例(14%)、固定薬疹が7例(9%)で、重症薬疹であるSJS/TENは7例(9%)であった(図1)。

図1. 原因薬剤別による臨床型の頻度

一方、ペニシリン製剤、とくにアモキシシリンとアンピシリンなどのアミノペニシリン系は、点滴製剤や内服製剤など様々な用法に対する製剤があることから、

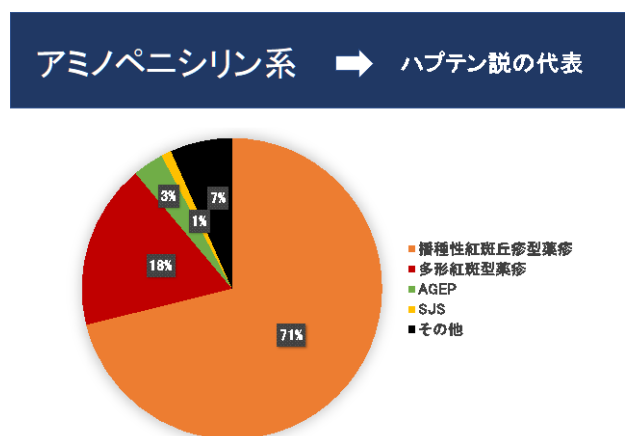


図 2. アミノペニシリン系による薬疹の臨床型  
日常診療でもよく用いられている。これらの薬

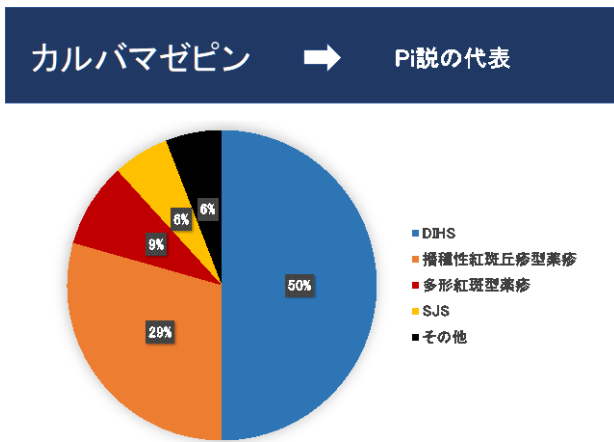


図 3. カルバマゼピンによる薬疹の臨床型

疹のうち、EM 型は2割、MPE 型は7割であったが、SJS や AGEP などの重症例は極めて稀であった(図 2)。ST 合剤でも、8 割以上が MPE 型と EM 型であるが、DIHS(11%)および SJS(5%)など重症例もあり、多彩であった。ロキソプロフェンは MPE/EM 型が 64%程度と最多であるが、蕁麻疹やアナフィラキシーなどの I 型過敏症が 18%と比較的多い点が特徴的で、固定薬疹の症例もみられた。カルバマゼピンでは、驚くべきことに半数が DIHS で、軽症の MPE は3割、EM は 1 割以下であった(図 3)。セレコキシブによる薬疹は MPE/EM が 9 割以上を占めており、重症のものは稀であった。

#### D. 考察

本研究から、薬疹の臨床型には薬剤固有の傾向があることが示唆された。薬疹臨床型の規定因子はまだ解明されていないが、我々の薬疹データからは、薬剤によって、特有の傾向があることが示唆される。最近の研究で、原因薬剤の化学構造によって、少なくとも以下の3つのT細胞活性化機序が存在することが明らかになっている(Pichler, Allergy, 2022)。

- 1)ハプテン様式: 薬剤が自己蛋白を修飾(ハプテン化)し、非自己蛋白としてT細胞に認識される。
- 2)P-i説: 薬剤がHLAやT細胞受容体の特異な構造に非共有結合することで、T細胞が刺激伝達されて活性化される。
- 3)altered self-peptide説: HLAの溝にはまり込むよ

うに薬剤が非共有結合し、自己ペプチドの構造変化が起こり、非自己として認識される。

古くからの検討により、EM(紅斑性薬疹)症例では、血中に免疫複合体や皮膚部血管周囲にIgMやC3の沈着が見られることが知られている(Bushkel, JID 1980)から、薬疹として発症する場合は、薬剤関連抗原がB細胞をも活性化するハプテンが関与しているものである可能性が高い。これを裏付けるごとく、本データベースの解析でも、ハプテンとなりうるアミノペニシリン系では、他薬剤よりもEM型が多かった。一方、P-i説では、薬剤の弱い結合にてT細胞活性化を起こすためにB細胞活性化や抗体産生は起こらない。我々の統計解析でも、本機序によって生じるカルバマゼピンでは、DIHSやMPE型が多く、EM型は少ないことが示された。(図4)。一方、ST合剤などのサルファ剤においては、その代謝産物がハプテンとなる場合と、非共有結合を介してT細胞活性化をおこすP-i反応との両者の存在が実験的に示されている。確かに、ST合剤では、EM型もMPE型やDIHSなど多彩な臨床型がみられていた。

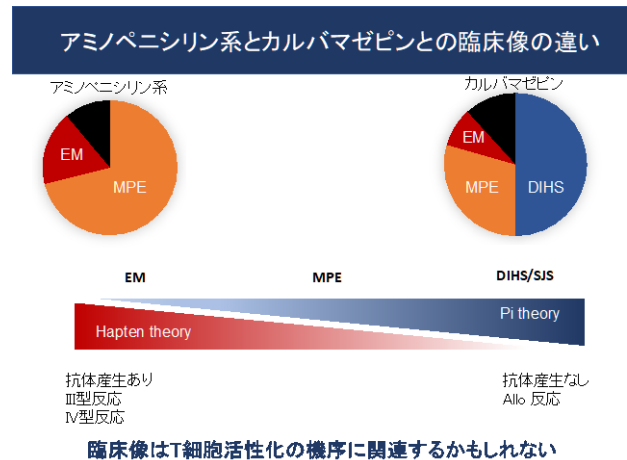


図4. 臨床型とT細胞活性化機序(仮説)

本研究から、薬疹の臨床型におけるT細胞の活性化機序との関連が示された。さらに、患者の個々の遺伝的要因や免疫応答の特徴との関連性を明らかにすることにより、個々の患者に対して最適な薬剤を選択することが可能になり、薬疹の発症リスクを減らすことができるかもしれない。今後の研究がさらなる知見をもたらすことで、薬疹に関する医療の質が向上することが期待される。

#### E. 結論



薬疹データベースを利用し、薬疹発症の原因薬剤および薬剤別の臨床像を明らかにすることによって、薬疹発症機序の推測が可能かもしれない。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ubukata N., Nakatani E., Hashizume H., Sasaki H., Miyachi Y., Risk factors and drugs that trigger the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A population-based cohort study using the Shizuoka Kokuho database, *JAAD Int*, 11,24-32,2023
2. Sunaga Y., Hama N., Ochiai H., Kokaze A., Lee E. S., Watanabe H., Kurosawa M., Azukizawa H., Asada H., Watanabe Y., Yamaguchi Y., Aihara M., Mizukawa Y., Ohyama M., Abe R., Hashizume H., Nakajima S., Nomura T., Kabashima K., Tohyama M., Takahashi H., Mieno H., Ueta M., Sotozono C., Niihara H., Morita E., Sueki H., Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients, *J Dermatol Sci*, 107,75-81,2022
3. Hashizume H., Nakatani E., Sato Y., Goto H., Yagi H., Miyachi Y., A new susceptibility index to predict the risk of severe herpes zoster-associated pain: A Japanese regional population-based cohort study, the Shizuoka study, *J Dermatol Sci*, 105,170-5,2022
4. 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 in Japan, *J Dermatol*, 49,303-7,2022
5. Hashizume H., Ajima S., Ishikawa Y., Emergence of Behçet's disease post-SARS-CoV2-vaccination: two clinical cases in Japan, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 36,e248-e9,2022
6. Hashizume H., Ajima S., Ishikawa Y., Immunoglobulin A vasculitis post-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination and review of reported cases, *J Dermatol*, 49,560-3,2022

7. Hashizume H., Current Understanding of Immunological Skin Diseases: Atopic Dermatitis, Generalized Anhidrosis, and Drug Hypersensitivity, *Int J Mol Sci*, 23,2022

8. 橋爪秀夫 1. OTC 医薬品, サプリメント. 目で見て役立つ薬疹の上手な診かた・対応ガイド. 阿部理一郎 編. pp24-28. 2022. 4. 診断と治療社 東京.

9. 橋爪秀夫 II 湿疹と薬疹 1. 湿疹型薬疹. 湿疹のすべて. 戸倉新樹 編. pp172-174. 2022.6. 学研メディカル秀潤社. 東京.

10. 山口正雄、水川良子、浅田秀夫、阿部理一郎、岩永賢司、高澤知規、高橋勇人、長尾みづほ、中込一之、中村陽一、新原寛之、橋爪秀夫、福家辰樹、福田英嗣、藤山幹子、松倉節子、光畑裕正、宮川史、蒔田泰誠、山口由衣、渡辺秀晃. 第 12 章 薬物アレルギー. アレルギー総合ガイドライン 2022 一般社団法人日本アレルギー学会. pp323-364. 2022.10. 協和企画. 東京.

### 2. 学会発表

1. Hideo Hashizume, Eiji Nakatani, Yoshiki Miyachi: Hydrochlorothiazide (HCT) augments incidence of non-melanoma skin cancers (SCs) in an elderly Japanese cohort with hypertension: The Shizuoka Study. 第 47 回日本研究皮膚科学会. 2022.12. 長崎 /Web.
2. 橋爪秀夫: 薬疹データベース構築の進捗状況. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会. 2022.12. 名古屋.
3. 橋爪秀夫: 専門部会報告 薬疹部門. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会. 2022.12. 名古屋.
4. 石川優人、安島さやか、橋爪秀夫: 粘膜症状のみを呈した Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 2022. 6. 京都.

## 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生物統計学	教授	手良向 聡
京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学	助教	藤川 桂
京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学	大学院生	中田 美津子

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）による眼後遺症患者を対象として開発された輪部支持型コンタクトレンズ（CL）について、薬事承認後の効果と有害事象を調査した。対象は 2016 年 2 月～2022 年 2 月に輪部支持型 CL を処方された 80 例であり、77 例が装用を完了した。同意取得時の年齢は  $54.5 \pm 14.5$  歳（平均  $\pm$  SD）、罹病期間は  $23.6 \pm 15.6$  年であった。装用前の眼鏡最良矯正視力（logMAR 平均 1.28）と比して装用 6 か月目に CL 最良矯正視力（同 0.88）は有意に改善し、0.1 以上の改善を 56 例（72.7%）、0.2 以上の改善を 51 例（66.2%）に認めた。他覚所見は「球結膜充血」、自覚症状は「目の痛みの程度」「目の乾燥の程度」が有意に改善した（いずれも  $P < 0.001$ ）。13 例（16.5%）に 18 件の有害事象（軽度、中等度）が発現し、角膜上皮欠損 8 例（10.1%）、眼瞼炎 2 例（2.5%）、その他であり、このうち角膜上皮欠損 1 例が因果関係ありと判断された。輪部支持型 CL は製造販売後の多数例において眼後遺症の視力改善、自覚症状の軽減に有用であることが明らかとなった。

**A. 研究目的**

Stevens-Johnson 症候群（SJS）と中毒性表皮壊死融解症（TEN）は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。輪部支持型コンタクトレンズ（CL）は SJS/TEN 眼後遺症の視力改善と症状軽減を目的に独自にデザインされたもので、2016 年に薬事承認を得た医療機器である。製造販売後の成績を検

証、考察した。

**B. 研究方法**

対象は SJS/TEN による眼後遺症を有する症例で調査に同意したもの。目標症例数を 70 眼として症例登録を行い、装用完了者を対象に装用 6 か月後の CL 最良矯正視力、他覚所見、自覚症状を装用前と比較した。また、全症例を対象に有害事象を集約した。

### (倫理面への配慮)

GPSP(Good Post-marketing Study Practice)に基づき京都府立医科大学の治験審査委員会の承認のもとに実施した。

### C. 研究結果

2016年2月～2022年2月に80例が登録され、1例が未使用、2例が装用中止、77例が装用を完了した。同意取得時の年齢は $54.5\pm 14.5$ 歳(平均 $\pm$ SD)、罹病期間は $23.6\pm 15.6$ 年であった。

装用前の眼鏡最良矯正視力(logMAR平均1.28)と比して装用6か月後のCL最良矯正視力(同0.88)は有意に改善しており、1段階(0.1以上)の改善を56例(72.7%)、2段階(0.2以上)の改善を51例(66.2%)に認めた。他覚所見は「球結膜充血」が、自覚症状は「目の痛みの程度」「目の乾燥の程度」が有意に改善した(いずれも $P<0.001$ )。79例中13例(16.5%)に18件の有害事象(軽度、中等度)が発現し、角膜上皮欠損が8例(10.1%)、眼瞼炎2例(2.5%)、その他であった。このうち角膜上皮欠損1例が因果関係ありと判断された。

### D. 考察

輪部支持型CLは製造販売後の多数例においても医師主導治験と同様に、眼後遺症の視力改善、自覚症状の軽減に有用であった。

### E. 結論

輪部支持型CLはSJS/TENによる眼後遺症の視力改善、自覚症状の軽減に有用である。今後、角膜上皮欠損の発生に留意した普及が望ましい。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

- 論文発表
1. Aziza Y, Itoi M, Ueta M, Inatomi T, Kinoshita S, Sotozono C. Limbal-Rigid Contact Lens Wear for the Treatment of Ocular Surface Disorders: A Review. *Eye Contact Lens*. 48(8):313-317, 2022.
2. 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.
3. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese

- patients. *J Dermatol Sci.* 107(2):75-81, 2022.
4. 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.* 16 (12):e0260730, 2022.
  5. Ingen-Housz-Oro S, Schmidt V, Ameri MM, Abe R, Brassard A, Mostaghimi A, Paller AS, Romano A, Didona B, Kaffenberger BH, Ben Said B, Thong BYH, Ramsay B, Brezinova E, Milpied B, Mortz CG, Chu CY, Sotozono C, Gueudry J, Fortune DG, Dridi SM, Tartar D, Do-Pham G, Gabison E, Phillips EJ, Lewis F, Salavastru C, Horvath B, Dart J, Setterfield J, Newman J, Schulz JT, Delcampe A, Brockow K, Seminario-Vidal L, Jörg L, Watson MP, Gonçalo M, Lucas M, Torres M, Noe MH, Hama N, Shear NH, O'Reilly P, Wolkenstein P, Romanelli P, Dodiuk-Gad RP, Micheletti RG, Tiplica GS, Sheridan R, Rauz S, Ahmad S, Chua SL, Flynn TH, Pichler W, Le ST, Maverakis E, Walsh S, French LE, Brügggen MC. Post-acute phase and sequelae management of epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary DELPHI-based consensus. *Orphanet J Rare Dis.* 18(1):33, 2023.
  6. 橋本公二, 飯嶋正文, 塩原哲夫, 朝比奈昭彦, 池澤善郎, 南光弘子, 伊崎誠一, 堀川達弥, 古川福実, 白方裕司, 藤山幹子, 狩野葉子, 相原道子, 末木博彦, 北見周, 渡邊秀晃, 森田栄伸, 木下 茂, 外園千恵. 薬剤性過敏症症候群. 改定新版重篤副作用疾患別対応マニュアル第4集 6-21, 2023.
2. 学会発表
    1. Sotozono C. Research and Development of Cultivated Oral Mucosal Epithelia Transplantation. Regenerative medicine in ophthalmology, Web, 2022.6.10.
    2. Sotozono C. Mooren's ulcer. The 8th Asia Cornea Society 2022 (ACS), Bangkok, Thailand, 2022.11.24.
    3. 外園千恵. 角膜難病の克服に向けた橋渡し研究と医師主導治験. 第6回日本臨床薬理学会 近畿地方会, Web, 2022.07.16.
    4. 外園千恵, 上田真由美, 糸井素啓, 稲富 勉, 佐竹良之, 島崎 潤, 内野裕一, 許斐健二, 坂林智美, 手良向聡. 難治研究班. SJS/TEN 眼後遺症に対する輪部支持型コンタクトレンズの製造販売後調査. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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  
（死亡例の特徴、およびSJS/TENとDIHSオーバーラップの特徴）

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
研究分担者	橋爪 秀夫	磐田市立総合病院皮膚科 部長
研究分担者	大山 学	杏林大学医学部 教授
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	宮川 史	奈良県立医科大学医学部 講師
研究分担者	渡辺 秀晃	昭和大学医学部皮膚科 教授
研究協力者	濱 菜摘	新潟大学医歯学系 講師

**研究要旨** 本調査は薬剤性過敏症症候群(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を目的に2021~22年に実施した。2021年1月に調査を開始し、二次調査票は2022年6月末までに298例が回収され、重複例を除くと293例であった。死亡の特徴、およびロジスティック回帰分析によるDIHSによる死亡、および全死亡に対する各要因のオッズ比と95%信頼区間については診断基準を満たす194例を分析対象とした。死亡は12例で、そのうち9例がDIHSによる死亡と判断された。死亡例の特徴、およびロジスティック回帰分析は(1)DIHSによる死亡/それ以外(生存+DIHS以外の死亡)、(2)死亡/生存、の各々を分析した。DIHSによる死亡、全死亡の割合が高かったのは病型:DIHSとSJS・TENのオーバーラップ、入院中の合併症あり、パルス療法(無効+悪化)であった。DIHSによる死亡の全例に合併症があった。ロジスティック回帰分析の結果、DIHSによる死亡に対してオッズ比が高かったのは入院中の合併症:内分泌異常40.52(95%CI:4.40-373.08)、同:敗血症33.21(95%CI:5.56-198.31)、同:呼吸器障害15.88(95%CI:3.23-78.01)、同:消化器症状7.35(95%CI:1.49-36.34)、DIHSとSJS・TENのオーバーラップ27.65(95%CI:2.22-343.81)、治療の免疫グロブリン静注療法あり24.01(95%CI:4.23-135.39)、極期の重症度スコア8点以上20.47(95%CI:3.09-135.65)、原疾患:高尿酸血症5.67(95%CI:1.29-24.97)、最被疑薬:アロプリノール5.07(95%CI:1.10-23.29)であった。死亡に対する各要因のオッズ比はDIHSのよる死亡と同様に入院中の合併症あり、入院中の合併症:敗血症、同:内分泌異常、同:呼吸器障害、同:糖尿病、DIHSとSJS・TENのオーバーラップ、免疫グロブリン静注療法あり、Earlyの重症度8点以上で高かった。SJS/TENとDIHSのオーバーラップの特徴について、重複例を除く293例のうち10例について選択された治療法と治療の組み合わせを確認した。

#### 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。前回の調査以降、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.ウイルス学的検査所見(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。

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

昨年度、病型別割合、性・年齢分布、原疾患、既往歴、被疑薬、合併症、治療法、転帰、後遺症、重症度について報告した。今年度は死亡例の特徴、および死亡に対する各要因の影響を、多重ロジスティック回帰分析を用いて分析した。各要因は性と年齢を調整した。また、SJS/TENとDIHSオーバーラップの特徴について報告する。

### (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

1. 死亡例の特徴

二次調査票は2022年6月末までに298例が回収され、重複例を除くと293例であった。死亡の特徴については診断基準を満たす194例を分析対象とした。死亡は12例

(6.2%)で、そのうち9例(4.6%)がDIHSによる死亡と判断された。死亡例の特徴(表1~4)は以下の2通りで分析した。

(1) DIHSによる死亡: 9例 / それ以外(生存+DIHS以外の死亡):185例

(2) 全死亡: 12例 / 生存:182例

死亡例の特徴は、DIHSとSJS・TENのオーバーラップ(10例)でDIHSによる死亡、および全死亡が多く、典型DIHS(71例)でやや少なかった。DIHSによる死亡は男性にやや多かったが差はなかった。平均年齢はDIHSによる死亡例(9例)が69.3歳(±9.3歳)、それ以外(185例)は56.4歳(±17.7歳)でDIHSによる死亡の平均年齢が10歳以上高かった。全死亡例(12例)の平均年齢は66.0歳(±13.6歳)、生存(182例)が56.4歳(±17.7歳)で、死亡例の平均年齢が高かった。

原疾患については原疾患:高尿酸血症あり18例とてんかんあり12例はDIHSによる死亡、および全死亡の割合がやや高かった。三叉神経痛30例と双極性障害26例に死亡例はなかった。

既往歴については糖尿病についてのみ検討した。糖尿病既往歴(含境界型)あり33例に死亡の割合はやや高かったが、関連は認められなかった。最被疑薬について、アロプリノール(17例)はDIHSによる死亡割合が多かった。バクタ(21例)とカルバマゼピン(73例)に死亡との関連は認められなかった。ラモトリギン(15例)に死亡例はなかつ

た。

入院時と極期の臨床症状と死亡との関連について、皮膚の症状口唇・口腔:発赤あり(79例)に死亡が多かったが、他の症状と死亡については関連が認められなかった。検査所見と死亡にも関連は認められなかった。

入院中に何らかの合併症があったのは49例で、全死亡12例中11例に合併症があり、DIHSによる死亡9例の全例に合併症があった。内分泌異常、糖尿病、消化器症状、消化器症状:下血、消化器症状:その他、呼吸器障害、敗血症の合併症があると、DIHSによる死亡割合は高かった。全死亡については消化器症状、消化器症状:下血以外の合併症ありで死亡割合が高かった。

経過観察中の新たな自己抗体や自己免疫疾患の有無とDIHSによる死亡、全死亡との関連は認められなかった。

治療法、治療効果、重症度について、パルス療法実施(48例)のうち、無効+悪化(5例)でDIHSによる死亡および全死亡の割合が高かった。ヒト免疫グロブリン静注療法実施(21例)でDIHSによる死亡、全死亡が多かったが、治療が有効だった12例にDIHSによる死亡はなく、無効、悪化でDIHSによる死亡が多かった。血交換療法が実施された3例は全て死亡、3例中1例は有効、2例は無効であった。CMV治療あり(28例)で死亡が多かった。

Early重症度スコア平均値はDIHSによる死亡5.5点(±2.20)はそれ以外3.37点(±2.14)より高く、全死亡4.73点(±2.61)は生



存 3.38 点(±2.14)より高かった。極期の重症度スコア平均値は DIHS による死亡 6.38 点(±3.07)がそれ以外 4.05 点(±2.55)より高かった。重症度スコアを軽症(スコア 1 点未満)、中等症(スコア 1-3 点)、重症(スコア 4 点以上)に分けて見ると死亡は Early、極期ともに中等症以上に認められ、重症でやや多く、軽症に死亡はなかった。

## 2. ロジスティック回帰分析による DIHS による死亡、および死亡に対する各要因のオッズ比と 95%信頼区間

診断基準を満たす 194 例を分析対象とし、DIHS による死亡に対する各要因のオッズ比と 95%信頼区間を求めた。年齢は 1 歳上がる毎に 1.06(95%CI:1.00-1.13)と高かった。

以下の各項目の分析は性と年齢を調整した。入院中の合併症:内分泌あり 40.52(95%CI:4.40-373.08)、入院中の合併症:敗血症あり 33.21(95%CI:5.56-198.31)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ 27.65(95%CI:2.22-343.81)、治療の免疫グロブリン静注療法あり 24.01 (95%CI:4.23-135.39)、極期の重症度スコア 8 点以上 20.47 (95%CI:3.09-135.65)、入院中の合併症:呼吸器障害あり 15.88(95%CI:3.23-78.01)のオッズ比が高かった。また、入院中の合併症:消化器症状あり 7.35(95%CI:1.49-36.34)、原疾患:高尿酸血症あり 5.67 (95%CI:1.29-24.97)、最被疑薬:アロプリノール 5.07(95%CI:1.10-23.29)で DIHS による死亡のオッズ比が高かった。入院中のなんらかの合併症:なしは死亡が 0 例であった。

死亡に対する各要因のオッズ比は入院中のなんらかの合併症あり 36.98 (95%CI:4.54-301.25)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ 18.68 (95%CI:2.67-130.75)、入院中の合併症:敗血症あり 18.07(95%CI:3.79-72.45)、治療の免疫グロブリン静注療法あり 16.86 (95%CI:4.09-69.46)、入院中の合併症:内分泌異常あり 16.58 (95%CI:3.79-72.45)、Early の重症度 8 点以上 15.55 (95%CI:2.50-96.75)、入院中の合併症:呼吸器障害あり 8.89 (95%CI:1.51- 52.22)で高く、入院中の合併症:糖尿病あり 16.59(95%CI:1.91-144.32)のオッズ比も高かった。今後、性・年齢以外の調整項目についても検討する。

## 2. SJS/TEN と DIHS オーバーラップの特徴

本調査で重複例を除く 293 例を分析対象とした。293 例のうち、SJS /TEN と DIHS のオーバーラップは 10 例(3.4%)であった。以下に 10 例の特徴を示す。

性別は男性 4 例(40%)、女性 6 例(60%)で女性がやや多かった。平均年齢は 60.2 歳(±17.9 歳)、60 歳代が 60%と多かったが、40 歳未満の症例が 20%あった。BMI の平均値は 20.2(±2.8)、標準体重が 90%、肥満が 10%であった。

原疾患に記載されていたのは統合失調症、脳梗塞、三叉神経痛、甲状腺機能亢進症、悪性神経膠腫、症候性てんかん+脳出血術後、感冒+高尿酸血症、悪性リンパ腫+カリニ肺炎予防、等であった。既往歴に記載されていたのは糖尿病、卵巣嚢腫、腰椎ヘルニア、不

整脈、IgA 腎症、高尿酸血症、薬剤性パーキンソニズム、高血圧、等であった。

臨床症状の有症状割合は紅斑(入院時:100%、極期:100%)、紫斑(入院時:10%、極期:10%)、水疱・びらん(入院時: 60%、極期: 80%)、膿疱(入院時: 0%、極期: 10%)、顔面の浮腫(80%)、眼囲蒼白(30%)、紅皮症状態(100%)、口囲皮疹(50%)、粘膜疹 眼症状: 結膜充血(50%)、口腔点状紫斑(20%)、口唇・口腔:発赤あり(90%)、びらん(80%)であった。

最も疑わしい被疑薬はカルバマゼピン(テグレトール)50%で、他の薬剤の記載もあった。

検査所見は末梢血異常あり(80%)、肝機能障害あり(100%)、腎機能障害あり(10%)、CRP 上昇あり(100%)であった。入院中の合併症については、中枢神経障害は全例なし、甲状腺障害あり(20%)、内分泌異常あり(40%)、糖尿病あり(20%)、循環器系疾患(10%)、頻脈は全例なし、消化器症状あり(20%)、下痢は全例なし、下血あり(10%)、消化器症状:その他あり(10%)、呼吸器障害あり(30%)、敗血症あり(40%)、その他の障害あり(20%)であった。呼吸器障害の疾患名に肺炎、カリニ肺炎、咳嗽の記載があった。経過観察中に新たな自己抗体や自己免疫疾患を認めた症例はなかった。

転帰は軽快(60%)、死亡(40%)であったが、そのうち死亡 1 例は現病によると考えられる。死因は敗血症、CMV 肺炎、脳腫瘍、等であった。後遺症はあり(10%)、なし(50%)であった。

重症度スコアは記載があった 7 例の平均値が Early 4.6(±2.4)、極期 6.6(±4.0)で、極期のスコアは DIHS の他の病型と比べて高かった。

SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例で選択された治療法はステロイド療法 10 例(100%)、パルス療法 6 例(60%)、免疫グロブリン静注療法 4 例(40%)、血漿交換療法 1 例(10%)、その他(免疫抑制剤)1 例(10%)であった。CMV 治療を行っていたのは 3 例(30%)であった。表 1 に治療ありの症例数と割合、そのうち効果ありの割合を示す。

表 2 に SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例の治療組み合わせを示す。ステロイド療法+パルス療法を実施した症例が最も多く 50%であった。

## E. 結論

本調査は薬剤性過敏症症候群(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を目的に 2021~22 年に実施した。2021 年 1 月に調査を開始し、二次調査票は 2022 年 6 月末までに 298 例が回収され、重複例を除くと 293 例であった。

死亡の特徴、およびロジスティック回帰分析による DIHS による死亡、および死亡に対する各要因のオッズ比と 95%信頼区間については診断基準を満たす 194 例を分析対象とした。死亡は 12 例で、そのうち 9 例が DIHS による死亡と判断された。死亡例の特徴、およびロジスティック回帰分析は (1) DIHS による死亡/それ以外(生存+DIHS 以外の死亡)、(2)死亡/生存、の各々を分析

した。DIHS による死亡、死亡の割合が高かったのは病型:DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ、入院中の合併症あり、パルス療法(無効+悪化)であった。DIHS による死亡の全例に合併症があった。

ロジスティック回帰分析の結果、DIHS による死亡に対してオッズ比が高かったのは入院中の合併症:内分泌異常 40.52(95%CI:4.40-373.08)、同:敗血症 33.21 (95%CI:5.56-198.31)、同:呼吸器障害 15.88(95%CI:3.23-78.01)、同:消化器症状 7.35 (95%CI:1.49-36.34)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ 27.65(95%CI:2.22-343.81)、治療の免疫グロブリン静注療法あり 24.01 (95%CI:4.23-135.39)、極期の重症度スコア 8 点以上 20.47 (95%CI:3.09-135.65)、原疾患:高尿酸血症 5.67(95%CI:1.29-24.97)、最被疑薬:アロプリノール 5.07(95%CI:1.10-23.29)であった。

死亡に対する各要因のオッズ比は DIHS のよる死亡と同様に入院中の合併症あり、入院中の合併症:敗血症、同:内分泌異常、同:呼吸器障害、同:糖尿病、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ、免疫グロブリン静注療法あり、Early の重症度 8 点以上で高かった。

SJS/TEN と DIHS のオーバーラップの特徴について、重複例を除く 293 例のうち 10 例について選択された治療法と治療の組み合わせを確認した。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomurai T, Kabashimai K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niiharam H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. J Dermatol Sci. 2022 Aug; 107(2):75-81.

### 2. 学会発表

1. Nakata M, Fujikawa K, Morita E, Kurosawa M, Sueki H, Asada H, Kinoshita S, Sotozono C: Dramatic decrease of ocular sequelae in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis cases due to early treatment. American Academy of Ophthalmology (AAO) Annual Meeting, Chicago, 9/30-10/3, 2022.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例の治療とその効果

	治療あり(%)	効果あり(%)
ステロイド療法	10 (100.0%)	—
パルス療法	6 (60.0%)	4/6(66.7%)
ヒト免疫グロブリン療法	4 (40.0%)	2/4 (50.0%)
血漿交換療法	1 (10.0%)	1/1 (100.0%)
その他(免疫抑制剤)	1 (10.0%)	1/1 (100.0%)
CMV 治療	3(30.0%)	—

表2 SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例の治療組み合わせ

ステロイド療法	パルス療法	ヒト免疫グロブリン療法	血漿交換療法	その他	例数 (%)
○	○	○	×	×	1 (10%)
○	○	×	×	×	5 (50%)
○	×	×	×	×	1 (10%)
○	×	○	○	×	1 (10%)
○	×	○	×	○	1 (10%)
○	×	○	×	×	1 (10%)
10 例	6 例	4 例	1 例	1 例	10 (100%)

不明を除く

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日本人薬疹症例の SNP 情報とカルテ情報に基づいて整備した「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて原因薬ごとの薬疹関連遺伝子を探索した。

### B. 研究方法

本研究班で収集された 319 症例の「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」と、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「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：国立医薬品食品衛生研究所 (国衛研)・医薬安全科学部・斎藤嘉朗部長)」で収集した日本人薬疹症例のゲノムデータとのメタ 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

両データベースにおけるアロプリノール誘発薬疹症例 (本研究班、19 人；国衛研、18 人) のメタ GWAS により、関連遺伝子 *HLA-B\*58:01* が検出された (ランダム効果モデル、 $P=1.39 \times 10^{-23}$ 、オッズ比 66.6 (95% 信頼区間、29.3-151.6))。

### D. 考察

それぞれのデータベースではアロプリノール誘発薬疹症例数は 20 人に満たず、また、病型が異なっているにも関わらず (本研究班、主に DIHS；国衛研、全て SJS-TEN)、極めて強力な関連遺伝子のシグナルを検出することができた。今後も国衛研と協働して、カルバマゼピン、ラモトリギン、ゾニサミド、フェニトイン、サルファ剤、フェノバルビタール等による薬疹についてもメタ GWAS を実施する。

## E. 結論

異なる日本人コホートにおけるゲノムデータを用いたメタ GWAS により、薬疹関連遺伝子を検出できる可能性が示された。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 蒔田泰誠. 抗てんかん薬による重症薬疹とファーマコゲノミクス. *Clinical Neuroscience*. 2022 40:1081-1083
2. 蒔田泰誠. 薬物アレルギー関連遺伝子. *臨床免疫・アレルギー科*. 2022 78:49-54
3. 蒔田泰誠. 薬疹とHLA. *皮膚科*. 2022 1:747-754
4. Mushiroda T, Avoidance of cutaneous adverse drug reactions induced by antiepileptic drugs based on pharmacogenomics. *J Hum Genet*. 2023 68:227-230

### 2. 学会発表

1. 蒔田泰誠. 正確で網羅的な薬理遺伝学検査を可能にするターゲット NGS 解析パネルの開発. 第 29 回日本遺伝子診療学会大会, 金沢, 2022 年 7 月 15 日
2. 蒔田泰誠. 遺伝子検査に基づく重症薬疹発症リスクの予測. 第 96 回日本薬理学会年会・第 43 回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 2022 年 12 月 2 日
3. 蒔田泰誠. 薬理遺伝学バイオマーカーの臨床実装. 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 横浜, 2022 年 12 月 16 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重症度スコアの多施設検討

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し、急性期のみでなく回復期にかけても合併症を引き起こす (DIHS/DRESS-associated complications: DACs)。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 (infectious DAC: iDAC) を生じる一方、回復期には自己免疫疾患を発症 (autoimmune DAC: aDAC) 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 (DDS スコア) を作成し提唱してきた。今回、本学のみでなく4施設を加えた5施設において、本スコアの有用性を検証するとともに、DIHS/DRESS 治療につき検討を行った。DDS スコアは重症合併症 (DAC) の予測に有用であることが再確認されただけでなく、CMV 再活性化確認時には早期の抗ウイルス剤による治療介入の必要性、ステロイド治療が合併症発症に及ぼす影響など、今後、DIHS/DRESS を管理していく上で重要な知見を明らかにすることができた。

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)。本スコアの有用性を確認するためには多施設による検証が必要と考えられ、新潟大学、奈良県立医科大学、山梨大学、慶応大学と共同で DDS スコアを検証した。

また今までの検討において、

DIHS/DRESS でみられる致死的な合併症はステロイド使用が危険因子の一つになっている可能性が指摘されており、予後の改善のために治療と合併症に関する検討も行なった。

## B. 研究方法

解析対象としたのは杏林大学、新潟大学、奈良県立医科大学、山梨大学、慶応大学の5施設で2010年から2019年までに入院した症例のうち、臨床情報を取得し条件を満たした48例を対象に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)。

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** 症例の内訳は、年齢25-88歳(中央値 55歳、平均  $56.4 \pm 15$ 歳)、男女比は26:22であった。被疑薬はCarbamazepine (16例)が最多で、Lamotrigine (10例)、Allopurinol (7例)の順であった。入院期間は4-175日(中央値 47.5日、平均  $54.0 \pm 35.0$ )、観察期間は1-80.6ヶ月(中央値 18ヶ月、平均  $21.6 \pm 19.7$ ヶ月)であった。

**2. DDSスコアの検証** DDSスコアを用いて各症例をmild, moderate, severeの3群に

層別化した。層別化前の全体の検討ではDDSスコア early point は、-1-11(中央値 3、平均  $2.8 \pm 0.4$ )、late point で -2-9(中央値 0、平均  $0.2 \pm 0.3$ )であった。入院期間は重症度に比例して長くなり、前回の検討も含め入院期間と重症度は相関していた。DACsおよび死亡例はmoderate, severe群にのみ認められ、mild群の治療経過および予後は全例良好であった。以上の結果から、DDSスコアの重症度の層別化における正確性、合併症や死亡例の予測に関する有用性が今回の多施設検討においても確認された。

**3. DACに関する検討** 今回の検討でDACs(DIHS/DRESS-associated complications)が確認されたのは11症例で(22.9%)、iDAC(infectious DAC)6例、aDAC(autoimmune DAC)5例であった。発症疾患はiDACとして、ニューモシスチス肺炎、CMV肺炎、敗血症で、aDACとして橋本病、脱毛、関節リウマチが見られた。

**4. 治療に関する検討** DIHS/DRESS重症例ではステロイド投与が一般的に用いられ、時にパルス治療も行われる。今回の多施設の検討でも、ステロイド単独使用のみでなくパルス治療、IVIg療法の併用や、ステロイドなどの免疫抑制作用のある薬物を使用しない支持療法(supportive therapy)が行われていた。支持療法施行例はDDSスコアでmild群の症例が多く(moderate, severe群もあり)、合併症や死亡例はないことから、適切に症例を選べば選択しうる治療であることが示唆された。その一方で、DACs、死亡例全例がステロイド使用例であったことから、ステロイドの適応に関してはさらなる検討が必要と考えられた。

また、CMV再活性化症例では、確認後速やかな治療介入が予後の改善に重要であることが示唆された。



#### D. 考察

今回の多施設検討では、治療法や検査のタイミングなどいくつかの点において施設間の違いが確認されたものの、重症度による症例の層別化および予後予測においてDDSスコアは有用であることが再確認された。また多施設においてステロイドなどの免疫抑制剤を使用しない支持療法が選択され、いずれの症例もDACを発症せず生命予後良好であったことは特筆すべき点と考えられる。ステロイド使用がDACの危険因子であることも明らかであり、今後のDIHS治療を考えていく上で本研究の意義は大きいと考えられた。

#### E. 結論

DDSスコアはDIHS/DRESSの重症度を把握し、DACsの発症および予後を予測するために有用な方法であることが、多施設の検討でも確認された。本スコアを用いて、治療開始前に症例を重症度に応じて層別化し適切な治療対応をとることは、DIHS/DRESSの予後を改善させようと考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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. Sueki H, Watanabe Y, Sugiyama S, Mizukawa Y: Drug allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory

syndrome. *Allergol Int.*71(2). 185-192. 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. Mizukawa Y, Shiohara T: DIHS/DRESS in virus infections. DHM Digital 2022. Swiss·Online. 2022年4月21日
2. 水川良子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群—早期合併症, 後期合併症の予測と治療—. 第121回日本皮膚科学会総会. 京都. 2022年6月4日.
3. Mizukawa Y, Shiohara T: Risk factors for developing severe DIHS/DRESS - Associated complications and sequelar-. DRESS MEETING. Tennessee. Online. Nov 5-6th, 2022.
4. 水川良子: 改めて考える薬剤性過敏症症候群の診断. 第52回日本皮膚アレルギー学会学術大会. 名古屋・オンライン. 2022年12月17日.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

3. そのほか  
なし

# 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

## Stevens-Johnson 症候群/ 中毒性表皮壊死症の臨床的・病理学的検討

分担研究者 高橋勇人 慶應義塾大学医学部皮膚科 准教授  
研究協力者 高宮城冨子 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/ 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) は、発熱や全身倦怠感などの症状に伴って、口唇・口腔内・眼・外陰部などの粘膜を含む全身に紅斑・びらん・水疱が多発し、表皮に壊死性障害をきたす重篤な疾患である。本研究では、当院で過去に経験した SJS/TEN の臨床的特徴、経過、病理組織学的所見を解析することで早期診断と早期治療介入に有用な因子を解明することを目的としている。

### A. 研究目的

SJS/TEN は、発熱、広範囲の紅斑・びらん・水疱、粘膜疹を伴う重篤な皮膚疾患である。

SJS/TEN の大半は薬剤が原因で発症するが、まれにマイコプラズマやウイルス感染症、悪性腫瘍に伴い発症することもある。治療としては、ステロイドの全身投与の他、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が行われる。重篤な皮膚粘膜症状に加え、多臓器にわたる障害や敗血症などの感染症を合併し、治療に難渋することも多く、特に TEN に至っては死亡率が高い。

本研究では、当院で過去に経験し SJS/TEN の症例の臨床的特徴、経過、血液検査、病理組織学的所見を解析することで早期診断と早期治療介入に有用な因子を解明することを目的としている。

### B. 研究方法

調査対象は、2012 年 4 月～2022 年 4 月ま

で慶應義塾大学病院皮膚科で経験した SJS/TEN 症例 17 例 (SJS 15 例, TEN 2 例) である。診断は、厚生労働省の診断基準に則り、SJS は高熱、粘膜皮膚移行部の重度の障害、紅斑に伴う表皮剥離が 10% 以下の症例とし、TEN では高熱と紅斑に伴う表皮剥離が 10% を超えるもので、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、トキシックショック症候群、伝染性膿痂疹、急性汎発性発疹性膿疱症、自己免疫性水疱症などを除外できるものとした。これらの症例の年齢・性、臨床経過、治療および予後につき集計した。

### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

今回検討した SJS/TEN 17 例において、男

性 11 例, 女性は 6 例, 年齢は 26 歳～80 歳, 平均は 64 歳であった. TEN の症例 2 例はそれぞれ 80 歳と 58 歳であった.

原因としては, 1 例でウイルス感染が疑われ, 他 16 例では薬剤の関与が考えられた. 総合感冒薬が原因と考えられた 3 例については, ウイルス感染の関与も否定できなかった. 複数の薬剤が被疑薬となっている症例も含まれるが, 原因薬剤としては, 抗生剤が 6 例と最も多く, 抗癌剤 3 例, 抗精神病薬 2 例, 抗リウマチ薬であるサラゾスルファピリジンが 2 例みられた.

また, 基礎疾患として内臓悪性腫瘍が 7 例と最も多くみられた. その他, 関節リウマチ, 特発性血小板減少性紫斑病などの自己免疫疾患, 重症下肢虚血肢や慢性腎不全などがあり, 基礎疾患のない症例は 2 例のみであった.

皮膚症状については, 角結膜炎または口腔粘膜のびらん・出血は全例でみられた. 最大表皮剥離面積は平均 40%で, 70%を超える症例は 2 例であった. 臓器障害としては肝障害が 4 例と最も多くみられた. その他は血球減少と腎機能障害が各 1 例ずつみられた.

主な治療としては, ステロイドパルス療法を含むステロイド薬の全身投与, 免疫グロブリン療法が行われた. ステロイド外用のみで改善した 1 例と, 自然軽快した 1 例を除く, 15 例でステロイドの全身投与を行っていた. ステロイドは基本的にプレドニゾロン 1mg/kg/day で開始され, ステロイド

パルス療法を併用したのは 7 例で, そのうち 6 例で IVIG 療法を実施していた. TEN の症例 2 例はいずれも, PSL 1mg/kg/day, ステロイドパルス療法, IVIG 療法を施行していた. 全例で改善が得られており, 死亡例はなかった.

#### D. 考察

今回当院で検討した SJS/TEN 17 例については, 平均年齢は 64 歳で, 大学病院という特殊性からか基礎疾患が多く, 7 例で悪性腫瘍を有していた. 入院下, 抗癌剤治療や感染症治療中に発症した症例も多く, 重症例も含まれた.

重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドラインによると, SJS/TEN の治療の第一選択はステロイド薬の全身投与であり, 症例に応じて, 免疫グロブリン療法や血漿交換療法を試みることを推奨されている. 当院で検討した症例のうち, 15 例でステロイド全身投与がされ, 免疫グロブリン療法を併用したのは 6 例であった. 死亡例はなく, 治療成績は良好であった. これについては, 入院中に早期に診断し, 早期に治療介入できたためかと考えられた. 今後, 症例の血液検査データや病理組織学的所見からも, 臨床経過とあわせて早期診断に至る因子を解析予定である.

#### E. 結論

当院で経験した SJS/TEN 17 例においては,

基礎疾患も多く重症例も含まれるものの、ステロイド全身投与と免疫グロブリン療法の併用により全例で改善が得られていた。

#### **F. 健康危険情報**

該当なし。

#### **G. 研究発表**

##### 1.論文発表

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ICI 投与中の薬疹・中毒疹に関する研究  
分担研究者 藤山 幹子  
国立病院機構四国がんセンター 副院長  
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** がん治療に用いる免疫チェックポイント阻害薬で皮疹を生じることがよく知られている。ただ、その中には、免疫チェックポイント阻害薬以外の他の薬剤が原因となり生じている皮疹がある。本研究は、一般的に薬疹を生じることのある薬剤は ICI 投与中であっても薬疹の原因となりうることを、その薬疹は、発熱や顔面の紅斑、粘膜疹、紅斑内の水疱を合併しやすいことを明らかにした。原因薬剤を中止することで ICI 治療は継続可能であるが、重篤な皮膚障害や全身症状をきたした症例では慎重になる必要がある。ただし、皮疹の原因が抗がん剤であるときには、対応が変わる可能性がある。

#### A. 研究目的

本研究では、免疫チェックポイント阻害薬 (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 治療継続の可否を明らかとする。

#### 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、乾癬型などを対象とした。さらに、他の薬剤の関与が否定された ICI 投与中の多形紅斑、播種状紅斑丘疹型、分類不能型、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症についても集積し、比較検討を行なった。

#### （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。各施設の IRB でも審査され承認を受けている。

#### C. 研究結果

昨年までの解析以降にも症例の登録があり、最終的に 178 例を集積した。うち解析対象として問題のある症例を除外し、ICI 以外の薬剤の関与を疑う症例 94 例、ICI 以外の薬剤が関与していない皮疹 30 例を解析した。

抗がん剤が皮疹の誘因となったと思われる 27 例を除き、全身に紅斑性の発疹を生じた 58 例と、ICI 以外の薬剤の関与が否定的な 30 例を比較検討した。薬剤の関与がないと考えられた 30 例のうち 20 例が男性であった。ICI 以外の薬剤による薬疹が疑われた群は、薬剤の関与が否定された群と比べ、発熱の頻度 (38% vs 13%)、客観的に重症と考えられた症例の割合 (22% vs 10%) が高く、皮疹においては顔面の紅斑、紅斑内の水疱、粘膜疹の割合が高かった (それぞれ 19% vs 5%、12% vs 3%、17% vs 0%)。合併する臓器障害に頻度に差はみられなかった。

#### D. 考察

本研究から、ICI 投与開始後、また投与終了後に、薬疹を生じることがあることが明らかとなった。原因となる薬剤は、一般に薬疹を生じることがあると認識されている薬剤と、抗がん剤であった。

抗がん剤以外の薬剤による皮疹の機序が

アレルギー性であるのかどうかについては、多くの例でそれら薬剤の再投与がなされていないため判断できない。しかし、薬疹と診断したものの、のちに投与して皮疹が再現されなかったという症例も少数含まれていた。ICIの影響下でのみ薬疹を生じるのかどうか、個々の症例、個々の薬剤についてさらに検討を行う必要がある。

これら症例は、発熱、顔面のDIHS様の紅斑、粘膜疹など比較的重症の臨床像を呈するものの、疑わしい薬剤を中止することで、ICIの治療が継続できることが示された。このことは、ICI投与中に出現した発疹がより重症であるときは、他の原因があるということを示しているのかもしれない。一方で、症状が比較的重症であったため、他の薬剤の関与が疑われたのであり、実際には薬剤の関与はないのかもしれない。しかしながら、全身性の発疹や、発熱を伴う発疹では、ICIの次回投与が中止になる傾向がある中、原因として疑われる他の薬剤を中止しICI投与を継続するという方針を示すことができ、一定の意義があると思われる。ただし、皮疹が重篤な症例ではICIによる治療は中止されている。

一般的に、抗がん剤によると思われ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。今回集積した症例において、ICI投与中に全身性の皮疹を生じ抗がん剤の関与が強く疑われたが、ICI、抗がん剤ともに再投与が可能であった症例がみられた。研究協力者の高井らは、細胞障害性抗がん剤とICIの組み合わせにより皮疹を生じたすべての症例で、同じ薬剤による治療を継続できたことを報告している(Yahiro, et al. J Dermatol, 2022)。この点をさらに確認すべく、まずは本分担研究者の施設において、臨床倫理委員会での審査・承認をうけ、2019年から2021年に抗がん剤投与中に中毒疹を生じた症例約100例を集積した。ICI等の有無による抗がん剤による中毒疹や症状が変化するかどうか、抗がん剤治療の再開

の有無とその後の経過などを解析中である。

## 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。他剤の関与が疑われれば、その薬剤を中止することでICIの再開は可能である。一方で、抗がん剤が原因の皮疹の場合は、ICIのみでなく抗がん剤も再投与が可能と思われるが、今後さらなる検討が必要である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Toyoda T, Hashimoto K, Ogawa Y, Tohyama M, Muto Y, Murashima T, Akao K, Honma K, Tanaka A. Immunohistological analysis of pathogenic infiltrates in the epidermis and liver of a patient with toxic epidermal necrolysis accompanied by vanishing bile duct syndrome. J Dermatol. 49(12):1343-1347, 2022
2. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. J Dermatol Sci. 107(2):75-81, 2022

### 2. 学会発表

1. 藤山幹子. EGFR阻害薬による乾燥性皮

膚炎と亜鉛欠乏症の関係. 第24回日本  
亜鉛栄養治療研究会学術集会 2022. 8.

6. Web

**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 関連副作用発生の予期に関する研究

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 関連副作用発生の予期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 関連副作用発生の予期し、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死的になり得るが、個々の患者の DIHS/DRESS 関連副作用の発症を予期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 関連副作用発生の予期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 revision

2. Toyoda T, Hashimoto K, Ogawa Y, Tohyama M, Muto Y, Murashima T, Akao K, Honma K, Tanaka A. Immunohistological analysis of pathogenic infiltrates in the epidermis and liver of a patient with toxic epidermal necrolysis

accompanied by vanishing bile duct syndrome.  
**J Dermatol.** 49(12):1343-1347, 2022

## 2. 学会発表

1. ヒト皮膚免疫細胞の検討～薬疹研究への応用～ (新潟・山梨 Dermatology Network, 2022年10月13日)
2. 重症薬疹 SJS/TEN の bench-to-bedside を目指して (第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 2022年8月27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（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

中毒性表皮壊死症における急性呼吸窮迫症候群のバイオマーカーに関する研究

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
	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

**研究要旨** 中毒性表皮壊死症（TEN）は致死率が高く、様々な臓器障害を合併する最重症型の薬疹である。TENに合併する呼吸器系疾患の中でも急性呼吸窮迫症候群（ARDS）は稀ではあるが、非常に重篤な合併症の1つである。本研究では、TEN患者におけるARDS発症の予測マーカーとなりうるサイトカイン/ケモカインについて検討した。ARDS合併TEN3例とARDS非合併TEN13例の治療前の血清及び健常人16例の血清を解析したところ、ARDS合併TENでは、IL-8、IL-6、CCL2は健常人とARDS非合併TENより有意に上昇していた。特に、IL-8とCCL2では健常人とARDS非合併TENでは有意差がなく、ARDS特異的に上昇している可能性が示唆された。これらのサイトカインは全身治療により低下したが、IL-8、CCL2はARDSの増悪に伴い再上昇し、特にIL-8はARDS改善後に低下を認めた。以上よりIL-8とCCL2はTENによるARDSの発症を予測するバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

中毒性表皮壊死症（Toxic epidermal necrolysis; TEN）は高熱とともに重篤な粘膜障害や広範囲の皮膚を伴い、時に致死的となる薬疹の最重症型である。TENは様々な臓器障害を合併するが、呼吸器系疾患の合併は予後不良因子であり、特に急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome; ARDS）を発症した症例では死亡率が高いことが報告されている。しかし、ARDS合併TENは稀であり、その病態や発症を予測するバイオマーカーについては未だに十分な解析が行われていない。

そこで我々は、TEN患者におけるARDS発症の予測マーカーとなりうるサイトカインまたはケモカインについて検討を行った。

#### B. 研究方法

2000年～2021年までに横浜市大附属病院皮膚科で治療されたTEN患者を対象とした。表皮剥離面積が10～30%の症例については本邦診断基準に従いTENに含めた。39症例をエントリーし、当院受診前に全身ステロイド療法が既に導入されていた症例やTEN発症時に呼吸器系疾患を合併していた症例を除外し、最終的にTEN16症例（ARDS

合併3例、非合併13例）の治療開始前の血清と皮膚検体を解析した。なお、対照群として健常人16症例の血清と皮膚を用いた。

血清中のサイトカイン/ケモカインはLuminex® Assay Human Premixed Multi-Analyte Kitを用いて、CCL-2、CCL-7、GM-CSF、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-17A、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ を測定した。これらのサイトカイン/ケモカインの血清レベルとTEN患者の皮疹の重症度、合併症の有無などの臨床データとの相関関係を解析した。また、皮膚免疫染色を行い、皮疹部でのサイトカイン/ケモカインの発現解析を行った。

#### （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「重症薬疹に合併する重症臓器障害のバイオマーカーの検討」で許可（承認番号F210900028）を得ている。

#### C. 研究結果

総数19名、男女比は1:1、年齢中央値は66.0歳（範囲：44-91）、平均剥離面積は入院時21.4 $\pm$ 19.7%、最大時49.9 $\pm$ 26.8%、死亡率は18.8%（3例）であった。そのうちARDS合併TENは3例、ARDS非合併TEN

は13例であった。ARDSは3例ともTEN発症から4日以内に発症しており、TEN発症早期にみられることが分かった。両群間の比較では、ARDS合併例では年齢中央値が49.0歳と非合併例の73.0歳より低い一方で、全例で口唇・口腔内と陰部のびらんを伴い、入院時の表皮剥離面積も高い傾向を認めた(19.8% vs 28.7%)。その一方で、TENの予後予測スコアであるThe

severity-of-illness scoring system for TEN (SCORTEN)はARDS合併群で低かった

(2.9 vs 2.0)が、死亡率はARDS合併群で33%と非合併群の15.4%より高値であった。これはSCORTENに呼吸器疾患に関する項目がないことを反映した結果と考えられた。

血清の解析では、IL-8、IL-6、CCL2は健常人に比べTEN患者で有意な増加を認めた。また、ARDS合併TENでは、IL-8、IL-6、CCL2は健常人とARDS非合併TENより有意に上昇していた。特に、IL-8とCCL2では健常人とARDS非合併TENでは有意差がなく、ARDS特異的に上昇している可能性が示唆された。更にこの3つのサイトカインについてARDS以外の臓器障害(肝機能障害、腎機能障害、角膜びらん)の有無で比較解析したが、合併群と非合併群に有意差は認めなかった。一方で、生存群と死亡群の比較では、CCL2が死亡群において有意に上昇していた( $P < 0.05$ )。

次に、これらのサイトカインと皮疹の重症度(入院時と最大時の表皮剥離面積)、予後(SCORTEN、modified SCOTEN)、臨床パラメーター(CRP、Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR))との相関関係を解析したところ、IL-8( $P < 0.05$ )、IL-6( $P < 0.001$ )、CCL2( $P < 0.001$ )のいずれもがNLRと有意な正の相関を認めたほか、IL-8が入院時の剥離面積と正の相関を認めた( $P < 0.05$ )。

また、これらのサイトカインの全身治療(ステロイド全身療法、大量 $\gamma$ グロブリン静注療法、血漿交換療法)による変化と皮膚・肺病変との相関をARDS合併TEN2症例で解析したところ、いずれのサイトカイン

も治療開始3~4日後には劇的に低下していたが、皮疹の重症度と関連は認めなかった。更に、長期的な変化を解析した1例では、CCL2とIL-8はARDSの悪化に伴い再上昇を認めた。その後、IL-8は病勢の改善に伴い低下したが、CCL2は低下せず、高い値は維持した。このことからIL-8はARDSの病勢マーカーとなりうる可能性が示唆された。

最後に、TEN患者皮膚組織におけるIL-8とCCL2の発現を解析したところ、TENの表皮・真皮においてCCL2とIL-8は高発現していたが、ARDS合併群と非合併群において有意な差は認めなかった。この結果から皮膚以外のIL-8とCCL2の産生元として肺病変の可能性が示唆された。

#### D. 考察

本研究では、ARDS合併TENでは、血清中のIL-6、IL-8、CCL2が有意に上昇し、特にIL-8とCCL2がARDS発症のバイオマーカーとなりうることが明らかとなった。実際に、ARDSの病態において肺胞内マクロファージから産生されたIL-8、IL-6、CCL2は好中球や単球の肺への遊走を促進することが報告されている。また、ARDS患者の約30%で血液中のIL-6、IL-8、可溶性TNF受容体の上昇を認め、高炎症状態を誘導すると考えられている。更にIL-8はARDS発症前の患者血清中で上昇していることが報告されており、今回の研究結果を裏付けている。一方で、本研究では症例数が少ないこと、具体的な機序については解析ができていない点が課題となる。これらのサイトカイン/ケモカインがTEN誘発性のARDS特異的な上昇であることを証明するためにARDS以外での急性呼吸器障害(感染症含む)におけるIL-8、CCL2の測定を行う必要がある。また、皮膚におけるIL-8とCCL2産生細胞の同定と表皮細胞壊死におけるIL-8とCCL2の具体的な機能や関与について更なる解析を進めることが必要である。

## E. 結論

ARDS 合併 TEN において IL-8、IL-6、CCL2 の有意な上昇を認めた。その中でも IL-8 と CCL2 は TEN による ARDS の発症を予測するバイオマーカーとなりう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

1. Watanabe T, Yamaguchi Y : Cutaneous manifestation associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol*, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1071983.
2. Suzuki M, Koshikawa S, Watanabe H, Inomata N, Yamaguchi Y, Aihara M, Sueki H : Elevated serum osteopontin levels in patients with severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*, 50(4):536-540, 2023.
3. Maeda A, Takase-Minegishi K, Kirino Y, Hamada N, Kunishita Y, Yoshimi R, Meguro A, Namkoong H, Horita N, Nakajima H, YCU irAE Working Group : Immune checkpoint inhibitor-induced arthralgia is tightly associated with improved overall survival in cancer patients. *Rheumatology(Oxford)*, 62(4):1451-1459, 2023.
4. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H : Risk factor for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci*, 107(2):75-81, 2022.
5. Ikeda S, Yamaguchi Y, Baba T, Sekine A, Ogura T : Letter comments on anti-PD(L)1 immunotherapies in patients with cancer and with pre-existing systemic sclerosis: a post-marketed safety assessment study. *Eur J Cancer*, 165:205-207, 2022.
6. Mizuno Y, Watanabe Y, Aihara M, Yamaguchi Y : A case of hyperpigmentation associated with the use of Morinda citrifolia(Noni). *J Cutan Immunol Allergy*, 5(4):148-149, 2022.
7. Yamaguchi Y : Exploring the deeper linkage between adverse drug reactions and autoimmune diseases. *Allergol Int*, 71(2):161-162, 2022.
8. Watanabe Y, Yamaguchi Y : Drug allergy and autoimmune diseases.

- Allergol Int, 71(2):179-184, 2022.
9. Sueki H, Watanabe Y, Sugiyama S, Mizukawa Y : Drug-allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. Allergol Int, 71(2):185-192, 2022.
  10. 渡邊裕子, 山口由衣 : 特集 乾癬・掌蹠膿疱症の基礎と臨床 薬剤性乾癬. 皮膚科, 1(2):233-241, 2022.
  11. 渡邊裕子 : 免疫チェックポイント阻害薬による薬疹. 皮膚科, 1(6):801-810, 2022.
  12. 渡邊裕子, 山口由衣 : 扁平苔癬型薬疹～最近の動向～. 皮膚病診療, 44(10):874-880, 2022.
  13. 渡邊友也, 山口由衣 : 薬疹の最前線 SJS/TEN の治療. 皮膚科, 1(6):767-775, 2022.
  14. 乙竹 泰, 山口由衣 : IV章 注目すべき合併症, 副作用とその対策 2免疫チェックポイント阻害薬による有害事象 A. 皮膚障害. がん 最新の薬物療法 2023-2024(関根郁夫, 安藤雄一, 伊豆津宏二編), 南江堂(東京), 247-248, 2023.
  15. 渡邊裕子 : C章 発疹タイプ別の薬疹の診かたと対比 播種状紅斑丘疹型薬疹. 目で見て役立つ 薬疹の上手な診かた・対応ガイド(阿部理一郎編), 診断と治療社(東京), 78-83, 2022.
  16. 渡邊裕子 : 第IV章 薬疹 1 薬疹. 病態から考える薬物療法(「皮膚科の臨床」編集委員会編), 金原出版株式会社(東京), 701-709, 2022.
  17. 渡邊友也 : D章 患者背景別の薬疹の診かたと対応 1 アレルギー等の基礎疾患がある場合. 目で見て役立つ薬疹の上手な診かた・対応ガイド(阿部理一郎編), 診断と治療社(東京), 142-146, 2022.
  18. 渡邊友也 : 第2章 症状・所見ごとの皮膚疾患 【赤い】重症薬疹(Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症・DIHS など). レジデントノート病棟・救急でよくみる 皮膚疾患に強くなる 皮膚所見を言葉で表現し, 適切な診断・対処・コンサルタントにつなげる(田中了編), 羊土社(東京), 24(4) : 2450-2460, 2022.
- ## 2. 学会発表
1. Watanabe T, Watanabe Y, Ikeda N, Aihara M, Yamaguchi Y : Serum levels of C-C motif chemokine ligand 2 and interleukin-8 as possible biomarkers in patients with toxic epidermal necrolysis accompanied by acute respiratory distress syndrome. The 51st Annual ESDR Meeting, Amsterdam(web), 2022, 9,28-10,1.
  2. 中村亮介, 大関健志, 平山令明, 関根章博, 水川良子, 塩原哲夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 小川浩平, 浅田秀夫, 塚越絵里, 松永佳世子, 新原寛之, 山口由衣, 相原道子, 蒔田泰誠, 齊藤嘉朗, 森田栄伸 : 日本人におけるサルファ剤

- による重症薬疹の発症と HLA-A\*11:01 の関連. 第 71 回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2022, 10, 7.
3. 渡邊裕子: 薬物アレルギー 日常診療で重要な薬疹(ベーシック). 第 8 回総合アレルギー講習会, 横浜 (web), 2022, 3, 27.
  4. 渡邊裕子, 高村直子, 石川秀幸, 渡邊友也, 金岡美和, 山口由衣: 免疫チェックポイント阻害薬による Stevens-Johnson 症候群・中毒表皮壊死症における炎症性バイオマーカーの推移. (一般・ポスター) 第 86 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 新潟 (web), 2022, 8, 27.
  5. 渡邊裕子, 高村直子, 今井紗綾, 鈴木華織, 渡邊友也, 山口由衣: 薬疹患者における DLST 陽性率に関する因子についての検討. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋, 2022, 12, 16.
  6. 高村直子, 渡邊裕子, 今井紗綾, 鈴木華織, 渡邊友也, 山口由衣: 薬疹患者における DLST の陽性率および関連因子の検討. 第 71 回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2022, 10, 7.
  7. 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.
  8. 渡邊友也, 山口由衣: 中毒性表皮壊死症における急性呼吸窮迫症候群のバイオマーカーの検討. 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 2022 年度班会議臨床研究・治験推進研究事業 2022 年度班会議・薬疹研究会, 新潟, 2022, 11, 27.
  9. 渡邊友也: 重症薬疹のアップデート, SJS/TEN アップデート. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 愛知, 2022, 12, 17.
  10. 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.
  11. 鈴木華織, 渡邊裕子, 高村直子, 今井紗綾, 浅見美穂, 菊地彩音, 渡邊友也, 山口由衣: 薬疹患者における DLST の陽性率に影響する因子の検討. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2022, 6, 2.
  12. 荒川 遥, 渡邊裕子, 今井紗綾, 山川浩平, 永山貴紗子, 浅見美穂, 渡辺雪彦, 山口由衣: 免疫チェックポイント阻害薬によって生じた水疱を伴う難治性扁平苔癬型薬疹の 1 例. 日本皮膚科学会第 903 回東京地方会, web, 2022, 10, 15.
  13. 今井紗綾, 渡辺雪彦, 鈴木華織, 石川秀幸, 渡邊友也, 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. 第 70 回神奈川医真菌研究会学術大会, 横浜, 2022, 6, 11.

14. 今井紗綾, 渡邊裕子, 石川秀幸, 高村直子, 渡邊友也, 山口由衣: 全身性ステロイド減量により再燃を繰り返した薬剤性過敏症症候群の小児例. 第 903 回日本皮膚科学会東京地方会, web, 2022, 10, 15.
15. 鈴木 毅, 渡邊裕子, 渡邊友也, 高村直子, 辻本信一, 山口由衣: Stevens-Johnson 症候群と鑑別を要したチオテパによる皮膚障害の 1 例. 第 86 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2022, 11, 19.
16. 永山貴紗子, 渡邊裕子, 乙竹 泰, 渡邊友也, 高村直子, 下木原航太, 山口由衣: エンホルツマブベドチンによる皮膚障害の 2 例. 第 52 回皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋(web), 2022, 12, 16.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 ○○○
2. 実用新案登録 ○○○
3. その他 ○○○



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  
研究協力者 三宅 俊哉 京都大学大学院医学研究科 助教

**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。

IvL-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、麻酔下を実施し、苦痛を伴わないよう配慮した。マウスを屠殺する場合も安楽死を用いた。

**C. 研究結果**

OTI 細胞を移入した Iv1-mOVA マウスは、

移入第 7 日ごろから全身の皮膚炎が顕在化し、第 10 日から第 14 日にかけて、衰弱が顕著となった。衰弱の著しい個体は安楽死させた。

耳介皮膚を共焦点顕微鏡で観察したところ、移入第 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解析では、真皮線維芽細胞、非毛包系ケラチノサイトが TNF  $\alpha$  を高発現する傾向を認めた。

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。

またエタネルセプトで TNF  $\alpha$  シグナルを遮断すると、炎症が減弱し、個体死を抑制できた。

**D. 考察**

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

Iv1-mOVA マウスの遺伝子背景を TNF  $\alpha$  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、皮膚炎の増悪や維持に重要な役割を果たすことがわかった。

TNF $\alpha$  は、非毛包系ケラチノサイトと真皮線維芽細胞が高発現することがわかった。

エタネルセプトが、本モデルの重症皮膚炎を減弱させ個体死を抑制したことから、エタネルセプトによる TNF $\alpha$  シグナルの遮断が、重症皮膚炎の有力な治療選択肢となると考えた。

## 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、皮膚炎の重症化に大きく寄与することを確認した。

エタネルセプトによる TNF $\alpha$  シグナルの遮断は、重症皮膚炎の新規治療標的となり得る。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakagawa Y, Egawa G, Miyake T, Nakajima S, Otsuka A, Nomura T, Kitoh A, Dainichi T, Sakabe JI, Shibaki A, Tokura Y, Honda T, Kabashima K. A Phenotypic Analysis of Involucrin-Membrane-Bound Ovalbumin Mice after Adoptive Transfer of Ovalbumin-Specific CD8<sup>+</sup> T Cells. *JID Innov.* 2022 Mar 30;2(5):100127. doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100127. PMID: 36090298; PMCID: PMC9460514.
2. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y,

Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 2022 Aug;107(2):75-81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.07.004. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35882616.

## 2. 学会発表

1. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. C07-02 [P01-06] Tumor necrosis factor-alpha plays pivotal role in both the induction and maintenance of murine GVHD-like dermatitis model Toshiya Miyake, Gyohei Egawa, Satoshi Nakamizo, Kenji Kabashima. Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto
- 2.

## 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

LAMP（Loop-mediated Isothermal Amplification）法による日本紅斑熱迅速診断の有用性  
～薬疹の迅速な鑑別法としての重症感染症迅速遺伝子診断～  
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

日常臨床で急性に全身性紅斑、発熱を呈する急性発疹症に薬疹や感染症がある。いずれも重症化すれば数日～数週間に致死的となりうる急性の致死性疾患である。

リケッチア症の中でも日本紅斑熱は本邦で数百例/年で発症報告されており、特に島根県では多数報告されている。島根県のような好初地域で急性発疹症の診療を行う際は常に薬疹の他に日本紅斑熱の鑑別を念頭に行わないといけない。

近年、病原体の特異遺伝子を迅速に検出する LAMP 法が本邦で開発され、臨床応用されつつある。昨今のコロナ渦において迅速診断装置として日常臨床への普及が加速され、比較的どの医療施設においても検査機器の一つとして使用されるようになった。今回、日本紅斑熱原因病原体の特異遺伝子の迅速検出に LAMP 法を応用した。

A. 研究目的

急性発疹症の中でも薬疹と発疹を呈する感染症は、治療方針が全く真逆であるも同様な臨床所見を呈して鑑別が難しかったため、急性期の確実な鑑別法が必要とされていた。

発疹を呈する感染症の中で、1984年に最初に本邦で報告された日本紅斑熱が近年増加傾向であり、毎年死亡例が報告されている。当院の立地する島根県は、全国的にも日本紅斑熱が多発する地域であり、急性発疹症の鑑別に日本紅斑熱は必須であるが、これまで有用な鑑別法は研究室での使用に限定された Real-time PCR、または conventional PCR のみであった。2020年からの世界的なパンデミックをみた COVID-19 は、本邦において感染症簡易遺伝子検査の保険収載の適応拡大をもたらし、本邦開発の LAMP 法検査機器が日常臨床検査室に普及する一つのきっかけとなった。

B. 研究方法

(1) 対象者：2010年4月から2020年3月で当科で入院加療を行った日本紅斑熱症例で既報の LAMP プライマーを用いて LAMP 反応をおこなった。検体は痂皮、紅斑組織、

全血で検体が採取可能な検体を用いた。また、確認のために Nested PCR 施行してシーケンス解析、系統樹解析を行い、日本紅斑熱病原菌の *Rickettsia japonica* であることを確認した。

方法：使用した装置は LoopampEXIA を用いた。あらかじめ設定していた、温度サイクルで反応を確認した。すべての反応が 60 分以内で確認された。日本紅斑熱で加療された 9 症例全てで LAMP 陽性反応が得られ、シーケンス解析でも全て *Rickettsia japonica* であることが確認された。

（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

Name	Sequences5'-3'
B3_cana	TCGACACCAATAAATTA

164_LF	CCCATAGATTGAAACCAGTTACTG
164_LB	TGGGCTATGGGTGCAACTTCTAATC
164_3detection5	TCGTCAGAATTTTAATATAGC
164_3detection3	TGGAACAAAAAAGGCAGCTCTCC
164_4	CCTCAGCTCCTTGTAGGT
164_4_F3	AATCCTCCTCTAAAAGAGC
<hr/>	
Rj5	5'-CGCCATTCTACGTTACTACC-3'
Rj10	5'-ATTCTAAAAACCATACTG-3'

	LAMP			Nested			Phylogenic tree analysis
	BC	TS	E	BC	TS	E	
P1	P	P	P	P	P	P	Rj
P2	N	P	-	N	P	-	Rj
P3	N	P	-	N	P	-	Rj
P4	-	-	P	-	-	P	Rj
P5	-	-	P	-	-	P	Rj
P6	-	P	-	-	P	-	Rj
P7	-	P	-	-	P	-	Rj
P8	N	P	-	N	P	-	Rj
P9	N	P	-	N	P	-	Rj

BC: Buffy Coat  
 TS: Tissue Specimen  
 E: Eschar  
 Rj: *Rickettsia japonica*

#### D. 考察

日本紅斑熱として治療された 9 例で全血、痂皮、紅斑部組織で採取可能な検体から DNA を抽出して、プライマー、試薬を混注して LAMP、Nested PCR を施行した。

9 例全てから Nested PCR にて陽性反応を得て、シーケンス解析、系統樹解析にて全例 *Rickettsia japonica* の DNA が検出された。また、LAMP も全例陽性反応が得られ

た。

症例 P1 は ICU 入室となり集中治療を要した最重症例であった。P1 のみ全血検体から LAMP、Nested PCR 陽性反応が得られた。

他 8 例は、紅斑部組織、または痂皮抽出 DNA にて陽性が得られた。

集中治療を要した最重症例のみから全血検体で PCR 陽性反応が得られたことから、最重症例では、PCR 反応が得られるほどの菌量が採取できたことから、菌血症の状態であることが考えられた。紅斑部皮膚、痂皮では *Rickettsia japonica* が PCR で陽性になるほど増殖していたことが確認された。

PCR 反応の採取検体として全血は不向きであった。痂皮、もしくは痂皮が自然脱落して診察時に体表面にみられなかったとしても、紅斑部組織検体から DNA 抽出して PCR 反応をすることが感度を上げるために重要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

- 論文発表  
特記することなし
- 書籍  
なし
- 学会発表
  - 新原 寛之(島根大学) : SJS/TEN に対するステロイドハーフパルス初療の有用性 : アレルギーの臨床 42 巻 9 号 Page728-733(2022.08)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- 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 専門部長  
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、  
市本景子 千葉県こども病院 代謝科 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 2 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、重篤な肝合併症を発症することがある。小葉間胆管が後天的に消失する胆管消失症候群や急性肝不全により肝移植を要する症例がある。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。392 症例のうち、肝検査値異常

ありとされた症例は 34.4%であった。ALT 値  $\geq 31$  U/L、総ビリルビン値  $\geq 1.3$  mg/dL、 $\gamma$ -GTP 値  $\geq 51$  U/L(女性 33)の 3 項目のうち 2 項目を満たした症例は、発症 1 か月時点での死亡確率は 27.1%と上昇していた。また、急性期に ALT $>100$ IU/L および TBIL  $\geq 1.3$  mg/dL を認めた症例は、発症 1 か月時点での死亡確率が 41.2%と著明に上昇していた。

む。)  
特になし

#### 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、予後との関連は不明であった。今回の調査にて ALT 値、総ビリルビン値、 $\gamma$ -GTP 値の異常、特に急性期に ALT $>100$ IU/L および TBIL  $\geq 1.3$  mg/dL を認めた症例は、予後不良となることが判明した。そのため、SJS/TEN を主に診療する皮膚科医に対して、肝検査値異常に対する早期の治療介入を啓蒙する必要がある。

#### E. 結論

三次調査の結果、肝合併症の頻度と予後との関連を明らかにした。今後 SJS/TEN の重症度分類に反映されることが望まれる。

#### 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

第31回日本消化器関連学会週間 (JDDW2023) に演題登録を行った。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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。罹患後新規の呼吸器症状（咳または痰、あるいは酸素投与）を認めた症例は、水疱びらん面積 ( $P < 0.0001$ ) や、口腔内出血性びらん ( $P < 0.0038$ )、陰部びらん ( $P < 0.0054$ ) などの上皮粘膜障害と強い関連を認めたが、眼症状の有無とは関連を認めなかった。

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。

（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。

SJS/TEN 392症例において、罹患後新規の呼吸器症状(咳または痰、あるいは酸素投与)を認めた症例(64例)は、水疱びらん面積( $P<0.0001$ )や、口腔内出血性びらん( $P<0.0038$ )、陰部びらん( $P<0.0054$ )などの上皮粘膜障害と強い関連を認めたが、眼症状の有無とは関連を認めなかった。

392症例の発症2か月時点の死亡確率が11.5%に対し、経鼻酸素投与例の死亡確率は17.6%であったが、最大マスク酸素投与例19例の死亡確率は、発症1ヶ月時点で42.6%、2ヶ月時点では59.8%と急上昇した。

### 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。SJS/TEN の重症度分類では呼吸器障

害が認められれば重症判定となる。呼吸器障害のなかでも、酸素需要に関して、最大酸素投与がマスク酸素投与以上の例の死亡確率は発症1ヶ月の時点で40%超、発症2か月目では59%と非常に高率であり、重症度分類のなかでも特に酸素需要の程度が重要指標となることが示唆された。

### E. 結論

第二回 SJS/TEN 全国疫学調査2次調査症例を対象に、呼吸器・肝臓・腎臓について、三次調査を行った。重症度分類のなかでも特に酸素需要の程度が死亡確率を高めており重要な指標となることが示唆された。

### F. 健康危険情報

特になし

<論文発表>

<<英語論文>>

1. Seto Y, Kaneko Y\*, Mouri T, Shimizu D, Morimoto Y, Tokuda S, Iwasaku M, Yamada T, Takayama K. Changes in serum transforming growth factor-beta concentration as a predictive factor for radiation-induced lung injury onset in radiotherapy-treated patients with locally advanced lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 11(9):1823-1834.
2. Morimoto K, Uchino J, Yokoi T, Kijima T, Goto Y, Nakao A, Hibino M, Takeda T, Yamaguchi H, Takumi C, Takeshita M, Chihara Y, Yamada T, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Impact of maintenance therapy following induction



immunochemotherapy for untreated  
advanced non-small cell lung cancer  
patients. J Cancer Res Clin Oncol.  
148(11):2985-2994

<日本語論文>

無し

<学会発表>

《英語発表》

無し

《日本語発表》

1. 瀬戸友利恵, 金子美子. 高齢 COPD 患者の呼吸筋量と吸入力に即したテーラーメイド吸入療法の検討 第62回日本呼吸器学会総会 2022.4 京都.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 同上 助教 石原正行  
同上 同上 助教 玉城 渉

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症は、急性期治療終了後も腎機能障害など後遺症が残る事例もあり、その実態を検討した。腎機能検査を行っている 267 例中、腎機能異常を認めた例は 63 例 (23.6%) で、慢性期 (発症から中央値 98 日後の採血) に腎機能障害を示すと発症から 1 年後の生存率が有意 ( $P=0.0266$ ) に低かった。新規血液透析導入は 12 例にみられ、うち死亡例は 7 例に認められ、死因は敗血症、多臓器不全、汎血球減少が複数例みられた。以上、経過中の腎機能障害併存は、生存率を低下させることが観察された。

**A. 研究目的**

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としての腎機能障害の頻度、腎機能障害例の生存率や死因について調査を行う。

**B. 研究方法**

2020 年に藤枝の他、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器部長 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。藤枝らは腎機能検査異常を中心に解析した。なお、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。

**(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、保存した。廃棄する場合は、紙媒体はシュレーダーを用いて廃棄し、電子データはデータを完全に消去した。

**C. 研究結果**

症例報告書が提出された 408 例のうち、適格症例は 392 例であった。経過中、腎機能検査を行っている 267 例であり、腎機能検査異常例は 63 例 (23.6%) に認められた。

慢性期 (発症から中央値 98 日後の採血) に腎機能障害を示すと発症から 1 年後の生存率が有意 ( $P=0.0266$ ) に低かった。新規血液透析 (HD) 導入は 12 例 (4.5%) で、死亡例は 7 例にみられ、発症から死亡までの日数中央値は 18 日 (11~174 日) であった。死因 (重複あり) は、敗血症 5 例、多臓器不全 3 例、汎血球減少 2 例、および慢性 B 型肝炎急性増悪、ARDS、多発脳出血が各 1 例であった。

**D. 考察**

経過中、腎機能検査異常が約 1/4 (23.6%) に認められ、慢性期に腎機能障害を伴う例では発症から 1 年後の生存率が有意に低下することが観察された。新規 HD 導入例は 4.5% にみられ、うち死亡例は発症から死亡までが短期間で死因は敗血症や多臓器不全であり、発症早期に腎機能障害を認める例では、予後不良となる症例が観察された。

**E. 結論**

経過中の腎機能障害合併は、生命予後悪化させる

**F. 健康危険情報**

特になし。

**G. 研究発表**

1. 論文発表  
なし

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患者において CMV 感染症の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。患者の T 細胞免疫の状態が転帰に大きな影響を与えることが予想されるため、我々は DIHS 患者の末梢血中の老化 T 細胞の割合が DIHS の重症化、予後などに関連しているかどうかを検討してきた。前年度は、老化 CD8 T 細胞が DIHS 患者では急性期だけでなく、回復期も持続して増加していることを報告した。本研究では、患者数を増やしてさらに検討を進めるとともに、顕性のサイトメガロウイルス（CMV）感染症を発症した患者について詳細に検討した。重篤な合併症を発症しないで軽快した DIHS 患者と比較し、CMV 感染症を発症した DIHS 患者では、CD8 T 細胞および老化 CD8 T 細胞が極端に少なく、十分な免疫応答を起こせない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 が軽快した後に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、顕性 CMV 感染症、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 CD8 T 細胞に焦点をあてた。老化 T 細胞は増殖能を欠くが、サイトカイン産生や細胞殺傷能はむしろ高いという特徴をもつ。本研究では老化 CD8 T 細胞が、DIHS の重症化、予後などに関連しているかどうかを検討することを目的とし、本年度は特に CMV 感染症を発症した DIHS 患者の老化 CD8 T 細胞について詳細に検討した。

## B. 研究方法

当科および杏林大学皮膚科で入院加療し

た DIHS 患者 25 名（男性 13 名、女性 12 名、年齢中央値 61 歳、25-88 歳）を対象とした。25 名のうち CMV 感染症を発症した DIHS 患者は 2 名のみであった（男性 2 名、50 歳、79 歳）。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、CD4、CD8、CD57 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）-6 DNA の検出を行う必要があるため、該当する薬疹患者の診察時には血液の採取を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、奈良県立医科大学および杏林大学の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顕性 CMV 感染症の有無と、末梢血 CD8 T 細胞上の senescence marker（CD57）との相関を、検

体数を増やして経時的に検討した。過去にCMV不顕性感染の既往があるが、DIHS経過中に顕性CMV感染症を発症しないで軽快したDIHS患者では、急性期の老化CD8 T細胞(CD57陽性CD8 T細胞)の割合は平均57.74±19.81%、発症2か月後には平均63.22±12.08%という結果に示すように、急性期のみならず軽快後も、老化CD8 T細胞の割合が増加していた。一方、CMV感染症を発症したDIHS患者では、CD4/CD8比(基準値0.4~2.3)は上昇し、CD8 T細胞の総数(正常値平均600/μl、正常範囲100-900/μl)、老化CD8 T細胞(CD57陽性CD8 T細胞)の割合が著明に減少していることが明らかとなった。個々のデータにみると、79歳男性患者では、CMV感染症発症時のCD4/CD8比は3.48、CD8 T細胞は92.682/μl、CD57陽性CD8 T細胞は28.71%であった。50歳男性患者では、CMV感染症発症時のCD4/CD8比は10.82、CD8 T細胞は73.308/μl、CD57陽性CD8 T細胞は4.01%であった。

#### D. 考察

老化CD8 T細胞はCMV感染により増加することが知られており、CMV不顕性感染の既往があるにもかかわらず、老化CD8 T細胞が増加できない患者において、十分な免疫反応が起こせず、CMV感染症が顕在化してしまう可能性が考えられた。今後患者数を増やしてさらに検討する必要がある。

#### E. 結論

DIHS患者においてはCD8 T細胞免疫の状態がCMV感染症の発症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: Pathogenesis of paradoxical reactions associated with targeted biologic agents

for inflammatory skin disease. *Biomedicines*. 10(7):1485, 2022

2. Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H: Psoriatic Skin Lesions after Apalutamide Treatment. *Acta Derm Venereol*. 102:adv00659, 2022
3. 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
4. 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

(書籍)

5. 宮川 史: 薬剤性過敏症症候群. レジデントのための皮膚科教室〜皮膚疾患初期対応マニュアル〜. 日本医事新報社. 2023 in press
6. 宮川 史: 薬剤性皮膚エリテマトーデス. 皮膚科. 466-472, 科学評論社, 2023
7. 宮川 史: 急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP). アレルギー総合ガイドライン2022, 355-358, 協和企画, 2022
8. 宮川 史: 薬疹: 臨床病型別の好酸球の関わり、意義. *Visual Dermatology*. 915-917, 学研メディカル秀潤社, 2022
9. 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
10. 宮川 史: TNF-α阻害薬による薬剤誘発性ループス. *アレルギーの臨床*. 36-38, 北隆館, 2022

##### 2. 学会発表

1. 宮川 史: 薬剤性過敏症症候群—診断と治療

第8回重症薬疹診療拠点病院認定に係る講習会，  
名古屋市，令和4年12月18日

2. 御守里絵，西村友紀，宮川 史，正嶋千夏，  
小川浩平，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  
びらんの増悪を来した症例。第52回日本皮膚免  
疫アレルギー学会総会学術大会，名古屋市，  
令和4年12月16-18日
3. 吉田徳子，新熊 悟，大山慎一郎，岩佐健太  
郎，西村友紀，小川浩平，宮川 史，浅田秀  
夫：ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）と  
の鑑別を要した薬剤性過敏症候群（DIHS）の  
1例。第52回日本皮膚免疫アレルギー学会総会  
学術大会，名古屋市，令和4年12月16-18日
4. 岡崎優香，小川浩平，宮川 史，新熊 悟，  
浅田秀夫：ペムプロリズマブ投与中に生じた苔  
癬型薬疹の1例。第494回日本皮膚科学会大阪  
地方会，web開催，令和4年12月10日
5. Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y,  
Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Asada H:  
Combination of TARC and soluble OX40 in the  
diagnosis of DIHS/DRESS. The 47<sup>th</sup> annual  
meeting of the Japanese Society for Investigative  
Dermatology, Nagasaki, December 2-4, 2022
6. Ommori R, Nishimura Y, Miyagawa F, Shobakate  
C, Ogawa K, Shinkuma S, Asada H: S. epidermis  
enhance human  $\beta$ -defensin-3 production via EGFR  
by inducing TGF- $\alpha$ . The 47<sup>th</sup> annual meeting of the  
Japanese Society for Investigative Dermatology,  
Nagasaki, December 2-4, 2022
7. 秋岡伸哉，正嶋千夏，宮本鈴加，光井康博，長  
谷川文子，小川浩平，宮川 史，新熊 悟，  
浅田秀夫：AGEPとの鑑別を要したDIHSの1例。  
第73回日本皮膚科学会中部支部学術大会，富  
山市，令和4年10月29-30日
8. 吉田徳子，新熊 悟，小川浩平，宮川 史，  
浅田秀夫：コロナワクチン接種後に皮膚症状  
を呈した2症例，第115回近畿皮膚科集談会，大  
阪市，令和4年7月10日
9. 宮本鈴加，西川美都子，楠本百加，小川浩平，  
宮川 史，新熊 悟，浅田秀夫：  
Stevens-Johnson症候群（SJS）の治療中に口唇  
びらんの増悪を来した症例。第121回日本皮膚

科学会総会，京都市，令和4年6月2-5日

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 別添5

### 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
渡辺秀晃	Stevens-Johnson症候群 (SJS)	高橋健造, 佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療	南江堂	東京	2022	116
渡辺秀晃	薬疹テスト (薬剤リンパ球刺激試験ほか)	常深祐一郎, 渡辺大輔	皮膚疾患診療実践ガイド第3版	文光堂	東京	2022	135-138
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	2022	636-642
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	2022	1288-1290
藤山幹子	5. 救急を要する皮膚疾患のプライマリケア 3. 重症薬疹・中毒疹	宮地良樹	皮膚疾患診療実践ガイド第3版	文光堂	東京	2022	285-186
藤山幹子	VIII 薬疹 5. 薬剤性過敏症症候群	高橋健造 佐伯秀久	皮膚疾患 最新の治療2023-2024	南江堂	東京	2022	119
小川陽一	抗菌薬	阿部理一郎	薬疹の上手な診かた対応ガイド	診断と治療社	日本	2022	34-37
小川陽一 川村龍吉	好中球が関与するSJS/TENの新規発症メカニズム	常深祐一郎 鶴田大輔	WHAT' S NEW in 皮膚科学 2022-2023	メディカルレビュー社	日本	2022	104-105
橋爪秀夫	1. OTC 医薬品, サプリメント.	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	24-28

橋爪秀夫	II 湿疹と薬疹 1. 湿疹型薬疹.	戸倉新樹	湿疹のすべて	学研メディカル秀潤社	東京	2022	172-174
山口正雄、水川良子、浅田秀夫、阿部理一郎、岩永賢司、高澤知規、高橋勇人、長尾みづほ、中込一之、中村陽一、新原寛之、橋爪秀夫、福家辰樹、福田英嗣、藤山幹子、松倉節子、光畑裕正、宮川史、蒔田泰誠、山口由衣、渡辺秀晃.	第12章 薬物アレルギー.	一般社団法人日本アレルギー学会	アレルギー総合ガイドライン2022	協和企画	東京	2022	323-364
乙竹 泰, 山口由衣	IV章 注目すべき合併症, 副作用とその対策 2 免疫チェックポイント阻害薬による有害事象 A. 皮膚障害	関根郁夫, 安藤雄一, 伊豆津宏二	がん 最新の薬物療法2023-2024	南江堂	東京	2023	247-248
渡邊裕子	C章 発疹タイプ別の薬疹の診かたと対比 播種状紅斑丘疹型薬疹	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	78-83
渡邊裕子	第IV章 薬疹 1 薬疹	「皮膚科の臨床」編集委員会	病態から考える薬物療法	金原出版株式会社	東京	2022	



渡邊友也	D章 患者背景別の薬疹の診かたと対応 1 アレルギー等の基礎疾患がある場合	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	142-146
渡邊友也	第2章 症状・所見ごとの皮膚疾患【赤い】重症薬疹 (Stevens-Johnson症候群・中毒性表皮壊死症・DIHSなど)	田中了	レジデントノート 病棟・救急でよくみる皮膚疾患に強くなる皮膚所見を言葉で表現し、適切な診断・対処・コンサルタントにつなげる	羊土社	東京	2022	2450-2460
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
宮川 史	薬剤性過敏症症候群	常深祐一郎	レジデントのための皮膚科教室～皮膚疾患初期対応マニュアル～	日本医事新報社	東京	2023	In press
宮川 史	薬剤性皮膚エリテマトーデス	長谷川稔	皮膚科	科学評論社	東京	2023	466-472
宮川 史	薬疹：臨床病型別の好酸球の関わり、意義	中村晃一郎	Visual Dermatology	学研メディカル秀潤社	東京	2022	915-917
宮川 史	TNF- $\alpha$ 阻害薬による薬剤誘発性ループス	山口正雄	アレルギーの臨床 No. 569	北隆館	東京	2022	36-38

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
Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura Y, 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	558-565.e4	2022
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	e310-e313	2022
Miyagawa F	Pathogenesis of paradoxical reactions associated with targeted biologic agents for inflammatory skin disease	Biomedicines	10	1485	2022
Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H.	Psoriatic Skin Lesions after Apalutamide Treatment	Acta Derm Venereol	102	adv00659	2022
Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ.	Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis.	J Allergy Clin Immunol Pract.	10(5)	1155-1167	2022
橋爪秀夫	【最近のトピックス 2022】最近話題の皮膚疾患 新しいI型過敏症(解説)	臨床皮膚科	76	19-23	2022
Hideo Hashizume	Current Understanding of Immunological Skin Diseases: Atopic Dermatitis, Generalized Anhidrosis, and Drug	Int J Mol Sci	23	7563	2022

Hashizume H, Ajima S, Ishikawa Y	Immunoglobulin A vasculitis post- severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination and review of reported cases	J Dermatol	49	560-563	2022
Hashizume H, Ajima S, Ishikawa Y	Emergence of Behçet's disease post-SARS-CoV2- vaccination: two clinical cases in Japan	J Eur Acad Dermatol Venereol	36	e248-e249	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 in Japan	J Dermatol	49	303-307	2022
Ishikawa Y, Ajima S, Hashizume H	Pediatric pagetoid reticulosis: a case in a Japanese boy and review of published reports	Int J Dermatol	62	e189-e191	2022
石川優人、安島 さやか、岸本 勲、橋爪秀夫	症状の遅発遷延が見ら れたペグフィルグラス チム（ジーラスタ®） によって発症したアナ フィラキシーの1例	臨床皮膚科	76	1049-1052	2022

Ubukata N., Nakatani E., Hashizume H., Sasaki H., Miyachi Y.	Risk factors and drugs that trigger the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a population-based cohort study using the Shizuoka Kokuho Database	JAAD int	11	24-32	2023
安島さやか、佐野友佑、橋爪秀夫	外陰部丘疹状棘融解性異常角化症の1例	臨床皮膚科	76	1077-1079	2022
Aziza Y, Itoi M, Ueta M, Inatomi T, Kinoshita S, <u>Sotozono C.</u>	Limbal-Rigid Contact Lens Wear for the Treatment of Ocular Surface Disorders: A Review.	Eye Contact Lenses.	48(8)	313-317	2022
Aziza Y, Harada K, Ueta M, Fukuoaka H, Kinoshita S, <u>Sotozono C.</u>	Challenges in the management of bilateral eyelid closure in Stevens-Johnson Syndrome.	Am J Ophthalmol Case Reports.	26	101473	2022
Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, <u>Sotozono C.</u> , Niihara H, Morita E, Sueki H.	Risk factors for sepsis and effects of retreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients.	J Dermatol Sci	107(2)	75-81	2022

<p>Kinoshita F, Yokota I, Mieno H, Ueta M, Bush J, Kinoshita S, Sueki H, Asada H, Morita E, Fukushima M, <u>Sotozono C</u>, Teramukai S; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction.</p>	<p>Multi-state model for predicting ocular progression in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>16(12)</p>	<p>:e0260730</p>	<p>2022</p>
<p>Ingen-Housz-Oros S, Schmidt V, Ameri MM, Abe R, Brassard A, Mostaghimi A, Paller AS, Romano A, Didona B, Kaffenberger BH, Ben Said B, Thong BYH, Ramsay B, Brezinova E, Milpied B, Mortz CG, Chu CY, <u>Sotozono C</u>, Gueudry J, Fortune DG, Dridi S, Tartar D, Do-Pham G, Gabison E, Phillips EJ, Lewis F, Salavastru C, Horvath B, Dart J, Setterfield J, Newman J, Schulz JT, Delcampe A, Brockow K, Seminario-Vidal L, Jörg L, Watson MP, Gonçalo M, Lucas M, Torres M, Noe MH, Hama N, Shear NH, O'Reilly P, Wolkenstein P, Romanelli P, Do diuk-Gad RP, Micheletti RG, Triplica GS, Sheridan R, Rauz S, Ahmad S, Chua SL, Flynn TH, Pichler W, Le ST, Maverakis E, Walsh S, French LE, Brügggen MC</p>	<p>Post-acute phase and sequelae management of epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary DELPHI-based consensus.</p>	<p>Orphanet J Rare Dis</p>	<p>18(1)</p>	<p>33</p>	<p>2023</p>

橋本公二, 飯嶋正文, 塩原哲夫, 朝比奈昭彦, 池澤善郎, 南光弘子, 伊崎誠一, 堀川達弥, 古川福実, 白方裕司, 藤山幹子, 狩野葉子, 相原道子, 末木博彦, 北見周, 渡邊秀晃, 森田栄伸, 木下茂, 外園千恵.	薬剤性過敏症症候群.	改定新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル第4集		6-21	2023
蒔田泰誠	抗てんかん薬による重症薬疹とファーマコゲノミクス	Clinical Neuroscience	40	1081-1083	2022
蒔田泰誠	薬物アレルギー関連遺伝子	臨床免疫・アレルギー科	78	49-54	2022
蒔田泰誠	薬疹とHLA	月刊皮膚科	1	747-754	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
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	2022
藤山 幹子	DIHSの治療	皮膚科	1(6)	796~800	2022
Toyoda T, Hashimoto K, Ogawa Y et al.	Immunohistological analysis of pathogenic infiltrates in the epidermis and liver of a patient with toxic epidermal necrolysis accompanied by vanishing bile duct syndrome.	Journal of Dermatology	49(12)	2512-2515	2022
小川陽一	薬疹	Monthly Book Derma	324	39-46	2022

小川陽一	Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症における好中球の役割	医学のあゆみ	282(2)	153-154	2022
小川陽一	SJS/TENにおける好中球の役割	皮膚科	1(6)	731-740	2022
小川陽一	好中球によるStevens-Johnson症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)新規発症メカニズム	臨床皮膚科	76(5)	67-71	2022
Watanabe T, Yamaguchi Y	Cutaneous manifestation associated with Immune Checkpoint Inhibitors. Front Immunol, 2023	Front Immunol		doi: 10.3389/fimmu.2023.1071983	2023
Suzuki M, Koshikawa S, Watanabe H, Inomata N, Yamaguchi Y, Aihara M, Sueki H	Elevated serum osteopontin levels in patients with severe cutaneous adverse drug reactions	J Dermatol	50(4)	536-540	2023
Maeda A, Takase-Minegishi K, Kihirino Y, Hamada N, Kunishita Y, Yoshimi R, Meguro A, Namkooing H, Horita N, Nakajima H, YCUI irAE Working Group	Immune checkpoint inhibitor-induced arthralgia is tightly associated with improved overall survival in cancer patients	Rheumatology (Oxford)	62(4)	1451-1459	2023
Yamaguchi Y	Exploring the deeper linkage between adverse drug reactions and autoimmune diseases	Allergol Int	71(2)	161-162	2022
Ikeda S, Yamaguchi Y, Baba T, Sekine A, Ogura T	Letter comments on anti-PD(L)1 immunotherapies in patients with cancer and with pre-existing systemic sclerosis: a post-marketed safety assessment study	Eur J Cancer	165	205-207	2022
Mizuno Y, Watanabe Y, Aihara M, Yamaguchi Y	A case of hyperpigmentation associated with the use of Morinda citrifolia(Noni)	J Cutan Immunol Allergy	5(4)	148-149	2022

Watanabe Y, Yamaguchi Y	Drug allergy and autoimmune diseases	Allergol Int	71(2)	185-192	2022
渡邊裕子, 山口由衣	特集 乾癬・掌蹠膿疱症の基礎と臨床 薬剤性乾癬	皮膚科	1(2)	233-241	2022
渡邊裕子	免疫チェックポイント阻害薬による薬疹	皮膚科	1(6)	801-810	2022
渡邊裕子, 山口由衣	扁平苔癬型薬疹～最近の動向～	皮膚病診療	44(10)	874-880	2022
渡邊友也, 山口由衣	薬疹の最前線 SJS/TENの治療	皮膚科	1(6)	767-775	2022
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.	A case of skin rash during oral administration of a novel androgen receptor inhibitor, darolutamide	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	36	e554-e557	2022
Shima, Nomura et al.	Maculopapular-type drug eruptions caused by apalutamide: case series and a review of the literature	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	36	e113-e115	2022
Nakgawa, Nomura et al.	A phenotypic analysis of involucrin-mOVA mice following adoptive transfer of OVA-specific CD8+ T cells	JID Innovations	2	100127	2022
足立, 野村他	アパルタミドによる薬疹の1例	皮膚の科学	21	212-218	2022
新原 寛之	SJS/TENに対するステロイドハーフパルス初療の有用性	アレルギーの臨床	42	728-733	2022
乾あやの、藤澤知雄	小児の急性肝不全	消化器・肝臓内科	12(5)	586-592	2022



乾あやの、藤澤知雄	消化器内科医も知っておくべき黄疸 (2) 小児肝疾患と黄疸	臨牀消化器内科学 特集/黄疸を極める	38(3)	318-323	2023
Seto Y, Kaneko Y, Mouri T, Shimizu D, Morimoto Y, Tokuda S, Iwasaku M, Yamada T, Takayama K.	Changes in serum transforming growth factor-beta concentration as a predictive factor for radiation-induced lung injury onset in radiotherapy-treated patients with locally advanced lung cancer.	Transl Lung Cancer Res	11(9)	1823-1834.	2022
Nakamura R, Yamada T, Morimoto K, Nakao A, Gotto Y, Ogura Y, Takeda T, Takumi C, Onoi K, Chihara Y, Taniguchi R, Yamada T, Hiranuma O, Tanaka S, Morimoto Y, Iwasaku M, Tokuda S, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K.	Impact of maintenance therapy following induction immunotherapy for untreated advanced non-small cell lung cancer patients.	J Cancer Res Clin Oncol.	148(11)	2985-2994	2022

令和5年2月1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4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。

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4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) 昭和大学医学部・教授(員外)

(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"/>	学校法人昭和大学	<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4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) 大学院医歯学総合研究科 教授(氏名・フリガナ) 阿部 理一郎 (アベ リイチロウ)

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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 5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 磐田市病院事業管理者

氏名 鈴木 昌八

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 (20FC1035)
- 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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 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5年2月27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4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 ・ 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5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4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 五神 真

次の職員の令和4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) 薙田 泰誠・ムシロダ タイセイ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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 5年 3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 渡邊 卓

次の職員の令和 4 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 (20FC1035)
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 大山学・オオヤママナブ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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5年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和4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 ハヤト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
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。

信濃町-5040

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 山下 素弘

次の職員の令和4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 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4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 5 年 2 月 21 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4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・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。

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 伊佐 正

次の職員の令和4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・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。

令和 5年 3月 29日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長)  
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4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 checked="" type="checkbox"/>	島根大学	<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 5 年 3 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 社会福祉法人恩賜財団済生会支部  
神奈川県済生会横浜市東部病院  
所属研究機関長 職 名 院長  
氏 名 三角 隆彦

次の職員の令和 4 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) 小児肝臓消化器科 ・ 専門部長  
(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5年2月27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4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 講師

(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5年2月14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4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) 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5年2月1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4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。