

平成 24 年度 SJS 患者会総会講演記録

〈発行人〉

湯浅和恵 (SJS 患者会代表)

〈事務局連絡先〉

小宮一男 (SJS 患者会事務局長)

〒239-0802

神奈川県横須賀市馬堀町 2-12-1

Tel & Fax 046-841-8642

e-mail m.k.komiya15@ac.auone-net.jp

〈目次〉

挨拶：湯浅和恵	……1
高橋英樹選手講演：高橋英樹	……3
・ SJS 患者支援研究班講演	
挨拶：外園千恵	……9
研究班講演 1：狩野葉子	……12
研究班講演 2：鹿庭なほ子	……18
研究班講演 3：上田真由美	……28
研究班講演 4：外園千恵	……36

挨拶：湯浅和恵（SJS 患者会）

陽春の候、会員みなさまにはご健勝にお過ごしのことと存じます。昨年12月1日に開催致しました平成24年度SJS患者会総会での講演記録をお届け致します。

今回は広島東洋カープの高橋英樹選手（現打撃投手）をお迎えしました。高橋選手は、鹿児島県の喜界島のご出身です。1972年のお生まれで、1991年にドラフト3位で広島東洋カープにピッチャーとして入団されました。その後、現役だった1998年にSJSを発症されました。

平成23年の関西懇親会の折、私が高橋選手のことを雑談混じりにはなしたところ、是非総会にお招きして講演していただきたいという声がありました。球団との連絡は大変でしたが、協力して下さる方もあり、無事アポイントを取ることができました。球団及び高橋選手からはご快諾が得られまして、今回のご講演が実現しました。

また、今回は厚生労働省「SJS患者を支援する研究班」の先生方にもおいでいただき、それぞれの立場でのお話を伺うことができました。

この冊子は、総会でのこの二つの講演の記録です。この冊子が皆

様に役にたつことを願っております。

なお、この冊子は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の援助を受けて作成されました。

高橋英樹選手講演：高橋英樹（広島東洋カープ打撃投手）

僕がスティーブンス・ジョンソン症候群と診断されたのは、1998年4月28日です。26歳のときです。その1週間前のことから話をしたいと思います。

4月21日、僕は2軍にいまして、神戸で試合がありました。試合は、大体12時ぐらいから4時ぐらいで、終わるとバスで宿舎に帰ります。そのときに、少し寒気を感じました。風邪かなと思い、広島に帰って厚着をしてすぐに寝ました。僕は、汗をかくと体調が良くなるタイプです。そのとき、薬は飲みませんでした。

22日の朝も体調が悪く、練習に行ってトレーナーと話をしました。トレーナーというのは、選手の体調管理をしたり、状態を監督に伝えるという仕事をしています。僕は、たぶん風邪かなと思って話をさせてもらったのですが、監督に呼ばれて、「ちょっと休め」と言われました。皆にうつしては大変なので、休ませてもらうことになりました。すぐに帰りまして、薬局に行って風邪薬を買いました。そこからずっと、寝て汗をかいての繰り返しを、2日、3日続けました。

23日の朝、体温を計ってみました。昔の赤い水銀柱の体温計です。それを体にあててみると、42度か43度ぐらいになりました。たぶ

ん体温計が壊れているのだろうと思って、捨てました。

24日も症状は変わりませんでした。薬を飲んで、汗をかいて着替えて寝ると同じことの繰り返しをしていましたが、25日になって、体に異変を感じました。まず、口内炎ができました。唾が飲めないほどの口内炎です。それから、全身に水ぶくれが出ました。目もぼんやりして、真っ赤に充血している感じでした。それでも僕は薬を飲もうと、口内炎の薬、風邪薬、喉の痛み止め、それを時間をあけずに立て続けに飲んでしまいました。たぶん、クビになる年だったので、なんとかして早く治したいと思って、まず、やれることはやろうと、ただひたすら薬を飲んだ僕が悪いのですが。1年契約で、クビと言われたら何もなくなります。早く練習に出ないと1軍のチャンスがなくなるので、早く治したいと焦っていました。

治るだろうという自分の勝手な判断で飲んだのですが、26日にととう唾が飲めなくなってしまいました。眠れずに、1日、ごみ箱を持ってずっと唾を吐いていました。その日の夕方に先輩が見舞いに来てくれました。先輩は、僕の顔を見てびっくりしたようで、すぐにトレーナーに電話をしました。すぐにトレーナーが僕の家に来て、2軒の病院に行きました。1軒目では、症状と病名がわかりませんでした。2軒目で、「もしかしたらスティーブンス・ジョンソン症候群じゃないか」と言われて、すぐに入院しました。でも、相

変わらず僕は、眠れず、ずっとごみ箱と闘っていました。

トレーナーに、母と兄に電話をしてもらい、27日の朝に大きな病院に移ることになりました。待合室でけっこう待っていました。寝ていないので、どうしても眠くなくなってしまいました。体力に自信はあったのですが、さすがに限界がきたなと思って、横にいた兄に、「もうだめだ」と言いました。すると、すぐに担架が来て運ばれました。そのときの熱が、42度から43度でした。そこで先生に初めて「スティーブンス・ジョンソン症候群ではないか」と言われました。確定ではありませんでしたが、そういう病名だろうということでした。

目も見えず、口内炎もできていて、眠れませんでした。「座薬を入れて熱が下がらなかつたら集中治療室に行きましょう」という先生の声だけは聞こえて、これは大変なことになったのかなと思いました。たぶん2,3時間寝たのではないかと思うのですが、人の声で起きました。母も来ていて、お医者さんと話をしているのが聞こえました。母は泣いていたのですが、僕は眠れたことが一番だったので、安心している自分もいました。目が見えなくなっても仕方ないかなと。ただ眠たい。もうそれだけでした。

それから何日間か入院しました。そのときは、先生ともお話しできませんでしたし、面会謝絶だったので、誰が来ているかもわかり

ませんでした。1週間後ぐらいに症状がだんだん良くなってきて、目も、ぼんやりとですが、かすかに人の形がわかるようになりました。

皆の噂では、僕はヤバイ、死ぬ、という話が広まっていたらしいです。先生たちが、スティーブンス・ジョンソン症候群という情報を流していなかったのも、もしかしたらエイズじゃないかという噂も流れたみたいです。

約1ヶ月入院して、不思議なことに治ってしまいました。たぶん、先生はびっくりしたでしょう。治ってからたくさん先生の先生が来ました。皮膚を採ったり、血液を採られたりしました。

退院の1週間前に検査をして、全部クリアできたら退院ということになりました。そのとき、先生と初めて話をさせていただきました。そこで初めて、病名と原因を聞きました。病名はおそらくスティーブンス・ジョンソン症候群ということで、原因は薬の副作用とのことでした。「おそらく」という言葉でしたので、確定ではありませんでした。ただ、薬をたくさん飲んだのは自分でしたので、そこは仕方ないのかなと思いました。ただ、先生が、「高橋くん、あの状態で病院に来たときは打つ手がありませんでした。集中治療室にいましたが、命の保障はできなかった」と言われました。症状は、失明のおそれがあるとのことでした。なぜ治ったのかは僕にもわかり

ませんが、先生がおっしゃるには、「体力があったからだ」とのことでした。

1ヶ月の入院で、70万円ちょっとの支払いをしました。そのときの年俸は1400万円です。でも、お金の問題ではないです。治ったことで、また野球ができるので、野球で取り返せばいいんだと思いました。

退院して7月に、社長をはじめ皆に挨拶に行きました。体力も落ちているので、まず一からやり直さないといけないのですが、戻すのに12月までかかりました。

母に、「体を壊してまでやる仕事か」と言われ、僕は笑っていました。答えは、もう決まっていました。体を壊してまでやる仕事だと。野球は大好きなので、野球で人生を終われたら最高だと思っています。

次の年、27歳のとき、復活しましたが、肩の肉離れで、広島東洋カープを退団になりました。体力を戻すのに1年はかかりました。でも、後悔はしていません。そこは、仕方ありません。実力がなかったせいだと思っています。

今も体に斑点はあります。視力は、測ったら2.0ありました。

今だから言えるのですが、選手としては終わりましたが、球団が打撃投手として契約してくれることになって、いろいろな意味で視

野が広がりました。選手のころは、少し生意気なところもありましたし、わがままなところもたくさんあったんです。しかし、周りが見えるようになり、人にも優しくできるようになり、人の意見を聞けるようになったのも、打撃投手という仕事のお陰だと思っています。また、この病気があったから今の自分もあるのではないかなと思っています。ですから、野球に恩返しをしたいというのが、本当の僕の思いです。

最後になりますが、この病気をたくさんの方に知ってもらいたい。そして、もし体調が悪いと思ったら、早めに病院に行って、医師と相談するのが一番だと思います。自分は自分でしか守れないですが、病気は自分で判断してはいけないと思います。微力ですが、自分の経験しかお答えできませんが、これを機に、またこのような会があれば、僕でよければ、何か役に立てればいいなと思います。

・ SJS 患者支援研究班講演

挨拶：外園千恵（京都府立医科大学眼科）

●SJS 患者支援研究班の紹介

京都府立医大眼科の外園と申します。毎月 1 回スティーブンス・ジョンソン外来をしています。うちの外来に来られている方も多いため、知った方もたくさんいらっしゃるなど思いながら参加させていただいています。

10 年以上前に、厚生労働省に重症薬疹の研究班ができ、皮膚科の先生を中心に、スティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性皮膚壊死症の診断基準が作られました。私は、上司である木下教授と一緒に、この病気は目が治らないということに取り組んでいました。そして、厚生労働省に、このような研究をしたいという申請をしようと思ったときに、この研究班の存在を知りました。皮膚科の先生のグループだったのですが、入れていただいて、10 年ぐらい、一緒に研究を進めてきています。重症薬疹の研究班は、狩野先生と同じ杏林大学の塩原先生が研究班長で、私はその中の眼科の部分で研究させていただいています。

毎年この時期に、厚生労働省が補助金申請の募集をかけます。昨

年の今ごろ（2011年12月）、「患者さんを支援する研究を募集します」という募集が出ました。応募は、インターネットで登録します。申請書を作るのは大変な仕事でしたが、今日来ていただきました鹿庭先生・狩野先生・上田先生に研究分担のご快諾をいただきました。患者さんを支援することが目的の研究補助金なので、湯浅さんには患者会代表として研究班に協力いただいています。今日は、この4人との、研究班の全メンバーです。ぜひ、協力して、これから少しでもいいようにしていきたいと思います。

●報告の概要

一つは、現在、この病気になって悩みを抱えている方に、どういった解決ができるのかということです。それは、医学的なこともあると思いますし、制度的なこともあると思います。そういったことも掘り上げて行ってほしいと聞いています。なので、そういう情報をいただきたいです。

そして、なぜなるのかということがわかっていません。なぜなるのかがわかれば、発症する人の予防にもなりますし、既に発症された方でも、無闇に薬を怖がる必要がなくなることに、いずれは結びついていきます。なので、患者さん自身の素因を調べることは重要だと思います。

一番目にお話しくださる狩野先生は、皮膚科の立場で患者さんをたくさん診てこられています。

続きまして、鹿庭先生、上田先生に、素因について話していただきます。他の人と同じように同じ薬を飲んだのに、なぜ発症してしまったんだと思われている方が多いと思います。それは本当にそうです。例えば、成人になってからかかる病気は、それまでの生活が原因になってなる病気も多いと思います。でも、この病気は、たまたま薬を飲んだだけで発症されていて、不摂生をしていたわけでも何でもありません。そうしますと、その人がなぜなったかを調べる必要があります。お二人の先生には、そのことを説明していただきます。

私は、眼科ですので、ドライアイの新しい目薬のことや、眼科治療のアップデートの話をしたしたいと思います。

研究班講演 1：狩野葉子（杏林大学医学部皮膚科）

●自己紹介

皆さん、こんにちは。今日は、SJS 患者さんの会にお招きいただきまして、ありがとうございます。SJS を始めとして薬疹について最新の情報をお伝えできればと思っています。

最初に自己紹介をさせていただきます。私は狩野葉子と申します。1977 年に杏林大学を卒業し研修、その後、世田谷の国立大蔵病院（現：国立生育医療センター）の皮膚科医長として勤務しました。その後、杏林大学医学部に戻り、現在、皮膚科の臨床教授をしています。専門領域は、薬疹、ウイルス性発疹などです。

●SJS について

SJS は、大部分が薬剤に起因する疾患です。原因薬剤のうちで多いものは、解熱鎮痛薬やそれが含まれる風邪薬、尿酸を下げる薬、抗痙攣薬や抗てんかん薬などです。一部には、ウイルス性疾患などに感染し、あるいは感染後に薬剤を飲んで発症するという場合もあります。現在、詳細なメカニズムにはわかっていません。感染症としては、マイコプラズマなどもあげられています。

SJS と TEN は、一連の疾患であり、表皮が傷害される面積が、

全身の10%未満のものをSJS、10%以上のものをTENと分類しています。SJS/TENは、非常に稀な疾患で、本邦では1年間に100万人に3,4人くらいの発症です。杏林大学の症例数は、2000年以降、SJSは14人、TENは11人であり、年間1人~2人ぐらいの患者さんが来院します。湿疹やアトピー性皮膚炎などと比べると、患者さんの数が非常に少ない疾患といえます。このような現状もあり、初診時に診断がつきにくいということがあるのかもしれませんが。

●コクサッキーウイルスの関与が疑われた症例の提示

最近、私が経験した症例を紹介させていただきます。コクサッキーウイルスの関与が疑われた例です。

患者さんですが、この方は40歳代の女性で、託児所勤務です。お子さんと接する機会が多いという職業的な背景があります。

○月○日に37℃台の発熱と、眼球結膜の充血がありました。翌日、咽頭痛にて近くの内科を受診し、鎮痛解熱薬を処方されています。その翌日には、熱が39℃の高熱になり、口腔内にただれが出現し、総合病院へ紹介されました。そこで、眼が赤いのでアデノウイルス感染症が疑われ、迅速検査を受けましたが、陰性でした。眼科で、結膜炎の診断を受けています。また、解熱薬とレボフロキサシン内服、オフロキサシン抗菌薬点眼薬やフルメトロン点眼薬も処方され

ています。そして、次の日、症状が増悪化して、皮膚科を受診し、SJSを疑われて、当科を紹介・受診されました。この症例では、日ごとに症状が激しくなっています。初期の経過からSJSを疑われるまで3日間要しここまでに4つの科を受診しています。

初診時の所見です。眼の充血、眼脂、口唇のただれなど、眼と口に症状が出ています。喉の痛みがあって、水も飲めない状態でした。耳鼻科で診てもらったところ、扁桃から声帯にかけて粘膜上皮の欠損みられました。眼科を受診すると、角膜上皮の欠損があり、眼に障害が起こるだろうということが予測されました。重篤な状態でしたので、患者さんにその当日に入院していただきました。

検査データです。白血球数は、少し減少しています。ウイルス感染症のときに出てくる異形リンパ球は、2%です。炎症反応(CRP)が6で、これは肺炎などの時と同じぐらいの値です。この時点でコクサッキーウイルス抗体価は32倍でした。マイコプラズマ(PA)は、40倍以下という値でした。

プレドニゾロンを60mgというステロイドの大量療法で治療を開始しました。体重50kgぐらいの人でしたので、おおよそ、体重1kgあたりステロイド1.2mgという量です。プレドニゾロンは、60mgを約10日間、40mgを1週間、30mgを1週間、投与しました。大体1ヶ月ぐらいで、眼症状、口腔粘膜症状が軽快していきま

した。

この症例にウイルス感染が関与していたという証拠ですが、コクサッキーウイルスの抗体価が最初は32倍でしたが、10日ぐらい経ちますと64倍に上がり、その後、16倍に下がっています。ウイルス感染後に抗体がたくさんできて、その後、低下していったという推移は、ウイルス感染の状態にあったことを示唆しています。

●コクサッキーウイルスについて

コクサッキーウイルスについて説明します。コクサッキーウイルスは、口の中に水疱を作るヘルパンギーナの原因になるウイルスです。お子さんがよくかかるウイルスです。また、2,3年前から手足口病が流行って話題になることがあります。コクサッキーウイルスは、手足口病の原因にもなります。手足口病の場合、成人では手、足、口のみでなく体幹にも出て、水痘様のようなこともあります。このウイルスは、腸管や咽頭粘膜などで増殖しますので、経口感染、飛沫感染します。興味深いこととして、コクサッキーウイルス感染後に、爪甲（そうこう）が脱落することがあります。

●ヘルペスウイルスの関与が疑われた症例

ヘルペスウイルスは、風邪をひいたときや体調の悪いときに口の

周りに小さな水ぶくれができる口唇ヘルペスの原因になるウイルスです。

この患者さんは、10歳代の男児です。口唇ヘルペスができています。このヘルペス出現時に手にも赤い水ぶくれができます。このようなことを何回か繰り返していましたが、発熱も伴ってきて来院されました。薬も内服していましたが、臨床的に SJS に非常に近い状態になっています。

検査データです。口唇の皮疹からヘルペスウイルスが検出されていますので、感染は間違いないと思います。マイコプラズマは、陰性です。この症例は口唇ヘルペスになるたびに紅斑が出てくるのですが、内服ステロイド薬を使ったり使わなかったりしているうちに、SJS に近い病態になってきています。

●まとめ

SJS の原因としては、薬剤が圧倒的に多いということは皆さんご存じと思いますが、今日は、感染症によって、あるいは感染症を契機にして、SJS が発症する可能性もあることを述べさせていただきました。SJS の原因の検査で、原因薬剤が見つからない場合もあります。そうしたときには、感染症などの検査も同時に進めていく必要があると思っています。

本日は、このような機会をお与えいただき、どうもありがとうございました。

研究班講演 2：鹿庭なほ子（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部）

●副作用について

国立医薬品食品衛生研究所の医薬安全科学部に勤めております鹿庭と申します。今日はお招きいただきまして、ありがとうございます。始まる前に、私の家族のことで恐縮ですが、私自身はあまり野球を見ないので、夫が大変なカープファンでございまして、今日ここで高橋選手とご一緒にお話しできることを大変羨ましがっております。

さて、副作用は、大きく二つのタイプに分けることができます。一つは、薬の効果・活性の延長上で生じる副作用です。効果の延長上で起こる副作用は、例えば、高血圧の薬を飲んで血圧が下がりすぎたとか、あるいは糖尿病の薬で血糖値が下がりすぎたというようなものです。また、薬理活性の延長で起こる副作用は、例えば、痛み止めを飲むと胃腸障害が起こるとか、抗がん剤を飲むと下痢や骨髄機能の抑制が起こりますが、これは薬の活性を考えれば、そのような副作用が生じることが初めからわかります。このような副作用は、オーバードーズ（過剰投与）になれば、誰にでも発生する副作用です。もう一つが、薬の効果・活性とは全く無関係な副作用、つ

まり薬を効かせたい場所とは無関係なところで発生する副作用です。これは、比較的まれにしか起こらない副作用ですが、重篤化することが多いため、患者様、医療関係者、製薬企業にとって悩ましい問題です。SJS/TENはこのようなタイプの副作用に属します。

SJS/TENのような副作用は、今までは薬を飲み始めて発症するまでわかりませんでした。しかし、もし、治療を開始する前に患者さんの生体成分を調べて、重症薬疹を発症しやすいかしくいかなの体質を識別することができれば、医薬品を安全に使うことができるようになります。こうした生体成分を、バイオマーカーといいます。バイオマーカーとして遺伝子のタイプを調べる場合には、それを遺伝子マーカーといいます。

●カルバマゼピンとアロプリノールの遺伝子マーカー

2004年ごろから重症薬疹の遺伝子マーカーが報告されるようになりました。カルバマゼピンは、SJS/TENを発症しやすい薬として有名です。台湾に住む中国人を対象にした研究では、カルバマゼピンが原因でSJS/TENを発症した患者さんのうち、*HLA-B*1502*という遺伝子のタイプを保有していた患者さんは、60例中59例ありました。それに対して、カルバマゼピンを飲んでもSJS/TENを発症しなかった患者さんのうち、*HLA-B*1502*を保有していた患者

さんは、144 例中 6 例だけだったことが報告されました。

もう一つ、SJS/TEN を含む重症薬疹を起こしやすい薬に、アロプリノールがあります。これも台湾に住む中国人を対象にした研究ですが、アロプリノールを服用して重症薬疹を発症した患者さん 51 例のうち 51 例、つまり 100%の方が *HLA-B*5801* というタイプの遺伝子を保有していました。その一方、アロプリノールを服用しても重症薬疹を発症しなかった患者さん 135 例のうち、この遺伝子を保有していたのは 20 例に過ぎませんでした。

●HLA の遺伝子について

先ほどから HLA-B の何々という言葉が出てきていますが、ここで HLA と HLA の遺伝子についてお話ししたいと思います。

HLA というのは、免疫に関与するたんぱく質のことです。HLA には、HLA-A とか HLA-B、C など、構造の似たたんぱく質がたくさんあります。この HLA というたんぱく質の設計図が、HLA の遺伝子です。

ヒトの身体は、たくさんの細胞から成り立っていますが、遺伝子は、一つ一つの細胞の核の中にある染色体の上に乗っています。ヒトの染色体の数は、常染色体が 22 対と性染色体が 1 対あります。HLA の遺伝子は、この 6 番染色体の短い腕の真ん中あたりに並ん

でいます。

HLA の遺伝子は、多様性に富んでいて、たくさんのタイプがあります。例えば、HLA-B というたんぱく質を設計している遺伝子は、これまでに千種類以上のタイプが存在すると報告されてきました。それらを識別するために、設計するたんぱく質である HLA-B の次に、アスタリスクを付け、その次に数字を 4 桁付けて表示します。これによって、いろいろな HLA の遺伝子のタイプを識別します。

その中で、*HLA-B*1502* がカルバマゼピン誘因性 SJS と関係し、*HLA-B*5801* がアロプリノール誘因性重症薬疹と関係し、*HLA-B*5701* がアバカビル誘因性重症薬疹と関係するということが分かってきたわけです。ヒトはお父さんとお母さんから遺伝子を 1 本ずつ引き継ぎますから、たまたま引き継いだ HLA の遺伝子の中にこのような遺伝子を引き継いでくることもあるということです。

●遺伝子マーカーは、万国共通か

それでは、重症薬疹の遺伝子マーカーは、万国共通でしょうか。

*HLA-B*5801* は、アロプリノール誘因性の重症薬疹のマーカーです。先ほどは漢民族の話をしました。タイ人でも 100% の患者が保有していることがわかりました。ですから、漢民族とタイ人にとっては、*HLA-B*5801* は、大変よい遺伝子マーカーということがい

えると思います。

*HLA-B*1502*は、カルバマゼピン誘因性の SJS/TEN のマーカーです。先ほどは中国人の話をしました。インド人、タイ人、東南アジア出身のヨーロッパ人のほとんどの患者さんが *HLA-B*1502* を保有しています。ですから、この人たちにとっては非常によい遺伝子マーカーということができます。

では、白人ではどうなっているのでしょうか。アロプリノール誘因の重症薬疹の白人の患者さんを調べてみますと、*HLA-B*5801* を持っている方は、27 人中の 12 人しかいませんでした。東南アジア人では遺伝子マーカーの保有率 100% でしたが、白人では半分ぐらいです。それでも、*HLA-B*5801* は白人にも何とか役に立つとは思いますが。一方、カルバマゼピン誘因性の SJS/TEN の白人の患者さんの中で、*HLA-B*1502* を持っている方は、今まで 1 人も確認されていません。ですから、*HLA-B*1502* は白人の方にとってはまったく役に立たないマーカーだということができると思います。

このように遺伝子マーカーは決して世界共通ではないことがわかってきました。

●研究班について

それでは、日本人は、どうでしょうか。私どもでは 2006 年に、

日本人の患者に有用な遺伝子マーカーを探するという目的を掲げて、SJS/TEN の発症を防止するための遺伝子マーカーを探す研究班を立ち上げました。私どもは薬剤師が中心の研究班ですが、ゲノム薬理学が専門の先生、皮膚科の先生、外園先生・上田先生などの眼科の先生、薬を処方する側の神経内科の先生の協力を得ています。3年間は厚生労働科学研究の研究費でまかなってきました。現在、厚生労働省の安全対策課は、重篤な副作用の予防に力を入れていて、私どもの研究班も、厚生労働省から支援を受けて研究を継続しています。

どのような手法で研究しているかと言いますと、まず、SJS/TEN を発症した患者さんとその主治医の先生にご協力いただいて、血液を提供していただき、そこから抽出した DNA を用いて遺伝子のタイプを調べます。もう一方で、これまでに（恐らく）SJS/TEN を発症したことのない日本人の集団 3 千人の志願者の遺伝子のタイプを調べます。このようにして、SJS/TEN の発症者に多い HLA の遺伝子のタイプを探しています。

その結果、日本人のカルバマゼピン誘因性 SJS/TEN の患者さんには、中国人に見つかった遺伝子マーカーである *HLA-B*1502* を持っている方は一人もいませんでした。しかし、それによく似た *HLA-B*1511* を持っている患者さんが、かなりの数いました。それ

から、これは狩野先生のグループのご発表ですが、日本人では、カルバマゼピン誘因性 SJS/TEN と *HLA-A*3101* とにも関連があります。白人においても同じような関連があると報告されています。私どもが集めた患者さんの中でも、*HLA-B*1511* を持っている患者さんと *HLA-A*3101* を持っている患者さん、両方がいらっしゃいました。ですから、カルバマゼピンに関していえば、なぜか白人と日本人が似ていると言えます。

アロプリノール誘因性 SJS/TEN については、比較的万国共通のマーカーであります *HLA-B*5801* を持っている方が半分ほどいました。ですから、日本人の場合には、SJS/TEN の遺伝子マーカーについては白人と比較的よく似たパターンをとっているということがいえると思います。

●症例の集積方法について

ここで、研究班では、どのように患者さんにご協力いただいているかについて、お話ししたいと思います。まず、研究班に参加されている臨床医の先生方を通じて、患者さんの血液と診療情報を集めています。しかし、狩野先生がおっしゃったように杏林大学のような大きな病院でも、10年間に25人くらいの患者さんしか受診しないという大変稀な病気ですので、研究班の先生方に協力をお願いします

るだけでは、結論を導くだけの症例数を集積することができません。

そこで、研究班では、全国の SJS/TEN を発症した患者さんを対象にした、症例集積ネットワークを構築しました。通常は、主治医から製薬企業に連絡をいただき、製薬企業から私どもに、協力の申し出があったという報告をいただいています。患者会の方々でも、（このようなルートで）すでにご協力いただいた方もいらっしゃるかもしれません。SJS 患者会の皆さんにご協力いただく場合には、通常とは違うルートになりますので、患者さんのプライバシーの保護をどう守るかということも含めて、現在、どのような形でご協力いただくかについて、研究所の中で検討している段階です。決まりましたらホームページに発表したいと考えています。

これまでのところ、遺伝子マーカーがわかったのはカルバマゼピンとアロプリノールについてだけです。その他の原因薬物がどの遺伝子マーカーと関連しているかについては、もっと調べていかなければいけませんので、可能ならば、患者会の皆さんにもご協力をいただくことができると考えています。

●前向き試験について

このような遺伝子マーカーがわかってきたら、本当に、SJS/TEN などの重症薬疹を防ぐことができるか、ということが次の問題にな

ります。これは、前向き試験で検証することができます。その例を紹介します。

アバカビルは、H I V感染の治療薬で、重症薬疹を発症しやすい薬のひとつです。アバカビルは *HLA-B*5701* を保有している方が、重症薬疹を発症しやすいということがわかってきました。そこで、新たにアバカビルの治療が必要になった患者さんを対象に、遺伝子検査の有用性を検討する試験が行われました。2千人ぐらいの主として白人の患者さんが参加した試験です。

まず患者さんを二つのグループに分けます。一方の群は、治療開始前に *HLA-B*5701* を保有しているか否かの検査をします。そして、*HLA-B*5701* の非保有者にはアバカビルを投与し、*HLA-B*5701* の保有者にはアバカビル以外の薬を投与しました。もう一方の群には、治療開始前に *HLA-B*5701* 保有の有無の検査を行わず、全員にアバカビルを投与しました。そして、6週間後に二つのグループの重症薬疹の発症率を比較しました。

その結果、治療開始前に *HLA-B*5701* の保有の有無を検査した群では、重症薬疹の発症者はゼロでした。一方、治療開始前に検査を行わなかった群では、重症薬疹の発症者が 22 例(3.1%)あったということでした。そして、発症者全員が *HLA-B*5701* を持っていることが、後でわかりました。

このように、アバカビルで治療を開始する前に遺伝子マーカーでスクリーニングを行うと、重症薬疹の発症を防ぐことに効果があるということが示されました。

●まとめ

遺伝子マーカーが明らかになった原因薬物は、まだ三つ程度です。将来、もし、いろいろな薬物について遺伝子マーカーが分かると、患者さんが病気になって病院に行ったとき、薬で治療を開始する前に、まず遺伝子検査を行ないます。その検査の結果を見て、Aのタイプの遺伝子を持っている方には薬Aを投与し、Bのタイプの遺伝子を持っている方には薬Bを投与するということが可能になります。私どもは、このような個別化医療ができればいいなと考えて、研究を続けています。

どうも、ご清聴ありがとうございました。

研究班講演 3：上田真由美（同志社大学生命医科学部）

●自己紹介

京都府立医科大学で角膜専門外来とスティーブンス・ジョンソン外来を担当しております上田真由美です。京都府立医科大学では客員講師ですが、京都府立医科大学から同志社大学に出向しており、同志社大学では准教授をしています。外園先生は前から SJS 患者さんを、木下教授と診てこられていますが、私は 10 年ぐらい前から入らせていただいております。SJS 患者さんを診て、「なんでこんな病気が起こるのだろう」、「予防できないのかなあ」と思いながら、患者さんを診せてもらって、研究もさせていただいています。

●環境因子と遺伝的要因

遺伝子解析には、鹿庭先生が話された HLA の他に、遺伝子多型解析があります。一般的に病気は、環境因子で起こるものと、遺伝的要因が関わって起こるものがあります。環境因子だけで起こるものは、交通事故による外傷などです。自分とは関係なく予期せぬことで起こるものは、100%が環境因子です。遺伝的要因によるものが、遺伝性疾患です。親から子へ遺伝するもので、一つの遺伝子で規定されている病気です。

しかし、多くの病気は、その間に存在します。遺伝的な素因はあるけれど、それだけでは発症せず、いろいろな環境因子が加わって起こるとというのが、多くの病気の病態だと考えられています。これは、多因子疾患と呼ばれます。有名なのは、生活習慣病である糖尿病や高血圧で、素因と環境因子が関係して発症するといわれています。

スティーブンス・ジョンソン症候群は、薬剤やウイルス感染など環境因子によることが多いのですが、同じように薬を飲んでも、発症する人としらない人がいるということは、患者さんの体質もある程度関わっている可能性があると考えています。つまり環境因子がたくさん重なっても、遺伝子素因がなければ発症しにくく、遺伝子素因があれば発症しやすくなると考えています。

皮膚科や外国の報告では、SJSは、てんかんのお薬や、痛風の薬であるアロプリノールによる発症が多いとされています。また、世界的にてんかんと痛風のお薬については、それぞれ遺伝子解析がされており、ある一定のHLAが発症に強く関係するということがわかっています。

私は眼科医ですので、眼に合併症がある患者さんを主に診察しております。眼に症状が出ない患者さんはほとんど診ることはありません。この眼に合併症がある患者さんを対象に、何年前からか細か

く問診させていただいています。その結果、重症ドライアイや視力障害を伴う患者さんは、約 80%の人が風邪薬で発症しているということがわかってきました。眼合併症のある患者さんの中で、てんかんのお薬で発症していると考えられる患者さんは、わずか 5%でした。また、他科からの紹介で眼合併症を伴わない患者さんを診察させていただくことがありますが、痛風のお薬で重篤な眼合併症を生じている患者さんはおられません。このように、眼に合併症が生じる SJS の発症には、風邪薬が大きく関与していることがわかってきました。

さらに、私たちが診せていただいている眼に合併症を伴う SJS は、一つの HLA 型や一つの遺伝子だけではなく、多くの遺伝子多型ならびにその組み合わせが、その発症しやすさに大きく関与していることが、調べれば調べるほどわかってきましたので、本日、お話しさせていただきます。

●SJS の HLA

スティーブンス・ジョンソン症候群の患者さんで、眼に症状が出る人は、大体 6 割ぐらいです。その約 80%は、風邪薬が原因です。私は、この眼に合併症がでた患者さんを対象に HLA 解析と遺伝子多型解析をさせていただいています。

その結果、眼に合併症がでる SJS の発症に *HLA-A*0206* が強く関係していることがわかってきました。眼に合併症がでた患者さんのうち、*HLA-A*0206* を持っている方は約半数でした。一方、発症していない人では約 15% の人だけが *HLA-A*0206* を持っていました。このように SJS 患者さん全員が *HLA-A*0206* を持っているわけではなく、また、*HLA-A*0206* を持っていたら必ず SJS を発症するわけでもありません。しかし、*HLA-A*0206* を持っている人は、持っていない人に比べて 5 倍 SJS 発症が発症しやすいということがわかりました。SJS は元々発症率がとても低いので、この 5 倍という値がどれぐらい意味があるかはわかりません。より SJS の発症予測や早期診断に役立つものが見つかればよいと思い、研究を続けています。

●遺伝子多型について

HLA の型は親から子供に遺伝します。つまり、お父さん、お母さんが持っている HLA の型が子供に伝わります。しかし、皆さんもご存じのとおり、SJS は遺伝性疾患ではありません。患者さんの家族が発症したというお話は聞いたことがありません。よって、皆さんに採血をお願いするとき、必ず「これは遺伝性疾患ではないですから」という説明をします。遺伝子といえば子供に遺伝すると考え

られ、子どもは大丈夫ですかと皆さん不安がられます。でも、様々な病気に関わっている遺伝子多型は必ずしも遺伝するものではありません。

遺伝子が親から子どもに伝わるときにたまたま変わりやすい場所があることがわかってきています。皆さんの体の中に、A、T、C、Gという塩基があって、これが自分の体がどのように作られるかという設計図になっています。このうち99%は隣の人と同じです。残りの1%の部分で、顔や体質、病気になりやすさの違いが決まってくると考えられています。この1%の中で、大体300から400個の塩基の間に、親から伝わるのではなく個々人で変わりやすい場所があるということがわかっています。この部分を遺伝子多型といいます。

親から子供に遺伝子が伝わるときに、遺伝子多型の部位が何になるかは誰もわかりません。ただ、どう変わったかが、いろいろな体質に関わっていると考えられています。また、その体質で病気になりやすさが決まっているのではないかというのが、今の、世界的な考えです。現在、いろいろな施設で様々な病気について、世界的に遺伝子多型の解析がされています。

●府立医大での研究結果

京都府立医科大学眼科では、現在約 150 名の患者さんから採血させていただいています。その血液から遺伝子を抽出して調べた結果をお話しさせていただきます。

私は、遺伝子解析を始めたころは、一つの遺伝子が SJS の発症に関係しているのだらうと思っていました。しかし、調べてみるとたくさんの遺伝子が関与していることがわかってきました。初めに、HLA 型のひとつである HLA-A の 0206 が関係しているということがわかりました。その他に、自然免疫に関係する TLR3 (Toll-like receptor 3) や、アレルギーに関係するといわれている IL4R (Interleukin-4 receptor) など、いろいろな遺伝子が出てきました。これにはびっくりしましたが、だんだん考え方が変わってきました。

このあいだ、外園先生とテレビに出させてもらったのは、このたくさん出てきた SJS 関連遺伝子の中の *HLA-A*0206* と TLR3 に着目して解析した結果が大変意味のあるものだったからです。*HLA-A*0206* を持っている人と持っていない人とでは、SJS の発症率が 5 倍変わります。TLR3 のある遺伝子多型を持っている人と持っていない人とでは、発症率は 6 倍変わります。さらに、この両方を持っている人は、発症しやすさが 47.7 倍に上がることがわかりました。詳細を表に示します。患者さんでは、110 人中 11 人(10%)がこの両方の型を持っていました。数がさらに増えるとわかりませ

んが、現在、発症していない人では 220 人中、この両方を持っている人は 0 人です。つまり、この二つの型を持っている人はかなり高率に眼合併症を伴う SJS を発症すると考えられます。もし、発症していない人でこの二つの型を持っている人がいたら、「あなた SJS を発症する可能性が高いですよ」と言ってあげるべきだと思っています。

まだ解析は進行中であり、先ほどお示しした遺伝子以外にも SJS 発症と関連する遺伝子が複数出てきています。一つ一つの遺伝子は、発症しやすさが 5 倍や 4 倍に上昇します。SJS は大変まれな疾患ですので、4 倍発症しやすいといっても、どれだけ意味があるかどうかはわかりません。しかし、見つかってきた複数の疾患関連遺伝子を組み合わせることによって、広範囲の発症しやすい方に対して、発症を予測したり、早期診断に役立てることができる可能性があると考え研究を継続しています。

●まとめ

この人は SJS を発症しやすいということが前もってわかっているならば、「あなたは SJS を発症しやすいから気をつけてください」と言うことができます。また、どうしても薬を飲まないといけないときでも、SJS を発症するかもしれないと自分でわかっているならば、万

が一 SJS を発症しても、直ちに病院に行って医師に「自分は SJS を発症しやすいといわれています。」と伝えることができ、直ちに適切な治療を受けることができると考えられます。その結果、合併症が少なくすむ可能性があると考えています。

外園先生が急性期の SJS の治療のことを調べていて、早めに治療をすると合併症が抑えられるということがわかってきています。

自分の行っている研究が、少しでも患者さんの役に立ってくればと思います、研究を続けています。「なんでこんな病気が起こるのだろう」「予防できないのかなあ」という、研究を始めたときの気持ちは今も変わっておりません。今後とも、ご協力よろしく願いいたします。

研究班講演 4：外園千恵（京都府立医科大学眼科）

●挨拶

京都府立医大眼科の外園と申します。病気になったときの経過などを皆さんから聞かせていただいて、それを解析できるように研究補助の人にデータベースに入力してもらっています。それが 220 人ぐらいになりました。患者会発足 10 年目の総会でもお話しさせていただいたかもしれませんが、私は、患者さんは 3 回苦しい思いをされていると思います。まず、この病気になったという事実です。次に、後遺症で、見えないとか乾くという思いをされています。もう一つは、薬が怖いということです。発症してから、たまたま風邪をひいて病院に行っても、治療すらしてもらえなかったというように、病気に対する医療側の不安から、診療拒否を受けるということです。鹿庭先生と上田先生の研究が進むと、3 番目のことがずいぶん良くなると思っています。皆さんに協力していただいていることも、早ければ 10 年、20 年したところでリターンできるのではないかと思っています。私たちのところに患者会の方が来られるときには、すでに採血に協力するころづもりで来てくださるのは大変ありがたいと思っています。

今日は、一つはドライアイの話をしてします。いろいろな新しい薬が

出てきました。皆さん関心があると思いますので、その話をします。
そしてあと一つは、これからやっていこうという再生医療とコンタクトレンズが、どういう位置づけにあるかという話をします。

●ドライアイのあたらしい目薬1 ジクアス

まず、後遺症としてはたぶんドライアイが一番多いと思います。
ドライアイに対して使える目薬の種類は、それほど多くはありません。一つはヒアルロン酸で、商品名でいうとヒアレインやヒアレインミニです。これは、眼科では角膜保護剤という位置づけで承認を得ています。乾燥すると、黒目のところがザラザラとしてくるので、それを防ぐことを目的とした目薬です。それから、人工涙液があります。生理食塩水や涙に近い水分を補充するものです。それが効かない方は、涙点プラグで涙が出ていく出口を閉じて、涙が鼻に流れていかないように治療するのが一般的です。ドライアイの治療法は、涙を補充するということと、涙が出ていくのを防いで溜めておくということの二つであることは、10年前も今も変わりはありません。

新しい目薬が開発されて、この2年ぐらいの間に、2種類の目薬が処方薬として承認されました。どこのクリニックでも処方できます。一つは、ジクアスという参天製薬の目薬です。もう一つは、ムコスタという大塚製薬の目薬です。

涙には、水分、粘液、脂の3種類の成分が含まれています。90%以上が水分です。ですので、乾燥すると、ヒアルロン酸で角膜を保護しながら人工涙液で水分を補充するということが理にかなっています。しかし、粘液を補充することは難しいです。

ジクアスは、水分を補充するというコンセプトとは違う目薬です。ジクアスは、目の表面の細胞からムチンという粘液を分泌する力を上げて、涙の水分を保留しやすくするといわれています。このメカニズムからすると、おそらくスティーブンス・ジョンソン症候群の視力障害やドライアイの軽症の方には、効く可能性があると思います。しかし、重症の方になると、目の表面が角化していますので、私は、ジクアスは効きにくいのではないかなと思っています。一般的なドライアイも含めて、ジクアスの効果は、まだ検証中です。

もう一つ、今、わかってきたこととして、ジクアスは、1ヶ月以上使って効果が出てくるといわれています。1週間使って効かないからといって、次々変えていくと、何もわかりません。もし、かかりつけの先生にジクアスを処方していただいた場合、あまりに痛かったりしみたりしたらやめていいと思いますが、「どうかな、どうかな」と思う場合には、1ヶ月ぐらい続けてから、継続するかどうかを決めるといいと思います。

ジクアスとヒアレインとはメカニズムが違うので併用してもいい

ですし、効いたところでどちらかをやめるというやり方でもいいと思います。ただ、ドライアイの処方薬が3種類以上になるのは、何が効いているのかわかりにくく防腐剤の副作用も懸念されますので、慎重に考えたほうがよいと思います。

●ドライアイのあたらしい目薬2 ムコスタ

ムコスタは、承認される前の治験を、私と上田先生で実施しました。医薬品機構から、「ドライアイの新しい目薬は、ステューブンス・ジョンソン症候群の患者さんがずっと使うことになるでしょう。ですから、ステューブンス・ジョンソン症候群の方に一年間使っただいて、有害事象がないかみてください」と言われ、私たちの施設で5人の方に治験をさせていただきました。

それはすごく大変でした。なぜかという、治験を開始するまえに、今まで使っている涙液補充剤をいったんやめないといけないのです。ステューブンス・ジョンソン症候群の方には、涙液補充剤をやめられる人がなかなかいないんですね。だから、やめられる方で協力できる人ということで、本当に辛い思いをしながら協力をしていただきました。1年間使っても、重篤な副作用はありませんでしたので、ムコスタは、ステューブンス・ジョンソン症候群で承認がとれました。

元々、ムコスタは、胃の粘膜保護剤として飲み薬があります。なぜ胃の粘膜を保護するのかメカニズムは十分にはわからないのですが、人気があって何十年も使われている薬です。なので、点眼薬でムコスタがどのように効くかということ、今、上田先生が基礎実験として、詳しく見てくださっているのですが、炎症を抑える効果がありそうです。

京都府立医大にいられているスティーブンス・ジョンソン症候群の方には、「じゃあ使ってみますか」ということで、「2週間使って効果がなければやめましょう」ということで使っています。2週間限定処方なのです（2012年11月まで）。実際に使ってみますと、充血が減る人が多いという印象があります。スティーブンス・ジョンソン症候群の方は、目に炎症があって充血していて、フルメトロンなどのステロイド点眼薬を使っている人がけっこういます。でも、それをやめることができるぐらいの方もるので、ムコスタには可能性があると思っていますところでは。

皆さん、「いい感じがする」ということで、継続して1年間使った方でも、今のところ重篤な合併症は出ていませんので、副作用はあまり心配ないと思っています。ただ、どんなふうに効くか、どういう方に有効かについては、もっと長期間診ていかないといけないと考えています。

●目薬の注意事項 1 眼圧

一つは、ステロイドの目薬です。目の表面に常に炎症がある方が多いです。炎症というのは、充血したり痛かったりというようなことです。その状態に対して、フルメトロンやサンテゾーンというステロイドの目薬を入れると楽になります。ところが、ステロイドの副作用として、眼圧が上がる場合があります。眼圧が上がると緑内障になって、視神経を傷めます。

ところが、眼圧は、目の表面が変形していたり濁っていたりすると、うまく測れません。測る回数が減ったりしますので、副作用に気づくことが遅くなる場合があります。なので、自分が使っている目薬の中にステロイドがあるのかないのかを知っておいていただいて、半年に1回ぐらい「私の眼圧は大丈夫ですか」と聞くと、合併症のリスクはかなり減ると思います。

●目薬の注意事項 2 ジェネリック

もう一つは、ジェネリックです。飲み薬でも点滴でもすべての薬が、最初に開発した製薬会社の手を離れてから、それを真似して作ることが認められています。それがジェネリックです。ジェネリックは、費用が安いので、ジェネリックをすすめられることは多いと

思います。

例えば抗生物質の目薬であれば、抗生物質とそれを溶かしている水分があります。同じ抗生物質なら中身が全く同じであると思いがちですが、それを溶かしている水分に何が入っているかは、メーカーにより異なってきます。ですので、角膜に病気があって目薬を入れている場合に、薬剤のほかに、それを溶かしている水分の影響を受ける可能性があります。ジェネリックに変えてみて、状態が同じでしたら、安いというメリットがあるので続けたらいいと思います。でも、もし目が痛くなったり赤くなったりしたら、いったんやめてみて、そのせいかどうかを見直してみましょう。

●新しい治療法 1 培養口腔粘膜上皮シート移植

では、後半の、新しい治療についてです。一つは、私たちは 1999 年から、培養角膜上皮シート移植という、人工的に作った上皮シートの移植をしてきました。2002 年からは、培養口腔粘膜上皮シート移植という治療をしてきました。これは、患者さん自身の口の粘膜を少し採って、その細胞を増やしてシート状にして患者さんに戻すというものです。培養口腔粘膜上皮シート移植は自分の細胞なので拒絶反応が起こりません。約 100 人にさせていただきました。

スティーブンスジョンソン症候群の方では、大まかに半分の方

で視力が良くなりました。ただ、0.01 だった視力が 1.0 になるのではありません。0.01 が 0.05 になるとか、0.01 なかったのが 0.03 になるというものです。そこは、見える方からするとなかなか理解いただき難いのですが、患者さんに喜んでいただける効果が出ました。残り半分の方は、最終的には移植をする前に近い視力に戻りました。ですが、数字上の視力は同じだけれど、少し見やすいとおっしゃっていただく方もあります。合併症で失明したという方はありませんでした。

現在、厚生労働省へ先進医療 B として申請しています。先進医療 B というのは、「研究でいくらうまくいっても、いつまでも研究にしていはいけません。ちゃんと制度に乗せてください」ということです。先進医療 B に乗せるということで、その治療費を計算したら、なんとシート代に 200 万円を超える費用がかかってしまいます。この制度では、それが患者負担になってしまいます。それで私は、「視覚障害が軽くなるための治療がやっとできたのに、何故それを患者さん負担でやらないといけないか」という思いをずっと抱えていて、何とかしたいと思っています。ぜひ早く社会に還元したいにも関わらず、障害のある方が治る治療ができたという前例がないのと、再生医療であるということで、制度に乗せたときに高額な治療費が患者さん負担になってしまっています。何か良い方法はないかと思

つづけています。7月には、木下教授、湯浅さんと一緒に厚生労働省に相談に行ってきました。現在進行形で、来年中ぐらいに何とかしたいと思っています。そこを解決したところで、また治療を再開したいと思っています。

●新しい治療法2 輪部支持型ハードコンタクトレンズ

最後に、私どものほうで開発した輪部支持型ハードコンタクトレンズがあります。研究で約40人ちょっと超えるぐらいのステューブンス・ジョンソン症候群の方に使っていただいています。これは予想以上に効果がありました。

ステューブンス・ジョンソン症候群にかかると、黒目の表面がデコボコになり、かつ濁ってきます。濁りを取らないと視力は出ないのですが、デコボコのため見えにくい場合は、眼鏡では視力は出ません。ソフトコンタクトレンズでは、多少乾燥を防ぐことはあっても、なかなか視力は出ません。ハードコンタクトレンズでは、少し見やすいのですが、一般的なハードコンタクトレンズは直径が8mm前後のため、瞬きや乾燥して落ちたりします。それで、サンコンタクトの方と直径14mmのハードコンタクトレンズをデザインしました。それを乗せると、カバーする範囲が広いので、乾きが出ず、涙も交換して見えやすいという効果が出ました。早速、承認

されるように今週も医薬品機構に行ってまいりました。いずれお届けできるのではないかと思います。

いざ治験となると新規の患者さんに試す必要が出ると思います。目処がたった段階で、ご希望の方があれば、治験をさせていただきたいと思っています。

●まとめ

新しい治療法には、目薬も手術もコンタクトレンズもあります。そういうのが早く承認を受け、安全に使えるように情報交換をしながら進めていきたいと思っています。

以上で終わります。ありがとうございました。