

感冒薬に関連して発症した眼合併型 Stevens-Johnson症候群の発症関連遺伝子IKZF1

New Susceptibility Gene, *IKZF1*, for Cold Medicine–Related Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Mucosal Involvements

The Journal of Allergy and Clinical Immunology, publication date of February 9, 2015.

○責任著者 上田真由美(京都府立医科大学)、徳永勝士(東京大学医学研究科)

○記者会見参加者: 上田真由美、外園千恵、木下茂(京都府立医科大学)、徳永勝士(東京大学医学系研究科)
Stevens-Johnson症候群患者会代表 湯浅和恵

○著者

上田真由美^{1,2}, 澤井裕美³, 外園千恵¹, 人見裕基³, 鹿庭なほ子⁴, Mee Kum Kim⁶, Kyoung Yul Seo⁷, Kyung-Chul Yoon⁸, Choun-Ki Joo⁹, Chitra Kannabiran¹⁰, Tais Hitomi Wakamatsu¹¹, Virender Sangwan¹⁰, Varsha Rathi¹⁰, Sayan Basu¹⁰, 大関健志⁵, 蒔田泰誠⁵, 杉山永見子⁴, 前川京子⁴, 中村亮介⁴, 相原道子¹², 松永佳代子¹³, 関根章博¹⁴, José Álvaro Pereira Gomes¹¹, 羽室淳爾¹, 斎藤嘉朗⁴, 久保充明⁵, 木下茂¹, 徳永勝士³

○所属

京都府立医科大学大学院視覚再生外科学¹、同志社大学生命医科学部²、東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野³、国立衛研・医薬安全科学部⁴、理化学研究所統合生命医科学研究センター⁵、Seoul大学眼科学教室⁶、Yonsei大学眼科学教室⁷、Chonnam大学眼科学教室⁸、Catholic大学眼科学教室⁹、L V Prasad 眼研究所¹⁰、São Paulo大学眼科学教室¹¹、横浜市立大学皮膚科学教室¹²、藤田保健衛生大学皮膚科学教室¹³、京都大学院医学研究科¹⁴

重症薬疹 Stevens-Johnson症候群

重症薬疹: 生命に危険を及ぼすような重症な薬疹

(薬疹とは、薬を摂取することにより生じる発疹)

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)

中毒性表皮壊死症 (TEN)

SJS/TEN (同一カテゴリーの疾患)

① 予後と課題

a. 急性期

高い死亡率

人口100万人あたりの年間の発症頻度:
SJS 3.1人, TEN 1.3人 計 4.4人

死亡率: SJS 3%, TEN 19%

b. 慢性期

重篤な後遺症

眼粘膜障害 → 視力障害

気道粘膜障害 → 呼吸器障害

② 京都府立医科大学眼科

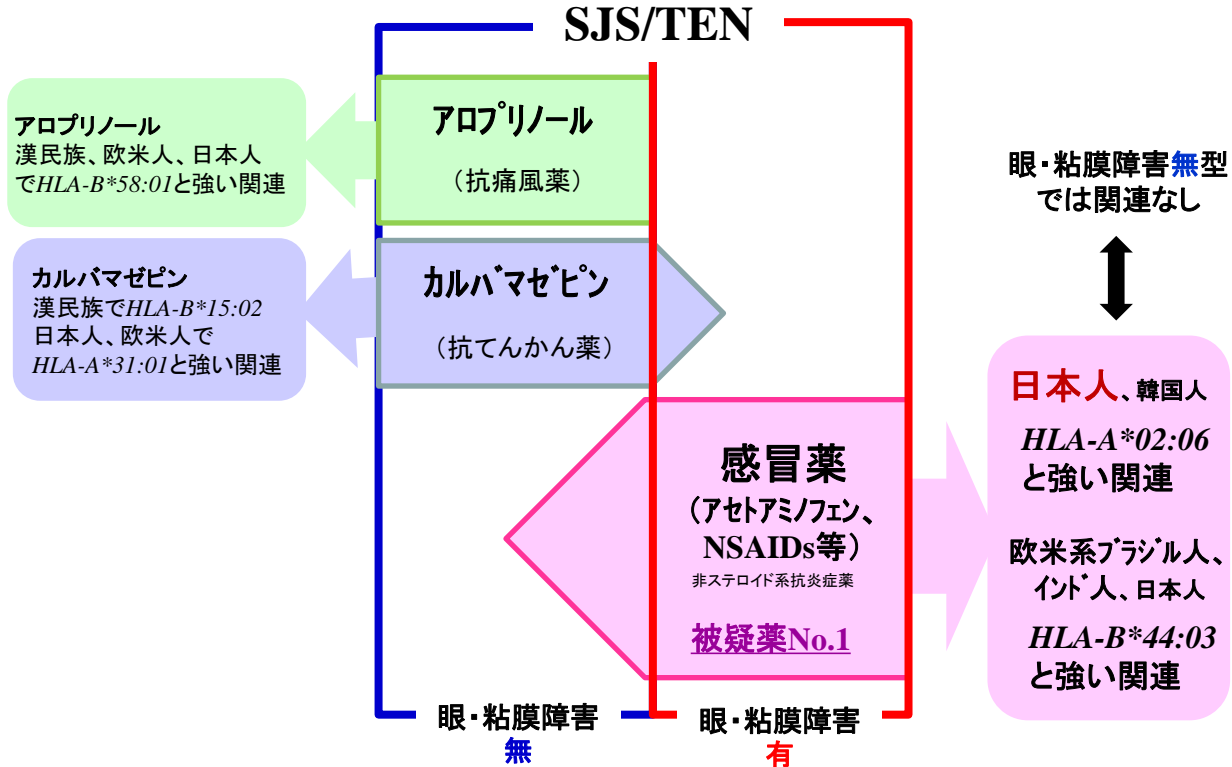
SJS/TEN 専門外来

(外園千恵、上田真由美)

全国からの患者受け入れ



原因薬剤によって遺伝素因が異なる



眼・粘膜障害有・無で遺伝素因が異なる

SJS/TENの被疑薬は、感冒薬(解熱鎮痛消炎薬等)が最も多い

感冒薬は、ほぼすべての人が服用する薬剤

すべての人に発症の危険性がある

感冒薬によるSJS/TENの典型的な臨床所見

感冒様症状を自覚し、市販または病院処方感冒薬を服用後、突然の高熱、全身性の発疹と眼、口、外陰などに粘膜びらんを生じる

皮膚所見

急性期

亜急性期

治癒

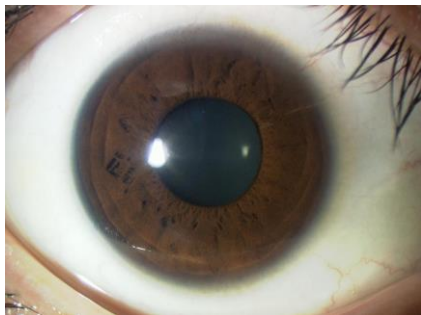


眼所見

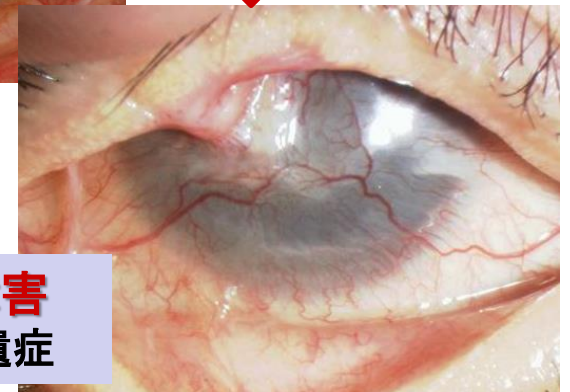
急性期

亜急性期

慢性期



正常な眼

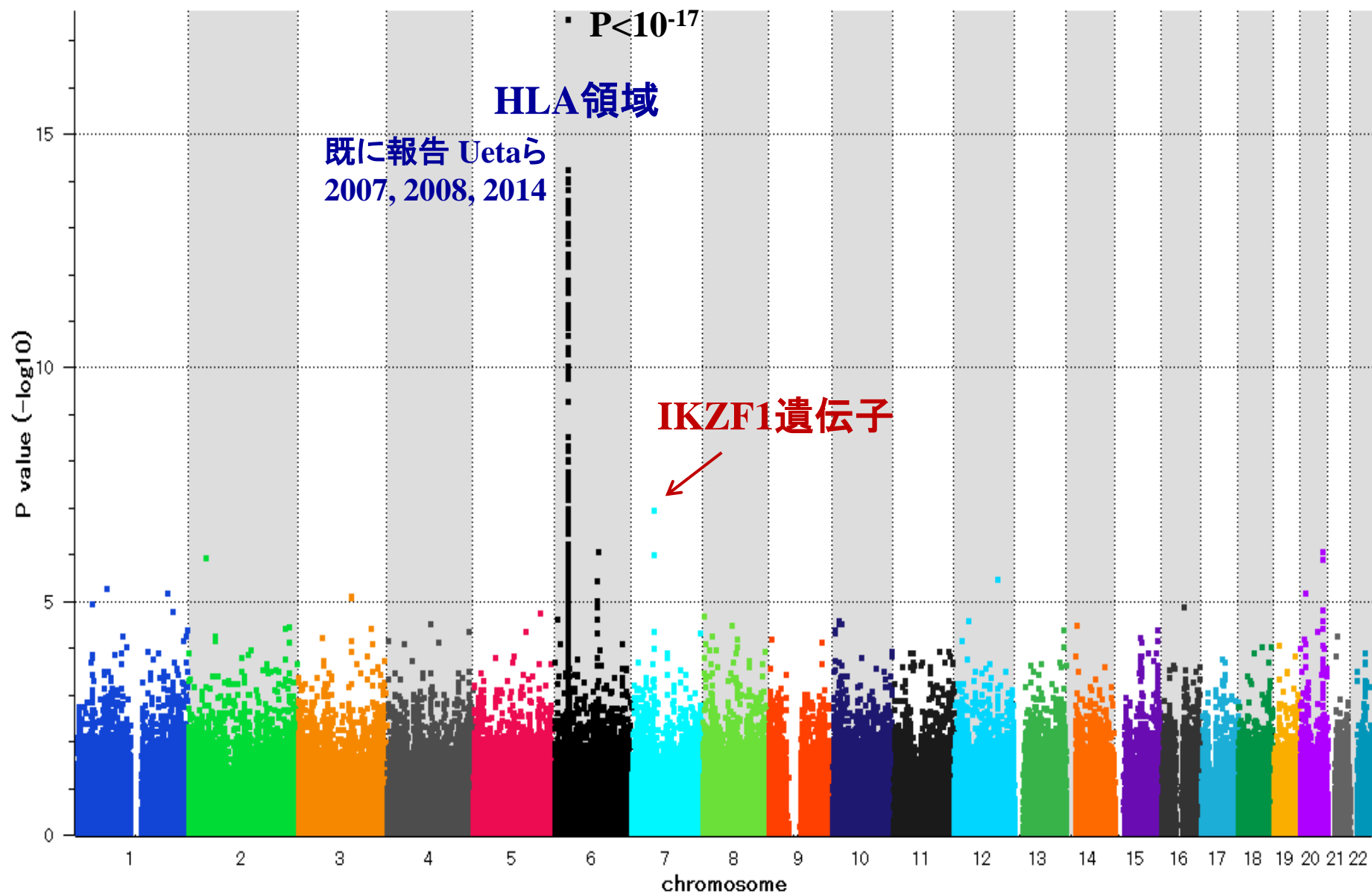


**重篤な粘膜障害
生涯に及ぶ後遺症**

東アジア人向けのチップを用いた全ゲノム関連解析の結果

Manhattan plot

Affymetrix AXIOM Genome-Wide ASI 1 Array



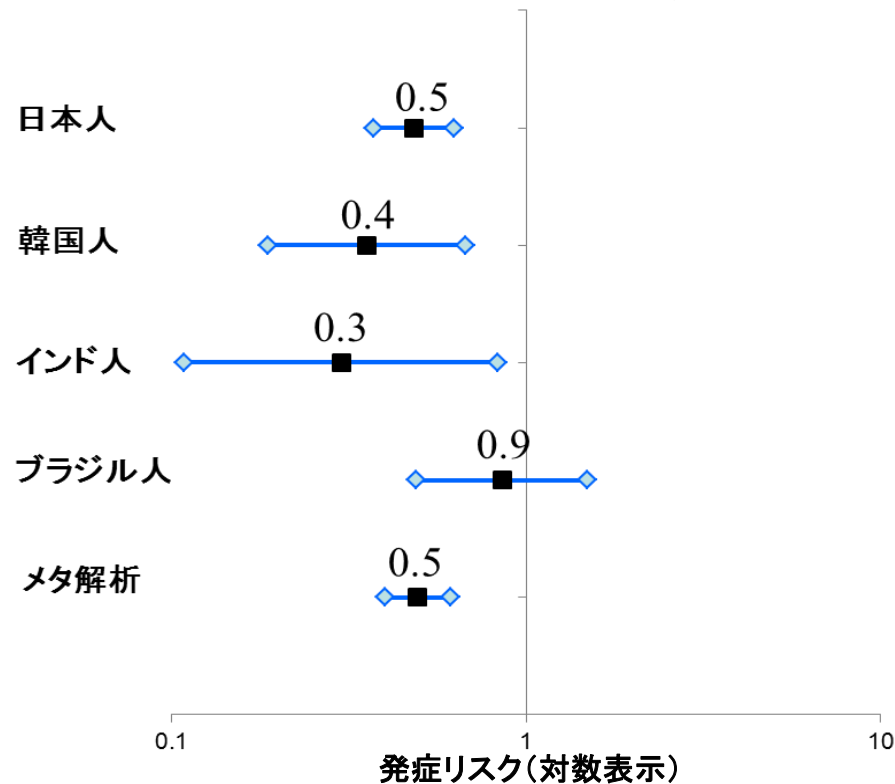
IKZF1遺伝子多型

日本人				
SJS=149 Control=877	Minor Allele	Major Allele	アリル頻度比較 (1vs 2)	
rs number	(1)	(2)	p-value (χ^2)	Odds ratio (95% CI)
rs897693	C	T	2.16E-06	3.2 (1.9-5.4)
rs4917014	G	T	2.99E-08	0.5 (0.4-0.6)
rs4917129	C	T	4.12E-06	0.5 (0.4-0.7)
rs10276619	G	A	1.28E-06	1.8 (1.4-2.4)

韓国人				
SJS=31 Control=90	Allele	Allele	アリル頻度比較 (1vs 2)	
rs number	(1)	(2)	p-value (χ^2)	Odds ratio (95% CI)
rs897693	C	T	0.406	1.8 (0.4-7.9)
rs4917014	G	T	1.20E-03	0.4 (0.2-0.7)
rs4917129	C	T	4.32E-03	0.4 (0.2-0.8)
rs10276619	G	A	1.20E-03	2.7 (1.5-4.9)

インド人				
SJS=20 Control=56	Allele	Allele	アリル頻度比較 (1vs 2)	
rs number	(1)	(2)	p-value (χ^2)	Odds ratio (95% CI)
rs897693	C	T	0.891	1.1 (0.5-2.2)
rs4917014	G	T	0.016	0.3 (0.1-0.8)
rs4917129	C	T	0.057	0.5 (0.2-1.0)
rs10276619	G	A	0.509	1.4 (0.5-3.5)

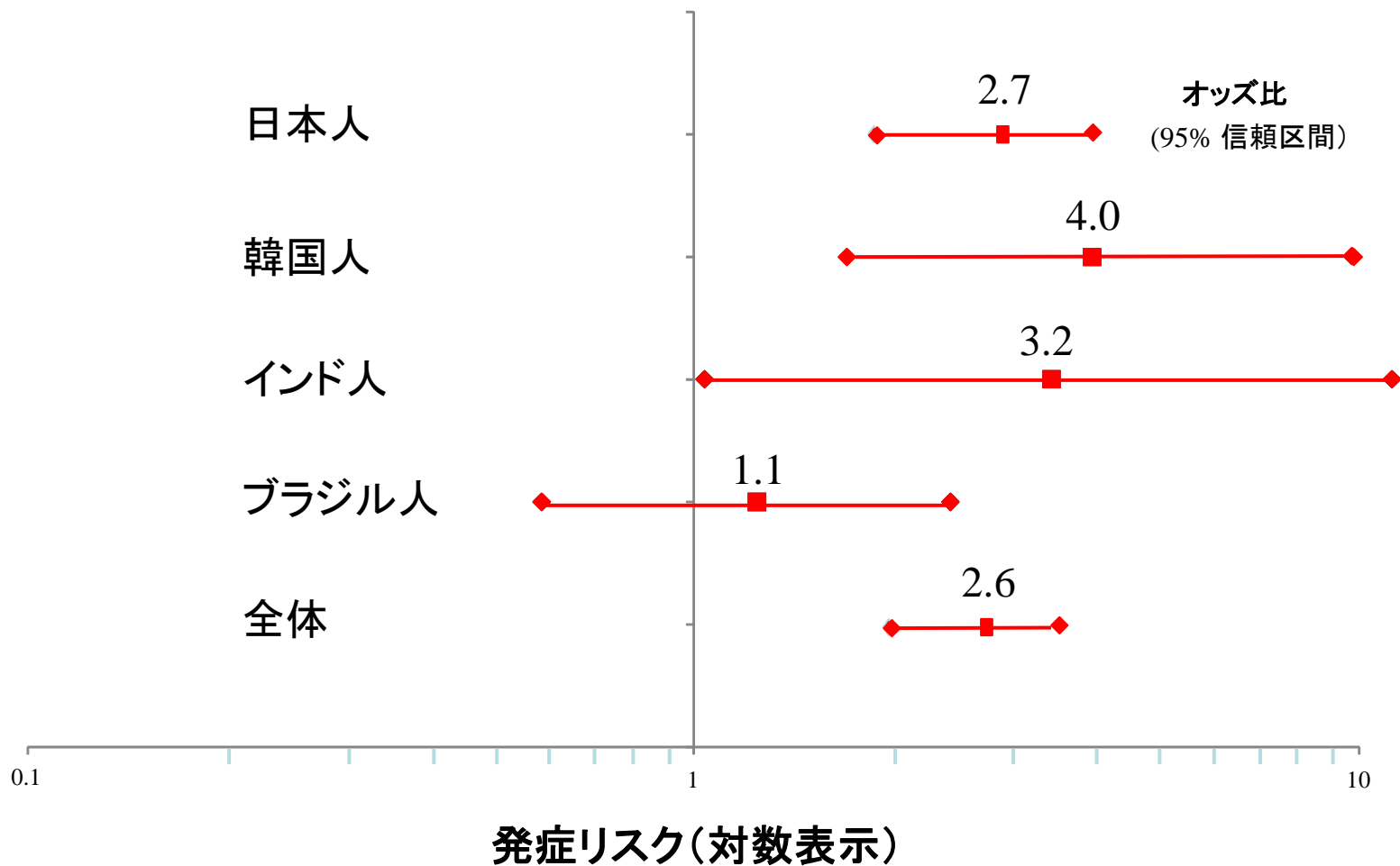
rs4917014遺伝子多型のマイナーアレル(G)のオッズ比



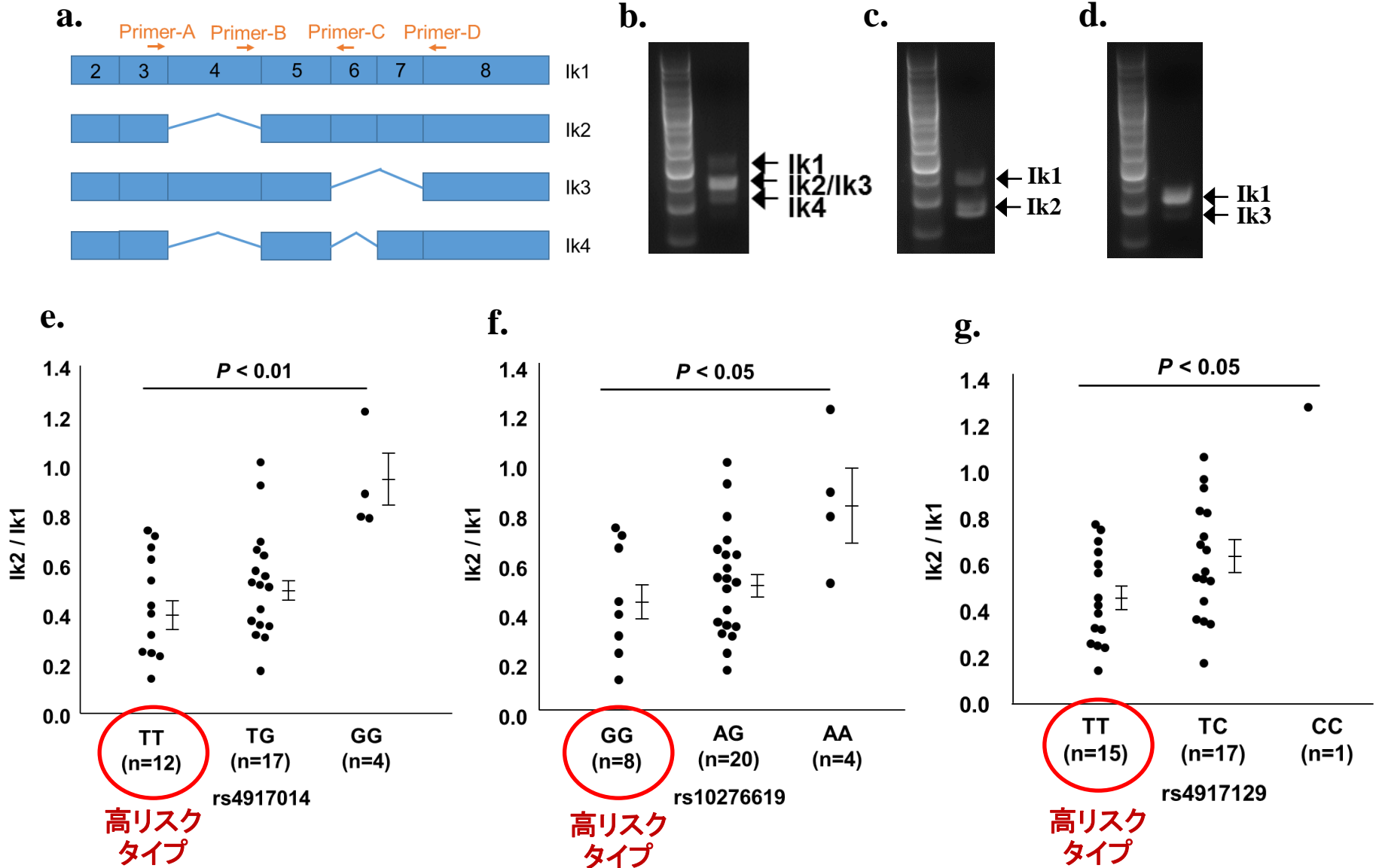
日本人、韓国人、インド人、ブラジル人を合わせたメタ解析

SJS=239, Control=1158	Minor Allele	Major Allele	アリル頻度比較 (1vs 2)	
rs number	(1)	(2)	p-value (Cochran-Mantel -Haenszel法)	Odds ratio (95% CI)
rs897693	C	T	7.98E-04	1.8 (1.3-2.5)
rs4917014	G	T	8.46E-11	0.5 (0.4-0.6)
rs4917129	C	T	8.05E-09	0.5 (0.4-0.7)
rs10276619	G	A	4.27E-09	1.8 (1.5-2.3)

発症しやすい高リスクタイプ(TT)を持つ人の観点から



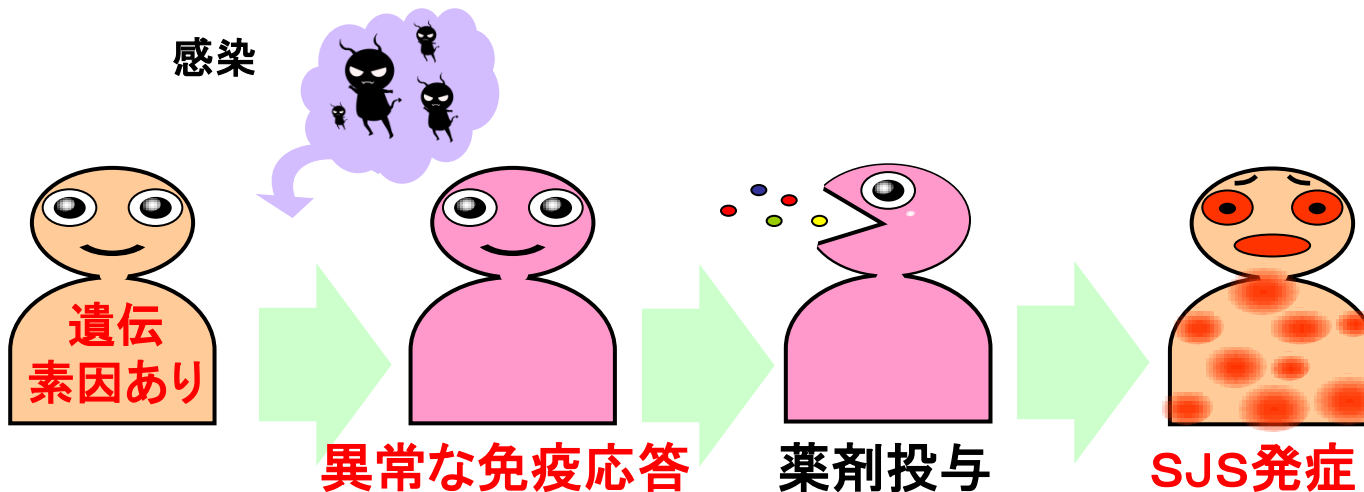
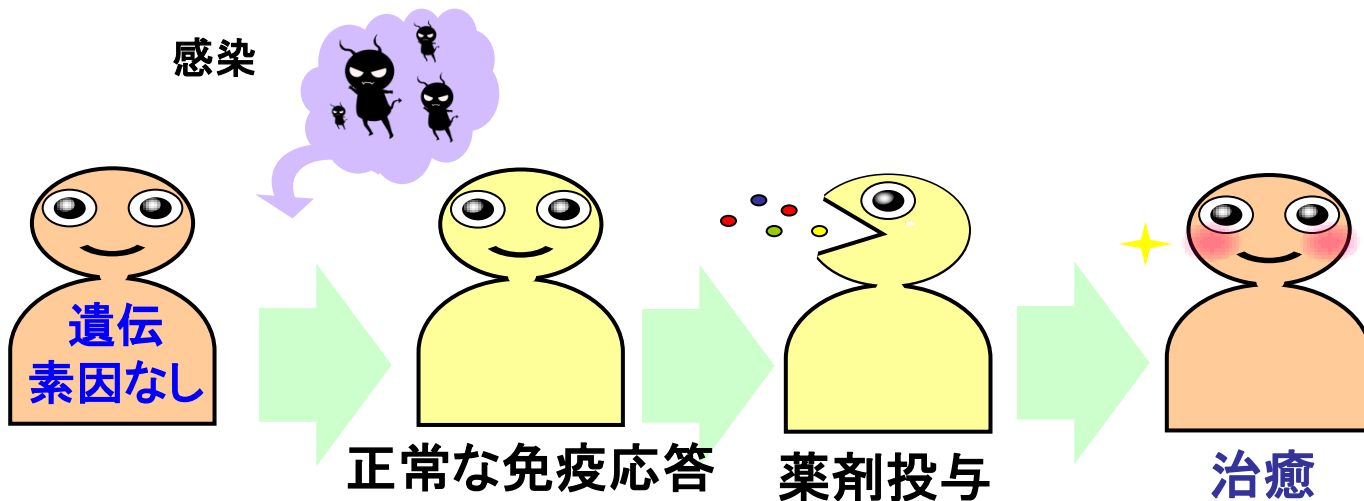
IKZF1は、遺伝子発現の時に複数のスプライシングバリエントが存在する



高リスクタイプでは、ik2/ik1の比が有意に減少

スプライシングバリエントの発現の違いが発症に関与している可能性がある

SJS/TEN発症機序についての仮説



薬剤投与がSJS/TEN発症の閾値を大きく下げると考えられる

(根拠:感冒薬が抑制するプロスタグランジン(PG)類の中には、炎症を抑制するものが含まれている。炎症を抑制するPGE₂の受容体の1つEP3の遺伝子も感冒薬関連SJS/TEN発症関連遺伝子である。)

ご清聴ありがとうございました