

200807008A

別紙1

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鹿庭 なほ子

平成21年(2009年)4月

研究報告書目次

I. 総括研究報告書	
重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究	1
鹿庭 なほ子	
II. 分担研究報告書	
1. 症例集積状況	21
鹿庭 なほ子	
2. 重症薬疹患者の網羅的遺伝子多型解析	27
頭金 正博、黒瀬 光一	
3. 抗てんかん薬以外の薬剤による重症薬疹の患者の HLA 型解析	41
斎藤 嘉朗	
4. 血清中バイオマーカーに関する研究	47
高橋 幸利	
5. R206H ではなく G356D 変異を有する ALK2(ACVR1)遺伝子の ハプロタイプ解析と遺伝子発現に関する研究	57
古谷 博和	
6. 集積症例の診断	61
松永 佳世子	
7. 重症薬疹に対するアフェレシス療法の有用性の検討	65
池澤 善郎	
8. 重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究	73
村松 正明	
9. 眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群の遺伝子多型	75
木下 茂	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	79
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	83

I. 総括研究報告

重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究

研究代表者 鹿庭 なほ子 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部室長

研究要旨 昨年度に引き続き、ケース・コントロール研究により、薬物による重篤な副作用のひとつであるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)の発症と関連する遺伝子マーカーを探索・同定し、同マーカーの検出キットを開発する研究を行っている。

ケース群として、分担研究者の所属する医療機関及び研究代表者又は研究分担者が個別に依頼した医療機関を通じて、また、日本製薬団体連合会の協力を得て、全国で発症する SJS/TEN 症例の集積システムにより、2009年1月31日までに新規薬疹症例 156 例を集積した。本研究班の皮膚科の専門医（研究分担者及び研究協力者）が 133 例について確定診断を行い、SJS/TEN と確定診断された症例は 93 例、SJS/TEN の疑いがある症例が 14 例、SJS/TEN 以外又は判定不能とされた症例が 26 例であった。本年度で、ケース・コントロール研究のために研究当初に設定した目標症例数 100 例をほぼ達成できた。また、コントロール群としては、薬物を服用して重篤な薬疹を発症しなかった患者 29 例及び健常成人 200 例を集積した。

SJS/TEN と確定診断された新規症例について、HLA クラス I 及び HLA-DRB1 の型を決定し、また、DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子多型を測定した。服用医薬品を分けずに全症例を対象とした関連解析、また、服用症例が 10 例程度集積された医薬品では薬剤別に関連解析を行った。HLA 遺伝子の探索では、症例群における頻度と日本人健常人における頻度の比較を行った。全症例を対象とした場合には、多重性補正後も有意に異なる HLA 型を 1 個同定し、医薬品別の解析では、アロプリノール服用症例で HLA-B*5801 が多重性補正後も有意に相関することを見いだした。網羅的遺伝子多型との関連解析では、多重性の補正後も有意に関連性のある SNP が、コ克蘭・アーミテージ検定では、カルバマゼピンが起因薬と思われる発症群で 4 個、ロキソプロフェンが起因薬と思われる発症群で 3 個見いだされ、遺伝子型によるフィッシャーの正確検定では、ロキソプロフェンが起因薬と思われる発症群では 1 個見いだされた。

眼合併症を伴う SJS/TEN 患者では、IL13 遺伝子多型 Arg110Gln について有意な相関を認めた(G vs A $p=0.014$ オッズ比 1.8)。また、以前報告した IL4R 遺伝子多型 Gln551Gln と IL13 遺伝子多型 Arg110Arg の両方をもつ割合が、SJS/TEN 患者で有意に増加していた ($p=0.0006$, オッズ比 2.6)。FasL 遺伝子多型 rs.3830150 についても有意

な相関を認めた(A vs G p=0.004 オッズ比 0.496, AA vs AG+GG p=0.001 オッズ比 0.395)。

日本人においても、アロプリノール服用症例では HLA-B*5801 がバイオマーカーである可能性が示唆されたので、B*5801 アレルを迅速に検出する方法として、融解曲線分析法を応用することを試み、B*5801 が増幅されることを確認した。

血清中の早期診断バイオマーカーを探索する目的で、SJS/TEN 症例の急性期、回復期に採取された血清中のサイトカインを測定した。炎症性サイトカインのうちでは、健康成人コントロール群に比べて急性期あるいは急性期・回復期共に有意に高値を示したものは、IL-1β及びIL-6であった。Th1細胞関連サイトカインでは、健康成人コントロール群に比べて急性期あるいは急性期・回復期共に有意に高値を示したものは、IFN γ、IL-2であった。Th1・Th2分化に関係するサイトカインでは、急性期・回復期ともにコントロール群に比べて有意差がなかった。重症薬疹では薬物による何らかの刺激でTh1細胞が活性化、活性化Th1がIL-2を分泌し、細胞障害性T細胞が活性化され、表皮細胞のアポトーシスを誘導している可能性が示唆された。

重症薬疹の治療面における検討も行われた。藤田保健衛生大学では、早期に治療を開始するために、典型的なSJS/TENの症状を示さずに治癒したと考えられる例が複数例あった。横浜市立大学附属病院では、ステロイドパルス療法により効果が十分にみられなかった症例に単純血漿交換法または二重膜濾過血漿交換法を施行し、順調に軽快、視力障害などの後遺症を残すことなく治癒した例を経験した。また、全身状態悪化症例においてもPEは有用であることが示唆された。

なお、重症薬疹と同様に発生頻度が稀で重篤な進行性化骨性筋炎について、ハプロタイプ解析よりALK2(G356D)発生の原因を検討し、同多型の活性が低下していることを確認した。

研究分担者		科学教室教授
頭金正博	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部室長	池澤善郎 横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学教室教授
黒瀬光一	同・医薬安全科学部主任研究 官	村松正明 東京医科歯科大学難治疾患研究 所・分子疫学講座教授
斎藤嘉朗	同・機能生化学部室長	小菅治彦 練馬総合病院皮膚科医長
高橋幸利	独立行政法人国立病院機構・静 岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長	木下 茂 京都府立医科大学視覚機能再生 外科学教授
古谷博和	国立病院機構大牟田病院・神 経・筋センター、神経内科部長	研究協力者 長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究 所医薬安全科学部部長
松永佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚	

相原道子 横浜市立大学付属病院教授
池田浩子 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター
安部正通 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学教室助教授
池澤優子 横浜市立大学医学部助教授
柏木麻理子 東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学講座
宋イシューアン 東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学講座
外園千恵 京都府立医科大学視覚機能再生外科学講師
上田真由美 京都府立医科大学眼科学
古江増隆 九州大学医学部皮膚科学教室教授
高原正和 同助教授・病棟医長
鎌谷直之 独立行政法人・理化学研究所・ゲノム医学センターチームリーダー
澤田純一 国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部部長
前川京子 同・機能生化学部主任研究官
山崎悦子 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター
角替央野 同上
西村成子 同上
池添浩二 国立病院機構 大牟田病院神経・筋センター 神経内科
服巻保幸 九州大学生体防御医学研究所遺伝情報実験センターゲノム機能学
福田 亨 埼玉医科大学ゲノム
片桐岳信 同上
藤井直樹 国立病院機構 大牟田病院神経・筋センター 神経内科
山根裕美子 横浜市立大学大学院医学

研究科環境免疫病態皮膚科学大学院生

A. 研究目的

薬物による重篤な副作用のひとつにステイブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)があり、重篤な場合には死に至り、回復後も眼や気道に重い後遺症が残り、その後のQOLが著しく低下することがある。重症薬疹は、発症率こそ低いですが、100以上の医薬品で発症することが指摘されており、日本では、SJSとTENで年間400例以上の副作用報告がある(医薬品・医療機器等安全性情報 No.218 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構))。そのために、重症薬疹を発症しやすい体質を検出する方法を確立して、原因医薬品の投与を回避することにより発症を未然に防ぐことができれば、医薬品の安全な使用につながり臨床上非常に有益である。

近年の漢民族を対象にしたカルバマゼピンやアロプリノールが原因で発症した重症薬疹の研究では、オッズ比が非常に高い遺伝子マーカーとして HLA-B*1502 及び HLA-B*5801 が見出された (Chung WH et al., Nature, 428, 486 (2004)、Hung SI et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 4134-4139 (2005))。これに基づき、米国では、カルバマゼピンの添付文書が改訂され、祖先が中国系の患者に初めてカルバマゼピンを投与する場合には、HLA-B*1502の有無を試験することが義務づけられるようになった。しかし、ヨーロッパ人では、カルバマゼピンで発症した SJS/TEN の患者からは、このマーカーは検出されなかった (Lonjou et al., Pharmacogenomics J, 6,

265-8, (2006))。また、これらのマーカーの日本人における発現頻度は非常に低いと言われている。以上より、重篤な副作用を回避できる個別化医療への応用を目指して、日本人を対象とした研究で、SJS/TENの発症と関連する日本人に有用な遺伝子マーカーを早急に探索することが必要である。

本研究では、ケース・コントロール研究により、日本人の患者を対象として、重症薬疹を発症しやすい体質や視力障害と関連する遺伝子マーカーを探索し、また、有用なマーカーを用いた重症薬疹を発症しやすい体質等の検出方法を検討することとした。

本年度も、昨年に引き続いて症例を集積すると共に、主として、SJS/TENと確定診断された症例について、HLAクラスI及びクラスII等のターゲット遺伝子の多型との関連解析、及び、網羅的に探索した遺伝子多型との関連解析を行った。また、日本人においてもバイオマーカーとなり得ることが示唆されたHLA-B*5801を簡便に検出する方法として、融解曲線分析法を応用することを試みた。さらに、血清中のバイオマーカーとして、一部の症例でサイトカインの測定等を行った。

B. 研究方法

(1) ケースカードによるSJS/TENの診断
提出された診療情報を解析しSJS、TENの診断を重症薬疹研究班診断基準2005(「Stevens-Johnson症候群診断基準2005」及び「Toxic epidermal necrolysis(TEN)診断基準2005」(厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 橋本公二研究班))に従って行った。

(2) ターゲット遺伝子のタイピング

末梢血より抽出したDNAを用いて遺伝子のタイピングを行った。新規症例を対象とした研究においては、HLA型は、PCR-SBT法で、Invitrogen(Dynal)社(Brown Deer, WI, USA)のSeCore A, B, Cw, DRB1 Locus Sequencing Kitを用いて、HLA-A, B, Cwについては各Exon 2, 3, 4, DRB1についてはExon 2とコドン86周辺につきシーケンシング解析で決定した。眼合併症を伴う症例においては、HLA-DQB1についても解析した。さらに、眼合併症を伴う症例においては、IL13遺伝子多型 promoter-1111とArg110Gln、IL4遺伝子多型 promoter-590、IL4R遺伝子多型 Gln551Arg、及び、FasL遺伝子多型 rs.929087, rs.3830150, rs.2639614, rs.2859247についてダイレクトシーケンシング法にて解析した。

(3) DNAマイクロアレイによる解析

GeneChip® Human Mapping 250K Nsp Arrayの測定は、全てAffymetrix社が作成したプロトコールに従った。使用した機器は、GeneChip® Fluidics Station 450、GeneChip® Hybridization Oven 640、GeneChip® Scanner 3000 7Gで、測定機器の制御にはGeneChip® Operating Software(GCOS) 1.4 clientを、遺伝子型の決定にはGeneChip® Genotyping Analysis Software(GTYPE) 4.1を用いた。GeneChip® Human Mapping 250K Nsp Arrayから得られた遺伝子多型に関するデータは、統計計算ソフトウェアRおよび関連解析ソフトGQuest((株)スタージェン)

を用いて解析を行った。

(4) HLA-B*5801の融解曲線分析法

日本人のHLA-BアレルについてDNA塩基配列レベルでアラインメントを行い、B*5801を特異的に増幅する塩基配列、5' `gta ttt cta cac cgc cat g`3' および5' `gag gcc ttc atg ttc cgt`3' を抽出した。これらのプライマーでは増幅されるアレルは理論的にはB*5801 および B*5701 であるため、この二者を判別する目的でふたつの融解曲線プローブ、5' `cag cga cgc cgc gag tc`3' および5' `gag gac gga gcc ccg ggc gcc at`3' を作成した。

(4) 血清中のサイトカイン類の測定

急性期及び回復期の凍結保存血清を用い、Bio Plex サスペンションビーズアレイシステムにより、27 種類のサイトカイン等 (IL-1b、IL-1ra、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、Eotaxin、FGF basic、G-CSF、GM-CSF、IFN-g、IP-10、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、PDGF bb、RANTES、TNF-a、VEGF) を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて実施している。全ての研究代表・分担者は、所属する機関の倫理委員会より承認を得て研究を開始した。試料及び個人情報、連結可能匿名化して研究者に提供されたので、本研究から個人情報が遺漏する恐れはなかった。

C. 研究結果

(1) 研究班全体における症例集積状況

2009年1月31日までに、NIHS 症例集積システムで集積した症例が81例、研究分担者が所属する医療機関の症例が63例、また、症例集積協力者による症例が12例、合計156例登録された。症例集積協力者とは、研究分担者により紹介された医師、研究分担又は代表者が個別に依頼した医師、国立衛研へ直接通報を行った医師などが含まれる。

コントロール群としては、健康人200人分のDNAは、研究協力者の鎌谷直之教授 (独立行政法人・理化学研究所・ゲノム医学センター・チームリーダー) よりご提供戴いた。薬剤を服用してSJS/TENを発症しなかったコントロール群は、研究分担者である古谷博和先生 (国立病院機構大牟田病院) 及び高橋幸利先生 (静岡てんかん・神経医療センター) よりご提供戴き、抗てんかん薬服用コントロール22例、及び、クラリスロマイシン服用コントロール7例が集積された。

(2) ケースカードによるSJS/TENの診断

集積した症例について、担当医が記入した診療情報を基に、研究分担者・池澤善郎先生の研究協力者である相原道子横浜国立大学医学部教授及び研究分担者の松永佳世子先生に副作用名を診断戴いた。2009年1月末現在、診断が終了した133症例中、93例がSJS又はTENと確定診断され、また、14例が典型例ではないもののSJS/TENの可能性が否定できないと診断された。一方、SJS/TEN以外と確定診断された症例及びケ

一スカードへの記載が不十分なために判定不能とされた症例が合わせて 26 例あった。

(3) 被疑薬に関する集計

本研究班の皮膚科の専門医によって SJS/TEN と確定診断され HLA のタイピングが終了した症例 90 例及び非典型ではあるが SJS/TEN の疑いがあると診断された症例 14 例、合わせて 104 例について、服用されていた薬物について集計を行った。服用されている薬物としては、アロプリノールが最も多く、続いてロキソプロフェン、カルバマゼピンなどが多かった。また、芳香族系抗てんかん薬及び消炎鎮痛剤を服用している症例は 20 例以上存在した。その他、5 症例以上で服用されていた医薬品として、イブプロフェン、アセトアミノフェン、マクロライド系及びセファム系抗生物質、キノロン系合成抗菌剤、オメプラゾール、テガフルがあげられる。これらの薬物については、さらに症例が集積されれば、医薬品別の関連解析の対象となり得ると考えられた。

(4) HLA 型との関連解析

新規に発症し SJS/TEN と確定診断された症例 90 例を対象に、副作用と関連する HLA のタイプを探索した。多重性の調整を行ったあとでも日本人母集団値との間でアレル頻度に差が検出されたタイプは、HLA-B*57701 ($p=0.012$)、HLA-Cw*0702 ($p=0.018$)、及び、HLA-DRB1*0701 ($p=0.005$) であった。HLA-DRB1*0701 のオッズ比は 2.07 であった。

幾つかの医薬品について、新規に発症し SJS/TEN と確定診断された症例を服用医

薬品別に相関解析を行った。抗尿酸血症薬アロプリノール服用ケース患者 15 例による解析では、HLA-B*57701 及びこれに連鎖している HLA-Cw*0702 が、多重性補正後もそれぞれ $p<0.003$ 、 $p<0.002$ と有意な相関を示し、オッズ比は、HLA-B*57701 で 33 と算出された。カルバマゼピン服用者 12 例を含む芳香環を有する抗てんかん薬服用症例 26 例を対象とした解析では、台湾の漢民族やタイ人で有意な相関が報告されている HLA-B*1502 は検出されなかった。その他の医薬品の服用症例についての解析結果からは、多重性補正後に有意な頻度差を示した HLA 型は認められなかった。

一方、71 名の眼合併症を伴う症例と健常日本人 113 名によるケース・コントロール研究では、HLA-A0206 について強い相関を認めた (p : gene frequency: $p=0.0001$, オッズ比 3.2)。

(5) HLA 以外のターゲット遺伝子多型との関連解析

76 名の眼合併症を伴う症例と健常人 160 によるケース・コントロール研究では、IL13 遺伝子多型 Arg110Gln との間に有意に関連が認められ (G vs A $p=0.014$ オッズ比 1.8)、また、IL4R 遺伝子多型 Gln551Gln と IL13 遺伝子多型 Arg110Arg の両方をもつ割合が、コントロールで 34.4%、SJS/TEN 患者で 57.9%と、SJS/TEN 患者で有意に増加していることも判明した ($p=0.0006$, オッズ比 2.6)。FasL 遺伝子多型 rs.3830150 についても有意な相関を認めた (A vs G $p=0.004$ オッズ比 0.496, AA vs $AG+GG$ $p=0.001$ オッズ比 0.395)。

(6) 網羅的遺伝子多型との関連解析

GeneChip® Human Mapping 500K Array Set (Nsp array) を用いて、各多型の頻度を SJS/TEN 確定症例群と、健常人又は薬物服用コントロール群との間で比較した。ボン・フェローニ法又は FDR 法で多重性を調整した後も有意であったのは、カルバマゼピン服用ケース群 (10 名) と健常人群 (157 名) を用いた関連解析 (傾向検定および遺伝子型モードによる検定) で複数個の多型、芳香族系抗てんかん薬服用ケース群 (24 名) と薬物服用コントロール群 (17 名) を用いた関連解析 (遺伝子型モードによるおよび傾向検定) で複数個の多型、ロキソプロフェン服用ケース群 (13 名) と健常人群 (157 名) を用いた関連解析 (遺伝子型モードによる検定および傾向検定) で複数個の多型、さらに、NSAIDs 服用ケース群 (32 名) と健常人群 (157 名) を用いた関連解析 (傾向検定および遺伝子型モードによる検定) で複数個の多型、であった。

(7) HLA-B*5801 の簡易検出法の検討

重症薬疹のプロジェクトで収集された HLA-B*5801 アレルを有する DNA サンプル (n=6) を特異的プライマーで増幅すると、いずれも 192bp のバンドを認める事が出来た。これらのバンドを精製してダイレクトシーケンスを行ったところ、いずれも B*5801 アレルに一致する塩基配列を含んでいた。一方、B*5801 アレルを有しないサンプルを解析したところ、いずれからも 192 bp のバンドを得る事は出来なかった。一方、192bp のバンドが出たサンプルにつき融解曲線分析を行ったが、有意なシグナ

ルが得られず、B*5801 か B*5701 かの判定はこれでは得られなかった。

(8) 血清中のサイトカインレベル

SJS/TEN の早期診断マーカーを探索する目的で、SJS/TEN と確定診断された 10 症例の血清サイトカインを測定した。炎症性サイトカインのうちでは、急性期 IL-1 β の値 (4.39 \pm 3.16pg/ml) は健康成人対照に比べて高値であった (Mann Whitney test, p=0.018)。IL-6 の急性期 (44.65 \pm 53.51pg/ml)、回復期 (23.45 \pm 33.95 pg/ml) の値は健康成人対照に比べて高値であった (Mann Whitney test, p=0.030、p=0.023)。IL-17、TNF α は、急性期・回復期ともに対照に比べて有意差がなかった。Th1 細胞関連サイトカインでは、急性期 IFN γ (164.16 \pm 85.35pg/ml) は健康成人対照に比べて高値であった (Mann Whitney test, p=0.010)。IL-2 は急性期 (42.67 \pm 29.57pg/ml)、回復期 (11.45 \pm 13.67 pg/ml) の値は健康成人対照に比べて高値であった (Mann Whitney test, p=0.002、p=0.028)。Th1・Th2 分化に関係するサイトカインでは、L-12、IL-10 は、急性期・回復期ともに対照に比べて有意差がなかった。

(9) 重症薬疹の治療について

重症薬疹に対してアフエレスシス療法を施行し、その有効性について検討した。いずれもステロイドパルス療法により効果が十分にみられなかった症例であったが、単純血漿交換法 (plasma exchange: PE) または二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) を施行すること

により順調に軽快し、視力障害などの後遺症を残すことなく治癒した。ステロイドの効果不十分と判定した時点で時をおかずアフェレシス療法を施行したことが急性期の反応を抑制し、症状の進行を阻止したと考えられた。全身状態が悪化している患者ではこれまで DFPP が施行される報告が多いが、今回基礎疾患により ICU 管理下にあった重篤例においても副反応なく安全に PE を施行し得たことから、全身状態悪化症例においても PE は有用であることが示唆された。

(10) その他

重症薬疹と同様に発生頻度が稀で重篤な進行性化骨性筋炎(FOP)について、新規に見出した遺伝子多型 ALK2(G356D)の発生原因と活性を検討した。FOP 患者と正常同胞の ALK2 遺伝子のハプロタイプを比較することにより、ALK2(G356D)が突然変異で出現した可能性が高いことが判明し、またまた発現ベクターに組み込んだ FOP に多く検出される ALK2(R206H)と昨年度新規に発見された ALK2(G356D)を、Smad1/5/8 や BMP4 と C2C12 細胞に導入し、骨芽細胞分化の指標である ALP 活性を測定したところ、ALP 活性は R206H>G356D>正常型の順で高かった。ALP 活性より、G356D での遅い症状の進行を反映する可能性が示唆された。

D. 考察

本研究班では、NIHS 症例集積システム、研究分担者が所属する医療機関、及び、研究代表・分担者が個別に依頼した症例集積協力医療機関の3つのルートを通じて症例

を集積した。検出力を考慮して、本研究班のケース群の目標症例数を100例としたが、今年度中にほぼ達成できた。NIHS 症例集積システムは、厚生労働省医薬食品局安全対策課及び日本製薬団体連合会の協力を得て、国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部で運営されている。本システムを通じての症例集積は、順調に進んでおり、また、解析対象である SJS/TEN と診断される割合も約75%を維持している。本研究班における症例集積に対する NIHS 症例集積システムの寄与率及び SJS/TEN 確定診断率を考慮すると、本システムは発症頻度の少ない重篤副作用の症例集積システムとして、有効に機能していると考えられ、今後、SJS/TEN 以外の重篤な副作用の研究のための症例集積システムとして、適用が可能であると考えられた。

SJS/TEN と関連する遺伝子多型については、原因医薬品を特定せずに解析を行った場合には、新規症例では HLA-DRB1 のあるタイプと、また、眼合併症を伴う症例では HLA-A*0206 及び IL4R 遺伝子多型との間に、オッズ比が2~3程度の相関が認められ、SJS/TEN の発症に免疫が関わっていることが示唆された。なお、新規の症例群と眼合併症を伴う症例群とでは、相関する HLA のタイプが全く異なることから、両群はそれぞれ異なる母集団から、あるいは、前者の方がより広い症例を含む母集団から抽出されていることが考えられた。服用医薬品別解析では、アロプリノール服用患者では、漢民族や白人においてアロプリノール誘因性重症薬疹と強い相関の認められている HLA-B*5801 の保有者が1/3を占め、日本人においても強い関連が認められた。

その他の医薬品では、強い関連のある HLA のタイプは検出できず、今後更に症例を集積する必要のあることが示された。また、今回、DNA マイクロアレイを用いた探索的研究においても、SJS/TEN の発症と関連する多型が検出されたが、今後は、当研究で明らかになった SNPs と SJS/TEN 発症の関連性を検証するため、新たなケース群を用いて p 値が小さい SNPs のみを対象にした研究の実施が必要となる。

なお、日本人においても HLA-B*5801 は、アロプリノール誘因性の SJS/TEN と強い関連が認められたことから、簡便な検出方法を早急に開発する必要がある。

E. 結論

NIHS 症例集積システム及び研究分担者等を通じて、2009 年 1 月 31 日までに、解析対象症例 93 例を集積し、本年 3 月末までには目標症例数 100 に達する見込である。

HLA や免疫に関連する遺伝子の幾つかのタイプが SJS/TEN の発症と関連していた。また、DNA マイクロアレイを用いた網羅的な解析においても SJS/TEN の発症と関連するマーカー候補が幾つか犬種留された。

謝辞

本研究に協力頂きました患者様及び担当医の先生に深謝いたします。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group, HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617-22
- 2) 鹿庭 なほ子：重篤副作用のバイオマーカー探索の最新の動向. *Pharm Stage*, 2008;8:1-3
- 3) 鹿庭 なほ子：重症薬疹の発症に関連する遺伝子マーカーの探索研究. *月刊薬事*, 2008;50:147-151
- 4) Yukitoshi Takahashi, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Annals of Neurology*, 2008; 64: 110-111.
- 5) Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Etsuko Yamasaki, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, *J Neuroimmunology*, 2008; 203: 180.
- 6) Yukitoshi Takahashi, Jyun Mine, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki,

- Tateki Fujiwara, A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF, *Epilepsia*, in press.
- 7) Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara, Autoantibodies to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia* in press.
- 8) Masaya Kubota, Yukitoshi Takahashi, Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody. *J Child Neurology*, 2008; 23: 228-230.
- 9) Takashi Ichiyama, Hiroshi Shoji, Yukitoshi Takahashi, Takeshi Matsushige, Madoka Kajimoto, Takashi Inuzuka, Susumu Furukawa, Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis, *Cytokine* 2008; 44: 149-153.
- 10) Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Hideki Kubota, Yushi Inoue, Takeki Fujiwara, Osamu Onodera, Electroclinical Features of Epilepsy in Patients with Juvenile Type Dentatorubral-pallidolusian Atrophy, *Epilepsia*, 2008; 49(12): 2041-2049.
- 11) Kiyoshi Fukaya, Hisao Nagata, Takumi Yoshimura, Toshiyo Tamura, Osamu Tanaka, Yukitoshi Takahashi, Mituya Uchida, DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS, *Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice*, in press.
- 12) 高橋幸利、ADHD との鑑別を要した身体疾患の症例、症例 3、編集：AD/HD の診断・治療指針に関する研究会、斎藤万比古、渡部京太、注意欠如・多動性障害・ADHD の診断・治療ガイドライン 第 3 版、じほう、pp97-115.
- 13) 高橋幸利、抗てんかん薬、知っておきたい頻用薬の上手な使い方、p 39-42、日本医事新報社、2009 年 1 月発行.
- 14) 高橋幸利、西村成子、角替央野、急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態、*Clinical Neuroscience*, 2008; 26: 508-511.
- 15) 永井勲久、川尻真和、伊賀瀬道也、高橋幸利、小原克彦、三木哲郎、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、*神経内科* 2008; 68 : 282-286.
- 16) 六反田拓、稲富雄一郎、米原敏郎、高橋幸利、平野照之、内野誠、血清・髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性が

- 診断を混乱させた glioblastoma の 1 例、
臨床神経学、2008；48：497-500.
- 17) 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替
央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性脳
炎・自己免疫的アプローチ、
Neuroinfection, 2008；6：85-92.
- 18) 大谷英之 高橋幸利 井上有史 藤原
建樹、パニック障害として SSRI を投
与され、てんかん発作が増悪した側頭
葉てんかんの 1 例、小児科臨床、2008；
61：1854-1858.
- 19) 高橋幸利、向田壮一、池上真理子、高
橋宏佳、美根潤、てんかんの最新情報、
9.免疫学的病態解明・診断と治療、
PharmaMedica、2008；26：51-54.
- 20) 高橋幸利、向田壮一、池上真理子、高
橋宏佳、美根潤、3.抗 GluR 抗体と脳
炎、神経内科、2008；69：350-358.
- 21) 小林史和、長坂高村、小林理恵子、塩
澤全司、高橋幸利、ウイルス性小脳炎
による opsoclonus-polymyoclonia 症候
群の 1 例、神経内科、2008；69：390-393.
- 22) 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替
央野、丹羽憲司、Josep Dalmau、藤原
建樹、急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA
型グルタミン酸受容体、臨床神経学、
2008；48：926-929.
- 23) 高橋幸利、山崎悦子、長尾雅悦、小出
信雄、宇留野勝久、遠山潤、岡田久、
渡辺宏雄、樋口嘉久、高田裕、夫敬憲、
馬場啓至、村木幸太郎、田中滋己、湯
浅龍彦、須貝研司、急性脳炎の後遺症
に関する調査、-ADL・てんかん発作・
知的障害・精神障害・記憶障害・運動
障害、Neuroinfection, in press.
- 24) 高橋幸利、池上真理子、向田壮一、小
児疾患診療のための病態生理 2、てん
かん、小児内科増刊号、41：印刷中。
- 25) 高橋幸利、向田壮一、池上真理子、病
気と薬パーフェクトブック 2009：てん
かん、薬局、印刷中。
- 26) 高橋幸利、木全かおり、高山留美子、向
田壮一、池上真理子、高橋宏佳、美根
潤、小児てんかんの診療・最近の考え方、
III. てんかんと鑑別が必要な発作性疾
患、6.光感受性発作、小児内科、2009；
41：印刷中。
- 27) 高橋幸利、久保田裕子、今井克美、池
田浩子、山崎悦子、小児てんかんの診
療—最近の考え方、II. 小児で重要な
てんかん症候群、3. 小児の慢性進行性
持続性部分てんかん・ラスムッセン症
候群、小児内科、2009；41：印刷中。
- 28) 高橋幸利、高山留美子、向田壮一、池
上真理子、高橋宏佳、美根潤、特集 II/
抗 NMDA 受容体抗体と脳炎、5.グル
タミン酸受容体抗体、神経内科、印刷
中。
- 29) 木全かおり、高橋幸利、藤原建樹、ピ
デオゲーム誘発発作における誘発因子
の調査、日本小児科学会誌、印刷中。
- 30) Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi
Y, Motomura K, Fujii N, Kira J-I,
Fukumaki Y. A unique case of
fibrodysplasia ossificans progressiva
with an ACVR1 mutation, G356D,
other than the common mutation
(R206H). Am J Med Genet Part A
2008;146A: 459-463
- 31) Fukuda T, Kanomata K, Nojima J,
Kokabu S, Akita M, Ikebuchi K, Jimi
E, Komori T, Maruki Y, Matsuoka M,

- Miyazono K, Nakayama K, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Haga N, Furuya H, Katagiri T. A unique mutation of ALK2, G356D, found in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva is a moderately activated BMP type I receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;377:905-909
- 32) 安部正通, 矢上晶子, 中川真実子, 佐野晶代, 松永佳世子: HLA 解析を行った Stevens-Johnson syndrome の 2 例. 投稿中
- 33) 池澤善郎, 福田香織, 池澤優子: 皮膚テスト, 誘発テストを用いて原因検索を行った薬剤アレルギー. *Visual Dermatology*, 2008;7:284-286
- 34) 池澤善郎: DIHS とウイルス感染. *Medical Science Digest*, 2008;34:234-238
- 35) 池澤善郎: 皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群. *Visual Dermatology*, 2008;7:728-733
- 36) 池澤善郎: アレルギー性皮膚炎疾患の病態と治療-特に, アトピー性皮膚炎, 重症薬疹, 食物アレルギーに関する当教室の研究紹介を中心に-. *アレルギー*, 2008;57:968-988
- 37) 松倉節子, 池澤善郎: 薬物アレルギー. 臨牀と研究, 2008;85:222-226
- 38) 中村和子, 相原道子, 池澤善郎: わが国の薬疹患者におけるパッチテスト結果の評価とその活用について. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2008;2:88-94 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎: ポリエチレングリコール付加型インターフェロン α 2b (PEG-IFN α 2b) とリバビリン併用療法による薬疹の 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2008;2:54-60
- 39) 山根裕美子, 花田美穂, 相原道子, 山口由衣, 高橋一夫, 岳野光洋, 池澤善郎: プシラミンによる Stevens-Johnson 症候群を発症した全身性強皮症およびシェーグレン症候群の 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2008;2:112-117
- 40) 前田修子, 山根裕美子, 小岩克至, 池澤善郎: 頻回の再燃を繰り返した drug-induced hypersensitivity syndrome の 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2008;2(5):466-473
- 41) 池澤善郎: 113. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. VII 環境障害・電解質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア, 救急・集中治療ガイドライン-最新の診療指針-2008-2009 (岡元和文編), 304-306, 総合医学社, 東京, 2008.
- 42) 池澤善郎: A. 薬疹とはー診断基準, 臨床病型, その他の薬疹の分類, 重症薬疹. I 章 薬疹の診療の基礎知識, 薬疹のすべて (池澤善郎, 相原道子編), 3-9, 南江堂, 東京, 2008.
- 43) 相原道子, 池澤善郎: A-4. 重症薬疹の治療ーどの治療をどの時期に選択するか. III 章 重症薬疹の治療の実践 A. 主な治療法, 薬疹のすべて (池澤善郎, 相原道子編), 108-112, 南江堂, 東京, 2008.
- 44) 猪又直子, 池澤善郎: B-2. 中毒性表皮壊

- 死症(TEN). III章 重症薬疹の治療の
実践 B.症例の治療経験から, 薬疹の
すべて (池澤善郎, 相原道子編), 128
-133, 南江堂, 東京, 2008.
- 45) 猪又直子, 池澤善郎: 5.蕁麻疹型薬疹.
IV章 発疹型別薬疹の治療, 薬疹のす
べて (池澤善郎, 相原道子編), 197-
202, 南江堂, 東京, 2008.
- 46) 小林照子, 相原道子, 池澤善郎: 9.乾癬
型薬疹. IV章 発疹型別薬疹の治療,
薬疹のすべて (池澤善郎, 相原道子編),
217-221, 南江堂, 東京, 2008.
- 47) 中村和子, 相原道子, 池澤善郎: B-1.
パッチテスト, 光パッチテスト. II章
薬疹の検査・診断—疑うことから
はじめる B.薬疹を疑った場合に行う検
査, 薬疹のすべて (池澤善郎, 相原道子
編), 42-46, 南江堂, 東京, 2008.
- 48) 竹尾(山口)絢子, 池澤善郎: 2.多形紅斑
型薬疹. IV章 発疹型別薬疹の治療,
薬疹のすべて (池澤善郎, 相原道子編),
183-187, 南江堂, 東京, 2008.
- 49) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎: 薬疹
の診断にDLSTはどの程度有用か?. 4.
薬疹, EBM 皮膚疾患の治療 (宮地良
樹, 幸野 健編), 102-105, 中外医学
社, 東京, 2008.
- 50) 山根裕美子, 池澤善郎: C.薬疹とウィ
ルス感染. I章 薬疹の診療の基礎知
識, 薬疹のすべて (池澤善郎, 相原道子
編), 22-29, 南江堂, 東京, 2008.
- 51) 山根裕美子, 池澤善郎: B-2.プリックテ
スト, 皮内テスト. II章 薬疹の検
査・診断—疑うことから始める B.
薬疹を疑った場合に行う検査, 薬疹の
すべて (池澤善郎, 相原道子編), 47-
52, 南江堂, 東京, 2008.
- 52) 繁平有希, 相原道子, 池澤善郎: B-3.
循環器疾患治療薬. V章 原因薬剤か
らみた薬疹—その傾向と対策 B.各
原因薬剤の傾向と対策, 薬疹のすべて
(池澤善郎, 相原道子編), 280-284,
南江堂, 東京, 2008.
- 53) Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y,
Yamazaki E, Yamane Y, Song Y,
Muramatsu M, Ikezawa Z. Human
leukocyte antigen genotypes in
carbamazepine-induced severe
cutaneous adverse drug response in
Japanese patients. *J Dermatol*
2008;35:683-5
- 54) 柏木麻理子, 村松正明, 「重症薬疹のゲ
ノム研究」 薬疹のすべて 池澤, 相
原編 南江堂 2008
- 55) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T,
Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S.
Association of combined IL-13/IL4R
signaling pathway gene
polymorphism with Stevens-Johnson
syndrome with ocular surface
complications. *Investigative
Ophthalmology & Visual and
Ophthalmology*. 2008; 49:1809-13
- 56) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C,
Inatomi T, Yabe T, Matsushita M,
Mitsuishi Y, Kinoshita S. HLA class I
and II gene polymorphisms in
Stevens-Johnson syndrome with
ocular complications in Japanese
Molecular Vision 2008; 14:550-555
- 57) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T,
Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S.

- Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 989-91.
- 58) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S. Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications. *Ophthalmology* in press.
- 59) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S. Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset. *Am J Ophthalmol* in press.
2. 学会発表
- 1) 鹿庭なほ子: ゲノム情報を利用した安全性評価への取組 - SJS/TEN の例. 第 11 回日本医薬品情報学会, 2008. 7, 東京
- 2) 鹿庭なほ子: 重篤副作用関連のバイオマーカー探索-Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis を例として. 第三回医薬品評価フォーラム, 2008.9, 東京
- 3) Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa and Ryuichi Hasegawa, and for the JSAR research group: An exploratory study of genetic biomarkers associated with Japanese SJS/TEN patients: a nation-wide multi-center study in Japan. 15th Annual ISSX (International Society for the Study of Xenobiotics) North American Regional Meeting, 2008.10, San Diego
- 4) 鹿庭なほ子、斎藤嘉朗、頭金正博、黒瀬光一、長谷川隆一、高橋幸利、古谷博和、松永佳世子、村松正明、小菅治彦、木下茂、池田浩子、安部正通、柏木麻理子、宋イシューアン、外園千恵、上田真由美、相原道子、池澤善郎: 日本人における重症薬疹発症に関連するバイオマーカーの探索. 日本薬学会第 129 年会, 2009.3, 京都
- 5) 頭金正博、鹿庭なほ子、黒瀬光一、斎藤嘉朗、長谷川隆一、高橋幸利、古谷博和、松永佳世子、村松正明、小菅治彦、木下茂、池田浩子、安部正通、柏木麻理子、宋イシューアン、外園千恵、上田真由美、相原道子、池澤善郎: ステイブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の発症と関連する遺伝子多型の網羅的探索. 日本薬学会第 129 年会, 2009.3, 京都
- 6) Kouichi Kurose, Yoshiro Saito, Masahiro Tohkin, Nahoko Kaniwa, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Yukitoshi Takahashi, Hirokazu Furuya, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Jun-ichi Sawada, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa, and for the JSAR

- research group: Association between HLA alleles and carbamazepine- and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. 15th Annual ISSX North American Regional Meeting, 2008.10, San Diego
- 7) 斎藤嘉朗、頭金正博、黒瀬光一、澤田純一、長谷川隆一、外園千恵、木下茂、高橋幸利、古谷博和、村松正明、松永佳世子、相原道子、池澤善郎、鹿庭なほ子：日本人におけるスティープンシ・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症と相関する HLA タイプの探索（第一報）. 日本免疫毒性学会第 15 回学術大会、2008.9、東京
- 8) 斎藤嘉朗、鹿庭なほ子、頭金正博、黒瀬光一、長谷川隆一、SJS/TEN 遺伝子多型研究班：重症薬疹（スティープンシ・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症）の薬理ゲノム学. 第 29 回日本臨床薬理学会年会、2008.12、東京
- 9) Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Etsuko Yamasaki, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, 9th International Congress of Neuro Immunology, October 26-30 2008, Fort Worth, Texas.
- 10) 高橋幸利、西村成子、角替央野、藤原建樹、丹羽憲司、卵巣奇形腫を合併する急性辺縁系脳炎・脳症 16 症例の臨床特徴と抗 GluR ϵ 2 抗体、第 20 回日本神経免疫学会学術集会、2008 年 4 月 17-18 日、新潟.
- 11) 高橋幸利、分野別シンポジウム No6 「脳炎・脳症の新しい概念、病態、治療」非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、第 111 回日本小児科学会、2008 年 4 月 25 日-27 日、東京.
- 12) Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamasaki, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Josep Dalmau, Symposium on anti-NMDAR antibodies encephalopathy, Acute limbic encephalitis and NMDA Receptor, 第 49 回日本神経学会、2008 年 5 月 15-17 日、横浜.
- 13) 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、小児の急性辺縁系脳炎における抗 GluR ϵ 2 抗体の意義、第 50 回日本小児神経学会、2008 年 5 月 28-31 日、東京.
- 14) 高橋幸利、池田浩子、山崎悦子、藤原建樹、鹿庭なほ子、斎藤嘉朗、相原道子、個に応じた医療を目指して、カルバマゼピンによる重症薬疹に係わる HLA の研究、日本人類遺伝学会 第 53 回大会、2008 年 9 月 27-30 日、横浜.
- 15) 市山高志、庄司紘史、高橋幸利、松重武志、梶本まどか、古川 漸、非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン解析：単純ヘルペス脳炎との比較検討、第 13 回日本神経感染症学会、2008 年 10 月 10-11 日、東京.
- 16) 中嶋秀人、細川隆史、杉野正一、木村文治、花房利昭、高橋幸利、非ヘルペ

- ス性辺縁系脳炎における髄液中ケモカインの解析、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
- 17) 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症における抗GluR α 2抗体のエピトープの意義、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
- 18) 高橋幸利、久保田裕子、美根潤、山崎悦子、角替央野、西村成子、藤原建樹、ラスムッセン症候群のCD8⁺T細胞の分子免疫学的病態研究、トランスレショナルリサーチセッション、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
- 19) Furuya H, Ikezoe K, Fujii N, Kira JI, Arahata H, Fukumaki Y. A case of fibro-dysplasia ossificans progressiva with a novel mutation (G356D) of the activin receptor-like kinase 2(ALK2) gene. The 13th conference of World Musclic Society(WMS13) in Newcastle upon Tyne, New Castle, UK, Sep 29 - Oct 2, 2008.
- 20) 安部正通、矢上晶子、菅谷直樹、中川真実子、稲葉弥寿子、佐野晶代、松永佳世子：Stevens-Johnson症候群(SJS)の2例とSJS疑い例の5例。第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、2008.10、大阪
- 21) 池澤善郎：薬剤アレルギー検査の評価。第71回日本皮膚科学会東京支部学術大会(講演)、東京、2008.2.
- 22) Yamane Y, Aihara M, Tatewaki S, Matsukura S, Kambara T, Ikezawa Z : Analysis of deceased cases of severe adverse drug reactions: evaluation of the causes and treatment regimen for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. 3rd International Drug Hypersensitivity Meeting, Paris, 2008,4.
- 23) Shigehira Y, Aihara M, Yamane Y, Maeda N, Koiwa K, Watanabe C, Nakamura K, Ikezawa Z : Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS/DRESS) with repeating recurrence. 3rd International Drug Hypersensitivity Meeting, Paris, 2008,4.
- 24) Inoue Y, Onoda M, Koiwa K, Aihara M, Ikezawa Z : Erythema multiforme-type drug eruption due to isosorbide. 3rd International Drug Hypersensitivity Meeting, Paris, 2008,4.
- 25) 山根裕美子、相原道子、立脇聡子、松倉節子、蒲原 毅、池澤善郎：重症薬疹の治療と予後に関する検討・当科2施設におけるSJSおよびTEN46例の検討。第107回日本皮膚科学会総会、京都、2008,4.
- 26) 繁平有希、相原道子、前田修子、池澤善郎：ステロイドパルス療法が奏効したイソニアジド(INH)による薬剤性過敏症候群(DIHS)の1例。第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、大阪、2008,10.
- 27) 國見裕子、佐々木哲雄、三津山信治、小河原寛子、矢田佳子、小林照子、相

- 原道子, 池澤善郎: イソソルビドゼリンによる薬疹の1例. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008,11.
- 28) 前田修子, 藤田浩之, 池澤優子, 竹下芳裕, 相原道子, 池澤善郎: 膿疱性乾癬の急性増悪との鑑別が困難であったアモキシシリンによる急性汎発性発疹性膿疱症の1例. 第23回日本乾癬学会学術大会, 旭川, 2008,9.
- 29) 藤村奈緒, 長島真由美, 松山阿美子, 岡部 彩, 中村和子, 廣門未知子, 松倉節子, 蒲原 毅, 池澤善郎: クリンダマイシン(ダラシンOR)による紅皮症型薬疹の1例. 第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 大阪, 2008,10.
- 30) 池澤優子, 桐野実緒, 稲川紀章, 高橋一夫, 相原道子, 小川桃子, 田村功一, 戸谷義幸, 池澤善郎: 中毒性表皮壊死症(TEN)を中心とするアフエレーシス治療. 第29回日本アフエレーシス学会, 広島, 2008,11.22
- 31) Muramatsu M, Aihara M, Kashiwagi M, Takahashi Y, Ikezawa Z, Kaniwa N. HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response: difference between Japanese and Han-Chinese. HUGO's 13th Human Genome Meeting. Hyderabad, India, 9/27, 2008
- 32) M. Ueta, C. Sotozono, T. Inatomi, J. Hamuro, S. Kinoshita. Association of combined IL-13/IL-4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2008.4.28.
- 33) C. Sotozono, Y. Araki, T. Inatomi, M. Ueta, N. Yokoi, S. Kinoshita. Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome With High-Dose Corticosteroid Pulse Therapy at Disease Onset. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2008.4.28.
- 34) Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Tsutomu Inatomi, Junji Hamuro, Shigeru Kinoshita. Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. World Ophthalmology Congress (WOC) 2008, Hong Kong, 2008. 7.29.
- 35) Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita. Genetic Factors of Stevens-Johnson Syndrome in Japanese. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008. 11. 10.
- 36) Chie Sotozono, Mayumi Ueta, Noriko Koizumi, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita. Importance of Ocular findings for the early diagnosis of Stevens-Johnson syndrome. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008.