

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
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

研究分担者 古谷博和 国立病院機構 大牟田病院臨床研究部長
研究協力者 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 埼玉医科大学ゲノム
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

研究要旨 本年度は、2009年2月末までに、症例1例及び薬剤を服用してもSJS/TENを発症しなかったコントロール群を11症例登録した。

その他に、当院の症例を対象に、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、遺伝子多型との関連について研究を行った。（目的）進行性化骨性筋炎（進行性骨化性線維異形成症(FOP))はALK2のR206H変異のみで起こると考えられていたが、我々はFOPのG356D変異例を見いだした。今回ALK2(G356D)遺伝子発現とそのハプロタイプを解析した。（方法）ALK2(G356D)FOP症例のALK2周辺22個のSNPsを解析し、正常同胞のハプロタイプと比較した。また発現ベクターに組み込んだALK2(R206H)と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。（結果）ALK2(G356D)FOP患者のSNPsハプロタイプは同胞と一致し、遺伝子発現量もそのパターンもALK2(R206H)と差はなかった。またALP活性はR206HでG356Dより高く、正常型では低かった。結論 ALK2(G356D)は突然変異で出現した可能性が高く、ALK2(G356D)とALK2(R206H)は筋芽細胞にSmad-BMP系を介して化骨化を起こすが、ALP活性がG356Dでの遅い症状の進行を反映する可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究では、抗てんかん薬を服用してSJS/TENを発症した症例、及び、薬剤を服用してもSJS/TENを発症しなかったコントロール群を集積する部分を担当した。

一方、当院の症例を対象に、重症薬疹と同様に発生頻度が稀で重篤な疾患について、遺伝子多型との関連について研究を行った。進行性化骨性筋炎（進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans

Progressiva : FOP)) (MIM 135100)は、手指骨の部分欠損とともに、幼小児期から全身の筋肉やその周囲の筋膜、腱、靭帯などに異所性骨化と四肢、体幹の関節の拘縮が起り、有病率は約 200 万人に 1 人というひじょうに稀な難病である。

FOP の原因遺伝子は ALK2(ACVR1 と呼ばれることもある)であることが 2006 年に判明したが(1)、2008 年の段階で世界中、異なる人種、民族の間でも R206H 変異以外の異常は見いだされていない(1-3)。

我々は昨年 R206H 以外の G356D 遺伝子を見だし報告したが(4)、今年度は G356D 変異を含む ALK2 のハプロタイプ解析と、その遺伝子の発現に関して検討を行った。

B. 研究方法

1. ALK2 遺伝子ハプロタイプ解析

発端者の両親は既に死亡しており、その ALK2 変異を調べることが出来ない。そこで、重症薬疹のバイオマーカーを検索する SNPs 解析手技を応用して、兄弟間で ALK2 遺伝子周辺の SNPs 解析を行い、ALK2 変異のこの家系内での由来を検討することにした。ACVR1 およびその 5' , 3' 側、ゲノム上 0.5Mb の領域に存在する UPP2、ACVR1C 遺伝子周辺の Tag SNPs 20 個を、HapMap データベース (<http://www.hapmap.org/>)より選んで、SNP の解析はダイレクトシーケンス法で行った。

2. ALK2 遺伝子発現解析

発現ベクターに組み込んだ ALK2(R206H) と ALK2(G356D)、コントロール ALK2(WT)を、ルシフェラーゼ活性を調べ

ることで BMP-2 活性を測定できるプラスミド(IdWT4F-luc)[6]や Smad 2-3 活性を測定できるプラスミド(CAGA-luc)[7]とリポフェクタミンを用いて C2C12 細胞に導入し、骨芽細胞分化の指標である ALP 活性を測定することで、それぞれの変異の骨化への関与を測定した。

(倫理面への配慮)

ALK2 遺伝子解析については、FOP 患者さんおよびその御家族からの承諾を得た。また、これらの研究は大牟田病院倫理委員会で倫理面の問題がないと判断され、研究実施の承諾を得た。

C. 研究結果

1. ALK2 遺伝子ハプロタイプ解析

ALK2 遺伝子周辺約 0.5Mb の範囲内に存在する 20 個の SNP を解析した結果、この家系には 4 種類のハプロタイプが存在し、発端者とその姉は、ゲノム上約 0.5Mb の領域の SNPs で同じハプロタイプを有していることが判明した。このことから、この患者さんに認められた G356D 変異は、de novo 変異である可能性が高いと考えられた。

2. ALK2 遺伝子発現解析

ALK2(R206H)と ALK2(G356D)の筋芽細胞での過剰発現は、Smad1/5/8 のリン酸化を促進し、IdWT4F-luc でのルシフェラーゼ活性を ALK2(WT)に比較して高めること、すなわち BMP-2 の活性を高めることが確認された。また、ALP の活性もこれらの変異を有する ALK2 で高くなること、すなわち筋芽細胞で骨化が生じることも確認された。しかし、ALK2(G356D)の活性は

ALK2(R206H)に比べて弱く、これらの活性は BMP によって Smad 系を制御するシステムを抑制する薬剤(Dorsomorphin)を加えた場合は抑制された。

D. 考察

この患者さんの御両親は既に亡くなられており、遺伝情報を得ることが出来なかった。しかし患者さんとその二人の御兄弟のゲノム DNA について、重症薬疹のバイオマーカーを検索する SNPs 解析手技を応用して、ハプロタイプ解析を行った結果、患者さんは健康な発端者のお姉さんと全く同じハプロタイプを有していることが判明したことから、本症例(G356D)は R206H の多くの症例と同じく、de novo 変異である可能性が極めて高いことが判明した。

また、ALK2(G356D) 変異は ALK2(R206H)同様に、BMP によって Smad 系を制御するシステムによって筋芽細胞の化骨化を起こしていることが確認されたが、その活性は ALK2(R206H)に比べると有意に低かった。この事はこの患者さんが ALK2(R206H)を有する典型的な FOP 患者さんに比べて先天的な奇形が多く存在しているのに、経過が遅いことと関係している可能性も考えられた。

E. 結論

1. ACVR1 に G356D 変異を有する日本人 FOP 症例は、de novo 変異で出現した可能性が高いこと確認した。
2. ALK2(G356D) 変異は ALK2(R206H)変異同様に、BMP によって

Smad 系を制御するシステムによって筋芽細胞の化骨化を起こしているが、その程度は ALK2(R206H)変異よりも軽く、この事が臨床症状に反映されている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi Y, Motomura K, Fujii N, Kira J-I, Fukumaki Y. 2008. A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the common mutation (R206H). *Am J Med Genet Part A* 146A: 459-463.
- 2) 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. 2008. 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* 377: 905-909.

2. 学会発表

- 1) Furuya H, Ikezoe K, Ohyagi Y,

Motomura K, Kira J, Fukumaki Y, Fujii N. A case of fibro-dysplasia ossificans progressiva with a novel mutation of the activin receptor type 1 (ACVR1) gene. The 132nd Annual Meeting of the American Neurological Association in Marriott Wardman Park, Washington DC, USA, October 8, 2007.

- 2) 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 Muscule Society(WMS13) in Newcastle upon Tyne, New Castle, UK, Sep 29 - Oct 2, 2008.
- 3) 古谷博和、池添浩二、永田倫之、藤井直樹、服巻保之. Activin A 受容体1 (ACVR1)に新規アミノ酸置換を認めた進行性化骨性筋炎(FOP)症例. 第48回日本神経学会総会. 名古屋国際会議場. 名古屋. 2007年5月17日(木)

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

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
集積症例の診断

研究分担者 松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 教授
研究協力者 安部 正通 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 助教

研究要旨 本年度に集積された 18 例の症例について、提出されたケースカードにより、重症薬疹研究班診断基準 2005 のスティーブン・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)の診断基準に照らし合わせて、副作用名の確定診断を行った。18 例のうち、5 例が SJS、6 例が TEN、1 例がびらんの面積記載がないために SJS/TEN のいずれかと診断され、3 例については SJS/TEN の可能性が高いが確定には至らなかった。また、3 例については SJS/TEN の可能性が否定された。確定診断に至らなかった要因には、ケースカードの所見に粘膜病変の記載、発熱の有無の記載、皮膚の病理組織所見などの欠落があげられる。

A. 研究目的

重症薬疹を早期診断する臨床マーカーは重篤な副作用を可及的早期に防ぐために重要である。さらに、これらの重症薬疹の発生を予防するためには、薬疹のタイプ別、個々の薬剤に対するアレルギーの遺伝子マーカーを検討し、薬剤使用に伴う安全性を評価するシステムの開発が急がれる。本研究では、重症薬疹のなかで皮膚粘膜の障害を主症状とする Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) にまとを絞り、これらの早期診断に役立つ臨床マーカーを検討している。著者らは、皮膚科の専門医として、皮膚科以外の研究分担者の医療機関より集積した症例、及び、NIHS 症例集積システムを通じて集積した症例について、SJS/TEN の確定診断を分担した。

B. 研究方法

分担研究者松永は他施設から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 2005¹⁾ に従って行った。(倫理面への配慮)

本研究は、藤田保健衛生大学医学部の倫理委員会より承認を得て、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されており、診療情報は、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に遺漏する恐れはなかった。

C. 研究結果

以下に、診断結果を示す。なお、診療情報には連結可能匿名化番号が振られていた

が、本報告ではそれとは無関係に症例番号を割り振った。

(1) SJS と診断された症例

症例 1: 主要徴候を満たす。副所見の記載はないが、SJS と診断する。

症例 2: 診断基準を満たし、SJS と診断する。被疑薬はエクセگران、グリチロン
のいずれかであるかは不明。

症例 3: よく記載されており、診断基準を満たす。角膜上皮欠損があり、典型例。但し、マイコプラズマ感染症の除外診断ができていない。被疑薬はフェニトイン。

症例 4: 主要所見をすべて満たし、マイコプラズマ感染症合併もなし。SJS と診断する。

症例 5: 主要所見及び副書軒を満たす。マイコプラズマ感染症の合併なし。TEN と SJS の境界を水疱びらん面積が 10% のところとしており、本例はいずれでも良いが、主治医の診断を尊重し、SJS を診断とした。

(2) TEN と診断された症例

症例 6: 主治医は TEN としているが、水疱面積は 8% と記載している。紅斑はびまん性紅斑が進展した形をとっており、治療による修飾で水疱面積が 10% に足りなかったと考える。副所見は 3 つのうち 2 つ満足、組織所見は記載なし。TEN 不全型と診断した。

症例 7: 主要所見をみだし、副所見では 3 つのうち 2 つを満たす。組織所見は記載なし。TEN と診断した。

症例 8: 主要徴候を満たし、副所見をすべて有する。TEN と診断した。

症例 9: 診断基準を満たし、SJS 進展型 TEN と診断した。被疑薬はアベロックス、

ダーゼン、ムコスタ、ムコダインのいずれかを判断する情報はない。

症例 10: SJS 進行型 TEN と診断した。被疑薬はクラビット、トランサミン、セフメタゾンのいずれか。今回の皮疹は薬剤使用翌日から出現しており、過去に感作されていたと考えられるが、既往歴に薬剤使用歴や、薬疹についての記載がない。その後の治療でセフェム系の薬剤であるモダシンが使用されており、皮疹の増強がないことから、セフメタゾンではない可能性がある。
症例 11: 主要所見を満足し、副所見もすべて満たす。マイコプラズマ感染症合併なし。TEN(SJS 進展型)と診断した。

(3) SJS/TEN のいずれかと診断された症例

症例 12: 主要所見を満たす。マイコプラズマ感染症合併なし。紅斑、水疱・びらんの面積記載がなく、Nikolsky 現象があると記載されている故、SJS/TEN いずれかであるが、どちらであるかは確定できない。

(4) SJS/TEN の可能性があるとして診断された症例

症例 13: 主要徴候のうち粘膜疹と皮疹はあるが、発熱が記載なし。副所見の、病理学的所見がある。SJS の可能性が高い。

症例 14: 診断基準のうち 発熱の記載がなく、皮膚病理組織所見も記載されていない。粘膜疹の所見がなく、SJS の可能性はあるが、確定診断できない。

症例 15: 主要所見の 3. 発熱所見がなく、副所見についての記載も不十分である。病理組織所見はない。SJS とは確定診断できない。

(5) SJS/TEN が否定された症例

症例 16: 主要所見および副所見を有さず、SJS/TEN とはいえない。

症例 17: 粘膜疹がなく、発熱なし、皮疹の形態も不明。

症例 18: 主要所見を一つも満たさない。SJS/TEN いずれとも診断できない。

D. 考察

以上のように、18 症例中 12 例が SJS 又は TEN のいずれかと診断され、本研究の解析対象であることが判明した。一方、明らかに本研究の対象症例ではないと判断される症例が 3 例含まれており、主治医の申告に基づいて症例を集積しているためのノイズとして止むを得ないと考えられる。なお、SJS/TEN と確定診断できなかった症例は、粘膜病変の記載、発熱の有無の記載、皮膚の病理組織所見などが欠落していたためである。

E. 結論

本年度に集積された 18 例の症例について、ケースカードに基づいて、重症薬疹研究班診断基準 2005 のスティーブン・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)の診断基準に照らし合わせて、副作用名の確定診断を行った。18 例のうち、12 症例が SJS/TEN のいずれかと判定され、3 例については SJS/TEN の可能性が高いが確定には至らず、3 例は SJS/TEN 以外と診断された。

参考文献

「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)

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山北高志、松永佳世子：皮内反応で確認できたスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムによるアナフィラキシー型薬疹． Visual Dermatology 2008;7:290-292
- 2) 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

2. 学会発表

- 1) 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

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

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
重症薬疹に対するアフェレシス療法の有用性の検討

研究分担者 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 教授
研究協力者 相原道子 横浜市立大学附属病院教授
研究協力者 池澤優子 横浜市立大学医学部助教授

研究要旨 SJS/TEN 症例の集積及び研究班全体で集積された症例の確定診断を行うと共に、重症薬疹に対してアフェレシス療法を施行した当科症例を提示し、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。

A. 研究目的

Stevens-Johnson syndrome (SJS) および toxic epidermal necrolysis (TEN) は高熱とともに全身性の紅斑、水疱、びらんと粘膜疹を認める重篤な皮膚疾患であり、その原因の多くは薬剤である。重篤な皮膚粘膜症状に加え、肝臓、腎臓、呼吸器、消化管などの多臓器にわたる障害や敗血症などの感染症をしばしば伴う。治療法としてはステロイド薬の全身投与のほか、免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法 (プラズマアフェレシス) が試みられている。しかしながら、治療に難渋することも少なくなく、特に TEN は今もって死亡率が高い疾患である。

これらの治療のうち、近年わが国では TEN の治療の第一選択としてステロイドパルス療法を選択することが多い。アフェレシス療法は重篤な SJS や TEN にたいしても効果があることが報告されており、ステロイドパルス療法が無効例においても著明な効果がみられることが報告されている。また、重篤な感染症などを有する場合や免疫抑制状態など、ステロイド薬の使用が難しい症例では、最初からアフェレシスによる治療が選択されることがある。アフェレシス療法には単純血漿交換法 (plasma exchange: PE) と二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) があり、PE のほうが DFPP より有効性が高いとされ

る。一方、全身状態の悪化している患者では DFPP のほうが PE と比較して患者の負担が少ないことから、DFPP が選択されることが多い。

そこで今回われわれは、当科で最近経験した SJS および TEN のアフエレス治療法施行例を報告し、過去に当科から報告した 2 症例と合わせてその治療効果について検討した。

B. C 研究方法と結果

1) 最近経験した 2 例の報告

1. 症例 1 (SLE 患者に発症した Stevens-Johnson 症候群)

41 歳、女性

家族歴：母、躁うつ病、気管支喘息

合併症：花粉症、38 歳時～甲状腺機能低下症

現病歴：H17 年 12 月に SLE と診断され、PSL 40mg/日の投与を開始した。経過中ステロイド性精神病を合併したため PSL を 10mg/日 まで減量したところ、H19 年 12 月 25 日から SLE の病勢が悪化し、PSL 20mg/日へ増量された。H20 年 6 月血球鈍食症候群、ついで CNS ループスを発症し、ステロイドパルスを施行した。7 月 4 日カルバマゼピン (テグレトール®)、オメプラゾール (オメプラール®) 投与開始し、さらに 7 月 17 日精神症状悪化に対してリスペリドン (リスパダール®) を開始した。8 月 1 日顔面の紅斑が増悪し (PSL50mg/日投与中)、その後かゆみを伴う紅斑が頸部・体幹にも拡大した。8 月 6 日口唇と体幹のびらんが出現し、8 月 8 日皮膚科併診となった。

現症：顔面、体幹に紅斑が多発癒合し、体

幹には水疱・びらんを認めた (体表面積の約 10%)。粘膜症状として、口唇の出血性びらん、眼瞼結膜充血と偽膜形成、外陰部発赤を認めた。

血液検査所見：抗核抗体 320 倍、抗 DNA 抗体 15IU/ml であり、一般検査所見では軽度の肝機能障害 (AST 52U/l、ALT 96U/l、 γ -GTP 324 U/l) と CRP4.98mg/dl 以外は正常であった。

皮膚生検病理組織像：基底層の液状変性と表皮ケラチノサイトのアポトーシスを多数認めた。

治療：以上より SJS と診断した。8 月 8 日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1000mg/日、3 日) を施行するも紅斑は軽快せず、粘膜疹は悪化したため、8 月 11 日、12 日に PE を施行し、以後順調に軽快した。

2. 症例 2 (心肺停止蘇生後に発症した TEN)

75 歳、男性

既往歴：30 歳から高血圧症、40 歳から糖尿病、64 歳から慢性閉塞性動脈硬化症、74 歳から 総胆管結石、胆嚢結石あり。

現病歴：2007 年 2 月 22 日、急性冠症候群、胆嚢炎、肝膿瘍にて当院内科に緊急入院した。経過中、心室細動を併発して心肺停止となり、ICU にて人工呼吸管理下で治療されていた。胆嚢炎、肝膿瘍に対してイミペネム・シラスタチンナトリウム (チエナム®) 投与開始後 20 日目の 4 月 16 日に紅斑が出現し、メロペネム (メロペン®) に変更されたが紅斑は全身に拡大し、4 月 19 日に皮膚科併診となった。

現症：全身の紅斑丘疹をみとめ、3 日後の 4 月 22 日には全身に浮腫性紅斑、水疱を認め、

Nikolsky 現象陽性部位が体表面積の 40%以上に及んだ。

血液検査所見：末梢白血球数 6900 /ml (Eos 10.4%)、LDH 527 IU/l、軽度の肝機能障害 (AST 41 U/l、 γ -GTP 113 U/l)、CRP 6.9 mg/dl 以外は正常であった。

皮膚生検病理組織像：表皮全層に及ぶ壊死と表皮下水疱を認めた。

治療：以上より TEN と診断した。4月23日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1000mg/日、3日) を施行するも症状は改善しないため、4月26日、27日の2回 PE を施行し、以後順調に軽快した。アフエレスシ前後で各種サイトカインを測定したところ、IL-6、IFN- γ 、IL-12 の低下が認められた (表 1)。

2) 当科で経験した 4 例のまとめ

上記 2 症例のほか、以前に経験された 2 症例 (症例 3.4) を合わせて表 2 に示す。いずれも重篤例であったが、全例視力障害などの後遺症を残さず治癒した。

D, E. 考察と結論

今回報告した症例はいずれも重篤例であり、ステロイドパルス療法が奏効しなかった症例である。特に症例 1 は基礎疾患に SLE があり、病勢の悪化に伴い、ステロイド抵抗性の血球鈍食症候群、CNS ループスを発症し、PSL 50mg/日を投与中に SJS を発症したことから、発症当初からステロイド抵抗性の SJS であることが予測された。これらの患者に PE または DFPP を施行し、その後順調に軽快した。いずれもステロイドが効果不十分と考えられた時点で時をおかずアフエレスシ療法を施行しており、これがス

テロイドによる効果と相まって奏効したものを考えられた。

今回施行したアフエレスシ療法では、2日-3日間の連続施行の直後からびらん面の乾燥や表皮剥離の進行停止、解熱など明らかな効果がみられた (症例 1-3)。また、一旦症状の進行が停止した症例でも数日後に再度悪化を示した症例では効果が不十分と考え、再度 2 日間連続施行し軽快した (症例 4)。その作用機序は薬剤およびその代謝産物の除去、アポトーシス関連物質 (Fas リガンド) および炎症性サイトカインを除去することであり、それにより急性期の反応を抑制するものと考えられる。

アフエレスシ療法の主な副反応は低アルブミン血症や低グロブリン血症、血小板減少、凍結プラズマによる感染症などがあり、死因としては敗血症や DIC、消化管出血などがあげられる。重篤例ではこれらの副反応による死亡も危惧されることから、これまでのわが国の報告では、より負担の少ない DFPP が選択されることが多い。今回の報告例の症例 1, 2 では PE を施行し、特に症例 2 は多数の基礎疾患を有して ICU 管理下にあったが、内科医との連携により副作用を生じることなく回復した。

アフエレスシ療法の有効性については今後も症例の蓄積による検討が必要であるが、ステロイドの効果が不十分な症例などでは今後も試みるべき治療法であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

総論

- 1) 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*, 7:284-286, 2008.
- 2) 池澤善郎: DIHS とウイルス感染. *Medical Science Digest*, 34:234-238, 2008.
- 3) 池澤善郎: 皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群. *Visual Dermatology*, 7:728-733, 2008, 7.
- 4) 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*, 57:968-988, 2008.
- 5) 松倉節子, 池澤善郎: 薬物アレルギー. *臨床と研究*, 85:222-226, 2008, 2.

原著

- 1) 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*. 35(10):683-5, 2008.
- 2) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada JI, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic

epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*, 9(11):1617-1622, 2008.

- 3) 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*, 2:88-94, 2008.
- 4) 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*, 2:54-60, 2008.
- 5) 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*, 2:112-117, 2008.
- 6) 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*, 2(5):466-473, 2008.

著書

- 1) 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.
- 2) 池澤善郎: A. 薬疹とは—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.
- 3) 相原道子, 池澤善郎: A-4. 重症薬疹の治療—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.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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), 42-46, 南江堂, 東京, 2008.

8) 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.

9) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎: 薬疹の診断にDLSTほどの程度有用か?. 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

2. 学会発表

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 國見裕子, 佐々木哲雄, 三津山信治, 小原寛子, 矢田佳子, 小林照子, 相原道子, 池澤善郎: イソソルビドゼリーによる薬疹の 1 例. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008, 11.

8) 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.

9) 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[®]) 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.

10) 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

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 血液中サイトカインの
変動(症例2)

	施行前 (正常値)	2回終了後
IL-6	: 136.65pg/ml (3.2~7.4)	20.26pg/ml
IFN- γ	: 144.39pg/ml (16~55)	101.79 pg/ml
TNF- α	: 133.02pg/ml (10~13.6)	233.07 pg/ml
IL-12	: 15074.03pg/ml (12.5~14.6)	922.72 pg/ml

表2 当教室でアフェシス療法が実施された重症薬疹・中毒疹の4例

年齢 性別	病型(被疑薬) 基礎疾患	ステロイド治療	併用療法 (IVIg)	アフェシス 方法・施行回 数・時期	罹病期間 ステロイド総 投与量
41歳 女性 (症例1)	SJS (カルバマゼピン、オメプラゾ ール、リスベロン) SLE	PSL50mg→ mPSL1gx3d → PSL1mg/kg	IVIgG5gx3d (PE後)	PE:連続2回 第11病日(びらん出現6日後)	14日間 3,810mg
75歳 男性 (症例2)	TEN (メロベネム) 糖尿病・高血圧・不整脈・胆肝炎	mPSL1gx3d →ベタメタゾン 0.1mg/kg	IVIgG5gx10d (PE後)	PE 連続2回 第12病日(水疱出現4日後)	24日間 4,030mg
51歳 男性症 (症例3)	重症多形紅斑(薬剤投与歴なし) →広範囲の表皮剥離 特になし	ベタメタゾン6mg → mPSL1gx3d → ベタメタゾン0.1mg/kg	IVIgG 2.5gX3d (DFPP前)	DFPP 2回/w・計2回 第8病日(水疱 出現5日後)	24日間 4,128mg
35歳 女性 (症例4)	TEN (オメガラゾール) 劇症型心筋炎 消化管出血	PSL40mg → mPSL1gx3d → 0.5gx3d →ベタメタゾン 8mg	IVIgG 5gx10d → 20gx2d (DFPP前)	DFPP 2回/w・計4回 第11病日(水 疱出現7日後)	約1ヶ月 5361mg

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

研究分担者 村松正明 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授
研究協力者 柏木麻理子 東京医科歯科大学 難治疾患研究所
研究協力者 宋イシューアン 東京医科歯科大学 難治疾患研究所

研究要旨 昨年までの本研究班の成果として、日本人の重症薬疹と HLA 遺伝子多型、B*5801 が強く相関することが見出され、重症薬疹のマーカーのひとつとなり得ることが示唆された。そこで本分担研究では B*5801 アレルを迅速に測定する方法として、融解曲線分析法を応用することを試みた。

A. 研究目的

日本人における薬剤の重篤な副作用である、重症薬疹〔スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死(TEN)〕の発症を未然に予測できるためのマーカーは、ファーマコゲノミクスの観点から極めて重要である。昨年までの本研究班の成果として、日本人の重症薬疹と HLA 遺伝子多型、B*5801 が強く相関することが見出され、重症薬疹のマーカーのひとつとなり得ることが示唆された。一般に HLA 領域は遺伝子多型が多数存在し、またひとつの遺伝子座のアレル数が極めて多い事が知られている。このため HLA タイピングを行うには、通常よりもはるかに複雑なプライマーとプローブの設定が必要であり、タイピングコストが低減できない事が問題となっていた。最近、B*5701 アレルの有無を簡便に測定できる方法として融解曲線分析法を応用した手法が報告された（Tissue Antigens, 70:58-61, 2007）。そこで本分担研究では B*5801 アレルを迅速に測定する方法として、融解曲線分析法を応用することを試みた。

B. 研究方法

B*5801 は日本人においては頻度が 0.5% 程度である。日本人の HLA-B アレルを 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 ggc 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 gcc gcc at -3' を作成した。

C. 研究結果

重症薬疹のプロジェクトで収集された B*5801 アレルを有する DNA サンプル (n=6) を用いて、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シングを行ったところ、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。

D. 考察

HLA-B*5801 を特異的に増幅させるプライマーを決定する事が出来た。しかし、このプライマーセットは理論的に B*5701 も増幅するため、その違いを融解曲線分析で判定しようとしたが、これには成功していない。現状ではシーケンスが必要であり、あまり手法が簡便になったとは言えない。何故、融解曲線分析で有意なシグナルが得られないか、その原因に関しては更なる精査が必要である。

E. 結論

日本人重症薬疹のバイオマーカーのひとつである HLAB*5801 アレルを増幅プライマーセットを決定する事が出来た。しかし簡便なタイピング法の構築にはまだ検討が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 論文発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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

学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) 特許取得：なし

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
眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群の遺伝子多型

研究分担者 木下 茂 京都府立医科大学 眼科学教授

協力研究者 外園 千恵 京都府立医科大学 眼科学講師

協力研究者 上田真由美 京都府立医科大学 眼科学

研究要旨 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) はしばしば眼合併症を伴い、高度の視力障害を後遺症とする。これらの発症に関する素因を解明するため、眼合併症患者の血液を用いて遺伝子多型解析を行った。その結果 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)。これらの遺伝子多型が発症に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

以前、我々は、Stevens-Johnson 症候群(SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) について、HLA-classI を解析し、HLA-A*0206 と強い相関を認めることを報告した。また、SJS/TEN 患者の末梢血単球を用いた遺伝子発現解析にて LPS 刺激による IL4R の発現変化が健常人と異なることに着目し IL4R 遺伝子多型について解析した結果、IL4R 遺伝子多型 Gln551Arg について有意な相関を認めたことを報告した。本年度は、HLA-classII ならびに、IL4R のリガンドである IL13 と IL4 について遺伝子多型解析を行った。さらに、

SJS/TEN の発症時に血液中の FasL が上昇することに着目し、FasL の遺伝子多型を解析した。

B. 研究方法

- 1) SJS の患者 71 名と健常日本人 113 名の末梢血より DNA を抽出し、HLA-classII である HLA-DRB1, HLA-DQB1 について解析した。また、同時に、HLA-classI である HLA-A, B, C についても追加解析した。
- 2) SJS/TEN 患者 76 名と健常人 160 名の末梢血より DNA を抽出し、IL13 遺伝子多型

promoter-1111 と Arg110Gln、ならびに、IL4 遺伝子多型 promoter-590 についてダイレクトシーケンシング法にて解析した。また、同時に、IL4R 遺伝子多型 Gln551Arg についても追加解析した。血中 IL13 濃度も測定した。

3) SJS/TEN 患者 76 名と健常人 160 名の末梢血より DNA を抽出し、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。

C. 研究結果

1) HLA-classII (HLA-DRB1, HLA-DQB1) は SJS 発症とは相関を示さなかった。しかし、HLA-A0206 については、40 名の患者を解析したとき同様に強い相関と認めた(p; gene frequency: p=0.0001, オッズ比 3.2, carrier frequency: p=0.00004, オッズ比 4.1)。

2) 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)。IL4 遺伝子多型については有意差を認めなかった。血中 IL13 値は、Arg110Arg で有意に低く、Arg110Arg が多い SJS で低い傾向にあった。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)。

3) FasL 遺伝子多型 rs.3830150 について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)。

D. 考察

SJS/TEN 患者と非発症者で IL13 遺伝子多型と FasL 遺伝子多型について有意な相関を認めた。また、以前報告した HLA-A0206 ならびに IL4R 遺伝子多型についても、再度、強い相関が確認されたことより、SJS 発症に遺伝的素因が大きく関与することは明かである。

E. 結論

SJS 発症に遺伝的素因が大きく関与する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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
2. 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
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.

学会発表

- 1, 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.
- 2, 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.

- 3, 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.
- 4, 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.
- 5, 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. 11. 10.
- 6, 上田真由美、外園千恵、稲富勉、羽室淳爾、木下茂: Stevens-Johnson 症候群における IL13/IL4R シグナル遺伝子多型の関与、第 32 回角膜カンファレンス、千葉、2008, 2, 28.
- 7, 足立紘子、稲富勉、外園千恵、上田真由美、木下茂: 重症 MRSA 感染と両眼性角膜穿孔をきたした急性期 Stevens-Johnson 症候群の一例、第 32 回角膜カンファレンス、千葉、2008, 2, 29.
- 8, 上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂: