

200807008B

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18年度～平成20年度 総合研究報告書

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. 総合総括研究報告書	
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. 総合分担研究報告書	
1. 研究推進のための基盤整備と症例集積	25
鹿庭 なほ子	
2. 重症薬疹患者の網羅的遺伝子多型解析	33
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	49
斎藤 嘉朗	
4. 抗てんかん薬による重症薬疹一疫学、HLA 型および血清中バイオマーカーに関する研究	55
高橋 幸利	
5. 重症薬疹罹患者および正常者血液サンプル収集と、通常の方法では解析困難な遺伝性神経・筋疾患に対するゲノム解析手技改良の研究	63
古谷 博和	
6. 患者登録に際しての重症薬疹の診断及び症例集積	69
松永 佳世子	
7. わが国における重症薬疹の治療の現状と横浜市立大学皮膚科における治療法の検討	73
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	85
村松 正明	
9. 眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群の遺伝子多型	87
木下 茂	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	95
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	99

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 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ケース・コントロール研究により探索・同定し、同マーカーの検出キットを開発する研究を行った。

研究を始めるにあたり、研究を推進するための基盤整備を行った。まず、SJS/TENの発症頻度の低さを鑑み、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、SJS/TENの症例を登録するためのシステム（NIHS 症例集積システム）を構築し、全国で散発する症例を把握・集積する体勢を整えた。本研究では、NIHS 症例集積システムの他に、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研究協力者又は医療機関を通じて症例を集積することにした。また、ケースカードの標準化を行い、被疑薬、発症時期、薬疹の症状と経過、合併症、治療方法、後遺症について、ご協力頂いた主治医に記入を依頼し、回収した。集積した症例については、このケースカードに基づき、重症薬疹研究班診断基準 2005のSJS及びTENの診断基準に照らし合わせて、確定診断を行うこととした。さらに、集積した症例は、UMIN-INDICEに登録された。

本研究では、2009年1月末日までの約3年間に、ケース群として、新規薬疹症例156例を集積した。集積された症例の内、133症例については、研究班における2名の皮膚科の専門医が診断を行い、93例がSJS/TENであるとされ、14例が疑いありとされた。症例集積は順調に推移し、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。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例及び健康成人200例のDNAを集積した。

SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究においては、新規発症症例を対象としたケース・コントロール研究では、ターゲット遺伝子としてHLAクラスI遺伝子及びHLAクラスIIの遺伝子多型解析、及び、DNAマイクロアレイ（約26万SNPs）を用いた網羅的な遺伝子多型解析を行った。HLAの解析では、ケース群90症例の測定が終了し、検定の多重性の補正後にケース群と日本人母集団値との間で頻度の差が有意となるタイプを検出した。また、各医薬品別の解析も行い、アロプリノール服用症例でHLA-B*5801が有意に相関することを見だし、一方、芳香族系抗てんかん薬服用症例では、漢民族等においてカルバマゼピン誘因性の

SJS/TEN と強い相関が認められた HLA-B*1502 は検出されなかった。DNA マイクロアレイによるタイピングは、SJS/TEN82 例及び対照群健常者 183 例について測定が終了し、カルバマゼピンが起因薬と思われる発症群、及び、ロキソプロフェンが起因薬と思われる発症群で SJS/TEN の発症と関連する候補 SNPs が複数個見いだされた。

京都府立医科大学・眼科を受診した眼合併症を伴う SJS/TEN 患者を対象としたケース・コントロール研究では、SJS/TEN 患者では健康な非発症成人に比べて、HLA-A*0206 が有意に高頻度で認められた(オッズ比 3.2, $p=0.0001$)。また、TLR3 遺伝子多型 rs3775296 (GG+GT vs TT $p=0.001$, オッズ比 0.22)、及び、IL4R 遺伝子多型 rs1801275 (Gln551Arg) (A vs G $p=0.0008$ オッズ比 3.7, AA vs AG+GG $p=0.0011$ オッズ比 3.9) に有意な相関を認めた。さらに、IL13 遺伝子多型 rs20541 (Arg110Gln)についても有意な相関を認め(G vs A $p=0.014$ オッズ比 1.8)、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)。

SJS/TEN 2 例を含む、入院を要したカルバマゼピン誘因性重症薬疹症例 22 例を対象とした解析も行った。その結果、HLA-B*1502 は検出されず、一方、HLA-A*3101 との間に有意の相関が見られた (オッズ比 4.33, $p=0.0004$)。精神科領域においてカルバマゼピンにより薬疹を発症した患者を、臨床症状から、軽症薬疹群 10 症例と、SJS、TEN を含む重症薬疹群 5 例に分類し、HLA-class I のタイプとの関連を検討した。日本人の母集団におけるアレル頻度に比較し、重症薬疹症例においては、HLA-B*1518 及び HLA-B*5901 のアレル頻度が高く (オッズ比は 11.0 及び 9.7)、また、HLA-C*0704 及び HLA-C*1502 のオッズ比も高かった (10.74 及び 5.18)。これらは、軽症薬疹におけるオッズ比の高い HLA-class I のハプロタイプとは全く異なっていた。

以上より、SJS/TEN の発症には、自然免疫応答関連も含む免疫に関わる遺伝子の多型が関与していることが示唆された。

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も測定された。炎症性サイトカインのうちでは、健常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-1 β 及び IL-6 であった。Th1 細胞関連サイトカインでは、健常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。

難治てんかん患者 21655 例を対象とした、抗てんかん薬による重症薬疹発症に関する疫学的調査では、薬疹の出現頻度は 0.64% (重症薬疹、0.10%; 軽症薬疹、0.54%) であった。

皮膚科の分担研究者によって、SJS/TEN の臨床的特徴および治療法などについて検討が行われた。本邦における 2000~2005 年の 6 年間の原著論文の調査、及び、2000 年から 8 年間に横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科 2 施設で経験した SJS 27 例と TEN 19 例を対象とした調査では、感染症管理の難しさはあるものの、適切なステロイド薬の投与と大量ガンマグロブリン療法やアフエレス療法は SJS および TEN に有効な治療法であり、予後を改善させる可能性が示唆された。一方、藤田保健衛生大学病院においては、平成 18 年度からの 3 年間で、2 例の SJS 及び 5 例の SJS の疑いがある症例を経験したが、いずれも皮膚発症当日から 3 日以内の早期診断、被疑薬の投与中止、治療の開始により、全例後遺症を遺さず改善した。疑い例は、早期治療の開始により SJS/TEN に進展しなかったことも考えられる。

遺伝子マーカーをスクリーニングするための手法も検討された。PCR が利用できないゲノム上のマイクロサテライトや SNPs を含む遺伝子多型を検出する方法の開発を行い、遺伝性神経・筋疾患実際に応用した。また、重症薬疹と同様に発生頻度が非常に低い進行性骨化性線維異形成症(FOP)を対象に activin A 受容体 1(ACVR1)の SNP を検討し、新規の原因 SNP を見出し、その変異が突然変異で出現すること、また、活性が既知の遺伝子多型よりは低い野生型よりは高いことが判明し、この変異による FOP の進行速度との関連が示唆された。

研究分担者	池澤善郎	横浜市立大学大学院医学研究科
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	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
松永佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚 科学教室教授	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
		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 国立医薬品食品衛生研究所・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
久保田裕子 同上
高橋宏佳 同上
美根 潤 同上
大谷早苗 同上
今井克美 同上
大谷英之 同上
四家達彦 同上
角替央野 同上
西村成子 同上
藤原建樹 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
重藤寛史 九州大学大学院医学研究院 附属脳神経病研究施設神経内科学
福田 亨 埼玉医科大学ゲノム
片桐岳信 同上
吉良潤一 九州大学大学院医学研究院 附属脳神経病研究施設神経内科学
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
矢上品子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座講師
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、また、回復しても眼や気道に重い後遺症が残ることがある。SJS/TENは、発症率こそ低い、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 が検出された (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)) ことから、重症薬疹の遺伝子マーカーは、原因薬物に特異的であるばかりではなく、民族特異的でもあると考えられている。

このような状況の下では、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見だし、重篤な副作用を回避できるようにすることが求められる。本研究では、日本人の患者を対象としたケース・コントロール研究により、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・同定し、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。

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基に、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、薬疹の種類を判別を行った。

(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 (Dyna) 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) 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- γ 、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) 症例集積のための基盤整備

症例集積システムの構築

SJS/TEN の発症頻度が非常に低いため、本研究において十分な検出力を得るのに必要なケースを確保するためには、研究分担者が所属する医療機関からの症例の登録だけでは足りないことが予測された。そ

こで、研究代表者は、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 (国立衛研)・医薬安全科学部で運営するシステム (NIHS 症例集積システム) を構築し、全国で発生する SJS/TEN の症例の担当医に、本臨床研究への協力を依頼した。すなわち、重篤な副作用 (ここでは重症薬疹) が発生した事実を知った製薬企業は、15 又は 30 日以内に当局へ届けでなければならないが、その際に、「重症薬疹が発生した」という事実を任意で国立衛研に電子メールで報告していただいた。国立衛研は、研究への協力依頼文と協力方法を示した文書を、患者の担当医へ渡すように製薬企業に依頼し、担当医が本研究への協力を申し出た場合には、製薬企業は国立衛研へ、担当医の連絡先を通知した。この知らせに基づき、国立衛研は担当医と連絡をとり、協力方法について協議を開始した。担当医は、所属する医療機関の方針に従って、(a) 所属機関の倫理委員会の承認を得てから協力するか、(b) 採血・同意取得・診療情報の記入の補助履行のみを請け負う、のいずれかの方法を選択した。

登録された症例の確定診断

SJS/TEN の診断は臨床検査値から判定することができず、又、患者の担当医が必ずしも皮膚科の医師とは限らないため、登録された症例がまさしく本研究班のターゲットである SJS/TEN であるか否かの診断が必要であり、SJS/TEN 以外の症例が紛れ込まないようにすることが研究の質の確保に重要である。研究班では、SJS/TEN に特に詳しい研究分担者の横浜市立大学大学院

医学研究科 池澤教授及びその協力研究者である横浜市立大学付属病院の相原教授に、当研究班で使用するケースカードの作成を依頼した。ケースカードには、年齢、性別、原疾患などの基本情報とともに、発症前の服用薬物名と服用日、発症日、SJS/TENの皮膚・粘膜における症状、目の障害の程度を含む合併症、治療方法、転帰などの記入欄があり、また、SJS/TENに関する退院サマリーを添付する欄がある。担当医及び研究分担者が所属する医療機関より回収されたケースカードは、研究代表者より研究班の皮膚科の専門医、相原教授と藤田保健衛生大学医学部 松永教授へ送付し、症例の確定診断をお願いした。

検体の回収

本研究に協力していただく担当医及び医療機関に所属する研究分担者の負担を軽くするために、血液検体の回収を専門の業者に委託した。業者は、連結可能匿名化番号が付された採血キットを担当医又は研究分担者に配付し、採血日に訪問して回収するか、あるいは、ドライアイスで詰めた冷凍輸送が可能なパックを用いた宅配にて回収した。

(2) NIHS 症例集積システムの評価

システムの稼働開始日(2006年6月15日)より2009年1月31日までの31ヶ月あまりの間に、担当医がSJSまたはTENと判定した症例が、NIHS 症例集積システムのルートを通じて製薬企業から国立衛研へ報告された件数は413であり、内訳はSJS 292件、TEN 121件であった。これは、1年間の報告数として約160件に相当し、

国内におけるSJS/TENの年間発症数が400~500例であるので、製薬会社が任意で国立衛研へ報告する件数は、発症数の30~40%程度と考えられた。この中から、医師が本研究へ協力を申し出た件数は、報告数の約32%、131件で、最終的に登録に至った件数、及び、倫理申請を開始した件数は合わせて95件であった。これは、報告数の約23%に相当する。この中で、医療機関の倫理委員会の承認が必要な機関は27機関であった。2009年1月31日までに、本システムを通じて採血が終了した症例数は81症例である。採血が終了した症例81例の内、78例については副作用名の診断が確定しており、SJS/TENと診断された症例は59例で、これは76%に相当する。また、後に述べるように、研究班全体では、2009年1月31日までに、156例の症例を集積したので、本システムの全症例集積数に占める割合は、50%強である。

(3) 研究班全体での症例集積状況

Case 群の集積

NIHS 症例集積システム以外の症例集積ルートにより、2009年1月31日までに、研究分担者の医療機関の症例が63例登録され、また、症例集積協力者による症例が12例登録された。後者には、研究分担者による紹介、主任及び研究分担者が個別に依頼した医師、及び、医師からの直接の通報などが含まれる。同日現在、研究班全体としては156症例集積され、93例が本研究の解析対象であるSJS又はTENと診断され、SJS/TENの疑い症例が14例あり、一方、SJS/TEN以外と確定診断された症例及びケー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 例あり、23 例は診断待ちの状況である。研究班全体としては、確定診断を受けた症例中、SJS/TEN と確定された症例の割合は、70%であった。

コントロール群の集積

コントロール群のデータとして、以下の 3 つを使用することとした。

- a) カルバマゼピンを含む抗てんかん薬を長期に服用しても、重症薬疹を発症しなかった患者の多型データ
- b) 研究協力者、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 鎌谷 直之先生よりご提供頂いた 200 名の健常成人の多型データ。
- c) 日本組織適合性学会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/JSHI/frame.html>) に掲載されている、日本人の HLA タイプの頻度。

a) は、カルバマゼピンその他の芳香族抗てんかん薬によって発症した SJS/TEN のケース群に対応するコントロール群として使用する。SJS/TEN のように発症頻度が稀な疾患では、健常人のサンプルをコントロールとしても差し支えない。しかし、抗てんかん薬のように、投与される疾患が比較的限定される薬剤誘因性の SJS/TEN の解析では、原疾患易罹患性のバイオマーカーを検出する危険を防ぐために、薬物を長期に服用しても SJS/TEN を発症しない症例をコントロールとして用いることが望ましい。2009 年 1 月末現在、22 例のコントロールを収集した。なお、抗てんかん薬以外の薬物を長期間服用した非発症症例 7 例も集積された。b) は、日本人母集団の頻度に関するデータベースを利用できない解析に

おいて、健常人コントロール群として使用する。200 例の検体が提供された。c) は、HLA アレルの比較検討において、健常人コントロール群のデータとして使用する。

(4) ターゲット遺伝子の多型解析の結果 新規症例に関する解析

SJS/TEN と診断されたケース群 90 症例について、HLA-A、-B、-C 及び-DRB1 を解析し、ケース群におけるアレル頻度をデータベースにおける日本人健常人における頻度と比較した。検定の多重性を考慮すると、HLA-A では有意に相関するタイプは検出されなかったが、HLA-B では*5XXX が、また、これとハプロタイプを構成する HLA-Cw*0YYY が有意に相関した (それぞれ $pc=0.028$, $pc=0.033$)。一方、HLA-DRB1 では、*0XXX が多重性補正後も有意の相関がありオッズ比は 2.07 であった ($pc=0.005$)。アロプリノール、カルバマゼピン、芳香族系抗てんかん薬、ロキソプロフェン、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) 服用症例を対象に、薬剤別の解析を行った。アロプリノール服用症患者 15 例について解析し、HLA-B*5801 及びこれに連鎖している HLA-Cw*0302 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た。オッズ比は、HLA-B*5801 で 33 と算出された。カルバマゼピンを含む抗てんかん薬服用 SJS/TEN 患者の中には、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。ロキソプロフェン、NSAIDs では、多重性補正後に有意となるタイプは検出されなかった。

カルバマゼピン服用重症及び軽症薬疹症例の解析

精神科領域においてカルバマゼピンにより薬疹を発症した患者を、臨床症状から、皮膚症状のみから発熱までを伴う軽症薬疹群 10 症例と、SJS、TEN、薬剤性過敏症候群 (DIHS) などの重症薬疹群 5 例に分類し、HLA-class I のタイプとの関連を検討した。日本人の母集団におけるアレル頻度に比較し、重症薬疹症例においては、HLA-B*1518 及び HLA-B*5901 のアレル頻度が高く、それぞれオッズ比は 11.0 及び 9.7 であり、また、HLA-C*0704 及び HLA-C*1502 のオッズ比も 10.74 及び 5.18 と高かった。これらは、軽症薬疹におけるオッズ比の高い HLA-class I のハプロタイプとは全く異なっていた。

入院加療を要したカルバマゼピン誘因性重症薬疹症例の解析

カルバマゼピンによって入院加療が必要であったケースを重症薬疹として発症例を収集したところ、22 例のケース群を得、HLA-A,B,Cw,DRB1 のタイピングを行い、既報の日本人の HLA アレル頻度を用いて比較検討した。なお、解析対象は、SJS および TEN は 2 例であった。全症例において HLA-B*1502 は検出されず、一方、HLA-B では*3902 および HLA-A では*3101 が発症者で多いことが見いだされた。

眼合併症を伴う SJS 症例の解析

日本人 SJS/TEN 患者 71 名と健常日本人 113 名を対象とした比較検討では、HLA-A*0206 が、健常日本人と比較して SJS/TEN 患者で有意に増加していた

($p=0.0001$, オッズ比 = 3.2)。また、A*1101 は、健常日本人と比較して SJS/TEN 患者で有意に減少していた ($p=0.003$, オッズ比 = 0.22)。HLA-class II については SJS/TEN 発症とは相関を示さなかった。

SJS/TEN 患者 57 名と健常日本人 160 名を対象とした比較検討では、TLR3 の SNP、rs3775296 について有意な相関を認めた。IL4R の SNs のうち Gln(A)551Arg(G)に有意な差を認めた。IL13 遺伝子多型については rs20541 (Arg110Gln) について有意な相関を認めた。なお、IgE の血中レベルと IL4R の遺伝子多型との間には相関は見られず、一方、IL13 の血中レベルは、Arg110Arg で有意に高かった。また、患者 76 名と健常人 160 名を対象とした検討では、FasL 遺伝子多型については rs.3830150 について有意な相関を認めた。

(5) 新規 SJS/TEN 症例を対象とした羅的遺伝子多型解析の結果

SJS/TEN と確定された 82 例症例と健常人 183 名の SNPs データを用いて、ケース・コントロール研究を行い SJS/TEN 発症と SNPs との関連性を解析した。検定の多重性を FDR 法で補正すると、遺伝子型モードで有意に関連があると判断される SNPs が複数あった。カルバマゼピン服用症例 (10 名) と健常人 (157 名) との関連解析では、傾向検定および遺伝子型モードで、有意水準をボン・フェローニ法で補正した場合でも有意に関連する SNPs が複数見いだされた。なお、コントロール群として抗てんかん薬服用非発症者 (17 名) との比較を行った場合も、FDR で多重性を補正した場合に有意に関連する SNPs が複数個検出された。

ロキソプロフェン服用者（13名）と健常人（157名）との比較、及び、ロキソプロフェンを含むNSAIDs服用者（32名）と健常人（157名）との比較のいずれにおいても、ボン・フェローニ法による補正後も有意の相関が認められたSNPsが複数個見いだされた。

(6) 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 ± 3.16 pg/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 ± 53.51 pg/ml）、回復期（ 23.45 ± 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 ± 85.35 pg/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 ± 29.57 pg/ml）、回復期（ 11.45 ± 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。

(7) 遺伝子多型の検出方法の検討

PCRが利用できないゲノム上のマイクロサテライトやSNPsを含む遺伝子多型を検出する方法の開発を行い実際に応用した。

Mupid-2を用いた、簡略かつ迅速化した改良プロット法を用いることで、これまでよりも約半分の時間で容易に、しかもノーザンプロットの場合には有害なフォルムアルデヒドを用いずに、長いリピート延長の場合でもシャープなバンドを検出することが出来るようになった。

(8) 抗てんかん薬による重症薬疹の頻度の検討

21655例の難治てんかん患者中、薬疹を来たした症例は166例（0.77%）で、抗てんかん薬によると思われる薬疹頻度は0.64%（重症薬疹、21例=0.10%；軽症薬疹、118例=0.54%）であった。重症薬疹症例では複数の抗てんかん薬にアレルギーを有する症例が多かった（ χ^2 検定、 $p<0.001$ ）。重症薬疹症例の原因抗てんかん薬としては、PHT（12例）、CBZ（11例）、PB（5例）が多かった。抗てんかん薬はそれ以外の薬剤に比較して薬疹を起こし易いことが推定された。

(9) 重症薬疹の治療と予後に関する検討

SJSとTENについて、2000年以降のわが国の治療の現状を、原著論文報告例（SJS43例、TEN54例）及び横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科における症例（SJS27例、TEN19例）を対象に検討した。原著論文報告例では、SJSおよびTENの症例の大部分でステロイドの全身投与が行われ、その多くはパルス療法を含む大量投与であった。ステロイド大量投与を施行しても病勢のコントロールが困難な場合には、免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法（単純血漿交換法（PE）、

二重膜濾過血漿交換法(DFPP) が施行されることがあり、それらの症例の多くは有効と報告されていた。一方、横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科の症例では、大学病院という性質上重篤例が多く、治療はパルス療法を含むステロイド大量投与が中心であった。死亡率は SJS 3.7%、TEN 21.1%であり、死亡例の多くは敗血症などの感染症を併発していた。ステロイドの効果不十分な症例では免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法が併用され、そのうち死亡したのは免疫グロブリン大量療法を併用した 1 例のみであった。全身状態の悪い例では PE は DFPP と比較して安全性が低いとされるが、ICU 管理下にあった TEN の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。

以上より、感染症管理の難しさはあるものの、適切なステロイド薬の投与と大量ガンマグロブリン療法やアフェレシス療法は SJS および TEN に有効な治療法であり、予後を改善させうる可能性が示唆された。

藤田保健衛生大学病院においては、平成 18 年度より、2 例の SJS 症例と疑い例 5 例を経験し、うち疑い例 1 例を除いて本研究へ登録した。いずれも早期に診断後、被疑薬の投与を中止し、γグロブリンとプレドニゾロン、あるいは、ステロイドパルス療法等により治療を開始し、後遺症を残さずに治癒した。なお、疑い例は、早期治療の開始におり SJS/TEN に進展しなかったことも考えられた。

(10) 進行性化骨性筋炎の発症と関連す

る遺伝子多型

重症薬疹と同様に発生頻度が非常に稀な進行性化骨性筋炎（進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva : FOP)）の日本人患者より、世界で初めて、activin A 受容体 1 における SNP として、ALK2(R206H) でなく ALK2(G356D) で発症する症例を発見した。さらに、その患者さんの ALK2 周辺の 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。ALK2(G356D) を有する FOP 症例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、ALK2(G356D) で ALP 活性が ALK2(R206H) より低いことは、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

SJS/TEN の発症は年間 500 例足らずと少なく、拠点病院においてすら、年間に数例の発生程度であり、研究のための症例を集積することが難しい。本研究班では、全国で散発する症例を集積するためのシステム、NIHS 症例集積システムを構築し、全国より SJS/TEN の症例を集積した。本システムを通じて、3 年弱という短期間に 60 例もの症例が集積されたのは、厚生労働省医薬食品局安全対策課より日本製薬団体連合会に宛てて協力依頼の通知を發出して戴いたことが大きいと考えられる。研究班全

体の症例登録数に対する本システムによる症例登録の寄与は 50%強であり、また、本システムによって特に SUS/TEN 以外の症例が混入する割合が大きくなるという傾向も見られなかった。このことより、NIHS 症例集積システムは、本研究において、症例集積システムとして、非常によく機能していると言える。本システムは、SJS/TEN のみに限らず、非常に発生頻度が低く回復に時間を要する、あるいは、後遺症が残る副作用の研究にあっては、症例集積に非常に有用と考えられた。また、遺伝子多型には地域的な偏りがあることも報告されているので、症例を全国から集積することの意義も無視できない。

本研究においては、被疑薬を特定しないで関連解析を行った場合、新規 SJS/TEN 症例では、HLA-DRB1 の特定のタイプが患者群で頻度が高いことが示された。このタイプは、日本人及び韓国人の自己免疫疾患において頻度が上昇していることが報告されている。オッズ比が低いことから、同タイプの保有は免疫のバランスが崩れやすい可能性を示唆している。また、本研究においても、アロプリノール服用新規 SJS/TEN 発症者では、漢民族及び白人でアロプリノール誘因性重症薬疹と強い関連が報告されている HLA-B*5801 の頻度が健常人に比較して著しく上昇していることが判明し、日本人においても HLA-B*5801 がアロプリノール誘因性重症薬疹の遺伝子マーカーであることが確認された。また、眼合併症を伴う SJS/TEN 症例では、HLA-A*0206 の関与が示唆され、また、TLR3 遺伝子多型、IL4R 遺伝子多型、IL13 遺伝子多型 FasL 遺伝子多型の関与が示唆された。これらの

ことから、SJS/TEN の発症には、自然免疫応答、免疫応答及びアポトーシスなどが関与していることが示唆された。

また、網羅的遺伝子多型解析においても、多重性を補正した後にも強い相関を示す SNPs が幾つか検出された。これらの遺伝子 SJS/TEN 発症との関連を確認するためには、別標本を用いた検証が必要となる。これらの SNPs の母集団における頻度やオッズ比、検出力などから、検証のためには症例群及び対照群共にそれぞれ 100 例程が必要と計算された。

本研究においては、100 例近い SJS/TEN 症例を集積でき、また、眼合併症を伴うサンプルとしては 71 症例を集積できた。しかし、重症薬疹の遺伝子マーカーが薬物特異的であることを考慮すると、今後さらに症例を集積し、薬剤毎に SJS/TEN の発症と関連する遺伝子マーカーの探索を行う必要があり、研究が継続されることが強く望まれる。また、アロプリノール服用症例では、HLA-B*5801 のオッズ比が 30 以上と非常に高いために、今後、添付文書改訂のための検討が必要であろう。

E. 結論

3 年間で SJS/TEN の症例を約 100 例集積でき、当初の目標症例数を達成することができた。ケース・コントロール研究の結果、日本人においては、抗てんかん薬服用 SJS/TEN 症例で、漢民族やタイ人で強い関連が示唆された HLA-B*1502 は検出されなかった。一方、アロプリノール服用症例では、漢民族や 5801 が 1/3 の症例で検出され（オッズ比 32）、日本人においても同アレルがアロプリノール誘因性 SJS/TEN の遺

伝子マーカーであることが確認された。眼合併症を伴う症例を対象とした検討において、HLA の他に自然免疫に関連している遺伝子多型との関連が示唆され、SJS/TEN の発症に免疫が関連していることが示唆された。今後、DNA マイクロアレイで検出された SNPs の有用性の検証や、原因薬剤別の検討が必要であり、症例のさらなる集積が望まれるところである。

謝辞

本研究の進め方等に貴重なご助言を賜りました昭和大学医学部皮膚科学教室教授飯島 正文先生、及び、愛媛大学医学部皮膚科学教授 橋本 公二先生に深謝致します。また、本研究にご協力戴きました患者様及び担当医の先生方に深謝いたします。さらに、NIHS 症例集積システムを通じて症例集積にご協力戴きました、日本製薬団体連合会及び厚生労働省医薬食品局安全対策課に、心より感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

2008年2月7日に、添付の健康危機管理対策室に提出した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鹿庭 なほ子: スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症と遺伝子多型. ファルマシア 2007;43:1075-1079
- 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 and Hasegawa R: HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics 2008;9:1617-1622
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 澤田純一、斎藤嘉朗: ゲノム情報に基づいた副作用予測. 日本臨床 2007;65 (Supple 8):16-21
- 6) 斎藤嘉朗、澤田純一: ファーマコゲノミクス. 日本臨床 印刷中
- 7) Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S: Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis. Cytokine 2008;4:149-153
- 8) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T: A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNF α , and

- Granzyme B in CSF. *Epilepsia*, in press
- 9) Furuya H, Yamada T, Ikezoe K, Ohyagi Y, Fukumaki Y, Fujii N: An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid-2 Mini-Gel electrophoresis unit. *J Biochem Biophys Meth* 2006;68:139-143.
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 松永佳世子:薬疹のパッチテストでの注意点、皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める(塩原哲夫他編), p113-114、文光堂、東京、2006
- 13) 安部正通、矢上晶子、中澤有里、加藤弥寿子、松永佳世子、大野元嗣:薬剤アレルギーの精査でラテックスアレルギーが判明した 1 例。日本ラテックスアレルギー研究会会誌 2007;10:68-73
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 池澤善郎:6.中毒性表皮壊死融解症(TEN)。A.これだけは知っておくべき薬疹の基礎知識 1.薬疹の分類、皮膚科診療プラクティス 19薬疹を極める(塩原哲夫、宮地良樹、瀧川雅浩編)、p49-53、文光堂、東京、2006
- 17) 相原道子:薬疹の治療,2.重症薬疹の対応、皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める(塩原哲夫他編)、p137-140、文光堂、東京、2006
- 18) 池澤善郎:重症薬疹の病型・診断・治療、第10章その他の非腫瘍性皮膚疾患、皮膚疾患の最新医療(斎田俊明、飯塚一、清水宏、竹原和彦、古江増隆、池田志孝、石川治、玉井克人編)、先端医療技術研究所、p208-212、東京、2006
- 19) 相原道子:薬疹の治療,2.重症薬疹の対応、皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める(塩原哲夫、宮地良樹、瀧川雅浩編)、p137-140、文光堂、東京、2006
- 20) Aihara M: Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reactions in Japan. *J Environ Dermatol* 2006;13:72-80

- 21) 相原道子：SJS/TEN 2006-予後重症化の因子。皮膚アレルギーフロンティア 2006;4：79-83
- 22) 相原道子：薬疹：最近の進歩、重症薬疹の最近の動向。日皮会誌 2006;116:2147-2150
- 23) 池澤善郎：重症薬疹の治療。アレルギー・免疫 2007;14:446-447
- 24) 池澤善郎：重症薬疹の病態と治療。アレルギー 2007;56:1231-1239
- 25) Yukoh Aihara, Reiko Ito, Shuichi Ito, Michiko Aihara, Shumpei Yokota: Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with cyclosporine A and methylprednisolone. *Pediatrics International* 2007;49:659-662
- 26) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎: 最近の SJS と TEN-病態と動向。臨床皮膚科 2007;61:42-45
- 27) 池澤善郎：皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群。Visual Dermatology 2008;7:728-733
- 28) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergology International* 2007;56:419-425
- 29) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎：本邦における最近 6 年間の Stevens-Johnson 症候群 (SJS) または中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療の現状と死亡例の検討。日皮会誌, 2007;117:1315-1325
- 30) 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：
ブシラミンによる Stevens-Johnson 症候群を発症した全身性強皮症およびシエーグレン症候群の 1 例。J Environ Dermatol Cutan Allergol 2008;2:112-117
- 31) 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), p304-306, 総合医学社, 東京, 2008
- 32) 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
- 33) 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), p128-133, 南江堂, 東京, 2008
- 34) 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
- 35) 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 (池澤善郎, 相原道子編), p30-33, 南江堂 2008
- 36) Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S: Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the

- Japanese. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:367-8
- 37) Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S: A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2007;114:1294-302
- 38) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S: Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2007;91:962-5
- 39) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S: Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1457-9
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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：薬理作用から類推できない場合・重症皮膚有害事象の例。第4回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム, 2007.10, 大阪
- 2) 鹿庭なほ子、頭金正博、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、宋イシューン、外園千恵、上田真由美、相原道子、池澤善郎：日本薬学会第128年会, 2008.3, 横浜

- 3) 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
- 4) 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
- 5) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Ikezawa Z and Hasegawa R, 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Kurose K, Saito M, Tohkin M, Kaniwa N, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Kinoshita S, Sawada J, Ikezawa Z, Hasegawa R, 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 (International Society for the Study of Xenobiotics) North American Regional Meeting, 2008.10, San Diego
- 9) 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イブンス・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
- 10) 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 (ステイブンス・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
- 11) 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、江