

Stevens-Johnson 症候群診断基準 2005

概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、薬剤である。

主要所見（必須）

1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられること。
2. しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10%未満であること。
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。
5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

但し、TEN への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の 3 項目を全てみたす場合 SJS と診断する。

Toxic epidermal necrolysis (TEN) 診断基準 2005

中毒性表皮壊死症

概念

広範囲な紅斑と、全身の 10% 以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。

主要所見 (必須)

1. 体表面積の 10% を越える水疱、表皮剥離・びらんなどの表皮の壊死性障害。
2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
5. 粘膜疹を伴う。眼症状は、角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要 3 項目のすべてを満たすものを TEN とする。

サブタイプの分類

- 1 型 : SJS 進展型 (TEN with spots)
- 2 型 : びまん性紅斑進展型 (TEN without spots)
- 3 型 : 特殊型

参考所見

治療等の修飾により、主要項目 1 の体表面積 10% に達しなかったものを不全型とする。

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 診断基準 2005 薬剤性過敏症症候群

概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2 から 3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。

主要所見

- 1) 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
- 2) 原因薬剤中止後も 2 週間以上遷延する
- 3) 38 度以上の発熱
- 4) 肝機能障害
- 5) 血液学的異常：a, b, c のうち一つ以上
 - a. 白血球増多 ($11000/\text{mm}^3$ 以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5% 以上)
 - c. 好酸球増多 ($1500/\text{mm}^3$ 以上)
- 6) リンパ節腫脹
- 7) HHV-6 の再活性化

典型 DIHS : 1~7 全て

非典型 DIHS : 1~5 全て、ただし 4 に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

参考所見

1. 原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は 2 週から 6 週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後にしばしば紅皮症に移行する。顔面の浮腫・紅斑、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6 の再活性化は、①ペア血清で HHV-6IgG 抗体価が 4 倍 (2 管) 以上の上昇、②血清 (血漿) 中の HHV-6DNA の検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6DNA の増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降 (21 日以降で可能な場合も多い) の 2 点にすると確実である。
5. HHV-6 以外に、サイトメガロウイルス、EB ウィルス、HHV-7 の再活性化を認めることもある。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

資料 2

重症度スコア

1	粘膜疹		
	眼病変	上皮の偽膜形成	1
		上皮びらん	1
		結膜充血	1
	口唇、口腔内	口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん	1
		口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん	1
		血痂、出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱、びらん		
		30% 以上	3
		10-30 %	2
		10% 未満	1
3	38℃以上の発熱		1
4	呼吸器障害	(SJS/TENに基づくものに限る)	1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害 (ALT>100 IU/L)		1

重症度判定基準

- 6点以上 重症 ただし、以下はスコアに関わらず重症と判断する
- 1) 眼球、眼瞼結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの
 - 2) SJS/TENに起因する呼吸障害のみられるもの
 - 3) びまん性紅斑進展型TEN
- 6点未満 中等症

資料 3

SJS および TEN 治療指針 2009

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療には、まず被疑薬の中止を行う。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。薬物療法としては、確立されたものではないが効果を期待できる治療法として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となっている。症例に応じて他の治療法や併用療法を実施する。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与法は下記の通りである。発症早期*) に開始することが望ましい。治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。

ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は 0.5~1 mg/kg/日、重症は 1~2 mg/kg/日で開始する。

ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン 500 mg~1000 mg/日を 3 日間投与する (小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる)。中等症の場合は、より少量 (250 mg/日) の投与で効果がみられることがある。初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まったのちに再燃した場合は、数日後にもう 1 クール施行するか後述するその他の療法を併用する。

パルス療法直後のステロイド投与量は十分量 (プレドニゾロン換算で 1~2 mg/kg/日) を投与し、漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整する。

ステロイド投与で十分に効果がみられない場合

ステロイド薬投与の効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避ける。その際には、ステロイド薬の増量や他の治療法 (免疫グロブリン製剤、血漿交換療法など) も考慮する。

*早期とは、発症後 7 日前後までを目安とする。

備考：

発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を助長する可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。

皮疹が軽度でも高度の粘膜疹（例：眼表面上皮のびらん、あるいは偽膜形成）がみられる場合には、眼科受診を行い、発症初期にパルス療法など副腎皮質ステロイド薬の大量投与を行う。感染に配慮しながら、眼局所へのステロイド薬投与をあわせて行うことが望ましい。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜疹の悪化を生じることがあり、注意を要する。

2. その他の治療法

ヒト免疫グロブリン製剤静注 (IVIG) 療法

一般に 5～20 g/日、3～5 日間を 1クールとして投与する。

血漿交換療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例に併用療法として、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用が困難な場合に施行する。単純血漿交換法 (PE) と二重膜濾過血症交換法 (DFPP) がある。

薬剤性過敏症候群治療指針 2009

薬剤性過敏症候群(DIHS)の治療には、まず被疑薬の中止を行う。本疾患は皮疹のみならず多臓器障害を伴うので、十分な検索を行い重症度に応じた治療を行う。皮疹および全身症状に対し効果を期待できる治療法は、副腎皮質ステロイド薬の全身投与である。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により状態が異なるため、投与する副腎皮質ステロイド薬の用法・用量は一律には決めがたい。紅皮症となっている場合、心不全などの重篤な基礎疾患をもつ場合、高齢者の場合には、早期の全身投与が推奨される。

ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、0.5~1 mg/kg/日で開始し、症状の軽快に伴い漸減する。

ステロイドパルス療法

重症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン 500 mg~1000 mg/日を3日間投与する。パルス療法直後のステロイド投与量はプレドニゾロン換算で1 mg/kg/日を投与し、漸減する。

2. その他の治療法

ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法

重症例では、原則として5g/日、3~5日間を1クールとして投与することもある。

抗ウイルス薬

サイトメガロウイルスの再活性化に伴う肺炎、消化管出血、心筋炎などには、抗ウイルス薬(ガンシクロビルなど)を投与する。

参考事項

1. 発症早期で確定診断に至らない時点では、副腎皮質ステロイド薬を投与せずに慎重な経過観察をすることもありうる。
2. 経過中には敗血症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症など併発することが多いので留意する。

3. 副腎皮質ステロイド薬の不必要な長期投与をさける。

[III]

研究成果の刊行に関する一覧表

Tohyama M, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K.: The influence of hepatic damage on serum soluble Fas ligand levels of patients with drug rashes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 123:971-2

Hara Y, Shiraishi A, Kobayashi T, Kadota Y, Shirakata Y, Hashimoto K, Ohashi Y.: Alteration of TLR3 pathways by glucocorticoids may be responsible for immunosusceptibility of human corneal epithelial cells to viral infections. *Mol Vis.* 2009 15:937-48

Tohyama M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Dai X, Yang L, Hirakawa S, Tokumaru S, Okazaki H, Sayama K, Hashimoto K.: IL-17 and IL-22 mediate IL-20 subfamily cytokine production in cultured keratinocytes via increased IL-22 receptor expression. *Eur J Immunol.* 2009 39:2279-88

Yang L, Shirakata Y, Tokumaru S, Xiuju D, Tohyama M, Hanakawa Y, Hirakawa S, Sayama K, Hashimoto K: Living Skin Equivalents Constructed Using Human Amnions as a Matrix. *J Dermatol Sci.* 2009 56:188-95

Hirakawa S, Detmar M, Kerjaschki D, Nagamatsu S, Matsuo K, Tanemura A, Kamata N, Higashikawa K, Okazaki H, Kameda K, Nishida-Fukuda H, Mori H, Hanakawa Y, Sayama K, Shirakata Y, Tohyama M, Tokumaru S, Katayama I, Hashimoto K.: Nodal Lymphangiogenesis and Metastasis: Role of Tumor-Induced Lymphatic Vessel Activation in Extramammary Paget's Disease. *Am J Pathol.* 2009 175:2235-48

Uchida T, Makimura K, Ishihara K, Goto H, Tajiri Y, Okuma M, Fujisaki R, Uchida K, Abe S, Iijima M. Comparative study of direct polymerase chain reaction, microscopic examination and culture-based morphological methods for detection and identification of dermatophytes in nail and skin samples. *J Dermatol.* 36(4):202-8, 2009

Sato M, Sueki H, Iijima M. Repeated episodes of fixed eruption 3 months after discontinuing pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Dermatol* 119(11): 2157-2163, 2009.

Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Frozen-section diagnosis. *J Dermatol* 37: 2010

Shiohara T, Kano Y, Takahashi R: Current concepts on the diagnosis and pathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome. *JMAJ* 52(5): 347-352, 2009.

Shiohara T: Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy*

Clin Immunol 9(4):316-21, 2009

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*. 2009 116:685-90.

Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S.: The management of severe ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009, 145:1336-7

Ueta M, Sotozono C, Takahashi J, Kojima K, Kinoshita S.: Examination of *Staphylococcus aureus* on the ocular surface of patients with catarrhal ulcers. *Cornea*. 2009, 28:780-2.

Ueta M, Matsushita M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K.: Identification of a novel HLA-B allele, HLA-B*5904. *Tissue Antigens*. 2009, 73:612-4.

Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S.: Systemic and local management at the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Am J Ophthalmol*. 2010, 149:354

Tanioka H, Kawasaki S, Sotozono C, Nakamura T, Inatomi T, Kinoshita S.: The relationship between preoperative clinical scores and immunohistological evaluation of surgically resected tissues in chronic severe ocular surface diseases. *Jpn J Ophthalmol*. 2010, 54:66-73.

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*. 2009, 147:1004-11.

Inoue K, Kano Y, Kagawa H, Hirahara K, Shiohara T: Herpes virus-associated erythema multiforme following valacyclovir and systemic corticosteroid treatment. *Eur J Dermatol* 19(4): 386-387, 2009.

Aota N, Shiohara T: Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev* 8(6): 488-494, 2009.

Aota N, Hirahara K, Kano Y, Fukuoka T, Yamada A, Shiohara T: Systemic lupus erythematosus presenting with Kikuchi-Fujimoto's disease as a long-term sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome. A possible role of Epstein-Barr virus reactivation. *Dermatology* 218(3): 275-7, 2009.

Mizukawa Y, Shiohara T: Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 9(1): 71-77, 2009.

Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T: Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 182(12): 8071-8079, 2009.

Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis- *Allergol Int* 2009 ; 58: 493-8

Tujino Y, Mizumoto K, Matsuzaka Y, Niihara H, Morita E. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel nodes in extramammary Paget's disease and squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2009; 36: 90-4.

Tokuda R, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Matsuda T, Kouno K, Morita E, Fujisawa T. Antigen-induced expression of CD203c on basophils predicts IgE-mediated wheat allergy. *Allergol Int* 2009; 58: 193-9.

Mizumoto K, Morita E. Evaluation of the physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity (POSSUM) scoring system in elderly patients with pressure sores undergoing fasciocutaneous flap-reconstruction. *J Dermatol* 2009; 36: 30-4.

Matsuo H, Kaneko S, Tsujino Y, Honda S, Kohno K, Takahashi H, Mihara S, Hide M, Aburatani K, Honjoh T, Morita E. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on serum allergen levels after wheat ingestion. *J Dermatol Sci* 2009; 53: 241-3.

Yokoi S, Niizeki H, Iida H, Asada H, Miyagawa S: Adjuvant effect of lipopolysaccharide on the induction of contact hypersensitivity to haptens in mice. *J Dermatol Sci* 53: 120-128, 2009

Miyagawa-Hayashino A, Matsumura Y, Kawakami F, Asada H, Tanioka M, Yoshizawa A, Mikami Y, Kotani H, Nakashima Y, Miyachi Y, Manabe T: High ratio of IgG4-positive plasma cell infiltration in cutaneous plasmacytosis--is this a cutaneous manifestation of IgG4-related disease? *Hum Pathol* 40(9): 1269-1277, 2009

Tomura M, Honda T, (他 10 名), Kabashima K.: Activated regulatory T cells are major T cell type emigrating from sensitized skin. *J Clin Invest* (in press)

Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K.: 2009. Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* (in press)

Moniaga CS, Egawa G, (他 12 名), Kabashima K: Flaky tail mouse as a possible model of atopic dermatitis. *Am J Pathol* (in press)

Kabashima K, Sakabe JI, Yoshiki R, Tabata Y, Kohno K, Tokura Y.: 2009. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. *Am J Pathol* (in press)

Sugita, K., Kabashima, K., Nakamura, M., and Tokura, Y.: 2009. Drug-induced Papuloerythroderma: Analysis of T-cell Populations and a Literature Review. *Acta Derm Venereol* 89:618-622.

Sugita, K., Nishio, D., Kabashima, K., and Tokura, Y.: 2008. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by sennoside in a patient with multiple myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:517-519.

Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. KIT masters mast cells in Kids, too. *J Invest Dermatol* (in press)

Inui S, Azukizawa H, Katayama I.: Recurrent contact cheilitis because of glyceryl isostearate, diisostearyl maleate, oleyl alcohol, and Lithol Rubine BCA in lipsticks. *Contact Dermatitis*. 60:231-2, 2009

Henri S, Poulin LF, Tamoutounour S, Ardouin L, Guilliams M, de Bovis B, Devilard E, Viret C, Azukizawa H, Kissenpfennig A, Malissen B.: CD207+ CD103+ dermal dendritic cells cross-present keratinocyte-derived antigens irrespective of the presence of Langerhans cells. *J Exp Med*. 2009 Dec 28.

Hayashi H, Nakagami H, Takami Y, Koriyama H, Mori M, Tamai K, Sun J, Nagao K, Morishita R, Kaneda Y. FHL-2 Suppresses VEGF-Induced Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Activation via Interaction With Sphingosine Kinase-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Jun;29 (6):909-14.

Tamai K, Kaneda Y, Uitto J. Molecular therapies for heritable blistering diseases, *Trends Mol Med*. 2009 Jul;15(7):285-92.

Hashikawa K, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Kuroki R, Nakama T, Yasumoto S,

Tamai K, Nakano H, Sawamura D, Hashimoto T. The compound heterozygote for new/recurrent COL7A1 mutations in a Japanese patient with bullous dermolysis of the newborn. *J Dermatol Sci*. 2009 Oct;56(1):66-8.

Kimura Y, Miyazaki N, Hayashi N, Otsuru S, Tamai K, Kaneda Y, Tabata Y. Controlled release of bone morphogenetic protein-2 enhances recruitment of osteogenic progenitor cells for *de novo* generation of bone tissue. *Tissue Eng Part A*. 2009 Nov 3. [Epub ahead of print]

Torii K, Maeda A, Saito C, Furuhashi T, Shintani Y, Shirakata Y, Morita A.: UVB wavelength dependency of antimicrobial peptide induction for innate immunity in normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 56:217-9, 2009

Shibata S, Tada Y, Kanda N, Nashiro K, Kamata M, Karakawa M, Miyagaki T, Kai H, Saeki H, Shirakata Y, Watanabe S, Tamaki K, Sato S.: Possible Roles of IL-27 in the Pathogenesis of Psoriasis. *J Invest Dermatol*. In press, 2009

Ishimatsu-Tsuji Y, Soma T, Kishimoto J: Identification of novel hair-growth inducers by means of connectivity mapping. *FASEB J*. in press.

Zhu P, Hata R, Cao F, Gu F, Hanakawa Y, Hashimoto K, Sakanaka M: Ramified microglial cells promote astroglialogenesis and maintenance of neural stem cells through activation of Stat3 function. *FASEB J*. 22:3866-77, 2008

Tohyama M, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K: A marked increase in serum soluble Fas ligand in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 159:981-4, 2008

Nanba D, Inoue H, Shigemi Y, Shirakata Y, Hashimoto K, Higashiyama S: An intermediary role of proHB-EGF shedding in growth factor-induced c-Myc gene expression. *J Cell Physiol*. 214:465-73, 2008

Isokame M, Hieda M, Hirakawa S, Shudou M, Nakashiro K, Hashimoto K, Hamakawa H, Higashiyama S: Plasma-membrane-anchored growth factor pro-amphiregulin binds A-type lamin and regulates global transcription. *J Cell Sci* 121:3608-18, 2008

Dai X, Sayama K, Shirakata Y, Tokumaru S, Yang L, Tohyama M, Hirakawa S, Hanakawa Y, Hashimoto K: PPARgamma is an important transcription factor in

1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-induced involucrin expression. *J Dermatol Sci* 50:53-60, 2008

Dai X, Sayama K, Tohyama M, Shirakata Y, Yang L, Hirakawa S, Tokumaru S, Hashimoto K.: The NF- κ B, p38 MAPK and STAT1 pathways differentially regulate the dsRNA-mediated innate immune responses of epidermal keratinocytes. *Int Immunol* 20:901-9, 2008

Watanabe H, Daibata M, Tohyama M, Batchelor J, Hashimoto K, Iijima M: Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 158: 640-642, 2008.

Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, Ogura M, Matsukura S, Takeuchi H, Ohba M, Sueki H, Kokubu F, Hizawa N, Adachi M, Huang SK, Iijima M. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 129(3): 650-656, 2009.

Yamamoto M, Nakada T, Iijima. Primary cutaneous T-cell lymphoma, unspecified, exhibiting an aggressive clinical course and a cytotoxic phenotype. *Int J Dermatol*. 47: 720-722, 2008.

Yajima Y, Sueki H, Oguro T, Yoshida T, Iijima M. Effects of oral administration of ciclosporin A on skin carcinogenesis: a study using the two-stage carcinogenesis protocol in mice. *Clin Exp Dermatol*. 33(4): 478-483, 2008.

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.

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.

Aota N, Shiohara T, Kano Y, Fukuoka T, Shiohara T. Systemic lupus erythematosus presenting with Kokuchi-Fujimoto's disease as a long-term sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome: A possible role of Epstein-Barr virus reactivation. *Dermatology* (in press).

Mizukawa Y, Shiohara T. Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by

effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009, 9: 71-7.

Kano Y, Hirahara K, Asano Y, Shiohara T. HLA-B allele associations with certain drugs are not confirmed in Japanese patients with severe cutaneous drug reactions. *Acta Derm Venereol* 2008, 88: 616-8.

Shiohara T, Mizukawa Y, Takahashi R, Kano Y. Pathomechanisms of lichen planus autoimmunity elicited by cross-reactive T cells. *Curr Dir Autoimmun* 2008, 10: 206-26.

Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008, 158: 1230-8.

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.

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.

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

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

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.

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.

Matsuo H, Kaneko S, Tsujino Y, Honda S, Kohno K, Takahashi H, Mihara S, Hide M, Aburatani K, Honjoh T, Morita E. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on serum allergen levels after wheat ingestion. *J Dermatol Sci*. 2008 Oct 21.

Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, Tanaka A, Kohno K, Matsuo H, Morita E. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1536-42

Ohta H, Maruyama M, Tanabe Y, Hara T, Nishino Y, Tsujino Y, Morita E, Kobayashi S, Shido O. Effects of redecoration of a hospital isolation room with natural materials on stress levels of denizens in cold season. *Int J Biometeorol*. 2008 May;52(5):331-40.

Zhang Y, Furumura M, Morita E. Distinct signaling pathways confer different vascular responses to VEGF 121 and VEGF 165. *Growth Factors*. 2008 Jun;26(3):125-31

Takahashi H, Zhang Y, Morita E. Evaluation of the antihistamine effects of olopatadine, cetirizine and fexofenadine during a 24 h period: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled comparison in skin responses induced by histamine iontophoresis. *Arch Dermatol Res*. 2008 Jul;300(6):291-5.

Matsuo H, Dahlström J, Tanaka A, Kohno K, Takahashi H, Furumura M, Morita E. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):233-6

Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, Kohno K, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int*. 2008 Mar;57(1):97-8.

Miyagawa-Hayashino A, Matsumura Y, Kawakami F, Asada H, Tanioka M, Yoshizawa A, Mikami Y, Kotani H, Nakashima Y, Miyachi Y, Manabe T: High ratio of IgG4-positive plasma cell infiltration in cutaneous plasmacytosis - Is this a cutaneous manifestation of IgG4-related disease?
Human Pathology, in press

Yokoi S, Niizeki H, Iida H, Asada H, Miyagawa S: Adjuvant effect of lipopolysaccharide on the induction of contact hypersensitivity to haptens in mice. *J Dermatol Sci*, 53: 120-128, 2008

Iida H, Asada H, Yokoi S, Niizeki H, Yasuda Y, Miyagawa S, Kita E: Regulatory effects of antihistamines on the responses to staphylococcal enterotoxin B of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. *J Dermatol Sci* 52: 31-38, 2008

Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki N, Miyagawa S, Morii T, Kimura H: Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin-10 levels, and skin rash / GVHD after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 58: 802-809, 2008

Harada T, Ito S, Shiga K, Inaba A, Machida H, Aihara Y, Yokota S. A report of two cases of Kawasaki disease treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial*. 2008;12:176-9.

Nishio D, Izu K, Kabashima K et al. T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 25-33.

Kabashima K, Sugita K, Tokura Y. Increment of circulating plasmacytoid dendritic cells in a patient with Kaposi's varicelliform eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 239-41.

Koga C, Kabashima K, Shiraishi N et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2625-30.

Mori T, Kabashima K, Yoshiki R et al. Cutaneous hypersensitivities to haptens are controlled by IFN-gamma-upregulated keratinocyte Th1 chemokines and IFN-gamma-downregulated langerhans cell Th2 chemokines. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1719-27.

Nakashima D, Kabashima K, Sakabe J et al. Impaired initiation of contact hypersensitivity by FTY720. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2833-41.

Yoshiki R, Kabashima K, Sugita K et al. IL-10-Producing Langerhans Cells and Regulatory T Cells Are Responsible for Depressed Contact Hypersensitivity in Grafted Skin. *J Invest Dermatol* 2008.

Nagamachi M, Sakata D, Kabashima K et al. Facilitation of Th1-mediated immune response by prostaglandin E receptor EP1. *J Exp Med* 2007; 204: 2865-74.

Otsuru S, Tamai K, Yamazaki T, Yoshikawa H and Kaneda Y. Circulating bone marrow-derived osteoblast progenitor cells are recruited to the bone-forming site by the CXCR4/stromal cell-derived factor-1 pathway. *Stem Cells* 2008, 26:223-34.