

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
総合研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究代表者 塩原哲夫
杏林大学医学部皮膚科・教授

研究要旨

重症多形滲出性紅斑に含まれる Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は高熱と全身性の多形紅斑、粘膜傷害を引き起こす重篤な疾患である。これらの疾患では初期診断が非常に難しく、治療の開始遅延が致死的状态や後遺症の発現に直結する。また、発症機序・病態においても不明な部分が多く、一部の疾患では治療指針も未だ確立されていない。このような状況において、本研究では 重症多形滲出性紅斑の疫学実態調査、疾患登録データベースの構築、発症機序・病態の解明、動物モデルの作成、早期診断・治療法の確立、眼科的后遺症の回避、予後の検証、発症因子としての遺伝的背景の検索、研究成果の国民への発信と国際化などを主な目的とした。DIHS の疫学調査では受療率、死亡率、原因薬剤などを明らかにし、疾患登録データベースに関しては、ワーキンググループを作成し登録疾患・項目の選出を行った。DIHS の治療に関しては、研究者施設の症例経験を基にして、全身ステロイド投与を基本とする指針を完成させて発信した。発症機序・病態研究では SJS/TEN 組織所見における発症早期に出現する単球系細胞の解明、SJS/TEN の従来の概念を変える「ネクロトーシス」という新しい知見の提供、SJS/TEN の動物モデルの作成、発症初期に変動する因子の検証、薬疹臨床病型により変動するヘルペスウイルスの相違、薬剤特異的に反応するリンパ球の経時的な解析などを行い、多くの成果を報告した。また、遺伝子多型解析の結果を用いて与薬を選択し薬疹を回避する共同臨床研究に着手した。本症回復後の後遺症や予後調査研究では、SJS/TEN 後の眼後遺症は感冒薬による場合が多いこと、また、DIHS 回復後の様々な自己抗体の出現、劇症 1 型糖尿病や自己免疫疾患の発症頻度が高いことなどの結果を得た。本調査研究の成果はホームページ、公開講演会などを介して国民へ情報提供を行った。さらに、研究班会議などに諸外国の研究者を招いて国際交流に務めるとともに、国際学会・国際誌にて成果を発信した。

A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑は高熱をとめない皮膚と粘膜を侵襲する重篤な疾患で、本症には Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) が含まれる。初期診断が難しいことから早期に適切な治療がなされないために、経過中に臓器障害や回復後に後遺症・続発症をもたらすことが多い。このような状況から、重症多形滲出性紅斑の疫学調査、疾患登録データバンク、発症機序・病態の解明、動物モデルの作成、治療法の確立・普及、眼科的后遺症・予後の解明、発症への遺伝学的背景の検証、研究成果の発信、重症薬疹治療の啓蒙と研究の国際化が望まれている。

本研究では、疫学調査として、すでに施行した皮膚科専門医施設による SJS/TEN 実態調査の結果の解析、並びにその発信、今まで全く施行されていない DIHS の全国疫学調査による実態の把握とその解析、また、SJS/TEN の臨床調査個人票データを用いた検証、死亡原因・後遺症などをとらえる。さらに、今後の疾患登録データバンクに必要な疾患の選出や入力項目の選択を行う、発症機序・病態の解明として、今までに解明してきた SJS/TEN、DIHS における制御性 T リンパ球の関与に加えて、本研究では末梢血、皮膚組織中や末梢血における単球系細胞の変動、SJS/TEN 皮膚組織の検証、ウイルス再活性化状態の臨床病型による相違、サイトカイン・ケモカインなど様々な早期診断や病態把握のためのマーカーの検証、薬剤特異的リンパ球や薬疹時の好塩基球の動態検証、薬疹の動物モデルの作成を試みる、各疾患の診断基準はすでに確立され、SJS/TEN の治療法はすでに公表してきているので、本研究では DIHS の治療指針の確立を行う、眼科的后遺症に関しては、基礎疾患の症例、原因薬剤との関連を追求する、加えて、DIHS 回復後に多彩な自己抗体産生、自己免疫疾患が発症する例が多いことから、この実態を検証する、発症に関わる遺伝学的因子の解析、また、解明された原因遺伝子を利用した薬疹発症回避の他施設との共同研究を進める、研究成果を適切に国民に提供する機会を整備し、また本研究成果を国際的にも発信する環境を促進する、重症薬疹治療については、全国各地の拠点となる病院を選択し、啓蒙することなどを目的とした。

B. 研究方法

1. 疫学的実態調査

重症薬疹である SJS/TEN の診断基準および治療指針をもとに両者の本邦における発症頻度などを知るために、皮膚科専門医施設へ調査票を送付し、得られた結果を解析した。DIHS については、まず、大規模の大学病院から小規模の病院まで、疫学調査として必要な数の調査病院を無作為に選出し、診断基準を基にして作成した調査票を郵送し、患者の発症年齢、性差、原因薬剤、臓器障害、予後、死亡などの実態疫学調査を行った。一次調査で患者数、二次調査で臨床疫学像の調査を行う方法を用いた。さらに、

すでに臨床調査個人票の入力が開始されている SJS/TEN においては、このシステムを利用した各疾患受給者の臨床疫学像の集計、分析を行い検証した。

また、疾患登録データベースのために、分担研究者、研究協力者でワーキンググループをつくり、登録する薬疹疾患を選出しデータベースとして必要な登録項目を選択し、その登録方式、登録されたデータの管理などを含むシステム構築について検討した。

2. 発症機序・病態の解明

重症多形滲出性紅斑の病態の解明として、薬疹後の続発症に関与する制御性 T 細胞の検討、様々なウイルス再活性化に寄与する樹状細胞の役割、ウイルス量とステロイド治療の関係及び臨床病型との関わり、末梢血、皮膚組織における単球系細胞の動態、続発症に関与する Th17 の解析、薬剤抗原に反応する T 細胞のサブセットの解析、薬疹における好塩基球の活性化、重症化に関与するサイトカインプロファイル、ケモカイン・バイオマーカー群の動態などを検証した。病態解析のために世界に先駆けて薬疹動物モデルの樹立をめざした。

3. 治療法の検証と確立

DIHS の治療に関しては各施設間に差があり、標準的治療を確立しにくい現状にある。このような状況下、各研究者施設の重篤な経過を呈した経験症例を検討して、治療指針を策定し、発信した。また、SJS/TEN へのステロイド大量療法血漿交換療法などの治療成績を諸外国の成績と比較し、その有用性を評価した。その後、長期予後調査の結果も絡めて、治療指針の有用性・問題点・改善点などの検討を行った。

4. 眼科的後遺症の発現・予後調査

予後調査として重症多形滲出性紅斑の回復後の転帰を知るために、重症薬疹回復した患者へ長期予後調査票を作成し、分担研究者施設で加療した患者へ調査票を郵送送付による後遺症・続発症の調査を行った。退院後の経過や自己免疫疾患・膠原病、腎疾患、悪性腫瘍などの続発症発症の情報を収集した。

自己抗体検索では、発症から回復期にかけて定期的に採血された保存血清において、抗核抗体、抗甲状腺抗体、抗プラキン抗体などの自己免疫性水疱症関連抗体を検討した。また、SJS/TEN の眼合併症は感冒薬に関連して発症することが多い事実から、現在眼科にて SJS/TEN 後の眼後遺症で診療中の患者の詳細な病歴聴取を行い、原因薬剤、発症年齢、感染症・感冒症状の有無などの集積、さらに解析を行った。糖尿病学会と共同研究を遂行している DIHS に関連して発症する劇症 1 型糖尿病の研究に関しても、全国から収集した実態調査の解析を進め発信した。

5. 遺伝学的背景の検証

すでに日本人の遺伝子と薬疹発現の有意な関連が同定されている薬剤(カルバマゼピン)の薬疹発症に

関連する HLA-A*3101 遺伝子を用いて、与薬前に遺伝子多型検査（ゲノムワイド解析）を行うプロジェクト（理化学研究所ヒトゲノム解析センター）に共同研究施設として参加し、薬疹調査票の作成、薬疹の有無の評価を行った。

6. 研究成果の発信と国際化

研究班会議に海外からの重症多形滲出性紅斑、薬疹の専門家に参加して頂き、交流する。また、国際化を目指して、本邦の SJS と TEN の英文診断基準を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、各施設の倫理委員会にて検討、承認された説明文書に準じて試料提供者から同意を得た上で、試料を採取・収集する。病歴、治療歴、血液検査データも含めて収集するが、試料提供者の個人が特定できる情報は各部署に配置された個人情報管理者がそれらを管理し、検体は匿名化して解析する。過去に収集された検体においても該当施設の倫理委員会の指針にしたがって同様に匿名化を行い、本研究を遂行する。DIHS 疫学調査については、研究代表者施設と実行研究分担者施設において「薬剤過敏症候群(DIHS)全国疫学調査」の課題名で臨床疫学研究審査委員会での承認（杏林大 承認番号:H24-146-01）（順天堂大 医倫:第 2012123）を受けた。長期予後調査研究は個人情報の調査を含むため「重症薬疹長期予後調査票」の送付に先立ち、各分担研究者施設において、それぞれの倫理委員会にて本調査について事前に承認を得た。

遺伝子多形解析については、すでに主任研究者施設の医の倫理委員会の承認を得ている（承認番号：125、一部変更承認番号：125-04）。同様に、さらに、重症多形滲出性紅斑の病態解明のために試料採取については「アレルギー性炎症性皮膚疾患・ウイルス性発疹症の病態と重症化因子の解明」の課題名で臨床疫学研究審査委員会の承認を受け、（承認番号：H22-077-06）試料提供者からは説明文書を用いて同意を得ている。

実験への動物の使用は必要なものに限定し、可能な限り無駄な使用は避けるよう配慮する。また、動物実験は麻酔下を実施し、動物に与える苦痛を最小限にとどめるよう配慮する。

C. 研究結果

1. 全国疫学実態調査結果・疾患登録データバンク

重症薬疹である SJS/TEN の疫学的実態を知るために、全国の日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設に対して一次アンケート調査および二次調査(疫学的実態調査)を行った。この調査により SJS 258 例、

TEN 112 例、合計 370 例の調査登録票が回収され、人口 100 万人あたりの年間の発症頻度は SJS が 3.1 人、TEN が 1.3 人で合わせて 4.4 人と算出された。SJS、TEN とともに 30 歳代に小ピークが、60 歳代に最大のピークがあった。SJS、TEN とともに被疑薬は抗菌薬等と解熱鎮痛消炎薬が最も多かった。重症度スコアの平均値は SJS で 5.0 ± 2.0 、TEN で 8.3 ± 2.7 で両群間には有意差が得られた。この結果を学会誌に報告した。また、SJS と TEN の調査結果から重症度、後遺症、死亡と関連する要因を検討した。重症度に関連していたのは肥満度(Body Mass Index)で SJS では 18.5 未満の痩せている人、NSAID 投与歴有りの患者であった。後遺症と関連していたのは SJS では年齢(若年)、NSAID 投与歴有り、皮膚症状、眼症状、摂食不良、びらんなどの因子で、TEN では眼症状、びらん、呼吸器障害有りの因子であった。SJS、TEN 共に重症者は後遺症を残す割合が多かった。死亡と関連していたのは、SJS では内分泌異常、血糖値上昇 ($>252\text{mg/dl}$)、循環器障害、消化器障害、下痢、下血、呼吸器障害、腎機能障害、透析、感染症合併、TEN では高齢、内分泌異常、循環器障害、呼吸器障害、 HCO_3^- 低下、腎機能障害、透析、感染症合併であった。死亡に関連する要因は重症度や後遺症に関連する要因とは異なっていることを指摘した。

DIHS の疫学調査は大規模の大学病院から小規模の病院までの疫学調査として必要な数の調査病院を無作為に選出し施行した、第一次疫学調査は回収率 64.8%で、報告患者数は典型 DIHS 220 人、非典型 DIHS 360 人と推計された。この結果から 2012 年の典型 DIHS の受療率は 1.73/100 万人、非典型 DIHS は 2.82/100 万人と推定された。第二次臨床疫学調査の回収率は 70.7%で、典型 DIHS 73 例、非典型 DIHS 141 例であり、8 例が死亡していた。原因薬剤では抗てんかん薬(カルバマゼピン、フェノバルビタール、ラモトリギン)、アロプリノールなどが上位を占めた。治療ではステロイド大量療法が 80%の患者で施行され、ステロイドパルス療法は 26.1%で施行されていた。

さらに、SJS/TEN の厚生労働科学省のデータシステムにより登録された個人調査票の調査では SJS の重症度グレード 1(スコア <6)は 44.5%、グレード 2(スコア >6)は 55.5%であり、一方、TEN ではグレード 1 は 26.7%、グレード 2 は 73.3%であった。治療では SJS/TEN の 93%以上で全身ステロイド治療がなされており、ステロイドパルス療法は SJS では 47.2%、TEN では 53.3%の患者において施行されていた。

疾患登録データベースのシステム確立するために SJS/TEN、DIHS、固定薬疹、急性汎発性発疹性膿疱症などの登録する疾患を選出し、今後の利用に際して必要な項目を選択した。また、個人情報であることを考慮して入力法、その管理などを決定、疾患登録データベース案を作成した。また、倫理学的問題などの点についても検討した。

2. 発症機序・病態の解明

A) バイオマーカーの動態解明

SJS/TEN などの重症薬疹では、発症初期では典型的な皮疹を呈することはほとんどなく、他の薬疹との鑑別が困難であることから、疾患特異的に発現し、早期診断および病勢の正確なモニタリングに有用なバイオマーカーについて検索した。生体侵襲時に壊死細胞から放出される Alarmin の代表格である high

mobility group box 1 (HMGB1)を測定して、重症薬疹のバイオマーカーとしての有用性の検討を行った。その結果、血清中の HMGB1 は播種状紅斑丘疹型薬疹・多形紅斑型薬疹や健常人コントロールでは上昇はみられなかったが、SJS/TEN ではその確定診断がなされる前に上昇するという結果を得た。しかし、HMGB1 は SJS/TEN に特異的な診断マーカーではないことも判明し、その評価は慎重に行う必要があることが明らかになった。

一方、サイトカインの変動では SJS、TEN、DIHS の重症薬疹について BioPlex suspension array system を用いてサイトカインを同時測定した。TEN では IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 といった前炎症性および炎症性サイトカインの著しい増加がみられ、さらに加えて IL-10、IL-1ra の抗炎症性サイトカインや IL-13、GM-CSF の上昇がみられた。これらのサイトカインは治療後に顕著に減少した。一方、DIHS では IFN- γ と IL-5 の上昇が検出された。さらに、多形紅斑型薬疹と播種状紅斑丘疹型薬疹ではいずれのサイトカインも有意な上昇はみられなかったことから、前炎症性サイトカインおよび抑制性サイトカインの測定は重症薬疹の進行の予測や治療法の選択、その効果判定に役立つ可能性があることを示した。

また、SJS/TEN、DIHS において、Th2 ケモカインの1つである TARC(thymus and activation-regulated chemokine) を測定し、TARC が DIHS の急性期に上昇することを示しとともに、その値がヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)の再活性化と強く相関することを明らかにした。他のケモカインの動態では Th1 ケモカインである IP-10 が、SJS/TEN の急性期に上昇していることが明らかになった。

B) ヘルペスウイルスの変動

DIHS、SJS、TEN などの重症薬疹において real-time PCR assay を用いて経時的にヘルペスウイルス DNA 量の変動を検索した。この結果、SJS において急性期から回復後にかけて、末梢白血球中の Epstein-Barr virus (EBV)DNA が DIHS や TEN に比較して有意に多く検出された。また、末梢白血球中のヘルペスウイルス DNA 量の変動と全身性ステロイド治療との関係では DIHS、SJS、TEN で cytomegalovirus(CMV)や HHV-6 はステロイド投与群で高値であったが、EBV DNA 量はステロイド非投与群で高値を呈していた。基盤にあるウイルス感染が薬疹の臨床病型や予後に関与している可能性とステロイド投与の与える影響が、ウイルスにより異なることが示唆された。

また、DIHS 原因薬(カルバマゼピン)内服群と非内服コントロール群について、唾液中の HHV-6、HHV-7 の定量を行った。その結果、唾液中 HHV-6 については、カルバマゼピン内服群の平均値：2,730 コピー/ml、非内服群の平均値：7,430 コピー/ml で、両群間に有意差は見られず、また、内服期間と HHV-6 量との間にも明らかな相関は見られなかった。また、HHV-7 についても、内服群の平均値：353,000 コピー/ml、非内服群の平均値：126,000 コピー/ml で、内服群の方がやや高値を示したものの両群間に有意差は見られなかった。ただし、4年以上の内服歴を有する7人のうち2人で HHV-7 が 1,000,000 コピー/ml 以上と著しく高い値を呈した。さらに、DIHS における唾液中ウイルス動態では、唾液中 HHV-6、HHV-7 の量は、発症3週間目頃から上昇が見られた。3例中1例は発症後3か月の時点でも HHV-6: 10,000 コピ

ー/ml 以上、HHV-7: 1,000,000 コピー/ml 以上と高値を持続していることが明らかになった。

C) リンパ球・好塩基球を用いた薬疹検査法の検証

重症薬疹の病態に T 細胞免疫が重要であることから、薬剤リンパ球刺激試験(DLST)で検出できる免疫反応における T 細胞について検討した。従来の 3H-thymidine の取り込みを検出する DLST を、今回確立したフローサイトメトリー(FCM)を用いた DLST で、5-(and-6)-carboxy fluorescein diacetate, succinimidyl ester (CFSE)が減弱し 5-bromo-2'-deoxy- uridine(BrdU)を取り込んだ増殖細胞を検出した。SJS の急性期では CD8 陽性 T 細胞が優位に増殖している症例がみられたが、DIHS の急性期では CD8 陽性 T 細胞が、回復期では CD4 陽性 T 細胞が分裂している症例がみられた。従来の DLST が薬疹の臨床経過中に陽性を示しても、検出している免疫反応は、薬疹の病期によって、全く異なる場合があることが判明した。

好塩基球を対象とした検査法である basophil activation test (BAT)について検討した。その結果、BAT が陽性を呈するのは必ずしも即時型アレルギーではなかった。むしろ、遅延型でも多くの陽性所見が得られた。さらに、BAT はニューキノロン、マクロライド系の陽性率が高いのに対して、DLST ではペニシリン系の陽性率が高く、異なる系統の原因薬剤を検出しうる可能性が示された。テラプレビルの薬疹に関しては、前向き試験として DLST と BAT を同時に施行し、後期に発疹を呈した例で BAT が陽性になる傾向が認められた。また、テラプレビル投与前にその DLST、BAT 陽性になる例では、治療中に発疹が出現する例が多い傾向が観察された。

D) 皮膚病理組織学的検証

TEN の表皮内に認められる単球は、表皮障害の結果、浸潤してきたと考えられてきた。そこで、TEN の病変を形成する前の、臨床的には紅斑のない無疹部皮膚における CD16 陽性単球の浸潤の有無を検討した。その結果、多くの検体で、真皮内あるいは表皮真皮境界部に接着する CD16 陽性細胞の存在を確認した。

また、表皮障害に CD16 陽性単球が直接的に関与する可能性を考え、表皮内および表皮真皮境界部に浸潤する CD16 陽性単球の数を検討した。播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型を含め、表皮障害の程度を 0 から IV にグレード分類し検討した。この結果、CD45RO 陽性細胞の数は表皮障害の程度と相関しなかったが、CD16 陽性細胞は、表皮障害が強くなるにつれて増加していた。また、CD16 陽性単球が皮膚に浸潤してくるメカニズムとして表皮角化細胞の産生する fractalkine が関与する可能性を推測し、SJS、TEN の病変部皮膚における fractalkine の発現と血清中における変動を検索し、加えて培養表皮角化細胞における fractalkine の産生機序について検討を行った。すなわち、SJS、TEN 病変部における fractalkine の発現、血清中の fractalkine の変動、培養表皮角化細胞における fractalkine の産生などを測定し、その結果、fractalkine は、SJS、TEN の病変部においては、表皮全層に強く染色された。fractalkine は、SJS、TEN 発症後の血清中で高値となり、皮膚症状の軽快とともに低下した。

さらに、SJS/TEN の皮膚病理組織の特徴である表皮細胞死について検証した。この結果、SJS/TEN で検出される細胞死は形態的には「ネクローシス」であり、SJS/TEN の細胞死誘導は、プログラムされた「ネクローシス」に特異的なシグナルを介して生じる「ネクロプトーシス」であることを示した。すなわち、従来、SJS/TEN で認められる細胞死について「アポトーシス」とされてきた機序とは全く異なる機序で生じている現象であることを解明した。

SJS/TEN、DIHS において浸潤しているリンパ球サブセットの解析では、SJS/TEN では IL-17 産生 CD4 陽性細胞が優位に浸潤しているのに対して、DIHS では制御性 CD4 陽性細胞が優位に浸潤していることを見いだした。

DIHS の発症メカニズムについては、DIHS でみられる HHV-6 を内在する循環単球様細胞は、発現分子の解析による類似性から、骨髄で成熟せずに末梢循環に流入される mono/myeloid precursor であることを検証した。

E) 動物モデル作成の試み

動物モデルの開発研究では、薬疹の発症に関わる制御性 T 細胞の役割に注目し、全身的に Foxp3 陽性制御性 T 細胞除去可能なマウスを作製した。このマウスに CD8 陽性 T 細胞を移入して、Foxp3 陽性制御性 T 細胞の除去を試みたところ、SJS/TEN 様の皮膚炎がもたらされ、薬疹動物モデルとして有用であることを明らかにした。また、重症薬疹患者の末梢血を免疫不全マウスに静注することによっても重症薬疹モデルマウスの作成に成功した。

3. 早期診断法・治療法の確立

SJS/TEN では CD16 陽性細胞が病態形成に重要であること、皮膚組織で表皮真皮境界部に多数の CD16 陽性細胞が特異的に検出される事実から、SJS/TEN の初期診断法を開発した。すなわち、凍結皮膚切片を用いて表皮真皮境界部に多数の CD16 陽性細胞を検出する迅速病理診断法で、この方法はスタンプ標本としても応用できる可能性を示した。

TEN の治療法の後方視的な研究では、TEN (SCORTEN: TEN-specific severity illness score, 2.9)におけるステロイドパルス療法と血漿交換療法を併用する有用性を検討した。この結果、ステロイドパルス療法単独よりステロイドパルス療法直後に血漿交換療法を施行する併用療法が、死亡率が低く、後遺症の出現も認められないことを明らかにした。この結果は SCORTEN の予測死亡率 35%に比較しても有意に低い結果であった。

DIHS の治療においては、ステロイドの投与などにおいて各施設間に治療法に格差があり、標準的治療を確立しにくい現状にあった。しかし、本研究で各研究者施設の重篤な経過を呈した多数の症例を集積して詳細に検証し、DIHS 治療指針を策定し発信した。

SJS/TEN の治療法の新たな確立をめざして、SJS/TEN への免疫グロブリン製剤大量投与の治験進行の

ために、診断に必要な資料提供や治療評価基準作成に参加し、研究分担者施設は治験参加施設として協力した。

4. 眼科的後遺症の検討・予後調査

SJS と TEN のうち眼障害を伴った症例について患者背景、原因薬剤、眼所見、治療などを多変量解析に基づく探索的解析を実施した。この結果、眼障害の程度は発症年齢と被疑薬に大きく影響を受け、発症年齢が 45 歳未満の若年齢で眼障害が重度になりやすく、若年齢症例でも被疑薬が抗てんかん薬であった場合には軽度になりやすいことが判明した。45 歳以上では、被疑薬が抗生物質であれば重度になりやすく、それ以外の被疑薬であっても NSAID でなければ重症化しにくいことが示唆された。すなわち、抗痙攣薬や高尿酸治療薬などによる眼合併症発症率に比較して感冒薬に関連して発症する眼合併症が有意に高いことが始めて判明した。

DIHS の予後について、単独施設で preliminary に症例をステロイド治療群とステロイド非投与の保存的治療群の 2 群に分けて検証した。この 2 群は年齢、基礎疾患、入院時の発熱、肝障害、白血球数、免疫グロブリン値などに有意な差異は認められないことを確認した。この結果、ステロイド治療群では、多彩な感染症（帯状疱疹、単純疱疹、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎など）が治療開始 3 ヶ月までに発症していた。一方、保存的治療群では感染症の発症はほとんど認められず、回復後に、自己抗体の検出を含む自己免疫疾患（自己免疫性甲状腺炎、エリテマトーデス）がステロイド治療群に比べて高頻度に検出された。予後調査結果では DIHS の転帰に関しては、DIHS の長期予後調査を施行し、154 例の DIHS 患者が集積された。この中で、回復後に 7 名が自己免疫性甲状腺炎（バセドー病、橋本病、無痛性甲状腺炎）を発症していた。また、アロプリノールによる DIHS では、腎障害が DIHS 回復から遅れて悪化し、透析を必要とするまで悪化した患者が 2 名認められた。自己抗体の検索、SJS(31 人)、TEN(19 人)、DIHS(9 人)では、抗 desmoplakin I (250Kda) 抗体、desmoplakin II (210Kda) 抗体、periplakin (190Kda) 抗体、periplakin(N1-324) 抗体を Immunoblotting(on Hacat cell lysate, on recombinant periplakin) を用いて測定し、92.6%の DIHS 患者がいずれかの plakin family に対する抗体を有していた。また、経時的に血清採取した症例の抗 periplakin(N1-324) 抗体価は、SJS/TEN 患者では 11 例中 5 例においてその発現が約 1 ヶ月で消失していた。一方、DIHS 患者では抗体の発現が消失したのは 11 例中 4 例であり、多くの DIHS 症例で、長期にわたりその発現が持続していた。また、DIHS 患者で発症時に抗甲状腺抗体が陰性であった症例でも回復後に陽性を示す例が高率に存在していた。DIHS においては、治療やヘルペスウイルス再活性化との関連を解析した。この結果、保存的治療群と比較して、ステロイド治療群で抗核抗体や抗甲状腺抗体などの自己抗体の発現頻度が有意に少ないという結果を得た。

また、糖尿病学会と連携して全国の症例を集積し、DIHS 後の劇症 1 型糖尿病発症患者の調査結果を解析し、その成果を発表した。

5. 遺伝学的背景の検証

本邦ではカルバマゼピンによる薬疹の発症は HLA-A*3101 を有するヒトが有意に高いというこれまでの本調査研究班での結果を基に、本研究では HLA-A*3101 の保有患者群と非保有患者群に分けて LAMP 法による HLA-A*3101 の検出を確認した。その結果、感度、特異度 100% で保有患者を検出することが判明し、この LAMP 法による HLA-A*3101 の検出が、カルバマゼピンの薬疹回避に有用な検査法であることを示した。また、HLA-A*3101 を薬疹発症マーカーとしてとらえ、与薬に先行して遺伝子多型検査を施行する他施設共同研究を遂行した。現在、登録症例が 500 例を超え、統計的解析を進めている段階である。Allopurinol による重症薬疹患者の 6 例及び allopurinol を 3 ヶ月以上内服するも薬疹を発症していない対照患者 25 例において HLA 血清タイピング、HLA-B locus の遺伝子タイピングを施行した。HLA 血清タイピングでは B58 が患者群に高頻度に、HLA-B locus 遺伝子タイピングでは、B*5801 が高頻度に検出された。本邦における allopurinol による重症薬疹報告 19 例（うち B*5801 保有は 11 例）を含めて解析すると B*5801 の頻度は $P < 9.506 \times 10^{-6}$ 、OR : 64.30、95%CI: 3.524-1173.28 でさらに頻度が高かった。アジア、ヨーロッパ系人種における重症薬疹で B*5801 が高頻度に検出されており、本邦でも同様に B*5801 が allopurinol による重症薬疹の危険因子であることを示した。

眼合併症型 SJS/TEN の発症にかかわる複数の疾患関連遺伝子の解析では、Toll-like receptor 3 (TLR3) 遺伝子多型間、ならびに HLA-A0206 と TLR3 遺伝子多型間の相互作用を検討し、HLA-A*0206 と TLR3 rs3775296 T/T (rs5743312 T/T) との間で相加効果を超える強い相互作用を確認した。すなわち、複数の疾患関連遺伝子多型が組み合わさることで、疾患発症リスクが著明に上昇することを明らかにした。

6. 研究成果の国民への発信

国民への情報発信としては、薬疹のパンフレットを作成、ホームページを開設すると共に、策定した DIHS の治療指針について公開講演会、学会などで普及活動を行った。また、皮膚科学会、集会のみならず、小児科学会、内科、うつ病学会、アレルギー学会などで本研究成果を発表し、広く啓蒙することに務めた。また、重症薬疹治療に関して、皮膚科医による治療の向上をめざして、拠点病院講習会を開催し、ステロイドの初期投与量の選択、減量の際の注意、基礎疾患のある場合のステロイドの使用法などを検討した。また、本疾患が関連する国際学会には分担研究者、研究協力者に呼びかけて多くの参加者を募り、成果の発信を行った。また、本研究で得られた多くの成果を国際的雑誌に発表した。

D. 考察

SJS/TEN の全国の皮膚科専門医施設における調査により、発症率、原因薬剤、治療の現状、死亡率などが明らかになり学会誌に報告した。この成果は、今後の治療戦略に役立つと思われる。また、DIHS の

全国疫学実態調査から、発症年齢、性差、受療率、DIHS の臨床、原因薬剤、施行されている治療法、転帰、死亡などが始めて判明した。DIHS の原因薬については、抗痙攣薬の頻度が高い傾向は予想通りであったが、この抗痙攣薬の中で近年うつ病に適応拡大されたラモトリジンが上位から 3 位であることが注目された。今後、ラモトリジンについても注意を喚起していく必要がある。DIHS の治療については、大部分の例でステロイド治療が行われていたが、本研究班では推奨していないステロイドパルス療法が初期から多数の例で施行されていた。このような臨床治療実態を確認できたことは今後の治療普及の課題となると思われ、大きな意義があった。疾患登録データベース案を完成させ、現在入力実施を分担研究者間で試行する段階まで進めたことは、将来の利用へ向けた症例集積の第一歩となると評価できる。

発症機序に関する基礎研究では、多くのことが解明され、国内のみならず海外への多くの成果を発信することができた。SJS/TEN では初期に CD16 陽性細胞の変動、皮膚への浸潤が見られることが解明し、病態形成への新しい視点をもたらした。また、SJS/TEN 病態進展が急速で初期の試料検体が非常に得にくいという現状から、世界に先駆けて動物モデルを作成し、SJS/TEN 類似の病変を発現し得たことは大きな意義がある。このマウスモデルは病態解明の基礎研究に加えて、将来的に治療研究、創薬などの臨床応用に貢献するものと期待される。また、SJS/TEN の特徴として挙げられてきた細胞死の「アポトーシス」が、実は「ネクロトーシス」であるとする結果は、画期的な知見であり、遺伝的背景を含めて、発症誘導因子を明らかにできる可能性や SJS/TEN 特異的な新規治療法開発にも寄与することが考えられる。これらの結果は世界の重症多形滲出性紅斑の分野をリードする位置にあると評価できる。

重症多形滲出性紅斑の予後調査では DIHS 回復後に自己抗体産生や自己免疫疾患が出現することが判明し発信した。また、一部の自己免疫性水疱症に関する自己抗体は SJS/TEN でも産生されるが、DIHS と比べて短期間に消失することがはじめて示された。興味あることに、自己抗体の出現は DIHS の治療と密接に関係していることも判明した。DIHS 治療と転帰の解明は、今後の治療の選択へも影響を与える大きな要因となると考えられる。さらに、どのような病態が自己免疫現象を引き起こしやすいのか、経過中の臓器傷害、基礎疾患などを合わせて詳細な検索を進めることがこれからの課題である。このような薬疹発症から自己免疫現象発現までの経過を追求することは、自己免疫疾患全般の発症機序の解明に密接に繋がり、この成果は皮膚科のみならず、多くの分野に有益な情報を提供もたらず点で重要である。

以前から多形紅斑と SJS/TEN の初期診断の困難さがステロイド治療開始や眼の診療開始の遅延を招き、ひいては眼後遺症の出現をもたらすことが大きな問題であった。本研究成果として、皮膚凍結切片中あるいは水疱蓋の CD16 陽性細胞の検出が SJS/TEN の初期診断に有用であるとの成果は、鑑別診断に苦慮した際の 1 つの有用な手段になると評価できる。今後はさらに本迅速診断法の使用症例件数を増やして有用性をさらに高め、簡便に使用できるように進展させたい。また、診断についてはテラプレビルによる薬疹の評価から、臨床現場における多形紅斑と SJS の鑑別診断の困難さが鮮明に浮き彫りになった。本邦の SJS の診断基準には、皮疹について十分に記述されていないことが一因とも推測され、今後、診断基準の改訂をする場合には、1 つの検討項目として取り上げたいと考えている。

また、薬疹発症に関与する遺伝的子の解明結果を実際に用いる臨床研究に着手することができた。将来的には与薬の時点で、薬疹発症を予知してその発症を回避するシステムを構築することが望まれる。このシステムが世界に先駆けて形成されれば、本邦の重症薬疹は、より未病に近づき、死亡率低下に大きく貢献する。ひいては医療費削減に寄与すると思われる。

重症多形滲出性紅斑の治療に関しては、SJS/TEN のステロイド大量療法、ステロイドパルス療法、血漿交換療法については普及しつつある。本年度の研究ではさらに進展させて、TEN に対して、ステロイドパルス療法に引き続いて血漿交換療法を施行する併用療法が有用であることを見いだした。さらに症例を集積し、エビデンスを加えて諸外国に発信して行く必要がある。当研究班で研究し推奨している SJS/TEN の治療法は、諸外国で施行されている保存的療法に比較して有用で死亡率が低く、医療経費的にも安価で多くの利点を有しているため、今後も海外に発信していくことが重要である。一方、皮膚科の学会等の発表では DIHS 発症初期のステロイドパルス療法施行例における病態の増悪が注目されていた。本疫学研究結果でも多くの施設で DIHS に対して初期からステロイドパルス療法を行っているという実態が示され、これらの症例で予後不良になることが多いことが判明した。実際、DIHS の治療は SJS/TEN とは異なり、皮膚病変のみを目安に治療効果を評価できないこと、再燃時の対応の難しさ、サイトメガロウイルス再活性化への対応、他科における治療遂行などいくつかの問題点がある。現在、DIHS の治療についての発信が十分に普及していないという可能性が推測され、DIHS の標準的治療をさらに積極的に発信していくことが急務である。学会、講演会などで啓蒙していくと同時に、さらに、全国の拠点病院講習会などを開催していく必要がある。

本研究班の成果は、公開講演会での情報の提供に貢献し、また、研究成果は副作用被害判定専門家協議(医薬品医療機器総合機構)や、薬事・食品衛生審議会副作用・感染等被害判定部会などでも頻用されており、社会的にも幅広く寄与していると考えられる。また、本研究代表者あるいは研究分担者(共同研究者)は、皮膚科学会などの教育講演の座長や口演者として活躍したのみならず、内科学会、神経科学会、小児科学会などの他科の学術講演にも参加し、啓蒙活動を行ってきた。今後、原因薬剤を投与する側の医師・薬剤師などを広く含めて臨床情報として提供すれば、薬疹発症をより減少に導くことが可能になる。研究成果の国際化に関しては、多数の分担研究者が世界的な薬疹専門学会へ招待されており、本研究成果を諸外国へ発信できたと評価できる。

E. 結論

疫学調査で治療の実態から、治療法についてさらなる普及活動が必要であることを示した。SJS/TEN の病態における画期的知見や動物モデル作成は今後、初期診断、創薬へ応用できる可能性を含んでおり、さらに、進展させる必要がある。また、薬疹の回復後の自己抗体産生、自己免疫疾患発現の解明は、自

己免疫疾患の解明につながる可能性があり、他科への成果の発信とともに継続する必要がある。眼後遺症出現に関わる因子の解明、遺伝子検査による与薬回避システム構築などは、将来的な患者のQOLの低下を未然に防ぐ点で大きな意義がある。これらの研究成果を臨床応用へ導けば、国民の医療の向上、医療費削減に大いに貢献すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧を参照

2. 学会発表

塩原哲夫・青山裕美

<平成 25 年度>

- 1) 佐藤洋平, 平原和久, 狩野葉子, **塩原哲夫**: 薬剤生過敏症症候群(DIHS)回復後に無痛性甲状腺炎を続発した 1 例. 日本皮膚科学会 第 852 回東京地方会(城西地区), 東京, 平成 25 年 12 月 21 日.
- 2) 倉田麻衣子, 平原和久, 佐藤洋平, 堀江千穂, 狩野葉子, **塩原哲夫**: ラモトリギンによる薬疹 教室例の解析. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成 25 年 12 月 1 日.
- 3) 平原和久, 佐藤洋平, 倉田麻衣子, 堀江千穂, 五味方樹, 狩野葉子, **塩原哲夫**: 重症薬疹(DIHS/SJS/TEN)における治療経過中のサイトメガロウイルスの検討. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成 25 年 11 月 30 日.
- 4) 堀江千穂, 平原和久, 狩野葉子, **塩原哲夫**: 移植片対宿主病(GVHD)と同様の病態を考えた薬剤性過敏症症候群(DIHS)の 1 例. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成 25 年 11 月 30 日.
- 5) 平原和久, 佐藤洋平, 堀江千穂, 五味方樹, 狩野葉子, **塩原哲夫**: SJS/TEN の治療経過中のサイトメガロウイルスの検討. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成 25 年 6 月 15 日.
- 6) 青山裕美, 神谷浩二, 濱田利久林宏明², 藤本亘, **塩原哲夫**, 岩月啓氏: 天疱瘡と類天疱瘡に対する二重膜濾過血漿交換療法と全血漿交換療法施行時の血清 IL-10 濃度の検討. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成 25 年 6 月 15 日.
- 7) **Shiohara T**: The role of virus in drug hypersensitivity syndrome. 8th International congress on cutaneous adverse drug reactions, Taipei, November 16, 2013.
- 8) Kano Y, **Shiohara T**: Therapeutic guidance of SCAR (SJS/TEN, DRESS/DIHS) from Japan. Pre-international congress on cutaneous adverse drug reactions meeting, Taipei, November 15, 2013.
- 9) Horie C, Hirahara K, Kano Y, **Shiohara T**: DIHS/DRESS presenting a variety of symptoms caused by cytomegalovirus reactivation. Pre-international congress on cutaneous adverse drug reactions meeting, Taipei, November 15, 2013.
- 10) Aoyama Y¹, Ukida A¹, Shirafuji Y¹, Umemura H¹, Kamiya K¹, Ushigome Y, Kano Y, **Shiohara T**, Iwatsuki

K¹⁾: ¹⁾ Dermatology, Okayama University, Okayama, Tokyo. Steroid therapy during the acute stage of severe drug eruptions is associated with the generation of autoantibodies against epidermal proteins. 8th International congress on cutaneous adverse drug reactions, Taipei, November 16, 2013.

11) Mizukawa Y, **Shiohara Y**: Mechanisms insuring regulatory T cell recruitment in fixed drug eruption lesions. 8th International Congress on Cutaneous adverse drug reactions, Taipei, November 17, 2013.

12) Kurosawa M¹⁾, Kano Y, **Shiohara T**, Yokoyama K¹⁾: ¹⁾ Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo. Epidemiological and clinical characteristics of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan. 8th International congress on cutaneous adverse drug reactions, Taipei, November 16-17, 2013.

13) Takahashi R, **Shiohara T**: Suppressive CD 14dimCD16+ monocytes contribute defective anti-viral immune responses in eczema herpeticum. International Investigative Dermatology 2013, Edinburgh, May 8-11, 2013.

14) Ushigome Y, Takahashi R, **Shiohara T**: CD16+patrolling monocytes(pMO)sensing HSV negatively control regulatory T cell (Treg)responses in severe drug eruptions. International Investigative Dermatology 2013. Edinburgh, May 8-11, 2013.

<平成 24 年度 >

1) 狩野葉子, 牛込悠紀子, 石田正, 平原和久, **塩原哲夫**: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)症例の予後の解析. 日本皮膚科学会第 81 回茨城地方会, つくば, 平成 25 年 3 月 9 日.

2) 倉田麻衣子, 平原和久, 五味方樹, 狩野葉子, **塩原哲夫**: 粘膜症状が強く認められたマイコプラズマ感染による Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の 1 例. 第 847 回日本皮膚科学会東京支部地方会, 東京, 平成 25 年 1 月 19 日.

3) 平原和久, 小松由莉江, 石田正, **塩原哲夫**: 治療開始早期にサイトメガロウイルスが再活性化した DIHS の 1 例. 第 844 回日本皮膚科学会東京支部地方会, 東京, 平成 24 年 9 月 8 日.

4) 石田正, 牛込悠紀子, 平原和久, 狩野葉子, **塩原哲夫**: ラモトリギンによる薬疹の 5 例. 第 42 日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会総会学術大会, 長野, 平成 24 年 7 月 14 日.

5) 青山裕美, 神谷浩二, 濱田利久, 林宏明, 藤本亘, **塩原哲夫**, 岩月啓氏: IL-10 は二重膜濾過血漿交換療法と全血漿交換療法後に増加し, IL10 増加時には CMV 感染症が生じやすい. 第 42 日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会総会学術大会, 長野, 平成 24 年 7 月 13 日.

6) 何川宇啓, 福田知雄, 佐藤洋平, **塩原哲夫**: Coxsackie virus の関与が疑われた Stevens-Johnson syndrome(SJS) の 1 例. 第 842 回日本皮膚科学会東京支部地方会, 東京, 平成 24 年 6 月 16 日.

7) 佐藤洋平, 牛込悠紀子, 土肥孝彰, **塩原哲夫**: アトピー性皮膚炎における発汗異常. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 平成 24 年 6 月 2 日.

8) Ukida A, Aoyama Y, Shirafuji Y, Umemura H, Kamiya K, **Shiohara T**, Iwatsuki K. Anti-periplakin antibodies in drug-induced hypersensitivity syndrome: pathogenic or clues to disease understanding? The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Okinawa, December 7th, 2012.

9) Ushigome U, Takahaashi R,**Shiohara T**: Preferential elimination of patrolling monocyte sensing herpesvirus in drug-induced hypersensitivity syndrome. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Okinawa, December 8th, 2012.

10) Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Ishida T, **Shiohara T**: Methylprednisolone Pulse Therapy for

Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. The 10th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Tokushima, November 17th, 2012.

11) **Shiohara T.** Characteristics of viral responses in patients with severe drug eruptions. 5th Drug Hypersensitivity Meeting, Munch, Germany, April 11th, 2012.

<平成 23 年度>

1) 稲岡峰幸, 佐藤洋平, 狩野葉子, **塩原哲夫**: 薬剤性過敏症症候群後に帯状疱疹を生じサルコイドーシスを続発した 1 例. 第 62 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 三重, 平成 23 年 11 月 19 日.

2) 牛込悠紀子, 平原和久, 狩野葉子, **塩原哲夫**: 薬剤性過敏症症候群の治療群別の短期および長期的予後の検討. 第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 平成 23 年 7 月 16 日.

3) **塩原哲夫**: DIHS の潮流を知る DIHS の診療に欠かせない最新知識. 第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 平成 23 年 7 月 16 日.

4) **塩原哲夫**: DIHS の診療に欠かせない最新知識 - 免疫再構築症候群としての DIHS -. 第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 平成 23 年 7 月 16 日.

5) 牛込悠紀子, 岡崎亜希, 平原和久, **塩原哲夫**: インフルエンザワクチン接種後のギランバレー症候群に続き発症した薬剤性過敏症症候群. 日本皮膚科学会第 836 回東京地方会(城西地区), 東京, 平成 23 年 6 月 18 日.

6) **Shiohara T.** Role of Viral Infection in Drug Allergy, the 2012 American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting, Orlando, March 3rd, 2012.

7) Kano Y, Ushigome Y, Hirahara K, **Shiohara T.** Treatment-based analysis of outcomes of drug-induced hypersensitivity syndrome. International conference on rare disease and orphan drugs, Tokyo, Feb 5th, 2012.

8) Mizukawa Y, **Shiohara T.** A dual role of the degranulation of different mast cell subtypes. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Kyoto, Dec 9th, 2011.

9) Takahashi R, Sato Y, **Shiohara T.** Defective anti-viral immune responses and alternative activation of monocytes are triggered by expansions of Treg in eczema herpeticum. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Kyoto, Dec 9th, 2011.

10) Mizukawa Y, **Shiohara T.** Multiple fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis. The 22th World Congress of Dermatology. Seoul, May 29th, 2011.

11) Kano Y, Ishida T, Hirahara K, **Shiohara T.** Autoimmune diseases as sequelae of drug-induced hypersensitivity syndrome. 22th World Congress of Dermatology, Seoul, May 27th, 2011.

<平成 22 年度>

1) 水川良子, 狩野葉子, 高橋良, **塩原哲夫**: マイコプラズマ感染は DIHS 発症を抑制する. 第 53 回日本皮膚科学会愛媛地方会学術大会・総会, 松山, 平成 23 年 3 月 19 日.

2) 稲岡峰幸, 佐藤洋平, 堀江千穂, 平原和久, 狩野葉子, **塩原哲夫**: 肉芽腫反応を伴った薬剤性過敏症症候群の 3 例. 第 74 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 平成 23 年 2 月 12 日.

3) **塩原哲夫**: 教育講演 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) はなぜ起こるのか. 第 74 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 平成 23 年 2 月 11 日.

4) **塩原哲夫**: シンポジウム;ウイルス/マイコプラズマ感染と蕁麻疹. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 広島, 平成 22 年 12 月 12 日.

- 5) 石田正, 君嶋桃子, 平原和久, 狩野葉子, **塩原哲夫**: TNF- 阻害薬の投与後に血清 IL-17 の上昇を認め、症状が遷延した関節症性乾癬. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 広島, 平成 22 年 12 月 10 日.
- 6) 平原和久, 佐藤典子, 稲岡峰幸, **塩原哲夫**: 血漿交換によりステロイドの効果が減弱した toxic epidermal necrolysis の 1 例. 日本皮膚科学会第 831 回東京地方会 (城西地区), 東京, 平成 22 年 7 月 10 日.
- 7) 牛込悠紀子, 満山陽子, 平原和久, **塩原哲夫**, 高山信之 1(1 杏林大・医・血液内科): 化学療法後に特異疹を認めた慢性骨髄単球性白血病の 1 例. 日本皮膚科学会第 830 回東京地方会 (城西地区), 東京, 平成 22 年 6 月 19 日.
- 8) Mizukawa M, Horie C, **Shiohara T**: VZV Ag expression of eccrine epithelium in a patient with linear lichen planus. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar, June 12, 2010.

橋本公二・白方裕司・藤山幹子

<平成 25 年度>

- 1) 小田富美子, 藤山幹子, 佐山浩二, 大沼裕: HLA-B62 が陽性であったメキシレチンによる薬剤性過敏症候群の 1 例. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成 25 年 12 月 1 日.

<平成 24 年度>

- 1) 藤山幹子: 薬剤性過敏症候群の診断と治療. 第 42 回皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会学術大会, 長野, 平成 24 年 7 月 14 日.
- 2) 藤山幹子: ウイルス性発疹と薬疹との鑑別. 第 36 回小児皮膚科学会学術大会. 群馬, 平成 24 年 7 月 15 日.
- 3) Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Dai X, Okazaki H, Murakami M, **Hashimoto K**, Sayama K: CISH suppresses IL-17-induced CCL20 production from epidermal keratinocytes in Th2 dominant environment. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Dermatological Research, Okinawa, September 7-9, 2012.

<平成 23 年度>

- 1) Tohyama M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Dai X, Otani T, **Hashimoto K**, Sayama K: Nuclear translocation of Bcl3 and p50 by IL-22 produces HB-EGF, IL-8, S100A7, and human β -defensin 2 in keratinocytes of psoriasis. The 41st Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, Barcelona, Spain, September 7-10, 2011.

<平成 22 年度>

- 1) 藤山幹子: DIHS の診断と治療、その問題点. 第 62 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 岡山, 平成 22 年 10 月 23 日.
- 2) 藤山幹子: 小児の DIHS. 第 34 回小児皮膚科学会学術大会. 愛媛, 平成 22 年 7 月 3 日
- 3) 藤山幹子: SJS/TEN の発症機序に着いて. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 平成 22 年 4 月 17 日.
- 4) Sayama K, Yamamoto M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Hirakawa S, Dai X, Akira S, **Hashimoto K**: Conditional ablation of Ubc13 in keratinocytes induces abnormal differentiation, decreased proliferation and apoptosis. The first Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, Japan, October 1-3, 2010.
- 5) Sayama K, Dai X, Shirakata Y, Tohyama M, Miyawaki S, Hirakawa S, **Hashimoto K**: Mite allergen is a

danger signal for the skin. The 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, Finland, September 8-11, 2010.

6) Tohyama M, Yang L, Tsuda T, Miyawaki S, Shirakata Y, Sayama K, **Hashimoto K**: Interferon alpha enhances IL-22 receptor expression on epidermal keratinocytes. The 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, Finland, September 8-11, 2010.

7) Shirakata Y, Yang L, Tsuda T, Tohyama M, Miyawaki S, Kameda K, Sayama K, Yoshimura A, **Hashimoto K**: Deletion of SOCS3 in the epidermis causes impaired skin wound healing in vivo. The 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, Finland, September 8-11, 2010.

8) Shirakata Y, Ishikawa M, Murakami S, **Hashimoto K**: Successful treatment of severe pemphigus vulgaris with high-dose intravenous immunoglobulin. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar, Germany, June 9-12, 2010.

9) Tohyama M, Watanabe H, Iijima M, **Hashimoto K**, et al: Possible involvement of CD16 monocytes at dermo-epidermal junction in the epidermal damage of toxic epidermal necrolysis. 4th Drug hypersensitivity meeting. Rome, April 22-25, 2010.

相原道子・池澤善郎・松倉節子・野村有稀

<平成 25 年度 >

1) **相原道子**: シンポジウム 2 皮膚アレルギーの最新情報 薬疹最新情報. 第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 名古屋, 平成 25 年 11 月 2 日.

2) **相原道子**: シンポジウム 1 小児のアレルギー疾患 小児の薬疹. 第 37 回日本小児皮膚科学会学術大会, 東京, 平成 25 年 7 月 14 日.

3) **相原道子**: 教育講演 27 重症薬疹のトピックス 重症薬疹の治療の進歩. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成 25 年 6 月 15 日.

4) 野崎由生, 岡田里佳, 侯健全, 藤田浩之, **相原道子**: 大量免疫グロブリン療法が有効であった Stevens-Johnson 症候群の 2 例. 日本皮膚科学会第 848 回東京地方会, 川崎, 平成 25 年 5 月 18 日.

5) 中村和子, 松倉節子, 岡田瑠奈, 大野真梨恵, 守田亜希子, 長井賢次郎, 山口展弘, 大塚将秀, **相原道子**, 蒲原毅: 血漿交換療法, ステロイドパルス療法にて改善を認めた中毒性表皮壊死症の 1 例. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜, 平成 25 年 5 月 11 日.

6) **相原道子**: 教育講演 3-1 薬疹の最近の話題. 第 29 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 名古屋, 平成 25 年 4 月 7 日.

7) Hakuta A, Fujita H, Izumi K, Watanabe T, Komitsu N, Takahashi Y, **Aihara M**: Comparison of IL-10 production capacity of peripheral blood mononuclear cells in patients with severe cutaneous adverse drug reactions. 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions & 39th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association, Taiwan, November 17, 2013.

8) **Aihara M**: Therapeutic effect of plasmapheresis in patients with severe toxic epidermal necrolysis. 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions & 39th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association, Taiwan, November 16, 2013.

9) Fujita T, Kanaoka M, Matsuura M, Hakuta A, Takahashi Y, **Aihara M**: Prolonged toxic epidermal necrolysis

after B cell depletion therapy. 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions & 39th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association, Taiwan, November 15, 2013.

<平成24年度>

- 1) 松浦みどり, 山口由衣, 野崎由生, 岡田里佳, 伊藤佳世子, 金岡美和, 郷田素彦, 益田宗孝, **相原道子**: 90%以上の表皮壊死を伴い救命し得た中毒性表皮壊死症の1例. 日本皮膚科学会第846回東京地方会, 伊勢原, 平成24年12月15日.
- 2) 野崎由生, 石田修一, 大川智子, 藤田浩之, **相原道子**: 抗けいれん薬による中毒性表皮壊死症の1例. 日本皮膚科学会第845回東京地方会, 川崎, 平成24年11月17日.
- 3) **相原道子**: シンポジウム6 薬疹本音トーク. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 平成24年7月15日.
- 4) **相原道子**: シンポジウム 薬剤アレルギー その実態と対策 最近の薬疹とその対策. 第43回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 東京, 平成24年6月15日.
- 5) 松倉節子, **相原道子**, 杉山永見子, 高橋幸利, 古谷博和, 木下茂, 鎌谷直之, 斉藤嘉郎, 松永佳世子, 鹿庭なほ子: 日本人におけるスティーブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症と相関するHLAタイプの探索. 第111回日本皮膚科学会総会, 京都, 平成24年6月2日.
- 6) 渡邊裕子, 前田修子, 山根裕美子, 佐野沙織, 生長奈緒子, 長島真由美, 白田阿美子, 池澤善郎, **相原道子**: 過去6年間の横浜市大における薬疹患者の統計的観察. 第111回日本皮膚科学会総会, 京都, 平成24年6月2日.
- 7) 松倉節子, **相原道子**: 重症薬疹(SJS/TEN)に対するアフェレシス療法の臨床的. 第111回日本皮膚科学会総会, 京都, 平成24年6月1日.
- 8) **相原道子**: シンポジウム19 重症薬疹の診断と治療 SJS/TENの治療法. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 平成24年5月13日.
- 9) 渡邊裕子, 松倉節子, 大野真梨恵, 久田恭子, 磯田祐土, 守田亜希子, 蒲原毅, 池澤善郎, **相原道子**: ミニシンポジウム14 薬物アレルギー, 過去8年間に横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科を受診した薬疹患者の統計的観察. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 平成24年5月13日.
- 10) 長島真由美, 山口由衣, 稲川紀章, 池澤善郎, **相原道子**: コハク酸メチルプレドニゾロンによる紅皮症型薬疹の1例. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 平成24年5月12日.
- 11) **相原道子**: シンポジウム4 薬疹・中毒疹最近の話題, 重症薬疹の最近の動向. 第28回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 博多, 平成24年4月22日.
- 12) Fujita H, MD, Matsukura S, Komitsu N, Watanabe T, Watanabe Y, Kambara T, Ikezawa Z, **Aihara M**: Comparison of serum cytokine profile in cutaneous adverse drug reactions. The 31st Congress of European Allergy and Clinical Immunology, Geneva, June, 2012.
- 13) **Aihara M**, Watanabe Y, Matsukura S, Kambara T: A case of toxic epidermal necrolysis and DRESS/DIHS overlap due to allopurinol. Drug Hypersensitivity Meeting 5, Munich, April 13, 2012.
- 14) Fujita H, Matsukura S, Kambara T, Ikezawa Z, **Aihara M**: Fluctuation of serum cytokine levels in subjects with severe adverse drug reactions. Drug Hypersensitivity Meeting 5, Munich, April 13, 2012.
- 15) Watanabe Y, Sano D, Okada R, Murata N, Nagashima M, Hakuta A, Yamane Y, Ikezawa Z, **Aihara M**: Clinical Analysis of Cutaneous Adverse Drug Reactions in Yokohama City University Hospital. The 5th Drug

Hypersensitivity Meeting, Munich, April 13, 2012.

<平成23年度>

- 1) 渡邊裕子, 松倉節子, 大野真梨恵, 久田恭子, 磯田祐士, 守田亜希子, 福永有希, **相原道子**, 蒲原毅: HHV-6抗体価上昇をみた中毒性表皮壊死症(TEN)の1例. 日本皮膚科学会第841回東京地方会, 横浜, 平成24年1月21日.
- 2) **相原道子**: 薬疹の知識 - 稀な薬疹, 重症薬疹 -. 日本皮膚科学会第156回山口地方会, 山口, 平成23年12月11日.
- 3) 松倉節子, 池澤優子, 高村直子, 三津山信治, 渡邊裕子, 守田亜希子, 磯田祐士, **相原道子**, 蒲原毅: 横浜市立大学附属市民総合医療センターにおける分子標的薬による薬疹症例の検討. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 平成23年11月12日.
- 4) 種子島智彦, 池田信昭, 井上雄介, **相原道子**: トニックウォーターによる固定疹の1例. 日本皮膚科学会第838回東京地方会, 伊勢原, 平成23年9月10日.
- 5) 鈴木亜希, 陳慧芝, 伊藤香世子, **相原道子**, 池澤善郎: 薬剤性間質性肺炎を合併した薬剤性過敏症症候群(DIHS)の1例. 日本皮膚科学会第838回東京地方会, 伊勢原, 平成23年9月10日.
- 6) 澤城晴名, 内田敬久, 廣田理映, 生長奈緒子, 相原道子: 炭酸リチウム内服により生じた乾癬型薬疹の1例. 第26回日本乾癬学会学術大会, 大阪, 平成23年9月9日.
- 7) 守屋真希, **相原道子**, 松山阿美子, 佐野沙織, 池澤善郎: 強皮症腎で透析中の患者に生じた抗結核薬によるTENの1例 - 血漿交換の併用が有用であった1例 -. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 平成23年7月16日.
- 8) 陳慧芝, **相原道子**, 高橋慶太, 児矢野繁, 池澤善郎: コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・メルコート^R)によるアナフィラキシーショックの1例. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 平成23年7月16日.
- 9) **相原道子**: 薬疹 up to date. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会, 幕張, 平成23年5月15日.
- 5) 國見裕子, 佐野沙織, 生長奈緒子, 長島真由美, 松山阿美子, 前田修子, 山根裕美子, **相原道子**, 池澤善郎: 過去7年間に横浜市大皮膚科を受診した薬疹患者の統計的観察. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会, 幕張, 平成23年5月15日.

<平成22年度>

- 1) 守屋真希, 酒井文子, 國見裕子, 今井満ちる, 池澤優子, 相原道子, 蒲原毅, **池澤善郎**: カルシウムブロッカー(アゼルニジピン)によるDIHSの1例. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 広島, 平成22年12月.
- 2) 平田祐子, 國見裕子, 山根裕美子, 相原道子, **池澤善郎**: 薬剤およびマイコプラズマ感染によるStevens-Johnson症候群の比較検討. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 広島, 平成22年12月.
- 3) 高村直子, 池澤優子, 松倉節子, 蒲原毅, **池澤善郎**: 肝障害が遷延したカルバマゼピン(CBZ)による薬剤過敏性症候群(DIHS)の1例. 日本皮膚科学会第832回東京地方会, 横浜, 平成22年11月.
- 4) 松倉節子, 池澤優子, 篠田純子, 高村直子, 前田修子, 相原道子, 高橋幸利, 蒲原毅, **池澤善郎**: 薬剤性過敏症症候群における血清サイトカインの推移-SJS/TENとの比較検討. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 平成22年11月.

- 5) 内田敬久, 相原道子, **池澤善郎**, 竹下芳裕, 蒲原毅: 当科における乾癬型薬疹の臨床的・統計学的な検討. 第 25 回日本乾癬学会学術大会, 宇部, 平成 22 年 9 月.
- 6) Kunimi Y, Goto Y, Aihara M, **Ikezawa Z**: Statistical analysis of patients with Stevens-Johnson syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae infection in Japan. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress, Hakata, September, 2010.
- 7) Ikezawa Y, Aihara M, Matukura S, Kanbara T, Takahashi Y, Ikeda H, **Ikezawa Z**: The efficacy of plesmapheresis in treatment of SCARs such as SJS/TEN and the probable action mechanism. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress, Hakata, September, 2010.
- 8) **Ikezawa Z**, Yamane Y, Takamura N, Aihara M, Saito Y, Kaniwa N: Drugs responsible for sever eruptions in Japan. 4th International Drug Hypersensitivity Meetong, Rome, April, 2010.

末木博彦・飯島正文・渡辺秀晃・北見周

<平成 25 年度>

- 1) 杉山美紀子, 今泉牧子, 高橋奈々子, 渡辺秀晃, 秋山正基, 末木博彦: 原田病に対するステロイド減量中に発症した重症多形紅斑の 1 例. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 金沢市, 平成 25 年 11 月 30 日.
- 2) 殿岡永里加, 猿田祐輔, 杉山美紀子, 渡辺秀晃, **末木博彦**, 藤山幹子: 急性痘瘡状剝離疹 (PLEVA) の治療に用いたジアフェニルスルホンによる非典型 DIHS. 第 850 回東京地方会, 東京, 平成 25 年 9 月 28 日.
- 3) **末木博彦**: 薬疹の概念の変貌により重要性を増した皮膚科医の役割. 第 77 回日本皮膚学会学術大会東部支部学術大会スイーツセミナー. 大宮, 平成 25 年 9 月 21 日.
- 4) 渡辺秀晃: 薬疹の検査法と原因薬同定のための検査法. 日本皮膚科学会総会・学術大会, 横浜市, 平成 25 年 6 月 15 日.
- 5) Ikezawa Z, Kitami A, Watanabe H, **Sueki H**, Iijima M, et al. :Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reactions (SCAR) in Japan. 8th International congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions. Taipei, November 16, 2013.
- 6) Sotozozo C, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, et al.: Etiologic Features of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular involvement. 8th International congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions. Taipei, November 16, 2013.
- 7) Watanabe H: Toxic epidermal necrolysis due to acetaminophen without ocular or genital mucosal lesions. Pre-International congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions. Taipei, November 15, 2013.

<平成 24 年度>

- 1) 飯田剛士, 濱田和俊, 渡辺秀晃, 秋山正基, **末木博彦**: トシリズマブによる薬疹の 1 例. 第 76 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 平成 25 年 2 月.
- 2) 猿田祐輔, 奥村恵子, 松澤有希, 大歳晋平, 内田隆夫, **末木博彦**: HLA-B*5801 を保有する台湾人女性に生じたアロプリノールによる Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 第 76 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 平成 25 年 2 月.

- 3) 佐藤由似, 今泉牧子, 渡辺秀晃, 秋山正基, **末木博彦**: 急性痘瘡状苔癬状秕糠疹様の皮疹を呈しサイトメガロウイルス感染の関与が疑われた1例. 日本皮膚科学会第845回東京地方会, 東京, 平成24年11月.
- 4) 佐々木美紀, 佐藤雅道, 大歳晋平, 内田隆夫, **末木博彦**, 永山嘉恭: 塩酸ミノサイクリンが原因と考えられた drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の1例. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 軽井沢, 平成24年7月.
- 5) 佐藤由似, 飯田剛士, 濱田和俊, 長村蔵人, 渡辺秀晃, 秋山正基, 飯島正文, **末木博彦**: カフコデ®N 配合錠中のアセトアミノフェンが原因と考えられた Stevens-Johnson 症候群の1例. 日本皮膚科学会第842回東京地方会, 東京, 平成24年6月.
- 6) Uno H, Watanabe H, Tohyama M, Kabashima K, Hashimoto K, **Sueki H**, Iijima M. TNF- α as a potentially useful marker in the disease process of DIHS. 5th Drug hypersensitivity meeting (Munich), Germany.
- 7) Ogawa K, Watanabe H, **Sueki H**, Asada H, et al.: TARC is a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome. 37th annual meeting of the Japanese society for investigative Dermatology. Okinawa, Desember 7-9, 2012.

<平成23年度>

- 1) 渡辺秀晃, **飯島正文**, 小出良平: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の経過中に toxic epidermal necrolysis (TEN)を発症し救命し得なかった1例--DIHS overlap SJS/TEN サブタイプの提唱--第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 沖縄, 平成23年10月.
- 2) 北見周, 渡辺秀晃, **飯島正文**: スティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson 症候群: SJS) ならびに中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis)の全国調査. 第308回昭和医学会例会, 東京, 平成23年9月.
- 3) 杉田和成, 渡辺秀晃, 他: 薬剤性過敏症症候群発症における形質細胞様樹状細胞の新規役割の解明. 第39回日本臨床免疫学会総会, 東京, 平成23年9月.
- 4) 奥村恵子, 渡辺秀晃, **飯島正文**. マイコプラズマ感染症が原因と考えられた Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の1例. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 山梨, 平成23年7月.
- 5) 渡辺秀晃: トリクロロエチレンによる過敏症症候群第42回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 名古屋, 平成23年6月.
- 6) 渡辺秀晃: Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の診断と治療. 第23回日本アレルギー学会春期臨床大会, 千葉, 平成23年10月.
- 7) 飯田剛士, 渡辺秀晃, **飯島正文**. Infliximab により乾癬様皮疹が、次いで tocilizumab でも同様の皮疹を認めた関節リウマチの1例. 第110回日本皮膚科学会総会学術大会, 東京, 平成23年10月.
- 8) Iwai S, Sueki H, Watanabe H, **Iijima M**: Immunohistological analysis of cytotoxic molecules in skin lesions of Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme major. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Kyoto, Dec 9th, 2011.
- 9) Watanabe H, Watanabe R, **Iijima M**, et al.: Critical factors differentiating erythema multiforme major from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). 22nd World congress of Dermatology, Seoul, April, 2011.

<平成22年度>

- 1) 渡辺秀晃, **飯島正文**, 橋本公二, 他: トリクロロエチレンによる過敏症症候群の2例. 日本皮膚科学会

愛媛地方会, 愛媛, 平成 23 年 3 月.

- 2) 鈴鹿永里加, 渡辺秀晃, **飯島正文**, 他: 多発性固定薬疹の 1 例. 第 74 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 平成 23 年 2 月.
- 3) 藤島沙和, 渡辺秀晃, **飯島正文**, 他: 原田病のステロイド療法中に発症した Stevens-Johnson 症候群進展型 TEN の 1 例. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 広島, 平成 22 年 12 月.
- 4) 松澤有希, 中田土起丈, **飯島正文**, 他: 乳児に外用中のプフェキサマクによって生じた授乳婦の接触皮膚炎症候群. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 広島, 平成 22 年 12 月.
- 5) **飯島正文**: 重症薬疹 (SJS/TEN/DIHS)の診断と治療—重症薬疹の早期診断は可能か—日本病院薬剤師会関東ブロック第 40 回学術大会, 東京, 平成 22 年 8 月.
- 6) 濱田和俊, 渡辺秀晃, **飯島正文**, 他: 角膜びらんの所見を指標に比較的低容量のステロイドで治療した皮膚粘膜眼症候群(SJS)の 1 例. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 平成 22 年 4 月.
- 7) **飯島正文**: 医療訴訟と皮膚科—重症薬疹の司法判断(補遺). 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 平成 22 年 4 月.
- 8) Tohyama M, Watanabe H, **Iijima M**, Hashimoto K, et al.: Possible involvement of CD16 monocytes at dermo-epidermal junction in the epidermal damage of toxic epidermal necrolysis. 4th Drug hypersensitivity meeting. Rome, April 22-25, 2010.
- 9) Sugita K, Watanabe H, **Iijima M**, Kabashima K, et al.: Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. 4th Drug hypersensitivity meeting. Rome, April 22-25, 2010.
- 10) Sugita K, Watanabe H, **Iijima M**, Kabashima K, et al.: A novel role of the distribution of plasmacytoid dendritic cells for HHV-6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. The 35th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama, Japan, 2010.
- 11) Aoki K, Watanabe H, **Iijima M**, et al.: Effect of EPC-K1 on ultraviolet-radiation-induced injury in cultured NHEK. The 35th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama, Japan, 2010.
- 12) Kyo M, Nakada T, **Iijima M**, et al.: A case of varicella developing varicella-zoster virus-associated hemophagocytic syndrome. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress Fukuoka, 2010.

森田栄伸・新原寛之・金子栄

<平成 25 年度>

- 1) 飛田礼子, 野上京子, 松木真悟, 千貫祐子, **森田栄伸**, 福代新治: 中間代謝産物を用いたパッチテストで陽性を示したカルボシステインによる固定薬疹の 2 例. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 鹿児島市, 平成 25 年 11 月.
- 2) **Morita E**: J-SCAR network. 8th International congress of cutaneous adverse drug reaction. Taipei. November, 2013.
- 3) Niihara H: Simple & rapid detection of *HLA-A*31:01*, the susceptible allele of carbamazepine-induced hypersensitivity, using Loop-mediated isothermal amplification. Taipei. November, 2013.

<平成 24 年度>

- 1) 飛田礼子, 野上京子, 千貫祐子, **森田栄伸**: 中間代謝産物を用いたパッチテストで陽性を示したカル

ボシステインによる固定薬疹の1例. 第46回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 広島市, 平成25年10月.

2) 村田将, 澄川靖之, 高橋仁, 松木真吾, 太田征孝, 新原寛之, 古賀浩嗣, 橋本隆, **森田栄伸**: Stevens-Johnson 症候群様症状を呈した抗ラミニン332型天疱瘡の1例. 第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 札幌市, 平成25年9月.

<平成23年度>

1) **新原寛之**, **金子栄**, **森田栄伸**, 各務竹康, 藤田委由: カルバマゼピンによる重症薬疹患者のHLA解析. 日本皮膚科学会愛媛地方会, 第53回学術大会総会, 愛媛, 平成23年3月19日.

<平成22年度>

なし

浅田秀夫・小川浩平・長谷川文子・宮川史・森戸啓統

<平成25年度>

- 1) **浅田秀夫**: ウイルス感染と重症薬疹. 第112回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成25年6月14-16日.
- 2) **小川浩平**, **森戸啓統**, **長谷川文子**, **宮川史**, 小林信彦, 渡辺秀晃, 末木博彦, 橋本公二, 狩野葉子, 塩原哲夫, 伊藤香世子, 藤田浩之, 相原道子, **浅田秀夫**: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)における血清 TARC 値の上昇とヒトヘルペスウイルス6との関連. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成25年11月30日.
- 3) 光井康博, 廣瀬千治, **宮川史**, 余語章子, 飯岡弘至, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**, 浅井英樹, 岡田定規, 中村ふくみ, 宇野健司: アセトアミノフェンが原因と考えられたTENの1例. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成25年12月1日.
- 4) Park K, Ommori, R Imoto K, **Asada H**: Epidermal growth factor receptor inhibitors selectively inhibit the expression of human β -defensins induced by Staphylococci. IID 2013. Edinburgh, May 8-11, 2013.
- 5) **Miyagawa**, Zhang H, Katz SI, **Asada H**: IRF8 and IRF4 work cooperatively in CD8 T cell effector differentiation. IID 2013. Edinburgh, May 8-11, 2013.

<平成24年度>

- 1) **浅田秀夫**: 薬疹の予防-重症薬疹、分子標的薬による薬疹を中心に-. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 平成25年11月29日.
- 2) **小川浩平**, **森戸啓統**, **長谷川文子**, **宮川史**, 岡崎愛子, 福本隆也, 小林信彦, 渡辺秀晃, 末木博彦, 飯島正文, 藤山幹子, 橋本公二, **浅田秀夫**: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)における血清 TARC 値の臨床的意義. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 平成25年11月29日.
- 3) **浅田秀夫**: 皮膚アレルギー疾患とヘルペスウイルス感染症との関わり. 第28回日本臨床皮膚科学会近畿ブロック総会・学術大会, 奈良, 平成25年11月18日.
- 4) 氷室佑季子, 飯岡弘至, 大黒奈津子, **長谷川文子**, **宮川史**, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**: カロナール(アセトアミノフェン)によると考えられたTENの1例. 第43回日本皮膚科学会大阪地方会, 大

阪, 平成 25 年 9 月 15 日.

5) 伊東由美子, 余語章子, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**, 矢追博章: アデノウイルス咽頭炎後に発症した Stevens-Johnson 症候群の小児例. 第 112 回 日本皮膚科学会, 京都, 平成 25 年 6 月 1 日.

6) Ogawa K, Hasegawa A, Daikoku N, Miyagawa F, Okazaki A, Fukumoto T, Kobayashi N, Kasai T, **Asada H**: Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): Identification of TARC as potential marker for early indication of the disease and prediction of the disease activity. 5th Drug Hypersensitivity Meeting, Munich, Germany, April 11-14, 2012.

7) **Asada H**: Drug-induced hypersensitivity syndrome involving multiple-drug hypersensitivity. 5th Drug Hypersensitivity Meeting, Munich, Germany, April 11-14, 2012.

<平成 23 年度>

1) 中村友紀, 木下真佐子, 大黒奈津子, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**: 腹筋麻痺を合併した帯状疱疹の 2 例. 第 62 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 四日市, 平成 23 年 11 月 19-20 日.

2) 長谷川文子, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**: メシル酸イマチニブ(グリベック®)による扁平苔癬型薬疹の一例. 第 62 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 四日市, 平成 23 年 11 月 19-20 日.

3) 小川浩平, 長山功佑, 森戸啓統, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**, 玉置伸二: DIHS を契機に多剤に対して DLST 陽性反応を呈した 1 症例. 第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 山梨, 平成 23 年 7 月 16-17 日.

4) Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, **Asada H**: Characterization of drug specific T cells in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS). 第 36 回日本研究皮膚科学会, 京都, 平成 23 年 12 月 9-11 日.

5) Miyagawa F, Zhang H, Tagaya Y, Ozato K, **Asada H**, Katz S: IRF8 integrates TCR and cytokine signaling pathways and drives effector differentiation of CD8 T cells. 第 36 回日本研究皮膚科学会, 京都, 平成 23 年 12 月 9-11 日.

6) Ommori R, Ikada Y, **Asada H**: The influence of staphylococcal bacteria on the production of antimicrobial peptides from keratinocytes. 第 36 回日本研究皮膚科学会, 京都, 平成 23 年 12 月 9-11 日.

<平成 22 年度>

1) 九鬼千夏, 小川浩平, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**, 釜田義和, 森川将行: ラモトリギンによる DIHS に悪性症候群様病態を合併した症例. 第 40 回 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 広島, 平成 22 年 12 月 10-12 日.

2) **浅田秀夫**: Up-to-date 講演 3; ウイルス性疾患に関する最近のトピックス. 第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 大阪, 平成 22 年 9 月 11-12 日.

3) 伊東由美子, 森本圭介, 森戸啓統, 大黒奈津子, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**: サラゾスルファピリジン(サラゾピリン)による Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)の 1 例. 第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 大阪, 平成 22 年 9 月 11-12 日.

4) 廣瀬千治, 森本圭介, 森戸啓統, 大黒奈津子, 福本隆也, 小林信彦, **浅田秀夫**: ラモトリギンによる DIHS の 1 例. 第 61 回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, 大阪, 平成 22 年 9 月 11-12 日.

- 5) 山功佑, 森本圭介, 大黒奈津子, 福本隆也, 小林信彦, 矢田憲孝, 西尾健治, **浅田秀夫**: アロプリノールによる TEN 型薬疹の 1 例. 第 419 回大阪地方会, 平成 22 年 5 月 22 日.
- 6) 小川浩平, 長島千佳, 北村華奈, 福本隆也, **浅田秀夫**, 中川智代, 笠原敬, 古西満, 三笠桂一: AIDS に合併した中毒性表皮壊死症(TEN)に血漿交換療法が奏効した 1 例. 第 22 回日本アレルギー学会, 京都, 平成 22 年 5 月 8-9 日.
- 7) Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Kasai T, Nonomura A, **Asada H**: Immunopathological role of regulatory T cells in patients with Drug-induced hypersensitivity syndrome. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 平成 22 年 12 月 3-5 日.
- 8) Ogawa K, Morito H, Kobayashi N, Yurugi S, Fukumoto T, **Asada H**: Drug-induced hypersensitivity syndrome and subsequent arthritis. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, September 30 - October 3, 2010.

谷崎英昭・椛島健治・中島沙恵子

<平成 25 年度>

- 1) Kabashima K: “Visualization of cutaneous immune responses to hapten using two photon microscope”, 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Nov16-17, Taipei, Taiwan
- 2) Nakajima S: “T cells in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis”, 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Nov16-17, Taipei, Taiwan

<平成 24 年度>

- 1) **谷崎英昭**, 中島沙恵子, 椛島健治, 他: 好酸球性肺炎を合併した Zonisamide による薬剤性過敏症候群(DIHS)の 1 例. 第 44 回日本アレルギー接触皮膚炎学会, 軽井沢, 平成 24 年 7 月 13 日～15 日.
- 2) Kabashima K: Live imaging of T-cells attacking keratinocytes expressing non-self antigens in SJS/TEN, Drug Hypersensitivity Meeting 5, Munich, April 11th-14th, 2012.
- 3) Nakajima S, Kabashima K: Exploration of biomarkers in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using a newly developed mouse model, Drug Hypersensitivity Meeting 5, Munich, April 11th-14th, 2012.

<平成 23 年度>

なし

<平成 22 年度>

- 1) **Kabashima K**: What ' s new in immunology of metal allergy (17th International Contact Dermatitis Symposium 2009)
- 2) **Kabashima K**: (symposist). Actin cytoskeleton formation through mDia1 is essential for DC-T cell interaction and T cell motility in the lymph nodes. The 39th annual meeting of the Japanese.

小豆澤宏明・花房崇明

<平成 25 年度>

- 1) 井上知子, 花房崇明, **小豆澤宏明**, 横見明典, 片山一郎: 抗TNF- 阻害薬投与後に発症した、thymoma

non-associated multiorgan autoimmunityの一例. 第112回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成25年6月14日～16日.

2) **Azukizawa H**: A case of TEN induced by aspirine World SCAR joint meeting Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, November 15th 2013.

3) **Azukizawa H**: Utility of Lymphocyte transformation test demonstrated by flow cytometry. The 8th International Congress of Cutaneous Adverse Reactions. Chang Gung University, Taiwan, November 16-17th 2013.
<平成24年度>

1) 原伸輔, 山本智也, 門脇裕子, 竹上学, 大石雅子, 三輪芳弘, **小豆澤宏明**, 種村篤, 片山一朗, 黒川信夫: がん化学療法に伴う手足症候群に関する実態調査. 日本薬学会, 札幌, 平成25年3月28日.

2) **小豆澤宏明**, 横見明典, 谷守, 室田浩之, 片山一朗: パクリタキセル投与中にみられた顔面紅斑の2例. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 甲府, 平成24年7月14日.

3) **小豆澤宏明**: 薬疹におけるリンパ球刺激試験. 日本皮膚学会総会, 京都, 平成24年6月1日.

4) 横見 明典, 種村 篤, 小豆澤 宏明, 片山 一: TNF 阻害薬により誘発されたと考えられる乾癬、掌蹠膿疱症の4例. 日本皮膚科学会総会, 京都, 平成24年6月1日.

5) 中山育徳, 中野真由子, 山岡俊文, **小豆澤宏明**, 種村篤, 玉井克人, 片山一朗, 古賀浩嗣, 橋本隆, 三浦 宏之, 崎元 和子: 呼吸困難と急激な体重減少を伴い、腫瘍随伴性天疱瘡が疑われた、抗デスモコリン1、2、3IgG抗体陽性の粘膜型水疱症の1例. 大阪地方会, 大阪, 平成24年5月19日.

6) **Azukizawa H**, Hanafusa T, Noriko Arase, Ichiro Katayama: Erythema multiforme induced by sorafenib, Drug hypersensitivity meeting, Munich, April 11th-14th, 2012.

<平成23年度>

1) **小豆澤宏明**, 花房崇明, 片山一朗: 薬疹が疑われた症例におけるDLSTの有用性の検討. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会, 幕張, 平成23年5月.

2) 花房崇明, **小豆澤宏明**, 松村智加, 片山一朗: 薬剤性過敏症症候群では急性期と回復期で薬剤特異的T細胞が異なる. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 山梨, 平成23年7月. ポスター銀賞.

3) Hanafusa T, **Azukizawa H**: Matsumura S. Katayama I: Drug-specific T-cell populations switch from predominantly cytotoxic to regulatory in anticonvulsant-induced hypersensitivity. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, concurrent symposium, Kyoto December 9-11, 2011.

<平成22年度>

1) 花房崇明, **小豆澤宏明**, 片山一朗: ジフェンヒドラミン外用、オメプラゾールが原因として疑われた acute generalized exanthematous pustulosis様症状の1例. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 広島, 平成22年12月10-12日.

2) **小豆澤宏明**: 皮膚科研究の最前線 皮膚免疫・アレルギーの進歩 皮膚樹状細胞の役割について. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 平成22年4月16-18日.

3) **小豆澤宏明**: ソラフェニブ投与中にみられる多形紅斑のマネジメント. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 平成22年4月16-18日.

4) Hanafusa T, **Azukizawa H**, Matsumura S, Katayama I: Identification of drug-reactive proliferating cell in drug-induced lymphocyte stimulation test. 4th International Drug Hypersensitivity Meeting, Rome, April 22-25, 2010.

橋爪秀夫・藤山俊晴

<平成25年度>

- 1) **橋爪秀夫**: アトピー性皮膚炎の発症因子と発症予防-皮膚科医はこう考える！ 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 教育セミナー2. 横浜, 平成25年5月11日.
- 2) **橋爪秀夫**: 怖い薬疹と怖くない薬疹. 静岡県薬剤師会新人研修会. 静岡, 平成25年8月24日.
- 3) 橋爪秀夫, 馬屋原孝恒. 保存的治療のみで救命し得た高齢者壊死性筋膜炎の一例. 第106回静岡県皮膚科地方会. 浜松, 平成25年7月13日
- 4) **橋爪秀夫**: 薬剤データベースの進捗状況 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 平成25年12月1日.
- 5) **Hashizume H**: Th17 and Treg in the pathogenesis of severe cutaneous adverse reactions. 8th cutaneous adverse reaction meeting. November 27. Taipei.

<平成24年度>

- 1) **橋爪秀夫**: メカニズムから考える薬疹の診断と治療. 鉄人と学ぶ教育講演8. 第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 大阪, 平成24年10月14日.
- 2) **橋爪秀夫**: DIHSの臨床と病態. 教育講演3. 第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 9月29日, 札幌.
- 3) **橋爪秀夫**: 薬疹本音トーク. シンポジウム5. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 軽井沢, 平成24年7月15日.
- 4) **橋爪秀夫**: 薬疹データベースの構築 進捗状況と将来の展望. 共同研究シンポジウム. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 軽井沢, 平成24年7月13日.
- 5) **橋爪秀夫**: 薬疹の病因にかかわる自然免疫. 教育講演35 重症薬疹のトピックス. 第111回日本皮膚科学会総会, 京都, 平成24年6月3日.
- 6) **橋爪秀夫**: 重症薬疹の発症機序について. シンポジウム19重症薬疹の診断と治療. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 平成24年5月13日.
- 7) 末廣智之, 石橋浩平, 松井智文, 金山広和, 松下雅広, 森下宗自, 秦まき, **橋爪秀夫**: CMV再活性化を伴った carbamazepineによる drug-induced hypersensitivity syndromeの1例. 第48回日本肝臓学会. 金沢市, 平成24年6月7-8日.
- 8) **Hashizume H**: Drug- and virus-specific T-cells as mediators of DRESS/DIHS. Plenary session, 5th Drug Hypersensitivity Meeting. Munch, Germany. April 14, 2012.

<平成23年度>

- 1) 鬼頭由起子, 間嶋祐太, **橋爪秀夫**, 戸倉新樹: Sweet病様の臨床像を呈したマイコプラズマ感染症の2例. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 甲府, 平成23年7月16日.
- 2) **橋爪秀夫**, 小豆澤宏明: 薬疹データベース構築の進捗状況. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 甲府, 平成23年7月16日.

- 3) 間嶋祐太, 鬼頭由起子, **橋爪秀夫**, 戸倉新樹, 坂本泰子: EBウイルスの関与が疑われたアセトアミノフェンによる多発性固定薬疹. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 甲府, 平成23年7月16日.
- 4) **Hashizume H**: Dendritic Cells in Contact Dermatitis-How are metals recognized in metal allergy?-. Ancillary meeting of contact dermatitis. World Congress of Dermatology 2011 Korea, May 24th, 2011.
- 5) **Hashizume H**: Involvement of HMGB-1 in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. World Congress of Dermatology 2011 Korea, May 29th, 2011.

<平成22年度>

- 1) **橋爪秀夫**, 小豆澤宏明: 薬疹に関する情報収集および提供を目的とした網羅的な情報データベースの構築. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 広島, 平成22年12月10日.
- 2) 伊藤泰介, 金林純子, 秦まき, **橋爪秀夫**: 膿疱性乾癬患者に対するインフリキシマブ投与において生じたinfusion reactionの1例. 第25回日本乾癬学会学術大会, 宇部, 平成22年9月4日.
- 3) **橋爪秀夫**: 薬疹の検査指針とその読み方. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 平成22年4月17日.

永尾圭介・高橋勇人・足立剛也

<平成25年度>

- 1) 足立剛也, 高橋勇人, 平井博之, 橋口明彦, **永尾圭介**: C型肝炎3剤併用療法中に生じた皮疹発症前後におけるDLST/BATの検討. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 金沢, 2013.11
- 2) 岡田絵美子, 高橋勇人, **永尾圭介**, 谷川瑛子, 天谷雅行, 大山学: 薬剤性過敏症症候群に認めた脱毛の1例. 第29回日本臨床皮膚科医会総会, 名古屋, 平成25年4月.

<平成24年度>

- 1) 足立剛也, 平井博之, 橋口明彦, 天谷雅行, **永尾圭介**: 薬剤アレルギー評価における好塩基球活性化試験の有用性, 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 平成24年7月14日.

<平成23年度>

- 1) **Nagao K**, Kouno M, Takahashi H, Wada N, Amagai M: “Deciphering immunological skin diseases through the scopes of pemphigus”2011 World Congress of Dermatology, Seoul, South Korea, May 25-29, 2011.

<平成22年度>

- 1) 永尾圭介: ステロイドの漸減に公式はあるか. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会, 広島, 平成22年12月10日.

阿部理一郎

<平成25年度>

- 1) **Abe R**: Mechanism of keratinocyte death in SJS/TEN. The 8th International Cutaneous ADR Congress, Taipei, Taiwan 2012.

<平成24年度>

- 1) **Abe R**: Production of SJS/TEN model mice using patients samples. The 5th International Drug

Hypersensitivity Meeting, Munich, April, 2012.

黒沢美智子

<平成 25 年度>

1) **Kurosawa M.**, Kano Y., Shiohara T., Yokoyama K.: Epidemiological and clinical characteristics of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan: finding from a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Taiwan, 11/16-17, 2013.

<平成 24 年度>

なし

<平成 23 年度>

1) **黒沢美智子**, 飯島正文, 北見周, 塩原哲夫, 狩野葉子, 横山和仁: Stevens- Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像 - 重症度、後遺症、死亡と関連する要因 - . 第 76 回日本民族衛生学会総会, 福岡, 平成 23 年 11 月 23-24 日.

<平成 22 年度>

なし

外園千恵

<平成 25 年度>

1) **外園千恵**, 上田真由美, 福本暁子, 稲富勉, 横井則彦, 木下茂 : 自己免疫性眼表面疾患 .第 117 回日本眼科学会総会, 東京, 平成 25 年 4 月 5 日.

2) **外園千恵** . 自己免疫性疾患の薬物療法 . 第 67 回日本臨床眼科学会, 横浜, 平成 25 年 10 月 31 日.

3) **外園千恵**, 上田真由美, 宮崎冴子, 稲富勉, 木下茂 .Stevens-Johnson 症候群後遺症患者の発症背景と初期診断 . 第 67 回日本臨床眼科学会、横浜、平成 25 年 11 月 1 日.

4) 上田真由美, **外園千恵**, 宮寺浩子, 徳永勝士, 木下茂. 感冒薬誘因性 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の HLA 解析.人類遺伝学会、仙台、平成 25 年 11 月 23 日.

5) **Chie Sotozono**, Shigeru Kinoshita, Amane Kitami, Masafumi Iijima, Michiko Aihara, Zenro Ikezawa, Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Yuji Shirakata, Koji Hashimoto.Etiologic Features Of Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis With Ocular Involvement. 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, November 16, 2013.

6) Mayumi Ueta, **Chie Sotozono**, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita.HLA markers of cold medicine related Stevens Johnson Syndrome . 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, November 16-17, 2013.October 29,2013.

7) Ueta M, **Sotozono C**, Kinoshita S:HLA analysis of cold medicine related Stevens-Johnson syndrome with ocular complication in Japan. 2013 Asia-ARVO. NEW DELHI, INDIA, October 29,2013.

<平成 24 年度>

1) **外園千恵**, 上田真由美, 木下茂, 北見周, 飯島正文, 相原道子, 池澤善郎, 狩野葉子, 塩原哲夫, 白方

裕司, 橋本公二, 重症薬疹研究班: 眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の疫学調査. 第 66 回日本臨床眼科学会, 京都, 平成 24 年 10 月 25 日.

2) 上田真由美, 徳永勝士, **外園千恵**, 澤井裕美, 田宮元, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症における HLA-A0206-TLR3 遺伝子多型間の相互作用. 第 21 回日本組織適合性学会, 東京, 平成 24 年 9 月 15 日.

3) 上田真由美, 田宮元, 徳永勝士, **外園千恵**, 植木優夫, 澤井裕美, 稲富勉, 木下茂: 眼発症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症における TLR3-EP3 遺伝子間相互作用の関与. 第 46 回日本眼炎症学会, 横浜, 平成 24 年 7 月 15 日.

4) **Sotozono C**, Ueta M, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Sakabayashi S, Matsubara Y, Hashimoto K: Etiologic Features of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) with Ocular Involvement. Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, November 11, 2012.

5) Ueta M, Tokunaga K, **Sotozono C**, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A*0206 and TLR3 SNPs are jointly predisposed with more than an additive effect to stevens-johnson syndrome with severe ocular complications. 16th International HLA and Immunogenetics Workshop, Liverpool, U.K, June 1, 2012.

6) Yamada K, Ueta M, **Sotozono C**, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Toll-like receptor subtype Tlr5 expression in human conjunctival epithelium in various cicatricial corneal conjunctival disorders. 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, May 8, 2012.

<平成 23 年度>

1) **Sotozono C**, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Yokoi N, Miyakoda K, Kinoshita S: Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation for Ocular Surface Reconstruction in Stevens-Johnson Syndrome. Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Florida, USA, October 25, 2011.

2) Yamada K, Ueta M, **Sotozono C**, Yokoi N, Inatomi T, Koizumi N, Kinoshita S: Prostaglandin E Receptor Subtype Ep4 Expression In Human Conjunctival Epithelium And Its Changes In Various Ocular Surface Disorders. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, May 4, 2011.

<平成 22 年度>

1) 渡辺彰英, **外園千恵**, 上田真由美, 上田幸典, 木村直子, 木下茂, Stevens-Johnson 症候群における睫毛乱生の病理組織学的検討. 第 64 回日本臨床眼科学会, 神戸, 平成 22 年 11 月 12 日.

2) 上田真由美, **外園千恵**, 徳永勝士, 田宮元, 中路進之介, 木下茂: Stevens-Johnson 症候群における TLR3 遺伝子多型と HLA-A0206 の相互作用. 第 64 回日本臨床眼科学会, 神戸, 平成 22 年 11 月 12 日.

3) 上田真由美, **外園千恵**, 稲富勉, 中路進之介, 木下茂: 眼発症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症に関わる遺伝子素因についての検討. 眼科 DNA チップ研究会, 第 64 回日本臨床眼科学会, 神戸, 平成 22 年 11 月 11 日.

4) 上田真由美, **外園千恵**, 徳永勝士, 田宮元, 木下茂, Stevens-Johnson 症候群における HLA-A0206 と TLR3 遺伝子多型. 第 19 回日本組織適合性学会大会, 東京, 平成 22 年 9 月 18 日.

- 11) 木下茂, 上田真由美, **外園千恵**, 稲富勉, 横井則彦, 中野正和, 谷口孝純, 八木知人, 徳田雄市, 不破正博, 田代啓: Stevens-Johnson 症候群に対する全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析. 第 31 回日本炎症・再生医学会, 東京, 平成 22 年 8 月 5 日.
- 5) **Sotozono C**: Ocular Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. The 2nd Asia Cornea Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, JAPAN, Dec 3, 2010.
- 6) Ueta M, **Sotozono C**, Tokunaga K, Tamiya G, Nakaji S, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A*0206 and the TLR3 Polymorphism Jointly Predispose to Stevens-Johnson Syndrome with Ocular Complications. The 2nd Asia Cornea Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, JAPAN, Dec 2, 2010.
- 7) Ueta M, **Sotozono C**, Nakano M, Taniguchi T, Yagi T, Tokuda Y, Fuwa M, Inatomi T, Yokoi N, Tashiro K, Kinoshita S: Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome with ocular involvement identified by genome-wide association study in a Japanese population. Keystone Symposia. Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases, Kyoto, JAPAN, June 9, 2010.
- 8) Nakamura T, Inatomi T, **Sotozono C**, Koizumi N, Kinoshita S: Long-Term Results of Autologous Cultivated Corneal Limbal Epithelial Transplantation in Severe Ocular Surface Disorders. 2010 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, May 2, 2010.
- 9) **Sotozono C**, Ueta M, Inatomi T, Kinoshita S: Chronic Ocular Complications in Patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis 4th International Drug Hypersensitivity Meeting. Roma, Italy, April 22, 2010.
- 10) Ueta M, **Sotozono C**, Inatomi T, Kinoshita S: Genetic Factors of Stevens-Johnson Syndrome with ocular complications in Japanese. 4th International Drug Hypersensitivity Meeting. Roma, Italy, April 22, 2010.

G. 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

Diagnostic Criteria for Stevens-Johnson Syndrome (SJS)

Clinical Entity

SJS is a severe mucocutaneous disorder characterized by erythema, epidermal detachment (including blisters and erosions), and enanthema accompanied by high fever. SJS is mainly caused by drug.

Essential Criteria (required)

1. Severe, hyperemic and/or hemorrhagic mucocutaneous lesions are observed.
2. Epidermal detachment involves less than 10% of the total body surface area.
3. High-grade fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) in the absence of anti-pyretic therapy is detected.

Supportive findings

1. Flat atypical target lesions
2. Bilateral acute keratoconjunctivitis accompanied by ocular surface epithelial erosions and/or pseudomembranous formation
3. Histological evidence of epidermal necrosis

Diagnosis

- Fulfillment of all three essential criteria is necessary for definite diagnosis.
- Re-evaluation is necessary for final diagnosis due to the risk of progression to its more extreme variant type, toxic epidermal necrolysis (TEN).

Diagnostic Criteria for Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

Clinical Entity

TEN is a severe mucocutaneous disorder characterized by extensive erythema, epidermal detachment (including blisters and erosions), and enanthema accompanied by high fever. The extent of epidermal detachment is more than 10% of the total body surface area. The cause of TEN is drug in most patients.

Essential Criteria (required)

1. Epidermal detachment involves more than 10% of the total body surface area.
2. Staphylococcal scalded skin syndrome is excluded.
3. High-grade fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) in the absence of anti-pyretic therapy is detected.

Supportive Findings

1. Generalized macular or diffuse erythema
2. Enanthema including bilateral acute keratoconjunctivitis accompanied by ocular surface epithelial erosions and/or pseudomembranous formation
3. Histological evidence of marked epidermal necrosis

Diagnosis

- Fulfillment of all three essential criteria is necessary for definite diagnosis.

Severity Index Score for Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and for Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

1.	Mucous lesions		
	Ocular lesions		
		Pseudomembranous formation	1
		Ocular surface epithelial erosions	1
		Bilateral acute keratoconjunctivitis	1
	Labial and/or oral lesions		
		Oral diffuse erosive lesions with bloody scales	1
		Labial erosive lesions with bloody scales alone	1
		Oral or labial erosive lesions alone	1
2.	Body surface area of skin lesions (Select one from the three)		
		≥30%	3
		10% - 30%	2
		<10%	1
3.	Fever: ≥38.0°C		1
4.	Respiratory dysfunction		1
5.	Epidermal detachment		1
6.	Liver dysfunction (ALT* >100 IU/L)		1

*Alanine aminotransferase.

For assessment: severe, ≥ 6 points and moderate, ≤ 5 points.

Each condition below is evaluated as severe regardless of points:

- 1) Pseudomembranous formation and/or ocular surface epithelial erosions
- 2) Respiratory dysfunction associated with SJS/TEN
- 3) TEN extends with diffuse erythema

