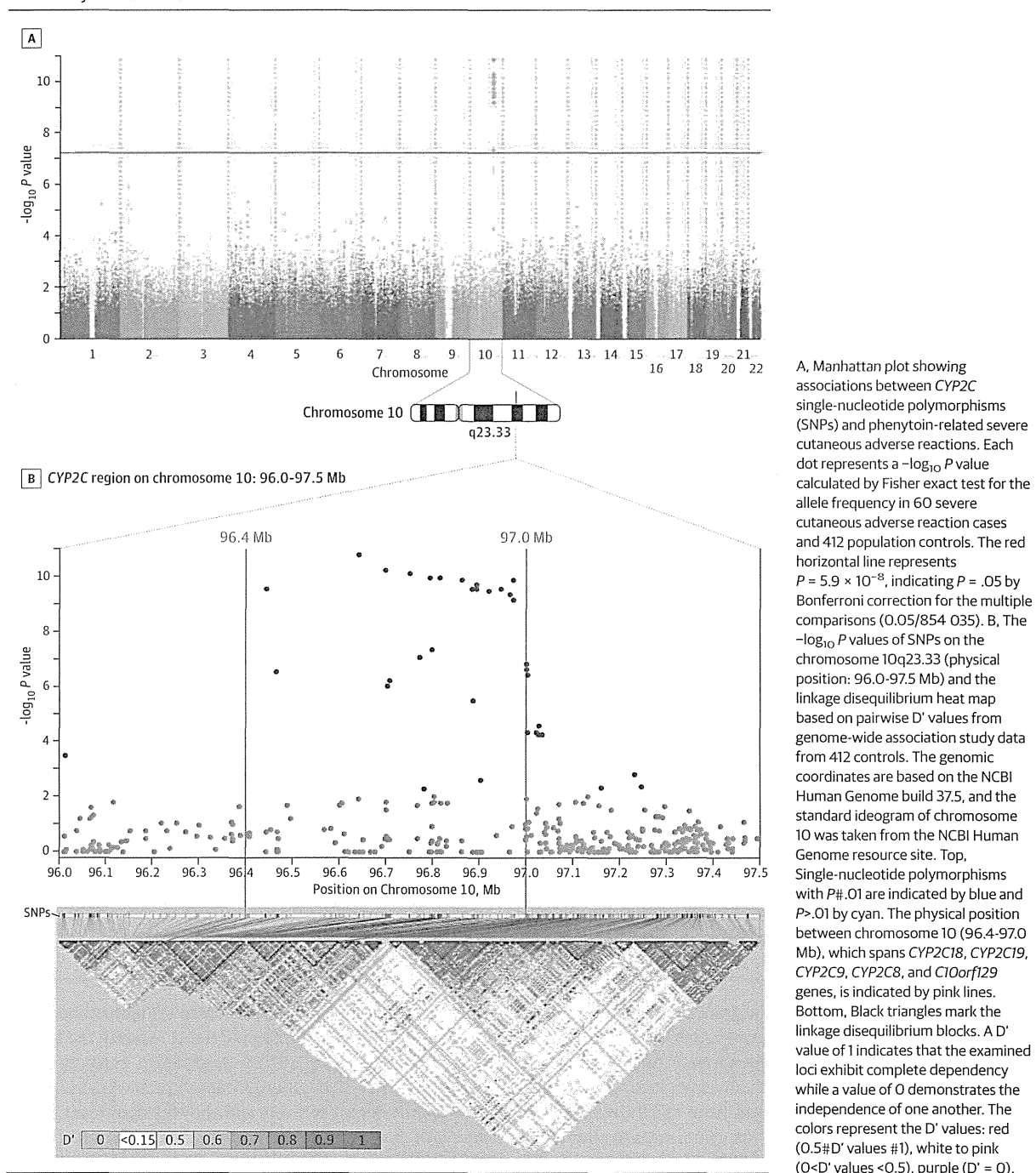


Figure 1. Genome-Wide Association Scan and Linkage Disequilibrium Map for the *CYP2C* Region Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions



phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions (OR, 12; 95% CI, 6.6-20; $P = 1.1 \times 10^{-17}$ in the combined-samples analysis) (Table 2).

We compared the SNP data of the subgroups of 168 patients with phenytoin-related cutaneous adverse reactions and 130 phenytoin-tolerant controls and found that *CYP2C9**3 exhibited significant association with phenytoin-related SJS-TEN (OR, 30; 95% CI, 8.4-109; $P = 1.2 \times 10^{-10}$), DRESS (OR, 19;

95% CI, 5.1-71; $P = 7.0 \times 10^{-7}$), and maculopapular exanthema (OR, 5.5; 95% CI, 1.5-21; $P = .01$) (eTable 7 in the Supplement). The significant association between *CYP2C9**3 and phenytoin-related cutaneous adverse reactions was also noted when comparing data from cases with that of the 412 population controls (eTable 7).

We examined the association between *CYP2C9**3 and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions using

Table 2. Ten Significant SNPs Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in the GWAS Discovery, Direct Sequencing, Replication, and Combined Samples

SNP	Position on Chromosome 10 (bp) ^a	Nearby Gene (Location) ^a	Minor allele	GWAS Discovery ^b				Replication Analysis ^c				Combination ^d			
				MAF		P Value ^e	OR (95% CI)	MAF		P Value ^e	OR (95% CI)	P Value ^e	OR (95% CI)	P Value	
				Cases	Controls			Cases	Controls						
rs17110192	10q23.33 (96441927)	CYP2C18 (5'UTR)	C	0.2	0.026	1.5×10 ⁻¹¹	9.6 (5.1-18)	0.18	0.019	9.0×10 ⁻⁶	11.5 (3.9-34)	5.5×10 ⁻¹⁶	9.8 (5.8-17)	.78	.15
rs3758581 (CYP2C19*1C)	10q23.33 (96602623)	CYP2C19 (exon 7)	A	0.21	0.03	3.4×10 ⁻¹¹	8.4 (4.6-15)	0.18	0.023	2.2×10 ⁻⁵	9.5 (3.4-27)	3.5×10 ⁻¹⁵	8.5 (5.1-14)	.79	.30
rs17110321	10q23.33 (96639896)	CYP2C9, CYP2C19	G	0.2	0.026	1.5×10 ⁻¹¹	9.6 (5.1-18)	0.18	0.012	1.0×10 ⁻⁶	19.2 (5.2-71)	1.3×10 ⁻¹⁶	11 (6.2-18)	.34	.15
rs9332093	10q23.33 (96696555)	CYP2C9 (5'UTR)	G	0.2	0.026	1.5×10 ⁻¹¹	9.6 (5.1-18)	0.18	0.015	3.3×10 ⁻⁶	14.4 (4.4-47)	2.7×10 ⁻¹⁶	10 (6.0-18)	.55	.15
rs1057910 (CYP2C9*3)	10q23.33 (96741053)	CYP2C9 (exon 7)	C	0.21	0.024	1.5×10 ⁻¹²	11 (5.7-20)	0.18	0.012	1.0×10 ⁻⁶	19.2 (5.2-71)	1.1×10 ⁻¹⁷	12 (6.6-20)	.42	.61
rs9332245	10q23.33 (96749181)	CYP2C9 (3'UTR)	A	0.2	0.026	1.5×10 ⁻¹¹	9.6 (5.1-18)	0.18	0.019	9.0×10 ⁻⁶	11.5 (3.9-34)	5.5×10 ⁻¹⁶	9.8 (5.8-17)	.78	.15
rs1592037	10q23.33 (96792328)	CYP2C8 (3'UTR)	A	0.21	0.033	1.0×10 ⁻¹⁰	7.8 (4.3-14)	0.18	0.035	1.8×10 ⁻⁴	6.3 (2.5-16)	6.9×10 ⁻¹⁴	7.3 (4.4-12)	.70	.39
rs6583967	10q23.33 (96814475)	CYP2C8 (Intron)	C	0.21	0.033	1.0×10 ⁻¹⁰	7.8 (4.3-14)	0.2	0.027	1.2×10 ⁻⁵	9.0 (3.4-24)	5.1×10 ⁻¹⁵	8.0 (4.9-13)	.79	.39
rs10882551	10q23.33 (96905783)	CYP2C8 (5'UTR)	T	0.2	0.033	4.6×10 ⁻¹⁰	7.4 (4.1-13)	0.2	0.019	2.0×10 ⁻⁶	12.8 (4.3-38)	6.5×10 ⁻¹⁵	8.2 (5.0-14)	.38	.39
rs12262878	10q23.33 (96971504)	C10orf129 (Intron)	C	0.2	0.03	1.6×10 ⁻¹⁰	8.0 (4.4-15)	0.18	0.027	4.8×10 ⁻⁵	8.1 (3.0-22)	2.9×10 ⁻¹⁴	7.9 (4.8-13)	.98	.30

Abbreviations: GWAS, genome-wide association study; HET, P value of the heterogeneity test between studies; HWE, Hardy-Weinberg equilibrium P values for 412 controls from the general population; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; SNP, single-nucleotide polymorphism; UTR, untranslated region.

^a The genomic coordinates are based on NCBI Human Genome Build 37.5. Gene ID: CYP2C18: NCBI Entrez gene 1562; CYP2C19: NCBI Entrez gene 1557; CYP2C9: NCBI Entrez gene 1559; CYP2C8: NCBI Entrez gene 1558; and C10orf129: NCBI Entrez gene 142827.

^b Sixty cases of severe cutaneous adverse reactions vs 412 controls from the general population.

^c Thirty cases of severe cutaneous adverse reactions vs 130 phenytoin-tolerant controls.

^d Ninety cases of severe cutaneous adverse reactions vs 542 controls.

^e P values were calculated by Fisher exact test for the risk allele. All SNPs were discovered by the GWAS except rs3758581 and rs1057910, which were identified by direct sequencing on the associated genes.

samples from 9 patients with SJS-TEN and 2869 population controls from Japan and 6 severe cutaneous adverse reactions cases and 374 population controls from Malaysia.¹⁷ Demographic and clinical data for patients with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions from Japan and Malaysia are shown in eTable 8 in the Supplement. Allele frequencies of CYP2C9*3 were 17% to 22% in samples from patients with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions but only 2.7% to 2.8% in samples from the population controls of Japan and Malaysia (eTable 9 in the Supplement). CYP2C9*3 showed statistically significant association with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in both Japanese (OR, 10; 95% CI, 3.4-32; P = 1.2 × 10⁻³) and Malaysians (OR, 6.9; 95% CI, 1.4-34; P = .048) (eTable 9). We further analyzed the association between CYP2C9*3 and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions by meta-analysis using a random-effects model and classified cases and controls according to their phenotype (SJS-TEN or DRESS) and ethnicity (Taiwanese, Japanese, or Malaysian) (Figure 3). The results of the meta-analysis showed a pooled OR of 12 (95% CI, 6.4-22; z = 7.82; P < .00001) for a CYP2C9*3 association with phenytoin-related SJS-TEN, a pooled OR of 9.2 (95% CI, 4.3-20; z = 5.70; P < .00001) for a CYP2C9*3 association with phenytoin-related DRESS, and an overall OR of 11 (95% CI, 6.2-18; z = 8.58; P < .00001) for a CYP2C9*3 association with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in Asians (Figure 3).

Although no SNPs on HLA region reached genome-wide significance, we examined the HLA association because of the immunological characteristics of phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions.^{3-6,18} Phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions showed no link with HLA-A and a very weak association with HLA-B*13:01, HLA-B*15:02, and HLA-B*51:01, in which their P values become nonsignificant after Bonferroni correction (eTable 10 in the Supplement). In the subgroup analysis, only phenytoin-related SJS-TEN showed significant association with HLA-B*15:02 (OR, 5.0; 95% CI, 2.0-13; P = 7.0 × 10⁻⁴; P = .025 after Bonferroni correction) (eTable 10). Adding HLA-B*1502 to CYP2C9*3 genetic screening improved the sensitivity to 62.5% for phenytoin-related SJS-TEN but decreased the specificity (eTable 11 in the Supplement).

The concentrations of plasma phenytoin were determined in the samples of participants, including (1) 90 phenytoin-tolerant controls with continuous use of phenytoin; (2) 11 phenytoin-tolerant controls who were able to discontinue phenytoin therapy; (3) 14 patients with SJS-TEN; and (4) 26 patients with DRESS (Table 3 and eFigure 6 in the Supplement). The average concentration of plasma phenytoin in the 90 phenytoin-tolerant controls was 11.8 µg/mL (95% CI, 11.0-12.6 µg/mL) (Table 3). The day of drug withdrawal in the 11 phenytoin-tolerant controls and 40 patients with severe cutaneous adverse reactions was labeled as day 0 (eFigure 6, B-D). Nine samples from patients with severe cutaneous adverse reac-

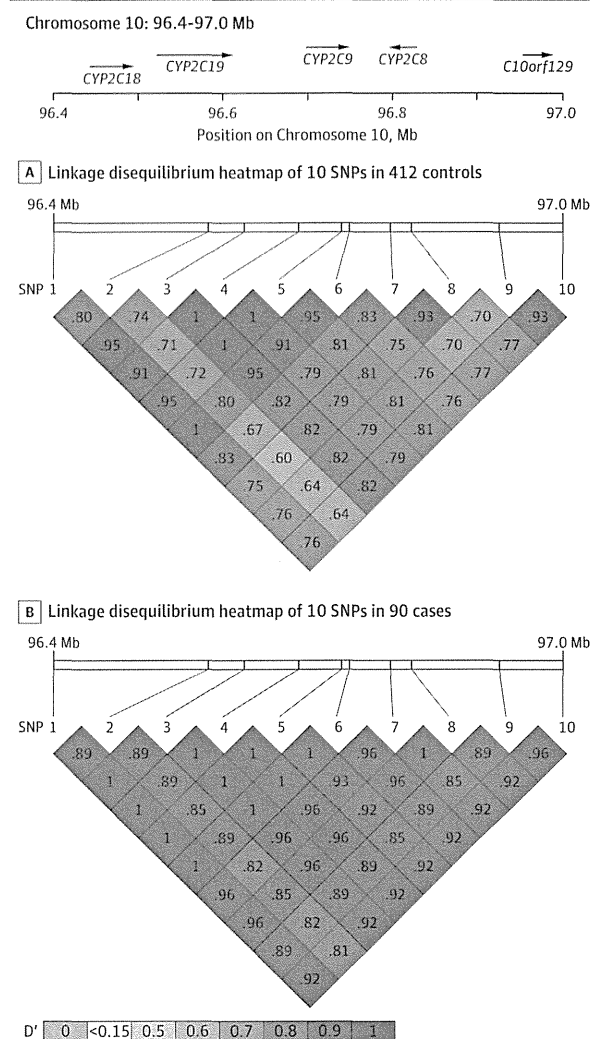
tions were obtained before drug withdrawal because these patients were hospitalized and received phenytoin for seizure prophylaxis. Before drug withdrawal, plasma concentrations of phenytoin were significantly higher in patients with SJS-TEN (mean, 34 $\mu\text{g/mL}$; 95% CI, 1.8-66 $\mu\text{g/mL}$) compared with the phenytoin-tolerant controls (mean, 11 $\mu\text{g/mL}$; 95% CI, 9.1-13 $\mu\text{g/mL}$; $P = .015$) (Table 3). After drug withdrawal for 1 to 5 days, concentrations of plasma phenytoin rapidly decreased in phenytoin-tolerant controls (mean, 2.5 $\mu\text{g/mL}$; 95% CI, 1.5-3.5 $\mu\text{g/mL}$) but remained significantly high in patients with SJS-TEN (mean, 12 $\mu\text{g/mL}$; 95% CI, 4.6-19 $\mu\text{g/mL}$; $P = .0004$) and patients with DRESS (mean, 5.5 $\mu\text{g/mL}$; 95% CI, 2.8-8.3 $\mu\text{g/mL}$; $P = .029$) (Table 3). Furthermore, significantly delayed clearance of plasma phenytoin was observed in patients with severe cutaneous adverse reactions with *CYP2C9*3* (mean, 17 $\mu\text{g/mL}$; 95% CI, 5.9-27 $\mu\text{g/mL}$; $P = .0002$) and in noncarriers (mean, 4.9 $\mu\text{g/mL}$; 95% CI, 3.1-6.7 $\mu\text{g/mL}$; $P = .015$) (Table 3). The *CYP2C9*3* carriers with severe cutaneous adverse reactions had significantly higher levels of plasma phenytoin than patients without the risk allele ($P = .022$). However, the average daily dose showed no difference between patients with severe cutaneous adverse reactions carrying *CYP2C9*3* ($n = 12$; mean, 300 mg/d; 95% CI, 300-300 mg/d) and noncarriers ($n = 28$; mean, 304 mg/d; 95% CI, 291-316 mg/d). These data suggest that rs1057910 (*CYP2C9*3*) contributes to phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions.

Discussion

Phenytoin has a narrow therapeutic range (10-20 $\mu\text{g/mL}$) and nonlinear pharmacokinetics and is metabolized to inactive hydroxyphenytoin, 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (*p*-HPPH), primarily (90%) by the cytochrome P450 (CYP) 2C9 enzyme.¹⁹ Formation of *p*-HPPH is thought to proceed via a reactive arene oxide intermediate, which has been proposed for the induction of phenytoin hypersensitivity.^{19,20} In this study, we report *CYP2C* variants, including *CYP2C9*3*, known to cause 93% to 95% reduction in phenytoin clearance,²¹⁻²⁴ as important genetic factors for phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. We detected accumulated phenytoin in patients with severe cutaneous adverse reactions, particularly *CYP2C9*3* carriers. Patients with SJS-TEN exhibited slower metabolism and a stronger strength of association with the *CYP2C* SNPs than patients with DRESS. Delayed clearance was also noted in patients with severe cutaneous adverse reactions without *CYP2C9*3*, suggesting that nongenetic factors such as renal insufficiency, hepatic dysfunction, and concurrent use of substances that compete or inhibit the enzymes may also affect phenytoin metabolism and contribute to severe cutaneous adverse reactions. Such characteristics share the features of the drug-accumulation hypothesis of allopurinol-related severe cutaneous adverse reactions, in which the risk factors include high-dose regimen, renal failure, concomitant diuretic, and high concentration of oxypurinol.²⁵⁻²⁷ Further studies are needed to investigate how the *CYP2C* variants and the accumulated reactive metabolites affect cutaneous adverse reactions.

Among the 10 risk alleles, the missense rs1057910 is the only one with known function associated with reduced *CYP2C9*

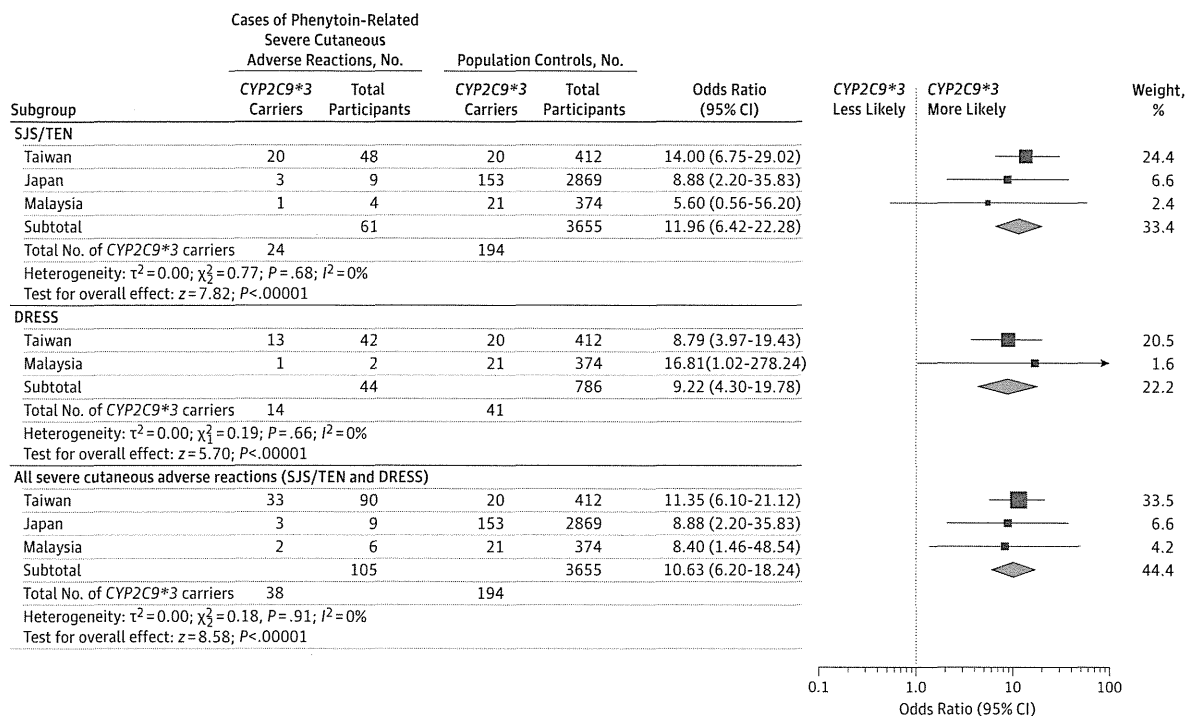
Figure 2. Linkage Disequilibrium Heat Maps for the *CYP2C* Region Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions



The linkage disequilibrium heat maps are drawn based on pairwise D' values of the 10 risk single-nucleotide polymorphisms using the data of 412 controls (A) and 90 cases of phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions (B).

enzyme activity and phenytoin-related neurological toxicity.^{22,23} The SNP rs1057910 forms *CYP2C9*3* and part of *CYP2C9*18*. Another risk SNP, rs3758581, present on the *CYP2C19*1B* and *CYP2C19*1C* normal haplotypes, is a missense mutation yet has no obvious effects on *CYP2C19* activity or drug metabolism.^{24,28,29} The SNP rs3758581 may be a surrogate marker for rs1057910 because of the strong linkage disequilibrium between the 2 SNPs. In our 90 samples from patients with severe cutaneous adverse reactions, we did not detect *CYP2C9*2* (rs1799853). The frequencies of *CYP2C9*3* vary in ethnic groups (0.8%-10%).²⁸⁻³⁰ *CYP2C9*3* was reported to be associated with phenytoin maculopapular exanthema ($P = .007$) in Koreans.³¹ A GWAS using samples from 40 cases

Figure 3. Distribution of the CYP2C9*3 Variant in Cases With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions and Population Controls



Patients with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions were recruited at the Chang Gung Memorial Hospital health system and the Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium in Taiwan, Hospital Sultanah Aminah Johor Bahru in Malaysia, and centers collaborating with the National Institute of Health Sciences and Osaka University in Japan. Study weighting (indicated by size of data markers) refers to the proportion of participants who

were recruited from each study. The τ^2 and I^2 represent measures of heterogeneity. Diamonds represent pooled odds ratios (Mantel-Haenszel method, random effects) and error bars indicate 95% CIs. DRESS indicates drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

with maculopapular exanthema and 4 cases with severe cutaneous adverse reactions caused by phenytoin and 1296 controls from a British population³² failed to discover genome-wide significant variants; this may be explained by the limited sample size and maculopapular exanthema phenotype of most of the cases.

This study has several limitations. The sample sizes of severe cutaneous adverse reaction cases and phenytoin-tolerant controls were small, and we did not have samples from other population groups to replicate the genetic association. For the pharmacokinetic analysis, we had only a few available plasma samples, and most of the severe cutaneous adverse reaction samples were collected after drug withdrawal. Additionally, drug-tolerant participants were younger and more likely to be male than patients with severe cutaneous adverse reactions, which may account for some of the observed differences in drug metabolism.

This study highlights that genetic variants of metabolizing enzymes contribute to severe cutaneous adverse reactions, which is different from the previous HLA studies.³³⁻³⁸ Although the clinical manifestations and prognosis are quite different between SJS-TEN and DRESS, our data suggest some shared genetic factors. We propose that delayed clearance and accumulation of reactive metabolites caused by genetic vari-

ants of drug-metabolizing enzymes may be the primary factor, and that immunogenicity, such as the presence of risk HLA alleles and specific T-cell receptor clonotypes in susceptible individuals, may facilitate the development and guide the different types of cutaneous adverse reactions.^{39,40} Further investigation is required to determine how a complex interplay of impaired drug metabolism, accumulation of reactive drug compounds, HLA presentation of the drug/peptide antigens, T-cell receptor recognition, and historical immune memory triggers drug hypersensitivity.

Conclusions

This study identified CYP2C variants, including CYP2C9*3, known to reduce drug clearance, as important genetic factors associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. These findings may have potential to improve the safety profile of phenytoin in clinical practice and offer the possibility of prospective testing for preventing phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. More research is required to replicate the genetic association in different populations and to determine the test characteristics and clinical utility.

Table 3. Comparison of Mean Concentrations of Plasma Phenytoin in Phenytoin-Tolerant Controls and Patients With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions

Time Period	Phenytoin-Tolerant Controls		Cases			
	Continued Phenytoin Use (n = 90)	Discontinued Phenytoin Use (n = 11)	Severe Cutaneous Adverse Reactions			
			SJS-TEN (n = 14)	DRESS (= 26)	Without CYP2C9*3 (n = 28)	With CYP2C9*3 (n = 12)
During continuous use of phenytoin						
Phenytoin concentration, mean (95% CI) [range], µg/mL	11.8 (11.0-12.6) [5.6-20]					
Before phenytoin withdrawal						
No. of plasma samples ^a		23	4	5	2	7
Phenytoin concentration, mean (95% CI) [range], µg/mL		11 (9.1-13) [4.8-19]	34 (1.8-66) [12-52]	11 (7.0-14) [7.2-15]	11 (2.1-21) [11-12]	24 (5.7-42) [7.2-52]
P value ^b			.02	.86	.96	.12
1 to 5 d after phenytoin withdrawal						
No. of plasma samples ^a		32	17	14	20	11
Time since drug withdrawal, mean (95% CI), h ^c		62 (50-73)	65 (48-82)	79 (58-100)	72 (55-89)	70 (48-92)
Phenytoin concentration, mean (95% CI) [range], µg/mL		2.5 (1.5-3.5) [0-12]	12 (4.6-19) [0.8-46]	5.5 (2.8-8.3) [0.5-14]	4.9 (3.1-6.7) [0.5-14]	17 (5.9-27) [1.3-46]
P value ^b			4.0×10 ⁻⁴	.029	.015	2.0×10 ⁻⁴
>5 d after phenytoin withdrawal						
No. of plasma samples ^a		4	25	37	44	18
Time since drug withdrawal, mean (95% CI), h		168 (137-199)	278 (229-328)	255 (223-288)	267 (234-301)	259 (209-300)
Phenytoin concentration, mean (95% CI) [range], µg/mL		0.3 (-0.7-1.3) [0-1.2]	3.3 (0.5-6.2) [0-21]	0.7 (0.3-1.1) [0-6.3]	0.6 (0.3-0.9) [0-6.3]	4.7 (0.9-8.6) [0-21]
P value ^b			.33	.44	.54	.16

Abbreviations: DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

^a The plasma samples for the pharmacokinetic analysis were based on sample availability; more than 1 sample could be obtained from a particular participant at different time points.

^b P values were calculated by nonparametric tests for the comparison between

the difference of plasma phenytoin concentrations in the cases and 11 phenytoin-tolerant controls.

^c A nonparametric test was used to examine the differences in the time interval after drug withdrawal among the samples obtained from the subgroups. No significant difference in time intervals was found between the subgroups of cases and 11 phenytoin-tolerant controls.

ARTICLE INFORMATION

Author Affiliations: Department of Dermatology, Chang Gung Memorial Hospital, Keelung, Taiwan (Chung, H.-C. Ho, J.-Y. Lin); Department of Dermatology, Drug Hypersensitivity Clinical and Research Center, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan (Chung, Yang, M.-J. Chen, Hui); College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan (Chung, Yang, H.-C. Ho, M.-J. Chen, J.-Y. Lin, Hui, J.-C. Ho, W.-M. Wu, T. Wu, Y.-R. Wu, Hsih, Tu, Chen-Nen Chang, Chien-Ning Hsu, T.-L. Wu, Wang, Chuang, C.-J. Chang); Institute of Pharmacology, School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan (W.-C. Chang, Y.-Y. Wu, T.-J. Chen, Hung); Department of Biotechnology, Ming Chuan University, Taoyuan, Taiwan (Lee); Department of Dermatology, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan (J.-C. Ho, W.-M. Wu); Department of Dermatology, Taipei Medical University-Wan Fang Hospital, Taipei, Taiwan (T.-J. Chen); Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan (T. Wu, Y.-R. Wu, Hsih); Department of Neurosurgery, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan (Tu, Chen-Nen Chang); Department of Pharmacy, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan (Chien-Ning Hsu); Department of Laboratory Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan

(T.-L. Wu); Department of Dermatology, Hospital Sultanah Aminah Johor Bahru, Johor, Malaysia (Choon); Department of Dermatology, College of Medicine, National Cheng-Kung University, Tainan, Taiwan (C.-K. Hsu); Department of Rheumatology, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan (D.-Y. Chen); Department of Neurology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan (Liu); Department of Pediatrics, China Medicine University, Taichung, Taiwan (C.-Y. Lin); Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan (Kaniwa, Saito, Nakamura); Department of Clinical Research, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan (Takahashi); Department of Dermatology, Course of Integrated Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan (Azukizawa); Shanghai Genome Pilot Institutes for Genomics and Human Health, Shanghai, China (Shi); Department of Obstetrics and Gynecology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan (Wang); Genomic Medicine Research Core Laboratory, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan (Wang); Department of Plastic Surgery and Burn Center, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan (Chuang); Institute of Molecular and Genomic Medicine, National Health Research Institutes, Zhunan, Miaoli, Taiwan (Tsai);

Biostatistical Center for Clinical Research, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan (C.-J. Chang); Molecular Medicine Research Center, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan (Yu-Sun Chang).

Author Contributions: Drs Chung and Hung had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Dr Chung and Ms Chang contributed equally to this article as first authors.

Study concept and design: Chung, Hung.
Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors.

Drafting of the manuscript: Chung, Hung.
Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Chung, W.-C. Chang, Lee, Shi, Y.-S. Chang, Hung.

Obtained funding: Chung, Hung.

Administrative, technical, or material support: All authors.

Study supervision: Chung, Hung.

Conflict of Interest Disclosures: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Drs Chung and Hung report a patent application

pending for risk assessment for phenytoin-induced adverse drug reactions. No other disclosures were reported.

Funding/Support: This work was supported by the National Science Council, Taiwan (grants NSC101-2320-B-010-072-MY3, NSC101-2321-B-010-027, NSC101-2628-B-182-001-MY3, NSC101-2321-B-182-008, and NSC102-2314-B-010-014-MY3), the National Core Facility Program for Biotechnology (Bioinformatics Consortium of Taiwan; grant NSC100-2319-B-010-002) for statistical assistance, and Chang Gung Memorial Hospital (grants OMRPG-2CO011, OMRPG-2CO021, CMRPG-290051-3, and CMRPG-3D0351).

Role of the Sponsors: The study sponsors had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication.

Additional Contributions: We thank Michiko Aihara, MD, PhD, Department of Dermatology, Yokohama City University, Japan, for cases collection, and Yu-Wei Yang, BS, and Yen-Ling Lin, MS, from the Department of Dermatology, Drug Hypersensitivity Clinical and Research Center, Chang Gung Memorial Hospital, for data management, and members of the Genomic Medicine Research Core Laboratory of Chang Gung Memorial Hospital, and VYM Genome Research Center of National Yang-Ming University, Taiwan, for excellent technical assistance. No compensation was received.

REFERENCES

- McCorry D, Chadwick D, Marson A. Current drug treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2004;3(12):729-735.
- Fields MC, Labovitz DL, French JA. Hospital-onset seizures: an inpatient study. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):360-364.
- Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007;68(20):1701-1709.
- Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 2005;64(7):1134-1138.
- Yang CY, Dao RL, Lee TJ, et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology*. 2011;77(23):2025-2033.
- Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):767-778.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-611.
- Hung SI, Chung WH, Liu ZS, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics*. 2010;11(3):349-356.
- Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48(5):1015-1018.
- Locharernkul C, Loplumlert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*. 2008;49(12):2087-2091.
- Hu FY, Wu XT, An DM, Yan B, Stefan H, Zhou D. Phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome with negative HLA-B*1502 allele in mainland China: two cases. *Seizure*. 2011;20(5):431-432.
- Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, Lo SV, Ng MH, Kwan P. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia*. 2013;54(7):1307-1314.
- Kuehn BM. FDA: epilepsy drugs may carry skin risks for Asians. *JAMA*. 2008;300(24):2845.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245.
- Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):60-68.
- Tse KP, Su WH, Chang KP, et al. Genome-wide association study reveals multiple nasopharyngeal carcinoma-associated loci within the HLA region at chromosome 6p21.3. *Am J Hum Genet*. 2009;85(2):194-203.
- Ngoh HA, Wan Khairina WM, Teh LK, et al. CYP2C9 polymorphism: prevalence in healthy and warfarin-treated Malay and Chinese in Malaysia. *Singapore Med J*. 2009;50(5):490-493.
- Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14(12):1343-1350.
- Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(6):466-470.
- Komatsu T, Yamazaki H, Asahi S, et al. Formation of a dihydroxy metabolite of phenytoin in human liver microsomes/cytosol: roles of cytochromes P450 2C9, 2C19, and 3A4. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(11):1361-1368.
- Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K, Yasumori T, Hosakawa M, Chiba K. CYP2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics*. 2000;10(2):95-104.
- Kesavan R, Narayan SK, Adithan C. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(7):689-696.
- Depondt C, Godard P, Espel RS, Da Cruz AL, Lienard P, Pandolfo M. A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of CYP2C9 variants with phenytoin toxicity. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1159-1164.
- Niiuma Y, Saito T, Takahashi M, et al. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(2):107-114.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76(1):47-56.
- Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2529-2536.
- Yun J, Mattsson J, Schnyder K, et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(11):1246-1255.
- Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(4):349-355.
- Nakamoto K, Kidd JR, Jenison RD, et al. Genotyping and haplotyping of CYP2C9 functional alleles on thin-film biosensor chips. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(2):103-114.
- Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:815-850.
- Lee AY, Kim MJ, Chey WY, Choi J, Kim BG. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in diphenylhydantoin-induced cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(3):155-159.
- McCormack M, Urban TJ, Shianna KV, et al. Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacogenomics*. 2012;13(4):399-405.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359(9308):727-732.
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428(6982):486.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(11):4134-4139.
- Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(4):297-306.
- McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1134-1143.
- Ozeki T, Mushiroya T, Yowang A, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2011;20(5):1034-1041.
- Ko TM, Chung WH, Wei CY, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1266-1276.
- Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1562-1569.

薬物アレルギーの発症機序

小豆澤宏明

AZUKIZAWA Hiroaki



薬物アレルギーは即時型過敏反応と遅延型過敏反応に大きく分けられ、それぞれに免疫反応が異なる。これまでハプテンとして自己蛋白に結合した薬物抗原を認識していると考えられてきたが、最近の報告は異なる機序が関与する可能性を示している。遅延型過敏反応が誘導する細胞死についても、Fasリガンドによるアポトーシスと考えられていたが、多様な細胞死の誘導が起こっていることが報告され注目されている。本稿では薬物アレルギーの発症機序について、薬物抗原の認識とそれに続く免疫反応、さらに遅延型反応における細胞死のメカニズムについて解説する。

Key word 即時型過敏反応, 遅延型過敏反応, Stevens-Johnson症候群, 中毒性表皮壊死症, 薬疹

はじめに

薬物アレルギーは、薬物に対して免疫反応により生体が皮膚などの臓器障害を起こす病態である。薬物アレルギーは、食物アレルギーや接触皮膚炎といった、皮膚に起こるアレルギー反応と同様に、免疫細胞により引き起こされる。薬物アレルギーの免疫反応は、CoombsとGellによるアレルギーの分類におけるIからIV型に分類される。I型は即時型過敏反応であり、皮膚に起こる蕁麻疹が典型である。即時型過敏反応は肥満細胞上のIgEを介して、ヒスタミンやケミカルメディエーターが放出されることで血管透過性が亢進し、浮腫と掻痒を引き起こす。気道浮腫が引き起こされれば、喘息や呼吸困難の症状を来し、血圧低下によるショックなどアナフィラキシーとしての症状がみられ、重症になれば死に至る。II型、III型の反応は、IgGを介した貪食細胞や補体の活性化による溶血性貧血や血小板減少、血清病様反応であり、薬物による副作用としての報告があるが、薬物ア

レルギーとしてとらえられることはまれである。一方、IV型は遅延型過敏反応で、全身投与された薬物によりT細胞が活性化され、皮膚などの標的臓器へ浸潤し、細胞障害を引き起こされる薬物アレルギーである。IV型アレルギー反応による薬疹は、播種性紅斑丘疹型や多形紅斑型、Stevens-Johnson症候群（Stevens-Johnson syndrome；SJS）、中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis；TEN）、薬剤性過敏症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome；DIHS）などである。

薬物アレルギーの反応は、即時型過敏反応（I型アレルギー）あるいは遅延型過敏反応（IV型アレルギー）が代表的であり、本稿ではこの2つのアレルギー反応について解説し、薬物アレルギーと似た症状を呈するアスピリン不耐症についても触れる。特に遅延型過敏反応については、これまでいわれてきたアポトーシスに関連する細胞傷害性の分子のみならず、最近報告された細胞死の機序であるネクロトーシスが注目されている。T細胞による薬物抗原の認識など薬物アレルギーの機序につい

ても、長い間考えられてきたハプテンとしての認識以外にも、薬物がペプチドではなく、MHC分子に結合することでMHCに結合する自己ペプチドのレパートリーが変わるといふ報告があり、薬物アレルギーにおける薬物抗原認識の根本的な機序として注目されている。

即時型過敏反応による薬物アレルギー

薬物により即時型反応が誘導されると、蕁麻疹、血管性浮腫、喘息といった症状を呈し、重症ではアナフィラキシーとよばれ血圧低下、低酸素血症のため重篤な場合死に至ることもある。一般に蕁麻疹やアナフィラキシーの反応は、アレルゲンとなる食物や、蜂の毒液など、主に蛋白抗原に対するアレルギー反応であり、特異的IgEを介した肥満細胞からのヒスタミン遊離により浮腫、血管拡張が起こることによる。同様に薬物についても、即時型反応の多くは、IgEを介したアレルギーと考えられている。生体が初めて薬物に曝露されたときに、体内に入った薬物が、蛋白に結合すれば樹状細胞などの抗原提示細胞に捕捉され、細胞内で蛋白はプロセッシングを受け、ペプチドとしてT細胞に提示される。そこで、Th2細胞による免疫反応が誘導されれば、B細胞により薬物と蛋白の複合体に対する特異的IgE抗体が産生される。このようなIgE抗体が皮膚肥満細胞や末梢血好塩基球上の高IgE親和性受容体(FcεRI)に結合すると、感作とよばれる状態になる。

生体が次に同じ薬剤に曝露されると、薬物-蛋白複合体が、肥満細胞や好塩基球上に発現するFcεRIに結合したIgE抗体によって認識される。この際、IgE同士が抗原によってクロスリンク(架橋)される必要がある。しかし、ほとんどの薬物は1,000Daより小さく、そのみで直接IgEを架橋することはできない。そのため、薬物のような小分子が、ハプテンとよばれる化学的に反応性な物質として蛋白に安定な共有結合をすることで、抗原となると考えられている。IgEの架橋は、肥満細胞におけるカルシウム依存性プロテインキナーゼカスケードと、それに続くヒスタミン、プロスタグランジンD₂および各種サイトカインなどの炎症性メディエーターの放出を誘導する^{1), 2)}。

ただし、薬物による即時過敏反応と考えられる患者がいるにもかかわらず、薬物特異的IgEが検出されないことが多い。ペニシリンによる即時過敏反応では皮膚試験または内服誘発試験が陽性の患者のうち、半数程度しかペニシリン特異的IgEが検出されない³⁾。臨床症状や皮膚試験の知見に基づけば、多くの場合、薬物による即時過敏反応はIgEを介していると考えて矛盾はないが、不明な点が多い。

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)による蕁麻疹・血管性浮腫

アスピリンによる蕁麻疹、血管性浮腫、喘息は、前述の即時型過敏反応と臨床症状が似ているものの、異なる病態であることが知られている。アスピリン不耐症、アスピリン喘息、aspirin-exacerbated respiratory disease(AERD)、NSAIDs不耐症・過敏症など、さまざまな病名でよばれる。アスピリンに限らず、NSAIDsによる過敏症は、アスピリンや非選択的NSAIDsによるシクロオキシゲナーゼI(COX-1)阻害を介した薬理学的な反応として考えられて久しいが、いまだに不明な点が多い。アラキドン酸カスケードにおいてCOXが阻害されるとシステイニルロイコトリエンの合成増加により血管透過性が亢進するほか、肥満細胞からの脱顆粒を抑制する作用をもつプロスタグランジンE₂の産生が減少し、ヒスタミンやプロスタグランジンD₂など、さまざまな肥満細胞由来のメディエーターが放出されると考えられている⁴⁾。

アスピリンや非選択的NSAIDsの曝露後まもなく起こる鼻炎、血管浮腫、蕁麻疹および気管支収縮などの反応は、喘息、鼻ポリープや慢性蕁麻疹の既往がある患者に起こることが多い。そしてこの反応は、アスピリンまたはNSAIDsへの最初の曝露後に起こるため、通常のIgEを介した即時型過敏反応とは異なり、感作は必要ないとされる。喘息を有する成人患者では約10%に、また鼻ポリープを有する患者の40%はアスピリンやNSAIDsに対する過敏性を有すると考えられている。アスピリンや非選択的NSAIDsといったCOX-1阻害薬を高用量で患者に投与した場合、ほぼすべての薬剤でこれらの反応が起こ

る。COX-2選択的阻害薬は、通常これらの反応を起こしにくいとされるが、実際にはCOX-2選択的阻害薬でも喘息や蕁麻疹の症状が引き起こされる患者がいる。アセトアミノフェンは1,000mg/回または4g/日を超える高用量でCOX-1を阻害するため、喘息や蕁麻疹を起こしうる。これらはいわゆる即時型過敏反応ではないが、薬物アレルギーの機序を考えるうえで重要な病態である。

遅延型過敏反応による薬物アレルギー (図1)

前述の即時型過敏反応を除いて、薬物開始後数日から数カ月以内に発症する薬疹の多くは、遅延型過敏反応によると考えられている。Pichlerらは薬疹の免疫病態機序と考えられるIV型アレルギー反応をさらに4つに細分化している⁶⁾。Type IV_aはTh1細胞が産生するインターフェロン (IFN)- γ が関連し、接触過敏反応などでみられる免疫反応と類似している。Type IV_bはTh2細胞が産生するインターロイキン (IL)-4, IL-5といったサイトカインが関連し、好酸球が誘導される免疫反応である。Type IV_cは細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) が産生するPerforin (パーフォリン) とGranzyme B (グランザイムB) といった細胞傷害の反応であり、重症薬疹でみられる表皮細胞の細胞死に関連する。Type IV_dは好中球の活性化を伴うもので、まれな病態である急性汎発性発疹性膿疱症でみられる免疫反応と考えられている。これらの免疫反応は、薬疹において単独ではなく、複数が組み合わさって、IV型アレルギー反応が関与する薬疹を形成していると考えられる。

DIHSは薬物アレルギーであると同時にヒトヘルペスウイルス6型あるいはウイルス7型の再活性が誘発される病態で、薬物が単に遅延型過敏反応というアレルギーを引き起こすのみならず、ウイルスに対する免疫異常も引き起こす病態として注目されている。

重症薬疹における細胞死の機序

SJSやTENといった重症薬疹において、表皮ケラチノサイトの細胞死が引き起こされる機序は、先に述べたType IV_cアレルギー反応のCTLによる細胞傷害機序と

考えられている。実際にカルバマゼピンによるSJSの発症にHLA-B*15:02と強い関連を示すことが報告されており、CD8⁺T細胞が認識するクラスI主要組織適合抗原 (MHC class I) にあたるヒト白血球抗原 (HLA) が重要であることがわかってきた⁶⁾。日本人ではカルバマゼピンの重症薬疹の発症とHLA-A*31:01が強い相関を示すことが報告されている⁷⁾。さらにSJS/TENでは、CTLによる細胞傷害を抑制する働きをもつ制御性T細胞の機能が低下していることも報告されており、これらの条件が重なることでCTLの強い活性化が起こるものと説明できる⁸⁾。

TENの患者の血清中にはFas-L (Fasリガンド) が検出され、Fas-Fas-Lを介して表皮ケラチノサイトのアポトーシスが誘導されると報告されているが、最近わが国でも保険適用となったヒト免疫グロブリン製剤 (intravenous immunoglobulin; IVIG) 中にFasに結合する抗体が含まれるため、CTLが発現するFas-Lからのシグナルを阻害することで表皮ケラチノサイトのアポトーシスを阻害するとの報告がある⁹⁾。IVIGはさまざまな免疫調節作用があり、その効果がFas-Fas-Lによるものかは議論があるものの、多くのTEN症例でIVIGが用いられるようになった。CTLはパーフォリンという、標的細胞の細胞膜に小さい孔をあける分子を放出し、そこからグランザイムとよばれるセリンプロテアーゼを標的細胞に送り込むことで細胞傷害を起こす。また、SJS/TENの水疱中にはCD8⁺T細胞やNK細胞が産生するGranulysin (グラニューライシン) が含まれ、これが表皮壊死を誘導しているとの報告がある¹⁰⁾。最近ではTNF- α に対する抗体であるインフリキシマブやTNF- α 受容体抗体のエタネルセプトの有用性が報告されるようになり、TENの病態機序へのTNF- α の関与が示唆されている。

ごく最近、Saitoらの研究により、SJS/TENの表皮ケラチノサイトの細胞死はアポトーシスではなく、necroptosis (ネクロプトーシス) であることが報告された。FasリガンドやTNF- α は、形態学的にはネクロシスに似る細胞死を誘導することがありネクロプトーシスとよばれている。Saitoらは、薬物によりCD8⁺T細胞が活性化されると、単球からAnnexin A1が産生され、

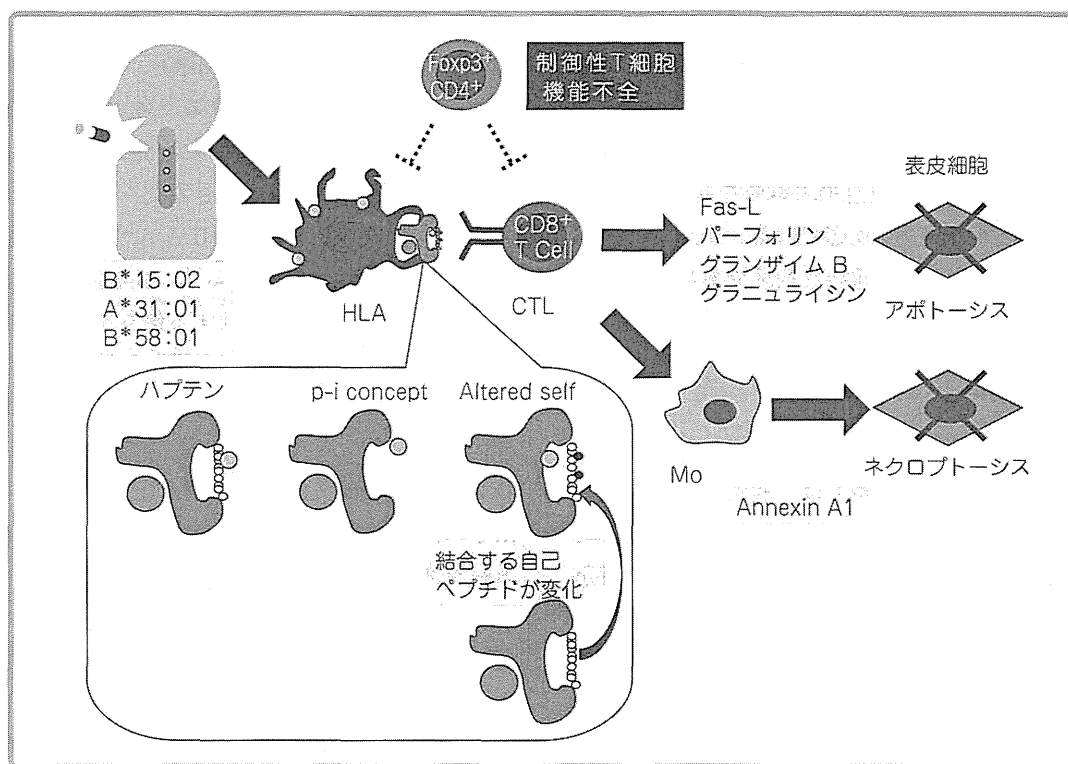


図1 遅延型過敏反応におけるHLA, ハプテン, p-i concept, Altered self, 細胞死

それらがケラチノサイトの細胞表面にあるformyl peptide receptor-1 (FPR-1) に結合することで、ネクロプトーシスが誘導されるという新しい機序を明らかにした¹¹⁾。

ハプテンおよびプロハプテン

即時型過敏反応の項でも述べたように、1,000Daより小さな薬物が、そのみで直接IgEを架橋することはできない。薬物のような小分子は、ハプテンとよばれる化学的に反応性な物質として、薬物よりも大きな蛋白質に安定な共有結合をすることで抗原となると考えられており、薬疹における薬物の認識機序としてハプテン仮説とよばれている。ハプテンは自己由来蛋白質の変化をもたらし、薬剤特異的免疫応答が続いて起こる。最もよく知られる例はペニシリン系抗菌薬であり、化学的に反応して主に自己蛋白質上のリジン残基に結合することが知られる。ペニシリンアレルギーにおいて主に重要であると

考えられているハプテンは、penicilloylエピトープであり、自己由来の蛋白質に結合したペニシリンの決定因子である¹²⁾。penicilloylエピトープはβ-ラクタム環の開放および標的蛋白上のアミン基のアセチル化後に形成される。

薬物アレルギーでみられる遅延型過敏反応は、皮膚で起こる「かぶれ」、つまり接触皮膚炎と類似していると考えられている。接触皮膚炎では、経皮的に入った化学物質などが抗原提示細胞に捕捉され、皮膚の所属リンパ節に運ばれT細胞に抗原提示される。接触皮膚炎を誘導する物質はハプテンとよばれ、その概念を薬疹にも当てはめることができる。ハプテンは通常の蛋白抗原が細胞内でプロセッシングを受け、ペプチドとしてMHC分子と結合し、細胞表面に提示されることから、薬物アレルギーにおいてもこの過程のいずれかで薬物が結合すると考えられている。抗原を認識して活性化したT細胞は皮膚へ遊走して表皮細胞を傷害する。接触皮膚炎の炎症はCD8+T細胞が重要であることがこれまでの研究で明らかとなっており、CTLが関連する遅延型過敏反応と共

通点がある。ただし、全身投与された薬剤がなぜ皮膚を標的とする免疫反応を惹起するのかはわかっていない。

ほとんどの薬物は元来化学的に不活性であるため、プロハプテンが生体内で代謝を受けてハプテンとなると考えられプロハプテン仮説とよばれる。プロハプテンとして最も研究されている薬剤は、スルファメトキサゾールである。スルファメトキサゾールは、CYP450酵素(CYP2C9)を介して代謝され、スルファメトキサゾールヒドロキシルアミンとなり、自然にニトロソ中間体であるスルファメトキサゾール-ニトロソに酸化され、自己蛋白のシステイン残基と結合することが報告されている¹³⁾。

p-iコンセプトとAltered self

薬剤がMHC分子と弱い非共有結合をして、T細胞受容体を刺激できるという考え方があり、p-iコンセプトとよばれている¹⁴⁾。スルファメトキサゾールは、グルタールアルデヒドで固定した抗原提示細胞によっても抗原提示されるうえに、可逆的な薬剤と受容体の結合で直接T細胞受容体を刺激できるとされる。p-iコンセプトで説明できる遅延型過敏反応は限られる一方で、最近注目されているのが、Altered selfという考え方である。

AIDS治療に用いられるアバカビル過敏症の患者において、HLA-B*57:01が関連することが報告され¹⁵⁾、さらにアバカビルに対するCD8⁺T細胞の反応はHLA-B*57:01拘束性であることが報告された¹⁶⁾。アバカビルは抗原提示細胞では代謝などの修飾を受けることなく、HLA-B*57:01のantigen-binding cleft (MHC分子にペプチドが結合する溝)の底にあるFポケットとよばれる箇所C-末端 (Carboxy-terminal)にあるトリプトファンに固着する。それにより新しい内因性、つまり自己蛋白由来のペプチドが、MHC分子に結合することになる。これをAltered selfとよび、提示される自己抗原が変化することで、ポリクローナルなCD8⁺T細胞を活性化する¹⁷⁾。生体は自己由来のペプチドに対しては免疫寛容が誘導されており、薬疹のような強い免疫反応が起きないのが通常であるが、Altered selfがなぜこれほどにまで強い免疫反応を引き起こすのかは十分には解明されてい

ない。このようにアバカビル特異的CD8⁺T細胞は、薬物を直接認識しているのではなく、結合している自己由来のペプチドを認識しており、それらが薬剤により変化していることが、免疫反応を惹起するメカニズムと考えられている。

おわりに

薬剤アレルギーの発症機序は、即時型過敏反応、遅延型過敏反応で、起こる免疫反応が異なるが、そのみでは免疫反応を惹起できない小分子量の薬物が、免疫細胞に認識される点でハプテン仮説など共通する抗原認識の機序が研究されてきたが、いまだに不明な点が多い。アレルギー反応の違いによって、原因薬剤の特定に用いられる検査法も異なり、それぞれのアレルギー反応の詳細な解明は、より安全な医療が求められる時代には重要な課題である。

●引用文献

- 1) Brown SG, et al : Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*, 132 : 1141-1149, 2013
- 2) Stone SF, et al : Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clinical Immunol*, 124 : 786-792, 2009
- 3) Fontaine C, et al : Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*, 62 : 47-52, 2007
- 4) Stevenson DD, et al : Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 118 : 773-786, 2006
- 5) Pichler WJ : Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*, 139 : 683-693, 2003
- 6) Chung WH, et al : Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, 428 : 486, 2004
- 7) Ozeki T, et al : Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*, 20 : 1034-1041, 2011
- 8) Takahashi R, et al : 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 : 8071-8079, 2009
- 9) Viard I, et al : Inhibition of toxic epidermal necrolysis by

- blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science, 282 : 490-493, 1998
- 10) Chung WH, et al : Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nat Med, 14 : 1343-1350, 2008
 - 11) Saito N, et al : An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. Sci transl Med, 6 : 245ra95, 2014
 - 12) Blanca M, et al : Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. Allergy, 56 : 862-870, 2001
 - 13) Callan HE, et al : Multiple adduction reactions of nitroso sulfamethoxazole with cysteinyl residues of peptides and proteins: implications for hapten formation. Chem Res Toxicol, 22 : 937-948, 2009
 - 14) Pichler WJ, et al : Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. Allergol Int, 55 : 17-25, 2006
 - 15) Mallal S, et al : Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet, 359 : 727-732, 2002
 - 16) Chessman D, et al : Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity. Immunity, 28 : 822-832, 2008
 - 17) Illing PT, et al : Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. Nature, 486 : 554-558, 2012

科 研 製 薬 の 主 要 シ エ ネ リ ッ ク 医 薬 品

薬価基準収載

経皮吸収型鎮痛・抗炎症剤
ロキソプロフェンNaテープ50mg/100mg「科研」
(ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ剤)
(製造販売元) 帝國製薬株式会社 香川県東かがわ市三本松567番地

抗ウイルス化学療法剤
(処方せん医薬品) 注意—包装等の処方せんにより使用する
バラシクロビル錠500mg「科研」
(バラシクロビル塩酸塩水和物錠)
(製造販売元) シオノケミカル株式会社 東京都中央区八重洲2丁目10-10

新発売

選択的AT₂受容体ブロッカー
(処方せん医薬品) 注意—包装等の処方せんにより使用する
バルサルタン錠20mg/40mg/80mg/160mg「科研」
(日本薬局方 バルサルタン錠)
(製造販売元) ダイト株式会社 富山県富山市八日町326番地

持続性ARB/利尿薬配合剤
(処方せん医薬品) 注意—包装等の処方せんにより使用する
ロサルヒド[®]配合錠LD「科研」
(日本薬局方 ロサルタンカリウム、ヒドロクロロチアジド錠)
(製造販売元) ダイト株式会社 富山県富山市八日町326番地

新発売

HMG-CoA還元酵素阻害剤
(処方せん医薬品) 注意—包装等の処方せんにより使用する
ピタバスタチンCa錠1mg/2mg/4mg「科研」
(ピタバスタチンカルシウム錠)
(製造販売元) ダイト株式会社 富山県富山市八日町326番地

静注用プロスタグランジンE₂製剤
(処方せん医薬品) 注意—包装等の処方せんにより使用する
プリング[®]注シリンジ 5μg/10μg キット製剤
(アルプロスタギル注射液)
(製造販売元) ティファ製薬株式会社 名古屋市千代田区太田一丁目24番11号

HMG-CoA還元酵素阻害剤
高血圧症治療剤
(処方せん医薬品) 注意—包装等の処方せんにより使用する
メバリッチ錠10
(日本薬局方 フラバスタチンナトリウム錠)
(製造販売元) 日新製薬株式会社 山形県天童市第2丁目3番11号

4mg錠規格追加

●各製品の効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等の詳細は添付文書をご参照ください。

(資料請求先) **科研製薬株式会社**

〒113-8650 東京都文京区本駒込2-28-8
 医薬品情報サービス室 ☎0120-519-874
 (受付時間/9:00~17:00、土・日・祝日・弊社休日を除く)

Z17CP
(2014年6月作成)

VIII. 重症薬疹の検査

Azukisawa Hiroaki

小豆澤宏明

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学講座

Summary

重症薬疹の検査は、その診断、治療法の選択、原因薬剤の特定、医薬品副作用被害救済制度への申請など様々な目的で、検査漏れのないように、円滑に行われる必要がある。一方で、重症薬疹の発症は予測不可能であり、初診時に行わねばならない検査が集中し、皮膚科医の負担は大きい。ここでは、血液検査や皮膚生検、DLST、パッチテストなどといった、重症薬疹の検査の目的と、それを行うべきタイミングについて、検査の一覧や SCORTEN の活用など実用的な内容を含め解説する。

Key Words

中毒性表皮壊死症 / Stevens-Johnson 症候群 / 薬剤性過敏症症候群 / SCORTEN / DLST / パッチテスト

はじめに

重症薬疹の検査は、薬疹の臨床病型の診断と、その重症度の評価により、患者に用いる治療法を選択する上での判断の根拠となるため重要である。同時に重症薬疹の検査は原因薬剤を特定することも含まれ、患者が将来再投与を避けるべき薬剤を検討する必要がある。さらに重症薬疹においては、患者が死亡する場合や、視力障害などの重い後遺症が残る症例があり、入院が必要な重症薬疹の場合は、医薬品副作用被害救済制度へ申請することもふまえて、重症薬疹であったことを証明できるように、根拠となる診療情報を十分に収集し、残す必要がある。つまり、重症薬疹の検査は、

単に疾病の診断という意味だけではなく、その診断が、十分な根拠にもとづいて判断されていたかが後から問われるため、検査漏れのないようにする必要はある。

例えば、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) の診断基準に記載されているようにブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できることが必須であるが、ともに Nikolski's sign を呈するため、広範囲のびらんがみられる場合には、鑑別が難しいこともある¹⁾。一方で病理組織学的に、両者はまったく異なるため、病理組織を確認すれば鑑別は容易である。TEN では、ステロイド大量療法やパルス療法を行うことが多く、強い免疫抑制が起きることを考えると、SSSS の

TEN (toxic epidermal necrolysis : 中毒性表皮壊死症)

SSSS (ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群)

鑑別は重要である。

重症薬疹には Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/TEN と薬剤性過敏症症候群 (DIHS) が含まれるが、いずれの臨床病型でも、薬剤のみならず、感染症との関連、鑑別を念頭に検査を行う必要がある²⁾。また水疱性エリテマトーデスや線状 IgA 水疱症 (LABD) などの自己免疫疾患も TEN と似た臨床症状を呈することがあり、経過によっては、皮膚凍結標本を用いて蛍光抗体法直接法を検討する必要がある。

重症薬疹の急性期には、原因薬剤を推定し速やかに中止するため、使用薬剤の情報収集を行うが、高齢者で他院から処方された薬剤の場合、正確な情報を入手するのに時間がかかることがある。また皮膚生検や、緊急の血液検査、治療薬の処方、皮膚の処置など多くの診療が集中する中で、治療方針を決定せねばならず、1人の皮膚科医のみで対応するのは負担が大きい。そのため、重症薬疹の対応が可能なマンパワーのある施設への転送が望ましいケースも多く、重症薬疹患者の初期対応には、複数の皮膚科医がチームとなって、検査を分担して行くと、検査もれがなく、スムーズである。

I. 臨床写真

臨床写真を検査に含めるかは別として、重症薬疹では写真撮影し、保存することは大変重要である。初診時にできるだけ、広範囲に写真を撮影することが重要となるが、とくに SJS/TEN の患者では、疼痛が強く、水疱蓋を誤って破ってしまうことを避けるため、動きが緩慢となり、立位もままならない症例も多々ある。

とくにベッドに臥床している患者の全身の写真

を的確に撮影するには、困難をともなうが、できるだけ多くの写真を撮影する。後述の皮膚生検を行う部位についても、拡大写真を撮っておく。臨床写真は少なくとも2～3日に1回は撮影するが、SJS/TEN では、びらん・水疱をガーゼや被覆剤で覆うと、処置の時以外は皮膚症状の病勢を把握することが困難となるため、複数の皮膚科医が客観的に病勢把握できるように、急性期は可能な限り、毎日写真撮影を行うことが望ましい。

II. 検温、表在リンパ節の触診と画像検索

発熱は、SJS/TEN, DIHS いずれの重症薬疹の診断基準にも含まれる重要な項目である。典型 DIHS の診断にはリンパ節腫脹が主要所見として必要となるため、頸部、腋窩、鼠径部のリンパ節腫脹を触診で確認し、圧痛の有無も記載しておくことよい。表在リンパ節については触診で十分なことが多いが、重症薬疹では大量のステロイド投与が必要な場合が多いため、胸部腹部の単純 CT を撮影しておくこと、発症時からの肺炎の合併や、他の内臓臓器などでの膿瘍形成といった、感染症確認にも役立つため、有用である。

III. 皮膚生検

重症薬疹の診断には、病理組織検査は極めて有用であり、必ず行う。

SJS/TEN では、大部分あるいは全層性に表皮細胞が壊死していることが病理組織で確認できる。一方で、DIHS では、通常の薬疹や多形滲出性紅斑の病理組織と区別することは困難であり、皮膚生検は診断における意味が少ないかに思われる。しかし、高熱をともなう、広範囲の紅斑がある場合、SJS/TEN の初期を診ている場合もある

SJS (Stevens-Johnson 症候群)
LABD (線状 IgA 水疱症)

DIHS (薬剤性過敏症症候群)

ため、むしろ、皮膚生検を行って、SJS/TEN に特徴的な表皮壊死がないか確認することに意味がある。

病理組織検査については、通常の HE 染色による病理組織を確認するには数日を要するため、治療方針の決定に緊急性がある重症薬疹では病理組織学的迅速診断法が勧められる。これは、術中迅速病理診断と同様に、凍結標本を薄切し、アセトンなどで固定後、HE 染色を行うもので、表皮の壊死の程度は評価することが可能であり、TEN の診断基準には SSSS の除外が必要であることから、施行可能な施設では是非考慮すべき検査である (図 1)。

水疱症の皮膚生検ではパンチバイオプシーではなく、メスで皮膚切除を行うことが推奨されているが、SJS/TEN では、表皮が全層性に壊死しているため、非常にもろく、生検の操作で壊死した表皮が脱落することもまれではない。同様に切除し

た皮膚標本を半割すると、表皮が脱落する危険性が高いので避けた方がよい。我々は、SJS/TEN の皮膚生検をあえてパンチバイオプシーで行うことで、生検にかかる時間を短縮するとともに、その数 cm 近傍にも追加し、合計 2~3 カ所生検 (当科ではホルマリン固定 1 個、凍結 2 個) することで、表皮が脱落していない標本で診断するよう心がけている。表皮が完全に脱落して切片になれば、TEN を強く疑っても、正確な診断は困難となるため、1 カ所ではなく複数の生検を行うことには意義がある。

IV. 眼科検査

SJS/TEN が疑われる症例では、眼症状の有無について、至急で眼科医の診察を依頼する。角膜上皮欠損、偽膜形成などの所見の有無により、点眼による局所療法の選択と、ステロイドによる全身治療法の選択、投与量の決定を行う必要があ

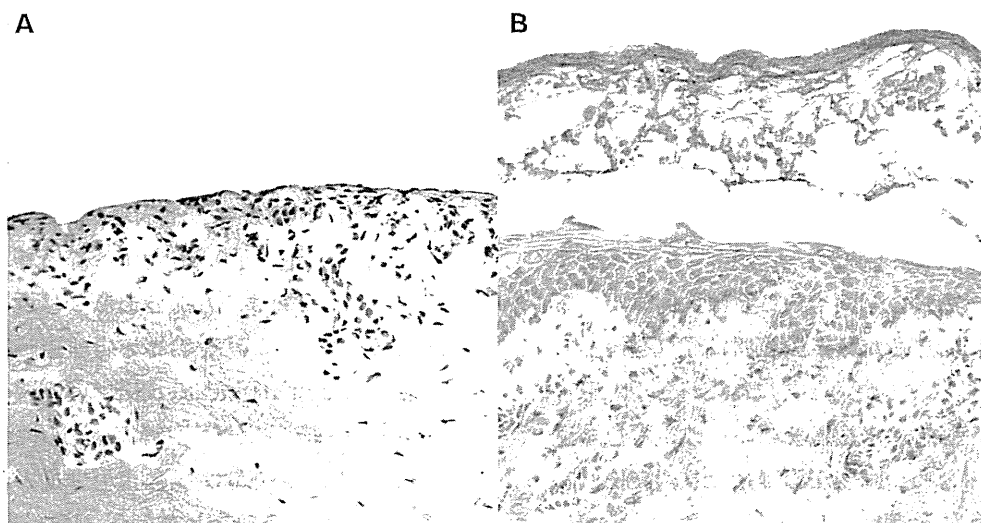


図 1 中毒性表皮壊死症 (TEN) の病理組織学的迅速診断法

A : 標本の作製過程で表皮が脱落し、診断が困難な症例。

B : 表皮壊死が確認できた症例。残存表皮あるいは再上皮化が確認できる症例もある。

(筆者提供)

る。視力障害の後遺症を回避あるいは軽減させるため、経過中に増悪がないか、積極的に眼科検査を依頼していく必要がある。

V. 血液検査

薬疹の急性期には、末梢血白血球数、好酸球数、異型リンパ球数のほか、AST、ALT、 γ -GTP、総ビリルビンなどの肝胆道系酵素を週2～3回程度、検査することが望ましい。とくにDIHSでは、肝胆道系酵素の推移を数カ月程度にわたって必要がある。またDIHSの診断には、肝機能障害がなくても、薬疹とともに出現した腎機能障害といったその他の重篤な臓器障害をもって代えることが

できるため、Cr、BUNの測定も必要である。

DIHSでは、経過中サイトメガロウイルス(CMV)による血小板減少が起こっていないかを注意深く、みていく必要がある。血清IgGはDIHSの初期で低下していることがあり参考となる。サイトメガロウイルスの再活性化についてはC7-HRPやC10、C11といった抗原血症検査を週1回程度検査しておくといよい。

SCORTENは、TEN症例で、死亡率を予測することができることから、治療法の決定、患者及び、家族への病状説明の際、参考となる。年齢(≥ 40 歳)、心拍数(≥ 120 /分)、癌/血液悪性腫瘍、水疱びらん面積が体表面積の $\geq 10\%$ 、血清尿素

表1 TENの重症度スコア(SCORTEN)と対応する致死率

年齢(≥ 40 歳)	1
心拍数(≥ 120 /分)	1
癌/血液悪性腫瘍(有り)	1
水疱びらん面積(体表面積の $\geq 10\%$)	1
血清尿素 ^{*1} (> 10 mmol/L)	1
血清グルコース ^{*2} (> 14 mmol/L)	1
血清重碳酸塩 ^{*3} (< 20 mmol/L)	1
SCORTEN	0～7

*¹尿素窒素濃度(mg/dL)に0.357を乗じると、尿素濃度(mmol/L)が得られる。

*²グルコース濃度(mg/dL)を18で割ると(mmol/L)が得られる。

*³重碳酸塩(HCO₃⁻)は血液ガスを測定してデータを得る。

SCORTEN	致死率
0～1	3.2%
2	12.1%
3	35.3%
4	58.3%
≥ 5	90.0%

SCORTENの点数により(上)、死亡率を予測することができる(下)。

(文献3より和訳し引用)

CMV (サイトメガロウイルス)

> 10 mmol/L, 血清グルコース > 14 mmol/L, 血清重炭酸塩 < 20 mmol/L をそれぞれ 1 点ずつとし合計 7 点のうちの点数で死亡率を予測することができる (表 1)³⁾。

感染症の検査としては, 初診時と 2 週間~1 カ月の 2 回, 単純ヘルペスウイルス (HSV), 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV), EB ウイルス, サイトメガロウイルス, マイコプラズマの IgM, IgG の検査を提出するとよい。

DIHS ではヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 の再活性化がみられる症例が少なくなく, また, DIHS の診断基準を満たさなくても, 疑われる症状がある場合には抗 HHV-6 IgG 抗体を初診時 (発症 14 日以内) と 2 週間~1 カ月 (発症の 28 日以降が確実) の 2 回に測るとよい。また血清中あるいは全血中の HHV-6, HHV-7 のウイルス DNA を測定するという方法もある。

風疹は眼球充血を伴うため, SJS を疑われ紹介されることがある。強い粘膜症状がなければ風疹 IgM の検査をしておくで参考になる。また, 麻疹も DIHS との鑑別を要する症例があるため麻疹 IgM 抗体を検査しておく。

その他水疱性エリテマトーデスの鑑別のため抗核抗体を検査しておく。SJS/TEN にかかわらず, 入院を要する重症薬疹では初診時と 2 週間~1 カ月の 2 回以上, 血清の凍結保存を数本ずつ行うと, 上記の多くを後から検査することができる。

最近ではカルバマゼピンの重症薬疹で HLA-B*15:02, HLA-B*31:01 保有者や, アロプリノールの重症薬疹における HLA-B*58:01 保有者に遺伝子多型が多くみられるとの報告があるため, これらの薬疹では HLA を確認することで, 原因薬剤の検討に参考となる場合がある^{4), 5)}。しか

し, 第 2 区域 (4 桁) までの検査は安価ではない上に, 発症後の HLA 特定は患者本人へのメリットは少ない。

VI. DLST

薬剤によるリンパ球刺激試験 (DLST) は, 重症薬疹においても, 検査対象の薬剤によっては原因薬剤の特定に有用な検査である。しかし, DLST は陰性となることの方が多いため, 陰性の結果により原因薬剤ではなかったという判断にはならない。例えば, カルバマゼピンでは DLST が陽性となる症例が比較的多くみられるが, アロプリノールでは陽性とはなりにくい。また, 原因薬剤によっては体内で代謝・分解されるため, 例えばアロプリノールでは代謝産物であるオキシプリノールで DLST を行うこともあるが, それでも陽性となる症例はまれである。

DLST は同一患者であっても, 血液を採取する時期により, 結果が異なる場合がある。SJS/TEN ではもともと陽性となる症例が少ないが, 発症まもない急性期に陽性となり, 回復後は陰性となることが多い。一方, DIHS では, 急性期よりも発症 1 カ月後に陽性となりやすく反応がよくなる傾向がある⁶⁾。

高用量のステロイドを使用していると陽性となりにくい可能性があり, 急性期であればステロイド導入前に行うとよいが, 急性期に陰性であれば, 回復後に再検する。

VII. パッチテスト

パッチテストは SJS/TEN や DIHS といった重症薬疹でも安全に施行できる検査として有用である。

パッチテストは薬疹の紅斑や水疱がみられる急

HSV (単純ヘルペスウイルス)
HHV (ヒトヘルペスウイルス)

VZV (水痘帯状疱疹ウイルス)
DLST (薬剤によるリンパ球刺激試験)

表2 重症薬疹における初診時検査項目の一覧

必須の項目
<input type="checkbox"/> 臨床写真
<input type="checkbox"/> 検温、表在リンパ節の触診
<input type="checkbox"/> 皮膚生検（ホルマリン固定、凍結標本、可能なら迅速検査）
<input type="checkbox"/> 眼科検査
<input type="checkbox"/> 末梢血白血球数、好酸球数、異型リンパ球数、血小板
<input type="checkbox"/> AST, ALT, γ -GTP, 総ビリルビン, Cr, BUN, CRP
可能な限りしておきたい項目
<input type="checkbox"/> 胸部腹部単純 CT による画像検索
<input type="checkbox"/> 血清 IgG, IgA
<input type="checkbox"/> 抗核抗体
<input type="checkbox"/> HSV, VZV, EB ウイルス, サイトメガロウイルス, マイコプラズマ (IgM, IgG)
<input type="checkbox"/> 風疹 IgM, 麻疹 IgM
<input type="checkbox"/> 血清凍結保存 (抗 HHV-6 あるいは 7 IgG 測定などのため)
<input type="checkbox"/> DLST
<input type="checkbox"/> 血液ガス, 血清グルコース (SCORTEN を評価する場合)

重症薬疹における初診時の検査項目一覧を、必須の項目と可能な限りしておきたい項目にわけて示す。
(筆者作成)

性期には施行できないため、ステロイド投与が終了あるいは低用量になってから行うことが多い。パッチテストが陽性となる症例は DLST と比べても決して多くはない。薬剤によるパッチテストは重量比で 5～20% 程度の濃度で陽性となることが多いため、粉碎した薬剤をワセリンで希釈して行うことが多い。2段階の濃度（例えば 10% と 1%）で行うと濃度依存性に反応が変化し、判定の際、参考となる。さらに経皮吸収が不明であることが多いため、スクラッチパッチテストを行うとより反応が顕著なことが多い。

VIII. 内服誘発試験

内服誘発試験は薬疹において原因薬剤を特定する上で、最も信頼性の高い検査である。しかし SJS/TEN や DIHS といった、誘発により生命をおびやかす危険性のある重症薬疹では、原因と考えられる薬剤の再投与は原則禁忌とする考えが多

い。多数の使用薬剤があり、すべて同時期中止している場合、その後の患者の治療選択に影響が大きく、原因ではないと考えられる薬剤については確認のため内服試験を行うことがある。しかし、その場合でも、DLST やパッチテストは参考でしかないため、原因と考える薬剤とそうでない薬剤との区別は曖昧で、投与は慎重に行うべきである。その場合内服誘発試験と同様に少量から開始し、徐々に 1 回投与量まで増量することが望ましい。

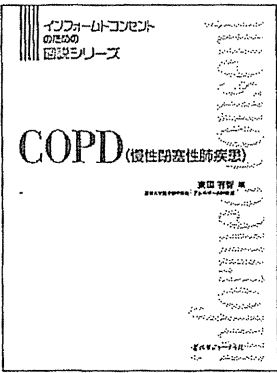
おわりに

薬疹の診断は臨床症状やその症状の程度によって、診断や皮膚生検や原因薬剤の特定にかける検査量が変わる。軽症から中等症の薬疹では、再投与は禁忌とはならないものの、DLST は行っても、パッチテストまでは行わないなど対応は施設によっても様々である。重症薬疹は、緊急性があ

り、検査量も多く、1人の皮膚科医で対応するには負担が大きい。重症薬疹患者は頻繁に受診するものではないだけに、忘れたところに患者が来て、対応に手間取ることのないように、初期対応の検査一覧(表2)を活用していただければ幸いである。

文 献

- 1) 相原道子, 狩野菜子, 飯島正文ほか: Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針. 日皮会誌 119 (11): 2157-2163, 2009.
- 2) 橋本公二: Drug-induced hypersensitivity syndrome. 日皮会誌 116 (11): 1575-1581, 2006.
- 3) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al: SCOR-TEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 115 (2): 149-153, 2000.
- 4) Chung WH, Hung SI, Hong HS et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 428(6982): 486, 2004.
- 5) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A et al: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet 20 (5): 1034-1041, 2011.
- 6) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y et al: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. Allergy 62 (12): 1439-1444, 2007.



インフォームドコンセントのための 図説シリーズ

COPD (慢性閉塞性肺疾患)


近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科教授 東田 有智 編

A4変型判 92頁 定価(本体 4,800円+税) 送料実費
ISBN978-4-7532-2672-6 C3047

◎肺の生活習慣病“COPD (慢性閉塞性肺疾患)”の病態・病因をはじめ、薬物療法、呼吸リハビリテーション、禁煙の意義など、豊富なカラー図表で視覚的に解説。

◎安定期(在宅管理)に加え、増悪時や災害時など、各状況に応じた対処法を掲載。

◎最新のガイドラインに準拠した内容で、医師から患者への説明資料として最適の一冊!


株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TK1ビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369
<http://www.yakuji.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

血液 フロンティア

Hematology Frontier

◆血液疾患の基礎から最新のトピックスまで分かり易く
解説した月刊学術情報誌

7
月号

A4変型判

●毎月30日発行 ●送料無料

●定価(本体2,200円+税)

●年間購読料(本体26,400円+税)

Vol.24 No.7 2014

本誌定期購読者に限り、最新号とバックナンバーのオンライン全文検索・
閲覧システム(無料)をご利用になれます。
定期購読者以外の方も、論文のサマリー閲覧(無料)をご利用いただけます。
詳しくは ⑧ 医薬ジャーナル社ホームページで。http://www.iyaku-j.com/

特集 骨髄増殖性腫瘍

- 序 ～病態解明と治療法の進歩～ ……宮崎大学医学部消化器血液内科教授 下田 和哉
1. 骨髄増殖性腫瘍病態解明の進歩 ……慶應義塾大学医学部血液内科准教授 中島 秀明
2. 骨髄増殖性腫瘍における HMGA2 (high mobility group AT-hook 2) の役割
……………福島県立医科大学循環器・血液内科学講座学内講師 池田 和彦
3. 骨髄増殖性腫瘍の異常造血幹細胞 ……宮崎大学医学部附属病院がん診療部 亀田 拓郎
4. 骨髄増殖性腫瘍の iPS 細胞 ～そこから明らかになること～
……………東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科教授 黒川 峰夫
5. 真性赤血球増加症と本態性血小板血症の治療の進歩
……………順天堂大学医学部内科学血液学講座教授 小松 則夫
6. 骨髄増殖性腫瘍に対する JAK 阻害剤 ……神戸大学医学部附属病院輸血部講師 南 陽介
7. 骨髄増殖性腫瘍に対する造血幹細胞移植 ……九州大学病院遺伝子細胞療法部講師 竹中 克斗

連載

- ・私のこの一枚(121) ……福島 卓也
- ・症例ノート ……島崎 千尋
- ・Topics「身近な話題・世界の話題」(126) ……豊嶋 崇徳
- ・ディベート血液学(3) ……朝長万左男 / 吉田彌太郎
- ・臨床研究, 私の思い出(143) ……下山 正徳

(※上記企画は一部変更の生じる場合もあります)

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 00810-1-33353
http://www.iyaku-j.com/ 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。