

3. 爪囲炎への対応

- ・ 早期では、洗浄などのケア、テーピング処置
- ・ 進行すれば、不良肉芽に対して液体窒素凍結療法、外科的切除、部分抜爪
- ・ 二次感染には、セフェム系抗菌剤の投与、あるいはミノマイシンを継続
- ・ アダパレンが有効とする報告がある

4. 皮膚乾燥・角化への対応

■皮膚乾燥

- ・ 保湿剤の外用。へパリン類似物質製剤などの有用性を示す報告がある
- ・ 基本的なスキンケアとして、洗浄、保護

■手指の角化

- ・ 軽症では、保湿剤外用、サリチル酸ワセリン外用
- ・ 重症では、ストロンゲストのステロイド外用または ODT

■踵の角化

- ・ 軽症では、1) へパリン類似物質製剤外用、サリチル酸ワセリン外用
- ・ 中等症では、1) に加えて、亀裂部に対し、2) ストロンゲストのステロイド外用
- ・ 重症では、1)、2) に加えて、深い亀裂部に対し、被覆治療剤（ドレニゾンテープ、デュオアクティブ、オプサイトなど）を併用

5. マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害

- ・ カペシタビン（ゼローダ®）、フルオロウラシルのようなフッ化ピリミジン系薬剤を代表とする従来の化学療法に発現したものと異なる症状が、特にソラフェニブ（ネクサバル®）、スニチニブ（スーテント®）、レゴラフェニブ（スチバーガ®）等のマルチキナーゼ阻害薬を中心とした分子標的薬の投与により生じる
- ・ 治療は、保湿とステロイド外用が中心となる
- ・ Grade 1 の症状（発赤・ピリピリする感じ）が発現したら、ベリーストロングのステロイド外用を行い、痛みなどの症状が強くなればランクをストロングストに上げる
- ・ 症状が Grade 2（浮腫性紅斑・水疱・疼痛）に進行したら、たとえストロングストのステロイド外用を行ったとしても、Grade 3 に進行することを阻止するのは困難なので、分子標的薬を休薬する
- ・ ステロイド外用により症状が改善した後、休薬・減量の手順に従い、分子標的薬の投与を再開する
- ・ 特に足の症状が重篤化するため、保湿、角質コントロール、除圧を中心とした、予防的スキンケアが重要となる
- ・ ステロイド外用の予防的投与が有用との報告もあるが、さらなる検討が必要である
- ・ ソラフェニブによる手足症候群に対し、褥瘡治療のためのセラミド配合低摩擦ハイドロコロイドドレッシング（リモイス®パッド）の貼付が、悪化の予防に有用である可能性が報告されている

6. 悪性黒色腫を適応として新規に登場した分子標的薬の皮膚障害

- 現状を上回る皮膚障害の発現が予想される薬剤は少ない
- 今後 10 年程度は、皮膚障害対策が課題となる現状の分子標的薬が、基本的な治療薬として臨床使用されると思われる
- ・ 悪性黒色腫の治療に免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ（オプシーボ®）、イピリムマブ、BRAF 阻害薬ベムラフェニブ（ゼルボラフ®）などが承認あるいは開発されている。これらの薬剤は、更に多くのがん腫で臨床使用が見込まれる
- ・ 免疫チェックポイント阻害薬による皮疹はあまり重篤化がみられず、分子標的薬の皮膚障害に対する治療指針と同様の対応（ストロング～ベリーストロングのステロイド外用）で問題ないと考えられる
- ・ BRAF 阻害薬による手足症候群はマルチキナーゼ阻害薬と比較して軽度であり、保湿とステロイド外用により休薬なくコントロールが可能と考えられる。痛みを有する結節性紅斑様の硬結が広範囲に発現した場合には、ステロイド内服が効果的である
- ・ BRAF 阻害薬による皮膚障害事象で最も重要な課題は、添付文書にも示されるように有棘細胞癌、メラノーマなどを含む二次発癌のリスクであり、本剤使用のための施設要件として、腫瘍内科と皮膚科の連携が保たれている事が必須である

第一回皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議参加者一覧

所属施設	所属部署	氏名
座長		
東京女子医科大学	皮膚科学教室	川島 眞
和歌山県立医科大学	内科学第三教室	山本 信之
症例提示		
国立がん研究センター中央病院	皮膚腫瘍科	山崎 直也
静岡県立静岡がんセンター	皮膚科	清原 祥夫
参加者		
笠岡市立市民病院（岡山大学）	皮膚科	白藤 宜紀
聖路加国際病院	皮膚科	新井 達
医療法人明和病院	皮膚科	黒川 一郎
九州大学医学部	皮膚科学教室	中原 剛士
和歌山県立医科大学	皮膚科学教室	山本 有紀
兵庫県立がんセンター	呼吸器内科	里内 美弥子
	薬剤部	柴田 直子
	看護部	藤木 育子
国立病院機構九州がんセンター	呼吸器腫瘍科	瀬戸 貴司
	薬剤科	林 稔展
	看護部	吉田 ミナ
国立病院機構四国がんセンター	消化器内科	仁科 智裕
	薬剤科	小暮 友毅
	看護部	森 ひろみ
聖マリアンナ医科大学病院	腫瘍内科	津田 享志
	薬剤部	湊川 絃子
	看護部	京盛 千里
和歌山県立医科大学	内科学第三教室	赤松 弘朗
	化学療法部門	上田 弘樹
	附属病院 薬剤部	佐野 綾香
	附属病院 看護部	小川 陽子

順不同、敬称略

第二回皮膚科-腫瘍内科有志コンセンサス会議 参加者

東京女子医科大学	座長-皮膚科	川島 眞
和歌山県立医科大学	座長-腫瘍内科	山本 信之
国立がん研究センター中央病院	世話人	山崎 直也
静岡県立静岡がんセンター	世話人	清原 祥夫
医療法人明和病院 皮膚科	医師	黒川 一郎
岡山労災病院 (岡山大学) 皮膚科	医師	白藤 宜紀
九州大学医学部 皮膚科	医師	中原 剛士
和歌山県立医科大学 皮膚科	医師	山本 有紀
聖路加国際病院皮膚科医師 新井 達 (欠席)		
兵庫県立がんセンター	医師	里内 美弥子
	薬剤師	柴田 直子
	看護師	藤木 育子
国立病院機構九州がんセンター	医師	瀬戸 貴司
	薬剤師	林 稔展
	看護師	吉田 ミナ
国立病院機構四国がんセンター	医師	仁科 智裕
	医師	原田 大二郎
	薬剤師	小暮 友毅
	看護師	森 ひろみ
聖マリアンナ医科大学病院	医師	津田 享志
	薬剤師	幕内 麻里
	看護師	京盛 千里
和歌山県立医科大学附属病院	医師	赤松 弘朗
	医師	上田 弘樹
	薬剤師	西岡 英城
	看護師	村田 千草
大阪府立成人病センター	医師	西野 和美
	薬剤師	中多 陽子
	看護師	谷口 純子

順不同、敬称略

添付参考資料

- 1) 臨床医薬 2014年11月号掲載論文別刷 (第1回皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議概要報告 含む参加者一覧)
- 2) 日本皮膚科学会雑誌 2013年7月号掲載論文別刷
- 3) 第2回皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議(2015年)議事録 含む参加者一覧
- 4) 第112回日本皮膚科学会総会共催セミナー告知 (日本臨床腫瘍学会後援)
- 5) 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会共催セミナー告知
- 6) 第113回日本皮膚科学会総会共催セミナー告知 (日本臨床腫瘍学会後援)

[V]

研究成果の刊行物一覧

論文

*印：巻末別刷りあり・太字著者：研究代表者（分担者）・下線著者：研究協力者

塩原哲夫

1	発表者	Kurata M, Horie C, Kano Y, Shiohara T				
	論文タイトル	Pompholyx as a clinical manifestation suggesting increased serum immunoglobulin G (IgG) levels in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DiHS/DRESS).				
	発表誌	Br J Dermatol				
	巻号	DOI:10.1111/bjd.14200. [Epub ahead of print]	ページ		出版年	2015
2*	発表者	Shiohara T , Mizukawa Y, <u>Aoyama Y</u>				
	論文タイトル	Monitoring the acute response in severe hypersensitivity reactions to drugs.				
	発表誌	Curr Opin Allergy Clin Immunol				
	巻号	15	ページ	294-299	出版年	2015
3*	発表者	Kurata M, Kano Y, Sato Y, Hirahara K, Shiohara T				
	論文タイトル	Synergistic effects of Mycoplasma pneumoniae infection and drug reaction on the development of atypical Stevens-Johnson syndrome in adults.				
	発表誌	Acta Derm Venereol				
	巻号	96	ページ	111-113	出版年	2015
4*	発表者	Shiohara T , Ushigome Y, Kano Y, Takahashi R				
	論文タイトル	Crucial Role of Viral Reactivation in the Development of Severe Drug Eruptions: a Comprehensive Review.				
	発表誌	Clin Rev Allergy Immunol				
	巻号	49(2)	ページ	192-202	出版年	2015
5	発表者	塩原哲夫				
	論文タイトル	アレルギー疾患の治療薬 皮膚科領域 保湿剤(解説).				
	発表誌	アレルギー・免疫				
	巻号	22	ページ	1640-1647	出版年	2015
6	発表者	塩原哲夫				
	論文タイトル	【ウイルス性皮膚疾患のトピックス】 薬疹とウイルス update. .				

	発表誌	Derma				
	巻号	233	ページ	29-34	出版年	2015
7	発表者	塩原哲夫				
	論文タイトル	【極める!副作用モニタリング】 症例でわかる 実臨床で注意すべき副作用とモニタリング 皮膚疾患 薬疹(解説/特集).				
	発表誌	調剤と情報				
	巻号	21	ページ	847-852	出版年	2015
8	発表者	塩原哲夫				
	論文タイトル	SGLT2 阻害薬の新時代～機序から臨床まで】 SGLT2 阻害薬と皮膚症状 皮膚疾患は増えるのか(解説/特集).				
	発表誌	月刊糖尿病				
	巻号	7	ページ	43-48	出版年	2015

分担研究者：相原道子，山口由衣，渡邊友也

9*	発表者	Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, <u>Watanabe H</u> , Nagao K, <u>Aoyama Y</u> , Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T				
	論文タイトル	The efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.				
	発表誌	J Dermatol				
	巻号	42(8)	ページ	768-777	出版年	2015
10*	発表者	Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, <u>Tohyama M</u> , Asada H				
	論文タイトル	Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities.				
	発表誌	Eur J Dermatol				
	巻号	25(1)	ページ	87-89	出版年	2015
11	発表者	Maekawa K, Nakamura R, Kaniwa N, Mizusawa S, Kitamoto A, Kitamoto T, Ukaji M, Matsuzawa Y, Sugiyama E, Uchida Y, Kurose K, Ueta M, Sotozono C, Ikeda H, Yagami A, Matsukura S, Kinoshita				

		S, Muramatsu M, Ikezawa Z, Sekine A, Furuya H, Takahashi Y, Matsunaga K, Aihara M, Saito Y				
	論文タイトル	Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium : Development of a simple genotyping method for the HLA-A*31:01-tagging SNP in Japanese.				
	発表誌	Pharmacogenomics				
	巻号	16(15)	ページ	1689-1699	出版年	2015
12*	発表者	Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M				
	論文タイトル	Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients-treatment and outcome.				
	発表誌	Allergol Int				
	巻号		ページ		出版年	2015 In press
13*	発表者	Hakuta A, Fujita H, Kanaoka M, Watanabe M, Izumi K, Watanabe T, Komitsu N, Itoh M, Tanito K, Takahashi Y, Aihara M				
	論文タイトル	Reduction of IL-10 production by B cells in intractable toxic epidermal necrolysis.				
	発表誌	J Dermatol				
	巻号	42(8)	ページ	804-808	出版年	2015
14*	発表者	Nozaki Y, Fujita H, Okada R, Kou K, Aihara M				
	論文タイトル	Non-drug-induced Stevens-Johnson syndrome successfully treated with high-dose i.v. immunoglobulin.				
	発表誌	J Dermatol				
	巻号	42(4)	ページ	439-440	出版年	2015
15*	発表者	Hotta A, Inomata N, Tanegasima T, Oda K, Inoue Y, Aihara M				
	論文タイトル	Case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to peach with Pru p 7 sensitization.				
	発表誌	J Dermatol				
	巻号		ページ		出版年	2015 In press

分担研究者：末木博彦，渡辺秀晃，宇野裕和

16*	発表者	Watanabe H, Kamiyama T, Sasaki S, Kobayashi K, Fukuda K,				
-----	-----	--	--	--	--	--

		Miyake Y, Aruga T, Sueki H				
	論文タイトル	Toxic epidermal necrolysis caused by acetaminophen featuring almost 100% skin detachment: Acetaminophen is associated with a risk of severe cutaneous adverse reactions.				
	発表誌	J Dermatol				
	巻号	DOI:10.1111/1346-8138.13073. [Epub ahead of print]	ページ		出版年	2015
17	発表者	末木博彦、鳥居秀嗣、大槻マミ太郎				
	論文タイトル	データを読む テラプレビル使用成績調査（中間集計）				
	発表誌	皮膚アレルギーフロンティア				
	巻号	13	ページ	108-110	出版年	2015
18	発表者	末木博彦				
	論文タイトル	精神科散治療における処方ガイドブック 重症な皮膚有害反応				
	発表誌	精神科治療学				
	巻号	30(増刊号)	ページ	399-400	出版年	2015
19	発表者	末木博彦				
	論文タイトル	皮膚病変を伴う口腔粘膜疾患				
	発表誌	MB ENTONI				
	巻号	179	ページ	18-24	出版年	2015
20	発表者	末木博彦				
	論文タイトル	なじみのない薬疹・薬剤アレルギー				
	発表誌	MB Derma				
	巻号	228	ページ	15-21	出版年	2015
21	発表者	末木博彦				
	論文タイトル	中毒性表皮壊死症				
	発表誌	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ				
	巻号	35	ページ		出版年	2015 印刷中
22	発表者	末木博彦				

	論文タイトル	軽症～中等症の薬疹. 薬疹の診断と治療アップデート～重症薬疹を中心に～.				
	発表誌	医薬ジャーナル社				
	巻号		ページ		出版年	2015 印刷中
23	発表者	末木博彦				
	論文タイトル	医薬品副作用被害救済制度 佐藤伸一、藤本学 編 皮膚科研修ノート				
	発表誌	診断と治療社				
	巻号		ページ		出版年	2015 印刷中
24	発表者	末木博彦				
	論文タイトル	薬疹(DIHS を含む) 上坂 等 編 膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート				
	発表誌	診断と治療社				
	巻号		ページ		出版年	2015 印刷中
25*	発表者	末木博彦				
	論文タイトル	特集 医薬品による重篤副作用への対処法と救済制度 重症薬疹				
	発表誌	昭和学会誌				
	巻号	75 (4)	ページ	385-393	出版年	2015
26*	発表者	末木博彦				
	論文タイトル	咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスゲノム検出法は麻疹や薬疹との早期鑑別に有用である				
	発表誌	日本皮膚科学会雑誌				
	巻号	125 (5)	ページ	1017-1028	出版年	2015

分担研究者：森田栄伸，新原寛之

27*	発表者	Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, <u>Niihara H</u> , Kaneko S, Koga H, Hashimoto T, Morita E				
	論文タイトル	Case of mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to the beta 3 subunit of laminin-332 showing clinically Stevens-Johnson syndrome-like generalized blistering mucocutaneous lesions.				

	発表誌	J Dermatol				
	巻号	42(11)	ページ	1126-8	出版年	2015
28*	発表者	Komatsu-Fujii T, Ohta M, <u>Niihara H</u> , Morita E				
	論文タイトル	Usefulness of rapid measurement of serum thymus and activation-regulated chemokine level in diagnosing drug-induced hypersensitivity syndrome				
	発表誌	Allergol Int				
	巻号	64(4)	ページ	388-9	出版年	2015

分担研究者：椛島健治，中島沙恵子

29*	発表者	Honda T, Kitoh A, Miyachi Y, Kabashima K				
	論文タイトル	Drug Eruption Following High-calorie Infusion: A Possible Systemic Type IV Allergic Reaction to Sulphites.				
	発表誌	Acta Derm Venereol				
	巻号	95(7)	ページ	854-855	出版年	2015
30	発表者	Nakamizo S, Egawa G, Tomura M, Sakai S, Tsuchiya S, Kitoh A, Honda T, Otsuka A, Nakajima S, Dainichi T, Tanizaki H, Mitsuyama M, Sugimoto Y, Kawai K, Yoshikai Y, Miyachi Y, Kabashima K .				
	論文タイトル	Dermal vgamma4(+) gammadelta t cells possess a migratory potency to the draining lymph nodes and modulate cd8(+) t-cell activity through tnf-alpha production.				
	発表誌	J Invest Dermatol				
	巻号	135(4)	ページ	1007-15	出版年	2015
31	発表者	Sawada Y, Honda T, Hanakawa S, Nakamizo S, Murata T, Ueharaguchi-Tanada Y, Ono S, Amano W, Nakajima S, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Kitoh A, Dainichi T, Ogawa N, Kobayashi Y, Yokomizo T, Arita M, Nakamura M, Miyachi Y, Kabashima K				
	論文タイトル	Resolvin e1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses.				
	発表誌	J Exp Med				
	巻号	212(11)	ページ	1921-30	出版年	2015
32	発表者	Shibuya R, Tanizaki H, <u>Nakajima S</u> , Koyanagi I, Kataoka TR, Miyachi Y, Kabashima K				
	論文タイトル	DIHS/DRESS with remarkable eosinophilic pneumonia caused by zonisamide.				

	発表誌	Acta Derm Venereol				
	巻号	95(2)	ページ	229-30	出版年	2015
33*	発表者	Amano W, <u>Nakajima S</u> , Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, Dainichi T, Honda T, Otsuka A, Kimoto Y, Yamamoto Y, Tanimoto A, Matsushita M, Miyachi Y, Kabashima K				
	論文タイトル	The janus kinase inhibitor jte-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling.				
	発表誌	J Allergy Clin Immunol				
	巻号	136(3)	ページ	667-77	出版年	2015
34*	発表者	Tetsuya HONDA, Kenji KABASHIMA				
	論文タイトル	Novel concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis.				
	発表誌	Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.				
	巻号	92(1)	ページ	20-8	出版年	2016

分担研究者：小豆澤宏明

35*	発表者	Hanafusa T, Kato K, Azukizawa H , Miyazaki JI, Takeda J, Katayama I				
	論文タイトル	B-1 B cell progenitors transiently and partially express keratin 5 during differentiation in bone marrow.				
	発表誌	J Dermatol Sci				
	巻号	Epub ahead of print	ページ		出版年	2015
36*	発表者	Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H , Yokomi A, Yokozeki H, Katayama I				
	論文タイトル	Possible association of anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy with the development of scleroderma-like changes with lichen planus.				
	発表誌	Eur J Dermatol				
	巻号	25(5)	ページ	513-5	出版年	2015

分担研究者：橋爪秀夫

37*	発表者	Hashizume H , Fujiyama T, Tokura Y.				
	論文タイトル	Reciprocal contribution of Th17 and regulatory T cells in severe drug allergy.				

	発表誌	J Dermatol Sci				
	巻号	81(2)	ページ	131-4	出版年	2016
38	発表者	Kageyama R, Ueda H, Hashizume H				
	論文タイトル	A case of granulomatous mastitis, erythema nodosum and oligoarthralgia in a pregnant woman with high serum granulocyte-colony-stimulating factor.				
	発表誌	Eur J Dermatol				
	巻号	Epub ahead of print	ページ		出版年	2016
39	発表者	橋爪秀夫				
	論文タイトル	牛肉アレルギーと糖鎖.				
	発表誌	皮膚免疫フロンティア				
	巻号	13(3)	ページ	19-20	出版年	2015
40	発表者	橋爪秀夫				
	論文タイトル	薬疹情報の将来.				
	発表誌	J Environment Dermatol Cutaneous Allergol				
	巻号	9(3)	ページ	151-156	出版年	2015
41*	発表者	橋爪秀夫				
	論文タイトル	薬疹メカニズム.				
	発表誌	ペインクリニック				
	巻号	36(11)	ページ	1437-1447	出版年	2015

分担研究者：高橋勇人

42	発表者	高橋勇人				
	論文タイトル	重症薬疹の特徴と初期診療のポイント.				
	発表誌	ペインクリニック				
	巻号	36(11)	ページ	1469-1480	出版年	2015

分担研究者：阿部理一郎

43*	発表者	Abe R				
	論文タイトル	Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.				

	発表誌	J Dermatol				
	巻号	42(1)	ページ	42-8	出版年	2015
44	発表者	Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Chuganji Y, Tsukuda Y, Tsunematsu S, Sato F, Terasita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuzaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Fujita Y, Abe R , Taniguchi M, Nakagawa M, Asahina Y, Sakamoto N; NORTE Study Group.				
	論文タイトル	Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions.				
	発表誌	Hepato Res				
	巻号	45(8)	ページ	837-45	出版年	2015

分担研究者：外園千恵

45*	発表者	Kim DH, Yoon KC, Seo KY, Lee HS, Yoon SC, Sotozono C , Ueta M, Kim MK				
	論文タイトル	The Role of Systemic Immunomodulatory Treatment and Prognostic Factors on Chronic Ocular Complications in Stevens-Johnson Syndrome.				
	発表誌	Ophthalmology				
	巻号	122(2)	ページ	254-264	出版年	2015
46*	発表者	Ueta M, Sawai H, Sotozono C , Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, Seo KY, Yoon KC, Joo CK, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Ozeki T, Mushiroda T, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Aihara M, Matsunaga K, Sekine A, Pereira Gomes J, Hamuro J, Saito Y, Kubo M, Kinoshita S, Tokunaga K				
	論文タイトル	IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement.				
	発表誌	J Allergy Clin Immunol				
	巻号	135(6)	ページ	1538-45	出版年	2015
47*	発表者	Kaniwa N, Ueta M, Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Sugiyama E, Maekawa K, Takahashi Y, Furuya H, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Tokunaga K, Sotozono C , Aihara M, Kinoshita S, Saito Y				
	論文タイトル	Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis.				

	発表誌	Allergol Int				
	巻号	64(4)	ページ	379-81	出版年	2015
48*	発表者	Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, <u>Watanabe H</u> , Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, <u>Tohyama M</u> , Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction.				
	論文タイトル	Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis.				
	発表誌	Am J Ophthalmol				
	巻号	160(2)	ページ	228-237	出版年	2015
49*	発表者	Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S				
	論文タイトル	Ocular surface reconstruction using stem cell and tissue engineering.				
	発表誌	Prog Retin Eye Res				
	巻号	DOI10.1016/j.preteyeres.2015.07.003. [Epub ahead of print]	ページ		出版年	
50	発表者	外園千恵、稲富勉、中村隆宏、小泉範子、羽室淳爾、木下茂				
	論文タイトル	難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験.				
	発表誌	日本臨床				
	巻号	73(5)	ページ	447-451	出版年	
51	発表者	外園千恵				
	論文タイトル	重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する新医療機器の臨床試験.				
	発表誌	Biophilia				
	巻号	4(2)	ページ	62-69	出版年	2015
52	発表者	外園千恵				
	論文タイトル	重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の臨床試験.				
	発表誌	日本評価				
	巻号	43(別冊)	ページ	203-205	出版年	2015

[VI]

研究成果の刊行物（抜粋）



Monitoring the acute response in severe hypersensitivity reactions to drugs

Tetsuo Shiohara^{a,b}, Yoshiko Mizukawa^a, and Yumi Aoyama^c

Purpose of review

Severe adverse drug reactions (ADRs) including Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) are acute life-threatening conditions. There is the urgent need for reliable, noninvasive and standardized laboratory tests for identifying patients at higher risk of developing severe ADRs.

Recent findings

Although previous studies demonstrated the pathogenic role of TNF- α , IFN- γ , IL-10, perforin/granzyme B, Fas L and granulysin in the development of severe ADRs, there have been no biomarkers predicting progression to severe ADRs. We, therefore, measured serum levels of cytokines/chemokines as well as other biological markers in patients who presented with clinical symptoms suggestive of ADRs at their initial presentation. The results show that sFas L represents a useful early biomarker that can predict the subsequent progression to TEN, but not SJS, particularly when combined with the increase in IL-6 and IP-10. The increased levels of IL-6 and IP-10 are reliable biomarkers predictive of the progression to severe ADRs, such as SJS/TEN and DiHS/DRESS.

Summary

The use of a combination of several early biomarkers, although not sufficiently sensitive or specific on its own when used alone, could increase the diagnostic and prognostic utility for the prediction of severe ADRs.

Keywords

adverse drug reactions, biomarkers, cytokines, virus

INTRODUCTION

Although severe adverse drug reactions (ADRs) are uncommon, these reactions can occur in anyone who takes drugs: the list of drugs causing severe ADRs in susceptible individuals is constantly growing. Among severe ADRs, the most serious and potentially life-threatening ADRs are Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Because these severe ADRs initially present with a wide variety of clinical manifestations and the clinical course and pattern are unpredictable, it is quite difficult to label cutaneous lesions as severe ADRs in the early stage of disease before clinical signs compatible with severe ADRs develop. Indeed, the diagnosis of severe ADRs relies almost entirely on the presence of clinical symptoms and histopathological findings of the involved target organs, and there are no currently used laboratory tests that can predict

the risk of developing severe ADRs. Thus, there is the urgent need for reliable laboratory tests for identifying patients at higher risk of developing severe ADRs. Another diagnostic dilemma is determining whether eruptions occurring during viral or bacterial infections could be the result of medications or the infection itself. In this regard, Yoon *et al.* [1] reported that procalcitonin levels were preferentially increased in patients with bacterial infection, but not in those with delayed-type drug hypersensitivity. Thus, monitoring procalcitonin

^aDepartment of Dermatology, ^bDivision of Flow Cytometry, Kyorin University School of Medicine, Tokyo and ^cDepartment of Dermatology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

Correspondence to Tetsuo Shiohara, MD, PhD, Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. Tel: +81 422 47 5511 Ext 3562; fax: +81 422 41 4741; e-mail: tpsio@ks.kyorin-u.ac.jp

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015, 15:294–299

DOI:10.1097/ACI.0000000000000180

KEY POINTS

- The increase in serum sFas L, IL-6 and IP-10 at the initial presentation represents a useful early biomarker that can predict the subsequent progression to TEN, but not SJS.
- The increased levels of IFN- γ , IL-7 and IL-10 at the initial presentation may be a useful predictor of SJS patients who will not progress to TEN.
- Identifying patients with a high risk of subsequently progressing to severe ADRS by the use of a combination of several early biomarkers is relevant for clinical decision-making.

levels can help clinicians distinguish ADRs from bacterial infections, although this biomarker has not been validated in a blind manner using samples from different institutions.

This review discusses profiling the most clinically relevant biomarkers of severe ADRs for discovering safe and effective treatment modality to reduce morbidity and mortality that might be more effective if introduced early.

CYTOKINES RELEVANT FOR THE DEVELOPMENT AND RESOLUTION OF ADVERSE DRUG REACTIONS

Because severe ADRs are considered to be T-cell-mediated [2,3], a number of previous studies investigated whether cytokines/chemokines released from activated T cells and other immune cells could play a key role in the development of these severe ADRs. Because cytokine/chemokine production and release are a complex and tightly controlled and sequentially orchestrated process, it is possible that cascades of cytokines/chemokines initially responsible for the development of inflammatory responses could later be not involved or alternatively involved in the resolution process, more likely is the combinatorial and sequential involvement of different sets of cytokines and soluble mediators, one or the other being more dominant at particular stages in the disease process.

Fixed drug eruption (FDE) is thought to be a simplified disease model for elucidating the mechanism(s) of how skin inflammation is induced by skin-resident T cells in severe ADRs [4,5]. A complicated multistep process from the initiation of inflammatory responses to eventual tissue damage observed in severe ADR lesions could be examined in sequence by following the evolution of individual FDE lesions after clinical challenge with the causative drug, because in this entity controlled

administration is safe and is still the most reliable method for establishing the causative drug in FDE [6]. The similarity between SJS/TEN and FDE, particularly the generalized form of FDE, in clinical features and histologic patterns has been proposed by several authors [7–9].

We, therefore, asked whether sequential cytokine measurements after clinical challenge in patients with the generalized form of FDE clinically and histologically mimicking SJS/TEN could provide the unique opportunity of following the evolution of drug-induced immune responses that may otherwise result in the development of SJS/TEN. Because our previous unpublished studies showed that cytokine/chemokine levels have returned to normal 1 month after clinical resolution, we analyzed the serum levels of cytokine/chemokines before and after challenge in patients with the generalized form of FDE who were challenged with the causative drug more than 1 month after clinical resolution. Such generalized form of FDE could be analyzed as a single disease process occurring early in the disease course of severe ADRs because mechanisms involved in drug-induced T-cell activation start as soon as the causative drug is administered. We expected that biomarkers involved in various stages of drug-induced immune responses will be identified that correlate with clinical or subclinical symptoms.

As shown in Table 1 [7], serum TNF- α and IL-8 levels were elevated dramatically at 3 h after clinical challenge, the earliest time point we examined, at which time slight erythema appeared as the initial symptoms [10]. The marked elevation of TNF- α and IL-8 levels was associated with an onset of a low fever, but not with abnormal laboratory findings, such as elevated C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). The levels of TNF- α reached its maximum at 5.5 h and remained elevated at 5.5–9 h, whereas the IL-8 levels peaked at 3 h and decreased thereafter. The decrease in the IL-8 levels at 5.5 and 7 h was associated with the elevation in the IL-6 and IL-10 levels; circulating IL-10 was first detected at 5.5 h, peaked at 7 h and decreased thereafter. A gradual increase in the IFN- γ levels was observed at 3–9 h; but the IFN- γ levels after clinical challenge did not reach those observed on her first presentation (data not shown), probably because of systemic prednisone given at 9 and 12 h that may have prevented further production of IFN- γ . Of note was our observation that IL-10 levels were first detected at 5.5 h after challenge, at the time when circulating proinflammatory cytokine (TNF- α , IL-6 and IL-8) levels began to decrease, and the IL-10 levels at various time points showed a clear-cut inverse relationship with the corresponding TNF- α , IL-6 and IL-8 levels. In view of the action

Table 1. Serum cytokine levels before and after clinical challenge in a patient with generalized fixed drug eruption (modified from the data presented in reference [7])

	TNF- α (pg/ml)	IFN- γ (IU/ml)	IL-10 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)
Before challenge	21.5	<0.03	<1.4	7.0	<6.3	<4.9
3 h	130.0	0.03	<1.4	76.0	<6.3	7.0
5.5 h	135.0	1.00	170.0	33.0	85.8	<4.9
7 h	115.0	1.65	245.0	27.0	160.5	<4.9
9 h ^a	115.0	3.20	138.0	54.0	166.5	<4.9
24 h ^b	<5.5	1.10	<1.4	<3.0	<6.3	<4.9

^aBefore administration of systemic corticosteroids.

^b16 h after administration of systemic corticosteroids.

of IL-10 on immune responses [10–13], elevated levels of serum IL-10 during the development of ADRs could reflect an appropriate response that serves to protect tissues from destructive auto-immune attack by activated tissue-resident T cells [4,5] and the relative balance between IL-10 and proinflammatory cytokines in a disease tissue would influence whether the inflammation progresses to the life-threatening outcome (severe ADRs) or is suppressed (FDE). If so, the levels of IL-10 may have prognostic value in the setting of ADRs. Indeed, our unpublished observation indicates that serum IL-10 levels were never elevated despite dramatic increases in proinflammatory cytokine levels in a patient with TEN who resulted in the fatal outcome. Contrary to this finding, however, recent studies have demonstrated that increased serum IL-10 levels can also be detected in patients with TEN [14]. In this regard, we found that IL-10 was not elevated in association with progression to TEN, as described later. Another important factor is the timing of IL-10 production, which can determine the outcome of drug-induced immune responses. Thus, our data provide one potential explanation for why drug-induced immune responses in the generalized form of FDE resolve spontaneously upon discontinuation of the causal drug despite the clinical and histological resemblance to TEN: whether IL-10 can be produced at a relatively early time point after drug introduction may determine whether the patient has self-limited FDE or progress into TEN. It is apparent, however, that measurements of single cytokine are not sufficiently sensitive on its own for identifying patients at higher risk of severe ADRs.

COMBINATION OF MULTIPLE BIOMARKERS FOR PREDICTION OF DEVELOPING SEVERE ADVERSE DRUG REACTIONS

Although numerous previous studies [15–24] demonstrated the pathogenic role of soluble mediators including cytokines/chemokines secreted by

different immune cells including TNF- α , IFN- γ , IL-10, perforin/granzyme B, Fas L and granulysin, there are few biomarkers or prognostic tests available to predict disease progression that can be used in clinical routine for diagnosis and to monitor patients with ADRs. In this regard, the simultaneous use of these biomarkers may increase specificity and sensitivity as a diagnostic tool. We, therefore, determined serum levels of various cytokines/chemokines in patients with various types of ADRs at their initial presentation before the appearance of typical clinical symptoms. We sought to elucidate a characteristic cytokine profile associated with each clinical phenotype and possibly linked to the pathogenesis, because thus far no studies have addressed cytokine/chemokine profiles predictive of progression to severe ADRs in patients with ADRs at their initial presentation before treatment.

Because we sought to determine which combination of cytokines/chemokines could identify patients who eventually progressed to severe ADRs, serum samples were obtained from patients who were initially presented with clinical symptoms suggestive of ADRs or viral infections and were eventually diagnosed as the following six categories: SJS, TEN, DiHS/DRESS, generalized FDE, maculopapular ADR and viral exanthema: excluded were patients who had received systemic corticosteroids before the initial presentation. Diagnosis of each phenotype was made at later times based on their criteria.

As shown in Fig. 1, the IL-6 and IP-10 levels were significantly higher in SJS/TEN and DiHS patients, in particular those in TEN were the highest: they may reflect the severity of the disease (Mizukawa Y *et al.* article submitted). The IL-16 levels were significantly increased in FDE, SJS and DiHS/DRESS patients, but not in TEN patients. These results clearly indicate that increased levels of IL-6 and IP-10 in sera are reliable biomarkers predictive of the progression to severe ADRs such as SJS/TEN and probably DiHS/DRESS. Because increased IL-6 and interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) levels