

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患克服研究事業**

**患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立**

**平成 24 25 年度 総合研究報告書**

**主任研究者 外園千恵**

**平成 26 ( 2 0 1 4 ) 年 3 月**

## 目 次

I . 総合研究報告		
患者支援に基づくSJS/TEN後遺症の発症予防と治療法の確立	-----	2
外園千恵		
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	20
III . 資料・研究成果の刊行物・別刷	-----	24

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群 (SJS) その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に伴う重篤な眼障害は、高度の視力障害が後遺症となり社会復帰が極めて困難となる。そこで患者会と連携し、双方向性に情報交換を行い、稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムを構築すること、SJS/TEN による後遺症を回避するために有効な治療法及び予防法を確立することを目的に本研究を実施した。国内実態調査および自験例の調査を行い、いずれにおいても、急性期の眼障害が重度な患者は発症年齢が若く、被疑薬として非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) の占める割合が高かった。治療ガイドラインで示した方法の検証とを行い、ステロイドパルス療法で死亡例はなく、また重症の細菌感染症を認めなかった。ベタメタゾン点眼が、眼後遺症の軽減に有用であることが示された。眼粘膜障害を伴う重症薬疹 SJS/TEN と関連を示す HLA-A\*0206 は、感冒薬、特にアセトアミノフェンが関与して発症する SJS/TEN と強い関連を示し、感冒薬関連 SJS/TEN 発症の HLA マーカーになる可能性が示唆された。症例集積ネットワーク等を通じて集積した SJS/TEN 症例で原因薬剤別に関連解析を行い、患者会会員の匿名性を確保して症例を集積できる手順を構築した。本疾患に関する WEB を構築し、本疾患の啓発および後遺症患者への情報発信が可能となった。

## A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に伴う重篤な眼障害は、高度の視力障害が後遺症となり社会復帰が極めて困難となる。患者会会員のほとんどは視力障害を有する眼後遺症患者であるが、このような眼後遺

症に有用な治療について国際的なコンセンサスを得たものはない。また新規発症する患者の眼後遺症を回避できていない。

両疾患は 2005 年に研究班から診断基準と治療指針が提示され、眼所見が副所見に記載した。しかし発症が稀なことから社会での認知度は低く、発症時の診断と治療に

未だ混乱がみられる。また治療指針の有用性について多数例での検証が必要である。

本研究の目的は、患者会と連携し、双方向性に情報交換を行い、稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムを構築し、SJS/TENによる後遺症を回避するために有効な治療法及び予防法を確立することである。

## B. 研究方法

### 1) 眼後遺症患者の調査・解析

自験例の調査：京都府立医科大学眼科を受診し、詳細な病歴を聴取した200例を対象として、現在の視力、発症年齢、感冒様症状の有無、薬剤履歴、発症時の診断について検討した。

国内実態調査：2005-2010年に国内で発症した247例（SJS 168例、TEN 79例）を対象に、急性期眼障害を4段階（グレード0；眼障害なし、グレード1；結膜充血のみ、グレード2；偽膜形成もしくは角膜びらんのいずれか、グレード3；偽膜形成と角膜びらんの両方あり）に分類した眼重症度スコアを用いて、眼障害の程度と患者背景（年齢、性別、被疑薬等）の関連を検討した。

### 2) 治療指針の検討

ステロイドパルスの効果

治療指針の第1選択とされているステロイドパルスについて、2007年～2011年に杏林大学病院皮膚科においてSJSあるいはTENと診断され、入院加療し

た患者8人(男性3名、女性5名)を対象に、メチルプレドニゾロンパルス療法の臨床的有用性、バイオマーカーの変動を解析した。

ベタメタゾン点眼の効果

治療指針に記載した急性期ベタメタゾンの有用性を検証するため、2005-2010年に国内で発症した247例における急性期の眼局所治療と眼後遺症の関連を検討した。

### 3) 患者素因の解析

自験例の検討：眼合併症を伴うSJS患者の約8割が感冒薬による発症であることから、感冒薬関連SJS/TENに絞って、その遺伝子素因の解析を行った。具体的には、HLA解析を行った。眼合併症を伴うSJS患者110名と眼粘膜障害を伴うSJS/TEN患者162名のうち、風邪薬がその発症に関与する患者131名（そのうち、アセトアミノフェンが関与する患者59名）と健常コントロール419名のHLA-A,B,Cを解析した。末梢血からDNAを採取、PCR-SSOP法によりHLAのタイピングを行った。

症例集積ネットワーク等を通じて集積したSJS/TEN症例の検討：220例（疑い例を含む）を対象に原因薬物の特定を行い、眼障害、呼吸器障害を起こしやすい原因薬物を検討した。また原因薬物毎に、SJS/TENの発症と関連するHLAのタイプを探索した。

### 4) 患者支援ホームページの開設

突然に発症して本疾患を初めて知る急性期の患者、および後遺症に長く患い治療を求める慢性期の患者の双方に情報を提供するWEBの開設にむけて、ニーズの検証を行い、手法について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。また患者由来の試料はすべて、インフォームドコンセントを得たうえで採取し、本研究に用いた。

京都府立医科大学医学倫理審査委員会

- Stevens-Johnson症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)の眼合併症に関する疫学調査(承認番号E-393、承認日平成24年5月14日)
- Stevens-Johnson症候群に対する遺伝子多型解析(承認番号G-120、承認日平成23年12月22日)
- 難治性角結膜疾患に対するHLAならびに遺伝子多型解析(承認番号G-142、承認日平成24年11月5日)
- 眼表面炎症性疾患の病態に関する研究(承認番号C-1233、承認日平成24年11月5日)
- 難治性角結膜疾患に対する自家培養口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験(承認番号R-28、承認日平成23年3月15日)
- 重症STEMセル疲弊症に対するカスタ

ムメイドスクレラルコンタクトレンズの開発及び性能評価(承認番号C-662、承認日平成22年1月15日)

杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会

- アレルギー炎症性皮膚疾患・ウイルス性発疹症の病態と重症化因子の解明」という研究課題名で承認(承認番号No.H22-077-06)

## C. 研究結果

### 1) 眼後遺症患者の調査・解析

自験例の調査：発症年齢は0-78歳(平均29.4歳)、年代別では9歳以下が38例(22.4%)と最多であった。記憶の明らかな164例中131例(79.9%)で前駆症状として感冒様症状を伴い、被疑薬は多い順に非ステロイド系消炎剤(NSAIDs)57例、総合感冒薬45例、抗生物質46例であった。代表的被疑薬である抗てんかん薬は11例と少なく、痛風治療薬は3例であった。発症時に眼科、皮膚科、内科、小児科、救急、耳鼻咽喉科に受診しており(いずれも10例以上)、確定診断前に告げられた病名として麻疹、水痘、風疹、ヘルペス、結膜炎がみられた。最良矯正視力は150眼(44.4%)が0.1未満であった。

国内実態調査：SJSとTENのいずれも、急性期眼障害が高度であるほど患者年齢が若い傾向があり、眼障害なし群の年齢(中央値：SJS62歳、TEN67歳)に比べて眼障害の最重症群では年齢が10

歳以上若かった（中央値：SJS33.5歳、TEN38歳）。急性期の眼障害が高度なほかに被疑薬として総合感冒薬と非ステロイド系解熱鎮痛薬（NSAID）が占める割合が高く、逆に抗生物質、抗てんかん薬、痛風治療薬が占める割合が低い傾向を認めた。多変量解析では年齢、NSAID、抗生物質の関与を認めた（それぞれ $P=0.0515, 0.0489, 0.0258$ ）。

国内実態調査および自験例のいずれの調査でも、急性期の眼障害が重度な患者は発症年齢が若く、被疑薬として非ステロイド系消炎剤（NSAIDs）の占める割合が高かった。

## 2）治療指針の検討

### ステロイドパルスの効果

メチルプレドニゾロンパルス療法で治療した症例は平均 12.7 日で皮膚の上皮化を得ており、経過中重篤な副作用はみられなかった。また、本治療後に血清中における炎症性サイトカインのみならず、抗炎症性サイトカインも同様に有意に減少した。

検討に供した症例の SCORTEN による予測死亡数は 1.6 人と算出されたが、今回のステロイドパルス療法では死亡例はなかった。ステロイドパルス療法後に発熱が持続した 2 例では、ミニパルス療法が追加され軽快した。完全な表皮の上皮化は  $12.7 \pm 7.5$  日（7～28 日）であった。1 例でステロイドパルス療法後に表皮剥離面積の拡大が認められたため、血漿交換療法を施行した。

肺炎、敗血症、腎盂腎炎などの重症の細菌感染症は認められなかったが、2 例でサイトメガロウイルス抗原血症がそれぞれ 10 日目と 25 日目に検出され、7 日間ガンシクロビルを投与し、抗原血症は陰性化した。B 型肝炎ウイルスキャリア例ではステロイドパルス療法後にウイルス量が増加したため内科専門医により B 型肝炎ウイルス治療薬が投与され軽快した。1 例でステロイドパルス療法後に高血圧が出現し、降圧薬の投与を行った。眼合併症はなかった。

### ベタメタゾン点眼の効果

SJS と TEN のいずれも、急性期の眼重症度スコアが高いほど、眼後遺症発現の割合が高かった。SJS における治療因子では、眼重症度スコアが重度（3 点）の症例に対するベタメタゾン投与の有無で後遺症発現割合が有意に異なり、投与なしでは 7 例全例で発現していたが、使用ありでの発現割合 53.9%（7/13）であった。

TEN において、眼重症度スコアが軽度（1 点）の症例ではベタメタゾン投与なしで 35.7%（5/14）で発現が認められたのに対して、投与ありは 8 症例の全例で発現なしであった。

## 3）患者素因の解析

自験例の検討：HLA-A\*0206の保持者頻度は、コントロールでは13.6%であったが、眼粘膜障害を伴ったSJS/TEN患者では42.0%（ $p=8.5 \times 10^{-14}$ ,  $P_c=1.5 \times 10^{-12}$ ）

OR=4.6)、そのうち風邪薬が関与する患者では47.3%( $p=2.8 \times 10^{-16}$ ,  $P_c=5.0 \times 10^{-15}$ , OR=5.7)、さらにそのうちアセトアミノフェンを内服した患者では52.5%( $p=5.0 \times 10^{-13}$ ,  $P_c=9.0 \times 10^{-12}$ , OR=7.0)であった。つまり、これらの結果は、HLA-A\*0206が、眼粘膜障害のHLAマーカーというよりは、感冒薬関連SJS/TEN、特に、アセトアミノフェン関連SJS/TENのHLAマーカーになりうることを示唆している。

症例集積ネットワーク等を通じて集積したSJS/TEN症例の検討：後遺症としてQOLを著しく低下させる主な傷害は、眼症状と呼吸器障害である。今回、SJS/TEN発症の急性期の合併症として重篤な眼症状と呼吸器障害を発生しやすい原因薬物の検討を行った。

#### 1-1) 急性期眼症状

ケースカードに眼症状があった症例数は197例で、急性期眼症状なし群(グレード0)が42例、グレード1が95例、急性期眼症状重篤群(グレード2以上)が60例であった。急性期重篤眼症状の平均発生率は30.5%であった。

SJS/TENを発症する前に、セフェム系抗生物質、ロキソプロフェン、非ステロイド性消炎解熱鎮痛剤(NSAIDs)を除く解熱鎮痛剤を処方されていた患者では、急性期重篤眼症状の発生率が高く、セフェム系抗生物質及びNSAIDsを除く解熱鎮痛剤服用群では、有意で

あった( $p=0.0391$ ,  $p=0.0185$ )。なお、NSAIDsを除く解熱鎮痛剤としては、主としてアセトアミノフェンが投与されていた。また、爪の脱落があった症例群の方が有意に急性期の眼症状が重篤であった( $p=0.0485$ )。なお、急性期眼症状の重篤度に性別の影響は認められなかった。

#### 1-2) 肺障害

ケースカードに呼吸器障害の有無が記載されていた症例数は207例で、呼吸器障害を伴った症例は28症例、平均呼吸器障害発生率は13.5%であった。性別及び発症時の年齢は、呼吸器障害発生とは関連がなかった。

#### 2) HLAとの関連解析

芳香族性抗てんかん薬誘因性SJS/TENの発症と関連するHLAのタイプを探索した。SJS/TEN発症の2ヶ月以内に、ゾニサミド、フェノバルビタールあるいはフェニトインを服用していた症例が、それぞれ、12例、8例、及び、9例あった。HLA-A\*02:07のアレル頻度は、ゾニサミド誘因性SJS/TEN群では41.7%、日本人母集団では、6.81%であり、優性モードにおける比較では、前者が検定の多重性調整後も有意に高かった( $P_c=0.0176$ )。HLA-B\*51:01のアレル頻度は、フェノバルビタール誘因性SJS/TEN群、フェニトイン誘因性SJS/TEN群では、75.0%及び55.6%であり、日本人母集団におけるアレル頻度は15.2%であった。

優性モードにおける比較では、フェノバルビタール誘因性 SJS/TEN 群では、検定の多重性調整後も有意に頻度が高かった ( $P_c = 0.0042$ )。本研究のサンプルサイズは十分とは言えないが、これらの結果は、HLA-A\*02:07 及び HLA-B\*51:01 が、ゾニサミド誘因性 SJS/TEN 及びフェノバルビタール誘因性 SJS/TEN の危険因子であることを示唆している。

抗てんかん薬以外の薬剤を原因とする SJS/TEN では、クラリスロマイシン服用例が 10 例あったが、そのうち 2 例が日本人母集団における頻度が非常に低い HLA-B のあるタイプを保有しており、患者群におけるアレル頻度は多重性の補正後も母集団に比較して有意に高かった。SJS/TEN を発症する 2 ヶ月以内にセフェム系抗生物質を服用していた症例は疑い例を含めると 21 例あったが、HLA-DRB1 のひとつのタイプとの強い関連性が認められた。

### 3) 患者会会員が研究協力する場合の手続きの検討

SJS 患者会を、国立衛研で構築した重篤副作用症例集積システムにおける患者が受診している医療機関とみなして、システムを構築した。患者会の責任者（法律上の守秘義務を有する医療資格保有者とする）には、患者に対する同意取得のための説明、書面での同意書の取得を依頼する。SJS/TEN 以外の症

例が登録されることのないように、SJS 患者会における研究対象者は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) へ副作用救済制度適用申請時に PMDA へ提出した診断書 (診断書) 及び PMDA からの決定通知書 (決定通知書) を提出できる会員に限った。

### 4) 患者支援 HP の開設

患者は正確な医学情報と社会保障に関する情報を求めている。一方で、患者の治療にあたる医療関係者も、本疾患が稀であることから診断と治療に関する情報を求めている。患者向けと医療関係者向けの 2 方向性に情報発信できる新規 HP を作成した。

患者向けには、用語説明、症状から診断に繋がる説明を行う。社会保障制度を知らないままに経過することが多いことから、社会保障に関する具体的な解説を行うものとした。

治療にあたる医師と、双方向性に情報を交換できる方法を開発した。「なりすまし」による誤った情報に振り回されないよう、登録フォーム入力後に本人であることを確認して承認する。システムを今後、症例登録に発展させる予定である。

## D. 考察

SJS/TEN の眼後遺症患者は、発症年齢が若く、被疑薬として NSAIDs、感冒薬を多く認めた。一方で新規発症患者の調査結果においても、発症年齢が若く、被疑薬が NSAIDs あるいは総合感冒剤であれば急性

期の眼障害の程度が重症化しやすいことが示された。異なる対象群で同じ結果を得たことより、若年者で NSAIDs、感冒薬が関与する SJS は眼障害が重篤化すると考えられた。

本研究のステロイドパルス療法では、SCORTEN 評価で予測された死亡例はなく、有効と評価できる。また、ステロイド大量投与のために懸念された重症の細菌感染症は認められなかった。メチルプレドニゾンパルス療法は SJS/TEN に対して 1 つの有効な治療手段と位置づけられる。

また治療ガイドラインで示したベタメタゾン点眼が、眼後遺症の軽減に有用であることが示された。

眼後遺症を伴う慢性期 SJS 患者は、発症時に内科、小児科、救急、に受診し、別診断が最初になされる傾向があった。初期診断においてこれらの診療科との連携が必要であり、診断基準および及び治療指針の普及に努める必要がある。

眼粘膜障害を伴う重症薬疹 SJS/TEN と関連を示す HLA-A\*0206 は、感冒薬、特にアセトアミノフェンが関与して発症する SJS/TEN と強い関連を示し、感冒薬関連 SJS/TEN 発症の HLA マーカーになる可能性が示唆された。

SJS/TEN のバイオマーカー探索研究では、原因薬剤別に関連解析を行う必要があり、原因薬剤別に十分な症例数を集積することが重要である。SJS 患者会には多くの SJS/TEN 発症者が参加しており、重篤な副

作用の予防のために役に立ちたいという会員の意思、多くの症例を集積するために協力を依頼したいという SJS/TEN 遺伝子多型研究班の思いは一致していた。患者会会員の匿名性を確保できる手順を構築し、倫理委員会の承認を得ることが出来て、症例の集積を開始した。SJS 患者会の協力を得ることにより、我が国における SJS/TEN の症例集積を促進することができる。

## E. 結論

SJS/TEN 発症と眼障害の重篤化には、被疑薬、発症年齢、遺伝子多型と HLA が関与し、若年者で NSAIDs、総合感冒薬が関与する SJS/TEN は眼障害が重篤化する可能性が高い。メチルプレドニゾンパルス療法とベタメタゾン点眼による早期治療は予後改善に結びつくと考えられた。

本疾患に関する情報を集約、提供するホームページは、予後改善に繋がるものであり、さらなる医学研究を促進すると考えられた。

## F. 研究発表

### 外園千恵

#### 1) 国内

原著論文による発表 2 件

口頭発表 10 件

#### 論文発表

1. 中路進之助, 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA class I 解析. 日本眼科学会雑誌, 116(6): 581-587, 2012.
2. 日野智之, 外園千恵, 稲富勉, 福岡秀記, 中村隆宏, 永田真帆, 小泉範子, 森和彦, 横井則彦, 木下茂: 羊膜移植の適応と効果. 日眼会誌 116(4): 374-378, 2012.

#### 学会発表

1. 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, 2012.7.15.
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, 2012.9.15.
3. 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, 2012.10.25.
4. 上田真由美, 外園千恵, 木下茂. 風邪薬が誘因と考えられる Stevens-Johnson 症候群の HLA 解析. 第 34 回日本炎症・再生医学会, 京都, 2013.7.7.
5. 中村隆宏, 外園千恵, 稲富勉, 木下茂. 難治

性角結膜疾患に対する培養口腔粘膜上皮シート移植の橋渡し研究. 第 12 回日本組織移植学会総会・学術集会, 埼玉, 2013.08.03.

6. 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, 2013.11.01.
7. 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. 第 58 回日本人類遺伝学会, 仙台, 宮城県, 2013.11.23.
8. 森川恵輔, 外園千恵, 稲富勉, 中村隆宏, 横井則彦, 松尾俊康, 木下茂. 先進医療としての羊膜移植の現状と有効性. 角膜カンファランス 2014 (第 38 回日本角膜学会総会, 第 30 回日本角膜移植学会). 沖縄, 2014.01.30.
9. 宮村有佳, 外園千恵, 上田真由美, 木下茂. 瞼々癒着を生じた急性期 Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 角膜カンファランス 2014 (第 38 回日本角膜学会総会, 第 30 回日本角膜移植学会). 沖縄, 2014.01.30.
10. 上田真由美, 外園千恵, 木下茂. アセトアミノフェン関連 Stevens-Johnson 症候群の HLA class I 解析. 第 118 回日本眼科学会総会, 東京, 2014.04.04.

#### 2) 海外

原著論文による発表 15 件

口頭発表 9 件

#### 論文発表

1. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A\*0206 with TLR3 Polymorphisms Exerts More than Additive Effects in Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Surface Complications. PLoS One. 2012; 7(8):e43650.
2. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in

- conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. *BMJ Open*. 2012 Oct 11; 2(5).
3. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S: Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells. *Cornea*. 2012; 31(11): 1294-1298.
  4. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, Kinoshita S: Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5): 1413-1416.e11.
  5. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S: Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130(2): 249-251.
  6. Kaido M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, 他 5 名. The relation between visual performance and clinical ocular manifestations in stevens-johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. 154(3):499-511,2012.
  7. Sotozono C, Fukuda M, Ohishi M, Yano K, Origasa H, Saiki Y, Shimomura Y, Kinoshita S. Vancomycin Ophthalmic Ointment 1% for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections: a case series. *BMJ Open*. 29;3(1). e001206, 2013.
  8. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*. 13(1):60-9, 2013.
  9. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta,M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol*, 120(1):193-200, 2013.
  10. Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N. In Silico Risk Assessment of HLA-A\*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *J Toxicol*. 514068, 2013.
  11. Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, Hasegawa R, Furuya H, Ikeda H, Takahashi Y, Muramatsu M, Tohkin M, Ozeki T, Mushiroda T, Kubo M, Kamatani N, Abe M, Yagami A, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Aihara M. Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. SpecificHLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects.*Pharmacogenomics*. 14(15):1821-31, 2013.
  12. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Rebamipide suppresses PolyI:C-stimulated cytokine production in human conjunctival epithelial cells.*J Ocul Pharmacol Ther*. 29(7): 688-93, 2013.
  13. Kinoshita S, Awamura S, Nakamichi N, Suzuki H, Oshiden K, Yokoi N, Rebamipide

- Ophthalmic Suspension Long-term Study Group. A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye. *Am J Ophthalmol.* 157(3), 2014.
14. Watanabe A, Sotozono C, Ueta M, Shinomiya K, Kinoshita S, Kakizaki H, Selva D. Folliculitis in clinically "quiet" chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 30(1) : 80-82, 2014.
  15. Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, Kinoshita S. Independent strong association of HLA-A\*02:06 and HLA-B\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *Sci Rep.* 4:4862,2014.
  3. 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, 2012.11.11.
  4. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Anti-inflammatory effect of rebamipide on the ocular surface. XX Biennial Meeting of the International Society for Eye Research, Leuven, Belgium, 2013.3.21.
  5. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita K. The effect of rebamipide eye drops on allergic conjunctivitis with giant papilla. The EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)-WAO (World Allergy Organization) Congress 2013, Milano, Italy 2013.6.25
  6. Ueta M, Sotozono C, Koga A, Yokoi N, Kinoshita S. Anti-inflammatory effects of rebamipide eye drops on allergic conjunctivitis. 2013 TFOS (7th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface) Taormina, Sicily, Italy, 2013.9.20
  7. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S. HLA analysis of cold medicine related Stevens-Johnson syndrome with ocular complication in Japan. 2013 Annual Meeting of the Asian Association for Research in Vision and Ophthalmology (Asian ARVO), New Delhi, India, 2013.10.29.
  8. Sotozono C, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Hashimoto K. Etiologic Features Of Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis With

#### 学会発表

1. 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, 2012.5.8.
2. 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. 2012.6.1.

Ocular Involvement. 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.16-17.

9. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S. HLA markers of cold medicine related Stevens Johnson Syndrome . 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.17.

## 狩野葉子

### 1) 国内

原著論文による発表 1 2 件  
口頭発表 1 2 件

## 論文発表

1. 狩野葉子：キナーゼ阻害薬（グリベック?, ネクサバル?, スーテント?）, 薬剤と皮膚疾患, 日常診療に役立つ最新情報. 皮膚臨床 54(11);1510-1514:2012.
2. 狩野葉子: 蕁麻疹 医薬品副作用学(第2版) 薬剤の安全使用アップデート III. 副作用各論 皮膚 日本臨床社, 70 (増刊6) :503-506, 2012.
3. 狩野葉子：急性汎発性発疹性膿疱症. 医薬品副作用学(第2版) 薬剤の安全使用アップデート III. 副作用各論 皮膚 日本臨床社, 70 (増刊6) :498-491, 2012.
4. 狩野葉子：今月のことば 424, 基準値内の検査結果から学ぶこと. アレルギーの臨床 32(8);13:2012.
5. 狩野葉子、塩原哲夫：重症薬疹の治療指針 臨床 66(5): 115-118, 2012.
6. Shiohara Y, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Dermatology. 3rd Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Elsevier. New York. 2012, p.183-202.
7. 狩野葉子:重症薬疹 診断・鑑別. アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京, 診断と治療社, 2012. 4.25, p.351-353.
8. 狩野葉子:重症薬疹 治療. アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京,

診断と治療社, 2012. 4.25, p.354-356.

9. 狩野葉子:重症薬疹 日常生活の指導 アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京, 診断と治療社, 2012. 4.25, p.359-360.
10. 稲岡峰幸、狩野葉子、塩原哲夫:フェニトインによる薬疹後に帯状疱疹を続発した例: 皮膚病診療 35:35-38, 2013.
11. 狩野葉子: 見逃したくない皮膚症状 ~ 全身疾患を診断するための考え方 薬剤性過敏症症候群. Modern Physician 33; 995-998:2013.
12. 狩野葉子: 薬剤性過敏症症候群の治療. 臨床免疫・アレルギー科 59; 471-476: 2013.

## 学会発表

1. 狩野葉子：シンポジウム 重症薬疹の診断と治療 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の治療について, 第24回日本アレルギー春季臨床大会, 大阪, 2012.5.13
2. 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7例. 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, 2012.7.14.
3. 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. 日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25-28.
4. 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. 第日本皮膚科学会 847 回東京地方会(城西地区), 東京, 2013.1.19.
5. 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, つくば市, 2013.3.9.
6. 佐藤洋平、平原和久、狩野葉子: 肺アスペルギルス症患者に生じた急性汎発性発疹性膿

疱症(AGEP). 日本皮膚科学会 第 848 回東京地方会(城西地区), 東京, 2013.5.18.

7. 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, 2013.6.15.
8. 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, 2013.11.30.
9. 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, 2013.11.30.
10. 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, 2013.11.30.
11. 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, 2013.12.1.
12. 佐藤洋平、平原和久、狩野葉子、塩原哲夫: 薬剤生過敏症候群(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, 2013.12.21.

## 2) 海外

原著論文による発表 10 件  
口頭発表 8 件

## 論文発表

1. Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K,

Shiohara T: Human herpesvirus 6 reactivation in drug-induced

hypersensitivity syndrome and DRESS validation score. *Am J Med* 125(7): e9-e10, 2012.

2. Shiohara T, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in drug allergy. *Expert Review of Dermatology* 7:539-547, 2012.
3. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy* 97: 122-138, 2012.
4. Onuma H, Tohyama M, Imagawa A, Hanafusa T, Kobayashi T, Kano Y, Ohashi J, Hashimoto K, Osawa H, Makino H: High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(12), 2012.
5. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 68(5):721-728, 2013.
6. Hirahara K, Kano Y, Asano Y, Shiohara T: Osteonecrosis of the femoral head in a patient with Henoch-Sch?nlein purpura and drug-induced hypersensitivity syndrome treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 93(1):85-86, 2013.
7. Kano Y, Shiohara T: Long-term outcome of patients with severe cutaneous adverse reactions. *Dermatologica Sinica* 31:211-216, 2013.
8. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, Aoyama Y, Shiohara T : Methylprednisolone pulse therapy for

Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Clinical evaluation and analysis of biomarkers. J Am Acad Dermatol 69:496-498, 2013.

9. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T : Short-and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. J Am Acad Dermatol 68:721-728, 2013.
10. Shiohara T, Ushigome U, Kano Y : Crucial role of viral reactivations in the development of severe drug eruptions. Clinical Reviews in Allergy & Immunology [in press]

#### 学会発表

1. Kano Y: Complications and sequelae of severe drug reactions. 5th Drug hypersensitivity meeting, Munich, April 13, 2012.
2. Hirahara K, Kano 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 17, 2012.
3. 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. The 2012 Joint Meeting of the American Academy of Ophthalmology and the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, November 11, 2012.
4. 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.

5. 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.
6. Kano Y. Long-term outcome of patients with DIHS/DRESS in a single insititution. 8th International congress on cutaneous adverse drug reactions, Taipei, 2013.11.16.
7. Yumi Aoyama1), Aya Ukida1), Yoshinori Shirafuji1), Hiroshi Umemura1), Koji Kamiya1), Yukiko Ushigome, Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Keiji Iwatsuki1): 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.
8. 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.

#### 鹿庭なほ子

- 1) 国内  
原著論文による発表 3件  
口頭発表 4件

## 論文発表

1. 鹿庭なほ子：重篤副作用発現の遺伝子マーカー。月刊薬事、2012; 54: 43-48
2. 斎藤嘉朗、前川京子、鹿庭なほ子: 日本人を対象にしたゲノム・メタボローム解析によるバイオマーカー探索. Pharmstage, 2012; 9: 1-4.
3. 鹿庭なほ子：重症薬疹の関連遺伝子多型。アレルギー・免疫、2013; 20: 1814-1823.

## 学会発表

1. 前川京子, 西川 潤, 鹿庭なほ子, 杉山永見子, 小泉朋子, 黒瀬光一, 頭金正博, 斎藤嘉朗: 日本人におけるアロプリノール誘因性重症薬疹発症の危険因子 HLA-B\*58:01 のサロゲートマーカー多型を対象としたタイピング系の構築. 第 39 回日本毒性学会学術年会、2012.7、仙台
2. 黒瀬光一, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗: GWAS を用いた副作用リスク因子マーカーの網羅的解析. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会、2013.11、宜野湾
3. 杉山永見子, 鹿庭なほ子, 高橋幸利, 古谷博和, 村松正明, 木下茂, 蒔田泰誠, 黒瀬光一, 頭金正博, 前川京子, 矢上晶子, 安部正通, 外園千恵, 上田真由美, 池田浩子, 池澤善郎, 日本データサイエンスコンソーシアム, 松永佳世子, 相原道子, 斎藤嘉朗: 日本人における抗てんかん薬誘因性 SJS/TEN と HLA タイプとの相関解析. 日本薬学会 第 133 年会、2013.3、横浜
4. 斎藤嘉朗、頭金正博、中村亮介、関根章博、鹿庭なほ子：重篤副作用における GWAS 解析. 人類遺伝学会第 58 回大会、2013.11、仙台.

## 2) 海外

原著論文による発表 5 件  
口頭発表 2 件

## 論文発表

1. Kaniwa N and Saito Y: Biomarkers associated with severe cutaneous adverse reactions. in Dermatotoxicology, 8th ed. edited by Wilhelm KP, Zhai H and Maibach H. pp431-439, Informa Healthcare, London, 2013.
2. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Pharmacogenomics J. 2013; 13: 60-9.
3. Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, Hasegawa R, Furuya H, Ikeda H, Takahashi Y, Muramatsu M, Tohkin M, Ozeki T, Mushiroda T, Kubo M, Kamatani N, Abe M, Yagami A, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Aihara M; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. Pharmacogenomics. 2013; 14(15): 1821-31.
4. Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, Sugiyama E, Koizumi K, Kurose K, Tohkin T, Saito Y: Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B\*5801: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese. Drug Metabol Pharmacokin, (in press).
5. Kaniwa N, Saito Y. The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the

HLA-A\* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review. Therapeutic Advances in Drug Safety (in press).

## 学会発表

1. Kaniwa N: Exploratory studies on genetic biomarkers for severe adverse reactions in Japan. 2013 International Conference on PGx 2013.2, Busan, Korea.
2. Saito Y, Kaniwa N, Pharmacogenomic studies of SJS/TEN in Japan. The 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions. 2013. 11, Taipei.

## 上田真由美

### 1) 国内

原著論文による発表	1 件
口頭発表	1 4 件

## 論文発表

1. 中路進之助, 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA classI 解析. 日本眼科学会雑誌, 116(6): 581-587, 2012.

## 学会発表

1. 上田真由美, 松岡俊行, 成宮周, 審良静男, 木下茂: アレルギー性結膜炎における TLR3 と PGE2 受容体サブタイプ EP3 の遺伝子間相互作用. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.6.
2. 上田真由美, 成宮周, 審良静男, 木下茂: PGE2 受容体サブタイプ EP3 と TLR3 の遺伝子間相互作用. 第 33 回日本炎症・再生医学学会, 福岡, 2012.7.5.
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, 2012.7.15.

4. 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, 2012.9.15.
5. 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, 2012.10.25.
6. Ueta M, Shuh Narumiya, Shizuo Akira, Shigeru Kinoshita. EP3 negatively regulates TLR3-dependent cytokine expression in conjunctival epithelium. 第 4 1 回日本免疫学会学術集会、神戸. 2012.12.6.
7. 上田真由美, 外園千恵, 木下茂: 風邪薬が誘因と考えられる Stevens-Johnson 症候群の HLA 解析. 第 3 4 回日本炎症・再生医学会, 京都市、京都府、2013.7.7.
8. 外園千恵、上田真由美、宮崎冴子、稲富勉、木下茂: Stevens-Johnson 症候群眼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、神奈川、2013.11.1
9. 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 解析第 5 8 回日本人類遺伝学会. 仙台、宮城県、2013.11.23
10. 宮村有佳 外園千恵 上田真由美 木下茂: 瞼々癒着を生じた急性期 Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 第 3 8 回日本角膜学会総会、角膜カンファランス 2014. 宜野湾市、沖縄、2014. 1. 30.
11. 外園千恵、松山琴音、坂林智美、狩野葉子、塩原哲夫、上田真由美、木下茂: 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 2008-2010. 第 3 8 回日

本角膜学会総会、角膜カンファランス 2014.  
宜野湾市、沖縄、2014. 1. 30.

12. 上田真由美、外園千恵、徳永勝士、澤井裕美、木下茂：重篤な眼粘膜障害を伴う感冒薬関連 SJS/TEN の HLA 解析. 第 38 回日本角膜学会総会、角膜カンファランス 2014. 宜野湾市、沖縄、2014. 1. 30.
13. 篠宮 克彦、上田真由美、古賀 彩加、木下 茂：眼窩内・外涙腺摘出マウスドライアイモデルの有用性. 第 38 回日本角膜学会総会、角膜カンファランス 2014. 宜野湾市、沖縄、2014. 2. 1.
14. 上田真由美、外園千恵、木下茂. アセトアミノフェン関連 Stevens-Johnson 症候群の HLA class I 解析. 第 118 回日本眼科学会総会. 東京、2014.4.4.

## 2) 海外

原著論文による発表 13 件  
口頭発表 15 件

## 論文発表

1. Ueta M: Epistatic interactions associated with stevens-johnson syndrome. *Cornea*. 2012 Nov; 31 Suppl 1:S57-62.
2. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. *BMJ Open*. 2012 Oct 11; 2(5).
3. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A\*0206 with TLR3 Polymorphisms Exerts More than Additive Effects in Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Surface Complications. *PLoS One*. 2012; 7(8):e43650.
4. Ueta M, Kinoshita S: Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Prog Retin Eye Res*. 2012; 31(6): 551-575.
5. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S: Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells. *Cornea*. 2012; 31(11): 1294-1298.
6. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, Kinoshita S: Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5): 1413-1416.e11.
7. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S: Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130(2): 249-251.
8. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*. 2013 Feb;13(1):60-9.
9. Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N. In Silico Risk Assessment of HLA-A\*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *J Toxicol*. 2013;514068.
10. Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, Hasegawa R, Furuya H, Ikeda H, Takahashi Y, Muramatsu M,

Tohkin M, Ozeki T, Mushiroda T, Kubo M, Kamatani N, Abe M, Yagami A, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Aihara M. Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics*. 2013; 14:1821-31

11. Ueta M, Mizushima K, Naito Y, Narumiya S, Shinomiya K, Kinoshita S. Suppression of polyI:C-inducible gene expression by EP3 in murine conjunctival epithelium. *Immunol Lett*. 2013 Sep 12. pii: S0165-2478(13)00121-1.
12. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S: Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmology*. 2013; 120(1): 193-200.
13. Watanabe A, Sotozono C, Ueta M, Katsuhiko Shinomiya, Kinoshita S, Kakizaki H, Selva D, FRANZCO F. Folliculitis in Clinically "Quiet" Chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014, 30:80-2.

#### 学会発表

1. Ueta M: Genetic Predisposition of Stevens-Johnson Syndrome with Ocular Complications. APAO/SOE Busan 2012, Busan, Korea, 2012.4.16.
2. Ueta M: Earlier is Better for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome. APAO/SOE Busan 2012, Busan, Korea, 2012.4.13.
3. Ueta M, Narumiya S, Kinoshita S: Suppression of TLR3-Inducible Gene Expression by EP3 in Conjunctival Epithelium. 2013 Annual Meeting of the

Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Seattle, Washington, USA, 2013.5.6.

4. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Akira S, Kinoshita S: Epistatic interaction between TLR3 and ptger3 genes in experimental allergic conjunctivitis. 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2012.5.8.
5. 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, 2012.5.8.
6. 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. 2012.6.1.
7. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Akira S, Kinoshita S: EP3 Negatively Regulates TLR3 dependent eosinophilic infiltration of allergic conjunctivitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012.6.17.
8. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S: HLA analysis of cold medicine related Stevens-Johnson syndrome with ocular complication in Japan. 2013 Annual Meeting of the Asian Association for Research in Vision and Ophthalmology (Asian ARVO), New Delhi,

- India, 2013.10.29.
9. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S: HLA MARKERS OF COLD MEDICINE RELATED STEVENS-JOHNSON SYNDROME. 8th International Cutaneous ADR Congress (ISCAR 2013), 桃園、台湾、2013. 11.17.
  10. Ueta M, Mizushima K, Naito Y, Narumiya S, Kinoshita S. Suppression of polyI:C-inducible gene expression by EP3 in murine conjunctival epithelium. ISMA International Symposium on Molecular Allergology (ISMA) 2013, Vienna, Austria, 2013.12.5.
  11. Ban Y, Tsujimoto J, Yamada K, Ueta M, Kinoshita S. The Change of the Barrier Function in hTERT Immortalized Corneal and Conjunctival Epithelia by Poly(I:C) Challenge. 2014 World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology. Tokyo, Japan, 2 April 2014.
  12. Kaniwa N, Ueta M, Nakamura R, Sugiyama E, Maekawa K, Takahashi Y, Furuya H, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Sotozono C, Aihara M, Kinoshita S, Saito Y. Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis patients. The 6th International Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland 10 April 2014.
  13. Nakamura R, Kaniwa N, Ueta M, Sotozono C, Sugiyama E, Maekawa K, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Katsushi T, Aihara M, Kinoshita S, Saito Y. HLA association with antipyretic analgesics-induced Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis with severe ocular surface complications in Japanese patients. The 6th International Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland 10 April 2014.
  14. Ueta M, Sotozono C, Sawai H, Tokunaga K, Kinoshita S. Strong association between HLA-A\*02:06 and Acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvements in the Japanese. The 6th International Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland 10 April 2014.
  15. Ueta M: Ocular Surface Inflammation and Ocular Surface Epithelial Cells. Biology & Pathobiology of the Cornea, Gordon Conference, Ventura, CA, USA, February 19, 2014.
- 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



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・総説

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
狩野葉子	薬疹に対する使い方、予期せぬ結果とその対策	塩原哲夫	Visual Dermatology 11(6)	学研メディカル秀潤社	東京	2012	610-613
外園千恵	総論 眼科・皮膚科の境界領域となる疾患とともに診るべき疾患	外園千恵 加藤則人	Visual Dermatology 12(2)	学研メディカル秀潤社	東京	2013	110-112
上田真由美 外園千恵	Stevens-Johnson 症候群の眼障害	外園千恵 加藤則人	Visual Dermatology 12(2)	学研メディカル秀潤社	東京	2013	172-174
上田真由美、 外園千恵	重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症	中澤 満	臨床眼科 2013 年 増刊号 67(11)	医学書院	東京	2013	132
狩野葉子	見逃したくない皮膚症状～全身疾患を診断するための考え方 薬剤性過敏症症候群	宮地良樹	Modern Physician 33(8)	新興医学出版社	東京	2013	995-998
狩野葉子	薬剤性過敏症症候群の治療		臨床免疫・アレルギー科 59(4)	科学評論社	東京	2013	471-476
鹿庭なほ子	重症薬疹の関連遺伝子多型	藤枝重治	アレルギー・免疫 20(11)	医薬ジャーナル社	大阪	2013	1814-1823
Descamps V, Tohyama M, Kano Y, Shiohara T	HHV-6A and HHV-6B in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. In	Flamand L, Lautenshlager I, Krueger G, Abrashi D	Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7, Diagnosis and clinical management. 3rd Ed	Elsevier Science	New York	2014	179-200

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	
中路進之助、上田真由美、外園千恵、 稲富勉、木下茂	眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA classI 解析	日本眼科学会雑誌	116(6)	581-587	2012	*
日野智之、外園千恵、稲富勉、福岡 秀記、中村隆宏、永田真帆、小泉範 子、森和彦、横井則彦、木下茂	羊膜移植の適応と効果	日本眼科学会雑誌	116(4)	374-378	2012	

狩野葉子、塩原哲夫	重症薬疹の治療指針	臨皮	66(5)	115-118	2012	
鹿庭なほ子	重篤副作用発現の遺伝子マーカー	月刊薬事	54	43-48	2012	
斎藤嘉朗、前川京子、鹿庭なほ子	日本人を対象にしたゲノム・メタボローム解析によるバイオマーカー探索	Pharmstage	9	1月4日	2012	
稲岡峰幸、狩野葉子、塩原哲夫	フェニトインによる薬疹後に帯状疱疹を続発した例	皮膚病診療	35	35-38	2013	
Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S	HLA-A*0206 with TLR3 Polymorphisms Exerts More than Additive Effects in Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Surface Complications.	PLoS One	7(8)	e43650	2012	*
Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S	Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study.	BMJ Open	2(5)	e001330	2012	
Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S	Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells.	Cornea	31(11)	1294-1298	2012	
Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, Kinoshita S	Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes.	J Allergy Clin Immunol	129(5)	1413-1416	2012	*
Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S	Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium.	Arch Ophthalmol	130(2)	249-251	2012	
Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T	Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution.	J Am Acad Dermatol	68(5)	721-728	2012	
Kaido M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, 他5名	The relation between visual performance and clinical ocular manifestations in stevens-johnson syndrome.	Am J Ophthalmol	154(3)	499-511	2012	*
Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K, Shiohara T	Human herpesvirus 6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome and DRESS validation score.	Am J Med	125(7)	e9-e10	2012	
Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Mizukawa Y	Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management.	Chem Immunol Allergy	97	122-138	2012	
Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, Sugiyama E, Koizumi K, Kurose K, Tohkin T, Saito Y	Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B*5801: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese.	Drug Metabol Pharmacokin	27(4)	447-450	2012	
Ueta M	Epistatic interactions associated with stevens-johnson syndrome.	Cornea	31	57-62	2012	
Ueta M, Kinoshita S	Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity.	Prog Retin Eye Res	31(6)	551-575	2012	

<b>Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S</b>	Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium.	Arch Ophthalmol	130(2)	249-251	2012	
<b>Sotozono C, Fukuda M, Ohishi M, Yano K, Origasa H, Saiki Y, Shimomura Y, Kinoshita S</b>	Vancomycin Ophthalmic Ointment 1% for methicillin-resistant Staphylococcus aureus or methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis infections: a case series.	BMJ Open	3(1)	e001206	2013	
Hirahara K, <b>Kano Y</b> , Asano Y, Shiohara T	Osteonecrosis of the femoral head in a patient with Henoch-Schönlein purpura and drug-induced hypersensitivity syndrome treated with corticosteroids.	Acta Derm Venereol	93(1)	85-86	2013	
<b>Kaniwa N</b> and Saito Y	Biomarkers associated with severe cutaneous adverse reactions.	Dermatotoxicology	8	431-439	2013	
Tohkin M, <b>Kaniwa N</b> , Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, <b>Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z.</b>	A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients.	Pharmacogenomics J	13(1)	Sep-60	2013	*
<b>Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S.</b>	Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation.	Ophthalmol	120(1)	193-200	2013	*
Isogai H, Miyadera H, <b>Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N.</b>	In Silico Risk Assessment of HLA-A*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients.	J Toxicol	2013(2013)	514068	2013	*
<b>Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, Hasegawa R, Furuya H, Ikeda H, Takahashi Y, Muramatsu M, Tohkin M, Ozeki T, Mushihiro T, Kubo M, Kamatani N, Abe M, Yagami A, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Aihara M, Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium.</b>	SpecificHLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects.	Pharmacogenomics	14(15)	1821-1831	2013	*
<b>Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S.</b>	Rebamipide suppresses PolyI:C-stimulated cytokine production in human conjunctival epithelial cells.	J Ocul Pharmacol Ther	29(7)	688-693	2013	
<b>Kano Y, Shiohara T.</b>	Long-term outcome of patients with severe cutaneous adverse reactions.	Dermatologica Sinica	31	211-216	2013	*
Hirahara K, <b>Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, Aoyama Y, Shiohara T.</b>	Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Clinical evaluation and analysis of biomarkers.	J Am Acad Dermatol	69	496-498	2013	*
Ushigome Y, <b>Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T.</b>	Short-and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution.	J Am Acad Dermatol	68	721-728	2013	
<b>Ueta M, Mizushima K, Naito Y, Narumiya S, Shinomiya K, Kinoshita S.</b>	Suppression of polyI:C-inducible gene expression by EP3 in murine conjunctival epithelium. Immunol Lett.	Immunol Lett	159(1-2)	May-73	2013	

Kinoshita S, Awamura S, Nakamichi N, Suzuki H, Oshiden K, Yokoi N, <b>Rebamipide Ophthalmic Suspension Long-term Study Group.</b>	A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye.	Am J Ophthalmol	157(3)	576-583	2014	
Watanabe A, <b>Sotozono C, Ueta M,</b> Shinomiya K, Kinoshita S, Kakizaki H, Selva D.	Folliculitis in clinically "quiet" chronic Stevens-Johnson syndrome.	Ophthal Plast Reconstr Surg	30(1)	80-82	2014	
<b>Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C,</b> Tokunaga K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, Kinoshita S.	Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement.	Sci Rep	4	4862	2014	
Shiohara T, Ushigome U, <b>Kano Y.</b>	Crucial role of viral reactivations in the development of severe drug eruptions.	Clinical Reviews in Allergy & Immunology	in press		2014	
<b>Kaniwa N,</b> Saito Y.	The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review.	Therapeutic Advances in Drug Safety	in press			

\* 印の論文を本報告書に添付する。