

中毒性表皮壊死症とスティーブンス・ジョンソン症候群の 患者背景に関する研究

早川裕二^{*1}, 大津史子¹, 矢野玲子², 三輪一智¹, 稲垣員洋¹

名城大学薬学部¹, 金城学院大学薬学部²

Study on Risk Factors of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome

Yuji Hayakawa^{*1}, Fumiko Ohtsu¹, Reiko Yano²,

Ititomo Miwa¹ and Kazuhiro Inagaki¹

Faculty of Pharmacy, Meijo University¹

College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University²

[Received July 28, 2005

Accepted December 27, 2005]

The purpose of this study was to identify risk factors and initial symptoms of toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS). From the CARPIS (Case Reports of Adverse Drug Reactions and Poisoning Information System) database, which contains 35,000 case reports of adverse drug reactions (ADRs), we selected 101 cases (case group) matching the criteria for TEN/SJS provided by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. We also selected 590 controls (control group) who had also taken the drugs suspected of causing TEN/SJS in the case group. Various data were compared between the case group and the control group and analyzed statistically. A comparison between the case group and the control group based on logistic regression analysis yielded 2 factors that were associated with a significant elevation of TEN/SJS risk: infectious diseases (OR=1.84, 95% CI=1.18-2.86) and collagen disease (OR=2.58, 95% CI=1.14-5.44). In addition, age (OR=0.38, 95% CI=0.15-0.94) and history of allergy or ADRs (OR=0.48, 95% CI=0.25-0.87) were associated with a significant reduction in the risk. Based on logistic regression analysis of the initial symptoms, itching (OR=0.17, 95% CI=0.07-0.34) was associated with a significant reduction in the risk of TEN/SJS, and sore throat (OR=3.15, 95% CI=1.44-6.60) with a significant elevation of the risk. The present study thus uncovered some risk factors for TEN/SJS that would be helpful in preventing severe drug reactions.

Key words — toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, patient background, case-control study

はじめに

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) およびスティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS) は全身の紅斑、水疱、びらんを呈し、粘膜疹を伴う重篤な皮膚疾患である。その原因の大部分は、薬剤性であるかもしくは細菌、マイコプラズマ、ウイルスなどの微生物感染症によるとされている。特に日本においては、市販の風邪薬によって SJS を起こした被害者が一億五千万円の損害賠償を求める訴訟を起こすなど、社会的にも大きく注目されている。TEN・SJS は致

死率が高く、SJS では6.3%、TEN は21.6%との報告もある¹⁾。しかし、TEN と SJS ではその関連性や相違点が十分理解されておらず、適切な診断がなされずに救命されても、視力低下等の後遺症が残るケースも多い。その経過は症例によって異なり、皮膚症状の重症化だけでなく、多臓器に及ぶ合併症や基礎疾患の悪化などのさまざまな要因が加わることが高い致死率につながっている。

すべての薬剤で発症する危険性があるが、抗生物質、非ステロイド性抗炎症薬、抗てんかん薬の服用者に多いとの報告¹⁾や、サルファ剤、カルバマゼピン等の抗てんかん薬、オキシカム系非ステロイド性抗炎症薬、アロプリノール、クロルメザノン、コルチコステロイドの使用

* 愛知県名古屋市中天白区八事山150; 150, Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya-shi, Aichi, 468-8503 Japan

が、SJS や TEN と関連しているとの報告がある²⁾。致死率を下げ、後遺症を軽減するためには早期発見・早期治療が不可欠であり、そのためには、TEN・SJS の危険因子、さらには初発症状の情報は不可欠である。しかし、薬物の副作用によって起こる TEN・SJS と患者背景との関連については系統だった研究は行われていないのが実状である。さらに、早期発見のための初期症状の検討もほとんど行われていない。そこで TEN・SJS を起こした症例と、その際に用いられていたのと同じ薬剤によって重篤でない皮膚障害を起こした症例の間で、患者背景および初期症状を比較することにより、TEN・SJS の背景因子と初期症状を明らかにすることを目的として検討を行った。

方 法

1. 材料

名城大学薬学部医薬情報センターでは、1987年より、国内で報告された薬物による副作用と中毒に関する症例報告データベース CARPIS (Case Reports of Adverse Drug Reaction and Poisoning Information System) を作成してきた。CARPIS は、文献データベースであるとともに、ある副作用を起こす薬剤の種類、ある薬効の薬剤による副作用の種類、あるいはある副作用の患者背景を調査できるなど、種々の観点からデータを切り出すことのできるファクトデータベースである³⁾。2004年7月現在、CARPIS に収録されている副作用症例数は約35,000である。

今回、われわれは CARPIS に収録されている症例を副作用のコホートとみなし、ケース症例とコントロール症例を抽出した。

2. ケース症例の抽出

今回は背景因子の影響を主検討項目とするため、原因薬剤によるマッチングを行った。CARPIS に収録されている症例のうち、TEN・SJS に関する記載のある症例は585あり、それらの症例で使用されている薬剤は146種類(合剤含む)であった。このうち TEN・SJS の報告が5件以上ある薬剤は32種類であった。この32種類の薬剤(**Table 1**)を TEN・SJS を起こす可能性のある薬剤とし、これらの薬剤が原因薬剤と考えられる症例は322となった。一方、間違いなく TEN・SJS である症例を抽出するために、厚生労働省作成の TEN・SJS の診断基準⁴⁾(**Table 2, 3**)を基に文献症例の情報から判断できるように、**Table 4, 5**の抽出基準を作成した。この基準には、記載情報の少ない症例を除いて一定水準以上の症例を抽出するために、大津らの考案した副作用症例報告評価基準・副作用因果関係評価基準⁵⁾も含めた。これらの基準を満たすケース症例は101となった。

3. コントロール症例の抽出

ケース症例に含まれる原因薬剤と同じ薬剤によって TEN・SJS 以外の皮膚障害が起こった1117症例を CARPIS より抽出した。その内、副作用症例報告評価基準・副作用因果関係評価基準⁵⁾を用いて症例評価を行い、検討に耐え得ると判断した590症例をコントロール症例とした。

4. 調査項目

以上のケース症例101例、コントロール症例590例を用いて患者背景(年齢・性別・原疾患・副作用歴またはアレルギー歴・喫煙・透析)および初発症状について調査した。

Table 1. マッチングに使用した原因薬剤

アスピリン	サリチルアミド	チオプロニン
アセトアミノフェン	ジアミド	フェナセチン
アロプリノール	ジクロフェナクナトリウム	フェニトインナトリウム
アンピシリン	スリンダク	フェノバルビタール
イブプロフェン	スルピリン	メタゾラミド
エテンサミド	スルファメトキサゾール	ラタモキシフェナトリウム
エノキサシン	セファクロル	リン酸ジヒドロコデイン
オフロキサシン	セフィキシム	塩化リゾチーム
カルバマゼピン	セゾナムナトリウム	塩酸メキシチン
クロルメゾロン	セラパプターゼ	総合感冒剤
サラゾスルファピリジソン	ゾニサミド	

Table 2. TEN の診断基準⁴⁾

概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。

必須所見

1. 体表面積の10%を超える水疱、表皮剥離・びらん。
2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。
3. 発熱

副所見

4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
5. 粘膜疹を伴う。
6. 病理組織学的に顕著な表皮の壊死を認める。

Table 3. SJS の診断基準⁴⁾

概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重篤の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離を認める。原因の多くは薬剤である。

必須所見

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

副所見

4. 皮疹は非典型的にターゲット状多形紅斑
5. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

Table 4. 本研究に用いた TEN の抽出基準

1. 発熱^{*}がある。
 2. 水疱^{**}・びらん^{***}・皮膚剥離^{****}のいずれかがある。
 3. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。
 4. 副作用症例報告評価基準・副作用因果関係評価基準⁵⁾を満たすもの。
- *：発熱は、発熱・高熱・微熱・熱感・全身熱感の記載のあるものとした。
- **：水疱は、水疱・口唇水疱・耳介水疱・手背水疱・小水疱性蕁麻疹・水疱性皮膚炎・小水疱性皮疹・小水疱膿疱性皮疹・口唇小水疱・口腔粘膜水疱・水疱性角膜炎・顔面水疱・水疱性類天疱瘡・口腔内水疱・陰部水疱の記載のあるものとした。
- ***：びらんは、陰嚢びらん・口唇びらん・口角びらん・口腔内びらん・歯肉びらん・肛門部びらん・角膜びらん・多発性角膜びらん・陰門びらん・陰部びらん・皮膚びらん・口囲びらん・眼周囲びらん・鼻びらん・舌びらん・結膜びらん・肛門周囲炎の記載のあるものとした。
- ****：皮膚剥離は、皮膚剥離・ニコルスキー現象陽性の記載のあるものとした。

Table 5. 本研究に用いた SJS の抽出基準

1. 発熱*がある。
2. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性**あるいは充血性***）がみられる、もしくは粘膜疹がみられる。
3. 副作用症例報告評価基準・副作用因果関係評価基準 ⁵⁾ を満たすもの。
*：発熱は、発熱・高熱・微熱・熱感・全身熱感の記載のあるものとした。
**：出血は、歯肉出血・口内出血・眼の出血斑・視神経乳頭出血・眼出血・眼瞼結膜出血・網膜出血・眼底出血・眼球出血・硝子体出血・前眼房出血・口唇出血・角膜出血・性器出血の記載のあるものとした。
***：充血は、目の充血・視神経乳頭充血・結膜充血・結膜溢血斑の記載のあるものとした。

5. 統計方法

TEN・SJS に特異的な因子を検索するために、ケース症例およびコントロール症例の2群間で各調査項目ごとにロジスティック回帰分析を行った。有意水準は $P < 0.05$ とした。単変量ロジスティック回帰分析において有意差を認めた項目を選択し、交絡を調整するために多変量ロジスティック回帰分析を行った。統計ソフトは JMP 5.0.1J を用いた。

結 果

「年齢」、「性別」、「原疾患」、「副作用歴+アレルギー歴」、「喫煙」、「透析」について単変量ロジスティック回帰分析を行った結果を Table 6 に示す。コントロール症例と比べて、ケース症例と有意な関連が認められた調査

項目は、「年齢」、「感染症」、「膠原病」、「副作用歴+アレルギー歴」の4項目であった。この4項目について多変量ロジスティック回帰分析を行った (Table 7)。「感染症」はオッズ比1.84 (95%CI=1.18-2.86)、「膠原病」はオッズ比2.58 (95%CI=1.14-5.44) と有意なリスクの増加を認めた。また、「年齢」はオッズ比0.38 (95%CI=0.15-0.94)、「副作用歴+アレルギー歴」はオッズ比0.48 (95%CI=0.25-0.87) と有意なリスクの減少を認めた。

一方、初発症状では、単変量ロジスティック回帰分析において、「掻痒」、「咽頭異常」、「水疱」、「目の充血」の4項目で有意な関連が認められた (Table 8)。「水疱」と「目の充血」は、ケース症例の抽出に使用し、選択バイアスがあるため、因子からは除外し、「掻痒」と「咽頭異常」で多変量ロジスティック回帰分析を行った (Ta-

Table 6. 患者背景

項目名	ケース症例 (101例)		コントロール症例 (590例)		オッズ比	P値	95%信頼区間	
	あり	%	あり	%				
女性	51	50.5	265	44.9	1.24	0.313	0.81	1.90
感染症	45	44.6	190	32.2	1.70	0.016	1.10	2.59
膠原病	11	10.9	28	4.7	2.45	0.016	1.13	4.97
免疫低下状態	16	15.8	60	10.2	1.66	0.095	0.89	2.96
肝障害	3	3.0	52	8.8	0.32	0.057	0.08	0.88
腎障害	2	2.0	19	3.2	0.61	0.507	0.10	2.14
副作用歴+アレルギー歴	13	12.9	128	21.7	0.53	0.045	0.28	0.95
喫煙	0	0.0	2	0.3	-	-	-	-
透析	0	0.0	7	1.2	-	-	-	-
年齢(歳)	39.0±2.26*		43.8±0.87*		0.40	0.041	0.16	0.96

* 平均±SD

ble 9). 「掻痒」はオッズ比0.17(95%CI=0.07-0.34)と有意なリスクの減少を認め、「咽頭異常」はオッズ比3.15(95%CI=0.18-0.94)と有意なリスクの増加を認めた。

考 察

TEN・SJSのような発生率の極端に低い副作用では、母集団の大きなケースコントロール研究を行うことが、危険因子を見いだすためにもっとも合理的な方法であ

る。Roujeauらはフランス・ドイツ・イタリア・ポルトガルの4カ国でアンケート形式による副作用サーベイランスを行い、TEN・SJSを起こしやすい薬剤を調査するためのケースコントロール研究を行っている²⁾。しかし、この方法はコストも多くかかり、期間も長期に及ぶためすべての副作用で実施することは難しい。そのことが稀な副作用の危険因子を解明する上で大きな妨げになっている。そこで、われわれはCARPISを副作用症例のコホートとみなし、ケースコントロール研究の手法を用い、稀な副作用の危険因子を探る方法論を考案した。

Table 7. 患者背景(多変量解析)

項目名	ケース症例(101例)		コントロール症例(590例)		オッズ比	P値	95%信頼区間	
	あり	%	あり	%				
感染症	45	44.6	190	32.2	1.84	0.007	1.18	2.86
膠原病	11	10.9	28	4.7	2.58	0.017	1.14	5.44
副作用歴+アレルギー歴	13	12.9	128	21.7	0.48	0.022	0.25	0.87
年齢(歳)	39.0±2.26*		43.8±0.87*		0.38	0.036	0.15	0.94

* 平均±SD

Table 8. 初発症状

項目名	ケース症例 (101例)		コントロール症例(590例)		オッズ比	P値	95%信頼区間	
	あり	%	あり	%				
紅斑	40	39.6	214	36.3	1.15	0.521	0.74	1.77
掻痒	7	6.9	182	30.8	0.17	<0.0001	0.07	0.34
水疱	16	15.8	38	6.4	2.73	0.002	1.43	5.04
倦怠	5	5.0	29	4.9	1.01	0.988	0.34	2.46
発赤	9	8.9	34	5.8	1.60	0.230	0.70	3.31
浮腫	8	7.9	44	7.5	1.07	0.871	0.45	2.22
呼吸困難	0	0.0	26	4.4	—	—	—	—
皮疹部疼痛	3	3.0	15	2.5	1.17	0.803	0.27	3.64
目の充血	13	12.9	4	0.7	17.28	<0.0001	6.35	54.90
嘔吐・嘔気	2	2.0	13	2.2	0.90	0.887	0.13	3.31
皮膚びらん	4	4.0	11	1.9	2.17	0.192	0.59	6.49
鱗屑	1	1.0	14	2.4	—	—	—	—
リンパ節触知・腫大	1	1.0	14	2.4	0.41	0.394	0.02	2.08
食欲不振	2	2.0	11	1.9	1.06	0.937	0.16	4.04
咳	1	1.0	11	1.9	0.53	0.541	0.03	2.75
咽頭異常	12	11.9	24	4.1	3.18	0.002	1.49	6.47

Table 9. 初発症状(多変量解析)

項目名	ケース症例(101例)		コントロール症例(590例)		オッズ比	P値	95%信頼区間	
	あり	%	あり	%				
掻痒	7	6.9	182	30.8	0.17	<0.0001	0.07	0.34
咽頭異常	12	11.9	24	4.1	3.15	0.003	1.44	6.60

CARPIS に収録されているデータは、日本国内で報告された日本人の副作用症例のみであり、このようなデータを用いた検討は今まで日本では行われていない。フランスでは1984年から、31のファーマコビジランスセンターに重篤もしくは予期しない副作用を報告することを義務化しており、その報告をデータベース化している。Lugardon らはこのデータベースをコホートとしてケースコントロール研究を行い、副作用とその原因薬剤との関連を2004年に初めて報告した⁶⁾。しかし、副作用発現の患者背景や初期症状は研究対象としていない。

一般的に、TEN と SJS は同ジスペクトルの皮膚障害であると考えられ、紅斑や水疱が体表面積の10%未満の場合を SJS、10~29%を overlap TEN、30%以上の場合を TEN、皮疹は10%以上であるが不連続性の病変がなく広範囲の紅斑を示す病態を TEN without spots としている⁷⁾。この分類により重症薬疹が国際的に共通な名称で診断されるようになってきた。また、TEN・SJS と鑑別すべき疾患としては、薬剤性過敏症症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS)、重症型多形滲出性紅斑(Erythema exsudativum multiforme major : EEMM)といった TEN・SJS に類似した症状を示す疾患が最近注目されている。DIHS は、皮疹と臓器障害のパターンや、DIHS に特有の所見であるヒトヘルペスウイルス6 (human herpes virus 6 ; HHV-6) の再活性化などから、TEN・SJS との鑑別が可能であると考えられている⁸⁾。DIHS と EEMM の発症機序は明らかではないが、DIHS については HHV-6 の再活性化が関与すると推測されている。この再活性化について、塩原らは T 細胞の交差反応性を指摘している⁹⁾。重症薬疹の多くは原因薬剤の中止後にも皮疹が急速に拡大し、原因薬剤以外の中から使用した薬剤に対しても反応を起こすことが稀ではない。この反応性は本来、ウイルスに反応する T 細胞が交差反応して薬剤に反応しているためではないかと考えられている¹⁰⁾。

SJS については、単純ヘルペスウイルス(ヒトヘルペスウイルス1型および2型)感染が関与する場合のあることが示唆されている¹¹⁾が、DIHS のようにウイルス感染との関連を特定するには至っていない。また、TEN については明らかなウイルス感染を示唆する報告はされていない。これは、TEN の場合、発症自体が稀である

ことに加え、急激に重症化し死に至る場合も稀ではないため、ウイルス感染を特定するに至らないケースが多く、系統だった研究が行われていないためであると考えられる。今回、多変量ロジスティック回帰分析の結果から、基礎疾患で何らかの感染症に罹患している患者では罹患していない患者に比べて TEN・SJS のリスクが1.84倍となった。相原らの報告でも、TEN・SJS を発症した患者の原疾患の半数以上が感染症であり¹⁾、SJS のみならず TEN も感染症との関連は深いと考えられる。さらに、膠原病を原疾患に持つ患者で TEN・SJS のリスクが高かったが、膠原病は慢性関節リウマチや全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)などの自己免疫疾患の総称で、自己免疫異常により引き起こされる結合組織疾患である。膠原病のような自己免疫疾患の発現にも微生物感染の関与が指摘されている。また、Ghislain らは、TEN・SJS のリスクファクタとして、HLA に関連した遺伝的感受性が関わっていると報告しており¹²⁾、Chung らは、カルバマゼピンによる SJS には、HLA-B*1502などの特定の HLA が関連していると述べている¹³⁾。

TEN・SJS はどの年齢の患者にも発症することが知られているが、今回対象となった症例の平均年齢は39歳前後(平均±SD, 39.0±2.26)となり、比較的年齢が若いほど発症の危険が高いというこの結果は44歳前後に平均値が見られたとの相原らの報告¹⁾とよく似ていた。慢性関節リウマチや SLE などの自己免疫疾患でも、若い年齢の女性に発症のリスクが高いことが知られている。これらのことも TEN・SJS と膠原病との関連を示唆するものと考えられる。

初発症状で有意差の認められた症状は掻痒と咽頭異常であった。SJS ではまず発熱や紅斑が出現し、その後紅斑が急速に増え、重症化してくると水疱、びらんを生じ、それらが融合する。また、一般的には、眼、口腔粘膜、外陰部などに粘膜疹を伴う。しかし、副作用の早期発見の重要なポイントとして、皮膚症状(紅斑・水疱・びらん等)だけでなく咽頭痛などの症状も TEN・SJS の発見に重要ではないかと考える。また、通常の薬疹では掻痒を伴う場合が多いが、川上らは、軽症型の EEM では掻痒感はあまりなく、むしろ違和感や疼痛を訴えると報告しており¹⁴⁾、TEN・SJS の場合も同様であるのかも

しれない。あるいは、TEN・SJSでは、通常の薬疹より掻痒の頻度が少なかったのは、患者が副作用に気づき病院を受診した時点では、水疱・びらん・表皮剥離といった痛みを伴う訴えもあり、報告者は掻痒などの症状はあまり意識していなかったためという可能性もある。

本研究の結果から、例えば、実際の医療現場でオッズ比の低い因子を持っている場合には、TEN・SJSの危険性が少ないなどということが示唆されるわけではない。しかし、本研究結果に基づき、オッズ比が高い、すなわちリスクの高い因子を持つ患者に対しては、TEN・SJSの発症に特に気をつけることは可能となると考える。TEN・SJSは臨床現場では実際に目にする機会は少なく、医師にとってもその診断は難しく、判断が遅れがちである。そのため薬疹を発症している患者が、感染症や膠原病などの因子を持っている場合、重症型薬疹を念頭において診療にあたることが可能となる。

本研究は、蓄積された副作用症例報告を副作用のコホートとして研究材料にしたものである。副作用症例報告は、重篤な症例や珍しい症例が報告されやすい傾向があり、出版バイアスがあることは否めない。しかし、今回の研究材料は、日本国内における最近20年間の症例報告の集合であり、コントロール群をもうけて比較した本研究は、ただ単に一群の患者のリスクファクタを暗示するのではなく、信頼性の高い情報を提供するものと考えられる。発症頻度の低い副作用は実態を把握するためには大規模な調査が必要である。しかし、実際にはサーベイランスなどの前向き研究を行うことは困難であり、系統だった研究はなかなか行われていない。その中で、TEN・SJSに関係の深いシグナルを見出すことができる本研究手法は、大きな意義があると考えられる。また、医学薬学の進歩により疾患概念は変化しており、例えばDIHSは2001年頃から提唱された概念である。今回、ケース症例にはDIHS症例は含まれていないが、重症型薬疹を考える上で、TEN・SJS症例とDIHS症例を分けて考えることは、最終的に重症化した場合SJS・DIHSはともにTENに移行することなどを考慮すると、適当ではないと考えられる。したがって今後は、ケース症例にDIHS症例を含めて年齢・性別にてマッチングを行い、薬剤や原疾患の影響の検討を行う予定である。

引用文献

- 1) 相原道子, 池澤善郎, 本邦における toxic epidermal necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討—TEN 生存例

および Stevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討—, 日本皮膚科学会雑誌, **109**, 1581–1590 (2002).

- 2) J.C. Roujeau, J.P. Kelly, L. Naldi, B. Rzany, R.S. Stern, T. Anderson, A. Auquier, S.B. Garin, O. Correia, F. Locati, M. Mockenhaupt, C. Paoletti, S. Shapiro, N. Shear, E. Schopf, D.W. Kaufman, Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, *N. Engl. J. Med.*, **333**, 1600–1607 (1995).
- 3) F. Ohtsu, R. Yano, K. Inagaki, Development of a facts database for evidence-based adverse reactions diagnosis, *Drug Inf. J.*, **40**, 115–122 (2006).
- 4) 橋本公二, 平成13年度厚生科学研究班「Stevens-Johnson 症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究」概要, *MB Derma*, **86**, 8–12 (2004).
- 5) 大津史子, 矢野玲子, 稲垣員洋, 榊原仁作, 奥田潤, 患者の自覚症状(訴え)及び患者背景の評価点を用いた医薬品副作用の推測に関する研究(第1報)薬物性肝障害, 薬学雑誌, **118**, 272–286 (1998).
- 6) S. Lugardon, M.L. Mestre, J.L. Montastrue, Upper gastrointestinal adverse drug reactions and cyclo-oxygenase-2 inhibitors (celecoxib and rofecoxib): a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database, *Eur. J. Pharmacol.*, **60**, 673–677 (2004).
- 7) A.A. Dunant, M. Mockenhaupt, L. Naldi, O. Correia, W. Schroder, J.C. Roujeau, Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme major, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, *Arch Dermatol*, **138**, 1019–1024 (2002).
- 8) 橋本公二, DIHS の経緯と診断基準, 医学のあゆみ, **205**, 951–954 (2003).
- 9) 塩原哲夫, DIHS を中心にした重症薬疹の病態とそのとらえ方, 医学のあゆみ, **205**, 960–964 (2003).
- 10) I. Roitt, J. Brostoff, D. Male, “免疫イラストレイテッド”, 原書第5版, 多田富雄, 南江堂, 東京, 2000, pp. 367–380.
- 11) J.C. Roujeau, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of same disease which differs from erythema multiforme, *J. Dermatol*, **24**, 726–729 (1997).
- 12) P.D. Ghislain, J.C. Roujeau, Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome, *Dermatol Online J.*, **8**, 5 (2002).
- 13) W.H. Chung, S.I. Hung, H.S. Hong, M.S. Hsieh, L.C. Yang, H.C. Ho, J.Y. Wu, Y.T. Chen, A marker for Stevens-Johnson syndrome, *Nature*, **428**, 486 (2004).
- 14) 川上民裕, 溝口昌子, 多型(滲出性)紅斑と結節性紅斑, *MB Derma*, **93**, 50–54 (2004).