

平成 26 年 11 月 21-23 日.

5. Horie C: Disseminated neonatal herpes simplex virus- 1 infection successfully treated with intravenous immunoglobulin (IVIg) in addition to acyclovir. German- Japanese Society of Dermatology, Germany, June 11-14, 2014.
6. Kurata M, Sato Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T: Sequential herpesvirus reactivations similar to graft-versus-host disease (GVHD) in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). German-Japan-Society for Dermatology Post Congress Meeting, Munich, June 14-16, 2014.
7. Kano Y, Kurata M, Sato Y, Shiohara T: Mycoplasma pneumoniae infection for the development of Stevens-Johnson syndrome. German-Japan-Society for Dermatology Post Congress Meeting, Munich, June 14-16, 2014.
8. 佐藤洋平, 堀江千穂, 平原和久, 水川良子, 狩野葉子: 人工透析患者に生じた多発性固定薬疹の 1 例. 第 113 回 日本皮膚科学回総会, 京都, 平成 26 年 5 月 30-6 月 1 日.
9. 堀江千穂: 薬剤性過敏症候群と移植片対宿主病の類似性はヘルペスウイルスの再活性化をもたらす? 第 113 回 日本皮膚科学回総会, 京都, 平成 26 年 5 月 30-6 月 1 日.
10. 塩原哲夫: IRS(Immune Reconstitution Syndrome)としての DIHS, GVHD, サルコイドーシス. 第 113 回 日本皮膚科学回総会, 京都, 平成 26 年 5 月 30-6 月 1 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

薬剤性過敏症症候群におけるステロイド薬漸減方法についての考察

分担研究者 佐山浩二 愛媛大学医学部皮膚科 教授
研究協力者 藤山幹子 愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授

研究要旨

薬剤性過敏症症候群は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹であり、ヒトヘルペスウイルス6やサイトメガロウイルスの再活性化を伴うことが特徴である。特に、再活性化したサイトメガロウイルスは、局所あるいは全身性の感染症を引き起こすことがあり、ときに生命予後に影響を与える。薬剤性過敏症症候群では、サイトメガロウイルスの再活性化に、治療で用いるステロイド薬により生じる免疫抑制が影響を与えている可能性があり、投与を開始したステロイド薬をどのように漸減するかが重要である。本研究では、過去の DIHS 症例において、ステロイド薬の投与方法、漸減方法によって、サイトメガロウイルスの再活性化と DIHS の経過に違いが生じるかを後ろ向きに検討した。その結果、ステロイド薬を初期量十分期間投与後の速やかな減量は、サイトメガロウイルス感染のリスクを下げる可能性が示唆された。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹であり、経過が遷延するという特徴を示す。経過の遷延には、ヘルペスウイルス群、たとえばヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）やサイトメガロウイルスの再活性化が関与する。サイトメガロウイルスの再活性化は、ときに生命予後に関わる重大な感染症を引き起こすことが知られており、DIHS の予後を決定する重要な因子となっている。サイトメガロウイルスは免疫抑制状態で再活性化するため、免疫状態の回復は重要な課題といえる。DIHS は重症の薬剤アレルギーであるため、治療には比較的大量のステロイド薬を用いる。DIHS の症状を効果的に制御し、なおかつサイトメガロウイルスの再活性化を増悪させないステロイド薬の使用方法を確立することが求められている。

本研究では、愛媛大学皮膚科でこれまでに治療を行った DIHS の患者につき、ステロイドの初期量、漸減方法と臨床経過、特にサイトメガロウイ

ルスの再活性化につき、後ろ向きに検証を行った。

B. 研究方法

対象は、1998年から2013年において当科にてDIHSと診断し入院加療した20症例（男性12例、女性8例、年齢12～88歳）である。全例、HHV-6の再活性化が確認されている。これらの症例において、ステロイド薬（プレドニゾロン）の開始時期、初期量、維持期間、減量開始時期、減量のスピード、中止の時期、およびサイトメガロウイルスの再活性化、その他合併症や新規病態の発生について検討した。サイトメガロウイルスの再活性化は、血液、血清中のウイルスDNAの定量および抗サイトメガロウイルスIgM、IgG抗体の測定により行った。

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては、診断と治療のため

に採取した検体を用いる研究であり、試料提供者に新たな危害を加える可能性は皆無であるが、その方法と研究内容は、愛媛大学医学部臨床倫理委員会にて「薬疹・中毒疹のウイルス学的・免疫学的解析」という課題名で承認(承認番号 1303010 号)されている。試料提供者からは、説明文書を用いて同意をえた。

C. 研究結果

20 例の DIHS のうち、5 例ではステロイド薬の投与を行っていなかった。この 5 例のうち 1 例で、血液中にサイトメガロウイルス DNA が検出されたが、臨床症状は伴わず、抗ウイルス薬の投与が必要としなかった。また、2 例では IgG 抗体価の上昇のみ確認された。

ステロイドを投与した 15 例のうち 8 例では、治療開始時に体重 1kg あたり 0.5 mg 以上のプレドニゾロンを症状が落ち着くまで (8 日-11 日) 投与し、以後、数日おきに 5-10 mg ずつ漸減して中止する方法で治療を行っていた。ステロイド薬の総投与期間は 25-50 日であった。

これら 8 例のうち 5 例で血液中のサイトメガロウイルス DNA が陽性となり、うち 1 例では抗原血症が低値であるが陽性となった。残り 3 例のうち 2 例では IgG 抗体価あるいは IgM 抗体価の上昇のみが観察された。サイトメガロウイルス DNA が検出された 5 例のうち 4 例は、ウイルス DNA の検出量が少量であり、臨床症状を伴わず、また抗ウイルス薬が必要となることもなかった。1 例は皮疹と肝障害の軽度の再燃を認めたが、抗ウイルス薬の投与を行わず症状は軽快した。

サイトメガロウイルス以外の症状として、ステロイド薬中止頃に多くの症例で頭部、軀幹に淡い紅斑の一過性の再燃がみられ、好酸球増多を伴っていたのが特徴的であった。1 例は、DIHS の軽快後に円形脱毛症を発症した。

一方、ステロイド薬の初期量維持期間が短い残り 7 例では、ステロイド薬の総投与期間は 7 日-約 4 ヶ月 (中央値 60 日) であり、治療に難渋する傾向があった。サイトメガロウイルス DNA は 4 例に検出され、全例で、発熱、皮疹の再燃、肝障害

の再燃、サイトメガロウイルス胃腸炎、胸膜炎のいずれかが複数の組み合わせでみられ、抗ウイルス薬の投与が必要となった症例が多かった。残り 3 例においてはサイトメガロウイルス IgG 抗体価の上昇を認めた。

サイトメガロウイルス感染以外の症状として、皮疹の遷延(4 例)、ニューモシスチス肺炎 (1 例)、単純ヘルペス (1 例)、び慢性脱毛症 (1 例) などがみられた。

D. 考察

サイトメガロウイルスの再活性化は、ステロイド薬の全身投与、免疫抑制剤投与、抗がん剤投与など種々の免疫抑制下で観察され、ステロイド薬全身投与を行うことの多い皮膚科疾患においてもしばしば経験される。サイトメガロウイルス感染症が生じれば抗ウイルス薬の投与が必要となるが、免疫抑制下では、しばしば再活性化と感染を繰り返す。サイトメガロウイルス再活性化を制御するには、免疫抑制状態からの回復が重要であり、可能であれば免疫抑制を生じている薬剤、特にステロイド薬の減量が求められる。

DIHS は、その病態自体が免疫抑制を誘導すると考えられているが、さらに治療に用いるステロイド薬による免疫抑制が、サイトメガロウイルスの再活性化と増殖に大きな影響を与えていると思われる。

DIHS の早期の病態は薬剤アレルギーによりひきおこされており、ステロイド薬の早期全身投与が著効するのは周知のことである。初期投与のステロイド薬の投与量不足、早期の減量が、DIHS の予後を悪化させることも経験的に知られているため、初期治療として体重 1 kg あたり 0.5 mg 以上のプレドニゾロン投与が行われることが多い。また、減量に関しては、その後遷延する症状を抑制するために緩やかに行う方が良いと考えられてきた。しかし、DIHS の遷延する症状に、再活性化したサイトメガロウイルスの関与が大きいということが明らかになった現在では、ステロイド薬を初期に十分投与した後はステロイド薬の必要な理由は少なく、むしろ速やかに減量しても

良いのではないかという考え方もできる。
今回の研究は少数例での検討であるが、効果の認められる初期量を十分期間維持して投与したあと速やかにステロイド薬を減量することは、DIHSの経過を悪化させることなく、サイトメガロウイルス感染のリスクを下げる可能性を示唆する。今後、症例を集積して検討することが必要と考える。

E. 結論

DIHS の治療指針はまだ検討段階にある。早期に十分治療を行い、必要がなくなれば減量を速やかに行うというステロイド薬の投与方法は、他の重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の治療方針と同様である。重症薬疹におけるステロイド薬投与の考え方を一本化できる可能性を有する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Miyawaki S, Tohyama M, Irifune K, Ito R, Sayama K. Pressure sore-like ulcers on acneiform papules caused by EGFR inhibitors. *Int Wound J*. 2014; 11:569-570.
2. 小田富美子, 藤山幹子: ふつうの薬疹だと思っていたらDIHSになってしまった症例: *Visual Dermatology* 2014; 13: 120-122.
3. 藤山幹子: 重症薬疹 (DIHS, SJS, TEN) の検査. *MB Derma* 2014; 216: 22-27.
4. Uno H, Kabashima K, Tohyama M, Watanabe T, Hashimoto K, Iijima M, Sueki H, and Watanabe H. TNF-alpha as a useful predictor of human herpesvirus-6 reactivation and indicator of the disease process in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with

eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*. 2014; 74: 177-179.

5. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, and Asada H. Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS). *Br J Dermatol*. 2014; 171: 425-427.

著書

1. 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: *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7, Diagnosis and clinical management*. 3rd Ed. Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Abrashi D, eds. New York, Elsevier. 2014; p.179-200.
2. 平川聡史, 藤山幹子, 小田富美子: 第2章 他科 (皮膚科・形成外科) による重症度評価が必要な皮膚障害. 分子標的薬を中心とした皮膚障害. 診断と治療の手引き. 四国がんセンター化学療法委員会皮膚障害アトラス作成ワーキンググループ編集. 大阪府, メディカルレビュー社. 2014; p39-47.

学会発表

11. Tohyama M, Dai X, Shiraishi K, Murakami M, Sayama K: Endoplasmic reticulum stress-induced keratinocyte necrosis is a new mechanism of epidermal cell death in SJS/TEN. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, Dec 12-14, 2014.
12. Oda F, Tohyama M, Sayama K: Bromoderma caused by sedative intoxication mimicking pyoderma gangrenosum. Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, April 9-12, 2014.
13. 渡部沙織, 宮脇さおり, 藤山幹子, 佐山浩二,

松本聖武, 織田英昭: ニコランジルによる難治性口腔潰瘍の1例. 第59回日本皮膚科学会愛媛地方会学術大会, 松山, 平成26年3月9日.

14. 増田香奈, 藤山幹子, 佐山浩二, 飯尾智恵: 経口プレドニゾロンにより増悪した慢性蕁麻疹の1例. 第60回日本皮膚科学会愛媛地方会学術大会, 松山, 平成26年11月1日.

15. 難波千佳, 藤山幹子, 佐山浩二(愛媛大), 藤田博己: セツキシマブによるアナフィラキシーとマダニ咬傷との関連. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 平成26年11月21-23日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

重症薬疹における難治化要因の検討

分担研究者	相原道子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学	教授
研究協力者	山口由衣	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学	講師
研究協力者	渡邊友也	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学	助教

研究要旨

制御性 T 細胞(Treg)の機能不全が TEN の病態に関与していることが報告されている。今回、通常のスステロイド治療や血漿交換療法では治癒しなかった数ヶ月にわたる難治性の中毒性表皮壊死症 (TEN) 患者において、その難治化要因を検討した。B 細胞リンパ腫にたいし B-cell depletion therapy を行った後に発症した難治性 TEN 患者と 1 ヶ月以内に治癒した TEN 患者から末梢血単核球を分離し、刺激に対するサイトカイン産生能を比較した。その結果、難治例では B 細胞において抑制性サイトカインである IL-10 の産生能が低下していたが、その他の分画 (主として T 細胞) の IL-10 産生能は違いがなかった。一方、B 細胞以外の分画 (主として T 細胞) では難治例において前炎症性および炎症性サイトカインの産生が更新していた。さらに紅斑丘疹型薬疹や多形紅斑型薬疹患者の末梢血単核球を刺激してサイトカイン産生能をみたが、いずれの患者の分画も IL-10 の産生低下はみられなかった。以上より、ある特定の患者では Treg のみならず制御性 B 細胞(Breg)の機能不全が TEN の難治化に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) は最も注意すべき薬剤アレルギーの一つであり、特により重症型の TEN では死亡率が高いことが未だに問題となっている。現在ではステロイドの大量投与や血漿交換療法、IVIg 療法などが行われ、以前と比較して予後は改善しつつある。しかし、これらの治療によっても症状が進行または遷延する症例があり、その難治化の機序の解明が治療において重要である

本研究では通常のスステロイド治療や血漿交換療法では治癒せず数ヶ月にわたる難治性の中毒性表皮壊死症 (TEN) をみた患者において、治療により 1 ヶ月で治癒した TEN や他の全身性の薬疹とリンパ球のサイトカイン産生能を比較することにより、難治化の要因を検討した。

B. 研究方法

対象: 1. 難治性の TEN 成人女性患者。B 細胞リンパ腫にたいし化学療法と 2 種類の抗 CD20 抗体による B-cell depletion therapy を行った後に TEN を発症した。ステロイドパルス療法や血漿交換療法を他院で施行、一次軽快を見るも再燃して遷延し、8 ヶ月持続した。なお、患者の血清免疫グロブリン値は低値であった。2. 1 ヶ月以内に治癒した心臓手術後の TEN 患者。ステロイドパルスと血漿交換療法で治癒。いずれも多剤が投与されており、原因薬剤は確定できていない。
3. 播種状紅斑丘疹型薬疹と多形紅斑型薬疹それぞれ 3 名。
方法: 末梢血細胞を分離し、B 細胞と B 細胞を除いた分画に分け、B 細胞分画は lipopolysaccharide

(LPS)で刺激し、B 細胞以外の分画（大部分は T 細胞だが、NK 細胞 NK-T 細胞、樹状細胞、顆粒球、単球も含む）は抗 CD3/CD28 抗体で刺激し、サイトカイン産生能を比較した。培養上清中のサイトカイン・ケモカインを multiplex biometric immunoassay または ELISA assay を用いて同時に測定した。その種類は IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, IFN- γ , IP-10, TNF- α である。

<倫理面への配慮>

本研究は横浜市立大学医学部臨床研究倫理審査委員会にて「炎症性皮膚疾患の病型別病態解析とそれに基づく治療法の効果の判定」で許可(承認番号 B130704134)を得た。本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、患者または患者の意思確認ができない場合には患者家族に研究の目的と概要を詳細に説明し文章で同意を得た上で試料を採取した。

C. 研究結果

難治性の TEN 患者の B 細胞では抑制性サイトカインである IL-10 の産生能が低下していたが、その他の分画（主として T 細胞）の IL-10 産生能は経過の異なる TEN 患者のあいだで違いはなかった。一方、B 細胞以外の分画（主として T 細胞）では難治例において前炎症性および炎症性サイトカイン（IL-2, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α , MCP-1, MIP-1 \cdot , and MIP-1 \cdot , RANTES) の産生が亢進していた。さらに紅斑丘疹型薬疹や多形紅斑型薬疹患者の末梢血単核球を刺激してサイトカイン産生能をみたが、いずれの患者の分画も炎症性サイトカインの産生亢進はみたものの、IL-10 の産生低下はみられなかった。

D. 考察

TEN や SJS において、制御性 T 細胞(Treg)の機能不全がその病態に関与していることはこれまでに報告されている。一方、Treg 同様 IL-10 を産生する制御性 B 細胞(Breg)については自己免疫性疾患において主として研究され、薬疹の病態への関与は検証されていない。今回、8 ヶ月にわたる治療抵抗性の TEN を経験したが、この患者が、化学療法に加えて抗 CD20 抗体による B-cell depletion therapy を受けていたことから、B 細胞障害による Breg の機能低下が難治化の要因である可能性を考えた。患者末梢血を用いたサイトカイン・ケモカイン産生能をみたところ、B 細胞の IL-10 産生性は 1 ヶ月で治癒したいわゆる通常の TEN 患者と比較して著しく低かった。一方、これらの患者で B 細胞以外の末梢血細胞（主として T 細胞）では IL-10 産生に違いはなかったが、炎症に関わるサイトカイン・ケモカイン産生は有意に亢進していたことから Breg の機能不全が T 細胞の活性化をコントロールできず、遷延化したことが推察された。Breg は IL-10 の産生だけでなく樹状細胞にも作用して、結果として Treg の活性を抑制することが報告されており、これらの知見は今後増えるであろう B 細胞リンパ腫の抗 CD20 抗体による治療において、薬疹の重症化に注意する必要性を示唆するものと考えられる。

E. 結論

これまで、Treg の機能不全が TEN の病態に関与していることが報告されてきたが、Breg については検討されてこなかった。今回、TEN の難治化・遷延化の要因として、ある特定の患者では制御性 B 細胞(Breg)の機能不全が関与している可能性が示唆された。今後はより多くの TEN の患者において Breg の機能と TEN の臨床経過について確認し、TEN に進展しなかった SJS と TEN における違いも検証する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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. *Scientific Reports*. 2014; 4(4862):1-6.
2. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, Asada H: Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/ drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol*. 2014; 171(2):425-427.
3. Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H: 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. *Eur J Dermatol*. 2014; in press.
4. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Aihara M, Kinoshita S, Tokunaga K, et al: New Susceptibility Gene, IKZF1, for Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Mucosal Involvements. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; in press.
5. Fujita H, Matsukura S, Watanabe T, Komitsu N, Watanabe Y, Takahashi Y, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M: The serum level of HMGB1 is preferentially high in DISH/DRESS. *Br J Dermatol*. 2014; 171(6):1585-1588.
6. Fujita H, Oda K, Sato M, Wada H, Aihara M: Pazopanib-induced leg ulcer in a patient with malignant fibrous histiocytoma. *J Dermatol*. 2014; 41:1022-1023.
7. Nozaki Y, Fujita H, Okada R, Kou K, Aihara M: Non-drug-induced Stevens-Johnson syndrome successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* 2015; in press.
8. 蒲原毅, 岡田瑠奈, 中村和子, 松倉節子, 相原道子: 薬剤性過敏症症候群に慢性甲状腺炎を合併した例. *皮膚病診療*. 2014; 36(9): 862-866.
9. 梅本淳一, 松倉節子, 池澤優子, 前田修子, 村石満ちる, 相原道子, 池澤善郎, 蒲原毅: 肝障害が遷延しステロイドパルス療法と IVIG が有効と考えた薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2014; 8:43-51.
10. 鈴木亜希, 陳慧芝, 内田敬久, 相原道子: 分子標的ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹. *皮膚病診療*. 2014; 36(5):445-448.
11. 久田恭子, 松倉節子, 大野真梨恵, 磯田祐士, 渡邊裕子, 守田亜希子, 相原道子, 蒲原毅: ラモトリギンによる重症薬疹の 4 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2014; 8:114-123.
12. 種子島智彦, 池田信昭, 井上雄介, 相原道子: トニックウォーターによる固定疹の 1 例. *臨床皮膚*. 2014; 68(3):207-210.

総説

1. 相原道子: 特集 重症薬疹の診断と治療 アップデート I.重症薬疹の分類. *アレルギー・免疫*. 2014; 21(8):1190-1196.
2. 松倉節子, 相原道子: 内科疾患と皮疹 薬疹. *Medicina*. 2014; 51(5):859-863.
3. 中村和子, 相原道子: 特集 薬物アレルギー—疑うべきポイントと対処法 薬疹の鑑別診

断. 月刊薬事. 2014; 56:2151-2155.

4. 渡邊裕子, 相原道子: 特集 内科医に求められる他科の知識 第 6 章 皮膚科 薬疹. 内科. 2014; 114(6):1172-1174.

著書

1. 相原道子: 薬疹 21 原因薬剤が判明しない薬疹の診断の決め手ー被疑薬があるものの断定できないときの解決法は?. 苦手な外来皮膚疾患 100 の解決法~そのとき達人はどのようにに苦手皮膚疾患を克服したか?~ (宮地良樹編) (株)メディカルレビュー社 東京. 2014; 78-79.
2. 相原道子: 薬疹 22 薬剤性過敏症候群 (DIHS) 診断の決め手ー確定診断のための解決法は?. 苦手な外来皮膚疾患 100 の解決法~そのとき達人はどのようにに苦手皮膚疾患を克服したか?~ (宮地良樹編) (株)メディカルレビュー社 東京. 2014; 80-81.

学会発表

16. Saito Y, 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 : Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis patients. The 6th Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, April 2014.
17. Nakamura R, Kaniwa N, Ueta M, Sotozono C, Sugiyama E, Maekawa K, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Tokunaga K, 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 Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, April 2014.
18. 相原道子: ランチョンセミナー SJS/TEN の最新治療~IVIg 療法を中心に~. 第 36 回水疱症研究会, 東京, 平成 26 年 10 月 19 日.
19. 相原道子: ランチョンセミナー 薬疹の最近

の動向. 日本皮膚科学会福島地方会第 368 回例会, 郡山, 平成 26 年 11 月 3 日.

20. 相原道子: イブニングセミナー1 重症薬疹の最近の治療-併用療法としての IVIG 療法について. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 平成 26 年 11 月 21 日.
21. 相原道子: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症(講義). 第 1 回総合アレルギー講習会, 横浜, 平成 26 年 12 月 21 日.
22. 山根裕美子, 大川智子, 金岡美和, 守田亜希子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原毅, 相原道子: Stevens-Johnson syndrome (SJS) および Toxic epidermal necrolysis(TEN)の治療と予後に関する検討. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 平成 26 年 11 月 22 日.
23. 菊地彩音, 石田修一, 宮川まみ, 渡邊友也, 大川智子, 相原道子: 再燃を繰り返した不全型 DIHS の 1 症例. 日本皮膚科学会第 856 回東京地方会, 横浜, 平成 26 年 9 月 20 日.
24. 菊地彩音, 石田修一, 大川智子, 堀内義仁, 相原道子: TEN に免疫グロブリン大量静注療法が奏功した 1 例. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 平成 26 年 11 月 22 日.
25. 岡崎法子, 山元麻生, 宇津宮まりか, 佐藤麻起, 河野真純, 中村和子, 相原道子, 蒲原毅: トニックウォーター摂取後に生じた多発性固定疹の 1 例. 日本皮膚科学会第 853 回東京地方会, 横浜, 平成 26 年 11 月 15 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1.特許取得
なし

2.実用新案登録
なし

3.その他
なし

薬剤性過敏症症候群の発症早期にウイルスの再活性化を予測するバイオマーカーの検討

分担研究者 末木博彦 昭和大学医学部皮膚科 教授
研究協力者 渡辺秀晃 昭和大学医学部皮膚科 准教授
研究協力者 宇野裕和 昭和大学医学部皮膚科 講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)は human herpes virus (HHV)-6 など再活性化されたウイルスによる臓器障害を生ずる重症薬疹である。DIHS の病勢を反映する因子やウイルスの再活性化を惹起する因子は十分に検討されていない。DIHS 20 例を対象に血清 TNF- α , IL-6, CRP, LDH を治療前後に測定し、そのほかの重症薬疹と比較した。その結果 DIHS 群のみで TNF- α , CRP, LDH が治療と平行して有意に減少し、HHV-6 再活性化時には上昇しなかった。DIHS 群は erythema multiforme(EM)群と比し治療前の IL-6 が高値であった。HHV-6 の再活性化群と非再活性化群を比較すると、治療前の TNF- α , CRP, LDH が再活性化群で有意な高値を示した。本研究は DIHS において TNF- α が病勢を反映するバイオマーカーとして有用であり、HHV-6 再活性化の予測因子となり得ること、発症早期の IL-6 値は DIHS と EM 型薬疹の鑑別に役立つことを明らかにした。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群(DIHS)において HHV-6 をはじめとするヘルペス属ウイルスの再活性化は病態の中心となる事象であり、患者の生命予後にも大きな影響を及ぼす。発症早期からこれらのウイルス再活性化を予測できれば、予防的対策や早期治療が可能になる。我々のグループはすでにウイルス再活性化を予測するバイオマーカーとして thymus and activation-regulated chemokine (TARC)の高値について報告した。

本研究では DIHS, SJS/TEN, 多形紅斑の患者より経時的に得た血液を用いて多種類のサイトカイン及び一般的な臨床検査結果より DIHS のバイオマーカーとなり得るもの、HHV-6 の再活性化を予測可能なバイオマーカーを探索することを目的とした

B. 研究方法

対象は、2001 年から 2013 年において当科を受診し、最終的に薬疹の臨床病型が確定された 36 症例である。臨床病型内訳では SJS/TEN は 4 例、薬剤性過敏症症候群(DIHS)は 20 例、多形紅斑型は 5 例、播種状紅斑丘疹型薬疹は 7 例である。DIHS 群は男性 16 例、女性 4 例、年齢 49.3+15.7 歳であった。HHV-6 再活性化は HHV-6 IgG 抗体価の有意な上昇もしくは血清 HHV-6 DNA の検出により判断した。対象患者検体は原則として初診時/入院時に採取されたものを用いたが、DIHS 患者についてはウイルスの再活性化時、治療後についても採取し測定した。TNF- α , IL-6, IL-13 については ELISA assay を用いて同時に測定した。CRP, LDH については通常臨床検査結果を用いた。

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害

を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、昭和大学医の倫理委員会において「重症薬疹の発症機序に関する検討」という研究課題名で承認(承認番号 870 号)を得た。試料提供者からは本委員会で検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

C. 研究結果

DIHS において HHV-6 再活性化群と非再活性化群を比較すると入院時の血清 TNF- α 値($p=0.022$), CRP 値 ($p=0.0264$), LDH 値($p=0.0341$)はいずれも再活性化群で有意に高値を示した。統計学的検討から HHV-6 の再活性化を予測する TNF- α の閾値は 12 pg/ml であり、8 例がそれを満たしていた。CRP の閾値は 7 mg/dl で 4 例、LDH の閾値は 600 U/l で 5 例が満たした。

治療前後でこれらのバイオマーカーを比較すると DIHS 群においてのみ TNF- α ($p=0.0418$), CRP($p=0.0001$), LDH($p=0.0026$)はいずれも治療前後で統計学的に有意な低下が認められた。そのほかの病型では治療による統計学的に有意なバイオマーカーの低下はみられなかった。

病型間の比較では初診時/入院時に血清 IL-6 値が DIHS 群と多形紅斑群の間で有意差がみられた($P=0.0439$)。

D. 考察

本研究結果より HHV-6 再活性化群で入院時、すなわち HHV-6 再活性化前に血清 TNF- α 値が有意に高値であったことから HHV-6 再活性化に TNF- α が関与している可能性が示唆された。TNF- α は HHV-6 と同じ β ヘルペスウイルス属であるサイトメガロウイルス (CMV) の再活性化に寄与する最初期 (immediate-early; IE) 遺伝子発現を促す。この IE 遺伝子発現は、一般に promoter/ enhancer 部位への転写因子 (NF- κ B や CREB など) 結合により調節されることが知られている。HHV-6 R3 領域への NF- κ B 結合により、

CMV の IE 遺伝子と相同性を有する U95 遺伝子の promoter 活性が増強することも報告されている。トリクロロエチレンによる DIHS においても入院時の TNF- α 値の上昇が HHV-6 DNA の増加と相関することが報告されている。これらのことから HHV-6 の再活性化における NF- κ B の関与、さらに TNF- α が HHV-6 の活性化を制御している事が示唆される。

臨床的観点から我々のグループがこれまでに報告した TARC 値に加え、発症早期の血清 TNF- α , CRP 値, LDH 値も HHV-6 再活性化を予測するバイオマーカーとして有用であると考えられた。

DIHS においてこれまでに報告した TARC 値に加え、TNF- α , CRP 値, LDH 値も治療により有意に低下することが確認され、治療効果や病勢の推移を反映するものと考えられた。

DIHS の発症初期には多形紅斑の臨床像を呈することがある。本研究でも 20 例中 5 例において標的病変を伴う多形紅斑の皮疹がみられ、DIHS と多形紅斑型薬疹との鑑別診断を必要とした。本研究では DIHS 群において入院時の IL-6 が高値を示し、多形紅斑群との間に有意差が認められた。TARC 値とともに IL-6 値も発症早期の両病型の鑑別の一助になるものと考えられた。

E. 結論

本研究結果は DIHS において TNF- α が HHV-6 の再活性化機序に関与するとの考えを支持した。臨床的には発症早期の血清 TNF- α , CRP, LDH 値が HHV-6 の再活性化を予測するバイオマーカーとなりうることを示した。IL-6 は DIHS の発症早期に高値を示し、多形紅斑型薬疹との鑑別診断に有用なバイオマーカーとなりうる事が明らかになった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Uno H, Kabashima K, Tohyama M, Watanabe T, Hashimoto K, Iijima M, Sueki H, Watanabe H. TNF- α as a useful predictor of human herpesvirus-6 reactivation and indicator of the disease process in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*. 2014; 74:177-179.
2. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T: Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol*. 2015; doi: 10.1111/1346-8138.12770. [Epub ahead of print]
3. Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H. 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. *Eur J Dermatol*. 2015; in press.
4. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, Asada H. Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/ CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol*. 2014; 171:425-427.
5. Sueki H, Sasaki M, Kamiyama T, Ohtoshi S, Watanabe H, Nakada T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms with histologic features mimicking cutaneous pseudolymphoma. *J Dermatol*. 2014; 41:856-857.
6. 末木博彦: アレルギー検査法 皮膚の特殊検査 皮膚生検. *アレルギー・免疫*. 2014; 21(11):1788-1793.
7. 末木博彦: 特集: 実践的な精神科薬物療法のトピックス 薬疹とその対応. *精神科*. 2014; 25(5):521-526.
8. 渡辺秀晃: Stevens-Johnson症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) . *薬事*. 2014; 56:2157-2161.
9. 末木博彦: 水疱を伴いSJS/TENだと思っていたらふつうの薬疹 (水疱性多形紅斑型) であった症例 . *Visual Dermatology*. 2014; 13:118-119.
10. 渡辺秀晃: ふつうの薬疹だと思っていたら重症化した症例 . *Visual Dermatology*. 2014; 13:123-125.
11. 猿田祐輔, 今泉牧子, 渡辺秀晃, 末木博彦: ランサップによる薬疹. *Visual Dermatology*. 2014; 13:144-145.
12. 飯田剛士, 濱田和俊, 渡辺秀晃, 秋山正基, 末木博彦: トシリズマブによる薬疹. *J Visual Dermatol*. 2014; 13:146-147.
13. 芳田悠里, 高橋奈々子, 渡辺秀晃: ふつうの薬疹だと思っていたら手足口病が原因であった症例 . *Visual Dermatology*. 2014;13:132-134.

書籍

1. 末木博彦: 薬疹. 渡辺晋一, 古川福実編 皮膚疾患最新の治療2015-2016, 南江堂, 東京, 平成27年2月25日; pp93-95.

学会発表

1. Sueki H: Characteristics of cutaneous adverse reaction in telaprevir-based triple therapy -the

post marketing surveillance in Japan- 4th Taiwan-Telaprevir advisory board (T-TAB) meeting, in Taipei, July 5 2014.

2. Watanabe H, Sueki H, et al. Association between HLA-B*13:01 and DIHS/DRESS due to dapson in a Japanese patients of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) DHM6, Bern, Switzerland, April 2014.
3. 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: 略全身の皮膚剥離がみられ救急医学科の協力のもとに全身処置を行い軽快したアセトアミノフェンによる中毒性表皮壊死症. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 仙台, 平成 26 年 11 月 21-23 日.
4. 北島真理子, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: バクタによる lymphomatoid drug eruption の 1 例. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 仙台, 平成 26 年 11 月 21-23 日.
5. 末木博彦, 渡辺秀晃. 薬疹の最新動向と今後の展望. (基調講演) 第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 平成 27 年 2 月 14-15 日.
6. 海野早織, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: ドセタキセルにより強皮症様皮膚硬化を生じた 1 例. 第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 平成 27 年 2 月 14-15 日.
7. 山本蘭, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他 シアナマイドによる紅皮症型薬疹の 1 例. 第 854 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 平成 26 年 6 月.
8. 笠ゆりな, 岩井信策, 渡辺秀晃, 末木博彦: ボルテゾミブによる薬疹の 1 例. 第 856 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 平成 26 年 9 月.
9. 笠ゆりな, 今泉牧子, 北見由季, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: 誘発に 1 日量 2 日間の投与を要したムコダインによる固定薬疹の 1 例. 第 858 回日本皮膚科学会東京地方. 東京, 平成 26 年 12 月.
10. 末木博彦: 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬投与時のリスク管理-皮膚科医の立場から- 第 49 回糖尿病学の進歩. 岡山, 平成 27 年 2 月 20 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

アロプリノール誘導型薬疹の遺伝素因の解析

分担研究者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科学 教授
研究協力者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学 講師

研究要旨

アロプリノールによる薬疹は、*HLA-B*5801* との強い相関が指摘されている。しかし、アロプリノール誘導型薬疹でも、*HLA-B*5801* を保有しない患者が存在し、他にも薬疹に関連する遺伝素因が存在すると考えられる。既報告において、TNF- α の遺伝子多型が様々な炎症性疾患や急性冠症候群、閉塞性肺疾患に関係することが明らかにされている。本研究では、臨床的にアロプリノールによる薬疹と確定診断した患者 8 例、および同薬服用にて薬疹を発症しない対照 24 例の血液より抽出した DNA を用いて、TNF- α のプロモーター領域に存在する-238G/A および-308G/A の遺伝子多型について検討を行った。結果、TNF- α プロモーター遺伝子-308A はアロプリノール薬疹患者 8 名中 4 名に認められたが、対照群では見られなかった。国際 HapMap project や 1000 genome project に報告されている日本人の多型頻度 (4.5–4.7%) より有意に高率であった。-238A 多型は両群とも検出されなかった。TNF- α プロモーター遺伝子-308 位の G→A 多型は、TNF- α 転写を 6–7 倍増加させるとされており、薬疹の発症に寄与している可能性が考えられた。今回の検討では、-308A を保有する薬疹患者は、いずれも *HLA-B*5801* を保有しており、連鎖不平衡による二次的な関連とも考えられる。本検討より、薬疹の発症に関与する TNF- α プロモーター遺伝子多型の存在が示唆された。今後は、TNF- α の機能的遺伝子多型に加えて、薬疹に関連する他のサイトカインの遺伝子多型についても検討を行い、薬疹との関連を明らかにしていきたい。

A. 研究目的

アロプリノール誘導型薬疹の患者は高率に *HLA-B*5801* を保有することが、諸外国および本邦において報告されている。本邦の報告によると、アロプリノール誘導型薬疹の発症は、*HLA-B*5801* 保有者においてオッズ比 65.6 (95%信頼区間: 2.9–1497.0) である。一方、アロプリノール誘導型薬疹であっても、*HLA-B*5801* を保有しない症例もみられており、*HLA-B*5801* 以外にも発症に関連した遺伝素因が存在するものと考えられる。HLA 遺伝子領域近傍には、炎症性疾患において重要な働きを持つ TNF- α の遺伝子が存在する。これまで、様々な炎症性疾患（関節リウマチ、サルコイドーシス、炎症性腸疾患）や急性冠症候群、閉塞性肺疾患において、TNF- α プロモーター遺伝子

-238位および-308位の多型の関与が報告されている。一方、重症薬疹の発症に様々なサイトカインが関与することが明らかにされている。

本研究では、TNF- α プロモーター遺伝子-238位および-308位の遺伝子多型とアロプリノール誘導型薬疹発症との関連を検証することを目的とした。また、アロプリノールを原因とする薬疹には、比較的軽症の多形滲出性紅斑 (EM minor, EM major) から、致死的な Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) などの病型があるが、重症度と遺伝要因の関連についても検討を行った。

B. 研究方法

対象は、2007年から2014年において当科外来を受診し、最終的にアロプリノールによる薬疹であると診断され、臨床病型が確定された8症例(男性5名、女性3名、年齢70~88歳)である。臨床病型内訳ではSJSは2名、EM majorは2名、EM minorは3名、播種状紅斑型(MP)1名である。アロプリノール服用者のうち薬疹を発症していない24例を対照群とした。DNAは、全血検体の白血球層より抽出し、検査まで-20℃にて凍結保存した。HLA-BのDNAタイピングは、polymerase chain reaction sequence-based typing (PCR-SBT)法にて行った。TNF- α 遺伝子のプロモーター領域の-238位および-308位のG→A多型は、既報を参考に、polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)法を用いて同定した(Verity DH, et al., Tissue Antigens, 1999 and Allen RA, et al., Eur J Clin Invest, 2001)。

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては島根大学医学部倫理審査委員会にて承認を得た(承認番号 No.1670)。試料提供者に、研究の目的と概要を詳細に説明し、文書にて同意を得た上で試料を採取・収集した。

C. 研究結果

アロプリノールによる薬疹患者8名中4名(50.0%)、対照群24名中0名(0.0%)に、TNF- α プロモーター遺伝子-308Aが認められた(表)。国際HapMap project および1000 genome projectに既報の日本人データベースでも、-308A多型頻度はそれぞれ4.7%および4.5%であり、アロプリノールによる薬疹では、有意に高い保有率であった。-308A多型保有患者は、いずれもHLA-B*5801を保有していた。TNF- α プロモーター遺伝子-238Aは薬疹群8名中0名(0.0%)、対照群24名中1名(4.2%)に認められ、アロプリノール薬疹との関連は認められなかった。

HLA-B*5801保有症群では、SJS、EM major、EM minor、およびMPがそれぞれ1名であった。また、

非保有群ではSJS ocular typeが1名、EM minorが3名であった。

D. 考察

今回の検討で、TNF- α 遺伝子のプロモーター領

表 Genotype and allele frequencies

	Type	-308 G/A		P*
		Control	Patients	
ADR	GG	100% (24/24)	50% (4/8)	0.007
	AG	0% (0/24)	50% (4/8)	
	AA	0% (0/24)	0% (0/8)	
	G	100% (48/48)	75% (12/16)	0.003
	A	0% (0/48)	25% (4/16)	
	HapMap (JPT**)	GG	95.3% (82/86)	—
AG		4.7% (4/86)	—	
AA		0% (0/86)	—	
G		97.7% (168/172)	—	0.002
A	2.3% (4/172)	—		
1000 Genomes (JPT)	GG	95.5% (85/89)	—	0.006
	AG	4.5% (4/89)	—	
	AA	0% (0/89)	—	
	G	97.8% (174/178)	—	0.002
A	2.2% (4/178)	—		

* P: P-value, Frequencies were compared using Fisher's exact tests.

**JPT, Japanese in Tokyo

域に存在する-308位のG→A多型がアロプリノールによる薬疹の発症に関与することが示された。-308A多型は全て、HLA-B*5801保有者に見られ、HLA-B*5801非保有者には検出されなかった。これら2つの遺伝要因は連鎖不平衡による二次的関連とも考えられるが、-308A多型がTNF- α の高い転写を誘導することから、薬疹の発症に関与することも十分考えられる。本検討では症例数が少なく、今後症例を増やして検証するのが望ましいと考えられる。

今回の検討では、アロプリノール薬疹患者でHLA-B*5801非保有例における遺伝素因を明らかにすることはできなかったが、重症薬疹の発症に様々なサイトカインが関与することが明らかにされており、今後は他のサイトカインの遺伝子多型を検討する予定である。

E. 結論

アロプリノールによる薬疹では、*HLA-B*5801* 保有率が有意に高いことが報告されている。今回の検討では、*HLA-B*5801* 保有患者全例に TNF- α プロモーター遺伝子-238A が検出された。-238A 多型は TNF- α の転写が高率にみられることから、アロプリノールによる薬疹の発症に関与している可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Niihara H, Kohno K, Taketani T, Kaneko S, Ito T, Sugamori T, Takahashi N, Miyaoka T, Okazaki S, Yasuda H, Furuya M, Nagahama M, Morita E: Simple and rapid detection of HLA-A*31:01 for prediction of carbamazepine-induced hypersensitivity using loop-mediated isothermal amplification method. *J Dermatol Sci*. 2014; 74: 88-92.
2. 千貫祐子, 伊藤和行, 高橋仁, 森田栄伸: 知っておきたい重症薬疹の新たな展開 セツキシマブによるアナフィラキシーの予知予防. *日本皮膚科学会雑誌* 2014; 124(13): 3090-3092.
3. 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 竹内薫, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの4例— α -gal特異的 IgE検出による回避の可能性—. *日本皮膚科学会雑誌* 2014; 124(2): 179-183.
4. 森田栄伸, 千貫祐子, 高橋仁: 牛肉による蕁麻疹は抗がん剤の副作用を予知している. *日皮協ジャーナル* 2014; 36(2): 93-96.
5. 森田栄伸, 千貫祐子, 高橋仁: 蕁麻疹～牛肉による蕁麻疹はセツキシマブのアナフィラキシーを予知している～. *アレルギー・免疫* 2014; 21(3): 465-580.
6. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T: Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol*. 2015; doi: 10.1111/1346-8138.12770. [Epub ahead of print]

学会発表

1. 新原寛之, 河野邦江, 金子栄, 森田栄伸; カルバマゼピンによる薬疹関連特異 HLA の LAMP法によるスクリーニング法. 第26回日本アレルギー学会春期臨床大会, 京都, 平成26年5月9-11日.
2. 千貫祐子, 伊藤和行, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブによるアナフィラキシーと α -gal. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム6. 京都市, 2014年5月9-11日.
3. 千貫祐子, 伊藤和行, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブによるアナフィラキシーの予知予防. 第113回日本皮膚科学会総会 教育講演. 京都市, 平成26年5月30日-6月1日.
4. 千貫祐子; マダニ咬傷から始まる牛肉・セツキシマブアレルギー. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 シンポジウム5. 仙台市, 平成26年11月21-23日.
5. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H, Takeda M, Takeuchi K, Ito K: Galactose- α -1,3-galactose(α -gal)-specific IgE test is highly useful for predicting Cetuximab-induced Anaphylaxis. 6th Drug Hypersensitivity Meeting. Switzerland, April 9-12, 2014.
6. 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 竹内薫, 小田直治, 高橋仁, 森田栄伸; 頭頸部癌患者64名における α -Gal 関連抗原特異的 IgE 保有率とセツキシマブによるアナフィラキシー

回避の試み. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 平成 26 年 11 月.

7. 野上京子, 千貫祐子, 澄川靖之, 今岡かおる, 森田栄伸, 福代新治, 高橋賢史; 塩酸エペリゾンによるアナフィラキシー型薬疹の 2 例. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 平成 26 年 11 月.
8. 飛田礼子, 千貫祐子, 野上京子, 森田栄伸; カルボシステインの固定薬疹の診断におけるチオジグリコール酸を用いた貼付試験の検討. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 平成 26 年 11 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

重症薬疹の診断および活動性マーカーとしての Th1/Th2 型ケモカインの有用性の検討

分担研究者 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授

研究協力者 小川浩平 奈良県立医科大学皮膚科

研究協力者 長谷川文子 奈良県立医科大学皮膚科

研究協力者 井本恭子 奈良県立医科大学皮膚科

研究協力者 宮川史 奈良県立医科大学皮膚科

研究要旨

薬剤性過敏症症候群 (DIHS)、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) について血清中ケモカインの動態を検討した結果、DIHS では Th2 型ケモカインの TARC、MDC が急性期に著明に上昇し、症状の回復とともにすみやかに正常化することが明らかになった。一方、SJS/TEN では、Th1 型ケモカインの IP-10、MIG が急性期に有意に上昇し、回復期には正常化することが判明した。さらに、DIHS では TARC の動きがヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化と強く相関していることもみいだした。以上のデータから、薬疹の急性期において、Th1/Th2 型ケモカインをセットで測定することは、重症薬疹の早期診断に有用であるとともに、疾患活動性の指標としても役立つ可能性が示唆された。さらに、今回の研究結果は、DIHS と SJS/TEN では免疫学的に異なったメカニズムが病態形成に関与していることを示しているものと考えられた。

A. 研究目的

重症薬疹の一つである薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の治療においては、ステロイドパルス療法は推奨されておらず、また、症状の再燃を防ぐためステロイドは漸減する必要がある、他の重症薬疹の治療とはかなり異なっている。従って、重症薬疹を適切に治療するには、薬疹の型を早期に正確に診断することが必要不可欠である。われわれはこれまでに、Th2 細胞の遊走に関わるケモカインの一つとして知られる TARC (CCL17) が、DIHS の急性期に著明に上昇することをみだし、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) や紅斑丘疹型薬疹 (MPE) との鑑別に役立つことを報告した。本研究では、さらに多くの患者検体を用いて、DIHS における血清 TARC 値の動態を検証するとともに、TARC と同様に Th2 細胞の遊走を促進する MDC (CCL22)

や、逆に Th1 細胞の遊走に関わる IP-10 (CXCL10)、MIG (CXCL9) についても、各疾患群における血中動態を解析することにより、これらのケモカインが重症薬疹の早期診断や疾患活動性のマーカーとして役立つかどうかについて検討した。

B. 研究方法

- ① DIHS 30 症例、SJS/TEN 18 症例、MPE 17 症例の 3 群について、発症後 15 日以内に採取した血清中の TARC 値を、ELISA 法にて測定し、3 群間で比較検討した。さらに、発症後 5-10 日の期間に採血を行った症例に絞って TARC 値を比較した (DIHS 16 例、SJS/TEN 8 例、MPE 7 例)。
- ② 臨床的に DIHS を疑った患者 (n=41) について、HHV-6 再活性化群 (n=30) と非再活性化群 (n=11) に分けて、急性期の TARC 値を比較した。

③ DIHS (n=11)、SJS/TEN (n=18)、MPE (n=15)の急性期および回復期における血清中のTh2型ケモカイン (TARC、MDC)、Th1型ケモカイン (IP-10、MIG) の値をELISA法にて測定した。

<倫理面への配慮>

奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者からインフォームドコンセントを得て施行している。

C. 研究結果

① **DIHS, SJS/TEN, MPEの急性期における血清TARC値の比較**：発症後15日以内の血清サンプルを用いた場合のTARC値は、SJS/TEN (1543 pg/ml) および MPE (2142 pg/ml) と比較して、DIHSでは平均21023 pg/mlと、著しく上昇していた。

発症後5-10日の期間に採血した血清についても、DIHSでは他の2群と比べて有意な上昇がみられた (DIHS: 26730 pg/ml, SJS/TEN: 2408 pg/ml, MPE: 4038 pg/ml)。

② **HHV-6再活性化群および非再活性化群における血清TARC値の比較**：HHV-6再活性化群では平均21023 pg/ml、非再活性化群では平均7449 pg/mlと、血清TARC値はHHV-6再活性化群で有意に高値を示した。

③ **DIHS, SJS/TEN, MPEにおけるTh1/Th2型ケモカインの動態**：Th2型ケモカインについては、TARCに加え、MDCも、DIHS急性期に著明に上昇することが判明した (DIHS:8365 pg/ml, SJS/TEN:842 pg/ml, MPE:2084 pg/ml)。

一方、Th1型ケモカインのIP-10、MIGは、SJS/TEN急性期において高値を示した (IP-10はDIHS:4169 pg/ml, SJS/TEN:10014 pg/ml, MPE:1526 pg/ml, MIGはDIHS:4504 pg/ml, SJS/TEN:9932 pg/ml, MPE:2513 pg/ml)。

また、急性期に上昇がみられたこれらのケモカインはいずれも、臨床症状の回復とともにすみやかに正常化した。

D. 考察

DIHSの診断では、「限られた薬剤により発症」「原因薬中止後の症状の遷延」「HHV-6の再活性化」などが診断の重要な手掛かりとなることが知られている。しかし、DIHSの原因薬として知られている薬剤がDIHS以外の薬疹を起こすこともしばしばあり、「症状の遷延」や「HHV-6の再活性化」は、DIHSの初期には判断できないことから、診断に苦慮することが少なくない。今回の研究により、DIHS急性期において血清TARCが著明に上昇することが検証されたことから、今後TARCがDIHS診断の有力なマーカーとして利用できる可能性が示された。また今回の研究は、TARCとHHV6再活性化との間に関連性があることを示唆しているが、この知見は、DIHSにおけるHHV-6再活性化メカニズムの謎を解く手掛かりとなる可能性がある。

さらに、TARCとTh2細胞上のレセプター (CCR4)を共有するMDCについても、TARCと同様にDIHS急性期に特異的な上昇がみられた。一方、Th1細胞上のレセプター (CXCR3)に結合するIP-10、MIGはともにSJS/TEN急性期で特異的に高値を示すことが明らかになった。

以上の結果から、血清中のTh1/Th2型ケモカインをセットで測定して、発現パターンを解析することは、重症薬疹の早期診断において有力な手段となり得るものと考えられた。

E. 結論

薬疹急性期に血清中のTh1/Th2型ケモカインをセットで測定してその発現パターンを解析することが重症薬疹の早期診断の有力な手段となることが判明した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T: Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol*. 2015; doi: 10.1111/1346-8138.12770. [Epub ahead of print]
2. Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H: 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. *Eur J Dermatol*. doi: 10.1684/ejd.2014. 2477. [Epub ahead of print]
3. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, Asada H: Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/ drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol*. 2014; 171(2):425-427.
4. Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Morii T, Kasai T, Nonomura A, Kishimoto T, Asada H: Increased ratio of FoxP3+ regulatory T cells/CD3+ T cells in skin lesions in

drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(3):284-291.

5. Park K, Ommori R, Imoto K, Asada H: Epidermal growth factor receptor inhibitors selectively inhibit the expression of human β -defensins induced by *Staphylococcus epidermidis*. *J Dermatol Sci*. 2014; 75(2):94-99.
6. 浅田秀夫: 上皮成長因子受容体(EGFR)阻害薬による皮膚障害への対処法. *Visual Dermatology*. 2014; 13(2):176-177.
7. 浅田秀夫: 重症薬疹とウイルス感染 (特集: 重症薬疹の診断と治療 アップデート). *アレルギー・免疫*. 2014; 21(8):214-219.
8. 宮川史, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS). *薬事* 2014; 56(14):162-2166.
9. 小川浩平, 浅田秀夫: 重症薬疹診断のバイオマーカー. *日本皮膚科学会雑誌*. 2014; 124(13):084-3086.

学会発表

1. Miyashita K, Shoubatake C, Miyagawa F, Kobayashi N, Onmori R, Asada H: Involvement of HHV-6 infection in renal dysfunction associated with DIHS. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, Dec 12-14, 2014.
2. Ommori R, Park K, Imoto K, Asada H: Epidermal growth factor receptor inhibitors selectively inhibit the expression of human β -defensins induced by *Staphylococci*. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, Dec 12-14, 2014.
3. 浅田秀夫: ウイルスと薬疹の接点. 第1回総合アレルギー講習会, 横浜, 平成26年12月20-21日.
4. 西村知珠, 飯田秀之, 小川浩平, 小林信彦, 浅田秀夫: ヒト免疫グロブリン大量静注療法が奏功した Stevens-Johnson 症候群の1例, 日本皮膚科学会大阪地方会, 大阪, 平成26年12月6日.
5. 光井康博, 大黒奈津子, 御守里絵, 小川浩平,