

表1 血清中抗原特異的IgE検査結果(CAP-FEIA法)

症例	牛肉特異的IgE値 (UA/mL)	α -gal特異的IgE値 (UA/mL)
症例1	<0.34	1.33
症例2	2.14	6.19
症例3	0.48	6.62
症例4	1.34	3.30

のサイログロブリンを抗原とした α -gal特異的IgEを検索したところ、牛肉特異的IgEが4例中3例で、 α -gal特異的IgEが4例全例で検出された(表1)。

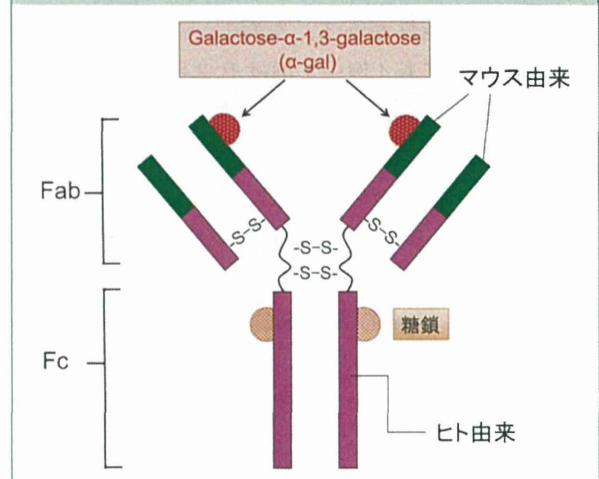
考察

セツキシマブは上皮細胞増殖因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)を標的とする免疫グロブリン(Immunoglobulin: Ig) G1サブクラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体製剤である³⁾。頭頸部癌とEGFR陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して使用されており、奏効率の上昇および無増悪生存期間の延長などが確認されている。抗体の変換部はマウス由来、定常部はヒト由来であり、マウス由来の割合は約30%である。ヒト体内では生産されない糖鎖 α -galは、マウス由来のFab領域に存在する(図2)。

2008年、Chungらは、米国東南部においてセツキシマブによるアナフィラキシー症例が多発し、その主要原因がマウス抗体に由来する α -galに対する抗糖鎖IgE抗体であること、またセツキシマブに対するIgE抗体保有率が地域によって大きく異なり、米国東南部では住民の20%に及ぶことを報告した¹⁾。2009年になり、Comminsらは、獣肉摂取3~6時間後に発症する遅発性の蕁麻疹やアナフィラキシーの多発地域がセツキシマブ特異的IgE抗体保有率の高い地域に一致してみられること、その原因抗原はセツキシマブアレルギーと同様に α -galであることを報告した^{5) 6)}。このことから、セツキシマブアレルギーの原因と獣肉アレルギーの原因は、 α -galという同一の糖鎖であることが明らかにされた。さらに、我々の解析では、牛肉蛋白質中のラミニン γ -1とコラーゲン α -1に結合した α -galが牛肉アレルギーの主要抗原となっていることが分かっている⁷⁾。

我々はこれまでに、本邦の牛肉アレルギー患者の多くがマダニの媒介する日本紅斑熱発症地域に居住し、豚肉、セツキシマブ、カレイ魚卵と交差反応すること、

図2 セツキシマブの分子構造(文献3)より転載、一部改変)



その主要抗原は糖鎖 α -galであることを報告した¹⁾。そして、これらの患者の牛肉特異的IgE値とセツキシマブ特異的IgE値に、正の相関関係があることを確認した^{1)~3)}。このことから、牛肉アレルギー患者あるいは牛肉特異的IgEを有している患者がセツキシマブを投与された際に、アナフィラキシーを発症する可能性を危惧していた。

本邦においてもセツキシマブは頭頸部癌や大腸癌の治療薬として広く用いられており、80%以上の症例で蕁麻疹や皮膚乾燥、爪囲炎などの皮膚症状が出現することが知られている。重大な副作用として重度のインフュージョンリアクションがあり、死亡にいたる例も報告されている。そして、我々は重度のインフュージョンリアクションと考えられている症例の中には、IgE依存性アレルギー反応に基づくものが含まれている可能性があるのではないかと推察していた³⁾。

今回、我々が経験した4例は耳鼻咽喉・頭頸部外科で治療中の患者で、セツキシマブ初回投与直後にアナフィラキシーショックを発症していた。いずれも当初はインフュージョンリアクションとして対応されており、同様の症例が4例続いたことで、原因検索のために初めて当科に相談されることとなった。患者血清を用いたウェスタンブロット法およびCAP-FEIA法により、いずれもセツキシマブ上の α -galが原因抗原であると考えられた。

この4例のうち、問診上獣肉アレルギーの既往があると答えた患者はいなかったが、1例はカレイ魚卵アレルギーの既往があった。また、4例中3例は血液検査(CAP-FEIA法)で牛肉特異的IgEが検出されており、

事前に検査することによって α -gal アレルギーを予見し、セツキシマブによるアナフィラキシーショックを回避し得た可能性がある。ただし、牛肉特異的 IgE 検査を施行しても 4 例中 1 例はセツキシマブアレルギーを回避出来なかったであろうことから、回避の精度を上げるためにはセツキシマブ特異的 IgE の検出や α -gal 特異的 IgE の検出など、他の検査法による検討も必要と考えられる。サーモフィッシューサイエンティフィック社が供給している牛のサイログロブリンを抗原とした α -gal 特異的 IgE 検査 (CAP-FEIA 法) は、今回アナフィラキシーショックを発症した 4 例全例で陽性であり、全例で牛肉特異的 IgE 値より高値を示した。このことより、セツキシマブによるアナフィラキシーショック回避のための α -gal 特異的 IgE (CAP-FEIA 法) 測定は臨床上有用な検査と考える。本検査は保険適用されていないため、早期の保険適用が望まれる。

今回、牛肉特異的 IgE (CAP-FEIA 法) が検出された 3 例に問診上獣肉アレルギーの既往がなかった点については、3 例における牛肉特異的 IgE 値がさほど高くなかったためと考えられる。これまで我々の経験した獣肉アレルギー症例も、獣肉を摂取しても常にアレルギー症状を示してはおらず、アレルギー症状の発現には獣肉の摂取量や患者の体調などの要因が関与している可能性がある。このため、この度の 4 症例も摂取量や体調によっては、今後、獣肉アレルギーを発症する可能性は十分考えられる。現在、獣肉の摂取制限までは行っていないが、一度に大量に摂取しないように指導し、アレルギー症状発症時のために抗アレルギー薬を処方して厳重な経過観察を行っている。

また、米国ではセツキシマブや獣肉アレルギーの発症に地域性があり、これらの発症にマダニ咬傷が関与している可能性が報告されている⁸⁾。今回我々が経験した 4 例も、マダニが媒介する日本紅斑熱の発症地域あるいはその近辺に居住していたが、マダニ咬傷の既往は明らかではなかった。これらの患者の抗 α -gal 抗体産生にマダニ咬傷が関与しているとすれば、セツキシマブによるアナフィラキシー発症には地域性がある可能性があり、今後、患者分布実態の把握が必要と思われる。

おわりに

セツキシマブによるアナフィラキシー反応は、頻度はさほど高くはないものの、生命予後に関わる重要な

副反応である。自験例では、事前に詳細な問診や牛肉特異的 IgE 検査を施行していれば、少なくとも 4 例中 3 例はアナフィラキシーショックを回避し得た可能性がある。自験例を契機に、松江赤十字病院耳鼻咽喉・頭頸部外科におけるセツキシマブ投与予定患者には、全例で事前に皮膚科にてスクリーニング検査を行うこととなった。 α -gal が原因ではないセツキシマブアレルギーやインフュージョンリアクションが存在するであろうことから、全てのセツキシマブアレルギーやショックを防ぐことは困難であるが、交差反応を検出する問診や検査を施行することによって、少なくとも α -gal が原因のアナフィラキシーをある一定の確率で未然に防ぐことが可能になると思われる。今回経験した症例を契機に、現在我々はセツキシマブによるアナフィラキシー回避のための prospective study を開始している。糖鎖は広く種を超えて分布していること、糖鎖を有するヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体が悪性腫瘍治療薬として臨床利用されていることから、今後はこうした糖鎖における安全性の検討が望まれる。

文献

- 1) 千貫祐子, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者 20 例の臨床的および血清学的解析, 日皮会誌, 2013; 123: 1807-1814.
- 2) 千貫祐子, 高橋 仁, 森田栄伸: がん治療薬と食物アレルギー, 静脈経腸栄養, 2013; 28: 615-618.
- 3) 千貫祐子, 森田栄伸: 抗 EGFR 抗体製剤等による副作用～多様なアレルギー反応～, 日皮会誌, 印刷中.
- 4) Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose, *N Engl J Med*, 2008; 358: 1109-1117.
- 5) Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al: Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 426-433.
- 6) Commins SP, Platts-Mills TA: Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 124: 652-657.
- 7) Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, et al: Laminin γ -1 and collagen α -1 (VI) chain are galactose- α -1, 3-galactose-bound allergens in beef, *Allergy*, Epub.
- 8) Commins SP, James HR, Kelly LA, et al: The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose, *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 1286-1293.

Four Cases of Cetuximab-Induced Anaphylactic Shock: Possible Avoidance of the Reaction by Prior Examination of Anti-IgE Antibody against Galactose- α -1,3-galactose

Yuko Chinuki¹, Kazuyuki Ito², Makiko Takeda²,
Kaoru Takeuchi², Hitoshi Takahashi¹, Eishin Morita¹

We experienced four patients with cetuximab-induced anaphylactic shock. The diagnosis of infusion reaction was primary given for them. Three of them had beef-specific IgE in their sera, and one of these three also had a history of flounder roe allergy, but none of them had a history of beef allergy. Anti-IgE antibodies against cetuximab and galactose- α -1,3-galactose (α -gal) were detected in the sera of all the patients by IgE-western blotting and CAP-FEIA. These data suggest that the causative allergen of the cetuximab-induced anaphylactic shock was α -gal. We previously reported that clinicians should be aware of the possibility of cetuximab-induced allergy in the patients with red meat and/or flounder roe allergy because of their cross reactivity. The cases presented here confirm our above mentioned reports. Prior testing for anti-IgE antibodies against red meat, cetuximab, and α -gal could possibly prevent cetuximab-induced allergic reactions.

(Jpn J Dermatol 124: 179-183, 2014)

Key words: galactose- α -1, 3-galactose, cetuximab, red meat, flounder roe

1) Department of Dermatology, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

2) Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, Matsue Red Cross Hospital, Matsue, Japan

Received October 19, 2013; accepted for publication January 9, 2014

VII. 重症薬疹としてのアナフィラキシー

Morita Eishin

森田 栄伸*

Chinuki Yuko

千貫 祐子**

Takahashi Hitoshi

高橋 仁***

*島根大学医学部皮膚科学講座教授 **島根大学医学部附属病院講師 ***島根大学医学部皮膚科学講座助教

Summary

アナフィラキシーは皮膚、気道、消化器、循環器などの複数の器官で急速に進展する即時型アレルギー症状を示す病態で、薬剤も主要な原因の1つである。最近、抗体を利用した生物学的製剤が多く開発され使用頻度が増してきたが、それに伴い抗体製剤のアナフィラキシーが見られるようになった。殊にセツキシマブは galactose- α -1,3-galactose (α -gal 糖鎖) が IgE 結合エピトープとなるマウスヒト型キメラ抗体で、アナフィラキシー患者の増加が懸念される。

Key Words

アナフィラキシー/セツキシマブ/ α -gal 糖鎖/牛肉アレルギー

はじめに

アナフィラキシーは皮膚、気道、消化器、循環器などの複数の器官で急速に進展する即時型アレルギー症状を示す病態で、適切な対処がなされないと生命に関わる重篤な疾患である。薬剤もアナフィラキシーの主要な原因の1つである。福田による薬疹情報第13版に記載されている薬疹報告例(1980～2008年)では、アナフィラキシーの原因となった薬剤のうち、セファクロル、セファレキシン、ミノサイクリンなど抗菌薬が上位を占め、リゾチーム塩酸塩、タンニン酸アルブミンなどの蛋白質製剤、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウムなどの非ステロイ

ド消炎鎮痛薬が続いていた¹⁾。最近、抗体を利用した生物学的製剤が多く開発され使用頻度が増してきたが、それに伴い抗体製剤のアナフィラキシーが見られるようになった。抗菌薬によるアナフィラキシー、非ステロイド消炎鎮痛薬によるアナフィラキシー、造影剤によるアナフィラキシーは本誌2013年12月号の特集「薬物アレルギー」にて詳細に記載されているのでそちらを参照いただき^{2)~4)}、本稿では主として抗体製剤、殊に今後増加が予測されるセツキシマブによるアナフィラキシーについて概説する。

I. 薬剤によるアナフィラキシーの病態

アナフィラキシーは、狭義には抗原特異的 IgE

IgE (immunoglobulin E)

(immunoglobulin E) の産生に基づくアレルギー反応と定義される。IgE は組織の肥満細胞や流液中の好塩基球の高親和性受容体に結合し、対応する抗原と結合してこれらの細胞を活性化し、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターを放出させる。こうしたケミカルメディエーターにより種々の組織の平滑筋が収縮反応をきたす状態である。皮膚では微細静脈の収縮による毛細血管透過性の亢進により、膨疹や血管性浮腫をきたす。気道では軟部組織の充血・浮腫や気管支平滑筋の収縮による気道狭窄、分泌腺の亢進による鼻汁などが見られる。消化器では平滑筋の収縮による腹痛、嘔吐や腸管の浮腫による下痢をきたす。循環器では血圧低下から心拍数の増加、意識消失に至ることもある。これらの症状が様々な組み合わせで生じる。

薬剤に対する特異的 IgE が産生され、再度薬剤が投与されてアレルギー反応が惹起される場合が薬剤性アナフィラキシーであるが、アスピリンなどの非ステロイド系消炎鎮痛薬や造影剤などの場合には IgE 産生を介さない非アレルギー性機序でアナフィラキシーをきたす場合もある⁴⁾。

一方、投与された薬剤の代謝産物が抗原となると推察される場合も少なくない。筆者らが既に本誌に報告したが、エペリゾン塩酸塩によるアナフィラキシーでは即時型アレルギーの臨床像を示すが、エペリゾン塩酸塩によるブリックテストや末梢血好塩基球の活性化試験は陰性となる⁵⁾。体内で代謝された中間産物が抗原となっていると推定されるが、詳細は明らかでない。

II. 抗体製剤によるアナフィラキシー

抗体製剤投与時に投与時反応 infusion reac-

tionと呼ばれる様々な副反応がみられることが知られている。その機序の全貌は明らかでないが、一部に即時型アレルギー反応が含まれる。米国のテネシー州を中心とした地域で、セツキシマブ(注参照)を使用してアナフィラキシーをきたした患者が多発したことが、2008年に報告された⁶⁾。セツキシマブの IgE 結合エピソード検索が行われ、セツキシマブのマウス由来 Fab 部分に付着する galactose-alpha-1,3-galactose (α -gal) 糖鎖であることが明らかにされた⁶⁾。従来から糖鎖自体がアレルゲンとなることはあまり認識されていないため、この報告はこれまでのアレルゲンの認識を新たにするものであった。驚くべきは、テネシー州周辺の住民の約 20% がセツキシマブで治療を受けたことがないにもかかわらずセツキシマブ α -gal 糖鎖に対する IgE 抗体をもっていたことである。その後、同研究グループはこの抗体保有者が牛肉などの獣肉アレルギーを起こすことを明らかにした^{7), 8)}。つまり、セツキシマブのアナフィラキシーの原因となる α -gal 糖鎖は、牛肉、豚肉などの獣肉に豊富に含まれるため、セツキシマブアナフィラキシーの患者はこれらの獣肉に対してもアレルギー反応を示すのである。

筆者らはこれまで島根県では牛肉アレルギー患者が多発し、その全例がセツキシマブ α -gal 糖鎖に対する IgE 抗体を保有していることを報告してきた⁹⁾。これらの患者はセツキシマブによる治療歴はないが、これらの患者とは別に、セツキシマブ投与を受けアナフィラキシーを発症した症例を複数集積した^{10), 11)}。本院での症例は、治癒切除不能な直腸癌の 60 歳代男性で、セツキシマブ投与開始 5 分後に、全身の発赤と嘔吐がみられ心肺停止となった。回復後の問診で、牛肉、豚肉、カレ

α -gal (galactose-alpha-1,3-galactose)

表1 セツキシマブによるアナフィラキシー症例の検査結果

症例	治療施設	牛肉アレルギーの既往	牛肉特異的IgE (U/mL)	α -gal 特異的IgE (U/mL)	文献
60歳代男性	島根大学医学部 附属病院	あり	8.11	未検査	10
66歳女性	松江赤十字病院	なし	< 0.34	1.33	11
81歳男性	松江赤十字病院	なし	2.14	6.19	11
60歳男性	松江赤十字病院	なし	0.48	6.62	11
67歳男性	松江赤十字病院	なし	1.34	3.30	11
75歳女性	広島赤十字病院	なし	< 0.34	1.40	-

セツキシマブ投与によってアナフィラキシーを発症した症例を示す。島根大学の例のみ牛肉アレルギーの既往を認めた。

(筆者作成)

イ魚卵アレルギーがあることが判明した。その後、松江赤十字病院から4例、広島赤十字病院から1例のセツキシマブによるアナフィラキシーショックの症例を収集した。その検査結果を表1に示す。牛肉アレルギーの頻度の高さと考え併せて、島根県は α -gal糖鎖による感作率が高い地域である可能性がある。興味深いことに本院以外の患者は牛肉アレルギーの既往はなく、このことは牛肉アレルギーの発症よりセツキシマブによるアナフィラキシーの発症の閾値が低いことを示している。牛肉アレルギーは、牛肉を摂取して腸管からアレルギーが吸収されてはじめてアレルギー症状をきたすが、セツキシマブアナフィラキシーは、セツキシマブを直接静脈内投与されるため体内に入る抗原量が多く低い抗体値でもアレルギー症状をきたすためと考えられる。また、これらの患者の牛肉特異的IgE値も陰性あるいは低値であるが、牛サイログロブリンを抗原とした α -gal特異的IgE検査はいずれも陽性で、牛肉特異的IgE検査より α -gal特異的IgE検査の検出感度が高いことが判る。

Ⅲ. α -gal糖鎖に対するIgE抗体産生の機序

2011年、Comminsらにより α -gal糖鎖に対するIgE抗体産生の誘因はマダニ咬傷と関連しているとする報告がなされたが¹²⁾、これはセツキシマブによるアナフィラキシーが多発したテネシー州近辺はロッキー山紅斑熱というキララマダニ *Amblyomma americanum* が媒介するリケッチア感染症が多い地域であるとの疫学的観察による。彼らはさらに3例のマダニ咬傷を受けた患者を追跡調査し、マダニ咬傷の後に α -gal糖鎖に対するIgE抗体が上昇することを示し、マダニ咬傷が獣肉アレルギーの原因であると推定したのである。その後の調査で *Amblyomma americanum* は米国東南部に広く分布することが明らかになり、これはセツキシマブによるアナフィラキシーの多発地域の分布とよく相関していた。

牛肉アレルギーの患者は、米国の他オーストラリア¹³⁾、フランス^{14)、15)}、スペイン¹⁶⁾、ドイツ¹⁷⁾、日本^{9)、18)}、スウェーデン¹⁹⁾からも報告されている。オーストラリアやスウェーデンからの報告で

は、マダニ *Ixodes holocyclus* が原因と推察されている。また、スウェーデンの研究グループは、マダニ *Ixodes holocyclus* 虫体の免疫染色により、マダニの消化管に α -gal 糖鎖が広く存在することを明らかにした¹⁹⁾。

島根県では主としてチマダニ *Haemophysalis* によって媒介されるリケッチア感染症(日本紅斑熱)が島根半島で多発している。筆者らの検討で、県内の牛肉アレルギー患者の多くが日本紅斑熱多発地域に居住していることが判明した⁹⁾。この事情は、米国においてロッキー山紅斑熱多発地域に牛肉アレルギー患者が多発していることと酷似しており、島根県の症例においてもマダニ咬傷が牛肉アレルギーやセツキシマブアナフィラキシー発症の原因となっている可能性を支持する。

IV. 抗菌薬によるアナフィラキシーの診断と予防

薬疹は治療目的にて投与された薬剤の予期せぬ副反応にて患者に大きな不利益をもたらす事態であることから、原因薬剤の確認と予防は極めて大きな意味を持つ。しかし、その病態は多彩であり、原因薬剤の同定は必ずしも容易ではない。前述のように薬剤によるアナフィラキシーの多くが即時型アレルギー機序によるため、その診断、予防に皮膚テスト(皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテスト)が行われてきた。

抗菌薬のうちペニシリン系抗菌薬およびセフェム系抗菌薬による即時型アレルギー反応の頻度が高いことから、投与前に皮内テストにて感作の有無を確認することが推奨されていた。しかし、皮内テストがアナフィラキシーを予防できるとするエビデンスが乏しいこと、皮内テスト陽性でも実

際にはアナフィラキシーを生じない場合が多いと推定されることから、患者に必要な抗菌薬の投与が行われない不利益の方が大きいと考えられ、2003年8月に日本化学療法学会が皮内テストの義務化廃止を提言した²⁰⁾。厚生労働省医薬食品局は日本化学療法学会の提言に同意する指針を示した²¹⁾。これを契機に皮内テストの実施は徐々に行われなくなり、抗菌薬の投与に際して投与後の患者の厳重な観察にて対処されることとなった。

V. セツキシマブによるアナフィラキシーの診断と予防

セツキシマブなど抗体製剤の投与時に、悪寒、発熱、めまいやアナフィラキシー様症状をきたすことがあり、総じて infusion reaction と呼ばれている。このため前投薬として抗ヒスタミン薬を、場合によっては副腎皮質ステロイドを投与する。Infusion reaction の症状が悪寒、発熱、めまいなど軽度の場合が多いが、前述の通り、重篤なアナフィラキシー様症状をきたすことがある。この場合は、即時型アレルギー反応である可能性が高く、前述の如くセツキシマブではエピトープ解析が行われ、哺乳類細胞に由来する α -gal 糖鎖が原因であることが明らかにされた⁶⁾。殊に CHO 細胞を利用して作成された場合に α -gal 糖鎖が付与されることも明らかにされている。セツキシマブによるアナフィラキシーでは牛肉・豚肉などのアレルギーを合併することから、これらのアレルギーの間診がアナフィラキシーの予測につながる可能性がある。しかし、前述したようにセツキシマブアナフィラキシー患者の一部は牛肉アレルギーを発症していないため、その精度は低い。一方、 α -gal 特異的 IgE 抗体価の感度、特異度は高

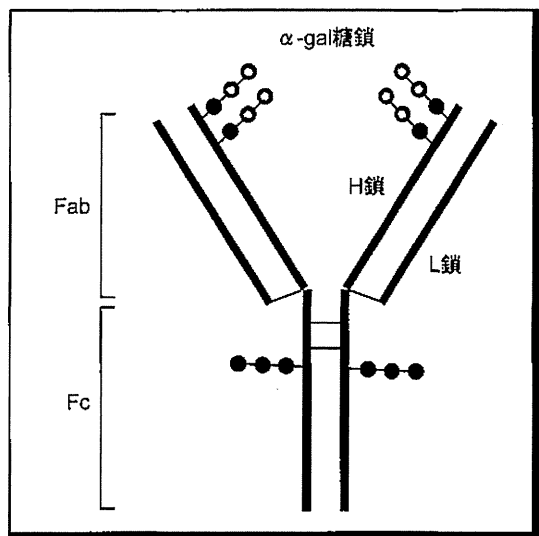


図1 セツキシマブの構造
Fabのマウス由来部にα-gal糖鎖が付着している。
(筆者作成)

く、投与前にα-gal特異的IgE抗体価を測定することでリスクを確認できる可能性がある。国内でのセツキシマブアナフィラキシーの発症実態把握とα-gal特異的IgE抗体価を測定による発症予防の可能性について検討が必要である。

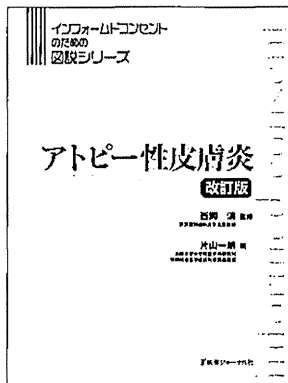
注)セツキシマブ(商品名:アービタックス)は上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor:EGFR)に結合して、がん細胞の増殖を抑制する免疫グロブリン(immunoglobulin:Ig)G1サブクラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。国内では、頭頸部癌とEGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して使用されている。EGFRへ結合する可変部はマウス由来,それ以外の定常部はヒト由来であり,その構成は概ねマウス由来部分が約30%,ヒト由来部分が約70%である(図1)。マウス由来のFab部分の88番と299番のアミノ酸にgalactose-α-1,3-galactose(α-gal糖鎖)

が付着しており,アナフィラキシーのアレルゲンになることが明らかにされている²²⁾。(本誌Vol.20, No.3:81-85,2013より改変して引用)。

文献

- 1) 森田栄伸: 蕁麻疹・血管性浮腫・アナフィラキシーを起す薬剤. 皮膚科臨床アセット2 薬疹診療のフロントライン(古江増隆 総編集, 相原道子 専門編集), 中山書店, 2011, pp176-178.
- 2) 山口正雄: 抗菌薬によるアナフィラキシー. アレルギー・免疫 20: 1768-1773, 2013.
- 3) 森 壘: 造影剤によるアナフィラキシー. アレルギー・免疫 20: 1774-1780, 2013.
- 4) 谷口正実, 東 憲孝, 三井千尋ほか: NSAIDs 過敏症. アレルギー・免疫 20: 1782-1792, 2013.
- 5) 森田栄伸, 千賀祐子, 野上京子: 蕁麻疹・血管性浮腫型薬疹. MB Derma 198: 65-69, 2012.
- 6) Chung CH, Mirakhur B, Chan E et al: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-α-1,3-galactose. N Engl J Med 358: 1109-1117, 2008.
- 7) Commins SP, Satinover SM, Hosen J et al: Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-α-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 123: 426-433, 2009.
- 8) Commins SP, Platts-Mills TA: Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. J Allergy Clin Immunol 124: 652-657, 2009.
- 9) 千賀祐子, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者20例の臨床的および血清学的解析. 日皮会誌 123: 1807-1814, 2013.
- 10) 千賀祐子, 高橋 仁, 森田栄伸: セツキシマブとα-gal. アレルギー・免疫 20: 1838-1842, 2013.
- 11) 千賀祐子, 伊藤和行, 武田真紀子ほか: セツキシマブによるアナフィラキシーショック4例-α-gal特異的IgE検出による回避の可能性. 日皮会誌 124: 179-183, 2014.
- 12) Commins SP, James HR, Kelly LA et al: The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-α-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 127: 1286-1293, 2011.
- 13) Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR et al: An associa-

- tion between tick bite reactions and red meat allergy in humans. Med J Aust 190 : 510-511, 2009.
- 14) Jacquenet S, Moneret-Vautrin DA, Bihain BE : Mammalian meat-induced anaphylaxis : clinical relevance of anti-galactose-alpha-1,3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab. J Allergy Clin Immunol 124 : 603-605, 2009.
- 15) Morisset M, Richard C, Astier C et al : Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. Allergy 67 : 699-704, 2012.
- 16) Nunez R, Carballada F, Gonzalez-Quintela A et al : Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose- α -1,3-galactose in 5 European patients. J Allergy Clin Immunol 128 : 1122-1124, 2011.
- 17) Jappe U : Update on meat allergy : α -Gal : a new epitope, a new entity ? . Hautarzt 63 : 299-306, 2012.
- 18) Sekiya K, Fukutomi Y, Nakazawa T et al : Delayed anaphylactic reaction to mammalian meat. J Investig Allergol Clin Immunol 22 : 446-447, 2012.
- 19) Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA et al : Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricinus ; possible relationship with red meat allergy. Allergy 68 : 549-552, 2013.
- 20) 斎藤 厚, 砂川慶介, 民山嘉伸ほか : 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討部会報告書. 日化療誌 51 : 497-506, 2003.
- 21) 厚生労働省医薬食品局. 医薬品・医療用具等安全性情報 208号. 1. 注射用抗生物質製剤等によるショック等に対する安全対策について (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/10/h1028-2a.html>).
- 22) Qian J, Liu T, Yang L et al : Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion. Anal Biochem 364 : 8-18, 2007.



インフォームドコンセントのための 図説シリーズ アトピー性皮膚炎 改訂版

東京医科歯科大学名誉教授 西岡 清 監修
大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学講座教授 片山一朗 編

A4変型判 (オールカラー) 96頁 定価 (本体 4,800円+税) 送料実費
ISBN978-4-7532-2414-2 C3047

- ◎前版から10年。アトピー性皮膚炎と環境汚染、遺伝との関係、ペットアレルギーやストレスへの対応、食事指導、アトピー教室といった新項目を加え、内容を一新!
- ◎免疫調整外用薬や保湿外用薬の特徴、乳児期・幼小児期・思春期・成人期の具体的な皮膚症状などについて、図表と写真を多用しビジュアルに解説。

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

VIII. トピックス

2. 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～

Morita Eishin

森田 栄伸*1)

*島根大学医学部皮膚科学 ¹⁾教授 ²⁾講師 ³⁾助教

Chinuki Yuko

千貫 祐子*2)

Takahashi Hitoshi

高橋 仁*3)

Summary

日本皮膚科学会の蕁麻疹診療ガイドラインでは、蕁麻疹は4つの病型に区分され、16の病型が記載されている。本稿では、アレルギー性蕁麻疹のトピックスとして牛肉によるアレルギー性蕁麻疹の病態を解説した。牛肉アレルギーは、マダニへの頻回の咬傷によりマダニの消化管に含まれる galactose-alpha-1,3-galactose (α -gal 糖鎖)に感作され、発症すると推察される。さらに、 α -gal 糖鎖を有するセツキシマブとも交差反応するためこれらの患者にセツキシマブを投与する場合注意する必要がある。

Key Words

アレルギー性蕁麻疹/牛肉アレルギー/セツキシマブ/アナフィラキシー/ ABO 血液型

はじめに

本邦における蕁麻疹の治療ガイドラインは2005年日本皮膚科学会から提唱され、2010年に改訂版が発表されている¹⁾。改訂版ガイドラインでは、蕁麻疹の病型をⅠ 特発性蕁麻疹、Ⅱ 刺激誘発型蕁麻疹、Ⅲ 血管性浮腫、Ⅳ 蕁麻疹関連疾患に分類し、それぞれに細分化した病型が記載されている(表1)。治療に際しては、病型診断を行い、それぞれの病型に乗っ取った治療計画を立てることが推奨される。本稿は、蕁麻疹のトピックスであるため、このガイドラインの詳細な解説は避

け、最近当教室で重点的に病態解析を行っている牛肉アレルギーの病態を解説させていただくことにした。

I. 症例

【症例】50歳代の男性

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：初診の半年前、昼食に焼肉(豚肉、牛肉)を食べ、15時に全身に蕁麻疹がでた。様子をみていたら自然に消退した。その翌月、19時にすき焼きを食べ、20時30分に全身に蕁麻疹がでた。この時も自然に回復した。その2カ月後、

表1 蕁麻疹の主たる病型

- I. 特発性の蕁麻疹
 - 1. 急性蕁麻疹
 - 2. 慢性蕁麻疹
- II. 刺激誘発型の蕁麻疹(特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができる蕁麻疹)
 - 3. アレルギー性の蕁麻疹
 - 4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー
 - 5. 非アレルギー性の蕁麻疹
 - 6. アスピリン蕁麻疹(不耐症による蕁麻疹)
 - 7. 物理性蕁麻疹(機械性蕁麻疹, 寒冷蕁麻疹, 日光蕁麻疹, 温熱蕁麻疹, 遅延性圧蕁麻疹, 水蕁麻疹, 振動蕁麻疹〔振動血管性浮腫〕)
 - 8. コリン性蕁麻疹
 - 9. 接触蕁麻疹
- III. 血管性浮腫
 - 10. 特発性の血管性浮腫
 - 11. 外来物質起因性の血管性浮腫
 - 12. C1 エステラーゼ阻害因子(C1-esterase inhibitor; C1-INH)の低下による血管性浮腫(遺伝性血管性浮腫〔hereditary angioedema; HAE〕, 自己免疫性血管性浮腫など)
- IV. 蕁麻疹関連疾患
 - 13. 蕁麻疹様血管炎
 - 14. 色素性蕁麻疹
 - 15. Schnitzler 症候群
 - 16. クリオピリン関連周期熱(CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome)

ガイドラインでは蕁麻疹の病型と4つに分類し, さらにそれぞれに細分化した病型が収録されている。

(文献1より引用)

19時にもつ鍋を食べ, 22時に全身に蕁麻疹がでた。総合病院救急外来を受診し, 治療を受けて回復した。この時血液検査をされ, 牛肉/豚肉アレルギーと言われ制限を指導された。以後, 牛肉, 豚肉は食べないようにしていた。初診の1週間前, 19時に子持ちカレイの煮付けを食べ21時に全身に蕁麻疹がでて, ショック状態となった。総合病院救急外来を受診し, 入院後点滴加療にて回復した。

検査結果: 血清総IgE 269 IU/mL, 抗原特異的IgE値(牛肉 1.78 Ua/mL, 豚肉 1.35 Ua/mL, 鶏肉, 卵白, ミルク, 小麦, ω -5 グリアジン, カレイ, サバは全て 0.35 Ua/mL 以下)

診断と指導: 以上の病歴と検査結果から牛肉および豚肉に対するアレルギー性蕁麻疹と診断し, カレイ魚卵への交差反応の可能性があると考えた。牛肉, 豚肉の摂取を控えるように指示した。鶏肉の摂取は可とした。また, カレイ魚卵の摂取も禁止した。アレルギー症状がでた時に服用していただくために抗ヒスタミン薬を処方し経過をみているが, その後症状の再発はない。

II. 牛肉アレルギーとセツキシマブ^{注)}

このような牛肉アレルギー症例³⁾, 毎年数名当科を受診し, この10年間に30例近くの症例が集積されている。これらの症例の特徴は, ほとん

Ⅷ. トピックス 2. 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～

どが牛肉や豚肉を摂取して3時間以上経過して蕁麻疹などの症状を示していること、肉類を摂取していつもアレルギー症状を来すわけではないこと、肉類以外に子持ちカレイを食べてさらに強いアレルギー症状を呈していることである。筆者らは、患者血清を用いて牛肉アレルギーの検索を行い、牛肉のラミニン γ 1とコラーゲン α -1サブユニットが抗原となっていることを明らかにした²⁾。

一方2008年、米国のテネシー州を中心とした地域で、セツキシマブ(注参照)を使用してアナフィラキシーを来した患者が多発したことが報告された³⁾。これらの患者のアレルギー検索が行われ、アナフィラキシーを起こす原因物質はセツキシマブに付随するgalactose-alpha-1,3-galactose(α -gal糖鎖)であることが明らかにされた³⁾。驚くべきは、テネシー州周辺の住民の約

20%がセツキシマブで治療を受けたことがないにもかかわらずセツキシマブ α -gal糖鎖に対するIgE抗体をもっていたことである。その後、同じ研究グループはこの抗体保有者が牛肉などの獣肉アレルギーを起こすことを明らかにした^{4), 5)}。つまり、セツキシマブのアナフィラキシーの原因となる α -gal糖鎖は、牛肉、豚肉などの獣肉に豊富に含まれるため、セツキシマブアレルギーの患者はこれらの獣肉に対してもアレルギー反応を示すのである。

筆者らが島根県で経験した牛肉アレルギー患者で検討したところ、全例がセツキシマブ α -gal糖鎖に対するIgE抗体を保有することが判明した(図1)⁶⁾。しかも、牛肉特異的IgEとセツキシマブ α -gal糖鎖に対するIgEは極めてよく一致していた。もちろん、これらの患者はこれまでセツキ

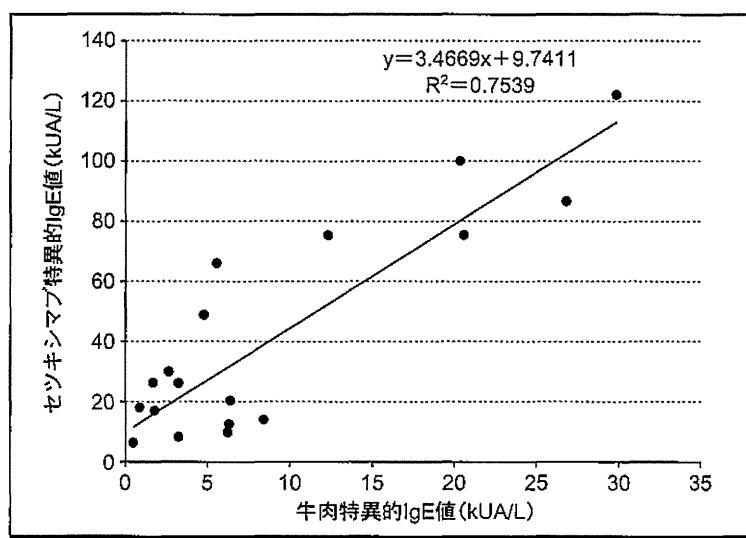


図1 牛肉アレルギー患者における牛肉特異的IgEとセツキシマブ特異的IgEの相関

両者は有意な相関を示した。

(文献6より引用)

α -gal糖鎖 (galactose-alpha-1,3-galactose)

シマブを投与された病歴はない。このことは、牛肉アレルギーを始めに発症し、セツキシマブと交差反応することを示している。ちなみに筆者らが⁵、牛肉アレルギーとして同定したラミニン γ 1 とコラゲン α -1 サブユニットも α -gal 糖鎖を保有している²⁾。

Ⅲ. 牛肉アレルギーとマダニ咬傷

前述の米国のグループは、テネシー州近辺はロッキー山紅斑熱というマダニが媒介するリケッチア感染症が多い地域であることに着目し、マダニ咬傷が獣肉アレルギーの原因であると推定した論文を発表した⁷⁾。その論文では、3例のマダニ咬傷を受けた患者を追跡調査し、マダニ咬傷の後に α -gal 糖鎖に対するIgE抗体が上昇することを示している。

筆者らの経験した牛肉アレルギーの患者は、そのほとんどがマダニ咬傷の自覚はない⁶⁾。しかし、元来マダニは吸血に際し、生体内に痛みを和らげる物質を注入しながら吸血するため、ヒトはマダニに吸血されても痛みを感じず、気付かないことがほとんどである。よって患者はマダニ咬傷を自覚せずに吸血された可能性はある。実際、これらの患者の多くが犬を飼育しており、マダニの生息する山野に頻回に足を踏み入れている。さらに、島根県ではチマダニによって媒介される日本紅斑熱リケッチアの多発地域があり、興味深いことに患者の多くが、日本紅斑熱の多発地域に居住していることが判明した。この事情は、米国においてロッキー山紅斑熱多発地域に牛肉アレルギー患者が多発していることと酷似しており、島根県の症例においてもマダニ咬傷が牛肉アレルギー発症の原因となっている可能性を支持する。

最近になり、スウェーデンの研究グループはマダニ虫体の免疫染色によりマダニの消化管に α -gal 糖鎖が広く存在することを明らかにした⁸⁾。マダニ咬傷から牛肉アレルギーが発症する可能性がさらに高まったのである。

Ⅳ. 牛肉と子持ちカレイの交差反応

当科を受診した牛肉アレルギー患者は、その多くがカレイ魚卵を食べてアナフィラキシーを経験している。これは、牛肉アレルギーを起すIgEが、セツキシマブの場合と同じようにカレイ魚卵のアレルゲンと交差反応するためと推察される⁶⁾。しかし、これまでの検討ではカレイ魚卵には α -gal 糖鎖は検出されず、どのようなアレルゲンと交差反応するのか現在研究を進めているところである。

Ⅴ. 牛肉アレルギーと血液型

最近、牛肉アレルギー発症にABO血液型が関与しているとする論文がスウェーデンの研究グループから発表された⁹⁾。スウェーデンの牛肉アレルギー患者39名の血液型を調査したところ、A型とO型がほとんどでB型はわずかに1名であったというのである。つまり、B血液型を規定する糖鎖に α -gal 糖鎖と類似した構造があるため、B血液型のヒトはもともと α -gal 糖鎖に対して耐性を獲得しており、感作されにくいと考えられる。実際、当科を受診した牛肉アレルギー患者の多くがA型あるいはO型である。

Ⅵ. 牛肉アレルギーとセツキシマブアナフィラキシー

上述のように牛肉アレルギー患者ではセツキシマブに交差反応を示すことから(図1)、筆者らは

EGFR (epidermal growth factor receptor ; 上皮細胞増殖因子受容体)

Ig (immunoglobulin ; 免疫グロブリン)

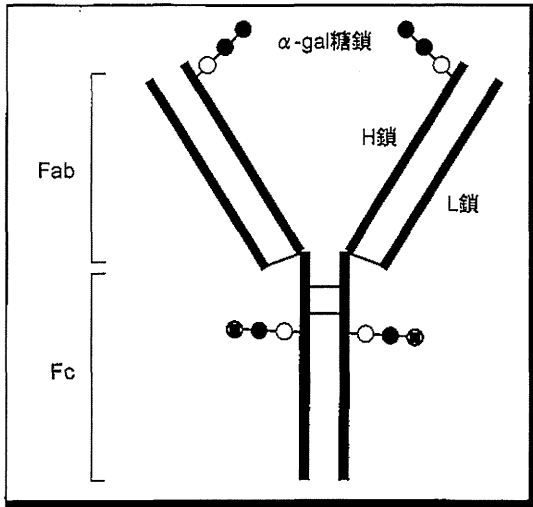


図2 セツキシマブの構造

マウス由来のFab部分にα-gal糖鎖が付着している。
(筆者作成)

セツキシマブによる治療を受ける患者には、予め牛肉アレルギーの間診を行うとともに、血液検査にて牛肉に対する特異的IgEを調べることで、投与時に起きるアナフィラキシー反応を予防できると考えている。国内で牛肉アレルギー患者がどのくらい存在するのか、現時点では明らかではないが、セツキシマブによる治療を受ける患者は増加していることを考慮すると、副作用を避ける点から今後この点を啓発する必要があると思われる。

注)セツキシマブ(商品名アービタックス)は上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor:EGFR)に結合して、がん細胞の増殖を抑制する免疫グロブリン(immunoglobulin:Ig)G1サブクラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。国内では、頭頸部癌とEGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して使用されている。EGFRへ結合する可変部はマウス由来、それ以外の定常部はヒト由来であり、その構成は概ねマウス由来部分が約

30%、ヒト由来部分が約70%である(図2)。マウス由来のFab部分にgalactose-alpha-1,3-galactose(α-gal糖鎖)が付着しており、アナフィラキシーのアレルゲンになることが明らかにされている¹⁰⁾。

文献

- 1) 秀 道広, 森田栄伸, 古川福実ほか: 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌 121: 1339-1388, 2011.
- 2) Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A et al: Laminin γ -1 and collagen α -1 (VI) chain are galactose- α -1,3-galactose-bound allergens in beef. Allergy 2013 Nov 4. [Epub ahead of print].
- 3) Chung CH, Mirakhor B, Chan E et al: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. N Engl J Med 358: 1109-1117, 2008.
- 4) Commins SP, Satinover SM, Hosen J et al: Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 123: 426-433, 2009.
- 5) Commins SP, Platts-Mills TA: Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. J Allergy Clin Immunol 124: 652-657, 2009.
- 6) 千貫祐子, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者 20例の臨床的および血清学的解析. 日皮会誌 123: 1807-1814, 2013.
- 7) Commins SP, James HR, Kelly LA et al: The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 127: 1286-1293, 2011.
- 8) Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA et al: Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricinus; possible relationship with red meat allergy. Allergy 68: 549-552, 2013.
- 9) Hamsten C, Tran TA, Starkhammar M et al: Red meat allergy in Sweden: Association with tick sensitization and B-negative blood groups. J Allergy Clin Immunol 132: 1431-1434, 2013.
- 10) 千貫祐子, 高橋 仁, 森田栄伸: がん治療薬と食物アレルギー. 静脈経腸栄養 28: 27-30, 2013.

CORRESPONDENCE

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

Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are two of a triad of severe cutaneous adverse reactions (SCAR) to drugs [1, 2]. The rapid recognition of DIHS/DRESS and SJS/TEN is essential because they are potentially life-threatening syndromes. Thus, diagnostic markers or predictive factors need to be defined.

We previously reported that thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) serum levels were markedly higher in the acute stage of DIHS/DRESS than in other forms of drug eruption [3, 4]. We also demonstrated that TARC levels in the acute stage of DIHS/DRESS correlated with disease activity [3]. In this study, we attempted to identify chemokine patterns that would allow us to distinguish between the different forms of drug eruptions and gain insight into the pathomechanisms involved.

We first examined the expression of macrophage-derived chemokine (MDC/CCL22), a chemokine related to TARC, in patients with DIHS/DRESS, SJS/TEN and maculopapular exanthema (MPE). A previous study showed that the CC chemokines, TARC and MDC, were T helper (Th) 2-associated chemokines that bind to CC chemokine receptor 4 (CCR4) on Th2 cells [5]. We subsequently compared the expression of the Th1-associated chemokines, monokine induced by IFN- γ (MIG/CXCL9) and IFN-inducible protein 10 (IP-10/CXCL10). MIG and IP-10 are related chemokines of the CXC subfamily that are known to share the receptor, CXCR3, on Th1 cells [5]. Blood samples were obtained from 11 patients with DIHS/DRESS, 18 patients with SJS/TEN and 15 patients with MPE in the acute stage and after recovery; serum concentrations of TARC, MDC, IP-10, and MIG were measured by ELISA. Diagnosis of SJS/TEN and DIHS was made on the basis of the criteria

proposed by Auquier-Dunant *et al* [6] and Shiohara *et al* [7], respectively. The results obtained revealed marked differences between the different types of SCAR. In addition to an increase in TARC (*figure 1A*), which is consistent with the findings of our previous study [3, 4], the expression of MDC was markedly higher in DIHS/DRESS than in the other forms of drug eruption (*figure 1A*). In contrast to DIHS/DRESS, the expression of the Th1-associated chemokines (MIG and IP-10) was higher in SJS/TEN than in MPE (*figure 1A*). These results were consistent with the findings of previous studies in which SJS/TEN was characterized by a predominantly Th1 pattern of activation [8, 9]. Our results clearly showed slightly higher MIG and IP-10 values in SJS/TEN than in DIHS/DRESS but statistical significance was not reached between these two groups, which indicated that DIHS/DRESS also exhibited a Th1 pattern of activation to some extent. The relatively small number of patients and the overlap in the range distribution in DIHS/DRESS vs SJS/TEN and DIHS/DRESS vs MPE imply that further extended studies are needed to reach a concrete conclusion.

We then investigated whether the levels of the upregulated chemokines described above declined upon remission. Serum levels of MDC in DIHS/DRESS and MIG and IP-10 in SJS/TEN decreased in the remission stage (*figure 1B*), which was also observed in TARC in DIHS/DRESS (*figure 1B*) [3].

A recent study reported that biopsy specimens from SJS/TEN cutaneous lesions exhibited a mixed Th1/Th2 pattern [10]. The same group subsequently demonstrated that TARC levels were significantly higher in the sera of SJS/TEN patients than in the sera of healthy donors (HD) [9]. The median TARC levels reported were 580 pg/mL in SJS/TEN and 205.2 pg/mL in HD [9]. Our previous studies also showed elevated levels of TARC in SJS/TEN patients; average TARC levels were 2,198 pg/mL in one study [3] and 1,543 pg/mL in the other [4] (normal value of TARC: <450 pg/mL). However, our present study did not confirm this finding. Although further evidence is needed for a clear conclusion, the markedly lower TARC values observed in SJS/TEN than in DIHS/DRESS suggest that a Th1 response may play a major role in SJS/TEN with the minimal coexistence of a Th2 response, if any.

Taken together, our results showed that Th2-associated chemokines were markedly upregulated in DIHS/DRESS, while Th1-associated chemokines predominated in SJS/TEN. This result indicates that the mechanisms

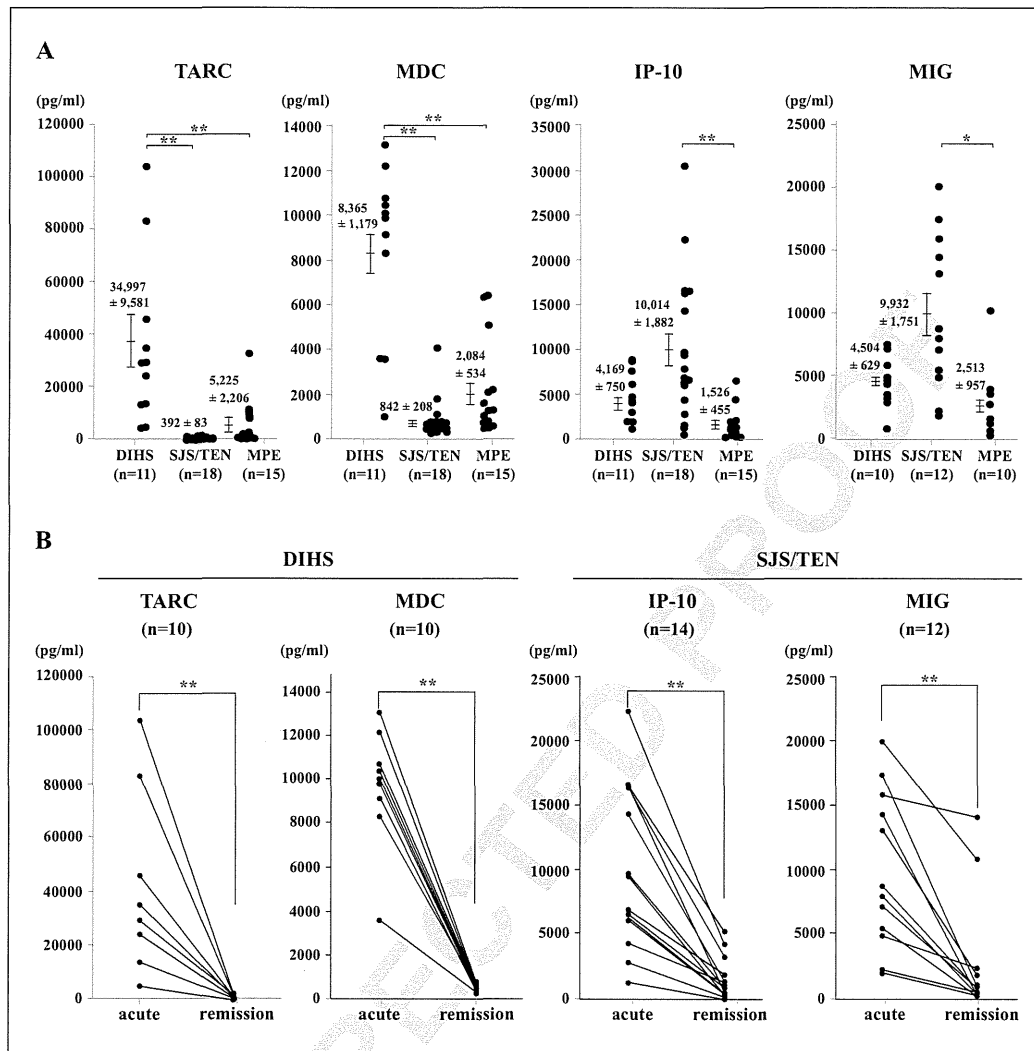


Figure 1. **A**) Distinct expression of chemokines in SCAR in the acute stage. Th2 chemokines (TARC and MDC) were highly elevated in DIHS/DRESS, while Th1 chemokines (IP-10 and MIG) predominated in SJS/TEN. The average TARC and MDC levels in patients with DIHS/DRESS were $34,997 \pm 9,581$ pg/mL (average \pm SEM) and $8,365 \pm 1,179$ pg/mL, respectively. The average levels of IP-10 and MIG in patients with SJS/TEN were $10,014 \pm 1,882$ pg/mL and $9,932 \pm 1,751$ pg/mL, respectively. Blood samples were obtained on days 0-31 (average day 8.8) after the onset of DIHS/DRESS, days 0-25 (average day 5.6) for SJS/TEN, and days 1-24 (average day 6.5) for MPE. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Kruskal-Wallis test. **B**) Serum chemokine levels in the acute and remission stages in SCAR. The levels of chemokines that were upregulated during the acute stage (TARC and MDC in patients with DIHS, and IP-10 and MIG in patients with SJS/TEN) declined upon remission. ** $p < 0.01$, Student's *t*-test.

underlying DIHS/DRESS and SJS/TEN are distinct. We further suggest that a prompt differentiation of SCAR may be achieved using TARC/MDC and IP-10/MIG chemokine sets. ■

Disclosure. *Financial support:* This study was supported in part by Health and Labor Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan and KAKENHI (to H.A.). *Conflict of interest:* none.

¹ Department of Dermatology, Nara Medical University School of Medicine, 840 Shijo, Kashihara, Nara 634-8522, Japan
² Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan

Fumi MIYAGAWA¹
 Ayako HASEGAWA¹
 Kyoko IMOTO¹
 Kohei OGAWA¹
 Nobuhiko KOBAYASHI¹
 Kayako ITO²
 Hiroyuki FUJITA²
 Michiko AIHARA²

³ Department of Dermatology,
Showa University School of
Medicine, Tokyo, Japan
⁴ Department of Dermatology,
Ehime University Graduate School
of Medicine, Matsuyama, Japan
<asadah@naramed-u.ac.jp>

Hideaki WATANABE³
Hirohiko SUEKI³
Mikiko TOHYAMA⁴
Hideo ASADA¹

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V, *et al.* The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124: 588-97.
3. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, *et al.* Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci* 2013; 69: 38-43.
4. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, *et al.* 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: 425-7.
5. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: Positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 659-702.
6. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, *et al.* Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019-24.
7. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1083-4.
8. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, *et al.* Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 850-5.
9. Quaglino P, Caproni M, Antiga E, *et al.* Serum levels of the Th1 promoter IL-12 and the Th2 chemokine TARC are elevated in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and correlate with soluble Fas ligand expression. *Dermatology* 2007; 214: 296-304.
10. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, *et al.* Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 722-8.

doi:10.1684/ejd.2014.2477

Correspondence

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)

DOI: 10.1111/bjd.12948

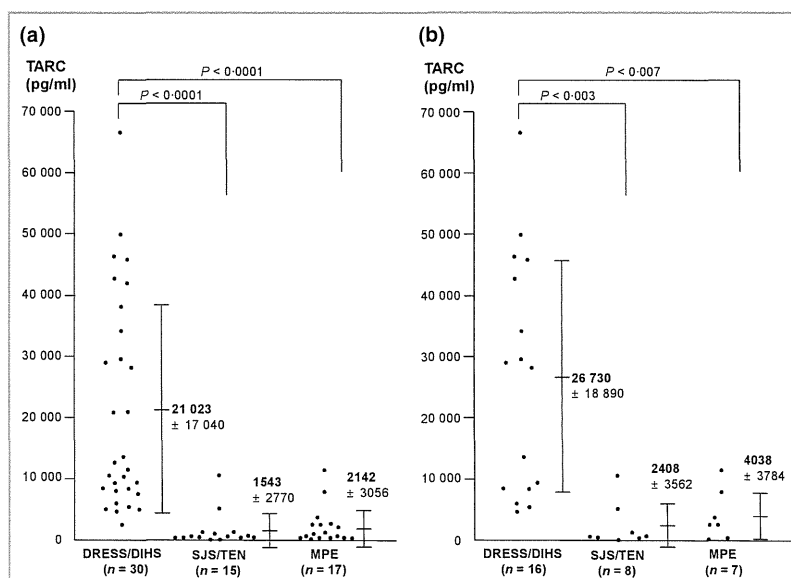
DEAR EDITOR, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), also known as drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), is a severe adverse drug-induced reaction. This syndrome is characterized by cutaneous eruptions, fever, haematological abnormalities (eosinophilia and/or atypical lymphocytosis) and severe visceral dysfunction.^{1,2} The reactivation of human herpesvirus (HHV)-6, as evidenced by increases in HHV-6 IgG antibody titres and DNA levels, has been reported in patients with DRESS/DIHS.²⁻⁴ It is often challenging to diagnose DRESS/DIHS due to its diverse symptoms; therefore, a scoring system (RegiSCAR system) has recently been developed in an attempt to define DRESS more appropriately.⁵

Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) is one of the C-C chemokines that works as a ligand for C-C chemokine receptor 4, and plays important roles in the T helper 2-type immune response.^{6,7} We recently reported markedly higher serum TARC levels in patients with DRESS/

DIHS than in patients with other forms of drug eruptions including Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and maculopapular erythema (MPE).⁸ Serum TARC levels in the acute stage of DRESS/DIHS have been correlated with disease activity; therefore, we proposed that DRESS/DIHS may be diagnosed early by measuring serum TARC levels. In the present study we confirmed our previous findings using a larger sample of patients with DRESS/DIHS. We also showed that the increase in serum TARC levels may be associated with HHV-6 reactivation.

We evaluated 30 patients diagnosed with DRESS/DIHS associated with HHV-6 reactivation (22 male and eight female; median age 52.4 years, range 12-86 years). Fifteen patients with SJS/TEN (eight male and seven female; median age 57.7 years, range 33-78 years) and 17 patients with MPE (10 male and seven female; median age 61.2 years, range 32-77 years) were also enrolled in this study. We evaluated serum TARC levels in patients with active skin eruptions in the acute stage within 15 days of onset (average day 10.0). Serum samples of SJS/TEN and MPE were obtained on days 0-10 (average day 4.7) and days 1-11 (average day 4.8), respectively. Serum TARC levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assays (R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.). The results obtained showed that the mean \pm SD serum TARC levels in patients with DRESS/DIHS ($21\,023 \pm 17\,040$ pg mL⁻¹) were significantly higher than those in patients with SJS/TEN (1543 ± 2770 pg mL⁻¹) or MPE (2142 ± 3056 pg mL⁻¹),

Fig 1. (a) Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) levels in the acute stage of drug eruption within 15 days of onset. TARC levels in patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) were significantly higher than those in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) or maculopapular erythema (MPE). (b) Serum TARC levels in patients with drug eruption between days 5 and 10 after onset. TARC levels in patients with DRESS/DIHS were significantly higher than those in patients with SJS/TEN or MPE.



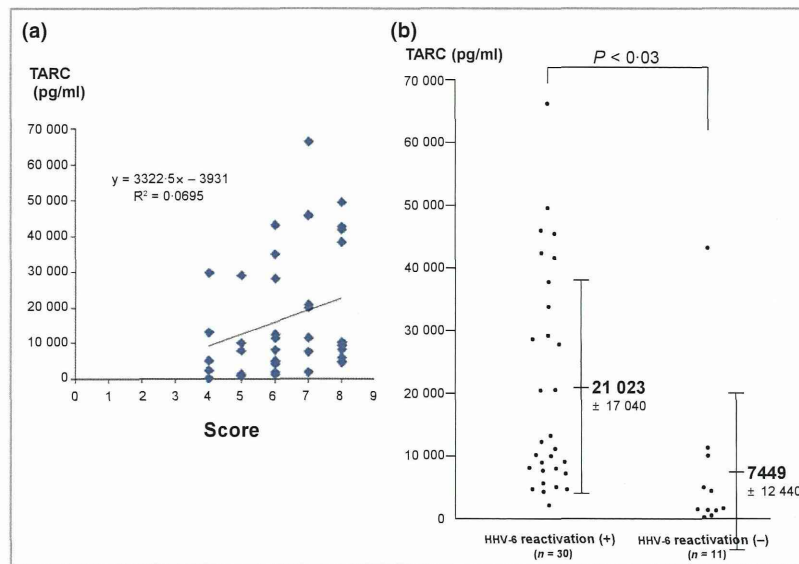


Fig 2. (a) Correlation between the RegiSCAR group diagnostic score for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) levels in patients with DRESS. (b) Serum TARC levels in 30 patients with DRESS with human herpesvirus (HHV)-6 reactivation were significantly higher than those in 11 patients with DRESS without HHV-6 reactivation ($P < 0.03$).

which was consistent with our previous findings (Fig. 1).⁸ To exclude the possibility that the major differences in TARC levels between the three groups were due to the difference in sampling time, we next analysed the samples that were obtained from day 5 to day 10 after onset. Sixteen cases of DRESS, eight of SJS/TEN and seven of MPE fulfilled this criterion. As shown in Figure 1b, mean serum TARC levels in patients with DRESS/DIHS ($26\,730 \pm 18\,890$ pg mL⁻¹) were significantly higher than those in patients with SJS/TEN (2408 ± 3562 pg mL⁻¹) or MPE (4038 ± 3784 pg mL⁻¹) even if we included only the samples obtained between day 5 and day 10 after onset.

We then investigated whether serum TARC levels correlated with the RegiSCAR group diagnostic score for DRESS⁵ and HHV-6 reactivation. This study included 41 patients suspected of having DRESS/DIHS due to their clinical symptoms, regardless of HHV-6 reactivation (28 male and 13 female; median age 51.0 years, range 12–86 years). Thirty patients, the same patient population as that in Figure 1a, had HHV-6 reactivation, while the other 11 cases showed no evidence of HHV-6 reactivation. Forty-one patients were graded according to the RegiSCAR scoring system as 'probable' ($n = 10$) or 'definite' ($n = 31$). Serum samples were obtained during the acute stage, within 15 days of onset. A weak correlation was found between serum TARC levels and DRESS scores in 41 patients ($r = 0.26$; Fig. 2a). Serum TARC levels in patients with HHV-6 reactivation ($21\,023 \pm 17\,040$ pg mL⁻¹) were significantly higher than those in patients without HHV-6 reactivation ($7449 \pm 12\,440$ pg mL⁻¹) (Fig. 2b).

The present study confirms that serum TARC levels can be a useful indicator to differentiate DRESS/DIHS with HHV-6 reactivation from other drug eruptions, as we have reported previously.⁸ We also demonstrated that serum TARC levels in patients with HHV-6 reactivation were higher than those in patients without HHV-6 reactivation. This finding led us to suggest the pathogenic link between serum TARC levels and HHV-6 reactivation. Although the precise mechanism involved

is largely unknown, one possible explanation is that immunosuppression can trigger HHV-6 reactivation through the process of regulatory T-cell activation induced by elevated TARC. Another possibility is that elevated TARC levels directly activate HHV-6 through the chemokine receptor homologues of HHV-6. Further studies are warranted to address this mechanism.

¹Department of Dermatology, Nara Medical University School of Medicine, 840 Shijocho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

²Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

³Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine, Matsuyama, Japan

⁴Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁵Department of Environmental Immunodermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan

Correspondence: Hideo Asada

E-mail: asadah@naramed-u.ac.jp

K. OGAWA¹
H. MORITO¹
A. HASEGAWA¹
F. MIYAGAWA¹
N. KOBAYASHI¹
H. WATANABE²
H. SUEKI²
M. TOHYAMA³
K. HASHIMOTO³
Y. KANO⁴
T. SHIOHARA⁴
K. ITO⁵
H. FUJITA⁵
M. AIHARA⁵
H. ASADA¹

References

- 1 Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; **124**:588–97.
- 2 Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; **55**:1–8.
- 3 Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007; **157**:934–40.

- 4 Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; **87**:435–49.
- 5 Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L *et al*. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007; **156**:609–11.
- 6 Imai T, Baba M, Nishimura M *et al*. The T cell-directed CC chemokine TARC is a highly specific biological ligand for CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem* 1997; **272**:15036–42.
- 7 Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay C. Chemokines and chemokine receptors in T cell priming and Th1/Th2 mediated responses. *Immunol Today* 1998; **19**:568–74.
- 8 Ogawa K, Morito H, Hasegawa A *et al*. Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci* 2013; **69**:38–43.

Funding sources: This study was partly supported by Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan and KAKENHI (to H.A., no. 23591650).

Conflicts of interest: none declared.