厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）」
分担研究報告書

重症薬疹におけるシクロスポリン療法の効果について

分担研究者　橋爪秀夫　市立島田市民病院　副院長・主任部長

研究要旨

今日の重症薬疹に対する標準治療はステロイド療法である。重症薬疹である薬剤性過敏症症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)または drug rash and eosinophilia with systemic symptoms(DRESS)は、多臓器におよぶ炎症に起因する障害の鎮静と経過中頻発する潜伏するヘルペスウィルス再活性化予防のため、大量ステロイド投与に続く緩徐なステロイド漸減が有効であることが推奨されている。一方、DIHS では、経過中に深い免疫抑制状態が生じることが知られているため、同じ作用をもつステロイド薬の長期使用の是非については、未だ議論がある。我々は最近、短期シクロスポリン A(CyA)内服療法が奏功した DIHS の 2 例を経験した。本疾患に対する有効性につき、過去の報告を含めて検証し、将来 DIHS に対する治療オプションとなり得るか検討した。

A.　研究目的

重症薬疹のひとつである DIHS/DRESS は、薬剤反応性 T 細胞によるアレルギー炎症による第一相と、引き続いて生じる内在性ヘルペスウィルスの再活性化に伴って生じる皮膚外臓器障害を生じる第二相の臨床像を特徴とする特異な薬疹である。本症では、第二相にみられる臓器障害の悪化によって、患者の約 1 割が死亡する。したがって、本疾患と診断された際には、速やかな炎症の鎮静化が重要であり、その後の予後を左右する。本疾患の治療として、経験的に大量ステロイド投与に続く緩徐なステロイド漸減が有効であることが知られており、免疫構築症候群に類似して、急激なステロイド薬の減量や中止はヘルペスウィルス再活性化を起こしやすいことが指摘されている。しかしながら一方では、DIHS/DRESS 経過中に深い免疫抑制状態が生じることが知られており、同等に免疫抑制状態を起こすステロイド薬の長期使用の是非については、未だ議論があるところである。

近年、DIHS/DRESS の治療に短期シクロスポリン A(CyA)内服療法が奏功した 2 例が海外報告された。この方法によれば、比較的短期間の

治療によって、皮疹および全身症状が速やかに改善し、その後の後遺症や再燃もみられなかったという。我々は、この治療が DIHS/DRESS の firs line の治療のひとつとなる可能性を考え、検証することを目的とした。

B.　研究方法

症例：2015 年 4 月から 2016 年 3 月までに当科を受診した DIHS 症例を対象とした。DIHS 治療に関してこれまで適切な治療ガイドラインが存在しないため、経験則に基づいて行われている現状がある。今回対象となった DIHS 症例は、原疾患によりステロイド長期投与による治療が不適切と判断されたため、一般的に広く用いられているステロイド療法の代替療法が必要であった。そこで、欧米で重症薬疹に頻用されている CyA 治療を本疾患に用いることとした。CyA 療法と従来のステロイド療法とを比較をして説明したのち、患者および家人に同意を得た上で CyA 治療を開始した。治療効果は臨床症状の推移および患者血清から得られた DIHS バイオマーカーに関して検討した。

（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り、本研究のすべての検査は、疾患診療に強く関連するものであることから、倫理的配慮の妥当性はないと考えられる。

C. 研究結果

症例 1: 88 歳、女性。
主訴: 全身の掻痒性皮疹
既往歴: アルツハイマー型認知症, 糖尿病
現病歴: 肺炎のため入院し、バンコマイシンを投与された。13 日目に顔面浮腫および紅斑が出現し、徐々に全身に拡大したため、当科にコンサルトされた。血清 TARC 値 15555(正常値 450 未満)、可溶性 IL-2 受容体 3818(正常値 500 未満)と著増を認めた。DIHS を疑いステロイド療法を検討したが、重症肺炎治療後間もなかったため、そのまま外用ステロイド治療のみで経過観察した。皮疹は約 10 日間で一旦自然軽快したが、その 5 日後に再度皮疹の出現と、末梢好酸球数の増多を認めた。
現症: 37 度台の微熱あり。表在リンパ節の腫脹なし。顔面浮腫および体幹から四肢にかけて紫斑を混じる紅斑あり。
検査所見: 好酸球増多(35%)および異型リンパ球の出現(2%)がみられた。CRP は 6.09mg/dl に上昇した。上記の臨床および検査所見から、DIHS と診断した。
治療経過: 患者および患者の家族と治療方法を検討した。患者は重症肺炎が治癒したばかりであり、糖尿病を合併していることから、通常頻用される中等-高用量ステロイド療法は躊躇され、CyA の短期投与療法を選択した。CyA(2mg/kg/日)の 1 週間投与を施行したところ、皮疹は 3 日後にほぼ消退し、血液データは 2 週間程度で正常化した。経過中 EBV および CMV 抗体価の有意な上昇がみられ、これらの再活性化が確認されたが、関連する臨床症状はみられなかった。

症例 2: 25 歳, 女性
主訴: 発熱, 全身の掻痒性皮疹
既往歴: 双極性障害
現病歴: 双極性障害の悪化のためラモトリギンを付加投与されて 3 ヶ月後に、40 度に達する発熱と全身の掻痒をともなう皮疹が出現した。同薬を中止しても皮疹が増悪傾向であったため 14 日後に当科に紹介初診となった。
現症: 39 度の発熱あり。顔面の浮腫を伴う紅斑, 四肢および体幹に紫斑を混じる紅斑あり。頸部、腋窩、鼠径部に有痛性リンパ節腫大あり。
検査所見: 異型リンパ球(10%)を混じる白血球増多(13700/μl)あり。CRP 4.03mg/dl, 血清 TARC 値 15489(正常値 450 未満)、可溶性 IL-2 受容体 4847(正常値 500 未満)と著増を認めた。甲状腺機能低下を認めた。皮疹部の組織所見で、軽度の基底細胞液状変性と附属器周囲へのリンパ球浸潤を認めた。上記の臨床および検査所見から、DIHS と診断した。
治療経過: 原病の悪化があり, 当院には精神科がないため、可能な限り短期入院による治療が必要であったため、患者および患者の家族と治療方法を検討した。通常頻用される中等-高用量ステロイド療法は入院長期化が必至であることから、CyA の短期投与療法を選択した。CyA(2mg/kg/日)の 1 週間投与を施行したところ、皮疹は 7 日後にほぼ消退し、血液データは 2 週間程度で正常化した。その後 EBV および CMV 抗体価の有意な上昇がみられ、これらの再活性化が確認されたが、関連する臨床症状はみられなかった。

２症例ともに典型的な皮疹の臨床像, 経過中のヘルペスウィルス属の再活性化, 可溶性 IL-2 受容体および TARC 値の著増を認め, 本邦 JSCAR の DIHS または RegiSCAR における DRESS の診断基準を満たした。CyA 短期療法後、皮疹の再燃および皮膚外臓器障害は見られず、短期間治療であるにもかかわらず、ステロイド治療に匹敵する本治療の有効性が示唆された。

D. 考察

重症薬疹のひとつである DIHS/DRESS の致命率は 10%にも達することから、本疾患の有効な治療の開発は皮膚科医の重要課題でもある。これまで経験的にステロイドの中等-高用量投与と緩徐な漸減が、本疾患の炎症抑制と高頻度に生じるヒトヘルペスウィルス属の再活性化に伴う皮膚外臓器障害の予防に有効で

あることが知られていた。一方、DIHS/DRESS では一過性に低ガンマグロブリン血症が出現し、末梢血および皮疹部に制御性 T 細胞増多がみられて、免疫抑制状態となることが判明しており、これが内在する潜伏ヘルペスウィルスの活性化を容易にするのではないかという推測がある。免疫抑制状態におけるステロイドの長期使用は、易感染性を増幅させる点から好ましくないことから、本疾患におけるステロイドの使用に関しては未だ議論がある。CyA は T 細胞の活性化を選択的に抑制する。したがって、CyA 療法は理論的には DIHS/DRESS の第一相である薬剤反応 T 細胞活性化および第二相であるヘルペスウィルス感染 T 細胞増殖を抑制することによって、病勢をコントロールすることが可能であると思われる。これまでの海外の報告でも、従来のステロイド療法と比較して、速やかにかつ強力に病勢がコントロールできている。自験 2 例は、疾患バイオマーカーと考えられる可溶性 IL-2 受容体および血清 TARC 値は著増しており、ステロイド療法が考慮される程度の重症度と想像されたが、CyA 短期療法にて速やかに治療し得た。これまで DIHS/DRESS に対する CyA 療法は自験例を含め 7 例報告があるが、CyA 療法単独で用いられた 5 例はいずれも短期間で速やかな改善効果を得ており、重篤な合併症や後遺症を認めなかった。

E. 結論

DIHS/DRESS の 2 例につき CyA 短期療法を施行し奏功した。本治療は副作用が少ない可能性からステロイド療法に代わる本疾患の第一選択療法となりえるかもしれない。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1.論文発表

1. Kageyama R, Ueda H, Hashizume H. A case of granulomatous mastitis, erythema nodosum and oligoarthralgia in a pregnant woman with high serum granulocyte-colony-stimulating factor. Eur J Dermatol 2016;26:205-7.

2. Kageyama R, Hashizume H. Neurotoxicity induced by the recommended acyclovir dosing in a dialysis patient with herpes zoster: A case letter. J Dermatol 2016;43:339-40.

3. Hashizume H, Kageyama R. Case of lipodystrophia centrifugalis abdominalis infantilis successfully treated with topical application of tacrolimus. J Dermatol 2016.

4. Hashizume H, Kageyama R. Hypocomplementemia is a diagnostic clue for parvovirus B19 infection in adults. J Dermatol 2016.

5. Hashizume H, Fujiyama T, Tokura Y. Reciprocal contribution of Th17 and regulatory T cells in severe drug allergy. J Dermatol Sci 2016;81:131-4.

6. Fujiyama T, Ito T, Umayahara T . Topical application of a vitamin D3 analogue and corticosteroid to psoriasis plaques decreases skin infiltration of TH17 cells and their ex vivo expansion. J Allergy Clin Immunol 2016;138:517-28.e5.

7．塩原 哲夫，狩野 葉子，水川 良子，佐山浩二，橋本公二，藤山幹子，相原道子，池澤善郎，松倉節子，末木博彦，飯島正文，渡辺秀晃，森田栄伸，新原寛之，浅田秀夫，小豆澤宏明，宮川史，椛島健治，中島沙恵子，野村尚史，橋爪秀夫，阿部理一郎，高橋勇人，青山裕美，黒沢美智子，莚田 泰誠，外園 千恵，木下 茂，上田真由美．日本皮膚科学会ガイドライン　重症多形滲出性紅斑　スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン．日本皮膚科学会雑誌．2016.08;126(9):1637-1685．

8．登根 純子，森田 勝，吉成 康，橋爪 秀夫．ボリコナゾール(ブイフェンド)内服中に発症した急速進行性多発性有棘細胞癌の 2 例．Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology．2016.01;10(1):29-34．

9．糟谷 啓，戸倉 新樹，橋爪 秀夫．新・皮膚科セミナリウム　皮膚リンパ腫関連疾患　免疫抑制剤とリンパ腫．日本皮膚科学会雑誌．2016.07;126(8):1433-1438．

10．橋爪秀夫　薬疹情報の将来　マルホ皮膚

科セミナー「ラジオ NIKKEI」放送内容集 No.239　2016．26-29
11．橋爪秀夫　紫斑　今日の治療指針　山口徹　北原光夫監修　2016 pp1240-1241 医学書院　東京
13．橋爪秀夫　「皮膚疾患でステロイド内服薬が必要な場合を教えてください」　マイスターから学ぶ皮膚科治療薬の服薬指導術　大谷道輝　宮地良樹編　メディカルレビュー社　pp28-29　東京
14．橋爪秀夫　「16．重症薬疹の治療」　薬疹の診断の治療アップデート　塩原哲夫編　医薬ジャーナル社 pp144-155
15．橋爪秀夫　1．入院患者編　皮膚科研修ノート　佐藤伸一　藤本学編　診断と治療社 pp584-587
16．橋爪秀夫　重症薬疹:入院・ステロイド投与の岐路　What’s new in 皮膚科学 2016-2017 宮地良樹　鶴田大輔編　メディカルレビュー社　pp86-87
２．学会発表
1.　Fujiyama H, Hashizume H, Yoshiki T. Ex-Vivo Expanded Skin-Infiltrating T Cells From Severe Drug Eruptions Are Reactive With Causative Drugs: A Possible Novel Method For Determination Of Causative Drugs. Drug Hypersensitivity Meeting 2016 Maraga, Spain 4月20日-26日
2.　橋爪秀夫　「爪白癬の治療と問題点」三重爪白癬研究会　津市　10月6日
3.　橋爪秀夫　「最近の薬疹」中部医学会学術大会　静岡市医師会館　10月15日
4.　橋爪秀夫　「なぜ起こるかー最新の薬疹−」　日本皮膚科学会教育講習会　アクトシティ浜松　浜松市　10月29日
5.　橋爪秀夫　薬疹情報データベース構築の進捗状況　共同研究シンポジウム　日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会　京王プラザホテル　東京　11月5日
6.　橋爪秀夫　薬剤性過敏症症候群の病態と治療　日本アレルギー学会　第3回総合アレルギー研修会　パシフィコ横浜　横浜市　12月17日
7.　橋爪秀夫　最近の薬疹について　島田市薬剤師会学術講演会　島田市医師会館　島田市　1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