

薬剤性過敏症症候群における血清 TARC 値と臨床症状および検査所見との相関

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 中村友紀 奈良県立医科大学皮膚科
研究協力者 御守里絵 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
研究協力者 小豆澤宏明 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)は、発熱、臓器障害、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)の再活性化を伴う重症薬疹の一つである。われわれは、DIHSでは紅斑丘疹型薬疹(MPE)、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)に比較し有意に急性期血清TARC値が高値であり、また皮疹の活動性と相関すると報告した。そこで、DIHS患者における血清TARC値と臨床症状、検査所見との相関について検討した結果、TARC値と皮疹の重症度、発熱期間、異型リンパ球、末梢血単核球細胞中のHHV-6 DNAコピー数との間に相関を認めた。また、Th2型サイトカインのIL-5、IL-10、可溶性IL-2受容体とも相関を認めた。以上のデータより血清TARC値はDIHSの疾患活動性および予後の予測マーカーのひとつとなりうることを示唆された。

A. 研究目的

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。さらにTARC値は皮疹の活動性との相関が明らかになり、疾患活動性の指標としても有用である可能性が示唆されている。本研究では、DIHS患者についてTARC値と臨床症状、血液検査所見、ヘルペスウイルスの再活性化の有無や程度、合併症との相関を検証するとともに、Th1サイトカインであるIFN- γ 、Th2サイトカインのIL-4、IL-5、IL-10、T細胞活性化のマーカーである可溶性IL-2受容体(sIL-2R)についても、TARCとの相関について検討した。

B. 研究方法

DIHS 17例の急性期血清TARC値と臨床

症状(皮疹の重症度、発熱期間、リンパ節腫脹の有無)、血液検査所見(好酸球数、異型リンパ球(%))、血小板数、ALT、CRE)、末梢血単核球中のHHV-6コピー数、CMVコピー数、合併症、またIFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-10、sIL-2Rとの相関を調べた。

(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た。

C. 研究結果

DIHS患者におけるTARC値: DIHSでは、急性期にTARC値は種々の程度に上昇していた(2,280-105,300 pg/ml)。(正常値450 pg/ml以下)。

TARC値と臨床症状との相関: 皮疹の重症度スコアとTARC値との間に相関を認めた(相関係数 $r = 0.52$, $p = 0.03$)。

TARC値が10,000pg/mlより高い患者11

名は全員が紅皮症を呈していた。38度以上の発熱期間も TARC 値と相関を認めた($r = 0.61, p = 0.009$)。

TARC 値と血液検査所見との相関: 異型リンパ球(%)とは比較的強い相関を認めた($r = 0.72, p = 0.001$)。血小板数とは負の相関関係を示した($r = -0.62, p = 0.007$)。一方、好酸球数、肝機能障害、腎機能障害とは相関を認めなかった。

TARC 値とヘルペスウイルス DNA との相関: TARC 値と HHV-6 DNA コピー数のピーク値との間に相関を認めた($r = 0.65, p = 0.004$)。また CMV の再活性化率は TARC が高い患者で高率にみられた。

TARC 値と各種サイトカイン、sIL-2R との相関: Th2 型のサイトカインとして、IL-10、IL-5、IL-4 との相関を調べた結果、IL-10 とは強い相関を示し($r = 0.76, p = 0.0004$)、IL-5 とも相関を認めた($r = 0.50, p = 0.04$)が、IL-4 との相関はみられなかった。また、T 細胞活性化のマーカである sIL-2R とは相関関係にあった($r = 0.54, p = 0.02$)。一方、Th1 型の代表的なサイトカインである IFN- γ とは相関はなかった。

TARC 値と合併症との相関: TARC 値と抗核抗体や抗甲状腺抗体の陽性率とに相関はなかった。ただし、TARC が著明に上昇していた患者 2 名(TARC: 105,300 pg/ml, 49,740 pg/ml)でそれぞれ、腎不全、悪性症候群を発症した。

D. 考察

われわれは今までに、DIHS では急性期に血清 TARC 値が他のタイプの薬疹よりも著明に上昇し、また皮疹の活動性と相関を示すことを明らかにしてきた。

今回の研究で、TARC が皮膚症状や発熱、HHV-6 や CMV の再活性化、IL-10、IL-5、sIL-2R のレベルと相関することが明らかになり、TARC が DIHS の早期診断のマーカとしてだけでなく、DIHS 患者の臨床的・免疫学的な状態を反映する指標としても有用である可能性が示唆された。

E. 結論

血清 TARC 値は DIHS の診断マーカとしてだけでなく、臨床症状や免疫学的状態を反映するマーカとしても有用であることが判明した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyagawa F, Nakamura Y, Miyashita K, Iioka H, Himuro Y, Ogawa K, Nishimura C, Nishikawa M, Mitsui Y, Ito Y, Ommori Rie, Mori Y, Asada H: Preferential expression of CD134, an HHV-6 cellular receptor, on CD4 T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci* 83(2): 151-154, 2016
2. 浅田秀夫: ヘルペスウイルスとアレルギー, 薬剤性過敏症症候群(DIHS). *臨床免疫・アレルギー科* 65(6), 569-574, 2016
3. 浅田秀夫: 薬疹を見逃さない: ウイルス性発疹症との鑑別点. *日本医事新報* 4826, 38-44, 2016
4. 塩原哲夫 他: 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. *日皮会誌* 126(9), 1637-1685, 2016
5. 浅田秀夫: DiHSの発症機序. *MB Derma* 247, 36-42, 2016
6. 小豆澤 宏明: 重症薬疹における最近の話題. *奈良県医師会医学会年報* 29巻 1号 29-34 2016
7. 小豆澤 宏明: アレルギー疾患のすべて】アレルギー疾患各論 薬物アレルギー Stevens-Johnson症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN) *日本医師会雑誌* 145巻特別1 Page S274 2016

2. 書籍

1. 浅田秀夫：薬疹. pp294-299: ガイドライン外来診療2016. 泉孝英編. 日経メディカル開発
2. 浅田秀夫：薬疹とウイルス. pp164-171. 薬疹の診断と治療 アップデート ~重症薬疹を中心に~. 塩原哲夫編. 医薬ジャーナル社

3. 学会発表

1. Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Onmori R, Azukizawa H, Asada H: Up-regulation of HHV-6 microRNAs in the serum of DIHS/DRESS patients. The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai, Dec 9-11, 2016.
2. Nakamura Y, Miyashita K, Onmori R, Miyagawa F, Azukizawa H, Asada H: The characteristics of patients with persistent HHV-6 infection after drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai, Dec 9-11, 2016.
3. 宮川史、浅田秀夫：DIHS の診断（ウイルス再活性化, TARC を含めて）, 第 115 回 日本皮膚科学会総会, 京都, 平成 28 年 6 月 3 日 ~ 6 月 5 日
4. 正嶋千夏、小豆澤宏明、浅田秀夫：過酸化ベンゾイル外用にて改善したセツキシマブによるざ瘡様皮疹の 2 例, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 東京, 平成 28 年 11 月 5 日 ~ 11 月 6 日
5. 中村友紀、宮下和也、宮川史、小豆澤宏明、浅田秀夫：DIHS における血清 TARC 値と臨床症状および検査所見との相関, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 東京, 平成 28 年 11 月 5 日 ~ 11 月 6 日
6. 加藤 健一, 小豆澤 宏明, 花房 崇明, 中川 幸延, 片山 一郎: 薬剤遅延型ア

レルギーにおける in vitro での原因薬剤の特定方法の検討, 東京, 平成 28 年 11 月 5 日 ~ 11 月 6 日

7. 加藤 健一, 小豆澤 宏明, 花房 崇明, 片山 一郎: 薬剤遅延型アレルギーにおける in vitro での原因薬剤の特定方法の検討, 第 115 回 日本皮膚科学会総会, 京都, 平成 28 年 6 月 3 日 ~ 6 月 5 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