

カルバマゼピン誘導型薬疹診断における HLA-A*3101 迅速測定の有用性の研究

分担研究者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科学 教授

分担研究者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学 講師

研究要旨

カルバマゼピンは、重症薬疹の原因薬剤として最近の副作用報告で3番目に高頻度な薬剤として報告されている。本研究班では、カルバマゼピンによる重症薬疹と HLA-A*3101 が関連していることを明らかにしてきたが、薬疹発症の疾患感受性因子としての精度についての検証は十分されていない。今回、カルバマゼピン服用後に生じた全身性発疹症患者 28 例について DLST 陽性群と陰性群の HLA-A*3101 の保有の頻度を検証した。その結果、HLA-A*3101 特異的プライマーを用いた LAMP 法は、カルバマゼピン薬疹の除外診断には有用でないが、DLST 陽性は 100% の検出率であった。これまで DLST 検査結果判明に約 1 週間程度要していたが、LAMP 陽性であることで DLST 陽性を 100% の確率で予測する事が可能であることが判明した。

A. 研究目的

重症薬疹は、薬剤起因性に偶発的に発症し、数%~30%で致死的であると報告されている。その病状は数日単位で進行増悪し、1週間以内に致死的となることもある。よって、迅速に診断をし、適切な治療介入が予後を改善することが期待される。しかし、重症薬疹の発症の極早期の皮疹所見はいずれも非特異的な紅斑性皮疹である場合が多く、他の感染症含めた急性期紅斑症との鑑別が皮膚科専門医でも困難であり、客観的かつ迅速な診断法が強く求められている。本研究班では、カルバマゼピンによる重症薬疹の発症リスクが HLA-A*3101 保有個体に有意に高い（オッズ比 10）ことを報告した。われわれは Loop Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法による HLA-A*3101 迅速診断法を確立し報告した。今回、当科で経験したカルバマゼピン誘導型薬疹症例と他の紅斑症症例に対して LAMP 法で HLA-A*3101 の保有を検索し、迅速診断の検査精度について検証した。

B. 研究方法

(1) 研究対象者：島根大学医学部附属病院を受診したカルバマゼピン服用歴があり、薬疹を疑う皮疹を発症した 28 例。

(2) HLA-A*3101 の診断法：LAMP 法及び HLA-A DNA タイピング法により HLA-A*3101 を検出した。

(3) 薬剤リンパ球刺激試験（Drug-induced lymphocyte stimulation test：DLST）：カルバマゼピン添加による DLST を実施し、リンパ球幼若化が 120%以上を陽性と判定した。

(4) 評価方法：

- 1) 主要評価項目：カルバマゼピンによる DLST 陽性例と陰性例について HLA-A*3101 保有頻度を比較する。
- 2) 副次評価項目：LAMP 法と HLA-A DNA タイピング法の検査精度を評価する。

（倫理面への配慮）

島根大学医学部倫理委員会にて「薬疹の遺伝子多型および発症因子の解析」の研究課題名で承認（承認番号 1921）を得た。試料提供者からは本委員会で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

(1) DLST 陽性例と陰性例の HLA-A*3101 保有頻度

DLST	陽性 26	陰性 2	
LAMP 陽性	20	0	陽性的中率：1.00
LAMP 陰性	6	2	陰性的中率：0.2
	感度：0.77	特異度：1.00	

(2) LAMP 法と HLA-A DNA タイピング法
の一致率

HLA-A*3101 検出は LAMP 法と HLA-A
DNA タイピング法は全例一致した。

D. 考察

今回の検討で、LAMP 法を用いた
HLA-A*3101 検出は、カルバマゼピンの DLST
陽性を感度 77%、特異度 100%、陽性的中率：
1.00、陰性的中率：0.2 で予測できることが明
らかになった。重症薬疹の発症初期の皮疹は
紅斑のみである場合があり、リケッチア症
などの感染症と時に誤診され、適切な治療
介入が遅れる場合がある。また、重症薬疹
は、時に時間単位で症状が増悪する急性期
疾患であり、適切な治療介入の遅れは生命
予後にも影響する。カルバマゼピン誘導型
薬疹を疑った症例で LAMP 法を用いた
HLA-A*3101 検出検査は、陰性的中率：0.2
であり、除外診断には不向きであるが、陽
性的中率が 1.00 であり、確定診断としての
特異性が極めて高いことがわかった。

つまり、急性発疹の発症 3 ヶ月前からカル
バマゼピンの服薬歴があり、HLA-A*3101
特異的プライマーを用いた LAMP 法が陽性
であれば、その症例は 100%の確率でカル
バマゼピンを用いた DLST 検査が陽性にな
ると結論づけられる。

E. 結論

HLA-A*3101 特異的プライマーを用いた
LAMP 法は、カルバマゼピン薬疹の除外診
断には有用でないが、確定診断として有用
であることが示された。これまで DLST 検
査結果判明に約 1 週間程度要していたが、
LAMP 法陽性であることで、DLST 陽性を
100%の確率で予測する事が可能であるこ
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) Komatsu-Fujii T, Chinuki Y, Niihara H,

Hayashida K, Ohta M, Okazaki R, Kaneko
S, Morita E: The thymus and
activation-regulated chemokine (TARC)
level in serum at an early stage of a drug
eruption is a prognostic biomarker of
severity of systemic inflammation.
Allergol Int. 2018; 67(1): 90-95.

- 2) 森田栄伸：ステイブンス・ジョンソ
ン症候群と中毒性表皮壊死融解症（中
毒性表皮壊死症）. SRL宝函 38(4): 20-25,
2018
- 3) 野上 京子, 金子 栄, 千貫 祐子, 新原
寛之, 森田 栄伸: セレコキシブとサラ
ゾスルファピリジン内服中に発症した
薬剤性過敏症症候群の 1 例. Journal of
Environmental Dermatology and
Cutaneous Allergology 11(2): 121-129,
2017
- 4) 白築 理恵, 金子 栄, 森田 栄伸: アダ
リムマブ治療中抗結核薬予防投与終了
後に結核を発症した尋常性乾癬の 1 例
西日本皮膚科 79(3): 235-241, 2017
- 5) 太田 征孝, 福代 新治, 白築 理恵, 森
田 栄伸: ベムラフェニブ投与中に癌性
髄膜炎を来した無色素性悪性黒色腫の
1 例: 西日本皮膚科 79(6): 578-581, 2017

2. 書籍

1) なし

3. 学会発表

- 1) Hiroyuki Niihara, Kunie Kohno, Eishin
Morita: Rrapid detection of
HLA-A*31:01:02 using loop-mediated
isothermal amplification method. The 3rd
Stevens-Johnson syndrome symposium,
kyoto, Feb 3-4, 2018
- 2) 白神英莉, 千貫祐子, 野上京子, 森田
栄伸：蕁麻疹・アナフィラキシー型薬
疹検索のために負荷試験を施工した 3
例. 日本皮膚科学会第 133 回山陰・第
29 回島根合同開催地方会. 米子市, 2017
年 9 月 10 日
- 3) 飛田礼子, 千貫祐子, 吉田暁子, 森田
栄伸: 豆乳アレルギー 6 例における Gly
m4 特異的 IgE 検査、好塩基球活性化試

験、皮膚テストの有用性の検討. 第 69
回日本皮膚科学会西部支部学術大会.
熊本市, 2017 年 10 月 28 日～29 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