

薬剤アレルギー原因薬剤同定における  
薬剤リンパ球刺激試験と好塩基球活性化試験の有用性の検討

分担研究者 高橋勇人 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師  
研究協力者 大内健嗣 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教

研究要旨

原因薬剤を安全に同定することは、薬剤アレルギーにおいて非常に重要である。我々は以前より、好塩基球活性化試験（BAT）を *ex vivo* で施行可能な薬剤アレルギー検査として応用し、既に汎用されている薬剤リンパ球刺激試験（DLST）と BAT を比較検討し、この両者を併用することでより、高い感度で原因薬剤を検出できる可能性を報告してきた。本年度は昨年度に引き続き、内服チャレンジテストに関して症例を蓄積し解析を進めたので報告する。

A. 研究目的

薬剤アレルギーは基礎疾患の治療中に医源性に生じ、時に致死的となり得るため、社会的にも医療的にも問題となる。その原因薬の同定は、急性期の治療において重要であるのはもちろん、その後の基礎疾患の治療を選択していく上でも必要不可欠な情報となる。

現在原因薬剤の同定のために施行される検査としては *in vivo* 検査であるパッチテスト、スクラッチテスト、内服チャレンジテストと *ex vivo* 検査である薬剤リンパ球刺激試験（DLST）などが挙げられる。*In vivo* 検査は再燃のリスクを伴い、時に検査自体が重篤な症状を惹起する可能性もあるため、その施行の時期や必要性は十分に吟味されなければならない。一方 *ex vivo* 検査である DLST は安全かつ簡便に施行できる利点を有するが、比較的低感度であることが問題となる。

好塩基球活性化試験（BAT）は近年様々なアレルギー検査に応用されつつある *ex vivo* 検査であり、薬剤アレルギーにおける報告も徐々に増えているが、どのような病型や薬剤に対して適用されるか詳細に解析された報告はない。そこで我々は薬剤アレルギー患者の血液を採取し、DLST と BAT の比較検討を行っている。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院皮膚科を受診した薬剤アレルギー患者（疑い症例含む）255 名のうち、経過中薬剤アレルギー以外の診断となった症例 21 名を除外した 234 名と薬剤アレルギーの既往歴のない健常人対照 16 名を合わせた計 248 名である。

対象から採血された末梢血を用いて、DLST および BAT を同時に施行した。DLST は通常<sup>3</sup>H-thymidine uptake assay を用いて検査を行い、stimulation index  $\geq 1.8$  を陽性とした。BAT は末梢血を薬剤溶解液に暴露し、最終 15 分間に抗体を加え染色した。BAT において即時型反応を検索する場合には血球細胞を抗原に暴露するのは 1 時間以内であるのが通常だが、今回は遅延型反応についても検索を行うため、1 時間（BAT-1hr）および 24 時間（BAT-24hr）暴露する 2 群を設けた。フローサイトメーターを用いて解析を行い、CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> の細胞集団として同定した好塩基球の活性化マーカーである CD203c の発現の割合（activation index (A.I.)) を検討した。カットオフ値として、スルピリンを用いた健常人対照の結果の中間値+5SD を用い、BAT-1hr は A.I.  $\geq 9.7$  を、BAT-24hr は A.I.  $\geq 9.2$  を陽性とした。

内服チャレンジテストは、診療上内服可能薬を探索することが望ましいと判断された症例に関して行った。原因薬と同様の効果を有する他の薬剤に対して、DLST および BAT を施行し、両者が陰性であった薬剤に

対して、入院の上、内服チャレンジテストを行った。薬剤は 1/1000、1/100、1/10、一回量に分けて、少量からチャレンジし、アレルギー症状の出現の有無を確認した。本年度はさらに 3 名の症例を追加し得えた。

#### (倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者は通常診療に必要となる採血時に追加で試料を提供いただいた。このため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た。また慶應義塾大学医学部倫理委員会にて「アレルギー性皮膚・粘膜疾患の病態解析」という研究課題名で承認(承認番号 20110133)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

3 名の症例は採血検査にて陰性の結果であり、内服チャレンジテストにおいても有害な反応は観察されなかった。

昨年度までの成績と合わせると、32 例で DLST/BAT の両法で陰性だった薬剤についてチャレンジしたところ、31 例において、内服可能であった。その結果、陰性反応的中率は 96.9% となった。

#### D. 考察

これまで薬剤アレルギーの原因薬同定のため、安全に施行できる *ex vivo* 検査として DLST は汎用されてきたが、その感度が比較的低いことが問題となってきた。現在までに本研究において、BAT は DLST よりも感度は低いものの、DLST で陽性となる薬剤と、BAT で陽性となる薬剤は異なり、DLST で検出し得ない原因薬剤を BAT で同定できる可能性が示唆されてきている。

倫理的な理由により原因薬特定のための内服チャレンジテストは施行が難しいため、本研究では DLST と BAT の信頼性を検討するために、内服可能な薬剤探索の目的で、内

服チャレンジテストを施行した。その結果、DLST/BAT を併用することにより、安全に内服可能薬を同定できることが判明した。

以上のことから、DLST と BAT を併用することにより、薬剤アレルギーの検査をより正確のものとできることが示された。検査法の信頼性をさらに確実のものとするために、今後も検討を蓄積し続ける必要がある。

#### E. 結論

DLST と BAT を併用することで、即時型から遅延型まで幅広い薬剤アレルギー症例における被疑薬を、安全かつ高感度に検出できる可能性がある。内服可能薬の探索に両法の併用は有用であった。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Risa Fukuda, Takeshi Ouchi, Ikuko Hirai, Takeru Funakoshi, Aki Honda, Keiji Tanese, Akiko Tanikawa, Masayuki Amagai, Hayato Takahashi: Non-pigmenting fixed drug eruption with mixed features of acute generalized exanthematous pustulosis induced by pseudoephedrine: a case report. *Contact Dermatitis*, 77 (2): 123-126, 2017
2. Nomura H, Takahashi H, Suzuki S, Kurihara Y, Chubachi S, Kawada I, Yasuda H, Betsuyaku T, Amagai M, Funakoshi T: Unexpected recalcitrant course of drug-induced erythema multiforme-like eruption and interstitial pneumonia sequentially

occurring after nivolumab therapy. **J Dermatol**, 44 (7): 818-821, 2017.

3. Iriki H, Ouchi T, Ito H, Sawada M, Mukai M, Nomura H, Baba Y, Adachi T, Funakoshi T, Amagai M, Takahashi H: A case of lamotrigine-induced drug adverse reaction under tocilizumab treatment with clinical and virological features of drug-induced hypersensitivity syndrome. **J Dermatol**: In Press

## 2. 学会発表

1. 栗原佑一、堀川弘登、船越建、高橋勇人、齋藤昌孝、谷川瑛子、泉健太郎、西江渉、山上淳、天谷雅行. DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の臨床的特徴の検討, 第 116 回日本皮膚科学会総会, 仙台, 2017.6.3.
2. 福田 諒、藤田康平、加藤 伸、小高利絵、池浦一裕、潮田裕梨、金生茉莉、工藤葉子、小池将人、佐藤英和、大内健嗣、高橋勇人、中川種昭、角田和之、マイコプラズマの関連する Stevens-Johnson 症候群が強く疑われた一例, 第 27 回日本口腔内科学会, 第 30 回日本口腔診断学会 学術大会, 札幌, 2017.9.8
3. 高橋勇人. 薬剤アレルギーの免疫学的理解のすすめ. 第 81 回日本皮膚科学会東京支部, 東京, 2017.11.18
4. 椎山 理恵、小野 紀子、石橋 正史、大塚 知子、高橋 勇人、天谷 雅行、

谷川 瑛子, 成分パッチテストでクロルフェニラミンマレイン酸, 1,3-ブチレングリコール, ジフェンヒドラミンに陽性を示した pigmented contact dermatitis の 1 例, 第 47 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 鹿児島, 2017.12.8

5. 筋野 和代、福島 彩乃、椎山 理恵、高橋 勇人、齋藤 昌孝、谷川 瑛子、ヒドロキシクロロキンによる薬疹症例のまとめ. 第 41 回皮膚脈管・膠原病研究会, 鹿児島, 2017.12.8

## 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