

重症薬疹に対するシクロスポリン療法のオープン試験の立案

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

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イ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とされるが、確固たるエビデンスはない。一方、最近短期シクロスポリン A (CyA) 内服療法が奏功した症例の報告が蓄積し、本治療の有用性が期待されている。我々は、本疾患に対するこれまでの CyA 内服療法症例を解析し、その有効性および安全性について検討した。さらに、本治療が DIHS に対する治療オプションとなる可能性を考慮し、DIHS に対する CyA 内服療法のオープンスタディを立案した。

A. 研究目的

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) (DIHS/DRESS) は、致命率の高い重症薬疹で、薬剤反応性 T 細胞によるアレルギー炎症、内在性ヒトヘルペスウイルス属 (HHV) 再活性化および他臓器障害を合併し、時に遅れて自己免疫疾患が出現する特徴的な経過を有する。本疾患の治療として、経験的に大量ステロイド投与と症状に応じた緩徐なステロイド漸減が有効であるが、一方では、ステロイド薬長期使用による免疫抑制状態の持続による副作用の危険性が生じる点において、本治療をメインステイとするには議論があるところである。

最近、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症例が、自験 2 例を含め 6 例報告されている。これらの報告を詳細に分析し、DIHS/DRESS に対する CyA 内服療法の安全性、有効性を検討して、その有用性を評価した。また、CyA 内服療法が将来の DIHS/DRESS に対する標準治療のオプションとなる可能性を考え、CyA 内服療法のオープン試験を立案した。

B. 研究方法

1) 自験 2 例の供覧：

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。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/ μ l)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。皮疹部組織所見、臨床および検査所見から、DIHS と診断した。

治療経過: 患者および家族との希望で、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たが、関連する臨床症状はみられなかった。

(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

2) 自験例および報告例の分析

これまで自験例以外のCyA内服療法を施行したDIHS/DRESSはZulianiらの1例 (Clin Nephrol 2005), Kirchofらの2例 (JAMA Dermatol 2016)およびZhangらの1例 (Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017)の4例であった。自験例をあわせて6例のCyA内服療法例を検討した。

a) 病気の診断基準および重症度についてすべての症例につき、RegiSCAR およびJSCAR の criteria による診断を行った。RegiSCAR は4~7点で平均値 5.83 ± 0.98 で、6例中5例がdefiniteであり、JSCARはtypicalが1例、atypicalが3例、診断基準に満たな

いものが2例であった。HHV再活性が確認されたのは自験2例のみであり、その他の症例では記載がなかった。

b) CyA療法

150~300mg/日、平均 $225\text{mg} \pm 82.2\text{mg}$ /日で期間は3~7日、平均 5.67 ± 1.6 日間であり、総投与量は $1208.3 \pm 437.5\text{mg}$ であった。

c) 治療効果および経過

CyA療法開始後、すべての症例で約7日間にて皮疹の消失と検査データの正常化がみられた。

d) 副作用

全症例において、CyA療法に関連する副作用は認められなかった。自験2例においてHHV再活性化がみられたが、これに関連する臓器傷害は臨床的に明らかでなかった。

D. 考察

CyA療法を施行した自験2例を含む6例殆どがCyAの比較的低用量 (2-5mg/kg/day, 平均 225mg/日)を7日間以内に投与するのであり、治療効果は7日間以内に認めていた。また、腎機能障害を伴う例も2例あったが、腎障害を含むCyAによる副作用を含め、特に副作用の記載はみられなかった。有効性と安全性を考慮すると、CyA療法はDIHS/DRESS治療のfirst lineとなりえる治療法と考えられた。

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が、本CyA療法は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のコントロールが可能であった。したがって、本治療が、DIHS/DRESS治療のfirst lineとなりうる可能性を秘めている。そこで、我々はDIHS/DRESSに対するオープン試験を立案した (重症薬疹に対するシクロスポリン療法の有用性に関する多施設共同臨床研究, Multicenter Open trial Cyclosporine A Therapy for DIHS/DRESS, MOCAT study)。本試験はDIHS/DRESSの20症例に対し、CyA療法を施行するオープン試験であり、この治療による改善期間および安全性、合併症の頻度を既存のステロイド治療による

DIHS/DRESS 報告例と比較し、検討するものである。今後、本研究班の班員施設において、施行する予定であり、現在臨床研究法に基づく手続きを開始している。

E. 結論

DIHS/DRESS の自験 2 例を含む 6 例につき CyA 短期療法の有用性を検討した。本治療はテロイド療法に代わる本疾患の first line となる可能性を秘めていることから、オープン試験を計画中である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashizume H, Fujiyama T, Umayahara T, Kageyama R, Walls FA, Satoh T. Repeated *Amblyomma testudinarium* tick bites are associated with elevated anti-galactose- \pm 1,3-galactose carbohydrate IgE antibody levels: A retrospective cohort study in a single institute. J Am Acad Dermatol, 2018 (in press)

2. Kaneko Y, Kageyama R, Hashizume H. Agranulocytosis associated with voriconazole-induced hypersensitivity syndrome. J Dermatol, 2017 (in press)

3. Watanabe H, Watanabe Y, Tashiro Y, Mushiroda T, Ozeki T, Hashizume H, Sueki H, Yamamoto T, Utsunomiya-Tate N, Gouda H, Kusakabe Y. A docking model of dapsone bound to HLA-B*13:01 explains the risk of dapsone hypersensitivity syndrome. J Dermatol Sci 88:320-9,2017

4. Hashizume H, Kageyama R, Kaneko Y. Short course of cyclosporine A as a treatment option for drug-induced hypersensitivity syndrome: case reports and review of the literature. J Dermatol (in press)

5. 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 健司, 中島 沙子, 野村 尚史, 橋爪

秀夫, 阿部 理一郎, 高橋 勇人, 青山 裕子, 黒沢美智子, 蒔田 泰誠, 外園 千恵, 木下茂, 上田 真由美, 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会. 重症多形滲出性紅斑ステイブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本眼科学会雑誌 121:42-86,2017

6. 橋爪秀夫. 中毒性表皮壊死症 (TEN). 皮膚科救急診療マニュアル. 皮膚病診療 2017年増刊号 39:31, 2017

7. 橋爪秀夫. Stevens-Johnson症候群. 皮膚科救急診療マニュアル. 皮膚病診療 2017年増刊号 39:32, 2017

8. 橋爪秀夫. 薬剤性過敏症症候群 (DIHS). 皮膚科救急診療マニュアル. 皮膚病診療 2017年増刊号 39:33, 2017

9. 橋爪秀夫. 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP). 皮膚科救急診療マニュアル. 皮膚病診療 2017年増刊号 39:34, 2017

10. 橋爪秀夫. 手足症候群. 皮膚科救急診療マニュアル. 皮膚病診療 2017年増刊号 39:35, 2017

11. 橋爪秀夫. その他の薬疹(ウイルス性急性発疹症との鑑別). 皮膚科救急診療マニュアル. 皮膚病診療 2017年増刊号 39:36, 2017

12. 橋爪秀夫 1. HHV-6検査の実施と解釈. 疾患別・知っておきたい皮膚科の検査とその評価法. 皮膚科の臨床 5月臨時増刊号 59(6): 117(807)-121(811), 2017.

2. 著書

1. 橋爪秀夫 20 皮膚科疾患. 薬疹. 今日の治療指針 私はこう治療している. 福井次矢, 高木誠, 小室一成編 Pp1193-1195, 2017 医学書院 東京

2. 橋爪秀夫 6 鑑別疾患・類縁疾患 5)薬疹/薬剤性リンパ節症. 各論 皮膚リンパ腫アトラス 岩月啓氏, 大島孝一, 島田眞路, 菅谷誠, 戸倉新樹, 中村栄男編 pp157-160 2017 文光堂 東京

3. 学会発表

1. 橋爪秀夫 薬疹の話 島田薬剤師会学術講演会 2017年1月20日 島田市

2. 橋爪秀夫 アレルギーの進歩と将来

静岡県病院薬剤師会中部支部例会講演
会 2017年9月20日 クーポール会館
静岡市

3. 橋爪秀夫 皮疹のみかた, DIHSの病態
と治療 会長特別企画2「若手医師のた
めの複数科にまたがるアレルギー症例
の診かた」第66回日本アレルギー学会学
術大会. 2017年6月18日 日本東京国際
フォーラム 東京.
4. 橋爪秀夫 Progress in Drug allergy 日本
臨床皮膚科学会ブロック会 2017年11
月23日 コクヨホール 東京

**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