

DIHS/DRESS のバイオマーカーとしての血清 TARC の臨床応用を目指した研究

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	小豆澤宏明	奈良県立医科大学皮膚科	准教授
研究協力者	西村友紀	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	宮川 史	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/DRESS）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ひとつである。われわれは、Th2 型ケモカインの一つである TARC の血清中の濃度が DIHS/DRESS の発症初期に著明に高値を示すのに対して、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）や播種状紅斑丘疹型薬疹(MPE)では、軽度の上昇にとどまること、そのレベルが DIHS/DRESS の重症度と相関することを見出した。この知見に基づき、DIHS/DRESS の早期診断のバイオマーカーとして、血清 TARC 検査の臨床応用を目指している。本年度は、DIHS/DRESS の早期診断における血清 TARC 検査の有用性を検証するために、先進医療「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」の申請を行い、承認を得た。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は、限られた薬剤により遅発性に発症し、発熱、多臓器障害、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）の再活性化を伴う重症型薬疹のひとつである。本症は、時に致命的となり、病初期の対応がその後の経過を左右するため、早期診断が必要不可欠である。しかし実際には、投薬歴、皮疹、発熱などから本症が疑われても、病初期には他の薬疹やウイルス発疹症と鑑別することは皮膚科専門医においても容易ではなく、客観的かつ迅速な診断法が強く求められている。

近年、われわれは、HHV-6 再活性化以前の DIHS/DRESS 発症早期に、Th2 型免疫反応を誘導するケモカインの一つである TARC の血清中濃度が、他のタイプの薬疹よりも著明に高値を示すことを見出し、早期診断のバイオマーカーとして利用できる可能性を報告した。そこで臨床応用の第一歩として、全自動免疫測定装置 HISCL と HISCL[®] TARC 試薬を使用した血清中の TARC 濃度の迅速測定法を先進医療として実施し、DIHS/DRESS の早期診断における血清 TARC 検査の有用性を検証し、さらに、その成果を本検査の保険適用拡大に繋げることを目指している。

B. 研究方法

(1) 研究対象者：皮膚科専門医が重症あるいは重症化の可能性があるかと判断した汎発型皮疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの。
対象者数：DIHS/DRESS 患者 10-15 症例、非 DIHS/DRESS 患者 50-100 症例。

(2) DIHS/DRESS の診断：発症から 2 か月後に臨床所見や経過を DRESS の診断基準に照らして行うが、最終診断は「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」研究班にて検討する。特に DRESS score で definite case の基準を満たさない症例 (probable case) については、研究班において、治療による症状の修飾の可能性、DIHS の診断基準も踏まえて検討し、最終診断を行う。

(3) 評価方法：DIHS/DRESS の診断における血清 TARC 検査の有効性を主要評価項目と副次評価項目の 2 つの観点から評価する。

1) 主要評価項目：DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS との鑑別における血清 TARC 検査のカットオフ値を 4,000pg/ml とした場合の有効性を以下の判定基準にて評価する。
①感度：DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が 4,000pg/ml 以上である確率 $\geq 70\%$
②特異度：非 DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が 4,000pg/ml 未満である確率

≥60%

2) 副次評価項目：

① 血清 TARC 検査のカットオフ値を10,000pg/mlとした場合の感度、特異度を評価する。

② DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS との鑑別における従来的一般血液検査に対する血清 TARC 検査の優位性を評価する。(感度、特異度、正確度および ROC 解析による AUC の比較で評価)

(倫理面への配慮)

本先進医療は、各実施施設において倫理委員会の承認を得た上で、本人または保護者・親族から文書による同意を取得して実施する。

C. 研究結果

(1) 本研究では、先進医療実施後に、その成果を臨床性能試験の成績として用い、血清 TARC 検査を重症薬疹の早期鑑別診断目的で使用できるように承認を得ることを目指しているため、PMDA と事前相談を行い、その助言に基づき、先進医療申請のためのプロトコールを作成した。

(2) 上記プロトコールにつき、厚労省保険局医療課との面談を経て、先進医療「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」の実施申請を行い、承認を得た(平成30年4月1日官報掲載)。

D. 考察

DIHS/DRESS は、時に致命的となり、病初期の対応がその後の経過を左右するため、早期診断が必要不可欠である。しかし、診断の有力な手掛かりとなる「原因薬剤中止後の2週間以上の経過の遷延」、「HHV-6の再活性化」などの項目は、病初期においては判定不可能であるため、皮膚科専門医でさえも早期診断に苦慮することがある。

われわれはこれまでに、DIHS/DRESS の急性期に血清 TARC 値が著明に上昇することを見出し、DIHS/DRESS の早期診断のバイオマーカーとしての可能性を報告してきたが、本年度は、その臨床応用の第一歩と

して、先進医療の実施申請を行い承認を得た。

E. 結論

先進医療「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」の実施の承認を得た。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura-Nishimura Y, Miyagawa F, Miyashita K, Ommori R, Azukizawa H, Asada H: Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) is associated with the severity of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/DIHS). *British J Dermatol* 2017. doi: 10.1111/bjd.16132. [Epub ahead of print]
2. Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Azukizawa H, Asada H: Up-regulation of human herpesvirus 6B-derived microRNAs in the serum of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Derm Venereol. in press*
3. Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Miyashita K, Iioka H, Miyashita N, Nishikawa M, Himuro Y, Ogawa K, Asada H: Predominant contribution of CD4 T cells to human herpesvirus 6 (HHV-6) load in the peripheral blood of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome and persistent HHV-6 Infection. *Acta Derm Venereol.* 98(1):146-148, 2018
4. Kato K, Kawase A, Azukizawa H, Hanafusa T, Nakagawa Y, Murota H, Sakaguchi S, Asada H, Katayama I : Novel

interferon- γ enzyme-linked immunoSpot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits. *J Dermatol Sci* 86(3): 222-229, 2017

5. Miyagawa F, Sugano Y, Sho M, Asada H: TS-1 (tegafur/gimeracil/oteracil)- induced systemic lupus erythematosus with skin lesions and anti-Sm antibody. *Eur J Dermatol*. 27(6): 646-647, 2017
6. 浅田秀夫: 薬疹とウイルスの新しい考え方 帯状疱疹からDIHSまで. 大阪皮膚科医会会報 19(4), 2-41, 2018
7. 正嶋千夏、御守里絵、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3例. *皮膚科の臨床* 60(1), 59-62, 2018
8. 浅田秀夫: DIHSの早期診断. *皮膚アレルギーフロンティア* 15(2), 77-80, 2017
9. 浅田秀夫: 薬剤性過敏症候群とTARC. *臨床皮膚科* 71(5), 66-69, 2017
10. 宮下奈月、宮川 史、小川浩平、小豆澤宏明、浅田秀夫: ゴリムマブ投与により乾癬/掌蹠膿疱症様皮疹を生じた関節リウマチの1例. *臨床皮膚科* 71(9), 681-685, 2017

2. 書籍

1. 浅田秀夫: 薬疹. pp302-307: ガイドライン外来診療2017. 泉孝英編. 日経メディカル開発

3. 学会発表

1. Miyashita K, Miyagawa F, Onmori R, Nakamura Y, Azukizawa H, Asada H: HHV-6-derived microRNAs in the serum/PBMC of DIHS/DRESS patients. The 47th Annual ESDR Meeting, Salzburg, Sept 27-31, 2017.
2. Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Onmori R, Azukizawa H, Asada H: Association with serum/PBMC levels of HHV-6 miRNAs with clinical severity of DIHS/DRESS patients. The 42th Annual

Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kochi, Dec 15-17, 2017

3. Kawase A, Azukizawa H, Kato K, Katayama I, Asada H: Utility of IFN- γ ELISpot assay using anti PD-L1 antibodies for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits. The 42th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kochi, Dec 15-17, 2017
4. 有馬亜衣、宮下和也、西川美都子、小豆澤宏明、浅田秀夫: DIHS の経過中にCMV、アスペルギルス感染症を来した症例, 第 116 回 日本皮膚科学会総会, 仙台, 平成 29 年 6 月 2 日~6 月 4 日
5. 河瀬安紗美、小豆澤宏明、加藤健一、片山一朗、浅田秀夫: 薬剤誘発 IFN- γ ELISpot における抗 PD-L1 抗体の有用性検討, 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, 平成 29 年 12 月 8 日~12 月 10 日
6. 浅田秀夫: 薬疹のバイオマーカー, 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, 平成 29 年 12 月 8 日~12 月 10 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