

I ラモトリギンによる薬剤性過敏症症候群の臨床的・病理組織学的特徴
II 第2回 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死(融解)症の全国疫学調査

分担研究者 末木 博彦 昭和大学医学部皮膚科 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授

研究要旨

I. ラモトリギンによる薬剤性過敏症症候群(DIHS)と他薬剤のDIHSの臨床経過、検査所見を比較検討した。ラモトリギン群12例、他薬剤群32例につき発症までの内服期間、白血球数、好酸球数、異型リンパ球(%),血清ALT値,血清LDH値,血清TARC値,HHV-6再活性化の有無,DRESSスコア,DLST陽性の有無と陽性化までの期間,皮膚病理組織所見について検討した。その結果ALT($p<0.01$),異型リンパ球,LDH,TARC(それぞれ $p<0.05$)がラモトリギン群で有意に低く,HHV-6再活性化もラモトリギン群で有意に少なかった($p<0.01$)。DIHS発症からDLST陽性化までの期間はラモトリギン群でより早かった($p<0.05$)。発症迄の内服期間、白血球数、好酸球数、DRESSスコア、病理組織所見に有意な差異はなかった。

II. SJS/TEN全国疫学調査は第1回の調査から10年を経過し、この間に同症の診断基準の改訂、診療ガイドラインが整備された。IVIg療法、血漿交換療法も保険適用された。アウトカムを中心に比較する目的で第2回調査を開始した。一次調査は難病の全国疫学調査マニュアルに沿って行った。全国の皮膚科専門医研修施設662施設に難病疫学調査参加施設を加えた約1205施設を調査対象とした。2016年1月1日から3年間に診断基準に合致した症例数を調査した。一次調査の回収率は58.5%と良好であった。現在二次調査が進行中である。

I ラモトリギンによる薬剤性過敏症症候群
の臨床的・病理組織学的特徴

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)は限られた薬剤で生じ、好酸球増多や多臓器障害を伴いヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6)の再活性化がみられることを特徴とする重症薬疹である。近年ラモトリギンによるDIHS/DRESSは他の薬剤のDIHS/DRESSと比較し臨床症状や血液学的所見など異なる点があるとの症例報告が散見される。そこで我々はラモトリギンによるDIHSの症例を研究班施設から収集し、臨床所見、病理所見の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ラモトリギンによるDIHS/DRESS患者12人、他の薬剤によるDIHS/DRESS患者32人の発症までの内服期間、白血球数、好酸球

数、異型リンパ球(%),血清ALT値,血清LDH値,血清TARC値,HHV-6再活性化の有無,DRESSスコア,DLST陽性の有無と陽性化までの期間,皮膚病理組織所見について検討した。統計学的検定はマン・ホイットニーのU検定とフィッシャーの正確確立検定を用いた。P値が0.05未満を統計的に有意とした。

C. 研究結果

ALT値は、ラモトリギン群では他の薬剤による群よりも統計学的に低かった($P<0.01$)。白血球分画で異型リンパ球(%)はラモトリギン群で低かった($P<0.05$)。血清LDHおよびTARC値もラモトリギン群で有意に低かった($P<0.05$)。ラモトリギン群では、他薬剤群よりもHHV-6の再活性化例が少なかった($P<0.01$)。DIHS/DRESS発症後のDLST

陽性化までの期間はラモトリギン群でより早かった ($P < 0.05$)。2つの群間で、発症までの内服期間、白血球数、好酸球数、DRESSスコアは有意差が見られなかった。また2つの群で皮膚病理組織学的所見は有意な違いは見られなかった。

(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るが、昭和大学医学部人を対象とする研究等に関する倫理委員会委員会に目的と概要を詳細に説明し、「ラモトリギンによる薬剤性過敏性症候群 (DIHS) と他剤による DIHS の比較検討」として承認を得た (承認番号 2361 号)。情報は各施設で連結可能匿名化後に昭和大学皮膚科研究責任者田代康哉に送付された。

D. 考察

ラモトリギン群では肝機能障害が軽度で ALT 値にも有意差がみられた。この理由については明らかではないが、カルマバゼピンをはじめとする多くの抗けいれん薬が cytochrome 450 (CYP) 系代謝酵素を介するのに対し、ラモトリギンは uridine diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) を介する点が異なる。一般的に CYP 系酵素により活性化された不安定代謝産物が肝機能障害を引き起こしやすいと考えられている。

ラモトリギン群では他薬剤群に比較し TARC 値が有意に低かった。TARC 値は DIHS の病勢に相関が見られる事、TARC 高値群で HHV-6 の再活性化率が高い事がすでに報告されており、ラモトリギン群で TARC 値が低く、HHV-6 再活性化症例が少ない結果と合致していた。

ラモトリギン群ではリンパ球刺激試験 (DLST) が陽性化する時期が他剤群より早かった。DIHS の発症早期は Treg の増大により DLST は陽性化し難いが、回復期の Treg の縮小により陽性化しやすくなるものと考えられている。ラモトリギン群は早期の

Treg 増大の程度が小さいため、Treg が早期に縮小して DLST が陽性化する迄の時間も短いのではないかと推測される。

E. 結論

本研究からラモトリギンによる DIHS/DRESS と他の薬剤による DIHS/DRESS の特徴は異なることが示唆された。特に、ラモトリギンによる DIHS/DRESS では DLST が原因薬剤の早期同定に有用である可能性が示された。

F. 健康危険情報

該当なし。

II. 第2回 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死(融解)症の全国疫学調査

A. 研究の目的

第1回の調査から10年を経過した。この間に同症の診断基準の改訂、診療ガイドラインが整備された。治療についても免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法が保険適用された。患者数、発生頻度、年齢・性別、原疾患、既往歴、合併症、被疑薬、診断基準との合致率、原因薬検査結果、臨床症状 (皮膚・粘膜・眼・他臓器)、病理組織、重症度スコア、治療法などについて第1回調査結果と比較する。特に転帰、後遺症、死亡率などのアウトカムの変化を重点に調査した。

B. 研究の方法

一次調査は難病の全国疫学調査マニュアルに沿って行なった。調査対象施設は全国の皮膚科専門医研修施設 662 施設に難病疫学調査参加施設をくわえた約 1205 施設とした。

調査対象は2016年1月1日から2018年12月31日の3年間に Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症と診断された患者の有無と男女別患者数とした。

二次調査は診療録より 1. あてはまる診断基準、2. 患者基本情報 (入院日、退院日、

年齢、性別、身長、体重、血圧、原疾患、既往歴、免疫に影響を及ぼす薬剤の使用歴など)、3. 被疑薬及び投与期間、原因薬剤検索、4. 臨床症状及び検査所見(症状出現日、発熱、皮疹の正常・面積、病理組織学的検査、眼症状、粘膜症状、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害、感染症合併)5. 重症度スコア、6. 治療、転帰(転院先を含む)、後遺症を調査する。第1回の調査と異なる点はマイコプラズマ感染症、悪性腫瘍、膠原病・自己免疫疾患、全麻手術歴等全身の免疫に及ぼす疾患の既往、ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤、免疫チェックポイント阻害薬など免疫調整薬投与歴を詳細に記載いただいた。(倫理面への配慮) 難病の全国疫学調査マニュアルにおける倫理規定に従って調査を行った。二次調査は調査票を記載する施設長の承認と各施設のホームページへの情報開示により患者へのオプトアウトを行なった。

C. 結果

一次調査の回収率は 58.5%と良好であった。現在二次調査現在登録票を回収中であり、結果の解析は次年度に行なう。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 末木博彦：特集：薬物アレルギーをめぐって、重症薬疹。アレルギー・免疫 25(5)：620-626, 2018
2. 末木博彦：老化による免疫機能の低下と薬疹の発生との関係は？
日本医事新報 4917:62-63, 2018
3. 末木博彦、三輪 祐：SGLT2 阻害薬による皮膚病変。内分泌・糖尿病・代謝内科 47(3)：215-219, 2018.
4. 末木博彦：特集：リウマチ性疾患診療に関連する皮膚病変の病態・診断・治療。重症薬疹。リウマチ 61(3):258-265, 2019.

5. 田代康哉、渡辺秀晃、末木博彦：ラモトリギンによる薬剤性過敏症候群(DIHS). VisualDermatol 17(9):867-868, 2018
6. Tashiro Y, Azukizawa H, Asada H, Niihara H, Morita E, Yamauchi T, Mizukawa Y, Kusakabe Y, Numazawa S, Izumi M, Sueki H, Watanabe H: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs. J Dermatol 46(3)：226-233, 2019.
7. 末木博彦：最近のトピックス. non-HIV 免疫再構築症候群の病態としての薬疹。臨皮 2019. 5, in press.
8. 末木博彦：薬疹/免疫再構築症候群。宮地良樹編，～最新キーワードで読み解く～All about 皮膚科学、メディカルレビュー、大阪，2019，in press.

2. 学会発表

1. 新屋光一郎、佐々木 駿、須長由真、城内 和史、渡辺秀晃、末木博彦。バクタ配合錠によるStevens-Johnson症候群の1例。日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌 2(1)：195, 2018.
2. 張田修平、佐々木 駿、新屋光一郎、鈴木茉莉江、北島真理子、猿田祐輔、北見由季、渡辺秀晃、末木博彦ほか：パッチテストからシアナマイドによる中毒性表皮壊死症(TEN)と推測した1例。日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌2(1)：195, 2018.
3. 北島真理子、猿田祐輔、張田修平、渡辺秀晃、末木博彦：ペムプロリズマブ(キイトルーダ)投与中に生じた苔癬型薬疹の1例。日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌 2(1)：177, 2018.
4. 新屋光一郎、猿田祐輔、渡辺秀晃、末木博彦：ニボルマブによる苔癬型薬疹の1例。西日皮膚80(3)：292, 2018.
5. 渡辺秀晃、小野 蘭、鈴木茉莉江、荻原

- 麻里、村上遥子、猿田祐輔、末木博彦：
フェノバルビタールによる薬剤性過敏症
症候群(DIHS) 薬剤とHLAの結合様式解
析を含めて. 西日皮膚80(3)：278, 2018.
6. 小野 蘭、田代康哉、安藤はるか、渡辺
秀晃、末木博彦：細胞増殖に作用する分子
標的薬による皮膚障害. 日皮会誌
128(6)：1373, 2018
7. 鈴木茉莉江、猿田祐輔、小林香映、北見
由季、渡辺秀晃、末木博彦：中毒性表皮
壊死症(TEN)と鑑別を要した
thymoma-associated multiorgan
autoimmunity (TAMA)の1例.
日皮会誌128(5)：1194, 2018.
8. 末木博彦：薬疹と免疫再構築症候群
(immune reconstitution inflammatory
syndrome:IRIS). 日皮会誌 128(5)：973,
2018.
9. 鈴木茉莉江、猿田祐輔、北見由季、渡辺
秀晃、末木博彦：アバタセプトによる乾
癬型薬疹日皮会誌 128(6)：1372, 2018
10. Marie Suzuki, Yusuke Saruta, Yuka
Katoh, Hideaki Watanabe, Hirohiko
Sueki:Acute generalized exanthematous
pustulosis caused by
hydroxychloroquine. 10th International
congress on cutaneous adverse drug
reactions. iSCAR in Shimane p53,
2018.

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