厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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(その 2)

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ィルス再活性化予防のため、大量ステロイド投与に変わる新しい治療が模索されている。最近報告が相次いでいる短期シクロスポリン A(CyA)内服療法の有用性が期待されているところであるが、明確なエビデンスを得ていない。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、さらに、本治療が DIHS に対する治療オプションとなる強い期待とともに、DIHS に対する CyA 内服療法のオープンスタディを立案し検討を重ねた。

A.　研究目的

DIHS/DRESS は、国内外の報告から約 10%程度の致命率をもたらすと考えられている重症薬疹で、薬剤反応性 T 細胞によるアレルギー炎症に加えて内在性ヒトヘルペスウィルス属(HHV)再活性化による多臓器障害を合併した結果、免疫の抑制性メカニズムの失調を生じて遅れて自己免疫疾患が出現するという特徴的な経過を呈する。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、他方ステロイド薬の長期使用による免疫抑制状態の持続が副作用をもたらすという功罪も指摘されていて、ステロイド療法以外の新しい治療が模索されてきた。

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、複数例報告されている。我々もこれまで 2 例報告してきたが、最近新たに 1 例の奏効例を加えた。本症例の供覧する。我々の経験をもとに、CyA 内服療法のオープン試験を立案してきた。これまで懸案となっていた、DIHS/DRESS の重症度は、杏林大学水川先生の論文による verify されたものを使用し、解決された。

（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。

B.　研究方法

1) 自験新規 DIHS/DRESS 症例の供覧：

症例: 90 歳、男性。

主訴: 顔面の浮腫・紅斑および体幹の多発性紅斑

既往歴: 脳梗塞、肺炎

現病歴: 脳梗塞のため当院脳外科に入院。ランソプラゾールおよびリクシアナを開始。9 日後に肺炎を併発し、スルバシリン点滴を開始。その 10 日後、下血が出現したため、リクシアナは中止。その 14 日後から皮疹と発熱が出現。翌日当科に受診依頼があった。一時皮疹は消退傾向にみえたが、5 日後には急速に拡大し、紅皮症化した。

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(1%)を混じる白血球増多(8600/μl)あり。CRP 1.15mg/dl, 血清 TARC 値 13142pg/ml(正常値 450 未満)、可溶性 IL-2 受容体 1629U/ml と著増を認めた。皮疹部組織所見、臨床および検査所見から、DIHS と診断した。被疑薬はランソプラゾールと考えられた。
治療経過: 家族のステロイド投与拒否の希望のため、CyA の短期投与療法を選択した。CyA(3mg/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 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。

2) 自験 3 例の分析

これまで自験例以外の CyA 内服療法を施行した既報告 2 例と新規例を含む DIHS/DRESS 3 例を解析した。

a) 病気の診断基準と重症度について

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 5~7 点で 2 例が definite であり、JSCAR では atypical が 2 例、診断基準に満たないものが 1 例であった。Composite scores of DIHS/DRESS (Mizukawa et al, JAAD 2019)を用いた重症度スコアでは, 3 点, 6 点, 4 点であり、early score では moderate または severe と考えられ、自験 3 例が CyA 治療の効果を比較しうる中等症以上の重症度の DIHS/DRESS であることが確認された。

b) CyA 療法

すべて 3mg/kg/day を 1 週間施行した。

c) 治療効果および経過

CyA 療法開始後、3 例中 2 例は約 7 日間にて皮疹の消失と検査データの正常化がみられ治癒した。1 例は一旦臨床症状と検査値の改善は得られたが、その後治療中止後に好酸球数の増加が見られたため、1 週間の CyA 療法を再度行った後、治癒した。

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。

e) 有用性

3 例ともに、短期間の CyA 療法によって、副作用なく皮疹および全身症状は改善していた。HHV の再活性化はみられたが、それに関連する症状もみられなかった。また、治癒後の自己免疫疾患の発症もこれまでみられてはいない。以上のことから本治療は DIHS/DRESS 治療に有用である可能性が示された。

C. CyA 内服療法の有用性に関するスタディの立案

本班会議で既に計画が進んでいる「重症薬疹(スティーヴンス・ジョンソン症候群, SJS)に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究 (MOSST Study)」をベースとして、DIHS/DRESS における CyA 内服療法の有効性を検証するためのスタディを立案した(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)。以下の点について検討した。

1. 特定臨床研究である。

DIHS/DRESS は CyA の保険適応症例ではないため、特定臨床研究となる。そのため、本スタディは厳密な検討を要する試験である。

2. オープンスタディである。

疾患の希少性と重篤性から、本試験を盲検で行うことは倫理的に難しいと考えた。したがって、これまで経験的に用いてきた治療との比較、すなわちステロイド全身投与療法症例との比較によって、本治療が非劣性であることを検証することが目的となる。

3. 対象疾患の同等性の確認を要する。

疾患治療の効果を評価する際には、比較する患者の疾患重症度は同等でなければならない。同じく重症薬疹である SJS には既に

幾つかの重症度スコアが存在するが、これまで DIHS/DRESS における重症度はなかった。最近、本研究班員の水川が DIHS/DRESS 重症度の composite score を開発した(Mizukawa et al, JAAD 2019)。本スコアを利用して、患者の疾患重症度の同等性を図ることとした。

4. 比較検討項目の選択を検討する。

DIHS/DRESS は皮膚の早期炎症症状、遅れて出現する肝・腎などを代表とする皮膚外臓器症状、皮疹が消退したあとから突然発症する、I 型糖尿病や橋本病などの自己免疫疾患と種々の病態が絡む複雑な疾患である。したがって、有効性を評価する検討項目は、経時的に異なる臨床像を呈する病態を反映した評価が必要である。早期炎症の鎮静効果、後期炎症の鎮静効果および自己免疫疾患発症の有無を評価ポイントとして入れる必要がある。加えて、治療期間、副作用、後遺症の有無などを評価ポイントとする。

5. 症例数の選定の合理性を提示する。

本試験の症例数については、統計学的上合理性をもったものである必要がある。

上記の 5 点を踏まえて、MOSST Study を基盤として MOCAT study プロトコールを草案した。本研究案は、本研究班班会議にて議論したのち、特定臨床研究の手続きを経た上で実地する予定である。

D. 考察および今後の展望

新規の自験例を含め、既存 7 報告例では、CyA 療法が速やかに DIHS /DRESS の病勢をコントロールしえた。しかも、大きな副作用や後遺症を残さなかった。この結果からは、本治療が、DIHS/DRESS 治療の first line となりえるものだと考えられる。本治療は副作用、治療期間からステロイド療法に変わる first line となる可能性がある。我々は DIHS/DRESS に対するオープン試験を立案し、具体化している。今後特定臨床研究を施行し、本方法の有用性が確認されれば、いまだ混沌とした本疾患の治療指針上意義ある研究であると考える。

E. 結論

DIHS/DRESS の CyA 短期療法は、ステロイド療法に比べて副作用および治療期間において優れていると考えられる。本治療の有用性を検討する目的で立案された試験は、今後の重篤である DIHS/DRESS に対する新規治療の基盤を創設する上で重要な一歩となると考える。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文

1. Aoshima M, Suzuki Y, Masuda Y, Yoshinari Y, Hashizume H, Tokura Y. Successful treatment of chronic intractable pain with risperidone in a patient with acquired idiopathic generalized anhidrosis. J Dermatol 2018:45:e189-e90.
2. Hashizume H, Fujiyama T, Umayahara T, Kageyama R, Walls AF, Satoh T. Repeated Amblyomma testudinarium tick bites are associated with increased galactose-alpha-1,3-galactose carbohydrate IgE antibody levels: A retrospective cohort study in a single institution. J Am Acad Dermatol 2018:78:1135-41.e3.
3. Hashizume H, Kageyama R, Kaneko Y. Short course of cyclosporin A as a treatment option for drug-induced hypersensitivity syndrome: Case reports and review of the published work. J Dermatol 2018:45:e169-e70.
4. Kaneko Y, Kageyama R, Hashizume H. Agranulocytosis associated with voriconazole-induced

hypersensitivity syndrome. J Dermatol 2018:45:e118-e9.

5. Nakamura E, Majima Y, Hashizume H, Tokura Y, Nakano H. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation. Clin Exp Dermatol 2018:doi.10.1111/ced.13715.
6. Samotij D, Szczech J, Kushner CJ, Mowla MR, Danczak-Pazdrowska A, Antiga E, Chasset F, Furukawa F, Hasegawa M, Hashizume H, Islam A, Ikeda T, Lesiak A, Polanska A, Misery L, Szepietowski JC, Tsuruta D, Adamski Z, Werth VP, Reich A. Prevalence of Pruritus in Cutaneous Lupus Erythematosus: Brief Report of a Multicenter, Multinational Cross-Sectional Study. Biomed Res Int 2018:2018:3491798.
7. 橋爪秀夫. Alpha-galと獣肉アレルギー アレルギーの臨床 38:1303-1306,2018
8. 橋爪秀夫. マダニによるアレルギーとはマダニによるアレルギーはtick anaphylaxisとある種の糖鎖に対するIgE抗体によるα-gal症候群がある. 日本医事新報 4927:58, 2017
9. 橋爪秀夫. Progress in drug allergy 研究成果が診療をこう変えた. 日本臨床皮膚科医会雑誌 35:475-481, 2018
10. 影山玲子、兼子泰一、橋爪秀夫、鈴木陽子. サンシシによる色素沈着型薬疹の3例. 皮膚病診療 40:571-574, 2018
11. 影山玲子、兼子泰一、橋爪秀夫. 腎不全が出現し死の転帰をたどった薬剤性過敏症症候群の2例. 皮膚病診療 41:253-256, 2019

書籍

1. 橋爪秀夫 9 薬疹. B 薬剤性過敏症症候群. 皮膚免疫アレルギーハンドブック 戸倉新樹, 藤本学, 椛島健治編 pp281-286, 2018 南江堂 東京
2. 橋爪秀夫 20 皮膚疾患. 紅皮症(剥脱性皮膚炎) 今日の治療指針 福井次矢、高木誠、小室一成編 pp1249-1250 2018 医学書院 東京.

発表

1. Hideo Hashizume, Yasuhito Kaneko, Seiya, Kitano, Reiko Kageyama. Short course of cyclosporine A (CyA) as a treatment option for drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): 3 cases and review of the literature. 2018-SCAR meeting. 2018年11月10日 松江

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