

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

薬剤性過敏症症候群の最適治療に有用な重症度・合併症予測スコア作成の試み

分担研究者 大山 学 杏林大学医学部皮膚科 教授
研究協力者 水川良子 杏林大学医学部皮膚科 准教授
研究協力者 加藤峰幸 杏林大学医学部皮膚科 講師
研究協力者 高橋 良 杏林大学大学院医学研究科共同研究施設
フローサイトメトリー部門 講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome ; DiHS) は、何も治療を要さない軽症例から、致命的な合併症を発症する難治例まで極めて幅広い病態を呈し、初期の対応が不適切な場合には致命的な結果をもたらす。少数の経験例を元に様々な治療法が提唱されているが、多数例の後ろ向き解析から治療の予後について論じた研究はない。我々は10年間にわたり、初期の段階から軽快後も一年以上経過を観察できた55症例を詳細に検討し、通常外来で得られる臨床情報をもとに臨床スコア (early, late) を作成した。その early スコアに基づき、初期に軽症(1>)、中等症(1-3)、重症(4≤)に層別化することで、後で生じる合併症や難治例の殆どは予知出来る事、しかも合併症の殆どには CMV の再活性化が関与しており、抗 CMV 治療を早期に行うことで救命しうることを明らかにした。本研究の結果からは、急性期に有用と思われたステロイドパルスや IVIG は、長期予後から見て好ましくないことが示唆された。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DiHS) は、肺炎や心筋炎、消化管出血などの合併症を経過中にひきおこす重症薬疹の一つである。臨床的特徴として、ヒトヘルペスウイルス6型 (human herpes virus-6; HHV-6) や CMV、EBV といったヘルペスウイルスが連続的に再活性化し、長期的には自己免疫疾患を発症する点が Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) とは大きく異なっている。

近年、CMV の再活性化が消化管出血、肺炎、心筋炎などを引き起こすことが注目されている。DiHS においても CMV 再活性化による消化管出血などの CMV 感染症 (CMV disease) が報告され、重症化や致命的な症

例の報告も少なくない。DiHS の予後を改善するためには、このような重症例や難治例を予測し適切に治療することが重要と考えられる。言い換えれば、重症化への関与が示唆されている CMV 再活性化を速やかに見つけ、CMV 感染症を予防できるかが DiHS を治療していく上でも重要なポイントと考えられる。

SJS/TEN では重症度スコア (SCORTEN) が国際的なコンセンサスを得ているが、DiHS では多数例の後ろ向き解析から重症度、治療法や予後について論じた研究はない。そこで、我々が10年間にわたり集積してきた教室経験例の臨床情報をもとに、CMV 再活性化の予測に着目した臨床スコア (early, late) を作成することを目的とし解析を行った。さらに、その early スコアに基づき、軽症(1>)、中等症(1-3)、重症(4<)に層別化

を行い、CMV 再活性化のみでなく合併症や難治例の予測が可能かを検討し、治療法のアルゴリズム作成までを試みた。

B. 研究方法

解析対象としたのは 1998～2016 年に杏林大学医学部付属病院にて DiHS の診断で入院加療した 55 症例を対象とした。解析対象の 55 例中、平均年齢 54.5 ± 20.0 (14-88) 歳、男:女=23:32 で症例である。被疑薬内服から 44.0 ± 6.9 (10 日-1 年) 日で皮疹を発症し、皮疹発症から 6.8 ± 1.4 (1-60) 日で被疑薬を中止していた。合併症は、経過中 (入院後 2w 以降) に生じた合併症 (late complication) で、肺炎、心筋炎、腹膜炎、消化管出血など生命予後に関わる疾患を規定した。

CMV の再活性化は全血中 CMV DNA 2.0x10copies/10⁶ leukocytes 以上あるいは血中 CMV 抗原 (C10/11) の検出にて確認した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会にて検討・承認された研究計画の説明書に準じて、提供者の同意を書面で得た上で試料を採取・収集した。

C. 研究結果と D. 考察

1. DiHS における CMV 再活性化症例のリスク因子の検討

教室の検討では、CMV 再活性化の発現は初診から 25-45 日 (平均 28.1 ± 3.0 日)、重症合併症は初診から 31-44 日 (平均 33.2 ± 6.2 日) で発症することがわかった。

CMV 再活性化のリスク因子として 75 歳以上の高齢者、DiHS 発症からの被疑薬内服期間 7 日以上、ステロイド使用、皮疹が広範囲であること (BSA の 70% 以上)、7 日以上熱発 (38.5 度以上)、食欲低下、腎障害 (Cr 1.0 以上)、肝障害 (ALT 400 以上)、CRP 高値 (10 以上) が挙げられた。これらの結果をもとにスコアリングを作成した (Y Mizukawa et al, JAAD 2018 参照)。本スコアリングシステムを用いると early, late の各ポイントとも、CMV 再活性化群は非再

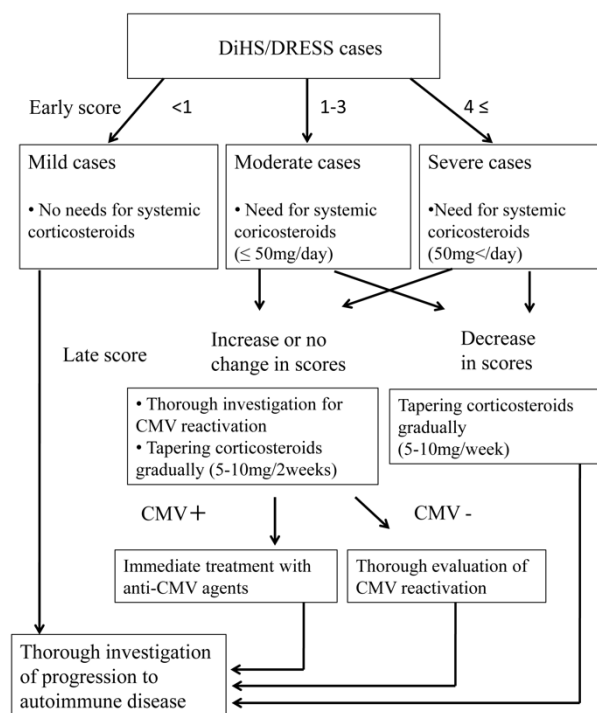
活性化群よりも有意に高く、early score は CMV 再活性化の予測にも有用であることが明らかになった。

2. 合併症と CMV 再活性化

CMV の再活性化の多くは無症状で経過し、実際の臨床症状と結びつくことは必ずしも多くはない。しかしこれまで CMV 再活性化とは関係がないと思われていた様々の合併症 (消化管出血、肺炎、心筋炎) が、実は CMV の再活性化により生じていることが判明し、これを適切に治療することで合併症を大幅に減らせることが今回の検討で明らかになった。合併症発症例、死亡例とも CMV 再活性化から抗ウイルス剤 (ガンシクロビル) 投与までの期間が有意に長く (合併症発症 10.3 ± 6.1 vs 2.2 ± 0.2 日; 死亡例 13.0 ± 7.6 vs 2.3 ± 0.2 日, p=0.03)、死亡リスクを下げる意味でも CMV 再活性化を認めたら速やかにガンシクロビルによる治療が必要であることが明らかになった。

3. スコアによる層別化と治療アルゴリズム

上記の結果をもとに、early score による層別化を行い、重症度からみた治療アルゴリズムを作成した (図 1)。Early score



1)は、CMV 再活性化や死亡例はなく mild 群であり、一方、early score $4 \leq$ では、CMV 再活性化率のみでなく合併症の発症率も高く severe 群と考えられた。Mild 群ではステロイド全身投与を行わない supportive 治療を選択することも可能であり、症状の重症度に応じた治療を選択する一助になると考えられた。

図 スコアに基づく治療アルゴリズム案

E. 結論

我々が立案したスコアリングシステムは急性期の段階で重篤な合併症の高リスク群を予測できるシステムであり、治療の選択にも有用であることが示唆された。Early score $4 \leq$ の症例では合併症予防のために CMV 再活性化に細心の注意を払う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 水川良子 :【これが皮膚科診療スペシャリストの目線！診断・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-】紅斑とは-多彩な臨床症状から-。Derma. 268 : 29-34, 2018.
2. Mitsui S, Katayama C, Aoyama Y, Mizukawa Y, Kuyama M, Kawakami Y: Local desensitization and progression of multiple fixed drug eruption. Eur J Dermatol 28(3): 378-380, 2018.
3. Ushigome Y, Mizukawa Y, Kimishima M, Yamazaki Y, Takahashi R, Kano Y, Shiohara T: Monocytes are involved in the balance between regulatory T cells and Th17 cells in severe drug eruptions. Clin Exp Allergy 48(11): 1453-1463, 2018.
4. Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome

(DRESS) severity score: a useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. J Am Acad Dermatol 80(3): 670-678, 2018.

5. 水川良子 : 多種多様な薬剤を服用して現れる薬疹患者への対応-診断の極意:被疑薬を絞るには-。Derma. 275 : 93-98, 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.

2. 著書

1. 水川良子, 塩原哲夫: 扁平苔癬. エキスパートから学ぶ 皮膚病診療パワーアップ. 秀 道広, 青山裕美, 加藤則人編. 東京, 中山書店, 2019年9月10日. p. 178-181.
2. 水川良子, 塩原哲夫: 固定薬疹. エキスパートから学ぶ 皮膚病診療パワーアップ. 秀 道広, 青山裕美, 加藤則人編. 東京, 中山書店, 2019年9月10日. p. 202-206.

3. 学会発表

1. 吉池沙保里, 早川 順, 水川良子, 大山学: セレコキシブによる non-pigmenting fixed drug eruption の 1 例. 第 117 回日本皮膚科学会総会, 広島, 2018 年 6 月 1 日.
2. 下田由莉江, 伊藤有亜, 水川良子, 大山学: アザシチジンによる注射部位反応の 2 例. 第 879 回日本皮膚科学会東京地方会, 東京, 2018 年 6 月 16 日.
3. 加藤峰幸, 嵩幸恵, 福山雅大, 倉田麻衣子, 水川良子, 早川 順, 大山学: 豊胸術施行部位から発症した多形滲出性紅斑の 1 例. 第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 奈良, 2018

年 11 月 16 日-18 日.

4. 倉田麻衣子, 水川良子, 福山雅大, 青木孝司, 佐藤洋平, 大山 学: 発症初期のステロイドパルス療法が奏功した **Stevens-Johnson** 症候群の 1 例. 第 82 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2018 年 12 月 1-2 日.
5. 水川良子: 新しい薬疹 —免疫チェックポイント阻害薬を中心に—. 第 82 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2018 年 12 月 1-2 日.
6. 水川良子: 日常診療で重要な薬疹. 第 5 回総合アレルギー講習会, 大阪, 2018 年 12 月 16 日.
7. 朱瀛瑤, 古市祐樹, 森本亜里, 栗原佑一, 大山 学, 天谷雅行, 梅垣知子: ニロチニブによる薬剤誘発性瘢痕性脱毛と考えた 1 例. 第 882 回日本皮膚科学会東京地方会, 東京, 2019 年 1 月 19 日.

4. その他
なし

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