

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。2018 年 4 月、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」の承認を受け、現在、患者の組み入れを進めている。

研究協力者：

西村友紀（奈良県立医科大学皮膚科）
小川浩平（奈良県立医科大学皮膚科）
宮川 史（奈良県立医科大学皮膚科）
小豆澤宏明（奈良県立医科大学皮膚科）

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。

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*

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 \geq 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。
②DIHS/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ことから、質の高いデータを得るため、治験に準じて EDC 登録システムを構築した。
(2) 当該患者の受診後に、血清 TARC 検査が速やかに実施できるよう院内の各部署との協議・調整を行った。
(3) 当院における現時点での登録者数は 13 症例である (内、DIHS は 2 症例)。

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。従って、今回の先進医療により DIHS/DRESS の早期診断のバイオマーカーとして、TARC の有用性が検証され、臨床応用につながれば、薬疹の日常診療に大いに役立つものと期待される。

E. 結論

現在、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」を進めている。

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 is associated with the severity of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 178(6):430-432, 2018
2. Miyagawa F, Yamamoto Y, Sugano Y, Ogawa K, Asada H: Predisposition to multi-drug hypersensitivity after the administration of mogamulizumab. *Eur J Dermatol* 28(4):526-528, 2018
3. 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* 98(6):612-613, 2018
4. Ommori R, Park K, Miyagawa F, Azukizawa H, Kanno M, Asada H: Epidermal growth factor receptor

(EGFR) inhibitory monoclonal antibodies and EGFR tyrosine kinase inhibitors have distinct effects on the keratinocyte innate immune response. *Br J Dermatol* 178(3):796-797, 2018

5. Ogawa K, Mitsui Y, Miyamoto S, Nakamura-Nishimura Y, Nakanishi Y, Azukizawa H, Asada H: Facial pustules due to drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may histopathologically mimic eosinophilic pustular folliculitis: A case report. *J Cutan Pathol. in press*
6. Miyagawa F, Nakajima A, Ohyama S, Aoki Y, Nishikawa M, Nishimura Y, Hashimoto T, Asada H. Mucosal lichen planus mimicking mucosal lesions in Stevens-Johnson syndrome after nivolumab therapy. *Acta Derm Venerol, in press*

2. 書籍

1. 浅田秀夫: TARCはDIHSのバイオマーカーになる. pp96-97: WHAT'S NEW in 皮膚科学 2018-2019. 宮地良樹、常深祐一郎編. メディカルレビュー社
2. 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群. pp102: 皮膚疾患最新の治療2019-2020. 古川福実・佐伯秀久編. 南江堂

3. 学会発表

1. Nakamura Y, Miyagawa F, Miyashita K, Ommori R, Azukizawa H, Asada H: Serum thymus and activation-regulated chemokine(TARC) is a useful marker for assessing the clinical and immunological condition of DRESS/DIHS patients. International Investigative Dermatology 2018, Orlando, May 16-19, 2018.

2. Asada H: TARC in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/DIHS). The 10th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Shimane, Nov 10-11, 2018

3. 西村友紀、宮川史、宮下和也、小豆澤宏明、浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群における血清 TARC 値の重症度予測マーカーとしての有用性の検討. 第 117 回日本皮膚科学会総会, 広島市, 2018 年 5 月 31 日-6 月 3 日
4. 山本祥子、小川浩平、宮川史、小豆澤宏明、浅田秀夫: 伝染性単核症に伴うアンピシリン疹の 1 例, 第 117 回日本皮膚科学会総会, 広島市, 2018 年 5 月 31 日-6 月 3 日
5. 浅田秀夫、西村友紀、宮下和也、宮川史、小豆澤宏明: 薬剤性過敏症症候群発症後に HHV-6 の持続感染をきたした症例の検討, 第 90 回日本皮膚科学会山梨地方会, 甲府市, 2018 年 9 月 1 日
6. 山本祥子、真柴久実、西川美都子、小川浩平、宮川史、小豆澤宏明、浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群のオーバーラップが疑われた Stevens-Johnson 症候群の 1 例, 第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会, 奈良市, 2018 年 11 月 16 日-18 日
7. 西村友紀、宮川史、宮下和也、小豆澤宏明、浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群発症後にヒトヘルペスウイルス 6 の持続感染をきたした症例の検討, 第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会, 奈良市, 2018 年 11 月 16 日~11 月 18 日
8. 青木郁樹、宮下和也、西村友紀、松本優香、小川浩平、宮川史、小豆澤宏明、浅田秀夫: ニボルマブ投与中に水疱性類天疱瘡を発症した 1 例, 第 470 回大阪地方会, 大阪市, 2018 年 12 月 8 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