

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予後因子に関する多施設後ろ向き解析

分担研究者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科学 教授

分担研究者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学 講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群（DIHS）は重症薬疹の症型の1つで、致死性疾患であるがその予後因子については十分検討されていない。今回、DIHSの予後因子について検討を行うために、分担研究施設9施設より合計86例の患者データを収集し得た。病初期および極期におけるバイタルサインと採血データについて、生存例と非生存例に分けた後ろ向き解析を行い、因果関係を考察した。さらに、6項目8点満点から構成されるスコアリングツールを構築しその有用性を検討したところ、曲線下面積は病初期において0.89、極期において0.94と精度高く予後予測が可能であった。

A. 研究目的

致死性な重症薬疹の病型分類としてSJS、TENおよびDIHS/DRESSがある。最重症のSJSおよびTENには予後を予測するためのスコアリングツールとして2000年にSCORTENが作成された。これは全7項目で構成される評価法で、項目数を満たすほど予後は悪くなると予測され、そのシンプルな項目立てから実臨床において広く普及している。一方、DIHS/DRESSに関しては、2018年の段階で病状評価を行うためのスコアリングツールが存在していなかった。そこで、予後を評価するためのスコアリング法の確立を目的として、多施設共同研究を行った。

B. 研究方法

対象者：2010年4月から2017年3月にかけて分担研究施設にて入院加療を受けたDIHS/DRESS症例計86例。

方法：入院時、病状極期、回復期に分けて採血データを収集した。病状極期の定義は、①紅斑が最も広範囲になった時点、②バイタルサイン（脈拍、血圧、呼吸数、GCS）がもっとも重症である時点の2点で定義する。よって最重症化の時点は、紅斑の程度とバイタルサインの程度の2点が同時に最

重症のこともあれば、乖離して2点になる場合もあるが、紅斑所見を優先して重症とした。収集し得たデータは、予後アウトカム変数とした生存群・非生存群に分類し、予後規定因子について分析した。解析法として、2群のカテゴリカルデータは χ^2 検定を用い、数値データはt検定を用いて比較した。非生存に対する各因子のオッズ比を求めるためにロジスティック回帰分析を用いた。オッズ比を基にスコアリングとその評価を試みた。

（倫理面への配慮）

島根大学医学部倫理委員会にて「薬剤過敏性症候群の重症関連因子解析に関する研究」の研究課題名で承認（承認番号2793）を得た。患者データ提供担当の分担研究者からは本委員会で承認された研究実施のお知らせを各医局ホームページに掲載して、データ供与に異論がある場合に分担研究担当者に連絡するよう体制を整えた。

C. 研究結果

観察研究「薬剤過敏性症候群の重症関連因子解析に関する研究」への参加施設名および収集し得た症例数について表1にまとめた。島根大学を代表機関とした9施設にて合計86例のデータを収集し得た。

表 1. 参加施設および症例数

施設名	症例数
島根大学	5
横浜市立大学	15
昭和大学	6
愛媛大学	12
杏林大学	4
奈良県立医科大学	31
京都大学	2
新潟大学	8
慶応大学	3
計	86

収集し得た患者背景データの比較結果を表 2 に示す。また、入院中に測定されたヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) およびサイトメガロウイルス (CMV) の活性化の有無、治療および入院期間に関するデータについても、同様に比較を行った (表 3)。HHV-6 活性化の有無は、入院時、病状極期、回復期のうち 2 時点の抗体価の比較あるいは病原体 DNA の検出により同定し、CMV 活性化の有無は、入院時、病状極期、回復期の 2 時点の抗体価の比較あるいは抗原の検出により同定した。結果、被疑薬がアロプリノールであった症例、糖尿病を基礎疾患に持つ症例、酸素交換療法の必要性のあった症例、そして入院日数が長かった症例で、非生存に至る割合が高いことが示された。一方、カルバマゼピンが被疑薬の場合、非生存に至る割合が少ないことが示された。

表 2. 患者背景データ

	生存	非生存	P
年齢 (65 \geq)	29/82	2/4	0.552
性 (F/M)	46/36	1/3	0.222
カルバマゼピン (+)	42/82	0/4	0.045
ラモトリギン (+)	14/82	0/4	0.366
アロプリノール (+)	3/82	1/4	0.048
糖尿病 (+)	9/82	2/4	0.022
年齢 (N, 年)	82 55 \pm 18	4 64 \pm 12	0.344
身長 (N, cm)	80 159 \pm 9	4 157 \pm 13	0.763
体重 (N, kg)	81 56 \pm 13	4 53 \pm 10	0.630
投薬期間 (N, 日)	77 41 \pm 39	4 46 \pm 35	0.795

表 3. 入院期間中のデータ

	生存	非生存	P
HHV6 (+/-)	27/67	2/3	0.566
CMV (+/-)	9/32	1/1	0.303
酸素療法 (+/-)	2/82	2/4	0.010
ステロイド量*	82 2050 \pm 2481	4 2850 \pm 1622	0.194
入院期間 (日)	80 37\pm20	4 102\pm83	<0.001

*: ステロイド量は PSL 換算を行った (mg/day).

病初期と極期に測定したバイタルデータおよび採血データについて、生存群および非生存群の 2 群の比較を行った。結果、病初期では非生存群で T-bil および血清中 TARC 値が有意に高いことが示された。極期では PLT、BUN、Crea、T-bil および PCO₂ が有意に高いこと、また、白血球数が低く脈拍が高い傾向にあることが示された。

症状重症度を測定するため、各種診断基準を参考に、スコアリングツールの作成を試みた。DIC の診断基準として、現行の DIC 診断基準および旧厚生省診断基準を一部改変して用いた。SIRS (systemic inflammatory response syndrome: 全身性炎症反応) の診断基準として、通常 SIRS の診断基準からデータの無い呼吸数を項目から除き、白血球数 12,000/mL 以上あるいは 4000/mL 未満、体温 38 $^{\circ}$ C 以上あるいは 36 $^{\circ}$ C 以下、心拍数 90/min 以上を各 1 点とし最高 3 点から構成される (mSIRS) modified SIRS 指標を用いた。結果、病初期では血中クレアチニン値および BUN の上昇が、極期では血中クレアチニン値、BUN の上昇および PLT の低下がみられた。クレアチニン値は、正常値上限を超えるだけでも非生存例で有意に上昇していた。

上記データをもとに、非生存に寄与する因子を抽出して各項目のオッズ比を算出してスコアリングツールの指標とするため、急性期および極期の単変量ロジスティック回帰分析を行った。結果、糖尿病を基礎疾患とすること、入院日数が長く酸素療法が必要となること、急性期にクレアチニン値が正常上限を超えて高い症例、極期にクレアチニン、BUN 上昇、PLT 低下が見られる症例で非生存のオッズ比が高まることが示された。

上述の如く算出されたオッズ比をもとに、

非生存に対するこれら項目に対して、スコアリング値を設定した。各症例におけるスコア値を計算し、本検討におけるDITH/DRESSスコアリングツール評価能をReceiver Operating Characteristic analysis解析にて分析し、曲線下面積を求めた。なお、解析に際して、欠損値の多い項目は除外した。結果、予後予測スコアリングツールの曲線下面積は、急性期にて0.89、極期にて0.94と良好な値を示した。

D. 考察

多施設共同研究にて収集し得たDITH/DRESS患者のデータを生存群と非生存群に分けて解析し、予後に寄与する因子を抽出したのち、重症化予測のためのスコアリング法について検討を行った。

解析では、被疑薬がアロプリノールであること、糖尿病既往が有ること、薬疹治療中に酸素投与が必要な状態になること、薬疹治療の入院期間が長くなることなどが非生存に関連する事が示された。因果関係を考慮した上で結果を総合的に解釈すると、糖尿病が基礎疾患にあるケースでは重症化しやすいこと、またこれに伴い、酸素療法が必要になり入院期間も伸びたものと考えられる。

病初期では、T-bilとTARCが有意に上昇していた。T-bil値は肝障害の重症度と相関すると考えられ、血清中TARC値については、既報(Komatsu-Fujii T Allergol Int. 2018)と一致して重症度と相関があることがわかり、予後予測の指標の一つになりうると考えられた。極期では、非生存例において白血球、血小板、PCO₂が有意に低値でBUN、Crea、T-bilが有意に高値であった。血小板低値傾向は、DIC合併を示唆し、PCO₂低値呼吸器症状合併して過換気となっていた可能性が考えられた。SIRSに関して欠損症例の多かった呼吸数データを除去したmSIRS及びmSIRSを用いた急性期DIC基準、厚生労働省DIC基準に含まれる項目を解析に供した。

単変量ロジスティック回帰分析で得られたオッズ比をもとに、MAX8点のスコアリング値を設定した。各症例に対してスコア

リングを行い、総合点から推測される予後の的中度合いを検証したところ、曲線下面積は急性期および極期にてともに0.7以上を示した。即ち、本研究で作成されたDITH/DRESSの予後予測スコアリングツールは非生存を予測することが可能と考えられる。本ツールは、非生存例数が4例と少ないので今後もより精度を高めるための工夫が必要である。

E. 結論

重症薬疹のスコアリング指標の開発により、各時点での患者状態のモニタリングが可能となる。今後、本スコアリング指標を用いて患者状態の評価を行うことで、治療指針の確立にも役立つものと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Murohara T, Saito Y, Morita E. Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. J Invest Dermatol. 2020 Jan 23. pii: S0022-202X(20)30040-3. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025
2. 白築 理恵, 千貫 祐子, 笠 芳紀, 森田 栄伸【見逃してはいけない薬疹】セフェム系抗菌薬によるアナフィラキシープリックテストと好塩基球活性化試験を施行した症例. 皮膚病診療 42:2:P156-159
3. 森田 栄伸. 【眼科医のための皮膚疾患アトラス】薬剤アレルギーと眼症状 皮膚科からの警鐘. OCULISTA 79:P52-57

2. 著書

なし

3. 学会発表

1. Hiroyuki Niihara: Detection of rickettsial pathogens present in erythema multiforme by LAMP method. The 5rd Stevens-Johnson syndrome symposium, kyoto, Feb 8-9, 2020
2. 新原 寛之, 河野 邦江, 東 耕一郎, 越智 康之, 中川 優生, 白築 理恵, 太田 征孝, 飛田 礼子, 千貫 祐子, 金子 栄, 森田 栄伸 : カルバマゼピン誘導型薬疹例における HLA-A*31:01 の LAMP による検出のまとめ : 西日本皮膚科 (0386-9784)81 巻 5 号 Page430(2019.10)

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