

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

DIHS/DRESS 関連副作用発生を予測するシステムに関する研究

分担研究者 川村龍吉 山梨大学皮膚科 教授

研究協力者 小川陽一 山梨大学皮膚科 講師

**研究要旨** 薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS) は、時に重篤な副作用を残す。我々は、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) severity (DDS) score という DIHS/DRESS 関連副作用発生を予測するシステムを構築し、今回その validation を行った。

#### A. 研究目的

DIHS/DRESS は時に心筋炎、消化管出血、自己免疫疾患発症などを引き起こし致死的となり得る。今回、我々の作成した DDS スコアが DIHS/DRESS 関連副作用発生を予測し、重篤となりうる患者を認識しうるかを後ろ向きに検討した。

#### B. 研究方法

日本国内 5 大学からの 48 名の発症から 1 年以内の DIHS/DRESS 患者情報を用いた。患者を DDS スコアによって軽症群・中等度群・重症群の 3 群に分類し、DIHS/DRESS 関連副作用の発症率、転帰を検討した。

#### (倫理面への配慮)

当研究は山梨大学附属病院倫理委員会にて承認されている。また、情報を用いた患者には文書にて説明、書面にて同意を得ている。

#### C. 研究結果

17 人の重症群の 8 例に DIHS/DRESS 関連副作用の発症が認められたが、軽症群では認められなかった。興味深いことに重症群で DIHS/DRESS 関連副作用の発症を認めた群では、全例ステロイドの投与が行われていた。また、ステロイド投与群においては自己免疫性疾患の発症が認められ、4 例の死亡例でもステロイド投与が行われていた。

#### D. 考察

DIHS/DRESS の治療ガイドラインは現在作成中であり、施設によって治療方針が異

なるのが現状である。治療中、サイトメガロウイルス再活性化による消化管出血などが致死的になり得るが、個々の患者の DIHS/DRESS 関連副作用の発症を予測することはこれまで困難であった。我々の開発した DDS スコアにおける重症群において DIHS/DRESS 関連副作用が確認され、死亡例も全例重症群であったことは、DDS スコアの臨床における有用性が示唆された。また、ステロイド使用例に DIHS/DRESS 関連副作用が確認されたことは、DIHS/DRESS における高用量ステロイド投与の妥当性を検討する必要があることを示唆する。

#### E. 結論

DDS スコアは DIHS/DRESS 関連副作用発生を予測しうるツールになり得ること、また DIHS/DRESS 関連副作用を誘導するリスク因子としてステロイド投与が挙げられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yoshiko Mizukawa, Natsumi Hama, Fumi Miyagawa, Hayato Takahashi, Youichi Ogawa, Hideo Asada, Riichiro Abe, Tetsuo Shiohara.

Validation of the DDS score as a predictor of severe complications and fatal outcomes in drug-induced hypersensitivity. In submission

2. Ogawa Y, Muto Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Neutrophil Extracellular Traps in Skin Diseases. Biomedicines. 2021 9(12):1888

3. Kinoshita M, Ogawa Y, Hama N, Ujiie I, Hasegawa A, Nakajima S, Nomura T, Adachi J, Sato T, Koizumi S, Shimada S, Fujita Y, Takahashi H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Nagao K, Abe R, Kawamura T. Neutrophils initiate and exacerbate Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Sci Transl Med.* 2021 13(600):eaax2398.

## 2. 学会発表

1. 好中球が関与する SJS/TEN 新規発症メカニズムの解明 (第 120 回日本皮膚科学会総会, 2021 年 6 月 10 日)
2. SJS/TEN と好中球 (第 7 回東京皮膚カンファレンス, 2021 年 10 月 23 日)
3. SJS/TEN の新規発症メカニズム (第 72 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2021 年 11 月 20 日)
4. Neutrophils initiate and exacerbate Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the JSID, December 3<sup>rd</sup>, 2021)

## 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