

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

薬剤性過敏症症候群に対するステロイド・パルス療法の適否の検討：

本邦既報症例によるシステマティックレビュー

分担研究者 橋爪秀夫 磐田市立総合病院皮膚科・部長

研究要旨 薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は重篤な薬疹で、治療には高用量ステロイドが用いられるが、ステロイド・パルス療法の適否については議論がある。私たちは、本邦既報 299 症例のうち、パルス療法を施行した 78 例と通常の内服治療の 221 例の併発症および予後を解析した。その結果、パルス療法施行群では、有意にサイトメガロウイルス感染症の頻度、病勢の遷延率および致死率が高いことが判明した。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は高熱、全身の皮疹、リンパ節腫脹、好酸球増多を特徴とする重症薬疹である。治療には、高用量ステロイドが用いられるが、ステロイド・パルス療法の適否については議論がある。どのようなステロイド治療が望ましいのかを既報症例情報をもとに解析することを目的とする。

B. 研究方法

本疾患は、DIHS/DRESS と呼称されるが、本邦の診断基準による DIHS は DRESS の重症化したものである。現在は、Mizukawa らによる DIHS/DRESS の重症化スコア(J Am Acad Dermatol 2020)により、層別解析が可能だが、既報症例情報で検討する場合、DIHS に特化することによって、症例を均質化した。症例収集は、医学中央雑誌に掲載されている 2003 年 1 月から 2021 年 8 月までの DIHS 論文 2436 編のうち、ステロイド治療 (corticosteroid/TH) で、抄録の記載があるものの 384 編から DIHS の確定診断基準が確認できないものまたは治療の記載がないもの、レビュー論文 99 編を除いた 284 編、299 症例を対象とした。ステロイド内服療法を行った症例は conventional treatment group (C 群) とし、プレドゾン換算 250mg 以上を 1 日以上点滴治療したものを steroid pulse therapy group (P 群) とした。年齢、性別、原因薬剤を共変量とし、臓器侵襲の有無、サイトメガロウイルス (CMV) 再活性化率、病勢の遷延率 (3 ヶ月以上)、死亡をアウトカムとし、カイ二乗検定または Fisher 正確検定を行って odds 比を求めた。

(倫理面への配慮)

倫理的な配慮を要しない。

C. 研究結果

TABLE 1 Patient demographic profiles

Demographic	Conventional	Pulse	p
Cases	221	78	
Age, mean	50.8 (95% CI, 48.0-53.6)	43.72 (95% CI, 43.8-53.7)	0.489 ^a
Sex, f/m (ratio)	109/112 (0.97)	39/39 (1)	1.0 ^b
Culprit drug (%)			
CBZ	71 (32.1)	19 (24.4)	0.059 ^c
Allopurinol	26 (11.7)	8 (10.3)	
Mexiletine	18 (8.1)	7 (9.0)	
DDS	8 (3.6)	10 (12.8)	
Phenytoin	9 (4.1)	7 (9.0)	
Phenobarbital	12 (5.4)	5 (6.4)	
Others	88 (29.9)	22 (25.6)	
Comorbidities (%)			
Liver damage	164 (74.2)	55 (70.5)	0.553 ^d
Renal damage	26/221 (11.8)	15/78 (19.2)	0.125 ^d
Viral reactivation (%)			
HHV-6	152 (68.8)	40 (51.3)	0.006 ^b
CMV	29 (13.1)	19 (24.4)	0.03 ^b
EBV	3 (1.4)	4 (5.1)	0.08 ^d
Mortality	9 (4.1)	27 (34.6)	0.001 ^b

Abbreviations: CBZ, carbamazepine; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; DDS, diaminodiphenyl sulfone; EBV, Epstein-Barr virus; f, female; HHV-6, herpesvirus 6; m, male.

^aMann-Whitney U-test.

^bPearson χ^2 -test.

^cKendall's coefficient of concordance.

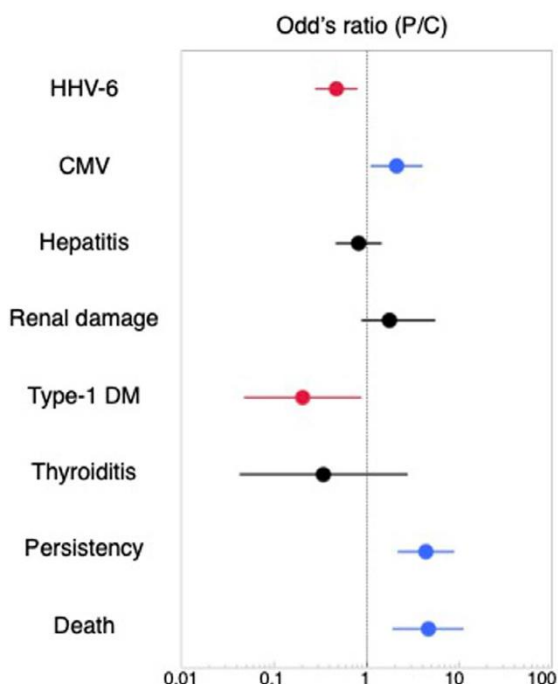
^dFisher's exact test.

1)患者プロフィール

患者プロフィールを Table 1 に示す。

2)併存疾患の比較(図 1)

DIHS 合併症(肝機能障害、腎機能障害、ヘルペスウイルス属(HHV-6, CMV, Epstein-Barr ウィルス (EBV))再活性化、甲状腺疾患、膵炎、1 型糖尿病)の発症を C 群を基準とし P 群間の Odds 比を求めた。HHV-6 の再活性化は C 群に比べ、P 群では有意に少なかった(P=0.006, Odds 比 0.48, 95%CI, 0.28-0.81)。一方、CMV 再活性化は C 群と比較して P 群に多かった(P=0.03, Odds 比 2.13, 95%CI, 1.11-4.08)。



肝機能障害についてはC群とP群に有意差はみられなかったが、腎機能障害はC群に比してP群に多い傾向がみられた(P=0.13, odds比 1.79, 95%CI 0.89-3.58)。1型糖尿病はC群に比べてP群が少なかった(P=0.02, odds比 0.21, 95%CI 0.05-0.89)。また、遷延傾向および死亡はC群に比べて有意にP群に多かった(p < 0.001; odds ratio, 4.42; 95% CI, 2.19–8.94; p = 0.001; odds 比, 4.71; 95% CI, 1.93–11.52)。

D. 考察

図1. C群を基準としたP群におけるodds比

本研究は医学中央雑誌の電子データベースにおける本邦既報症例に限るため日本人に限られている。交絡因子として、原因薬剤は若干の偏りを認める。疾患の重症度にばらつきがある可能性がある。論文に記載されていない交絡因子は当然配慮されないという制限がある。しかし、本研究はDIHSに対するステロイド・パルス療法を統計学的に言及するものであり、その不適切性を科学的に証明した初めての研究である点で意義深いと考える。

E. 結論

ステロイド・パルス療法は、CMV再活性化、遷延化、死亡を誘発させる可能性があり、DIHSに対する治療として不適切である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashizume H, Yuto Ishikawa, Ajima S, Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids in Japan. J Dermatol 42: 303-307, 2022.

2. Hashizume H, Fujiyama T, Kageyama R, Kaneko Y, Sano T, Honda T. Increased CD30(+) cells in skin lesions of drug-induced hypersensitivity syndrome: Are type-2 innate lymphoid cells present? J Dermatol 48: e432-433, 2021

3. Ajima S, Sano Y, Hashizume H. Quinolone immediate hypersensitivity due to topical ophthalmic preparations: a case report and review of literature. J Dermatol 48:389-91,2021

4. Hashizume H, Ajima S, Ishikawa Y. IgA vasculitis post-SARS-Cov2 vaccination and review of reported cases. J Dermatol doi: 10.1111/1346-8138.16326

5. Hashizume H, Ajima S, Ishikawa Y.: Emergence of Behçet's disease post-SARS-CoV2-vaccination: two clinical cases in Japan. J Eur Acad Derm Veneol 36: e248-249

6. 橋爪秀夫. 薬剤アレルギー-1. 発症機構の基礎知識 - 重症薬疹のT細胞は薬剤抗原を認識していない アレルギー 70(1): 1-9, 2021.

7. 橋爪秀夫. 静岡県医療情勢と皮膚科診療. 日本臨床皮膚科学会雑誌 38: 507-589. 2021.

8. 橋爪秀夫. 薬疹はなぜおこるか. 日本臨床皮膚科学会雑誌 38: 530-534. 2021.

9. 橋爪秀夫. 薬疹の病型と皮疹の見方. Monthly Derma 307:35-46 2021

10. 橋爪秀夫. 中毒疹、多形紅斑型と播種状紅斑丘疹型皮疹:正しい用語の理解のために(解説/特集) アレルギーの臨床 9: 757-760 2021.

2. 学会発表

1. 橋爪秀夫 新しいtype-1過敏症 第120回 日本皮膚科学会総会 新しい薬疹 6/12横浜

2. 橋爪秀夫 DIHS皮膚病変におけるCD30陽性細胞浸潤:これらはILC2か? 厚生労働省難治性疾患

班会議(薬疹) Web参加8/29

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし。