

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

経過中に自己抗体が出現した薬剤性過敏症症候群および疑い例の検討

分担研究者 高橋勇人 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師

研究協力者 椎谷千尋 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教

研究要旨 日常診療において、薬剤性過敏症症候群（DIHS）の診断基準を満たさないが、DIHSに類似した経過をたどる症例はしばしば経験する。DIHSでは経過中まれに自己免疫性疾患を併発することが知られているが、その予測因子については知られていない。本研究では、DIHS症例および、DIHSの診断基準を満たさなかつた疑い症例において、経過中の自己抗体出現の有無や臨床検査値を後方視的に検討し、自己抗体の出現の予測因子を探索した。その結果、疑い症例においても自己抗体の出現する症例が散見されたが、本研究の範囲内においては、自己抗体出現の予測因子の同定は困難であった。今後、自己抗体の出現を予測できる因子を解明することはDIHS患者の長期フォローアップに非常に役立つことが予想される。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）では経過中まれに自己免疫性疾患を併発することが知られている。急性期にDIHSの診断基準を満たさない症例はしばしば経験するが、それらの症例が慢性期にどのような経過をたどるのかは知られていない。DIHSの診断基準を満たさない症例で、経過中に自己抗体が出現したか否かを、後方視的に検討した。

DIHSは発症時の血清IgG値の低下で代表される免疫抑制状態を背景に生じることが知られている。当院の症例において、DIHSの診断基準を満たした症例と診断基準を満たさなかつた疑い症例とで発症時の血清IgG値を比較し、同様の傾向があるか確認した。

一方、DIHSでは発症直後は薬剤リンパ球刺激試験（DLST）が陰性であるが、回復期になるにつれ異常高値を呈することが知られている。DIHS患者のうち経過中に自己免疫性疾患を発症するかどうかを予測する因子は知られていない。今回自己抗体出現の有無によって、発症時の血清IgG値もしくはDLSTのstimulation index値（SI値）の推移に関連があるか比較し、予測因子として用いることができるか検証した。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院皮膚科薬疹アレルギー外来を受診した患者のうち、DIHSの診断基準7項目全てを満たした症例（典型群）10例、診断項目のうちリンパ節腫脹もしくはヒトヘルペスウイルス6の再活性を認めなかつた症例（非典型群）5例、DIHSの原因薬となる薬剤の内服歴があるが診断基準を満たさなかつた症例（疑い群）11例、全26例を後方視的に検討した。また本研究内では典型群と非典型群をあわせたものを確定診断群と呼ぶこととした。

それぞれの群で、自己抗体は抗サイログロブリン抗体（TgAb）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）、抗TSHレセプター抗体（TRAb）、抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体（GADAb）を検索した。2回以上陽性であった場合、自己抗体の出現ありと定義した。Fishers exact probability testを用いて、確定診断群と疑い群でのそれぞれの自己抗体出現率を比較検討した。

確定診断群と疑い群とで発症時の血清IgG値をMann-Whitney U testを用いて比較検定した。

自己抗体の出現のあった群と無かつた群に分け、発症時の血清IgG値もしくはDLSTのstimulation index値（SI値）の推移に関連があるか比較した。DLST SI値は急性期

とその後の経過中で3倍以上の上昇があった場合, DLST SI 値の上昇ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては,これまでの通常診療で得た血液検査結果を使用しており,追加の試料提供等は受けていない。

C. 研究結果

疑い群では10例中2例TgAbが陽性,10例中2例TPOAbが陽性であった。確定診断群と疑い群で,それぞれの自己抗体出現率と比較したが,いずれの自己抗体も有意差は出なかった。

確定診断群と疑い群とで発症時の血清IgG値を比較すると,有意に確定診断群の血清IgG値の方が低値を示した。

自己抗体の出現の有無で,発症時の血清IgG値に有意差なかった。また自己抗体の出現の有無で,DLST SI値の上昇の有無に関連はなかった。

D. 考察

各群のTgAbもしくはTPOAbの保有率は,典型群で40%(4人/10人),非典型群で20%(1人/5人),疑い群27%(3人/11人)であった。一般人のTgAbもしくはTPOAbの保有率は10%程度と報告されており,DIHSの診断基準を満たす満たさないに限らず高率になる可能性が示唆された。

過去の報告と同じく当院の症例でも,診断基準を満たす群で有意に急性期の血清IgG値は低下していた。急性期の血清IgG値の低下は過度な免疫抑制が疑われるDIHS病態を反映する一所見と考えられるが,現在のDIHS診断基準で血清IgG値の異常を正確に抽出可能であった。

今回調べた限りでは,DIHSによる自己抗体の出現の予測因子として、血清IgG値とDLST SI値の上昇を用いることは難しいと考えた。

E. 結論

DIHSの診断項目を満たさない症例でも自己抗体が出現することが判明したが,自己免疫性疾患の発症予測因子として血清IgG値,DLSTを用いるのは難しいと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukasawa T, Takahashi H, Takahashi K, Tanemura N, Amagai M, Urushihara H. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with anticonvulsants in a Japanese population: matched case-control and cohort studies. *Allergology International*. In press.
- 2) Shiiya C, Ouchi T, Funakoshi T, Amagai M, Takahashi H. Autoimmune and inflammatory diseases occur in cases of drug-induced hypersensitivity syndrome but not in suspected cases. *J Dermatol*, 48(1):e45-e46, 2021 Jan
- 3) Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima N, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. *J Dermoal Sci*, 100(3):175-182, 2020 Dec

2. 学会発表

1. 竹内紗規子、福田桂太郎、廣松佳南、椎谷千尋、田中 諒、船越 建、高橋勇人、天谷雅行、谷川瑛子.
TNF- α 阻害薬により誘発された水疱性多形紅斑の1例. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会, 高知, 2020.12.22-24
2. 向井美穂、足立剛也、船越建、天谷雅行、高橋勇人. 経過中に MRSA 菌血症と間質性肺炎を合併した非典型薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の 1 例. 第 119 回日本皮膚科学会総会, Web 会議 2020.6.4-7

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