

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 の新規バイオマーカーの臨床応用を目指した研究

研究代表者	浅田秀夫	奈良県立医科大学医学部皮膚科	教授
分担研究者	宮川 史	奈良県立医科大学医学部皮膚科	講師
分担研究者	新原寛之	島根大学医学部皮膚科	講師
研究協力者	新熊 悟	奈良県立医科大学医学部皮膚科	准教授
研究協力者	光井康博	奈良県立医科大学医学部皮膚科	助教
研究協力者	西村友紀	奈良県立医科大学医学部皮膚科	助教

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。われわれはこれまでに、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。これらの知見に基づき、DIHS/DRESS の早期診断ならびに病勢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。本年度はこれまでに実施された複数の臨床研究ならびに先進医療により集積されたデータを横断的に評価するとともに、われわれが最近見出したもう一つのバイオマーカーである可溶性 OX40（sOX40）との併用が診断精度の向上に役立つかどうかについても検討し、DIHS/DRESS の早期診断における血清 TARC 検査の有用性を総合的に評価した。

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、多臓器障害を伴う重症型薬疹のひとつである。経過中に体内に潜伏感染している HHV-6 の再活性化を伴うことが特徴であり、薬剤アレルギーと HHV-6 の再活性化が複合したユニークな病態として注目されている。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 Th2 型免疫反応を誘導するケモカインの一つである TARC 値が早期診断のバイオマーカーとなり得る可能性を報告した。そこで臨床応用を目的として、

多施設共同あるいは単施設臨床研究ならびに先進医療が実施されてきた。本年度はこれまでに実施された複数の臨床研究ならびに先進医療により集積されたデータを横断的に評価するとともに、われわれが最近見出したもう一つのバイオマーカーである可溶性 OX40（sOX40）との併用が診断精度の向上に役立つかどうかについても検討し、DIHS/DRESS の早期診断における血清 TARC 検査の有用性の検証を試みた。

B. 研究方法

① 多施設共同研究(A) (Br J Dermatol. 2014; 171: 425-7)

DIHS/DRESS 30 例、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）15 例、紅斑丘疹型薬疹（MPE）/多形紅斑型薬疹（EM）17 例を対象として、急性期血清 TARC 値を R&D Systems ELISA キットにて測定。

② 多施設共同研究(B) (Eur J

Dermatol. 2015;25:87-9)

DIHS/DRESS 11 例、SJS/TEN 18 例、MPE/EM 15 例を対象として、急性期血清 TARC 値をアラポート®TARC 試薬にて測定。

③ 単施設臨床研究(C) (Allergol Int. 2017;66: 116-122)

DIHS/DRESS 6 例、SJS/TEN 5 例、MPE 14 例、EM 37 例、紅皮症 5 例、中毒診 17 例を対象として、急性期血清 TARC 値を HISCL® TARC 試薬にて測定。

④ 先進医療研究(D)

DIHS/DRESS 6 例、MPE 32 例、EM 15 例、EM major 4 例、SJS/TEN 1 例、ウイルス発疹 1 例を対象として、急性期血清 TARC 値を HISCL® TARC 試薬にて測定。

⑤ sOX40 の臨床研究(E) (J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:558-565)

DIHS/DRESS 39 例、MPE/EM 17 例、SJS/TEN 13 例、自己免疫性水疱症 5 例、健常人コントロール 5 を対象として、急性期血清 TARC 値を HISCL® TARC 試薬にて、急性期血清 sOX40 値を ELISA 法 (IBL, Gunma, Japan) にて測定。

(倫理面への配慮)

本先進医療は、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した。

C. 研究結果

1) 各病型における TARC 陽性患者の割合と、DIHS/DRESS とその他の薬疹との鑑別における TARC 検査の感度と特異度：

① 多施設共同研究(A)

(TARC 陽性のカットオフ値：4,000pg/mL)

DIHS/DRESS：96.7% (29/30)

SJS/TEN：13.3% (2/15)

MPE/EM：11.8% (2/17)

・感度：96.7%、特異度：87.5%

② 多施設共同研究(B)

(TARC 陽性のカットオフ値：4,000pg/mL)

DIHS/DRESS：100% (11/11)

SJS/TEN：0% (0/18)

MPE/EM：33% (5/15)

・感度：100%、特異度：84.8%

③ 単施設臨床研究(C)

(TARC 陽性のカットオフ値：13,900pg/mL)

DIHS/DRESS：100% (6/6)

SJS/TEN：0% (0/5)

MPE：21.4% (3/14)

EM：5.4% (2/37)

Erythroderma：20% (1/5)

Toxicoderma：0% (0/17)

・感度：100%、特異度：92.3%

④ 先進医療研究(D)

(TARC 陽性のカットオフ値：4,000pg/mL)

DIHS/DRESS：83.3% (5/6)

SJS/TEN：0% (0/1)

MPE：3.1% (1/32)

EM：20.0% (3/15)

EM major：50.0% (2/4)

Viral rash：0% (0/1)

・感度：83.3%、特異度：88.7%

2) 血清 sOX40 検査の併用が DIHS/DRESS の診断精度に及ぼす影響：

① sOX40 値と TARC との相関：有意な正の相関 ($r = 0.597$, $p < 0.0001$) を認めた。

② TARC 値単独による鑑別能：TARC 陽性のカットオフ値を 4,000pg/mL とした場合の鑑別能は、感度：71.8%、特異度：76.7%であった。

③ sOX40 値単独による鑑別能：sOX40 陽性のカットオフ値を 213pg/mL とした場合の鑑別能は、感度：66.7%、特異度：80.0%であった。

④ TARC 値と sOX40 値の併用による鑑別能：TARC 値と sOX40 値のいずれかが陽性であれば陽性とした場合の鑑別能は、感度：84.6%、特異度：73.3%であった。

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

も早期診断に苦慮することがある。

今回、これまでに実施されてきた主な臨床研究について、DIHS/DRESS の鑑別診断における TARC 検査の鑑別性能を検討した結果、すべての研究において、感度、特異度ともに比較的良好な結果が得られた。さらに DIHS/DRESS の新規バイオマーカー候補として最近報告された sOX40 値と併用することにより感度がさらに向上する可能性が示された。今回の解析の結果、薬疹の日常診療において、血清 TARC 値が DIHS/DRESS の早期診断の有力な手がかりとなり得ることが示された。

E. 結論

血清 TARC 値が、DIHS の早期診断の補助として有力な指標となり得ることが検証された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H: Psoriatic skin lesions after apalutamide treatment. *Acta Derm Venereol.* 2022, 102, adv00659. doi:10.2340/actadv.v102.858.
2. Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Mori Y, Tohyama M, Asada H: Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10 (2) , 558-565. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.042.
3. Takei S, Hama N, Mizukawa Y, Takahashi H, Miyagawa F, Asada H, Abe

R: Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022, 36(4), e310-e313. doi: 10.1111/jdv.17838.

4. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H: Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 2022, 107(2), 75-81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.07.004.
5. 足立英理子、桑井匠、猪上奈奈、野村尚史、中島沙恵子、石川牧子、浅田秀夫、松井美萌、梶島健治: アパルタミドによる薬疹の 1 例. *皮膚の科学.* 2022, 21 (3) , 212-218.
6. 浅田秀夫: 【薬疹の最前線】DIHS とヘルペスウイルス. *皮膚科.* 2022, 1 (6) , 789-795.
7. 浅田秀夫: 【ウイルスと皮膚疾患-新しい考え方】(Part4)知っておきたいウイルスの話題 DIHS 最近の話題. *Visual Dermatology.* 2022, 21 (10) , 1017-1019.

2. 学会発表

1. Biomarkers of DIHS/DRESS. Asada H, 9th Drug Hypersensitivity Meeting, Web, 2022/4/21, 海外, 口頭.

2. Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の治療中に口唇びらんの増悪を来した症例. 宮本鈴加, 西川美都子, 楠本百加, 小川浩平, 宮川史, 新熊悟, 浅田秀夫, 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都市ハイブリッド, 2022/6/2-5, 国内, 口頭.
 3. コロナワクチン接種後に皮膚症状を呈した 2 症例. 吉田徳子, 新熊悟, 小川浩平, 宮川史, 浅田秀夫, 第 115 回近畿皮膚科集談会(492 回大阪地方会・476 回京滋地方会), 大阪ハイブリッド, 2022/7/10, 国内, 口頭.
 4. AGEP との鑑別を要した DIHS の 1 例. 秋岡伸哉, 正畠千夏, 宮本鈴加, 光井康博, 長谷川文子, 小川浩平, 宮川史, 新熊悟, 浅田秀夫, 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 富山市ハイブリッド, 2022/10/29-30, 国内, 口頭.
 5. AGEP と鑑別を要した非典型薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の 1 例. 岡崎優香, 横山友亮, 大山慎一郎, 有馬亜衣, 中西佑季子, 小川浩平, 浅田秀夫, 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 富山市ハイブリッド, 2022/10/29-30, 国内, 口頭.
 6. Early Diagnostic and Prognostic Biomarkers for DIHS/DRESS. Asada H, DRESS Syndrome Global Conference 2022, Web, 2022/11/5 - 6, 海外, 口頭.
 7. Combination of TARC and soluble OX40 in the diagnosis of DIHS/DRESS. Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Asada H, 日本研究皮膚科学会 第 47 回年次学術大会, 長崎市ハイブリッド, 2022/12/2 -4, 国内, 口頭.
 8. ペムブロリズマブ投与中に生じた苔癬型薬疹の 1 例. 岡崎優香, 小川浩平, 宮川史, 新熊悟, 浅田秀夫, 第 494 回日本皮膚科学会大阪地方会, Web, 2022/12/10, 国内, 口頭.
 9. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) との鑑別を要した薬剤性過敏症候群 (DIHS) の 1 例. 吉田徳子, 新熊悟, 大山慎一郎, 岩佐健太郎, 西村友紀, 小川浩平, 宮川史, 浅田秀夫, 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋ハイブリッド, 2022/12/16-18, 国内, 口頭.
 10. EGFR 阻害薬によるブドウ球菌由来の β -defensin 産生阻害とご瘡様皮疹発症への影響. 御守里絵, 西村友紀, 宮川史, 正畠千夏, 小川浩平, 新熊悟, 浅田秀夫, 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋ハイブリッド, 2022/12/16-18, 国内, 口頭.
- 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