

厚生労働科学研究費補助金
「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

薬剤性過敏症症候群重症度スコアの多施設検討

分担研究者 大山 学 杏林大学医学部皮膚科 教授
研究協力者 水川良子 杏林大学医学部皮膚科 臨床教授
研究協力者 倉田麻衣子 杏林大学医学部皮膚科 学内講師
研究協力者 高橋 良 杏林大学大学院医学研究科共同研究施設
フローサイトメトリー部門 講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DIHS/DRESS)は、被疑薬中止後も発熱、皮疹、肝障害を繰り返し、時に致死に至る重症薬疹である。その病態は薬剤アレルギーのみでなく、経過中にヘルペスウイルスが連続性に再活性化し、様々な症状を引き起こし、急性期のみでなく回復期にかけても合併症を引き起こす (DIHS/DRESS-associated complications: DACs)。DIHS/DRESS の急性期にはサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) の再活性化による重篤な感染合併症 (infectious DAC: iDAC) を生じる一方、回復期には自己免疫疾患を発症 (autoimmune DAC: aDAC) することが知られている。我々は、臨床所見および一般検査データを用いて CMV 再活性化を予測しえる臨床スコア (DDS スコア) を作成し提唱してきた。今回、本学のみでなく4施設を加えた5施設において、本スコアの有用性を検証するとともに、DIHS/DRESS 治療につき検討を行った。DDS スコアは重症合併症 (DAC) の予測に有用であることが再確認されただけでなく、CMV 再活性化確認時には早期の抗ウイルス剤による治療介入の必要性、ステロイド治療が合併症発症に及ぼす影響など、今後、DIHS/DRESS を管理していく上で重要な知見を明らかにすることができた。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DIHS/DRESS) は、ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) の再活性化に加え、様々なヘルペスウイルスの再活性化を連続性に認めることを特徴とする重症薬疹のひとつである。ヘルペスウイルスの中でも、サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) の再活性化は消化管出血、肺炎、心筋炎などの致死

にも至る重篤な合併症を引き起こすことが知られ、さらに回復期にかけ自己免疫疾患を発症することも知られている。最近我々は臨床情報を元に DIHS/DRESS の重症度を評価し、CMV 再活性化を予測する重症度スコア (DDS スコア) を提案した (Mizukawa Y, et al, J Am Acad Dermatol.2019)。本スコアの有用性を確認するためには多施設による検証が必要と考えられ、新潟大学、奈良県立医科大学、山梨大学、慶応大学と共同で DDS スコアを検証した。

また今までの検討において、

DIHS/DRESS でみられる致死的な合併症はステロイド使用が危険因子の一つになっている可能性が指摘されており、予後の改善のために治療と合併症に関する検討も行なった。

B. 研究方法

解析対象としたのは杏林大学、新潟大学、奈良県立医科大学、山梨大学、慶応大学の5施設で2010年から2019年までに入院した症例のうち、臨床情報を取得し条件を満たした48例を対象に後方視的な解析を行った。DIHS/DRESSの診断は臨床所見および検査所見を用いて行った (Shiohara T et al, Br J Dermatol, 2007; Cacoub P et al, Am J Med, 2011; Kardaun SH et al, Br J Dermatol, 2007)。

CMVの再活性化は全血中CMV DNA 2.0×10^6 copies/ 10^6 leukocytes 以上あるいは血中CMV抗原(C10/11)の検出にて、EBVおよびHHV-6の再活性化はEBV DNA, HHV-6 DNA 2.0×10^6 copies/ 10^6 leukocytes 以上をもって確認した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会にて検討・承認された研究計画に従って後方視的に遂行された。

C. 研究結果

1. 臨床データ 症例の内訳は、年齢25-88歳(中央値 55歳、平均 56.4 ± 15 歳)、男女比は26:22であった。被疑薬はCarbamazepine (16例)が最多で、Lamotrigine (10例)、Allopurinol (7例)の順であった。入院期間は4-175日(中央値 47.5日、平均 54.0 ± 35.0)、観察期間は1-80.6ヶ月(中央値 18ヶ月、平均 21.6 ± 19.7 ヶ月)であった。

2. DDSスコアの検証 DDSスコアを用いて各症例をmild, moderate, severeの3群に

層別化した。層別化前の全体の検討ではDDSスコア early point は、-1-11(中央値 3、平均 2.8 ± 0.4)、late point で -2-9(中央値 0、平均 0.2 ± 0.3)であった。入院期間は重症度に比例して長くなり、前回の検討も含め入院期間と重症度は相関していた。DACsおよび死亡例はmoderate, severe群にのみ認められ、mild群の治療経過および予後は全例良好であった。以上の結果から、DDSスコアの重症度の層別化における正確性、合併症や死亡例の予測に関する有用性が今回の多施設検討においても確認された。

3. DACに関する検討 今回の検討でDACs(DIHS/DRESS-associated complications)が確認されたのは11症例で(22.9%)、iDAC(infectious DAC)6例、aDAC(autoimmune DAC)5例であった。発症疾患はiDACとして、ニューモシスチス肺炎、CMV肺炎、敗血症で、aDACとして橋本病、脱毛、関節リウマチが見られた。

4. 治療に関する検討 DIHS/DRESS重症例ではステロイド投与が一般的に用いられ、時にパルス治療も行われる。今回の多施設の検討でも、ステロイド単独使用のみでなくパルス治療、IVIg療法の併用や、ステロイドなどの免疫抑制作用のある薬物を使用しない支持療法(supportive therapy)が行われていた。支持療法施行例はDDSスコアでmild群の症例が多く(moderate, severe群もあり)、合併症や死亡例はないことから、適切に症例を選べば選択しうる治療であることが示唆された。その一方で、DACs、死亡例全例がステロイド使用例であったことから、ステロイドの適応に関してはさらなる検討が必要と考えられた。

また、CMV再活性化症例では、確認後速やかな治療介入が予後の改善に重要であることが示唆された。

D. 考察

今回の多施設検討では、治療法や検査のタイミングなどいくつかの点において施設間の違いが確認されたものの、重症度による症例の層別化および予後予測においてDDSスコアは有用であることが再確認された。また多施設においてステロイドなどの免疫抑制剤を使用しない支持療法が選択され、いずれの症例もDACを発症せず生命予後良好であったことは特筆すべき点と考えられる。ステロイド使用がDACの危険因子であることも明らかであり、今後のDIHS治療を考えていく上で本研究の意義は大きいと考えられた。

E. 結論

DDSスコアはDIHS/DRESSの重症度を把握し、DACsの発症および予後を予測するために有用な方法であることが、多施設の検討でも確認された。本スコアを用いて、治療開始前に症例を重症度に応じて層別化し適切な治療対応をとることは、DIHS/DRESSの予後を改善させうると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.* 36(4). e310-e313. 2022.
2. Sueki H, Watanabe Y, Sugiyama S, Mizukawa Y: Drug allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory

syndrome. *Allergol Int.*71(2). 185-192. 2022.

3. Mizukawa Y, Aoyama Y, Takahashi H, Takahashi R, Shiohara T: Risk of Progression to Autoimmune Disease in Severe Drug Eruption: Risk Factors and the Factor-Guided Stratification. *J Invest Dermatol* 142(3 Pt B): 960-968. e9, 2022.

2. 著書

該当なし。

3. 学会発表

1. Mizukawa Y, Shiohara T: DIHS/DRESS in virus infections. DHM Digital 2022. Swiss·Online. 2022年4月21日
2. 水川良子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群—早期合併症, 後期合併症の予測と治療—. 第121回日本皮膚科学会総会. 京都. 2022年6月4日.
3. Mizukawa Y, Shiohara T: Risk factors for developing severe DIHS/DRESS - Associated complications and sequela. DRESS MEETING. Tennessee. Online. Nov 5-6th, 2022.
4. 水川良子: 改めて考える薬剤性過敏症症候群の診断. 第52回日本皮膚アレルギー学会学術大会. 名古屋・オンライン. 2022年12月17日.

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. そのほか
なし