

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461676

研究課題名(和文)重症薬疹の治療効果予測のためのバイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Selection of biomarkers for the evaluation of therapeutic efficacy of severe cutaneous adverse drug reactions

研究代表者

狩野 葉子 (KANO, Yoko)

杏林大学・医学部・客員教授

研究者番号：20142416

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：薬疹においては、発症初期にその進展・予後を明らかに出来る指標はない。本研究では、臨床診断が確定した重症薬疹患者の発症初期の血清を用いてretrospectivelyにmultiplex biometric immunoassayによりサイトカイン及びケモカインを測定した。その結果、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、また、薬剤性過敏症症候群では、ある一定の組合せによるサイトカイン変動が検出された。

これらの結果はバイオマーカーの変動を個々に捉えるのではなく、それらを組合せて評価することで、初期から重症薬疹の予知が可能になることを示した。今後、治療の選択に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：There have been no biomarkers found which can predicting progression to severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs). Therefore, there is an urgent need for reliable and standard laboratory tests for identifying patients at higher risk of developing SCARs. A variety of cytokines/chemokines in the serum in patients who presented with clinical symptoms suggestive of SCARs were retrospectively measured using multiplex biometric immunoassay. Our results showed that several biomarkers altered in combinations depending on the clinical type of SCARs such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, although each biomarker was not sufficiently sensitive or specific on its own.

The evaluation of these markers in combinations could increase the diagnostic and prognostic utility for the prediction of SCARs. Furthermore, the measurements of these selected markers at the initial stage could contribute to the appropriate selection of treatment modalities for SCARs.

研究分野：医歯薬学

キーワード：Stevens-Johnson症候群 中毒性表皮壊死症 薬剤性過敏症症候群

1. 研究開始当初の背景

Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏性症候群(DIHS)などの重症薬疹は、しばしば後遺症を残し死亡率も高い疾患群である。SJS/TEN の治療としては表皮剥離の進展を阻止すること及び感染症を引き起こさないようにすることが目的である。このため、これまでは補液中心の保存的治療、ステロイド大量療法、シクロスポリン、血漿交換療法、免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法、tumor necrosis factor (TNF)- 阻害薬投与などが行われているが、未だ確立されたものはない。本邦の SJS/TEN の治療指針ではステロイド大量療法、ステロイドパルス療法、IVIg 療法、血漿交換療法などを推奨してきており、奏効例も多い。しかし、このステロイドパルス療法については、海外では一部の施設でのみ行われ、少数例における有効性が報告されてきてはいるものの、その効果に批判的なグループもあり、一般に普及している方法とは言い難い。これは発症患者数が少ないためステロイドパルス療法に対する大規模な比較試験が事実上不可能なこと、急激に進展する疾患の性質から評価しえる検体の採取が非常に困難なこと、治療選択のバイオマーカーが確立されていないこと、また、奏効機序についての検証が全くなされていないことなどに起因している。一方、DIHS においてもサイトカイン及びケモカインなどの検索はなされているものの、疾患群としてのその変動の比較や初期のサイトカインの特徴は検討されていない。

2. 研究の目的

SJS/TEN の初診時に採取した末梢血液サンプルを用いて、前述したバイオマーカーの結果を臨床的な変動(皮膚病変、眼病変、感染症の出現)と合わせて治療の有効性を検討する。特に、本研究では SJS/TEN のステロイドパルス療法の前後で得られたバイオマーカーの変動を中心に検索する。また、初期に採取さ

れた検体において SJS から TEN に進展する群と SJS に留まり最重症化しない患者群と比較し、初期のサイトカイン、ケモカインの評価から進展を推測できるかどうかなどを検討する。さらに、SJS/TEN と DIHS の発症早期のサイトカイン及びケモカインの動態と臨床病型・予後との関係を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では 2007 年～2011 年に杏林大学病院皮膚科において SJS あるいは TEN、DIHS と診断され、入院加療された患者を対象として用いた。SJS/TEN、DIHS の保存してある血清を用いてサイトカイン・ケモカインなどのバイオマーカーを multiplex biometric immunoassay または ELISA assay を用いて多種類のサイトカイン及びケモカインを同時に測定した。その種類は IL(interleukin)-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IFN(interferon)-, IP-10, TNF- である。IL-16, sFasL, グラニューライシンはそれぞれ、sFasL human ELISA kit、USCNK SEB517Hu 96 tests を用いて検索した。

4. 研究成果

(1) SJS/TEN の血清サイトカインの測定ではメチルプレドニゾロンパルス療法前後で IFN-、TNF-、IL-6、IL-10などを測定した。IL-10 はすでにパルス療法開始前に高値を示す傾向が認められていたが、有意な所見ではなかった。パルス療法 4 日目に IFN- と IL-6 のみが、パルス療法前に比較して有意に減少していた。さらに、パルス療法 21 日目には IFN-、TNF-、IL-6 の有意な減少が認められた。このサイトカインの変動はパルス療法が有効であった症例で顕著に認められる傾向が得られた。

(2) これまで TEN と SJS は皮膚のびらん、水疱の面積が異なる一連の病態と考えられてきた。しかし、本研究では sFasL は発症初期

のTENにおいて顕著に増加していたのに対して、この増加はSJSでは認められなかった。また、多種類のサイトカイン及びケモカイン測定の結果を、薬疹臨床病型（SJS、TEN、薬剤性過敏症候群など）を踏まえて解析したところ、SJSと初期に診断されて、その後TENに進展した群においては、sFasLに加えてIP-10、IL-6が著明に増加し、IL-2、IL-10が減少していた。SJSからTENに進展しなかった群では、IL-10、IFN- γ が上昇していた。一方、様々な自己免疫疾患、劇症1型糖尿病などの後遺症を残すことと経過が遷延することが特徴的であるDIHSでは、TNF- α 、IL-5、IL-10の増加がみられた。

(3) IL-17は自己免疫疾患発症において中心となるサイトカインであり、重症薬疹における関与も報告されてきており本研究においても測定を行った。その研究結果ではいずれのSJS/TEN、DIHSの臨床型とも有意な相関は認められなかった。むしろ、薬疹群のコントロールとしてサイトカインを検索したウイルス性発疹症で著明に上昇することが明らかになった。

<引用文献>

Valeyrie-Allanore L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *British Journal of Dermatology* 163:847-853, 2010.

Hirahara K, et al.: Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *Journal of American Academy of Dermatology* 69: 496-498, 2013.

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計22件)

Kato M, Kano Y, Sato Y, Shiohara T: Severe agranulocytosis in two patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Dermato-Venereologica*. 2016 Mar 30. 査読有

DOI: 10.2340/00015555-2420.

Kurata M, Kano Y, Sato Y, Hirahara K, Shiohara T: Synergistic effects of *Mycoplasma pneumoniae* infection and drug reaction on the development of atypical Stevens-Johnson syndrome in adults. *Acta Dermato-Venereologica*. 2016; 96(1):111-113. 査読有

DOI: 10.2340/00015555-2180.

Kurata M, Horie C, Kano Y, Shiohara T: Pompholyx as a clinical manifestation suggesting increased serum immunoglobulin G (IgG) levels in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). *British Journal of Dermatology*. 2016; 174(3):681-683. 査読有

DOI: 10.1111/bjd.14200.

Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y: Crucial role of viral reactivations in the development of severe drug eruptions. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 49(2);192-202, 2015. 査読有

DOI: 10.1007/s12016-014-8421-3.

Horie C, Kano Y, Mitomo T, Shiohara T: Possible involvement of *Mycoplasma fermentans* in the development of acute genital ulcers (Lipschutz ulcers) in three young females. *JAMA Dermatology*.

2015;151(12):1388-1389. 査読有
DOI:10.1001/jamadermatol.2015.2061.
倉田麻衣子, 平原和久, 五味方樹, 狩野葉子, 塩原哲夫: 粘膜症状を強く認めた Mycoplasma 感染による Stevens-Johnson 症候群の 2 例. 臨床皮膚科. 69(10);777-781,2015. 査読無
<http://www.igaku-shoin.co.jp/journalPortal.do?journalPortalId=412>
狩野葉子: 皮膚 ステーブンス・ジョンソン症候群を中心に. ファルマシア. 51(9): 871-873, 2015. 査読無
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/faruawpsj/-char/ja/>
Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T; SJS/TEN Study Group. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Journal of Dermatology. 2015; 42(8): 768-777. 査読有
DOI: 10.1111/1346-8138.12925.
Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T: Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions(ASCAR). Journal of

Dermatology. 42(3):276-282, 2015. 査読有

DOI: 10.1111/1346-8138.12770.

佐藤洋平, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 肺真菌症患者に生じた急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)の 1 例. 臨床皮膚科 68(10);775-780,2014. 査読無

<http://www.igaku-shoin.co.jp/>

狩野葉子: 重症薬疹の予後 重症薬疹の診断と治療 アップデート. アレルギー・免疫 21(8): 1248-1254, 2014. 査読無

<http://mv.ezproxy.com.ezproxy.kyorin-u.ac.jp/>

Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T: The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. Allergy 69(6): 798-805, 2014. 査読有

DOI: 10.1111/all.12410.

Shiohara T, Takahashi R, Ushigome Y, Kano Y: Regulatory T cells in severe drug eruptions. Current Immunology Reviews. 10(1): 41-50, 2014. 査読有
DOI: 10.2174/1573395510666140616234723.

狩野葉子: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の治療と管理. アレルギーの臨床 34(4): 92-95,2014. 査読無

<http://www.hokuryukan-ns.co.jp/>

[学会発表](計 32 件)

狩野葉子: 薬疹 SJS/TEN の臨床と治療. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2015.11.22. 島根県民会館(島根県・松江市)

倉田麻衣子, 狩野葉子, 塩原哲夫: 粘膜疹を伴い単純ヘルペスウイルス(HSV)の再活性化を認めたアロプリノールによ

る薬剤過敏症症候群(DIHS)の1例. 第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2015.11.20-22. 島根県民会館(島根県・松江市)

Kano Y: Symposium: Life-threatening drug reactions. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS/DRESS). The 23rd World Congress of Dermatology, June 13, 2015, Vancouver (Canada)

Kano Y, Ushigome Y, Sato Y, Horie C, Shiohara T: Short- and long-term complications and sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. International Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction. 9th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions (iSCAR 2015), June 8, 2015. Vancouver (Canada)

狩野葉子: 教育講演 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の続発症について: 予後調査結果を含めて, 重症薬疹 What's new? 第114回日本皮膚科学会総会, 2015.5.30. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

倉田麻衣子, 水川良子, 佐藤洋平, 狩野葉子, 塩原哲夫: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 教室例の解析. 第114回日本皮膚科学会総会, 2015.5.30. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

三友貴代, 堀江千穂, 早川順, 水川良子, 狩野葉子, 塩原哲夫: Mycoplasmaが関与したと考えられた急性陰門潰瘍. 第859回東京地方会(城西地区), 2015.1.17. 興和ホール(東京都・中央区)

佐藤洋平, 三友貴代, 狩野葉子, 塩原哲夫: プレドニゾロン内服自己中断後

に増悪した Stevens-Johnson 症候群(SJS)の一例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2014.11.21-23. 仙台国際センター(宮城県・仙台市)

倉田麻衣子, 堀江千穂, 早川順, 狩野葉子, 塩原哲夫: 免疫グロブリン上昇に伴い、汗疱を生じたテグレトールによる薬剤性過敏症症候群. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2014.11.21-23. 仙台国際センター(宮城県・仙台市)

成田陽子, 堀江千穂, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: サイトメガロウイルス感染症を合併した水疱性類天疱瘡 教室例の検討. 第854回東京地方会(城西地区), 2014.6.21. 興和ホール(東京都・中央区)

Kano Y, Kurata M, Sato Y, Shiohara T: Mycoplasma pneumoniae infection for the development of Stevens-Johnson syndrome. German-Japan-Society for Dermatology Post Congress Meeting, June 14-16, 2014. Munich (Germany)

Kurata M, Sato Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T: Sequential herpesvirus reactivations similar to graft-versus-host disease (GVHD) in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). German-Japan-Society for Dermatology Post Congress Meeting, June 14-16, 2014. Munich (Germany)

Kano Y, Ushigome Y, Horie C, Mizukawa Y, Shiohara T: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) observed in the setting of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug

reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS), The 6th Drug Hypersensitivity Meeting (DHM6), April 12, 2014. Bern, (Switzerland)

倉田麻衣子, 水川良子, 徳山道生, 狩野葉子, 塩原哲夫: 带状疱疹(HZ)の発症部位とHSV抗体の関連 当科入院症例の解析. 第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2014.2.16. 東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

佐藤洋平, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)回復後に無痛性甲状腺炎を続発した1例. 日本皮膚科学会 第852回東京地方会(城西地区), 2013.12.21. 興和ホール(東京都・中央区)

倉田麻衣子, 平原和久, 佐藤洋平, 堀江千穂, 狩野葉子, 塩原哲夫: ラモトリギンによる薬疹 教室例の解析. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 2013.12.1. ホテル日航金沢(石川県・金沢市)

平原和久, 佐藤洋平, 倉田麻衣子, 堀江千穂, 五味方樹, 狩野葉子, 塩原哲夫: 重症薬疹(DIHS/SJS/TEN)における治療経過中のサイトメガロウイルスの検討. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 2013.11.30. ホテル日航金沢(石川県・金沢市)

Kano Y. Long-term outcome of patients with DIHS/DRESS in a single institution. 8th International congress on cutaneous adverse drug reactions, 2013.11.16. Taipei (Taiwan)

Horie C, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. DIHS/DRESS presenting a variety of symptoms caused by cytomegalovirus reactivation. Pre-meeting 8th

international congress on cutaneous adverse drug reactions meeting, November 15, 2013. Taipei (Taiwan)
Kano Y, Shiohara T. Therapeutic guidance of SCAR (SJS/TEN, DRESS/DIHS) from Japan. Pre-meeting 8th international congress on cutaneous adverse drug reactions meeting, November 15, 2013. Taipei (Taiwan)

〔図書〕(計2件)

狩野葉子: 結節性紅斑. 皮膚疾患最新の治療 2015-2016. 渡辺晋一, 古川福実編, 東京, 南江堂, 2015.1.25, p56.

Descamps V, Tohyama M, Kano Y, Shiohara T: HHV-6A and HHV-6B in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. In: Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7, Diagnosis and clinical management. 3rd Ed. Flamand L, Lautenshlager I, Krueger G, Abrashi D, eds. Elsevier, New York. 2014, p.179-200.

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

狩野 葉子 (KANO, Yoko)
杏林大学・医学部・客員教授
研究者番号: 20142416

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: