

## 論文内容要旨 (乙)

論文題名 : TNF- $\alpha$  as a useful predictor of human herpesvirus-6 reactivation and indicator of the disease process in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

(薬剤性過敏症症候群において TNF- $\alpha$  は病勢を反映し、ヒトヘルペスウイルス 6 再活性化の予測因子となり得る)

掲載雑誌名 : Journal of Dermatological Science 2014 年 掲載予定  
(DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.01.007)

内科系皮膚科学 宇野 裕和

### (論文審査の要旨)

背景 : 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) は薬剤内服開始から症状発現までの期間が 2~6 週間と通常の薬疹に比べて長いこと, 症状が遷延化すること, human herpes virus (HHV)-6 などのヘルペス属ウイルスの再活性化が認められること, 白血球増多・好酸球増多や異型リンパ球の出現等の血液学的異常, 肝機能障害等が特徴的である. DIHS の死亡率は 2-14%とされ Stevens-Johnson syndrome (SJS) と中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrosis: TEN) の中位を占め, HHV-6 や cytomegalovirus (CMV) など再活性化されたウイルスによる臓器障害が主な死因となる. しかしながら DIHS の病勢を反映する因子, ウイルスの再活性化を惹起する因子について十分な検討はなされていない.  
方法 : 2001 年~2013 年までに昭和大学病院で経験した DIHS 20 例を原因

薬，発疹型，血液検査所見，ヘルペス属ウイルス再活性化の時期について検討した。DIHS 14 例を対象に血清 TNF- $\alpha$ ，IL-6，IL-13，CRP，LDH を治療前後に測定し，多形紅斑（erythema multiforme:EM）型薬疹 7 例，SJS/TEN 4 例と比較検討した。DIHS 群に関しては HHV-6 再活性化時にも各項目について検討した。

結果：DIHS 群の原因薬剤はカルバマゼピン（11 例）とアロプリノール（3 例）であった。HHV-6 の再活性化がみられた症例は 20 例中 13 例，うち 10 例で血清中に HHV-6 DNA を検出した。DIHS 群のみで TNF- $\alpha$ （ $P=0.0418$ ），CRP（ $P=0.0001$ ），LDH（ $P=0.0026$ ）が治療と平行して有意に減少した。HHV-6 再活性化時期には上昇しなかった。DIHS 群は EM 群と比し治療前の IL-6 が高値であった（ $P=0.0439$ ）。DIHS 症例で HHV-6 の再活性化がみられた群とみられない群を比較すると，治療前の TNF- $\alpha$  値（ $P=0.0220$ ），CRP 値（ $P=0.0264$ ），LDH 値（ $P=0.0341$ ）が再活性化のみられた群で有意に高かった。今回の検討から HHV-6 の再活性化を予測する TNF- $\alpha$  の閾値は 12 pg/ml であり，8 例がそれを満たしていた。IL-13 は全症例で検出感度以下であった。

結論：本研究から DIHS において TNF- $\alpha$  が病勢を反映するバイオマーカーとして有用であり，HHV-6 再活性化の予測因子ともなり得ることが示唆された。さらに発症早期の IL-6 値は DIHS と EM 型薬疹の鑑別に役立つと考えられた。