リンパ球幼若化試験（DLST）

東邦大学医療センター大橋病院皮膚科講師
福　田　英　嗣
（聞き手　池脇克則）

薬物中毒や薬疹に使用される「リンパ球幼若化試験」（DLST）の信用度（信頼度）についてご教示ください。

使用したことのない薬剤が陽性に出たり、PCショックを何度も発症している患者が陰性のこともあり、信頼度に疑問があります。また、リンパ球は最低何個あれば検査可能でしょうか。

＜北海道勤務医＞

池脇　福田先生、今回は薬剤アレルギーに関しての質問をいただきました。

薬剤アレルギー、即時型、遅延型、いろいろあると思うのですけれども、薬疹ですとか中毒、多くは肝障害だと思いますけれども、そういった場合にどうやって原因の薬剤を同定していくかということで、リンパ球幼若化試験、いわゆるDLSTのちょっと突っ込んだ質問をいただいています。

私が知る範囲では、そういったときにやる検査としては、DLST以外にも、パッチテストとか、あるいは症状にもよりますが、いわゆるチャレンジ試験とか、幾つかあるように思うのですけれども、どういうときにどういうものをやるのか、まずこのあたりを先生に、整理していただきたいのですが。

福田　薬疹の原因薬を同定する検査には、DLSTやパッチテスト、内服誘発試験などがありますが、in vitro検査ということで、DLSTはまず行う検査の一つだと考えています。パッチテストや内服誘発試験のほうが陽性率は高く出ますが、それらの検査で新たな感作をさせてしまうことや、症状が再燃することがありますので、我々はDLSTを最初に行っています。

池脇　確かに、患者さん自身の体を使うというのは、症状を再燃させる、再発させるという意味では、安全性ということから考えると、DLSTの大き

なメリットだということになりますね。

DLST、私自身も以前に勉強した記憶があるのですけれども、原理も含めてちょっとぼやけてしまっているのですが、そこに関してはどうでしょう。

福田　まず、DLSTは原因薬剤に感作されたT細胞が、in vitroで抗原である薬剤を認識して、特異的に増殖し、それをDNA合成の増加を指標としてみる検査です。

原理は、被験者の末梢血中からリンパ球や単球などの単核細胞を分離し培養します。その際に、被疑薬を様々な濃度で添加して細胞を刺激し、最後の段階で^{3}H-thymidineを加えます。添加した薬剤に感作されていると、リンパ球が刺激され増殖し、リンパ球が増殖する際に^{3}H-thymidineが取り込まれます。その取り込まれた量をcount per minute（cpm）で表します。

池脇　そうすると、これは単純にプラスマイナスというよりも、どのくらい取り込まれるかという数字が出ることになるわけですね。

福田　はい。プラスマイナスではなく、取り込まれた量が数字として表示されます。

池脇　これは原因となる薬剤がリンパ球を刺激して増殖する際には、サイトカインなどが関与しているのでしょうか。

福田　今指摘されていますのはインターロイキン２、４、５などが関与するといわれています。

池脇　これはあとからまた触れられるかもしれませんけれども、そういった患者さんがいて、いつ検査をやるのでしょうか。

福田　薬疹にはいろいろな病型がありますので、病型によっても多少異なりますが、最も頻度が高いタイプである播種状紅斑丘疹型や重症型であるStevens-Johnson症候群（SJS）型、toxic epidermal nencrolysis（TEN）型などは、発症初期から１週間以内が陽性に出やすいと指摘されています。注意すべき病型には薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）があり、DIHSは８週以降に陽性が出ることがありますので、初期に陰性だからといって否定はできないということになります。

池脇　確認ですけれども、これは一つひとつの薬剤をリンパ球と反応させるということで、いわゆるキャンディデートの薬が増えれば、血液の必要量も増えるのか、また、プラシーボをコントロールにするのでしょうか。

福田　被疑薬が増えると必要な血液量も増加します。コントロールは、薬剤を添加しない群を陰性コントロールとします。陰性コントロール群でも若干リンパ球は増殖しますので、陰性コントロール群での増殖の際に取り込まれた^{3}H-thymidine量（cpm）と、薬剤を添加した群での取り込み量（cpm）

の割合をstimulation index（SI）値として表します。判定の仕方は、欧米ではSI値が２～３以上を陽性と取りますが、本邦ではその値に100を掛けてパーセント表示し、180％以上を陽性としています。

池脇　白血球が少ないと、血液量もそれなりに増えてくる。これは質問の一番最後の部分ですが、リンパ球は最低何個あれば検査可能でしょうか。そういう値とちょっと関連しているかと思うのですけれども、患者さんの白血球数との関連はどうなのでしょう。

福田　一応理論上は、白血球が少なくても、多量に採血をすれば検査可能ですが、通常はリンパ球が30％ぐらいで1,200～1,500個ぐらいあれば検査可能です。

池脇　リンパ球に薬を加えるということで、薬を砕くとか、何かの処置は必要なのですね。

福田　通常、被疑薬を粉砕や超音波破砕し、溶解します。水溶性薬剤に関しては、溶解可能なので培養できますが、中には、坐薬やシロップ剤などの水溶性薬剤でないものに関しては検査ができない場合もありえます。

池脇　次にお聞きしたいのは、陽性率や検査の信用度ですね。一般的に感度ですとか特異度ということになると思うのですけれども、そのあたりに関してはいかがですか。

福田　本邦で報告されたDLSTの陽性率は、約50％です。他施設で調べられたデータでも、40～50％ぐらいの陽性率になっています。

池脇　印象としては、ちょっと低いかなという感じがしますけれども、どうでしょう。

福田　先ほどお話ししましたように、検査時期の問題が関係していると思われます。

DIHSのように発症から時間が経過して陽性に出てくるタイプや、播種状紅斑丘疹型でも発症初期は陰性で時間が経過して陽性になるケースもありますから、実際は検査を数回行うことが可能であれば、陽性率は上がってくると考えられます。

また、薬剤自体が白血球の増殖能に直接影響する抗腫瘍薬や免疫抑制薬、インターフェロンαやβなどは細胞毒性などから偽陰性になることがあり、注意が必要です。

中にはリンパ球そのものを刺激してしまうIL-２や、レドックス機能で非特異的にリンパ球を増殖するSH基を持つ薬剤（ブシラミンやチオプロニンなど）では、偽陽性が生じることがあります。

池脇　そうすると、薬によって、高く出たり、低く出たりすることもあるということを一応念頭に置いてということになりますね。

皮疹に関して、皮疹のタイプによって、陽性率は変わってくるのでしょうか。

表　各病型におけるDLSTの陽性率

	陽性（例）	陰性（例）	陽性率
播種状紅斑丘疹型	105	105	50.0%
多形紅斑型	50	79	38.7%
SJS型	92	46	66.7%
TEN型	99	61	61.9%
DIHS	134	53	71.6%
固定薬疹	36	95	27.5%
蕁麻疹型	6	13	31.6%
扁平苔癬型	36	48	42.8%
紅皮症型	33	31	51.6%
急性汎発性発疹性膿疱症	26	19	57.8%
膿疱型	15	23	39.5%
光線過敏症型	14	26	35.0%
アナフィラキシー型	15	14	51.7%
湿疹型	18	16	52.9%
乾癬型	6	13	31.6%
水疱型	15	25	37.5%
エリテマトーデス型	3	10	23.1%
その他	102	120	45.9%
計	805	797	50.2%

（福田英三編：薬疹情報、福田皮膚科クリニック、福岡、第14版、2011により作成）

福田　様々な報告がありますが、多くの感作リンパ球が血中に存在すれば、陽性になりやすい傾向があり、例えば重症型であるDIHSや、TEN型、SJS型は陽性率が高い（**表**）。

池脇　重症型の場合は、患者さんの体を使う検査はちょっと危険ですね。

福田　そうですね。パッチテストや内服誘発試験では、新たな感作や症状の再燃を誘発してしまうことがあり、安全性に問題が出てきますので、そういう意味でもDLSTは非常に有用な検査だと思います。

池脇　疾患によってはステロイドを使われている方もいらっしゃって、当然影響を受けるということでよろしいですか。

福田　海外では0.2㎎/㎏以下で検査をしたほうがいいという報告があります。しかし、本邦では過去の報告を見てみますと、ステロイドを使用中では、陰性コントロールでの^{3}H-thymidineの取り込み量が低下する傾向が認められていますが、薬剤を投与した群でも同様に低下しますので、結果としてSI値はほとんど影響を受けないと指摘され

ています。したがって、ステロイドを使用中なので検査ができないということではないです。

池脇　使用したことのない薬剤が陽性に出る、あるいはPCショックを何度も発症している患者で陰性に出たりと信頼度に疑問があるということですが、この点に関してはどうでしょうか。

福田　まず、DLSTは遅延型の反応をみていますので、即時型反応のアナフィラキシーショックの場合は、あまり陽性になりません。

しかし、中には陽性と出るケースがあります。その理由としては、皮膚症状としては即時型が出ていても、遅延型を含めた感作が成立している場合がありますので、その場合は陽性と出るケースがあります。

池脇　もう１点の使ったことのない薬剤が陽性、これはどうなのでしょうか。

福田　通常は、使用したことのない薬剤で感作されていることはないので、陽性になることはないはずです。しかし、ウイルス感染症の際にリンパ球が増加し、増加したリンパ球の中に薬剤に交叉反応を示すリンパ球が存在した場合に、使用したことのない薬剤におけるDLSTが陽性と出る可能性があるということが指摘されています。

池脇　私、ずっと以前にやったときには、患者さんに費用を負担していただいた記憶があるのですけれども、今そのあたりはどうでしょう。

福田　その点が問題の一つでしたが、平成20年度からリンパ球幼若化検査（290点）というかたちで保険収載され、22年度から350点となっております。24年度からは名称が変更し、リンパ球刺激試験となっています。したがって、現在では患者さんの負担も軽減されています。

池脇　どうもありがとうございました。