

薬剤性過敏症症候群におけるステロイド治療がウイルスの再活性化に与える影響

分担研究者 佐山浩二 愛媛大学医学部皮膚科 教授
研究協力者 藤山幹子 愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学・准教授

研究要旨

薬剤性過敏症症候群は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹であり、ヒトヘルペスウイルス6やサイトメガロウイルスの再活性化を伴うことが特徴である。特にサイトメガロウイルスは、ときに局所あるいは全身性の感染症を引き起こし、生命予後に影響を与える。薬剤性過敏症症候群では、ステロイド薬の全身投与が有効であるが、ステロイド全身投与により生じる免疫抑制がウイルスの再活性化と抗ウイルス免疫に影響を与える可能性がある。本研究では、**DIHS** 症例において、ステロイド薬の投与方法と、ヒトヘルペスウイルス6、サイトメガロウイルスの再活性化との関係を検討した。その結果、ステロイド薬の早期十分量投与はヒトヘルペスウイルス6の再活性化を抑制するが、ステロイド薬の使用はサイトメガロウイルス再活性化を増強するという結果をえた。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（**DIHS**）は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹であり、経過が遷延するという特徴を示す。経過の遷延には、ヘルペスウイルス群、たとえばヒトヘルペスウイルス6（**HHV-6**）やサイトメガロウイルスの再活性化が関与する。**HHV-6**の再活性化によりウイルス血症に至ると、発熱や肝障害の再燃を引き起こす。また、サイトメガロウイルスの再活性化は、ときに生命予後に関わる重大な感染症を引き起こし、**DIHS**の予後を決定する重要な因子となっている。

DIHSの治療にはステロイドの全身投与が有用である。ステロイドにより薬剤アレルギーの炎症反応が抑制されると、**DIHS**の症状は軽減する。しかし一方で、ステロイドにより引き起こされる免疫抑制が、ウイルスの再活性化へ影響することが予想される。

ヘルペスウイルスの再活性化に関連するバイオマーカーにはいくつか候補がある。我々はこれまで、血清中の **sIL-2R** が **DIHS** における **HHV-6** 再活性化の指標となる可能性を示してきた。また、サイトメガロウ

イルスの再活性化には、血清中の **TNF- α** が相関することがこれまでに報告されている。

そこで本研究では、**DIHS** において、ウイルスの再活性化がどのように変動するかを、バイオマーカーの観点を含め検討した。

B. 研究方法

対象は、**2016**年までの**15**年間に当科で**DIHS**と診断し治療した**20**症例を対象とした。これらの症例において、ステロイドの開始時期、初期量、総投与期間、および**HHV-6**とサイトメガロウイルスの再活性化について検討した。**HHV-6**とサイトメガロウイルスの再活性化の検討は、血液中の**DNA**を抽出しウイルス**DNA**を定量することで行った。

また、血清中の **sIL-2R**、**TNF- α** 、**sTNFR** を **ELISA** 法あるいは **CLEIA** 法で測定した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、診断と治療のために採取した検体を用いる研究であり、試料提供者に新たな危害を加える可能性は皆無であるが、その方法と研究内容は、愛媛大学医学部臨床倫理委員会にて「薬疹・

中毒疹のウイルス学的・免疫学的解析」の課題名で承認されている(承認番号 **1303010**号)。試料提供者からは、説明文書を用いて同意をえた。

C. 研究結果

20例の **DIHS**のうち、**7**例ではステロイド薬の投与を行っていなかった(**A**群)。ステロイドを投与した **13**例のうち **6**例では、発症 **6**日目までに体重 **1kg**あたり **1 mg**以上のプレドニゾロンが開始されていた(**B**群)。残り **7**例は、発症後 **7**日目以降にステロイドが開始、あるいは少量のステロイドで治療を開始されており **7**日目以降に増量されていた(**C**群)。この **3**グループでウイルスの再活性化状態を比較検討した。

(1)HHV-6の再活性化

A群、**C**群で **HHV-6**の再活性化検出率が高く、血液中のウイルス量も多い傾向があった。**B**群では、**HHV-6**の再活性化がみられない例が多く、検出できる例でもウイルス量は少なかった。

また、**HHV-6**の血中ウイルス量と血清中の **sIL-2R**には正の相関がみられた。**A**群、**C**群では **HHV-6**の再活性化を生じる発症後 **2**、**3**週目の **sIL-2R**は高値であったが、ステロイドを早期十分量投与した **B**群では低値であった。

(2)サイトメガロウイルスの再活性化

B群、**C**群でサイトメガロウイルスの再活性化検出率が高く、特に **C**群で血液中のウイルスが多かった。

TNF- α との相関ははっきりしなかったが、**TNF- α** の阻害効果を有する **sTNFR**が **B,C**群では低く、ステロイドの影響が考えられた。

D. 考察

HHV-6の再活性化には免疫抑制が関与するが、免疫低下状態にあるだけではウイルス血症に至らない。**HHV-6**は、活性化し

た **T**リンパ球に **CD134**をレセプターとして感染して増殖し、ウイルス血症となる。**DIHS**では、**DIHS**特有の免疫抑制で **HHV-6**の再活性化を生じ、さらに薬剤アレルギーによるリンパ球の活性化が、**HHV-6**に増殖の場を提供すると考えられる。発症後早期にステロイドを投与するとリンパ球の活性化は抑制され、**HHV-6**によるウイルス血症を生じなくなる。**DIHS**の早期十分量のステロイドは、臨床症状を抑制するのみならず、**HHV-6**の再活性化による症状の再燃をも抑制するといえる。

一方、サイトメガロウイルスの再活性化は、ステロイドの全身投与、免疫抑制剤投与、抗がん剤投与など種々の免疫抑制下で観察される。今回の検討において、**DIHS**においてもステロイドによる免疫抑制が、サイトメガロウイルスの再活性化と増殖に影響していると思われた。サイトメガロウイルスの再活性化には **TNF- α** の関与が考えられており、**TNF- α** の阻害効果のある **sTNFR**がステロイドにより低下することは、サイトメガロウイルスの再活性化のリスクを高める可能性がある。また、少数例での検討ではあるが、速やかにステロイド薬を減量すると **sTNFR**値は回復し、抗ウイルス薬を使用することなくサイトメガロウイルス血症が改善することを観察している。以上より、**DIHS**の急性期の治療後は、ステロイドの速やかな減量が望ましいと考えられる。

E. 結論

DIHSの治療指針はまだ検討段階にある。早期に十分治療を行い、必要がなくなれば減量を速やかに行うというステロイドの投与方法は、他の重症薬疹である **Stevens-Johnson**症候群、中毒性表皮壊死症の治療方針と同様である。重症薬疹におけるステロイド薬投与の考え方を一本化できる可能性を示唆する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1.論文発表

1. Oda F, Tohyama M, Murakami A, Kanno K, Sonobe N, Sayama K: **Bromoderma mimicking pyoderma gangrenosum caused by commercial sedatives. J Dermatol. 43:546-6, 2016.**
2. 杉山沙織、藤山幹子、宮脇さおり、佐山浩二：ニコランジルによる難治性口腔潰瘍の1例。日皮会誌 **126: 7-13, 2016.**
3. 藤山幹子：薬剤性過敏症症候群。JOHNS **32: 1585-1587, 2016**

著書。

1. 佐山浩二：11. 重症薬疹としての多形紅斑。薬疹の診断と治療 アップデート。塩原哲夫監修。P98-105. 大阪府，医薬ジャーナル社，2016
2. 藤山幹子：12. Stevens-Johnson症候群 / 中毒性表皮壊死症の臨床。薬疹の診断と治療 アップデート。塩原哲夫監修。P106-117. 大阪府，医薬ジャーナル社，2016
3. 藤山幹子: II 有害事象とその対策 4 皮膚障害・浮腫。古瀬純司監修。消化器がん化学療法, 31:7(臨時増刊) p277-282, 東京，日本メディカルセンター 2016.

2. 学会発表

1. 松本圭子、藤山幹子、八束和樹、佐山浩二：DPP-4 阻害剤を内服中に発症した水疱性類天疱瘡の3例。第63回日本皮膚科学会愛媛地方会学術大会，松山，平成28年3月27日。
2. 吉田諭、難波千佳、宮脇さおり、藤山幹子、近藤厚敏、佐山浩二:ミノマイシン長期投与により発症した血管炎の1例。第64回日本皮膚科学会愛媛地方会学術大会，松山，平成28年10月1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.その他

なし