

effects in axitinib-treated mice (Fig. 2D and E), it significantly inhibited the scratching behavior on day 5 (Fig. 2F). It indicates VEGF-A may govern pruritus through epidermal hyperinnervation, but not other known inflammation associated pruritogens at least in this model.

Taken together, our study suggests that the upregulation of VEGF-A in the IMQ-induced psoriasiform dermatitis mouse model promotes epidermal hyperinnervation. These findings suggest that VEGF-A may be involved in the pathophysiology of pruritus in psoriasis and that it may represent a potential new therapeutic target for cases of recalcitrant pruritic psoriasis.

Conflict of interest

None declared.

Acknowledgements

This work was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. We thank Ms. Hiromi Doi for her technical assistance. No additional external funding was received for this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.04.008>.

References

- [1] M. Tominaga, S. Ozawa, H. Ogawa, K. Takamori, A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis, *J. Dermatol. Sci.* 46 (2007) 199–210.
- [2] E. Guttman-Yassky, K.E. Nogales, J.G. Krueger, Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis—part I: clinical and pathologic concepts, *J. Allergy Clin. Immunol.* 127 (2011) 1110–1118.
- [3] G. Yosipovitch, A. Goon, J. Wee, Y.H. Chan, C.L. Goh, The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis, *Br. J. Dermatol.* 143 (2000) 969–973.
- [4] K. Taneda, M. Tominaga, O. Negi, S. Tengara, A. Kamo, H. Ogawa, et al., Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic, *Br. J. Dermatol.* 165 (2011) 277–284.
- [5] M. Canavese, F. Altruda, T. Ruzicka, J. Schaubert, Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis—a possible target for novel therapies? *J. Dermatol. Sci.* 58 (2010) 171–176.
- [6] C. Ruiz de Almodovar, D. Lambrechts, M. Mazzone, P. Carmeliet, Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system, *Physiol. Rev.* 89 (2009) 607–648.
- [7] M. Sondell, F. Sundler, M. Kanje, Vascular endothelial growth factor is a neurotrophic factor which stimulates axonal outgrowth through the flk-1 receptor, *Eur. J. Neurosci.* 12 (2000) 4243–4254.
- [8] L. van der Fits, S. Mourits, J.S. Voerman, M. Kant, L. Boon, J.D. Laman, et al., Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis, *J. Immunol.* 182 (2009) 5836–5845.
- [9] E.A. Susaki, K. Tainaka, D. Perrin, F. Kishino, T. Tawara, T.M. Watanabe, et al., Whole-brain imaging with single-cell resolution using chemical cocktails and computational analysis, *Cell* 157 (2014) 726–739.
- [10] Y.P. Xia, B. Li, D. Hylton, M. Detmar, G.D. Yancopoulos, J.S. Rudge, Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis, *Blood* 102 (2003) 161–168.

Lai San Wong^{a,b}

^aDepartment of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan, ^bDepartment of Dermatology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

Atsushi Otsuka*

Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Yasuo Yamamoto^{a,c}

^aDepartment of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan, ^cCentral Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco, Japan

Yumi Nonomura, Chisa Nakashima, Testuya Honda, Teruki Dainichi, Akihiko Kitoh, Saeko Nakajima

Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Satoshi Hirakawa

Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima**

Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

* Corresponding author.

** Corresponding author.

E-mail addresses: otsukamn@kuhp.kyoto-u.ac.jp (A. Otsuka), kaba@kuhp.kyoto-u.ac.jp (K. Kabashima).

Received 21 August 2015

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.04.008>

Letter to the Editor

Preferential expression of CD134, an HHV-6 cellular receptor, on CD4T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)



Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), also known as drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), refers to a particular type of severe cutaneous adverse

drug reaction associated with multiorgan involvement. The reactivation of human herpesvirus 6 (HHV-6) has been implicated in DIHS/DRESS [1–3]. CD134, also called OX40, was recently identified as a cellular receptor for HHV-6 [4]. Since HHV-6 has selective tropism for CD4T cells [5,6], we investigated whether CD134 is preferentially expressed on CD4T cells in DIHS.

Blood samples were obtained from 8 patients with DIHS (2 males and 6 females; median age: 69.5 years, range: 32–84), 2 with Stevens-Johnson syndrome (SJS) (1 male and 1 female; median age: 57.5 years, 66 and 49), and 10 with maculopapular exanthema

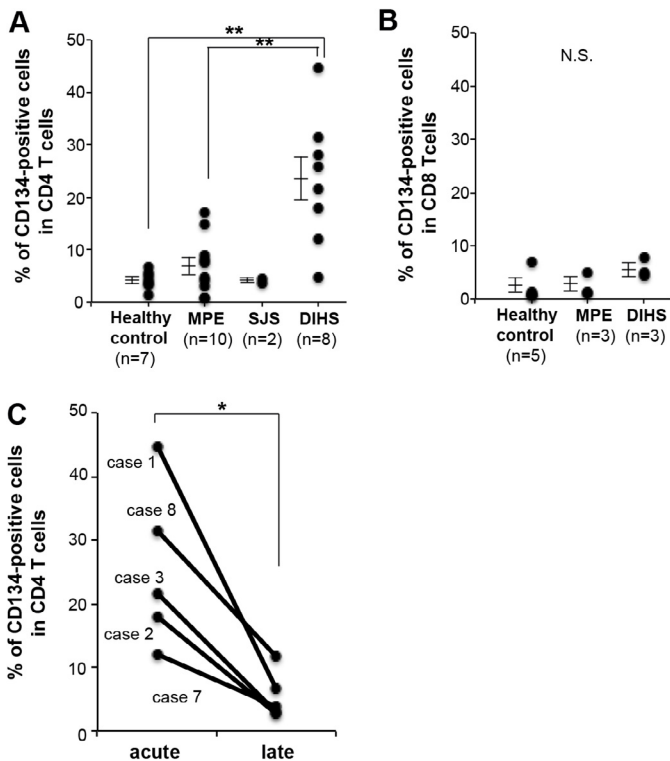


Fig. 1. Up-regulation of CD134 on CD4 T cells in DIHS patients at early time points. (A) A large percentage of CD134-expressing CD4 T cells were detected in DIHS, while that of CD134-expressing CD4 T cells was markedly less in SJS and MPE in the acute stage. Data were compared using the Mann-Whitney *U* test (** $p < 0.01$). The horizontal line indicates the mean value in each group (error bars, SEM). (B) No significant up-regulation of CD134 on CD8 T cells in the acute stage. The horizontal line indicates the mean value in each group (error bars, SEM). N.S., not significant, the Mann-Whitney *U* test. (C) The expression of CD134 decreased during the late stage of DIHS. Representative data of five DIHS patients are shown. * $p < 0.05$, the Wilcoxon Signed Rank Test.

(MPE) (3 males and 7 females; median age: 64 years, range: 25–89) (Supplementary Table). Blood samples in the acute stage were taken between 2 and 15 days after the onset of eruption in DIHS (average no. of days, 7.25), and on 3 and 6 days in SJS (average no. of days, 4.5), and between 1 and 7 days after the onset of MPE (average no. of days, 3.6). Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from whole blood by Ficoll density gradient centrifugation, and used for CD134 detection by flow cytometry and DNA isolation followed by real-time PCR to detect HHV-6 DNA copies. HHV-6 reactivation was confirmed in all eight subjects with DIHS (Supplementary Table).

A flow cytometric analysis on PBMCs in the acute stage detected a large percentage of CD134-expressing CD4 T cells, while the percentage of CD134-expressing CD4 T cells was markedly less in MPE and SJS (Fig. 1A). In patients with DIHS, the average percentages of CD134-positive cells among CD4 T cells were $23.3 \pm 4.35\%$ (mean \pm SEM, range: 4.75–44.8%), while in MPE and SJS, they were $7.01 \pm 1.74\%$ (0.83–17%), and $3.95 \pm 0.51\%$ (3.44 and 4.45), respectively, with no significant differences being observed from that in healthy controls ($4.16 \pm 0.65\%$ (1.38–6.66%)) (Fig. 1A). In contrast, CD134-expressing CD8 T cells did not increase in any of the groups tested (Fig. 1B). The average percentages of CD134-positive cells among CD8 T cells were $5.68 \pm 1.03\%$ (4.43–7.72%) in DIHS, $2.41 \pm 1.33\%$ (0.92–5.06%) in MPE, and $2.1 \pm 1.24\%$

(0.63–7.02) in healthy controls (Fig. 1B). Prior systemic steroid treatments did not affect the expression of CD134 on CD4 T cells (Supplementary Table). The average percentages of CD134-expressing CD4 T cells in DIHS patients with or without prior steroid treatments were $31.48 \pm 6.9\%$ ($n = 3$) and $18.39 \pm 4.75\%$ ($n = 5$), respectively.

We subsequently investigated the kinetics of CD134 expression during the course of the disease. Blood samples were taken at various times after the onset of eruption from five DIHS patients. CD134 was up-regulated early in the course of the disease and was then down-regulated (Fig. 1C). The average percentage of CD134-positive cells among CD4 T cells in the late stage after skin eruptions disappeared was $2.95 \pm 1.32\%$, with a range of 2.72–11.7%, in DIHS (Fig. 1C). The proportion of CD4 T cells expressing CD134 increased in DIHS at the early stage of the disease, suggesting that CD4 T cells become permissive for HHV-6 infection at the onset. Since the slight up-regulation of CD134 was observed in some patients with MPE (Fig. 1A), CD134 up-regulation may not be absolutely unique to DIHS. The up-regulation of CD134 may be necessary for CD4 T cells to become ready for HHV-6 entry in DIHS. Since HHV-6 has been reported to latently infect monocytes/macrophages [7], latently infected HHV-6 in monocytes/macrophages may become reactivated during the early phase of DIHS, leading to virus production. Infectious viruses may then infect CD4 T cells via CD134 and start replicating.

CD134 is known to be a co-stimulatory receptor and transiently expressed on activated CD4 and CD8 T cells [8]. Thus, the up-regulation of CD134 on CD4 T cells in DIHS patients may merely reflect the activation of CD4 T cells. To rule out the possibility that more CD4 T cells in DIHS are activated than in SJS and MPE and, thus, CD134 is just one among several activation markers, we assessed activation markers on CD4 T cells in DIHS, SJS, and MPE in the acute stage. We found that CD4 T cells in SJS and MPE were markedly activated because a larger percentage of CD69^{high} and CD62L^{low} CD4 T cells were detected (Fig. 2A–D). Since regulatory T (Treg) cells also express CD25, it was not possible to identify an activated conventional CD4 T cell population based only on the expression of CD25 (Fig. 2C). We also demonstrated that a large percentage of CD134-positive CD4 T cells exhibited up-regulated CD69 and CD25, and down-regulated CD62L in DIHS (Fig. 2E). Collectively, the results of activation markers (Fig. 2A–E) demonstrated that CD4 T cells in MPE, SJS, and DIHS were all activated, however, only DIHS patients exhibited the significant up-regulation of CD134 on CD4 T cells (Figs. 1A and 2A). These results suggest that the up-regulation of CD134 is not solely related to the activation of CD4 T cells and serves as a biomarker that correlates with the initiation of DIHS.

Finally, we determined what types of CD4 T cells expressed CD134 in patients with DIHS by examining the expression of FoxP3, the marker for Treg cells [9], in CD134⁺CD4⁺ cells in the acute stage. The results of the flow cytometric analysis revealed that approximately 10% of CD134-positive CD4 T cells expressed FoxP3, suggesting that CD134-expressing CD4 T cells were a heterogeneous population with most cells being non-Treg cells (Fig. 2E, 2F). These results indicate that CD134-expressing CD4 T cells were composed of Treg cells and conventional CD4 T cells in patients with DIHS, and HHV-6 may infect both subpopulations of CD4 T cells in DIHS. Recent study suggests that the clinical manifestations of DIHS/DRESS is mediated by virus-specific CD8 T cells [10], while our study shows that CD4 T cells also play important roles in the pathogenesis of DIHS, probably by facilitating the spread of HHV-6.

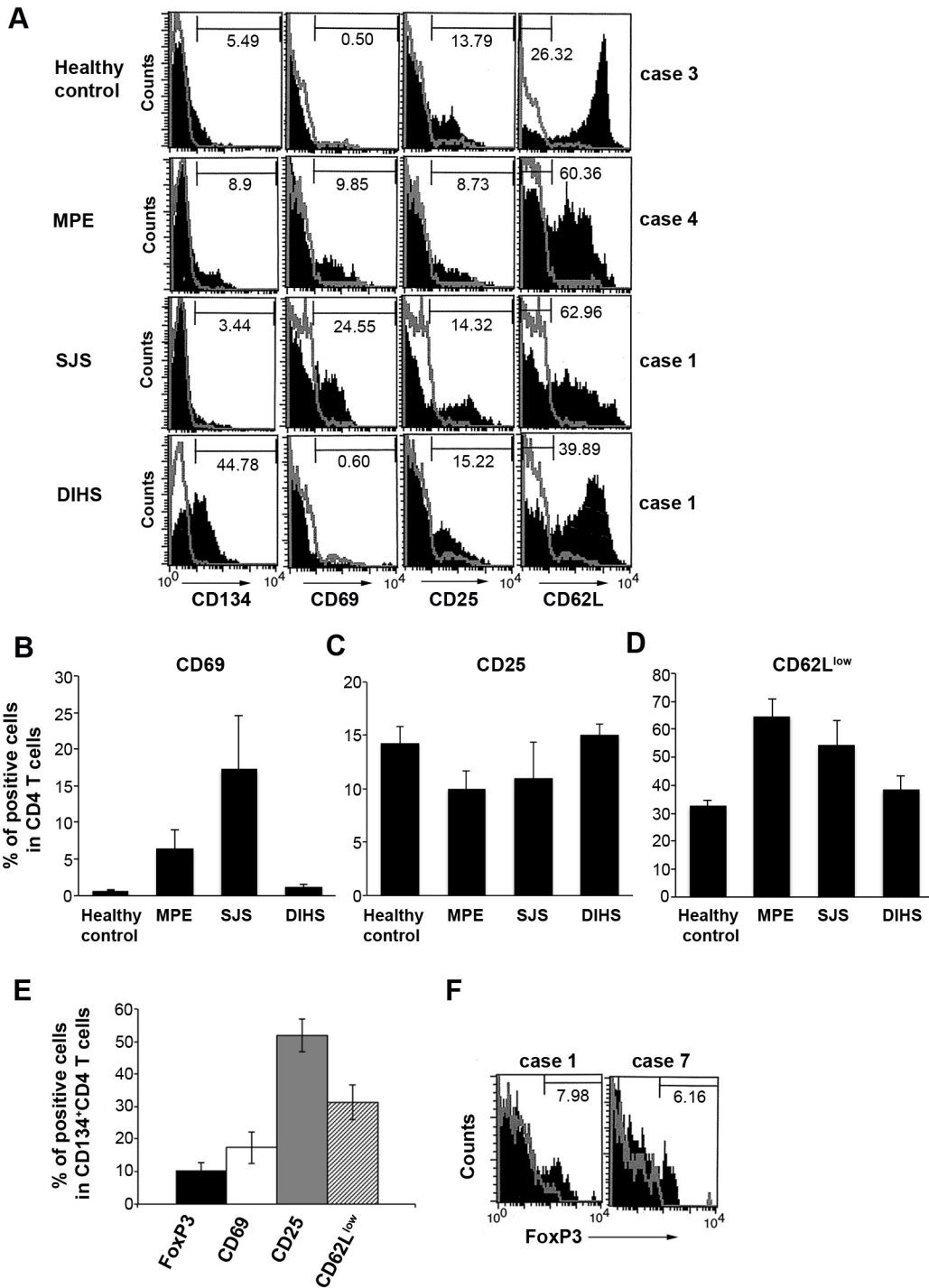


Fig. 2. CD4 T cells in MPE, SJS, and DIHS were activated, whereas only those in DIHS strongly up-regulated CD134. (A) The expression of activation markers on CD4 T cells. Representative results from healthy controls and patients with MPE, SJS, and DIHS in the acute stage are shown. PBMCs were stained for CD3, CD4, CD134, CD69, CD25, and CD62L and analyzed by flow cytometry. Cells were gated on CD3⁺CD4⁺ (CD4 T cells) within the lymphocyte gate. The thin line represents isotype control staining and numbers in the histograms indicate the percentage of positive cells for CD134, CD69, and CD25 or negative cells for CD62L. (B–D) The average percentages of CD69^{high} cells (B), CD25^{high} cells (C), and CD62L^{low} cells (D) are shown (Healthy control, n = 4; MPE, n = 8; SJS, n = 2; DIHS, n = 3). Cells were gated on CD3⁺CD4⁺ (CD4 T cells) (error bars, SEM). (E) The average percentage of positive cells for FoxP3, CD69, and CD25 and negative cells for CD62L (indicated as CD62L^{low}) from five patients with DIHS are shown. Cells were gated on CD134⁺CD4⁺ cells (error bars, SEM). (F) The expression of FoxP3 on CD134-expressing CD4 T cells in DIHS. Cells were gated on CD134⁺CD4⁺ cells. Data shown are representative of two patients with DIHS. The thin line represents isotype control staining and numbers in the histograms indicate the percentage of positive cells.

Funding sources

This study was supported in part by Health and Labor Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan and Grant-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) to H.A.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgment

We thank Ayako Yamamoto for her technical assistance.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.05.001>.

References

- [1] V. Descamps, F. Bouscarat, S. Laglenne, E. Aslangul, B. Veber, D. Descamps, J.L. Saraux, M.J. Grange, M. Grossin, E. Navratil, B. Crickx, S. Belaich, Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome, *Br. J. Dermatol.* 137 (1997) 605–608.
- [2] Y. Suzuki, R. Inagi, T. Aono, K. Yamanishi, T. Shiohara, Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome, *Arch. Dermatol.* 134 (1998) 1108–1112.
- [3] M. Tohyama, Y. Yahata, M. Yasukawa, R. Inagi, Y. Urano, K. Yamanishi, K. Hashimoto, Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6, *Arch. Dermatol.* 134 (1998) 1113–1117.
- [4] H. Tang, S. Serada, A. Kawabata, M. Ota, E. Hayashi, T. Naka, K. Yamanishi, Y. Mori, CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110 (2013) 9096–9099.
- [5] P. Lusso, B. Ensoli, P.D. Markham, D.V. Ablashi, S.Z. Salahuddin, E. Tschachler, F. Wong-Staal, R.C. Gallo, Productive dual infection of human CD4+ T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6, *Nature* 337 (1989) 370–373.
- [6] K. Takahashi, S. Sonoda, K. Higashi, T. Kondo, H. Takahashi, M. Takahashi, K. Yamanishi, Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus, *J. Virol.* 63 (1989) 3161–3163.
- [7] K. Kondo, T. Kondo, T. Okuno, M. Takahashi, K. Yamanishi, Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages, *J. Gen. Virol.* 72 (1991) 1401–1408.
- [8] M. Croft, T. So, W. Duan, P. Soroosh, The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease, *Immunol. Rev.* 229 (2009) 173–191.
- [9] N. Ohkura, Y. Kitagawa, S. Sakaguchi, Development and maintenance of regulatory T cells, *Immunity* 38 (2013) 414–423.
- [10] D. Picard, B. Janela, V. Descamps, M. D'Incan, P. Courville, S. Jacquot, S. Rogez, L. Mardivirin, H. Moins-Teisserenc, A. Toubert, J. Benichou, P. Joly, P. Musette, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response, *Sci. Transl. Med.* 2 (2010) 46ra62.

Fumi Miyagawa, Yuki Nakamura, Kazuya Miyashita, Hiroshi Iioka, Yukiko Himuro, Kohei Ogawa, Chizu Nishimura, Mitsuko Nishikawa, Yasuhiro Mitsui, Yumiko Ito, Rie Ommori
Department of Dermatology, Nara Medical University School of Medicine, Nara 634-8522, Japan

Yasuko Mori
Division of Clinical Virology, Center for Infectious Diseases, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe 650-0017, Japan

Hideo Asada*
Department of Dermatology, Nara Medical University School of Medicine, 840 Shijo, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

* Corresponding author.

E-mail address: asadah@narmed-u.ac.jp (H. Asada).

Received 24 December 2015

Received in revised form 6 April 2016

Accepted 2 May 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.05.001>

Letter to the Editor

Similarities of dermoscopic findings in alopecia areata between human and C3H/HeJ mouse



Depending on the ethnic background and the worldwide regional difference, the prevalence of alopecia areata (AA) varies from 0.1 to 0.2% [1], with a calculated lifetime risk of 2% [2]. Recent studies using AA-prone genetic background mice have proposed mechanisms underlying its pathogenesis. In AA, hair follicle immune privilege is collapsed in association with enhanced MHC class I expression, and organ-specific autoimmune reactions against hair follicle autoantigens are induced by NKG2D⁺ cytotoxic CD8⁺ T cells [2,3]. However, treatment modalities based on these findings are still limited, and more fundamental studies are prerequisite.

The C3H/HeJ mouse is the most extensively studied rodent model of spontaneous AA-like disease. Although the alopecic lesion of C3H/HeJ mouse is not completely identical to human AA, they share several features, including clinical types (AA simplex, totalis, and universalis), wax and wane of disease activity, spontaneous hair loss and regrowth, hair fibre defect, peribulbar infiltration of lymphocytes, and good response to topical immunotherapy with squaric acid dibutylester [4]. Therefore, this model mouse has been used to investigate the immunological and genetic aspects of AA. Upon employment of the C3H/HeJ mouse,

hair researchers often face a question of whether hair loss lesions are AA or other hair loss conditions, typically trauma due to fighting between mice. Therefore, an easy and fast method to distinguish the AA lesions from others is greatly desired.

In humans, useful dermoscopic signs for pigmented skin tumors have been well established, and even in hair loss lesions, characteristic findings are depicted such as black dots, tapering hairs, broken hairs, yellow dots, and clustered short vellus hairs [5]. There have been three reports on application of dermoscopy to animal skin [6,7], but no study has been conducted for hair loss diseases. To use dermoscopy as a helpful tool for the diagnosis of murine AA, we investigated alopecic lesions of C3H/HeJ.

C3H/HeJ inbred mice spontaneously develop AA at a low frequency (approximately 20% by 12 months of age) [8]. To efficiently initiate AA, we therefore employed a novel method of transferring AA to male/female C3H/HeJ mice [9]. In this method, lymph node cells were prepared from C3H/HeJ mice bearing AA lesions and were cultured with a cytokine cocktail for 7 days. Recipient mice were administered intravenously with the cultured lymph node-derived cells and developed AA lesions at a high frequency. By using DermLight DL3 (3Gen, San Juan Capistrano, CA), we observed C3H/HeJ AA with reference to the known signs of human AA. Furthermore, we confirmed histopathological changes in each dermoscopic feature.



◆特集／薬疹 update と対処法
DiHS の発症機序

浅田秀夫*

Key words : ヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus), ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6), 再活性化 (reactivation), 薬剤性過敏症候群 (DiHS), 移植片対宿主病 (GVHD)

Abstract 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DiHS) は限られた薬剤で起こり, 発熱や多臓器障害を伴い, 薬剤投与開始から 3 週間以上経って遅発性に発症する重症型薬疹の 1 つである. この薬疹の最大の特徴は, ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6 ; HHV-6) に代表されるヒトヘルペスウイルスの再活性化を伴う点であり, DiHS は薬剤アレルギーとヒトヘルペスウイルス感染症の複合した新たな疾患として認識されている. DiHS におけるヘルペスウイルスの再活性化機構や, ヘルペスウイルスが病態形成に果たす役割についてはいまだ不明な点が多いが, 近年, Th2 型ケモカインの異常高値, 制御性 T 細胞の異常, T 細胞における HHV-6 受容体の発現亢進, GVHD との類似性など, DiHS の病態解明につながるいくつかの手がかりが得られてきている.

はじめに

ウイルスが薬疹の発症や経過に影響を及ぼすことは以前から知られている. 例えば, EB ウイルスによる伝染性単核症にアンピシリンを投与すると, しばしば薬疹が出現するが, この現象はアンピシリン疹として有名である. 近年, 多臓器障害を伴う重症薬疹の 1 つである薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DiHS) において, ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6 ; HHV-6) などのヘルペスウイルスの再活性化がみられることが明らかとなってきた¹⁾²⁾. すなわち, 薬疹は投与された薬剤によるアレルギー反応と考えられてきたが, その発症にウイルス感染が広く影響を及ぼしている可能性を示すデータが集積しつつある. しかし, ウイルスが薬疹の病態形成にいかなる役割を担っているのかについては, いまだ不明な点が多い. 本稿では

DiHS に焦点を当てて, ヘルペスウイルスの再活性化機序, ならびにウイルスの再活性化と病態との関わりについて解説を試みる.

DiHS とは

DiHS とは, 抗癌薬などの比較的限られた薬剤により引き起こされ, 発熱や多臓器障害を伴う重症型薬疹の 1 つである (表 1). 薬剤投与開始から 3 週間以上経って遅発性に発症し, 皮疹は紅斑丘疹型 (ときに多形紅斑型) に始まって紅皮症となることが多い. 皮疹だけでなく, リンパ節腫脹, 発熱, 異型リンパ球の出現や好酸球増多, 肝障害, 腎障害などの症状を認め, 原因薬剤中止後も, しばしば皮疹や臓器障害が遷延する. 近年, 発症後 2~4 週後に HHV-6 の再活性化を生じることが判明し, HHV-6 に続いてサイトメガロウイルス (CMV) の再活性化もしばしばみられることが知られるようになり, 薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した新たな病態として認識されるようになった (図 1)¹⁾²⁾.

* Hideo ASADA, 〒634-8522 橿原市四条町 840
奈良県立医科大学皮膚科学教室, 教授

表 1. 薬剤性過敏症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)) 診断基準 (2005)

<p>概念 高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2~3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。</p> <p>主要所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合紅皮症に移行する。 2. 原因薬剤中止後も 2 週間以上遷延する。 3. 38℃ 以上の発熱 4. 肝機能障害 5. 血液学的異常：a, b, c のうち 1 つ以上 <ol style="list-style-type: none"> a) 白血球増多 ($11,000/\text{mm}^3$ 以上) b) 異型リンパ球の出現 (5% 以上) c) 好酸球増多 ($1,500/\text{mm}^3$ 以上) 6. リンパ節腫脹 7. HHV-6 の再活性化 <p>典型 DIHS：1~7 すべて 非典型 DIHS：1~5 すべて、ただし 4 に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。</p> <p>参考所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原因薬剤は、抗痙攣剤、ジアフェニルスルフォン、サラソスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は 2~6 週間が多い。 2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。 3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。 4. HHV-6 の再活性化は、① ペア血清で HHV-6 IgG 抗体価が 4 倍 (2 管) 以上の上昇、② 血清 (血漿) 中の HHV-6 DNA の検出、③ 末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6 DNA の増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降 (21 日以降で可能な場合も多い) の 2 点にすると確実である。 5. HHV-6 以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EB ウイルスの再活性化も認められる。 6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

DiHS におけるヘルペスウイルスの役割

DiHS の経過中にみられる HHV-6 や CMV の再活性化が、DiHS の病態に実際にどのように関わっているのかについてはいまだ不明な点が多いが、いくつかの報告がみられる。

Tohyama らは、DiHS の原因薬剤により全身症状を伴う薬疹を発症した 100 症例について、HHV-6 再活性化群 (62 症例) と HHV-6 非再活性化群 (38 症例) に分けて比較検討した³⁾。その結果、再活性化群では発熱期間が有意に延長し、リンパ節腫脹、白血球増多、異型リンパ球出現、重篤な肝機能障害が高頻度に見られることが明らかになった。さらに、腎機能障害を伴った 10 症例、生命予後不良であった 5 症例は、全例が HHV-6 再活性化群に属していた。これらの結果は、HHV-6 の再活性化が DiHS の臨床症状の遅延化、重症化に密接に関連することを示している。また、DiHS の経過中に腎不全を発症した症例についての検討で、尿管上皮への HHV-6 の感染が

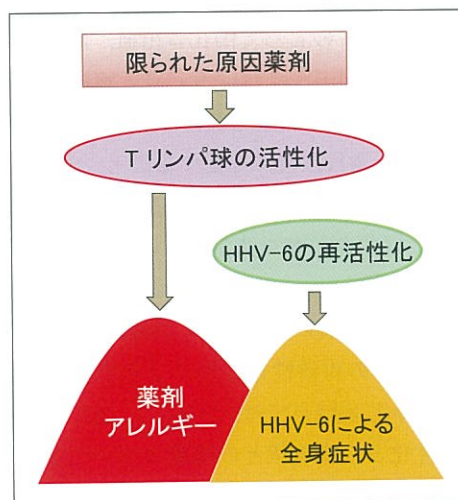


図 1. DiHS の病態仮説

DiHS では薬剤アレルギーに続いて HHV-6 の再活性化が引き起こされ、これが臨床症状の遅延化、重症化に関わっているものと考えられている。

明らかとなり、DiHS における腎障害に HHV-6 が直接関与している可能性が示されている (図 2)⁴⁾。

CMV の再活性化は DiHS の約 30% にみられ⁵⁾、HHV-6 と同じところか遅れて生じる。CMV の再

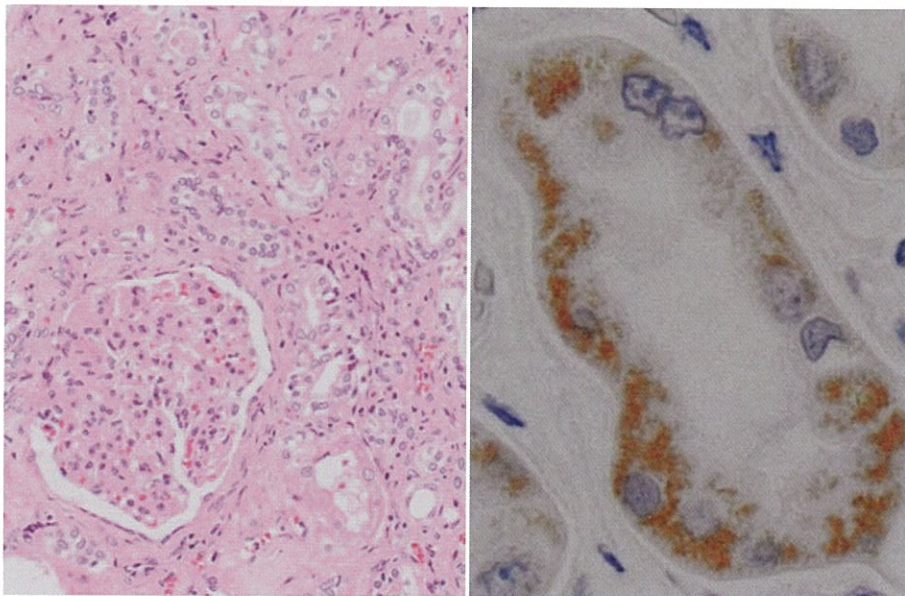


図 2. DiHS に合併した腎障害(文献 4 より引用改変) a|b
 a : HE 染色, 糸球体は比較的保たれているが, 尿細管上皮に変性が目立ち, 間質性腎炎の像を呈していた.
 b : 免疫染色にて, HHV-6 抗原が尿細管上皮に検出された.

活性化についても臨床症状との関連が示唆されており, 重篤なものとして消化管出血, 潰瘍が知られている⁶⁾⁷⁾. DiHS における CMV 感染症の特徴として, ① 高齢の男性患者に多いこと, ② DiHS 発症後 4~5 週目以後に発症すること, ③ HHV-6 再活性化時の HHV-6 DNA 量に関連すること, ④ しばしば生命予後を決定すること, などが報告されている⁶⁾.

DiHS では, HHV-6 や CMV 以外にも, HHV-7, EB ウイルスの再活性化を伴うことが報告されている. しかし現時点では, HHV-7, EB ウイルスの再活性化と臨床症状との関連については不明である.

DiHS の病態形成におけるケモカインの役割

近年, DiHS 急性期に血清 TARC(thymus and activation-regulated chemokine)値が著しく高値(平均 20,000 pg/mL 以上)を示すことが明らかになった(図 3-a)^{8)~10)}. TARC の著明な上昇は DiHS に特徴的で, 通常の紅斑丘疹型薬疹(maculopapular drug eruption; MPE)や Stevens-Johnson 症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)では

中等度の上昇を示すのみであった(平均約 2,000 pg/mL). TARC は Th2 型免疫反応を誘導するケモカインの 1 つで, 現在, アトピー性皮膚炎の重症度マーカーとして広く使用されている. Th2 細胞の誘導に加えて, 制御性 T 細胞(Treg)の増多を引き起こすケモカインとしても知られ¹¹⁾, また紅皮症状態では TARC の上昇がみられるとの報告がある¹²⁾. DiHS においては, しばしば紅皮症, 好酸球増多, Treg 増多がみられるが, これらの病態形成に TARC が関わっている可能性が示唆されている⁸⁾.

DiHS 後の自己免疫疾患と Treg

近年, DiHS の治癒後に, 甲状腺炎, 1 型糖尿病, 膠原病などの自己免疫疾患をしばしば生じることが明らかになってきている. Shiohara らのグループは, DiHS 急性期には Treg が著明に増加し機能も保たれているが, 臨床症状の回復とともに Treg の機能が低下してくるのを見いだした¹³⁾. この Treg の機能低下が, DiHS 回復後の自己免疫疾患の発症に密接に関わっているものと考えられている¹³⁾¹⁴⁾.

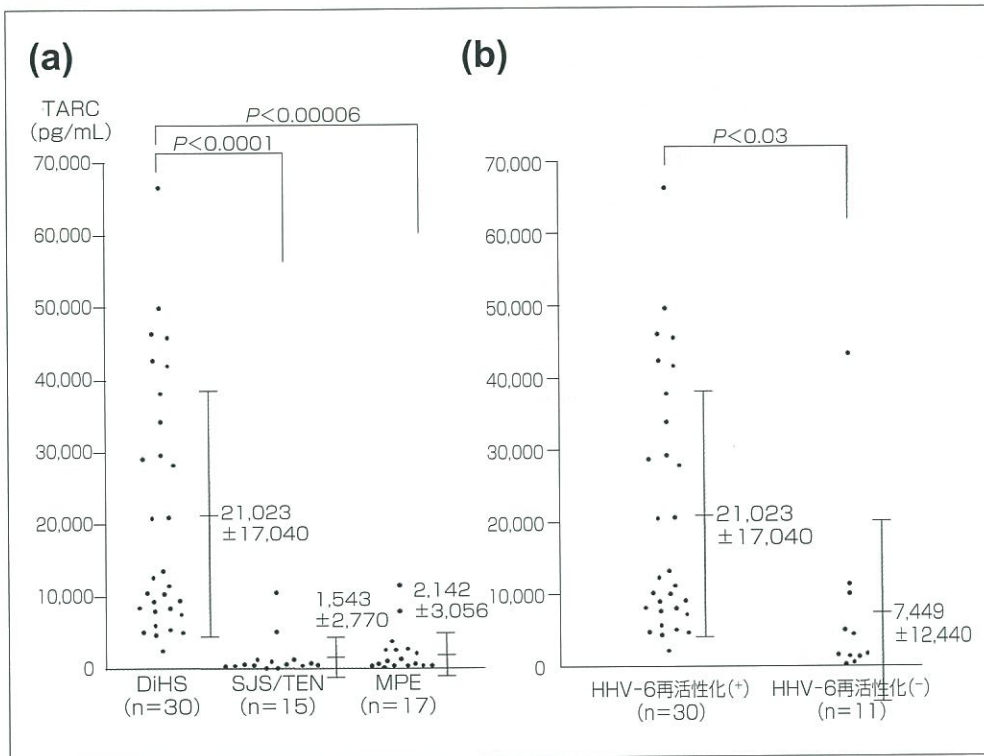


図 3. DiHS 急性期における血清 TARC の上昇(文献 9 より引用改変)

a : DiHS, SJS/TEN, MPE の急性期における血清 TARC 値の比較

b : HHV-6 の再活性化を伴った典型 DiHS と再活性化を伴わなかった DiHS 類似薬疹の急性期における TARC の比較

DiHS における HHV-6 の再活性化機序

1. HHV-6 再活性化と TARC

臨床的に DiHS が疑われた薬疹患者 41 症例について、HHV-6 再活性化を伴った群(30 症例)と HHV-6 再活性化を伴わなかった群(11 症例)に分けて、急性期の TARC 値を比較したところ、HHV-6 再活性化群において TARC が有意に高いことが判明した(図 3-b)⁹⁾。この結果は、TARC の上昇と HHV-6 再活性化との間になんらかの関連がある可能性を示している。現時点では推測の域を出ないが、TARC の上昇により Th2 細胞や Treg が誘導され、その結果生じた免疫変調が HHV-6 再活性化を誘発する可能性や、HHV-6 遺伝子がヒトのケモカインレセプターホモログをコードしていることから¹⁵⁾、ウイルス由来のケモカインレセプターに TARC が作用して再活性化を引き起こす可能性などが考えられる。

2. DiHS における HHV-6 レセプターの発現

生体内では HHV-6 は、単球や骨髄前駆細胞などに潜伏感染し、再活性化に伴い CD4⁺T 細胞に感染して増殖することが知られている(図 4)。近年、Mori らのグループは HHV-6 が CD134 分子を介して CD4⁺T 細胞に感染することを見だし、CD134 が HHV-6 のレセプターであることを明らかにした(図 5)¹⁶⁾。そこで、我々は DiHS 患者について CD4⁺T 細胞表面の CD134 の発現動態を経時的に解析した。その結果、DiHS 急性期に CD134 の発現が有意に亢進することが明らかになり、この CD134 の発現亢進が DiHS 急性期における HHV-6 の生体内での感染拡大に関わっているものと考えられた¹⁷⁾。

DiHS と GVHD の類似点

造血幹細胞移植後には移植片対宿主病(graft versus host disease ; GVHD)をしばしば合併するが、急性 GVHD では発熱や発疹がみられ、重症型

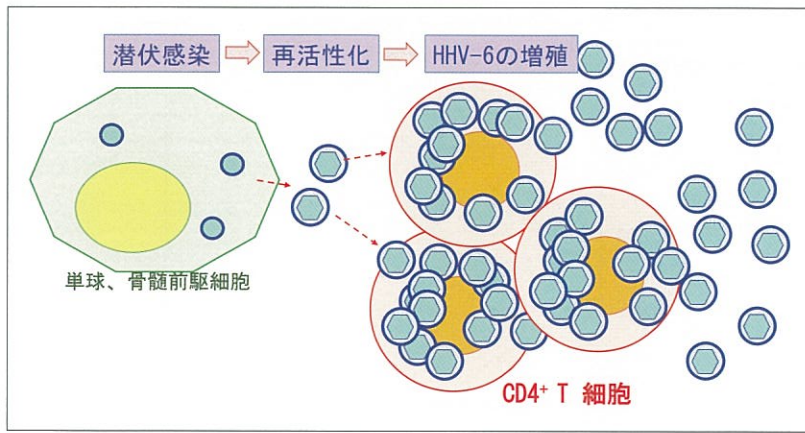


図 4.
HHV-6 再活性化のプロセス
生体内では HHV-6 は単球や骨髄前駆細胞などに潜伏感染しているが、再活性化すると CD4⁺T 細胞に感染して爆発的に増殖する。

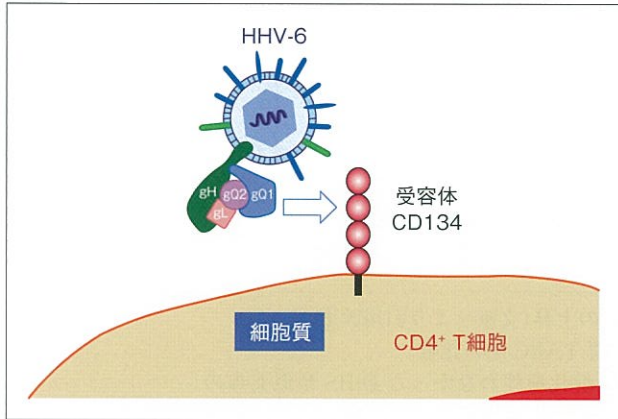


図 5. HHV-6 の T 細胞への感染機構
ウイルス粒子表面の糖タンパク複合体(リガンド)が CD4⁺T 細胞表面の CD134 分子(レセプター)に結合して細胞内に侵入し、増殖を開始する。

消退と血中 HHV-6 DNA レベルとの間に相関がみられた(図 6)。一方, GVHD を発症しなかった 5 例のうち HHV-6 DNA が検出されたのは 1 例のみで, また, HHV-6 以外のヒトヘルペスウイルスと GVHD との関連性はみられなかった。さらに, 発疹の出現に一致して, 血清中 IL-10 と可溶性 IL-2 受容体の上昇も認められた。以上のことから, 造血幹細胞移植後の GVHD の発症には HHV-6 の再活性化と IL-10 産生 T 細胞の活性化が密接に関わっているものと考えられた。

GVHD と DiHS の関係については, 皮疹部の Treg の動態に違いがみられるものの²⁷⁾, 発熱, 臓器障害, HHV-6 再活性化, IL-10 産生 T 細胞の活性化など多くの共通点があり, 両者の病態は極めて類似しているものと考えられる。

おわりに

1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて, 新しいヒトヘルペスウイルスとして HHV-6, HHV-7 が相次いで発見されたが, これらのウイルスが DiHS という重症薬疹の病態に関わっていることが, 我が国の橋本, 塩原らにより見いだされたことは記憶に新しい。この発見がブレイクスルーとなり, 古くから推測されていた「薬疹とヘルペスウイルスとの関わり」が改めてクローズアップされるようになった。しかし, DiHS におけるヘルペスウイルス再活性化の詳細な機構はいまだ不明であり, また, ヘルペスウイルスが DiHS の病態形成に果たす役割についてもよく分かっておらず, 今後解明すべき課題である。

では TEN と同様の臨床像を呈する。また, 移植後には, 体内に潜伏していたヒトヘルペスウイルスが再活性化しやすい状態になっていることが知られており, 造血幹細胞移植後の急性 GVHD とヒトヘルペスウイルス再活性化との関わりについては, 以前からさまざまな論議がなされてきた。特に HHV-6^{18)~21)} や CMV²²⁾²³⁾ の関与が報告されてきたが, 一方で, これらの報告を否定する論文もみられ²⁴⁾²⁵⁾, ウイルスの関与については不明な点が多かった。そこで, GVHD とヒトヘルペスウイルス再活性化との関連性を明らかにする目的で, 移植前および移植後経時的に, 末梢血中のヒトヘルペスウイルス (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV) DNA の定量が行われた²⁶⁾。その結果, 移植患者 15 例中, GVHD を発症した 10 例全例に HHV-6 の再活性化がみられ, さらに発疹の出現・

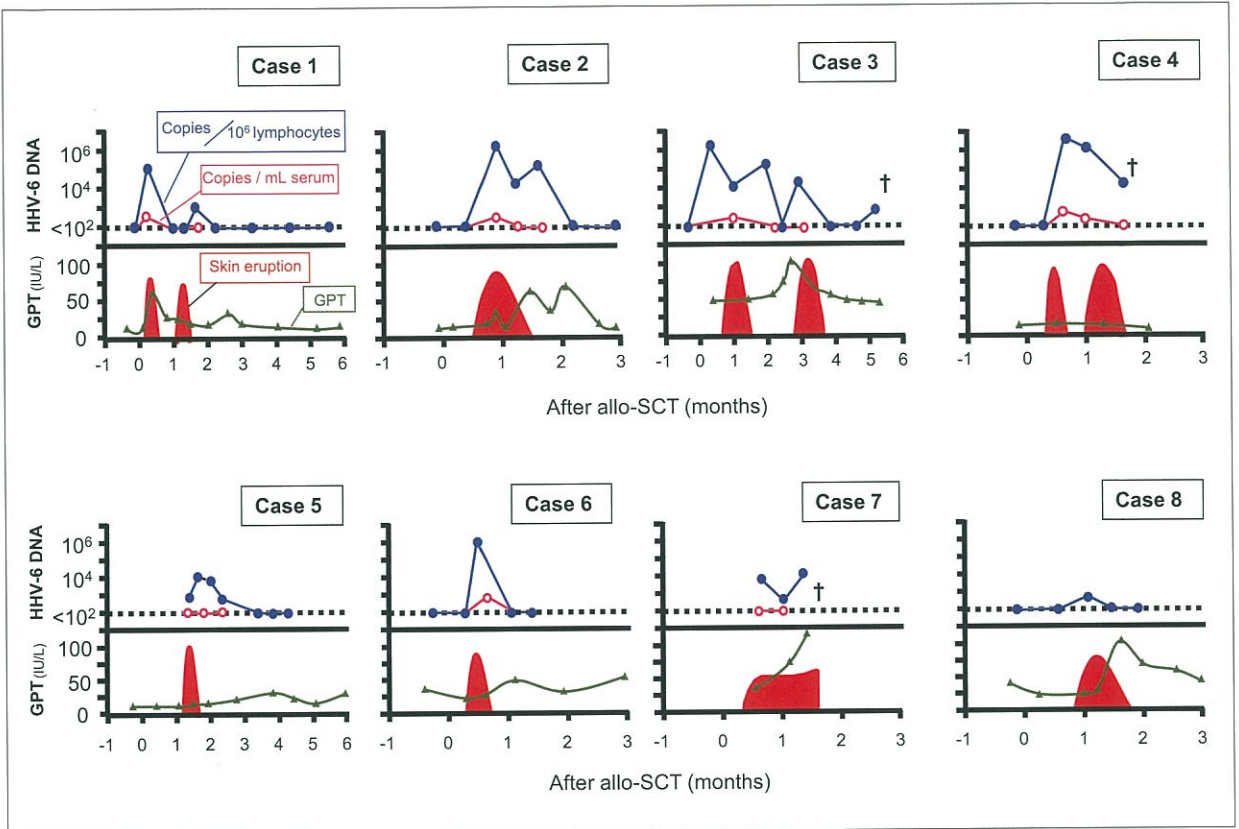


図 6. 造血幹細胞移植後の発疹と血中 HHV-6 DNA レベルの関係(文献 26 より引用改変)

青線：全血中 HHV-6 DNA コピー数をリンパ球 10^6 個あたりに換算，赤線：血清中 HHV-6 DNA 濃度，†：死亡。発疹の出現・消退と血中 HHV-6 DNA レベルとの間に相関がみられる。

文 献

- 1) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al : Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*, **134** : 1108-1112, 1998.
- 2) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al : Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol*, **134** : 1113-1117, 1998.
- 3) Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al : Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*, **157** : 934-940, 2007.
- 4) Miyashita K, Shobatake C, Miyagawa F, et al : Involvement of Human Herpesvirus 6 Infection in Renal Dysfunction Associated with DIHS/DRESS. *Acta Derm Venereol*, **96** : 114-115, 2016.
- 5) Tohyama M, Hashimoto K : New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol*, **38** : 222-228, 2011.
- 6) Asano Y, Kagawa H, Kano Y, et al : Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions : Report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*, **145** : 1030-1036, 2009.
- 7) Kagoyama K, Makino T, Ueda C, et al : Detection of cytomegalovirus in the gastric ulcer of a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *JAAD Case Rep*, **1** : 215-218, 2015.
- 8) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al : Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*, **69** : 38-43, 2013.
- 9) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al : Elevated

serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol*, **171** : 425-427, 2014.

- 10) Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, et al : Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities. *Eur J Dermatol*, **25** : 87-89, 2015.
- 11) Iellem A, Mariani M, Lang R, et al : Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med*, **194** : 847-853, 2001.
- 12) Fierro MT, Comessatti A, Quaglino P, et al : Expression pattern of chemokine receptors and chemokine release in inflammatory erythroderma and Sézary syndrome. *Dermatology*, **213** : 284-292, 2006.
- 13) Takahashi R, Kano Y, Shiohara T, et al : Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions : timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol*, **182** : 8071-8079, 2009.
- 14) Aota N, Shiohara T : Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases : how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev*, **8** : 488-494, 2009.
- 15) Lusso P : HHV-6 and the immune system : mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*, **37**(Suppl 1) : S4-10, 2006.
- 16) Tang H, Serada S, Kawabata A, et al : CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci USA*, **110** : 9096-9099, 2013.
- 17) Miyagawa F, Nakamura Y, Miyashita K, et al : Preferential expression of CD134, an HHV-6 cellular receptor, on CD4T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*, 2016. doi : 10.1016/j.jdermsci.2016.05.001.(Epub ahead of print)
- 18) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood*, **78** : 1381-1384, 1991.
- 19) Appleton AL, Sviland L, Peiris JS, et al : Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients : role in pathogenesis of graft-versus-host disease. Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transport Group. *Bone Marrow Transplant*, **16** : 777-782, 1995.
- 20) Yoshikawa T, Ihira M, Ohashi M, et al : Correlation between HHV-6 infection and skin rash after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **28** : 77-81, 2001.
- 21) Boutolleau D, Fernandez C, André E, et al : Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 : two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis*, **187** : 179-186, 2003.
- 22) Miller W, Flynn P, McCullough J, et al : Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation : an association with acute graft-v-host disease. *Blood*, **67** : 1162-1167, 1986.
- 23) Finny GJ, Mathews V, Abraham P, et al : A pilot study on the role of cytomegalovirus & human herpesvirus-6 infections in Indian bone marrow transplant recipients. *Indian J Med Res*, **114** : 39-46, 2001.
- 24) Cone RW, Huang ML, Corey L, et al : Human herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation : clinical and virologic manifestations. *J Infect Dis*, **179** : 311-318, 1999.
- 25) Savolainen H, Lautenschlager I, Piiparinen H, et al : Human herpesvirus-6 and-7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, **45** : 820-825, 2005.
- 26) Kitamura K, Asada H, Iida H, et al : Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*, **58** : 802-809, 2008.
- 27) Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, et al : Increased ratio of FoxP3⁺ regulatory T cells/CD3⁺ T cells in skin lesions in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol*, **39** : 284-291, 2014.



◆特集／薬疹 update と対処法
DiHS の発症機序

浅田秀夫*

Key words : ヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus), ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6), 再活性化 (reactivation), 薬剤性過敏症候群 (DiHS), 移植片対宿主病 (GVHD)

Abstract 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DiHS) は限られた薬剤で起こり, 発熱や多臓器障害を伴い, 薬剤投与開始から 3 週間以上経って遅発性に発症する重症型薬疹の 1 つである. この薬疹の最大の特徴は, ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6 ; HHV-6) に代表されるヒトヘルペスウイルスの再活性化を伴う点であり, DiHS は薬剤アレルギーとヒトヘルペスウイルス感染症の複合した新たな疾患として認識されている. DiHS におけるヘルペスウイルスの再活性化機構や, ヘルペスウイルスが病態形成に果たす役割についてはいまだ不明な点が多いが, 近年, Th2 型ケモカインの異常高値, 制御性 T 細胞の異常, T 細胞における HHV-6 受容体の発現亢進, GVHD との類似性など, DiHS の病態解明につながるいくつかの手がかりが得られてきている.

はじめに

ウイルスが薬疹の発症や経過に影響を及ぼすことは以前から知られている. 例えば, EB ウイルスによる伝染性単核症にアンピシリンを投与すると, しばしば薬疹が出現するが, この現象はアンピシリン疹として有名である. 近年, 多臓器障害を伴う重症薬疹の 1 つである薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DiHS) において, ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6 ; HHV-6) などのヘルペスウイルスの再活性化がみられることが明らかとなってきた¹⁾²⁾. すなわち, 薬疹は投与された薬剤によるアレルギー反応と考えられてきたが, その発症にウイルス感染が広く影響を及ぼしている可能性を示すデータが集積しつつある. しかし, ウイルスが薬疹の病態形成にいかなる役割を担っているのかについては, いまだ不明な点が多い. 本稿では

DiHS に焦点を当てて, ヘルペスウイルスの再活性化機序, ならびにウイルスの再活性化と病態との関わりについて解説を試みる.

DiHS とは

DiHS とは, 抗癌薬などの比較的限られた薬剤により引き起こされ, 発熱や多臓器障害を伴う重症型薬疹の 1 つである (表 1). 薬剤投与開始から 3 週間以上経って遅発性に発症し, 皮疹は紅斑丘疹型 (ときに多形紅斑型) に始まって紅皮症となることが多い. 皮疹だけでなく, リンパ節腫脹, 発熱, 異型リンパ球の出現や好酸球増多, 肝障害, 腎障害などの症状を認め, 原因薬剤中止後も, しばしば皮疹や臓器障害が遷延する. 近年, 発症後 2~4 週後に HHV-6 の再活性化を生じることが判明し, HHV-6 に続いてサイトメガロウイルス (CMV) の再活性化もしばしばみられることが知られるようになり, 薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した新たな病態として認識されるようになった (図 1)¹⁾²⁾.

* Hideo ASADA, 〒634-8522 橿原市四条町 840
奈良県立医科大学皮膚科学教室, 教授

表 1. 薬剤性過敏症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)) 診断基準 (2005)

<p>概念 高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2~3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。</p> <p>主要所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合紅皮症に移行する。 2. 原因薬剤中止後も 2 週間以上遷延する。 3. 38℃ 以上の発熱 4. 肝機能障害 5. 血液学的異常：a, b, c のうち 1 つ以上 <ol style="list-style-type: none"> a) 白血球増多 ($11,000/\text{mm}^3$ 以上) b) 異型リンパ球の出現 (5% 以上) c) 好酸球増多 ($1,500/\text{mm}^3$ 以上) 6. リンパ節腫脹 7. HHV-6 の再活性化 <p>典型 DIHS：1~7 すべて 非典型 DIHS：1~5 すべて、ただし 4 に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。</p> <p>参考所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原因薬剤は、抗痙攣剤、ジアフェニルスルフォン、サラソスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は 2~6 週間が多い。 2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。 3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。 4. HHV-6 の再活性化は、① ペア血清で HHV-6 IgG 抗体価が 4 倍 (2 管) 以上の上昇、② 血清 (血漿) 中の HHV-6 DNA の検出、③ 末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6 DNA の増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降 (21 日以降で可能な場合も多い) の 2 点にすると確実である。 5. HHV-6 以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EB ウイルスの再活性化も認められる。 6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

DiHS におけるヘルペスウイルスの役割

DiHS の経過中にみられる HHV-6 や CMV の再活性化が、DiHS の病態に実際にどのように関わっているのかについてはいまだ不明な点が多いが、いくつかの報告がみられる。

Tohyama らは、DiHS の原因薬剤により全身症状を伴う薬疹を発症した 100 症例について、HHV-6 再活性化群 (62 症例) と HHV-6 非再活性化群 (38 症例) に分けて比較検討した³⁾。その結果、再活性化群では発熱期間が有意に延長し、リンパ節腫脹、白血球増多、異型リンパ球出現、重篤な肝機能障害が高頻度に見られることが明らかになった。さらに、腎機能障害を伴った 10 症例、生命予後不良であった 5 症例は、全例が HHV-6 再活性化群に属していた。これらの結果は、HHV-6 の再活性化が DiHS の臨床症状の遅延化、重症化に密接に関連することを示している。また、DiHS の経過中に腎不全を発症した症例についての検討で、尿管上皮への HHV-6 の感染が

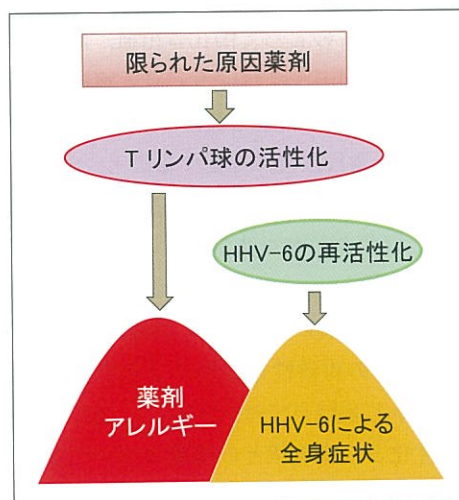


図 1. DiHS の病態仮説

DiHS では薬剤アレルギーに続いて HHV-6 の再活性化が引き起こされ、これが臨床症状の遅延化、重症化に関わっているものと考えられている。

明らかとなり、DiHS における腎障害に HHV-6 が直接関与している可能性が示されている (図 2)⁴⁾。

CMV の再活性化は DiHS の約 30% にみられ⁵⁾、HHV-6 と同じところか遅れて生じる。CMV の再

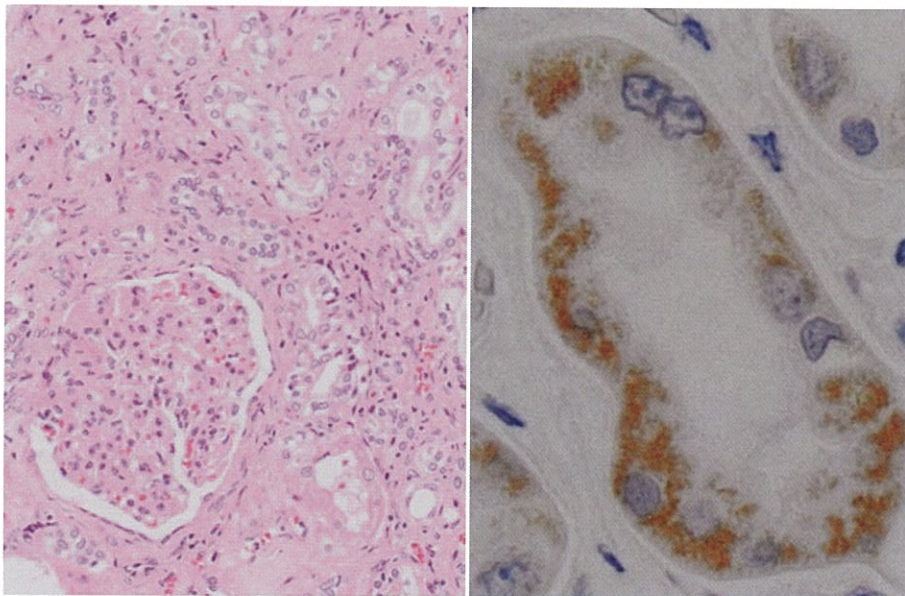


図 2. DiHS に合併した腎障害(文献 4 より引用改変)

a|b

- a : HE 染色, 糸球体は比較的保たれているが, 尿細管上皮に変性が目立ち, 間質性腎炎の像を呈していた。
 b : 免疫染色にて, HHV-6 抗原が尿細管上皮に検出された。

活性化についても臨床症状との関連が示唆されており, 重篤なものとして消化管出血, 潰瘍が知られている⁶⁾⁷⁾. DiHS における CMV 感染症の特徴として, ① 高齢の男性患者に多いこと, ② DiHS 発症後 4~5 週目以後に発症すること, ③ HHV-6 再活性化時の HHV-6 DNA 量に関連すること, ④ しばしば生命予後を決定すること, などが報告されている⁶⁾.

DiHS では, HHV-6 や CMV 以外にも, HHV-7, EB ウイルスの再活性化を伴うことが報告されている. しかし現時点では, HHV-7, EB ウイルスの再活性化と臨床症状との関連については不明である.

DiHS の病態形成におけるケモカインの役割

近年, DiHS 急性期に血清 TARC(thymus and activation-regulated chemokine)値が著しく高値(平均 20,000 pg/mL 以上)を示すことが明らかになった(図 3-a)^{8)~10)}. TARC の著明な上昇は DiHS に特徴的で, 通常の紅斑丘疹型薬疹(maculopapular drug eruption; MPE)や Stevens-Johnson 症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)では

中等度の上昇を示すのみであった(平均約 2,000 pg/mL). TARC は Th2 型免疫反応を誘導するケモカインの 1 つで, 現在, アトピー性皮膚炎の重症度マーカーとして広く使用されている. Th2 細胞の誘導に加えて, 制御性 T 細胞(Treg)の増多を引き起こすケモカインとしても知られ¹¹⁾, また紅皮症状態では TARC の上昇がみられるとの報告がある¹²⁾. DiHS においては, しばしば紅皮症, 好酸球増多, Treg 増多がみられるが, これらの病態形成に TARC が関わっている可能性が示唆されている⁸⁾.

DiHS 後の自己免疫疾患と Treg

近年, DiHS の治癒後に, 甲状腺炎, 1 型糖尿病, 膠原病などの自己免疫疾患をしばしば生じることが明らかになってきている. Shiohara らのグループは, DiHS 急性期には Treg が著明に増加し機能も保たれているが, 臨床症状の回復とともに Treg の機能が低下してくるのを見いだした¹³⁾. この Treg の機能低下が, DiHS 回復後の自己免疫疾患の発症に密接に関わっているものと考えられている¹³⁾¹⁴⁾.

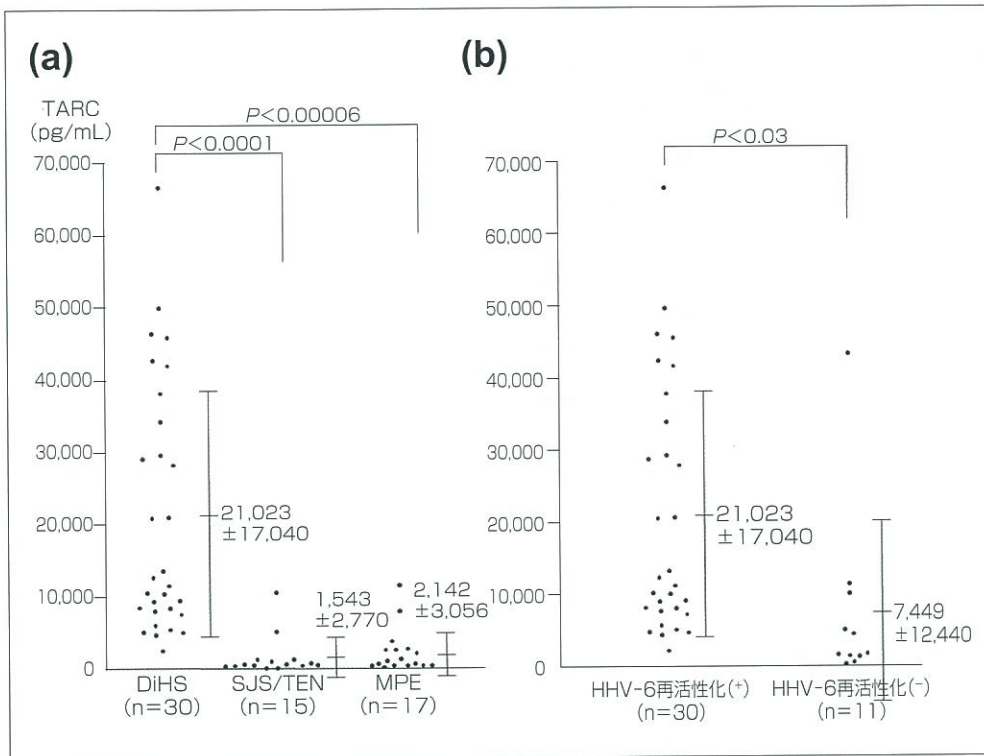


図 3. DiHS 急性期における血清 TARC の上昇(文献 9 より引用改変)

a : DiHS, SJS/TEN, MPE の急性期における血清 TARC 値の比較

b : HHV-6 の再活性化を伴った典型 DiHS と再活性化を伴わなかった DiHS 類似薬疹の急性期における TARC の比較

DiHS における HHV-6 の再活性化機序

1. HHV-6 再活性化と TARC

臨床的に DiHS が疑われた薬疹患者 41 症例について、HHV-6 再活性化を伴った群(30 症例)と HHV-6 再活性化を伴わなかった群(11 症例)に分けて、急性期の TARC 値を比較したところ、HHV-6 再活性化群において TARC が有意に高いことが判明した(図 3-b)⁹⁾。この結果は、TARC の上昇と HHV-6 再活性化との間になんらかの関連がある可能性を示している。現時点では推測の域を出ないが、TARC の上昇により Th2 細胞や Treg が誘導され、その結果生じた免疫変調が HHV-6 再活性化を誘発する可能性や、HHV-6 遺伝子がヒトのケモカインレセプターホモログをコードしていることから¹⁵⁾、ウイルス由来のケモカインレセプターに TARC が作用して再活性化を引き起こす可能性などが考えられる。

2. DiHS における HHV-6 レセプターの発現

生体内では HHV-6 は、単球や骨髄前駆細胞などに潜伏感染し、再活性化に伴い CD4⁺T 細胞に感染して増殖することが知られている(図 4)。近年、Mori らのグループは HHV-6 が CD134 分子を介して CD4⁺T 細胞に感染することを見だし、CD134 が HHV-6 のレセプターであることを明らかにした(図 5)¹⁶⁾。そこで、我々は DiHS 患者について CD4⁺T 細胞表面の CD134 の発現動態を経時的に解析した。その結果、DiHS 急性期に CD134 の発現が有意に亢進することが明らかになり、この CD134 の発現亢進が DiHS 急性期における HHV-6 の生体内での感染拡大に関わっているものと考えられた¹⁷⁾。

DiHS と GVHD の類似点

造血幹細胞移植後には移植片対宿主病(graft versus host disease ; GVHD)をしばしば合併するが、急性 GVHD では発熱や発疹がみられ、重症型

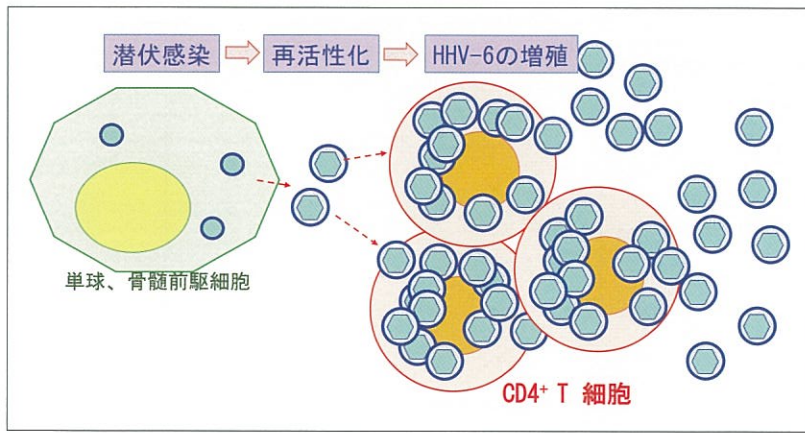


図 4.
HHV-6 再活性化のプロセス
生体内では HHV-6 は単球や骨髓前駆細胞などに潜伏感染しているが、再活性化すると CD4⁺T 細胞に感染して爆発的に増殖する。

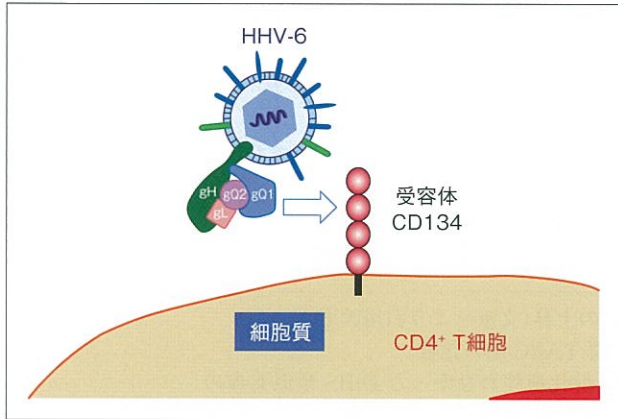


図 5. HHV-6 の T 細胞への感染機構
ウイルス粒子表面の糖タンパク複合体(リガンド)が CD4⁺T 細胞表面の CD134 分子(レセプター)に結合して細胞内に侵入し、増殖を開始する。

消退と血中 HHV-6 DNA レベルとの間に相関がみられた(図 6)。一方, GVHD を発症しなかった 5 例のうち HHV-6 DNA が検出されたのは 1 例のみで, また, HHV-6 以外のヒトヘルペスウイルスと GVHD との関連性はみられなかった。さらに, 発疹の出現に一致して, 血清中 IL-10 と可溶性 IL-2 受容体の上昇も認められた。以上のことから, 造血幹細胞移植後の GVHD の発症には HHV-6 の再活性化と IL-10 産生 T 細胞の活性化が密接に関わっているものと考えられた。

GVHD と DiHS の関係については, 皮疹部の Treg の動態に違いがみられるものの²⁷⁾, 発熱, 臓器障害, HHV-6 再活性化, IL-10 産生 T 細胞の活性化など多くの共通点があり, 両者の病態は極めて類似しているものと考えられる。

おわりに

1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて, 新しいヒトヘルペスウイルスとして HHV-6, HHV-7 が相次いで発見されたが, これらのウイルスが DiHS という重症薬疹の病態に関わっていることが, 我が国の橋本, 塩原らにより見いだされたことは記憶に新しい。この発見がブレイクスルーとなり, 古くから推測されていた「薬疹とヘルペスウイルスとの関わり」が改めてクローズアップされるようになった。しかし, DiHS におけるヘルペスウイルス再活性化の詳細な機構はいまだ不明であり, また, ヘルペスウイルスが DiHS の病態形成に果たす役割についてもよく分かっておらず, 今後解明すべき課題である。

では TEN と同様の臨床像を呈する。また, 移植後には, 体内に潜伏していたヒトヘルペスウイルスが再活性化しやすい状態になっていることが知られており, 造血幹細胞移植後の急性 GVHD とヒトヘルペスウイルス再活性化との関わりについては, 以前からさまざまな論議がなされてきた。特に HHV-6^{18)~21)} や CMV²²⁾²³⁾ の関与が報告されてきたが, 一方で, これらの報告を否定する論文もみられ²⁴⁾²⁵⁾, ウイルスの関与については不明な点が多かった。そこで, GVHD とヒトヘルペスウイルス再活性化との関連性を明らかにする目的で, 移植前および移植後経時的に, 末梢血中のヒトヘルペスウイルス (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV) DNA の定量が行われた²⁶⁾。その結果, 移植患者 15 例中, GVHD を発症した 10 例全例に HHV-6 の再活性化がみられ, さらに発疹の出現・

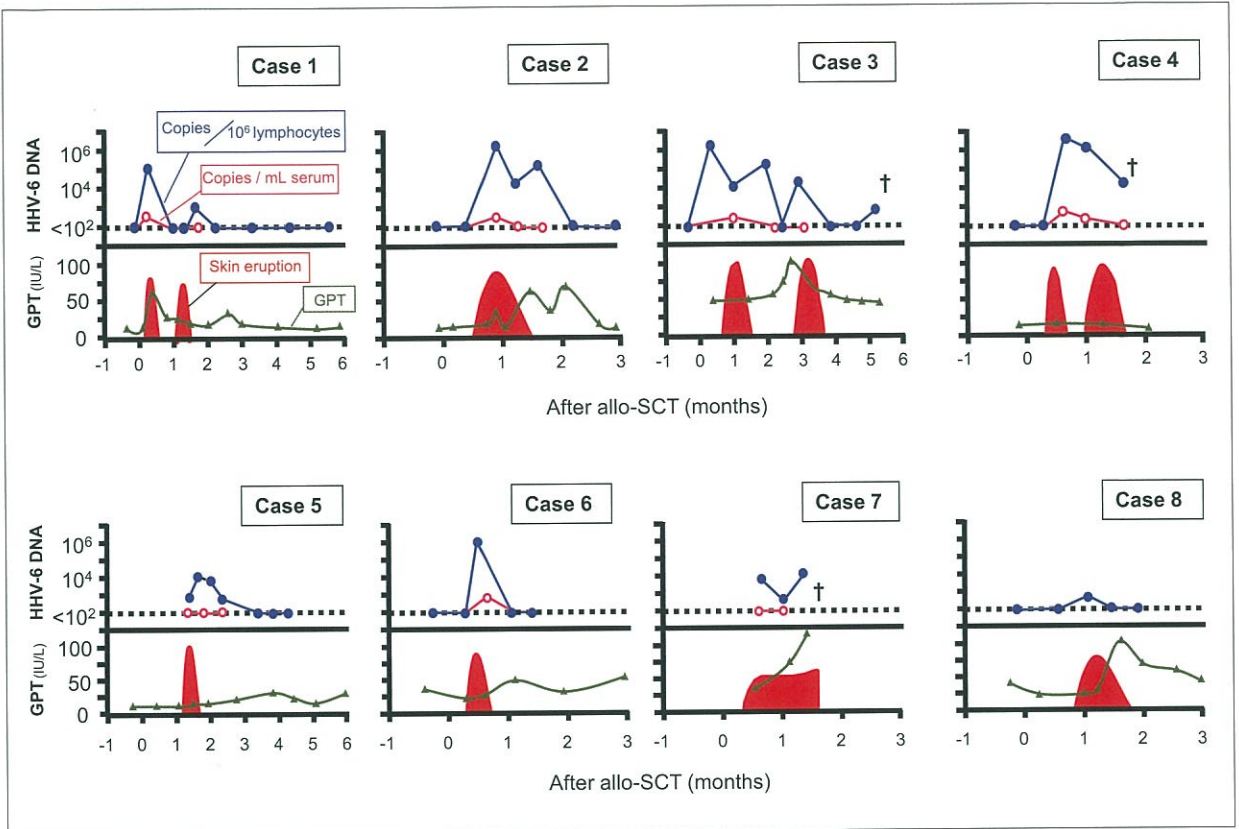


図 6. 造血幹細胞移植後の発疹と血中 HHV-6 DNA レベルの関係(文献 26 より引用改変)

青線：全血中 HHV-6 DNA コピー数をリンパ球 10^6 個あたりに換算，赤線：血清中 HHV-6 DNA 濃度，†：死亡。発疹の出現・消退と血中 HHV-6 DNA レベルとの間に相関がみられる。

文 献

- 1) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al : Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*, **134** : 1108-1112, 1998.
- 2) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al : Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol*, **134** : 1113-1117, 1998.
- 3) Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al : Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*, **157** : 934-940, 2007.
- 4) Miyashita K, Shobatake C, Miyagawa F, et al : Involvement of Human Herpesvirus 6 Infection in Renal Dysfunction Associated with DIHS/DRESS. *Acta Derm Venereol*, **96** : 114-115, 2016.
- 5) Tohyama M, Hashimoto K : New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol*, **38** : 222-228, 2011.
- 6) Asano Y, Kagawa H, Kano Y, et al : Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions : Report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*, **145** : 1030-1036, 2009.
- 7) Kagoyama K, Makino T, Ueda C, et al : Detection of cytomegalovirus in the gastric ulcer of a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *JAAD Case Rep*, **1** : 215-218, 2015.
- 8) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al : Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*, **69** : 38-43, 2013.
- 9) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al : Elevated

serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol*, **171** : 425-427, 2014.

- 10) Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, et al : Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities. *Eur J Dermatol*, **25** : 87-89, 2015.
- 11) Iellem A, Mariani M, Lang R, et al : Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med*, **194** : 847-853, 2001.
- 12) Fierro MT, Comessatti A, Quaglino P, et al : Expression pattern of chemokine receptors and chemokine release in inflammatory erythroderma and Sézary syndrome. *Dermatology*, **213** : 284-292, 2006.
- 13) Takahashi R, Kano Y, Shiohara T, et al : Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions : timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol*, **182** : 8071-8079, 2009.
- 14) Aota N, Shiohara T : Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases : how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev*, **8** : 488-494, 2009.
- 15) Lusso P : HHV-6 and the immune system : mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*, **37**(Suppl 1) : S4-10, 2006.
- 16) Tang H, Serada S, Kawabata A, et al : CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci USA*, **110** : 9096-9099, 2013.
- 17) Miyagawa F, Nakamura Y, Miyashita K, et al : Preferential expression of CD134, an HHV-6 cellular receptor, on CD4T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*, 2016. doi : 10.1016/j.jdermsci.2016.05.001.(Epub ahead of print)
- 18) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood*, **78** : 1381-1384, 1991.
- 19) Appleton AL, Sviland L, Peiris JS, et al : Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients : role in pathogenesis of graft-versus-host disease. Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transport Group. *Bone Marrow Transplant*, **16** : 777-782, 1995.
- 20) Yoshikawa T, Ihira M, Ohashi M, et al : Correlation between HHV-6 infection and skin rash after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **28** : 77-81, 2001.
- 21) Boutolleau D, Fernandez C, André E, et al : Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 : two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis*, **187** : 179-186, 2003.
- 22) Miller W, Flynn P, McCullough J, et al : Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation : an association with acute graft-v-host disease. *Blood*, **67** : 1162-1167, 1986.
- 23) Finny GJ, Mathews V, Abraham P, et al : A pilot study on the role of cytomegalovirus & human herpesvirus-6 infections in Indian bone marrow transplant recipients. *Indian J Med Res*, **114** : 39-46, 2001.
- 24) Cone RW, Huang ML, Corey L, et al : Human herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation : clinical and virologic manifestations. *J Infect Dis*, **179** : 311-318, 1999.
- 25) Savolainen H, Lautenschlager I, Piiparinen H, et al : Human herpesvirus-6 and-7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, **45** : 820-825, 2005.
- 26) Kitamura K, Asada H, Iida H, et al : Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*, **58** : 802-809, 2008.
- 27) Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, et al : Increased ratio of FoxP3⁺ regulatory T cells/CD3⁺ T cells in skin lesions in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol*, **39** : 284-291, 2014.

重症薬疹における最近の話題

奈良県立医科大学 皮膚科

小豆澤 宏 明

要旨

重症薬疹にはStevens-Johnson症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN)、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) があり、原因薬剤としては、解熱鎮痛薬、抗生剤、抗てんかん薬、痛風治療薬などが代表的である。重症薬疹では、遺伝的要因としてHLAとの関連が見出され、これらはCD8陽性の細胞傷害性T細胞が認識するHLAが中心である。SJS/TENでは、薬剤がある特定のHLAに結合することで、細胞傷害性T細胞が活性化し、表皮を傷害すると考えられている。その他にも遺伝的要因として薬剤の代謝酵素にミスセンス変異を持つ患者において重症薬疹のリスクが高いことが報告された。重症薬疹は指定難病での医療費の助成や医薬品副作用被害救済制度への申請が必要な症例が多く、薬疹の重症度判定や診断・治療のみならず、薬剤の適正使用についての知識が必要となる。

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

はじめに

薬疹は、全身投与された薬剤またはその代謝産物の直接的・間接的作用により誘導される皮膚粘膜病変である。薬剤に対するアレルギー反応は、限られた患者のみにおこるため、アレルギー機序による薬疹は発症を予測することが極めて困難な有害副反応である。薬疹は、さまざまな臨床型があるが、アレルギー反応のタイプで、大きく即時型過敏反応と遅延型過敏反応の2つに分類される。I型アレルギーである即時型過敏反応は蕁麻疹型薬疹で、重症例ではアナフィラキシーの状態となり、生命の危険を伴う (図1)。IV型アレルギーである遅延型過敏反応は播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型のほか、Stevens-Johnson症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN) などがある。その他にも、アレルギー機序ではない反応も薬疹に含まれるが、ここではIV型アレルギーによる重症薬疹について述べる。薬疹の発症時期については、投与後30分から1時間以内の起こることが多い即時型薬疹を除くと、多くの薬疹では、初回投与の場合薬剤投与開始後2週間から2ヵ月程度での発



図1：遅延型過敏反応と即時型過敏反応に分類される薬疹の臨床型と皮膚の例

症が多い一方で、これまでに内服したことのある薬剤については感作が成立している場合があり、投与後数時間から数日で紅斑が出現する。

播種状紅斑丘疹型は、粟粒大から半米粒大ほどの紅斑、丘疹がびまん性にみられる薬疹である。麻疹や風疹などのウイルス性発疹症と似た皮膚症状で、ペニシリン系抗生剤や造影剤などが原因の薬疹として日常診療でもしばしば遭遇するが、原因薬剤は多彩である。皮膚症状が多形滲出性紅斑あるいはそれに類似する皮疹を呈する場合は、多形紅斑型薬疹とよばれ、爪甲大ほどの浮腫性紅斑が四肢、体幹にほぼ対称性に多発する。多形紅斑型薬疹では、感染症が原因として疑われる多形滲出性紅斑でみられるような、典型的な標的様病変 (Target lesion) ではないことが多い。

重症薬疹にはSJS、TEN、薬剤性過敏症候群 (DIHS) があり、原因薬剤としては、抗てんかん薬では、カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、ラモトリギンなどであり、その他、アロプリノールやセレコキシブなどを重症薬疹の原因薬剤として注意すべきである。

SJSとTENは、表皮の壊死性障害を特徴とする重症薬疹で SJSでは、回復後に、失明あるいは視力障害の後遺症が残ることがあり、また中毒性表皮壊死症では、広範囲のびらん水疱により、死亡率が本邦での調査でも19%と高いことが問題となる¹⁾。

多くは薬剤性と考えられているが、まれにマイコプラズマ、単純ヘルペスウイルスなどの感染症が原因であることが知られ、感染症によって起こることが少なからずあると考えられている。SJSとTENはともに高熱が先行すること多く、SJSでは皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変がみられ、びらんもしくは水疱は、体表面積の10%未満である。一方、中毒性表皮壊死症は体表面積の10%を超える水疱、びらんがみられる。ともに100万人あたりの年間の発症頻度は1人前後と希な疾患である。海外ではびらん水疱面積が10%未満をSJSでは、>30%を超える物をTENとすることから、10-30%を SJS/TEN Overlapとすることもある²⁾。SJS/

TENの水疱は、暗赤色の紅斑に見えるが、外力により容易にびらんを生じる。外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含める。SJS/TENとの鑑別が必要な疾患として、黄色ブドウ球菌による感染症であるブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) や、自己免疫疾患である天疱瘡 (とくに腫瘍随伴天疱瘡)、水疱性ループスエリテマトーデス、線状IgA水疱症などがある。SSSSは、広範囲のびらんがみられ、臨床的にはTENとの鑑別が難しい場合があり、病理組織検査が重要である。このため SJS/TENでは必ず皮膚生検を行う。可能な施設では迅速病理検査で診断をおこない早い段階で、強力な治療に踏み切る必要があり、SJS/TENは、対応可能な施設に限られるため、対応が難しい施設では早期に転院を検討する。原因として疑われる薬剤を適切に中止する必要があり、中止は早いほどよいと考えられている。SJS/TENを疑ったら皮膚科医との連携が重要である。SJS/TENについては、2009年に研究班から治療指針が示されており、ステロイド薬を第一選択とし、ステロイド大量療法、ステロイドパルス療法が推奨されている。また重症例では血漿交換療や免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) を早期に検討する必要がある³⁾。

SJS/TENの発症機序

SJS/TENの発症機序は近年の研究で、その免疫学的機序や遺伝的背景に関連した発症メカニズムの解明が進んでいる。動物モデルの研究からは、放射線照射マウスやヌードマウスといったT細胞がない特殊な環境に表皮細胞抗原特異的CD8⁺T細胞を移入すると、TENの特徴である、全層性の表皮壊死を誘導できることがあきらかとなった⁴⁾。近年、重症薬疹の発症にはHLAが関与することが注目されている。一塩基多型がHLA locusで見つかることからアレルの解析の解析により、例えばカルバマゼピンの重症薬疹ではHLA *B15:02, A31:01、アロプリノールの重症薬疹ではB58:01が患者に高頻度でみつかることが報告された^{5,6)}。これらのHLAはヒトでは、CD8⁺細

胞傷害性T細胞が認識するMHC class I分子であり、これらHLAにペプチド結合部位には原因薬剤がはまり込むポケットが見出されることもわかってきた。その後、台湾における4,877名のカルバマゼピン初回投与予定の患者でHLA *B15:02をスクリーニングし、投与をさけることで重症薬疹を回避できるか検討した研究が報告されている。この研究では、過去の統計からは10名程度のSJS/TENの発症が予想される7.7%がHLA *B15:02陽性であり、HLA *B15:02陰性患者のみにカルバマゼピンを内服させたところ SJS/TENの発症が1例もなかった。これにより、特定のHLAとの関連が明らかな薬剤については、そのHLAをもつ患者への投与を避けるとSJS/TENの発症が抑えられる可能性が示唆された⁷⁾。

また、原因薬剤の血中濃度が高く維持されることが薬疹重症化に関係していることも明らかとなってきた。代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) 2Cのうち、フェニトインの排出が遅れるミスセンス変異 (CYP 2C9*3) を持つ患者において重症薬疹のリスクが高いことが最近の報告で明らかとなった⁸⁾。

DIHS ～ SJS/TENとの違いを中心に～

薬剤性過敏症候群 (DIHS) は2005年に診断基準がでており、限られた薬剤投与後に発症し、原因薬剤中止後も2週間以上遷延する、38℃以上の発熱、肝機能障害、血液学的異常の5項目をみたせば非典型DIHS、加えてリンパ節腫脹、ヒトヘルペスウイルス-6型 HHV-6 の再活性化がみられれば典型DIHSと診断される。海外では Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) と呼ばれているが診断基準がやや異なる。臨床的にはDIHSでは顔面腫脹、膿疱形成が特徴的である⁹⁾。

DIHSの主な原因薬剤は、SJS/TENの主な原因薬剤と同様に抗痙攣薬やアロプリノールがあるが、他にジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、メキシレチンなどが原因となるほか、最近ではラモトリギンが原因となることが報告されて

DIHSの臨床的特徴

- SJS/TENとは異なり、表皮の壊死性障害が乏しい。
- 粘膜疹やSJS/TENの合併はまれ。
- 原因薬剤を中止しても、皮疹、症状が遷延する。
- HHV-6、7あるいはサイトメガロウイルスの再活性化を伴うため、高用量のステロイド治療は慎重に行う。
- 病初期に血清TARCが上昇。
- 急性期に致命的となることは少ないが、回復後、自己免疫疾患を発症する。

図2：SJS/TENとDIHSの違い

いる。

重症薬疹のうちでもSJS/TENとDIHSの違いは次の通りである。DIHSではSJS/TENとは異なり、表皮の壊死性障害が乏しく、粘膜疹やSJS/TENの合併はまれである。原因薬剤を中止しても、皮疹、症状が遷延することも特徴である。またHHV-6、7あるいはサイトメガロウイルスの再活性化を伴うことが多いため、高用量のステロイド治療による免疫抑制は慎重に行う必要がある。また、奈良県立医大皮膚科の研究結果から病初期に血清TARCが上昇することが報告されており、臨床的に大変有用である¹⁰⁾。

DIHSはSJS/TENよりも、多く遭遇する薬疹であるが、急性期に致命的となることは比較的希である。一方DIHSでは、回復後にしばしば自己免疫性甲状腺炎をはじめとした様々な自己免疫疾患を発症することが知られている。

DIHSの治療選択は難しく治療指針がまだ確立されていない。ステロイドを投与せず軽快する症例もあることから、施設により治療選択は異なっている。中等量のステロイド投与をすることが多いが、減量中に再燃がみられることもしばしばあり、減量は慎重に行う場合が多い。(図2)。

重症薬疹の医療費

SJS/TENやDIHSといった重症薬疹は、入院加療が必要で、後遺症が残る、あるいは死亡する症例がある。SJSとTENは、それぞれ「スティーヴ

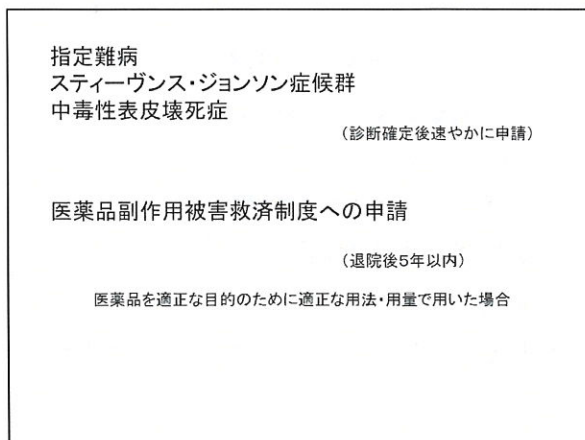


図3：重症薬疹の医療費と医薬品副作用被害救済制度

「スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症」として、2015年1月1日より厚生労働省により指定難病となっている（以前は重症多形滲出性紅斑（急性期）としてまとめられていた）。重症度分類により中等症以上であれば、診断確定後速やかに申請すれば、特定疾患医療受給者に認定される可能性がある（図3）。

重症薬疹の患者は医薬品を適正な目的のために適正な用法・用量で使用したにもかかわらず、副作用によって一定以上の健康以上を生じた場合に、医療費などの給付により被害者を救済する医薬品副作用被害救済制度によって、入院の自己負担分の給付などにより救済される可能性がある。DIHSを含め入院加療が必要となった薬疹患者では、この制度への申請を検討することになる。しかしながら、抗癌剤や免疫抑制剤の使用、あるいは不適正使用によって重症薬疹が起こった場合は、この制度により救済されない場合があるので注意が必要である。医薬品副作用被害救済制度への申請は退院後5年以内に行う必要がある。

重症薬疹を回避するために用法・用量を守ることが前提となっているが、例えばラモトリギンなどでは急な増量で薬疹が重症化しやすいことが知られており、医薬品副作用被害救済制度への申請にあたっては、増量方法が厳格に守られていることが重要となる。重症薬疹（SJS/TEN/DIHS）の既往がある患者では、その原因薬の再投与は原則禁忌であるとともに、再投与により発

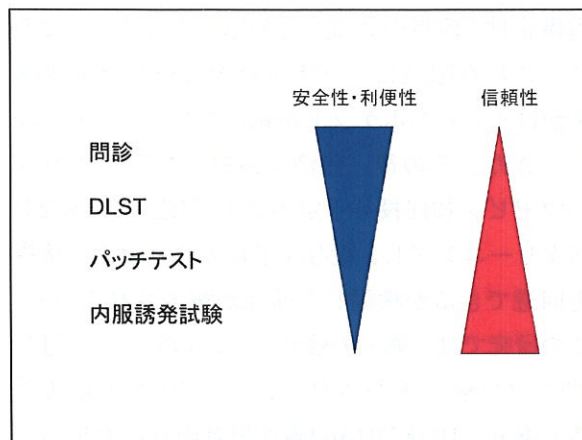


図4：薬疹における原因薬剤の特定と検査

症した重症薬疹は、医薬品副作用被害救済制度で不適正使用と判断され、救済対象とならない可能性がある。

薬剤添加リンパ球刺激試験（DLST）がとらえる薬剤アレルギー

薬疹の原因薬剤は、問診による薬剤投与歴の聴取、薬剤添加リンパ球刺激試験（DLST）、パッチテスト、内服誘発試験などから総合的に原因薬剤を絞り込むことで検討される（図4）。問診やDLSTが最も安全性利便性が高い反面、信頼性は必ずしも高くない。一方、内服試験やパッチテストが信頼性の面で勝るが、安全性や利便性の面で実施が難しいことが多いのも事実である。

薬疹、とくにSJS、TEN、DIHSといった重症薬疹では薬剤に感作されたT細胞による遅延型過敏反応が重要な役割を果たしている。薬疹において原因薬剤の特定は重要な課題であるが、重症薬疹では内服誘発試験は原則禁忌であるため、DLSTとパッチテストが主に行われる。パッチテストは必ずしも陽性率が高いわけではない上に、原因薬剤を最も知りたい薬疹の急性期に施行できない。また経皮感作の危険性も否定できず、将来的に内服する可能性がある薬剤については、慎重に検討する必要がある。外来では患者の来院回数が多くなるなど不便な点も実施を困難にする場合がある。

一方DLSTは薬疹の急性期であっても施行が可能で、採血のみであるため、患者さんの負担がす

くない反面、陽性率が低く、感度や特異度が十分な検査とは言えない。DLSTは、患者末梢血単核球に薬剤を添加し、培養後5-7日で³H-thymidineを添加し、DNA合成量を測定し、細胞増殖活性として検出する。薬剤を添加しなかった細胞の取り込みと比較してstimulation index (S.I.)1.8倍あるいは2.0倍を超える取り込みがあれば陽性としている¹¹⁾。

薬疹の発症日を基準としてDLSTを検査するまでの日数とS.I.を比較すると、同一薬疹症例においても、病期が異なるとS.I.が大きく変化する症例を経験する。従来のDLSTで捉えている薬剤特異的な免疫反応は薬疹の病型・病期によって異なっていると考えられる。従来のDLSTとフローサイトメトリーをもちいたDLSTを比較するために、carboxyfluorescein diacetate, succinimidyl ester (CFSE) の蛍光色素で標識した末梢血単核球に薬剤を添加して培養し細胞分裂をフローサイトメトリーでとらえることができる。さらにこの標識細胞に従来のDLSTと同様に6日目に増殖細胞の核に取り込まれるBrDUを添加し24時間後に細胞外の染色でCD4とCD8を、細胞内染色でBrdUを染色してフローサイトメトリーで解析する手法を組み合わせることで、より正確に薬剤特異的に増殖している細胞を特定することができる¹²⁾。従来のDLSTの陽性の反応は、フローサイトメトリーで放射性同位元素を用いずに検出可能な症例があり、そのほとんどがCD4陽性あるいはCD8陽性のT細胞であり、DLSTは、薬剤特異的なT細胞の分裂を検出している。DLSTの陽性反応は、薬疹の病期によってCD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、制御性T細胞など、役割の異なる細胞の分裂を反映することも明らかとなっている。

おわりに

重症薬疹は、その病態の解明が進んできたものの、現在の治療法では救命できない症例もあり、さらなる病態解明と、より有効な治療法の開発が必要である。疾病の治療のために用いた医薬品が、希ではあっても副作用を引き起こし、後遺症による苦しみや、生命を脅かすことを可能な限り回避するため、その病態についての理解と、最新の知見を常に確認し、重症薬疹を発症した患者に最善の治療や対応が可能となるよう、その基礎研究、臨床研究を進める必要がある。

参考文献

- 1) 北見 周、渡辺秀晃、末木博彦、ほか：
Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—。日皮会誌 2011; 121: 2467-2482.
- 2) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92-96
- 3) 相原道子、狩野葉子、飯島正文、ほか：
Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療指針、日皮会誌 2009; 119: 2157-2163
- 4) Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, et al: Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. Eur J Immunol 2003; 33: 1879-1888
- 5) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 2004; 428: 486
- 6) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous

adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1034-1041

- 7) Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011; 364: 1126-1133
- 8) Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al: Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014; 312: 525-534
- 9) 橋本公二: Drug-induced hypersensitivity syndrome. *日皮会誌* 2006; 116: 1575-1581
- 10) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al: Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci* 2013; 69: 38-43
- 11) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007; 62: 1439-1444
- 12) Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, et al: The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J Dermatol Sci* 2012; 65: 213-219

薬物アレルギー

Stevens-Johnson症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN)

Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

小豆澤宏明

Hiroaki Azukizawa

Stevens-Johnson症候群(Stevens-Johnson syndrome ; SJS)と中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis ; TEN)は、遅延型過敏反応による薬剤アレルギー反応としては最重症である。インフルエンザ様の高熱や感冒様症状が先行し、続発する紅斑は、数日の急激な経過で表皮や粘膜の壊死性障害を引き起こして、眼脂、口腔粘膜の疼痛による摂食障害や、疼痛を伴う皮膚びらん・水疱などの重篤な症状を呈する。

SJSは、発熱を伴う口唇・口腔、眼、外陰部の重症の粘膜疹と、皮膚表皮の壊死性障害による水疱・びらんを特徴とする。TENは、水疱・びらんが広範囲であり、SJSから進展する場合が多いが、粘膜疹を欠く場合がある。

SJSとTENは、それぞれに診断基準があるが、一連の病態と考えられており、原因の多くは医薬品で、他にマイコプラズマやウイルスなどの感染症によっても起こると考えられている。

ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法などの治療を行うが、これらの治療でも進行が止まらず、視力障害などの後遺症を残す場合や、広範囲のびらんにより

感染症を併発することで死に至る場合がある。

原因薬剤は、抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド、ラモトリギンの他、高尿酸血症治療薬であるアロプリノールが多い。抗菌薬や解熱鎮痛薬も頻度が多く、ST合剤やセレコキシブなどが原因となりうる。

薬疹は、薬剤ごとに遺伝的背景が目まぐるしく変化する。たとえばカルバマゼピンによるSJS/TENについては、漢民族においてHLA-B*15:02との関連が、またわが国、欧州ではHLA-A*31:01との関連が報告されている¹⁾。同様にアロプリノールではHLA-B*58:01と関連がみられる。一方で、フェニトインでは代謝酵素であるチトクロームP 450(CYP)2Cのうち、フェニトインの排出が遅れるミスセンス変異(CYP 2C9*3)をもつ患者においてリスクが高いことが報告された²⁾。

文献

- 1) Chung WH, Hung SI, Hong HS, *et al* : Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004 ; 428:486.
- 2) Chung WH, Chang WC, Lee YS, *et al* : Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014 ; 312 : 525-534.

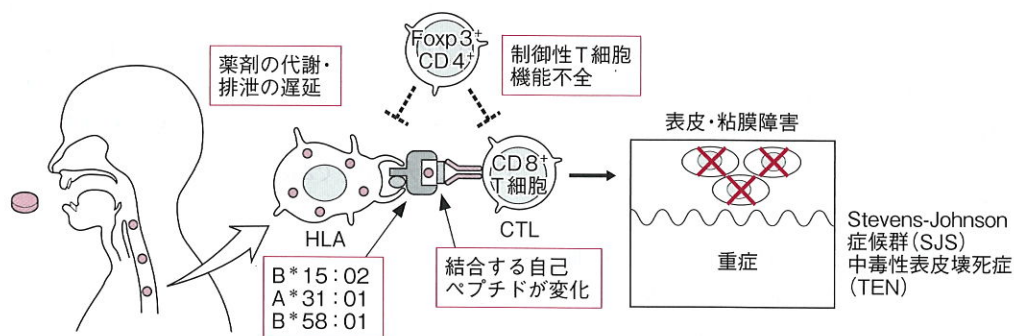


図1 Stevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症の病態

HLA, 細胞傷害性T細胞(CTL), 制御性T細胞および薬剤の代謝排泄遅延が重要である。