

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
分担研究報告書

薬剤性過敏症症候群においてステロイドの全身投与がウイルスの再活性化に与える影響

分担研究者 藤山 幹子 国立病院機構四国がんセンター 皮膚科医長

研究要旨

薬剤性過敏症症候群は、ヒトヘルペスウイルス 6、EB ウイルス、サイトメガロウイルスの再活性化を伴うが、治療に用いるステロイドがウイルスの再活性化に与える影響は十分に検討されていない。そこで、ウイルス DNA 検査を定期的に行った薬剤性過敏症症候群の 20 症例において、ステロイドの用量と開始時期が与える影響を検討した。結果、早期に高用量のステロイドで治療を開始するとヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化が抑制されること、ステロイドの投与時期にかかわらずステロイドを投与することによりサイトメガロウイルスの再活性化が増加することが明らかとなった。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS）は、重症多形浸出性紅斑の一型であり、重症薬疹の一つである。経過中にヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）、EB ウイルス、サイトメガロウイルスの再活性化を認めることが特徴で、ウイルスの再活性化による症状の再燃は、DIHS の経過が遷延することの一因となっている。また、サイトメガロウイルスは、DIHS の予後に大きな影響を与えることが知られている。

他の重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症と異なり、ステロイドの全身投与を行わなくても DIHS の治療は可能であるが、重症の症状を抑制する目的で多くの症例でステロイドの全身投与を行う。しかし、ステロイド投与後の経過は一様ではない。我々は経験的に、早期からの高用量のステロイド投与が DIHS の臨床症状を軽減するのみならず、経過も改善するが、少量から開始して漸増した場合や、初診が遅れた場合には、経過が遷延することが多いという印象を共有している。

ステロイドの全身投与は臨床症状を改善させる一方で、制御性 T 細胞を増加し、炎症性サイトカインの産生を抑制することで、

ウイルスに対する免疫反応を抑制する可能性がある。DIHS の予後はウイルスの再活性化により左右されるため、我々は、ステロイドの用量と開始時期が、DIHS のウイルスの再活性化に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

2016 年までの 15 年間に、愛媛大学医学部皮膚科で診断、治療を行い、血液中のウイルス DNA を定期的に測定した DIHS 20 名につき、ステロイドの用量と投与方法でわけ、臨床像、ウイルスの再活性化、予後を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究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審議され、承認されている。

C. 研究結果

(1) 患者背景

20 例の DIHS を、A; ステロイドの全身投与のない 7 例、B; 発症後 7 日までに PSL 1mg/kg/日以上以上の投与を開始した 6 例、C; 発症後 7 日以内に PSL 1mg/kg/日未満の投与が開始されたか、7 日目以降に PSL 1mg/kg/日以上が開始された 7 例の 3 群に分けて検討

した。

3群間で、血液学的異常や肝障害の程度、CRP値に有意差はなかった。さらに3群を、全経過をスコア化して評価するDRESS score、ある時期における重症度を判定するComposite score (Mizukawa et al., J Am Acad Dermatol, 2019)、DIHSへの進展の指標となる血清TARC値を用いて比較検討した。その結果、Composite scoreを用いた初診時の重症度には差を認めなかったが、全経過をDRESS scoreで比較すると、A群にはやや軽症を意味するprobable caseが2例含まれていた。また、血清TARC値は、有意差はないもののB群で低い傾向があった。

ステロイドの投与期間はB群よりC群で長い傾向があり、入院期間はC群が最も長く、A群とB群では差がなかった。A群で様々な症状の再燃がみられ、C群では皮疹の再燃が多く、サイトメガロウイルス感染症が1例にみられた。

(2) ウイルスの再活性化

血液中のHHV-6 DNAは、発症後平均17.9日で14例に検出された。A群C群ではそれぞれ7例中6例に高いウイルス量で検出されたが、B群では6例中2例に少量検出されたのみであった。HHV-6は活性化したT細胞に感染して増殖するため、血清中のsIL-2Rを測定し、T細胞の活性化状態を評価した。その結果、A群C群では、sIL-2Rは2、3週目をピークとしてその後は低下し、B群では2週目から他の2群と比較して有意差をもってsIL-2R値が低値となることがわかった。血液で検出されるHHV-6のウイルス量は、血清sIL-2R値と相関していた。

EBVは、発症後平均20.3日で検出され、検出頻度は3群間で差を認めなかった。

サイトメガロウイルスは、発症後平均29.8日で検出され、B群では6例中3例、C群では7例中5例に検出され、抗ウイルス薬の投与を必要とした症例もあったが、A群では7例中2例に低レベルで検出されるにとどまった。

D. 考察

本研究において、DIHS初診時の重症度(composite score)、全経過の重症度(DRESS score)は、経過中のウイルスの再活性化の指

標にはならなかった。これは、疾患重症度以外にウイルスの再活性化に影響する因子がある可能性を示唆する。

ステロイドを全身投与せず治療を行った7例(A群)では、症状の再燃がみられ経過の遷延があるが、sIL-2Rの示すT細胞の活性化は発症後2、3週目をピークとして自然に低下した。また、このA群は軽症例を含むにも関わらず、HHV-6の再活性化を高率に生じた。一方で、サイトメガロウイルスの再活性化は少量に留まっていた。

sIL-2R値の高値は、T細胞の活性化が強く生じていることを示している。ただ、T細胞を活性化させるIL-2は、T細胞を増殖させ活性化するのみならず、制御性T細胞の増加を誘導する。これにより、急性期のT細胞の活性化は自然に収束していくが、免疫抑制に至る可能性もある。強いT細胞の活性化に引き続き生じる免疫抑制状態が、HHV-6やサイトメガロウイルスの再活性化を誘導すると考えられる。また、免疫抑制状態からの回復過程に免疫再構築症候群を生じることが知られている。ステロイドの全身投与を行わなかったDIHSでみられる症状の再燃は、免疫再構築症候群である可能性がある。

HHV-6は、活性化T細胞に発現するCD134をレセプターとして感染して増殖する。つまり、HHV-6の再活性化はT細胞の活性化に依存する。DIHSにおいて早期に高用量のステロイド投与を開始すると、T細胞の活性化は効率的に抑制され、結果、HHV-6の再活性化は抑制される。

ステロイドを発症後7日以内にPSL 1mg/kg/日以上で開始したB群では、発症後2週目にはsIL-2R値は有意に抑制され、HHV-6の再活性化は検出されにくくなった。また、ステロイドを少量から開始、あるいは遅れて開始したC群では、sIL-2Rの抑制はなく、HHV-6の再活性化はA群同様に生じることがわかった。

なお、血清TARCがB群で低い傾向を示し、HHV-6の再活性化の指標となるというこれまでの報告を支持する結果であった。

ただし、TARC は皮疹と相関し、発症早期には低値を示すが、皮疹の拡大とともに高値となる。ステロイドが早期に投与され、皮疹の拡大が抑制されると、TARC は上昇しないと考えられた。TARC による DIHS の HHV-6 再活性化予測は、検査時期を考慮する必要があると思われた。

サイトメガロウイルスは、免疫抑制状態で増殖し感染症を引き起こすことがある。ステロイド投与は、再活性化のリスクファクターの一つであることが知られている。DIHS において、サイトメガロウイルスの再活性化は、ステロイドを投与しない症例でも検出されるがウイルス量は少量であった。ところが、時期にかかわらずステロイドの全身投与をすると、サイトメガロウイルスのウイルス量は増加し、感染症を引き起こすリスクが上がることがわかった。

ただし、今回の検討は一施設の限られた検討であり、症例数を増やして確認することが必要である。

E. 結論

ステロイドの全身投与は DIHS の臨床症状を改善するが、ウイルスの再活性化に影響を与えて DIHS の経過を変えることを明らかにした。本研究の結果は、今後の DIHS の治療指針作成にあたり有用な情報を提供するものと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tohyama M, Hashimoto K, Oda F, Namba C, Sayama K. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. 2020. (in press)
2. Tohyama M, Hamada M, Harada D, Kozuki T, Nogami N, Monden N, Kajiwarara T, Nishina T. Clinical features and treatment of epidermal growth factor inhibitor-related

late-phase papulopustular rash. J Dermatol. 2020, 47:121-127.

3. Shiraishi K, Masunaga T, Tohyama M, Sayama K. A Case of perforating folliculitis induced by vemurafenib. Acta Derm Venereol. 2019, 99:230-231.
4. Habu M, Tohyama M, Sayama K. Two cases of eczematous eruptions caused by everolimus. J Cutan Immunol Allergy. 2019, 2: 135-138.
5. 藤山幹子. 多形紅斑. 月刊薬事. 2019, 61: 54-58.
6. 藤山幹子. 薬剤性過敏症症候群とHHV-6. 消化器・肝臓内科. 2019, 137: 365-370.
7. 藤山幹子. 薬剤性過敏症症候群. 病理と臨床. 2019, 137: 1201-1208.
8. 藤山幹子. 薬剤性過敏症症候群. 日本臨床 医薬品副作用学 (下). 2019, 77増4: 19-23.

2. 著書

1. 藤山幹子. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. 救急・集中治療最新ガイドライン 2020-'21. 岡本和文編集. P447-450, 東京,総合医学社, 2019.
2. 藤山幹子. 多形浸出性紅斑 (多形紅斑)・環状紅斑. 今日の治療指針 私はこう治療している. 福井次矢、高木誠、小室一成編集. P1282, 東京,医学書院, 2019.

3. 学会発表

1. 藤山幹子,濱田信. Late-onset folliculitis during EGFR inhibitor therapy is caused by staphylococcal infection. 第17回臨床腫瘍学会,京都, 2019年7月19日.
2. 藤山幹子. EGFR阻害薬投与中の後期毛包炎における黄色ブドウ球菌の関与. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会,横浜, 2019年11月30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