

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

DIHS/DRESS の新規バイオマーカー可溶性 OX40 (sOX40) に関する研究

研究代表者	浅田秀夫	奈良県立医科大学皮膚科	教授
分担研究者	宮川 史	奈良県立医科大学皮膚科	講師
研究協力者	新熊 悟	奈良県立医科大学皮膚科	准教授
研究協力者	光井康博	奈良県立医科大学皮膚科	助教
研究協力者	西村友紀	奈良県立医科大学皮膚科	助教

研究要旨 薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS) は、抗けいれん薬などの限られた薬剤により引き起こされる重症薬疹である。本症では発症から 2~4 週間後にヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の再活性化を伴うことが特徴である。HHV-6 は生体内では主に CD4 T 細胞で増殖することから、我々は CD4 T 細胞上の HHV-6 の細胞内侵入受容体である OX40/CD134 に着目して研究を進めている。本研究では、血清中可溶性 OX40 (sOX40) の濃度が、DIHS 急性期において、他の薬疹に比べて有意に上昇することを見出した。さらに、sOX40 値は、疾患重症度、HHV-6 の再活性化の程度、Th2 サイトカイン (IL-5、IL10) レベルとも有意に正の相関を示した。従って、血清 sOX40 値が DIHS の早期診断および重症度予測のバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS) は、限られた薬剤により遅発性に発症し、発熱、多臓器障害を伴う重症型薬疹のひとつである。経過中に体内に潜伏感染している HHV-6 の再活性化を伴うことが特徴であり、薬剤アレルギーと HHV-6 の再活性化が複合したユニークな病態として注目されている。本症は、時に致命的となり、病初期の対応がその後の経過を左右するため、早期診断が必要不可欠である。しかし実際には、投薬歴、皮疹、発熱などから本症が疑われても、病初期には他の薬疹やウイルス発疹症と鑑別することは皮膚科専門医においても容易ではなく、客観的かつ迅速な診断法が強く求められている。

近年、われわれは Th2 型免疫反応を誘導するケモカインの一つである TARC 値が早期診断のバイオマーカーとなり得る可能性を報告した。但し、血清 TARC 値は DIHS の早期診断に非常に有用であるものの、時に他の皮膚疾患 (アトピー性皮膚炎、菌状息肉症、紅皮症など) でも高値となる場合がある。そこで我々は DIHS に特徴的な HHV-6 感染に関連する分子として、HHV-6 細胞内

侵入受容体 OX40 に着目して研究を進めている。これまでの研究で DIHS 急性期患者の末梢血中に OX40 陽性 CD4 T 細胞が有意に増加することを見出したが、本研究では DIHS 急性期血清中の sOX40 値に焦点を当てて、疾患特異性を検証するとともに、臨床症状、血液検査所見、ヘルペスウイルスの再活性化の程度、各種サイトカインとの相関について検討した。

B. 研究方法

- ① DIHS 39 例、紅斑丘疹型薬疹 (MPE) / 多形紅斑型薬疹 (EM) 17 例、ステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) 13 例、自己免疫性水疱症 5 例、健常人コントロール 5 例について、血清中 sOX40 値を、ELISA 法にて測定した。
- ② DIHS 急性期血清中の sOX40 値と、重症度スコア、血液検査所見 (好酸球数、異型リンパ球%、血小板数、ALT、CRE、CRP)、末梢血単核球中の HHV-6 コピー数、CMV コピー数、また血清中 TARC、IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-10 との相関について検討した。

(倫理面への配慮)

本先進医療は、倫理委員会の承認を得た

上で、本人または保護者・親族から文書による同意を取得して実施した。

C. 研究結果

① DIHS、MPE/EM、SJS/TEN、自己免疫性水疱症、健常人における血清 sOX40 値の比較：急性期の血清 TARC 値は、DIHS 患者群において著しく上昇しており、その他の群と比較して有意に高値を示した。Cut off 値=213 pg/ml (感度：67%、特異度：80%)。

② sOX40 値と臨床症状との相関：重症度スコアと sOX40 値との間に有意な相関を認めた (相関係数 $r = 0.53$, $p < 0.001$)。

③ sOX40 値と血液検査所見との相関：CRP と正の相関がみられ ($r = 0.43$, $p < 0.01$)、血小板数とは負の相関関係を示した ($r = -0.41$, $p = 0.009$)。一方、異型リンパ球%、好酸球数、肝機能障害、腎機能障害との有意な相関はなかった。

④ sOX40 値とヘルペスウイルス DNA との相関：sOX40 値と HHV-6 DNA コピー数のピーク値との間に相関を認めた ($r = 0.50$, $p < 0.005$)。

⑤ sOX40 値と各種サイトカインとの相関：Th2 型サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-10) ケモカイン (TARC) との相関を調べた結果、IL-5 ($r = 0.41$, $p < 0.05$)、IL-10 ($r = 0.61$, $p < 0.01$)、TARC ($r = 0.60$, $p < 0.0001$) との相関を認めたが、IL-4 との相関はみられなかった。一方、Th1 型サイトカインである IFN- γ とは相関はなかった。

D. 考察

今回、DIHS 急性期に血清 sOX40 値が著しく上昇し、他の薬疹との鑑別に有用なバイオマーカーとなり得ることが示された。

DIHS の診断には、HHV-6 の検出が決め手となることが多いが、HHV-6 の再活性化は通常、発症から 2-3 週間経過してからみられることが多く、急性期にはしばしば診断に苦慮する。血清 TARC 値も DIHS の早期診断の補助として有用であるものの、時に他の皮膚疾患 (アトピー性皮膚炎、菌状息肉症、

紅皮症など) でも高値となる場合があり診断に注意を要する。DIHS の鑑別性能について sOX40 と TARC とを比較すると、sOX40 は TARC と比べ感度は劣るものの特異度が優っており、両者を組み合わせることでより診断精度の向上が期待できる。

また、急性期血清中の sOX40 値が、その後の DIHS の重症度、HHV-6 の再活性化の程度、IL-5、IL-10、TARC のレベルと相関することが明らかになり、DIHS の早期診断マーカーとしてだけでなく、DIHS 患者の重症度や免疫状態を予測する指標としても有用である可能性が示唆された。

E. 結論

血清 sOX40 値は、DIHS の早期診断および重症度予測の有用な指標となり得ることが判明した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyagawa F, Asada H: Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). *Int J Mol Sci.* 2021, 22(4), 2147. doi: 10.3390/ijms22042147.
2. Takei S, Hama N, Mizukawa Y, Takahashi H, Miyagawa F, Asada H, Abe R: Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022, 36(4), e310-e313. doi: 10.1111/jdv.17838.
3. Miyagawa F, Asada H: Chemokines in

- Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *Biomolecules*. 2021, 11(6), 847. doi: 10.3390/biom11060847.
4. Hattori S, Miyagawa F, Fukuda K, Ogawa K, Asada H. Erythema multiforme major in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2021, 101(12), adv00616. doi: 10.2340/actadv.v101.165.
 5. Miyagawa F, Fukuda K, Mori A, Ogawa K, Asada H. Recurrence of secukinumab-induced eczematous eruptions after guselkumab treatment for pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2021, 48(10), E498-E499. doi: 10.1111/1346-8138.16047.
 6. Kinoshita F, Yokota I, Mieno H, Ueta M, Bush J, Kinoshita S, Sueki H, Asada H, Morita E, Fukushima M, Sotozono C, Teramukai S; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Multi-state model for predicting ocular progression in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *PLoS One*. 2021, 16(12), e0260730. doi: 10.1371/journal.pone.0260730. eCollection 2021.
 7. Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Mori Y, Tohyama M, Asada H. Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022, 10(2), 558-565. e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.042.
 8. Suzuki K, Matsunaga K, Ito A, Yagami A, Ito T, Miyazawa H, Sugiura M, Adachi A, Kubota Y, Watanabe Y, Kato A, Nishioka K, Fukunaga A, Mochizuki M, Ikezawa Y, Tsunoda T, Takayama K, Washizaki K, Yokozeki H, Ishihara T, Asada H, Kanto H. Multicenter 1-month follow-up study of the patch-test reaction to the gold sodium thiosulfate of the TRUE Test and its association with piercings and dental metal history. *Contact Dermatitis*. 2021, doi: 10.1111/cod.13827. Online ahead of print.
 9. Kanatani Y, Shinkuma S, Matsumoto Y, Mitsui Y, Shobatake C, Ogawa K, Miyagawa F, Sugiura K, Asada H. Recurrence of impetigo herpetiformis carrying compound heterozygous mutations in IL36RN after remission with secukinumab. *J Dermatol*. 2022, 49(3), e108-e110. doi: 10.1111/1346-8138.16247.
 10. Ito A, Suzuki K, Matsunaga K, Yagami A, Ito T, Tamagawa-Mineoka R, Adachi A, Sugiura M, Miyazawa H, Kato A, Nakada T, Nishioka K, Kubota Y, Matsukura S, Watanabe Y, Asada H, Kanto H. Patch testing with the Japanese baseline series 2015: A 4-year experience. *Contact Dermatitis*. 2022, 86(3), 189-195. doi: 10.1111/cod.14027.
 11. Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H. Psoriatic skin lesions after apalutamide treatment. *Acta Derm Venereol*. 2022, 102, adv00659. doi: 10.2340/actadv.v102.858.
 12. 浅田秀夫. 【最新の薬疹情報-本邦と海外での疾患の捉え方と治療の違い-】薬剤性過敏症症候群. *アレルギーの臨床*. 2021, 41, 761-765.
 13. 渡邊裕子, 池田信昭, 山口由衣, 水川良子, 大山学, 宮川史, 浅田秀夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 井川健, 相原道子.

免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の解析. 日本皮膚科学会雑誌. 2021, 131, 1841-1850.

14. 有馬亜衣, 宮下和也, 西川美都子, 西村友紀, 小川浩平, 宮川史, 新熊悟, 浅田秀夫. ニューモシスチス肺炎を合併し死に至った薬剤性過敏症症群の1症例. 皮膚の科学. 2021, 19, 257-262.
15. 浅田秀夫. 【日常診療にこの1冊!皮膚アレルギー診療のすべて】薬疹 DiHSの診断におけるバイオマーカー. Derma. 2021, 307, 69-74.
16. 宮川史, 浅田秀夫. 薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーとしての血清TARCの有用性. アレルギーの臨床. 2021, 41, 74-78.

2. 学会発表

1. 薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の病的意義. 浅田秀夫, 第120回日本皮膚科学会総会, ハイブリッド開催, 2021/6/10-13, 国内, 口頭.
2. DIHSの病態形成におけるHHV-6の役割. 西村友紀, 浅田秀夫, 第72回日本皮膚科学会中部支部総会, ハイブリッド開催, 2021/11/20-21, 国内, 口頭.
3. 薬剤性過敏症症候群における合併症、続発症を規定する因子の解明. 宮川史, 御守里絵, 浅田秀夫, 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会, ハイブリッド開催, 2021/11/26-28, 国内, 口頭.
4. 重症薬疹の最新の知見—薬剤性過敏症症候群の病態と診断—. 浅田秀夫, 第7回総合アレルギー講習会, ハイブリッド開催, 2021/6/5-6, 国内, 口頭.
5. Persistent HHV-6 infection has an increased risk of autoimmune disorders in patients with DIHS. Nishimura Y, Shobatake C, Miyagawa F, Shinkuma S, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H, The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative

Dermatology, Virtual Meeting, 2021/12/3-5, 国内, 口頭.

6. Cutaneous adverse events caused by EGFR inhibitors may result from reduced expression of human β -defensins induced by staphylococci. Ommori R, Nishimura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Shinkuma S, Asada H, The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, 2021/12/3-5, 国内, 口頭.
7. Type I IFN derived from inflammatory monocytes controls type 2 inflammation by suppressing basophil proliferation in atopic dermatitis. Miyagawa F, Asada H, The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, 2021/12/3-5, 国内, 口頭.

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