

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ける自己免疫疾患の発症を予測する臨床的バイオマーカーの検討

分担研究者	大山 学	杏林大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	水川良子	杏林大学医学部皮膚科	臨床教授
研究協力者	倉田麻衣子	杏林大学医学部皮膚科	学内講師
研究協力者	高橋 良	杏林大学大学院医学研究科共同研究施設 フローサイトメトリー部門	講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DIHS/DRESS)は、被疑薬中止後も発熱、皮疹、肝障害を繰り返し、時に致死に至る重症薬疹である。その病態は薬剤アレルギーのみでなく、経過中にヘルペスウイルスが連続性に再活性化し、様々な症状を引き起こす。DIHS/DRESS の急性期にはサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV)の再活性化による重篤な感染合併症が生じる一方、回復期には自己免疫疾患を発症することが知られている。我々は、臨床所見および一般検査データを用いて CMV 再活性化を予測しえる臨床スコアを作成し提唱してきた。今回、自己免疫疾患の発症を予測するバイオマーカーを臨床情報、一般検査データおよびサイトカインなどを用いて作成することを目的とし、1年以上の経過観察をしえた教室経験 DIHS/DRESS 例を対象に検討を行った。解析の結果、DIHS/DRESS 回復後も少なくとも3年間の経過観察が必要であること、自己免疫発症前に抗 TPO 抗体をはじめとする自己抗体が陽転化すること、ウイルス再活性化を含めた自己免疫疾患発症のリスク因子を明らかにし、これらの因子を用いた予測スコアを作成した。今回の我々の検討の結果、DIHS/DRESS 発症早期から自己免疫疾患の発症を予測することが可能となり、自己免疫疾患発症のリスクの高い患者を見逃すことなく経過観察でき、実臨床に有用であると考えた。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DIHS/DRESS) は、ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) の再活性化に加え、様々なヘルペスウイルスの再活性化を連続性に認めることを特徴とする重症薬疹のひとつである。ヘルペスウイルスの中でも、サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) の再活性化は消化管出血、肺炎、心筋炎などの致死にも至る重篤な合併症を引き起こすことが知られ、さらに回復期にかけ自己免疫疾患を発症することも知られている。最近我々は臨床情報を元に DIHS/DRESS の重症度を評価し、CMV 再活性化を予測する重症度スコア (DDS スコア) を提案した (Mizukawa Y, et al, J Am Acad Dermatol.2019)。DDS スコアは早期に生じる感染症を予測するスコアであるが、自己免疫疾患発症に関する予測スコアの検討はなされていない。

自己免疫疾患は DIHS/DRESS の回復期に生じるため長期間の経過観察が必要であるが、十分なフォローがなされなければ見逃されてしまうことも多い。どのような DIHS/DRESS 症例が自己免疫疾患を発症するのか、回復期にある症例をどの程度経過観察すべきなのかなど、臨床に直結する問題が解明されていなかった。そこで我々は本研究において、自己免疫疾患を発症する DIHS/DRESS のリスク因子を明らかにするとともに、自己免疫疾患の発症を予測する臨床スコアを作成しようと考えた。これにより、DIHS/DRESS 回復期に生じる自己免疫疾患の発症を見逃すことなく診療することが可能となるだけでなく、DIHS/DRESS の病態の一端の解明および自己免疫疾患が発症する機序の解明にも応用可能になると考えられる。

B. 研究方法

解析対象としたのは杏林大学医学部附属

病院にて 2002 年から 2016 年に杏林大学医学部皮膚科を受診し DIHS/DRESS と診断された 66 症例のうち、1 年以上の経過観察期間を有する 55 例を対象として後方視的な解析を行った。DIHS/DRESS の診断は臨床所見および検査所見を用いて行った (Shiohara T et al, Br J Dermatol, 2007; Cacoub P et al, Am J Med, 2011; Kardaun SH et al, Br J Dermatol, 2007)。症例は、自己抗体陰性群 (autoimmune-free (AF)、初回検体採取時に自己抗体(ANA, 抗 TPO 抗体など)陽性で経過中に変化のみられない群 (発症時自己抗体陽性群 initially autoimmune-positive (IAP)) , 自己抗体陽転化群 (autoimmune-positive (AP) including autoimmune disease) の 3 群に分別した。

血液検査データおよび血清サイトカイン/ケモカインを acute (発症 10 日以内), subacute (11-36 日) と resolution (それ以降) でそれぞれ multiplex system にて測定し、解析した。CMV の再活性化は全血中 CMV DNA 2.0×10^6 copies/ 10^6 leukocytes 以上あるいは血中 CMV 抗原 (C10/11) の検出にて、EBV および HHV-6 の再活性化は EBV DNA, HHV-6 DNA 2.0×10^6 copies/ 10^6 leukocytes 以上をもって確認した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会にて検討・承認された研究計画に従って後方視的に遂行された。

C. 研究結果

1. 臨床データ DIHS/DRESS 55 症例のうち、AF 群 31 例, IAP 群 12 例、AP 群 12 例で AP 群のうち 9 例に自己免疫疾患の発症を認めた。陽転化した自己抗体は、ANA, 抗 TPO 抗体、TSH レセプター抗体、抗 DNA 抗体、RF だった。発症した自己免疫疾患は甲状腺疾患が 6 例と最も多く、自己免疫性肝炎 1 例、全身性エリテマトーデス 1 例、関節リウマチ 2 例、脱毛 1 例で、数種類の

自己免疫疾患の合併も認められた。今回の検討で 80%の AP 症例で何らかの自己抗体の発現が 3 年以内に先行していたことから、DIHS/DRESS 発症から少なくとも 3 年間の経過観察期間は必要であると考えられた。

2. 自己免疫疾患の発症を予測する臨床情報および検査データ

今回の検討の結果、いくつかの一般検査データや臨床情報が、自己免疫疾患の発症のリスク因子であることが明らかになった。自己免疫疾患は DIHS/DRESS 発症から 3 年以上の経過を有することから、治療が自己免疫疾患発症に関わっている可能性を考え、ステロイド使用の有無や投与量、IVIg、パルス療法などの各治療と自己免疫疾患発症の検討を行った。今回の検討ではステロイド使用率、服用量、総使用量に各群間で統計学的な有意差は確認できず、ステロイド治療と自己免疫疾患との因果関係は確認されなかった。また、自己抗体が陽転化した症例の 80 % (4/5)は IVIg 治療が行われており、IVIg 治療が自己免疫疾患発症のリスク因子であることが確認された。

DIHS/DRESS 発症から 3 日以内の急性期の臨床検査データでは AP 群では、リンパ球数が有意に高く (neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR) は低値を示していた。また、発症 2-4w 時の亜急性期では、自己抗体の有無で臨床検査データにおける有意な統計学的な差は見られなかった。しかし、AP 群では急性期から亜急性期にかけて G1b 値、ALT 値が上昇していた。ウィルス再活性化のうち、CMV は自己免疫疾患発症との関連は示されなかったが、EBV、HHV-6 が各々あるいは両者とも 3 M 以上の期間で再活性化が確認された症例 (持続再活性化) が多くみられ、EBV、HHV-6 の持続再活性化と自己免疫疾患発症との関与が示唆された。

3. 自己免疫疾患の発症に関与するサイトカイン

サイトカインが自己免疫疾患発症に及ぼす影響を明らかにするため、各群の血清サイトカインレベルを測定した。有意差はみられなかったが、IL-2、IL-4 は AP 群で低値を示していた。

4. 自己免疫疾患の発症予測スコアの作成

上記で得られた臨床情報と、急性期および亜急性期の臨床検査データを元に、自己免疫疾患発症を予測するための臨床的な composite score (Autoimmune Predictive Score: AIP Score)を作成し提唱した。

Parameters	Grade/Extent	Score
Acute phase		
Number of lymphocytes (/μl)	>2,400	1
Liver dysfunction (ALT) (IU/l)	80–300/>300	1/2
Serum IL-2 (≤ 0.3 pg/ml) and IL-4 (≤ 2.8 pg/ml)	Yes	2
Subacute phase		
Pulse prednisone ¹	Yes	1
IVIg infusion	Yes	2
Increase in liver enzyme (ALT) (IU/l) ²	100–400/>400	1/2
Increase in globulin ³	>0.7	2
EBV and/or HHV-6 reactivation for >3 months ⁴	EBV or HHV-6/both	1/2

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; DIHS/DRESS, drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; EBV, Epstein-Barr virus; HHV-6, human herpes virus-6; IVIg, intravenous Ig.

Each variable parameter was determined at the acute (<10 days after initial presentation) and subacute (11–36 days) phases and on an as-needed basis.

¹Intravenous methylprednisolone use for ≥500 mg/day for 3 days.

²ALT value at the subacute phase – ALT value at the acute phase.

³Globulin value at the subacute phase – globulin value at the acute phase.

⁴Persistent viral reactivations were defined when both viruses' reactivations were confirmed in both samples obtained >3 months apart.

文献 3) より引用

D. 考察

今回の検討により、自己免疫疾患発症を DIHS/DRESS 発症早期から予測しえることを明らかにしただけでなく、従来から言われてきた自己免疫疾患発症にはウィルスの再活性化が強く関与していることを明らかにすることができた。また、治療が自己免疫疾患の発症に関与しうることが明確になり、DIHS/DRESS 治療法の選択における新たな evidence を示すことが出来たと考えられた。DIHS/DRESS を経過観察していく上で、少なくとも 3 年の観察期間を明らかにすることができたことも、有用な結果と考える。今後、Treg の動態などを含めた追加検討を行い、自己免疫疾患発症機序の一端を明らかにしていく。

E. 結論

DIHS/DRESS でみられる自己免疫疾患の発症を予測するバイオマーカーを明らかにした。これらのマーカーを用いることで自己免疫疾患を見逃すことなく適切な対応を取ることが可能になると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi R, Shiohara T, Mizukawa Y: Monocyte-Independent and -Dependent Regulation of Regulatory T-Cell Development in Mycoplasma Infection. J Infect Dis 223(10): 1733-1742, 2021.
2. Shiohara T, Mizukawa Y: Ask Not What AI Can Do to Us, but What We Can Do with AI. J Allergy Clin Immunol Pract 10(1): 284-285, 2022.
3. Mizukawa Y, Aoyama Y, Takahashi H, Takahashi R, Shiohara T: Risk of Progression to Autoimmune Disease in Severe Drug Eruption: Risk Factors and the Factor-Guided Stratification. J Invest Dermatol 142(3 Pt B): 960-968. e9, 2022.

2. 著書

該当なし。

3. 学会発表

1. 水川良子：中毒疹を鑑別診断する－臨床検査と鑑別手順について－. 第37回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 東京, 2021年4月24日.
2. 水川良子, 塩原哲夫：薬剤性過敏症症候群－様々な後遺症の予測因子－. 第120回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2021年6月10日.
3. 水川良子：免疫再構築症候群から考える薬剤性過敏症症候群. 第110回日本皮膚科学会大分地方会. 大分. 2022年2月27日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. そのほか
なし