

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

DIHS/DRESS 後の自己免疫疾患/慢性炎症性疾患に HHV-6 持続感染の果たす役割の研究

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 西村友紀 奈良県立医科大学皮膚科 助教

研究要旨

重症薬疹の一つである薬剤性過敏症症候群（DIHS）では、発症 2～3 週間後にヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）の再活性化を生じ、症状の再燃や重症化に関与することが知られている。本疾患のもう一つの特徴は、回復期に I 型糖尿病、慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患を発症することであるが、その機序は不明である。我々は、DIHS 患者 48 例中 10 例において発症後 6 か月以上に渡り末梢血単核球中に HHV-6 の持続感染を確認し、興味深いことに DIHS 後に自己免疫疾患を合併した 5 症例のすべてが HHV-6 持続感染群に属することを見出した。さらに協力施設から検体の提供が得られた自己免疫疾患を合併した DIHS 患者のすべてにおいて HHV-6 の持続感染を確認した。DIHS における HHV-6 の持続感染が宿主免疫応答の不均衡を引き起こし、自己免疫疾患発症に関わっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）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一つである。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。DIHS のもう一つの特徴として、回復期に I 型糖尿病、慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患/慢性炎症性疾患を高率に発症することが知られているが、その機序は分かっていない。

我々は DIHS 患者の一部で、発症後 6 か月以上にわたり HHV-6 が CD4 陽性 T 細胞中に持続感染状態で存在していることを明らかにした。そこで本研究では、DIHS 後に HHV-6 持続感染に移行した患者と一過性感染患者とを比較して、臨床的、免疫学的、ウイルス学的にいかなる違いがあるのかを検討し、HHV-6 持続感染が DIHS の病態形成にいかなる役割を担っているのかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

(1) **研究対象**：2010 年から 2021 年に奈良県立医科大学附属病院皮膚科で DIHS と診断した 35 症例：HHV-6 持続感染患者 11 症例、HHV-6 一過性感染患者 24 症例。

(2) **検討項目**：HHV-6 持続感染群、一過性感染群について以下の項目を比較。

- ①臨床症状：皮膚粘膜症状の重症度、38 度以上の発熱期間、自己免疫疾患などの合併症
- ②血液検査所見：末梢血、生化学
- ③ウイルス学的所見：末梢血単核球(PBMC)中の HHV-6 と human cytomegalovirus (CMV) の DNA コピー数
- ④ 血清サイトカイン (IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-10)、可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R)

(3) **他施設の自己免疫疾患を合併した DIHS 症例についての検討**：上記以外に、他施設において自己免疫疾患を合併した DIHS 患者 5 症例について、血液検体を用いて PBMC

中の HHV-6 DNA コピー数を測定。

(倫理面への配慮)

本先進医療は、各実施施設において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) HHV-6 持続感染群は一過性感染群と比べて以下の特徴が明らかとなった。

- 急性期の皮膚・粘膜症状が重症で紅皮症に移行しやすい
- HHV-6、CMV DNA のピーク値が高い
- 急性期から回復期に渡り血清中 sIL-2R が有意に高値
- 自己免疫疾患/慢性炎症性疾患(間質性腎炎、慢性関節炎、橋本病、脳炎、脱毛症)を合併した 5 症例は全例が HHV-6 持続感染症例であることが判明

(2) 他施設において自己免疫疾患/慢性炎症性疾患(劇症 I 型糖尿病、橋本病、バセドウ病、好酸球性腸炎、白斑、間質性腎炎)を合併した DIHS 患者 5 症例のすべてにおいて HHV-6 が持続感染していることが判明した。

D. 考察

本研究の結果、DIHS 後の自己免疫疾患/慢性炎症性疾患の発症に HHV-6 の持続感染が関与している可能性が強く示唆された。以前われわれは DIHS 後の HHV-6 持続感染ではウイルスが CD4 陽性 T 細胞に持続感染していることを報告したが、今回の研究で一過性感染群と比較して、長期間にわたり sIL-2R が高値を維持していたことを考え合わせると、HHV-6 の T 細胞への持続感染が宿主の免疫応答の不均衡を長期間に渡って引き起こし、それが自己免疫疾患の発症の引き金となっている可能性を疑っている。

今後、DIHS における HHV-6 持続感染が患者の免疫状態にいかなる影響を及すのかを

詳細に解析することが、DIHS 後の自己免疫疾患の発症機序の解明に繋がるものと期待される。また、DIHS 後の血中 HHV-6 のモニタリングが自己免疫疾患の発症予測に役立つものと考えられる。

E. 結論

DIHS 後の自己免疫疾患/慢性炎症性疾患の発症に HHV-6 持続感染の関与が強く示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A: The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. *J Dermatol Sci.* 2020, 100, 175-82. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.09.009. Epub 2020 Sep 28.
2. 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, 2147. doi: 10.3390/ijms22042147.
3. Kanatani Y, Miyagawa F, Ogawa K, Arima A, Asada H: Parallel changes in serum thymus and activation-regulated chemokine levels in response to flare-ups in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol.* 2020, 47, e417-e419. doi:

- 10.1111/1346-8138.15548.
4. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H: Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Clin Exp Dermatol*. 2020, 45, 1055-1058. doi: 10.1111/ced.14311.
 5. Miyagawa F, Nakamura-Nishimura Y, Kanatani Y, Asada H: Correlation Between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2020,100, adv00102. doi: 10.2340/00015555-3465.
 6. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Muro T, Saito Y, Morita E: Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol*. 2020, 140, 1659-62. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025.
 7. Mitsui Y, Ogawa K, Miyagawa F, Azukizawa H, Yoshikawa T, Asada H: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or non-drug-related erythroderma with a persistent human herpesvirus 6 infection. *J Dermatol*. 2020, 47, e44-e46. doi: 10.1111/1346-8138.15145.
 8. 中島杏奈, 小川浩平, 宮川 史, 小豆澤宏明, 浅田秀夫, 濱田健吾, 高 淑子: BCGワクチン接種後の乳児に生じた乾癬様皮疹の1例. *臨床皮膚科*.2020,74, 157-63.
 9. 宮川 史, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーの探索. *アレルギーの臨床*. 2020, 40, 901-5.
 10. 光井康博, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化. *臨床免疫・アレルギー科*. 2020, 74, 50-53.
 11. 浅田秀夫: HHV-6と薬剤性過敏症症候群. *IASR*. 2020, 41, 218-9
2. 書籍
なし
 3. 学会発表
 1. 宮川 史, 西村友紀, 金谷悠司, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群におけるTh2反応のメカニズム. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 2020/12/22-24, 国内, 口頭.
 2. 御守里絵, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: 表皮自然免疫応答に着目したEGFR阻害薬による薬疹の病態解明. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, ハイブリッド開催, 2020/12/22-24, 国内, 口頭.
 3. 浅田秀夫: 薬疹とウイルスの接点—薬剤性過敏症症候群—. 第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会 教育講演, WEB開催, 2020/11/21-22, 国内, 口頭.
 4. Nishimura Y, Miyagawa F, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H: Persistent HHV-6 infection has an increased risk of more severe complications in patients with DIHS. The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, 2020/12/11-13, 国外, ポスター.
 5. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada

H: Reduced induction of human beta-defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors. The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, 2020/12/11-13, 国外, ポスター.

6. 山岡昂平, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: ドセタキセルによる薬剤性ループスが考えられた2例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 2020/10/10-11, 国内, ポスター.
7. 宮本鈴加, 西村友紀, 有馬亜衣, 光井康博, 小川浩平, 飯田慶治, 浅田秀夫: ニボルマブ投与中に発症した手足口病の1例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 2020/10/10-11, 国内, ポスター.
8. 多良安紀子, 宮川 史, 浅田秀夫: Alpha-gal 感作による牛肉アレルギーにより, TAV1による治療を回避せざるを得なかった1例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 2020/10/10-11, 国内, ポスター.
9. 福田敬子, 新熊 悟, 岩佐健太郎, 松本優香, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: パッチテストが有用であった非イオン性ヨード造影剤による遅発型薬疹の1例. 第479回日本皮膚科学会大阪地方会, Web開催, 2020/9/26, 国内, 口頭.
10. 笥 祐未, 中島杏奈, 宮川 史, 浅田秀夫: ω グリアジンによる食物依存性運動誘発性アナフィライシスの1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2年6月4-7日, 国内, ポスター.
11. 山岡昂平, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: 抗PD-1抗体投与後に乾癬様皮疹が見られた1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 2020/6/4-7, 国内, ポスター.
12. 中島杏奈, 金谷悠司, 小川浩平, 宮川

史, 浅田秀夫: ベラパミルが原因と考えられた偽リンパ腫の1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 2020/6/4-7, 国内, ポスター.

13. 青木郁樹, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)との鑑別が必要であった麻疹の1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 2020/6/4-7, 国内, ポスター.

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