

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サイトメガロウイルス再活性化を予測する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。なかでも、サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV)の再活性化は消化管出血などの重篤な合併症や続発症に関わっていることが知られている。我々は、臨床所見により CMV 再活性化を予測しえる臨床的なスコアを以前に提唱した。今回、臨床スコアに加え、CMV 再活性化を予測する血清バイオマーカーを明らかにしようと考えた。そこで、教室経験 38 症例を対象に各種サイトカイン、ケモカインを経時的に測定、検討した。解析の結果、DiHS/DRESS 発症早期の CMV 再活性化前および治療開始後の各々で、CMV 再活性化を予測しえるバイオマーカーがあることが判明した。以上から、DiHS/DRESS 発症早期および治療開始後の各々の時期で、バイオマーカー を用いて CMV 再活性化を予測し、速やかな対応を取り得ることが明らかになり、その有用性が示唆された。

## 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、DiHS/DRESS の重症化と密接な関連があることが知られている。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)。早期スコアと治療開始から経過中の 2-4 週間後のスコア (late score) を検討することにより、CMV 再活性化や合併症を予測しえる。

このように CMV 再活性化が治療開始前に予測可能であるのなら、DiHS/DRESS 急性期の段階で CMV 再活性化を予測できるバイオマーカーが存在するはずである。あるいは、治療前のサイトカイン/ケモカインによる個体の免疫環境が CMV 再活性化を決定、誘導している可能性も考えられる。そこで、DiHS/DRESS の急性期 (early point)、およびそれ以降から 7 週までの CMV 再活性化を生じる前 (late point) のサイトカイン/ケモカインを測定し、CMV 再活性化を予測するバイオマーカーを明らかにしようと考えた。本研究により、CMV 再活性化の予測バイオマーカーを明らかに出来るだけでなく、CMV 再活性化を誘導するサイトカイン/ケモカインなどの免疫学的背景も明らかにすることができる可能性があると考えた。さらに、early point、late point のサイトカイン/ケモカインの推移を検討することにより、CMV 再活性の抑制因子について明らかに出来れば、治療への応用も可能になる。

## B. 研究方法

解析対象としたのは杏林大学医学部付属病院にて 2005 年から 2015 年に杏林大学医学部皮膚科を受診し DiHS/DRESS と診断された 38 症例および播種状紅斑丘疹型 (macropapular rash: MP) 薬疹の 5 症例、健康人 (healthy control: HC) 6 例を対象コントロール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)。血液検査データおよび血清サイトカイン/ケモカインを early point と late point 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  $2.0 \times 10^6$  copies/ $10^6$  leukocytes 以上あるいは血中 CMV 抗原 (C10/11) の検出にて確認している。

### (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. Early point における CMV 再活性化のバイオマーカー** DiHS/DRESS 38 症例のうち、9 例に CMV 再活性化を認めた。CMV 再活性化は平均  $28.7 \pm 2.8$  日で、以前の検討と差はなかった。CMV 再活性化が生じる前の early point では、CMV 陽性群は IL-8, IL-10, IL-12, MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  などの monocyte 由来のサイトカイン、ケモカインが、CMV 陰性群、MP 群、HC 群と比較し有意に上昇し、血清バイオマーカーの候補と考えられた。一方、DiHS/DRESS early point では制御性 T 細胞 (regulatory T cell; Treg) が増加していることが知られているが、CMV 陽性群では Treg の末梢血中の増加は明らかではなかった。

**2. Early point**におけるバイオマーカーを用いたCMV再活性化を予測するアルゴリズム作成 上記のCMV再活性化予測因子と考えられる各サイトカイン、ケモカインにつきReceive Operating Characteristic解析(ROC)を行い、それらの結果をもとにCMV再活性化を予測するアルゴリズムを作成した(図1)。このアルゴリズムを用いた場合、sensitivity 88.9%, specificity 100%であった。

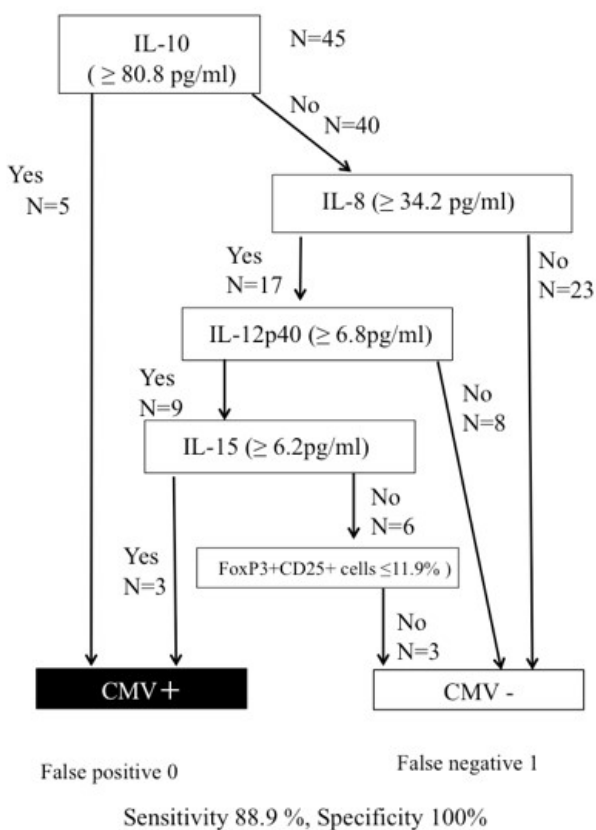


図1: CMV再活性化予測アルゴリズム

**3. Late point**におけるCMV再活性のバイオマーカー Early pointのバイオマーカーによりCMV再活性化を予測しえることは明らかになったが、実際にCMVが再活性化する前のlate pointでのサイトカイン、ケモカインの推移はどのようになるのだろうか。ここで一つ注意すべき点として、治療による影響がある。CMV再活性化は治療開始から約1ヶ月後に生じるため、血清バイ

オマーカーは治療の影響を受けていると予測できる。そこで、DiHS/DRESSの主な治療法であるステロイド治療がlate pointのサイトカイン、ケモカインに与える影響を最初にまず明らかにしようと考えた。炎症反応が収束に向かうlate pointでは、血清マーカーの全てが減少すると予測したが、各サイトカイン毎にステロイド治療後の反応は異なっていた。つまり、ステロイド治療の影響を考慮してlate pointにおけるバイオマーカーの検討が必要であることが明らかになった。そこで、ステロイド治療症例のみを対象として、late pointのバイオマーカーの推移を検討した。Early pointでCMV再活性化予測マーカーと考えられた各因子は、late pointではIL-15以外はCMV陽性、陰性における有意差は確認できず、IL-15のみがlate pointでのCMV再活性化予測マーカーとして有用であった。また、eotaxin, IFN- $\gamma$ はCMV再活性化を抑制する方向に作用している可能性が示唆された。

#### D. 考察

今回の検討により、CMV再活性化症例ではDiHS/DRESS発症早期より血清バイオマーカーが上昇し、CMV再活性化はステロイドなどの免疫抑制作用を有する薬剤を投与する前からすでに免疫機能の異常があると推察された。また、免疫抑制作用のあるTregはCMV再活性化群では増加しておらず、予想とは異なっていた。Tregはmonocyteにより綿密にコントロールされていることが明らかにされており、CMVがmonocyteの一部の細胞に感染しうることで何らかの影響を受けている可能性が考えられた。

#### E. 結論

DiHS/DRESSでみられるCMV再活性化を予測しう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より正確にCMV再活性化を予測し対応することが重要と考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1.論文発表

1. 齊藤真衣, 下田由莉江, 福山雅大, 嵩幸恵, 佐藤洋平, 川原敬祐, 齊藤康一郎, 大山学, 水川良子: 薬剤性過敏症症候群の経過中に喉頭浮腫を生じた1例. 臨皮 75(1): 27-31, 2021.
2. 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 100(3): 175-182, 2020.
3. Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y, Shiohara T: Predictive biomarkers for cytomegalovirus reactivation before and after immunosuppressive therapy: A single-institution retrospective long-term analysis of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Int J Infect Dis 100: 239-246, 2020.
4. Takahashi R, Sato Y, Kimishima M, Shiohara T, Ohyama M: Intracellular accumulation of PD-1 molecules in circulating T lymphocytes in advanced malignant melanoma: an implication for immune evasion mechanism. Int J Clin Oncol 25(10): 1861-1869, 2020.
5. 水川良子, 塩原哲夫: 【最近のトピックス 2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント 薬剤性過敏症症候群の治療と予後. 臨皮 74 (5): 98-102, 2020.

### 2.著書

該当なし。

### 3.学会発表

1. 雨宮芽衣, 福山雅大, 佐藤洋平, 成田陽子, 水川良子, 大山学: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 発症 16 年後に生じた尋常性天疱瘡の 1 例. 第 894 回日本皮膚科学会東京地方会, Web 開催, 2021 年 1 月 16 日.
2. 根本千絢, 下田由莉江, 小林英資, 佐藤洋平, 大山学, 水川良子: 薬剤性過敏症症候群の経過中に皮疹の再燃とウイルスの持続再活性化を認めた橋本病を発症した 1 例. 第 72 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 松山 (Web 開催), 2020 年 10 月 24 日.
3. 水川良子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症症候群—重症度分類およびウイルスの再活性化について—. 第 119 回日本皮膚科学会総会, WEB 開催, 2020 年 6 月 6 日.
4. 福井香苗, 倉田麻衣子, 佐藤洋平, 大山学, 水川良子: Stevens-Johnson 症候群との鑑別を要した透析中に造影剤による多発性固定薬疹を生じた 1 例. 第 119 回日本皮膚科学会総会, WEB 開催, 2020 年 6 月 4 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. そのほか  
なし