

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

薬剤性過敏症症候群患者において CMV 感染症の発症を規定する因子の解明

分担研究者 宮川 史 奈良県立医科大学皮膚科 講師

研究要旨 薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）では、一部の患者のみが経過中に重篤な臓器障害を併発したり、軽快後に続発症を発症したりするが、どのような背景を有する患者がこのような転帰をたどるのかについてはあまり分かっていない。患者の T 細胞免疫の状態が転帰に大きな影響を与えることが予想されるため、我々は DIHS 患者の末梢血中の老化 T 細胞の割合が DIHS の重症化、予後などに関連しているかどうかを検討してきた。前年度は、老化 CD8 T 細胞が DIHS 患者では急性期だけでなく、回復期も持続して増加していることを報告した。本研究では、患者数を増やしてさらに検討を進めるとともに、顕性のサイトメガロウイルス（CMV）感染症を発症した患者について詳細に検討した。重篤な合併症を発症しないで軽快した DIHS 患者と比較し、CMV 感染症を発症した DIHS 患者では、CD8 T 細胞および老化 CD8 T 細胞が極端に少なく、十分な免疫応答を起こせない可能性が考えられた。

A. 研究目的

DIHS では経過中に肝障害、腎障害、肺炎などの合併症を併発することがあり、合併症の一部はサイトメガロウイルス（CMV）の再活性化により生じる。DIHS が軽快した後には続発症として自己免疫疾患を発症してくることも知られている。大部分の DIHS 患者は特に重症化したり、続発症を発症したりすることなく軽快するが、なぜ一部の患者が重篤な合併症、顕性 CMV 感染症、続発症を発症してくるのかについては分かっていない。これらの転帰は患者の免疫状態、特に T 細胞免疫の状態により決定されていると考えられるため、我々は、ウイルスに対する免疫応答を担う CD8 T 細胞、とりわけウイルス抗原に繰り返し曝露されることで誘導され、加齢による免疫応答の低下に寄与していると言われている老化 CD8 T 細胞に焦点をあてた。老化 T 細胞は増殖能を欠くが、サイトカイン産生や細胞殺傷能はむしろ高いという特徴をもつ。本研究では老化 CD8 T 細胞が、DIHS の重症化、予後などに関連しているかどうかを検討することを目的とし、本年度は特に CMV 感染症を発症した DIHS 患者の老化 CD8 T 細胞について詳細に検討した。

B. 研究方法

当科および杏林大学皮膚科で入院加療し

た DIHS 患者 25 名（男性 13 名、女性 12 名、年齢中央値 61 歳、25-88 歳）を対象とした。25 名のうち CMV 感染症を発症した DIHS 患者は 2 名のみであった（男性 2 名、50 歳、79 歳）。全経過を通じて定期的に採血を行い、末梢血単核球（PBMC）を Ficoll で分離し、抗 CD3、CD4、CD8、CD57 抗体で染色した後、フローサイトメーターで解析した。

（倫理面への配慮）

DIHS の診断、除外のために、human herpes virus（HHV）-6 DNA の検出を行う必要があるため、該当する薬疹患者の診察時には血液の採取をルーチンで行っており、その検体の一部を解析に用いた。試料提供者が採血時に痛みや不快感を起こしうるが、通常採血であるので安全性に問題はなく、試料提供者への侵襲の程度も軽微である。本研究の実施にあたっては、奈良県立医科大学および杏林大学の医の倫理審査委員会の許可を得た上で、試料提供者には本委員会で承認された説明文書に沿って検査の詳細について説明し、同意を得た上で試料を採取した。

C. 研究結果

DIHS 患者の臨床経過中の顕性 CMV 感染症の有無と、末梢血 CD8 T 細胞上の senescence marker（CD57）との相関を、検

体数を増やして経時的に検討した。過去にCMV不顕性感染の既往があるが、DIHS経過中に顕性CMV感染症を発症しないで軽快したDIHS患者では、急性期の老化CD8 T細胞(CD57陽性CD8 T細胞)の割合は平均57.74±19.81%、発症2か月後には平均63.22±12.08%という結果に示すように、急性期のみならず軽快後も、老化CD8 T細胞の割合が増加していた。一方、CMV感染症を発症したDIHS患者では、CD4/CD8比(基準値0.4~2.3)は上昇し、CD8 T細胞の総数(正常値平均600/μl、正常範囲100-900/μl)、老化CD8 T細胞(CD57陽性CD8 T細胞)の割合が著明に減少していることが明らかとなった。個々のデータにみると、79歳男性患者では、CMV感染症発症時のCD4/CD8比は3.48、CD8 T細胞は92.682/μl、CD57陽性CD8 T細胞は28.71%であった。50歳男性患者では、CMV感染症発症時のCD4/CD8比は10.82、CD8 T細胞は73.308/μl、CD57陽性CD8 T細胞は4.01%であった。

D. 考察

老化CD8 T細胞はCMV感染により増加することが知られており、CMV不顕性感染の既往があるにもかかわらず、老化CD8 T細胞が増加できない患者において、十分な免疫反応が起こせず、CMV感染症が顕在化してしまう可能性が考えられた。今後患者数を増やしてさらに検討する必要がある。

E. 結論

DIHS患者においてはCD8 T細胞免疫の状態がCMV感染症の発症に大きく関与している可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (雑誌)

1. Miyagawa F: Pathogenesis of paradoxical reactions associated with targeted biologic agents

for inflammatory skin disease. *Biomedicines*. 10(7):1485, 2022

2. Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H: Psoriatic Skin Lesions after Apalutamide Treatment. *Acta Derm Venereol*. 102:adv00659, 2022
3. 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*. 36(4):e310-e313, 2022
4. 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*. 10(2):558-565 e4, 2022

(書籍)

5. 宮川 史: 薬剤性過敏症症候群. レジデントのための皮膚科教室～皮膚疾患初期対応マニュアル～. 日本医事新報社. 2023 in press
6. 宮川 史: 薬剤性皮膚エリテマトーデス. 皮膚科. 466-472, 科学評論社, 2023
7. 宮川 史: 急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP). アレルギー総合ガイドライン2022, 355-358, 協和企画, 2022
8. 宮川 史: 薬疹: 臨床病型別の好酸球の関わり、意義. *Visual Dermatology*. 915-917, 学研メディカル秀潤社, 2022
9. 宮川 史: 中枢神経作用薬. 目で見て役立つ薬疹の上手な診かた・対応ガイド. 65-69, 診断と治療社, 2022
10. 宮川 史: TNF-α阻害薬による薬剤誘発性ループス. *アレルギーの臨床*. 36-38, 北隆館, 2022

2. 学会発表

1. 宮川 史: 薬剤性過敏症症候群—診断と治療

第8回重症薬疹診療拠点病院認定に係る講習会，
名古屋市，令和4年12月18日

2. 御守里絵，西村友紀，宮川 史，正嶋千夏，
小川浩平，新熊 悟，浅田秀夫：EGFR阻害薬に
よるブドウ球菌由来の β -defensin産生阻害と
びらんの増悪を来した症例。第52回日本皮膚免
疫アレルギー学会総会学術大会，名古屋市，
令和4年12月16-18日
3. 吉田徳子，新熊 悟，大山慎一郎，岩佐健太
郎，西村友紀，小川浩平，宮川 史，浅田秀
夫：ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）と
の鑑別を要した薬剤性過敏症候群（DIHS）の
1例。第52回日本皮膚免疫アレルギー学会総会
学術大会，名古屋市，令和4年12月16-18日
4. 岡崎優香，小川浩平，宮川 史，新熊 悟，
浅田秀夫：ペムプロリズマブ投与中に生じた苔
癬型薬疹の1例。第494回日本皮膚科学会大阪
地方会，web開催，令和4年12月10日
5. Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y,
Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Asada H:
Combination of TARC and soluble OX40 in the
diagnosis of DIHS/DRESS. The 47th annual
meeting of the Japanese Society for Investigative
Dermatology, Nagasaki, December 2-4, 2022
6. Ommori R, Nishimura Y, Miyagawa F, Shobakate
C, Ogawa K, Shinkuma S, Asada H: S. epidermis
enhance human β -defensin-3 production via EGFR
by inducing TGF- α . The 47th annual meeting of the
Japanese Society for Investigative Dermatology,
Nagasaki, December 2-4, 2022
7. 秋岡伸哉，正嶋千夏，宮本鈴加，光井康博，長
谷川文子，小川浩平，宮川 史，新熊 悟，
浅田秀夫：AGEPとの鑑別を要したDIHSの1例。
第73回日本皮膚科学会中部支部学術大会，富
山市，令和4年10月29-30日
8. 吉田徳子，新熊 悟，小川浩平，宮川 史，
浅田秀夫：コロナワクチン接種後に皮膚症状
を呈した2症例，第115回近畿皮膚科集談会，大
阪市，令和4年7月10日
9. 宮本鈴加，西川美都子，楠本百加，小川浩平，
宮川 史，新熊 悟，浅田秀夫：
Stevens-Johnson症候群（SJS）の治療中に口唇
びらんの増悪を来した症例。第121回日本皮膚

科学会総会，京都市，令和4年6月2-5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