

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17811

研究課題名(和文)薬剤性過敏症症候群発症後にヒトヘルペスウイルス6の持続感染をきたした症例の検討

研究課題名(英文)Study of patients with persistent HHV-6 infection after DIHS

研究代表者

西村 友紀(Nishimura, Yuki)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：90812420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤性過敏症症候群(DIHS)の病態へのヒトヘルペスウイルス(HHV)-6の関与が示唆されているが未だ不明な点が多い。本研究では、DIHS軽快後にHHV-6の持続感染を生じた症例の特徴を明らかにするため、臨床的、免疫学的解析を行った。持続感染例では急性期の皮膚粘膜症状が重症、HHV-6およびCMV DNA量が高値、急性期のIL-4、IL-5、急性期および慢性期の可溶性IL-2受容体が高値、間質性腎炎、甲状腺炎などの慢性の自己免疫性疾患の合併率が高いという特徴が判明した。これらより、HHV-6持続感染はDIHS急性期の重症度および慢性自己免疫性疾患の発症と関連することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、DIHSが軽快した後もHHV-6の感染が持続している症例が少なからず存在すること、HHV-6持続感染はDIHSの重症度および慢性期の自己免疫性疾患の合併と関連していることが明らかになった。また、HHV-6持続感染例ではDIHS急性期に単球/マクロファージ分画が低下していたことより、持続感染例では抗ウイルス免疫における自然免疫応答が不十分であり、このことによりHHV-6の持続感染を生じる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Involvement of human herpesvirus (HHV)-6 in the pathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) has been suggested, but remains unclear. In this study, we investigated clinical and immunological characteristics of the patients with persistent HHV-6 reactivation after DIHS. We found that the patients with persistent HHV-6 reactivation were characterized by (1) severe cutaneous and mucosal symptoms in the acute phase, (2) high levels of HHV-6 and CMV DNA, (3) high levels of IL-4 and IL-5 in the acute phase and soluble IL-2 receptors in the acute and chronic phases, and (4) a high complication rate of chronic inflammatory complications such as interstitial nephritis, arthritis, and thyroiditis. These results suggest that persistent HHV-6 reactivation is associated with the severity of the acute phase of DIHS and the development of chronic inflammatory complications.

研究分野：皮膚科学

キーワード：薬剤性過敏症症候群 DIHS ヒトヘルペスウイルス HHV-6 再活性化 持続感染 自己免疫疾患 薬疹

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

- (1) 重症薬疹の一つである薬剤性過敏症候群 (DIHS) では、発症 2~3 週間後にヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の再活性化が生じ、臨床症状の再燃、遷延化、重症化に関連することが報告されている。
- (2) DIHS のもう一つの特徴として、経過中あるいは軽快後に、1 型糖尿病や甲状腺機能異常などの自己免疫疾患を発症することがあり、HHV-6 に対する免疫反応がこれらの自己免疫疾患の発症に起因する可能性が指摘されているが詳細は不明である。
- (3) われわれは、DIHS 軽快後も、末梢血単核球細胞中より HHV-6 DNA が長期に検出される症例が少なからず存在すること、またこのような HHV-6 の感染が持続している症例では急性期の皮膚症状が重症であることを見出した。したがって HHV-6 持続感染と DIHS の臨床症状、検査所見に関連がみられる可能性がある。

### 2. 研究の目的

- (1) HHV-6 持続感染と、DIHS における臨床症状や検査所見、自己免疫疾患などの合併症との相関の解析
- (2) HHV-6 持続感染のメカニズムの解析

### 3. 研究の方法

- (1) HHV-6 持続感染例と一過性感染例での臨床症状や検査所見、合併症の差異について多変量解析を行う。
- (2) HHV-6 持続感染例における HHV-6 の局在を調べる。
- (3) シングルセル解析を用いて、DIHS 急性期から持続感染期にかけて、HHV-6 感染細胞ならびに免疫細胞の変遷を調べる。

### 4. 研究成果

- (1) HHV-6 持続感染例と一過性感染例を比較したところ、HHV-6 持続感染例では DIHS 急性期の皮膚粘膜症状が重症、HHV-6 およびサイトメガロウイルス DNA 量が高値、急性期の IL-4、IL-5、急性期および慢性期の可溶性 IL-2 受容体が高値、間質性腎炎、関節炎、甲状腺炎といった慢性の自己免疫性疾患の合併率が高く、HHV-6 持続感染は DIHS 急性期の重症度および DIHS 後の慢性自己免疫性疾患の発症と関連していることが明らかとなった。
- (2) HHV-6 持続感染例においては、CD4 陽性セントラルメモリー T 細胞中に HHV-6 が存在することが明らかとなった。
- (3) シングルセル解析により HHV-6 持続感染例では DIHS 急性期に単球/マクロファージ分画が十分に誘導されないことが判明した。持続感染例では抗ウイルス免疫における自然免疫応答

が不十分であり、このことにより HHV-6 の持続感染を生じる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Mori Y, Tohyama M, Asada H	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 585-565
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaip.2021.10.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyagawa F, Nakamura-Nishimura Y, Kanatani Y, Asada H	4. 巻 100
2. 論文標題 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	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2340/00015555-3465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西村友紀、浅田秀夫
2. 発表標題 DIHSの病態形成におけるHHV-6の役割
3. 学会等名 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishimura Y, Shobatake C, Miyagawa F, Shinkuma S, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H
2. 発表標題 Persistent HHV-6 infection has an increased risk of autoimmune disorders in patients with DIHS
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第46回年次学術大会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Nishimura, Fumi Miyagawa, Hideaki Watanabe, Masahiro Kira, Saeko Nakajima, Yuko Higashi, Hideo Asada
2. 発表標題 Persistent HHV-6 infection has an increased risk of more severe complications in patients with DIHS
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第45回年次学術大会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Nishimura, Fumi Miyagawa, Kazuya Miyashita, Rie Ommori, Chinatsu Shobatake, Hiroaki Azukizawa, Hideo Asada
2. 発表標題 The characteristics of patients with persistent HHV-6 infection after DIHS/DRESS
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第44回年次学術大会・総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------