

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 27 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591250

研究課題名（和文）重症薬疹における制御性 T 細胞の機能低下を回復させる試み

研究課題名（英文）Approaches for the restoration of dysfunctional regulatory T cell in severe drug reactions

研究代表者

狩野 葉子 (KANO YOKO)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：20142416

研究成果の概要（和文）：

Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症症候群などの重症薬疹では制御性 T 細胞 (Treg) の数的及び機能的変化が関与すると考えられる。薬剤リンパ球刺激試験、血液中のヘルペスウイルス DNA 量、治療前後の白血球分画、血小板数の変動などを検証し、薬疹の臨床病型により Treg の動態が異なり、その病態形成に関与していることが明らかになった。今後の治療戦略の基盤になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Regulatory T cells (Treg) are involved in the pathomechanisms of severe drug reactions. To detect the roles of Treg in the drug reactions, alterations of level of lymphocyte transformation test and various markers, and reactivation of human herpesviruses were clarified. The results showed that differences in functional and proliferative response of Treg were strongly associated with those in the clinical phenotype of drug eruptions. Our results will contribute to the development of new treatment strategy for severe drug reactions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症症候群、薬疹、制御性 T 細胞、治療

1. 研究開始当初の背景

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症 (SJS/TEN) のような重症薬疹では、しばしば基盤に感染症（マイコプラズマ感染など）が存在していることが知られている。しかしこのような感染が薬疹を起しやすくする

機序は不明であった。この点に関し、我々はまず SJS/TEN の発症時にはエフェクター T 細胞の活性化を抑制するはずの制御性 T 細胞 (Treg) の機能が著明に低下しており、そのために過度のエフェクター T 細胞の活性化が生じて重症の薬剤アレルギーが起きることを

考え、研究を進展させてきた。つまり、マイコプラズマ感染は Treg の機能を選択的に抑制することにより、薬剤特異的エフェクター T 細胞への分化と過度の活性化を促進し、その結果として、SJS/TEN が発症しやすくなる可能性を考えた。また、Treg の数的あるいは機能的変化により薬剤添加リンパ球刺激試験結果へ影響をもたらす可能性やヘルペスウイルス再活性化の違いが引き起こされる可能性を推測した。

2. 研究の目的

本研究では重症薬疹の中で、SJS/TEN の発症には、Treg の機能低下によるエフェクター T 細胞の過度の活性化が関与している病態を基盤と捉え、マイコプラズマ感染により発症した SJS/TEN 患者の Treg の詳細な解析を試みる。SJS/TEN と異なり、正常な機能を有する制御性 T 細胞が増加している薬剤性過敏症候群 (DIHS) において薬剤添加リンパ球刺激試験結果へ Treg がもたらす影響を検証し、その変動を SJS/TEN のそれと比較検討する。SJS/TEN と DIHS において Treg と密接に関連して生じると思われるヘルペスウイルス再活性化の相違を比較する。SJS/TEN のステロイドパルス療法の奏効機序の一端を解明するために、治療前後における様々な白血球分画、血小板数などの変動を解析することを目的にした。

3. 研究の方法

典型的な DIHS、非典型的な DIHS、SJS、TEN 症例から発症早期、急性期、回復期、回復後などに分類して経時的に採取した血液を用いて Treg の数的変動を比較解析した。また、マイコプラズマ感染で発疹の出現していない症例と SJS/TEN を発症した症例から血液を採取して Treg の変動を検証した。さらに、DIHS、SJS/TEN において、経時的に薬剤添加リンパ球刺激試験の Stimulation Index (SI) 値の結果を比べて検討した。これらの薬疹の Treg とヘルペスウイルス再活性化の関係を検証するために、PCR 法により白血球中の Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus 6 (HHV-6), cytomegalovirus (CMV) DNA の定量を経時的に行った。加えて、SJS/TEN へステロイドパルス療法を施行した症例の治療前、治療直後、治療 1 週間後の血液を採取して白血球分画、血小板数などの変動の経時的解析を行った。

4. 研究成果

マイコプラズマ感染が検出された非典型的な DIHS 症例では、典型的な DIHS 症例と異なり、薬剤添加リンパ球刺激試験の SI 値が早期から陽性を呈した。この所見を基盤にして、さらに症例を加えて末梢血の Treg につ

いて数的・機能的に解析したところ、マイコプラズマ感染 DIHS 症例では典型的 DIHS で認められる Treg の増加が全く検出されず、機能的にも健常人のそれと比べて明らかに低下していた。すなわち、マイコプラズマ感染は SJS/TEN では発症を誘導する 1 つの因子として作用する一方で、DIHS に対しては抑制的に作用している可能性が示唆された。SJS、TEN、DIHS などの臨床病型別に白血球中のヘルペスウイルス DNA を経時的、定量的解析を試みた。この結果、興味あることに、一連の疾患と認識されている SJS と TEN では発症時の EBV DNA 量に有意な差が検出され、TEN に比較して SJS で EBV DNA 量が顕著に増加していた。さらに、DIHS 治療に用いる副腎皮質ステロイドの有無により、それぞれのヘルペスウイルス DNA 量の変動が異なる傾向が検証された。SJS/TEN へのステロイドパルス療法の前後における血球の変動を経時的に解析した。この結果、ステロイドパルス療法が有効であった症例では、治療前に比較してパルス療法直後に白血球数と血小板数が有意に増加し、単球は治療前に比べて治療直後に有意に減少していた。また、リンパ球数はパルス療法 1 週間後に有意に増加していた。以上の結果から、重症薬疹では臨床病型により Treg の機能的及び量的な差があり、このために薬剤添加刺激試験の結果やヘルペスウイルス再活性化の状態に相違がもたらされる可能性があることが示された。今後の重症薬疹の治療戦略に貢献すると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, Aoyama Y, Shiohara T: Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol* doi 10.1016/j.jaad.2013.04.007. (査読有り)
- ② Hirahara K, Kano Y, Asano Y, Shiohara T: Osteonecrosis of the femoral head in a patient with Henoch-Schönlein purpura and drug-induced hypersensitivity syndrome treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 93(1):85-86, 2013. doi: 10.2340/00015555-1417. (査読有り)
- ③ Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Short- and long-term outcomes of 34 patients with

- drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* doi 10.1016/j.jaad.2012.10.017 (査読有り)
- ④ 狩野葉子、塩原哲夫：重症薬疹の治療指針 臨皮 66(5)：115-118, 2012. (査読無し)
- ⑤ 狩野葉子：重症薬疹 診断・鑑別. アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京, 診断と治療社, 2012. 4. 25, p. 351-353. (査読無し)
- ⑥ 狩野葉子：重症薬疹 治療. アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京, 診断と治療社, 2012. 4. 25, p. 354-356. (査読無し)
- ⑦ 狩野葉子：重症薬疹 日常生活の指導 アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 東京, 診断と治療社, 2012. 4. 25, p. 359-360. (査読無し)
- ⑧ 狩野葉子：キナーゼ阻害薬 (グリベック®, ネクサバル®, スーテント®), 薬剤と皮膚疾患, 日常診療に役立つ最新情報. 皮膚臨床 54(11):1510-1514:2012. (査読無し)
- ⑨ 狩野葉子：蕁麻疹 医薬品副作用学 (第2版) — 薬剤の安全使用アップデートIII. — 副作用各論 皮膚 日本臨床社, 70 (増刊6) :503-506, 2012. (査読無し)
- ⑩ 狩野葉子：急性汎発性発疹性膿疱症. 医薬品副作用学 (第2版) — 薬剤の安全使用アップデート III. — 副作用各論 皮膚 日本臨床社, 70 (増刊6) :488-491, 2012. (査読無し)
- ⑪ Shiohara T, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in drug allergy. *Expert Review of Dermatology* 7:539-547, 2012. doi: 10.1159/000335624. (査読有り)
- ⑫ Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy* 97: 122-138, 2012. doi:10.1159/000335624 (査読有り)
- ⑬ Kano Y, Horie C, Inaoka M, Mizukawa Y, Ishida T, Shiohara T: Herpes zoster in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/DRESS. *Acta Derm Venereol* 92(2):206-207, 2012. doi: 10.2340/00015555-1317. (査読有り)
- ⑭ Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K, Shiohara T: Human herpesvirus 6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome and DRESS validation score. *Am J Med* 125(7): e9-e10, 2012. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.027. (査読有り)
- ⑮ Hirahara K, Kano Y, Shiohara T: Diffuse large B-cell lymphoma as a sequela of Stevens-Johnson syndrome associated with the increased Epstein-Barr virus load. *Eur J Dermatol* 22(1):144-145, 2012. doi: 10.1684/ejd.2011.1584. (査読有り)
- ⑯ Inaoka M, Kano Y, Horie C, Shiohara T: Cutaneous granulomatous reaction after herpes zoster in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Dermatopathol* 33(8) 872-874, 2011. doi: 10.1097/DAD.0b013e3182121706. (査読有り)
- ⑰ Kanetaka Y, Kano Y, Hirahara K, Kurata M, Shiohara T: Relationship between cytomegalovirus reactivation and dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 21(2):248-253, 2011. doi: 10.1684/
- ⑱ Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T: Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 38(3): 236-245, 2011. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01154.x. (査読有り)
- [学会発表] (計10件)
- ① 狩野葉子、牛込悠紀子, 石田正, 平原和久, 塩原哲夫：薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 症例の予後の解析. 日本皮膚科学会 第81回茨城地方会, つくば市, 2013. 3. 9.
- ② 倉田麻衣子、平原和久、五味方樹、狩野葉子、塩原哲夫：粘膜症状が強く認められたマイコプラズマ感染による Stevens-Johnson症候群 (SJS) の1例. 第日本皮膚科学会 847回東京地方会(城西地区), 東京, 2013. 1. 19.
- ③ Hirahara K, Kano Y, Horie C, Ishida T, Shiohara T: Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. The 10th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Tokushima, November 17, 2012.
- ④ 石田正, 牛込悠紀子, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫：ラモトリギンによる薬疹の7例. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012. 7. 14.
- ⑤ 狩野葉子：シンポジウム 重症薬疹の診

断と治療 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の治療について, 第 24 回日本アレルギー春季臨床大会, 大阪, 2012. 5. 13.

- ⑥ Kano Y: Complications and sequelae of severe drug reactions. 5th Drug hypersensitivity meeting, Munich, Germany, April 13, 2012.
- ⑦ 狩野葉子: 教育コース 薬疹とウイルス感染は鑑別できるか. 第 75 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2012. 2. 19.
- ⑧ Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Autoimmune diseases as sequelae of drug-induced hypersensitivity syndrome. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 27.
- ⑨ 狩野葉子: 教育講演 薬理作用から考える分子標的薬による皮膚病変. 第 74 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 仙台, 2010. 11. 20.
- ⑩ 狩野葉子: シンポジウム 薬疹、小児の薬疹の特徴. 第 34 回小児皮膚科学会, 松山, 2010. 7. 3.

[図書] (計 15 件)

- ① Shiohara Y, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Dermatology. 3rd Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Elsevier. New York. 2012, p. 183-202.
- ② Shiohara T, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome. In: Asian Skin and Skin Diseases. Special book of the Eun HC, Kim S-C, Lee W-S, eds. MEDrang, Seoul. 22nd World Congress of Dermatology. 2011. 5. 29, p. 77-84.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

なし

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

なし

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

狩野 葉子 (KANO YOKO)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号: 22591250

(2) 研究分担者

なし

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし

研究者番号: