

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08755

研究課題名(和文) 薬剤性過敏症症候群をモデルとする自己免疫性疾患発症のリスクファクターの解明

研究課題名(英文) Risk of progression to autoimmune disease in severe drug eruption patients: identification of risk factors and trial for risk factor-guided stratification

研究代表者

水川 良子 (Mizukawa, Yoshiko)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：50301479

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤性過敏症症候群(DIHS)では、後期後遺症として自己免疫疾患の発症が知られている。そこで本研究では、DIHSの長期観察例を用いて自己免疫発症のrisk factorやbiomarkerを明らかにすることを目的とした。臨床情報や検査データに加え、ウイルス再活性化、サイトカイン/ケモカインおよびTreg/Th17含めて検討した。今回の検討の結果、自己免疫疾患のrisk factorを明らかにするとともに、自己免疫疾患を予測するスコアを作成し発表した(Mizukawa Y et al., J Invest Dermatol, 2022)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の検討により、自己免疫疾患の発症をDIHS発症早期から予測しえることを明らかにしただけでなく、従来から言われてきた自己免疫疾患発症にはウイルスの再活性化が強く関与していることを明らかにすることができた。この結果は従来の明らかにされてこなかった自己免疫疾患の機序を明らかにするとともに、今後の重症薬疹の治療や経過観察にも大きな影響を与えうるものであり、その学術的社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：The risk factors/biomarkers are key to uncover the etiology and pathogenesis of autoimmune disease. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is likely the best prototypic example for the analysis of events leading to autoimmune disease. The combination of increase in lymphocyte counts, severe liver damage, a rebound increase in globulin levels, long-lasting reactivations of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6, and low serum interleukin (IL)-2 and IL-4 levels at the acute/subacute phases, were significant biomarkers for the future development of autoimmune disease. We established a scoring system by which we could identify high-risk patients of autoimmune disease. Our data provide novel insights into autoimmune biology and represent the first scoring system that can identify patients at a high-risk of developing autoimmune disease.

研究分野：皮膚免疫学

キーワード：薬剤性過敏症症候群 自己免疫疾患 ウイルス再活性化 免疫再構築症候群 risk factor biomarker regulatory T細胞

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。

1. 研究開始当初の背景

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DIHS/DRESS)は、被疑薬中止後も様々なヒトヘルペスウイルスの連続的な再活性化による症状の再燃を特徴とし、比較的早期の致死的な感染合併症と後期後遺症として自己免疫疾患の発症が知られている。

我々は感染合併症を予測する臨床・検査データからなる重症度スコア (DIHS /DRESS severity score: DDS score)を確立し報告してきたが(Mizukawa Y et al., J Am Acad Dermatol, 2018)、自己免疫疾患の発症の risk factor やその予測因子および予測バイオマーカーの検討は何らなされていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、DIHS 長期観察 55 例 (3~18 年)を用いて自己免疫発症の risk factor を明らかにするとともに、自己免疫疾患の発症を予測する臨床スコアの作成を目的とする。これにより、DIHS/DRESS 回復期に生じる自己免疫疾患の発症を見逃すことなく診療することが可能となるだけでなく、DIHS/DRESS の病態の一端の解明および自己免疫疾患が発症する機序の解明にも応用可能になると考えられる。

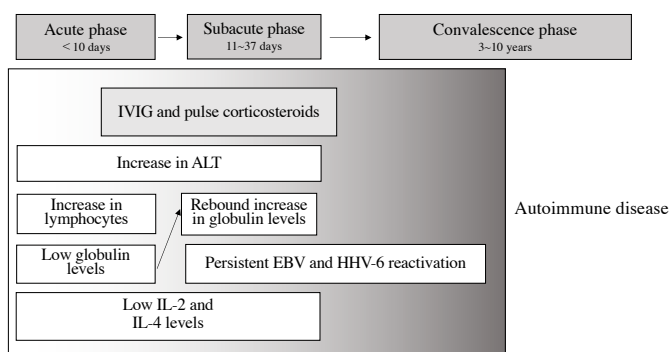
3. 研究の方法

本研究では自己免疫疾患の発症を予測する risk factor やバイオマーカーを臨床情報や検査データに加え、ウイルス再活性化、サイトカイン/ケモカインおよび Treg/Th17 含めて検討する。血清バイオマーカーは主に multiplex biometric immunoassay を用いて測定する。

解析対象としたのは杏林大学医学部付属病院にて 2002 年から 2016 年に同皮膚科を受診し DIHS/DRESS と診断された 66 症例のうち、条件に適合した 55 例を対象として後方視的な解析を行った。症例は、自己抗体陰性群 (autoimmune-free (AF)、初回検体採取時に自己抗体(ANA, 抗 TPO 抗体など)陽性で経過中に変化のみられない群 (発症時自己抗体陽性群 initially autoimmune-positive (IAP)), 自己抗体陽転化群 (autoimmune-positive (AP) including autoimmune disease)の 3 群に分別した。

血液検査データおよび血清サイトカイン/ケモカインを acute (発症 10 日以内), subacute (11-36 日)と resolution (それ以降) 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 2.0×10^6 copies/ 10^6 leukocytes 以上あるいは血中 CMV 抗原 (C10/11) の検出にて、EBV および HHV-6 の再活性化は EBV DNA, HHV-6 DNA 2.0×10^6 copies/ 10^6 leukocytes 以上をもって確認した。

表 AIP score



4. 研究成果

今回の検討の結果、自己免疫疾患はDIHS/DRESS発症から3年以内に何らかの自己抗体(抗核抗体や抗TPO抗体)が陽転化し、その後自己免疫疾患を発症していることから、DIHS/DRESS発症から少なくとも3年間の経過観察期間が必要であることが明らかにな

図 DIHS における自己免疫疾患発症の risk factor

Parameters	Grade/Extent	Score
Acute phase		
Number of lymphocytes (μ l)	>2,400	1
Liver dysfunction (ALT) (IU/l)	80-300/>300	1/2
Serum IL-2 (≤ 0.3 pg/ml) and IL-4 (≤ 2.8 pg/ml)	Yes	2
Subacute phase		
Pulse prednisone ¹	Yes	1
IVIg infusion	Yes	2
Increase in liver enzyme (ALT) (IU/l) ²	100-400/>400	1/2
Increase in globulin ³	>0.7	2
EBV and/or HHV-6 reactivation for >3 months ⁴	EBV or HHV-6/ both	1/2

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; DIHS/DRESS, drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; EBV, Epstein-Barr virus; HHV-6, human herpes virus-6; IVIg, intravenous Ig.

Each variable parameter was determined at the acute (<10 days after initial presentation) and subacute (11-36 days) phases and on an as-needed basis.

¹Intravenous methylprednisone use for ≥ 500 mg/day for 3 days.

²ALT value at the subacute phase - ALT value at the acute phase.

³Globulin value at the subacute phase - globulin value at the acute phase.

⁴Persistent viral reactivations were defined when both viruses' reactivations were confirmed in both samples obtained >3 months apart.

った。また、DIHS/DRESS 発症から 3 日以内の AP 群の急性期の臨床検査データでは、1) リンパ球数高値、2) 好中球/リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR) 低値、3) 急性期から亜急性期にかけての G1b 値、ALT 値の上昇、4) EBV、HHV-6 が各々あるいは両者とも 3M 以上の期間で再活性化、5) IL-2, IL-4 の低値、が確認された。また、免疫グロブリン大量静注療法使用歴も自己免疫疾患発症の risk factor になっていた (図)。

これらの所見をもとに自己免疫疾患発症を予測するための臨床的な composite score (Autoimmune Predictive Score: AIP Score) を作成し提唱した (表)。

これにより自己免疫疾患発症を DIHS 発症

早期から予測しえることを明らかにしただけでなく、従来から言われてきた自己免疫疾患発症にはウィルスの再活性化が強く関与していることを明らかにすることができたと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11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 Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y, Shiohara T	4. 巻 100
2. 論文標題 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)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 239-246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijid.2020.08.078	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 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, Mushiroda T, Saito Y, Morita E	4. 巻 140
2. 論文標題 Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 1659-1662
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2019.12.025	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 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	4. 巻 100
2. 論文標題 The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 175-182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2020.09.009	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 Shiohara T, Takahashi R, Mizukawa Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Monocyte-independent and -dependent regulation of Treg cell development in Mycoplasma infection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Dis	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） 10.1093/infdis/jiaa590	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 水川良子, 塩原 哲夫	4. 巻 74
2. 論文標題 【最近のトピックス2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント 薬剤性過敏症候群の治療と予後	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床皮膚科	6. 最初と最後の頁 98-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Shiohara T, Mizukawa Y	4. 巻 68
2. 論文標題 Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 301-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.03.006.	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 Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, Kinoshita M, Ogawa Y, Nakajima S, Nomura T, Watanabe H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R	4. 巻 7
2. 論文標題 Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 2894-2897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2019.05.002	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 Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T	4. 巻 107
2. 論文標題 HLA-B*51:01 and CYP2C9*3 Are Risk Factors for Phenytoin-Induced Eruption in the Japanese Population: Analysis of Data From the Biobank Japan Project.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 1170-1178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1706	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 Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Tohyama M, Watanabe H, Tokura Y, Drug Allergy Database Committee in Japanese Cutaneous Immunology and Allergy Association	4. 巻 47
2. 論文標題 Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: A proposal of standardized terminology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 169-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15164	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 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, Mushiroda T, Saito Y, Morita E	4. 巻 XX
2. 論文標題 Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 30040-30043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.12.025	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 Takahashi R, Shiohara T, Mizukawa Y	4. 巻 223
2. 論文標題 Monocyte-Independent and -Dependent Regulation of Regulatory T-Cell Development in Mycoplasma Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 1733-1742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiaa590. PMID: 32946556	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 Mizukawa Y, Aoyama Y, Takahashi H, Takahashi R, Shiohara T	4. 巻 142
2. 論文標題 Risk of Progression to Autoimmune Disease in Severe Drug Eruption: Risk Factors and the Factor-Guided Stratification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 960-968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.11.008. Epub 2021 Nov 20.	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 水川良子, 塩原哲夫	4. 巻 131
2. 論文標題 新・皮膚科セミナーウム 皮膚科から発信する非HIV免疫再構築症候群(non-HIV IRIS)1 薬剤性過敏症候群(DiHS/DRESS)からみた免疫再構築症候群(non-HIV IRIS)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日皮会誌	6. 最初と最後の頁 1685-1690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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12件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 水川良子, 塩原哲夫
2. 発表標題 皮膚科から発信する非HIV免疫再構築症候群(non-HIV IRIS) 薬剤性過敏症候群からみたnon-HIV IRIS.
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水川良子, 塩原哲夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群 - 重症度分類およびウィルスの再活性化について -
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根本千紬, 下田由莉江, 小林英資, 佐藤洋平, 大山学, 水川良子
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群の経過中に皮疹の再燃とウィルスの持続再活性化を認めた橋本病を発症した1例
3. 学会等名 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 雨宮芽衣, 福山雅大, 佐藤洋平, 成田陽子, 水川良子, 大山大
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群 (DIHS) 発症16年後に生じた尋常性天疱瘡の1例
3. 学会等名 第894回日本皮膚科学会東京地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川良子, 塩原哲夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群の最適治療に有用な重症度・合併症予測スコア (DDSスコア)
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水川良子, 塩原哲夫
2. 発表標題 重症薬疹up-to-date】重症薬疹の治療 - PSL投与の適応を考える -
3. 学会等名 第83回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤真衣, 下田由莉江, 大山大, 水川良子
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群の経過中に咽頭浮腫を生じた1例
3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤有亜、倉田麻衣子、大山学、水川良子
2. 発表標題 重症度スコアから保存的治療を選択したカルバマゼピンによる薬剤性過敏症候群の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会第888回東京地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水川良子、塩原哲夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群-様々な後遺症の予測因子-
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川良子
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群 -診断から治療、後遺症を含めて-
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 水川良子
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群 -診断から治療、後遺症を含めて-
3. 学会等名 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川良子
2. 発表標題 免疫再構築症候群から考える薬剤性過敏症症候群
3. 学会等名 第110回日本皮膚科学会大分地方会（招待講演）
4. 発表年 2022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
研究分担者	青山 裕美 (Aoyama Yumi) (90291393)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	

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
---------	---------