

論文要約

論文題名

Increased expression of human herpes virus 6 receptor CD134/OX40 in skin lesions of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (薬剤性過敏症症候群患者の皮膚病変部におけるヒトヘルペスウイルス-6細胞受容体マーカーCD134/OX40の発現亢進)

掲載雑誌名

The Journal of Dermatology

doi: 10.1111/1346-8138.16575. Online ahead of print 2022年掲載

医学研究科病理系薬理学(医科薬理学分野)専攻 博士課程 李 殷先

論文要約

【背景・目的】

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)は経過中に human herpes virus-6 (HHV-6) variant Bの再活性化を生じることが特徴である。しかし、病態形成におけるHHV-6の詳細な役割は不明な点が多い。これまでの研究でTNF受容体スーパーファミリーの一員であるCD134がHHV-6Bの特異的細胞受容体とされている。DIHS患者の末梢血CD4+細胞においてCD134発現率が有意に高いに対し、CD69, CD25などその他のT細胞活性化マーカーの上昇が少ないことからCD134発現率の上昇はHHV-6受容体の発現亢進を示していると報告されている。本研究はDIHSの皮膚病変部に浸潤するCD4+細胞におけるCD134発現率、DIHSの重症度との関連性を検討し、DIHSの病態形成におけるHHV-6再活性化の意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】

1999年1月～2020年1月までに当科で生検された皮膚組織検体(DIHS 22症例、多形紅斑(EM) 11症例)を対象とし、ポリマー法による免疫組織化学染色を施行。200倍視野で3箇所を写真撮影。CD134陽性数/CD4陽性数(%)をカウントした。CD134+CD4 T細胞(%)をEMと比較し、DIHSにおけるCD134発現の疾患特異性を検討した。さらに、蛍光抗体二重染色法で抗Foxp3抗体(rabbit, Bioss)と抗CD134抗体(mouse, Pharmingen)をAlexa Flour 488(green)とAlexa Flour 594(red)で標識し、CellSense(Olympus)上で重ね合わせた。HHV-6の検出には抗HHV-6抗体

(Abcam, 1;100)を用いた。統計学的な解析は、Wilcoxon の順位和検定、Spearman の順位相関係数を用いた。

【結果】

免疫組織化学染色では CD4 陽性細胞は DIHS, EM とも真皮内に浸潤していた。これに対し CD134 陽性細胞は DIHS では真皮内に多数浸潤していたが、EM ではごく少数であった。HHV-6 抗原は DIHS, EM とも組織球様細胞に少数陽性所見があったが、リンパ球様細胞に陽性所見は得られなかった。定量的解析では DIHS 患者における CD134+ CD4 T 細胞割合 (36.8% [61.8, 17.7]) は、EM 患者 (7.9% [13.4, 3.9]; $p = 0.0083$) よりも有意に高かった。CD4+ CD3 T 細胞割合は、DIHS 患者と EM 患者間に有意差は見られなかった ($p = 0.2205$)。DIHS/DRESS 重症度スコアと CD134+ CD4 T 細胞 (%) の間には有意な相関があった ($p = 0.0272$)。重症度スコア 4 以上の重症群 (59.9% [112.4, 41.6]) は重症度スコア 4 未満の軽症または中等症群 (22.4% [31.9, 6.2]) よりも CD134+ CD4 T 細胞 (%) が有意に高かった ($p = 0.0035$)。DIHS 群では、HHV-6 の再活性化を示した患者は、非再活性化患者より CD134+ CD4 T 細胞 (%) が高かったが統計学的な有意差はなかった (47.0% [79.1, 23.7])。CD134 と CD4、CD134 と Foxp3 の蛍光抗体二重染色法では、いずれもオーバーラップする細胞は EM に比し DIHS に多く観察された。

【考察】

DIHS の皮膚病変部では CD134+CD4 細胞 (%) が EM に比し有意に高く、蛍光抗体二重染色でも CD4 と CD134 のオーバーラップが多数確認されたことから、HHV-6 抗原は検出できなかったが CD4+T 細胞における HHV-6 感染への感受性が高まっているものと推察された。蛍光抗体二重染色で CD134 と Foxp3 のオーバーラップがあったことから、制御性 T 細胞においても HHV-6 の感染を生じる可能性が考えられた。CD134+CD4 細胞 (%) と DIHS 重症度スコアとの相関関係が示されたことから HHV-6 の病態形成への関与が示唆された。

【参考文献】

- 1) Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68:301-8.
- 2) Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral infections. *Br J Dermatol.*

2007;156:1083-4.

3) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpes virus 6. *Arch Dermatol.* 1998;134:1113-7.

4) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 1998;134:1108-12.

5) Bourgeois GP, CaHardi JA, Groysman V, Hughey C. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e229-36.

6) Tang H, Serada S, Kawabata A, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:9096-99.

7) Miyagawa F, Nakamura Y, Miyashita K, et al Preferential expression of CD134, an HHV-6 cellular receptor, on CD4T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci.* 2016;83:151-154.

8) Miyagawa F, Nishimura YN, Kanatani Y, Asada H. 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. *Acta Derm Venereol.* 2020. <https://doi.org/10.2340/00015555-3465>

9) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-96.

10) Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:670-78.

11) Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of

drug-induced hypersensitivity syndrome. Br J Dermatol. 2007;157:934-940.

12) Takahashi K, Sonoda S, Higashi K et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. J Virol. 1989; 63: 3161-3.

13) Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, et al. Predominant contribution of CD4 T cells to human herpesvirus 6 (HHV-6) load in the peripheral blood of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome and persistent HHV-6 infection. Acta Derm Venereol. 2018;98:146-148.

14) Ushigome Y, Mizukawa Y, Kimishima M, et al. Monocytes are involved in the balance between regulatory T cells and Th17 cells in severe drug eruption. Clin Exp Allergy. 2018;48:1453-63.

【倫理審査委員会】

承認番号：3224 (2021.10.14)

【動物実験委員会】

承認番号：なし

【利益相反(COI)】

なし