

マルホ皮膚科セミナー

2020年12月7日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ⑬

教育講演19-1 薬疹と好酸球」

磐田市立総合病院
皮膚科部長 橋爪 秀夫

好酸球の役割

本日は、薬疹と好酸球というテーマでお話しさせていただきます。

アレルギー疾患患者の末梢血や組織局所に好酸球が優位に浸潤していることが多いことから、好酸球は「アレルギーの細胞」として認識され、薬疹診療の際にも診断の一助にされています。好酸球は、ポール・エーリッヒが1879年に発見し、蕁麻疹、類天疱瘡、喘息、寄生虫感染、悪性腫瘍などの疾患で上昇することや、骨髄由来であることを明らかにしました。その後、Th2タイプ炎症の重要なエフェクター細胞であること、免疫調節作用をもつこと、組織修復にも関わる事が判明しています(図1)¹⁾。最近の解析では、免疫に関与する様々なサイトカインやサイトカイン受容体、ケモカイン受容体、自然免疫に関与する受容体、接着分子、脂質メディエーター、ロイコトリエンなど数多くの分子の産生と発現が証明され、この細胞の機能の多様性が示されています²⁾。好酸球浸潤がみられる薬疹としては、薬剤誘発性類天疱瘡、多形紅斑型薬疹、播種状紅斑丘疹型薬疹、薬剤誘発性過敏症症候群(DIHS)などがあります。これらの薬疹の共通する特徴として、Th2タイプ炎症、痒み、浮腫があります。DIHSでは、それに加えて組織学的血管炎や線維化を伴うのも特徴です。DIHSにおける好酸球の作用を検討することによって、薬疹における好酸球の意味を考えてみましょう。

図1

好酸球の役割

- Th2タイプ炎症における主要なeffector細胞
- 寄生虫、細菌、ウイルス(RNAウイルス)、腫瘍に対する免疫担当細胞
- 免疫調節作用
- 組織修復



DIHS

DIHSは、致死率5~10%である重症薬疹のひとつです。抗てんかん薬やアロプリノール、サルファ剤などの投与2-6週間後に、突然高熱が出現し、顔面の浮腫と発赤(図2左)、痒みを伴う体幹、四肢の毛孔性丘疹が現れ(図2右)、融合して紅皮症様に拡大します。表在リンパ節は腫脹し、

圧痛を伴います。検査所見では、強い炎症所見に加え、白血球増多と好酸球増多、異形リンパ球を認め、肝機能障害などの臓器障害がみられるようになります。発症後3週間位経過したところで、ヒトヘルペスウイルス6型の再活性化を高率に認めます。末梢血好酸球は患者の60-80%にみられますが、皮膚にも毛包周囲や間質にリンパ球とともに種々の程度に好酸球浸潤がみられます。

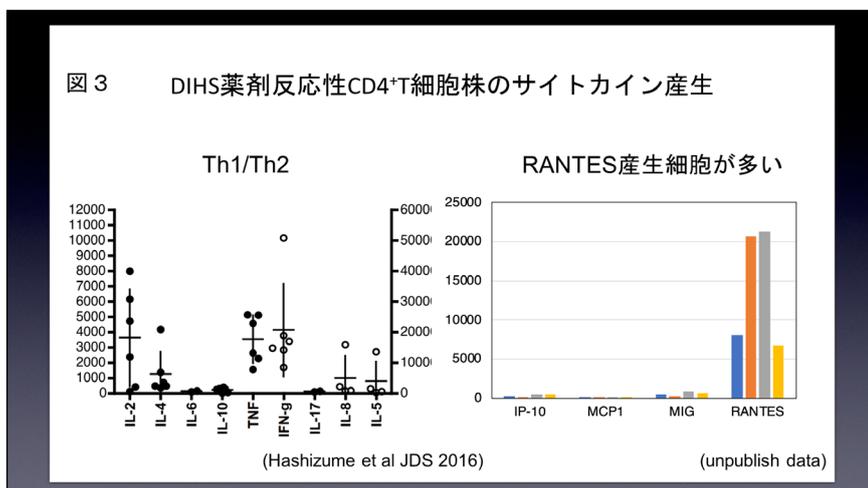


好酸球が出現する機序

それでは、好酸球はどのような機序で出現するのでしょうか。

DIHSの患者さんに、原因薬剤を用いてパッチテストを施行すると、紅斑部位に浸潤するのはCD4陽性T細胞が多くみられますが、極期の皮膚病変部に浸潤するのはCD8陽性T細胞が優位です³。好酸球は遅れて末梢血中に増加し、その後血中の好酸球を遊走させるケモカイン CCL5(RANTES),

CCL11(eotaxin)が増加します。私たちはDIHSの患者さんの皮膚病変から薬剤反応性CD4陽性T細胞クローンを作成して解析したことがあります(図3)。すると、この細胞は、Th1サイトカインのIFN-gを産生するものよりも、Th2サイトカインであるIL4やIL-5などを産生する細胞が多いことがわかりました。また、SJSの皮膚や末梢血中に多いIL-17を産生するTh17細胞は殆ど認められませんでした。さらに、これらの細胞の産生



ケモカインを調べますと、好酸球を引き寄せる RANTES を多量に産生するものが多いことが判明しました(未発表データ)。すなわち、DIHS では、薬剤によって反応する CD4 陽性 T 細胞は皮膚に浸潤してから、Th2 サイトカインとともに RANTES や Eotaxin を産生し、好酸球を引き寄せると考えられます。以前の私たちの研究では、炎症によって障害された皮膚から、high molecule group box-1 (HMGB-1) という自然免疫を惹起させる代表的なアラミンが多量に分泌され、これに引き寄せられたヒトヘルペスウイルス 6 型(HHV-6)を潜伏感染する単球系細胞が皮膚に浸潤し、ウイルスの再活性化の契機となる可能性を示しています⁴⁾。HMGB-1 は好酸球も刺激しているかもしれません。

DIHS における好酸球の役割

さて、DIHS の病態における好酸球の役割は何なのか(図 4)。

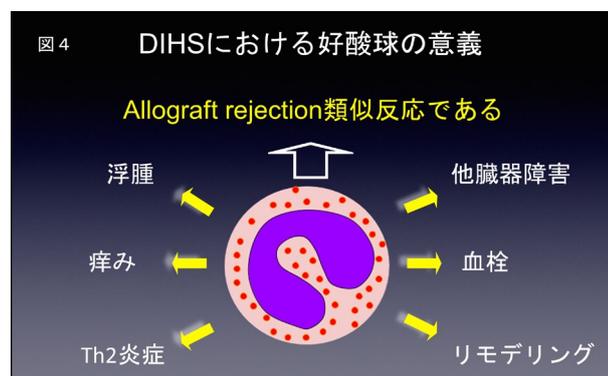
DIHS では、発症早期に、特に顔面を中心とした顕著な浮腫がよくみられます(図 2 左)。特に、眼瞼周囲におこる強い浮腫のため蒼白にみえる逆パンダサインは、特徴的な臨床所見であることはよく知られています。好酸球内の顆粒にある major basic protein、

eosinophilic cationic protein、eosinophil derived neurotoxin などは血管内皮細胞を障害し、産生されるさまざまなロイコトリエンは炎症を引き起こします。また、好酸球から産生される IL-4 は血管内皮細胞の接着分子を発現させて、好酸球自身の接着を促し、浮腫を引き起こすと考えられます⁵⁾。また、強い痒みは、顆粒内の major basic protein や産生される血小板活性化因子、IL-2、IL-4、神経伝達物質による直接的作用とともに、肥満細胞に働いてヒスタミン分泌を誘導させたり、痒みのサイトカインである IL-31 を産生するなど、様々な経路によるものと思われます(図 2 右)¹⁾。好酸球由来の matrix metalloproteinase-9 は、コラーゲン分解に、IL-4、血管内皮細胞増殖因子、線維芽細胞増殖因子、TGF- β は組織修復に関与して、組織のリモデリングに関与することがわかっています。DIHS 炎症後には皮膚の繊維化や硬化がみられることがありますが、おそらくこの機序によるものだと思います。

まとめますと、DIHS において好酸球は、浮腫、痒み、Th2 炎症、リモデリングに関与します。さらに、好酸球は多臓器障害や血管炎や血栓形成にも関与しています。これらの症状や病態は、臓器移植のときに現れる急性 graft-versus-host 反応に酷似していることに気がつきます。

好酸球の役割の新しい解釈

ところで、好酸球の役割については、新しい解釈が提案されています。好酸球が寄生虫感染症に対して防御的に働いていないという説です。マウスに実験的に起こした線虫感染



症では、病変部に好酸球の顕著な浸潤があります。一方、抗 IL-5 抗体で処理したり、IL-5 遺伝子をノックアウトしたマウスにおいては同様に線虫感染症を起こさせても、好酸球浸潤は起こりません。しかしながら、この両者のマウスにおける感染症の病態や経過には全く差がなかったというのです。すなわち、寄生虫感染症に対する防御という点からは、好酸球の役割は大きくないかもしれないというのです。では、真の好酸球の役割は何なのでしょう。

Lee 先生という病理学者は、面白い仮説を唱えています。

Local Immunity and/or Remodeling/Repair

hypothesis(LIARR)というものです(図 5)⁵⁾。急速な組織ダメージ

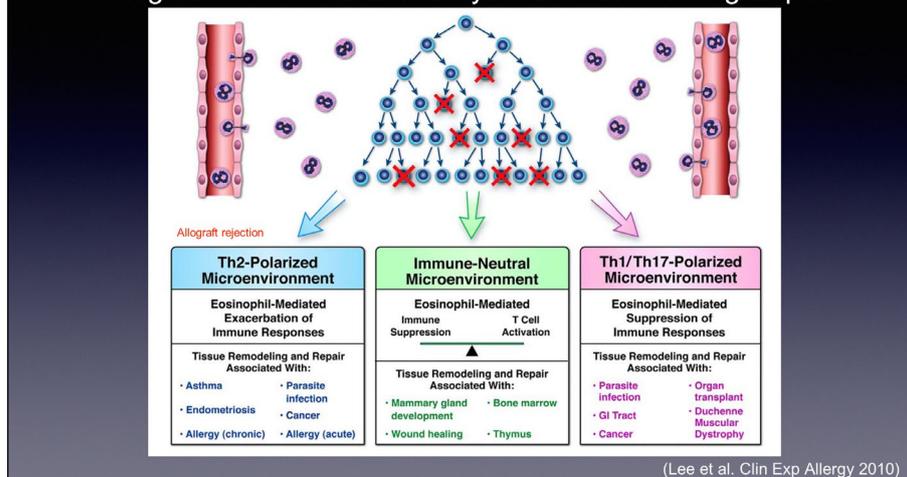
が起きた場合、アラームが放出されることによって局所に好酸球が浸潤します。通常は一過性に終わりますが、そこに炎症があった時、サイトカインやケモカイン環

境に応じて、現場の炎症を修飾するというものです。すなわち Th2 サイトカイン環境下にある場合は、Th2 タイプ炎症を増悪させます。一方、Th1/Th17 サイトカイン環境下にある場合は、炎症を鎮静化させリモデリングを促進させるように機能します。両者の炎症がバランスされている場合は、好酸球は影響を与えません。改めて考えますと、時間経過で炎症のタイプが変わることが DIHS の不思議な特徴です。当初薬剤反応性の Th2 細胞によって Th2 タイプ炎症から始まりますが、経過中のヘルペスウイルス再活性化を契機に Th1/Th17 タイプ炎症へと大きくシフトします。この仮説を信じれば、DIHS の場合、浸潤している好酸球が、炎症の振れ幅を大きくさせ病態を複雑化している可能性があります。

HLA の研究

最近の研究によって、いくつかの薬剤による重症薬疹では、ある特定の HLA アレルを保有する患者が著しく多いことがわかってきました(図 6)⁶⁾。これらの報告の殆どは、薬剤が特定の HLA の特殊な構造の部分に嵌まり込むように結合することが判明しました。したがって、これが見かけ上非自己の HLA と認識されてしまうのです。DIHS では、薬剤が自身の HLA に影響を与えることによって、見かけ上他者の臓器移植をした時のように Graft-versus-Host 反応に似た炎症が起こっているのです。急性 GVH 反応には、初期に

図 5 Regulators of Local Immunity And/or Remodeling/Repair



は、Th2 タイプの炎症と好酸球が動員されることがわかっています。同様に、DIHSにおいても好酸球増多が起こるのだろうと推測されます。

かなり昔に発見された好酸球ですが、その詳細な機能が少しずつ明らかになったのはつ

い最近のことです。この細胞を上手にコントロールすることによって、薬疹の予防や治療に新しい展開が生まれるかもしれません。これからの研究が期待される分野であると思えます。

文献

- 1 Leiferman KM, Peters MS. Eosinophil-Related Disease and the Skin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; **6**: 1462-82.e6.
- 2 Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013; **13**: 9-22.
- 3 Hashizume H, Takigawa M. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with cytomegalovirus reactivation: immunological characterization of pathogenic T cells. *Acta Derm Venereol* 2005; **85**: 47-50.
- 4 Hashizume H, Fujiyama T, Kanebayashi J *et al*. Skin recruitment of monomyeloid precursors involves human herpesvirus-6 reactivation in drug allergy. *Allergy* 2013; **68**: 681-9.
- 5 Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP *et al*. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2010; **40**: 563-75.
- 6 Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; **74**: 1457-71.

