

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2012年8月30日放送

「第61回日本アレルギー学会秋季学術大会① シンポジウム10-4
薬剤アレルギーにおけるT細胞、NK細胞、樹状細胞の変動」

産業医科大学 皮膚科

杉田 和成

はじめに

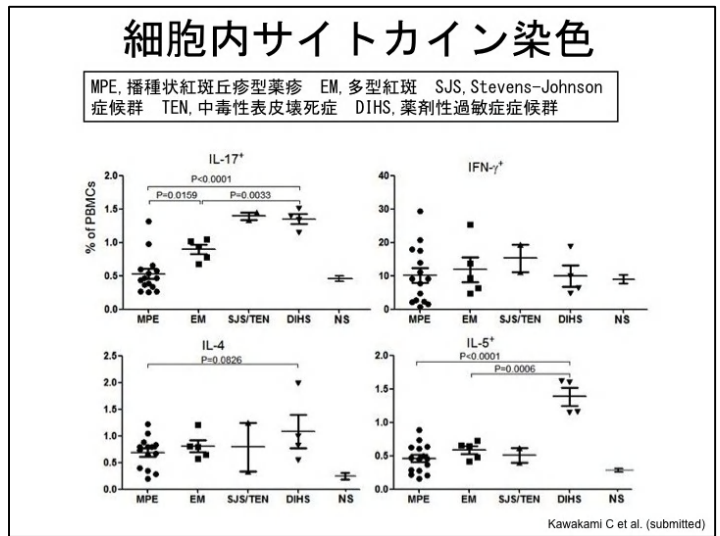
薬剤アレルギーは薬物による副作用であり、さまざまな臓器障害が出現し、ときに致死的になることもあります。薬剤アレルギーの中でも、薬疹は頻度の高い疾患であるため、そのメカニズムの解明は重要な課題です。薬疹は、即時型反応である蕁麻疹型の薬疹などを除いてT細胞の関与するものが圧倒的に多いため、それぞれのT細胞サブセットやNK細胞、および樹状細胞が薬疹の病態にどのように関与しているか詳細に検討する必要があります。こうした背景から、本セミナーでは、薬剤アレルギーにおけるT細胞、NK細胞、樹状細胞の変動と疾患のメカニズムについて理解を深めたいと思います。

T細胞について

まず、T細胞について説明致します。薬疹の多くはT細胞の媒介を必要とします。例えば、CD8陽性T細胞の活性化は中毒性表皮壊死症(TEN)に関与しますし、活性化T細胞がIL-8を産生しますと、急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)を形成します。加えて、近年、T細胞受容体に薬剤が結合するだけでT細胞は反応するという、**pharmacological interaction concept**,いわゆる**p-i concept**という考え方も知られています。そこで、我々は、薬疹患者を臨床型に分類し、それぞれのグループにおいてT細胞サブセットの末梢血での動態についてフローサイトメトリにより検討しました。また、細胞内サイトカイン染色により、IL-17、IFN- γ 、IL-5、IL-4産生細胞の割合を測定しました。患者は全27名です。その内訳は、播種状紅斑丘疹型薬疹が15名、多型紅斑が6名、Stevens-Johnson症候群(SJS)が1名、中毒性表皮壊死症(TEN)が1名、薬剤性過敏症候群(DIHS)が4名です。細胞内サイトカイン染色を行った結果、IL-17とIL-5の産

生が DIHS でもっとも高いことが明らかになり、IL-17 を産生するいわゆる Th17 細胞の割合は血中 LDH と相関しました。また、治療経過とともに IL-17 や IL-5 の産生は低下しました。In vitro において、患者末梢血単核球に原因薬剤を添加し培養しますと、培養上清中の IL-17 などの細胞内サイトカイン産生量が増加することも明らかになりました。

ここで、薬剤特異的 T 細胞の活性化と表皮への好中球浸潤が特徴的な薬疹として知られている、急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) について解説致します。この疾患における膿疱形成のメカニズムについても解析を行いました。具体的には患者末梢血中の Th17 細胞と血中 IL-22 について検討しました。その結果、急性汎発性発疹性膿疱症では Th17 細胞が増加し、血中 IL-22 産生が亢進していることが明らかになりました。このことが、表皮角化細胞の IL-8 産生を促し、好中球が浸潤、膿疱が形成されるのではないかと考えています。



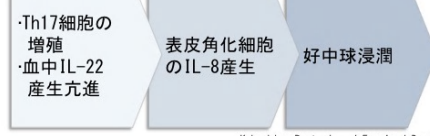
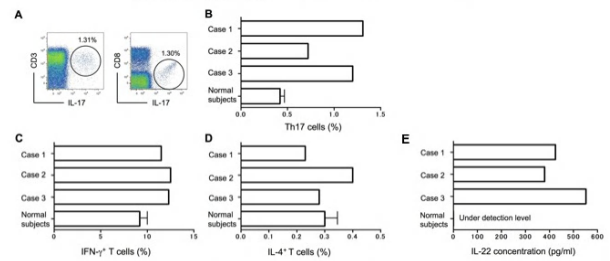
急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)



病態: 薬剤特異的 T 細胞の活性化 + 表皮への好中球浸潤

Kabashima R et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011

膿疱形成のメカニズム



Kabashima R et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011

ここまですとまとめますと、薬剤アレルギーにおける T 細胞の特徴として、Th17 細胞は DIHS や SJS/TEN などの上昇すること、また、原因薬剤によって、IL-17 などのサイトカイン産生を亢進しうることをあげることができます。

NK 細胞について

次に、NK 細胞の薬剤アレルギーにおける変動について説明致します。T 細胞の動態だけでなく、NK 細胞も薬疹患者で変化を示します。その代表例として DIHS をあげることができます。ウイルスに対する感染防御応答において重要な役割を果たしている

NK細胞は、HHV-6感染が関与するDIHSにおいて変動することはすでに明らかになっています。我々は、NK細胞の5つのサブセットの変動について検討しました。NK細胞サブセットのうちCD56dimNK細胞は、CD56brightNK細胞より細胞障害活性が高いといわれています。我々は4例のDIHS患者で末梢血中のNK細胞サブセットをフローサイトメトリで検討した結果、DIHS患者ではNK細胞が低下し、NK細胞サブセットのうち、CD56dimCD16brightNK細胞が著明に低下することを明らかにしました。

NK細胞について

NK細胞は5つのサブセットからなる

- CD56^{bright}CD16⁻, CD56^{bright}CD16^{dim}, CD56^{dim}CD16⁻, CD56^{dim}CD16^{bright}, CD56⁻CD16^{bright}
Poli A et al. Immunology 2009
- CD56^{dim}NK細胞は、CD56^{bright}NK細胞より細胞障害活性が高い。
Mavilio D et al. Proc Natl Acad Sci USA 2005

薬剤性過敏症候群 (DIHS) とNK細胞

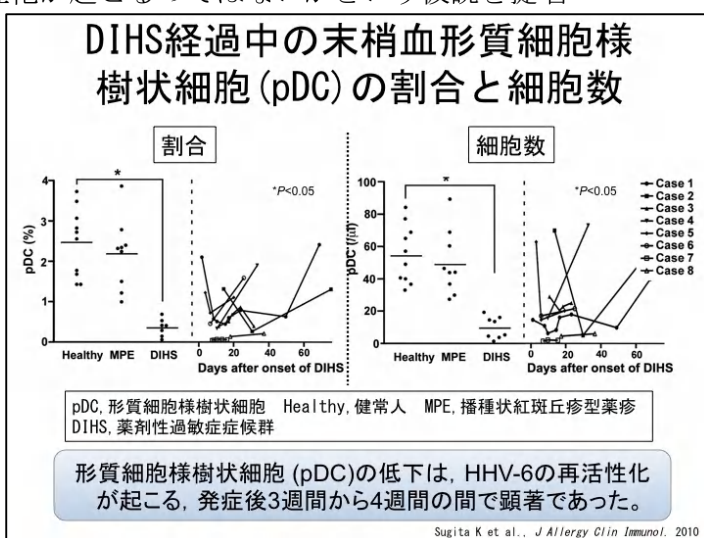
- DIHS患者では末梢血NK細胞数が低下する。
Inaoka M Toxicology 2005

樹状細胞について

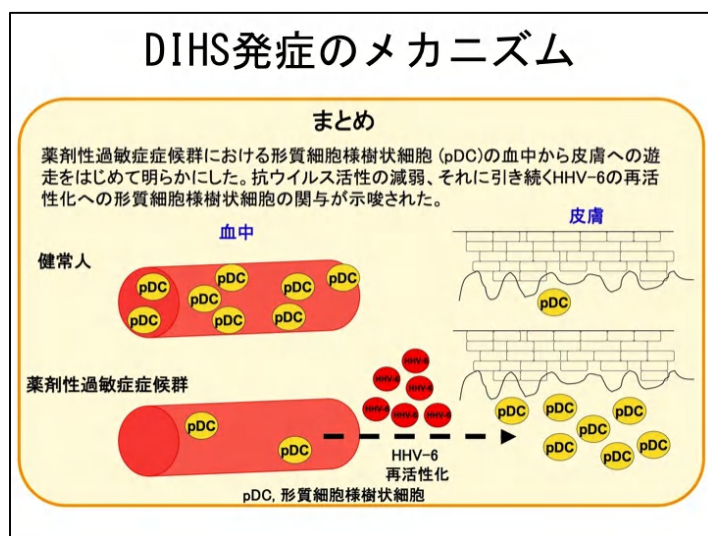
最後に樹状細胞の薬剤アレルギーでの変動について述べたいと思います。樹状細胞の一つである、plasmacytoid DC、すなわち形質細胞様樹状細胞は、CD123+HLADR+であり、末梢血中に0.02%程度存在し、血中など体内に広く分布しています。刺激が無いときには樹状突起はもちません。また、ウイルス感染でI型インターフェロンを産生するという特徴をもちます。他方、DIHSにおけるHHV-6などのウイルスの再活性化が起こる機序の詳細はよくわかっていません。そこで、我々は、形質細胞様樹状細胞がインターフェロン(IFN)- α などのI型インターフェロンを大量に産生することによって強力な抗ウイルス活性やB細胞活性化能をもつことに着目しました。DIHSの際、皮疹部に形質細胞様樹状細胞が集積するため、血中の形質細胞様樹状細胞が減少することで、抗ウイルス活性が減弱し、ウイルスの再活性化が起こるのではないかという仮説を提唱しました。

研究の方法ですが、DIHS患者8例と紅斑丘疹型薬疹患者9例および健常人10例の末梢血と皮膚を解析に用いました。末梢血は、フローサイトメトリにより形質細胞様樹状細胞の比率と数を検証しました。皮膚については、DIHSの皮疹部をCD123とCD16で免疫染色し、CD123+CD16-の形質細胞様樹状細胞の皮膚への集積を検討しました。

DIHS発症後に末梢血中の形質細胞様



樹状細胞の割合を調べると、DIHS 患者では、健常人に比べ形質細胞様樹状細胞の割合が低下することが分かりました。さらに、DIHS 経過中の末梢血における形質細胞様樹状細胞の割合と細胞数についても検討しました。興味深いことに、形質細胞様樹状細胞の低下は、HHV-6 の再活性化を認めた、DIHS 発症後 3 週間から 4 週間の間で顕著でした。さらに、皮膚における形質細胞様樹状細胞を免疫染色で検討したところ、形質細胞様樹状細胞の数は、健常人と播種状紅斑丘疹型薬疹患者と比べて有意に増加していました。我々は、DIHS において形質細胞様樹状細胞が血中から皮膚へ遊走することをはじめて明らかにしました。このことによって、抗ウイルス活性の減弱をきたし、HHV-6 の再活性化が誘導されるのではないかと考えています。



おわりに

全体を通してまとめますと、薬剤アレルギーでは、T 細胞や NK 細胞、樹状細胞が変動することを説明いたしました。T 細胞では、Th17 細胞が薬剤に反応し、薬剤アレルギー反応を修飾している可能性が示唆されました。NK 細胞では、DIHS 患者で末梢血中の CD56dimCD16brightNK 細胞が低下していました。最後になりますが、樹状細胞においては、DIHS 患者の末梢血中の形質細胞様樹状細胞が低下し、皮膚で増加することを示しました。血中の形質細胞様樹状細胞が低下することで、HHV-6 の再活性化が誘導されるという可能性が示唆されました。

<参考文献>

Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M,

Tokura Y: Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 25: 485-488, 2011.

2. Sugita K, Kabashima K, Tokura Y: Characterization of peripheral natural killer cells and their reduction in drug-induced hyper-sensitivity syndrome. Acta Derm Venereol 92: 83-84, 2012.

3. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Otsuka A, Nakajima S, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K : Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. J Allergy Clin Immunol 126 : 408-410, 2010.