

—症例から学ぶ—

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) の1例

東 直行 狩野 律子

日本医科大学多摩永山病院皮膚科

A Case of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome

Naoyuki Higashi and Ritsuko Kano

Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is a rare but severe disease associated with multiorgan failure. The association of DIHS with human herpes virus 6 (HHV-6) has recently been reported. We report on an 89-year-old woman with allopurinol-induced DIHS diagnosed on the basis of symptoms and laboratory examinations. A rash appeared as erythema on the trunk and extremities and edematous erythema on the face. Renal dysfunction, leukocytosis, eosinophilia, and atypical lymphocytes were also present. An elevated titer of antibodies against HHV-6 and HHV-6 DNA in the blood were observed during the course of the disease (1 : 20 to 1 : 1280). Discontinuation of allopurinol administration and systemic corticosteroid treatment led to an improvement, but symptoms worsened when the corticosteroid dosage was tapered. An elevated titer of antibodies against cytomegalovirus was detected during the course of the disease. The patient died of pneumonia, most likely related to cytomegalovirus. This case indicates that, in addition to the reactivation of HHV-6, reactivation of cytomegalovirus may modify clinical disease activity.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 205-209)

Key words: drug-induced hypersensitivity syndrome, allopurinol, human herpes virus 6, cytomegalovirus

緒言

皮疹と高熱を生じる疾患は、感染症、膠原病、薬剤アレルギーと多岐にわたる。その中でも日常診療において、重症薬疹の診断は時に困難である。Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症 (TEN) といった重症薬疹の1つである薬剤性過敏症症候群 (drug-

induced hypersensitivity syndrome : DIHS) の報告は近年増加している。DIHSは、従来 hypersensitivity syndrome と呼称されていたもので、特定の薬剤によるアレルギーとヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化とが複合した特異な重症薬疹である。特定の薬剤としては、抗癌薬、サラゾスルファピリジン、アロプリノロール、メキシレチン、ジアフェニルスホン、ミノサイクリンの報告があり、内服開始3週か

Correspondence to Naoyuki Higashi, Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: ton@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)



図1 現症：a 顔面の軽度の浮腫，紅斑，口唇の痂皮，b 躯幹の融合性の紅斑，鱗屑，c 下腿の紅斑と掻破痕，d 足背の紫斑を混じる紅斑

ら数カ月経てから発症し，原因薬剤を中止しても多臓器障害を生じるのが特徴である。

今回われわれは死の転帰をとったアロプリノールによるDIHSの1例を経験したので，DIHSの概念，診断と治療について自験例を元に報告する。

症例供覧

1) 患者背景

症例は89歳の女性で，有料老人ホームに入所中。既往歴に気管支喘息，胃潰瘍，高尿酸血症があり，テオフィリン，マーズレン，タケプロン，ザイロリック（アロプリノール）などを内服していた。

2) 現病歴

2007年11月18日より略全身に皮疹が出現した。11月21日，近医よりリンデロンVG軟膏，セレスタミンを処方されたが改善せず，12月2日，食欲不振，発熱（37.8℃），呼吸困難のため当院救急外来受診し内科入院（発症から14日後）となる。12月3日皮膚科初診，顔面を含める略全身に，融合性，滲出の少ない，点状，播種状の紅斑，一部は褐色色素沈着局面，掻破痕と鱗屑を認め，下腿では一部2mm大の紫斑を混じていた（図1a～d）。明らかな粘膜疹はない。感染症あるいは薬剤による多形滲出性紅斑（erythema

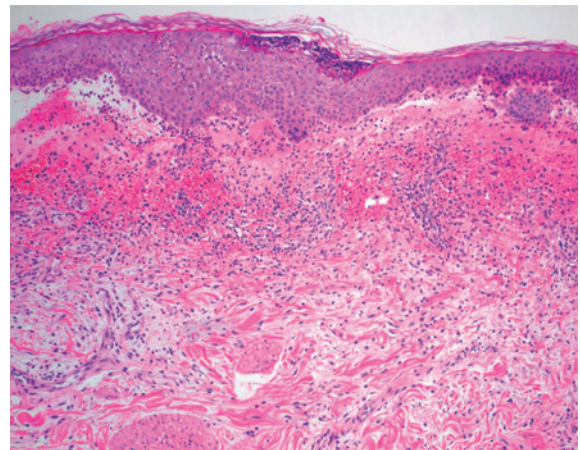


図2 大腿紅斑部皮膚生検組織像：表皮内への軽度のリンパ球浸潤，痂皮形成，過角化，表皮直下の著明な浮腫，表皮下水疱の形成と出血，好酸球，リンパ球の浸潤。

exsudativum multiforme:EEM)，紅皮症を考え，皮膚科転科となった。

3) 入院時検査成績と経過

入院時臨床検査成績は，WBC 17,000/mm³（Stab 19%，Seg 35%，Lympho 24%，Mono 3%，Eosino 18%，At-lympho 1%），RBC 457万/mm³，Hb 13.7 g/dL，Hct 40.2%，Plt 28.3万/mm³，GOT 29 IU/L，GPT 32 IU/L，LDH 510 IU/L，γ-GTP 8 IU/L，AMY 24 IU/L，CK 78 IU/L，T-Bil 1.1 mg/dL，Na 140 mEq/L，K 5 mEq/L，Cl 105 mEq/L，UA 4.2 mg/dL，BUN 40.3 mg/dL，Cre 1 mg/dL，TP 6.2 g/dL，Alb 3.4 g/dL，A/G 1.2，CRP 5.63 mg/dLで，白血球増多，核の左方移動，好酸球増多（3,060/mm³），異型リンパ球の出現，LDH，BUN高値，TP，Alb低下とCRP高値を認めた。転科時に大腿の紅斑部分より皮膚生検を施行した。12月4日，入院時に内服薬はすべて中止していたが，顔面の紅斑は新生し，頸部のリンパ節を触知した。アロプリノール内服の既往，血液生化学検査結果，発熱，顔面を含む略全身のEEM，病理組織検査結果で（図2），表皮内への軽度のリンパ球浸潤，表皮直下の著明な浮腫，表皮下水疱の形成と出血，好酸球，リンパ球の浸潤像より，「アロプリノールによるDIHS」を考え，プレドニゾン（PSL）25 mg/日の内服を開始した（図3）。その後解熱し，紅斑も色素沈着となったため12月11日よりPSL 20 mg/日へ漸減した。12月6日HHV-6 DNA（-），12月11日HHV-6 IgM（-），HHV-6 IgG 20倍（+）であった。12月14日BUN（53.1 mg/dL），Cre（1.2 mg/dL）の上昇，消失していた尿蛋白，潜

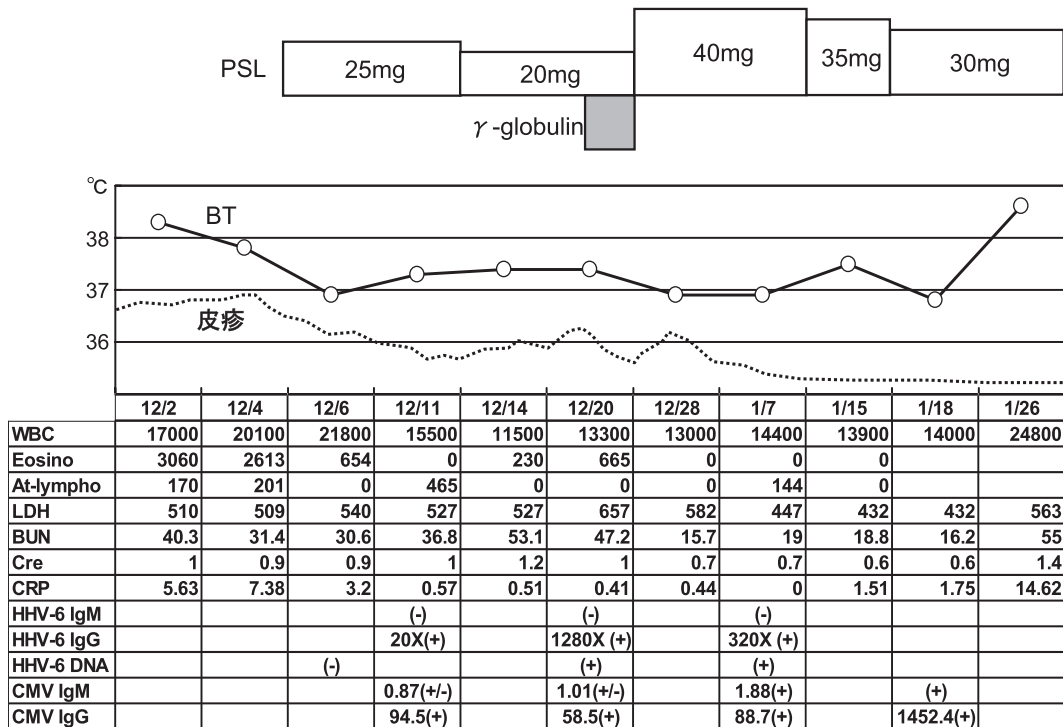


図3 入院後臨床経過と臨床検査成績の推移

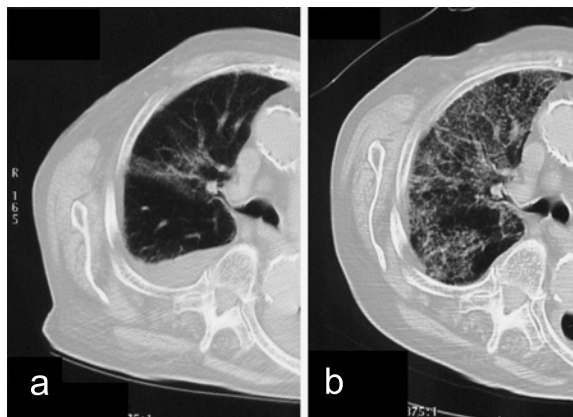


図4 胸部CT検査:a 右上肺葉に限局性に淡い肺炎像と胸水 (2008.1.16) b 右肺炎の増悪 (2008.1.25)

血が出現し、病状の悪化を考えさせた。尿中白血球、細菌3+もみられたため尿路感染症の合併にクラビットを投与した。12月19日躯幹に紅斑が新生し、翌日には拡大してきたため、PSL量は変えず、 γ グロブリン製剤の投与(12月21~23日)を実施した。12月20日HHV-6 DNA(+), HHV-6 IgM(-), HHV-6 IgG 1,280倍であったため、HHV-6再活性化を確認し、DIHSと確定した。グロブリン製剤投与後に腎機能は改善したが、顔面に紅斑が新生してきたため、12月27日PSL 40 mg/日へ増量した。2008年1月1日には皮疹軽快、1月10日PSL 35 mg/日へ減量。1月15日

37.5℃の発熱が出現し、CRP 0.46から1.51と上昇。胸部CTにて右上葉の肺炎像、両側胸水がみられたためユナシン投与を実施し、内科併診となった(図4)。1月17日PSL 30 mg/日に漸減、 β -Dグルカン 30 μ g/mLのためジフルカン投与、予防的にバクタ内服投与を行った。その後発熱、CRP上昇のため、抗生剤、抗真菌剤の投与を変更したが、右肺の肺炎症状は悪化し1月27日永眠された。

4) DIHSとHHV-6

DIHSは、海外ではDRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)の名称が提案されている。1998年SuzukiらとTohyamaらがDIHSにおけるHHV-6の再活性化を報告した¹²。緒言に述べたように特定の薬剤内服3週から数カ月してから発症するのが特徴である。その発症は原因薬剤を投与された場合の0.01~0.1%と考えられ、まれな型の薬疹である。現在のところDIHSは、初期の薬剤アレルギーによる症状と、その後のHHV-6感染症の症状との二相性であると考えられている。なぜなら初期にはHHV-6 IgGの上昇やHHV-6 DNAが検出されず、後半にウイルスDNA検出とその後IgG抗体価上昇がみられるからである。よってHHV-6 IgG抗体価は発症2週以内と4週以降のペア血清で抗体価の4倍以上の上昇を確認することが重要である。しかし塩原ら

表1 薬剤性過敏症候群 Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 診断基準 (2005)

<p>概念</p> <p>高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症2から3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。</p> <p>主要所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑、多くの場合紅皮症に移行する。 2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。 3. 38度以上の発熱 4. 肝機能障害 5. 血液学的異常：a, b, cのうち一つ以上 <ol style="list-style-type: none"> a. 白血球増多 (11000/mm³以上) b. 異型リンパ球の出現 (5%以上) c. 好酸球増多 (1500/mm³以上) 6. リンパ節腫脹 7. HHV-6の再活性化 <p>典型DIHS：1～7全て 非典型DIHS：1～5全て、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。</p> <p>参考所見 (文献5参照)</p>

は、DIHSの原因薬剤は、IgG、B細胞、NK細胞の著明な低下を引き起こし、その免疫低下により、初期に臓器内でHHV-6再活性化を、その後血中でHHV-6再活性化をもたらすことを報告し、二相性の臨床症状を一元的にとらえることを主張しているが³、まだDIHSの病態は完全には把握できていない。またDIHSではHHV-6以外に、HHV-7、CMV、EBV再活性化の報告もある。

福田は、本邦報告DIHS(2000～2005年)の原因薬剤は、カルバマゼピン101例、メキシレチン23例、フェノバルビタール21例、フェニトイン17例、アロプリノール15例、サラゾスルファピリジン8例、ジアフェニルスルホン7例、ゾニサミド6例と報告している⁴。致死率は10%前後とみられており、重症薬疹の1つであるが、Stevens-Johnson症候群、TENではHHV-6の再活性化は一切認められていない。DIHSの皮疹の特徴として、通常の薬疹と違い顔面にまで皮疹が拡大し、顔面の浮腫、頬部、口囲、口唇にも落屑を伴う紅斑や丘疹を認めることである。DIHSでは、原因薬剤中止後も軽快せず、遷延化、重症化し、臓器障害として、肝機能障害、腎機能障害、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎が報告されている。また経過中に使用した薬剤、例えば高熱に対するNSAIDなどに対して多剤感作(原因薬剤以外の薬剤やこれまで全く使用経験がない薬剤でも薬剤アレルギー)が認められるため注意が必要である⁵。

治療は、PSL(体重当り0.5～1mg/kg/日)内服が

一般的であるが、重症例ではステロイドパルス療法の報告もある。ステロイドの漸減はゆっくり行わないと皮疹や発熱の再燃がみられる。一方でステロイドによる免疫抑制がCMVの再活性化やほかの日和見感染症の発症を誘発する懸念もあるためγグロブリン製剤による治療も併用で実施されている。重症例でのγグロブリン大量療法とステロイド内服と併用の報告もあるが、投与量、期間についての一定の見解はない。またCMV再活性化に伴う症状の悪化、重篤化がみられた場合、ガンシクロビル、フォスカーネットなどの抗ウイルス薬の投与を考慮する。

5) 自験例を振り返って

自験例は89歳と高齢で不穏もあり早期退院を考慮したこと、体重40kg前後(実測できず)と推測されたこと、当初セレスタミンを投与され、皮疹は一部色素沈着を伴い軽快してみえたことから、PSL初期投与量を25mg/日とした。すぐに発熱、皮疹も軽快してきたが、入院13病日(12/14)には腎機能の悪化を認め、さらに19病日(12/20)にはLDHの上昇と一部皮疹の新生があった。PSL増量せずγグロブリン製剤を投与し、腎機能は改善したが、25病日(12/26)には顔面・躯幹の皮疹が新生し、26病日にPSL40mg/日への増量を余儀なくされた。その後は入院時より低値であった血清IgG(857mg/dL(12/8)→749(1/18))が低下傾向を示し、細菌性肺炎と免疫低下による肺真菌症への治療にも抵抗性であった。アロプリ

ノールの DIHS では腎機能障害を起こす報告が多く、自験例でも一過性に発症した以外に、ごく軽度の肝機能障害 (GOT 上昇のみ) が 3~13 病日にみられた。

経過中 EBV 抗体価の変動はなかった。HHV-6 IgG 抗体価の低下 (20X→1,280X→320X) の一方で HHV-6 DNA は 37 病日 (1/7) の時点で (+) であり、さらに CMV IgG 抗体価の上昇 (88.7 (1/7) →1,452.4 (1/18)) を認めており、肺炎は、細菌、カンジダとともにサイトメガロウイルスの混合感染であった可能性も考えられた。しかし胸部 CT 検査では、右上葉の肺炎像がその後悪化しているが、左肺では肺炎像がなく、画像上サイトメガロウイルス肺炎とはいえなかった (図 4)。γグロブリン製剤の継続的投与とガンシクロビル投与にて致死的状态が回避できたかどうかの判断は難しいが、少なからず、初期 PSL 投与での薬剤アレルギーの十分な抑制とその後の免疫能の速やかな回復が DIHS の治癒に重要であることを痛感させられた。

自験例では、アロプリノールによる貼付試験、薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST) を施行できなかったため、最終的にアロプリノールが原因薬剤と確定できていない。一般的な薬疹と異なり、DIHS では発症 1 カ月以降で DLST が陽性化することが報告されているため、実施すべきであった。最後に DIHS の診断基準 (2005) を示す (表 1)、自験例では 1~7 のすべてを満たしていた⁵。

診療のポイント：抗痙攣薬、アロプリノール、メキシレチン等の内服中に、顔面の浮腫と紅斑を伴う略全身の紅斑で、発熱を伴っている場合、原因薬剤を慎重に中止し、安易なステロイド投与をせず的確な診断をすることが重要である。

文 献

1. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T: Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 1998; 134: 1108-1112.
2. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. Arch Dermatol 1998; 134: 1113-1137.
3. 塩原哲夫：特集/新しい薬疹、薬剤性過敏症候群はなぜ起こるのか。MB Derma 2004; 86: 19-27.
4. 福田英三, 福田英嗣：皮膚科セミナー 第 19 回 薬疹 最近の傾向。日皮会誌 2006; 116: 1563-1568.
5. 橋本公二：皮膚科セミナー 第 19 回 薬疹 DIHS。日皮会誌 2006; 116: 1575-1581.

(受付：2008 年 9 月 1 日)

(受理：2008 年 9 月 16 日)