

# マルホ皮膚科セミナー

2012年10月4日放送

「日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会

第1回マルホ賞受賞記念講演 薬剤過敏症症候群

(Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome:DIHS) の研究」

愛媛大学 先端研究・先端推進機構 学術企画室

特命教授 橋本 公二

## はじめに

本日は、第1回マルホ賞を受賞した薬剤性過敏症症候群の研究についておはなししたいと思います。

薬剤性過敏症症候群は drug-induced hypersensitivity syndrome と英訳され、頭文字をとって DIHS と呼ばれます。10年あまり前に、我々が提唱したものですが、現在では本邦のみならず、海外でも使われるようになっています。

## DIHS とは

DIHS は Stevens-Johnson 症候群、Toxic epidermal necrolysis と並ぶ重症型の薬疹ですが、私が DIHS の患者にはじめて出会ったのは16年ほど前のことで、スルファサラジン投与中の乾癬性関節症、これは尋常性乾癬という皮膚疾患にリュウマチ様の関節症状を伴うものですが、この患者で、全身症状を伴う薬疹と思われる症状が発現しました。この患者は hypersensitivity syndrome と診断されたのですが、症状が伝染性単核球症様であったため、EB ウイルス、サイトメガロウイルスをはじめとして、ウイルスの検索を行ったところ、偶然に HHV-6 の再活性化を見だし、さらに、同様の症例がもう一例見つかったことから、この関連は偶然ではないであろうと考えるようになったわけです。こ

## 重症薬疹の分類

1. Stevens-Johnson syndrome (SJS)  
Stevens-Johnson症候群
2. Toxic epidermal necrolysis (TEN)  
中毒性表皮壊死症
3. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)  
薬剤性過敏症症候群

の HHV-6 と DIHS の関連が広く知られるようになったのは 1998 年に我々と塩原らのグループが、DIHS が薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した新しい疾患概念であることを Archives of Dermatology に報告したのがきっかけとなりました。

歴史的には、DIHS は、50 年以上前から、DDS 症候群、anticonvulsant hypersensitivity syndrome などの名称で、報告されていましたが、この時には個々の原因薬剤に対応する名称で呼ばれていました。しかし、1994 年、Roujeau らはこれらに共通点があることに着目し、hypersensitivity syndrome と呼ぶことを提唱し、さらに、後に、DRESS(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)の名称を提唱しております。

### ヒトヘルペスウイルスの分類

Human herpesvirus 1	Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)
Human herpesvirus 2	Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)
Human herpesvirus 3	Varicella-zoster virus (VZV)
Human herpesvirus 4	Epstein-Barr virus (EBV)
Human herpesvirus 5	Cytomegalovirus (CMV)
Human herpesvirus 6	Human herpesvirus 6 (HHV-6)
Human herpesvirus 7	Human herpesvirus 7 (HHV-7)
Human herpesvirus 8	Human herpesvirus 8 (HHV-8)

### DIHSとは? 薬剤アレルギーとウイルス感染症の 複合した疾患



### DIHS の特徴

DIHS は臨床的にいくつかの特徴があります。まず、

(1) 原因薬剤が、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、ゾニサミド、ラモトリギンの抗けいれん薬 DDS、サラゾスルファピリジン、メキシレチン、アロプリノール、ミノサイクリンにほぼ限定されていること、

(2) 原因薬剤の投与開始後 2 週から 6 週後に発症すること、

(3) 発熱、末梢血の白血球増多、異型リンパ球の出現、好酸球増多、肝機能障害、全身のリンパ節腫脹、などの全身症状を伴うこと

(4) これらの症状が原因薬剤の投与を中止したあとも進行したり、再発を繰り返したり、軽快するまで 1 カ月以上の経過を要することがしばしばあること、

### DIHSの原因薬剤

#### 抗けいれん薬

カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド  
フェノバルビタール、ラモトリギン

#### ダブゾン(DDS)

サラゾスルファピリジン  
アロプリノール  
メキシレチン  
ミノサイクリン

などがあげられます。通常の薬疹では、原因薬剤を投与すると速やかに発現し、中止すると症状が直ちに消退することが多いわけですが、DIHSでは全く逆になっています。この点からもDIHSが極めて特異な薬疹であることがわかりいただけだと思います。なお、皮疹は斑状丘疹型（時に多型紅斑）で始まって紅皮症となることが多く見られます。

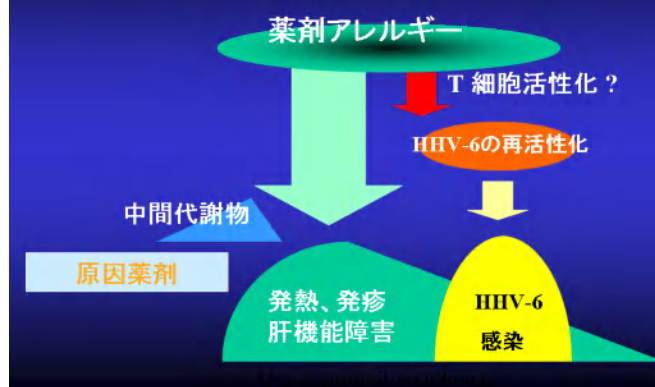
次に、DIHSとHHV-6の関連について説明いたします。HHV-6は、βヘルペスウイルス亜科に属し、突発性発疹、いわゆる知恵熱ですが、その原因ウイルスで、本邦ではほぼ全員が2歳までに感染し、感染したウイルスは、単球、マクロファージ、唾液腺などに潜伏感染するわけです。そこで、DIHSにみられたHHV-6の再活性化が単なる偶然か、否かということを確認するために、3週間以上、症状が持続した重症型の症例60例について、抗HHV-6抗体価の変動を検討したところ、全例において、発症後2週間以内はHHV-6抗体価の上昇はみられないが、5週間目以降は抗HHV-6抗体価の著明な上昇（4段階以上）が認められることが明らかになりました。これはDIHSにおいては、発症後2～3週間目という極めて限定された時期に、HHV-6の再活性化が起きることを示しております。さらに、DIHSの原因薬剤で発症し臨床的に軽症型の薬疹でDIHSとは明らかに異なる症例についてHHV-6抗体価の変動を検討したところ、有意の変動は認められませんでした。また、このHHV-6の再活性化がStevens-Johnson症候群およびToxic epidermal necrolysisの重症薬疹でも見られるどうか検討したところ、抗HHV-6抗体価の特異な変動は見られませんでした。

さらに、DIHSの臨床症状を詳細に検討してみますと、3週間以上症状が長く続く場合は2峰性、即ち、二つのピークがあることわかりました。そこで、この二つ目のピークの出現がHHV-6の再活性化と関連するのではないかと考え、抗HHV-6抗体価の上昇した62例と上昇しなかった38例とを比較したところ、抗HHV-6抗体価の上昇したグループで、臨床症状の再燃、遷延化、重症化がみられました。つまり、DIHSは最初薬疹として症状が出現し、これにHHV-6の再活性化による症状が加わった疾患であったわけです。このことに気づかないと、原因薬剤を中止しても、再発を繰り返す、変わっ

## DIHSの特徴

- 全身症状を伴う重症薬疹
- 全身症状としては、発熱、発疹、リンパ節腫張、肝障害、血液検査異常などがみられる
- 原因薬剤に限られている
- 原因薬剤内服開始2～6週間後に発症
- 原因薬剤中止後も数週間から数ヶ月にわたって症状が再燃を繰り返しながら持続する
- **HHV-6の再活性化を伴う**

## DIHSにおけるHHV-6再活性化の仮説



た薬疹と考えてしまうわけです。現在、考えられている発症メカニズムの仮説としては、原因薬剤の中間代謝産物が薬剤アレルギーを誘発し、特殊な T 細胞が活性化され、これが HHV-6 の再活性化を起こすのではないかと考えられています。では、二つ目のピークの臨床症状は HHV-6 による直接的な影響なのでしょうか。これは、現時点では確定的なことは言えませんが、再活性化した HHV-6 に対する免疫アレルギー反応ではないかと考えています。

次に、活性化するのは HHV-6 だけなのでしょうか。我々が 45 例の DIHS の症例を検討したところ、約 30% の症例でサイトメガロウイルスの再活性化が認められました。サイトメガロウイルスの再活性化は、HHV-6 の再活性化に先行して起きることはなく、HHV-6 の再活性化とほぼ同時、あるいは遅れてみられるのが特徴的で、サイトメガロウイルスの再活性化に伴って、軽度の発熱から肺炎、腸管出血、皮膚潰瘍、心筋炎などの重篤な症状まで色々な症状がみられ、DIHS の重症化にサイトメガロウイルスの再活性化が関与することが明らかになっており、発症後 4～5 週間後に、疑わしい臨床症状が出現したときには、サイトメガロウイルスの検査および治療が必要です。なお、HHV-7 および EB ウイルスの再活性化も一部の症例で見られますが、臨床症状の発現との関連は明らかではありません。

### DIHS の注目点

さらに、DIHS で注目すべきものとして、合併症があります。代表的なものは、劇症 1 型糖尿病で、特にメキシレチンが原因の DIHS では注意する必要があります。さらに、脳炎、心筋炎の合併も報告されており、これらの疾患を見た時には、薬剤の服用歴に十分注意する必要があります。

また、最近、薬剤のみでなく、化学薬品であるトリクロロエチレンで、DIHS と同様の症状が出現し、HHV-6 の再活性化を伴うことが報告され、DIHS の発症機序を明らかにする有力な手がかりになるのではないかと期待されています。

DIHS の治療はステロイド全身投与が基本で、プレドニゾロン換算量 30～70 mg/日が投与されます。この時、ステロイド量を徐々に増量することは避ける必要があります。ステロイドパルス療法も行われますが、通常は初期治療ではなく、通常のステロイド全身投与が無効の場合考慮されます。

### おわりに

以上のごとく、DIHS 研究は薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した病態という新たな疾患概念を提唱すると共に、Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis では埋めることの出来なかった重症薬疹の領域を明らかにし、重症薬疹の概念の確立に貢献したと言えます。