

ANALYSIS OF TREATMENTS AND DECEASED CASES OF SEVERE ADVERSE DRUG REACTIONS—ANALYSIS OF 46 CASES OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS—

Yumiko Yamane<sup>1)</sup>, Michiko Aihara<sup>1)</sup>, Satoko Tatewaki<sup>1)</sup>, Setsuko Matsukura<sup>2)</sup>, Takeshi Kanbara<sup>2)</sup>, Yuko Yamakawa<sup>2)</sup> and Zenro Ikezawa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Environmental Immuno-Dermatology,  
Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of dermatology, Yokohama City University Medical Center*

**Background:** Systemic administration of corticosteroid, plasmapheresis and high-dose immunoglobulin therapy (IVIG) are the main treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN).

**Objective:** To evaluate the effects of the treatments of SJS and TEN.

**Methods:** Twenty-seven cases of SJS and 19 cases of TEN treated in our hospitals from 2000 to 2007 were analyzed.

**Results:** Corticosteroid was administered systemically in all cases except one case of TEN which developed methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) pneumoniae before the onset of the eruption. Methylprednisolone (mPSL) pulse therapy (1000mg/day) or mini pulse therapy (less than 600mg/day of mPSL) was selected by 8 cases of SJS and 9 cases of TEN. Combination of plasmapheresis or IVIG with corticosteroid therapy was performed in 3 cases of SJS and 8 cases of TEN. The mortality rate of patient with SJS was 3.7% (1 case), and with TEN was 21.1% (4 cases). The deceased case of SJS had been treated with corticosteroid alone and died for acute respiratory disorder after 24 days from the onset of the eruption. Four deceased cases of TEN were treated with corticosteroids with or without IVIG, and 2 of them merged sepsis.

**Conclusions:** Although corticosteroids may enhance the risk of sepsis, prompt treatment with systemic corticosteroids seems to reduce morbidity and improve outcome of SJS and TEN patients.

## 総説

## 3. 薬剤性過敏症候群と HHV-6 の再活性化について

藤山 幹子, 橋本 公二

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学

薬剤性過敏症候群は、発熱と多臓器障害を伴い遷延する薬疹である。抗けいれん薬、アロプリノール、サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルフォン、メキシレチン、ミノサイクリンが原因となる。その大きな特徴は、発症後 10 日から 30 日の間のある時期に、HHV-6 の再活性化を伴うことにある。HHV-6 の再活性化は、血液、血清中の HHV-6 DNA の検出と著明な IgG 抗体価の上昇で確認される。HHV-6 の再活性化に際して、発熱と肝障害を認めることが多い。薬剤性過敏症候群は、薬剤アレルギーと HHV-6 感染症の複合した病態である。

## はじめに

薬疹は主に薬剤アレルギーにより生じ、さまざまな型の発疹を示す。原因薬剤を中止することで軽快することが多いが、原因薬剤の中止のみでは軽快せず適切な治療を行わなければ致死的経過をたどることもある重症型の薬疹がある。

薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) は、そのような重症の薬剤アレルギーの一つである。原因薬剤は、抗けいれん薬が最も多く、けいれんやてんかんに対して処方されるフェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ゾニサミドがその原因となる。フェニトイン、カルバマゼピンなどにより生じる重症の薬剤アレルギーは、薬剤が使用されるようになった 1950 年ころから報告されていた<sup>1-3)</sup>。そのひとつは、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症といわれる、高熱と皮膚の熱傷様の剥離を主要症状とする薬剤アレルギーであり、もうひとつは、初期には皮膚症状は通常のありふれた薬疹のようでありながら全身に拡大して、発熱と種々の臓器障害を伴い重篤となる薬剤アレルギーであった<sup>4)</sup>。

後者の薬剤アレルギーは、個々の症例で症状に幅がある

ものの、基本的には皮疹が必発で、発熱、肝障害、血液障害、リンパ節腫脹を種々の程度で伴う<sup>4,5)</sup>。血液障害は、白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現が特徴とされる。重篤な肝障害のために致死的な経過をたどることがあり、それも重症型といわれるゆえんであるが、さらには経過が特徴的である。通常の薬疹と異なり、このタイプの薬疹では、原因薬剤を中止後も症状が増悪する。その後ピークを超えて軽快傾向を示し始めると、再び症状が悪化し(再燃)、すべての症状が沈静化するまでに数週を要する。また、消化管出血、肺炎、敗血症など種々の合併症を生じてくることもある。これらの合併症は、従来は偶発的な合併症として、あるいはステロイド薬による副作用やその免疫抑制に基づく日和見感染として見過ごされていたものであり、注意して経過を見るとその頻度は高い。

抗けいれん薬によるこれらの薬疹は、1990 年代より anticonvulsant hypersensitivity syndrome といわれてきた<sup>6,7)</sup>。また、興味深いことに同様の薬剤アレルギーは、アロプリノール、サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルフォン、メキシレチン、ミノサイクリンでも認められ(表 1)、それぞれ、allopurinol hypersensitivity<sup>8)</sup>、サラゾスルファピリジンによる伝染性単核球症様薬疹<sup>9,10)</sup>などの病名で報告されていた。原因薬剤を問わず臨床経過が共通するため、フランスの薬疹を専門とするグループより、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)<sup>11)</sup> という新しい病名が提唱されたが、あまりに症状の重症度に幅があるため、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症のような独立した一つの疾患概念とすることには疑問をとる向きもあった。

## 連絡先

〒 791-0295

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学

TEL: 089-960-5350

FAX: 089-960-5352

E-mail: tohm@m.ehime-u.ac.jp

表1 薬剤性過敏症候群の原因薬剤

	商品名	適応症
抗けいれん薬		てんかん、けいれん
カルバマゼピン	テグレトールなど	上記に加え、躁病、統合失調症、三叉神経痛
フェニトイン	アレビアチンなど	
フェノバルビタール	フェノバルなど	
ゾニサミド	エクセگران	
アロプリノール	ザイロリックなど	高尿酸血症、痛風
サラゾスルファピリジン	サラゾピリン、アザルフィジン EN など	潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ
ジアフェニルスルフォン	レクチゾール	ハンセン病、好中球性皮膚疾患、天疱瘡など
塩酸メキシレチン	メキシチールなど	不整脈、糖尿病性神経障害にともなう痛みやしびれ
塩酸ミノサイクリン	ミノマイシンなど	種々の細菌感染症

### 薬剤性過敏症候群の概念の確立

薬剤性過敏症候群がひとつの疾患概念として確立されたのは、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化を伴うことが明らかになったことによる。DRESS が提唱されたのと同じ頃、我々および杏林大学皮膚科の塩原らのグループは、それぞれサラゾスルファピリジン、アロプリノールによる前述の薬剤アレルギーの患者において、HHV-6 が関与していることを見いだした<sup>12, 13)</sup>。われわれの経験した症例では、発症後13日目の血液からHHV-6が分離され、その後抗HHV-6 IgG抗体価が上昇した。

これをきっかけとし、我々は、HHV-6とこれらの薬剤アレルギーとの関係について検討を行った<sup>14)</sup>。従来 hypersensitivity syndrome と呼ばれてきた薬剤アレルギーに明確な診断基準はなく、発熱、皮疹、臓器障害があれば診断されていた。そこで、皮疹の他に発熱あるいは少なくとも一つの臓器障害を伴っている薬剤アレルギーの症例の血清を集め、HHV-6 IgG抗体価の測定を行った。原因薬剤は、薬剤性過敏症候群の原因薬剤に限った。その結果、これらの薬剤アレルギーの中には、発症後数週遅れて顕著なHHV-6 IgG抗体価の上昇を来す一群があることが明らかとなった(図1)。抗体価は、発症後10日から30日の間に上昇しており、発症時の再活性化ではなく、発症後しばらくしてからの再活性化と考えられた。またHHV-6の抗体価の上昇を認めた群では、抗体価の上昇を伴わなかった群と比較して、発熱の期間が長く、白血球増多や異型リンパ球の出現といった血液障害が顕著であり、肝障害を伴うのみならず、症状の再燃を認め、経過が遷延する傾向にあった。次に、血清中のHHV-6 DNAの検討を行ったところ、HHV-6 IgG抗体価の上昇した62例中の18例で血清中にHHV-6 DNAが検出され、この全ての症例でHHV-6 DNAの検出と同じとき

に発熱と肝障害の再燃がみられることがわかった(表2)。以上の結果から、これまで説明のつかなかった症状の「再燃」がHHV-6の再活性化により生じていることが明らかとなった。こうして、薬剤アレルギーとウイルス感染の複合した病態が存在することが認識されるようになった。

2000年ころより、主に皮膚科領域で、HHV-6の再活性化を伴うhypersensitivity syndromeの症例が多数報告され、重症薬疹の一型として広く認められるようになったことから、厚生労働省の重症薬疹の研究班により、HHV-6の再活性化を認める、限られた薬剤による薬剤アレルギーをdrug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) と呼称することが提案され、診断基準が作成された(表3)<sup>15)</sup>。

### 薬剤性過敏症候群の典型的経過

薬剤性過敏症候群では、原因薬剤を2週から6週間内服した後に発症する(図2)。临床上よく経験する抗生物質による薬疹が、投与開始後5日から14日目までに出現することと比較すると、この内服期間の長さは特異である。

症状の始まりは、発熱あるいは発疹である。同時のこともあるが、どちらかが先行することも多い。発疹は、麻疹や風疹でみられるような比較的小さい紅斑が多発して出現し、次第にくっつきあって広い範囲の紅斑となっていく。顔面にも紅斑や浮腫を認める。

次第にリンパ節腫脹も出現してくる。頸部に触知される症例がほとんどであるが、全身の表在リンパ節が腫脹することもある。

血液検査を行うと、肝機能障害が認められる。ただし、アロプリノールが原因の場合には、肝機能障害を欠き、腎障害のみを認めることがある。

皮疹、血液障害や肝障害は、発症後1週から2週目ころにかけて時期は異なるがそれぞれピークを迎え、その後

表 2 血清中 HHV-6 DNA の検出とそのときに認められた臨床症までの再燃

No.	Age/ sex	Causative drug	Days after onset	HHV-6 DNA Copy number (copies/ml)	HHV-6 IgG titer	Flaring of symptoms
1	44/M	Carbamazepine	12	0	80	
			13	3300	80	
			16	2400000	80	Fever (day 16-18)
			17	1600000	80	
			18	4300	320	Hepatitis (day 18, ALT 404)
19	0	10240				
2	22/M	Phenobarbital Zonisamide	15	0	20	
			22	310000	20	Hepatitis (day 24, ALT 1200)
			29	0	5120	
3	66/M	Mexiletin	20	0	<20	
			24	1200	<20	Hepatitis (day 27, ALT 505)
			27	73000	20	
			32	0	640	
4	72/M	phenytoin	12	6700	40	
			14	2800	40	Fever (day 14-17)
			15	57000	80	
			18	0	10240	
5	55/F	Carbamazepine	12	60000	20	
			14	51000	80	Hepatitis (day 15, ALT 519)
			18	0	640	
6	88/F	Carbamazepine	14	16000	80	Fever (day 13-18)
			16	40000	80	
			20	270	10240	
			23	0	10240	
7	59/F	Carbamazepine	13	0	40	
			15	1100	40	Fever (day 15-19), skin rash
			16	14000	40	
			20	980	1280	Hepatitis (day 20, ALT 210)
			23	0	1280	
8	45/M	Allopurinol	9	0	80	
			11	5100	80	
			12	12000	80	Hepatitis (day 12, ALT 365)
			17	0	10240	
9	47/F	Phenytoin	23	0	40	
			24	3400	40	
			25	7800	40	
			26	1000	40	
			28	0	640	Hepatitis (day 28, ALT 97)
10	55/M	Phenytoin	13	0	80	
			19	6600	80	Fever (day 18-21)
			23	0	1280	Hepatitis (day 22, ALT 280), skin rash
11	28/M	Salazosulfapyridine	4	0	160	
			11	6200	160	Hepatitis (day 13, ALT 250)
			21	0	1280	
12	52/F	Allopurinol	19	0	20	
			25	6000	20	Fever (day 22-27)
			32	0	2560	
13	49/F	Carbamazepine	14	6000	20	Fever (day 14)
			28	0	1280	
14	39/F	Allopurinol	22	0	<20	
			24	200	40	
			27	2900	40	Fever (day 25)
			34	0	1280	Hepatitis (day 31, ALT 666)
15	40/F	Mexiletin	11	0	80	
			14	750	80	Fever (day 14-16)
			19	0	1280	Hepatitis (day 17, ALT 143)
16	30/M	Carbamazepine	17	0	<20	
			21	310	20	
			24	0	1280	Hepatitis (day 26, ALT 729)
17	78/M	Allopurinol	9	0	160	
			13	300	160	Fever (day 11-14),
			18	0	1280	Hepatitis (day 16, ALT 850)
18	51/F	Carbamazepine	11	0	160	
			23	120	5120	Hepatitis (day 23, ALT 200)
			26	0	20480	

(文献 14 より引用)

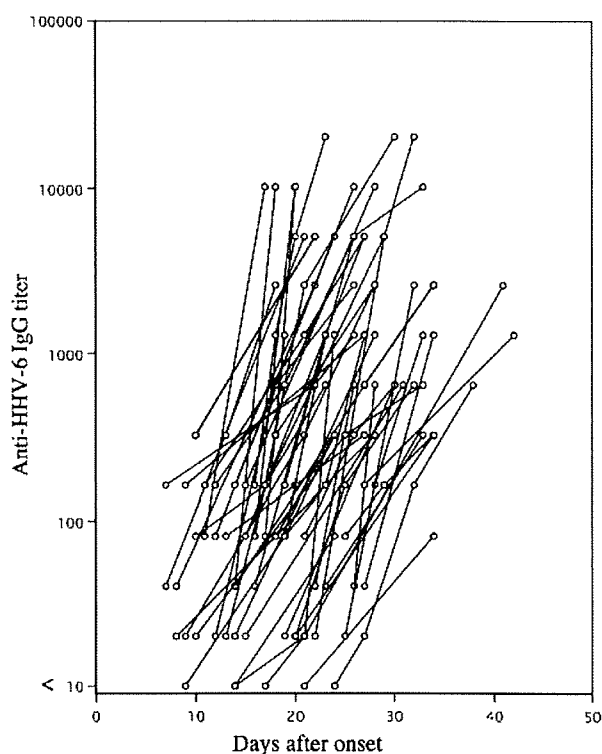


図1 HHV-6 IgG 抗体価の上昇

38例の薬疹患者でHHV-6 IgG抗体価の4倍以上の上昇を認めた。図は、抗体価の変動した部分のみを表している。抗体価の上昇は、発症後10日目以降に始まり、30日目までに上昇した。(文献14より引用)

表3 薬剤性過敏症候群の診断基準

主要所見

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。しばしば紅皮症に移行する。
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
  - a. 白血球増多(11000/mm<sup>3</sup>以上)
  - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
  - c. 好酸球増多(1500/mm<sup>3</sup>以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

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。

HHV-6の再活性化による再燃が生じる。主に発熱と肝障害の再燃として認められるが、再活性化したウイルスの量と、おそらくは個々の免疫反応の違いにより、程度は様々である。HHV-6のウイルス血症が数日で終息するのと同様に、発熱や肝障害の再燃も数日で軽快することが多い。

HHV-6の再活性化による臨床症状の再燃のあとは、比較的速やかに軽快する症例が多いようである。しかし、引き続いてサイトメガロウイルスの再活性化等が関与すると思われる発熱や皮疹の再燃を認めることもある。これが、薬剤性過敏症候群の典型的経過である。

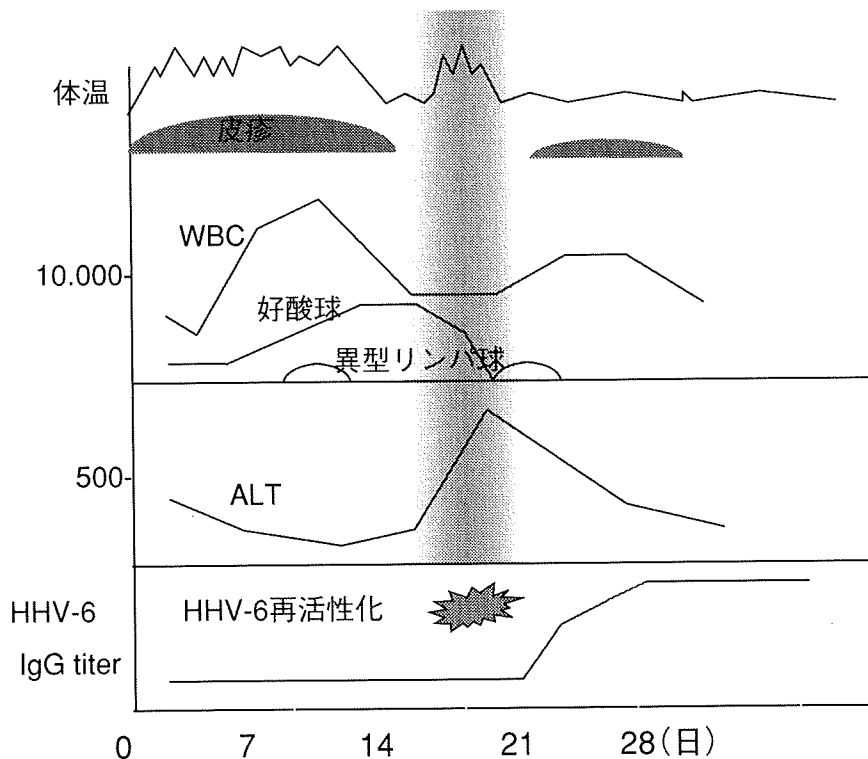


図2 薬剤性過敏症症候群の典型的経過

原因薬剤を2週から6週間内服後に、発熱と発疹で発症する。薬剤を中止しても症状は増悪し、リンパ節腫脹や白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球が認められるようになる。肝障害も伴う。症状がピークを越えて軽快傾向となるころに、HHV-6の再活性化を生じ、発熱や肝障害の再燃を認める。HHV-6のIgG抗体価がその後急激に上昇する。

### 薬剤性過敏症症候群における HHV-6再活性化の関与した病態

薬剤性過敏症症候群でHHV-6の再活性化の認められる期間は比較的短く、血清中にHHV-6 DNAが検出されるのは通常数日である。そのときに、発熱や肝障害の再燃を生じるのは、前述のとおりである。HHV-6 IgG抗体価の上昇とともに、急速に血清中のHHV-6 DNAは消失し、十分にウイルス排除の免疫が働いていると考えられる。HHV-6の再活性化において認められる肝障害の再燃も、この免疫学的機序に基づく可能性がある。ウイルスの増殖が少ないときには、抗体価の上昇は認められるが、適切な時期の血清を検査してもHHV-6 DNAが検出されず、症状の再燃はほとんど認められない。

HHV-6の再活性化によって生じる発熱と肝障害の再燃は、特別な治療を要さずに軽快するが、HHV-6の再活性化の時期に一致して重篤な合併症が生じることもある。主に二つが知られており、中枢神経障害と劇症1型糖尿病である。中枢神経障害、特に脳炎では、初発症状は、けいれん、意識障害見当識障害、短期記憶障害とされ、髄液中にHHV-

6DNAが証明されることにより診断される。HHV-6により移植後に生じる脳炎と比較すると発症頻度は高くはないと思われるが、死亡例も報告されている。MRIでは、海馬、側頭葉、辺縁系の異常所見を認める<sup>16,17)</sup>。しかし、HHV-6のウイルス血症と同時ではなく遅れて中枢神経障害を生じた症例もあり<sup>18)</sup>、この障害がウイルスの増殖に基づくものか、免疫学的機序に基づくものか、今後検討が必要である。

また、劇症1型糖尿病の報告は、年々増加の傾向にある<sup>19-21)</sup>。劇症1型糖尿病は、膵臓のインスリンを産生する $\beta$ 細胞が急激に破壊され、突然の高血糖を来す病態である。ウイルス感染に関連して発症する一群が存在することが知られており、このような症例では、抗glutamic acid decarboxylase (GAD)抗体や抗インスリン自己抗体 (IAA)などの自己抗体が検出されない<sup>22)</sup>。最近、狩野が薬剤性過敏症症候群に合併して1型糖尿病を発症した13症例の報告を解析しているが<sup>23)</sup>、自己抗体を認めたのは2例のみであった。13例のすべてがHHV-6の再活性化に一致して発症しているわけではないが、HHV-6の再活性化と同時に発症が認められる症例があることも確かであり、今後さらなる検討が望まれる。また、移植後のHHV-6の再活性化に関連した劇症1

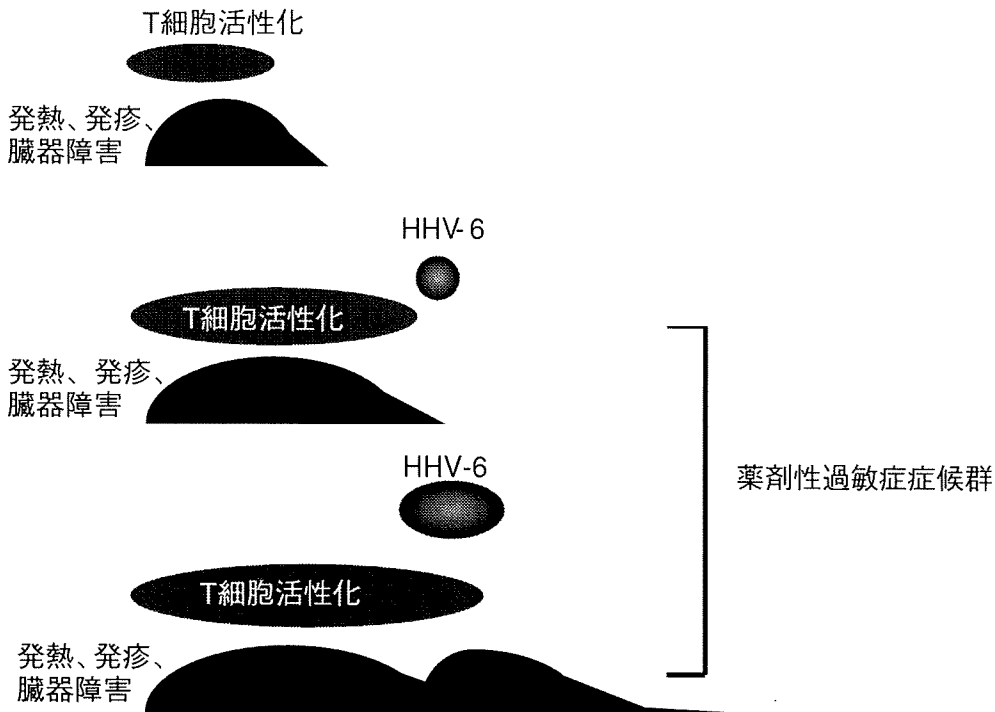


図3 T細胞の活性化とHHV-6の再活性化

同じ薬剤が原因となり生じた薬剤アレルギーでも、薬剤の中止によりすみやかに軽快する場合には、HHV-6の再活性化を認めない。発症後しばらくたってからHHV-6の増殖が始まったときに、T細胞の活性化が持続していると、HHV-6の増殖は増強される。増殖の程度が強いと血清中にHHV-6 DNAが検出され、症状の再燃が生じる。

型糖尿病は調べた限りでは報告がなく、ウイルスに対する免疫反応の違いがこの疾患の発症に起因する可能性がある。

薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化の機序

薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化の機序はまだよくわかっていない。興味深いのは、HHV-6の再活性化を生じるには、診断基準にあるすべての症状がそろえることが必要ということである。発疹を欠く薬剤性過敏症症候群は今のところ存在せず、また発熱と発疹はみられても、その他が肝機能障害のみ、あるいは血液障害のみ場合には、HHV-6の再活性化を生じる確立は非常に低くなる。これらすべてが揃った臨床像は、麻疹やデング熱とも類似しているが、これらの疾患でも発症の数週後にHHV-6の再活性化が確認されることが報告されている<sup>24,25)</sup>のは、非常に興味深い。免疫抑制以外の、ある種の免疫反応が、HHV-6の再活性化に必要であることが示唆される。

また、薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化は、移植後に認められるHHV-6の再活性化と比較されることが多い。Kitamuraらは、末梢血幹細胞移植か臍帯血幹細胞移植を受けた15人の末梢血において、HHV-6 DNAの定量を経時的に行っている<sup>26)</sup>。15例中10例でGVHDと

考えられる皮疹を生じており、うち8例で皮疹と同時期にHHV-6 DNAの増加を検出しているが、皮疹の生じなかった5例においてはHHV-6 DNAの増加が確認できたのは1例のみであった。幹細胞移植後のHHV-6の再活性化と臨床症状を検討した報告は多数あり、de Pagterらの2008年のレビューによると、18の報告のうち6つにおいてGVHDとHHV-6の再活性化との関連が示唆されている<sup>27)</sup>。皮疹の出現時期でみると、薬剤性過敏症症候群では発症時から皮疹を認めるのに対し、移植後ではHHV-6の再活性化とともに皮疹が出現し、皮疹とHHV-6の関与についてははっきりしない。しかし、免疫状態に目を転じると、移植後のHHV-6の再活性化は、免疫再構築のTリンパ球の増殖をベースとして生じている可能性があり<sup>27)</sup>薬剤性過敏症症候群では、薬剤によって活性化されたT細胞の存在がHHV-6の増殖に関与している可能性がある。薬剤性過敏症症候群と、移植後の免疫状態は類似しているのかもしれない。

薬剤アレルギーにおいて、薬剤に対するT細胞の活性化が強く長い状態が続いたときにHHV-6の増殖が生じると考えれば、図3のように病態を捉えることが可能である。しかし薬剤性過敏症症候群において、HHV-6の増殖が発症後数週たってから生じる理由を説明することはできない。

最近、塩原らのグループは、薬剤性過敏症候群の急性期に制御性T細胞が増殖することを見だし、制御性T細胞により抗ウイルス免疫が抑制されることがHHV-6の再活性化を誘導するのではないかと考察している<sup>28)</sup>。

#### HHV-6 以外のウイルスの関与

薬剤性過敏症候群では、HHV-6以外のヘルペスウイルスの再活性化も認められる<sup>29,30)</sup>。HHV-7、EBウイルス、サイトメガロウイルスについて、DNAレベルあるいは抗体価の上昇によって再活性化が確認されるが、臨床症状を伴うのは、主にサイトメガロウイルスである。HHV-6に続いて再活性化を生じ、サイトメガロウイルス感染症としての皮膚潰瘍、消化管障害、肺炎を生じることがある。サイトメガロウイルスの関与が疑われる心筋炎の報告もあり<sup>31)</sup>、予後を左右する重要な因子となっている。また、サイトメガロウイルスの再活性化が感染症とはなっていないくても、皮疹の再燃が生じることがしばしば経験される。病態によっては、抗ウイルス薬による治療を必要とするが、サイトメガロウイルスの関与に気づかれないことも多く、現時点では薬剤性過敏症候群の治療における盲点となっている。今後は、このウイルスについても検討を進めていく必要があると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Silber IB, Epstein JW. The treatment of chorea with phenylethylhydantoin: a study of 28 cases. *Arch Pediatr* 51:373-82, 1934.
- 2) Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin hypersensitivity: report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia, and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 242: 897-8, 1950.
- 3) Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorder after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 49:542-6, 1997.
- 4) Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J med* 331:1272-85, 1994.
- 5) Callot V, Roujeau JC, Baqot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, Morel P, Dubertret L, Avril MF, Revuz J. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1315-21.
- 6) Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 82:1826-32, 1998.
- 7) Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med.* 155:2285-90, 1995.
- 8) Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 29:82-7, 1986.
- 9) Iwatsuki K, Tsugiki M, Tagami H, Yamada M. Infectious mononucleosis-like manifestations. An adverse reaction to sulfasalazine. *Arch Dermatol.* 120:964-5, 1984.
- 10) 伯野めぐみ, 菊池新, 井出瑛子他 伝染性単核球症様症状を呈した Salazosulfapyridine (Salazopyrin<sup>®</sup>)による薬疹の1例 *皮膚科の臨床* 36: 1219-23, 1994
- 11) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 15:250-7, 1996.
- 12) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1113-7.
- 13) 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: 1108-12.
- 14) Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, Urano Y, Matsumoto K, Iijima M, Shear NH. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 157:934-40, 2007.
- 15) 橋本公二 Stevens-Johnson 症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 厚生科学特別研究事業 平成 17 年度総括研究報告, 2005.
- 16) Fujino Y, Nakajima M, Inoue, H, Kusuhara T, Yamada T. Human Herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 51:771-4, 2002.
- 17) 伊東貴雄, 大石知瑞子, 千葉厚郎, 作田学, 佐久間恵一, 塩原哲夫. フェノバルビタールによる drug-induced hypersensitivity syndrome に続発した辺縁系脳炎の1例. *臨床神経学* 45: 495-501, 2005.
- 18) Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y, Okuda S, Maeda N, Kanda F, Yasukawa M, Hashimoto K, Horikawa T, Ueda M. Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 83: 128-31, 2003.
- 19) Sekine N, Motokura T, Oki T, Umeda Y, Sasaki N, Hayashi M, Sato H, Fujita T, Kaneko T, Asano Y, Kikuchi K. Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *JAMA.* 285: 1153-4, 2001.
- 20) Seino Y, Yamauchi M, Hirai C, Okumura A, Kondo K, Yamamoto M, Okazaki Y. A Case of fulminant Type 1 diabetes associated with mexiletine hypersensitivity syndrome. *Diabet Med* 2004; 21: 1156-7.
- 21) Chiou CC, Chung WH, Hung SI, Yang LC, Hong HS. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol.* 54(2 Suppl):S14-7, 2006.
- 22) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342: 301-7, 2000.
- 23) 狩野葉子 DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome) に合併する劇症 1 型糖尿病 *臨床皮膚科* 63(5)



- 増): 18-21, 2009.
- 24) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Nakashima T, Kobayashi I, Yazaki T. Activation of human herpesvirus-6 in children with acute measles. *J Med Virol* 38: 278-82, 1992.
- 25) Balachandra K, Chimabutra K, Supromajakr P, Wasi C, Yamamoto T, Mukai T, Okuno T, Yamanishi K. High rate of reactivation of human herpesvirus 6 in children with dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 170: 746-8, 1994.
- 26) Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki H, Morii T, Kimura H, Miyagawa S. Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 58: 802-9, 2008.
- 27) de Pagter PJ, Schuurman R, Meijer E, van Baarle D, Sanders EAM, Boelens JJ. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 43:361-6, 2008.
- 28) Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmune review* 2009. (in press)
- 29) Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. *Br J Dermatol* 155: 344-9, 2006.
- 30) Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 155:301-6, 2006.
- 31) Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Kimura H, Tohyama M, Hashimoto K, Iizuka H. Drug induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol.* 32: 278-81, 2005.

## Drug-induced hypersensitivity syndrome and HHV-6 reactivation

Mikiko TOHYAMA, Koji HASHIMOTO

Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is an adverse reaction with clinical signs of fever, rash, and internal organ involvement. The culprit drugs of DIHS are limited to several drugs such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, zonisamide, allopurinol, salazosulfapyridine, diaphenylsulphone, and mexiletine. The association of HHV-6 reactivation with DIHS has been known. Flaring of symptoms such as fever and hepatitis is closely related to HHV-6 reactivation. A combination of immunologic reaction to a drug and HHV-6 reactivation results in the severe course of DIHS.

## 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の特徴的な顔面の所見と HHV-6 再活性化との 時間的關係

岡崎 秀規 藤山 幹子 村上 信司 石川真奈美  
佐藤 直樹 宮脇さおり 白石 研 橋本 公二

### 要 旨

2001年から2007年の間に当科で経験したDIHS症例のうち、DIHSの顔面の特徴的皮疹を示し、HHV-6の再活性化の時期を特定することのできた6例について、両者の時間的關係を検討した。6例全例で顔面の特徴的皮疹の出現がHHV-6再活性化に先行していることが確認された。

DIHSの顔面の特徴的皮疹は、DIHSの診断の手助けになるとともに、HHV-6の再活性化と、それによる症状の再燃を予測する重要な手がかりになると考えられた。

### はじめに

drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) は発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害、血液異常を伴う重症薬疹の一型で、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化と臨床症状の再燃が見られる。皮疹は紅斑丘疹型、多形紅斑型であるが、顔面にDIHSに特徴的とされる皮膚症状、すなわち顔面の紅斑、浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑がみられることがある。今回我々はDIHSの顔面の特徴的皮疹とHHV-6再活性化の時間的關係を検討した。

### 症 例

2001年から2007年の間に当科で経験した血清中のHHV-6 DNAの検出、あるいは全血中のHHV-6の増加により、再活性化の時期がほぼ特定できるDIHS症例6例について検討した。以下、症例1の経過を詳細に、症例2~6については概略を述べる。

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 (主任：橋本公二教授)

平成21年2月12日受付、平成21年4月2日掲載決定  
別刷請求先：(〒791-0295)愛媛県東温市志津川 愛媛  
大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 岡崎 秀規

症例1：44歳、男性。

既往歴：自律神経失調症。

現病歴：平成16年6月16日よりテグレトール<sup>®</sup>、コントミン<sup>®</sup>内服開始。7月10日頃より全身倦怠感、背部の紅斑が出現。7月15日頃より頭部、上肢に紅斑が拡大し、掻痒感をみとめた。7月18日には39℃の発熱があり、当院救急外来受診、同日当科入院となった。

内服歴として平成14年8月20日からパキシル<sup>®</sup>、デパス<sup>®</sup>、ランドセン<sup>®</sup>、ソラナックス<sup>®</sup>。平成14年10月1日からカマグ<sup>®</sup>。平成16年6月16日からテグレトール<sup>®</sup>、コントミン<sup>®</sup>(コントミン<sup>®</sup>は頓服で処方されており、数回服用したのみ)であり、これらの薬剤の中でも1カ月前より内服開始していたテグレトール<sup>®</sup>、コントミン<sup>®</sup>を原因として疑った。全薬剤は入院日7月18日より中止した。

入院時臨床像(図1)：被髪頭部、顔面には紅斑、赤色丘疹が多発、癒合し、顔面、耳介には浮腫を認めた。眼周囲には紅斑を認めなかった。また鼻周囲、外耳道には軽度の紅斑を認めた。四肢体幹には毛孔一致性の丘疹が多発、癒合していた。眼球、眼瞼結膜は異常なく、口腔内では口蓋に2mm大の紅斑と、舌の側縁には直径2mm大の浅いアフタを認めた。また右後頸部リンパ節は腫脹していた。

臨床検査所見(入院3日目)：末梢血：WBC 22,400/ $\mu$ l(stab 16.5%, seg 48.0%, lymph 5.5%, mono 4.5%, eosino 25.5%, baso 0.0%, atypical lymph 0.0%), RBC  $5.80 \times 10^9$ / $\mu$ l, Hb 16.9g/dl, Ht 50.4%, PLT  $25.5 \times 10^4$ / $\mu$ l。血液生化学：T.bil 0.5mg/dl, D.bil 0.1mg/dl, GOT 49IU/l, GPT 175IU/l,  $\gamma$ -GTP 490IU/l, LDH 577IU/l, ChE 143IU/l, ALP 466IU/l, LAP 125IU/l, AMY 83IU/l, CRP 6.21mg/dl, TP 5.9g/dl, Alb 3.2g/dl, Glo 2.5g/dl, BUN 7mg/dl, Cre 0.7mg/dl, Na 140mEq/l, K 4.1mEq/l, Cl 103mEq/l, IgG 842mg/dl, IgA 132mg/dl, IgM 21mg/dl, IgE 30IU/ml, T細胞分画：CD4 31%, CD8 42%。胸部X線と心電図に異常はみられな



図1 初診時臨床像

頭部、口周を含む顔面には赤色丘疹が多発、癒合し、顔面、耳介には浮腫を認めた。眼周囲には紅斑を認めなかった。四肢体幹には毛孔一致性の赤色丘疹が多発、癒合していた。

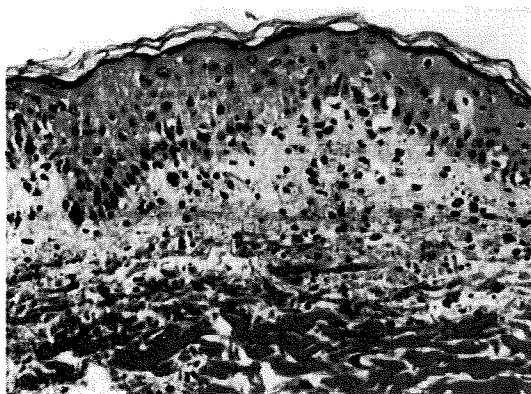


図2 病理組織像(強拡大)

表皮では液状変性、少数の個細胞壊死を、真皮上層ではリンパ球の浸潤を認めた。好酸球浸潤は認めなかった。

かった。

**組織所見(図2)**: 背部の丘疹に対して皮膚生検を施行した。表皮角化細胞の少数の個細胞壊死と液状変性、真皮上層から中層にかけてのリンパ球の浸潤を認めた。組織学的には苔癬型組織反応であった。

**経過(図3)**: 入院日(7月18日)からプレドニゾン(PSL) 40mg/日の内服を開始したが依然37~38℃台の発熱を認め、顔面、頸部の浮腫は徐々に増悪し、息苦しさ(SpO<sub>2</sub> 98%)を訴えた(図4a)。耳鼻科受診したところ喉頭ファイバーの所見では喉頭左側に浮腫を認め、浮腫のさらなる増悪がみられれば気管切開も必要となるとのことであった。そこで21日よりPSLを80mg/日(0.8mg/kg)に増量したところ、解熱するとともに、顔面と頸部の浮腫、息苦しさ、全身の皮疹も徐々に軽快した(図4b)。しかし26日朝より39℃台の発熱と肝機能異常の増悪を認めた。血液中に多量のHHV-6 DNAが確認され、PSLを漸減した。発熱は2日間で解熱し、肝機能異常も28日をピークに正常化していった。このときに皮疹の明らかな再燃はなかったが、8月8日から手背、足背に赤色丘疹の新生を認めた。PSL内服は8月24日で中止し、皮疹は完全に消退した。全経過は約7週間であった。

**ウイルス検査**: HHV-6 DNA copy数は、血清中では7月23日から検出(3,300copies/ml)され、26日には240万copies/mlにまで増加した後、経過とともに低下した。HHV-6 IgG抗体価は7月26日までは80倍であつ

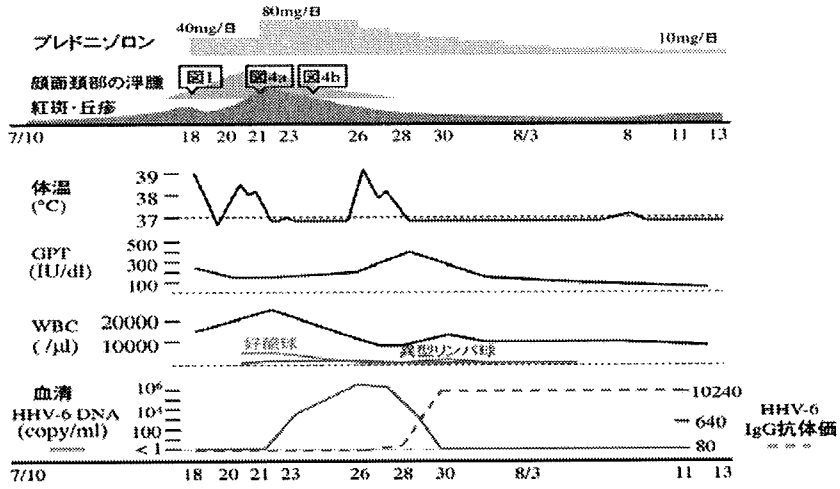


図3 臨床経過および血液所見の推移

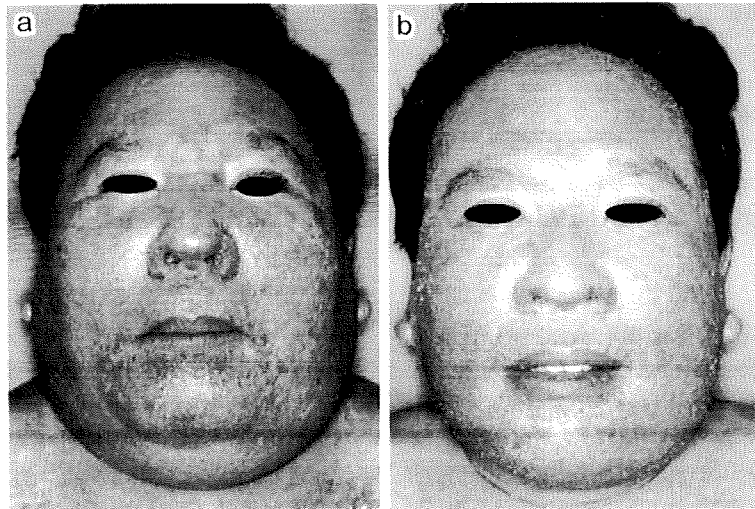


図4 顔面の臨床像

a: 7月21日 (第12病日): 全身の皮疹。顔面の浮腫が著明であった。喉頭の浮腫のため軽度の呼吸困難を生じていた。鼻孔には紅斑を認める。口囲には赤色丘疹が多発し、膿疱、痂皮、鱗屑の付着も認める。  
 b: 7月24日 (第15病日): 解熱しており、顔面の腫脹は軽快傾向。全身の紅斑も褐色調を呈してきている。口囲には多量の痂皮・鱗屑の付着を認める。

たが、28日には320倍、30日には10,240倍まで上昇した。

薬剤によるリンパ球刺激試験 (DLST): 原因薬剤と考えられるテグレートール<sup>®</sup>、コントミン<sup>®</sup>で施行した。第11病日 (7月20日) のDLSTではテグレートール<sup>®</sup>、

コントミン<sup>®</sup>の stimulation index (S.I.) はそれぞれ139%、134%と共に陰性であったが、第48病日 (8月26日) ではそれぞれ315%、88%であり、テグレートール<sup>®</sup>で陽性であった。これによりテグレートール<sup>®</sup>が原因薬剤であると考えた。

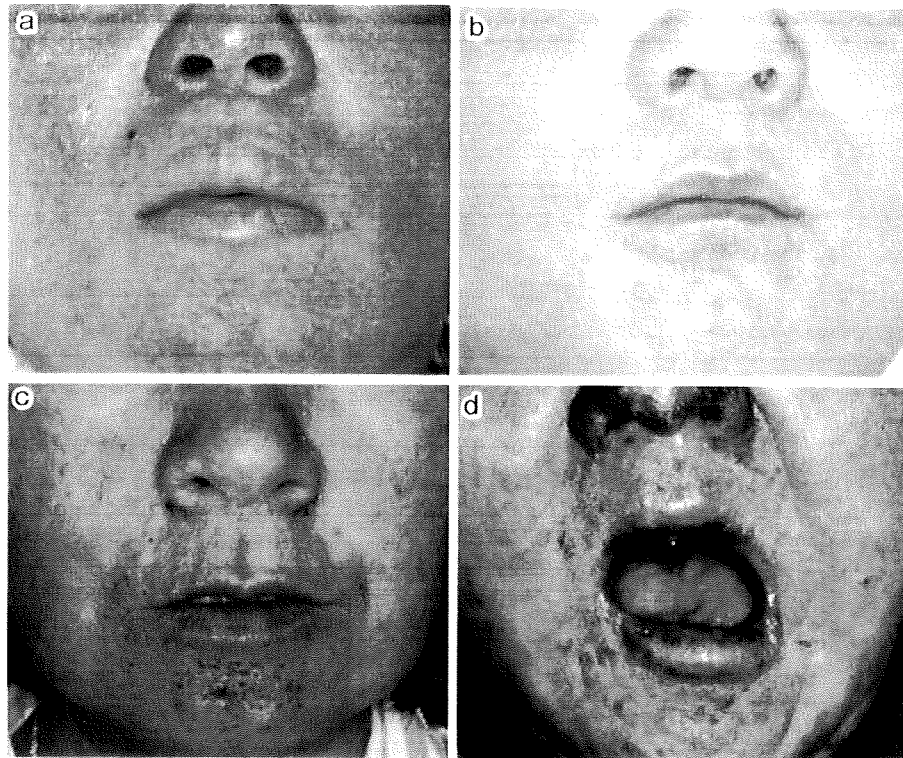


図5 DIHS4例の顔面の特徴的皮疹

程度は異なるものの、口囲の赤色丘疹、鱗屑、痂皮の付着、鼻孔の紅斑、顔面の浮腫を認める。

**症例2**：33歳，女性．エクセグラン®内服開始後15日経過して皮疹出現，その10日後にはフェノバル®内服に変更され皮疹は軽快したが，薬剤変更後7日経過して皮疹，発熱が出現．臨床症状再燃後3日目（第4病日）に当科初診，入院．初診時には顔面，頸部の強い浮腫と鼻孔周囲の紅斑，口囲の少数の赤色丘疹（図5a）を認めていた（患者持参の第3病日の写真では，口囲の皮疹は認めなかった）．第17病日にはじめて全血中にHHV-6DNAが出現した（200copies/ $\mu$ gDNA）が，血清中には検出されず，抗HHV-6 IgG抗体価の上昇は伴わなかった．また発熱や臓器障害の再燃はなく皮疹の軽度の再燃を認めたのみであった．

**症例3**：12歳，男性．テグレート®内服開始後23日目に発熱，顔面の紅斑が出現．第2病日の当科初診時には頬に淡い紅斑を認めるのみであったが，PSLの内服にも関わらず第8病日には口囲の紅色丘疹が確認された（図5b）．その後臨床的，血液学的に軽快傾向にあったが，第12病日から肝障害が再燃し，第15病

日からは39度台の発熱と皮疹が再燃した．同日の全血中でHHV-6DNAの出現（4,500copies/ $\mu$ gDNA）が確認されたが，血清中には検出されなかった．

**症例4**：66歳，男性．テグレート®内服開始後37日目に皮疹出現．第11病日に当科初診，入院．第12病日には口囲の赤色丘疹が確認され第18病日に全血中にHHV-6DNA（380copies/ $\mu$ gDNA）が出現してきた．第21病日には皮疹の再燃と肝機能異常の増悪を認め，同日の血清，全血中でHHV-6DNAが確認された．

**症例5**：48歳，女性．アレビアチン®内服開始後2年経過して発症．発熱を自覚しその2日後より発疹が出現．発疹は顔面からはじまり拡大した．第16病日の当科初診時には顔面の特徴的皮疹を認め（図5c），第20病日には全血中に1,200copies/ $\mu$ gDNAのHHV-6DNAが検出され，第21病日には血清中にも検出された．発症から続いていた発熱はHHV-6DNAが血清から消失するとともに解熱し，血液学的に肝障害の再燃が認められた．

表 1 DIHS 症例の顔面の特徴的皮疹と HHV-6 再活性化のまとめ

症例	顔面の特徴的皮疹が確認された病日	HHV-6 再活性化を認めた病日
1	11	14 (血清)
2	4	17 (全血)
3	8	15 (全血)
4	12	18 (全血)
5	16 (初診日)	20 (全血)
6	12 (初診日)	19 (血清)

**症例 6:** 48 歳, 女性. カルバマゼピン®, フェノバル®内服開始から約 2 年経過して発症した. 第 12 病日の当科初診時には顔面の特徴的皮疹が認められた (図 5d). ステロイド剤の全身投与により解熱し, 全身状態も改善していたが, 第 19 病日には血清, 全血より HHV-6DNA (39,000copies/ml, 71,000copies/μgDNA) が検出された. 第 23 病日には発熱の再燃がみられ, 続いて皮疹の再燃が, 血液学的には肝障害の再燃が認められた.

症例 1 は, 顔面と頸部の浮腫が非常に強く呼吸苦を伴ったことが特異であった. 顔面では浮腫とともに鼻孔, 外耳道の紅斑, 口囲の赤色丘疹, 鱗屑, 痂皮の付着がみられており (図 4a), いわゆる DIHS に特徴的な顔面の所見と考えた. この顔面の特徴的な皮疹は 7 月 20 日 (第 11 病日) に確認されたが, その 3 日後 (第 14 病日) には血清中に HHV-6 DNA が検出された. つまり, 顔面浮腫と特徴的皮疹は, HHV-6 の再活性化に 3 日先行して認められたということになる.

症例 2~6 についても程度は異なるものの, 口囲の赤色丘疹, 鱗屑, 痂皮の付着, 鼻孔周囲の紅斑, 顔面の浮腫を認めた. 皮疹出現日を特定できた 3 例 (症例 2~4) では, いずれも特徴的皮疹出現後に HHV-6 の再活性化を認めており, その間の日数はそれぞれ 13, 7, 6 日であった. 症例 5, 6 においては, 初診時には既に顔面の特徴的皮疹が確認されていたが, その時点では血液中の HHV-6 DNA は検出されず, それぞれ 4, 7 日経過して HHV-6 の再活性化が確認された. 以上を表 1 にまとめた.

## 考 察

DIHS の特徴的な皮疹は, 厚生労働省研究班の診断基準の参考所見において「顔面の浮腫, 口囲の紅色丘疹, 膿疱, 小水疱, 鱗屑は特徴的である」と記載されている<sup>1)</sup>. この顔面の皮疹については以前より知られて

おり, 1996 年に Callot らの論文<sup>2)</sup>に顔面頸部の浮腫, 小水疱, 膿疱が Hypersensitivity Syndrome の顔面にみられる所見として記されている. また Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) の疾患概念が提唱されてからは, DRESS では顔面の浮腫と皮疹があることが特徴であると記載されている<sup>3) 4)</sup>, 以上のようにこの顔面の所見は国内外を問わず共通している.

初診時より顔面の特徴的皮疹を認めた症例 5, 6 についてはその 4, 7 日後に HHV-6 の再活性化を確認し, 症例 1~4 における特徴的皮疹の確認から, HHV-6 の増加を認めるまでの期間は 3, 13, 7, 6 日であった. 症例 2 は特徴的皮疹出現から HHV-6 再活性化までの期間が 13 日と最も長かった. この症例は HHV-6 抗体価の上昇を伴わず, また, HHV-6 再活性化による症状の再燃もみられなかったことより, 全血中の HHV-6 DNA の検討がなされていなければ非典型 DIHS の診断となる. この症例を除けば, 皮疹を確認した 1 週間前後で HHV-6 が再活性化している.

DIHS では, HHV-6 の再活性化に伴い, 臨床症状, 血液学的異常が再燃することがある. 最も多くみられるのは発熱と肝障害である<sup>5)</sup>. この症状の再燃は, 特別な治療を要さず軽快することが多い. 当科の 6 症例においては 5 例に肝障害の再燃が, 4 例に発熱の再燃がみられたが, いずれもステロイド薬を増量することなく, 数日で軽快した. しかし一度軽快したと思えたところに再燃する発熱や肝障害は, 本人や家族に不安を抱かせる. また, DIHS における HHV-6 の再活性化によると思われる脳炎・中枢神経障害<sup>6) 7)</sup>や劇症 1 型糖尿病<sup>8)</sup>のような重症の病態の発症も報告されている. 顔面の特徴的な皮疹を認めた時点で, 今後の見通しを説明することができれば, 再燃を生じたときの不安を軽減させることが可能である. また, 治療する側においても, HHV-6 の再活性化を予想することで, 重症な病態の発生にも注意を払うことが可能である.

以上のように, 我々は, DIHS における特徴的な顔面の皮疹の出現時期と HHV-6 の再活性化の時期をウイルス DNA の定量という方法を用いて詳細に検討することにより, 前者が後者に先行することを明らかにした.

顔面の皮疹の発症機序は現時点では不明であるが, 今回の HHV-6 の再活性化が血液中における HHV-6 の出現の確認, すなわち HHV-6 ウイルス血症, によると定義していることを考慮すると, 次のような可能性

が考えられる。HHV-6はどこかの組織でまず再活性化し、続いて血液中で活性化T細胞に感染し、全身のHHV-6再活性化にいたると想定されている。従って、薬剤アレルギーに続いて、まず顔面でHHV-6の再活性化がおき、血液中に拡大するということが考えられる。この仮説は、特徴的な顔面の皮疹がHHV-6の再活性化に先行する時間的關係を説明するには極めて魅力的なものである。しかし、顔面の皮疹とHHV-6の再活性化が全く関係ない可能性も否定できない。DIHSで見られるような顔面の浮腫は臨床的に acute generalized exanthematous pustulosis や Stevens-Johnson syndrome などの重症型薬疹などでもみとめられるこ

とがあり、鼻翼周囲や口囲の皮疹は軽度の場合には脂漏性皮膚炎に類似している。しかしこれらの疾患では一般的にHHV-6の再活性化は検出されない。またHHV-6の再活性化がよく経験される Graft-versus-host disease において DIHS でみられるような顔面の皮疹の出現を認めるといった報告もない。DIHSの顔面の皮疹とHHV-6の再活性化の関連性を明らかにするためには、今後の症例の集積が必要である。

謝辞：本論文は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の援助を受けた。

## 文 献

- 1) 橋本公二：Stevens-Johnson 症候群，toxic epidermal necrosis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究，厚生科学特別研究事業 平成 17 年度総括研究報告，2005.
- 2) Callot V, Roujeau JC, Bagot M, et al: Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome, *Arch Dermatol*, **132**: 1315-1321, 1996.
- 3) Revuz J, Valeyrie-Allanore L: Drug Reactions with Eosinophilia and systemic symptoms: Hypersensitivity Syndrome, In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds): *Dermatology*, 2nd Ed, Mosby Elsevier, Amsterdam, 2008, 310-311.
- 4) Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al: Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, *Arch Dermatol*, **137**: 301-304, 2001.
- 5) 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*, **157**: 934-940, 2007.
- 6) Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, et al: Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome, *Acta Derm Venereol*, **83**: 128-131, 2003.
- 7) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, et al: Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome, *Ann Neurol*, **51**: 771-774, 2002.
- 8) Sekine N, Motokura T, Oki T, et al: Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome, *JAMA*, **285**: 1153-1154, 2001.

**The Relationship between the Appearance of the Characteristic Skin Eruption and HHV-6  
Reactivation in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)**

Hidenori Okazaki, Mikiko Tohyama, Shinji Murakami, Manami Ishikawa,  
Naoki Satoh, Saori Miyawaki, Ken Shiraishi and Koji Hashimoto  
Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine

(Received February 12, 2009; accepted for publication April 2, 2009)

We studied the relationship between the appearance of the characteristic skin eruption and HHV-6 reactivation in DIHS. Six patients with DIHS, who were treated in Ehime University Hospital from 2001 to 2007, exhibited the characteristic skin eruption pattern that included erythema and edema in the face and perioral red papules, pustules, vesicles and scales. HHV-6 reactivation was observed in all six patients. The exact date of HHV-6 reactivation was confirmed by quantitative real-time polymerase chain reaction assay of serial serum or whole blood samples. In all DIHS six patients, the characteristic skin eruptions in the face always preceded HHV-6 reactivation. This is the first time that this characteristic sequential response has been elucidated.

(Jpn J Dermatol 119: 2187~2193, 2009)

**Key words:** drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), facial characteristic skin eruption,  
HHV-6 reactivation

---



## 16. Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の 早期診断と早期治療のポイントは？

### ① 序論

Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS)、その重症型とされる中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) は、皮膚病変に加えて全身の粘膜にも水疱やびらんを生じる。特に、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者では、急性結膜炎、口唇・口腔内の出血性びらん、爪囲炎を必発する (図1)<sup>1)</sup>。薬剤の投与が誘因となって発症するが、眼合併症を伴う患者では感冒様症状が薬剤投与に先行することが多い<sup>2)</sup>。どの科の医師であってもこれらの疾患に遭遇する可能性をもつが、高度の視力障害と重症ドライアイが後遺症となることは、十分に知られていない。急性期の全身状態が重篤であるほど眼には関心がいきにくい。急性期の治療が眼科の後遺症を左右するため、発症初期より適切な眼科治療を行うことが重要である。

### ② 指針

SJS/TEN の急性期には、皮疹・粘膜疹とほぼ同時または先行して、両眼性に急性結膜炎を生じる。結膜全体に及ぶ高度な充血、眼瞼の発赤腫脹、眼脂がみられる。また、SJS/TEN では偽膜形成と広範囲の角結膜上皮欠損、睫毛の脱落が認められるのが特徴である (図2)<sup>3)</sup>。ときに眼瞼腫脹により開瞼ができない状態となることもあり、まぶたの中では偽膜および角結膜上皮欠損を伴う強い炎症が存在し、急速に瞼球癒着が進行する。

広範囲な角結膜上皮欠損を生じる急性期の治療は、もっとも重要であり、患者の視力予後を決定する。急性期に角膜上皮幹細胞が消失すると、上皮欠損部は角膜上皮により修復されず周囲から伸展する結膜組織で被覆され重篤な視力障害をきたす (図3)<sup>4)</sup>。一方、角膜上皮欠損を生じて角結膜上皮幹細胞が残存した場合には、上皮欠損は角膜上皮により修復され、ほぼ透明化する (図4)<sup>5)</sup>。急性期の十分な消炎は、角膜上皮幹細胞の残存を可能にし、視力予後を良好にする<sup>6)</sup>。

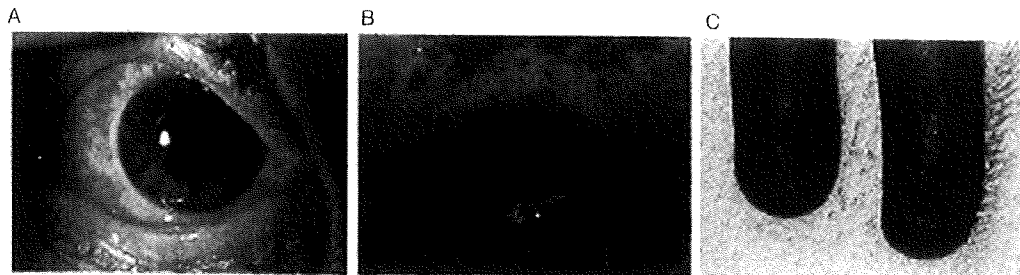


図1 SJS/TEN の早期診断に有用な所見

眼合併症を伴う SJS/TEN 患者では、急性結膜炎 (A)、口唇・口腔内の出血性びらん (B)、爪囲炎 (C) を必発する。(文献1からの引用)



**図2** 急性期 SJS/TEN の特徴的眼所見

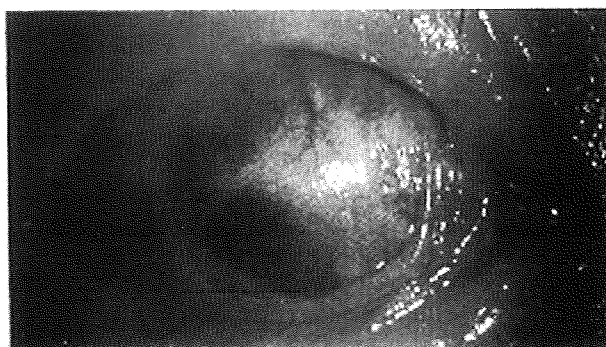
SJS/TEN 急性期の結膜炎 (A) では偽膜形成 (B) と広範囲の角結膜上皮欠損 (C) が認められる。

A. 強い結膜充血と眼脂を認める。

B. 上眼瞼に白色の膜様物 (偽膜) を認め、摂子で除去している。

C. 角膜中央および球結膜と眼瞼結膜に上皮欠損を生じた (緑色部分)。

(文献3からの引用)



**図3** 慢性期 SJS 患者の眼表面

角膜が周囲から伸展する結膜組織で被覆され、強く混濁している。睫毛乱生を伴う。

急性期の治療ではステロイドの大量全身投与 (ステロイドパルス) が有効である。治療が奏効すれば皮疹は順調に軽快するが、しばしば眼表面の炎症が遷延する。そのような場合は、皮膚所見だけではなく眼所見も考慮して、ステロイドの減量を行う。眼局所のステロイド投与も必須であり、バタメタゾンの点眼ならびに眼軟膏 (1日4~6回程度) が消炎のために効果的である (図5)<sup>1)</sup>。

ただし、関連する各診療科が連携して感染症 (敗血症、肺炎など) 発症のリスクを判断し、眼表面においても感染症に十分注意して抗菌薬を併用する。抗菌薬の点眼にもかかわらず、MRSA ならびに MRSE 感染症を生じることがあるので注意を要する<sup>6)</sup>。

角結膜上皮欠損の改善を得ることができれば、ゆっくりと全身と局所のステロイド量を減量する。

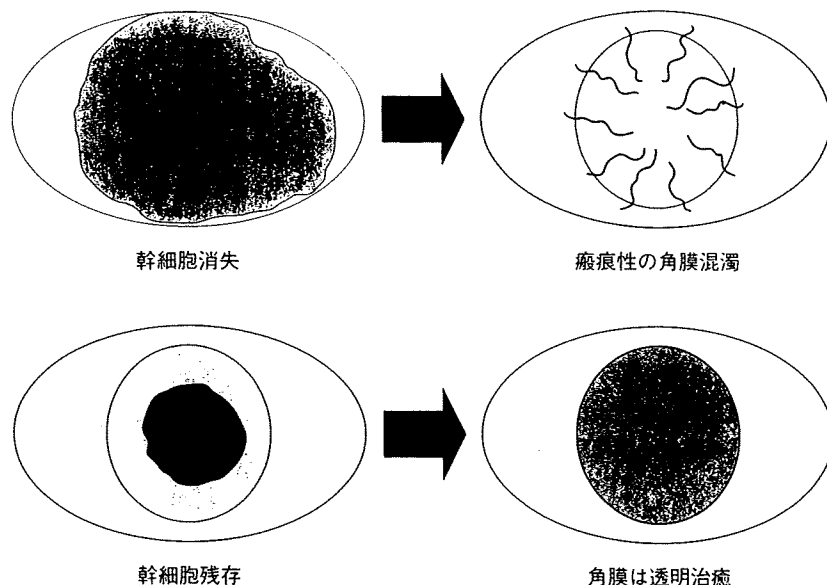


図4 角膜上皮幹細胞の消失と視力予後（文献5からの引用）

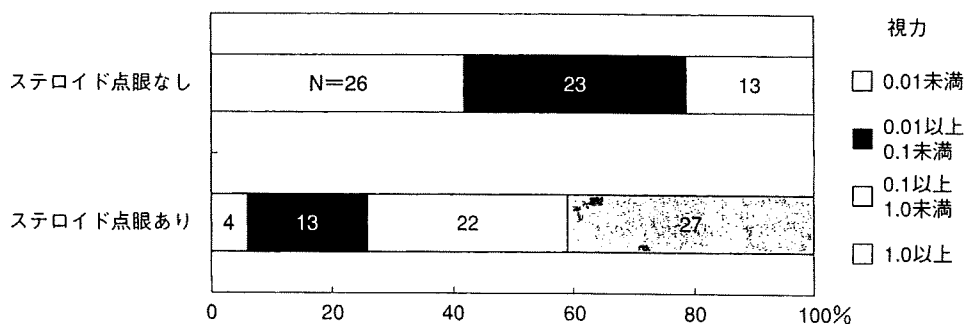


図5 初期ステロイド点眼と視力予後

眼科に通院するSJS/TEN患者64例128眼の初期治療と慢性期の視力（文献1からの引用）

### 3 エビデンス

1) Araki Y, et al (Am J Ophthalmol. 2009; 147: 1004-11)<sup>7)</sup>

目的: SJSとTENに対して、発症初期より全身および局所の高用量ステロイド投与を行い、視力予後を検討した。

方法: 発症4日以内に診断できた5例について、ステロイドパルス（500または1000mg/日を3～4日間）と眼局所ベタメタゾン投与（1日5回以上を少なくとも2週間）を行った。発症より1年後の眼所見と視力を評価した。

結果: 初診時、全例に角結膜上皮欠損と偽膜性結膜炎を認めた。ステロイドパルス後に皮疹は劇的に改善したが、眼表面炎症は数日は増加し、その後6週以内に偽膜と角結膜上皮欠損が消失した。慢性期に10眼すべてが視力1.0以上であり、角膜上皮幹細胞の指標であるPOVを維持した。全期間を通じてステロイド副作用を

生じなかった。

結論：発症時のステロイドパルスならびに眼局所ベタメタゾン投与は眼障害を防ぐために重要である。

2) Sotozono C, et al (Ophthalmology. 2009; 116: 685-90)<sup>1)</sup>

目的：眼合併症を伴う SJS と TEN の初発症状の特徴を知り、初期治療と眼後遺症の関連を明らかにする。

方法：94 名の SJS/TEN 患者について、発症時の症状（高熱・発疹・結膜充血の有無と順番、感冒様症状の有無）、薬剤履歴、発症時の診断、急性期の眼科治療を調査し、視力との関連を検討した。

結果：75 例が皮疹の出る前に感冒様症状を自覚し、急性期に 86 例が 39°C 以上の高熱を伴った。結膜炎のほか、口唇の発疹、爪周炎が全例にみられた。発症 1 週以内にステロイドの眼局所投与が行われた群の視力は、非投与群より有意に良好であった ( $p < 0.00001$ )。

結論：著しい高熱、口唇の発疹、爪周炎を伴う皮疹において、結膜充血が先行あるいは同時に生じた場合は眼合併症を伴う SJS/TEN を疑うべきである。初期のステロイド眼局所投与が視力予後改善に有用と考えられた。

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

筆者らは上述した 2 つの論文において、ステロイドパルスと眼局所ステロイド投与の有用性を報告した。厚生労働省研究班による治療指針も、ステロイドパルスを推奨している。

ただし国際的には、SJS/TEN 急性期におけるステロイド使用の是非について賛否両論があり、いまだ結論に至っていない。この議論に決着をつけるには、prospective にステロイド投与群、非投与群の 2 群において比較すればよいという考え方がある。しかし、予後が悪いと予測されるステロイド非使用群をおくことは倫理上の問題が大きい。

#### 5 患者に適応する際の注意点

SJS/TEN 患者の急性期に広範囲の角結膜上皮欠損を生じて、視力は良好である。視力が眼科的な重症度の指標とならないことに注意を要する。

ステロイド投与の有無にかかわらず、SJS/TEN 患者は易感染性状態である。血液、鼻前庭、結膜嚢などの細菌培養を行い、保菌の有無について監視する。

#### 6 コメント

SJS および TEN を疑った場合は、必ず急性期 SJS/TEN 患者の治療経験のある眼科医に相談することが重要である。