

実際に IRIS として生じる感染症の多くは日和見感染症として知られているもので、緑膿菌感染症やクリプトコッカス感染症、結核、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹、ウイルス性肝炎など⁵⁾が挙げられる。これらの感染症は一般に免疫抑制により発症するものと考えられてきたが、むしろ免疫抑制から回復する際に症状が出現しやすい。例えば、化学療法に関連して帯状疱疹が見られることが多いが、あまり経過を詳しく見ないと免疫の抑制により生じると考えてしまいがちである。しかし、当教室の堀江ら⁶⁾は過去の化学療法を施行した患者に合併した帯状疱疹の報告例を検討しており、1/3 の症例で化学療法後の白血球の回復時期に帯状疱疹が発症していると報告している。

IRIS は免疫系全体の再構築の過程に生じてくるさまざまな現象を指す概念であって、その発症機序云々より、臨床医にとってこそ、この概念を理解することでどれだけ患者の病態の理解に有用か分からない。実際にその恩恵を最も受けるのは、ステロイドや免疫抑制剤の減量の際に生じてくる病態に対する治療を考えるときなのである。

DIHS

1. IRIS としての DIHS

ステロイドや免疫抑制剤の減量時には、IRIS が生じやすくなっているとの認識をもつ必要があることは前述した。特に、DIHS では経過中にウイルスの再活性化が見られるため、IRIS の病態がより頻繁に生じていると考えるべきである。そもそも DIHS それ自身が IRIS にほかならないと考えることもできる⁴⁾。DIHS の発症直前の血液検査を見ることができる症例は少ないものの、それらの症例では発症直前にはむしろ白血球減少を呈している。それが発症後に、一転して白血球増加に転じるのである。一般には発症後の白血球上昇時に初診となることが多いため、DIHS では白血球増多が診断基準の一つになっている。つまり、この白血球の急激な上昇に一致して、発熱や皮疹の

発症が見られるわけであり、これこそ IRIS の病態にほかならないと考えることができる。さらに特徴的な急性期の所見として免疫グロブリン、特に IgG が低下し⁷⁾、CD19⁺B 細胞や CD56⁺NK 細胞などの免疫担当細胞の数が減少する⁸⁾。それに加えて、機能が正常な制御性 T 細胞 (regulatory T cell ; Treg) が著明に増加している⁹⁾。これらの発症直前から発症期に見られる免疫抑制状態からの回復に一致して human herpesvirus 6 (HHV-6) の再活性化が見られる。それはさらに EBV、CMV、VZV などのヘルペス科ウイルスの連続的な再活性化の連鎖へと続いていく。

このように DIHS の発症前の免疫抑制状態において、まず最初に行われるのは原因薬剤の中止である。DIHS の原因薬剤の多くは B 細胞の分化を抑制するという機能を有しており、そういった薬剤の中止により免疫応答は急速に回復する。それが薬剤の中止にも関わらず、臨床症状の増悪をもたらすことになる。急速な免疫応答の回復に伴う Treg 数の増加もやがては落ち着き、Treg はゆっくり減少し正常化する⁸⁾。さまざまなヘルペス科ウイルスの再活性化が引き起こされ、それがウイルスに対する免疫反応を亢進させ、さまざまな臨床症状が生じてくる。このような経過は、DIHS の病態自体が IRIS の病態にほかならないことを示している¹⁰⁾。このような DIHS に対してステロイドを用い、それを減量することは、SJS や TEN のとき以上に IRIS の病態を引き起こしやすいと考えられる。

次の項では、実際に IRIS を念頭に置いて治療する場合のポイントについて、初期と進行期に分けて述べることにする。

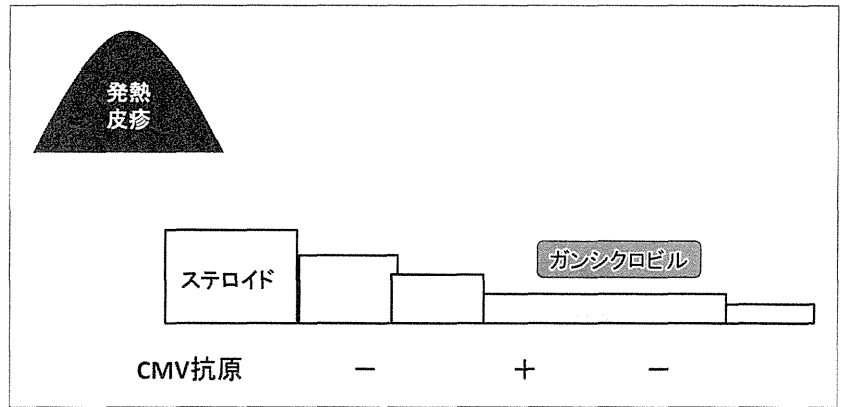
2. 初期治療

前述のごとく、DIHS では原因薬剤の中止により IRIS を生ずるため、それは必ずしも症状の軽快をもたらさない。逆に、原因薬剤の中止は免疫応答の回復をもたらし、発熱や皮疹、肝障害の増悪が認められる。その後も発熱が遷延し、皮疹も軽快・増悪を繰り返すため、結局はステロイドの

図 1.

一般的な DIHS の治療

DIHS に対してステロイド加療を開始し、経過中に CMV の再活性化が見られた。速やかに抗ウイルス薬の投与を行い、ステロイドの減量は延期とするのが理想的である。



投与が必要となってくる。そのため、DIHS では薬剤の中止が IRIS のスタート地点になると考え、多くの場合薬剤の中止と同時にステロイド投与を検討する。DIHS ではいまだに確立された治療はないが、ステロイドの初期投与量としてはプレドニゾロンで 40~70 mg/日 が一般的である。ときに、少量 (5~20 mg/日) のステロイド投与により治療が開始されることもあるが、このような量では DIHS における臨床症状を抑えるには不十分なため、結局は一番やってはいけないステロイドの漸増をすることになり、それは症状の重篤化、遷延化をもたらす。そのため、DIHS では軽症と捉えられる場合でも、初期より十分なステロイド投与を行い、病勢をコントロールする必要がある。一般的には、初期に軽症と考えられる場合でも十分な量 (40~70 mg/日) のステロイドを投与するほうが問題が少ないように思う。

3. 進行期の治療

DIHS の経過中には、HHV-6 が再活性化した後もさまざまなヘルペスウイルスが再活性化するが、多くは無症候性である。しかし、ステロイドの急激な減量は、再活性化したウイルスに対する免疫応答を活性化させ、感染症を思わせるさまざまな臨床症状を悪化させることになる。そのため、ウイルスの再活性化が疑われる場合は、ステロイドの減量は他の重症薬疹よりはるかに慎重に行う必要がある。特に、サイトメガロウイルス (CMV) の再活性化は、ときに肺炎や消化管出血などの致死的な臓器障害を起こすため重要である。CMV の再活性化時期を予測するための指標としては発症からの時期と血球数を挙げることで

できる。CMV の再活性化が起こりやすいのは DIHS の発症から約 1~2 か月後であり、その際にはヘモグロビンや血小板、白血球の変動 (多くは軽度の低下) が見られる。CMV の検出には抗原検査が有用である。その理由として、抗原による検索は抗体検査より迅速で (抗体価の上昇は診断的価値がない)、明確に判定できるためである。もし抗原検査で陽性となった場合には、たとえ無症状であっても、抗ウイルス薬の投与を検討する必要がある。この際の具体的な治療法を図 1 に示す。DIHS 患者でステロイド減量中に CMV 抗原が検出された場合には、速やかに抗ウイルス薬の投与を行うべきである。その際に見られる検査値異常としては、白血球、血小板の低下が見られることが多い。しかし、抗ウイルス薬はしばしば血球の低下を招くので、主治医は、そういった場合にはさらなる血球の低下が起こるのではという危惧のため、無症候性の場合には抗ウイルス剤の投与を躊躇しがちとなる。そのような場合でも、我々は抗ウイルス薬投与に慎重になるべきではなく、CMV 再活性化の危惧を認識して積極的な投与を検討すべきである。その際、ステロイドの減量は遅らせるが、可能であれば CMV が検出できなくなることを確認してから減量するほうが安全であろう。検出されるウイルス量が少ない症例では抗ウイルス薬の投与後約 1 週間で検出されなくなることが多いが、ウイルス量が多い症例ではそれ以上の投与期間が必要となることもあり、それに合わせてステロイドの減量時期も必ずしも一定ではない。これらのヘルペスウイルスの再活性化は、DIHS の皮疹消退後も長期にわたって見られ

ることがある。実際、治療開始の1か月後に病勢が落ち着いていたため、ステロイドの減量を加速させたり中止した症例において、急激にCMV肺炎の合併を引き起こし、死に至った症例もある。さらに、帯状疱疹もDIHSのさまざまな時期に起こりうるが、ときに数か月後に発症することもある。そのため、DIHSの患者は軽快後も長期にわたって経過を診ていく必要がある。

まとめ

HIV感染症におけるIRISの病態が知られるにつれ、HAART療法後に出現する感染症はこの概念を用いて考えられるようになった。一方、他の疾患においてIRISの概念を用いて病態を考えると、まだ一般的とは言いがたい。しかし、IRISの概念を臨床の場に持ち込むことの有用性は、ステロイドを減量すべきか、抗ウイルス薬を開始するかといった選択に迷ったとき、遺憾なく発揮される。特に重症薬疹のなかでも治療法が確立されていないDIHSにおいて、積極的にIRISの概念を用いて治療を進めていくことの有用性は計り知れない。

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)(H22-難治一般-003)の援助を受けた。

文献

- 1) 服部俊夫, 凌 虹, 岡田信司ほか: 免疫再構築症候群. *J AIDS Research*, 5: 33-41, 2003.
- 2) 古西 満, 宇野健司: 抗HIV療法後にみられる

免疫再構築症候群. *BIO Clinica*, 24: 625-629, 2009.

- 3) Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 19: 399-406, 2005.
- 4) Shiohara T, Kurata M, Mizukawa Y, et al: Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruptions and those under immunosuppressive therapy. *Allergol Int*, 59: 333-343, 2010.
- 5) 塩原哲夫: 免疫再構築症候群. 皮アレルギーフロンテ, 8: 120-123, 2010.
- 6) 堀江千穂, 成田陽子, 平原和久ほか: B細胞リンパ腫に対する化学療法施行後の白血球数の回復に一致して発症した帯状疱疹の一例. *臨皮*, 66: 269-272, 2012.
- 7) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol*, 140: 183-188, 2004.
- 8) Inaoka M: Innate immunity and hypersensitivity syndrome. *Toxicology*, 209: 161-163, 2005.
- 9) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al: Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol*, 182: 8071-8079, 2009.
- 10) Shiohara T, Takahashi R, Kano Y: Drug hypersensitivity (Pichler WJ ed), Karger, Basel, pp. 251-266, 2007.
- 11) Asano Y, Kagawa H, Kano Y, et al: Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*, 145: 1030-1036, 2009.

薬疹の発症機序と皮膚免疫

Pathogenesis of drug eruptions and cutaneous immunity



塩原 哲夫

Tetsuo SHIOHARA

杏林大学医学部皮膚科学教室

◎ Stevens-Johnson 症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)と薬剤性過敏症候群(DIHS)は、重症薬疹の双極である。この発症機序として、HLA アリルとの関連について精力的に研究されている。しかし、この関連は薬疹の起こしやすさを決めているだけであり、臨床型を決めているのは別の因子である。そのなかで大きな因子は制御性 T 細胞(Treg)の存在である。DIHS では Treg が増大しているために発症が遅れるし、ウイルスの再活性化が起こる。それに対し SJS/TEN では Treg の機能低下により CD8⁺エフェクター T 細胞の過度の活性化が起こる。先行するウイルス感染は Treg の機能を一時低下させることにより、SJS/TEN を起こしやすい状況をつくりだす。このように薬疹の発症には、Treg を介してウイルスが発症のさまざまな過程に関与している。



Key word : 薬疹, Stevens-Johnson 症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN), 薬剤性過敏症候群(DIHS), ヘルペスウイルス

免疫の研究をはじめた当時、Burnet により提唱されたクローン選択説が絶対の真理として多くの免疫研究者に受け入れられていた。そのとき、著者が抱いた素朴な疑問は、それなら生体はどうして会うことがないはずの未知の薬剤に反応する T 細胞レパートリーをあらかじめ用意しておく必要があるのか、という点であった。それに加えて普通に生活したら絶対に会うはずのない他人のアロ抗原に反応する T 細胞を高頻度にもっている必然性も、クローン選択説ではまったく説明できない現象(厳密に言えば必ずしもそうとはいえないのであるが)と考えたものであった。

30 数年前に抱いたこの疑問はいまも著者の研究の原点になっている。このような疑問をもち続けられたがゆえに、皮疹におけるウイルスの関与も自然に考えることができたといえる。疑問をもち続けることがいかに重要か、今さらながら思う次第である。

本稿を読まれる読者の方々のなかに、Burnet には及びもつかない著者の展開する論旨に疑問をもたれる方も多いに違いない。そのような疑問が将来薬疹の世界にあらたな展開を拡大してくれることを念じつつ、稿をはじめることにした。

薬疹はなぜ生じるのか

ここで薬疹という場合、一部の人にのみ生じるある薬剤に対する過敏反応、すなわちアレルギー性薬疹を指すことにする。薬疹を含む薬剤アレルギーが投与された人のうちのどのくらいの割合で生じるかについてはさまざまなデータがあるが、高いものでもせいぜい数%(1~8%)程度と考えられている。つまり市場に出ている薬剤は、(頻度の高いものであっても)ほとんどの人に薬剤アレルギーを生じないということになる。それでは薬剤アレルギーを生じる人はどのような要因をもっているのだろうか。

その要因としてもっとも精力的に研究されているのがHLAアリルの解析である。これについては台湾のグループが、HLA-B*1502とカルバマゼピン(CBZ)によるStevens-Johnson症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS)/中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)の密接な関係を明らかにした研究¹⁾からはじまっている。その後、彼らのデータはタイやインドでの研究で確認されたが、白人種ではB*1502の頻度が少ないこともあって確認されなかった。さらに、台湾のグループがHLA-B*5801とアロプロノールとの密接な関係についても報告し²⁾、HLAが薬剤と薬疹の臨床型を規定しているようにみえた。つまり、あるHLAアリルを有する人に、ある薬剤による重症薬疹が生じやすいという可能性である。この仮説は、“ある薬剤”と結合しやすく、しかも“あるHLAアリル”とも結合しやすい自己ペプチドをもっている人に、“ある臨床型”の薬疹が生じやすいことを示している。しかし、この論文をつぎつぎと発表していた台湾のグループの研究者と個人的に話したとき、彼らがSJSと薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)を区別していなかった(できなかった)ことを知ったのである。

それ以来、HLAアリルは薬疹の臨床型を規定するものではないかもしれないと考えようになった。その考えが決定的になったのが、それを裏づける著者らのデータが出たときであった。それは著者らの班会議で収集したCBZによる薬疹患者の血液を用いたHLAアリル解析の結果であった。DIHS症例を中心に、その他の臨床型の薬疹の症例も集めて解析したのであるが、結果は臨床型に関係なく、CBZによる薬疹とHLA-A*3101との関係を強く示唆するもの³⁾となった。同様の結果は白人を対象とした解析⁴⁾でも得られたことから、HLAは薬疹を起こすかどうかを決めているもっとも重要な因子であるが、DIHS、SJSなどの臨床型はHLA以外の他の要素によって決まってくるということが明らかになったのである。

それではあるHLAアリルをもつ人がすべて、その薬剤による薬疹を生じるのであろうか。しかし、これまでの解析結果はかならずしもそうは

なっていない。つまり、薬剤抗原を自己のペプチドとともに認識できるT細胞を有する人すべてに薬疹が生じるわけではない。ある薬剤に反応するT細胞は、まったくその薬剤にアレルギー症状を示していない人や、それまでまったくその薬剤を摂取したことのない人にも存在しているのである。このことは、そのような薬剤特異的T細胞が存在するだけでは薬剤アレルギーは生じないこと、正常の生体にはその活性化を抑える機序が働いていることを示している。この点に関しAzukizawaらは、マウスでTENを生じさせるにはregulatory T細胞(Treg)を除いておくことが重要であることを明らか⁵⁾にしている。おそらく正常の個体ではTregがこの薬剤特異的T細胞の活性化を防いでいるのであろう。

SJS/TENの発症機序

SJS/TENの発症機序に関しては以前から、薬剤抗原を認識するCD8⁺T細胞の過度の活性化が表皮傷害の原因とする説が広く受け入れられている。しかし、SJS/TENでみられる表皮の広範な壊死(アポトーシス)に関しては諸説あり、いまだ決定的な見解は出されていないと考えるべきであろう。一時はFrenchらのグループが提唱した、FasLが表皮傷害のメディエータである⁶⁾とする説が世界を席卷し、SJS/TENにおける表皮傷害の機序は結論が出たかに思われた。しかし、その後行われた追試はかならずしもFasL/FasがSJS/TENの表皮傷害のおもな機序であるとの彼らの説を支持するものではなかった。同様にChungらにより発表されたgranulysinの関与⁷⁾についても、その後の研究はかならずしも支持するものではなかった。

これらの研究の問題点は彼らが表皮傷害のおもなメディエータとしているFasLやgranulysinはたしかに発症の早期に血清中に検出される⁸⁾が、表皮傷害がもっとも顕著にみられる時期にはあまり検出されないというところにある。しかもSJS/TENの極期におけるもっとも有効な治療法である血漿交換は、これらのメディエータを除去することによって奏効しているわけではないことも明らかになってきたのである。本当にこれらの因子

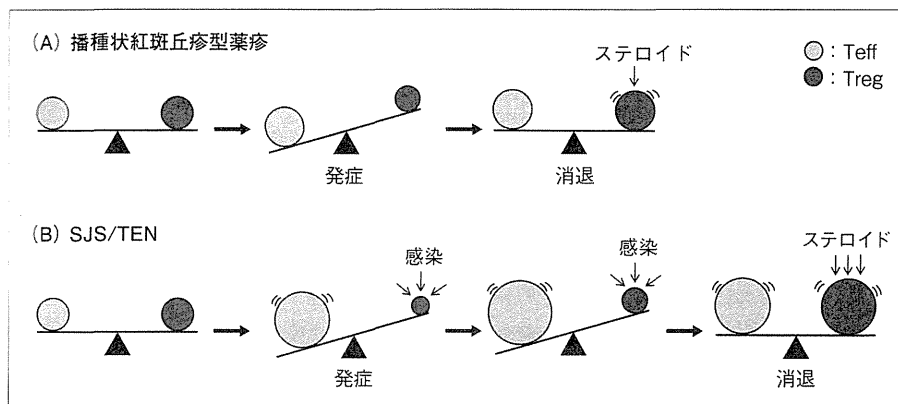


図 1 SJS/TENの発症機序

播種状紅斑丘疹型薬疹(A)ではTeffの活性化が発症をもたらすが、SJS/TEN(B)ではマイコプラズマ感染などにより生じるTregの機能低下が重要な発症因子となる。これが薬剤特異的CD8⁺Teffの過度の活性化をもたらす結果として、表皮の著明な傷害が生じる。

がSJS/TENにおける表皮傷害の最終的なメディエータとするなら、これらの所見は矛盾しているということになる。

しかも、これらのメディエータは、当初言われたほど、SJS/TENに特異的ではなく、他の薬疹やウイルス性疾患でも上昇がみられることが明らかになるに及び、当初の熱狂はしだいに失望へと変わっていった。つまり現時点ではまだSJS/TENの表皮傷害の本当のメディエータはわからない、とするのが正直なところなのである。

ただし、注意しなければならないのはSJS/TENのように刻々と変化する病態ではどの時点のサンプルを解析するかにより大きな差があり、典型的な表皮傷害がみられる時期になると表皮傷害に関与するようなT細胞の細胞浸潤はみられなくなるという点である。そう考えれば、早期に起こるCD8⁺T細胞の浸潤とそれに伴うFasL, granulysin, perforin, granzyme Bなどのさまざまな細胞傷害因子の組合せが、後から生じてくる表皮傷害のメディエータの本態と考えるのがもっとも自然であろう。しかし、それではなぜ、SJS/TENでは他の薬疹と異なり、このような著明な表皮の傷害が起こるのであるのか。

それを説明するもっとも大きな鍵はTregの存在にある。Azukizawaら⁵⁾の研究に刺激されて、多くの研究者はSJS/TENではTregが減っているのに違いないと考えた。しかし、Tregが減って

いるという結果はどの解析でも得られなかった。著者らはそこで、Tregの数ではなくて機能が低下しているのではないかと推測したのである。著者らの解析結果は、まさに予想どおりのことが起こっていることを示していた。すなわち、TENの極期の末梢血リンパ球(PBL)のTregの数・機能を検討したところ、Tregの数にはまったく減少はみられないのに対し、その機能は著明に低下していた⁹⁾のである。これは、PBLだけでなく病変部局所においても、TENでは浸潤細胞当りのTreg数は著明に減少しており、TENではTregの抑制機能だけではなく、表皮への遊走機能も著明に低下していることが明らかになった。

それではTregのこの機能低下がなぜ生じるのかという点に関し、著者らはそれが基盤にある感染症に起因することを明らかにした(Takahashi, 投稿中)。SJS/TENで、しばしばみられるマイコプラズマや単純ヘルペスウイルスの感染はTregの機能を著明に低下させることがわかり、これらの感染がTregの機能を一時的に低下させることにより相対的にCD8⁺エフェクターT細胞(CD8⁺Teff)の過度の活性化が生じ、その結果として表皮の著明な傷害がもたらされることが明らかになった(図1)。

SJS/TENのモデルとしての固定薬疹

固定薬疹(FDE)ではSJS/TENに類似した表皮

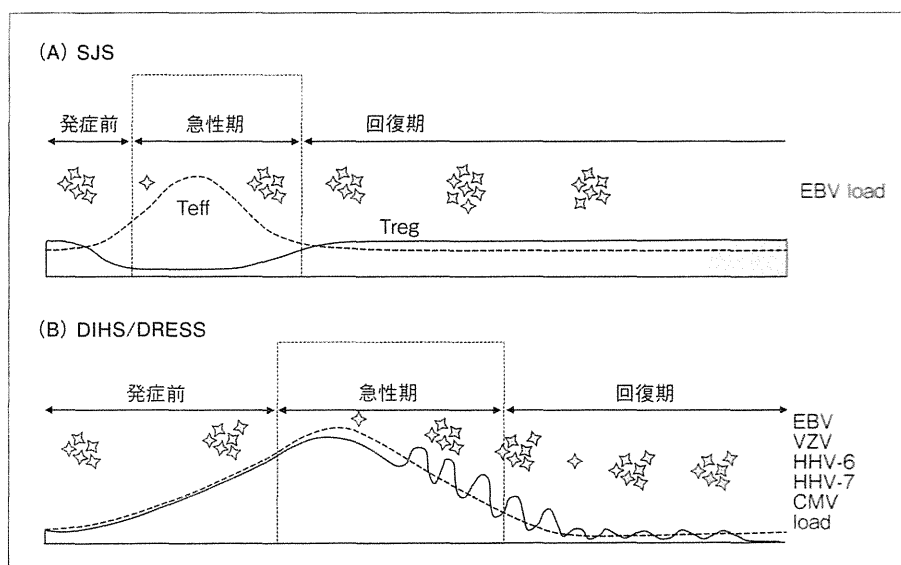


図 2 DIHSの発症機序

原因薬剤の投与により、TeffだけでなくTregの増加が起こる結果として発症までに時間を要する。Tregの増加は潜伏ウイルスの再活性化を生じ、それがウイルス特異的T細胞のさらなる活性化をもたらす。

傷害を認めるものの、その傷害は限局的であり、TENに近い症状を呈することはあっても通常TENに進展することはない。この所見はFDEではSJS/TENではみられない抑制機構が働いていることを示唆している。そこで、原因薬による誘発後のFDEの病変部を経時的に生検し、どのような細胞が浸潤してくるかを検討した。その結果明らかになったのは、FDEでは正常の抑制機能をもつTregが誘発後早期に病変部に浸潤してくることであった(Mizukawaら、投稿準備中)。このようなTregの速やかな遊走には、病変部局所に集積している肥満細胞¹⁰⁾が重要な役割を果たしている可能性がある。このようなTregの病変部表皮に向けての遊走はFDEでは辺縁部表皮に著明に生じるのに対し、TENではこれが生じないためにCD8⁺Teff細胞による著明な表皮の傷害が起こると考えられた。

DIHSの発症機序

DIHSは、経過中にヒト6型ヘルペスウイルス(HHV-6)の再活性化を特徴的に認める重症薬疹の特殊型である^{11,12)}。SJS/TENと異なり表皮の傷害はほとんどみられず、発症も遅発性で原因薬剤

を中止しても寛解・増悪を繰り返す、遷延した経過をとる。しかも通常、DIHSでは薬剤を抗原として用いた*in vitro*のリンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST)は急性期にかならず陰性となり、2カ月以降、強陽性となる¹³⁾。これは通常の薬疹やSJS/TENではまったく認められない所見であり、この所見こそ、この特殊な臨床型の発症機序を考えるうえで特筆すべき所見なのである。このDLSTが陰性の時期にHHV-6の再活性化がみられるという事実を考えると、この時期にTregが増加しているのではないかと推測できる。結果はまさにそのとおりなのがDIHSの急性期には起こっていたのである⁹⁾。

DIHSを特徴づけている所見の数々は、Tregが特徴的に増殖していることにより説明できる。DIHS患者の急性期PBLからTreg分画を除去して薬剤抗原で刺激すると、原因薬剤特異的にインターフェロン γ (IFN- γ)やTNF- α の産生が起こることから、このTregの増加がエフェクターT細胞(Teff)の活性化を抑えていることがわかった。さらに、急性期PBLからTeffとTreg分画を分離し、両者を一定の比でミックスした後刺激

し、Tregの機能をみたところ、健常コントロールと変わらない機能を有していることが明らかになった。つまり正常機能を有するTregが増加することによりTeffの活性化が抑制される結果、発症までに時間がかかり、その間に潜伏しているHHV-6などのヘルペス科ウイルスの再活性化が生じる可能性が示唆された(図2)。DIHSの病変部局所においても、Tregが増加する結果として、CD8⁺T細胞による表皮の著明な傷害は生じないことになる。

DIHSと免疫再構築症候群

免疫再構築症候群(immune reconstitution syndrome: IRS)の本来の定義は、AIDS患者にHAART療法を行った際に生じてくる免疫の回復に応じて起こる、さまざまな感染症様症状のことを指す。つまり免疫反応が抑制されているときには病原体が増加しても何ら臨床症状を示さないが、免疫の回復とともにそれらの病原体に対する免疫反応が活性化し、一見感染症が増悪したかのような症状を呈するようになる現象を指すもので、帯状疱疹やサイトメガロウイルス(CMV)感染症などのさまざまな日和見感染症がこれに含まれる¹⁴⁾。このようなIRSはAIDS患者だけでなく、ステロイドなどの免疫抑制剤や化学療法、生物学的製剤などを中止あるいは減量後にも生じる。むしろ実際の臨床ではこのような状況で生じるIRSのほうが多いと考えてよい。サルコイドーシスもIRSの一症状として生じることが知られている。

DIHSの臨床経過や検査所見などを細かく検討してみると、IRSにきわめて近い免疫応答の回復が発症後にみられることがわかる。実際、DIHS同様、IRSにおいてもTregの増加が認められる。このようなDIHSの治療としてステロイドの全身投与を選択した場合にはDIHSそのものがIRSの病態に相当することもあり、ステロイドの減量のたびにIRS様の病態が生じることになる。これが典型的にみられるのがDIHSの際のCMVの再活性化である。CMVの再活性化はステロイドを用いている症例に生じやすく、しかもその減量時に生じやすいことを著者らはすでに明らかにしている¹⁵⁾。

おわりに

本稿ではスペースの関係で、ある薬剤をまったく内服していない個人に、なぜその薬剤に特異的に反応するT細胞が存在するのかという基本的な疑問にはあえて触れなかったため、それについては拙著^{16,17)}を参照いただきたい。

薬疹は、いまやウイルス感染症や自己免疫疾患を巻き込んだ、きわめてダイナミックに拡大しつづける病態¹⁷⁾であるとの認識をもつ必要がある。ウイルスの関与が明らかにされてから早10数年が過ぎたが、つぎの10年にはどのような飛躍が待っているのだろうか。

本稿は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)(H22-難治-一般-003)の援助を受けた。

文献

- 1) Chung, W. H. et al.: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, **428**: 486, 2004.
- 2) Hung, S. I. et al.: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**: 4134-4139, 2005.
- 3) Ozeki, T. et al.: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum. Mol. Genet.*, **20**: 1034-1041, 2011.
- 4) McCormack, M. et al.: HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N. Engl. J. Med.*, **364**: 1134-1143, 2011.
- 5) Azukizawa, H. et al.: Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.*, **35**: 1722-1730, 2005.
- 6) Viard, I. et al.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, **282**: 490-493, 1998.
- 7) Chung, W. H. et al.: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat. Med.*, **14**: 1343-1350, 2008.
- 8) Murata, J. et al.: Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **122**: 992-1000, 2008.
- 9) Takahashi, R. et al.: Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J. Immunol.*, **182**: 8071-8079, 2009.
- 10) Mizukawa, Y. et al.: Direct evidence for interferon-gamma production by effector-memory-type intraepidermal T cells residing at an effector site

- of immunopathology in fixed drug eruption. *Am. J. Pathol.*, **161** : 1337-1347, 2002.
- 11) Shiohara, T. et al.: The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br. J. Dermatol.*, **156** : 1083-1084, 2007.
 - 12) Shiohara, T. et al.: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) : a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol. Int.*, **55** : 1-8, 2006.
 - 13) Kano, Y. et al.: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity : dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*, **62** : 1439-1444, 2007.
 - 14) Shiohara, T. et al.: Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruptions and those under immunosuppressive therapy. *Allergol. Int.*, **59** : 333-343, 2010.
 - 15) Asano, Y. et al.: Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions : report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch. Dermatol.*, **145** : 1030-1036, 2009.
 - 16) Shiohara, T.: Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. *In* : Drug Hypersensitivity (ed. by Pichler, W. J.), Karger, Basel, 2007, pp.251-266.
 - 17) 塩原哲夫：薬疹の概念—ここまで広がった薬疹の概念、*医学のあゆみ*, **238** : 755-760, 2011.

* * *

results showed that definite DIHS was consistent with probable/definite DRESS; there was no significant correlation between HHV-6 DNA load and DRESS validation score; cytomegalovirus reactivation was observed markedly in the definite DRESS patients (**Figure 1**).

In conclusion, the DRESS validation score is a useful tool for diagnosis of DIHS/DRESS when the evaluation of HHV-6 is unavailable in clinical practice.

Yukiko Ushigome, MD

Yoko Kano, MD

Kazuhisa Hirahara, MD

Tetsuo Shiohara, MD

Department of Dermatology

Kyorin University School of Medicine

Tokyo, Japan

doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.027

ACKNOWLEDGMENT

This work was partly supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (TS,

YK) and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (TS) and the Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR).

References

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124:588-597.
2. Kardraun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156:609-611.
3. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007;156:1083-1084.
4. Bocquet H, Martine B, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250-257.
5. Asano Y, Kagawa H, Kano Y, et al. Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 2009;145:1030-1036.

重症薬疹の治療指針*

狩野 葉子*¹・塩原 哲夫*¹

要約 Stevens-Johnson 症候群, 中毒性表皮壊死症の治療では, 副腎皮質ステロイド薬全身投与を第一選択とし, 重症例では発症早期にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬の投与を行う。ステロイド薬で効果がみられない場合には免疫グロブリン製剤静注療法や血漿交換療法を併用する。また, 治療経過中に発症する感染症には十分に注意する。薬剤性過敏症症候群でもステロイド薬の全身投与が基本となるが, 紅皮症状態, 心不全, 腎不全などの重篤な基礎疾患を有している場合には, 早期からの投与が推奨される。経過中にさまざまなヒトヘルペスウイルス再活性化や感染症を引き起こすので, ステロイド薬の減量は急がずに行い, 再燃時のステロイド投与は慎重に行う。発症5~7週目に生じるサイトメガロウイルス感染症は致死的な状態をもたらす場合が多いので, その徴候があれば, 抗ウイルス薬を投与して対応することが大切である。

キーワード Stevens-Johnson 症候群, 中毒性表皮壊死症, 薬剤性過敏症症候群, ステロイド全身療法, ヒト免疫グロブリン静注療法

狩野葉子, 他: 臨皮 66(5増): 115-118, 2012

はじめに

重症薬疹には Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN), 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) などが含まれる。この中で SJS と TEN においては 2009 年に治療指針¹⁾が発表され, 治療の目安として広く普及してきた感がある。しかし, DIHS の治療についてはステロイドの使用の是非, その減量のスピードなどについてまだ統一された見解はなく, 混沌としている。ここでは重症薬疹の治療指針について述べる。



治療の概要

現在, SJS と TEN は一連の疾患ととらえられており, 治療の基本的な考え方は同じである。SJS/TEN を疑った場合には, まず被疑薬の中止を行う。通常, 副腎皮質ステロイド薬を第一選択とし, 重症例では発症早期にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬^{1,2)}を投与する。ステロイド薬の全身投与は発症早期に開始することが望ましい。発症後, 表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を助長する可能性が高い。皮疹が軽度でも眼表面

* Guidelines of treatment for severe drug eruptions

*¹ Yoko KANO and Tetsuo SHIOHARA: 杏林大学医学部皮膚科 Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan

〔論文責任者〕 狩野 葉子: 杏林大学医学部皮膚科 (☎ 181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2)

〔略語〕 SJS: Stevens-Johnson syndrome, TEN: toxic epidermal necrolysis, DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome, CMV: cytomegalovirus, IVIG: intravenous immunoglobulin

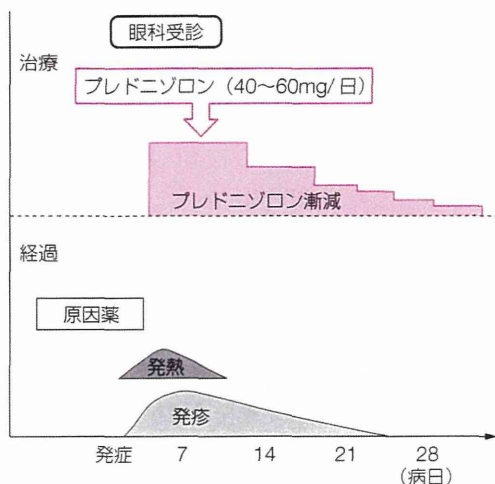


図1 Stevens-Johnson 症候群の治療例

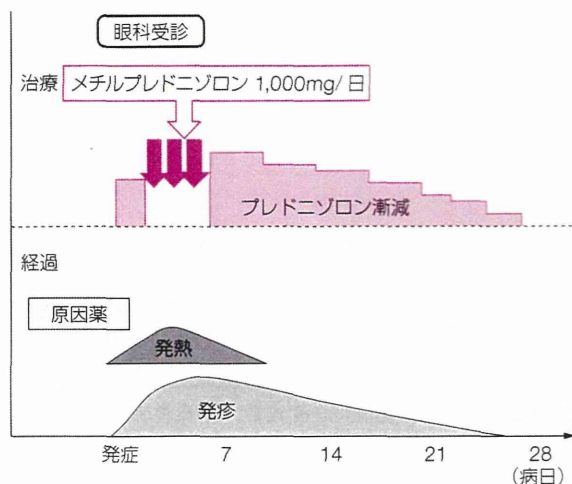


図2 中毒性表皮壊死症の治療例

上皮のびらん、あるいは偽膜形成などの高度な粘膜疹がみられる場合には、眼科医の診察を受けさせ、初期からパルス療法などステロイド薬の大量投与を選択する。

SJS から TEN の進展やステロイド薬の効果が不十分と判断した場合には直ちに、免疫グロブリン製剤静注療法³⁾や血漿交換療法を併用する。特に TEN では発症から 1 週間の治療の選択が予後に大きな影響をもたらすことに留意する。

皮疹部の局所処置、眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止なども SJS/TEN 治療の重要なファクターととらえて治療を進める。

DIHS では初診時に一見軽症にみえても原則として入院させて治療する。ステロイド薬の全身投与が基本的治療となる。初期量は 1~2 週間がたっぷり投与し、漸減は緩徐に行う。発疹、発熱、肝腎障害などの再燃時には検査データを詳細に検討し、ステロイド量の維持あるいは増量を判断する。経過中に辺縁系脳炎、肺炎などのさまざまな臓器障害に加えて、発症から 5~7 週目頃に致命的障害をもたらすサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 感染症が生じる可能性を予測して治療を進める。CMV の再活性化時には抗ウイルス薬を投与する。



目的・目標

SJS/TEN の治療の目的は表皮の壊死病変の進

行を最小限に抑え、上皮化までの二次感染を防ぎ、後遺症・続発症の出現を回避することにある。重篤な感染症を合併している場合や感染症の併発が認められる場合にはステロイド薬に加えて抗菌薬などを投与し、感染対策を十分に行う。また、視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの眼合併症の発症を最小限にするために、初期から眼科専門医の診察・加療を受けさせる。粘膜症状の長期間の持続により、慢性閉塞性呼吸器疾患や外陰部癒着などの瘢痕性病変が起きないように治療を進める。

DIHS では経過中に再燃や多彩な臓器障害、ヒトヘルペスウイルス再活性化による感染症などを引き起こす。短期的な目標としては、再燃を繰り返さないようにすること、CMV 感染症⁴⁾などを発症させないようにすることである。さらに、長期的視点では DIHS 回復後数年経過してから発症する自己免疫疾患の発症を回避することが挙げられる。



治療の実際

1. SJS/TEN

SJS/TEN ではステロイド薬の全身投与は通常、プレドニゾンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾン換算で、中等症は 0.5~1 mg/kg/日、重症は 1~2 mg/kg/日で開始する。治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘

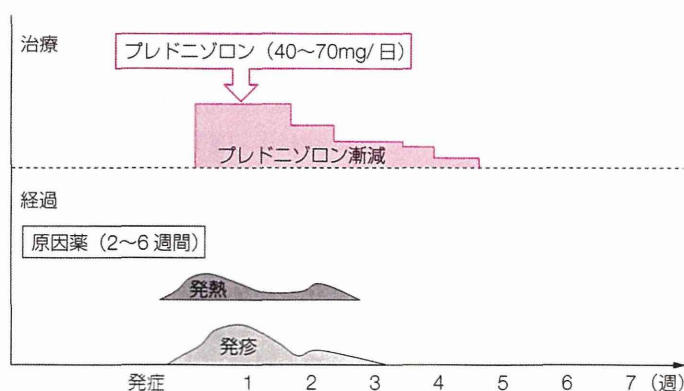


図3 薬剤性過敏症候群の治療例

膜疹の進展の停止，びらん面からの滲出液の減少，解熱傾向，末梢白血球異常の改善，肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。

重症例や急激に進展する症例ではステロイドパルス療法を行うのが適している。パルス療法は，メチルプレドニゾン 500～1,000 mg/日を3日間投与する。中等症の場合は，より少量 (250 mg/日) の投与で効果がみられることがある。初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合，または症状の進展が治まったのに再燃した場合は，数日後にもう1サイクル施行するか他の療法を併用する。パルス療法直後のステロイド投与量の選択は重要で十分量 (プレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日) を投与し，前述したような指標を参考にしながら漸減する。減量は個々の症例の回復の程度により調整する (図1, 2)。さらに，発熱，紅斑・表皮剝離，粘膜病変などを目安として，効果がみられないと評価した場合には，ステロイド薬の増量，ヒト免疫グロブリン製剤静注 (intravenous immunoglobulin: IVIG) 療法や血漿交換療法などを併用する¹⁾。IVIGは5～20 g/日，3～5日間を1サイクルとして投与する。また，ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例に血漿交換療法を併用療法として用いる。この血漿交換療法は重症感染症などでステロイド薬の使用が困難な場合にも施行することができる。

2. DIHS

DIHSでは被疑薬を中止すると同時に発症時に

服用していた薬剤も可能な限り中止することが望ましい。しばしば原因薬中止数日後に発熱の上昇，顔面の浮腫や発疹の増悪がみられることに留意する⁵⁾。高齢，紅皮症状態の場合，心不全・腎不全 (透析中) などの重篤な基礎疾患を有している場合には，早期からのステロイド投与が推奨される。ステロイド薬の初期量はプレドニゾンまたはベタメタゾン，デキサメタゾンをプレドニゾン換算で，30～70 mg/日 (または 0.5～1 mg/kg/日) で開始する。初期量は発疹のみならず，臓器障害の程度，先行する治療経過などを考慮して決定する。初期量は原則として7～14日間投与する。この初期量のステロイド投与期間が短いと再燃をまねくことが多い。また，ステロイドの急激な減量はDIHSにおいて潜伏感染の顕性化をまねくことがあるので，慎重に進める必要がある。ステロイド薬の減量は，臨床症状の軽快に伴い1～2週間ごとに5～10 mg/日ずつ行う (図3)。また，経過中に，ヒトヘルペスウイルス再活性化による発疹，発熱，肝・腎障害などの再燃が認められることがある。このときには，血液・生化学，免疫血清 (IgG など)，可能ならばウイルス量などの検査値を評価しながら，ステロイド薬は症状が軽減するまで数日間同量を維持する。多くの場合このステロイド量の維持で症状は改善する。しかし，発熱が持続し重篤な臓器障害の発現やSJS/TENに類似する表皮の壊死性病変・粘膜病変などが出現した場合には，ステロイド薬の増量やステロイドパルス療法などを検討する。パルス療法

は、メチルプレドニゾン 500~1,000 mg/日を3日間投与する。パルス療法直後のステロイド投与量は原則としてプレドニゾン換算で1 mg/kg/日を投与し、以後漸減する。

その他の治療法としては IVIG 療法がある⁶⁾。重症例には、5~20 g/日、3~5 日間を1サイクルとして投与することもある。ただし、漫然と長期投与することは避けねばならない。また、血漿交換療法は SJS/TEN とのオーバーラップが考えられる場合に選択肢となる。

DIHS の経過中、特に発症 5~7 週目に CMV の再活性化(末梢血の CMV 抗原血症の検出)により、肺炎・消化管出血・腸炎・心筋炎などの CMV 感染症が発現した場合には、抗ウイルス薬〔ガンシクロビル(900~1,800 mg/日)など〕を投与する。原則として抗ウイルス薬は CMV の抗原血症の陰性化まで継続することが推奨される。なお、教室経験 DIHS 例で補液のみによる保存療法群とステロイド治療群を比較してみると、CMV 再活性化はステロイド治療群で有意に検出されていた。



考 按

SJS/TEN では表皮剝離の進行が非常に速いため、1つの治療で効果が得られない場合には直ちに次の治療へ変更・追加治療などの判断をして治療を進めていくことが要求される。海外では SJS/TEN の治療としてシクロスポリン投与も試みられ、SCORTEN⁷⁾を用いた評価ではシクロスポリンは SJS/TEN 治療の1つのオプションとなると報告している⁸⁾。また、乾癬の治療薬として投与されている TNF(tumor necrosis factor)- α 阻害薬を SJS/TEN に使用して効果が得られたという報告もある⁹⁾。いずれの治療においても経過中にみられる肺炎、敗血症などの感染症が致命的になることが多い。

一方、DIHS では SJS/TEN と異なり、発症から数日間は経過観察あるいは全身状態を見極める時間的余裕がある。ステロイド治療を開始した場合はその急激な減量により起こる免疫再構築症候群としてのニューモシスチス肺炎や CMV 感染症などに十分に注意する。また、この感染症に対して投薬を行う際には DIHS では薬剤の多剤感作が生じやすいことや、抗ウイルス薬ではそれ自体で血球系の減少や肝障害が引き起こされることを認識して使用することが大切である。

近年、DIHS 回復後に自己免疫性甲状腺炎、劇症1型糖尿病、エリテマトーデス、強皮症様病変などの自己免疫疾患が発症する症例¹⁰⁾が散見されている。DIHS の治療では、ステロイド薬投与中に発症しやすい感染症の短期的なリスクと回復後の自己免疫疾患発症の可能性という長期的なリスクがあることを考慮して治療を進めていく必要がある。

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)および文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金の援助を受けた。

文 献

- 1) 相原道子, 他: 日皮会誌 119: 2157, 2009
- 2) Kardaun SH, Jonkman MF: Acta Derm Venereol 87: 144, 2007
- 3) French LE: Allergol Int 55: 9, 2006
- 4) Asano Y, et al: Arch Dermatol 145: 1030, 2009
- 5) Shiohara T, et al: Allergol Int 59: 333, 2010
- 6) Kito Y, et al: Acta Derm Venereol 2011 [Epub ahead of print]
- 7) Bastuji-Garin S, et al: J Invest Dermatol 115: 149, 2000
- 8) Valeyrie-Allanore L, et al: Br J Dermatol 163: 847, 2010
- 9) Hunger RE, et al: J Allergy Clin Immunol 116: 923, 2005
- 10) 142. Kano Y, et al: Br J Dermatol 156: 1061, 2007

Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome: Recent Advances in the Diagnosis, Pathogenesis and Management

Tetsuo Shiohara · Yoko Kano · Ryo Takahashi · Tadashi Ishida ·
Yoshiko Mizukawa

Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), also referred to as drug reaction with eosinophilia with systemic symptoms, is a life-threatening multiorgan system reaction caused by a limited number of drugs such as anticonvulsants. This syndrome is characterized by fever, rash, lymphadenopathy, hepatitis, and leukocytosis with eosinophilia. DIHS has several unique features that include the delayed onset, paradoxical deterioration of clinical symptoms after withdrawal of the causative drug and unexplained cross-reactivity to multiple drugs with different structures. Because of these features and a lack of awareness of this syndrome, DIHS is undoubtedly underdiagnosed in many countries despite its worldwide distribution. The clinical variability in the presentation and course of clinical symptoms of DIHS could now be interpreted as an indication that several herpesviruses reactivate in a sequential manner independently in the different organs. Dramatic expansions of functional regulatory T (Treg) cells observed in the acute stage would serve to induce such sequential reactivations of herpesviruses while a gradual loss of Treg function occurring after resolution of DIHS could increase the risk of subsequently developing autoimmune disease. Although systemic corticosteroids are the mainstay of treatment, it remains to be determined whether this treatment is beneficial from a viewpoint of disease outcome and sequelae.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Essentials in a Nutshell

- Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is also referred to as drug reaction with eosinophilia with systemic symptoms (DRESS)
- DIHS is a rare, but probably underdiagnosed adverse drug eruption with an estimated incidence of 10 per million person-years
- DIHS is a severe life-threatening multi-organ system reaction caused by a limited number of drugs the most frequent of which are anticonvulsants

- DIHS is characterized by fever, rash, lymphadenopathy, hepatitis, and leukocytosis with eosinophilia
- The pathogenesis involves the reactivation of herpesviruses (HHV-6, HHV-7, Epstein-Barr virus – EBV, cytomegalovirus – CMV), an oligoclonal expansion of activated memory CD8+ T cells that can specifically recognize herpesvirus antigens, and an expansion of Treg cells

Introduction

Severe drug eruptions encompass several distinct clinical entities, the most serious being toxic epidermal necrolysis (TEN). TEN and DIHS represent the opposite ends of a spectrum of severe drug eruptions: the two diseases differ in clinical presentation as well as histological findings, prognosis and pathomechanisms, although the same drugs can often cause these diseases. Although the incidence of DIHS was considered to be less than that of TEN and Stevens-Johnson syndrome (SJS), whose incidence ranges from 0.4 to 1.2 and 1.2 to 6 per million person-years, respectively [1], its incidence continues to increase worldwide probably due to better recognition of this syndrome by doctors or improved population-based surveillance.

The first description of this syndrome is generally credited to Meritt and Putnam, who in 1938 described the toxic symptoms caused by therapy with phenytoin and noted that the symptoms could be divided into two cutaneous reactions: the first one being a mild morbilliform eruption that healed when phenytoin was withdrawn without relapses, and the other being a severe exfoliative dermatitis with fever and eosinophilia [2]. By the time Chaiken et al. [3] described the systemic implications of the second, the link with lymphadenopathy and multivisceral involvement such as hepatitis was established. Since then, there had been many case reports describing similar symptoms induced by relatively long-term therapy with various anticonvulsants, under several different names including phenytoin hypersensitivity syndrome, based on names referring to the causative drug. Bocquet et al. [4] proposed the term 'drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)' for this disorder to distinguish it from other severe drug eruptions. This syndrome was independently recognized as a new and distinct disorder in the late 1990s by us [5] and Hashimoto's group [6]: our reports describing an intimate relationship between the development of this disorder and reactivation of HHV-6 rekindled interest in the disorder in Japan [5, 6]. The clinical features, as the syndrome in its florid form is currently recognized, were outlined in 2006 by a Japanese consensus group by the aid of a nationwide survey in Japan [7–9]. Although there has been much debate about the criteria and considerable confusion about the name of this syndrome [7, 8, 10, 11], the clinical and histological findings reported under the name of DRESS are not significantly different from those reported under the name of DIHS. This review examines the laboratory and key clinical aspects of DIHS. Particular focus is given to the role of herpesviruses

in view of its recent inclusion in the diagnostic criteria for DIHS. Since this syndrome was last reviewed in 2007 [12], considerably more data have become available on both the immune responses involved and the long-term sequelae of the disease.

Epidemiology

DIHS is now diagnosed earlier in its clinical course than it was in the past thanks to the diagnostic criteria. According to the previous study reported by Gennis et al. [13], the incidence of DIHS is estimated to be between 1 in 1,000 and 1 in 10,000 exposures to phenytoin. However, the frequency of DIHS could be increasing, because milder forms of the disease are being recognized. The most recent and careful population-based studies in Japan report an incidence of 10 per million person-years. In Japan and EU, the incidence increases steadily with advancing age. Incidence rose sharply from 5 per million during the time between 1991 and 2000 to 10 per million between 2001 and 2009. Although DIHS has been believed to have no age and sex predilection, women are about 1.3 times more likely to be affected than are men [Kaudaun, unpubl. data] as demonstrated in patients with SJS and TEN. Our series of this syndrome showed no increased incidence of a personal or family history of atopy and drug eruptions. About half of the patients have had a flu-like illness within the previous 4 weeks, suggesting viral infections as possible triggers for this syndrome.

Clinical Findings

The disease usually starts abruptly with cutaneous lesions or fever. In some cases, there may be a prodrome with upper airway infection. The cutaneous lesions are erythematous papules and patchy erythematous macules, which may be pruritic and can become confluent. The individual lesions are often with hemorrhage and symmetrically distributed on the face, trunk and extremities. Fever usually precedes the rash by 1–2 days and temperature ranges from 38 to 40°C with spikes that may generate concern regarding an underlying infection. The most characteristic cutaneous lesions during the earliest phase of the disease are periorbital and facial edema with pinhead-sized pustules [14], simulating acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Usually, patients develop these clinical symptoms more than 3 weeks after starting therapy with a limited number of drugs, as shown in table 1. A dramatic deterioration of clinical symptoms often occurs 3–4 days after withdrawal of the causative drug (fig. 1), making the diagnosis of drug eruptions most difficult. The palms and soles are usually spared, but can occasionally show a few lesions. When the causative drug continues to be given after this syndrome has developed, the eruptions often generalize into severe exfoliative dermatitis or erythroderma. Blisters are occasionally present but mainly limited to the wrists and probably related to dermal edema. Follicular

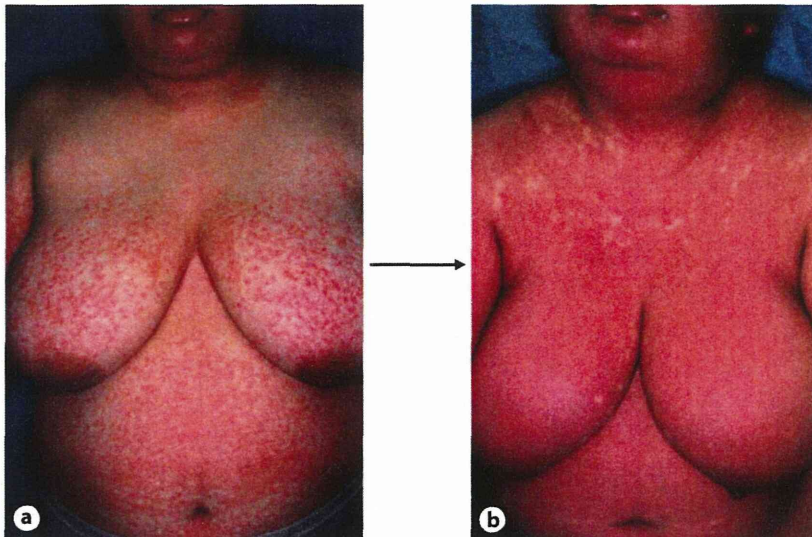


Fig. 1. The patient's clinical symptoms on the initial presentation (a) and 4 days after her initial presentation (b). A dramatic deterioration of the clinical symptoms is observed in association with an increase in body temperature despite withdrawal of the causative drug.

Table 1. Diagnostic criteria for DIHS established by a Japanese consensus group [7]

-
- 1 Maculopapular rash developing >3 weeks after starting with a limited number of drugs
 - 2 Prolonged clinical symptoms after discontinuation of the causative drug
 - 3 Fever (>38°C)
 - 4 Liver abnormalities (ALT >100 U/l)¹
 - 5 Leukocyte abnormalities (at least one present)
 - a Leukocytosis (>11 × 10⁹/l)
 - b Atypical lymphocytosis (>5%)
 - c Eosinophilia (>1.5 × 10⁹/l)
 - 6 Lymphadenopathy
 - 7 HHV-6 reactivation
-

The diagnosis is confirmed by the presence of the seven criteria above (typical DIHS) or of five of the seven (atypical DIHS).

¹ This can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.

accentuation of the erythematous papules is a characteristic finding of DIHS [15]. Mucosal surfaces show a few lesions, particularly lips and oral mucous membranes, more frequently than generally thought, although much less severe and hemorrhagic than SJS/TEN.

Tender lymphadenopathy can be found in >70% of patients early in the course of the illness, predominantly affecting the cervical, axillary, or inguinal nodes. Bilateral

swelling of the salivary glands with severe xerostomia can be frequently seen early in the course, suggesting that mumps virus may be reactivated before onset of this syndrome. Some patients may often complain of oral dryness which makes swallowing of dry food difficult.

Two or more internal organs are involved in many patients with DIHS. Most frequently involved organs are liver (70%) [12, 16–18], kidney (11%) [8, 12, 17, 18], and lung [18]. If hepatitis is present, it is usually anicteric [8]. Hepatomegaly accompanied by splenomegaly is a common finding. Which organs are preferentially involved is likely to be determined in part by the drug used: hepatitis is often observed in phenytoin-, minocycline-, or dapsone-induced DIHS [8, 17, 18], and kidney involvement is frequently seen in allopurinol-induced DIHS [12, 18]. Thus, various organ involvement emerges after an undefined period of critical illness of days to weeks: resolution of symptoms in one organ may be often followed by a stepwise development of other organ failures, despite withdrawal of the causative drugs. Such clinical variability in the presentation and course of clinical symptoms allows for a delay in diagnosis which may arouse suspicion of infection in doctors of first contact who may not have seen patients with DIHS. As a result, unnecessary empirical antibiotic therapy which could increase the risk of developing additional drug rashes may be started. Indeed, patients with DIHS often show unexplained cross-reactivity to multiple drugs with different structures, including those used after onset of symptoms. In some patients, to make matters worse, the fever often persists even for weeks despite discontinuation of the causative drug.

Overlap with Other Severe Drug Eruptions

Clinical and histologic observations support the view that DIHS and SJS/TEN are opposite clinical poles of a continuous spectrum of severe drug eruptions: a particular, predilection for mucosal surfaces is typically seen in SJS/TEN, but not in DIHS. More than 30% of patients with DIHS, however, also possess mucous membrane lesions, although less than those in SJS/TEN. Thus, there is considerable overlap in the clinical manifestations of both conditions. Indeed, some of our patients with DIHS had concurrent or sequential development of SJS-like mucosal and cutaneous lesions. Most of them initially presented with clinical features typical of DIHS but went on to develop SJS-like mucosal and cutaneous lesions: these patients initially present with both clinical and immunologic findings, including HHV-6 reactivation, consistent with a diagnosis of DIHS, but whose subsequent clinical pattern has evolved to become more typical of SJS/TEN. As we have recently demonstrated [19], both conditions are mediated by activated effector T (Teff) cells that can recognize drug antigen, but expansions of functional regulatory T cells are only observed in the setting of DIHS: this expansion has a proven causal relationship with the clinical symptoms and viral reactivations observed in DIHS. Thus, although the skin lesions