

## STEP 2 薬のメカニズム

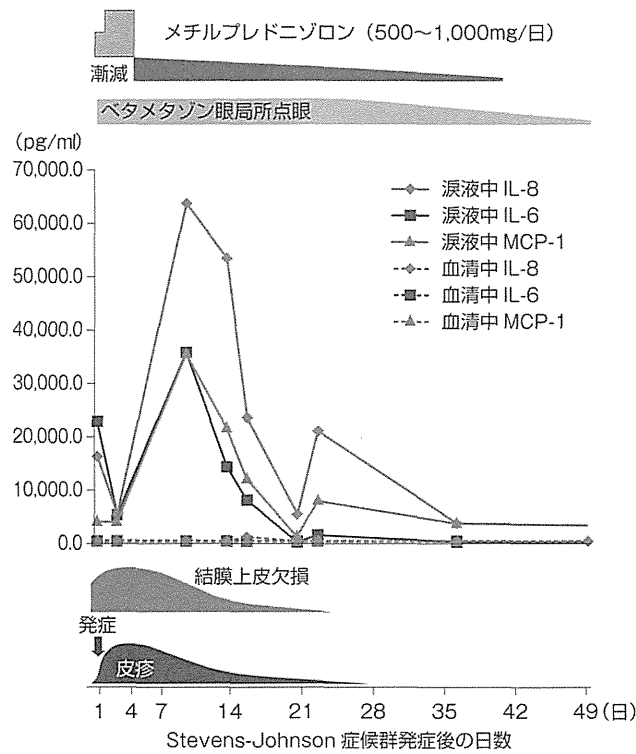


図5 ステロイドパルス療法の治療効果(文献9より許可を得て転載)  
涙液中のIL-8、IL-6、MCP-1は発症時著明に上昇しているが、ステロイドパルス療法に伴い著明に減少する。ステロイドパルス療法後は再度上昇するが、ステロイド療法の継続により徐々に減少していく。

## STEP 2

### 薬のメカニズムと治療

#### ◆基本方針

上述のように、Stevens-Johnson 症候群およびTENでは急性期の消炎治療が最も重要である。そのためには、全身的にはステロイドパルス療法が施行される。加えて、眼局所のベタメタゾンの頻回点眼も重要である。筆者らはStevens-Johnson 症候群およびTEN患者の涙液中のサイトカインを解析し、発症による上昇ならびに治療による減少を調べて報告<sup>9)</sup>した。図5に示すように、発症後、涙液中のインターロイキン(interleukin: IL)-6、IL-8、単球走化性

蛋白(monocyte chemoattractant protein: MCP)-1は著明に上昇しているが、ステロイドパルス療法直後、急激に減少する。ステロイドパルス療法後、再度上昇するが、ステロイドパルス療法後のステロイド全身投与ならびに眼局所のステロイド投与の継続により徐々に消炎され、再び減少した。

このように、ステロイドパルス療法により急激に消炎を図ることが、角膜上皮幹細胞の残存、つまり視力障害の防止につながると考えられる。

治療の実際を以下に示す。

#### ◆急性期

##### 1. ステロイド全身投与

ステロイドパルス(ソル・メドロール<sup>®</sup>1,000

mg/日)療法を3日間点滴し、その後ステロイドの点滴または内服を継続し、徐々に漸減する。皮膚所見と眼所見は必ずしも比例せず、皮膚所見が軽症なわりに眼表面を含む粘膜病変が遷延することがある。皮膚所見だけではなく、眼表面の炎症の程度も考慮してステロイド量の漸減を行うことが重要である。

## 2. ステロイドの眼局所投与

0.1%ベタメタゾン(リンデロン®)の点眼・眼軟膏を眼表面の炎症の程度により1日6~10回投与する。偽膜あるいは上皮欠損を伴う場合には、ベタメタゾン点眼8回、ベタメタゾン眼軟膏4回など、点眼と眼軟膏を合わせて消炎を図る。偽膜ならびに角結膜の上皮欠損が消失したら、点眼回数を減らしていく。ステロイド全身投与の終了後に、眼表面が十分消炎できていれば、ベタメタゾン点眼を0.1%フルメトロン点眼に変更する。

眼表面の炎症が消失すればステロイド点眼を中止することが望ましいが、軽度の炎症が継続するために、低濃度のステロイド点眼を継続しなければならないことも多い。

## 3. 抗菌薬の点眼

急性期は眼表面の上皮欠損のために感染のリスクが高く、二次感染の防止に努めなければならない。初診時に結膜囊の擦過培養あるいは分泌物(眼脂)の塗抹・培養検査を行い、菌を検出すれば薬剤感受性を考慮して抗菌薬を局所投与する。重篤な眼合併症を伴うStevens-Johnson症候群およびTEN患者では、MRSAあるいはMRSEが検出されることが多いので注意を要する。

## 4. 癒着防止

急性期に瞼球癒着が進行し放置すると、器質的癒着となる。癒着を生じかけたら、点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剥離することにより、瞼球癒着を予防または軽減する。このような癒着の進行時には消炎が不足している可能性があり、全身および局所の投薬を見直す。

## 5. 遷延性上皮欠損に対する手術治療

急性期の角膜上皮欠損が治らないままに遷延

することがあり、放置しておくとう角膜穿孔を生じ失明につながる。難治性の角膜上皮欠損に対しては、培養粘膜上皮シート移植術が有効である<sup>10)</sup>。

## ◆慢性期

慢性期の治療は眼表面の管理が主体となる。眼科的後遺症としては、角膜表面を結膜組織が被覆したことによる重篤な視力障害、涙液の分泌減少による重度ドライアイ、睫毛根部の変位による睫毛乱生や多重睫毛、瞼球癒着などがある。

### 1. ドライアイの治療

ドライアイに対しては人工涙液の頻回点眼やヒアルロン酸の点眼、レバミピドの点眼を行う。レバミピド点眼液は眼表面のムチンを増やす作用を有し、ドライアイの治療薬として認可されており、Stevens-Johnson症候群患者に対しては消炎効果も認める。また、涙点プラグによる治療も有効である。

### 2. 睫毛乱生に対する治療

睫毛乱生に対しては、それにより眼表面の炎症が惹起されるため、積極的に睫毛の抜去を行う。眼瞼内反ならびに二重睫毛を伴うなど難治な症例では、眼形成専門医と協力して眼瞼の手術を積極的に行うことでしばしば消炎を図ることができる。

### 3. 保菌に対する治療

Stevens-Johnson症候群およびTEN患者ではMRSAやMRSEを保菌することが多い。そのため、眼脂を伴って充血を生じた場合には結膜囊培養を行い、適切な抗菌薬を点眼する。

### 4. 消炎治療

慢性期に軽度の炎症が持続、あるいは再燃を繰り返す場合は、瘢痕性変化が進行するため、低濃度のステロイド点眼により炎症を抑制する。

### 5. 眼表面再建術

Stevens-Johnson症候群およびTEN患者の角膜混濁に対する従来の角膜移植手術は、術後に角膜融解や瘢痕化を生じて予後不良であるた

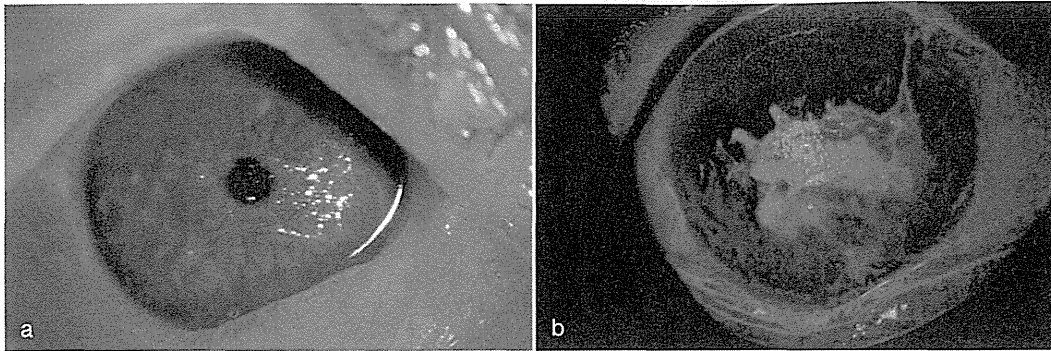


図6 ステロイドパルス療法直後の眼所見  
角膜びらん，偽膜が存在し，重度の結膜炎が持続している．また，鼻側に瞼球癒着も生じている．

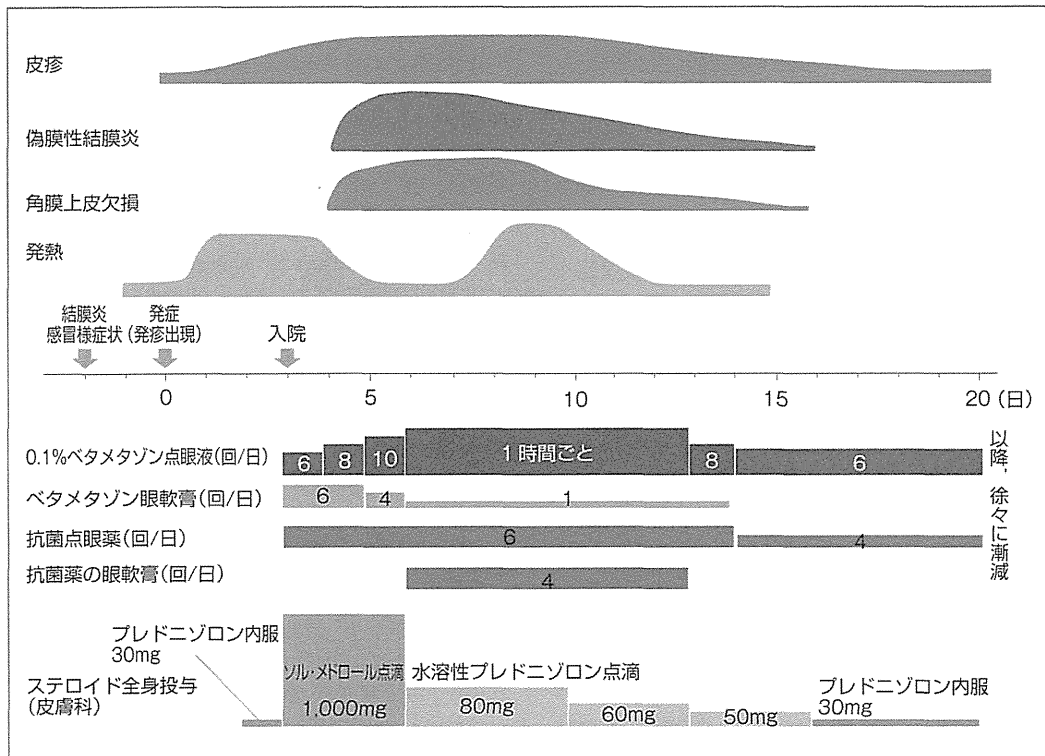


図7 実際の処方  
治療はステロイドパルス療法ならびに眼局所のステロイド点眼が基本である．本症例ではステロイド大量療法にもかかわらず急性結膜炎が重症化したため，眼所見を観察しながら眼局所のベタメタゾン点眼回数を増やした．

め禁忌とされてきた。近年開発された自家培養口腔粘膜上皮シート移植により，最重症の Stevens-Johnson 症候群および TEN 患者が多少なりとも視力を改善できるようになった<sup>11)</sup>。

#### 6. 特殊ハードコンタクトレンズ

海外ではボストンレンズという特殊な強膜支持型の大型ハードレンズ(直径 16~23 mm)を

装用し，眼表面の凹凸を解消することにより，視力を向上させる方法もある。しかし，ボストンレンズは直径が大きく，アジア人や高度癒着眼には装用しにくい。

## STEP 3

## 治療の具体例

[症例] 64 歳, 男性

感冒様症状と発熱を生じ, それに対する抗菌薬ならびに解熱鎮痛薬の服用後に高熱と全身の発疹を生じて Stevens-Johnson 症候群と診断された。初診時(発症後 3 日), 急性充血を認めるものの, 軽度の角膜びらんを認めるのみであったが, 皮疹の悪化に伴い 1~2 日で偽膜ならびに角膜びらんの拡大を認めた(図 6)。初診当日からステロイドパルス療法を行い, ベタメタゾン 1 日 6 回を行っていたが, 眼所見が急速に悪化したため, 眼局所のベタメタゾン点眼を 1 時間ごと(就眠時を除く)に増やした。その結果, 偽膜性結膜炎ならびに角膜上皮びらは速やかに軽快, 治癒した。所見の経過ならびに処方例を図 7 に示す。

本症例ではステロイドパルス療法とベタメタゾン局所投与にもかかわらず眼所見が重症化した。毎日眼所見を観察しながら, 眼局所のベタメタゾン点眼回数を増やすなど適切な治療を行うことができたため, 眼後遺症としてはドライアイを残すのみであった。しかし, 十分に眼表面の消炎ができなかった場合は, 角膜上皮幹細胞の消失を生じ, 重篤な視力障害が残りえたと考えられる。

[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) 外園千恵: SJS と TEN の眼合併症. 玉置邦彦

(総編): 最新皮膚科学体系 2008-2009. 中山書店, pp 182-188, 2008

- 2) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T et al: Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 147: 1004-1011, 2009
- 3) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N et al: Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 116: 685-690, 2009
- 4) Ueta M, Sotozono C, Nakano M et al: Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome identified by means of a genome-wide association study. *J Allergy Clin Immunol* 126: 1218-1225, 2010
- 5) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T et al: Toll-like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 91: 962-965, 2007
- 6) Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K et al: Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol* 129: 1413-1416, 2012
- 7) Ueta M, Kinoshita S: Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Prog Retin Eye Res* 31: 551-575, 2012
- 8) Sotozono C, Inagaki K, Fujita A et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections in the cornea. *Cornea* 21: S94-S101, 2002
- 9) Yagi T, Sotozono C, Tanaka M et al: Cytokine storm arising on the ocular surface in a patient with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 95: 1030-1031, 2011
- 10) 木下 茂・小泉範子・外園千恵・他: 角膜疾患の未来医療. *日眼会誌* 114: 161-201, 2010
- 11) Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T et al: Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology* 120: 193-200, 2013

《医原性皮膚症状を知る》

### 3 薬剤性過敏症症候群

狩野 葉子\*

ポイント

- 薬剤性過敏症症候群は薬剤を長期に内服した後に出現する重症の薬疹である。
- 抗けいれん薬や高尿酸血症治療薬などのある特定の薬剤摂取により発症する。
- 全身性の紅斑、顔面の発赤・腫脹、高熱、リンパ節腫大などの臨床的所見が出現する。
- 好酸球増多あるいは異型リンパ球出現を伴う白血球増多や肝障害が検出される。
- 経過中にヒトヘルペスウイルス6の再活性化が認められる。

キーワード 薬剤性過敏症症候群、薬疹、ヒトヘルペスウイルス6、ウイルス再活性化、抗けいれん薬、肝障害

\* 杏林大学医学部皮膚科

重症薬疹は全身症状を出現し、時に致死的になる疾患群であり、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。このなかで DIHS は薬剤アレルギーとヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus 6 : HHV-6) が複合した病態によりもたらされる疾患である<sup>1)</sup>。本邦では 2005 年に厚生労働省研究班により HHV-6 の再活性化を含めた診断基準が作成され、この疾患概念が確立した。正確な発症頻度は不明であるが SJS や TEN などより DIHS の発症頻度は高い。DIHS という疾患概念は欧米では drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) とよばれている。DIHS と異なり DRESS では HHV-6 の再活性化に言及しない点で、軽症のものも含まれている。

#### ●原因薬剤の内服歴から 診断へのアプローチ

SJS や TEN はさまざまな薬剤により発症するが、DIHS はある特定の薬剤を 2 週間以上摂取した後に発症する。その薬剤としてはカルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインなどの抗けいれん薬や高尿酸血症治療薬のアロプリノールなどが含まれる<sup>2)</sup>。ミノサイクリンも原因薬となるが本邦での発症頻度は欧米に比べて低い。サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルホン、スルフアメトキサゾール-トリメトプリム抗菌薬による発症もある (表 1)。C 型慢性肝炎の新たな治療薬であるテラプレビルによる DIHS の発症例の報告もある。しかし、治療がテラプレビル、ペグインターフェロン、リバビリンの 3 剤併用療法であることや、しばしば経過中にアロプリノールが使用されていることがあるため、原因薬の確定が困難な場合も多い。Roujeau らの集計では上記 3 剤併用患者の 56% に発疹が出現し、DRESS 確実例は 1 例、DRESS が強く疑われる例が 2 例、DRESS が疑われる例が 8 例であったと報告して

表 1 薬剤性過敏症候群の原因薬

抗けいれん薬
カルバマゼピン
フェノバルビタール
フェニトイン
ゾニサミド
ラモトリギン
高尿酸血症治療薬
アロプリノール
その他
サラゾスルファピリジン
ジアフェニルスルホン
スルファメトキサゾール-トリメトプリム合剤
メキシレチン
ミノサイクリン
アバカビル
テラプレビル (?)

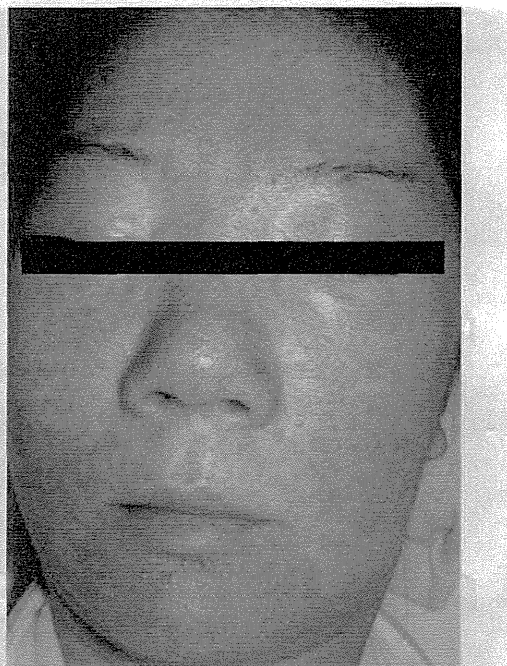


図 顔面の皮疹：顔面全体の発赤と腫脹  
(平原和久：薬剤性過敏症候群 対症療法のみで軽快したDIHS。池澤善郎，相原道子 編：薬疹のすべて。—エキスパートにまなぶ診療の実際。南光堂，東京，pp144-148，2008<sup>4)</sup>より引用)

いる<sup>3)</sup>。また、近年ラモトリギンの適応疾患が拡大されたことにより内服患者がふえ、DIHS症例が増加している。投与方法が遵守されていない症例での発症が多い傾向にあり、検査所見などにおいてDIHSの典型的な特徴を呈さない症例も多いようである。

原因薬剤が見つからない場合には職業的背景にも留意する必要がある。半導体産業などで金属洗浄やクリーニングに、また、ゴム、油脂、プラスチックなどの溶剤として広く使用されているtrichloroethyleneに曝露することにより、DIHSと同様の臨床像が出現し、HHV-6の再活性化も認められることが明らかになっている。

DIHSという薬疹の臨床病型との関連を指摘するものではないが、いくつかのDIHSの原因薬剤でHLAとの関連が報告されている。本邦ではDIHSを含むカルバマゼピンによる薬疹患者にHLA-A\*3101が有意な相関が見いだされ、また、HLA-B\*5801はDIHSを含むアロプリノールの薬疹患者で有意に検出されている。

●特徴的な臨床症状をとらえる

DIHSの臨床症状は原因薬摂取後、2週間以上

経ってから出現し、大部分で発熱が先行する。数日後に、顔面、前胸部の紅斑が出現する。顔面の所見は特徴的で全体が発赤し、全体が浮腫性に腫脹する。特に眼瞼の浮腫が顕著で、眼囲は蒼白になる(図)<sup>4)</sup>。これらの所見は原因薬中止後数日してピークとなることが多く、このために薬疹を否定してしまう場合があるので注意する必要がある。初期の体幹の紅斑は徐々に拡大融合してびまん性の紅斑となる。やや遅れて下肢では紅斑のなかに紫斑を混じてくる。粘膜疹は通常みられない。頸部～下顎部、腋窩などの表在リンパ節の腫大が認められ、これらのリンパ節には時に圧痛がある。原因薬剤のなかではフェニトイン、ミノサイクリンなどが顕著な肝障害を呈し、肝腫大を呈する。また、腎障害はアロプリノールによるDIHSで好発し、リンパ節の顕著な腫大はフェノバルビタールによるDIHSで出現しやすい<sup>2)</sup>。

このように臨床的に高熱、全身性の紅斑、リンパ節腫大などの所見を呈してくるため、初診時に

表 2 薬剤性過敏症候群の診断基準

1. 概念
高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。
2. 主要所見
① 限られた医薬品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 原因医薬品中止後も2週間以上遷延する。
③ 38℃以上の発熱
④ 肝機能障害
⑤ 血液学的異常：a, b, cのうち1つ以上
a. 白血球増多 (11,000/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 (1,500/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すべて
非典型DIHS：①～⑤すべて、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。

は伝染性単核球症、麻疹、風疹との鑑別が必要である。薬剤摂取歴、麻疹・風疹の既往歴、ワクチン接種歴などを的確に聴取し、顔面の顕著な浮腫と眼囲が蒼白する所見へ注目することが、診断へのアプローチとなる。

### ●病態のとりえ方

DIHSは主としてTリンパ球が重要な役割を担う疾患であり、エフェクターT細胞と制御性T細胞のバランスの破壊が病態形成に関与していると考えられる。DIHSの急性期には正常な機能を有する制御性T細胞が増加し、エフェクターT細胞の機能が抑制されるために、発症の遷延やウイルスの再活性化が引き起こされると考えられる。また、回復期にはエフェクターT細胞の機能的な傷害が検出されており、自己免疫疾患の発症に関与している可能性がある<sup>5)</sup>。

### ●診断基準の概説と検査所見の特徴

7つの項目からなるDIHSの診断基準が作成されている(表2)。①医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑、②原因医薬品中止後も2週間以上遷延、③38℃以上の持続する発熱、④肝機能障害、⑤血液学的異常、⑥リンパ節腫脹、⑦HHV-6再活性化である。

肝機能障害は通常ALT優位な上昇が認められ、発症からやや遅れて出現することもある。時にγ-GTPやALPの上昇も認められる。腎障害では、interstitial nephritisやgranulomatous necrotizing angiitisが認められる。血液学的異常については、白血球増多(11,000/mm<sup>3</sup>以上)、異型リンパ球の出現(5%以上)、好酸球増多(1,500/mm<sup>3</sup>)が検出される。異型リンパ球の出現や好酸球増多は発症からやや遅れて検出されることもある。また、白血球数増加がみられる以前に、白血球数の低下が先行してみられることもある。DIHSでみられるこのような肝障害や異型リンパ球の出現は前述した伝染性単核球症、麻疹、風疹でも認められる検査所見で、初期診断を困難にする所見でもある。リンパ球はCD4<sup>+</sup>T細胞が増加する場合とCD8<sup>+</sup>T細胞が増加する場合がある。また、CD19<sup>+</sup>B細胞は著明に減少する。発症初期には血清免疫グロブリン(IgG)の顕著な低下が検出される。HHV-6の再活性化は①～⑥を有する大部分の症例で検出される<sup>6)</sup>。再活性化はペア血清で抗HHV-6IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇が検出されることを示している。この7項目を満たした場合は典型DIHS、①～⑤項目を満たした場合は非典型DIHSと診断する。

原因薬の確定には薬剤添加リンパ球刺激試験(drug lymphocyte stimulation test: DLST)を行う。DIHSでは発症2～3週間以内にDLSTを施行すると偽陰性を示すが、発症後4週間以降から陽性所見が得られ、しばらく持続する。経過中に投与されたまったく構造の異なる薬剤でもDLSTは陽性を呈することがあるのでその評価には注意を要する。

表 3 薬剤性過敏症候群の経過中に出現する臓器障害

血液学的異常
肝障害
腎障害
辺縁系脳炎 (脳症)
間質性肺炎
腸炎 (消化管出血)
皮膚潰瘍
心筋炎
甲状腺炎

●経過中に認められる臓器障害に注意する

DIHS では経過中に発熱、紅斑性の発疹、肝障害、腎障害などが再燃するとともに多彩な臓器障害も認められる。辺縁系脳炎、SIADH、間質性肺炎、血液学的異常、腸炎 (消化管出血)、皮膚潰瘍、口唇ヘルペス、帯状疱疹などがある (表 3)。これらは DIHS 経過中に HHV-6 に限らず Epstein Barr ウイルス、サイトメガロウイルス (CMV)、単純ヘルペスウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルスなどのさまざまなヘルペスウイルスが再活性化することに関連していると考えられる。発症 2 週目頃にけいれん発作や記憶障害などの症状で辺縁系脳炎が発症したり、発症 5~7 週目に CMV の再活性化により突然に腹痛や消化管出血をきたして緊急内視鏡的処置を要する場合もある。また、心筋炎が発症することも知られており、致死的になることがある。皮膚においては帯状疱疹が発症から半年以内に出現しやすい。

また、DIHS が軽快した後、劇症 1 型糖尿病や自己免疫性甲状腺炎、エリテマトーデス、強皮症

様皮膚病変、脱毛などの自己免疫的な背景を有する疾患を発症することがある。

まとめ

DIHS は投与した薬剤を契機に生じてくる医原性の疾患で、通常の薬疹と異なり経過中に臓器障害が認められ、重篤になることもある。高熱と全身性の紅斑、肝障害、白血球増加などを認めたときには内服している薬剤を確実に把握して、まず DIHS を疑ってみることが大切である。

文献

- 1) Shiohara T, Inaoka M, Kano Y : Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) : a reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 55 : 1-8, 2006
- 2) Kano Y, Shiohara T : The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 29 : 481-501, 2009.
- 3) Roujeau JC, Mockenhaupt M, Tahan SR, et al. : Telaprevir-related dermatitis. *Arch Dermatol*. 2012 Nov 19 : 1-7. doi : 10.1001/jamadermatol.2013.938. [Epub ahead of print], PMID : 23165801
- 4) 平原和久 : 薬剤性過敏症候群 対症療法のみで軽快した DIHS. 池澤善郎, 相原道子 編 : 薬疹のすべて—エキスパートにまなぶ診療の実際. 南光堂, 東京, pp144-148, 2008
- 5) Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, et al. : Drug-induced hypersensitivity syndrome : recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy* 97 : 122-138, 2012
- 6) 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



## 特集II 重症薬疹の診断と治療

# 薬剤性過敏症症候群の治療\*

狩野 葉子\*\*

**Key Words:** corticosteroid, drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), human herpesvirus 6 (HHV-6), treatment

### はじめに

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS) は, Stevens-Johnson症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN), 急性汎発性発疹性膿疱症などとともに重症薬疹に位置づけられる疾患である。これらの中でDIHSは他の臨床病型と異なり, 薬剤アレルギーだけでなく経過中にウイルスの再活性化が生じ, 多彩な臓器障害をもたらすという特徴がある。このため治療に難渋する場合も少なくない。本稿では, DIHSの特徴と現在厚生労働省の重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班で作成中の治療指針案に基づいて述べる。

### DIHSの原因薬剤

DIHSではある特定の薬剤を2週間以上摂取した後に発症する。カルバマゼピン, フェノバルビタール, フェニトイン, ゾニサミドなどの抗けいれん薬や高尿酸血症治療薬のアロプリノールなどによる発症が多い<sup>1)</sup>。サラゾスルファピリジンやメキシレチンによる発症もある。新しいC型慢性肝炎治療薬であるテラプレビルによる

DIHSの発症例も報告されている<sup>2)</sup>。しかし, テラプレビルは, ペグインターフェロン, リバビリントとの3剤併用で使用される薬剤であり, 経過中にアロプリノールが投与された場合には, 原因薬の確定が困難となる。また近年, ラモトリギンの適応疾患が拡大されたことに伴って内服患者が増加し, DIHS症例 (DIHS類似症例) が増加している。投与方法が遵守されていない症例での発症が多い傾向にある。

DIHSという薬疹の臨床病型との関連を指摘するものではないが, 一部のDIHSの原因薬剤でHLAとの関連が報告されている。本邦ではDIHSを含むカルバマゼピンによる薬疹患者にHLA-A\*3101が有意な相関が見出された<sup>3)</sup>。このため, カルバマゼピン投薬前に患者のHLAを検査してHLA-A\*3101保有者にはカルバマゼピンの投薬をせずに薬疹の発症を回避しようとする臨床研究が開始されている。また, HLA-B\*5801はDIHSを含むアロプリノールによる薬疹患者で有意な相関が検出されている<sup>4)</sup>。

原因薬の確定には薬剤添加リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test; DLST) を行う。DIHSでは発症早期にDLSTを施行すると偽陰性を示すが, 発症約1か月後から陽性所見が得られ, しばらく持続する。経過中に投与されたまったく構造の異なる薬剤でもDLSTは陽性を呈することがあるのでその評価には注意する。

\* Treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome.

\*\* Yoko KANO, M.D., Ph.D.: 杏林大学医学部皮膚科学教室 (〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2); Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Tokyo 181-8611, JAPAN

表 1 DIHSでみられる臓器障害

辺縁系脳炎
肺炎
消化管出血/腸炎
胸水貯留
心筋炎
血液疾患(顆粒球減少症, 血球貪食症候群)
劇症 1 型糖尿病

### DIHSの診断

7つの項目からなるDIHSの診断基準が作成されている<sup>5)</sup>。①医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑、②原因医薬品中止後も2週間以上遷延、③38℃以上の持続する発熱、④肝機能障害、⑤血液学的異常、⑥リンパ節腫脹、⑦ヒトヘルペスウイルス6(human herpesvirus 6; HHV-6)再活性化である<sup>2)</sup>。

発症初期の顔面の発赤と浮腫、眼囲が蒼白になる所見はDIHSの特徴である。また、鼻翼から口囲にかけて、痂皮や小膿疱も認められる。これらの所見は原因薬中止後数日してピークとなる。体幹の紅斑は麻疹・風疹に類似する場合と爪甲大〜クルミ大紅斑ではじまる場合があり、これらは徐々に拡大し融合する。肝機能障害は発症からやや遅れて出現することもある。通常、ALT優位な上昇であるが、ときにγ-GTPやALPの上昇も認められる。血液学的異常については、白血球増多(11,000/mm<sup>3</sup>以上)、異型リンパ球の出現(5%以上)、好酸球増多(1,500/mm<sup>3</sup>)のいずれか1つ以上が検出される必要がある。異型リンパ球の出現や好酸球増多は必ずしも同時に認められるわけではなく、発症からやや遅れて検出されることもある。HHV-6の再活性化についてはペア血清でHHV-6IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇が検出される場合である。この7項目を満たした場合は典型DIHS、①~⑤項目を満たした場合は非典型DIHSと診断される。

### DIHSにおける ウイルス再活性化と臓器障害

DIHSは主としてTリンパ球が重要な役割を担う疾患であり、エフェクターT細胞と制御性T細胞のバランスの崩れが特異な経過に関与していると考えられる。DIHSの急性期には正常な機

表 2 DIHS治療の基本

1. 被疑薬の中止
2. 副腎皮質ステロイド全身療法
  - 1) 初期投与量  
プレドニゾン(0.5~1.0mg/kg/日)を1~2週間(年齢・体重, 基礎疾患, 先行する治療, 臓器障害の程度を考慮)
  - 2) 漸減  
1~2週間ごとに5~10mg/日ずつ減量
  - 3) 再燃時の対応  
症状が軽減するまで同量を維持(血液・生化学検査, ウイルス学的検査結果を考慮)

\*サイトメガロウイルス感染症への対応  
抗ウイルス薬[ガンシクロビル(900~1,800mg/日)など]の投与

能を有する制御性T細胞が増加し、エフェクターT細胞の機能を抑制する。このために、発症の遷延やウイルスの再活性化が生じると推測される<sup>6)</sup>。再活性化するウイルスはHHV-6をはじめとしてEpstein-Barrウイルス、HHV-7、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus; CMV)などである<sup>7)</sup>。ときに単純疱疹ウイルスや水痘-帯状疱疹ウイルスの再活性化も経過中に生じ、口唇ヘルペスや帯状疱疹が出現することがある。一方、経過中に発熱、発疹の再燃とともに肺炎、辺縁系脳炎、消化管出血、心筋炎、血液学的異常、劇症1型糖尿病などのさまざまな臓器障害が認められる(表1)。一部の疾患はヘルペスウイルスの再活性化による感染症として生じる。回復期にはエフェクターT細胞の機能的な傷害が検出されており、このことが続発する自己免疫疾患の発症に関与している可能性がある。

### DIHSの管理と治療

#### 1. 被疑薬の中止

DIHSを疑った場合には、まず、前述した薬剤を含めて被疑薬を中止し、原則として入院させて治療する。患者によってはすべての内服薬を把握していない場合や医師の処方どおりに内服していない場合も多いので、被疑薬の検索には詳細な問診とともに処方医への問い合わせなどが必要である。原因と思われる薬剤の処方医と連絡をとりながら、代替薬の確認をとり、発症時に服用していた薬剤を可能な限り中止することが望まれる。

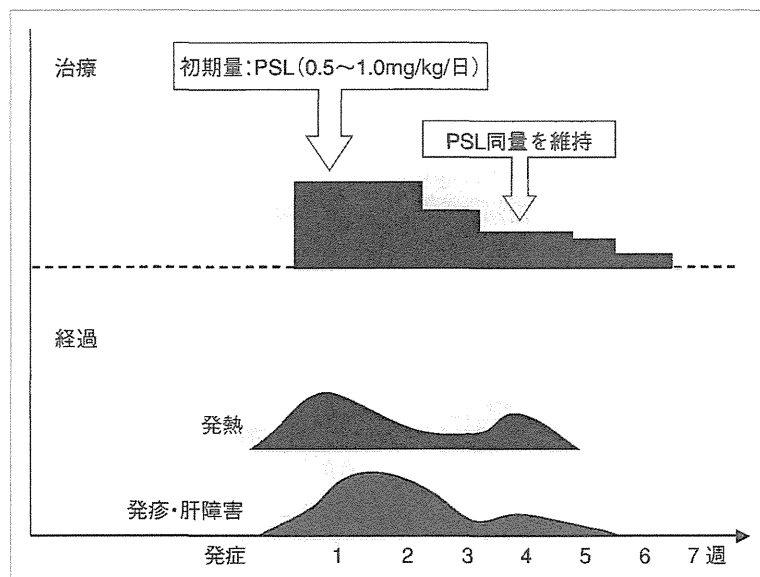


図1 DIHSの経過と治療

PSL: プレドニゾロン

また、経過中に多剤感作をひき起こすことが多いので<sup>8)</sup>、発熱に対するNSAIDs、抗菌薬などの予防的な投与はできる限り避けることが求められる。

## 2. 全身状態の把握

SJSやTENは急激な経過で進展するため、診断後ただちに治療を開始する必要があるが、DIHSではSJSやTENと異なり、発症初期に検査を行い、基礎疾患の状態を把握する若干の時間的猶予がある。このため、治療開始前に肝障害の程度、循環器系疾患の有無、腎機能の状態、過去のウイルス感染症の有無などの情報を得て、患者の持つリスクを把握しておくことが推奨される。

## 3. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

発疹および全身症状に対し効果を期待できる治療法は、副腎皮質ステロイド薬の全身投与である<sup>8)9)</sup>(表2)。特に高齢者、紅皮症状態の場合、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全身性ステロイド治療を開始する。

ステロイド療法の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。プレドニゾロン換算30~70mg/日(または0.5~1 mg/kg/日)で開始することが推奨されている。特に先行する全身性ステロイド

薬の不規則投与がある場合にはやや多めのステロイド量で開始する。この初期量は原則として1~2週間投与する。DIHSでは原因薬中止数日後にしばしば発熱のさらなる上昇、顔面の浮腫や発疹の増悪がみられることがあるため、薬剤中止後ただちにステロイド薬を開始した場合にはステロイド薬の期待した効果が得られないような印象を持つ場合もある。しかし、この時点でただちにステロイド薬を減量せず、初期量を維持することが大切である。この時期の急速な減量は後に続く再燃を招くことが多い。言い換えると発疹(紅斑)の軽快をステロイド減量の目安にしないことである。以後は症状・検査所見の軽快に伴い1~2週間ごとに5~10mg/日ずつ漸減する(図1)。また、再燃を懸念するあまり不必要な長期投与にならないように心がける。

DIHSでは経過中にウイルス再活性化に関連して、発熱、発疹、肝障害などの再燃がしばしば認められる<sup>8)10)</sup>。このような再燃は細菌感染症ととらえられて抗菌薬や消炎解熱薬などの投与が行われることが多いが、このときの薬剤の投与は症状の悪化を招くことが多い。再燃時には、血液・生化学、血清免疫グロブリン値、ヘルペスウイルスの検出などの検査を進めながら、ス

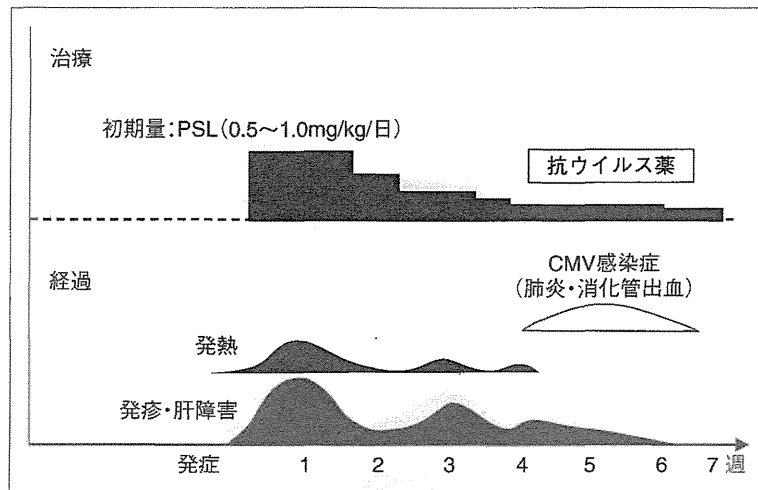


図2 CMV感染症時の対応  
PSL：プレドニゾン，CMV：サイトメガロウイルス

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ことが大切である。DIHSでは薬剤アレルギーとウイルス感染症が併発するため、微細な症状の変化や検査所見の変動を的確に把握して治療を進めていく必要がある。

再燃時の症状が軽減せず、重篤な臓器障害への進展や表皮の壊死性変化・粘膜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を行う。ステロイドパルス療法を施行する場合は、メチルプレドニゾン500~1,000mg/日を3日間投与する。このステロイド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1mg/kg/日を投与し、以後漸減する。

#### 4. その他の治療法

DIHSへのヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法については、さまざまな効果が報告されている。HHV-6やCMV IgG抗体価の高力値のIVIGを0.4g/kg/dayを5日間投与し、3日目で解熱、7日目で皮疹の消退をみた症例の報告がある<sup>11)</sup>。一方、RoujeauらはDIHS(DRESS)に対して初期からIVIG 200mg/kg/dayを5日間連続投与した例を報告している<sup>12)</sup>。彼らの結果では投与した6例中5例に倦怠感、高血圧、肺塞栓などの副作用が出現したため、その後、全身性ステロイド療法に変更している。

厚生労働省の調査研究班ではIVIG療法については、ステロイドの全身療法が基本ではあるが、

重症例に、IVIG療法を追加する場合もあると位置づけ、5~20g/日、3~5日間を1サイクルとしての投与を提示している。

表皮の壊死性変化・粘膜などが出しSJS/TEN様の臨床を呈するDIHSやSJS/TENとのオーバーラップDIHS症例の場合には血漿交換療法を考慮してもよい。

#### 5. DIHS経過中のCMV感染症への対応と治療

DIHSの発症5~7週目にしばしばCMVの再活性化が認められ、CMV感染症が発症することがある。臨床症状として発熱、腸炎(消化管出血)、皮膚潰瘍、肺炎、肝障害などが出現する。特に消化管出血は突然に発症し、緊急処置を要する場合がある。また、CMV皮膚潰瘍は上背部に好発し、発症初期は紅色の丘疹で、その後中央が潰瘍化してクレーター状になる。この発疹は臨床的に特徴があるので、CMV感染症を疑うことができる。CMV感染症は高齢者に高頻度に発現し、ステロイド治療薬を漸減したときに出現する傾向がある<sup>13)</sup>。

CMV再活性化の把握は血液中の抗原血症を検出する方法と白血球中のウイルスDNAを検出する方法がある。抗原血症の有無は短時間で結果が得られるので有用である。また、CMVの再活性化時期には血小板数が減少する 경우가多く、発症5~7週目頃に血小板数が減少した場合にはCMVの再活性化を疑う。CMV感染症では抗ウイ

ルス薬〔ガンシクロビル(900~1,800mg/日)など〕を投与する。原則として抗ウイルス薬はCMVの抗原血症が陰性化するまで継続することが推奨されている(図2)。また、抗ウイルス薬とIVIGを併用する場合もある。

DIHSの経過中に出現してくるCMV感染症については、acquired immune deficiency syndrome(AIDS)への強力な抗ウイルス薬の投与後生じる免疫再構築症候群(immune reconstitution syndrome ; IRS)と同様の病態としてとらえることも可能である<sup>14)</sup>。すなわち、免疫不全状態が一時的に回復する時期に一致して、潜伏していた病原体に対する免疫反応が高まり、炎症症状として発現すると推測される。このことからステロイド全身投与の減量はゆっくりと行うことが大切である。

### DIHSの転帰

近年、DIHSが回復して数か月~数年経過してからさまざまな疾患が発症することが報告されてきている<sup>15)~17)</sup>。その疾患としては脱毛、劇症1型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、エリテマトーデス、強皮症様皮膚病変などの自己免疫疾患が多い。また、回復後に抗核抗体、抗甲状腺抗体などの自己抗体もしばしば検出されている。驚くことに、これらの自己免疫状態は、ステロイド薬を使用しないで補液などで対症的治療で回復した症例に多い傾向が認められている<sup>17)</sup>。今後、DIHSでは長期にわたり経過をみていく必要がある。

### おわりに

DIHSは薬剤、Tリンパ球・単球、ウイルスが複雑に関与しあって形成される病態である。このため、軽微な臨床症状の変化や検査所見の変動に十分に注意してステロイド薬を投与し、漸減を行っていく必要がある。また、DIHS回復後も長期的な経過観察を行うことにより、自己免疫疾患の発症機序の解明に一步近づく可能性がある。

### 文 献

1) Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) : a reaction induced

by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006 ; 55 : 1.

- 2) Roujeau JC, Mockenhaupt M, Tahan SR, et al. Telaprevir-related dermatitis. *Arch Dermatol* 2012 Nov 19 ; 1-7. doi : 10.1001/jamadermatol.2013.938. [Epub ahead of print].
- 3) Ozeki T, Mushirola T, Yowang A, 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* 2011 ; 20 : 1034.
- 4) Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, et al. Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B\*58:01: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012 ; 27 : 447.
- 5) 橋本公二. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(重症多形滲出性紅斑(急性期)を含む)の画期的治療法に関する研究. 平成16年度~18年度 総合研究報告書. 2007. p. 3.
- 6) 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* 2009 ; 182 : 8071.
- 7) 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* 2006 ; 155 : 301.
- 8) Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome : recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy* 2012 ; 97 : 122.
- 9) Wei CH, Chung-Yee Hiu R, Chang CJ, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol* 2011 ; 21 : 930.
- 10) 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* 2007 ; 157 : 934.
- 11) Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H. High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012 ; 92 : 100.
- 12) Joly P, Janela B, Tetart F, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012 ; 148 : 543.
- 13) Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T. Cytomegalovirus disease during the course of severe drug eruptions : report of two cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2009 ; 145 : 1030.
- 14) Shiohara T, Kurata M, Mizukawa Y, Kano Y. Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruption and those under immunosuppressive therapy. *Allergol Int* 2010 ; 59 : 333.
- 15) Brown RJ, Rother KI, Artman H, et al. Minocycline-induced drug hypersensitivity syndrome followed by multiple autoimmune sequelae. *Arch Dermatol* 2009 ; 145 : 63.
- 16) Onuma H, Tohyama M, Imagawa A, et al. High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : E2277.
- 17) Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2012 Nov 19. pii : S0190-9622 (12)01144-9. doi : 10.1016/j.jaad.2012.10.017. [Epub ahead of print].

\* \* \*

# HHV-6A and HHV-6B in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Vincent Descamps<sup>a</sup>, Mikoko Tohyama<sup>b</sup>, Yoko Kano<sup>c</sup>, and Tetsuo Shiohara<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hôpital Bichat, Université Paris-Diderot, Paris, France; <sup>b</sup>Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Toon-city, Ehime, Japan; <sup>c</sup>Kyorin University School of Medicine, Shinkawa Mitaka, Tokyo, Japan

## INTRODUCTION

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) are severe adverse drug reactions characterized by skin rashes, fever, leukocytosis with eosinophilia and/or atypical lymphocytosis, lymph node enlargement, and liver dysfunction. Various terms have been used to refer to these syndromes based on the generic names of the culprit drugs, such as allopurinol hypersensitivity syndrome, phenytoin syndrome, and dapsone syndrome. It was then demonstrated that there is an association between this drug reaction and human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation. It has been recently shown that not only HHV-6 but also various herpesviruses reactivate during the course of this disease. This chapter focuses on the clinical manifestations, herpesvirus reactivations, and pathophysiology of DIHS/DRESS.

## DIHS/DRESS DEFINED

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) are life-threatening multiorgan system reactions caused by a limited number of drugs.<sup>1-3</sup> DRESS is characterized

**TABLE 11.1** Diagnostic Criteria for DIHS Established by a Japanese Consensus Group

1. Maculopapular rash developed >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)<sup>a</sup>
5. Leukocyte abnormalities (at least one present)
  - a. Leukocytosis (>11 × 10<sup>9</sup>/L)
  - b. Atypical lymphocytosis (>5%)
  - c. Eosinophilia (>1.5 × 10<sup>9</sup>/L)
6. Lymphadenopathy
7. HHV-6 reactivation

<sup>a</sup>This can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.

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

**Source:** Picard D et al. *Sci Transl Med* 2010; 2: 46–62. With permission.

by the association of fever, rash, and lymphadenopathies and involvement of internal organs, including hepatitis, pneumonitis, renal failure, myocarditis, encephalitis, pancreatitis, or hemophagocytic syndrome. These manifestations are associated with hematological abnormalities, including lymphocytosis with atypical lymphocytes, and eosinophilia.

The acronym DRESS was proposed by Roujeau et al. in 1996 to encompass the principal manifestations of this syndrome and its clinical presentations. In 2006, the Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR) included the reactivation of HHV-6 in a set of criteria for diagnosis of this syndrome (Table 11.1), termed drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS).<sup>2</sup> The RegiSCAR group, a scientific network of people interested in severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs), proposed another set of criteria that may be used for a retrospective diagnosis of DRESS.<sup>3,4</sup>

Among other cutaneous drug adverse reactions, DIHS/DRESS is clinically characterized by (1) a long delay between the first drug intake and development of the reaction (2 weeks to 3 months); (2) a limited number of culprit drugs; (3) an unexplained cross-reactivity to multiple drugs with different structures; (4) a paradoxical deterioration of clinical symptoms after withdrawal of the causative drug; and (5) a long duration of the syndrome (more than 2 weeks) with some flare-ups even though the causative drug has been stopped.<sup>2,3</sup> One of the major characteristics is its association with a sequential reactivation of human herpesviruses, especially HHV-6 before and during the course of this syndrome.<sup>5,6</sup>



## EPIDEMIOLOGY

The incidence of DIHS/DRESS is estimated to be one case among 1,000 to 10,000 drug exposures for certain causative drugs.<sup>7</sup> This severe adverse reaction is much more frequent than Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), which has an incidence of 1.2 to 6 cases per 1,000,000 person-years. DIHS and DRESS are life-threatening syndromes with a mortality rate of 10 to 20%. In most cases they cannot be predicted. Common drugs associated with DIHS/DRESS include allopurinol, aromatic anticonvulsants (carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital), sodium valproate, mexiletine, minocycline, sulfones, and sulfonamides.<sup>8</sup>

Genetic factors have been suggested to contribute to the development of DIHS/DRESS. Genetic predisposition is supported by the association of certain human leukocyte antigen (HLA) molecules with DIHS/DRESS induced by certain drugs.<sup>9</sup> These associations are often observed in only some populations or ethnicities. For instance, in Japan, the allele frequency of HLA-B\*1301 was much higher in patients with DIHS induced by aromatic amine anticonvulsants (15.4%) than that reported in the general Japanese population (1.3%). The allele HLA-B\*5801 was associated with DIHS/DRESS in the Han Chinese (Taiwan) population. Abacavir-induced hypersensitivity was associated with the presence of HLA-B\*5701, but 45% of patients with this allele do not develop the hypersensitivity syndrome. Interestingly, the sensitivity and specificity of this association have been demonstrated across ethnicities. Today, HLA-B\*5701 screening before prescribing abacavir is required. Elucidation of associations between genetic background and drug-induced DIHS/DRESS, such as has occurred for abacavir, will provide the ability to predict the potential development of this drug adverse syndrome. Genetic susceptibility probably accounts for many aspects of DIHS/DRESS pathophysiology, pharmacogenomics, and genetic control for human herpesvirus reactivation and antiviral immune response.

## DIHS/DRESS PATHOPHYSIOLOGY

DIHS and DRESS are considered to be models of severe drug hypersensitivity reactions. Their pathophysiology remains incompletely elucidated.<sup>10</sup> Today, their pathophysiology must take into account several well-described characteristics:

- Reactivations of human herpesviruses have been demonstrated to be the hallmark of DIHS/DRESS. There is an accumulating body of evidence that suggests that some herpesviruses, especially HHV-6, contribute to its pathogenesis.<sup>11–13</sup> These viruses reactivate sequentially in DIHS/DRESS, as has been observed in transplant recipients, but the mechanism that induces herpesvirus reactivation is not yet understood.
- A limited number of drugs are associated with DIHS/DRESS, suggesting some specific characteristics of these drugs; they do not have structural homologies but may have cross-reactivities.<sup>2,3</sup>

- Some drugs associated with DIHS/DRESS may increase *in vitro* replication of HHV-6 and Epstein–Barr virus (EBV), suggesting a possible direct action of these drugs in the epigenetic control of herpesviruses biology.<sup>14</sup>
- A limited number of patients will experience DIHS/DRESS, suggesting an immunogenetic predisposing background.
- The T-cell immune response is largely directed toward herpesvirus antigens. In a series of 40 patients, EBV-specific CD8+ were overrepresented, with up to 21% of total cytotoxic T cells (compared to <0.1% in controls). The severity of DIHS/DRESS was principally related to both the severity of the antiviral immune response and the level of production of TH1 cytokines (interferon gamma, interleukin-2, TNF- $\alpha$ ).<sup>6</sup> Flare-ups have been correlated with sequential herpesvirus reactivation.
- The T-cell immune response may encompass an immune response to the drug itself. The results of patch tests and the lymphocyte transformation test (LTT) with the causative drugs indicate that drug-specific T cells play a role in this syndrome.<sup>10</sup>
- The drug hypersensitivity reactions have been attributed to drug interaction with HLA molecules. Recent data have demonstrated that small molecule drugs may bind within the antigen binding cleft of the HLA molecule in a manner that alters the repertoire of HLA-bound peptides.<sup>15</sup>
- Dramatic expansions of functional regulatory T (Treg) cells are observed in the acute phase of DIHS/DRESS, whereas a gradual loss of Treg function occurs after resolution. In addition, a profound decrease in B cells and hypogammaglobulinemia is observed at the onset of DIHS/DRESS.<sup>16</sup>

Numerous theories have been proposed, but we propose the following likely scenario:

1. Before the first clinical manifestations of the syndrome, DIHS/DRESS-associated drugs induce a reactivation of some herpesviruses. The mechanism of this transition from herpesvirus latency to reactivation is not clear; causative drugs may act directly on epigenetic control of herpesvirus latency and may induce a state of immunosuppression.
2. A dramatic expansion of Treg may be one consequence of T-cell infection after HHV-6 reactivation. T cells and dendritic cells are the targets of HHV-6 infection. Expanded Treg cell populations might serve to prevent the activation and expansion of antiviral T cells and to decrease the number of B cells.<sup>15</sup>
3. The first manifestations of DIHS/DRESS, including fever, pharyngitis, cervical lymphadenopathy, general malaise, and atypical lymphocytes, are similar to those of a severe viral infection because they are the consequence of the strong herpesvirus reactivation.<sup>17</sup>
4. Severe manifestations of DIHS/DRESS with internal organ involvement are the consequence of an immune response against viral antigens.<sup>6</sup> Discontinuation of the drugs may increase clinical manifestations by

restoring the immune response. This strong antiviral immune response may explain why, in the early phases of DIHS/DRESS, the herpesvirus genome may not be detected. This may be considered to be equivalent to a viral-associated immune reconstitution syndrome.<sup>10</sup>

5. This strong immune response is favored by the presence of the drug or its metabolites. As demonstrated with abacavir, drug molecules may interact within the HLA binding site and modify the human leukocyte antigen (HLA) repertoire.<sup>16</sup> This interaction has dramatic consequences for the recognition of some peptides by T cells, as demonstrated for abacavir and HLA-B\*5701. The immune response to viral peptide and self antigens might be increased.
6. Strong antiviral reactions are also probably conditioned by an immunogenetic background (HLA genotype, cytokine polymorphisms).
7. A bystander anti drug immune response may develop, but in another scenario this “drug allergy” is responsible for the initial symptoms and herpesvirus reactivation.
8. Herpesviruses may cooperate, as observed in transplant recipients, in sequential herpesvirus reactivation.<sup>10</sup>
9. A decrease in the Treg suppressive effect increases susceptibility to the development of autoimmune disorders. Cross-mimicking immune responses with viral antigen and self antigens may be responsible for the development of autoimmune disorders (e.g., thyroiditis, pancreatitis, lupus, GVH-like manifestations).<sup>10,18</sup>

This pathophysiology explains why corticosteroids are the mainstay of DIHS/DRESS treatment because they control the immune response, but a rapid reduction in corticosteroid dose is associated with flare-up of the disease. It remains to be determined whether or not an antiviral treatment in association with corticosteroids would be beneficial from the viewpoint of long-term control of the disease outcome and sequelae.

## CLINICAL FEATURES AND LABORATORY FINDINGS

### Initial Findings

DIHS/DRESS typically develops 2 to 6 weeks after the initiation of drug administration.<sup>1,2</sup> The initial signs and symptoms are fever, general fatigue, and cutaneous eruptions. Additionally, lymphadenopathy and internal organ involvement such as hepatitis, renal dysfunction, and pulmonary disease develop. Hematological abnormalities, including leukocytosis, atypical lymphocytosis, and eosinophilia, also occur to varying degrees. The individual symptoms are not specific and may suggest other diseases, such as viral infection. High fever is the most common clinical sign, as with other severe adverse drug reactions, including Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Despite discontinuation of the causative drugs, the elevated body temperature does not return to baseline levels.



FIGURE 11.1 Generalized maculopapular rash.

The skin manifestations of DIHS/DRESS include a maculopapular rash (Figure 11.1), erythema multiforme-like eruption, pustular eruption, and erythroderma. A purpuric rash is often observed, especially in the legs (Figure 11.2).<sup>19,20</sup> Oral mucosal involvement may be observed to a lesser extent; however, skin rashes rarely progress to Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with mucosal involvement.<sup>21</sup> Thus, it is difficult to diagnose DIHS/DRESS based on the skin rash type; nevertheless, facial eruption with edema and perinasal/perioral infiltrated red papules may provide important clues to the diagnosis of DIHS/DRESS (Figure 11.3).<sup>1,19,20,22</sup>

Lymphadenopathy is usually observed in the cervical region and is painful. In some cases, generalized lymphadenopathy is confirmed on physical examination or by computed tomography. Lymphadenopathy is generally resolved before the detection of HHV-6 reactivation.

Liver involvement is common (>80%).<sup>20,23</sup> Hepatomegaly may be found on physical examination, and serum liver transaminase levels are increased due to hepatocellular damage. A marked increase in serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, with variable increases in  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase, are detected.<sup>10</sup> Cholestatic hepatitis and hyperbilirubinemia are observed at a low frequency. Hepatitis sometimes precedes the development of a fever and skin rash.

Renal involvement occurs less often than hepatitis. Serum creatinine and urea are increased, and creatinine clearance is decreased. In patients with underlying renal impairment, the dysfunction sometimes progresses to acute