

## 多剤感作とマイコプラズマ肺炎に着目した重症薬疹の危険因子の検討

分担研究者 青山裕美 川崎医科大学皮膚科 教授

### 研究要旨

Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)を含む薬剤性皮膚障害は単一の薬剤やその誘導体に対する 4 型アレルギーで発症する。多剤感作症候群(MDHS)は複数薬剤に感作を基礎に発症する薬剤アレルギーで、SJS,TEN や薬剤過敏症症候群(DiHS)に合併する報告があるが、多剤感作を生じる機序は解明されていない。今回われわれは、文献報告例を対象に調査を行いマイコプラズマ肺炎が MDHS のリスクファクターになることを見いだした。今後、重症薬疹の発症予防や、発症病態解明に役立つと期待できる。

#### A. 研究目的

多剤感作症候群(MDHS)は、稀ではあるが薬剤を中止しても重症化する可能性があり、多剤感作(MDH)を誘導する要因を明らかにすることは重症薬疹の病態解明における重要な課題である。今回われわれは、マイコプラズマ(MP)肺炎を合併した MDHS 症例を経験した。MP 感染症が制御性 T 細胞の機能を低下を介して MDHS を誘導している可能性があり、文献的に調査を行い MDHS 発症のリスクファクターを検討した。

#### B. 方法 (倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、川崎医科大学倫理委員会にて「感染症を伴う急性発疹症/薬疹症例の T 細胞解析」という研究課題名で許可(承認番号 No. 2290-2)を得た。試料提供者からは本委員会で検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

#### C. 症例

49 歳女性 薬剤アレルギーの既往なし  
口唇にびらんをとともう紅斑丘疹型薬疹を主訴に SJS を疑われて紹介された。10 日前から呼吸器症状と発熱に対してロキソ

ロフェンとガレノキサシンを内服していた。4 日目に全身に播種性紅斑が出現した。現症 全身に播種性紅斑と口唇粘膜の浅いびらんがみられた。眼球結膜異常なし。臨床検査所見 白血球 2620 / $\square$ 1 (好中球 39% リンパ球 50% Plt  $11.1 \times 10^4 / \square \square 1$ , MP 抗体 particle agglutination (PA) 法, 1:2560 (normal < 40) 胸部 CT でスリガラス様陰影があり MP 肺炎に合致した所見。皮膚生検では、表皮内に個細胞壊死、軽い液状変性と毛細血管周囲のリンパ球浸潤があり、総合的に紅斑丘疹型薬疹と診断をした。プレドニソロン 40 mg/day で治療開始した。肺炎に対してクラリスロマイシン、シタフロキサシンを投与した。DLST を行ったところロキソプロフェン、クラリスロマイシン、シタフロキサシンに陽性であった。

#### D. 文献調査

2007 年から 2016 年の MEDLINE と医学中央雑誌を対象に MDHS 症例を調査した。多剤感作, multiple hypersensitivity, 薬疹で、かつ DiHS/DRESS に該当しない症例を検索した。自験例を含めた 4 例<sup>1,2,3)</sup> (表 1)の共通点は播種性紅斑 (n=3, 75%), SJS/TEN (n=2, 50%), 発熱 (n=4, 100%), 咳 (n=3, 75%) 呼吸苦 (n=3, 75%)。罹患部位は四肢がもっとも多く全例で、体幹 3 例、粘膜疹は 3 例でみられた。症例 4 は呼吸器症状が皮疹と同時にあ

り 31 日目から MP 抗体価が増加した。症例 4 以外の全例で MP が先行しており、粘膜障害を伴っている。MP 感染のある MDHS の皮疹は紅斑丘疹から SJS/TEN と多様であったが、2 例で SJS/TEN に移行したことから重症薬疹への移行の危険因子と考えられる。DLST は発症後 100 日以内で陽性になり、全症例でステロイドの全身投与が行われ、短期長期の合併症を残さずに軽快した。

#### D. 考察

MP 感染症の 8-33% に皮疹がみられる。MP 感染症そのものが発熱、発疹、皮膚外症状を伴うので、MP による発疹と薬剤性発疹を区別することは難しい。また、MP 感染症はおそらく制御性 T 細胞の機能を低下させることによって薬剤アレルギーの閾値を下げることも両者を鑑別することが困難な要因である。今回の MDHS の調査はウイルス感染や MP 感染が個体の免疫状態を変動させることによって薬剤アレルギーを誘導している可能性を示唆するものであるが、さらに解明するためには MP 感染患者を対象に MDHS の疫学調査、もしくは重症薬疹患者を対象に MP 抗体価や MP 感染情報の疫学研究が必要である。

MDHS の機序に MP 感染が関連する機序としては、MP 感染による制御性 T 細胞の機能不全が挙げられるが、DLST の系から Treg を除去しても、感度は増幅されるが特異性は変化しなかったことから疑問視されている。また、もう一つの機序として cross reactive な effector 細胞が MDH を誘導するという機序が考えられる。EB ウイルス感染症でみられるように抗原提示細胞のペプチドと HLA 複合体が多剤に反応する可能性がある。しかし、自験例でみられるようにこの反応性は一過性である。

全ての症例で DLST 陽性薬剤内服 4-20 日で発疹が出現していることは、薬剤が発症要因であることを示唆するが、発疹の発症後に内服した薬剤に感作を生じていることもあり、それらの薬剤は発疹に関与しない

と考える。また、われわれの症例では 100 日以上 DLST が陽性にならなかったため、MP 感染症関連の MDH は MP 感染の後に一過性に観察されるようである。MDH のもう一つの説明として、もともと弱い反応性をもつ Tcell クローンの反応閾値が MP 感染により下がるということも挙げられる。MP 感染症に抗菌剤を使用しても菌体が完全に除去できないことも考慮すると、MDH がみられる症例では薬剤に対する感受性が高まっている状況であり、不必要な薬剤の長期投与は避けた方が良いのかも知れない。呼吸器症状を有している症例には問診や検査を行い MP 感染を除外する必要はもちろんのこと、MP 感染症の中に呼吸器症状を有さないことも多々あることを考慮し、呼吸器症状がなくても常にリスク因子として念頭に置く必要がある。MDHS 発症のリスクを最小限にするために、DLST による MDH スクリーニングを行う事が必要であろう。

#### E. 結論

限られた症例数での検討から得られた研究結果であるが MP 感染症に伴う MDHS は、薬剤アレルギーの危険因子の一つであると考えられる。DLST を施行し MDH を生じているかどうか経過中に把握することと MDH を生じている症例には、不要な薬剤投与を控えることが MDHS への進展、重症薬疹への進展を予防に繋がると考えた。

#### 参考文献

1. Takeo N, Hatano Y, Yamamoto K, Shiota S, Fujiwara S. Case of mycoplasma pneumoniae infection with maculopapular-type eruptions due to acetaminophen. *J Dermatol.* 2013;40:304-6. (in Japanese)
2. Gomi M, Shiraishi Y, Mitsuyama Y, Hirahara K, Hotta T, Mizukawa Y. and Shiohara T. A case of toxic epidermal necrolysis during the course of a mycoplasma pneumonia. *Clin Dermatol.* 2008;62:120-123. (in Japanese)

3. Kubota Y, Nakamura J and Nakayama J. Stevens-Johnson syndrome due to allopurinol with positive DLST to several other drugs. *Jpn J Dermatol* 2006;116:927-34. (in Japanese)

表 1. マイコプラズマ感染症を合併し多剤感作の薬剤アレルギー報告例のまとめ

症例	年齢/ 性別	診断/ 先行するMP 感染症	皮膚症状(L or G*)	皮膚外症状	使用薬剤	発症までの 内服期間	DLST (S.I.)		経過	報告者	
							< 100 日	> 100 日			
1	49/F	Maculopapular rash/ yes	Stomatitis(L), Maculopapular rash (G), Purplish erythema (L)	Fever, cough, pneumonia	Loxoprofen Clarithromycin Sitafloxacin <u>Garenoxacin</u>	10 days N.A.† N.A.† 10 days	8.5 2.6 2.5 1.7	2.4 1.1 1.8 N.T	Oral prednisolone 40mg/day	Complete remission	Present case
27											
2	25/F	Maculopapular rash/ yes	Urticaria (G), Maculopapular rash (G)	Fever, cough, arthralgia	Loxoprofen Acetaminophen Amoxicillin Levofloxacin	6 days 5 days 5 days 4 days	2.8 12.2 1.9 3	N.T N.T N.T N.T	Oral prednisolone 30mg/day	Complete remission	Takeo N. et al. <sup>1)</sup>
3	47/F	TEN /yes	Maculopapular rash (G), Atypical target lesion(G)	Fever, cough, dyspnea, pneumonia	Sulbactam/ampicillin Sulfamethoxazole/ Trimethoprim <u>Ceftriazone</u> <u>Ciprofloxacin</u>	20 days 9 days 12 days 12 days	N.T 0.8 1.1 0.8	4.9 3.8 N.T N.T	Oral prednisolone 50mg/day, plasma exchange	Complete remission	Gomi M. et al. <sup>2)</sup>
4	37/M	SJS/serologica I positive	Oral and genital erosion (L), Acral erythema and bulla (L)	None	Diclofenac Allopurinol Colestimide Bezafibrate <u>Amoxicillin</u>	15 days 11 days 11 days 11 days N.A.†	3.5 2.4 11.4 1.9 N.T	N.T 1.9 2.4 1.9 1.5	Steroid pulse therapy (1gx3days), oral prednisolone 50mg/day	Complete remission	Kubota Y. et al. <sup>3)</sup>

MP, *Mycoplasma pneumoniae*; \*L, localized; G, generalized; † Drugs sensitized after onset of cutaneous lesions; N.A, not applicable; N.T, not tested;

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takehara A, Aoyama Y, Kurosawa M, Shirafuji Y, Umemura H, Kamiya K, Ushigome Y, Kano Y, Shiohara T, Iwatsuki K. Longitudinal analysis of antibody profiles against plakins in severe drug eruptions: emphasis on correlation with tissue damage in drug-induced hypersensitivity syndrome and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Br J Dermatol.* 2016 175(5):944-952.
2. Aoyama Y. Delayed timing of lymphocyte activation in vitro in lamotrigine-induced hypersensitivity syndrome. *Eur J Dermatol.* 2016 26(6):619-621.
3. Kamiya K, Aoyama Y, Suzuki T, Niwa H, Horio A, Nishio E, Tokura Y. Possible enhancement of BP180 autoantibody production by herpes zoster. *J Dermatol.* 2016 43(2):197-9.
1. (2016.10.30)
2. Ryo Takahashi, Yohei Sato, Momoko Kimishima, Tetsuo Shiohara, and Manabu Ohyama: Impact of therapeutic PD-1 blockade on T cell profile in advanced malignant melanoma: a possible link between PD-1<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> cell and prognosis, 41<sup>st</sup> The 41<sup>st</sup> Annual meeting of the Japanese society for investigative dermatology, 仙台 (2016.12.11)

4. Shiohara T, Mizukawa Y, Aoyama Y. Monitoring the acute response in severe hypersensitivity reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 15(4):294-9.
5. Shiohara T, Mizukawa Y, Aoyama Y: Monitoring the acute response in severe hypersensitivity reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15:294-299, 2015.
6. Aoyama Y, Sawada F, Makino E, Shiohara T. Multiple drug sensitization syndrome: A distinct phenotype associated with unrecognized *Mycoplasma pneumoniae* infection. *JAAD Case rep.* in press

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
な

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

