

薬剤性過敏症症候群の合併症としてのニューモシスチス肺炎

分担研究者 佐山浩二 愛媛大学医学部皮膚科 教授
研究協力者 藤山幹子 愛媛大学医学部皮膚科 准教授

研究要旨

薬剤性過敏症症候群は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹であり、原因となる薬剤による免疫抑制状態が合併し、ヒトヘルペスウイルス6やサイトメガロウイルスの再活性化を伴う。薬剤性過敏症症候群ではステロイドの全身投与が有効であるが、ステロイド全身投与は薬剤性過敏症症候群の免疫抑制を増強してウイルスの再活性化に影響を与え、さらに日和見感染のリスクを高める。その結果、稀ではあるが日和見感染の代表的疾患であるニューモシスチス肺炎の発症も報告されている。本研究では、薬剤性過敏症症候群におけるニューモシスチス肺炎の実際を検討し、対処法について考察した。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹であり、経過が遷延するという特徴を示す。経過の遷延には、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）やサイトメガロウイルスの再活性化が関与する。HHV-6の再活性化によりウイルス血症に至ると、発熱や肝障害の再燃を引き起こす。また、サイトメガロウイルスの再活性化は、ときに生命予後に関わる重大な感染症を引き起こし、DIHSの予後を決定する重要な因子となっている。

昨年の研究で、我々はDIHSの発症早期にステロイドを十分量投与することが臨床症状の改善をもたらすのみならず、HHV-6の再活性化を抑制することを明らかとした。しかし、ステロイドの使用自体は、サイトメガロウイルスの再活性化の頻度を高めた。以上のことより、DIHSにおいては早期にステロイドを投与開始し、急性期に十分量を継続したのちは、速やかにステロイドを減量する方がよいと考えている。これにより、サイトメガロウイルス感染症を発症するリスクは大きく軽減できると考えられる。一方、DIHSでは、サイトメガロウイルスと同様に日和見感染と認識されているニューモシスチス肺炎の発症が頻度は低いながら認められ、ステロイドの速やかな減量においてもそのリスクから免れることはできない。そこで、DIHSにおけるニューモシ

スチス肺炎の実際を検討し、対処法について考察した。

B. 研究方法

2000年から2017年までに当科で治療したDIHSのうち、3症例がニューモシスチスを発症した。これら症例および過去の報告例からえられる臨床情報により、DIHSのニューモシスチス肺炎の病態、診断のために必要な検査、今後の対処法について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究に用いる情報は、医師の裁量の範囲内で必要に応じて行った検査と治療の結果の抜粋であり、倫理面での配慮は不要である。

C. 研究結果

(1) 当院の症例

3症例とも典型DIHSと診断されていた。PSL20 mg/日~60 mg/日を初期量として投与され、症状の軽減に伴いPSLを漸減して中止する頃に、発熱と軽度の皮疹の再燃を認めた。発熱の発症時期は、DIHSの発症36日後、34日後、約60日後であった。1例は発熱の出現時にβ-D グルカンが軽度上昇しており、残り2例は発熱を生じて数日後にβ-D グルカンが軽度上昇した。いず

れも初期には呼吸器症状はなかったが、2例では数日後急速にSiO₂の低下を認め、酸素吸入を要した。診断は、胸部CTで間質陰影を認めたことが3例ともに根拠となった。2例はPCRでニューモシスチスが陽性であることを確認した。2症例でニューモシスチス発症と同時期に、サイトメガロウイルスの再活性化を認め、最も重症であった症例は、緑膿菌肺炎を伴っていた。

3症例ともST合剤とPSLの増量(再開)により治療し、後遺症なく軽快した。

(2)過去の報告例をあわせた検討

杏林大学皮膚科の狩野らが、呼吸器障害を生じたDIHSの症例報告を集積して報告しており(日皮会誌127, 463-468, 2017)、その中にニューモシスチス肺炎が9例(うち1例は当院症例)含まれている。全例がステロイドの投与を受けており、当院の3例を含め少なくとも4例が速やかなステロイドの減量を行っていた。

当院の症例とあわせた合計11症例では、8例においてDIHSの発症後1~3カ月に、PSL漸減中あるいは中止後にニューモシスチス肺炎を発症していた。皮疹の再燃の有無については記載がなかった。β-Dグルカンの値について記載されているのは当院症例以外では2症例に留まり、これら症例はいずれも300以上の高値を示していた。ニューモシスチス肺炎の発症後、11例中4例が死亡していた。

D. 考察

ニューモシスチス肺炎は、真菌に属する*Peumocystis jirovecci* (*P. jirovecci*)の呼吸器感染症である。AIDSで発症することが知られているが、HIV感染以外でも、免疫抑制剤や化学療法の治療後、あるいはステロイドの減量中に発症することがある。かつては、膠原病や間質性肺炎の治療中に発症することがあったが、ST合剤の予防内服が一般的に行われるようになり、ニューモシスチス肺炎の発症はほぼ抑制されるよう

になった。

DIHSにおいては、高用量のステロイドにより治療を行うこと、もともと免疫抑制状態が存在することより、ニューモシスチス肺炎の発症リスクは高い。しかし、薬剤アレルギーの疾患であり、また、多剤感作の頻度が高いことより、薬疹の原因となることも多いST合剤の予防投与を避けることが多い。そのため、現在でもニューモシスチス肺炎の発症がみられる。

HIVと関連しないニューモシスチス肺炎は、細胞性免疫が回復してくるときに*P. jirovecci*に対する強い免疫反応を生じる結果と考えられている。したがって、症状は急速に生じてくるが、病原体の量が少ないため検出が困難な場合も多く、β-Dグルカンも低値であるといわれている。DIHSにおいては、我々の経験した症例のようにβ-Dグルカンが低値の症例もあれば、過去の報告のように高値の症例もあり、早期にニューモシスチス肺炎に気づくかどうかでその値が変わってくる可能性があると思われる。

かつては、潜伏感染している*P. jirovecci*の増殖が原因と考えられていたが、近年では外から新たに感染して発症すると考えられるようになってきている。DIHSの治療でステロイドの減量を速やかに行うとサイトメガロウイルス感染症のリスクは低下するにも関わらず、ニューモシスチス肺炎のリスクは変わらないことは、この説を支持するようにも思われる。

DIHSのステロイド漸減中、発熱と皮疹の再燃があったときにはニューモシスチス肺炎も念頭にβ-Dグルカンを測定し、疑いがあれば速やかに胸部CTを撮影することが早期診断に重要と考えた。

E. 結論

DIHSの治療指針はまだ検討段階にある。早期に十分治療を行い、その後は速やかに減量するというステロイドの投与方法は、ニューモシスチスのリスクを下げないこと

が示唆された。予後の悪い症例が多いことより、多剤感作のリスクを含め、ST合剤の予防投与を検討する必要がある。

なし

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Yatsuzuka K, Tohyama M, Oda, F, Hashimoto T, Sayama K. Case of thymoma-associated cutaneous graft-versus-host disease-like disease successfully improved by narrowband ultraviolet B phototherapy. J Dermatol. 2017 (in press)

著書

1. 佐山浩二：Ⅷ 薬疹2 Stevens-Johnson症候群 皮膚疾患 最新の治療 2017-2018. 渡辺晋一、古川福実編集 p102. 東京, 南江堂, 2017
2. 藤山幹子：§14-12 重症薬疹. 専門家による私の治療. 猿田享男、北村惣一郎監修. 東京, p965-966, 東京, 日本医事新報社, 2017.

学会発表

1. 秋山祥子, 藤山幹子, 増永泰枝, 宮脇さおり, 村上信司, 佐山浩二. レベチラセタム(イーケプラ®)による薬剤性過敏症候群の1例. 日本皮膚科学会愛媛地方会第66回学術大会, 松山市, 2017年10月21日

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