

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
分担研究報告書

診断基準を満たさない臨床を呈する薬剤性過敏症症候群様症例の取り扱いについての考察

分担研究者 橋爪秀夫 磐田市立総合病院皮膚科・部長

研究要旨

重症薬疹とされる薬剤性過敏症症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)/drug rash and eosinophilia with systemic symptoms(DRESS)は、紅皮症様皮疹とリンパ節腫脹、多臓器炎症に加え、潜伏するヘルペスウイルス再活性化を特徴とする薬疹である。本症は死亡率が約 10%である重症疾患であり、迅速な診断が課題とされる。最近、本疾患に極めて類似するものの、DIHS の診断基準を満たさない症例が少なからず存在することがわかっており、それらの扱いについては検討されていなかった。我々は、DIHS 類似症例である自験 4 例を検討し、このような症例の診断における問題点を抽出し、診断における今後の課題を明確化した。

A. 研究目的

DIHS/DRESS は、国内外の報告から約 10%程度の致命率をもたらすと考えられている重症薬疹で、薬剤反応性 T 細胞によるアレルギー炎症に加えて内在性ヒトヘルペスウイルス属(HHV)再活性化による多臓器障害を合併した結果、免疫の抑制性メカニズムの失調を生じて遅れて自己免疫疾患が出現するという特徴的な経過を呈する。DIHS の診断に関しては、本邦の診断基準(Shiohara T et al, 2007 Brit J Dermatol)が、DRESS の診断基準に関しては、RegiSCAR group によるもの(Kardaun SH et al, 2007 Brit J Dermatol) が用いられている。しかし最近、DIHS に特徴的な臨床および検査所見を有するが、これらの診断基準を満たさない DIHS 類似症例の報告が数多くみられるようになってきている。

最近、我々は 4 例の DIHS 類似症例を経験した。これらの臨床および検査所見と治療について検討した。そして、これらの症例の診断の問題点を抽出し、現在の DIHS 診断基準の課題について検討を加えた。

(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り、本研究のすべての検査は、疾患診療に強く関連するものであることから、倫理的配慮の妥

当性はないと考えられる。

B. 研究方法

1) 自験 DIHS 類似症例の供覧：

症例 1: 93 歳、女性。

主訴: 発熱、全身性皮疹

既往歴: 神経痛

現病歴: 神経痛のため、エトドラク投与した 3 日目から皮疹と発熱が出現した。翌日当科に受診した。皮疹は急速に拡大し、紅皮症化した。

現症: 38.1° C の発熱あり。顔面の浮腫を伴う紅斑、四肢および体幹に紫斑を混じ、紅皮症状態であった。頸部、腋窩、鼠径部にはリンパ節腫大を認めなかった。

検査所見: 白血球増多(18100/ μ l)あるが異型リンパ球および好酸球増多は認めない。 γ -GTP 156IU/ml, CRP 3.11mg/dl, 血清 TARC 値 22910pg/ml(正常値 450 未満)、可溶性 IL-2 受容体 3090U/ml と著増を認めた。皮疹部組織所見、臨床および検査所見は DIHS に矛盾しなかった。DIHS の頻度の高い原因薬剤の内服歴はなかった。

診断: RegiSCAR 診断基準スコアで 4 点、本邦基準で 2 項目のみ陽性で、probable DRESS と診断されるが、DIHS とは言えない。

治療経過: エトドラク中止し、経過観察のみで皮疹は 4 日後にほぼ消退し、TARC 値

は 18 日後に 416pg/ml と正常に復した。後遺症はなかった。

症例 2: 60 歳、女性。

主訴: 全身性皮疹, 肝障害

既往歴: 帯状疱疹後神経痛

現病歴: 神経痛のため、カルバマゼピン内服した 67 日目から突然皮疹が出現した。翌日当科に受診した。

現症: 発熱なし。顔面の浮腫を伴う紅斑, 四肢および体幹に紫斑を混じた。頸部、腋窩、鼠径部にはリンパ節腫大を認めなかった。

検査所見: 異型リンパ球(2%)を混じるが白血球増多は認めない。ALP 373 IU/ml, AST 38 IU/ml, ALT 81 IU/ml, LDH 331 IU/ml, γ -GTP 101 IU/ml と肝機能障害を認めた。CRP 0.17 mg/dl, 血清 TARC 値 674 pg/ml, 可溶性 IL-2 受容体 2030 U/ml であった。サイトメガロウイルス(CMV)抗体 IgG 16.9, IgM 1.18 と再活性化を認めた。皮疹部組織所見、臨床および検査所見は DIHS に矛盾しなかった。

診断: RegiSCAR 診断基準スコアで 4 点、本邦基準で 4 項目のみ陽性で probable DRESS と診断されるが、DIHS とは言えない。

治療経過: カルバマゼピンを中止し、プレドニゾロン 25mg/day を投与したところ、数日で皮疹は消退し、遅れて肝酵素は正常化した。CMV 抗体価は徐々に上昇し、1 ヶ月後には IgG 20.7, IgM 2.33 となったが、CMV に関連した臨床症状は認めなかった。

症例 3: 76 歳、女性。

主訴: 発熱、全身性皮疹

既往歴: 橋本病 (レボサイロキシン)

現病歴: 咽頭痛のため抗生剤内服後 3 日目から突然皮疹が出現した。3 日後当科を受診した。

現症: 39.0°C の発熱あり。顔面の浮腫を伴う紅斑,

四肢および体幹に紫斑を混じた。頸部、腋窩、鼠径部に有通性リンパ節腫大を認めた。

検査所見: 異型リンパ球(2%)を混じる白血球増多を認めた。臨床検査所見は軽度の炎症所見を認めるのみであった。皮疹部組織所見、臨床および検査所見は DIHS に矛盾

しなかった。

診断: RegiSCAR 診断基準スコアで 6 点、本邦基準で 3 項目のみ陽性で、definite DRESS と診断されるが、DIHS とは言えない。

治療経過: ステロイド投与は行わず、経過観察のみで 1 ヶ月後皮疹は消退した。

症例 4: 69 歳、男性。

主訴: 全身性皮疹

既往歴: 特になし。

現病歴: 帯状疱疹後神経痛のためカルバマゼピンを投与後 30 日目に突然、皮疹が出現した。

現症: 発熱なし。顔面の浮腫を伴う紅斑と紅皮症。

頸部、腋窩、鼠径部に有通性リンパ節腫大を認めた。

検査所見: 白血球数 3000/ μ l とやや減少、単球 14% と増加傾向をみた。ALP 490, AST 58, ALT 181, LDH 256, CPK 256, γ -GTP 590 と肝酵素の上昇あり、CRP は 0.56mg/dl と軽度上昇を認めるのみであった。血清 TARC 値 250 pg/ml, 可溶性 IL-2 受容体 1070 U/ml であった。水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)抗体 IgG 122, IgM 1.22 と高値であり、これは 1 ヶ月間持続した。皮疹部組織所見、臨床および検査所見は DIHS に矛盾しなかった。

診断: RegiSCAR 診断基準スコアで 5 点、本邦基準で 4 項目のみ陽性で、probable DRESS と診断されるが、DIHS とは言えない。

治療経過: カルバマゼピンを中止し、プレドニゾロン 40mg/day を投与したところ、数日で皮疹は消退し、遅れて肝酵素は正常化した。特に後遺症は認めなかった。

2) 自験 4 例の分析

a) 診断基準について

RegiSCAR 診断基準では probable または definite DRESS と診断されたが、本邦基準ではすべて DIHS の診断は確定されなかった。Mizukawa らの DIHS の composite score (Mizukawa R et al, 2019 JAAD)では、early score が症例 1-4 において、其々 3, 2, 4, 2 であり、DIHS と診断確定されれば、ステロイド投与が必要な症例であった。

b) 治療について

4 例中 2 例はステロイド投与が必要であったが、2 例は経過観察のみで軽快している。

c) 経過について

ステロイド投与を要した 2 例では血清学的に CMV、VZV の持続的な活性化を認めた。すべての症例において後遺症と思われるものはみられなかった。

C. DRESS/DIHS 診断に関する検討

1. 診断基準の同等性に関する問題

基本的には DRESS と DIHS は同一スペクトラムにある疾患と考えられている。DRESS は当初 Roujeau たちが提唱した好酸球増多と多臓器疾患を特徴とする疾患概念で (Bocquet H et al, 1996 *Semin Cutan Med Surg*), 後に欧州 RegiSCAR による診断基準ではやや広げられ (図 1)、現在はこちらが好んで用いられている。

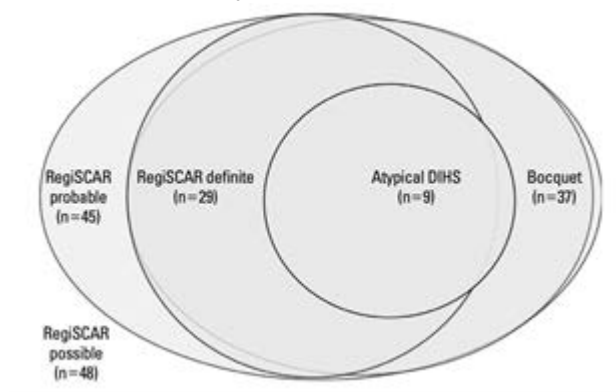


図 1. DRESS 診断基準と DIHS 診断基準との関係。
(Kim DH et al, 2014 *Allergy Asthma Immunol Res* より)

一方、DIHS は本邦で生まれた概念である。この基準は、薬剤副作用被害救済を想定し、重症薬疹であることが強調されており、DRESS のそれより厳しく重症例を診断する傾向が高い (図 1)。したがって、これらの 2 疾患のいずれかを扱う時は、DRESS/DIHS とするよりも、区別して表現した方が良い。

2. 診断項目における問題

DIHS 診断基準は、HHV-6 再活性化を特異所見として診断基準の I 項目に含めているが、現在本邦においても未保険収載検査項目の HHV-6 抗体価上昇または血液中 DNA コピー数増加の証明が必要である点で、実臨床に馴染まない。特に、HHV-6 の再活性化が検査できない DIHS 疑い例は数多く存在するため、真に HHV-6 再活性化を伴わな

い症例と、検査しないために評価できない症例とを区別する必要があると考えられる。この項目をどのように扱うべきかは将来、検討に値する。

3. 自験 4 例における診断の合理性について

自験例はすべて DRESS と診断されるが、DIHS とは診断できない症例であった。しかしながら、臨床的判断から慎重に経過観察すべきと主治医が判断されたものは 4 例中 3 例であり、中程度量のステロイドを要するものが 2 例であった。また、CMV 再活性化を認めた症例も存在した。一般的には DIHS と診断されない DRESS 症例は、軽症であるという認識があるが、中には重症化するものもあると推察される。ちなみに、自験 4 例のうち composite score が高値のものは重症である傾向があり、本スコアを診断にも取り込むことは、意義のあることかもしれないと考えられる。

D. 考察および今後の展望

DIHS 類似症例である自験 4 例の診断および経過について検討し、現時点で用いる DIHS 診断基準の問題点が明確化した。DIHS 診断基準を満たさないものでも、重症化の危険性を孕む場合があり、重症度スコアを加味した上で、診断基準の最適化を図る必要があると考えられる。

E. 結論

DRESS 中の重症化の危険性が高いものが DIHS であるという考えは、必ずしも正しくない。重症化の危険性を加味した DIHS 診断基準の最適化が今後の課題であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Toyama M, Watanabe H, Tokura

- Y: Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: a proposal of standardized terminology. *J Dermatol* 2019.
- Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, Hirota T, Okada Y, Kato Z, Kishikawa R, Fukutomi Y, Hide M, Morita E, Aihara M, Hiragun M, Chinuki Y, Okabe T, Ito A, Adachi A, Fukunaga A, Kubota Y, Aoki T, Aoki Y, Nishioka K, Adachi T, Kanazawa N, Miyazawa H, Sakai H, Kozuka T, Kitamura H, Hashizume H, Kanegane C, Masuda K, Sugiyama K, Tokuda R, Furuta J, Higashimoto I, Kato A, Seishima M, Tajiri A, Tomura A, Taniguchi H, Kojima H, Tanaka H, Sakai A, Morii W, Nakamura M, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M, Tamari M, Saito H, Matsunaga K: HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019 doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.034 (in press).
 - Kaneko Y, Kitano S, Umayahara T, Kageyama R, Hashizume H: Tick anaphylaxis in Japan. *J Cutan Immunol Allergy* 2:53-54, 2019.
 - Kageyama R, Fujiyama T, Satoh T, Keneko Y, Kitano S, Tokura Y, Hashizume H: The contribution made by skin-infiltrating basophils to the development of alpha-gal syndrome. *Allergy* 74:1805-1807, 2019.
 - Nakamura E*, Majima Y, Hashizume H, Tokura Y, Nakano H: Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation. *Clin Exp Dermatol* 44:82-84, 2019.
 - Miyazawa H*, Shimauchi T, Hashizume H, Masuda Y, Aoshima M, Ito T, Tokura Y: Voriconazole-photoinduced polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma. *J Dermatol* 46:e287-e288, 2019.
 - 橋爪秀夫. Alpha-galと獣肉アレルギーアレルギーの臨床 38:1303-1306,2018
 - 橋爪秀夫: マダニ刺咬症のヒトにおける免疫応答. *日本衛生動物学会雑誌* 70:141-144, 2019.
 - 影山玲子, 兼子泰一, 橋爪秀夫 : 腎不全が出現し死の転帰をたどった薬剤性過敏症症候群の2例. *皮膚診療* 41:253-256, 2019.
 - 橋爪秀夫: 専門医が教える 薬疹、薬剤性皮膚障害 巻頭言. *調剤と情報* 25: 2447, 2019.
 - 橋爪秀夫: 第1回 薬疹とは. *調剤と情報* 25: 2448-2453, 2019.
 - 渡辺秀晃 橋爪秀夫: 第2回 多形紅斑型薬疹と播種状紅斑丘疹型薬疹. *調剤と情報*25: 2588-2592, 2019.
- 著書
 - 橋爪秀夫: VI 臓器・系統別副作用各論— 重大な副作用を中心に— 1.皮膚 (7) 多形紅斑. *日本臨床増刊号 医薬品副作用学(第3版) 下*, 日本臨床社, pp41-46, 2019.
 - 橋爪秀夫: 第III章 高齢者の皮膚疾患 診療のコツを学ぶ 3. 紅皮症の鑑別点は何か. 戸倉新樹・秋山真志(編) *ここが大事! 高齢者皮膚診療のコツとピットフォール*, 南江堂, pp73-78, 2019.
 - 橋爪秀夫: 第III章 4. DIHSにおけるウイルス再活性化と自己免疫疾患 戸倉新樹(編) *あたらしい薬疹 薬剤による皮膚有害事象の新タイプ*, 文光堂, pp163-169, 2019.
 - 橋爪秀夫: 虫刺され、痒疹. 福井次矢、高木誠、小室一成(編) *今日の治療指針 私はこう治療している 2020*, 医学書院, pp1279-1280, 2019.
 - 学会発表
 - 橋爪秀夫 : 薬剤アレルギー・薬剤性皮膚障害 がん治療薬による皮膚障害. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会, 2019 年. 横浜
 - 橋爪秀夫 : 小児から成人にみられる血液腫瘍とその皮膚病変 皮膚科医から見た血液腫瘍の皮膚病変.第 108 回日本皮膚科学会総会・学術大会, 2019 年.名古屋
 - 橋爪秀夫 : 多形紅斑の謎に迫る 感染症による多形紅斑. 第 35 回日本臨床皮膚科学会総会・臨床学術大会, 2019 年

4月21日 松山

4. 橋爪秀夫：薬疹 発症機構の基礎知識.
日本アレルギー学会 第6回総合アレルギー講習会, 2019年12月14日 東京
5. 橋爪秀夫：吸血生理の温故知新 マダニ刺咬症のヒトにおける免疫応答. 第71回日本衛生動物学会大会, 2019年4月20日 山口
6. 橋爪秀夫：薬疹の発症機序と臨床 up-to-date. 第56回日本アレルギー学会 専門医認定教育セミナー, 2019年10月20日 東京

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