

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

薬剤性過敏症症候群のステロイド治療と合併症に関する研究

分担研究者 藤山幹子

国立病院機構四国がんセンター 併存疾患センター部長

研究要旨 薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）は、感染症を含めた種々の合併症を生じる。DIHS の治療にステロイドの全身投与を行うことは、感染症のリスクを高める可能性があり、DIHS の治療指針を検討する上で重要な問題である。そこで、DIHS の合併症について、ステロイド初期投与量、総投与期間の観点から検討を行った。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）では、ステロイド全身投与が有効である。病状により 0.5-1 mg/kg/日の PSL 投与が開始され有効であるが、DIHS では合併症として細菌性、ニューモシスチス肺炎（PCP）、サイトメガロウイルス感染症など種々の感染症を生じることがある。細菌感染症はステロイドの影響で増悪しやすく、PCP やサイトメガロウイルス感染症では、ステロイド減量中の免疫再構築症候群が増悪因子となる。現在、DIHS のステロイドの漸減方法については様々な見解があり、また漸減スピードの違いが合併症の発生に影響するののかについて明らかではない。

本研究では、DIHS のステロイド初期投与量、投与期間と合併症との関連を検討した。

B. 研究方法

当研究班の施設において、2010 年 4 月以降に DIHS が疑われた薬疹 93 例につき、病状、治療と経過、合併症の情報を収集して解析した。

（倫理面への配慮）

当研究は、臨床研究「薬剤性過敏症症候群の重症関連因子解析に関する研究」として、各施設の IRB で審査され承認されている。

C. 研究結果

1. 患者背景

収集した症例を、診断基準により DIHS（典

型 DIHS と非典型 DIHS）と、診断基準を満たさない症例（non-DIHS）とに分けた。典型 DIHS が 26 例、非典型 DIHS が 30 例、non-DIHS が 37 例であった。

ステロイド全身投与を開始し 1 週間以内の最大量を有効初期投与量とし、0.6 mg/kg/日未満（13 例）、0.6 mg/kg/日以上 1 mg/kg/日未満（24 例）、1 mg/kg/日以上（30 例）、パルス療法（17 例）、ステロイド投与なし（9 例）の 5 群に分けた。

ステロイド投与期間は、8 週未満と 8 週以上にわけて検討した。

合併症は 20 例に記載があり、複数の合併症を有する症例があった。感染症とその他に分類し検討した。感染症として、細菌感染症（7 例）、PCP（4 例）、ガンシクロビル投与を要したサイトメガロウイルス感染症および再活性化（6 例）を認めた。その他の合併症（12 例）には、皮疹や肝障害の再燃、可逆性後頭葉白質脳症の疑い、多発神経障害、腎障害、甲状腺機能低下、間質性肺炎、悪性症候群、好酸球性腸炎が含まれている。また、死亡例が 4 例あった。

2. ステロイド初期投与量とステロイド投与期間との関係

DIHS、non-DIHS とともにステロイドの初期投与量と総投与期間に相関はなく、施設間のステロイド漸減についての方針の違いが投与期間に影響していると考えられた。

3. ステロイド初期投与量と合併症、予後の関係 (表1)

DIHS、non-DIHS とも、ステロイド初期投与量が多くなると感染症の合併が増加した。その他の合併症は、DIHS でステロイド初期投与量が多いときに多く認められた。

表1 ステロイド初期投与量と合併症

| Non-DIHS | | Serious complications | | | | | prognosis |
|---------------------|----|-----------------------|-----|-------------------------------------|------------------|-------|-----------|
| Initial dose of PSL | n | Bacterial infection | PCP | Administration of GCV/CMV infection | Others | Death | |
| 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| <0.6 mg/kg | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 0.6-1 mg/kg | 12 | 2 | 0 | 0 | 1(1) | 0 | |
| 1 mg/kg ≤ | 10 | 1 | 0 | 0 | 可逆性後頭葉白質脳症の疑い(1) | 0 | |
| mPSL pulse | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 計 | 37 | 5 | 1 | 1 | 2 | 4 | |

| DIHS | | Serious complications | | | | | prognosis |
|---------------------|----|-----------------------|-----|-------------------------------------|--------|--------------------------------------|-----------|
| Initial dose of PSL | n | Bacterial infection | PCP | Administration of GCV/CMV infection | Others | Death | |
| 0 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 腎障害(1) | |
| <0.6 mg/kg | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 0.6-1 mg/kg | 12 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 1 mg/kg ≤ | 20 | 7 | 4 | 2 | 4(1) | 肝障害の再発(1) 間質性腎炎(1) 甲状腺機能低下(1) | |
| mPSL pulse | 11 | 5 | 1 | 0 | 0 | 間質性腎炎(1) 悪性症候群(1) 急性腎不全(1) 好酸球性肺炎(1) | |
| 計 | 56 | 15 | 6 | 3 | 4 | 8 | |

4. ステロイド投与期間と合併症、予後の関係 (表2)

non-DIHS では、8週以上ステロイドが投与された症例で感染症の合併を認めた。DIHS では、投与期間に関わらず、細菌感染症、PCP の発生を認めたが、治療を要するサイトメガロウイルスの再活性化は、8週以上ステロイドを投与された症例に限られていた。

表2 ステロイド投与期間と合併症

| Non-DIHS | | Serious complications | | | | | prognosis |
|--------------------------------|----|-----------------------|-----|-------------------------------------|------|-------|-----------|
| Duration of treatment with PSL | n | Bacterial infection | PCP | Administration of GCV/CMV infection | その他 | Death | |
| no | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| <8 weeks | 12 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 8 weeks ≤ | 22 | 4 | 1 | 1 | 2(1) | 1 | |
| 計 | 37 | 5 | 1 | 1 | 2 | 4 | |

| DIHS | | Serious complications | | | | | prognosis |
|--------------------------------|----|-----------------------|-----|-------------------------------------|------|---|-----------|
| Duration of treatment with PSL | n | Bacterial infection | PCP | Administration of GCV/CMV infection | その他 | Death | |
| no | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 腎障害(1) | |
| <8 weeks | 23 | 6 | 3 | 2 | 1* | 間質性肺炎(1) | |
| 8 weeks ≤ | 25 | 8 | 3 | 1 | 3(1) | 肝障害の再発(1) 間質性腎炎(1) 甲状腺機能低下(1) 悪性症候群(1) 急性腎不全(1) 好酸球性肺炎(1) | |
| 計 | 56 | 15 | 6 | 3 | 4 | 8 | |

*DIHS発症前からPSL20mg投与あり

5. DIHS 症例におけるステロイド投与量、投与期間と合併症、予後の関係 (表3)

そこで、DIHS 症例において、ステロイド初期投与量を 1 mg/kg/日未満と 1 mg/kg/日以上 (パルス療法を含む) にわけ、投与期間の影響を調べた。PCP の発症は初期投与量および投与期間に影響されないが、ガンシクロビル治療を要したサイトメガロウイルスの再活性化は、初期量が 1 mg/kg/日以上で投与期間が 8 週間以上になったときに認められた。

表3 DIHS症例におけるステロイド投与量、投与期間と合併症

PSL初期量 1mg/kg/日未満

| Duration of treatment with PSL | n | Bacterial infection | PCP | Administration of GCV/CMV infection | その他 | Death |
|--------------------------------|----|---------------------|-----|-------------------------------------|-----|-------|
| <8 weeks | 10 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 8 weeks ≤ | 7 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 計 | 17 | 3 | 1 | 2 | 0 | 1 |

PSL初期量 1mg/kg/日以上と mPSL パルス施行例

| Duration of treatment with PSL | n | Bacterial infection | PCP | Administration of GCV/CMV infection | その他 | Death |
|--------------------------------|----|---------------------|-----|-------------------------------------|------|-------|
| <8 weeks | 13 | 4 | 2 | 1 | 1* | 0 |
| 8 weeks ≤ | 18 | 8 | 3 | 0 | 3(1) | 2 |
| 計 | 31 | 12 | 5 | 3 | 4 | 2 |

*DIHS発症前からPSL20mg投与あり

D. 考察

DIHS、non-DIHS ともに、ステロイド初期投与量が増えると感染症の合併症が増える傾向があった。non-DIHS では、総投与期間が 8 週以上の症例にのみ感染症を生じていたが、DIHS では、初期投与量が PSL 1 mg/kg/日以上になると、総投与期間に関係なく細菌感染症、PCP の発症を認めた。一方、対応の必要なサイトメガロウイルスの再活性化は、DIHS で PSL 初期投与量が 1mg/kg 以上で総投与期間が 8 週以上ときに発生していた。

感染症以外の合併症は、ステロイド初期投与量が多いとき、投与期間が長いときに多くなる傾向があるが、合併症のためにステロイド初期投与量や投与期間が長引いた可能性がある。

E. 結論

本研究結果は、DIHS では感染症を来たしやすいこと、また、サイトメガロウイルス

スの再活性化には、大量長期ステロイド投与が影響する可能性が示された。また、ステロイドパルス療法や、ステロイドの速い漸減中止（8週以内に終了すること）による合併症の増加はなかった。

ただし、本研究の対象症例の数は限られており、今後、さらに対象症例数を増やした調査研究が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. M Tohyama, K Hashimoto, F Oda, C Namba, K Sayama. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug - induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. J Dermatol 47:476-482. 2020.
2. M Tohyama, A Asagi, A Nakasya, S Iuchi, K Hashine. Characteristic distribution of maculopapular rash caused by gemcitabine - based chemotherapy. J Dermatol 48:215-218. 2021.
3. 藤山幹子. アパルタミドによる苔癬型薬疹の2例. 日本皮膚科学会雑誌 130: 1653-1657, 2020.
4. 宮崎生子, 平木 舞, 小山 樹里, 藤山幹子. 入院治療を要した多形紅斑型薬疹、播種状紅斑丘疹型薬疹の原因薬剤の傾向分析. 日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌 3: 403-412, 2020.

2. 書籍

なし

3. 学会発表

1. 藤山幹子. 薬剤性過敏症症候群の診断と病態. 第50回 皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. 2020. 12. 24. 高知

(web開催)

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