

薬剤性過敏症症候群 —臨床から診断, 治療, 非 HIV 感染者の免疫再構築症候群 の概念をふまえて—

水川 良子・塩原 哲夫

杏林大学医学部皮膚科*

受付日: 2018 年 10 月 29 日 受理日: 2019 年 6 月 25 日

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DiHS/DRESS) は, カルバマゼピンやアロプリノール, サルファ薬などの限られた薬剤によって生じる重症薬疹の一つである。しかし, 通常の薬疹とは異なるさまざまな臨床的特徴を有することが知られている。中でも, 被疑薬中止にもかかわらず, 2 峰性, 3 峰性に皮疹および臓器障害を繰り返す点が挙げられる。われわれは DiHS/DRESS の経過中にヒトヘルペスウイルス 6 型をはじめとするさまざまなヘルペスウイルスが連続的に再活性化することを明らかにしてきた。DiHS/DRESS でみられるこのような臨床的特徴およびウイルス再活性化を含む検査データから, DiHS/DRESS の病態は薬剤アレルギーとしてのみでなく, 免疫再構築症候群としての側面を有している。DiHS/DRESS のステロイド治療中にみられるさまざまな感染症は, 発症 1 カ月前後のステロイド減量中に認められる。今回は, DiHS/DRESS の臨床的特徴, 病態および治療に関して述べる。

Key words: drug-induced hypersensitivity syndrome, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, immune reconstitution inflammatory syndrome

はじめに

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DiHS/DRESS) は, 皮疹, 発熱, リンパ節腫脹, 肝障害に加え経過中にさまざまな臓器に病変を生ずる重症薬疹の一つである。カルバマゼピンに代表される抗痙攣薬や高尿酸血症薬に加え, ST 合剤などの限られた薬剤が原因となるが, 被疑薬服用 3 週~数カ月後に遅発性に生じるため, 薬剤との関係が疑われないまま感染症として治療されていることが少なくなかった。これらの臨床症状および検査値異常が原因薬剤中止後も 2 峰性, 3 峰性に繰り返されることが特徴であり, ヒトヘルペスウイルス 6 型 (human herpesvirus 6: HHV-6) や

他のヘルペスウイルスの再活性化を連続的に認めることがその原因であるために, その長期予後においても自己免疫疾患などの合併の発症につながる可能性が指摘されている。このような点が Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症 (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: SJS/TEN) など他の重症薬疹とは大きく異なる点である。

DiHS/DRESS ではさまざまなヘルペスウイルスの再活性化やニューモシスチス肺炎を経過中に生じるが, HIV 患者で提唱された免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) の概念との類似性に注目すると, この不思議な病態の本質がみえてくるように思われる。われわれはこのような病態を数多く経験する過程で, 初期

*三鷹市新川 6-20-2

Table 1. Diagnostic criteria for DiHS

Diagnostic criteria for DiHS
Maculopapular rash developing >3 weeks after starting with a limited number of drugs
Prolonged clinical symptoms 2 weeks after discontinuation of the causative drug
Fever (>38°C)
Liver abnormalities (alanine aminotransferase >100 U/L)*
Leucocyte abnormalities (at least one present)
Lymphadenopathy
Human herpesvirus 6 reactivation

Shiohara T, Inaoka M, Kano Y: Allergol Int 2006; 55: 1
 The diagnosis is confirmed by the presence of the seven criteria above (typical DiHS) or of five of the seven (atypical DiHS).
 * This can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.



Fig. 1. Papules and erythematous rash on the chest and abdomen at admission

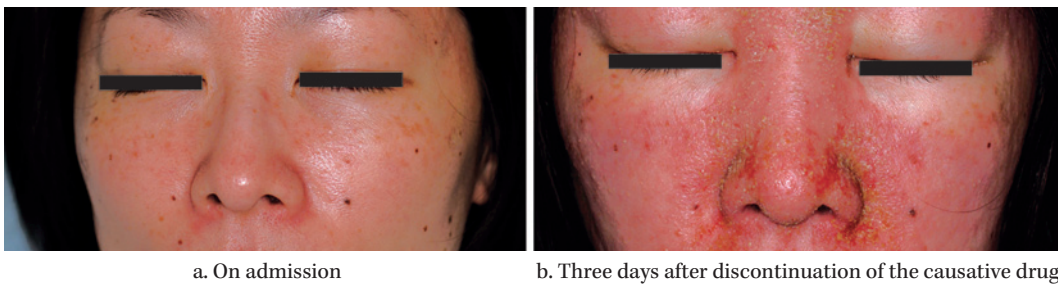


Fig. 2. Typical clinical findings of DiHS/DRESS

の段階である程度これらの感染症の発症を予知できる可能性を見いだした。今回は，non-HIV IRIS の概念からみた DiHS/DRESS の臨床症状および治療に関し概説を加える。

I. DiHS/DRESS とは

DiHS/DRESS は，従来の薬疹とは異なるさまざまな特徴を有する重症薬疹の一つである¹⁻³⁾。SJS/TEN と同様に，発熱，リンパ節腫脹，肝障害，全身の皮疹を認めるだけでなく，経過中に HHV-6 の再活性化を認める¹⁻⁵⁾。HHV-6 の再活性化は，発症 2-3 週目に IgG 抗体価の上昇や全血中のウイルス DNA 検査で確認することができ，これは診断基準の一つとなっている (Table 1)。

DiHS/DRESS の特徴として被疑薬が比較的限られている点，遅発性に発症する点が挙げられ，抗てんかん薬 (カルバマゼピン，フェニトイン，フェノ

バルピタール，ゾニサミド，ラモトリギン)，高尿酸血症薬 (アロプリノール)，サルファ薬 (サラゾスルファピリジン) などを服用 3 週～数カ月後に遅発性に生じる¹⁾。通常の薬疹では被疑薬中止後，皮疹や発熱，肝障害などは軽快するが，DiHS/DRESS では被疑薬中止後にしばしば症状の増悪を認めることも特徴である。すなわち，当初淡紅色斑程度だった皮疹が被疑薬中止 3-4 日後に増悪し，開眼不能なほどの顔面腫脹や紫斑を伴う紅斑の増悪などを認める (Figs. 1, 2)。なぜ，原因薬剤中止後に増悪がみられるかを考えることが，本症の病態の理解にきわめて重要である。

DiHS/DRESS の皮疹は，伝染性単核球症などと類似する播種状丘疹紅斑型を呈する場合が多く，一部に紫斑が混じる。顔面は腫脹し紅斑は眼囲を避けることが多い (Figs. 1, 2)。検査所見では白血球増

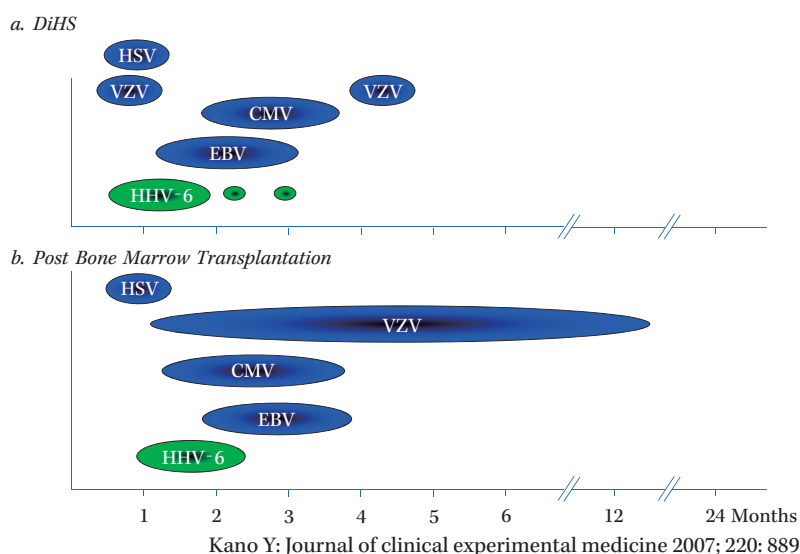


Fig. 3. Sequential virus reactivation in DiHS and post bone marrow transplantation
 cytomegalovirus: CMV, Epstein-Barr virus: EBV, human herpesvirus 6: HHV-6, herpes simplex virus: HSV, varicella-zoster virus: VZV

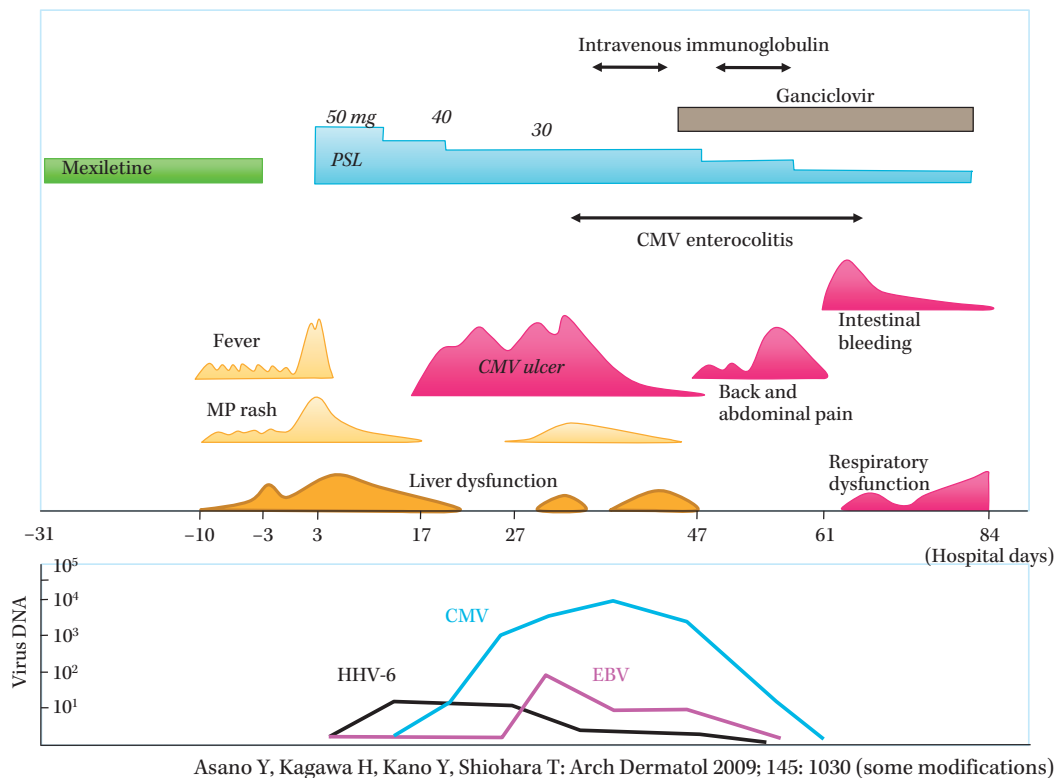
多, 異型リンパ球の出現, 好酸球増加や肝機能障害を認める。これらの臨床症状および検査値異常が被疑薬中止にもかかわらず2峰性, 3峰性に繰り返される。また, 診断基準には記載されていないが, 血清IgG値の低下を発症初期に認めることも重要な所見である⁶⁾。初回検査のみでは, 血清IgG値が低下しているかどうかは判断しがたいが, 回復期に再検査を行うことで病初期での血清IgG値の低下を確認することができる。

II. DiHS/DRESSでみられるさまざまなウイルスの再活性化と合併症

さまざまな臨床的特徴を有するDiHS/DRESSであるが, その病態には薬剤アレルギーのみでなくウイルスの再活性化との相互作用が重要であるとの概念を提唱した点が画期的といえる。HHV-6再活性化は, DiHS/DRESS発症2~3週間後にHHV-6 IgG抗体価の有意な上昇を認めるか, 全血中のHHV-6 DNAを検出することにより確認する¹⁻⁶⁾。DiHS/DRESSではHHV-6の再活性化のみでなく, その経過中にさまざまなウイルス(Epstein-Barr virus: EBV, cytomegalovirus: CMV, varicella-zoster virus: VZV)が連続的に再活性化することが知られている(Fig. 3)^{4,5,7)}。これらのウイルスの再活性化はさまざまな臓器で起こり, それに応じて多彩な臨床症状が時期を違えて出現してくる。当初,

ステロイド内服がウイルス再活性化に関与している可能性も指摘されていたが, ステロイド未使用例でも同様にHHV-6再活性化を認めることから, 単純にステロイドの影響による再活性化とはいえない。

このようなウイルスの再活性化のうち, 治療・予後の面から重要と考えられるのはCMVであり, 消化管出血や心筋炎などの致死的な疾患との関与が報告されている^{8,9)}。約10年間に当教室で経験した55例のDiHS/DRESS経過中にみられた合併症は, 肺炎, 腹膜炎, 消化管出血, 胆嚢炎, 尿路感染症, 腎障害の増悪などが挙げられる。中でも肺炎, 腹膜炎, 消化管出血は致死的であり, これらの合併症は一般的にCMVとは無関係と思われがちだが, CMVの再活性化に引き続き発症することからCMVによる合併症と考えられた¹⁰⁾。CMVによる消化管出血を生じた2例では, 発熱や皮疹, 肝障害などのDiHS/DRESS症状が落ち着いたプレドニゾロン減量中に, 背部に小潰瘍が多発してきた(Fig. 4)。数日後には皮疹, 肝障害も再燃, 消化器症状も出現し, 背部小潰瘍部の病理組織検査で病変部にCMV抗原を確認し, CMVによる消化管出血と診断しえた(Fig. 5)。その後致死的な経過を辿ったことから, これらの症例では速やかにガンシクロビル投与を行うことが生命予後においてきわめて重要であると考えられた。つまり, このようなCMV再活性化を予測し合



Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T: Arch Dermatol 2009; 145: 1030 (some modifications)

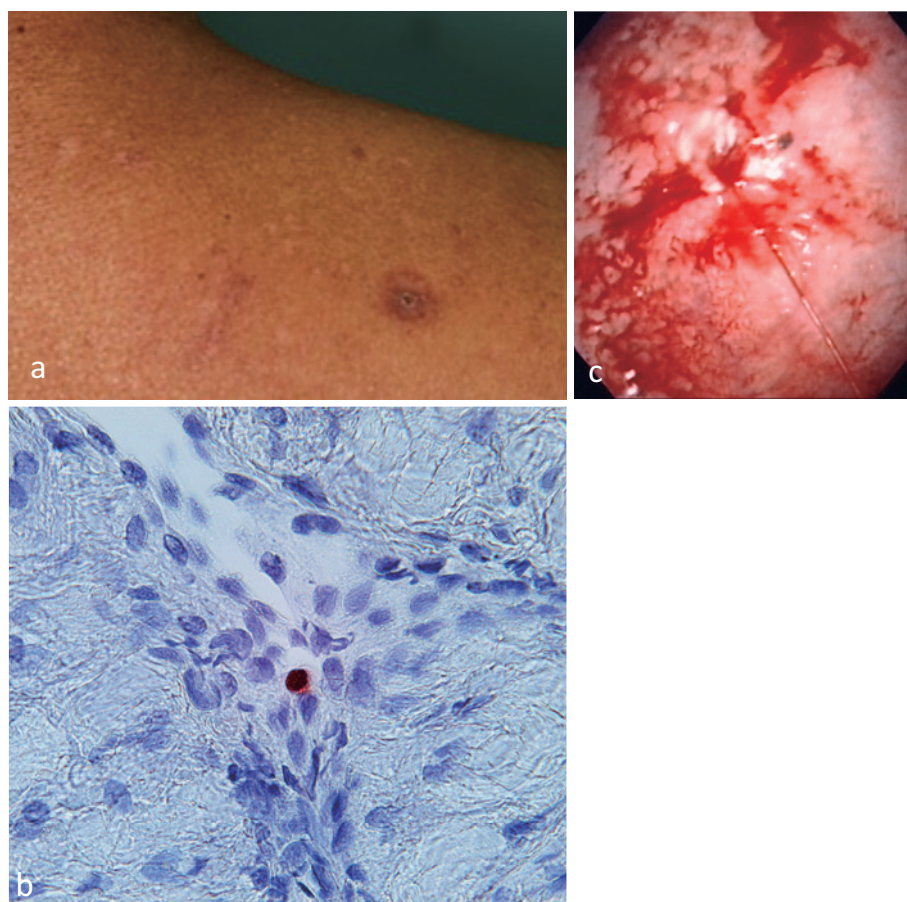
Fig. 4. Clinical course in DiHS/DRESS
cytomegalovirus: CMV, Epstein-Barr virus: EBV, human herpesvirus 6: HHV-6, prednisolone: PSL

併症を防ぐことこそが DiHS/DRESS の予後を決める重要な因子と考えられる。

III. DiHS/DRESS における CMV 再活性化症例のリスクファクター，早期診断のポイント

当教室で経験した 55 例の中で CMV 再活性化を認めた症例の臨床的特徴を明らかにすることにより，DiHS/DRESS における CMV 再活性化を予測するために必要な因子を決定しようと考えた¹⁰⁾。CMV 再活性化は，全血中 CMV DNA，抗原血症および組織での CMV 抗原で確認した。CMV 再活性化群は有意に DiHS/DRESS 発症年齢が高く，75 歳以上の高齢者は CMV 再活性化のリスクが高いと考えられた。治療としてステロイド全身投与が行われている症例に CMV 再活性化が多い傾向がみられたが，ステロイド未使用例にも CMV 再活性化は生じていた。われわれの検討では CMV 再活性化の発現は初診から 25～45 日（平均 28.1 ± 3.0 日），重症合併症は初診から 31～44 日（平均 33.2 ± 6.2 日）で発症することがわかった。初診から約 1 カ月前後というこのタイミングは DiHS/DRESS 症状が軽快しステロ

イドの減量および免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin : IVIg）中止 1～15 日後の時期に一致しており，これらの因子が CMV 再活性化に関連していると考えられた¹⁰⁾。CMV 再活性化群は，急性期（初診時）の CRP（平均 8.5 ± 2.1 mg/dL）が高く，急性期 CRP 高値症例では CMV 再活性化の高リスク群として経過に注意を払う必要があると考えられた¹⁰⁾。以上は急性期の予測因子であるが，CMV 再活性化の直前にみられる検査データの変化も重要である。末梢白血球，血小板数の減少がみられる場合には CMV が再活性化している可能性があり，ウイルス DNA や血中ウイルス抗原を確認する必要がある⁸⁾。また，提示症例で認められたような皮膚小潰瘍の出現，肝障害の再燃時にも，CMV 再活性化を疑い検査を行うべきと考えている。CMV 再活性化の多くは無症状で経過し，実際の臨床症状と結びつくことは必ずしも多くはない。しかし重要なことは，これまで CMV 再活性化とは関係がないと思われていたさまざまな合併症（消化管出血，肺炎，心筋炎）が，実は CMV の再活性化により生じ



Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T: Arch Dermatol 2009; 145: 1030 (some modifications)

Fig. 5. Clinical finding (a), immunohistochemical findings for CMV antigen (b) and gastric ulcer (c) in DiHS/DRESS

Table 2. Draft diagnostic criteria for non-HIV IRIS

Essential criteria
1. HIV-negative
2. The disorder was associated with recovery from an immunocompromised condition.
3. (i) The inflammatory disorder was caused by an antigen (including a drug) or a pathogenic microorganism present prior to immune recovery (unmasking); or (ii) exacerbation of an inflammatory disorder that had already developed or was being treated (a paradoxical disorder); or both (i) and (ii).

Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y: J Dermatol 2018; 45: 3

ており、これを適切に治療することで合併症を大幅に減らせるとわかったことである。

IV. Non-HIV IRIS としての DiHS/DRESS

前述のような DiHS/DRESS の経過中にみられるヘルペスウイルスの再活性化と同様の現象は、以前から移植片対宿主病 (graft-versus-host-disease : GVHD) でみられることが知られている (Fig. 3)。GVHD でみられるさまざまな感染症状は、免疫担当細胞の回復に伴う IRIS として捉えることができ

る。IRIS は本来、HIV 感染患者が抗レトロウイルス療法 (ART 療法) 開始後、CD4⁺T 細胞の増加に伴う免疫能の回復により、免疫不全時には認識されなかった常在する病原体に対する免疫応答が活性化して、日和見感染の症状が顕性化する病態を示すものとして提唱された¹¹⁾。最近では、HIV 感染がない免疫抑制薬の投与中止や減量後の患者に生ずる同様の病態を non-HIV IRIS として広く捉える概念が提唱されてきている (Table 2)¹²⁾。経過中に GVHD

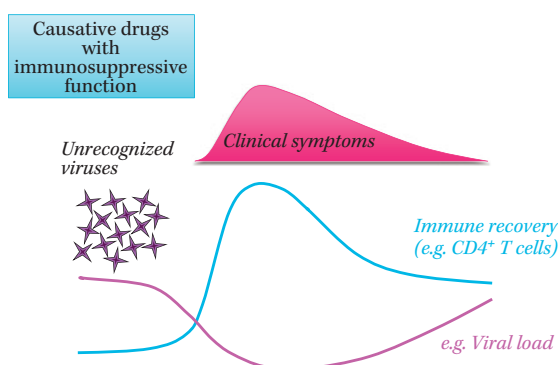


Fig. 6. Mechanism of development of DiHS/DRESS as a IRIS

同様にウイルスの連続性の再活性化を認め、皮疹の再燃や臓器障害を繰り返す DiHS/DRESS の病態は、non-HIV IRIS として捉えると理解しやすい。

しかし、薬剤アレルギーである DiHS/DRESS に本当に免疫の低下があるのだろうか、またどのような点が IRIS に一致するのであろうか。一般に薬疹では被疑薬中止は治療の基本だが、DiHS/DRESS では被疑薬を中止しても症状は改善せず逆に増悪する (Fig. 2)。これはまさに ART 療法開始時に一致するものと考えられる。なぜなら、DiHS/DRESS 発症時 (発症前) には免疫グロブリン値の低下⁹⁾や制御性 T 細胞の増大など一種の免疫不全状態があり、それは投与された原因薬剤が有する免疫抑制作用の反映と考えられるからである^{13,14)}。被疑薬の中止とともに、その免疫不全が回復する過程でさまざまな感染症を発症する点はまさに IRIS と考えると理解しやすい。さらにステロイドは病状の改善をもたらす一方で、ステロイド減量後に再燃や感染症を繰り返す点も通常の薬疹とは異なっており、このような経過はそれの際にも IRIS が繰り返し起こっていると考えると理解しやすい。前述した CMV による消化管出血を生じた症例の末梢血データを見てみると、CMV 再活性化の直前から CD4⁺および CD8⁺T 細胞、B 細胞が増加し、それと同時に CMV が再活性化していた⁸⁾。これらの臨床経過や検査データの推移は、DiHS/DRESS がまさに IRIS の代表的疾患であることを示しており、その治療は IRIS として DiHS/DRESS の病態を捉えることで初めて理解できることになる (Fig. 6)。

V. Non-HIV IRIS からみた DiHS/DRESS 治療案

DiHS/DRESS を IRIS として捉えることにより、

治療はどのように変わるのだろうか。重要なことは、その病態を IRIS と考えた場合には、病原体に対する治療をする一方で急速な免疫応答の回復を防ぐ治療を合わせて行うという点にある。DiHS/DRESS は免疫不全が土台にあるにもかかわらず、治療としてはステロイドの全身投与が基本となる。ステロイド減量による免疫応答の回復は IRIS としてのさまざまな感染症の顕性化を引き起こすことになり、減量のタイミングや方法に注意が必要となる。われわれは DiHS/DRESS でのステロイド減量は緩徐に行うべきと考えている¹⁰⁾。速やかなステロイド減量は免疫応答の急激な回復をもたらす結果として、臓器障害などの IRIS の病態の悪化を誘導すると考えるからである。この点からいえば、ステロイドパルス療法はパルス後に大幅な減量をせざるを得ず、急激な免疫応答の回復、すなわち IRIS をもたらすものであり DiHS/DRESS に対し安易に使用されるべきではないことは明らかであろう。実際、DiHS/DRESS 後に生じた自己免疫疾患の報告の多くは、急性期にステロイドパルス療法や IVIg 療法を行ったことがわかっている。

ステロイド治療は CMV 再活性化のリスクファクターではあるが、CMV の再活性化を認めた場合、われわれはどのような対応をすべきだろうか。一般に、CMV 再活性化は免疫不全の結果とみなされるため、ステロイドを急速に減量しようとする医師が少なくない。しかし DiHS/DRESS を IRIS の一症状として考えれば、使用中のステロイドを減量すべきでないことはいうまでもない。それに加えてガンシクロビル投与が必要となる。われわれの検討では、合併症を発症した群では CMV 再活性化からガンシクロビル投与までに日数を要していたことがわかった。さらに、死亡例は CMV 再活性化からガンシクロビル投与までの期間が有意に長く (平均 13.0 ± 7.6 日 vs 2.3 ± 0.2 日, $p=0.03$)、死亡リスクを下げる意味でも CMV 再活性化を認めたら速やかにガンシクロビルによる治療が必要と考えている¹⁰⁾。

おわりに

DiHS/DRESS でみられるウイルス再活性化に類似の現象は、実際には多くの疾患で普遍的に認められている現象である。従来、薬疹の病態は薬剤のみ

で成立していると考えられてきたが、non-HIV IRIS の概念を応用することで薬疹のみでは説明できないさまざまな病態が説明可能になることを考えると、さまざまな疾病の理解や治療方針に役立つ概念といえる。われわれのDiHS/DRESSにおける多数症例での後ろ向き解析の結果は¹¹⁾、CMVの再活性化の早期発見、早期治療により、一見CMVに無関係とみられがちな重篤な合併症でさえ予防できることを示しており、早期発見の重要性を強調したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Shiohara T, Kano Y, Hirahara K, Aoyama Y: Prediction and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13: 701-4
- 2) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T: Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1108-12
- 3) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, et al: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1113-7
- 4) 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: 301-6
- 5) Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, Takahashi R: Crucial role of viral reactivation in the development of severe drug eruptions: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 192-202
- 6) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 183-8
- 7) 狩野 葉子：薬疹とGVHDの接点—薬疹とGVHD。医のあゆみ 2007; 220: 889-93
- 8) Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T: Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1030-6
- 9) Bourgeois G P, Cafardi J A, Groysman V, Hughey L C: A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: e229-36
- 10) Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 670-8.e2
- 11) Shelburne S A, Montes M, Hamill R J: Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 167-70
- 12) Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *J Dermatol* 2018; 45: 3-9
- 13) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T: 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: 8071-9
- 14) Ushigome Y, Mizukawa Y, Kimishima M, Yamazaki Y, Takahashi R, Kano Y, et al: Monocytes are involved in the balance between regulatory T cells and Th17 cells in severe drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1453-63

Diagnosis and management of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DiHS/DRESS)

Yoshiko Mizukawa and Tetsuo Shiohara

Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DiHS/DRESS) is a life-threatening multiorgan system reaction caused by a limited number of drugs, including carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, zonisamide, allopurinol, lamotrigine, salazosulfapyridine, and mexiletine. However, this syndrome has several unique clinical features that cannot be solely explained by drug allergy. DiHS/DRESS is characterized by a paradoxical deterioration of clinical symptoms, frequent flare-ups and a stepwise development of several organs system failures multiorgan failure after withdrawal of the causative drug. We demonstrated that several herpes viruses, especially human herpesvirus 6 (HHV-6), could be reactivated during this syndrome in a sequential order, as demonstrated in other settings of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Given the observation that paradoxical worsening of the clinical symptoms is typically observed after withdrawal of the causative drugs with immunosuppressive properties at the onset of DiHS/DRESS, it is attractive to suppose that DiHS/DRESS is a manifestation of non-HIV IRIS. Various infections have been noted in corticosteroid-treated patients with DiHS/DRESS, including herpes simplex, herpes zoster, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and cytomegalovirus diseases. Of note, most infectious diseases appeared within 1 month, and coincided with a tapering of the corticosteroid dose. This paper presents clinical features of DiHS/DRESS, and a management-based approach to the diagnosis and treatment.