

話題の感染症

薬剤性過敏症症候群とヒトヘルペスウイルス6

Drug-induced hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6

はしもと こうじ
橋本 公二
Koji HASHIMOTO

要旨

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は Stevens-Johnson 症候群および toxic epidermal necrolysis (TEN) と並ぶ重症薬疹のひとつであるが、半世紀以上前から、種々の名称で呼ばれる特異な薬疹として知られていた。近年、DIHS 発症後2ないし4週間目という限られた時期にヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化が起き、DIHS の臨床症状の再燃、遷延化に関与することが明らかとなり、薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した新たな病態として注目されるようになった。

はじめに

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) は Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN) と並ぶ重症薬疹として位置づけられる。しかし、DIHS の概念が明確に確立されたのは、Stevens-Johnson 症候群、TEN に比べると新しく最近15年ほどのことである。その過程で、DIHS 研究の原動力となったものは、その本態が単なる薬剤アレルギーではなく、薬剤アレルギーとヒトヘルペスウイルス6 (human herpesvirus 6 : HHV-6) 再活性化の複合した新たな疾患概念を提示したことにあるといえる。しかし、DIHS の概念がほぼ確立された現在、改めて DIHS のもたらしたものを振り返ってみると、Stevens-Johnson 症候群および TEN では埋めることのできなかった重症薬疹の空白の領域を明らかにしたことにあるといえよう。

I. DIHS の歴史的背景

DIHS は半世紀以上前から、種々の名称で報告されてきた。その代表的なものとして、皮膚科領域でよく知られている DDS 症候群が挙げられる¹⁾。DDS (dapsone, 4,4-diaminodiphenylsulphone) (商品名レクチゾール[®]) は、自己免疫性水疱症、血管炎、ハンセン氏病などに使用されている。その後、原因薬剤は異なるが、同様の症例が sulfapyridine-induced serum-sickness-like syndrome associated with plasmacytosis, lymphocytosis and multiclonal gammaglobulinopathy²⁾, allopurinol hypersensitivity syndrome³⁾, dilantin-serum sickness⁴⁾, anticonvulsant hypersensitivity syndrome⁵⁾ などの名称で多数報告されている。これらの報告では薬剤ごとに異なる疾患として考えられていたものを、1994年、Roujeau⁶⁾ が、原因薬剤は異なっているがその臨床症状に極めて特徴的な共通性が存在することに気づき、hypersensitivity syndrome としたのであるが、その後、彼らは DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) の新たな名称を提唱している⁷⁾。本邦では、1998年、Hashimoto⁸⁾ および Shiohara⁹⁾ が hypersensitivity syndrome に HHV-6 の再活性化を伴った症例を報告し、薬剤アレルギーとウイルスの再活性化を伴った新たな疾患概念を提唱した。そこで、hypersensitivity syndrome の名称では、薬剤アレルギーの関与が不明確であるとの指摘に基づき、「薬剤性」の名称が付け加えられることとなった。

II. DIHS の臨床症状

発症までの原因薬剤の内服期間は一般的に2～6週間で、多くの症例はこの期間に合致する。通常の薬疹のごとく、内服直後あるいは数日以内に発症することはない。まれに、長期間内服した後に発症する症例も報告されている。また、内服を中止して数週間して発症した例も報告されている。

全身症状としては、発熱、リンパ節腫張、皮疹（斑状丘疹あるいは多形紅斑で初発し、紅皮症に移行することが多い）、肝機能障害、腎障害、血液学的異常（白血球増多、異型リンパ球の出現、好酸球の増多）が挙げられる。なお、発症1週間目前後に、顔面の紅斑、浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑などの特徴的な皮疹が認められる（図1）。

原因薬剤は、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、zonisamide、DDS、salazosulphapyridine、mexiletine、allopurinol、minocycline にほぼ限定されている。その理由については、代謝酵素の異常などが想定されるが、現時点では不明である。なお、本邦におけるもっとも頻度の高い原因薬剤は carbamazepine である。原因薬剤の投与を中止した後も症状が進行し、軽快するまで1カ月以上の経過を要することも多い。典型例では、臨床的に二峰性を示す。この原因については二峰目の症状の出現に HHV-6 の再活性化が関与していることが明らかになってきた。即ち、薬疹としては極めて特異な経過



図1 DIHSにおける顔面の特徴的皮疹
顔面の紅斑、浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱を示す。

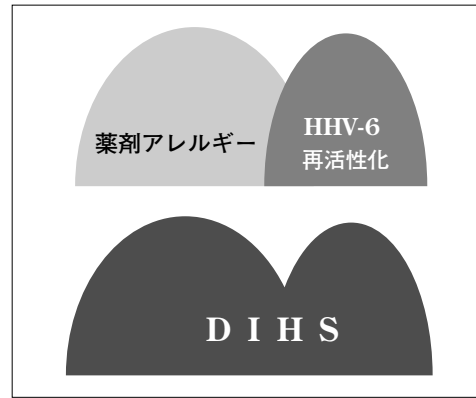


図2 DIHSの病態の模式図

DIHSが薬剤アレルギーとHHV-6再活性化の複合した病態であることを示す。

とみられてきたものは、薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した病態であったのである（図2）。このような臨床症状およびHHV-6の再活性化に基づいて、DIHSの診断基準が提唱されている（表1）。

III. ヒトヘルペスウイルス

ヒトヘルペスウイルスは線状の2本鎖DNAをゲノムとしてもつDNAウイルスである。ヒトヘルペスウイルスの特徴の一つとして、潜伏感染が挙げられる。即ち、宿主に一度感染すると、その後は増殖を停止して潜伏感染状態になり、体内に一生とどまる。潜伏感染したウイルスは、宿主の免疫状態や種々の刺激により増殖を再開するが、これがウイルスの再活性化である。潜伏感染と再活性化を繰り返すことはヒトヘルペスウイルスの大きな特徴である。ヒトヘルペスウイルスは、現在、ヒトヘルペスウイルス1（HHV-1：単純ヘルペスウイルス1型）、ヒトヘルペスウイルス2（HHV-2：単純ヘルペスウイルス2型）、ヒトヘルペスウイルス3（HHV-3：水痘・帯状疱疹ウイルス）、ヒトヘルペスウイルス4（HHV-4：Epstein-Barr virus）、ヒトヘルペスウイルス5（HHV-5：ヒトサイトメガロウイルス：CMV）、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）、ヒトヘルペスウイルス7（HHV-7）、ヒトヘルペスウイルス8（HHV-8）の8種類に分類されている（表2）。

DIHSにおいて再活性化が見られるHHV-6は、HHV-6AとHHV-6Bに分類され、病原性を持つのはHHV-6Bであり、突発性発疹症の原因となる。DIHSで再活性化を起こすのはHHV-6Bで、本邦では2歳

表1 薬剤性過敏症候群 Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)
診断基準 (2005)

<p>概念</p> <p>高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。</p>
<p>主要所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合紅皮症に移行する。 2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する 3. 38度以上の発熱 4. 肝機能障害 5. 血液学的異常：a, b, cのうち一つ以上 <ol style="list-style-type: none"> a. 白血球増多 (11000/mm³以上) b. 異型リンパ球の出現 (5%以上) c. 好酸球増多 (1500/mm³以上) 6. リンパ節腫脹 7. HHV-6の再活性化 <p>典型DIHS：1～7全て 非典型DIHS：1～5全て、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。</p>
<p>参考所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2週から6週間が多い。 2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。 3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。 4. HHV-6の再活性化は、①ペア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇、②血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点にすると確実である。 5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。 6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

表2 ヒトヘルペスウイルスの分類

Human herpesvirus 1	Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)
Human herpesvirus 2	Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)
Human herpesvirus 3	Varicella-zoster virus (VZV)
Human herpesvirus 4	Epstein-Barr virus (EBV)
Human herpesvirus 5	Cytomegalovirus (CMV)
Human herpesvirus 6	Human herpesvirus 6 (HHV-6)
Human herpesvirus 7	Human herpesvirus 7 (HHV-7)
Human herpesvirus 8	Human herpesvirus 8 (HHV-8)

までにほとんどの人が感染している。なお、HHV-6は、DIHS以外にも移植片対宿主病(GVHD)や慢性疲労症候群と関連することが報告されている。

HHV-6の検査法として現在一般的に使用されるのは蛍光抗体法による抗体価の測定法とreal-time PCRである。前者はペア血清の測定で抗体価の上昇がみられれば再活性化の証明となる。後者は血清サンプルでHHV-6が証明されれば、その検査時点での再活性化の証明となる。

VI. DIHS と HHV-6

DIHSとHHV-6の関連については、1998年、われわれのグループ⁸⁾と塩原らのグループ⁹⁾が同時に発表することとなった。当初、HHV-6の再活性化と

DIHSの関連は、その病態機序に関係するのか、あるいは単なる偶然であるのかが問題となった。そこで、経時的に血清サンプルが採られ、抗体価の変動の追跡が可能であった22例について、検討したところ、全例、臨床症状発症後2～3週間後に抗HHV-6 IgG抗体価の上昇、即ち、HHV-6の再活性化がみられた。具体的には、発症後14日以内では抗HHV-6 IgG抗体価の上昇はみられないが、発症後28日以後では著明な抗HHV-6 IgG抗体価の上昇がみられた(図3)。この抗体価の結果は、HHV-6の再活性化が発症後10～28日目に起きていることを示唆していた。これは、さらにreal-time PCRにより、血清中のHHV-6を同定することにより確認された。これらの結果により、DIHSにおけるHHV-6の再活性化は2～4週目という限られた時期に起きており、その病態機序に密接に関与することが示唆された。

そこで、DIHSにおいてHHV-6の再活性化がどのような役割を果たしているかを明らかにするために、DIHSの原因薬剤で発症し、皮疹および全身症状を伴う症例100例について抗HHV-6 IgG抗体価の上昇した群(HHV-6再活性化群)62例と抗HHV-

6 IgG 抗体価の上昇しなかった群 (HHV-6 非再活性化群) 38 例に分類し、比較検討した¹⁰⁾ (表 3-1, 2)。発熱の期間は、再活性化群 12.4 日、非再活性化群 4.8 日と活性化群で有意に延長していた。また、リンパ節腫脹、白血球増多、異型リンパ球の出現も活性化群で有意に高頻度に見られた。しかし、好酸球増多については有意差は認められなかった。肝機能障害では有意差は無かったが、重篤な肝機能障害は活性化群で高頻度に認められた。注目すべきことに、腎機能障害を伴った症例は 10 例すべてが活性化群に属し、非再活性化群では 1 例も認められなかった。症状の再燃については、発熱と肝機能障害の再燃は活性化群で有意に高頻度に認められたが、皮疹の再燃については両群で有意差は認められなかった。また、ステロイド剤の全身投与についても活性化群と非再活性化群で有意差はなく、HHV-6 の再活性化

の原因がステロイド剤の全身投与によるものでは無いことが示唆された。また、もっとも驚くべきことに、5 例の患者が生命予後不良であったが全例 HHV-6 再活性化群に属し、HHV-6 非再活性化群は全例生存していた。これらの結果は、HHV-6 の再活性化が DIHS の臨床症状の再燃、遷延化、重症化に密接に関連することを示している。

V. DIHS とサイトメガロウイルス

サイトメガロウイルスの再活性化は、DIHS においてしばしば認められる。その時期は、HHV-6 と同じ頃か、遅れて再活性化を生じる。臨床症状との関連も示唆されており、重篤なものでは心筋炎、肺炎、消化管出血が、それ以外にも発熱や軽度の肝機能障害、皮膚潰瘍を生じることがある。DIHS の症状が遷延化する場合は、サイトメガロウイルスの再活性化の関与を疑う必要がある。DIHS におけるサイトメガロウイルス感染症の特徴として、1) 高齢の男性患者に多いこと、2) DIHS 発症後 4～5 週目以後に発症すること、3) HHV-6 再活性化時の HHV-6 DNA loads に関連すること、4) しばしば、生命予後を決定すること、などが報告されている¹¹⁾。サイトメガロウイルス感染症は適切な抗ウイルス薬で治療し得るため、DIHS の治療上、サイトメガロウイルスの再活性化を念頭に置くことは極めて重要である。サイトメガロウイルスの検査の方法には、IgG 抗体価、IgM 抗体価の測定、抗原血症検査、ウイルス DNA の検出、病理組織学的検査がある。これらの検査法では、ウイルス DNA の検出がもっとも信頼性が高いが、臨床的には抗原血症検査も有用である。

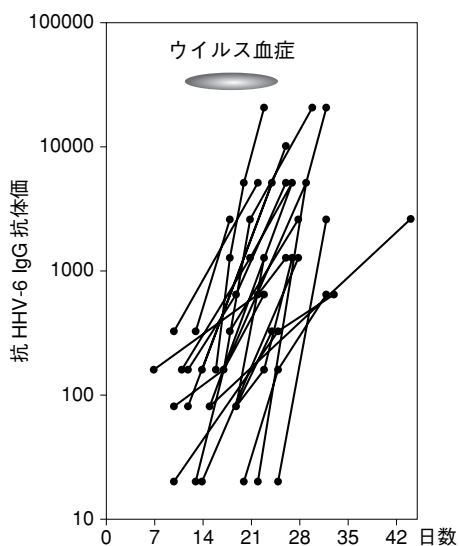


図 3 DIHS における抗 HHV-6 IgG 抗体価の推移

発症後、2 ないし 4 週目という限られた時期に抗体価が上昇する。

表 3-1 HHV-6 再活性化群と HHV-6 非再活性化群の臨床症状の比較

	抗 HHV-6 IgG 抗体価の上昇		P 値
	+(n=62)	-(n=38)	
発熱	61 (98%)	29 (76%)	<0.001
発熱の期間 (日)	12.4 ± 7.1	4.8 ± 2.9	<0.001
リンパ節腫脹	44 (71%)	10 (26%)	<0.001
白血球増多	38 (61%)	8 (21%)	<0.001
好酸球	38 (61%)	19 (50%)	0.27
異型リンパ球の出現	55 (89%)	20 (53%)	<0.001
肝機能障害	56 (90%)	30 (79%)	0.11
重篤な肝機能障害	15 (24%)	2 (5%)	0.01
腎障害	10 (16%)	0 (0%)	0.01

表 3-2 HHV-6 再活性化群と HHV-6 非再活性化群の臨床症状の再燃および予後の比較

	抗 HHV-6 IgG 抗体価の上昇		P value
	+(n=62)	-(n=38)	
症状の再燃	32 (52%)	7 (18%)	<0.001
発熱	22 (35%)	2 (5%)	<0.001
肝機能障害	32 (52%)	2 (5%)	<0.001
皮疹	12 (19%)	5 (13%)	0.42
ステロイド剤の全身投与	50 (81%)	27 (71%)	0.17
予後			
罹患期間 (週)	5.3 ± 2.6	2.8 ± 1.5	<0.001
生命予後	5 (8%)	0 (0%)	0.07

VI. DIHS と EB ウイルスおよび HHV-7

DIHS では、HHV-6 とサイトメガロウイルス以外にも EB ウイルス (HHV-4)、HHV-7 の再活性化を伴うことが報告されている¹²⁾。EB の再活性化は抗体価の変動で確認されることもあるが、変動しない場合も多い。血液中に EB ウイルスが検出されれば再活性化があったと考えてよい。HHV-7 については HHV-6 と同じ頃に血液中にウイルス DNA が検出されることがある。しかし、EB ウイルスおよび HHV-7 の再活性化の臨床症状との関連は現時点では不明である。

VII. HHV-6 の再活性化機構

HHV-6 は単球に潜伏感染し、活性化 T 細胞に感染することがその増殖に必要であるが、再活性化の詳細な機構は未だ不明である。骨髄移植時に、DIHS と同様に、HHV-6 が再活性化することが報告¹³⁾されており、その類似性が注目されている。

VIII. DIHS の治療

一般的には、中等量のステロイド内服 (プレドニン換算量 30 ~ 50mg/日) が行われる。しかし、重症例では、ステロイド大量投与あるいはステロイドパルス療法の報告も見られる。近年注目されているのは、ガンマグロブリン大量療法で、重症患者でステロイド療法との併用の報告が見られる¹⁴⁾。抗ウイルス薬の投与については、HHV-6 については再活性化が通常短期間であり、必要としない。一方、サイトメガロウイルスについては、症状の遷延化、重篤化が見られた場合には、ガンシクロビルなどの抗ウイルス剤の投与を考慮する必要がある。

おわりに

DIHS は薬剤アレルギーとウイルス感染の複合した新たな疾患概念を提示し注目されたが、これは薬疹を含めて種々の疾患にウイルス感染が関与する可能性を示唆するものであろう。しかし、同時に、DIHS が社会医学的に果たした役割の重要性を忘れてはな

らない。即ち、DIHS 研究の進歩により、重症薬疹の概念が確立し、DIHS、Stevens-Johnson 症候群、TEN が形成する重症薬疹の全体像が明らかになったのである。

文 献

- 1) Allday EJ, Bames J, Lond MB et al.: Toxic effects of diaminodiphenylsulphone in treatment of leprosy. *Lancet*, **2**: 205-206, 1951.
- 2) Han T, Chawla PL, Sokal JE: Sulfapyridine-induced serum-sickness-like syndrome associated with plasmacytosis, lymphocytosis and multiclonal gamma-globulinopathy. *N Engl J Med*, **280**: 547-548, 1969.
- 3) Singer JZ, Wallace SL: The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Arthritis Rheum*, **29**: 82-87, 1986.
- 4) Braberman IM, and Levin J. Dilantin-induced serum sickness. Case report and inquiry into its mechanism. *Am J Med*, **35**: 418-422, 1963.
- 5) Shear, N H, Spielberg, SP: Anticonvulsant syndrome: in vitro assessment of risk. *J Clin Invest*, **82**: 1826-1832, 1988.
- 6) Roujeau JC, Stern RS.: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Eng J Med*, **331**: 1272-1285, 1994.
- 7) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC: Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*, **15**: 250-257, 1996.
- 8) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with human herpes virus 6. *Arch Dermatol* **134**: 1113-1117, 1998.
- 9) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. Human herpes virus 6 infection as a risk factor the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* **134**: 1108-1112, 1998.
- 10) Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* **157**: 934-940, 2007.
- 11) Asano Y, Kagawa H, Kano Y, et al. Cytomegarovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* **145**: 1030-1036, 2009.
- 12) Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, et al. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* **155**: 344-349, 2006.
- 13) Kitamura K, Asada H, Fukumoto T, et al. Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*

58 : 802-809, 2008.

- 14) Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T : Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology*, **209** : 165-167, 2005.