

医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

医薬品服用後の紅斑に加え、発熱（38℃以上）、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振などの感冒様症状、リンパ節の腫れ

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある皮膚科の専門病院に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後 2～6 週間以内に発症することが多いが、数年間服用後に発症することもある。

(3) 患者側のリスク因子

肝・腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、比較的限られており、主にカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド（抗てんかん薬）、アロプリノール（痛風治療薬）、サラゾスルファピリジン（サルファ剤）、ジアフェニルスルホン（抗ハンセン病薬）、メキシレチン（不整脈治療薬）、ミノサイクリン（抗生物質）などがある。

(5) 医療関係者の対応のポイント

皮疹は斑状丘疹型、ときには多形紅斑型から始まり、さらに全身が真っ赤になる紅皮症を認めることもある。また、発熱（38℃以上）、肝機能障害、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振などの感冒様症状、リンパ節の腫れを伴う。

(4)の処方を受けている患者などで、これらの症状を認めたときは、原因医薬品の服用を中止した上で、血液検査を実施すべきである。血液検査では、白血球増多（初期には白血球減少）、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝・腎機能障害の有無を確認する。薬剤性過敏症症候群（DIHS）の場合、原因医薬品の中止後も皮疹、検査所見、全身症状が悪化するので、皮膚科専門医に紹介し、基本的には入院加療させる。また、

DIHS の特徴であるヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) の再活性化を後日確認するために、受診早期の血清を保存しておくことが望ましい。

[早期発見に必要な検査項目]

血液検査（白血球増多（初期には白血球減少）、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝機能障害、腎機能障害）

2. 副作用の概要

薬剤性過敏症症候群は、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症と並ぶ重症型の薬疹である。発熱を伴って全身に紅斑丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症となる。通常粘膜疹は伴わないが軽度であるが、ときに口腔粘膜のびらんを認める。また、全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常（白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現）がみられる。

比較的限られた医薬品が原因となり、また、通常薬疹とは異なり、原因医薬品の投与後 2 週間以上経過してから発症することが多く、原因医薬品を中止した後も進行し、軽快するまで 1 ヶ月以上の経過を要することがしばしば認められる。経過中に HHV-6 の再活性化をみる。

(1) 自覚症状

発熱、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振、皮疹

(2) 他覚症状

全身に紅斑、丘疹が多発し、次第に融合する。極期には顔面にも強い浮腫を伴う紅斑を認め、特に鼻孔周囲・口囲に丘疹や痂皮を認める。リンパ節腫脹、肝脾腫を認めることが多い。

(3) 臨床検査値

白血球上昇（初期には白血球減少）、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝機能障害、腎機能障害、CRP の上昇。また、初期には免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）の減少を認めるが、発症後 3~4 週間で HHV-6 IgG 抗体価が上昇する。

(4) 画像検査所見

呼吸器症状をともなう場合、胸部 X 線写真、単純胸部 CT で肺水腫、肺炎、間質性肺炎の像をチェックする。

いずれの場合も各診療科とのチーム医療が重要となる。

(5) 病理組織所見

主に真皮の炎症細胞浸潤と浮腫が認められ、ときに表皮内へ炎症細胞の浸潤を認める。

(6) 発症機序

医薬品に対するアレルギー反応により発症すると考えられている。アレルギー反応に、免疫グロブリンの減少などの免疫異常が加わって、HHV-6の再活性化が誘導されると考えられる。HHV-6の再活性化は、発症後2~4週間間に生じ、発熱、肝機能障害、中枢神経障害などを引き起こす。

(7) 医薬品ごとの特徴

アロプリノールが原因の場合には、腎機能障害の程度が強いことが多い。ジアフェニルスルホンが原因の場合には、黄疸を認めることが多い。

(8) 副作用発現頻度

正確な統計はないが、上記の原因医薬品使用者の0.01~0.1%に発症すると推測されている。

(9) 自然発症の頻度

自然発症の頻度は明らかではない。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

(1) 概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品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。

(2) 主要所見

1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因医薬品中止後も2週間以上遷延する
3. 38℃以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a、b、cのうち1つ以上
 - a. 白血球増多（11,000/mm³以上）

- b. 異型リンパ球の出現（5%以上）
- c. 好酸球増多（1,500/mm³以上）
- 6. リンパ節腫脹
- 7. HHV-6の再活性化

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。

(3) 参考所見

1. 原因医薬品は、抗てんかん薬、ジアフェニルスルホン、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2~6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 点で確認するのが確実である。
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。

※「薬剤性過敏症症候群診断基準 2005」から引用

（厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 橋本公二研究班）

4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症

DIHS では、口腔内、口唇に軽度のびらんを認めることはあるが、出血を伴うような重篤な変化はない。また、DIHS で、ときに皮膚に水疱形成を認めるが、皮膚病理組織検査を行うことで、スティーブンス・

ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症と鑑別できる。

（「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）」のマニュアル参照）

（2）多形滲出性紅斑

主として四肢伸側、関節背面に円形の浮腫性紅斑を生じる。紅斑は辺縁が堤防状に隆起し、中心部が褪色して標的状となる（target lesion）。ときに中心部に水疱形成をみる。病因は単純ヘルペスやマイコプラズマなどの感染症に伴う感染アレルギー、昆虫アレルギー、寒冷刺激、妊娠、膠原病（特に全身性エリテマトーデス）、内臓悪性腫瘍などがある。

（3）多形紅斑型薬疹

医薬品服用後に四肢、体幹に浮腫性の紅斑がみられる。発熱や肝機能障害を伴うことがあるが、粘膜疹は伴わないか伴っても軽症である。

（4）伝染性単核球症（伝染性単核球症様症候群）

EBウイルス、サイトメガロウイルスなどのウイルス学的検討により鑑別できる。

（5）麻疹

麻疹に特有の所見の有無とウイルス学的検討により鑑別できる。

（6）水痘

体幹に大豆大までの浮腫性紅斑としてはじまり、すぐに小水疱と化す。新旧の皮疹が混在し、個疹は数日で乾燥して痂皮となる。体幹、顔面に多く、被髪頭部、口腔内、結膜、角膜にも生じる。ときに膿疱化する。潜伏期は10～20日。成人や免疫の低下した患者では高熱を伴い、脳炎や肺炎などの臓器障害侵襲を認めることがある。

（7）悪性リンパ腫

必要に応じてリンパ節生検を行うことで、鑑別できる。

5. 治療方法

まず被疑薬の服用を中止する。薬物療法としてステロイド全身投与が有効である。プレドニゾロン換算で0.5～1 mg/kg/日から開始し、適宜漸減する。急激な減量は、HHV-6の再活性化とそれによる症状の再燃を増強するおそれがあると考えられており、比較的ゆっくりと減量することが

望ましい。

6. 典型的症例概要

【症例】40歳代、男性

(家族歴)：特記すべきことなし

(既往歴)：自律神経失調症

(現病歴)：

初診1ヶ月前よりカルバマゼピンを内服開始。初診2週間前より全身倦怠感があり、その後、背部に紅斑が出現、拡大。39°Cの発熱を認めるようになったため入院した。

(入院時現症)：

被髪頭部、顔面には淡い潮紅があったが、眼球、眼瞼結膜には異常なかった(図1左)。口腔内では舌の側縁にφ2mmまでの浅いアフタを認めた。体幹、四肢には毛孔一致性の丘疹が多発・癒合していた(図1右)。また右後頸部には、2cm大に腫脹したリンパ節を触知した。

図1



(入院3日目検査所見)：

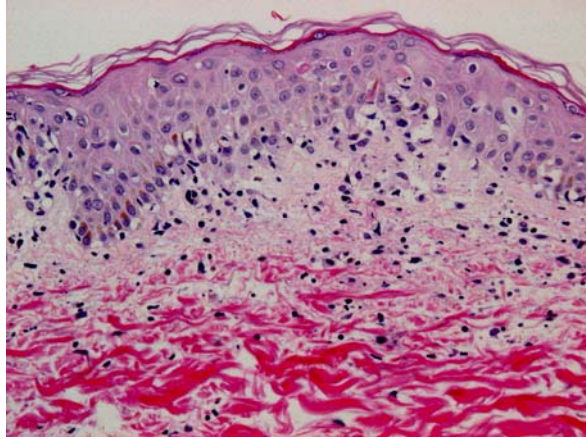
白血球 22400 / μ L (好中球 56.5%、リンパ球 5.5%、単球 4.5%、好酸球 25.5%、好塩基球 0.0%)、赤血球 5.80×10^3 / μ L、Hb 16.9 g/dL、Ht 50.4%、血小板 25.5×10^4 / μ L、T. bil 0.5 mg/dL、AST 49 IU/dL、ALT 175 IU/dL、 γ -GTP 490 IU/dL、LDH 577 IU/dL、Amy 83 IU/L、CRP 6.21 mg/dL、TP 5.9 g/dL、Alb 3.2 g/dL、BUN 7 mg/dL、Cr 0.7 mg/dL、IgG 842 mg/dL、IgA 132 mg/dL、IgM 21 mg/dL、IgE 30 IU/mL、CD3 71%、CD19 5%、CD4 31%、CD8 42%

(臨床診断)：薬剤性過敏症症候群

(入院時皮膚病理組織所見) :

背部の丘疹において、表皮内には個細胞角化と液状変性が認められるが、表皮の壊死は見られない。真皮上層には、リンパ球の浸潤が認められる (図2)。

図2



(入院後経過及び治療) :

入院時より薬剤の内服を中止し、プレドニゾロン 40mg/日の内服を開始した。しかし、顔面の腫脹が徐々に増悪し (図3)、入院5日目よりプレドニゾロンを 80mg/日 (0.8mg/kg) に増量した。このとき、鼻孔周囲・口囲に丘疹と鱗屑が著明であった。9日目朝より39°C台の発熱が出現し、遅れて肝障害の再燃を認めたが、いずれも特別な治療を行わず、発熱は11日目には認められなくなり、肝障害も11日目をピークとしてすみやかに軽快した。

以後ステロイドを漸減して入院38日目に中止し、その後は再燃を認めなかった。

図3



(ウイルス学的検査) :

HHV-6 DNAは、入院6日目より血清で検出され、9日目にピークとな

り、13日目には検出されなくなった。抗HHV-6 IgG抗体価は9日目まで80倍であったが、13日目には10,240倍まで上昇した。サイトメガロウイルス、HHV-7の再活性化は明らかでなかった。

(原因医薬品の検討) :

発症10日目のリンパ球幼弱化試験では、カルバマゼピンのstimulation indexは139% (陰性) であったが、発症後48日目には315%と陽性であった。これによりカルバマゼピンが原因医薬品であると考えられた。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

台湾の漢民族における研究において、アロプリノールによるDIHSを含む重症薬疹患者の51例全例で、遺伝子多型の一つであるHLA-B*5801が検出されたという報告がある。台湾の漢民族におけるHLA-B*5801の頻度は約20%であり、アロプリノールによる重症薬疹の発症に特定のHLAが関連することが強く示唆されるが、今後、さらなる検討が必要である。