集学的治療を要した中毒性表皮壊死症/薬剤過敏症症候群 オーバーラップ病態の一救命例

田中 暢[†] 西木 正照 小玉 正智社会医療法人信愛会暇生会脳神経外科病院内科・救急集中治療部
(〒574-8511 大阪府四條畷市中野本町28-1)[†] 著者連絡先: 医療法人医誠会医誠会病院麻酔科 (〒533-0022 大阪府大阪市東淀川区菅原6-2-25)**Key words:** ① drug induced hypersensitivity syndrome, ② human herpes virus 6, ③ toxic epidermal necrolysis

はじめに

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) と薬剤過敏症症候群 (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS) はともに致死的重症薬疹であり^{1)~3)}, 稀に合併することがあるとされる^{1),4)}。ともに重篤な全身症状を呈することがあり, 治療に当たっては慎重な全身管理を要する。我々はTENとして治療を開始した症例で, 遷延する多彩な臓器障害とヒトヘルペスウイルス6型 (human herpes virus 6, HHV-6) の再活性化を認め, DIHSと診断した症例を経験した。

症 例

患者は69歳, 男性。161 cm, 55 kg。感冒症状にて近医受診し, ホスホマイシン点滴静注および総合感冒薬, アジスロマイシン, メキタジン, 麻黄の内服を行っていた。一旦感冒症状は改善したが, 10日後より鼻閉感, 全身倦怠感, 食欲不振, 体幹に赤色丘疹が散在性に出現。血液生化学検査にて肝機能異常 (total bilirubin 0.4 mg/dl, AST 122 IU/l, ALT 248 IU/l, γ -glutamyl transpeptidase 241 IU/l, alkaline phosphatase 958 IU/l, LDH 332 IU/l) も指摘され薬剤性肝障害, 薬疹の疑いで紹介入院となった。入院後の経過をFig. 1に示す。各種ウイルス検査はいずれも陰性であり, 特異的IgE (immunoglobulin-E) は数種類

の草木などで陽性を示した。皮疹は一旦消褪傾向であったが, 急性胆嚢炎の症状が出現し第4病日に経皮経肝胆嚢ドレナージ (percutaneous transhepatic gallbladder drainage, PTGBD) を施行。同時に施行した上部消化管内視鏡検査では, 胃噴門部を中心として潰瘍が散在していた。その後も皮疹の再燃と呼吸困難感, 倦怠感があり, 腎機能障害も出現したことから第6病日にICU入室となった。入室時, 意識状態Japan coma scale I-2-R, 体温38.0℃, 血圧165/80 mmHg, 心拍数136 /min, SpO₂ 92% (100%O₂ 5 l/minマスク)。体幹部の赤色膨隆疹は表皮剥離, 水泡を形成して体表の約25%に広がり, 全身のリンパ節腫脹がみられた。また, 眼瞼結膜は浮腫状で結膜炎あり, 口腔内にアフタが多発し, 陰茎・陰囊には小潰瘍を形成していた。肝胆道系酵素異常はPTGBD後軽快傾向であったが, 好酸球優位の白血球上昇60,200 /mm³ (好中球29.0%, リンパ球3.2%, 好酸球59.2%) を呈していた。骨髓検査では白血病などの血液疾患は否定的であった。診断基準よりTEN型薬疹と診断したが, 重篤な臓器症状よりDIHSの可能性もあるとして気管挿管, ステロイドパルス療法および, 免疫グロブリンを投与し, 腎機能障害に対して持続的血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration, CHDF) を施行した。その後, 皮疹は紅斑様となり全身に拡大したが, その他の全身症状は一旦軽快傾向にあった。しかし, 第12病日に白血球数および好酸球の上昇を認め, 同日深夜

A case of drug induced hypersensitivity syndrome overlapped with toxic epidermal necrolysis successfully treated with critical care

Toru Tanaka, Masateru Nishiki, Masashi Kodama

Department of Medical Emergency and Intensive Care, Tesseikai Brain Neurosurgery Hospital (28-1 Nakanohonmachi, Shijonawate, Osaka 574-8511, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2013;20:659-60.

Fig. 1 Clinical course
BT, body temperature; CEZ, cefazolin; CHDF, continuous hemodiafiltration; CTM, cefotiam; EO, eosinophil granulocyte; GIF, gastrointestinal fiberoptic; HHV-6 IgG, human herpes virus-6 immunoglobulin; MEPM, meropenem; mPSL, methylprednisolone; PTGBD, percutaneous transhepatic gallbladder drainage; SBT, Sengstaken-Blakemore tube.

には大量の上部消化管出血から出血性ショックとなった。Sengstaken-Blakemore tubeを挿入しつつ、CHDFを中止し、大量輸血にて循環状態の安定化を図った上で、上部消化管内視鏡の止血術を施行した。DIHSの病態の悪化も考え、ステロイドを増量した。それ以降は皮疹と全身状態は改善し第17病日に人工呼吸器から離脱した。第20病日にICU退室、その後も再燃を認めず第62病日に軽快退院となった。なお、血中ヘルペス6型IgG抗体価(HHV-6 IgG)は、第19病日には160倍と再活性化を認め、第41病日には10倍以下と低下していた。

考 察

TENは体表面積の10%を超える水泡、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認めると定義され⁵⁾、本症例もこの定義を満たしていたが、遷延を続ける皮膚症状と多彩で重篤な臓器症状からDIHSの可能性も疑った。DIHSは高熱と臓器障害を伴い、医薬品中止後も遷延する薬疹で、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じるとされ、遷延化する紅斑、熱発、肝機能障害、血液学的異常、リンパ節腫脹、HHV-6の再活性化などで診断される。薬剤アレルギーとウイルス感染が原因となり、原因薬物はある程度限定されているが、本症例のように原因薬物が特定でき

ないDIHSの報告も散見される⁶⁾。HHV-6の再活性化をきたすことが特徴的とされ、なんらかのアレルギーにより発症した病態がHHV-6の再活性化により修飾され遷延化するもの考えられている¹⁾。本症例ではHHV-6 IgG抗体価が160倍と高値であり、かつ軽快後では陰転化していたことから、再活性化であったと判断した。患者は更なる検査は希望されず原因薬物の同定には至らなかったが、疑われる全てのアレルゲンに対するパッチテストやリンパ球幼弱試験^{2,6)}を行えば原因薬物を同定できた可能性はある。TENとDIHSはそれぞれ別の疾患概念であるとされていたが、近年そのオーバーラップの存在が頻繁に報告されている⁴⁾。DIHSの治療はTENの治療と共通するものが多いが、さらにDIHS特有の臓器障害に対しての支持療法を要する²⁾。一般的にDIHSの臓器障害は中枢神経系障害、呼吸器障害、循環器障害、肝・胆・脾障害など多彩である⁶⁾。DIHSで直接に消化器症状をきたすことは稀であるが、本症例では胃潰瘍、上部消化管出血を認めた。これは、薬剤性もしくはストレス性胃潰瘍にDIHSによるストレスおよびCHDF中の抗凝固療法が重なり、出血を助長させたものと推測した。

結 語

皮膚症状と重症臓器障害の病態にHHV-6再活性化をきたしたDIHS病態を経験した。臓器障害を呈する薬疹などのアレルギー性疾患ではDIHSの存在を念頭に置き、集中治療管理を行う必要がある。

本論文の要旨は、第39回日本集中治療学会学術集会(2012年、千葉)にて発表した。

なお、本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Tohyama M, Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. J Dermatol 2011;38:222-8.
- 2) 伊藤正俊. 本邦皮膚科領域におけるdrug-induced hypersensitivity syndrome 108症例の臨床的検討. 臨免疫・アレルギー科 2006;46:630-9.
- 3) 長谷川 豊, 江連雅彦, 佐藤泰史, 他. パンコマイシンによる中毒性表皮壊死症の1例. 日集中医誌 2012;19:253-4.
- 4) 小田富美子, 藤山幹子, 徳丸 晶, 他. Stevens-Johnson 症候群と薬剤性過敏症候群のオーバーラップした例. 皮膚診療 2010;32:895-8.
- 5) 横田徹次. 中毒性表皮壊死症の治療法の確立をめざして. 日集中医誌 2012;19:160-2.
- 6) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 薬剤性過敏症候群, 2007. Available from: <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0706001.pdf>

受付日 2012年 5月 9日
採択日 2013年 4月 1日