潜伏感染性ヘルペスウイルスがもたらす多彩な病態 —薬剤性過敏症症候群の病態生理と集中治療—

はじめに

ウイルス粒子を産生せず、特定の臓器に潜伏感染する特徴を有するウイルスには、レトロウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus, HHV) などがある。中でも HHV は、自律的に宿主の免疫能低下により再活性化・増殖¹⁾して多彩な病態・臓器障害を発症させる。ヒトに感染する HHV は HHV-1 から HHV-8 まで発見されており、進化的、生物学的観点と潜伏感染する部位により α (神経節; HHV-1・2・3), β (マクロファージ系細胞; HHV-5・6・7), γ (B細胞で発がん性有り; HHV-4・8) の3種の亜科に分類される。ウイルスごとに再活性化のメカニズムは異なり、各々のウイルスの生じる疾患と密接に関係している²⁾。

本号に掲載された山本ら³⁾、第20巻に掲載された田中ら⁴⁾の論文は、HHV-6再活性化により薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitive syndrome, DIHS) を発症した報告であり、臓器障害を伴う重症発疹性疾患の発生機序ならびに治療における HHV-6 の重要性を示している。

DIHSとHHV-6再活性化機序

HHV-6は β 群HHVに分類され、初感染後(小児突発性発疹)にマクロファージ系細胞、脳内グリア細胞そして唾液腺細胞に主に潜伏感染する¹⁾。宿主の免疫能低下やストレスにより再活性化され脳炎、熱性痙攣、さらには慢性疲労症候群やDIHSを発症させる。DIHSにおけるHHV-6再活性化の機序は完全には解明されていない。しかし、これまでの研究より、HHV潜伏感染しているT細胞が薬剤刺激により活性化され、活性化T細胞内でHHV増殖が起こる⁵⁾。刺激された細胞内でウイルスの増殖が起こる機序として、潜伏感染遺伝子発現亢進が起こり、HHV-6増殖のトリガー物質である前期初期遺伝子タンパク immediate early (IE)1/IE2の産生供給が成されることが示唆されている⁶⁾。

DIHSの病態生理と治療

致死率が高い重症薬疹にはStevens-Johnson症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)、DIHSがある。SJS、TENと鑑別する上でのDIHSの臨床症状の特徴は、薬剤刺激によるHHV-6の再活性化が病因の症候群であり、薬剤投与開始数週間後に発疹と臓器障害が遅発性に発症する。表皮障害は認めず、また原因薬剤投与を中止しても増悪・寛解を繰り返すことにある²⁾。診断基準⁷⁾では主要所見が7つ示され、すべて陽性で典型DIHS、リンパ節腫脹とHHV-6再活性化所見を認めない症例を非典型HHV-6としている。山本らの報告³⁾は非典型DIHS、田中らの報告⁴⁾はTENに典型DIHSがオーバーラップしたと診断されている。前者ではステロイド投与に血漿交換療法が行われたが回復不能の急性肝不全と診断され第31病日永眠、後者はステロイド投与と持続血液浄化療法を行い回復されている。2者の違いは2回のHHV-6 immunoglobulin Gレベル検査結果から、HHV-6活性持続する予後不良例と一過性の活性化に止まった症例であることが示唆される。予後不良例はHHV-6再活性化群にのみに認めた報告⁸⁾もあり、再活性化持続は予後悪化の指標の可能性を示唆する。

DIHSではHHV-6以外にもHHV-5(サイトメガロウイルス)、HHV-4(エプスタイン・バールウイルス)およびHHV-7の再活性化を認める場合もあり、注意が必要である⁹⁾。

治療は原因薬剤の中止とステロイド療法が中心である。重症例ではステロイド大量療法にガンマグロブリン大量療法の併用も行われている¹⁰⁾。

まとめ

本号に掲載された山本らによる「DIHSにより急性肝不全をきたした1症例」³⁾は、集中治療を要する重症患者における潜伏感染性HHV再活性化の影響について論述したものであり、重要な症例報告と評価される。集中治療医学においては、潜伏感染性ウイルスで

あるHHVの再活性化は常に念頭に置くべき病因であることを示唆している。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 近藤一博. ヘルペスウイルス感染と疲労. ウイルス 2005;55:9-18.
- 2) 藤山幹子, 橋本公二. 3. 薬剤性過敏症症候群とHHV-6の再活性化について. ウイルス 2009;59:23-30.
- 3) 山本泰史, 清水梨江, 岩崎光生, 他. 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) により急性肝不全をきたした1症例. 日集中医誌 2015;22:127-31.
- 4) 田中 暢, 西木正照, 小玉正智. 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1救命例. 日集中医誌 2013;20:659-60.
- 5) de Pagter PJ, Schuurman R, Meijer E, et al. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. J Clin Virol 2008;43:361-6.
- 6) Kondo K, Sashihara J, Shimada K, et al. Recognition of a novel stage of betaherpesvirus latency in human herpesvirus 6. J Virol 2003;77:2258-64.
- 7) 橋本公二. Stevens-Johnson症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) とhypersensitivity syndromeの診断基準および治療指針の研究. 厚生科学特別事業. 平成17年度総括研究報告 2005.
- 8) 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 2007;157:934-40.
- 9) 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 2006;155:344-9.

- 10) Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, et al. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. Toxicology 2005;209:165-7.

受付日 2014年10月27日

採択日 2014年11月20日

住田 臣造

旭川赤十字病院救命救急センター麻酔救急集中治療科
(〒070-8530 北海道旭川市曙1条1丁目1-1)

Latent human herpesvirus infection induces multivariability in the clinical patterns: pathophysiological findings of drug-induced hypersensitivity syndrome and intensive care

Key words: ①human herpesvirus (HHV), ②drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), ③latent infection

Shinzo Sumita

Division of Anesthesia and Acute Care Medicine, Asahikawa Red Cross Hospital Emergency Center
(1-1-1 Akebono, Asahikawa, Hokkaido 070-8530, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2015;22:103-4.