

フェノバルビタールにより薬剤性過敏症候群を きたした1乳児例

阿部 裕, 熊谷 直憲, 井上 若葉,
日下 奈都子, 圓谷 理恵, 佐藤 美佳,
鈴木 力生, 近岡 秀二, 高柳 勝,
山本 克哉, 大竹 正俊, 村田 祐二*

はじめに

薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) は Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrosis, TEN) と並ぶ重症型の薬疹である。1998 年に Tohyama ら¹⁾ および Suzuki ら²⁾ により DIHS の経過中にヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の再活性化が認められることが報告されて以来、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ている^{3,4)}。

DIHS の診断は 1) 限られた医薬品 (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, アロプリノール, サラゾスルファピリジン, ジアフェニルスルフォン, メキシレチン, ミノサイクリンなど) を投与後に遅発性 (投与開始 2~6 週間後) に紅斑が出現し, 急速に拡大して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, 症状が遷延する, 3) 38°C 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/ μ l 以上), 異型リンパ球の出現 (5% 以上), 好酸球増多 (1,500/ μ l 以上), 6) リンパ節腫脹および, 7) HHV-6 の再活性化の有無でなされ, 7 項目すべてを満たす場合を典型 DIHS, 1)~5) を満たすものを非典型 DIHS としている⁴⁾。

今回, 私たちは HHV-6 未感染の乳児において

フェノバルビタール (phenobarubital, PB) 投与後に DIHS と同様の臨床経過を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 1 歳, 男児

主訴: 発熱, 発疹

家族歴: 父親に熱性けいれんの既往あり

既往歴: 在胎 28 週 5 日, 帝王切開にて出生, 出生時体重 1,216 g

現病歴: 平成 18 年 4 月 18 日にインフルエンザ脳症として当科にて入院治療を行い, 4 月 21 日より PB の投与が継続された。経過順調で 5 月 2 日に退院した。以後外来にて経過観察中であったが, 5 月 11 日 (PB 投与開始 20 日後) より発熱, 翌日より全身に発疹が出現した。近医にて抗菌薬が投与されたが改善がみられず 5 月 17 日 (第 7 病日) に当科に入院となった。

入院時現症: 体重 10 kg, 体温 39.9°C, 脈拍数 180/分, 全身に径 2~3 mm の癒合性のない紅斑がびまん性に認められた。咽頭発赤はなく, Koplik 斑も認められなかった。頸部リンパ節は両側に小豆大を数個ずつ触知し, 腹部では肋骨弓下に肝を 2 cm および脾を 2 cm 触知した。

入院時検査所見 (表 1): 検血一般では白血球数および血小板数の軽度減少を認め, 血液生化学検査では LDH の上昇, 低アルブミン血症および低 Ca 血症を認めた。胸部 X 線像には異常はみられなかった。

入院後経過 (図 1): 異型麻疹疑いとしてアンピ

仙台市立病院小児科

*同 救命救急センター

表1. 入院時検査所見

WBC	3,900/ μ l	AST	70 IU/l	HHV-6 IgM	< \times 10
RBC	412 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	32 IU/l	HHV-6 IgG	< \times 10
Hb	10.5 g/dl	LDH	666 IU/l	EBV-VCA IgM	(-)
Ht	32.5%	T-Bil	0.4 mg/dl	EBV-EBNA IgG	(-)
Plt	14.4 \times 10 ⁴ / μ l	TP	5.5 g/dl	CMV IgM	(-)
		Alb	2.7 g/dl	(第16病日)	
CRP	2.28 mg/dl	BUN	5 mg/dl	HHV-6 DNA (serum)	(-)
		Cre	0.3 mg/dl	HHV-7 DNA (serum)	(-)
PT	74.0%	CK	49 IU/l	EBV DNA (serum)	(-)
APTT	24.1 sec	Na	135 mEq/l	CMV DNA (serum)	(-)
		K	4.5 mEq/l	(第16病日)	
麻疹 IgM	(-)	Cl	102 mEq/l	DLST (phenobarbital)	(-)
風疹 IgM	(-)	Ca	7.3 mg/dl	(第34病日)	

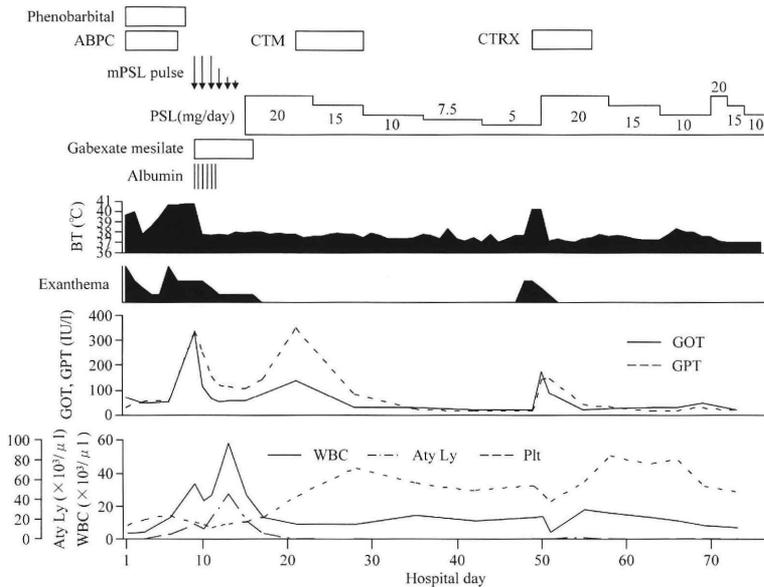


図1.

シリン (ABPC) 静注にて治療を開始し, PB は継続投与とした. 翌日には解熱傾向と皮疹の消退傾向がみられたが, その後再び高熱となり, 皮疹は紅皮症様に変化した. 入院時の麻疹 IgM および風疹 IgM はいずれも陰性の報告が得られ, 麻疹および風疹は否定された. 入院6日目 (第12病日) より白血球増加 (12,900/ μ l), 異型リンパ球増加 (3,096/ μ l) が認められたため EB ウイルス感染症を考慮し ABPC は中止とした. 好酸球数は 0/ μ l

であった. 入院7日目には PB による薬疹も疑われたため PB も中止とした. 数日後に HHV-6 IgM, HHV-6 IgG, EBV-VCA IgM, EBV-EBNA IgG および CMV IgM 抗体がそれぞれ陰性の結果が得られた. 入院9日目 (第15病日) には白血球数は 33,400/ μ l, 異型リンパ球は 9,018/ μ l に増加した. 血小板数の減少傾向および Hb 値の低下も認められ, FDP は 16.5 μ g/dl と上昇した. その他, 肝機能障害の増悪 (AST 334 IU/l, ALT

337 IU/l, LDH 1,300 IU/l) および Ferritin 値の上昇 (984 ng/ml) が認められた。高熱および紅皮症様皮疹は持続し、肝脾腫が著明となり、頸部リンパ節腫大も増大した。抗 HHV-6 抗体価は未感染パターンを示したため典型 DIHS と診断はできなかったが、診断基準の 7 項目中 6 項目を満たし、PB による非典型 DIHS と診断した。上記の検査結果より血球貪食症候群の合併を考慮し、同日よりメチルプレドニゾロンパルス (mPSL pulse) 療法を 1 クール行い、後療法としてプレドニゾロン (PSL) の投与を行った。解熱傾向および皮疹の消退傾向がみられたが、第 13 入院日には白血球数は $58,300/\mu\text{l}$ (異型リンパ球 $27,401/\mu\text{l}$, 好酸球 $0/\mu\text{l}$) まで上昇したため、骨髄検査を施行した。骨髄像では白血病変化はなく、異型リンパ球の増加および血球貪食像は認められなかった。その後微熱が持続したが、検査所見は漸次改善し PSL を 1 週ごと漸減した。

入院 28 日目 (第 34 病日) に PB による薬剤添加リンパ球刺激試験を施行したが陰性の結果であった。入院 28 日目 (第 34 病日) の血清で抗 HHV-6 IgG 抗体を測定したが陰性であった。また名古屋大学小児科において第 16 病日の保存血清で

HHV-6 DNA, HHV-7 DNA, EBV DNA, CMV DNA の定量を行ったがいずれも陰性の結果であった。入院 47 日目に上気道感染症とともに体幹に散在性の粟粒紅斑が出現し、肝機能の悪化がみられ DIHS の再燃として PSL の増量および抗菌薬の投与を行い改善がみられた。入院 65 日目に発熱、咳嗽および喘鳴を認め、気管支喘息発作として PSL の増量を行い改善が得られ、入院 75 日目に退院とした。以後、宮城県立こども病院にて経過観察中であるが、再燃なく経過している。

考 察

DIHS における HHV-6 の再活性化が確認された 1998 年以降での本邦における 15 歳以下の DIHS の詳細な報告は 10 例であった⁵⁻¹³⁾ (表 2)。本報告例を含めた 11 例において、年齢は 8 ヶ月～14 歳 (中央値 5 歳) であり、1 歳以下が 3 例みられた。11 名における男女比は 8:3 であり、原因薬剤は carbamazepine (CBZ) 6 例、PB 4 例、zonisamide (ZNS) 1 例であった。DLST に関して記載のあった 10 例中、陽性は 5 例 (50%) であり、パッチテストでは記載のある 3 例中 2 例が陽性であった。原因薬剤投与開始より発症までの期

表 2. 本邦における DIHS 小児例の報告

症例	報告者	報告年	年齢	性	原因薬剤	DLST	パッチテスト	発症までの期間	HHV-6 IgG の上昇の有無	HHV-6 DNA 増量の有無	治療	転帰
1	中澤ら ⁵⁾	2001	8m	F	PB	陽性	ND	21 日	ND	ND	IVIG, PSL	軽快
2	中澤ら ⁵⁾	2001	4y	M	CBZ	陰性	ND	11 日	ND	ND	IVIG, PSL	軽快
3	久保田ら ⁶⁾	2003	12y	F	CBZ	陰性	陽性	31 日	$\times 40 \rightarrow \times 5,120$	無	PSL+IVIG, mPSL pulse	軽快
4	相原 ⁷⁾	2003	14y	M	CBZ	陽性	ND	17 日	$\times 10 \rightarrow \times 10,240$	有	mPSL pulse, PSL	軽快
5	原田ら ⁸⁾	2003	10y	M	CBZ	ND	陽性	4 ヶ月	$\times 160 \rightarrow \times 10,240$	無	PSL	軽快
6	藤原ら ⁹⁾	2004	14y	M	CBZ	陰性	陰性	30 日	$\times 160 \rightarrow \times 5,120$	無	PSL	軽快
7	山本ら ¹⁰⁾	2005	5y	M	CBZ	陽性	ND	1 ヶ月	$\times 160 \rightarrow \times 1,280$	ND	塩酸シプロヘブタジン	軽快
8	大嶋ら ¹¹⁾	2005	9y	M	ZNS	陰性	ND	1 ヶ月	$\times 160 \rightarrow \times 320$	無	IVIG, PSL	軽快
9	金堀ら ¹²⁾	2006	4y	F	PB	陽性	ND	25 日	ND	ND	PSL	軽快
10	赤井畑ら ¹³⁾	2006	1y	M	PB	陽性	ND	9 日	$\times 160 \rightarrow \times 640$	ND	mPSL pulse, PSL	軽快
11	本報告	2008	1y	M	PB	陰性	ND	20 日	$< \times 10 \rightarrow < \times 10$	無	mPSL pulse, PSL	軽快

HHV-6: human herpes virus-6, ND: not documented, PB: phenobarbital, CBZ: carbamazepine, ZNS: zonisamide, IVIG: intravenous immunoglobulin, PSL: prednisolone, mPSL pulse: methylprednisolone pulse

間は9日～4ヶ月(中央値25日)であった。HHV-6ウイルスの再活性化に関しては8例で記載があり、HHV-6 IgG抗体の4倍以上上昇は6例で認められた。またHHV-6 DNA増量の有無に関しては6例で記載があるも陽性例は1例のみであった。初期治療はPSLの常用量が3例、mPSL pulse療法が3例、IVIG療法が3例、PSL常用量+IVIG療法が1例、塩酸シプロヘプタジンが1例であった。IVIG療法が効果なくPSLに変更して効果のみられた症例が3例あり、ステロイド薬が第一選択薬と考えられ、重症の場合はステロイドパルス療法が必要と考えられた。予後は全例軽快であった。

DIHSにおけるHHV-6の再活性化に関して、藤山ら¹⁴⁾および橋本ら¹⁵⁾は3週間以上、症状が持続した重症例の症例について、HHV-6抗体価の変動を検討したところ、全例において発症後3週間目からHHV-6の抗体が上昇し始め、RT-PCR法によりHHV-6 DNAが抗体価の上昇する直前から一過性に検出されると報告した。HHV-6の再活性化とDIHSの臨床症状との関連として、DIHSの症状は2峰性を示し、2つ目のピークの発症時期がHHV-6が血中に出現する時期に一致することから2つ目のピークはHHV-6の再活性化に関連するとした。橋本ら¹⁵⁾はさらにDIHSの発症機序の仮説として、原因薬剤が薬剤アレルギーを誘発し、特殊なT細胞が活性化され、これがHHV-6の再活性化を起こすと考えている。2つ目のピークの臨床症状は活性化されたHHV-6の直接的な反応もあるが、再活性化したHHV-6に対する免疫アレルギーが主体ではないかと考えている。またHHV-6以外にもCMV、HHV-7およびEBウイルスの再活性化の報告が見られるが、有意のものかどうか今後の検討を待つ必要があるとしている。

本症例においてはPB投与開始20日後に発熱さらに紅斑が出現し、入院後一時改善傾向がみられたが、第11病日(入院5日目)より再び、高熱がみられ、皮疹は紅皮症様となり、白血球増多、異型リンパ球増多、肝機能障害、肝脾腫、頸部リンパ節腫脹の増大が引き続いた。この経過は時期的

には数日早い。DIHSにおける2峰目の発症時期に一致し、第15病日よりmPSL pulse療法を行い改善が得られたが、異型リンパ球増多は第19病日(入院13日目)まで持続し、2峰目のピークと考えられた。しかし第16病日と第34病日にHHV-6 IgG抗体を検索したが、いずれも陰性であり、また第16病日に血清HHV-6 DNAを検索したが陰性であったことから、HHV-6の再活性化は証明できなかった。第16病日は2峰目のピーク直前の時期であり、またIgG抗体検査の時期も第15病日と第34病日と適切であったと考えられる。HHV-6以外のウイルスに関しての検索はHHV-7 DNA、EBV DNAおよびCMV DNAの検索を行ったが陰性であり、これらのウイルスのIgGの変動やHPVB19に関してはDNAおよびIgGの変動ともに検索を行っていないので、関連ウイルスは不明であった。

大嶋ら¹¹⁾は本報告例と同様に第15病日に異型リンパ球が45%(8,550/ μ l)まで増加し、HPVB19の再活性化が認められたDIHSの症例を報告している。DIHSにおいてHHV-6の活性化が証明できない場合、その原因を他のウイルスの関与に求めるべきなのか、あるいはやはりHHV-6の再活性化が絶対的なものであり、その証明法が不適切であるのかは不明であり、今後の検討課題である。

結 語

- 1) PBによりDIHSをきたした1例を報告した。DIHSとして典型的な経過をとったが、HHV-6の再活性化は証明できなかった。
- 2) mPSL pulse療法が奏功したが、ステロイド薬の漸減中に再燃をきたした。
- 3) 本邦における15歳以下のDIHSの詳細な報告例は本例を含めて11例であり、原因薬剤としてはCBZが6例、PBが4例、ZNSが1例であった。HHV-6の再活性化が認められた症例は記載のある8例中6例(75%)であった。

稿を終えるに当たり、HHV-6、HHV-7、EBV

およびCMVのウイルスDNA定量を施行していただきました名古屋大学小児科，伊藤嘉規先生に深謝いたします。なお，本論文の要旨は第58回北日本小児科学会(2006年9月，札幌市)において発表した。

文 献

- 1) Tohyama M et al: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* **134**: 1113-1117, 1998
- 2) Suzuki Y et al: Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* **134**: 1108-1112, 1998
- 3) 池澤善郎: DIHSの発症機序について私はこう考える(2). *Visual Dermatology* **4**: 1052-1056, 2005
- 4) 橋本公二: DIHSの経緯と診断基準. *医学のあゆみ* **205**: 951-954, 2003
- 5) 中澤友幸 他: ウイルス感染が関与したと考えられる抗てんかん薬によるhypersensitivity syndromeの2例. *てんかん研究* **19**: 11-16, 2001
- 6) 久保田知樹 他: ステロイドパルス療法が有効であったdrug-induced hypersensitivity syndromeの1例. *日児誌* **107**: 1527-1531, 2003
- 7) 相原雄幸: 抗てんかん薬によるDIHSの小児例. *医学のあゆみ* **205**: 981-984, 2003
- 8) 原田 晋 他: 興味深いDIHSの症例a. DIHSの小児例. *アレルギー・免疫* **10**: 844-850, 2003
- 9) 藤原暢子 他: HHV-6抗体価上昇を伴ったカルバマゼピンによるhypersensitivity syndromeの小児例. *小児科臨床* **57**: 1127-1130, 2004
- 10) 山本向三 他: DIHSの小児例(1). *Visual Dermatology* **4**: 982-983, 2005
- 11) 大嶋宏一 他: パルボウイルスB19の再活性化を伴った薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS)を発症したと考えられる1例. *埼玉小児医療センター医学誌* **22**: 111-115, 2005
- 12) 金堀瑞穂 他: 抗てんかん薬多剤内服中の小児に発症したdrug-induced hypersensitivity syndromeの1例. *日児誌* **110**: 453-455, 2006
- 13) 赤井畑美津子 他: 急性脳症の治療経過中にフェノバルビタールによる薬剤性過敏症症候群を呈した1歳男児例. *小児科臨床* **59**: 439-443, 2006
- 14) 藤山幹子 他: hypersensitivity syndrome(薬疹)とウイルス感染症に関する最近の研究. *日本臨床* **59**: 2285-2292, 2001
- 15) 橋本公二 他: DIHSにおけるHHV-6再活性化の仮説. *Visual Dermatology* **4**: 1046-1049, 2005