

## 症例 2

# リンパ節生検で悪性リンパ腫に酷似した所見を確認しえた Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の一例

杏林大学呼吸器科

皿谷 健 後藤 元

[症例] 57歳女性

[主訴] 全身の紅斑, 発熱, 咽頭痛

[既往歴] 躁鬱病, アトピー性皮膚炎

[現病歴] 躁鬱病のため外来にて数年来加療中であった。カルバマゼピンが追加処方 (day0) され day12 より微熱が出現。Day19 には 39 度台の発熱となり咽頭痛も出現。発熱は持続し day27 には顔面, 体幹を中心に紅斑, 発疹が出現した。Day33 に内科初診。

[内服薬] ロラゼパム 1.5mg/day, ファモチジン 20mg/day, ロキソプロフェン 120mg/day

[既往歴] アトピー性皮膚炎, 小児期に気管支喘息

[嗜好] 喫煙歴なし, 飲酒なし

[初診時身体所見] 顔面に軽度の浮腫と紅斑, 丘疹あり。口唇は軽度に腫脹。口腔内に粘膜障害なし。胸腹部, 下肢に紅斑, 丘疹あり。その他, 特記すべき異常所見なし。

[初診時検査所見] WBC 21900/ $\mu$ L, RBC 347 万/mL, Hb 10.1g/dL, Ht 29.5%, Plt  $28 \times 10^4$ / $\mu$ L, Alb 2.9g/dL, T-Bil 0.2mg/dL, GOT 152IU/L, GPT 226IU/L, LDH 1104IU/L, ALP 247IU/L,  $\gamma$ GTP 405IU/L, Cr 0.8mg/dL, CRP 1.7mg/dL

[臨床経過] 経過表を Fig. 1 に示す。薬疹と診断しカルバマゼピンを中止。Prednisolone 20mg/day で

加療 (day33~day42) したところ, 発熱は微熱まで改善, 紅斑は色素沈着を残して改善傾向であったが,

Fig. 1 臨床経過

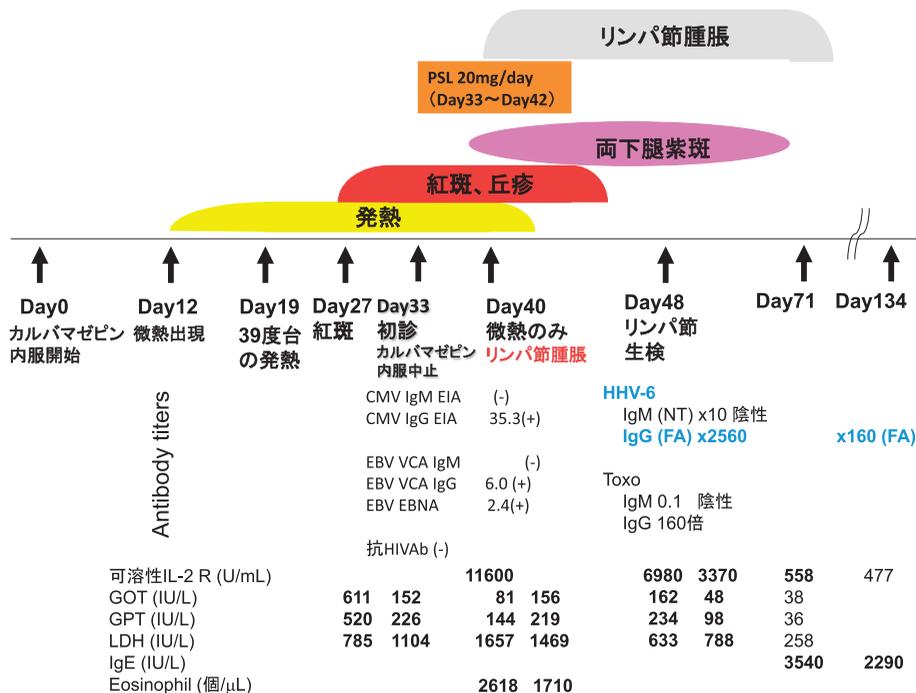


Fig. 2

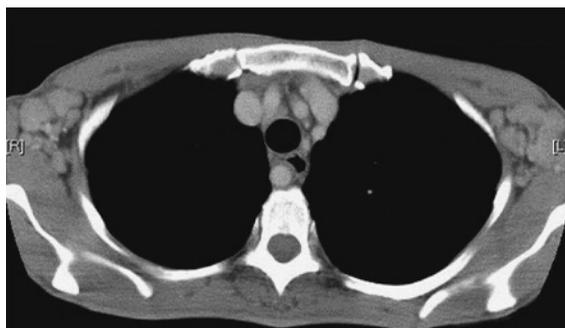


Table 1

[検査所見：(Day40)]		WBC		37400 / $\mu$ L	LDH	1657 IU/L
血液培養 2セット陰性		Ba	1 %		LDH1	11 %
SCC	5.8 ng/mL	Eo	7 %		LDH2	33 %
CEA	1.2 ng/mL	Neut	25 %		LDH3	32 %
CA19-9	4.2 U/mL	Ly	44 %		LDH4	14 %
SLX	36 U/mL	Mo	3 %		LDH5	10 %
フェリチン	276 ng/mL	Aty	14 %			
可溶性 IL-2 レセプター	11600 U/mL	RBC	374 万 / $\mu$ L		GOT	81 IU/L
IgG	1351 mg/dL	Hb	11.0 g/dL		GPT	144 IU/L
IgA	272 mg/dL	Hct	31.9 %		ALP	264 IU/L
IgM	131 mg/dL	Plt	28.1 万 / $\mu$ L		$\gamma$ GTP	371 IU/L
					CRP	0.5 mg/dL
CMV IgM EIA	(-)	ESR	24 mm/hr			
CMV IgG EIA	35.3 (+)					
EBV VCA IgM EIA	(-)					
EBV VCA IgG EIA	6.0 (+)					
EBV EBNA EIA	2.4 (+)					
抗 HIVAb (-)						
ANA	40 倍					

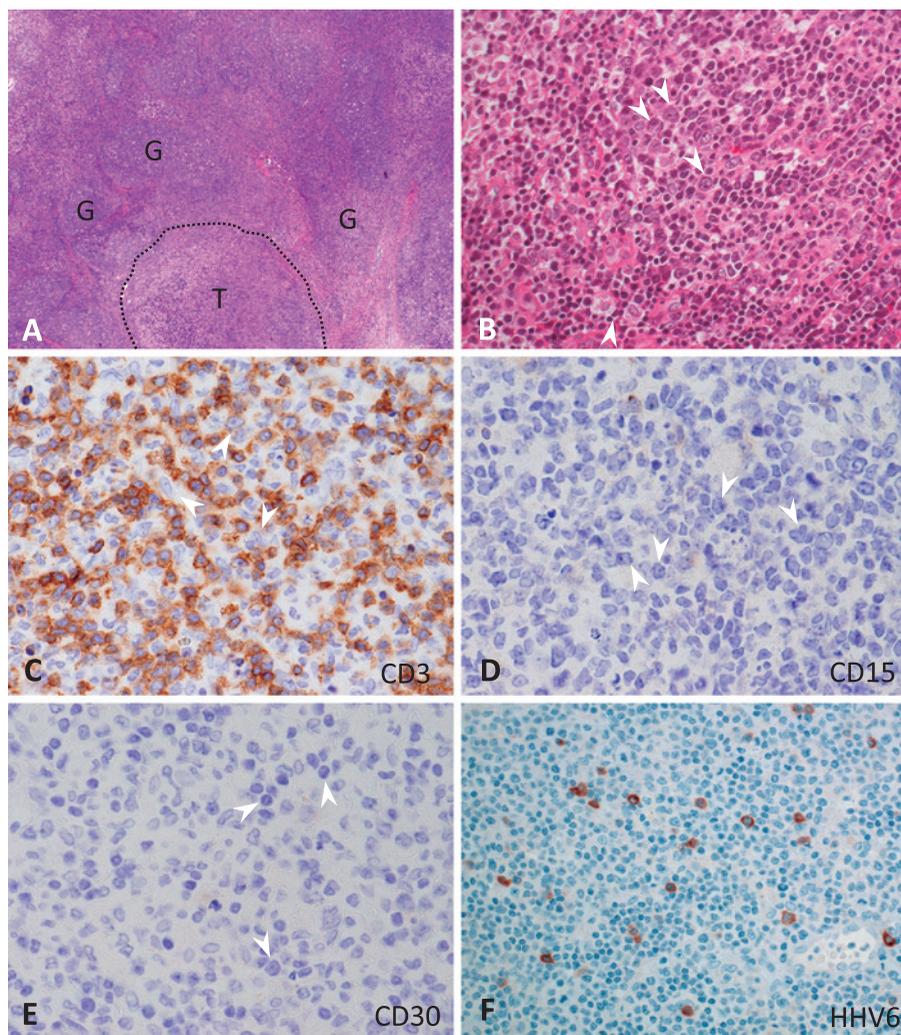
皮疹の改善に反して day40 頃より長径 20mm から 30mm 程の弾力のある多数のリンパ節腫脹が頸部、腋窩、単径リンパ節に出現 (Fig. 2)。Day40 の末梢血検査 (Table 1) では異型リンパ球 (14%) を伴う白血球の上昇 (37400/ $\mu$ L) を認め、可溶性 IL-2 レセプターは 11600U/mL と高値を呈した。

白血病や悪性リンパ腫を疑い Day48 に左腋窩リンパ節生検を施行した。リンパ節の濾胞領域 (Fig. 3A, G; Germinal center) は保たれているが、濾胞間の T 細胞領域の拡大を認め (Fig. 3A), 同部位に胞体の明るい大型異型細胞が集簇し (Fig. 3B, 矢頭), ホジキン細胞, Reed Sternberg 細胞に類似していたが、免疫染色では CD3 (-), CD30 (-), CD15 (-), CD20 (-) でサザンプロット法による

遺伝子再構成は認めなかった (Fig. 3C-3F)。組織学的には薬剤による反応性病変, Hodgkin リンパ腫, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma の初期病変の可能性が挙げられたが、その後数週のうちにリンパ節腫脹は自然消退した。

その後の検査で Day48 の HHV-6 抗体高値 (IgG 2560 倍) と判明し、Day134 には低下 (IgG 160 倍) した。組織中の異型細胞は Epstein-Barr virus の latent membrane protein, varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus 7 は免疫染色にて陰性であったが、human herpes virus 6 は陽性であった (Fig. 3F)。さらに real-time PCR 法でリンパ節中の HHV6 は 84.6 コピー/ $\mu$ g DNA 検出された。生検後、リンパ節腫脹

Fig. 3



は3週程度で自然消退し、カルバマゼピンの末梢血リンパ球刺激試験が陽性 (SI 393%) であり DIHS (Drug Induced hypersensitivity syndrome) の診断

基準 (後述) をすべて満たしたことから、DIHSと診断した。その後症状の再燃は認めていない。

# “本症例の疑問点”から“研究的考察”へ

杏林大学呼吸器内科

皿谷 健

- 通常の薬疹との鑑別は？
- DIHS (drug induced hypersensitivity syndrome) の機序とは？
- DIHS に伴うリンパ節腫脹の病理学的検討はどこまでなされているか？

薬剤誘発のリンパ節腫脹を呈する疾患として Drug-induced pseudolymphoma, Hypersensitivity syndrome, 薬剤性リンパ節症など様々な概念が提唱されてきた。HHV-6 感染が伝染性単核球症様の症状を呈するとの 1993 年の報告<sup>1)</sup>に着目した塩原らは薬剤投与によるウイルス (EBV, HHV-6, HHV-7, CMV) の再活性化を認める一群を見出し、DIHS として提唱した<sup>2)</sup>。本症例は DIHS の診断基準案 (Table 1) を満たし、かつリンパ節生検でリンパ腫に酷似した病理像を確認しえた数少ない症例である。さらに血液中や皮膚組織でなくリンパ節に HHV-6 の再活性化の所見を免疫染色や real-time PCR 法にて証明した初めての報告である。抗痙攣薬をはじめとする DIHS の原因薬剤は多岐にわたり (Table 2),

その可能性を考慮することは重要であると考えられる。ヨーロッパを中心に The Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) という概念が浸透しているが<sup>3)</sup>、HHV-6 との関連には注目されてこなかった経緯からその関与は診断基準には入っていない。一方で DRESS と診断された例は DIHS と同義であることが示されている<sup>4)</sup>。

## 1. DIHS と通常の薬疹との鑑別は？

通常の薬疹との鑑別の前に、感染症 (特にウイルス感染) に生じる発疹か否かが問題となる。薬剤開始後 3 日以内の対称性、広範な発疹はウイルス性の可能性が高いと考えられている<sup>5)</sup>。また、薬疹は薬剤半減期の 5 倍以降 (定常状態になったあと) の時間で出現することが多く、投与後 4 日～21 日程度で出現し、投与後 2 か月以降は生じにくい。次に DIHS と薬疹との鑑別であるが、DIHS の概念が登場する以前から指摘されていた薬疹における重症化に関して注意すべき所見<sup>6)</sup> (Table 3) は、DIHS, Toxic epidermal necrosis (TEN), Stevens-Johnson 症候

Table 1

<b>【DIHS：薬剤過敏症候群診断基準 2005】</b> 概念：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 週後に HHV-6 の再活性化を生じる。
主要所見
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、しばしば紅皮症に移行する
2. 原因薬剤中止後も 2 週間以上遷延する
3. 38℃ 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/μL) 以上
b. 異型リンパ球の出現 (5% 以上)
c. 好酸球増多 (1500/μL 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6 の再活性化
典型 DIHS：1-7 すべて、 非典型 DIHS：1-5 すべて、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
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 厚生科学特別研究事業 平成 17 年度総括研究報告, 2005

群 (SJS) などを想定させる症状が含まれている。故に、通常の薬疹と DIHS の鑑別においては発熱、粘膜症状、倦怠感、水疱などの有無に焦点をあてつつ TEN や SJS との鑑別も行う必要がある。DIHS/DRESS と TEN/SJS は以下の特徴で分類される。

DIHS/DRESS : ①粘膜障害は少ない<sup>7)</sup> ②半数がインフルエンザ様の症状を呈する, ③肝臓 (70%), 腎臓 (10%), 肺などに臓器障害を呈することがある。④ 80% の症例は投薬から 2~6 週で生じ, 特に 4~5 週が多い<sup>8)</sup> ⑤潜伏感染の再活性化 (HHV-6 など) ⑥頸部, 腋窩, 単径リンパ節など体表のリンパ節腫脹が多い ⑦皮膚病変の程度は臓器障害と関連しない ⑧手掌と足底は spare されやすい

TEN/SJS : ①粘膜障害は高頻度である。②投薬か

ら発症まで 1 週間から 2 週間が多い ③臓器障害は DIHS/DRESS より少ない (胃腸障害, 肝機能障害は認めることがある)

上記にて DIHS/DRESS の可能性が高いと考えられれば, 前述の DIHS の診断基準案及び Table 3 での薬剤歴の再確認を行う必要がある。ただし, 日常臨床でより遭遇する頻度の高い軽度の薬疹, ウイルス感染に伴う発疹の場合にはどのような特徴があるのかを Fig. 1 に示した。ウイルス感染で末梢優位なものは良性で macropapular rash (斑状疹, 丘疹) で始まることが多く, 目や口は保たれ, 顔面も spare される傾向がある。また左右対称性の体幹の発疹となる。一方, DIHS/DRESS は麻疹様発疹 (morbilliform eruption) で始まり, 顔面の浮腫, 特に眼瞼周囲に強い紅斑とともに下行性に広がるのが特徴である<sup>9)10)</sup>。しかしながら麻疹, 伝染性単核球症との鑑別は困難なこともありうる。

Table 2

DIHS の原因薬剤
Carbamazepine (テグレトール)
Phenytoin (アレピアチン, ヒダントール)
Phenobarbital (フェノバルル)
Zonisamide (エクセグラン)
Mexiletine (メキシチール)
Lamotrigine (ラミクタール)
Dapsone (ダブソン)
Salazosulfapyridine (サラゾピリン)
Allopurinol (ザイロリック)
Minocycline (ミノマイシン)
Abacavir (ザイアジェン)
Nevirapine (ピラミューン)

## 2. DIHS の機序とは?

まだ不明な部分が多い。薬剤投与により単球やリンパ球に潜伏感染していた HHV-6 が再活性化され, それに対する宿主側の免疫応答が主病態であると考えられている。DIHS では, 1) 遺伝的な要因, 2) 液性免疫の関与, 3) 細胞性免疫の 3 つの側面がある。1) に関しては, 芳香族抗てんかん薬 (Hydantoin, carbamazepine, phenobarbital) では交叉反応があるとされ cytochrome P-450 の代謝産物である arene oxide metabolite の解毒酵素である epoxide hydrolase の欠損が原因の一つとされるが<sup>10)</sup>, 全てをこれで説明することは不可能であり, HHV-6 との関連が

Table 3

薬剤性の皮疹における注意すべき所見	
臨床所見	検査所見
皮膚	
癒合した紅斑	好酸球数 > 1000/mm <sup>3</sup>
顔面浮腫 or 顔面中心部の皮疹	リンパ球増多/異形リンパ球増多
皮膚の痛み	肝酵素の上昇
紫斑	
水疱, 表皮剥離	
蕁麻疹	
舌の腫脹	
全身所見	
高熱 (>40℃)	
リンパ節腫脹	
関節炎, 関節痛	
息切れ, 喘鳴, 低血圧	

[N Engl J Med 1994 ; 331 : 1272-1285] より引用

Fig. 1 皮疹からの薬疹の鑑別

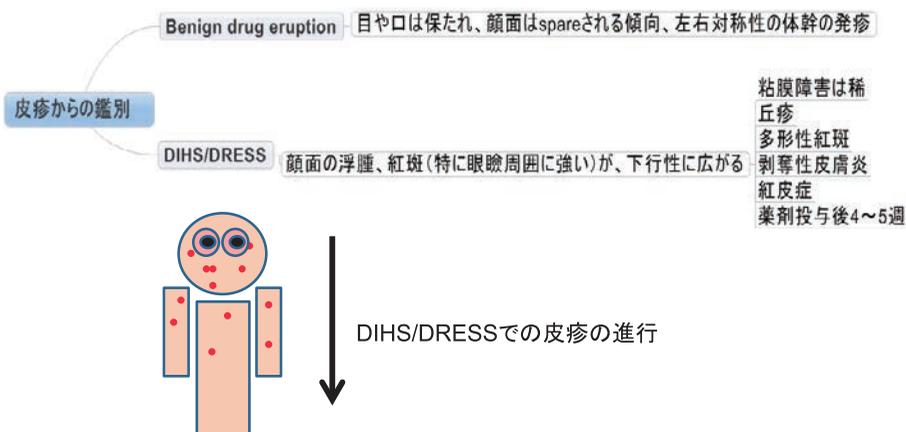
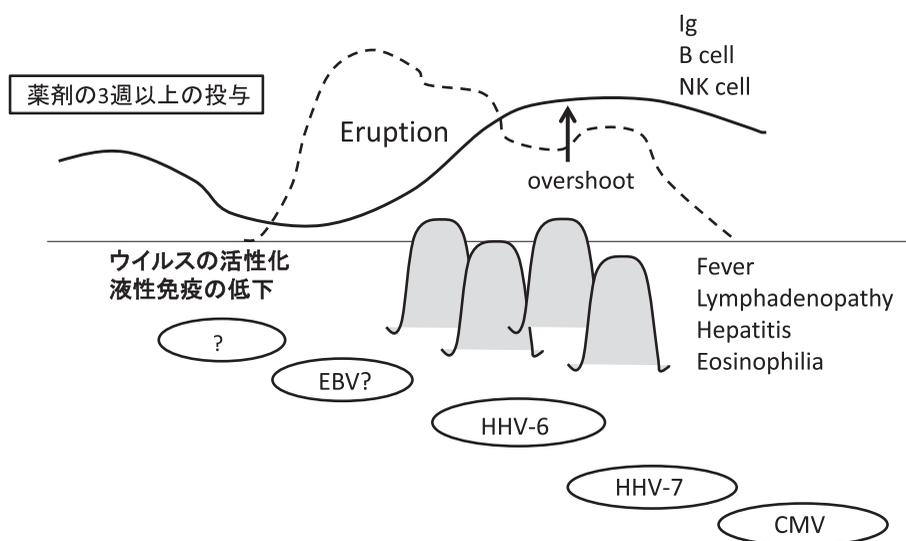


Fig. 2 DIHSの臨床経過



[Clinic Rev Allerg Immunol 2007;33:124-133]  
 [Chem Immunol Allergy. 2012;97:122-138]を改変して引用

未知であった時代の報告である。その他、SJS、TEN、DIHSとHLA-A\*3101 alleleとの関連や<sup>11)</sup>、アジア人のSJS、TEN症例でのHLA-B\*1502 alleleとの関連も報告されている<sup>12)</sup>。

2) 液性免疫に関しては、DIHSの発症から2週以内では免疫グロブリン (IgG, A, M) が全般的に減少することが知られており (Fig. 2)<sup>13)14)</sup>、抗HHV-6抗体の減少に関連して血中のウイルスの増殖及び活性化が強まると報告されている。その後、数週かけて抗体がovershootする一方で、血中のウイルスの活性化が連続的に起きていることが示されている (Fig. 2)<sup>13)14)</sup>。

3) 細胞性免疫に関しては、発症から2週程度はregulatory T cellが血中に増加するためにHHV-6に対するCD8 memory T cellの動きが抑制され抗ウ

イルスへの免疫能が低下すると考えられている (Fig. 3)<sup>15)</sup>。これを反映して原因薬剤の末梢血幼若化試験 (DLST) は発症2週以内は陰性となるので、その解釈には注意を要する。発症から5週~7週後に原因薬剤を使用したDLSTは陽性となる。DIHSの診断において血中のHHV-6の定量は通常の検査室では困難であり、一般医家が診断するには血清学的なHHV-6抗体産生の確認 (発症から2週後、4週後) が望ましい。

### 3. DIHSに伴うリンパ節腫脹の病理学的検討はどこまでなされているか?

DIHSのリンパ節の病理学的検討の報告は少なく、現在までリンパ節そのものにウイルスが同定された報告はない。本症例ではリンパ節中の異型細胞

Fig. 3

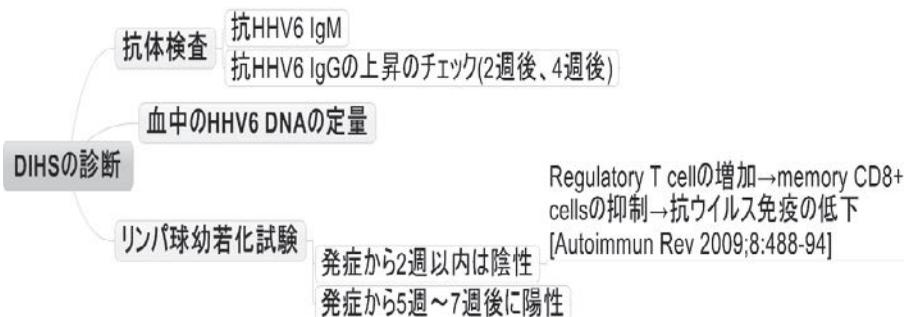
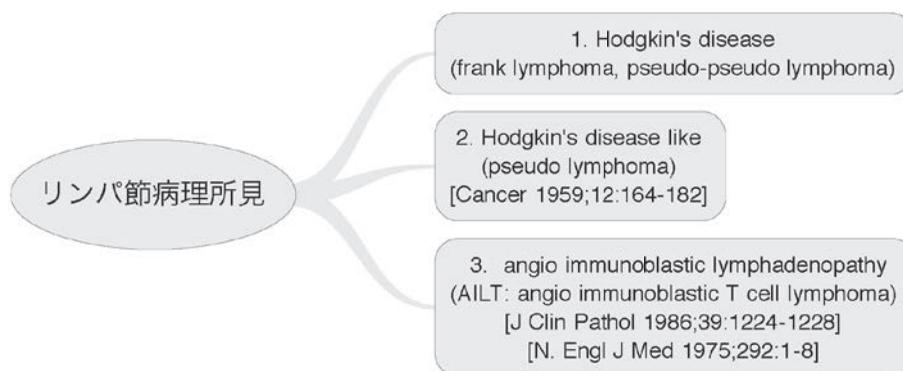


Fig. 4 DIHS のリンパ節病理所見



の細胞質に免疫染色にてHHV-6が同定され real-time PCR 法にて定量しえた初めてのケースである。前述のごとく血中で連続的にウイルスが再活性化された報告があるため本症例ではEBV, CMV, HHV-6, HHV-7などの免疫染色も行ったが全て陰性であった。圧痛があり、局所もしくは全身での腫脹として出現し、一つ一つのリンパ節は分離しているのがDIHSに伴うリンパ節腫脹の特徴である。触診上はあたかもリンパ腫様の弾力を伴っている。文献的な検索によれば、大きく3つのパターンに分類される (Fig. 4)。パターン1はHodgkin's disease そのものであり (frank lymphoma もしくは pseudo-pseudo lymphoma と呼ばれる) リンパ節の正常構造の破壊も伴っている。パターン2はHodgkin's disease like (pseudo lymphoma) と呼ばれる反応性の病態である<sup>16)</sup>。関節リウマチに対するMethotrexateはEBVの再活性化を伴い同様の病理所見を呈すると考えられる<sup>17)18)</sup>。過去の報告では抗癌薬に伴うリンパ腫様の組織所見は正常構造が保たれる場合、破壊される場合の両者があり、本症例でも認めた大型のReed Sternberg細胞に類似した異型細胞、T細胞領域 (傍皮質領域) の拡大の他、免疫芽球様細胞の増生、好中球、好酸球、組織球を伴う壊死などの所見を認めると報告されている<sup>9)19)</sup>。Reed Sternberg細胞に類似した異型細胞はCD30陽

性、CD15陰性の報告が多く、一見すると非ホジキンリンパ腫の染色パターンを呈するが、本症例の如く両者がともに陰性例も存在する。パターン3としてangioimmunoblastic lymphadenopathyを認めることがあるが、これは現在のAILT (angio immunoblastic T cell lymphoma) に相当するものと考えられる<sup>20)21)</sup>。前二者と異なり恐らくその初期病変を除けば、リンパ節内の血管増生、内皮細胞の腫大などをともに病理学的な診断はつきやすいものと思われる。構造破壊を伴わないリンパ節の過形成 (benign lymphoid hyperplasia) はこれらのパターン1~3のどのパターンに付随することがありうるし、単独でパターン4としても出現する可能性が挙げられるが Fig. 4では割愛した。

以上のようにDIHSのリンパ節腫脹における病理学的な検討をした報告は少ないが、薬剤投与後4週~5週後の皮疹やリンパ節腫脹を伴う臓器障害があれば、一度はDIHSの可能性を考えるという姿勢が必要だと考えられる。

治療については副腎皮質ステロイド30mg/day~60mg/dayを数週かけて漸減する機会が多いが明確な治療指針はない。重要なのは、その急減な減量は症状の再燃に関与することである<sup>22)</sup>。ステロイド未使用例では4週~6週後のCMVの再活性化 (CMVの血中抗原量) が少ないとする報告がある一方で、

3年後の自己抗体陽性率がステロイド使用例よりも高いとする報告もある。代替治療として Benzodiazepine, valproic acid (肝障害の時期には投与しない), Gabapentin, Lamotrigine などがある。近年 Lamotrigine による DIHS の報告もあり高用量での初期治療との関連が言われており 25mg/day の少量で治療開始すること, バルプロ酸との併用に注意することが大事となる。なお, Lamotrigine は DIHS のみならず SJS も惹起することが知られている。DIHS の致死率は 10% 程度であり, その主因は肝不全, 長期的には腎不全の関与が示唆されている<sup>6)23)</sup>。

#### 文献

- 1) Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y, Minematsu T, Hara S, Harada M, *et al.* : Brief report : severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. *N Engl J Med.* 1993 Jul 15 ; 329 (3) : 168—71.
- 2) Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K : The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007 May ; 156 (5) : 1083—4.
- 3) Cacoub P, Musette P, Descamps V, *et al.* : The DRESS syndrome : a literature review. *Am J Med.* 2011 Jul ; 124 (7) : 588—97.
- 4) Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K, Shiohara T : Human herpesvirus 6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome and DRESS validation score. *Am J Med.* 2012 Jul ; 125 (7) : e9—10.
- 5) Stern RS : Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28 ; 366 (26) : 2492—501.
- 6) Roujeau JC, Stern RS : Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994 Nov 10 ; 331 (19) : 1272—85.
- 7) Milliken D, Roosinovich E, Wilton H, *et al.* : Drug fever and DRESS syndrome. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011 Apr ; 72 (4) : 224—8.
- 8) Tohyama M, Hashimoto K : New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol.* 2011 Mar ; 38 (3) : 222—8.
- 9) Vittorio CC, Muglia JJ : Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med.* 1995 Nov 27 ; 155 (21) : 2285—90.
- 10) 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.* 1996 Dec ; 15 (4) : 250—7.
- 11) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, *et al.* : Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011 Mar 1 ; 20 (5) : 1034—41.
- 12) McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, *et al.* : HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24 ; 364 (12) : 1134—43.
- 13) Shiohara T, Kano Y : A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Oct ; 33 (1-2) : 124—33.
- 14) Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Ishida T, Mizukawa Y : Drug-induced hypersensitivity syndrome : recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy.* 2012 ; 97 : 122—38.
- 15) Aota N, Shiohara T : Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases : how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev.* 2009 May ; 8 (6) : 488—94.
- 16) Saltzstein SL, Ackerman LV : Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically pathologically malignant lymphomas. *Cancer.* 1959 Jan-Feb ; 12 (1) : 164—82.
- 17) Thomason RW, Craig FE, Banks PM, Sears DL, Myerson GE, Gulley ML : Epstein-Barr virus and lymphoproliferation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis. *Mod Pathol.* 1996 Mar ; 9 (3) : 261—6.
- 18) Kamel OW, Weiss LM, van de Rijn M, Colby TV, Kingma DW, Jaffe ES : Hodgkin's disease and lymphoproliferations resembling Hodgkin's disease in patients receiving long-term low-dose methotrexate therapy. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct ; 20 (10) : 1279—87.
- 19) Singh S, Suvirya S, Chaudhary R : Number of authors of single case reports in Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology and Journal of the American Academy of Dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Nov-Dec ; 74 (6) : 673—5.
- 20) Yates P, Stockdill G, McIntyre M : Hypersensitivity to carbamazepine presenting as pseudolymphoma. *J Clin Pathol.* 1986 Nov ; 39 (11) : 1224—28.
- 21) Lukes RJ, Tindle BH : Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1975 Jan 2 ; 292 (1) : 1—8.
- 22) Cumbo-Nacheli G, Weinberger J, Alkhalil M, Thati N, Baptist AP : Anticonvulsant hypersensitivity syndrome : is there a role for immunomodulation? *Epilepsia.* 2008 Dec ; 49 (12) : 2108—12.
- 23) Silverman AK, Fairley J, Wong RC : Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Apr ; 18 (4 Pt 1) : 721—41.