

飛田泰斗史<sup>1)</sup>浦野 芳夫<sup>1)</sup>三宅 一<sup>2)</sup>岡 博文<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 皮膚科

2) 徳島赤十字病院 脳神経外科

## 要 旨

重症型薬疹のひとつである過敏性症候群を2回発症した1例を経験した。症例は69歳、男性。三叉神経痛のためカルバマゼピン服用開始約3週後に皮疹出現。発熱、異型リンパ球、肝機能異常を認めた。約半年後、三叉神経痛が再発したため、フェニトインとフェノバルビタール服用開始。5週間後より、皮疹出現。検査にて好酸球増多、肝機能異常を認めた。2回とも副腎皮質ホルモンの全身投与を行い、治癒するまでに初回は約1カ月、2回目は約2カ月を要した。いずれも臨床症状、検査所見、経過より過敏性症候群に合致すると考えた。初回発症時には抗HHV-6抗体価の上昇がみられたが、2度目発症の際には抗体価に変動はみられなかった。抗痙攣剤であるカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールのいずれかの薬剤で過敏性症候群を発症した場合、他の2剤でも過敏性症候群が発症する危険性が高い事が知られており注意が必要であると考え報告した。

キーワード：hypersensitivity syndrome、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール

## はじめに

重篤な全身症状を伴う重症型薬疹としては、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症がよく知られているが、過敏性症候群 (hypersensitivity syndrome: 以下 HS と略す) もそのひとつである。HS では皮膚症状の他に発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害、異型リンパ球出現等の伝染性単核球症様の症状を呈する<sup>1)</sup>。最近 HS においてヒトヘルペスウイルス6型 (以下 HHV-6 と略す) の再活性化が相次いで報告されている<sup>2) 3)</sup>。HHV-6 は突発性発疹の原因ウイルスとして知られているが、伝染性単核球症類似の症状を引き起こした報告もあり<sup>4)</sup>、HS の発症に HHV-6 が何らかの関与している可能性が考えられている。今回我々は異なった抗痙攣剤により HS を2度発症し、HHV-6 の抗体価を測定することができた1例を経験した。抗痙攣剤で HS を発症した場合、他の抗痙攣剤でも HS が発症する危険性が高い事が知られており注意が必要であると考え報告した<sup>5)</sup>。

## 症 例

患者：69歳、男性

主訴：全身の発疹、発熱

既往歴、家族歴：特記することなし

現病歴：三叉神経痛のため1999年9月20日より、カルバマゼピンの内服を開始した。同年10月中旬両下肢に皮疹出現し、徐々に全身に拡大してきた。初診5日前に服用中止するも、皮疹軽快せず、発熱も伴うようになったため当科紹介受診した。

初診時現症：ほぼ全身に米粒大から爪甲大までの浸潤を伴う鮮紅色から暗紅色の紅斑、丘疹を多数認め、体幹では融合していた (図1)。体温37.8度。

病理組織所見：表皮は



図1

軽度海綿状態を示し、真皮上層血管周囲にリンパ球浸潤を認めた(図2)。

第1回入院時検査所見(表1):末梢血白血球の増加、肝腎機能障害、CRPの上昇が認められた。

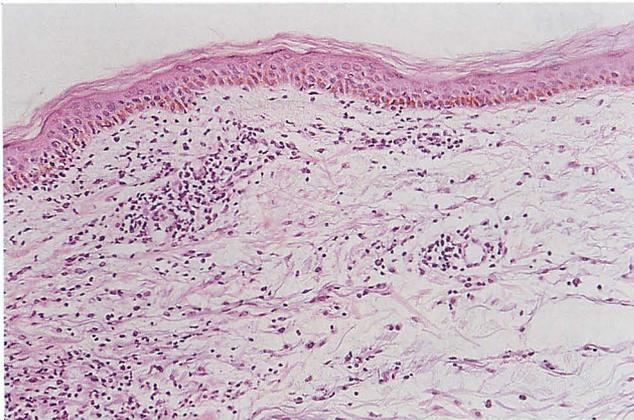


図2

表1 第1回入院時検査所見

WBC	9600/μl	GOT	138IU/L
Band	0%	GPT	216IU/L
Seg	65.2%	LDH	1133IU/L
Eosino	0.1%	γ-GTP	128IU/L
Lymph	22.9%	T-Bil	0.7mg/dl
Mono	11.6%	Na	130mEq/L
Aty-lymph	0%	K	4.0mEq/L
RBC	519x10 <sup>4</sup> /μl	Cl	93mEq/L
Hb	16.1g/dl	BUN	28mg/dl
Plt	19.4x10 <sup>4</sup> /μl	CRNN	1.9mg/dl
		CRP	12.3mg/dl
		体温	37.8℃

第1回入院時経過(図3):臨床症状、検査結果よりカルバマゼピンのHSを疑い、プレドニゾロン投与したが、皮疹は比較的遷延し消退までに約1カ月を要した。経過中、異型リンパ球の出現、両側腋窩リンパ節腫脹を認めた。抗HHV-6 IgG抗体価は、初診時80倍、2週間後5120倍、3週間後10240倍でHHV-6の再活性化が示唆された。

皮疹軽快後に行ったパッチテストでカルバマゼピンに陽性所見を認めた(図4)。

第2回目現病歴および現症:三叉神経痛再発したため、2000年3月3日より、フェニトインとフェノバルビタールの内服を開始した。約5週間後より、全身に爪甲大までの浸潤を触れる紅斑が多発していたため当科に再診した。

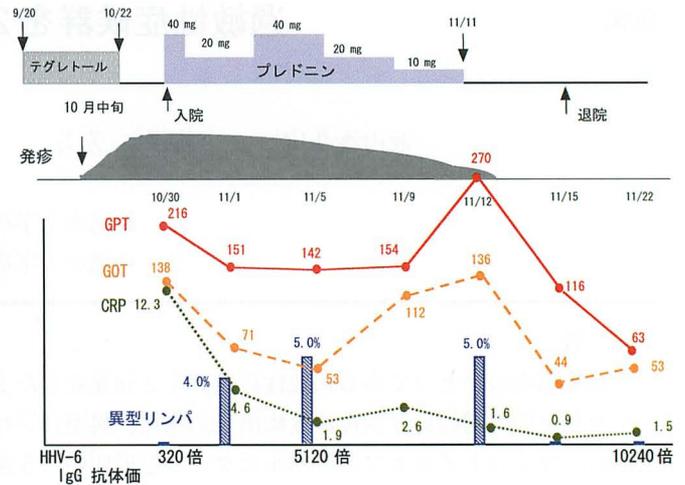


図3 第1回入院経過

第2回入院時経過(図5):37.8度の発熱、体表リンパ節の腫脹も認めたため、前回同様にHS型薬疹と考え入院のうえステロイド投与をした。経過中、肝機能障害、好酸球増加、CRP上昇を認めた。全身の皮疹は、出現から消退まで約2カ月かかった。抗HHV-6 IgG抗体価は、いずれも320倍で前回のような著名な上昇は認め

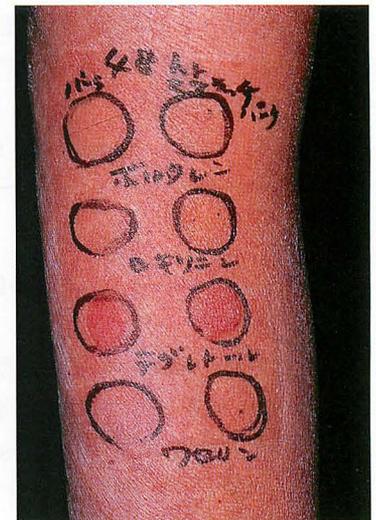


図4

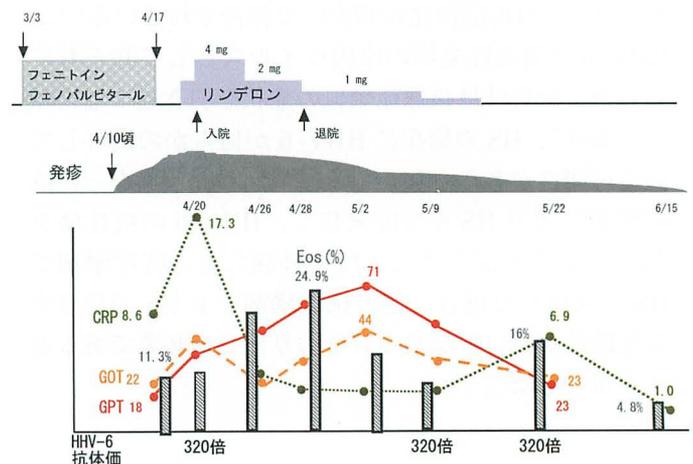


図5 第2回入院経過

られなかった。皮疹消退後に行ったスクラッチパッチテストでは、フェニトインとフェノバルビタールいずれも陰性であった。

## 考 察

HSは1ヵ月前後薬剤を投与された後に生じることが多く、原因薬剤は比較的限られており、抗痙攣剤はHSを起こしやすい薬剤としてよく知られている(表2)<sup>6)</sup>。HSの特徴を表にまとめ、自験例と比較した(表3)<sup>1)</sup>。第1回目、第2回目ともにHSの症状と合致する点が多く、いずれもHSと診断した。抗痙攣剤カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールのいずれかの薬剤でHSを発症した場合、他の2剤でも同様にHSが発症する危険性が高い事が報告されており注意する必要がある<sup>5)</sup>。

最近HSにおけるHHV-6の再活性化が注目されている<sup>2)3)</sup>。自験例でも初回のHS経過中には抗HHV-6 IgG抗体価の著名な上昇が認められ、HHV-6の再活性化が示唆された。しかし、2度目においては抗HHV-6 IgG抗体価の上昇はみとめられず、再活性化は証明できなかった。2度目の発症時には抗体価が320倍と初回の80倍に比べて高値であったためHHV-6の再活

性が起こりにくかったのかも知れない。2度目のHSの肝障害は1度目と比較して程度が軽かった。肝障害の程度が、HHV-6の再活性化の有無に左右される可能性も考えられる。また、1度目および2度目のHSに対してもステロイドの全身投与を行っている事から、HSにおけるHHV-6の再活性化にステロイドは関与していないと考えられる。

## 結 語

抗痙攣剤によるHSの既往がある場合、他の抗痙攣剤でもHSを発症する可能性があるため、薬剤選択には慎重を期する必要がある。また、HSの病態にHHV-6がどのように関与しているかについては不明であり、今後の症例の集積が望まれる。

## 謝 辞

抗HHV-6 IgG抗体価の測定をしていただいた、愛媛大学皮膚科、藤山幹子先生に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) 橋本公二, 藤山幹子: 薬疹におけるHHV-6. 臨皮 54 (5増): 46-50, 2000
- 2) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M et al: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. Arch Dermatol 134: 1113-1117, 1998
- 3) Suzuki Y, Inagi R, Aono T 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
- 4) Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y et al: Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. N Engl J Med 329: 168-171, 1993
- 5) Kleier RS, Breneman DL, Boiko S: Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 127: 1361-1364, 1991
- 6) 藤山幹子, 橋本公二: Hypersensitivity syndrome. 臨皮 53 (5増): 45-49, 1999

表2 Hypersensitivity syndromeの原因薬剤

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
サラゾスルファピリジン
メキシレチン
ジアフェニルスルホン(DDS)
アロプリノール
ミノサイクリン

表3

HSの臨床象	自験例の特徴	
	第1回目	第2回目
(1)限られた原因薬剤	○	○
(2)斑状丘疹型皮疹	○	○
(3)発熱	○	○
(4)白血球増多	○	-
好酸球増多	-	○
異型リンパ球出現	○	-
(5)肝機能障害	○	○
(6)リンパ節腫脹	○	○
(7)薬剤中止後も進行	○	○

---

## A Case with Two Episodes of Hypersensitivity Syndrome

Yasutoshi HIDA<sup>1)</sup>, Yoshio URANO<sup>1)</sup>, Hajime MIYAKE<sup>2)</sup>, Hirofumi Oka<sup>2)</sup>

1) Division of Dermatology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital

Hypersensitivity syndrome is one type of severe adverse reactions to a drug. We report here a 69-year-old Japanese man who developed hypersensitivity syndrome twice by different anticonvulsants. He had been treated with carbamazepin for about three weeks because of trigeminal neuralgia and developed a skin rash associated with fever. Laboratory tests showed atypical lymphocytes in the blood and liver dysfunction. About half a year later, he was put under medication of phenytoin and phenobarbital because of a relapse of the neuralgia. In five weeks, he developed skin eruptions associated with eosinophilia and liver dysfunction again. Corticosteroids were given in both episodes systemically. The first episode required about a month to cure, while the second took about two months. Both were diagnosed as hypersensitivity syndrome based on clinical findings and laboratory data. Titers of anti-HHV6 antibody increased during the first episode, whereas there was no change in the titer during the second episode. It should be noted that when either of anticonvulsants, carbamazepin, phenytoin or phenobarbital, is responsible for hypersensitivity syndrome, the other two drugs have a high possibility of triggering the same syndrome.

Key words: hypersensitivity syndrome, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 7 :31-34, 2002

---