

症例 トシル酸スプラタスト (IPD) が有効であった、ステロイド抵抗性の薬剤性好酸球増多症の 1 例

宮 恵子¹⁾ 原田 真¹⁾ 藤野 修¹⁾ 亀山 和人¹⁾ 佐藤 幸一¹⁾
長田 淳一¹⁾ 宮岡 由規²⁾ 佐川 禎昭²⁾ 三宅 一³⁾

- 1) 小松島赤十字病院 内科
2) 小松島赤十字病院 皮膚科
3) 小松島赤十字病院 脳神経外科

要 旨

症例は53歳男性。フェノバル投与14日後に発熱と紅皮症様皮疹、好酸球増多症を来した。プレドニゾロンを投与しても皮疹は改善せず好酸球はむしろ増多したので、トシル酸スプラタスト (IPD) の併用したところ速やかに改善した。IPDはステロイドに抵抗性のアレルギー性炎症反応に試用する価値があると考えられる。

キーワード：好酸球増多症、薬剤アレルギー、トシル酸スプラタスト (IPD)、フェノバルピタール

はじめに

トシル酸スプラタスト (以下 IPD) は、アレルギー性疾患である喘息やアトピー性皮膚炎患者に対して使用される。本剤は、T-helper type 2 細胞 (Th 2) の増殖やそのサイトカイン (GM-CSF, IL-3, IL-5) 産生を抑制することにより、好酸球機能を抑制するとされている¹⁾。著者らは、ステロイドが無効であった薬剤性好酸球増多症の患者に対して IPD を投与し、良好な結果を得たので報告する。

症 例

症例：53歳 男性。

主訴：発熱、全身の皮疹、嘔気、倦怠感。

既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：本例は平成9年3月8日クモ膜下出血で入院し、前交通動脈瘤のネッククリッピング術を受け、術後の痙攣予防目的にフェノバルの投与を受けていた。術後経過は良好であったが、4月13日より特に誘因なく全身の紅皮症様皮疹、発熱、嘔気が出現した。この時の使用薬剤はフェノバル100mg/日、ポンタール3C/日であった。

身体所見：体格良、体温 40.2℃、血圧 112/60mmHg。皮疹は皮皺を除いて全身にみられ、著しい熱感と腫脹を伴っていた (図1)。両側頸部に 1cm 大までのリンパ節を数個触知した。胸部に異常所見はなく、腹部では 1~2 横指の肝腫大を認めた。

検査所見：発症時の検査所見 (表1) では、軽度の白血球増多と肝障害があり、CRP は陽性、フィブリノーゲンと FDP の上昇を認めた。ウイルス抗体価や自己抗体は陰性で、フェノバルによるリンパ球刺激試験 (DLST) が陽性であった。CT 検査では少量の胸水貯留と肝脾腫を認めた。

臨床経過 (図2)：薬剤アレルギーによる皮疹と肝

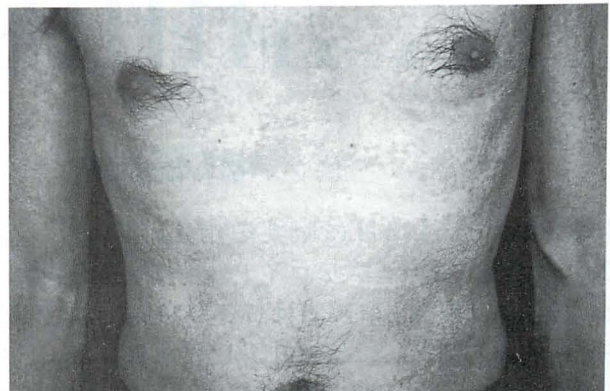


図1 紅皮症様皮疹

表1 発症時主要検査所見

Urine	n p	GOT	85 IU/L	HBsAg	(-)
Hb	12.1g/dl	GPT	89 IU/L	HCV-3rd	(-)
WBC	8590/ μ l	LDH	921 IU/L	HA-M	(-)
St	20.0%	γ -GTP	211U/L	Mumps	(HI) 64×
Seg	50.8%	T-Bil	0.3mg/dl	Rubella	(HI) 16×
Ly	7.1%	T-cho	105mg/dl	EB VCAIgG (FA)	80×
Mo	5.2%	TP	5.2g/dl	VCAIgM (FA)	<10×
Eo	9.2%	Na	138mEq/L	EADR IgG (FA)	<10×
Bas	0.6%	K	4.1mEq/L	CMV	(CF) 4×
Pl	21.0 \times 10 ⁴ / μ l	Ca	9.5mg/L	ATLA	(-)
PT	54%	BUN	10mg/dl	ANF	(-)
APTT	36.9"	Cr	0.7mg/dl		
HPT	44%	UA	4.2mg/dl		
Fibring.	404mg/dl				
FDP	43mg/dl	CRP	3.3mg/dl	Blood culture	(-)

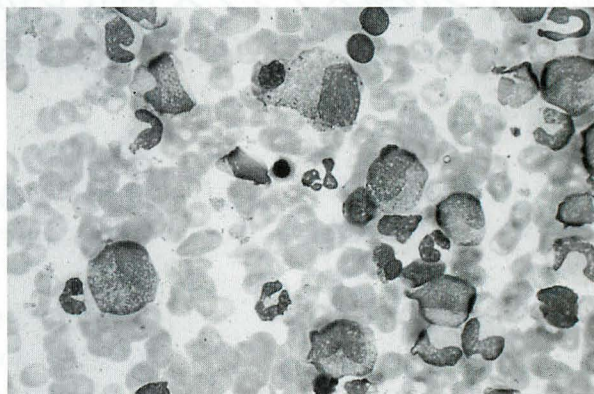


図3 骨髄像

表2 IPD使用直前主要検査所見

Hb	13.9g/dl	GOT	193 IU/L	IgG	1030mg/dl	Bone marrow	
WBC	24590/ μ l	GPT	252 IU/L	IgA	183mg/dl	NCC	18.4 \times 10 ⁴ / μ l
Met	1.0%	γ -GTP	114 IU/L	IgM	123mg/dl	MgK	104/ μ l
St	1.0%	ALP	91 IU/L	IgE	1060U/ml	erythroid s.	13.2%
Seg	18.0%	T-Bil	0.7mg/dl	s-IL2R	5512U/ml	myeroid s.	86.4%
Eo	49.0%	LDH	1524 IU/L			Eo, immat.	15.2%
Bas	0.0%	LDH-II	47.9%	Ly-surface marker		mat.	18.8%
Ly	17.0%	LDH-III	25.6%	CD3	78.7%	Ly	11.2%
Aty. Ly	10.0%	TP	6.2g/dl	CD4	24.3%	Aty. Ly.	2.0%
Mo	4.0%	γ -gl	22.1%	CD8	55.9%	Plasma.	5.6%
Pl	18.6 \times 10 ⁴ / μ l	CRP	0.8mg/dl	CD4/8	0.43%		

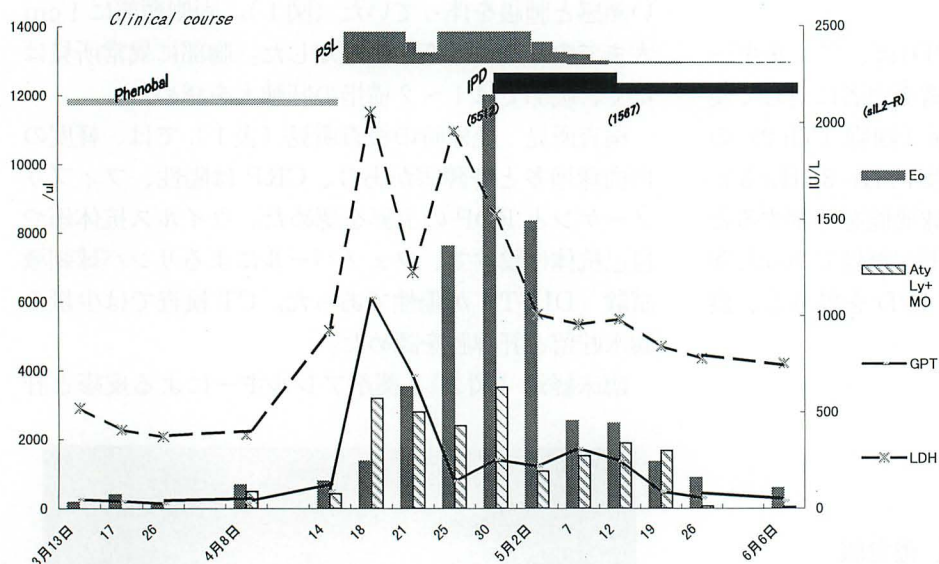


図2 臨床経過

障害を疑い4月14日に服薬を中止、プレドニン60mg/日の経口投与とステロイド外用剤塗布を開始した。16日には解熱、肝障害は17日のGPT 1344IU/Lをピークとして25日には139IU/Lに改善した。しかし皮疹は遷延し、LDHは2000IU/L、IgE、可溶性インターロイキン2レセプター (sIL-2R) も高値が持

続した。20日から経口投与のプレドニンを漸減し、23日に30mg/日まで減量したところ再び40℃の発熱とともに皮疹が増悪したので60mg/日に再増量した。末梢血中の好酸球と異形リンパ球は4月14日以降増加が続き、30日にはそれぞれ12000/ μ l、2500/ μ lになった(表2)。

28日の骨髄検査では著しい好酸球増加を伴う顆粒球系の過形成があり、異形リンパ球や形質細胞が目立った(表2)が、腫瘍性増殖を疑わせる所見はなかった(図3)。同日の皮膚生検では、真皮上層および血管周囲性にリンパ球や好酸球の浸潤が見られた。経過からステロイドに抵抗性の薬剤性好酸球増多症と考え、30日よりIPD 600mg/日の併用を開始した。5月2日には皮疹が軽減しはじめ、好酸球は8300/ μ l、LDHも1006IU/Lと下降したためプレドニンの漸減を再開、6月6日に中止した。その後も症状と

検査結果の改善は続き、7月1日にはIPDの内服も中止したが、再増悪はみられなかった。

考 察

フェノバルビタールの過敏症として好酸球増多を伴

う紅皮症様の中毒疹がときにみられ²⁾、同時に伝染性単核症様の異形リンパ球増多症をきたす症例がある³⁾⁴⁾

。通常は薬剤の中止で改善し、遷延してもステロイド剤投与で容易に改善する⁴⁾。本例はフェノバル投与後14日めに皮疹を伴って末梢血中に異形リンパ球と好酸球増多が出現、ステロイド投与を2週間以上続けたにもかかわらず、増悪が続いた。

好酸球はアレルギー性炎症反応における浸潤細胞の主体であり⁵⁾、その機能はIL-3, GM-CSF, IL-5などにより活性化され、⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ これらのサイトカインはCD4陽性Tリンパ球(ヘルパーT細胞、Th)のサブセットのうち、T-helper type 2細胞(Th2)により産生される。ThのサブセットのうちT-helper type 1細胞(Th1)はIFN- γ などのサイトカインを介して、Th2細胞の増殖やサイトカイン産生を阻害する¹⁰⁾。Th2細胞は主に即時型過敏反応に、Th1は遅延型過敏反応に関与していると考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。フェノバルビタールにより誘発される増多異形リンパ球は、主としてTリンパ球(CD4⁺>CD8⁺)であると最近報告されている⁴⁾。本例の増多リンパ球は79%がCD3⁺のT細胞で、報告例と異なりCD4⁺のThよりもCD8⁺の suppressor T細胞が優位であった(表2)が、先行投与されたステロイドがリンパ球サブセットに影響を与えたためと考えられる。ステロイド剤はThを抑制するが、Th2の抑制が不十分であった場合にはTh2の機能亢進が続き、好酸球増多が続く可能性があり、本例はこのような症例と考えられる。おそらくIPDとステロイドのTh2抑制機序に幾分かの差があり、本例のようなステロイド無効の好酸球増多症にIPDが著効を示したと考えられる。

文 献

(1) Yamaya H, Basaki Y, Togawa M : Down-regulation of Th2 cell-mediated murine peritoneal eosinophilia by antiallergic agents. *Life Science* 56 : 1647-1654,1995

- (2) Sexton DL, Pike GM, Mielson A : Exfoliative dermatitis and death due to phenobarbital. *JAMA* 116 : 700 - 708,1941
- (3) Siegal S, Berkowitz J : Diphenylhydantoin (Dilantin) hypersensitivity with infectious mononucleosis-like syndrome and jaundice. *J Allergy* 32 : 447-450,1961
- (4) Sakai C, Takagi T, Oguro M, Tanabe N, Wakatsuki S : Erythroderma and Marked atypical lymphocytosis Mimicking Cutaneous T-cell Lymphoma probably caused by Phenobarbital. *Int Med* 32 : 182-184,1993
- (5) Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY : Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* : 1033-1039,1990
- (6) Owen WY : Cytokine regulation of eosinophil inflammatory disease. *Allergy Clin Immunol News* 3 : 85-89,1991
- (7) Ganser A : Effects of recombinant human interleukin-3 in patient with normal hematopoiesis and in patient with bone marrow failure. *Blood* 76 : 666-672,1990
- (8) Leischke GJ, Muher D, O'Connor M : Phase I study of intravenously administered bacterially synthesized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and comparison with subcutaneous administration. *Cancer Res* 50 : 606-612,1990
- (9) Sanderson CJ : Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 79 : 3101-3108,1992
- (10) Romagnani S, Del Prete CF, Maggi E : Th1 and Th2 cells and their role in disease. *Allergy Clin Immunol News* 5 : 19-22,1993
- (11) Mosmann TR : Th1 and Th2 cells ; different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol.* 7 : 145-152,1989

A Case of Eosinophilia with Resistance to Steroids in which Spratast (IPD) was Effective

Keiko MIYA¹⁾, Makoto HARADA¹⁾, Syu HUIJINO¹⁾, Kazuhito KAMEYAMA¹⁾, Kooichi SATOO¹⁾
Junichi NAGATA¹⁾, Yuki MIYAOKA²⁾, Yoshiaki SAGAWA²⁾, Hajimu MIAKE³⁾

- 1) Division of Internal Medicine, Komatushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Dermatology, Komatushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Neurosurgery, Komatushima Red Cross Hospital

A 53-years-old male had developed fever, skin rash and lymphadenopathy after one month's administration of phenobarbital. Also marked eosinophilia, atypical lymphocytosis and hepatic injury were noticed. Despite systemic steroid therapy of 2 weeks, his skin rash and eosinophilia had been in progress. On April 30, his eosinophilia count was $12054/\mu\text{l}$ and atypical lymphocytes was $3300/\mu\text{l}$. Then, spratast tosilate (IPD) was combined to steroid therapy. 3 days after, both eosinophilia and atypical lymphocytosis were rapidly improved to $8400/\mu\text{l}$ and $1600/\mu\text{l}$, and these improvement were continuous after steroid administration was stopped. Following this case, IPD is considered useful agent to steroid resistant allergic inflammatory reaction with eosinophilia.

53歳男性、フェンobarbital投与後1ヵ月、発熱、皮膚発疹、リンパ腫を呈した。また、顕著な好酸球増加、異型リンパ球増加、肝臓障害も認められた。2週間経過後も皮膚発疹と好酸球増加は改善しなかった。4月30日、好酸球数は $12054/\mu\text{l}$ 、異型リンパ球数は $3300/\mu\text{l}$ であった。その後、ステロイド療法に併せてspratast tosilate (IPD)を投与した。3日後、好酸球数は $8400/\mu\text{l}$ 、異型リンパ球数は $1600/\mu\text{l}$ に改善し、ステロイド投与を中止後も改善が持続した。この症例から、好酸球増加を伴ったアレルギー性炎症反応に対してステロイド抵抗性がある場合には、IPDが有用な薬剤と考えられる。

症例 53歳男性、フェンobarbital投与後1ヵ月、発熱、皮膚発疹、リンパ腫を呈した。また、顕著な好酸球増加、異型リンパ球増加、肝臓障害も認められた。2週間経過後も皮膚発疹と好酸球増加は改善しなかった。4月30日、好酸球数は $12054/\mu\text{l}$ 、異型リンパ球数は $3300/\mu\text{l}$ であった。その後、ステロイド療法に併せてspratast tosilate (IPD)を投与した。3日後、好酸球数は $8400/\mu\text{l}$ 、異型リンパ球数は $1600/\mu\text{l}$ に改善し、ステロイド投与を中止後も改善が持続した。この症例から、好酸球増加を伴ったアレルギー性炎症反応に対してステロイド抵抗性がある場合には、IPDが有用な薬剤と考えられる。

症例 53歳男性、フェンobarbital投与後1ヵ月、発熱、皮膚発疹、リンパ腫を呈した。また、顕著な好酸球増加、異型リンパ球増加、肝臓障害も認められた。2週間経過後も皮膚発疹と好酸球増加は改善しなかった。4月30日、好酸球数は $12054/\mu\text{l}$ 、異型リンパ球数は $3300/\mu\text{l}$ であった。その後、ステロイド療法に併せてspratast tosilate (IPD)を投与した。3日後、好酸球数は $8400/\mu\text{l}$ 、異型リンパ球数は $1600/\mu\text{l}$ に改善し、ステロイド投与を中止後も改善が持続した。この症例から、好酸球増加を伴ったアレルギー性炎症反応に対してステロイド抵抗性がある場合には、IPDが有用な薬剤と考えられる。

要約

53歳男性、フェンobarbital投与後1ヵ月、発熱、皮膚発疹、リンパ腫を呈した。また、顕著な好酸球増加、異型リンパ球増加、肝臓障害も認められた。2週間経過後も皮膚発疹と好酸球増加は改善しなかった。4月30日、好酸球数は $12054/\mu\text{l}$ 、異型リンパ球数は $3300/\mu\text{l}$ であった。その後、ステロイド療法に併せてspratast tosilate (IPD)を投与した。3日後、好酸球数は $8400/\mu\text{l}$ 、異型リンパ球数は $1600/\mu\text{l}$ に改善し、ステロイド投与を中止後も改善が持続した。この症例から、好酸球増加を伴ったアレルギー性炎症反応に対してステロイド抵抗性がある場合には、IPDが有用な薬剤と考えられる。