

第21回

Drug Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) を呈した統合失調症の一例

▶ 国立国際医療研究センター国府台病院 精神科カンファレンスから

草西 俊[†] 伊藤 寿彦

IRYO Vol. 65 No. 4 (221-226) 2011

キーワード：DIHS, HHV-6, 統合失調症, 抗てんかん薬, 難治性疾患克服研究事業

Key Words: DIHS, schizophrenia, anticonvulsant drug, Research Program on Intractable Diseases

2010年9月15日に行われた国立国際医療研究センター国府台病院の精神科カンファレンスの記録です。

発表者：精神科レジデント 草西俊

参加者：精神科医長・精神科医師・レジデント・研修医など約15名

はじめに

薬剤性過敏症症候群（以下 DIHS）は、近年厚生労働科学研究費補助金事業の難治性疾患治療研究事業の研究班により診断基準や治療指針が示された比較的新しい疾患概念である。抗てんかん薬が原因薬剤の1つであり、精神科医師にも理解が必要な疾患と考えられる。

症例提示

【症例】24歳，女性

【診断】統合失調症

【主訴】発熱，皮疹

【生活歴】

同胞2名の第2子としてM市に出生。叔母が統

合失調症，姉が自閉傾向のある知的障害。両親と患者の3人暮らし。最終学歴は大学卒。アパレル業界に勤務し主に接客業に携わっていたが，平成21年秋に業績不振を理由に解雇された。元々接客業に向いているタイプではなかったという。

【現病歴】

平成21年秋に解雇されてから「心臓がぞわぞわする」ようになった。平成22年2月頃から母親の勧めもありアルバイトを始めた。同年3月頃から「脳味噌がふわふわする」「脳に農薬を入れられた気がする」ようになった。同年4月上旬には，友人をインターネットの掲示板で中傷したり，批判的なメールを送るなど，それまでの患者に比べて攻撃的になっていた。また，「飛行機が落ちてくる，怖い」「宮崎駿が私に命令する」「アルバイト先には変な‘気’があるから行きたくない」との発言がみられたという。同年4月9日に精神科クリニックを受診し，統合失調症と診断された。

【今回の入院エピソード】

平成22年4月9日，精神科クリニックで統合失調症と診断されて薬物療法〔リスパダール[®]（リスベ

国立国際医療研究センター国府台病院 精神科 [†]医師

別刷請求先：草西 俊 国立国際医療研究センター国府台病院 精神科 〒272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1
(平成23年2月21日受付，平成23年5月13日受理)

A Case Report, A Schizophrenic Patient with DIHS

Shun Kusanishi, Toshihiko Ito, National Center for Global Health and Medicine

リドン)、ベゲタミンA[®] (クロルプロマジン、プロメタジン、フェノバルビタール)、レキソタン[®] (プロマゼパム)]を開始され、精神症状は落ち着いてきていたという。

同年5月14日頃から皮疹が出現したため処方の変更された。[セレネース[®] (ハロペリドール)、タスモリン[®] (ビペリデン)、レキソタン[®] (プロマゼパム)、サイレース[®] (フルニトラゼパム)]

同年5月20日頃から39度台の発熱も加わったため、5月24日にM市立病院皮膚科受診し、DIHS疑いとして当院当科へ紹介受診し同日入院となった。

【外観】 活気良好、意識は清明

【入院時の精神症状】

どこか落ち着かない様子で、質問に対しては何とか回答できるものの、訊きなおすことが非常に多く、注意散漫な様子であった。面接時には独語や明らかな空笑は認めなかったものの、看護師の観察では明らかにそれらを認めていた。自らの身体的な異常についてはそれほど気にしていないようでもあった。

【バイタルサイン】

血圧126/73mmHg、脈拍111bpm、体温38.6度

【身体所見】

頭頸部 : 粘膜異常なし、両側前頸部リンパ節腫脹
胸部 : 心雑音なし、呼吸音正常
腹部 : 平坦軟、肝腫大あり、脾腫なし
四肢 : 浮腫なし
皮膚 : 全身に多形滲出性紅斑、顔面、四肢は全体に腫脹

【血算】

WBC 11,900/ μ l、白血球分画 Stab 12.0%、Seg 56.0%、Lym 14.5%、Mono 6.0%、Eos 5.0%、At-Ly 6.5%、RBC 5.27×10^6 / μ l、Hb 16.3g/dl、Plt 17.5×10^3 / μ l

【生化学】

Alb 4.0g/dl、 γ -GTP 561IU/l、AST 265IU/l、ALT 471IU/l、LDH 711IU/l、CK 51IU/l、T-Bil 5.2mg/dl、D-Bil 4.2mg/dl、Glu 104mg/dl、BUN 4mg/dl、Cr 0.52mg/dl、Na 134mEq/l、K 3.5mEq/l、TSH 0.25 μ U/ml、f-T3 2.53 μ U/ml、f-T4 1.04 μ U/ml

【入院後経過】

第1病日

前医からの処方はずべて内服中止とした。入院時採血でHHV-6抗体の上昇を認めなかったため、皮膚科の診断は薬疹であった。プレドニゾロン40mg

/日、ファモチジン20mg/日の投与が開始された。

第8病日

血液検査上、肝酵素の値は改善し始めた。

第9病日

皮疹は改善傾向だったため、プレドニゾロンを30mg/日に減量した。

第10病日

AST/ALTの再上昇を認めたため、肝疾患を疑い肝炎科に併診依頼した。

第15病日

皮膚症状はさらに改善していたため、プレドニゾロンを25mg/日に減量した。

第19病日

両大腿の痛みと筋力低下の訴えが出現。登はん徴候を認めたため採血したところ、CK上昇を認めた。原因として悪性症候群の可能性を考えてダントロレンを投与した。また、横紋筋融解症の副作用を有するファモチジンも中止した。

第22病日

未明に悪心と腹部膨満感が出現。単純CTでは肝腫大を認めるのみ。同日午後から腹部の筋痛が出現した。経過から悪性症候群の可能性は低いとして、この日にダントロレンは中止した。この時点で、診断はファモチジンによる横紋筋融解症と考えて補液にて経過観察していた。ファモチジンを中止してからCKの値は漸減していた。

第24病日

未明に一過性の酸素飽和度低下が出現。「息がし辛い」との訴えあり。声も小さくなり、喀痰排出も困難となった。精神科病棟での加療が困難となり、遷延する筋痛と筋力低下の原因がはっきりしなかったため、精査加療のために内科へ転科となった。

転科直後に酸素飽和度が80%まで低下した。リザーバー酸素マスクにて酸素全開で投与するも90%まで改善しなかった。緊急で撮影した胸部X線写真にて明らかな無気肺を認めた。理学療法と喀痰吸引、ネブライザー等で呼吸状態は回復したため、挿管せずにリザーバー酸素マスクで経過観察されることとなった。内科主治医にて、再度HHV-6抗体を提出したところ、2,560倍と高値を認めたため、薬疹からDIHSへ診断を変更し、ステロイドパルス療法が開始された。全身状態が改善したのち、精神科へ再転科。クリニックで投与されていない抗精神病薬の中からアリピプラゾールを選択して投与した。皮疹の出現もなく、会話もスムーズになり独語や空笑

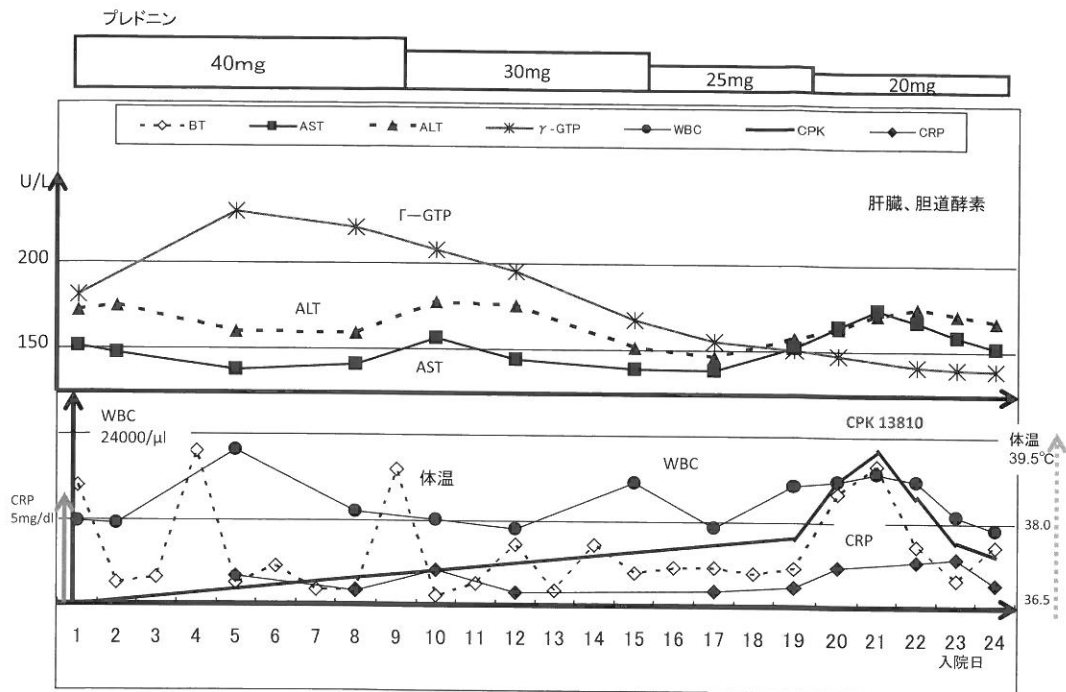


図 1 臨床経過

も減少したため、精神症状の改善をみたと判断して退院となった。

質問①

筋障害の原因は？

回答①

DIHS の合併症として心筋炎の報告はあるが、Pubmed では横紋筋融解症は検索できなかった。ファモチジンの添付文書には横紋筋融解症が掲載され

ている。ファモチジン中止により CPK は低下しているものの、臨床的には状態は明らかに悪化傾向であり、DIHS の合併症として横紋筋融解症がおこったのではないかという印象を持っている。

質問②

悪性症候群の可能性を考えたのはなぜか？

回答②

抗精神病薬の内服歴があり、なおかつ横紋筋融解

表 1 薬剤性過敏症候群の原因薬剤

	商品名	適応症
抗けいれん薬 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	テグレトールなど アレビアチンなど フェノバルなど エクセグラン	てんかん、けいれん 上記に加え、躁病、統合失調症、三叉神経痛
アロプリノール	ザイロリックなど	高尿酸血症、痛風
サラゾスルファピリジン	サラゾビン アザルフィジン EN など	潰瘍性大腸炎、関節リウマチ
ジアフェニルスルフォン	レクチゾールなど	ハンセン病、好中球性皮膚疾患、天疱瘡など
塩酸メキシレチン	メキシチールなど	不整脈、糖尿病性神経障害にともなう痛みやしびれ
塩酸ミノサイクリン	ミノマイシンなど	種々の細菌感染症

表2 薬剤性過敏症候群の診断基準

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度以上の発熱 4. 肝機能障害 5. 血液学的異常：a, b, cのうち一つ以上 a. 白血球増多 ($11,000/\text{mm}^3$以上) b. 異型リンパ球の出現 (5%以上) c. 好酸球増多 ($1,500/\text{mm}^3$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。

をきたす鑑別診断としては悪性症候群しか出てこなかった。ファモチジンによる横紋筋融解症がおりうることは知らなかった。

指導医回答②

抗精神病薬を中止して3週間近く経過しており、悪性症候群は考える必要はない。

質問③

DIHSについて教えてください。

回答③

まとめると以下のようになります。

- ・DIHSはdrug-induced hypersensitivity syndromeの略で薬剤性過敏症候群とも呼ばれる。
- ・DIHSは、発熱と多臓器障害をともない遷延する薬疹である。
- ・抗けいれん薬、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、ミノサイクリンが原因となる。
- ・その大きな特徴は、発症後10日から30日の間のある時期に、HHV-6の再活性化をともなうことにある。
- ・HHV-6の再活性化に際して、発熱と肝障害を認めることが多い。薬剤性過敏症候群は、薬剤アレルギーとHHV-6感染症の複合した病態である。

(文献1より抜粋)

質問④

DIHSの歴史についても教えてください。

回答④

経時的に話しますと以下ようになります。

- ・1990年代より、抗けいれん薬による薬疹はanti-convulsant hypersensitivity syndromeといわれてきた。
- ・その他、Allopurinol hypersensitivity, サラゾスルファピリジンによる伝染性単核球症様薬疹などの薬剤ごとに病名をつけられていた。
- ・フランスのグループから、臨床経過が似ているこれらの薬疹について、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)の概念が提唱されたが定着しなかった。
- ・1998年、サラゾスルファピリジン、アロプリノールによる薬疹患者において、HHV-6が関与していることが見出された。
- ・2000年より、HHV-6の再活性化をともなう重症薬疹が多数報告され、重症薬疹の一型として認識されるようになった。
- ・2005年、重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班により、HHV-6の再活性化を認める限られた薬剤による薬剤アレルギーをDIHSと呼称することが提案され、診断基準が作成された。
- ・2009年、重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班により、DIHSの治療指針が作成された。

【DIHSの診断基準】(文献1より抜粋)

質問⑤

DIHS の経過とは一般にどのようなものですか。

回答⑤

DIHS の典型的な経過をお示しします。

- ・原因薬剤を2-6週間内服した後に発症する。
- ・症状の始まりは、発熱あるいは発疹である。
- ・発疹は、麻疹や風疹でみられるような比較的小さい紅斑が多発して出現し、次第に癒合して広い範囲の紅斑となっていく。顔面にも紅斑や浮腫を認める。
- ・次第にリンパ節腫脹も出現してくる。頸部に触知される症例がほとんどであるが、全身の表在リンパ節が腫脹することもある。
- ・血液検査では肝機能障害が認められる。
- ・皮疹、血液障害、肝障害は、発症後1-2週目頃にかけて時期は異にするがそれぞれピークを迎え、その後 HHV-6 の再活性化による再燃が生じる。主に発熱と肝障害の再燃として認められるが、程度はさまざまである。

(文献1より抜粋)

質問⑥

今回は筋障害がございましたが、DIHS の合併症について教えてください。

回答⑥

DIHS の合併症についてまとめますと以下のようになります。

- ・HHV-6 の再活性化の時期に一致して重篤な合併症が生じることもある。
- ・中枢神経障害と激症1型糖尿病の2つが主に知られている。
- ・中枢神経障害、とくに脳炎では、初発症状はけいれん、意識障害、短期記憶障害とされ、髄液中に HHV-6 DNA が証明されることにより診断される。
- ・劇症1型糖尿病は、膵臓のインスリンを産生するβ細胞が急激に破壊され、突然の高血糖をきたす病態である。ウイルス感染に関連して発症する一群が知られており、このような症例では、抗GAD抗体や抗インスリン抗体などの自己抗体が検出されない。
- ・また、HHV-6 以外のヘルペスウイルスの再活性化も認められており、サイトメガロウイルス感染

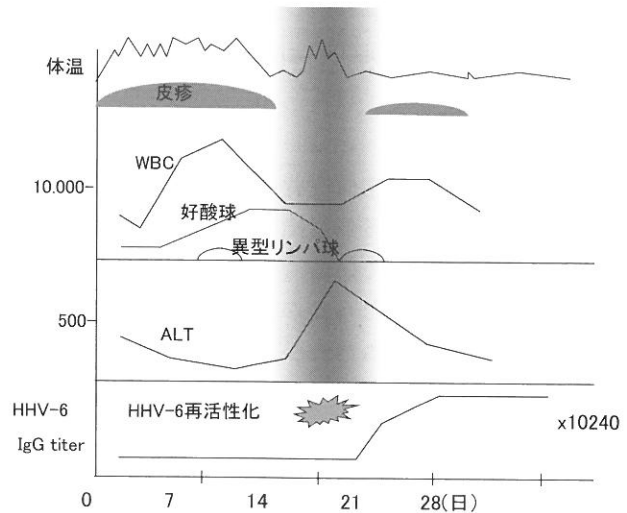


図2 薬剤性過敏症症候群の典型的経過

原因薬剤を2週から6週間内服後に、発熱と発疹で発症する。薬剤を中止しても症状は増悪し、リンパ節腫脹や白血球過多、好酸球増多、異型リンパ球が認められるようになる。肝障害もともなう。症状がピークを越えて軽快傾向がとなる頃に、HHV-6 の再活性化を生じ、発熱や肝障害の再燃を認める。HHV-6 のIgG抗体価がその後急激に上昇する。

症としての皮膚潰瘍、消化管障害、肺炎、心筋炎を生じることもある。

質問⑦

DIHS の治療について教えてください。

回答⑦

厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業の重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班が平成20年度の報告書の中で治療指針を示しています。

これについては厚生労働科学研究成果データベースで閲覧可能です。<http://mhlw-grants.niph.go.jp/> (文献2より一部改編)

- ・被疑薬の中止
- ・副腎皮質ステロイドの全身投与

ステロイド療法：プレドニゾロン0.5-1 mg/kg/日で開始し、症状の軽快にともない漸減する。
ステロイドパルス療法：重症例ではパルス療法も考慮する。メチルプレドニゾロン500-1000 mg/日を3日間投与。パルス後は上記ステロイド療法を続ける。

- ・その他
IVIG療法、抗ウイルス薬

質問⑧

DIHS の患者数，死亡者数は？

回答⑧

現在，厚生労働科学研究費の難治性疾患克服研究事業において「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」班が研究を行っている．その報告書には患者数や実数の記載は見当たらなかった．報告書については先ほど示したホームページから閲覧できるので参照されたい．

質問⑨

DIHS を知っておくことのメリットはあるのか？

回答⑨

DIHS の特徴である二峰性に増悪する病態を知っておくことのメリットは大きいと考える．なぜなら，DIHS の経過を感染症や薬剤性肝障害の合併と見誤り，過剰な検査や治療を行う可能性があると考ええる．

質問⑩

HHV-6 とは何ですか．

回答⑩

ヒトヘルペスウイルス 6 のことです．突発性発疹の原因ウイルスとして知られています．

まとめ

ベゲタミン A[®]（クロルプロマジン，プロメタジン，フェノバルビタール）のフェノバルビタールが原因と考えられる DIHS を経験した．DIHS は原因薬剤中止後も症状が増悪．軽快傾向を示し始めると，再び症状が悪化し，すべての症状が沈静化するまでに数週を要する．また，消化管出血，肺炎，敗血症など種々の合併症を生じてくることもある．これらの合併症は，従来は偶発的な合併症として，あるいはステロイドによる副作用やその免疫抑制に基づく日和見感染として見過ごされていたものであり，注意して経過をみるとその頻度は高いと考えられる．

[文献]

- 1) 藤山幹子，橋本公二．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.
- 2) 橋本公二．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究：平成19年度総括・分担研究報告書．2008.
- 3) 藤山幹子，橋本公二．Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome：DIHS アレルギー 2007；56：1346-50.