

2018/10/2

ケース 26-2018 : 48 歳男性の発熱、悪寒、筋肉痛、発疹

Dr. William G. Tsiaras: 48 歳男性が発熱、悪寒、筋肉痛、下痢、びまん性発疹でこの病院に評価された。

患者は入院の 3 週間前まで健康状態は安定しており、春の終わりごろに突然の発熱、悪寒、頭痛、びまん性筋肉痛を自覚した。彼はインフルエンザと思った。5 日後、彼は体幹、下腿、足先と手に紅斑を自覚した。その後、軽度でびまん性の腹部不快感が出現し、食欲不振と頻回の非出血性の下痢を伴った。次の 5 日間、失神を伴う体位性のめまいがあった。この病院に入院する 14 日前に患者は別の病院で治療を受けようとしていた。

別の病院では、倦怠感、びまん性に紅斑性の発疹がみられた。体温は 37.7°C。血液検査では好酸球数が 600/cm<sup>3</sup> (基準範囲が 0-200)、肝機能の上昇を認めた。胸部 CT では、造影剤の静脈投与は行わず、びまん性の軽度リンパ節腫大を認めた。縦隔リンパ節は直径 9mm であり、肝門部リンパ節は直径 15mm であった。鼻咽頭スワブによるインフルエンザ A、B 型による検査、咽頭スワブによる溶連菌抗原の迅速検査、血液検査によるバベシア DNA、エーリキア DNA、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルスの表面抗体と表面抗原、C 型肝炎ウイルスの抗体、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) p24 抗原と抗体、そしてライム病の I g M 抗体は陰性だった。患者は何かわからない抗生物質で治療され、5 日後、彼はセチジリンとヒドロキシジン処方され退院した。彼はかかりつけ医でのフォローアップを予定されていた。

入院の前、患者は顔と手に新たに軽度腫脹を見つけ、手のひらには水疱を伴っていた。彼は次の日、かかりつけの病院を受診し、持続する発熱と悪寒、水疱を伴う発疹、食欲不振、そして体位性の軽度の頭痛を認めた。血液検査の結果は表 1 に示す。同院のリウマチ専門医からのアドバイスを基にして、患者は経口プレドニゾンを 1 回投与され、当院の救急部を紹介された。

追加の病歴は救急部でとられた。患者は過去に発疹のあった下腿の部位に掻痒と倦怠感、頸椎と腰部に慢性疼痛、そして過去 15 週間で 11kg のほとんど意図的な体重減少を認めた。彼は動物や昆虫への暴露はなかった。彼は高脂血症、うつ病、胃食道逆流症 (GERD) の既往があった。内服薬にはアスピリン、ミルタザピン、ロスバスタチン、オメプラゾール、セチリジン、掻痒時のヒドロキシジンがあった。彼は入院のおよそ 5 週前に痛みの治療に市販薬を試し始めたが、現在の症状の出現時に内服を中止した。その市販薬の名前は思い出せなかった。家族歴には母親が肺癌、父親に糖尿病、冠動脈疾患があるが、自己免疫疾患や皮膚疾患の家族歴はなかった。彼は毎日たばこを 2 箱、過去 30 年間週に 1 回マリファナを吸っていた。彼はお酒を飲まず、また違法薬物を使用していなかった。作業士と運転手として働いていた。ニューイングランドの外へ旅行したことはなかった。彼は独身で多くの女性との性交歴があるが常に避妊具を使用していた。彼の過去の性的パートナーの若

い孫はびまん性の斑丘状で、紅斑性の発疹を伴う自己制限性熱性疾患に最近罹患した。

診察で、患者は倦怠感があるように見えた。BT 37.1℃、HR 89bpm、BP 132/57mmHg、SpO2 98%(room air)。体重は 79kg、BMI は 28.1。彼は軽度の眼窩周囲の浮腫と側頭部と前頭部に軽度の剥離性の落屑があった。青白く、斑丘状の皮疹は体幹に存在した。腕、足、足背には剥離性の落屑を伴う薄い、かすかな紫色のプラークがあった。一部出血のある弛緩性の水疱が何本かの指や手のひらに認め、つぶれているものもあった。(図 1) 彼に粘膜疹はなく爪の変化はなかった。両側頸部、顎下腺、腋窩、そして鼠径部に軽度軟で可動性のリンパ節があり、腋窩は 1 cm、鼠径部は 2 cmであった。軽度上腹部痛があり、肝脾腫も認めた。便グアイアック法(便潜血)は陰性であった。残りの検査も正常であった。

血清の甲状腺刺激ホルモン、CK、トロポニン T、アミラーゼ、リパーゼ、ビタミン D は正常、血漿浸透圧、好塩基球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間も正常であった。ほかの血液検査の結果は表 1 に示している。

患者は一般病棟に入院した。血液培養を 2 セット採取した。末梢血塗抹検査では異型の単核細胞が明らかになった。

Dr. Shaunagh McDermott: 入院 2 日目に胸部・腹部・骨盤の造影 CT を行った。小葉中心性に肺気腫があり、気管支壁の肥厚、上葉に肺小結節(直径 2-3 mm)、複数の腫大したリンパ節を認めた。(図 2A・2B) さらに嚢胞(図 2B) のともなった脾腫(大きさ 15.2 cm : 正常 ≤12 cm) もみとめた。

Dr. tsiaras: 入院 3 日目、体温は 38.4℃まで上昇し。HR は 110bpm だった。血液検査の結果は図 1 に示す。尿と血液の培養を採取した。血清蛋白電気泳動では軽度、びまん性の抗ガンマグロブリン血症を認め、γ分画における IgG λ M 成分が 0.07g/dl であった。血清フリー λ 軽鎖と κ 軽鎖は正常であった。追加のイメージング検査が得られた。

Dr. McDermott: 下腿と腕の超音波では静脈血栓は陰性だった。しかし、腫大したリンパ節が偶発的にみられた。(図 2C) PET-CT では FDG 集積のある複数のリンパ節が腋窩、頸部、鎖骨上、気管内、肺門、仙骨下、門脈、腸骨、鼠径部に認め、脾臓に FDG 集積がびまん性に高値であった。(図 2D)

Dr. George Eng: 末梢血検体のフローサイトメトリーで単一 B 細胞集団、免疫表現型異常のある T 細胞集団は陰性であった。入院 7 日目に右鼠径リンパ節生検が行われ、病理の結果、傍皮質領域の過形成を認め、癌の証拠はなかった。生検検体のフローサイトメトリーではがんは陰性であった。

Dr. Tsiaras: 診断テストの結果を受け取った。

～鑑別診断～

Dr. Sarah E Turbett: 症例にある多くの臨床像、採血結果、イメージング、病理的特徴を見直すうえで、目標は鑑別診断に導くのに役立つ数少ない重要な要素を特定することである。本症例では私は最初に好酸球増多症に目を付けた。

#### ・ 好酸球増多症

体内における好酸球の数多くの機能の中には、アレルギー反応の媒介、寄生虫感染の根絶、そして免疫反応の脱抑制である。好酸球は主に組織内に存在し、末梢血の正常の絶対好酸球数は  $0\text{-}500/\text{mm}^3$  である。好酸球増多症は絶対好酸球数が  $500/\text{mm}^3$  以上と定義され、しばしば  $500\text{-}1500/\text{mm}^3$  を軽度、 $1500\text{-}50000/\text{mm}^3$  を中等度、 $50000/\text{mm}^3$  以上を高度と分類される。さらにただのポリクローナル性（反応性の増殖）なのか、腫瘍性プロセスによるクローン増殖によるものかに分類される。

入院時、患者は全白血球数が  $110000/\text{mm}^3$  で好酸球の割合は 23% であった。（絶対好酸球数は  $2530/\text{mm}^3$ ）この数は中等度と考えられる。患者の鑑別診断を進めるうえで、私は好酸球増多症の一般的な原因である、癌、アジソン病、寄生虫感染、アレルギーに注目する。様々な結合組織疾患やリウマチ性病態も好酸球増多症を引き起こすが私はこれらの疾患は患者の今ある症状を説明し得ると考えられない。

#### ・ 癌

この患者は癌であり、好酸球の産生を引き起こすことはあるか？特定の骨髄性、リンパ球性、そして固形腫瘍は好酸球増多症を生じる。骨髄性腫瘍は造血幹細胞の変異によるクローン増殖の結果であり、一方リンパ球性、固形腫瘍はしばしば反応性の過程である。この患者の全身症状、リンパ節腫脹および肝脾腫は骨髄性とリンパ球性腫瘍に一致する。しかし、末梢血で循環する白血球前駆細胞が存在しないこと、フローサイトメトリーの結果が陰性であること、そしてリンパ節生検の結果が良性であることはこれらの診断は可能性が低い。さらに PET-CT で症状が癌によるものだと存在するであろう FDG 大量集積を示さなかった。

#### ・ アジソン病

アジソン病は全身倦怠感の発症、体重減少、腹痛を特徴とする。さらに低血圧、発熱は副腎クリーゼの状況に発展している可能性がある。好酸球増多症があるとしばしば軽度であり、絶対好酸球数が  $1000/\text{mm}^3$  を上回ることはめったにない。この患者はアジソン病の診断と一致する症状をいくつか有しており、発熱、倦怠感がある。しかし、彼の全体的な臨床像はこの診断とあまり一致せず、彼の好酸球増多症の程度は想像以上に高かった。

#### ・ 寄生虫感染

ほとんどの寄生虫感染は組織を通じて臓器を移動することで好酸球増加症を起こす。寄生虫は典型的には特定の地域に存在し、寄生虫感染はその流行している地域に住んだり旅行したりした後に頻繁に起こる。この患者はニューイングランドで生まれ、旅行も最小であったため、潜在的な曝露は好酸球増加に関する二つの寄生虫に限定されていた。すなわち、旋毛虫と犬回虫・猫回虫である。

旋毛虫症は *Trichinella spiralis* によって引き起こされ、感染は感染した豚やジビエの肉を食べて感染する。臨床症状としては発熱、筋肉痛、顔面浮腫、発疹、好酸球増加や CK 上昇を含む一般採血の異常がある。この患者は発熱、眼瞼周囲の浮腫、発疹、好酸球増加を

含むいくつかの診断と合致する所見があった。しかし、筋肉痛はこの患者の主要な訴えではなく、CKも正常だった。旋毛虫症はほぼ全員の患者で筋肉痛があり、CK上昇も大多数の患者で見られる。これらの所見がないことで、旋毛虫の曝露がないこととあいまってこの診断は除外される。

トキソカラ症は犬回虫または猫回虫の嚢胞を含むネコやイヌの便で汚染されたものを摂取することで引き起こされる。臨床症状、ラボデータでは発熱・腹痛・肝腫大・咽頭発疹・肺および眼の症状・好酸球増加が見られる。この患者はこれらのうちいくつかの特徴を示していたが、トキソカラ症のみではすべての症状を説明できず、曝露歴もないためこの診断はそれらしいとは言えない。

#### ・ アレルギー

寄生虫の実質的なリスクのない地域では、薬に対するアレルギー反応は、好酸球増加の症状の最も一般的な原因である。薬剤誘発性好酸球増加の症状は、無症候性のものから DRESS（好酸球増加症および全身症状を伴う薬物反応）症候群のように臨床的に重要な終末臓器の病変のあるものまでである。DRESS 症候群の症状は、新薬の開始 2~8 週間後に発症することが多く、この患者が長年飲んでいるプロトンポンプ阻害剤およびスタチンを含む多くの薬物は、DRESS 症候群に関与している。

RegiSCAR は、患者が DRESS 症候群である可能性を推定するスコアを作成している。このスコアによれば、この患者は明確な DRESS 症候群の基準を満たしている（表 2）。この症例では、この診断は臨床的特徴とよく適合するが、オメプラゾールとロスバスタチンは新しい薬ではないため、その原因は不明である。彼は入院の約 5 週間前に新しい鎮痛薬を服用し始めたが、これらの薬の詳細は不明であり、病気と関連づけることは困難である。DRESS 症候群の潜在的な原因があるかどうかを判断するには、症例の詳細を再評価する必要がある。

#### ・ 臨床症状の再評価

この患者の臨床症状の他の顕著な特徴には、発熱、発疹、リンパ節腫脹、肝脾腫、および非定型リンパ球増加が含まれる。咽頭炎は訴えがないが、これらの所見は伝染性単核球症様症候群と一致する。伝染性単核球症様症候群の鑑別診断には、エプスタイン・バーウイルス (EBV)、サイトメガロウイルス (CMV)、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)、HIV、トキソプラズマまたはアデノウイルスなどが挙げられる。

急性 HIV 感染、トキソプラズマ症、およびアデノウイルス感染は、伝染性単核球症様症候群を引き起こし得る。しかし、これらの診断が考えにくい点がある。この患者は、HIV 感染のスクリーニング検査陰性および血漿 HIV RNA レベル陰性があったため、急性 HIV 感染の診断を除外した。急性トキソプラズマ症は、発熱およびリンパ節腫脹を特徴とする。しかし、この患者は、猫や未調理の肉などの感染を引き起こす曝露は報告されていなかった。この患者には、この病気の主要な特徴である呼吸器症状や眼症状がなかったため、アデノウイルス感染も考えにくい。

急性 EBV および CMV 感染はこの患者の症状と一致し、病気の幼児との接触は感染への曝露のリスク考えられる。EBV と CMV はそれぞれ陽性異好性反応を引き起こす可能性があるため、弱陽性の異好性抗体検査もこれらの診断の 1 つを支持している。これらの感染と一致しないこの症例の特徴には、EBV 特異的血清学検査の結果があり、これは現在の感染ではなく過去の感染症を示唆し、CMV 抗原が陰性であることは急性 CMV 感染の古典的な特徴であるウイルス血症が存在しないことを示している。これらの所見を考慮すると、これらの感染症は患者の症状のきっかけとなっているとはいいがたい。

#### ・ HHV-6 感染症

この患者は、急性または再活性化された HHV-6 感染症を有していた可能性があるか？ HHV-6 の初感染は小児期に一般的に起こる感染症であり、成人ではめったに発生せず、しばしば伝染性単核球症様症候群で現れる。患者の病気の小児との接触は感染のリスクと考えられ、EBV と HHV-6 は密接に関連するウイルスであるため、弱陽性の異好性抗体検査を理論的に説明できる。この診断を除外するための検査はない。

HHV-6 感染が DRESS 症候群の原因となる可能性があるかどうかは、薬物曝露の可能性の観点からは不明である。ウイルス複製が薬物特異的 CD4 +ヘルパーT 細胞および細胞傷害性 CD8 + T 細胞の活性化および拡大につながるという仮説を考えれば、HHV-6 の初感染および再活性化の両方が DRESS 症候群と関連している。この仮説は比較的議論の余地があるが、HHV-6 感染と DRESS 症候群との間の理論的な関連性をもたらし、したがって、この患者の臨床的症状の一元的な説明を可能にする。

最も可能性の高い診断は、HHV-6 感染に関わった、未知の薬物曝露によって引き起こされる DRESS 症候群であると考えられる。この患者が病気の幼児との接触から急性 HHV-6 感染を受けたかどうか、またはウイルスの再活性化があったかどうかは不明である。私は採血で HHV-6 の DNA レベルと HHV-6 に対する IgM と IgG 抗体を測定することを勧める。

Dr. David M. Dudzinski : Tsiaras 博士、この患者を評価したときの臨床的印象はどうだったか

Dr. Tsiaras : この患者の臨床的提示は、DRESS 症候群の診断と一致していた。この場合の具体的な原因薬物は明らかではない。患者は、症状の発現の約 2 週間前に新しい鎮痛薬による治療が開始されたと言った。薬物曝露と症状発現との間のこの潜伏期間は、新しい鎮痛薬による DRESS 症候群と両立する。DRESS 症候群は、大部分の場合、ヒトヘルペスウイルス、特に HHV-6 の再活性化と関連している。この理由から、患者に HHV-6 感染が評価されることが勧められた。

#### 臨床診断

DRESS (好酸球増加症および全身症状を伴う薬物反応) 症候群

## Dr. SARAH E. TURBETT'S DIAGNOSIS

DRESS 症候群 特に HHV-6 と関連した薬物反応によるもの

### DIAGNOSTIC TEST

Dr. Eng : HHV-6 の末梢血の定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応アッセイである検査は、入院 2 日後、最初の発症の約 3 週間後に行われた。試験は陽性であり、ウイルス量は 112,836 コピー/ml であった (正常範囲、<500)。最初の検査の 2 週間後、ウイルス量は 500 コピー/ml 未満に減少した。絶対的なウイルス量およびウイルス量の比較的急速な低下の両方が、ウイルス量高値の原因として HHV-6 がゲノムに組み込まれている可能性を除外するのに役立った。注目すべきは、HHV-6 はヒトゲノムに組み込む能力を有することである。これは一般集団のおよそ 1% で起こる。ウイルスがゲノムに組み込まれた後、血液中に非常に高いウイルス量 (100 万コピー/ml を超えることが多い) が検出される可能性があるが、必ずしもアクティブな感染であるとは限らない。

血清 HHV-6 に対する IgM および IgG 抗体価もまた得られた。IgM 抗体価は、1:320 (参照範囲、<1:20) よりも高く、IgG 抗体価も 1:10,240 (参照範囲、<1:10) よりも高く上昇した。これらの知見は、HHV-6 感染の診断をさらに支持する。IgM および IgG 抗体価の上昇は、急性 HHV-6 セロコンバージョンまたは再活性化を同定することができ、前の HHV-6 の血清学的結果は、これらの 2 つのシナリオを明確に区別することが要求される。全体として、これらの検査結果は、DRESS 症候群に関連する HHV-6 による伝染性単核球症様症候群の診断を支持する。

### DISCUSSION OF MANAGEMENT

Tsiaras 博士 : DRESS 症候群の診断が確定したら、迅速に原因の特定と原因薬剤の中止が義務付けられている。最も頻繁に遭遇する原因薬物には、抗生物質 (例えば、スルホンアミド) および抗けいれん薬、抗ウイルス薬、解熱薬、および鎮痛薬が含まれる。ほとんどの場合、臨床的判断がもっとも疑わしい原因薬物を決定するのに十分である。患者が複数の新薬に曝露されたより困難な症例については、原因物質の同定を助けるための臨床試験が開発されている。これらには、パッチ試験およびリンパ球形質転換試験が含まれる。原因薬物の正確な同定および即時の中止は、DRESS 症候群の転帰を改善し、将来のエピソードの予防にも役立つ。

疑いのある原因薬物が中止された後、DRESS 症候群の患者に支持療法が提供される。紅斑が存在する場合、または体表面が剥離性皮膚炎の影響を強く受ける場合、専門の集中治療室または火傷治療室の治療が必要になることがある。診断検査は、臓器の状態をモニターするために頻繁に行われ、繰り返される。かなりの内臓臓器損傷または臓器不全が確認された場合、直ちにその臓器に特異的な医学療法が提供され、適切な専門家が関与する。原因薬物の迅速な中断にもかかわらず、DRESS 症候群の症状は典型的には 15 日以上続き、

数ヶ月間持続することがある。症状が完全に解消されるまで、DRESS 症候群の患者の継続的で密接なフォローが推奨される。

DRESS 症候群の治療ガイドラインは限られており、全身治療の根拠は症例シリーズ報告および専門家の意見から得られている。糖質コルチコイドの全身投与は第一選択療法であると考えられている。1.0mg/kg/日のプレドニゾンまたはそれに相当するものを3~6ヶ月間徐々に減量して投与することが推奨されることが多い。DRESS 症候群の軽度の症例では、高効力の局所ステロイドが症状の緩和に十分である可能性がある。静脈内免疫グロブリン、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルおよびリツキシマブを含むステロイド代替療法は、DRESS 症候群に使用されている症例が少なく、有効性が様々である。HHV-6 に対して有効な抗ウイルス薬の使用は、DRESS 症候群を有し、HHV-6 の再活性化を確認した患者の治療のために提案されている。しかし、そのような治療の使用を裏付ける証拠は不十分である。

この患者の発疹は入院中に減少した。症候性の乾燥落屑を管理するために水和ペトロラタムのみを使用した。入院中にリンパ節腫脹のための検査が進行中であったため、全身性ステロイド療法は開始されなかった。退院時には好酸球数は正常化し、肝機能検査の結果は改善していた。退院後 1 週間の経過観察のために血液学的検査を行った。持続性眼窩周囲浮腫が認められたが、リンパ節腫脹および発疹は減少し続けた。彼は持続的な顔面浮腫の治療のためにプレドニゾン 20mg を 4 日間毎日服用するように勧められた。退院 6 週間後、患者は皮膚の乾燥はあったが発疹は認めなかった。リンパ節腫脹はさらに減少し、顔浮腫は解消され、血液検査の結果は正常であった。患者は投薬を受けておらず、彼は仕事に戻っていた。

**Dr. Dudzinski :** この患者の DRESS 症候群を引き起こしたと思われる薬物の正体を知ることが非常に重要である。リストを絞り込むことができたか。

**Dr. Tsiaras :** この場合、原因薬物を特定することが重要であることに同意する。残念なことに、第一次入院チームによる複数の試みにもかかわらず、正確な投薬は未知のままである。この議論の準備として、私たちは他の病院から利用可能なすべての医療記録を見直した。この患者を治療していた医師は、どの新薬が処方されたのかを判断することができなかったことに気付いた。さらに複雑なことに、患者は本人が思い出せなかったいくつかの市販薬を服用していた。我々は数ヶ月間スタチンやオメプラゾールを使用したことを考えると、スタチンやオメプラゾールが原因ではないと考えた。さらに、患者は鎮痛のために市販の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) を服用していた可能性があるが、アスピリンを長期間服用していたため、その影響はおそらく広範な分類ではなく特定の NSAID に関連する影響と考えられる。この患者が推奨された外来のフォローアップを受けていれば、パッチテストは原因薬物の特定に役立っていた可能性がある。私はこれが理想的な結果ではないことを認識しているが、残念なことに、患者のケアでは、不完全な情報があることを認めなければならないことがある。

## FINAL DIAGNOSIS

HHV-6 の初感染もしくは再活性化に関連した DRESS (好酸球増加症および全身症状を伴う薬物反応) 症候群