

薬剤性過敏症候群診療ガイドライン 2023

薬剤性過敏症候群診療ガイドライン策定委員会

水川良子¹ 濱 菜摘² 新原寛之³ 宮川 史⁴ 橋爪秀夫⁵ 藤山幹子⁶
高橋勇人⁷ 渡辺秀晃⁸ 大山 学⁹ 山口由衣¹⁰ 川村龍吉¹¹ 野村尚史¹²
梶島健治¹² 末木博彦¹³ 森田栄伸³ 阿部理一郎¹⁴ 浅田秀夫¹⁵

第1章 ガイドライン策定にあたって

1.1 ガイドライン策定の背景と目的

薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) は、発熱や多臓器障害を伴う重症薬疹のひとつで、抗けいれん薬などの比較的限られた薬剤で誘発される。この薬疹の特徴はヒトヘルペスウイルス6に代表されるヘルペスウイルスの再活性化を伴う点であり、薬剤アレルギーとヘルペスウイルスの再活性化という2つの要素が病態に関わっている (表1-1)。類似の概念としてDRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) があり、主に欧米を中心に提唱されている。但し、DRESSの診断基準ではヘルペスウイルスの再活性化については言及されておらず、DIHSよりもさらに広い範囲の薬疹を含んでいる (表1-2)。本ガイドラインでは、DRESSのみの報告に基づく事項についてはDRESSと明記している。

DIHSの診断は発症早期には困難なことが多く、経過も比較的軽症のものから生命を脅かすものまで様々で、回復期に自己免疫疾患などの予期せぬ合併症を発症することがある。そのためDIHSの診断、治療、予後予測は一筋縄では行かない。

2004年に重症薬疹の診断・治療の向上をめざして、重症多形滲出性紅斑に関する厚労省調査研究班が設立され、翌年にDIHSの診断基準が確立され、2012年に治療指針が作成された。さらにDIHS診療の実態を把握するために、2013年に第1回全国調査が行われ、2021年にはより大規模な第2回全国調査が実施された。この度、これらの成果をもとにDIHSの診療ガイドラインを策定した。本ガイドラインはDIHSの診断、治療、予後に関して、現時点におけるエビデンスを基盤にした情報を提供することにより、DIHSの診療に役立てていただくことを目的として策定した。

1.2 ガイドラインの位置付けと特徴

本診療ガイドラインでは、診断および治療に関わる事項に加え、DIHSに特徴的な遅発性合併症についても取り上げ、各項目について質問形式で列挙し、推奨文および推奨度を記載した。推奨文のあとにはコンパクトな指針、解説を加えて根拠となる事項を記載し、DIHSについてより深く理解できるように配慮した。

本診療ガイドラインでは、可能な限り現時点における本邦での標準的治療指針を記載し、診療の道しるべとなるように配慮した。しかし、DIHSの病態に関しては未だ不明な点が多く、治療に関しても一定の見解が得られていないものが多い。従って、実際の診療においては、本診療ガイドラインは、個々の症例の状況や疾患背景を十分に踏まえて用いるべきものであり、医師の裁量を規制するものではない。

- 1) 杏林大学医学部皮膚科学、統括委員
- 2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学
- 3) 島根大学医学部皮膚科学
- 4) 奈良県立医科大学医学部皮膚科学
- 5) 磐田市立総合病院皮膚科
- 6) 四国がんセンター併存疾患センター
- 7) 慶應義塾大学医学部皮膚科学
- 8) 昭和大学横浜市北部病院皮膚科
- 9) 杏林大学医学部皮膚科学
- 10) 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
- 11) 山梨大学大学院総合研究部皮膚科学
- 12) 京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
- 13) 昭和大学医学部皮膚科学
- 14) 新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学、副委員長
- 15) 奈良県立医科大学医学部皮膚科学、委員長

表 1-1 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) の診断基準

<p>(1) 概念 高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2～3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。</p> <p>(2) 主要所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 限られた医薬品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 原因医薬品中止後も 2 週間以上遷延する 38℃ 以上の発熱 肝機能障害 血液学的異常：a, b, c のうち 1 つ以上 <ol style="list-style-type: none"> 白血球増多 (11,000/mm³ 以上) 異型リンパ球の出現 (5% 以上) 好酸球増多 (1,500/mm³ 以上) リンパ節腫脹 HHV-6 の再活性化 <p>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。</p> <p>(3) 参考所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 原因医薬品は、抗てんかん薬、ジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は 2～6 週が多い。 皮疹は初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんが見られることがある。 臨床症状の再燃がしばしば見られる。 HHV-6 の再活性化は、 <ol style="list-style-type: none"> ペア血清で HHV-6 IgG 抗体価が 4 倍 (2 管) 以上の上昇 血清 (血漿) 中の HHV-6 DNA の検出 末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6 DNA の増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降 (21 日以降で可能な場合も多い) の 2 点で確認するのが確実である。 HHV-6 以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EB ウイルスの再活性化も認められる。 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じ得る。

1.3 エビデンスレベルと推奨度

本診療ガイドラインでは下記のエビデンスのレベル分類及び推奨度の分類を用いた。

エビデンスレベル

A (高い)	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない
B (低い)	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C (とても低い)	結果を支持する質の高い研究がない

エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

A	質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験；無作為化比較試験のメタアナリシス
B	不一致な結果の無作為化比較試験；質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験；非無作為化比較試験*1；多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究*2
C	少数の前後比較試験や観察研究；症例報告；専門家の意見

*1 クロスオーバー比較試験を含む

*2 無作為化比較試験の治癒群、または、対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む

表 1-2 DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) の診断基準

Score	-1	0	1	2	Min	Max
38.5 度以上の発熱	No/U	Yes			-1	0
リンパ節腫脹		No/U	Yes		0	1
好酸球増多 好酸球数 好酸球数 (白血球数 $<4.0 \times 10^9/L$ の場合)		No/U	0.7 ~ 1.499 $\times 10^9/L$ 10 ~ 19.9%	$\geq 1.5 \times 10^9/L$ $\geq 20\%$	0	2
異型リンパ球		No/U	Yes		0	1
皮疹 皮疹の範囲 DRESS を示唆する皮疹 DRESS を示唆する生検所見	No No	No/U U Yes/U	>50% Yes		-2	2
臓器障害 肝障害 腎障害 筋障害/心障害 脾臓障害 他の臓器障害		No/U No/U No/U No/U No/U	Yes Yes Yes Yes Yes		0	2
治癒までの日数 ≥ 15 日	No/U	Yes			-1	0
他の原因を否定できる 抗核抗体 血液培養 HAV/HBV/HCV クラミジア/マイコプラズマ			Yes		0	1
スコアの合計					-4	9

U : unknown/unclassifiable, HAV : hepatitis A virus, HBV : hepatitis B virus, HCV : hepatitis C virus.
Final score による判定 <2 : no case, 2~3 : possible case, 4~5 : probable case, >5 : definite case

推奨の強さ

- ・強く推奨する：推奨された治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じうる負担を上回る（あるいは下回る）と考えられる
- ・弱く推奨する：推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる

1.4 免責事項

本診療ガイドラインは、症例毎の事情を踏まえて行われる医療行為の内容がここに記載されているものと異なることを阻むものではなく、医療者の経験を否定するものでもない。また逆に、本ガイドラインに記載されている内容が実施されないことをもって、実際の診療にあたる医師の責任を追訴する根拠に資するものでもない。本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。

保険適用外使用（未承認薬）であっても、国内または海外でエビデンスのある治療であれば、ガイドラインに記載し、推奨度を書き加えている場合がある。ガイドラインに記載されている薬剤や治療法が、実地診

療において自由に使用可能であるという考えは正しくない。添付文書で禁忌や慎重投与などの記載がある薬剤の使用法や使用対象についても同様で、ガイドラインへの記載をもってその制限を免れることはない。個々の薬剤については、添付文書等や安全性に関する最新の情報にもとづき、対応を行うことが大切である。

1.5 今後の更新計画

本診療ガイドラインは不備な部分の修正、補充、医療水準の変化などを反映させるために、定期的に検討し改訂作業を行うことが望まれる。

1.6 利益相反

本診療ガイドラインの策定に要した費用は、厚生労働科学研究費ならびに日本皮膚科学会からの支援によ

るものであり、特定の団体、企業、製薬会社などからの支援は受けていない。ガイドライン策定にかかわった全委員は、過去3年間のCOI報告書を日本皮膚科学会利益相反委員会に提出した。

各委員から以下の利益相反に関する申告を受けた。水川良子 [サノフィ株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (研究費)], 大山学 [日本イーライリリー株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (講演料など, 研究費, 奨学寄附金), アッヴィ合同会社 (講演料など), ファイザー株式会社 (講演料など, 研究費), ロート製薬 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など, 奨学寄附金), 大正製薬株式会社 (講演料など), 資生堂 (研究費), サノフィ株式会社 (講演料など, 奨学寄附金), 小野薬品工業株式会社 (奨学寄附金), サンファーマ株式会社 (奨学寄附金), 株式会社アドバンテスト (研究費)], 渡辺秀晃 [大鵬薬品工業株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (講演料など), 日本イーライリリー株式会社 (講演料など), 鳥居薬品株式会社 (講演料など), サノフィ株式会社 (講演料など), 大塚製薬株式会社 (講演料など)], 藤山幹子 [ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など)], 川村龍吉 [マルホ株式会社 (講演料など), アッヴィ合同会社 (奨学寄附金), 日本イーライリリー株式会社 (講演料など), サンファーマ株式会社 (講演料など)], 森田栄伸 [大鵬薬品工業株式会社 (講演料など, 奨学寄附金), マルホ株式会社 (奨学寄附金), サンファーマ株式会社 (奨学寄附金), 田辺三菱製薬株式会社 (奨学寄附金)], 野村尚史 [鳥居薬品株式会社 (研究費, 寄附講座), 株式会社BTB創薬研究センター (研究費, 寄附講座), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など)], 梶島健治 [中外製薬株式会社 (講演料など), 日本イーライリリー株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (講演料など, 研究費, 奨学寄附金), 花王株式会社 (講演料など), 鳥居薬品株式会社 (講演料など, 奨学寄附金), アッヴィ合同会社 (講演料など, 奨学寄附金), ファイザー株式会社 (講演料など), 日本たばこ産業株式会社 (研究費), P&G (研究費), 東レ株式会社 (研究費), ヤンセンバイオテック (研究費), アステラス製薬株式会社 (研究費), レオファーマ株式会社 (講演料など, 研究費, 奨学寄附金), 大塚製薬株式会社 (研究費), 大鵬薬品工業株式会社 (奨学寄附金), 協和キリン株式会社 (奨学寄附金), サノフィ株式会社 (講演料など, 奨学寄附金), サンファーマ株式会社 (奨学寄附金), 田辺三菱製薬株式会社 (奨学寄附金), 株式会社池田模範

堂 (奨学寄附金)], 浅田秀夫 [マルホ株式会社 (講演料など, 奨学寄附金), 一般財団法人 阪大微生物病研究会 (研究費), サノフィ株式会社 (奨学寄附金), 鳥居薬品株式会社 (奨学寄附金), 大鵬薬品工業株式会社 (奨学寄附金), サンファーマ株式会社 (奨学寄附金), アッヴィ合同会社 (講演料など), 田辺三菱製薬株式会社 (講演料など)]

第2章

2.1 疾患概念

薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) は、比較的限られた薬剤を長期に渡り内服した際に発症する重症薬疹である。皮疹および肝障害といった臓器障害を繰り返し、ヒトヘルペスウイルス6 (human herpesvirus-6, HHV-6) などのヘルペスウイルスの再活性化を伴うことが特徴として挙げられる。経過中および回復後に感染症および自己免疫疾患などの合併症を発症するため、長期間の経過観察が必要と考えられている。

2.2 疫学

DIHSの全国疫学調査は、2013年および2021年に実施されている。2013年には患者数の推計が行われ、2012年の1年間にDIHSで全国の病院を受療した患者数は典型DIHS 220人 (95%信頼区間 160~280人)、非典型DIHS 360人 (95%信頼区間 275~450人)と推計された。平成24年の総人口を元にすると、典型DIHSは人口100万対1.73 (1.25~2.20)、非典型DIHSは人口100万対2.82 (2.12~3.53)と類推された。

2013年の調査では、典型DIHS 32.9%、非典型DIHS 63.5%、SJS/TENとのオーバーラップ症例3.4%であったが、2021年の調査では典型DIHS 24.2%、非典型DIHS 38.6%、SJS/TENとのオーバーラップ症例3.6%と非典型DIHS症例の割合がやや減少する一方で、診断基準を満たさないがDIHSと診断された症例が33.8%含まれていた。男女とも40~60歳代が最多 (中央値58歳)であった。被疑薬は抗てんかん薬 (カルバマゼピン, ラモトリギン)が多く、次いでバクタ, サラゾスルファピリジン, 高尿酸血治療薬 (アロプリノール), レクチゾールが挙げられていた。(CQ1) ラモトリギンは軽症例, アロプリノールは重症例に多い傾向が認められた。転帰は、軽快加療中を合わせると85%の症例が軽快していた。死亡例は17例 (5.8%)で、

死因は肺炎（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌性（MRSA）肺炎，サイトメガロウイルス（CMV）肺炎，ニューモシスチス（PCP）肺炎など）や敗血症の感染症によるものが最多であり，その他，原病の悪化に関連したものも挙げられていた。

2.3 病態

DIHSの病態はまだ十分には解明されていないが，T細胞を主体とする反応とウイルス再活性化の2つの大きな要素が関係している。免疫学的な面からは，他の薬疹と同様に主としてT細胞が病態の中心的な役割を担い，effector T細胞（Teff）と制御性T細胞（Treg）のバランスの重要性や，血清thymus and activation regulated chemokine（TARC）の上昇などのTh2反応の活性化が示されている。DIHSでは急性期にはTregが増加しており，発症までに時間を要すること，潜伏しているウイルスの再活性化を起こすこと，また発症早期での薬剤リンパ球刺激試験が陰性を示すなど，様々なDIHSでみられる事象に関与している。さらにTeff，Tregのバランスは単球からのサイトカインの影響を受けている。また，HHV-6再活性化にはT細胞に発現するCD134が関連していることも示されている。近年，特定のヒト白血球抗原（HLA）タイプと薬剤アレルギーの関係が明らかにされてきている。本邦でも薬剤アレルギーの発症リスクに関連するHLAとして，*HLA-B*58:01*とアロプリノール，*HLA-A*31:01*とカルバマゼピンの関係が注目されているが，これらHLAと薬剤の関係で発症する臨床型はDIHSに限定されるものではない。

経過中にみられるウイルス再活性化は，皮疹の再燃や肝障害，時に致死的な様々な合併症との関与が指摘されている。CMVの再活性化はDIHSの治療経過中に致死的な合併症を引き起こすことがある。

2.4 臨床症状

初期症状は，発熱や頸部リンパ節腫脹，顔面・躯幹の紅斑である。発症早期には特徴的な所見に乏しく，粟粒大から半米粒大前後の小型の丘疹，紅斑を散在性に認める。発症数日で顔面は浮腫性に腫脹し，紅斑は眼囲を避け眼周囲の蒼白が特徴的所見として挙げられる。被疑薬中止3日後程度から症状の増悪を認め，浮腫の増強は開眼困難や気道の閉塞による呼吸困難を生じることがある。また，下顎や鼻周囲に小膿疱が多発し痂皮を伴う。躯幹四肢の紅斑は拡大し時に紫斑を伴

い，下肢の紫斑面積はDIHS重症度と相関することが示されている。（CQ2）口唇や口囲に紅斑や鱗屑を伴うが，Stevens-Johnson症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）でみられるような壊死性の変化は稀である。強い粘膜症状を伴う症例では，SJS/TENとのオーバーラップとして位置づけられている。時に紅皮症状態になることもある。症状出現後にも被疑薬摂取が長期に渡った症例や難治性の症例では，全身に紅斑が拡大するのみでなく鱗屑が顕著になり紅皮症様症状を呈する。病理組織学的所見は非特異的な炎症反応を認めることが多く，浸潤細胞はリンパ球主体ではあるが好中球や好酸球もみられる。（CQ3）

DIHSでは，治療経過中に皮疹や肝障害の再燃を繰り返す。これらの再燃はウイルスの再活性化によると考えられている。また，発症早期にはCMVによる肺炎や消化管出血，PCP肺炎などの感染症，発症半年以降の回復期には橋本病，劇症I型糖尿病や円形脱毛症，白斑などの自己免疫疾患を発症しうる。（CQ15，16）

2.5 重症度

DIHSの重症度としてDDS（DIHS/DRESS severity）スコアがある（表2）。初診から3日以内に，臨床症状および検査を元にスコアリング（early score）を行い，1点未満は軽症，1～3点は中等症，4点以上は重症と層別化することができる。症例の層別化は，DIHS症例を治療する上でも重要であり，重症度に応じた治療対応が望まれる。一方，DRESSスコアが欧米では一般的ではあるが，本スコアはDRESSを診断するための診断スコアであり必ずしも重症度を判定するものではない。また，下肢の紫斑は前述の様に（2.4）重症度の目安になる可能性がある。（CQ2）

時に，口唇，口腔などの粘膜病変を伴うSJS/TENとのオーバーラップ症例が報告されている。（CQ17）

2.6 検査所見とバイオマーカー

DIHSの血液検査では，様々な異常が認められる。診断基準にも含まれている異型リンパ球の出現（5%以上）や好酸球増多（ $1,500/\text{mm}^3$ 以上）を伴う白血球増多（ $11,000/\text{mm}^3$ ）やALT優位の肝酵素の上昇が認められる。肝障害は必ずしも初期から認められるとは限らず， γ -GTPなどの胆道系酵素の上昇やビリルビン値の上昇を認め黄疸を呈する症例もある。被疑薬の種類により検査異常の傾向が変わることが指摘されており，アロプリノールでは腎障害が生じやすく，近年報

表 2 薬剤性過敏症候群 重症度判定スコア (DIHS/DRESS severity score)

Parameters	Grade/extent	Score
Fixed		
1. 年齢 (歳)	$\leq 40/41 \sim 74/75 \leq$	-1/0/2
2. 発症後の被疑薬服用期間 (日数)	0 ~ 6/7 \leq	0/1
3. アロプリノール内服	Yes	1
Variable		
1. ステロイドパルス療法	Yes	2
2. 皮疹面積		
紅斑 (% BSA)	$< 70/70 \leq$ /紅皮症	0/1/2
びらん (% BSA)	$< 10/10 \sim 29/30 \leq$	0/1/3
3. 発熱 $38.5^{\circ}\text{C} \leq$ (期間, 日数)	0 or 1/2 ~ 6/7 \leq	0/1/2
4. 食欲低下 (通常摂取量の 70% 未満, 日数)	0 ~ 4/5 \leq	0/1
5. 腎障害 (creatinine, mg/dL)	$< 1.0/1.0 \sim 2.0/2.1 \leq$ or HD	0/1/3
6. 肝障害 (ALT, IU/L)	$< 400/400 \sim 1,000/1,000 <$	0/1/2
7. C-reactive protein (mg/dL)	$\leq 2/< 2 \sim < 10/\leq 10 \sim < 15/15 \leq$	-1/0/1/2
BSA, body surface area 初診から 3 日以内 (early score) と 2 ~ 4 週 (late score) にスコアリングし評価する。 1 点未満は軽症, 1 ~ 3 点は中等症, 4 点以上は重症と層別化することができる。		

告の多いラミクタールでは白血球増多や肝障害の程度が他の薬剤による DIHS よりも軽度であることが報告されている。また、発症早期には免疫グロブリン (特に IgG) が低下している症例が多く、後述する自己免疫疾患を発症する症例では回復期にかけてグロブリン値が増加する傾向が著明であることが報告されている。血清 TARC は急性期に高値を示し、診断バイオマーカーとして有用との報告がなされ、HHV-6 再活性化では非再活性化症例よりも高値を示し、重症度との相関も示されている。(CQ5)

DIHS の特徴的な検査所見として、発症後 3 週間後で見られる HHV-6 の再活性化が挙げられる。その検出には抗 HHV-6 IgG 抗体の測定が一般的で、ペア血清で 4 倍以上の上昇をもって再活性化と判断する。また、血液検体 (全血またはリンパ球) を用いた DNA の検出も用いられている。HHV-6 に加え Epstein-Barr virus (EBV), CMV, HHV-7 などのヘルペスウイルスも同時にあるいは連続性に再活性化し、各々のウイルス DNA を PCR 法にて末梢血中に確認しうる。これらのウイルスのうち最も注意すべきは死亡に至る合併症を引き起こす CMV の再活性化であり、血液中の抗原血症 (C7-HRP, C10/C11 法) および PCR による DNA を検出することにより再活性化を確認する。CMV 再活性化症例は非再活性化症例に比較して重症になりやすく、腎障害 (creatinine, 1.0 mg/dL 以上)、肝障害 (ALT, 400 IU/L 以上)、CRP 高値 (10 mg/dL 以上) などの検査異常は発症早期からみられること

が多い。また、CMV 再活性化発症時期に一致して、血小板数の減少や肝障害の増悪が見られることが多く、発症早期での検査値の確認に加え検査データの推移に注意しておく。

2.7 鑑別診断

播種状丘疹紅斑型薬疹や麻疹、風疹などのウイルス性発疹症が鑑別に挙げられる。臨床症状のみでの鑑別は難しく、年齢、基礎疾患の有無、薬剤内服歴を聴取し、血液検査データを参考に診断する。最も重要な点は薬剤内服歴の聴取である。DIHS は通常の薬疹と異なり、薬剤を長期 (2~6 週間) に内服した後に発症するため、病初期には被疑薬として認識されないことも多く注意を要する。また、通常の薬疹と異なり中止後も症状が遷延、悪化する点も DIHS を考える上で重要なポイントになる。顔面の浮腫、眼周囲の蒼白、口囲の皮疹、膿疱、紫斑は DIHS に特徴的であり、これらの皮疹を認めた際には DIHS の可能性が高くなる。病歴や症状から DIHS を疑った場合、血液検査で白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝機能障害等があるかなどに留意して鑑別診断を行う。DIHS では通常の薬疹よりも白血球増多、好酸球増多が顕著にみられることが多く、肝障害を始め臓器障害も重篤な傾向にある。ウイルス性発疹症の鑑別には、既感染の有無、ウイルス性発疹症患者との接触歴の有無および各ウイルスの IgM, IgG 抗体を測定する。最終的には厚生労働省研究班の診断基準 (表 1-1) を参考に、他疾

患を鑑別し確定診断を行う。

第3章

3.1 診断までの診療の流れ

DIHSは前述の様に、左右対称性の全身性紅斑としてみられ、発熱、リンパ節腫脹などの全身症状を伴い、血液検査においても異型リンパ球の出現、肝障害などがみられることより、麻疹、伝染性単核球症などのウイルス発疹症と極めて類似した所見を呈する。これらのウイルス発疹症と鑑別するために、DIHSの原因となりうる特定の薬剤の内服歴があるかどうかを確実に聴取し、内服から発症まで遅延しているかどうかを意識して病歴を把握する必要がある。通常の薬疹との鑑別は、被疑薬中止後の症状の遷延・悪化、特徴的な皮疹、顕著な血液データ異常などが参考になる。詳細は2-6項を参考にされたい。

最終的な診断は厚生労働省研究班の診断基準（表1-1）による。本診断基準は、皮膚所見よりも血液検査所見や臨床経過を重視したものとなっている。典型DIHSと診断するためには主要所見のすべてを満たす必要があることから、血液学的所見に関しては「白血球増多」, 「異型リンパ球の出現」, 「好酸球増多」のうち1つ以上の異常所見が必要である。肝機能障害はALT, ASTなどの肝酵素の上昇を指し、肝機能障害が見られない場合でも、腎障害などの他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。DIHSでは診断基準にある所見が同時に出現するとは限らず、時期を違えて次々と出現する場合が多い。本診断基準の特徴は発症2~3週間後に見られるHHV-6の再活性化を含んでいる点で、診断にあたりHHV-6の再活性化を証明する必要がある。しかし、全血中のHHV-6 DNAの増加は一過性に起こるため、適切な時期に採血を行わないと検出することができない。一方、抗HHV-6 IgG抗体価による再活性化の評価は、適切な時期に採血を行えば比較的容易で、発症後14日以内と28日以降の2回の採血で抗体価の上昇を確実に捉えることができる。

本診断基準の問題点は早期の確定診断ができない点にある。(CQ4) その理由として、「薬剤中止後2週間以上遷延する経過」や「発症2~3週間後に起こるHHV-6の再活性化」が診断項目に含まれているため病初期には診断基準を満たさないこと、DIHSの原因薬がDIHS以外の薬疹も起こすこと、発疹形態学的にも通常の薬疹と区別できないことなどが挙げられる。こ

の点を解決する目的で様々なバイオマーカーが報告されているが、特に血清TARC値がDIHS急性期に異常高値となることが多く、早期診断に役立つバイオマーカーとして有用であるので病初期の診断の参考の一助になる。(CQ5) 鑑別する必要がある疾患としては、麻疹・風疹、伝染性単核球症などがある。血液検査で好酸球増多が認められた場合は薬疹の可能性が高くなる。ウイルス発疹症は小児に多いが、薬疹は高齢者に多いため年齢も参考になる。ウイルス発疹症では皮疹の持続する期間が短いので経過も鑑別のために重要となる。

3.2 治療目的と治療方針

1) 治療目的

DIHSの治療目標は、病初期に起こる全身症状と臓器障害の完全寛解を目指すとともに、経過中に起こるCMV感染症を予防し制御すること、および軽快後に起こる自己免疫疾患などの続発症の発症を予防し発症時には速やかに対応することである。そのために、病初期には十分量のステロイド薬の全身投与を速やかに開始することで消炎をはかり、経過中は原則としてステロイド薬を緩徐に減量することでウイルスの再活性化により生じる臓器障害を抑制することが治療戦略として推奨される。

2) 基本的な治療の考え方

DIHSを疑った場合には、まず被疑薬を中止し原則として入院加療とする。被疑薬は詳細な問診と処方医への照会などを行うことで正確に特定する必要がある。DIHSの原因薬は限られており、多くは2~6週間の服用で、時にそれ以上経過してからDIHSを発症する。本症を疑った場合で、DIHSを起こしうる限られた薬剤を内服しているようであれば、投与期間に関わらず速やかに中止する。同時に、発症時に服用していた薬剤を可能な限り中止することが望まれる。一方で、DIHSでは、原因薬中止数日後にしばしば発熱、顔面の浮腫、発疹などの増悪といった臨床症状の悪化が見られることも知っておく必要がある。

DIHSの経過中には多剤感作を引き起こすことが多いため、発熱に対するNSAIDs、抗菌薬などの予防投与は可能な限り避けることが望ましい。(CQ13) 現段階では治療には諸説があり、一定の見解はまだ得られていない。多くの症例ではステロイド薬の全身投与が行われている。その場合の初期量としては症状に応じて十分量のステロイド用量（通常中等量~高用量）を

設定する。(CQ8)ただし、血液検査所見や臓器障害などが軽症な場合などでは、被疑薬を中止後に、補液などの支持療法で経過観察することも可能である(supportive therapy)。(CQ9)症状軽快後の減量方法についてはRCTによるエビデンスレベルの高い研究はなく、現段階では一定の見解は得られていない。急激なステロイド薬の減量は、免疫応答の急激な回復をもたらし、免疫再構築症候群でみられるようにCMVを筆頭とする様々な感染症の顕在化を招き、その結果臓器障害などの増悪をきたすと考えられている。その一方で、比較的速やかな減量で問題なく治療できる症例も知られており、さらなる追加検討が必要と考えられる。

治療経過中に感染症が生じた場合は、感染症に対する治療も並行して行う。急激な症状の進展がみられるSJS/TENとは異なり、DIHSでは発症初期に全身状態や基盤にある感染症などを把握できる若干の時間的猶予がある。それゆえ、治療開始前に検査を行い肝障害の程度、循環器系疾患の有無、腎機能の状態、過去のウイルス感染症の有無などの情報を把握する。

3) ステロイド薬の全身投与 (CQ8)

多くの症例では、ステロイド薬の全身投与が行われている(表3)。特に高齢者、紅皮症状態を呈する場合、心不全、腎不全などの重篤な基礎疾患を有している場合には、早期から十分量のステロイド薬投与を考慮する。

ステロイド薬の初期量は、発疹や臓器障害の程度、先行する治療経過などを考慮して決定する。一般に、中等量～高用量のステロイド薬(プレドニゾン換算で0.5～1 mg/kg)での開始が推奨される。特に先行するステロイド薬の不規則投与がある場合にはやや多めのステロイド量より開始する。この初期量は発疹と全身症状が十分に改善するまでの間、原則として1～2週間程度維持する。ステロイドの減量法については諸説があり、現段階では一定の見解は得られていない。臨床症状・検査所見の軽快に伴い1～2週間ごとに5～10 mg/日ずつ漸減する方法が一般的である。定期的に血液検査、HHV-6、CMVの検出を行い、発熱、発疹等の臨床症状の増悪、白血球増多、肝機能異常(肝胆道系逸脱酵素やビリルビン値の上昇)、CRP上昇等の血液検査異常といった再燃の徴候がみられた場合には、ステロイド薬は症状が軽減するまで同用量を維持することが大切である。改善が見られた場合に再び減量を開始する。症状の著しい悪化がみられた場合はステロイド薬の増量を考慮する。

ステロイドパルス療法については近年DIHSの治療法として否定的な意見が主流である。ステロイドパルス療法を施行された症例では、CMV再活性化、症状の遷延化、致死率が有意に高いとする報告があり、また自己免疫疾患発症との関与も示唆されていることから、重篤な臓器障害への進展が見られる場合やSJS/TENとDIHSのオーバーラップが疑われる場合など特殊な状況下においてのみ考慮すべきである。(CQ10)

4) その他の治療法

低用量シクロスポリンの短期内服やIVIG療法がDIHS/DRESSに有効であったとする報告が散見される。ステロイド薬の全身療法の効果が不十分な症例に上乘せする形で追加してみてもよい。(CQ11, 12)

5) DIHSの経過中のCMV感染症への対応と治療

DIHS発症後3～5週前後にしばしばCMVの再活性化が認められ、再活性化の認められた症例のうちの一部で顕性CMV感染症を発症することがある。CMV感染症は通常、ステロイド減量を契機に、突然、皮膚潰瘍、肺炎、消化管潰瘍・出血、腸炎、心筋炎、肝障害などの症状で発症し、DIHSにおいて最も予後を左右する深刻な合併症である。DIHSの治療中は絶えずCMV再活性化の可能性を念頭におき、必要に応じて血清抗体価(IgM)、血液中のCMVDNA量、CMV抗原量の測定を行う。顕性CMV感染症では抗ウイルス薬(ガンシクロビル)の投与が必要となる。(CQ14)ガンシクロビル投与中は白血球・汎血球・血小板減少、貧血に注意を要する。ガンシクロビル耐性CMV感染症にはホスカルネットを用いる。ホスカルネット使用時には腎障害に注意が必要である。これらの抗ウイルス薬は原則としてCMV抗原血症が陰性化するまで継続投与することが推奨されている。抗ウイルス薬とIVIG療法を併用する場合もある。

表 3 薬剤性過敏症候群 (DIHS) 治療指針 (2022)

薬剤性過敏症候群 (DIHS) は経過中にヘルペスウイルス再活性化を引き起こし、多臓器障害を伴うので、十分な観察を行いながら治療を行う。発疹および全身症状に対し効果を期待できる治療法は、副腎皮質ステロイド (ステロイド薬) の全身投与であるが、ステロイド全身投与を行わない支持療法が有用な症例もある。さらに、経過中に出現する感染症などの対応を適切に行う。

〈本治療指針の位置づけ〉

・本治療指針は現時点における医療水準を基に、DIHS の標準的診療として有用となるように作成したものである。本治療指針は医師の裁量を規制し治療を限定するものではない。

・本治療指針には保険診療上認められていない治療法も記載されている。このような治療を行う場合は、各施設で必要に応じて個々に手続きなどを対応する必要がある。

I. 被疑薬の中止

被疑薬を中止し、原則として入院させて治療する。発症時に服用していた薬剤を可能な限り中止することが望ましい。しばしば原因薬中止数日後に発熱のさらなる上昇、顔面の浮腫や発疹の増悪が見られることもある。

II. 副腎皮質ステロイド (ステロイド薬) の全身投与

症例により状態が異なるため、投与する副腎皮質ステロイド (ステロイド薬) の用法・用量は一律には決めがたいが、高齢者、紅皮症状態の場合、心不全、腎不全などの重篤な基礎疾患を有している場合など重症であると判断される場合、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/ 中毒性表皮壊死症 (TEN) 様の臨床を呈する場合には早期の全身投与が推奨される。重症度によってはステロイド全身投与を要さない症例も存在する。

1) 副腎皮質ステロイド療法

A. 初期量

プレドニゾンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾン換算で、0.5 ~ 1.0 mg/kg/日で開始する。この初期量は発疹のみならず、臓器障害の程度、先行する治療経過など重症度を考慮して決定する。初期量は 7 ~ 14 日間投与されることが多い。

B. 漸減

ステロイド薬は、臨床症状の軽快に伴い 1 ~ 2 週間毎に 5 ~ 10 mg/日ずつ漸減する。

C. 再燃時

経過中に、しばしばヘルペスウイルス再活性化による発疹、発熱、肝・腎障害などの再燃が認められる。この時には、検査 (血液・生化学、免疫血清、ヘルペスウイルスなど) を進めながら、副腎皮質ステロイド (ステロイド薬) は症状が軽減するまで数日間用量を維持する。症状が軽減せず、重篤な臓器障害への進展や表皮の壊死性変化・粘膜病変が出現した場合にはステロイド薬の増量および下記の治療法を検討する。(診療ガイドライン CQ 8 参照)

2) 副腎皮質ステロイドパルス療法

DIHS におけるパルス療法適応の可否は現在も議論があり、否定的な意見が主流となっている。症状の遷延化、合併症発症にパルス療法が関与することも報告されているため、その適応は十分な検討が必要である。(診療ガイドライン CQ 10 参照)

III. その他の治療法

副腎皮質ステロイド療法が基本であり、他の併用療法に関しては現時点ではエビデンスは十分ではなく、症例ごとの検討を要する。

1) IVIg 療法

上記の副腎皮質ステロイド (ステロイド薬) 投与でも病勢が治まらない場合、ステロイド薬の不規則投与などの先行があり病勢が治まらない場合には、併用および追加療法として有効である可能性がある。(診療ガイドライン CQ 11 参照)

2) 支持療法

臓器病変を伴わない、あるいはごく軽度の臓器病変のみであるような軽症例に対して副腎皮質ステロイド全身投与などを行わずに経過観察する支持療法で軽快する症例もある。豊富な治療経験があり、十分な検査と全身管理を行える施設においては、支持療法を選択し精査を行いながら慎重に経過を観察することを考慮してもよい。(診療ガイドライン CQ 9 参照)

IV. サイトメガロウイルス感染症に対する治療法

DIHS の発症 3 ~ 5 週間後にしばしばサイトメガロウイルスの再活性化*が認められ、発疹・肺炎・消化管出血・腸炎・心筋炎など (サイトメガロウイルス感染症) が突然に出現することがある。サイトメガロウイルス感染症では抗ウイルス薬 [ガンシクロビル (900 ~ 1,800 mg/日) など] を投与する。原則として抗ウイルス薬はサイトメガロウイルスの抗原血症が陰性化するまで継続する。サイトメガロウイルス感染症が重篤な場合には、抗ウイルス薬とヒト免疫グロブリン製剤 (5 g/日) 併用を考慮する。

*末梢血のサイトメガロウイルス抗原血症の検出など (診療ガイドライン CQ 14 参照)

○参考事項

①発症早期で確定診断に至らない時点では、直ちに副腎皮質ステロイド (ステロイド薬) を投与せずに慎重な経過観察をすることもありうる。(診療ガイドライン CQ 9 参照)

②経過中に多剤感作を起こしやすいため、発熱に対する NSAIDs、抗菌薬などの予防投与は可能な限り避ける。(診療ガイドライン CQ 13 参照)

③経過中にニューモシスチス肺炎などを併発しやすいので留意する。

④副腎皮質ステロイド (ステロイド薬) の不必要な長期投与は避ける。(診療ガイドライン CQ 8 参照)

⑤完全に回復した後に、自己免疫疾患 (1 型糖尿病、甲状腺炎、脱毛症など) が発症することがある。(診療ガイドライン CQ 15, 16 参照)

⑥小児への副腎皮質ステロイド (ステロイド薬) の投与量は年齢別、体重別に検討する。

CQ1. 診断基準に記されていない薬剤でも、DIHS の被疑薬として考えるべきか?

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	診断基準に含まれない薬剤でも DIHS は発症しうる。	B

解説

国内からの DIHS の報告症例には、診断基準に記載

されている薬剤以外が原因と推定・確定されている報

告がある。国内で 2021 年までに、DIHS の原因として

5 症例以上の学会・論文報告のある薬剤には、診断基準に含まれていない抗けいれん薬のラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム、抗菌剤のスルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤（ST 合剤）、結核治療薬のイソニアジド、C 型肝炎治療薬のテラプレビル、酒量抑制剤のシアナミドがある¹⁾。

ラモトリギンは DIHS の診断基準を満たさない症例や満たしても比較的軽症の症例が多いが²⁾、海外からは死亡例が報告されている³⁾。頻度的には DIHS の原因薬剤として追加されてもよい薬剤と思われる。バルプロ酸ナトリウムは、通常の薬疹の発症も比較的稀であり、単剤使用下での DIHS 発症例は少数である。臨床において使用量の多い薬剤であることを考慮すると、カルバマゼピンやゾニサミド、ラモトリギンと同等とまではいえない。結核治療による DIHS では、イソニアジドを原因とする報告が最も多いが、結核治療ではイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミドなどの多剤が併用で使用されること、DIHS では多剤感作が生じやすいこと、リファンピシンやエタンブトールが被疑薬の DIHS の報告もあることから、原因薬剤を慎重に判断しなくてはならない。C 型肝炎治療薬のテラプレビルは、2011 年から使用された薬剤で、国内外で複数例の DIHS/DRESS の発症が報告された^{4,5)}。2017 年に製造販売が終了されている。

上記の薬剤は、いずれも 2 週間以上の投与が必要となることが多い薬剤で、また、バルプロ酸ナトリウムを除けば比較的薬疹の多い薬剤である。これら以外にも症例数は少ないが DIHS の報告のある薬剤があり、免疫状態など条件がそろえば、よく知られる薬剤以外でも DIHS は発症しうると考える必要がある。特殊な例として、薬剤以外で、トリクロロエチレンでも DIHS と同じ病態を発症することが知られている^{6,7)}。DIHS が疑われるにも関わらず原因と考えられる薬剤がない場合には、トリクロロエチレンの暴露歴がないか工場等での就労歴がないかなどの検討が必要である。また、小児では、川崎病の治療に用いたアスピリン、免疫グ

ロブリン製剤が原因と推定されている DIHS の報告があるが、川崎病の病態がなんらかの役割を果たしていると考えられる^{8,9)}。

なお、報告症例数が少ないが、希少疾患であることを鑑みると、現在のデータからエビデンスレベルは B とした。

文献

- 1) 福田英三, 福田英嗣: 薬疹情報 第 19 版, 福岡, 福田クリニック, 2019.
- 2) Tashiro Y, Azukizawa H, Asada H, et al: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs, *J Dermatol*, 2019; 46: 226-233.
- 3) Wang XQ, Lv B, Wang HF, et al: Lamotrigine induced DIHS/DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients, *Clin Neurol Neurosurg*, 2015; 138: 1-7.
- 4) Torii H, Sueki H, Kumada H, et al: Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan, *J Dermatol*, 2013; 40: 587-595.
- 5) Roujeau JC, Mockenhaupt M, Tahan SR, et al: Telaprevir-related dermatitis, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 152-158.
- 6) Huang H, Kamijima M, Wang H, et al: Human herpesvirus 6 reactivation in trichloroethylene-exposed workers suffering from generalized skin disorders accompanied by hepatic dysfunction, *J Occup Health*, 2006; 48: 417-423.
- 7) Watanabe H. Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: a severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome, *J Dermatol*, 2011; 38: 229-235.
- 8) Miyamae T, Kurosawa R, Mori M, Aihara Y, Aihara M, Yokota S. An infant with γ -globulin-induced hypersensitivity syndrome who developed Evans' syndrome after a second γ -globulin treatment, *Mod Rheumatol*, 2004; 14: 314-319.
- 9) Satake M, Kudo K, Masuda A, Onoyama S, Furuno K, Furue M. Drug-induced hypersensitivity syndrome by i.v. immunoglobulin administration for Kawasaki disease, *J Dermatol*, 2020; 47: e74-e75.

CQ2. 皮膚症状から DIHS の重症度を予見できるか?

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
弱く推奨する	皮膚症状によっては DIHS 重症化の指標となりえる。	C

解説

DIHS は、皮疹は必須であるものの、特有の経過と臓器障害により診断される疾患である。DIHS の診断

基準において、皮疹は「急速に拡大する紅斑」の記載にとどまる。

早期の皮膚症状は、通常の薬疹と同じ全身左右対称

性に多発する紅斑であり、播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型、また分類不能の紅斑を呈する。時間経過とともに紅斑は拡大融合し、DIHSの12~22%が紅皮症や剝脱性皮膚炎となる¹⁰⁻¹⁴。また、DIHSの4~57%に紫斑を伴う^{11,13,15,16}。顔面の浮腫を伴う紅斑はDIHSを疑うきっかけになる所見として知られており、DIHSの18~72%に認められる^{10,11,13-16}。浮腫は特に眼周囲に顕著となり、浮腫のために紅斑がめだたなくなり眼周囲を避けた紅斑がみられる。また、同じ頃に鼻や口周囲に丘疹膿疱や痂皮がみられる。しかし、顔面浮腫は診断には有用であるが、重症度の指標にはならない。

紫斑は軽症のDRESSではみられず probable DRESSと definite DRESSに認められたという報告があり¹²、顔面浮腫と同様、DIHSの診断のきっかけになる所見の一つと考えられる。前述の125例のDRESSの検討によると、紫斑を認めた症例は、紫斑のなかった症例よりDRESS scoreが有意に高かった。しかし、紫斑の有無と、予後や臓器障害の重症度に関連性はみられていない¹⁶。なお、合併症に注目したDIHSの重症度スコアであるDDS scoreでは、下肢の紫斑面積がDDS scoreと相関することが示されている¹⁴。この検討において、顔の紅斑・浮腫とDDS scoreとの相関はなかった¹⁴。

以上より、紫斑は予後の指標になる可能性があるが、今後更なる検討が必要である。なお、本解説では、単施設での症例集積・症例報告論文の集計などの方法に

関わらず、40例以上のDIHSあるいはDRESSを集計・解析した論文を引用し記載した。

文献

- 10) 中村和子, 相原道子, 三谷直子, 田中良知, 池澤善郎: 本邦における Drug-induced hypersensitivity syndrome 94 症例の臨床的検討—HHV-6 陽性例と陰性例の比較検討—, 日皮会誌, 2005; 115: 1779-1790.
- 11) Momen SE, Diaz-Cano S, Walsh S, Creamer D: Discriminating minor and major forms of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Facial edema aligns to the severe phenotype, J Am Acad Dermatol, 2021; 85: 645-652.
- 12) Chen YC, Chiu HS, Chu CY: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases, Arch Dermatol, 2010; 146: 1373-1379.
- 13) Takei S, Hama N, Mizukawa Y, et al: Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022; 36: e310-e313.
- 14) Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al: The DRESS syndrome: a literature review, Am J Med, 2011; 124: 588-597.
- 15) Skowron F, Bensaid B, Balme B, et al: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Clinicopathological study of 45 cases, J Eur Acad Dermatology Venereol, 2015; 29: 2199-2205.
- 16) Lee JW, Lee SR, Ki MJ, et al: Skin manifestations and clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective multicenter study of 125 patients. et al, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022; 36: 1584-1592.

CQ3. 皮膚生検組織像から DIHS と確定診断できるか？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	DIHSに特有な病理組織像はない。ただし、通常の薬疹と比較してDIHSで認められやすいとされる病理組織像の報告はある。	B

解説

DRESSの病理組織30例以上と通常の薬疹の病理組織とを比較した報告として、DRESS 32例と通常の薬疹17例を比較したChiらの報告¹⁷、DRESS 36例と通常の薬疹20例を比較したOrtonneらの報告¹⁸、DRESS 45例とDRESSに該当しないが比較的重症の薬疹13例と軽度の薬疹13例を比較したSkowronらの報告¹⁹があり、表皮の変化、真皮の炎症細胞浸潤、赤血球の血管外漏出などにおいて、DRESSに特異的といえる病理所見はなかった。DIHSの皮膚病変では、病理組織学的に、表皮の海綿状浮腫、interface dermatitis、表皮角化細胞死、角層下の好中球性膿疱、真皮の炎症細胞

浸潤、赤血球の血管外漏出を認める。海綿状浮腫はDIHSの55~90%にみられ、表皮内にはリンパ球が浸潤する²⁰⁻²⁵。表皮内の好中球と角層下膿疱を認めることがある^{20,22,24,25}。基底細胞の空胞変性は、ところどころに、あるいは連続性にみられる²⁰⁻²⁵。表皮角化細胞の壊死は33~80%にあり、多くは散在性であるが、稀に全層性壊死となり²⁰⁻²⁵、SJS/TENの診断基準を満たすようになる。表皮角化細胞の壊死と海綿状浮腫は、共存することがある。真皮には、リンパ球が主体の炎症細胞浸潤があり、好中球や好酸球を混ざる^{20-22,24,25}。皮膚に浸潤する好酸球数と末梢血好酸球数との間に相関はない²⁶。これらの細胞浸潤は、真皮浅層のみなら

ず中層、深層にまで至ることが多い。異形リンパ球の表皮内浸潤または苔癬様の浸潤があるとき、菌状息肉症や悪性リンパ腫との鑑別が問題となることもある¹⁸⁾。真皮では、血管壁の膨化と赤血球の漏出を認める^{20, 22, 24, 25)}。

しかし、通常の薬疹と比較すると、表皮の海綿状浮腫を認める頻度には差はないものの程度が強¹⁸⁾、interface dermatitisと表皮角化細胞の細胞死が多くみられる¹⁷⁻¹⁹⁾。真皮に浸潤する炎症細胞の密度はDRESSで高く、真皮の深いところまで浸潤する¹⁷⁻¹⁹⁾。赤血球の血管外漏出はDRESSで多いという報告と¹⁹⁾、差はないという報告がある¹⁷⁾。probable DRESSとdefinite DRESSの26例と、より軽症のDRESS 19例とを比較したMomenらの報告では、表皮角化細胞のダメージ、赤血球の血管外漏出、interface dermatitis、血管周囲細胞浸潤が前者で多かった¹¹⁾。

つまり、DIHS特有といえる病理所見はないが、通常の薬疹と比較してDIHSでは、表皮の海綿状浮腫が強い、interface dermatitisと表皮角化細胞の壊死が多い、真皮の炎症細胞浸潤が多く真皮中層から深層までみられるという傾向があると考えられる。

文献

17) Chi MH, Hui RCY, Yang CH, et al: Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Br J Dermatol, 2014; 170: 866-873.
 18) Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, et al:

Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A morphological and phenotypic study, Br J Dermatol, 2015; 173: 50-58.

19) Skowron F, Bensaid B, Balme B, et al: Comparative histological analysis of drug-induced maculopapular exanthema and DRESS, J Eur Acad Dermatology Venereol, 2016; 30: 2085-2090.
 20) 久保田由美子, 桐生美磨, 中山樹一郎. 薬疹診断のための病理組織学的指標. 一特に多形紅斑様皮疹を呈する薬疹について, 日皮会誌, 2010; 120: 1015-1025.
 21) 福本大輔, 安斎真一, 久保宣明ほか: 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome) の臨床病理学的検討, 日皮会誌, 2010; 120: 23-29.
 22) 木村浄土, 富山勝博, 橋立英樹, 阿部理一郎: Drug-induced hypersensitivity syndrome の病理組織学的検討, 皮膚病診療, 2019; 41: 202-208.
 23) Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, et al: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases, Br J Dermatol, 2013; 168: 391-401.
 24) Skowron F, Bensaid B, Balme B, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Clinicopathological study of 45 cases. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2015; 29: 2199-2205.
 25) Gonçalo MM, Cardoso JC, Gouveia MP, et al: Histopathology of the Exanthema in DRESS Is Not Specific but May Indicate Severity of Systemic Involvement, Am J Dermatopathol, 2016; 38: 423-433.
 26) Chiou CC, Yang LC, Hung SI, et al: Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22: 1044-1049.

CQ4. 初診時の検査および臨床所見から、DIHSと確定診断できるか？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	本邦の診断基準では初診時に診断は困難である。	B

解説

DIHS診断基準 (表 1-1) の必須項目に、「原因薬剤中止後も2週間以上症状が遷延化する。」との記載項目があり、発症2週間以内の初診時には診断ができない。また発症初期にはHHV-6再活性化を確認できず、発症2-3週間目に確認されることから²⁷⁾、発症2週間以内の初診時に完全型か不完全型かを診断することはできない。非特異疹を呈する発症ごく初期においては、発熱、発疹を呈する急性発疹症の中で薬剤起因性のDIHSとリンパ腫²⁸⁾、川崎病²⁹⁾との鑑別は困難である。特に他のウイルス性発疹症〔麻疹、風疹、EB (Epstein-Barr)、パルボB19ウイルスなど〕や、ブドウ球菌性

熱傷様皮膚症候群 (SSSS) などの細菌感染症起因性によるものでは治療方針が異なるので、急性発疹症の初診の際には常にDIHSの鑑別は念頭に置き、臨床経過を観察して鑑別を進めていく。

文献

27) 岡崎秀規, 藤山幹子, 村立信司ほか: 薬剤性過敏症候群 (DIHS) の特徴的な顔面の所見とHHV-6再活性化との時間的關係, 日本皮膚科学会雑誌, 2009; 119: 2187-2193.
 28) Gowani F, Gehrs B, Scordino T: Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome: A Clinical, Radiologic, and Histologic Mimic of Lymphoma, Case Rep Hematol, 2018; 21: 1-4.

29) Kunnummal M, Saidharan P, Shermin N, et al: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms mim-

icking Kawasaki disease, Indian Journal of Paediatric Dermatology, 2017; 18: 349-351.

CQ5. DIHS の診断に TARC は有用か？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	DIHS を疑った場合には、診断の一助になりえる。	A

解説

Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) は、2型ヘルパー T (Th2) リンパ球に発現している CC chemokine receptor (CCR) 4 のリガンドである。Th2 型免疫応答において重要な役割を担っており、アトピー性皮膚炎の病勢と相関していると報告されている³⁰⁾。後ろ向きおよび前向きの検討では、SJS/TEN、播種状紅斑丘疹型薬疹、多形紅斑型薬疹の血清 TARC 値と比較して DIHS の血清 TARC 値は高値を呈するケースが多いことが知られており、急性期の TARC のカットオフ値を 4,000 pg/mL に設定した場合の感度は、83%~100%とされている^{31~35)}。DIHS における TARC の上昇は、一般に皮疹の活動性と相関し、HHV-6 の再活性化に先行してみられることから、急性期の TARC 値を測定することは、DIHS を早期に疑う手がかりとして有用と言える。また、後ろ向き研究により、DIHS 急性期の TARC 値と、有熱期間、皮膚粘膜症状、腎障害、血小板減少との間に相関がみられたとの報告があり、TARC は重症度予測マーカーとしても有用である可能性が示唆されている³⁶⁾。但し、TARC 値は、ステロイド投与などにより疾患活動性が低下すると急速に下降するため、その解釈には注意を要する。本検査は 2023 年に「薬剤性過敏症候群 (DIHS/DRESS) の診断の補助」の適応が追加された。

文献

30) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al: Thy-

mus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity, J Allergy Clin Immunol, 2001; 107: 535-541.

31) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al: Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), J Dermatol Sci. 2013; 69: 38-43.

32) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al: Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), Br J Dermatol, 2014; 171: 425-427.

33) Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, et al: Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities, Eur J Dermatol, 2015; 25: 87-89.

34) Komatsu-Fujii T, Kaneko S, Chinuki Y, et al: Serum TARC levels are strongly correlated with blood eosinophil count in patients with drug eruptions, Allergol Int, 2017; 66: 116-122.

35) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 (平成 29 年度~令和元年度, 令和 2 年度~令和 4 年度)

36) Nakamura-Nishimura Y, Miyagawa F, Miyashita K, et al: Serum thymus and activation-regulated chemokine is associated with the severity of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome, Br J Dermatol, 2018; 178: 1430-1432.

CQ6 DLST は行うべきか？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	診断の一助になりえるため、行うべきである。	C

解説

薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test ; DLST) は、薬疹症例の被疑薬同定の *in vitro* 検査として本邦で保険収載されて

いる検査である。抗てんかん薬を原因薬剤とする 11 例の DRESS 症例の後ろ向きの症例検討で、刺激指数 (stimulation index ; SI) ≥ 2 を陽性とした場合の DLST の感度は 75%、特異度は 91%と報告されている³⁷⁾。

41名のDRESS症例の後ろ向きの症例検討で、DRESSの回復期におけるDLSTの感度および特異度は、 $SI \geq 2$ を陽性とする、それぞれ73%および82%であったのに対して、急性期ではそれぞれ40%および30%にとどまったことから、DLST検査の施行時期は回復期が好ましいとしている³⁸⁾。8例のDIHS症例の後ろ向きの症例検討では発症5週間以降でDLSTを測定すると全例陽性であったことから、5週間以降にDLSTを測定することが陽性結果を得やすいと考えられる³⁹⁾。薬疹症例の被疑薬推定にNaranjoの評価法があり、被疑薬の投与時期などについて確認する10項目の質問から点数化してdoubtful, probable, possible, definiteの4つの結果で判断するが、ほとんどの結果はグレーゾーン(probableおよびpossible)である⁴⁰⁾。確定診断のためには他の検査が必要であり、*in vivo*よりも*in vitro*の検査がより安全である。従って、DLSTはDIHS診断の一助となる可能性がある。

CQ7. パッチテストは行うべきか？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
弱く推奨する	原因薬剤同定に有用である可能性があり、行っても良い。	C

解説

パッチテストは遅延型過敏反応である薬疹の原因薬剤同定に有用である^{41,42)}。通常薬疹患者のパッチテスト感度は接触皮膚炎患者よりも低く原因薬剤と薬疹タイプに依存する⁴²⁾。DIHSにおいて陽性率は報告によって異なり32%~70%と報告されている^{41,43,44)}。原因薬剤では、カルバマゼピンでは陽性率が高いがアロプリノールやサラズスルファピリジンでは陽性率が低い^{41,43)}などの薬剤ごとの陽性率の差がみられる。

薬疹のパッチテストの施行時期は一般的には完全な治癒後6週間から6カ月後、また全身性ステロイドや免疫抑制剤中止から少なくとも1カ月後に実施すべきである⁴⁵⁾。さらにDIHSについては発症から数年~20年ほどの長期経過後もパッチテスト陽性となる可能性があることも報告されている^{41,46,47)}。

一般的にはDIHSでパッチテストを実施することは安全であると考えられている。ただし報告は限られているものの、パッチテストにより主に皮疹のみ軽度のフレアアップを引き起こす場合もある^{48,49)}。以上からDIHSにおいてパッチテストは有用であると考えられるが、施行時期や検査薬剤の種類に留意し、稀に生じうるフレアアップについても念頭に実施すべきである。

文献

- 37) Kumkamthornkul P, Udnaen S, Tansit T, et al: Evaluation of a lymphocyte transformation test and cytokine detection assay to identify phenytoin and carbamazepine provoked DRESS or SJS/TEN in epilepsy patients. *Int Immunopharmacol*, 2018; 63: 204-210.
- 38) Cabañas R, Calderón O, Ramírez E, et al: Sensitivity and specificity of the lymphocyte transformation test in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms causality assessment. *Clin Exp Allergy*, 2018; 48: 325-333.
- 39) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*, 2007; 62: 1439-1444.
- 40) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 30: 239-245.

文献

- 41) Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al: A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*, 2013; 168: 555-562.
- 42) Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al: European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*, 2015; 73: 195-221.
- 43) Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A: Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*, 2010; 62: 47-53.
- 44) Lin YT, Chang YC, Hui RC, et al: A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 356-364.
- 45) Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact D: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*, 2001; 45: 321-328.
- 46) Braun V, Darrigade AS, Milpied B: Positive patch test reaction to carbamazepine after a very long delay. *Contact Dermatitis*, 2018; 79: 240-241.
- 47) Pinho A, Marta A, Coutinho I, Goncalo M: Long-term

reproducibility of positive patch test reactions in patients with non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics, *Contact Dermatitis*, 2017; 76: 204-209.

- 48) Teo YX, Ardern-Jones MR: Reactivation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms with ranitidine patch testing, *Contact Dermatitis*, 2021; 84:

278-279.

- 49) Lehloeny R, Todd G, Wallace J, Ngwanya MR, Muloiwa R, Dheda K: Diagnostic patch testing following tuberculosis-associated cutaneous adverse drug reactions induces systemic reactions in HIV-infected persons, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 150-156.

CQ8. DIHS においてステロイド全身投与は有効か？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
弱く推奨する	DIHS においてステロイド全身投与は急性期の炎症を抑制し病勢をコントロールすることで致死経過を防ぐことに有効であると考えられるが、重症度によってはステロイド全身投与を要さない症例も存在する。経過中の病勢の変化を考慮し投与の適応を検討する必要がある。	C

解説

軽症例や、ステロイドを全身投与することが禁忌に該当する場合を除き、DIHS の急性期の主な治療法は原因薬剤の中止とステロイド全身投与であることが広く受け入れられている^{14,50,51}。ステロイド全身投与をした場合、臨床症状や検査所見は開始後数日以内に改善傾向を示すことが多い^{26,50}。通常の治療量はプレドニゾン 0.5~1 mg/kg/day で開始する^{52,53}が、とくに重症化の兆候（トランスアミナーゼの正常5倍以上、腎不全、肺炎、血球貪食症候群、心病変など）がある場合は1 mg/kg/day での治療が欧米では推奨されている⁵⁴。ステロイド全身投与の有用性について無作為化比較試験（RCT）の報告はなく、症例集積研究が散見されるが、母集団が比較的多く、ステロイド全身投与についての記載が明確である文献を参照する。中国からの104例の報告では58例（55.8%）でステロイド全身投与を施行され、症状がコントロールされて転帰は良好であった（104例中死亡は1例のみで他の103例は回復して退院した。死亡例のステロイド全身投与の有無についての記載なし⁵⁵）。また、タイからの52例の報告では、30例（57.7%）にステロイド全身投与がされたが、支持療法（ステロイド全身投与をしない群）と寛解期間の中央値（12.5対14.5日、 $p=0.191$ ）および死亡率アウトカム（1対1症例、 $p=0.438$ ）に有意差はなかった⁵⁶。しかしこの報告では症例の重症度の記載はなく、選択バイアスが生じている可能性もあるため評価は難しい。2019年に水川らが提案したDIHS/DRESS重症度スコア（DDSスコア）（表2）は初めてのDIHSの重症度を予測するスコアであり、サイトメガロウイルス再活性化や合併症の発症を予測できる⁵³。これによると発症早期（発症3日目まで）のスコアに基づいて疾患の重症度を3つのグループに層別化し、軽症例（スコア<1）ではステロイドの全身投与は不要で、中等症（スコア1~3）~重症（スコア4≦）ではステロイド全身投与が必要であるとされている。DDSスコアは経時的に再評価することで、病勢の変化に応じてステロイド全身投与の適応を再考すべきとされている。後方視的にDDSスコアを用いて検討する報告がみられるが^{53,57}、ステロイド全身投与の基準についてはさらなる検討が必要である。なお、ステロイドの減量方法についてはRCTによるエビデンスレベルの高い研究はなく、現段階では一定の見解は得られていない。しかし、ステロイドの急速な減量により、DIHSにおいて再活性化したウイルスによる感染症が顕在化する可能性が指摘されており、ステロイドの急激な減量は避けるべきとの意見がある^{52,58}。その一方で、比較的速やかな減量で問題なく治療できる症例も知られている。

これまでのところステロイド全身投与とステロイドを用いない支持療法（supportive therapy）を含めた他の治療法とを比較したエビデンスレベルの高い研究は存在せず、ステロイド全身投与適応の条件、その投与方法や期間についてのコンセンサスはない。また症例集積研究による検討が主体であることと、各症例の重症度などの背景状況の均質化がされていない研究が多いことから結果を単純に比較することは困難である。しかしステロイド全身投与はDIHSに対する一般的な治療薬として実臨床で広く用いられており、その速効性や効果も認められていることから有用と判断する。

これまでのところステロイド全身投与とステロイドを用いない支持療法（supportive therapy）を含めた他の治療法とを比較したエビデンスレベルの高い研究は存在せず、ステロイド全身投与適応の条件、その投与方法や期間についてのコンセンサスはない。また症例集積研究による検討が主体であることと、各症例の重症度などの背景状況の均質化がされていない研究が多いことから結果を単純に比較することは困難である。しかしステロイド全身投与はDIHSに対する一般的な治療薬として実臨床で広く用いられており、その速効性や効果も認められていることから有用と判断する。

文献

- 50) Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA: DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 709 e1-9; quiz 18-20.
- 51) Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019; 7: 633-640.
- 52) Shiohara T, Mizukawa Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019, *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 2019; 68: 301-308.
- 53) Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 670-678.e2.
- 54) Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, et al: [Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)], *Ann Dermatol Venereol*, 2010; 137: 703-708.
- 55) Wang L, Mei XL: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Retrospective Analysis of 104 Cases over One Decade, *Chin Med J (Engl)*, 2017; 130: 943-949.
- 56) Hiransuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, Rerknimitr P, Pongprutthipan M, Ruxrungtham K: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand, *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 2016; 65: 432-438.
- 57) Toniato A, Gamba C, Schroeder JW, et al: Role of Multiple Comorbidities and Therapies in Conditioning the Clinical Severity of DRESS: A Mono-Center Retrospective Study of 25 Cases, *International journal of molecular sciences*, 2021; 22: 7072.
- 58) Shiohara T, Kano Y, Hirahara K, Aoyama Y: Prediction and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017; 13: 701-704.

CQ9. DIHS において局所ステロイド外用療法や支持療法 (supportive therapy) は有用か？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
弱く推奨する	ごく軽度の臓器病変のみであるような軽症例に対して局所ステロイド外用療法や補液などの支持療法を実施することは有用である。	C

解説

臓器合併症が軽度であるような軽症の DIHS においてはステロイド全身投与をせず、原因薬剤の中止とステロイド外用、および補液などの支持療法のみで治癒しうる⁵⁹⁻⁶¹⁾。フランスでは重症度の兆候（トランスアミナーゼの正常5倍以上、腎不全、肺炎、血球貪食症候群、心病変など）が欠如する軽症例では局所ステロイド外用治療と皮膚保湿剤および抗ヒスタミン薬の投与を推奨されている⁵⁴⁾。また、DRESS スコアが4以上の38例に対して25例（66%）でステロイド外用剤単独で治療が開始された⁶²⁾。経過としては再発、ウイルス再活性化、敗血症などの合併症は、ステロイド全身投与よりも外用ステロイドの頻度が低かったが、ステロイド全身投与例は重篤な症例であることが示唆されており選択バイアスを伴うと結論されている。2019年に水川らが提案したDIHS/DRESS重症度スコア(DDSスコア)(表2)は初めてのDIHS/DRESSの重症度を予測するスコアであり、サイトメガロウイルス再活性化や合併症の発症を予測する⁵³⁾。これによると発症早期(発症3日目まで)のスコアに基づいて疾患の重症度を3つのグループに層別化し、軽症例(スコア<1)ではステロイド全身投与不要で、中等症(スコア1~3)~重症(スコア4≤)ではステロイド全身投与が必要であるとされている。

また、ステロイド全身投与例に対し、局所ステロイド外用治療の有無を比較したRCTは存在しないが、DIHSの皮膚病変は通常ステロイド外用療法によく反応するため⁶³⁾、ステロイド全身療法に追加することも薦められる。

これまでのところステロイド全身投与と支持療法を含めた他の治療法とを比較したエビデンスレベルの高い研究は存在せず、ステロイドの投与方法やその期間についてのコンセンサスはない。また症例集積研究による検討が主体であることと、各症例の重症度などの背景状況の均質化がされていない研究が多いことから結果を単純に比較することは困難である。しかし臓器病変を伴わない、あるいはごく軽度の臓器病変のみであるような軽症例に対して局所ステロイド外用治療や支持療法を実施することはDIHSに対する治療として実臨床では一般的であり、軽快する症例も認められていることから有用と判断する。

文献

59) Bedouelle E, Ben Said B, Tetart F, et al: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Series of 49 French Pediatric Cases, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022; 10: 267-274.e5.
 60) Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 721-728.
 61) Uhara H, Saiki M, Kawachi S, Ashida A, Oguchi S,

Okuyama R: Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 722-726.
 62) Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, et al: Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 246-252.
 63) 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; 15: 250-257.

CQ10. DIHS におけるステロイドパルス療法は有用か？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
弱く推奨する	ステロイド内服療法と比較し、ステロイドパルス療法の使用は慎重に行うべきであり、その利点、欠点を十分に考慮し治療を選択することが必要である。	C

解説

軽症例をのぞけば⁶²⁾、一般的治療として、ステロイド全身投与は、広く受け入れられている治療で⁵⁰⁾、症状に応じて十分量のステロイド全身投与 (0.5~1 mg/kg/day) から開始することが推奨されている⁵⁴⁾。通常、数日以内に皮疹および臨床検査値の改善がみられる^{64, 65)}。ステロイド治療長期化によって発症するステロイド依存性の副作用を抑えるために、ステロイドパルス療法が試みられており、その有効性が多数の症例報告によって示されているが^{66~72)}、中等量から高用量のステロイド全身投与とステロイドパルス療法とを比較したシステマティックレビューはなく、科学的根拠に乏しい。ステロイドパルス療法を施行した10例では、速やかな症状および検査値の改善がみられたことに関してその有効性を認めているが、そのうち、肝機能不全のため肝移植を施行したが死亡した例、1型糖尿病合併例などの合併症、痒みの持続した例などが存在しており、中等量から高用量のステロイド全身投与と比較して優位とはいえない⁷³⁾。日本における症例報告の299例をまとめた解析によると⁷⁴⁾、パルス療法では、内服療法にくらべてHHV-6再活性化が起こりにくく (odds ratio, 0.48; 95% confidence interval [CI], 0.28~0.81)、サイトメガロウイルス再活性化が起こりやすい (p=0.03; odds ratio, 2.13; 95% CI, 1.11~4.08)。また、パルス療法では、再燃または持続的症状を呈しやすい傾向があり (odds ratio, 4.42; 95% CI, 2.19~8.94)、死亡例も多い (odds ratio, 4.71; 95% CI, 1.93~11.52)。この解析では、症例における交絡の調整や選択バイアスを考慮しておらず、解釈には注意が必要であるが、既存のステロイド内服治療と比べステロイ

ドパルス療法の優位性を確認できない。従って、ステロイドパルス療法による難治化や死亡例の発症を引き起こす可能性があることを認識し、ステロイド内服治療と比較してその利点、欠点を十分に考慮し治療を選択することが必要である。

文献

64) Shiohara T, Inaoka M, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses, *Allergol Int*, 2006; 55: 1-8.
 65) Gentile I, Talamo M, Borgia G: Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review, *BMC Infect Dis*, 2010; 10: 49.
 66) Nagai Y, Hattori T, Ishikawa O: A case of hypersensitivity syndrome due to phenytoin, *J Dermatol*, 2002; 29: 670-673.
 67) Saida S, Yoshida A, Tanaka R, et al: A case of drug-induced hypersensitivity syndrome-like symptoms following HHV-6 encephalopathy, *Allergol Int*, 2010; 59: 83-86.
 68) Teng P, Tan B: Carbamazepine-induced DRESS syndrome in a child: rapid response to pulsed corticosteroids, *Dermatol Online J*, 2013; 19: 18170.
 69) Kanno K, Sakai H, Yamada Y, Iizuka H: Drug-induced hypersensitivity syndrome due to minocycline complicated by severe myocarditis, *J Dermatol*, 2014; 41: 160-162.
 70) Morinaga Y, Abe I, Minamikawa T, et al: A case of drug-induced hypersensitivity syndrome induced by salazosulfapyridine combined with SIADH caused by interstitial pneumonia, *Drug Discov Ther*, 2019; 13: 232-238.
 71) Urasaki T, Ono M, Mochizuki T, et al: Case Report: A

- Case of Trimethoprim/Sulfamethoxazole-Triggered Hypotensive Shock: Cytokine Release Syndrome Related to Immune Checkpoint Inhibitors and Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome, *Front Oncol*, 2021; 11: 681997.
- 72) Fong CY, Hashim N, Gan CS, Chow TK, Tay CG: Sulthiame-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome, *Eur J Paediatr Neurol*, 2016; 20: 957-961.
- 73) Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al: Ten

cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone, *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 385-391.

- 74) Hashizume H, Ishikawa Y, Ajima S: Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids in Japan, *J Dermatol*, 2022; 49: 303-307.

CQ11. DIHS において IVIG 療法は有用か？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
弱く推奨する	ステロイド療法を施行しても改善傾向が認められない DIHS に、併用および追加療法として有効である可能性がある。IVIG 単独療法に関しては行わない。	C

解説

DIHS 治療の第一選択薬は高用量ステロイドである。しかし、重症感染症合併時にはその増悪の危険性から、ステロイド治療回避や、ステロイド用量の制限が必要なことがある。また、十分なステロイド治療によって病勢がコントロールできないときに、付加的な治療を考えざるを得ない。このような場合、DIHS に対する治療のオプションとして免疫グロブリン大量療法 (IVIG 療法) を考慮する場合がある。この場合本邦では、免疫グロブリンは 0.4 g/kg/日を 2 日以上 5 日までを行う。

免疫グロブリン製剤には、細胞障害性 T 細胞の細胞膜上に存在する T 細胞受容体などの蛋白に対する様々な抗体や、可溶性 CD4 または CD8 による HLA を介した免疫応答の阻害によって、免疫制御に関与するといわれている⁷⁵⁻⁷⁹⁾。これまで単独 IVIG 療法およびステロイド治療併用 IVIG 療法の報告例がある。限られた症例において単独 IVIG 療法の有効性が報告されているが⁸⁰⁻⁸²⁾、多くは副作用のために断念せざるをえず、ステロイド治療を付加しなければならなかったという 6 例の観察研究がある⁸³⁾。さらに、最近の報告では、他の共変量との交絡に関して評価されていないが、IVIG を施行したものに自己免疫疾患の発症が多く、自己免疫疾患発症の予測因子となる可能性が示唆されている⁸⁴⁾。また、逆説的であるが、IVIG 単独療法が誘因となり DIHS が発症したという 2 つの症例報告があることから、IVIG 単独療法を積極的に行うべきではない^{8,9)}。一方、DRESS を対象としたステロイド治療との併用において、殆どすべての症例が有効であった^{59,85,86)} ことから、ステロイド療法難治例において、IVIG 療法

の副作用を考慮しながら併用してもよい。しかし、本ガイドライン作成時点で本邦にて DIHS の治療目的では保険収載されていない。

文献

- 75) Blasczyk R, Westhoff U, Grosse-Wilde H: Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations, *Lancet*, 1993; 341: 789-790.
- 76) Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM: Toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 181-200.
- 77) Trépanier P, Chabot D, Bazin R: Intravenous immunoglobulin modulates the expansion and cytotoxicity of CD8+ T cells, *Immunology*, 2014; 141: 233-241.
- 78) Azimi M, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: Soluble molecules in intravenous immunoglobulin: benefits and limitations, *Expert Rev Clin Immunol*, 2016; 12: 99-101.
- 79) Hori A, Fujimura T, Murakami M, Park J, Kawamoto S: Intravenous immunoglobulin (IVIg) acts directly on conventional T cells to suppress T cell receptor signaling, *Biochem Biophys Res Commun*, 2020; 522: 792-798.
- 80) Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P: Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG), *J Drugs Dermatol*, 2005; 4: 510-513.
- 81) Santos RP, Ramilo O, Barton T: Nevirapine-associated rash with eosinophilia and systemic symptoms in a child with human immunodeficiency virus infection, *Pediatr Infect Dis J*, 2007; 26: 1053-1056.
- 82) Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H: High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome, *Acta Derm Venereol*, 2012; 92: 100-101.
- 83) Joly P, Janela B, Tetart F, et al: Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 543-544.
- 84) Mizukawa Y, Aoyama Y, Takahashi H, Takahashi R,

Shiohara T: Risk of progression to autoimmune disease in severe drug eruption: risk factors and the factor-guided stratification, *J Invest Dermatol*, 2022; 142: 960-968.e9.

- 85) Marcus N, Smuel K, Almog M, et al: Successful Intravenous Immunoglobulin Treatment in Pediatric Severe

DRESS Syndrome, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018; 6: 1238-1242.

- 86) Sim DW, Yu J, Koh YI: Efficacy of add-on therapy with intravenous immunoglobulin in steroid hyporesponsive DRESS syndrome, *Clin Transl Sci*, 2022; 15: 782-788.

CQ12. DIHS において上記以外のシクロスポリンなどの免疫抑制療法は有用か？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
弱く推奨する	ステロイド療法に代わる治療として、いくつかの免疫抑制剤を用いた治療はステロイド治療で効果のないときには、有用である可能性がある。	C

解説

DIHS に対するステロイド療法の代替療法として、シクロフォスファミド⁸⁷⁾、シクロスポリン⁸⁸⁻⁹⁵⁾、リツキシマブ⁹⁶⁾、TNF-α阻害薬^{97,98)}、抗IL-5抗体^{99,100)}、JAK阻害薬^{101,102)}など様々な治療法が試みられ、その有効性が議論されている。現在のところは、症例シリーズを含むシクロスポリンに関する評価の報告は比較的多いが⁸⁸⁻⁹⁵⁾、それ以外は、症例報告がほとんどであり、科学的評価は難しい。シクロスポリンの治療効果において、ステロイド治療と比較して、治療が短期間であることに加え、高い有効性を認める報告が多いが^{88-91,93,95)}、無効であるという報告もある⁹²⁾。小規模の症例観察研究が主体であることから、選択バイアスの混入があるかもしれない。また、新規治療に関しては出版バイアスの混入がありうることから、これらの治療の評価は、慎重に行う必要がある。

文献

- 87) Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F, et al: Cyclophosphamide therapy for corticoreistant drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a patient with severe kidney and eye involvement and Epstein-Barr virus reactivation, *Am J Kidney Dis*, 2010; 55: e11-e14.
- 88) Kirchof MG, Wong A, Dutz JP: Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome, *JAMA Dermatol*, 2016; 152: 1254-1257.
- 89) Zhang ZX, Yang BQ, Yang Q, Wu M, Wang GJ: Treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome with cyclosporine, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017; 83: 713-717.
- 90) Hashizume H, Kageyama R, Kaneko Y: Short course of cyclosporin A as a treatment option for drug-induced hypersensitivity syndrome: Case reports and review of the published work, *J Dermatol*, 2018; 45: e169-e170.
- 91) Kuschel SL, Reedy MS: Cyclosporine treatment of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a case report and brief review of

the literature, *Pract Dermatol*, 2018; 2018: 41-43.

- 92) Clark D, Alomari AK, Burton K, Rahnama-Moghadam S: A case of vancomycin-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with failure to respond to cyclosporine treatment, *Dermatol Online J*, 2020; 26: 13030.
- 93) Ton A, Kassab L, Patel A, Dawson N: Severe acute hepatitis in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome resolved following cyclosporine, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020; 8: 398-400.
- 94) Ingen-Housz-Oro S, Staumont-Sallé D, Palladini A, et al: Immunosuppressants as steroid-sparing agents for chronic DRESS: four cases, *Eur J Dermatol*, 2021; 31: 576-577.
- 95) Su HJ, Chen CB, Yeh TY, Chung WH: Successful treatment of corticosteroid-dependent drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms with cyclosporine, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021; 127: 674-681.
- 96) Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, Salkey KS: Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 315-318.
- 97) Leman RE, Chen L, Shi X, Rolimpendoei SP, Ling X, Su Y: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) successfully treated with tumor necrosis factor-α inhibitor, *JAAD Case Rep*, 2017; 3: 332-335.
- 98) Kim S, Joo EJ, Kim UJ, et al: Corticosteroid-induced drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms successfully treated with a tumor necrosis factor alpha inhibitor, *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020; 40: 418-421.
- 99) Thein OS, Sutton B, Thickett DR, Parekh D: Mepolizumab rescue therapy for acute pneumonitis secondary to DRESS, *BMJ Case Rep*, 2019; 12: e231355.
- 100) Truong K, Kelly S, Bayly A, Smith A: Successful mepolizumab treatment for DRESS-induced refractory eosinophilic myocarditis and concurrent thyroiditis, *BMJ Case Rep*, 2021; 14: e242240.
- 101) Damsky WE, Vesely MD, Lee AI, et al: Drug-induced hypersensitivity syndrome with myocardial involvement treated with tofacitinib, *JAAD Case Rep*, 2019; 5: 1018-1026.

102) Kim D, Kobayashi T, Voisin B, et al: Targeted therapy guided by single-cell transcriptomic analysis in drug-

induced hypersensitivity syndrome: a case report, Nat Med, 2020; 26: 236-243.

CQ13. DIHS 経過中に薬剤の変更および新規薬剤を追加することで多剤感作が生じるか

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
弱く推奨する	DIHS 経過中の薬剤の変更および新規薬剤の追加投与は、多剤感作を生じ得る。	C

解説

以前より DIHS 経過中に薬剤の変更および新規薬剤を追加することで多剤感作による投与後の薬疹発症の可能性が指摘されている¹⁰³⁾。従って、DIHS 経過中における薬剤の変更および新規薬剤の追加は最小限にとどめることが望ましい。DIHS 急性期には免疫抑制作用を有する制御性 T 細胞 (Treg) の割合が著明に増大するが、急性期を過ぎると退縮するとともに抑制機能も低下し、DIHS 経過中にみられる Treg の変動が多剤感作に関与する可能性が推察されている^{104, 105)}。DIHS 経過中に薬剤の変更および新規薬剤を必要に応じて投与せざるを得ない場合には慎重に経過観察し、症状や検査所見を注意深くフォローする必要がある。

文献

- 103) Shiohara T, Kano Y: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management, Expert Opin Drug Saf, 2017; 16: 139-147.
- 104) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T: Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome, J Immunol, 2009; 182: 8071-8079.
- 105) Ushigome Y, Mizukawa Y, Kimishima M, et al: Monocytes are involved in the balance between regulatory T cells and Th17 cells in severe drug eruptions, Clin Exp Allergy, 2018; 48: 1453-1463.

CQ14. 合併症としての CMV 再活性化は治療すべきか

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	DIHS 経過中は CMV 再活性化に十分注意を払い、再活性化を確認した場合には重篤な CMV 感染症を引き起こさない様に積極的な治療導入を考慮する。	C

解説

DIHS において、CMV 再活性化を認めた症例に対する治療を行うかについては諸説があるが、重篤な CMV 感染症を予防する目的での積極的な治療導入を考慮すべきである。

DIHS 発症 3~5 週前後に 20% 程度の症例でサイトメガロウイルス (CMV) の再活性化が生じ、一部の症例では再活性化のみでなく肺炎、消化管出血、腸炎、肝障害などの CMV 感染症を発症することが知られている。CMV 感染症は DIHS の予後に関与する重篤な合併症であり死亡例も報告されている。本邦で確立されている CMV 治療のガイドラインとして、造血細胞移植ガイドライン (第 5 版) がある。これによると、CMV 感染の診断には CMV 分離・同定、CMV 抗原陽性多形核白血球の検出 (CMV 抗原血症)、標準化定量 PCR による CMV DNA の検出、細胞・組織病理学的に CMV 感染細胞の証明の 4 つが挙げられている¹⁰⁶⁾。CMV 感染のモニタリングには CMV 抗原血症検査あるいは定量 PCR 法が薦められている。CMV 抗原血症

検査は、CMV 感染症の診断における感度および特異度が高く (>85%)、CMV 抗原陽性細胞数は病勢や治療経過と相関し宿主の免疫能と逆相関すること、CMV 感染症の発症に先行して陽性化すること、また定量性もあることから、CMV 感染のモニタリング、治療開始および治療終了の指標として有効とされている¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾。造血細胞移植ガイドラインでも、抗ウイルス剤 (ガンシクロビル) の全例への予防投与は CMV 感染症のリスクの低い患者には推奨されていないが、CMV 感染症の高リスク群への予防投与については検討する価値があると記載されている¹⁰⁶⁾。DIHS は薬剤アレルギーでありながら、抑制性の T 細胞の増加など免疫不全状態にあることを鑑みれば、造血細胞移植ガイドラインに準じた予防投与を含めた積極的な治療導入が望ましいと考えられる。DIHS における CMV 治療の有効性に関する単一施設からの報告でも、CMV 再活性化を認めた症例に対する抗ウイルス剤の適切な投与は、CMV 感染症の発症を抑制している⁵³⁾。なお、調べ得た範囲では、現段階では CMV 治療に用いる抗

ウイルス剤（ガンシクロビル，バルガンシクロビル）による DIHS の報告例はなく，同薬剤は DIHS を起こしにくい薬剤と考えられる。

造血細胞移植においては，予防的投与（先制治療）開始基準が明確に定められており，今後，DIHS においても同様の基準の制定が課題である。

文献

- 106) 竹中克斗，神田善伸，森 毅彦ほか：サイトメガロウイルス感染症，造血細胞移植ガイドライン，一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会，JSHCT monograph vol. 88, 2022.

- 107) Gondo H, Minematsu T, Harada M, et al: Cytomegalovirus (CMV) antigenaemia for rapid diagnosis and monitoring of CMV-associated disease after bone marrow transplantation, *Br J Haematol*, 1994; 86: 130-137.
- 108) Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD: Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation, *Blood*, 1992; 80: 1358-1364.
- 109) Takenaka K, Gondo H, Tanimoto K, et al: Increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection and CMV-associated disease after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors. The Fukuoka Bone Marrow Transplantation Group, *Bone Marrow Transplant*, 1997; 19: 241-248.

CQ15. DIHS の長期経過観察は有益か？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	DIHS では，長期経過観察を行うことは有益である。	C

解説

DIHS 発症後に自己免疫疾患が発症することが知られている。半年以上フォローアップした DIHS 145 例（経過観察期間中央値：4.9 年）を解析した結果では，DIHS 後に発症した自己免疫疾患として，自己免疫性甲状腺疾患 7 例（Graves 病 2 例，橋本病 3 例，無痛性甲状腺炎 2 例），劇症 1 型糖尿病 5 例，関節リウマチ 1 例，白斑 1 例，SLE1 例，脱毛症（1 例）が報告されている¹¹⁰⁾。特に劇症 1 型糖尿病の発症は DIHS 発症後 1～2 カ月後に集中していた。その他の自己免疫性疾患の発症については DIHS 発症後数カ月から 3 年程度と症例により発症時期は異なる。別の報告では，DIHS15 例中 6 例で自己免疫疾患あるいは炎症性疾患が発症し，その内訳は自己免疫性甲状腺疾患（3 例），白斑（2 例），脱毛症（1 例）であった¹¹¹⁾。一方，DIHS 発症後 3 年以上フォローアップできた DIHS 55 症例（経過観察期間中央値：7.5 年）を解析した結果では，9 例が自己免疫疾患を発症し，そのうち 5 例では自己免疫疾患の発症は DIHS 発症 4 年後以降であった（橋本病，自

己免疫性肝炎，SLE 各 1 例は 4 年後，関節リウマチ 2 例は 9 年以降に発症)⁸⁴⁾。

DIHS は急性期の症状は落ち着いたあとでも，約 2 割程度の症例で自己免疫疾患が発症することが知られていることから，後に発症する自己免疫疾患に適切に対応するためには，長期の経過観察は有用と考えられる。経過観察期間の効果的な設定には，より詳細な疫学調査が必要であるが，状況が許せば 3～5 年程度の経過観察が望ましい。

文献

- 110) Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al: Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR), *J Dermatol*, 2015; 42: 276-282.
- 111) Shiiya C, Ouchi T, Funakoshi T, Amagai M, Takahashi H: Autoimmune and inflammatory diseases occur in cases of drug-induced hypersensitivity syndrome but not in suspected cases, *J Dermatol*, 2021; 48: e45-e46.

CQ16. 自己抗体の測定は有用か？

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	DIHS では，回復後においても自己抗体を測定することは有用である。	C

解説

発症後 3 年以上フォローアップできた DIHS 55 症例を解析した結果では，発症時に自己抗体を有さなかった 43 例中，12 例が DIHS 発症後に自己抗体が出現し

た。そのうち，約 8 割は 3 年以内で検出されたと報告されている⁸⁴⁾。また，9 例が自己免疫疾患を発症し，そのうち 8 例において，自己抗体の出現が先行した⁸⁴⁾。検出された自己抗体の種類は，抗核抗体，抗甲状腺ペ

ルオキシダーゼ抗体, 抗DNA抗体と報告されている。別の報告では, DIHS15例中6例で自己免疫疾患あるいは炎症性疾患が発症したが, そのうち, 自己抗体(抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体あるいはサイログロブリン抗体)の出現は2例で発症より先行し, 3例では同時であった¹¹¹⁾。

自己抗体の検出は, のちの自己免疫疾患の発症より先行しやすく, 自己免疫疾患の発症を予測できる可能性があるため, DIHS発症後の自己抗体の測定は有用であり, 特に, 発症3年後程度までの測定は効果的と考えられ, 状況が許す範囲で推奨される。

CQ17. 臨床的に DIHS と SJS/TEN とが鑑別できない場合, どのように診断するのが適切か?

推奨度	推奨文	エビデンスレベル
強く推奨する	DIHS と SJS/TEN の overlap は存在する.	C

解説

DIHSの診断は症状や検査所見をもとになされる一方で, SJS/TENの診断は発疹の特徴に重点が置かれており, 互いは相反する関係にないため, 両方の診断基準を満たす症例は, 稀であるが実在し, 報告されている。

Overlapの例としては, SJS/TENとして発症し, 適切な加療を行っても, その後症状の再燃・遷延を繰り返す経過をたどるケースが挙げられる。この場合, 繰り返す皮膚症状は臨床的にも病理学的にもSJS/TENの特徴をとらない発疹であり, HHV-6の再活性化が認められるなど, 初発にSJS/TENの皮膚・粘膜症状があったことを除いては, DIHSの経過をたどる^{112, 113)}。

また, 別の例では, DIHSとして発症し, 経過中に再燃する皮膚症状がSJS/TENの臨床をとるケースも報告されている^{114, 115)}。この場合, 続発したSJS/TENが途中で投与された新たな薬剤により引き起こされた病態であった可能性は否定できない。

いずれのパターンであっても, DIHSとSJS/TENが経過中に合併するという認識を持つことは, 臨床上有益である。DIHSは初発症状に続発して生じる感染症をはじめ, 様々な問題に適切に, かつ長期的に対応することが求められるが, SJS/TENは急性期の重篤な

症状に適切に対応することが求められ, それぞれ対応が異なる。各診断基準は全く異なる特徴を有するDIHSとSJS/TENという二つの重症薬疹を的確に診断していく上で有用であり, それぞれの診断基準に当てはまる場合は, 各疾患の特徴を理解した上で, 適切な対応を取るのが良い。

文献

112) Kim JY, Sohn KH, Song WJ, Kang HR: A case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by ethambutol with early features resembling Stevens-Johnson syndrome, *Acta Derm Venereol*, 2013; 93: 753-754.

113) Teraki Y, Shibuya M, Izaki S: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations, *Clin Exp Dermatol*, 2010; 35: 723-728.

114) Har-Shai L, Savin Z, Canzoniero JV: Fulminating Course of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms exacerbated by a Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis overlap, *Isr Med Assoc J*, 2016; 18: 304-305.

115) Watanabe H, Koide R, Iijima M: Toxic epidermal necrolysis arising as a sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome, *Acta Derm Venereol*, 2012; 92: 214-215.