

症例報告

## メキシレチンによる薬剤性過敏症症候群の1例

獨協医科大学 皮膚科学

簗持 淳 五月女聡浩 濱 直人  
沖田 博 濱崎洋一郎 山崎 雙次

独立行政法人国立病院機構栃木病院 皮膚科

宮本由香里

**要旨** 73歳, 男性. 既往歴に高血圧症と不整脈がある. 2005年10月中旬よりメキシレチン, ニルバジピンの内服を開始し, 2ヶ月後に高熱と多形紅班型中毒疹が出現した. 顔面浮腫, 末梢血白血球数増多, 好酸球数増多, 肝機能障害を伴った. プレドニン45 mg/day内服で治療を開始し, その後症状の改善に伴いプレドニンを漸減, 19日後に投与を中止したところ, 皮疹の再燃を認めた. 薬剤貼付試験はメキシレチンのみで陽性であり, リンパ球刺激試験は陰性であった. 末梢血HHV-6 IgG抗体 (EIA) は入院時2倍, 4週間後に8倍であった. 以上からメキシレチンによる薬剤性過敏症症候群と診断した. 自験例を含めた1991年から2006年までのメキシレチンの薬剤性過敏症症候群47例を集計した結果, DIHS全体の報告と比較して多くの所見はほぼ同じ傾向であったがメキシレチンによるDIHSでは腎障害の頻度が明らかに高かった.

**Key Words** : 薬剤性過敏症症候群, メキシレチン, 薬剤貼布試験, HHV-6, 腎障害

### はじめに

薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) は, ある特定の薬剤摂取後遅発性に発症し, 発熱・肝機能障害・異型リンパ球の出現などを伴う重症型薬疹である. 原因薬剤を中止しても軽快しないことが多く, 著明な増悪をきたすことさえある. 薬剤性過敏症症候群において, ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) の再活性化がその病態に関与していることが明らかになってきた. 今回我々はメキシレチンによる薬剤性過敏症症候群の一例を経験した. 自験例を含めた1991年から2006年までのメキシレチンの薬剤性過敏症症候群49例を集計し, 若干の考察を加えて報告する.

症例 : 73歳, 男性

初診 : 2006年12月8日

主訴 : 全身の紅斑と発熱

既往歴 : 高血圧, 不整脈

現病歴 : 2005年10月中旬より不整脈の治療のためメキシレチンとニルバジピンの内服を開始した. 約2ヶ月後の12月2日より38度台の発熱と共に軽度そう痒を伴う紅斑がほぼ全身に出現した. 近医内科で経過観察されたが軽快せず, 皮疹は全身に拡大したため12月8日に当科を受診し入院となった.

現症 : [入院時] 体温38.2度. 顔面は浮腫性で口囲に落屑を伴う紅斑があり, ほぼ全身に融合傾向のあるコイン大までの鮮紅色の浸潤を触れる紅斑と小丘疹を認めた. 軽度痒みを伴っていた. 明らかな頸部リンパ節の腫脹はみられなかった.

[第20病日] 一旦消失していた皮疹がやや軽度ではあるが出現. 腹部にやや浮腫性の紅斑が多数認められた (Fig.1).

検査所見 : WBC 10,000/ $\mu$ l (Seg. 61.1%, Eos. 12.3%, Mon. 11.5%, Lym. 13.4%), RBC  $523 \times 10^4$ /mm<sup>3</sup>, Plt  $15.1 \times 10^4$ /mm<sup>3</sup>, GOT 43IU/l, GPT 106IU/l, LDH 340IU/l, BUN 39 mg/dl, Cr 1.7 mg/dl, CRP 1.92 mg/dl

ウイルス学的検査所見 : ペア血清で測定した末梢血HHV-6 IgG抗体価は入院時2倍, 入院4週間後8倍と上昇していた. なおHHV-6 DNAの検索はしていない.

平成19年11月26日受付, 平成19年12月10日受理

別刷請求先 : 簗持 淳

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880  
獨協医科大学 皮膚科学

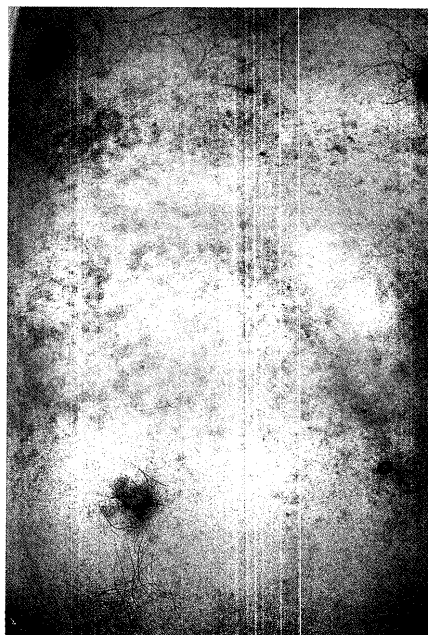


Fig. 1 再燃時の臨床像

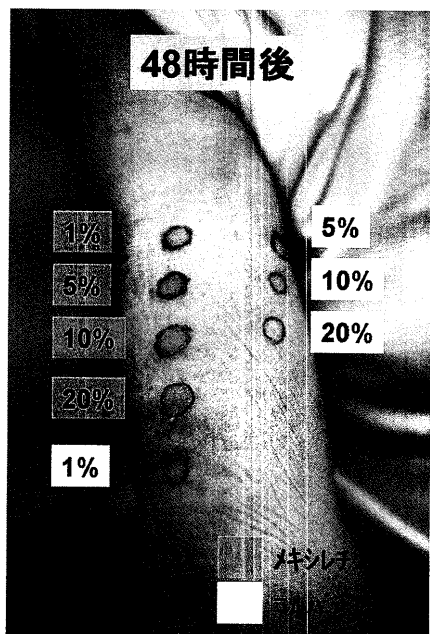


Fig. 2 貼付試験

薬剤検査：発症約2ヶ月後に施行した薬剤貼布試験はメキシレチンで陽性、ニルバジピンで陰性であった(Fig. 2)。発症6ヶ月後のDLSTはメキシレチンで陰性を示した。ニルバジピンについては未施行である。

病理組織学的所見：第20病日に出現した腹部の紅斑から皮膚生検した。真皮上層～中層に膠原線維間および血管周囲性にリンパ球を主とする炎症性細胞浸潤を認めた。また一部に表皮内へのリンパ球浸潤を認めた(Fig. 3)。

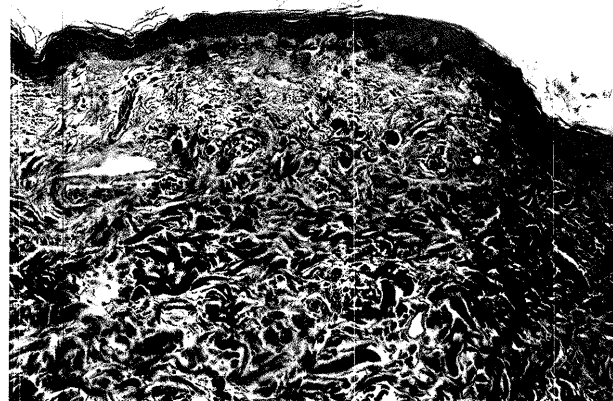


Fig. 3 組織像(再燃時)

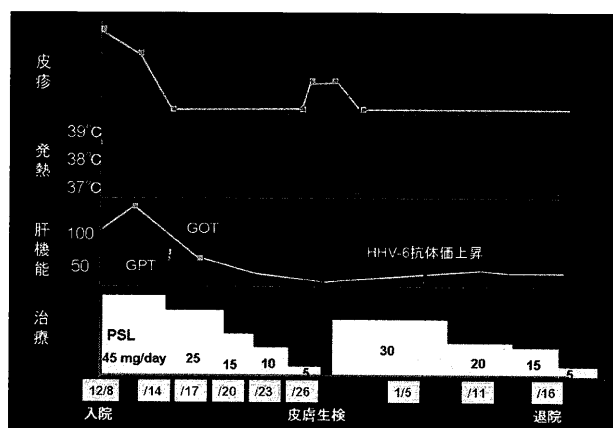


Fig. 4 治療および経過

治療および経過 (Fig.4)：即日入院し、メキシレチンとニルバジピンの内服を中止し、プレドニン (PSL) 45 mg/dayで内服加療を開始した。PSLによる効果は速やかで、第3病日には解熱し、CRPも陰転化、その後皮疹はほぼ消退し、肝酵素の値も低下したため、PSLを漸減し、第19病日に中止した。ところが、翌日に腹部にそう痒を伴う半米粒大～米粒大までの鮮紅色紅斑が出現したため (Fig. 1)、再びPSLの30 mg/day内服を開始した。その後PSLを漸減し5 mg/dayとするも皮疹の再燃はなく、経過良好である。なお入院時見られた腎機能障害は速やかに改善し、その後検査値は正常化した。

### 考案

薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) は、ある特定の薬剤摂取後遅発性に発症し、発熱、肝機能障害、白血球および好酸球増多、異型リンパ球の出現などを伴う重症型薬疹である。原因薬剤を中止しても速やかに軽快しないことが多く、またヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) の再活性化がその

**Table 1** 過去に報告されたメキシレチンによる薬剤性過敏症候群 (DIHS) の臨床所見の集計 (47例, 1991 ~ 2006年)

	1996 ~ 2006年に報告された 94例のDIHSの臨床所見*	メキシレチンによる DIHSの臨床所見
内服から発症までの期間	平均34.5日	平均37.2日
白血球増多	86.7%	71%
好酸球増多	69.7%	94%
異型リンパ球の出現	78.9%	64%
肝障害	96.8%	94%
腎障害	5%	24%
貼布試験陽性率	79.5%	100%
DLST**陽性率	56.9%	39%
死亡率	5%	2%

\*中村ら, 日皮会誌, 115(12):1779-1790, 2005

\*\* drug-lymphocyte stimulation test

病態に関与しているとされている。本症をきたしやすい薬剤として、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、DDS、サラゾスルファピリジン、メキシレチン、アロプリノールが知られている。

自験例ではメキシレチン内服開始後遅発性に全身の紅斑と38℃台の発熱が出現、薬剤中止後も皮疹の遷延化が見られた。肝機能障害を認め、さらにHHV-6の再活性化が認められた。また、同薬の貼布試験で陽性を呈した。経過中の血液検査値では2005年のDIHSの診断基準案<sup>1)</sup>の基準値である白血球数 $11,000/\text{mm}^3$ 以上には達しないものの自験例では $10,000/\text{mm}^3$ と白血球増多があり、好酸球値も基準値の $1,500/\text{mm}^3$ 以上には達しないが12.3% ( $1,230/\text{mm}^3$ )と好酸球増多が見られ、メキシレチンによる比較的典型的なDIHSと診断された。

我々は1991年~2006年の医学中央雑誌により検索したメキシレチンによるDIHS47例の臨床所見の集計を行った (Table 1)。メキシレチンによるDIHSでは内服開始後平均約37.2日で発症している。血液検査では白血球増多が71%、好酸球増多が94%、異型リンパ球出現が64%に見られた。臓器障害では肝機能障害が94%であり、腎機能障害は24%に認められた。又、薬剤貼布試験の陽性率は100%、DLST陽性率は39%であり、貼付試験が診断に非常に有用であると考えられた。死亡率は2% (1例)であった。死亡例は基礎疾患に心室性頻脈があり心筋炎を引き起こしたのが死因となったと報告されている<sup>2)</sup>。これらの集計を中村ら<sup>3)</sup>の1996年~2006年のDIHS全体の報告と比較すると多くの所見はほぼ同じ傾向であった。一方、腎機能障害は全体では5%であり、メ

キシレチンによるDIHSでは腎障害の頻度が明らかに高かった。著明な腎障害は自験例では認められなかったが、臓器障害はDIHS患者の予後に大きく関与する。メキシレチンによるDIHSの報告の中には、急性腎不全を伴い4回の透析を要した症例<sup>4)</sup>などもあり、注意深く経過を見ていく必要がある。

**謝 辞** 本症例を診察し、論文作成にご協力頂いた独立行政法人国立病院機構栃木病院皮膚科の蘇原しのぶ先生、獨協医科大学皮膚科学の吉田隆洋先生に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) 橋本公二：厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル薬剤性過敏症候群 (DIHS), 2006.
- 2) Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A et al.: Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J. Dermatol*, **32**(4): 278-281, 2005.
- 3) 中村和子, 相原道子, 三谷直子ほか: 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, **115**(12): 1779-1790, 2005.
- 4) 橋本任, 加藤直樹, 飯塚一: 急性腎不全を生じて人工透析を要した塩酸メキシレチンによる drug-induced hypersensitivity syndrome (薬剤性過敏症候群) の1例, 日皮会誌, **115**(6): 913, 2005.

## A Case of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome by Mexiletine Hydrochloride

Atsushi Hatamochi<sup>1</sup>, Akihiro Sotome<sup>1</sup>, Naoto Hama<sup>1</sup>, Hiroshi Okita<sup>1</sup>,  
Yoichiro Hamasaki<sup>1</sup>, Soji Yamazaki<sup>1</sup>, Yukari Miyamoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Dermatology, Dokkyo Medical University School of Medicine (Director : Prof S Yamazaki)*

<sup>2</sup>*Department of Dermatology, National Hospital Organization, Tochigi National Hospital*

A 76-year-old man had been administered mexiletine hydrochloride for arrhythmia for 8 weeks, when he developed a skin eruption on his face and whole of the body. A fever of 39°C continued, and nail-sized erythematous plaques developed on his whole body. Laboratory studies showed a leukocytosis, an eosinophilia and a liver dysfunction. Patch testing against mexiletine hydrochloride showed positive results, though DLST showed negative re-

sults. Serological test for HHV-6, performed on the admission and 4 weeks after the admission, revealed an increase in the antibody titer with values from 2 to 8. A diagnosis of drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine hydrochloride was made.

The patient was treated with oral application of prednisolone.