

Case 26 – 2018

A 48-Year-Old Man with Fever, Chills, Myalgias, and Rash
(N Engl J Med 2018;379:775-85.)

(1) 好酸球増多から考える DDx 絞り込み

好酸球は基本的に組織に存在する細胞である。末梢血の好酸球増加の程度よりも、あくまで大切なのは好酸球の増加から何らかの疾患の存在を想起することであり、代表的な DDx としては悪性腫瘍、寄生虫、

感染症、アレルギー疾患、副腎不全そしてリウマチ性疾患が挙げられる。

大きく分類すると polyclonal か monoclonal かどちらの増殖パターンに属するかを考え、悪性腫瘍を除外しにかかるのが現実的なアプローチとなる。

… 悪性腫瘍

骨髄球系/リンパ球系/固形腫瘍が好酸球増多の原因となる場合がある。骨髄腫瘍では造血系幹細胞における変異による monoclonal な増殖が直接の原因となる一方、リンパ球系腫瘍や固形腫瘍では腫瘍自体に対する反応に伴う 2 次性の好酸球増多となることが多い。A プリントでは省略したものの、入院後 3 日目から悪性腫瘍の

ための Work-up が行われており、SPEP は軽度の高γグロブリン血症を呈していた一方で、IgG λ chain の M 成分は 0.07g/dl と上昇を認めず、free chain の κ/λ も正常で MM を始めとする骨髄腫は考えにくかった。18FDG-PET 施行も全身のリンパ節と脾臓に集積を求めた以外、特に固形腫瘍が疑われる所見はなかった。リンパ系腫瘍を疑い、末梢血 FCM 施行も異常はなく、腫大した鼠径部リンパ節の生検 (Fig. 3) を行うも特に悪性腫瘍を疑う所見は見られなかった。

Eosinophil-associated diseases and disorders

Allergic diseases	Diseases with specific organ involvement
Atopic and related diseases	Skin and subcutaneous diseases
Medication-related eosinophilias	Pulmonary diseases
Infectious diseases	Gastrointestinal diseases
Parasitic infections, mostly with helminths	Neurologic diseases
Specific fungal infections	Rheumatologic diseases
Other infections (infrequent)	Cardiac diseases
Hematologic and neoplastic disorders	Renal diseases
Hypereosinophilic syndromes	Immunologic reactions
Leukemia	Specific immune deficiency diseases
Lymphomas	Transplant rejection
Tumor-associated	Endocrine
Mastocytosis	Hypoadrenalism

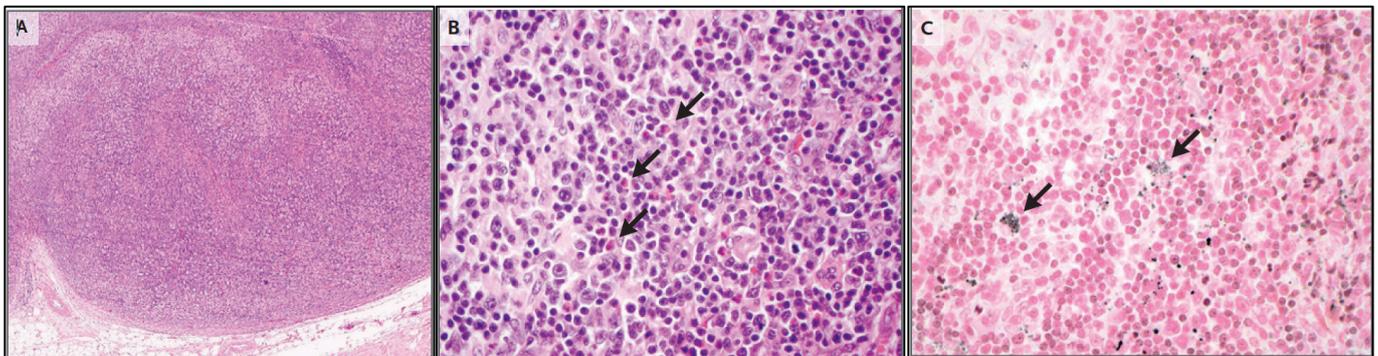


Fig. 3. A right inguinal lymph node was enlarged (3.5 cm by 2.0 cm by 0.5 cm), with a tannish-white, fleshy gross appearance. Hematoxylin and eosin staining (Panel A) shows areas of marked paracortical expansion containing abundant interdigitating Langerhans' cells and showing preservation of sinus patency. At higher magnification, there is an abundance of small, mature-appearing lymphocytes and a notable scattering of eosinophils. In the areas of paracortical expansion, there are histiocytes containing pigmented material (Panel B); on Fontana–Masson staining, the material is confirmed as melanin (Panel C). Results of immunohistochemical staining for B-cell and T-cell markers were normal. The overall interpretation of these findings is florid paracortical hyperplasia with dermatopathic features.

… Addison 病

Addison 病は疲労感、体重減少そして腹痛に特徴付けられ、Adrenal crisis を起こすと低血圧や発熱を来す重篤な疾患であるものの、好酸球増多は軽度である (<1000/mm³) ことが多い。Problem list に挙げた全体の疾患像には当てはまらない。

・寄生虫感染症

寄生虫感染症は好酸球増多をもたらすことが多く、これは寄生虫が組織内に侵入することによる。本患者は New England で生まれ、その後 New England 地域外に出たことがほとんどないということで、考えられる寄生虫としては *Trichinella spiralis* による Trichinellosis か *Toxocara canis* や *Toxocara cati* による Toxocariasis が挙げられる。Trichinellosis は火の通ってないような既感染の豚肉を摂取したり、野生の動物肉をそのまま食べたりすることによって起こる感染症であり、発熱や筋肉痛、顔面の浮腫、紅斑が特徴的であり、好酸球増多や CK 上昇を来す。筋肉痛（障害）が全面に出てくる疾患であるが、そのような特徴が本患者では見当たらないため否定的。Toxocariasis は *Toxocara canis* や *Toxocara cati* の Cyst に汚染された犬や猫の糞を吸収してしまった場合に起こる。症状としては発熱、腹痛、肝腫大、蕁麻疹、呼吸器や目の症状が特徴的であり好酸球増多を来すが、本患者の Problem を全て説明するには弱い。

・アレルギー

好酸球増多を見た時に忘れてはならないのがアレルギー症状との関連であり、薬物誘発性好酸球増多は好酸球増多の最も多い原因でもある。症状は無症状のものから臓器障害を来すものまで多岐に渡り、臓器障害を来すようなものうち代表的な疾患概念が DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms) である。

DRESS syndrome は新薬を開始してから 2-8 週間経って発症に至り、多くの種類の薬剤 (PPI や Statin 等も含む) が原因となることが指摘されている。European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) が Scoring system を提唱しており、DRESS syndrome である可能性を簡便に見積もることができる。詳細は以下の Table 2 を参照。

Criterion を見ると本患者がピッタリと当てはまるものがわかるものの、被疑薬がはっきりしないのが問題である。A プrintの薬剤歴に記載した薬剤は、長期的に服用していたとのことであったので、疑うべきは "頰椎と腰の慢性的な痛みに対して 5 週間程前から服用していたという市販の痛み止め" ということになる。はっきりとした病歴ではないため、ここで病歴を再度考え直す必要がある (と筆者は主張する)。

蛇足であるが DRESS syndrome は所謂 DIHS (Drug-induced hypersensitivity syndrome) の上位語とされているため、基本的に同じものと認識して使用してよい。

・他の感染はなかったか？

最初に好酸球増多の原因に感染症を紹介したが、病歴の "発熱、紅斑、リンパ節腫脹、肝脾腫、非典型的リンパ球増加" に着目すると咽頭炎が無かったものの、Mononucleosis-like syndrome に実に類似している。Mononucleosis-like synd の Ddx としては EBV, CMV, HHV-6, HIV, Toxoplasma, Adenovirus が挙げられる。特に後者の 3 つは特に急性期に Mononucleosis に類似した症状を呈することがある。ここで、議論を円滑にするために A プrintでは示さなかった、感染症 (一部膠原病も) を疑って施行した Work-up の結果を記載する。

Criterion	This Patient	Score
Temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No (maximum temperature, 38.4°C)	-1
Enlarged lymph nodes (≥ 1 cm in diameter at ≥ 2 sites)	Yes	1
Atypical lymphocytes	Yes	1
Eosinophilia	Yes	2
Absolute eosinophil count of 700-1499	Yes	
Absolute eosinophil count of ≥ 1500	Yes	
Rash covering $>50\%$ of body surface area	Yes	1
Rash suggestive of DRESS syndrome (≥ 2 of the following: facial edema, purpura, infiltration, and desquamation)	Yes	1
Skin-biopsy specimen with evidence of DRESS syndrome	No	0
Organ involvement	Yes	1
1 Organ	Yes (liver)	
≥ 2 Organs	No	
Disease duration of ≥ 15 days	Yes	0
Evaluation for other causes (≥ 3 tests performed and negative)	Yes	1
Antinuclear antibody	Negative	
Blood cultures	Negative	
Hepatitis A, B, or C virus	Negative	
Chlamydia	Not performed	
Mycoplasma	Not performed	
Total score		7

* On the European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) scoring system, a score of less than 2 indicates no DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome, 2 or 3 possible DRESS syndrome, 4 or 5 probable DRESS syndrome, and 6 or more definite DRESS syndrome.

【MGH 来院 2 週間前】 (以下全て Negative)

Nasopharyngeal swab for influenza A and B viruses, a rapid test of a throat swab for streptococcal antigen,

Blood tests for babesia DNA, ehrlichia DNA, HAV Ab, HBsAb, HBsAg, HCV Ab, HIVp24 Ag&Ab, Lyme disease IgM Ab

【MGH 来院後】

C3/C4 nl, Cryoprotein(-), Heterophile Ab weakly(+), EBV IgM to capsid Ag(-), EBV IgG to capsid Ag(+), EBV IgM to nuclear Ag(+)

CMV antigenemia(-), Antitreponemal Ab(-), HIV-1Ab(-), HIV-2Ab(-), HIV-1 p24 Ag(-), HIV-1 PCR(-)

HAV total Ab(-), HAV IgM Ab(-), HBsAg(-), HBsAb(-), HBcAb(-), HCV Ab(-), Tryptase(-), ANA positive at 1:40 and 1:160 speckled

前述の結果と共に考えると、HIV は検査結果から否定的、Toxoplasmosis は発熱とリンパ節腫脹が特徴的で症状が一部合致するが、猫との接触や未調理の肉類の摂取がなく考えにくい。Adenovirus 感染では呼吸器症状や目の症状が典型的であるも、これらが見られない本患者には積極的に考えにくい。EBV や CMV 感染は本症例の症状に合致し、Sick contact の病歴からも妥当であるも、抗体抗原検査の結果からは否定的であり、Heterophile Ab weakly(+)が気になるが、広義の Herpes virus の範疇では EBV に限らず交差反応を起こし得る (特異度が低い?) ことが知られているために、残るは HHV-6 感染の可能性を探ることとなる。

(2) HHV-6 感染と DRESS syndrome

∴ HHV-6 感染症とは

99%の発症報告が 0-1 歳児という、成人で発症するのは稀な感染症である"突発性発疹"のことである。Sick contact の病歴とも合致する上に、典型的な Mononucleosis-like symptoms を来すこと、交差反応を起こし Heterophile Ab test を偽陽性にするという点で本患者において否定する材料がないのが事実であった。

∴ HHV-6 感染症と DRESS syndrome との関連

HHV-6 感染が DRESS syndrome の引き金となるかどうかについては、はっきりと判っていない。ただ HHV-6 感染と DRESS synd に相関があることは幾つかの文献で指摘されており、仮説としてはウイルスの複製増殖が薬剤に特異的な CD4+ helper T cells や Cytotoxic CD8+ T cells を活性化させるのではないかとされている。まだ議論を呼んでいる段階ではあるものの、相関の指摘が相次いでいることから、本症例について一元的な説明を与えるという意味も含め、理論上可能性は大きい。

本文中の Dr. Tsiaras (Dermatologist) の話では HHV-6 の新規感染か既存感染の再活性化が起こっていた背景で、何らかの新規薬剤が DRESS synd を引き起こしたことが考えられるため、その後 HHV-6 DNA 量と HHV-6 IgM & IgG Ab の力価の測定が行われることとなった。ここで臨床診断が下された。

【Clinical Diagnosis】 DRESS syndrome

【Dr. Sarah E. Turbett's (Hospitalist's) Diagnosis】 HHV-6 感染に誘発された DRESS syndrome

(3) HHV-6 感染と確定診断、DRESS syndrome に対する治療

Dr. Tsiaras (Dermatologist) のアドバイスのもと HHV-6 の検査を行うこととなった。入院 2 日後 (発症からは 3 週間後) に末梢血 Realtime PCR assay が行われ、Viral load は 112836 copies/ml (reference range, <500) と大幅な上昇が見られた。その後 2 週間後には 500 copies/ml と減少した。全人口の 1%ほどの人で起こしていることが報告されている HHV-6 の chromosomally integration の存在のため、現感染を確認するために Viral load を利用するのは厳密には好ましくない (ただこの Viral load の減少は chromosomally

integration のを起こしていないことを確認する上では "有用"である)。そのため通常用いられている診断方法は血漿の HHV-6 IgM と IgG の力価を利用するというものである。今回の症例では IgM の力価が 320 倍以上 (reference range, <1:20) かつ IgG の力価が 10240 倍以上 (reference range, <1:10) であり、初回感染か再活性化か区別はつかないものの、現感染があったことは確認できる結果となり、HHV-6 感染に誘発された DRESS syndrome ということで一応診断がついた。

一般的に DRESS syndrome の診断がついた場合は即座の原因薬剤同定と中止が必要となり、よく知られている原因薬剤には抗菌薬 (Sulfonamides) や抗けいれん薬、抗ウイルス薬、解熱鎮痛剤がある。複数の薬剤が原因となっている症例もあり、その場合は原因薬剤の特定に難渋することもあるものの、本患者の場合、新規薬剤の使用という観点からでは、"頸椎と腰の慢性的な痛みに対して 5 週間程前から服用していたという市販の痛み止め"以外に思い当たる原因が存在しなかった。Patch test という形で確定診断に至る場合もあるが、今回は患者が服用した薬の手がかりすら思い出せなかったこともあり、予防観点からも重要である Patch test 施行は出来なかった。

DRESS syndrome の治療としては原因薬剤の服用中止に加えて、対症療法が行われる。ただ原因薬剤の中止後 15 日から数ヶ月は症状が継続することがあるため、しっかり症状が無くなるまでフォローをし続けることが必要である。

DRESS syndrome の治療に対するエビデンスは少なく、全身に対する治療は (Case series と専門家の意見というエビデンスレベルにて) Glucocorticoid 1.0 mg/kg/day の投与が第一選択とされ、3-6 ヶ月で徐々に投与量を減量する。ただ症状が軽度であれば局所の Glucocorticoid でも (症状軽減という意味では) 効果的であるとされる。代替治療として IVIG や Cyclosporine, Cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil, Rituximab が使われる症例もあるが、効果にはバラツキがあるとされている。

HHV-6 自体への抗ウイルス治療が効果的であるという提案もなされているが、エビデンスに欠けるのが現状である。

(4) 本症例のその後の経過

さて、本症例における経過であるが、MGH に入院後、皮膚症状は徐々に消退していった。Hydrated petrolatum (所謂ワセリン) により乾燥落屑を防ぐと共に、ちょうどリンパ節腫脹の Work-up が継続中であったことあり、Glucocorticoid は開始されなかった。結局 Glucocorticoid を使用することなく、退院時には好酸球数も正常に戻り、肝酵素上昇も改善した。退院 1 週間後 Hepatology の医師によってフォローされ、その際眼瞼浮腫は継続していたものの、リンパ節腫脹と皮膚落屑は落ち着いていた。顔面浮腫治療のために 20mg/day の Prednisone を 4 日間投与された。退院 6 週間後には肌の乾燥が気になったものの、紅斑は消えていた。リンパ節腫脹も更に改善し、顔面浮腫も良くなり、Labs も正常値に戻った。その後めでたく患者は仕事へ復帰した。

余談であるが、最後まで被疑薬が特定できなかった一方で、よくよく話を聞くと患者は複数の OTC の薬剤の服用をしていたようだった。最終的には OTC の NSAIDs が被疑薬として考えられているものの、今まで Aspirin を服用した経験があったことも鑑みるに (服薬歴に Aspirin と記載されていたものの結局何に対して投薬がなされていたかは不明)、NSAIDs 全般に対してというよりも特定の OTC の NSAIDs が DRESS syndrome の原因であったと考えるのが、妥当であると結論づけられた。

[Final Diagnosis] HHV-6 感染もしくは再活性化に関連して発症した、DRESS syndrome

(5) 参考文献

*基本的に元 Case 内容を訳しただけなので、Eosinophilia や HHV-6 感染、DRESS syndrome について詳細を知りたい方は元文献の Reference をご覧ください。全体を通して以下の 2 つの UpToDate 文献を参照しました(2018/09/11 閲覧)。

[1] Jean-Claude Roujeau, MD. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). UpToDate.

[2] Peter F Weller, MD, MACP et al. Approach to the patient with unexplained eosinophilia. UpToDate.