

3. 薬剤性過敏症症候群と HHV-6 の再活性化について

藤山 幹子, 橋本 公二

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学

薬剤性過敏症症候群は、発熱と多臓器障害を伴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 の再活性化を伴うことにある。HHV-6 の再活性化は、血液、血清中の HHV-6 DNA の検出と著明な IgG 抗体価の上昇で確認される。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。

はじめに

薬疹は主に薬剤アレルギーにより生じ、さまざまな型の発疹を示す。原因薬剤を中止することで軽快することが多いが、原因薬剤の中止のみでは軽快せず適切な治療を行わなければ致命的経過をたどることもある重症型の薬疹がある。

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) は、そのような重症の薬剤アレルギーの一つである。原因薬剤は、抗けいれん薬が最も多く、けいれんやてんかんに対して処方されるフェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ゾニサミドがその原因となる。フェニトイン、カルバマゼピンなどにより生じる重症の薬剤アレルギーは、薬剤が使用されるようになった 1950 年ころから報告されていた¹⁻³⁾。そのひとつは、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症といわれる、高熱と皮膚の熱傷様の剥離を主要症状とする薬剤アレルギーであり、もうひとつは、初期には皮膚症状は通常のありふれた薬疹のようでありながら全身に拡大して、発熱と種々の臓器障害を伴い重篤となる薬剤アレルギーであった⁴⁾。

後者の薬剤アレルギーは、個々の症例で症状に幅がある

ものの、基本的には皮疹が必発で、発熱、肝障害、血液障害、リンパ節腫脹を種々の程度で伴う^{4,5)}。血液障害は、白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現が特徴とされる。重篤な肝障害のために致命的な経過をたどることがあり、それも重症型といわれるゆえんであるが、さらには経過が特徴的である。通常の薬疹と異なり、このタイプの薬疹では、原因薬剤を中止後も症状が増悪する。その後ピークを超えて軽快傾向を示し始めると、再び症状が悪化し(再燃)、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薬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、注意して経過を見るとその頻度は高い。

抗けいれん薬によるこれらの薬疹は、1990 年代より anticonvulsant hypersensitivity syndrome といわれてきた^{6,7)}。また、興味深いことに同様の薬剤アレルギーは、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、ミノサイクリンでも認められ(表 1)、それぞれ、allopurinol hypersensitivity⁸⁾、サラゾスルファピリジンによる伝染性単核球症様薬疹^{9,10)}などの病名で報告されていた。原因薬剤を問わず臨床経過が共通するため、フランスの薬疹を専門とするグループより、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)¹¹⁾ という新しい病名が提唱されたが、あまりに症状の重症度に幅があるため、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症のような独立した一つの疾患概念とすることには疑問をとる向きもあった。

連絡先

〒791-0295

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学

TEL: 089-960-5350

FAX: 089-960-5352

E-mail: tohm@m.ehime-u.ac.jp

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		てんかん、けいれん
カルバマゼピン	テグレトールなど	上記に加え、躁病、統合失調症、三叉神経痛
フェニトイン	アレビアチンなど	
フェノバルビタール	フェノバルなど	
ゾニサミド	エクセグラン	
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	サラゾピリン、アザルフィジン EN など	潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ
ジアフェニルスルフォン	レクチゾール	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

薬剤性過敏症候群の概念の確立

薬剤性過敏症候群がひとつの疾患概念として確立されたのは、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化を伴うことが明らかになったことによる。DRESS が提唱されたのと同じ頃、我々および杏林大学皮膚科の塩原らのグループは、それぞれサラゾスルファピリジン、アロプリノールによる前述の薬剤アレルギーの患者において、HHV-6 が関与していることを見いだした^{12, 13)}。われわれの経験した症例では、発症後13日目の血液からHHV-6 が分離され、その後抗HHV-6 IgG 抗体価が上昇した。

これをきっかけとし、我々は、HHV-6 とこれらの薬剤アレルギーとの関係について検討を行った¹⁴⁾。従来 hypersensitivity syndrome と呼ばれてきた薬剤アレルギーに明確な診断基準はなく、発熱、皮疹、臓器障害があれば診断されていた。そこで、皮疹の他に発熱あるいは少なくとも一つの臓器障害を伴っている薬剤アレルギーの症例の血清を集め、HHV-6 IgG 抗体価の測定を行った。原因薬剤は、薬剤性過敏症候群の原因薬剤に限った。その結果、これの薬剤アレルギーの中には、発症後数週遅れて顕著なHHV-6 IgG 抗体価の上昇を来す一群があることが明らかとなった(図1)。抗体価は、発症後10日から30日の間に上昇しており、発症時の再活性化ではなく、発症後しばらくしてからの再活性化と考えられた。またHHV-6 の抗体価の上昇を認めた群では、抗体価の上昇を伴わなかった群と比較して、発熱の期間が長く、白血球増多や異型リンパ球の出現といった血液障害が顕著であり、肝障害を伴うのみならず、症状の再燃を認め、経過が遷延する傾向にあった。次に、血清中のHHV-6 DNA の検討を行ったところ、HHV-6 IgG 抗体価の上昇した62例中の18例で血清中にHHV-6 DNA が検出され、この全ての症例でHHV-6 DNA の検出と同じとき

に発熱と肝障害の再燃がみられることがわかった(表2)。以上の結果から、これまで説明のつかなかった症状の「再燃」がHHV-6 の再活性化により生じていることが明らかとなった。こうして、薬剤アレルギーとウイルス感染の複合した病態が存在することが認識されるようになった。

2000年ころより、主に皮膚科領域で、HHV-6 の再活性化を伴うhypersensitivity syndrome の症例が多数報告され、重症薬疹の一型として広く認められるようになったことから、厚生労働省の重症薬疹の研究班により、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drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) と呼称することが提案され、診断基準が作成された(表3)¹⁵⁾。

薬剤性過敏症候群の典型的経過

薬剤性過敏症候群では、原因薬剤を2週から6週間内服した後に発症する(図2)。臨床によく経験する抗生物質による薬疹が、投与開始後5日から14日目までに出現することと比較すると、この内服期間の長さは特異である。

症状の始まりは、発熱あるいは発疹である。同時のものもあるが、どちらかが先行することも多い。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、次第にくっつきあっ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。

血液検査を行うと、肝機能障害が認められる。ただし、アロプリノールが原因の場合には、肝機能障害を欠き、腎障害のみを認めることがある。

皮疹、血液障害や肝障害は、発症後1週から2週目ころにかけて時期は異なるがそれぞれピークを迎え、その後

表 2 血清中 HHV-6 DNA の検出とそのときに認められた臨床症までの再燃

No.	Age/ sex	Causative drug	Days after onset	HHV-6 DNA Copy number (copies/ml)	HHV-6 IgG titer	Flaring of symptoms
1	44/M	Carbamazepine	12	0	80	
			13	3300	80	
			16	240000	80	Fever (day 16-18)
			17	160000	80	
			18	4300	320	Hepatitis (day 18, ALT 404)
19	0	10240				
2	22/M	Phenobarbital Zonisamide	15	0	20	
			22	310000	20	Hepatitis (day 24, ALT 1200)
			29	0	5120	
3	66/M	Mexiletin	20	0	<20	
			24	1200	<20	Hepatitis (day 27, ALT 505)
			27	73000	20	
			32	0	640	
4	72/M	phenytoin	12	6700	40	
			14	2800	40	Fever (day 14-17)
			15	57000	80	
			18	0	10240	
5	55/F	Carbamazepine	12	60000	20	
			14	51000	80	Hepatitis (day 15, ALT 519)
			18	0	640	
6	88/F	Carbamazepine	14	16000	80	Fever (day 13-18)
			16	40000	80	
			20	270	10240	
			23	0	10240	
7	59/F	Carbamazepine	13	0	40	
			15	1100	40	Fever (day 15-19), skin rash
			16	14000	40	
			20	980	1280	Hepatitis (day 20, ALT 210)
23	0	1280				
8	45/M	Allopurinol	9	0	80	
			11	5100	80	
			12	12000	80	Hepatitis (day 12, ALT 365)
			17	0	10240	
9	47/F	Phenytoin	23	0	40	
			24	3400	40	
			25	7800	40	
			26	1000	40	
28	0	640	Hepatitis (day 28, ALT 97)			
10	55/M	Phenytoin	13	0	80	
			19	6600	80	Fever (day 18-21)
			23	0	1280	Hepatitis (day 22, ALT 280), skin rash
11	28/M	Salazosulfapyridine	4	0	160	
			11	6200	160	Hepatitis (day 13, ALT 250)
			21	0	1280	
12	52/F	Allopurinol	19	0	20	
			25	6000	20	Fever (day 22-27)
			32	0	2560	
13	49/F	Carbamazepine	14	6000	20	Fever (day 14)
			28	0	1280	
14	39/F	Allopurinol	22	0	<20	
			24	200	40	
			27	2900	40	Fever (day 25)
			34	0	1280	Hepatitis (day 31, ALT 666)
15	40/F	Mexiletin	11	0	80	
			14	750	80	Fever (day 14-16)
			19	0	1280	Hepatitis (day 17, ALT 143)
16	30/M	Carbamazepine	17	0	<20	
			21	310	20	
			24	0	1280	Hepatitis (day 26, ALT 729)
17	78/M	Allopurinol	9	0	160	
			13	300	160	Fever (day 11-14),
			18	0	1280	Hepatitis (day 16, ALT 850)
18	51/F	Carbamazepine	11	0	160	
			23	120	5120	Hepatitis (day 23, ALT 200)
			26	0	20480	

(文献 14 より引用)

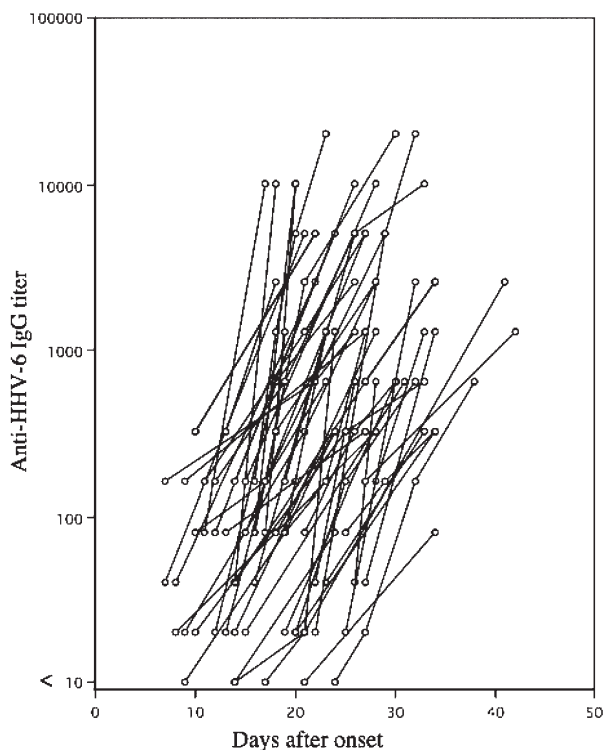


図1 HHV-6 IgG 抗体価の上昇

38例の薬疹患者でHHV-6 IgG抗体価の4倍以上の上昇を認めた。図は、抗体価の変動した部分のみを表している。抗体価の上昇は、発症後10日目以降に始まり、30日目までに上昇した。(文献14より引用)

表3 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($11000/\text{mm}^3$ 以上)
 - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
 - c. 好酸球増多($1500/\text{mm}^3$ 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

典型DIHS：1~7全て

非典型DIHS：1~5全て、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。

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、再活性化したウイルスの量と、おそらくは個々の免疫反応の違いにより、程度は様々である。HHV-6のウイルス血症が数日で終息すると同時に、発熱や肝障害の再燃も数日で軽快することが多い。

HHV-6の再活性化による臨床症状の再燃のあとは、比較的速やかに軽快する症例が多いようである。しかし、引き続いてサイトメガロウイルスの再活性化等が関与すると思われる発熱や皮疹の再燃を認めることもある。これが、薬剤性過敏症候群の典型的経過である。

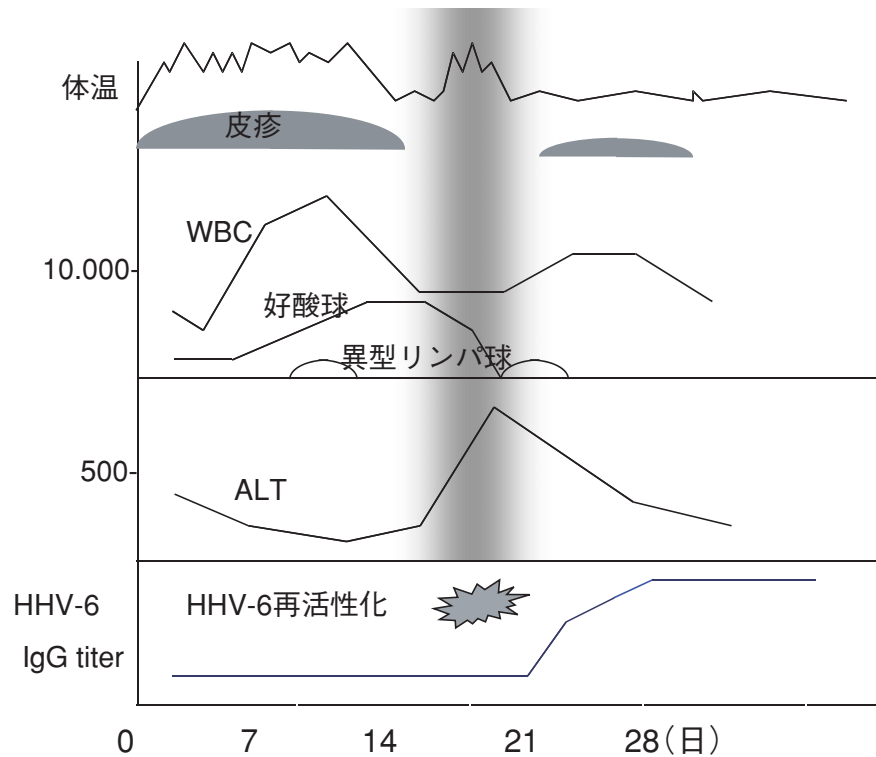


図2 薬剤性過敏症症候群の典型的経過

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増多、好酸球増多、異型リンパ球が認められるようになる。肝障害も伴う。症状がピークを越えて軽快傾向となるころに、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。

薬剤性過敏症症候群における HHV-6再活性化の関与した病態

薬剤性過敏症症候群でHHV-6の再活性化の認められる期間は比較的短く、血清中にHHV-6 DNAが検出されるのは通常数日である。そのときに、発熱や肝障害の再燃を生じるのは、前述のとおりである。HHV-6 IgG抗体価の上昇とともに、急速に血清中のHHV-6 DNAは消失し、十分にウイルス排除の免疫が働いていると考えられる。HHV-6の再活性化において認められる肝障害の再燃も、この免疫学的機序に基づく可能性がある。ウイルスの増殖が少ないときには、抗体価の上昇は認められるが、適切な時期の血清を検査してもHHV-6 DNAが検出されず、症状の再燃はほとんど認められない。

HHV-6の再活性化によって生じる発熱と肝障害の再燃は、特別な治療を要せずに軽快するが、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。主に二つが知られており、中枢神経障害と劇症1型糖尿病である。中枢神経障害、特に脳炎では、初発症状は、けいれん、意識障害見当識障害、短期記憶障害とされ、髄液中にHHV-

6DNAが証明されることにより診断される。HHV-6により移植後に生じる脳炎と比較すると発症頻度は高くはないと思われるが、死亡例も報告されている。MRIでは、海馬、側頭葉、辺縁系の異常所見を認める^{16,17)}。しかし、HHV-6のウイルス血症と同時ではなく遅れて中枢神経障害を生じた症例もあり¹⁸⁾、この障害がウイルスの増殖に基づくものか、免疫学的機序に基づくものか、今後検討が必要である。

また、劇症1型糖尿病の報告は、年々増加の傾向にある¹⁹⁻²¹⁾。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、突然の高血糖を来す病態である。ウイルス感染に関連して発症する一群が存在することが知られており、このような症例では、抗glutamic acid decarboxylase (GAD)抗体や抗インスリン自己抗体(IAA)などの自己抗体が検出されない²²⁾。最近、狩野が薬剤性過敏症症候群に合併して1型糖尿病を発症した13症例の報告を解析しているが²³⁾、自己抗体を認めたのは2例のみであった。13例のすべてがHHV-6の再活性化に一致して発症しているわけではないが、HHV-6の再活性化と同時に発症が認められる症例があることも確かであり、今後さらなる検討が望まれる。また、移植後のHHV-6の再活性化に関連した劇症1

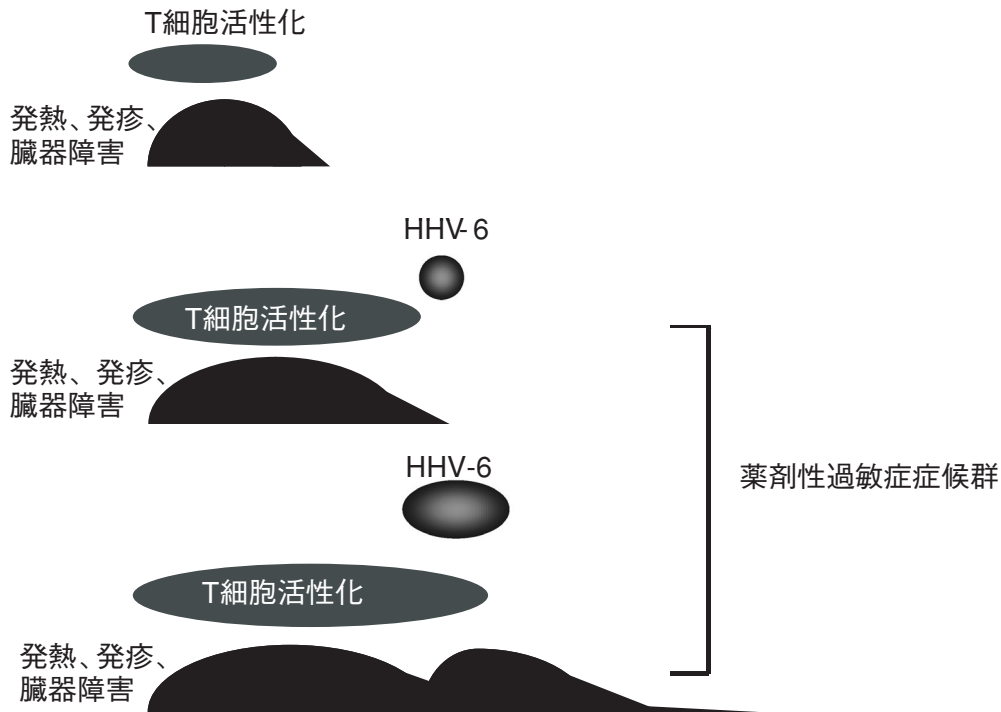


図3 T細胞の活性化とHHV-6の再活性化

同じ薬剤が原因となり生じた薬剤アレルギーでも、薬剤の中止によりすみやかに軽快する場合には、HHV-6の再活性化を認めない。発症後しばらくたってからHHV-6の増殖が始まったときに、T細胞の活性化が持続していると、HHV-6の増殖は増強される。増殖の程度が強いと血清中にHHV-6 DNAが検出され、症状の再燃が生じる。

型糖尿病は調べた限りでは報告がなく、ウイルスに対する免疫反応の違いがこの疾患の発症に起因する可能性がある。

薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化の機序

薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化の機序はまだよくわかっていない。興味深いのは、HHV-6の再活性化を生じるには、診断基準にあるすべての症状がそろえることが必要ということである。発疹を欠く薬剤性過敏症症候群は今のところ存在せず、また発熱と発疹はみられても、その他が肝機能障害のみ、あるいは血液障害のみ場合には、HHV-6の再活性化を生じる確立は非常に低くなる。これらすべてが揃った臨床像は、麻疹やデング熱とも類似しているが、これらの疾患でも発症の数週後にHHV-6の再活性化が確認されることが報告されている^{24, 25)}のは、非常に興味深い。免疫抑制以外の、ある種の免疫反応が、HHV-6の再活性化に必要であることが示唆される。

また、薬剤性過敏症症候群におけるHHV-6の再活性化は、移植後に認められるHHV-6の再活性化と比較されることが多い。Kitamuraらは、末梢血幹細胞移植か臍帯血幹細胞移植をうけた15人の末梢血において、HHV-6 DNAの定量を経時的に行っている²⁶⁾。15例中10例でGVHDと

考えられる皮疹を生じており、うち8例で皮疹と同時期にHHV-6 DNAの増加を検出しているが、皮疹の生じなかった5例においてはHHV-6 DNAの増加が確認できたのは1例のみであった。幹細胞移植後のHHV-6の再活性化と臨床症状を検討した報告は多数あり、de Pagterらの2008年のレビューによると、18の報告のうち6つにおいてGVHDとHHV-6の再活性化との関連が示唆されている²⁷⁾。皮疹の出現時期でみると、薬剤性過敏症症候群では発症時から皮疹を認めるのに対し、移植後ではHHV-6の再活性化とともに皮疹が出現し、皮疹とHHV-6の関与についてははっきりしない。しかし、免疫状態に目を転じると、移植後のHHV-6の再活性化は、免疫再構築のTリンパ球の増殖をベースとして生じている可能性があり²⁷⁾。薬剤性過敏症症候群では、薬剤によって活性化されたT細胞の存在がHHV-6の増殖に関与している可能性がある。薬剤性過敏症症候群と、移植後の免疫状態は類似しているのかもしれない。

薬剤アレルギーにおいて、薬剤に対するT細胞の活性化が強く長い状態が続いたときにHHV-6の増殖が生じると考えれば、図3のように病態を捉えることが可能である。しかし薬剤性過敏症症候群において、HHV-6の増殖が発症後数週たってから生じる理由を説明することはできない。

最近、塩原らのグループは、薬剤性過敏症候群の急性期に制御性T細胞が増殖することを見だし、制御性T細胞により抗ウイルス免疫が抑制されることがHHV-6の再活性化を誘導するのではないかと考察している²⁸⁾。

HHV-6以外のウイルスの関与

薬剤性過敏症候群では、HHV-6以外のヘルペスウイルスの再活性化も認められる^{29,30)}。HHV-7、EBウイルス、サイトメガロウイルスについて、DNAレベルあるいは抗体価の上昇によって再活性化が確認されるが、臨床症状を伴うのは、主にサイトメガロウイルスである。HHV-6に続いて再活性化を生じ、サイトメガロウイルス感染症としての皮膚潰瘍、消化管障害、肺炎を生じることがある。サイトメガロウイルスの関与が疑われる心筋炎の報告もあり³¹⁾、予後を左右する重要な因子となっている。また、サイトメガロウイルスの再活性化が感染症とはなっていないとしても、皮疹の再燃が生じることがしばしば経験される。病態によっては、抗ウイルス薬による治療を必要とするが、サイトメガロウイルスの関与に気づかれないことも多く、現時点では薬剤性過敏症候群の治療における盲点となっている。今後は、このウイルスについても検討を進めていく必要があると考えられる。

参考文献

- Silber IB, Epstein JW. The treatment of chorea with phenylethylhydantoin: a study of 28 cases. *Arch Pediatr* 51:373-82, 1934.
- Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin hypersensitivity: report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia, and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 242: 897-8, 1950.
- Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorder after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 49:542-6, 1997.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J med* 331:1272-85, 1994.
- Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, Morel P, Dubertret L, Avril MF, Revuz J. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1315-21.
- Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest*. 82:1826-32, 1998.
- Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med*. 155:2285-90, 1995.
- Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 29:82-7, 1986.
- Iwatsuki K, Tsugiki M, Tagami H, Yamada M. Infectious mononucleosis-like manifestations. An adverse reaction to sulfasalazine. *Arch Dermatol*. 120:964-5, 1984.
- 伯野めぐみ, 菊池新, 井出瑛子他 伝染性単核球症様症状を呈した Salazosulfapyridine (Salazopyrin[®])による薬疹の1例 皮膚科の臨床 36: 1219-23, 1994
- 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*. 15:250-7, 1996.
- Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1113-7.
- Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1108-12.
- Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, Urano Y, Matsumoto K, Iijima M, Shear NH. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 157:934-40, 2007.
- 橋本公二 Stevens-Johnson 症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 厚生科学特別研究事業 平成 17 年度総括研究報告, 2005.
- Fujino Y, Nakajima M, Inoue, H, Kusuhara T, Yamada T. Human Herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 51:771-4, 2002.
- 伊東貴雄, 大石知瑞子, 千葉厚郎, 作田学, 佐久間恵一, 塩原哲夫. フェノバルビタールによる drug-induced hypersensitivity syndrome に続発した辺縁系脳炎の1例. *臨床神経学* 45: 495-501, 2005.
- Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y, Okuda S, Maeda N, Kanda F, Yasukawa M, Hashimoto K, Horikawa T, Ueda M. Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 83: 128-31, 2003.
- Sekine N, Motokura T, Oki T, Umeda Y, Sasaki N, Hayashi M, Sato H, Fujita T, Kaneko T, Asano Y, Kikuchi K. Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *JAMA*. 285: 1153-4, 2001.
- Seino Y, Yamauchi M, Hirai C, Okumura A, Kondo K, Yamamoto M, Okazaki Y. A Case of fulminant Type 1 diabetes associated with mexiletine hypersensitivity syndrome. *Diabet Med* 2004; 21: 1156-7.
- Chiou CC, Chung WH, Hung SI, Yang LC, Hong HS. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol*. 54(2 Suppl):S14-7, 2006.
- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342: 301-7, 2000.
- 狩野葉子 DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome) に合併する劇症1型糖尿病 臨皮 63(5

- 増) : 18-21, 2009.
- 24) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Nakashima T, Kobayashi I, Yazaki T. Activation of human herpesvirus-6 in children with acute measles. *J Med Virol* 38: 278-82, 1992.
 - 25) Balachandra K, Chimabutra K, Supromajakr P, Wasi C, Yamamoto T, Mukai T, Okuno T, Yamanishi K. High rate of reactivation of human herpesvirus 6 in children with dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 170: 746-8, 1994.
 - 26) Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki H, Morii T, Kimura H, Miyagawa S. Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 58: 802-9, 2008.
 - 27) de Pagter PJ, Schuurman R, Meijer E, van Baarle D, Sanders EAM, Boelens JJ. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 43:361-6, 2008.
 - 28) Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmune review* 2009. (in press)
 - 29) Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. *Br J Dermatol* 155: 344-9, 2006.
 - 30) Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 155:301-6, 2006.
 - 31) Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Kimura H, Tohyama M, Hashimoto K, Iizuka H. Drug induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol*. 32: 278-81, 2005.

Drug-induced hypersensitivity syndrome and HHV-6 reactivation

Mikiko TOHYAMA, Koji HASHIMOTO

Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is an adverse reaction with clinical signs of fever, rash, and internal organ involvement. The culprit drugs of DIHS are limited to several drugs such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, zonisamide, allopurinol, salazosulfapyridine, diaphenylsulphone, and mexiletine. The association of HHV-6 reactivation with DIHS has been known. Flaring of symptoms such as fever and hepatitis is closely related to HHV-6 reactivation. A combination of immunologic reaction to a drug and HHV-6 reactivation results in the severe course of DIHS.