

多剤薬剤過敏症を合併したクローン病初発例に対して ウステキヌマブを使用し寛解導入に成功した1例

上原 悠^{1,2} 近藤 宏樹¹ 一木 美穂¹ 井上 智弘¹ 虫明 聡太郎¹

¹近畿大学奈良病院 小児科 ²近畿大学病院 小児科学教室

Successful induction of remission with ustekinumab in a first-episode case of
Crohn's disease complicated by multiple drug hypersensitivity

Yu Uehara^{1,2}, Hiroki Kondou¹, Miho Ichiki¹, Tomohiro Inoue¹, Sotaro Mushiake¹

¹Department of Pediatrics, Kindai University Nara Hospital

²Department of Pediatrics, Kindai University Hospital

抄 録

クローン病は原因不明の炎症性腸疾患であり、寛解導入法には完全経腸栄養法やステロイド薬、免疫抑制剤、および生物学的製剤などの薬物療法が用いられる。多剤薬剤過敏症は臨床的に2種類以上の化学的に異なる薬物によって誘発される薬物過敏症反応を指し、皮膚試験や *in vitro* 試験が診断に有用である。今回、ウステキヌマブによる寛解導入に成功した多剤薬剤過敏症を合併したクローン病の一例を経験したので報告する。症例は12歳の男子。20XX年3月から軟便、肛門痛、および血便が出現し、5月に肛門痛の増悪、体重減少を認めたため精査加療目的で入院となった。理学所見で肛門に数条縦走する裂肛が認められた。上下部消化管内視鏡所見では、盲腸から横行結腸にかけて血管透視不良、粘膜の発赤・塑像、縦走潰瘍や敷石像があり、病理組織ではリンパ球や形質細胞の浸潤、炎症性肉芽腫の所見を認め、クローン病と診断後、経腸栄養剤、メサラジン内服を開始した。ところがヒドロキシジパモ酸塩、アセトアミノフェンにより発熱、口唇の腫脹、炎症反応の上昇、および播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) を呈した。母が多剤薬剤過敏症であり、最終的にクローン病の全身性合併症による DIC と考え、トロンボモジュリン製剤投与とステロイドパルス療法による加療で改善した。しかし DIC が再燃したため、ウステキヌマブによる寛解導入を行い、成功した。

Key words : ウステキヌマブ, 多剤薬剤過敏症, クローン病

緒 言

クローン病は原因不明の炎症性腸疾患であり、根本的な治療法は未だ見出されていない。患者数は増加傾向であり、近年は小児の患者数も増加している。寛解導入法の第一選択は完全経腸栄養法で、薬物療法としてステロイド薬が併用され、必要であればチオプリン製剤やメトトレキサートなど免疫抑制薬が追加される。これらの治療で改善が得られない難治

例には生物学的製剤が用いられる¹。

多剤薬剤過敏症とは1989年に発表された比較的新しい疾患概念であり、臨床的に2種類以上の化学的に異なる薬物によって誘発される薬物過敏症反応を指し、その関与が皮膚試験や *in vitro* 試験によって証明される²。

今回、ウステキヌマブによる寛解導入が可能であった多剤薬剤過敏症を合併したクローン病の一男子例を経験したので報告する。

症 例

12歳 男子

主訴：体重減少，排便時の肛門痛

現病歴：20XX年3月末から軟便と少量の便失禁が出現した。4月中旬から排便時の肛門痛と頻回の便への血液付着が認められたが，発熱や腹痛などはなかった。4月22日に前医を受診され，血液検査でCRP 0.22 mg/dl，WBC 8,200/ μ l (Net 70%)，血沈 21 mm/時，RIST IgE 1,311 IU/mlで，抗アレルギー剤と整腸剤を処方されたが，5月から肛門痛の増悪，排便回数の増加，および体重の減少が認められたため，当院小児外科を紹介受診した。

入院時現症：身長：137.5 cm，体重：24.4 kg（4カ月で2.5 kgの体重減少），体温：36.8度，血圧：102/62 mmHg，脈拍：66回/分，全身状態は比較的良好，腹部：平坦，軟，腸蠕動音聴取，肛門の2，4，6，および11時方向に縦走するびらん，および出血あり。

既往歴：特記事項なし

家族歴：母 多剤薬剤過敏症（セフカペンピボキシル，レボフロキサシンなど多数）。

アレルギー歴：薬疹（アセトアミノフェン，アモキシシリン）

血液検査：末梢血液像では，WBC 8,210/ μ l (Net 71.5%，Lym 15.4%，Eo 1.5%，Ba 0.5%)，RBC 477万/ μ l，Hb 12.7 g/dl，Ht 38.0%，PLT 39.4万/ μ lと軽度の貧血を認めた。血液凝固能はPT 12.9秒，PT-INR 1.13，APTT 27.1秒と正常であった。CRP 0.49 mg/dl，血沈 39 mm/時，T-Bil 0.3 mg/dl，D-Bil 0.1 mg/dl，AST 20 U/l，ALT 8 U/l，Cr 0.50 mg/dl，BUN 5.6 mg/dl，LDH 190 U/l，CK 45 U/lと炎症反応の上昇が認められた。RIST IgEは高値

であったが，末梢血好酸球数は正常であった。

便培養：*Yersinia* は検出されず，一般腸内細菌叢のみ検出された。

上部消化管内視鏡：竹の節様外観なし，食道，胃，十二指腸に明らかな病変は認められなかった。

下部消化管内視鏡（図1）：盲腸から横行結腸にかけて非連続性に血管透見が不良であり，上行結腸に不整形潰瘍が認められた。また，S状結腸より遠位部，特に直腸には敷石状病変（図1a）や縦走潰瘍（図1b）がみられ，クローン病の内視鏡像を呈した。

病理組織所見（図2）：特徴的な非乾酪性類上皮肉芽腫は認められなかったが，粘膜筋板を越える炎症性肉芽組織が認められ，クローン病に矛盾しない所見であった。

入院経過：第3病日に上下部消化管内視鏡を行い，クローン病の診断基準³で主要所見にあたる縦走潰瘍と敷石像を認めたためクローン病と診断した。絶食のうえ peripherally inserted central venous catheter (PICC) を挿入後，経静脈栄養を開始した。第11病日に腸管の狭窄部の有無の確認のための造影CTを施行後，発熱を認め，カテーテル感染を疑った。PICCの抜去と広域抗菌薬のセフトキシムの投与で，速やかに解熱したが，血液培養からの菌の検出はなかった。細菌感染が疑われたが，原因は不明であった。造影CTで消化管の狭窄を認めなかったため，第18病日に静脈麻酔下で上部消化管内視鏡を使い，消化管開通性確認用カプセルを留置した。その数時間後から，発熱，口唇の腫脹を認めた。セフトキシム投与の継続中に粘膜症状を認めたことから，感染ではなく薬剤のアレルギー反応と判断し，プレドニゾロン 20 mg (0.9 mg/kg/日) を静脈注射による加療を行った。口唇の腫脹は改善したが，高熱は

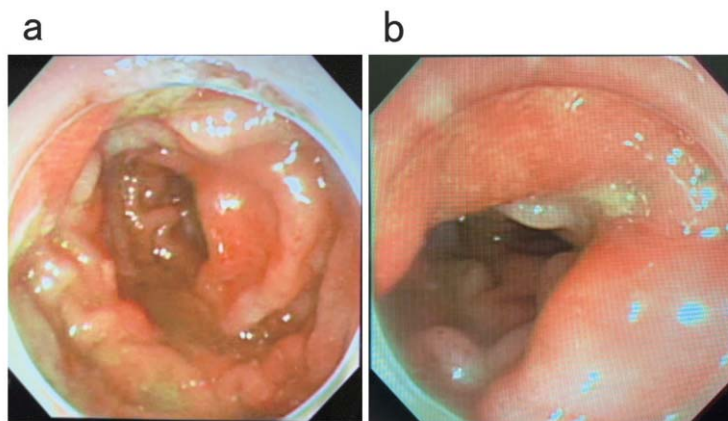


図1 下部消化管内視鏡所見。

a：直腸 敷石状病変，b：肛門 縦走びらん。

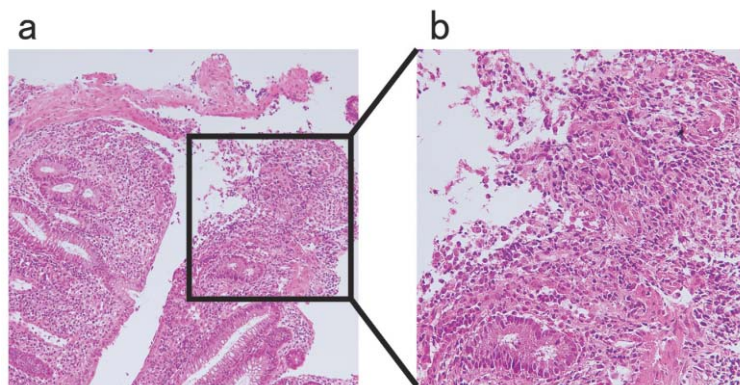


図2 病理組織所見. S状結腸, HE染色.

特徴的な非乾酪性類上皮肉芽腫は認められなかったが, 粘膜筋板を越える炎症性肉芽組織が認められた. (a: 対物10倍, b: 対物20倍)

持続した. 原因として, 薬剤過敏症, クローン病の増悪が考えられ, 薬剤過敏症の可能性を考慮し, 被疑薬を除いて経過観察を行った. しかし解熱せず, 第21病日の血液検査では, CRP 1.38 mg/dl と上昇し, Plt 13.2万/ μ l, Fib 349 mg/dl と減少はなかったが, PT-INR 1.32, FDP 31.9 μ g/ml, D-dimer 14.1 μ g/ml と急性期 DIC 診断基準を満たした. それゆえ, クローン病の全身性合併症による DIC と判断し, トロンボモジュリン製剤を投与した. さらに, クローン病によるサイトカインストームを抑えるためにステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 750 mg/日 (33.4 mg/kg/日) を 3 日間投与) を施行した. DIC は一旦, 改善傾向を示したが, 第27病日から高熱が出現, CRP 0.87 mg/dl と上昇を来し, Plt 13.5万/ μ l, PT-INR 1.12, FDP 42.9 μ g/ml, Dダイマー 21.4 μ g/ml で急性期 DIC 診断基準では 3 点で, クローン病の全身性合併症による DIC の再燃傾向であると判断した. クローン病に対する速やかな寛解導入が必要と考え, 生物学的製剤の投与を検討したが, 患児の多剤薬剤過敏症を考慮すると, infusion reaction が生じる可能性の高いインフリキシマブは避けるのが賢明と判断し, ヒト由来タンパクであり, IL-12 と IL-23 に共通する p40 サブユニットに対する抗体であるウステキヌマブ⁴ による寛解導入を選択した. ウステキヌマブによる加療で, 速やかに解熱と排便時の肛門痛の消失を認め, D-dimer, 血沈は正常化した. 第54病日に施行した上下部消化管内視鏡とカプセル内視鏡施行で粘膜のびらん, および潰瘍の消失を確認し, 寛解導入に成功した.

ところが, 第61病日に感冒症状と高熱が出現した. 血液検査で炎症反応の上昇や白血球の増加はなく, ウイルス性上気道炎と考え経過観察としていたが, 解熱せず, 第62病日の血液検査にて CRP 7.52 mg/dl

と著明な炎症所見の上昇を認めた. 長期間 PICC を留置しており, カテーテル感染の可能性があったため, PICC の抜去, およびセフォタキシムを投与した. しかし, 抗菌薬加療を開始後, 体温が40度まで上昇したため, セフォタキシムに対する薬剤過敏反応と判断し速やかに中止した. 第63病日には無治療で解熱し, CRP 0.44 mg/dl と正常化した. 現在, 投与開始後12カ月が経過し, 副作用なく寛解を維持している.

考 察

多剤薬剤過敏症 (multiple drug hypersensitivity: MDH) は, 1989 年に Sullivan らによって報告され², 臨床的に 2 種類以上の化学的に異なる薬物によって誘発される薬物過敏症反応 (drug hypersensitivity reactions: DHR) を指し, 皮膚試験や in vitro 試験によって証明される. 彼らは, ペニシリンアレルギー患者の13%がスルホンアミド, テトラサイクリン, エリスロマイシン, バンコマイシン, アミノグリコシドなどの非ペニシリン系抗生物質に薬物反応を起こし, 発疹, アナフィラキシー, 薬剤性発熱, Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死融解症 (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: SJS/TEN), および血清病を随伴することを指摘し, 一方で薬物アレルギーの既往歴がない場合は1.4%しか反応しなかったと報告した. また, 免疫学的機序を介する薬物反応は遺伝する可能性が示唆されている⁵.

MDH における T 細胞の活性化は交差反応によるものではなく⁶, 薬物特異的な刺激により生産されるサイトカインが関与していることが明らかにされ⁷, MDH 患者は異なる薬物に対して多様な臨床症状を呈する. MDH の検査所見では, 好酸球増多や中等

度のトランスアミナーゼ上昇（ALT および/または AST が正常値の上限の 2～5 倍）を伴うことが多く、臨床症状として重症紅斑や倦怠感を呈し、腎炎、肺炎、および無顆粒球症を合併する症例もある⁸。T 細胞の活性は、薬物離脱後も数週間から数カ月間持続するため、短期間での症状の再燃や別の薬剤に対する症状を引き起こすことがある⁹。別の薬剤に対する反応は、急性期から数年後に症状を引き起こす場合まで様々で、活性持続期間や健康への悪影響の機序に関しては未だ不明である。

MDH の危険因子として、薬剤の種類、好酸球増多及び全身症状を伴う薬疹（drug rash with eosinophilia and systemic symptoms : DRESS）や、DHR の既往、薬剤の長期、および高用量投与などが挙げられる。DRESS と MDH の違いを表 1 に示す¹⁰。薬剤としては、スルファメトキサゾールとトリメトプリム（コトリモキサゾール）、アモキシシリンとクラバン酸、およびピペラシリンとタゾバクタムの併用などがある。また、バンコマイシンとリファンピシン、メトロニダゾールとセフトリアキソン、および抗結核療法（例えば、リファンピシン

およびイソニアシド）の同時使用など、2 剤以上の併用で発症しやすい⁹。表 2 に関連する薬剤をまとめた。

DRESS に関与する薬剤と同様のものが MDH に関与していると考えられ、抗てんかん薬、スルホンアミド系抗生物質、アロプリノールが原因に挙げられる。しかし、DRESS の原因としては稀な薬剤であっても、最初に重篤な反応が起こった場合は MDH の開始薬となることがある¹¹。また、原因となる薬剤の多くは 10～20 日以上投与される。長期投与は、一般的に薬剤に対する T 細胞反応を増加させ、特に高用量の場合には、DRESS/MDH の危険因子になる¹⁰。それゆえ、複雑感染症（義肢関節感染症など）やてんかんなどの病態に対して長期・高用量治療が行われている患者には、MDH が出現する¹²。一方、高血圧や高コレステロール血症に使用される薬剤は、継続的な治療が行われているにも関わらず、低用量、あるいは薬物反応の原因が不明であるという観点から DRESS/MDH との関連性が認められないものが多い。

初回の DHR は、再燃反応や 2 回目の DHR の危

表 1 DRESS, MDH の違い（文献 10 から引用）

	DRESS	MDH
症状出現のタイミング	1 回目	2 / 3 回目
薬物曝露期間	10 日以上	3 日以上
薬剤誘導 T 細胞の増殖	日単位か週単位	日単位か週単位
症状	皮疹を伴う全身症状	最初の DHR と同じ
感作（皮膚テスト/LTT）	あり	あり（2 種類以上の薬剤）
持続性	なし	あり

表 2 MDH に関連する薬剤（文献 9, 10 から引用）

初回投与で発症を誘発する薬剤	アモキシシリン、アモキシシリン / クラバン酸、スルファサラジン（スルファペリジン / 5 アミノサリチル酸）、スルファメトキサゾール / トリメトプリム、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リドカイン、バンコマイシン、アロプリノール、エスシタロプラム、メトロニダゾール / セフトリアキソン、セフェピム、セフロキシム、ピペラシリン / タゾバクタム、イソニアシド
2 回目や 3 回目の投与で発症を誘発する薬剤	アモキシシリン、スルファメトキサゾール / トリメトプリム、ブデソニド、フェニトイン、ラモトリギン、カルバマゼピン、トリアムゾラム、アミトリプチリン、パントプラゾール、リファンピシン、メトロニダゾール、スルファメトキサゾール、セフトピプロール、セフトリアキソン、エルタペネム、ペニシリン G、ピペラシリン / タゾバクタム、バンコマイシン、クリンダマイシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン

陰因子となる。初回治療は DHR のために中止され、2 回目の治療は、多くの場合、T 細胞が活性化している間の数日以内に再開される¹⁰。長期治療では、代替薬に対する 2 回目の DHR が発症し、MDH が生じることがある¹⁰。MDH には 2 種類以上の薬剤が関与していることは珍しくない^{9,12}。また、DRESS のような重度の DHR を有する患者は、何年にもわたって 2 回目の DHR を発症する危険性がある¹⁰。これが最初の DHR の発症前から MDH の発症に対する既往の素因を表しているのか、最初の DHR の発症後にリスクを獲得するのかは、明らかにされていない。

一部の薬剤に対する重篤な反応 (SJS/TEN/DRESS) は、特定のヒト白血球抗原 (HLA) 対立遺伝子と関連している^{13,14}。カルバマゼピン、オキシプリノール、アバカビルなどは特定の HLA タンパク質に結合するが、多発性 DHR を伴う症候群として提示される MDH 自体は、特定の HLA タンパク質とは関連していない¹⁴。

危険因子のある患者に対しては、①薬剤の使用を最小限に抑える、②解熱剤を使用しない、③抗菌薬は絶対的に必要とされない限り避ける、④必要であれば低用量で投与できる薬剤を選択する、⑤ステロイドによる免疫系の過剰活性化を和らげる (0.3~0.5 mg/kg/日のプレドニゾロンを 2 日から 7 日以上かけてゆっくりと減量する)、⑥数日から数週間の無治療間隔を設ける、などの対応が必要である¹⁰。

本症例では MDH の家族歴があり、遺伝的要因が考えられた。被疑薬はペンタゾシン、ヒドロキシジンパモ酸塩、ベンゾジアゼピン、リドカイン、ペンタゾシン、セフォタキシム、メトロニダゾール、ヒドロコルチゾン、大腸菌死菌浮遊液、エタノール、白色ワセリンなど多数の薬剤が考えられた。前述のように MDH を引き起こしやすいとされている薬剤は使用していない。今回、今後の検査で使用する可能性の高いヒドロキシジンパモ酸塩、ペンタゾシン、ミダゾラム、リドカインの DLST 試験を行ったが、いずれも陰性であった。しかし、DLST 試験を行ったのはウステキヌマブ投与後であり、ナイーブ T 細胞からヘルパー 1 型 T 細胞に分化する際に、ウステキヌマブによって IL-12 が抑制されることで、分化・増殖が妨げられ、偽陰性であった可能性が考えられる。臨床経過より DHR を繰り返しており、クローン病の病態が安定し、ウステキヌマブの作用が無効になったタイミングでの DLST 試験による原因薬剤の特定を行う。

今回、クローン病の治療に使用したウステキヌマブは完全ヒト化モノクローナル抗体であり、IL-12

と IL-23 に共通する p40 サブユニットに対する抗体である。クローン病の腸管粘膜では過剰な免疫応答が誘発され、様々な炎症性サイトカインを産生することで複雑な病態となる。特にヘルパー T 細胞が主な免疫担当細胞であり、ウステキヌマブはその中でもヘルパー 1 型 T 細胞 (Th1 型細胞) とヘルパー 17 型 T 細胞 (Th17 型細胞) の分化を制御するサイトカインである IL-12 と IL-23 を抑制する目的でつくられた。これらのサイトカインの受容体への結合を阻害し、下流への炎症シグナルを抑制する⁴。この点でインフリキシマブより、クローン病を抑え、かつ MDH も抑えることができると考えた。本症例は早急に寛解導入する必要があり、小児クローン病の保険適応のないウステキヌマブを使用し、奏功した。今後は臨床倫理委員会に通した上で治療を行う。現在、投与開始後 12 カ月が経過しているが、軽度の肛門病変を残すのみで寛解を維持している。また、入院中に DHR と考えられるエピソードを繰り返しており、今後はクローン病に対する薬剤は最小限にとどめ、解熱薬や抗菌薬の内服を控えるよう対応している。

結 論

今回、多剤薬剤過敏症を合併したクローン病初発例に対してウステキヌマブを使用し、過敏反応など副作用を起こさずに寛解導入に成功した 1 例を経験した。

謝 辞

本論文の要旨は 2020 年 2 月 2 日第 20 回日本小児 IBD 研究会で発表した。

本論文において利益相反に関する開示事項はない。

Consent for publication

この症例の公表について、インフォームドコンセントを患者の親から得た。

文 献

1. 日本小児栄養消化器肝臓学会・日本小児 IBD 研究会 小児 IBD 治療指針 2019 改訂ワーキンググループ (2019) 小児クローン病治療指針 (2019 年). 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 33(2): 90-109
2. Sullivan TJ, Remedios C, Ong MD, Gilliam LK (1989) Studies of the multiple drug allergy syndrome. J Allergy Clin Immunol 83: 270
3. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木班) (2020) 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 (令和元年度改訂版). 令和元年度分担研究報告書: 42-44
4. 石原俊治, 川島耕作, 木下芳一 (2019) ウステキヌマブ

- によるクローン病の治療：有効性と安全性から見た位置付け。日本消化器病学会雑誌 116(3)：216-223
5. Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NFJ (2000) Evidence for familial aggregation of immunologic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 105: 184-185
 6. Daubner B et al. (2012) Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells. *Allergy* 67: 58-66
 7. Beeler A, Engler O, Gerber BO, Pichler WJ (2006) Long-lasting reactivity and high frequency of drug-specific T cells after severe systemic drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 117: 455-462
 8. Neukomm CB, Yawalkar N, Helbling A, Pichler WJ (2001) T-cell reactions to drugs in distinct clinical manifestations of drug allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 11: 275-284
 9. Gex CC, Helbling A, Pichler WJ (2005) Multiple drug hypersensitivity: proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 15: 293-296
 10. Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O (2017) Multiple Drug Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 172: 129-138
 11. Picard D et al. (2015) Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29: 801-804
 12. Chularojanamontri L, Tuchinda P, Srinoulprasert Y, Kulthanan K, Pichler WJ (2016) Sequential appearance of four clinical delayed drug hypersensitivity in the same patient. *Int J Basic Clin Pharmacol* 5: 2688-2691
 13. Zhou P, Zhang S, Wang Y, Yang C, Huang J (2015) Structural modeling of HLA-B*1502/peptide/carbamazepine/T-cell receptor complex architecture: implication for the molecular mechanism of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Biomol Struct Dyn* 14: 1-12
 14. Illing P et al. (2012) Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 486: 554-558