

多彩な免疫再構築症候群の症状を呈した重症 COVID-19 の 1 例

皆川 裕祐¹, 萩原 祥弘¹, 佐藤 綾美¹, 笠原 道¹,
小林 孝臣¹, 藤田 健亮¹, 小倉 崇以^{1,a}

Various IRIS-like symptoms following severe COVID-19 infection: a case report

Yusuke Minagawa¹, Yoshihiro Hagiwara¹, Ayami Sato¹, Wataru Kasahara¹,
Takaomi Kobayashi¹, Kensuke Fujita¹, Takayuki Ogura¹

要旨 薬剤性過敏症候群 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) は、臓器障害を伴う重症薬疹の一つであり発生機序において免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) の病態が関与していると考えられている。今回我々は、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) による重症肺炎の治療過程において DRESS を IRIS の一病態として発症したと考えられる一症例を報告する。症例は 56 歳の男性。重症 COVID-19 の治療のために第 1 病日より VV-ECMO 管理を行った。人工呼吸器関連肺炎を来し第 3~6 病日にメロペネムを使用した。その後も多剤耐性緑膿菌による肺膿瘍や *Enterobacter cloacae* 菌血症を来したが、約 1 か月で VV-ECMO を離脱した。その後第 37 病日に播種状紅斑丘疹型の皮疹を呈し、発熱・頻脈・血圧低下・急性腎障害を来し RegiSCAR の基準から DRESS と診断された。DRESS の被疑薬として薬剤リンパ球刺激試験の結果からメロペネムを疑った。ステロイド投与を開始し血行動態は安定し、皮疹や腎障害も改善したがステロイドの漸減開始後に汎発性帯状疱疹・Ramsay-Hunt 症候群を続けて合併したため再度ステロイドを増量し症状は寛解に向かった。一連の経過より重症 COVID-19 の回復期に IRIS の一病態として発症した DRESS および VZV の再活性化と考えられた。重症 COVID-19 の回復期においては、IRIS の病態の存在を念頭に、ステロイドの適切な使用とその後の慎重な減量を行うことが望ましいと考えられた。

(日救急医学会誌. 2022; 33: 266-71)

キーワード：新型コロナウイルス感染症, 薬剤性過敏症候群, 免疫再構築症候群

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a severe drug reaction associated with organ failure. DRESS's pathogenesis is related to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). We report a coronavirus disease (COVID-19) case with severe pneumonia, wherein DRESS developed as a symptom of IRIS. A 56-year-old man underwent venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) to treat severe COVID-19. He developed ventilator-associated pneumonia and was treated with Meropenem from the third to the sixth day. During treatment, lung abscess caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* bacteremia developed, but he was weaned from VV-ECMO within a month. On the 37th day, papules and an erythematous rash appeared throughout his body, and fever, tachycardia, hypotension, and acute kidney injury (AKI) were reported. The condition was diagnosed as DRESS according to the RegiSCAR criteria. Meropenem was suspected as the cause based on the drug-induced lymphocyte stimulation test. The patient's vitals stabilized, skin rash, and AKI improved after steroid administration. However, generalized herpes zoster and Ramsay-Hunt syndrome developed upon decreasing the steroids; hence, the steroid dose was increased. DRESS and zoster reactivation can occur during severe COVID-19 recovery. Therefore, it is advisable to use steroids appropriately and reduce the dose carefully.

(JJAAM. 2022; 33: 266-71)

Keywords: COVID-19, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, immune reconstitution inflammatory syndrome

Received on February 24, 2022 (JJAAM-2021-0133)

¹ 済生会宇都宮病院救急・集中治療科

Department of Emergency Medicine and Critical Care Medicine, Saiseikai Utsunomiya Hospital

^a 〒321-0974 栃木県宇都宮市竹林町 911-1

原稿受理日：2022 年 2 月 24 日 (JJAAM-2021-0133)

はじめに

薬剤性過敏症症候群 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) は、重症薬疹の一つであり、多臓器不全を来す致死性の疾患である¹⁾。その発症には免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) の病態が関与しており²⁾、coronavirus disease 2019 (COVID-19) の重症例においても同様の病態を呈すると考えられている³⁾が、COVID-19 における同疾患は世界的にみても数編の症例集積に留まる。今回我々は、重症 COVID-19 の治療経過中に IRIS の一表現型として DRESS が発現したと考えられる症例を経験した。本例は、重症 COVID-19 患者の回復期における病態について理解を深めるための一助となりうる症例と考えられ、文献的考察を含め報告する。

なお、本症例は論文掲載において本人の同意を得ているが、倫理委員会の承認は得ていない。この論文は個人情報保護法に基づいて匿名化がなされている。

症 例

患 者：56 歳の男性

既往歴：高血圧

アレルギー歴：なし

現病歴：X 年 6 月に COVID-19 に感染し前医に入院、重症化に伴い重症呼吸不全の治療目的に当院に転院となった。入院第 1 病日より人工呼吸器および体外式膜型人工肺 (veno venous extracorporeal membrane oxygenation: VV-ECMO) での管理が開始された。第 3 病日に人工呼吸器関連肺炎を生じメロペネム (1g×3 回/日) 投与が開始され、その後は喀痰培養・血液培養を参考に変更された。第 17 病日に *Enterobacter cloacae* 菌血症による敗血症性ショックを来し、高用量昇圧薬およびヒドロコルチゾン (HDC) 200mg/日を投与開始するも心停止に至ったため、veno arterio-venous ECMO (VAV-ECMO) に変更した。第 19 病日、血行動態が安定したため、再度

VV-ECMO に変更し、HDC 投与も終了となった。第 25 病日に CT 検査の結果より肺膿瘍と診断されたが、呼吸状態は次第に改善し、第 26 病日に VV-ECMO を離脱した。第 30 病日に喀痰培養から多剤耐性緑膿菌 (multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP) が検出されたため、抗菌薬はチェッカーボード法を使用し、セフトアジジム (1g×2 回/日) およびシプロフロキサシン (200mg×2 回/日) を選択した。第 32 病日に鼠径部に皮疹が出現、次第に全身性の播種性丘疹紅斑型薬疹へと進展した (Fig. 1)。第 37 病日には発熱、頻脈、血圧低下、急性腎障害を生じ (Table 1)、RegiSCAR (the European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples criteria) の基準⁴⁾ (Table 2) における発熱・リンパ節腫大・好酸球上昇・皮疹・2 つ以上の臓器障害を認め 6 点 (definite) を満たし DRESS と診断した。治療経過中に使用したすべての抗菌薬が DRESS の被疑薬とされたが、循環動態破綻および腎障害の原因として敗血症性ショックも否定できず、抗菌薬は敗血症性ショックに対する経験的抗菌薬治療の必要性も念頭に置きつつ、チェッカーボード法によりメロペネム (1g×2 回/日) とゲンタマイシン (120mg/日)



Fig. 1. Papules and erythematous rash at 37th day. The patient presented the papules and erythematous rash on the chest and abdomen with fever, tachycardia, hypotension, and acute kidney injury at 37th day.

Table 1. Laboratory findings of the 37th hospital day (in parenthesis, normal range).

Hematology			Differential WBC count		
WBC	28,290/ μ L	(3,500–8,500)	Neutrophil	87%	(30–65)
RBC	261×10^4 / μ L	(430–570)	Lymphocyte	3%	(20–50)
Hb	7.6g/dL	(11.5–15.0)	Monocyte	2%	(2–9)
Plt	14.0×10^4 / μ L	(15.0–35.0)	Eosinophil	5%	(1–6)
PT-INR	1.11	(0.9–1.1)	Basophil	0%	(0–2)
APTT	41.6sec	(28.0–42.0)	Atypical lymphocyte	0%	(0)
Fbg	575mg/dL	(150–400)			
D-dimer	3.1 μ g/mL	(<1.0)			
Biochemistry			Serology		
T-Bil	0.8mg/dL	(0.3–1.2)	CRP	28.5mg/dL	(<0.3)
AST	45U/L	(10–40)	PCT	2.36ng/mL	(<0.5)
ALT	45U/L	(5–40)			
γ -GTP	283U/L	(15.0–35.0)	Culture		
LDH	245U/L	(115–359)	Blood-1	negative	
BUN	92.6mg/dL	(8–22)	Blood-2	negative	
Cre	3.47mg/dL	(0.47–0.79)			
CK	7U/L	(62–287)			

を選択し投与を継続した。また、同薬の投与と同時期に HDC 200mg/日の投与も開始した。以降、バイタルサインおよび皮疹は速やかに改善したが、重症好酸球増多症が顕在化した。薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) にてメロペネムが陽性となったため、他剤に変更し、好酸球数の低下を得た。第42病日より HDC はプレドニゾロン (PSL) 40mg/日に変更した。以降も肺膿瘍および DRESS の増悪はなく、第48病日に人工呼吸器を離脱、第53病日に ICU 退室となった。

ICU 退室後、第55病日より PSL の漸減を開始したが、第60病日より全身性に水疱形成を生じた。臨床経過および Tzanck 試験から、汎発性帯状疱疹 (generalized herpes zoster: GHZ) と診断し、アシクロビル (3,000mg/日) による治療を開始した。第84病日より左口角下垂を呈する末梢性顔面神経麻痺および左感音性難聴を生じ、Ramsay-Hunt 症候群 (Ramsay-Hunt syndrome: RHS) と診断した。IRIS が同病態に寄与すると考え、PSL を再度 120mg/日へと増量し治療が継続された。全身状態をみつつ、PSL

は慎重に 11 日間かけて漸減し終了した (Fig. 2)。その後、GHZ および RHS の再燃は生じず、第105病日にリハビリ目的に転院となった。退院時 modified Rankin Scale (mRS) は3点であった。

考 察

DRESS は、特定の薬剤によるアレルギーおよび IRIS の病態が関連して発症する臓器障害を伴う薬疹である²⁾。原因となりうる薬剤は限定的だが、抗てんかん薬や高尿酸血症治療薬、抗菌薬など多数報告されており、原因薬剤に曝露してから 2~6 週間で発症し⁵⁾、臨床所見として発熱や広範な皮疹、肝障害、腎障害、リンパ節腫脹、白血球・好酸球増加などを生じる²⁾。DRESS の診断には臨床症状や臓器障害の程度をスコア化して総合的に評価する RegiSCAR スコア⁴⁾が使用されることが多い²⁾。本例においては、拡大する皮疹が先行し、その後に発熱・血圧低下・腎障害・好酸球増多を認め、RegiSCAR スコアでは 6 点で define の診断となった。DRESS の被疑薬としては、DLST 陽性のメロペネムが最も疑わしいと考え

Table 2. RegiSCAR scoring system for classifying HSS/DRESS cases as definite, probable, possible, or no.

Score	-1	0	1	2	Min	Max
Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No/U	Yes			-1	0
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes		0	1
Eosinophilia		No/U			0	2
Eosinophils			$0.7 \sim 1.499 \times 10^9/\text{L}$	$\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$		
Eosinophils, if leucocytes $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$			$10 \sim 19.9\%$	$\geq 20\%$		
Atypical lymphocytes		No/U	Yes		0	1
Skin involvement					-2	2
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	$>50\%$			
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U				
Organ involvement*					0	2
Liver		No/U	Yes			
Kidney		No/U	Yes			
Muscle/heart		No/U	Yes			
Pancreas		No/U	Yes			
Other organs		No/U	Yes			
Resolution ≥ 15 days	No/U	Yes			-1	0
Evaluation of other potential causes						
Antinuclear antibody						
Blood culture						
Serology for HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/Mycoplasma						
If none positive and ≥ 3 of above negative			Yes		0	1
Total score					-4	9

final score < 2 : no case, final score 2~3: possible case, final score 4~5: probable case, final score > 5 : definite case

*: after exclusion of other explanations, 1: one organ, 2: two or more organs

DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, HAV: hepatitis A virus, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, HSS: hypersensitivity syndrome, RegiSCAR: regi severe cutaneous adverse reactions, U: unknown/unclassifiable

られた。メロペネムによる DRESS は、頻度としては低いものの、文献上報告例は散見される^{6,7)}。本例においては、最初のメロペネム曝露から DRESS 発症までの期間が約 3 週間である点と、DRESS 発症後のメロペネム使用により重症好酸球増多症を来した点、さらに DLST の結果を受けてメロペネムを他剤へ変更した後に好酸球増多の速やかな改善を認めた点の以上 3 点から、本例はメロペネムによる DRESS と考えられた。

DRESS 発症の免疫学的機序は不明な点は多いものの、薬剤アレルギーのみではなく、制御性 T 細胞

(Treg) の一過性機能低下やウイルスの再活性化が関与しているとされる⁸⁾。最近の研究では、DRESS は IRIS の一表現型として捉えられるようになってきている^{2,9)}。IRIS は、免疫不全が進行した HIV 患者に対して抗 HIV 治療 (antiretroviral therapy: ART) を開始した後、免疫が回復することによって生じる体内の病原微生物などに対する過剰炎症反応である^{10,11)}。この HIV 患者に関連する IRIS (HIV IRIS) において発症する疾患は、本例と同様に帯状疱疹が最も一般的¹²⁾ だが、結核やサイトメガロウイルス、自己免疫疾患など、その表現型は多岐に渡る¹³⁾。最近では非

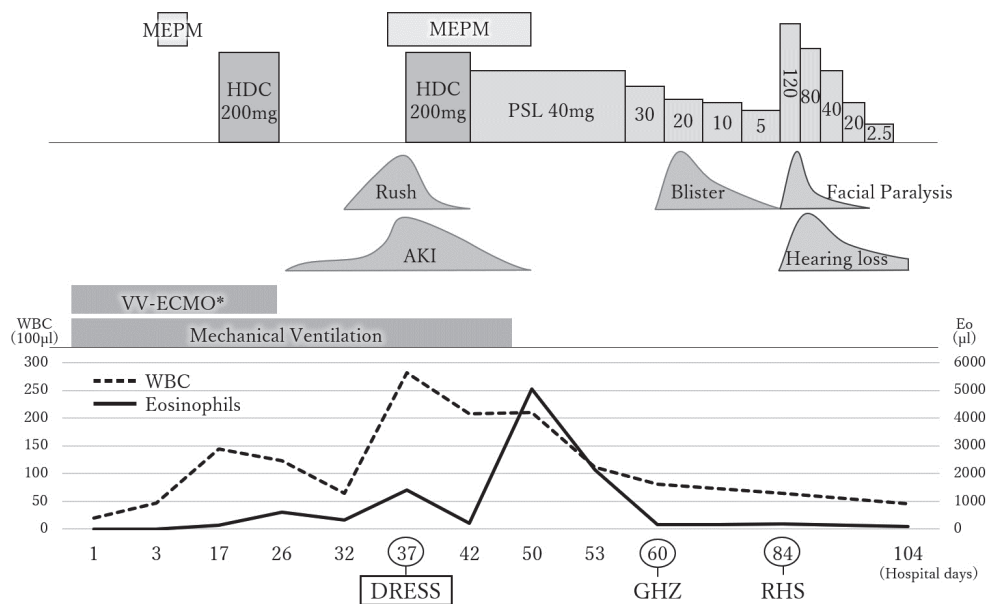


Fig. 2. Clinical course.

On 37th day, the rash worsened and vitals have become unstable. The condition was diagnosed to be DRESS based on the RegiSCAR score. Meropenem (MEPM) was suspected as one of a cause of DRESS, however used for septic shock until the result of drug-induced lymphocyte stimulation test revealed. The patient's vitals stabilized and the skin rash and acute kidney injury (AKI) improved after steroid (hydrocortisone: HDC) administration. However, generalized herpes zoster (GHZ) and Ramsay-Hunt syndrome (RHS) developed on decreasing steroids (prednisolone: PSL); hence, the steroid dose was increased.

*: The patient was treated by VAV-ECMO between 17th and 19th days.

HIV 感染者においても免疫抑制もしくは低下状態からの回復期に IRIS の病態を呈すること (non-HIV IRIS) が膠原病, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍, 妊娠などにおいて報告されている^{8,14)}。HIV IRIS および non-HIV IRIS における明確な診断基準は現状定まっていないが, これらの背景疾患やその後の離床経過を踏まえ判断されることが多い^{8,10)}。

本例においては, 重症 COVID-19 が IRIS 発症の背景疾患と考えられた。重症 COVID-19 では過剰炎症反応 (cytokine storm) を来し¹⁵⁾, 炎症性サイトカインである IL-6 や腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF)- α が増加することで, 全身性の炎症反応が亢進し, 血管内皮障害による臓器障害を生じる¹⁶⁾。また, COVID-19 では, 重症度に比例し正常な CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞が減少し, 病勢の改善とともに CD4 陽性 T 細胞数も回復することが知られており¹⁷⁾, 本例は約 1 か月間の VV-ECMO 管理を要した重症 COVID-19 であることから, CD4 陽性 T 細胞が

著明に減少していたことが推察された。本例のような重症 COVID-19 の免疫能の回復過程は, IRIS の背景疾患として矛盾せず, その後 DRESS, GHZ, RHS を連続して発症した臨床経過も IRIS の病態を示唆していると考えられ, 本例は重症 COVID-19 患者の免疫学的病態生理について理解を深めるための一助となりうる症例である。

DRESS において重要なことは早期診断と原因薬の中止であり, 治療としては, 急速かつ過剰な免疫応答の回復を防ぐためのステロイドの全身投与 (一般的に PSL 40~50mg/日) が開始されることが多い²⁾。本例においては MDRP による肺膿瘍の治療経過中に突然生じたショックおよび臓器障害だったため, 敗血症性ショックも否定できず HDC 200mg/日で治療が開始されたが, 同薬の用量を PSL に換算すると 50mg/日であり, 一般的に開始される DRESS に対する PSL 投与量として妥当なものとなった。なお, ステロイドの減量は, 免疫応答の回復に伴う IRIS 発症

のリスクとなる可能性が示唆されており¹⁸⁾、同薬は6~8 週間をかけて緩徐に漸減することが提唱されている²⁾。本例では、前項の通り IRIS を正しく理解し、DRESS に対して使用したいステロイドの減量計画を予め緩徐に設定することにより、GHZ、およびその後の RHS の発症を回避できた可能性も否定できない。

結 語

重症 COVID-19 からの回復経過中に、IRIS の一表現形と考える DRESS, GHZ, RHS を連続して発症した 1 例を経験した。重症 COVID-19 の回復期においては、IRIS の病態の存在を念頭に、ステロイドの適切な使用とその後の慎重な減量を行うことが望ましいと考えられた。

本論文に関して、利益相反はない。

文 献

- Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, et al: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Dress) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol.* 2012; 87: 435-49.
- Shiohara T, Mizukawa Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019; 68: 301-8.
- Ramirez GA, Della-Torre E, Tresoldi M, et al: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 1190-2.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007; 156: 609-11.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al: The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011; 124: 588-97.
- Prados-Castaño M, Piñero-Saavedra M, Leguísamo-Milla S, et al: DRESS syndrome induced by meropenem. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43: 233-5.
- Goto M, Shimizu F, Takeo N, et al: Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbapenem antibiotics. *J Dermatol.* 2010; 37: 374-7.
- Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *J Dermatol.* 2018; 45: 3-9.
- Mizukawa Y, Shiohara T: Diagnosis and management of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DiHS/DRESS). *Jpn J Chemother.* 2019; 67: 620-7.
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 251-61.
- Vinhaes CL, Araujo-Pereira M, Tibúrcio R, et al: Systemic Inflammation Associated with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons Living with HIV. *Life (Basel).* 2021; 11: 65.
- Jevtović D, Salemović D, Ranin J, et al: The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2005; 6: 140-3.
- Murdoch DM, Venter WDF, Van Rie A, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther.* 2007; 4: 9.
- Sun HY, Singh N: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22: 394-402.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033-4.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, et al: Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. *Front Immunol.* 2020; 11: 1708.
- Zhou R, To KKW, Wong YC, et al: Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity.* 2020; 53: 864-77.e5.
- Kano Y, Horie C, Inaoka M, et al: Herpes zoster in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/DRESS. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 206-7.