

重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症 診療ガイドライン

重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会[†]

序 文

スティーヴンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome ; SJS, スティーブンス・ジョンソン症候群)及び中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis ; TEN, ライエル症候群)は生命を脅かし, 失明や呼吸器障害などの後遺症を残す難治性の疾患としてとらえられてきていました. これらの疾患の診断治療の向上をめざして, 2004年に重症多形滲出性紅斑に関する厚生労働省調査研究班が設立され, 翌年にSJS及びTENの診断基準が確立されました. その後, 本研究班は両疾患の診療指針を策定し, 2009年に日本皮膚科学会誌に発表しました. さらに, 診療実態を把握するために, 全国の皮膚科専門医常勤施設を対象として疫学調査を実施し, その結果を2011年に同学会誌に発表してきております. この度, これらの成果をもとにSJS及びTENの診療ガイドラインを策定する運びとなりました. 本ガイドラインはSJS及びTENという難治性疾患について理解して頂くとともに, 日常の診療の場で使用できるように作成しました.

†: 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会

委員: 塩原 哲夫(杏林大学医学部皮膚科学)
 狩野 葉子(杏林大学医学部皮膚科学)
 水川 良子(杏林大学医学部皮膚科学)
 佐山 浩二(愛媛大学医学部皮膚科学)
 橋本 公二(愛媛大学医学部皮膚科学)
 藤山 幹子(愛媛大学医学部皮膚科学)
 相原 道子(横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学)
 池澤 善郎(横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学)
 松倉 節子(横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学)
 末木 博彦(昭和大学医学部皮膚科学)
 飯島 正文(昭和大学医学部皮膚科学)
 渡辺 秀晃(昭和大学医学部皮膚科学)
 森田 栄伸(島根大学医学部皮膚科学)
 新原 寛之(島根大学医学部皮膚科学)
 浅田 秀夫(奈良県立医科大学医学部皮膚科学)
 小豆澤宏明(大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学/奈良県立医科大学医学部皮膚科学)
 宮川 史(奈良県立医科大学医学部皮膚科学)
 椛島 健治(京都大学大学院医学系研究科皮膚科学)
 中島沙恵子(京都大学大学院医学系研究科皮膚科学)
 野村 尚史(京都大学大学院医学系研究科皮膚科学)
 橋爪 秀夫(市立島田市民病院皮膚科)
 阿部理一郎(北海道大学医学研究科皮膚科学/新潟大学医学部研究科皮膚科学)
 高橋 勇人(慶應義塾大学医学部皮膚科学)
 青山 裕美(川崎医科大学附属川崎病院皮膚科)
 黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学)
 薙田 泰誠(国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター)
 外園 千恵(京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学)
 木下 茂(京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学)
 上田真由美(京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学)

付 記: この診療ガイドラインは, 皮膚科と眼科の双方が関係し, 『日本皮膚科学会雑誌』および『日本眼科学会雑誌』の両誌に掲載することにより読者層が広がり公益性が最も高くなると判断し, 両誌編集長合意のもと掲載する.
 書誌情報: 日皮会誌 126(9): 1637-1685, 2016.

1. 本診療ガイドラインの目的と対象

本診療ガイドラインは SJS 及び TEN について理解するために、最初に両疾患の概要、診断基準、重症度を示した。さらに、実際の臨床において生じてくる質問に対して、本邦の現時点における医療状況を基盤にして的確な情報を提供することを目的とした。また、現在 SJS と TEN は同じ範疇にある疾患ととらえられているため、質問・回答形式の部分では、敢えて SJS と TEN を区別せずに記した。

SJS 及び TEN は初診時には様々な診療科を受診することが多いため、皮膚科医のみならず、両疾患の診療を担当するすべての医師が実際の診療の場において役に立つ指針となるように配慮した。

2. 本診療ガイドラインの位置づけ

実際の診療において診断に関わる事項および治療に関

わる事項を質問・回答形式で列挙し、可能な限り推奨文を記載し、エビデンスレベルの分類基準に従って分類した。推奨文または回答のあとにはコンパクトな指針、解説を加えて根拠となる事項を記載し、SJS 及び TEN をより深く理解できるように配慮した。

本診療ガイドラインで記載した治療については、現時点における本邦の医療水準を基に SJS 及び TEN の標準的治療として有用となるように指針を示した。しかし、臨床における使用に際しては、個々の症例の状況や疾患背景を十分に踏まえて用いるべきものであり、医師の裁量を規制するものではない。本診療ガイドラインに記載されている内容が実施されないことをもって、実際の診療にあたる医師の責任を追訴する根拠とするものでもない。

また、本診療ガイドラインには薬事承認で許可されていない検査項目や治療法も記載している。また、近年、海外で行われている治療法なども疾患への理解をより深

表 1 本診療ガイドラインで用いた主な略語一覧

AGEP	acute generalized exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症
ALDEN	algorithm for drug causality for epidermal necrolysis	ステイvens・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の原因薬検索のためのアルゴリズム
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸促進症候群
BO	bronchiolitis obliterans	閉塞性細気管支炎
BOS	bronchiolitis obliterans syndrome	閉塞性細気管支炎症候群
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換療法
DLST	drug-induced lymphocyte stimulation test	薬剤添加リンパ球刺激試験
Dsg	desmoglein	デスモグレイン
EBV	Epstein-Barr virus	Epstein-Barr ウイルス
EM	erythema multiforme	多形紅斑
FDE	fixed drug eruption	固定薬疹
GIO	glucocorticoid-induced osteoporosis	ステロイド性骨粗鬆症
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HE	hematoxylin eosin	ヘマトキシリン エオジン
HHV	human herpesvirus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
ICU	intensive care unit	集中治療室
IVIg	intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン製剤 (IVIg 療法；免疫グロブリン大量静注療法としても使用)
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
NPFDE	non-pigmenting fixed drug eruption	非色素沈着型固定薬疹
NSAIDs	non-steroid anti-inflammatory drug, non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PE	plasma exchange	単純血漿交換療法
PNP	paraneoplastic pemphigus	腫瘍随伴性天疱瘡
PSL	prednisolone	プレドニゾン
QOL	quality of life	生活の質
SCORTEN	TEN-specific severity illness score	中毒性表皮壊死症重症度スコア
SJS	Stevens-Johnson syndrome	ステイvens・ジョンソン症候群、ステイブンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性ループス エリテマトーデス
SSSS	staphylococcus scalded skin syndrome	ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死症、ライエル症候群
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
Treg	regulatory T cell	制御性 T 細胞

めるために掲載した。このような検査や治療を実際に行う場合には、各施設で必要に応じて個々に手続きをとり、責任をもって対応する必要がある。

なお、本診療ガイドラインは不備な部分の修正、補充、医療水準の変化などを反映させるために、定期的に検討し改訂作業を行うことが望まれる。

3. 資金提供者・利益相反

本診療ガイドライン策定にあたり要した費用は、厚生労働省科学研究費補助金「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」の研究費を用いた。各委員は本診療ガイドライン策定にあたり明らかにすべき利益相反はない。

4. 推奨度の決定基準

本診療ガイドラインでは下記のエビデンスのレベル分類及び推奨度の分類を用いた。

エビデンスのレベル分類

- I：システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II：1つ以上のランダム化比較試験による
- III：非ランダム化比較試験による
- IVa：分析疫学的研究(コホート研究による)
- IVb：分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究による)
- V：記述研究(症例報告や症例集積研究による)
- VI：患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見*

推奨度の分類

- A：行うよう強く勧められる
(少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること)
- B：行うよう勧められる
(少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがあること)
- C1：行うことを考慮してよいが, 十分な根拠**がない
(質の劣るIII~IV, 良質な複数のV, あるいは委員会が認めるVI)
- C2：根拠がないので勧められない
(有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
- D：行わないよう勧められる
(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

*基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

**根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

I. スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome ; SJS) の診断基準

概要

スティーヴンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome ; SJS, 皮膚粘膜眼症候群)は, 高熱や全身倦怠感などの症状を伴って, 口唇・口腔, 眼, 外陰部などを含む全身に紅斑・びらん・水疱が多発し, 表皮の壊死性障害を認める疾患である。原因として薬剤性が多いが, マイコプラズマ感染や一部のウイルス感染に伴い発症することもある。発症機序について統一された見解はないが, 薬剤やマイコプラズマ感染, ウイルス感染などが契機となり, 免疫学的な変化が生じ, 主として皮膚と粘膜(眼, 口腔, 陰部など)に重篤な壊死性の病変がもたらされると推定されている。

全身症状としては, 高熱, 全身倦怠感, 食欲低下などが認められ, 皮膚病変では全身に大小さまざまな滲出性紅斑, 水疱を有する紅斑~紫紅色斑が多発散在する。非典型的ターゲット(標的)状紅斑の中心に水疱形成がみられる。また, 口唇・口腔粘膜, 鼻粘膜には発赤, 水疱が出現し, 血性痂皮を付着するようになる。眼では眼球結膜の充血, 偽膜形成, 眼表面上皮(角膜上皮, 結膜上皮)のびらん(上皮欠損)などが認められ, 重篤な眼病変では後遺症を残すことが多い。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し, 呼吸器症状や消化管症状を併発する。

SJSの本邦の診断基準では, 水疱, びらんなどの表皮剝離体表面積は10%未満である。

スティーヴンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome ; SJS)の診断基準(2016)

概念

発熱と眼粘膜, 口唇, 外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹を伴い, 皮膚の紅斑と表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを特徴とする。医薬品の他に, マイコプラズマやウイルス等の感染症が原因となることもある。

主要所見(必須)

1. 皮膚粘膜移行部(眼, 口唇, 外陰部など)の広範囲で重篤な粘膜病変(出血・血痂を伴うびらん等)がみられる。
2. 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め, 軽快後には痂皮, 膜様落屑がみられる。その面積は体表面積の10%未満である。但し, 外力を加えると表皮が容易に剝離すると思われる部位はこの面積に含まれる。
3. 発熱がある。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める*。

5. 多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major)** を除外できる。

副 所 見

1. 紅斑は顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets を示し、融合傾向を認める。

2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。

3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。

4. 自己免疫性水疱症を除外できる。

診 断

副所見を十分考慮の上、主要所見 5 項目を全て満たす場合、SJS と診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

<参考>

1) 多形紅斑重症型との鑑別は主要所見 1~5 に加え、重症感・倦怠感、治療への反応、病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する。

2) *病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。

3) **多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。皮疹は四肢優位に分布し、全身症状としてしばしば発熱を伴うが、重症感は乏しい。SJS とは別疾患である。

4) まれに、粘膜病変のみを呈する SJS もある。

II. 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) の診断基準

概 要

中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis ; TEN) は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらんが広範囲に出現する重篤な疾患である。TEN は SJS から進展するケースが多い。発症機序は不明であるが、薬剤や感染症などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、皮膚と粘膜に重篤な病変がもたらされると推定され、皮膚病理組織学的に表皮の全層性の壊死性変化が見られる。消炎鎮痛薬、抗菌薬、抗けいれん薬、高尿酸血症治療薬などの薬剤が発症に関与することが多い。

基本的な病態は、ある一定の human leukocyte antigen (HLA) アレルを有する人において、活性化された T 細胞あるいは NK 細胞から産生される因子が表皮を傷害することにより生じる。その機序としては、これらの

細胞から産生される可溶性 FasL とケラチノサイトの Fas との結合や、グラニューライシンやその他の細胞障害因子による表皮傷害が考えられる。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下、proinflammatory cytokine の産生亢進による T 細胞の活性化亢進などが推測されている。

全身症状として高熱が出現し、脱水、全身倦怠感、食欲低下などが認められ、非常に重篤感がある。皮膚病変では大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑、水疱を有する紅斑~紫紅色斑が全身に多発散在し、急速に拡大する。一見正常にみえる皮膚に軽度の圧力を加えると表皮が剝離し、びらんを生じる(Nikolsky 現象)。粘膜病変は口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、血性痂皮を付着する。口腔~咽頭痛がみられ、摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、偽膜形成、眼表面上皮(角膜上皮、結膜上皮)のびらん(上皮欠損)などが認められる。

TEN の水疱・びらんなどの表皮剝離は体表面積の 10% 以上である。なお、欧米では、10% 以上~30% 未満の表皮剝離体表面積の場合は、SJS/TEN オーバーラップとして位置づけられている。

表皮剝離の体表面積	本邦の基準	国際基準
10% 未満	SJS	SJS
10% 以上~	TEN	SJS/TEN
30% 未満		オーバーラップ
30% 以上	TEN	TEN

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) の診断基準 (2016)

概 念

広範囲な紅斑と全身の 10% 以上の水疱・びらん・表皮剝離など顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の多くは医薬品である。

主要所見(必須)

1. 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の 10% を超える水疱・びらんがみられる。外力を加えると表皮が容易に剝離すると思われる部位はこの面積に含める。(なお、国際基準に準じて体表面積の 10~30% の表皮剝離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい)

2. 発熱がある。

3. 以下の疾患を除外できる。

- ・ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)
- ・トキシックショック症候群
- ・伝染性膿痂疹
- ・急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)
- ・自己免疫性水疱症

副 所 見

1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特

徴は隆起せず，中央が暗紅色の flat atypical targets もしくはびまん性紅斑である．紅斑は顔面，頸部，体幹優位に分布する．

2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う．眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる．

3. 全身症状として他覚的に重症感，自覚的には倦怠感を伴う．口腔内の疼痛や咽頭痛のため，種々の程度に摂食障害を伴う．

4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める．完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが，軽度の病変でも少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞（壊死）を確認することが望ましい．

診 断

副所見を十分考慮の上，主要所見 3 項目の全てを満たすものを TEN とする．全経過を踏まえて総合的に判断

する．

<参 考>

1) サブタイプ分類

・SJS 進展型 (TEN with spots あるいは TEN with macules)

・びまん性紅斑進展型 (TEN without spots, TEN on large erythema)

・特殊型：多発性固定薬疹から進展する例など

2) びまん性紅斑に始まる場合，治療等の修飾により，主要所見の表皮剥離体表面積が 10% に達しなかったものを不全型とする．

III. スティーヴンス・ジョンソン症候群

(Stevens-Johnson syndrome ; SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) の重症度分類

表 2

1	粘膜疹		
	眼病変	結膜充血	1
		偽膜形成	1
		眼表面の上皮欠損(びらん)	1
		視力障害	1
		ドライアイ	1
		} *慢性期所見	
	口唇・口腔内病変	口腔内広範囲に血痂，出血を伴うびらん	1
		口唇の血痂，出血を伴うびらん	1
		広範囲に血痂，出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱，びらん		
		30% 以上	3
		10~30%	2
		10% 未満	1
3	38℃ 以上の発熱		1
4	呼吸器障害		1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害 (ALT>100 IU/l)		1

評価			
6点未満 中等症			
6点以上 重症 ただし，以下はスコアに関わらず重症と判断する			
1) 眼表面(角膜・結膜)の上皮欠損(びらん)，あるいは偽膜形成が高度なもの			
2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの			
3) びまん性紅斑進展型 TEN			

*慢性期の後遺症としての視力障害，ドライアイを指す．急性期所見としては選択しない．

表 3 参考：SJS 及び TEN の継時的病勢評価スコア表

	臨床症状	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3	スコア 4	スコア 5	スコア 6
皮膚病変	紅斑の面積	0%	10% 未満	10% 以上 20% 未満	20% 以上 30% 未満	30% 以上 40% 未満	40% 以上 50% 未満	50% 以上
	皮膚剥離面積	0%	5% 未満	5% 以上 10% 未満	10% 以上 15% 未満	15% 以上 20% 未満	20% 以上 30% 未満	30% 以上
	びらん/ 潰瘍部の滲出液	停止/なし	微量	少量	多量			
	びらん/ 潰瘍部の出血	停止/なし	軽度	中等度	重度			
	皮膚/ 粘膜の疼痛	なし	少しの痛み	かなりの痛み	耐えられない ほどの痛み (セデーションを 要す)			
口唇/ 口腔内病変	血痂/出血/ 口腔びらん	なし	血痂/出血を伴 わないびらん	口唇のみに血痂/ 出血を伴うびらん	口唇・口腔内広 範囲に血痂/出血 を伴うびらん			
全身症状	経口摂取 (摂取量の めやす)	問題なし (80% 以上)	食事に手をつける が、少し残す (50~80%)	食事に手をつける が半分以上残す (20~50%)	食事に手をつ けない (絶食中を含む) (20% 未満)			
	重症感・倦怠感	なし	軽度	中等度	高度			
	発熱	37℃ 未満	37.0~ 37.5℃ 未満	37.5~ 38.5℃ 未満	38.5℃ 以上			
眼症状	偽膜形成	なし	わずかにあり	存在するが 開瞼可能	開瞼困難			
	結膜充血	なし	軽度	中等度	高度			
眼科医診察による眼科的所見		所見なし	充血のみ	偽膜形成または 眼表面上皮欠損	偽膜形成及び 眼表面上皮欠損			

IV. スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome ; SJS) 及び 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) の治療指針 (2016)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) : 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) は皮膚および皮膚粘膜移行部の壊死性病変である。多くの場合薬剤が原因であり、治療の一步は速やかに被疑薬を中止する。治療の原則は、補液・栄養管理による全身管理 (TEN の場合は熱傷に準じる)、進行する炎症反応の抑制、皮膚・粘膜病変部からの感染予防、嚴重な眼科的管理である。入院設備のある病院で皮膚科専門医による治療が推奨される。

効果を期待できる薬物治療として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となる。症例に応じて血漿交換療法やヒト免疫グロブリン製剤大量静注 (IVIg) 療法などのその他の治療法を併用する。これらの治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの滲出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善

などを指標とする。

マイコプラズマなどの感染が原因となることがあるが、その場合も必要に応じて抗菌薬を併用しながら同様の治療を行う。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により基礎疾患や状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与法は下記の通りである。発症早期 (発症後 7 日前後まで) に開始することが治療効果および副作用抑制の観点から望ましい。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。

1) ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は原則として 0.5~1 mg/kg/日、重症は 1~2 mg/kg/日で開始する。20 mg/日を超える場合は、持続的な抗炎症作用を期待し、分割投与する。半減期のより長いデキサメタゾンやベタメタゾンを使用する場合や夜間の不眠が強い場合は、夕食後の投与量を減量するなど、適宜調節する。なお、デキサメタゾンやベタメタゾンで開始した場合は、長時間作用型のステロイドであることから、適宜プレドニゾロンに切り替える。口腔粘膜病変のために内服投与ができない

場合は、点滴治療を行う。効果がみられたら、4~7日後にプレドニゾロン換算で10 mg/日または20%程度減量(例:40 mg/日→30 mg/日, 60 mg/日→45 mg/日)し、以後は回復の程度に合わせて3~7日ごとにプレドニゾロン換算で10 mg/日程度減量する。

効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続したり、少量ずつ増量、減量をくり返すことは避ける。その際には、ステロイドパルス療法を含むステロイド薬の大幅な増量や他の治療法(IVIg療法、血漿交換療法など)の併用を考慮する。

なお、ステロイド薬前投与が行われている場合は、原則的に、そのステロイド前投与量をベースラインと考え、通常量より多いステロイド量を選択すべきであり、前投与量が60 mg/日を超える場合は、ステロイドパルス療法を選択する。

2) ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼合併所見(下記)の重症例ではパルス療法を考慮する。メチルプレドニゾロン500 mg~1,000 mg/日を3日間投与する(小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる)。中等症の場合は、より少量(250 mg/日)の投与で効果がみられることがある。通常、パルス療法終了24~48時間以内には効果がみられるが、初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は、数日後にもう1コース施行するか他の治療法を併用する。

パルス療法直後(翌日)のステロイド投与量は十分量(プレドニゾロン換算で1~2 mg/kg/日)を投与し、以後漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整するが、パルス療法直後に投与されたステロイドは概ね4~7日後にプレドニゾロン換算で10 mg/日または20%程度減量(例:80 mg/日→70 mg/日, 60 mg/日→45 mg/日)し、以後は粘膜疹の再燃に注意しながら、4~7日ごとにプレドニゾロン換算で10 mg/日程度減量する。

<備考>

① 発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を引き起こす可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。

② 皮疹が軽度でも眼症状がみられる場合には眼科受診を行い、眼科的な重症度を確認する。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜病変の悪化(例:上皮欠損の拡大、偽膜の増加)を生じることがあるので注意する。

2. 免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法

ヒト免疫グロブリン製剤400 mg/kg/日を5日間連続投与する。原則として1コースのみ施行する。有効な場合には、投与終了前から回復傾向がみられる。IgA欠損症や重篤な脳・心血管障害、肝・腎機能障害、血小板減

少を有する患者、血栓・塞栓症の危険性が高い患者では施行しない。血漿交換療法の直前には施行しない。

有害事象としては血液粘稠度の上昇に伴う血栓症・塞栓症、腎障害、肝障害、無菌性髄膜炎、アナフィラキシーショック、肺水腫、血小板減少、白血球減少などがあり、注意する。

3. その他の全身療法

ステロイド療法(高用量投与やパルス療法)やIVIg療法で症状の進行がくい止められない例や重症例、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用や増量が困難な場合に施行する。発症早期にそれまで投与されていたステロイド薬を減量せず施行することが望ましい。症状の進展が治まったのちに再燃した場合や、皮疹が軽快しても眼症状などの粘膜病変が軽快しない場合も適応となる。

1) 血漿交換療法

単純血漿交換法(PE)と二重膜濾過血漿交換法(DFPP)があるが、主としてPEが行われる。週2~3回、連日または隔日で施行する。通常、2回施行後に効果がみられるが、進行が止まったものの回復傾向が十分でない場合はさらに追加して合計2週間施行することもある。カテーテル刺入部からの細菌感染に注意する。また、効果が明らかでないにもかかわらず、漫然と継続することは避ける。

施行後の免疫グロブリン低下による感染症の併発に注意する。PEの置換液はヒト血清アルブミンまたは新鮮凍結血漿が使用されるが、出血傾向や感染症を合併する場合は凝固因子や免疫グロブリンの補充が可能な後者の使用が勧められる。なお、重篤な出血傾向のある場合は施行しない。血漿交換療法施行中のステロイド投与は血漿交換療法の時間を配慮して行う。

2) その他

シクロスポリンやエタネルセプトが有用であるとの報告があるが、その有用性については十分に検討がなされていない。

4. 局所療法

1) 皮膚および粘膜の処置

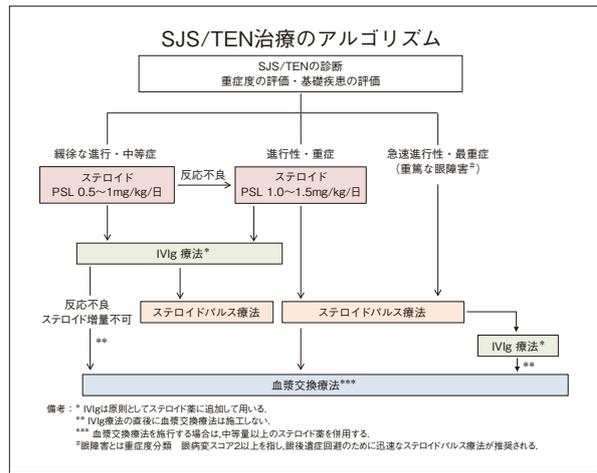
疼痛を伴う炎症の強い滲出性紅斑や水疱・びらん部はシャワーや微温湯で洗浄後アズレン含有軟膏などの油性基剤軟膏を伸ばしたガーゼや創傷被覆材等で被覆する。びらん部は疼痛が強いことと易感染性であることから病変部の感染がみられない初期には、原則として水疱蓋は除去しない。ただし、水疱蓋が融解し感染の温床となる懸念がある場合には除去する。また、びらん部に二次感染がみられる場合には抗菌剤含有軟膏等を使用してもよい。これらの処置は熱傷処置に準じて無菌的に行う。

口唇や外陰部は疼痛の軽減だけでなく癒着や感染を予防する目的で、油性基剤軟膏を外用またはそれを塗布したガーゼ等で被覆する。

(保存的治療で入院 5 日以内*の判定による predictive mortality)

合致する項目を各 1 点とし合計点(最高 7 点)で表す		SCORTEN 推測される死亡率
年齢	≥40 歳	0-1 3.2%
表皮剝離面積	≥10% (体表面積に対して)	2 12.1%
悪性腫瘍の合併		3 35.5%
頻脈	≥120/min	4 58.3%
血液中 BUN 値上昇	>28 mg/dl	≥5 90%
HCO ₃ ⁻ 値低下	<20 mEq/l	
血糖値	>252 mg/dl	

*Gue'gan S, et al : J Invest Dermatol 126 : 272-276, 2006.



SJS/TEN の治療例

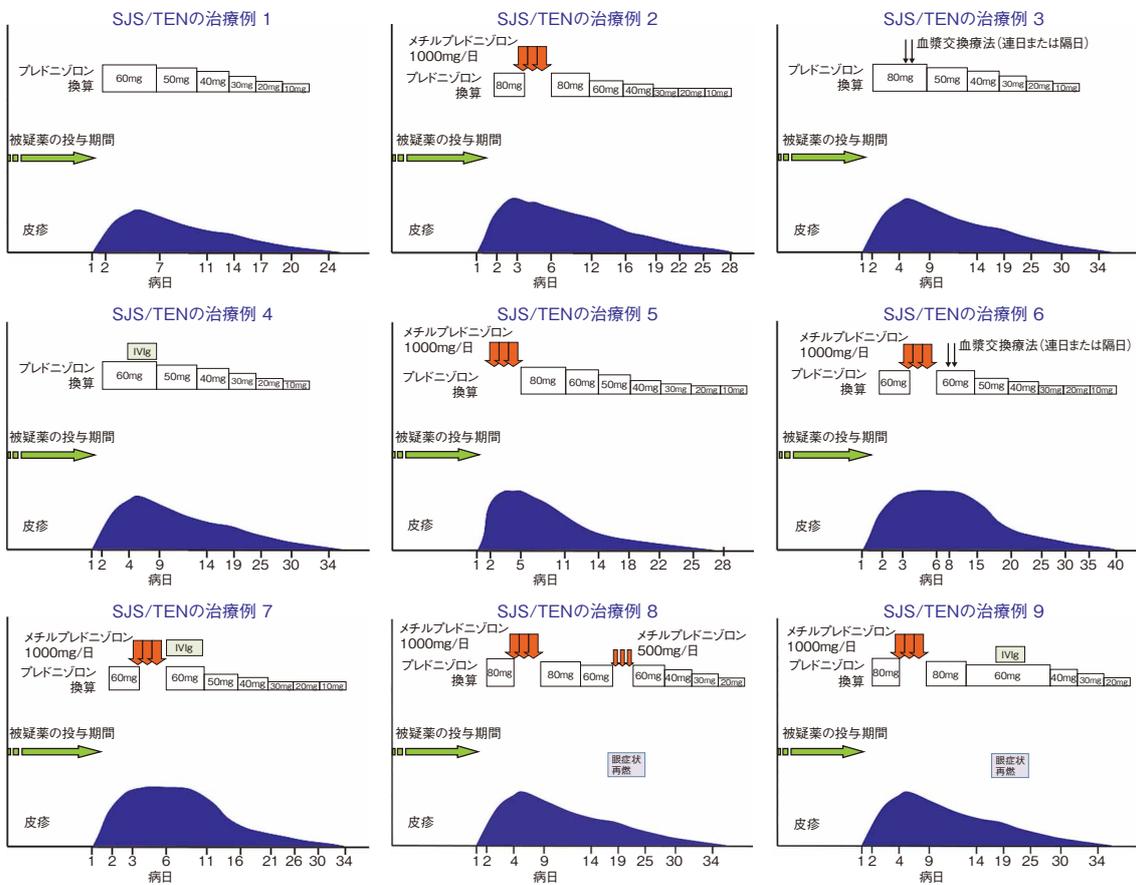


図 1 SJS/TEN 患者の入院時の状態による予後の予測.
SCORTEN (TEN-specific severity illness score)

2) 眼科的治療

眼粘膜障害は重篤な視力障害などの後遺症を招くおそれがあり、眼表面上皮欠損と偽膜形成のいずれかを伴う症例は特に注意が必要である。

結膜充血を認める症例では、フルオレセイン染色により上皮欠損の有無を確認する。眼表面の上皮欠損(角膜上皮欠損、結膜上皮欠損)もしくは偽膜形成を伴う症例は眼科的に重症であり、0.1% ベタメタゾン点眼あるいは

は眼軟膏を所見の程度により 1 日 6~10 回局所投与する。感染のリスクを考慮して結膜嚢の擦過培養を行い、抗菌点眼薬または眼軟膏を 1 日 4 回程度併用する。眼球結膜と眼瞼結膜の癒着(瞼球癒着)が始まった場合には、点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剝離する。

結膜充血を認めない症例は経過観察のみでよい。

結膜充血を認めるが眼表面上皮欠損・偽膜形成のいずれも伴わない症例は、ステロイド点眼液と抗菌点眼薬を

開始し、注意深く経過を観察する。

5. 免責事項

一般的にSJSとTENの致死率はそれぞれ約3~5%, 20~30%と高く、患者の年齢、基礎疾患、合併症、全身状態によって治療に対する反応は大きく異なる。本治療指針に則った治療はあくまでも原則的なものであり、個々の患者の容体に即した適切な治療の選択については、主治医の判断が優先されるべきである。そのため、本治療指針に記載されている内容が実施されないことを以て実際の診療にあたる医師の責任を問う根拠に資するものではない。

V. 診療ガイドライン

1. 原因

CQ1: どのような薬剤が引き起こしやすいか?

推奨文: SJS, TENともに、被疑薬は抗菌薬と解熱鎮痛消炎薬が最も多い。抗けいれん薬にも注意が必要である。

【解説】 SJS/TENの原因薬として、文献的にサルファ剤、解熱鎮痛消炎薬、アロプリノール、抗けいれん薬などが報告されている^{1)~4)}。本邦では、2005~2007年に皮膚科専門医研修施設で経験されたSJS/TENについて重症多形滲出性紅斑調査研究班が疫学調査を施行した(SJS 258例, TEN 112例)⁵⁾。その結果、SJS/TENの被疑薬は、SJSでは抗菌薬等(抗ウイルス薬、抗結核薬等含む)16.3%、解熱鎮痛消炎薬14.6%、抗けいれん薬14%の順であった。TENでは抗菌薬等19.5%、解熱鎮痛消炎薬16.8%、循環器疾患治療薬11.4%の順であった。いずれの疾患においても抗菌薬と解熱鎮痛消炎薬が全体の約1/3を占めた。抗菌薬等の内訳についてはセフェム系とピリドンカルボン酸系(合成抗菌薬)が約半数を占めた。

本邦におけるSJS/TENの代表的被疑薬の内訳は以下の通りである⁵⁾。

解熱鎮痛消炎剤薬内訳 SJS: ロキソプロフェンナトリウム(25.8%), アセトアミノフェン(19.4%), イブプロフェン(15.1%)。TEN: ロキソプロフェン(25.0%), アセトアミノフェン(25.0%), イブプロフェン(10.7%)。

抗菌薬内訳 SJS: セフェム系(24.0%), ピリドンカルボン酸系(21.2%), マクロライド系(8.7%)。TEN: セフェム系(40.0%), ピリドンカルボン酸系(18.5%), ペニシリン系(18.5%)。

抗けいれん薬内訳 SJS: カルバマゼピン(41.6%), ゾニサミド(18%), フェニトイン(13.5%), バルプロ酸ナトリウム(12.4%)。TEN: カルバマゼピン(42.4%), フェニトイン(15.2%), ゾニサミド・バルプロ酸ナトリウム・フェノバルビタール(12.1%)。

本邦におけるSJS/TENの原因検索状況は以下の通り

である⁵⁾。

パッチテストは、SJSの33.3%, TENの33.9%で施行され、陽性率はそれぞれ12.4%, 9.2%であった。代表的陽性症例の内訳は次の通りである。SJS: 抗けいれん薬39.3%(カルバマゼピン, バルプロ酸ナトリウム, フェノバルビタールなど), 精神神経疾患治療薬10.7%(クロルプロマジン, エチゾラム)。TEN: 抗けいれん薬50%(カルバマゼピン, フェノバルビタール, ゾニサミド)。

薬剤添加リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST)は、SJSの49.2%, TENの60.7%で施行され、陽性率はそれぞれ32.3%, 28.6%であった。代表的陽性症例の内訳は次の通りである。SJS: 抗けいれん薬27.4%(カルバマゼピン, ゾニサミド, フェノバルビタール), 解熱鎮痛消炎薬23.2%(ロキソプロフェンナトリウム, アセトアミノフェン, アセチルサリチル酸ほか), 抗菌薬11.6%(ロキシシロマイシン, イトラコナゾール, レボフロキサシンほか)。TEN: 解熱鎮痛消炎薬26.9%(ロキソプロフェンナトリウム, イブプロフェン, アセトアミノフェンほか), 抗けいれん薬21.2%(カルバマゼピン, フェニトイン, バルプロ酸ナトリウムほか), 抗菌薬等11.5%(アモキシシリン, スルバクタム・アンピシリンほか), 総合感冒薬11.5%(パブロン®, ルル®, エスタック®ほか)。

文 献

- 1) Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 333: 1600-1607, 1995.(レベルV)
- 2) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 128: 35-44, 2008.(レベルV)
- 3) Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331: 1272-1285, 1994.(レベルV)
- 4) Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94: 419-436, 2005.(レベルV)
- 5) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—。日皮会誌 121: 2467-2482, 2011.(レベルV)

(椛島健治)

CQ2：感染症の関与はどのくらいあるか？

推奨文：SJS, TEN の発症にウイルスやマイコプラズマなどの感染症が関与している可能性がある。

【解説】SJS および TEN の一部は単純疱疹ウイルス、マイコプラズマ、細菌、真菌等の感染症が発症の契機となると考えられている。

肺炎マイコプラズマ感染を発症の契機とする SJS の多くは小児例であるが、成人 SJS 症例の一部で肺炎マイコプラズマの関与が報告されている⁶⁾。マイコプラズマ感染を契機とする SJS の発症機序は明らかではないが、マイコプラズマ感染によりもたらされた Treg の機能低下が CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞の過剰活動を誘導することが一因と考えられている⁷⁾。

SJS の患者の末梢白血球中の Epstein-Barr (EB) ウイルスコピー数が発症初期から緩解期に至るまで他重症薬疹と比較して多く、病態への関与の可能性が示唆される⁸⁾⁹⁾。

→ウイルスの関与については、V. 2. 病態の項を参照。

文 献

- 6) **Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, Yamane Y, Ikezawa Z** : Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection in Japan. *Allergol Int* 60 : 525-532, 2011.(レベル V)
- 7) **Tanaka H, Narita M, Teramoto S, et al** : Role of interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 121 : 1493-1497, 2002.(レベル V)
- 8) **Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, Kimishima M, Shiohara T** : Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. *Clin Exp Dermatol* 35 : 863-868, 2010.(レベル V)
- 9) **Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T** : The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions : their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy* 69 : 798-805, 2014.(レベル V)

(梶島健治)

CQ3：発症リスクとして遺伝的背景の関与はあるか？

推奨文：種々の薬物による SJS/TEN の発症リスクと関連する HLA アレルが報告されている。

【解説】SJS/TEN を発症した日本人患者の遺伝子多型解析により、SJS/TEN の発症リスクと関連する HLA (human leukocyte antigen) アレルが同定されており、痛風治療薬アロプリノールにおける HLA-B*58 : 01, 抗けいれん薬カルバマゼピンにおける HLA-B*15 : 11, 抗けいれん薬フェノバルビタールにおける HLA-B*51 :

01, 抗けいれん薬ゾニサミドにおける HLA-A*02 : 07 が報告された^{10)~12)}。また、感冒薬による眼障害を伴う SJS/TEN の発症リスクと HLA-A*02 : 06 との関連が見出された¹³⁾。さらに、カルバマゼピンによる SJS/TEN, 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 及びその他の中等度の薬疹を発症した日本人患者の解析により、発症リスクと関連する HLA-A*31 : 01 が報告されている¹⁴⁾。循環血中薬物濃度に影響する薬物代謝酵素の遺伝子多型についても、台湾人, マレーシア人及び日本人の国際メタ解析により、抗けいれん薬フェニトインの主代謝酵素 CYP2C9 の機能消失型アレル (CYP2C9*3) がフェニトイン誘発性重症薬疹 (SJS/TEN 及び DRESS) の発症リスクと関連することが報告された¹⁵⁾。

文 献

- 10) **Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, et al** : A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J* 13 : 60-69, 2013.(レベル IVb)
- 11) **Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al** : HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* 51 : 2461-2465, 2010.(レベル IVb)
- 12) **Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, et al** : Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics* 14 : 1821-1831, 2013.(レベル IVb)
- 13) **Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, et al** : Independent strong association of HLA-A*02 : 06 and HLA-B*44 : 03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *Sci Rep* 4 : 4862, 2014.(レベル IVb)
- 14) **Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al** : Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 20 : 1034-1041, 2011.(レベル IVb)
- 15) **Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al** : Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 312 : 525-534, 2014.(レベル IVb)

(蒔田泰誠)

2. 病 態**CQ4：どのような病態がもたらすか？**

推奨文：SJS/TEN の発症機序としては、体内に取り込まれた薬剤によって活性化された細胞傷害性 T 細胞が直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導するか、もしくは

は活性化した細胞傷害性 T 細胞から産生されるサイトカイン(TNF- α)などによって間接的に細胞傷害を惹き起こすことが想定されている。

【解説】 アポトーシスを誘導する因子として、可溶性 Fas リガンド、パーフォリン、グランザイム B、グラニューライシンなどが SJS/TEN 患者の末梢血液、水疱内から高濃度に認められたために病態に関与していることが示唆されている¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、これらの液性因子は、その他の疾患においても上昇することがあり特異的ではないことが知られている。一方、ネクロプトーシスが疾患特異的に表皮細胞に起こることも報告され¹⁸⁾、今後病態の一層の解明が望まれる。

文 献

- 16) **Chung WH, Hung SI** : Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci* 66 : si190-196, 2012.(レベル IVb)
- 17) **Nickoloff BJ** : Saving the skin from drug-induced detachment. *Nat Med* 14 : 1311-1313, 2008.(レベル IVb)
- 18) **Abe R** : Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 42 : 42-48, 2015.(レベル IVb)

(阿部理一郎)

CQ5 : 発症リスクの高い基礎疾患はあるか？

推奨文 : SJS/TEN 発症のリスク因子としては、Human immunodeficiency virus(HIV)感染、自己免疫疾患などがある。

【解説】 HIV 感染者は、非感染者に比べ、SJS/TEN の発症率が 100 倍も高いことが報告されている。HIV 患者において発症リスクが高い理由には、多剤内服、免疫調節異常、混合感染などの関与の可能性が示唆されている¹⁹⁾。

自己免疫疾患としては、SLE 患者における発症頻度が、1.2% と健常人(0.02~0.05%)に比べ高いことが報告されているが、似た症状を呈する TEN-like acute cutaneous lupus erythematosus も SLE 患者に発症することがあり、正確な診断が求められる²⁰⁾。

その他に、発症リスクが高い基礎疾患としては悪性腫瘍の報告があるが、多剤併用される機会が多いことが関与しているとの報告もあり²¹⁾、統一した見解はない。

文 献

- 19) **Mittmann N, Knowles SR, Koo M, et al** : Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort : an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol* 13 : 49-54, 2012.(レベル IVa)
- 20) **Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, et al** : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

in patients with lupus erythematosus : a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol* 166 : 575-600, 2012.(レベル IVb)

- 21) **Gravante G, Delogu D, Marianetti M, et al** : Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome in oncologic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 11 : 269-274, 2007.(レベル IVb)

(阿部理一郎)

CQ6 : 皮膚・粘膜以外の臓器病変にはどのようなものがあるか？

推奨文 : 重篤な肺炎、消化器症状、腎障害などを呈することがある。

【解説】 SJS/TEN において障害される皮膚粘膜以外の臓器としては、主に肺と消化管、腎臓などが報告されている。

肺においては、肺炎、間質性肺炎が約 23% に合併することが報告されている。重篤化した場合は急性呼吸促迫症候群(ARDS)に至ることもあり、肺炎合併例の多くにおいて人工呼吸器の導入もなされている²²⁾。

消化管症状としては約 10% 合併し、具体的には下痢、血便、小腸潰瘍、大腸穿孔、腸重積などが引き起こされることが報告されている。消化管症状を伴った SJS/TEN 患者は致死率が高いことも報告されている²³⁾²⁴⁾。

腎臓は、表皮細胞(壊)死により生じる血液循環量減少による腎前性腎不全を生じることがある。

➔肺炎、間質性肺炎については、V. 6. 続発症・後遺症の項を参照。

文 献

- 22) **de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, et al** : Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis : clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med* 42 : 118-128, 2014.(レベル V)
- 23) **Pradka SP, Smith JR, Garrett MT, et al** : Mesenteric ischemia secondary to toxic epidermal necrolysis : case report and review of the literature. *J Burn Care Res* 35 : e346-352, 2014.(レベル IVb)
- 24) **Powell N, Munro JM, Rowbotham D** : Colonic involvement in Stevens-Johnson syndrome. *Postgrad Med J* 82 : e10, 2006.(レベル IVb)

(阿部理一郎)

CQ7 : 発症にウイルスの関与はあるか？

推奨文 : SJS/TEN にウイルスが関与している可能性はある。

【解説】 SJS/TEN の発症には、そのほとんどが薬剤であることが多いが、ウイルス性上気道感染、単純ヘルペス、HIV などのウイルス感染が発症の誘因となっていることも報告されている^{25)~27)}。しかしながら、これ

らの感染症がどのように SJS/TEN の発症機序に関連しているかは、未だ明確ではなく今後の病態解明が望まれる。

文 献

- 25) Gerull R, Nelle M, Schaible T : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : A review. *Crit Care Med* 39 : 1521-1532, 2011. (レベル IVb)
- 26) Belfort R Jr, de Smet M, Whitcup SM, et al : Ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with AIDS. *Cornea* 10 : 536-538, 1991. (レベル IVb)
- 27) Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T : The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions : their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy* 69 : 798-805, 2014. (レベル IVb)

(阿部理一郎)

3. 診 断

CQ8 : 多形紅斑重症型との区別はどのようにするか ?

推奨文 : SJS の主要症状である皮膚粘膜移行部の広範囲で重篤な粘膜病変, 表皮の壊死性障害に基づく皮膚症状 (flat atypical targets, 水疱, びらん, 痂皮, 膜様落屑など), 発熱の有無に加え, 経口摂取, 重症感・倦怠感, 治療への反応, 病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する。

【解説】 発熱, 粘膜症状を伴う多形紅斑では多形紅斑重症型 (EM major) と SJS との鑑別診断を必要とする。皮膚症状からの鑑別点としては EM major では皮疹は四肢優位に分布し typical or raised atypical targets を呈するのに対し, SJS では体幹優位に分布し flat atypical targets を呈する²⁸⁾²⁹⁾。口唇粘膜は EM major では発赤, 腫脹が主体で, びらんは部分的であるのに対し, SJS では広範囲のびらんと出血・血痂が特徴である。SJS では 2 つ以上の粘膜が侵されることが多いが, EM major との間に統計学的有意差はない²⁹⁾。眼症状は SJS では角膜上皮障害 and/or 偽膜形成を伴う点が EM major と異なる。病理組織学的には EM major では表皮細胞 (壊) 死は少数で炎症性細胞浸潤が高度であるのに対し, SJS では広範囲にわたる表皮細胞壊死と少ない細胞浸潤が特徴である³⁰⁾。全身症状として発熱, 倦怠感・重症感, 経口摂取の程度が SJS では EM major に比し高度であること, 治療への反応性も鑑別の参考になる。

文 献

- 28) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC : Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*

129 : 92-96, 1993. (レベル IVa)

- 29) Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC : Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 131 : 539-543, 1995. (レベル IVa)
- 30) Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC : Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 131 : 1268-1272, 1995. (レベル III)

(末木博彦)

CQ9 : 成人ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) とはどのように鑑別するか ?

推奨文 : 成人 SSSS では間擦部に紅斑, 水疱, 表皮剝離が顕著であること, びらんからの滲出液が少ない, 口腔粘膜や眼は侵されない, しばしば敗血症を伴うなどの特徴を有するが, びまん性紅斑型 TEN との臨床的鑑別に苦慮することがある。病理組織学的に SSSS では角層下水疱形成するが表皮細胞の壊死性変化はないのに対し, SJS/TEN では高度の表皮細胞 (壊) 死を伴い, 水疱部は表皮下水疱を呈することから診断に迷う場合は皮膚生検により鑑別することが推奨される。

【解説】 成人の SSSS は非常にまれではあるが, TEN とは治療指針が全く異なることから, TEN の診断基準の主要所見に挙げられているように鑑別診断が重要である。TEN の 90% 以上の症例では斑状皮疹の融合 (TEN with spots or macules) からなるが, SSSS では境界不明瞭なびまん性紅斑を呈し, 特に間擦部に症状が強く, 接触痛を伴う。TEN でもまれにびまん性紅斑型があり, この場合は臨床的鑑別が難しいことがある³¹⁾。SSSS では咽頭, 口囲, 鼻孔, 眼脂から黄色ブドウ球菌, 表皮剝脱毒素を証明できるが, 結果を得るのに数日を要する³²⁾。両疾患とも早期に治療指針を立てる必要があり, 臨床的鑑別診断に苦慮する場合は Tzanck 試験や生検皮膚もしくは水疱膜を用いた病理診断が有用である³³⁾。可能であれば皮膚凍結標本による迅速病理診断を行う³⁴⁾。

文 献

- 31) 永田尚子, 西野洋輔, 矢島智子, 他 : 初診時に TEN と診断された成人ぶどう球菌性熱傷症候群 (SSSS). *皮膚病診療* 32 : 1319-1322, 2010. (レベル V)
- 32) Oono T, Kanzaki H, Yoshioka T, et al : Staphylococcal scalded skin syndrome in an adult. Identification of exfoliative toxin A and B genes by polymerase chain reaction. *Dermatology* 195 : 268-270, 1997. (レベル V)
- 33) Lucas S : Bacterial diseases. In : Elder DE, et al (Eds) : *Lever's Histopathology of the skin*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 551-590, 2005. (レベル I)

- 34) Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M : Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : frozen-section diagnosis. *J Dermatol* 37 : 407-412, 2010. (レベル III)

(末木博彦)

CQ10 : 病勢評価はどのように行うか？

推奨文 : 皮膚症状のほか口唇・口腔粘膜症状, 眼症状, 全身症状の重症度を総合的に評価する. 皮膚症状としては紅斑の色調や, 水疱, びらん, 表皮剥離面積, びらん面からの滲出液の量や上皮化の徴候が指標となる³⁵⁾. 粘膜症状としては口唇や口腔粘膜のびらんや出血の程度, 口腔内のびらんや疼痛, 眼科的には眼表面の上皮欠損や偽膜の程度, 全身症状としては発熱, 重症感, 倦怠感, 食欲などの全身状態が指標となる³⁵⁾. これらの指標の経時的変化を評価することにより病勢評価を行う.

【解説】IVIg のわが国における臨床試験の際に病勢評価スコアが作成された³⁵⁾. 従来の重症度スコアは初診時の重症度を判定することを目的としたものであり, 治療による臨床症状の推移を判断する指標ではない. 皮膚剥離面積も最終的な治療効果の判定に使用可能な指標であるが, 短期間での治療効果を評価することは難しい. 全身症状を含めた皮膚症状の重症度を治療開始前の段階から経時的に評価し, スコアの変化により病勢評価を行う.

文 献

- 35) Aihara M, Kano Y, Fujita H, et al : Efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 42 : 768-777, 2015. (レベル V)

(末木博彦)

CQ11 : 皮膚生検はどのような部位を選択するか？

推奨文 : 標的病変を有する場合は標的病変の中央部から周囲の紅斑部にかけて紡錘形に生検することが推奨される. 水疱がみられる場合はこれを含めることが推奨される.

【解説】SJS において表皮の壊死性変化が顕著にみられるのは標的病変の中央部であり, 周囲の紅斑部から連続性に生検することにより表皮細胞の壊死を生ずる過程を観察できることがある³⁶⁾. 臨床的に水疱がみられる場合, 病理組織学的に SJS と EM では水疱形成機序に違いがみられ, 鑑別診断に有用と考えられる. すなわち SJS では基底細胞の液状変性と基底層から表皮下層における表皮細胞(壊)死の多発, 融合により水疱が形成される過程が観察されるのに対し, EM では真皮乳頭層の高度の浮腫による水疱が観察されることが多い³⁶⁾. 炎症性細胞浸潤は SJS では軽度であり, EM ではより高度である³⁷⁾.

文 献

- 36) 飯島正文 : 重症薬疹 Stevens-Johnson 症候群. 玉置邦彦, 他(編) : 最新皮膚科学大系 5 巻. 中山書店, 東京, 36-46, 2003. (レベル V)
- 37) Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC : Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 131 : 1268-1272, 1995. (レベル III)

(末木博彦)

CQ12 : 皮膚病理組織診断はどのように行うか？

推奨文 : SJS/TEN の確定診断のための組織診断は通常のホルマリン固定, パラフィン包埋, HE 染色標本によるが, 発症早期に麻疹, 単純ヘルペス, 水痘などのウイルス感染症, ブドウ球菌性皮膚熱傷様症候群(SSSS), トキシックショック症候群などの感染症との臨床的鑑別に苦慮する場合は, 凍結切片の HE 染色標本による組織診断により早急に治療指針を立てることが推奨される.

【解説】SJS/TEN の発症早期には時に麻疹, 単純ヘルペス, 水痘などのウイルス感染症, SSSS, トキシックショック症候群などの細菌感染症(細菌感染関連疾患)との臨床的鑑別に苦慮する. 特にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド全身療法を開始する前にこれらの感染症を除外することが必要である. 咽頭粘液からのウイルス DNA 検出³⁸⁾や水疱部の Tzanck 試験なども鑑別診断に有用であるが, 生検皮膚の凍結切片を用いた組織診断は当日中に結果を出せることから有用性が高い³⁹⁾. すなわち麻疹や単純ヘルペスなどのウイルス感染症では表皮に球状変性, ウイルス性巨細胞, 封入体, koilocyte などがみとめられることから⁴⁰⁾, SSSS では角層下水疱であることから⁴¹⁾, トキシックショック症候群などでは少数の表皮細胞(壊)死を伴うことがあるが, 水疱形成は真皮乳頭層の高度の浮腫によることから⁴¹⁾それぞれ鑑別される.

文 献

- 38) 今泉牧子, 渡辺秀晃, 秋山正基, 末木博彦, 福地邦彦 : 咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスゲノム検出法は麻疹や薬疹との早期鑑別に有用である. *日皮会誌* 125 : 1017-1028, 2015. (レベル III)
- 39) Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M : Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : frozen-section diagnosis. *J Dermatol* 37 : 407-412, 2010. (レベル III)
- 40) 杉山美紀子, 池田祐輔, 馬場利容, 末木博彦, 飯島正文 : 生検が早期確定診断に有効であった麻疹の 1 例. *臨皮* 56 : 407-409, 2002. (レベル V)
- 41) Lucas S : Bacterial diseases. In : Elder DE, et al (Eds) : *Lever's Histopathology of the skin*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 551-590, 2005. (レベル I)

(末木博彦)

CQ13：多発性固定薬疹と SJS の相違・鑑別点は？

推奨文：可能であるが、困難な症例も存在する。

【解説】多発性固定薬疹と SJS/TEN を統計的に検討した欧州の報告によると、両者は鑑別可能であるとされている⁴²⁾。臨床的な鑑別点として多発性固定薬疹の個疹は大型で円形～類円形であり境界明瞭かつ、非典型的ターゲット状紅斑やスポットがないとされ、SJS/TEN では小型の紅斑が播種状に多発し、融合性で非典型的ターゲット状紅斑を認めるとされる。SJS では皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変がみられることが本邦の診断基準の主要所見に含まれているが、多発性固定薬疹でも口唇および口腔内、陰部に粘膜疹を伴うことが知られている。しかし SJS/TEN と異なり、2 部位未満の粘膜症状を呈することが Lipowicz により報告された⁴²⁾。また、固定薬疹の特徴である同一部位に皮疹を繰り返すエピソードは、統計学的にも有意に高いことが示されている⁴²⁾。

免疫組織学的には、多発性固定薬疹病変部・SJS/TEN 病変部とも表皮の変性壊死を認めるが、多発性固定薬疹病変部は SJS/TEN 病変部に比較して浸潤細胞が多く、多数の Foxp3 陽性の制御性 T 細胞(regulatory T cell : Treg)の浸潤を含むことが示されている⁴³⁾⁴⁴⁾。特に病変辺縁部への Treg の浸潤が多発性固定薬疹では多く、皮疹の進行の程度に重要と報告されている⁴⁴⁾。

以上より、多発性固定薬疹と SJS は臨床的、組織学的に鑑別は可能と考えられるが、多発性固定薬疹のなかには粘膜疹を伴い SJS の診断基準を満たす症例も存在し、両者を鑑別することが困難な場合もあることを念頭に置く必要がある。

文 献

- 42) Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, et al : Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption : comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 168 : 726-732, 2013.(レベル IVb)
- 43) Cho YT, Lin JW, Chen YC, et al : Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohisto-pathological features. *J Am Acad Dermatol* 70 : 539-548, 2014.(レベル V)
- 44) Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, et al : Crucial role of viral reactivation in the development of severe drug eruptions : a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 49 : 192-202, 2015.(レベル VI)

(水川良子)

CQ14：SJS/TEN と固定薬疹の原因薬の違いはあるか？

推奨文：解熱鎮痛消炎薬は SJS, 固定薬疹に共通して原因薬になりえる。SJS では抗菌薬・抗けいれん薬が

NSAIDs について頻度が高いが、固定薬疹ではカルボシステインによる症例が増加している。

【解説】本邦の皮膚科専門医研修施設を対象とした 3 年間(2005～2007 年)にわたる重症薬疹 370 例の統計的検討によれば、SJS は抗菌薬(16.3%)、解熱鎮痛消炎薬(14.6%)、抗けいれん薬(14.0%)が被疑薬として挙げられ、以下循環器疾患治療薬(8.9%)、精神神経疾患治療薬(6.9%)と続く。TEN は SJS と同様に抗菌薬(19.5%)、解熱鎮痛消炎薬(16.8%)、抗けいれん薬(11.4%)が被疑薬となっている⁴⁵⁾。渡辺らによる単一施設 6 年間の統計でも、SJS はやはり抗菌薬(20.5%)、降圧薬(11.4%)および総合感冒薬・消炎鎮痛剤(15.9%)が多く、TEN では抗菌薬が 45% と大半を占めていることが報告されている⁴⁶⁾。一方、固定薬疹は従来から解熱鎮痛消炎剤が被疑薬として多いことが知られているが、2000 年以降カルボシステインによる報告が増加している⁴⁷⁾。渡辺らも総合感冒薬とカルボシステインが 29.4% と固定薬疹の被疑薬として多いことを示した⁴⁶⁾。カルボシステインは去痰剤として感冒時にしばしば投与され、1980 年から 2014 年に報告されたカルボシステインによる薬疹 46 例中 28 例が固定薬疹であり⁴⁸⁾、カルボシステインでは固定薬疹の報告が他の薬疹の病型よりも多いと言える。

文 献

- 45) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他 : Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—. *日皮会誌* 121 : 2467-2482, 2011.(レベル IVa)
- 46) 渡辺裕子, 佐野沙織, 村田奈緒, 他 : 過去 6 年間における薬疹患者の統計的観察—横浜市立大学附属病院受診例について—. *日皮会誌* 122 : 2495-2504, 2012.(レベル IVb)
- 47) 福田英三, 福田英嗣 : 皮膚科セミナーリウム 第 19 回 薬疹 1 最近の傾向. *日皮会誌* 116 : 1563-1568, 2006.(レベル V)
- 48) 福田英三, 福田英嗣(編) : 薬疹情報第 16 版. 福田クリニック, 福岡, 2014.(レベル V)

(水川良子)

CQ15：TEN と類似する Non-pigmenting fixed drug eruption とは？

推奨文：色素沈着を残さない固定薬疹の一型で、多発することが多く TEN に類似する。

【解説】非色素沈着型(非色素沈着性)固定薬疹(non-pigmenting fixed drug eruption ; NPFDE)は、色素沈着を残さずに消退する固定薬疹の特殊型で、1987 年に Shelley らにより報告された⁴⁹⁾。同一部位に皮疹を繰り返す固定薬疹の特徴を有するものの、左右対称性で多発し、発熱や関節痛などの全身症状を伴うことが多く、初

期にはしばしばSJSやTENとの鑑別を要する⁵⁰⁾。Shelleyらは、NPFDEでは表皮傷害は起こらず真皮の炎症反応が主体であることを色素沈着のない理由として挙げているが、SJS/TENとの類似性からはSJS/TENと同様の表皮傷害が示唆されている。固定薬疹では表皮基底層に常在するCD8陽性T細胞が薬剤により活性化するが⁵¹⁾、このCD8陽性T細胞数は固定薬疹と比較してNPFDEでは有意に多く、さらにNPFDEではCD8陽性T細胞数と反比例するようにメラノサイト数の著明な減少が認められ、メラノサイトの減少が非色素沈着の要因の一つであることが示されている⁵¹⁾。

文 献

- 49) **Shelley WB, Shelley ED** : Nonpigmenting FDE as a distinctive reaction pattern. Examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrahydrozoline. *J Am Acad Dermatol* 17 : 403-407, 1987.(レベルV)
- 50) **Mizukawa Y, Shiohara T** : Nonpigmenting fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis : immunohistochemical and serum cytokine analyses. *Clin Exp Dermatol* 35 : 493-497, 2010.(レベルV)
- 51) **Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, et al** : Crucial role of viral reactivation in the development of severe drug eruptions : a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 49 : 192-202, 2015.(レベルVI)

(水川良子)

4. 検 査

CQ16 : 治療開始前にどのような血液・生化学検査が必要か？

推奨文 : 白血球数, リンパ球数, 好酸球数, 肝酵素, マイコプラズマ抗体を検査する。ウイルス抗体, 自己抗体などを検査してもよい。

推奨度 : B(白血球数, リンパ球数, 好酸球数, 肝酵素, マイコプラズマ抗体)

C1(ウイルス抗体, 自己抗体など)

【解説】 SJS/TENではDIHSに比べ肝機能障害はあっても軽度の事が多いが、稀に重症の肝機能障害をとともなう⁵²⁾⁵³⁾。稀ではあるがDIHSの合併もあるため、末梢血白血球数, 好酸球数, 異型リンパ球数のほか, AST, ALT, γ -GTP, 総ビリルビンなどの肝胆道系酵素を検査する。

SCORTENは、TENの症例で、およその死亡率を予測できることから、治療法の決定、患者及び、家族への病状説明の際、参考となる(Ⅶ. 疾患の理解のために2. 補足解説・参考資料参照)⁵⁴⁾。SCORTENでは、血清尿素窒素, 血清グルコース, 血清重炭酸塩などを検査する必要がある。

感染症の検査としては、初診時と2週間~2か月の2回、単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、EBウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、マイコプラズマのIgM, IgGの検査を行うことが多いが、これらの感染症がSJS/TENの原因と考えられる症例は多くはない。HIV感染症ではSJS/TENを含む重症薬疹が多くみられることから検査を考慮してもよい⁵⁵⁾。重症細菌感染のマーカーとされるプロカルシトニンは、明らかな細菌感染症がないSJSでも上昇がみられたとの報告があり、SJS/TENと細菌感染症を区別することは困難と考えられる⁵⁶⁾。

DIHSとSJS/TENの合併が疑われる場合には、抗HHV-6 IgG抗体を初診時(発症14日以内)と2週間~1か月(発症の28日以降が確実)の2回に測るとよい。また、血清中あるいは全血中のHHV-6, HHV-7のウイルスDNAを測定する方法もある。風疹は結膜充血を伴うため、SJSを疑われる場合があり、強い粘膜症状がなければ風疹IgMを検査すると診断の参考になる。

その他、水疱性SLEの鑑別のため抗核抗体の検査を考慮してもよい。腫瘍随伴性天疱瘡は、SJSと酷似した臨床症状を呈するため、抗デスマグレイン3抗体検査を考慮してもよい⁵⁷⁾。

➔腫瘍随伴性天疱瘡については、Ⅶ. 2. 補足解説・参考資料の項を参照。

文 献

- 52) **Lee T, Lee YS, Yoon SY, Kim S, Bae YJ, Kwon HS, et al** : Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 69 : 407-415, 2013.(レベルIVb)
- 53) 小豆澤宏明 : 【重症薬疹の診断と治療アップデート】重症薬疹の検査. *アレルギー・免疫* 21 : 1240-1246, 2014.(レベルVI)
- 54) **Bastuji-Garin S, Fouchar N, Bertocchi M, et al** : SCORTEN : a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 115 : 149-153, 2000.(レベルIVb)
- 55) **Yang C, Mosam A, Mankahla A, Dlova N, Saavedra A** : HIV infection predisposes skin to toxic epidermal necrolysis via depletion of skin-directed CD4(+) T cells. *J Am Acad Dermatol* 70 : 1096-1102, 2014.(レベルV)
- 56) **Sfia M, Boeckler P, Lipsker D** : High procalcitonin levels in patients with severe drug reactions. *Arch Dermatol* 143 : 1591, 2007.(レベルV)
- 57) **Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T** : Antibodies against desmoglein 3(pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 102 : 775-782, 1998.(レベルIVb)

(小豆澤宏明)

CQ17：画像検査は必要か？

推奨文：必須ではないが、胸部および腹部の単純 CT を撮影することが推奨される。

推奨度：C1

【解説】SJS/TEN では高用量のステロイド投与が必要な場合が多いため、胸部腹部の単純 CT を撮影しておく、発症時からの肺炎の合併や、他の内臓臓器での感染病巣の確認に有用である。また、SJS/TEN では、数か月後に呼吸機能検査を行うと、自覚症状がなくても半数程度に異常が見つかるとの報告もあり急性期の胸部 CT を撮影することを考慮してもよい⁵⁸⁾。また、SJS と酷似した臨床症状を呈する腫瘍随伴性天疱瘡では、悪性リンパ腫などが内臓病変から診断につながる場合がある。

文 献

- 58) Duong TA, de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Carrie AS, Zerah F, Valeyrie-Allanore L, et al : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : follow-up of pulmonary function after remission. Br J Dermatol 172 : 400-405, 2015.(レベル V)

(小豆澤宏明)

CQ18：消化管出血した場合には、どのように検査を進めるか？

推奨文：腹痛、嘔吐、下痢、下血などの症状があれば、上部・下部消化管内視鏡を検討する。

推奨度：C1

【解説】SJS/TEN の消化器粘膜症状、NSAIDs 起因性、ステロイド誘発性、CMV 再活性化などが、消化管出血の原因となる可能性がある。SJS/TEN でおこる消化管出血は稀であり、原因は多くの症例で明らかではない。CMV 再活性化は、CMV 抗原血症検査である C7-HRP 法、C10/11 法や、組織の CMV 免疫染色、粘膜内 CMV-DNA などで検討する。重篤な消化管病変をともなった TEN では、広範囲の腸管に粘膜剥離や潰瘍の形成を伴い、腸切除が必要な症例がある⁵⁹⁾。粘膜症状が強い場合は困難を伴うが、SJS/TEN での消化管出血は予後不良と考え、上部・下部消化管内視鏡検査を検討する。

文 献

- 59) 音見 愛, 矢野十保, 青木秀俊, 高橋幸志, 他 : 重篤な消化管病変をともなった中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) の 1 症例. 日消誌 105 : 1353-1361, 2008.(レベル V)

(小豆澤宏明)

CQ19：原因薬剤をどのようにして検索するか？

推奨文：DLST, パッチテストを検討する。ALDEN (Algorithm for drug causality for epidermal necrolysis)

を考慮してもよい。

推奨度：B(DLST 及びパッチテスト), C1(ALDEN)

【解説】DLST は、ヘパリン採血から末梢血単核球を分離し、濃度を調整した被疑薬剤と混ぜて 1 週間程度培養することで、リンパ球のうち主に T 細胞が薬剤に反応して分裂するかを、³H-thymidine の取り込みにより検出する検査である。検査対象の薬剤によっては原因薬剤の特定に有用な検査である。しかし、DLST は陰性となることの方が多いため、陰性の結果により原因薬剤ではなかったという判断にはならない。

DLST は同一患者であっても、血液を採取する時期により、結果が異なる。SJS/TEN では陽性となる症例が少ないものの、発症まもない急性期に陽性となり、回復後は陰性となることが多いとされる⁶⁰⁾⁶¹⁾。高用量のステロイドを使用していると偽陰性となる可能性があり、急性期であればステロイド導入前に行い、急性期に陰性であれば、回復後に再検する。

パッチテストは薬疹の紅斑や水疱がみられる急性期には施行できないため、ステロイド投与が終了あるいは低用量になってから行うことが多い。パッチテストが陽性となる症例は DLST と比べても決して多くはない⁶²⁾。そのため、DLST と同様にパッチテストが陰性であったからといって、原因薬剤ではなかったという判断にはならない。薬剤によるパッチテストは重量比で 5~20% 程度の濃度で陽性となることが多いため、粉碎した薬剤をワセリンで希釈して行うことが多い。

内服誘発試験は薬疹において原因薬剤を特定する最も信頼性の高い検査である。しかし SJS/TEN は、誘発により生命をおびやかす危険性のある重症薬疹であるため、原因と考えられる薬剤の再投与は原則禁忌とする考えが多い。多数の使用薬剤があり、すべて同時期中に中止され、その後の患者の治療選択に影響が大きい場合、原因ではないと考えられる薬剤については確認のため内服試験を行うことがある。しかし、その場合でも、DLST やパッチテストは参考でしかないため、原因と考える薬剤とそうでない薬剤との区別は曖昧で、投与は慎重に行うべきである。

ALDEN は SJS/TEN における原因薬剤を検証するアルゴリズムとして提唱され、原因として疑われる薬剤開始から発症までの日数や再投与の有無、ハイリスクの原因薬剤かどうかなどの項目をスコア化する⁶³⁾。DLST やパッチテストなどと異なり、検査は不要であるが、同時期に使用された複数の薬剤では、スコアに差がつきにくい。

→ALDEN については、Ⅶ. 2. 補足解説・参考資料の項を参照。

文 献

- 60) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al : Utility

of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity : dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 62 : 1439-1444, 2007.(レベルIVb)

- 61) **Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I** : The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J Dermatol Sci* 65 : 213-219, 2012.(レベルIVb)
- 62) 中村和子, 相原道子, 池澤善郎 : わが国の薬疹患者におけるパッチテスト結果の評価とその活用について. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2 : 88-94, 2008. (レベルIVb)
- 63) **Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al** : ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis : comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 88 : 60-68, 2010.(レベルIVb)

(小豆澤宏明)

5. 治療

5-1. 全身療法

CQ20 : 腎疾患がある場合の治療は？ 透析患者の治療は？

推奨文 : 腎障害を合併している症例では、ステロイド療法の効果が不十分な場合、血漿交換療法を考慮する。

推奨度 : C1

【解説】 腎疾患を有する患者におけるSJS/TENでは薬剤代謝低下による半減期延長により、症状が遷延・重症化しやすいため⁶⁴⁾⁶⁵⁾、十分な管理のもとに速やかにステロイドパルス療法や血漿交換療法を行うことが有用であり、予後の改善につながる。また、ステロイド療法の効果が不十分な腎機能障害を合併した重症薬疹に、血漿交換療法が奏効したとの症例報告がみられるものの⁶⁶⁾⁶⁷⁾、その有効性を詳細に解析した報告は無い。免疫グロブリン大量療法は、頻度は不明であるが急性腎不全を来す可能性があるため、腎機能障害患者では、適宜減量し、ゆっくり投与することが望ましく、また厳格な腎機能の経過観察が必要となる⁶⁸⁾。

文 献

- 64) **Dreisbach AW, Lertora JJ** : The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. *Semin Dial* 16 : 45-50, 2003.(レベルIVb)
- 65) **Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al** : Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions : the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis* 2014 ; doi : 10.1136/annrheumdis-2014-205577.(レベル

IVb)

- 66) 松山阿美子, 守屋真希, 佐野沙織, 他 : 慢性腎不全と結核罹患患者に生じた中毒性表皮壊死症の1例. *臨床皮膚科* 66 : 491-496, 2012.(レベルV)
- 67) **Higuchi M, Agatsuma T, Iizima M, et al** : A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ involvement treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial* 9 : 412-416, 2005.(レベルV)
- 68) 静注用免疫グロブリン製剤 献血グロベニン-I 静注用[®]添付文書(2015年時点).(レベルV)

(浅田秀夫)

CQ21 : 重篤な細菌感染症を併発した場合にどのように対処するか？

推奨文 : 重篤な感染症を併発した症例においては、抗菌薬による治療を行いながらIVIgの投与を考慮する。また、血漿交換療法との併用も考慮される。

推奨度 : C1

【解説】 正岡ら⁶⁹⁾の報告以来、重症感染症に対して、一般に免疫グロブリン5g/日を3日間投与されてきた。18歳以上の重症感染症患者に免疫グロブリン(総投与量0.2~1.75g/kg)を使用した2,621人についてのメタ解析では、総投与量を1g/kg未満群と1g/kg以上群に分けて死亡率を検討したところ、両群とも死亡率の低下を認めしたが、1g/kg以上群の方がよりRelative Riskが小さく、有意であったと報告されている⁷⁰⁾。重症細菌感染症を合併したSJS/TENに対するIVIg療法について、詳細に解析した報告はない。しかし、感染症を合併しやすいTENにおいてIVIg療法が感染制御にも役立つ可能性が指摘されている⁷¹⁾。また、感染症のために十分なステロイド投与が困難な場合にも、IVIg療法が推奨されている⁷²⁾。

敗血症あるいは敗血症性ショックに対する血漿交換療法の有効性について、過去の論文を用いてメタ解析を行った結果、成人では血漿交換療法(plasma exchange)が死亡率の低下と関連していたとの報告がある⁷³⁾。従って、エビデンスは不十分であるが、敗血症を合併したSJS/TENに対しては、血漿交換療法も選択肢の一つとなり得る。

文 献

- 69) 正岡 徹, 長谷川廣文, 高久史磨, 他 : 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. *日本化学療法学会雑誌* 48 : 199-217, 2000.(レベルII)
- 70) **Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al** : Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 146 : 193-203, 2007.(レベルI)
- 71) **Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al** : Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins multicenter retro-

spective analysis of 48 consecutive cases. Arch Dermatol 139 : 26-32, 2003.(レベル V)

- 72) Aihara M, Kano Y, Fujita H, et al : Efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol 42 : 768-777, 2015.(レベル V)
- 73) Rimmer E, Houston BL, Kumar A, et al : The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock : a systematic review and meta-analysis. Crit Care 18 : 699, 2014.(レベル I)

(浅田秀夫)

CQ22 : 重篤な細菌感染症が基盤にある場合、どのように抗菌薬を選ぶか？

推奨文 : 被疑薬との交差反応に留意し、化学構造式の異なる抗菌薬を使用する。

推奨度 : B

【解説】 抗菌薬が被疑薬の場合は中止する必要がある⁷⁴⁾。類似した構造を持った抗菌薬では、交差反応を生じることが指摘されているため⁷⁵⁾、構造式の異なる抗菌薬を使用することが望ましい。抗菌薬の選択については日本版敗血症治療ガイドライン⁷⁶⁾を参照されたい。

文 献

- 74) Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol 136 : 323-327, 2000.(レベル IVb)
- 75) Hasdenteufel F, Luyasu S, Hougardy N, et al : Structure-activity relationships and drug allergy. Curr Clin Pharmacol 7 : 15-27, 2012.(レベル V)
- 76) 日本集中治療医学会委員会 Sepsis Registry 委員会 : 日本版敗血症治療ガイドライン. 日集中医誌 20 : 124-173, 2013.(レベル V)

(浅田秀夫)

CQ23 : コントロール不良な糖尿病がある場合の治療の選択はどのようにするか？

推奨文 : コントロール不良な糖尿病を有する症例には、血漿交換療法を考慮する。

推奨度 : C1

【解説】 糖尿病を有する患者では、ステロイド療法により糖尿病の増悪を来すため、インスリンによる血糖の是正が必要となることが多い。高度なインスリン抵抗性を有するコントロール不良の糖尿病患者の場合、薬疹に対してステロイドパルス療法を選択し難い。インスリン抗体高値で血糖コントロールに難渋する症例に対し、血漿交換療法が有効であったとの報告が数例みられることから^{77)~79)}、血漿交換療法は選択肢の一つと考えられる。IVIg 療法は、腎機能を悪化させる可能性や血栓症、心不全を起こす可能性があるため、腎症や心臓血管障害を

有する糖尿病患者では、慎重に投与する必要がある⁸⁰⁾。

文 献

- 77) 渡辺 励, 根本 孝, 佐藤良和, 他 : インスリン抗体(AIA)陽性糖尿病患者に対し、二重濾過血漿交換療法(DFPP)とステロイドの併用療法が有効であった 1 例. 日本アフェレシス学会雑誌 14 : S28, 1995. (学会シンポジウム抄録)(レベル V)
- 78) 中川智左, 武田悦子, 大野秀樹, 他 : 血漿交換により血糖コントロールの不安定性が軽快したインスリン抗体陽性 2 型糖尿病の 1 例. 日内会誌 94 : 2182-2185, 2005.(レベル V)
- 79) 秋田悦子, 丹波祥子, 山本浩司, 他 : 抗インスリン抗体の著明高値による不安定な血糖コントロールにステロイド療法が奏功した 2 型糖尿病の 1 例. 住友病院医学雑誌 31 : 30-36, 2004.(レベル V)
- 80) 静注用免疫グロブリン製剤 献血グロベニン-I 静注用[®]添付文書(2015 年時点)(レベル V)

(浅田秀夫)

CQ24 : B 型/C 型肝炎患者(キャリアー)の治療で注意することは何か？

推奨文 : ステロイド薬を全身投与する際は、肝炎ウイルスの再活性化のリスクがある。特に B 型肝炎については必ずスクリーニング検査を行い、ガイドラインにそった再活性化予防策を行う。

推奨度 : B

【解説】 B 型肝炎では再活性化による肝炎が重症化しやすいため、注意を要する。ステロイド投与での再活性化のリスクは知られており⁸¹⁾、B 型肝炎治療ガイドライン(2015 年)⁸²⁾では、HBs 抗原陽性例、または陰性であった場合も HBs 抗体、HBc 抗体のどちらかが陽性ならば、肝臓専門医にコンサルトし、HBV-DNA を定量し、核酸アナログの投与を検討することが推奨されている。C 型肝炎では B 型に比べて比較的重症化の頻度は低く、C 型肝炎でウイルス治療に用いるテラプレビルなどによる重症薬疹⁸³⁾、リウマチ疾患、サルコイドーシスなど自己免疫疾患を合併した場合の治療⁸⁴⁾など、すでに臨床の場ではステロイドが使用されている例が多い。しかしながら、基礎研究ではステロイドにより、HCV の肝臓細胞への侵入を促進するとの報告がある⁸⁵⁾。皮膚筋炎のステロイド治療で HCV の再活性化をみた報告もあり⁸⁶⁾、安全性についてははっきりしたコンセンサスは得られていないため、投与中は血清中の肝酵素および HCV-DNA 量を定期的に測定し、肝臓専門医と連携して経過をみることを望ましい。

IVIg 療法はステロイドのような免疫低下を起こさないため、肝炎ウイルスの増殖するリスクは考慮しなくてよい。極めてまれであるが、クリオプロブリン血症患者で IVIg によって血管炎を誘発した報告⁸⁷⁾があり、C 型肝炎ではクリオグロブリン血症を伴うことがあるため、注意を要する。

文 献

- 81) Kim TW, Kim MN, Kwon JW, et al : Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 15 : 1092-1097, 2010.(レベルIVb)
- 82) 肝炎診療ガイドライン作成委員会 : B型肝炎治療ガイドライン(第2.1版). 70-78, 2015. (オンライン)(レベルV) 入手先 http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b
- 83) 肝炎診療ガイドライン作成委員会 : C型肝炎治療ガイドライン(第3.4版). 18-20, 2015. (オンライン)(レベルV) 入手先 http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c
- 84) Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al : Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection : characterization of 1020 cases(The HISPA-MEC Registry). *J Rheumatol* 36 : 1442-1448, 2009.(レベルV)
- 85) Ciesek S, Steinmann E, Iken M, et al : Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus. *Gastroenterology* 138 : 1875-1884, 2010.(レベルIV)
- 86) Mori N, Imamura M, Takaki S, et al : Hepatitis C virus(HCV) reactivation caused by steroid therapy for dermatomyositis. *Intern Med* 53 : 2689-2693, 2014.(レベルV)
- 87) Yebra M, Barrios Y, Rincón J, Sanjuan I, Díaz-Espada F : Severe cutaneous vasculitis following intravenous infusion of gammaglobulin in a patient with type II mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 20 : 225-227, 2002.(レベルV)

(浅田秀夫)

CQ25 : 基礎疾患への代替薬の選択と注意点は？

推奨文 : 化学構造式が異なり, SJS/TENを起こしにくい代替薬に変更する.

推奨度 : B

【解説】 早期に被疑薬を中止することが原則⁽⁸⁸⁾⁽⁸⁹⁾だが, 中止が困難な場合には代替薬を検討する. 代替薬としては, 交差反応による症状の悪化/遷延化を避けるために化学構造式の異なる薬剤を選択する⁽⁸⁹⁾. 統計学的にSJS/TENを起こす危険性の高い薬剤が報告されている^{(90)~(92)}. 本邦の全国疫学調査によると, SJS/TENの被疑薬としては, 抗菌薬(セフェム系, ピリドンカルボン酸系, マクロライド系, ペニシリン系), 解熱鎮痛消炎剤薬(ロキソプロフェンナトリウム, アセトアミノフェン, イブプロフェン), 抗けいれん薬(カルバマゼピン, ゴニサミド, フェニトイン, バルプロ酸ナトリウム, フェノバルビタール)が多くを占めた⁽⁹⁰⁾. 一方, 欧州の重症薬疹研究調査(EuroSCAR)の報告では, アロプリノール, カルバマゼピン, ST合剤, ラモトリギン, ネビラピン, オキシカム系非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs), フェノバルビタール, フェニトインで

SJS/TENを起こす危険性が有意に高かった⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾. 代替薬として同効薬を検討する場合, SJS/TENを起こす危険性の高い上記の薬剤を避けるようにすることも重要である⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾.

文 献

- 88) Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 136 : 323-327, 2000.(レベルIVb)
- 89) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al : Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol* 35 (Pt 1) : 458-461, 1996.(レベルV)
- 90) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他 : Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究一. *日皮会誌* 121 : 2467-2482, 2011.(レベルV)
- 91) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, et al : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs, The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 128 : 35-44, 2008.(レベルV)
- 92) Mockenhaupt M : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg* 33 : 10-16, 2014.(レベルV)

(浅田秀夫)

CQ26 : 発熱が持続する場合に NSAIDs は投与してよいか？

推奨文 : 発熱の原因を評価することが大切である. 重症感染症(敗血症など)による発熱である場合には, 解熱目的の NSAIDs 投与は推奨されない.

【解説】 SJS/TEN の発熱に対しての NSAIDs による解熱療法と患者予後との関係を観察した研究はない. SJS/TENに限らず, 解熱療法による臨床予後の解析が可能な大規模研究は存在しない. 発熱は患者不快感, 呼吸需要および心筋酸素需要の増大, 中枢神経障害などを生じるため, これらの改善を期待して解熱処置が行われる. しかし, 感染症による体温上昇は, 抗体産生の増加, T細胞の活性化, サイトカインの合成, 好中球及びマクロファージの活性化を惹起させる自己防衛反応である. 解熱処置によりこれらの防衛反応が抑制される可能性もある⁽⁹³⁾. 20歳以上の中枢神経障害を持たない重症患者を対象とした systematic review では, メタ解析によって, 発熱が患者死亡率の 30% 増加に関与するとの報告がある⁽⁹³⁾. しかし, 解熱処置を含めて発熱と患者

死亡との関係を観察した研究はない。

2009 年、日韓合同で集中治療室 (ICU) での発熱と解熱療法に関する多施設参加の前向き観察研究が行われた (FACE study)⁹⁴⁾。FACE study の原疾患は心血管系疾患、呼吸器系疾患、腎疾患、消化器系疾患などで、SJS/TEN についての記載はない。FACE study では基礎疾患が敗血症である場合、発熱自体は予後に影響しないが解熱剤の投与は 28 日死亡率に有意に関連するとされている。敗血症の発熱に対する解熱剤投与は予後を悪化させる可能性がある。

すなわち、SJS/TEN の患者の経過中に発熱が生じた場合、SJS/TEN そのものの発熱か、合併した感染症 (敗血症含む) による発熱なのかを正しく評価する必要がある。敗血症による発熱の場合は安易な NSAIDs による解熱は控えるべきと考える。また、NSAIDs 自体が SJS/TEN の主な原因薬剤であり⁹⁵⁾、その症例の被疑薬となっている場合の投与は論外である。

文 献

- 93) 江木盛時, 西村匡司, 森田 潔: 重症患者における発熱と解熱処置に関する systematic review. 日本集中治療医学会雑誌 13: 25-32, 2011.(レベル I)
- 94) Lee BH, Inui D, Suh GY, et al: Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. Crit Care 16: 450, 2012.(レベル IVa)
- 95) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—. 日皮会誌 121: 2467-2482, 2011.(レベル V)

(浅田秀夫)

CQ27: マイコプラズマ感染症による場合の治療はどのように行うか?

推奨文: 呼吸器症状がある場合には抗生剤投与が推奨される。皮膚症状に対してステロイド薬の投与を考慮する。

推奨度: B(呼吸器症状に対する抗菌薬投与), C2(皮膚症状に対する抗菌薬投与), C1(皮膚症状に対するステロイド薬投与)

【解説】 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) によるマイコプラズマ感染症は、呼吸器感染症の原因として一般的であるが、約 25% に呼吸器外症状を伴う⁹⁶⁾。マイコプラズマ感染症では、眼、口腔、陰部の粘膜炎 (mucositis) が主で、なかに皮膚症状を伴う場合がある。皮膚症状は多形紅斑、SJS/TEN などと診断されている。男性では小児に多く、女性では成人に多いと報告されている⁹⁶⁾。相原らは、本邦では小児の SJS の原因

のうち、マイコプラズマ感染症が 27.6% を占めたと報告している⁹⁷⁾。皮膚症状は小水疱、水疱の形成、標的様病変 (targetoid lesion) を伴う報告が多く、麻疹様発疹はまれである。

一般的にマイコプラズマ感染症では、抗菌薬を投与されることが多い。とくに呼吸器症状がある場合には、ペニシリン系、セフェム系、サルファ剤は効果が乏しいことが多いため、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンなどが用いられることが多い⁹⁸⁾。その他、テトラサイクリン系 (8 歳未満では歯牙への影響 原則禁忌)、キノロン系が選択される。SJS/TEN の発症前から抗生剤が開始されている場合は、他の抗生剤へ変更して使用する必要がある。呼吸器症状を伴う場合は、これらの抗生剤と併用で、ステロイド投与を検討すべきである。マイコプラズマ感染症による SJS/TEN に対して投与するステロイドの至適投与量は確立されていないものの、呼吸不全を伴う重症マイコプラズマ肺炎ではステロイドパルス療法が推奨されており、SJS/TEN の病態に対してのステロイド全身投与を考慮する。その他、輸液などの対症療法で経過をみる場合もある。IVIg 療法は、マイコプラズマ感染症に対する有効性のエビデンスは乏しいものの、感染症でも比較的使いやすく、ステロイドとの併用も可能である点で、マイコプラズマ感染症に伴う SJS/TEN の重症例に対して考慮してよい⁹⁹⁾。

文 献

- 96) Schallock PC, Dinulos JG: Mycoplasma pneumoniae-induced cutaneous disease. Int J Dermatol 48: 673-680, 2009.(レベル V)
- 97) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎: 小児の Stevens-Johnson 症候群—成人例との比較検討. 日皮会誌 115: 135-143, 2005.(レベル IVb)
- 98) 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療方針策定委員会: 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針. 日本マイコプラズマ学会事務局, 2014.(レベル V)
- 99) Ahluwalia J, Wan J, Lee DH, Treat J, Yan AC: Mycoplasma-associated Stevens-Johnson syndrome in children: retrospective review of patients managed with or without intravenous immunoglobulin, systemic corticosteroids, or a combination of therapies. Pediatric Dermatology 31: 664-669, 2014.(レベル V)

(小豆澤宏明)

CQ28: 小児例の治療はどのように行うか?

推奨文: ステロイド全身投与や IVIg 療法を考慮する。

推奨度: C1(ステロイド全身投与及び IVIg 療法)

【解説】 小児の SJS/TEN は、成人に比べ、感染症とくにマイコプラズマ感染症が原因と考えられる症例が多いとの報告がある¹⁰⁰⁾。発疹の出現に先行して投与が始

まった薬剤があり、薬疹が疑われる場合には、可能な限り原因として疑われる薬剤すべてを速やかに中止するか、他の系統の薬剤へ変更する。小児のSJS/TENに対する治療におけるエビデンスは乏しく、前述した重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班治療指針を基本とした治療を検討する。嚴重な眼科的管理、水疱部、口唇、外陰部粘膜の局所処置を行うのが通常であるが、局所処置に用いる薬剤について一定のエビデンスがない。欧州では、輸液や栄養管理、感染症が明らかな場合の抗菌薬投与といった supportive care のみが行われる場合があるものの、本邦ではステロイド薬全身投与やIVIg療法を考慮する¹⁰¹⁾。IVIg療法については、本邦成人でのSJS/TENに対する臨床治験でステロイド薬全身投与との併用で有効性が報告されている¹⁰²⁾。

ステロイドの全身投与は、プレドニゾン換算で、中等症は0.5~1.0 mg/kg/日、重症では1~2 mg/kg/日で開始する。重症の場合、ベタメタゾン0.2 mg/kg 静注あるいは、ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾン30 mg/kg(最大1,000 mg/日)点滴静注3日間を検討する。重症では、IVIg 100~400 mg/kg/日を3~5日の併用を検討する。血漿交換療法も考慮するが、小児における施行報告は少ない。表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬の開始は、敗血症などの感染症を助長する可能性があるため、感染対策を十分に行う。

発症年齢が低いほど、眼粘膜症状は重症化しやすい傾向がある。このため小児では特に眼粘膜症状に留意し、眼科医による診察を早期より実施することが望ましい。

➡局所処置については、V. 5-2. 皮膚外用療法の項を参照

文 献

- 100) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎: 小児のStevens-Johnson 症候群—成人例との比較検討. 日皮会誌 115: 135-143, 2005.(レベルIVb)
- 101) Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ: A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. J Popul Ther Clin Pharmacol 18: e121-133, 2011.(レベルVI)
- 102) Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, et al: Efficacy of additional i. v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol 42: 768-777, 2015.(レベルIVb)
- 103) Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, et al: Japanese research committee on severe cutaneous adverse reaction. Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Am J Ophthalmol

160: 228-237, 2015.(レベルIVa)

(小豆澤宏明)

CQ29: ステロイド薬投与後も病勢の進行が抑えられず、SJS から TEN へ進展する場合の高用量IVIgの選択は?

推奨文: 感染と併発症の管理を行い、TEN 発症早期にIVIg大量療法を考慮する。

推奨度: B

【解説】 国内で、中等量以上ステロイド投与の効果不十分なSJS/TEN症例を対象に、ステロイド薬と併用したIVIg大量療法の臨床治験が行われ、8例中7例が有効と評価されたことから¹⁰⁴⁾、SJS/TENに対してIVIg大量療法が保険適用(薬事承認)されている。TENに対する高用量IVIg療法は、症例集積研究にて、SCORTENによる予測死亡率¹⁰⁵⁾と比較して有効あるいは無効と判定されており、有効とする報告^{106)~110)}と無効とする報告^{111)~115)}が相半ばしている。メタアナリシスでも、有効とする報告¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾と無効とする報告¹¹⁸⁾¹¹⁹⁾がみられる。前者では9つの臨床試験のメタアナリシスで高用量IVIg療法が予後を改善させるとしている¹¹⁶⁾。IVIgの総投与量を1 g/kg増やすごとに予後が4.2倍改善するとされ、2 g/kg以上でSCORTENから予測される死亡率が59%減少できたと報告されている。また、2 g/kg未満では死亡率の低下は3%程度の減少しか得られなかったことから、3~4 g/kgが最も効果的とする報告がある¹¹⁷⁾。一方、2003年から2007年の7編および2011年までのメタアナリシスでは予後は改善されないとしている¹¹⁸⁾¹¹⁹⁾。TENの病因のひとつとして、細胞傷害性T細胞とNK細胞が分泌するFasリガンドが表皮細胞のFasに結合し、カスパーゼ経路により表皮細胞のアポトーシスを誘導するためと考えられている。IVIg療法は、Fas-Fasリガンド結合をブロックすることにより上皮細胞のアポトーシスを防ぐと考えられている。このようなIVIgの作用機序からはTENの進展を抑制する可能性があり、病勢の進行がみられる場合に考慮してよい治療法である。推奨度の根拠とした多くの文献が海外からの報告であり、海外ではびらん体表面積が10%未満をSJS、10%~30%をSJS/TENオーバーラップ、30%以上をTENと定義している点に注意を要する。

文 献

- 104) Aihara M, Kano Y, Fujita H, et al: The efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol 42: 768-777, 2015. (レベルIVb)
- 105) Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J: Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epider-

- mal necrolysis. *J Invest Dermatol* 126 : 272-276, 2006.(レベル IVb)
- 106) **Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al** : Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins : multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 139 : 26-32, 2003.(レベル IVb)
- 107) **Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA** : Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN : The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 139 : 39-43, 2003.(レベル IVb)
- 108) **Al-Mutairi N, Arun J, Osama NE, et al** : Prospective, non-comparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 43 : 847-851, 2004.(レベル IVa)
- 109) **Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G** : Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins : our experience. *Dermatology* 203 : 45-49, 2001.(レベル IVb)
- 110) **Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Solanki RB, Rawal RC** : Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis : an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 71 : 398-400, 2005.(レベル IVa)
- 111) **Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL** : Toxic epidermal necrolysis : does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 25 : 81-88, 2004.(レベル IVb)
- 112) **Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R** : Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 25 : 246-255, 2004.(レベル IVb)
- 113) **Bachot N, Revuz J, Roujeau JC** : Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 139 : 33-36, 2003.(レベル IVa)
- 114) **Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M** : Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol* 58 : 33-40, 2008.(レベル IVb)
- 115) **Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X** : Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol* 48 : 1122-1128, 2009.(レベル IVb)
- 116) **Trent J, Halem M, French LE, Kerdel F** : Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin : a review. *Semin Cutan Med Surg* 25 : 91-93, 2006.(レベル I)
- 117) **French LE, Trent JT, Kerdel FA** : Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : our current understanding. *Int Immunopharmacol* 6 : 543-549, 2006.(レベル I)
- 118) **Roujeau JC, Bastuji-Garin S** : Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf* 2 : 87-94, 2011.(レベル I)
- 119) **Huang YC, Li YC, Chen TJ** : The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis : a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 167 : 424-432, 2012.(レベル I)
- (森田栄伸)
- CQ30** : ステロイド薬投与後も病勢の進行が抑えられず、SJS から TEN へ進展する場合の血漿交換治療法の選択は？
- 推奨文** : 感染と併発症の管理を行い、血漿交換療法を考慮する。
- 推奨度** : C1
- 【解説】** SJS/TEN に対して病勢の進行を抑制する目的で血漿交換療法が保険適用(薬事承認)されている。TEN に対する血漿交換療法の効果については、病勢の進行を抑制することから有効とする症例集積報告が多数みられる^{120)~125)}。また、ステロイドの全身投与や IVIg 療法に抵抗性の症例においても有効であったとされる。残存する原因薬剤、起炎性サイトカイン、有害な代謝産物、免疫複合体などが血漿交換療法により除去されることが効果の要因と考えられている。作用機序の観点から TEN の進展を抑制する可能性があり、病勢の進行がみられる場合に考慮してよい療法である。
- 文 献
- 120) **Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T** : Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis : is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 38 : 236-245, 2011.(レベル V)
- 121) **Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M** : Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 36 : 218-221, 1997.(レベル IVb)
- 122) **Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al** : Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 6 : 255-258, 2002.(レベル IVb)
- 123) **Yamada H, Takamori K, Yaguchi H, Ogawa H** : A study of the efficacy of plasmapheresis for the

treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2 : 153-156, 1998.(レベルIVb)

124) **Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ** : Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 40 : 458-461, 1999.(レベルIVb)

125) **Kostal M, Blha M, Lanska M, et al** : Beneficial effects of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis : a series of four cases. *J Clin Apheresis* 27 : 215-220, 2012.(レベルIVb)

(森田栄伸)

CQ31 : ステロイドパルス療法はどのような場合に選択するか？

推奨文 : SJS/TENにおいて病勢が急速に進行する場合、病勢の進行を阻止する目的で実施を考慮する。

推奨度 : C1

【解説】 ステロイドパルス療法は様々な免疫疾患において使用されているが、いずれも急速な腎機能障害、呼吸障害、痙攣重責など critical な病態で可及的速やかな改善が必要とされる病態への使用にコンセンサスが得られている。SJS/TENに対するステロイド全身投与は、感染症に対するリスク増加が懸念されるが、全身管理のみを行った場合と比較して死亡率が上がるとの報告はみられない¹²⁶⁾。SJSにおけるステロイドパルス療法は眼病変の抑制に有効であるとの症例集積報告がある¹²⁷⁾¹²⁸⁾。TENに対するステロイド全身投与は、感染症のリスクを増加し、入院期間の延長をきたすとする報告¹²⁹⁾と有効とする報告¹³⁰⁾がみられる。ステロイドパルス療法は、重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼症状の重症例では考慮する。しかし、表皮剥離が進行し広範なびらんとなった状態では、感染症のリスクを上げ、表皮の再生を抑制する可能性があることから、避けるべきである。

文 献

126) **Workswick S, Cotliar J** : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a review of treatment options. *Dermatol Ther* 24 : 207-218, 2011.(レベル I)

127) **Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al** : Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 147 : 1004-1011, 2009.(レベルIVb)

128) **Yamane Y, Aihara M, Tatewaki S, et al** : Analysis of treatments and deceased cases of severe adverse drug reactions—analysis of 46 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Jpn J Allergol* 58 : 537-547, 2009.(レベルIVb)

129) **Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finkleshtein JL, Shires GT** : Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis

managed without corticosteroids. *Ann Surg* 204 : 503-512, 1986.(レベルIVb)

130) **Kardaun SH, Jonkman MF** : Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 87 : 144-148, 2007.(レベルIVb)

(森田栄伸)

CQ32 : 重症感染症がある場合のステロイドパルス療法の適用は？

推奨文 : 敗血症などの重症感染症では原則適用しない。

推奨度 : D

【解説】 ソル・メドロール[®]添付文書では、「有効な抗菌薬の存在しない感染症、全身の真菌感染症、腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症、急性心筋梗塞、活動性消化管潰瘍あるいは消化管穿孔では原則実施しない」とされる¹³¹⁾。敗血症および敗血症性ショックにおけるコルチコステロイド全身投与に関する9つの二重盲検比較試験のメタアナリシスでは、コルチコステロイド全身投与のメリットはないとされる¹³²⁾。ステロイドパルス療法は感染症のリスクを上げることも考慮して、重症感染症のあるSJS/TEN患者にはステロイドパルス療法は原則的に実施しない。SJS/TENは発熱を伴う全身症状を呈するので、感染症による全身症状悪化であるのか、薬疹自体の病勢増悪かが分かりにくい場合は、敗血症診断のための補助的指標が提示されており参考とする¹³³⁾。

文 献

131) 副腎皮質ホルモン剤 注射用メチルプレドニゾロン(ソル・メドロール[®])添付文書.(レベルV)

132) **Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al** : Corticosteroid treatment for sepsis : a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23 : 1430-1439, 1995.(レベル I)

133) **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al** : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31 : 1250-1256, 2003.(レベルV)

(森田栄伸)

CQ33 : 血漿交換療法はどのような場合に施行するか？ 適応基準は何か？

推奨文 : ステロイド治療開始後も症状の改善がみられないか進行する場合に施行する。

推奨度 : C1

【解説】 SJS/TENにおける血漿交換療法については症例報告が集積されている^{134)~139)}。これらの報告ではステロイドやIVIg療法に抵抗性の症例にも有効であったとされ、IVIgとの併用で効果を認めたとする報告もある¹³⁵⁾。しかし、いずれも症例数が数名と少なく、コントロール研究などエビデンスレベルの高い研究はない。

対象に問題があるものの効果を認めなかったとする報告もある¹⁴⁰⁾。本邦においては十分な量のステロイドで症状の進行がくい止められない場合や、重症感染症などでステロイド薬の増量が困難な場合に、病勢コントロールを目的としたステロイド治療の追加療法として血漿交換療法が用いられている。特に、急速進行性 TEN や臓器障害による薬剤の代謝・排泄障害が懸念される場合には、薬剤や薬剤代謝産物および細胞傷害性分子やサイトカイン、可溶性 Fas リガンドなどの炎症に関与する分子の除去作用を期待して早期から施行するのが望ましい¹³⁸⁾¹³⁹⁾。基礎疾患によりステロイドが投与できない場合には、血漿交換療法単独で開始することもある。IVIg 療法施行例では終了後数日間にわたって改善がみられない場合や症状が進行する場合に血漿交換療法の対象となり得るが、IVIg 療法の直後は投与した免疫グロブリンが除去され効果が減弱することから施行しない。なお、体外循環による治療であることから重篤な出血傾向のある場合や著しい心機能低下がある場合には施行しない。

文 献

- 134) Egan CA, Grant WJ, Morris SE, et al : Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 40 : 458-461, 1999.(レベル IVb)
- 135) Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, et al : Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis. Ther Apher Dial 14 : 354-357, 2010.(レベル V)
- 136) Lissia M, Figus A, Rubino C : Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis : preliminary report. Br J Plast Surg 58 : 504-510, 2005.(レベル V)
- 137) Košťál M, Bláha M, Lánská M, et al : Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis : a series of four cases. J Clin Apher 27 : 215-220, 2012.(レベル V)
- 138) Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T : Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis : Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? J Dermatol 38 : 236-245, 2011.(レベル V)
- 139) 山田裕道 : 中毒性表皮壊死症—本邦アフェレシス報告例の解析. 日本アフェレシス学会雑誌 32 : 111-120, 2013.(レベル V)
- 140) Furubacke A, Berlin G, Anderson C, et al : Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? Intensive Care Med 25 : 1307-1310,

1999.(レベル IVb)

(相原道子)

CQ34 : ステロイド治療中の患者の血漿交換療法はどのように行うか？

推奨文 : ステロイド薬を減量せず、連日または隔日で 2 ないし 3 回施行する。

推奨度 : C1

【解説】 ステロイドとの併用による有効性が報告されている^{141)~143)}。急激なステロイドの減量や中止は症状の悪化を招くため、血漿交換療法中および直後はそれまで投与されていたステロイド薬を維持し、軽快傾向が明らかになったのちに徐々に減量する。

血漿交換療法には単純血漿交換法(PE)と二重膜濾過血漿交換法(DFPP)があり、連日ないし隔日で 2 ないし 3 回施行する¹⁴⁴⁾。施行後 48 時間経過しても十分に効果がみられない時には、さらに 2 ないし 3 回追加し、合計 2 週間施行する場合もある。ステロイドが血漿交換療法により除去されることから、血漿交換療法施行日のステロイド投与は血漿交換療法の施行時間を考慮して、その日の全量投与を行う。

皮膚表面にびらんが拡大し、細菌の二次感染が生じやすい状態では、カテーテル刺入部からの細菌感染による敗血症などの重篤な感染症が生じやすくなるため注意する。ステロイドの減量中の再燃時や症状が遷延する場合における血漿交換療法の有効性について検討した報告はないが、血漿交換療法施行後に症状の改善をみる症例もある。

文 献

- 141) Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T : Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis : Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? J Dermatol 38 : 236-245, 2011.(レベル V)
- 142) Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, et al : Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis. Ther Apher Dial 14 : 354-357, 2010.(レベル V)
- 143) 山田裕道 : 中毒性表皮壊死症—本邦アフェレシス報告例の解析. 日本アフェレシス学会雑誌 32 : 111-120, 2013.(レベル V)
- 144) Michael MJ, DeChristopher PJ, Richard GL : Use of therapeutic plasma exchange in the burn unit : a review of the literature. J Burn Care Res 34 : 289-298, 2013.(レベル V)

(相原道子)

CQ35：単純血漿交換療法(PE)と二重膜濾過血漿交換療法(DFPP)ではどちらが有用か？

推奨文：効果発現機序からはPEでより高い効果が期待される。

推奨度：C1

【解説】重症薬疹に対して国外ではPEが行われているが、本邦ではPEとDFPPの両者が行われてきた。その効果について比較検討したエビデンスレベルの高い研究はないが、山田らの本邦報告例のまとめでは、有効率に差はみられなかったとされる¹⁴⁵⁾。しかし、40 kD以上の大きな分子を取り除くDFPPと比較してPEは低分子除去効果が高いことから、SJS/TENの病態に關与する細胞傷害性分子やFasリガンド、サイトカインなどの低分子物質の除去が可能であり、DFPPより高い有効性が期待される。そのため、本邦においても現在ではPEが多く施行されている。

なお、DFPPは血液製剤を使用しないが、PEは置換液として人血清アルブミンまたは新鮮凍結血漿が使用される。出血傾向や感染症を合併する場合は凝固因子や免疫グロブリンが補充される新鮮凍結血漿の使用が勧められる。一方、新鮮凍結血漿はアレルギー反応や未知のウイルス感染、血小板減少などの出現の可能性があることに留意する。

文 献

- 145) 山田裕道：中毒性表皮壊死症—本邦アフェレシス報告例の解析。日本アフェレシス学会雑誌 32：111-120, 2013.(レベルV)

(相原道子)

CQ36：ステロイド薬はどのような1日配分で投与するか？

推奨文：ステロイドの投与量と種類による半減期の違いによって異なるが、プレドニゾロン大量投与の場合には原則として1日2回に分けて投与する。

推奨度：C1

【解説】ステロイド薬は十分に血中濃度を保つことにより持続的な抗炎症作用を発揮することが期待される。20 mg以下の少量投与では生体内の副腎皮質ホルモンの日内変動に近くなるように朝1回の単回投与が行われるが、中等量から大量投与時には、朝夕食後に均等に分割投与を行うことが多い¹⁴⁶⁾。一方、半減期のより長いデキサメタゾンやベタメタゾンを使用する場合や夜間の不眠が強い場合は、夕食後の投与量を減量するなど、適宜調節する。

文 献

- 146) 古川福実：3皮膚科の主な治療，B 全身療法，ステロイド薬。塩原哲夫，宮地良樹，渡辺晋一，佐藤伸一（編）：今日の治療指針，第4版。医学書

院，東京，222-224，2012。(レベルVI)

(相原道子)

CQ37：ステロイド薬投与時に胃粘膜保護薬は必要か？

推奨文：ステロイド薬投与中のSJS/TENでは胃粘膜保護薬の併用が望ましい。

推奨度：C1

【解説】ステロイドとNSAIDs併用では有意に消化性潰瘍の発症率が高まることは知られている¹⁴⁷⁾。ステロイド単独投与の場合，過去のメタアナリシスでは消化性潰瘍が増加しないとする報告¹⁴⁸⁾があったが，最近のメタアナリシスでは入院患者においてステロイド単独投与群の消化管出血や穿孔のリスクは有意に高いことが示された¹⁴⁹⁾。しかし，消化性潰瘍予防の目的でH2ブロッカーやプロトンポンプインヒビター(PPI)を投与することによる有用性はこれまで検討されていない。SJS/TENではステロイドの投与量が多いことに加え，重症疾患であることによるストレス性潰瘍や疾患自体による消化管粘膜障害をきたすことがあり，消化管出血や穿孔のハイリスク患者といえる。そのため，胃粘膜保護薬はステロイド開始時に併用することが望ましいと考えられる。

文 献

- 147) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 114: 735-740, 1991.(レベルIVb)
- 148) Conn HO, Poynard T: Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 236: 619-632, 1994.(レベルI)
- 149) Narum S, Westergren T, Klemp M: Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 4: e004587, 2014.(レベルI)

(相原道子)

CQ38：ステロイド薬投与時に骨粗鬆症治療薬は必要か？ どのように選択するか？

推奨文：SJS/TENではステロイド投与が3か月に及ぶことは稀であり，骨粗鬆症の予防的治療は通常行わないが，経過が長引きステロイド長期投与が見込まれる場合は考慮する。

推奨度：C2

【解説】日本骨代謝学会による「ステロイド性骨粗鬆症(GIO)の管理と治療ガイドライン：2014年改訂版」によると，18歳以上で，経口ステロイドを3か月以上使用中または使用予定の患者を対象に危険因子をスコア化し，骨粗鬆症の治療薬の必要性を分類している¹⁵⁰⁾。これは，International Osteoporosis Foundation (IOF)と

European Calcified Tissue Society (ECTS) の合同作業部会による GIO の管理ガイドラインの基本骨格と同じ対象である¹⁵¹⁾。SJS/TEN ではステロイド薬投与が 3 か月に及ぶことは稀であり、骨粗鬆症の予防的治療は通常行わないが、経過が長引きステロイド長期投与が見込まれる場合は早期から投与を考慮する。

文 献

150) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research : 2014 update. *J Bone Miner Metab* 32 : 337-350, 2014. (レベル V)

151) Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al : A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 23 : 2257-2276, 2012. (レベル V)

(相原道子)

CQ39 : IVIg はどのような使い方が有用か ?

推奨文 : ステロイド治療で効果が不十分な症例に、早期に併用療法としてヒト免疫グロブリン製剤 (献血グロベニン-I 静注用[®] : 2015 年時点) 400 mg/kg/日を 5 日間連続投与する。

推奨度 : B

【解説】 SJS/TEN の IVIg 療法についてはこれまでに有効とする報告^{152)~155)}がある一方、有効性を疑問視する報告^{156)~159)}や小児のみに有効性が示されたとする報告¹⁶⁰⁾があり、現状では世界的に評価は一致していない。有効とする報告では、発症早期の一定量以上の大量投与群 (総投与量 2 g/kg または 3 g/kg 以上) が有用とされ、特にステロイドとの併用群において有効性が示されている¹⁵³⁾¹⁶¹⁾。わが国では近年中等量以上のステロイド投与で効果が十分にみられなかった SJS/TEN の患者を対象に、ステロイドと併用してヒト免疫グロブリン製剤 400 mg/kg/日を 5 日間連続投与する臨床研究が行われ、投与開始 7 日目の評価で 8 例中 7 例が有効とされた。有効例では、投与開始数日以内に皮膚粘膜や全身症状の回復傾向がみられ、後遺症はなかった。現在、ステロイドとの併用においてヒト免疫グロブリン製剤 400 mg/kg/日 5 日間連続投与 1 コースのみ保険適用 (薬事承認) となっている¹⁶²⁾。

有害事象としては血液粘稠度の上昇に伴う血栓症・塞栓症、腎障害、肝障害、無菌性髄膜炎、アナフィラキシーショック、肺水腫、血小板減少、白血球減少などがあり、注意する。なお、血漿交換療法の直前には、治療効率を考え施行しない。

文 献

152) Trent JT, Fangchao M, Kerdel F, et al : Dose of

intravenous immunoglobulin and patient survival in SJS and toxic epidermal necrolysis. *Expert Review of Dermatology* 2 : 299-303, 2007. (レベル IVb)

153) Chen J, Wang B, Zeng Y, et al : High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients : a retrospective study of 82 cases. *Eur J Dermatol* 20 : 743-747, 2010. (レベル IVa)

154) Feldmeyer LF, Kerdel FA, French LE : Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 147 : 1440-1442, 2011. (レベル I)

155) Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronof SC : Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol* 54 : 108-115, 2015. (レベル I)

156) Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al : Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 133 : 1197-1204, 2013. (レベル IVa)

157) Lee HY, Lim YM, Thirumoorthy T, et al : The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis : a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol* 169 : 1304-1309, 2013. (レベル IVa)

158) Kirchof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al : Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 71 : 941-947, 2014. (レベル IVa)

159) Roujeau JC, Bastuji-Garin S : Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf* 2 : 87-94, 2011. (レベル I)

160) Huang YC, Li YC, Chen TJ : The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis : a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 167 : 424-432, 2012. (レベル I)

161) Zhu Q-Y, Ma L, Luo X-Q, et al : Toxic epidermal necrolysis : performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. *J Burn Care Res* 33 : e295-e308, 2011. (レベル IVa)

162) Aihara M, Kano Y, Fujita H, et al : The efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 42 : 768-777, 2015. (レベル IVb)

(相原道子)

CQ40：IVIg 療法の禁忌事項は何か？

推奨文：過去に免疫グロブリン製剤の投与でアナフィラキシーを生じた患者への投与は禁忌である。

【解説】免疫グロブリン投与時の禁忌事項はアナフィラキシーを生じた患者への投与のみであるが、慎重投与の対象としては IgA 欠損症や腎障害を有する患者があげられる。さらに、大量投与時には血液粘度の上昇により脳梗塞や心筋梗塞等の血栓・塞栓症を引き起こす可能性が有ることから、重篤な脳・心血管障害およびその既往のある患者や血栓塞栓症の危険性が高い患者では投与を控える事が望ましい。また、大量投与による有害事象として肝機能障害、血小板減少、さらに心機能の低下している患者では心不全の発症や悪化がみられることから、重篤な肝障害や血小板減少を有する患者、心機能の低下している患者の場合も投与を控えるか慎重に投与する¹⁶³⁾。

文 献

163) 静注用免疫グロブリン製剤 献血グロベニン-I 静注用[®]添付文書(2015 年時点)

(相原道子)

CQ41：シクロスポリン投与は有用か？

推奨文：シクロスポリン単独内服療法は、早期に使用することによりびらんの急激な進展を止める効果があると報告されており、腎機能障害やリンパ球減少がない症例で、ステロイド薬のリスクが高く使用を躊躇する症例で考慮できる。

2015 年 12 月時点で、国内では薬事承認されていない。

推奨度：C1

【解説】シクロスポリンは、カルシニューリンの阻害により T 細胞の活性化と増殖を阻害し、免疫抑制する作用を持つ。最近、非ランダム化 open 試験が施行され、29 例に対して 3 mg/kg/day 10 日間投与され、1 か月以上かけて減量したところ、保存療法や IVIg 療法の致死率を越えず、敗血症など感染症の発症頻度も増加しておらず比較的安全性が高いと結論されている¹⁶⁴⁾。これまでに行われた 10 例以上の症例集積研究は 3 報告あり、11 例に対して 3 mg/kg/day を 12 時間ごとに投与したところ、150 mg のシクロフォスファミドや 1 mg/kg/day 以上のメチルプレドニソロンを投与された 6 例より、上皮化速度はより早く、白血球減少症例数は少なく、死亡数なしであったと有効性と安全性が 2000 年に報告されている¹⁶⁵⁾。同様に 3 mg/kg/day を 7 日間投与後 7 日で減量中止し、過去の症例と比較したところ入院期間短縮、上皮化完了までの期間が短縮したと 2013 年に報告されている¹⁶⁶⁾。最も新しい報告で 2014 年 17 例に対して 3~5 mg/kg/day 平均 7 日間投与し、IVIg 使

用症例と比較して死亡率が有意に低かったと報告されている¹⁶⁷⁾。このように、独立した複数施設による検討でその有効性もしくは安全性が示唆されていることは、信頼性が高い。

使用方法は、シクロスポリン 3 mg/kg/day を 7~10 日間投与し、7 日から 1 か月間で減量中止する方法が一般的である。使用する時期は完全な表皮細胞(壊)死に進展する前の発症早期に使用されている。いずれの報告でも HIV 感染症を含む明らかな感染症の合併、高齢者、腎機能障害、末梢 CD4⁺T 細胞<200 mm³がみられる症例は、本剤の投与除外対象とされており、本剤の使用にあたり副作用リスクに対して慎重でなくてはならない。また投与中に腎機能が悪化した場合は速やかに減量されている。本剤の SJS/TEN に対する有効性については、今後のランダム化比較試験による検討を要する。

文 献

164) **Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al** : Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 163 : 847-853, 2010.(レベル III)

165) **Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J** : Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporine A. *J Trauma* 48 : 473-478, 2000.(レベル IV)

166) **Singh GK, Chatterjee M, Verma R** : Cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 79 : 686-692, 2013.(レベル IV)

167) **Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP** : Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 71 : 941-947, 2014.(レベル IV)

(青山裕美)

CQ42：エタネルセプトは有効か？

推奨文：SJS/TEN にエタネルセプトが奏功する可能性があるが、十分なエビデンスのある報告がない。現時点で、国内で薬事承認されていない。

推奨度：C1

【解説】1998 年に TNF- α 阻害作用のあるサリドマイドのプラセボとのランダム化比較試験が行われたが、プラセボと比較して死亡率が優位に高かったため、試験は途中で中止されている¹⁶⁸⁾。その後、2014 年に 10 例の TEN 症例にエタネルセプトを 1 回 50 mg 皮下注射(2 例は 25 mg を 2 回投与されている)で投与し経過を検討された。症例 1 : ステロイド無効例で、エタネルセプト投与後 24 時間でびらん形成が止まったが、その後 DIC で

死亡した。症例 2：ステロイドと併用して 2 日目にびらん形成が止まった。症例 3：ステロイド使用せず 25 mg を 1 週間に 2 回投与して初回投与から 2 日目にびらん形成が止まった、という 3 症例を含めて、10 例全症例で上皮化が観察され、上皮化完了までの中央値が 8.5 日を根拠に有効であったと記されている。この報告では、比較する対象群が設定されていないので、既存治療に対する優位性は示されていない¹⁶⁹⁾。他 2 報の症例報告で、25 mg/day を 1 日おきに 2 回投与し有効性が確認されている¹⁷⁰⁾¹⁷¹⁾。エタネルセプトを使用した報告症例数は少なく、ランダム化された臨床研究もないが、今後期待される治療の選択肢の 1 つであり、本剤の安全性確認と、ランダム化比較試験により有効性が確認されることが期待される。

文 献

- 168) Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al : Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 352 : 1586-1589, 1998.(レベル II)
- 169) Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B : Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 71 : 278-283, 2014.(レベル V)
- 170) Famularo G, Di Dona B, Canzona F, Girardelli CR, Cruciani G : Etanercept for toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 41 : 1083-1084, 2007.(レベル V)
- 171) Gunawardane ND, Menon K, Guitart J, Cotliar JA : Purpura fulminans from meningococemia mimicking Stevens-Johnson syndrome in an adult patient taking etanercept. *Arch Dermatol* 148 : 1429-1431, 2012.(レベル V)

(青山裕美)

CQ43：インフリキシマブは有効か？

推奨文：重症 SJS/TEN に対し、インフリキシマブが奏功する可能性がある。ステロイド内服治療、ステロイドパルス療法、IVIg 療法、血漿交換療法を行っても QOL の障害が強い、あるいは副作用などの理由で他の方法による症状の制御が必要な場合は、インフリキシマブによる治療を行っても良い。現時点で、国内では薬事承認されていない。

推奨度：C1

【解説】TNF- α が SJS/TEN の表皮細胞(壊)死の病態に関与しているという根拠に基づき TNF- α 阻害剤が使用開始されている。二重盲検ランダム化比較試験の報告はなく、症例数 1~3 例を対象とした症例報告で有効性が示されている。2002 年にインフリキシマブ(5 mg/kg)単回投与で TEN の病勢が停止したという最初の報告から、以降有効であったという症例報告がこれまでに 13 例報告されている^{172)~180)}。使用量は 5 mg/kg で単回

点滴投与が最も多く、ステロイドや IVIg を併用している症例もある。有効例では、使用後病勢の進展が停止し、早くても数日、3~4 週間で上皮化の完了を認めている。エタネルセプトと同様に、今後期待される治療の選択肢の 1 つと考えられる。今後本剤の安全性確認と、ランダム化比較試験により有効性が確認され、適正使用のためのプロトコールが作成されることが期待される。

1998 年に TNF- α 阻害作用のあるサリドマイドのプラセボとのランダム化比較試験が行われたが、プラセボに比較して死亡率が優位に高かったため、試験は途中で中止された¹⁸¹⁾。その理由として、サリドマイドは TNF- α 阻害の他に T 細胞を介して IL-2 や IFN- γ 産生を誘導したためではないかと考察されている。

文 献

- 172) Al-Shouli S, Abouchala N, Bogusz MJ, Al Tufail M, Thestrup-Pedersen K : Toxic epidermal necrolysis associated with high intake of sildenafil and its response to infliximab. *Acta Derm Venereol* 85 : 534-535, 2005.(レベル V)
- 173) Gaitanis G, Spyridonos P, Patmanidis K, et al : Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin. *Dermatology* 224 : 134-139, 2012.(レベル V)
- 174) Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, Gaber G, Marsch WCh, Fischer M : Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis : response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab : report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21 : 717-719, 2007.(レベル V)
- 175) Worsnop F, Wee J, Natkunarajah J, Moosa Y, Marsden R : Reaction to biological drugs : infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 37 : 879-881, 2012.(レベル V)
- 176) Kreft B, Wohlrab J, Bramsiepe I, Eismann R, Winkler M, Marsch WC : Etoricoxib-induced toxic epidermal necrolysis : successful treatment with infliximab. *J Dermatol* 37 : 904-906, 2010.(レベル V)
- 177) Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J : Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 146 : 707-709, 2002.(レベル V)
- 178) Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N : Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 923-924, 2005.(レベル V)
- 179) Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, Chrupek M, Matczuk M, Koltan A : Beneficial and rapid

effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 88 : 420-421, 2008.(レベル V)

- 180) **Patmanidis K, Sidoras A, Dolianitis K, et al** : Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis : successful treatment of an elderly patient. *Case Rep Dermatol Med* 2012 : 915314, 2012.(レベル V)
- 181) **Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al** : Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 352 : 1586-1589, 1998.(レベル II)

(青山裕美)

CQ44 : 集中治療室での保存的療法 (supportive therapy) は有用か ?

推奨文 : SJS/TEN に対して保存的療法は積極的には勧めないが, 細心の注意を払って行っても良い。眼障害が重篤な場合は後遺症をもたらすリスクがある。

推奨度 : C1

【解説】 本邦では, 副作用を考慮しながら使用すればステロイド治療は有効で SJS/TEN の基本治療と認識されているが, 海外で, ステロイド治療が入院期間を延長し合併症のリスクを増加させると批判的な意見が主流をなした時期があった。

1985 年頃からステロイド内服治療は, SJS/TEN 入院治療中の感染症リスク因子の 1 つであり, 持続的に使用することによって死亡率が高まると報告された¹⁸²⁾¹⁸³⁾。そのためステロイドを使用せず, 集中治療室で保存的に集中管理することにより SJS/TEN の治療を行う保存的療法 (supportive therapy) が有効であると提唱された。保存的療法とは, 集中治療室の温度管理の行き届いた隔離環境 (個室) 下の万全な感染対策のもとで輸液による電解質管理, デブリドマンを行わず, 水疱蓋も感染がなければ無理に剝離せず, 適切な外用や保護材で自然な上皮化を待つという方針で創傷管理をする治療法を示す。

保存的療法は SJS/TEN の標準的な治療法であったが, SJS/TEN における表皮細胞 (壊死) の免疫学的な機序が明らかになるにつれて, ステロイド, 免疫抑制剤やその他免疫調整作用のある治療法の介入が始まり, 治療の有効性について検討と議論が重ねられてきた。しかし, 本疾患は致死率が高く急性に進行するためランダム化試験が組みにくい側面があり, 治療法の有効性をランダム化して比較することが困難であった。2000 年に死亡する可能性を予測するスコアシステム SCORTEN が発表され, 過去の報告例を SCORTEN によりスコア化し予測死亡率を得, 実際の死亡率の比を計算し Mortality ratio/標準化死亡比 (MR) (= 実際の死亡比/SCORTEN による予測死亡比) が 1 未満であれば有効な治療であると判断できる, もしくはそれぞれの治療法の MR

を比較することによって治療の有効性を比較する方法が提案された。このような方法で, 保存的療法のみで治療した既報告例 (199 例) の MR は 0.89 と有効性が認められた¹⁸⁴⁾。また, 別の報告で, 同様の解析方法により集中治療室での保存的療法とデキサメサゾンパルス療法¹⁸⁵⁾, IVIg とステロイド療法¹⁸⁶⁾を比較したところ有意差がなく, 保存的療法の優位性を提唱している。

保存的療法は, ステロイド治療で生じる感染症のリスクを増加させない方法であり, 集中治療室において細やかな全身管理, 創傷管理ならびに感染症のマネジメント等を適切に行いながら施行すると有効である。ただし, 保存的療法を施行した場合の粘膜後遺症への影響は検討されていない。眼科的な検討では急性期のステロイドパルス療法とベタメタゾン点眼が後遺症回避のため有用であった¹⁸⁷⁾¹⁸⁸⁾。急性期の眼障害が高度な場合 (重症度分類の眼科的所見スコア 2 以上) には眼後遺症 (視力障害, ドライアイ) を生ずるリスクが高く¹⁸⁹⁾, 迅速なステロイドパルス療法が推奨される。

文 献

- 182) **Ruiz-Maldonado R** : Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3 : study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 13 : 623-635, 1985.(レベル IV)
- 183) **Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT** : Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 204 : 503-512, 1986.(レベル IV)
- 184) **Roujeau JC, Bastuji-Garin S** : Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf* 2 : 87-94, 2011.(レベル IV)
- 185) **Kardaun SH, Jonkman MF** : Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 87 : 144-148, 2007.(レベル IV)
- 186) **Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M** : Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 58 : 33-40, 2008.(レベル IV)
- 187) **Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al** : Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 116 : 685-690, 2009.(レベル IVb)
- 188) **Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al** : Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Oph-*

thalmol 147 : 1004-1011, 2009.(レベル V)

- 189) Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, et al : Japanese research committee on severe cutaneous adverse reaction. Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Am J Ophthalmol 160 : 228-237, 2015.(レベル IVa)

(青山裕美)

CQ45 : SJS/TEN 治療中に出現する CMV 胃腸炎にガンシクロビルは有効か？

推奨文 : CMV 胃腸炎にガンシクロビル投与は有効である。

推奨度 : A

【解説】 SJS/TEN では、しばしば CMV の再活性化が生じる¹⁹⁰⁾。CMV 胃腸炎の診断は、ガイドライン¹⁹¹⁾に準拠して行う。悪心、嘔吐、腹痛、下血、また内視鏡検査による消化管潰瘍、びらん、発赤などの臨床所見と、生検組織の免疫組織染色などにより核内封入体保有細胞の検出など病理組織学的に CMV 感染が証明された場合に CMV 腸炎と診断する¹⁹¹⁾。生検組織からの PCR 法による CMV DNA の検出では診断には不十分である。国内での検討では、CMV 胃腸炎発症時の CMV 抗原血症検査の陽性率は約 30% と報告されており、CMV 抗原血症検査で CMV 感染が検出されていなくても、CMV 胃腸炎は否定できない。臨床所見から CMV 胃腸炎を疑う場合には、血漿の定量 PCR 検査など他の検査の追加を考慮する¹⁹¹⁾。CMV 胃腸炎と診断されたら、ただちに第一選択薬のガンシクロビル投与を開始する。ステロイド抵抗性の炎症性腸疾患患者に生じた際 CMV 胃腸炎にガンシクロビルは効果があった¹⁹²⁾。ホスカルネットは、ガンシクロビルと同等の効果が示されており、ガンシクロビルによる効果が不十分、あるいは、骨髄抑制などの忍容性に問題がある場合、代替薬となる。

通常、2~4 週間の初期治療に引き続いて、数週間の維持療法が行われるが、症例ごとのリスクや、合併症、初期治療への反応性によって判断が必要なため、画一的な標準的治療法は確立していない¹⁹³⁾。治療効果の判定や治療期間の決定には、臨床所見と CMV 抗原血症検査により陽性細胞数や定量 PCR 法によるウイルス量のモニタリングが有用で、臨床症状の消失と、CMV モニタリングで陰性化を確認して治療終了とする。CMV 抗原血症検査では、連続 2 回陰性を確認して終了するケースが多い¹⁹⁴⁾。治療終了後も、しばしば再燃がみられるので、モニタリングの継続は必要である。

初期治療後も十分な治療効果が得られない場合には、初期投与量の継続を考慮する。また、維持療法中に再燃がみられた場合には、初期療法の用法・用量にもどす。効果不十分な症例では、ガンシクロビルとホスカルネットの併用、シドフォビル(国内未承認)が選択肢となり得るが、エビデンスは十分ではない¹⁹⁵⁾。

文 献

- 190) Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T : The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions : their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. Allergy 69 : 798-805, 2014.(レベル V)
- 191) サイトメガロウイルス感染症 第 3 版. 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (編) : 造血細胞移植学会ガイドライン. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2014.
- 192) Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al : IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases : The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection : a prospective multicenter study. J Clin Gastroenterol 46 : 51-56, 2012.(レベル III)
- 193) Boeckh M, Ljungman P : How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Blood 113 : 5711-5719, 2009.(レベル V)
- 194) Ljungman P, Hakki M, Boeckh M : Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Infect Dis Clin North Am 24 : 319-337, 2010.(レベル V)
- 195) Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al : Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 97 : 388-392, 2001.(レベル IV)

(青山裕美)

CQ46 : 末梢静脈留置カテーテル及び血漿交換療法のためのカテーテル留置部の選択はどのようにするか？

推奨文 : カテーテル挿入部位は、びらん面を避け、目的に応じて適切な血管を選択する。

推奨度 : A

【解説】 末梢静脈留置カテーテル : 十分な輸液管理、薬剤投与を行うために、末梢静脈カテーテルが必要である。留置部位局所の感染を避けるために、びらん面を避け、固定しやすく必要な流量が確保できる血管を選択する。成人では、下肢よりも上肢を第一選択にし、小児では手、足背を使用する¹⁹⁶⁾¹⁹⁷⁾。

血漿交換療法のためにカテーテル留置を行う場合は、原則として患者の静脈で十分な血流がとれない場合には、非カフ型のダブルルーメンカテーテル留置を行う。留置は右内頸静脈が最も良い。何らかの理由で不可能であれば、大腿静脈を選択する。感染の観点からは、内頸静脈から留置したほうが、大腿静脈からよりも危険性が少ない¹⁹⁸⁾。

文 献

- 196) Guidelines for the prevention of intravascular

catheter-related infections, 2011.

- 197) 竹澤 純, 井上義文: カテーテル血流感染症対策, エビデンスに基づいた感染制御 第一集—基礎編. メヂカルフレンド社, 東京, 28-59, 2003.
- 198) 日本透析医学会: 慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン. 透析会誌 38 : 1512-1515, 2005.

(青山裕美)

5-2. 皮膚局所療法

CQ47: どのような外用薬が有効か?

推奨文: 熱傷に準じた外用剤または創傷被覆材が有効である.

推奨度: C1

【解説】 SJS および TEN における局所処置は, 皮膚からの水分の喪失の防止, 局所への感染予防, 再上皮化を促すために必要であり, 熱傷に準じた治療が必要と考えられている. 本疾患に対して幾つかの外用剤の使用経験の論文以外に外用剤や創傷被覆材の優劣を論じたスタディはないが, 一般的に熱傷などに準じて治療することが推奨されている^{199)~201)}. エビデンスはないが, サルファ剤を含む外用剤は感作されやすいことから避けるべきとする論文が多い¹⁹⁹⁾.

文 献

- 199) Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C : Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Burns 36 : 152-163, 2010.(レベル VI)
- 200) Atiyeh BS, Dham R, Yassin MF, El-Musa KA : Treatment of toxic epidermal necrolysis with moisture-retentive ointment : a case report and review of the literature. Dermatol Surg 29 : 185-188, 2003.(レベル V)
- 201) Imamura Y, Fujiwara S, Sato T, Katagiri K, Takayasu S : Successful treatment of toxic epidermal necrolysis with calcium sodium alginate fiber. Int J Dermatol 35 : 834-835, 1996.(レベル V)

(橋爪秀夫)

CQ48: 表皮剝離部から methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) が検出されたときの外用処置は?

推奨文: 熱傷時に有効とされている抗生剤含有軟膏や種々の外用薬が有効かもしれない.

推奨度: C1

【解説】 局所に MRSA 感染を起こした際に SJS や TEN の局所処置に推奨されている外用剤はないが, 熱傷の際にはムピロシン^{202)~204)} やフシジン酸含有軟膏²⁰³⁾, サルファダイアジン銀クリーム²⁰³⁾, 3% 酢酸軟膏²⁰⁵⁾ などが効果的であるという臨床および実験的論文がある. エビデンスはないが, SJS や TEN においては薬剤感作が起りやすいため, サルファ剤を含むものは選択すべきでないという意見がある(前述).

➡MRSA 感染を生じた眼病変については, V. 5-3. 眼病変の項を参照.

文 献

- 202) Darouiche R, Wright C, Hamill R, Koza M, Lewis D, Markowski J : Eradication of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus by using oral minocycline-rifampin and topical mupirocin. Antimicrob Agents Chemother 35 : 1612-1615, 1991.(レベル III)
- 203) Acikel C, Oncul O, Ulkur E, Bayram I, Celikoz B, Cavuslu S : Comparison of silver sulfadiazine 1%, mupirocin 2%, and fusidic acid 2% for topical antibacterial effect in methicillin-resistant staphylococci-infected, full-skin thickness rat burn wounds. J Burn Care Rehabil 24 : 37-41, 2003.(レベル II)
- 204) O'Grady S, Hirji Z, Pejic-Karapetrovic B, et al : A double-blind, randomized, controlled trial of topical polysporin triple compound versus topical mupirocin for the eradication of colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a complex continuing care population. Can J Infect Dis Med Microbiol 20 : e49-55, 2009.(レベル II)
- 205) Ryssel H, Kloeters O, Germann G, Schafer T, Wiedemann G, Oehlbauer M : The antimicrobial effect of acetic acid—an alternative to common local antiseptics? Burns 35 : 695-700, 2009.(レベル V)

(橋爪秀夫)

CQ49: 皮膚びらん面から緑膿菌が検出された時の外用療法は?

推奨文: スルファダイアジン銀クリームおよび銀コートした創傷被覆材は, 効果的である.

推奨度: C1

【解説】 局所に緑膿菌感染を起こした際に SJS/TEN の局所処置に推奨されている外用剤はないが, 熱傷の際にはいくつかの臨床および実験的論文がある^{206)~208)}. エビデンスはないが, SJS/TEN においては薬剤感作が起りやすいため, サルファ剤を含む薬剤を選択すべきでないという意見がある(前述).

文 献

- 206) Ulkur E, Oncul O, Karagoz H, Celikoz B, Cavuslu S : Comparison of silver-coated dressing (Acticoat), chlorhexidine acetate 0.5% (Bactigrass), and silver sulfadiazine 1% (Silverdin) for topical antibacterial effect in Pseudomonas aeruginosa-contaminated, full-skin thickness burn wounds in rats. J Burn Care Rehabil 26 : 430-433, 2005.(レベル II)
- 207) Heal CF, Buettner PG, Cruickshank R, et al : Does single application of topical chloramphenicol to high risk sutured wounds reduce incidence of

wound infection after minor surgery? Prospective randomised placebo controlled double blind trial. *BMJ* 338 : a2812, 2009.(レベル II)

- 208) **Yabanoglu H, Basaran O, Aydogan C, Azap OK, Karakayali F, Moray G** : Assessment of the effectiveness of silver-coated dressing, chlorhexidine acetate (0.5%), citric acid (3%), and silver sulfadiazine (1%) for topical antibacterial effects against the multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infecting full-skin thickness burn wounds on rats. *Int Surg* 98 : 416-423, 2013.(レベル II)

(橋爪秀夫)

CQ50 : 皮膚病変処置時の疼痛への対処はどのようにするか?

推奨文 : 銀コートしたアクリル創傷被覆材やシリコン創傷被覆材の使用, 消炎鎮痛剤またはオピオイドの使用によって, 疼痛は軽減させることができる。

推奨度 : C1

【解説】 SJS/TEN の治療に関する論文はないが, 熱傷や植皮の採皮部での疼痛の程度に関して, 使用する被覆材, 内服薬についての臨床または実験的検討がある^{209)~211)}。欧米では積極的なオピオイドの使用も行われている²¹²⁾。使用する薬剤のみならず, 治療前の精神状態も疼痛の程度に大きく影響することが示されている。

文 献

- 209) **Blome-Eberwein S, Johnson RM, Miller SF, et al** : Hydrofiber dressing with silver for the management of split-thickness donor sites : a randomized evaluation of two protocols of care. *Burns* 36 : 665-672, 2010.(レベル II)
- 210) **Muangman P, Pundee C, Opananon S, Muangman S** : A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *Int Wound J* 7 : 271-276, 2010.(レベル II)
- 211) **Patton ML, Mullins RF, Smith D, Korentager R** : An open, prospective, randomized pilot investigation evaluating pain with the use of a soft silicone wound contact layer vs bridal veil and staples on split thickness skin grafts as a primary dressing. *J Burn Care Res* 34 : 674-681, 2013.(レベル II)
- 212) **Stein C, Kuchler S** : Targeting inflammation and wound healing by opioids. *Trends Pharmacol Sci* 34 : 303-312, 2013.(レベル VI)

(橋爪秀夫)

CQ51 : 陰部・口腔粘膜への治療はどのように行うか?

推奨文 : 陰部とくに女性においては無症状でも産婦人科受診が推奨される。また, 肺病変を伴う患者においては, 口腔粘膜病変が重症化しやすいため, 耳鼻咽喉科受診を勧める。

推奨度 : C1

【解説】 問診などによる診察によって陰部病変の有無を調べても不十分であることが多い。産婦人科医が陰部病変を調べると, 患者の 7 割程度にみられるという²¹³⁾。性交困難を生じる場合もあることから, 早期から産婦人科にコンサルトすることを推奨する²¹⁴⁾。口腔粘膜病変は 1 年以内に癒痕を残さず治癒するものが殆どであるが, 肺病変を伴う例に重症に至るものがあるため, 注意が必要である²¹⁵⁾。

文 献

- 213) **Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P** : Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med* 42 : 153-156, 1997.(レベル V)
- 214) **Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ** : Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis : a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol* 91 : 283-287, 1998.(レベル V)
- 215) **Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, et al** : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : ear, nose, and throat description at acute stage and after remission. *JAMA Dermatol* 151 : 302-307, 2015.(レベル V)

(橋爪秀夫)

CQ52 : SJS/TEN が DIHS とオーバーラップすることはあるのか?

推奨文 : 皮膚症状が SJS や TEN の診断基準を満し, かつ, DIHS の診断基準を満たす場合を, SJS/TEN と DIHS のオーバーラップという。

【解説】 薬剤性過敏症症候群(DIHS)は, 限られた薬剤により遅発性に発症し急速に拡大する薬疹であり, 高熱, 遷延する経過, 多臓器障害, ヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化など, 主に臨床経過と検査所見から診断される疾患である。一方, SJS/TEN は皮膚所見から診断される疾患であるため, DIHS の診断基準を満たし, かつ, 皮膚症状については SJS/TEN の診断基準を満たす場合があり, これをオーバーラップという²¹⁶⁾。SJS/TEN の皮膚症状は, DIHS の発症早期にみられる場合²¹⁷⁾²¹⁸⁾と, DIHS の再燃の皮膚症状として SJS/TEN を生じる場合²¹⁹⁾²²⁰⁾とがある。

DIHS の皮疹は播種状紅斑丘疹型, 多形紅斑型で, 拡大すると紅皮症に至る。病理組織学的には DIHS では真皮の炎症細胞浸潤が強く, interface dermatitis の所見は一般的には軽度ではあるが様々であり, ときに表皮障害が強く生じ TEN となる。また, DIHS では粘膜障害はあっても軽度で口腔粘膜から口唇に発赤と軽度のびらんを認める程度であるが, まれに広範囲で重篤なびらん潰瘍を形成することがあり, 外陰部のびらん, 眼結膜の充血を伴うと SJS の診断基準を満たす。眼の障害は充血

のみであることが多いが、ドライアイの後遺症を残した症例もある²¹⁷⁾。

DIHS の原因薬剤は、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、ラモトリギンなどの抗けいれん薬、アロプリノール、サラゾスルファピリジンなどで、いずれも SJS/TEN の原因薬剤にもなる薬剤である。抗けいれん薬による SJS/TEN では、DIHS の診断基準を部分的に満たすことが多いと報告されている²²¹⁾。従って、これらの薬剤により生じた SJS/TEN においては、臓器障害やウイルスの再活性化など DIHS についても注意して経過をみる必要がある。

一方、DIHS の再燃の皮疹が SJS/TEN となることがある。その機序は不明であるが、DIHS の発熱に対して投与される NSAIDs や、日和見感染の予防投与の薬剤が、SJS/TEN の発症のきっかけとなる可能性も考えられており、症例を集積して検討する必要がある。

▶薬剤性過敏症候群の診断基準については、Ⅶ. 2. 補足解説・参考資料の項を参照

文 献

- 216) Tohyama M, Hashimoto K : New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 38 : 222-228, 2011.(レベルⅥ)
- 217) 広瀬憲志, 松立吉弘, 飛田奏斗史, 他 : Toxic epidermal necrolysis (TEN) 型皮疹を呈した Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の 1 例. *西日本皮膚* 71 : 584-588, 2009.(レベルⅤ)
- 218) 小田富美子, 藤山幹子, 徳丸 晶, 村上信司, 橋本公二 : Stevens-Johnson 症候群と薬剤性過敏症候群のオーバーラップした例. *皮膚病診療* 32 : 895-898, 2010.(レベルⅤ)
- 219) 金子 栄, 森田栄伸, 千貫祐子 : HHV-6 の再活性化がみられたカルバマゼピンによる DIHS から進展した SJS/TEN. *Visual Dermatology* 4 : 1024-1025, 2005.(レベルⅤ)
- 220) 馬淵恵理子, 辻 真紀, 荻堂優子, 上千津子 : 経過中に中毒性表皮壊死症の組織像を呈した薬剤性過敏症候群. *皮膚臨床* 51 : 29-33, 2009.(レベルⅤ)
- 221) Teraki Y, Shibuya M, Izaki S : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations. *Clin Exp Dermatol* 35 : 723-728, 2010.(レベルⅤ)

(佐山浩二)

CQ53 : SJS/TEN と DIHS オーバーラップの治療はどのように行うのか？

推奨文 : SJS/TEN と DIHS のオーバーラップがある場合、SJS/TEN の治療指針に準じて治療を行う。

推奨度 : B

【解説】DIHS も SJS/TEN も治療は主にステロイド全身投与であるが、SJS/TEN ではより高用量のステロイド、あるいはステロイド以外の治療の併用が必要となる。SJS/TEN は治療が速やかにかつ十分に行われなければ後遺症や死亡の危険性が高くなる疾患であることを踏まえると、DIHS と SJS/TEN のオーバーラップ症例についても、SJS/TEN の治療指針に準じて対応することが積極的に推奨される。治療においては、臓器障害の推移とウイルスの再活性化に注意が必要である。

文 献

- 222) 広瀬憲志, 松立吉弘, 飛田奏斗史, 他 : Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 型皮疹を呈した Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) の 1 例. *西日本皮膚* 71 : 584-588, 2009.(レベルⅤ)
- 223) 金子 栄, 森田栄伸, 千貫祐子 : HHV-6 の再活性化がみられたカルバマゼピンによる DIHS から進展した SJS/TEN. *Visual Dermatology* 4 : 1024-1025, 2005.(レベルⅤ)
- 224) 馬淵恵理子, 辻 真紀, 荻堂優子, 上千津子 : 経過中に中毒性表皮壊死症の組織像を呈した薬剤性過敏症候群. *皮膚科の臨床* 51 : 29-33, 2009.(レベルⅤ)

(佐山浩二)

CQ54 : SJS/TEN と DIHS のオーバーラップの予後はどうか？

推奨文 : SJS/TEN と DIHS のオーバーラップ症例の報告は多くはなく、SJS/TEN あるいは DIHS 単独の症例と予後を比較はできない。しかし、SJS/TEN による免疫抑制治療の追加が DIHS の易感染性を増強し予後を悪化させる可能性が考えられる。

【解説】DIHS は免疫不全を生じる疾患と考えられている。HHV-6 のみならず、サイトメガロウイルス、EBウイルスの再活性化を認めることがあり、また、ニューモシチス肺炎、細菌性肺炎、敗血症の合併もある。DIHS の免疫抑制状態は、ステロイド治療によりさらに増強される可能性があり、SJS/TEN の合併により強力な治療を追加した場合、日和見感染のリスクの増大が予想される。

(佐山浩二)

CQ55 : SJS と腫瘍随伴性天疱瘡との鑑別は？

推奨文 : 腫瘍随伴性天疱瘡の臨床症状は SJS と似る。生検皮膚を用いた蛍光抗体直接法が両者の鑑別に必要である。

【解説】腫瘍随伴性天疱瘡は血液系の悪性腫瘍や胸腺腫瘍に合併して生じる疾患で、粘膜と皮膚が障害され、偽膜性結膜炎、口唇から口腔粘膜・咽頭のびらん・潰瘍に加え、皮膚では多形紅斑様皮疹や水疱を生じ²²⁵⁾、その臨床像は SJS と似る。稀ではあるが腫瘍随伴性天疱瘡で TEN との鑑別を要した症例も報告されている²²⁶⁾。

ただし、腫瘍随伴性天疱瘡の病状の進行は SJS に比べると緩徐である。皮膚病理組織所見において、腫瘍随伴性天疱瘡では表皮に棘融解細胞を認めることもあるが多くは interface dermatitis であり、SJS と区別できない。両者の鑑別には、生検皮膚組織で蛍光抗体直接法を行うことが必要である。腫瘍随伴性天疱瘡では表皮細胞間の IgG と表皮細胞間・基底膜の C3 の沈着が確認される²²⁵⁾。

→腫瘍随伴性天疱瘡については、Ⅶ. 2. 補足解説・参考資料の項を参照。

文 献

225) 橋本 隆：腫瘍随伴性天疱瘡 (Paraneoplastic pemphigus). 日皮会誌 111 : 1195-1203, 2001.(レベル VI)

226) Yamada T, Nakamura S, Demitsu T, et al : Paraneoplastic pemphigus mimicking toxic epidermal necrolysis associated with B-cell lymphoma. J Dermatol 40 : 286-288, 2013.(レベル V)

(佐山浩二)

CQ56 : TEN と急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) との鑑別は ?

推奨文 : 急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis : AGEP) の初期像は紅斑と多発する小膿疱であるが、膿疱が融合して膿疱蓋がシート状に剝離すると、TEN との鑑別が問題になる場合がある。臨床経過、膿疱の存在、皮膚病理組織所見により鑑別する。

【解説】 AGEP の 90% 以上は薬剤が原因となり、抗菌薬が原因となることが最も多い²²⁷⁾。高熱と、多発性の小膿疱を形成する浮腫性紅斑やびまん性の紅斑が出現して急速に拡大し、症状は間擦部に強い傾向がある²²⁷⁾²²⁸⁾。経過中、小膿疱が融合して角層がシート状に剝離することがあり、このときに TEN との鑑別が問題となる場合がある²²⁹⁾。臨床的に紅斑内に小膿疱の多発が認められること、また、病理組織学的において角層下あるいは表皮上層に好中球性の膿疱を形成した結果角層が剝離していることと TEN では認められる表皮の全層性壊死がないことを確認し、TEN と鑑別する²²⁹⁾。

文 献

227) 狩野葉子：医薬品副作用学 (第 2 版) — 薬剤の安全使用アップデート — 急性汎発性発疹性膿疱症. 日本臨床 医薬品副作用学 70 (増 6) : 488-491, 2012. (レベル VI)

228) 清水忠道：急性汎発性膿疱性細菌疹・急性汎発性発疹性膿疱症・角層下膿疱症. 日皮会誌 121 : 1051-1055, 2011.(レベル VI)

229) van Hatten S, Beerhuizen GI, Kardaun SH : Severe flucloxacillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), with toxic epidermal necrolysis (TEN)-like features : does over-

lap between AGEP and TEN exist? Clinical report and review of the literature. Br J Dermatol 171 : 1539-1545, 2014.(レベル V)

(佐山浩二)

5-3. 眼 病 変

CQ57 : どのような眼病変がみられるか ?

推奨文 : 結膜充血、眼表面の上皮欠損 (角膜上皮欠損、結膜上皮欠損)、偽膜がみられる。数日以上経過すると上記に加えて睫毛の脱落、瞼球癒着が生じてくる。

【解説】 自覚症状として充血、眼の違和感、眼痛があるが、症状の乏しい場合もある²³⁰⁾²³¹⁾。眼病変を合併する患者のうち、約 3 分の 2 では半日から数日程度、皮疹や高熱などの全身症状より眼症状が先行し、約 3 分の 1 では全身症状の出現とほぼ同時に眼症状を自覚している²³²⁾。他覚所見として、結膜充血、眼表面の上皮欠損 (角膜上皮欠損、結膜上皮欠損)、偽膜がみられる。数日以上経過すると上記に加えて睫毛の脱落、瞼球癒着が生じるようになる²³⁰⁾²³¹⁾²³³⁾。これらの病変の有無は、眼科専門医であれば判断ができる。

文 献

230) 外園千恵 : SJS と TEN の眼合併症. 玉置邦彦 (編) : 最新皮膚科学体系 2008-2009. 中山書店, 東京, 182-188, 2008.(レベル VI)

231) 上田真由美, 外園千恵 : 重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症. 臨眼 67 (増) : 132-139, 2013.(レベル VI)

232) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al : Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. Ophthalmology 116 : 685-690, 2009.(レベル IVb)

233) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al : Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. Am J Ophthalmol 147 : 1004-1011, 2009.(レベル V)

(外園千恵)

CQ58 : 眼病変の重症度をどのように把握するのか ?

推奨文 : 眼表面の上皮欠損、偽膜があると後遺症を生じやすく、これらのいずれかを認めれば重症である。

【解説】 眼表面の上皮欠損 (角膜上皮欠損、結膜上皮欠損)、偽膜があると後遺症 (視力障害、ドライアイ) を生じやすく²³⁴⁾ これらのいずれかを認めれば重症として治療にあたる。

文 献

234) Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, et al, Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction : Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Am J Ophthalmol 160 : 228-237, 2015.(レベル IVa)

(外園千恵)

CQ59：眼病変の発現と原因薬剤の関係はあるか？**推奨文**：総合感冒薬，NSAIDs の投与を契機に発症した症例では，眼病変が重症化しやすい傾向がある。**【解説】**国内で行った調査によると，発症年齢が若いこと，被疑薬が総合感冒薬あるいは NSAIDs であることが眼障害の重篤化と関連した²³⁵⁾。また，眼科に通院する眼後遺症を伴う患者は，総合感冒薬あるいは NSAIDs が被疑薬である患者が多く，一方で抗けいれん薬，痛風治療薬による発症は少ないという報告もある²³⁶⁾。

文 献

- 235) Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, et al : Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol* 160 : 228-237, 2015.(レベル IVa)
- 236) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al : Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 116 : 685-690, 2009.(レベル IVb)

(外園千恵)

CQ60：眼科専門医の診療を受けるまでの眼病変の治療はどのように行うか？**推奨文**：両眼が充血している場合には，できるだけ早急に眼科医の診察を受けることが望ましい。もし眼科専門医の診察を受けるまでの時間が2日を超える場合には(例：診断が土曜，眼科医の診察が月曜など)，ステロイドと抗菌薬の点眼を1日4回程度行い，眼脂や充血の程度を観察する。**推奨度**：B**【解説】**発症4日以内に眼科的治療を開始した場合には予後良好であり²³⁷⁾，発症後1週間以内にステロイドを点眼した群は，点眼しなかった群よりも視力予後が良好であった²³⁸⁾。出来るだけ早く眼科医の診断を受けることが望ましいが，不可能な場合には，感染予防と眼表面の消炎をはかっておく。

文 献

- 237) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al : Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 147 : 1004-1011, 2009.(レベル V)
- 238) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al : Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 116 : 685-690, 2009.(レベル IVb)

(外園千恵)

CQ61：急性期の眼病変の治療はどのように行うか？**推奨文**：① 結膜充血を認めない症例は経過観察のみでよい。

② 結膜充血を認めるが偽膜形成・眼表面上皮欠損(角膜上皮欠損，結膜上皮欠損)のいずれも認めない症例は，低濃度ステロイドおよび抗菌点眼薬を1日4回程度で経過を観察する。

③ 眼表面上皮欠損(角膜上皮欠損，結膜上皮欠損)もしくは偽膜形成を伴う症例は眼科的に重症であり，0.1% ベタメタゾン点眼あるいは眼軟膏を所見の程度により1日6~10回局所投与する。感染のリスクを考慮して，抗菌点眼薬1回4回程度を併用する(眼軟膏でもよい)。

④ 眼球結膜と眼瞼結膜の癒着(瞼球癒着)を生じた場合には，点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剝離する。

推奨度：B**【解説】**急性発症時に眼表面上皮欠損あるいは偽膜を伴う症例では，高度の炎症が眼表面に存在する²³⁹⁾。発症4日以内に眼科的治療を開始した場合には予後良好であり²⁴⁰⁾，発症後1週以内にステロイドを点眼した群は，しなかった群よりも視力予後が良好であった²⁴¹⁾。感染予防のうえで眼表面の消炎をはかることが，予後向上に重要と考えられる。

文 献

- 239) Yagi T, Sotozono C, Tanaka M, et al : Cytokine storm arising on the ocular surface in a patient with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 95 : 1030-1031, 2011.(レベル V)
- 240) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al : Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 147 : 1004-1011, 2009.(レベル V)
- 241) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al : Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 116 : 685-690, 2009.(レベル IVb)

(外園千恵)

CQ62：全身療法治療開始時期と眼病変の予後との関係は？**推奨文**：全身療法治療の開始が早いほど，眼病変が進行しにくく予後が改善すると考えられる。**推奨度**：C1**【解説】**全身療法として最善の治療を行うことが，眼所見にも良い影響を及ぼす。例えばステロイドパルスが行われると眼病変も改善に向かう²⁴²⁾。全身所見の改善に伴ってステロイド投与量を早く減らすと，眼病変が悪化することがあり注意を要する。

文 献

242) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al : Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 147 : 1004-1011, 2009.(レベル V)

(外園千恵)

CQ63 : 眼脂から methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出された時の眼科的治療は？

推奨文 : 結膜擦過物あるいは眼脂から MRSA あるいは MRSE を検出した時は感受性を示す抗菌点眼薬(バンコマイシン眼軟膏など)を 1 日 4 回投与する。角膜感染巣や多量の膿性眼脂を認める場合には、ステロイド点眼を中止するか、0.1% ベタメタゾン点眼を力価の弱いフルオロメトロン点眼に変更して抗菌薬の効果をみる。明らかな感染所見を伴わずにこれらの耐性菌を検出した場合には、抗菌点眼薬の反応を観察し、速やかに菌の消失を得れば局所ステロイドを継続する。菌の消失を得られない場合は、ステロイド点眼を中止するか、力価の弱いフルオロメトロン点眼に変更して抗菌点眼薬の回数を増やす。全身のステロイド投与を継続するかどうかは、全身的な病勢をもとに治療チーム内で検討して決定する。

推奨度 : B

【解説】 急性期に眼表面から MRSA あるいは MRSE を検出することが少なくない。健康な眼表面からも表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌はしばしば検出されることから、これらの耐性菌を検出しても単なる保菌のみであることが多く、感染予防のために感受性を示す抗菌点眼薬を用いる。感染所見があれば、局所ステロイドを中止してバンコマイシン眼軟膏を用いる。バンコマイシン眼軟膏は刺激が少なく、効果を期待できる局所薬である²⁴³⁾。

→MRSA 感染を生じた皮膚病変については、V. 5-3. 眼病変の項を参照。

文 献

243) Sotozono C, Fukuda M, Ohishi M, et al. Vancomycin Ophthalmic Ointment 1% for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections : a case series. *BMJ Open* 3 : e001206, 2013.(レベル V)

(外園千恵)

CQ64 : 慢性期の眼病変の治療は？

推奨文 : ① ドライアイが後遺症とした場合は、人工涙液等の点眼、涙点プラグを用いる。

② 睫毛乱生を伴う場合は、2~3 週に 1 回程度、睫毛を抜去する。

③ 慢性期に軽度の炎症が持続、あるいは再燃を繰り返す症例があり、低濃度のステロイド点眼により炎症を

抑制する。

推奨度 : B

【解説】 慢性期には視力障害、ドライアイ、睫毛乱生などが後遺症となり、上述の対症療法が主体となる²⁴⁴⁾²⁴⁵⁾。視力障害に対しては、培養自家口腔粘膜上皮シート移植²⁴⁶⁾、輪部支持型ハードコンタクトレンズ²⁴⁷⁾といった新規治療法が開発されつつある。

文 献

244) 外園千恵 : SJS と TEN の眼合併症. 玉置邦彦(編) : 最新皮膚科学体系 2008-2009. 中山書店, 東京, 182-188, 2008.(レベル VI)

245) 上田真由美, 外園千恵 : 重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症. *臨眼* 67(増) : 132-139, 2013.(レベル VI)

246) Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al : Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology* 120 : 193-200, 2013.(レベル IVa)

247) Sotozono C, Yamauchi N, Maeda S, Kinoshita S : Tear exchangeable limbal rigid contact lens for ocular sequelae due to Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol* 158 : 983-993, 2014.(レベル IVb)

(外園千恵)

6. 後遺症・続発症

CQ65 : どのような後遺症・続発症(眼後遺症以外)があるか？

推奨文 : 注意すべき SJS/TEN の続発症として敗血症や閉塞性細気管支炎などがある。

【解説】 眼科領域以外の SJS/TEN の続発症として、閉塞性細気管支炎²⁴⁸⁾²⁴⁹⁾、白斑、乏汗症、爪甲脱落、食道狭窄²⁵⁰⁾、膈口狭窄²⁵¹⁾、尿道狭窄、腸管病変、イレウスなどの報告が過去にある。いずれも SJS/TEN の経過中に生じる上皮傷害に続発して生じうるものと考えると理解がされやすい。また上皮傷害に伴って、二次的に軟部組織の細菌性感染症を併発し、特に上皮傷害が広範囲に及ぶ場合には敗血症を続発することがあるため、感染症が疑われる場合には、適切な抗生剤治療が必要である。閉塞性細気管支炎に関しては後述する。

文 献

248) Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, et al : Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis : report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol* 33 : 616-622, 2006.(レベル V)

249) Woo T, Saito H, Yamakawa Y, et al : Severe obliterate bronchitis associated with Stevens-Johnson syndrome. *Intern Med* 50 : 2823-2827, 2011.(レベル V)

- 250) **Tan YM, Goh K** : Esophageal stricture as a late complication of Stevens-Johnson syndrome. *Gastrointest Endosc* 50 : 566-568, 1999.(レベルV)
- 251) **Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR** : Prevention of vulvovaginal sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstet Gynecol* 4 : 81-85, 2011.(レベルV)

(高橋勇人)

CQ66 : 肺病変にはどのようなものがあるか？ どの様に検査して評価するか？

推奨文 : SJS/TEN の注意すべき肺の続発症として閉塞性細気管支炎がある。

【解説】 閉塞性細気管支炎(BO)は細気管支周囲に肉芽形成や線維化が生じる事により気道が閉塞し、閉塞性換気障害をきたす疾患の総称である。その原因として移植片対宿主病(GVHD)や肺移植などが知られているが、SJS/TENにも続発することが報告されている。SJS/TENに合併するBOはまれな続発症であるが、発症1~2か月後の皮疹が改善している時期に、症状が明らかになるケースが多い。過去の報告例では若年者でBOが続発することが多い傾向がみられるが、症例数が多くないため、統計学的な解析はなされていない。

臨床的に全身の紅斑・びらん形成と粘膜傷害を示し、SJS/TENとの鑑別にあがる腫瘍随伴性天疱瘡(PNP)でも経過中にBOが合併する事が知られている。PNPに合併するBOは自己免疫機序を背景に急速に進行しコントロールが困難な症例が多い。一方、SJS/TENで合併するBOはPNPのBOに比較すると緩徐に進行するといえる。

BOは一般的に自覚症状に乏しく、初発症状として共通して認める症状は労作時の息切れであるが、症状出現時には機能的な障害が進行していることが多い。最も信頼性の高い検査は、閉塞性換気障害を検出する1秒率(FEV_{1.0})とされている。組織検査が簡便でないことから、肺移植後BOの早期診断のために肺機能検査を診断基準としたBOS(bronchiolitis obliterans syndrome)という概念が導入されている²⁵²⁾。SJS/TEN患者の管理においては、症状が出現した時には不可逆性の肺障害となっている可能性が高いことから、患者の状態がゆるせば肺機能検査を施行し、BOの早期診断に役立てることも念頭におきたい。治療に関しては、確立したものはなく、通常PSL 1 mg/kg/dayの投与が第一選択であるが、奏効率は8~20%にとどまる²⁵³⁾。そのため、シクロスポリンやタクロリムスを併用することが多い。SJS/TENの治療としてPSL大量療法が施行されるため、PSL減量時により治療抵抗性のBOの症状が明らかになってくるものと考えられる。BOの治療に関しては、呼吸器専門医と連携をとって行うべきと考える。

▶腫瘍随伴性天疱瘡については、Ⅶ. 2. 補足解説・参考資料の項を参照

文 献

- 252) **Meyer KC, Raghu G, Verkedden GM, et al** : An international ISHLT/ATS/RES clinical practice guideline : diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 44 : 1479-1503, 2014.(レベルVI)
- 253) **Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al** : Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease : analysis of risk factor and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 9 : 657-666, 2003.(レベルIVb)

(高橋勇人)

7. 回復後のケア

CQ67 : 回復後の患者に指示することは？

推奨文 : 再発防止のため、内容の確認できない薬剤は内服しない。

【解説】 回復後に最も重要な患者への教育は、再発防止に関することである。第一に、原因薬剤が判明した場合には、薬品名をしっかりと患者に伝え、記録を残してもらおう。病院に受診した際には、重症薬疹の既往があることを原因薬とともに必ず担当医に伝え、誤った投薬をさける必要がある。市販薬に関しては、複数の成分が調合されているケースがほとんどのため、内容を確認して原因となりうる薬剤が含まれていないことの確認を徹底させる。感冒の場合は、薬剤は対症療法でしかない旨を説明し、十分な栄養と睡眠でしっかりと休養をとることが必要である旨を理解してもらおう。服薬は最低限のものとし、過剰で不必要な投薬は受けないように伝える。また必要があれば処方担当医から皮膚科主治医に連絡をし、処方について相談ができることも伝える。

(高橋勇人)

Ⅵ. 疫学調査結果

1. 基礎疾患

2005~2007年の全国疫学調査結果では、悪性腫瘍がSJSの9%、TENの2%に認められた²⁵⁴⁾。同データで確認したところ、AIDSとHIV感染は0.5%に、自己免疫性疾患(関節リウマチ、SLE等)は8.9%に認められた。自己免疫性疾患のSLEは2.2%に認められた。

文 献

- 254) **北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他** : Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究一。日皮会誌 121 : 2467-2482, 2011.(レベルIVb)

2. 発症誘因としての感染症の発症の関与

2005~2007年に当班で実施した全国疫学調査結果に

表 4 皮膚・粘膜以外の臓器障害別死亡割合

臓器障害	有症状例数	死亡数(割合)
内分泌異常	49 例	11 例(22.4%)
循環器障害	44 例	13 例(29.5%)
消化器障害	49 例	8 例(16.3%)
呼吸器障害	49 例	15 例(30.6%)
肺炎	41 例	14 例(34.1%)
末梢血異常	214 例	21 例(9.8%)
肝機能障害	196 例	22 例(10.7%)
腎機能障害	94 例	19 例(20.2%)

よると、マイコプラズマ感染症の合併症は SJS で 3%、TEN では 2% に認められた²⁵⁵⁾。今回、同データで年齢を確認したところ、SJS では 7~48 歳(2 例が 15 歳未満)、TEN では 20 歳以上であった。

また、同全国疫学調査データで、被疑薬記載のない 22 例について原疾患を確認したところ、感冒、細菌感染症、上気道炎の記載が 5 例認められた²⁵⁵⁾。

文 献

255) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—。日皮会誌 121: 2467-2482, 2011.(レベル IVb)

3. 臓器病変

2005~2007 年の全国疫学調査結果報告²⁵⁶⁾に SJS と TEN の皮膚・粘膜以外の臓器病変有症状割合が示されている。SJS/TEN とともに末梢神経異常と肝機能障害が最も多く、SJS では次いで腎障害、感染症、内分泌異常、消化器症状、循環器障害、呼吸器障害の順に多い。TEN では感染症、腎機能障害、感染症、腎機能障害、呼吸器障害、消化器障害、循環器障害、内分泌異常の順に多かった²⁵⁶⁾。同データを用いて肺炎の有無を確認したところ 41 例(11.1%)で、その内、間質性肺炎は 4 例(1.1%)であった。ARDS(急性呼吸促迫症候群)は 3 例(0.8%)に認められた。2009~13 年の臨床調査個人票データの重篤度項目にある SJS/TEN に関連する呼吸障害は SJS で 3.6%、TEN で 6.5% に認められた²⁵⁷⁾。

同全国疫学調査結果²⁵⁶⁾には、死亡例(29 例)について詳細な報告がされている。死亡例の他臓器障害は感染症、肝機能障害、末梢血異常、腎機能障害、呼吸器障害、循環器障害の順に頻度が多い²⁵⁶⁾。同データを用いて、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害があった症例の中で死亡の割合を確認した(表 4)。死亡割合が高かったのは呼吸器障害有り(30.6%)と循環器障害有り(29.8%)であっ

た。肺炎があると死亡割合は 34.1% と高かった。

文 献

256) 黒沢美智子, 飯島正文, 北見 周: Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像—重症度, 後遺症, 死亡と関連する要因—。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 22 年度総括・分担研究報告書. 54-62, 2011.(レベル IVb)

257) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫: 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床疫学像—臨床調査個人票データ(2009 年~2013 年)を用いて—。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 50-57, 2015.(レベル IVb)

4. 眼病変

2005~2007 年の全国疫学調査結果²⁵⁸⁾の SJS と TEN の眼症状についての報告は結膜充血が SJS で 76%、TEN で 77%、眼周囲の皮疹が SJS で 50%、TEN で 65%、部分的角膜欠損は SJS で 19%、TEN で 28%、偽膜形成は SJS で 14%、TEN で 26% の頻度であった²⁵⁸⁾。

2009~2013 年の臨床調査個人票データでは「両眼の急性結膜炎に伴う角結膜上皮欠損または偽膜形成」有りは SJS で 29.2%、TEN では 32.6%、「角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられるもの」は SJS で 6.7%、TEN では 10.9% であった²⁵⁹⁾。

文 献

258) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—。日皮会誌 121: 2467-2482, 2011.(レベル IVb)

259) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫: 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床疫学像—臨床調査個人票データ(2009 年~2013 年)を用いて—。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 50-57, 2015.(レベル IVb)

5. SJS 及び TEN の治療実態

2009~2013 年の臨床調査個人票データを用いて SJS と TEN の治療内容とその効果を表 5 に示す²⁶⁰⁾。また、今回同データを用いて治療の組み合わせを確認した(表 6)。治療の組み合わせで最も多かったのは全体では「副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法」92 例

表 5 SJS 及び TEN の受給者の治療内容とその効果

	SJS(195 例)		TEN(92 例)	
	治療有り (%)	効果有り (%)	治療有り (%)	効果有り (%)
① 副腎皮質ステロイド	182(93.3%)	138/182(75.8%)	82(89.1%)	48/82(58.5%)
② ステロイドパルス療法	101(51.8%)	79/101(78.2%)	73(79.3%)	48/73(65.8%)
③ 免疫抑制剤	2(0.1%)	2/2(100%)	0	—
④ 血漿交換療法	7(3.6%)	6/7(85.7%)	21(22.8%)	13/21(61.9%)
⑤ 大量ガンマグロブリン	33(16.9%)	22/33(66.7%)	40(43.5%)	24/40(60.0%)
⑥ その他	22(11.3%)	14/22(63.6%)	9(9.8%)	6/9(66.7%)

注) 効果ありの分母は治療ありの人数.

平成 26 年度重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班報告書「重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床疫学像—臨床調査個人票データ(2009-2013 年)を用いて」p54 表 1 より転載.

表 6 SJS 及び TEN の受給者の治療の組み合わせ

組み合わせ No	ステロイド	ステロイドパルス	血漿交換療法	IVIg 療法	SJS 例 (%)	TEN 例 (%)	計 例 (%)
1	○	○	○	○	3(1.5%)	10(10.9%)	13(4.5%)
2	○	○	○	×	3(1.5%)	8(8.7%)	11(3.8%)
3	○	○	×	○	20(10.3%)	24(26.1%)	44(15.3%)
4	○	×	○	○	0(0.0%)	1(1.1%)	1(0.3%)
5	○	○	×	×	68(34.9%)	24(26.1%)	92(32.1%)
6	○	×	○	×	1(0.5%)	0(0.0%)	1(0.3%)
7	○	×	×	○	8(4.1%)	4(4.3%)	12(4.2%)
8	○	×	×	×	79(40.5%)	11(12.0%)	90(31.4%)
9	×	○	○	○	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
10	×	○	○	×	0(0.0%)	2(2.2%)	2(0.7%)
11	×	○	×	○	1(0.5%)	1(1.1%)	2(0.7%)
12	×	×	○	○	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
13	×	○	×	×	6(3.1%)	4(4.3%)	10(3.5%)
14	×	×	○	×	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
15	×	×	×	○	1(0.5%)	0(0.0%)	1(0.3%)
16	×	×	×	×	5(2.6%)	3(3.3%)	8(2.8%)
計	264 例	174 例	28 例	73 例	195(100%)	92(100%)	287(100%)

(32.1%)や「副腎皮質ステロイドのみ」90例(31.4%)であったが、TENに限ると「副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法」24例(26.1%)や「副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法+大量ガンマグロブリン(IVIg)療法」24例(26.1%)の組み合わせが最も多く行われていた。

文 献

- 260) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫: 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床疫学像—臨床調査個人票データ(2009年~2013年)を用いて—, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 50-57, 2015.(レベル IVb)

6. 小児例の治療実態

2009~2013 年の臨床調査個人票データ 287 例のうち、

20 歳未満は 18 例, 16 歳未満は 10 例であった. 表 7 に 20 歳未満受給者の治療実態, 表 8 に 15 歳未満受給者の治療実態を示す. 受給者全体の治療組み合わせで最も多かったのは副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法 32.1% や副腎皮質ステロイドのみ(31.4%)であったが, 小児では副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法+大量ガンマグロブリン(IVIg)療法または副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法の治療組み合わせが最も多かった. 血漿交換療法が行われた症例はなかった.

文 献

- 261) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫: 薬剤過敏症候群(DIHS)の全国疫学調査, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 54-75, 2014.(レベル IVb)

表 7 20 歳未満の SJS/TEN 受給者の治療実態

	ステロイド	ステロイドパルス	血漿交換療法	IVIg 療法	SJS 例 (%)	TEN 例 (%)	計 例 (%)
3	○	○	×	○	3(21.4%)	2(50.0%)	5(27.8%)
5	○	○	×	×	5(35.7%)	0(0.0%)	5(27.8%)
7	○	×	×	○	3(21.4%)	0(0.0%)	3(16.7%)
8	○	×	×	×	1(7.1%)	1(25.0%)	2(11.1%)
11	×	○	×	○	0(0.0%)	1(25.0%)	1(5.6%)
15	×	×	×	○	1(7.1%)	0(0.0%)	1(5.6%)
16	×	×	×	×	1(7.1%)	0(0.0%)	1(5.6%)
計	15 例	11 例	0 例	10 例	14(100.0%)	4(100.0%)	18(100.0%)

表 8 16 歳未満の SJS/TEN 受給者の治療実態

組み合わせ No	ステロイド	ステロイドパルス	血漿交換療法	IVIg 療法	SJS 例 (%)	TEN 例 (%)	計 例 (%)
3	○	○	×	○	2(25.0%)	1(50.0%)	3(30.0%)
5	○	○	×	×	3(37.5%)	0(0.0%)	3(30.0%)
7	○	×	×	○	2(35.0%)	0(0.0%)	2(20.0%)
11	×	○	×	○	0(0.0%)	1(25.0%)	1(10.0%)
16	×	×	×	×	1(7.1%)	0(0.0%)	1(10.0%)
計	8 例	7 例	0 例	6 例	8(100.0%)	2(100.0%)	10(100.0%)

表 9 SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例の治療組み合わせ

組み合わせ No	ステロイド大量療法	ステロイドパルス	血漿交換療法	IVIg 療法	例数 (%)
1	○	○	○	○	1(12.5%)
2	○	○	○	×	1(12.5%)
5	○	○	×	×	1(12.5%)
8	○	×	×	×	2(25.0%)
11	×	○	×	○	1(12.5%)
13	×	○	×	×	2(25.0%)
計	5 例	6 例	2 例	2 例	8(100.0%)

7. SJS/TEN と DIHS オーバーラップの治療実態

2013 年に当班で実施した薬剤過敏症症候群 (DIHS) の全国疫学調査結果²⁶²⁾によると SJS/TEN と DIHS オーバーラップは 8 例あり、治療法で最も多かったのはステロイドパルス療法 6 例(75%)、ステロイド大量療法 5 例(62.5%)、大量ガンマグロブリン (IVIg) 療法と血漿交換療法が各々 2 例(25.0%)であった(表 9)²⁶²⁾。

文 献

262) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫: 薬剤過敏症症候群 (DIHS) の全国疫学調査, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 54-75, 2014.(レベル IVb)

(黒沢美智子)

VII. 疾患の理解のために

1. 診療ガイドラインに関係するリンク

- ・重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 <http://takeikouhan.jp/index.html>
- ・日本皮膚科学会ホームページ <http://www.dermatol.or.jp>
- ・難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp>
- ・医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>
- ・眼障害の診療 <http://eye.sjs-ten.jp/doctor/>

2. 補足解説・参考資料

●表皮剥離面積の評価

表皮と真皮が剥離した状態で、臨床的には水疱やびらんを指し、通常、全体表面積に対する割合(%)で表す。SJS や TEN で使用する場合は、臨床的に明らかに水疱

がみられない状態でも、皮膚を指で擦って剥離する部分は表皮剥離面積に含めて評価する。

●血性痂皮

出血性のびらん部に認められる血液成分を含んだ痂皮で、黒色調を呈する。SJSやTENでは、しばしば口唇や鼻腔に付着する。

●ターゲット状紅斑

円形の紅斑で中央部の紅色調が強くその外層は淡く、この淡い紅斑の最外層では紅色調が増す3層の色調の変化が認められる。この典型的なターゲット状紅斑は単純疱疹関連多形紅斑などでしばしば認められる。

●非典型的ターゲット状紅斑

典型的なターゲット状紅斑でみられる明瞭な3層の構造が認められず、浮腫の少ない紅斑をさす。SJSやTENの初期病変であることが多い。

●ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

乳幼児に好発し、高熱とびまん性の紅斑、水疱がみられる疾患であるが、まれに成人にも発症する。ブドウ球菌が産生する表皮剥脱毒素により表皮剥離が生じる。口

囲には発赤、亀裂がみられ、頸部・腋窩・ソケイ部などの間擦部で強い潮紅を呈し、紅斑部に接触痛がある。紅斑に引き続いて水疱が生じ、水疱が破れて表皮が剥脱する。皮膚を指で擦ると角層部分が剥離する。

●トキシックショック症候群

黄色ブドウ球菌が産生する毒素(toxic shock syndrome toxin や staphylococcal enterotoxin など)により高熱、消化器症状などとともに全身に発赤が出現する。球結膜、口腔粘膜に充血を認める。血圧低下をきたし、多臓器障害を伴う。発症より1~2週間後に掌蹠に落屑を生じる。

●腫瘍随伴性天疱瘡(paraneoplastic pemphigus ; PNP)

PNPは主にリンパ腫などの血液系腫瘍に伴って出現する天疱瘡の一亜型である。抗Dsg(desmoglein)3抗体などによる症状に加えて、細胞性免疫による粘膜、皮膚症状を伴うため、多彩な臨床症状を示す。経過中にしばしば閉塞性細気管支炎を合併する。PNPにおいても多形紅斑様の発疹が出現するため、臨床的に鑑別に苦慮す

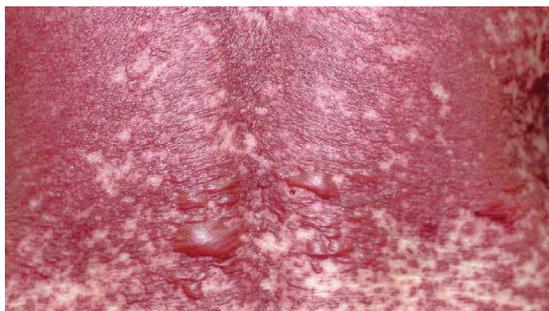


図 2 表皮剥離面積。

水疱に加えて、紅褐色調の部分(表皮の壊死)も含めて表皮剥離面積と評価する。



図 3

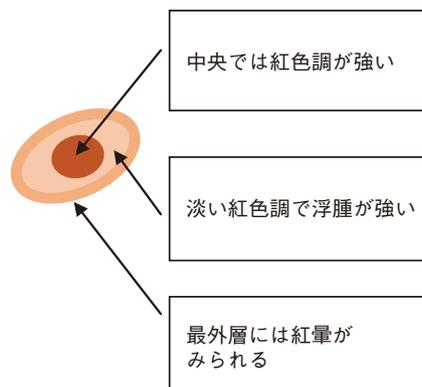


図 4



図 5

る症例も想定される。PNP では発熱は必発ではなく、自己抗体により生じてくる紅斑を伴わない弛緩性水疱は SJS/TEN には観察されず PNP を示唆する。また PNP では投薬と無関係に難治性の口内炎が以前より持続しているなど、SJS/TEN と比べると経過は緩やかである。両者の鑑別は、皮膚病理組織所見、直接蛍光抗体法、抗 Dsg3 抗体などの自己抗体の有無により可能である。

●ニコルスキー(Nikolsky)現象

一見健全な皮膚を擦ると表皮剥離または水疱を形成する現象をさす。SJS や TEN プドウ球菌性熱傷様皮膚症候群などで認められる。

●薬剤性過敏症候群(DIHS)の診断基準

(1) 概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2~3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。

(2) 主要所見

1. 限られた医薬品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. 原因医薬品中止後も 2 週間以上遷延する

3. 38℃ 以上の発熱

4. 肝機能障害

5. 血液学的異常：a, b, c のうち 1 つ以上

a. 白血球増多(11,000/mm³以上)

b. 異型リンパ球の出現(5% 以上)

c. 好酸球増多(1,500/mm³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。

(3) 参考所見

1. 原因医薬品は、抗けいれん薬、ジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は 2~6 週が多い。

2. 皮疹は初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんが見られることがある。

3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。

4. HHV-6 の再活性化は、

① ペア血清で HHV-6 IgG 抗体価が 4 倍(2 管)以上の上昇

② 血清(血漿)中の HHV-6 DNA の検出

③ 末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6 DNA の増加

のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降(21 日以降で可能な場合も多い)の 2 点で確認するのが確実である。

5. HHV-6 以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EB ウイルスの再活性化も認められる。

6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

文 献

- 263) 橋本公二：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(重症多形滲出性紅斑(急性期)を含む)の画期的治療法に関する研究 平成 19 年度~21 年度 総合研究報告書. 37, 2010.

3. 海外の参考資料

- 1) SJS/TEN 入院時の状態による予後の予測
2) 原因薬決定のための評価法

文 献

- 264) Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M et al : ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther 88 : 60-68, 2010.

文 献

- 265) Robert A, et al : Toxic epidermal necrolysis Part

表 10 SCORTEN : TEN-specific severity illness score

SCORTEN risk factors	
Age	≥40 years
Presence of malignancy	
TBSA of sloughed epidermis	≥10%
Blood urea nitrogen level (BUN)	>28 mg/dl
Serum glucose level	>252 mg/dl
Serum bicarbonate (HCO ₃)	<20 mgEq/l
Heart rate	≥120 beats per minute

Bastuji-Garin S, et al : *J Invest Dermatol* 115 : 149-153, 2000.

SCORTEN 危険因子の評価法		
	0 点	1 点
年齢 :	40 歳未満	40 歳以上
悪性腫瘍の合併 :	なし	あり
表皮剥離面積 :	10% 未満	10% 以上
血清 BUN :	28 mg/dl 未満	28 mg/dl 以上
血清グルコース :	252 mg/dl 未満	252 mg/dl 以上
血清重炭酸塩 :	20 mEq/l 以上	20 mEq/l 未満
心拍数 :	120/min 未満	120/min 以上

SCORTEN スコアに基づく死亡率	
危険因子	死亡率
0~1	3.2%
2	12.1%
3	35.5%
4	58.3%
≥5	90% 以上

表 11 Algorithm for drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Criterion	Values	Rules to apply	
Delay from initial drug component intake to onset of reaction (index day)	Suggestive +3	From 5 to 28 days	-3 to 3
	Compatible +2	From 29 to 56 days	
	Likely +1	From 1 to 4 days	
	Unlikely -1	>56 Days	
	Excluded -3	Drug started on or after the index day	
		In case of previous reaction to the same drug, only changes for : Suggestive : +3 : from 1 to 4 days Likely : +1 : from 5 to 56 days	
Drug present in the body on index day	Definite 0	Drug continued up to index day or stopped at a time point less than five times the elimination half-life ^a before the index day	-3 to 0
	Doubtful -1	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a but liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b are present	
	Excluded -3	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a , without liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b	
Prechallenge/rechallenge	Positive specific for disease and drug : 4	SJS/TEN after use of same drug	-2 to 4
	Positive specific for disease or drug : 2	SJS/TEN after use of similar ^c drug or other reaction with same drug	
	Positive unspecific : 1	Other reaction after use of similar ^c drug	
	Not done/unknown : 0	No known previous exposure to this drug	
	Negative -2	Exposure to this drug without any reaction (before or after reaction)	
Dechallenge	Neutral 0	Drug stopped (or unknown)	-2 or 0
	Negative -2	Drug continued without harm	
Type of drug (notoriety)	Strongly associated 3	Drug of the "high-risk" list according to previous case-control studies ^d	-1 to 3
	Associated 2	Drug with definite but lower risk according to previous case-control studies ^d	
	Suspected 1	Several previous reports, ambiguous epidemiology results (drug "under surveillance")	
	Unknown 0	All other drugs including newly released ones	
	Not suspected -1	No evidence of association from previous epidemiology study ^d with sufficient number of exposed controls ^e	
		Intermediate score = total of all previous criteria	-11 to 10
Other cause	Possible -1	Rank all drugs from highest to lowest intermediate score	-1
		If at least one has an intermediate score >3, subtract 1 point from the score of each of the other drugs taken by the patient (another cause is more likely)	
Final score -12 to 10			

<0, Very unlikely ; 0-1, unlikely ; 2-3, possible ; 4-5, probable ; ≥6, very probable.

ATC, anatomical therapeutic chemical ; SJS, Stevens-Johnson syndrome ; TEN, toxic epidermal necrolysis.

^aDrug (or active metabolite) elimination half-life from serum and/or tissues (according to pharmacology textbooks, tentative list available in complementary table), taking into account kidney function for drugs predominantly cleared by kidney and liver function for those with high hepatic clearance. ^bSuspected interaction was considered when more than five drugs were present in a patient's body at the same time. ^cSimilar drug = same ATC code up to the fourth level (chemical subgroups), see Methods. ^dSee definitions for "high risk," "lower risk," and "no evidence of association" in Methods, ref. 15 (detailed list available in complementary table).

表 12 Algorithm for drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Category and description	Score
Period between the drug intake and onset of reaction (index day)	
5-28 days	3
29-56 days	2
1-4 days	1
>56 days	-1
Drug started on index day	-3
With previous history of adverse reaction, 1-4 days	3
With previous history of adverse reaction, 5-56 days	1
Presence of drug in the body on index day	
Stopped on the index day or within 5 times the elimination half-time before the index day	0
Stopped at a time point before the index day by >5 times the elimination half-time*	-1
Stopped at a time point before the index day by >5 times the elimination half-time	-3
Previous history of adverse reaction	
SJS/TEN from same drug	4
SJS/TEN from similar drug	2
Other reaction from similar drug	1
No history of exposure to the drug	0
Previous use without any reaction	-2
Continued drug use beyond index day	
Stopped or unknown	0
Continued	-2
Drug notoriety derived from previous results of the SCAR study**	
"High risk"	3
"Lower risk"	2
"Under surveillance"	1
All other drugs, including newly released drugs	0
"No evidence of association"	-1
Other possible etiologic alternatives	
Infections agent	-1
If the patient is taking multiple drugs and at least 1 drug has a score >3, subtract 1 point from each of the other drugs	-1

*Presence of liver or kidney dysfunction classification : very probable (≥ 6), probable (4-5), possible (2-3), unlikely (0-1), and very unlikely (<0).

**Data from Hung et al and Yamane et al.

I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. J Am Acad Dermatol 69 : 178-184, 2013.

Drugs that are commonly associated with a risk of SJS/TEN based on the algorithm for drug causality for epidermal necrolysis

Allopurinol, Carbamazepine, Fluoquinolones, Lamotrigine, Minocycline, Nevirapine, NSAIDs, Phenobarbital, Phenytoin, Sulfasalazine, Trimethoprim-sulfamethoxazole
--

Data from Dobrosavljevic et al, Mockenhaupt et al, Guillaume et al, and Sassolas et al.