

		アレルギー、内科 増大号			
池澤善郎	薬剤アレルギーのための負荷 テスト	小児内科	38	1436-1439	2006
相原道子	最近の薬疹の動向を知る	Medicina	43	1680-1682	2006
相原道子	SJS/TEN 2006-予後重症化の 因子	皮膚アレルギー フロンティア	4	79-83	2006
相原道子	薬疹：最近の進歩、重症薬疹の 最近の動向	日皮会誌	116	2147-2150	2006
山根裕美子, 池澤善 郎	抗菌薬の皮内テストのエビデ ンス	皮膚アレルギー フロンティア	4	114-117	2006
山根裕美子, 相原道 子, 池澤善郎	薬疹とアレルギー	臨牀看護	32	1478-1483	2006
Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S	Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese	Am J Ophthalmol	143	367-8	2007
Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S	A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome	Ophthalmology	in press		

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

(但し、印刷中又は投稿中の論文は除く)

## 6. 中毒性表皮壊死融解症(TEN)

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]

### ▶ I. 中毒性表皮壊死融解症の診断基準とそのサブタイプ

中毒性表皮壊死融解症 toxic epidermal necrolysis (TEN) は, Stevens-Johnson syndrome (SJS) が皮膚粘膜移行部を中心に粘膜疹が必発する表皮や粘膜上皮の壊死性障害を特徴とした重症の表皮型多形滲出性紅斑(EM)であるのに対して, 粘膜疹を伴う広範な皮膚の紅斑・水疱・剥脱・びらんをきたす表皮の壊死性障害を特徴とした最重症の表皮型 EM である。両者とも, 重症薬疹の代表的な臨床病型であり, その典型例の識別は容易であるが, 日常診療の場ではしばしば両者の異同・重複・移行が問題となる<sup>1)</sup>。Roujeau ら<sup>2,3)</sup> は, 両者の異同に関して, 水疱・表皮剥離・壊死などの表皮障害性発疹の体表面積に占める比率により, 10% 未満の場合を SJS, 10~30% の場合を SJS-TEN の重複(SJS-TEN overlap), 30% 以上の場合を TEN と分類することを提案している。しかしながら, びまん性紅斑から進展した TEN はこれまで表皮障害性発疹の比率が 10% 以上とされていることから, 「SJS, TEN, hypersensitivity syndrome(HS)の診断基準および治療指針の厚生科学研究班」(2001, 2002)では, 整合性を図るために, 10~30% の SJS-TEN overlap と 30% 以上の SJS 進展 TEN を区別しないで, どちらも SJS 進展 TEN として, 表1のような TEN の診断基準(案)を提案している。また TEN のサブタイプ分類としては, 発症期の症状により SJS 進展型, びまん性紅斑進展型, 多発性固定疹進展型, その他の 4 型分類が知られ

[表1] TEN(中毒性表皮壊死融解症)の診断基準(案\*)

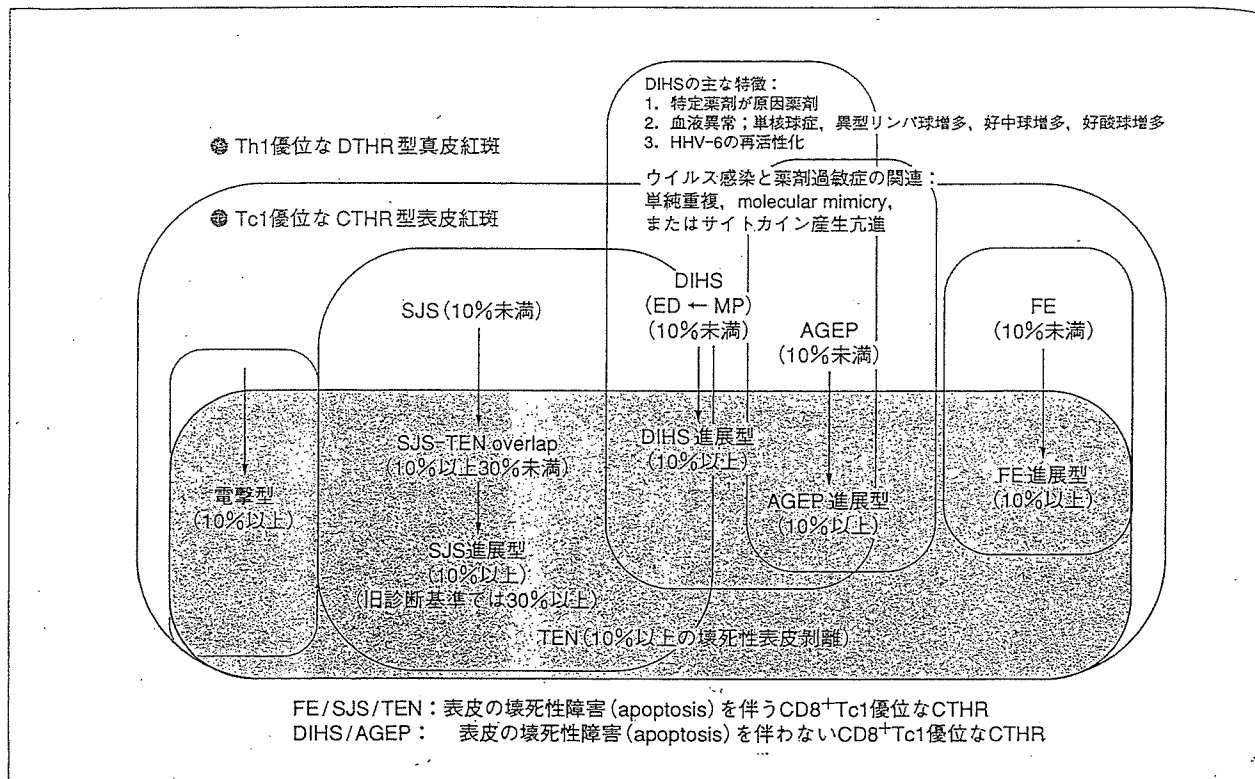
概念	広範囲な紅斑と全身の10%以上の表皮の壊死性障害による水疱・表皮剥離・びらんを認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。
主要所見(必須)	1. 体表面積の10%を超える水疱・表皮剥離・びらん。2. フリの球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。3. 発熱。
副所見	4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。5. 粘膜疹を伴う。6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要所見3項目すべてを満たすものをTENと診断する。

\*SJS, TEN と HS の診断基準および治療指針の研究班(橋本公二班長, 2001)より

(橋本班診断基準 2005 年版)

る<sup>3,4)</sup>が, 同研究班は, これをもっと簡素化し, 表2のような3型分類を提案している<sup>1)</sup>。この TEN のサブタイプ分類において, SJS 進展型 TEN は TEN の中で最も頻度が高く, SJS が病気の進展に伴い大半が TEN となり, SJS と TEN は病理組織学的にも, 免疫組織学的にも, 血清や皮膚病変の水疱液のサイトカインの指標からみても基本的な違いがなく, 基本的病態が同一のスペクトルの疾患に属すると推定されている<sup>1,2,5)</sup>。drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS; 薬剤性過敏症症候群)<sup>6,7)</sup>も, また acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)<sup>8)</sup>も症例によっては特殊型として SJS/TEN に進展する症例がある。固定疹が多発化し進展することで多発性固定疹進展型 TEN となることはよく知られている。ほかにも斑状丘疹状紅斑(MP), EM, 紅皮症(ED)として発症した薬疹もときに TEN に進展する症例があるため, これらを一括して特殊型のサブタイプに分類されてい



[図1] 発症期の臨床病型を重視したTENのサブタイプ分類を核として模式的に図示したTEN, SJS, 固定疹, DIHS, AGEPの関係

[表2] TENの発症期の症状によるサブタイプ分類

分類	粘膜疹	皮疹(壊死性病変の体表面積に占める割合)
I型：SJS進展型(TEN with spots)	口唇・眼結膜などの粘膜皮膚移行部における粘膜上皮の壊死性障害が必発	SJSで始まり，水疱・表皮剝離を伴う標的型・非標的型の多形滲出性紅斑・紫斑が全身に多発融合する(10%以上)
II型：びまん性紅斑進展型(TEN without spots)*	口唇・眼結膜などの壊死性粘膜障害を高頻度に伴う	全身性のびまん性紅斑で始まり急速に水疱と表皮剝離が進行する(10%以上)
III型：特殊型	口唇・眼結膜などの壊死性粘膜障害を高頻度に伴う型の紅斑群(DIHSを含む)	I型とII型のいずれにも該当しないで，固定疹型，膿疱型(AGEPを含む)，ジベル型，紫斑型，紅斑丘疹型・多形滲出性紅斑型・紅皮症などの各種中毒疹で始まり，慢性・亜急性・急性の経過を辿って水疱化と表皮剝離が進行する(10%以上)

\*：別称電撃型，AGEP：acute generalized exanthematous pustulosis，DIHS：drug-induced hypersensitivity syndrome. なお，SJSから進展したTENには多形滲出性紅斑が散在性にみられるため，TEN with spotsといわれ，それと対比してびまん性紅斑から進展した電撃型はTEN without spotsといわれる。

(橋本班診断基準 2005年版)

る。図1は，こうした発症期の臨床病型を重視したTENのサブタイプ分類を核としてTEN, SJS, 固定疹, DIHS, AGEPの関係を模式的に図示したものである。いずれの発疹型(臨床病型)で発症したものであれ，さらに進展して最終的にはapoptosisによる表皮の壊死性剝離が体表面積の10%以上となって，同じ最重症型のTENに分類される。これら特殊型TENのいずれも，SJS/TENと同様にCD8<sup>+</sup>Tc細胞が優位なcyto-

toxic type hypersensitivity reaction(CTHR；細胞毒性型過敏性反応)が主役の薬疹と考えられる。しかしながら，SJS/TENに進展しない通常のDIHSは，病変組織の浸潤T細胞において同様にCD8<sup>+</sup>Tc細胞が優位であることが多いにもかかわらず，apoptosisによる顕著な表皮の壊死性障害をほとんど伴わない<sup>2,7)</sup>。DIHSとSJS/TENは同じCD8<sup>+</sup>Tc細胞をエフェクター細胞としながら，Fas-Fas Lによるapoptosisの系が働い

ているのかどうかとか、あるいはサイトカインの産生がIFN $\gamma$ が優位なTc1なのかIL-4が優位なTc2なのかといった違いがあるのであろうか、今後の解明を期待したい。

## II. TENの病態

代表的な重症薬疹であるTENの病態は、第1に、すでに述べたように急性GVHDの皮膚病変と同じように、角化細胞(KC)はMHCクラスII抗原(HLA-DR)や細胞間接着分子(ICAM-1)を発現し、表皮内CD8 $^{+}$ 細胞の優位な浸潤と真皮上層にCD4 $^{+}$ 細胞優位な浸潤、表皮内LC細胞の著減・消失、KCにCD95(fas)の顕著な発現がみられる<sup>1,2,5)</sup>。第2に、TEN/SJSを含む遅延型薬疹患者のperipheral blood mononuclear cells (PBMNCs)と水疱液中にperforin, granzyme, TNF $\alpha$ のメッセージがPCRで検出され、そのperforinとgranzymeは重症度と強く相関(おのおの $r=0.987, 0.911$ )し、TEN/SJSでのみ可溶性CD95L(fasL)/soluble CD95L(fasL)を検出、いずれも水疱液の方がPBMNCsの2倍以上で、TEN/SJS患者のPBMNCsは薬剤刺激で多量のsFasLを産生遊離する。以上の所見から、TENとSJSにおいては、通常、CD8 $^{+}$ Tc細胞が強力に活性化される中で、perforin, granzyme, TNF $\alpha$ の産生分泌による表皮障害とFas-FasLによるKCのextensive apoptosisにより表皮の水疱・壊死・剥離が惹起されると推定されている<sup>9-11)</sup>。したがって、TENとSJSは、賦活化されたエフェクター細胞や活性分子の活性化程度や量的な違いがあるとしても、基本的に同じ病態を共有すると考えられる。こうした重篤な皮膚の壊死性組織障害がどのようにして誘導されるかは依然として不明であり、その発症機序における自然免疫やCD25 $^{+}$ CD4 $^{+}$ 調節T(Tr)細胞(またはIL-10産生CD4 $^{+}$ Tr<sub>1</sub>, TGF $\beta$ 産生CD4 $^{+}$ Th<sub>3</sub>, NKT細胞などの調節T細胞)が果たす役割の解明が待たれている。

## III. TENの治療

前述したTENの病態のまとめとそれに対する

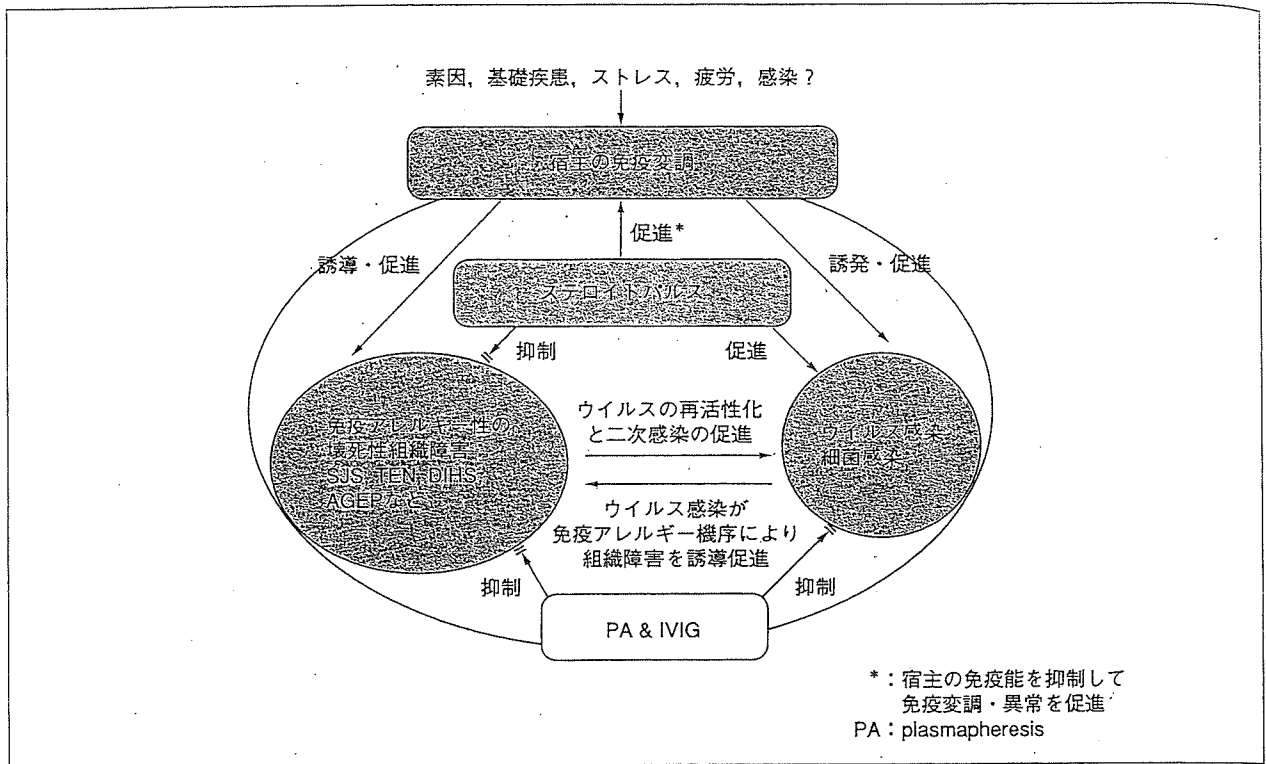
[表3] TENの病態とその治療戦略

- 1) 表皮角化細胞や表皮ランゲルハンス細胞のapoptosisが顕著であり、角化細胞にはMHCクラスII抗原のHLA-DRや細胞間接着分子のICAM-1が強く発現して、表皮ランゲルハンス細胞の著減ないし消失がみられ、表皮向性浸潤細胞ではCD8陽性CTLが優位で、組織障害の発症にCD8陽性CTLバーストの関与が推定される。
  - CTLバーストの抑制のために、ステロイドパルス療法、CsA療法
- 2) 表皮角化細胞やCD8陽性CTLにはそれぞれCD95(fas)やCD95L(fasL)が強く発現し、TEN患者の血清中や水疱液中には有意なfasLの上昇が検出され、表皮角化細胞や表皮ランゲルハンス細胞のapoptosisが顕著であり、さらに病変局所で産生されるTNF $\alpha$ /IFN $\gamma$ は、表皮角化細胞にfas/fasLの発現誘導を促進する。
  - fas-fasLによるapoptosisの阻止のために、自然抗体として抗fas抗体の含有が期待されるIVIg(善玉注入療法)、血清中の51kd-TNF $\alpha$ や26kd-soluble fasLを除去するPA(悪玉除去療法)、CD95(Fas)mRNAやCD95 ligand mRNAの発現阻害作用があるシクロスポリンA(CsA)療法

[表4] TENの治療方針

- I. 免疫低下や重症感染症がなく、ステロイドパルスが可能な症例
  1. TENの症状と病勢に合わせて以下の治療を実施する。●中高用量ステロイド療法、PSL 0.5~2mg/kg/day、30~120mg/日。●ステロイドセミパルス療法、MPSL 10~40mg/kg/day for 3 days、0.5~2.0g/日。●シクロスポリン療法、3~5mg/kg/day for 8~12 daysで以後漸減中止
  2. ステロイドパルスで抑えられないTEN、または感染症の併発例、具体的には、①ステロイドパルスでも表皮の壊死性剥離が進行、②基本的な治療開始が発症から5~7日以降に遅延、③治療の内容にかかわらず第10~12病日以降も病勢が進行、④潜伏していたウイルスの再活性化や敗血症の併発例では、症状と病勢に合わせて以下の治療を実施する。●免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)、10~20~40g/日(0.2~0.4~0.8g/kg/日)3日間。●血漿分離療法(plasmapheresis, PA)、連続または隔日で3日間、症状と病勢に合わせて追加する<sup>12)</sup>。
- II. 免疫低下または重症感染症があり、ステロイドパルス療法が不可能な症例
  1. 最初から以下の治療をまず開始する。●IVIg、10~20g/日(0.2~0.4g/kg/日)3日間、症例によっては30~40g/日(0.6~0.8g/kg/日)3日間。●PA、連続または隔日で3日間
  2. 症状や病勢の経過に合わせて以下の治療を追加併用する。●中高用量ステロイド、PSL 1~3mg/kg/日、60~180mg/日。●シクロスポリン療法、3~5mg/kg/day for 8~12 days、以後漸減中止。●ステロイドセミパルス療法、MPSL 10~20mg/kg/日、0.5~1.0g/日

治療戦略を、表3に表示する。こうした治療戦略に基づいて、治療対象患者をI.免疫低下や重症感染症がなく、ステロイドパルスが可能な症例とII.免疫低下または重症感染症があり、ステロイドパルス療法が不可能な症例に大別し、これまでの議論をもとに、現状では表4に示したようなTENの治療方針が薦められる。



[図2] ステロイドパルス療法が宿主の免疫能と免疫アレルギー性の組織障害やウイルス感染に及ぼす効果

TEN の治療における注意点として、第1は、TEN の治療は何から始めるべきかであるが、診察時に明らかに TEN と診断できるような場合はよいが、未だその初期症状のため、SJS/TEN の診断や SJS/TEN に進展するかもしれないとした病勢判断ができず、最初からステロイドの全身投与に踏み切れない場合、点滴、ステロイド外用、症状に合わせて抗生剤の投与で経過観察することである。第2は、ステロイドの早期全身投与は、皮膚の組織障害のみならず他臓器障害の併発を防止・軽減し、少ないステロイド用量で治癒導入を可能にするが、病態の正確な把握をむずかしくし、感染症の併発を促進する危険があるので、症例によっては薬剤過敏症のリスクが少ない抗生剤を併用する。ステロイド投与量は、PSL に換算して 30~60~80~120 mg/日、さらにセミパルス、パルスまで大きな幅があり、症状と病勢や基礎疾患と合併症を勘案して判断することが重要である。第3は、ステロイドの全身投与で TEN の病勢が抑えられない場合で、パルス療法を含むステロイドの増量、IVIG<sup>12-14)</sup> や PA<sup>15-18)</sup> などの追

加的治療が必要となる。第4は、TEN/SJS に伴う眼・肝・腎・肺の臓器障害がある場合、各臓器障害の専門医と連携して、早期にステロイド増量、セミパルス、パルス、IVIG 療法、血漿分離療法を選択する。第5は、ステロイドの全身投与に伴うウイルス血症・敗血症の合併がある場合、適切な抗生剤や抗ウイルス剤を併用する。第6は、基本治療の併用薬である抗菌剤や抗潰瘍剤 (H<sub>2</sub>-blocker) などによる肝・腎臓器障害が生じた場合、該当専門科に併診し適切な対応を行う。いずれの場合も、基礎疾患として肝機能・腎機能・免疫能の低下がある患者には、これら臓器障害の早期発症に注意し、できるだけその早期から該当専門科に併診して転科を含めてチーム医療を実施することが大切である。ステロイドパルス療法が免疫アレルギー性の組織障害、宿主の免疫能、ウイルス感染に及ぼす効果を、図2に示す。

#### IV. SJS/TEN の後遺症

最も重篤な後遺症は、下気道の拘束性呼吸機能障害で、頻度は決して高くないが、障害された場

合には回復することが困難で、急性期を脱しても最終的に致命的となることが多いので重大である<sup>19-22)</sup>。その理由としては、高度に分化し再生能力が弱いと考えられる肺胞上皮細胞が障害されるため、急性症状が改善した後にも肺組織の線維化が徐々に進み、肺胞レベルでの呼吸不全が進行するためとされている。こうした肺における拘束性呼吸機能障害は、これまでの報告によれば、その大半がSJSまたはSJS進展型のTENに併発する。また同様に高度に分化し再生能力が弱いと考えられる角膜の障害は角膜混濁をもたらし、程度の差はあるが失明をきたすことがSJSの後遺症として注意を要する。眼症状がかなり重篤な場合、しばしば睫毛欠損や涙管閉塞による眼球乾燥症状を後遺症として残す。

これに対して、一般に、SJS/TENにおける皮膚の障害は表在性であるため、表皮の壊死性剥離が広範に生じても、多くは色素沈着や色素脱失を残す程度で寛解する例が多い。ただし、皮膚組織の障害レベルが深くなりやすい口唇部・眼裂部・外陰部などの皮膚粘膜移行部では癒着をきたすとか、毛組織や爪組織の周辺皮膚組織が障害された場合には脱毛や爪変形を残すことがあるので注意を要する。

#### 文献

- 1) 池澤善郎：DIHSやSJS/TENのような重症薬疹の治療とその問題点。特集「DIHSを巡る重症薬剤アレルギーの最新展開」。医学のあゆみ 205(13)：965-971, 2003
- 2) Roujeau, J-C : The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, a clinical classification. *J Invest Dermatol* 102 : 28 s-30 s, 1994
- 3) Roueaud, J-C : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease, different from erythema multiforme. *日皮会誌* 107 : 211-214, 1997
- 4) 飯島正文：TENの臨床病型分類について。皮膚臨床 38(6)：887-892, 1996
- 5) Osawa, J et al : Immunohistochemical study of graft-versus-host reaction(GVHR)-type drug ructions. *J Dermatol* 21 : 25-30, 1994
- 6) 水川良子：重症薬疹におけるウイルスの関与。日皮会誌 109(12)：1865-1867, 1999
- 7) 藤山幹子ほか：原因薬剤によるhypersensitivity syndromeの特徴。第29回皮膚アレルギー学会(郡山), シンポジウムII薬物アレルギーの発症機序と検査, 1999.7.18
- 8) Roujeau, J-C et al : Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 127(3) : 1333-1338, 1991
- 9) Posadas, SJ et al : Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 109(1) : 155-161, 2002
- 10) Abe, R et al : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 162(5) : 1515-1520, 2003
- 11) Nassif, A et al : Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 123(5) : 850-855, 2004
- 12) Viard, I et al : Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 282 : 490-493, 1998
- 13) Prins, C et al : Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulin : multi-center retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 139(1) : 26-32, 2003
- 14) Bachot, N et al : 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(1) : 85-86, 2003
- 15) 浅古佳子ほか：血漿交換療法が奏効したオメプラゾールによるTEN型薬疹の1例。日皮アレルギー 11 : 27-33, 2003
- 16) Kamanabroo, D et al : Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 121(12) : 1548-1549, 1985
- 17) Yamada, H et al : A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2(2) : 153-156, 1998
- 18) Egan, CA et al : Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 40(3) : 458-461, 1999
- 19) Timsit, JF et al : Bronchopulmonary distress associated with toxic epidermal necrolysis. *Intensive Care Med* 18(1) : 42-44, 1992
- 20) Kamata, T et al : Toxic epidermal necrolysis with tracheobronchial and pulmonary complications. *Intern Med* 33(4) : 252-255, 1994
- 21) Lebargy, F et al : Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis : a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 23(12) : 1237-1244, 1997
- 22) Minamihaba, O et al : Progressive bronchial obstruction associated with toxic epidermal necrolysis. *Respirology* 4(1) : 93-95, 1999

【ディベート】

# 抗菌薬の皮内テストの是非

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]

■抗菌薬の皮内テストはアナフィラキシーの予知テストとして有用か

抗菌薬投与に伴うショック・蕁麻疹などのアナフィラキシー症状の出現はよく知られている。β-lactam系抗生剤などの静脈内投与の際には、添付文書中に“事前に皮内テストを実施することが望ましい”あるいは“事前に皮内テストを実施すること”と記載されており、これまであらかじめ微量の薬剤を用いた皮内テストが実施されてきた。しかしながら、抗菌薬投与患者にアナフィラキシーショックの予知目的で実施される皮内テストの意義については議論があり、平成16年日本化学療法学会臨床試験検討委員会のもとに組織された皮内反応検討特別部会(以下「特別部会」)での皮内テストの有用性に関する検討から、少なくとも、不特定多数の抗菌薬投与患者に実施される皮内テストがアナフィラキシーショックを予知できるとはいえない難いとする報告がまとめられた<sup>1)</sup>。その結果、日本化学療法学会と抗生物質学術協議会から薬事・食品衛生審議会に皮内反応試験の廃止を求める要望書が提出された。これを受けて、薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討を経て、従来の皮内テストの実施を中止し、ショックなどに対する対応の徹底がより重要とする結論が出され、平成16年10月28日、医薬品・医療用具など安全性情報206号に、「注射用抗生物質製剤等によるショック等に対する安全対策について」が出された。さらに、抗菌薬投与に関連するショックなどによる医療被害を最小限にすることを目的として、「特別部会」から「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシーショック対策のガイドライン(2004年版)」(化療学会HP：<http://www.chemotherapy.or.jp>)<sup>2)</sup>が提案されている。しかしながら、こうした提議は、一方でアナフィラキシーショックのようなIgE伝達性即時型薬剤アレルギーが疑われる患者において皮膚テストを実施する意義自体を否定しているかのような誤解を与え、この提議は、皮内テスト自体の不要論で

あり、国際的にも最も過激な「skin test(ST)完全撤廃論」であるとする見解<sup>3)</sup>まで出る事態になっている。

筆者は、「特別部会」に参加し、抗菌薬アレルギー患者の場合、その疑い例を含めて、即時型であれ、遅延型であれ、原因薬剤の同定・推定における皮膚テストの有用性について主張した。しかしながら、抗生剤アナフィラキシーの予知テストとしてこれまで実施されていた0.03%抗生剤溶液(注射用)による皮内テストの有用性に関しては、陰性でも投与中にアナフィラキシーショックを起こしたり、テスト実施中にショックを起こしたりする例<sup>4)</sup>があるなど、安全性や信頼性に問題があり、「少なくとも不特定多数のヒトにおいて抗生剤アナフィラキシーの予知テストとして皮内テストの有用性は未だ科学的に確立されておらず、薬剤に対し即時型アレルギーがあるかどうかを調べるin vivo皮膚テストとしてすすめられない」とする「特別部会」の見解に賛同した。さらに、「特別部会」において抗生剤アナフィラキシーの原因薬剤を同定する場合prick test(PRT)が比較的安全で有用性が高いことを強調した筆者の意見が取り容れられて、「特別部会」が作成したガイドライン<sup>2)</sup>において、病歴から即時型薬剤アレルギーが疑われる患者には、まずPRTから実施することがすすめられている。しかしながら、そのテスト方法と判定基準は定性的な古い方法で、筆者の推奨したPRTの安全で簡便なテスト方法と陽性対照と陰性対照を置いた半定量的な判定基準は紹介されていない。そこで、次の項において、参考までに即時型皮膚テストの有用性と問題点について解説する。

## ■即時型皮膚テストの有用性と問題点

即時型皮膚テストの中で、吸収される抗原量はPRTが最も少なく、次がscratch testで、即時型皮内テストが最も多い。それだけPRTは感度の点で劣



るが、安全性・簡便性・定量性の点で優れており、即時型アレルギーにおける原因アレルゲンの同定テストとしてまず PRT がすすめられる<sup>5)</sup>。scratch test は吸収される抗原量が PRT より増えるため少し感度が上がると考えられるが、scratch の程度によっては刺激反応や傷害反応を生じやすく、また判定が定性的なため、テスト実施者により評価に違いが生じるという問題がある。その点で、prick-lancetter (EW Care AB, Sweden) による PRT は、刺激反応が少なく、手技の簡便化と評価システムの簡素化により再現性が高くなり、高い有用性の評価が得られている<sup>5,6)</sup>。試験方法は、1) 前腕屈側の皮膚を拭き綿で拭き乾燥させる。2) アレルゲンテスト液を1滴たらし、prick-lancetter を皮面に対して90°の角度で軽く押すように刺す。判定は、prick して15~30分後に陰性対照の滅菌生理食塩水と陽性対照の2リン酸ヒスタミン10mg/ml (和光純薬) による膨疹反応の平均直径を参考にして、表1の判定基準に従い、2+以上を陽性としている。この判定基準は、IgE 抗体伝達性のラテックスアレルギー(LA)や口腔アレルギー症候群(OAS)において原因アレルゲンの診断・同定のために作成されたもので、陽性対照と陰性対照を置くことで半定量性となり、アレルゲンに対する特異的IgE抗体価の上昇よりもLAやOASの症状のありなしによく合致し、またPRTの判定スコアが高いほどアレルギー症状の程度に相関する傾向があり、長期にわたる軽快によりその反応も減弱する傾向があり、IgE抗体伝達性のLAやOASにおける原因アレルゲンの診断に際して非常に有用である。しかも、このテスト結果が陽性の場合にはOASの病歴がない方でもその後にOASが誘発された症例を経験しており、少なくともLAやOASに限るならば、このPRTが原因アレルゲンの診断において予見性のある即時型アレルギーテストといえる。したがって、即時型薬剤アレルギーにおいても、まだ検討症例は少ないが、検討された薬剤アレルゲンに限

[表1] prick test(PRT)の判定基準(15~30分後判定)

ヒスタミン(10mg/ml)の陽性対照と生理食塩水の陰性対照の(D+d)/2との比較により	
陰性対照と同じ	-; negative
陽性対照の25%	+; positive
陽性対照の50%	2+; positive
陽性対照の100%	3+; strong positive
陽性対照の200%	4+; very strong positive

(文献5)より)

れば、このPRTが陽性の場合、同様にIgE抗体伝達性薬剤アナフィラキシーの原因薬剤や交差反応性薬剤を高い確率で診断できる可能性が高いため、将来、薬剤アナフィラキシーの有用な予知テストとして発展させるための基礎的な検討と多施設による集団的follow-up評価が望まれる。PRTに用いるアレルゲン溶液はpHが中性領域にあり、刺激性や細胞毒性がないことが前提であり、一般に上記の条件を満たすPRT用のアレルゲン試薬や注射薬を用意する必要がある。またPRTは、比較的安全性が高い試験のため、自家製のアレルゲン抽出液が滅菌操作とpH調整により作製して使用されており、使用濃度は通常皮内テスト用の5~10倍高い濃度のアレルゲン液が用いられるが、あらかじめ健常人の対照を置いて刺激反応が出ないことを確認しておく必要があり、このPRTが将来薬剤アナフィラキシーの予知テストとして確立されるためにさらなる検討が必要であろう。

即時型皮内テストの至適薬剤濃度は薬剤によって異なる。比較的好く検討されている薬剤としてはペニシリン系、セフェム系抗生物質がある。通常用意されているこれら薬剤のテスト濃度は0.03%で、通常静脈内投与に用いられる濃度が2~20%であるから、およそ100~1,000倍希釈に相当する。したがって、即時型皮内テストのための薬剤濃度が検討されていない薬剤では、使用時濃度の1,000倍希釈を目安に、低濃度から慎重に行っていくことが望ましい。判定に際しては健常人の対照が必要である。例えば、アミノグリ

コシド系薬剤では1%の濃度なら健常人でも膨疹を形成することがあり注意を要する。皮内テストは、先に紹介したPRTやscratch testより感度はよいが、それだけ非特異的な刺激反応としての膨疹・紅斑反応を起しやすだけでなく、前述したPRTよりもアナフィラキシーショックを起こす危険が高いために、皮内テストを安易に実施することはすすめられない。種々の事情から即時型薬剤アレルギーが疑われる患者に原因薬剤の同定のために即時型皮内テストを実施する必要がある場合には、アナフィラキシー反応が誘発される試験薬剤の濃度が、症例によりまたテスト薬剤によりかなり違ってくることに留意し、最初は、PRTを実施し、その結果を参考にして慎重に実施すべきものと思われる。したがって、不特定多数である一般人を対象としたアナフィラキシーショックを予知するための皮膚テストとしては、皮内テストの実施自体にショックを起こすリスクのある皮内テストを安易に実施することはすすめられず、比較的 안전한PRTから実施すべきである。

次に、即時型皮膚テストの問題点をあげる。第1は、注射薬のように水溶性の薬剤でないため試験できない。第2は、試験溶液の浸透圧やpHによっては刺激反応を惹起し疑陽性となることがある。第3は、特異的なIgE抗体を測定していないため、IgE伝達性の確証がない。第4は、テスト試薬がアレルギー反応惹起に必要な濃度に達していないため、偽陰性となる。第5は、皮膚でなく肝臓などで代謝されて反応性のハプテンとなる薬剤の場合、皮膚テストが偽陰性となる。第1の問題点は、代替テストとしてasis PRTを実施する。第2は、健常人対照を置く、第3は、特異的IgE抗体の測定検査を実施する。第4は、テスト試薬の濃度調整に工夫が必要である。第5は、ハプテン活性を示す反応性のテスト試薬を調整する必要があるが、現状において市販のテスト試薬はなく、今後の課題である。なお、アスピリン(NSAIDs)不耐症は、蕁

麻疹や喘息発作のように即時型アレルギー様症状を呈するが、この場合の原因薬剤であるNSAIDsはアレルゲンでないため、即時型皮膚テストが陽性となることは決してなく、陰性となることがむしろ本症の診断に大変有用である。

最後に、アナフィラキシーショックを予知するための皮内テストの是非に関心のある方は、その経緯を含めた詳細なディベートが掲載されているVisual Dermatologyのディベート「抗生剤の皮内テストは必要か、不要か？」<sup>3,4)</sup>を参照されたい。

#### 遅延型皮内テストの有用性と問題点

パッチテストは、比較的安全性の高い皮膚テストであり、内服薬でも実施できる利点があるのに対して、遅延型皮内テストは、注射薬に限られるという問題はあるものの、原因薬剤同定検査として生物学的偽陰性率がパッチテストより低いという利点がある。実際、抗生剤の中でよく検討されているcefem(CM)系やpenicillin(PC)系などの $\beta$ -lactam系抗生物質の場合、陽性率が約90%と非常に高く、これら薬剤に対する遅延型アレルギーの診断に大変有用である。方法は、通常、前腕屈側に直径4mm大の膨疹を作るように皮内注射する<sup>5)</sup>。テスト薬剤の濃度は、これまでの検討から生理食塩水で希釈した2%溶液を基本とするが、遅延型皮内テストで汎発疹が誘発された症例を経験したことがあるため<sup>6)</sup>、その危険があると考えた場合、0.02%または0.2%から実施することがすすめられる。さらに、発熱や血圧低下などの全身症状が誘発される危険があると考えた場合、1,000倍希釈溶液を用いてまずPRTを施行し、安全性を確認したうえで、その濃度で皮内試験を実施し、即時型反応が出ないことを確認しながら適切にdose-upしていく慎重さが必要である。皮内注射する薬剤溶液量は、文献的に0.02mlから0.1mlとあるが、偽陰性反応を避ける立場から0.05mlまたは0.1mlが推奨される。判定

は、通常24時間後の皮内反応としてみられる浸潤性紅斑の長径と短径を計測し、表2の判定基準に従い、その平均径が5mm以上を陽性、3mm以下を陰性、それ以外を疑陽性としている。またJones-Mote型反応のpeakは6~12時間になることがあり、硬結を伴う古典的tuberculin型反応は72時間後まで強い反応がみられることがあり、事実、このような遅延型皮内テスト反応を示す薬剤アレルギーがあるので、24時間後だけでなく、6~12時間後や48~72時間後にも判定することが望ましい。

不特定多数である一般人を対象としたアナフィラキシーショックの予知テストとして、即時型皮内テストは、すでに述べたようにテストの信頼性が低くテスト自体でショックを起こすリスクがあるため、推奨されないにもかかわらず、遅延型薬剤アレルギーの場合は、症例によってはどうして原因薬剤の同定検査として遅延型皮内テストは推奨されるのか。それは、この場合の遅延型皮内テストは、原因薬剤の同定検査として有用であることが報告されており、さらに皮内テストされる対象患者は、その発疹と病歴から遅延型薬剤アレルギーが疑われるため、理論的にも報告例でもアナフィラキシーショックが誘発されることがないことである。たとえ皮内テストで発疹が誘発されたとしても、皮内テストで経皮的に侵入する薬剤抗原量は実際の内服や注射に比べて顕著に少ないことから、その症状も軽いことが想定されるので、アナフィラキシーショックの予知テストとしての即時型皮内テストの場合とは異なり、原因薬剤の同定検査として推奨されている。ただし、すでに述べたようにときに遅延型皮内テストで汎発疹が誘発されることがあるので、その危険があると考えた場合、まずPRTを施行して安全性を確認し、そのうえで、低濃度の0.02%または0.2%から皮内テストを実施し、即時型アレルギー反応が出ないことを確認しながら、徐々にdose-upしていく

[表2] 遅延型(薬剤)アレルギーにおける皮内試験の判定基準(24時間後判定)

陰性	発赤径 3mm 以下
疑陽性	発赤径 4mm
弱陽性	発赤径 5~9mm
陽性	発赤径 10mm 以上
強陽性	発赤径 10mm 以上で硬結を伴う

(文献5)より)

慎重さが必要であることはいうまでもない。また遅延型薬剤アレルギーの場合、薬剤の種類によってはパッチテストでも原因薬剤の同定が可能ながあるため、まずは安全性の高いパッチテストを施行し、それで判定がむずかしいような症例や代替薬剤の選択のために交差反応性を検討する必要がある症例などに、これまでの当該原因薬剤の皮膚テストに関するデータを参考にして皮内テストを実施すべきものと思われる。

#### 文献

- 1) 社団法人日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会：社団法人日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会報告書、日本化学療法学会雑誌 51：497-506, 2003
- 2) 社団法人日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会：抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン(2004年版)、社団法人日本化学療法学会ホームページ(<http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/hinai-anaphylaxis.html>)
- 3) 幸野 健氏：抗生剤の皮内テストは必要である。Visual Dermatology 4(7)：726-727, 2005
- 4) 池澤善郎：抗生剤アナフィラキシーの予知試験として皮内テストの有用性は確立されていない—幸野健氏(市立吹田市民病院皮膚科)の「抗生剤の皮内テストは必要である」を読んで—。Visual Dermatology 4(7)：728-732, 2005
- 5) 池澤善郎：アレルギー検査法。「最新皮膚科学大系」第1巻アレルギー・免疫学的検査法、中山書店、東京、166-178, 2003
- 6) 斎藤すみ ほか：皮膚試験で汎発疹が誘発された薬疹の7例。西日皮膚 53(4)：705-712, 1991

---

先端医療シリーズ 38 皮膚科

# 皮膚疾患の最新医療

---

## 編集主幹

信州大学医学部皮膚科学教授

斎田俊明

旭川医科大学医学部皮膚科学教授

飯塚一

## 編集委員

北海道大学大学院医学研究科皮膚科学教授

清水宏

金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

竹原和彦

九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授

吉江増隆

順天堂大学医学部皮膚科学教授

池田志孝

群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授

石川治

大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学助教授

玉井克人

 先端医療技術研究所

### 3. 重症薬疹の病型・診断・治療

#### 3.1 はじめに

最近、T細胞の活性化機序において自然免疫や調節T細胞が果たす重要な役割の研究が進むとともに、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS：薬剤性過敏症候群)にhuman herpes virus-6 (HHV-6)の再活性化(再燃)が高頻度に見られることから薬剤過敏症とウイルス感染の関係が注目され、重症薬疹の病態や発症機序だけでなく、これまで経験的に行われてきた重症薬疹の治療に対しても新しい視点ももたらされている<sup>1)</sup>。本稿では、こうした視点から、重症型薬疹の病型・診断・治療について解説する。

#### 3.2 重症薬疹の病型

重症薬疹の病型としては、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、toxic epidermal necrolysis (TEN)、hypersensitivity syndrome (HS)、acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)、肝機能障害などの臓器障害を併発しやすい紅皮症・vasculitis・光過敏症などが知られる。これらの病型は、皮膚障害が重度で広範囲かつ遷延化し、皮膚以外の臓器障害を伴うことが多い。発熱、リンパ節腫大、単核球増多、内臓疾患などの他臓器障害を伴う場合は、薬疹の病型、発疹の範囲・分布に関わりなく、重症薬疹として扱う必要がある。また原因薬剤の中止だけでは症状の改善を図ることができず、パルス・セミパルス療法や大量・中等度量のステロイド療法を必要とする症例は、治療の面からみた重症薬疹といえる。また前述した重症薬疹の病型は、グラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌、MRSA、真菌などの細菌感染症やウイルス感染症とそれに伴う敗血症やウイルス血症をしばしば合併することで知られるが、これらの合併症がある場合も、薬疹の予後に重大な影響を与えるため、薬疹の病型や発疹の範囲・分布に関わりなく重症薬疹として扱う必要がある。

SJSとTENは、重症薬疹の代表的な病型であり、それぞれの典型例の診断は容易だが、日常診療の場ではしばしば両者の異同・重複・移行が問題となる。SJSは、皮膚粘膜移行部を中心に粘膜疹が必発する表皮や粘膜上皮の壊死性障害を特徴とした重症の表皮型多形紅斑(EM)であり、TENは、粘膜疹を伴う広範囲の皮膚の紅斑・水疱・剥脱・びらんをきたす表皮の壊

死性障害を特徴とした最重症の表皮型EMである。Roujeauら<sup>2,3)</sup>は、両者の異同に関して、水疱・表皮剥離・壊死などの表皮障害性発疹の体表面積に占める比率により、10%未満をSJS、10~30%をSJS-TENの重複(SJS-TEN overlap)、30%以上をTENと分類することを提案している。しかし、びまん性紅斑から進展したTENは表皮障害性発疹の比率が10%以上とされていることから、同研究班は整合性を図るために、SJS-TEN overlapとSJS進展型TENを区別しないで、どちらもSJS進展型TENとした。

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS；HSと同義)は、抗痙攣薬Carbamazepin (CBZ)などの特定薬剤が原因となって通常顔面の浮腫性腫脹と発赤を伴う体幹の播種状紅斑丘疹型で発症して剥脱性の紅皮症となり、リンパ節腫大、顕著な白血球増多・好酸球増多・異型リンパ球出現などの血液異常、肝臓障害などの臓器障害に加えてhuman herpes virus 6型(HHV-6)の再活性化を高頻度に伴うことで今日、特異な重症薬疹の1つとして認知され<sup>4,5)</sup>、次の診断基準の普及とともにその報告例が急増している。

診断のポイントは、①抗痙攣剤CBZなどの限られた薬剤の投与後に斑状丘疹状紅斑が多くは2~6週間と遅発性に発症する、②急速に拡大して紅皮症となり、発症後約2~4週後にしばしば症状の再燃をきたす特徴的な2峰性の経過を辿る、③皮膚以外の臓器障害を伴う、④乳児期に罹患する突発性発疹症の原因ウイルスであるHHV-6の再活性化が発症後約2週以降に見られることである。HHV-6以外にもCMVやHHV-7などの同じヘルペスウイルスの再活性化の併発が報告されているが、HHV-6の再活性化がなくCMVの再活性化がみられる症例もあるので、こうした症例は非典型DIHSと診断されている。ただし、HHV-6の再活性化に伴ってみられるCMVの再活性化は、通常発症後5週以降であり、HHV-6の再活性化に1~数週遅れて生じるので、骨髄移植後のGVHDにみられるHHV-6とCMVの再活性化の順序と同じである。さらに、HHV-6の再活性化を伴わない非典型DIHSにおけるCMVの再活性化も発症後5週以降にみられるため、橋本<sup>4)</sup>はHHV-6の再活性化がみられないのは検査を経時的に実施していないため検出できなかっただけであり、HHV-6の再活性化のみ見られるDIHSと基本

すとする考えである<sup>5)</sup>。どちらの仮説も説得力があり大変魅力があるが、基本的にはまったく相反する考え方であり、これら2つの仮説が両立することはあり得ない<sup>5)</sup>。

EB virus (EBV) 感染が必発の激しい発疹症型薬疹と高熱や肝障害などの全身症状を伴う伝染性単核症におけるEBV感染とampicillin疹の関係については、最近の感染を示す抗VCA IgM抗体価や抗EA-DR IgG抗体価が発症早期より上昇することから、まずEBV感染が起こりその過程でampicillin疹が併発することは間違いないと考えられる<sup>11)</sup>。すなわち、EBVの感染に伴い対応するT細胞クローンのバーストが起こり、その結果もたらされる高サイトカイン血症のもとでウイルス性の高熱と中毒疹が生じるとともに、ampicillinのような薬剤に対するT細胞性の薬剤過敏症が誘導されて先のウイルス性中毒疹に発疹症型薬疹が重なると考えられる<sup>12)</sup>。EBV感染による伝染性単核症だけでなく、同じヒトヘルペス属のCMVやHHV-6の感染による伝染性単核症様疾患においても同様の薬剤過敏症が併発しやすい。伝染性単核症においてampicillin疹が好発しやすいことは衆知の事実であるが、その他の薬剤過敏症が併発することも知られており、伝染性単核症の前駆症状に際してたまたま投与されやすいampicillinのような薬剤に対してアレルギーが生じたに過ぎないという解釈も可能である。

これに対して、DIHSの場合、筆者の私見を述べると、血清や末梢血単核細胞におけるHHV-6 DNAのコピー数の増加は発熱や発疹の出現による発症後の平均で16日後(約2週間)と発症期のピークの消退期であり、抗HHV-6 IgG抗体価の上昇はさらに遅れて発症後の平均で31日後(約4～5週間)とむしろ第2の山の再燃期である<sup>13,14)</sup>ことから、先に述べたEB

ウイルス感染先行による伝染性単核症の場合とまったく異なっており、現時点では少なくともHHV-6の再活性化先行説を支持するエビデンスはないといわざるを得ない<sup>5)</sup>。また、DIHSの第1の山である発症期には末梢血においてまずCD4+性DR+の薬剤特異的な活性化Th細胞の比率が増え、第2の山ではCD8+DR+の活性化Tc細胞の比率が増えると報告されていることから、HHV-6が潜伏している細胞をT細胞の活性化に不可欠な樹状細胞(DCs)とした場合、薬剤または薬剤・自己担体蛋白質(ペプチド)結合物を抗原提供するDCsと薬剤特異的なCD4+Th細胞との相互作用が両者の活性化を介してDCs内に潜伏しているHHV-6の再活性化を引き起こすと考えられのだろうか。こうした考えに立てば、HHV-6由来のペプチドがこのDCsよりCD4陽性Th細胞やCD8陽性Tc細胞に抗原提示されることにより、DIHSにおける第2の山を担うHHV-6特異的CD8+Tc細胞の活性化を合理的に説明できると考えている。したがって、DIHSは原因薬剤が限られる薬剤過敏症とHHV-6の再活性化が共存する特異な薬疹とされているが、実はある条件のもとで投与中の薬剤に強い過敏症が生じ、その結果HHV-6の再活性化を併発した薬疹と解釈することも可能である(図10.3.2)。またHHV-6の再活性化は、他のHHVの再活性化と同様に強い免疫抑制薬が投与されている急性GVHD患者でしばしば観察されるが、この場合も、hostの強い免疫抑制とgraftのアロT細胞の強い活性化が共存しており、HHV-6が潜伏しているhostのDCsがgraftのアロT細胞と激しく相互作用する過程でHHV-6の再活性化が誘導されたと解釈でき、先の筆者の考えに一致する。参考までにDIHSにおけるHHV-6の再活性化機序を、蚊刺過敏症におけるEBVの再活性化の機序と対比して模

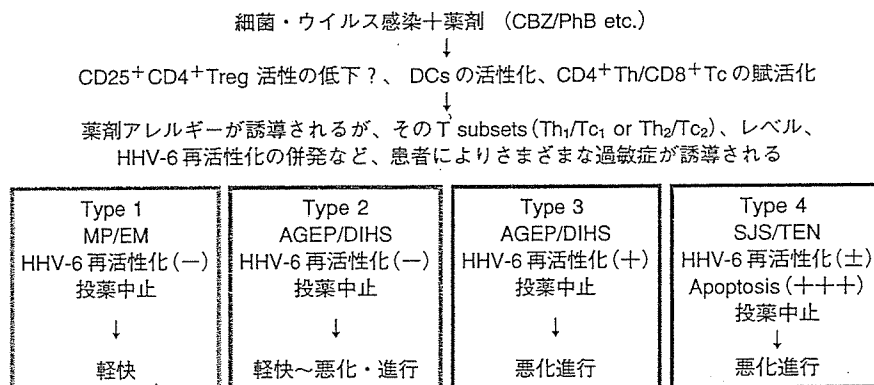


図 10.3.2 薬剤過敏症先行説からみたHHV-6再活性化(+)/(-)のDIHSの発症(模式図)

らを専門的に扱っている病院への早期紹介が必要である。ステロイドパルス療法の実施に際しては、この療法が問題の重篤な組織障害に対して顕著な治療効果を発揮する一方、宿主の免疫能を抑制して恐らく発症因子として元々ある宿主の免疫変調やウイルス・細菌感染などを悪化・誘発するような、生体にとって好ましくない効果を及ぼすことにも十分考慮する必要がある。したがって、免疫低下や感染症を伴う患者におけるステロイド療法の実施に際しては、ウイルスの再活性化をさらに促進してウイルスのさらなる蔓延を抑えるためにも、また致死的な敗血症の合併を阻止するためにも前述した高用量のヒト免疫グロブリン静注療法 (IVIG) やプラスマアフェレーシス (PA: 血漿分離療法) との併用療法が必要となる。免疫低下や重症感染症がない患者においても、その治療経過中に同様にウイルス感染の再燃や敗血症の合併が危惧される場合には、先の併用療法が必要となる。

### 3.5 重症型薬疹の治療指針 (試案)

重症薬疹に対するステロイドパルス療法、IVIG、PAの経験例は1施設では少ないが、こうした治療のガイドライン作成に向けて、現在私達が重症薬疹に行っている治療の進め方を、現段階における「重症型薬疹の治療指針 (試案)」として紹介する (図 10.3.4)。その重要なポイントは、第1に、治療対象となる重症薬疹患者が、免疫低下や重症感染症がなく、ステロイドパルス療法が可能な症例であるか、免疫低下または重症感染症があり、ステロイドパルス療法が不可能な症例であるかを選択することである。第2に、前者のステロイドパルス療法が可能な場合は、中高用量または (セミ) パルスのステロイド療法が基本療法であり、症状と病勢に合わせてその補充・強化療法としてシクロスポリン療法、IVIG、PAを併用することである。第3に、ステロイドパルス療法が不可能な場合は、IVIGやPAが基本療法であり、症状と病勢に合わせてその補充・強化療法としてシクロスポリン療法やステロイド療法を併用することである。具体例で示すと、通常のDIHS/AGEP、多発性の大型固定薬疹とそれから進展したTEN、進行が緩やかなSJSに対しては中高用量のステロイド薬を投与し (PSL 0.5 ~ 2 mg/kg ; 約 30 ~ 120 mg)、急速に進行する重症のDIHS/AGEPやSJS/TENに対してはステロイドパルス

療法 (MPSL10 ~ 30 mg/kg ; 約 0.5 ~ 2.0 g) を実施する。この治療で進行を抑えられない場合や感染症を併発している場合には、連日3日1クールのIVIG (10 ~ 20 g/日) や連日または隔日3日1クールのPAが功を奏することがあるので試みる価値がある。なお、この治療指針は、あくまで大まかな目安を示したもので、実際には個々の症例の基礎疾患や合併症の病勢と推移、皮膚粘膜疹症状の進展具合、さらに基礎疾患や合併症による臓器障害を勘案して、これらの治療とその組み合わせ、投与用量を選択することが大切である。

### 文献

- 1) 池澤善郎: DIHSやSJS/TENのような重症薬疹の治療と問題点。医学のあゆみ 205: 965-971, 2003
- 2) Roujeau JC: The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 102: 28s-30s, 1994
- 3) Roujeau JC: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease, different from erythema multiforme, 日皮会誌 107: 211-214, 1997
- 4) 橋本公二: DIHSの病態と治療。第54回日本アレルギー学会 (パシフィコ横浜)、教育セミナー5、2004
- 5) 池澤善郎 (責任編集): 特集DIHS (薬剤誘発性過敏症候群)。Visual Dermatology 10: 2005
- 6) Roujeau JC, et al: Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases, *Arch Dermatol* 127: 1333-1338, 1991
- 7) Aihara M, et al: sensitivity syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Br J Dermatol* (in press)
- 8) 榎正広ほか: IgA欠損を伴ったhypersensitivity syndromeの1例。アレルギー 50: 312, 2001
- 9) 池澤善郎: IV型アレルギー反応の機序、福田 健編: 総合アレルギー学。南山堂、東京、p148-167, 2004
- 10) 池澤善郎: 薬物アレルギー、福田 健編: 総合アレルギー学。南山堂、東京、p547-564, 2004
- 11) 近藤直美ほか: 最近経験した伝染性単核症について - Epstein-Barrウイルスに関する抗体測定の意義。小児科診療 46: 123-126, 1983
- 12) 池澤善郎ほか: サイトメガロウイルスとhypersensitivity syndrome。アレルギーの臨床 21: 370-373, 2001
- 13) Kazuko Nakamura, et al: Clinical feature of drug-induced hypersensitivity syndrome in Japan. The 1st Drug Hypersensitivity Meeting (Bern), 5-8, 2004
- 14) Ikezawa Z, et al: A Role of Herpes Virus Infection in Drug Eruptions, Luncheon Seminar "What's New in Drug Allergy" in The 1st Drug Hypersensitivity Meeting, (Bern), 2004.
- 15) Guibal F, et al: Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 131: 669-672, 1995

(池澤善郎)

救急・集中治療

Vol 18 No 5-6 2006

# 救急・集中治療 ガイドライン

—最新の診療指針—

特集編集 岡元 和文

- I 緊急処置・蘇生・手技
- II 救急外来（ER）での対応
- III ショックの治療
- IV 外傷・熱傷の診断・治療
- V 脳神経系疾患の診断・治療・ケア
- VI 呼吸器系疾患の診断・治療・ケア
- VII 心血管系疾患の診断・治療・ケア
- VIII 消化器系疾患の診断・治療・ケア
- IX 泌尿器・生殖器系疾患の診断・治療・ケア
- X 産婦人科系疾患の診断・治療・ケア
- XI 急性中毒の診断・治療・ケア
- XII 環境障害・電解質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア
- XIII 精神障害・法医学・倫理の診断・治療・ケア

付録：関連サイトCD-ROM

別冊：Sepsis救命ガイドライン

総合医学社



## 106. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針

\*最近、中毒性表皮壊死症の病態・機序に対する理解の大きな進展にもかかわらず、その治療となると、その多くは依然として担当した個々の医師が経験や文献を頼りに対応している現状にあり、誰もが認める治療ガイドラインは未だ提案されていない。こうした背景のもとで、「SJS, TEN, Hypersensitivity syndrome (HS) の診断基準および治療指針の厚生科学研究班」(2001, 2002)における議論と筆者らの経験をもとに、筆者が最近まとめた「中毒性表皮壊死症の診断と治療指針」について概説する。

### ガイドラインのポイント

- 中毒性表皮壊死症の診断は、「SJS, TEN, Hypersensitivity syndrome (HS) の診断基準および治療指針の厚生科学研究班」(2001, 2002)で提案された診断基準を紹介する。
- 中毒性表皮壊死症の治療指針は、筆者らの経験とこれまでの報告を参考にして、患者を免疫低下や重症感染症が無くステロイドパルスが可能な症例と免疫低下または重症感染症が有りステロイドパルス療法が不可能な症例に大別し、それぞれに向けて作成した筆者らのTENの治療指針(案)を紹介する。

### ガイドラインの解説

#### ■中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis ; TEN) の診断

TENは、Stevens-Johnson syndrome (SJS)が皮膚粘膜移行部を中心に粘膜疹が必発する表皮や粘膜上皮の壊死性障害を特徴とした重症の表皮型多形滲出性紅斑(EM)であるのに対して、粘膜疹を伴う広範な皮膚の紅斑・水疱・剥脱・びらんをきたす表皮の壊死性障害を特徴とした最重症の表皮型EMである。両者共、重症薬疹の代表的な臨床病型であり、その典型例の識別は容易だが、日常診療の場ではしばしば両者の異同・重複・移行が問題となる<sup>1)</sup>。Roujeauら<sup>2,3)</sup>は、水疱・表皮剥離・壊死等の表皮壊死性病変の体表面積に占める比率により、10%未満の場合をSJS、10~30%の場合をSJS-TENの重複(SJS-TEN overlap)、30%以上の場合をTENと診断としている。しかしながら、びまん性紅斑から進展したTENはこれまで表皮壊死性病変の比率が10%以上とされていることから、「SJS, TEN, Hypersensitivity syndrome (HS) の診断基準および治療指針の厚生科学研究班」(2001, 2002)では、整合性をはかるために、10~30%のSJS-TEN overlapと30%以上のSJS進展TENを区

表1 TEN (中毒性表皮壊死症) の診断基準 (案\*)

概念	広範囲な紅斑と全身の10%以上の表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め、高熱を粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。
主要所見(必須)	①体表面積の10%を超える水疱・表皮剥離・びらん。②ブドウ球菌性球菌傷皮膚症候群(SSSS)を除外である。③発熱。
副所見	④皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。⑤粘膜疹を伴う。⑥病理組織学的に顕著な表皮の壊死を認める。

主要所見3項目全てを満たすものをTENと診断する。

\* SJS, TENとHSの診断基準および治療指針の研究班(橋本公二 班長, 2001)より

別しないで、どちらもSJS進展TENとして、表1のようなTENの診断基準(案)を提案している。またTENのサブタイプ分類としては、発症期の症状によりSJS進展型、びまん性紅斑進展型、多発性固定疹進展型、その他の4型分類が知られる<sup>3,4)</sup>が、同研究班は、これをもっと簡素化し、表2のような3型分類を提案している<sup>1)</sup>。この3型分類において、SJS進展型TENは最も頻度が

表2 TENの発症期の症状によるサブタイプ分類 (訂正版)

分類	粘膜疹	皮疹 (壊死性病変の体表面積に占める割合)
I型: SJS進展型 (TEN with spot)	口唇・眼結膜等の粘膜皮膚移行部における粘膜上皮の壊死性障害が必発	SJSで始まり, 水疱・表皮剥離を伴う標的型・非標的型の多形滲出性紅斑・紫斑が全身に多発融合する (10%以上)
II型: びまん性紅斑進展型 (TEN without spot)*	口唇・眼結膜等の壊死性粘膜障害を高頻度に伴う	全身性のびまん性紅斑で始まり急速に水疱と表皮剥離が進行する (10%以上)
III型: 特殊型	口唇・眼結膜等の壊死性粘膜障害を高頻度に伴う	I型とII型のいずれにも該当しないで, 固定疹型, 膿疱型 (AGEPを含む), ジベル型, 紫斑型, 紅斑丘疹型・多形滲出性紅斑型・紅皮症型の紅斑群 (DIHSを含む) 等の各種中毒疹で始まり, 慢性・亜急性・急性の経過を辿って水疱化と表皮剥離が進行する (10%以上)

\*: 別称電撃型, AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis, DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome. なお, SJSから進展したTENには多形滲出性紅斑が散在性に見られるため, TEN with spotsと言われ, それと対比してびまん性紅斑から進展した電撃型はTEN without spotsと言われる。

高く, SJSの大半は病気の進展に伴いTENになる。SJSとTENは病理組織学的にも, 免疫組織学的にも, 血清や皮膚病変の水疱液のサイトカインの指標からみても基本的な違いがなく, 基本的病態が同一のスペクトルの疾患に属すると推定されている<sup>1,2,5</sup>。Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS; 薬剤性過敏症候群)も, また Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)も症例によっては特殊型としてSJS/TENに進展する症例がある。固定疹が多発化して進展し多発性固定疹進展型TENとなることもよく知られている。ほかに斑状丘疹状紅斑 (MP), EM, 紅皮症 (ED)として発症した薬疹もTENに進展する症例があるため, これらを一括して特殊型に分類している。

#### ■ TENの治療指針 (案)

TEN治療のガイドラインはまだ確立されていないので, ここでは, 筆者らのTENの治療指針 (案)を紹介する。患者を免疫低下や重症感染症が無くステロイドパルスが可能な症例と免疫低下または重症感染症が有りステロイドパルス療法が不可能な症例に大別し, 次のような治療指針 (案)に従って治療を進める。

#### Ⅰ 免疫低下や重症感染症が無く, ステロイドパルスが可能な症例

1. TENの症状と病勢に合わせて以下の治療を実施する

- 中高用量ステロイド療法; PSL 1~3 mg/kg/日 (60~180 mg/日)。
- ステロイドセミパルス・パルス療法; MPSSL 10~40 mg/kg/日 (約0.5~2.0 g/日) 3日間, 以後PSL約2→0.2 mg/kg/日 (bethamethazone 約0.2→0.02 mg/kg/日)と漸減中止。
- シクロスポリン療法; 3~5 mg/kg/日 8~12日間, 以後漸減中止。

2. ステロイドパルスで抑えられないTEN, または感染症の併発例

具体的には①ステロイドパルスでも表皮の壊死性剥離が進行, ②基本的な治療開始が発症から5~7日以降に遅延, ③治療の内容にかかわらず第10~12病日以降も病勢が進行, ④潜伏していたウイルスの再活性化や敗血症の併発例では, 症状と病勢に合わせて以下の治療を実施する。

- 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG); 10~20 g/日 (0.2~0.4~0.8 g/kg/日) 3日間。
- 血漿分離療法 (plasmapheresis; PA); 連続または隔日3日間。症状と病勢に合わせ追加。

□ 免疫低下または重症感染症が有り、ステロイドパルス療法が不可能な症例

1. 最初から以下の治療をまず開始する

● IVIG；10～20 g/日（0.2～0.4 g/kg/日）3日間，症例によっては30～40 g/日（0.6～0.8 g/kg/日）3日間。

● PA；連続または隔日で3日間。

2. 症状や病勢の経過に合わせて以下の治療を追加併用する

● 中高用量ステロイド；PSL 1～3 mg/kg/日（60～180 mg/日）。

● シクロスポリン療法；3～5 mg/kg/日 8～12日間；以後漸減中止。

● ステロイドセミパルス療法；MPSL 10～20 mg/kg/日（0.5～1.0 g/日）。

■ TENの治療における注意点

第1は，TENの治療は何から始めるべきかであるが，診察時に明らかにTENと診断できるような場合はよいが，未だその初期症状のため，SJS/TENの診断やSJS/TENに進展するかもしれないとした病勢判断ができず，最初からステロイドの全身投与に踏み切れない場合，点滴，ステロイド外用，症状に合わせて抗生剤の投与で経過観察することである。

第2は，ステロイドの早期全身投与は，皮膚の組織障害のみならず他臓器障害の併発を防止・軽減し，少ないステロイド用量で治癒導入を可能にするが，一方で病態の正確な把握を難しくし，感染症の併発を促進する危険があるので，症例によっては薬剤過敏症のリスクが少ない抗生剤を併用する。ステロイド投与量は，PSLに換算して30～60～80～120 mg/日，さらにセミパルス，パルスまで大きな幅があり，症状と病勢や基礎疾患と合併症を勘案して判断することが重要である。

第3は，ステロイドの全身投与でTENの病勢が抑えられない場合，パルス療法を含むステロイドの増量，IVIGやPA等の追加的治療が必要となる。

第4は，TEN/SJSに伴う眼・肝・腎・肺の臓器障害がある場合，各臓器障害の専門医と連携し

て，早期にステロイド増量，セミパルス，パルス，IVIG療法，血漿分離療法を選択する。

第5は，ステロイドの全身投与に伴うウイルス血症・敗血症の合併がある場合，適切な抗生剤や抗ウイルス剤を併用する。

第6は，基本治療の併用薬である抗菌剤や抗潰瘍剤（H<sub>2</sub>-blocker）等による肝・腎臓器障害が生じた場合，該当専門科に併診し適切な対応を行う。いずれの場合も，基礎疾患として肝機能・腎機能・免疫能の低下がある患者には，これら臓器障害の早期発症とその悪化に注意し，出来るだけその早期から該当専門科に併診して転科を含めてチーム医療を実施することが大切である。

ガイドライン使用上の注意

TENは，病状の進行が早く，しばしば多臓器障害を伴うため，出来るだけ早期の診断と的確な対処が求められるが，治療に際して大事な点は，今回示した治療指針（※）を参考にするとだけでなく，症例によっては刻々と変わる病状と症状の変遷に留意して，対応を適切に補正しながら，関連する専門科と密に連携して治療に当たることが重要である。

文 献

- 1) 池澤善郎：DIHSやSJS/TENのような重症薬疹の治療とその問題点. 特集「DIHSを巡る重症薬剤アレルギーの新展開」. 医学のあゆみ 205 (13) : 965-971, 2003
- 2) Roujeau J-C : The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, a clinical classification. J Invest Dermatol 102 : 28s-30s, 1994
- 3) Roujeau J-C : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease, different from erythema multiforme. 日皮会誌 107 : 211-214, 1997
- 4) 飯島正文：TENの臨床病型分類について. 皮膚臨床 38 (6) : 887-892, 1996
- 5) Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z et al : Immunohistochemical study of graft-versus-host reaction (GVHR)-type drug eruptions. J Dermatol 21 : 25-30, 1994

横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学教室

池澤善郎

# 薬物療法学

前熊本大学教授

石崎高志

高崎健康福祉大学教授

鎌滝哲也

北里大学教授

望月真弓

編集

*Drug Therapeutics*

Evidence-based clinical use of drugs

南江堂