

図2. リバビリジンによる手背の点状紫斑

発症率は37.8%と報告され、多彩な皮疹を生じる(表1)。血小板由来増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害作用をも有することから、血管平滑筋増殖障害をきたし、浮腫や紫斑が生じると推測されている。また、表皮の基底細胞やメラノサイトに発現しているc-Kit(幹細胞刺激因子レセプター)を阻害することから、基底細胞やメラノサイトを障害し、それらに炎症反応を伴って、GVH(graft-versus host:移植片対宿主反応)型皮膚反応や色素異常を生じると考えられる。

### リバビリジンによる薬疹

リバビリジンは合成プリンヌクレオチドアナログであり、作用機序としてはウイルスの核酸合成過程の抑制およびTh<sub>1</sub>活性化による細胞性免疫の亢進が推察されている。IFNとの併用で皮疹の出現率が上昇することが知られ、本邦臨床試験ではIFN $\alpha$ 単独で13.2%、リバビリジン併用で29.9%と報告されている<sup>3)</sup>。頻度の高い皮膚症状としては、脱毛、浮腫性紅斑丘疹、点状紫斑(図2)、

表2. リバビリジン(レベトール®)による主な皮膚病変

脱毛, 浮腫性紅斑丘疹, 点状紫斑, 痒疹, 乾皮症, 乾癬の発症または増悪, 苔癬型薬疹, 光線過敏症, 中毒性表皮壊死症, サルコイドーシス

痒疹, 乾皮症などがみられる(表2)。その発症機序としては、IFN $\alpha$ との併用により活性化された細胞傷害性T細胞による組織傷害や、活性酸素産生による酸化ストレスが推察されているが明らかではない。乾癬の発症や増悪をみることがあり、T細胞の活性化とIFN $\alpha$ による表皮細胞内のcGMP濃度の低下(cAMP/cGMP比低下)の両者が関与しているものと考えられる。

また、IFN投与中にサルコイドーシスが認められることが知られているが、サルコイドーシスを発症した報告例27例中13例がIFN $\alpha$ とリバビリジンの併用例であったとする報告がある<sup>4)</sup>。その臨床的特徴は、投与開始2~6カ月後に発症し、肺病変は約63%にみられ、皮膚病変は約50%とIFN非投与群(10~30%)より多く、一方、眼病変は少ないとされる。薬剤中止によりほとんどが寛解するが、症状が持続した症例も報告されている。

### 皮疹の出現をみたら薬剤を中止すべきか

上記3剤の皮膚障害については、いずれも薬理作用による中毒性の障害が主体と考えられ、軽症なら投与継続でも2~3週間で皮疹の消褪をみることがある。また、中止により皮疹が消褪後、少量の再投与から徐々に増量していくことにより皮疹の再発をみない例もある。筆者らの経験では、ゲフィチニブやリバビリジンによる皮膚障害は比較的軽症のものが多く投与継続可能であるが、メシル酸イマチニブによるものはより広範で中止を余儀なくされることが多い。また、全身に紅斑を認める症例で皮膚試験の陽性が報告されるなど、一部には遅延型薬剤アレルギー反応の関与も示唆されている。多形紅斑型薬疹や中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)などの重症薬疹の報告もみられることから、継続や再投与す

る場合には注意が必要であることはいうまでもない。

#### 文献

1) 佐藤八千代・他：Gefitinib (IRESSA)による薬疹。臨床皮膚 58：28-32, 2004

2) 川筋綾子・他：グリベックによる薬疹。MB Derm 86：65-69, 2004

3) 岩屋聖子・他：インターフェロン $\alpha$ とリバビリン併用療法中に発疹が出現した14例の検討。日皮会誌 113：961-964, 2003

4) 増田敦子・他：インターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法によるC型肝炎治療中にサルコイドーシスを発症した1例。呼吸 23：734-739, 2004

日野原重明/監修 道場 信孝/著

#### 書評

臨床老年医学入門 すべてのヘルスケア・プロフェッショナルのために

祖父江逸郎(名古屋大学, 愛知医科大学名誉教授/国立療養所中部病院(現国立長寿医療センター)名誉院長)

この度、日野原重明監修、道場信孝著『臨床老年医学入門—すべてのヘルスケア・プロフェッショナルのために』が、医学書院から上梓された。著者の道場先生は、日野原先生と一緒に「新老人の会」を推進し、新しい感覚でわが国の高齢者問題に精力的に取り組んでおられ、実地臨床の経験も豊富な第一人者で、最適任である。

わが国では、急速に高齢化が進み、今や超高齢社会を迎え、医療の中で高齢者医療の占める割合は高く、すべての医療従事者にとっても最も身近なテーマになりつつある。したがって、日常の臨床各科においても高齢医学・医療についての全般的な理解と高齢者を対象とした基本的、包括的な対応が要求されている。こうした状況のなかで、臨床にすぐさま活用可能な高齢医学・医療についての充実した内容で、しかもハンディな入門手引書が切望されていたが、まさに本書はその要望に十分応えるもので、その意義はきわめて大きい。

本書には、以下のようないくつかの特色がある。  
①高齢者をより全般的な視点からとらえ、脆弱高齢者の概念と特性を浮き彫りにしている。  
②包括的ケア、QOLなどを含め、高齢者医療を実践するうえで必要な基本的、具体的事項を明確にしている。ことにケースマネジャーの役割、外来医療での専門ナースの活用を重視していることは異色。  
③EBMに基づいた最新の医学、医療情報をしっかり取り入れている。  
④記述は平易で格調高く、エッセンシャルをコンデンスし、具体症例、図表なども多く理解しやすい。

生理的老化と、遺伝、生理習慣、社会・自然環境など諸条件により生ずる病的老化との組み合わせで、高齢者特有の病態が作られ、それに対応する保健医療福祉の統合的考え方により、高齢医学、医療の特徴が生まれる。実践の現場では、さまざまな問題が山積みされている。本書はそうした臨床の実際にかきわめて有用な指針となる。

本書の内容構成は2部に分けられている。

第1部は総論で、臨床医学全般、新しい老人像、当面する高齢者の健康諸問題、緩和ケア、高齢者の健康評価、脆弱性、高齢者医療の実際、特殊性など9章にわたり要領よくまとめられている。第2部は各論で、高齢者のケア、薬物療法など臨床での注意すべき点を概括し、認知症、うつ、心血管疾患、呼吸器疾患、悪性腫瘍、変形関節症、骨粗鬆症をはじめ、転倒、褥瘡、疼痛、栄養など高齢者にとって最も核心的な臨床的問題を2つの章に分けて詳述している。付録の問診票、MMSEも臨床での活用度が高い。以上からもわかるように、高齢医学、医療での重要な課題はすべて網羅し、しかも最新情報でコンパクトにまとめられている。

本書の全体的なユニークさは、高齢社会の保健医療福祉を担うすべてのヘルスケア・プロフェッショナルに極めて有用なことはもちろん、高齢医学、医療を専門とする臨床家にとっても新鮮さがあり、参考となるところも少なくない。ぜひ一読されることを切望する。

(B5判 248頁 定価3,360円(本体3,200円+税5%))  
2005年 医学書院 刊

# 皮膚アレルギー フロンティア

---

Vol.4 No.2 2006-7

別刷

メディカルレビュー社

特集：薬剤アレルギー  
～重症薬疹をめぐって～

3

## SJS/TEN 2006— 予後・重症化の因子

*Aggravation factors in SJS and TEN*

### 要約

スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN)における重症化に影響を及ぼす因子としては, 高齢, 悪性腫瘍(とくに悪性リンパ腫)・術後・糖尿病などの基礎疾患, 敗血症や肺炎などの感染症の併発と, SJSではとくに呼吸器障害が挙げられる。これらに加えて, TENでは表皮剝離の進行速度や最大表皮剝離面積, 原因薬剤の中止時期などが関与すると考えられる。また, 治療についてはステロイドパルス療法などの強力な治療の開始時期や投与量などが, その後の経過に及ぼす影響が少なくないことが推察され, 今後重症薬疹の適切な治療について, さらなる検討が望まれる。

### *Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae)*

細胞壁を有さない自然界で成育し得る最小の細菌であり, 飛沫感染により感染する。潜伏期間は平均3週間とされ, 呼吸器症状やその他の臓器障害を引き起こす。幼児期から青年期における肺炎の重要な病原体のひとつである。

KEY WORDS / スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS) / 中毒性表皮壊死症(TEN) / 重症化因子 / *Mycoplasma pneumoniae*

Aggravation factors in SJS and TEN

はじめに

スティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome ; SJS)および中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis ; TEN)は、高熱とともに皮膚粘膜が障害される重篤な疾患である。TENの大部分はSJSから進展したものであるが、その予後は広範な表皮剝離をきたしたにもかかわらず、後遺症もなく治癒するものから、経過中に臓器障害や重症感染症を合併して死に至るものまで、個々の症例により大きく異なる。Bastuji-GarinらはTENの予後に影響を及ぼす因子として、年齢(40歳以上)、悪性腫瘍の合併、120/分以上の頻脈、第1病日の表皮剝離が体表面積の10%以上、血液中の尿素上昇、重炭酸塩低下、血糖値の上昇、の7項目を挙げており、それらをa TEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN)として得点化することで予後を判定することを提唱している<sup>1)</sup>。

本稿では、これまでのわが国におけるSJSおよびTENの報告例の集計結果を示しながら、これらの疾患の予後および重症化に関与する因子について概説してみたい。

1 発症年齢が予後に及ぼす影響

最近6年間のSJS 43例、TEN 54例のわが国論文報告例をみると、いずれも発症年齢は幼児～80歳代に及び、平均年齢も同じ45歳であった(表1)<sup>2)</sup>。この期間および1981～1997年の報告例<sup>3,4)</sup>の年齢別死亡率をみると、SJS、TENともに41歳以上の死亡率が高くなっている(図1)。小児についてみると、TENでは16～40歳の症例と比較して死亡率が高い傾向にあり、一方SJSでは死亡率はきわめて低い。1981年以降、SJS死亡小児例としては5歳男児の1例のみであり<sup>5)</sup>、小児SJSの生命

表1 最近のSJS, TEN報告例

報告例	年齢(平均)	男女比	死亡例(死亡率)
SJS	2～84歳(45)	1:1.9	1例(2.3%)
TEN	1～88歳(45)	1:1.0	4例(7.4%)

(2000～2005年, 本邦報告例)

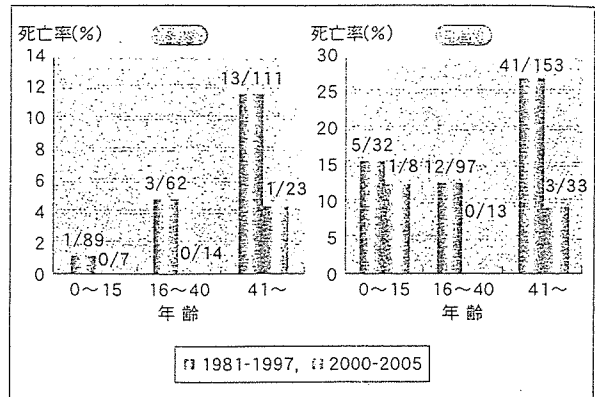


図1 年齢が予後に及ぼす影響

予後は成人SJSより良いといえる。

2 死亡例の原因薬剤

SJSおよびTENの3大原因薬としては、消炎鎮痛解熱薬(感冒薬を含む)、抗菌薬、抗けいれん薬が挙げられ、次にアロプリノールが位置する<sup>2-6)</sup>。最近および過去の死亡例の報告をみると、抗菌薬または消炎鎮痛解熱薬のいずれかが疑われた症例は最近のSJS、TEN死亡例の5分の4例(80%)、過去の死亡例の70分の49例(70%)であり、抗けいれん薬、アロプリノールと合わせて大部分を占めた。そのほかにとくに死亡率の高い薬剤はみられない。

3 M. pneumoniae 感染による

SJSの重症度

SJSの原因としては薬剤のほかに感染症が挙げられ、なかでも *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) に伴うSJSの頻度が高いことが知られている。とくに小児SJSのわが国報告例の約4分の1において *M. pneumoniae* 感染が原因として強く疑われている<sup>6)</sup>。50歳代以上の成人例でも *M. pneumoniae* 感染はみられるが、1981～2005年までの *M. pneumoniae* 感染を伴うSJS本邦報告例32例をまとめた結果では、19歳以下の症例が72%を占めている(図2)<sup>7)</sup>。一方、*M. pneumoniae* に伴うSJSからTENに進展した症例の報告はこれまでにみられない。さらに *M. pneumoniae* に伴うSJSで死亡したとする報告はほとんどなく、報

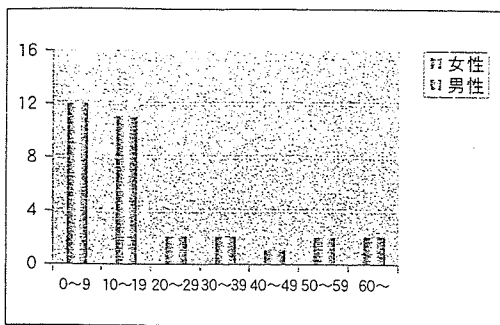


図2 わが国における M.pneumoniae に伴う SJS 症例の年齢分布 (文献7より引用)

告された1例においても投与されていたアセトアミノフェンが関与していた可能性が否定できない<sup>9)</sup>。以上より、M.pneumoniae に伴う SJS は生命予後が良く、広範な表皮剝離にも至らないものと思われる。しかしながら、上記の報告において後遺症が3例(角膜障害2例、呼吸器障害1例)にみられたことから、そのQOLにおける予後は薬剤性のSJSと比較して必ずしもいいとはいえず、注意を要する。

#### 4 基礎疾患が予後に及ぼす影響

SJS, TENの基礎疾患としては、原因薬の多くを占める上記薬剤の使用頻度との関係から、生存例では感染症、てんかん/けいれん、関節炎などの整形外科疾患が多くみられ、それらに加えて薬疹を生じやすいとされる全

身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群、関節リウマチ、その他の自己免疫疾患がみられる<sup>2-5)</sup>。死亡例では感染症の頻度は高いものの生存例における頻度と大差なく、一方悪性腫瘍と術後の頻度が生存例より高くなっている。悪性腫瘍では死亡した10例のうち5例を悪性リンパ腫が占め、SJS, TENの重症化に悪性リンパ腫による免疫変調の関与が推察される。そのほか死亡例では、自己免疫疾患や慢性腎不全、脳血管障害が基礎疾患としてみられるが、生存例と比較して死亡例に多いということはない(表2)。また、近年の死亡例では5分の3例に糖尿病がみられ、重症化因子のひとつと考えられる。

#### 5 合併症が予後に及ぼす影響

SJS, TENの経過中にみられる合併症は肝障害が最も多いが、それに加えて敗血症や肺炎などの感染症、気道粘膜障害や間質性肺炎、腎不全、消化管出血、白血球や血小板減少などの造血器障害、DICなどが挙げられる<sup>3,4)</sup>。SJSでは死亡例の69%に呼吸器障害が認められている<sup>3,4)</sup>。これらを複数合併した例や多臓器不全では当然のことながら予後が悪く、死亡率が高い。また、最近の報告ではすべての死亡例が経過中に敗血症または肺炎を併発しており、とくに基礎疾患に糖尿病のあるものでは全例敗血症を併発していた<sup>9-14)</sup>(表3)。これらのことは、基礎疾患としての感染症および経過中に併発する感染症のコントロールが予後にとくに大きな影響を与えることを示している。また、血球貪食症候群の合併が近

表2 SJS, TEN死亡例のおもな基礎疾患—生存例との比較(複数合併例あり)

	2000~2005年		1981~1997年	
	死亡例 (SJS:1, TEN:4)	死亡例 (SJS:16, TEN:54)	生存例 (SJS:172, TEN:172)	
感染症	3例(60.0%)	35例(50.0%)	153例(44.5%)	
糖尿病	3例(60.0%)	—	—	
術後	0	14例(20.0%)	13例(3.8%)	
悪性腫瘍	1例(20.0%) (悪性リンパ腫1例)	9例(12.9%) (悪性リンパ腫4例)	4例(1.2%) (悪性リンパ腫1例)	
急性肺炎	1例(20.0%)	0	0	
自己免疫疾患	0	5例(7.1%)	26例(7.6%)	
慢性腎不全	0	3例(4.5%)	7例(2.0%)	
脳血管障害	0	2例(2.8%)	9例(2.6%)	

\*:記載例の合計。

Aggravation factors in SJS and TEN

表3 SJS, TEN 死亡例のおもな合併症および死亡時期 (2000～2005年)

症例	病型	年齢/性別	基礎疾患	合併症	死亡時期
1	TEN	74歳/女性	糖尿病, MRSA肺炎	敗血症	第20病日
2	TEN	3歳/女性	急性上気道炎	閉塞性気管支炎, 細菌性肺炎	第24病日
3	TEN	72歳/女性	糖尿病, ATL	敗血症, DIC, 消化管出血, 肺炎	第55病日
4	TEN	53歳/女性	糖尿病, C型肝炎 急性肝炎	敗血症, 多臓器不全	第72病日
5	SJS	76歳/男性	尿路感染症	敗血症, 血球貪食症候群	第34病日

ATL: adult T cell lymphoma.

年死亡報告例中1例にみられ, 予後不良の因子のひとつに挙げられる。

## 6 治療が予後に及ぼす影響

最近のSJS, TENの治療法と死亡例の関係を図3に示す。これらの症例のうち, 糖尿病とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)肺炎が基礎疾患であるTENの1例(74歳女性)を除き, 全例ステロイド薬が投与されている。しかしながら, メチルプレドニン(mPSL)1,000 mg/日のパルス療法が施行されたのはTENの1例(72歳女性)のみであり, それも第14病日というかなり進行してからの使用である。その他の成人症例はmPSL 250 mg/日(第9病日開始: 76歳男性), mPSL 500 mg/日(第6病日開始)と血漿交換療法7回(第8病日開始: 53歳女性)による治療がそれぞれ1例行われている。3歳女児のTEN症例では第4病日からのmPSL 125 mg/日(成人mPSL 500 mg/日相当)と4日間にわたるγ-グロブリン投与(合計22.5 g)が施行されている。これらの報告は, ステロイド薬の不十分な投与量と治療開始の遅れが予後に影響を与えることを示唆しているものと思われる。

## 7 その他の要因

上記の要因に加えて, TENでは表皮剥離の進行速度が早い症例はステロイドパルス療法などの治療に抵抗性であることが経験されている。また, 表皮剥離面積が広いほど感染の機会が増えるため, 敗血症などを併発しや

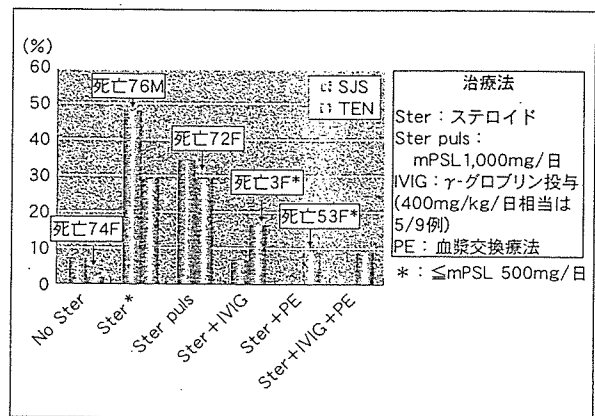


図3 治療法と死亡例  
数値は死亡例の年齢, F: 女性, M: 男性。

すくなる。原因薬剤の推定が困難で, 中止までに時間を要した症例の経過が重篤となることはいうまでもない。

## まとめ

SJS, TENにおける重症化に影響を及ぼす因子としては以下のものが挙げられる。①年齢はSJS, TENともに40歳以上で死亡率が高く, 一方小児ではSJSの予後は良いものの, TENでは死亡率が高い。②感染症, とくに *M.pneumoniae* が原因のSJSは薬剤が原因のものより予後が良い。③基礎疾患としては悪性腫瘍(とくに悪性リンパ腫), 術後, 糖尿病が予後不良例に多くみられる。④経過では急激な症状の進行や原因薬の中止の遅延, 表皮剥離面積などが予後に影響する。⑤合併症はSJS, TENともに敗血症や肺炎などの感染症が予後不良例に最も多い。気道粘膜障害などの呼吸器障害はとくにSJSの死亡例に多くみられ, そのほか腸管出血, 多臓器不全, 血球貪食症候群, DICなどが予後不良の因子として挙げられる。

治療については、ステロイドパルス療法などの強力な治療の開始時期や投与量などが、その後の経過に及ぼす影響が少なくないことが推察され、今後重症薬疹の適切な治療について、さらなる検討が望まれる。

## References

- 1) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al : *J Invest Dermatol* 115 : 149-153, 2000
- 2) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎ほか : (投稿中)
- 3) 相原道子, 池澤善郎 : *日皮会誌* 109 : 1591-1601, 1999
- 4) 相原道子, 池澤善郎 : *日本臨床* 60 : 322-327, 2002
- 5) 三宅 健, 瀬戸嗣郎, 平尾敬男ほか : *小児科診療* 46 : 995-999, 1983
- 6) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎ほか : *日皮会誌* 115 : 135-143, 2005
- 7) 相原雄幸 : *皮膚科診療プラクティス* 19. 2006, p 235-239
- 8) 白井敏博, 佐藤篤彦, 岡野昌彦ほか : *日胸疾会誌* 29 : 1298-1303, 1991
- 9) 森本文雄, 吉岡敏治, 東 孝次ほか : *日集中医誌* 10 : 688-691, 1999
- 10) 橋本由美子, 安野秀敏, 武藤正彦 : *皮膚病診療* 23 : 1237-1240, 2001
- 11) 中田孝明, 平澤博之, 織田成人ほか : *日救急医学会誌* 14 : 273-278, 2003
- 12) 竹尾直子, 大石正樹, 佐藤俊宏ほか : *大分県立病院医学雑誌* 32 : 90-92, 2003
- 13) 小川寛恭, 横田 治, 岡 啓輔ほか : *日集中医誌* 11 : 439-442, 2004
- 14) 後藤眞里亜, 中根正樹, 五十嵐季子ほか : *日集中医誌* 12 : 201-206, 2005



EL—22—1 薬疹：最近の進歩

重症薬疹の最近の動向

相原 道子

はじめに

重症薬疹は高熱を伴って発症し、肝障害やその他の臓器障害を伴ってときに死に至る。その代表としてStevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN), 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) があげられる。DIHS では多くの症例でその経過中にヒトヘルペスウイルス-6 (humanherpes virus-6 : HHV-6) の再活性化がみられることから、薬疹の重症化とウイルス感染の関係が注目されている。

本邦における SJS, TEN, および DIHS の最近の報告例の集計結果からこれらの疾患の現状を示し、さらに欧米における最近の治療法について解説した。

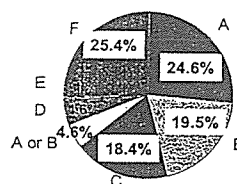
1 SJS, TEN の最近の報告例

1999 年 10 月から 2005 年 10 月までの 6 年間に論文として報告されたものは TEN 51 例, SJS 44 例 (1 歳～88 歳, 平均年齢 45 歳) であった。原因薬剤で多かったものは、非ステロイド系抗炎症薬/感冒薬 (アセトアミノフェンなど), 抗菌薬 (セファロスポリン系抗菌薬など), 抗癌薬 (カルバマゼピンなど), アロプリノールであり (図 1), これらは過去の報告と同様であるが、新たに TEN の原因薬剤として加わったものに抗悪性腫瘍薬のチロシンキナーゼインヒビターであるメシル酸イマチニブがある。

原因の大部分が薬剤とされる TEN と異なり, SJS では原因の約 70% が薬剤であり, その他の原因としては *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) 感染症が小児で多くみられる。しかし, 近年では *Mycoplasma* IgM 診断キットの開発による早期診断やドライシロップの改良による小児科領域のマクロライド系抗菌薬の使用頻度の増加により, 小児 SJS の原因としての *M. pneumoniae* 感染症が減少する傾向がみられる。

死亡率は SJS で 2.3%, TEN で 9.8% であり, 過去の

- A: NSAIDs / 感冒薬
- B: 抗菌薬
- C: 抗癌薬
- D: アロプリノール
- E: サルファ剤
- F: その他, または不明



N=87

図 1 SJS/TEN の原因薬剤 (2000～2005)

死亡率<sup>1)2)</sup> (TEN 21.6%, SJS 6.3%) と比較すると低くなっている。これは、発表症例であることからバイアスがかかってはいるものの、後述する薬疹治療の進歩が死亡率を低下させていることを示唆するものと思われる。

2 TEN, SJS の予後の評価について

TEN, SJS の予後は基礎疾患, 表皮剥離の進行速度, 感染症の合併などに影響を受けることが知られている。本邦の 1980 年以降の報告例をみると, 基礎疾患に悪性腫瘍 (特に悪性リンパ腫), 糖尿病を有する患者や術後の患者に死亡例が多い傾向がみられる<sup>1)3)</sup>。

近年, 発症初期に TEN の予後を推察する基準として, Bastuji-Garin らによって A TEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN) が提唱された<sup>4)</sup> (表 1)。これは, 年齢が 40 歳以上, 悪性腫瘍の合併, 頻脈, 入院時の表皮剥離面積, BUN の上昇, 重炭酸塩の低下, 高血糖の有無から予後を判断するものであり (すべてありなら 7 点), 例えば 5 点以上で死亡確率が 0.6 以上とされる。SCORTEN による予後の予測を行う時期については, 入院第 3 日目が最もよいとする報告がみられる<sup>5)</sup>。欧米では TEN の治療法の効果の比較検討に SCORTEN を用いた報告が増えつつあるが, 本邦ではまだ使用されていない。

3 SJS, TEN の治療

ステロイド薬の投与についてはその有用性について未だに国内外で意見の統一をみないが, 本邦ではステ

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学  
著者連絡先: (〒236-0004) 横浜市金沢区福浦 3-9  
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 相原 道子

ロイド投与が選択されることが多い。近年は重症薬疹の治療にパルス療法が行われる比率が増加しており、

表1 TENの早期における予後の推測(入院時判定)

A TEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN)
年齢 (> 40 歳)
悪性腫瘍の合併
頻脈 (> 120/min)
入院時の体表面における表皮剥離面積 (> 10%)
血液中 BUN 値上昇 (> 28mg/dl)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 値低下 (< 20mEq/l)
血糖値の上昇 (> 252mg/dl)

合致する項目を各1点とし合計点(最高7点)で表す。  
 Bastuji-Garin S et al : J Invest Dermatol 115 : 149-153, 2000. より改変

表2 TENにおける高用量ヒトγグロブリン療法 (IVIG) の主な英文論文

	合計投与量	生存例	死亡率
有効			
Viard et al (1998)	3.0g/kg	10/10	0%
Stella et al (2001)	2.8g/kg	8/9	11%
Prins C et al (2003)	3.0g/kg	42/48	12%
Trent JT et al (2003)	4.0g/kg	15/16	6%
無効			
Barchot et al (2003)	2.0g/kg	23/34	32%
Shortt R et al (2003)	2.8g/kg	28/32	25%
Brown Km et al (2003)	1.6g/kg	14/24	42%

2000年以降ステロイド量の記載のある論文報告例の約半数でパルス療法が施行されている。Roujeauらは最近のフランスおよびドイツにおける281例のTENおよびSJSの調査で、ステロイド投与群の方が未投与群より死亡率が低かったことを報告しており(第69回日本皮膚科学会東京支部総会, 2006年), 欧米においてもステロイドの有用性が認められつつあることが伺える。

高用量ヒトγグロブリン療法 (IVIG) のSJS, TENにおける効果については、1998年のViardの報告<sup>6)</sup>以来、多数の報告がなされている(表2)。Frenchらはこれらの報告から、TENでは総投与量2g/kg以上で有効であると結論づけている<sup>7)</sup>。本邦では高用量として投与されている場合は大部分が10~20g/日(総投与量30~60g)であり、その効果についての評価は未だ固まっていないことから、今後適正な投与量の検討が望まれる。

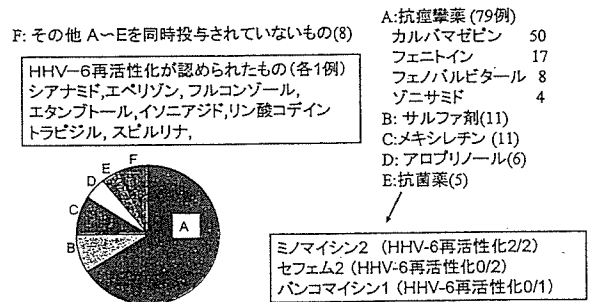


図2 DIHSの原因薬剤(多剤感作あり)

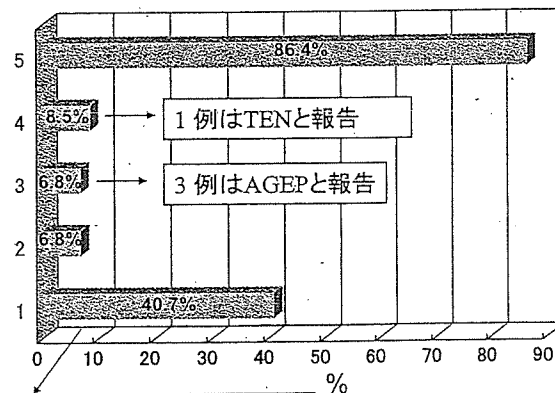
紅斑丘疹, 多形紅斑, 紅皮症

水疱を伴う紅斑(11 cases)

膿疱を伴う紅斑(8 cases)

口腔粘膜のびらん(8 cases)

症状の再燃



1-4回の再燃: 発熱、紅斑、肝機能障害

図3 DIHSの皮膚・粘膜疹と症状の再燃の頻度  
 AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis

HHV-6 (+)	99/118(83.9%)
CMV (+)	10/45 (28.6%)
HHV-7 (+)	11/21 (68.8%)
EBV (+)	3/35 (11.1%)

HHV-6 (+)	⇒	CMV (+)	10/35 (28.6%)
(99 cases)		HHV-7 (+)	11/16 (68.8%)
		EBV (+)	3/27 (11.1%)
HHV-6(-)	⇒	CMV (+)	4/10 (40%)
(19 cases)		HHV-7 (+)	0/5 (0%)
		EBV (+)	0/8 (0%)

図4 DIHSにおけるHuman herpesvirusの再活性化

+ ;viral reactivation positive, - ;viral reactivation negative

血漿交換療法の効果については国内外で1例報告はみられるものの、2000年以降まとまった症例の報告は少なく、その有効性の評価はまちまちである。SCORTENを用いた評価でIVIGとの併用が有用であるという報告もみられるが<sup>9)</sup>、症例数が少ないため今後の症例の集積が待たれる。

#### 4 DIHSの皮膚粘膜疹

これまでのわれわれのDIHS症例の集計<sup>9)</sup>に新たに2004年10月までに報告されたDIHS 118例についてその原因薬剤をみてみると、従来報告されている抗癌薬などの薬剤に加えて多数の薬剤が報告されている(図2)。しかしながら、HHV-6の再活性化を伴ったものはいずれも1例報告であり、それらの薬剤によるDIHSは決して頻度の高いものではない。

DIHSの皮膚粘膜症状としては、図3に示すように播種状紅斑丘疹から紅皮症に至る症例が多いとされて

いるが、水疱形成を認める症例が存在することが知られるようになってきた。水疱は真皮上層の浮腫によることが多く、四肢に多くみられるが、表皮細胞のapoptosisと広範な表皮剥離を認め、TENと診断された症例も報告されている。また、膿疱形成はDIHSの顔面ではしばしばみられるが、全身に拡大して急性汎発性発疹性膿疱症(Acute generalized exanthematous pustulosis; AGEP)と診断された症例が報告されている。壊死性口唇炎はみられないが、口腔粘膜や咽頭の発赤やびらんがときにみられる。

#### 5 DIHSにおけるhuman herpesvirusの再活性化

HHV-6の再活性化の有無について検討されている報告例の83.9%に、HHV-6の再活性化が認められる(図4)。これらのうち5.120倍を超える著しい抗体価の上昇はすべて発症後3週間以上経過してからみられている。また、Cytomegalovirus(CMV)、HHV-7、Epstein-Barr virus(EBV)の再活性化も少なからず認められている。これらのうち、HHV-7やEBVの再活性化はすべてHHV-6の再活性化に引き続き生じていることから、経過中に生じた二次的活性化であると考えられる。これに対して、CMVの再活性化はHHV-6の再活性化を証明できなかった症例においても認められており、少なくとも一部の症例ではDIHSの病像の形成にCMV感染が大きく関わっていることが推察される。経過中に発熱や肝機能障害など症状の再燃が半数近くの症例でがみられるが(図3)、再燃時にHHV-6またはCMVのDNAが末梢血から検出された例が報告されていることから、これらのウイルスの再活性化が再燃時に関与すると指摘されている。

#### 6 今後の重症薬疹の研究

薬疹の発症に関与する遺伝子解析が各国で進行中である。本邦においてもゲノム解析を大規模にすすめる準備を整えることが急務である。

#### 文 献

- 1) 相原道子, 池澤善郎: 本邦における Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討—TEN 生存例および Stevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討—, 日皮会誌, 109: 1581-1590, 1999.
- 2) 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.
- 3) 相原道子: 薬剤アレルギー—重症薬疹をめぐる—SJS/TEN 2006—予後・重症化の因子—アレ
- ルギーフロンティア, 4: 17-26, 2006.
- 4) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 115: 149-153, 2000.
- 5) Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, et al: Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 126: 272-276, 2006.
- 6) Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al: Inhibition of

- toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin, *Science*, **282** : 490-493, 1998.
- 7) French LE, Trent JT, Kerdel F : Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : Our current understanding. *International Immunopharmacology*, **6** : 543-549, 2006.
- 8) Lissa M, Figus A, Rubino C : Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis : preliminary report, *British J Plastic surgery*, **58** : 504-540, 2005.
- 9) 中村和子, 相原道子, 三谷直子ほか : 本邦における Drug-induced hypersensitivity syndrome 94 症例の臨床的検討—HHV-6 陽性例と陰性例の比較, *日皮会誌*, **115** : 1779-1790, 2006.
-

# 皮膚アレルギー フロンティア

---

Vol.4 No.2 2006-7

別刷

メディカルレビュー社

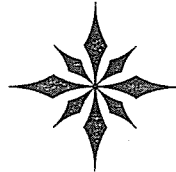
# EVIDENCE

根拠に基づいた皮膚疾患診療

Evidence-Based Dermatology

## 抗菌薬の皮内テストの エビデンス

近年、抗菌薬投与前のアナフィラキシー予知目的の皮内テストの意義が否定されたことから、皮内テスト全体の意義に混乱が生じている。そこで今回、皮内テストの正しい知見を啓蒙するため、抗菌薬における皮内テスト、とくに遅延型皮内テストについてそのエビデンスを検証し、その有用性と問題点について解説した。



山根裕美子 <YAMANE Yumiko>

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 <IKEZAWA Zenro>

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授

はじめに

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おり、これに対してβ-ラクタム系抗菌薬などの静脈内投与の際には、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。しかし近年、抗菌薬投与前の皮内テストによるアナフィラキシーショックの予知は不可能であるとの報告がまとめられた<sup>1)</sup>。そして、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<sup>2,3)</sup>が導かれた。こうした背景のもとで、薬剤アレルギーにおける皮内テストの診断学的意義自体まで否定され、薬物アレルギーの原因薬剤同定検査として不適切であるかのような誤解が一部で生じている。しかしながら、皮内テストは薬剤アレルギーのタイプに合わせて即時型と遅延型のいずれかが適切に実施された場合、原因薬剤の推定ないし同定のために非常に有用なアレルギー検査法である。即時型皮内テストについては「ディベート 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(現 関西労災病院皮膚科))の「抗生剤の皮内テストは必要である」を読んで—」<sup>4)</sup>内にその有用性が詳しく記載されている。そこで本稿では、抗菌薬における皮内テストのなかで、とくに遅延型皮内テストについてそのエビデンスを検証し、その有用性と問題点について解説する。

当科における過去の薬疹患者における皮膚試験の検討

図1は、当科における過去の薬疹患者の皮内テストとパッチテストの臨床型別成績を、さらに再投与試験陽性例を分けて集計したものである<sup>5)</sup>。遅延型の皮内テストは、経静脈的に投与される通常の濃度の10~100倍希釈という高濃度の薬剤を0.1 mL皮内注射し、24時間後に判定した。皮内テストの陽性率は、施行症例が少ない臨床型があるものの、いずれの薬疹型でも50%以上の陽性率を示し、全体でみても79%と高い陽性率であった。パッチテストと比較すると、播種状紅斑丘疹型、紅皮症型、多形紅斑型、苔癬型な

ど、多くの臨床型で皮内テストのほうがパッチテストよりも高い陽性率を示し、有用な検査方法と考えられた。ただし、湿疹型におけるパッチテストの陽性率は比較的高く、皮内テストのそれに匹敵するものであった。次に同じ薬疹患者について、とくに抗菌薬に注目し、薬疹の原因薬剤別に皮内テストとパッチテストの陽性率を算定した結果を図2に示す。抗菌薬全体で比較すると皮内テストのほうがパッチテストより陽性率が高く、さらにペニシリン系、セフェム系およびその他の抗菌薬と薬剤別に分けてみても、同様の傾向が認められた。一方、フェノバルビタールは抗けいれん薬のうち皮内テストの施行できる数少ない薬剤のひとつであるが、皮内テストの陽性率は33%と低く、パッチテストの40%よりも

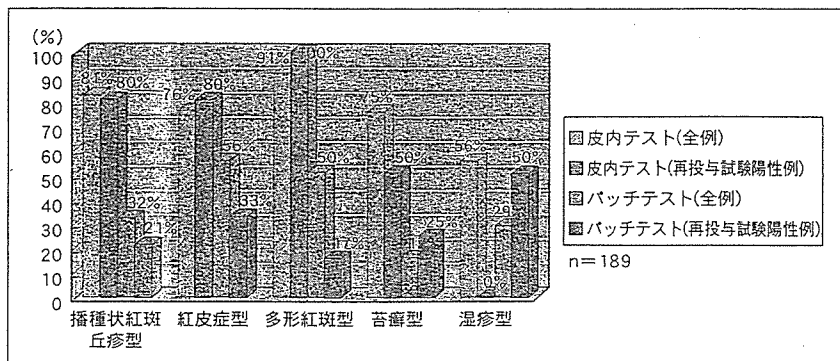


図1 当科における薬疹の疑いを含む全患者と確定患者の臨床型別皮膚試験の陽性率(1983~87年)

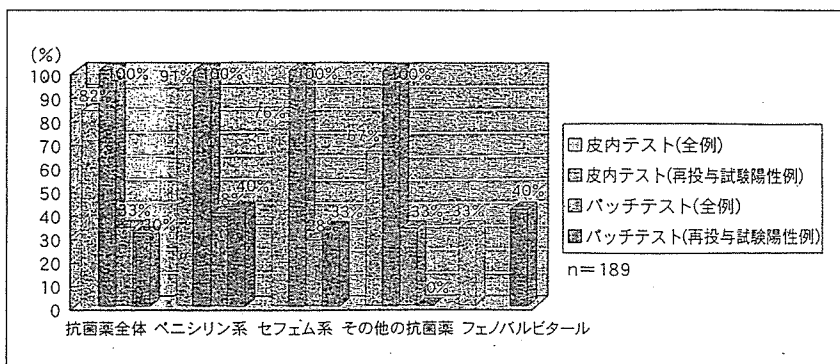


図2 当科における薬疹の疑いを含む全患者と確定患者の原因薬剤別皮膚試験の陽性率(1983~87年)

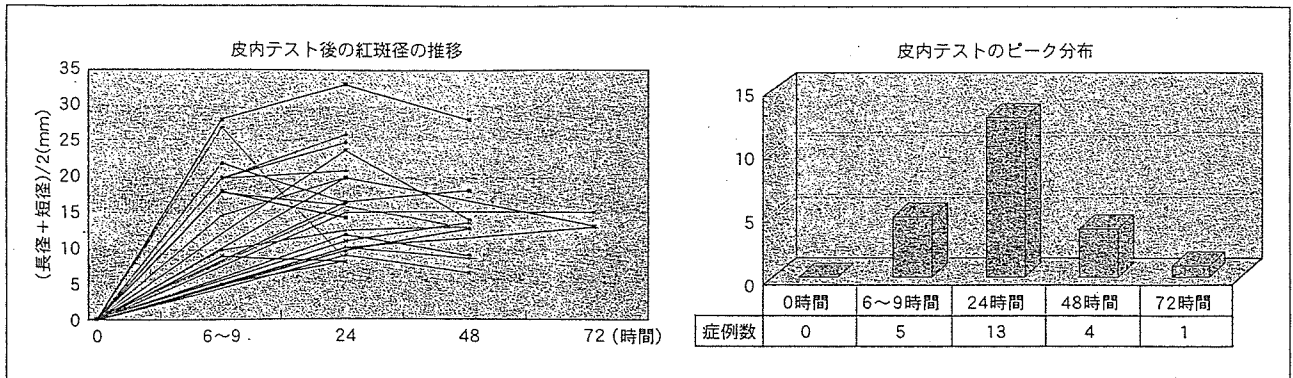


図3 抗菌薬による薬疹患者における皮内テスト反応の経時的変化および反応のピークの分布

低かった。以上より、皮内テストは薬剤、とくに注射用抗菌薬のアレルギーの原因検索に非常に有用なテストであると考えられた。また、抗菌薬による薬疹患者23例において、皮内テスト反応の経時的変化を検討したので、その結果を図3に示す。通常判定基準で用いられる24時間後がピークとなった症例の比率は、56.5% (13/23)と最も高く、6~9時間後が21.7% (5/23)、48時間後が17.4% (4/23)、72時間後が4.3% (1/23)と続いた。したがって、抗菌薬の皮内テストの判定は、通常の24時間後だけでなく、症例によっては施行後6~9時間の早期や48時間後にも判定するのが望ましいと考えられた。

ため症例数が少ないが、抗菌薬は皮内テストのほうがパッチテストよりも陽性率が高く、当科の成績と同様の成績であった。一方、フェノバルビタールでは皮内テストはすべて陰性であったにもかかわらず、パッチテストは71%と高い陽性率を示し、これも当科の結果と矛盾しないものであった。

する感度や特異性の面で信頼性が高く優れたアレルギー試験であるが、試験薬剤が細胞毒性のない注射薬に限られるという問題がある。また、時に汎発疹や発熱などを誘発する危険があるため注意を要する。表1は、抗菌薬の皮内テストによって汎発疹が誘発された7症例の特徴をまとめたものである<sup>7)</sup>。皮疹出現時に発熱、白血球増多、CRP陽性を認めた症例では皮内テスト時に汎発化する危険性が高い。図5は2%クリンダマイシンの皮内テストの20時間後に汎発疹が誘発された症例である(図5a~c)。興味深いことに、この症例では汎発疹出現から4時間後

### 遅延型皮内テストの問題点

上記のように、遅延型皮内テストは、該当する遅延型薬剤アレルギーを検出

### 現在の薬疹患者における皮膚試験の検討

次に、現在行われている皮内テストの成績を検討するため、福田英三編集の第11版薬疹情報(1980~2004)<sup>6)</sup>からペニシリン系、セフェム系抗菌薬およびフェノバルビタールの遅延型薬疹患者における皮膚試験の検査成績を集計し検討した。結果を図4に示す。皮内テストは試験できる薬剤に限られる

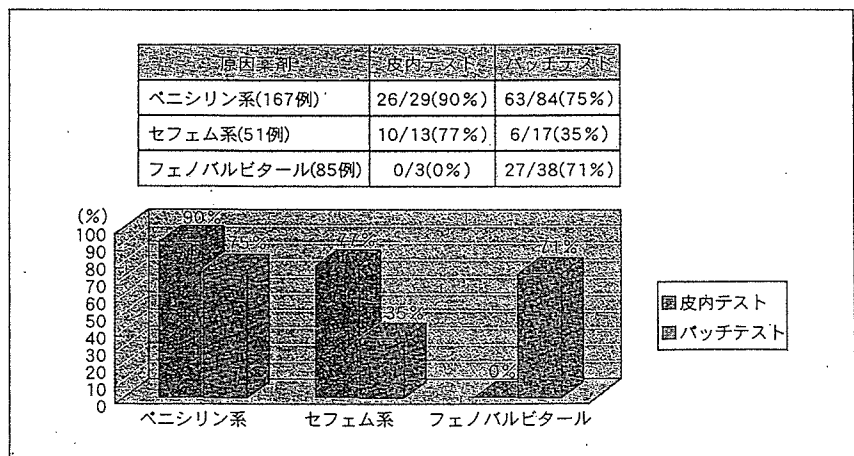


図4 福田英三編集第11版の薬疹情報(1980~2004)の薬疹患者における原因薬剤別皮膚試験の陽性率



表1 皮内試験によって汎発疹が誘発された7症例の臨床的特徴

症例	原因薬剤	臨床型	臨床症状・検査所見
20歳・女性	硫酸ゲンタマイシン	紅皮症型	発熱なし，異常所見なし
40歳・女性	塩酸バカンピシリン	紅皮症型	発熱，CRP上昇，白血球増多
58歳・女性	ピペラシリンナトリウム	紅斑丘疹型	発熱，CRP上昇
59歳・女性	セファマンドールナトリウム	紅皮症型	CRP軽度上昇
51歳・女性	塩酸バカンピシリン	多形紅斑型	発熱，CRP上昇，白血球増多
44歳・女性	クリンダマイシン	紅皮症型	発熱なし，異常所見なし
60歳・女性	アンピシリン/ ピペラシリンナトリウム	多形紅斑/ 蕁麻疹型	発熱，CRP上昇，白血球増多

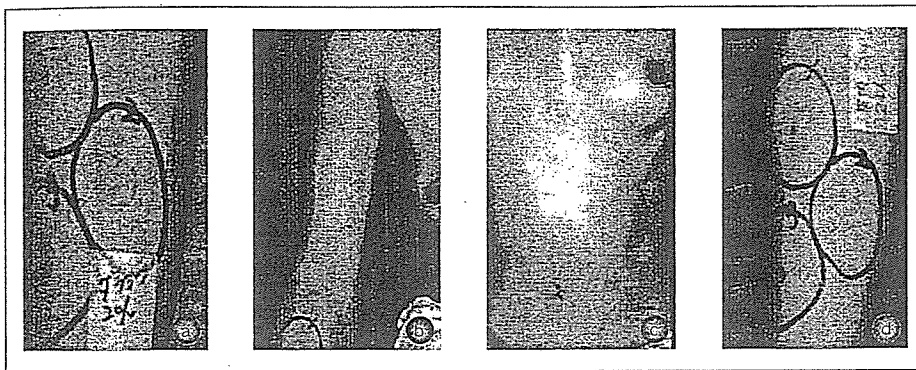


図5 2%クリンダマイシン皮内テストの20時間後に誘発された汎発疹と皮内試験反応

の24時間判定では，汎発疹誘発の原因となった皮内反応自体は顕著に抑制され，ほとんど消失していた(図5d)。



最後に

抗菌薬アレルギーに対する皮内テスト，おもに遅延型皮内テストについて解説した。遅延型皮内テストは陽性率が高く，非常に有用な検査であるが，

時に全身反応を伴うこともある。したがって，その行う対象や目的を十分に検討したうえで，安全に検査を施行することが望まれる。

References

- 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：日本化学療法学会雑誌 51：497-506, 2003
- 2) 医薬品・医療用具等安全性情報 206号「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」
- 3) 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>)

- 4) 池澤善郎：Visual Dermatology 4：728-732, 2005
- 5) 相原道子，大沢純子，内藤静夫：皮膚病診療 10：752-756, 1988
- 6) 福田英三 編：第11版薬疹情報(1980～2004)．2005
- 7) 斎藤すみ，池澤善郎，大沢純子：西日皮膚 53：705-712, 1991

# 薬疹とアレルギー

山根裕美子\*<sup>1</sup>  
Yamane Yumiko

相原 道子\*<sup>2</sup>  
Aihara Michiko

池澤 善郎\*<sup>3</sup>  
Ikezawa Zenro

\*<sup>1</sup> 横浜市立大学医学部皮膚科学教室 \*<sup>2</sup> 同準教授 \*<sup>3</sup> 同教授

●要旨：薬疹は日常診療においてしばしば遭遇する疾患である。さまざまな薬剤によって生じ、その治療の基本は原因薬剤の中止である。そのため、日頃のケアの中で皮疹を早期に発見し、薬疹を疑ってみることが重要である。本項では、薬疹の看護に必要なアレルギーの知識について概説した。

●Key Words：中毒疹，即時型アレルギー，遅延型アレルギー

## はじめに

薬疹は日常診療においてしばしば遭遇する疾患である。治療や検査を目的に投与された薬剤が原因となって生じる皮疹を薬疹といい、医原性疾患の代表的なものである。そのため、薬疹をみたときには早期に対処し、治療を開始することが、医療者と患者さんとの信頼関係を今後も継続的に維持するうえで非常に重要である。

## I 薬疹とは？

体外性の物質が体内に取り込まれ、あるいは体内で生じた物質が中毒源として皮膚または粘膜に発疹を生じたものを中毒疹という。そのうち薬物が原因となったもの

を薬疹といい、中毒疹全体の多くを占める。

## II 薬疹の発症機序

薬疹はアレルギー性と非アレルギー性の2つに大別される。

### 1) 非アレルギー性

原理的には薬剤投与により誰にでも起こりうる薬疹であるが、実際には薬剤の代謝や薬剤の薬理作用に対する感受性には個体差あるため、非アレルギー性の薬疹の発症にもある程度の個体差がみられる。薬剤の本来の薬理作用に伴う発疹や、薬剤の過剰投与によるものなどがあげられる。副腎皮質ステロイド薬による瘡瘍、抗がん剤による手足の角化などがその代表である。

表 1 ●薬疹の臨床病型

1.	紅斑丘疹型
2.	多型紅斑型
3.	紅皮症型
4.	湿疹型
5.	Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 型 別名に粘膜皮膚眼症候群 (MCOS) 型, ライエル型などあり
6.	中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) 型
7.	扁平苔癬型
8.	固定薬疹
9.	光線過敏症型
10.	蕁麻疹型
11.	紫斑型
12.	色素沈着糜爛型
13.	瘡瘡型
14.	結節性紅斑型
15.	紅斑性狼瘡型
16.	水疱・天疱瘡型
17.	乾癬型
18.	Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 型
19.	acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) 膿疱型
20.	その他

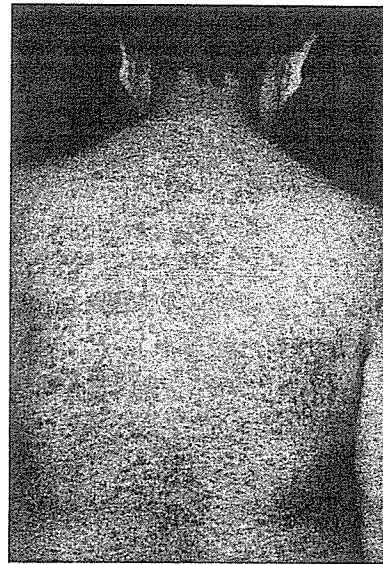


写真 1 ●播種状紅斑丘疹型薬疹

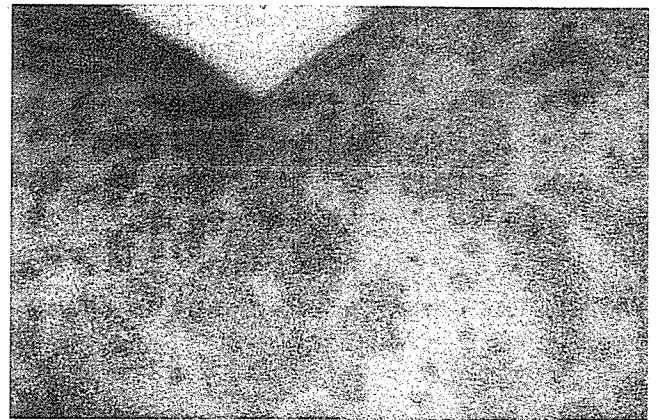


写真 2 ●多形紅斑型薬疹

## 2) アレルギー性薬疹

ある薬剤に対する感作が成立し、アレルギー症状として発疹を生じるようになったものを指す。すなわち、薬剤が体内に投与されると、薬剤そのものまたは薬剤の代謝物が蛋白質やペプチドと結合して抗原となり、抗原提示細胞によって異物として認識され、感作が成立する。感作が成立したのち、同じ薬物が体内に摂取されると免疫組織機構が活性化され、症状が発現する。アレルギー性薬疹が生じるには、感作が成立するためのある程度の薬物投与期間が必要であり、一般的に薬剤の投与開始から7~14日間経過してから発疹を生じるようになることが多い。こうしていったん獲得された薬物アレルギーは、長期にわたって生体内で維持され、薬剤の再投与により症状は繰り返し発現する。

薬物アレルギーは、IgE抗体が引き起こすI型の即時型薬剤アレルギーとT細胞が関与するIV型の遅延型薬剤アレルギーの2つに大きく分けられる。即時型アレルギーの代表例としては抗菌剤によるアナフィラキシー

ショックがあげられる。

一方、遅延型薬剤アレルギーは、ヘルパーT細胞が関与するものと、細胞障害性T細胞が関与するものとに大別される。しかし、最近では細胞障害性T細胞が関与する細胞毒性型アレルギーにも一部ヘルパーT細胞が関与すると考えられている。



## Ⅲ 臨床病型

薬疹は、皮膚疾患のほぼすべての発疹の形を網羅するといわれるほど、さまざまな臨床像を呈する。発疹の形態学的特徴と分布から、表1のような臨床病型に分類されている。この中で、播種状紅斑丘疹型、多型紅斑型、

紅皮症型の紅斑グループがもっとも多いタイプである。また、一つの薬剤によって引き起こされる薬疹の臨床型は単一ではなく、一方で、原因薬剤の化学構造や薬理作用が異なっても、同じ臨床型が生じることもある。そのため、臨床型から原因薬剤を特定することは困難である。しかしながら、薬疹を原因薬剤別に整理、検討すると、抗菌薬ではβ-ラクタム系を中心に播種状紅斑丘疹型が多く、非ステロイド性消炎鎮痛解熱剤の薬疹は播種状紅斑丘疹型のほか多形紅斑型、固定薬疹や光線過敏型が少なからず認められるというように、その臨床型には特徴が認められる。さらに、薬剤によっては特殊な臨床型を呈するものがある。このような薬剤ごとの薬疹の特徴を知ることが原因薬剤を特定するうえで大きな助けとなる。

以下に、個々の臨床型について簡単に解説する。

### 1) 播種状紅斑丘疹型

薬疹の中でもっとも多いタイプである。報告により差はあるが、薬疹全体の約40~50%を占めるといわれている。大小さまざまな紅斑と半米粒大までの紅色丘疹が播種状に生じる。出血斑や粘膜疹を伴うこともある。皮膚疹は左右対称性に分布することが多く、体幹、四肢にみられる。重症例では全身に広範囲に出現することもあり、進行すると皮膚疹が密集、癒合して紅皮症と呼ばれる全身の紅潮した状態に移行することがある。重症例では発熱や肝障害、腎障害を伴うこともある(写真1)。

### 2) 多形紅斑型

多形紅斑型は比較的境界が明瞭な滲出性紅斑が体幹、四肢に散在するタイプである。典型的には標的(target)状といわれる3層構造を呈する皮膚疹を認める。中心部が暗赤色の紅斑で中間部は青っぽく浮腫状であり、最外層を境界明瞭な紅斑が取り囲むのが特徴である。しかし、このような典型像を示さない浮腫性紅斑を認めることも多い。炎症が強いと紅斑の中心に水疱を形成することもある。軽症例では通常粘膜症状は伴わない。発熱とともに粘膜症状を認め重症化することがあるが、口唇・眼裂・鼻孔などの皮膚粘膜移行部が侵される場合はスティーブンス・ジョンソン症候群と診断される(写真2)。



写真3 Ⓢ Stevens-Johnson syndrome

### 3) スティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome ; SJS)

SJSは、皮膚粘膜移行部を中心とした粘膜疹と全身皮膚の紅斑を特徴とした重症の多形紅斑型薬疹である。しばしば水疱形成をみるが、その程度は体表面積の10%以下である。粘膜疹としては眼球結膜充血、角膜びらん、口腔内びらん、陰部びらんなどがみられる。発熱を伴い、肝障害、呼吸器障害を生じることもあり、時に死に至る。眼症状は後遺症として、視力低下、眼球癒着、眼球乾燥症状などを生じることがあり注意が必要である。原因としては薬剤のほか、マイコプラズマや単純ヘルペスなどの感染症のこともある(写真3)。

### 4) 中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis ; TEN)

TENは、広範な皮膚の紅斑、水疱、剝離・びらんをきたす表皮の重度の壊死性障害を特徴とした最重症の薬疹である。重症熱傷を思わせる広範囲の皮膚剝離が特徴的である。肝障害、腎障害をはじめとした臓器障害を伴うことが多く、死亡率は20~30%と高い。SJSから進展してTENになることが多いが、びまん性紅斑から進展する電撃型や多発性固定薬疹などから発展するものもある。原因はSJSとは異なり、ほぼ全例が薬剤である(写真4,5)。