

ステロイド投与で十分に効果がみられない場合

ステロイド薬投与の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することは避ける。その際には、ステロイド薬の増量や他の治療法（免疫グロブリン製剤、血漿交換療法など）も考慮する。

* 早期とは、発症後7日前後までを目安とする。

* * 小児では、15～30 mg/kg/日とする。

備考：

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助長する可能性が高いため、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。

皮疹が軽度でも高度の粘膜炎（例：眼表面上皮のびらん、あるいは偽膜形成）がみられる場合には、眼科受診を行い、発症初期にパルス療法など副腎皮質ステロイド薬の大量投与を行う。感染に配慮しながら、眼局所へのステロイド薬投与をあわせて行うことが望ましい。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜炎の悪化を生じることがあり、注意を要する。

2. その他の治療法

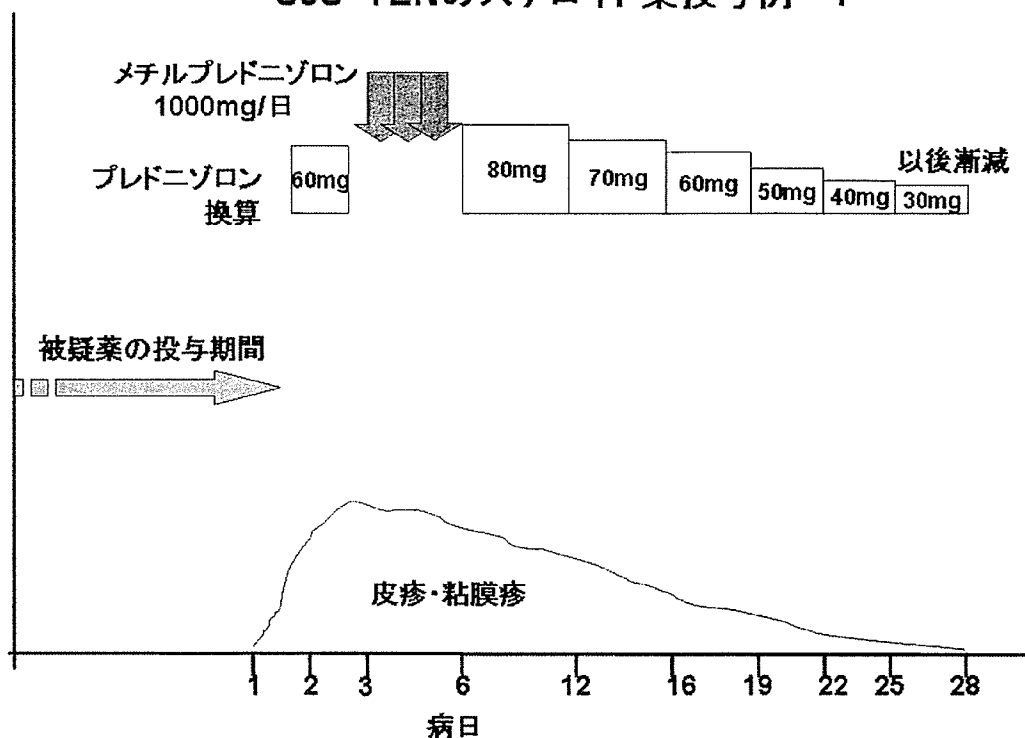
ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法

一般に5～20 g/日、3日間を1クールとして投与する。

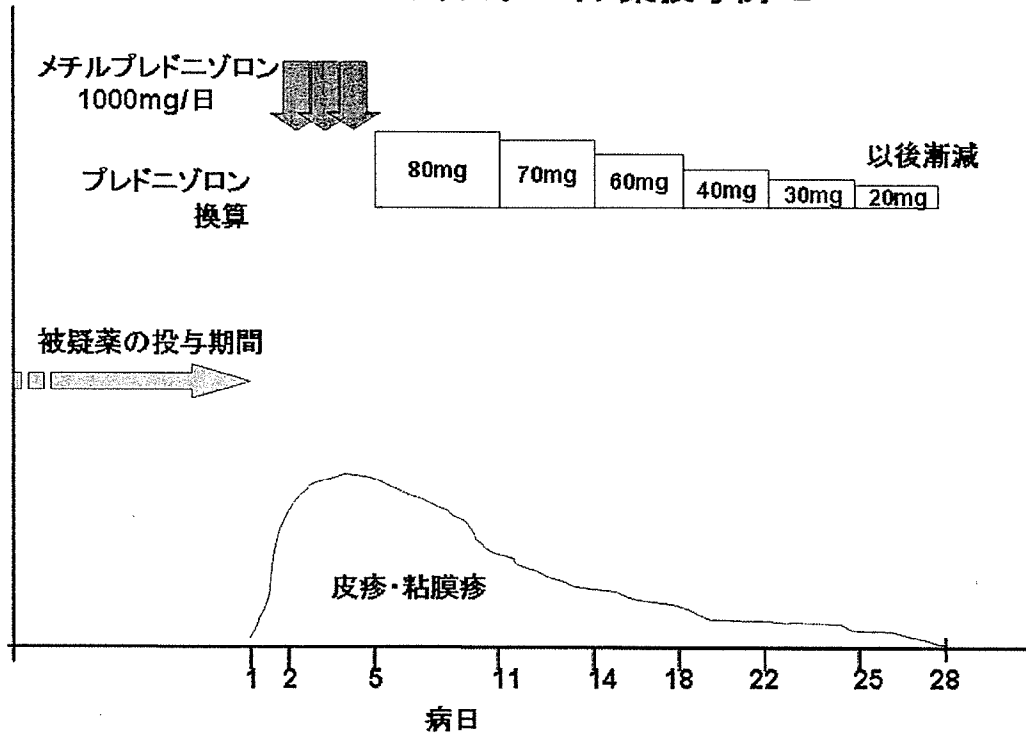
血漿交換療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例に併用療法として、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用が困難な場合に施行する。血漿交換療法 (PE)と二重濾過法(DFPP)がある。

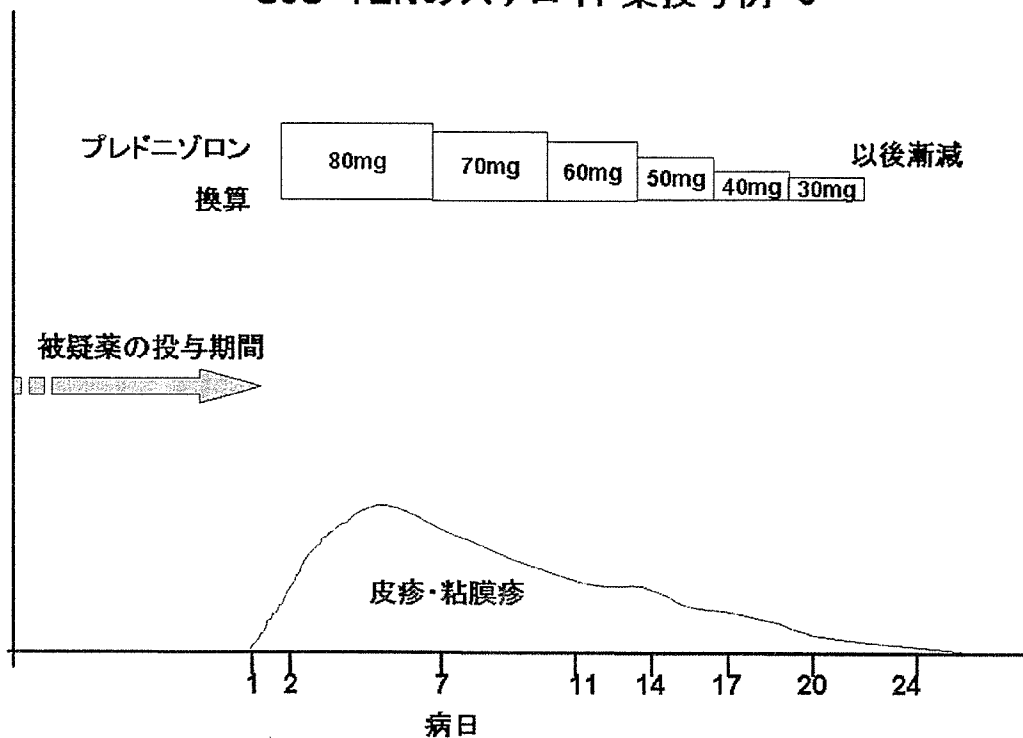
SJS-TENのステロイド薬投与例 1



SJS・TENのステロイド薬投与例 2



SJS-TENのステロイド薬投与例 3



厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

播種状紅斑丘疹型薬疹、Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症症候群における薬剤添加リンパ球刺激試験の研究

分担研究者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科教授

研究要旨

播種状紅斑丘疹型薬疹 (MP)、Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症 (SJS/TEN)、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) において発症初期と回復期における薬剤添加リンパ球刺激試験の stimulation index 値を比較検討した。MP や SJS/TEN では SI 値は発症初期に陽性となり、完全回復期には陰性となったのに対して、DIHS では SI 値は発症初期に陰性であったが、発症約 5-7 週後に陽性となる傾向が確認された。

A. 研究目的

薬疹においてその原因薬剤の確定には貼布試験や薬剤添加リンパ球刺激試験 (LTT)、interleukin 5 の測定などが用いられている。これら中で LTT は *in vitro* で薬剤刺激によりリンパ球を増殖させ、薬剤特異的 T 細胞を検出する方法で、貼布試験と同様に原因薬剤を確定する方法として頻用されている。しかしながら、過去の薬疹の報告では LTT が“陽性”あるいは“陰性”との結果が記載されているのみで、実際に LTT を施行した時期、治療との関連などについては全く注目されていない。そこで、播種状紅斑丘疹型薬疹 (MP)、Stevens-Johnson 症候群/中毒性

表皮壊死症 (SJS/TEN)、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 患者において発症初期と回復期における LTT の stimulation index (SI) 値の測定、その経時的変化、治療の影響などについて検討を行った。

B. 研究方法

対象は平成 13 年～平成 18 年間に杏林大学医学部皮膚科を受診した MP (男性 5 例、女性 3 例、平均年齢 49.0 歳)、SJS/TEN (男性 3 例、女性 5 例、平均年齢 54.5 歳)、DIHS (男性 8 例、女性 3 例、平均年齢 41.1 歳) である。原因薬剤は MP、SJS/TEN では抗菌薬、解熱薬が多かったが、DIHS では大部分

が抗けいれん剤であった。LTT は発症初期（発疹出現 1 週間以内）と回復期（発症から 5-7 週間後）に施行し、さらに、各薬疹病型の数例において経時的に約 1 年間にわたり数回 SI 値を測定した。血液は患者より同意を得た後に採取し、Ficoll Hypaque を用いて PBMC を分離し、自己血清を加えて培養した。被疑薬は 1 回量の 1/50 より 1/6, 250 まで希釈し添加した。また、PHA 刺激のみによる同様の培養を同時に施行した。結果は SI=薬剤添加 counts per minutes (CPM) / 薬剤無添加 CPM で表記され、過去の検討をもとに SI 値が 1.8 以上を陽性と判定した。

C. 研究結果

MP や SJS/TEN では LTT は発症初期に高値を示した。この傾向はステロイドの治療の有無に関わらず認められた。薬剤による SI 値の比較では cefcapene pivoxil や acetaminophen で高値を示す傾向がみられた。この値は回復期には低下し、陰性となった。PHA による発症初期と回復期の SI 値の変動には有意な差は検出できなかった。これに対して、DIHS において SI 値は発症初期には陰性で、回復期に大部分の例で陽性になった。この傾向は投与薬剤にかかわらず認められ、また、ステロイドの全身投与の有無に影響されなかった。DIHS においても PHA による発症初

期と回復期の SI 値の変動には有意な差は検出できなかった。SI 値の経時的な解析では MP、SJS/TEN は発症後に徐々に低下する傾向が認められたが、DIHS ではこれに反して発症後 5-7 週後に陽性となり、また、薬剤中止 1 年後においても SI 値が高値を呈した症例も多数認められた。

D. 考察

本研究では DIHS において LTT の SI 値が他の薬疹の病型と異なり、回復期に陽性になり、この値は薬剤内服中止 1 年後に至っても多くの症例で持続していた。この DIHS における特異な所見については幾つかの可能性が推測される。第一に、*in vivo* においてすでにリンパ球が薬剤により活性化していたために、*in vitro* において添加された薬剤に対して反応を示さなかった可能性、第二に、発症初期には薬剤特異的リンパ球の増殖のみならず、非薬剤特異的リンパ球の増殖も高度であったため、相対的に薬剤特異的リンパ球の割合が低下し、*in vitro* で反応しにくい状況が形成された可能性、そして、最後に DIHS においては、発症初期に制御性 T 細胞が増加していたために、LTT の反応が抑制され SI 値が低下を示した可能性などである。

また、DIHS ではヘルペスウイルスが sequential に再活性化すること、これ

らのウイルスの再活性化が graft-versus-host disease において認められるウイルス再活性化と非常に類似していること、さらに、ウイルス特異的 T 細胞が alloantigen と交叉反応をするという過去の報告などを合わせて考慮すると、DIHS において薬剤中止後長期経過した後にも SI 値が高値を示したこの研究結果については、薬剤刺激がなくても薬剤特異的 T 細胞の維持がヘルペスウイルスによる持続的な刺激よりなされていた可能性が推測された。

E. 結論

LTT の結果は施行された時期を考慮し、その評価をする必要がある。SI 値は MP や SJS/TEN では発症初期に、DIHS においては回復期に陽性になることに留意する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 武林亮子, 寺木祐一, 塩原哲夫: 1 年を隔ててフェニトインとカルバマゼピンにより生じた非典型 drug-induced hypersensitivity syndrome-DLST の興味ある結果を加えて-. 皮膚臨床 48(1): 45-48,

2006.

2. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. Allergol Int 55(1): 1-8, 2006.
3. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. Br J Dermatol. 155(2): 301-306, 2006.
4. 塩原哲夫: III. 診療現場で必ず役立つ知識. 2. 薬疹の見分け方. 臨床研修プラクティス 3(3): 60-62, 2006.
5. Kano Y, Seishima M, Shiohara T: Letter. Hypogammaglobulinemia as an early sign of drug-induced hypersensitivity syndrome. J Am Acad Dermatol 55(6): 727-728, 2006.
6. 塩原哲夫: 薬疹. ガイドライン外来診療 2006. 泉 孝英編. 東京, 日経メディカル, 2006. 3, p. 256-260.

7. 塩原哲夫: 変貌する薬疹の概念. 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める. 塩原哲夫編, 東京, 文光堂, 2006. p.2-9.
 8. 塩原哲夫: 薬疹を疑う患者さんが来られたら-いかに本書を活用するか-. 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める. 塩原哲夫編, 東京, 文光堂, 2006. p.18-22.
 9. 塩原哲夫: 間擦疹型薬疹. 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める. 塩原哲夫編, 東京, 文光堂, 2006. p.54-58.
 10. 塩原哲夫: 薬疹と CRP. 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める. 塩原哲夫編, 東京, 文光堂, 2006. p.132-133.
 11. 塩原哲夫: 薬剤誘発性皮膚疾患をどのように考えるか? 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める. 塩原哲夫編, 東京, 文光堂, 2006. p.150-155.
 12. 塩原哲夫: 免疫再構築症候群とは. 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める. 塩原哲夫編, 東京, 文光堂, 2006. p.252-253.
2. 学会発表
 1. Shiohara T, Kano Y: Virus infection, GVHD and drug hypersensitivity. International Symposium of Adverse Drug Reaction in Yokohama; Satellite Symposium of the 2nd Drug Hypersensitivity Meeting in Liverpool 2006, Yokohama, Feb.9th, 2006.
 2. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T: Differences in immunological responses between Stevens-Johnson syndrome (SJS) and drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). International Symposium of Adverse Drug Reaction in Yokohama; Satellite Symposium of the 2nd Drug Hypersensitivity Meeting in Liverpool 2006, Yokohama, Feb.10th, 2006.
 3. 浅野祐介, 満山陽子, 福田知雄, 狩野葉子, 塩原哲夫: 皮膚サイトメガロウイルス感染症を併発した DIHS の 1 例. 日本皮膚科学会第 69 回東京支部学術大会, 東京, 平成 18 年 2 月 11 日.
 4. 塩原哲夫: 薬疹とウイルスのクロストーク. 京都アレルギークロストーク, 京都, 平成 18 年 2 月 16 日.
 5. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T: Sequential herpesvirus reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. The 5th international

- conference on HHV-6 and HHV-7. Valcerone, May 5th, 2006
6. 浅野祐介、狩野葉子、塩原哲夫：
Immune reconstitution syndrome
として出現した DIHS における
Degos 病類似の CMV による皮膚潰
瘍. 日本研究皮膚科学会第 31 回年
次学術大会・総会, 京都, 平成 18
年 9 月 6 日.
7. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K,
Shiohara T: The importance of
the timing of the lymphocyte
transformation test during the
evolution of the disease. 7th
international congress on
cutaneous adverse drug reaction,
Satellite congress of 36th ESDR,
Paris, Sep. 6th, 2006.
8. Shiohara T: A link between the
pathogenesis and clinical
aspects of drug-induced
hypersensitivity syndrome
(DIHS/DRESS). 7th international
congress on cutaneous adverse
drug reaction, Satellite
congress of 36th ESDR, Paris,
Sep. 6th, 2006.
9. Asano Y, Kano Y, Shiohara T:
Drug-induced hypersensitivity
syndrome is a manifestation of
newly observed immune
reconstitution inflammatory
syndrome. 7th international
congress on cutaneous adverse
drug reaction, Satellite
congress of 36th ESDR, Paris,
Sep. 6th, 2006.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

重症型薬疹の登録表作成の試み

—Stevens-Johnson 症候群(SJS)/ Toxic Epidermal Necrolysis(TEN)登録表—

分担研究者 飯島正文 昭和大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 重症型薬疹には Stevens-Johnson syndrome(SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), 紅皮症型などが含まれる. 今回我々は, SJSとTENの診断基準および治療指針(厚生科学特別研究事業 診断基準と治療指針の研究 橋本研究班 2005 作成)をもとに両者の本邦における頻度, 病型, 診断, 治療, 予後の現況を把握するため, 調査登録表の作成を試みた.

研究協力者

渡辺秀晃:昭和大学医学部皮膚科

北見 周:昭和大学医学部皮膚科

TEN の診断基準および治療指針(厚生科学特別研究事業 診断基準と治療指針の研究 橋本研究班 2005 作成)をもとに本邦における頻度, 病型, 診断, 治療, 予後の現況を把握するため, 調査登録表の作成を試みた.

A. 研究目的

欧米での統計は人口 100 万人あたり毎年 1~6 人の SJS の発症が, また TEN では 0.4~1.2 人と報告されている. わが国には医学的に吟味された発症率に関する疫学的データはないが, 2000 年の厚生省 医薬品安全性情報による, 重篤な皮膚障害(SJS, TEN を含む)の報告件数は, 1999 年度末までの3年間で, 882 件(年間 294 件)で, SJS+TEN の発症率は人口 100 万人あたり 2.9 人で, 欧米とあまりかわらない.

そこで我々は, 重症型薬疹の SJS と

B. 研究方法

<調査登録項目の選定>

まず大項目として以下の項目を設け, それぞれに中・小項目を加え, 皮疹の分布と経過表はフリーハンドで記入する事とした.

大項目

1患者基本情報

2病型

3薬疹発症年月日

- 4被疑薬および投与期間
- 5臨床症状および検査所見
- 6原因薬剤検索
- 7治療
- 8転帰
- 9経過表

中項目(以下の各番号は大項目の番号)

- 1 主な既往歴
 - 原疾患(原因薬剤の投与理由)
- 2 SJS, TEN(SJS 進展型, びまん性紅斑進展型, 特殊型)
- 3 紅斑出現時(患者申告による)
- 4 被疑薬投与量
- 5 皮膚症状
 - 皮疹の性状と分布, 紅斑面積, びらん面積, 病理組織学的検査
 - 眼症状, その他の粘膜疹
 - 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,
 - 感染症の合併, その他の障害,
- 6 パッチテスト, 皮内テスト, 薬剤リンパ球刺激試験 (drug-lymphocyte stimulation test : DLST)
- 7 局所療法, 全身療法
 - ステロイド大量療法, パルス療法(ミニパルスもふくむ), ヒト免疫グロブリン静注療法, 血漿交換療法 (DFPP: 二重膜濾過法, PE: 血漿交換)
 - NSAIDs 投与歴等その他
- 8 治癒, 死亡, 後遺症
 - 視力障害 視力は0.1で区切り, ドラ

イアイ, 涙点閉鎖または鼻涙管閉鎖, 結膜囊の癒着・瘢痕、呼吸器障害 症状または診断名, 肝障害 検査値異常 爪の脱落などのその他の症状

<調査登録表への記入>

作成した調査登録表を, 過去3年間, 昭和大学病院附属東病院皮膚科にSJSとして入院した症例と経過中にTENに移行した症例も含めて4症例の登録を試みた.

C. 研究結果

それぞれの項目別に, 記入にあたっての必要最低限な項目について検討した(以下の各番号は大項目の番号).

1患者基本情報はおもに性別, 年齢, 身長体重に出生地都道府県を加えた. 主な既往歴や原疾患(原因薬剤投与理由)の病名数は2-3病名が多かった.

2病型: 3例がSJSで, TENの症例は, SJS進展型であった.

3薬疹発症年月日はおもに紅斑が出現した時期とし, 水疱・表皮剥離出現時期は, 経過表に記載した.

4被疑薬および投与期間では, 被疑薬数は, 1-4薬剤名であった.

5臨床症状および検査所見

発熱は最高値を, 皮膚所見は最悪化時の紅斑面積, 水疱・びらん・表皮剥離面積を9の法則(Wallace)を用いて算定した. 皮疹の性状はターゲット状紅斑の有無, 皮疹の分布はフリーハンドで記入した. 顔面・頸部, 軀幹に皮疹は集中し

ていた。病理組織学的検査においては、表皮細胞のアポトーシス、表皮全層に渡る壊死、基底層の液状変性、水疱形成の有無を記入した。

眼症状は左右のいずれかに認められるものとして、結膜充血、角膜上皮びらん、全角膜上皮欠損、偽膜形成の有無を記入した。いずれの所見も必ず眼科医の診察が必要であった。

消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害は有りの場合のみ病名、検査値等を記入した。

感染症の合併は全症例に認められた。

6原因薬剤検索

原因薬剤および経過から最も原因と思われる薬剤のパッチテストまたはDLSTを記入した。

7治療

局所療法と全身療法の分けて記入した。すべての症例にパルス療法とIVIg療法の併用療法を行った。その後プレドニンを漸減していった。また眼症状の高度な症例においては、連日の眼科的局所療法を行った。

8転帰

TENに移行した症例は、視力低下、ドライアイを認めたが、他の症例は後遺症なく治癒した。

9経過表はフリーハンドで、原因薬剤、発熱と皮疹、治療方法、治療薬を時系列で記入した。

D. 考察

重症型薬疹の多くは急激な病勢の進行により時に致死性の経過を辿ることも稀ではない。またSJS、TENにおいては、迅速かつ適切な治療が行われない場合、下気道の拘束性呼吸機能障害、角膜障害を来す。特に後者では、角膜混濁をもたらす程度の差はあるが失明をきたすことや、睫毛欠損や眼球乾燥症状を後遺症として残す。わが国には医学的に吟味された発症率に関する疫学的データはないが、2000年の厚生省医薬品安全性情報による、重篤な皮膚障害(SJS、TENを含む)の報告件数は、1999年度末までの3年間で、882件(年間294件)で、SJS+TENの発症率は人口100万人あたり2.9人である。そこで我々は、重症型薬疹のSJSとTENの診断基準および治療指針をもとに本邦における頻度、病型、診断、治療、予後の現況を把握するため、調査登録表の作成を試みた。調査を行うことにより有病率、死亡率、後遺障害などを明らかになり、発症予防や早期治療につながると考えられる。

E. 結論

SJSとTENの診断基準および治療指針をもとに両者の本邦における頻度、病型、診断、治療、予後の現況を把握するため、調査登録表を作成した。さらにその調査登録表を使用して、昭和大学病院附属東病院皮膚科に過去3年間、SJSとして入院した症例と、経過中にTENに移行した症例も含めて4症例の調査登

録表作成記入した。

必要最低限の項目を設定したが、一般的に情報量が多く、記入に時間がかかった。このことから、やはり、項目数を少なくして、より記入しやすいように改善が必要である。また皮疹の分布の図や、経過表は今回フリーハンドで記入したが、将来的にはデジタル化を考えている。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表(平成 18 年度)

論文発表

1) 末木博彦, 飯島正文: SJS/TEN の早期診断と治療 -皮膚科医の役割-. 皮膚アレルギーフロンティア 4: 73-77, 2006

2) Nakada T, Akiyama M, Iijima M, Kato A, Maibach HI: Drug eruptions to contrast media in Japan. Clin Exp Dermatol 31: 361-364, 2006

3) 中田土起丈, 飯島正文: 薬疹患者へのパッチテスト結果. 医薬の門 46: 341-343, 2006

4) Sagara R, Kitami A, Nakada T, Iijima M: Adverse reactions to gefitinib (Iressa®): Revealing sycosis and pyoderma gangrenosum-like lesions. Int J Dermatol 45: 1002, 2006

5) Matsumura T, Watanabe H, Batchelor J, Sueki H, Iijima M: Drug eruption caused by the nonionic contrast medium iohexol. "Recall-like phenomenon" appearing on an area previously affected by herpes zoster. J Dermatol 33: 705-708, 2006

学会発表

1) 飯島正文: Stevens Johnson 症候群 / TEN の診断と治療最前線 医師の司法責任がいま問われている. 日皮会, 第 105 回日本皮膚科学会総会(京都, 2006, 6

2) 飯島正文: Stevens-Johnson 症候群 / TEN と感染症 私見. 日皮アレルギー, 第 36 回日本皮膚アレルギー学会総会・第 31 回日本接触皮膚炎学会合同学術大会(淡路, 2006)

3) 水野京子, 濱田和俊, 渡辺秀晃, 北見 周, 末木博彦, 飯島正文, 藤山幹子: カルバマゼピンによると考えられた drug-induced hypersensitivity syndrome の 3 例 - 典型例と非典型例 -. 日皮アレルギー, 第 36 回日本皮膚アレルギー学会総会・第 31 回日本接触皮膚炎学会合同学術大会(淡路, 2006)

4) 相楽 玲, 中田土起丈, 飯島正文:

Livedoid vasculitis の治療中に生じたパラベンによる接触皮膚炎の1例. 日皮アレルギー, 第 36 回日本皮膚アレルギー学会総会・第 31 回日本接触皮膚炎学会合同学術大会(淡路, 2006)

G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

本邦における最近の Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の治療の現状

分担研究者 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
教授

研究要旨

2000 年～2005 年までの 6 年間に本邦において原著論文として報告された Stevens-Johnson 症候群（SJS）43 例と中毒性表皮壊死症（TEN）54 例の治療および予後について集計し、SJS/TEN の本邦における治療の現状を調査した。SJS および TEN の大部分でステロイドの全身投与が行われ、その多くはパルス療法であった。TEN では大量ガンマグロブリン療法または血漿交換療法が併用され、この両者が併用された 2 症例はいずれも急激な進行にもかかわらず救命されたことから、最重症例にはこれら 3 療法の速やかな施行が有用である可能性が示唆された。

研究協力者

山根裕美子（横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学、大学院生）

相原道子（同準教授）

山口絢子（同大学院生）

できる症例数には限りがあり、治療水準の向上のためにはエビデンスに基づいた統一した治療指針が必要である。そこで、SJS/TEN の治療指針案を作成するにあたって、まずは本邦における SJS/TEN の治療の現状を調査した。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群（SJS）と中毒性表皮壊死症（TEN）は致死的な重症薬疹であるが、その治療は、各施設が各々の経験論に基づいて独自の治療方針で行っているのが現状である。しかしながら、1つの施設で経験

B. 研究方法

対象症例は、2000 年から 2005 年の 6 年間ににおける SJS および TEN の本邦報告例で原著論文として報告されている症例を医学中央雑誌より収集した。また、SJS で発症し表皮剥離が拡大して TEN に移行したと報告されてい

る症例および最終的表皮剥離面積が10%を超えている症例は最終的診断としてはTENであると考え、TENの集計に加えた。

C. 研究結果

検討した症例はSJSが43例、TENが54例、平均年齢はSJSが44.8歳、TENが45.5歳で差は認めなかった。死亡例はSJSが1例、TENが4例であった。

治療法はステロイド全身投与、免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法の3つに大別された。

1. ステロイド療法

SJSおよびTENの大部分でステロイドの全身投与が行われた。メチルプレドニゾロン(mPSL)によるステロイドパルス療法(1000mg/日および600mg/日以下のミニパルス療法を含む)を施行されたものはSJSが14例(32.6%)、TENが28例(51.9%)であった。SJSでは治療開始時よりmPSL1000mg/日(小児例では12.5mg/kg/日以上)投与が選択された症例は8例あり、80%を超える角膜潰瘍などの重篤な眼症状を合併していた症例が3例、膠原病によりSJS発症前よりステロイドが投与されていた症例が2例、成人Still病に合併した症例が3例含まれていた。一方、TENで治療開始時よりステロイドパルス療法が選択された症例は8

例みられ、そのほとんどが入院時にすでに広範なびらんが認められていた。

2. 免疫グロブリン大量療法および血漿交換療法

TENでは400mg/kg/日以上免疫グロブリン大量療法を併用された症例が3例、血漿交換療法が併用された症例が5例みられた。これらを併用した理由としてはステロイドパルス療法施行後の皮疹および臓器障害の進行や、基礎疾患に対するTEN発症前からのステロイド投与があげられた。これらの併用例は大部分がステロイドで進行が止められなかった重症例であったにもかかわらず、死亡したのはいずれも1例であった。ステロイド投与に免疫グロブリン大量療法を併用したにもかかわらずさらに症状が進行したTENの2症例では血漿交換療法も併用され、その結果いずれも重篤な後遺症を残すことなく救命されている。

3. 死亡率

死亡率は、SJSが2.3%、TENが7.4%であった。1981年から1997年までの本邦報告例の死亡率(SJS6.4%、TEN21.6%)と比較すると明らかな低下を認めた。

D & E. 考察と結論

重症薬疹におけるステロイド全身投与に関してはこれまで賛否両論があり、ヨーロッパの研究グループを中心に主として敗血症の誘発という観点から否定的な意見が出されている。しかしながら最近では mPSL による発症初期のステロイドの大量投与が生命予後の改善に有用であることを示す報告がなされ、その有用性がみとめられつつある。今回検討した本邦報告例では、ステロイドパルス療法を施行された症例は SJS 32.6%、TEN51.9% と高率であり、多くの症例でステロイドパルス療法が選択されてようになった現状が明らかになった。

免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法についてはこれまでに有効と無効のいずれも報告されている。前者については、最近総投与量が 2 g/kg 以上で有効であるという結果が報告されている。本邦では小児例をのぞき免疫グロブリンは 0.4 g/kg/日までの 3 日間投与が多くみられた。今回の調査では、これらの治療法が選択された理由の多くはステロイドの高用量投与が施行されていたにもかかわらずステロイド投与開始後に皮疹の進行、全身状態の悪化がみられたことが挙げられた。このような重症例にもかかわらず免疫グロブリンを併用した 1 例と血漿交換療法を併用した 1 例を除きすべて改善しており、良好な治療効果

が示された。

これらの結果は、ステロイド大量全身投与では病勢のコントロールが困難な場合には、大量ガンマグロブリン療法や血漿交換療法は試みる価値のある治療法であること示しているといえる。さらに、ステロイド投与に免疫グロブリン大量療法を併用したにもかかわらずさらに症状が進行した 2 症例では血漿交換療法が併用され、いずれも救命されている。このことは、進行が急激な最重症例にはこれら 3 療法の速やかな施行が有用である可能性を示唆するものと思われた。

死亡率は過去の報告と比較し大きく低下していた。これは、今回の調査では論文発表症例に限ったことが一因とも考えられるが、治療法の変化が予後の改善をもたらしたことが示唆された。しかし、大量ガンマグロブリン療法や血漿交換療法は医療費の問題などにより施行できる症例が限られている。これらの現状を踏まえ、パルス療法を含めたステロイド全身投与を中心とした治療指針案の作成が望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成 18 年度）

1. 論文発表
原著

1. Aihara M: Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reactions in Japan, J Environ Dermatol 13:72-80, 2006.
2. 西 香織、山野朋子、山川有子、相原道子、池澤善郎：イソプロピルアンチピリンによるアナフィラキシーの1例、皮膚臨床科、48：590-591, 2006.
3. 山野朋子、山川有子、相原道子、池澤善郎：分子標的治療薬ゲフィチニブおよびイマチニブによる皮膚病変の検討：臨床皮膚科、60:771-775, 2006.
4. 池澤善郎：薬疹 ？. 膠原病・免疫・アレルギー. 内科 増大号, 97:1242-1244, 2006, 6.
5. 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, 8.
6. 相原道子：薬疹と救急医療, 日皮会誌 115：2083-2085, 2006.
7. 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.
8. 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, 7.
9. 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, 9.
10. 池澤善郎：6. 中毒性表皮壊死融解症(TEN). A. これだけは知っておくべき薬疹の基礎知識 1. 薬疹の分類, 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める(塩原哲夫, 宮地良樹, 瀧川雅浩編), 49-53, 文光堂, 東京, 2006.
11. 池澤善郎：重症薬疹の病型・診断・治療. 第10章その他の非腫瘍性皮膚疾患, 皮膚疾患の最新医療(斎田俊明, 飯塚 一, 清水 宏, 竹原和彦, 古江増隆, 池田志孝, 石川 治, 玉井克人編), 208-212, 先端医療技術研究所, 東京, 2006.
12. 池澤善郎：106 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. 環境障害・電解

- 質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア, 救急・集中治療ガイドラインー最新の診療指針ー(岡元和文編), 799-801, 総合医学社, 東京, 2006.
13. 池澤善郎: 1. 薬疹の頻度, 2. 薬疹の臨床, 3. 薬物アレルギー機序と薬疹の発疹型, 4. 薬疹にみる薬物アレルギーの交差反応 コラム 1: 重症薬疹とその診断基準 コラム 2: 薬疹とウイルス感染, とくに伝染性単核球症のアンピシリン疹と drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) について. 薬物アレルギー, 薬物療法学(石崎高志, 鎌滝哲也, 望月眞弓編), 77-86, 南江堂, (東京), 2006.
14. 山野朋子, 相原道子, 池澤善郎: 3 イレッサ R・グリベック R による薬疹. 薬疹, WHAT'S NEW in 皮膚科学(宮地良樹編), 64-65, メディカルレビュー社, 東京, 2006.
15. 相原道子: 原因薬剤をどうやってみつけ、どの順にやめる? What new in 皮膚科学, 宮地良樹編, p66-67, メディカルレビュー社, 東京, 2006.
16. 相原道子: 薬疹の治療, 1. 薬疹治療のストラテジー, 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める, p137-140, 編集 塩原哲夫他, 文光堂, 東京, 2006.
17. 相原道子: 薬疹の治療, 2. 重症薬疹の対応, 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める, p141-145, 編集 塩原哲夫他, 文光堂, 東京, 2006.
2. 学会発表
1. Ikezawa Z, Watanabe Ch, Nakamura K, Mitani N and Aihara M: Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity and Herpes Virus Infection. 2nd International Drug Hypersensitivity Meeting, Liverpool, Apr 18-21, 2006.
2. Hiroyuki FUJITA, Michiko AIHARA, Naoko INOMATA, Takeshi KANBARA, Hiroyuki OSUNA and Zenro IKEZAWA: Effects of Aspirin on Food Allergy-A retrospective analysis of 32 cases and our latest case report. 2nd International Drug Hypersensitivity Meeting, Liverpool, Apr 18-21, 2006.

3. Junko YAMAGUCHI, Michiko AIHARA, Tomoko MIKI, Hiroyuki FUJITA, Sanami TAKAHASHI, Shinichi ITIYAMA, Zenro IKEZAWA : Clinical characteristics of mexiletine hydrochloride-induced drug hypersensitivity. 2nd International Drug Hypersensitivity Meeting, Liverpool, Apr 18-21, 2006.
4. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z : Analysis of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic epidermal necrolysis (TEN) in Japan from 2000 to 2005. 2nd International Drug Hypersensitivity Meeting, Liverpool, Apr 18-21, 2006.
5. Aihara.M, Yamane Y, Morita A, Watanabe C, Nakamura K, Ikwzawa Z: Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction in Japan. International symposium of adverse drug reaction (ADR) in Yokohama Yokohama, Feb 9th, 2006
6. Drug-induced hypersensitivity syndrome in Japan-an analysis of 118 cases studied for HHV-6 reactivation. 5th international conference on HHV-6 & 7, Barcelona, Spain, April 30th-May 3rd, 2006
7. 相原道子:重症薬疹の最近の動向、第105回日本皮膚科学会総会, 京都 2006. 5. 4
8. 相原道子:重症薬疹の診断と治療、第70回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 弘前 2006. 10. 15
9. 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎, : インターフェロン α 2b とリバビリン併用療法による薬疹の検討 日本アレルギー学会秋季大会, 東京 2006. 11
10. 山根裕美子, 守田亜希子, 渡辺千恵子, 中村和子, 相原道子, 池澤善郎 : 本邦における最近6年間の Stevens-Johnson syndrome と Toxic epidermal necrolysis の臨床的検討 第105回日本皮膚科学会総会, 京都 2006. 6
11. 渡辺千恵子, 中村和子, 相原道子, 池澤善郎 : 本邦における薬剤性過