reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy* 2004; **59**: 118.
8 Aihara M, Mitani N, Kakemizu N *et al.* Human herpesvirus infection in drug-induced hypersensitivity syndrome, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Allergol. Int.* 2004; **53**: 23–9.
9 Leyva L, Torres MJ, Posadas S *et al.* Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: Monitoring the immunologic response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; **105**: 157–65.
10 Inamo Y, Okubo T, Wada M *et al.* Intravenous ulinastatin therapy for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in pediatric patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002; **127**: 89–94.
11 Paquet P, Pierard GE. Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Dermatology* 1999; **198**: 198–202.
12 Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J. Trauma* 2000; **48**: 473–8.
13 Renfro L, Grant-Kels JM, Daman LA. Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin. *Int. J. Dermatol.* 1989; **28**: 441–4.
14 Jarrett P, Rademaker M, Havill J, Pullon H. Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin and granulocyte colony stimulating factor. *Clin. Exp. Dermatol.* 1997; **22**: 146–7.

© 2007 Japan Pediatric Society

Analysis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan from 2000 to 2006

Yumiko Yamane, Michiko Aihara and Zenro Ikezawa

Allergology International
Vol 56, No 4:419-425 December 2007

Allergology International. 2007;56:419-425
DOI: 10.2332/allergolint.O-07-483

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan from 2000 to 2006

Yumiko Yamane[1], Michiko Aihara[1] and Zenro Ikezawa[1]

ABSTRACT

Background: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe adverse drug reactions with high mortality.

Methods: To present the current clinical characteristics and treatment of SJS and TEN in Japan, we retrospectively analyzed reports of SJS and TEN published in medical journals from 2000 to 2006.

Results: Fifty-two cases of SJS (19 males and 33 females; mean age, 45.2 years) and 65 cases of TEN (31 males and 34 females; mean age, 45.7 years) were reported. Thirty-six cases of SJS (69.2%) and all cases of TEN were caused by drugs, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibiotics, and anticonvulsant drugs. Hepatitis was the most common organ involvement in both SJS and TEN. Renal dysfunction and respiratory disorders were also involved in some cases. The major complication was sepsis, but in only 1.9% of SJS and 10.8% of TEN. Most cases were treated systemically with corticosteroids, and 42 cases (80.8%) of SJS and 39 cases (60.0%) of TEN were treated with corticosteroids alone. Plasmapheresis and/or immunoglobulin therapy was combined with corticosteroid therapy in some cases. The mortality rates for patients with SJS and TEN were 1.9% and 6.2%, respectively. The mortality in TEN decreased remarkably from 21.6% (58/269) during the previous 17 years (1981 to 1997).

Conclusions: Improvement of treatment may be one of the reasons for the decrease in mortalities of both SJS and TEN.

KEY WORDS

cause, mortality, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, treatment

INTRODUCTION

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are potentially fatal disorders, characterized by high fever, wide-spread blistering exanthema of macules and atypical target-like lesions, accompanied by mucosal involvement.[1-3] In SJS, detachment of the epidermis is less than 10% of the body surface area; the detachment is wider in TEN.[3] In addition to the severe skin symptoms, both diseases are often accompanied by complications in numerous organs, such as the liver, kidney, and lung. Although many factors have been proposed as causes of these diseases, including adverse drug reactions, malignant disorders, graft-versus-host disease and infections by microorganisms such as viruses and *Mycoplasma pneumoniae*, hypersensitivity to medications accounts for most of the cases.[4] Some investigators have proposed that SJS and TEN are variations of the same disease expressed with different severity,[5] but there is still strong disagreement regarding this concept. However, the clinical manifestations and the pathologic tests support the concept and show that SJS and TEN differ from erythema multiforme, which shows acrally distributed typical target or raised edematous papules with or without mucosal involvement, caused mainly by herpes simplex virus.[6] The pathogenesis of SJS and TEN remains to be elucidated but apoptotic mechanisms, including involvement of cytotoxic T cells, tumor necrosis factor (TNF)-α, and Fas, Fas ligand (FasL) interaction, are considered to be relevant to these diseases.[7-10]

[1]Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Kanagawa, Japan.
Correspondence: Yumiko Yamane, Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3–9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236–0004, Japan.
Email: yumiko@dream.design.co.jp
Received 10 January 2007. Accepted for publication 16 April 2007.
©2007 Japanese Society of Allergology

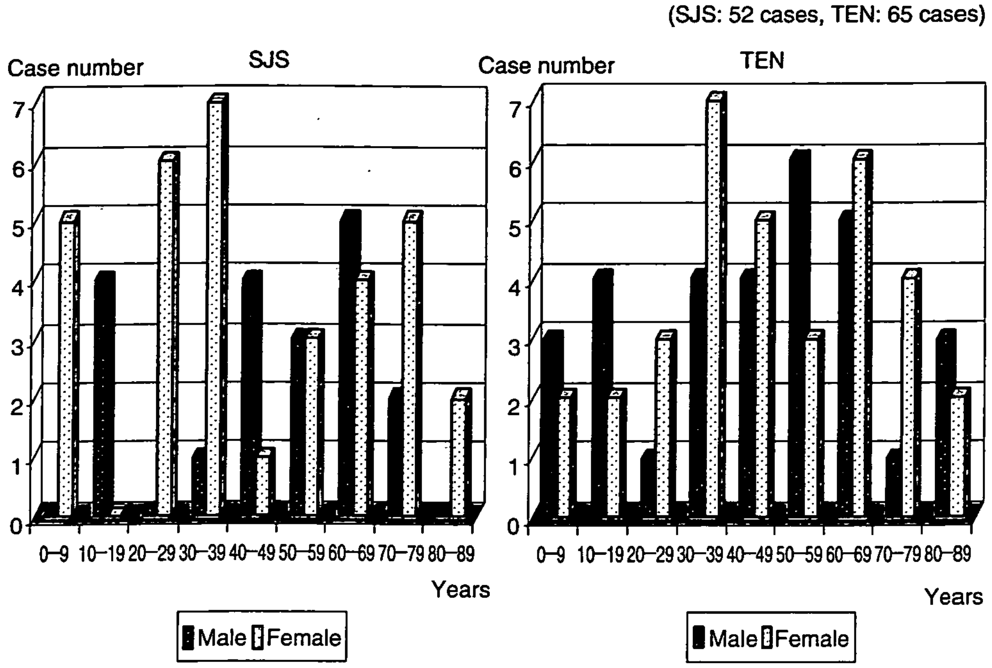

Fig. 1 Age of Patients with SJS and TEN

The reported mortality varies from 3% to 10% for SJS and from 20% to 40% for TEN.[11,12] Several treatments have been reported to be beneficial but there are no clear indications for the optimal treatment. Systemic administration of corticosteroids is still controversial in many countries,[13] but this form of treatment has become the mainstream of treatment in Japan. High-dose immunoglobulin therapy[10,14-16] and plasma apheresis[17-19] are also considered effective in some reports.

The aim of this study is to present the current clinical characteristics and treatments of SJS and TEN in Japan. We retrospectively analyzed reports of SJS and TEN published in medical journals from 2000 to 2006.

METHODS

We collected reports on SJS and TEN in Japan, which were published in medical journals between January 2000 and December 2006, using the Japana Centra Revuo Medicina. Clinical reports were selected when they contained enough information to make a credible diagnosis. For SJS, symptoms should include acute conditions characterized by mucous membrane erosions and skin lesions (described as macules, atypical target-like lesions, bulla, erosions) with less than 10% of maximum detachment of the skin surface area; and for TEN the symptoms should include more than 10% of maximum skin detachment in addition to the symptoms above. Therefore, SJS without description of mucous involvement and TEN with less than 10% of maximum skin detachment were excluded from this study, even if they were reported as SJS or TEN. Cases reported as overlap of SJS/TEN were included in TEN.

The following data were collected: Demographic information (age, sex), relevant past medical history, antecedent use of medications, time between the first causative drug intake and the onset of symptoms, presence and extent of mucous membrane involvement, laboratory data, treatment including corticosteroid therapy, high-dose immunoglobulin therapy and plasmapheresis, complications and mortality. The reference numbers of the items analyzed often differed from case to case because they were specified differently in each report.

RESULTS

AGE AND SEX (Fig. 1)

Fifty two cases of SJS and 65 cases of TEN were analyzed in this study. In patients with SJS, comprising 19 males and 33 females, the ages were between 2 and 89 years (mean, 45.2 years). In patients with TEN, comprising 31 males and 34 females, the ages were between 1 and 88 years (mean, 45.7 years).

ETIOLOGY

In SJS, 36 cases (69.2%) were considered to be caused by drugs, and five cases (10.4%) were suspected to be caused by *Mycoplasma pneumoniae*, or *Mycoplasma pneumoniae* and/or drugs. The causes of the other cases were not determined. In contrast, all TEN cases had received drugs and were suspected to be caused mainly by drugs. In both SJS and TEN, antibiotics, anticonvulsants, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cold medicines were the major causative drugs (Table 1).

Table 1 Causes of SJS and TEN

	Number of cases	
	SJS	TEN
Antibiotics	8	12
Penicillins	1	2
Cephems	6	5
Pyridone carboxylic acid	0	2
Sulfamethoxazole・trimeathoprim	0	1
Tetracycline	0	1
Polypeptides (vancomycin)	1	1
NSAIDs† and cold medicine	4	18
NSAIDs	3	12
Cold medicine	1	6
Anticonvulsants	10	11
Antipodagric (Alopurinol)	2	3
Antitussive	2	0
Anti-arrhythmics (Mexiletine Hydrochloride)	2	0
Protease (serrapeptase)	2	0
Contrast medium	1	1
Others	7‡	10§
Not determined	10	17
Total	48	72

† NSAIDs; nonsteroidal anti inflammartory drugs

‡ Include each case of; Peplomycin, glibenclamide, azathioprine, spironolactone, dihydrocodeine phosphate, mizoribine, acetazolamide

§ Include each case of; Cyanamide, amelaxanox, D-penicillamin, imatinib mesylate, digestive enzymes, omeprazole, lysozyme chloride, haloperidol, bromelain, bucillamine

Cephalosporins were the most frequent causative drugs among antibiotics (10 cases in SJS and TEN) and carbamazepine was the most frequent among anticonvulsants (8 cases in SJS and TEN). Many other kinds of drugs were also presumed to be the causes in SJS and TEN, although the frequencies of these cases were much lower than those mentioned above.

INTERVAL BETWEEN THE FIRST DRUG INTAKE AND ONSET OF SYMPTOMS

The intervals between the first drug intake and the onset of symptoms in 34 cases of SJS and 35 cases of TEN are shown in Figure 2. More than half (67.6% of SJS, 80.0% of TEN) of the patients developed symptoms within 2 weeks. Due to the fact that the symptoms appeared within 3 days in 18 cases (51.4%) of TEN and in 9 cases (26.5%) of SJS, TEN thus seemed to develop earlier than SJS.

MAXIMUM SKIN DETACHMENT IN TEN

The maximum skin detachment was specified in 44 cases of TEN. The range was 10% to 100% and the mean was 49.6 %. Eleven cases showed 70% or more detachment of the body surface area and 6 of these showed expansion of the skin detachment even after starting steroid therapy.

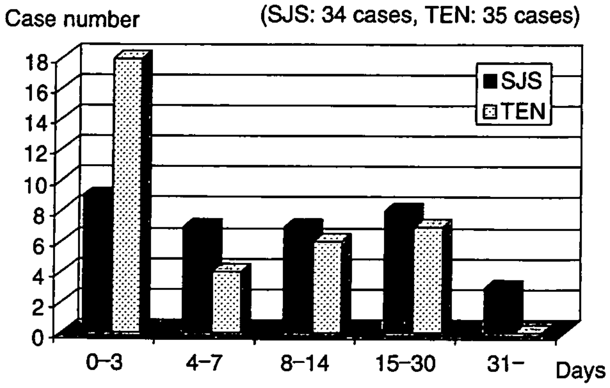

Fig. 2 Time Between the First Causative Drug Intake and Onset of Symptoms

ORGAN INVOLVEMENT AND COMPLICATIONS

Many patients showed organ involvement and other complications (Table 2). In both SJS and TEN, hepatitis was the most common complication. Twenty four cases (46.2%) of SJS and 41 cases (63.1%) of TEN had hepatitis. In 2 cases of SJS, alanine aminotransferase (ALT) was elevated more than 1,000 IU/ml, but no case of TEN showed such a conspicuous elevation of ALT. This might suggest that SJS could cause more severe hepatitis than TEN.

Respiratory disorders were shown in 11 cases (21.2%) of SJS and 19 cases (29.2%) of TEN. They included mucous membrane damage of trachea or bronchus, bronchiolitis obliterans, pneumonia, respiratory failure, subcutaneous emphysema, mediastinal emphysema and others.

Five cases (9.6%) of SJS and 18 cases (27.7%) of TEN showed renal dysfunction. Haemodialysis was performed in one case of SJS and 3 cases of TEN. Encephalopathy, gastro-intestinal disorder and myocarditis were also reported in both SJS and TEN. Sepsis was more frequent in TEN than in SJS.

Eleven cases of SJS and 9 cases of TEN developed late sequelae ophthalmic disorders, skin disorders, respiratory disorders, and hepatitis. In SJS, 8 cases developed ophthalmic symptoms such as corneal ulceration, adhesions of the eye ball, dry eye and other symptoms. One of these cases underwent an amnion transplantation. On the other hand, fewer TEN cases (6 cases) developed ophthalmic symptoms, and no case needed cornea grafting.

TREATMENT

Major systemic treatments adopted in addition to supportive care were classified into systemic administration of corticosteroids, high-dose immunoglobulin therapy, and plasmapheresis. The treatments performed are shown in Table 3. Only a few cases (4 cases of SJS and 2 cases of TEN) were treated with-

Table 2 Organ Involvement and Complications in Patients with SJS and TEN

Number of cases (%)

	SJS	TEN	Total
Hepatitis	24 (46.2%)	41 (63.1%)	65 (55.6%)
T-bil > 2 mg/dl	1	6	6
ALT† Not described	3	5	8
100 IU/l >	6	20	26
500 IU/l >, ≧ 100 IU/l	11	13	24
1000 IU/l >, ≧ 500 IU/l	2	3	5
> 1000 IU/l	2	0	2
Renal dysfunction‡	5 (9.6%)	18 (27.7%)	23 (19.7%)
Haemodialysis	1	3	4
Respiratory disorder	11 (21.2%)	19 (29.2%)	30 (25.6%)
Encephalopathy	5 (9.6%)	8 (12.3%)	13 (11.1%)
Gastro-intestinal disorder	5 (9.6%)	9 (13.8%)	14 (12.0%)
Myocarditis	1 (1.9%)	1 (1.5%)	2 (1.7%)
Sepsis	1 (1.9%)	7 (10.8%)	8 (6.8%)
DIC §	1 (1.9%)	1 (1.5%)	2 (1.7%)

† ALT; alanine aminotransferase
‡ Cr ≧ 2 and/or Albuminuria and/or enforced Haemodialysis
§ DIC; disseminated intravenous coagulation

Table 3 Treatment for SJS and TEN

Number of cases

		SJS	TEN
No corticosteroids		4	2 (1)
Steroid therapy		42	39
PSL† equiv	PSL: < 10	0	1
	PSL: 10-29	2	0
	PSL: 30-59	11	8
	PSL: ≧ 60	9	8
	not described	4	3
mPSL‡ 1 g/day×3 days		7	8
mPSL 125-600 mg/day×3 days		7 (1)	10
pulse dose not described		2	1
Steroid and immunoglobulin therapy		6	12 (2)
High dose immunoglobulin (400 mg/kg/day)		0	4 (1)
Steroid therapy and plasmapheresis		0	8 (1)
Steroid and immunoglobulin therapy and plasmapheresis		0	4
High dose immunoglobulin (400 mg/kg/day)		0	2
Total		52 cases (1)	65 cases (4)

†PSL; prednisolone
‡ mPSL; methylprednisolone
( ): deceased cases

out corticosteroids. Forty-two (80.8%) cases of SJS and 39 cases (60.0%) of TEN were treated with corticosteroids alone. Of these, 16 cases (30.8%) of SJS and 19 cases (29.2%) of TEN were treated with steroid pulse therapy (methylprednisolone (mPSL) 125~1000 mg/ day for 3 days).

A combination of plasmapheresis and corticosteroid therapy without immunoglobulin was chosen in 8 cases of TEN. A combination of high-dose immunoglobulin therapy and corticosteroid therapy was performed in 4 cases of TEN. Two cases were treated with corticosteroid, high-dose immunoglobulin and

Table 4 Mortality for SJS and TEN

Case No./ age/sex	Causative drugs	Maximum skin detachment (%)	Severe complications	Treatments	Time to death†
SJS					
1 76/M	Cefcapene pivoxil? NSAIDs#?	8%	MRSA¶ sepsis Hemophagocytosis DIC‖	mPSL 250 mg/day×3 days	31 days
TEN					
2 74/F	Piperacillin	70%	Septic shock	No Corticosteroids? Immunoglobulin?	20 days
3 72/F	Allopurinol?	> 90%	Sepsis, DIC Intestinal bleeding Respiratory disorder	mPSL‡ 1000 mg/day×7 days (3 days + 4 days), immunoglobulin 2.5 g×5 days	62 days
4 53/F	NSAIDs	90%	Septic shock Multiorgan failure	mPSL 500 mg/day×3 days, PA§ 6 days	73 days
5 3/F	Cefditren pivoxil? Acetoaminofen?	> 90%	Respiratory disorder	mPSL 125 mg/day×3 days, immunoglobulin 5 g×4 days (0.4 g/kg/day)	24 days

† Time between the onset of eruption and death
‡ mPSL; methylprednisolone
§ PA; plasmapheresis
¶ MRSA; Methicillin-resistant staphylococcus aureus
# NSAIDs; nonsteroidal anti inflammartory drugs
‖ DIC; disseminated intravenous coagulation

plasmapheresis. In most cases, plasmapheresis was performed using double filtration methods, and human immunoglobulin was administered as high-dose therapy at a dose of 400 mg/kg of body weight per day for 3 days. These combination therapies were chosen for patients in whom corticosteroid therapy alone was not effective enough or when rapidly progressing symptoms were observed.

MORBIDITY AND MORTALITY

One patient with SJS (mortality rate, 1.9%) and 4 patients with TEN (mortality rate, 6.2%) died. A summary of the deceased cases is shown in Table 4. The deceased SJS case was a 76 year-old man. He developed hemophagocytotic syndrome, MRSA pneumonia and MRSA sepsis, and died 33 days after onset of the illness.

As for TEN, all deceased cases were females. Their ages varied from 3 years to 74 years, with a mean age of 50.5 years. The skin detachment was 70% or more of the body surface area. Except for one case, mPSL was administered, and plasmapheresis was also performed in one of them. Three cases developed sepsis, and it appeared that control of the infections affected the outcome of the treatment.

DISCUSSION

SJS and TEN are rare but serious disorders with significant mortality. The pathogenesis is not fully elucidated, although there have been recent developments in the understanding of the apoptotic pathways of keratinocytes and in the immunological changes that are related to adverse drug reactions in these diseases. There is no definite specific treatment for SJS or TEN, and establishment of adequate and more effective therapy is needed.

To clarify the current manifestations and management of these diseases, we reviewed the clinical characteristics and treatments of patients with SJS and TEN that were reported in the literature from 2000 to 2006.

The ages of patients with SJS and TEN ranged from infants to the elderly. The mean age was approximately 45 years in both diseases, which is as high as those reported from other countries.[20] The major causative drugs were antibiotics, anticonvulsants, and NSAIDs and cold medicines. The predominance of these drugs in causing the diseases is unchanged as compared with a study of 269 cases of SJS and 287 cases of TEN, which were reported from 1981 to 1997 in Japan.[21]

In addition to the severe skin symptoms, the patients often had complications involving other organs such as the liver, kidneys, lungs, and gastro-intestinal tract. In addition to multi-organ involvement, another major problem in the clinical course was secondary infections, especially sepsis.

The mortality of both SJS and TEN decreased as compared with the previous data of 1981–1997 (SJS, from 6.3% to 1.9%; TEN, from 21.6% to 6.2%),[21] even though many patients developed organ involvement and, in TEN, extensive skin detachment. These differences might depend on differences in the numbers of analyzed cases, but it could also be due to the cur-

rent improvement of treatment for these diseases.

The use of corticosteroids is based on the idea that corticosteroids can effectively suppress an excessive immune response. However, their use is still controversial. In 1983, Kim *et al.* suggested that treatment with glucocorticoids in SJS and TEN is associated with increased morbidity and mortality mainly due to secondary infections.[22] However, one should be aware that the administration of steroids to patients in their report often was delayed relative to disease onset and usually given in moderate doses and with prolonged duration. In many studies after the 1980s, the authors stated that corticosteroids not only enhanced the risk of sepsis[23,24] but also delayed epithelialization. In contrast, in 2000, Tripathi *et al.* reviewed 67 patients with SJS, and found that 66 of these patients recovered with steroid therapy (1 died due to causes unrelated to steroid therapy).[25] These authors recommended the prompt use of high-dose systemic corticosteroids for a relatively brief period for the treatment of SJS. Corticosteroids have also been recommended for TEN by other authors.[26-28] In our study, corticosteroids were administered in most of the patients, and many of these patients were treated with steroid pulse therapy. This might be one of the reasons why the mortality of both SJS and TEN decreased during these years, because steroid pulse therapy had been rarely chosen for the treatment of SJS and TEN before 2000.

In addition to steroid therapy, plasmapheresis and high-dose immunoglobulin therapy were performed in some patients with TEN. Insufficient improvement of the symptoms with steroid therapy seems to be a big factor in choosing additional treatments. The skin lesions and general conditions were aggravated even after starting the steroid therapy in these patients.

Plasmapheresis has been reported to be effective in several studies of TEN after the middle of the 1980s.[18,19] The mechanism underlying the effectiveness remains speculative but most likely involves removal of drug and drug metabolites, antibodies, and chemical mediators. In Japan, some patients with TEN were treated with plasmapheresis after 1988. However, the optimal method of use and the relevant effects have not yet been established. In this study, only one patient died among 8 patients treated with plasmapheresis and steroids.

The effect of intravenous high-dose immunoglobulin therapy has been investigated by several groups[14-16] after Viard *et al.*[10] published a study of patients with acute TEN in 1998. The mechanisms are suspected to involve inhibition of Fas-mediated keratinocyte death by naturally occurring Fas-blocking antibodies in the administered immunoglobulin and inhibition of inflammatory cytokines. French *et al.* summarized the clinical studies reported and suggested that the use of more than 2 g/kg of body weight of intravenous immunoglobulin is beneficial in reducing the mortality associated with TEN.[14] In our study, less immunoglobulin (0.4 g/kg/days for 3 days) was administered together with steroid in 4 patients, and one of these patients died. Two seriously ill patients underwent plasmapheresis and received high-dose immunoglobulin therapy in combination with steroid therapy, with no mortality. These results suggest that the combination of these 3 treatments might be useful in seriously affected patients. More experience is needed to confirm the effect.

Five deceased cases were reported in the seven years of our review. Four of the cases developed sepsis and three of these cases were treated with steroid pulse therapy. According to our previous study, multiorgan involvement and DIC was observed in many deceased patients without sepsis who had been treated only with a moderate dose of corticosteroids.[21] Therefore, the remarkable improvement of the mortality of both SJS and TEN suggests that the use of steroid pulse therapy decreased the risk of the fetal organ involvement, although there is a possibility that the use of steroid pulse therapy enhanced the risk of infection.

Our review of the literature leads us to conclude that steroid therapy with high-dose corticosteroids is effective in SJS and that treatment combinations may be useful in extensive and aggravated TEN, although the selection of cases was biased because we were limited to evaluating published cases.

In France and Germany, a registry of patients with SJS and TEN has already been established since the mid-1990s, and a large-scale epidemiologic study is ongoing. A similar registry system is needed in Japan to evaluate the efficacy of therapies. In addition, such a system might be useful for analysis of genetic markers.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partly supported by the grant from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

REFERENCES

1. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and opthalmia. *Am. J. Dis. Child.* 1922;**24**:526-533.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br. J. Dermatol.* 1956;**68**:355-361.
3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch. Dermatol.* 1993;**129**:92-96.
4. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch. Dermatol.* 1991;**127**:839-842.
5. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J.*

Invest. Dermatol. 1994;**102**:28S-30S.
6. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J. Dermatol.* 1997;**24**:726-729.
7. Paul C, Wolkenstein P, Adle H *et al.* Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* 1996;**134**:710-714.
8. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E *et al.* Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* 2006; **155**:722-728.
9. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am. J. Pathol.* 2003;**162**:1515-1520.
10. Viard I, Wehrli P, Bullani R *et al.* Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;**282**:490-493.
11. 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.* 2000;**136**:323-327.
12. Mockenhaupt M, Schopf E. Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 1996;**15**:236-243.
13. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol. Online J.* 2002;**8**:5.
14. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int. Immunopharmacol.* 2006;**6**:543-549.
15. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS *et al.* TEN-IVIG Study Group. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch. Dermatol.* 2003;**139**:26-32.
16. Kim KJ, Lee DP, Suh HS *et al.* Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm. Venereol.* 2005;**85**:497-502.
17. Bamichas G, Natse T, Christidou F *et al.* Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther. Apher.* 2002;**6**:225-228.
18. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999;**40**:458-461.
19. Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1985;**121**:1548-1549.
20. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005;**94**:419-436; quiz 436–438, 456.
21. Aihara M, Ikezawa Z. Clinical study of deceased cases of Toxic epidermal necrolysis (TEN) in Japan; Comparative study with surviving cases of TEN and with deceased cases of Stevens-Johnson syndrome. *Jpn. J. Dermatol.* 1999;**109**:1581-1590.
22. Kim PS, Goldfarb IW, Gaisford JC *et al.* Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A pathophysiologic review with recommendations for a treatment protocol. *J. Burn. Care Rehabil.* 1983;**4**:91-100.
23. 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.* 1986;**204**:503-512.
24. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J. Burn. Care Rehabil.* 1997;**18**:417-420.
25. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC *et al.* Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2000;**21**:101-105.
26. Moncada B, Delgado C, Quevedo ME, Lorincz AL. Abnormal T-cell response in toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1994;**130**:116-117.
27. Parsons JM. Management of toxic epidermal necrolysis. *Cutis.* 1985;**36**:305-307, 310-311.
28. Sherertz EF, Jegasothy BV, Lazarus GS. Phenytoin hypersensitivity reaction presenting with toxic epidermal necrolysis and severe hepatitis. Report of a patient treated with corticosteroid "pulse therapy". *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985;**12**:178-181.

本邦における最近6年間の Stevens-Johnson syndrome と Toxic epidermal necrolysis の治療の現状と死亡例の検討

山根裕美子　　相原　道子　　池澤　善郎

日本皮膚科学会雑誌　第117巻　第8号　第1315-1325頁（平成19年7月）別刷
Reprinted from the Japanese Journal of Dermatology
Vol. 117, No. 8, pp. 1315-1325, July 2007

日皮会誌：117 (8), 1315—1325, 2007 (平19)

本邦における最近6年間のStevens-Johnson syndromeとToxic epidermal necrolysisの治療の現状と死亡例の検討

山根裕美子　相原 道子　池澤 善郎

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 syndrome (SJS) 43例とToxic epidermal necrolysis (TEN) 54例の治療および予後について集計した．SJSおよびTENの大部分でステロイド薬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およびミニパルス療法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．TENでは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．ステロイド薬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ていた．この2症例はいずれも救命されており，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が示唆された．死亡率は，SJSが2.3%，TENが7.4%であった．

さらに，死亡報告例(SJS 1例，TEN 4例，平均年齢55.6歳)の治療内容を検討し，重症化因子の評価を行った．年齢（高齢），基礎疾患（特に糖尿病），発症前の感染症，発症後の急激な進展，発症早期からの重篤な臓器障害の合併，ステロイド薬に対する反応不良が予後不良因子と考えられた．

はじめに

Stevens-Johnson syndrome (SJS) およびToxic epidermal necrolysis (TEN) は高熱とともに全身性の紅斑，水疱，びらんを呈し，粘膜疹を伴う重篤な皮膚疾患である[1][2]．重篤な皮膚粘膜症状に加え，肝臓，腎臓，呼吸器，消化管などの多臓器にわたる障害や敗血症などの感染症を伴い，ときに死に至ることがある．マイコプラズマやウィルスなど微生物感染症や骨髄移植後のGVH反応が原因となることもあるものの，原因の大半は薬物アレルギーが占める[3]ため，社会問題としても注目されている．その治療法としてはステロイド薬の全身投与があげられるが，感染症の併発により死亡率の低下がみられないという報告[4][5]が1980年代に出されて以来，これまで欧米を中心にその是非が問われてきた[6]．本邦では主として救命救急医療分野からステロイド薬の使用について批判的な意見はあるものの，現在ではその効果からステロイド薬の全身投与による治療が主流となり[7][8]，近年ではさらにステロイド薬大量療法としてパルス療法が行われている．それに加え，1980年代後半から一部の施設で行われていた血漿交換療法[9]が他施設でもしだいに試みられるようになり，また，1998年にViardらにより免疫グロブリン大量療法のTENにおける有効性が報告[10]されて以来，本邦でも施行される症例がみられるようになってきた．そこで本論文では，本邦における最近のSJSおよびTENの治療とその効果について明らかにする目的で，2000年から2005年の間に本邦で報告されたSJSとTENの症例について治療の現状を調査した．さらに，死亡報告例の治療内容を詳細に検討することにより，重症化因子の評価を行った．

横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学（主任：池澤善郎教授）
平成18年11月29日受付，平成19年3月28日掲載決定
別刷請求先：(〒236-0004) 横浜市金沢区福浦3—9
横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学
山根裕美子

1. SJSとTENの治療の現況

対象症例

対象症例は，2000年から2005年の6年間における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，厚生労働省の診断基準[11]を満たすものを集計した．すなわち，SJSでは高熱，粘膜皮膚移行部（眼結膜，口腔口唇粘膜，外陰部・肛門など）の障害，紅斑に伴う表皮剝離が

10% 以下の症例とし，TEN では高熱と紅斑に伴う表皮剝離が 10% を超えるもので，ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群を除外したものとした．SJS で発症し表皮剝離が拡大して TEN に移行したと報告されている症例および最終的表皮剝離面積が 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．TEN と報告されている症例で表皮剝離面積が 10% 未満の症例は，記載内容から診断基準をみたしていれば SJS として集計し，そうでないものは集計から除外した．

結　果

1) 年齢と性

調べえた SJS の報告例は 43 例で，年齢は 2 歳～84 歳であり平均年齢は 44.8 歳であった．男性 15 例，女性 28 例で男女比は 1：1.87 で女性に多かった．TEN の報告例は 54 例で，年齢は 1 歳～88 歳で平均年齢は 45.5 歳であった．男性 26 例，女性 28 例でありほぼ男女同数であった．死亡例は SJS が 1 例，TEN が 4 例であった．

2) 治療

全身管理や局所療法とともに行われた主な治療法はステロイド薬全身投与，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．その内訳を表 1 に示す．SJS および TEN の大部分でステロイド薬の全身投与が行われた．さらに TEN では免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が併用された症例もみられた．

以下に治療法ごとにその詳細と予後を示す．

1. ステロイド薬非使用例

ステロイド薬を投与されなかった症例は，SJS で 4 例（9.3%），TEN で 2 例（3.7%）とわずかであり，そのうち TEN の 1 例が死亡した．ステロイド薬を使用しなかった理由について明記してある症例は SJS 1 例，TEN 1 例の 2 例のみであった．SJS の 1 例（57 歳，女性）[12] は薬剤中止後症状が軽快したためステロイド薬を使用せず，また SJS 4 例中 3 例では臓器障害の合併がみられなかったことから，皮疹以外の合併症の有無がステロイド薬選択の是非に影響したものと推察された．TEN の 1 例（75 歳，女性）[13] は早期から全身にびらんを認め感染が懸念されたためステロイド薬が使用されなかったが，消化管出血の遷延化はみられたものの，約 2 週間で上皮化し救命されている．

2. ステロイド薬投与例

ステロイド薬単独投与と併用療法に分けられる．両者を合わせたもののうちメチルプレドニゾロン（mPSL）によるステロイドパルス療法（1,000mg/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．

①ステロイド薬単独投与例

ステロイド薬の全身投与のみで治療された症例は SJS が 36 例（83.7%），TEN が 32 例（59.3%）であった．その内訳を表 2 に示す．

プレドニゾロン（PSL）やデキサメタゾン，ベタメタゾンの投与を選択した症例は SJS では全体の 51.2% にのぼったが，TEN では 29.6% であった．その投与量は SJS と TEN では差はみられなかった．このうち，ステロイドパルス療法を選択した症例は SJS 14 例，TEN16 例であり，ともに全体の 30% 前後であった．つぎに，SJS，TEN それぞれについてステロイドパルス

表 1　治療

	SJS	TEN
対症療法のみ	4（ 9.3%）	2（ 3.7%）死亡：1
ステロイド療法（パルス療法以外）	22（51.2%）	16（29.6%）
ステロイドパルス療法	14（32.6%）死亡：1	16（29.6%）
ステロイド薬＋免疫グロブリン療法	3（ 7.0%）	11（20.4%）死亡：2
免疫グロブリン大量療法	0（ 0%）	3（ 5.6%）死亡：1
ステロイド薬＋血漿交換療法	0（ 0%）	5（ 9.3%）死亡：1
ステロイド薬＋免疫グロブリン療法＋血漿交換療法	0（ 0%）	4（ 7.4%）
免疫グロブリン大量療法	0	2（ 3.7%）
計	43 例 死亡：1 例	54 例 死亡：4 例

表２　ステロイド単独投与例

	SJS	TEN
ステロイドパルス療法		
mPSL　1,000mg/日 ×3 日間	8	9
mPSL　125 ~ 600mg/日 ×3 日間	6 死亡例：1 例	7
合計	14 例 (32.6%) 死亡例：1 例	16 例 (29.6%)
ステロイド療法（パルス療法以外）		
PSL　equiv PSL：≦ 10mg/日	0	1
PSL：10 ~ 29mg/日	2	0
PSL：30 ~ 59mg/日	9	6
PSL：≧ 60mg/日	8	7
不明*	3	2
合計	22 例 (51.2%)	16 例 (29.6%)

mPSL：methyl prednisolone　PSL：prednisolone　*不明：小児例を含む

表３　ステロイドパルス施行例

		mPSL 1,000mg/日 ×3 日間	mPSL 125 ~ 600mg/日 ×3 日間
SJS	治療開始時よりパルス療法を選択した症例 パルス直後のステロイド薬投与量	4 例* 平均 PSL 79.3mg/日 (PSL 20 ~ 168mg/日)	4 例（死亡例：1 例） 平均 PSL 45mg/日 (PSL 30 ~ 60mg/日)
	治療途中でパルス療法を選択した症例 パルス直後のステロイド薬投与量	4 例 平均 52.5mg/日 (PSL 40 ~ 60mg/日)	0 例
TEN	治療開始時よりパルス療法を選択した症例 パルス直後のステロイド薬投与量	4 例 平均 PSL 40.0mg/日 (PSL 40mg/日)	4 例 平均 PSL 53.3mg/日 (PSL 40 ~ 60mg/日)
	治療途中でパルス療法を選択した症例 パルス直後のステロイド薬投与量	4 例 平均 PSL 60.8mg/日 (PSL 60 ~ 63mg/日)	3 例 平均 PSL 70.0mg/日 (PSL 60 ~ 80mg/日)

パルスの開始時期の記載のない SJS 2 例と TEN 1 例を除く
mPSL：methyl prednisolone　PSL：prednisolone
* mPSL 1,000mg/日 ×3 日間：小児 12.5mg/kg/日以上の症例を含む

療法を治療開始時に施行した群と治療途中で施行した群とに分けて集計した（表 3）. SJS では治療開始時より mPSL 1,000mg/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薬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．症状の進行によりステロイド薬による治療途中でパルス療法を選択した症例は 4 例あり，そのうち全例が mPSL 1,000mg/日を選択していた．これはパルス前のステロイド薬に対する治療抵抗性が，パルスのステロイド薬投与量の選択に影響を与えた結果と考えられた．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 例みられた．そのほとんどの症例が入院時または初診時にすでに TEN にまで症状が進行していた．パルス直後のステロイド薬投与量は，治療開始時に mPSL 1,000mg/日を投与されたものでは平均 PSL 40.0mg/日，より少量の mPSL を投与されたミニパルスでは平均 PSL 53.3mg/日であった．治療途中でパルス療法を選択した症例のうち，mPSL 1,000mg/日投与例では平均 PSL 60.8mg/日，ミニパルスでは平均 PSL 70.0mg/日であった．治療

開始時より mPSL 1,000mg/日のパルス療法を選択した群が最もその後のステロイド薬投与量が少なく，これは初期治療のパルス療法における mPSL の投与量と投与時期による治療効果の違いが現れたものと考えられた.

②ステロイド薬＋免疫グロブリン投与例

SJS ではステロイド薬全身投与と免疫グロブリン療法が併用された症例はわずかに 3 例（7.0%）のみであり，その投与量も全て 5g/日（約 100mg/kg/日）までの通常量であった. 一方，TEN ではステロイド薬全身投与に加え，免疫グロブリン療法が併用された症例は 11 例（20.4%）みられた. そのうち 3 例[14)~16)]（5.6%）では，20g/日（約 400mg/kg/日）以上の免疫グロブリン大量療法が施行されていた（表 4）. 免疫グロブリン通常量での投与理由は主に感染症の合併や合併の疑いであったが，免疫グロブリン大量療法を施行された理由としてはステロイドパルス療法施行後の症状の進行や，基礎疾患に対する TEN 発症前からのステロイド薬投与があげられており，治療抵抗性の TEN の治療法のひとつとして免疫グロブリン大量療法が試みられていることが示された.

③ステロイド薬＋血漿交換療法施行例

ステロイド薬全身投与と血漿交換療法が併用されたのは TEN の 5 例[17)~20)]（9.3%）であり，SJS ではみられなかった. 血漿交換療法を併用した理由としては 4 例がステロイド薬投与（パルスまたはミニパルスはそのうち 3 例）後の皮疹および臓器障害の進行をあげ，診断と同時に血漿交換が施行されたのは 1 例であった. 大部分がステロイド薬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，死亡したのはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症と急性腎不全を併発した 1 例のみであったことから，血漿交換療法が TEN の救命率の向上に有効である可能性が示唆された.

④ステロイド薬＋免疫グロブリン療法＋血漿交換療法施行例

ステロイド薬全身投与に加え，免疫グロブリン療法および血漿交換療法の両者を併用した症例は TEN の 4 例（7.4%）であった. このうち，免疫グロブリン大量療法を施行された症例は 2 例[21)22)]（3.7%）あった（表 4）. 免疫グロブリン大量療法に加え，血漿交換療法まで施行した理由は，いずれの症例もステロイドパルス療法と免疫グロブリン大量療法を施行するも症状が進行したためと記載されていた. 2 例とも患者の年齢が若く，基礎疾患がなかったことも幸いし，重篤な後遺症を残すことなく救命されている.

3) 死亡率

死亡率については，相原らが行った 1981 年から 1997 年までの SJS 269 例[8)]，TEN 287 例[9)]の本邦報告例の検討結果と比較した. それによると，死亡率は SJS が 6.4% から 2.3%，TEN が 21.6% から 7.4% と低下を認めた. この差は，検討した症例数が異なることや以前の調査では学会発表症例が含まれていたが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を示唆しているのかもしれない.

2. 死亡例の検討

対象症例

現在の治療の有効性について検討するため，2000 年から 2005 年まで 6 年間に本邦で原著論文として報告された死亡症例[23)~27)]を集計し，その治療内容について検討した. その際，死因が SJS/TEN やそれに併発した疾患によらないと考えられたもの（例：基礎疾患としての悪性腫瘍など）は除外した.

結　果

今回集めえた症例は SJS 1 例，TEN 4 例の合計 5 例であった. 5 例のまとめを表 5 に示す. 平均年齢は 55.6 歳（3～76 歳）で，70 歳以上が 4 例と多くを占めた. 男女比は 1：4 で女性が多かった. アロプリノールまたは ST 合剤が原因薬剤として疑われた 1 例を除き 4 例全てが非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）または抗菌薬が原因として強く疑われた. 薬剤投与のきっかけとなった疾患は様々であったが，3 例は感染症または感染症の疑いであり，病前の感染症の存在は危険因子のひとつと考えられた. 基礎疾患に糖尿病を認めた症例は 3 例と高率であった. 合併症としては敗血症が最も多く，4 例にみられた. このほかに，播種性血管内凝固（DIC）が 2 例，呼吸障害が 2 例みられた.

治療としては，ステロイド薬全身投与が 5 例中 4 例に施行され，その 4 例全てに mPSL（125～1,500mg/日）が投与されていた. 残りの 1 例にはステロイド薬は使用されておらず，免疫グロブリンが投与されていた. ステロイド薬投与に加え，免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法を施行された症例はそれぞれ 1 例ずつみられたが，免疫グロブリン大量療法と血漿交換療法をともに施行された症例はみられなかった.

表 4　免疫グロブリン大量療法および血漿交換療法施行例

Case No. 報告者	年齢/ 性別	原因薬剤	最大表皮剝離面積(% 体表面積)	既往歴/ 基礎疾患	薬剤投与のきっかけとなった疾患	ステロイド療法	治療選択の理由	合併症	生死
ステロイド＋免疫グロブリン大量療法									
1 塩原ら[14]	60/F	バンコマイシン	30%＜	SLE (PSL8mg/日内服中)	膿胸	ベタメサゾン2mg/日	SLE のためにすでにステロイド薬内服中であり，ステロイドを増量するとともに免疫グロブリン大量療法を併用.	なし	生
2 山口ら[15]	56/F	ロキソプロフェンナトリウム，イミペネムなど被疑薬複数あり	45%	脳梗塞，心不全，糖尿病，慢性膵炎，僧帽弁狭窄症，心房細動，譫妄	不明	mPSL 1,000mg/日 ×3 日間	ベタメサゾン 8mg/ 日で皮疹進行したため，パルス療法を開始した．パルス療法開始から 24 時間経過した後も皮疹進行したため免疫グロブリン大量療法を併用.	なし	生
3 後藤ら[16]	3/F	セフジトレンピボキシルまたはアセトアミノフェン	＞90%？	特になし	急性上気道炎	mPSL 125mg/日×3日間	TEN と診断した段階でパルス療法を施行．同時に免疫グロブリン大量療法を併用.	呼吸障害	死
ステロイド＋血漿交換療法									
4 中田ら[17]	53/F	NSAIDs	90%	糖尿病，慢性C型肝炎	アルコール性急性膵炎	mPSL 500mg/日×3日間	TEN と診断した段階でパルス療法施行．その後も皮疹改善認めず，MRSA 感染症，急性腎不全を合併し，全身状態悪化したため血漿交換療法を施行.	敗血症性ショック，多臓器不全	死
5 中田ら[17]	34/M	総合感冒薬またはアンピシリンまたはイブプロフェン	40%	総合感冒薬によるアレルギー歴あり	感冒	mPSL 1,000mg/日 ×3 日間	TEN と診断した段階でパルス療法を開始したが，呼吸障害，汎血球減少が認められ，全身状態悪化したため血漿交換療法を施行.	呼吸障害，汎血球減少	生
6 八木ら[18]	69/M	ロキソプロフェンナトリウム，フルコナゾール，塩酸エペリゾンなど被疑薬複数あり	60%	水疱性天疱瘡，糖尿病多発性骨髄腫	腰椎圧迫骨折，深在性真菌症	PSL 70mg/日	PSL 40mg/ 日から PSL 70mg/ 日までステロイドを増量するも皮疹は悪化．腎障害，DIC を認め全身状態悪化したため血漿交換療法を施行．パルスは施行せず.	腎不全，DIC	生
7 岩崎ら[19]	39/F	フェニトイン	80%	下肢深部静脈血栓症，肺塞栓症，鉄欠乏性貧血	上矢状静脈洞血栓症	mPSL 1,000mg/日 ×3 日	PSL 30mg/day，mPSL 500mg/ 日 ×3 日間投与行うも皮疹が悪化したため，投与量を増量してパルス療法を施行し，血漿交換療法も併用.	なし	生
8 坪田ら[20]	42/F	カルバマゼピン	記載なし	高血圧	三叉神経麻痺	ステロイドパルス療法（投与量不明）	前医で TEN と診断した段階でパルス療法と血漿交換療法を施行.	肝障害	生
ステロイド＋免疫グロブリン大量療法＋血漿交換療法									
9 浅古ら[21]	35/F	オメプラゾール	80%	流産 2 回	劇症型心筋炎，消化管出血	mPSL 1,000mg/日 ×3 日間	PSL 40mg/ 日でも皮疹拡大したためパルス療法を施行．同時に免疫グロブリンも通常量より大量に増量して投与．パルス療法が終了し，免疫グロブリン大量療法を 2 日間施行するも皮疹がさらに進行したため二重膜ろ過法を施行.	軽度の肝障害	生
10 堀切ら[22]	13/M	セフポドキシムプロキセチルまたはメフェナム酸	50%	特になし	急性扁桃炎	PSL 2mg/kg/日 ×2 日間(感染症を伴った TEN と診断後に中止)	PSL 2mg/kg/ 日と免疫グロブリン大量療法を施行するも皮疹が拡大．その後，TEN と診断し，ステロイドを中止して血漿交換療法を施行.	白血球減少，血小板減少	生

SLE : systemic lupus erythematosus　PSL : prednisolone　mPSL : methyl prednisolone　NSAIDs : nonsteroidal anti-inflammation drugs　DIC : Dissemnated intravenous coagulation　MRSA : Methicillin resitance staphylococcus aureus

表5 死亡例

Case No. 報告者	年齢/性別	原因薬剤	最大表皮剝離面積(%体表面積)	既往歴/基礎疾患	薬剤投与のきっかけとなった疾患	治療を開始した病日	治療	経過	合併症・死因	全経過
1 小川ら[23] TEN	74/F	ピペラシリンナトリウム	約70%	糖尿病 MRSA肺炎	MRSA肺炎	4	ステロイド薬投与なし 免疫グロブリンは投与あり(投与量不明)	皮疹の詳細は不明. 敗血症をコントロールできず死亡.	敗血症性ショック	20日
2 竹尾ら[24] TEN	72/F	アロプリノールまたはST合剤	90%?	高血圧 糖尿病	急性リンパ球性白血病	11	mPSL 1,000mg/日×計7日間 → PSL 100mg/日 → 80mg/日	ステロイド薬減量中に皮疹悪化し, DIC合併. 皮疹はPSL増量せずにやや軽快傾向となるも, 肺炎を合併して死亡.	敗血症, DIC 肺炎, 呼吸障害 消化管出血 皮下膿瘍	62日
3 中田ら[17] TEN	53/F	NSAIDs	約90%	糖尿病 慢性C型肝炎	急性アルコール性膵炎	6	mPSL 500mg/日×3日間, 血漿交換療法を計5回.	入院時すでにMRSA感染あり. 皮疹は改善しないまま死亡.	敗血症性ショック 多臓器不全	73日
4 後藤ら[16] TEN	3/F	セフジトレンポボキシルまたはアセトアミノフェン	>90%?	特になし	急性上気道炎	4	mPSL 125mg/日×3日間, 免疫グロブリン大量療法を計5日間 → PSL 15mg/日	呼吸障害が重篤であり. 皮疹も改善しないまま死亡.	呼吸障害	24日
5 橋本ら[25] SJS	76/M	セフカペンピボキシル, NSAIDsなど被疑薬複数あり	8%	前立腺肥大	尿路感染症 脳梗塞	6	mPSL 250mg/日×3日間 → PSL 60mg/日	皮疹は改善傾向を示したがMRSA感染症, 血球貪食症候群となり死亡.	MRSA敗血症 血球貪食症候群 DIC	31日

TEN : Toxic epidermal necrolysis MRSA : Methicillin resitance staphylococcus aureus mPSL : methyl prednisolone
PSL : prednisolone DIC : Dissemnated Intravenous Coagulation NSAIDs : nonsteroidal anti-inflammation drugs
SJS : Stevens-Johnson syndrome

次に, 経過中の皮疹の改善の有無により症例を2群に分類して死亡に至った要因について検討した. 皮疹は改善傾向を示したものの死亡した症例は2例(症例番号2, 5), 皮疹が全く改善しなかった症例は2例(症例番号3, 4)みられた. 皮疹の詳細な記載のなかった1例(症例番号1)については除外した.

皮疹が改善傾向を示したものの死亡した2例ではともにステロイドパルス療法のみ施行されており, 血漿交換療法や免疫グロブリン大量療法は施行されていなかった. SJS進展型TENの1例(症例番号2)は病初期には重篤な合併症がみられなかったが経過中に皮疹の再燃や敗血症の合併などを生じたために死亡している. 経過を図1に示す. 高血圧, 糖尿病の既往のある72歳女性が成人T細胞白血病(ATL)に対しTHP-COP療法を開始したところ, 全身に紅斑, 水疱, 潰瘍を生じた. PSL 50mg/日内服では症状が改善しないためmPSL 1,000mg/日×3〜4日間のステロイドパルス療法を2回施行し, その後PSLを100mg/日から80mg/日に減量したところ皮疹が急激に悪化した. そのままステロイド薬を増量せずに皮疹は改善傾向を示したが, DIC, 呼吸不全, 消化管出血を生じ, 最終的には敗血症と肺炎で死亡した. 高齢であることと糖尿病の存在に加えてステロイド薬大量投与長期投与が感染症を誘発し, 死亡につながったと考えられる. SJSの1例では(症例番号5), 血球貪食症候群とMRSA敗血症を合併し, DICとなり死亡した.

一方, 皮疹の改善をみなかった2例(症例番号3, 4)は病初期からMRSA感染症や呼吸器障害が重篤でありステロイドパルス療法に加え血漿交換療法または免疫グロブリン大量療法が施行されたが, 症状の進行により死亡した.

以上をまとめると, 年齢(高齢), 基礎疾患(特に糖尿病), 発症前の感染症, 発症後の急激な進展, 発症早期からの重篤な臓器障害の合併, ステロイド薬に対する反応不良が予後不良因子と考えられた.

考 察

SJSおよびTENは皮膚・粘膜障害を主体とした重

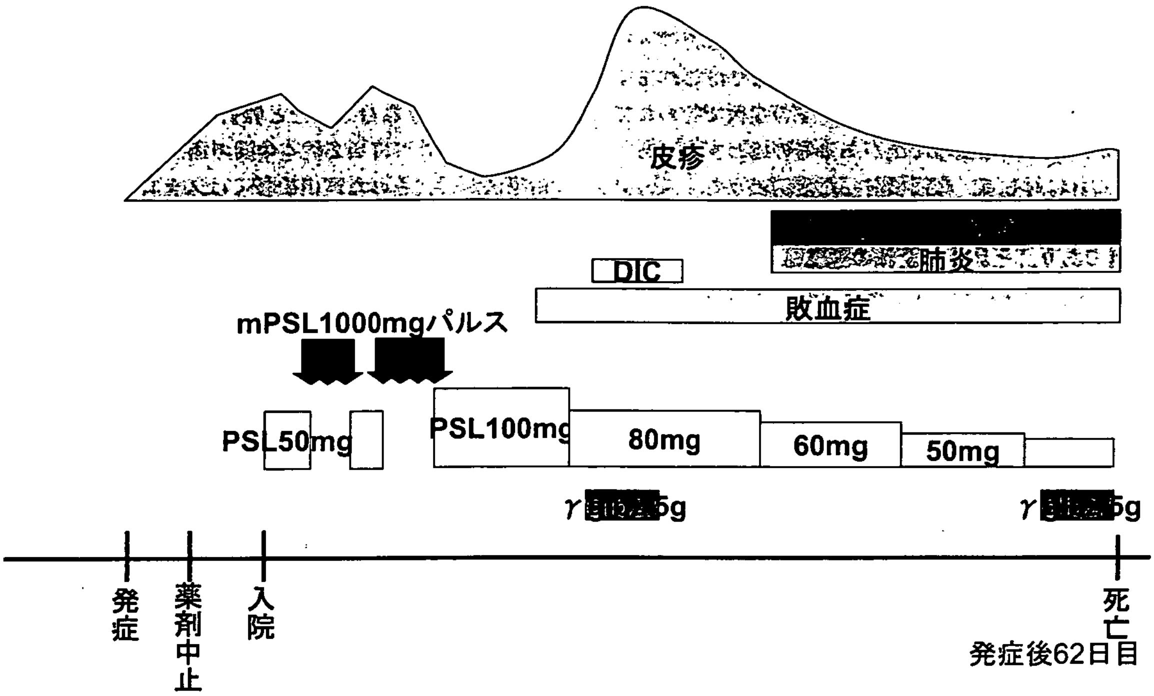

図 1　皮疹が軽快せずに死亡した症例（症例番号 2：72 歳女性）
PSL：prednisolone　mPSL：methyl prednisolone　DIC：Dissemnated Intravenous Coagulation　γ glb：immunoglobulin　MRSA：Methicillin resitance staphylococcus aureus（文献 24 の図より改編）

篤な疾患であり，その病態の本質は表皮および粘膜上皮の壊死性障害とされる[26]．その発症機序については以前より細胞障害性 T 細胞（CD8$^+$ T cell）による直接的細胞障害や T 細胞から産生された IFNγ による障害の促進，活性化された単球/マクロファージ系細胞により産生された TNFα による障害が重要視されている[27]．さらには表皮ケラチノサイトにおける Fas リガンドの発現や T 細胞の活性化による血液中の Fas リガンド（FasL）の増加が報告され，Fas/FasL 系を介した障害の関与が提唱されている[28]．治療は局所療法および全身管理中心の保存的治療のほか，これらの発症機序をふまえた上で以下の治療がおこなわれている．すなわち，活性化されたリンパ球や単球/マクロファージ系細胞による傷害の抑制を目的としたステロイド薬全身投与，血清中の自然抗体による Fas/FasL 系の反応阻止やリンパ球を始めとする免疫担当細胞の機能の調整を目的とした免疫グロブリン大量療法[10]，血液中の FasL や薬物およびその代謝産物の除去，サイトカインの低下を目的とした血漿交換療法[29]などである．

しかしながら，これまで SJS/TEN の治療法として国内外で共通して絶対的効果が認められたものはなく，個々の施設において担当医の判断のもとに行われているのが現状である．

そこで，本邦における治療の現状を明らかにする目的で 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 SJS 43 例と TEN 54 例の治療および予後について集計した．

その結果，本邦では大部分の症例でステロイド薬全身投与が施行されていた．ステロイド薬全身投与に関してはこれまで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おり[4,5]，その是非については活発な論議がなされてきた[6]．しかしながら最近では，2000 年に Tripathi らが 67 例の検討で mPSL によるステロイド薬の大量および速やかな投与が生命予後の改善に有用であることを示した[30]ことが重要視され[6]，さらにこれまでにステロイド薬投与に批判的であったフランスの Roujeau らの研究グループもドイツおよびフランスの

SJSおよびTEN患者281名の調査からステロイド薬使用群の死亡率が，対症療法のみで治療された群と比較して低いことを報告している[31]．本邦ではこれまでの報告でもステロイド薬投与は多くの症例で行われていたが，パルス療法の記載があるものはわずかであった．これに対して，今回検討した症例のうち，ステロイドパルス療法を選択された症例はSJS 14例，TEN 28例であり，それぞれ全体の32.6%と51.9%と高率であった．病初期のパルス療法は通常量のステロイド薬投与に比べ治療反応性の改善，予後の向上，速やかなステロイド薬の減量に寄与すると考えられており，現在SLEをはじめとした多くの自己免疫疾患アレルギー性疾患の治療に用いられている．今回の検討では症例数が少なく，かつ重症度が個々の症例で異なることからステロイドパルス療法が通常投与と比較して有用であるかどうか統計的な検討はできなかった．しかしながら，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され，生命予後の改善に役立っている可能性が示唆された．

ステロイドパルス療法直後のステロイド薬投与量は常に議論となるところである．長期にわたる大量のステロイド薬投与はその副作用や感染症の誘発，再上皮化の遅延などから控えたい一方，早すぎるステロイド薬減量では再燃の恐れもあるからである．しかし，今回の検討で，ステロイド薬単独投与群のうちステロイドパルス療法を施行されたTENの症例では一つの傾向がみられた．すなわち，治療開始時よりパルス療法を選択したほうが後療法のステロイド薬の量は少なく，かつミニパルスよりパルスのほうがさらに少ない量のステロイド薬が使用されている．これは，早期のパルス療法により症状の軽快傾向が著明にみられたことから，パルス直後はより小量のステロイド薬が選択されたのではないかと推察された．

ステロイド薬全身投与に加え，免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が施行された症例は多くはなかったものの数例ずつ報告されている．免疫グロブリン大量療法については近年多くの報告が主として欧米からなされており，有効であるとするもの[32)~34)]，有意な生命予後の改善がみられないとするもの[35)~37)]，それぞれ意見が分かれているが，その投与量により効果が異なるとされ，Frenchらはこれまでの報告をまとめ，総投与量が2g/kg以上で有効であるという結論をだしている[38]．本邦では小児例をのぞき免疫グロブリンは0.4g/kg/日までの3日間投与が多くみられた．これには本法が保険適応外で高額な医療費がかかることが大きく影響しているものと思われる．また，血漿交換療法についてはBamichasらがTEN 13例に施行してそのうち10例を救命しえたと報告しており，有効であるとの意見を述べている[39]．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薬全身投与，それも多くの症例でステロイド薬の高用量投与，またはパルス療法が施行されていたにもかかわらずステロイド薬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ている．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，ステロイド薬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，免疫グロブリン大量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，ステロイド薬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3症例中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．血漿交換療法を併用されなかった1例は死亡の転帰をとったことと考え合わせると，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が示唆された．

免疫グロブリン大量療法と血漿交換療法のいずれをまず選択するかに関しては個々の施設での設備環境によるところも大きいが，患者の状態に適した治療法の選択が重要であることはいうまでもない．感染症を合併する患者では免疫グロブリン大量療法が選択される．これは免疫グロブリンの重症感染に対する有効性に加えて，血漿交換療法では免疫グロブリンの一部除去による感染症の増悪が危惧されるからである．実際にSLEを背景とした膿胸を機に発症したTENの症例[14]では免疫グロブリン大量療法が選択され，有効であったと報告されている．一方で，免疫グロブリン大量療法の副作用は少ないものの，ショック，無菌性髄膜炎，溶血性貧血に加え，急性腎不全があげられる．そのため，腎機能障害を伴う患者では免疫グロブリン大量療法は適応とならない．実際に急性腎不全を合併していた重症の2例では血漿交換療法が選択されていた．

今回検討した死亡例では5例中4例がステロイド薬を投与され，その4例全てでmPSLが投与されていた．さらにステロイドパルス療法に加え，血漿交換療法や免疫グロブリン大量療法が施行されている症例が

それぞれ1例みられた．5例中4例で敗血症を合併しており，積極的な治療にもかかわらず不幸な転帰に至った原因として，感染症のコントロールが非常に重要であることを示している．今回検討した症例は5例と少ないが，最近十年間の本邦文献報告例の死亡例（全10例）を検討したところ同様の傾向が認められた．治療方針の変遷はあるものの，予後不良となる重症例には一定の特徴があると考えられた．

重症薬疹はまれな疾患であり，一人の医療者が経験できる症例数には限りがある．また，皮膚科のみでの病態コントロールは困難である場合も多く，他科とくに救命救急科との連携が必要となる．しかしながら，いまだ治療法の選択，ステロイド薬や免疫グロブリンの投与量，施行時期については確立したものはなく，他科との治療方針の違いが問題になることが少なくない．今後，重症薬疹の治療効果の判定には全国規模の研究モデルの大規模疫学研究が必要であり，さらに重症薬疹の治療指針の作成が重要であると思われた．

文　献

1) Stevens AM, Johnson FC : A new eruptive fever associated with stomatitis and opthalmia, *Am J Dis Child*, **24** : 526–533, 1922.
2) Lyell A : Toxic epidermal necrolysis : an eruption resembling scalding of the skin, *Br J Dermatol*, **68** : 355–361, 1956.
3) Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany, *Arch Dermatol*, **127** (6) : 839–842, 1991.
4) 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** (5) : 503–512, 1986.
5) Kim PS, Goldfarb IW, Gaisford JC, et al : Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : A pathophysiologic review with recommendations for a treatment protocol, *J Burn Care Rehabil*, **4** : 91–100, 1983.
6) Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a review of the literature, *Ann Allergy Asthma Immunol*, **94** (4) : 419–436, quiz 436–438, 456, 2005.
7) 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**(11) : 1581–1590, 1999.
8) 相原道子，池澤善郎：Stevens-Johnson 症候群，日本臨床，**60** (1) : 322–327, 2002.
9) Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM : Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis, *Arch Dermatol*, **121** (12) : 1548–1549, 1985.
10) Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al : Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin, *Science*, **282** (5388) : 490–493, 1998.
11) 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　重症多形滲出性紅斑 (SJS)，中毒性表皮壊死症 (TEN)，薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の診断基準 2005.
12) 橋本大門，平山方俊，井口芳明，山本一博，佐藤賢太郎，木原圭一：Stevens-Johnson 症候群の2症例，口腔・咽頭科，**14** (3) : 313–319, 2002.
13) 宮嵜　敦，八町祐宏，若林正夫：Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) の1例，長野赤十字病院医誌，**14** : 91–94, 2001.
14) 塩原哲夫，勝田倫江，清水善徳，松永佳世子：【似たもの同士　目で見る鑑別診断】　躯幹　TEN vs AGEP，*Visual Dermatology*, **4** (1) : 42–44, 2004.
15) 山口絢子，山川有子，相原道子ほか：ヒト免疫グロブリンが奏効した TEN 型薬疹の一例，日本皮膚アレルギー，**11** (2) : 87–93, 2003.
16) 後藤眞理亜，中根正樹，五十嵐季子，赤津賢彦，大槻　学，村川雅洋：重篤な呼吸不全を合併した中毒性表皮壊死症候群の1症例，日集中医誌，**12**(3) : 201–206, 2005.
17) 中田孝明，平澤博之，織田成人ほか：血漿交換を施行した中毒性表皮壊死症 (TEN) の2症例，日救急医会誌，14 (5) : 273–278, 2003.
18) 八木葉子，梅澤慶紀，小澤　明：【透析と皮膚】臨床例　血漿交換療法(膜分離法)が奏効した TEN，皮膚病診療，**25** (5) : 525–528, 2003.
19) 岩崎泰昌，福原耕作，佐藤　斉，津野信輔，前川隆英，竹吉　悟：薬剤性中毒性表皮壊死症に対して血漿交換が奏効した1症例，日集中医誌，**9** (4) : 389–393, 2002.
20) 坪田晶子，清水聡子，加藤まどかほか：カルバマゼピン（テグレトール）内服による中毒性表皮壊死症 (TEN) の1例，皮膚臨床，**47** (5) : 723–725, 2005.
21) 浅古佳子，三谷直子，山田正子ほか：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** (1):27-33, 2003.
22) 堀切千賀子, 木村恵理, 島田俊明, 宇佐美等, 梁茂雄, 横爪秀夫：血漿交換が奏効した中毒性表皮壊死の1例, 日本小児科学会雑誌, **104** (4):447-450, 2000.
23) 小川寛恭, 横田 治, 関 啓輔, 小倉真治, 前川信博：敗血症の原因として Bacterial Translocation が示唆された中毒性表皮壊死症の1症例, 日集中医誌, **11** (4):439-442, 2004.
24) 竹尾直子, 大石正樹, 佐藤俊宏ほか：Toxic epidermal necrolysis (TEN) 型薬疹の1例, 大分県立病院医学雑誌, **32**:90-92, 2003.
25) 橋本由美子, 安野秀俊, 武藤正彦：Stevens-Johnson 症候群—MRSA 敗血症と血球貪食症候群を併発した症例—, 皮膚病診療, **23** (12):1237-1240, 2001.
26) Paul C, Wolkenstein P, Adle H, et al : Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis, *Br J Dermatol*, **134** (4):710-714, 1996.
27) Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, et al : Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Br J Dermatol*, **155** (4):722-728, 2006.
28) Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand, *Am J Pathol*, **162** (5):1515-1520, 2003.
29) Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al : Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher*, **6** (3):225-228, 2002.
30) Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al : Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome : a total series of 67 cases, *Allergy Asthma Proc*, **21** (2):101-105, 2000.
31) Roujeau JC, Schlingmann J, Mockenhaupt M, Fagot JP : Evaluation of treatment efficacy in a cohort of 281 patients with Stevens-Johnson syndrome (SJS) or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), International symposium of adverse drug reaction (ADR) in Yokohama, Yokohama, Feb 9th, 2006.
32) Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G : Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins : our experience, *Dermatology*, **203** (1):45-49, 2001.
33) 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** (1):26-32, 2003.
34) 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** (1):39-43, 2003.
35) Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R : Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis, *J Burn Care Rehabil*, **25** (3):246-255, 2004.
36) 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** (1):33-36, 2003.
37) 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** (1):81-88, 2004.
38) French LE, Trent JT, Kerdel FA : Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : our current understanding, *Int Immunopharmacol*, **6** (4):543-549, 2006.
39) Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al : Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher*, **6** (3):225-228, 2002.