

Stevens-Johnson 症候群における FasL 型の関
与、第 11 回京都免疫ワークショップ、京都、
2008. 3.22

9, 上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂.
Stevens-Johnson 症候群の遺伝子発現解析なら
びに遺伝子多型解析. 第 62 回日本臨床眼科
学会、眼科 DNA チップ研究会、東京、2008. 10.
23.

10, 上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂. 候
補遺伝子アプローチによる Stevens-Johnson
症候群の遺伝子多型解析. 第 62 回日本臨床
眼科学会、東京、2008. 10. 25.

H. 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：なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋幸利	ADHD との鑑別を要した身体疾患の症例、症例 3	AD/HD の診断・治療指針に関する研究会、斎藤万比古、渡部京太	注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第3版	じほう	東京	2008	pp97-115
高橋幸利	抗てんかん薬	伊藤澄信	頻用薬・常用薬上手に使っていますか？日常診療でよく使う薬の使い方とそのポイント	日本医事新報社	東京	2009	p 39-42
Arahata H, Furuya H	Myotonic dystrophy type 1 and 2 as a repeat disease.	Ren Kimura	Genetic Inheritance Patterns	Nova Science	New York	2008	p1-12
古谷博和	脊髄小脳変性症	荒木淑郎	最新神経病学	金芳堂	東京	2008	p318-353
池澤善郎	113. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. VII環境障害・電解質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア	岡元和文	救急・集中治療ガイドライン-最新の診療指針-2008-2009	総合医学社	東京	2008	304-306
池澤善郎	A. 薬疹とは—診断基準, 臨床病型, その他の薬疹の分類, 重症薬疹. I章 薬疹の診療の基礎知識	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	3-9
相原道子, 池澤善郎	A-4. 重症薬疹の治療—どの治療をどの時期に選択するか. III章 重症薬疹の治療の実践 A. 主な治療法	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	108-112
猪又直子, 池澤善郎	B-2. 中毒性表皮壊死症(TEN). III章 重症薬疹の治療の実践 B. 症例の治療経験から	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	128-133
猪又直子, 池澤善郎	5. 蕁麻疹型薬疹. IV章 発疹型別薬疹の治療	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	197-202
小林照子, 相原道子, 池澤善郎	IV章 発疹型別薬疹の治療	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	217-221
中村和子, 相原道子, 池澤善郎	B-1. パッチテスト, 光パッチテスト. II章 薬疹の検査・診断—疑うことから始める B. 薬疹を疑った場合に行う検査	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	42-46

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
竹尾(山口)純子, 池澤善郎	2. 多形紅斑型薬疹. IV章 発疹型別薬疹の治療	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	183-187
山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎	薬疹の診断にDLSTはどの程度有用か?. 4. 薬疹, EBM	宮地良樹, 幸野 健	皮膚疾患の治療	中外医学社	東京	2008	102-105
山根裕美子, 池澤善郎	C. 薬疹とウイルス感染. I章 薬疹の診療の基礎知識	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	22-29
山根裕美子, 池澤善郎	B-2. ブリックテスト, 皮内テスト. II章 薬疹の検査・診断—疑うことからはじめ B. 薬疹を疑った場合に行う検査	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	47-52
繁平有希, 相原道子, 池澤善郎	B-3. 循環器疾患治療薬. V章 原因薬剤からみた薬疹—その傾向と対策 B. 各原因薬剤の傾向と対策	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	280-284
柏木麻理子, 村松正明	重症薬疹のゲノム研究	池澤善郎, 相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	30-33

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Hirokazu Furuya, Yukiotoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa and Ryuichi Hasegawa	HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptic drugs and allopurinol-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	Pharmacogenomics	9	1617-22	2008
鹿庭 なほ子	重篤副作用のバイオマーカー探索の最新の動向	Pharm Stage	8	1-3	2008
鹿庭 なほ子	重症薬疹の発症に関連する遺伝子マーカーの探索研究	月刊薬事	50	147-151	2008
斎藤嘉朗, 澤田純一	ファーマコゲノミクス	日本臨床	印刷中		
Yukiotoshi Takahashi	Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis	Annals of Neurology	64	110-111	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yukitoshi Takahashi, Jun Mine, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Tateki Fujiwara	A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4 ⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF	Epilepsia	in press		
Masaya Kubota, Yukitoshi Takahashi,	Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody	J Child Neurology	23	228-230	2008
Takashi Ichiyama, Hiroshi Shoji, Yukitoshi Takahashi, Takeshi Matsushige, Madoka Kajimoto, Takashi Inuzuka, Susumu Furukawa	Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis	Cytokine	44	149-153	2008
Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Hideki Kubota, Yushi Inoue, Takeki Fujiwara, Osamu Onodera	Electroclinical Features of Epilepsy in Patients with Juvenile Type Dentatorubral-pallidoluysian Atrophy	Epilepsia	49	2041-2049	2008
高橋幸利、西村成子、角替央野	急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態	Clinical Neuroscience	26	508-511	2008
高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹	急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ	Neuroinfection	6	85-92	2008
高橋幸利、向田壮一、池上真理子、高橋宏佳、美根潤	3. 抗GluR抗体と脳炎	神経内科	69	350-358	2008
高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、丹羽憲司、Josep Dalmau、藤原建樹	急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体	臨床神経学	48	926-929	2008
Furuya H, et al.	A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an <i>ACVRI</i> mutation, G356D, other than the common mutation (R206H).	Am J Med Genet Part A	146A	459-463	2008
Fukuda T, et al	A unique mutation of <i>ALK2</i> , G356D, found in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva is a moderately activated BMP type I receptor.	Biochem Biophys Res Commun	377	905-909	2008
安部正通、矢上晶子、中川真実子、佐野晶代、松永佳世子	HLA 解析を行った Stevens-Johnson syndrome の2例	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology	投稿中		
山北高志、松永佳世子	皮内反応で確認できたスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムによるアナフィラキシー型薬疹	Visual Dermatology	7	290-292	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池澤善郎, 福田香織, 池澤優子	皮膚テスト, 誘発テストを用いて原因検索を行った薬剤アレルギー	Visual Dermatology	7	284-286	2008
池澤善郎	皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群	Visual Dermatology	7	728-733	2008
池澤善郎	アレルギー性皮膚炎疾患の病態と治療-特に, アトピー性皮膚炎, 重症薬疹, 食物アレルギーに関する当教室の研究紹介を中心に-	アレルギー	57	968-988	2008
松倉節子, 池澤善郎	薬物アレルギー	臨床と研究	85	222-226	2008
中村和子, 相原道子, 池澤善郎	わが国の薬疹患者におけるパッチテスト結果の評価とその活用について	J Environ Dermatol Cutan Allergol	2	88-94	2008
山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎	ポリエチレングリコール付加型インターフェロン α 2b (PEG-IFN α 2b) とリバビリン併用療法による薬疹の 1 例	J Environ Dermatol Cutan Allergol	2	54-60	2008
山根裕美子, 花田美穂, 相原道子, 山口由衣, 高橋一夫, 岳野光洋, 池澤善郎	ブシラミンによる Stevens-Johnson 症候群を発症した全身性強皮症およびシェーグレン症候群の 1 例	J Environ Dermatol Cutan Allergol	2	112-117	2008
Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y, Yamazaki E, Yamane Y, Song Y, Muramatsu M, Ikezawa Z	Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients	J Dermatol	35	683-5	2008
Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S	Association of combined IL-13/IL4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome with ocular surface complications	Investigative Ophthalmology & Visual Ophthalmology	49	1809-13	2008
Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Inatomi T, Yabe T, Matsushita M, Mitsuishi Y, Kinoshita S	HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese	Molecular Vision	14	550-555	2008
Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S	Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome	Br J Ophthalmol	92	989-91	2008
Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S	Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications	Ophthalmology	in press		
Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S	Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset	Am J Ophthalmol	in press		

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

(但し、印刷中又は投稿中の論文は除く)

救急・集中治療 ガイドライン

—最新の診療指針—

2008-'09

編著：岡元 和文 信州大学医学部教授 救急集中治療医学講座



総合医学社

付録：関連サイトCD-ROM

86

113. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針

*最近、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) の病態・機序に対する理解の大きな進展にもかかわらず、その治療に関しては、依然として担当した個々の医師が経験や文献を頼りに対応している現状にあり、誰もが認める治療ガイドラインは未だ確立されていない。こうした背景のもとで、「SJS, TEN, Hypersensitivity syndrome (HS) の診断基準および治療指針の厚生科学研究班」(2001, 2002) の検討が、重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班に引き継がれ、その治療指針の作成に向けて議論されている。その議論と筆者らの経験をもとに、「TEN の診断と治療指針」について概説する。

ガイドラインのポイント

- TEN の診断は、前述した研究班で提案された診断基準に従い、治療は、患者の免疫能や基礎疾患・合併症に充分配慮して、免疫低下や重症感染症が無くステロイドパルスが可能な症例と免疫低下または重症感染症がありステロイドパルス療法が困難な症例に大別し、それぞれに対応して症状に合わせて TEN の治療を進めることである。

ガイドラインの解説

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

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

表 1 TEN (中毒性表皮壊死症) の診断基準 (案*)

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

主要所見 3 項目全てを満たすものを TEN と診断する。

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

のサブタイプ分類としては、発症期の症状により SJS 進展型、びまん性紅斑進展型、多発性固定疹進展型、その他の 4 型分類が知られる^{3,4)} が、同研究班は、これをもっと簡素化し、表 2 のような 3 型分類を提案している¹⁾。この 3 型分類において、SJS 進展型 TEN は最も頻度が高く、SJS の大半は病気の進展に伴い TEN になる。SJS と TEN の病態は、病理組織学的にも、免疫組織学的にも、血清や皮膚病変の水疱液のサイト

表2 TENの発症期の症状によるサブタイプ分類(訂正版)

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

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

カインの指標からみて基本的な違いがなく, 同じスペクトルの疾患に属すると考えられている^{1,2,5)}. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS; 薬剤性過敏症候群)も, また Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)も症例によっては特殊型としてSJS/TENに進展する症例がある. 固定疹も多発化して進展し多発性固定疹進展型TENとなる症例がある. ほかに斑状丘疹状紅斑(MP), EM, 紅皮症(ED)として発症した薬疹もTENに進展する症例があるため, これらを一括して特殊型のTENに分類している. 出来るだけ初期の発疹からSJSやSJS進展TENを診断する上でのポイントとしては, 痒みより痛みを伴うことが多いことである. 眼の粘膜疹では角膜上皮幹細胞が存在する眼の輪部上皮の欠損がある場合には角膜上皮の再生が悪いために後遺症として瘢痕化して失明する危険があるので注意を要する. また患者が感じる重篤感・重症感, 高熱, 白血球増多・減少とGPT・CRP・FDP D-dimerの上昇等の血液検査異常, 症状の進展が速いこと, 経過や重篤合併症の併発に影響を与える基礎疾患の有無と臓器障害や感染症の合併等も予後の判定に参考となる(表1, 2).

■ TENの治療指針(案)

TEN治療のガイドラインはまだ確立されてい

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

I 免疫低下や重症感染症が無く, ステロイドパルスが可能な症例

1. TENの症状と病勢に合わせて以下の治療を実施する

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

2. ステロイドパルスで抑えられないTEN, または感染症の併発例

- ①ステロイドパルスを実施しても表皮の壊死性剥離が進行する例, ②基本的な治療開始が発症から5~7日以降に遅延する例, ③治療の内容にかかわらず第10~12病日以降も病勢が進行する例, ④潜伏していたウイルスの再活性化や敗血症の併

発する例では、症状と病勢に合わせて以下の治療を実施する。

- 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) ; 10-20-40 g/日 (0.2-0.4-0.8 g/kg/日) 3日間。
- 血漿分離療法 (plasmapheresis ; PA) ; 連続または隔日 3日間。症状と病勢に合わせて追加する。

II 免疫低下または重症感染症が有り、ステロイドパルス療法が不可能な症例

1. 最初から以下の治療をまず開始する

- IVIG ; 10-20 g/日 (0.2-0.4 g/kg/日) を 3日間、症例によっては 30-40 g/日 (0.6-0.8 g/kg/日) を 3日間。
- PA ; 連続または隔日で 3日間実施。

2. 症状や病勢の経過に合わせて以下の治療を追加併用する

- 中高用量ステロイド ; PSL 1-3 mg/kg/日 (60-180 mg/日)。
- シクロスポリン療法 ; 3-5 mg/kg/日 を 8-12日間 ; 以後漸減中止する。
- ステロイドセミパルス療法 ; MPSL 10-20 mg/kg/日 (0.5-1.0 g/日) を 3日間。

■ TEN の治療における注意点

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

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

第3は、ステロイドの全身投与で TEN の病勢が抑えられない場合で、パルス療法を含むステロ

イドの増量、IVIG や PA 等の追加的治療が必要となる。

第4は、TEN/SJS に伴う眼・肝・腎・肺の臓器障害がある場合、各臓器障害の専門医と連携して、早期にステロイド増量、セミパルス、パルス、IVIG 療法、血漿分離療法を選択する。

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

第6は、基本治療の併用薬である抗菌剤や抗潰瘍剤 (H₂-blocker) 等による肝・腎臓器障害が生じた場合、該当専門科に併診し適切な対応を行う。いずれの場合も、基礎疾患として肝機能・腎機能・免疫能の低下がある患者には、これら臓器障害の早期発症に注意し、出来るだけその早期から該当専門科に併診して転科を含めてチーム医療を実施することが大切である。

ガイドライン使用上の注意

TEN は、病状の進行が早く、しばしば多臓器障害を伴うため、出来るだけ早期の診断と的確な対処をするために、その治療に際して大事な点は、今回示した治療指針 (案) を参考にし、刻々と変わる病勢と症状の変遷に留意し、対応を適切に補正しながら、関連する専門科と密に連携して治療に当たることである。

— 文 献 —

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

横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学教室

池澤善郎

検印省略

救急・集中治療ガイドライン

—最新の診療指針—2008-'09

定価(本体6,500円+税)

2008年(平成20年)2月14日発行

第1版第1刷©

編著者 おかもと かず ぶん
岡 元 和 文

発行者 渡 辺 嘉 之

発行所 株式会社 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4

電話 03-3219-2920 FAX 03-3219-0410

URL: <http://www.sogo-igaku.co.jp>

Printed in Japan

社光舎印刷株式会社

ISBN4-88378-196-6 C3047 ¥6500E

・本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社総合医学社が保有します。

・JCLIS (株)日本著作出版権管理システム委託出版物)

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

A. 薬疹とは——診断基準，臨床病型，その他の薬疹の分類，重症薬疹

池澤善郎

1. 薬疹とは

経口投与・非経口投与により体内に摂取された薬剤自体またはその代謝産物の直接的な作用ないし間接的な作用によって誘導される皮膚粘膜病変を指し，一般に外用薬やその他の経皮投与された薬剤によって惹起される接触皮膚炎は除外される。

2. 診断基準

薬疹の診断は該当する発疹が薬剤により生じることの証明または推定に基づくものであり，われわれは，病歴，経過，原因薬剤による *in vivo* の誘発試験と皮膚試験および *in vitro* 試験により，表1に示したような薬疹の診断基準に基づいて薬疹診断の精度をいくつかの段階に分けて診断している¹⁾。

3. 臨床病型

薬疹は皮膚病のほぼすべての発疹のかたちを網羅すると言われるように，表2に示したような様々な臨床病型（発疹型）を呈する。これらの臨床病型の中で，播種状の紅斑丘疹（maculopapular：MP）型，多形滲出性紅斑（erythema exudativum multiforme：EEM）型，紅皮症（erythrodermic：ED）型の紅斑群が最も多いタイプである。

病理組織所見を参考にすると，どの病型も，真皮上層の血管周囲性細胞浸潤が主な変化で，表皮の変化が少ない“真皮紅斑型”と表皮向性細胞浸潤と表皮の障害性変化が認められる“表皮紅斑

型”の2型に分けられる。このような重型分類は，よく観察すると，紅色調の濃淡，軽快に要する期間，紫灰色調の色素沈着を残すかどうかの違いがあり，さらにそれぞれが後述するT細胞伝達性アレルギーのサブタイプである遅延型過敏反応（delayed type hypersensitivity reaction：DTHR）型と細胞毒性型過敏反応（cytotoxic type hypersensitivity reaction：CTHR）型によく相応する²⁻⁵⁾。ED型は，先に述べたように紅斑群から移行した例もあるが，湿疹（eczematous：Ecz）型から移行した例も多く，その場合は組織学的に湿疹型組織反応の特徴とされる表皮細胞間浮腫（spongiosis，海綿状態）を示す²⁻⁵⁾。ED型は，表皮向性の細胞浸潤を伴う表皮紅斑型やEcz型の場合，どちらも剥脱性皮膚炎となって遷延化することが多い。

以上述べた分類は固定的でなく便宜的なものであり，相互に移行し合い重なり合う。また原因薬剤と発疹型とは通常1対1の関係でないが，その組織反応型や関与するアレルギーのサブタイプまで考慮して検討すると，両者の関係には一定の傾向がある。

4. その他の薬疹の分類

これらの臨床病型は，さらに発疹の分布により汎発型と限局型に，発症経過により急性型と慢性型に，アレルギー機序によって誘導されるかどうかによりアレルギー性と非アレルギー性に分類される。

a. 発疹の分布

上記臨床病型の大半は汎発型であるが，固定疹はある部位に限局して発症することを特徴とし，

表1 薬疹の診断基準

<診断項目>

1. 薬剤投与後に発疹（皮疹・粘膜疹）発生
2. 同一または同類薬剤により同様の発疹が誘発される
3. 同一または同類薬剤により同様の発疹の既往がある
4. 同一または同類薬剤による皮膚試験陽性
5. 同一または同類薬剤による *in vitro* 試験陽性
6. 投与薬剤の中止または減量により発疹が消退・軽快
7. 投与薬剤の増量により発疹が増悪
8. 同一または同類薬剤による同様の薬疹の報告がある
9. 薬剤以外に発疹の原因が見当たらない
10. 複合薬剤または多剤投与のため原因薬物が推定できない

<診断基準>

A definite	:1+2 or 3	
B probable	:1+4 or 5	……A でない
C possible-1	:1+6 or 7	……A, B でない
C' possible-2	:1+6 or 7+10	……同上
D suspected-1	:1+8+9	……A, B, C (C') でない
D' suspected-2	:1+8+9+10	……同上
E suspicious	:1	……A, B, C (C'), D (D') でない

(池澤善郎：図解薬疹の免疫学，田辺シンテックス，1988¹¹⁾)

表2 薬疹の臨床病型（発疹型）

1. 紅斑丘疹（maculopapular：MP）型
2. 多型滲出性紅斑（erythema exsudativum multiforme：EEM）型
3. 紅皮症（erythrodermic：ED）型
4. 湿疹（eczematous：Ecz）型
5. Stevens-Johnson 症候群（SJS）型；別名に EM 症候群型，皮膚口内炎型，粘膜皮膚眼症候群（MCOS）型等がある
6. 中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis：TEN）型
7. 扁平苔癬（lichen planus：LP）型
8. 固定疹（fixed：FD）型
9. 光線過敏症（photosensitive：Ph）型
10. 蕁麻疹（urticaria：Ur）型
11. 紫斑（purpura：Pur）型
12. 色素沈着びらん（pigmentation-erosion：Pig）型
13. 痤瘡（acne）型
14. 結節性紅斑（erythema nodosum：EN）型
15. 紅斑性狼瘡（lupus erythematosus：LE）型
16. 水疱・天疱瘡（pemphigus：Pem）型
17. 乾癬（psoriasis：Pso）型
18. 薬剤過敏症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）型
19. 急性汎発性発疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis：AGEP）型
20. その他

光線過敏型も光毒性の場合光線照射部位に局限して発症することを特徴としている。抗癌薬による色素沈着びらん型は足趾・手指掌のような外力の当たる部位に好発する傾向がある。ただし，固定疹は経過中にしばしばある領域にまたは広く体幹四肢に多発し（多発型固定疹），光線過敏型も光

アレルギー性の場合裸露部を超えて播種性に被覆部を含めて全身に生じる傾向がある。

b. 発症経過

また薬疹の大半は突発性に発症する急性型の経過をとるが，固定疹型，扁平苔癬型，慢性色素性紫斑型のような慢性型では，知らず知らずのうち

表3 薬疹に見る薬剤アレルギーの根拠

1. 薬剤の投与開始から発疹出現に要する時間が初発疹に比べて短縮：発症の時間的な経過から見た免疫学的既往反応
2. 薬剤投与による発疹誘発に要する投薬用量が初発疹に比べて低下：薬剤投与用量から見た免疫学的既往反応
3. 薬剤の *in vivo* 皮膚試験反応が陽性：遅延型皮内試験、貼付試験、即時型ブリック・スクラッチ試験が陽性
4. 薬剤の *in vitro* 試験反応が陽性：薬剤リンパ球刺激試験 (DLST)、薬剤リンパ球刺激サイトカイン産生試験、薬剤-RAST が陽性
5. *in vivo* の皮膚試験や誘発試験また *in vitro* 試験に見る薬剤間の交叉反応

(池澤善郎：小児診療 70：1357-1362, 2007⁶⁾)

表4 薬剤アレルギーの分類と薬疹の臨床病型の関係

アレルギー型分類	薬疹の臨床病型
1型：IgE 伝達性即時型過敏症	Ur [*] 、血管浮腫
2型：IgG 伝達性細胞溶解型過敏症	血小板減少性紫斑
3型：免疫複合体伝達性 Arthus 反応	血管炎性紫斑
4型：T細胞伝達性 DTHR	真皮紅斑：MP/EEM/Ecz/Ph/DIHS
cf) T細胞伝達性 CTHR (GVHR)	表皮紅斑：TEN/SJS/FD/LP/EEM/MP/DIHS/Ecz/Ph/Pso/AGEP
5型：IgG 伝達性刺激性過敏症	自己免疫：Pem/LE

*しばしばアナフィラキシーショックを伴う

に発症し、急性期の発疹に気づかず、色素斑として初めて気づく例もある。

c. アレルギー性薬疹

薬疹の多くが薬剤アレルギー機序によるとされる根拠としては、表3に示したように、発症の時間的な経過や薬剤投与用量からみた免疫学的既往反応が認められること、および、薬剤の *in vivo* 皮膚試験や *in vitro* 試験によって薬剤特異的な陽性反応や同系薬剤間の交叉反応が認められることが挙げられる⁶⁾。

こうした薬剤アレルギーにおけるT細胞の抗原認識、ハプテン仮説に基づく薬剤抗原の認識、p-i仮説に基づく薬剤抗原の認識、薬剤アレルギーの発症におけるウイルス感染が果たす役割、何が薬疹の病型の違いをもたらすかなどについては、次の「薬疹と薬剤アレルギー」の項で、塩原氏が詳しく述べられているので、ここではT細胞伝達性アレルギーと薬疹の組織反応型や臨床病型との一般的な関係について解説する。

1) T細胞伝達性アレルギー

薬剤アレルギー反応は、これを誘導するエフェクターが薬物アレルギー特異的な免疫グロブリン抗体かT細胞かにより、二つに大別され、さらに、

前者は、即時型過敏症 (I型アレルギー)、抗体依存性細胞溶解型過敏症 (II型アレルギー)、免疫複合体伝達性過敏症 (III型アレルギー：Arthus 反応) の3型に分類され、蕁麻疹、血小板減少性紫斑、アナフィラクトイド紫斑がそれぞれに該当する病型とされるが、実際に特異的抗体が証明された報告例は、薬物特異的IgE抗体が検出されるアナフィラキシー症状を伴う蕁麻疹を除くとまれである。後者のT細胞によるものは遅延型過敏症 (IV型アレルギー) として、薬剤アレルギーも Gell-Coombs 分類のIV型に分類される。このIV型は、エフェクターT細胞が主に示す活性により、さらにCD4陽性 helper T (Th) (CD4⁺Th) 細胞伝達性 DTHR と CD8陽性 cytotoxic T (Tc) (CD8⁺Tc) 細胞伝達性 CTHR に分けられる¹⁻⁵⁾。また最近は以上の4型に加えて、天疱瘡型 (Pem) や LE 型薬疹のように自己抗体や自己免疫が誘導される免疫アレルギー反応は刺激性過敏症のV型アレルギーとして追加されている⁷⁾。表4は、こうした考えから薬剤アレルギーの分類と薬疹の臨床病型との関係を表示したものである。

表5 T細胞性アレルギー性薬疹の主な臨床病型と組織反応型の関係

臨床病型	組織反応型
中毒性紅斑群	
1) MP型	真皮紅斑型>表皮紅斑1型(湿疹型)>表皮紅斑2型
2) EM型	真皮紅斑型<表皮紅斑1型(湿疹型)>表皮紅斑2型
3) ED型	真皮紅斑型<表皮紅斑1型(湿疹型)>表皮紅斑2型
湿疹型	湿疹型
乾癬・AGEP・DIHS型	乾癬・膿疱・湿疹型
扁平苔癬型	表皮紅斑1型
固定疹型	<表皮紅斑2型
SJS・TEN型	表皮紅斑2型
	表皮紅斑2型

湿疹型：表皮向性浸潤を伴う表皮の spongiosis (海綿状態)

表皮紅斑1型：表皮向性浸潤を伴う表皮基底層の液状変性と KCs (ケラチノサイト) の slight apoptosis

表皮紅斑2型：KCs の extensive apoptosis による表皮壊死と表皮剥離

2) DTHR 型薬疹および CTHR 型薬疹

DTHR は、光線過敏症によるものを含めた湿疹様発疹および表皮障害の少ない真皮紅斑型組織反応を示す播種状紅斑丘疹状発疹・多形滲出性紅斑・びまん性紅斑の真皮紅斑グループなどの誘導に重要な役割を果たし、一方、CTHR は、アポトーシス (apoptosis) に代表されるような表皮障害の顕著な表皮紅斑型組織反応を示す播種状紅斑丘疹状発疹・多形滲出性紅斑・びまん性紅斑の表皮紅斑群、Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS)、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)、扁平苔癬様発疹、固定疹などの誘導に重要な役割を果たすと考えられている。

表5は、このような考えから、T細胞性アレルギー性薬疹の主な臨床病型と組織反応型の関係を対比的に表示したものである。この表において、湿疹型とは組織学的に表皮向性浸潤を伴う表皮の spongiosis を示すものであり、表皮紅斑1型とは表皮紅斑型の中で表皮向性浸潤を伴う表皮基底層の空胞変性や液状変性を示すが表皮角化細胞 (ケラチノサイト keratinocytes : KCs) のアポトーシスが軽微でしかないものであるのに対して、表皮紅斑2型とは KCs のアポトーシスが extensive で、顕著な表皮壊死と表皮剥離を示すものである。

DTHR 型の薬疹は、“真皮紅斑型”の紅斑群、湿疹型、湿疹様光線過敏症型などが該当する。

DTHR は tuberculin (TB) 型反応と Jones-Mote (JM) 型反応の二つに分けられる^{8,9)}。前者の TB 型反応は、感作成立後も過敏症が長期間にわたり持続し、硬結を伴う遅延型皮内試験反応が特徴的であり、古典的な遅延型過敏反応として知られる。一方、後者の JM 型反応は、結核菌を含まない不完全アジュバントと一緒に感作されて誘導される遅延型過敏反応であり、一過性で感作成立後1週後をピークとして消退し、皮内テスト反応が硬結を伴わない浸潤性紅斑で、組織学的に顕著な好塩基球浸潤が高頻度に見られ、シクロホスファミド (cyclophosphamide : Cy) のような細胞分裂を阻害する抗癌薬の感作前投与により反応が著明に増強するなどの特徴を備えており、TB 型反応と異なる遅延型過敏反応とされている。経口投与により誘導される播種性 MP 型薬疹 (通常真皮紅斑型) においても皮内試験反応が硬結を伴わない浸潤性の紅斑で、Cy や同じ作用がある免疫抑制薬や抗癌薬の感作前投与により反応が著明に増強することがみられることから、その多くはどちらかと言えば JM 反応に近い反応ではないかと思われる^{1,9,10)}。

これに対して、CTHR 型薬疹は、“表皮紅斑型”の紅斑群、SJS 型、TEN 型、LP 型、FD 型などが該当し、骨髄移植後に必発する皮膚移植片対宿主反応 (graft-versus-host reaction : GVHR) に肉眼的にも組織学的にもまた免疫組織学的にもよく似ているため、基本的に同じような発症機序に

表6 T細胞伝達性アレルギーのサブタイプと薬疹の病型

薬剤アレルギーのサブタイプ	薬疹の病型
4-1型: CD4 ⁺ Th-伝達性遅延型過敏症 (DTHR>CTHR) 1a: JMR型; 表皮向性浸潤 (-), baso (+) 1b: TBR型; 表皮向性浸潤 (-), baso (-) 1c: EczR型; 表皮向性浸潤 (+)	真皮紅斑1型; MP/EEM/ED 真皮紅斑2型; MP/EEM/ED, EN Ecz1/ 続発性 ED, Ph, DIHS
4-2型: CD8 ⁺ Tc-伝達性細胞毒性型過敏症 (CTHR>DTHR) 2a: 急性GVHR型1; 表皮向性浸潤 (+) extensive apoptosis (-) 2b: 急性GVHR型2; 表皮向性浸潤 (+) extensive apoptosis (+) 2c: 慢性GVHR型1; 表皮増殖 (+) 2d: 慢性GVHR型2; 結合繊維増殖 (+)	表皮紅斑1型; Ecz2, Ph, DIHS, MP/ EEM/ED, Pso, PPso, AGEF 表皮紅斑2型; SJS/TEN, MP/EEM/ED/ FD 苔癬/乾癬様; LP, Pso 強皮症様; SSc, morphea

JMR: Jones-Mote reaction, TBR: tuberculin reaction, EczR: eczematous reaction, GVHR: graft-versus-host reaction, Pso: psoriasis, PPso: pustular psoriasis, SSc: systemic sclerosis

よると推定され、GVHR型とも呼ばれている^{1,11-13)}。

また最近注目されている薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) の発疹は、浸潤T細胞がCD8優位であるにもかかわらず、組織学的に表皮向性浸潤がみられるものの spongiosis の所見を示すことが多く、皮膚のCTHRの特徴とされる角化細胞の顕著な好酸性壊死を示す表皮の壊死性・剥離性病変をきたすことはまずない^{14,15)}。ただし、DIHSの発疹は、通常、斑丘疹状紅斑 (MP) ないし多形滲出性紅斑 (EEM) から浮腫性変化の強いびまん性紅斑・紅皮症 (ED) に急速に進展する炎症性変化の強い皮膚病変で、ときに散在性に角化細胞の好酸性壊死がみられることがあり、またSJS/TENに移行する症例があることを考慮すると、やはりCTHR型薬疹に属すべきものと思われる。このようにDIHSでは組織学的に浸潤T細胞がCD8優位の傾向が強く、投与薬剤や再活性化されたHHV-6に対するCD8⁺CTL (細胞傷害性T細胞, cytotoxic T lymphocytes) のバーストが生じていることが想定されるにもかかわらず、表皮向性の細胞浸潤と spongiosis が主な所見でSJSやTENなどに特徴的な extensive apoptosis がみられない。したがって、CD8⁺Tc細胞伝達性のCTHRとその皮膚表現型とされる表皮紅斑群は、extensive apoptosisの有無によってSJSやTENのようなアポトーシス型とDIHS

のような浮腫性細胞浸潤型に細分類してとらえることが合理的であると思われる。

また、最近、CD8⁺Tc細胞伝達性アレルギー性接触皮膚炎が報告されているが、これはDIHSと同じように浮腫浸潤型のCTHRに属す湿疹型としてとらえ、湿疹様のDTHRから区別するのがよいのかもしれない。

表6は、こうした考えから薬剤アレルギーのサブタイプと薬疹の臨床病型との関係について、特に、広義のT細胞伝達性IV型 (遅延型) アレルギー反応に属するCTHRとDTHRの亜型分類に焦点を当てて模式的に表示したものである。

T細胞伝達性アレルギーは、このように薬剤アレルギーによる皮膚症状の多くに関与すると考えられるが、実際には先の亜型分類やその基礎となるエフェクターT細胞の存在はこれら発疹や皮膚試験反応の経時変化、薬剤添加リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) での増殖反応、発疹の免疫組織学的検討などから推定されているにすぎず、具体的に証明された症例は少ない。今後の研究発展が望まれる。

d. 非アレルギー性薬疹

非アレルギー性の薬疹としては、アスピリン (NSAIDs) 不耐症としてのアスピリン (NSAIDs) 蕁麻疹、免疫グロブリン抗体が検出されない即時型のヨード過敏症、一部のピリドンカルボン酸系抗菌薬・テトラサイクリン

(tetracycline)・クロロプロマジン (chlorpromazine) などの光毒性作用による日焼け型や色素沈着型の光線過敏症、抗腫瘍薬の組織に対する直接的な毒性作用によるとされる色素沈着びらんや、有痛性紅斑 (hand-foot syndrome, acral erythema)、ブレオマイシン (bleomycin) による scratching dermatitis、抗腫瘍薬 6-MP や抗結核薬 INAH のヌクレオチド合成阻害によるベラグラ様皮疹、抗結核薬や抗癌薬による痤瘡様皮疹などが知られている。

しかしながら、一般に非アレルギー機序とされるアスピリン蕁麻疹やヨード過敏症で特異的 IgE 抗体が検出されることがあり、また非アレルギー機序の組織毒性反応や光毒性反応を起こす代表的薬剤の 5-FU やブレオマイシンまたピリドンカルボン酸系抗菌薬・テトラサイクリン・クロロプロマジンなどの薬剤は、一方で、アレルギー性と考えられる扁平苔癬型や LE 型また光線過敏症型や慢性湿疹型の薬疹を誘導することがあり^{16,17)}、実際に個々の症例でアレルギー性と非アレルギー性を鑑別することは容易でない。

なお、前述したアスピリン (NSAIDs) 不耐症には、先の蕁麻疹型のほかに喘息型と両者が合併してみられる混合型の 3 型があり、少なくとも蕁麻疹型と喘息型のアスピリン (NSAIDs) 不耐症は共通する病態があるものの、両者の合併がまれで効果を示す治療薬が異なることから基本的に異なる疾患とする考えが有力であるが、両型の病態と関係についてはいまだ不明な点が多く結論は出ていない。

5. 重症薬疹とは

代表的な重症薬疹の臨床病型に関する症状と診断基準と発症メカニズムについては、後で詳細に解説されるので、ここでは、重症薬疹とは何を指すのか、重症度を判定するための重要なチェックポイントは何かについて解説する。

重症薬疹とは、第一に、皮膚障害が重度・広範囲・遷延性で、粘膜疹を高頻度に併発するもので、SJS/TEN, DIHS, 急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis :

AGEP) のような重症薬疹の臨床病型を指す。第二に、発熱、白血球増多 (ときに減少)、単核球症、異型リンパ球増多、リンパ節腫大、肝・腎・肺等の臓器障害の併発等、皮膚以外の臓器障害の併発するもので、前述した重症薬疹の臨床病型の SJS/TEN, DIHS, AGEP のほかに血管炎型、光線過敏型、紅皮症型等の薬疹が該当する。第三に、中等用量から高用量のステロイドの全身投与、パルス・ミニパルス療法、その治療にステロイド要求性が認められる薬疹である。第四に、ウイルス血症、敗血症 (グラム陰性桿菌・黄色ブドウ菌・MRSA・真菌) 等、感染症の合併・併発が認められる薬疹である。

次に、薬疹患者の重症度を判定するための重要なチェックポイントは、第一に、皮疹の範囲が広くて進行速度が速く、皮疹の自覚症状はかゆみより痛い方が、そして表皮の壊死性病変を示す水疱・びらん・表皮剥離の範囲が広いほど重症である。第二に、口唇粘膜、口腔粘膜、結膜、外陰部、肛門の粘膜疹の範囲が広くその障害度が高度であるほど重症である。第三に、全身症状は、高熱があり、呼吸障害 (気道粘膜障害) が高度であるほど重症である。第四に、緊急検査では、末梢血における白血球増多または減少や肝機能検査異常が高度であるほど重症である。さらに、皮疹における皮膚の障害度を組織的に評価するために可能な限り緊急生検を実施することが必要である。

●文献

- 1) 池澤善郎：図解薬疹の免疫学、田辺シンテックス、大阪、1-130頁、1988
- 2) 池澤善郎：薬疹の発症機序。皮膚科診断治療体系、補遺5、福代良一ほか監、講談社、東京、121-126頁、1999
- 3) 池澤善郎：薬疹、CLIENT21、第1巻、症候、野村恭也ほか編、中山書店、東京、216-226頁、1999
- 4) 池澤善郎：薬疹の診断、最新皮膚科学大系、第5巻、薬疹・中毒疹、玉置邦彦ほか編、中山書店、東京、299-315頁、2004
- 5) 池澤善郎：薬疹検査法、皮膚科検査法ハンドブック、西山茂夫ほか編、南江堂、東京、98-105頁、1991
- 6) 池澤善郎：外来における薬物アレルギー診療、小児診療 70:1357-1362、2007

- 7) Roitt I: Hypersensitivity. Essential Immunology. Blackwell Scientific, London, 6th, p193-214, 1988
- 8) 野本亀久雄, 姫野国祐: Jones-Mote 反応. 臨免疫 10:779, 1978
- 9) 池澤善郎ほか: アレルギー性皮膚疾患と好塩基球. アレルギー性皮膚疾患, 吉田彦太郎監, 協和企画通信, 東京, 43-58 頁, 1989
- 10) 池澤善郎: 遅延型反応 (T細胞伝達性アレルギー反応). アレルギーの理論とその展開, 木村郁郎編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 97-107 頁, 1991
- 11) 池澤善郎: 薬疹の発症機構. 皮膚 28:294-306, 1986
- 12) Janeway CA, Jr, Travers P: The recognition of antigen. Immunobiology, Garland Pub, New York, p3; 1-46/4; 1-46, 1994
- 13) 稲葉カヨ, 稲葉宗夫: 抗原提示と樹状細胞. 免疫学がわかる, 小安重夫編, 羊土社, 東京, 56-64 頁, 2000
- 14) 藤山幹子, 橋本公二: Hypersensitivity syndrome と HHV-6. 日臨 59:2285-2292, 2001
- 15) 池澤善郎, 相原道子: サトメガロウイルスと hypersensitivity syndrome. アレルギーの臨 275:370-373, 2001
- 16) 池澤善郎: 抗菌薬による副作用. アレルギー. 日臨 (増刊) 61 (Suppl 2):22, 2003
- 17) 金指麦子ほか: アレルギー機序の考えられたブレオマイシンによる薬疹の1例. 皮膚臨床 37:1667-1669, 1995

A-4. 重症薬疹の治療——どの治療をどの時期に選択するか

相原道子, 池澤善郎

重症薬疹, 特に Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) はしばしば急激な経過をとり, ときに 1~2 日の対応の遅れが生命予後や後遺症に影響することから, 発症早期から速やかな治療の展開が求められる。また, 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) では持続する高熱と紅皮症に加えてヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6: HHV-6) やサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) の再活性化とそれに対する免疫反応による肝機能障害などの臓器障害の進行を阻止することが重要である。

1. 治療法の選択

a. SJS, TEN

入院直後など, 重症薬疹の診断と病勢判断がすぐにはできない場合は補液と対症療法で半日~1 日経過をみることも重要である。

SJS や TEN では高用量のステロイド薬投与が通常第一選択であり, 特に早期のパルス療法は皮膚および他臓器の障害の進行を速やかに抑え, 早期の症状軽快をもたらす。その一方で病態の正確な把握を難しくし, 感染症の併発を促進する危険があるため, 個々の症例におけるその得失を十分考えて早期全身投与に踏み切るべきである。

治療が有効で進行が停止すると, 解熱とともに紅斑やびらん面の強い疼痛が軽減し, びらん面からの出血が止まり浸出液も減少して, びらん面は乾燥してくる (図 1)。さらに 24~48 時間以内には再上皮化が始まる。ステロイド薬のパルス療法後も症状の進展が抑えられず水疱や表皮剥離が進行する場合やいったんおさまったようにみえた症状が再燃・進展する場合には, 免疫グロブリン製

剤大量静注療法 (IVIG 療法) や血漿交換療法を併用することが推奨される¹⁾。薬疹における大量の免疫グロブリン製剤の使用は現在のところ保険適用はないが, 血症交換療法は 2007 年 4 月から SJS と TEN で保険適用が認められた。血症交換療法は敗血症, DIC, 消化管出血等の重篤な副作用による死亡のリスクがあるものの, パルス療法や IVIG 療法が無効な進行性の SJS や TEN に対しても有効例が報告されている²⁾。また, 重篤な感染症などを有する場合や免疫抑制状態など, ステロイド薬の使用が難しい症例では, 最初からこれらの治療が選択されることもある。これらの治療法の有効性については今後も症例の蓄積による検討が必要であるが, 有効例の報告が増加している (それぞれの項参照)。

これらの治療の選択基準についての案を図 2 に, ステロイド薬と血漿交換療法の併用例を図 3, 4 に示す。

b. DIHS

DIHS ではステロイド薬の投与は有効であるものの, HHV-6 や CMV などのウイルスの再活性化を促進させてウイルス性臓器障害を誘発, 悪化させる危険性が否定できない。また抗腫瘍薬の投与が低ガンマグロブリン血症を引き起こしやすいことは知られているが, 抗腫瘍薬による DIHS³⁾だけでなく, 他の薬剤による DIHS においても低ガンマグロブリン血症の合併を認める⁴⁾ことが報告されている。そのため, 免疫抑制状態の患者や臓器障害が遷延または再燃する患者では免疫グロブリン製剤の併用を考慮する。特に抗 HHV-6 や CMV 抗体の抗体価の高いグロブリン製剤の使用が推奨される⁵⁾。