

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究（H19－難治－一般－004）」

平成21年度班会議プログラム

研究代表者：愛媛大学医学部皮膚科、橋本公二

日時：平成21年12月26日（土）

9：30から17：00まで

場所：東京駅前：マルビルコンファレンススクエア **ルーム1**

住所〒100-6307 東京都千代田区丸の内2-4-1 丸ビル7・8階

TEL 03-3217-7111（平日10:00～19:00） FAX 03-3217-7501

E-mail welcome@marubiru.info

URL <http://www.marubiru.jp/hc/>

- JR ご利用の場合／東京駅丸の内南口より徒歩1分
- 地下鉄をご利用の場合／丸ノ内線東京駅より直結
千代田線二重橋前駅7番出口より徒歩2分

事務局からはWindows Vista、MS PowerPoint2007までをサポートします。

Machintoshの場合はPCを持参してください。

開会の挨拶

研究代表者 橋本公二

9:30-9:45

分担研究発表 09:45-12:00 (発表・質疑応答含め 15 分以内) 座長：橋本公二

「杏林大学皮膚科における DIHS の治療について」

平原和久、石田正、牛込悠紀子、狩野葉子、塩原哲夫 (杏林大学)

「薬疹患者における唾液中 HHV-6 量の検討」

山根裕美子、野村有希、相原道子、池澤善郎 (横浜市立大学)

「カルバマゼピンによる DIHS の HLA 解析」

新原寛之、森田栄伸 (島根大学)、狩野葉子、塩原哲夫 (杏林大学)、
相原道子、池澤善郎 (横浜市立大学)

「DIHS における形質細胞様樹状細胞の関与の可能性」

椋島健治 (京都大学)

「フローサイトメトリーを用いた DLST の検討」

小豆澤宏明、花房崇明、片山一朗 (大阪大学)

「重症薬疹と GVHD における浸潤 T 細胞プロファイルについての研究」

森戸啓統、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫 (奈良県立医科大学)

「SJS/TEN の病変部表皮に浸潤する単球の役割について」

藤山幹子、白方裕司、橋本公二 (愛媛大学)

11:30-13:00 事務局連絡、昼食

13:00-17:00

「眼障害患者の解析」

外園千恵、木下 茂 (京都府立医科大学)

「小児 SJS・TEN 全国調査報告」

相原雄幸 (神奈川県厚木保健福祉事務所、横浜市立大学小児科)

「重症多形滲出性紅斑の疫学調査報告 (その 4)」

北見 周、渡辺秀晃、末木博彦、飯島正文 (昭和大学)

議題 AGEP 診断基準 (現在は診断基準案のままなので確定するかどうか)
症例検討 (症例ありましたら御願いたします)

[VI]

研究成果の刊行物・別刷

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針

—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 重症多形滲出性紅斑に

関する調査研究班による治療指針 2009 の解説—

相原 道子 ¹⁾	狩野 葉子 ²⁾	飯島 正文 ³⁾	池澤 善郎 ¹⁾
塩原 哲夫 ²⁾	森田 栄伸 ⁴⁾	木下 茂 ⁵⁾	相原 雄幸 ⁶⁾
白方 裕司 ⁷⁾	藤山 幹子 ⁷⁾	北見 周 ³⁾	渡辺 秀晃 ³⁾
外園 千恵 ⁵⁾	梶島 健治 ⁸⁾	小豆澤宏明 ⁹⁾	浅田 秀夫 ¹⁰⁾
橋本 公二 ⁷⁾			

要 旨

厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班において、“SJS および TEN の治療指針 2007” が作成され、若干の修正が加えられて 2009 年版となった。その特徴としては、これまでわが国で施設毎に異なっていた副腎皮質ステロイド薬の投与方法について、一定の見解を示したことがあげられる。本治療指針ではステロイド薬を第一選択とし、重症例では発症早期にパルス療法を含む高用量で開始することを推奨している。さらに、ステロイド薬の効果がみられないにもかか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、増量または免疫グロブリン製剤大量静注療法 (IVIG 療法) や血漿交換療法などの併用を考慮することを勧めている。それらの内容につき解説した。

はじめに

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) は、皮膚粘膜の壊死性障害による紅斑や水疱・びらん、粘膜疹をきたす重篤な疾患である。SJS の一部は *Mycoplasma pneumoniae* などの感染症によっても発症するものの、SJS と TEN の多くは薬物に対するアレルギー反応により生じることが知られている。さらに TEN の多くは SJS で発症し、その後急速に TEN に進展することから、近年では SJS と TEN は同一範疇の疾患であって、その違いは皮膚障害の重症度の違いとする考えが主流となってきている^{1) 2)}。これらはしばしば経過中に臓器障害や血管内凝固症候群 (DIC)、敗血症などを併発して、特に TEN ではいまだに高い死亡率が国内外から報告されている^{3) 4)}。さらに、粘膜症状の著しい症例では視力障害などの後遺症を残すことがあり、社会的な問題として取り上げられている。

このように SJS および TEN は重篤な疾患であるにもかかわらず、現在までその治療法として世界的に確立されたものはみられない。副腎皮質ステロイド薬 (以下ステロイド薬) の有用性については、その抗炎症・免疫抑制作用による効果と感染症の誘発などの副作用の両面から多くの議論がなされてきたが、未だ世界的にその解決をみたとは言い難い^{5) 6)}。しかし、これらの報告例の検証から、その評価の違いは初期投与量や投与時期 (発症後のどの時期に投与を開始したか)、減量や中止のタイミングといった投与法の違いが大きく影響していると考えられる^{7) 8)}。わが国では副作用は認めながらもステロイド薬の有効性を重視する方向にあ

¹⁾横浜市立大学医学部皮膚科学

²⁾杏林大学医学部皮膚科学

³⁾昭和大学医学部皮膚科学

⁴⁾鳥根大学医学部皮膚科学

⁵⁾京都府立医科大学視覚機能再生外科

⁶⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科

⁷⁾愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学

⁸⁾京都大学大学院医学系研究科

⁹⁾大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学

¹⁰⁾奈良県立医科大学皮膚科学

平成 21 年 5 月 8 日受付、平成 21 年 7 月 16 日掲載決定

別刷請求先：(〒236-0004)横浜市金沢区福浦 3-9

横浜市立大学付属病院皮膚科 相原 道子

表1 Stevens-Johnson 症候群診断基準 2005(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班)

<p>(1) 概念 発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、薬剤である。</p> <p>(2) 主要所見 (必須)</p> <p>①皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変 (出血性あるいは充血性) がみられること。 ②しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10% 未満であること。 ③発熱。</p> <p>副所見</p> <p>④皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。 ⑤角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。 ⑥病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。</p> <p>但し、TEN への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。主要項目の 3 項目を全てみたまず場合 SJS と診断する。</p>
--

表2 中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis : TEN) 診断基準 2005 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班)

<p>(1) 概念 広範囲な紅斑と、全身の 10% 以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。</p> <p>(2) 主要所見 (必須)</p> <p>①体表面積の 10% を越える水疱、表皮剥離、びらんなどの表皮の壊死性障害。 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。</p> <p>(3) 副所見</p> <p>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。眼症状は眼表面上皮と偽膜のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異性結膜炎。 ⑥病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。</p> <p>主要 3 項目のすべてを満たすものを TEN とする。</p> <p>○サブタイプの分類</p> <p>1 型 : SJS 進展型 (TEN with spots) *1 2 型 : びまん性紅斑進展型 (TEN without spots) *2 3 型 : 特殊型</p> <p>○参考所見</p> <p>治療等の修飾により、主要項目 1 の体表面積 10% に達しなかったものを不全型とする。</p>
--

り、近年では多くの症例でパルス療法を含む大量療法が施行され、その有効性が報告されている⁹⁾。また、免疫グロブリン製剤の大量投与^{10)~12)}や血漿交換療法による TEN の治療が国内外で行われ^{13)~14)}、一定の効果がみられることが知られている。その機序としては、前者では自然抗体による免疫調整機能や Fas/Fas リガンドの結合阻止による表皮ケラチノサイトの apoptosis の阻止¹⁰⁾が、後者では炎症性サイトカインや薬剤およびその代謝物、可溶性 FasL の除去¹⁵⁾などが推察されている。しかしながらその治療方針は施設によって異なることから、初期治療や進行時の治療の目安となる治療指針の作成が求められるようになった。そこで、治

療指針の作成に先立ち平成 17 年度に厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業の重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班により SJS および TEN の診断基準が作成された (表 1, 2)¹⁶⁾。引き続き平成 18 年度には、同研究班により SJS および TEN の治療指針案が示され¹⁶⁾、平成 19 年度にはこれが“SJS および TEN の治療指針 2007”に昇格した。“SJS および TEN の治療指針 2009”はこれに若干の修正を加えたものであり、その内容について解説を加えながら紹介する。

1. “SJS および TEN の治療指針 2009”の特徴

本治療指針は、SJS および TEN の進行を阻止し、早

表3 SJS および TEN の治療指針 2009 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班)

<p>Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療には、まず被疑薬の中止を行う。厳重な眼科的管理、皮疹部および口腔・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。</p> <p>薬物療法としては、確立されたものではないが効果を期待できる治療法として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となっている。症例に応じて他の治療法や併用療法を実施する。</p> <p>1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与</p> <p>症例により状態が異なるため一律には決めたいが、推奨される投与方法は下記の通りである。発症早期*)に開始することが望ましい。治療効果の判定には、紅斑・表皮剝離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。</p> <p>ステロイド療法</p> <p>プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は 0.5～1mg/kg/日、重症は 1～2mg/kg/日で開始する。</p> <p>ステロイドパルス療法</p> <p>重症例や急激に進展する症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン 500mg～1,000mg/日を 3日間投与する (小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる)。中等症の場合は、より少量 (250mg/日) の投与で効果がみられることがある。初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まったのに再燃した場合は、数日後にもう 1クール施行するか後述するその他の療法を併用する。</p> <p>パルス療法直後のステロイド投与量は十分量 (プレドニゾロン換算で 1～2mg/kg/日) を投与し、漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整する。</p> <p>ステロイド投与で十分に効果がみられない場合</p> <p>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。</p> <p>*早期とは、発症後 7 日前後までを目安とする。</p> <p>備考：</p> <p>発症後表皮剝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。</p> <p>皮疹が軽度でも高度の粘膜疹 (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疹の悪化を生じることがあり、注意を要する。</p> <p>2. その他の治療法</p> <p>ヒト免疫グロブリン製剤静注 (IVIG) 療法</p> <p>一般に 5～20g/日、3～5 日間を 1クールとして投与する。</p> <p>血漿交換療法</p> <p>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。単純血漿交換法 (PE) と二重膜濾過血症交換法 (DFPP) がある。</p>
--

期回復をもたらすことを目的として作成されたものである。その特徴としては、ステロイド薬の全身投与を第一選択とし、これまで施設毎に異なっていたステロイド薬の投与方法について一定の見解を示したことがあげられる。そのため、記述の中心はステロイド薬による治療の詳細な解説となっており、その他の治療法である大量のヒト免疫グロブリン製剤の静注療法や血漿交換療法は簡単に触れるに留まっている (表 3)。さらに、実際の治療報告に基づき、ステロイド薬の投与時期や投与量、減量法がパターン化して示されている (図)。なお、治療法の選択の目安として、重症度の判定の参考となる SJS/TEN 重症度スコア判定 (表 4) が付記されている。

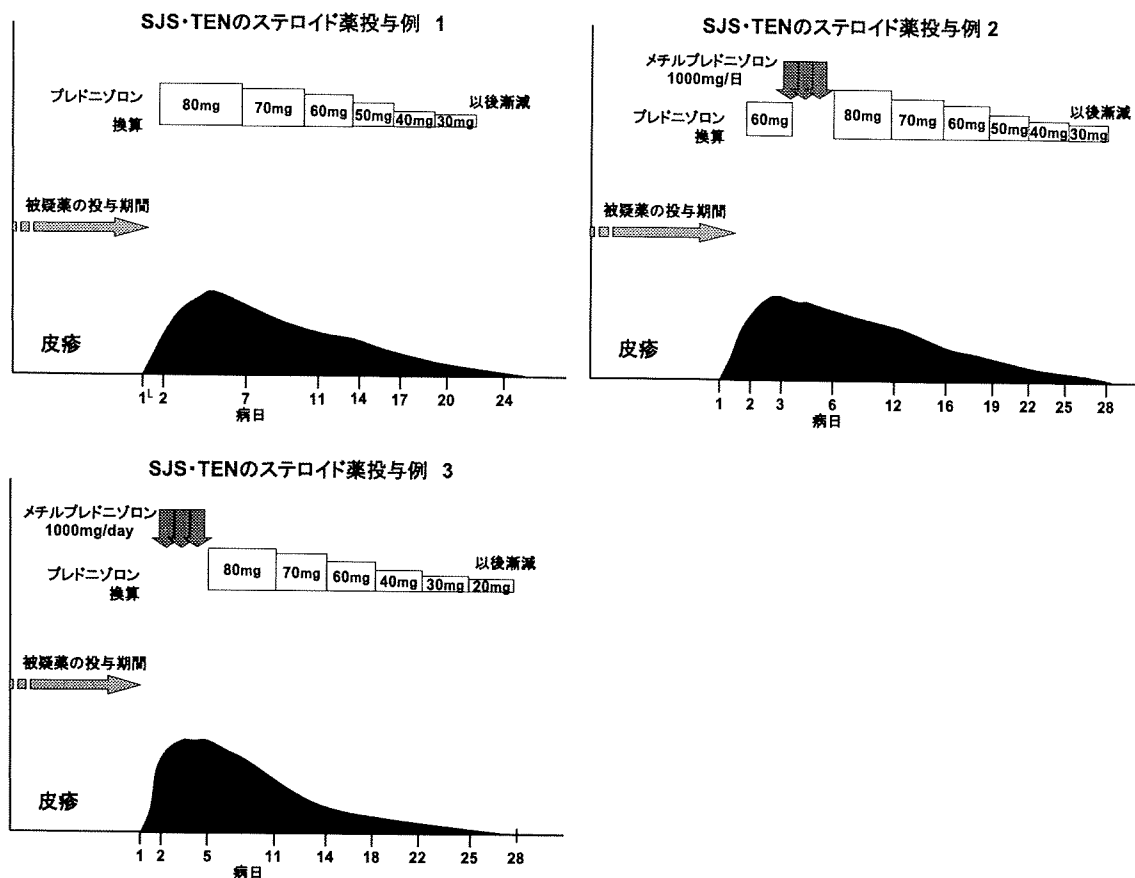
2. ステロイド薬の全身投与の施行法

被疑薬の中止、皮疹部および眼病変を含む粘膜病変

の局所処置、補液・感染防止といった保存的治療と合わせて行われるものである。

要点としては、ステロイド薬が第一選択であること、重症例では発症早期に高用量 (パルス療法を含む) で開始すること、ステロイド薬の効果が十分にみられない場合に同量のステロイド薬を漫然と投与を継続することは避け、増量または他の治療法の併用を考慮すること、十分な感染症対策を合わせて行うことがあげられる。

ステロイドの初期投与量は重症度によって異なるが、重症例ではプレドニゾロン (PSL) 換算で 1～2mg/kg/日で開始するか、パルス療法を施行する。特に、眼球・眼瞼結膜上皮の偽膜形成、びらんなど眼症状が高度なものや、皮膚の水疱形成や剝離が急速に進行する症例、SJS/TEN に起因する呼吸障害が早期からみられるものではパルス療法が推奨される。一方、発症初



図

期の数日は微熱と軽度の紅斑および粘膜疹のみのことがある。その段階ではより少ない量(PSL換算0.5~1.0mg/kg/日)で開始し、その後症状の進行をみたときには漸増することなく大量投与に切り替える方が効果的である。SJSでは皮疹が軽微であるにもかかわらず重篤な眼および口腔粘膜疹を生じる症例がある。特に、眼症状は一見軽度の充血にみえても角膜上皮欠損など重篤な障害の初期のことがあることから、早期に眼科的検査を施行することが推奨される。進行性の眼病変がみられる場合には、ステロイド薬点眼などの局所療法に加えて早期にステロイド薬の全身投与を行うことが視力障害などの後遺症を残さないためにも重要である^{17)~19)}。

治療開始後、解熱傾向とともに紅斑の拡大停止や皮膚びらん面の乾燥化、眼所見の軽快、口唇口腔粘膜の出血の停止や疼痛の軽減などがみられて改善に向かったと判断された時点で、ステロイドを適宜減量する。

高用量のステロイドを長期投与すると敗血症や肺炎などの感染症を誘発するリスクが高まるため、漫然と投与を継続することは避ける。一方、十分に炎症が治っていない時点での急激なステロイド薬の減量は症状の再燃を招く恐れがある。これは皮膚粘膜症状の再燃や急激な眼症状の悪化をきたすばかりでなく、ときに肺障害や肝機能障害などの臓器障害の誘発や末梢血白血球の減少などをみる。治療指針案には具体的なステロイド薬投与モデルが示されているが、経過は症例によって大きく異なるため、個々の症例に合わせた投与量や減量速度の検討が必要となる。経過中に感染症や広範囲のびらんがみられる場合にはステロイド薬とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤の投与を行い、既存の感染症の悪化と敗血症や肺炎などの誘発を阻止する。特に糖尿病患者における感染症はSJS/TENの子後におけるリスクファクターの一つであり、厳重な管理が必要である。

表4 SJS/TEN 重症度スコア判定 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班)

1	粘膜疹		
	眼病変	上皮の偽膜形成	1
		上皮びらん	1
		結膜充血	1
	口唇, 口腔内	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1
		口唇にのみ血痂, 出血を伴うびらん	1
		血痂, 出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱, びらん		
	30% 以上		3
	10 ~ 30%		2
	10% 未満		1
3	38℃以上の発熱		1
4	呼吸器障害		1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害 (ALT > 100IU/L)		1

6点以上 重症 ただし、以下はスコアに関わらず重症と判断する

- 1) 眼球, 眼瞼結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの
- 2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型 TEN

6点未満 中等症

これらの治療によっても速やかにその効果がみられないときには、下記の治療法への変更や併用を、時を置かずに行うことが予後を改善する上で推奨される。

3. ヒト免疫グロブリン製剤静注 (IVIG) 療法

重篤な感染症を有するなどステロイド薬の投与できない症例やステロイド薬を投与しても症状が進行する重症例では、IVIG が選択肢のひとつとなる。本邦では薬疹における免疫グロブリン製剤の使用は感染症合併時の通常量の投与を除き現在のところ保健適応はない。TEN の治療としてはこれまで 0.2~0.4g/kg/日投与の報告が多く、本治療指針 2009 年版では 5~20g/日の 3~5 日投与を推奨している。

4. 血症交換療法

単純血漿交換法 (plasma exchange : PE) と二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis : DFPP) がある。PE のほうが DFPP より除去効率が高い

いことから有効性が高いとされる。IVIG 療法同様ステロイド薬が使用できない重症感染症やステロイド薬で効果が十分にみられない重症例にステロイド薬との併用または単独で施行される。2006 年 4 月から SJS と TEN で保険適応が認められている。

おわりに

本治療指針に示されている内容は、いずれも治療の開始時期、発症時の基礎疾患の種類や重症度、感染症の併発の有無などによりその効果が大きく左右される。眼科的治療については本指針には詳しく述べられていないため、引用文献などを参考にされたい。発症早期の適切な対処が SJS/TEN の予後の改善に大きく結びつくものであり、十分な観察と素早い対応が望まれる。

謝辞：本論文は厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) の援助を受けた。

文 献

- 1) Bastuji-Garins S, Rzany B, Stern RS, et al: Clinical Classification of cases of toxic epidermal necroly-

sis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme, *Arch Dermatol*, **129**: 92-96, 1993.

- 2) Roujeau JC: Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme, *J Dermatol*, **24**: 726-729, 1997.
- 3) Schneck J, Stat D, Fagot J-P, et al: Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study, *J Am Acad Dermatol*, **58**: 33-40, 2008.
- 4) 南光弘子: 本邦における有害薬物反応 (ADR) と重症薬疹, 過去5年間に認定された皮膚障害の概要, *日皮会誌*, **115**: 1155-1162, 2005.
- 5) Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM: Toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol*, **56**: 181-200, 2007.
- 6) Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature, *Ann Allergy Asthma Immunol*, **94**: 419-436, 2005.
- 7) 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 and Asthma Proc*, **21**: 101-105, 2000.
- 8) Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Acta Derm Venereol*, **87**: 144-148, 2007.
- 9) 山根裕美子, 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の治療の現状と死亡例の検討, *日皮会誌*, **117**: 1315-1325, 2007.
- 10) Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin, *Science*, **282**: 490-493, 1998.
- 11) Trent JT, Kirsner RS, Ramanelli P, et al: Use of SCIRTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States, *Arch Dermatol*, **140**: 890-892, 2004.
- 12) French LE, Trent JT, Kerdel FA: Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding, *Int Immunopharmacol*, **6**: 543-549, 2006.
- 13) Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al: Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher*, **6**: 225-228, 2002.
- 14) 奥山康裕, 山田裕道, 池田志孝: 中毒性表皮壊死症 (TEN) に対する血漿交換療法, *日本アフェシス学会誌*, **27**: 139-144, 2008.
- 15) Abe R, Shimizu T, Shibaki A, et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand, *Am J Pathol*, **162**: 1515-1520, 2003.
- 16) 難治性皮膚疾患 (重症多形滲出性紅斑 [急性期] を含む) の画期的治療法に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成16年度~18年度 総合研究報告書, 主任研究者: 橋本公二, 42-46.
- 17) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al: Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications, *Ophthalmol*, in press.
- 18) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al: Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset, *Am J Ophthalmol*, in press.
- 19) 外園千恵: SJSとTENの眼合併症, *最新皮膚科学体系 2008-2009*, 中山書店, 東京, 2008, 182-188.

**Guidelines for the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis 2009,
Established by the Japanese Research Committee on Severe Adverse Reaction (J-SCAR) Supported by
the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan**

Michiko Aihara¹⁾, Yoko Kano²⁾, Masahumi Iijima³⁾, Zenro Ikezawa¹⁾, Tetsuo Shiohara²⁾, Eishin Morita⁴⁾,
Shigeru Kinoshita⁵⁾, Yukoh Aihara⁶⁾, Yuji Shirakata⁷⁾, Mikiko Tohyama⁷⁾, Amane Kitami³⁾,
Hideaki Watanabe³⁾, Chie Sotozono⁵⁾, Kenji Kabashima⁸⁾, Hiroaki Azukizawa⁹⁾,
Hideo Asada¹⁰⁾, Koji Hashimoto⁷⁾

Japanese Research Committee on Severe Adverse Reaction (J-SCAR)
¹⁾Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine
²⁾Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine
³⁾Department of Dermatology, Showa University School of Medicine
⁴⁾Department of Dermatology, Shimane University
⁵⁾Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University
⁶⁾Department of O, Yokohama City University Medical Center
⁷⁾Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine
⁸⁾Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine
⁹⁾Department of Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine
¹⁰⁾Department of Dermatology, Nara Medical University

(Received May 8, 2009; accepted for publication July 16, 2009)

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe, sometimes life threatening disorders that seem to be variants of the same disease with different severities. Although the pathogenic mechanisms of these diseases remain unknown, the principal problem seems immunologic. Recently, the available published evidence indicates that immunomodulatory intervention with high-dose systemic corticosteroids, including pulse therapy, is effective in the acute phase of SJS and TEN. In spite of the severity of these diseases, there had not been widely accepted guidelines for management of these diseases. In the current guidelines, a prompt use of high-dose steroids in the early stage is emphasized. Infection control is critical to survival for the patients. When steroids are not effective enough, intravenous immunoglobulin, and/or plasma exchange, in addition to an increase of steroid dose, is recommended.

(Jpn J Dermatol 119: 2157~2163, 2009)

Key words: guideline, Stevens-Johnson syndrome, systemic steroid therapy, toxic epidermal necrolysis

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の治療と予後に関する 検討—横浜市立大学附属 2 病院における 46 例の検討

¹⁾横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学

²⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科

山根裕美子¹⁾ 相原 道子¹⁾ 立脇 聡子¹⁾ 松倉 節子²⁾
蒲原 毅²⁾ 山川 有子²⁾ 池澤 善郎¹⁾

【背景】 Stevens-Johnson syndrome (SJS) および toxic epidermal necrolysis (TEN) の治療としてはステロイド薬の全身投与のほか、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が試みられている。

【目的】 SJS および TEN の治療の現状とその効果を評価する。

【方法】 2000 年から 2007 年の 8 年間に横浜市立大学附属 2 病院皮膚科で経験した SJS 27 例と TEN 19 例についてその臨床的特徴および治療法を検討した。

【結果】 TEN の 1 例を除き全例でステロイド薬の全身投与が行われていた。ステロイドパルス療法が選択された症例は SJS の 8 例、TEN の 9 例であり、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は SJS で 3 例、TEN で 8 例あった。死亡率は SJS が 3.7% (1 例)、TEN が 21.1% (4 例) であった。TEN の死亡例 2 例は敗血症を合併し死亡した。

【結語】 感染症管理の難しさが浮き彫りとなったが、適切なステロイド薬の投与は SJS および TEN に有効な治療法であると考えられた。

Key words: prognosis — Stevens-Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis —
treatment

緒 言

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しばしば伴う。治療法としてはステロイド薬の全身投与のほか、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が試みられている。しかしながら、治療に難渋することも少なくなく、特に TEN は今もって死亡率が高い疾患である。

以前にわれわれは本邦における最近の SJS お

Received: July 7, 2008, Accepted: February 6, 2009

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviations: BUN "blood urea nitrogen", DIC "disseminated intravenous coagulation", DDS "diaminodiphenylsulfone", EuroSCAR "European case-control study evaluating risk factors for SJS or TEN", FasL "Fas ligand", IFN γ "interferon γ ", IPM/CS "imipenem/cilastatin", mPSL "methylprednisolone", MRSA "methicillin resistance staphylococcus aureus", NSAIDs "non-steroidal anti-inflammatory drugs", PSL "prednisolone", SCORTEN "TEN-specific severity-of-illness score", SJS "Stevens-Johnson syndrome", TEN "toxic epidermal necrolysis", TNF α "tumor necrosis factor α "

山根裕美子: 横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学 [〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9]

E-mail: yumiko@dream.design.co.jp

Table 1 Summary of analyzed cases

	SJS (N = 27)	TEN (N = 19)
Age, years (mean)	22-87 (57.3)	10-79 (53.2)
Male/Female (ratio)	10/17 (1 : 1.7)	8/11 (1 : 1.4)
Maximum skin detachment (% of body surface)	< 10%	10-90%*
Main causative drugs	1. Anticonvulsants 6 cases Carbamazepine 3 cases Phenobarbital 1 case sodium valproate 1 case zonisamide 1 case 2. Cold medicine 3 cases 3. Infection 3 cases	1. Antibiotics 3 cases carbapenems 3 cases 2. NSAIDs/Cold medicine 2 cases Asetaminophen 1 case Cold medicine 1 case 3. Anticonvulsants 2 cases Carbamazepine 2 cases
Deaths, No (%)	1 (3.7%)	4 (21.5%)

*SJS/TEN overlap are included.

および TEN の治療とその効果について検討するために、2000年から2005年の間に本邦で報告された SJS と TEN 症例の治療とその死亡率について検討した³⁾。治療はほぼ全例でステロイド薬の投与が行われていた。さらに、多くの症例ではステロイドパルス療法が選択されており、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法を施行されている症例も散見された。死亡率は、ステロイド薬の通常投与がほとんどであった過去の報告⁴⁾と比較して低下しており、これらの治療法の進歩が生命予後の改善に役立っている可能性が示唆された。

しかしながら、この検討は文献報告例をもとに行っているため、現在各施設で行われている治療の現状を反映していない可能性も否めない。そこで今回われわれは当科で実際に行っている治療の現状とその効果を評価するため、2000年から2007年の8年間に当科2施設で経験した SJS および TEN 46 例についてその臨床的特徴および治療効果について検討した。当科では大部分の症例でステロイド薬の全身投与が選択されており、その多くはステロイドパルス療法であった。さらに重篤な症例では免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法を試みてきた。

対象と方法

調査対象は、2000年から2007年の8年間における横浜市立大学附属病院皮膚科および横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科で経験した SJS 27 例と TEN 19 例とした。診断は厚生労働省の診断基準⁵⁾に則り、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)の重度の障害、紅斑に伴う表皮剥離が10%以下の症例とし、TEN では高熱と紅斑に伴う表皮剥離が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 で発症し表皮剥離が拡大して TEN に移行した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。これらの症例における年齢・性、基礎疾患、原因および発症までの経過、臨床症状、治療および予後について調査した。

結果

1) 年齢と性

今回検討した SJS は 27 例で、年齢は 22~87 歳、平均年齢は 57.3 歳であった。男性 10 例、女性 17 例で、女性が多かった。TEN は 19 例で、年齢は 10~79 歳、平均年齢は 53.2 歳であった。男性 8 例、女性 11 例で、SJS 同様女性が多かった (Table

Table 2 Organ involvements and complications in patients with SJS and TEN

	Number of cases (%)		
	SJS	TEN	Total
Hepatitis	11 (40.7%)	9 (47.3%)	20 (43.5%)
Gastro-Intestinal disorder	4 (14.8%)	3 (15.8%)	7 (15.2%)
Renal dysfunction	1 (3.7%)	5 (26.3%)	6 (13.0%)
Haemodialysis	0	1	1
Encephalopathy	1 (3.7%)	4 (21.1%)	5 (10.9%)
Respiratory disorder	2 (7.4%)	1 (5.3%)	3 (6.5%)
Myocarditis	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (2.2%)
Pneumonia	3 (11.1%)	2 (10.5%)	5 (10.9%)
Sepsis	1 (3.7%)	2 (10.5%)	3 (6.5%)
Rhabdomyolysis	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (2.2%)
DIC [§]	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (2.2%)

Gastro-Intestinal disorder includes; diarrhea, intestinal bleeding, appetite loss, perforation of intestine.

Respiratory disorder includes; edema of trachea/larynx, respiratory failure.

Pneumonia includes; Methicillin-resistance staphylococcus aureus, Cytomegalovirus, Aspergillus, Candida.

[§] Disseminated intravenous coagulation.

1).

2) 原因

SJSの3例はウイルス感染が原因と考えられたが、そのうち2例では感冒症状があり、薬剤投与以前からSJSの症状を認めた。もう1例ではカポジ水痘様発疹症がSJSの症状に先行し単純ヘルペスウイルスの関与が疑われた。その他の症例では発症までの経過および薬剤によるリンパ球刺激試験や皮膚テスト結果などから薬剤の関与が強く疑われた。複数の薬剤が同時に投与されているなど、原因薬剤の推定が難しい症例もみられたが、推定された原因薬剤のうち、SJSでは抗癌薬(20.0%)が最も多く、なかでもカルバマゼピンが3例と最も多かった。次いで感冒薬(10.0%)が多かった。TENでは抗菌薬(15.8%)と最も多く、続いてNSAIDsおよび感冒薬(10.5%)と抗癌薬(10.5%)が多かった。これらの薬剤のうち多くみられたものをTable 1に示す。そのほかの原因薬として、経過やパッチテストなどから強く疑われたものは、SJSではブシラミン、タケプロン、オメ

プラゾール、ダーゼン、ガスモチン、DDS、ムコソルバン、アルダクトン、シアナマイド、TS-1であった。一方、TENではアザルフィジン、オメプラゾール、漢方薬の一種である霊芝が原因薬と考えられた症例が1例ずつみられた。

3) 原因薬剤の内服開始から皮疹出現までの時間

原因薬剤の内服開始から皮疹出現までの期間には、SJSが平均18.5日(1-44日)であったのに対し、TENでは平均5.5日(1-15日)であった。TENではSJSと比較してより短い投薬期間で発症することが示された。また、これら原因薬剤はほとんどが初回内服であった。しかしながら、市販の感冒薬や消炎鎮痛剤などは内服歴が明らかでないことが多く、発症までの日数が短い場合には以前内服の既往があった可能性も考えられた。

4) 皮膚および粘膜症状

角結膜炎および/または口腔口唇粘膜のびらんや出血はTENの1例を除いた全例でみられた。TEN症例の最大表皮剥離面積は平均46.1%(10-95%)であり、そのうち70%を超える表皮剥離を

Table 3 Treatments in patients with SJS and TEN

	Number of cases	
	SJS	TEN
Supportive care only	0	1 (5.3%)
Steroid therapy	24 (88.9%)	9 (47.4%)
steroid pulse therapy	9 (33.3%)	8 (42.1%)
Steroid and High dose immunoglobulin therapy	2 (7.4%)	7 (36.8%)
Steroid therapy and Plasmapheresis	0	1 (5.3%)
Steroid and High dose immunoglobulin therapy and Plasmapheresis	1 (3.7%)	1 (5.3%)
Total	27 cases (1)	19cases (4)

(): deceased cases.

示した症例が5例みられた。

5) 臓器障害および合併症

臓器障害は SJS と比較し TEN 症例で多くみられた。内訳を Table 2 に示す。SJS, TEN とともに肝障害が最も多く、SJS の 40.7% (11 例)、TEN の 47.3% (9 例) にみられた。SJS では消化管障害と呼吸器障害が次いで多く、それぞれ 4 例 (14.8%) と 2 例 (7.4%) であった。消化管障害としては下痢や消化管出血がみられた。呼吸器障害としては気道/喉頭浮腫と急性呼吸不全がそれぞれ 1 例ずつみられた。一方、TEN では腎障害と中枢神経障害が肝障害に次いで多く、それぞれ 5 例 (26.3%) と 4 例 (21.1%) にみられた。腎障害をきたした症例のうちの 1 例は重篤であり、透析を余儀なくされたが回復せず、最終的には敗血症を合併して死亡した。中枢神経障害はいずれも全身状態の悪化に伴う意識レベルの低下であり、脳血管障害や痙攣発作などはみられなかった。また、消化管障害を生じた症例は 3 例 (15.8%) あり、そのうちの 1 例では消化管穿孔による大量下血をきたし、死亡した。経過中に生じた感染症は肺炎と敗血症がほとんどであり、SJS, TEN の両者に認められた。敗血症を生じた症例は SJS の 1 例 (3.7%) と TEN の 2 例 (10.5%) のみであり、TEN の 2 例はいずれも死亡した。なお、死亡例以外の症例は、いずれの障害も後遺症を残さず治癒した。

6) 治療および予後

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 Table 3 に示す。また、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法を施行した症例の特徴を Table 4 にまとめた。

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、発症時より methicillin resistance staphylococcus aureus (MRSA) 肺炎を合併していた TEN の 1 例のみであった。この症例は 62 歳女性であり、大動脈解離に対し手術施行後、MRSA 肺炎を併発していた。原因薬剤と考えられた Imipenem/cilastatin (IPM/CS) の投与中止と免疫グロブリン大量療法 (ガンマグロブリン 20g/day×2 日間) により皮疹は改善したが、原疾患により TEN 発症から 31 日後に死亡した。TEN の回復後の原疾患による死亡であるため TEN による死亡例の統計からは除外した。

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 methylprednisolone (mPSL) によるステロイドパルス療法 (1000 mg/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 11 例 (40.7%)、TEN が 16 例 (84.2%) であり、TEN では圧倒的に多くの症例でステロイドパルス療法が選択されていた。

Table 4 Characteristics of patients treated with Combination therapy

Case No.	Age/Sex	Causative drugs	Maximum skin detachment (%)	Therapy	Reason for selecting combination therapy	Severe complications	SCOR-TEN	Out-come
Steroids and High dose immunoglobulin therapy								
SJS 1	72/F	sodium valproate	10%>	mPSL [†] 1000mg/day × 3days Immunoglobulin 10g/day × 3days	Skin lesions exacerbated rapidly, and didn't improved even after starting steroid pulse therapy.	—	—	Alive
SJS 2	31/M	HSV [‡] infection?	10%>	mPSL500mg/day × 3days Immunoglobulin 20g/day × 3days	Because of the suspicion of virus infection, Immunoglobulin was started before the steroid therapy was performed.	—	—	Alive
TEN 1	74/M	IPM/CS?	40%	mPSL1500mg/day × 3days Immunoglobulin 20g/day × 3days	Combination of the plasmapheresis was not possible for the severe circulating status.	Pneumonia DIC [§]	4	Dead
TEN 2	39/F	Not determined	>30%	mPSL500mg/day × 3days Immunoglobulin 10g/day × 5days	Skin lesions exacerbated even after starting PSL80mg/day.	—	0	Alive
TEN 3	38/M	Acetaminophen	78%	mPSL1000mg/day × 3days Immunoglobulin 20g/day × 3days	Before admitted to our hospital, he was treated with mPSL500-1000mg/day but no improvement.	—	1	Alive
TEN 4	73/M	Not determined	>30%	mPSL500mg/day × 3days Immunoglobulin 20g/day × 3days	Skin lesions didn't improved even after starting steroid pulse therapy.	Diarrhea	2	Alive
TEN 5	56/F	Not determined	>90%	mPSL1000mg/day × 3days Immunoglobulin 20g/day × 3days	Treatment started 2 weeks after the onset of the eruption.	—	2	Alive
TEN 6	54/M	Not determined	95%	PSL [¶] 40mg/day Immunoglobulin 10g/day × 3days CyA* 35mg/day	Skin lesion exacerbated even after starting PSL 40mg/day and sepsis merged immediately.	Septic shock	6	Dead
TEN 7	75/F	Phenobarbital	15%	mPSL1000mg/day × 3days Immunoglobulin 20g/day × 3days	Skin lesions didn't improved even after starting steroid pulse therapy.	—	3	Alive
Steroid therapy and Plasmapheresis								
TEN 8	75/M	MEPM IPM/CS	40%	mPSL1000mg/day × 3days PE** 2days	Skin lesions exacerbated even after starting steroid pulse therapy.	—	4	Alive
Steroids and High dose immunoglobulin therapy and Plasmapheresis								
SJS 3	26/F	DDS	10%>	Bethamethazone 10mg/day Immunoglobulin 10g/day × 2days DFPP***2-3times/week × 8weeks	Plasmapheresis was performed for treating severe Follicles pemphigus	—	—	Alive
TEN 9	35/F	Omeprazol	90%	mPSL1000mg/day × 3days Immunoglobulin 20g/day × 2days DFPP 4days	Skin lesions exacerbated even after starting steroid pulse therapy and high dose immunoglobulin therapy.	—	0	Alive

† mPSL; Methylprednisolone ‡ HSV Herpes simplex virus § DIC; Disseminated Intravenous Coagulation ¶ PSL; Prednisolone *CyA; Cyclosporin A **PE; Plasma exchange

***DFPP: Double filtration plasmapheresis.

①ステロイド薬単独投与例

SJS ではステロイド薬の全身投与のみで治療された症例が 24 例 (88.9%) と多数を占めた。それらのうち、角膜潰瘍などの重篤な眼症状がみられた 3 症例と、発症から入院までの日数が 1 週間以上と初期治療が遅れた 5 症例で、パルス療法が選択された。

TEN ではステロイド薬単独で治療された症例 9 例 (47.4%) のうち 1 例を除きパルス療法が選択された。この 1 例は、他院でステロイド薬が漸増され、症状改善ないまま当科に入院した症例であり、当院に転院後さらにステロイド薬をベタメタゾン 20mg/日に増量された。

SJS, TEN のいずれもパルス療法を選択されなかった 1 例が死の転帰をとった (詳細は 7) 死亡例の解析参照)。生存例では全例眼障害などの後遺症を残すことなく治癒した。

②ステロイド薬と免疫グロブリン大量療法の併用例

ステロイド薬全身投与と免疫グロブリン大量療法が併用された症例は SJS の 2 例 (7.4%) と TEN の 7 例 (36.8%) であった。

これらの症例において免疫グロブリン大量療法が施行された理由として、ステロイドパルス療法施行後の症状の進行および感染症の合併が挙げられる。死亡例は TEN の 2 例 (死亡率 22.2%) のみであり、ハイリスク症例やステロイド抵抗性の SJS や TEN の治療法のひとつとして免疫グロブリン大量療法が有用であると考えられた。

③ステロイド薬と血漿交換療法の併用例

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 75 歳男性例 (5.3%) のみであった。この症例は急性冠症候群、肝膿瘍、胆嚢炎の治療中に心室細動による心肺停止となり、蘇生後に使用された IPM/CS による TEN を発症した。発症時にはすでに全身状態が著しく不良で集中治療室に入室していた。ステロイドパルス療法施行後も急激に表皮剥離が進行したが、全血漿交換療法をパルス直後に併用することにより速やかな改善をみた⁶⁾。全血漿交換療法は、二重膜ろ過法よりリスクは高いものの、その効果はより大きいとさ

れている。この症例では全血漿交換療法による循環動態への影響が懸念されたが、内科主治医との連携により全血漿交換療法が施行できたことも、救命できた大きな要因と考えられた。

④ステロイド薬と免疫グロブリン大量療法および血漿交換療法の併用例

ステロイド薬全身投与に加え、免疫グロブリン大量療法および血漿交換療法の両者を併用した症例は SJS, TEN とともに 1 例ずつであった。

SJS の症例は 26 歳女性で基礎疾患として落葉状天疱瘡があり、diaminodiphenylsulfone (DDS) 投与後に SJS が発症した。ステロイド薬と免疫グロブリンによる治療中に体幹や顔面の紅斑・びらんが落葉状天疱瘡の皮疹に置換されるような状態を認めたため、その治療も兼ねて二重膜ろ過法による血漿交換療法を施行した。

TEN の症例は 35 歳女性で、心筋炎回復後に胃炎に対して投与されたオメプラゾールが原因と考えられた。ステロイドパルスと免疫グロブリンの投与が全く無効であり、急激な水疱の拡大により最大表皮剥離面積が 90% に達したため二重膜ろ過法による血漿交換を連日 2 日 2 回施行した⁷⁾。いずれの症例も若年であったことが幸いしたためか合併症の発症もなく、後遺症を残すことなく治癒した。

7) 死亡例の解析

SJS/TEN による死亡率は SJS が 3.7% (1 例)、TEN が 21.1% (4 例)、全体で 10.9% (5 例) であった。死亡例のまとめを Table 5 に示す。

SJS の死亡例は 47 歳男性で、prednisolone (PSL) 60mg/日の投与により皮疹は軽快傾向であったものの、発症後 24 日目に急性呼吸障害のため死亡した。この呼吸不全の原因としては原疾患の悪性リンパ腫による気道閉塞も疑われたが、SJS の気道粘膜障害による呼吸不全とは判別しえなかった。SJS の予後に呼吸器障害は大きな影響を及ぼすことが示唆された。

TEN の死亡例 4 例の平均年齢は 61.5 歳で男女比は 1:1 であった。以下、治療法別にこれらの症例を記載する。

ステロイド薬と通常量の免疫グロブリンの併用

Table 5 Deceased cases of SJS and TEN

Case No./age/sex	Underlying disease	Causative drugs	Indication for drug therapy	Maximum skin detachment (%)	Clinical course of the skin lesion	Severe complications and cause of death	Maximum doses of corticosteroids and other therapies	SCOR-TEN	Time to death [†]
SJS									
1 47/M	Not particular	Not determined (IPM/CS? Amphotericin B?)	Malignant lymphoma	10% >	Recovering gradually.	Respiratory failure	PSL 60mg/day	—	24 days
TEN									
2 39/F	Caeserotomy	Not determined (Cefditren pivoxil? NSAIDs**?)	Cold	48%	No change.	Edema of trachea/larynx Rhabdomyolysis	mPSL1000mg/day × 3 days, immunoglobulin 5g × 3days	4	8days
3 79/F	Rheumatoid arthritis, Hepatitis C virus (HCV) positive-chronic hepatitis	Herbal medicine	Cold	> 30%	Recovering gradually.	Renal dysfunction Sepsis, DIC	Bethamethazone 20mg/day	1	28days
4 74/M	Diabetes mellitus, Renal failure, Asthma, Hypertension, Angina pectoris	IPM/CS?	Acute aorta dissociation	40%	Recovered completely.	Perforation of intestine, Pneumonia, DIC [§]	mPSL † 1500mg/day × 3days, Immunoglobulin 20g/day × 3days	4	31days
5 54/M	Chronic nephritis	Not determined	Multiple myeloma	95%	Recovered slightly.	Septic shock	PSL † 40mg/day CyA * 35mg/day Immunoglobulin 10g/day × 3days	6	66days

[†] Time between the onset of eruption and death † mPSL: Methylprednisolone § DIC: Disseminated Intravenous Coagulation † PSL: Prednisolone

* CyA: Cyclosporin A ** NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

で治療された 39 歳女性の症例は電撃型 TEN であり、ステロイドパルス療法を施行するも皮疹は改善せず、呼吸不全と横紋筋融解症を併発し、急激な経過をたどって死に至った。

ステロイド薬単独で治療された 79 歳女性は、ステロイド抵抗性の経過を示し当院に転院後ベタメタゾン 20mg/日に増量して皮疹は改善傾向となったものの敗血症、腎不全を併発して死亡した。ステロイド薬の漸増が炎症を沈静化できないまま大量投与に至り、感染症を併発したことが死因と考えられた。

ステロイド薬に免疫グロブリン大量療法を併用した症例は以下の 2 例である。

急性大動脈解離術後に使用された抗菌剤による TEN の 74 歳男性例は、発症前から高血圧と糖尿病による慢性腎不全のため透析を導入されており、全身状態が非常に厳しい状態であった。入院時より集中治療室管理とし、ステロイドパルス療法に免疫グロブリン 20g 3 日間投与を併用して、皮疹はすべて上皮化した。しかしながら、ステロイドの減量中に消化管穿孔をおこし、DIC による多臓器不全と肺炎を併発して死亡した。

多発性骨髄腫の治療中に TEN を発症した 54 歳男性例は、紅斑出現後他院で PSL 60mg/日とシクロスポリン 35mg/日を 2 週間投与されていたが症状が進行し、転院時にはほぼ全身がびらんとなっていた。熱傷センターに入室し、PSL を 40 mg/日に減量し、免疫グロブリン 10g 3 日間の併用を行うも皮疹は改善せず、敗血症のため第 66 病日目に死亡した。

これら TEN の死亡例 4 例中 3 例では皮疹が軽快傾向を示した、もしくは完全な上皮化を認めた。このような皮疹の改善にもかかわらず、敗血症が 2 例と肺炎が 1 例みられ、死亡に至ったことから感染症管理の重要性があらためて示された。また、SJS/TEN を合わせた死亡例 5 例中、呼吸不全が 2 例、消化管穿孔と腎障害がそれぞれ 1 例みられたことは、併発する臓器障害が予後に重大な影響を及ぼすことが示された。

考 察

2007 年に厚生労働省科学研究班により SJS, TEN の治療指針¹³⁾が作成された。それによれば、SJS, TEN の治療の第一選択はステロイド薬の全身投与であり、症例に応じて、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が試みることが推奨されている。当科ではこの治療指針作成以前より、ステロイド薬の全身投与、特にステロイドパルス療法を施行し、さらに重篤な症例では免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法を試みてきた。そこで、今回の検討では当科で経験した SJS 27 例、TEN 19 例の治療法と死亡率を検討することにより、この治療指針の妥当性を検討した。

今回検討した SJS, TEN の平均年齢はいずれも 50 歳代であり、原因としてはウイルス感染が原因と考えられた SJS の 3 例 (11.1%) を除くすべての症例で薬剤の関与が疑われた。原因薬剤は、SJS, TEN ともに抗痙攣薬、NSAIDs および感冒薬、抗菌剤が多くみられた。TEN 症例の最大表皮剝離面積は平均 51.2% (10-90%) であり、大学病院という特殊性もあって、重症例が多く含まれていた。

当科における治療としては、発症時より MRSA 肺炎を合併していた TEN の 1 例を除き全例でステロイド薬の全身投与が行われた。

当科の治療成績を検討するため、当科の死亡率 (SJS 3.7%, TEN 21.1%, 全体で 10.9%) を過去の本邦および海外の統計報告と比較検討した。文献報告例の統計報告では母集団が生存例に偏っている可能性があるため、本邦の報告としては南光らによる本邦の医薬品副作用被害救済制度に申請された SJS および TEN の死亡率¹⁰⁾を用い、海外報告としては EuroSCAR (European case-control study evaluating risk factors for SJS or TEN) によるフランス、ドイツを中心としたヨーロッパでの大規模薬疹調査による検討¹²⁾を用いた。前者の本邦の報告での死亡率は SJS が 1.3%, TEN が 32% であり、SJS は当科とほぼ同様であるものの TEN では当科より高かった。また、後者のヨーロッパの報告では、SJS で 13%, SJS/TEN overlap

(本邦では TEN に分類)で 21%, TEN で 39% であり, 当科の死亡率より SJS, TEN とともに高かった。また, ヨーロッパのステロイド治療例は SJS と TEN を合わせた死亡率は保存的療法単独よりも死亡率が低く 18% と報告されているが, この値も当科と比較して高かった。

これまでの当科における SJS の治療の中心はステロイド薬の単独療法, それも非パルス療法であるのに対し, TEN ではステロイドパルス療法が中心であった。SJS においても重篤な眼症状を呈していた症例では皮疹の程度にかかわらずステロイドパルス療法が施行され, いずれも予後良好であった。これは, 皮膚症状だけでなく粘膜症状の重症度がステロイドパルス療法の選択基準のひとつとなりうることを示すものと思われた。これらステロイド薬を投与された大部分の症例は, 重篤な合併症を生じることなく良好な経過をたどっており, 適切なステロイド薬の使用は SJS および TEN に有効な治療法であることが示唆された。

さらにステロイド投与後も症状が進行した TEN では, 早期に血漿交換療法や免疫グロブリン大量療法の併用が行われ, ステロイド単独投与が無効な症例にも有効であることが示された。血漿交換療法には, 二重膜濾過法と全血漿交換療法(単純血漿交換法)とがあり, 後者は前者より効果が大きいとされるが全身状態が著しく悪化した状態では施行が難しいとされる。しかし, 当科で経験した症例のうち全身状態が不良で集中室治療中に発症した TEN の症例は, 発症早期のステロイドパルス療法と, その直後の全血漿交換療法の施行により救命しえた。この症例が示すように, 発症早期から病態を正確に把握し, ステロイドの効果が十分にみられない場合には他の療法を積極的に施行することが重要である。なお, この際にステロイド薬の突然の中止はかえって症状の悪化をもたらすことがあるため, 併用療法の効果がみられるまでは投与を継続することが望ましいと思われる。

Bastuji-Garin らは対症療法のみで治療された SJS および TEN 165 例の解析に基づき, TEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN)⁸⁾を

提唱した。これは, TEN の予後不良因子の有無を点数化し, 予後を予測する方法である。項目は, 年齢(41 歳以上), 悪性腫瘍の合併, 頰脈, 入院時の表皮剝離面積, blood urea nitrogen (BUN) の上昇, 重炭酸塩の低下, 高血糖の有無の 7 項目であり, その合計点ごとに予測される死亡率が算出されている。近年の重症薬疹の治療効果の判定についての報告では, SCORTEN による推定死亡率との比較がよく用いられている。しかしながら, SCORTEN の問題点として, この 165 例の解析では死亡例において有意に呼吸障害の合併率の上昇がみられたにも関わらず, 呼吸障害は予後因子が除外されていることがあげられる。今回検討した症例においても死亡した 5 例中 2 例(うち 1 例は SJS)で重篤な呼吸障害を示しており, 呼吸障害は予後を左右する重要な因子のひとつであることが示唆される。ほかにも重篤な呼吸障害を示す症例では SCORTEN から予測されるより厳しい予後を想定するべきとの報告¹⁰⁾がみられる。なお, 今回検討した症例は他院からの転院例が多く含まれており, 前医で既にステロイドの治療を開始されていたものが少なくないことから, SCORTEN を用いた治療法の有効性の評価はできなかった。

SJS と TEN の本態は表皮および粘膜上皮の壊死性障害であり¹⁵⁾, その傷害の機序としては, 細胞障害性 T 細胞 (CD8⁺ T cell) による直接的細胞傷害や, IFN γ や TNF α による傷害が考えられ¹⁶⁾, これらの機序に Fas/Fas ligand (FasL) 系を介したケラチノサイトの傷害の関与も指摘されている¹⁷⁾。ステロイド薬の全身投与は, CD8⁺ T cell による直接的細胞傷害を抑制し, 活性化された単球/マクロファージ系細胞からの TNF α 産生を抑制する。免疫グロブリン大量療法は, 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に働くと推測されている¹⁷⁾。一方, 血漿交換療法はより直接的に, 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もたらす¹⁸⁾。これらの治療の有効性については近年有効であったとの臨床報告例が増加しており, 今回の検討でもその有用性が示唆された。

このたび厚生労働省の研究班による治療指針 2007 が作成されたのを機に、全国的な SJS および TEN の疫学調査が開始された。その結果は SJS/TEN の治療の有効性の評価に結びつくものと期待されており、多くの症例の集積が望まれる。

本研究は厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」による助成を受けた。

文 献

- 1) Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child* 1922; 24: 526-33.
- 2) Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355-61.
- 3) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎. 本邦における最近6年間の Stevens-Johnson 症候群 (SJS) または中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療の現状と死亡例の検討. *日皮会誌* 2007; 117: 1315-25.
- 4) 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* 1999; 109: 1581-90.
- 5) 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.
- 6) 大川智子, 池澤優子, 相原道子, 池澤善郎. 全血漿交換療法が奏功した中毒性表皮壊死症の1例. 印刷中.
- 7) 浅古佳子, 三谷直子, 山田正子, 掛水夏恵, 山川有子, 相原道子, 他. 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* 2003; 11: 27-33.
- 8) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-53.
- 9) Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 272-6.
- 10) Hague JS, Goulding JM, Long TM, Gee BC. Respiratory involvement in toxic epidermal necrolysis portends a poor prognosis that may not be reflected in SCORTEN. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1294-6.
- 11) 南光弘子. 本邦における有害薬物反応(ADR)と重症薬疹 過去5年間に認定された皮膚障害の概要. *日皮会誌* 2005; 115: 1155-62.
- 12) Schneck J, Fagot J, Sekula P, Sassolas B, Roujeau J, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 33-40.
- 13) 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)の治療指針 2007.
- 14) 後藤真理重, 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* 2005; 12: 201-6.
- 15) Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 710-4.
- 16) Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, 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: 722-8.
- 17) Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-3.
- 18) Bamichas G, Natse T, Christidou F, Stangou M, Karagianni A, Koukourikos S, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002; 6: 225-8.