

the first episode of the rash, and it remained at a high level for about 11 months until about 3 months after the sixth episode, when the viraemia dissipated. Although most of the lesions recurred at the same spot each time after healing, they gradually increased in number and extended to the trunk. The fourth episode was associated with prominent fever, and the skin lesions finally extended to the arms. The fifth episode developed in mid March 2007, admixing blisters and erosions on the erythematous plaques. The patient was referred to us at the end of March. Examination showed darkly reddish, pigeon-egg-sized round erythematous plaques with occasional flaccid blisters, located predominantly on the trunk and proximal limbs, lower lip and penis (Fig. 1a). Plaques on the upper arms did not correlate with the previous injection site reactions.

A preliminary diagnosis of erythema multiforme major was made. The patient was hospitalized, and a skin-biopsy sample was taken from the left forearm distant from the previous injection-reaction sites. Histological examination found well-demarcated foci of full-thickness epidermal necrosis producing subepidermal bullae, exocytosis of lymphoid cells, and perivascular inflammatory cell infiltration, predominantly of lymphoid cells (Fig. 2). No significant increase in antibodies against herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and mycoplasma was evident in paired serum samples. Drug lymphocyte stimulation tests for pegylated IFN- α 2b and ribavirin found no reaction to these drugs.

Systemic prednisolone (20 mg/day) for 6 days led to prompt resolution of the skin lesions at the time of the 5th episode, leaving pigmented macules. Seven days

after withdrawal of prednisolone, however, a high fever coincided with recurrence of erythematous, blistered plaques coinciding with the sites of the previous lesions. This occurred in the absence of treatment with any systemic medication or supplements (Fig. 1b). After the sixth episode, a diagnosis of fixed drug eruption was made based on the clinical appearance of the lesions, histological findings, and the fact that the lesions recurred at the identical locations at the time of the fifth and sixth episodes. Treatment with systemic prednisolone was started, which again led to prompt resolution of the lesions leaving only residual pigmented macules. Subsequently, the patient was treated with an ordinary IFN- α (not pegylated) alone, and no recurrence of the skin lesions has been noted for over a year (Fig. 3).

The longer serum half-life of pegylated IFN- α 2b results in greater tissue permeation, and a higher incidence of skin reaction at the injection site in patients treated with pegylated IFN- α 2b and ribavirin than in patients treated with standard IFN- α 2b and ribavirin.⁵ In a prospective cohort study, adverse skin reactions were more common in the combined IFN/ribavirin group than in the IFN monotherapy group (11/33 vs. 2/35; $P = 0.001$).² In the present case, some of the erythematous plaques were distributed on the upper arms corresponding to the sites of IFN injections. This suggests some role of pegylated IFN- α 2b in the pathogenesis of the generalized rash. It remains unexplained why the skin lesions on the arms occurred only after the fourth episode. Only one case of fixed drug eruption in response to combined IFN/ribavirin

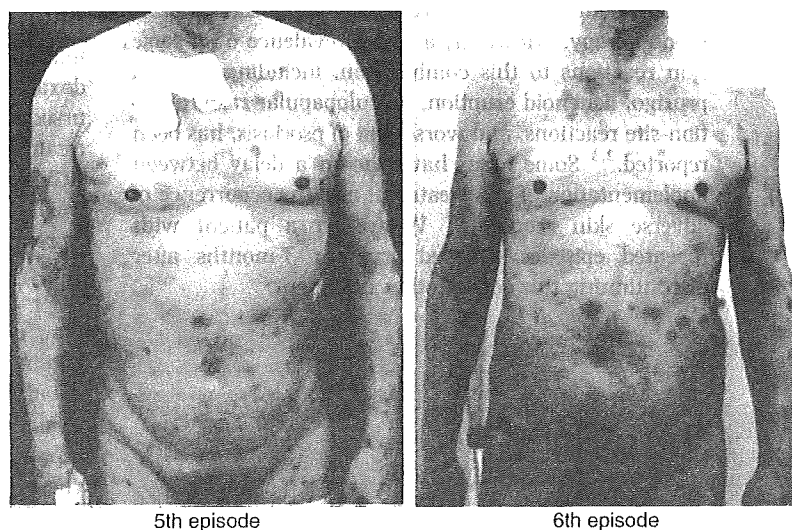


Figure 1 Clinical findings of the fifth and sixth episodes. (a) Darkly reddish, pigeon-egg-sized, round, erythematous plaques with occasional flaccid blisters, located predominantly on the trunk and proximal limbs in the fifth episode. (b) Sixth episode, coinciding with the sites of the previous pigmented spots.

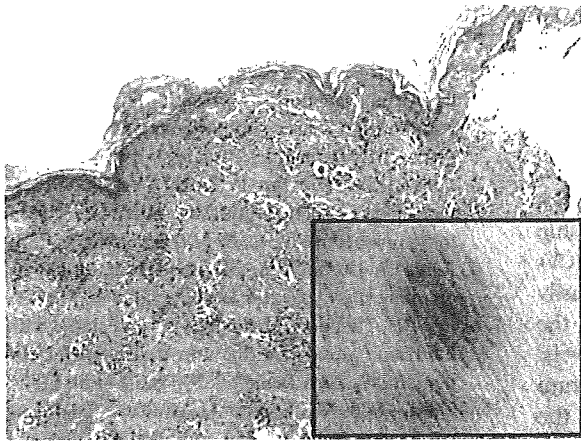


Figure 2 Well-demarcated pan epidermal necrosis, forming sub-epidermal bullae, exocytosis of lymphoid cells, and perivascular inflammatory cell infiltration (haematoxylin and eosin \times 40). Inset shows a close-up view of an erythematous plaque.

therapy has been reported to date.⁶ In that reported case, erythematous plaques developed on the forehead and legs, including the injection sites, very soon after the start of the injections, and no recurrence of the spots was seen after cessation of pegylated IFN- α -2b and ribavirin.⁶ Delayed onset of adverse skin reaction with this combination therapy has been described before;⁴ however, the three-month time lag in the present case casts doubt on the direct participation of pegylated IFN- α -2b. In a recent cohort study of patients undergoing

treatment with combined IFN/ribavirin therapy, 6 patients were examined by patch testing and intradermal testing with IFN and ribavirin, and the test results were negative except for one reaction to intradermal IFN- α -2b.⁷ In any event, the results of lymphocyte stimulation tests failed to provide definitive evidence that pegylated IFN- α -2b was the cause of this cutaneous reaction.

An alternative interpretation of the present case was that the repeated episodes of erythematous plaques represented a fixed eruption in response to food⁸ or viral antigens such as herpes simplex virus and HCV.⁹ In the sixth episode, the sites of the erythematous plaques corresponded precisely to those of the fifth episode. Well-demarcated necrosis of the entire epidermis also favoured a diagnosis of fixed eruption rather than epidermal-type erythema multiforme. Intraepidermal CD8+ T cells have been shown to play a major role in the epidermal injury seen in fixed drug eruption.⁹ Clinical flare-up of the lesions of a fixed drug eruption after intake of other drugs or nonspecific stimuli may offer an important clue to the nature of ligand/antigen recognition by intraepidermal T cells.⁹ Our patient expressly denied taking any additional medications or supplements.

The lesions could result from broad cross-reaction with a variety of exogenous antigens, such as herpes simplex virus and some foods.⁹ The occasional association of erythema multiforme with HCV infection has been documented.¹⁰ In that reported case, the

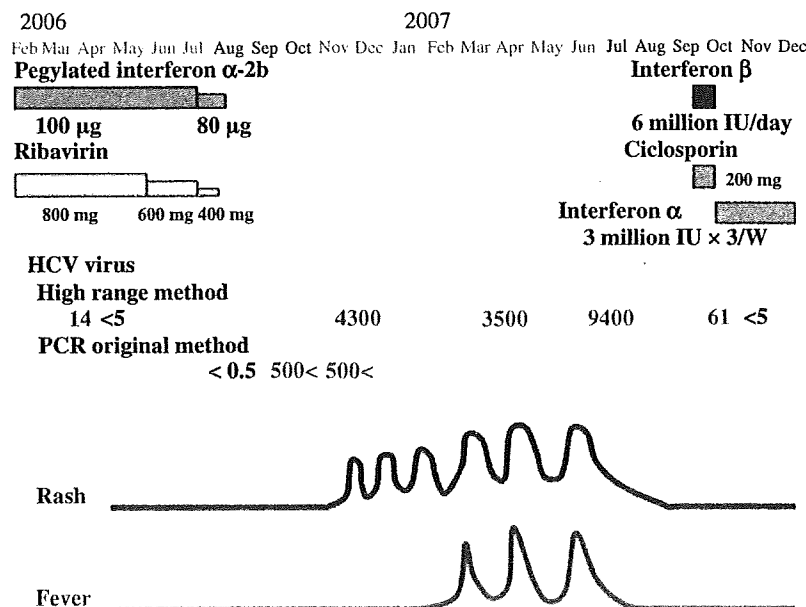


Figure 3 Episodes in this patient developed at the time of increasing hepatitis C viraemia, caused by withdrawal of pegylated interferon- α 2b and ribavirin treatment.

concurrent onset of both diseases and extension of erythema multiforme were correlated to higher levels of HCV viremia.¹⁰ Interestingly, the reaction in our patient also started at the time of increasing HCV viraemia, caused by withdrawal of pegylated IFN- α -2b and ribavirin treatment, and recurrent reactions continued in conjunction with a high quantity of HCV-RNA (Fig. 3). This course suggested a temporal relationship between the episodes of fixed eruption and serum HCV-RNA levels. However, this relationship cannot easily explain the relapsing and remitting course of the eruption during the period of high HCV-RNA levels. More common sampling for determination of serum HCV-RNA levels would have been desirable in the present case.

It is still not conclusive whether the present case represented a prolonged drug rash provoked by pegylated IFN- α -2b and ribavirin combination therapy, or a fixed eruption in response to another antigen. We favour the former possibility, although it is not clear exactly what prompted the series of recurrences beginning 3 months after the pegylated IFN- α -2b/ribavirin was discontinued. In any event, this case may provide a novel insight into the relationship between virus infection and drug rash due to IFN.

References

- 1 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER *et al.* Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
- 2 Sookoian S, Neglia V, Castano G *et al.* High prevalence of cutaneous reactions to interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1000–1.
- 3 Lübke J, Kerl K, Negro F, Saurat J-H. Clinical and immunological feature of hepatitis C treatment-associated dermatitis in 36 prospective cases. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1088–90.
- 4 Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 393–410.
- 5 Eva AH, Theodora M. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2005; 141: 865–8.
- 6 Sidhu-Malik NK, Kaplan AL. Multiple fixed drug eruption with interferon/ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 570–3.
- 7 Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C. A series of 20 patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1142–6.
- 8 Kelso JM. Fixed food eruption. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 638–9.
- 9 Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption. A disease mediated by self-inflicted response of intradermal T cells. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 201–8.
- 10 Calista D, Landi G. Lichen planus, erythema nodosum, and erythema multiforme in a patient with chronic hepatitis C. *Cutis* 2001; 67: 454–6.

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いえない^{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方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⁾ 島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学

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、しばしば水泡、表皮剝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泡は、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項目を全てみえず場合 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%以上の水泡、表皮剝離・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%を越える水泡、表皮剝離、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。 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 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。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・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がたいが、推奨される投与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。重篤な感染症を併発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>プレドニゾンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾン換算で、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) と二重膜濾過血漿交換法 (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。

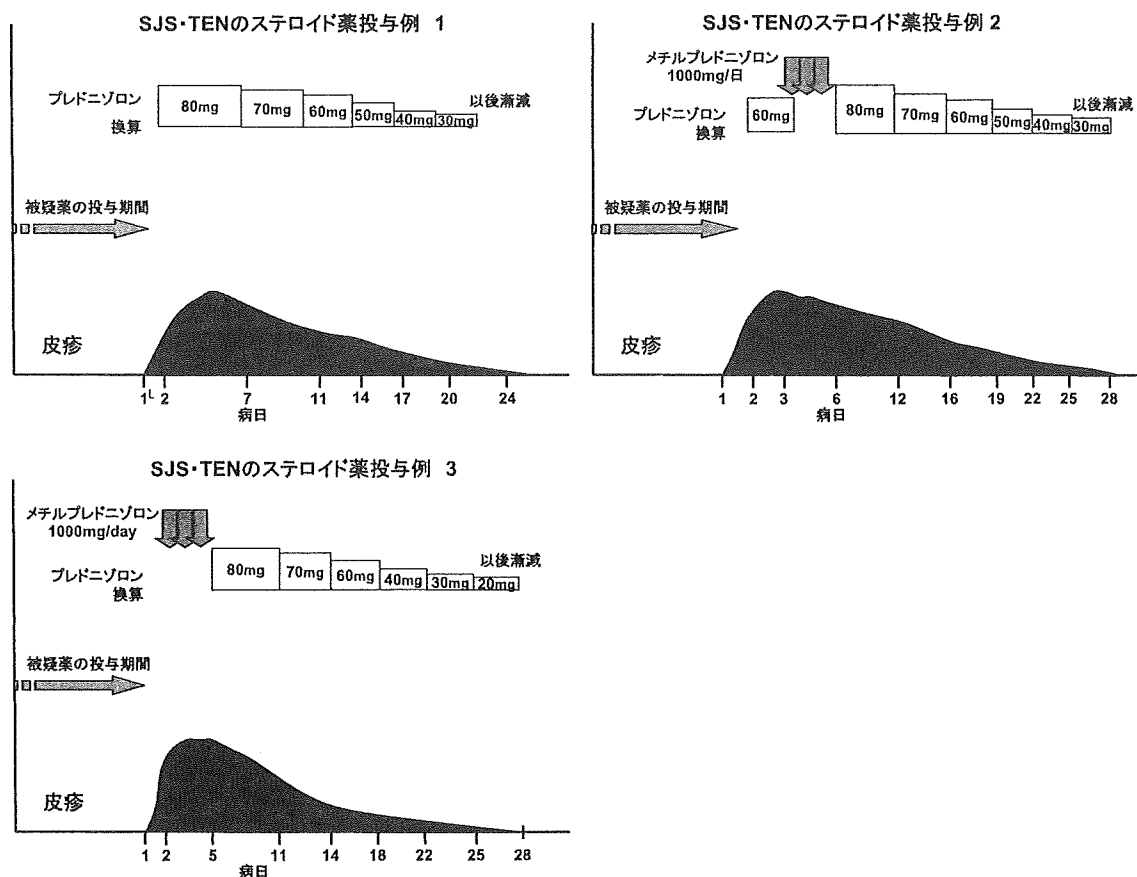
2. ステロイド薬の全身投与の施行法

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、十分に炎症が治まっている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の予後におけるリスクファクターの一つであり、嚴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, Papaliodis DN, Papaliodis 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, *日本アフェレンス学会誌*, **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 Ikezawa⁴⁾, 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

症
例

ステロイド薬中止後に 2 回再燃した薬剤性過敏症症候群

繁平 有希* 山根裕美子* 相原 道子* 大川 智子* 前田 修子*
井上 雄介* 小岩 克至* 渡辺千恵子* 中村 和子* 池澤 善郎*

要 約

63 歳, 男性。2007 年 3 月より痙攣予防目的でフェニトインが処方された。内服開始 31 日後より下肢に紅斑が出現し, 徐々に全身に拡大したため, 4 月当科を受診した。四肢に著明な浮腫を認め, 体幹, 四肢には浸潤を触れる紫紅色斑が一部癒合してみられ, 血液検査所見では好酸球増多を伴う白血球増多, 異型リンパ球の出現, 肝障害を認めた。薬剤性過敏症症候群 (DIHS) を疑い, ベタメタゾン 6 mg/day で治療を開始したが, 症状が改善しないため γ グロブリン製剤 5 g/day を併用したところ紅斑は徐々に消退した。ステロイド薬の漸減中止 1 カ月後と 2 カ月後に紅斑が再燃した。

キーワード: 薬剤性過敏症症候群, 再燃, フェニトイン

I. はじめに

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, 以下 DIHS) は, ヒトヘルペスウイルス 6 型 (human herpesvirus 6, 以下 HHV-6) の再活性化を高頻度に認める重症薬疹として知られている¹⁾²⁾。原因薬剤は抗痙攣薬など比較的限られており, 内服開始から 2~6 週間後に発熱を伴って発症する。末梢血白血球異常や肝機能障害などの臓器障害を伴い, 原因薬剤中止後も症状の遷延や再燃をきたすという特異な臨床像をしばしば示す^{1)~3)}。

今回フェニトインが原因薬剤と疑われ, ステロイド中止後に 2 回再燃した DIHS の 1 例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者 63 歳, 男性

初 診 2007 年 4 月

主 訴 全身の紅斑

家族歴 特記事項なし。

既往歴 うつ病, 脳梗塞, 右視床出血

現病歴 2005 年より上記疾患に対して, ニセルゴリン, アスピリン, 塩酸ミルナシプランの内服を開始した。2007 年 1 月, 2 月に痙攣発作を生じたため, 3 月よりフェニトインの内服を開始した。また, 手足のチアノーゼに対して, 約 2 週間にわたりベラプロストナトリウムを内服した。フェニトイン内服開始から 31 日後より下肢に紅斑が出現し, 徐々に全身に拡大したため, 4 月 (第 20 病日) 当科を受診し, 同日緊急入院となった。

入院時現症 38°C の発熱と, 四肢の著明な浮腫

* Yuki SHIGEHIRA, Yumiko YAMANE, Michiko AIHARA, Tomoko OHKAWA, Nobuko MAEDA, Yusuke INOUE, Katsuji KOIWA, Chieko WATANABE, Kazuko NAKAMURA & Zenro IKEZAWA, 横浜市立大学大学院医学研究科, 環境免疫病態皮膚科学 (主任: 池澤善郎教授)

別刷請求先 繁平有希: 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 (〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9)

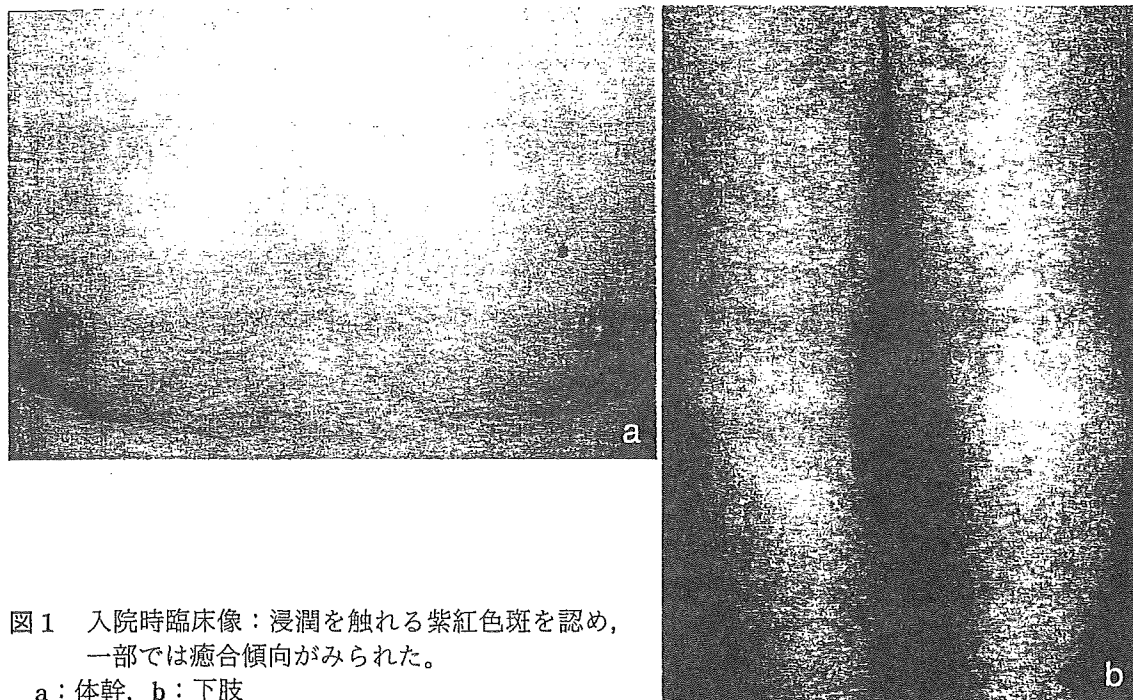


図1 入院時臨床像：浸潤を触れる紫紅色斑を認め、一部では癒合傾向がみられた。
a：体幹，b：下肢

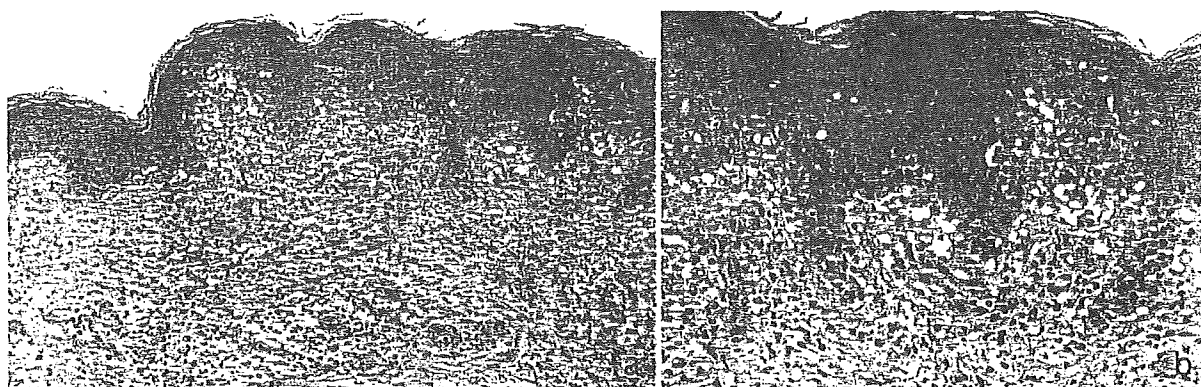


図2 病理組織像
a：弱拡大像；表皮，真皮内へリンパ球が浸潤する。
b：強拡大像；ケラチノサイトのアポトーシスと基底層の液状変性を認める。

および体重増加を認めた（通常よりも8 kg 増加）。体幹，四肢の紫紅色斑は浸潤を触れ，一部では癒合傾向がみられた。浮腫のため表在リンパ節の腫大は明らかではなかった（図1-a, b）。

入院時検査所見 WBC 13800/ μ l, (neu 41.0%, eos 39.0%, baso 0%, mono 11.5%, lym 8.0%, aty-lym 0.5%), RBC 465 \times 10⁶/ μ l, Hb 14.5 g/dl, Plt 33.2 \times 10⁴/ μ l, TP 5.8 g/dl, Alb 2.9 g/dl, AST 46 U/l, ALT 66 U/l, LDH 400 U/l, ALP 840 U/l, γ -GTP 250 U/l, T-Bil 0.3 mg/dl, D-Bil 0.1 mg/dl, BUN 16 mg/dl, Cr 1.04 mg/dl, CRP 1.89 mg/dl,

IgG 1213 mg/dl, IgA 196 mg/dl, IgM 53 mg/dl, CD4/CD8 1.04

病理組織学的所見 左下腿の浸潤を触れる紅斑：弱拡大では表皮の spongiosis とリンパ球浸潤を，真皮上層に血管周囲性のリンパ球浸潤を認めた。強拡大では，さらにケラチノサイトの apoptosis や基底層の液状変性がみられたが，いずれも軽度であり，表皮と真皮との間で顕微鏡学的な裂隙形成はなかった（図2-a, b）。

治療および経過 以上の経過と臨床所見および血液検査所見より，DIHS が強く疑われた。原因

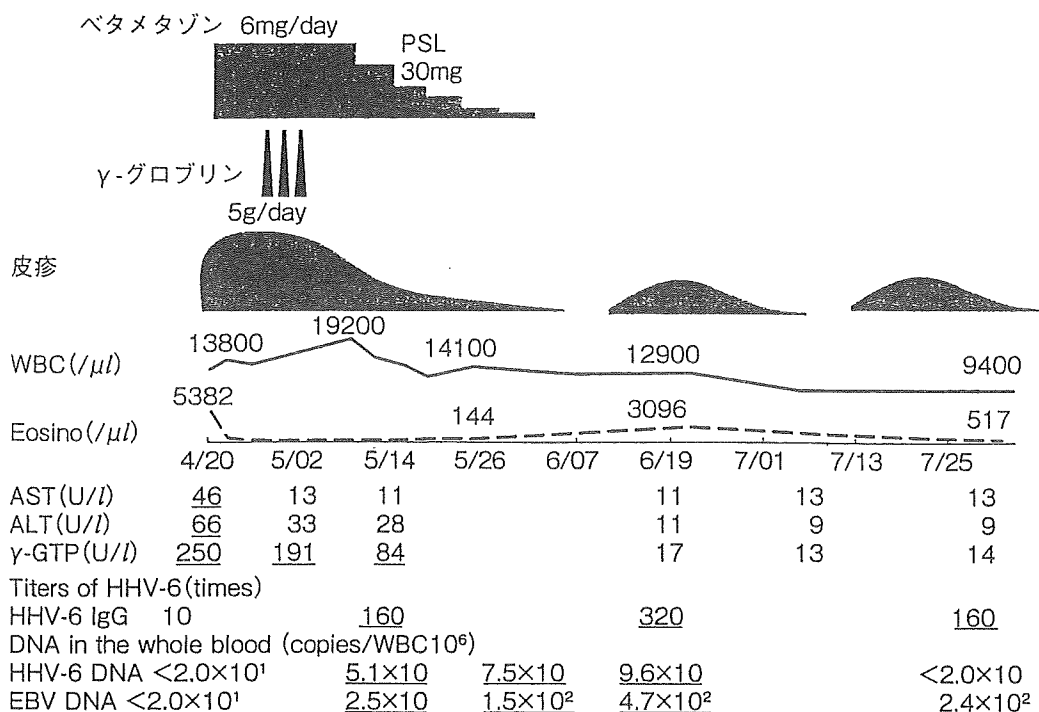


図3 治療および経過

薬剤としてはフェニトインが最も疑わしいと考えられたため、ニセルゴリン、アスピリン、塩酸ミルナシプランは継続とし、フェニトインのみ中止した。入院後よりベタメタゾン 6 mg/day の投与を開始したが、皮疹が改善しないため、入院7日目より免疫グロブリン製剤 5 g/day (ヴェノグロブリン IH[®]) を3日間投与したところ、入院12日目より皮疹の軽快と肝機能障害が改善した。その後はステロイド薬をプレドニゾロン (以下 PSL) に切り替えて漸減し、再燃することなく入院31日目に退院、その12日後に PSL 中止となった。しかしながら、ステロイド薬中止約1カ月後より紅斑の再燃と好酸球増多がみられ、ステロイド薬外用と抗アレルギー薬内服を行ったところ、速やかに改善した。さらに1カ月後にも再び皮疹が再燃したが、1回目の再燃時と同様の治療で改善した。その後、現在に至るまで皮疹の再燃はない (図3)。

ウイルス学的検索 HHV-6 の抗体価は入院時10倍であったが、入院2カ月後 (第82病日) には320倍に上昇していた。また経過中、全血中および血清中の HHV-6, HHV-7, Epstein-Barr virus (以下 EBV), cytomegalovirus (以下 CMV) のウ

イルス DNA を定量した。これらの DNA は血清中には検出されなかったが、全血中には HHV-6 と EBV の DNA が著しく多くはないものの持続的に検出された (図3)。なお、HHV-6 を除くこれらのウイルス抗体価の上昇は経過中みられなかった。

原因薬剤の検索 入院後投与を中止したフェニトインと発症前に内服していたベラプロストナトリウムについて薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test, 以下 DLST) とパッチテストを施行した。入院4日目 (ベタメタゾン 6 mg/day 投与中) と29日目 (PSL 20 mg/day 内服中) に DLST を施行したが、2剤とも陰性であった。また、パッチテストを入院25日目 (PSL 20 mg/day) に施行したが両薬剤ともに陰性であった。ステロイド薬中止後に再度 DLST およびパッチテストを予定していたが、同意が得られず施行しなかったため原因薬剤は特定できなかった。しかしながら、DIHS の原因薬剤は比較的限られていることから、フェニトインが最も疑わしいと考えられた。

Ⅲ. 考 察

本症例はフェニトイン内服開始 31 日後より発熱を伴って全身の紅斑と浮腫が出現し、末梢白血球増多と好酸球増多、肝機能障害がみられた。治療による症状の軽快後も 3 カ月間にわたって 2 回再燃した。これらの特徴的な臨床症状と経過中に HHV-6 IgG 抗体の上昇を認めたことから、本症例を DIHS と診断した。

DIHS では、しばしば症状の遷延や再燃がみられることが知られている。これらの症例で再燃時に HHV-6 や CMV の再活性化がみられることが報告されており^{3)~8)}、再燃との関連性が推察されている。しかしながら、再燃に関与する因子についてはいまだ不明な点が多く、どのような症例が再燃しやすいのかはこれまで明らかにされていない。

ヒトヘルペスウイルスの再活性化は、サイトカイン過剰産生を伴う強力な免疫活性化に関係して誘導されるという考えが有力で^{9)~11)}、薬物アレルギー反応による T リンパ球の活性化状態が著しいほど、すなわち臨床症状が重篤であるほど、HHV-6 の増殖が促進されることが推測される。この持続する HHV-6 の増殖（持続的再活性化）や、それに引き続いて生じる CMV や EBV など、他のヒトヘルペスウイルスの再活性化¹²⁾¹³⁾が頻回の再燃を引き起こすと推察される。

本症例では、発熱、肝機能障害、白血球増多のいずれも著しくはなく、ベタメタゾン 6 mg/day (PSL 換算で 42 mg/day) という中等量のステロイド薬で治療を開始した。しかし、症状は軽快せず、免疫グロブリン製剤の併用で軽快、その後ステロイド中止後 1 カ月が経過した発症 2 カ月後と 3

カ月後に再燃した。この間、持続的に少量の HHV-6 および EBV の DNA が末梢血液中に検出された。血清からこれらのウイルスが検出されていないため明らかなウイルス再活性化とはいえないものの、ウイルスの増殖を維持するリンパ球の活性化が持続した可能性が考えられた。すなわち、ステロイドの大量投与を要するような重篤例で再燃がみられるだけでなく、中等症でも初期に十分にリンパ球の活性化を抑えきれなかった症例では症状が再燃することも推察された。また、本邦における 1998~2007 年の DIHS 報告例を調べたところ、ステロイド薬中止後 1 カ月以上経過してから再燃した報告は 4 例とまれである。

以上から、発症初期の臨床症状や検査データのみから再燃を予測することは難しく、常に再燃を念頭に置き長期にわたる経過観察が必要であると考えられた。

(2009 年 2 月 16 日受理)

文 献

- 1) 橋本公二：皮膚科診療プラクティス 19, 塩原哲夫編, 文光堂, 2006, 64-68 頁
- 2) 中村和子ほか：日皮会誌, 115 : 1779-1790, 2005
- 3) 塩原哲夫：医学のあゆみ, 220 : 897-901, 2007
- 4) 正木太郎ほか：皮膚臨床, 46 : 991-993, 2004
- 5) Nagai Y et al : J Dermatol, 29 : 670-673, 2002
- 6) Sekiguchi A et al : J Dermatol, 32 : 278-281, 2005
- 7) Tohyama M et al : Br J Derm, 157 : 934-340, 2007
- 8) 三谷直子ほか：日皮会誌, 115 : 1163-1173, 2005
- 9) Mercader M et al : Am J Pathol, 156 : 1961-1971, 2000
- 10) Chang J et al : Virology, 266 : 17-25, 2000
- 11) Fahmi H et al : J Virol, 74 : 5810-5818, 2000
- 12) Zaia JA : Hematol Oncol Clin North Am, 4 : 603-623, 1990
- 13) Hentric M et al : Br J Haematology, 128 : 66-72, 2004

