

図1 調査登録票

**重症薬疹 TEN/SJS 登録票 Ver.14**

登録番号:  記載年月日:

施設名:  科名:

記載者名:

**診断基準**

**SJS**

1. 皮膚粘膜移行部の重要な粘膜病変 (出血性あるいは充血性) がみられること

主要項目 2. しばしば認められるびらん若しくは水疱は、体表面積の10%未満であること

(必須) 3. 発熱

4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である

5. 粘膜上皮腐食と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う器質性の粘膜病変

6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める  
\*「Stevens-Johnson症候群(SJS)診断基準2005」から引用

**TEN**

1. 体表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらん

主要項目 2. プドの器質性熱傷様皮膚腐食症候群 (SSSS) を除外できる

(必須) 3. 発熱

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。顔面部上皮 (角膜と結膜) では、びらんと偽膜のどちらかあるいは両方を伴う

6. 病理組織学的に、顕著な表皮壊死を認める

治療等の特徴により、  
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  
\*「Toxic epidermal necrolysis(TEN)診断基準2005」から引用

**臨床型**

SJS  SJS進展型

TEN  びまん性紅斑型  特殊型  不全型

**重症度スコア**

項目	点数	判定	
1 38度以上の発熱	1	<input type="checkbox"/>	
2 皮膚の水疱、びらん	30%以上	3	
	10~30%	2	
	10%未満	1	
3 表皮全層の壊死	1	<input type="checkbox"/>	
4 粘膜疹	結膜充血	1	
	眼症状	偽膜形成	1
	上皮欠損	1	
	口唇びらん	1	
	口唇・口腔症状	血痂を伴う口唇びらん	1
	口腔内広範囲血痂を伴うびらん	1	
	陰部びらん	1	
5 呼吸器障害	1	<input type="checkbox"/>	
6 肝機能障害 (ALT>100 IU/L)	1	<input type="checkbox"/>	
スコア合計		<input type="checkbox"/>	

ただし以下はスコアに関わらず重症と判断する

- 1) 表皮剥離面積が50%以上
- 2) 眼球、眼瞼結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの
- 3) SJS/TENに起因する呼吸器障害のみられるもの
- 4) びまん性紅斑型TEN

5点以下 中等症  中等症

6点以上 重症  重症

重症度スコア判定  中等症  重症

皮剥離面積が体表面積の10%未満をSJS、10%以上をTENと分類された。また2009年には同研究班より、SJSおよびTENの治療指針が提唱された<sup>3)</sup>。

わが国におけるSJSならびにTENの疫学的・統計学的解析は学会や学術雑誌に報告された症例の集計結果に基づいており、通常とは異なる特異な症例が多く含まれていること、死亡例が報告され難いことから、必ずしも現状を正確に反映しているとは言えない。すでに欧州では1,800病院のネットワークを用いた症例の登録システムが確立されており、疫学研究や治療の有効性などの研究に用いられている (EuroSCAR: severe cutaneous adverse reaction)<sup>4)</sup>。そこで我々は全国の皮膚科専門医研修施設<sup>5)</sup>を対象として、SJSならびにTENの症例について多項目にわたる詳細な調査を行った。回収された調査登録票を基に患者背景、原因薬剤、臨床症状、重症度スコア、治療、転帰ならびに後遺症に関する集計を行い、統計学的解析を加えたので報告する。

## 対象と方法

### 1) 調査対象期間

2005~2007年の3年間

### 2) アンケートによる一次調査<sup>5)</sup>

重症薬疹の診断・治療が可能な施設として、全国の社団法人日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設607施設を対象に一次アンケート調査を行った。

### 3) 調査登録票による二次調査

一次アンケート調査の最終結果を基にSJSとTENの治療経験のある212施設を対象にSJS/TEN調査登録票を郵送した(図1)。調査項目は1.診断基準、2.患者基本情報、3.被疑薬および投与期間、原因薬剤検索、4.臨床症状および検査所見:症状出現日、発熱、皮疹の性状・面積、病理組織学的検査、眼症状、口唇・口腔・陰部粘膜症状、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害、感染症合併、5.重症度スコア(図1)、6.治療、転帰、後遺症、と広範囲に及んだ。

表 1 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 診断基準 2005

	Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 診断基準 2005 (n=258)	計	%
主要項目	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	243	94
	2. しばしば認められるびらん若しくは水疱は、体表面積の 10% 未満であること	242	94
	3. 発熱	221	86
副所見	4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である	145	56
	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	68	26
	6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める	129	50

表 2 Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 診断基準 2005

	Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 診断基準 2005 (n=112)	計	%
主要項目	1. 体表面積の 10% を超える水疱、表皮剥離、びらん	111	99
	2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる	108	96
	3. 発熱	104	93
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	97	87
	5. 粘膜疹を伴う。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的結膜炎	86	77
	6. 病理組織学的に、顕著な表皮壊死を認める	80	71
臨床型	SJS 進展型	74	66
	びまん性紅斑型	27	24
	不全型	1	1
	特殊型	4	4

#### 4) 統計学的解析

統計学的解析方法の選択は質的変量に関する関連性解析は  $\chi^2$  乗検定もしくは Fisher の正確検定を、量的変量に関する関連性解析は 2 集団の分布が正規分布を示す場合は  $t$ -検定をそれ以外の場合は Wilcoxon の順位和検定, Mann-Whitney 検定を選択した。被疑薬投与から皮疹出現までの期間など時間解析には Kaplan-Meier の生存時間推定, 生存時間曲線を用いた。

### 結果

#### 1) 施設数と症例数

アンケートによる一次調査 (最終結果) : 607 施設のうち 332 施設 (54.7%) から回答が得られ, SJS と TEN の治療経験のある施設は 212 施設 (34.9%) であった。調査登録票による二次調査 : 212 施設中 137 施設 (64.6%) より調査登録票が回収された。3 年間分の調査登録票は SJS 258 例, TEN 112 例で合計 370 例に達した。

#### 2) 診断基準との合致率

厚生労働科学研究班による“SJS の診断基準 2005”との照合結果は主要項目 1 が 94%, 項目 2 が 94%, 項目 3 が 86% の症例で該当した。これに対し副所見では項目 4 が 56%, 項目 5 が 26%, 項目 6 が 50% と主要項目に比し該当症例が少なかった (表 1)。“TEN の診断基準 2005”では主要項目 1 が 99%, 項目 2 が 96%, 項目 3 が 93% の症例で該当した。副所見では項目 4 が 87%, 項目 5 が 77%, 項目 6 が 71% で, TEN の方が SJS より該当する率が高かった。TEN の臨床型は 66% が SJS 進展型, 24% がびまん性紅斑型であった (表 2)。

#### 3) 患者基本情報

##### a) 患者数および発症頻度

2005 年度国勢調査の全国人口統計<sup>7)</sup>を参考に人口 100 万人/年あたり患者数を算出した。SJS は年間 0.7 人で, TEN は年間 0.3 人であった。SJS : TEN は 2.3 : 1 であった。一次調査における SJS と TEN の治療経

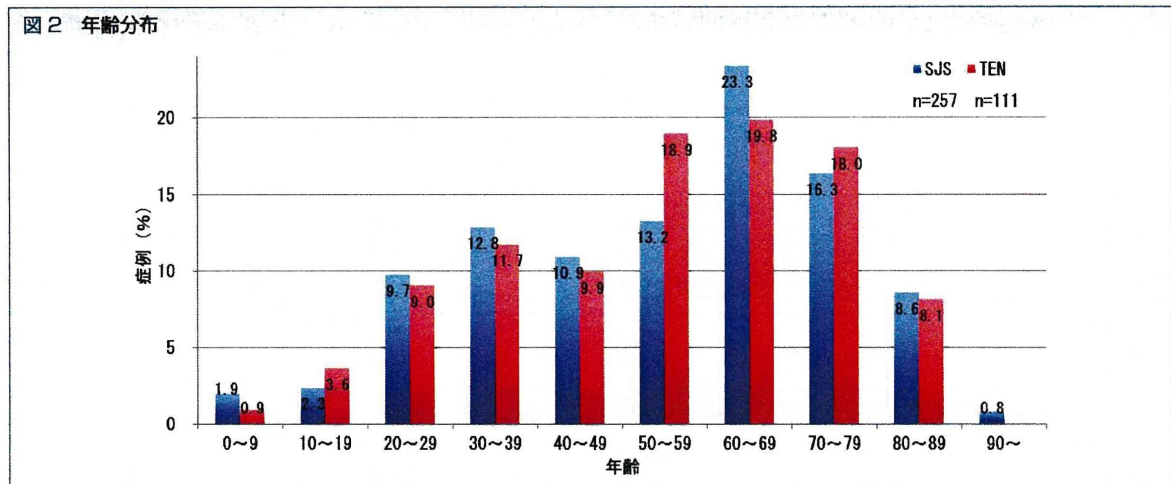


表3 被疑薬 (SJS, TEN)

SJS	被疑薬 (n=637)	投与数	%	TEN	被疑薬 (n=334)	投与数	%
1	抗菌薬等	104	16.3	1	抗菌薬等	65	19.5
2	解熱鎮痛消炎薬	93	14.6	2	解熱鎮痛消炎薬	56	16.8
3	抗てんかん薬	89	14.0	3	循環器疾患治療薬	38	11.4
4	循環器疾患治療薬	57	8.9	4	抗てんかん薬	33	9.9
5	精神神経疾患治療薬	44	6.9	5	消化性潰瘍治療薬	32	9.6
6	消化性潰瘍治療薬	37	5.8	6	総合感冒薬	24	7.2
7	総合感冒薬	35	5.5	7	呼吸器疾患治療薬	18	5.4
8	高尿酸血症治療薬	33	5.2	8	高尿酸血症治療薬	12	3.6
9	生薬・ビタミン・サプリ他	20	3.1	9	精神神経疾患治療薬	8	2.4
10	抗リウマチ薬・ステロイド薬	19	3.0		アレルギー疾患治療薬	8	2.4
11	呼吸器疾患治療薬	18	2.8	11	抗リウマチ薬・ステロイド薬	5	1.5
12	アレルギー疾患治療薬	13	2.0	12	生薬・ビタミン・サプリ他	4	1.2
13	その他	53	8.3	13	その他	31	9.3

験のある施設の割合 34.9%，二次調査票の回答率 64.6% から逆算すると発症頻度は人口 100 万人あたり、SJS が年間 3.1 人、TEN が年間 1.3 人であった。

b) 年齢・性別

年齢は SJS (n=257) で 54.5±20.17 歳 (平均±SD)，TEN (n=111) で 55.2±19.84 歳 (平均±SD) でともに 30 歳代に小ピークが、60 歳代に最大のピークがあった (図 2)。男女比は SJS で 1 : 1.14 であるのに対し、TEN では 1 : 0.95 といずれも性差はみられなかった。

c) 原疾患

薬剤の投与理由となった原疾患は SJS では感冒・呼吸器疾患が 26.6%，精神神経疾患が 12%，高血圧・循環器疾患が 7.5%，てんかん・痙攣とリウマチ・膠原

病がいずれも 7.1% の順であった。TEN でも感冒・呼吸器疾患が最も多く 33.3%，次いで消化器疾患が 11.4%，良性・悪性腫瘍等 9.1% の順であった。

d) 既往歴・合併症

既往歴は SJS では高血圧・循環器疾患が 27.2%，良性・悪性腫瘍等 10.3%，糖尿病 9.9%，消化器疾患 7.5% の順であった。これに対し TEN でも高血圧・循環器疾患が最も多く 22.9%，次いで消化器疾患 15.2%，良性・悪性腫瘍等 11.4%，糖尿病 9.5% の順であった。SJS, TEN ともに高血圧・循環器疾患、糖尿病、消化器疾患、良性・悪性腫瘍等で過半数を占めていた。合併症はマイコプラズマ感染症が SJS の 3%，TEN の 2%，悪性腫瘍が SJS の 9%，TEN の 12% にあった。

図3 被疑薬投与開始から皮疹出現までの期間

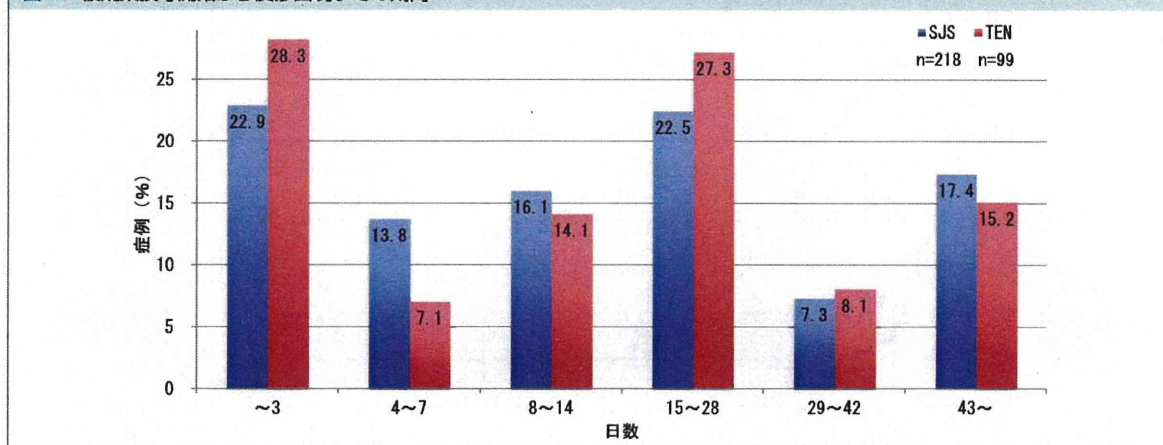
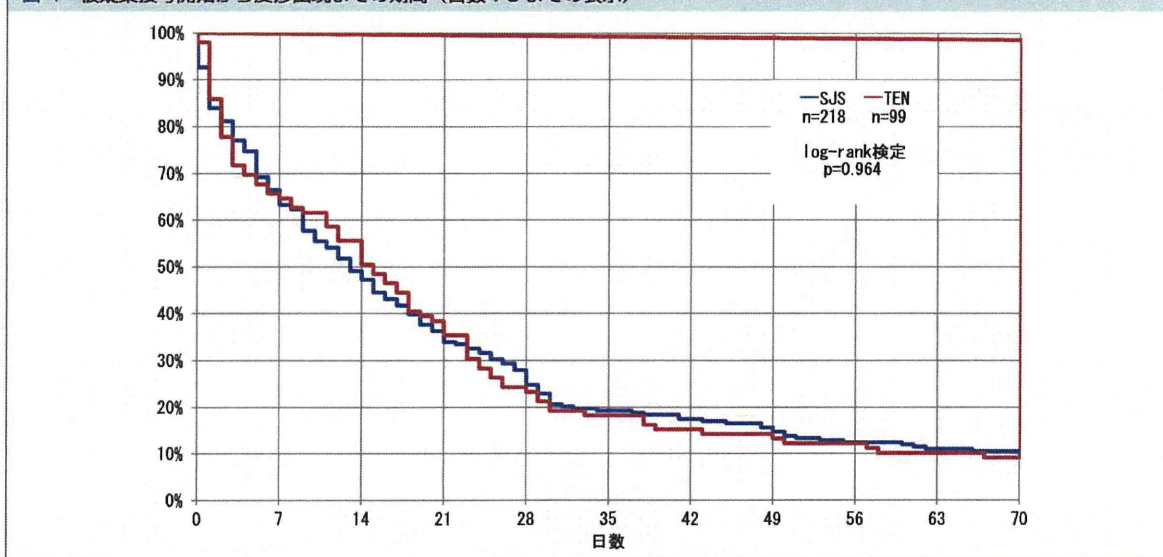


図4 被疑薬投与開始から皮疹出現までの期間 (日数70までの表示)



#### 4) 被疑薬・原因薬検索

##### a) 被疑薬の内訳

被疑薬はSJSでは抗菌薬等(抗ウイルス薬, 抗結核薬等含む)16.3%, 解熱鎮痛消炎薬14.6%, 抗てんかん薬14%の順であった。TENでは抗菌薬等19.5%, 解熱鎮痛消炎薬16.8%, 循環器疾患治療薬11.4%の順で, ともに抗菌薬等と解熱鎮痛消炎薬が全体の約1/3を占めた(表3)。

被疑薬の記載が2薬剤以上の症例はSJSでは146例(61%:146/241), TENでは83例(78%:83/107)であった。消化性潰瘍治療薬の抗菌薬等との併用はSJSで32%(11/34), TENでは52%(16/31), また消

化性潰瘍治療薬と解熱鎮痛消炎薬との併用はSJSで62%(21/34), TENでは39%(12/31)であった。

抗菌薬等の内訳については, SJSではセフェム系24%, ペリドンカルボン酸系(合成抗菌薬)21.2%, マクロライド系8.7%の順であった。TENでもセフェム系40%, ペリドンカルボン酸系(合成抗菌薬)18.5%, ペニシリン系18.5%の順で, いずれもセフェム系とペリドンカルボン酸系(合成抗菌薬)で約半数を占めた。

解熱鎮痛消炎剤の内訳についてはSJSではロキソプロフェンナトリウム25.8%, アセトアミノフェン19.4%, イブプロフェン15.1%の順で, TENでも同様にロキソプロフェン25%, アセトアミノフェン25%, イブプロフェン10.7%でありいずれにおいてもこれ

図5 抗てんかん薬・抗菌薬等投与開始から皮疹出現までの期間（日数 70までの表示）

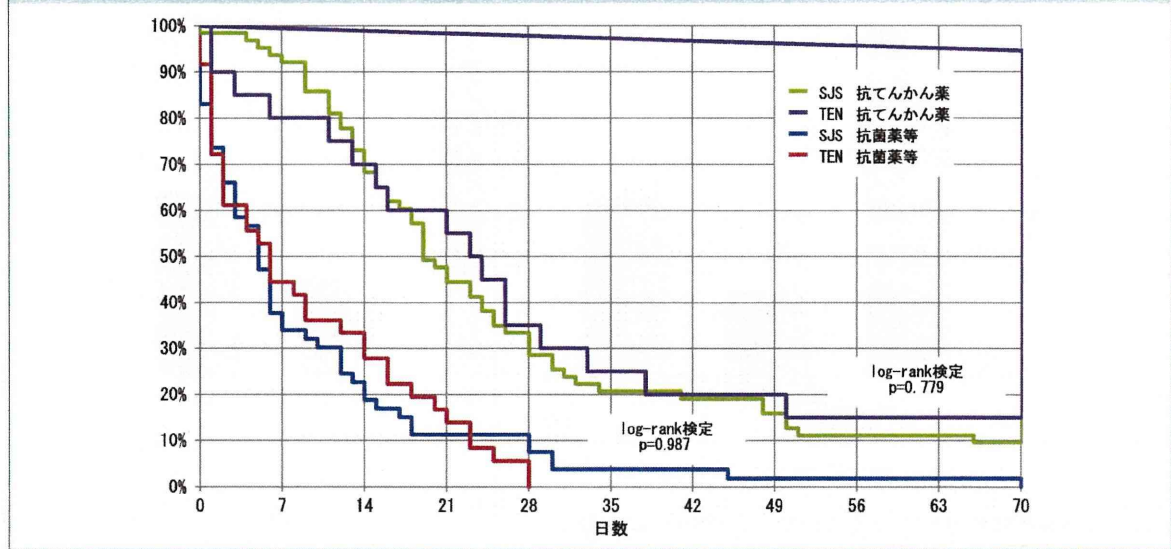
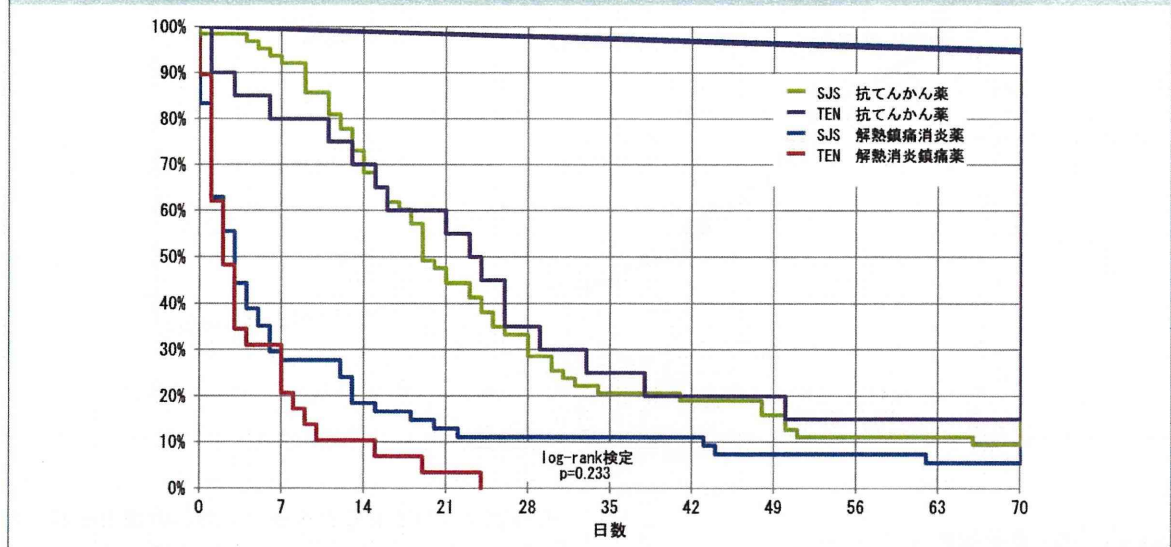


図6 抗てんかん薬・解熱鎮痛消炎薬投与開始から皮疹出現までの期間（日数 70までの表示）



らの3剤で60%以上を占めていた。

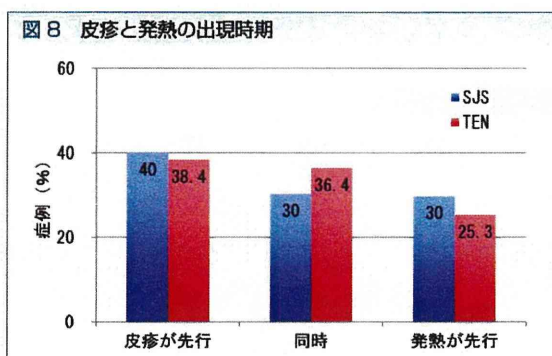
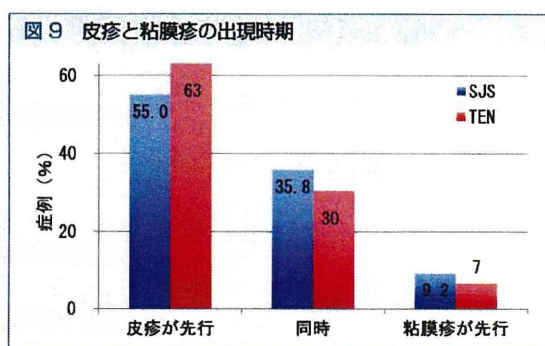
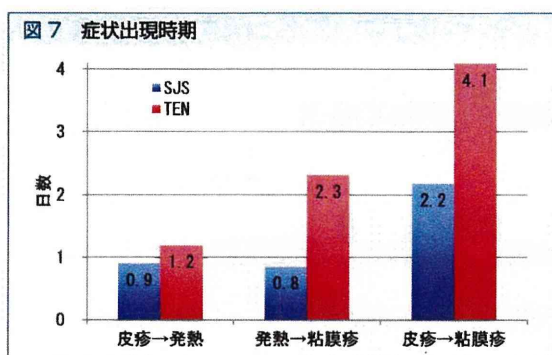
抗てんかん薬の内訳については、SJSではカルバマゼピン41.6%、ゾニサミド18%、フェニトイン13.5%、バルプロ酸ナトリウム12.4%の順であった。TENでもカルバマゼピン42.4%、フェニトイン15.2%、ゾニサミド・バルプロ酸ナトリウム・フェノバルビタール12.1%の順であった。

b) 被疑薬の投与期間

被疑薬投与開始から皮疹出現までの期間は3日以内がSJSで22.9%、TENで28.3%、15日～28日がSJS

で22.5%、TENで27.3%、43日以降がSJSで17.4%、TENで15.2%とSJS、TENのいずれにおいても3つのピークがみられた(図3)。被疑薬投与開始日と皮疹出現日が同一の症例がSJSで16例、TENで2例あった。

被疑薬の投与開始から皮疹出現までを解析対象時間とし、Kaplan-Meierの生存時間推定、生存時間曲線を求めた(図4)。SJSでは被疑薬投与開始から7日までに36.7%において皮疹が出現し、14日までには52.8%、28日までには全体の75.2%に、さらに70日ま



で約90%において皮疹が出現したことを示している。SJSとTENの皮疹の出現時間の違いを調べるlog-rank検定では有意差は認めなかった( $p=0.964$ )。

次に抗てんかん薬を投与した症例(SJS:64, TEN:21)と抗菌薬等を投与した症例(SJS:54, TEN:37)を比較した(図5)。SJSについて両群を比較すると抗てんかん薬では投与開始から7日までは7.8%に皮疹が出現し、14日までは31.3%、28日までには約70%に皮疹が出現した。これに対し抗菌薬等では7日までは66.7%に皮疹が出現し、14日までには81.5%、28日までには全体の約93%に皮疹が出現した。TENについても同様に抗てんかん薬では投与開始から7日までに19%に皮疹が出現し、14日までは28.6%、28日までには約62%に皮疹が出現した。投与から70日まで約86%に皮疹が出現した。これに対し抗菌薬等では投与開始から7日までは56.8%に皮疹が出現し、14日までには73%、28日までには全て皮疹が出現した。Fisher正確検定により抗てんかん薬と抗菌薬等を比較するとSJSでは7日と14日で( $p<0.0001$ )、TENでは7日( $p<0.01$ )、14日( $p<0.01$ )、28日( $p<0.001$ )とも抗菌薬等の方が該当する割合が有意に高く、皮疹出現までの期間が短いことが明らかになった。両薬群とも

SJSとTENの間にはlog-rank検定で有意差はなかった。さらに抗てんかん薬を投与した症例と解熱鎮痛消炎薬を投与した症例(SJS:54, TEN:29)を比較した(図6)。解熱鎮痛消炎薬も抗菌薬等と同様に皮疹出現までの期間が短かった。log-rank検定では有意差は認めなかった( $p=0.233$ )。

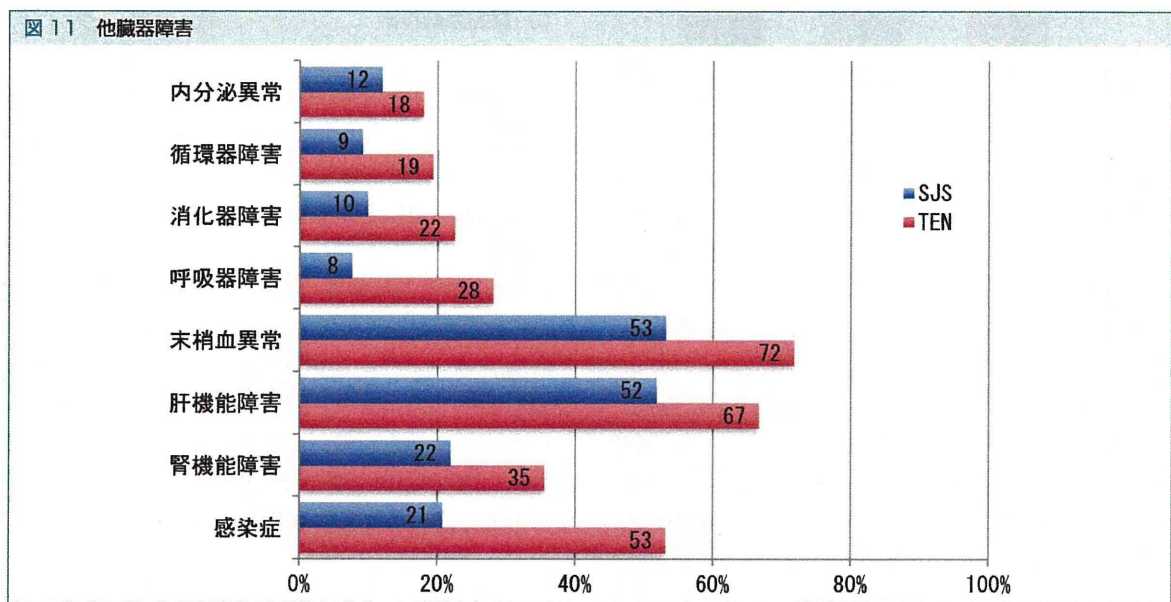
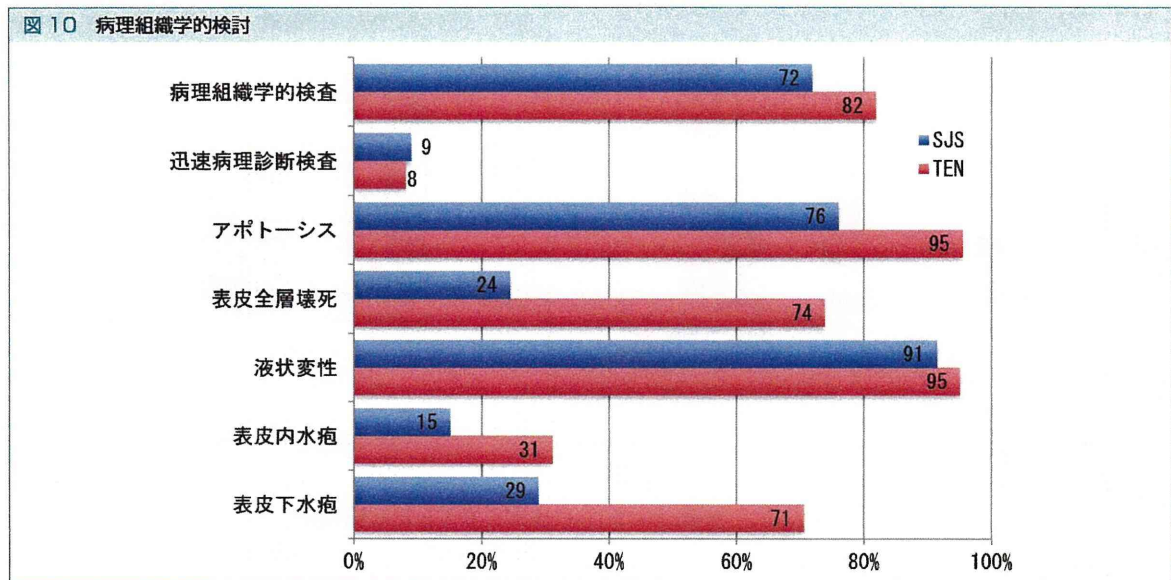
### c) 原因薬剤検索

原因薬剤検索のためのパッチテスト施行例はSJSで33.3%、TENで33.9%、皮内テスト施行例はSJSで5.4%、TENで10.7%であった。薬剤リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST)施行例はSJSで49.2%、TENで60.7%であった。

原因薬剤の検査時期については、パッチテストは被疑薬投与開始から4週以内がSJSで16.9%、TENで5.5%と少なく、皮疹軽快後と考えられる5~8週にSJS, TENともにピークを示した。DLST施行時期についてはSJSでは4週以内が35.8%と最も多いのに対し、TENでは5~8週でピークを示した。

原因薬剤の検査法別陽性率はパッチテストでSJS 12.4%、TEN 9.2%、皮内テストでSJS 0%、TEN 3.4%、DLSTでSJS 32.3%、TEN 28.6%とDLSTが最も高かった。

パッチテスト陽性症例の内訳は、SJSでは抗てんかん薬39.3%(カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール、ほか)、精神神経疾患治療薬が10.7%(クロルプロマジン・エチゾラム)であった。TENでも抗てんかん薬が50%(カルバマゼピン、フェノバルビタール、ゾニサミド)を占めた。DLST陽性症例の内訳はSJSでは抗てんかん薬27.4%(カルバマゼピン、ゾニサミド、フェノバルビタール)、解熱鎮痛消炎薬23.2%(ロキソプロフェンナトリウム、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、ほか)、抗菌薬等11.6%



(ロキシシロマイシン, イトラコナゾール, レボフロキサシン, ほか)が多く全体の60%以上を占めた。TENでは解熱鎮痛消炎薬26.9%(ロキソプロフェンナトリウム, イブプロフェン, アセトアミノフェン, ほか), 抗てんかん薬21.2%(カルバマゼピン, フェニトイン, バルプロ酸ナトリウム, ほか) 抗菌薬等(アモキシシリン, スルバクタム・アンピシリン, ほか), 総合感冒薬がそれぞれ11.5%(パブロン®, ルル®・エスタック®, ほか)であった。全症例数に対するDLST陽性症例の割合はSJS36.8%, TEN46.4%であった。

## 5) 臨床症状および検査所見

### a) 臨床症状の出現時期

皮疹出現日を0日とすると、皮疹出現から発熱までの平均日数はSJSで0.9日、TENで1.2日、発熱から粘膜疹出現まではSJSで0.8日、TENで2.3日、皮疹出現から粘膜疹出現まではSJSで2.2日、TENで4.1日であった。皮疹と発熱の出現時期であるが、SJSでは皮疹が先行する例が40%、同時が30%、発熱が先行する例が30%であった。皮疹と粘膜疹の出現時期は、TEN

表 4 重症度スコアの関連解析

項目	SJS		TEN		オッズ比	オッズ比の信頼区間	正確検定 P-値		
	なし	あり	なし	あり					
38 度以上の発熱	71	187	15	97	2.450	(1.305, 4.856)	$3.08 \times 10^{-3}$		
表皮全層の壊死	215	43	47	65	6.869	(4.077, 11.736)	$6.88 \times 10^{-15}$		
結膜充血	66	192	28	84	1.031	(0.603, 1.792)	1.00		
結膜における偽膜形成	223	35	86	26	1.923	(1.045, 3.509)	$3.19 \times 10^{-2}$		
角膜上皮欠損	211	47	83	29	1.567	(0.887, 2.737)	$9.54 \times 10^{-2}$		
口唇びらん	37	221	19	93	0.820	(0.433, 1.593)	$5.30 \times 10^{-1}$		
血痂を伴う口唇びらん	124	134	35	77	2.032	(1.246, 3.359)	$2.94 \times 10^{-3}$		
口腔内広範囲血痂を伴うびらん	218	40	75	37	2.681	(1.544, 4.658)	$2.51 \times 10^{-4}$		
陰部びらん	182	76	41	71	4.130	(2.529, 6.818)	$1.25 \times 10^{-9}$		
呼吸器障害	242	16	83	29	5.257	(2.612, 10.925)	$4.39 \times 10^{-7}$		
肝機能障害 (ALT>100 IU/L)	217	41	80	32	2.112	(1.199, 3.705)	$6.70 \times 10^{-3}$		
項目	SJS (%)				TEN (%)				正確検定 P-値
	0	<10	10~30	30<	0	<10	10~30	30<	
皮膚の水疱、びらんの面積	20	223	13	2	2	1	35	74	$<2.2 \times 10^{-16}$

表 5 眼科的局所療法の結果と診断群の関連解析

眼科的局所療法	SJS			TEN			$\chi^2$ 乗検定 P-値	正確検定 P-値
	有効	無効	悪化	有効	無効	悪化		
結果	118	1	1	57	6	0	0.0114	0.007

では皮疹が先行する例が 63%，同時が 30% であった (図 7~9)。

#### b) 臨床症状

発熱のピーク値は SJS で  $38.7 \pm 1.01^\circ\text{C}$  (平均  $\pm$  SD), TEN で  $39.1 \pm 0.98^\circ\text{C}$  (平均  $\pm$  SD) であった。ターゲット状紅斑は SJS で 58.2%，TEN で 62.3% に認められた。紅斑面積は SJS で平均 45.7%，TEN で 68.1%，表皮剝離面積は SJS で 3.4%，TEN で 37.6% であった。

#### c) 病理組織学的検査

病理組織学的検査は SJS の 72%，TEN の 82% で施行されていた。迅速病理診断が行われた例は SJS の 9%，TEN の 8% にとどまっていた。

組織学的所見としては液状変性が SJS で 91%，TEN で 95% と最も高率に認められた。アポトーシスは SJS の 76%，TEN の 95%，表皮全層壊死は SJS の 24%，TEN の 74%，表皮下水疱は SJS の 29%，TEN の 71% に認められた (図 10)。

#### d) 眼症状

結膜充血が SJS で 76%，TEN で 77% と最も多く、次いで眼周囲の皮疹が SJS で 50%，TEN で 65%，部

分的角膜欠損は SJS で 19%，TEN で 28%，偽膜形成は SJS で 14%，TEN で 26% の頻度であった。

#### e) 口唇・口腔・陰部粘膜疹

口唇びらんが SJS で 86%，TEN で 85%，口唇発赤・腫脹が SJS で 84%，TEN で 85%，口腔びらん SJS で 79%，TEN で 80% と高率に認められた。口唇の出血性びらん，口腔の出血性びらん，陰部びらんはともに TEN の方が SJS よりも多かった。

#### f) 他臓器障害

他臓器障害としては、末梢血異常 (SJS 53%，TEN 72%)，肝機能障害 (SJS 52%，TEN 67%) が多く合併し、TEN ではこれらに続いて感染症が 53%，腎機能障害が 35% の順であった (図 11)。

## 6) 重症度スコア

図 1 に示す評価項目による重症度スコアの平均値は SJS で  $5.0 \pm 2.0$  (平均  $\pm$  SD), TEN で  $8.3 \pm 2.7$  (平均  $\pm$  SD) で両群間には有意差がみられた (Mann-Whitney 検定;  $P = 2.2 \times 10^{-16}$ )。SJS の中等症 (5 点以下) と重症 (6 点以上) の割合は 6 : 4 であった。

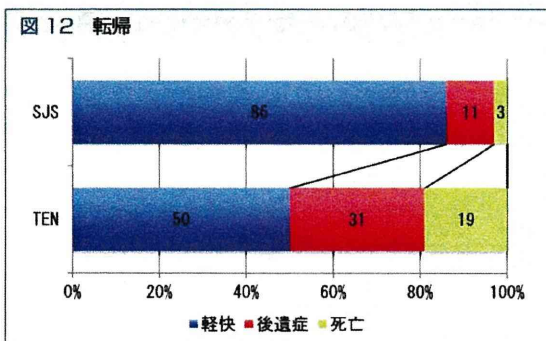


表6 ステロイド大量療法に対する診断群の平均差検定の結果

ステロイド大量療法	SJS 群の標本平均	TEN 群の標本平均	t-検定 P-値	M-W 検定 P-値
最大投与量 (プレドニゾン換算 : mg/day)	50.59	95.73	0.2278	0.0498
投与日数	17.06	30.50	0.2445	0.0478

表7 ステロイドパルス療法に対する診断群の平均差検定の結果

ステロイドパルス療法	SJS 群の標本平均	TEN 群の標本平均	t-検定 P-値	M-W 検定 P-値
最大投与量 (プレドニゾン換算 : mg/day)	809.43	916.67	0.0459	0.0914
投与日数	3.07	3.17	0.5759	0.3858



SJS と TEN の関連解析の結果一覧を表4に示す。38度以上の発熱、皮膚の水疱・びらん、表皮全層の壊死、結膜における偽膜形成、角膜上皮欠損、血痂を伴う口唇びらん、口腔内の広範囲血痂を伴うびらん、陰部びらん、呼吸器障害、肝機能障害(ALT>100 IU/L)の各項目でいずれもその頻度はSJSよりTENにおいて統計学的に有意に高かった。これに対し、結膜充血と口唇びらんの2項目のみはSJSとTENにおいてそれらの頻度に有意差がなかった。

## 7) 治療・転帰・後遺症

### a) 眼科的局所療法

抗菌剤の点眼がSJSで41%、TENで60%、ステロイド点眼がSJSで49%、TENで53%であった。眼科的局所療法の効果とSJS・TENとの関連解析ではSJSの方がTENより眼科的局所療法の有効率が有意に高かった ( $p=0.007$ , 表5)。

### b) 全身療法

SJSでは単独療法が85.1%で、3療法以上の併用療

法はわずかに0.9%であった。一方TENでは単独療法は49.4%と半数で、2療法併用は29.6%、3療法以上の併用も21%あった。

単独療法としてステロイド大量療法はSJSで125例、TENで16例とSJSに有意に高率であり、ステロイドパルス療法はSJSで61例、TENで24例とTENに有意に高率であった ( $\chi^2$  二乗検定,  $p=0.0013$ )。免疫グロブリン静注療法はSJSのみで2例、血漿交換療法もSJSのみで1例であった。ステロイド大量療法における最大投与量の平均値はプレドニゾン換算でSJSは50.59 mg/day、TENで95.73 mg/dayであった。Mann-Whitney 検定の結果、最大投与量 ( $p=0.049$ )、投与日数 ( $p=0.048$ )ともSJSよりTENにおいて有意に大きかった(表6)。治療効果については両者に有意差はなかった。

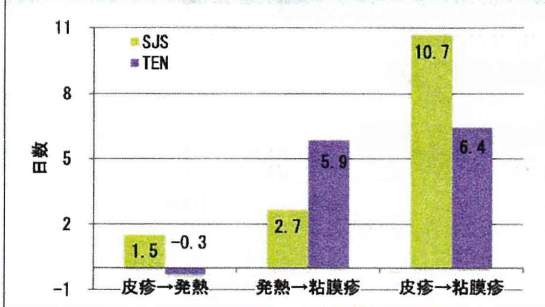
一方、ステロイドパルス療法における最大投与量の平均値はプレドニゾン換算でSJSは809.43 mg/day、TENで916.67 mg/dayであり投与量、投与日数とも両者に有意差はなかった(表7)。パルス療法後のステロイド投与量の平均値はプレドニゾン換算でSJSは50.4 mg/day、TENで75.4 mg/dayであった。

併用療法の症例は少ないが、2療法併用ではステロイドパルス療法+免疫グロブリン静注療法がSJSで11例、TENで10例、ステロイド大量療法+ステロイドパルス療法がSJSで10例、TENで3例、ステロイド大量療法+免疫グロブリン静注療法がSJSで7例、TENで6例、ステロイドパルス療法+血漿交換療法はTENのみで5例あった。3療法併用はステロイド大量療法+ステロイドパルス療法+免疫グロブリン静注療法がSJSで2例、TENで11例、ステロイドパルス療

表 8 後遺症との関連解析の結果

後遺症	SJS		TEN		$\chi^2$ 乗検定 P-値	正確検定 P-値
	あり	なし	あり	なし		
眼障害	22	6	23	12	0.261	0.400
呼吸器障害	0	80	3	41	0.018	0.043
肝障害	4	76	1	44	0.447	0.653
爪の脱落	6	66	21	22	$7.12 \times 10^{-7}$	$1.57 \times 10^{-6}$

図 13 死亡例 症状出現時期



法+免疫グロブリン静注療法+血漿交換療法(二重膜濾過法を含む)がTENで6例あった。

#### c) 転帰

SJSでは軽快が86%、後遺症が11%、死亡が3%に対し、TENでは軽快が50%、後遺症が31%、死亡が19%であった(図12)。関連解析の結果、軽快の頻度はSJSに有意に高く、死亡率はTENに有意に高かった( $\chi^2$ 乗検定,  $p=4.39 \times 10^{-7}$ )。SJSに対するTENの軽快についてのオッズ比は0.144であった。

#### d) 後遺症

SJSの11%、TENの31%に後遺症がみられ、その頻度はTENに多く、統計学的有意差があった( $\chi^2$ 乗検定,  $p=1.04 \times 10^{-8}$ )。SJSに対するTENの後遺症ありのオッズ比は4.97であった。後遺症のうち眼障害はSJSの78.6%、TENの65.7%に認められ、呼吸器障害はSJSの0%、TENの6.8%に、肝障害はSJSの5%、TENの2.2%に、爪の脱落はSJSの8.3%、TENの48.8%にみられた。関連検定を行うと呼吸器障害( $p=0.018$ )と爪の脱落( $p=7.12 \times 10^{-7}$ )に有意差が認められた。すなわちこれらの後遺症についてはTENの方がSJSより有意に頻度が高いと言える。SJSに対するTENの各後遺症ありのオッズ比は、眼障害は0.52、呼吸器障害は計算不能、肝障害は0.43、爪の脱落は10.50であった(表8)。

#### 8) 死亡例の解析

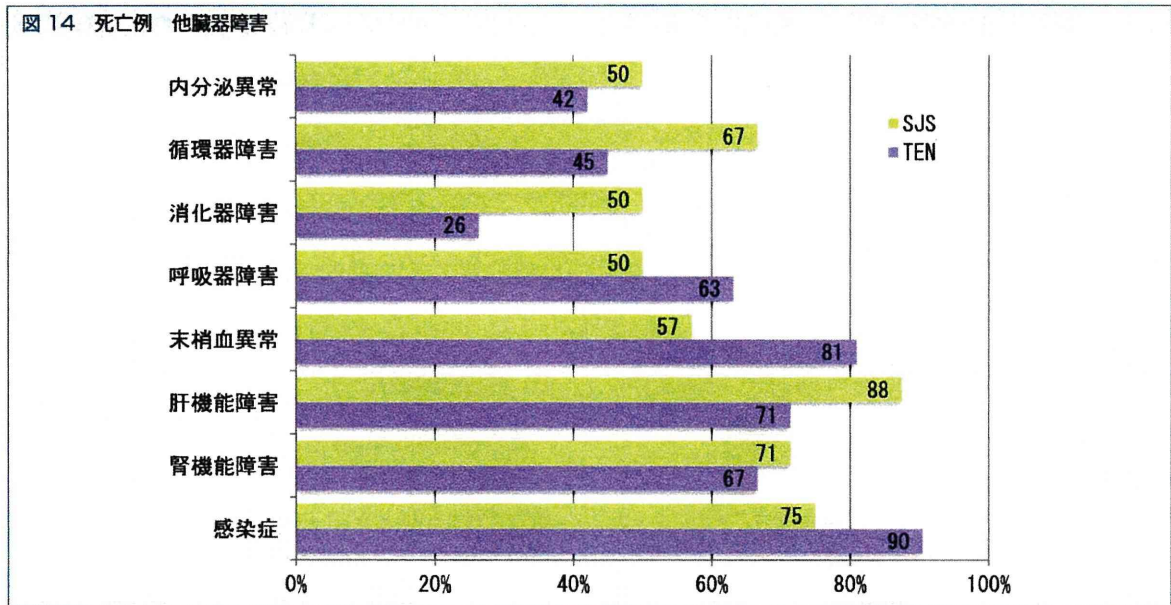
死亡例はSJSが8例、TENが21例で、年齢はSJSで平均67.9歳(41~84歳)、TENは69.0歳(42~89歳)で男女比はともに1:0.6で男性に多かった。全症例の平均より13~14歳年齢が高かった。

死亡例の原疾患はSJSで感染症18.2%、腎疾患18.2%、感冒・呼吸器疾患9.1%、TENでは高血圧・循環器疾患34.5%、感冒・呼吸器疾患13.8%、糖尿病13.8%、腎疾患13.8%の順であった。既往歴はSJSで糖尿病30%、感冒・呼吸器疾患20%、高血圧・循環器疾患20%の順で、TENでは高血圧・循環器疾患34.5%、感冒・呼吸器疾患13.8%、糖尿病10.3%、腎疾患10.3%の順であった。合併症では悪性腫瘍の合併がSJS、TENにそれぞれ10%認められた。

被擬薬はSJSでは抗菌薬等38.5%、抗てんかん薬15.4%の順で、TENでは抗菌薬等32.4%、循環器疾患治療薬23%の順であった。そこで抗菌薬等とそれ以外の薬剤を、死亡例と軽快例で $\chi^2$ 乗検定を行ったところ、SJS( $p=0.0076$ )、TEN( $p=0.0221$ )ともに死亡例は軽快例に比し抗菌薬等の割合が高かった。内訳については、抗菌薬等ではSJSはメロペン®2例、ファロム®, スルベラゾン®, シプロキサシ®, クラビット®の各1例、ほか4例、TENではメロペン®5例、クラビット®3例、シプロキサシ®2例、ペントシリン®2例、ほか12例であった。

抗てんかん薬の内訳についてはSJSではフェニトイン®, セレニカ®, エクセグラン®, マイスタン®各1例、循環器疾患治療薬の内訳はTENでアルダクトン®3例、ラシックス®3例、ジゴシン®2例、ほか9例であった。

死亡例の皮疹出現から発熱までの平均日数はSJSで1.5日、TENでマイナス0.3日と全症例解析結果に比し発熱が先行する症例の割合が多く、全症例解析の約2倍を占めていた。また、発熱から粘膜疹出現まで



の期間はSJSで2.7日、TENで5.9日、皮疹出現から粘膜疹出現までの期間はSJSで10.7日、TENで6.4日と全症例解析より長くなる傾向がみられた(図13)。

死亡例の最高発熱はSJS  $38.8 \pm 1.3$  (平均 $\pm$ SD)℃、TEN  $39.0 \pm 1.1$  (平均 $\pm$ SD)℃で全症例解析と差異はなかった。紅斑面積はSJSで平均61.3%、TENで63.3%、表皮剝離面積はSJSで平均7.1%、TENでは48.9%でいずれも全症例解析における平均値を上回っていた。

死亡例の他臓器障害としては感染症、肝機能障害、末梢血異常、腎機能障害、呼吸器障害、循環器障害の順に頻度が多く、末梢血の異常を除く全項目において全症例解析結果を20%以上、上回っていた(図14)。感染症ではSJSでサイトメガロウイルス感染症、アスペルギルス症、ニューモシスチス肺炎、TENでは真菌性肺炎が認められた。

死亡例の重症度スコアの平均値はSJSで  $6.1 \pm 1.8$  (SD)、TENで  $8.8 \pm 2.4$  (SD)であり、全症例解析における平均値を上回っていた(図15)。重症度スコアの評価項目としては、SJSとTENの呼吸器障害ならびにSJSの肝機能障害の頻度が死亡例で全症例解析における頻度より20%以上高くなっていた。

死亡例の治療法としては単独療法が少なく、ほとんどが併用療法で副腎皮質ステロイド薬全身投与、免疫グロブリン静注療法、血漿交換療法との併用であった。

死亡例の全経過はSJSで  $31.3 \pm 13.8$  (平均 $\pm$ SD)日、TENでは  $24.5 \pm 11.7$  (平均 $\pm$ SD)日であった。死因は

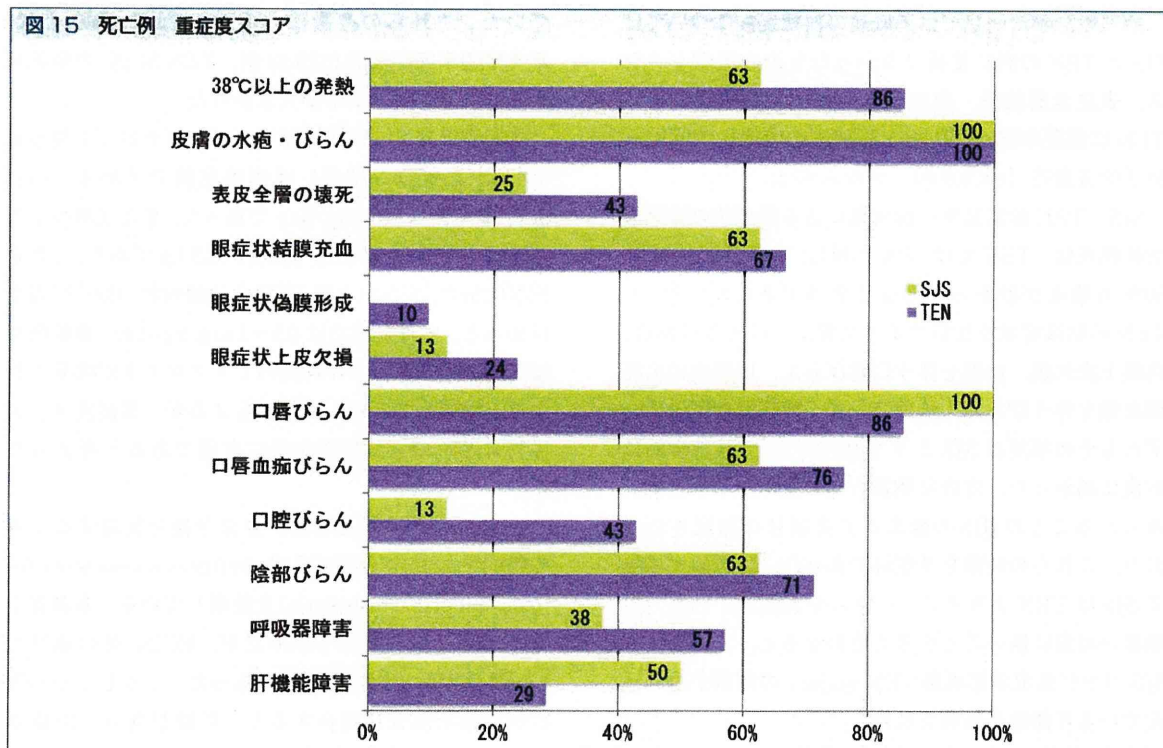
SJSで敗血症2例、肺水腫1例、ニューモシスチス肺炎1例、TENでは播種性血管内凝固症候群3例、消化管出血2例、敗血症2例、気道内出血1例、多臓器不全1例であった。

### 考察

わが国には医学的に吟味された発症頻度に関する疫学的データはないが、2000年の厚生労働省医薬品安全性情報<sup>9)</sup>No.163による重篤な皮膚障害(SJS、TENを含む)の報告件数は1997年~2000年で294件/年、2001年~2003年で412件/年(同No.203)、2003年~2005年で472件/年であった(同No.218)。これを1995、2000、2005年の国勢調査<sup>7) 9) 10)</sup>を用いて人口100万人あたりの患者数を算出すると、SJS+TENの発症頻度はそれぞれ人口100万人あたり年間2.3、3.2、3.7人であった。本調査では2005年国勢調査の全国人口統計を基に算出したところ人口100万人あたりの年間患者数はSJSが0.7人、TENが0.3人でSJS:TENは2.3:1であった。発症頻度は人口100万人あたり、SJSが年間3.1人、TENが年間1.3人で合わせて年間4.4人となり厚生労働省医薬品安全性情報に基づく計算値に近似する。欧米の報告でもSJSの発症頻度は人口100万人あたり年間1~6人、TENは年間0.4~1.2人と報告され<sup>11)</sup>、本調査の結果と差異はない。

発症年齢はSJS、TENとも本調査では平均55歳で30歳代と60歳代にピークがあり、相原ら<sup>12)</sup>の1981~

図 15 死亡例 重症度スコア



1997年の本邦報告例（SJS 269例，TEN 287例）の集計結果と同様であった。死亡率は本調査ではSJSで3%，TENで19%であった。SJSは本邦報告例の集計結果の6.3%に比し低率であったが，TENについては本邦報告例の集計の21.6%，南光<sup>13)</sup>が1963年～1990年までに集計したTENの本邦報告例121例の死亡率24.8%，Revuzら<sup>14)</sup>の報告の25.3%（22/87）と大差はなかった。

本調査では基礎疾患を薬剤の投与理由である原疾患と既往歴に分けて検討した。SJS，TENともに原疾患としては感冒・呼吸器疾患（感染症を含む）が約30%を占めたが既往歴としては高血圧・循環器疾患，糖尿病，消化器疾患，良性・悪性腫瘍等で約55～60%を占めた。本邦報告例の集計では基礎疾患としては感冒・上気道炎を中心とする感染症が最も多い点は共通していたが，整形外科疾患，自己免疫疾患，てんかん・痙攣が上位を占めた。これに対し本調査では既往歴は高血圧，糖尿病といった動脈硬化性疾患が目立ち，特に死亡例で顕著であった。

被疑薬としては本調査でもSJS，TENともに抗菌薬等，解熱鎮痛消炎薬が上位を占めており，本邦報告例の集計と同様の結果であった。これらの薬剤に次いでSJS，TENともに抗てんかん薬，循環器疾患治療薬が

10%前後を占めた。また，消化性潰瘍治療薬には，抗菌薬等や解熱鎮痛消炎薬との併用症例が含まれていると考えられた。

原因検索のための試験陽性率は本調査ではパッチテストでSJS 12.4%，TEN 9.2%，DLSTでSJS 32.3%，TEN 28.6%であった。本邦報告例の集計ではパッチテスト42%，DLST 52%と本調査結果より高率であるが，これらの検査が陰性の場合には報告されなかったり，学会抄録等には記載されないことが多いため，集計結果が実際より高くなっている可能性が推察された。

被擬薬の投与開始日から皮疹出現日までの期間については本調査ではSJSとTENの間には有意差は認められなかった。抗てんかん薬投与群の方が抗菌薬等投与群や解熱鎮痛消炎薬投与群より皮疹出現までの時間が長いことはしばしば経験されるが，本調査では統計学的有意差が示された。

皮疹と発熱の関係は，SJSでは皮疹の先行が40%，同時と発熱の先行がそれぞれ30%であった。一方死亡例ではSJSでは皮疹よりも発熱が先行する症例が75%を占め，TENでも発熱が先行する症例が47%と多かった。感染症を原疾患とする症例では感染症による発熱とTENの皮疹に先行した発熱かを明確に区別し難い症例もみられ，注意深い診察が必要と思われる。

病理組織学的所見では基底層の液状変性についてはSJSとTENの間に差異はなかったもののアポトーシス、表皮全層壊死、表皮下水疱はいずれもSJSよりTENに頻度が高く、Fisher正確検定ではいずれも統計学的有意差 ( $p < 0.0001$ ) がみられた。

SJS, TEN 診断基準の副所見にある眼症状の非特異的結膜炎は、TENでは77%に対し、SJSでは26%と50%も頻度が低かったのは予想外であった。SJSとTENの粘膜症状を比較すると結膜における偽膜形成、角膜上皮欠損、血痂を伴う口唇びらん、口腔内の広範囲血痂を伴うびらん、陰部びらん、呼吸器粘膜障害いずれもその頻度はSJSよりTENにおいて統計学的に有意に高かった。皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変がみられることはSJSの概念と主要項目に明記されており、これらの結果も予想外であった。病理組織所見でSJSはTENよりアポトーシスや表皮全層性壊死の頻度が有意に低いことを考え合わせると、本調査ではSJSの中に重症多形紅斑 (EM major) の症例が紛れ込んでいる可能性も推察された。

他臓器障害、重症度スコア、ステロイドパルス療法の頻度、ステロイド投与量と投与期間、併用療法の数、軽快の頻度、死亡率、後遺症の頻度などの解析結果は当然のことではあるが、SJSよりTENの方が重篤な疾患であることを再確認する結果であった。

死亡例の解析結果の概要は以下の通りであった。①死亡例の平均年齢は全症例平均より13~14歳高く、男女比は1:0.6で男性に多かった。本邦報告例の集計でも死亡例は平均年齢が10歳高かったが、1:1.2と女性に多い点が異なっていた。②死亡例の原疾患・既往歴では内服理由になりやすい感冒・呼吸器疾患を除くと、高血圧・循環器疾患、感染症、糖尿病が目立った。悪性腫瘍の合併はSJS, TENとも10%で本邦報告例の集計とほぼ同率であった。③死亡例の被疑薬は全症例解析に比し抗菌薬等の割合が高く、SJSで38.5%、TENで32.4%を占めた。④死亡例では全症例と比較し皮疹より発熱が先行する症例の割合が約2倍多かった。SJSでは感染症を合併する割合は多いものの発熱先行の理由については明らかではなかった。⑤死亡例の重症度スコアならびにその評価項目である水疱・びらん面積、口唇・口腔・外陰部粘膜症状などはいずれも全症例における頻度を上回っていた。⑥死亡例では全症例と比較し感染症、肝機能障害、末梢血異常、腎機能障害、呼吸器障害、循環器障害などの他臓器障害が多く、治療も単独療法はなく、集学的治療がなされ

ていた。これらの特徴は山根ら<sup>15)</sup>による2000~2005年までの本邦報告例 (SJS 43例, TEN 54例) の解析結果とも共通するところが大きかった。

本調査ではSJSの治療において、ステロイド投与量 (プレドニゾロン換算) は中等症例で平均48.7 mg/day、重症例は55.0 mg/dayであった。また症例の平均体重は中等症例53.6 kg、重症例52.3 kgであり、これを同研究班の“SJSおよびTENの治療指針2009”に当てはめると、中等症例では0.5~1 mg/kg/day、重症例では1~2 mg/kg/dayの範囲内でステロイドが投与されたことが確認できた。症状にもよるが、重症度スコアは特にSJSの治療方針決定に有用であると考えられた。

Gueganら<sup>16)</sup>は入院初期に生命予後を推測するための指標としてSCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) を提唱している。本調査でもSCORTENの算出を試みたが、 $\text{HCO}_3^-$ 等の項目への回答率が低く解析が困難であった。しかしながら死亡例の解析結果を照合すると、年齢が高い (40歳以上)、悪性腫瘍の合併、罹患面積が大きい、糖尿病 (高血糖) 合併などの項目が合致していた。

厚生労働科学研究班により作成されたSJSならびにTENの診断基準により診断された370症例について調査登録票による全国調査を行い統計学的解析を加えた。わが国におけるSJSならびにTENの発症率、死亡率、後遺障害、治療の詳細などの実態が明らかになった。本調査を契機に今後J-SCAR (Japanese severe cutaneous adverse reaction) の症例登録システムが構築され、集積されたデータがさらなる病態解明、発症予防、早期診断と治療の進歩、ひいては死亡率や後遺障害の減少につながる事が期待される。

謝辞：一次アンケート調査ならびに調査登録票の記入に御協力をいただいた全国の日本皮膚科学会認定専門医研修施設の諸先生に深謝いたします。

本研究は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 (研究代表者：愛媛大学医学部皮膚科、橋本公二教授)」および社団法人日本皮膚科学会の補助を得た。

## 文 献

- 1) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L,

- Roujeau J-C: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme, *Arch Dermatol*, 1993; 129: 92-96.
- 2) 橋本公二: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性皮膚疾患 (重症多形紅斑 (急性期) を含む) の画期的治療法に関する研究 平成 16 年度～平成 18 年度総合研究報告書, 2007, 3-45.
  - 3) 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文ほか: 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 2008 の解説一, 日皮会誌, 2009; 119: 2157-2163.
  - 4) Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau J-C, Mockenhaupt M: Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients induced in the prospective EuroSCAR study, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 33-40.
  - 5) 会報, 皮膚科専門医研修施設 (平成 19 年 10 月現在), 日皮会誌, 2007; 117: 1813-1819.
  - 6) 北見 周, 藤島沙和, 渡邊理枝, 渡辺秀晃, 飯島正文: 重症薬疹データベース化の試み (その 1) 速報 一次アンケート結果, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2009; 3: 18-22.
  - 7) <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001025191&cycode=0>
  - 8) [http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_anzen/anzen\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/anzen_index.html)
  - 9) <http://www.stat.go.jp/data/kokusei/1995/08.htm>
  - 10) <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=00000030587&cycode=0>
  - 11) Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, et al: Medication Use and The Risk of Stevens-Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis, *N Engl J Med*, 1995; 333: 1600-1608.
  - 12) 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一, 日皮会誌, 1999; 109: 1581-1590.
  - 13) 南光弘子: 本邦における toxic epidermal necrolysis 126 例の臨床的解析—輸血後 GVHD との鑑別は可能か否か—, 皮膚臨床, 1991; 33: 1249-1263.
  - 14) Revuz J, Penso D, Roujeau J-C, et al: Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients, *Arch Dermatol*, 1987; 123: 1160-1165.
  - 15) 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, 2007; 117: 1315-1325.
  - 16) Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne 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: 272-276.

## Epidemiological Study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis throughout Japan

Supported by the Japanese Research Committee on Severe Adverse Reactions (J-SCAR) and Partially by Health and Labor Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan and the Japanese Dermatological Association

Amane Kitami<sup>1</sup>, Hideaki Watanabe<sup>1</sup>, Hirohiko Sueki<sup>1</sup>, Masafumi Iijima<sup>1</sup>, Michiko Aihara<sup>2</sup>, Zenro Ikezawa<sup>2</sup>, Yoko Kano<sup>3</sup>, Tetsuo Shiohara<sup>3</sup>, Eishin Morita<sup>4</sup>, Shigeru Kinoshita<sup>5</sup>, Yuukoh Aihara<sup>6</sup>, Yuji Shirakata<sup>7</sup>, Mikiko Tohyama<sup>7</sup>, Chie Sotozono<sup>5</sup>, Kenji Kabashima<sup>8</sup>, Hiroaki Azukizawa<sup>9</sup>, Hideo Asada<sup>10</sup>, Koji Hashimoto<sup>7</sup>,  
Japanese Research Committee on Severe Adverse Reaction (J-SCAR)

An epidemiological study of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) throughout Japan from 2005 to 2007 was performed using registration forms. A total of 370 cases (258 cases of SJS and 112 cases of TEN) were included. The prevalence per million per year was 3.1 for SJS, 1.3 for TEN, and 4.4 for SJS plus TEN. The relative SJS to TEN ratio was 1 : 2.3. A small peak in the fourth and a large peak in the seventh decade of life were observed. The male to female ratio of SJS was 1 : 1.14, whereas that of TEN was 1 : 0.95. The mortality rate of SJS was 3%, but that of TEN was 19%. The most frequently suspected agents were antibiotics and nonsteroidal antiinflammatories (NSAIDs). The period from the start of anticonvulsant treatment to the onset of the rash was significantly longer than that of antibiotic treatment. The mean severity score of SJS was  $5.0 \pm 2.0$ , whereas that of TEN was  $8.3 \pm 2.7$ ; the difference was statistically significant. Eye involvement was documented in 77% of TEN patients but in only 26% of SJS patients. Mucous membrane involvements, such as lip erosion with bloody crusting, extensive oral cavity erosion, genital erosion, and pulmonary mucous membranes was significantly more frequent in TEN than in SJS patients. Histological findings, including apoptosis and necrosis throughout the epidermis, were significantly less frequent in SJS than in TEN patients. This is the first epidemiological study of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) throughout Japan.

(*Jpn J Dermatol* 121: 2467-2482, 2011)

**Key words:** epidemiological study, severity score, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

- 1) Department of Dermatology, Showa University School of Medicine
- 2) Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine
- 3) Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine
- 4) Department of Dermatology, Shimane University School of Medicine
- 5) Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine
- 6) Department of Pediatrics, 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 February 25, 2011; accepted for publication March 25, 2011

Rie WATANABE<sup>1</sup>  
 Hideaki WATANABE<sup>1</sup>  
 Chie SOTOZONO<sup>2</sup>  
 Akatsuki KOKAZE<sup>3</sup>  
 Masafumi IJIMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

<sup>3</sup> Department of Public Health, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

Reprints: H. Watanabe  
 <hwatanabe@med.showa-u.ac.jp>

## Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)

Erythema multiforme majus (EMM) and Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe cutaneous reactions characterised by targetoid erythematous lesions and mucocutaneous involvement. The initial skin manifestations are similar, making early diagnosis difficult. We retrospectively reviewed 36 cases of EMM and 18 cases of SJS/TEN and also evaluated 6 patients with unclassified EMM. 13 patients in the EMM group and 16 patients in the SJS/TEN group presented with a high fever ( $>38.5^{\circ}\text{C}$ ;  $p<0.001$ ). Two or more mucous membranes were affected in 6 patients in the EMM group and 18 patients in the SJS/TEN group. Significantly more SJS/TEN than EMM patients had high levels of C-reactive protein and severe hepatic dysfunction. Thirteen EMM and 13 SJS/TEN cases were caused by medications/drugs. Skin biopsy samples showed stronger mononuclear cell infiltration in the EMM than in the SJS/TEN group ( $p<0.001$ ). The mean dose of initial systemic corticosteroid used to treat EMM was lower than that used to treat SJS/TEN. No patients died in either group. Clinically, the unclassified cases mostly behaved like EMM. The results of our investigation suggest that EMM and SJS/TEN are distinct conditions and they help in differentiating these syndromes at an early stage.

**Key words:** erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, aetiology, histopathology

Article accepted on 7/14/2011

**E**rythema (exsudativum) multiforme majus (EMM) and Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe skin conditions in which immune-mediated cutaneous reactions give rise to mucosal lesions [1-3]. In general, EMM patients recover relatively sooner without active treatment, whereas SJS/TEN patients deteriorate rapidly, developing ocular complications, hepatic/renal dysfunction, and respiratory disorders [3-8]. Thus, SJS/TEN patients typically require intensive treatment [3]. Even after resolution, SJS/TEN patients are often left with serious sequelae, including blindness and bronchiolitis obliterans [5-8]. Moreover, SJS/TEN is a life-threatening disorder that carries a 10-50% mortality rate [9].

Until now, there has been controversy in the literature regarding the clinical definition of erythema (exsudativum) multiforme (EM), and, in particular, of EMM and SJS/TEN, and whether these conditions are distinct entities or represent different manifestations of a single disease process [10, 11]. Although EMM and SJS were once considered synonymous, many now consider them to be separate disorders [11-14]. SJS and TEN are widely considered to represent a continuum [4, 11-13, 15-17]. The skin manifestations of SJS/TEN in the initial stages are similar to those of EMM, which makes early diagnosis difficult. In this study, we identified crucial factors for distinguishing EMM from SJS/TEN.

## Patients and methods

In total, 60 patients diagnosed with EMM ( $n=36$ ), SJS/TEN ( $n=18$ ), or unclassified EMM ( $n=6$ ) who were seen at the Department of Dermatology, Showa University School of Medicine between April 1, 2000, and May 31, 2011 were included. Gender and age distribution, symptoms before disease onset, time from disease onset to the first visit to our hospital, history of steroid therapy before visiting our department, clinical findings, the results of blood examinations, inciting agents, treatment at our hospital, and disease course in each patient were evaluated.

We categorised EM-like lesions by clinical appearance as: "typical targets," "raised atypical targets," "flat atypical targets," and "macules with or without blisters," in line with classifications used by an international group of experts [15]. "Typical targets" were defined as lesions with well-defined borders, and at least three different zones (*i.e.* two concentric rings around a central disk). One ring was caused by palpable oedema and was paler than the central region. "Raised atypical targets" were defined as round, palpable, oedematous lesions, reminiscent of EM, but with only two zones and/or poorly-defined borders. "Flat atypical targets" were defined as round lesions, reminiscent of EM, with only two zones and/or poorly defined borders, but non-palpable with the exception of a possible central blister. "Macules



with or without blisters” were defined as non-palpable, erythematous or purpuric macules of irregular shape and size, often confluent [15].

Histological characteristics, specifically infiltration of the dermis, epidermis, and dermo-epidermal junction in skin biopsy tissue, were compared between EMM and SJS/TEN patients. The density of this infiltration was expressed in terms of numbers of mononuclear cells, neutrophils, and eosinophils. Numbers of cells in five random fields per slide were counted at 400× magnification.

Herpes simplex virus (HSV) infection was confirmed when the patients had definitely recurrent herpes, or a significant increase in anti-HSV immunoglobulin G (IgG) antibodies with or without positive HSV IgM antibodies. We also used the fluorescent antibody test to detect HSV antigen.

The diagnostic procedures associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection included serological findings, such as an increase of mycoplasma IgG antibodies with or without positive mycoplasma IgM antibodies, or clinical features and roentgenogram findings compatible with *M. pneumoniae* infection.

### Data analysis

Data are expressed as the mean±standard deviation. Statistical significance was determined by analysis of variance. A P-value of <0.05 was deemed to be statistically significant. Fisher’s exact test and the *t*-test were used to identify significant differences between groups.

## Results

### Gender, age, and history

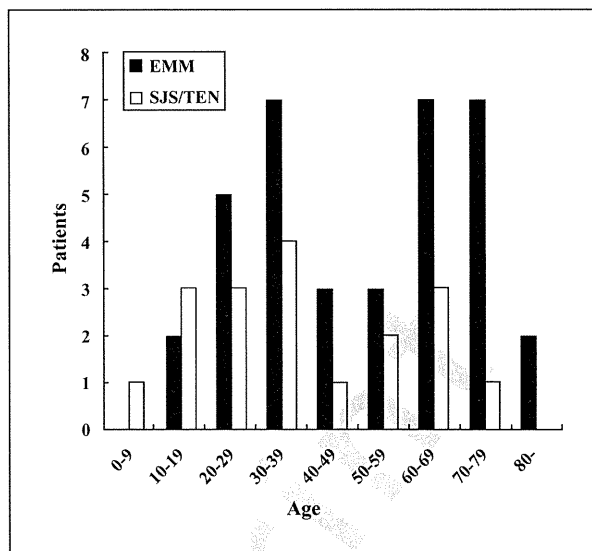
There were 36 cases of EMM and 18 of SJS/TEN. The EMM group was composed of 14 males and 22 females, and the SJS/TEN group, 9 males and 9 females. The mean patient ages in the EMM and SJS/TEN groups were 50.6 and 38.7 years, respectively (figure 1, table 1).

Regarding the history, four cases of EMM and two cases of SJS/TEN had collagen vascular disease. Three cases of EMM and two cases of SJS/TEN had cardiac infarction. Two SJS/TEN patients had undergone surgery before the disease onset. Auquier-Dunant *et al.* [4] reported that the presence of SJS/TEN was associated with drugs, HIV infection, collagen vascular diseases, and cancer. In our study, there was no significant difference between groups in the history of these diseases.

Excluding these patients, six EMM patients were unclassified due to problems categorising the pattern and distribution of skin lesions, as described below [4, 12, 17].

### Initial symptoms and interval from onset to first hospital visit

Flu-like symptoms were the most common symptoms immediately before disease onset in both EMM and SJS/TEN patients. However, these symptoms were more common in the SJS/TEN group (83.3%) than in the EMM group (41.7%; table 2). The mean time between disease onset and initial hospital visit was 4.9±4.5 days in the EMM group and 4.7±3.8 days in the SJS/TEN group. Seventeen



**Figure 1.** The ages of the EMM and SJS/TEN patients. There were 36 cases of EMM and 18 cases of SJS/TEN. The mean patient age was 50.6 years in the EMM group and 38.7 years in the SJS/TEN group.

out of 36 EMM patients (47.2%) and 8 out of 18 SJS/TEN patients (44.4%) had received either topical or systemic steroids before their first visit to our department.

### Categorising the pattern of skin lesions and distribution of the eruption

We classified EM-like lesions according to their clinical appearance as: typical targets, raised atypical targets, flat atypical targets, and macules with or without blisters [15] (see the “Patients and methods” section). We assessed the eruptions in each patient during his/her first visit. Typical targets were observed in 18 (18/36; 50.0%) EMM patients, (figure 2A) but in only 2 SJS/TEN patients (2/18; 11.1%). Raised atypical targets were present in 31 EMM patients (31/36; 86.1%), but in only 3 SJS/TEN patients (3/18; 16.7%). The targetoid lesions of EMM often have blisters [15]. In this study, 10 out of 36 EMM cases (27.8%) had blisters on typical or raised atypical targets. Flat atypical targets were found in 2 out of 36 patients (5.6%) in the EMM group and in all 18 in the SJS/TEN group (figure 2B). Macules with or without blisters were present in none of the EMM patients but were found in 15 out of 18 patients (83.3%) with SJS/TEN (figure 2C). EMM presents mainly with lesions on the limbs, whereas the lesions in SJS/TEN are predominantly on the trunk or have a widespread distribution [4, 11, 15, 17]. Consistent with these findings, 29 out of 36 EMM patients (80.6%) presented with lesions mainly on the limbs versus 7 out of 36 EMM patients (19.4%) with lesions on the trunk, in our series. All 18 SJS/TEN patients had lesions predominantly on the trunk or with a widespread distribution (table 1).

Six patients showed features both of EMM and SJS/TEN, such as typical targets, a widespread distribution or “giant” targets with large blisters, leading to a diagnosis of unclassified EMM [4, 12, 17]. Neither the EMM nor the unclassified EMM group included “EM-like” drug reactions or “target-like” drug eruptions, as described previously [17, 18].

**Table 1.** SJS/TEN patients: age, gender, length of administration of the causative drug before disease onset, length of hospitalization, percentage area of blister/detachment, distribution of the eruption, and sequelae.

Pt	Age	Gender	Length of administration of the causative drug (days)	Length of hospitalization (days)	Causative agents	% area of blister/detachment	Distribution	Noteworthy sequelae
1	34	M		21	ND	16	Trunk	
2	1	M	6	21	NSAIDs (acetaminophen)	70	Widespread	
3	16	F	21	19	Salazosulphapyridine	77	Widespread	
4	22	M	3	11	NSAIDs (loxoprofen)	2	Trunk	
5	39	F	4	12	Tranexamic acid	42	Widespread	
6	53	F	37	24	Carbamazepine	40	Widespread	
7	39	F	4	25	NSAIDs (ibuprofen)	33	Widespread	Obstructive ventilatory defect
8	56	F	7	61	Nafamostat	90	Widespread	
9	21	M		113	<i>M. pneumoniae</i>	34	Widespread	Obstructive ventilatory defect
10	63	M	1	21	Iohexol	9	Trunk	
11	68	F	7	34	Phenobarbital	50	Widespread	
12	49	F	18	28	Allopurinol	8	Trunk	Exacerbation of asthma
13	63	M	49	64	Allopurinol	90	Widespread	
14	38	M		36	ND	65	Widespread	
15	16	F		29	<i>M. pneumoniae</i>	20	Trunk	
16	29	F	35	21	Trimethoprim-sulphamethoxazole combination	54	Widespread	
17	17	M		31	ND	3	Trunk	
18	72	M	21	23	Allopurinol	8	Trunk	

The SJS/TEN group was composed of nine males and nine females. The cause was NSAIDs in three patients (1 case each by acetaminophen, loxoprofen, and ibuprofen), allopurinol in three, anticonvulsants in two, and *Mycoplasma pneumoniae* infection in two. The cause in patients 1, 14, and 17 was not determined. ND: not determined.

### Clinical symptoms, laboratory tests, and organ involvement (figure 3)

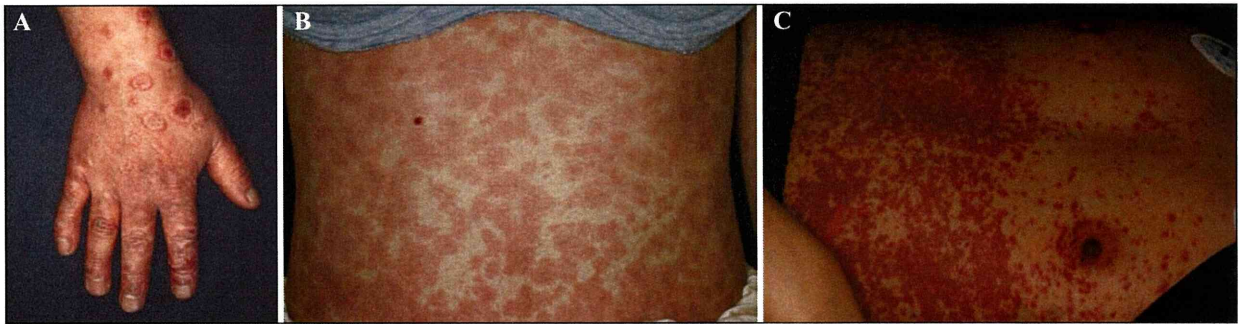
A high fever (temperature >38.5°C) was recorded in 13 (36.1%) out of 36 patients in the EMM group and 16 (88.9%) out of 18 patients in the SJS/TEN group. The prevalence of high fever differed significantly between the two patient groups ( $p < 0.001$ ). The proportion of patients with mucosal reactions (ocular, oral, or genital) affecting two or more sites differed significantly ( $p < 0.001$ ) between the EMM (6/36, 16.7%) and SJS/TEN (18/18, 100%) groups. All three mucosal areas (ocular, oral, and genital) were affected in eight patients (44.4%) in the SJS/TEN group. Lymphadenopathy was significantly ( $p < 0.001$ ) more frequent in the SJS/TEN group (12/18 cases, 66.7%) than in the EMM group (10/36 cases, 27.8%).

Haematological examinations revealed leukocytosis in 11 out of 36 EMM patients (30.6%) and 6 out of 18 SJS/TEN patients (33.3%) at initial presentation. Our more frequent detection of atypical lymphocytes in the SJS/TEN group (10/18 cases, 55.6%) than in the EMM group (7/36 cases, 19.4%;  $p = 0.012$ ) follows a previous description of haematopoietic dysfunction in SJS/TEN patients [19]. The proportion of patients with high CRP levels (>10 mg/dL) was significantly higher in the SJS/TEN group (8/18, 44.4%) than in the EMM group (3/36, 8.3%;  $p < 0.001$ ). Hepatic dysfunction (AST >31 IU/L and/or ALT >26 IU/L) was significantly more frequent in the SJS/TEN patients (15/18 cases, 83.3%) than in the EMM group (17/36 cases, 47.2%;  $p = 0.018$ ). One out of 36 patients (2.8%) in the EMM group and 3 out of 18 patients (16.7%) in the SJS/TEN

**Table 2.** First symptom before disease onset.

Symptoms	EMM group (n = 36)	SJS/TEN group (n = 18)	p
Flu-like symptoms	15 (41.7%)	15 (83.3%)	<0.001
Sore throat	5 (13.9%)	3 (16.7%)	NS
Lymph node enlargement	3 (8.3%)	9 (50.0%)	<0.001
Diarrhoea	1 (2.8%)	0 (0%)	NS

Flu-like symptoms were the most common symptoms immediately before disease onset in both the EMM and SJS/TEN patients. However, these symptoms occurred more frequently in the SJS/TEN group (15/18; 83.3%) than in the EMM group (15/36; 41.7%). Lymph node enlargement was also significantly more frequent in the SJS/TEN group (9/18; 50.0%) than in the EMM group (3/36; 8.3%) ( $p < 0.001$ ).



**Figure 2.** Clinical pattern and classification of the diseases in this study.

A) Typical targets with three concentric zones on the extremities in a patient with erythema multiforme majus (EMM).

B) Flat atypical targets with round lesions reminiscent of EMM, but with only two zones and a poorly defined border on the trunk in a patient with SJS/TEN (case 16 in table 1).

C) Macules and blisters on the abdomen in a patient with SJS/TEN (case 7 in table 1).

group had renal dysfunction (serum creatinine > 1.3 mg/dL or proteinuria). Respiratory disorders were present in 3 out of 18 patients (16.7%) in the SJS/TEN group (2 of whom presented with obstructive ventilatory defects, and 1 with exacerbation of asthma; table 1), but in no patient in the EMM group.

### Aetiology

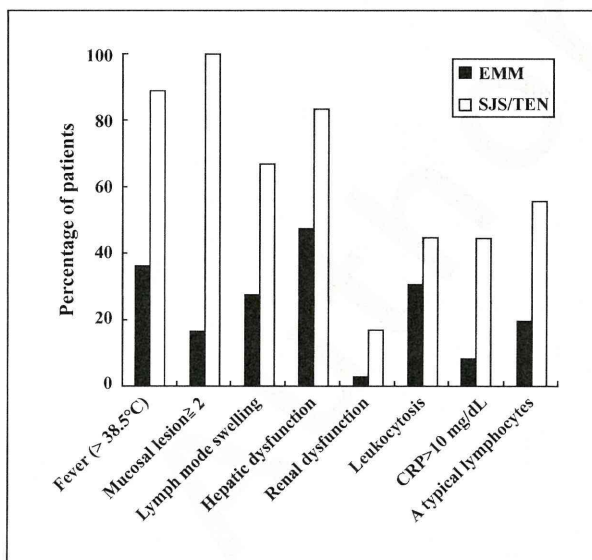
It was determined that herpes simplex infection was the cause of EMM in 2 of 36 patients and *M. pneumoniae* infection the cause in 2 further patients. Medications/drugs were thought to be causative agents in 13 of 36 (36.1%) of the EMM patients.

In the SJS/TEN group, 13 of 18 cases were deemed to have been caused by medications/drugs (72.2%), including

3 cases by NSAIDs (1 case each by acetaminophen, loxoprofen, and ibuprofen), 3 by allopurinol, 2 by anticonvulsants, and 5 cases by other drugs. Two patients were due to *M. pneumoniae* infection. The cause of SJS/TEN in three patients was not determined (table 1).

### Cutaneous infiltration by inflammatory cells

Skin biopsies were performed on all patients with EMM and SJS/TEN during the early stages of their disease (4.75±3.71 and 4.16±3.33 days from disease onset in the EMM and SJS/TEN groups, respectively; 0.58±1.36 and 0.29±0.77 days from the first visit to our department in the EMM and SJS/TEN groups, respectively). The mean overall number of infiltrating mononuclear cells in the dermis, dermo-epidermal junction, and epidermis was 158.3±70.6 in the EMM group and 80.0±29.1 in the SJS/TEN group ( $p<0.001$ ). The percentage of patients with infiltrating mononuclear cell counts >100 was 77.8% (28/36 cases) in the EMM group and 22.2% (4/18 cases) in the SJS/TEN group ( $p<0.01$ ). Neutrophil and eosinophil numbers were not significantly different between the groups (table 3).



**Figure 3.** Clinical symptoms, laboratory test results, and organ involvement in EMM and SJS/TEN patients.

Fever, mucous membrane involvement, lymph node swelling, hepatic dysfunction, renal dysfunction, and raised CRP levels, as well as the presence of atypical lymphocytes, were more frequent in SJS/TEN patients than in EMM patients.

### Treatment and disease course

Systemic steroid therapy was administered to 33 of 36 EMM patients (91.7%) and to all 18 SJS/TEN patients. In the EMM patients, the mean initial prednisolone dose was 0.6 mg/kg and the mean duration of treatment 11.2±3.9 days. The mean prednisolone dose in the SJS/TEN patients was 1.1 mg/kg and the mean duration of treatment was 29.7±22.6 days. Pulsed steroid therapy was administered to 10 patients (55.6%) with SJS/TEN.

The percentage of patients for whom hospitalisation was longer than 20 days differed significantly ( $p<0.001$ ) between the EMM (3/36 cases, 8.3%) and SJS/TEN (15/18 cases, 83.3%) groups.

No patient died in either group. This result contrasts with data showing the mortality rate from SJS/TEN to be 10-50% [9]. A rapid pathological diagnosis, as we described recently [20], which can lead to starting suitable treatment for SJS/TEN patients much earlier, may account for these differences.

**Table 3.** Infiltration of the skin by inflammatory cells.

	EMM group	SJS/TEN group	<i>p</i>
Mononuclear cell	158.3 (158.3±70.6)	80.0 (80.0±29.1)	<0.001
Neutrophil	8.7 (8.7±7.3)	7.9 (7.9±7.1)	NS
Eosinophil	3.7 (3.7±3.6)	3.3 (3.3±3.1)	NS

Numbers of cells in five random fields per slide were counted at 400 $\times$  magnification. The mean count of infiltrating mononuclear cells was 158.3  $\pm$  70.6 in the EMM group and 80.0  $\pm$  29.1 in the SJS/TEN group ( $p < 0.001$ ). The neutrophil and eosinophil counts were not significantly different between the EMM and SJS/TEN groups. NS: not significant.

### Unclassified EMM group

Six patients showed features both of EMM and SJS/TEN, such as typical targets, a widespread distribution or "giant" targets with large blisters, leading to a diagnosis of unclassified EMM [4, 12, 17]. The mean age was 53 years; there were four males and two females. High fevers (temperature >38.5°C) were recorded in 3 (50%) of 6 patients in this group. Three out of 6 patients had hepatic dysfunction (AST > 31 IU/L or ALT > 26 IU/L), and one had renal dysfunction (serum creatinine > 1.3 mg/dL or proteinuria). One of 6 patients had atypical lymphocytes. The mean overall number of infiltrating mononuclear cells in the dermis, dermo-epidermal junction, and epidermis was 108.9  $\pm$  46.3 in this unclassified EMM group. In the unclassified EMM patients, the mean initial prednisolone dose was 0.6 mg/kg and the mean duration of treatment was 9.7  $\pm$  4.2 days. From these findings, the unclassified cases behaved mostly like EMM.

### Discussion

We categorized the skin lesions as typical targets, raised atypical targets, flat atypical targets, and macules with or without blisters, according to the system proposed by an international group of experts [15]. Typical targets and raised atypical targets were seen primarily in EMM patients. By contrast, flat atypical targets or macules with or without blisters were observed in all 18 SJS/TEN patients. Moreover, EMM presents mainly with lesions on the limbs, whereas the lesions in SJS/TEN are predominantly on the trunk or have a widespread distribution, as emphasized previously [4, 11, 12, 15-17]. These results suggest that the characteristics and distribution of the lesions are useful for differentiating EMM from SJS/TEN. Although the consensus definition [15] allowed classification of the majority of cases of both EMM and SJS/TEN correctly, several of our patients showed features of both conditions, as described recently [4, 12, 17], such as typical targets with a widespread distribution or "giant" targets with large blisters, leading to a diagnosis of unclassified EMM. It has been widely accepted that the onset of EMM is closely associated with herpes infection and is frequent in paediatric patients [4, 11, 12]. Nevertheless, in our series, only two patients had associated herpes simplex infection, and the mean age of the EMM group was 50.6 years. The two EMM patients with associated herpes simplex infection were a 30-year-old male and an 18-year-old female, who were relatively young compared with the rest of our

EMM group. However, the number of patients with an associated herpes infection was still low. In our study, we diagnosed EMM caused by HSV only when the patients definitely had recurrent herpes, or it was confirmed by a significant increase in anti-HSV IgG antibodies with or without positive HSV IgM antibodies, or the HSV antigen was detected using a fluorescent antibody test, as described in Patients and Methods. These criteria for diagnosing herpes simplex are somewhat strict compared with previous reports. This may be one of the reasons why our series did not include many EMM patients with associated HSV. Because we could not identify the causative agents in 52.8% of the EMM group, some EMM patients with associated herpes simplex infection might have been included in this group.

In addition, our series included a relatively high number of drug-induced EMM patients and older EMM patients. This may have been for the following reasons. We always obtained exact information on all of the drugs that the patients had been taking, and if we suspected a drug eruption, we routinely performed lymphocyte transformation tests or patch testing to identify the causative agent(s). Similarly, Power *et al.* [5] examined 336 patients during a 34-year study and found that the mean age of EM patients was older than that of SJS/TEN patients, and EM was more frequently caused by drugs than by herpes infection. Some recent investigations also reported that EM caused by drugs was more frequent than that caused by herpes infection [21, 22]. However, the numbers of patients with EMM and SJS/TEN were limited in our series and we need to accumulate more cases to identify the aetiology in the future.

Previous reports demonstrated that SJS/TEN was predominantly attributable to drugs [4, 11]. In our study, SJS/TEN was attributable to drugs in 72.2% of cases, a figure similar to that reported previously [4, 11]. As shown in *table 1*, frequent causative drugs in our study were NSAIDs, allopurinol, and anti-epileptic drugs. This result is consistent with reports from Japan [8] and Western countries [23, 24].

There has been much controversy regarding the histopathological findings in these diseases. It is generally accepted that weak epidermal necrosis and significant inflammatory cell infiltration in the dermis are typical findings in EMM, and extensive epidermal necrosis and minimal inflammatory infiltration are characteristic of SJS/TEN [13, 25]. However, Quinn *et al.* [26] reported a positive correlation between the infiltrating cell count and the severity of, and mortality from, TEN, based on their histopathological findings. Consistent with the former finding, our study demonstrated that strong infiltration of the upper dermis