

が模索されている¹⁶⁾。特発性扁平苔癬についてもHLA-A3, A5, B16, B8, Bw35¹⁷⁾などとの相関がみられたとの報告がある。苔癬型薬疹については検討されておらず、今後の応用が望まれる。

VII おわりに

苔癬型薬疹の報告例は減少傾向にあるものの必ずしも患者数が減少したわけではない。人口の高齢化に伴い降圧薬をはじめとする循環器疾患治療薬の使用頻度は増加の一途をたどっている。苔癬型薬疹は発症までの薬剤内服期間が長いことから、臨床像に特徴が乏しい場合は見逃されていたり、漫然と対症療法が行われているケースがある。日常診療において常に薬疹を念頭に置くこと、積極的に生検検査を行うことが重要と考えられる。

文献

- 1) 末木博彦：皮膚科臨床アセット 2, 薬疹診療のフロントライン, 古江増隆ほか編, 中山書店, 2011, 2-6 頁
- 2) 福田英三：薬疹情報, 14 版, 福田皮ふ科クリニック編, 2011, 1-571 頁
- 3) 塩原哲夫：皮膚臨床, 36 : 1207-1211, 1996
- 4) Kano Y et al : Arch Dermatol, 140 : 183-188, 2004
- 5) 北見 周ほか：日皮会誌, 121 : 2467-2482, 2011
- 6) 池澤善郎：図解 薬疹の免疫学, 田辺製薬, 1988, 22 頁, 37 頁
- 7) 福田英嗣ほか：皮膚臨床, 51 : 1719-1722, 2009
- 8) 角田孝彦ほか：日皮アレルギー, 10 : 82-86, 2002
- 9) Halevy S, Shai A : J Am Acad Dermatol, 29 : 249-255, 1993
- 10) Lage D et al : Int J Dermatol, Epub ahead of print, 2012
- 11) Brunasso AMG et al : Acta Derm Venereol, 90 : 183-185, 2010
- 12) 生越まち子, 堀川達弥：日皮アレルギー, 1 : 183-185, 1993
- 13) 戸倉新樹, 小出まさよ：臨皮, 42 : 619-622, 1998
- 14) Shaker O, Hassan AS : Br J Dermatol, Equip ahead of print, 2012
- 15) 塩原哲夫：皮膚病診療, 12 : 309-313, 1990
- 16) Ozeki T et al : Human Mol Genet, 20 : 1034-1041, 2011
- 17) Simon M Jr et al : Clin Exp Dermatol, 9 : 435, 1984

Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis-What's New?

末木 博彦¹⁾

要 旨

Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) に関し、当教室が関与した最近の研究成果を中心に紹介した。全国疫学調査の結果、発症率、死亡率については従来の推計値と大きな差異はなかった。薬剤投与開始から皮疹出現までの時間は、抗菌薬と解熱鎮痛消炎薬はいずれも抗てんかん薬に比し有意に短いことが判明した。重症多形紅斑 (erythema multiforme major : EM major) と SJS/TEN の発症早期における鑑別診断法について最近の知見を紹介した。血中バイオマーカーについては、複数マーカーの組み合わせによる臨床応用が望まれる。新規C型肝炎治療薬テラプレビルの市販後、全例調査においてこれまでに重症薬疹としては DIHS の1例、TEN の2例 (うち1例は死亡例) が報告されており、皮膚科専門医との連携をさらに徹底するよう再度注意喚起がなされている。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol. 7 (1) : 6-13. 2013)

キーワード : Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), erythema multiforme (EM) major, テラプレビル

はじめに

SJS/TEN の最近のトピックスとして発症回避のための遺伝的背景の検討、すなわちファーマコゲノミクス研究や発症早期における血中バイオマーカーの臨床応用が注目を集めている。ファーマコゲノミクス研究の成果については詳細な総説があり¹⁾、本稿では当教室が主体的に関与した SJS/TEN 全国疫学調査結果²⁾のトピックス、重症多形紅斑 (erythema multiforme major : EM major) と SJS/TEN の発症早期における迅速組織³⁾・免疫組織学的鑑別診断⁴⁾、新規C型肝炎治療薬テラプレビルによる重症薬疹の現状について解説する。

SJS/TEN 全国疫学調査結果のトピックス

全国の皮膚科専門医研修施設 (607 施設) のうち

SJS/TEN の治療経験がある 212 施設を対象に調査登録票を郵送し、2005~2007 年の3年間に経験された SJS/TEN について記載していただいた。本調査から人口 100 万人あたりの年間発症頻度は SJS が 3.1 人、TEN が 1.3 人、合わせて 4.4 人と算出され、これまでのわが国における死亡率から逆算した推計値や海外での発症頻度と大きく解離していないことが明らかになった。SJS : TEN の比は 2.3 : 1 であった。年齢分布では SJS/TEN とも 30 歳代に小ピークが 60 歳代に最大のピークがみられた。死亡率は SJS で 3%、TEN で 19% であり、従来からの報告と大きな差異はなかった。後遺症を残した症例は SJS で 11%、TEN で 31% であった。薬剤の投与理由となった原疾患は SJS、TEN とも感冒・呼吸器疾患が最も多く、SJS で 26.6%、TEN で 33.3% を占めた²⁾。

¹⁾ 昭和大学医学部皮膚科

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

連絡先 : 末木 博彦

掲載決定日 : 2011 年 11 月 16 日

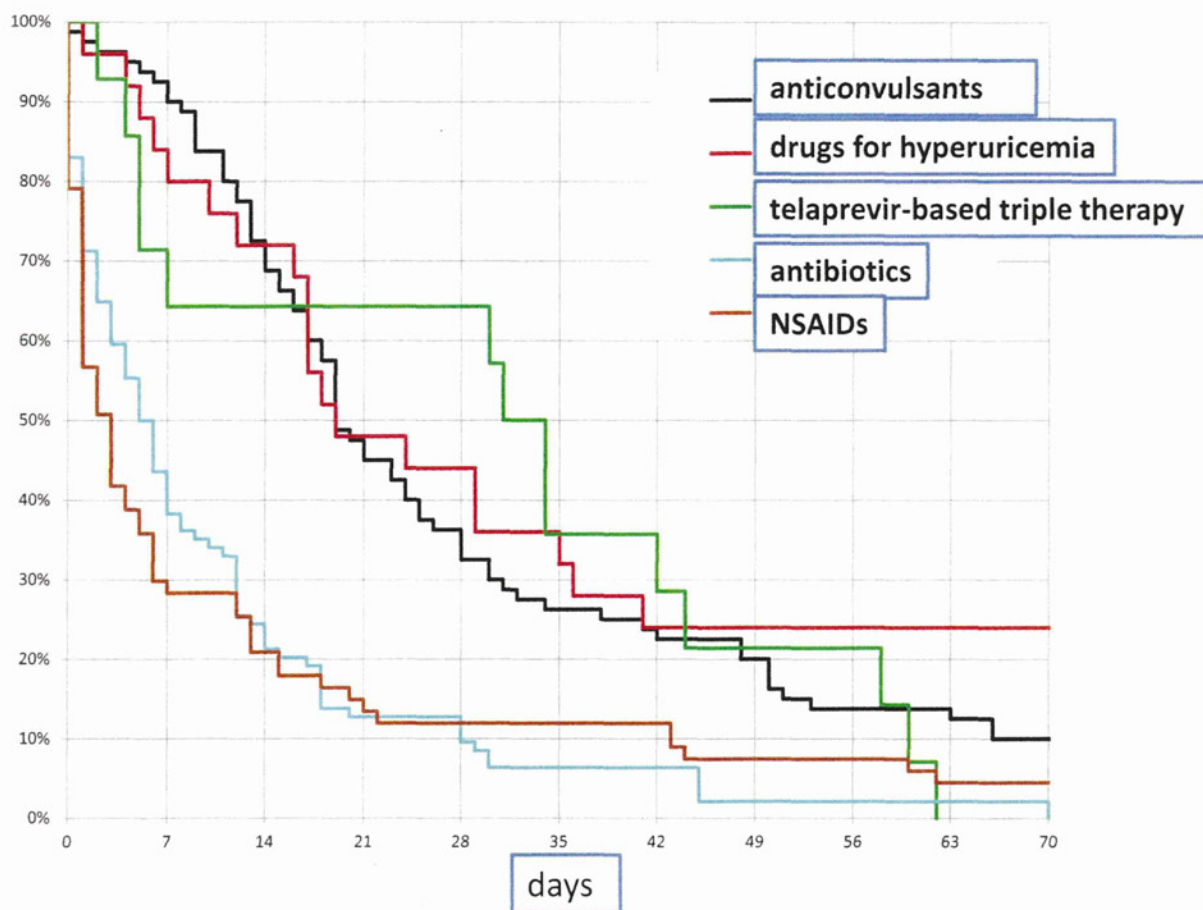


Fig. 1 : The period from the start of drugs to the onset of the rash expressed by Kaplan-Meier's survival curve

The period from the start of antibiotics or NSAIDs to the onset of the rash was significantly shorter than that of anticonvulsants, drugs for hyperuricemia, or telaprevir.

被疑薬・原因薬としてはSJS, TENとも抗菌薬と解熱鎮痛消炎薬が最も多かった。薬剤投与開始から皮疹出現までの時間は抗菌薬と解熱鎮痛消炎薬はいずれも抗てんかん薬や高尿酸血症治療薬に比し統計学的に有意に短いことが明らかになった (Fig. 1)²⁾。

死亡例の特徴としては高年齢, 原疾患・既往歴としては高血圧・循環器疾患, 感染症, 腎疾患, 糖尿病, 悪性腫瘍の順に多い, 被疑薬が抗菌薬等の割合が高い, 表皮剝離面積が大きい, 発熱が皮疹より先行することが多い, 重症度スコアならびにその評価項目に該当する頻度が高い, 多臓器障害に陥り集学的治療がなされているなどの点があげられる²⁾。

発症早期におけるSJSとEM majorの鑑別

SJSとEM majorはいずれも発熱・粘膜症状とともに多形紅斑様皮疹により発症することから発症早

期の鑑別診断に苦慮することがある。SJSとEM majorは同一線上にあるとはいえ後遺症の有無, 治療法, 予後が大きく異なる別個の疾患であり, 発症早期から鑑別診断がきわめて重要である^{5,6)}。キーワードは皮膚・粘膜における上皮の壊死性障害である。

臨床的鑑別点としてはEM majorでは高熱があっても重症感が乏しい, SJS/TENでは粘膜症状が高度で広範囲にみられる, 口唇全体の出血性びらん, 角膜びらん, 偽膜性結膜炎はSJS/TENにみられる, EM majorでは皮疹は四肢優位に, SJS/TENでは顔面・躯幹優位に分布する, CRP上昇や肝機能障害はSJS/TENに多い⁷⁾, などがあげられる。

当教室では, 1990年代よりSJS/TENの早期診断のために病理組織学的迅速診断法を行っている³⁾。すなわち皮膚生検後速やかにOCT compoundに包埋し, 液体窒素で急速凍結後, 切片を切り出しHE

染色を行う。SJS/TEN ではケラチノサイトの壊死性変化が基底層から上層へと全層性に拡大し、比較的少数の単核球浸潤を伴う。これに対し EM major では表皮の壊死性変化を欠くか、あっても個細胞壊死が巣状壊死にとどまり、真皮内に浸潤する単核球の数は多い傾向がある。2003~2008 年に当科で迅速診断を行った 35 症例の解析では凍結標本で表皮壊死がみられたのは 9 例であり、このうち 6 例が

SJS/TEN であり 3 例が EM major であった³⁾。表皮壊死がみられなかった 24 例のうち最終診断が SJS/TEN の症例はなく、EM major との鑑別を要する症例はあるものの、SJS/TEN を見逃すことはない。本法は水疱を伴う麻疹や水痘などウイルス感染症との鑑別をするうえでも有用である³⁾。

免疫病理組織学的に SJS/TEN と EM major の鑑別が可能か否かについて検討を行った。14 例の SJS/TEN と 16 例の EM major における浸潤細胞数を比較したところ CD4 陽性細胞と FoxP3 陽性細胞は SJS/TEN で有意に少なく ($p=0.0017$, $p=0.004$)、CD68 陽性マクロファージは SJS/TEN に有意に多かった ($p=0.007$) (Fig. 2)⁴⁾。SJS/TEN の発症早期に血液中に増加する細胞障害性分子であるグランジュリンと CD8 の蛍光抗体二重染色を施行したところ両者に陽性の細胞は SJS/TEN では水疱内や真皮内に多数認められたが、EM major ではごく少数であった⁴⁾ (Fig. 3)。グランジュリン、パーフォリン、グランザイム B のおのおの陽性細胞と CD8 陽性細胞との比を両群で比較すると、グランジュリンとパーフォリンについては SJS/TEN に有意に高かった ($p=0.012$, $p=0.037$)⁴⁾ (Fig. 4)。これらの結果から CD4, FoxP3, グランジュリン、パーフォリンの陽性頻度は両疾患のあいだに統計学的差異はあるものの、個々の症例についてみると SJS/TEN でもこれらのマーカーに異常を示さない症例もあり、必ずしも個々の症例の鑑別診断に有用とはいえない。

SJS/TEN の発症早期に上昇する血中バイオマ

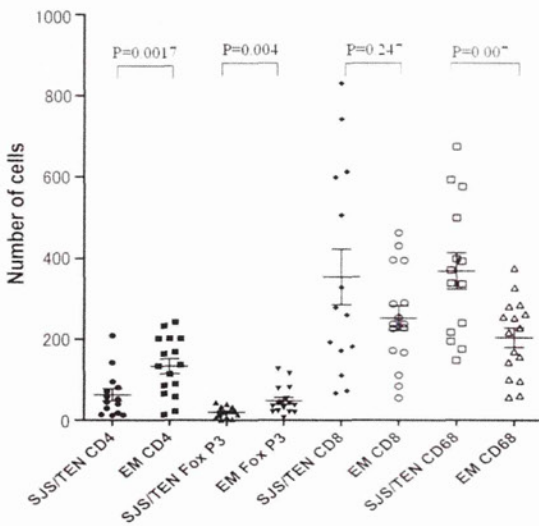
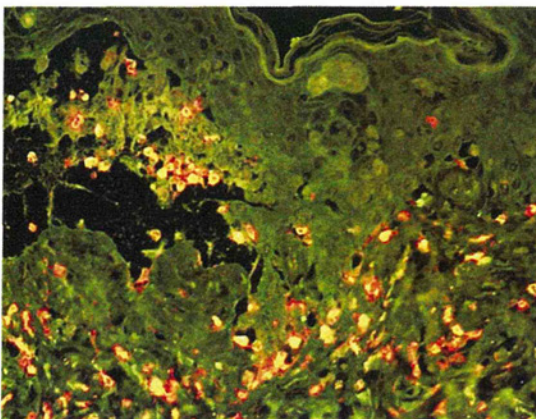
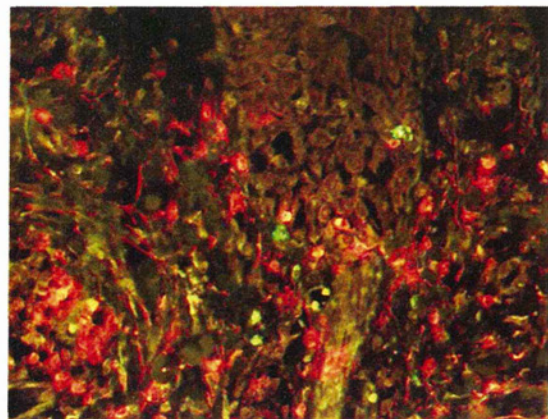


Fig. 2 : Quantitative analysis of CD4, CD8, FoxP3 and CD68⁴⁾

The density of CD4+ or FoxP3+ cells in SJS/TEN was significantly lower than that in EM. The density of CD68+ cells in SJS/TEN was significantly greater than that in EM.



(a)



(b)

Fig. 3 : Double immunofluorescence labeling of CD8 (red) and granulysin (green) in SJS/TEN (a) and EM (b)⁴⁾

When CD8 and granulysin labeling were merged, yellow signal were found in bulla and dermis of SJS/TEN.

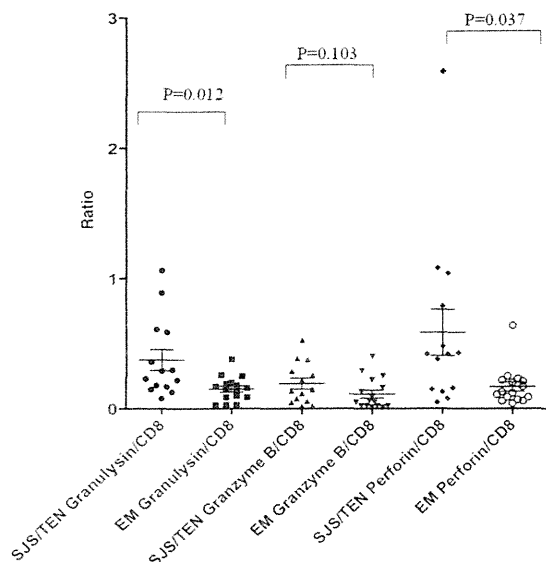


Fig. 4 : Quantitative analyses of cytotoxic molecules¹¹⁾
 The proportion of granulysin + /CD8 + cells and perforin + /CD8 + cells in SJS/TEN were significantly higher than in EM.

カーとして可溶性 Fas リガンド、グラニューライシン、high-mobility group box-1 protein (HMGB-1) の報告がある。可溶性 Fas リガンドは麻疹などのウイルス感染症との鑑別には有効だが、DIHSをはじめ他の薬疹病型でも上昇することがあり、SJS/TEN への特異性に問題がある⁸⁾。細胞障害性分子であるグラニューライシンは血中には発症早期の短期間のみしか上昇しない、SJS/TEN でも上昇しない症例がある、ウイルス感染症や細胞性免疫が亢進する病態では上昇することがあるなどの問題がある^{9,10)}。Damage-associated molecular pattern molecules の 1 つである HMGB-1 は細胞壊死の際、核から細胞外に放出される。SJS/TEN では血中に持続的に上昇し統計学的には有意であるが、上昇がみられない症例もある¹¹⁾。HMGB-1 は樹状細胞やマクロファージの活性化によっても細胞外に放出され、敗血症などの重症感染症でも上昇するといった問題がある¹¹⁾。これらのバイオマーカーを組み合わせることにより、SJS/TEN の早期診断の一助となるものと考えられる。

テラプレビルによる重症薬疹の現状

テラプレビル (テラビック[®]) は、C 型肝炎ウイルス (HCV) NS3-4A プロテアーゼに対して、可逆的かつ共有結合性の強固な結合によりこれを阻害する新規抗ウイルス薬である¹²⁾。わが国でも 2011

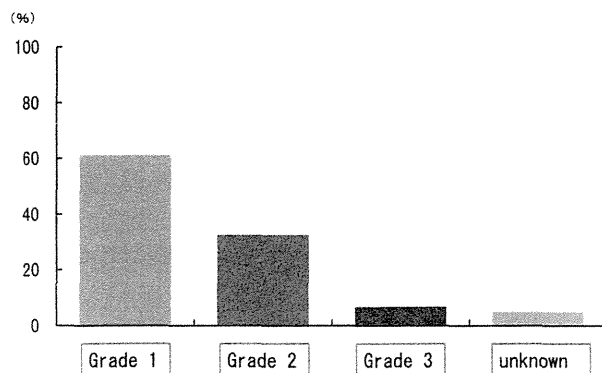


Fig. 5 : Frequency of adverse cutaneous reaction in each grade

年 9 月の承認以来、すでに 7,000 例以上の投与実績がある。これまで広く行われてきたペグインターフェロン α -2b とリバビリンの 2 剤併用療法にテラプレビル 2,250 mg/日内服を加え、3 剤併用で使用する。これにより全治療期間は 24 週間となり、従来の 2 剤併用療法の半分で済むようになった。テラプレビルの内服期間はさらにその半分の 12 週間である。

C 型慢性肝炎ジェノタイプ II に対する国内第 III 相臨床試験では、全体で 3 剤併用群 267 症例、2 剤併用群 63 症例が比較検討された。HCV RNA の sustained virological response : SVR 率 (持続陰性化率) を指標とすると 3 剤療法では、初回治療例で 73.1% と 2 剤併用療法より 23.8% の上昇を示し高い有効性が示された。この反面副作用の発現率には明らかな差異がなかったものの、3 剤療法群では副作用の重症度が高い傾向がみられた。皮膚障害についてもグレード 1 の発現率は両群間に差異がなかったのに対し、グレード 2 とグレード 3 の発現率は 3 剤療法では、2 剤療法の約 2 倍と高かった。累積発現率をみると 3 剤療法では、グレード 1 は治療開始数日後から 2 週間以内に大多数が発症しているのに対し、グレード 2, 3 は 4~8 週に第 2 の発症例増加がみられた。Stevens-Johnson syndrome (SJS) が 1 例、重症多形紅斑 (EM major) が 1 例 (MedDRA/J version 13.0 分類では SJS に包含)、多形紅斑は 2 剤併用群では 1 例のみであったのに対し、3 剤併用群では 5 例、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) が 1 例であった¹³⁾。これらの臨床試験結果から重症薬疹の発生が危惧され、市販後は本剤の承認時に、皮膚科専門医と十分な連携ができる施設に限定して使用が許可された。

市販後使用成績調査 (全例調査) ではすでに調査

票が回収された2,199例中安全性解析対象例数は、2012年5月末時点で2,194例であった。皮膚障害の発現は1,247例(56.8%)にみられた。グレード別割合はグレード1が763例(61.2%)、グレード2が407例(32.6%)、グレード3が85例(6.82%)であった(Fig. 5)。多形紅斑が15例、SJSとして1例が報告されたが、後日の臨床経過やHHV-6抗体価の有意な上昇からDIHSと判断された。この集計後に2例の中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)が報告され、うち1例は死亡例であった。これらの重症薬疹症例の概略を示す。

症例1：DIHS¹⁴

60歳代男性で慢性C型肝炎に対しテラプレビル2,250mgを含む3剤併用療法を開始し、6日目からグレード1、49日目からグレード2の痒疹性皮疹が出発。63日目より39°Cの発熱とともに全身に皮疹が出現。顔面、特に口囲と鼻周囲に紅斑が強く、躯幹・四肢には浮腫性紅斑が多発融合し、地図局面を形成した。口唇は一部びらんし、リンパ節腫脹を伴った。SJSが疑われ3剤すべてが中止され、プレドニゾロン60mg/日の投与が開始された。臨床検査では白血球数14,800/ μ l、AST/ALT:58/12 IU/L(ピーク時)、 γ -GTP 57 IU/L、HHV-6 IgG抗体のペア血清では $\times 40$ から $\times 2,540$ への上昇があり、典型DIHSと診断された。その後皮疹は紅皮症状を呈したが軽快し、プレドニゾロンも漸減された。

症例2：TEN¹⁵

60歳代男性。インターフェロンとリバビリン2剤療法で皮疹を生じた既往があり、テラプレビル1,500mg/日を含む3剤併用療法を開始。6日目よりグレード1の痒疹性皮疹が出現したため、プレドニゾロン20mg/日を併用し、15日目よりプレドニゾロン10mg/日に漸減し継続。57日目より顔面や大腿部に皮疹が出現したためテラプレビルを100mg/日に減量し、プレドニゾロンを20mg/日に増量した。64日目に皮疹が悪化し、テラプレビルを中止。67日目に入院しステロイドパルス療法を開始。70日目、71日目にジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェン錠が投与された。72日目に急速に病態が悪化し両下肢に水疱を伴った表皮壊死が広がった。73日目に表皮壊死が全身に拡大し水疱形成、表皮の熱傷様剝離を呈し、多臓器不全に陥り、連携先皮膚科のあるB大学病院へ転院したが翌日死亡した。

症例3：TEN¹⁵

50歳代女性。テラプレビル1,500mg/日を含む

3剤療法を開始4日目に腹部に痒疹性皮疹が出現。高尿酸血症がみられたためアロプリノール200mg/日が開始された(71日目まで継続)。6日目に皮疹が体幹に拡大しグレード2と判定。塩酸フェキソフェナジン内服、プロピオン酸クロベタゾール外用により治療。29日目と33日目に軽度発熱あり、頸部リンパ節腫脹。34日目よりプレドニゾロン20mg/日内服を開始。40日目に紅斑拡大しグレード3、皮膚科に入院しプレドニゾロン60mg/日へ増量し、その後漸減。59日目に38°C以上の発熱、続いて口唇・口腔粘膜のびらんが出現。皮膚生検で表皮壊死を確認し、ステロイドパルス療法、血漿交換療法により皮疹の軽快がみられたが、74日目には皮疹の再度悪化ありIVIG10g/日を4日間併用。表皮剝離面積が体表面積の10%以上を占めたことからTENと診断。経過中サイトメガロウイルスアンチゲネミア、 β -Dグルカンの上昇あり、ガンシクロビル、ST合剤も投与された。107日目に軽快と判断された。

多形紅斑の15例を解析するとグレード1が3例あり、限局性の皮疹であることから多形紅斑型薬疹とするには疑問がある。テラプレビル投与開始から発現までの日数は中央値33.5日で7日以内が5例、30~62日が10例と2峰性であった。発症前にステロイド全身投与がなされていたのは2例(12.5%)であった。

重症薬疹や多形紅斑の症例の多くは投与開始数日後からグレード1の皮疹の出発を繰り返し、1~2ヵ月後にグレード3の皮疹を生じている点が特徴的である。3剤療法では副作用として約60%の症例で高尿酸血症を伴うため、同時期に重症薬疹の原因薬として報告が多いアロプリノールがしばしば併用される。SJS/TENの全国調査における薬剤別発症時期のグラフにテラプレビルによる多形紅斑15例の発症時期を重ね合わせると(Fig. 1)、テラプレビルは2峰性を示すものの内服開始28日以降の発症が多い点でアロプリノールと共通性があり、この時期に発症した場合、どちらが原因薬かを判定しにくい。テラプレビルの薬疹ではdrug-induced lymphocyte stimulation test(DLST)が陽性にならないことも原因薬の確定を困難にしている。新規高尿酸血症治療薬であるフェブキソスタット(フェブrik[®])は2012年10月現在、市販後使用成績調査において重症薬疹の報告はなく、今後蓄積される安全性データに注目したい。

Table 1にテラプレビルの適正使用ガイドにおけ

Table 1 : Classification of grades in adverse cutaneous reactions, caused by telaprevir-based triple therapy⁶⁾

	グレード1	グレード2	グレード3
罹患面積	体表面積の50%以下		体表面積の50%をこえる全身性発疹
	限局性	多発性またはびまん性	
痒痒感	痒痒感は重症度分類の判定には入れない		
全身症状	-	軽微な全身症状	発疹の出現や増悪に関連した新規の著明な全身症状 (発熱やリンパ節腫脹など)
粘膜病変	-	潰瘍・びらんを伴わない病変	粘膜の潰瘍・びらん・血痂
眼病変	-	-	発疹の出現や増悪に関連した眼病変 (結膜充血, 眼脂など)
表皮剥離	-	-	表皮剥離 (表皮壊死や表皮と真皮の分離を認めるもの)
標的的病変*	-	-	標的的病変
水疱	-	-	小水疱, 水疱
その他の特徴	-	-	浸潤を伴う紫斑

SJS, TEN, DIHS, AGEP, 重症型の多形紅斑およびその他生命を脅かすと考えられる皮膚症状が発現した場合またはそれらの発現が疑われた場合はグレード3と判定する。

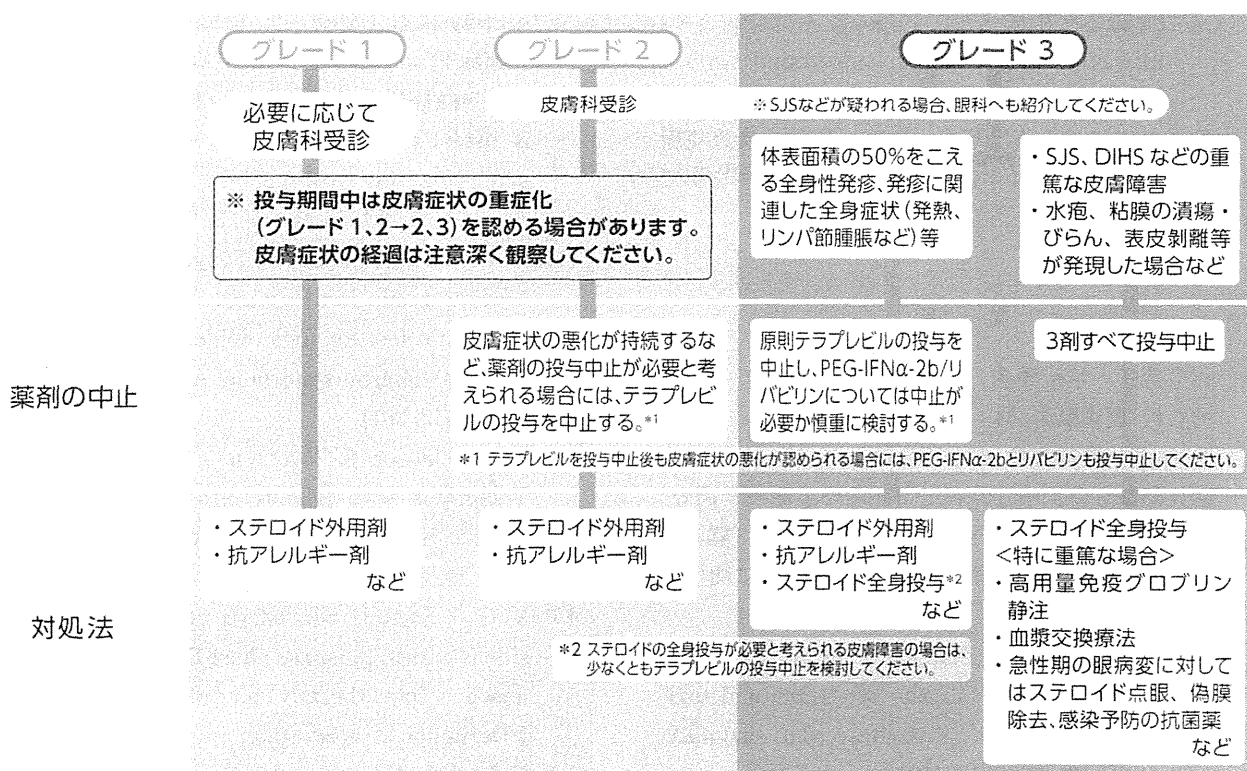


Fig. 6 : Algorithm for the discontinuation of drugs and treatment of cutaneous adverse reactions⁶⁾

る皮膚障害グレード分類と各グレード別対処法を示す (Fig. 6)⁶⁾。皮膚科専門医は皮膚面積のみにとどまらず、皮疹の病態を加味した判断が求められる。すなわち体表面積の50%を多少こえる発疹であっても播種状紅斑丘疹型で、発熱、粘膜症状、リンパ節腫脹などの全身症状がなく、DIHSの可能性が否定でき、抗アレルギー薬内服、ステロイド薬外用療法でコントロールできる場合は必ずしもテラプレビ

ル中止の必要はない。反対に皮疹面積が50%をこえていなくても多形紅斑様皮疹で発熱や粘膜症状を伴う場合など重症薬疹へ進展する可能性が少しでもある場合は、3剤を中止すべきである。図中にステロイドの全身投与が必要と考えられる皮膚障害の場合には少なくともテラプレビルの投与中止を検討するよう注意書きがある。臨床現場ではグレード1や2でテラプレビルを中止せず、ステロイド内服を併用

している症例がある。テラプレビルによる皮膚障害の発症機序の全貌は明らかではないが、多形紅斑、SJS/TEN、DIHS については、アレルギー機序による薬疹と考えられ、原因薬を継続したままでのステロイド全身投与は原則的には推奨されない。特に DIHS が疑われる場合は少量のステロイド全身投与や急な減量・中止が病勢の重篤化を招くことがあるため注意が必要である。

おわりに

SJS/TEN を中心に重症薬疹の最近のトピックスについて概説した。テラプレビルを含む 3 剤併用療法中に発症した TEN の死亡例発生をふまえ、グレード 2 以上の皮疹については皮膚科との連携を徹底するよう再度注意喚起がなされている。皮膚科医には適切な対応が求められている。

謝 辞

本論文の研究の一部は厚生労働省、難治性疾患克服研究事業（平成 22～24 年度）による研究費助成を得て行われた。

文 献

- 1) 相原道子：重症薬疹の発症危険因子としての遺伝的背景, 皮膚臨床, 54 : 831-836, 2012
- 2) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦他：Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査。—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—, 日皮会誌, 121 : 2467-2482, 2011
- 3) Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, et al : Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : Frozen-section diagnosis, J Dermatol, 37 : 407-412, 2010
- 4) Iwai S, Sueki H, Watanabe H, et al : Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically, J Dermatol, 39 : 781-786, 2012
- 5) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al : Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme, Arch Dermatol, 129 : 92-96, 1993
- 6) Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al : Erythema multiforme with mucous involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes, Arch Dermatol, 131 : 539-543, 1995
- 7) Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, et al : Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), Eur J Dermatol, 21 : 889-894, 2011
- 8) Stur K, Karlhofer FM, Stingl G : Soluble Fas-ligand : a discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas, J Invest Dermatol, 127 : 802-807, 2007
- 9) Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al : Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, Nat Med, 14 : 1343-1350, 2008
- 10) Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, et al : Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, J Am Acad Dermatol, 65 : 65-68, 2011
- 11) Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, et al : High-Mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome, Arch Dermatol, 147 : 1110-1112, 2011
- 12) McHutchinson JG, Everson GT, Gordon SC, et al : Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection, N Eng J Med, 360 : 1827-1838, 2009
- 13) Torii H, Sueki H, Kumada H, et al : Dermatological side effects in Japanese phase III trials of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C, J Dermatol, in submitting.
- 14) Takagi H, Naganuma A, Hoshino T, et al : Drug induced hypersensitivity syndrome in patients with chronic hepatitis C coinfecting by HBV treated by triple therapy of peginterferon alpha 2b, ribavirin and telaprevir, 10th, JSH Single Topic Conference, "Hepatitis C : Best Practice Based on Science", 1016, 2012
- 15) 田辺三菱製薬株式会社：テラピック[®]錠 250 mg による重症薬疹に関する注意喚起の件。～皮膚科専門医との連携の徹底について～, 1-6, 2012
- 16) テラプレビル適正使用委員会：C 型慢性肝炎に対するテラプレビルの適正使用ガイド, 6-13, 2011

Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—What's New?

Hirohiko SUEKI¹⁾

¹⁾ *Department of Dermatology, Showa University School of Medicine
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan*

We present herein recent data from research conducted in our department. Based on an epidemiological study on Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) throughout Japan, the incidences and mortality rates were almost identical to those of previously estimated data. The period from the start of antibiotics or NSAIDs to the onset of the rash was significantly shorter than that associated with anticonvulsants. Recent papers regarding the differential diagnosis between erythema multiforme major and SJS/TEN in the early period have been reviewed. The combination of novel biomarkers for SJS/TEN is potentially helpful in clinical applications. In an investigation of all involved cases after marketing of telaprevir, two patients with TEN, one of whom died, have been reported to date. Collaboration with dermatologists has been recommended.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol. 7 (1) : 6-13, 2013)

Key words : Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), erythema multiforme major, telaprevir

アミロイドーシス診療のアルゴリズム

末木 博彦*

① はじめに

アミロイドーシスは微細線維構造をもつ不溶性蛋白であるアミロイドが、全身諸臓器の細胞外に沈着することによって機能障害を引き起こす疾患の総称（疾患群）である。アミロイドは電子顕微鏡では直径約10 nmの枝分かれのない直線状の線維が不規則に錯綜してみられる（図1）。表1に厚生労働省特定疾患調査研究班による分類を示す。アミロイドーシスは全身諸臓器にアミロイドが沈着する5つの全身性アミロイドーシスと特定の臓器に限局した沈着を示す4つの限局性アミロイドーシスに大別される。2010年4月にローマで開催された国際アミロイドーシス学会の用語委員会では27種類のアミロイド蛋白が認められている¹⁾。厚生労働省の調査研究班による診療ガイドライン2010でも国際アミロイドーシス学会における用語と病型分類に準拠したものが掲載されている。ここでは皮膚アミロイドーシスの項目は削除されている²⁾。近年、アミロイドβ蛋白が沈着する脳アミロイドアンギオパチーが高齢者やアルツハイマー病患者に高率に認められることが明らかになり注目されている。このほか認知症を呈する脳アミロイドーシス、インスリンやプロラクチ

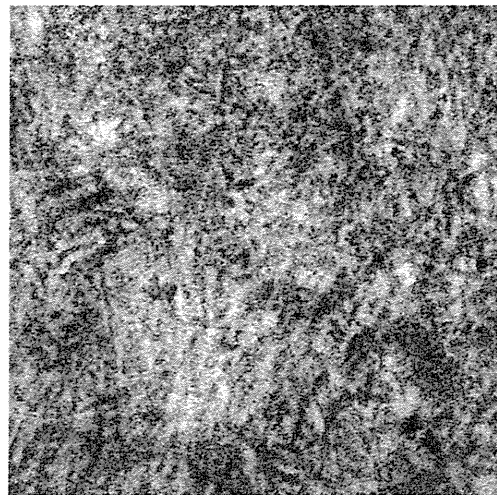


図1 アミロイドの電子顕微鏡所見

ンを前駆蛋白とする内分泌アミロイドーシス、角膜アミロイドーシスなどが新たに分類に加わっている²⁾。

皮膚には全身性アミロイドーシスの部分症状としての皮膚病変と限局性皮膚アミロイドーシスの双方がみられ、それらの臨床症状はアミロイド蛋白の種類や沈着する部位、沈着する量により異なり、多彩である。全身性アミロイドーシスは心症状、腎症状、消化器症状、末梢神経症状など非特異的で多彩な臨床症状が多臓器に

* Hirohiko SUEKI, 昭和大学医学部皮膚科, 教授

別刷請求先 末木博彦：昭和大学医学部皮膚科（〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8）

Key words ALアミロイドーシス, 反応性AAアミロイドーシス, 透析アミロイドーシス, 過マンガン酸カリウム前処置, 皮膚アミロイドーシス

表1 アミロイドーシスの分類

アミロイドーシスの病型	アミロイド蛋白	前駆体蛋白
I 全身性アミロイドーシス		
1. 免疫細胞性アミロイドーシス		
1) AL アミロイドーシス	AL	L鎖 (κ, λ)
2) AH アミロイドーシス	AH	Igγ
2. 反応性 AA アミロイドーシス	AA	アポ SAA
3. 家族性アミロイドーシス		
1) 家族性アミロイドポリニューロパチー I	ATTR	トランスサイレチン
2) 家族性アミロイドポリニューロパチー II	ATTR	トランスサイレチン
3) 家族性アミロイドポリニューロパチー III	AApoA 1	アポ A1
4) 家族性アミロイドポリニューロパチー IV	AGel1	ゲルソリン
5) 家族性地中海熱 (FMF) AA	アポ SAA	
6) Muckle-Wells 症候群	AA	アポ SAA
4. 透析アミロイドーシス	Aβ ₂ M	β ₂ ミクログロブリン
5. 老人性 TTR アミロイドーシス	ATTR	トランスサイレチン
II 限局性皮膚アミロイドーシス		
1. 脳アミロイドーシス		
1) アルツハイマー型認知症	Aβ	アミロイド前駆体蛋白
2) アミロイドアンギオパチー	Aβ	アミロイド前駆体蛋白
3) 遺伝性アミロイド脳出血 (オランダ型)	Aβ	アミロイド前駆体蛋白
4) 遺伝性アミロイド脳出血 (アイスランド型)	Acys	シスタチン C
5) プリオン病	Ascr	プリオン蛋白
2. 内分泌アミロイドーシス		
1) 甲状腺髄様癌	Acal	(プロ) カルシトニン
2) II型糖尿病・インスリノーマ	AIAPP	LAPP (アミリン)
3) 限局性心房性アミロイドーシス	AANF	心房ナトリウム利尿ペプチド
3. 皮膚アミロイドーシス	AD	ケラチン線維
4. 限局性結節性アミロイドーシス	AL	L鎖 (κ, λ)

(厚生労働省特定疾患研究班による)

わたって出現するため、内科的診断は遅れがちになる傾向がある。皮膚症状は認識しやすいため、これを契機に診断されることもまれではない。皮膚におけるアミロイドーシスの各病型の診断法についてはよく知られているが、ここではあらためて臨床診断、免疫組織化学的診断の過程をアルゴリズムとして整理したい。

② 臨床診断のアルゴリズム

アミロイドーシスの皮膚症状は多彩であるが、各病型に一定の特徴を有する皮疹がみられる。図2に発疹学的特徴から臨床診断に至る大まかなアルゴリズムを示す。本アルゴリズムに該当しない特異な症例もあること、病型により頻度に大きな差異があることに留意する必要がある。

ある。

1. 全身性、皮膚限局性のいずれにもみられる皮膚症状

色素斑は比較的頻度の高い皮膚症状である。上背部を中心に皮丘に一致した小色素斑が集合してみられる場合は斑状皮膚アミロイドーシスを疑う。肋骨や鎖骨部に一致したナイロンタオルによる摩擦黒皮症でもしばしばアミロイド沈着を伴うことから、nylon brush amyloidosis³⁾やfriction amyloidosisの別称もある。最近では一般への啓蒙により激減した。広範囲に色素沈着がみられる場合は透析アミロイドーシスの可能性も検討する必要がある。さざ波状色素沈着は斑状皮膚アミロイドーシスのほかALや反応性AAなどの全身性アミロイドーシスでもみら

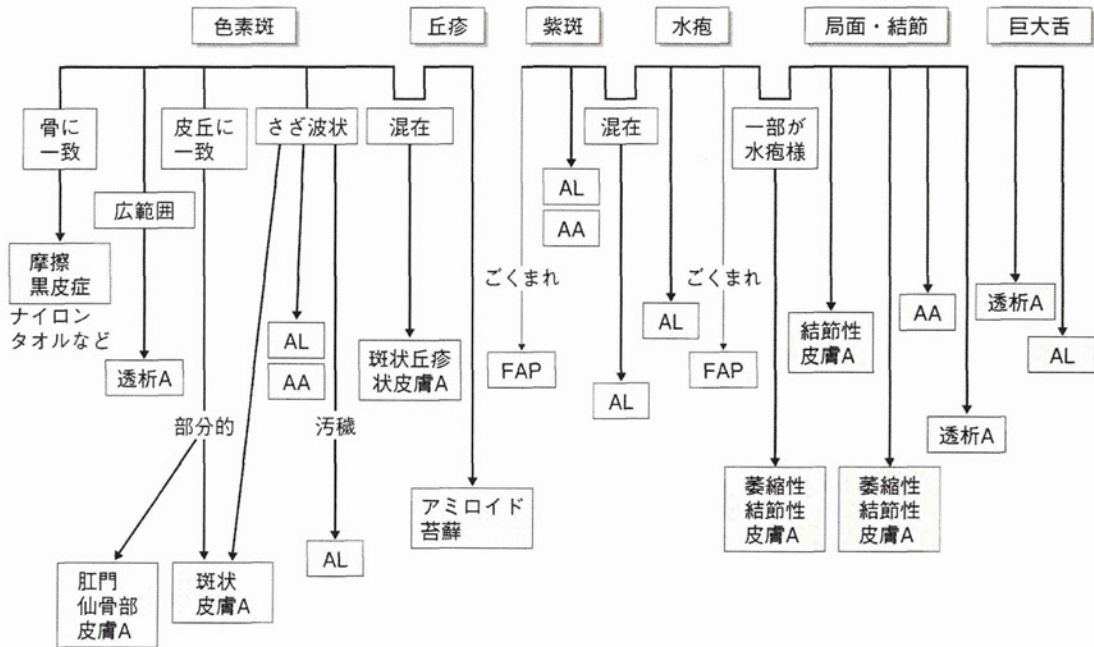


図2 発疹学的診断アルゴリズム
FAP : familial amyloidotic polyneuropathy, A : amyloidosis



図3 さざ波状色素沈着 (AL アミロイドーシス例)
(文献4) より許諾を得て転載



図4 汚穢な色素沈着 (AL アミロイドーシス例)
(文献4) より許諾を得て転載

れる (図3)。全身性アミロイドーシスでは規則性のある紋様がみられる場合もあるが、不規則な紋様や濃淡不整、脱色素斑が入り交じり、「汚穢な色素沈着」を呈することがある (図4)⁴⁾。頸部にみられる場合はアトピー性皮膚炎の dirty neck との鑑別を要する。Dirty neck では電顕的にアミロイド様物質をみたとの報告があ

るが⁵⁾、組織化学的にはアミロイドは証明されていない⁶⁾。高齢者の仙骨部から肛門部に左右対称性、びまん性に生ずる色素斑は角化を伴い、特徴的な臨床像から肛門仙骨部皮膚アミロイドーシスの診断は容易である (図5)。

丘疹も全身性、皮膚限局性の双方にみられる。下腿伸側に半米粒大、褐色～黒褐色調の角

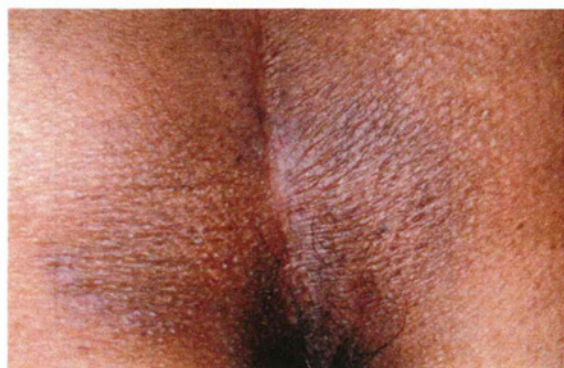


図5 肛門仙骨部皮膚アミロイドーシス



図6 アミロイド苔癬

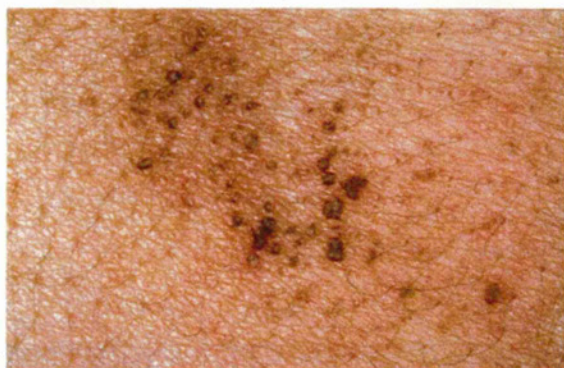


図7 斑状・丘疹状皮膚アミロイドーシス
(文献7)より許諾を得て転載)



図8 紫斑と弛緩性水疱の合併 (AL アミロイドーシス例)

(文献8)より許諾を得て転載)

化性丘疹が融合せずに多発する場合はアミロイド苔癬の臨床診断は容易である(図6)。上背部や体幹に生ずると個疹が小型で粟粒大程度のことが多い。まれに丘疹と色素斑が同一部位に混在したり、離れた部位に合併することがあり、斑状・丘疹状アミロイドーシスもしくは二相性アミロイドーシスと呼ばれる(図7)⁷⁾。

2. 全身性を第一に疑うべき皮膚症状

紫斑は血管壁にアミロイドが沈着し、赤血球が溢出することにより生ずるため、AL、AAアミロイドーシス、ごくまれに家族性アミロイドポリニューロパチーといった全身性アミロイドーシスを示唆する。

水疱は真皮内に一定量以上のアミロイドが沈着した場合に裂隙を形成するもので全身性であ

るAL、反応性AAアミロイドーシスを第一に疑うが⁸⁾、皮膚限局性にもかかわらずアミロイド量の多い萎縮性結節性皮膚アミロイドーシスの可能性もある⁹⁾。表皮直下の水疱は破れてびらんするが、真皮内では容易に破れずむしろ囊腫と表現するのが正確である。紫斑と水疱を合併する場合はこれらの病型を強く疑う(図8)。

結節・局面を形成する場合はアミロイド量がかなり多い場合であり、反応性AA、ALアミロイドーシス、透析アミロイドーシスなど全身性を第一に疑う。眼瞼部(図9)、鼻腔部、肛門周囲(図10)など皮膚粘膜移行部に集簇する丘疹・小結節はALアミロイドーシスによくみら



図9 眼瞼部に集簇する丘疹 (AL アミロイドーシス例)

(文献 10) より許諾を得て転載)



図 11 萎縮性結節性皮膚アミロイドーシス

れる¹⁰⁾。皮膚限局性の結節性皮膚アミロイドーシス、萎縮性結節性皮膚アミロイドーシス (図 11) の可能性も考えられる。

巨大舌は AL アミロイドーシスの徴候として有名であるが、まれに透析アミロイドーシスでもみられる。

③ 病理組織化学的診断アルゴリズム

臨床的にアミロイドーシスが疑われる場合、皮膚生検により病理組織化学的診断が行われる。アルゴリズムの概要を図 12 に示す。アミロイド染色として従来からアルカリコンゴレッド染色が用いられているが、皮膚アミロイドーシスでは染色性が低いことから、ダイロン染色¹¹⁾、direct fast scarlet (以下 DFS) 4BS 染色¹²⁾が推奨される。DFS の量による染色性には差はない。50°C、60 分の加温により染色性は向上するが、共染のデメリットもある。赤橙色に



図 10 肛門周囲、仙骨部に多発する丘疹・結節 (AL アミロイドーシス例)

(文献 10) より許諾を得て転載)

染色される部位を偏光顕微鏡で観察し黄緑色の複屈折性を確認することが望ましい。

アミロイドが真皮上層に限局する場合は皮膚アミロイドーシスが考えられ (図 13)、抗ケラチン抗体による免疫染色により陽性を確認する。陰性の場合には全身性アミロイドーシスや結節性皮膚アミロイドーシスを鑑別するため、過マンガン酸カリウム前処理の効果を検討する。アミロイドが真皮全層や皮下脂肪組織に広く分布する場合や血管や付属器の基底膜部、血管壁にみられる場合は全身性アミロイドーシスを疑い (図 14)、過マンガン酸カリウム前処置により DFS 染色やコンゴレッド染色の染色性が減弱～消失するか否かを観察する (図 15)¹³⁾。染色性が減弱～消失する場合は反応性 AA アミロイドーシスもしくは透析アミロイドーシスが、抵抗性を示す場合は家族性アミロイドニューロパチー、AL アミロイドーシス、結節性皮膚アミロイドーシス、萎縮性結節性皮膚アミロイドーシス (図 16) がそれぞれ考えられる。アミロイドー

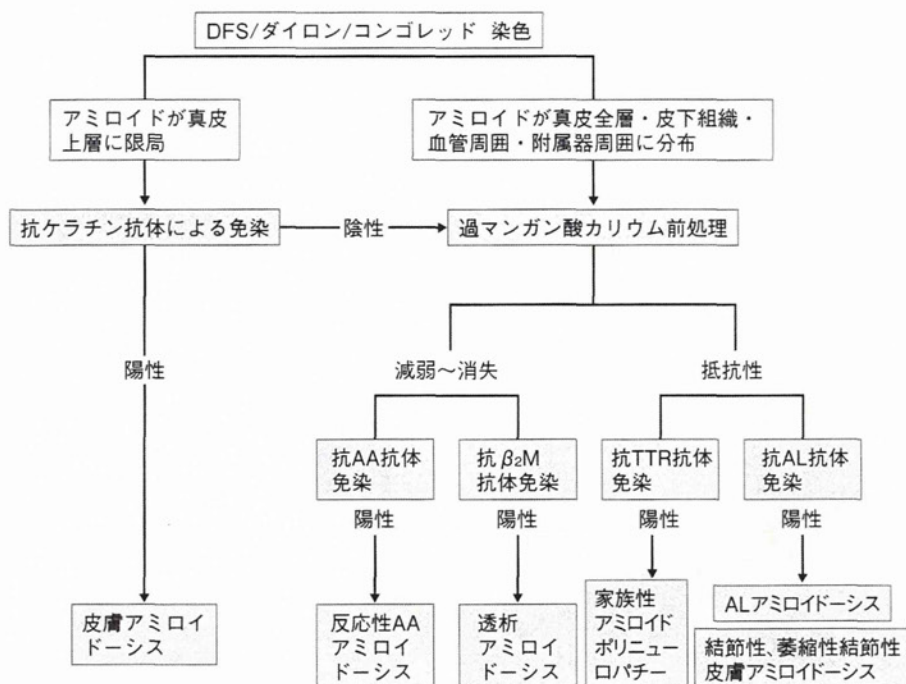


図 12 病理組織化学的診断アルゴリズム

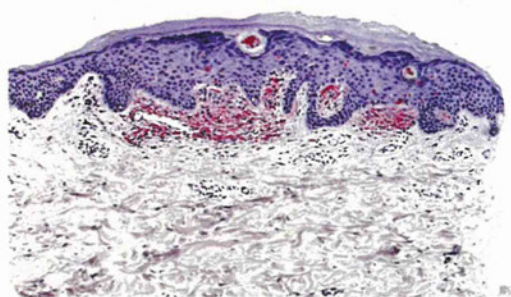


図 13 真皮上層に限局するダイロン染色陽性所見(斑状丘疹状皮膚アミロイドーシス例)

シス診療ガイドライン 2010 では過マンガン酸カリウム処理は判断に熟練を要するため推奨せず、それぞれ抗 AA 抗体、抗 β_2 ミクログロブリン抗体、抗トランスサイレチン (以下 TTR) 抗体、抗 AL 抗体の免疫染色による確定診断を推奨している (図 17, 18)²⁾。

① その他の検査法

AL アミロイドーシスでは血清 M 蛋白、Bence Jones 蛋白、血清遊離軽鎖をはじめ X 線撮影や骨髄穿刺を含む多発性骨髄腫の検索を行う。反応性 AA アミロイドーシスでは基礎疾患となりうる関節リウマチなどの自己免疫疾患、結核などの慢性感染症、家族性地中海熱、悪性腫瘍などの検索を行う。抗 TTR 抗体陽性の場合には TTR 遺伝子検査を行い、変異が認められれば家族性アミロイドポリニューロパチーの確実例と診断される。

なお、熊本大学医学部附属病院中央検査部・アミロイドーシス診療体制構築事業 (<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/amyloidunit/>) において病型診断のための免疫病理組織学的検査、TTR 遺伝子検査、血清中変異型 TTR 検出などについて支援が受けられる。

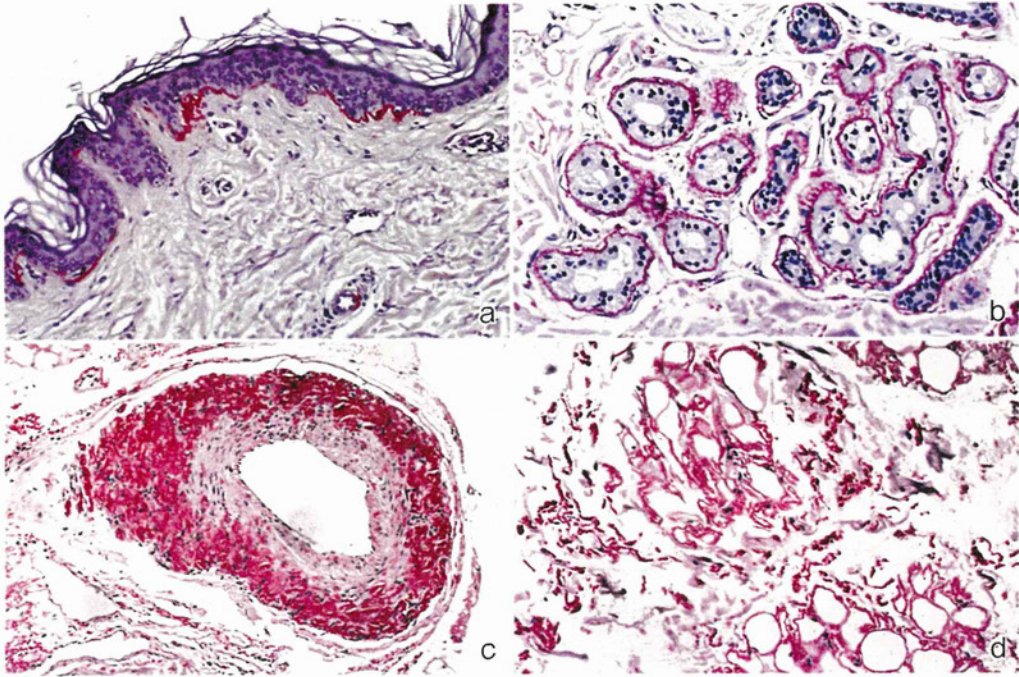


図14 広範囲のダイロン染色陽性所見 (AL アミロイドーシス例)

- a : 表皮基底膜部, 血管基底膜部 b : エクリン汗腺基底膜部
c : 血管壁 d : 皮下脂肪組織のアミロイド沈着

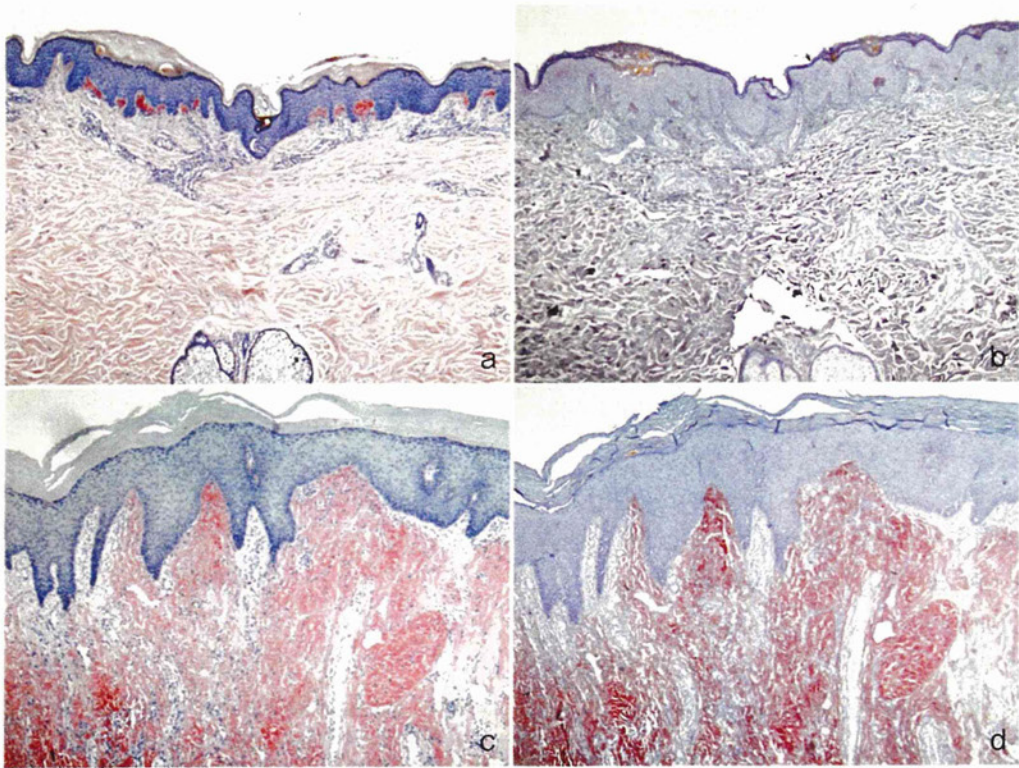


図15 過マンガン酸カリウム前処理

- a : アミロイド苔癬の前処置なし b : 前処置により染色性が消失
c : AL アミロイドーシスの前処置なし d : 前処置により染色性に变化なし

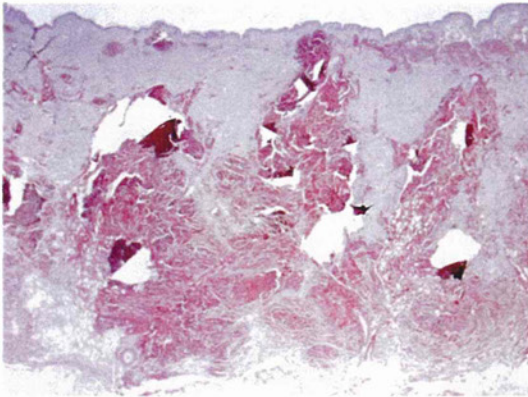


図 16 過マンガン酸カリウム前処理に抵抗性を示す萎縮性結節性皮膚アミロイドーシス例

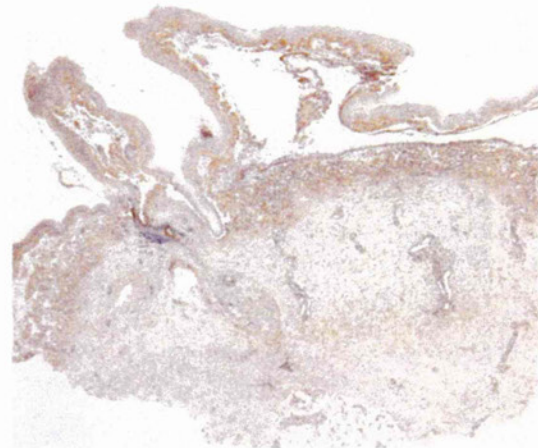


図 17 抗入鎖抗体陽性を示す水疱性 AL アミロイドーシス例

(文献 8) より許諾を得て転載)

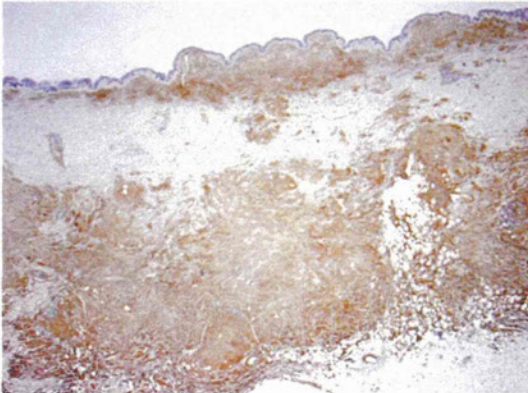


図 18 抗 ALλ 抗体陽性を示す萎縮性結節性皮膚アミロイドーシス例

⑤ 治療における最近の動向

皮膚アミロイドーシスについては新たな治療法はないが、全身性アミロイドーシスについては病型によっては根本的な治療効果が期待される抗アミロイド療法が開発されつつある。すなわち、AL アミロイドーシスに対する自己末梢血幹細胞移植を併用した高用量化学療法¹⁴⁾、RA に伴う AA アミロイドーシスに対する抗 TNF- α 抗体治療¹⁵⁾や抗 IL-6 受容体抗体 (tocilizumab) 治療¹⁶⁾、家族性アミロイドポリニューロパチーに対しては TTR を安定化シミス

フォルドを防ぐジフルニサル治療が行われる¹⁷⁾。透析アミロイドーシスに対する有効な予防法としては高率に β_2 ミクログロブリンを除去できる透析方法が有効とされる¹⁸⁾。

⑥ おわりに

近年アミロイドーシス研究の進展はめざましく診断技術や治療法も進歩し、全国的な診断・治療支援体制も整備された。しかしその端緒は皮膚症状を含む臨床症状からアミロイドーシスを疑うことであり、皮膚症状を的確に捉える眼が重要であることに変わりはない。皮膚科医はアミロイドーシスに対する診断力をさらに高め、皮膚アミロイドーシスの有効な治療法の開発にも取り組むべきと考えられる。

謝辞：萎縮性結節性皮膚アミロイドーシス症例について組織化学的検査を施行していただいた山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野、星井嘉信先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Sipe JD et al : Amyloid, **17** : 101-104, 2010
- 2) 山田正仁ほか : アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 2010, pp1-48
- 3) Hashimoto K et al : Arch Dermatol, **123** : 633-637, 1987
- 4) 山本真佐子ほか : 皮膚臨床, **40** : 205-209, 1998
- 5) Humphreys F et al : Clin Exp Dermatol, **21** : 17-19, 1996
- 6) 佐藤貴浩ほか : アレルギー科, **4** : 542-544, 1997
- 7) 山本真佐子ほか : 皮膚臨床, **40** : 1795-1799, 1998
- 8) 神山泰介ほか : 西日皮膚, **70** : 269-273, 2008
- 9) 杉山美紀子ほか : 臨皮, **63** : 229-232, 2009
- 10) 佐藤雅道ほか : 皮膚病診療, **30** : 43-46, 2008
- 11) Yanagihara M et al : Arch Dermatol, **120** : 1184-1185, 1984
- 12) 古谷津純一ほか : 病理技術, **27** : 30-31, 1983
- 13) Wright JR et al : Lab Invest, **36** : 274-281, 1977
- 14) Dispenzieri A et al : Blood, **103** : 3960-3963, 2004
- 15) Gottenberg JE et al : Arthritis Rheum, **48** : 2019-2024, 2003
- 16) Okuda Y et al : Arthritis Rheum, **54** : 2997-3000, 2006
- 17) Sekijima Y et al : Amyloid, **13** : 236-249, 2006
- 18) Locatelli F et al : Kidney Int, **55** : 286-293, 1999

NDH appears to occur in two distributional types: with palmar and/or dorsal hand involvement.

Sweet syndrome affect adults in their third to fifth decades. However, the mean age at onset in the reviewed NDDH cases was 61 years, which is similar to the mean age reported in previous studies.^{2,3} The mean age of the reviewed NDP cases was 75.5 years, which is statistically much greater than that of the NDDH cases ($P < 0.01$, Mann-Whitney U -test). The difference in the age of onset between NDDH and NDP probably reflects a difference in their pathogenesis.

Furthermore, in our review, the NDDH cases were strongly associated with malignant disorders, whereas the NDP cases were not. The latter showed a typical dermal neutrophilic infiltrate with neither vasculitis nor fibrinoid necrosis, whereas vascular damage was frequently observed in the NDDH cases.

Some researchers recently suggested that vasculitis in SS is not a primary process but occurs secondary to the release of noxious products by neutrophils.² However, the presence of vasculitis apparently differs between NDP and NDDH, and is very likely to be associated with the difference in their pathogenesis. We consider that more cases are necessary to confirm these points presented in this article.

Kaoru IMAOKA,¹ Sakae KANEKO,¹ Yuji HARADA,²
Masataka OTA,¹ Minao FURUMURA,¹
Eishin MORITA¹

Departments of ¹Dermatology and ²Pathology,
Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

REFERENCES

- 1 Wolf R, Barzilai A, Daviodovici B. Neutrophilic dermatosis of the hands after influenza vaccination. *Int J Dermatol* 2009; **48**: 66–68.
- 2 Del Pozo J, Sacristán F, Martínez W, Paradela S, Fernández-Jorge B, Fonseca E. Neutrophilic dermatosis of the hands: presentation of eight cases and review of the literature. *J Dermatol* 2007; **34**: 243–247.
- 3 Weening RH, Bruce AJ, McEvoy MT, Gibson LE, Davis MDP. Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004; **43**: 95–102.
- 4 Gunawardena DA, Gunawardena KA, Ratnayaka RM, Vasanathanathan NS. The clinical spectrum of Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) – a report of eighteen cases. *Br J Dermatol* 1975; **92**: 363–373.
- 5 Sommer S, Wilkinson SM, Merchant WJ, Goulden V. Sweet's syndrome presenting as palmoplantar pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 332–334.

Toxic epidermal necrolysis in a 4-year-old boy successfully treated with plasma exchange in combination with methylprednisolone and i.v. immunoglobulin

Dear Editor,

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an acute disease characterized by severe necrosis of the skin that also manifests systemic symptoms.¹ It is rare, especially in children, and prompt management is essential for a favorable outcome.^{1,2} Treatment with corticosteroids and i.v. immunoglobulin (IVIg) are used, however, those sometimes show unsatisfactory efficacy. We present a small pediatric case of anticonvulsant-induced TEN with leukopenia successfully treated with plasma exchange (PE)³ combined with methylprednisolone (mPSL) pulse therapy, IVIg and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

A 4-year-old boy presented with a high fever with erythematous eruptions of the trunk and lips (day 1) and developed bullous eruptions. At 10 months old, he had been diagnosed with West syndrome and showed intractable epilepsy. At the disease onset, he was treated with valproate, phenytoin, clonazepam, risperidone, zonisamide and gabapentin. Notably, phenytoin was added at 2 weeks before the onset. All drugs had been withdrawn and mPSL (20 mg/kg) with IVIg (1 g/kg) had been started (day 3) (Fig. 1). However, the eruptions progressed and the conjunctiva and oropharyngeal mucosa became affected. On admission (day 4), he showed high fever (40.2°C) and macular eruption with bullae on the whole body

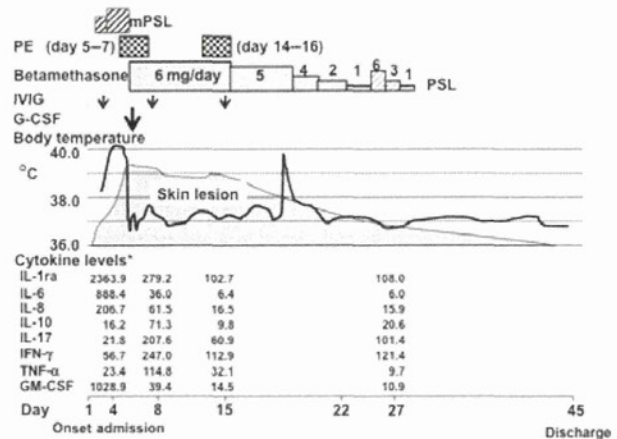


Figure 1. Clinical course and cytokine levels of the patient. Day 1 represents the day the patient showed the first symptoms of toxic epidermal necrolysis. *Serum levels (pg/mL). G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; IVIg, i.v. immunoglobulin; mPSL, methylprednisolone; PE, plasma exchanged; PSL, prednisolone; TNF, tumor necrosis factor.

Correspondence: Yukoh Aihara, M.D., Ph.D., Medical Services Division, Health Care and Medical Services Department, Public Health and Welfare Bureau, Kanagawa Prefecture, 1 Nihon Odori, Naka-ku, Yokohama 231-8858, Japan. Email: aihara.y5f@pref.kanagawa.jp

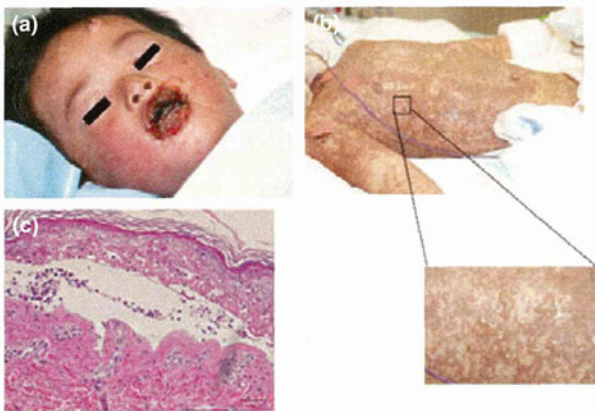


Figure 2. Photos of the patient's (a) face and (b) trunk, and (c) histopathology (hematoxylin–eosin, original magnification $\times 100$) on admission.

(70% of body surface area). He also showed bilateral conjunctivitis with spotty erosions and bloody erosions of the lips (Fig. 2a,b). Nikolsky's sign was easily demonstrated. Laboratory examination showed a white blood cells count of $1003/\mu\text{L}$, albumin 2.9 g/dL, creatine phosphokinase 900 IU/L, lactate dehydrogenase 542 IU/L and C-reactive protein 4.9 mg/dL. Serological tests for pathogens were all negative. Skin biopsy specimens revealed epidermal necrosis and detachment of the epidermis from the dermis (Fig. 2c).

As mPSL (30 mg/kg/day) pulse therapy was not effective, PE (1 plasma volume, 750 mL with 5% albumin) was performed six times (days 5–7 and 14–16) with additional IVIG (total 3 g/kg). He was also administered G-CSF (75 μg). After the sixth PE, the skin lesions started to improve. The oral corticosteroid was tapered and re-epithelization was almost complete in 3 weeks without any sequelae. Drug-induced lymphocyte stimulation tests showed positive with gabapentin (stimulation index [SI], 2.72) and phenytoin (SI, 1.87), but not others. Patch tests were positive for valproate.

The serum levels of cytokines such as interleukin (IL)-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , GM-CSF and IL-17, but not those of IL-2 and IL-4, were significantly elevated at the early period of the disease and decreased after the six times of PE (Fig. 1). His genotype analysis revealed he had human leukocyte antigen (HLA)-A3101. HLA-A3101 has been reported to be associated with anticonvulsant-induced cutaneous drug reactions.⁴

We diagnosed the patient as having anticonvulsant-induced TEN. Based on the data, the causative drugs were suspected to be valproate, gabapentin and phenytoin; and phenytoin was deemed the most probable drug because of the timing of exposure.

There is no established treatment of TEN in children.^{1,2} Our case was intractable because mPSL and IVIG were not sufficiently effec-

tive, and the additional treatment with PE resulted in the most favorable outcome.

As for the etiology of TEN, it has been suggested that several pathways are implicated in the widespread apoptosis of keratinocytes in Stevens–Johnson syndrome/TEN. Involvement of cytotoxic T cells, Fas, cytotoxic enzymes and inflammatory cytokines have been shown.¹ In our patient, we detected significantly increased serum levels of not only pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6 and IFN- γ , but also of anti-inflammatory cytokines including IL-10, and IL-1ra in the early phase. In addition, IL-17 was also increased in the early phase. This was a new finding. Taken together, in a life-threatening condition like TEN both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines could be profusely released to keep the physiological homeostasis.

The effect of PE on TEN is postulated to be the removal of both the causative residual drug and its metabolites, and the inflammatory cytokines.³ Certainly, there is a limitation to apply PE in small children. However, PE should be considered a choice for intractable TEN in a child because of its remarkable effectiveness. Further studies are necessary concerning therapy for TEN in children.

ACKNOWLEDGMENT

This work was partly supported by Health and Labor Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Yukoh AIHARA,^{1,3} Yoshitaka OYAMA,¹
Kazushi ICHIKAWA,¹ Saoko TAKESHITA,¹
Yukitoshi TAKAHASHI,⁴ Takeshi KAMBARA,²
Michiko AIHARA²

Departments of ¹Pediatrics and ²Dermatology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, ³Medical Services Division, Health Care and Medical Services Department, Public Health and Welfare Bureau, Kanagawa, ⁴Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

REFERENCES

- 1 Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; **21**: 505–510.
- 2 Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B *et al*. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; **18**: e121–e133.
- 3 Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial* 2008; **12**: 355–359.
- 4 Ozeki T, Mushiroya T, Yowang A *et al*. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepin-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; **20**: 1034–1041.