

重症薬疹 (SJS/TEN) に対するアフエレス治療法の臨床的効果と  
サイトカインの変動松倉 節子<sup>1</sup>相原 道子<sup>2</sup>

## はじめに

SJS, TEN は表皮細胞のアポトーシスにより広範なびらん・表皮剥離がおこる最重症型薬疹である。その病態は CD8 陽性細胞障害性 T 細胞による直接障害、また細胞融解酵素である Granzyme, Perforin, Granzyme などの作用が言われている<sup>1) 2)</sup>。さらに、マクロファージの活性化により炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  の産生亢進による障害<sup>3)</sup>や、発症初期の血清中に検出される可溶性 Fas-L がケラチノサイトに発現している Fas の結合により<sup>4)</sup>、表皮細胞のアポトーシスが起こり、表皮壊死へと進展すると考えられている。

治療としては早期のステロイド投与を中心とし、最近では血漿交換療法 (アフエレス) が保険適応となり、その効果が認められている<sup>5) 6)</sup>。高用量のステロイド投与は強力な抗炎症作用を発揮し、特に発症初期における効果は高い<sup>5) 6)</sup>。経過中にみられる合併症として、重篤な感染症の併発、創傷治癒の遅延、消化管出血などがあげられる<sup>5) 6)</sup>。

ステロイドの全身投与に加えて、保険適応はないが  $\gamma$  グロブリンの大量静注療法<sup>7)</sup>、そして血漿交換療法、すなわちプラズマアフエレスが行われ、一定の効果が報告されている。その他にはシクロスポリンやシクロフォスファミドなどの免疫抑制剤<sup>8)</sup>、最近では抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の効果も報告がある<sup>9)</sup>。

本項では、SJS/TEN におけるプラズマアフエレスのこれまでの知見、経験症例提示とサイトカインの変動について提示し、推測される効果の機序およびアフエレスを行うタイミングや合併症対策について述べる。

## 1. SJS/TEN におけるプラズマアフエレス

血漿交換療法が SJS/TEN に効果を発現する機序は細胞障害性物質の除去による効果と推察される。除去される物質は、原因薬剤およびその代謝産物、可溶性 Fas リガンド、そして前炎症性サイトカインの除去効果が期待できる<sup>10)</sup>。

阿部らの報告では可溶性 Fas リガンドは発症直前から直後に上昇し、その後の進行期では速やかな低下をみることから<sup>4)</sup>、SJS/TEN 進行期でのターゲットとはならないことが示唆される。一方、前炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  は SJS/TEN の進行期においてその上昇が見られ、特に TNF- $\alpha$  は他のタイプの薬疹と比べ有意に高い値をとることが報告されており<sup>10)</sup>、血漿交換により除去されれば直接的な効果が期待できると考えられる。

プラズマアフエレスは大きく単純血漿交換 (plasma exchange 以下 PE) と二重膜ろ過法 (double filtration plasmapheresis, 以下 DFPP) に分類される。単純血漿交換は膜型血漿分離機を用いる。抗体などの高分子物質のみならず、サイトカインを含む低分子成分の除去効果が高いため即効性があることが言われている<sup>7) 11)</sup>。しかし置換成分として鮮凍結血漿を用いるので、血液製剤による感染症のリスクを考慮しなければならない。DFPP は大小の孔径を持つ 2 つの濾過器を使用することにより、高分子有害物質を選択的に除去して、アルブミンを含む自己血漿を返却する。高分子の有害物質を効率的に除去し、効果を発揮するが、除去効率としては PE に比べ遅効性であると考えられている<sup>7) 11)</sup>。

アフエレスの効果について見てみると、最近の欧州の論文では、プラズマアフエレスを行った TEN の死亡率は 0~23% と報告によりかなりバラつきがある<sup>5) 11)</sup>。症例数が 5~10 例と限られているため、評価は必ずしも一定しない。これらの論文での対象患者の SJS/TEN の重症度を表す SCORTEN を算出すると約 7 割の予測死亡率ということであった。一方、本邦におけるアフエレスの報告は 1988 年から 2006 年までの

1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科  
〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57

2) 横浜市立大学附属病院皮膚科  
〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

【別刷請求先】松倉節子

横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科  
〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57

電話：045-261-5656 FAX：045-253-9955

e-mail：konoatake1117@yahoo.co.jp

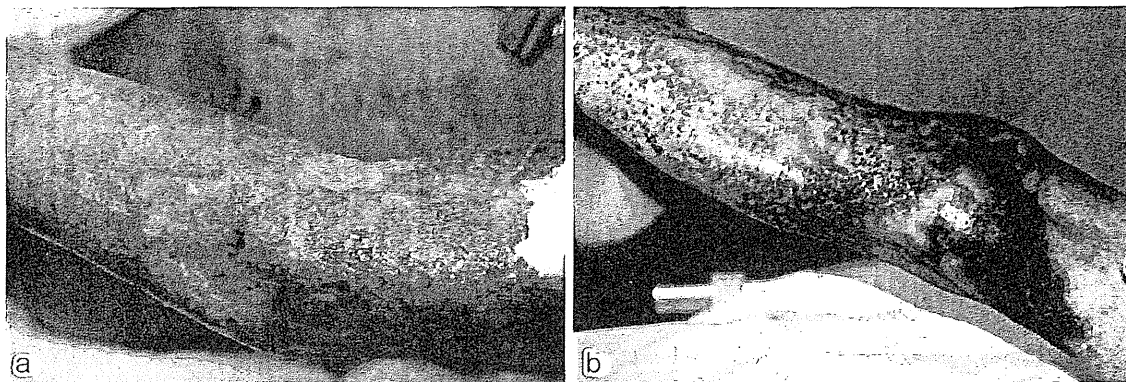


図1 症例1：74歳男性

a：ステロイドパルス療法後、全血漿交換2回終了時の臨床像（発症6日目）。びらん面は体表面積の約75%であった。パルス中も改善傾向が見られず、血漿交換を施行した。  
b：発症30日目の臨床像。全血漿交換4回施行後（発症15日目）、びらん面は上皮化傾向が見られた。発症30日目には、ほぼ上皮化した。

報告をまとめた文献的考察の論文がある<sup>12)</sup>。これによると、アフレルシスで治療されたSJS/TEN47例では約8割に効果を認め、約20%の死亡率であり、欧米とほぼ同様の結果である。以上より、アフレルシスは、初期治療の中心であるステロイド治療で抵抗性を示す症例や、ステロイド投与の困難な症例、症状の進行した重症度の高い例において効果が期待できると考えられる。

## 2. TEN/SJS 経過中のサイトカインの推移

SJS・TENに関連すると思われるサイトカインは多くあるが、我々は特にIFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12の前炎症性サイトカインと、それらに拮抗する抗炎症性サイトカインであるIL-10、およびIL-1raに注目して、経験症例の経過中の推移をみた。血清を経過中随時-80℃にて保存し、BioPlex assayにてサイトカインを測定した。

### 症例1：74歳男性

既往歴：高血圧。

現病歴：大動脈解離にて大動脈弓部基部置換術施行後に細菌感染症を併発した。イミペネム、バンコマイシン、セフトジジムなど他剤の抗生剤を使用した。術後31日目に皮疹が出現し、5日後には多形滲出性紅斑が出現した。翌日には体表面積20%に水疱びらんが出現し、TENと診断された。

治療経過：ステロイドパルス療法を終了後、全血漿交換を計4回施行した。パルス中も表皮剥離、びらんは急速に進行し、体表面積約70~80%に達した(図1a)。血漿交換中に皮疹の悪化はとまり、計4回施行後上皮化し始め、改善傾向となった。発症初期より感染

症のため、 $\gamma$ グロブリンを5g/day3日間使用した。発症25日目にはびらんはほぼ完全に上皮化し(図1b)、後遺症なくTEN発症37日後に退院した。

サイトカインの推移：IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-1raは発症期と最悪期とともに高値を示した。その後血漿交換終了後に症状の改善とともに低下した。

### 症例2<sup>13)</sup>：4歳男児

既往歴：West症候群で難治性のでんかんあり。

現病歴：転換に対しフェニトインを使用開始後17日目より発熱と粘膜疹、皮疹が出現した。発症3日目に他院でSJSと診断され入院した。同日中に水疱びらんが急速に拡大し、TENと診断された。ステロイドと $\gamma$ グロブリンの全身投与で加療されるも、皮膚と呼吸器症状が悪化し、当院小児科に転院した。

入院時現症：目、口唇、陰部に粘膜びらんを認め、体表の水疱びらん面は65%に及んでいた(図2a)。

治療経過：呼吸状態悪化のため、ICUに入室し、人工呼吸器管理となった。入院当日よりステロイドパルスを施行したが、皮膚症状、呼吸器症状に明らかな改善が見られなかった。続いて行った全血漿交換3日目に皮疹の悪化は止まり、再上皮化が見られた(図2b)。呼吸器症状も次第に改善した。PEは計6回施行した。後遺症を残さずに治癒し、発症44日目に退院した。

サイトカインの推移：転院時にすでにステロイドが投与されていたためか、IFN- $\gamma$ およびTNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-12は入院時低値であった。その後症状の悪化とともにこれらの値は上昇し、血漿交換後に急速に低下した。

パルス・PE併用の2例について、サイトカインの

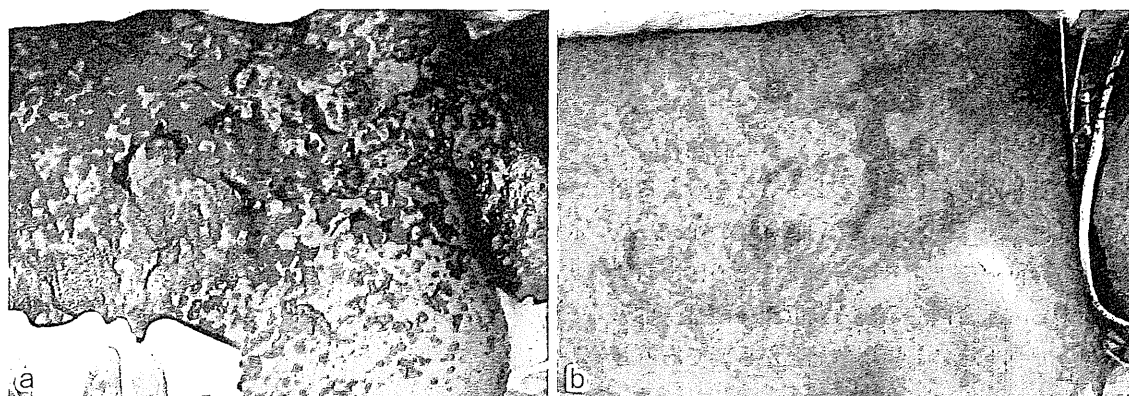


図2 症例2: 4歳男児

a: ステロイドパルス終了後、全血漿交換前の臨床像 (発症 6 日目)。びらん面積は体表面積の約 65% に及び、呼吸器障害も合併していた。  
b: 6 日間の全血漿交換終了直後の臨床像 (発症 13 日目)。血漿交換終了直後よりびらん面は急速に上皮化傾向が見られた。呼吸器症状も改善した。

変化をまとめると、発症時と最悪期: IFN- $\gamma$ ・TNF- $\alpha$ ・IL-10 は高値でパルス・PE 後に低下し、IL-6 は発症時に高値で最悪期に急速に低下した。前炎症性サイトカインである IFN- $\gamma$  および TNF- $\alpha$  および抗炎症性サイトカインである IL-10 は、SJS/TEN の発症・最悪期の病勢を反映して高値であり、治療効果のみられた血漿交換後に低下していると考えた。

治療については、急性期の炎症・血中サイトカイン高値の状態を抑制するために早期のステロイドパルス療法とアフェレシスを行い、併発した呼吸器障害 (人工呼吸器管理)、感染症への適切な対応、毎日の適切な被覆剤や外用剤を用いての全身処置など、血漿交換を含む集学的治療が奏効し、救命し得たと考えている。

### 3. SJS/TEN におけるサイトカイン推移の傾向

ステロイドとアフェレシスで加療した TEN7 例と、ステロイド単独で加療した SJS9 例について、サイトカインの推移を検討した。

TEN7 症例は全例ステロイドパルス治療を行い、数日以内の効果の見られなかった症例にアフェレシスを施行した。SCORTEN は SJS/TEN において、①年齢 (>40 歳) ②悪性腫瘍の合併 ③頻脈 (>120/min) ④入院時の体表面における表皮剝離面積 (>10%) ⑤入院中 BUN 値上昇 (>28 mg/dl) ⑥ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 値低下 (<20 mEq/l) ⑦血糖値の上昇 (>252 mg/dl) の有無を判定し、重症度からの死亡率を予測するものである<sup>14)</sup>。7 例全例において 3 点以上で、7 例の予測平均死亡率は 53% であった。ステロイドパルス療法後に行ったアフェレシス後、全例が 1~3 日以内にびらん進行の停止やびらん部の上皮化傾向などの改善を認めた。

サイトカインの動きについて、TEN において IFN- $\gamma$  および TNF- $\alpha$  はアフェレシス後に低下傾向を示した。また、SJS の 9 例との平均値の比較では、TEN のほうが高値の傾向が見られた (IFN- $\gamma$ : TEN 241.18  $\pm$  201.5 SD, SJS 103.4  $\pm$  79.25 SD; TNF- $\alpha$ : TEN 226.9  $\pm$  399.8 SD, SJS 16.3  $\pm$  6.1 SD)。抗炎症性サイトカインである IL-10 や IL-1ra についても同様の傾向を認めた (IL-10: TEN 43.4  $\pm$  12.9 SD, SJS 6.23  $\pm$  3.5 SD; IL-1ra: TEN 732.4  $\pm$  826.6 SD, SJS 251.2  $\pm$  99.3 SD)。

以上より、特に TEN では急性期すなわち急激な悪化の見られる時期に、前炎症および抗炎症サイトカインがともに非常に高値の傾向であった。これは、生体の防御反応として前炎症性サイトカインの活性を抑制するために抗炎症性サイトカインも多く産生されているものの、重症例では炎症を抑えきれていない状態であることが推察された。早期にステロイドパルス、プラズマアフェレシスを導入し、サイトカインや薬剤の除去を図ることで表皮細胞のアポトーシスの抑制や再上皮化の促進を図ることができるのではないかと考えている。

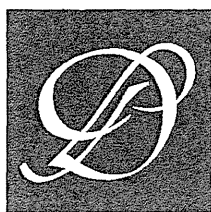
### おわりに

以上より、プラズマアフェレシスは薬剤除去、アポトーシス関連物質と共に前炎症性サイトカインを除去することで、急性期の病態を改善できると推察される。急性期の血中の炎症性サイトカイン高値の時期をステロイドパルス療法とプラズマアフェレシス、さらに  $\gamma$  グロブリン大量静注療法などを組み合わせることで、炎症を速やかに鎮静化し、アポトーシスの進行を阻止し、再上皮化を促進することが重要であると思われる。

また、TEN における治療は 20% 近くの高い死亡率が問題となる。過去の報告からも敗血症の合併率が高い<sup>15) 16)</sup>。その他に、DIC や重篤な呼吸器障害・肝障害・消化管出血などが挙げられる<sup>12) 15) 16)</sup>。また高齢者の死亡例が多く、日本が高齢化社会であることを考えると TEN の治療は今後一層の注意と工夫が要求される。死亡原因となる合併症をコントロールするためには急性期を過ぎたのちも、合併症発症の注意深い観察、各専門家へのコンサルトを含む早期の対応が重要であると考えられる。

## 文献

- 1) Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, et al: Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis, *J Invest Dermatol*, 2002; 118: 728-733.
- 2) 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*, 2008; 14: 1343-1350.
- 3) Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, et al: Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 722-728.
- 4) Murata J, Abe R, Shimizu H: Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment, *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 992-1000.
- 5) Worswick S, Cotliar J: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options, *Dermatol Ther*, 2011; 24: 207-218.
- 6) Yamada H, Takamori K: Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan, *Ther Apher Dial*, 2008; 12: 355-359.
- 7) 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 2009 の解説, *日皮会誌*, 2009; 119: 2157-2163.
- 8) Reese D, Henning JS, Rockers K, et al: Cyclosporine for SJS/TEN: a case series and review of the literature, *Cutis*, 2011; 87: 24-29.
- 9) Gaitanis G, Spyridonos P, Patmanidis K, et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin, *Dermatology*, 2012; 224: 134-139.
- 10) Nomura Y, Aihara M, Matsukura S, et al: Evaluation of serum cytokine levels in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome compared with other delayed-type adverse drug reactions, *J Dermatol*, 2011; 38: 1076-1079.
- 11) Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al: Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher*, 2002; 6: 225-228.
- 12) Yamada H, Takamori K: Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan, *Ther Apher Dial*, 2008; 12: 355-359.
- 13) Aihara Y, Oyama Y, Ichikawa K, et al: Toxic epidermal necrolysis in a 4-year-old boy successfully treated with plasma exchange in combination with methylprednisolone and i.v. immunoglobulin, *J Dermatol*, 2012 Mar 14.
- 14) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis, *J Invest Dermatol*, 2000; 115: 149-153.
- 15) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006, *Allergol Int*, 2007; 56: 419-425.
- 16) Schneck J, Fagot JP, Sekula 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*, 2008; 58: 33-40.



◆特集／薬疹の今  
薬疹の治療

池澤優子\* 相原道子\*\*

**Key words** : 重症薬疹 (severe cutaneous adverse reaction ; SCAR), 血漿交換療法 (plasmapheresis), ステロイド療法 (steroid therapy), 免疫グロブリン療法 (injection therapy of immunoglobulin)

**Abstract** 薬疹の多くは被疑薬の中止やステロイド外用, または少量のステロイド全身投与で速やかに症状が改善する。しかし, 中毒性表皮壊死症 (TEN) や Stevens-Johnson 症候群 (SJS) のような重症薬疹では, 寛解導入にステロイド大量投与が必要となり, 効果が不十分な場合は血漿交換療法や免疫グロブリン静注 (IVIG) 療法などが併用される。一方, 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は HHV-6 を中心としたヒトヘルペスウイルスの再活性化を伴う重症薬疹であり, SJS/TEN 同様ステロイドによる治療が行われるが, その投与量・投与期間についてはいまだ確立されていない。ウイルスの再活性化に対する IVIG の効果については有効とする報告と無効とする報告がある。ステロイドの長期投与は感染症などの合併症を増悪または誘発させる可能性もあり, 使用に際して十分な注意が必要である。

はじめに

薬疹は薬剤に対するアレルギー反応や中毒性反応により多彩な臨床形態をとる。多くは被疑薬の中止やステロイド外用, または少量のステロイド全身投与で速やかに改善するが, ときに遷延化し, 重篤となる。我が国では重症薬疹の治療において, ステロイドの全身投与が中心に行われてきたが, 2009年に Stevens-Johnson 症候群 (SJS ; Stevens-Johnson syndrome) / 中毒性表皮壊死症 (TEN ; toxic epidermal necrolysis) の治療指針が示され, その重要性が再確認された。さらに薬剤性過敏症症候群 (DIHS) では, 薬疹の重症化にウイルス感染・再活性化が関与していることが明らかになり, ステロイドを中心とした重症薬疹の治療

法に新たな課題が生まれつつある。今回はこれらの重症薬疹を中心に, これまで行われてきた治療に加え新しい知見も踏まえて解説していきたい。

薬疹を疑ったら

薬疹を疑った場合, まずこれまで服用していた薬剤をすべて中止するのが基本である<sup>1)</sup>。しかし, 基礎疾患などにより中止が困難な場合は, ①投与日数や頻度から考えて最も疑わしい薬剤のみを中止する, ②治療に不可欠な薬剤は化学構造式の異なる薬剤あるいはこれまで投与されていない薬剤に変更する, という方法のいずれかをとるケースもある。①は抗菌薬や造影剤など, 投与期間と予測される発症時期がある程度一致しているものや, アロプリノール, 抗痙攣薬などの薬疹が高頻度に見られる薬剤が投与されている, また以前薬疹の既往のある薬剤を再投与したケースなどである。②は, 抗痙攣薬や抗精神薬, 循環器系疾患の治療薬などの中止が難しい場合であるが, 複数の同種の薬剤が長期間投与されているケースで

\* Yuko IKEZAWA, 〒253-0042 茅ヶ崎市本村 5-15-1 茅ヶ崎市立病院皮膚科, 部長

\*\* Michiko AIHARA, 〒236-0004 横浜市金沢区 福浦 3-9 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学, 教授

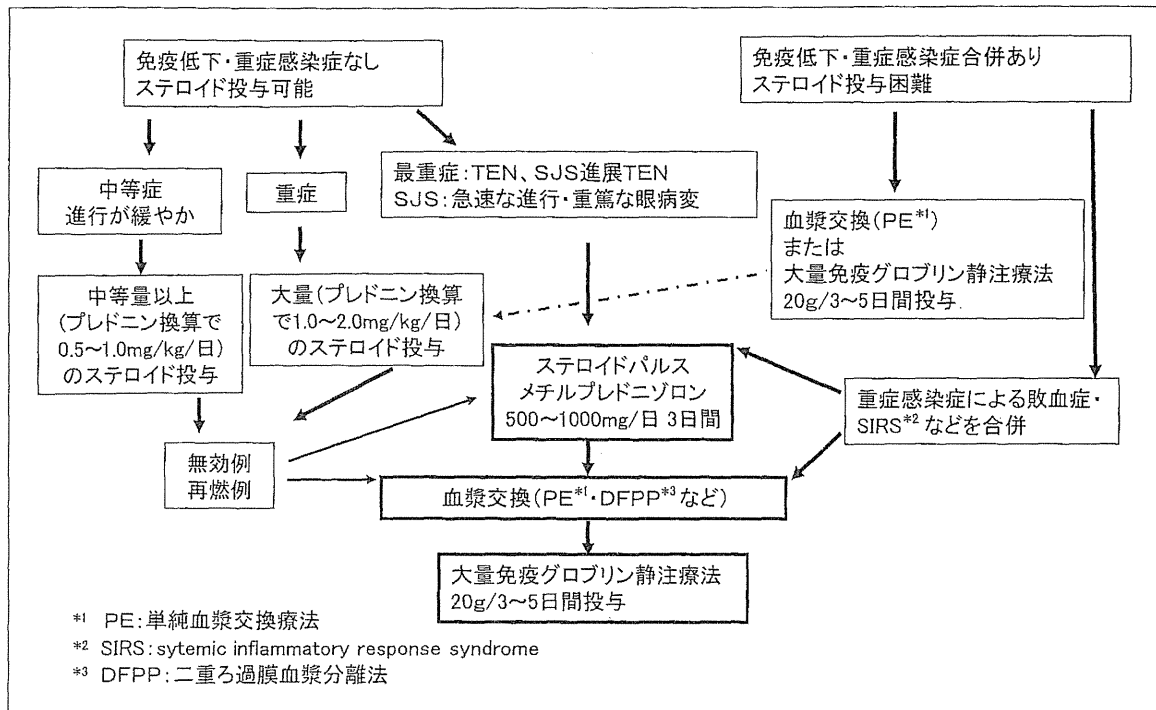


図 1. 重症薬疹(TEN, SJS)の治療アルゴリズム

は、変更すら困難なことがある。その際には皮疹や全身状態を注意深く観察し、急激な悪化や遷延化に注意しながら被疑薬を絞っていく必要がある。

#### ステロイド治療が必要な薬疹

中等症以下の薬疹では大半が薬剤の中止により軽快するため、基本的にはステロイド外用薬や抗アレルギー薬などで経過を見る。しかし中止後も皮疹が増悪する例や高熱、肝・腎機能障害を認める例、白血球の減少あるいは増多を認める例などは重症化する可能性を考え、入院で経過観察するのが望ましく、症状によってはステロイドの投与を開始する。

#### 重症薬疹におけるステロイドの投与法

我が国では以前から多くの重症薬疹患者に中等量～大量のステロイド投与を行ってきた。特に最重症型であるTENにおいては、以前はデキサメサゾン6～8mg/日などの大量投与が行われていたが、近年はステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン:0.5～1g/3日間)が積極的に選択されている<sup>1)</sup>。同療法は、短期間に大量のステロイ

ドを投与することでより強い抗炎症効果を得ることができるため、病状の早期寛解を目的として行われる。大量のステロイド投与は、特に高齢者や基礎疾患を有する患者においては感染症、血糖上昇、血栓症、心不全などのリスクを伴う。しかし結果的に速やかに寛解が得られれば、ステロイドの長期投与による副作用は回避できる。ゆえに、重症例においてはできる限り感染症のリスクの少ない早期にステロイド大量投与を行うことが必要である。また、ステロイド投与開始後は発熱や炎症所見がマスクされるため、血圧、尿量、体重、倦怠感の有無などの全身状態を細かく観察し、血清アミロイドAなどの炎症所見やX線検査などの画像検査といった多角的な所見も含めて注意深く観察していくことが重要である。また、症状が軽快してからステロイドの漸減に長期間を要する場合、感染症のリスクが高まることから、血液中のサイトメガロウイルスアンチゲネミア、カンジダ抗原、β-Dグルカンなどの検査を定期的に行うことが推奨される。

SJSでは1mg/kg前後のステロイド投与が一般的だが、表皮剥離が進行するなどTENへの移

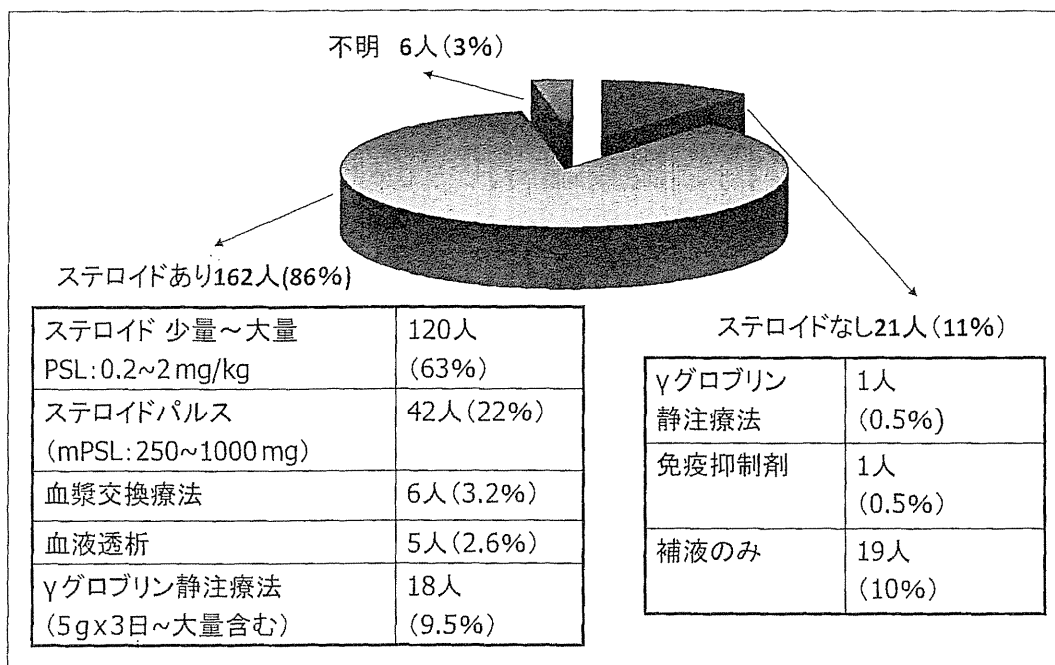


図 2. 本邦における DIHS(184 人)の治療(2002～2011 年)の現況(医学中央雑誌より)

行が示唆される症例,あるいは眼病変の急速な進行を伴う症例ではパルス療法が勧められる<sup>1)</sup>. TENでは重篤な感染症を合併していない限り,最近ではほとんどの症例でパルスまたはセミパルス療法を選択することが多い.図1にSJS/TENのステロイドの投与方法と,ステロイドにより十分な効果が得られない場合の治療法を合わせた治療のアルゴリズムを示す.ステロイドを主軸に,重症度によっては次に述べる血漿交換療法や免疫グロブリン大量療法をステロイドに併用する<sup>2)</sup>.

DIHSにおけるステロイドの初期投与量は,塩原らによるとプレドニゾンで40 mg(0.5～1.0 mg/kg)前後が適切とされている<sup>3)</sup>.医学中央雑誌で調べた2002～2011年までに報告されたDIHS症例のうち,治療法について記載があったものをまとめて図2に示した.それによると86%の症例でステロイド投与が行われていたが,その一方10%の症例では補液のみで寛解を得ている.ステロイド治療の詳細を見るとパルス療法はステロイドを投与された群の22%に行われていた.筆者は急激な体重増加と肝機能・腎機能低下を認めたメキシチールによるDIHSの1症例を経験したが,ステロイドパルス療法を行い,速や

かに寛解した<sup>4)</sup>.このような急性期の浮腫や臓器障害に対してはステロイド大量投与が効果的であることも多い.ステロイドの大量投与はウイルスの活性化を促し,症状を遷延化させるリスクがあるとの考えもあり,実際死亡例を検討するとステロイドパルス療法を含めた大量投与を行っている症例がほとんどである.しかし,これらの症例は重症例が多く,それが死亡率に反映されることから,一概にステロイド大量投与が悪化要因とは言えない. DIHSという疾患そのものが重症度や経過に差があるため,ステロイド治療については議論の余地があるが,重要なのは寛解後も皮疹や肝機能・腎機能などの臓器障害や全身状態を逐一観察し,常に再燃を念頭に置いて治療を行っていくことである.さらに劇症1型糖尿病や自己免疫疾患などの遅発性の合併症についても十分に注意する必要がある.

#### 重症薬疹における血漿交換療法

2006年からSJS/TENを含む重症多形滲出性紅斑型薬疹に対して血漿交換療法が保険適応となり,積極的に治療に取り入れられるようになった.重症薬疹で主に行われる血漿交換療法について,

表 1. 血漿交換療法の分類と特徴

	単純血漿交換 (PE ; plasma exchange)	二重ろ過膜血漿分離法 (DFPP ; double filtration plasma- pheresis)	持続透析ろ過法 (CHDF ; continuous hemodiafiltration)
方法	膜型血漿分離器により分離した血漿を2~3/近く廃棄し、FFPや乳酸リンゲル液と置換する。	大小の孔径をもつ2つのろ過器を使用することにより、高分子有害物質を選択的に除去して、アルブミンを含む自己血漿を返却する。	透析膜とろ過膜の両方を使用し、24時間以上かけて透析とろ過を同時に行う。
利点	低分子物質(薬剤、サイトカインなど)の除去効果が即効性が高い。	高分子有害物質の選択的除去が可能である。	低分子物質の除去効果が高い。循環状態の悪い患者にも適応がある。
問題点	FFPを用いるため、製剤による感染のリスクが高い。	PEに比べると、除去効果が相対的に遅効性で低いとされている。	時間がかかり、PE、DFPPに比べて除去効率が低い。

利点・問題点をまとめて表1に示す。血漿交換療法は通常、単純血漿交換法(plasma exchange; PE)と二重ろ過膜血漿分離法(double filtration plasmapheresis; DFPP)の2つを中心に行われており、前者のPEは、膜型血漿分離器により血漿成分すべてを除去し、新鮮凍結血漿(FFP)またはアルブミンを補充する方法で、後者のDFPPは、大小の孔径をもつ2つのろ過器を使用することにより、抗体や重合したサイトカインなどの高分子有害物質を選択的に除去して、アルブミンを含む自己血漿を返却する方法である。DFPPはFFPを必要としないことから血液製剤による感染症などのリスクは低いですが、効果においてはPEのほうがやや高い印象がある。これは全血漿交換のほうが薬剤代謝物の除去、分子量の小さいサイトカインの除去などの効率が高いためと考えられる<sup>9)</sup>。また、FFPには免疫グロブリンがある程度含まれているため、敗血症などのリスクのある患者では免疫グロブリンの補充も兼ねて、PEを選択することも多い。施行回数は平均2~6回程度、週2、3回行われるが、効果は早いと2回目以降で見られる<sup>6)</sup>。治療による副作用や合併症には血圧低下、発熱、悪寒、悪心・嘔吐、貧血、狭心痛、アレルギーなどがあり、ショック、心不全、消化管出血などの重篤な副作用が報告されているが、いずれも稀である<sup>9)</sup>。ただし、全身状態、特に循環動態や腎機能が低下している患者においては持続透析ろ過法(continuous hemodiafiltration; CHDF)のほうが適している場合もある。加えてCHDFは低分子物質の除去能力も高いため、炎症性サイトカインの除去も効率的に行うことができると言わ

れている<sup>4)</sup>。また、最近ではDIHSにおいても腎機能障害を合併した例に血漿交換療法を施行し効果を認めたとの報告がある<sup>7,8)</sup>。血漿交換療法は進行性の致死的なTENあるいはステロイド大量投与後も皮疹や粘膜疹の遷延化を認めるSJS/TENをはじめ、DIHSや重症多形滲出性紅斑など、重症薬疹において幅広く有効性が期待され、今後も積極的に試みるべき治療法と考える。

#### 重症薬疹における免疫グロブリン静注療法 (IVIg療法)

重症薬疹の治療における高用量のIVIg療法は、これまでその有効性について議論されてきたが、いまだに結論は得られておらず、賛否両論がある<sup>9,10)</sup>。その効果発現の機序としては、炎症性サイトカインに対する調整作用、T細胞機能に対する抑制作用、活性化した補体による組織障害の抑制作用などがあると考えられている<sup>10)</sup>。Frenchらはこれまでの報告例を検証し、SCORTEN(TENの予後判定スコア)で計算した死亡率を59%低下させたことから総投与量 $\geq 2$  g/kgが死亡率の低下に有用としている<sup>11)</sup>。

DIHSにおけるIVIg療法については、ステロイドとの併用療法で有効性が認められたとする報告が散見される。我々はHHV-6の再活性化を数回繰り返し、肝機能の悪化と皮疹の再燃を繰り返したDIHSの症例を経験したが、数回にわたる $\gamma$ -グロブリン静注(5 g/3日間・1クール)を行い、症状の軽快が見られた。この症例はHHV-6の抗体価が長期間高値であり、ウイルス量も比較的多い症例であった<sup>12)</sup>。しかし、最近欧州における6



症例の検討では、IVIg 200 mg/kg/日 5日間投与でその有効性が認められず、そのうちウイルスの再活性化が経時的に検討された3例ではすべて再活性化が持続していた<sup>13)</sup>。

我が国では高用量IVIgは重症薬疹において現在保険適応がないため、積極的には行いきにくい現状があるが、今後その有効性の検証が進み、重症薬疹の治療に使用が可能になることが期待される。

### その他の治療法

免疫抑制剤であるシクロスポリンはその免疫抑制効果を期待してSJS/TENの治療にステロイドとの併用で使用されることがあり、有効例の報告も散見されていた<sup>14)</sup>。さらに最近Valeyrie-AllanoreらはSJS/TEN 29例においてシクロスポリン治療を行い3 mg/kg/日 10日間投与で3日以内に62%の患者で表皮剝離が停止したと報告している<sup>15)</sup>。SCORTENで予測された死亡例数2.75名に対し全例生存し、統計的有意差は見られなかったものの、有用性が示唆された。しかし、シクロスポリン投与は感染症の誘発や腎障害のリスクもあるため、現時点での使用は慎重に行うべきである。

抗TNF- $\alpha$ 療法のTENに対する有用性は、以前より検討が試みられてきた。1998年にTENの治療目的でTNF阻害作用を有するサリドマイドを投与し、コントロールを上回る死亡が報告されたこともあり、その投与は限られたものであった<sup>16)</sup>。その後、レミケードやエタネルセプトなどの生物学的製剤をTENに使用し、有効であったとの報告が散見されるようになった<sup>17)18)</sup>。最近ではChung WHらによるエタネルセプトとステロイドの有効性の比較検討が2012年のDrug Hypersensitivity Meetingで報告された。死亡例はエタネルセプト投与例で2/13例(15.4%)、ステロイド投与例では2/8(25.0%)であった。抗TNF- $\alpha$ 療法は今後の重症薬疹に対する治療の選択肢の一つとして検討されるべき課題である。

### おわりに

薬疹は原因薬の種類によって、重症型へ移行しやすいものがあるが、一方で患者自身の年齢や基礎疾患、免疫力にも左右されることも多い。重症薬疹は治療が遅れるとそれだけ感染症などの副作用やリスクも高くなるため、重症化のサインを見逃さずに早期に治療を展開していくことが重要である。

### 文 献

- 1) 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文ほか: Steve(Johnson)症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療指針. 日皮会誌, 119: 2157-2163, 2009.
- 2) 浅野祐介: Ⅲ章 A-2 免疫グロブリン静注療法(IVIg療法). 薬疹のすべて(池澤善郎, 相原道子編), 南江堂, pp.96-101, 2008.
- 3) 塩原哲夫: 薬疹とウイルス感染症 薬剤過敏症候群(DIHS). 診断と治療, 95: 1486-1492, 2007.
- 4) 池澤優子, 毛利 忍, 廣門美知子ほか: ステロイドパルス療法が奏効した塩酸メキシレチンによる薬剤過敏症候群の1例. 皮膚臨床, 52: 1397-1401, 2010.
- 5) 阿岸鉄三: 血液浄化療法, 医学書院, pp.150-154, 1996.
- 6) Yamada H, Takamori K: Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan: *Ther Apher Dial*, 12: 355-359, 2008.
- 7) Higuchi M, Agatsuma T, Iizima M, et al: A case of drug-induced hypersensitivity syndrome (multiple organ involvement treated with plasma exchange). *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 9: 412-416, 2005.
- 8) 二藤部弘暁, 飯島茂子, 海老原至: 血漿交換療法を早期に試みたアロプリノールによるDrug-Induced Hypersensitivity Syndromeの1例: 皮膚臨床, 49: 33-37, 2007.
- 9) Chen J, Wang B, Zeng Y, et al: High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J Dermatol*, 20: 743-747, 2010.

- 10) Huang YC, Li YC, Chen TJ : The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis : a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 167 : 424-432, 2012.
- 11) 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.
- 12) 前田修子, 山根裕美子, 小岩克至ほか : 顔面の再燃を繰り返した drug-induced hypersensitivity syndrome の 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2 : 466-473, 2008.
- 13) Joly P, Janela B, Tetart F, et al : Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol*, 147 : 1454-1456, 2011.
- 14) Aihara Y, Ito R, Ito S, et al : Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with cyclosporin A and methylprednisolone. *Pediatric International*, 59 : 659-662, 2007.
- 15) Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al : Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*, 163 : 847-853, 2010.
- 16) Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al : Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*, 352 : 1586-1589, 1998.
- 17) Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, et al : Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis : response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab : report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21 : 717-719, 2007.
- 18) Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, et al : Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol*, 36 : 150-153, 2009.

## 5 忘れてはならない独特の薬疹

# ペグインターフェロン・リバビリン 併用療法による薬疹

山根裕美子\* 相原道子\*

**Keywords**▶ ペグインターフェロン- $\alpha$ -2b, リバビリン, 慢性C型肝炎, 薬疹

## I はじめに

C型肝炎の治療は、インターフェロン（以下IFN）単独療法からインターフェロン- $\alpha$ -2b（以下IFN- $\alpha$ -2b）とリバビリン（1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide）の併用療法へと進化し、さらに2011年9月、テラプレビルという新しいC型肝炎治療薬が承認されたことにより、より高い治療効果が期待されている。テラプレビルは従来のペグインターフェロン- $\alpha$ -2b（以下PEG-IFN- $\alpha$ -2b）とリバビリンの2剤に上乗せする形で使用されるが、この3剤併用療法は従来のPEG-IFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの2剤併用療法と比較し高い有効性が確認されている<sup>1)2)</sup>。一方、これらの薬剤の併用療法は皮膚障害を発症する率が高く、慢性C型肝炎治療における皮膚科との連携の重要度は格段に高まっている。本項では、3剤併用療法が開始される以前の2剤併用療法にみられる薬疹について解説する。

## II ペグインターフェロン・リバビリン併用療法とは？

IFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法は、C型

肝炎ウイルス（以下HCV）陽性の慢性肝炎に対する治療法である。従来行われていたIFN単独療法と比較し、併用療法は有意に奏効率が高く<sup>3)4)</sup>、日本人に多いHCV genotype 1b群にも有効性が高い<sup>5)</sup>。さらに2004年からは、IFN- $\alpha$ -2bにポリエチレングリコール（以下PEG）を付加させることにより半減期が長くなったPEG-IFN- $\alpha$ -2bが使用されるようになり、週1回投与が可能で利便性に優れていることから、それを用いた併用療法が治療の中心になった。治療効果もPEG-IFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法は、従来型のIFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法との比較試験において同等、もしくはそれ以上の治療効果が認められている<sup>6)</sup>。

## III ペグインターフェロン・リバビリン療法による副作用

IFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法は、IFN単独療法より副作用の出現が高いことが指摘されている。発熱、倦怠感、頭痛などのインフルエンザ様症状や、食欲低下や嘔気などの消化器症状はほとんどの症例で認められる。しかし、最も特徴的な点は発疹の発現頻度が高いことである。McHutchisonらの報告では、IFN単独療

\*Yumiko YAMANE & Michiko AIHARA, 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 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9)

法では9%であったのに対し、リバビリンとの併用療法では21%に増加した<sup>3)</sup>。本邦で行われた臨床試験においても、IFN単独療法では3.64%であった痒疹・発疹の発現頻度は併用療法では59.4%に増加したと報告されている<sup>7)</sup>。脱毛は特に頻度が高く、IFN単独療法では15.25%であったのに対し、併用療法では49.8%であった。IFN単独療法と比較し、IFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法により発疹が増加する機序としては、①リバビリンがIFN- $\alpha$ 投与によるTh1優位の病態を促進することで薬疹を発症させやすくする、②スーパーオキシドやヒドロキシラジカルなどの活性酸素により誘発される酸化ストレスが関与している、の2つの機序が推測されているが詳細は明らかにされていない。

また、通常型のIFNとPEG-IFNによる差異については、PEG-IFNのほうが副作用の発生率が高いとの報告もある<sup>8)</sup>が、Mannsらの報告では有意な差はみられていない<sup>6)</sup>。

#### IV ペグインターフェロン・リバビリン療法による薬疹の特徴 (表1)

IFN投与の際の皮膚症状としては注射部位の発赤、硬化、潰瘍がよく知られているが、PEG-IFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法でみられる臨床型は皮膚痒疹症や乾皮症のほか、浮腫性紅斑(図1-a)、点状紫斑(図1-b)、扁平苔癬、乾癬、光線過敏症、固定薬疹、サルコイドーシスなどさまざまである<sup>9)~13)</sup>。病理組織学的にもさまざまな所見がみられるが、表皮の海綿状態を伴う真皮浅層の血管周囲の炎症は共通してみられるとLübbeらは報告している<sup>14)</sup>(図2-a, b)。発症時期は個人差があるものの、投与開始後2~3週間頃からみられることが多い。これら皮膚症状の最大の特徴としては、治療継続中の皮疹の自然消退が挙げられる。

岩屋らは、IFN- $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法中に発疹が出現した14例(浮腫性紅斑7例、紫

表1 ペグインターフェロン・リバビリン療法による薬疹の特徴

発現頻度	20~30%との報告が多い
臨床型	脱毛、爪の変形、皮膚痒疹症、浮腫性紅斑、点状紫斑、扁平苔癬、乾癬、光線過敏症、固定薬疹、サルコイドーシス、中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson症候群など
発現時期	投与開始後1カ月前後
重症度	比較的軽症が多い
その他	自然消退する症例が多い

斑型7例、扁平苔癬型1例、乾癬型1例)について検討しているが、乾癬型を除くすべての症例で併用療法の継続にもかかわらず、発疹は自然消退し再発を認めなかったと報告している<sup>9)</sup>。横浜市立大学皮膚科における検討でも、IFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法による薬疹と診断した7症例(紅斑丘疹型が4例、湿疹型が2例、湿疹/紫斑型が1例)中6例で対症療法により皮疹は次第に軽快し、消退後は治療継続にもかかわらず再発しなかった<sup>15)</sup>。その他の報告でも、サルコイドーシスは自然消退する症例が散見されている<sup>16)17)</sup>。

このような臨床経過からIFN- $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法による薬疹のうち、多くは非アレルギー性の機序により生じると推測される。そのメカニズムは明らかではないが、2つの機序が考えられる。一つは、リバビリンによる中毒反応による皮膚障害であり、抗腫瘍薬など他の薬剤による中毒性の薬疹でしばしばみられるように投与継続により次第に消退していくと考えられる。もう一つは、HCVに対する免疫反応がより強力なリバビリン併用療法においてIFN単独療法と比べ薬疹が生じやすいことから、HCVに対する免疫反応の結果皮疹が生じると推測される。そのため治療によりHCVのウイルス量が減少すると免疫反応による皮膚の組織障害も軽減し、自然軽快に至ると推察される<sup>15)</sup>。

一方、固定薬疹などアレルギー性の薬疹も報告され、少数ではあるがStevens-Johnson症候

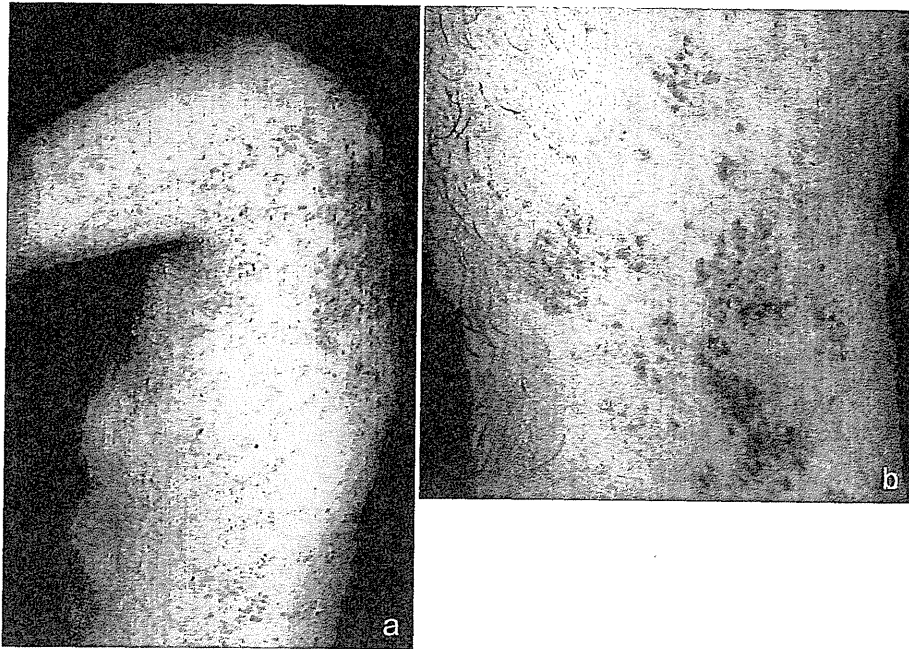


図1 臨床像：PEG-IFN- $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法による薬疹（文献15）より引用  
a：上腕と腋窩から背部にかけて浮腫性紅斑と丘疹を多数認め、一部は癒合して局面を形成していた。  
b：大腿部には紫斑を混じた紅斑を多数認めた。

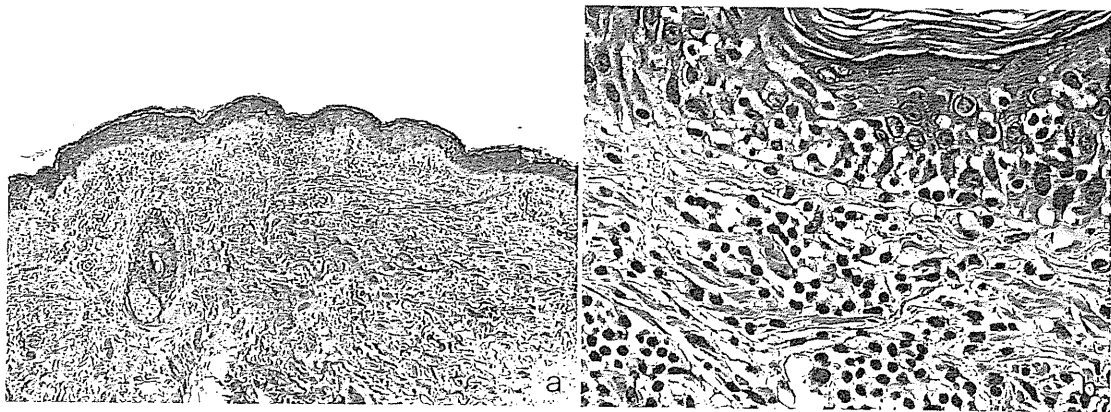


図2 病理組織像：PEG-IFN- $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法による薬疹（文献15）より引用  
a：真皮上層には著明な炎症細胞浸潤を認めた。  
b：表皮の海綿状変化と、真皮上層の血管周囲にリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認めた。

群や中毒性表皮壊死症<sup>14)</sup>を発症した症例もみられることから、重症化には注意が必要である。

## V インターフェロンとリバビリン療法による薬疹の治療

薬疹の治療の基本は原因薬剤の中止であるが、IFN- $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法による

薬疹は自然軽快する症例もあるうえ、皮疹の程度が軽い症例が多いこともあり、皮疹が出現しても併用療法を中止せずに経過観察できることが多い。

対症療法としては、抗アレルギー薬の内服とステロイド剤の外用が主として用いられる。ステロイド剤の外用については、抗ウイルス剤療法に対する反応性に影響しない<sup>19)</sup>とされており、早期より使用されることが多い。

乾癬型の皮疹を呈した症例は、自然軽快することがまれで治療に難渋することが多いが、桑原らはナローバンド UVB 照射療法を併用し、PEG-IFN- $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法を継続できた症例を報告し、ナローバンド UVB 照射療法が乾癬型における有効な選択肢になりうることを指摘している<sup>20)</sup>。

また、PEG そのものによる皮膚障害の報告も散見され<sup>21)</sup>、PEG-IFN- $\alpha$ -2b を従来型の IFN に変更して皮疹の軽快をみた症例<sup>22)</sup>も報告されている。そのため、対症療法のみで皮膚症状の改善が困難な症例では他の IFN 製剤への変更も治療継続に有用かもしれない。

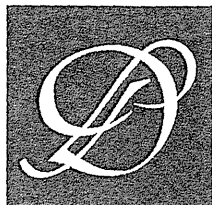
## VI おわりに

慢性 C 型肝炎の治療は、テラプレビルが発売に伴い 3 剤併用療法による高い治療効果が期待

されるが、それによる副作用の発現頻度が IFN- $\alpha$ -2b とリバビリンの 2 剤併用療法より高く、今後とも 2 剤併用療法で治療される症例は少なくないと思われる。ほかに有効な治療法がないことから、薬疹が生じてでも可能な限り治療を継続することが期待され、内科主治医と十分な連携のもとに、治療にあたることが重要である。

### 文献

- 1) Kumada H et al : J Hepatol, 56 : 78-84, 2012
- 2) Hayashi N et al : J Viral Hepat, 19 : e134-142, 2012
- 3) McHutchison JG et al : N Engl J Med, 339 : 1485-1492, 1998
- 4) Poynard T et al : Lancet, 352 : 1426-1432, 1998
- 5) 飯野四郎ほか : 臨医薬, 18 : 565-591, 2002
- 6) Manns MP et al : Lancet, 358 : 958-965, 2001
- 7) 医薬品インタビューフォーム「遺伝子組み換え型インターフェロンアルファ-2b 製剤イントロン® A 注射用」シェリングプラウ社, 2005
- 8) Manjon-Haces JA et al : Acta Derm Venereol, 81 : 223, 2001
- 9) 岩屋聖子ほか : 日皮会誌, 113 : 961-964, 2003
- 10) 片山寿子ほか : Derma, 86 : 70-76, 2004
- 11) 野柳俊明 : 西日皮膚, 65 : 530-531, 2003
- 12) 時田智子ほか : 臨皮, 63 : 808-811, 2009
- 13) 黄 詩敏ほか : 皮膚臨床, 50 : 1656-1657, 2008
- 14) Lübke J et al : Br J Dermatol, 153 : 1088-1090, 2005
- 15) 山根裕美子ほか : J Environmen Dermatol Cutan Allergol, 2 : 54-60, 2008
- 16) Wending J et al : Arch Dermatol, 138 : 546-547, 2002
- 17) Rogers CJ et al : J Am Acad Dermatol, 50 : 649-650, 2004
- 18) 稲福和宏ほか : 西日皮膚, 668 : 421, 2004
- 19) Keri K et al : Br J Dermatol, 149 : 656, 2003
- 20) 桑原慎治ほか : 皮膚臨床, 53 : 1257-1259, 2011
- 21) Cottoni F et al : Acta Derm Venereol, 84 : 120-123, 2004
- 22) 釈迦堂 敏ほか : 臨床と研究, 84 : 114-116, 2007



◆特集／薬疹の今

## マイコプラズマ感染症による SJS/TEN の特徴

渡邊裕子\* 相原道子\*\*

Key words : *Mycoplasma pneumoniae*, Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome), 後遺症 (chronic sequelae), 眼症状 (ocular involvement)

Abstract マイコプラズマ感染症は SJS の原因感染症として多く見られるが、臨床的な特徴を検討した報告は少ない。今回、本邦報告を基にマイコプラズマ感染症による SJS の特徴を概説する。マイコプラズマ感染症による SJS は若年者に多く、薬剤性と比較して有意に眼症状の頻度、経過中の呼吸器障害が多く見られた。しかし、呼吸器後遺症は薬剤性の SJS で頻度が高く、重篤な気道上皮障害を認めた。さらに、年齢によっても臨床的な違いが見られた。マイコプラズマ感染症の発症から SJS の発症までの期間は、成人患者で同日発症が多くを占め、成人では再感染時のマイコプラズマに対する免疫反応により速やかに発症すると考えられた。また、治療や入院期間、眼後遺症の頻度から、若年患者と比較して成人患者のほうが重症例が多いことが示唆された。マイコプラズマ感染症による成人 SJS 患者では皮疹の程度に関わらず全身的な治療を速やかに行うべきと考えられた。

### はじめに

Stevens-Johnson 症候群 (以下、SJS) は高熱を伴い、皮膚だけでなく口唇・口腔内、眼、陰部などの粘膜部にも水疱やびらんを生じる重症の多形紅斑である。死亡率は約 3~5% と高く、表皮剥離が拡大すると中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) となり、感染症や多臓器不全などを併発することにより死亡率はさらに上昇する<sup>1)</sup>。SJS の原因は薬剤であることが多いが、小児期や青年期ではウイルスまたは細菌感染によるものが見られ、なかでもマイコプラズマ感染症が原因となることが多い<sup>1)2)</sup>。しかし、個々の症例報告はあるもののマイコプラズマ感染症による SJS の臨床的な特徴について検討した報告は少なく<sup>2)~6)</sup>、疫学的な調査も行われていない。一方、

TEN ではマイコプラズマ感染症を原因とする報告はほとんどない<sup>7)8)</sup>。

本稿ではマイコプラズマ感染症による SJS 患者と薬剤による SJS 患者の臨床的特徴を比較検討した結果を基に、それぞれの特徴を概説する。

### マイコプラズマ感染症の特徴

マイコプラズマは細胞壁をもたない多形性細菌であり、その大きさは 0.1~5  $\mu\text{m}$  である。多くのマイコプラズマがヒトから分離されるが、そのうち病原性が明らかなのは *Mycoplasma pneumoniae* (以下、*M. pneumoniae*) である。*M. pneumoniae* は呼吸器感染症を引き起こし、軽症の上気道炎から気管支炎、細気管支炎、胸膜炎、重症の異型肺炎まで幅広い病態を示す<sup>9)</sup>。また、*M. pneumoniae* は脳炎、髄膜炎、肝機能障害、心筋炎などの臓器障害や多形紅斑、SJS といった皮膚症状など多彩な肺外症状を引き起こすことが知られている<sup>10)~13)</sup>。潜伏期はおおむね 2~3 週間 (1~4 週間) であり、肺炎は通年性であるが初秋~冬に多い傾

\* Yuko WATANABE, 〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学

\*\* Michiko AIHARA, 同, 教授

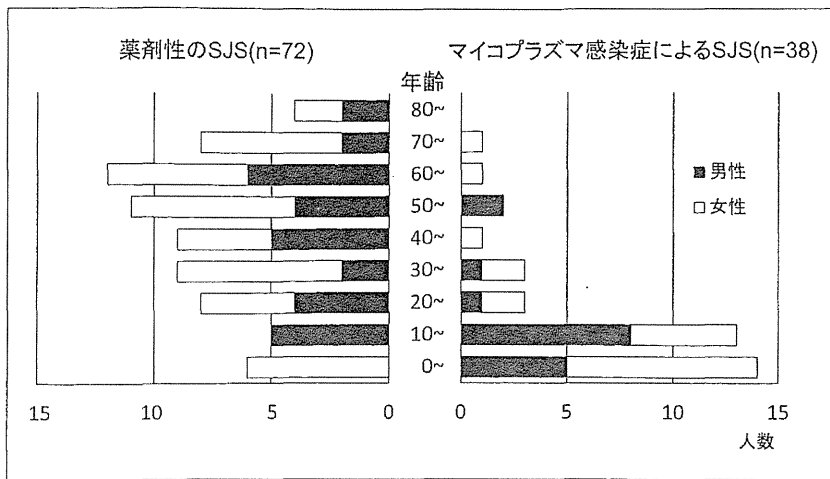


図 1. 年齢・性別  
マイコプラズマ感染症による SJS では薬剤性の SJS と比較して若年者に多かった。

向がある。乳幼児も罹患するが、学童から肺炎例が増加し、宿主の免疫の成熟に伴い肺炎の症状が顕著になる<sup>14)</sup>。

#### マイコプラズマ感染症に伴う SJS の病態

マイコプラズマ感染症に伴う皮膚症状出現の病態は明確にされていない。Narita はマイコプラズマ感染症による肺外症状を以下の 3 つのタイプに分類している。① direct type : 細菌の細胞膜に含まれるリポプロテインにより局所的な炎症性サイトカインが病態を引き起こすタイプ、② indirect type : 細菌の構成物質とヒトの細胞間で免疫反応が生じて病態を起こすタイプ、③ vascular occlusion type : 細菌による血管炎、血栓(全身の凝固異常を伴う場合もある)の結果、病態を引き起こされるタイプ<sup>15)</sup>である。Narita はマイコプラズマ感染症による SJS の病態は direct type であろうと報告している。これは患者の水疱内からマイコプラズマが検出されたという報告<sup>16)17)</sup>を理由としているが、実際に患者の水疱内からマイコプラズマが検出できる例は稀である。マイコプラズマ感染症による SJS は薬剤性の SJS と同様に cytotoxic T 細胞などの免疫機構<sup>18)~20)</sup>が関与しているのではないかと推察される。

#### マイコプラズマ感染症による TEN

マイコプラズマ感染症の SJS から TEN に至る症例は非常に稀である。本邦報告は 1991~2011 年までで 2 例<sup>7)8)</sup>のみであった。2 症例とも成人例

で、発熱・呼吸器症状出現から皮膚・粘膜症状出現まで 10 日以上の間があった。1 例はステロイド中止まで約 8 か月を要し、1 例は後遺症としてドライアイや口腔内乾燥、口角癒着を生じていた。

#### マイコプラズマ感染症による SJS と薬剤性 SJS の比較検討

本邦報告例のうち、1981~2009 年にマイコプラズマ感染症による SJS と診断された 38 名と、2000~2009 年に薬剤による SJS と診断された患者 72 名(Yamane ら<sup>21)</sup>の 2006 年までの報告に 2007~2009 年に本邦で報告された症例を加えて集計)について比較検討した結果を以下に紹介する<sup>22)</sup>。なお、呼吸器などの明らかな感染症状を示さない症例でも、マイコプラズマ抗体価の有意な上昇により感染が疑われたものをマイコプラズマ感染による SJS として合わせて集計した。

##### 1. 発症年齢と性別

マイコプラズマ感染による SJS は小児期~思春期に多く見られる。マイコプラズマ感染症による SJS 患者の平均年齢は 15.3 歳(1~74 歳)であり、27 名(71.1%)が 20 歳以下であった。薬剤による SJS 患者の平均年齢は 46.6 歳(2~89 歳)で、マイコプラズマ感染による SJS 患者のほうがより若年者に多かった。性差は見られなかった(図 1)。

##### 2. 皮膚粘膜病変

皮膚病変の範囲については記載のない文献も多く、マイコプラズマ感染によるものと薬剤性との差は明らかではないが、全身に大きな紅斑が多



図 2.  
粘膜病変  
眼症状は、薬剤性の SJS と比較して  
マイコプラズマ感染症による SJS  
で約 90% と有意に頻度が高かった。

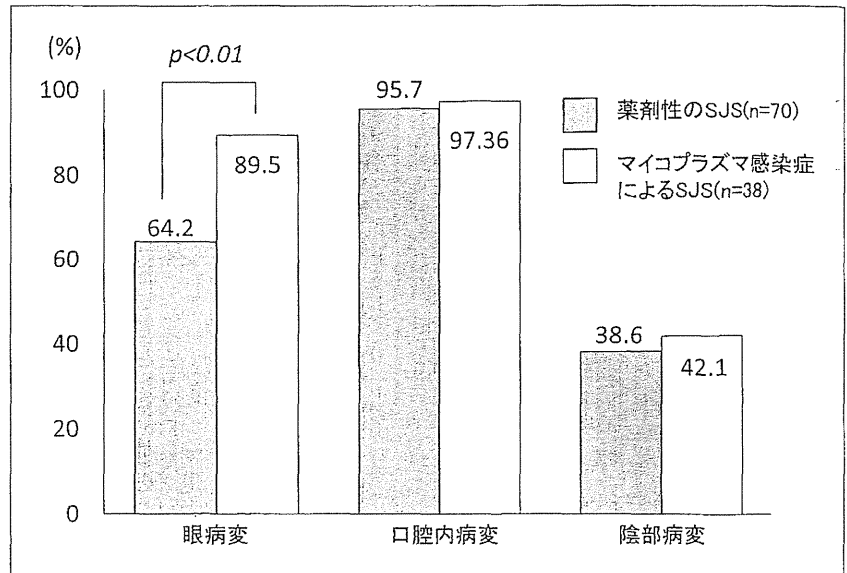
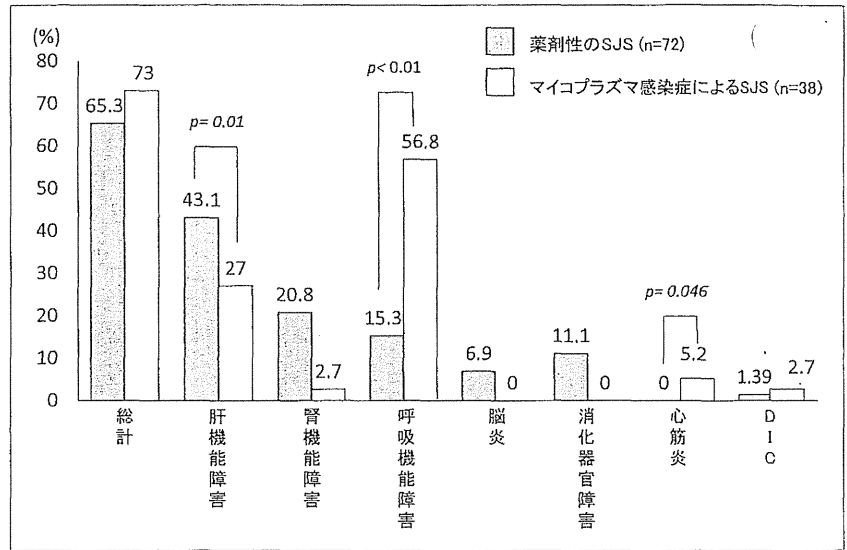


図 3.  
臓器障害  
薬剤性では肝機能障害、マイコプラ  
ズマ感染症では呼吸器障害が最も多  
く見られた ( $p < 0.01$ ).



発・融合するものは薬剤性で多く見られる印象がある。粘膜病変を眼・口腔・陰部の部位別に見た頻度は、いずれの群でも口腔粘膜病変が最も多く、次いで眼病変、陰部病変の順であった。口腔粘膜病変・陰部病変は両群で差がなかったのに対して、眼病変はマイコプラズマの 89.5%、薬剤性の 64.2% と前者で有意に多く見られた(図 2)。

### 3. 臓器障害

SJS は経過中に他臓器の障害を併発することが多く、なかでも呼吸器障害が TEN と比較して最も多いとされている<sup>23)</sup>。両群の臓器障害の頻度は、薬剤性では肝機能障害(43.1%)が、マイコプラ

ズマ感染では呼吸器障害(56.8%)が最も多かった(図 3)。呼吸器障害は肺炎、胸水貯留、呼吸不全、低酸素血症と記載されており、マイコプラズマ感染によるもののほうが薬剤性(15.3%)よりも頻度が高かった。これはマイコプラズマが呼吸器感染症の原因細菌であることに由来していると考えられる。しかし、マイコプラズマ感染が原因と考えられた SJS 患者において、胸部 X 線像で異常陰影が見られたのは 21 名(55.2%)のみであり、その他は有意な抗体価の上昇が見られたにも関わらず明らかな呼吸器症状は有しなかった(図 4)。これは、不顕性感染が SJS の原因となりうるこ

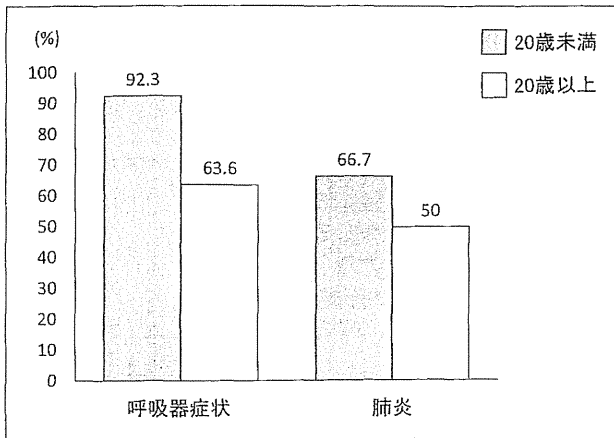


図 4. 先行した呼吸器症状  
若年患者と比較して、成人患者では呼吸器症状や肺炎像を呈した症例が少なかった。

と、呼吸器症状を伴わないことがマイコプラズマ感染による SJS を否定する根拠にならないことを示している。一方、腎機能障害は薬剤性 20.8% とマイコプラズマ感染(2.7%)より有意に高かった( $p=0.01$ )。

#### 4. 入院期間・後遺症・予後

両群での入院期間は、マイコプラズマ感染の 57%、薬剤性の 51.8% が入院 30 日以内に退院しており、有意差はなかった。マイコプラズマ感染単独による SJS の死亡例はなかったが、重篤なびまん性肺胞障害で死亡した症例で、マイコプラズマ感染症とアセトアミノフェンのどちらが原因か確定できなかった 1 例が報告されている<sup>24)</sup>。また、マイコプラズマ感染による SJS では TEN に

進展したものは見られなかった。これらから、マイコプラズマ感染による SJS は、薬剤性 SJS より予後は良好であろうと考えられる。しかし、後遺症は両群ともに 18%に見られ、その頻度に差は見られなかった。なかでも眼障害が最も多く、角膜障害、ドライアイ、睫毛消失といった眼症状がマイコプラズマ感染の 13.5%、薬剤性の 12.5% とほぼ同じ頻度で見られた。興味深いことに呼吸器の後遺症は薬剤による SJS 患者のみ(4.2%)に見られた。すなわち、マイコプラズマによる SJS は高頻度に呼吸器障害を伴うにも関わらず、呼吸器障害を残した症例は見られなかったことから、SJS による気道上皮の障害は薬剤性のほうが頻度は低いものの重症化しやすいのではないかと推察された。

#### マイコプラズマ感染による SJS 患者の年齢別比較

以上より、マイコプラズマ感染症による SJS 患者は一般的に小児期・思春期に多く、比較的経過良好と言える。しかし、我々が経験した成人のマイコプラズマ感染症による SJS は皮膚・粘膜症状の再燃を繰り返し、ステロイド投与終了まで数か月を要した。結果としてドライアイや睫毛消失といった眼の後遺症も残した。すなわち、マイコプラズマ感染による SJS は一概に経過良好とは言

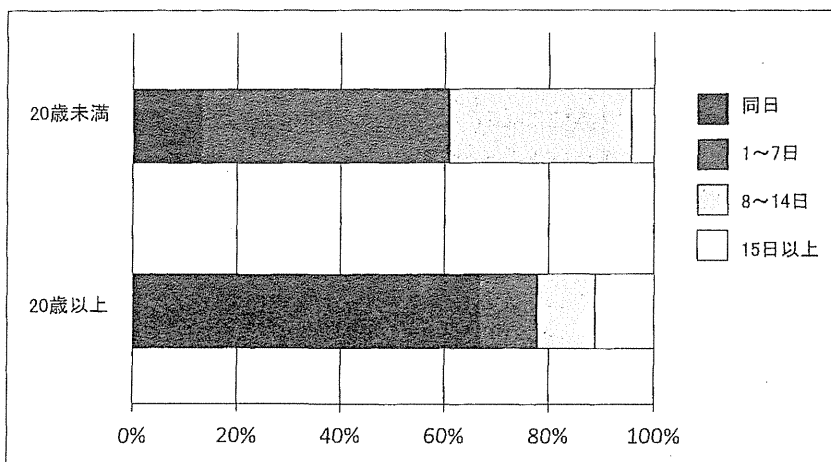
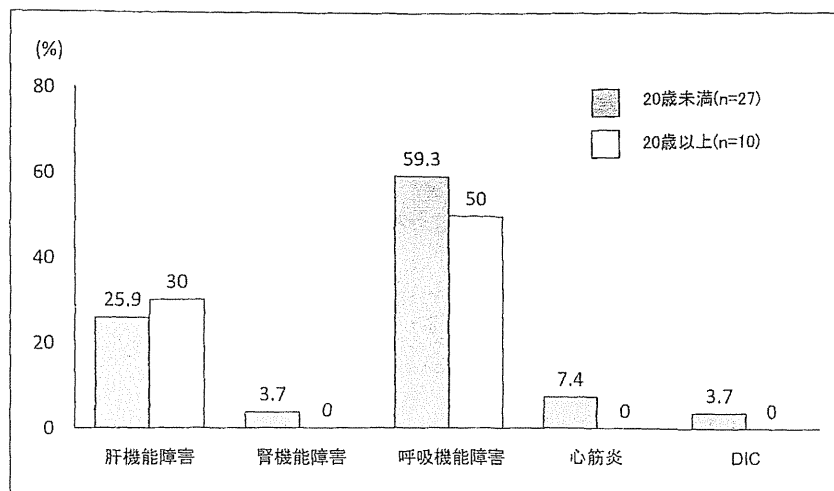


図 5.  
発熱・呼吸器症状と皮疹・粘膜疹病変出現までの期間  
成人患者の 60%以上が同日発症であった。

図 6.  
臓器障害：年齢による違い  
若年患者では肝機能障害，呼吸器障害の頻度が高かったが，有意差はなかった。



えず，年齢によって臨床的な特徴や重症度が異なることが推察された。そこで患者を20歳未満の若年グループと20歳以上の成人グループの2つに分けて比較検討したので，概説する<sup>22)</sup>。

まず，発熱・呼吸器症状出現から皮膚・粘膜症状出現までの期間であるが，24時間以内が若年患者では13%であるのに対して，成人患者では66.7%であった(図5)。多くの成人患者ではマイコプラズマに対して感染歴があること<sup>25)</sup>から，再感染時に速やかに免疫反応が惹起され，それによる皮膚・粘膜症状が誘発されることが推察された。

症状は皮膚・粘膜障害に明らかな差は見られなかったが，腎機能障害，心筋炎，DICは少数であるものの若年患者のみに見られた(図6)。

マイコプラズマ感染症によるSJSの治療法としては，ステロイドの全身投与とともにマイコプラズマ感染に対して抗生剤を投与することが多い。今回の調査では，成人患者の全員がステロイドを投与されていたのに対し，若年患者の30.8%はステロイドの治療が行われていなかった(表1)。一方，抗生剤投与は若年患者の53.4%と成人患者の90.0%で行われ，若年患者のうちの5名は抗生剤の投与のみで治療されていた。これは，若年患者では成人に比較して軽症例が多いことを示すと思われる。さらに，若年患者の70.6%が30日以内に退院したのに対し，成人患者の77.8%はより長期の入院を要していたこと(図7)や，成人患者で有意に後遺症，特に眼障害の頻度が高くなっていること(図8)が示された。これらは成人

表 1. 治療

	人数 (%)	
	20歳未満 (n=26)	20歳以上 (n=11)
無治療	2(7.7)	0
全身性ステロイド投与	9(34.6)	0
ステロイドパルス療法	1(3.8)	1(9.0)
ステロイドパルス療法 + 抗菌薬	1(3.8)	0
ステロイドパルス療法 + 大量免疫グロブリン療法 + 抗菌薬	0	2(18.1)
大量免疫グロブリン療法 + 抗菌薬	1(3.8)	0
抗菌薬	5(19.2)	0
抗菌薬 + 全身性ステロイド投与	6(23.0)	8(72.2)
セミパルス療法 + 血漿交換療法 + 抗菌薬	1(3.8)	0

発症のマイコプラズマ感染によるSJSでは若年発症と比較して粘膜疹などの重症例が多いことを裏づけるものと思われる。しかし，若年患者においてもステロイドパルスやさらに血漿交換療法の併用により治療した症例が報告されていることや，前述した腎機能障害，心筋炎，DICは若年患者のみに見られたことと合わせて考えると，若年でも重症となりうることを常に念頭に置く必要がある。

おわりに

マイコプラズマ感染によるSJSは若年層に多

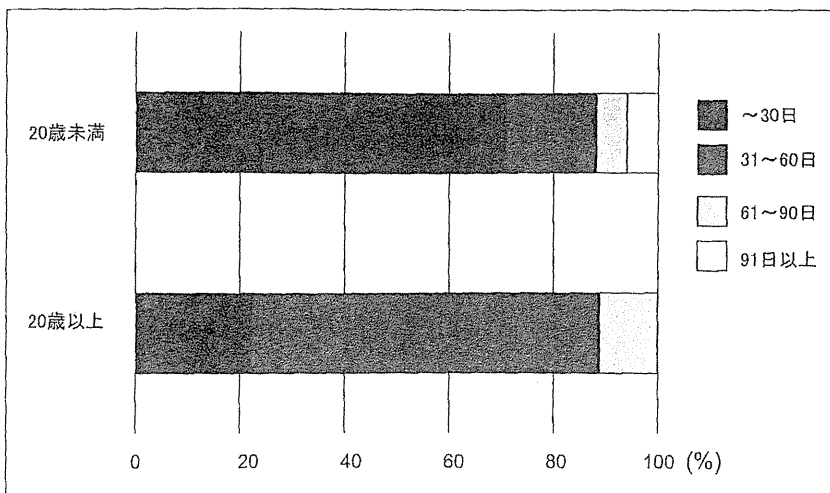


図 7.  
入院期間  
若年患者のほとんどが1か月以内に退院していたが、成人患者の多くはより長期の入院を要していた。

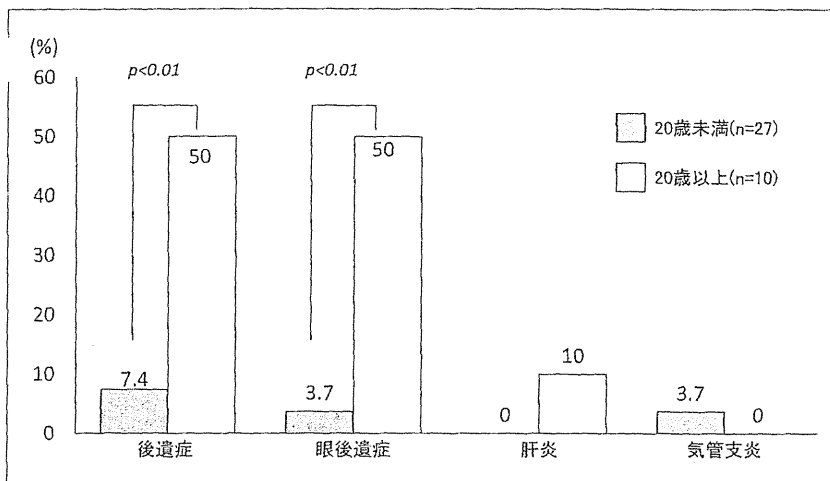


図 8.  
後遺症  
後遺症、特に眼後遺症は成人患者で有意に頻度が高かった ( $p < 0.01$ )。

く、症状の特徴としては眼病変および呼吸器障害の頻度が高い。薬剤性 SJS に比べて比較的予後がよいが、眼障害は成人患者で重症となりやすく、若年患者と比べて眼障害の後遺症を残す頻度が高い。眼後遺症は患者の QOL を著しく低下させるため、成人患者では皮疹の程度に関わらず全身的な治療を速やかに行うべきであると考えた。

#### 文献

- 1) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦ほか: 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.
- 2) Wetter DA, Camilleri MJ: Clinical, etiologic, and

histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*, 85: 131-138, 2010.

- 3) Schmallock PC, Dinulos JG: *Mycoplasma pneumoniae*-induced Stevens-Johnson syndrome without skin lesions: fact or fiction? *J Am Acad Dermatol*, 52: 312-315, 2005.
- 4) Latsch K, Girschick HJ, Abele-Horn M: Stevens-Johnson syndrome without skin lesions. *J Med Microbiol*, 56: 1696-1699, 2007.
- 5) Hillebrand-Haverkort ME, Budding AE, bij de Vaate LA, et al: *Mycoplasma pneumoniae* infection with incomplete Stevens-Johnson syndrome. *Lancet Infect Dis*, 8: 586-587, 2008.
- 6) Meyer Sateur PM, Gansser-Kalin U, Lautenschlager S, et al: Fuchs Syndrome Associated with *Mycoplasma pneumoniae* (Stevens-Johnson Syndrome without Skin Lesions). *Pediatr Dermatol*, 22: 1-2, 2010.