

特集 薬疹を診る—注意点とその対応

重症薬疹の診断と治療

藤山 幹子

別刷

日本医師会雑誌

第142巻・第3号

平成25(2013)年6月

重症薬疹の診断と治療

藤山幹子

キーワード●重症薬疹, スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症, 薬剤性過敏症候群

■はじめに

薬疹は薬剤アレルギーの1つであるが, 全身症状を伴い, 生命予後にまで影響を与えるものを重症薬疹という。重症薬疹にはアナフィラキシー, スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN), 薬剤性過敏症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS)などがある。

SJSとTENは, 10年ほど前までは厳密な区別がなされていなかった疾患で, さらに皮膚粘膜眼症候群という別の病名も用いられていた。現在では2つの疾患として区別され, それぞれの診断基準が作成されている。また, DIHSは以前より特殊な薬疹として認識されていた疾患であるが, その病態が明らかとなり, 確立された新しい概念である。

I SJS

SJSの特徴は, 発熱と粘膜障害である。薬剤以外にもマイコプラズマ感染症などがきっかけとなり生じることがあるが, ここでは, 薬剤により生じるSJSについて述べる。

1. 疫学

2005~2007年に行われた調査においては, 日本では人口100万人当たり年間3.1人に発症していた¹⁾。原因薬剤には, 抗菌薬, 解熱鎮

痛薬, 抗てんかん薬が多い。抗菌薬では, セフェム系が24%, ピリドンカルボン酸系が21%を占める。解熱鎮痛薬では, ロキソプロフェンナトリウム26%, アセトアミノフェン19%, イブプロフェン15%であった¹⁾。SJSの死亡率は約3%である¹⁾。

2. 診断

発熱, 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜障害, 体表面積の10%未満の水疱あるいは表皮剥離によるびらんを認めたときにSJSと診断する²⁾。

最も重要な所見は皮膚粘膜移行部の粘膜障害であり, 眼瞼結膜から眼瞼(図1), 口腔粘膜から口唇(図2), 外陰部の所見が重要であるが, 鼻粘膜にも病変は生じうる。眼の障害は, 軽い場合は充血程度であるが, 眼瞼結膜の上皮障害による偽膜形成や角膜上皮の欠損を生じると, 深刻なドライアイや視力障害などの後遺症を残すことがある。皮膚にも数cm大の紅斑のなかに水疱やびらんを形成するが, 体表面積の10%未満にとどまる。また, まれではあるが呼吸器障害を生じることがあり, 生命予後に関わってくる。

3. 治療

原因薬剤を中止し, ステロイド薬全身投与により治療を行う。皮疹の範囲や粘膜障害の程度によるが, PSL換算で0.5mg/kg/日以上で開始し, 症状の悪化をみたときにはすみやかな増

Diagnosis and management of severe drug rash

Mikiko Tohyama : Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine

愛媛大学大学院医学系研究科講師 (感覚皮膚医学)



図1 スティーブンス・ジョンソン症候群の眼所見
結膜の充血があり、眼瞼にも紅斑とびらん形成(左眼)が認められる。眼脂を多量に付着する。



図2 スティーブンス・ジョンソン症候群の口腔所見
早期の所見。口唇、口腔内にびらんを形成する。

量を行う³⁾。ステロイドパルス療法を早期から行うこともある。眼病変への対処は重要であり、眼科専門医の診察を受け、感染に注意しながらステロイド点眼薬や眼軟膏を用いて治療する。治療により、粘膜病変の状態の改善、皮膚のびらん面の乾燥、紅斑の消退がみられれば、ステロイド薬は漸減中止する。呼吸器障害を合併する場合やSJSからTENへ移行した場合には、後述するような集学的治療が必要となる。

III TEN

TENは発熱と共に皮膚の広範囲の紅斑と、水疱や水疱がはがれて生じるびらんを体表面積の10%以上に及ぼす疾患である。原因のほとんどが薬剤である。

SJSとTENは、現在のところ同じスペクトラムにある病態と考えられている。事実、TENの多くの症例は皮膚粘膜移行部の粘膜障害を伴い、SJSの皮膚所見が拡大し、10%以上の罹患面積となる。しかし、TENの一部の症例は皮膚障害のみで粘膜障害を示さない。



図3 中毒性表皮壊死症(スティーブンス・ジョンソン症候群進展型)

スティーブンス・ジョンソン症候群から進展した。紅斑はすべて水疱となり、融合してきている。



図4 中毒性表皮壊死症(びまん性紅斑型)

びまん性の紅斑のなかに表皮剝離を来している。粘膜障害は認められなかった。

1. 疫学

日本では、人口100万人当たり年間1.3人に発症している¹⁾。SJSと同様に抗菌薬、解熱鎮痛薬が原因として多い。内訳は、抗菌薬ではセフェム系40%、ピリドンカルボン酸系19%、ペニシリン系19%、解熱鎮痛薬では、ロキソプロフェンナトリウム25%、アセトアミノフェン25%、イブプロフェン11%であった¹⁾。かつてより救命率は上昇したとはいえ、いまだ死亡率は19%にも上り¹⁾。処方薬以外にも市販の総合感冒薬や鎮痛薬が原因となりうることは周知されるべきであろう。

2. 診断

発熱と体表面積の10%を超える水疱、表皮剝離、びらんを認めるときにTENと診断する²⁾。粘膜障害を伴い、SJSから進展する場合にも(図3)、進行のスピードはさまざまである。

広範囲のびまん性の紅斑から表皮剝離を来す場合(図4)には、似た臨床像をとるブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群を除外することが必要である。

3. 治療

SJSと同様にステロイド薬全身投与を行うが、PSL換算で1mg/kg/日以上、あるいはステロイドパルス療法が必要となる。びらん面の乾燥化や紅斑の拡大停止がみられないときには、別の治療の併用を考慮する。血漿交換療法はSJSとTENに保険適用がある。二重膜濾過血漿交換よりも単純血漿交換が有効と考えられている。また、現時点では保険適用ではないが、ヒト免疫グロブリン投与もしばしば有効であり、5~20g/日で3~5日投与が推奨されている。

III DIHS

DIHSは、発熱と多臓器障害を伴う薬疹で、経過中にヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)を主とするヘルペスウイルスの再活性化を伴い、症状が遷延することを特徴とする。HHV-6の再活性化は、発症後2~4週間の間に確認され、発熱、肝機能障害を引き起こす。HHV-6以外にも、サイトメガロウイルスの再活性化が時に病態に関与する。

1. 疫学

DIHSの原因薬剤はいくつかの薬剤に限られている。カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド、ラモトリギンなどの抗けいれん薬、アロプリノール、サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルホン、メキシレチン、ミノサイクリンが原因となる。最近、C型肝炎治療薬であるテラプレビルによるDIHSの発症が報告されている。正確な発症頻度はまだ分かっておらず、抗けいれん薬の場合、新たに薬剤を使用する1,000人に1人程度ではないかと考えられている。

薬剤以外では、工業で用いられるトリクロロエチレンが原因となることが知られている。

2. 診断

発熱、急速に拡大する皮疹、原因薬剤中止後も2週間以上遷延すること、リンパ節腫脹、血液学的異常(白血球増多、異型リンパ球の出現、好酸球増多)、肝機能障害(あるいは腎機能障害)、HHV-6の再活性化をもって診断する²⁾。

好酸球増多を除けば、ウイルス感染症でも認められる所見であるため、かつては薬剤の関与が見逃されることが多かった。したがって、DIHSの原因薬剤の内服歴があるかどうかを確認することが最も重要である。また、2~8週間という長い投与期間を経て発症することを知っておく必要がある。

DIHSでは、HHV-6の再活性化が臨床症状の出現後2~4週に生じ、発熱と肝機能障害の再燃を生じる。HHV-6の再活性化は数日で終息するが、臨床経過はさらに遷延することがあり、そのような症例ではしばしばサイトメガロウイルスの再活性化が認められる。サイトメガロウイルス感染に至った場合、発熱、肝機能障害、消化管潰瘍、消化管出血、肺炎、心筋炎、皮膚潰瘍など多彩な病態をとる。ウイルスの再活性化はDIHSの免疫抑制を反映していると考えられ、ウイルス以外にも敗血症やニューモシチス肺炎などの感染症を生じることがある。

3. 治療

ステロイド薬の全身投与が有効である。PSL換算で0.5~1mg/kg/日を用いる。10日ほど初期量を維持し、発熱、皮疹、全身状態が十分に改善した後に、1~2週間に5~10mgずつ減量を行う。HHV-6の再活性化により、発熱や肝機能障害の再燃を認めることがあるが、通常特別な治療を必要としない。サイトメガロウイルスの再活性化に際しては、ステロイド薬をなるべく減量し、サイトメガロウイルス感染症が生じたときには、ガンシクロビルの投与を行う。免疫抑制状態になりやすい病態を考慮し、ステロイド薬は不必要に長期大量投与とならないよう気を付ける。

■ おわりに

重症薬疹はまれではあるが、日常診療で用いる一般的な薬剤で生じうる。早期からの専門的治療により、後遺症や死亡例を減らすことが期待できるため、皮膚科医師のみでなく、それら薬剤を処方する医師にも重症薬疹を早期に疑う知識を有することが求められている。薬剤投与後に発熱を認めたときは、粘膜や皮膚についても異常がないか確認し、粘膜障害の程度、皮疹の拡大傾向、水疱形成の有無、あるいは臓器障害に注意し、重症薬疹を疑った時点ですみやかに専門機関に相談することが重要である。

..... 文 献

- 1) 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 2011; 121: 2467-2482.
- 2) 大野貴司: 皮膚科セミナーリウム(第61回)薬疹 重症薬疹. 日皮会誌 2010; 120: 1171-1178.
- 3) 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文他: 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.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.24 (2013年7月20日発行) 別刷

感染症症候群(第2版)

—症候群から感染性単一疾患までを含めて—

上 病原体別感染症編

IV. ウイルス感染症

DNAウイルス感染症

ヒトヘルペスウイルス6, 7(HHV-6, 7)感染症

薬剤性過敏症症候群

藤山幹子

IV ウイルス感染症

DNAウイルス感染症

ヒトヘルペスウイルス 6, 7(HHV-6, 7)感染症

薬剤性過敏症症候群

Drug-induced hypersensitivity syndrome

Key words: 薬剤性過敏症症候群, drug-induced hypersensitivity syndrome, HHV-6, サイトメガロウイルス

藤山 幹子

1. 概念・定義

薬剤性過敏症症候群は薬剤アレルギーの一つの病態であり、発疹を伴うため薬疹の一型と認識されている。薬剤性過敏症症候群は従来、原因薬剤が限られており薬剤を2-8週使用した後に遅発性に発症する、原因薬剤中止後に増悪し2週間以上遷延する、多臓器障害を伴うなど、通常の薬疹とは異なる特徴を有する薬疹として認識されていたが、経過中にヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)の再活性化を伴うことが明らかとなり、一つの疾患概念として確立された¹⁾。

2. 疫 学

原因薬剤は、抗けいれん薬であることが多く、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ゾニサミド、ラモトリギンの投与をきっかけとして発症する。アロプリノール、サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルホン、メキシレチン、ミノサイクリンも原因となる。正確な発症頻度は不明であるが、人種間で差があることが知られている。

3. 病 態

薬剤性過敏症症候群は、薬剤アレルギーとして始まり、遅れてウイルスの再活性化をきたす疾患である(図1)。再活性化は、HHV-6のみでなく、HHV-7、サイトメガロウイルス、EBウイルスにおいても認められることがあり、

HHV-6とサイトメガロウイルスの再活性化により臨床症状を生じうる。

薬剤アレルギーの始まりの症状は、発熱か発疹であることが多い。発疹は、薬疹では最も多くみられる麻疹や風疹様の紅斑であり、次第に融合して拡大する。顔面にも紅斑を認め、強い浮腫で腫れてくる。リンパ節腫脹も特徴であり、肝脾腫がみられることもある。薬剤性過敏症症候群のほとんどの症例で肝機能障害が認められるが、アロプリノールが原因の場合には腎障害のみのこともある。血液では、白血球増多、異型リンパ球の出現、好酸球の増多のいずれかが認められる。

これらの症状が揃った後、HHV-6の再活性化が発症後10-25日までに生じる。再活性化したウイルスの量が多ければ発熱と肝障害を生じ、ウイルス血症の消失とともに軽快する²⁾。HHV-6の再活性化の後、引き続いてサイトメガロウイルスの再活性化などが関与すると思われる発熱や皮疹の再燃のほか、皮膚潰瘍、腸炎、肺炎などを生じる可能性がある³⁾。

HHV-6の再活性化に際し、まれではあるが中枢神経障害を生じることがある⁴⁻⁶⁾。痙攣、意識障害、見当識障害、短期記憶障害などを生じ、髄液中にはHHV-6 DNAが証明される。死亡例の報告もある⁴⁾。また、薬剤性過敏症症候群の経過中に発症した劇症1型糖尿病の報告が増加しているが、その一部の症例では、発症がHHV-6の再活性化の時期に一致している⁷⁾。薬

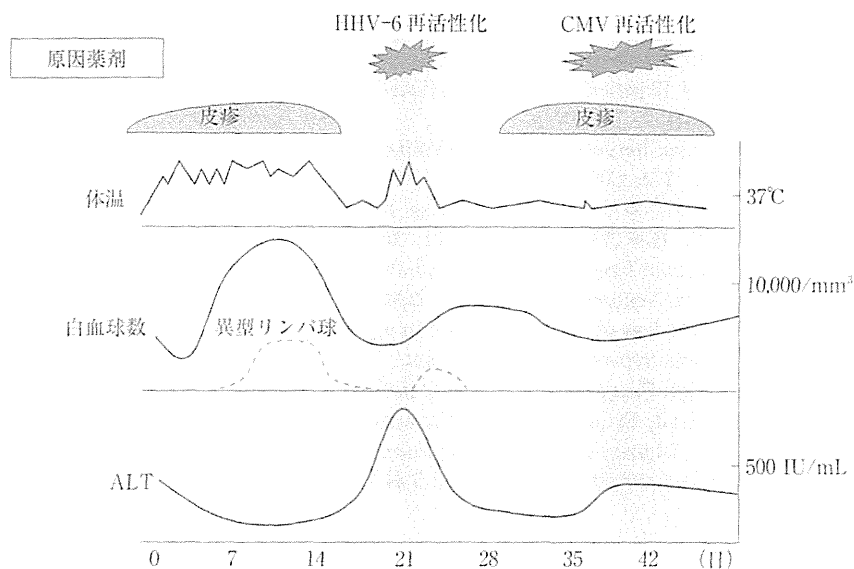


図1 薬剤性過敏症候群の病態

原因薬剤を2-8週間内服後に、発熱や発疹で発症する。薬剤を中止しても症状は増悪し、リンパ節腫脹や白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球が認められるようになる。肝障害も伴う。症状が揃った後、HHV-6の再活性化を生じ、発熱や肝障害の再燃を認める。HHV-6の再活性化の後にサイトメガロウイルスの再活性化を生じることがある。

IV

ウイルス感染症

剤性過敏症候群に発症した劇症1型糖尿病では、HLA-B62を有する症例が多い¹⁾。

などの発疹を伴うことのあるウイルス性、感染性疾患である。

4. 診断と鑑別診断

診断においては、薬剤性過敏症候群の原因となる薬剤の使用歴を確認することが重要である。診断基準があり、①限られた原因薬剤で遅発性に発症する、②原因薬剤中止後に増悪し2週間以上遷延する、③血液障害(白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現のいずれか)、④肝障害(あるいは腎障害)、⑤リンパ節腫脹、⑥HHV-6の再活性化、をみたと診断できる²⁾。通常HHV-6の再活性化は、抗HHV-6 IgG抗体価の4倍以上の上昇をもって判断する。鑑別診断は、麻疹、デング熱、伝染性単核球症

5. 治療と予後

原因薬剤の中止が重要であり、全身症状の緩和にはステロイド薬の全身投与が有効である。体重1kgあたりプレドニゾン換算で、1日0.5-1mgを用いる。初期量を1-2週間投与し、発熱、皮疹、全身状態が十分に改善すれば、1、2週間に5-10mgずつ減量を行う。HHV-6の再活性化による症状の再燃は、通常、特別な治療を必要としない。サイトメガロウイルス感染症を生じたときには、ガンシクロビル投与を行う。

■ 文 献

- 1) Shiohara T. et al: The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br J Dermatol 156: 1083-1084, 2007.
- 2) Tohyama M. et al: Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and sever-

Possible involvement of CD14+ CD16+ monocyte lineage cells in the epidermal damage of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

M. Tohyama, H. Watanabe,* S. Murakami, Y. Shirakata, K. Sayama, M. Iijima* and K. Hashimoto

Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Toon-city, Ehime 791-0295, Japan

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

Summary

Correspondence

Mikiko Tohyama.

E-mail: tohm@m.ehime-u.ac.jp

Accepted for publication

12 September 2011

Funding sources

K.H. and M.I. have received grant support from Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H22-nanchi-ippan-003).

Conflicts of interest

None declared.

DOI 10.1111/j.1365-2133.2011.10649.x

Background Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are characterized by keratinocyte apoptosis and necrosis, resulting in epidermal detachment. Although monocytes abundantly infiltrate the epidermis in SJS/TEN skin lesions, the properties and functions of these cells have not been fully examined.

Objectives To determine the properties of monocytes infiltrating into the epidermis in SJS/TEN.

Methods Immunostaining of skin sections was performed to examine the membrane markers of monocytes infiltrating into skin lesions.

Results Immunostaining of cryosections from 11 SJS/TEN skin lesions revealed numerous CD14+ monocytes located along the dermoepidermal junction and throughout the epidermis. The cells coexpressed CD16, CD11c and HLA-DR. CD14+ CD16+ cells were identified in very early lesions without epidermal damage, suggesting that their infiltration is a cause, rather than a result, of epidermal damage. Moreover, these cells expressed CD80, CD86 and CD137 ligand, indicative of their ability to facilitate the proliferation and cytotoxicity of CD8+ T cells. CD16+ cells infiltrating the epidermis and detected at the dermoepidermal junction were immunostained and counted in paraffin-embedded skin sections obtained from 47 patients with drug rash manifested as TEN, SJS, maculopapular-type rash or erythema multiform-type rash. The number of CD16+ monocytes infiltrating the epidermis increased significantly, depending on the grade of epidermal damage.

Conclusions These findings suggest that the appearance of CD14+ CD16+ cells of monocyte lineage plays an important role in the epidermal damage associated with SJS/TEN, most probably by enhancing the cytotoxicity of CD8+ T cells.

Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are both characterized by epidermal cell death and separation of the skin at the dermoepidermal junction, which confers the characteristic appearance of scalding.¹ In SJS/TEN, keratinocyte cell death is the result of apoptosis and necrosis.² Studies further examining the mechanism of epidermal cell death in these related diseases suggest a role for soluble factors in their pathology. For example, high levels of soluble tumour necrosis factor (TNF)- α , Fas ligand and granulysin were detected in the blister fluid of patients with TEN.^{3–5} In particular, granulysin is a key mediator that causes rapid and disseminated skin cell death.⁵ This fluid also contains CD8+ T cells,^{6–8} which express high levels of perforin and granzyme

B.⁸ Support for an important role for these molecules comes from a study showing that the cytotoxic effects of CD8+ T cells against keratinocytes can be enhanced by treating keratinocytes with interferon (IFN)- γ , and can be reduced by blocking the perforin/granzyme B pathway.⁸

In this study, we examined the monocytes in SJS/TEN. These cells abundantly infiltrate the epidermis and accumulate at the dermoepidermal junction in SJS/TEN skin lesions.^{9–11} Earlier studies indicated that monocytes play an important role in the pathogenesis of SJS/TEN. Roujeau *et al.*⁹ analysed cell suspensions derived from the epidermis of patients with TEN and found that approximately 80% of the blood cells contained in the cell suspensions expressed monocyte markers.

Using immunohistochemical analysis, Paquet *et al.*¹⁰ showed that monocytes were the predominant infiltrating cell type in epidermal lesions and that within the epidermis they were present in higher numbers than T cells. The same authors showed that these monocytes expressed high levels of TNF- α , suggesting that they are involved in keratinocyte apoptosis.¹¹ However, the roles of monocytes infiltrating SJS/TEN lesions remain poorly understood.

Monocytes consist of two populations: a large population of CD14+ CD16- monocytes and a minor population of CD14+ CD16+ monocytes.¹² Here, we demonstrate that monocytes of the CD14+ CD16+ lineage abundantly infiltrate both the epidermis and the dermoepidermal junction of SJS/TEN skin lesions. Additionally, we show that these cells express CD11c, HLA-DR, costimulatory factors such as CD80 and CD86, and CD137 ligand (CD137L), which has an important role in the proliferation and cytotoxicity of CD8+ T cells.^{13,14}

Materials and methods

Skin samples

Skin biopsies for cryosectioning and diagnostic studies were taken from four patients with TEN and seven with SJS (Table 1). On admission, informed consent was provided by all patients. At the time of the biopsy, patient 3 had been treated with systemic corticosteroid for 7 days; however, the area of epidermal detachment had been expanding. None of the other patients had received systemic corticosteroids prior to the biopsy. Additionally, paraffin-embedded tissue blocks were prepared from skin biopsies obtained from 47 patients with drug rash, including 13 with TEN, nine with SJS, and 25 with maculopapular-type (MP)

or erythema multiform-type (EM) drug rash. These samples were obtained within 5 days after the onset of MP, EM or epidermal detachment, and prior to systemic therapy. Additionally, normal-appearing skin adjacent to the lesional skin was biopsied in eight patients with SJS/TEN.

Immunofluorescence and immunohistochemical staining

For immunofluorescence double staining, cryosections (5 μ m) embedded in optimal cutting temperature compound (Sakura Finetechnical Co., Tokyo, Japan) were fixed in cold acetone for 3 min, washed, and then incubated with rat anti-CD16 antibody (GeneTex, Irvine, CA, U.S.A.). Donkey antirat antibody labelled with Alexa Fluor 594 (Invitrogen Japan, Tokyo, Japan) was used as secondary antibody. After a second washing step, the sections were incubated with antibodies against CD2 (Dako Japan, Tokyo, Japan), CD11c (BD PharMingen, Tokyo, Japan), CD14 (Zymed Laboratories, South San Francisco, CA, U.S.A.), CD163 (Abcam, Cambridge, U.K.), CD56 (Dako Japan), CD80 (Abcam), CD86 (BioLegend, San Diego, CA, U.S.A.), CD137L (Abcam) or HLA-DR (Dako Japan) and with antimouse or anti-rabbit antibody labelled with Alexa Fluor 488. The same protocol was followed for CD8 (Abcam) and CD137 (Abcam), with costaining again using antimouse or anti-rabbit antibody labelled with Alexa Fluor 488. Fluorescence was observed under a fluorescence microscope (Nikon, Tokyo, Japan).

For immunohistochemical staining, the cryosections were processed as follows: endogenous peroxidase was quenched, nonspecific binding sites were blocked, and the sections then treated with monoclonal antibodies against HLA-DR (Dako Japan) and CD16 (Dako Japan). Immunostaining was then carried out using Histofine Simple Stain MAX PO (Nichirei

Table 1 Characteristics of patients with Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)

Patient/age (years)/sex	Diagnosis	Causative drug	Duration of disease prior to biopsy (days)	Area of epidermal detachment (%)			Mucosal involvement	Treatment/ prognosis
				At the first visit	Max	Area of skin rash (%)		
1/74/F	TEN	Antibiotic/NSAID	5	60	100	100	E, M, G	mPSL, glb/D
2/82/M	TEN	Antibiotic	2	40	95	95	M, G	mPSL, glb/A
3/78/F	TEN	Allopurinol	7	35	40	40	E, M, G	mPSL, glb/A
4/91/F	TEN	Allopurinol	9	30	30	70	E, M, G	mPSL/A
5/40/M	SJS	Anticonvulsant/ NSAID	1	1	5	70	E, M, G	mPSL, glb/A
6/70/F	SJS	Mexiletine	1	1	5	40	M, G	mPSL/D
7/56/F	SJS	Antibiotic	2	1	1	30	M, G	mPSL/A
8/72/M	SJS	Allopurinol	2	1	1	15	E, M, G	mPSL/A
9/26/F	SJS	Anticonvulsant	2	1	1	5	M, G	PSL 30 mg/A
10/82/F	SJS	NSAID	5	1	1	1	E, M, G	PSL 40 mg/A
11/84/F	SJS	Allopurinol	6	1	1	1	M, G	mPSL/A

A, alive; D, death from sepsis and multiple organ failure; E, eyes; G, genital; glb, γ -globulin 5 g daily for 3 days; M, mouth; mPSL, methylprednisolone 0.5–1 g daily for 3 days; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; PSL, prednisolone.