

図7 症状出現時期

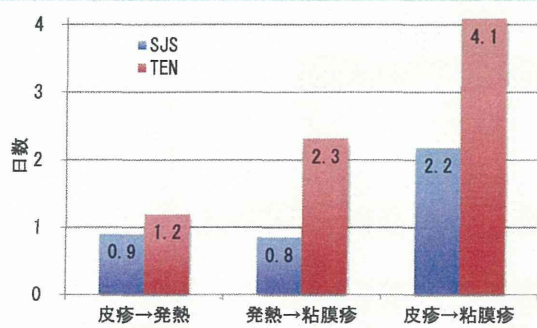


図9 皮疹と粘膜疹の出現時期

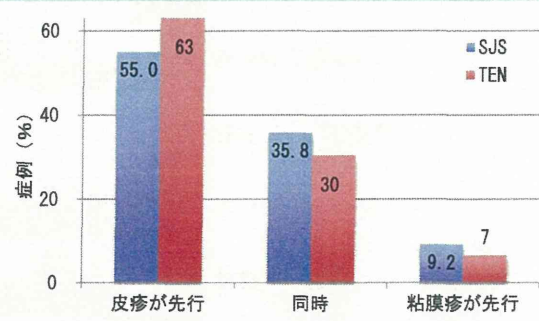
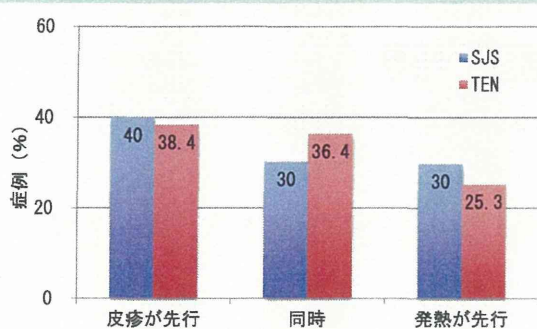


図8 皮疹と発熱の出現時期



でに約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日までは81.5%, 28日までは全体の約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日までは73%, 28日まで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%

図 10 病理組織学的検討

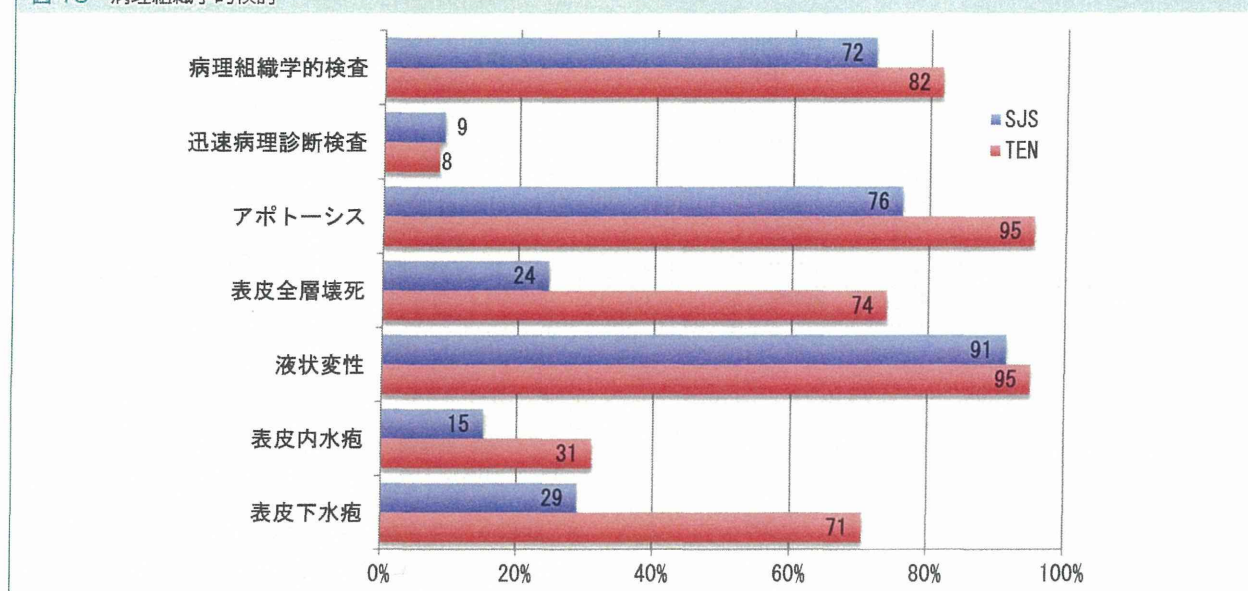
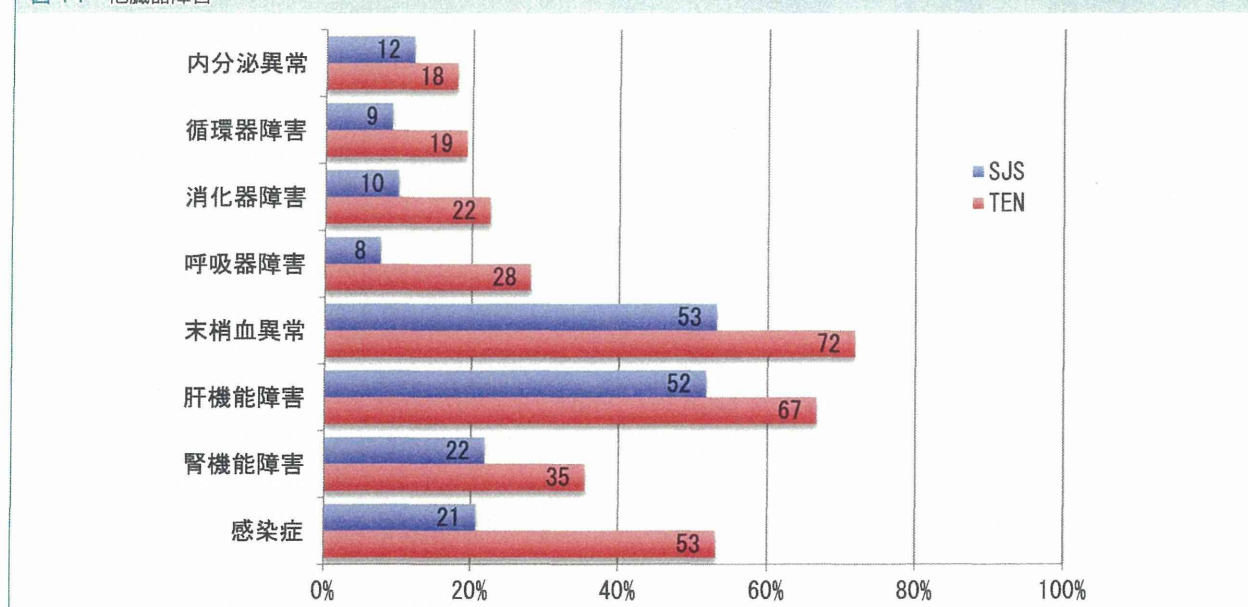


図 11 他臓器障害



(ロキシスロマイシン, 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SJS 36.8%, TEN 46.4%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)	3.08×10^{-3}		
表皮全層の壊死	215	43	47	65	6.869	(4.077, 11.736)	6.88×10^{-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)	3.19×10^{-2}		
角膜上皮欠損	211	47	83	29	1.567	(0.887, 2.737)	9.54×10^{-2}		
口唇びらん	37	221	19	93	0.820	(0.433, 1.593)	5.30×10^{-1}		
血痂を伴う口唇びらん	124	134	35	77	2.032	(1.246, 3.359)	2.94×10^{-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)	2.51×10^{-4}		
陰部びらん	182	76	41	71	4.130	(2.529, 6.818)	1.25×10^{-9}		
呼吸器障害	242	16	83	29	5.257	(2.612, 10.925)	4.39×10^{-7}		
肝機能障害 (ALT>100 IU/L)	217	41	80	32	2.112	(1.199, 3.705)	6.70×10^{-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			χ^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, 陰部びらんとともに 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 ± 2.0 (平均 \pm SD), TEN で 8.3 ± 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。

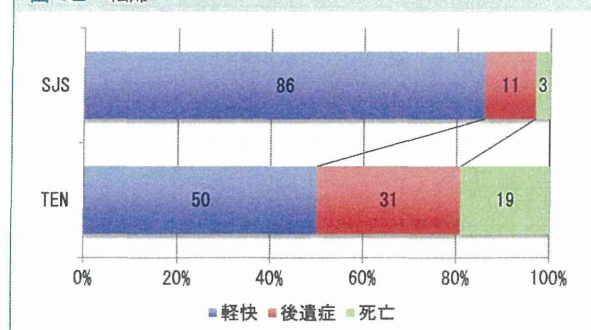
表6 ステロイド大量療法に対する診断群の平均差検定の結果

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 (プレドニゾロン換算 : 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 (プレドニゾロン換算 : mg/day)	809.43	916.67	0.0459	0.0914
投与日数	3.07	3.17	0.5759	0.3858

図12 転帰



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・びらんの面積、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 (χ^2 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ロン換算で 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 ($p=0.048$) とともに 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。

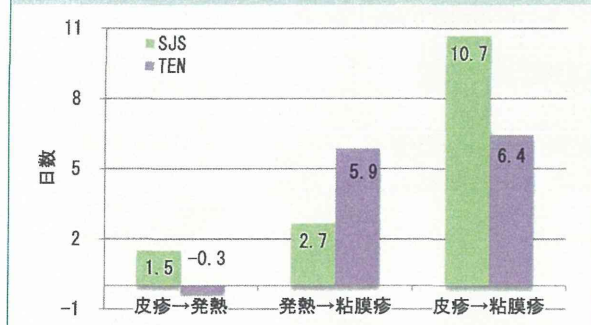
一方、ステロイドパルス療法における最大投与量の平均値はプレドニゾロン換算で SJS は 809.43 mg/day, TEN で 916.67 mg/day であり投与量、投与日数とも両者に有意差はなかった (表7)。パルス療法後のステロイド投与量の平均値はプレドニゾロン換算で SJS は 50.4 mg/day, TEN で 75.4 mg/day であった。

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		χ^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	7.12×10^{-7}	1.57×10^{-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(χ^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(χ^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。

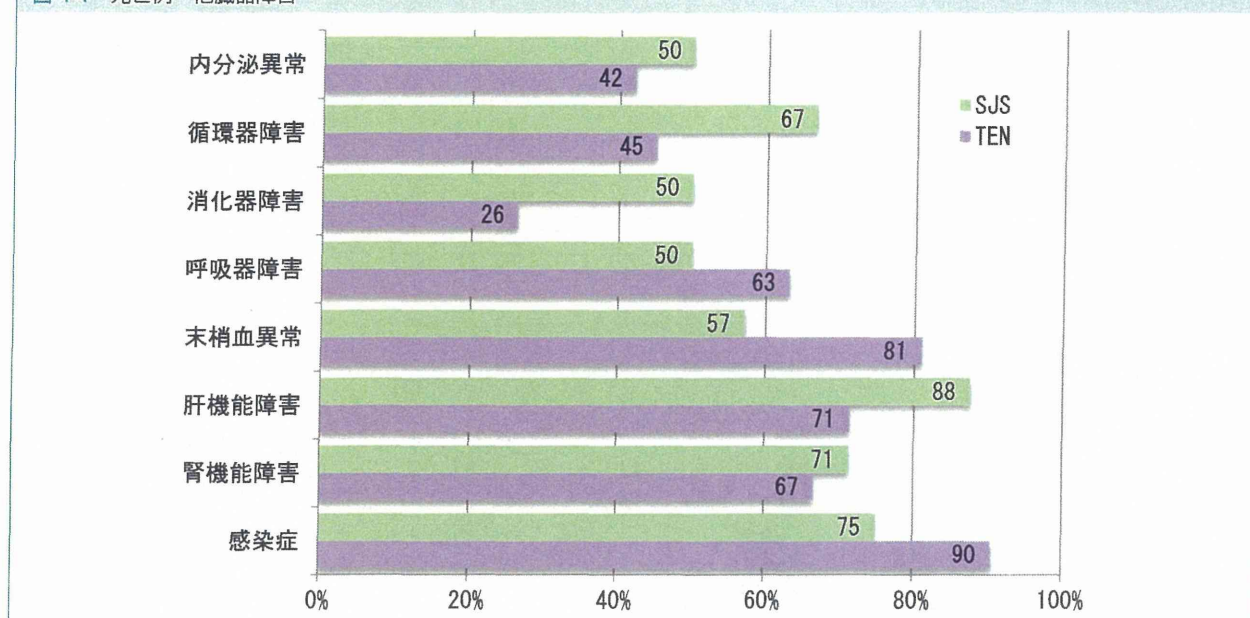
死亡例の原疾患は SJS で感染症 18.2%, 腎疾患 18.2%, 感冒・呼吸器疾患 9.1%, TEN では高血圧・循環器疾患 34.5%, 感冒・呼吸器疾患 13.8%, 糖尿病 13.8%, 腎疾患 13.8% の順であった。既往歴は SJS で糖尿病 30%, 感冒・呼吸器疾患 20%, 高血圧・循環器疾患 20% の順で, TEN では高血圧・循環器疾患 34.5%, 感冒・呼吸器疾患 13.8%, 糖尿病 10.3%, 腎疾患 10.3% の順であった。合併症では悪性腫瘍の合併が SJS, TEN にそれぞれ 10% 認められた。

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 χ^2 乗検定を行ったところ, SJS ($p=0.0076$), TEN ($p=0.0221$) と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[®], スルペラゾン[®], シプロキサ[®], 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[®]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

図 14 死亡例 他臓器障害



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 ± 1.3 （平均 \pm SD） $^{\circ}\text{C}$ 、TEN 39.0 ± 1.1 （平均 \pm SD） $^{\circ}\text{C}$ 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%、表皮剥離面積は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 ± 1.8 （SD）、TENで 8.8 ± 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 ± 13.8 （平均 \pm SD）日、TENでは 24.5 ± 11.7 （平均 \pm SD）日であった。死因は

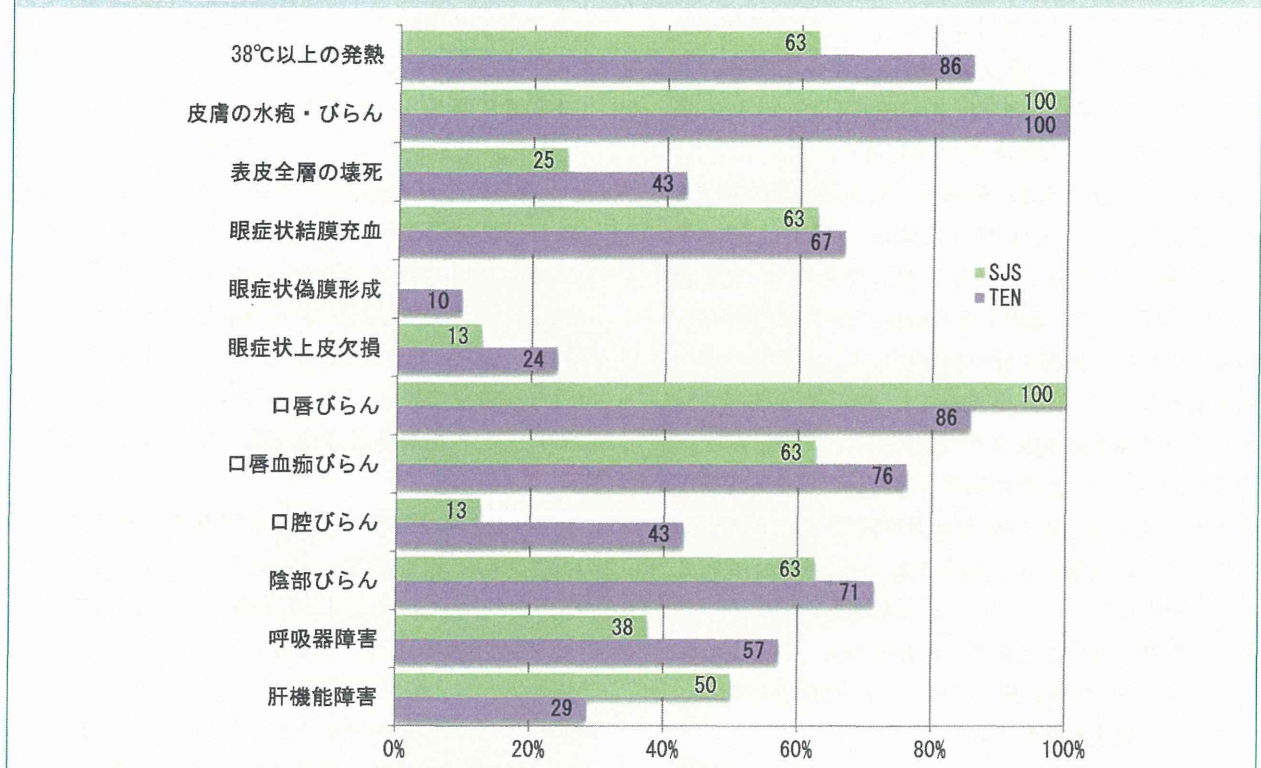
SJSで敗血症2例、肺水腫1例、ニューモシスチス肺炎1例、TENでは播種性血管内凝固症候群3例、消化管出血2例、敗血症2例、気道内出血1例、多臓器不全1例であった。

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⁸⁾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^{7) 9) 10)}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¹¹⁾、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¹²⁾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¹³⁾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¹⁴⁾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。

被疑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¹⁵⁾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¹⁶⁾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、 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ことを期待される。

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—, 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
 - 9) <http://www.stat.go.jp/data/kokusei/1995/08.htm>
 - 10) <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000000030587&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—, 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 Kitami¹, Hideaki Watanabe¹, Hirohiko Sueki¹, Masafumi Iijima¹, Michiko Aihara², Zenro Ikezawa², Yoko Kano³, Tetsuo Shiohara³, Eishin Morita⁴, Shigeru Kinoshita⁵, Yuukoh Aihara⁶, Yuji Shirakata⁷, Mikiko Tohyama⁷, Chie Sotozono⁵, Kenji Kabashima⁸, Hiroaki Azukizawa⁹, Hideo Asada¹⁰, Koji Hashimoto⁷,
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 ± 2.0 , whereas that of TEN was 8.3 ± 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