

審査結果通知書

平成26年4月21日

申請者 所属 皮膚科学講座
職氏名 教授 浅田 秀夫 殿
所属長 職氏名 教授 浅田 秀夫 殿

奈良県立医科大学
学長 細井 裕



受付番号 195-6

課題名 「薬剤性過敏症症候群におけるヒトヘルペスウィルスの再活性化の役割の研究」

平成26年4月17日付けで変更申請のあった上記課題の実施計画について、下記のとおり判定したので通知します。

1. 判定

(1) 非該当

(2) 承認

(3) 条件付承認

(4) 変更の勧告

(5) 不承認


2. 条件・勧告又は理由

受付番号	7
------	---

審 査 結 果 通 知 書

平成26年11月 7 日

(申請者) 所 属 皮膚科
 役職名 主任部長
 氏 名 橋爪秀夫 様
(所属長) 所 属 皮膚科
 役職名 主任部長
 氏 名 橋爪秀夫 様

市立島田市民病院 倫理委員会
委員長 服部 隆一 

議題名 薬疹の遺伝子多型解析

平成26年度第3回倫理委員会において審査した結果、次のとおり判定したので通知します。

判 定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認	<input type="checkbox"/> 条件付承認	<input type="checkbox"/> 不承認	<input type="checkbox"/> 非該当
理由等				

平成 27 年 1 月 16 日

研究責任者

藤山俊晴 殿

浜松医科大学長

中 村 達



申請のあった研究の審査結果について（通知）

平成 26 年 12 月 25 日付けで迅速審査申請のありました研究等の実施計画は、「浜松医科大学医の倫理委員会」での審査の結果、下記のとおり判定しましたので通知します。

記

申請のあった研究等

審査の受付番号 第E14-304号

研究等の課題名 「炎症性皮膚疾患における皮膚等の組織浸潤リンパ球の解析」

承認済受付番号 23-173 研究担当者の変更、
個人情報分担管理者の変更、
研究期間の延長

研究責任者所属・氏名 皮膚科 藤山俊晴

判定結果 「 承 認 」



研究等倫理審査結果通知書

順大医倫第 2014145 号

平成 27 年 2 月 3 日

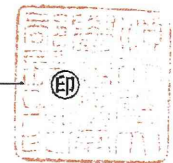
申請者

衛生学講座

准教授 黒沢 美智子 殿

順天堂大学

医学部長 新井 一



受付番号:14-162

課 題 名 : 厚生労働科学研究(難治性疾患政策研究事業)重症多形性滲出性紅斑に関する研究班 薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査(2013年)終了後の予後(後遺症)調査

研究責任者 : 准教授・黒沢 美智子
(研究代表者)

先に提出のありました上記の実施計画については医学部研究等倫理委員会に諮り、下記のとおり判定したので通知します。

記

審査区分	実施計画 (迅速審査)
判定	承認

決 定 通 知 書

平成27年01月20日

申 請 者

所 属 眼科学教室
職 名 講師
氏 名 外園 千恵

京都府立医科大学長 吉川 敏



下記の課題については、京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を経て、下記のとおり決定したので通知します。

記

課 題 名	Stevens-Johnson症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)の眼合併症に関する疫学調査 (受付番号 RBMR-E-393-1)				
申 請 者	所 属 眼科学教室 職・氏名 講師 外園 千恵				
決 定	<table border="1"><tr><td>許可</td><td>条件付許可</td></tr><tr><td>不許可</td><td>非該当</td></tr></table>	許可	条件付許可	不許可	非該当
許可	条件付許可				
不許可	非該当				
条件又は理由					

決 定 通 知 書

平成26年12月25日

申 請 者

所 属 眼科
職 名 講師
氏 名 外園 千恵

京都府立医科大学長 吉川 敏一



下記の課題については、京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を経て、下記のとおり決定したので通知します。

記

課 題 名	カルバマゼピンまたはアロプリノールによる薬疹の遺伝子多型解析 (受付番号 RBMR-G-106-1)
申 請 者	所 属 眼科 職・氏名 講師 外園 千恵
決 定	<input checked="" type="checkbox"/> 許可 <input type="checkbox"/> 不許可 条件付許可 非該当
条件又は理由	

ii. 難病指定医研修テキスト

P.79～P.106

スティーブンス・ジョンソン症候群

1) 概要

a 定義

スティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS, 皮膚粘膜眼症候群) は, 高熱や全身倦怠感などの症状を伴って, 口唇・口腔, 眼, 外陰部などを含む全身に紅斑・びらん・水疱が多発し, 表皮の壊死性障害を認める疾患である。薬剤性が多いが, マイコプラズマ感染や一部のウイルス感染に伴い発症することもある。水疱, びらんなどの表皮剥離体表面積は 10%未満である。

b 疫学

人口 100 万人あたり年間発症頻度は 3.1 人, 男女比は 1:1.14 で性差はなく, 死亡率は 3~10%である[1]。

c 病因・病態

薬剤やウイルス感染, マイコプラズマ感染などが契機となり, 免疫学的な変化が生じ, 主として皮膚と粘膜(眼, 口腔, 陰部など)に重篤な壊死性の病変がもたらされると推定されているが, 統一された見解はない。薬剤としては消炎鎮痛薬, 抗菌薬, 抗けいれん薬, 高尿酸血症治療薬などの関与が推測されている。

基本的な病態は, ある一定の Human leukocyte antigen (HLA) ハプロタイプを有する人において, リンパ球 (CD8⁺エフェクターT細胞) の過度の活性化が起こり, 表皮を傷害することにより生じるといわれている。現在, 表皮傷害の機序に関しては, Fas-FasL 相互作用によるアポトーシス, perforin や granzyme B による細胞傷害, グラニューライシンの関与[2,3], 制御性 T細胞の機能低下などがあげられている[4,5]。制御性 T細胞の機能低下をもたらす要因としてはマイコプラズマ感染やウイルス感染などが推測されている[5]。

d 症状

- 全身症状: 高熱が出現し, 全身倦怠感, 食欲低下などが認められる。
- 皮膚病変: 全身に大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑, 水疱を有する紅斑~紫紅色斑が多発散在する。非典型的ターゲット(標的状)紅斑の中心に水疱形成がみられる。水疱は容易に破れてびらんとなる。水疱, びらんなどの表皮剥離体表面積は 10%未満である。なお, 欧米では 10~30%の表皮剥離体表面積の場合は Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症オーバーラップとして位置づけられている。
- 粘膜病変: 口唇・口腔粘膜, 鼻粘膜に発赤, 水疱が出現し, 水疱は容易に破れてびらんとなり, 血性痂皮を付着するようになる。これらは有痛性で, 咽頭

痛も伴うため摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血，偽膜形成，眼表面上皮（角膜上皮，結膜上皮）のびらん（上皮欠損）などが認められる。外陰部や尿道にびらんが生じて排尿時痛を引き起こすこともある。また，肛門周囲にびらんが生じて出血をきたすこともある。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し，呼吸器症状や消化管症状を併発する。

e 治療

早期診断と早期治療が大切である。まず感染の有無を明らかにした上で，被疑薬の中止を行い，原則として入院の上で加療する。

治療指針としてはステロイド薬の全身投与を第一選択とする。重症例においては発症早期（発症 7 日前後まで）にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を開始する。ステロイド薬投与で効果がみられない場合には，免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用する。発疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理，補液・栄養管理，感染防止が重要である。

f 予後

多臓器不全，敗血症などを合併する。死亡率は約 3～10%であるが，高齢者，担癌患者，腎障害のある患者では死亡率はさらに高くなる。眼病変（眼表面上皮のびらん，偽膜形成）を伴う場合には重篤な視力障害，瞼球癒着，高度ドライアイなどの眼後遺症を残すことが多い。また，閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着，爪甲の脱落，変形を残すこともある。

2) 診断

①診断基準

スティーブンス・ジョンソン症候群

[Stevens-Johnson syndrome (SJS), 皮膚粘膜眼症候群]

(1) 概念

発熱を伴う口唇, 眼結膜, 外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で, しばしば水疱, 表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは, 医薬品である。

(2) 主要所見 (必須)

- ①皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること。
- ②しばしば認められるびらんもしくは水疱は, 体表面積の10%未満であること。
- ③発熱。

(3) 副所見

- ④皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。
- ⑤眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか, あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。
- ⑥病理組織学的に, 表皮の壊死性変化を認める。

ただし, 中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis: TEN) への移行があり得るため, 初期に評価を伴った場合には, 極期に再評価を行う。

主要項目の3項目すべてをみたす場合スティーブンス・ジョンソン症候群と診断する。

②重症度分類

1	粘膜疹		
	眼病変	上皮の偽膜形成	1
		上皮びらん	1
		結膜充血	1
	口唇, 口腔内	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1
		口唇にのみ血痂, 出血を伴うびらん	1
		血痂, 出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱, びらん		
	30% 以上		3
	10~30%		2
	10% 未満		1
3	38℃以上の発熱		1
4	呼吸器障害		1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害 (ALT > 100IU/L)		1
6点以上 重症 ただし, 以下はスコアに関わらず重症と判断する			
	1) 眼球, 眼瞼結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの		
	2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの		
	3) びまん性紅斑進展型 TEN		
6点未満 中等症			

3) 治療

Stevens-Johnson 症候群の発症の誘因としては薬剤の関与を考え、まず被疑薬の中止を行う。治療の原則は、①補液・栄養管理による全身管理、②進行する炎症反応の抑制、③皮膚・粘膜からの感染予防、④嚴重な眼科的管理である[6]。入院設備のある病院で皮膚科専門医及び眼科専門医による治療が推奨される。

急性期に効果を期待できる薬物治療として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となる。症例に応じてヒト免疫グロブリン製剤大量静注 (IVIG)療法や血漿交換療法などのその他の治療法を併用する。これらの治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。

マイコプラズマなどの感染が関与することがあるが、その場合も必要に応じて抗菌薬を併用しながら同様の治療を行う。しかし、これらが新たな薬剤感作を生じる可能性があるので投与は必要最小限に留める。

皮疹が軽度でも眼症状がみられる場合には、できるだけ早く (1-2 日以内) に眼科受診を行い、眼科的重症度を確認する。外陰部に発疹がある場合には婦人科受診も必要である。

治療効果の指標

- ・ 皮疹 (紅斑・びらん)・粘膜疹の進展停止
- ・ びらん面からの浸出液の減少
- ・ 解熱傾向
- ・ 末梢血白血球数異常の改善
- ・ 肝障害の改善

[急性期]

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により基礎疾患や状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与法は下記の通りである。発症早期 (発症後 7 日前後まで) に開始することが治療効果および副作用抑制の観点から望ましい。重篤な感染症を合併している場合には、ステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。

・ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は 0.5~1 mg/kg/日、重症は 1~2 mg/kg/日で開始する。20mg/日を超える場合は、持続的な抗炎症作用を期待し、朝夕食後に均等[6錠 分 2 (3-0-3)]に、あるいは朝昼夕食後[6錠 分 3 (3-2-1)]などに分割して投与する。夜間の不眠が

強い場合は、夕食後の投与量を減量するなど、適宜調節する。口腔粘膜病変のために内服投与ができない場合、点滴治療が用いられる。効果がみられたら、4～7日後にプレドニゾン換算で10mg/日または20%程度減量（例：60mg/日→45mg/日、40mg/日→30mg/日）し、以後は回復の程度に合わせて3～7日ごとにプレドニゾン換算で10mg/日程度減量する。

効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避ける。ステロイド薬投与の期間が長くなるほど、ステロイドパルス療法の効果も悪くなる。その際には、パルス療法を含むステロイド薬の増量や免疫グロブリン製剤大量静注（IVIG）療法、血漿交換療法など他の治療法の併用を考慮する。

なお、受診前に既にステロイド薬の投与が行われている場合は、原則的に、ステロイド前投与量をベースラインと考え、その投与量を加えた新たなステロイド量を決定する必要がある。その場合に、1日投与量が総計60mgを超える場合は、ステロイドパルス療法を選択する。

・ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼合併所見（下記）の重症例ではパルス療法を考慮する。メチルプレドニゾン500mg～1000mg/日を3日間投与する。通常、パルス終了24～48時間以内には効果がみられるが、初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まったのちに再燃した場合は、数日後にもう1コース施行するか他の治療法を併用する。

パルス療法直後（翌日）のステロイド投与量は十分量（プレドニゾン換算で1～2mg/kg/日）を投与し、漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整するが、パルス療法直後に投与されたステロイド薬は概ね4～7日後にプレドニゾン換算で10mg/日または20%程度減量（例：60mg/日→45mg/日、40mg/日→30mg/日）し、以後は粘膜疹の再燃に注意しながら、4～7日ごとにプレドニゾン換算で10mg/日程度減量する[6]。

2. その他の全身療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない例や重症例、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用や増量が困難な場合に施行する。発症早期にそれまで投与されていたステロイド薬を減量せずに施行することが望ましい。症状の進展が治まったのちに再燃した場合や、皮疹が軽快しても眼症状などの粘膜疹が軽快しない場合も適応となる。

① 免疫グロブリン製剤大量静注療法/IVIG療法

ヒト免疫グロブリン製剤400mg/kg/日を5日間連続投与する。1サイクルのみ施行する。有効な場合、投与終了前から回復傾向がみられる。

IgA欠損症や重篤な脳・心血管障害・肝・腎機能障害、血小板減少を有する患者、血栓・塞栓症の危険性が高い患者では施行しない。血漿交換療法の直前

には施行しない。

治療の副作用としては血液粘稠度の上昇に伴う血栓症・塞栓症，腎障害，肝障害，無菌性髄膜炎，アナフィラキシーショック，肺水腫，血小板減少，白血球減少などがあるので注意する[7]。

注意すべき副作用

- ・ アナフィラキシーショック
- ・ 血栓症・塞栓症
- ・ 腎障害
- ・ 肝障害
- ・ 無菌性髄膜炎
- ・ 肺水腫
- ・ 血小板減少・白血球減少

■保険適応（2015年1月現在）：献血グロベニン-I 静注用[®]

② 血漿交換療法

血漿交換療法には単純血漿交換法（PE）と二重膜濾過血漿交換法（DFPP）の2種類がある。

いずれも週 2-3 回，連日または隔日で施行する。通常，2 回施行後に効果がみられるが，進行が止まったものの回復傾向が十分でない場合は，さらに追加して合計 2 週間施行することもある。効果が明らかでないにもかかわらず，漫然と継続することは避ける。

治療の副作用として，施行後の免疫グロブリン低下による感染症の併発があるため注意する。重篤な出血傾向のある場合には施行しない。血漿交換療法施行日のステロイド薬投与は，置換により投与したステロイド薬が破棄されないよう連日血漿交換療法の終了後に行う。

[再燃・治癒遷延期]

ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜疹の悪化を生じた場合，症状の進展が一時治まったのちに再燃した場合，皮疹が軽快しても眼症状などの粘膜疹が軽快しない場合には，免疫グロブリン製剤大量療法や血漿交換療法を施行する。

3. 局所療法

① 皮膚および粘膜の治療

疼痛を伴う炎症の強い滲出性紅斑や水疱・びらん部はシャワーや微温湯で洗浄後アズレン含有軟膏などの油性基剤軟膏を伸ばしたガーゼ等で被覆する。びらん部に二次感染がみられる場合には，抗菌薬含有軟膏などを使用する。これ

らの処置は熱傷処置に準じて可能な限り無菌的に行う。

口唇や外陰部は疼痛の軽減だけでなく癒着や感染を予防する目的で、アズレン含有軟膏などの油性基剤軟膏を外用またはそれを伸ばしたガーゼ等で被覆する。

② 眼科的治療

急性期の眼部病変は後遺症を残すことが多いため、発症初期より眼所見を把握し、眼表面を消炎することが重要である[8]。

[急性期]

充血のみの軽症、眼表面上皮（角膜上皮，結膜上皮）のびらん（上皮欠損）角膜上皮欠損もしくは偽膜形成を伴う中等症，重症では，眼表面上皮（角膜上皮，結膜上皮）のびらん（上皮欠損）角膜上皮欠損と偽膜形成の両方を伴う重症に分類される。

眼科的所見の分類

軽症：充血のみ

中等症：眼表面上皮（角膜上皮，結膜上皮）のびらん（上皮欠損）
角膜上皮欠損もしくは偽膜形成

重症：眼表面上皮（角膜上皮，結膜上皮）のびらん（上皮欠損）
角膜上皮欠損と偽膜形成の両所見

軽症以上の所見がある場合，眼分泌物もしくは結膜擦過物の培養を行って抗菌点眼薬を1日4回程度点眼する（眼軟膏可）。培養検査により細菌が検出されれば，薬剤感受性を考慮して抗菌点眼薬を選択する。

中等症以上ではさらに，0.1%ベタメタゾンもしくは0.1%デキサメタゾン点眼あるいは眼軟膏を，所見の程度により1日6～8回局所投与する。

重症では，点眼と眼軟膏をあわせて1日10回程度を目安に0.1%ベタメタゾンもしくは0.1%デキサメタゾンを局所投与して消炎をはかる。ただし広範囲の上皮欠損がある場合には感染のリスクが高く，週に1回以上の監視培養（結膜囊擦過物もしくは眼脂の培養検査）を行う。とくにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA) あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE) の保菌に注意し，これらを認めた場合には薬剤感受性を考慮して1%バンコマイシン眼軟膏などの局所投与を行う。

<癒着を生じかけた場合の対応>

消炎が足りない可能性があるかぎり，治療内容を見直す。全身的なステロイドの漸減が早い場合に，しばしば偽膜の増加を認め，癒着の進行を生じやすくな

る。生じた癒着に対しては、点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剥離し、瞼球癒着を予防または軽減する。

[治癒遷延期]

皮膚病変が上皮化しても、急性期の角膜上皮欠損が治らずに遷延して、遷延性上皮欠損となることがある。これは癒痕性の角膜混濁をまねき、また角膜穿孔から失明につながるリスクが高い。発疹が消退したにもかかわらず、角膜上皮欠損が遷延する場合には、自家培養口腔粘膜上皮シート移植の適応となる。癒痕性の角膜混濁に対しては、自家培養口腔粘膜上皮移植術が有用である。

[慢性期]

ドライアイ（涙液分泌不全）を生じた場合には、人工涙液等の点眼、涙点閉鎖等の治療を行う。視力障害を後遺症とした場合、本疾患用に開発されたハードコンタクトレンズあるいは自家培養口腔粘膜上皮シート移植術が有効なことがある。

4) 鑑別診断

①疾患の典型的な経過と注意すべき非典型例の鑑別

口唇、口腔粘膜、眼病変が先行し、その後に皮膚病変が出現することが多いがすべての例で顕著な口腔、眼、皮膚病変が出現するわけではない。口腔病変が重篤であるが眼病変がみられない例や粘膜症状が主体で皮膚病変が軽微な場合もある。

症例：40歳代、女性

数ヶ月前から頻回の下痢、下血などの消化器症状はあり、前医で潰瘍性大腸炎と診断され、ザラズピリン®6錠/日の内服を開始した。14日後から37℃台の発熱、眼球と口腔内の違和感、前胸部に紅斑が出現した。3日後に紅斑が拡大してきた。

現症：体温38.6℃。眼球・眼瞼結膜に充血を認めた。口腔内にびらんがあり、顔面・体幹では、爪甲大までの紅斑、紫紅色斑が散在し、一部融合していた（図1）。一部には水疱形成もみられた。陰部に粘膜疹はない。眼科的所見としては充血のみであり、偽膜形成や眼表面上皮びらんは認めなかった。

検査所見：Hb 13.7 g/dl, Plt 20.2/ μ l, WBC 4300/ μ l, AST 30IU/l, ALT 31IU/l, LDH207 IU/l, BUN 10.4 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, CRP17.9 mg/dl, IgG 1435 mg/dl。マイコプラズマ PA40 倍未満、麻疹 IgG 抗体 36.6。

皮膚病理組織所見（腹部の紫紅色斑より採取）：表皮にはリンパ球が散在し、apoptotic cell が多数みられた。真皮上層には血管周囲性にリンパ球が少数認められた。

経過：入院後、プレドニゾロン 60mg/日より開始した。口唇には血性痂皮を形成し、体幹の紫紅色斑は融合し、壊死性変化を示した（図2）。その後、解熱傾

向がみられ、皮疹の拡大が止まった。10日目からプレドニゾロンを50mg/日に減量した。発熱や紅斑の再燃がないことを確認しつつ20mg/日にまで漸減し、退院した。

→薬剤内服2週間後に粘膜症状と皮疹が出現した典型的な例

症例：10歳代，女性

てんかんの既往あり，フェノバルビタールの内服を開始した。10日後に口腔内にアフタと疼痛が出現し，近医受診した。重症の口内炎といわれて，ビタミン剤内服，セレスタミン[®]3錠/日などで加療をうけていたが軽快せず，摂食困難となり，点滴加療を追加された。その後，口腔内病変が難治で顔面，手背，前胸部などにも皮疹が出現した。

現症：体温37.8℃。顔面には米粒大の淡い紅斑が散在し，口腔内は広範囲に白色の壊死性変化がみられ，口唇にも潰瘍がみられた（図3）。眼病変は結膜充血のみで，体幹，上肢には小豆大までの紅斑が散在していた（図4）。

検査：Hb 11.2g/dl, RBC $411 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hct 35.8%, Plt $15.0 \times 10^4/\mu\text{l}$, WBC $7600/\mu\text{l}$, BUN 14.6 mg/dl, Cr 0.4 mg/dl, AST 45IU/l, ALT 51IU/l, LDH 312 IU/l, CRP 7.8mg/dl。皮膚病理組織所見（腹部の紫紅色斑より採取）表皮には apoptotic cell が散在，表皮真皮境界部には液状変性があり，裂隙が形成されていた（図5）。

経過：入院の上，フェノバルビタールの内服を中止し，プレドニゾロン40mg/日を投与開始した。1週間後には皮疹は褐色調を呈したが，口腔粘膜疹の治癒が遷延した。このためプレドニゾロン40mg/日を2週間持続し，以後漸減し退院した。フェノバルビタールの薬剤添加リンパ球試験は陽性を示した。

→口腔粘膜症状は重篤でも皮疹は軽度の例がある。また，少量のステロイド薬などですでに加療されている場合には，高熱を呈さないことがある。

②鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント

・多形紅斑（重症型）：主として四肢に円形の浮腫性紅斑を生じる。紅斑は辺縁が隆起して中心部が退色して標的状(target lesion)になる。また，紅斑の中央に水疱を形成する場合がある（水疱性多形紅斑）。しかし，通常，重篤な眼病変や口腔病変をとまなわず，著明な全身倦怠感や食欲不振などの全身的な重篤感がみられない。

・麻疹：高熱，全身倦怠感，咽頭痛，眼結膜の充血，眼脂，口腔の粘膜疹，体幹・四肢の紅斑が出現する。粘膜疹の出現時期に皮疹が出現する。粘膜疹は頬粘膜の臼歯対面に出現し，紅暈に囲まれた約1mm径の白色小斑点（Koplik斑）である。通常，紅斑上に水疱，びらんは見られない。

・水痘：発熱を伴って顔面，体幹に大豆大までの浮腫性紅斑，紅色丘疹として初発し，その後，小水疱を形成する。頭皮，口腔内にも水疱が生じる。紅斑，小水疱は孤立性で融合せず，明らかなびらん面を出現することはない。新旧の皮疹が混在して認められる。

・腫瘍随伴性天疱瘡：口唇～口腔の粘膜病変，眼球結膜充血，体幹・四肢の紅

斑が出現し、紅斑上に水疱形成をきたす。通常、高熱は呈さず、SJS に比べて発疹出現までの経過がやや緩徐である。臨床的には鑑別困難な場合があり検査所見と合わせて診断する。

5) 最近のトピックス

- ・中毒性表皮壊死症の治療としてステロイド療法と免疫グロブリン製剤大量静注(IVIG)療法の併用療法が有効であることが示された[7]。
- ・発症初期には、リンパ球のみならず、組織球系の細胞も表皮真皮境界部に浸潤して病態形成に関与することが明らかになった[9]。
- ・今後の治療・研究に有用な SJS/TEN の動物モデルが作成された[10]。

6) 関連資料・リンクなど

①関連資料

1. 北見周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 飯島正文, 相原道子, 池澤善郎, 他, 重症薬疹研究班. 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. 日本皮膚科学会雑誌 121(12):2467-82, 2011.
2. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008 Dec;14(12):1343-50. doi: 10.1038/nm.1884.
3. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hoshina D, Mae H, 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.* 2011 Jul;65(1):65-8. doi: 10.1016/j.jaad.2010.04.042.
4. Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2005 Jun;35(6):1722-30.
5. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009 Jun 15;182(12):8071-9. doi: 10.4049/jimmunol.0804002.
6. 相原 道子, 狩野 葉子, 飯島 正文, 池澤 善郎, 塩原 哲夫, 森田 栄伸, 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. 日本皮膚科学会雑誌 119(11): 2157-63, 2009.
7. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kanbara T, Matsukura S; Katayama I, et al. The efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2014. (in press)
8. SJS と TEN の眼合併症. 最新皮膚科学体系 2008-2009. 玉置邦彦 編. 中山書店, 東京: pp182-188, 2008.

9. Tohyama M, Watanabe H, Murakami S, Shirakata Y, Sayama K, Iijima M, et al. Possible involvement of CD14+ CD16+ monocyte lineage cells in the epidermal damage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol. 2012 Feb;166(2):322-30. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10649.x.3.
10. Saito N, Yoshioka N, Abe R, Qiao H, Fujita Y, Hoshina D, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients. J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):434-441. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.014.

②リンク

難病情報センター : <http://www.nanbyou.or.jp/>

日本皮膚科学会 : <https://www.dermatol.or.jp/>

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 : <http://takeikouhan.jp/>

SJS/TEN と眼障害 (医療従事者向け) : <http://eye.sjs-ten.jp/doctor/>

7) その他

原因薬剤が確定したら、お薬手帳などに記載する。

図説明

図 1 a

SJS : 口唇のびらん (皮膚科初診時)

図 1 b

SJS : 体幹に散在する紅斑 (皮膚科初診時)

図 2 a

SJS : 口唇の血性痂皮 (図 1 と同一例, 入院 5 日後)

図 2 b

SJS : 体幹の皮疹の壊死性変化 (図 1 と同一例, 入院 5 日後)

図 3

SJS : 口唇のびらん・潰瘍、壊死性の変化 (皮膚科初診時)

図 4a

SJS : 背部の散在する紅斑

図 4b

SJS : 背部の紅斑の拡大像

図 4c

SJS : 手背の紅斑

図 5

SJS : 皮膚病理組織像, 表皮の apoptotic cell