

## 中毒性表皮壊死症

### 1) 概要

#### a 定義

中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis; TEN, ライエル症候群)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，びらんが広範囲に出現する重篤な疾患である。中毒性表皮壊死症はステイブンス・ジョンソン症候群(SJS)から進展することが多い。

#### b 疫学

人口 100 万人あたり年間発症頻度は 1.3 人，男女比は 1:0.95 で性差はなく，死亡率は 19%である[1]。

#### c 病因・病態

中毒性表皮壊死症は薬剤や感染症などが契機となり，免疫学的な変化が生じ，皮膚と粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。表皮の全層性の壊死性変化が見られる。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薬剤が発症に関与することが多い。

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，活性化されたリンパ球から産生される因子が，表皮を傷害することにより生じる。表皮の傷害に関与する因子としては，可溶性 FasL とケラチノサイトの Fas との結合，細胞内傷害性顆粒タンパク質で細胞傷害性 T 細胞，NK 細胞，NKT 細胞などから分泌されるグラニューライシン[2,3]などの関与が考えられる。その他の機序として，併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下[4,5]，proinflammatory cytokine の産生亢進 による表皮傷害の増強などが推測されている。

#### d 症状

●全身症状：高熱が出現し，脱水，全身倦怠感，食欲低下などが認められ，非常に重篤感がある。

●皮膚病変：大小さまざまな滲出性（浮腫性）紅斑，水疱を有する紅斑～紫紅色斑が全身に多発散在する。紅斑は急速に融合し，拡大する。水疱は容易に破れて有痛性のびらんとなる。一見正常にみえる皮膚に軽度の圧力を加えると表皮が剝離し，びらんを生じる（Nikolsky 現象と呼ばれる）。中毒性表皮壊死症の水疱，びらんなどの表皮剝離の体表面積は 10%以上である。なお、欧米では 10～30%の表皮剝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。口腔～咽頭痛がみられ，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，尿道，肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。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

スティーブンス・ジョンソン症候群に比べ，中毒性表皮壊死症では多臓器不全，敗血症，肺炎などを高率に併発し，しばしば，致死的状态に陥る。死亡率は約 20%である。基礎疾患としてコントロール不良の糖尿病や腎不全がある場合には，死亡率が極めて高い。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

中毒性表皮壊死症

[Toxic epidermal necrolysis(TEN), ライエル症候群]

#### (1) 概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。

#### (2) 主要所見 (必須)

- ① 表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。
- ② ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。
- ③ 発熱。

#### (3) 副所見

- ④ 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ⑤ 粘膜疹を伴う。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、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものを中毒性表皮壊死症とする。

#### ○サブタイプの分類

- 1型： SJS 進展型 (TEN with spots)
- 2型： びまん性紅斑進展型 (TEN without spots)
- 3型： 特殊型

#### ○参考所見

治療等の修飾により、主要項目1の体表面積10%に達しなかったものを不全型とする。

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°C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

中毒性表皮壊死症の治療は基本的には Stevens-Johnson 症候群のそれと同じである。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。感染症がある場合には、それが検査所見に影響をもたらすため安易に評価できない場合もある。

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、1~2 mg/kg/日で開始する。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）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 500 mg～1000 mg/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[7]。

## 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(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。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。有効な場合、投与終了前から回復傾向がみられる。

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[8]。

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（2015.1 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[9]。

### [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。これは癬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。癬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

典型例では、紅斑が出現して急速に拡大するとともに広範囲に表皮剝離を呈してくる。

症例：40歳代，男性

脳出血のため入院加療した。その後全身の痙攣を来すようになり、痙攣にタイしてゾニサミドの内服が開始された。13日後に口腔内の違和感と体幹に紅斑、発熱が出現、数日後より口唇、口腔に粘膜疹が生じ、紅斑が多発すると伴に高熱が出現して近医受診。プレドニゾロン 20mg/日を5日間内服開始するも解熱せず、眼の充血、口唇にも痂皮形成、紅斑が拡大してきた（図1）。

現症：体温 38.3℃。下口唇に血性の痂皮がみられ、口腔から喉頭までびらんが認められた。眼球結膜充血、体幹には広範囲に紅斑が散在、一部水疱が認められた。陰部びらんもみられた。

病理組織所見：表皮の全層性の壊死がみとめられ、表皮と真皮間には裂隙が形成されていた。真皮上層の血管は拡張し軽度のリンパ球が散見された（図2）。

検査：Hb 14.2g/dl, RBC  $432 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , Hct 40.9%, Plt  $14.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , WBC  $5800 / \mu\text{l}$ , BUN 18.7 mg/dl, Cr 0.7mg/dl, AST 38IU/l, ALT 50IU/l, LDH 360 IU/l, CK 113 IU/l, CRP 12.4mg/dl。

経過：中毒性表皮壊死症と診断し、直ちにステロイドパルス(メチルプレドニゾロン 1000mg/日)療法を施行した。眼科受診後にベタメタゾン点眼を開始した。パルス療法後、解熱し紅斑の拡大、水疱形成は認めなくなり、プレドニゾロン 60mg/日内服とした。その後、上皮化が認められたためプレドニゾロンを1週間毎に減量し20mg/日として退院した（図3）。

→眼、口腔～口唇、陰部の粘膜症状と皮疹がみられ典型的な経過の中毒性表皮壊死症例

症例：70歳代，女性

くも膜下出血にて手術を施行後、覚醒不良のため気管切開施行。4日後日より

細菌感染症が疑われてペニシリン系抗菌薬の投与を開始した。3 日後より背部に皮疹が出現したため受診した。

現症：体温 38.0℃。顔面，軀幹，四肢に半米粒大から爪甲大の紅斑が散在，多発していた。眼脂を認めるが，結膜充血なく，口腔粘膜疹はない。

初診時臨床検査所見：Hb 11.4g/dl, RBC  $381 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hct 35.4%, Plt  $32.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ , WBC  $6600/\mu\text{l}$ , BUN 19.2mg/dl, Cr 0.3mg/dl, AST 23IU/l, ALT 55IU/l, LDH 282IU/l, CK 45IU/l, CRP 1.3mg/dl, IgG 971 IU/ml。マイコプラズマ PA 40 倍未満。治療および経過：初診翌日に紅斑の顕著な拡大と水疱，びらんが出現し，中毒性表皮壊死症を考え，プレドニゾロン 60mg/日を開始した。しかし，紅斑，水疱，びらの拡大が続いたため（図 4），ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン 1000mg/日）療法を施行し，その後プレドニゾロン 60mg/日を投与した。その後も高熱が持続し，紅斑・水疱が拡大傾向にあったため，全血漿交換療法(PE)を 3 日連続で施行した。その後，すみやかに解熱と皮疹の上皮化が得られ，プレドニゾロン漸減し退院した(図 5)。

→広範囲に表皮剝離が認められたが，粘膜症状は全くみられなかった例

## ②鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント

・ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）：高熱とびまん性の紅斑，水疱がみられる。口囲には亀裂・痂皮がみられ，頸部・腋窩・ソケイ部などの間擦部で強い潮紅を呈し，接触痛がある。Nikolsky 現象がみられるが，中毒性表皮壊死症に比べて表皮剝離は浅層で生じている。乳幼児に好発するが，成人発症もある。

・多発性固定薬疹：原因薬剤内服後，数時間以内に発症する。口囲や鼻孔周囲に好発する。口腔内に生じ，びらんを呈することがある。初期はヒリヒリ感を伴う円形～類円形の紅斑～紫紅斑で，中央に水疱を生じてくる。多発している場合でも必ず紅斑の形状は円形であるのが特徴である。水疱は破れてびらんとなる。通常これらは孤立性であるが，出現を繰り返して多発し融合するようになると鑑別が難しくなる。全身性に皮疹が出現しても重症感はみられない。

・多形紅斑（重症型・水疱型）：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。紅斑の中央に水疱を形成する場合がある。しかし，通常，重篤な眼病変や口腔病変をとまわず，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。

## 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[8]。

・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[10]。

・今後の SJS/TEN の治療などに有用な動物モデルが作成された[11]。

## 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. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Sep;69(3):496-8. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.007.
8. 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)
9. 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.
10. 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.
11. 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/>

眼障害の診療：<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 1a

TEN：口唇のびらん（皮膚科初診時）

図 1b

TEN：背部の紅斑・水疱（皮膚科初診時）

図 2

TEN：皮膚病理組織像，表皮の全層性の壊死

図 3

TEN：経過表

図 4a

TEN：胸腹部の散在する紅斑（皮膚科初診時）

図 4b

TEN：胸腹部の紅斑の融合拡大（初診 2 日後）

図 4c

TEN：背部の広範囲のびらん（初診 2 日後）

### iii. 個人調査票案

**P.107~P.112**

臨床調査個人票 038 . スティーヴンス・ジョンソン症候群(新規)案

■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号		住所	
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日
			性別
			1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名(変更のある場合)		姓(漢字)	名(漢字)
		姓(かな)	名(かな)
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦	年	月
社会保障			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし		要介護度
		1 2 3 4 5	
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		
連絡事項			

■発症と経過

経過	
経過の状態	1.治癒 2.軽快 3.不変 4.徐々に悪化 5.急速に悪化 6.その他 その他の内容

■臨床所見

理学所見			
身長	cm	体重	kg
脈拍	回/分	体温	度
拡張期血圧	m m Hg	収縮期血圧	m m Hg
皮膚			
斑	非典型的ターゲット状多形紅斑1.あり 2.なし 3.不明 広範囲のびまん性紅斑・斑状紅斑1.あり 2.なし 3.不明		
水疱・びらん	皮膚の水疱・びらん、表皮剥離1.あり 2.なし 3.不明 皮膚の水疱・びらん、表皮剥離の面積 %		
壊死	皮膚病理組織検査1.あり 2.なし → 1.ありの場合に表皮の壊死性変化1.あり 2.なし 3.不明		
病変部位	皮膚粘膜移行部の重篤な病変 1.あり 2.なし 3.不明		
眼病変			
両眼の急性結膜炎に伴う角結膜上皮欠損または偽膜形成	1.あり 2.なし 3.不明		
発熱(38℃以上)			
1.あり 2.なし 3.不明			

■重症度

重症度スコア判定	
粘膜疹(眼病変、口唇、口腔内病変からは複数選択可)	眼病変:1.上皮の偽膜形成(1) 2.上皮びらん(1) 3.結膜充血(1) 4.視力障害(1) 5.ドライアイ(1) 口唇、口腔内:1.口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん(1) 2.口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん(1) 3.血痂、出血を伴わないびらん(1) 陰部びらん:1.あり(1) 2.なし
皮膚の水疱、びらん	1.30%以上(3) 2.10~30%(2) 3.10%未満(1)
38℃以上の発熱	1.あり(1) 2.なし
呼吸器障害	1.あり(1) 2.なし
表皮の全層性壊死性変化	1.あり(1) 2.なし
肝機能障害(ALT >100IU/L)	1.あり(1) 2.なし
合計:( )の点数合計	点
以下はスコアに関わらず重症	
角結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの	1.あり(6) 2.なし
SJS/TENに起因する呼吸障害がみられる	1.あり(6) 2.なし
重症度	
重症度	1.中等症(6点未満) 2.重症(6点以上)

■治療その他

副腎皮質ステロイド	
副腎皮質ステロイドの治療	1.実施 2.未実施 プレドニゾン換算 m g/日 治療効果1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
ステロイドパルス療法	
1.実施 2.未実施	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
大量ガンマグロブリン静注療法	
1.実施 2.未実施	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
血漿交換療法	
1.実施 2.未実施	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
免疫抑制剤	
免疫抑制剤の治療	1.実施 2.未実施 治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
その他	
内容( )	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
後遺症	
1.あり 2.なし 後遺症の内容( )	
人工呼吸器(使用者のみ詳細記入)	
使用の有無	1.あり 2.なし
以下 有の場合 開始時期	西暦 年 月 離脱の見込み 1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行
生活状況	食事1.自立 2.部分介助 3.全介助 椅子とベッド間の移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 整容1.自立 2.部分介助 3.全介助 トイレ動作1.自立 2.部分介助 3.全介助 入浴1.自立 2.部分介助 3.全介助 移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 階段昇降1.自立 2.部分介助 3.全介助 更衣1.自立 2.部分介助 3.全介助 排便コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助 排尿コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	
印	記載年月日:平成 年 月 日

- ・診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。 ※自筆または押印のこと
- ・ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。
- ・診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。



臨床調査個人票 038 . スティーヴンス・ジョンソン症候群（更新）案

■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日
			性別 1.男 2.女

■発症と経過

発病時の状況	
発症年月	西暦 年 月
診断医療機関名	
経過	
経過の状態	1. 治癒 2. 軽快 3. 不変 4. 徐々に悪化 5. 急速に悪化 6. その他 その他の内容
後遺症	
1. あり 後遺症の内容( ) 2. なし	
特記事項	

■重症度

重症度スコア判定	
粘膜疹（眼病変、口唇、口腔内病変からは複数選択可）	眼病変：1. 上皮の偽膜形成(1) 2. 上皮びらん(1) 3. 結膜充血(1) 4. 視力障害(1) 5. ドライアイ(1) 口唇、口腔内：1. 口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん(1) 2. 口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん(1) 3. 血痂、出血を伴わないびらん(1) 陰部びらん：1. あり(1) 2. なし
皮膚の水疱、びらん（選択）	1. 30%以上(3) 2. 10~30%(2) 3. 10%未満(1)
38℃以上の発熱	1. あり(1) 2. なし
呼吸器障害	1. あり(1) 2. なし
表皮の全層性壊死性変化	1. あり(1) 2. なし
肝機能障害(ALT>100IU/L)	1. あり(1) 2. なし
合計：( )の点数合計	点
重症度	1. 中等症(6点未満) 2. 重症(6点以上)

以下はスコアに関わらず重症

角結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの	1. あり 2. なし
SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられる	1. あり 2. なし
びまん性紅斑進展型TENである	1. あり 2. なし

人工呼吸器（使用者のみ詳細記入）

使用の有無	1. あり 2. なし		
<以下有の場合> 開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1. あり 2. なし
種類	1. 気管切開口を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行		
生活状況	食事	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	椅子とベッド間の移動	1. 自立 2. 軽度の介助	3. 部分介助 4. 全介助
	整容	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	トイレ動作	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	入浴	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	移動	1. 自立 2. 軽度の介助	3. 部分介助 4. 全介助
	階段昇降	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	更衣	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	排便コントロール	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	排尿コントロール	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助

医療機関名	
指定医番号	
医療機関所在地	( )
電話番号	( )
医師の氏名	
	印 記載年月日：平成 年 月 日

診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。

ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。

※自筆または押印のこと

診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」

（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。

審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

臨床調査個人票 039 . 中毒性表皮壊死症(新規) 案

■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号		住所	
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日 性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名(変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな) 名(かな)
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦 年 月		
社会保障			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		
連絡事項			

■診断

診断	
疾患分類	1.SJS 2.TEN TENの分類 1.SJS進展型 2.びまん性紅斑進展型 3.特殊型 4.不全型

■発症と経過

経過	
経過の状態	1.治癒 2.軽快 3.不変 4.徐々に悪化 5.急速に悪化 6.その他 その他の内容

■臨床所見

理学所見			
身長	cm	体重	kg
脈拍	回/分	体温	度
拡張期血圧	mm Hg	収縮期血圧	mm Hg
皮膚			
斑	非典型的ターゲット状多形紅斑1.あり 2.なし 3.不明 広範囲のびまん性紅斑・斑状紅斑1.あり 2.なし 3.不明		
水疱・びらん	皮膚の水疱・びらん、表皮剥離1.あり 2.なし 3.不明 皮膚の水疱・びらん、表皮剥離の面積 %		
壊死	皮膚病理組織検査1.あり 2.なし → 1.ありの場合に表皮の壊死性変化1.あり 2.なし 3.不明		
その他(病変部位、除外疾患)	皮膚粘膜移行部の重篤な病変 1.あり 2.なし 3.不明 SSSS(ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群)を否定できる1.できる 2.できない		
眼病変			
両眼の急性結膜炎に伴う角結膜上皮欠損または偽膜形成	1.あり 2.なし 3.不明		
発熱(38℃以上)			
1.あり 2.なし 3.不明			

■重症度

重症度スコア判定	
粘膜疹(眼病変、口唇、口腔内病変からは複数選択可)	眼病変:1.上皮の偽膜形成(1) 2.上皮びらん(1) 3.結膜充血(1) 4.視力障害(1) 5.ドライアイ(1) 口唇、口腔内:1.口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん(1) 2.口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん(1) 3.血痂、出血を伴わないびらん(1) 陰部びらん:1.あり(1) 2.なし
皮膚の水疱、びらん	1.30%以上(3) 2.10~30%(2) 3.10%未満(1)
38℃以上の発熱	1.あり(1) 2.なし
呼吸器障害	1.あり(1) 2.なし
表皮の全層性壊死性変化	1.あり(1) 2.なし
肝機能障害(ALT >100IU/L)	1.あり(1) 2.なし
合計:( )の点数合計	点

以下はスコアに関わらず重症	
角結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの	1.あり(6) 2.なし
SJS/TENに起因する呼吸障害のみられる	1.あり(6) 2.なし
びまん性紅斑進展型TENである	1.あり(6) 2.なし

重症度	
重症度	1.中等症(6点未満) 2.重症(6点以上)

■治療その他

副腎皮質ステロイド	
副腎皮質ステロイドの治療	1.実施 2.未実施 プレドニゾン換算 mg/日 治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

ステロイドパルス療法	
1.実施 2.未実施	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

大量ガンマグロブリン静注療法	
1.実施 2.未実施	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

血漿交換療法	
1.実施 2.未実施	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

免疫抑制剤	
免疫抑制剤の治療	1.実施 2.未実施 治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

その他の治療	
内容	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

後遺症	
1.あり 2.なし 後遺症の内容( )	

人工呼吸器(使用者のみ詳細記入)	
使用の有無	1.あり 2.なし
以下 有の場合 開始時期	西暦 年 月 離脱の見込み 1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行
生活状況	食事1.自立 2.部分介助 3.全介助 椅子とベッド間の移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 整容1.自立 2.部分介助 3.全介助 トイレ動作1.自立 2.部分介助 3.全介助 入浴1.自立 2.部分介助 3.全介助 移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 階段昇降1.自立 2.部分介助 3.全介助 更衣1.自立 2.部分介助 3.全介助 排便コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助 排尿コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日:平成 年 月 日

- ・診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。 ※自筆または押印のこと
- ・ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。
- ・診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

臨床調査個人票 039 . 中毒性表皮壊死症（更新）案

■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日 性別 1.男 2.女

■発症と経過

発病時の状況	
発症年月	西暦 年 月
分類	TENの分類 1. SJS進展型 2. びまん性紅斑進展型 3. 特殊型 4. 不全型
経過	
経過の状態	1. 治癒 2. 軽快 3. 不変 4. 徐々に悪化 5. 急速に悪化 6. その他 その他の内容
後遺症	
1. あり 後遺症の内容( ) 2. なし	
特記事項	

■重症度

重症度スコア判定	
粘膜疹（眼病変、口唇、口腔内病変からは複数選択可）	眼病変： 1. 上皮の偽膜形成(1) 2. 上皮びらん(1) 3. 結膜充血(1) 4. 視力障害(1) 5. ドライアイ(1) 口唇、口腔内： 1. 口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん(1) 2. 口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん(1) 3. 血痂、出血を伴わないびらん(1) 陰部びらん： 1. あり(1) 2. なし
皮膚の水疱、びらん	1. 30%以上(3) 2. 10~30%(2) 3. 10%未満(1)
38℃以上の発熱	1. あり(1) 2. なし
呼吸器障害	1. あり(1) 2. なし
表皮の全層性壊死性変化	1. あり(1) 2. なし
肝機能障害(ALT>100IU/L)	1. あり(1) 2. なし
合計:( )の点数合計	点
重症度	1. 中等症(6点未満) 2. 重症(6点以上)

以下はスコアに関わらず重症

角結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの	1. あり 2. なし
SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられる	1. あり 2. なし
びまん性紅斑進展型TENである	1. あり 2. なし

人工呼吸器（使用者のみ詳細記入）

使用の有無	1. あり 2. なし		
<以下有の場合> 開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1. あり 2. なし
種類	1. 気管切開口を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行		
生活状況	食事 椅子とベッド間の移動 整容 トイレ動作 入浴 移動 階段昇降 更衣 排便コントロール 排尿コントロール	1. 自立 2. 軽度の介助	2. 部分介助 3. 全介助 4. 全介助 3. 全介助 2. 部分介助 3. 全介助 2. 部分介助 3. 全介助 2. 部分介助 3. 全介助 2. 部分介助 3. 全介助

医療機関名 指定医番号 医療機関所在地 電話番号 医師の氏名	( )	印記載年月日：平成 年 月 日
--	-----	-----------------

診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。

ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。

※自筆または押印のこと

診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」

（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。

審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。