

## **iv. SJS/TEN 診断基準改定案**

**P.113～P.118**

## SJS ならびに TEN 診断基準の改訂に当たっての基本方針

1. 重症多形紅斑を SJS と診断している症例が多いことから、多形紅斑が混在しないよう診断基準を改訂する。
2. 全身症状を含む臨床症状をもう少し詳細に記載する。
3. 将来の皮膚科医の地位向上も考慮して、特に皮膚科医の診断力が必要とされるような項目を含める。

## Stevens-Johnson 症候群の診断基準改訂案

### 概念

発熱を伴う口唇,眼粘膜,外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹,皮膚の紅斑と表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを特徴とする。重症多形紅斑(EM major)とは別症である。原因の多くは薬剤であるが、他にマイコプラズマ等の感染症がある。

### 主要所見

1. 皮膚粘膜移行部の広範囲で重篤な粘膜病変 (出血・血痂を伴うびらん等) がみられること。
2. 口唇を除く皮膚に表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱, 軽快後には痂皮, 膜様落屑がみられ, その面積は体表面積の 10%未満であること。外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含める。
3. 発熱
4. 重症多形紅斑(EM major)を鑑別できる\* 「除外できる」とすべきとの意見あり。 研究課題名との関係から「粘膜疹を伴う多形紅斑」もしくは「多形紅斑重症型」とすべきとの意見あり。

### 副所見

5. 紅斑は顔面, 頸部, 体幹優位に分布する。紅斑は隆起せず, 中央に暗紅色の標的病変を伴う flat atypical targets を示すことが多い。
6. 眼表面上皮 (角膜と結膜) ではびらん (上皮欠損?) と偽膜のどちらか, あるいは両方を伴う。 [外園先生に要確認, TEN の記述と共通に]
7. 全身症状として他覚的に重症感, 自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため, 種々の程度に摂食障害を伴う。
8. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。病像が完成すると表皮の全層性壊死を呈するが, 少なくとも 200 倍視野で 10 個以上#の表皮細胞壊死がみられる。#数値については今後の validation を要する。通常, 多形紅斑に比し炎症性細胞浸潤は少なく, 好酸球浸潤は伴わない。 [→症例により一定しないので破線部は削除]

主要4項目を全て満たす場合、SJSと診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

- \* 重症多形紅斑との鑑別は主要所見1-3に加え、倦怠感、重症感、経口摂取、治療への反応、病理組織における表皮の壊死性変化の程度などについて総合的に判断する（SJSの診断は病勢評価スコア10以上#を目安とする）。 [#数値については今後のvalidationを要する] 次回の班会議に判断に迷う症例を提示し、班員の先生方に最終診断を伏せてスコアを付けていただき有用かどうか検討する。

コメントとして付記を検討

【付】皮膚症状を欠き、粘膜症状のみの場合の診断

Stevens-Johnson syndrome without skin lesions

Fuchs syndrome

Mycoplasma pneumonia-associated mucoisitis

Infection associated mucoisitis

別表：SJSの病勢評価スコア

	臨床症状	スコア 0	スコア1	スコア 2	スコア3
皮膚 病変	皮膚剥離面積 (口唇は除く)	0%	5%未満	5～10% 未満	
	びらん/潰瘍 部の浸出液	なし	微量	少量	多量
	びらん/潰瘍部 の出血	なし	軽度	中等度	重度
	皮膚/粘膜の疼 痛	なし	少しの痛 み	かなり の痛み	耐えられ ないほど の痛み(セ デーション を要す)
口唇/ 口腔 内病 変	血痂/出血/口 腔びらん	なし	血痂/出血 を伴わな いびらん	口唇の みに血 痂/出血 を伴う びらん	口唇・口腔 内広範囲 に血痂/出 血を伴う びらん
全身 症状	経口摂取	問題な し	食事に手 をつける が、少し残 す	食事に 手をつ けるが 半分以上 残す	食事に手 をつけな い(絶食中 を含む)
	重症感・倦怠感	なし	軽度	中等度	高度
	発熱	37℃未 満	37-37.5℃ 未満	37.5-38. 5℃未満	38.5℃以 上
眼病 変	偽膜形成	なし	わずかに あり	存在す るが開 眼可能	開眼困難
	結膜充血	なし	軽度充血	中等度 充血	高度充血

## 中毒性表皮壊死症の診断基準改訂案

### 概念

広範囲な紅斑と全身の 10%以上の水疱・びらん・表皮剥離など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。

### 主要所見（必須）

1. 体表面積の 10%を超える水疱・びらん。 外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含める。  
[国際基準に合わせ 10-30% overlap SJS/TEN を加える]
2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。 [Toxic shock 症候群も加える]多発性固定薬疹との鑑別をどうするか？
3. 発熱 [ICU 管理中など例外もみられるが]

### 副所見

4. 初期病変は広範囲のびまん紅斑\*1 もしくは隆起せず、中央に暗紅色の標的病変を伴う flat atypical targets を特徴とする斑状紅斑\*2である。紅斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。
5. 粘膜疹を伴う。眼表面上皮（角膜と結膜）ではびらんと偽膜のどちらか、あるいは両方を伴う。
6. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。
7. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。(necroptosis は削除) 病像が完成すると表皮の全層性壊死を呈するが、少なくとも 200 倍視野で 10 個以上#の表皮細胞壊死がみられる。[#数値については今後の validation を要する] 通常、多形紅斑に比し炎症性細胞浸潤は少なく、好酸球浸潤は伴わない。

主要 3 項目の全てを満たすものを TEN とする。

●サブタイプの分類

- ・ SJS 進展型(TEN with spots あるいは TEN with macules)
  - ・ びまん性紅斑進展型(TEN without spots, TEN on large erythema)
  - ・ 特殊型：多発性固定薬疹より進展する例，薬剤性過敏症症候群(DIHS)や急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)より移行する例がある。
- 参考所見:[治療等の修飾により，主要所見の体表面積 10% に達しなかったものを不全型とする] この記載は不要？ [【何かしらのコメントを付けるべきとの意見あり。】](#)

## **v . SJS/TEN 治療指針案**

**P.119～P.122**



## SJS および TEN の治療指針 2015

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：  
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症(TEN)は皮膚および粘膜の壊死性病変である。多くの場合薬剤が原因で有り、治療にはまず被疑薬の中止を行う。治療の原則は、補液・栄養管理による全身管理 (TEN の場合は熱傷に準じる)、進行する炎症反応の抑制、皮膚・粘膜からの感染予防、嚴重な眼科的管理である。入院設備のある病院で皮膚科専門医による治療が推奨される。

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。症例に応じて血漿交換療法やヒト免疫グロブリン製剤大量静注(IVIg)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原因となることがあるが、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。

### 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

プレドニゾンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾン換算で、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、朝夕食後に均等に分割投与する。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：40mg/日→30mg/日、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。その際には、パルス療法を含むステロイド薬の増量や他の治療法（IVIG 療法、血漿交換療法など）の併用を考慮する。

なお、ステロイド前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、ステロイド量を決定するが、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（小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる）。中等症の場合は、より少量（250 mg/日）の投与で効果がみられることがある。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 1～2 mg/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、パルス直後に投与されたステロイドは概ね 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：40mg/日→30mg/日、60mg/日→45mg/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。

備考：

発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を助長する可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。

皮疹が軽度でも眼症状がみられる場合には眼科受診を行い、眼科的重症度を確認する。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜疹の悪化を生じることがあり、注意を要する。

## 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。

### 血漿交換療法

単純血漿交換法（PE）と二重膜濾過血漿交換法(DFPP)がある。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。

施行後の免疫グロブリン低下による感染症の併発に注意する。PE の置換液は人血清アルブミンまたは新鮮凍結血漿が使用されるが、出血傾向や感染症を合併する場合は凝固因子や免疫グロブリンの補充が可能な後者の使用が勧められる。なお、重篤な出血傾向のある場合は施行しない。血漿交換療法施行日のステロイド投与は血漿交換療法の終了後に行う。

### 免疫グロブリン大量静注(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。1 クールのみ施行する。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。

有害事象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り、注意する。

## 3. 局所療法

### 皮膚および粘膜の処置

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ポリミキシン B 添加アズレン含有軟膏等を使用する。これらの処置は熱傷処置に準じて無菌的に行う。

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。

### 眼科的治療

眼粘膜障害は発症時に 70%程度にみられる。視力障害、高度ドライアイが後遺症となるため、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。充血もなく、上皮欠損もない症例では眼局所は経過観察のみでよい。軽症では充血のみ、中等症では角膜上皮欠損もしくは偽膜形成を伴う。重症では、角膜上皮欠損もしくは偽膜形

成の両方を伴う。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回4回程度点眼する（眼軟膏でもよい）。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、とくにMRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）あるいはMRSE（メチシリン耐性表皮ブドウ球菌）の保菌に注意する。

急性期の消炎が不十分な場合には、眼球結膜と眼瞼結膜の癒着（瞼球癒着）が進行し、放置すると強固な器質的癒着となる。癒着を生じかけた場合には、消炎が足りない可能性がある。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。

全身状態が改善しても、急性期の角膜上皮欠損が治らないままに遷延して、「遷延性上皮欠損」と呼ばれる難治な状態となることがある。この場合、瘢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。これに対しては、自家培養口腔粘膜上皮移植術が有用である（文献3）。また、遷延性上皮欠損に対して羊膜移植を行うこともある。

慢性期にドライアイ（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、通常の角膜移植は予後不良であり適応とならない。自家培養口腔粘膜上皮移植術が有効なことがある（文献4）。

#### 4. 免責事項

一般的にSJSとTENの致死率はそれぞれ約3～5%から20～30%程度と高く、患者の年齢、合併症、全身状態によって治療に対する反応は大きく影響されるD)。本治療指針に則った治療はあくまでも原則的なものであり、患者の容体に即した適切な治療の選択については、主治医の判断が優先されるべきである。そのため、本治療指針に記載されている内容が実施されないことを以て実際の診療にあたる医師の責任を問う根拠に資するものではない。

vi. ステロイドパルス療法  
のプロトコール

P.123~P.128

# **Protocol monitoring pulse therapy (Version 4)**

## **Study: Multinational Open-trial of Steroid pulse therapy for SJS/TEN (MOSST Study)**

### **Objective of the study**

To evaluate the potential benefit and safety of steroid pulse therapy for the patients with SJS/TEN.

### **Patient and trial design**

In an open prospective multinational pilot study, 20 consecutive intention-to-treat (ITT) patients with SJS/TEN will be treated with methylprednisolone pulse therapy (MPT).

### **Setting**

- Multinational centres (Japan, Taiwan, European countries)
- Agreeing on
  - strict observance of the treatment protocol
  - inclusion of all patients who fit inclusion criteria during the whole duration of the study
  - keeping a chart of all potential patients included or not (reason for exclusion should be notified)
  - obtaining approval of the medical ethical committee
- The study will be notified to the Regi-SCAR

### **Inclusion criteria**

1. Patients above 20-years old and below 90-years, with TEN or SJS with clinical score at least 14 (refer to Table 3. Scoring for clinical evaluation)
2. Onset of the disease (blistering) less than 5days before inclusion
3. Progression of the disease in the last 24 hrs, or no sign for improvement (judged by experts: treating physician/ dermatologist): new blisters or erythema on areas of previously uninvolved skin/ mucosae

4. After reading or being informed on the Informed Consent Agreement and signing it the subject or his deputy is willing and able to participate in the study.
5. Case ascertainment:
  - photos: overviews and details,
  - biopsy: histology (immunofluorescence to exclude autoimmune blistering diseases if needed),
  - evaluation of detachment in BSA, drug history, SCORTEN

### **Exclusion criteria**

#### **Contraindications**

1. The subject has received any systemic immunosuppressants or immunomodulating agents (continuously) for at least 3 days within 7 days preceding inclusion. (Systemic immunosuppressants or immunomodulating agents include azathioprine, corticosteroids\*, cyclophosphamide, cyclosporine, immunoglobulins, plasmapheresis, etc.) \*predonisolone dose of more than 0.5 mg/kg
2. The subject is in the situation of pregnancy or breastfeeding.
3. The subject has previous allergy to glucocorticosteroid or preservatives (benzylalcohol or sodium metabisulfite)
4. Non-availability for follow up after 8 +/- 2 weeks
5. The subject has active, untreated or uncontrolled severe infectious, or septicaemia
6. The subject has any severe, life threatening cardiac arrhythmia e.g. ventricular tachycardia, recent myocardial infarction within 6 weeks, uncontrolled severe hypertension, or any severe cardiac disease according to a consulted cardiologist.
7. The subject has active gastrointestinal bleeding, acute gastric ulcer, intestinal perforation
8. The subject has uncontrolled severe diabetes mellitus
9. The subject has past history of avascular necrosis
10. The subject having active viral hepatitis
11. The subject is HBV carrier (HBsAg+), or untreated latent tuberculosis
12. The subject under hemodialysis

13. The subject with SJS/TEN overlapping of DIHS/DRESS
14. The subject continuing culprit or cross-reacting drug
15. The subject has any concomitant illness, which, in the opinion of the investigator, will interfere with the evaluation of the study medication or presents a contraindication for steroid pulse therapy

**Withdrawal of subjects:**

Fully documented withdrawal is allowed at any time, either by patient or treating physician.

**Systemic treatment:**

1. infusion of methylprednisolone at 500~1000 mg/d (0.9% N/S in 1 hour) for 3 consecutive days.
  - i. Oral prednisolone (dose of more than 0.5 mg/kg/d) was initiated on the day following the last dose of methylprednisolone, and prednisolone was subsequently tapered gradually to prevent rebound.
  - ii. Treatment failure: death, progressing/ Clinical deterioration -> withdrawal
2. Candida prophylaxis e.g. nystatine 3 dd 10 ml orally, if needed.
3. pneumocystis prophylaxis e.g. sulfamethoxazole-trimethoprim (Baktar®) 1-2 g/d orally, if needed.
4. Pain/stress: aggressive pain relief as required, e.g. morphium, oxazepam 3x5mg in combination with paracetamol (aminocetaphen) or opiates, e.g. tramadol 3x50mg. Dipidolor® (piritramide) 10 mg i.m., especially 30 minutes before wound treatment. NSAIDs: preferentially to be avoided!

**Standardized symptomatic treatment and nursing:**

According to the standard of the treating hospital

1. Peptic (stress) ulcer prophylaxis only if considered necessary (active ulcer, raised serum urea).
2. Antibiotics: no prophylactic use, and only when needed and then ASAP.
3. Nutrition: high protein/caloric, preferentially enteral, if necessary with (soft) nasogastric feeding tubes.



4. Controlled fluid intake/balance.
5. Wound care according to the standard of the treating hospital (e.g. sterile dressings, paraffin gauzes, Mepilex Transfer® or Mepitel®). Debridement or mechanical scrubbing of the skin is not recommended.
6. If possible: protective isolation.
7. If possible: no arterial lines.
8. If possible: daily bathing e.g. povidone-iodine scrub/solution /chlorhexidine.

**Investigations:** (refer to Table 1. Time table)

1. Baseline ECG and chest X-Ray
2. SCORTEN at admission/before starting day
3. Scoring for clinical evaluation (refer to Table 3), percentage of detachment (% of BSA), percentage of erythema (% of BSA) and photographs (overviews front/back and details) at day 0/4/7/10/20/discharge ( $\pm 1$  day allowed), and at 8  $\pm 2$  wks follow-up.
4. Vital sign (body temperature, pulse, respiratory rate) at day 0/4/7/10/20/discharge ( $\pm 1$  day allowed), and at 8  $\pm 2$  wks follow-up.
5. Monitoring using laboratory investigations (day 0, 1, 4, 7, 10, 20 until discharge) ( $\pm 1$  day allowed)
6. Regular check for HSV, bacterial infections, mycoplasma, Cytomegalovirus (at least 8  $\pm 2$  wks follow-up).
7. Specimens
  - i. skin: histology (and immunofluorescence to exclude autoimmune blistering disorders)
  - ii. serum: for biomarker evaluation (interferon [IFN]-gamma, tumor necrosis factor [TNF]-alfa, interleukin [IL]-6 and IL-10, granulysin)

**Assessment for efficacy and safety**

1. Outcome measures
  - i. Primary end point: Effectiveness in Scoring for clinical evaluation on day7 (Effective: more than 6 point decrease)

- ii. Secondary end points: Observed death compared with expected death (% alive at 8+/-2 weeks compared with expected from SCORTEN at day1)
  - iii. Percentage of skin detachment (% of BSA)
  - iv. Percent of erythema (% of BSA)
  - v. Criteria of SIRS
  - vi. Duration of total hospitalization
  - vii. Eye sequelae
  - viii. Biomarkers: Blood sample cytokine change
2. Safety measures
    - i. Infections (sepsis, severe infections, lung involvement, etc.)

### **Adverse events (see CRF)**

### **Duration of study**

1. Individual patient: 8 +/- 2 wks
  - i. Systemic treatment 3 days
  - ii. Hospitalisation up to recovery
  - iii. Follow-up visit at 8 +/- 2 wks
2. Study: 36 months

### **Attachment**

Table 1. Time table

Table 2. SCORTEN

Table 3. Scoring for clinical evaluation (Each symptom (1)~(11) are individually counted: maximal total score 39)

## vii. 班會議招聘状及びプログラム

**P.129～P.140**

## 招聘状

研究分担者、および関係者各位殿

前略

下記のごとく厚生労働省科学研究費補助金「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究（H26－難治等（難）－一般－081）」の平成26年度臨時班会議を開催いたしますので、ご出席いただきますようお願い申し上げます。

草々

### 記

日時：平成26年5月30日（金）  
21：30～22：30

場所：ウエスティン都ホテル京都 西館3階 竹の間  
住所：〒605-0052 京都府京都市東山区三条けあげ  
TEL 075-771-7111

議題：RegiSCAR 関連施設によるSJS/TENへのステロイドパルス療法の試み

- 参加の有無
- 参加施設
- プロトコル内容の検討

平成26年4月  
研究代表者：杏林大学医学部皮膚科  
教授 塩原哲夫