

を確認する。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜病変の悪化（例：上皮欠損の拡大，偽膜の増加）を生じることがあるので注意する。

3) 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。原則として 1 コースのみ施行する。有効な場合には，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。

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。

2. その他の全身療法

ステロイド療法（高用量投与やパルス療法）や IVIg 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病変が軽快しない場合も適応となる。

1) 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)があるが，主として PE が行われる。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。カテーテル刺入部からの細菌感染に注意する。また，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 の置換液はヒト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。血漿交換療法施行中のステロイド投与は血漿交換療法の時間を配慮して行う。

2) その他

シクロスポリンやエタネルセプトが有用であるとの報告があるが，その有用

性については十分に検討がなされていない。

3. 局所療法

1) 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や創傷被覆材等で被覆する。びらん部は疼痛が強いことと易感染性であることから病変部の感染がみられない初期には、原則として水疱蓋は除去しない。ただし、水疱蓋が融解し感染の温床となる懸念がある場合には除去する。また、びらん部に二次感染がみられる場合には抗菌剤含有軟膏等を使用してもよい。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、油性基剤軟膏を外用またはそれを塗布したガーゼ等で被覆する。

2) 眼科的治療

眼粘膜障害は重篤な視力障害などの後遺症を招くおそれがあり、眼表面上皮欠損と偽膜形成のいずれかを伴う症例は特に注意が必要である。

結膜充血を認める症例では、フルオレセイン染色により上皮欠損の有無を確認する。眼表面の上皮欠損（角膜上皮欠損、結膜上皮欠損）もしくは偽膜形成を伴う症例は眼科的に重症であり、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6～10回局所投与する。感染のリスクを考慮して結膜囊の擦過培養を行い、抗菌点眼薬または眼軟膏を1日4回程度併用する。眼球結膜と眼瞼結膜の癒着（瞼球癒着）が始まった場合には、点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剥離する。

結膜充血を認めない症例は経過観察のみでよい。

結膜充血を認めるが眼表面上皮欠損・偽膜形成のいずれも伴わない症例は、ステロイド点眼液と抗菌点眼薬を開始し、注意深く経過を観察する。

4. 免責事項

一般的にSJSとTENの致死率はそれぞれ約3～5%、20～30%と高く、患者の年齢、基礎疾患、合併症、全身状態によって治療に対する反応は大きく異なる。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、個々の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。

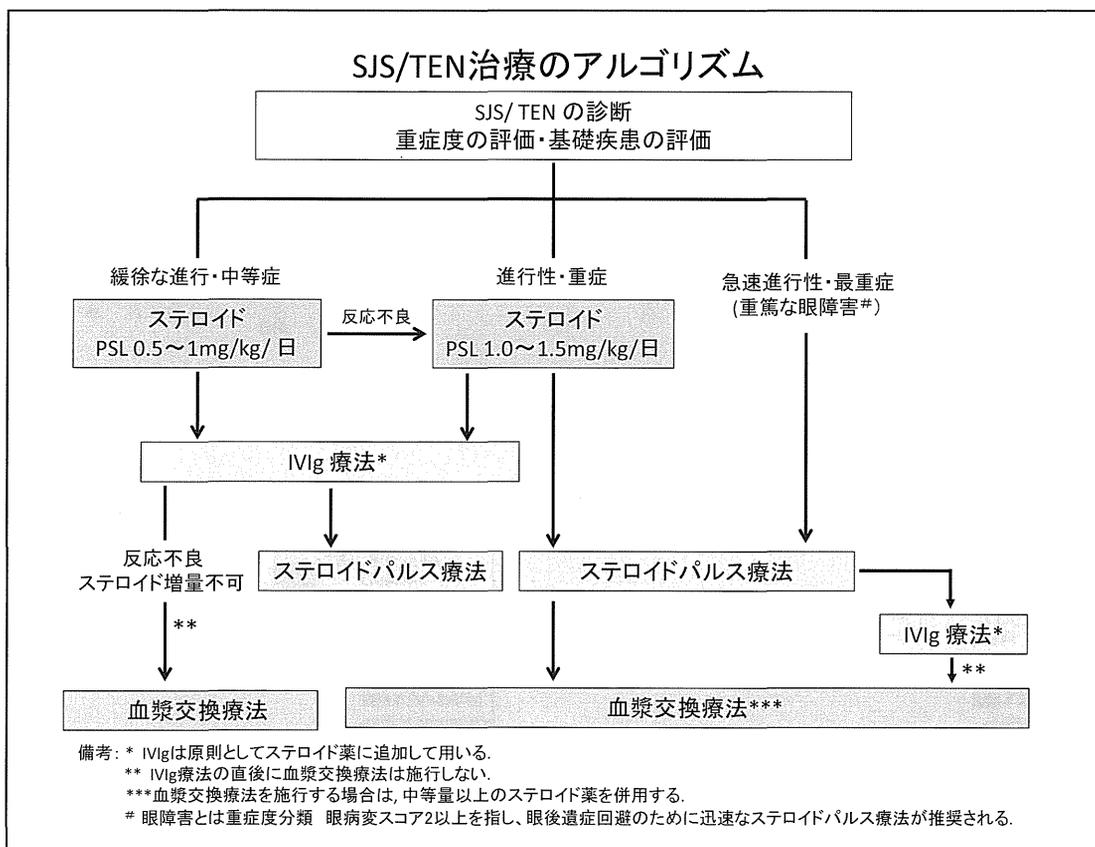
SJS/TEN患者の入院時の状態による予後の予測 SCORTEN (TEN-specific severity illness score)

(保存的治療で入院5日以内*の判定によるpredictive mortality)

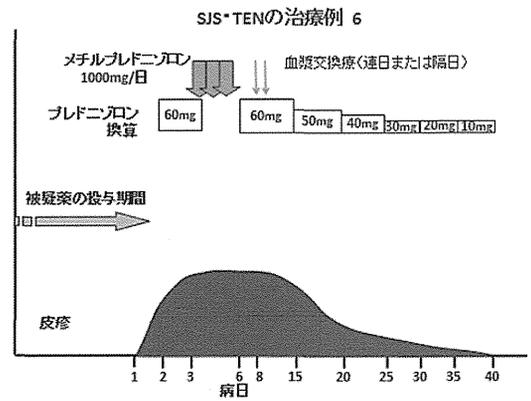
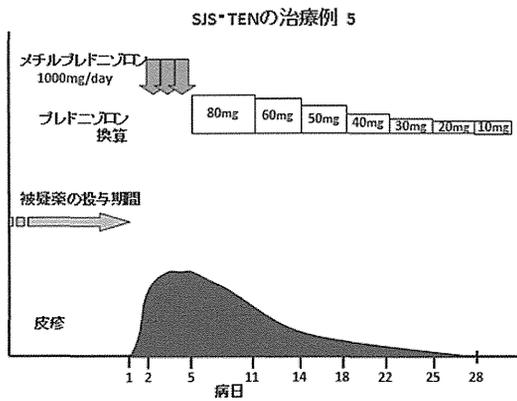
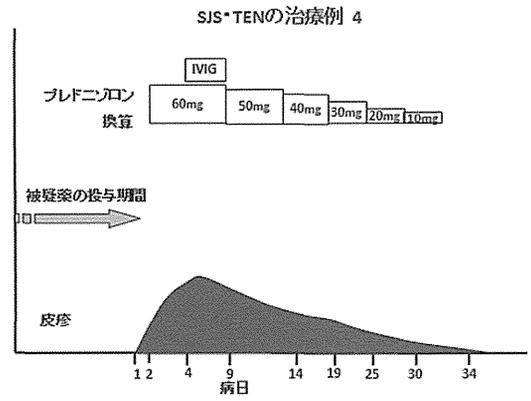
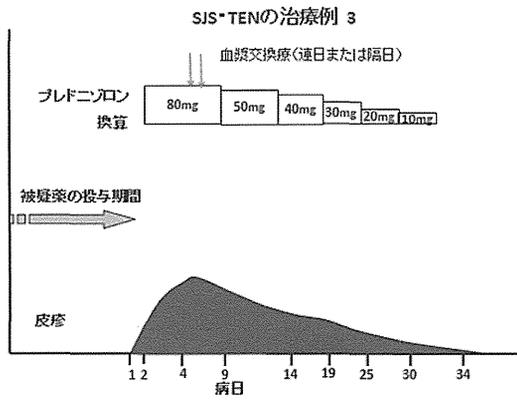
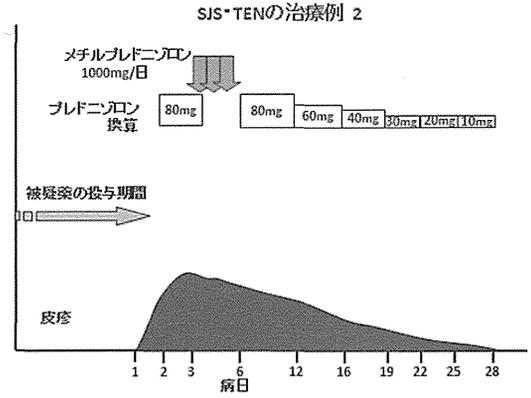
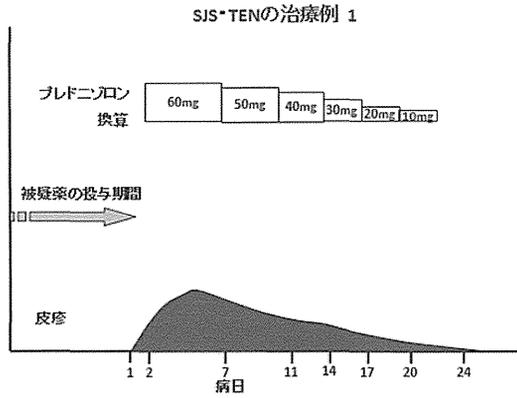
| 合致する項目を各1点とし合計点(最高7点)で表す | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 年齢 | ≥ 40歳 |
| 表皮剥離面積 | ≥ 10%(体表面積に対して) |
| 悪性腫瘍の合併 | |
| 頻脈 | ≥ 120/min |
| 血液中BUN値上昇 | >28mg/dl |
| HCO ₃ ⁻ 値低下 | < 20mEq/l |
| 血糖値 | > 252mg/dl |

| SCORTEN | 推測される死亡率 |
|---------|----------|
| 0-1 | 3.2 % |
| 2 | 12.1 % |
| 3 | 35.5 % |
| 4 | 58.3 % |
| ≥ 5 | 90 % |

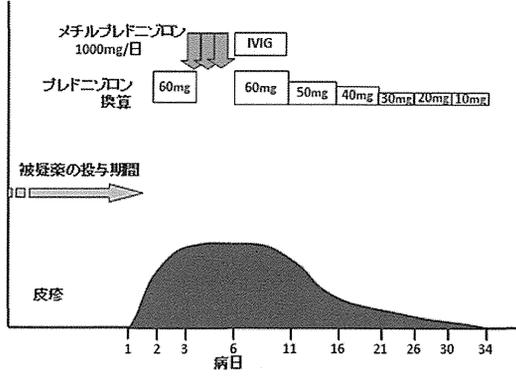
* Gue' gan S et al: J Invest Dermatol 126: 272-276, 2006



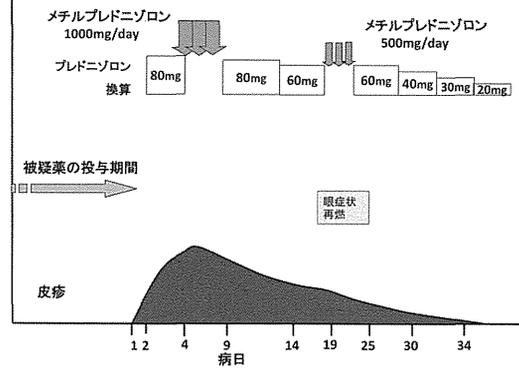
SJS/TEN の治療例



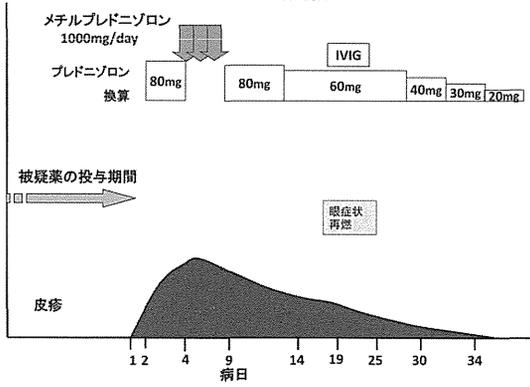
SJS・TENの治療例 7



SJS・TENの治療例 8



SJS・TENの治療例 9



V. 診療ガイドライン

総論

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) 及び中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis; TEN)の原因薬として、サルファ剤、解熱鎮痛消炎薬、アロプリノール、抗けいれん薬などが広く知られている¹⁻⁴⁾。本邦では、2005-2007年に皮膚科専門医研修医施設で経験されたSJS/TENについて重症多形滲出性紅斑調査研究班が疫学調査 (SJS 258例：TEN 112例)⁵⁾を実施し、その結果、SJSの被疑薬としては抗菌薬等(抗ウイルス薬、抗結核薬等含む)、解熱鎮痛消炎薬、抗けいれん薬の順に多いことが明らかになっている。一方、TENでは抗菌薬等、解熱鎮痛消炎薬、循環器疾患治療薬の順で頻度が高い。いずれの疾患においても抗菌薬と解熱鎮痛消炎薬が全体の約1/3を占め、抗菌薬ではセフェム系とピリドンカルボン酸系(合成抗菌薬)が約半数を占めている。本邦ではこれらの原因薬の確定は、通常、パッチテストあるいは薬剤添加リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST)を用いて行われている。

SJS/TENの原因としては薬剤が大部分を占めているものの、一部では単純ヘルペスウイルスやマイコプラズマなどの感染症が関与している場合もある⁶⁾。特に、小児で肺炎マイコプラズマ感染を契機としてSJSが発症するケースが多い。また、SJSの患者の末梢血白血球中のEpstein-Barr (EB)ウイルスコピー数が発症初期から緩解期に至るまで他の重症薬疹と比較して多く、病態への関与の可能性が示唆されている^{7) 8)}。さらに、発症のリスク因子としてHIV(human immunodeficiency virus)感染や担癌個体などが挙げられている。HIV感染者は、非感染者に比べ、SJS/TENの発症率が100倍も高いことが報告され、その理由として、HIV感染のみならず、多剤内服、免疫調節異常、混合感染などの関与が示唆されている⁹⁾。しかし、これらの感染症がどのようにSJS/TENの発症機序に関連しているかは、未だ不明な点が多い。また、基礎疾患としての悪性腫瘍を有する患者では多剤併用されることが関与していることも指摘されており、統一した見解は得られていない¹⁰⁾。

一方、発症に関する遺伝的背景としてSJS/TENを発症した日本人患者の遺伝子多型解析により、SJS/TENの発症リスクと関連するHLA(human leukocyte antigen)アレルが同定された。アロプリノールにおけるHLA-B*58:01、カルバマゼピンにおけるHLA-B*15:11、フェノバルビタールにおけるHLA-B*51:01、ゾニ

サミドにおける HLA-A*02:07 などである¹¹⁻¹³⁾。また、感冒薬による眼障害を伴う SJS/TEN の発症リスクと HLA-A*02:06 との関連も見出されている¹⁴⁾。さらに、日本人の解析で、カルバマゼピンでは SJS/TEN の臨床病型に限らず、薬疹発症と関連する HLA-A*31:01 が報告されている¹⁵⁾。近年、循環血中薬物濃度に影響する薬物代謝酵素の遺伝子多型についても探求が進み、台湾人、マレーシア人及び日本人の国際メタ解析により、フェニトインの主代謝酵素 CYP2C9 の機能消失型アレル (CYP2C9*3) がフェニトイン誘発性重症薬疹 (SJS/TEN 及び DRESS) の発症リスクと関連することも明らかになってきている¹⁶⁾。

SJS/TEN の病態はいまだ解明されていない部分が多いが、発症機序として体内に取り込まれた薬剤によって活性化した細胞傷害性 T 細胞が直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導するか、もしくは活性化した細胞傷害性 T 細胞から産生されるサイトカイン (TNF- α) などによって間接的に細胞傷害を惹き起こすこと、制御性 T 細胞の機能不全¹⁷⁾ などが想定されている。アポトーシスを誘導する因子としては可溶性 Fas リガンド、パーフォリン、グランザイム B、グラニューライシンなどが示唆されている^{18) 19)}。しかし、これらの液性因子は、その他の疾患においても上昇することがあり特異的ではない。一方、ネクロプトーシスが疾患特異的に表皮細胞に起こることが報告され²⁰⁾、今後この分野の一層の解明が望まれている。

診断基準にも示されているように SJS/TEN の主たる侵襲部位は皮膚・粘膜であるが、しばしば皮膚・粘膜以外にも肺と消化管、腎臓などが侵襲される。このため重篤な肺炎、消化器症状、腎障害などの臓器障害を引き起こすことがある。呼吸器症状が重篤化した場合には急性呼吸促迫症候群 (ARDS) に至る^{21) 22)}。消化管症状は約 10% 合併し、臨床的には下痢、血便、小腸潰瘍、大腸穿孔、腸重積などが出現し、消化管症状を伴った SJS/TEN 患者は致死率が高いことも示唆されている²³⁾。腎臓の障害は、表皮細胞(壊)死により生じる血液循環量減少による腎前性腎不全を生じることによりもたらされる。

このような原因、発症因子や病態に関する基礎知識を踏まえて SJS/TEN の診療にあたることが、正確な初期診断、最良の治療の選択に導き、最終的に早期の回復に繋がると思われる。

文献

- 1) Roujeau JC, 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: 1600-1607. (レベル V)

- 2) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs, The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*, 2008; 128: 35-44. (レベル V)
- 3) Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs, *N Engl J Med*, 1994; 331: 1272-1285. (レベル V)
- 4) Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 94: 419-436. (レベル V)
- 5) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦ほか: 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. (レベル V)
- 6) Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, Yamane Y, Ikezawa Z: Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by Mycoplasma pneumonia infection in Japan, *Allergol Int*, 2011; 60: 525-532. (レベル V)
- 7) Hirahara K., Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, Kimishima M, Shiohara T: Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions, *Clin Exp Dermatol*, 2010; 35: 863-868. (レベル V)
- 8) Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T: The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome, *Allergy*, 2014; 69: 798-805. (レベル V)
- 9) Mittmann N, Knowles SR, Koo M, et al: Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study, *Am J Clin Dermatol*, 2012; 13: 49-54. (レベル IVa)
- 10) Gravante G, Delogu D, Marianetti M, et al: Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome in oncologic patients, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2007; 11: 269-74. (レベル IVb)
- 11) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, et al: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients, *Pharmacogenomics J*, 2013; 13: 60-69. (レベル IVb)
- 12) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al: HLA-B*1511 is a risk factor for

- carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients, *Epilepsia*, 2010; 51: 2461-2465. (レベル IVb)
- 13) Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, et al: Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects, *Pharmacogenomics*, 2013; 14: 1821-1831. (レベル IVb)
- 14) Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, et al: Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement, *Sci Rep*, 2014; 4: 4862. (レベル IVb)
- 15) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population, *Hum Mol Genet*, 2011; 20: 1034-1041. (レベル IVb)
- 16) Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al: Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions, *JAMA*, 2014; 312: 525-534. (レベル IVb)
- 17) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al: 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;182:8071-8079. (レベル IVb)
- 18) Chung WH, Hung SI: Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis, *J Dermatol Sci*, 2012; 66: si190-196. (レベル IVb)
- 19) Nickoloff BJ: Saving the skin from drug-induced detachment, *Nat Med*, 2008; 14: 1311-1313. (レベル IVb)
- 20) Abe R: Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *J Dermatol*, 2015; 42: 42-48. (レベル IVb)
- 21) Pradka SP, Smith JR, Garrett MT, et al: Mesenteric ischemia secondary to toxic epidermal necrolysis: case report and review of the literature, *J Burn Care Res*, 2014; 35: e346-352. (レベル IVb)
- 22) de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, et al: Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation, *Crit Care Med*, 2014; 42: 118-128. (レベル V)
- 23) Powell N, Munro JM, Rowbotham D: Colonic involvement in Stevens-Johnson

syndrome, *Postgrad Med J*, 2006; 82: e10. (レベル IVb)

(梶島健治/ 薙田泰誠/ 阿部理一郎/ 塩原哲夫)

1. 診断

CQ1：多形紅斑重症型との区別はどのようにするか？

推奨文：SJS の主要症状である皮膚粘膜移行部の広範囲で重篤な粘膜病変，表皮の壊死性障害に基づく皮膚症状 (flat atypical targets, 水疱, びらん, 痂皮, 膜様落屑など), 発熱の有無に加え, 経口摂取, 重症感・倦怠感, 治療への反応, 病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する。

【解説】 発熱, 粘膜症状を伴う多形紅斑では多形紅斑重症型 (EM major) と SJS との鑑別診断を必要とする。皮膚症状からの鑑別点としては EM major では皮疹は四肢優位に分布し typical or raised atypical targets を呈するのに対し, SJS では体幹優位に分布し flat atypical targets を呈する¹⁾²⁾。口唇粘膜は EM major では発赤, 腫脹が主体で, びらんは部分的であるのに対し, SJS では広範囲のびらんと出血・血痂が特徴である。SJS では 2 つ以上の粘膜が侵されることが多いが, EM major との間に統計学的有意差はない²⁾。眼症状は SJS では角膜上皮障害 and/or 偽膜形成を伴う点が EM major と異なる。病理組織学的には EM major では表皮細胞 (壊) 死は少数で炎症性細胞浸潤が高度であるのに対し, SJS では広範囲にわたる表皮細胞壊死と少ない細胞浸潤が特徴である³⁾。全身症状として発熱, 倦怠感・重症感, 経口摂取の程度が SJS では EM major に比し高度であること, 治療への反応性も鑑別の参考になる。

文献

- 1) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC: Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme, *Arch Dermatol*, 1993; 129: 92-96. (レベル IVa)
- 2) Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC: Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes, *Arch Dermatol*, 1995; 131: 539-543. (レベル IVa)

- 3) Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC: Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome, *Arch Dermatol*, 1995; 131: 1268-1272. (レベル III)

(末木博彦)

CQ2 : 成人ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)とどのように鑑別するか?

推奨文 : 成人 SSSS では間擦部に紅斑, 水疱, 表皮剥離が顕著であること, びらんからの滲出液が少ない, 口腔粘膜や眼は侵されない, しばしば敗血症を伴うなどの特徴を有するが, びまん性紅斑型 TEN との臨床的鑑別に苦慮することがある. 病理組織学的に SSSS では角層下水疱形成するが表皮細胞の壊死性変化はないのに対し, SJS/TEN では高度の表皮細胞(壊)死を伴い, 水疱部は表皮下水疱を呈することから診断に迷う場合は皮膚生検により鑑別することが推奨される.

【解説】 成人の SSSS は非常にまれではあるが, TEN とは治療指針が全く異なることから, TEN の診断基準の主要所見に挙げられているように鑑別診断が重要である. TEN の 90%以上の症例では斑状皮疹の融合(TEN with spots or macules)からなるが, SSSS では境界不明瞭なびまん性紅斑を呈し, 特に間擦部に症状が強くなり, 接触痛を伴う. TEN でもまれにびまん性紅斑型があり, この場合は臨床的鑑別が難しいことがある¹⁾. SSSS では咽頭, 口囲, 鼻孔, 眼脂から黄色ブドウ球菌, 表皮剥脱毒素を証明できるが, 結果を得るのに数日を要する²⁾. 両疾患とも早期に治療指針を立てる必要があり, 臨床的鑑別診断に苦慮する場合は Tzanck 試験や生検皮膚もしくは水疱膜を用いた病理診断が有用である³⁾. 可能であれば皮膚凍結標本による迅速病理診断を行う⁴⁾.

文献

- 1) 永田尚子, 西野洋輔, 矢島智子ほか : 初診時に TEN と診断された成人ぶどう球菌性熱傷症候群(SSSS), *皮膚病診療* 2010; 32: 1319-1322. (レベル V)
- 2) Oono T, Kanzaki H, Yoshioka T, et al: Staphylococcal scalded skin syndrome in an adult. Identification of exfoliative toxin A and B genes by polymerase chain reaction, *Dermatology*, 1997; 195: 268-270. (レベル V)
- 3) Lucas S: Bacterial diseases. In Elder DE et al eds. *Lever's Histopathology of the skin*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2005, pp551-590. (レベル I)

- 4) Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis, *J Dermatol*, 2010; 37: 407-412. (レベル III)

(末木博彦)

CQ3 : 病勢評価はどのように行うか？

推奨文：皮膚症状のほか口唇・口腔粘膜症状，眼症状，全身症状の重症度を総合的に評価する．皮膚症状としては紅斑の色調や，水疱，びらん，表皮剥離面積，びらん面からの滲出液の量や上皮化の徴候が指標となる¹⁾．粘膜症状としては口唇や口腔粘膜のびらんや出血の程度，口腔内のびらんや疼痛，眼科的には眼表面の上皮欠損や偽膜の程度，全身症状としては発熱，重症感，倦怠感，食欲などの全身状態が指標となる¹⁾．これらの指標の経時的変化を評価することにより病勢評価を行なう．

【解説】IVIg のわが国における臨床試験の際に病勢評価スコアが作成された¹⁾．従来の重症度スコアは初診時の重症度を判定することを目的としたものであり，治療による臨床症状の推移を判断する指標ではない．皮膚剥離面積も最終的な治療効果の判定に使用可能な指標であるが，短期間での治療効果を評価することは難しい．全身症状を含めた皮膚症状の重症度を治療開始前の段階から経時的に評価し，スコアの変化により病勢評価を行なう．

文献

- 1) Aihara M, Kano Y, Fujita H, et al: Efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *J Dermatol*, 2015 : 42:768-777. (レベル V)

(末木博彦)

CQ4 : 皮膚生検はどのような部位を選択するか？

推奨文：標的病変を有する場合は標的病変の中央部から周囲の紅斑部にかけて紡錘形に生検することが推奨される．水疱がみられる場合はこれを含めることが推奨される．

【解説】SJSにおいて表皮の壊死性変化が顕著にみられるのは標的病変の中央部であり、周囲の紅斑部から連続性に生検することにより表皮細胞の壊死を生ずる過程を観察できることがある¹⁾。臨床的に水疱がみられる場合、病理組織学的にSJSとEMでは水疱形成機序に違いがみられ、鑑別診断に有用と考えられる。すなわちSJSでは基底細胞の液状変性と基底層から表皮下層における表皮細胞(壊)死の多発、融合により水疱が形成される過程が観察されるのに対し、EMでは真皮乳頭層の高度の浮腫による水疱が観察されることが多い¹⁾。炎症性細胞浸潤はSJSでは軽度であり、EMではより高度である²⁾。

文献

- 1) 飯島正文: 重症薬疹 Stevens-Johnson 症候群, 玉置邦彦ほか編: 最新皮膚科学大系 5 巻, 東京, 中山書店: 2003; pp36-46. (レベル V)
- 2) Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC: Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*, 1995; 131: 1268-1272. (レベル III)

(末木博彦)

CQ5: 皮膚病理組織診断はどのように行うか?

推奨文: SJS/TEN の確定診断のための組織診断は通常ホルマリン固定、パラフィン包埋、HE 染色標本によるが、発症早期に麻疹、単純ヘルペス、水痘などのウイルス感染症、ブドウ球菌性皮膚熱傷様症候群(SSSS)、トキシックショック症候群などの感染症との臨床的鑑別に苦慮する場合は、凍結切片の HE 染色標本による組織診断により早急に治療指針を立てることが推奨される。

【解説】SJS/TEN の発症早期には時に麻疹、単純ヘルペス、水痘などのウイルス感染症、SSSS、トキシックショック症候群などの細菌感染症(細菌感染関連疾患)との臨床的鑑別に苦慮する。特にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド全身療法を開始する前にこれらの感染症を除外することが必要である。咽頭粘液からのウイルス DNA 検出¹⁾や水疱部の Tzanck 試験なども鑑別診断に有用であるが、生検皮膚の凍結切片を用いた組織診断は当日中に結果を出せることから有用性が高い²⁾。すなわち麻疹や単純ヘルペスなどのウイルス感染症では表皮に球状変性、ウイルス性巨細胞、封入体、koilocyte などがみとめられることから³⁾、SSSS では角層下水疱であることから⁴⁾、トキシックショック症候群などで

は少数の表皮細胞(壊)死を伴うことがあるが、水疱形成は真皮乳頭層の高度の浮腫によることから⁴⁾それぞれ鑑別される。

文献

- 1) 今泉牧子, 渡辺秀晃, 秋山正基, 末木博彦, 福地邦彦: 咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスゲノム検出法は麻疹や薬疹との早期鑑別に有用である, 日皮会誌, 2015; 125: 1017-1028. (レベル III)
- 2) Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis, *J Dermatol*, 2010; 37: 407-412. (レベル III)
- 3) 杉山美紀子, 池田祐輔, 馬場利容, 末木博彦, 飯島正文: 生検が早期確定診断に有効であった麻疹の1例, 臨皮, 2002; 56: 407-409. (レベル V)
- 4) Lucas S: Bacterial diseases. In Elder DE et al eds. *Lever's Histopathology of the skin*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2005, pp551-590 (レベル I)

(末木博彦)

Q6: 多発性固定薬疹と SJS の相違・鑑別点は?

推奨文: 可能であるが, 困難な症例も存在する。

【解説】多発性固定薬疹と SJS/TEN を統計的に検討した欧州の報告によると, 両者は鑑別可能であるとされている¹⁾。臨床的な鑑別点として多発性固定薬疹の個疹は大型で円形～類円形であり境界明瞭かつ, 非典型的ターゲット状紅斑やスポットがないとされ, SJS/TEN では小型の紅斑が播種状に多発し, 融合性で非典型的ターゲット状紅斑を認めるとされる。SJS では皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変がみられることが本邦の診断基準の主要所見に含まれているが, 多発性固定薬疹でも口唇および口腔内, 陰部に粘膜疹を伴うことが知られている。しかし SJS/TEN と異なり, 2 部位未満の粘膜症状を呈することが Lipowicz により報告された¹⁾。また, 固定薬疹の特徴である同一部位に皮疹を繰り返すエピソードは, 統計学的にも有意に高いことが示されている¹⁾。

免疫組織学的には, 多発性固定薬疹病変部・SJS/TEN 病変部とも表皮の変性壊死を認めるが, 多発性固定薬疹病変部は SJS/TEN 病変部に比較して浸潤細胞が多く, 多数の Foxp3 陽性の制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) の浸潤を含むこ

とが示されている²⁾³⁾。特に病変辺縁部への Treg の浸潤が多発性固定薬疹では多く、皮疹の進行の程度に重要と報告されている³⁾。

以上より、多発性固定薬疹と SJS は臨床的、組織学的に鑑別は可能と考えられるが、多発性固定薬疹のなかには粘膜疹を伴い SJS の診断基準を満たす症例も存在し、両者を鑑別することが困難な場合もあることを念頭に置く必要がある。

文献

- 1) Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, et al: Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 726-732. (レベル IVb)
- 2) Cho YT, Lin JW, Chen YC, et al: Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: 539-548. (レベル V)
- 3) Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, et al: Crucial role of viral reactivation in the development of severe drug eruptions: a comprehensive review, *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2015; 49: 192-202. (レベル VI)

(水川良子)

CQ7 : SJS/TEN と固定薬疹の原因薬の違いはあるか？

推奨文：解熱鎮痛消炎薬は SJS、固定薬疹に共通して原因薬になりえる。SJS では抗菌薬・抗けいれん薬が NSAIDs について頻度が高いが、固定薬疹ではカルボシステインによる症例が増加している。

【解説】本邦の皮膚科専門医研修施設を対象とした3年間(2005-2007年)にわたる重症薬疹370例の統計的検討によれば、SJSは抗菌薬(16.3%)、解熱鎮痛消炎薬(14.6%)、抗けいれん薬(14.0%)が被疑薬として挙げられ、以下循環器疾患治療薬(8.9%)、精神神経疾患治療薬(6.9%)と続く。TENはSJSと同様に抗菌薬(19.5%)、解熱鎮痛消炎薬(16.8%)、抗けいれん薬(11.4%)が被疑薬となっている¹⁾。渡辺らによる単一施設6年間の統計でも、SJSはやはり抗菌薬(20.5%)、降圧薬(11.4%)および総合感冒薬・消炎鎮痛剤(15.9%)が多く、TENでは抗菌薬が45%と大半を占めていることが報告されている²⁾。一方、固定薬疹は従来から解熱鎮痛消炎剤が被疑薬として多いことが知られているが、2000年以降カルボシ

ステインによる報告が増加している³⁾。渡辺らも総合感冒薬とカルボシステインが29.4%と固定薬疹の被疑薬として多いことを示した²⁾。カルボシステインは去痰剤として感冒時にしばしば投与され、1980年から2014年に報告されたカルボシステインによる薬疹46例中28例が固定薬疹であり⁴⁾、カルボシステインでは固定薬疹の報告が他の薬疹の病型よりも多いと言える。

文献

- 1) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦ほか: 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. (レベル IVa)
- 2) 渡辺裕子, 佐野沙織, 村田奈緒ほか: 過去 6 年間における薬疹患者の統計的観察—横浜市立大学附属病院受診例について—, 日皮会誌, 2012; 122: 2495-2504. (レベル IVb)
- 3) 福田英三, 福田英嗣: 皮膚科セミナリウム 第 19 回 薬疹 1 最近の傾向, 日皮会誌, 2006; 116: 1563-1568. (レベル V)
- 4) 福田英三, 福田英嗣編: 薬疹情報第 16 版, 福田クリニック, 福岡, 2014. (レベル V)

(水川良子)

CQ8: TEN と類似する Non-pigmenting fixed drug eruption とは?

推奨文: 色素沈着を残さない固定薬疹の一型で, 多発することが多く TEN に類似する。

【解説】非色素沈着型 (非色素沈着性) 固定薬疹 (non-pigmenting fixed drug eruption; NPFDE) は, 色素沈着を残さずに消退する固定薬疹の特殊型で, 1987 年に Shelley らにより報告された¹⁾。同一部位に皮疹を繰り返す固定薬疹の特徴を有するものの, 左右対称性で多発し, 発熱や関節痛などの全身症状を伴うことが多く, 初期にはしばしば SJS や TEN との鑑別を要する²⁾。Shelley らは, NPFDE では表皮傷害は起こらず真皮の炎症反応が主体であることを色素沈着のない理由として挙げているが, SJS/TEN との類似性からは SJS/TEN と同様の表皮傷害が示唆されている。固定薬疹では表皮基底層に常在する CD8 陽性 T 細胞が薬剤により活性化するが,³⁾ この CD8 陽性 T 細胞数は固定薬疹と比較して NPFDE では

有意に多く、さらにNPFDEではCD8陽性T細胞数と反比例するようにメラノサイト数の著明な減少が認められ、メラノサイトの減少が非色素沈着の要因の一つであることが示されている³⁾。

文献

- 1) Shelley WB, Shelley ED: Nonpigmenting FDE as a distinctive reaction pattern. Examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrahydrozoline, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 17: 403-407. (レベル V)
- 2) Mizukawa Y, Shiohara T: Nonpigmenting fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis: immunohistochemical and serum cytokine analyses, *Clin Exp Dermatol*, 2010; 35: 493-497. (レベル V)
- 3) Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, et al: Crucial role of viral reactivation in the development of severe drug eruptions: a comprehensive review, *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2015; 49: 192-202. (レベル VI)

(水川良子)

2. 検査

CQ9：治療開始前にどのような血液・生化学検査が必要か？

推奨文：白血球数，リンパ球数，好酸球数，肝酵素，マイコプラズマ抗体を検査する。ウイルス抗体，自己抗体などを検査してもよい。

推奨度：B（白血球数，リンパ球数，好酸球数，肝酵素，マイコプラズマ抗体）
C1（ウイルス抗体，自己抗体など）

【解説】SJS/TENではDIHSに比べ肝機能障害はあっても軽度の事が多いが，稀に重症の肝機能障害をともなう¹⁾²⁾。稀ではあるがDIHSの合併もあるため，末梢血白血球数，好酸球数，異型リンパ球数のほか，AST，ALT， γ -GTP，総ビリルビンなどの肝胆道系酵素を検査する。

SCORTENは，TENの症例で，およその死亡率を予測できることから，治療法の決定，患者及び，家族への病状説明の際，参考となる(VII. 疾患の理解のために2. 補足解説・参考資料参照)³⁾。SCORTENでは，血清尿素窒素，血清グルコー

ス、血清重炭酸塩などを検査する必要がある。

感染症の検査としては、初診時と2週間～2ヵ月の2回、単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、EBウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、マイコプラズマのIgM、IgGの検査を行うことが多いが、これらの感染症がSJS/TENの原因と考えられる症例は多くはない。HIV感染症ではSJS/TENを含む重症薬疹が多くみられることから検査を考慮してもよい。⁴⁾重症細菌感染のマーカーとされるプロカルシトニンは、明らかな細菌感染症がないSJSでも上昇がみられたとの報告があり、SJS/TENと細菌感染症を区別することは困難と考えられる⁵⁾。

DIHSとSJS/TENの合併が疑われる場合には、抗HHV-6 IgG抗体を初診時(発症14日以内)と2週間～1ヵ月(発症の28日以降が確実)の2回に測るとよい。また、血清中あるいは全血中のHHV-6、HHV-7のウイルスDNAを測定する方法もある。風疹は結膜充血を伴うため、SJSを疑われる場合があり、強い粘膜症状がなければ風疹IgMを検査すると診断の参考になる。

その他、水疱性SLEの鑑別のため抗核抗体の検査を考慮してもよい。腫瘍随伴性天疱瘡は、SJSと酷似した臨床症状を呈するため、抗デスマグレイン3抗体検査を考慮してもよい⁶⁾。

⇒ 腫瘍随伴性天疱瘡については、VII. 2. 補足解説・参考資料の項を参照。

文献

- 1) Lee T, Lee YS, Yoon SY, Kim S, Bae YJ, Kwon HS, et al: Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69:407-415. (レベル IVb)
- 2) 小豆澤 宏明【重症薬疹の診断と治療 アップデート】重症薬疹の検査 アレルギー・免疫, 2014; 21:1240-1246. (レベルVI)
- 3) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis, *J Invest Dermatol*, 2000; 115:149-153. (レベル IVb)
- 4) Yang C, Mosam A, Mankahla A, Dlova N, Saavedra A: HIV infection predisposes skin to toxic epidermal necrolysis via depletion of skin-directed CD4(+) T cells, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70:1096-1102. (レベル V)
- 5) Sfia M, Boeckler P, Lipsker D: High procalcitonin levels in patients with severe drug reactions, *Arch Dermatol*, 2007;143:1591. (レベル V)
- 6) Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T: Antibodies against

desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice, *J Clin Invest*, 1998;102: 775-782. (レベル IVb)

(小豆澤宏明)

CQ10 : 画像検査は必要か？

推奨文：必須ではないが，胸部および腹部の単純 CT を撮影することが推奨される。

推奨度：C1

【解説】SJS/TEN では高用量のステロイド投与が必要な場合が多いため，胸部腹部の単純 CT を撮影しておくこと，発症時からの肺炎の合併や，他の内臓臓器での感染病巣の確認に有用である。また，SJS/TEN では，数ヵ月後に呼吸機能検査を行うと，自覚症状がなくても半数程度に異常が見つかるとの報告もあり急性期の胸部CTを撮影することを考慮してもよい¹⁾。また，SJS と酷似した臨床症状を呈する腫瘍随伴性天疱瘡では，悪性リンパ腫などが内臓病変から診断につながる場合がある。

文献

- 1) Duong TA, de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Carrie AS, Zerah F, Valeyrie-Allanore L, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: follow-up of pulmonary function after remission, *Br J Dermatol*, 2015; 172:400-405. (レベル V)

(小豆澤宏明)

CQ11 : 消化管出血した場合には，どのように検査を進めるか？

推奨文：腹痛，嘔吐，下痢，下血などの症状があれば，上部・下部消化管内視鏡を検討する。

推奨度：C1

【解説】SJS/TENの消化器粘膜症状、NSAIDs起因性、ステロイド誘発性、CMV再活性化などが、消化管出血の原因となる可能性がある。SJS/TENでおこる消化管出血は稀であり、原因は多くの症例で明らかではない。CMV再活性化は、CMV抗原血症検査であるC7-HRP法、C10/11法や、組織のCMV免疫染色、粘膜内CMV-DNAなどで検討する。重篤な消化管病変をともなったTENでは、広範囲の腸管に粘膜剥離や潰瘍の形成を伴い、腸切除が必要な症例がある¹⁾。粘膜症状が強い場合は困難を伴うが、SJS/TENでの消化管出血は予後不良と考え、上部・下部消化管内視鏡検査を検討する。

文献

- 1) 音見 愛, 矢野十保, 青木秀俊, 高橋幸志ほか: 重篤な消化管病変をともなった中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) の1症例, 日消誌, 2008; 105: 1353-1361. (レベルV)

(小豆澤宏明)

QC12: 原因薬剤をどのようにして検索するか?

推奨文: DLST, パッチテストを検討する. ALDEN (Algorithm for drug causality for epidermal necrolysis)を考慮してもよい.

推奨度: **B** (DLST 及びパッチテスト), **C1** (ALDEN)

【解説】DLSTは、ヘパリン採血から末梢血単核球を分離し、濃度を調整した被疑薬剤と混ぜて1週間程度培養することで、リンパ球のうち主にT細胞が薬剤に反応して分裂するかを、³H-thymidineの取り込みにより検出する検査である。検査対象の薬剤によっては原因薬剤の特定に有用な検査である。しかし、DLSTは陰性となることの方が多いため、陰性の結果により原因薬剤ではなかったという判断にはならない。

DLSTは同一患者であっても、血液を採取する時期により、結果が異なる。SJS/TENでは陽性となる症例が少ないものの、発症まもない急性期に陽性となり、回復後は陰性となることが多いとされる¹⁾²⁾。高用量のステロイドを使用していると偽陰性となる可能性があり、急性期であればステロイド導入前に行い、急性期に陰性であれば、回復後に再検する。

パッチテストは薬疹の紅斑や水疱がみられる急性期には施行できないため、