

ステロイド投与が終了あるいは低用量になってから行うことが多い。パッチテストが陽性となる症例はDLSTと比べても決して多くはない<sup>3)</sup>。そのため、DLSTと同様にパッチテストが陰性であったからといって、原因薬剤ではなかったという判断にはならない。薬剤によるパッチテストは重量比で 5-20%程度の濃度で陽性となることが多いため、粉碎した薬剤をワセリンで希釈して行うことが多い。

内服誘発試験は薬疹において原因薬剤を特定する最も信頼性の高い検査である。しかし SJS/TEN は、誘発により生命をおびやかす危険性のある重症薬疹であるため、原因と考えられる薬剤の再投与は原則禁忌とする考えが多い。多数の使用薬剤があり、すべて同時期に中止され、その後の患者の治療選択に影響が大きい場合、原因ではないと考えられる薬剤については確認のため内服試験を行うことがある。しかし、その場合でも、DLST やパッチテストは参考でしかないため、原因と考える薬剤とそうでない薬剤との区別は曖昧で、投与は慎重に行うべきである。

ALDEN は SJS/TEN における原因薬剤を検証するアルゴリズムとして提唱され、原因として疑われる薬剤開始から発症までの日数や再投与の有無、ハイリスクの原因薬剤かどうかなどの項目をスコア化する<sup>4)</sup>。DLST やパッチテストなどと異なり、検査は不要であるが、同時期に使用された複数の薬剤では、スコアに差がつきにくい。

⇒ALDEN については、VII. 2. 補足解説・参考資料の項を参照。

## 文献

- 1) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption, *Allergy*, 2007; 62:1439-1444. (レベル IVb)
- 2) Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I: The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity, *J Dermatol Sci*, 2012; 65:213-219. (レベル IVb)
- 3) 中村和子, 相原道子, 池澤善郎: わが国の薬疹患者におけるパッチテスト結果の評価とその活用について, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2008; 2: 88-94. (レベル IVb)
- 4) Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al : ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and

toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis, *Clin Pharmacol Ther*, 2010; 88:60-68. (レベル IVb)

(小豆澤宏明)

### 3. 治療

#### 3-1. 全身療法

##### CQ13：腎疾患がある場合の治療は？ 透析患者の治療は？

推奨文：腎障害を合併している症例では、ステロイド療法の効果が不十分な場合、血漿交換療法を考慮する。

推奨度：C1

【解説】腎疾患を有する患者における SJS/TEN では薬剤代謝低下による半減期延長により、症状が遷延・重症化しやすいため<sup>1)2)</sup>、十分な管理のもとに速やかにステロイドパルス療法や血漿交換療法を行うことが有用であり、予後の改善につながる。また、ステロイド療法の効果が不十分な腎機能障害を合併した重症薬疹に、血漿交換療法が奏効したとの症例報告がみられるものの<sup>3)4)</sup>、その有効性を詳細に解析した報告は無い。免疫グロブリン大量療法は、頻度は不明であるが急性腎不全を来す可能性があるため、腎機能障害患者では、適宜減量し、ゆっくり投与することが望ましく、また厳格な腎機能の経過観察が必要となる<sup>5)</sup>。

##### 文献

- 1) Dreisbach AW, Lertora JJ: The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition, *Semin Dial*, 2003; 16: 45-50. (レベル IVb)
- 2) Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al: Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin, *Ann Rheum Dis*, 2014; doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205577. [Epub ahead of print] (レベル IVb)
- 3) 松山阿美子, 守屋真希, 佐野沙織ほか: 慢性腎不全と結核罹患患者に生じた中毒性表皮壊死症の1例, *臨床皮*, 2012; 66: 491-496. (レベル V)

- 4) Higuchi M, Agatsuma T, Iizima M, et al: A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ involvement treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial*, 2005; 9: 412-416. (レベル V)
- 5) 静注用人免疫グロブリン製剤 献血グロベニン-I 静注用<sup>®</sup> 添付文書(2015 年時点). (レベル V)

(浅田秀夫)

#### CQ14 : 重篤な細菌感染症を併発した場合にどのように対処するか？

推奨文：重篤な感染症を併発した症例においては，抗菌薬による治療を行いながらIVIgの投与を考慮する．また，血漿交換療法との併用も考慮される．

推奨度：C1

【解説】正岡ら<sup>1)</sup>の報告以来，重症感染症に対して，一般に免疫グロブリン 5g/日を3日間投与されてきた．18歳以上の重症感染症患者に免疫グロブリン（総投与量 0.2-1.75g/kg）を使用した 2621 人についてのメタ解析では，総投与量を 1g/kg 未満群と 1g/kg 以上群に分けて死亡率を検討したところ，両群とも死亡率の低下を認めたが，1g/kg 以上群の方がより Relative Risk が小さく，有意であったと報告されている<sup>2)</sup>．重症細菌感染症を合併した SJS/TEN に対するIVIg療法について，詳細に解析した報告はない．しかし，感染症を合併しやすいTENにおいてIVIg療法が感染制御にも役立つ可能性が指摘されている<sup>3)</sup>．また，感染症のために十分なステロイド投与が困難な場合にも，IVIg療法が推奨されている<sup>4)</sup>．

敗血症あるいは敗血症性ショックに対する血漿交換療法の有効性について，過去の論文を用いてメタ解析を行った結果，成人では血漿交換療法（plasma exchange）が死亡率の低下と関連していたとの報告がある<sup>5)</sup>．従って，エビデンスは不十分であるが，敗血症を合併した SJS/TEN に対しては，血漿交換療法も選択肢の一つとなり得る．

#### 文献

- 1) 正岡 徹，長谷川廣文，高久史磨ほか：重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果，*日本化学療法学会雑誌*，2000；48：199-217. (レベル II)
- 2) Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al: Intravenous immunoglobulin in

critically ill adult patients with sepsis, *Ann Intern Med*, 2007; 146: 193-203. (レベル I)

- 3) Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins Multicenter Retrospective Analysis of 48 Consecutive Cases, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 26-32. (レベル V)
- 4) 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)
- 5) Rimmer E, Houston BL, Kumar A, et al: The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis, *Crit Care*, 2014; 18: 699. (レベル I)

(浅田秀夫)

#### CQ15：重篤な細菌感染症が基盤にある場合、どのように抗菌薬を選ぶか？

推奨文：被疑薬との交差反応に留意し、化学構造式の異なる抗菌薬を使用する。

推奨度：B

【解説】抗菌薬が被疑薬の場合は中止する必要がある<sup>1)</sup>。類似した構造を持った抗菌薬では、交差反応を生じることが指摘されているため<sup>2)</sup>、構造式の異なる抗菌薬を使用することが望ましい。抗菌薬の選択については日本版敗血症治療ガイドライン<sup>3)</sup>を参照されたい。

文献

- 1) Garcia-Doval I, Laurence LeCleach, Bocquet H, et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol*, 2000; 136: 323-327. (レベル IVb)
- 2) Hasdenteufel F1, Luyasu S, Hougardy N, et al: Structure-activity relationships and drug allergy, *Curr Clin Pharmacol*, 2012; 7: 15-27. (レベル V)
- 3) 日本版敗血症治療ガイドライン, 日本集中治療医学会委員会 Sepsis Registry 委員会, 日集中医誌, 2013; 20: 124-173. (レベル V)

(浅田秀夫)

**CQ16：コントロール不良な糖尿病がある場合の治療の選択はどのようにするか？**

推奨文：コントロール不良な糖尿病を有する症例には、血漿交換療法を考慮する。

推奨度：C1

【解説】糖尿病を有する患者では、ステロイド療法により糖尿病の増悪を来すため、インスリンによる血糖の是正が必要となることが多い。高度なインスリン抵抗性を有するコントロール不良の糖尿病患者の場合、薬疹に対してステロイドパルス療法を選択し難い。インスリン抗体高値で血糖コントロールに難渋する症例に対し、血漿交換療法が有効であったとの報告が数例みられることから<sup>1-3)</sup>、血漿交換療法は選択肢の一つと考えられる。IVIg療法は、腎機能を悪化させる可能性や血栓症、心不全を起こす可能性があるため、腎症や心臓血管障害を有する糖尿病患者では、慎重に投与する必要がある<sup>4)</sup>。

文献

- 1) 渡辺励, 根本孝, 佐藤良和ほか: インスリン抗体(AIA)陽性糖尿病患者に対し, 二重濾過血漿交換療法(DFPP)とステロイドの併用療法が有効であった1例: 日本アフェリシス学会雑誌, 1995; 14: S28. (学会シンポジウム抄録)(レベルV)
- 2) 中川智左, 武田悦子, 大野秀樹ほか: 血漿交換により血糖コントロールの不安定性が軽快したインスリン抗体陽性2型糖尿病の1例, 日内会誌, 2005; 94: 2182-2185. (レベルV)
- 3) 秋田悦子, 丹波祥子, 山本浩司ほか: 抗インスリン抗体の著明高値による不安定な血糖コントロールにステロイド療法が奏功した2型糖尿病の一例, 住友病院医学雑誌, 2004; 31: 30-36. (レベルV)
- 4) 静注用人免疫グロブリン製剤 献血グロベニン-I 静注用<sup>®</sup> 添付文書(2015年時点)(レベルV)

(浅田秀夫)

**CQ17：B型/C型肝炎患者（キャリアー）の治療で注意することは何か？**

推奨文：ステロイド薬を全身投与する際は、肝炎ウイルスの再活性化のリスクがある。特にB型肝炎については必ずスクリーニング検査を行い、ガイドラインにそった再活性化予防策を行う。

推奨度：B

【解説】B型肝炎では再活性化による肝炎が重症化しやすいため、注意を要する。ステロイド投与での再活性化のリスクは知られており<sup>1)</sup>、B型肝炎治療ガイドライン(2015年)<sup>2)</sup>では、HBs抗原陽性例、または陰性であった場合もHBs抗体、HBc抗体のどちらかが陽性ならば、肝臓専門医にコンサルトし、HBV-DNAを定量し、核酸アナログの投与を検討することが推奨されている。C型肝炎ではB型に比べて比較的重症化の頻度は低く、C型肝炎でウイルス治療に用いるテラプレビルなどによる重症薬疹<sup>3)</sup>、リウマチ疾患、サルコイドーシスなど自己免疫疾患を合併した場合の治療<sup>4)</sup>など、すでに臨床の場ではステロイドが使用されている例が多い。しかしながら、基礎研究ではステロイドにより、HCVの肝臓細胞への侵入を促進するとの報告がある<sup>5)</sup>。皮膚筋炎のステロイド治療でHCVの再活性化をみた報告もあり<sup>6)</sup>、安全性についてははっきりしたコンセンサスは得られていないため、投与中は血清中の肝酵素およびHCV-DNA量を定期的に測定し、肝臓専門医と連携して経過をみるのが望ましい。

IVIg療法はステロイドのような免疫低下を起こさないため、肝炎ウイルスの増殖するリスクは考慮しなくてよい。極めてまれであるが、クリオグロブリン血症患者でIVIgによって血管炎を誘発した報告<sup>7)</sup>があり、C型肝炎ではクリオグロブリン血症を伴うことがあるため、注意を要する。

## 文献

- 1) Kim TW, Kim MN, Kwon JW, et al: Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids, *Respirology*, 2010; 15: 1092-1097. (レベル IVb)
- 2) 肝炎診療ガイドライン作成委員会: B型肝炎治療ガイドライン(第2.1版), 2015: p70-78.(オンライン)(レベル IVb) 入手先 [http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidlines/hepatitis\\_b](http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b). (レベル V)
- 3) 肝炎診療ガイドライン作成委員会 : C型肝炎治療ガイドライン(第3.4版), 2015 ; p18-20.(オンライン)(レベル V) 入手先 [http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidlines/hepatitis\\_c](http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c)

- 4) Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al: Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry), *J Rheumatol*, 2009; 36: 1442-1448. (レベル V)
- 5) Ciesek S, Steinmann E, Iken M, et al: Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus, *Gastroenterology*, 2010; 138: 1875-1884. (レベル IV)
- 6) Mori N, Imamura M, Takaki S, et al: Hepatitis C virus (HCV) reactivation caused by steroid therapy for dermatomyositis, *Intern Med*, 2014; 53: 2689-2693. (レベル V)
- 7) Yebra M, Barrios Y, Rincón J, Sanjuan I, Díaz-Espada F: Severe cutaneous vasculitis following intravenous infusion of gammaglobulin in a patient with type II mixed cryoglobulinemia, *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20: 225-227. (レベル V)

(浅田秀夫)

#### CQ18：基礎疾患への代替薬の選択と注意点は？

推奨文：化学構造式が異なり，SJS/TEN を起こしにくい代替薬に変更する。

推奨度：B

【解説】早期に被疑薬を中止することが原則<sup>1)2)</sup>だが，中止が困難な場合には代替薬を検討する。代替薬としては，交差反応による症状の悪化/遷延化を避けるために化学構造式の異なる薬剤を選択する<sup>2)</sup>。統計学的にSJS/TENを起こす危険性の高い薬剤が報告されている<sup>3-5)</sup>。本邦の全国疫学調査によると，SJS/TENの被疑薬としては，抗菌薬（セフェム系，ピリドンカルボン酸系，マクロライド系，ペニシリン系），解熱鎮痛消炎剤薬（ロキソプロフェンナトリウム，アセトアミノフェン，イブプロフェン），抗けいれん薬（カルバマゼピン，ゾニサミド，フェニトイン，バルプロ酸ナトリウム，フェノバルビタール）が多くを占めた<sup>3)</sup>。一方，欧州の重症薬疹研究調査(EuroSCAR)の報告では，アロプリノール，カルバマゼピン，ST合剤，ラモトリギン，ネビラピン，オキシカム系非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)，フェノバルビタール，フェニトインでSJS/TENを起こす危険性が有意に高かった<sup>4)5)</sup>。代替薬として同効薬を検討する場合，SJS/TENを起こす危険性の高い上記の薬剤を避けるようにすることも重要である<sup>4)5)</sup>。

文献

- 1) Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol*, 2000; 136: 323-327. (レベルIVb)
- 2) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al: Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35(3 Pt 1): 458-461. (レベルV)
- 3) 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一, *日皮会誌*, 2011; 121: 2467-2482. (レベル V)
- 4) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, 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)
- 5) Mockenhaupt M: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management, *Semin Cutan Med Surg*, 2014; 33: 10-16. (レベルV)

(浅田秀夫)

#### 【CQ19】発熱が持続する場合に NSAIDs は投与してよいか？

推奨文：発熱の原因を評価することが大切である。重症感染症（敗血症など）による発熱である場合には、解熱目的の NSAIDs 投与は推奨されない。

【解説】SJS/TEN の発熱に対しての NSAIDs による解熱療法と患者予後との関係を観察した研究はない。SJS/TEN に限らず、解熱療法による臨床予後の解析が可能な大規模研究は存在しない。発熱は患者不快感、呼吸需要および心筋酸素需要の増大、中枢神経障害などを生じるため、これらの改善を期待して解熱処置が行われる。しかし、感染症による体温上昇は、抗体産生の増加、T 細胞の活性化、サイトカインの合成、好中球及びマクロファージの活性化を惹起させる自己防衛反応である。解熱処置によりこれらの防衛反応が抑制される可能性もある<sup>1)</sup>。20 歳以上の中枢神経障害を持たない重症患者を対症とした systematic review では、メタ解析によって、発熱が患者死亡率の 30%増加に関与するとの報告がある<sup>1)</sup>。しかし、解熱処置を含めて発熱と患者死亡との関係を観察した研究はない。

2009年、日韓合同で集中治療室（ICU）での発熱と解熱療法に関する多施設参加の前向き観察研究が行われた（FACE study）<sup>2)</sup>。FACE study の原疾患は心血管系疾患、呼吸器系疾患、腎疾患、消化器系疾患などで、SJS/TEN についての記載はない。FACE study では基礎疾患が敗血症である場合、発熱自体は予後に影響しないが解熱剤の投与は28日死亡率に有意に関連するとされている。敗血症の発熱に対する解熱剤投与は予後を悪化させる可能性がある。

すなわち、SJS/TEN の患者の経過中に発熱が生じた場合、SJS/TEN そのものの発熱か、合併した感染症（敗血症含む）による発熱なのかを正しく評価する必要がある。敗血症による発熱の場合は安易な NSAIDs による解熱は控えるべきと考える。また、NSAIDs 自体が SJS/TEN の主な原因薬剤であり<sup>3)</sup>、その症例の被疑薬となっている場合の投与は論外である。

## 文献

- 1) 江木盛時, 西村匡司, 森田潔: 重症患者における発熱と解熱処置に関する systematic review, 日本集中治療医学会雑誌, 2011;13:25-32. (レベル I)
- 2) Lee BH, Inui D, Suh GY, et al: Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study, *Crit Care*, 2012; 16: 450. (レベル IVa)
- 3) 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)

(浅田秀夫)

## CQ20 : マイコプラズマ感染症による場合の治療はどのように行うか？

**推奨文:** 呼吸器症状がある場合には抗生剤投与が推奨される。皮膚症状に対してステロイド薬の投与を考慮する。

**推奨度:** **B** (呼吸器症状に対する抗菌薬投与), **C2** (皮膚症状に対する抗菌薬投与), **C1** (皮膚症状に対するステロイド薬投与)

**【解説】** 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) によるマイコプラズマ感

感染症は、呼吸器感染症の原因として一般的であるが、約 25%に呼吸器外症状を伴う<sup>1)</sup>。マイコプラズマ感染症では、眼、口腔、陰部の粘膜炎 (mucositis) が主で、なかに皮膚症状を伴う場合がある。皮膚症状は多形紅斑、SJS/TENなどと診断されている。男性では小児に多く、女性では成人に多いと報告されている<sup>1)</sup>。相原らは、本邦では小児のSJSの原因のうち、マイコプラズマ感染症が27.6%を占めたと報告している<sup>2)</sup>。皮膚症状は小水疱、水疱の形成、標的様病変(targetoid lesion)を伴う報告が多く、麻疹様発疹はまれである。

一般的にマイコプラズマ感染症では、抗菌薬を投与されることが多い。とくに呼吸器症状がある場合には、ペニシリン系、セフェム系、サルファ剤は効果が乏しいことが多いため、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンなどが用いられることが多い<sup>3)</sup>。その他、テトラサイクリン系(8歳未満では歯牙への影響 原則禁忌)、キノロン系が選択される。SJS/TENの発症前から抗生剤が開始されている場合は、他の抗生剤へ変更して使用する必要がある。呼吸器症状を伴う場合は、これらの抗生剤と併用で、ステロイド投与を検討すべきである。マイコプラズマ感染症によるSJS/TENに対して投与するステロイドの至適投与量は確立されていないものの、呼吸不全を伴う重症マイコプラズマ肺炎ではステロイドパルス療法が推奨されており、SJS/TENの病態に対してのステロイド全身投与を考慮する。その他、輸液などの対症療法で経過をみる場合もある。IVIg療法は、マイコプラズマ感染症に対する有効性のエビデンスは乏しいものの、感染症でも比較的使いやすく、ステロイドとの併用も可能である点で、マイコプラズマ感染症に伴うSJS/TENの重症例に対して考慮してよい<sup>4)</sup>。

## 文献

- 1) Schalock PC, Dinulos JG: Mycoplasma pneumoniae-induced cutaneous disease, *Int J Dermatol*, 2009; 48: 673-680. (レベル V)
- 2) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎: 小児の Stevens-Johnson 症候群-成人例との比較検討, *日皮会誌*, 2005; 115:135-143. (レベル IVb)
- 3) 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療方針策定委員会, 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針, 日本マイコプラズマ学会事務局 2014. (レベル V)
- 4) Ahluwalia J, Wan J, Lee DH, Treat J, Yan AC: Mycoplasma-associated Stevens-Johnson syndrome in children: retrospective review of patients managed with or without intravenous immunoglobulin, systemic corticosteroids, or a combination of therapies, *Pediatric Dermatology*, 2014; 31:664-669. (レベル V)

(小豆澤宏明)

## CQ21：小児例の治療はどのように行うか？

推奨文：ステロイド全身投与やIVIg療法を考慮する。

推奨度：C1（ステロイド全身投与及びIVIg療法）

【解説】小児のSJS/TENは、成人に比べ、感染症とくにマイコプラズマ感染症が原因と考えられる症例が多いとの報告がある。<sup>1)</sup> 発疹の出現に先行して投与が始まった薬剤があり、薬疹が疑われる場合には、可能な限り原因として疑われる薬剤すべてを速やかに中止するか、他の系統の薬剤へ変更する。小児のSJS/TENに対する治療におけるエビデンスは乏しく、前述した重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班治療指針を基本とした治療を検討する。嚴重な眼科的管理、水疱部、口唇、外陰部粘膜の局所処置を行うのが通常であるが、局所処置に用いる薬剤について一定のエビデンスがない。欧州では、輸液や栄養管理、感染症が明らかでない場合の抗菌薬投与といったsupportive careのみが行われる場合があるものの、本邦ではステロイド薬全身投与やIVIg療法を考慮する。<sup>2)</sup> IVIg療法については、本邦成人でのSJS/TENに対する臨床治験でステロイド全身投与との併用で有効性が報告されている<sup>3)</sup>。

ステロイドの全身投与は、プレドニゾロン換算で、中等症は0.5-1.0mg/kg/日、重症では1-2mg/kg/日で開始する。重症の場合、ベタメタゾン0.2mg/kg 静注あるいは、ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン30mg/kg（最大1,000mg/日）点滴静注3日間を検討する。重症では、IVIg100～400mg/kg/日を3～5日の併用を検討する。血漿交換療法も考慮するが、小児における施行報告は少ない。表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬の開始は、敗血症などの感染症を助長する可能性があるため、感染対策を十分に行う。

発症年齢が低いほど、眼粘膜症状は重症化しやすい傾向がある。このため小児では特に眼粘膜症状に留意し、眼科医による診察を早期より実施することが望ましい。

➡ 局所処置については、V.5-2.皮膚外用療法の項を参照

## 文献

- 1) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎: 小児のStevens-Johnson症候群-成人例との比較検討, 日皮会誌, 2005;115:135-143. (レベルIVb)

- 2) Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ: A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie Clinique* 2011;18: e121-133. (レベル VI)
- 3) Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, et al: Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *J Dermatol*, 2015;42:768-777. (レベル IVb)
- 4) Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, et al: Japanese research committee on severe cutaneous adverse reaction. Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Am J Ophthalmol*, 2015; 160:228-237. (レベル IVa)

(小豆澤宏明)

**CQ22 : ステロイド薬投与後も病勢の進行が抑えられず, SJS から TEN へ進展する場合の高用量 IVIg の選択は？**

推奨文 : 感染と併発症の管理を行い, TEN 発症早期に IVIg 大量療法を考慮する.

推奨度 : B

【解説】国内で, 中等量以上ステロイド投与の効果不十分な SJS/TEN 症例を対象に, ステロイド薬と併用した IVIg 大量療法の臨床治験が行われ, 8 例中 7 例が有効と評価されたことから<sup>1)</sup>, SJS/TEN に対して IVIg 大量療法が保険適用(薬事承認)されている. TEN に対する高用量 IVIg 療法は, 症例集積研究にて, SCORTEN による予測死亡率<sup>2)</sup>と比較して有効あるいは無効と判定されており, 有効とする報告<sup>3-7)</sup>と無効とする報告<sup>8-12)</sup>が相半ばしている. メタアナリシスでも, 有効とする報告<sup>13)14)</sup>と無効とする報告<sup>15)16)</sup>がみられる. 前者では 9 つの臨床試験のメタアナリシスで高用量 IVIg 療法が予後を改善させるとしている<sup>13)</sup>. IVIg の総投与量を 1g/kg 増やすごとに予後が 4.2 倍改善するとされ, 2g/kg 以上で SCORTEN から予測される死亡率が 59%減少できたと報告されている. また, 2g/kg 未満では死亡率の低下は 3%程度の減少しか得られなかったことから, 3~4g/kg が最も効果的とする報告がある<sup>14)</sup>. 一方, 2003 年から 2007 年の 7 編および 2011 年までのメタアナリシスでは予後は改善されないとしている<sup>15)16)</sup>. TEN の

病因のひとつとして、細胞傷害性 T 細胞と NK 細胞が分泌する Fas リガンドが表皮細胞の Fas に結合し、カスパーゼ経路により表皮細胞のアポトーシスを誘導するためと考えられている。IVIg 療法は、Fas-Fas リガンド結合をブロックすることにより上皮細胞のアポトーシスを防ぐと考えられている。このような IVIg の作用機序からは TEN の進展を抑制する可能性があり、病勢の進行がみられる場合に考慮してよい治療法である。推奨度の根拠とした多くの文献が海外からの報告であり、海外ではびらん体表面積が 10%未満を SJS, 10%~30%を SJS/TEN オーバーラップ, 30%以上を TEN と定義している点に注意を要する。

## 文献

- 1) Aihara M, Kano Y, Fujita H, et al: The efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *J Dermatol*, 42: 768-777, 2015. (レベル IVb)
- 2) Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné 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. (レベル IVb)
- 3) Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 26-32. (レベル IVb)
- 4) Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA: Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 39-43. (レベル IVb)
- 5) Al-Mutairi N, Arun J, Osama NE, et al: Prospective, noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis, *Int J Dermatol*, 2004; 43: 847-851. (レベル IVa)
- 6) Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G: Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience, *Dermatology*, 2001; 203: 45-49. (レベル IVb)
- 7) Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Solanki RB, Rawal RC: Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2005; 71: 398-400. (レベル IVa)

- 8) Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL: Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil*, 2004; 25:81-88. (レベル IVb)
- 9) Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R: Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis, *J Burn Care Rehabil*, 2004; 25: 246-255. (レベル IVb)
- 10) Bachot N, Revuz J, Roujeau JC: Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 33-36. (レベル IVa)
- 11) Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M: Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 33-40. (レベル IVb)
- 12) Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X: Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China, *Int J Dermatol*, 2009; 48:1122-1128. (レベル IVb)
- 13) Trent J, Halem M, French LE, Kerdel F: Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review, *Semin Cutan Med Surg*, 2006; 25: 91-93. (レベル I)
- 14) French LE, Trent JT, Kerdel FA: Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding, *Int Immunopharmacol*, 2006; 6: 543-549. (レベル I)
- 15) Roujeau JC, Bastuji-Garin S: Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality, *Ther Adv Drug Saf*, 2011; 2: 87-94. (レベル I)
- 16) Huang YC, Li YC, Chen TJ: The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 424-432. (レベル I)

(森田栄伸)

**CQ23** : ステロイド薬投与後も病勢の進行が抑えられず, SJS から TEN へ進展する場合治療の選択は?

推奨文：感染と併発症の管理を行い，血漿交換療法を考慮する。

推奨度：C1

【解説】SJS/TEN に対して病勢の進行を抑制する目的で血漿交換療法が保険適用（薬事承認）されている。TEN に対する血漿交換療法の効果については，病勢の進行を抑制することから有効とする症例集積報告が多数みられる<sup>1-6)</sup>。また，ステロイドの全身投与やIVIg療法に抵抗性の症例においても有効であったとされる。残存する原因薬剤，起炎性サイトカイン，有害な代謝産物，免疫複合体などが血漿交換療法により除去されることが効果の要因と考えられている。作用機序の観点からTENの進展を抑制する可能性があり，病勢の進行がみられる場合に考慮してよい療法である。

## 文献

- 1) Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T: Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol*, 2011; 38: 236-245. (レベル V)
- 2) Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D: Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis, *Int J Dermatol*, 1997; 36: 218-221. (レベル IVb)
- 3) Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al: Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher*, 2002; 6: 255-258. (レベル IVb)
- 4) Yamada H, Takamori K, Yaguchi H, Ogawa H: A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher*, 1998; 2: 153-156. (レベル IVb)
- 5) Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ: Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 458-461. (レベル IVb)
- 6) Kostal M, Blha M, Lanska M, et al: Beneficial effects of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases, *J Clin Apheresis*, 2012; 27: 215-220. (レベル IVb)

(森田栄伸)

## CQ24：ステロイドパルス療法はどのような場合に選択するか？

推奨文：SJS/TENにおいて病勢が急速に進行する場合、病勢の進行を阻止する目的で実施を考慮する。

推奨度：C1

【解説】ステロイドパルス療法は様々な免疫疾患において使用されているが、いずれも急速な腎機能障害、呼吸障害、痙攣重責など critical な病態で可及的速やかな改善が必要とされる病態への使用にコンセンサスが得られている。SJS/TENに対するステロイド全身投与は、感染症に対するリスク増加が懸念されるが、全身管理のみを行った場合と比較して死亡率が上がるとの報告はみられない<sup>1)</sup>。SJSにおけるステロイドパルス療法は眼病変の抑制に有効であるとの症例集積報告がある<sup>2)3)</sup>。TENに対するステロイド全身投与は、感染症のリスクを増加し、入院期間の延長をきたすとする報告<sup>4)</sup>と有効とする報告<sup>5)</sup>がみられる。ステロイドパルス療法は、重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼症状の重症例では考慮する。しかし、表皮剥離が進行し広範なびらんとなった状態では、感染症のリスクを上げ、表皮の再生を抑制する可能性があることから、避けるべきである。

### 文献

- 1) Workswick S, Cotliar J: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options, *Dermatol Ther*, 2011; 24: 207-218. (レベル I)
- 2) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al: Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset, *Am J Ophthalmol*, 2009; 147: 1004-1011. (レベル IVb)
- 3) Yamane Y, Aihara M, Tatewaki S, et al: Analysis of treatments and deceased cases of severe adverse drug reactions— analysis of 46 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Jpn J Allergol*, 2009; 58: 537-547. (レベル IVb)
- 4) Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT: Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids, *Ann Surg*, 1986; 204: 503-512. (レベル IVb)

- 5) Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Acta Derm Venereol*, 2007; 87: 144-148. (レベル IVb)

(森田栄伸)

**CQ25 : 重症感染症がある場合のステロイドパルス療法の適用は？**

推奨文：敗血症などの重症感染症では原則適用しない。

推奨度：D

【解説】ソル・メドロール<sup>®</sup>添付文書では、「有効な抗菌薬の存在しない感染症、全身の真菌感染症、腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症、急性心筋梗塞、活動性消化管潰瘍あるいは消化管穿孔では原則実施しない」とされる<sup>1)</sup>。敗血症および敗血症性ショックにおけるコルチコステロイド全身投与に関する9つの二重盲検比較試験のメタアナリシスでは、コルチコステロイド全身投与のメリットはないとされる<sup>2)</sup>。ステロイドパルス療法は感染症のリスクを上げることも考慮して、重症感染症のあるSJS/TEN患者にはステロイドパルス療法は原則的に実施しない。SJS/TENは発熱を伴う全身症状を呈するので、感染症による全身症状悪化であるのか、薬疹自体の病勢増悪かが分かりにくい場合は、敗血症診断のための補助的指標が提示されており参考とする<sup>3)</sup>。

文献

- 1) 副腎皮質ホルモン剤 注射用メチルプレドニゾロン (ソル・メドロール<sup>®</sup>) 添付文書. (レベル V)
- 2) Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature, *Crit Care Med*, 1995; 23: 1430-1439. (レベル I)
- 3) Levy MM1, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Crit Care Med*, 2003; 31: 1250-1256. (レベル V)

(森田栄伸)

**CQ26 : 血漿交換療法はどのような場合に施行するか？ 適応基準は何か？**

推奨文：ステロイド治療開始後も症状の改善がみられないか進行する場合に施行する。

推奨度：C1

【解説】SJS/TENにおける血漿交換療法については症例報告が集積されている<sup>1-6)</sup>。これらの報告ではステロイドやIVIg療法に抵抗性の症例にも有効であったとされ、IVIgとの併用で効果を認めたとする報告もある<sup>2)</sup>。しかし、いずれも症例数が数名と少なく、コントロール研究などエビデンスレベルの高い研究はない。対象に問題があるものの効果を認めなかったとする報告もある<sup>7)</sup>。本邦においては十分な量のステロイドで症状の進行がくい止められない場合や、重症感染症などでステロイド薬の増量が困難な場合に、病勢コントロールを目的としたステロイド治療の追加療法として血漿交換療法が用いられている。特に、急速進行性TENや臓器障害による薬剤の代謝・排泄障害が懸念される場合には、薬剤や薬剤代謝産物および細胞傷害性分子やサイトカイン、可溶性Fasリガンドなどの炎症に関与する分子の除去作用を期待して早期から施行するのが望ましい<sup>5)6)</sup>。基礎疾患によりステロイドが投与できない場合には、血漿交換療法単独で開始することもある。IVIg療法施行例では終了後数日間にわたって改善がみられない場合や症状が進行する場合に血漿交換療法の対象となり得るが、IVIg療法の直後は投与した免疫グロブリンが除去され効果が減弱することから施行しない。なお、体外循環による治療であることから重篤な出血傾向のある場合や著しい心機能低下がある場合には施行しない。

## 文献

- 1) Egan CA, Grant WJ, Morris SE, et al: Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 458-461. (レベル IVb)
- 2) Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, et al: Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher Dial*, 2010; 14: 354-357. (レベル V)
- 3) Lissia M, Figus A, Rubino C: Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report, *Br J Plast Surg*, 2005; 58: 504-510. (レベル V)

- 4) Košťál M, Bláha M, Lánská M, et al: Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases, *J Clin Apher*, 2012; 27: 215-220. (レベルV)
- 5) Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T: Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol*, 2011; 38: 236-245. (レベルV)
- 6) 山田裕道: 中毒性表皮壊死症-本邦アフェレシス報告例の解析, 日本アフェレシス学会雑誌, 2013; 32: 111-120. (レベルV)
- 7) Furubacke A, Berlin G, Anderson C, et al: Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med*, 1999; 25: 1307-1310. (レベルIVb)

(相原道子)

#### CQ27: ステロイド治療中の患者の血漿交換療法はどのように行うか?

推奨文: ステロイド薬を減量せず, 連日または隔日で2ないし3回施行する.

推奨度: C1

【解説】ステロイドとの併用による有効性が報告されている<sup>1-3)</sup>. 急激なステロイドの減量や中止は症状の悪化を招くため, 血漿交換療法中および直後はそれまで投与されていたステロイド薬を維持し, 軽快傾向が明らかになったのちに徐々に減量する.

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) があり, 連日ないし隔日で2ないし3回施行する<sup>4)</sup>. 施行後48時間経過しても十分に効果がみられない時には, さらに2ないし3回追加し, 合計2週間施行する場合もある. ステロイドが血漿交換療法により除去されることから, 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施行時間を考慮して, その日の全量投与を行う.

皮膚表面にびらんが拡大し, 細菌の二次感染が生じやすい状態では, カテーテル刺入部からの細菌感染による敗血症などの重篤な感染症が生じやすくなるため注意する. ステロイドの減量中の再燃時や症状が遷延する場合における血漿交換療法の有効性について検討した報告はないが, 血漿交換療法施行後に症

状の改善をみる症例もある。

## 文献

- 1) Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T: Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol*, 2011; 38: 236-245. (レベル V)
- 2) Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, et al: Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher Dial*, 2010; 14: 354-357. (レベル V)
- 3) 山田裕道: 中毒性表皮壊死症-本邦アフェレンシス報告例の解析, 日本アフェレンシス学会雑誌, 2013; 32: 111-120. (レベル V)
- 4) Michael MJ, DeChristopher PJ, Richard GL. Use of therapeutic plasma exchange in the burn unit: a review of the literature. *J Burn Care Res* 2013;34:289-298. (レベル V)

(相原道子)

**CQ28：単純血漿交換療法（PE）と二重膜濾過血漿交換療法(DFPP)ではどちらが有用か？**

推奨文：効果発現機序からは PE でより高い効果が期待される。

推奨度：C1

【解説】重症薬疹に対して国外では PE が行われているが、本邦では PE と DFPP の両者が行われてきた。その効果について比較検討したエビデンスレベルの高い研究はないが、山田らの本邦報告例のまとめでは、有効率に差はみられなかったとされる<sup>1)</sup>。しかし、40kD 以上の大きな分子を取り除く DFPP と比較して PE は低分子除去効果が高いことから、SJS/TEN の病態に関与する細胞傷害性分子や Fas リガンド、サイトカインなどの低分子物質の除去が可能であり、DFPP より高い有効性が期待される。そのため、本邦においても現在では PE が多く施行されている。

なお、DFPP は血液製剤を使用しないが、PE は置換液として人血清アルブミンまたは新鮮凍結血漿が使用される。出血傾向や感染症を合併する場合は凝固因