

子や免疫グロブリンが補充される新鮮凍結血漿の使用が勧められる。一方、新鮮凍結血漿はアレルギー反応や未知のウイルス感染、血小板減少などの出現の可能性のあることに留意する。

文献

- 1) 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)

(相原道子)

CQ29 : ステロイド薬はどのような 1 日配分で投与するか?

推奨文: ステロイドの投与量と種類による半減期の違いによって異なるが、プレドニゾロン大量投与の場合は原則として 1 日 2 回に分けて投与する。

推奨度 : C1

【解説】 ステロイド薬は十分に血中濃度を保つことにより持続的な抗炎症作用を発揮することが期待される。20mg 以下の少量投与では生体内の副腎皮質ホルモンの日内変動に近くなるように朝 1 回の単回投与が行われるが、中等量から大量投与時には、朝夕食後に均等に分割投与を行うことが多い¹⁾。一方、半減期のより長いデキサメタゾンやベタメタゾンを使用する場合や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。

文献

- 1) 古川福実: 3 皮膚科の主な治療, B 全身療法, ステロイド薬, 塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一, 今日の治療指針, 第 4 版, 東京, 医学書院: 2012: 222-224. (レベル VI)

(相原道子)

CQ30 : ステロイド薬投与時に胃粘膜保護薬は必要か?

推奨文: ステロイド薬投与中の SJS/TEN では胃粘膜保護薬の併用が望ましい。

推奨度 : C1

【解説】ステロイドと NSAIDs 併用では有意に消化性潰瘍の発症率が高まることは知られている¹⁾。ステロイド単独投与の場合、過去のメタアナリシスでは消化性潰瘍が増加しないとする報告²⁾があったが、最近のメタアナリシスでは入院患者においてステロイド単独投与群の消化管出血や穿孔のリスクは有意に高いことが示された³⁾。しかし、消化性潰瘍予防の目的で H2 ブロッカーやプロトンポンプインヒビター (PPI) を投与することによる有用性はこれまで検討されていない。SJS/TEN ではステロイドの投与量が多いことに加え、重症疾患であることによるストレス性潰瘍や疾患自体による消化管粘膜障害をきたすことがあり、消化管出血や穿孔のハイリスク患者といえる。そのため、胃粘膜保護薬はステロイド開始時に併用することが望ましいと考えられる。

文献

- 1) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ann Intern Med*, 1991; 114: 735-740. (レベル IVb)
- 2) Conn HO, Poynard T: Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy, *J Intern Med*, 1994; 236: 619-632. (レベル I)
- 3) Narum S, Westergren T, Klemp M: Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis, *BMJ Open*, 2014; 4: e004587. (レベル I)

(相原道子)

CQ31 : ステロイド薬投与時に骨粗鬆症治療薬は必要か？どのように選択するか？

推奨文: SJS/TEN ではステロイド投与が 3 ヶ月に及ぶことは稀であり、骨粗鬆症の予防的治療は通常行わないが、経過が長引きステロイド長期投与が見込まれる場合は考慮する。

推奨度 : C2

【解説】日本骨代謝学会による「ステロイド性骨粗鬆症 (GIO) の管理と治療ガイドライン: 2014 年改訂版」によると、18 歳以上で、経口ステロイドを 3 ヶ月以

上使用中または使用予定の患者を対象に危険因子をスコア化し、骨粗鬆症の治療薬の必要性を分類している¹⁾。これは、International Osteoporosis Foundation (IOF)と European Calcified Tissue Society (ECTS) の合同作業部会による GIO の管理ガイドラインの基本骨格と同じ対象である²⁾。SJS/TEN ではステロイド薬投与が3ヵ月に及ぶことは稀であり、骨粗鬆症の予防的治療は通常行わないが、経過が長引きステロイド長期投与が見込まれる場合は早期から投与を考慮する。

文献

- 1) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update, *J Bone Miner Metab*, 2014; 32:337-350. (レベル V)
- 2) Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al: A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis, *Osteoporos Int*, 2012; 23: 2257-2276. (レベル V)

(相原道子)

CQ32 : IVIg はどのような使い方が有用か？

推奨文: ステロイド治療で効果が不十分な症例に、早期に併用療法としてヒト免疫グロブリン製剤（献血グロベニン-I 静注用[®]:2015年時点）400mg/kg/日を5日間連続投与する。

推奨度 : B

【解説】 SJS/TEN の IVIg 療法についてはこれまでに有効とする報告¹⁻⁴⁾がある一方、有効性を疑問視する報告⁵⁻⁸⁾や小児のみに有効性が示されたとする報告⁹⁾があり、現状では世界的に評価は一致していない。有効とする報告では、発症早期の一定量以上の大量投与群（総投与量 2g/kg または 3g/kg 以上）が有用とされ、特にステロイドとの併用群において有効性が示されている²⁾¹⁰⁾。わが国では近年中等量以上のステロイド投与で効果が十分にみられなかった SJS/TEN の患者を対象に、ステロイドと併用してヒト免疫グロブリン製剤 400mg/kg/日を5日間連続投与する臨床研究が行われ、投与開始7日目の評価で8例中7例が有効とされた。有効例では、投与開始数日以内に皮膚粘膜や全身症状の回復傾向がみられ、後遺症はなかった。現在、ステロイドとの併用においてヒト免疫グロブリン製

剤 400mg/kg/日 5 日間連続投与 1 コースのみ保険適用（薬事承認）となっている¹¹⁾。

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．なお，血漿交換療法の直前には，治療効率を考え施行しない．

文献

- 1) Trent JT, Fangchao M, Kerdel F, et al: Dose of intravenous immunoglobulin and patient survival in SJS and toxic epidermal necrolysis, *Expert Review of Dermatology*, 2007; 2: 299-303. (レベル IVb)
- 2) Chen J, Wang B, Zeng Y, et al: High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases, *Eur J Dermatol*, 2010; 20: 743-747. (レベル IVa)
- 3) Feldmeyer LF, Kerdel FA, French LE. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis, *Arch Dermatol*, 2011; 147: 1440-1442. (レベル I)
- 4) Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronof SC: Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies, *Int J Dermatol*, 2015; 54: 108-115. (レベル I)
- 5) Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *J Invest Dermatol*, 2013; 133: 1197-1204. (レベル IVa)
- 6) Lee HY, Lim YM, Thirumoorthy T, et al. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 1304-1309. (レベル IVa)
- 7) Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al.: Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 941-917. (レベル IVa)
- 8) 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)

- 9) 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: 424-32. (レベル I)
- 10) Zhu Q-Y, Ma L, Luo X-Q, et al: Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China, *J Burn Care Res*, 2011; 33: e295-e308. (レベル IVa)
- 11) 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*, 2015; 42: 768-777. (レベル IVb)

(相原道子)

CQ33 : IVIg 療法の禁忌事項は何か？

推奨文：過去に免疫グロブリン製剤の投与でアナフィラキシーを生じた患者への投与は禁忌である。

【解説】免疫グロブリン投与時の禁忌事項はアナフィラキシーを生じた患者への投与のみであるが、慎重投与の対象としては IgA 欠損症や腎障害を有する患者があげられる。さらに、大量投与時には血液粘度の上昇により脳梗塞や心筋梗塞等の血栓・塞栓症を引き起こす可能性が有ることから、重篤な脳・心血管障害およびその既往のある患者や血栓塞栓症の危険性が高い患者では投与を控える事が望ましい。また、大量投与による有害事象として肝機能障害、血小板減少、さらに心機能の低下している患者では心不全の発症や悪化がみられることから、重篤な肝障害や血小板減少を有する患者、心機能の低下している患者の場合も投与を控えるか慎重に投与する¹⁾。

文献

- 1) 静注用人免疫グロブリン製剤 献血グロベニン-I 静注用[®] 添付文書(2015年時点)

(相原道子)

CQ34 : シクロスポリン投与は有用か？

推奨文：シクロスポリン単独内服療法は、早期に使用することによりびらんの急激な進展を止める効果があると報告されており、腎機能障害やリンパ球減少がない症例で、ステロイド薬のリスクが高く使用を躊躇する症例で考慮できる。2015年12月時点で、国内では薬事承認されていない。

推奨度：C1

【解説】シクロスポリンは、カルシニューリンの阻害により T 細胞の活性化と増殖を阻害し、免疫抑制する作用を持つ。最近、非ランダム化 open 試験が施行され、29例に対して3mg/kg/day 10日間投与され、1ヵ月以上かけて減量したところ、保存療法やIVIg療法の致死率を越えず、敗血症など感染症の発症頻度も増加しておらず比較的安全性が高いと結論されている¹⁾。これまでに行われた10例以上の症例集積研究は3報告あり、11例に対して3mg/kg/dayを12時間ごとに投与したところ、150mgのシクロフォスファミドや1mg/kg/day以上のメチルプレドニソロンを投与された6例より、上皮化速度はより早く、白血球減少症例数は少なく、死亡数なしであったと有効性と安全性が2000年に報告されている²⁾。同様に3mg/kg/dayを7日間投与後7日で減量中止し、過去の症例と比較したところ入院期間短縮、上皮化完了までの期間が短縮したと2013年に報告されている³⁾。最も新しい報告で2014年17例に対して3-5mg/kg/day 平均7日間投与し、IVIg使用症例と比較して死亡率が有意に低かったと報告されている⁴⁾。このように、独立した複数施設による検討でその有効性もしくは安全性が示唆されていることは、信頼性が高い。

使用方法は、シクロスポリン3mg/kg/dayを7-10日間投与し、7日から1ヵ月間で減量中止する方法が一般的である。使用する時期は完全な表皮細胞(壊)死に進展する前の発症早期に使用されている。いずれの報告でも HIV 感染症を含む明らかな感染症の合併、高齢者、腎機能障害、末梢 CD4⁺T 細胞<200 mm³がみられる症例は、本剤の投与除外対象とされており、本剤の使用にあたり副作用リスクに対して慎重でなくてはならない。また投与中に腎機能が悪化した場合は速やかに減量されている。本剤の SJS/TEN に対する有効性については、今後のランダム化比較試験による検討を要する。

文献

- 1) Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al: Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Br J*

Dermatol, 2010; 163: 847-853. (レベル III)

- 2) Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J: Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporine A, *J Trauma*, 2000; 48: 473-478. (レベル IV)
- 3) Singh GK, Chatterjee M, Verma R: Cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013 79: 686-692. (レベル IV)
- 4) Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP: Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 941-947. (レベル IV)

(青山裕美)

CQ35 : エタネルセプトは有効か？

推奨文: SJS/TEN にエタネルセプトが奏功する可能性があるが、十分なエビデンスのある報告がない。現時点で、国内で薬事承認されていない。

推奨度 : C1

【解説】 1998 年に TNF- α 阻害作用のあるサリドマイドのプラセボとのランダム化比較試験が行われたが、プラセボに比較して死亡率が優位に高かったため、試験は途中で中止されている¹⁾。その後、2014 年に 10 例の TEN 症例にエタネルセプトを 1 回 50mg 皮下注射 (2 例は 25mg を 2 回投与されている) で投与し経過を検討された。症例 1: ステロイド無効例で、エタネルセプト投与後 24 時間でびらん形成が止まったが、その後 DIC で死亡した。症例 2: ステロイドと併用して 2 日目にびらん形成が止まった。症例 3: ステロイド使用せず 25mg を 1 週間に 2 回投与して初回投与から 2 日目にびらん形成が止まった、という 3 症例を含めて、10 例全症例で上皮化が観察され、上皮化完了までの中央値が 8.5 日を根拠に有効であったと記されている。この報告では、比較する対象群が設定されていないので、既存治療に対する優位性は示されていない²⁾。他 2 報の症例報告で、25mg/day を 1 日おきに 2 回投与し有効性が確認されている³⁾⁴⁾。エタネルセプトを使用した報告症例数は少なく、ランダム化された臨床研究もないが、今後期待される治療の選択肢の 1 つであり、本剤の安全性確認と、ランダム化比較試

験により有効性が確認されることが期待される。

文献

- 1) Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al: Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis, *Lancet*, 1998; 352: 1586-1589. (レベル II)
- 2) Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B: Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 278-283. (レベル V)
- 3) Famularo G, Di Dona B, Canzona F, Girardelli CR, Cruciani G: Etanercept for toxic epidermal necrolysis, *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 1083-1084. (レベル V)
- 4) Gunawardane ND, Menon K, Guitart J, Cotliar JA: Purpura fulminans from meningococemia mimicking Stevens-Johnson syndrome in an adult patient taking etanercept, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1429-1431. (レベル V)

(青山裕美)

CQ36 : インフリキシマブは有効か？

推奨文：重症 SJS/TEN に対し，インフリキシマブが奏功する可能性がある．ステロイド内服治療，ステロイドパルス療法，IVIg 療法，血漿交換療法を行っても QOL の障害が強い，あるいは副作用などの理由で他の方法による症状の制御が必要な場合は，インフリキシマブによる治療を行っても良い．現時点で，国内では薬事承認されていない．

推奨度：C1

【解説】TNF- α が SJS/TEN の表皮細胞(壊)死の病態に関与しているという根拠に基づき TNF- α 阻害剤が使用開始されている．二重盲検ランダム化比較試験の報告はなく，症例数 1～3 例を対象とした症例報告で有効性が示されている．2002 年にインフリキシマブ(5mg/kg)単回投与で TEN の病勢が停止したという最初の報告から，以降有効であったという症例報告がこれまでに 13 例報告されている¹⁾⁹⁾．使用量は 5mg/kg で単回点滴投与が最も多く，ステロイドやIVIgを併用している症例もある．有効例では，使用后病勢の進展が停止し，早くて数日，3～4 週間で上皮化の完了を認めている．エタネルセプトと同様に，今後期待される治

療の選択肢の1つと考えられる。今後本剤の安全性確認と、ランダム化比較試験により有効性が確認され、適正使用のためのプロトコールが作成されることが期待される。

1998年にTNF- α 阻害作用のあるサリドマイドのプラセボとのランダム化比較試験が行われたが、プラセボに比較して死亡率が優位に高かったため、試験は途中で中止された¹⁰⁾。その理由として、サリドマイドはTNF- α 阻害の他にT細胞を介してIL-2やIFN- γ 産生を誘導したためではないかと考察されている。

文献

- 1) Al-Shouli S, Abouchala N, Bogusz MJ, Al Tufail M, Thestrup-Pedersen K: Toxic epidermal necrolysis associated with high intake of sildenafil and its response to infliximab, *Acta Derm Venereol*, 2005; 85:534-535. (レベル V)
- 2) Gaitanis G, Spyridonos P, Patmanidis K, et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin, *Dermatology*, 2012; 224: 134-139. (レベル V)
- 3) Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, Gaber G, Marsch WCh, Fischer M: Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab: report of three cases, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007; 21: 717-719. (レベル V)
- 4) Worsnop F, Wee J, Natkunarajah J, Moosa Y, Marsden R: Reaction to biological drugs: infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus, *Clin Exp Dermatol*, 2012; 37: 879-881. (レベル V)
- 5) Kreft B, Wohlrab J, Bramsiepe I, Eismann R, Winkler M, Marsch WC: Etoricoxib-induced toxic epidermal necrolysis: successful treatment with infliximab, *J Dermatol*, 2010; 37: 904-906. (レベル V)
- 6) Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J: Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis, *Br J Dermatol*, 2002; 146: 707-709. (レベル V)
- 7) Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N: Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment, *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 116: 923-924. (レベル V)
- 8) Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, Chrupek M, Matczuk M, Koltan A: Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis, *Acta Derm Venereol*, 2008; 88: 420-421. (レベル V)

- 9) Patmanidis K, Sidiras A, Dolianitis K, Simelidis D, Solomonidis C, Gaitanis G, Bassukas ID: Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis: successful treatment of an elderly patient, *Case Rep Dermatol Med*, 2012;2012:915314. (レベル V)
- 10) Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al: Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis, *Lancet*, 1998; 352: 1586-1589. (レベル II)

(青山裕美)

CQ37：集中治療室での保存的療法 (supportive therapy) は有用か？

推奨文: SJS/TEN に対して保存的療法は積極的には勧めないが、細心の注意を払って行っても良い。眼障害が重篤な場合は後遺症をもたらすリスクがある。

推奨度：C1

【解説】本邦では、副作用を考慮しながら使用すればステロイド治療は有効で SJS/TEN の基本治療と認識されているが、海外で、ステロイド治療が入院期間を延長し合併症のリスクを増加させると批判的な意見が主流をなした時期があった。

1985 年頃からステロイド内服治療は、SJS/TEN 入院治療中の感染症リスク因子の 1 つであり、持続的に使用することによって死亡率が高まると報告された¹⁾。そのためステロイドを使用せず、集中治療室で保存的に集中管理することにより SJS/TEN の治療を行う保存的療法(supportive therapy)が有効であると提唱された。保存的療法とは、集中治療室の温度管理の行き届いた隔離環境（個室）下の万全な感染対策のもとで輸液による電解質管理、デブリドマンを行わず、水疱蓋も感染がなければ無理に剥離せず、適切な外用や保護材で自然な上皮化を待つという方針で創傷管理をする治療法を示す。

保存的療法は SJS/TEN の標準的な治療法であったが、SJS/TEN における表皮細胞(壊死)の免疫学的な機序が明らかになるにつれて、ステロイド、免疫抑制剤やその他免疫調整作用のある治療法の介入が始まり、治療の有効性について検討と議論が重ねられてきた。しかし、本疾患は致死率が高く急性に進行するためランダム化試験が組みにくい側面があり、治療法の有効性をランダム化して比較することが困難であった。2000 年に死亡する可能性を予測するスコアシステ

ム SCORTEN が発表され、過去の報告例を SCORTEN によりスコア化し予測死亡率を得、実際の死亡率の比を計算し Mortality ratio/標準化死亡比(MR) (=実際の死亡比/SCORTEN による予測死亡比) が 1 未満であれば有効な治療であると判断できる、もしくはそれぞれの治療法の MR を比較することによって治療の有効性を比較する方法が提案された。このような方法で、保存的療法のみで治療した既報告例(199 例)の MR は 0.89 と有効性が認められた³⁾。また、別の報告で、同様の解析方法により集中治療室での保存的療法とデキサメサゾンパルス療法⁴⁾、IVIg とステロイド療法⁵⁾を比較したところ有意差がなく、保存的療法の優位性を提唱している。

保存的療法は、ステロイド治療で生じる感染症のリスクを増加させない方法であり、集中治療室において細やかな全身管理、創傷管理ならびに感染症のマネジメント等を適切に行いながら施行すると有効である。ただし、保存的療法を施行した場合の粘膜後遺症への影響は検討されていない。眼科的な検討では急性期のステロイドパルス療法とベタメタゾン点眼が後遺症回避のため有用であった⁶⁾。急性期の眼障害が高度な場合(重症度分類の眼科的所見スコア 2 以上)には眼後遺症(視力障害,ドライアイ)を生ずるリスクが高く⁸⁾、迅速なステロイドパルス療法が推奨される。

文献

- 1) Ruiz-Maldonado R: Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: study of sixty cases, *J Am Acad Dermatol*, 1985; 13: 623-635. (レベル IV)
- 2) 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 IV)
- 3) 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 IV)
- 4) Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Acta Derm Venereol*, 2007; 87: 144-148. (レベル IV)
- 5) 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 IV)

- 6) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al: Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications, *Ophthalmology*, 2009; 116: 685-690. (レベル IVb)
- 7) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S: Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset, *Am J Ophthalmol*, 2009; 147: 1004-1011. (レベル V)
- 8) 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)

(青山裕美)

CQ38 : SJS/TEN 治療中に出現する CMV 胃腸炎にガンシクロビルは有効か？

推奨文 : CMV 胃腸炎にガンシクロビル投与は有効である.

推奨度 : A

【解説】 SJS/TEN では、しばしば CMV の再活性化が生じる¹⁾。CMV 胃腸炎の診断は、ガイドライン²⁾に準拠して行う。悪心、嘔吐、腹痛、下血、また内視鏡検査による消化管潰瘍、びらん、発赤などの臨床所見と、生検組織の免疫組織染色などにより核内封入体保有細胞の検出など病理組織学的に CMV 感染が証明された場合に CMV 腸炎と診断する²⁾。生検組織からの PCR 法による CMV DNA の検出では診断には不十分である。国内での検討では、CMV 胃腸炎発症時の CMV 抗原血症検査の陽性率は約 30%と報告されており、CMV 抗原血症検査で CMV 感染が検出されていなくても、CMV 胃腸炎は否定できない。臨床所見から CMV 胃腸炎を疑う場合には、血漿の定量 PCR 検査など他の検査の追加を考慮する²⁾。CMV 胃腸炎と診断されたら、ただちに第一選択薬のガンシクロビル投与を開始する。ステロイド抵抗性の炎症性腸疾患患者に生じた際 CMV 胃腸炎にガンシクロビルは効果があった³⁾。ホスカルネットは、ガンシクロビルと同等の効果が示されており、ガンシクロビルによる効果が不十分、あるいは、骨髄抑制などの忍容性に問題がある場合、代替薬となる。

通常、2~4 週間の初期治療に引き続いて、数週間の維持療法が行われるが、症例ごとのリスクや、合併症、初期治療への反応性によって判断が必要なため、

画一的な標準的治療法は確立していない⁴⁾。治療効果の判定や治療期間の決定には、臨床所見と CMV 抗原血症検査により陽性細胞数や定量 PCR 法によるウイルス量のモニタリングが有用で、臨床症状の消失と、CMV モニタリングで陰性化を確認して治療終了とする。CMV 抗原血症検査では、連続 2 回陰性を確認して終了する場合が多い⁵⁾。治療終了後も、しばしば再燃がみられるので、モニタリングの継続は必要である。

初期治療後も十分な治療効果が得られない場合には、初期投与量の継続を考慮する。また、維持療法中に再燃がみられた場合には、初期療法の使用法・用量にもどす。効果不十分な症例では、ガンシクロビルとホスカルネットの併用、シドフォビル（国内未承認）が選択肢となり得るが、エビデンスは十分ではない⁶⁾。

文献

- 1) 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)
- 2) 造血細胞移植ガイドライン サイトメガロウイルス感染症 第 3 版 (2014 年)発行元: 造血細胞移植学会ガイドライン第 1 巻, 医学ジャーナル社. 2014.
- 3) Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al: IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study, *J Clin Gastroenterol*, 2012; 46: 51-56. (レベル III)
- 4) Boeckh M, Ljungman P: How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients, *Blood*, 2009; 113: 5711-5719. (レベル V)
- 5) Ljungman P, Hakki M, Boeckh M: Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients, *Infect Dis Clin North Am*, 2010; 24: 319-337.(レベル V).
- 6) Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al: Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Blood*, 2001; 97: 388-392. (レベル IV)

(青山裕美)

CQ39: 末梢静脈留置カテーテル及び血漿交換療法のためのカテーテル留置部の選択はどのようにするか?

推奨文：カテーテル挿入部位は、びらん面を避け、目的に応じて適切な血管を選択する。

推奨度：A

【解説】末梢静脈留置カテーテル：十分な輸液管理、薬剤投与を行うために、末梢静脈カテーテルが必要である。留置部位局所の感染を避けるために、びらん面を避け、固定しやすく必要な流量が確保できる血管を選択する。成人では、下肢よりも上肢を第一選択にし、小児では手、足背を使用する¹⁾²⁾。

血漿交換療法のためにカテーテル留置を行う場合は、原則として患者の静脈で十分な血流がとれない場合には、非カフ型のダブルルーメンカテーテル留置を行う。留置は右内頸静脈が最も良い。何らかの理由で不可能であれば、大腿静脈を選択する。感染の観点からは、内頸静脈から留置したほうが、大腿静脈からよりも危険性が少ない³⁾。

文献

- 1) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011.
- 2) 竹澤純, 井上義文: カテーテル血流感染症対策 エビデンスに基づいた感染制御 第一集-基礎編. メヂカルフレンド社, 東京, p28-59, 2003.
- 3) 慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン, 日本透析医学会雑誌, 2005 ; 38 : 1512-1515.

(青山裕美)

3-2. 皮膚局所療法

CQ40：どのような外用薬が有効か？

推奨文：熱傷に準じた外用剤または創傷被覆材が有効である。

推奨度：C1

【解説】SJS および TEN における局所処置は、皮膚からの水分の喪失の防止、局所への感染予防、再上皮化を促すために必要であり、熱傷に準じた治療が必要と考えられている。本疾患に対して幾つかの外用剤の使用経験の論文以外に外

外用剤や創傷被覆材の優劣を論じたスタディはないが、一般的に熱傷などに準じて治療することが推奨されている¹⁻³⁾。エビデンスはないが、サルファ剤を含む外用剤は感作されやすいことから避けるべきとする論文が多い¹⁾。

文献

- 1) Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C: Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease), *Burns*, 2010; 36: 152-163.(レベル VI)
- 2) Atiyeh BS, Dham R, Yassin MF, El-Musa KA: Treatment of toxic epidermal necrolysis with moisture-retentive ointment: a case report and review of the literature, *Dermatol Surg*, 2003; 29: 185-188.(レベル V)
- 3) Imamura Y, Fujiwara S, Sato T, Katagiri K, Takayasu S: Successful treatment of toxic epidermal necrolysis with calcium sodium alginate fiber, *Int J Dermatol*, 1996; 35: 834-835. (レベル V)

(橋爪秀夫)

CQ41 : 表皮剥離部から methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) が検出されたときの外用処置は？

推奨文：熱傷時に有効とされている抗生剤含有軟膏や種々の外用薬が有効かもしれない。

推奨度：C1

【解説】局所に MRSA 感染を起こした際に SJS や TEN の局所処置に推奨されている外用剤はないが、熱傷の際にはムピロシン¹⁻³⁾ やフシジン酸含有軟膏²⁾、サルファダイアジン銀クリーム²⁾、3%酢酸軟膏⁴⁾などが効果的であるという臨床および実験的論文がある。エビデンスはないが、SJS や TEN においては薬剤感作が起りやすいため、サルファ剤を含むものは選択すべきでないという意見がある(前述)。

⇒ MRSA 感染を生じた眼病変については、V. 5-3. 眼病変の項を参照。

文献

- 1) Darouiche R, Wright C, Hamill R, Koza M, Lewis D, Markowski J: Eradication of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus by using oral

- minocycline-rifampin and topical mupirocin, *Antimicrob Agents Chemother*, 1991; 35: 1612-1615.(レベル III)
- 2) Acikel C, Oncul O, Ulkur E, Bayram I, Celikoz B, Cavuslu S: Comparison of silver sulfadiazine 1%, mupirocin 2%, and fusidic acid 2% for topical antibacterial effect in methicillin-resistant staphylococci-infected, full-skin thickness rat burn wounds, *J Burn Care Rehabil*, 2003; 24: 37-41.(レベル II)
 - 3) O'Grady S, Hirji Z, Pejcic-Karapetrovic B, et al: A double-blind, randomized, controlled trial of topical polysporin triple compound versus topical mupirocin for the eradication of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a complex continuing care population, *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2009; 20: e49-55. (レベル II)
 - 4) Ryssel H, Kloeters O, Germann G, Schafer T, Wiedemann G, Oehlbauer M: The antimicrobial effect of acetic acid-an alternative to common local antiseptics? *Burns*, 2009; 35: 695-700. (レベル V)

(橋爪秀夫)

CQ42 : 皮膚びらん面から緑膿菌が検出された時の外用療法は？

推奨文：スルファダイアジン銀クリームおよび銀コートした創傷被覆材は，効果的である。

推奨度：C1

【解説】局所に緑膿菌感染を起こした際に SJS/TEN の局所処置に推奨されている外用剤はないが，熱傷の際にはいくつかの臨床および実験的論文がある¹⁻³⁾。エビデンスはないが，SJS/TEN においては薬剤感作が起りやすいため，サルファ剤を含む薬剤を選択すべきでないという意見がある (前述)。

文献

- 1) Ulkur E, Oncul O, Karagoz H, Celikoz B, Cavuslu S: Comparison of silver-coated dressing (Acticoat), chlorhexidine acetate 0.5% (Bactigrass), and silver sulfadiazine 1% (Silverdin) for topical antibacterial effect in *Pseudomonas aeruginosa*-contaminated, full-skin thickness burn wounds in rats, *J Burn Care Rehabil*, 2005; 26: 430-433.(レベル II)

- 2) Heal CF, Buettner PG, Cruickshank R, et al: Does single application of topical chloramphenicol to high risk sutured wounds reduce incidence of wound infection after minor surgery? Prospective randomised placebo controlled double blind trial, *BMJ*, 2009; 338: a2812.(レベル II)
- 3) Yabanoglu H, Basaran O, Aydogan C, Azap OK, Karakayali F, Moray G: Assessment of the effectiveness of silver-coated dressing, chlorhexidine acetate (0.5%), citric acid (3%), and silver sulfadiazine (1%) for topical antibacterial effects against the multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infecting full-skin thickness burn wounds on rats, *Int Surg*, 2013; 98: 416-423.(レベル II)

(橋爪秀夫)

CQ43 : 皮膚病変処置時の疼痛への対処はどのようにするか?

推奨文: 銀コートしたアクリル創傷被覆材やシリコン創傷被覆材の使用, 消炎鎮痛剤またはオピオイドの使用によって, 疼痛は軽減させることができる.

推奨度 : C1

【解説】SJS/TEN の治療に関する論文はないが, 熱傷や植皮の採皮部での疼痛の程度に関して, 使用する被覆材, 内服薬についての臨床または実験的検討がある¹⁻³⁾. 欧米では積極的なオピオイドの使用も行われている⁴⁾. 使用する薬剤のみならず, 治療前の精神状態も疼痛の程度に大きく影響することが示されている.

文献

- 1) Blome-Eberwein S, Johnson RM, Miller SF, et al: Hydrofiber dressing with silver for the management of split-thickness donor sites: a randomized evaluation of two protocols of care, *Burns*, 2010; 36: 665-672.(レベル II)
- 2) Muangman P, Pundee C, Opananon S, Muangman S: A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns, *Int Wound J*, 2010; 7: 271-276.(レベル II)
- 3) Patton ML, Mullins RF, Smith D, Korentager R: An open, prospective, randomized pilot investigation evaluating pain with the use of a soft silicone wound contact layer vs bridal veil and staples on split thickness skin grafts as a primary dressing, *J Burn Care Res*, 2013; 34: 674-681.(レベル II)

- 4) Stein C, Kuchler S: Targeting inflammation and wound healing by opioids, *Trends Pharmacol Sci*, 2013; 34: 303-312.(レベル VI)

(橋爪秀夫)

CQ44 : 陰部・口腔粘膜への治療はどのように行うか？

推奨文：陰部とくに女性においては無症状でも産婦人科受診が推奨される。また、肺病変を伴う患者においては、口腔粘膜病変が重症化しやすいため、耳鼻咽喉科受診を勧める。

推奨度：C1

【解説】問診などによる診察によって陰部病変の有無を調べても不十分であることが多い。産婦人科医が陰部病変を調べると、患者の7割程度にみられるという¹⁾。性交困難を生じる場合もあることから、早期から産婦人科にコンサルトすることを推奨する²⁾。口腔粘膜病変は1年以内に癒痕を残さず治癒するものが殆どであるが、肺病変を伴う例に重症に至るものがあるため、注意が必要である³⁾。

文献

- 1) Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P: Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis, *J Reprod Med*, 1997; 42: 153-156.(レベル V)
- 2) Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ: Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases, *Obstet Gynecol*, 1998; 91: 283-287.(レベル V)
- 3) Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: ear, nose, and throat description at acute stage and after remission, *JAMA Dermatol*, 2015; 151: 302-307. (レベル V)

(橋爪秀夫)

CQ45 : SJS/TEN が DIHS とオーバーラップすることはあるのか？

推奨文：皮膚症状が SJS や TEN の診断基準を満し、かつ、DIHS の診断基準を満たす場合を、SJS/TEN と DIHS のオーバーラップという。

【解説】薬剤性過敏症症候群（DIHS）は、限られた薬剤により遅発性に発症し急速に拡大する薬疹であり、高熱、遷延する経過、多臓器障害、ヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化など、主に臨床経過と検査所見から診断される疾患である。一方、SJS/TEN は皮膚所見から診断される疾患であるため、DIHS の診断基準を満たし、かつ、皮膚症状については SJS/TEN の診断基準を満たす場合があり、これをオーバーラップという¹⁾。SJS/TEN の皮膚症状は、DIHS の発症早期にみられる場合²⁾³⁾と、DIHS の再燃の皮膚症状として SJS/TEN を生じる場合⁴⁾⁵⁾とがある。

DIHS の皮疹は播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型で、拡大すると紅皮症に至る。病理組織学的には DIHS では真皮の炎症細胞浸潤が強く、interface dermatitis の所見は一般的には軽度ではあるが様々であり、ときに表皮障害が強く生じ TEN となる。また、DIHS では粘膜障害はあっても軽度で口腔粘膜から口唇に発赤と軽度のびらんを認める程度であるが、まれに広範囲で重篤なびらん潰瘍を形成することがあり、外陰部のびらん、眼結膜の充血を伴うと SJS の診断基準を満たす。眼の障害は充血のみであることが多いが、ドライアイの後遺症を残した症例もある²⁾。

DIHS の原因薬剤は、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド、ラモトリギンなどの抗けいれん薬、アロプリノール、サラゾスルファピリジンなどで、いずれも SJS/TEN の原因薬剤にもなりうる薬剤である。抗けいれん薬による SJS/TEN では、DIHS の診断基準を部分的に満たすことが多いと報告されている⁶⁾。従って、これらの薬剤により生じた SJS/TEN においては、臓器障害やウイルスの再活性化など DIHS についても注意して経過をみる必要がある。

一方、DIHS の再燃の皮疹が SJS/TEN となることがある。その機序は不明であるが、DIHS の発熱に対して投与される NSAIDs や、日和見感染の予防投与の薬剤が、SJS/TEN の発症のきっかけとなる可能性も考えられており、症例を集積して検討する必要がある。

⇒ 薬剤性過敏症症候群の診断基準については、VII. 2. 補足解説・参考資料の項を参照

文献

- 1) Tohyama M, Hashimoto K: New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome, *J Dermatol*, 2011; 38: 222-228. (レベル VI)
- 2) 広瀬憲志, 松立吉弘, 飛田奏斗史, ほか: Toxic epidermal necrolysis (TEN) 型

皮疹を呈した Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)の1例, 西日本皮膚, 2009; 71: 584-588. (レベル V)

- 3) 小田富美子, 藤山幹子, 徳丸晶, 村上信司, 橋本公二: Stevens-Johnson 症候群と薬剤性過敏症症候群のオーバーラップした例, 皮膚病診療, 2010; 32: 895-898. (レベル V)
- 4) 金子栄, 森田栄伸, 千貫祐子: HHV-6 の再活性化がみられたカルバマゼピンによる DIHS から進展した SJS/TEN, *Visual Dermatology*, 2005; 4: 1024-1025. (レベル V)
- 5) 馬淵恵理子, 辻真紀, 荻堂優子, 上千津子: 経過中に中毒性表皮壊死症の組織像を呈した薬剤性過敏症症候群, 皮膚臨床, 2009; 51: 29-33. (レベル V)
- 6) Teraki Y, Shibuya M, Izaki S: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations, *Clin Exp Dermatol*, 2010; 35: 723-728. (レベル V)

(佐山浩二)

CQ46 : SJS/TEN と DIHS オーバーラップの治療はどのように行うのか?

推奨文 : SJS/TEN と DIHS のオーバーラップがある場合, SJS/TEN の治療指針に準じて治療を行う.

推奨度 : B

【解説】 DIHS も SJS/TEN も治療は主にステロイド全身投与であるが, SJS/TEN ではより高用量のステロイド, あるいはステロイド以外の治療の併用が必要となる. SJS/TEN は治療が速やかにかつ十分に行われなければ後遺症や死亡の危険性が高くなる疾患であることを踏まえると, DIHS と SJS/TEN のオーバーラップ症例についても, SJS/TEN の治療指針に準じて対応することが積極的に推奨される. 治療においては, 臓器障害の推移とウイルスの再活性化に注意が必要である.

文献

- 1) 広瀬憲志, 松立吉弘, 飛田奏斗史, ほか: Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 型皮疹を呈した Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)の1例, 西日本皮膚