

膚, 2009; 71: 584-588. (レベル V)

- 2) 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.-
- 3) 馬淵恵理子, 辻真紀, 荻堂優子, 井上千津子: 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候群, 皮膚科の臨床, 2009; 51:29-33. (レベル V)

(佐山浩二)

#### CQ47 : SJS/TEN と DIHS の オーバーラップの予後はどうか？

推奨文 : SJS/TEN と DIHS のオーバーラップ症例の報告は多くはなく, SJS/TEN あるいは DIHS 単独の症例と予後を比較はできない. しかし, SJS/TEN による免疫抑制治療の追加が DIHS の易感染性を増強し予後を悪化させる可能性が考えられる.

【解説】DIHS は免疫不全を生じる疾患と考えられている. HHV-6 のみならず, サイトメガロウイルス, EB ウイルスの再活性化を認めることがあり, また, ニューモシスチス肺炎, 細菌性肺炎, 敗血症の合併もある. DIHS の免疫抑制状態は, ステロイド治療によりさらに増強される可能性があり, SJS/TEN の合併により強力な治療を追加した場合, 日和見感染のリスクの増大が予想される.

(佐山浩二)

#### CQ48 : SJS と腫瘍随伴性天疱瘡との鑑別は？

推奨文 : 腫瘍随伴性天疱瘡の臨床症状は SJS と似る. 生検皮膚を用いた蛍光抗体直接法が両者の鑑別に必要である.

【解説】腫瘍随伴性天疱瘡は血液系の悪性腫瘍や胸腺腫瘍に合併して生じる疾患で, 粘膜と皮膚が障害され, 偽膜性結膜炎, 口唇から口腔粘膜・咽頭のびらん・潰瘍に加え, 皮膚では多形紅斑様皮疹や水疱を生じ<sup>1)</sup>, その臨床像は SJS と似る. 稀ではあるが腫瘍随伴性天疱瘡で TEN との鑑別を要した症例も報告されている<sup>2)</sup>. ただし, 腫瘍随伴性天疱瘡の病状の進行は SJS に比べると緩徐である. 皮膚病理組織所見において, 腫瘍随伴性天疱瘡では表皮に棘融解細胞を認めることもあるが多くは interface dermatitis であり, SJS と区別できない. 両者の鑑別には,

生検皮膚組織で蛍光抗体直接法を行うことが必要である。腫瘍随伴性天疱瘡では表皮細胞間の IgG と表皮細胞間・基底膜の C3 の沈着が確認される<sup>1)</sup>。

➡ 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) 橋本隆:腫瘍随伴性天疱瘡 (Paraneoplastic pemphigus), 日皮会誌, 2001; 111:1195-1203. (レベル VI)
- 2) Yamada T, Nakamura S, Demitsu T, et al: Paraneoplastic pemphigus mimicking toxic epidermal necrolysis associated with B-cell lymphoma, *J Dermatol*, 2013; 40: 286-288. (レベル V)

(佐山浩二)

#### CO49 : TEN と急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)との鑑別は？

推奨文：急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP) の初期像は紅斑と多発する小膿疱であるが、膿疱が融合して膿疱蓋がシート状に剥離すると、TEN との鑑別が問題になる場合がある。臨床経過、膿疱の存在、皮膚病理組織所見により鑑別する。

【解説】AGEP の 90%以上は薬剤が原因となり、抗菌薬が原因となることが最も多い<sup>1)</sup>。高熱と、多発性の小膿疱を形成する浮腫性紅斑やびまん性の紅斑が出現して急速に拡大し、症状は間擦部に強い傾向がある<sup>1)2)</sup>。経過中、小膿疱が融合して角層がシート状に剥離することがあり、このときに TEN との鑑別が問題となる場合がある<sup>3)</sup>。臨床的に紅斑内に小膿疱の多発が認められること、また、病理組織学的において角層下あるいは表皮上層に好中球性の膿疱を形成した結果角層が剥離していることと TEN では認められる表皮の全層性壊死がないことを確認し、TEN と鑑別する<sup>3)</sup>。

#### 文献

- 1) 狩野葉子:医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート- 急性汎発性発疹性膿疱症. 日本臨床 医薬品副作用学, 2012; 70 (増6): 488-491. (レベル VI)
- 2) 清水忠道: 急性汎発性膿疱性細菌疹・急性汎発性発疹性膿疱症・角層下膿疱症, 日皮会誌, 2011;121: 1051-1055. (レベルVI)

- 3) Hatten S van, Beerthuisen GI, Kardaun SH: Severe flucloxacillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), with toxic epidermal necrolysis (TEN)-like features: does overlap between AGEP and TEN exist? Clinical report and review of the literature, *Br J Dermatol*, 2014; 171:1539-1545. (レベルV)  
(佐山浩二)

### 3-3. 眼病変

#### CQ50：どのような眼病変がみられるか？

推奨文：結膜充血，眼表面の上皮欠損（角膜上皮欠損，結膜上皮欠損），偽膜がみられる．数日以上経過すると上記に加えて睫毛の脱落，瞼球癒着が生じてくる．

【解説】自覚症状として充血，眼の違和感，眼痛があるが，症状の乏しい場合もある<sup>1)2)</sup>．眼病変を合併する患者のうち，約3分の2では半日から数日程度，皮疹や高熱などの全身症状より眼症状が先行し，約3分の1では全身症状の出現とほぼ同時に眼症状を自覚している<sup>3)</sup>．他覚所見として，結膜充血，眼表面の上皮欠損(角膜上皮欠損，結膜上皮欠損)，偽膜がみられる．数日以上経過すると上記に加えて睫毛の脱落，瞼球癒着が生じるようになる<sup>1)2)4)</sup>．これらの病変の有無は，眼科専門医であれば判断ができる．

#### 文献

- 1) 外園千恵: SJS と TEN の眼合併症. 最新皮膚科学体系 2008-2009. 182-188, 東京: 中山書店. 2008. (レベル VI)
- 2) 上田真由美, 外園千恵: 重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症, 臨床眼科 2013 年増刊号, 2013; 67: 132-139. (レベル VI)
- 3) 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)
- 4) 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 V)

(外園千恵)

### CQ51：眼病変の重症度をどのように把握するのか？

推奨文：眼表面の上皮欠損，偽膜があると後遺症を生じやすく，これらのいずれかを認めれば重症である．

【解説】眼表面の上皮欠損（角膜上皮欠損，結膜上皮欠損），偽膜があると後遺症（視力障害，ドライアイ）を生じやすく<sup>1)</sup> これらのいずれかを認めれば重症として治療にあたる．

#### 文献

- 1) 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)

(外園千恵)

### CQ52：眼病変の発現と原因薬剤の関係はあるか？

推奨文：総合感冒薬，NSAIDs の投与を契機に発症した症例では，眼病変が重症化しやすい傾向がある．

【解説】国内で行った調査によると，発症年齢が若いこと，被疑薬が総合感冒薬あるいは NSAIDs であることが眼障害の重篤化と関連した<sup>1)</sup>．また，眼科に通院する眼後遺症を伴う患者は，総合感冒薬あるいは NSAIDs が被疑薬である患者が多く，一方で抗けいれん薬，痛風治療薬による発症は少ないという報告もある<sup>2)</sup>．

#### 文献

- 1) 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)
- 2) 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)

(外園千恵)

**CQ53：眼科専門医の診療を受けるまでの眼病変の治療はどのように行うか？**

**推奨文：**両眼が充血している場合には、できるだけ早急に眼科医の診察を受けることが望ましい。もし眼科専門医の診察を受けるまでの時間が 2 日を超える場合には(例：診断が土曜、眼科医の診察が月曜など)、ステロイドと抗菌薬の点眼を 1 日 4 回程度行い、眼脂や充血の程度を観察する。

**推奨度：B**

**【解説】**発症 4 日以内に眼科的治療を開始した場合には予後良好であり<sup>1)</sup>、発症後 1 週間以内にステロイドを点眼した群は、点眼しなかった群よりも視力予後が良好であった<sup>2)</sup>。出来るだけ早く眼科医の診断を受けることが望ましいが、不可能な場合には、感染予防と眼表面の消炎をはかっておく。

**文献**

- 1) 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 V)
- 2) 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)

(外園千恵)

**CQ54：急性期の眼病変の治療はどのように行うか？**

**推奨文：**

- ① 結膜充血を認めない症例は経過観察のみでよい。
- ② 結膜充血を認めるが偽膜形成・眼表面上皮欠損（角膜上皮欠損，結膜上皮欠損）のいずれも認めない症例は、低濃度ステロイドおよび抗菌点眼薬を 1 日 4 回程度で経過を観察する。

③ 眼表面上皮欠損（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，抗菌点眼薬1回4回程度を併用する（眼軟膏でもよい）．

④ 眼球結膜と眼瞼結膜の癒着（瞼球癒着）を生じかけた場合には，点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剥離する．

**推奨度：B**

【解説】急性発症時に眼表面上皮欠損あるいは偽膜を伴う症例では，高度の炎症が眼表面に存在する<sup>1)</sup>．発症4日以内に眼科的治療を開始した場合には予後良好であり<sup>2)</sup>，発症後1週以内にステロイドを点眼した群は，しなかった群よりも視力予後が良好であった<sup>3)</sup>．感染予防のうえで眼表面の消炎をはかることが，予後向上に重要と考えられる．

文献

- 1) Yagi T, Sotozono C, Tanaka M, et al: Cytokine storm arising on the ocular surface in a patient with Stevens-Johnson syndrome, *Br J Ophthalmol*, 2011; 95: 1030-1031. (レベル V)
- 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 V)
- 3) 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)

(外園千恵)

**CQ55：全身療法治療開始時期と眼病変の予後との関係は？**

推奨文：全身療法治療の開始が早いほど，眼病変が進行しにくく予後が改善すると考えられる．

**推奨度：C1**

【解説】全身療法として最善の治療を行うことが、眼所見にも良い影響を及ぼす。例えばステロイドパルスが行われると眼病変も改善に向かう<sup>1)</sup>。全身所見の改善に伴ってステロイド投与量を早く減らすと、眼病変が悪化することがあり注意を要する。

## 文献

- 1) 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 V)

(外園千恵)

### CQ56：眼脂から methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)が検出された時の眼科的治療は？

推奨文：結膜擦過物あるいは眼脂から MRSA あるいは MRSE を検出した時は感受性を示す抗菌点眼薬（バンコマイシン眼軟膏など）を1日4回投与する。角膜感染巣や多量の膿性眼脂を認める場合には、ステロイド点眼を中止するか、0.1%ベタメタゾン点眼を力価の弱いフルオロメトロン点眼に変更して抗菌薬の効果を見る。明らかな感染所見を伴わずにこれらの耐性菌を検出した場合には、抗菌点眼薬の反応を観察し、速やかに菌の消失を得れば局所ステロイドを継続する。菌の消失を得られない場合は、ステロイド点眼を中止するか、力価の弱いフルオロメトロン点眼に変更して抗菌点眼薬の回数を増やす。全身のステロイド投与を継続するかどうかは、全身的な病勢をもとに治療チーム内で検討して決定する。

## 推奨度：B

【解説】急性期に眼表面から MRSA あるいは MRSE を検出することが少くない。健康な眼表面からも表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌はしばしば検出されることから、これらの耐性菌を検出しても単なる保菌のみであることが多く、感染予防のために感受性を示す抗菌点眼薬を用いる。感染所見があれば、局所ステロイドを中止してバンコマイシン眼軟膏を用いる。バンコマイシン眼軟膏は刺激が少なく、効果を期待できる局所薬である<sup>1)</sup>。

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

## 文献

- 1) Sotozono C, Fukuda M, Ohishi M, Yano K, Origasa H, Saiki Y, Shimomura Y, Kinoshita S. Vancomycin Ophthalmic Ointment 1% for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections: a case series. *BMJ Open*. 29;3(1). e001206, 2013. (レベル V)  
(外園千恵)

## CQ57：慢性期の眼病変の治療は？

### 推奨文：

- ① ドライアイが後遺症とした場合は、人工涙液等の点眼、涙点プラグを用いる。
- ② 睫毛乱生を伴う場合は、2-3週に1回程度、睫毛を抜去する。
- ③ 慢性期に軽度の炎症が持続、あるいは再燃を繰り返す症例があり、低濃度のステロイド点眼により炎症を抑制する。

### 推奨度：B

【解説】慢性期には視力障害、ドライアイ、睫毛乱生などが後遺症となり、上述の対症療法が主体となる<sup>1)2)</sup>。視力障害に対しては、培養自家口腔粘膜上皮シート移植<sup>3)</sup>、輪部支持型ハードコンタクトレンズ<sup>4)</sup>といった新規治療法が開発されつつある。

## 文献

- 1) 外園千恵: SJS と TEN の眼合併症, 最新皮膚科学体系 2008-2009. 182-188, 東京: 中山書店, 2008. (レベル VI)
- 2) 上田真由美, 外園千恵: 重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症, 臨床眼科 2013 年増刊号, 2013; 67: 132-139.(レベル VI)
- 3) Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al: Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation, *Ophthalmol*, 2013; 120: 193-200. (レベル IVa)
- 4) Sotozono C, Yamauchi N, Maeda S, Kinoshita S: Tear exchangeable limbal rigid contact lens for ocular sequelae due to Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, *Am J Ophthalmol*, 2014; 158: 983-993. (レベル IVb)  
(外園千恵)

## 4. 後遺症・続発症

**CQ58**：どのような後遺症・続発症（眼後遺症以外）があるか？

推奨文：注意すべき SJS/TEN の続発症として敗血症や閉塞性細気管支炎などがある。

【解説】眼科領域以外の SJS/TEN の続発症として、閉塞性細気管支炎<sup>1)2)</sup>、白斑、乏汗症、爪甲脱落、食道狭窄<sup>3)</sup>、膈口狭窄<sup>4)</sup>、尿道狭窄、腸管病変、イレウスなどの報告が過去にある。いずれも SJS/TEN の経過中に生じる上皮傷害に続発して生じうるものと考えれば理解がされやすい。また上皮傷害に伴って、二次的に軟部組織の細菌性感染症を併発し、特に上皮傷害が広範囲に及ぶ場合には敗血症を続発することがあるため、感染症が疑われる場合には、適切な抗生剤治療が必要である。閉塞性細気管支炎に関しては後述する。

### 文献

- 1) Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, et al: Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work, *J Dermatol*, 2006; 33: 616-622. (レベル V)
- 2) Woo T, Saito H, Yamakawa Y, et al: Severe obliterate bronchitis associated with Stevens-Johnson syndrome, *Intern Med*, 2011; 50: 2833-2827. (レベル V)
- 3) Tan YM, Goh K: Esophageal stricture as a late complication of Stevens-Johnson syndrome, *Gastrointest Endosc*, 2011; 50: 2833-2827. (レベル V)
- 4) Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR: Prevention of vulvovaginal sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Rev Obstet Gynecol*, 2011; 4: 81-85. (レベル V)

(高橋勇人)

**CQ59**：肺病変にはどのようなものがあるか？どの様に検査して評価するか？

推奨文：SJS/TEN の注意すべき肺の続発症として閉塞性細気管支炎がある。

【解説】閉塞性細気管支炎(BO)は細気管支周囲に肉芽形成や線維化が生じる事により気道が閉塞し、閉塞性換気障害をきたす疾患の総称である。その原因として移植片対宿主病(GVHD)や肺移植などが知られているが、SJS/TENにも続発することが報告されている。SJS/TENに合併するBOはまれな続発症であるが、発症1~2ヵ月後の皮疹が改善している時期に、症状が明らかになるケースが多い。過去の報告例では若年者でBOが続発することが多い傾向がみられるが、症例数が多くないため、統計学的な解析はなされていない。

臨床的に全身の紅斑・びらん形成と粘膜傷害を示し、SJS/TENとの鑑別にあがる腫瘍随伴性天疱瘡(PNP)でも経過中にBOが合併する事が知られている。PNPに合併するBOは自己免疫機序を背景に急速に進行しコントロールが困難な症例が多い。一方、SJS/TENで合併するBOはPNPのBOに比較すると緩徐に進行するといえる。

BOは一般的に自覚症状に乏しく、初発症状として共通して認める症状は労作時の息切れであるが、症状出現時には機能的な障害が進行していることが多い。最も信頼性の高い検査は、閉塞性換気障害を検出する1秒率(FEV<sub>1.0</sub>)とされている。組織検査が簡便でないことから、肺移植後BOの早期診断のために肺機能検査を診断基準としたBOS(bronchiolitis obliterans syndrome)という概念が導入されている<sup>1)</sup>。SJS/TEN患者の管理においては、症状が出現した時には不可逆性の肺障害となっている可能性が高いことから、患者の状態がゆるせば肺機能検査を施行し、BOの早期診断に役立てることも念頭におきたい。治療に関しては、確立したものはなく、通常PSL 1mg/kg/dayの投与が第一選択であるが、奏効率は8~20%にとどまる<sup>2)</sup>。そのため、シクロスポリンやタクロリムスの併用することが多い。SJS/TENの治療としてPSL大量療法が施行されるため、PSL減量時により治療抵抗性のBOの症状が明らかになってくるものと考えられる。BOの治療に関しては、呼吸器専門医と連携をとって行うべきと考える。

⇒ 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) Meyer KC, Raghu G, Verkedden GM, et al: An international ISHLT/ATS/RES clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, *Eur Respir J*, 2014; 44: 1479-1503. (レベル VI)
- 2) Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al: Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factor and treatment outcomes, *Biol*

## 5. 回復後のケア

### CQ60 : 回復後の患者に指示することは？

推奨文：再発防止のため，内容の確認できない薬剤は内服しない．

【解説】回復後に最も重要な患者への教育は，再発防止に関することである．第一に，原因薬剤が判明した場合には，薬品名をしっかりと患者に伝え，記録を残してもらおう．病院に受診した際には，重症薬疹の既往があることを原因薬とともに必ず担当医に伝え，誤った投薬をさける必要がある．市販薬に関しては，複数の成分が調合されているケースがほとんどのため，内容を確認して原因となりうる薬剤が含まれていないことの確認を徹底させる．感冒の場合は，薬剤は対症療法でしかない旨を説明し，十分な栄養と睡眠でしっかり休養をとることが必要である旨を理解してもらおう．服薬は最低限のものとし，過剰で不必要な投薬は受けないように伝える．また必要があれば処方担当医から皮膚科主治医に連絡をし，処方について相談ができることも伝える．

(高橋勇人)

## VI. 疫学調査結果

### 1. 基礎疾患

2005～2007年の全国疫学調査結果では、悪性腫瘍がSJSの9%、TENの2%に認められた<sup>1)</sup>。同データで確認したところ、AIDSとHIV感染は0.5%に、自己免疫性疾患(関節リウマチ、SLE等)は8.9%に認められた。自己免疫性疾患のSLEは2.2%に認められた。

#### 参考文献

- 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 IVb)

### 2. 発症誘因としての感染症の発症の関与

2005～2007年に当班で実施した全国疫学調査結果によると、マイコプラズマ感染症の合併症はSJSで3%、TENでは2%に認められた<sup>1)</sup>。今回、同データで年齢を確認したところ、SJSでは7～48歳(2例が15歳未満)、TENでは20歳以上であった。

また、同全国疫学調査データで、被疑薬記載のない22例について原疾患を確認したところ、感冒、細菌感染症、上気道炎の記載が5例認められた<sup>1)</sup>。

#### 参考文献

- 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 IVb)

### 3. 臓器病変

2005～2007年の全国疫学調査結果報告<sup>1)</sup>にSJSとTENの皮膚・粘膜以外の臓器病変有症状割合が示されている。SJS/TENともに末梢神経異常と肝機能障害が最も多く、SJSでは次いで腎障害、感染症、内分泌異常、消化器症状、循環器障害、呼吸器障害の順に多い。TENでは感染症、腎機能障害、感染症、腎機能障害、呼吸器障害、消化器障害、循環器障害、内分泌異常の順に多かった<sup>1)</sup>。同データを用いて肺炎の有無を確認したところ41例(11.1%)で、その内、間質性肺炎は4例(1.1%)であった。ARDS(急性呼吸促迫症候群)は3例(0.8%)に認められた。2009～

13年の臨床調査個人票データの重篤度項目にあるSJS/TENに関連する呼吸障害はSJSで3.6%, TENで6.5%に認められた<sup>2)</sup>。

同全国疫学調査結果<sup>1)</sup>には、死亡例(29例)について詳細な報告がされている。死亡例の他臓器障害は感染症、肝機能障害、末梢血異常、腎機能障害、呼吸器障害、循環器障害の順に頻度が多い<sup>1)</sup>。同データを用いて、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害があった症例の中で死亡の割合を確認した(表)。死亡割合が高かったのは呼吸器障害有り(30.6%)と循環器障害有り(29.8%)であった。肺炎があると死亡割合は34.1%と高かった。

表 皮膚・粘膜以外の臓器障害別死亡割合

臓器障害	有症状例数	死亡数(割合)
内分泌異常	49例	11例(22.4%)
循環器障害	44例	13例(29.5%)
消化器障害	49例	8例(16.3%)
呼吸器障害	49例	15例(30.6%)
肺炎	41例	14例(34.1%)
末梢血異常	214例	21例(9.8%)
肝機能障害	196例	22例(10.7%)
腎機能障害	94例	19例(20.2%)

#### 参考文献

- 1) 黒沢美智子, 飯島正文, 北見 周: Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像—重症度、後遺症、死亡と関連する要因—。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 平成 22 年度総括・分担研究報告書: p54-62, 2011. (レベル IVb)

#### 4. 眼病変

2005～2007年の全国疫学調査結果<sup>1)</sup>のSJSとTENの眼症状についての報告は結膜充血がSJSで76%, TENで77%, 眼周囲の皮疹がSJSで50%, TENで65%, 部分的角膜欠損はSJSで19%, TENで28%, 偽膜形成はSJSで14%, TENで26%の頻度であった<sup>1)</sup>。

2009～2013年の臨床調査個人票データでは「両眼の急性結膜炎に伴う角結膜

上皮欠損または偽膜形成」有りは SJS で 29.2%, TEN では 32.6%, 「角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられるもの」は SJS で 6.7%, TEN では 10.9%であった<sup>2)</sup>。

#### 参考文献

- 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 IVb)
- 2) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫: 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床疫学像-臨床調査個人票データ(2009 年~2013 年)を用いて-. 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 平成 26 年度総括・分担研究報告書: p50-57, 2015. (レベル IVb)

### 5. SJS 及び TEN の治療実態

2009~2013 年の臨床調査個人票データを用いて SJS と TEN の治療内容とその効果を表 1 に示す<sup>1)</sup>。また, 今回同データを用いて治療の組み合わせを確認した(表 2)。治療の組み合わせで最も多かったのは全体では「副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法」92 例(32.1%)や「副腎皮質ステロイドのみ」90 例(31.4%)であったが, TEN に限ると「副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法」24 例(26.1%)や「副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法+大量ガンマグロブリン(IVIg)療法」24 例(26.1%)の組み合わせが最も多く行われていた。

表 1 SJS 及び TEN の受給者の治療内容とその効果

	SJS(195 例)		TEN(92 例)	
	治療有り(%)	効果有り(%)	治療有り(%)	効果有り(%)
①副腎皮質ステロイド	182(93.3%)	138/182(75.8%)	82(89.1%)	48/82(58.5%)
②ステロイドパルス療法	101(51.8%)	79/101(78.2%)	73(79.3%)	48/73(65.8%)
③免疫抑制剤	2( 0.1%)	2/2(100%)	0	-
④血漿交換療法	7( 3.6%)	6/7(85.7%)	21(22.8%)	13/21(61.9%)
⑤大量ガンマグロブリン	33(16.9%)	22/33(66.7%)	40(43.5%)	24/40(60.0%)
⑥その他	22(11.3%)	14/22(63.6%)	9(9.8%)	6/9(66.7%)

注) 効果ありの分母は治療ありの人数。

平成 26 年度重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班報告書「重症多形滲出性紅斑(急性期)

の臨床疫学像-臨床調査個人票データ(2009-2013年)を用いて」 p54 表 1 より転載.

表 2 SJS 及び TEN の受給者の治療の組み合わせ

組み 合わせ No	ステロ イド	ステロ イドパ ルス	血漿交 換療法	IVIg 療法	SJS 例(%)	TEN 例(%)	計 例(%)
1	○	○	○	○	3(1.5%)	10(10.9%)	13(4.5%)
2	○	○	○	×	3(1.5%)	8(8.7%)	11(3.8%)
3	○	○	×	○	20(10.3%)	24(26.1%)	44(15.3%)
4	○	×	○	○	0(0.0%)	1(1.1%)	1(0.3%)
5	○	○	×	×	68(34.9%)	24(26.1%)	92(32.1%)
6	○	×	○	×	1(0.5%)	0(0.0%)	1(0.3%)
7	○	×	×	○	8(4.1%)	4(4.3%)	12(4.2%)
8	○	×	×	×	79(40.5%)	11(12.0%)	90(31.4%)
9	×	○	○	○	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
10	×	○	○	×	0(0.0%)	2(2.2%)	2(0.7%)
11	×	○	×	○	1(0.5%)	1(1.1%)	2(0.7%)
12	×	×	○	○	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
13	×	○	×	×	6(3.1%)	4(4.3%)	10(3.5%)
14	×	×	○	×	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
15	×	×	×	○	1(0.5%)	0(0.0%)	1(0.3%)
16	×	×	×	×	5(2.6%)	3(3.3%)	8(2.8%)
計	264 例	174 例	28 例	73 例	195(100%)	92(100%)	287(100%)

#### 参考文献

- 1) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫: 重症多形滲出性紅斑 (急性期) の臨床疫学像-臨床調査個人票データ (2009 年~2013 年) を用いて-. 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 平成 26 年度総括・分担研究報告書: p50-57, 2015. (レベル IVb)

#### 6. 小児例の治療実態

2009~2013 年の臨床調査個人票データ 287 例のうち, 20 歳未満は 18 例, 16 歳未満は 10 例であった. 表 1 に 20 歳未満受給者の治療実態, 表 2 に 15 歳未満受

給者の治療実態を示す。受給者全体の治療組み合わせで最も多かったのは副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法 32.1%や副腎皮質ステロイドのみ (31.4%)であったが、小児では副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法+大量ガンマグロブリン(IVIg)療法または副腎皮質ステロイド+ステロイドパルス療法の治療組み合わせが最も多かった。血漿交換療法が行われた症例はなかった。

表 1 20歳未満の SJS/TEN 受給者の治療実態

	ステロ イド	ステロイ ドパルス	血漿交換 療法	IVIg療 法	SJS 例(%)	TEN 例(%)	計 例(%)
3	○	○	×	○	3(21.4%)	2(50.0%)	5(27.8%)
5	○	○	×	×	5(35.7%)	0(0.0%)	5(27.8%)
7	○	×	×	○	3(21.4%)	0(0.0%)	3(16.7%)
8	○	×	×	×	1(7.1%)	1(25.0%)	2(11.1%)
11	×	○	×	○	0(0.0%)	1(25.0%)	1(5.6%)
15	×	×	×	○	1(7.1%)	0(0.0%)	1(5.6%)
16	×	×	×	×	1(7.1%)	0(0.0%)	1(5.6%)
計	15例	11例	0例	10例	14(100.0%)	4(100.0%)	18(100.0%)

表 2 16歳未満の SJS/TEN 受給者の治療実態

組み合 わせ No	ステロ イド	ステロイ ドパルス	血漿交換 療法	IVIg療 法	SJS 例(%)	TEN 例(%)	計 例(%)
3	○	○	×	○	2(25.0%)	1(50.0%)	3(30.0%)
5	○	○	×	×	3(37.5%)	0(0.0%)	3(30.0%)
7	○	×	×	○	2(35.0%)	0(0.0%)	2(20.0%)
11	×	○	×	○	0(0.0%)	1(25.0%)	1(10.0%)
16	×	×	×	×	1(7.1%)	0(0.0%)	1(10.0%)
計	8例	7例	0例	6例	8(100.0%)	2(100.0%)	10(100.0%)

参考文献

- 1) 黒沢美智子、狩野葉子、塩原哲夫、福島若葉、廣田良夫: 薬剤過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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 平成 25 年度総括・分担研究報告書: p54-75, 2014. (レベル IV b)

## 7. SJS/TEN と DIHS オーバーラップの治療実態

2013 年に当班で実施した薬剤過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査結果<sup>1)</sup>によると SJS/TEN と DIHS オーバーラップは 8 例あり、治療法で最も多かったのはステロイドパルス療法 6 例(75%)、ステロイド大量療法 5 例(62.5%)、大量ガンマグロブリン(IVIg)療法と血漿交換療法が各々 2 例(25.0%)であった (表)<sup>1)</sup>。

表 SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例の治療組み合わせ

組み合わせ No	ステロイド 大量療法	ステロイ ドパルス	血漿交換 療法	IVIg 療法	例数(%)
1	○	○	○	○	1(12.5%)
2	○	○	○	×	1(12.5%)
5	○	○	×	×	1(12.5%)
8	○	×	×	×	2(25.0%)
11	×	○	×	○	1(12.5%)
13	×	○	×	×	2(25.0%)
計	5 例	6 例	2 例	2 例	8(100.0%)

### 参考文献

- 1) 黒沢美智子、狩野葉子、塩原哲夫、福島若葉、廣田良夫：薬剤過敏症症候群(DIHS)の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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 平成 25 年度総括・分担研究報告書: p54-75, 2014. (レベル IV b)

(黒沢美智子)

## VII. 疾患の理解のために

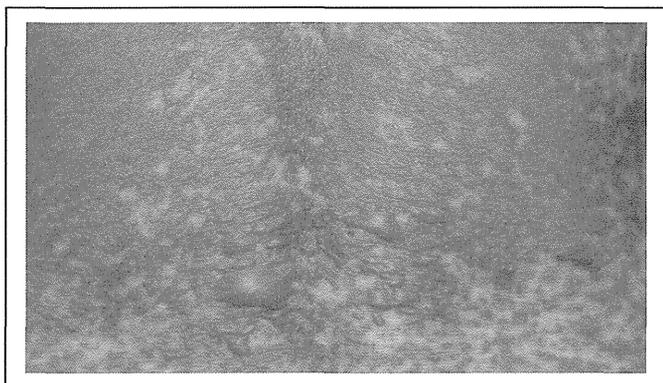
### 1. 診療ガイドラインに関するリンク

- ・重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 <http://takeikouhan.jp/index.html>
- ・日本皮膚科学会ホームページ <http://www.dermatol.or.jp>
- ・難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp>
- ・医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>
- ・眼障害の診療 <http://eye.sjs-ten.jp/doctor/>

### 1. 補足解説・参考資料

#### ●表皮剥離面積の評価

表皮と真皮が剥離した状態で、臨床的には水疱やびらんを指し、通常、全体表面積に対する割合(%)で表す。SJS や TEN で使用する場合は、臨床的に明らかに水疱がみられない状態でも、皮膚を指で擦って剥離する部分は表皮剥離面積に含めて評価する。



表皮剥離面積:左図では水疱に加えて、紅褐色調の部分(表皮の壊死)も含めて表皮剥離面積と評価する。

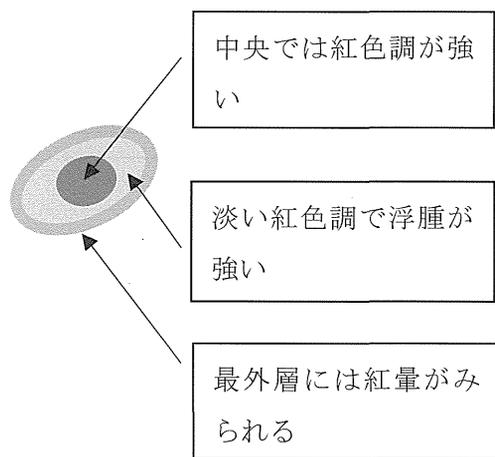
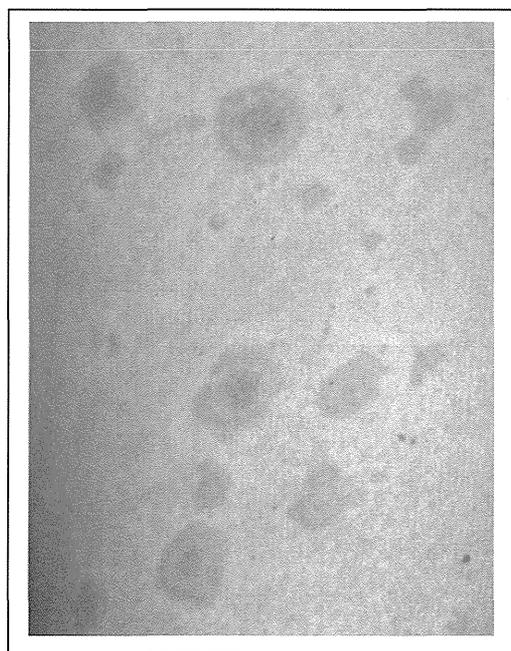
#### ●血性痂皮

出血性のびらん部に認められる血液成分を含んだ痂皮で、黒色調を呈する。SJS や TEN では、しばしば口唇や鼻腔に付着する。



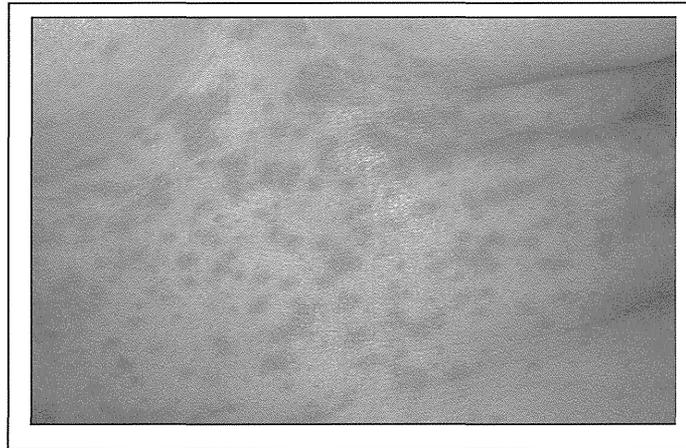
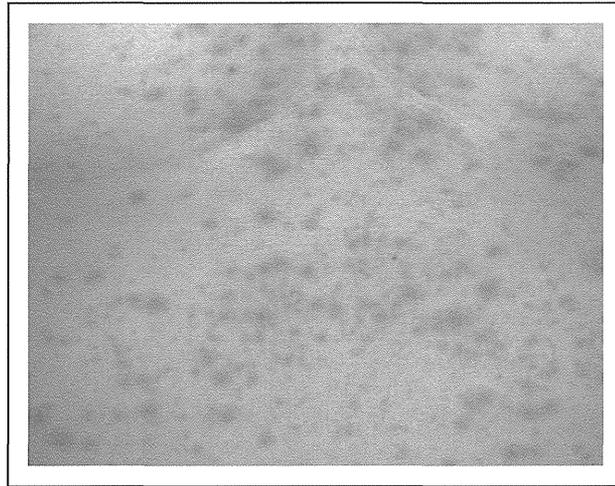
●ターゲット状紅斑

円形の紅斑で中央部の紅色調が強くその外層は淡く、この淡い紅斑の最外層では紅色調が増す 3 層の色調の変化が認められる。この典型的なターゲット状紅斑は単純疱疹関連多形紅斑などでしばしば認められる。



●非典型的ターゲット状紅斑

典型的なターゲット状紅斑で見られる明瞭な 3 層の構造が認められず、浮腫の少ない紅斑をさす。SJS や TEN の初期病変であることが多い。



●ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

乳幼児に好発し、高熱とびまん性の紅斑、水疱がみられる疾患であるが、まれに成人にも発症する。ブドウ球菌が産生する表皮剥脱毒素により表皮剥離が生じる。口囲には発赤、亀裂がみられ、頸部・腋窩・ソケイ部などの間擦部で強い潮紅を呈し、紅斑部に接触痛がある。紅斑に引き続いて水疱が生じ、水疱が破れて表皮が剥脱する。皮膚を指で擦ると角層部分が剥離する。

●トキシックショック症候群

黄色ブドウ球菌が産生する毒素(toxic shock syndrome toxin や staphylococcal enterotoxin など)により高熱、消化器症状などとともに全身に発赤が出現する。球結膜、口腔粘膜に充血を認める。血圧低下をきたし、多臓器障害を伴う。発症より1~2週間後に掌蹠に落屑を生じる。