

診療ガイドライン 2016 手引き

重症多形滲出性紅斑

■ スティーヴンス・ジョンソン症候群

(スティーブンス・ジョンソン症候群, Stevens-Johnson syndrome)

■ 中毒性表皮壊死症

(toxic epidermal necrolysis)

重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会

1. SJS 診療ガイドライン及び TEN 診療ガイドライン作成委員

本診療ガイドラインは厚生労働省調査研究班の班員および協力者によって構成された委員会が策定した。

<作成委員>

塩原哲夫	杏林大学医学部皮膚科学
狩野葉子	杏林大学医学部皮膚科学
水川良子	杏林大学医学部皮膚科学
佐山浩二	愛媛大学医学部皮膚科学
橋本公二	愛媛大学医学部皮膚科学
藤山幹子	愛媛大学医学部皮膚科学
相原道子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
池澤善郎	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
松倉節子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
末木博彦	昭和大学医学部皮膚科学
飯島正文	昭和大学医学部皮膚科学
渡辺秀晃	昭和大学医学部皮膚科学
森田栄伸	島根大学医学部皮膚科学
新原寛之	島根大学医学部皮膚科学
浅田秀夫	奈良県立医科大学医学部皮膚科学
小豆澤宏明	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学/奈良県立医科大学医学部皮膚科学
宮川 史	奈良県立医科大学医学部皮膚科学
椛島健治	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
中島沙恵子	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
野村尚史	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
橋爪秀夫	市立島田市民病院皮膚科
阿部理一郎	北海道大学医学研究科皮膚科学/新潟大学医学部研究科皮膚科学
高橋勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学
青山裕美	川崎医科大学附属川崎病院皮膚科
黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学
薗田泰誠	国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター

外園千恵	京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学
木下 茂	京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学
上田真由美	京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

2. 本手引きで用いた主な略語一覧

AGEP	acute generalized exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症
ALDEN	algorithm for drug causality for epidermal necrolysis	スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の原因薬検索のためのアルゴリズム
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸促迫症候群
BO	bronchiolitis obliterans	閉塞性細気管支炎
BOS	bronchiolitis obliterans syndrome	閉塞性細気管支炎症候群
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換療法
DLST	drug-induced lymphocyte stimulation test	薬剤添加リンパ球刺激試験
Dsg	desmoglein	デスモグレイン
EBV	Epstein-Barr virus	Epstein-Barr ウイルス
EM	erythema multiforme	多形紅斑
FDE	fixed drug eruption	固定薬疹
GIO	glucocorticoid-induced osteoporosis	ステロイド性骨粗鬆症
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HE	hematoxylin eosin	ヘマトキシリン エオジン
HHV	human herpesvirus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
ICU	intensive care unit	集中治療室
IVIg	intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン製剤 (IVIg 療法; 免疫グロブリン大量静注療法としても使用)
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

MRSE	methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
NPFDE	non-pigmenting fixed drug eruption	非色素沈着型固定薬疹
NSAIDs	non-steroid anti-inflammatory drug, non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PE	plasma exchange	単純血漿交換療法
PNP	paraneoplastic pemphigus	腫瘍随伴性天疱瘡
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
QOL	quality of life	生活の質
SCORTEN	TEN-specific severity illness score	中毒性表皮壊死症重症度スコア
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群, スティーブンス・ジョンソン症候群, 皮膚粘膜眼症候群
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性ループス エリテマトーデス
SSSS	staphylococcus scalded skin syndrome	ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死症, ライエル症候群
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
Treg	regulatory T cell	制御性 T 細胞

目次

- I. スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS, スティーブンス・ジョンソン症候群) の診断基準
- II. 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN)の診断基準
- III. Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症の重症度分類
参考：継時的病勢評価スコア表
- IV. Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症の治療指針
- V. 診療ガイドライン
 - 総論
 - 1. 診断
 - 2. 検査
 - 3. 治療
 - 3-1. 全身療法
 - 3-2. 皮膚局所療法
 - 3-3. 眼病変への治療
 - 4. 後遺症・続発症
 - 5. 回復後のケア
- VI. 疫学調査結果
- 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
 - 2. 補足解説・参考資料
 - 3. 海外の参考資料

I. スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) の診断基準

概要

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS, 皮膚粘膜眼症候群) は, 高熱や全身倦怠感などの症状を伴って, 口唇・口腔, 眼, 外陰部などを含む全身に紅斑・びらん・水疱が多発し, 表皮の壊死性障害を認める疾患である. 原因として薬剤性が多いが, マイコプラズマ感染や一部のウイルス感染に伴い発症することもある. 発症機序について統一された見解はないが, 薬剤やマイコプラズマ感染, ウイルス感染などが契機となり, 免疫学的な変化が生じ, 主として皮膚と粘膜 (眼, 口腔, 陰部など) に重篤な壊死性の病変がもたらされると推定されている.

全身症状としては, 高熱, 全身倦怠感, 食欲低下などが認められ, 皮膚病変では全身に大小さまざまな滲出性紅斑, 水疱を有する紅斑～紫紅色斑が多発散在する. 非典型的ターゲット (標的) 状紅斑の中心に水疱形成がみられる. また, 口唇・口腔粘膜, 鼻粘膜には発赤, 水疱が出現し, 血性痂皮を付着するようになる. 眼では眼球結膜の充血, 偽膜形成, 眼表面上皮 (角膜上皮, 結膜上皮) のびらん (上皮欠損) などが認められ, 重篤な眼病変では後遺症を残すことが多い. 時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し, 呼吸器症状や消化管症状を併発する.

SJS の本邦の診断基準では, 水疱, びらんなどの表皮剥離体表面積は 10% 未満である.

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS)の診断基準 (2016)

概念

発熱と眼粘膜, 口唇, 外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹を伴い, 皮膚の紅斑と表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを特徴とする. 医薬品の他に, マイコプラズマやウイルス等の感染症が原因となることもある.

主要所見 (必須)

1. 皮膚粘膜移行部 (眼, 口唇, 外陰部など) の広範囲で重篤な粘膜病変 (出血・血痂を伴うびらん等) がみられる.
2. 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め, 軽快後には痂皮, 膜様落屑がみられる. その面積は体表面積の 10%未満である. 但し, 外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる.
3. 発熱がある.
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める*.
5. 多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major) **を除外できる.

副所見

1. 紅斑は顔面, 頸部, 体幹優位に全身性に分布する. 紅斑は隆起せず, 中央が暗紅色の flat atypical targets を示し, 融合傾向を認める.
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う. 眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる.
3. 全身症状として他覚的に重症感, 自覚的には倦怠感を伴う. 口腔内の疼痛や咽頭痛のため, 種々の程度に摂食障害を伴う.
4. 自己免疫性水疱症を除外できる.

診断

副所見を十分考慮の上, 主要所見 5 項目を全て満たす場合, SJS と診断する. 初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する.

<参考>

- 1) 多形紅斑重症型との鑑別は主要所見 1～5 に加え、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。
- 2) *病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。
- 3) **多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。皮疹は四肢優位に分布し、全身症状としてしばしば発熱を伴うが、重症感は乏しい。SJS とは別疾患である。
- 4) まれに、粘膜病変のみを呈する SJS もある。

II.中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) の診断基準

概要

中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis; TEN) は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔，眼，外陰部などを含む全身に紅斑，びらんが広範囲に出現する重篤な疾患である。TEN は SJS から進展することが多い。発症機序は不明であるが，薬剤や感染症などが契機となり，免疫学的な変化が生じ，皮膚と粘膜に重篤な病変がもたらされると推定され，皮膚病理組織学的に表皮の全層性の壊死性変化が見られる。消炎鎮痛薬，抗菌薬，抗けいれん薬，高尿酸血症治療薬などの薬剤が発症に関与することが多い。

基本的な病態は，ある一定の human leukocyte antigen (HLA) アレルを有する人において，活性化された T 細胞あるいは NK 細胞から産生される因子が表皮を傷害することにより生じる。その機序としては，これらの細胞から産生される可溶性 FasL とケラチノサイトの Fas との結合や，グラニューライシンやその他の細胞障害因子による表皮傷害が考えられる。その他の機序として，併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下，proinflammatory cytokine の産生亢進 による T 細胞の活性化亢進などが推測されている。

全身症状として高熱が出現し，脱水，全身倦怠感，食欲低下などが認められ，非常に重篤感がある。皮膚病変では大小さまざまな滲出性（浮腫性）紅斑，水疱を有する紅斑～紫紅色斑が全身に多発散在し，急速に拡大する。一見正常にみえる皮膚に軽度の圧力を加えると表皮が剥離し，びらんを生じる（Nikolsky 現象）。粘膜病変は口唇・口腔粘膜，鼻粘膜に発赤，水疱が出現し，血性痂皮を付着する。口腔～咽頭痛がみられ，摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血，偽膜形成，眼表面上皮（角膜上皮，結膜上皮）のびらん（上皮欠損）などが認められる。

TEN の水疱・びらんなどの表皮剥離は体表面積の 10%以上である。なお，欧米では，10%以上～30%未満の表皮剥離体表面積の場合は，SJS/TEN オーバーラップとして位置づけられている。

表皮剥離の体表面積	本邦の基準	国際基準
10%未満	SJS	SJS
10%以上～30%未満	TEN	SJS/TEN オーバーラップ
30%以上	TEN	TEN

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN)の診断基準 (2016)

概念

広範囲な紅斑と全身の 10%以上の水疱・びらん・表皮剥離など顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の多くは医薬品である。

主要所見 (必須)

1. 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の 10%を超える水疱・びらんがみられる。外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含める。(なお、国際基準に準じて体表面積の 10~30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい)
2. 発熱がある。
3. 以下の疾患を除外できる。
 - ・ ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)
 - ・ トキシックショック症候群
 - ・ 伝染性膿痂疹
 - ・ 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)
 - ・ 自己免疫性水疱症

副所見

1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特徴は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets もしくはびまん性紅斑である。紅斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見 3 項目の全てを満たすものを TEN とする。全

経過を踏まえて総合的に判断する.

<参考>

1) サブタイプの分類

- ・ SJS 進展型(TEN with spots あるいは TEN with macules)
- ・ びまん性紅斑進展型(TEN without spots, TEN on large erythema)
- ・ 特殊型：多発性固定薬疹から進展する例など

2) びまん性紅斑に始まる場合, 治療等の修飾により, 主要所見の表皮剥離体表面積が 10% に達しなかったものを不全型とする.

III. 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) の重症度分類

1	粘膜疹		
	眼病変	結膜充血	1
		偽膜形成	1
		眼表面の上皮欠損 (びらん)	1
		視力障害	1
		ドライアイ	1
	口唇・口腔内病変	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1
		口唇の血痂, 出血を伴うびらん	1
		広範囲に血痂, 出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱, びらん		
	30% 以上		3
	10~30%		2
	10% 未満		1
3	38°C以上の発熱		1
4	呼吸器障害		1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害 (ALT >100 IU/L)		1

} * 慢性期
所見

評価

6点未満 中等症

6点以上 重症 ただし、以下はスコアに関わらず重症と判断する

- 1) 眼表面 (角膜・結膜) の上皮欠損 (びらん), あるいは偽膜形成が高度なもの
- 2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型 TEN

*慢性期の後遺症としての視力障害,ドライアイを指す. 急性期所見としては
選択しない.

参考：SJS 及び TEN の継時的病勢評価スコア表

	臨床症状	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3	スコア 4	スコア 5	スコア 6
皮膚 病変	紅斑の面積	0%	10%未満	10%以上 20%未満	20%以上 30%未満	30%以 上 40% 未満	40%以 上 50% 未満	50%以 上
	皮膚剥離面積	0%	5%未満	5%以上 10% 未満	10%以上 15%未満	15%以 上 20% 未満	20%以 上 30% 未満	30%以 上
	びらん/潰瘍部 の滲出液	停止/な し	微量	少量	多量			
	びらん/潰瘍部 の出血	停止/な し	軽度	中等度	重度			
	皮膚/粘膜の疼 痛	なし	少しの痛み	かなりの痛 み	耐えられな いほどの痛 み(セデーションを要す)			
口唇/ 口腔 内病 変	血痂/出血/口腔 びらん	なし	血痂/出血を 伴わないび らん	口唇のみに 血痂/出血を 伴うびらん	口唇・口腔内 広範囲に血 痂/出血を伴 うびらん			
全身 症状	経口摂取 (摂取量のめや す)	問題なし (80%以 上)	食事に手を つけるが、 少し残す (50-80%)	食事に手を つけるが半 分以上残す (20-50%)	食事に手を つけない(絶 食中を含む) (20%未満)			
	重症感・倦怠感	なし	軽度	中等度	高度			
	発熱	37℃未満	37.0-37.5℃ 未満	37.5-38.5℃ 未満	38.5℃以上			

眼症 状	偽膜形成	なし	わずかにあ り	存在するが 開瞼可能	開瞼困難			
	結膜充血	なし	軽度	中等度	高度			
眼科医診察による 眼科的所見		所見なし	充血のみ	偽膜形成ま たは眼表面 上皮欠損	偽膜形成及 び眼表面上 皮欠損			

IV. 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) の治療指針(2016)

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

スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)は皮膚および皮膚粘膜移行部の壊死性病変である。多くの場合薬剤が原因であり、治療の一步は速やかに被疑薬を中止することである。治療の原則は、補液・栄養管理による全身管理 (TEN の場合は熱傷に準じる)、進行する炎症反応の抑制、皮膚・粘膜病変部からの感染予防、嚴重な眼科的管理である。入院設備のある病院で皮膚科専門医による治療が推奨される。

効果を期待できる薬物治療として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となる。症例に応じて血漿交換療法やヒト免疫グロブリン製剤大量静注(IVIg)療法などのその他の治療法を併用する。これらの治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの滲出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。

マイコプラズマなどの感染が原因となることがあるが、その場合も必要に応じて抗菌薬を併用しながら同様の治療を行う。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により基礎疾患や状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与法は下記の通りである。発症早期 (発症後 7 日前後まで) に開始することが治療効果および副作用抑制の観点から望ましい。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。

1) ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は原則として 0.5~1 mg/kg/日、重症は 1~2 mg/kg/日で開始する。20mg/日を超える場合は、持続的な抗炎症作用を期待し、分割投与する。半減期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。なお、デキサメタゾン

やベタメタゾンで開始した場合は、長時間作用型のステロイドであることから、適宜プレドニゾロンに切り替える。口腔粘膜病変のために内服投与ができない場合は、点滴治療を行う。効果がみられたら、4～7日後にプレドニゾロン換算で10mg/日または20%程度減量（例：40mg/日→30mg/日，60mg/日→45mg/日）し、以後は回復の程度に合わせて3～7日ごとにプレドニゾロン換算で10mg/日程度減量する。

効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続したり、少量ずつ増量、減量をくり返すことは避ける。その際には、ステロイドパルス療法を含むステロイド薬の大幅な増量や他の治療法（IVIg療法、血漿交換療法など）の併用を考慮する。

なお、ステロイド薬前投与が行われている場合は、原則的に、そのステロイド前投与量をベースラインと考え、通常量より多いステロイド量を選択すべきであり、前投与量が60mg/日を超える場合は、ステロイドパルス療法を選択する。

2) ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼合併所見（下記）の重症例ではパルス療法を考慮する。メチルプレドニゾロン 500 mg～1000 mg/日を3日間投与する（小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる）。中等症の場合は、より少量（250 mg/日）の投与で効果がみられることがある。通常、パルス療法終了24～48時間以内には効果がみられるが、初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は、数日後にもう1コース施行するか他の治療法を併用する。

パルス療法直後（翌日）のステロイド投与量は十分量（プレドニゾロン換算で1～2mg/kg/日）を投与し、以後漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整するが、パルス療法直後に投与されたステロイドは概ね4～7日後にプレドニゾロン換算で10mg/日または20%程度減量（例：80mg/日→70mg/日，60mg/日→45mg/日）し、以後は粘膜疹の再燃に注意しながら、4～7日ごとにプレドニゾロン換算で10mg/日程度減量する。

<備考>

- ① 発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を引き起こす可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。
- ② 皮疹が軽度でも眼症状がみられる場合には眼科受診を行い、眼科的な重症度

を確認する。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜病変の悪化（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

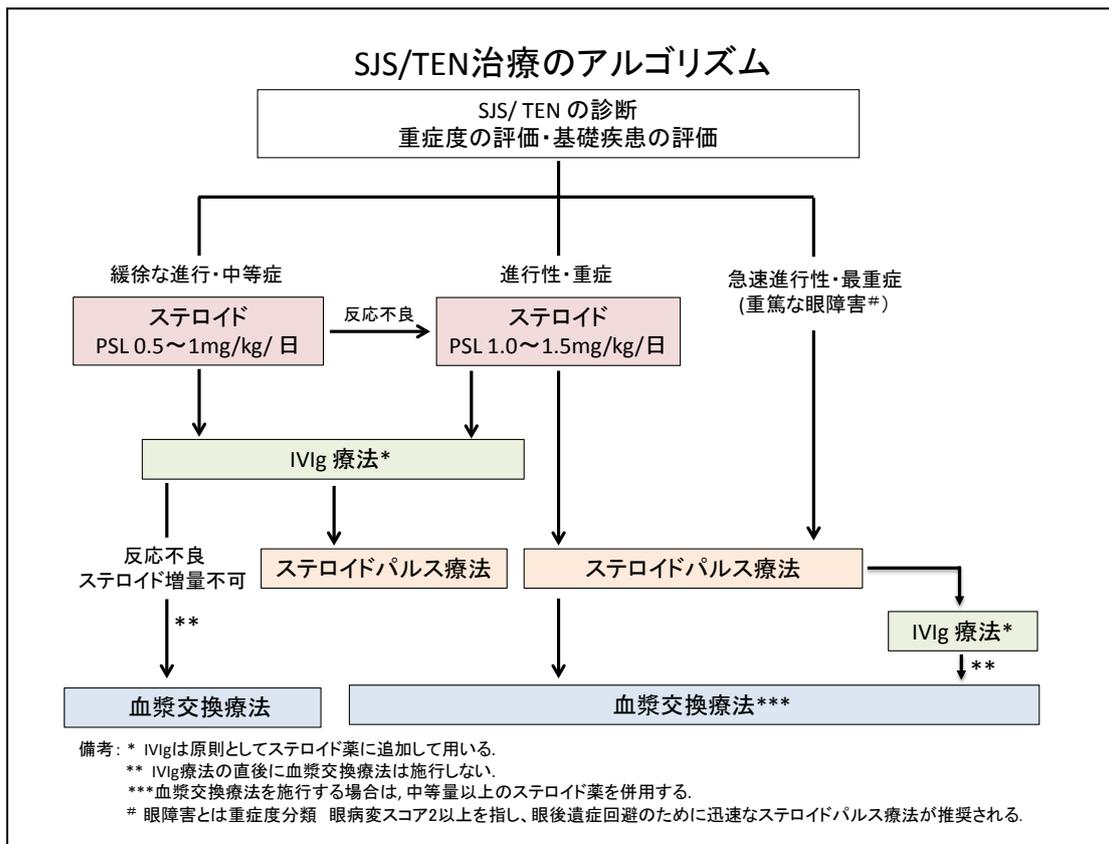
診療にあたる医師の責任を問う根拠に資するものではない。

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)

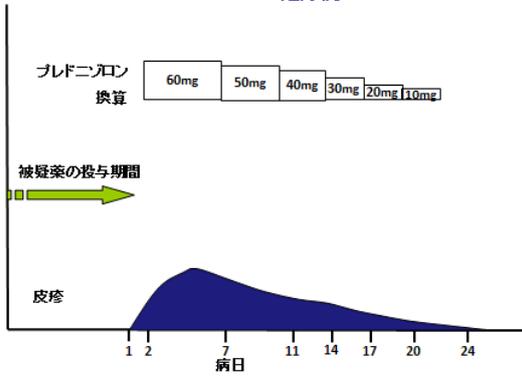
合致する項目を各1点とし合計点(最高7点)で表す		SCORTEN	推測される死亡率
年齢	≥ 40歳	0-1	3.2 %
表皮剥離面積	≥ 10%(体表面積に対して)	2	12.1 %
悪性腫瘍の合併		3	35.5 %
頻脈	≥ 120/min	4	58.3 %
血液中BUN値上昇	>28mg/dl	≥ 5	90 %
HCO ₃ ⁻ 値低下	< 20mEq/l		
血糖値	> 252mg/dl		

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

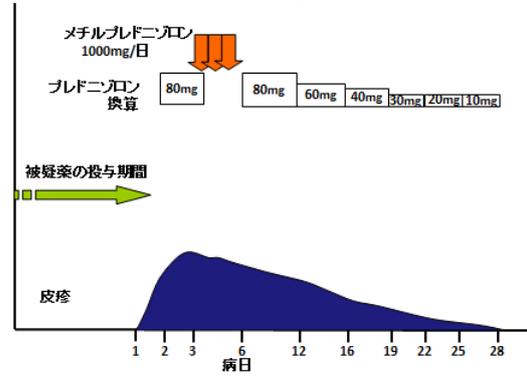


SJS/TEN の治療例

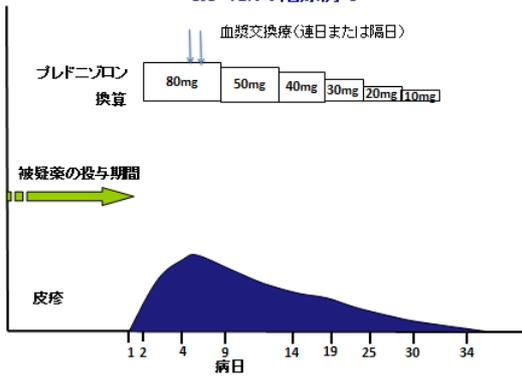
SJS・TENの治療例 1



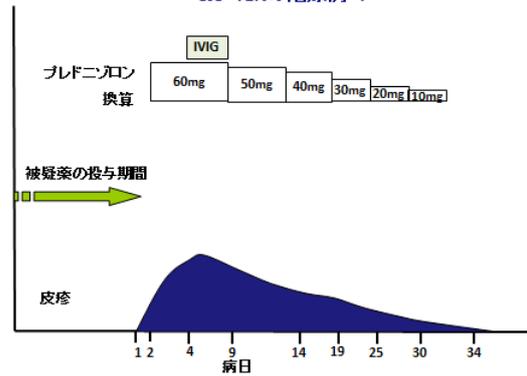
SJS・TENの治療例 2



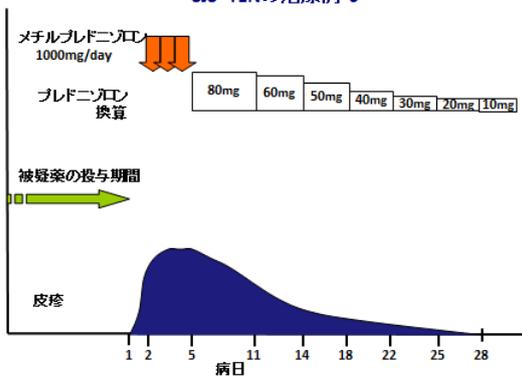
SJS・TENの治療例 3



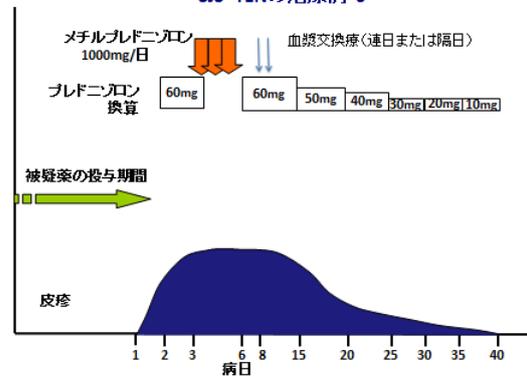
SJS・TENの治療例 4



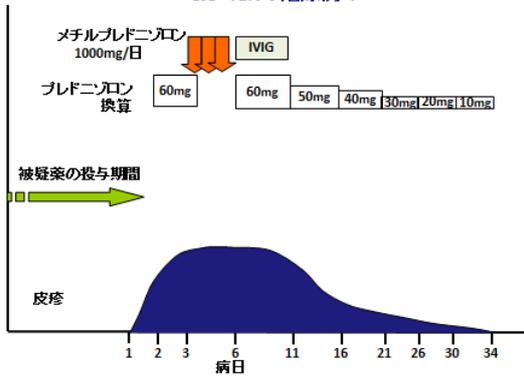
SJS・TENの治療例 5



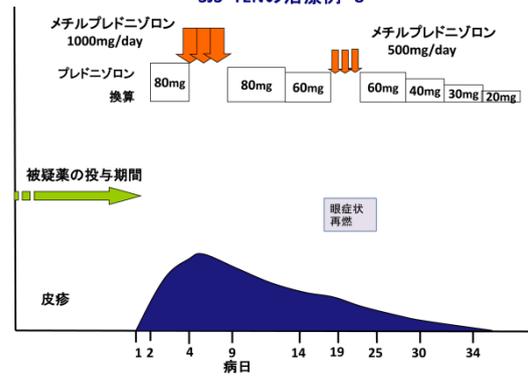
SJS・TENの治療例 6



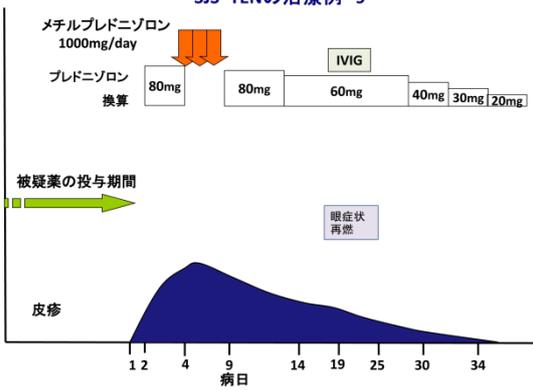
SJS・TENの治療例 7



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 の診療にあたるのが、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 pneumoniae* 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)

(椋島健治/ 蕙田泰誠/ 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.

CQ2：成人ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)とは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.

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.

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。

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。

CQ6：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。

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。

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。

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）

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**

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**

CQ12：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)

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

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

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

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

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

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

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。

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)

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）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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考慮する。

推奨度：C2

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

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。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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。

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

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。

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。

CQ49：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。

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。

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．

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．

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

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

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

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みる。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

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

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。

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。

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。

VII. 疾患の理解のために

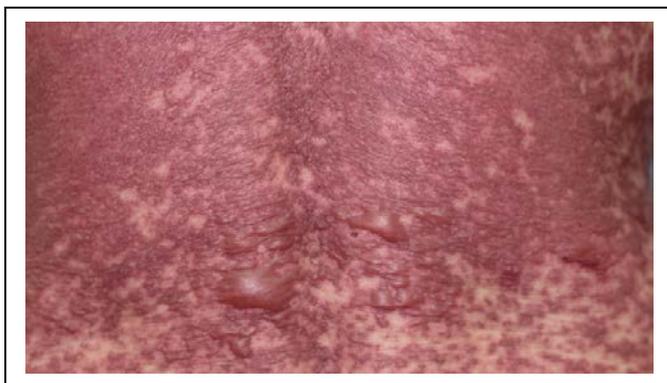
1. 診療ガイドラインに関するリンク

- ・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。

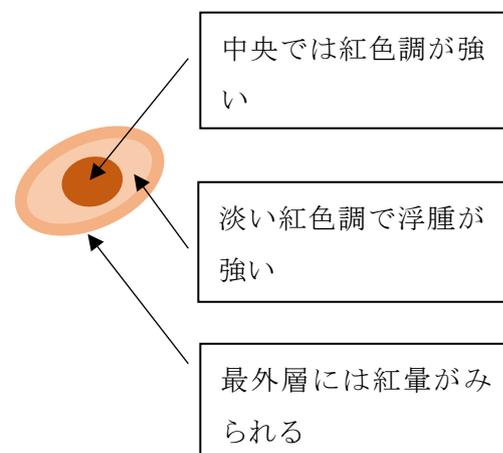
●血性痂皮

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。

●腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus, PNP)

PNP は主にリンパ腫などの血液系腫瘍に伴って出現する天疱瘡の一亜型である。抗 Dsg(desmoglein)3 抗体などによる症状に加えて、細胞性免疫による粘膜、皮膚症状を伴うため、多彩な臨床症状を示す。経過中にしばしば閉塞性細気管支炎を合併する。PNP においても多形紅斑様の発疹が出現するため、臨床的に鑑別に苦慮する症例も想定される。PNP では発熱は必発ではなく、自己抗体により生じてくる紅斑を伴わない弛緩性水疱は SJS/TEN には観察されず PNP を示唆する。また PNP では投薬と無関係に難治性の口内炎が以前より持続しているなど、SJS/TEN と比べると経過は緩やかである。両者の鑑別は、皮膚病理組織所見、直接蛍光抗体法、抗 Dsg3 抗体などの自己抗体の有無により可能である。

●ニコルスキー(Nikolsky) 現象

一見健全な皮膚を擦ると表皮剥離または水疱を形成する現象をさす。SJS や TEN ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群などで認められる。

●薬剤性過敏症症候群(DIHS)の診断基準

(1) 概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2~3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。

(2) 主要所見

1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑
しばしば紅皮症に移行する
2. 原因医薬品中止後も 2 週間以上遷延する
3. 38℃以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, c のうち 1 つ以上
 - a. 白血球増多 (11,000/mm³ 以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5% 以上)
 - c. 好酸球増多 (1500/mm³ 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6 の再活性化

典型 DIHS : 1~7 全て

非典型 DIHS : 1~5 全て, ただし 4 に関しては, その他の重篤な臓器障害をも
って代えることができる.

(3) 参考所見

1. 原因医薬品は, 抗けいれん薬, ジアフェニルスルホン, サラゾスルファピリジン, アロプリノール, ミノサイクリン, メキシレチンであることが多く, 発症までの内服期間は 2~6 週が多い.
2. 皮疹は初期には紅斑丘疹型, 多形紅斑型で, 後に紅皮症に移行することがある. 顔面の浮腫, 口囲の紅色丘疹, 膿疱, 小水疱, 鱗屑は特徴的である. 粘膜には発赤, 点状紫斑, 軽度のびらんが見られることがある.
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる.
4. HHV-6 の再活性化は,
 - ① ペア血清で HHV-6 IgG 抗体価が 4 倍 (2 管) 以上の上昇
 - ② 血清 (血漿) 中の HHV-6 DNA の検出
 - ③ 末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6 DNA の増加のいずれかにより判断する. ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降 (21 日以降で可能な場合も多い) の 2 点で確認するのが確実である.
5. HHV-6 以外に, サイトメガロウイルス, HHV-7, EB ウイルスの再活性化も認められる.
6. 多臓器障害として, 腎障害, 糖尿病, 脳炎, 肺炎, 甲状腺炎, 心筋炎も生じうる.

橋本公二: 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 (急性期) を含む) の画期的治療法に関する研究 平成 19 年度~21 年度 総合研究報告書, 2010, p.37

2. 海外の参考資料

1. SJS/TEN 入院時の状態による予後の予測

SCORTEN: TEN-specific severity illness score

SCORTEN risk factors	
Age	≥ 40 years
Presence of malignancy	
TBSA of sloughed epidermis	≥ 10 %
Blood urea nitrogen level (BUN)	> 28 mg/dl
Serum glucose level	> 252 mg/dl
Serum bicarbonate (HCO ₃)	< 20 mgEq/l
Heart rate	≥ 120 beats per minute

Bastuji-Garin S et al: *J Invest Dermatol* 115: 149-153, 2000

SCORTEN 危険因子の評価法		
	0 点	1 点
年齢 :	40 歳未満	40 歳以上
悪性腫瘍の合併 :	なし	あり
表皮剥離面積 :	10%未満	10%以上
血清 BUN :	28mg/dl 未満	28mg/dl 以上
血清グルコース :	252mg/dl 未満	252mg/dl 以上
血清重炭酸塩 :	20mEq/l 以上	20mEq/l 未満
心拍数 :	120/min 未満	120/min 以上

SCORTEN スコアに基づく死亡率	
危険因子	死亡率
0~1	3.2%
2	12.1%
3	35.5%
4	58.3%
≥5	90% 以上

2. 原因薬決定のための評価法

Algorithm for drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Criterion	Values	Rules to apply	
Delay from initial drug component intake to onset of reaction (index day)	Suggestive +3	From 5 to 28 days	-3 to 3
	Compatible +2	From 29 to 56 days	
	Likely +1	From 1 to 4 days	
	Unlikely -1	>56 Days	
	Excluded -3	Drug started on or after the index day	
		In case of previous reaction to the same drug, only changes for: Suggestive: +3: from 1 to 4 days Likely: +1: from 5 to 56 days	
Drug present in the body on index day	Definite 0	Drug continued up to index day or stopped at a time point less than five times the elimination half-life ^a before the index day	-3 to 0
	Doubtful -1	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a but liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b are present	
	Excluded -3	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a , without liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b	
Prechallenge/rechallenge	Positive specific for disease and drug: 4	SJS/TEN after use of same drug	-2 to 4
	Positive specific for disease or drug: 2	SJS/TEN after use of similar ^c drug or other reaction with same drug	
	Positive unspecific: 1	Other reaction after use of similar ^c drug	
	Not done/unknown: 0	No known previous exposure to this drug	
	Negative -2	Exposure to this drug without any reaction (before or after reaction)	
Dechallenge	Neutral 0	Drug stopped (or unknown)	-2 or 0
	Negative -2	Drug continued without harm	
Type of drug (notoriety)	Strongly associated 3	Drug of the "high-risk" list according to previous case-control studies ^d	-1 to 3
	Associated 2	Drug with definite but lower risk according to previous case-control studies ^d	
	Suspected 1	Several previous reports, ambiguous epidemiology results (drug "under surveillance")	
	Unknown 0	All other drugs including newly released ones	
	Not suspected -1	No evidence of association from previous epidemiology study ^d with sufficient number of exposed controls ^c	

		Intermediate score = total of all previous criteria	-11 to 10
Other cause	Possible -1	Rank all drugs from highest to lowest intermediate score	-1
		If at least one has an intermediate score >3, subtract 1 point from the score of each of the other drugs taken by the patient (another cause is more likely)	
Final score -12 to 10			

<0, Very unlikely; 0–1, unlikely; 2–3, possible; 4–5, probable; ≥6, very probable.

ATC, anatomical therapeutic chemical; SJS, Stevens–Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

^aDrug (or active metabolite) elimination half-life from serum and/or tissues (according to pharmacology textbooks, tentative list available in complementary table), taking into account kidney function for drugs predominantly cleared by kidney and liver function for those with high hepatic clearance. ^bSuspected interaction was considered when more than five drugs were present in a patient’s body at the same time. ^cSimilar drug = same ATC code up to the fourth level (chemical subgroups), see Methods. ^dSee definitions for “high risk,” “lower risk,” and “no evidence of association” in Methods, ref. 15 (detailed list available in complementary table).

Reference

•Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Hausteil UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H: 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.

Algorithm for drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Category and description	Score
Period between the drug intake and onset of reaction (index day)	
5-28 days	3
29-56 days	2
1-4 days	1
> 56 days	-1
Drug started on index day	-3
With previous history of adverse reaction, 1-4 days	3
With previous history of adverse reaction, 5-56 days	1
Presence of drug in the body on index day	
Stopped on the index day or within 5 times the elimination half-time before the index day	0
Stopped at a time point before the index day by > 5 times the elimination half-time*	-1
Stopped at a time point before the index day by > 5 times the elimination half-time	-3
Previous history of adverse reaction	
SJS/TEN from same drug	4
SJS/TEN from similar drug	2
Other reaction from similar drug	1
No history of exposure to the drug	0
Previous use without any reaction	-2
Continued drug use beyond index day	
Stopped or unknown	0
Continued	-2
Drug notoriety derived from previous results of the SCAR study**	
“High risk”	3
“Lower risk”	2

“Under surveillance”	1
All other drugs, including newly released drugs	0
“No evidence of association”	-1

Other possible etiologic alternatives

Infections agent	-1
If the patient is taking multiple drugs and at least 1 drug has a score > 3, subtract 1 point from each of the other drugs	-1

* Presence of liver or kidney dysfunction classification: very probable (≥ 6), probable (4-5), possible (2-3), unlikely (0-1), and very unlikely (<0).

** Data from Hung et al and Yamane et al.

Reference

Robert A, et al. Toxic epidermal necrolysis Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis, *J Am Acad Dermatol* , 2013; 69: 178-184.

Drugs that are commonly associated with a risk of SJS/TEN based on the algorithm for drug causality for epidermal necrolysis

Allopurinol, Carbamazepine, Fluoquinolones, Lamotrigine, Minocycline, Nevirapine, NSAIDs, Phenobarbital, Phenytoin, Sulfasalazine, Trimethoprim-sulfamethoxazole

Data from Dobrosavlijevic et al, Mockenhaupt et al, Guillaume et al, and Sassolas et al.

平成 28 年 1 月

重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会
重症多形滲出性紅斑調査研究班



**重症多形滲出性紅斑
スティーヴンス・ジョンソン症候群
中毒性表皮壊死症
診療ガイドライン 2016 (簡易版)**

- スティーヴンス・ジョンソン症候群
(Stevens-Johnson syndrome : SJS)
- 中毒性表皮壊死症
(toxic epidermal necrolysis : TEN)

重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会

厚生労働科学研究費補助金【難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）】

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班

研究代表者 森田栄伸（島根大学医学部皮膚科）

診療ガイドライン作成委員

塩原 哲夫	杏林大学医学部皮膚科学
狩野 葉子	杏林大学医学部皮膚科学
水川 良子	杏林大学医学部皮膚科学
佐山 浩二	愛媛大学医学部皮膚科学
橋本 公二	愛媛大学医学部皮膚科学
藤山 幹子	愛媛大学医学部皮膚科学
相原 道子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
池澤 善郎	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
松倉 節子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
末木 博彦	昭和大学医学部皮膚科学
飯島 正文	昭和大学医学部皮膚科学
渡辺 秀晃	昭和大学医学部皮膚科学
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科学
新原 寛之	島根大学医学部皮膚科学
浅田 秀夫	奈良県立医科大学医学部皮膚科学
小豆澤宏明	奈良県立医科大学医学部皮膚科学
宮川 史	奈良県立医科大学医学部皮膚科学
椛島 健治	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
中島沙恵子	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
野村 尚史	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
橋爪 秀夫	市立島田市民病院皮膚科
阿部理一郎	北海道大学医学研究科皮膚科学 / 新潟大学医学部研究科皮膚科学
高橋 勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学
青山 裕美	川崎医科大学附属川崎病院皮膚科
黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学
蒔田 泰誠	国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター
外園 千恵	京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学
木下 茂	京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学
上田真由美	京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

はじめに

本ガイドライン（簡易版）は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」の研究成果に基づき作成された重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン 2016 のエッセンスを記載したものである。

内 容

- I. スティーヴンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome; SJS）の診断基準
- II. 中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis; TEN）の診断基準
- III. SJS 及び TEN の治療指針

付図 1～6

I. スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) の診断基準

概念

発熱と眼粘膜，口唇，外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹を伴い，皮膚の紅斑と表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを特徴とする。医薬品の他に，マイコプラズマやウイルス等の感染症が原因となることもある。

主要所見(必須)

1. 皮膚粘膜移行部(眼，口唇，外陰部など)の広範囲で重篤な粘膜病変(出血・血性痂皮(付図1)を伴うびらん等)がみられる。
2. 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮のびらん・水疱を認め，軽快後には痂皮，膜様落屑がみられる*。その面積は体表面積の10%未満である。但し，外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる(付図2)。
3. 発熱がある。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める**。
5. 多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)***を除外できる。

副所見

1. 紅斑は顔面，頸部，体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず，中央が暗紅色のflat atypical targets(付図3)を示し，融合傾向を認める。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感，自覚的には倦怠感を伴う，口腔内の疼痛や咽頭痛のため，種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 自己免疫性水疱症を除外できる。

診断

副所見を十分考慮の上，主要所見5項目を全て満たす場合，SJSと診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

<参考>

- 1) * まれに，粘膜病変のみを呈する SJS もある.
- 2) ** 病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが，少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞（壊）死を確認することが望ましい.
- 3) *** 多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう．皮疹は典型的ターゲット状紅斑（付図 4）を示し，四肢優位に分布し，全身症状としてしばしば発熱を伴うが，重症感は乏しい．SJS と EM major との鑑別は，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.

II. 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) の診断基準

概念

広範囲な紅斑と全身の 10% 以上の水疱・びらん・表皮剥離など顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の多くは医薬品である。

主要所見(必須)

1. 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の 10% を超える水疱・びらんがみられる。外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含める。(なお、国際基準に準じて体表面積の 10 ~ 30% の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい)
2. 発熱がある。
3. 以下の疾患を除外できる。
 - ・ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)
 - ・トキシックショック症候群
 - ・伝染性膿痂疹
 - ・急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)
 - ・自己免疫性水疱症

副所見

1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特徴は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets もしくはびまん性紅斑である。紅斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞 (壊) 死を確認することが望ましい。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見 3 項目の全てを満たすものを TEN とする。全経過を踏まえて総合的に判断する。

<参考>

1) サブタイプの分類

- ・SJS 進展型 (TEN with spots あるいは TEN with macules)
- ・びまん性紅斑進展型 (TEN without spots, TEN on large erythema)
- ・特殊型：多発性固定薬疹から進展する例など

2) びまん性紅斑に始まる場合，治療等の修飾により，主要所見の表皮剥離体表面積が 10% に達しなかったものを不全型とする。

付表 1. SJS 及び TEN の重症度分類

1	粘膜疹		
	眼病変	結膜充血	1
		偽膜形成	1
		眼表面の上皮欠損（びらん）	1
		視力障害	1
		ドライアイ	1
	口唇・口腔内病変	口腔内広範囲に血痂，出血を伴うびらん	1
		口唇の血痂，出血を伴うびらん	1
		広範囲に血痂，出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱，びらん		
	30%以上		3
	10~30%		2
	10%未満		1
3	38℃以上の発熱		1
4	呼吸器障害		1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害（ALT >100 IU/L）		1

*慢性期
所見

評価

6点未満 中等症

6点以上 重症 ただし，以下はスコアに関わらず重症と判断する

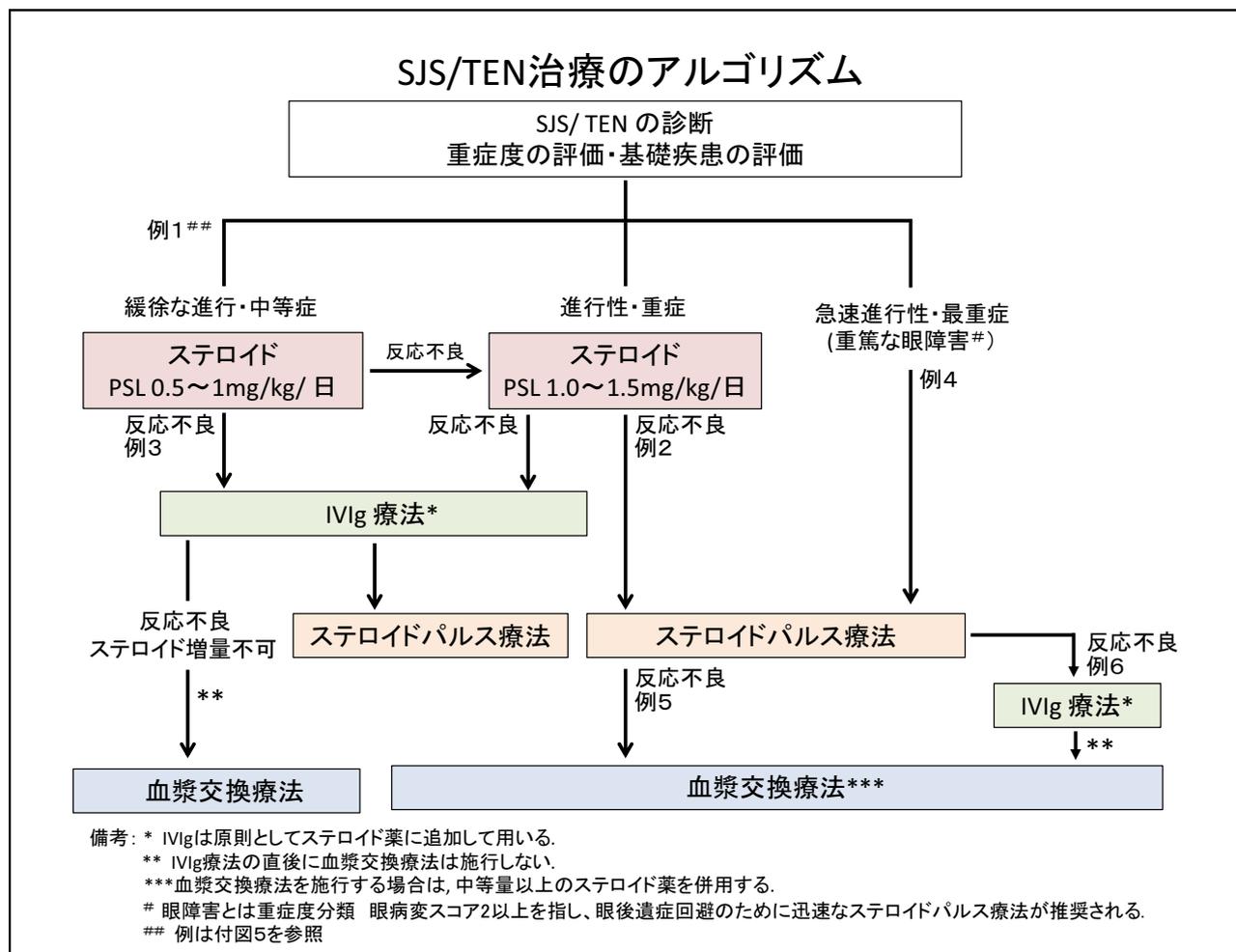
- 1) 眼表面（角膜・結膜）の上皮欠損（びらん），あるいは偽膜形成が高度なもの
- 2) SJS/TENに起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型TEN

*慢性期の後遺症としての視力障害,ドライアイを指す. 急性期所見としては選択しない.

付表 2. SJS 及び TEN の継時的病勢評価スコア表 (最高 42 点)

	臨床症状	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3	スコア 4	スコア 5	スコア 6
皮膚病変	紅斑の面積	0%	10% 未満	10% 以上 20% 未満	20% 以上 30% 未満	30% 以上 40% 未満	40% 以上 50% 未満	50% 以上
	皮膚剥離面積	0%	5% 未満	5% 以上 10% 未満	10% 以上 15% 未満	15% 以上 20% 未満	20% 以上 30% 未満	30% 以上
	びらん / 潰瘍 部の滲出液	停止 / なし	微 量	少 量	多 量			
	びらん / 潰瘍 部の出血	停止 / なし	軽 度	中等度	重 度			
	皮膚 / 粘膜の 疼痛	な し	少しの痛み	かなりの痛み	耐えられない ほどの痛み (セデーションを要す)			
口唇 / 口腔内病変	血痂 / 出血 / 口腔びらん	な し	血痂 / 出血を 伴わないびらん	口唇のみに血 痂 / 出血を伴 うびらん	口唇・口腔内 広範囲に血痂 / 出血を伴う びらん			
全身症状	経口摂取 (摂取量の めやす)	問題なし (80% 以上)	食事に手をつ けるが、少し 残す (50-80%)	食事に手をつ けるが半分以上 残す (20-50%)	食事に手をつ けない (絶食を含む) (20% 未満)			
	重症感・倦怠感	な し	軽 度	中等度	高 度			
	発 熱	37℃ 未満	37.0-37.5℃ 未満	37.5-38.5℃ 未満	38.5℃ 以上			
眼症状	偽膜形成	な し	わずかにあり	存在するが 開瞼可能	開瞼困難			
	結膜充血	な し	軽 度	中等度	高 度			
眼科医診察による 眼科的所見	所見なし	充血のみ	偽膜形成 または 眼表面上皮欠損	偽膜形成 及び 眼表面上皮欠損				

III. SJS 及び TEN の治療指針



SJS および TEN は多くの場合薬剤が原因であり、治療の一步は速やかに被疑薬を中止することである。治療の原則は、補液・栄養管理による全身管理（TEN の場合は熱傷に準じる）、進行する炎症反応の抑制、皮膚・粘膜病変部からの感染予防、嚴重な眼科的管理である。入院設備のある病院で皮膚科専門医による治療が推奨される。

効果を期待できる薬物治療として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となる。症例に応じて血漿交換療法やヒト免疫グロブリン製剤大量静注（IVIg）療法などのその他の治療法を併用する。これらの治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの滲出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。

マイコプラズマなどの感染が原因となることがあるが、その場合も必要に応じて抗菌薬を併用しながら同様の治療を行う。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により基礎疾患や状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与法は下記の通りである。発症早期（発症後7日前後まで）に開始することが治療効果および副作用抑制の観点から望ましい。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う（備考①）。

1) ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は原則として0.5～1 mg/kg/日、重症は1～2 mg/kg/日で開始する。20mg/日を超える場合は、持続的な抗炎症作用を期待し、分割投与する。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。なお、デキサメタゾンやベタメタゾンで開始した場合は、長時間作用型のステロイドであることから、適宜プレドニゾロンに切り替える。口腔粘膜病変のために内服投与ができない場合は、点滴治療を行う。効果がみられたら、4～7日後にプレドニゾロン換算で10mg/日または20%程度減量（例：40mg/日→30mg/日、60mg/日→45mg/日）し、以後は回復の程度に合わせて3～7日ごとにプレドニゾロン換算で10mg/日程度減量する。

効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続したり、少量ずつ増量、減量をくり返すことは避ける。その際には、ステロイドパルス療法を含むステロイド薬の大幅な増量や他の治療法（IVIg療法、血漿交換療法など）の併用を考慮する。

なお、ステロイド薬前投与が行われている場合は、原則的に、そのステロイド前投与量をベースラインと考え、通常量より多いステロイド量を選択すべきであり、前投与量が60mg/日を超える場合は、ステロイドパルス療法を選択する。

2) ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼合併所見（備考②）の重症例ではパルス療法を考慮する。メチルプレドニゾロン500mg～1000mg/日を3日間投与する（小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる）。中等症の場合は、より少量（250mg/日）の投与で効果がみられることがある。通常、パルス療法終了24～48時間以内には効果がみられるが、初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は、数日後にもう1コース施行するか他の治療法を併用する。

パルス療法直後（翌日）のステロイド投与量は十分量（プレドニゾロン換算で1～2 mg/kg/日）を投与し、以後漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整

するが、パルス療法直後に投与されたステロイドは概ね4～7日後にプレドニゾロン換算で10mg/日または20%程度減量(例:80mg/日→70mg/日, 60mg/日→45mg/日)し、以後は粘膜疹の再燃に注意しながら、4～7日ごとにプレドニゾロン換算で10mg/日程度減量する。

<備考>

- ①発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を引き起こす可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。
- ②皮疹が軽度でも眼症状がみられる場合には眼科受診を行い、眼科的な重症度を確認する。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜病変の悪化(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。

2. 免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法

ステロイド治療で効果が不十分な症例に、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。

3. 血漿交換療法

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。

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。

4. 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。

付図 1. 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。



付図 2. 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。

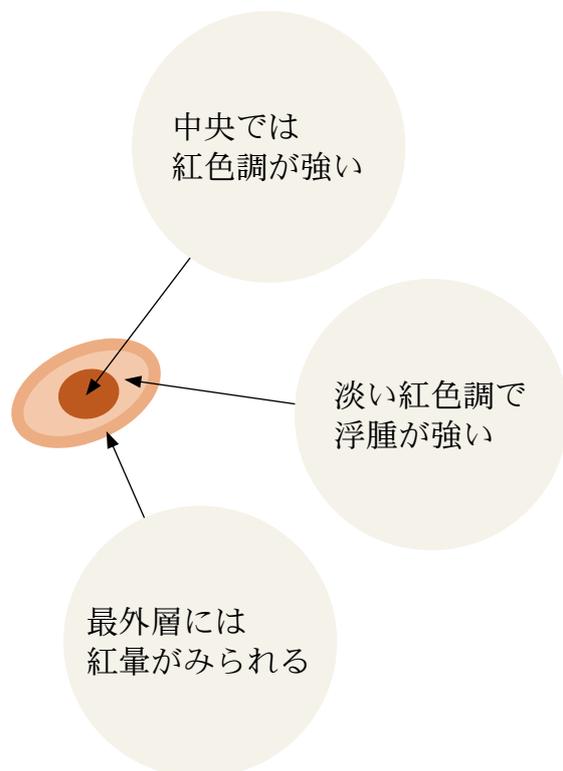
付図 3. atypical targets

典型的なターゲット状紅斑でみられる明瞭な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。



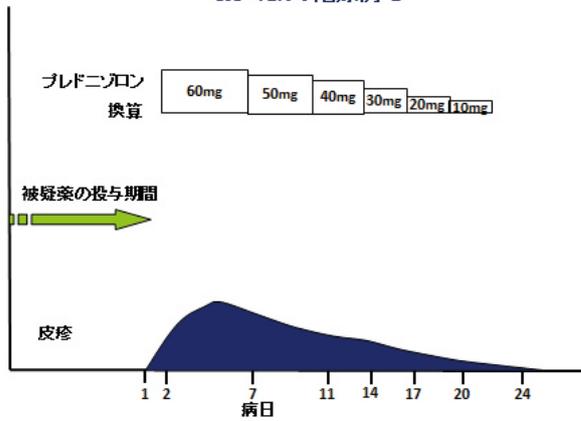
付図 4. 典型的ターゲット状紅斑

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。

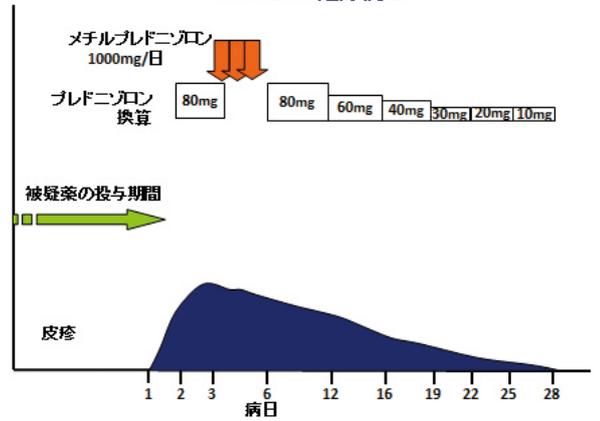


付図 5. SJS/TEN の治療例

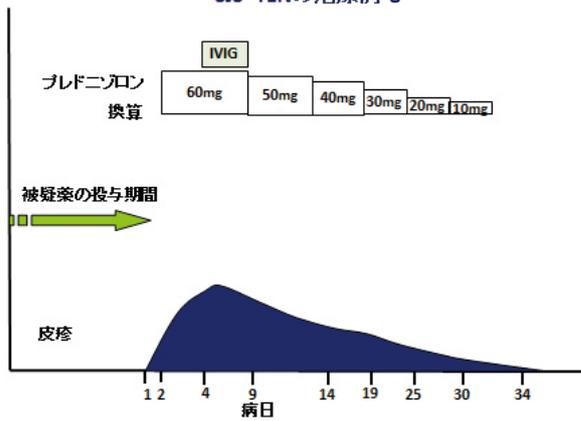
SJS・TENの治療例 1



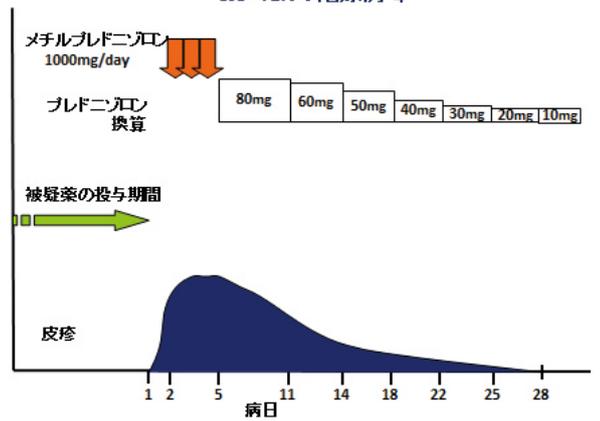
SJS・TENの治療例 2



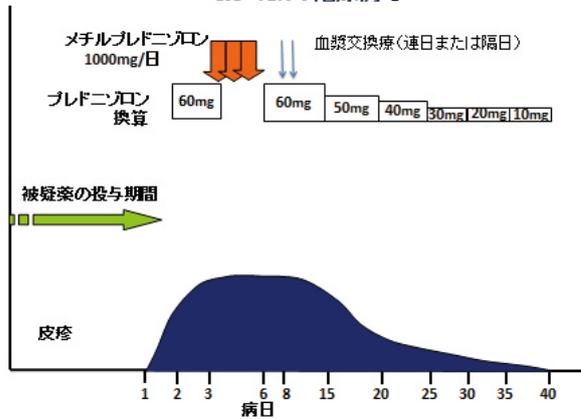
SJS・TENの治療例 3



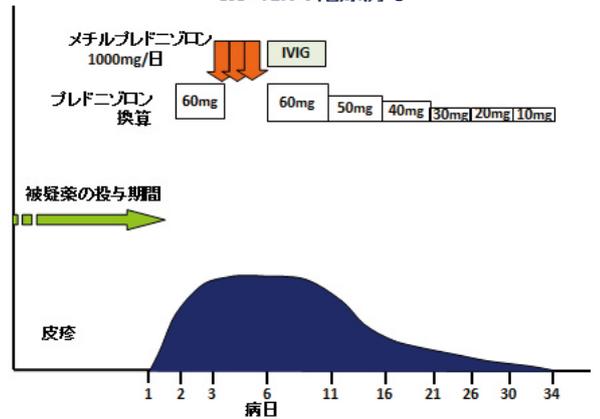
SJS・TENの治療例 4



SJS・TENの治療例 5



SJS・TENの治療例 6



付図 6. 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		SCORTEN	推測される死亡率
年齢	≥ 40歳	0-1	3.2 %
表皮剥離面積	≥ 10%(体表面積に対して)	2	12.1 %
悪性腫瘍の合併		3	35.5 %
頻脈	≥ 120/min	4	58.3 %
血液中BUN値上昇	>28mg/dl	≥ 5	90 %
HCO ₃ ⁻ 値低下	< 20mEq/l		
血糖値	> 252mg/dl		

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

MEMO

重症多形滲出性紅斑
スティーヴンス・ジョンソン症候群
中毒性表皮壊死症
診療ガイドライン 2016 (簡易版)

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/>



2017年3月7日

島根大学医学部附属病院 御中

三井住友海上火災保険株式会社

臨床研究責任保険のご案内

1. 保険の概要

- (1) 臨床研究に起因して臨床研究の被験者が身体障害を被り、被保険者(保険対象者)が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対して保険金を支払います。
- (2) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で求められている「補償責任」に対して保険金を支払います。

2. 対象試験

『重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究』
予定症例数 20 症例

3. お支払いする保険金

- ・損害賠償金
- ・争訟費用(訴訟費用、弁護士報酬等)
- ・死亡後遺障害補償

4. 補償されるリスク

- ・試験実施計画制作上のリスク
- ・賠償請求を受けた場合の対応費用(弁護士費用等)
- ・因果関係のある健康被害

5. 保険期間について

2017年4月1日 ~ 2021年3月31日 + Tail Cover 1年間

6. 支払限度額および補償金額

■賠償責任部分(1研究あたり)

1名1億円、1事故・保険期間中 1億円、免責金額 10万円

■補償責任部分(保険期間中支払限度額は賠償部分と共有)

対象	区分	健康被害の程度	被保険者1名につき
患者	生計維持者	死亡	2,000万円
	上記以外		700万円
	生計維持者	後遺障害1級	3,000万円
		後遺障害2級	2,400万円
	上記以外	後遺障害1級	2,000万円
		後遺障害2級	1,600万円
健常者	生計維持者	死亡	4,000万円
	上記以外		1,800万円
	—	後遺障害1級	2,200万円
		後遺障害2級	2,000万円
		後遺障害3級	1,800万円
		後遺障害4級	1,500万円
		後遺障害5級	1,300万円
		後遺障害6級	1,100万円
		後遺障害7級	900万円
		後遺障害8級	800万円
		後遺障害9級	600万円
		後遺障害10級	500万円
		後遺障害11級	350万円
		後遺障害12級	250万円
		後遺障害13級	150万円
後遺障害14級	100万円		

7. 保険料

106,400 円(確定)

以上

西暦 年 月 日

重篤な有害事象等に関する報告書（第 報）

研究代表者 森田栄伸 殿

研究事務局 新原寛之 殿

研究責任者
(研究機関)
(氏名)

下記の研究において、重篤と判断される有害事象（SAE）等を認めたので報告いたします。

記

研究の情報

研究課題名	重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究
研究の略称等	MOSST Study

SAE 等発現者の情報

識別コード					
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	SAE 発現時年齢	歳	身長・体重	cm kg

SAE 等に関する情報

#	有害事象名	発現日	重篤と判断した理由	予期性	転帰 ※今回の報告時の状態	転帰日 ※回復日/症状 が安定した日/ 死亡日
1			<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 生命を脅かす <input type="checkbox"/> 入院/入院期間延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 先天異常 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 回復したが後遺症あり <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明	
2			<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 生命を脅かす <input type="checkbox"/> 入院/入院期間延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 先天異常 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 回復したが後遺症あり <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明	

死亡の場合

剖検/AIの有無	<input type="checkbox"/> 剖検/AI ともになし → 推定/確定した死因: <input type="checkbox"/> 上記の有害事象(#) <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 剖検あり → 剖検で確定した死因: (→剖検の結果報告書を添付する。) <input type="checkbox"/> AI あり → AI で確定した死因: (→AI の結果報告書を添付する。)
----------	--

SAE 等と研究の対象となる治療との関連についての情報

SAE#	治療名/治療内容	治療開始日	最終治療日	SAE との 因果関係	SAE 発現後の対応
				<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 治療中止 <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 <input type="checkbox"/> 治療変更なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当しない
				<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 治療中止 <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 <input type="checkbox"/> 治療変更なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当しない

SAE 等と関連がありそうなその他の治療（併用療法、後治療等）の情報

SAE#	治療名/治療内容 治療目的	治療開始日	最終治療日	SAE との 因果関係	SAE 発現後の対応
	<input type="checkbox"/> 併用療法 <input type="checkbox"/> 後治療			<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 治療中止 <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 <input type="checkbox"/> 治療変更なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当しない
	<input type="checkbox"/> 併用療法 <input type="checkbox"/> 後治療			<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 治療中止 <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 <input type="checkbox"/> 治療変更なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当しない

SAE 等発現後に再開した治療の情報

再開した治療名/治療内容	治療再開日	最終治療日	治療再開後の有害事象の発現
			<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
			<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
			<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()

経過 ※研究治療開始から SAE 等発現までの経過、SAE 等に対する処置、その後の転帰を含む概要を経時的に記載する。

SAE 等の評価に必要なと思われる検査結果（臨床検査結果、画像診断結果等）

※検査結果のコピーを添付する場合は、患者の氏名、カルテ番号等は必ずマスキングする。

SAE 等に関連すると思われる原疾患、合併症、既往歴、過去の治療、その他（妊娠の有無、アレルギー等）の情報

研究責任者の見解

※治療と SAE 等の因果関係の判断根拠、SAE 等の診断、重篤性等について記載する。

患者氏名

ID

担当医師

チェック項目	同意取得時	ステロイドパルス期間			投与後観察期間			
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
年月日								
同意取得	○							
背景調査	○	○						
合併症調査	○	○						
SCORTEN		○*						
臨床検査	○	○*			○			○
臨床症状評価	○	○*			○			○
角膜病変評価	○	○**						
写真撮影		○*		○		○		○
バイタルサイン	○	○*	○	○	○		○	○
併用薬調査	○							
併用療法調査	○							
胸部レントゲン	○							
心電図	○							
パルス処方		○	○					
抗真菌薬処方		○***						
ST合剤処方		○***						
鎮痛薬処方		○***						
抗潰瘍薬処方		○***						
皮膚組織検査	○							
有害事象調査		○**						

患者氏名

ID

担当医師

チェック項目	同意取得時	ステロイドパルス期間			投与後観察期間			
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
年月日								
同意取得	○							
背景調査	○	○						
合併症調査	○	○						
SCORTEN		○*						
臨床検査	○	○*			○			○
臨床症状評価	○	○*			○			○
角膜病変評価	○	○**						
写真撮影		○*		○		○		○
バイタルサイン	○	○*	○	○	○		○	○
併用薬調査	○							
併用療法調査	○							
胸部レントゲン	○							
心電図	○							
パルス処方		○	○					
抗真菌薬処方		○***						
ST合剤処方		○***						
鎮痛薬処方		○***						
抗潰瘍薬処方		○***						
皮膚組織検査	○							
有害事象調査		○**						

患者氏名

ID

担当医師

チェック項目	同意取得時	ステロイドパルス期間			投与後観察期間			
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
年月日								
同意取得	○							
背景調査	○	○						
合併症調査	○	○						
SCORTEN		○*						
臨床検査	○	○*			○			○
臨床症状評価	○	○*			○			○
角膜病変評価	○	○**						
写真撮影		○*		○		○		○
バイタルサイン	○	○*	○	○	○		○	○
併用薬調査	○							
併用療法調査	○							
胸部レントゲン	○							
心電図	○							
パルス処方		○	○					
抗真菌薬処方		○***						
ST合剤処方		○***						
鎮痛薬処方		○***						
抗潰瘍薬処方		○***						
皮膚組織検査	○							
有害事象調査		○**						

患者氏名

ID

担当医師

チェック項目	同意取得時	ステロイドパルス期間			投与後観察期間			
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
年月日								
同意取得	○							
背景調査	○	○						
合併症調査	○	○						
SCORTEN		○*						
臨床検査	○	○*			○			○
臨床症状評価	○	○*			○			○
角膜病変評価	○	○**						
写真撮影		○*		○		○		○
バイタルサイン	○	○*	○	○	○		○	○
併用薬調査	○							
併用療法調査	○							
胸部レントゲン	○							
心電図	○							
パルス処方		○	○					
抗真菌薬処方		○***						
ST合剤処方		○***						
鎮痛薬処方		○***						
抗潰瘍薬処方		○***						
皮膚組織検査	○							
有害事象調査		○**						

厚生労働省科学研究費補助金
「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に
関する調査研究（H26－難治等（難）－一般－081）」
平成 28 年度 第 1 回班会議プログラム（案）

日時：2016 年 7 月 30 日（土曜日）9：30～16：30（予定）

場所：東京駅前 朝日生命大手町ビル フクラシア東京ステーション
会議室 6 階

住所：〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-6-1 朝日生命大手町ビル 5F/6F
・JR [東京]駅・地下鉄[大手町]駅 地下直結（メトロポリタンホテル向かい側）
・JR [東京]駅・日本橋口徒歩 1 分
・JR 地下鉄[大手町]駅 B6 出口直結
電話：03-3510-3051

AGENDA of Asian SCAR Meeting (July 30th, 2016)

Date: July 30th, 2016 9:30 ~ 16:30

Place: Fukuracia Tokyo St. Conference room A (6F)

Address: Asahi-seimei Otemachi Building 6th Floor
Otemachi 2-6-1, Chiyoda-ku, Tokyo

9:30

年度研究計画 Study plan 2016
森田栄伸（島根大学）Eishin Morita (Shimane University)

9:35

挨拶 Direction of Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases)
吉川様 Kikkawa（厚生労働省難病対策課）

9:45 Guideline

1. SJS/TEN 診療ガイドラインの日皮会誌掲載
Publication of Guideline for the management of SJS/TEN
森田栄伸（島根大学）Eishin Morita (Shimane University)
2. SJS/TEN 診療ガイドライン（簡易版）の発刊
Pamphlet for essence of Guideline for the management of SJS/TEN
森田栄伸（島根大学）Eishin Morita (Shimane University)

3. SJS/TEN 慢性期の診断基準・重症度評価基準（外園班の報告）

Criteria and severity scores for chronic phase of SJS/TEN

外園千恵（京都府立大学） Chie Sotozono (Kyoto Pref. University)

10:15 Plan for base hospitals

4. 重症薬疹診療拠点病院の認定

Authorization of base hospital for the management of SJS/TEN

班員全員で取り組み All members

事務局：新原寛之（島根大学） Hiroyuki Niihara (Shimane University)

5. 臨床医に役立つ薬疹情報 DB システムの開発

Database management system for registration of drug allergy cases

橋爪秀夫（市立島田市民） Hideo Hashizume (Shimada Municipal Hosp.)

10:30 Genetic analysis

6. HLA タイピングによるカルバマゼピン薬疹の予防効果

Prevention of carbamazepine-induced drug eruption by HLA typing

筵田泰誠（理化学研究所） Taisei Mushiroda (Riken)

7. アロプリノール薬疹発症における TNF 遺伝子多型の関与

Role of TNF gene polymorphism in allopurinol-induced drug eruption

新原寛之（島根大学） Hiroyuki Niihara (Shimane University)

11:00 Cytokine analysis

8. 重症薬疹発症に関与するサイトカイン解析

Cytokine analysis of severe drug eruption

青山裕美（川崎医大附属川崎病院） Yumi Aoyama (Kawasaki Hospital)

水川良子（杏林大学皮膚科） Ryoko Mizukawa (Kyorin University)

11:10 Clinical Investigation

9. SJS/TEN のステロイドパルス療法の進捗

Clinical trial of steroid pulse therapy for SJS/TEN

森田栄伸（島根大学） Eishin Morita (Shimane University)

10. SJS/TEN の IVIG 療法の計画

Clinical trial of IVIG therapy for SJS/TEN

相原道子（横浜市大） Michiko Aihara (Yokohama City University)

11. SJS/TEN の血漿交換療法の計画

Clinical trial of Plasma exchange therapy for SJS/TEN

末木博彦 (昭和大学) Hirohiko Sueki (showa University)

12:00 Lunch

・事務局連絡 (Official announcement of the next meeting)

次回班会議 (Next Asian-SCAR Meeting)

候補日: 2017. 1/7, 8, 9 のいずれか

13:00 Information from Taiwan SCAR

12. Long-term sequelae of DRESS and SJS/TEN: a prospective comparative study

Chia-Yu Chu (National Taiwan University Hospital)

13. Drug causality and analysis of data from Taiwan SCAR consortium

Chun-Wei Lu, Wen-Hung Chung (Chang Gung Memorial Hospital)

14. Oxcarbazepine-induced SCAR and HLA association

Chun-Bing Chen, Wen-Hung Chung (Chang Gung Memorial Hospital)

13:50 DIHS/DRESS study for Nambyo-shitei

15. DIHS/DRESS の重症度スコア

Severity score for DIHS/DRESS

平原和久 Kazuhisa Hirahara (埼玉医療センター)

Systemic Severity score for DIHS/DRESS

新原寛之 Hiroyuki Niinara (島根大学)

16. 重症薬疹の血清 TARC 値とバイオマーカー

Serum TARC levels and biomarkers for severe drug eruptions

浅田秀夫 (奈良県立大) Hideo Asada (Nara Pref. University)

14:30 Coffee break

14:50 Case studies

17. Case reports

ニボルマブからベムラフェニブに治療薬変更後中毒疹を呈したメラノーマ症例のリンパ球サブセット解析

Flowcytometric analysis of lymphocyte subset in an advanced melanoma patient during vemrafenib-associated toxic rash after nivolumab treatment

高橋 良 (杏林大学フローサイトメトリー部門) Ryo Takahashi (Kyorin University)、大山 学 (杏林大学) Manabu Oyama (Kyorin University)

化学療法による重度の白血球減少中に出現し薬疹を疑われた膨疹様紅斑の一例

A case of urticarial erythema suspected of drug eruption under a condition of severe leukopenia during the course of chemotherapy

野村尚史 Takashi Nomura、小亀敏明 Ogame Toshiaki、椋島健治 Kenji Kabashima (京都大学皮膚科) (Kyoto Univertisy)

演題未定

高橋 勇人 Hayato Takahashi (慶応大学) (Keioh Univertisy)

15:20 Reports

18. 分子標的薬皮膚障害研究の報告

Cutaneous involvement of molecularly-targeted therapy

末木博彦 (昭和大学) Hirohiko Sueki (showa University)

19. 除菌療法による皮膚障害研究班の報告

Cutaneous involvement of eradication therapy

阿部理一郎 (新潟大学) Riichiro Abe (Niigata University)

16:00 終了予定

ご案内

◎ next Regi-SCAR : October 2016, Freiburg

◎ next iSCAR :

厚生労働省科学研究費補助金
「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に
関する調査研究（H26－難治等（難）－一般－081）」
平成 28 年度 第 2 回班会議プログラム

日時：2017 年 1 月 7 日（土曜日）9：30～15：00（予定）

場所：東京駅前 朝日生命大手町ビル フクラシア東京ステーション
会議室 6 階

住所：〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-6-1 朝日生命大手町ビル 5F/6F
・JR [東京]駅・地下鉄[大手町]駅 地下直結（メトロポリタンホテル向かい側）
・JR [東京]駅・日本橋口徒歩 1 分
・JR 地下鉄[大手町]駅 B6 出口直結
電話：03-3510-3051

AGENDA of Asian SCAR Meeting (January 7th, 2017)

Date: January 7th, 2017 9:30 ~ 15:00

Place: Fukuracia Tokyo St. Conference room A (6F)

Address: Asahi-seimei Otemachi Building 6th Floor
Otemachi 2-6-1, Chiyoda-ku, Tokyo

9:30

厚生労働省懇談会報告 Report of meeting with Ministry of HRW
森田栄伸（島根大学）Eishin Morita (Shimane University)

9:40

挨拶

遠藤明史（厚生労働省難病対策課）Endou akifumi (Direction of Health and
Labour Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases))

9:45 Clinical Investigation

1. TEN/SJS 集積症例のステロイド投与に関する後方視解析
Retrospective analysis of steroid therapy for SJS/TEN
黒澤美智子（順天堂大学）Michiko Kurosawa (Juntendo University)
2. SJS/TEN のステロイドパルス療法の倫理委員会申請
Clinical trial of steroid pulse therapy for SJS/TEN
森田栄伸（島根大学）Eishin Morita (Shimane University)

10:30 難病拠点病院への情報提供

Education for base hospitals of SJS/TEN

班員全員で取り組み All members

新原寛之 (島根大学) Hiroyuki Niihara (Shimane University)

10:40 DIHS/DRESS study

1. DIHS/DRESS の全身重症度スコア

Systemic Severity score for DIHS/DRESS

新原寛之 (島根大学) Hiroyuki Niinara (Shimane University)

2. 「血清 TARC 迅速測定法を利用した DIHS の早期診断」の先進医療申請

Application for advanced medical technology of "Early diagnosis of DIHS using serum TARC rapid assay"

浅田秀夫 (奈良県立大) Hideo Asada (Nara Pref. University)

11:10 Information from Taiwan SCAR group

1. Presence of fever, eosinophilia, and abnormal liver function are early signs suggestive of DRESS: a comparative study between DRESS and MPE

Chia-Yu Chu (National Taiwan University)

2. Lupus-associated epidermal necrolysis mimicking SJS/TEN

Chun-Bing Chen (Chang Gung Memorial Hospital)

3. Toxic erythema related to chemotherapy mimicking SJS/TEN

Chun-Wei Lu (Chang Gung Memorial Hospital)

4. Introduce upcoming ISCAR meeting in US

Wen-Hung Chung (Chang Gung Memorial Hospital)

12:00 Lunch

・事務局連絡 (Official announcement of the next meeting)

次回班会議 (Next Asian-SCAR Meeting)

候補日: 2017. 7/15, 29 のいずれか

13:00 重篤副作用疾患別対応マニュアルの改定

13:30 Case studies

1. アロプリノール薬疹発症における TNF 遺伝子多型の関与

Role of TNF gene polymorphism in allopurinol-induced drug eruption

新原寛之（島根大学） 筵田泰誠（理化学研究所）
Hiroyuki Niihara (Shimane University), Taisei Mushiroda (Riken)

2. DIHS のステロイド治療のウイルス再活性化への影響
Influence of systemic corticosteroid in viral reactivation of DIHS
藤山幹子、佐山浩二（愛媛大） Mikiko Tohyama, Koji Sayama (Ehime)
3. 短期シクロスポリン内服療法が奏功した DIHS の 2 例
Two cases of drug-induced hypersensitivity syndrome successfully treated with a brief oral administration of cyclosporine A
橋爪秀夫、影山玲子、兼子泰一（市立島田市民病院）
Hideo Hashizume, Reiko Kageyama, Yasuhito Kaneko (Shimada Municipal Hospital)
4. ラモトリギンによる薬剤性過敏症症候群（DIHS）と他剤による DIHS の比較検討
Analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome between caused by lamotrigine and other drugs.
渡辺秀晃、安藤はるか、山内輝夫、武重千沙、田代康哉、末木博彦
（昭和大）
Hideaki Watanabe, Haruka Ando, Teruo Yamauchi, Chisa Takeshige, Yasuya Tashiro, Hirohiko Sueki (Showa University)

14:15 Case reports

1. 骨髄移植後に発症した TEN の症例
A case of TEN developed after bone-marrow transplantation
渡邊裕子、山口由衣、相原道子（横浜市立大学）
Yuko Watanabe, Yui Yamaguchi, Michiko Aihara (Yokohama City University)
2. Afatinib による化学療法中に出現した erosive pustular dermatosis of the scalp の一例
A case of erosive pustular dermatosis of the scalp, which appeared during a course of chemotherapy by afatinib
野村尚史、後藤和哉、椛島健治（京都大学皮膚科）
Takashi Nomura, Kazuya Goto, and Kenji Kabashima (Kyoto University)
3. ニボルマブ投与が進行期悪性黒色腫患者のリンパ球プロファイルに与える影響について
Change in lymphocyte subsets during the nivolumab treatment in advanced melanoma patients

高橋 良、大山 学 (杏林大学)
Ryo Takahashi, Manabu Ohyama (Kyorin University)

14:50

終了 Closing Remarks

厚生労働省科学研究費補助金
**「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に
関する調査研究（H26－難治等（難）－一般－081）」**
平成 28 年度 第 1 回班会議議事録

日時：2016 年 7 月 30 日（土曜日）9：30～16：30

場所：東京駅前 朝日生命大手町ビル フクラシア東京ステーション

会議室 6 階

住所：〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-6-1 朝日生命大手町ビル 5F/6F

本研究班は Asian SCAR Meeting を兼ねている

【協議事項】

1. 平成 28 年度研究計画 森田栄伸（島根大学）
研究班を引き継いだこと、診療ガイドラインを補完するエビデンスを集積することが本研究班の業務と捉えていることが説明された。
2. 厚生労働省ご挨拶 遠藤明史様（厚生労働省難病対策課）
難治性疾患政策研究事業に 15 億円が充てられていること、診療拠点病院の整備は進めてよいことなどをお話いただいた。
3. SJS/TEN 診療ガイドラインの日皮会誌掲載 森田栄伸（島根大学）
校正原稿の配布と日皮会誌 8 月号に掲載予定であることが説明された。
4. SJS/TEN 診療ガイドライン（簡易版）の発刊 森田栄伸（島根大学）
SJS/TEN 診療ガイドライン（簡易版）の校正原稿が提示され、審議了承された。
5. SJS/TEN 慢性期の診断基準・重症度評価基準（外園班の報告）外園千恵（京都府立大学）
SJS/TEN 慢性期の診断基準・重症度評価基準を作成中であることが説明された。眼後遺症に対する口腔粘膜上皮移植、ハードコンタクトレンズの有効性が示され、高度先進医療として適用されることが報告された。
6. 重症薬疹診療拠点病院の認定 事務局：新原寛之（島根大学）
本研究班と日皮会の合同で重症薬疹の診療拠点病院を順次認定していく計画が説明された。認定基準については、各施設にて薬疹担当グループを設置すること、講習会の受講、診療実績の提出を要件とすることが承認された。講習会の開催については本研究班で実施し、適宜日程調整をする。
7. 臨床医に役立つ薬疹情報 DB システムの開発 橋爪秀夫（市立島田市民）
日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会の助成金にて薬疹情報収集を実施中であることが報告された。森田班長から、黒沢先生と連携して難病疾患の個人調査票のデータを収集し、重症薬疹の診療に活用できるようなシステムの構築が依頼された。
8. HLA タイピングによるカルバマゼピン薬疹の予防効果 筵田泰誠（理化学研

究所)

HLA-A31:01 の有無によるカルバマゼピンの薬疹発症予防前方視多施設共同研究の成果が報告され、HLA-A31:01 検査による予防効果が有用であることが示された。

9. アロプリノール薬疹発症における TNF 遺伝子多型の関与 新原寛之 (島根大学)

アロプリノール薬疹発症における TNF 遺伝子多型の関与を検討する多施設共同研究が提案された。本研究班にて収集したアロプリノール薬疹患者の遺伝子サンプルにて確認することが提案された。筵田先生から HLA と TNF 遺伝子多型の連鎖の可能性が指摘された。

10. 重症薬疹発症に関与するサイトカイン解析 青山裕美 (川崎医大附属川崎病院)、水川良子 (杏林大学皮膚科)

重症薬疹診断に有用なサイトカインアルゴリズムの構築が提案され、本研究班にてその精度を検定することが承認された。

11. SJS/TEN のステロイドパルス療法の進捗 森田栄伸 (島根大学)

SJS/TEN のステロイドパルス療法の説明書、調査票が示され、これをもとに倫理委員会への申請を予定していることが報告された。

12. SJS/TEN の IVIG 療法の計画 相原道子 (横浜市大)

SJS/TEN の IVIG 療法の前方視多施設共同研究の提案がなされ、研究骨格について今後検討してゆくことが了承された。

13. SJS/TEN の血漿交換療法の計画 末木博彦 (昭和大学)

SJS/TEN の血漿療法の方視多施設共同研究の提案がなされ、研究骨格について今後検討してゆくことが了承された。

14. DIHS/DRESS の重症度スコア 平原和久 (埼玉医療センター)、新原寛之 Hiroyuki Niinara (島根大学)

DIHS/DRESS の重症度スコア案が提示された。森田班長から、臨床パラメーターを多施設での症例にて検定し、死亡率に関与する項目をリストアップするように提案された。

15. 重症薬疹の血清 TARC 値とバイオマーカー 浅田秀夫 (奈良県立大)

重症薬疹の血清 TARC、MDC、IP-10、Mig 値が提示され、早期診断におけるバイオマーカーになる可能性が示された。森田班長あ、今後これらの検査が保険診療適用されるよう本研究班で取り組むことが提案された。

【台湾グループの報告】

1. Long-term sequelae of DRESS and SJS/TEN: a prospective comparative study

Kai-Lung Chen, Chia-Yu Chu (National Taiwan University Hospital)

2. Drug causality and analysis of data from Taiwan SCAR consortium
Chun-Wei Lu, Wen-Hung Chung (Chang Gung Memorial Hospital)

3. Oxcarbazepine-induced SCAR and HLA association

【症例検討】

1. ニボルマブからベムラフェニブに治療薬変更後中毒疹を呈したメラノーマ症例のリンパ球サブセット解析
高橋 良 (杏林大学フローサイトメトリー部門)、大山 学 (杏林大学)
薬剤投与を中止する必要がある場合と必要でない場合の判定ができると有意義とのコメントあり。
2. 化学療法による重度の白血球減少中に出現し薬疹を疑われた膨疹様紅斑の一例
野村尚史、小亀敏明、椛島健治 (京都大学皮膚科)
ランソプラゾールが原因の可能性についても検討の指摘あり。
3. アクテムラ投与中に薬剤過敏症症候群に特徴的な症状を呈した薬疹の1例
高橋 勇人 Hayato Takahashi (慶応大学) (Keioh Univertisy)
薬剤過敏症症候群の病態としてよいとコメントあり。

【ほうこく事項】

1. 分子標的薬皮膚障害研究の報告 末木博彦 (昭和大学)
分子標的薬皮膚障害の集計データが報告された。相原班との棲み分けを検討する。
2. 除菌療法による皮膚障害研究班の報告 阿部理一郎 (新潟大学)
ピロリ菌除菌療法に伴って出現する皮膚症状には薬疹とピロリ菌菌体成分に対する過敏症が混在していることが報告された。

【事務局連絡】

- ◎次回班会議 2017年1月7日(土曜日) 朝日生命大手町ビル フクラシア東京ステーションにて開催予定。
- ◎ next Regi-SCAR : October 2016, Freiburg
- ◎ next iSCAR : 2 February 2017, AAD に併設して開催予定

厚生労働省科学研究費補助金

「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究（H26－難治等（難）－一般－081）」

平成 28 年度 第 1 回班会議議事録

日時：2017 年 1 月 7 日（土曜日）9：30～15：00

場所：東京駅前 朝日生命大手町ビル フクラシア東京ステーション

会議室 6 階

住所：〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-6-1 朝日生命大手町ビル 5F/6F

1 森田より、厚労省との懇談会の要点が説明され、本重症薬疹研究班の方向付け（政策研究班の目的と SJS/TEN の診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの作成及び普及による治療レベルの向上を目指すこと）が確認された。研究対象は SJS/TEN、類縁疾患（DIHS、AGEP）である。

2 SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の臨床研究について

黒澤先生より、平成 20 年実施の全国調査症例におけるステロイド治療の後方視解析データが報告された。パルス後プレドニン換算投与量平均値とステロイド大量療法プレドニン換算投与量平均値が示された。ステロイド投与量とそれに影響する症状、死亡リスク及び後遺症リスクが示された。

ステロイドパルス倫理委員会申請書（研究計画書&患者説明書&ケースカード）の変更点の確認がなされ、合意された。ステロイドパルス療法の研究計画書を島根大学医学部倫理委員会へ申請する。

3 診療拠点病院への重症薬疹診療の啓発に関して確認事項

SJS/TEN の申請の多い 13 県の中の 20 程度の大学病院に対して講習会を実施。講習会は SJS/TEN の診断、治療、眼症状の診断と治療、症例提示、連携体制の確認を行う。講習会は 9 月に実施し、横浜市立大学、昭和大学、杏林大学、愛媛大学、京都府立大学、島根大学が担当する。

4 DIHS の重症度分類の設定/診断における TARC の利用の確認事項

(1) DIHS 重症度評価項目の設定のための集積症例による臨床研究を実施する。島根大学が研究計画を作成し、島根大学医学部倫理委員会へ申請する。

(2) 奈良県立医大が中心となって、DIHS の早期診断における血清 TARC 迅速測定を先進医療に申請し、保険適用申請のための症例集積を本薬疹班にて実施。

5 台湾グループからの報告

- (1) Chu 教授より DRESS の診断に発熱、好酸球増多、肝障害の組み合わせが有用であること。
- (2) Chen 先生より Lupus に関連した表皮壊死症例の報告
- (3) Lu 先生よりキナーゼ阻害薬などによる化学療法時に見られる表皮剥離症例の報告
- (4) Chung 教授より 2017 年 3 月 2 日米国で行われる ISCAR の案内と参加の募集。ISCAR における日本における SJS/TEN の疫学紹介の要請（昭和大学にて担当可能か検討）。2017 年 1 月 31 日が演題募集締切

6 重篤副作用疾患別対応マニュアルの改定

SJS：横浜市立大学が担当

TEN：昭和大学が担当

7 SJS/TEN 慢性期の診断基準・重症度評価基準

京都府立大の外園先生より外園班での検討状況が報告された。

8 薬疹関連遺伝子解析

(1) アロプリノール薬疹患者の HLA&TNFa 遺伝子多型の解析報告（新原先生、筈田先生）。集積症例の血中 TNFa 濃度を調査し、TNFa 遺伝子多型との関連を確認し、論文報告を目指す。

(2) 薬疹関連遺伝子解析の継続（倫理委員会へ 6 年間の継続申請を行う。杏林大学水川先生が担当）

9 DIHS の臨床研究の合意事項

(1) ステロイド治療と内在性ヘルペスウイルス再活性に関する報告と確認のための臨床研究を本研究班として実施する（愛媛大学の藤山先生が担当）

(2) 短期シクロスポリン療法の症例報告がなされ、その有用性確認のため臨床研究を本研究班として実施する（島田市立の橋爪先生が担当）

(3) 昭和大の渡辺先生からラモトリギンによる DIHS 症例と他薬剤による DIHS の比較が報告された。DIHS の診断基準の見直しが議論されたが、現行のまま使用し、発表や臨床研究に際しては症例の登録基準を詳細に提示する対応で合意。

10 症例報告

(1) 京都大学の野村先生より症例提示

(2) 杏林大学の高橋先生よりニボルマブ投与時のリンパ球解析症例 4 例のまとめ報告

事務局連絡

平成 29 年度第 1 回班会議は平成 29 年 7 月 29 日土曜日フクラシア東京ステーションにて予定

平成 29 年度からの薬疹班の継続申請は森田が担当。

平成 29 年 1 月 27 日が締切。

研究課題

1 臨床研究

- (1) SJS/TEN の急速進行例に対する早期のステロイドパルス療法の有用性に関する多施設臨床研究（島根大学 森田担当）
- (2) 平成 20 年実施の SJS/TEN 全国調査症例によるステロイド治療の後方視解析（順天堂大学 黒澤先生担当）
- (3) DIHS/DRESS の重症度評価項目の選定（島根大学 新原先生担当）
- (4) DIHS の早期診断における血清 TARC 迅速測定を先進医療に申請し、保険適用申請のための症例集積（奈良県立医大 浅田先生担当）
- (5) アロプリノールによる重症薬疹への TNF α 遺伝子多型の関与（島根大学 新原先生担当）
遺伝子解析症例の血中 TNF α 濃度測定例を抽出し、遺伝子多型との関連を解析する。
- (6) DIHS へのステロイド療法の是非を検証する臨床研究（愛媛大学 藤山先生が担当）
- (7) DIHS に対する短期シクロスポリン療法の有用性に関する臨床研究（島田市立病院 橋爪先生）