

CONCISE COMMUNICATION

# Bromoderma mimicking pyoderma gangrenosum caused by commercial sedatives

Fumiko ODA,<sup>1</sup> Mikiko TOHYAMA,<sup>1</sup> Akiko MURAKAMI,<sup>2</sup> Kazuhisa KANNO,<sup>2</sup> Naomi SONOBE,<sup>3</sup> Koji SAYAMA<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Clinical Laboratory, <sup>3</sup>Psychiatry, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

## ABSTRACT

Bromoderma is a rare skin disorder caused by bromide intake. It presents as single or multiple papillomatous nodules or plaques, and ulcers studded with small pustules on the face or limbs. The clinical features of bromoderma are similar to those of pyoderma gangrenosum. A 41-year-old Japanese woman was diagnosed with pyoderma gangrenosum 11 years prior to presentation. Pyoderma had repeatedly appeared over her entire body despite treatment. She also frequently complained of syncopal episodes. She was admitted to our hospital after loss of consciousness and an episode of generalized convulsion. Laboratory tests revealed a negative serum anion gap and hyperchloremia. Her serum bromide level was significantly elevated, suggesting bromide intoxication. The patient had a 10-year history of high serum bromide levels. After the intake of bromide-containing sedatives was stopped, there was no recurrence of pyoderma in the absence of treatment. In conclusion, this case was diagnosed as bromoderma with commercial sedative-induced bromide intoxication. Although the US Food and Drug Administration have banned the use of bromides, over-the-counter (OTC) treatments containing bromides are still used in Japan and other countries. Long-term use of OTC medicines containing bromvalerylurea may result in the development of bromoderma. If unclarified neurological or psychiatric symptoms are associated with pyoderma, we propose measurement of the patient's serum chloride concentration. Determination of hyperchloremia is helpful for the diagnosis of chronic intoxication with bromides.

**Key words:** bromoderma, bromvalerylurea, over-the-counter, pyoderma gangrenosum, serum hyperchloremia.

## INTRODUCTION

Cutaneous adverse reactions resulting from the use of bromide-containing products are known as bromoderma.<sup>1</sup> Bromoderma is described as an acneiform rash; however, it may also manifest as pustular lesions, granulomatous plaques, ulcers or bullae over the entire body.<sup>2</sup> These clinical features are similar to those of pyoderma gangrenosum.<sup>3</sup> Moreover, bromoderma has similar histopathological features to those of pyoderma gangrenosum, which includes massive dermal-epidermal neutrophilic infiltration with abscess formation. Therefore, it is difficult to distinguish pyoderma gangrenosum from bromoderma.

We herein report a case of bromoderma caused by the long-term use of commercial sedatives containing bromvalerylurea that was diagnosed as pyoderma gangrenosum for 11 years.

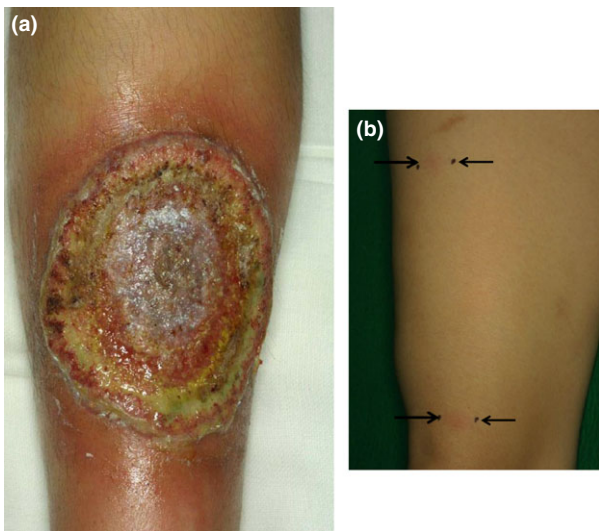
## CASE REPORT

A 41-year-old Japanese woman was diagnosed with anorexia nervosa and a nervous disorder at 18 years of age. At 30 years of age, a single red papulopustule appeared on her right lower

leg. The lesion progressively increased in size with ulceration, rapidly reaching more than 8 cm in diameter (Fig. 1a). Antibiotic treatment was unsuccessful and erythematous subcutaneous indurations appeared on the patient's left leg (Fig. 1b). Laboratory testing revealed an increased white blood cell count ( $9.4 \times 10^9/L$ ) with 78% neutrophils, 24% lymphocytes, 8% monocytes, 2% eosinophils and 0% basophils. Her C-reactive protein level was 0.48 mg/dL. Tests for serum antibodies against syphilis, HIV and human T-cell leukemia virus type 1 were all negative. Upper and lower gastrointestinal endoscopic examinations and computed tomographic (CT) scanning of her whole body revealed no abnormalities or malignancy. Bacterial cultures of the pustules were negative. Inspection of a biopsy from a vegetating plaque on the patient's thigh revealed hyperkeratosis and downwards pseudoepitheliomatous hyperplasia with dense neutrophil infiltration forming abscesses in the dermis (Fig. 2a). Neutrophilic accumulation was also observed in and around the follicle (Fig. 2b).

The patient was diagnosed with pyoderma gangrenosum and treatment with oral prednisolone (30 mg/day) was started. However, the pustules, vegetating plaque and erythematous subcutaneous indurations relapsed upon prednisolone

Correspondence: Fumiko Oda, M.D., Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Toon City, Ehime 791-0295, Japan. Email: fumiko-o@m.ehime-u.ac.jp  
Received 1 June 2015; accepted 17 August 2015.



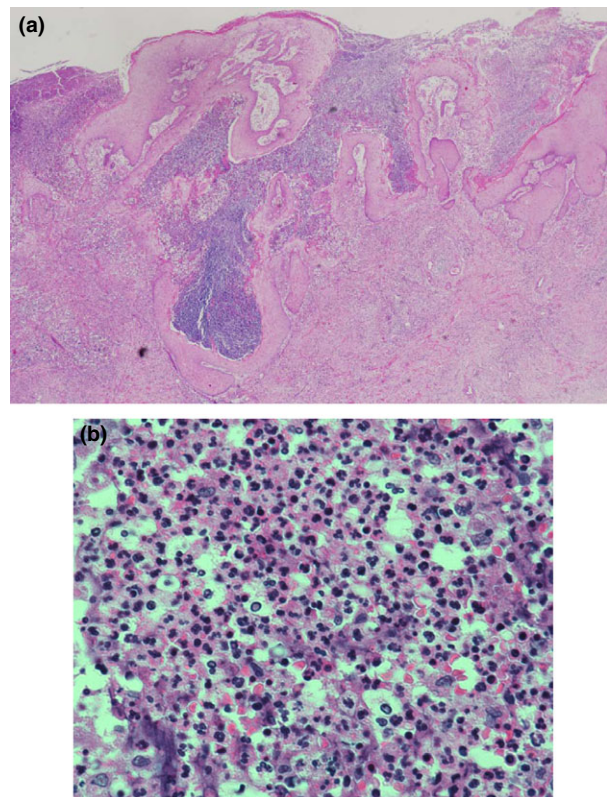
**Figure 1.** Clinical features. (a) A vegetating ulcer (8 cm in diameter) and pustules on the right lower leg were noted when the patient was 30 years old. (b) Erythematous subcutaneous indurations on the left limb.

tapering. Therefore, cyclosporin (125 mg/day) was administered in addition to oral prednisolone therapy when the patient was 37 years old. However, frequent recurrent pyoderma was noted on the patient's face, arms and legs.

During the treatment period, the patient frequently displayed bizarre behavior at visits and complained of lightheadedness and presyncope. The serum electrolyte assay was performed and hyperchloremia was observed. There were no diseases apparent that could have been the cause of hyperchloremia, such as diabetes insipidus and renal tubular acidosis. A brain CT scan, electroencephalogram and endocrine tests were performed; however, the cause of her neurological symptoms was unclear.

When the patient was 39 years old, she lost consciousness with generalized convulsion and presented to the emergency department of our hospital. Blood gas tests revealed a significantly increased chloride concentration (137 mmol/L) and a negative anion gap ( $-16$  mEq/L). Because the most frequent cause of a negative anion gap and hyperchloremia is bromide intoxication, an overdose of bromide was suspected. The patient's serum bromide level was significantly elevated to 21 mg/dL, and her family found a large number of empty commercial sedative (Naronace<sup>®</sup> [bromvalerylurea 100 mg, ibuprofen 72 mg, ethebamidate 41 mg, anhydrous caffeine 25 mg/tablet]; Taisho Pharmaceutical, Tokyo, Japan) sheets at her home. Because Naronace<sup>®</sup> contains bromvalerylurea, we subsequently diagnosed this case as bromism.

After discharge, the patient experienced two more episodes of severe convulsion. Hyperchloremia and a high bromide concentration were observed in each case. Finally, the patient was admitted to psychiatric care for several months because of hypoxic encephalopathy. During this admission, prednisolone and cyclosporin were discontinued. There have been no recurrences of the skin lesions for 4 years after the discharge.



**Figure 2.** Histopathological findings. (a) A histopathological analysis of the patient's leg ulcer indicated hyperkeratosis and downwards pseudoepitheliomatous hyperplasia. Neutrophils and keratin lumps were observed full in dilated follicle infundibulums (hematoxylin–eosin [HE], original magnification  $\times 100$  magnification). (b) A dense neutrophil infiltrate was observed in the dermis, forming an abscess (HE,  $\times 400$ ).

Therefore, the diagnosis was reconsidered. We tested a sample of the patient's serum that had been stored when she was 32 years old and found high chloride (144 mmol/L) and high bromide (112.7 mg/dL) levels. In conclusion, this case was diagnosed as bromoderma.

## DISCUSSION

Bromide has been used medically for decades.<sup>4</sup> Bromides are divided into two types: inorganic and organic agents. Inorganic agents such as potassium bromide and sodium bromide are used mainly for the treatment of epilepsy.<sup>5</sup> The organic agents are bromoureaides such as bromvalerylurea, bromisovalerylurea and bromdiethylacetylurea.<sup>4</sup> Bromoureaides were previously popular as sedative-hypnotics.<sup>4</sup> These medical bromides were widely used from the late 19th to the early 20th century, and many cases of intoxication (bromism) and bromoderma were reported during that period.<sup>3,6–8</sup> However, after the advent of barbiturates and benzodiazepines, bromides quickly fell into disuse for the treatment of epilepsy.<sup>4</sup> In addition, due to side-effects and severe intoxication, the US Food and Drug

Administration recommended that bromides should not be used for the treatment of any disease. Bromide salts were removed from all over-the-counter (OTC) products in 1975, and organic bromides were removed from OTC sleep-aids in 1989.<sup>9</sup> Therefore, bromoderma is now rarely seen in the USA.

However, in Japan there are several varieties of analgesics and sleep-aids containing bromvalerylurea available as OTC medicines. Three cases of bromoderma caused by commercial sedatives containing bromvalerylurea were previously reported in the Japanese published work (data not shown). Moreover, in recent years, potassium bromides have again been used in severe uncontrollable childhood epilepsy in conjunction with other antiepileptic medicines.<sup>5</sup> Therefore, the number of infantile bromoderma cases has increased again.<sup>5,10</sup>

In the present case, pyoderma gangrenosum was diagnosed initially as the clinical and histopathological findings were consistent with this condition. The histopathological features of bromoderma are downward proliferating epidermis, and intraepidermal abscesses filled with neutrophils, eosinophils and some desquamated keratinocytes, which are also observed in pyoderma gangrenosum. However, it is described that dense neutrophilic infiltrates are often observed in and around follicles in bromoderma.<sup>1,11</sup> In retrospect, this characteristic feature had been observed in the first skin biopsy of this case (Fig. 2).

Although the pathogenesis of bromoderma is unknown, a few hypotheses have been proposed. The half-life of bromide ions is approximately 12 days in healthy individuals.<sup>9,12</sup> Serum and tissue bromide concentrations are thought to increase with chronic use.<sup>4</sup> Bromoderma occurs frequently on the face and limbs, which are rich with hair follicles and sebaceous glands, but it is not observed on the palmoplantar regions. Therefore, it is possible that bromide ions are eliminated through hair follicles and sebaceous glands and that they cause neutrophil accumulation.<sup>1,11</sup> In addition, Hubner *et al.*<sup>7</sup> described the importance of skin injuries to initiate the development of skin changes. Infantile bromoderma is often observed at the attachment site of frontopolar electrodes or nasogastric feeding tube fixation sites.<sup>5</sup> Further study is required to elucidate the mechanisms of bromoderma.

In this case, episodes of neurological disorder associated with serum hyperchloremia suggested bromide intoxication. Cases of bromide overdose exhibit various psychiatric neurological symptoms such as weakness, restlessness, headache, ataxia and personality change.<sup>4</sup> These symptoms are the most frequent complications of excessive bromide ingestion, classified as bromism.<sup>4</sup> In Japan, bromism is not rare in the emergency room and almost all cases are caused by OTC analgesics containing bromides. When bromism is suspected, a negative anion gap and/or spurious hyperchloremia are

important signs leading to a diagnosis of bromide intoxication.<sup>13</sup> Like chloride, bromide is a negatively charged halide; most clinical laboratories cannot discriminate chlorides from bromides, leading to spurious reports of hyperchloremia and a negative serum anion gap.<sup>13</sup>

In conclusion, bromide is not currently available in the USA, but it is available in several other countries. If unclarified neurological or psychiatric symptoms are associated with mimicking pyoderma gangrenosum, the patient's serum chloride concentration should be measured. The identification of an elevated serum chloride concentration is helpful for the diagnosis of chronic intoxication with bromides. Dermatologists should consider the possibility of bromoderma as part of the differential diagnosis in suspected cases of pyoderma gangrenosum.

**ACKNOWLEDGMENT:** This work was supported in part by a Health and Labor Sciences Research Grant (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

**CONFLICT OF INTEREST:** None declared.

## REFERENCES

- 1 Bel S, Bartralot R, Garcia D *et al.* Vegetant bromoderma in an Infant. *Pediatr Dermatol* 2001; **18**: 336–338.
- 2 Hafiji J, Majmudar V, Mathews S *et al.* A case of bromoderma and bromism. *Br J Dermatol* 2008; **158**: 427–429.
- 3 Millns JL, Rogers RS 3rd. Furosemide as an adjunct in the therapy of bromism and bromoderma. *Dermatologica* 1978; **156**: 111–119.
- 4 Lugassy D, Nelson L. Case files of the medical toxicology fellowship at the New York City poison control: bromism: forgotten, but not gone. *J Med Toxicol* 2009; **5**: 151–157.
- 5 Nabatame S, Saito Y, Sakuma H *et al.* Bromoderma in a patient with migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res* 2010; **91**: 283–288.
- 6 Adamson JS Jr, Flanigan WJ, Ackerman GL. Treatment of bromide intoxication with ethacrynic acid and mannitol diuresis. *Ann Intern Med* 1966; **65**: 749–752.
- 7 Hubner K, Christophers E, Helmer R. Skin bromide content and bromide excretion in bromoderma tuberosum. *Arch Dermatol Res* 1976; **257**: 109–112.
- 8 Mitchell JH, Scull RH. Bromoderma. *Arch Derm Syphilol* 1948; **57**: 456.
- 9 Horowitz BZ. Bromism from excessive cola consumption. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; **35**: 315–320.
- 10 Maffei L, Musolino MC, Cambiaghi S. Single-plaque vegetating bromoderma. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: 682–684.
- 11 Saurat JH, Hu CH. Giant centrifugal miliaria profunda" may be "sweat-related bromoderma. *Pediatr Dermatol* 1990; **7**: 325–326.
- 12 Hung YM. Bromide intoxication by the combination of bromide-containing over-the-counter drug and dextromethorphan hydrobromide. *Hum Exp Toxicol* 2003; **22**: 459–461.
- 13 Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 162–174.

# 11. 重症薬疹としての多形紅斑

／ 佐山 浩二

## POINT

- 多形紅斑は数 cm 大までの浮腫性，類円形の紅斑が多発する疾患
- 基本的な病態は表皮角化細胞に対する細胞障害性の反応
- EM major の粘膜病変は SJS より軽症
- SJS では病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める
- SJS を診断するには EM major を除外する必要がある

## 1 重症薬疹

入院を必要とする重症薬疹には発熱，肝障害などを伴う重症の多形紅斑から，粘膜病変や重度の臓器障害を伴い生命を脅かすものまである。後者には Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS)，中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)，薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) などが含まれる。

## 2 多形紅斑の概念

多形紅斑は数 cm 大までの浮腫性，類円形の紅斑が多発する疾患である。紅斑は標的様あるいは虹彩様の外観を呈することが特徴である。多形紅斑という名前は本来病名ではあるが，皮疹の症状名として用いられていることも少なからずあるので，注意が必要である。本稿では病名として記載する。基本的な病態は表皮角化細胞に対する細胞障害性の反応と考えられ，病理組織学的には真皮乳頭層の浮腫，表皮基底細胞層の液状変性，個細胞壊死を認める。

標的様の紅斑を呈する疾患には多形紅斑以外に SJS/TEN がある。広義には SJS/TEN も多形紅斑に属すると考えられるが，SJS/TEN は独立疾患として認識され診断基準<sup>1)</sup>も確立されていることから，現在では多形紅斑には SJS/TEN を含まないのが一般的である (表 1)。SJS と TEN は同じ疾患で重症度が異なるものと考えられており<sup>2)</sup>，本邦では表皮剥離が体表面積の

表1 多形紅斑とSJSの比較

|              | 多形紅斑           |  |                          | SJS                  |
|--------------|----------------|--|--------------------------|----------------------|
|              | EM minor       | EM major                                       | EM minor,<br>EM major 以外 |                      |
| 皮疹の性状        | typical target | typical target or<br>raised atypical<br>target | atypical target          | flat atypical target |
| 水疱, びらん      | 稀              | なし or わずか                                      | なし or わずか                | 体表面積の10%<br>未満       |
| 皮疹の分布        | 四肢優位           | 体幹優位 or 播種状                                    | 体幹優位 or 播種状              | 体幹優位に全身性             |
| 粘膜病変         | なし             | 軽度   | なし or 軽度                 | 広範囲で重篤,<br>2カ所以上     |
| 口唇粘膜病変       | —              | 発赤腫脹が主体<br>びらんは部分的                             | —                        | 広範囲のびらんと<br>出血・血痂    |
| 角膜上皮障害, 偽膜形成 | —              | なし   | —                        | あり                   |
| 表皮の病理組織所見    | 基底層の液状変性       | 基底層の液状変性                                       | 基底層の液状変性                 | 全層性壊死 (完<br>成病変)     |
| 個細胞壊死        | なし or わずか      | 少数   | 少数                       | 200倍視野で10<br>個以上     |
| 発熱           | なし             | 軽度   | なし or 軽度                 | 高度                   |
| 合併症          | なし             | なし or 軽度の肝<br>障害                               | なし or 軽度の肝<br>障害         | 肝・腎・呼吸器・<br>消化管障害    |

SJSを診断するにはEM majorを鑑別する必要がある。

多形紅斑型薬疹として報告されている症例の多くはEM minor, EM major 以外と考えられる。

EM: erythema multiforme, SJS: Stevens-Johnson 症候群

(筆者作成)

10%を超えるものをTENと診断する(TEN with spot)<sup>1, 3)</sup>。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。

### 3 多形紅斑の症状

個々の皮疹は紅斑, あるいは丘疹で始まり次第に拡大する。典型的な皮疹は辺縁が軽度隆起し, 3層構造を持つ標的様の外観を呈する (typical target)。中心部は暗赤色の紅斑あるいは紫斑で, 中間部分は蒼白の浮腫を認め, その周りを紅斑が取り囲む(図1)。しかし, 多形紅斑で典型的な3層構造を持つことはむしろ少なく, 2層構造あるいは層構造をとらない単なる浮腫性の紅斑であることが多い。多形紅斑型薬疹として報告されている症例の皮疹は多くは後者

## 11. 重症薬疹としての多形紅斑

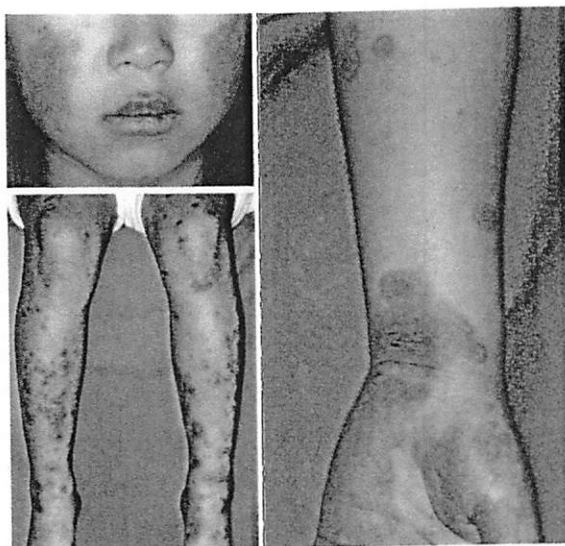


図1 17歳，女性，EM minor  
頬部，四肢末梢にやや隆起する3層構造の標的様病変  
(typical target) が多発。

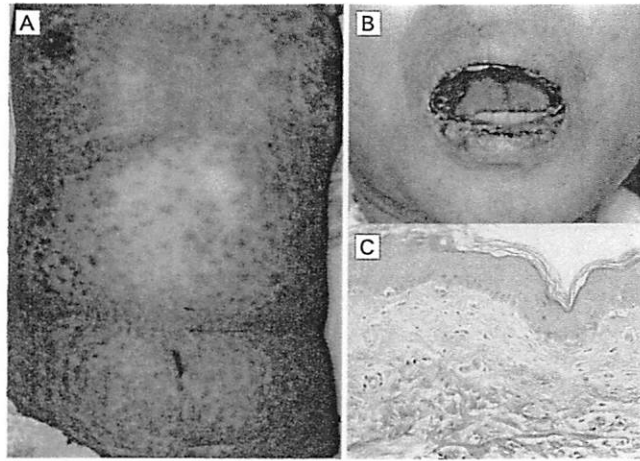
(筆者提供)

のタイプである。病理組織学的には真皮乳頭層の浮腫，あるいは表皮基底細胞層の液状変性であり，角化細胞の個細胞壊死を認めるものの，広範囲の変性壊死は認めない。広範囲に表皮の変性壊死を認める場合はSJS/TENを疑う。臓器障害はないか軽度の発熱，軽度の肝機能障害程度である。

多形紅斑には比較的軽症で粘膜病変のないerythema multiforme (EM) minorと，粘膜病変を伴う多形紅斑重症型 (EM major) が含まれる (表1)。EM minorでは四肢末梢，顔面優位に軽度隆起する典型的な標的様病変を形成する (図1)。それに対し，EM majorでは軽度の発熱，粘膜病変を伴い体幹優位あるいは播種状に紅斑が出現する (図2)。

粘膜病変は口腔粘膜に最も多くみられ，ついで眼，外陰部とつづく。

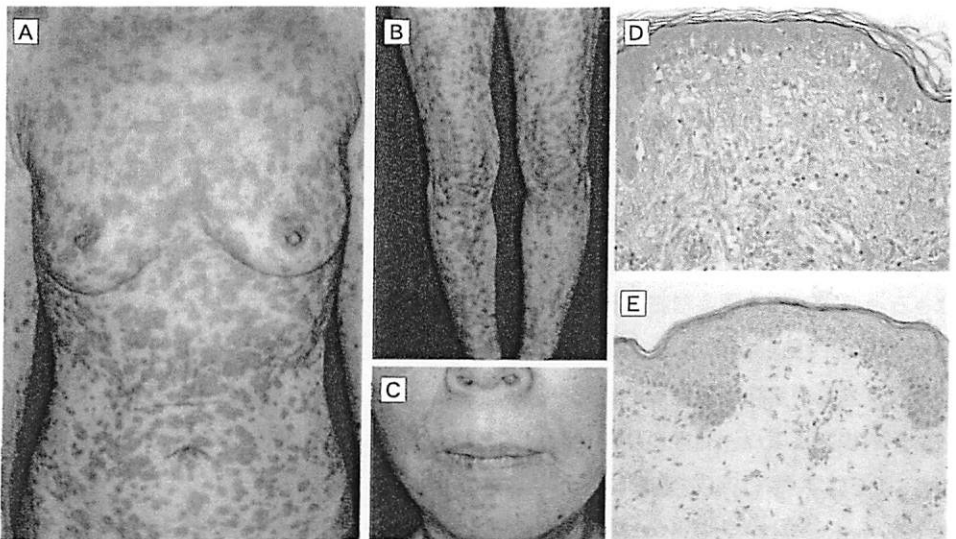
多形紅斑型薬疹として報告されている症例の多くは (図3)，粘膜病変がないのでEM majorではない。また，皮疹は体幹優位あるいは播種状に分布しており，皮疹形状もtypical targetではないのでEM minorとも診断できない。したがって，多形紅斑として報告されている薬疹の多くはEM minor，EM majorのいずれでもない範疇の多形紅斑に属すると考えられる (表1)。



●図2 66歳, 女性, EM major

レゴラフェニブによる薬疹。層構造のはっきりしない浮腫性の紅斑が播種状に分布(A)。口唇粘膜にびらんを認めるが、口腔粘膜にはびらんなし(B)。病理組織学的に液状変性と表皮角化細胞の個細胞壊死を認める(C)。皮膚にはびらん・水疱なし、眼症状なし。

(筆者提供)



●図3 65歳, 女性, 多形紅斑

ピロリ除菌(クラリスロマイシン, アモキシシリン, ラベプラゾール)による薬疹。辺縁がやや隆起する3層構造のtypical targetと3層構造がはっきりしない紅斑が混在し、播種状に分布している(A, B)。皮膚には水疱・びらんなく(A, B)、口唇粘膜のびらんも認めない(C)。通常ホルマリン固定で表皮角化細胞の空胞変性を認める(D)。凍結標本では細胞形態ははっきりしないものの、少なくとも表皮の広範囲の壊死像はみられない(E)。

(筆者提供)

## 4 EM major と SJS の鑑別

粘膜病変を伴う多形紅斑は、EM major と SJS との鑑別が最も問題となる。重要な点は粘膜病変を伴うだけで SJS と診断してはいけないという点である<sup>4)</sup>。SJS と EM major はともに標的様の皮疹を呈し、粘膜障害を伴うなど類似点もあるが、SJS では失明、呼吸器障害、粘膜の癒痕形成を伴うなど、臨床的には異なる点も多く<sup>5)</sup>、両者は異なる疾患であると考えられている<sup>2, 3)</sup>。EM major に関しては 88 例を SJS と比較検討した報告があるが<sup>2)</sup>、入院に限った症例であり軽症の症例を含んでいないので、その特徴は一般化できないかもしれない。

SJS は EM major に比べて粘膜障害がより高度であり、出血壊死性の粘膜障害を伴う。したがって、発熱、肝障害とともに全身に紅斑が多発しても、口唇や結膜病変が軽度の充血のみでは SJS と診断できない。粘膜病変がない場合は SJS を否定できるが、一方、SJS であっても初期の臨床像は EM major に類似しており、ある一時点のみで診断するのは危険である。

SJS の診断基準では病理組織学検査が必須となっており、また EM major を鑑別することが明確に求められている<sup>1)</sup>。主な鑑別点を以下にまとめる(表 1)。

① EM major の皮疹は辺縁が浮腫性に隆起する typical target あるいは raised atypical target であるが、SJS では平坦な flat atypical target であることが多い<sup>3)</sup>。水疱びらんはともに生じうるが、EM major ではないか軽度である<sup>2)</sup>。また、SJS ではその範囲は 10% 以下である。

② EM major, SJS ともに粘膜病変を認めるが、EM major ではその程度は SJS に比し軽度である。SJS では 2 カ所以上の皮膚粘膜移行部に病変を認めることが多く、口唇では広範囲の出血壊死性のびらん潰瘍を認め(図 4) 頬粘膜にも発赤びらんを認める。一方、EM major では口唇粘膜の発赤、腫脹が主体で、びらんは部分的である。また、SJS/TEN では約 60% の症例で眼症状を伴い<sup>6)</sup>、角結膜上皮欠損、偽膜形成を伴う点が EM major と異なる。SJS/TEN ではドライアイや視力障害などの後遺症が残ることがある。

③ 病理組織所見も EM major は SJS に比べると軽度である。EM major では表皮基底細胞層の液状変性、あるいは個別細胞壊死を認める(図 3) が少数である。それに対して、SJS の完成した病像では表皮全層性の壊死性変化(図 4) を認める。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。

④ EM major では発熱を認めることもあるが、SJS に比較して軽度である<sup>2)</sup>。SJS では 38℃ を超える発熱がみられる。

⑤ 臓器障害も EM major では軽度の肝機能異常程度であることが多いが、SJS では肝・腎・呼吸器・消化管障害がみられることがある。SJS では全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴い、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<sup>1)</sup>。



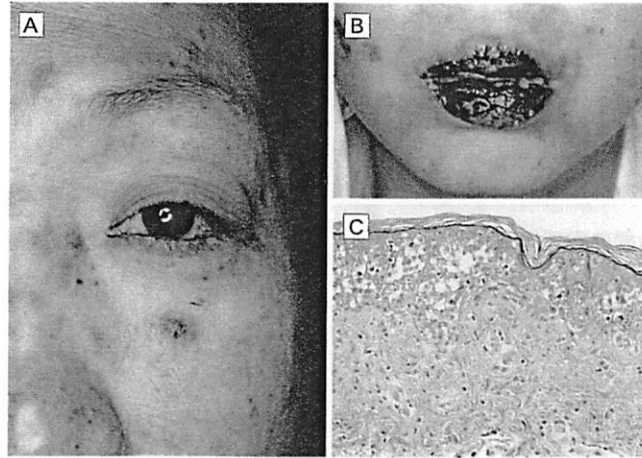


図4 38歳，女性，SJS

球結膜には充血（A），口唇に出血性のびらんを認める（B）。病理組織でほぼ全層性の表皮壊死像がみられる（C）。

（筆者提供）

## 5 DIHS と多形紅斑

DIHSは、特定の薬剤によって起こる発熱と多臓器障害を伴う薬疹で、症状が遷延することが特徴である<sup>7)</sup>。発症後2～4週間の中にヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)の再活性化がみられる。さらに、サイトメガロウイルスの再活性化が病態に関与することもある。

DIHSは全身性の紅斑として発症するが、多形紅斑様の皮疹で発症することもある。また、重症例では四肢に水疱びらんがみられるが、表皮下の浮腫に伴う水疱であり、EM major、SJS/TENの水疱とは発生機序が異なる。組織学的に表皮角化細胞の個別細胞壊死がみられることがあるが紅皮症となっても、広範囲の壊死像がみられることはない。

薬疹の発症時に多形紅斑様の皮疹であってもDIHSを起こす原因薬剤を投与されている場合はDIHSも念頭において経過観察する必要がある。

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。

## 6 皮膚生検

SJS/TENでは、広範囲の表皮の壊死がみられるので、皮膚生検はEM majorとの鑑別に極めて有用である。SJSの診断基準では必須項目となっている。EM majorでも表皮基底細胞層

## 11. 重症薬疹としての多形紅斑

液状変性、個細胞壊死がみられるが(図2)、広範囲の角化細胞の壊死(図4)がみられることは稀である。しかし、SJS/TENでも皮膚生検のタイミング、あるいは生検部位によっては広範囲の壊死がみられるとは限らない。広範囲の壊死がみられた時のみ、SJS/TENに有意の所見ととらえるべきで、広範囲の壊死がみられないからといってSJS/TENを否定できない。SJSの診断時には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<sup>1)</sup>。

通常の皮膚生検では病理組織標本ができあがるのに数日かかることから、通常の皮膚生検に併せて、凍結の迅速標本を作成することが望ましい。凍結標本を用いてHE染色を行い、広範囲の表皮壊死が生じているかどうか確認する(図3E)。凍結標本では詳細な細胞形態を観察することは難しいが、広範囲の表皮壊死であれば確実に確認することができるので、急速に病勢が進展する可能性がある場合は凍結標本を用いた迅速診断は非常に有用である。

また、早期にSJS/TENとEM majorを鑑別できるように様々なマーカーが検討されている。SJS/TENの病変部皮膚の浸潤細胞を免疫染色すると、granulysin<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、perforin<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>はEM majorより高く、逆にFoxp3<sup>+</sup>細胞数、CD4<sup>+</sup>細胞数が少ないとの報告がある<sup>9)</sup>。また、血中のgranulysin測定が診断に有効との報告もある<sup>9)</sup>。しかし、実用的なマーカーはまだ少ない。

## 7 最近の話題

近年、新しい作用機序の薬剤が相次いで発売されているが、それに伴い従来とは異なる薬疹がみられるようになった。

ソラフェニブは腫瘍進行に関わる複数のキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害剤で、腎細胞がん、肝細胞がん用に用いられる。ソラフェニブによる皮膚障害としては手足症候群の頻度が高いことが知られているが、多形紅斑型薬疹やSJS/TENの報告もみられる。多形紅斑型薬疹では再投与可能な症例も存在するが、SJS/TENの報告もあることから慎重な対応が必要である<sup>10)</sup>。最近発売された同様のキナーゼ阻害剤であるレゴラフェニブでも重症の多形紅斑が報告されるようになってきている(図2)。

抗けいれん薬は重症薬疹を起こすことがよく知られているが、ラモトリギンも発売後SJS/TEN、DIHSの発症が相次いでいる。投与開始8週間以内は重症薬疹を起こしやすく、さらに定められた用量を超えて投与すると発疹が出現しやすくなる。また、重症薬疹を起こしやすい薬剤が併用薬として用いられていることも多く、原因薬剤の同定には注意が必要である。

解熱鎮痛剤のセレコキシブ、ピロリ除菌に伴う多形紅斑(図3)も近年多く報告されている。後者はその頻度から考えて薬剤アレルギーのみではなく、除菌に伴う菌体成分に対する反応も加わっている可能性がある。

## 8 治療

多形紅斑においては、発熱などの全身症状がなく合併症もない場合はステロイド全身投与は必要なく、ステロイド外用のみで治療する。皮疹が広範囲で、発熱などの全身症状を伴う場合はステロイド全身投与を検討する。原因薬剤を中止後、ステロイド外用のみで急速に皮疹が拡大するようであれば、SJS/TENを念頭において慎重に経過を観察する必要がある。

## おわりに

EM major と SJS はともに粘膜病変を伴うが、わずかな粘膜病変があるのみでは SJS と診断できない。SJS を診断するには EM major を除外する必要がある。

### ◆ 文献 ◆

- 1) 重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン作成委員会：重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン 2016 (案). 2016 (印刷中).
- 2) Auquier-Dunant, A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al : Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis : results of an international prospective study. Arch Dermatol 138 : 1019-1024, 2002.
- 3) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al : Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 129 : 92-96, 1993.
- 4) 飯島正文 : 巷に蔓延る偽 Stevens-Johnson 症候群を駆逐せよ ! . 臨床皮膚科 69 : 540-541, 2015.
- 5) Roujeau JC : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. J Dermatol 24 : 726-729, 1997.
- 6) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al : Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. Ophthalmology 116 : 685-690, 2009.
- 7) 藤山幹子 : 重症薬疹の診断と治療. 日医雑誌 142 : 513-516, 2013.
- 8) Iwai S, Sueki H, Watanabe H, et al : Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically. J Dermatol 39 : 781-786, 2012.
- 9) Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, et al : Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 65 : 65-68, 2011.
- 10) 鈴木亜希, 陳 慧芝, 内田敬久 ほか : 分子標的薬ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹. 皮膚病診療 36 : 445-448, 2014.