

4. 軽症～中等症の薬疹

末木 博彦

POINT

- 薬疹の概念は広く、従来の皮膚疾患との境界は不明瞭になっている
- 薬疹の病態には個体側の遺伝的・免疫学的要因と薬剤側の要因が関与する
- 原因薬剤別に病型分類よりも病態の特徴を理解しておく必要がある
- 原因薬剤の継続が可能な病態か、中止すべき病態かの判断が重要である
- 薬疹のマネジメントにおける皮膚科医の役割、責務が大きくなっている

はじめに

近年の免疫学、ウイルス学、皮膚科学の研究の進歩と生物学的製剤や分子標的薬をはじめとする新薬の登場により、これまで単純明快と思われていた薬疹の概念は大きな変革期を迎えている。すなわち、薬疹の病態は薬剤アレルギーの側面にとどまらず、HLA 遺伝子多型、薬剤の吸収、代謝、血中濃度、基礎疾患、免疫に影響を及ぼす併用薬、ウイルスをはじめとする病原微生物に対する複雑な生体反応などが煩雑に絡み合っていることが分かってきた。

このほか、薬剤が乾癬、自己免疫性水疱症、血管炎など他の皮膚疾患の病態発生に影響を及ぼし、当該皮膚疾患を誘発したり、一過性に類似の皮膚症状を呈することがある。薬疹の複雑な病態が解明されるにつれ、どこまでを薬疹の範疇とするか、その境界は不明瞭になってきている。

本書のテーマは重症薬疹であるが、本稿では重症薬疹以外の軽症～中等症の薬疹について、概念の境界線、病態の多様性を中心に症例を提示しつつ解説を加えたい。

1 薬疹もしくは薬剤誘発性皮膚疾患

播種状紅斑丘疹型薬疹

薬疹の中で最も高頻度に認められる臨床型である。原因薬剤は多岐にわたるが、1980～2009

4. 軽症～中等症の薬疹

年の薬疹情報の集計ではペニシリン系抗菌薬 (138 例)、非イオン性ヨード造影剤 (101 例)、抗てんかん薬 (101 例)、解熱鎮痛消炎薬 (54 例)、セフェム系抗菌薬 (53 例) が上位を占める。大半は遅延型アレルギー機序によると考えられる。

組織学的には真皮血管周囲性のリンパ球を主体とする細胞浸潤が主体であり、表皮傷害はあっても軽微である。パッチテストの陽性率は薬剤にもよるが全体で 20～40%、薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) の陽性率は 40%程度である。ウイルス性発疹症との鑑別診断が必要であるが、アンピシリン疹のようにウイルス感染と薬剤の両者が発症に関与することもあり、両者の境界線は必ずしも明瞭ではない。発症早期には薬剤性過敏症候群 (DIHS) との鑑別を要する症例もある。

② 薬剤による血管炎

抗甲状腺薬による ANCA (抗好中球細胞質抗体) 関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis) であると考えられる¹⁾。プロピルチオウラシルによる症例が 90%以上を占めるが、カルビマゾール、メチマゾール、チアマゾールによる症例も少数ある。甲状腺疾患の頻度から女性に多く、年齢は 10～80 歳代に分布する。プロピルチオウラシル内服開始から発症までの期間は 2 週間から 10 年と幅があるが、2～4 年が多い²⁾。



● 図1 プロピルチオウラシルによる ANCA 関連血管炎
20 歳代女性。甲状腺機能亢進症に対し、プロピルチオウラシル内服開始 1 年後より四肢に爪甲大までの浸潤性紅斑が出没。その後下腿に潰瘍を形成。真皮全層の微小血管に壊死性血管炎像。MPO-ANCA 4,600 EU, PR3-ANCA 35 EU。本剤中止により ANCA は低下し、症状も軽快。
ANCA: 抗好中球細胞質抗体, MPO: ミエロペルオキシダーゼ

(筆者提供)

皮膚症状としては下肢を中心に小紫斑、びまん性紫斑、蕁麻疹様紅斑が多発し、ときに環状を呈する。細小血管の壊死性血管炎を反映し、血管の深さによっては血疱・びらん・血痂・潰瘍など、多彩な皮膚症状を呈することがある²⁾(図1)。皮膚症状が軽度で、血尿・急速進行性腎炎、肺出血、鼻出血、消化管出血、関節痛、神経症状、強膜炎などが主体の症例もある。

プロピルチオウラシルにより ANCA が産生される機序としてはプロピルチオウラシルが好中球に集積し MPO (ミエロペルオキシダーゼ) に結合して構造変化を生ずる。これが抗原として認識され MPO-ANCA が産生されるのではないかと考えられている。プロピルチオウラシルの内服中止により MPO-ANCA は減少することが多く、通常良好な経過をとる。このため、顕微鏡的多発血管炎の症例を診た場合は、原因として抗甲状腺薬などの薬剤も検討すべきである。

3 乾癬型薬疹

乾癬型薬疹は、① 薬剤投与により乾癬様皮疹が出現し、薬剤中止により皮疹がほぼ消失するもの、② 薬剤投与により乾癬様皮疹が出現し、軽快はするが消失しないもの、③ 乾癬の既往があり、薬剤投与により既存の乾癬の皮疹が増悪するあるいは一時軽快していた皮疹が再燃するものの3タイプに分類されている³⁾。薬疹と薬剤誘発性乾癬との境界は不明瞭であるが、①が本来の薬疹の概念に最も近い。

乾癬型薬疹の組織像は、尋常性乾癬としての特徴をすべて備えた症例から広義の乾癬型組織

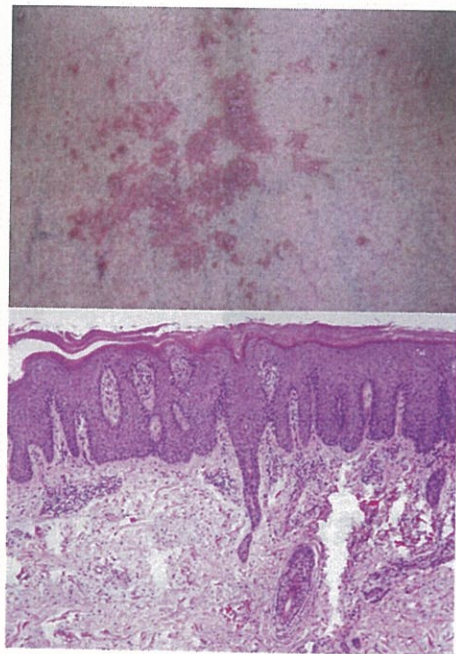


図2 インターフェロン α -2a とリバビリン療法による乾癬型薬疹

70歳代女性。1年前より手と躯幹に乾癬様皮疹が少数あり。C型慢性肝炎に対し、2剤併用療法を開始2週後より体幹四肢に紅斑・鱗屑が急速に拡大(上)。組織は尋常性乾癬に合致(下)。大沼らの分類の第3型に該当。

(筆者提供)

反応とすべき症例まで幅がある⁴⁾。抗 TNF- α (腫瘍壊死因子- α) 抗体製剤による逆説的副作用として、乾癬を思わせる皮疹を生ずることがあるが、組織学的に苔癬型組織反応を示す症例は「乾癬様皮疹」と表現される。原因薬剤としては Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) などの降圧薬、インターフェロン製剤、抗 TNF- α 抗体製剤、イソニアジド、リチウム製剤、NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬) などがある。

発症機序は単一ではなく、各薬剤の薬理作用により、乾癬の病態発生の種々のプロセスにおいて cyclic AMP (環状アデノシンリン酸) や各種サイトカイン等の産生に影響を及ぼすためと考えられる⁴⁾(図2)。

4 水疱型薬疹

薬剤の影響により水疱を主体とする皮疹が現れた場合、水疱型薬疹のほか薬剤性水疱症、薬剤誘発性水疱症、薬剤性水疱性疾患群などの術語があり、それぞれに概念が異なり、混乱がみられる。水疱型薬疹、すなわち薬剤性水疱性疾患群は3群に分けられる。

① 薬剤の投与により発症したエピソード以外は水疱症と同じ性格を持ち、自己抗体が証明され、薬剤を中止しても治癒しないもの、② 発症時には水疱症と同じ性格を持ち、自己抗体証明されるが、薬疹と同様薬剤の中止により皮疹が軽快し、再燃しないもの、③ 免疫学的所見を欠くが、水疱症に類似するもの、あるいは免疫学的所見を欠き、臨床・組織が水疱症とは診断し



図3 プシラミンによる薬剤性水疱症

80歳代女性。関節リウマチに対し、プシラミン内服開始20カ月ころより痒疹を伴う紅斑、1年後より水疱・びらんが出現。表皮下水疱あり。蛍光抗体直接法で表皮真皮境界部に C3 陽性、間接法で IgG 陽性。血中抗デスマグレイン1抗体陽性。本剤を中止し、少量のステロイド内服で治癒。

IgG : immunoglobulin G

(杉山美紀子 ほか : 皮膚病診療 30 : 535-539, 2008 より転載)

難しいもの。①、②に属するものに薬剤誘発性天疱瘡⁵⁾、薬剤誘発性類天疱瘡、薬剤誘発性瘢痕性類天疱瘡、薬剤誘発性線状IgA (immunoglobulin A) 皮膚症 (塩酸バンコマイシンによるものが多く、フェニトインの報告もある) などがある。薬剤誘発性天疱瘡の原因薬としてはSH(スルフヒドリル) 基を有するD-ペニシラミン、チオプロニン、カプトリル、ブシラミン (図3) などがある。

2 原因薬剤別の特徴的薬疹

1 ヒドロクロロチアジド配合降圧薬

チアジド系降圧剤ヒドロクロロチアジドは、1959～1980年代前半まで汎用されていたため、光線過敏型薬疹の代表的な原因薬剤の1つとして知られていた。しかし1980年代後半から他系統の降圧薬が主流となり、使用頻度が激減した。2006年に、ロサルタンカリウム50mgとヒドロクロロチアジド12.5mgの配合錠であるプレミネント[®]が発売された。両剤の配合により、単剤に比較し有効性が高まることから、広く普及し、類似の配合剤が次々と上市された。これに伴い光線過敏型薬疹の患者数も再び増加した。

ヒドロクロロチアジドによる光線過敏型薬疹の臨床病型としては日光皮膚炎型が多いが、まれに光線過敏性扁平苔癬型⁶⁾、光線性白斑黒皮症⁷⁾がある。本剤内服開始から皮疹出現までの期間は1～2カ月のことが多いが、7日～1年間と報告例によりかなり幅がある。内服開始時期が紫外線量の多い季節や、長時間の屋外活動後に発症することがある。日光皮膚炎型の多くは原因薬剤の中止、遮光、ステロイド外用療法により速やかに軽快する。

光線性白斑黒皮症は一旦発症すると消褪し難く、顔面、手背など目立つ部位であることから、患者のQOL (生活の質) を大きく障害する。初期は日光皮膚炎型と区別が困難であり、次第に色素沈着、さらに色素脱失を混じてくる (図4)。早期に原因薬剤を中止する必要がある。しかし、皮膚炎の時期に原因薬剤を中止し遮光を行っても、その後に白斑黒皮症に進展する例もある。筆者らは問診上紅斑の先行がなく、色素沈着・色素脱失を生じた症例を経験した。紅斑が軽度で患者が気付かなかった可能性があり、プレミネント[®]を9カ月間内服していたため、高度の色素異常を残した⁷⁾。

光線過敏性扁平苔癬型は、発症初期は通常の光線過敏型薬疹と同様、露光部の紅斑にはじまる。経過とともに暗紫紅色調を呈してくると本病型が疑われる。組織検査により苔癬型組織反応を確認する。強い色素沈着を残すが、白斑は伴わず、原因薬剤の中止、遮光、ステロイド薬外用により、時間を要するが色素沈着も徐々に消褪する⁶⁾ (図5)。

ヒドロクロロチアジド配合降圧薬による光線過敏型薬疹は早期診断、原因薬剤の中止、早期治療が重要であり、内科医への啓蒙と連携を必要とする。



図4 ヒドロクロロチアジド配合降圧薬による白斑黒皮症
60歳代男性。半年前よりテルミサルタン、ヒドロクロロチアジド配合錠を内服。屋外作業に従事。初診時には紅斑が主体であった (a)。本剤を中止したが、3カ月後には色素沈着と色素脱失が顕在化 (b)。(末木博彦:「MB derma」, 全日本病院出版会, 東京, 2009より転載)



図5 ヒドロクロロチアジド配合降圧薬による光線過敏性扁平苔癬型薬疹
70歳代男性。皮疹出現の1カ月前よりカンデサルタンシレキセルとヒドロクロロチアジド配合剤を内服。露光部に暗紫褐色の紅斑が出現し、強い色素沈着を残す (上)。苔癬型組織反応 (下)。本剤の中止とステロイド外用療法により著明に軽快。(筆者提供)

② ヘリコバクター・ピロリ除菌療法薬

2002年12月に、アモキシシリン、ランソプラゾール、クラリスロマイシンの組み合わせ製剤としてランサップ®が発売され、繁用されている。本邦報告例の原因薬剤としてはアモキシシリンが72.4%と最多であり、ランソプラゾールが13.8%、クラリスロマイシンが10.3%の順である⁹⁾。内服誘発試験が陰性であり、薬疹ではなくJarisch-Herxheimer様反応と考えられる症例も少数みられる。薬疹の病型としては播種状紅斑丘疹型が約半数を占め、多形紅斑型が約30%である。内服期間は7日間であるが、内服開始から皮疹出現までは早い場合で数時間～3日後、長い場合で7～10日後のことが多い⁹⁾。

原因薬剤確定のための検査ではDLST陽性率が50%であったのに対し、パッチテスト陽性率が93.3%と高く、特にアモキシシリンは全例陽性であった⁹⁾。二次除菌が必要な場合、使用可能な薬剤を明らかにしておく必要があり、原因薬剤の確定検査が重要である。

③ ラモトリギン

ラモトリギンはてんかんに加え、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に適用され、使用頻度が多いこともあり、軽症～中等症さらにはDIHS、SJS/TEN(Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症)などの重症まで、薬疹の報告が多い薬剤である。1990年に欧米で使用が開始されたが、バルプロ酸ナトリウム併用群で薬疹による中止率、入院率が高いこと、初期用量が高用量であるほど薬疹による中止率が高い傾向が報告された⁹⁾。その後の調査で、バルプロ酸ナトリウムとラモトリギンは肝におけるグルクロン酸抱合が競合するため、併用によりラモトリギンの消失半減期が約2倍延長することが判明した。初期用量を減らし、緩やかな漸増法に変更したところ、重篤な皮膚障害の発現率が減少した¹⁰⁾。これを受けて本邦でも、2008年の発売前に海外と同じ初期用量と漸増法による臨床試験を行ったところ、投与開始8週間以内のラモトリギンによる発疹の発現率は102例中3例(2.9%)で、重症薬疹は1例もなかった¹¹⁾。投与方法変更前のわが国の臨床試験において、バルプロ酸ナトリウム併用例でラモトリギンによる発疹の出現率は6.9%であったのと比較すると、発現率は初期用量減量と漸増法により有意に低下した。医薬品医療機器総合機構によるその後の検証でも、ラモトリギンの用法・用量を遵守した群(99例)では逸脱した群(152例)に比し重症薬疹であるSJS、TEN、DIHSの発現率がいずれも低かったと報告されている。

添付文書にバルプロ酸ナトリウム併用の有無、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤併用の有無により漸増法が細かく規定されているが、遵守されていないケースが多く、最近添付文書の「警告」が改訂され、注意喚起がなされている。

④ テラプレビル

2011年に、C型肝炎ウイルス(HCV)に直接作用するプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルが本邦でも承認され、ペグインターフェロン α -2bとリバビリンの2剤に加え、3剤療法と

して使用されるようになり、HCVの消失に画期的な効果をもたらした。

その反面、テラプレビルの追加により、軽症から重症まで種々の重症度の薬疹が頻発した。治療開始数日後から14日以内の早期に高頻度に出現する小範囲で痒痒を伴う紅斑・丘疹の群と、治療開始1～2カ月後を中心に発症し、広範囲に汎発し、多形紅斑や重症薬疹も含む群に大別される¹²⁾。前者は抗アレルギー薬内服、ステロイド外用治療により軽快し、多くはテラプレビルの継続が可能である¹²⁾。本邦でも、臨床試験では欧米と同様にテラプレビル2,250 mg/日を用いたが、市販後に減量投与を試みたところ、初期の軽症の薬疹は発現率が減少した。

これらのことから、前者の群は主に非アレルギー機序が、後者は主にアレルギー機序が想定される。皮膚科医は、アレルギー機序による薬疹で重症薬疹に進展する病態なのか、非アレルギー機序で継続が可能であり、安易な薬剤の中止がむしろ患者の利益を損うものかを判断する必要があり、責務が大きい薬疹である。

本剤の投与による副作用として高尿酸血症があり、アロプリノールが併用されていた症例が多かった。重症薬疹を生じた症例ではアロプリノールが原因薬剤のことが多かった。

本剤による薬疹のもう一つの特徴は、治療開始1～2カ月後に播種状紅斑丘疹型もしくは多形紅斑型の皮疹が汎発化、融合しDIHSに類似する臨床像を呈することがある。テラプレビルを含む3剤療法の副作用として汎血球減少があり、DIHS様を呈しても末梢血で11,000/ μ Lを超える白血球増多は生じ難いが、好酸球増多を伴う症例は多い。肝機能障害を伴うことも稀である。したがって、DIHSの診断基準を満たしヘルペス属ウイルスの再活性化がみられる症例はごく少数である¹³⁾。

⑤ カルボシステイン

気道粘液修復薬であるカルボシステインは耳鼻科領域で繁用され、薬疹の報告も多い。病型としては固定薬疹が最も多いが、内服から皮疹発現までの時間が長いことが特徴である。これは、カルボシステイン酸化酵素の活性が昼間は高いため酸化カルボシステインに代謝されるのに対し、夜間になると同酵素の活性が低下し、薬疹の主要な抗原となるチオジグリコール酸に代謝されるためと考えられている。原因薬剤の確定においても、カルボシステイン自体の貼付試験やDLST検査は通常偽陰性である。本剤による薬疹の原因は代謝産物であるチオジグリコール酸であることから、試薬として入手し貼付試験を行うと陽性率が高い。内服試験の場合は夜間にチオジグリコール酸が産生されて反応するため¹⁴⁾、常用量内服2～3日後(内服総量1,000～3,000 mg)に初めて皮疹が誘発されることが多い。

⑥ 非イオン性ヨード造影剤

多形紅斑型や播種状紅斑丘疹型をとることが多い。まれに固定薬疹の報告もある。原因薬剤に未感作の場合は、投与6日目を中心に薬疹を発症する。既感作の場合は、投与当日か翌日に発症する。検査薬のため被疑薬から抜けてしまうことが多いので注意を要する。皮疹は種々の



図6 γグロブリン製剤による汗疱状皮膚疹
50歳代男性。慢性炎症性脱髄性多発神経炎に対し、免疫グロブリン製剤(献血グロベニン®22.5g/日×5日)を投与された。投与最終日より顔面、両手足に痒疹を伴う粟粒大～半米粒大の紅色漿液性丘疹、小水疱が密に多発。

(筆者提供)

大ききの浮腫性紅斑が軀幹と四肢中枢側に多発し、融合傾向がある¹⁵⁾。痒疹を伴うことが多い。多形紅斑型や播種状紅斑丘疹型では数日で軽快することが多い。症例により、短期間低用量のステロイド全身療法を行う。本剤のパッチテストや皮内テストはさらなる感作を助長する観点から行われない。1つの造影剤による薬疹の既往がある場合は他の造影剤を用いることが多いが、多くの製剤に反応する場合は予防的なステロイド全身投与が行われることがある。

7) γグロブリン製剤

免疫グロブリン大量療法(IVIG)による薬疹として蕁麻疹や紅斑丘疹型のほか、特徴的な汗疱状皮膚疹が報告されている。5日間の連日投与が行われるが、初回投与の開始3日目から投与終了後3日目までに発症することが多い。掌蹠を中心に痒疹を伴う小水疱と紅色丘疹が多発する¹⁶⁾(図6)。ときに、半米粒大の紅色丘疹や紅斑が顔面や軀幹にも多発する¹⁶⁾。通常は抗アレルギー薬内服とステロイド外用療法によりコントロール可能であるが、症状が高度な場合はステロイドの内服を要することもある。2クール目、3クール目と回を重ねるごとに重症化したとの報告もある。

発症機序については十分に解明されていないが、高濃度のγグロブリンが、汗管を含む皮膚付属器から排泄される過程で漏れ出て周囲に炎症を生ずるのではないかとの考えもある。組織学的にはリンパ球・組織球を主体とする炎症性細胞浸潤がみられ、好酸球も混ざることからアレルギー機序の関与も考えられる。

謝辞

本論文は、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)(H26-難治等(難)-一般-081)の援助を受けた。

◆ 文献 ◆

- 1) Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, et al: Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 342: 651-652, 1993.
- 2) 氏原真弓, 石黒洋明, 小玉 肇 ほか: 抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎: プロピルチオウラシル(PTU)による1例および既報44例の検討. *日皮会誌* 112: 1229-1240, 2002.
- 3) 大沼すみ, 池澤善郎, 西村百合香 ほか: 乾癬型薬疹: 自験15例の臨床的検討. *日皮会誌* 109: 1451-1460, 1999.
- 4) Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al: Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol* 161: 1081-1088, 2009.
- 5) Korman NJ, Eyre RW, Zone J, et al: Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol* 96: 273-276, 1991.
- 6) Johnston GA, Coulson IH: Thiazide-induced lichenoid photosensitivity. *Clin Exp Dermatol* 27: 670-672, 2002.
- 7) 秋山正基: ヒドロクロロチアジド配合降圧薬による白斑黒皮症. *Visual Dermatol* 13: 156-157, 2014.
- 8) 福田英嗣, 早乙女敦子, 宇佐美奈央 ほか: Helicobacter pylori 除菌後に皮膚疹を生じた1例. *皮膚科の臨床* 54: 1121-1125, 2012.
- 9) Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, et al: Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 18: 281-296, 1998.
- 10) Wong IC, Mawer GE, Sander JW: Factors influencing the incidence of lamotrigine-related rash. *Ann Pharmacother* 33: 1037-1042, 1999.
- 11) 大田原俊輔, 藤原建樹, 兼子 直 ほか: 海外での新推奨用量による lamotrigine の臨床評価. -バルプロ酸ナトリウム服用でんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験-. *新薬と臨床* 57: 1142-1153, 2005.
- 12) Torii H, Sueki H, Kumada H, et al: Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *J Dermatol* 40: 587-595, 2013.
- 13) Takagi H, Hoshino T, Naganuma A, et al: Drug induced hypersensitivity syndrome by triple therapy of peginterferon alpha2b, ribavirin and telaprevir in patient with double positive for HBV and HCV. *Hepatogastroenterology* 60: 1557-1560, 2013.
- 14) Steventon GB: Dual variation in the metabolism of S-carboxymethyl-L-cysteine in humans. *Drug Metab Dispos* 27: 194-198, 2005.
- 15) Akiyama M, Nakada T, Sueki H, et al: Drug eruption caused by nonionic X-ray contrast media. *Acad Radiol* 5 (Suppl 1): S159-161, 1998.
- 16) Gerstenblith MR, Antony AK, Junkins-Hopkins JM, et al: Pompholyx and eczematous reactions associated with intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol* 66: 312-316, 2012.

交換療法などが追加される。DIHS では7
 レドシロン[®]換算 0.5~1.0mg/kg/day のス
 クロイド薬の全身投与とサイトメガロウイ
 ルス感染症に対する抗ウイルス薬治療が基
 本である。

5 予後

わが国における全国疫学調査から、重症

DON'Ts

- 非アレルギ一機序による薬疹では患者の忍容性と薬剤の有効性を両にらみつつ、継続を判断する。安易な中止はすべきではない
- DIHS の治療においてアトロイド薬の漸増は避け、十分な初期量を7~14日間投与する。軽快後も急激な減量を行わない

1) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(主任研究者 橋本公二)：難治性疾患[重症多形性渗出性紅斑(急性期)を含む]の画期的治療に関する研究。平成17年度総括・分担研究報告書, 2006: 1-15

昭和大学医学部皮膚科学講座 末木博彦

文献

5-1

アレルギ一性結膜炎

眼科疾患

DOS

- 点眼薬は、①ヒスタミンH₁拮抗薬点眼、②NSAIDs点眼併用、③アトロイド点眼併用を基本とする
- 抗原回避には、①眼鏡、②洗顔、③アイボソ[®](小林製薬)による洗顔
- 眼瞼縁炎による痒みに対しては、①洗顔、②アイボソ[®](小林製薬)による洗眼、③アトロイド軟膏を使う
- 重症例には、①タリム[®]点眼(千寿製薬)、②パピロツクミン[®]点眼(参天製薬)と低濃度アトロイド点眼併用、③アトロイド内服をすすめよう

1 疾患概要

アレルギ一性結膜炎は遺伝的因子と環境的因子が複雑に絡んだ病気であるが、いまだ根本的に治療させる方法はない。現在の治療は軽症例と重症例に分けられるが、いずれも抗アレルギ一点眼液を使用した治療から始めるのが基本である。診断には血清抗体検査に加えて、最近涙液中のIgE抗体測定キットなども登場し、補助診断の1つになっている。痛みなどの症状が強くなるこれらの点眼に加えて非ステロイド抗炎症薬(monocytidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)点眼やアトロイド点眼の併用が順に考えられる。さらに結膜乳頭増殖性病変を認める重症例で、角膜炎や角膜潰瘍などを併発した症例には、免疫抑制薬点眼が有効である。またアトロイド内服薬も有効である。またステロイド内服薬や外科的な治療が必要になる重症例もある(図1)。

2 診断

特に重要な鑑別診断は流行性角結膜炎である。間違つて学校や職場に流行を起こすと大変な問題になる。アテノウイルス涙液検査などを使うと、間違つことも少なくないが、やはり問診や既往歴、そして頭部リンパ節の腫れや、眼脂の色調なども重要な鑑別ポイントである。アレルギ一性結膜炎ではアテノウイルス涙液検査などを使うと、間違つことも少なくないが、やはり問診や既往歴、そして頭部リンパ節の腫れや、眼脂の色調なども重要な鑑別ポイントである。アレルギ一性結膜炎ではアテノウイルス涙液検査などを使うと、間違つことも少なくないが、やはり問診や既往歴、そして頭部リンパ節の腫れや、眼脂の色調なども重要な鑑別ポイントである。

3 点眼薬について

現在、日本国内で使用されているアレルギ一性結膜炎点眼治療薬にはアテノイド点眼(参天製薬)とヒスタミンH₁拮抗薬が併用される。また、パピロツクミン[®]点眼(日本フルコ)や、アテノイド点眼(参天製薬)は両方の作用があるといわれている。

a 初期治療

例年、花粉症を起こす症例では抗アレルギ一薬の季節前点眼が有効であるという報告もある。症状のある前の使用なので、2回/day使用のアテノイド点眼(参天製薬)がよいと思われる。

b 軽症例の薬物治療

軽症例ではアテノイド点眼(参天製薬)がよいと思われる。

表2 診療所別の各指標の伸び率(%) (平成21~26年度)
—厚生労働省 医療費の動向(平成21年度を基準として)—

Table with 2 columns: 1施設当たり (1施設当たり) and 1日当たり (1日当たり). Rows include 診療所全体, 整形外科, 耳鼻科, 眼科, 内科, 小児科, 産婦人科, 外科, 皮膚科.

一方で「総医療費＝医療機関数×1施設当たり医療費」の関係でもある。

a 診療所全体の動向
各診療科別の動向には各々特徴があるが、全体では、受診延日数が徐々に減少するなかで、1日当たり医療費の伸びが総医療費の増加要因である。また、医療機関の増加率も徐々に減っている。

b 皮膚科診療所の動向
1日当たり医療費は全く伸びないなかで、受診延日数の伸びが皮膚科の総医療費の増加要因である。最近では皮膚科診療所の増加率も減少しているため、1施設当たり医療

必要がある。
受診延日数の増加は見込めるが、今後、皮膚科の専門性をアピールするためには、検査・処置・手術などを必要に応じて増やしていく必要がある。

- 皮膚科診療では、診察して投薬するだけのスタイルは考え直す必要がある。
□ 掲診だけでなく、検査・処置・手術など専門性をアピールしなくてはならない。

DON'TS

若林皮膚科医院 若林正治

4 皮膚科診療の今後に向けて

費はわずかに増えている。

皮膚科の医療費は、受診延日数の増加、言い換えれば、受診患者数の増加と相関係にある。他の診療科に比べて1日当たり医療費が伸びない理由は、皮膚科では初再診料と投薬の費用が総医療費の7割を占めるためと思われる。高齢に伴い、受診患者数の増加は見込めるが、今後、皮膚科の専門性をアピールするためには、検査・処置・手術などを必要に応じて増やしていく必要がある。

必要がある。
受診延日数の増加は見込めるが、今後、皮膚科の専門性をアピールするためには、検査・処置・手術などを必要に応じて増やしていく必要がある。

1 医薬品副作用被害救済制度

DOS

- 入院治療を要した薬疹患者に、本制度の概要や申請方法について説明しよう。
□ 診察した皮膚科医は皮膚症状、粘膜炎について記載しよう。
□ なく正確に申請書に記載しよう。

1 医薬品副作用被害救済制度とは

医薬品を使用した際に発現する副作用は、万全の注意を払ってもなお完全に防ぐことは不可能であるのは周知の通りである。一方、死の転帰を辿ったり、失明など高度の後遺症を残す場合は、患者ならびに家族が被る被害は甚大である。わが国にはこうした重篤な副作用に対し、1980年5月1日に医薬品副作用被害救済制度が制定された。同様の公的救済制度が存在するのはわが国のみである。台湾のみであり、世界に誇るべき制度といっても過言ではない。

本制度は法律的に責任の所在を特定することなく救済が受けられる点が画期的であり、賠償の観点からは医薬品による副作用被害者に対する一種の無過失責任賠償制度、すなわち裁判の紛争解決手続き(ADR)とも解

a 請求、審査の流れ
医薬品副作用被害救済制度の運営は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(pharmaceuticals and medical devices agency: PMDA)の健康被害救済部が行う。本制度による救済給付の請求、判定、給付の手順を図1に示す。請求は健康被害者が請求書に記載し、医療機関が記載する診断書、投薬証明書(市販薬では販売証明書)を添えてPMDAに提出する。請求できる期限は、

2 医薬品副作用被害救済制度の仕組み

請求できる期限は、
医薬品副作用被害救済制度の運営は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(pharmaceuticals and medical devices agency: PMDA)の健康被害救済部が行う。本制度による救済給付の請求、判定、給付の手順を図1に示す。請求は健康被害者が請求書に記載し、医療機関が記載する診断書、投薬証明書(市販薬では販売証明書)を添えてPMDAに提出する。請求できる期限は、

c 救済の対象とならない要件
救済の対象にならないのは、①法定予防接種を受けたことによるもの、②救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて使用したことによる健康被害で、その発生があらかじめ認識されていた等の場合、③健康被害が入院治療を要する程度でない場合や日常生活が著しく制限される程度の障害でない場合、請求期間が経過した場合、④不

目的、概要を紹介し、理解を得ておくことが必要である。薬疹の診断書は「医療・医療手当診断書(皮膚病薬用)」の様式を用いる。結核・皮膚所見については、主治医か他科であつても皮膚科医による所見の記載をお願いしたい。正確な副作用名(薬疹の型)をより郵送を依頼できるが、ホームページ(<http://pmda.go.jp>)からのダウンロードも可能(149-931, E-mail: kyufu@pmda.go.jp)に問い合わせさせていただく。必要書類は本窓口より郵送を依頼できるが、ホームページ

- DON'TS**
- 救済受付の対象は重症薬疹に限定しないため、診断書に誇張した記載はすべてない。
 - 難治性疾患服薬事業の医療費公費負担制度との重複申請はできない(医療費以外の救済給付は可能)。

昭和大学医学部皮膚科 末木博隆

医薬品副作用救済制度 生物由来製品感疹等

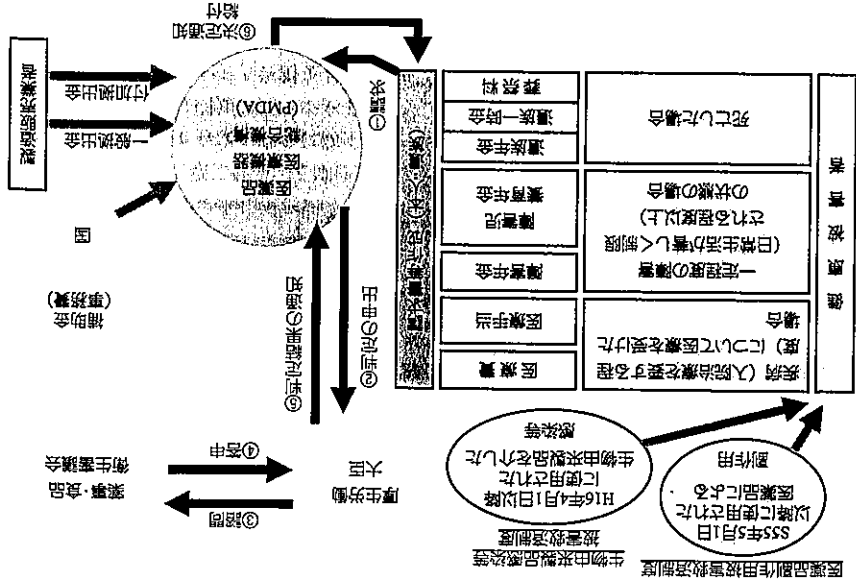


図1 健康被害救済制度の仕組みと請求の流れ

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構健康被害救済部：医薬品副作用救済制度についての説明サイト https://www.city.kashiwa.lg.jp/dpps_data/material/116500000013/6935waido.pdf を参考に作成)

適正な目的(保険適用外使用を含む)や方法等により使用したことによるもの、⑥対象除外医薬品(抗癌性腫瘍薬、免疫抑制薬のうち指定されているもの、人体に直接作用されないものや薬理作用のないもの等、副作用被害発現の可能性が考えられない医薬品)による健康被害、⑥そのほか厚生労働省の薬事・食品衛生審議会における医学的、薬理学的判定において認められなかった場合がある。平成20～24年度では14%が不支給と判定されている。不支給理由として、薬剤との因果関係が認められない場合が40%、使用目的もしくは使用方法が不適正の場合が28%、入院を要する程度または障害の等級に該当しないが17%、判定不能が12%などであった。ラモトリギンでは添付文書に対象疾患別、併用薬別に初期用量、漸増方法、中止後の再開用量が細かく規定されているが、遵守されていない場合、

不適正使用により不支給になる点について皮膚科医も銘記すべきである。

3 皮膚および皮下組織障害

救済対象となった副作用被害の器官別分類(平成20～24年度の集計結果)では皮膚・皮下組織障害が最も多く、全体の1/3を占める。疾患別内訳では、多形紅斑型薬疹22.1%、薬剤性過敏症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DHS) 22.0%、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN) 16.4%、Stevens-Johnson症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS) 15.7%などである。原因医薬品としては、抗てんかん薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、抗菌薬が上位を占める。

4 救済給付申請における皮膚科医の留意点

治療終了時に皮膚科医は患者に本制度の

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.35 (2016年1月20日発行) 別刷

免疫症候群(第2版)

—その他の免疫疾患を含めて—

II

V. アレルギー性疾患

薬物アレルギー

重症薬疹

中毒性表皮壊死症

末木博彦

V アレルギー性疾患

薬物アレルギー

重症薬疹

中毒性表皮壊死症

Toxic epidermal necrolysis: TEN

Key words: 中毒性表皮壊死症, HLA-A*3101, ネクロプトーシス, flat atypical targets, 血漿交換療法

末木博彦

1. 概念・定義

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) は 1956 年に英国の皮膚科医 Alan Lyell¹⁾ が '熱傷によく似た発疹症' として 4 症例を報告したのが最初であり, 現在も Lyell 症候群の別称がある. Lyell は発熱を伴って急激に発症し, 熱傷様の水疱・びらんを呈し, 組織学的には表皮の融解壊死を特徴とする病態を TEN と命名し, 原因は循環血液中の毒素と考察した¹⁾. necrolysis の和訳は正確には '壊死融解症' であるが, 我が国では '壊死症' が慣用されている.

我が国の厚生労働科学研究班による診断基準では本症の概念を '広範囲な紅斑と全身の 10% 以上の表皮の壊死性障害による水疱, 表皮剥離・びらんを認め, 高熱と粘膜疹を伴う, 原因の大部分は薬剤である' としている.

TEN が報告された 34 年前にニューヨークの小児科医 Stevens と Johnson²⁾ が '口内炎と眼病変を伴う新しい熱性発疹症' を報告しており, 現在まで Stevens-Johnson syndrome (SJS) として広く知られている. 永年にわたり TEN と SJS の異同について論議がなされてきたが, 1993 年に Roujeau³⁾ を中心とする国際研究グループが両疾患は一連のスペクトルに属する病態とし, 区分の基準を発表した. すなわち全体表面積に占める表皮剥離面積の割合が 10% 未満を SJS, 10-30% 未満を overlap SJS/TEN, 30% 以上を TEN と分類した³⁾. 2000 年以降は世界的にこの考え方が受け入れられている. 我が国の診断基

準では overlap SJS/TEN を含め, 10% 以上をすべて TEN に包含している.

TEN の病型分類として TEN without spots, TEN with spots, 特殊型がある. TEN without spots は小斑が多発融合せず, 全身の皮膚に境界不鮮明なびまん性紅斑が出現し, 広範囲に水疱・びらんを形成するタイプで, 一見健常に近い皮膚でも擦ると表皮が剥離してびらんを呈する (Nikolsky 現象). 頻度は TEN 全体の数%とまれである. TEN with spots は SJS と共通する多形紅斑様皮膚疹が多発融合し, 水疱・びらんを伴ってくるタイプで TEN の 90% 以上を占める. 特殊型は上述のどちらにも属さないタイプで多発性固定薬疹から進展するものなどがある.

2. 疫学

2005-07 年の 3 年間に経験された TEN に関する全国疫学調査が行われた⁴⁾. 発症頻度は人口 100 万人あたり年間 1.3 人であった. 年齢では 30 歳代に小ピークが 60 歳代に最大のピークがあった. 男女比は 1:0.95 であった. 被疑薬としては抗菌薬, 解熱鎮痛消炎薬, 抗痙攣薬, 循環器疾患治療薬, 総合感冒薬, 高尿酸血症治療薬などが上位を占めた. 被疑薬投与開始から皮疹出現までの期間は解熱鎮痛消炎薬が 7 日までに 80%, 14 日までに 90% が発症するのに対し, 抗痙攣薬は 7 日までに 20%, 14 日までに 30% しか発症せず, 80% が発症するのに 37 日を要しており, 原因薬により大きな違いがあることが判明した⁴⁾.

Hirohiko Sueki: Department of Dermatology, Showa University, School of Medicine 昭和大学医学部 皮膚科

2004-06年に台湾の研究グループによりカルバマゼピンによるSJS/TEN患者44人全員がHLA-B*1502を⁵⁾、アロプリノールによるSJS/TEN/DIHS患者51人全員がHLA-B*5801を保有しており⁶⁾、各々の薬剤を内服したが薬疹を生じなかった群に対し、odds比はそれぞれ2,540⁵⁾、580.3⁶⁾との驚くべき報告がなされた。台湾では既にカルバマゼピン投与前にスクリーニング検査が行われ、予防処置がとられている⁷⁾。HLAのアリル頻度は民族により大きく異なり、日本人の重症薬疹患者にはHLA-B*1502保有者は1人もいなかった。日本人ではHLA-A*3101がカルバマゼピンによる重症薬疹患者77人中44人に保有されていたのに対し、カルバマゼピン耐性患者では420人中54人の保有率であった⁸⁾。HLA-A*3101の保有者にカルバマゼピンの投与を避けることにより、カルバマゼピンによる薬疹患者を2%減らすことができると推計され、現在これを実証するための前向き試験が行われている。

3. 病 因

TENでは薬剤誘導型が94.4%と報告されている。まれではあるが薬剤摂取歴なし発症した症例も報告されている。1967年にLyell⁹⁾がTEN 128例を解析しており、この中には小児に好発するブドウ球菌性TENの記載があるが、この疾患は角層下に水疱を形成し、抗菌薬が有効で予後良好な別症であり、現在ではブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(staphylococcal scalded skin syndrome: SSSS)の病名が用いられる。

4. 病 態

SJS/TENの病態の中心を成すのは表皮の壊死性障害である。従来よりCD8陽性T細胞によるケラチノサイトの障害が想定されてきた。急性期のTEN患者の末梢血単核球を解析するとregulatory T cell (Treg)の数は健常人と変わらないが、その機能低下が著しく、薬剤によるeffector T cell (Teff)の過剰な活性化を抑えきれず、病勢の進行をきたすものと考えられている¹⁰⁾。小児や若年者のSJS/TENの発症にしばしばマ

イコプラズマの関与が指摘されるが、マイコプラズマ感染症では急性期のみならず軽快後も長期間にわたってTregの機能低下が持続することが報告されている。SJS/TENでは多形紅斑型薬疹に比較し、リンパ球浸潤は有意に少ないことから、可溶性Fas ligandやgranulysinなどの液性因子が注目されている。

SJS/TENで検出される表皮細胞死はアポトーシスと考えられてきたが、形態学的にはネクロシスの特徴を示し、プログラムされたネクロシスすなわちネクロプトーシスが主体であることが解明された¹¹⁾。TNF- α などのサイトカインをトリガーとし、annexin A1とformyl peptide receptor 1 (FPR1)が結合し、ケラチノサイトのRIP1、RIP3を介するカスケードによりネクロプトーシスを生ずることが明らかにされた¹¹⁾。治療への臨床応用のためにRIP1のアンタゴニストとして作用する物質を探索中である。

5. 診断と鑑別診断

38℃以上の高熱と全身の広範囲に生ずる紅斑と熱傷様の水疱・びらん(図1)、口唇粘膜の発赤とびらん(図2)、眼球結膜の充血や眼脂などの高度の粘膜障害が出揃い、病像が完成されれば診断は容易である。しかし発症早期には麻疹/風疹、水痘などのウイルス感染症、多形紅斑重症型(erythema multiforme major: EM major)、前述のSSSSなどとの鑑別診断を必要とする。

麻疹/風疹との鑑別には咽頭粘液からのウイルス抗原のPCR法による検出や、水痘では水疱部のスミア標本によるツアंक試験や蛍光抗体法も迅速に結果を得ることができ有用である。病変部の皮膚生検を行い、凍結切片を作製すれば水疱の位置からウイルス感染症のほか、表皮下水疱を生ずるトキシックショック症候群や角層下水疱を生ずるSSSSとの鑑別は容易である¹²⁾。EM majorとTEN with spotsの早期病変との鑑別は標的病変(targets)の特徴からある程度は可能である。すなわちEMではtypical targetsあるいはraised atypical targetsを、TENではflat atypical targetsを呈するが、TENの発症早期にもraised atypical targetsを呈することがある。



図1 体幹の臨床所見

回復期にあり、既に一部に上皮化が始まっている。



図2 顔面の臨床所見

顔面に紅斑とびらん、口唇にびらん、血痂がみられる。

組織学的には表皮壊死の程度により両者の鑑別は可能であるが、生検部位や生検時期による差異があるなどの問題点もある。TENのバイオマーカーとして可溶性Fas ligand¹³⁾、granulysin¹⁴⁾、high mobility group box-1 protein (HMGB1)が報告されている。前2者は上昇する時期が限られる点に問題があり、HMGB1では疾患特異性に問題が残る。

6. 治療と予後

2015年に厚生労働科学研究班によるSJSおよびTENの治療指針が改訂された。まず被疑薬の中止を行う。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇、外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止がsupportive therapyとして重要である。薬物療法としては確立されたものはないが、効果を期待できる治療法として早期(発症7日前後まで)の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となっている。初期投与量はプレドニゾロン換算で中等症は0.5-1mg/kg/

日、重症は1-2mg/kg/日で開始する。重症例や急激に進展する症例ではメチルプレドニゾロン500-1,000mg/日、3日間のパルス療法も考慮する。パルス療法直後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)を投与し漸減する。ステロイド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はそのほかの全身療法を考慮する。

重症例では血漿交換療法(PE)もしくは二重膜濾過血漿交換法(DFPP)が選択される。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は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。PE/DFPP施行日のステロイド投与日のステロイド投与はPE/DFPP終了後に行う。

保険適用されたIVIG療法はヒト免疫グロブリン製剤400mg/kg/日を5日間連続投与する¹⁴⁾。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/白血球減少などがある。

TENの死亡率は我が国の調査で19%, 諸外国の調査でも20%程度である。TENの生命予後を予測する重症度スコアとしてSCORTENがある。すなわち年齢(≥40歳), 心拍数(≥120/分), 癌・血液悪性腫瘍, 水疱びらん面積(体表面積の≥10%), 血清BUN(>10mmol/L), 血

清 glucose(>14mmol/L), 血清重炭酸塩(<20mmol/L)の7項目中該当する項目数による¹⁵⁾。スコア別の致死率は0-1: 3.2%, 2: 12.1%, 3: 35.3%, 4: 58.3%, ≥5: 90%である。

謝辞 本論文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(H26-難治等(難)-一般-081)の援助を受けた。

■文 献

- 1) Lyell A: Toxic epidermal necrolysis. An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 68: 355-361, 1956.
- 2) Stevens AM, Johnson FC: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 24: 526-533, 1922.
- 3) Bastuji-Garin S, et al: Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 129: 92-96, 1993.
- 4) 北見 周ほか: Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査. *日皮会誌* 121: 2467-2482, 2011.
- 5) Chung WH, et al: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428: 486, 2004.
- 6) Hung SI, et al: HLA-B*5801 allele as genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 4134-4139, 2005.
- 7) Chen P, et al: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 364: 1126-1133, 2011.
- 8) Ozeki T, 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. *Human Mol Genet* 20: 1034-1041, 2011.
- 9) Lyell A: A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. *Br J Dermatol* 79: 662-671, 1967.
- 10) Takahashi R, 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* 182: 8071-8079, 2009.
- 11) Hosaka H, et al: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. *J Dermatol* 37: 407-412, 2010.
- 12) Saito N, et al: An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med* 6: 245ra95, 2014.
- 13) Abe R, et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 162: 1515-1520, 2003.
- 14) Abe R, et al: granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med* 151: 514-515, 2009.
- 15) Bastuji-Garin S, et al: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 115: 149-153, 2000.



ISSN 1343-0831
文献略称 MB Derma.

No.249 別刷

こんなとき困らない
皮膚科救急マニュアル

2016年10月15日発行

株式会社 全日本病院出版会



◆特集/こんなとき困らない 皮膚科救急マニュアル
重症薬疹の初期治療・初期対応

末木博彦*

Key words : Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN), 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DiHS), ステロイドパルス療法, 眼科的局所療法

Abstract 生命予後を脅かす薬疹, 失明をはじめとする後遺症を残しうる薬疹を重症薬疹と称する。Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS) が代表的な病型である。SJS/TEN の発症早期には多形紅斑重症型, 麻疹, 水痘などのウイルス感染症, プドウ球菌性熱傷様皮膚症候群やトキシックショック症候群など, 細菌毒素による疾患などとの鑑別診断を要する。早期に診断し, 高用量ステロイド薬全身療法を中心とする適切な治療を早期に開始する必要がある。眼病変, 特に眼表面上皮欠損もしくは偽膜形成を伴う症例は重症であり, 早期からのステロイド薬点眼を含む局所療法の併用が必須であり, 救急対応を要する。これに対し, DiHS は病像の完成までに数日を要するため, 慌てず病勢を見極めたうえでの十分量のステロイド薬投与が推奨される。

はじめに

重症薬疹とは入院を要する程度の薬疹を広く包含することがあるが, 狭義には生命予後を脅かす薬疹, 失明をはじめとする後遺症を残しうる薬疹をいう。Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS)¹⁾, 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)²⁾, 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DiHS)³⁾ が代表的な病型である。これらの重症薬疹により死の転帰をとったり, 重篤な後遺症を残した場合, 患者や遺族は「もっと早く正確な診断がなされていれば」, 「もっと早く適切な治療が開始されていれば」という考えから医事紛争に発展することがある。診断, 治療の迅速さが必ずしも患者の予後を規定する因子ではないが, 多くは薬剤による医原性疾患であり, 患者の被害を最小限

に食い止めるために迅速かつ適切に対処することが皮膚科医に求められている。DiHS は原因薬を中止後も症状が遷延することが診断基準に挙げられているように, それほどの緊急性を要さないが, SJS/TEN については急性の経過で病勢が進行するため, 救急対応を必要とする病型といえる。

SJS/TEN—早期診断のポイント

SJS/TEN は完成した臨床像 (図 1) をみれば診断は比較的容易であるが, 発症早期で発疹学的特徴が現れていない症例では皮膚科専門医であっても診断が難しいことがある。高熱, 粘膜症状とともに広範囲に皮疹が出現する症状から, 以下の疾患との鑑別診断がポイントである。

1. 多形紅斑重症型 (erythema multiforme major ; EM major)

SJS 診断基準 2016 では EM major を除外できることが主要項目 (必須) に加えられた。EM major は比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。全身症状としてしばしば発熱を伴うが, 重症

* Hirohiko SUEKI, 〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8 昭和大学医学部皮膚科学講座, 教授



図 1.

感は乏しい。治療に速やかに反応し、予後良好で後遺症もなく、SJSとは別疾患である。1958年の粘膜炎皮膚眼症候群統合研究班の分類ではSJSとEM majorは同じ多形紅斑群に含まれており、1980年代までの教本では両疾患は多少の差異はあるが同症であろうと記載されていた⁴⁾。1993年に国際研究グループの分類が示されて以降は我が国でも両疾患を別疾患として区別している。添付文書の副作用名には現在も皮膚粘膜炎症候群(Stevens-Johnson症候群)と標記されている⁵⁾。皮膚粘膜炎症候群の呼称は旧来の広い概念と混同されるため避けるべきと考える。

両疾患の鑑別点を挙げる。①SJSでは皮膚粘膜炎移行部の広範囲にびらん、出血、血痂、疼痛を伴う重篤な粘膜炎病変がみられ、2つ以上の粘膜炎が障害されることが多いのに対し、EM majorでは粘膜炎病変が部分的で、びらんも限局性で通常出血を伴わない。②SJSにおける紅斑は顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布する紅斑で、隆起せず中央が暗紅色のflat atypical targetsを特徴とするのに対し、EM majorの紅斑は四肢優位に分布し、隆起を伴うraised typical or atypical targetsを呈する⁵⁾。③SJSでは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のに対し、EM majorの水疱は真皮の高度な浮腫によるため、破れにくく、膜様落屑は生じにくい。④病理組織学的にSJSでは広範囲にわたる表皮細胞(壊)死と少ない細胞浸潤を特徴とする。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、初期病変でも200倍視野で通常10個以上の表皮細胞(壊)死が認められる。これに対しEM majorでは、表皮細胞(壊)死は少数で炎症性細胞浸潤が高度である⁶⁾。⑤SJSの眼病変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であるのに対し、EM majorではこれらの所見を欠く。⑥SJS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。これに対しEM majorでは重症感に乏しく、口腔内の疼痛で一時的に摂食障害があっても短期間である。以上の鑑別法は初診時の評価だけでなく、経過中繰り返し行う必要がある。

2. ウイルス感染症

発症早期に麻疹、風疹、水痘、単純性疱疹などのウイルス感染症と鑑別を要することがある。SJS/TENの早期で高用量ステロイド薬を用いる場合、特にステロイドパルス療法を行う必要がある場合、投与禁忌疾患である麻疹や水痘の鑑別診断は極めて重要である。検査環境の整っている医療機関であれば咽頭粘液のPCR法により麻疹や風疹ウイルスを検出することができるが、最短でも8時間を要する⁷⁾。水痘や単純性疱疹との鑑別には水疱を破泡しツァンク法や蛍光抗体法を行えば短時間で結果が出せる。

筆者らは生検皮膚の凍結切片を用いた迅速病理診断法を提唱してきた⁸⁾。クリオスタットがスタンバイされていればすぐに結果が得られる。HE染色でも表皮壊死やウイルス感染細胞の有無や、浸潤細胞の種類が観察でき、ウイルス感染症と迅速に鑑別診断を行うのに極めて有用と考えられる⁸⁾。

3. 細菌性疾患

TENのうち斑状皮疹を欠くびまん性紅斑型TEN(TEN without spots)は稀であり、頻度はTENの10%に満たないが、類似の臨床像をとるブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)やトキシックショック症候群など、細菌毒素による疾患と鑑別を要する。SSSSでは境界不明瞭なびまん性紅斑を呈し、特に間擦部に症状が強く、びらんが浅いため滲出液は乏しいが、接触痛を伴うのが特徴である。SSSSでは咽頭、口内、鼻孔、眼脂から黄色ブドウ球菌、表皮剥脱毒素を証明できるが、結果を得るのに数日を要する⁹⁾。生検皮膚もしくは疱膜の迅速病理標本により角層下水疱を確認するのが早期診断に有用である。トキシックショック症候群はショック症状を伴うこと、眼症状や粘膜炎症状を欠くなど臨床症状から鑑別が可能である。トキシックショック症候群の紅斑上に水疱を伴う場合は、生検皮膚の迅速病理標本により、水疱形成は真皮乳頭層の高度の浮腫によることを確認する。

4. 自己免疫性水疱症

口唇に高度の出血性びらんを伴う天疱瘡群、特に腫瘍随伴性天疱瘡(paraneoplastic pemphigus; PNP)では臨床像が一見SJSと類似することがある¹⁰⁾。閉塞性細気管支炎を続発しうる点でも両疾患に共通点がある。PNPでは通常高熱はなく、口内炎が長期間先行すること、経過が緩徐なことから鑑別できるが、初期診断に迷う場合は皮膚病理組織所見、蛍光抗体直接法、抗Dsg3抗体などの自己抗体の有無を総合して鑑別する¹⁰⁾。

SJS/TENの初期治療・初期対応

SJS/TENの診断がついた時点で重症度(表1)、進行速度、予後予測(SCORTEN: TEN-specific severity illness score)に関する評価を行う¹¹⁾(表2)。皮膚科医が常勤しない医療施設では眼科、皮膚科の入院体制がある地域の基幹病院へ患者を転院させることが望ましい。

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメ

表 1. SJS/TENの重症度分類

(厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(主任研究者:塩原哲夫):重症多形滲出性紅斑に関する調査研究.平成27年度総括・分担研究報告書, p.122, 2016より引用)

1. 粘膜炎	
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
<hr/>	
<評 価>	
6点未満: 中等症	
6点以上: 重症. ただし, 以下はスコアにかか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に起因する呼吸器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.

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¹²⁾。重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼病変が重症(スコア2以上)の場合はパルス療法を考慮する¹²⁾。メチルプレドニゾロン500 mg~1,000 mg/日を3日間投与する。パルス療法直後の数日間はプレドニゾロン換算で1~2 mg/kg/日の高用量を用い、以後漸減する¹²⁾。ステロイド全身療法により効果不十分の場合はヒト免疫グロブリン製剤400 mg/kg/日を5日間併用する¹³⁾。重症の場合は血漿交換療法を先行させることもある。IVIgの直後に血漿交換療法を行うと、投与した免疫グロブリンが除去されてしまう。ステロイドも血漿交換療法前に投与すると除去されてしまうため、投与時間に配慮する(図2)。

表 2. 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	>28 mg/dL	≥5	90%
HCO ₃ ⁻ 値低下	<20 mEq/L		
血糖値	>252 mg/dL		

*Guégan S, et al : J Invest Dermatol, 126 : 272-276, 2006 より
(厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(主任研究者:塩原哲夫):重症多形滲出性紅斑に関する調査研究,平成 27 年度総括・分担研究報告書, p. 129, 2016 より引用)

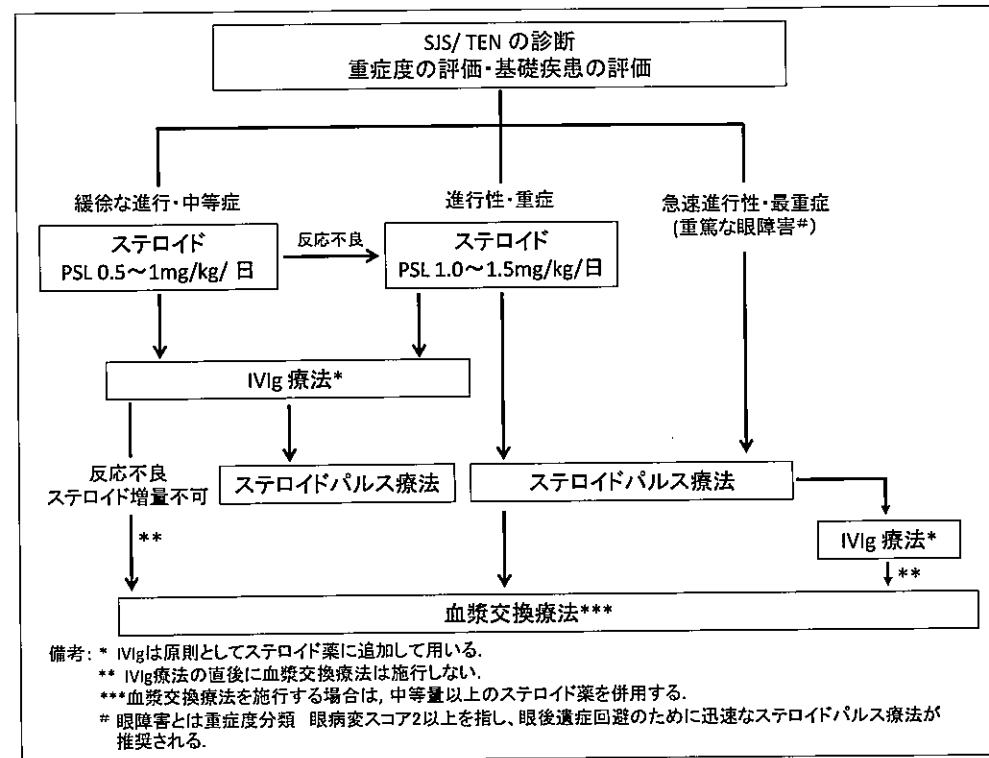


図 2. SJS/TEN 治療のアルゴリズム

(厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(主任研究者:塩原哲夫):重症多形滲出性紅斑に関する調査研究,平成 27 年度総括・分担研究報告書, p. 129, 2016 より引用)

発症早期の眼病変の局所療法も視力予後に極めて重要である。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偽膜形成・眼表面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。眼表面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¹⁹⁾。感染のリスクを考慮して、抗菌点眼薬 1 日 4 回程度を併用する(眼軟膏でも可)。眼球結膜と眼瞼結膜の癒着を生じた場合には、点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剝離する。

DiHS 早期診断のポイント

DiHS の発症は発熱と皮疹に始まるが、臨床検

査値の異常など臨床所見が出揃うまでに数日を要する。診断基準において、原因薬中止後も 2 週間以上症状が遷延化することが必須項目に挙げられており、確定診断までには長期間を要する。原因薬がある程度限定されていること、顔面に皮疹がみられる場合は眼瞼が侵されない、口囲や鼻周囲に症状が強く、鱗屑や痂皮を伴うなどの特徴から発症早期から本症を疑うことは可能である。臨床検査所見では診断基準に挙げられている血液細胞異常、肝酵素の異常も発症ごく初期には出揃わないことがある。むしろ発症早期から高率にみられる血清免疫グロブリン値の低下¹⁵⁾や thymus and activation-regulated chemokine (TARC) の 10,000 pg/mL 以上の高値が診断の参考になる¹⁶⁾。

DiHS の初期治療・初期対応

DiHS の初期対応において重要なポイントは、ステロイド薬の投与開始時期と初期投与量にある。死亡例や数か月以上にわたって遷延化した症例の解析から、ステロイド薬の初期投与量の不足や漸増投与がその後の経過に悪影響を及ぼすことが指摘されている。SJS/TEN とは異なり、DiHS が疑われてもステロイド薬の投与開始を急がず、数日間は輸液などの支持療法により皮疹や検査値の推移を注意深く観察し、診断と重症度がある程度明確になった時点でステロイド薬の投与を決定すべきと考えられる。投与する場合は十分量(PSL 1 mg/kg/日程度)より開始する。比較的軽症の場合でもステロイド薬の少量(PSL 10~20 mg/日)からの投与開始は避ける¹⁷⁾。基幹施設に紹介する前や診断が不確定な段階で、とりあえず少量のステロイドを全身投与することは厳に慎むべきである。

豊富な治療経験があり、十分な検査と全身管理を行える施設においては精査を行いながら、ステロイド薬の全身投与を行わずに慎重に治療することも可能である¹⁸⁾。DiHS に対しステロイド治療を行わなかった群では、ステロイド治療群に比し、带状疱疹や肺炎などの感染症は少なかったが、急

性期軽快後の自己免疫性疾患の発症や自己抗体の出現が多かった¹⁹⁾²⁰⁾。

初期投与量は原則として 7~14 日間は継続する。急な減量は免疫再構築症候群による症状の増悪を招くため避ける必要がある²¹⁾。ステロイドパルス療法は終了後に急な減量からその後の重症化を招くおそれがあり、推奨されない。ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法は、発症早期には増加している制御性 T 細胞(Treg)をさらに増加させることから初期治療としては推奨されない。DiHS への保険適用もない。ただし、急性期後半には Treg は減少もしくは機能が低下することから²¹⁾、サイトメガロウイルス感染症が重篤な場合は抗ウイルス薬と IVIG(5 g/日)の併用を考慮する¹⁸⁾。

発熱に対する NSAIDs、抗菌薬など対症療法や予防投与は多剤感作を引き起こすことが多いため可能な限り避けるべきである¹⁸⁾。

おわりに

重症薬疹のなかでも SJS/TEN と DiHS は免疫学的な病態が異なる。初期治療も各々の病態を十分に把握したうえで行う必要がある。経過中に DiHS の病態は変化し、稀に SJS/TEN の病態へと移行する症例もあり、経過中も臨床症状や病態の推移を注意深く観察する必要がある。

謝辞:本論文は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(H26-難治等(難)一般-081)の援助を受けた。

文献

- 1) Stevens AM, Johnson FC : A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia : Report of two cases in children. *Am J Dis Child*, 24 : 526-533, 1922.
- 2) Lyell A : Toxic epidermal necrolysis : an eruptive fever resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*, 68 : 355-361, 1956.

- 3) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al : Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*, 134 : 1108-1112, 1998.
- 4) 本田光芳 : 皮膚粘膜眼症候群. 皮膚科診断臨床大系 2(福代良一ほか編), 講談社, pp. 114-115, 1984.
- 5) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al : Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*, 129 : 92-96, 1993.
- 6) Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, et al : Clinicopathological correlation in erythema multiform and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*, 131 : 1268-1272, 1995.
- 7) 今泉牧子, 渡辺秀晃, 秋山正基ほか : 咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスゲノム検出法は麻疹や薬疹との早期鑑別に有用である. 日皮会誌, 125 : 1017-1028, 2015.
- 8) Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, et al : Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : frozen-section diagnosis. *J Dermatol*, 37 : 407-412, 2010.
- 9) 永田尚子, 西野洋輔, 矢島智子ほか : 初診時に TEN と診断された成人ぶどう球菌性熱傷症候群 (SSSS). 皮膚病診療, 32 : 1319-1322, 2010.
- 10) Yamada T, Nakamura S, Demitsu T, et al : Paraneoplastic pemphigus mimicking toxic epidermal necrolysis associated with B-cell lymphoma. *J Dermatol*, 40 : 286-288, 2013.
- 11) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al : SCORTEN : a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 115 : 149-153, 2000.
- 12) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(主任研究者 : 橋本公二) : 難治性疾患(重症多形滲出性紅斑[急性期]を含む)の画期的治療に関する研究. 平成 18 年度総括・分担研究報告書, pp. 15-21, 2007.
- 13) Aihara M, Kano Y, Fujita H, et al : Efficacy of additional i. v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*, 42 : 768-777, 2015.
- 14) 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.
- 15) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T : Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol*, 140 : 183-188, 2004.
- 16) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al : Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*, 69 : 38-43, 2013.
- 17) Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, et al : Drug-induced hypersensitivity syndrome : recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy*, 97 : 122-138, 2012.
- 18) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(主任研究者 : 塩原哲夫) : 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究. 平成 24 年度総括・分担研究報告書, pp. 15-17, 2013.
- 19) Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, et al : Short- and long-term outcome of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol*, 68 : 721-728, 2013.
- 20) Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al : Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol*, 42 : 276-282, 2015.
- 21) 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*, 182 : 8071-8079, 2009.

ISSN 1346-2067
文献略称 MB ENT

Monthly Book
ENTONI
エントーニ

No.199 別刷

難治性口内炎

—早期治療のコツ—

2016年11月15日発行

株式会社 全日本病院出版会

末木博彦*

Abstract 薬剤性口内炎にはアレルギー機序により発現する群と非アレルギー機序すなわち本来の薬理作用により発現し、抗腫瘍薬などを原因薬とする群がある。前者にはスティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome ; SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN), 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS), 多形紅斑重症型 (erythema multiforme major ; EM major) などがある。SJS, TEN, DIHS は生命予後を脅かすことから原因薬を中止のうえ、皮膚科、眼科の常勤体制のある基幹病院での入院治療が必要である。これに対し後者は原疾患に有効である場合、安易な中止は患者に不利益をもたらすことがあるため、薬剤性口内炎の治療を行いながら、原疾患の治療薬継続をはかるべきである。SJS/TEN の鑑別診断法、治療法、重篤副作用被害救済制度についても解説を加えた。

Key words 薬疹 (drug reaction), 薬剤アレルギー (drug allergy), 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), 多形紅斑重症型 (erythema multiforme major)

はじめに

薬剤により口内炎を生ずることがある。アレルギー機序によるものと分子標的薬を含む抗腫瘍薬による非アレルギー機序によるものがある。前者の最重症型は Stevens-Johnson syndrome (SJS)¹⁾ もしくは中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN)²⁾ であり、多くの症例では口腔粘膜の水疱・びらん起因する疼痛により摂食障害を伴う。この他、多形紅斑型薬疹、薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS)³⁾ などでもアレルギー機序による口内炎を生じることがある。本稿では最重症型の SJS/TEN を中心に薬剤性口内炎の診断法、鑑別診断法、原因薬に関する検査、治療法について解説を加えたい。

SJS/TEN における口内炎

1. 臨床所見

SJS では約 2/3 の症例が薬剤を原因とする。その他、マイコプラズマやウイルス感染症が原因のこともある。TEN では 90% 以上が薬剤誘導性である。SJS の主要症状は高熱、粘膜疹、皮膚の紅斑と表皮の壊死に基づく水疱・びらんである。TEN では粘膜疹を欠く症例もある⁴⁾。最も特徴的な粘膜症状は皮膚粘膜移行部である口唇に生じる広範囲で重篤な紅斑とびらんで、血痂と出血を伴うのが特徴である。重症例ではさらに口腔内～咽頭にも広範囲に血痂と出血を伴うびらんを生じ、口腔内や咽頭の焼け付くような高度の疼痛により食事の摂取が困難になる (図 1~4)。SJS, TEN とも皮膚病変は必発であるが、極めて稀に粘膜症状のみの SJS もある⁵⁾。



図 1. SJS における口唇の出血性びらん・血痂



図 2. SJS における口唇粘膜、歯肉粘膜の発赤とびらん



図 3. SJS における口唇と頬粘膜のびらん・痂皮



図 4. TEN における口唇、舌の出血性びらん・血痂

2. 診断・鑑別診断

近年、SJS と TEN は共通の病態すなわち高熱と粘膜疹を伴う表皮の壊死性障害を呈する一連の疾患と考えられている。表皮剥離面積すなわち水疱・びらん (外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位を含む) が体表面面積の 10% 未満を SJS, 10~30% 未満を SJS/TEN overlap, 30% 以上を TEN と診断している (図 5)⁶⁾。我が国では 10% 以上は TEN として取り扱っている。SJS ではこの他に多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) を除外できること、病理組織学的に表皮の壊死性変化を認めることを診断の必須項目としている⁷⁾。

EM major は比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。全身症状としてしばしば発熱を伴うが、重症感は乏しい。治療に速やかに反応し、予後良好で後遺症もなく、SJS とは別疾患であるが



図 5. TEN における背部皮膚の紅斑とびらん

* Sueki Hirohiko, 〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8 昭和大学医学部皮膚科学教室、教授



図 6. 中心に水疱形成を伴う flat atypical targets

発症早期の臨床所見に類似点があるため、鑑別診断が重要である⁸⁾。口唇・口腔粘膜症状における鑑別のポイントはSJSでは皮膚粘膜移行部の広範囲にびらん、出血、血痂、疼痛を伴う重篤な粘膜病変がみられ、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。EM majorでは粘膜病変は部分的のことが多く、発赤や腫脹はあってもびらんは限局性で通常出血を伴わない。口腔内の疼痛や摂食障害があっても軽度で短期間である。皮膚症状の鑑別点としてはSJSの紅斑は顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布し、隆起せず中央が暗紅色で進行すると水疱を伴う flat atypical targets (図6) を特徴とするのに対し、EM majorの紅斑は四肢優位に分布し、隆起を伴う raised typical or atypical targets を呈する⁷⁾。SJSでは進行すると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のに対し、EM majorでは水疱を伴うことがあっても、真皮の高度な浮腫によるため、破れにくく膜様落屑は生じ難い。皮膚の生検病理組織はSJSでは広範囲にわたる表皮細胞(壊)死と少ない細胞浸潤を特徴とするのに対し、EM majorでは表皮細胞(壊)死は少数で炎症性細胞浸潤が高度である⁹⁾。全身症状としてSJSでは他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴うのに対し、EM majorでは高熱があっても重症感に乏しい。

SJS/TENは進行して水疱・びらんを呈する時期には診断は比較的容易であるが、発症早期には麻疹、風疹、水痘、単純性疱疹などのウイルス感

染症と鑑別を要することがある。SJS/TENでは早期にステロイドパルス療法を含む高用量ステロイド薬による治療を要するため、禁忌疾患である麻疹や水痘との鑑別診断が重要である。研究機関であれば咽頭粘液のPCR法により麻疹や風疹ウイルスを検出することができるが、最短でも8時間を要する¹⁰⁾。水痘や単純性疱疹との鑑別には水疱部のツァンク試験や蛍光抗体法を行えば短時間で結果が出せる。

我々は生検皮膚の凍結切片を用いた迅速病理診断法を施行している。クリオスタットのスイッチが入っていれば、数時間で結果が得られる。HE染色でも表皮壊死やウイルス感染細胞の有無や、浸潤細胞の種類などからウイルス感染症との鑑別は十分可能である¹¹⁾。

TENでは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)、自己免疫性水疱症の5疾患を除外できることが診断の必須項目に挙げられている。自己免疫性水疱症以外の4疾患では通常口腔粘膜症状を伴わないことから、皮膚所見により鑑別される。自己免疫性水疱症のうち、尋常性天疱瘡と腫瘍随伴性天疱瘡、特に後者の口腔粘膜症状がSJS/TENと類似するため、鑑別診断を要する。腫瘍随伴性天疱瘡では通常高熱はなく、口内炎が長期間先行すること、経過が緩徐なことから鑑別できるが、鑑別に迷う場合は生検皮膚の病理組織所見、蛍光抗体直接法、血中抗Dsg3抗体などの自己抗体検査が有用である¹²⁾。

原因薬の検査は薬剤添加リンパ球刺激試験(DLST)、パッチテスト、内服誘発試験が一般的である。生命を脅かすSJS/TEN、DIHSなど重症薬疹では患者の同意が得られないことが多く、内服誘発試験はほとんど行われない。

3. 治療

SJS/TENに対しては発症早期(発症後7日前後まで)の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となる。特に眼病変に対しては全身療法に

加え、早期に副腎皮質ステロイド薬の局所的投与を併用することがその後の視力予後や後遺症に関連する¹³⁾。このため、SJS/TENは皮膚科医が常勤し、眼科や耳鼻科を有する地域の基幹病院での入院治療が必要である。

ステロイド薬の投与量は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、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¹⁴⁾。20 mg/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。効果がみられれば、4~7日後にプレドニゾロン換算で10 mg/日または20%程度減量(例:40 mg/日→30 mg/日, 60 mg/日→45 mg/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10 mg/日程度減量する¹⁴⁾。

効果がみられないにもかかわらず、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の併用を考慮する¹⁴⁾。

重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼病変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500~1000 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)。ステロイド療法と併用してヒト免疫グロブリン製剤400 mg/kg/日を5日間連続投与する。これらの治療により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は血漿交換療法を行う¹⁴⁾。

口唇や口腔粘膜病変は上述の全身療法により2~3週間程度で軽快することが多い。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などで被覆する¹⁴⁾。摂食障害を伴う症例では食事内容の段階的の回復をはかる。嚥下のリハビリテーションを要する症例もある。口腔粘膜における後遺症は稀である。

DIHSにおける口内炎

DIHSでは粘膜症状はないかあっても軽度であり、口唇や口腔内に発赤やアフタを伴うことはあるが、水疱やびらんなど上皮の壊死性障害に基づく高度の粘膜症状を伴うことはない。風疹におけるForschheimer疹や麻疹におけるKoplik斑と鑑別を要することがある。DIHSの病態にもかかわらず口腔粘膜に水疱・びらんを伴う場合はSJS/TENとのオーバーラップを疑い、診断・治療方針を再検討する必要がある。

多形紅斑型薬疹における口内炎

多形紅斑型薬疹においても発熱や軽度の口唇、口腔粘膜症状を伴うことがあり、前述のようにEM majorと呼ばれる。SJS/TENとの鑑別診断が重要である。粘膜症状を欠く通常の多形紅斑型薬疹では原因薬の中止のみで症状が軽快することが多い。EM majorではプレドニゾロン20~30 mg/日程度のステロイド全身療法が行われることがあるが、SJS/TENと異なり、粘膜症状、皮膚症状とも1週間程度で速やかに軽快する。

薬剤性水疱症

薬剤を原因とする天疱瘡群においては皮膚に加え口腔粘膜に水疱・びらんを生じることがある。原因薬としてはカプトリル、プシラミン、チアマゾールなどSH基を有する薬剤、リファンピシンやチクロピジン塩酸塩などフェノール薬剤、エナラプリル塩酸塩、ジゴキシン、インターフェロンα2aなどがある¹⁵⁾。薬剤性天疱瘡では血中の抗