

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

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⁾。

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 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



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。効果がみられたら、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で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

Dsg-1, 3抗体が検出されるのは約1/3の症例にとどまる¹⁵⁾。原因薬の確定は難しく、薬剤添加リソパル刺激試験や貼付試験には限界がある。被疑薬の中止により軽快する症例は半数で、残りの半数は持続するため、薬剤誘発性天疱瘡とも呼ばれる。

薬剤性口内炎と医薬品副作用被害救済制度

SJS/TEN, EM majorなどの皮膚・粘膜障害で薬剤の副作用と考えられる場合、入院を必要とする程度の障害について、法的な責任の所在を明らかにすることなく救済給付などが受けられる制度が医薬品副作用被害救済制度である¹⁶⁾。ただし、救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて投与した場合の副作用や不適正目的(保険適用外使用を含む)、投与方法の添付文書逸脱、対象除外医薬品(抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬のうち指定されているものなど)による副作用は救済の対象にならない。申請書はPMDAのホームページからダウンロードできる。診断書には粘膜皮膚所見の記載欄があり、口唇、口腔粘膜を含む人体図に所見を記入する。臨床写真の添付または詳細な所見の記入が望まれる。

おわりに

薬剤性口内炎のうち最重症型のSJS/TENを中心に診断・鑑別診断と治療について概説した。びらん・水疱を伴う重篤な口内炎や難治性口内炎を診た場合は原因として薬剤を疑い、皮膚科や眼科との連携をお願いしたい。

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) 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) 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. *日皮会誌*, 121 : 2467-2482, 2011.
- 5) Šternberský J, Tichý M : Fuchs's syndrome (Stevens-Johnson syndrome without skin involvement) in an adult male—a case report and general characteristics of the sporadically diagnosed disease. *Acta Dermatovenerol Croat*, 22 : 284-287, 2014.
- 6) 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.
- 7) 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. : 77-82, 2016.
- 8) Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al : Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol*, 131 : 539-543, 1995.
- 9) Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, et al : Clinicopathological correlation in erythema multiform and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*, 131 : 1268-1272, 1995.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Ohzono A, Sogame R, Li X, et al : Clinical and immunological findings of 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*, 173 : 1447-1452, 2015.
- 13) 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.
- 14) 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 : 15-21, 2007.
- 15) 藤原作平 : 薬疹としての水疱症. *皮膚アレルギーフロンティア*, 8 : 167-171, 2010-11.
- 16) 医薬品副作用被害救済制度. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

薬疹

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症

末木博彦*
Hirohiko Sueki

● Key Words ● 薬疹, Stevens-Johnson 症候群, 中毒性表皮壊死症, 重症薬疹 ●

はじめに

Stevens-Johnson syndrome (SJS) の病名は 1922 年にニューヨークの小児科医である Stevens と Johnson が口内炎と眼病変を伴う新しい熱性発疹症として 2 例の小児例を報告したことに由来する¹⁾。一方、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) は 1956 年にイギリスの皮膚科医 Lyell²⁾により発熱を伴って急激に発症し、重症熱傷様の水疱とびらんを呈し、組織学的に表皮の壊死融解を特徴とする疾患として報告された。両疾患はまった異なる経緯で報告され、かつては別個の疾患概念と捉えられていたが、近年では病態解明が進み、両者は異常免疫反応に基づく表皮や粘膜上皮の壊死性障害を共通とする病態であることが明らかになった。

1993 年に欧米の研究グループが両疾患を表皮剥離面積により 10%未満を SJS, 10~30%未満を SJS/TEN overlap, 30%以上を TEN と分類した³⁾。わが国では 10%以上は TEN として取り扱っている。わが国における発生頻度は人口 100 万人あたり SJS が 1 年間に 3.1 人, TEN が 1.3 人で合わせて 4.4 人と推計されている⁴⁾。わが国での死亡率は SJS が 6.3%, TEN が 21.6%と報告されており、欧米の報告と有意差はない⁴⁾。

死因としては SJS では閉塞性細気管支炎や肺水腫などの重篤な呼吸器障害が, TEN では敗血症による多臓器不全が目立つ。後遺症は SJS の 11%, TEN の 31%にみられ, 失明を含む眼障害, 呼吸器障害, 肝障害, 爪脱落などがある。SJS では薬剤もしくは薬剤と感染症で誘発されるのが

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

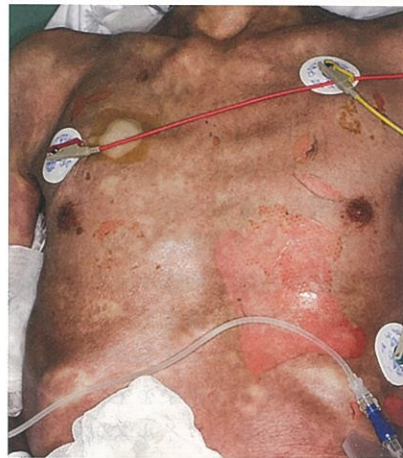


図 1 TEN の皮膚症状
紅斑部も外力を加えると容易に剥離し、びらんを呈する。

63.8%であるのに対し, TEN では 94.4%が薬剤による⁴⁾。小児では 27.6%の症例がマイコプラズマ感染症に起因するとの報告がある。

本稿では, わが国における SJS/TEN の最新の診断基準を基に臨床症状と病態について解説するとともに, 耳鼻咽喉科領域と関連する口腔粘膜, 咽頭, 耳, 鼻の症状についても触れたい。

SJS/TEN の診断

38℃以上の高熱と前後して生ずる汎発性の紅斑で表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを認め, 軽快後には痂皮, 膜様落屑がみられる (図 1)。外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位も同様の病態として評価される⁵⁾。SJS/TEN とともに皮膚粘膜移行部 (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) が高率に認められる (図 2)。

SJS では重篤な粘膜病変が主要所見 (必須項目) に挙げられているのに対し, TEN では一部の病型で欠くこともあり, 副所見としている。SJS/TEN は病像が完成すれば診断は比較的容易であるが, 特に発症早期には比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) をはじめ, 麻疹, 風疹, 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 (SSSS), トキシックショック症候群, 伝染性膿痂疹などの細菌性疾患, 自己免疫性水疱症などの除外診断が必須条件である⁵⁾。SJS/TEN は早期診断による早期の治療開始が重要であり, ウイルス抗体検査や細菌培養検査の結果を待てない場合が多い。咽頭粘液や皮膚からのウイルス抗原検査や生検皮膚の凍結切片を用いた迅速病理組織検査を行えば数時間で結果が得られる。

SJS/TEN にみられる紅斑の特徴は顔面, 頸部, 体幹優位に広範囲に分布すること, 紅斑は隆起せず, 中央が暗紅色の flat atypical targets を示し³⁾, 融合傾向を認めることである。特に SJS では臨床像から表皮の壊死性障害を判断することが難しいことがあり, 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認めることを必須項目としている。TEN でも病理所見を副所見としている。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⁵⁾。

SJS/TEN 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とが副所見に挙げられている。特に発症早期の SJS と多形紅斑重症型との鑑別の際には重症感の有無が参考になる。

SJS/TEN の治療

SJS/TEN の治療を開始する前に被疑薬の中止が必須である。治療の原則は, 補液・栄養管理による全身管理, 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, 重篤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必要である⁵⁾。

効果を期待できる薬物治療として, 早期 (発症



図 2 TEN における口唇, 口腔粘膜症状
広範囲にみられる出血, 血痂を伴うびらんが特徴である。(末木博彦:薬剤性口内炎, MB ENT 199:2016 より転載)

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。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。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 mg~1000 mg/日を 3 日間投与する。効果が不十分な場合血漿交換療法 (週 2~3 回, 連日または隔日) やヒト免疫グロブリン製剤大量静注 (IVIg) 療法 (400 mg/kg/日, 5 日間連続投与) 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症が原因となる場合は必要に応じてマクロライド系やテトラサイクリン系抗菌薬を併用しながら同様の治療を行う。

耳鼻咽喉科領域にみられる SJS/TEN の症状

Bequignon ら⁶⁾の報告によれば 49 例の SJS/TEN の患者につき耳鼻咽喉科医が経鼻ファイバースコープを用いて診察したところ 48 例 (98%) に嚥下痛, 嚥下困難, 音声障害, 呼吸困難, 耳痛, 鼻閉といった異常所見が得られた⁶⁾。障害部位は口唇・口腔粘膜・歯肉が 46 例 (94%)

で咽頭と鼻前庭が26例(53%)であった。症状は紅斑が45例(92%),浅いびらんが39例(80%),潰瘍が7例(14%),水疱が5例(10%)であった⁶⁾。

重篤な耳・鼻・咽頭型(severe ENT form)すなわち声門上部の喉頭病変を伴う症例は14例(29%)みられ,発声障害や呼吸困難の頻度が多く,多変量解析で肺感染症との有意な関連性が認められた(odds比5.9, $p=0.04$)⁶⁾。29例(59%)では鼻からのチューブ栄養が平均11日間必要であった。10日以上留置を要した症例は13例(27%)であった。12例(24%)に生じた外耳道炎は入院から平均17日遅れて発症した。SJS/TEN発症1年後のfollow upでは1例を除き粘膜病変は後遺症なく治癒していた。1例では口蓋粘膜がうっ血性であった⁶⁾。

おわりに

SJS/TENの急性期には高率に耳鼻咽喉科領域の症状を伴うが,全身療法と局所の対症療法により後遺症なく治癒する。重篤な耳・鼻・咽頭型(severe ENT form)は肺感染症のリスク因子とされており,SJS/TENの急性期においては耳鼻咽喉科的徴候にも注意が必要である。

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) 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 (11): 355-361, 1956.
- 3) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al: Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 129 (1): 92-96, 1993.
- 4) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: 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 (12): 2467-2482, 2011.
- 5) 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, 115-131頁, 2016.
- 6) Bquignon E, Duong TA, Sbidian E, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis ear, nose, and throat description at acute stage and after remission. *JAMA Dermatol* 151 (3): 302-307, 2015.

* * *

こんな時どうする!? 糖尿病患者によくみられる皮膚症状

糖尿病治療薬による薬疹

末木 博彦

糖尿病診療マスター
第14巻 第12号 別刷
2016年12月15日 発行

医学書院

糖尿病治療薬による薬疹

末木 博彦

■ 内科医からの Question

「2型糖尿病の60歳台の女性です。経口薬をグリメピリドからカナグリフロジンに変更したところ、5日後に顔面、前胸部、上背部に半米粒大の小紅斑もしくは丘疹が出現しました。皮疹への対処法とカナグリフロジンを中止する必要性は？」

症例

患者：60歳台の女性。

病歴：8年前より2型糖尿病に対して内服治療を開始。7日前にグリメピリドからカナグリフロジンに内服薬を変更された。2日前の夜、飲酒後より顔面、前胸部、上背部に半米粒大の小紅斑もしくは丘疹が出現し、翌朝には拡大してきた。痒痒感はない(図1, 2)。

臨床検査：白血球数 10,800/ μ L、好中球 87.2%、リンパ球 10.1%、好酸球 0.7%、赤血球数 509万/ μ L、Ht 47.5%、血清肝酵素値、クレアチニン値に異常なし、HbA1c 7.1%、カナグリフロジンの薬剤添加リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) は S. I. 値 1.2 と陰性。

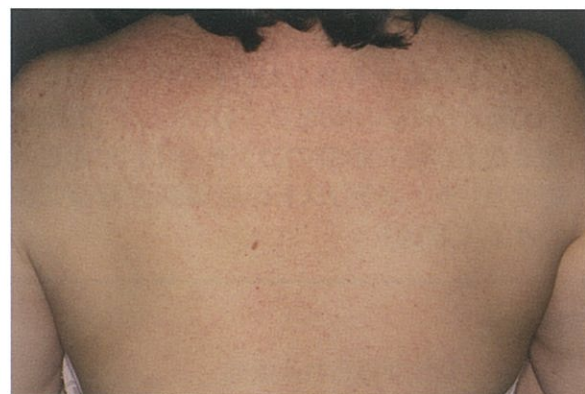


図1 背部に紅斑と紅色丘疹がみられる



図2 背部皮疹の拡大像
半米粒程度の紅斑と丘疹が多発している。

■ 皮膚科医からの Answer

「SGLT2阻害薬内服数日後に汗疹に類似した皮疹を生じたことから、アレルギー機序による薬疹とは考え難く、脱水に伴う発汗異常が関与した可能性が考えられます。カナグリフロジンは継続し、アルコールを控え、十分な水分補給を指示し、皮疹に対してはステロイド外用療法により経過を注意深く観察します。皮疹が軽快した後も保湿剤の外用を行います。」

解説

SGLT2阻害薬による薬疹・皮膚障害

SGLT2阻害薬治療時の薬疹・皮膚障害発生頻度はイブラグリフロジン 2.9%、ダバグリフロジン 1.2%、トホグリフロジン 1.5%など、他系統の薬剤に比し高頻度である。薬疹にはアレルギー機序によるものと非アレルギー機序、すなわち薬物の作用機序を反映するものがあり、両者を包含する概念である。しかし、後者を薬疹とは呼ばず、「皮膚障害」や「薬剤関連事象」と呼び区別することもある。

2014年4月にイブラグリフロジンが最初に発売され、春から夏にかけて薬疹が治療時を大きく上回る頻度で報告された。このため、同年8月29日に適正使用に関する recommendation が改訂され、本剤投与後薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合は速やかに投与を中止し、皮膚科にコンサルテーションすること、副作用報告を行うよう注意喚起された¹⁾。SGLT2阻害薬の薬疹の多くは内服開始直後から数日以内に生ずるものが多い。アレルギー機序としては、発症が早過ぎたこと、むしろ脱水を生じやすい時期と一致したことから、脱水に伴う機序が疑われた。脱水は発汗量の低下をきたすが、体温調節には発汗が重要な役割を演じていることから、一部の部位で代償性発汗亢進が生じ、汗が主に表皮内に漏れれば汗疹様皮疹、真皮内に漏れれば浮腫性紅斑として発症するのではないかと推察される²⁾。2015年には脱水に対する対策が十分に徹底されたためか、その頻度が大幅に減少した。SGLT2阻害薬のなかでもイブラグリフロジンによる薬疹・皮膚障害(図3)の頻度が高かった理由として、ラットの実験からイブラグリフロジンが他剤に比較し長時間皮膚に滞留しやすいことが推察されている。



図3 イブラグリフロジン投与中に下肢に生じた多形紅斑様皮疹
発熱や粘膜症状はない。

SGLT2阻害薬の発汗に及ぼす作用、脱水と皮疹出現の詳細な機序については不明な点も多く、さらなる検討が必要と考えられる。提示症例も飲酒した翌朝に汗疹様皮疹を生じ、血液検査上も脱水を疑う所見が認められた。こうした機序による薬疹であれば、脱水の補正と皮疹への対症療法によりSGLT2阻害薬の継続は十分に可能である。

一方、きわめて少数ではあるが多形紅斑型や固定薬疹などアレルギー機序による薬疹も報告されており、SGLT2阻害薬による薬疹の病態は一様ではない。粘膜症状を伴う多形紅斑型薬疹は、重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症と同一スペクトル上にあることから、発熱や粘膜症状を伴う多形紅斑様皮疹を診た場合はすぐに皮膚科専門医を紹介し、被疑薬の中止を検討すべきである。SGLT2阻害薬に限定せず、併用している糖尿病治療薬や鎮痛解熱薬など、薬剤歴の詳細な聴取が必要である。

SGLT2阻害薬投与開始後に皮疹を生じた場合は、アレルギー機序による薬疹か否かの判別が重要である。大多数の症例は非アレルギー機序によるため継続が可能であり、安易な中止は患者の利益を損なう。しかしきわめて稀とはいえ、重症薬疹では早期の診断・

治療が必要であり、皮膚科医との連携が重要である。

その他の糖尿病治療薬による薬疹・皮膚障害

経口糖尿病薬による薬疹としては、従来からスルホニル尿素(SU)薬で稀に光線過敏型薬疹などがみられたが、全体として薬疹の頻度はきわめて少なかった。近年、SGLT2 阻害薬のほかでは DPP-4 阻害薬による薬疹や水疱性類天疱瘡の報告が国内外で散見される³⁾。DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡ではこれまでのところ、シタグリプチンとビルダグリプチンが被疑薬として報告されている。投与開始 1~13 カ月で発症しており、皮膚生検による蛍光抗体直接法で表皮真皮境界部に IgG, C₃ の沈着や血中抗 BP180 抗体の上昇が確認されている³⁾。原因薬の中止により特発性の症例に比較し治療への反応は良好で、ステロイド薬を漸減中止できたとの報告がある。薬疹としての水疱症には①自己抗体が検出され、自己免疫性水疱症と同じ免疫異常を示し、原因薬を中止しても治癒しない症例、②発症時には自己抗体が検出され①と同じ病態を示すが、原因薬の中止により軽快し、再燃しない症例、③自己抗体検出などの免疫学的な異常が認められないが自己免疫性水疱症と臨床症状が類似する症例、もしくは水疱はみられるが臨床像、組織像が自己免疫性水疱症として非典型的な症例、の 3 型に大別される。DPP-4 阻害薬により皮膚に水疱を生ずる場合も①、②のほか、③のタイプが存在するものと推察される。疫学的事項については今後の症例報告の蓄積が必要と考えられる。

DPP-4 阻害薬の標的分子である DPP-4 は生体内に広く発現しており、細胞表面抗原の CD26 と同一物質である。CD26⁺T 細胞は免疫機能調節に関与しており、DPP-4 酵素の低下が関節リウマチ、SLE、炎症性腸疾患、多発血管炎性肉芽腫症などの自己免疫性疾患の重症度と平行するとの報告があり、水疱性類天疱瘡についてもこれらの疾患と共通する発症機序が推定

されている。DPP-4 の阻害により CCL11/eotaxin を介する機序により皮膚における好酸球が活性化されることが示されており、水疱性類天疱瘡に認められる表皮下水疱形成を後押しするものと考えられる。このほか、DPP-4 の阻害は T 細胞における TGF beta1 産生、分泌を亢進する。従来から水疱性類天疱瘡の患者血清中には TGF beta1 が増加していることが知られており、Th1, Th2, Th3 のバランスに影響を及ぼすものと推測される。水疱性類天疱瘡が特発性か DPP-4 阻害薬による発症かの厳密な鑑別は難しいが、DLST 検査、被疑薬を中止後に水疱性類天疱瘡が順調に軽快するか、再投与により症状が再燃しないかなどの経過を総合して判断する。

糖尿病治療薬によるそのほかの薬疹として稀ではあるが、DPP-4 阻害薬で播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型、Stevens-Johnson 症候群、急性汎発性発疹性膿疱症型の、ブホルミン塩酸塩、アカルボースで多形紅斑型のそれぞれ報告がある。

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) 佐藤伸一(2015)SGLT2 阻害薬服用の糖尿病患者の皮膚症状について. Diabetes Update 4: 84-88
- 2) 塩原哲夫(2016)SGLT2 阻害薬によって皮膚疾患は増えるのか? Modern Physician 36: 159-162
- 3) Aouidad I, Fite C, Marinho E, et al(2013)A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. JAMA Dermatol 149: 243-245

すえき ひろひこ
昭和大学医学部 皮膚科学講座
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis
(TEN) の診断基準改訂

末木 博彦

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌
Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology

Vol. 10 No.5 (Serial No. 48) : 530-536, 2016

総説

Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) の診断基準改訂

末木 博彦¹⁾

要 旨

SJS/TEN の診断基準改訂にあたり、SJS と erythema multiforme (EM) major との鑑別を明確にすること、全身症状や皮膚症状など臨床症状を詳細に記載すること、国際基準との整合をはかることを基本方針とし、これまで以上に皮膚科医の診断力が必要な診断基準とすることを目標とした。EM major の説明を加え、SJS との鑑別は病理所見を含む5つの主要項目に加え、重症感・倦怠感、治療への反応、病理組織所見における表皮壊死の程度などを加味して総合的に判断することを追加した。SJS, TEN それぞれの皮膚所見、全身症状など臨床所見、病理所見を詳しく記載し、診断は副所見を十分考慮のうえで主要項目をすべて満たすこと、一時点ではなく全経過を踏まえて評価、判断することを明記した。SJS, TEN それぞれの除外診断についても詳しく規定した。今回の改訂により SJS/TEN の診断の正確性向上が期待され、その検証が待たれる。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 10 (5) : 530-536, 2016)

キーワード：スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、診断基準、多形紅斑重症型、鑑別診断

はじめに

Stevens-Johnson syndrome (SJS) ならびに toxic epidermal necrolysis (TEN) のわが国における診断基準は、2002年に厚生労働科学研究班（研究代表者：橋本公二教授）により作成された。2005年の改訂を経て現在まで広く用いられ定着している¹⁾。コンパクトな記載のなかに SJS の本質が凝縮された診断基準である。しかし、問題点として全身症状を含む臨床症状や皮膚症状の詳細な記載がない、診断基準全体を十分に理解せず、主要項目のみで判断されると多形紅斑重症型 (erythema multiforme major : EM major) との鑑別診断を誤りやすいなどの点があげられる。医薬品副作用被害救済制度申請時の診断書や学会発表のなかには、EM major を SJS と診断している事例が多い。飯島²⁾によれば、厚生労働省副作用・感染等被害判定部会で最終判定

される SJS/TEN の診断正確度は、皮膚科医の申請で約 60%、皮膚科以外の医師では診断正確度は 40%弱であったとして、特に皮膚科医の診断力に警鐘を鳴らしている。

そこで今回の改訂にあたっては EM major の除外を必須項目に加えること、全身症状や皮膚症状など臨床症状を詳細に記載する、病理組織所見を一部盛り込むこと、国際基準との整合をはかることを基本方針とし、これまで以上に皮膚科医の診断力が必要な診断基準とすることを目標とした。

今回の改訂は、重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班（研究代表者：塩原哲夫教授）において研究代表者、研究分担者、研究協力者により構成された SJS/TEN 診療ガイドライン作成委員会により行われた。SJS/TEN 診断基準 2016 (Table 1, 2) とし、診療ガイドライン 2016 とともに公表された³⁾。

Table 1 : 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。ただし、外力を加えると表皮が容易に剝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 項目をすべて満たす場合、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。

改訂のポイント

1. EM major の除外

今回の SJS 診断基準改訂の最大のポイントは、主要項目 (必須) に「EM major を除外できる」を追加した点にある。〈参考〉の項目に EM major の説明を加え、SJS との鑑別は 5 つの主要項目に加え、重症感・倦怠感、治療への反応、病理組織所見における表皮壊死の程度などを加味して総合的に判断することを明記した。参考に添付した SJS および TEN の経時的病勢評価スコア表 (Table 3) は本来、2 つの時点でのスコアの変化から病勢を評価する目的で作成されたが、SJS と EM major との鑑別の際に総合的判断の参考としていただければ幸いである。

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。SJS と誤診する症例が多い原因として、以下の要因が考えられる。

1) 歴史的経緯による混乱

1958年当時の粘膜皮膚眼症候群統合研究班の分類では SJS と EM major は同じ粘膜皮膚眼症候群の中の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⁾。当時は題名を Erythema multiforme major (Stevens Johnson syndrome) とする論文も散見された⁵⁾。1993年に国際研究グループの分類が示され⁶⁾、両疾患を異なる entity として取り扱うことが国際的コンセンサスとなっている⁷⁾。わが国でも 1993年以降、両疾患を明確に区別して

¹⁾ 昭和大学医学部皮膚科学講座

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

連絡先：末木 博彦

掲載決定日：2016年5月13日

Table 2：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)	<ol style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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	<ol style="list-style-type: none"> 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うえ、主要所見3項目のすべてを満たすものをTENとする。全経過を踏まえて総合的に判断する。		
<参考>	<ol style="list-style-type: none"> 1) サブタイプ分類 <ul style="list-style-type: none"> ・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。 		

いる。医薬品の添付文書では現在も副作用名に皮膚粘膜眼症候群 (同義語として Stevens-Johnson 症候群) と標記されている。皮膚粘膜眼症候群の呼称は EM major を包含する旧来の広義の概念と誤解される可能性があり、避けるべきである。

2) 病態の理解不十分による混乱
SJS の病態は表皮の壊死性障害であり、これに基づくびらん・水疱を形成し、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられるのに対し、EM major の水疱はおもに真皮の高度な浮腫に起因するため、破れにくく、膜様落屑は生じがたい。粘膜病変についても、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、2つ以上の粘膜が障害されることが多いのに対し、EM ma-

ior では粘膜病変が部分的で、びらんも限局性で通常出血や血痂を伴わない。今回 SJS の診断基準では、病理組織学的に表皮の壊死性変化を認めることを必須項目に加えた。参考所見として「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倍視野で通常10個以上の表皮細胞 (壊) 死を確認することが望ましい」とした。これに対し EM major では、表皮細胞 (壊) 死はあってもごく少数で、炎症性細胞浸潤が高度である⁸⁾。今回の改訂ではこれらの病態を反映する所見の記載を追加した。

3) 医薬品副作用被害救済制度に対する理解不足による混乱

本制度による救済給付の対象が SJS/TEN などの重症薬疹に限定されるのではないかとの誤解から、

Table 3：参考：SJS および TEN の経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	存在するが開眼可能	開眼困難			
	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	偽膜形成および眼 表面上皮欠損			



Fig. 1：Clinical feature of flat atypical targets in SJS/TEN.

鑑別診断に迷う場合は SJS と過剰診断されている可能性がある。救済給付のおもな対象は入院を必要とする程度の医療であり、多形紅斑型薬疹や多発性固定薬疹など通常の薬疹であっても入院治療を行った場合は救済の対象になる⁹⁾。このため、本制度に申請する場合は現状を医学的に正確に把握するために詳細な所見の記載と正確な診断が求められる。

2. 臨床症状の詳細な記載

SJS の主要所見である水疱・びらんが表皮の壊死性障害に基づくものであることを改めて強調した。

「表皮剥離」という術語は表皮の detachment を意味しているが、皮膚科用語辞典では excoriation、すなわち「搔破や擦過により生ずる表皮の欠損または小さな欠損」と記されており、混乱の原因と考え削除した。

TEN の基準である体表面積の10%以上の表皮剥離面積も「10%を超える水疱・びらん」とし、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めるとした。副所見として顔面、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 (Fig. 1) を特徴とし、紅斑は融合傾向があることを追加した¹⁰⁾。

SJS の眼病変の記載に大きな変更はないが、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とを追加した。

3. EM major 以外の除外診断

SJS では副所見として自己免疫性水疱症の除外が、TEN では主要項目として自己免疫性水疱症に加え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 (acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP) の除外が規定された。自己免

疫性水疱症のうち、臨床像から SJS/TEN との鑑別を要するのは主に腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus: PNP) とニコルスキー現象を伴う尋常性天疱瘡である。PNP では発熱を欠くことも多く、投薬とは無関係に難治性の口内炎が以前より持続していることが多く、経過は SJS/TEN に比較し緩徐である点が異なる^{11,12)}。SJS と PNP に共通する合併症として閉塞性細気管支炎がある。鑑別診断は皮膚病理組織検査、蛍光抗体直接法、抗 Dsg3 抗体検査などによる。

成人 SSSS は間擦部に紅斑、水疱、表皮剥離が顕著にみられ、びらんからの滲出液が少ないこと、口腔粘膜や眼は侵されないなどの特徴を有するが、びまん性紅斑型 TEN との臨床的鑑別に迷う場合がある¹³⁾。病理組織学的には水疱の位置や表皮細胞の壊死性変化の有無により一目瞭然である。皮膚生検もしくは水疱膜の凍結切片を用いた組織検査が有用である¹⁴⁾。

トキシックショック症候群は、黄色ブドウ球菌が産生する毒素がスーパー抗原として T 細胞を活性化して発症する。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、口腔粘膜に充血を伴うなど TEN との類似性があるが、血圧低下、ショック症状を呈する点が異なる¹⁵⁾。紅斑上に水疱を形成することがあるが、組織学的には真皮上層の浮腫に起因するものであり、表皮の壊死性変化を欠くことから鑑別される。

AGEP は高熱を伴い急速に拡大するびまん性紅斑、もしくは浮腫性紅斑とともに小膿疱が多発する疾患で、間擦部位に症状が強い。小膿疱が融合すると膿疱蓋がシート状に剥離すると TEN に類似することがある¹⁶⁾。病理組織学的には好中球性膿疱の有無や表皮の壊死性障害の有無から鑑別される。

4. SJS/TEN オーバーラップ

1993 年に薬疹の国際研究グループにより、表皮の剥離面積が 10% 未満を SJS、10~30% 未満を SJS/TEN オーバーラップ、30% 以上を TEN と分類され、国際的には本分類が用いられている⁶⁾。わが国の診断基準では 10% 以上を TEN としている。今回の診断基準改訂で 10~30% 未満を SJS/TEN オーバーラップと診断してもよいが、取り扱いは従来通り TEN と同様である。

5. 診断に関する変更点

従来診断基準では SJS、TEN それぞれの主要項目の 3 項目をすべて満たすものを診断するとなっており、概念や副所見をまったく加味しない診断も

みられたことから、副所見を十分考慮のうえ、主要項目をすべて満たすこと、一時点ではなく全経過を踏まえて評価、判断することを追記した。

6. 補足事項

まれではあるが、眼症状のみなど、皮疹を欠き粘膜症状のみの SJS の報告があるため、〈参考〉に追記した。

従来診断基準にも〈参考〉としてあげられている TEN の不全型の説明では SJS との関係が分かり難いため、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ことを追記した。

おわりに

SJS/TEN の診断基準 2016 において、改訂された点を中心に解説を加えた。SJS で病理所見が必須になるなど、従来にも増して皮膚科医でなければ診断できない部分が大きくなった。今回の改訂により SJS/TEN の診断の正確性向上が期待され、その検証が必要と考えられる。

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 (H26-難治等 (難) - 一般- 081) の援助を受けた。

文 献

- 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 17 年度総括・分担研究報告書, pp.1-15, 2006
- 2) 飯島正文: 巷に蔓延る偽 Stevens-Johnson 症候群を駆逐せよ! 臨皮, 69: 540-541, 2015
- 3) 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, pp.77-82, 2016
- 4) 上野賢一: 皮膚粘膜眼症候群. 小皮膚科書, 第 4 版, 金芳堂, 東京, pp.106-107, 1988
- 5) Alexander MK, Cope S: Erythema multiforme exudativum major (Stevens-Johnson syndrome). J Pathol Bacteriol, 68: 373-380, 1954
- 6) 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

- 7) Heng YK, Lee HY, Roujeau JC: Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances, Br J Dermatol, 173: 1250-1254, 2015
- 8) Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, et al: Clinico-pathological correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome, Arch Dermatol, 131: 1268-1272, 1995
- 9) 飯島正文: 重症薬疹と医薬品副作用被害救済制度, 皮膚病診療, 35: 1108-1114, 2013
- 10) Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al: Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes, Arch Dermatol, 131: 539-543, 1995
- 11) Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al: Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia, N Engl J Med, 323: 1729-1735, 1990
- 12) 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

- 13) 永田尚子, 西野洋輔, 矢島智子他: 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
- 14) 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
- 15) 三上正史, 杉山美紀子, 西尾和倫他: 中毒性表皮壊死症を疑った toxic shock syndrome の 1 例, 臨皮, 59: 378-381, 2005
- 16) van Hatten S, Beerthuisen GI, Kardaun SH: Severe flucloxacillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), with toxic epidermal necrolysis (TEN)-like features: does overlap between AGEP and TEN exist? Clinical report and review of the literature, Br J Dermatol, 171: 1539-1545, 2014

Revised Diagnostic Criteria for Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)

Hirohiko SUEKI¹⁾

¹⁾ *Department of Dermatology, Showa University, School of Medicine
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan*

The current revision of the diagnostic criteria for SJS/TEN was developed in order to i) establish a method for excluding erythema multiforme (EM) major ; ii) provide detailed descriptions about the clinical findings of the disease, such as its skin manifestations and systemic symptoms ; and iii) increase the consistency of the international classification. The aim of this report was to reinforce the important role that dermatologists have during the diagnosis of SJS/TEN. Clinicians should differentiate between SJS and EM major based on a comprehensive assessment of five essential criteria, including malaise, the response to treatment, and the degree of epidermal necrosis according to histological examinations. Detailed cutaneous, histological, and systemic findings have been added to the revised criteria. Diagnoses of SJS/TEN should be made based on the fulfillment of all essential criteria throughout the course of the patient's disease while also considering supporting findings.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 10 (5) : 530-536, 2016)

Key words : Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), diagnostic criteria, erythema multiforme (EM) major, differential diagnosis

CONCISE COMMUNICATION

Toxic epidermal necrolysis caused by acetaminophen featuring almost 100% skin detachment: Acetaminophen is associated with a risk of severe cutaneous adverse reactions

Hideaki WATANABE,¹ Taisuke KAMIYAMA,¹ Shun SASAKI,¹ Kae KOBAYASHI,¹ Kenichiro FUKUDA,² Yasufumi MIYAKE,² Tohru ARUGA,² Hirohiko SUEKI¹

¹Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, ²Department of Emergency and Critical Care Medicine, Showa University, Tokyo, Japan

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an adverse reaction that can be induced by various drugs; the associated mortality rate is 20–25%. A previous report showed a weak association between TEN and acetaminophen. Recently, the US Food and Drug Administration declared that acetaminophen is associated with a risk of serious skin reactions, including TEN. Here, we describe the case of a 43-year-old Japanese woman with TEN caused by acetaminophen. She had poorly controlled ulcerative colitis and was treated with high doses of prednisolone, infliximab, acetaminophen and lansoprazole. Nine days after administering acetaminophen, targetoid erythematous and bullous lesions appeared on the patient's trunk, palms and the soles of her feet. The skin lesions expanded rapidly; within 3 weeks, skin detachment was detected across nearly 100% of the patient's body. However, no mucosal involvement of the eyes, oral cavity or genitalia was found. We performed lymphocyte transformation tests using various drugs; however, a high stimulation index was obtained only with acetaminophen. The patient recovered following treatment with plasmapheresis, i.v. immunoglobulin therapy, topical medication and supportive therapy. Acetaminophen is included in many prescription and over-the-counter products; thus, clinicians should monitor their patients for severe drug reactions, including TEN.

Key words: acetaminophen, lymphocyte transformation test, severe cutaneous adverse reaction, toxic epidermal necrolysis.

INTRODUCTION

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a serious, life-threatening, cutaneous adverse drug reaction with a high mortality rate (20–25%).^{1–3} The disorder is characterized by a rapidly developing blistering exanthema of purpuric macules and targetoid lesions accompanied by mucosal involvement and variable skin detachment.⁴ TEN is defined as skin detachment exceeding 30%.⁴ Strong associations have been reported between TEN and a number of drugs, including anticonvulsants, allopurinol, anti-infective sulfonamides and nevirapine.² A multivariate analysis showed a weak association with acetaminophen.² However, the US Food and Drug Administration recently informed the public that acetaminophen is associated with a risk of serious skin reactions, including TEN.⁵ We herein describe a severe case of TEN due to acetaminophen that exhibited no mucosal involvement of the eyes, oral cavity or genitalia.

CASE REPORT

A 43-year-old Japanese woman with ulcerative colitis (UC) that was controlled with systemic prednisolone (PSL; 10 mg/day) reported an increase in symptoms. The patient's treatment regimen was changed to high doses of PSL (50 mg/day), infliximab (5 mg/kg), acetaminophen and lansoprazole, and her symptoms of UC improved. However, on 10 July 2013 (9 days after her first dose of acetaminophen), the patient noticed an erythematous eruption on her palms. Two days later, the patient visited her local hospital. Edematous erythema was detected on the patient's palms (Fig. 1a) and soles. Scattered, flat, atypical, targetoid, erythematous lesions were noted on the patient's trunk (Fig. 1b). Moreover, slight erosions and white crusts were evident on the lower lip. The initial diagnosis was hand-foot-mouth disease. Because the clinical findings of hand-foot-mouth disease sometimes mimic those of severe cutaneous adverse reactions,⁶ drug eruption was raised as a differential

Correspondence: Hideaki Watanabe, M.D., Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan. Email: hwatanabe@med.showa-u.ac.jp
Received 3 June 2015; accepted 10 July 2015.

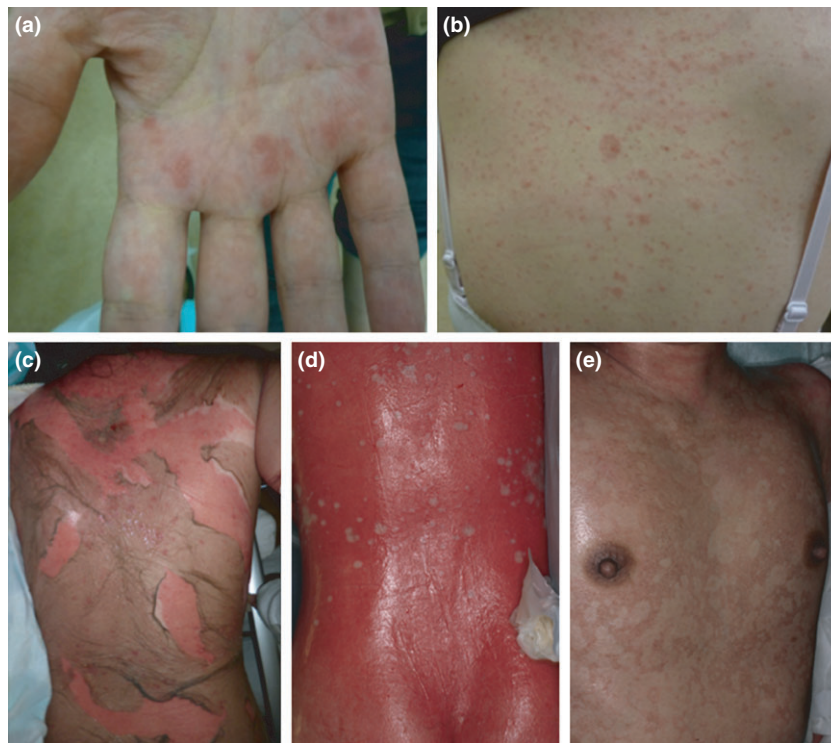


Figure 1. Clinical findings 2 days after toxic epidermal necrolysis (TEN) onset. (a) Edematous, erythematous lesions were seen on the patient's palms. (b) Papules and atypical targetoid erythematous lesions were also observed on her back. (c) Epidermal detachment was noted 12 days after the onset of TEN. (d) Skin detachment was noted across nearly 100% of the patient's body 20 days after the onset of TEN (on admission to our hospital). (e) One month after the onset of TEN, the patient's skin lesions had improved.

diagnosis. All drugs except PSL were discontinued. However, the patient's skin lesions expanded rapidly. Twelve days after the onset of TEN, epidermal detachment was detected on the patient's trunk (Fig. 1c). At that point, skin detachment was noted across 60% of the patient's body. The patient was treated with systemic PSL (50 mg/day) for TEN. She was also given i.v. immunoglobulins (3 g/day for 3 days and 10 g/day for 5 days).⁷ In addition, plasmapheresis was performed twice, 12 and 14 days after the onset of TEN, respectively.^{8,9} Despite these treatments, the patient's skin lesions did not improve, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was detected in her blood. The patient was transferred to our hospital 20 days after the onset of TEN (1 August 2013) (Fig. 2).

On admission to our hospital, epidermal detachment was noted across nearly 100% of the patient's body (Fig. 1d). However, no mucosal involvement of the eyes, oral cavity or genitalia was found.

Laboratory investigations on admission revealed the following: white blood cell count, $7.7 \times 10^9/L$ (normal, 3.5–9); aspartate aminotransferase, 16 IU/L (10–30); alanine aminotransferase, 7 IU/L (5–25); serum creatinine, 0.38 mg/dL (0.5–0.9); total protein, 4.2 g/dL (6.7–8.4); albumen, 1.7 g/dL (4.0–5.1); and C-reactive protein, 5.20 mg/dL (<0.2). A lymphocyte transformation test (LTT) was performed with acetaminophen and lansoprazole; a positive result was obtained for

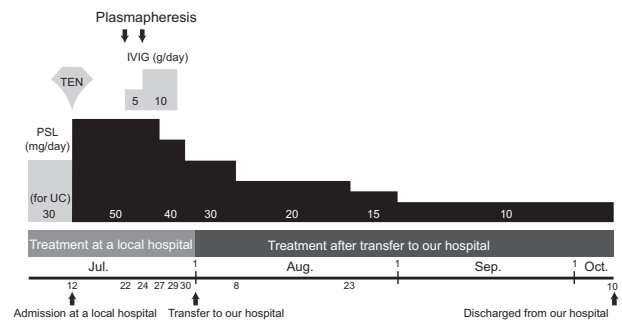


Figure 2. Treatment. A physician at the patient's local hospital treated her with systemic prednisolone (PSL) (30 mg/day) for ulcerative colitis (UC). The patient was also given intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy (3 g/day for 3 days and 10 g/day for 5 days).⁷ Moreover, plasmapheresis was performed twice.^{8,9} Despite these treatments, the patient's skin lesions did not show adequate improvement. The systemic steroid dose was tapered in line with improvements in the patient's clinical symptoms. The patient was discharged without sequelae 75 days after the onset of TEN.

acetaminophen (stimulation index [SI] = 10.5; cut-off for the LTT, SI = 1.8), whereas a negative result was obtained for lansoprazole (SI = 1.1). Because the patient had severe UC, she

was given systemic PSL (30 mg/day; the same dose as on admission), which proved effective for the skin lesions. The patient was also treated with antibiotics for MRSA and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci sepsis. The dose of systemic PSL was tapered in line with the degree of improvement in the patient's clinical symptoms. Twelve days after being transferred to our hospital, the patient exhibited re-epithelialization across most of her skin (Fig. 1e). Given the patient's septic state, we changed the antibiotic regimen according to the results of blood cultures; antibiotic therapy was stopped when the sepsis was resolved. The PSL dose was tapered gradually; ultimately, 10 mg/day was found to effectively control the patient's UC. The patient was discharged 71 days after being transferred to our hospital. The UC relapsed 1 year after discharge and the patient was prescribed infliximab (5 mg/kg) once again. The UC is presently well-controlled with mesalazine, azathioprine and infliximab (5 mg/kg).

DISCUSSION

Here, we described a case of TEN caused by acetaminophen. Previous multivariate analyses conducted in Europe showed a weak or doubtful association of TEN with acetaminophen.² Recently, the US Food and Drug Administration reported that acetaminophen is associated with a risk of serious skin reactions, including TEN;⁵ they also stated that Stevens–Johnson syndrome (SJS)/TEN can occur with first-time use of acetaminophen or at any time while it is being taken. Moreover, they reported that it can be difficult to determine how frequently serious skin reactions occur with acetaminophen due to the widespread use of the drug, differences in use among individuals (e.g. occasional vs long-term use) and the long period of time that the drug has been on the market.⁵ Therefore, health-care professionals should be aware of this rare risk and consider acetaminophen, along with other drugs already known to have such an association, when assessing patients with suspected drug-induced skin reactions.⁵ In fact, a suspected case of SJS due to acetaminophen was confirmed by a challenge test.¹⁰

Regional differences in acetaminophen-induced SJS/TEN were reported by Mockenhaupt *et al.*² Additionally, Ueta *et al.*¹¹ reported that cold medicine (including acetaminophen)-related SJS/TEN was associated with human leukocyte antigen (HLA)-A*02:06 and HLA-B*44:03 in Japanese patients. Furthermore, they found that HLA-B*44:03 was significantly associated with cold medicine-induced SJS/TEN with severe ocular surface involvement in Indian and Brazilian populations, but not in a Korean population, and that HLA-A*02:06 may be weakly associated with the conditions in Korean, but not Indian or Brazilian, populations.¹² Taken together, these data suggest an association between HLA genotypes and acetaminophen in patients with SJS/TEN.

Our patient had been treated with systemic steroid therapy for UC. Notably, a large case–control study conducted by an international group of experts in 1995 demonstrated a significant association between systemic corticosteroids and SJS/TEN.¹ A multinational case–control study conducted in Europe showed that a large proportion of patients taking systemic

steroids developed SJS and TEN.² Moreover, Lee *et al.*¹³ recently showed that prior use of corticosteroids prolonged the period of disease progression without influencing disease severity or mortality. In addition, when SJS/TEN is preceded by the use of a single high-risk drug, the period of latency between the time of commencement of drug intake and SJS/TEN onset may also increase. Such findings suggest that corticosteroids mildly impact the course of SJS/TEN. Our patient had been taking systemic steroids for UC; therefore, we cannot exclude the effect of systemic steroids on SJS and TEN. However, it has not been determined whether corticosteroids are a direct cause of SJS/TEN, a risk factor (by modifying the immune response) or a confounder.²

Cutaneous reactions are relatively common in patients treated with tumor necrosis factor (TNF)- α inhibitors. However, SJS/TEN caused by such inhibitors is quite rare. There are only two case reports of SJS attributable to adalimumab. In our patient, infliximab was excluded as the causative drug, because this had been prescribed to treat UC after resolution of TEN, and no skin rash relapse had been noted. However, several recent reports have shown that the TNF- α antagonist etanercept can be used to effectively treat TEN.^{14,15} Thus, TNF- α antagonists should be prescribed with caution because of the risk of severe drug reactions. These antagonists modify the immune response in the same manner as corticosteroids. Further work is needed to clarify the roles played by TNF- α antagonists in SJS/TEN treatment.

In conclusion, we presented a case of TEN due to acetaminophen that showed almost 100% skin detachment. Although previous publications reported a weak association between acetaminophen and SJS/TEN,² we found that severe drug eruptions may be caused by acetaminophen. Acetaminophen is included in many prescription and over-the-counter products; thus, clinicians should monitor patients for severe drug reactions, including TEN.

ACKNOWLEDGMENTS: This work was partially supported by the Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (grant no. 15ek0109011) and by Health and Labor Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H26-nanchi [nan]-ippan-081).

CONFLICT OF INTEREST: None declared.

REFERENCES

- 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.
- 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.
- 3 Lee HY, Chung WH. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; **13**: 330–336.
- 4 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis,

- Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 92–96.
- 5 FDA Drug Safty Communication. FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen. 8-1-2013. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>
 - 6 Chung WH, Shih SR, Chang CF *et al.* Clinicopathologic analysis of coxsackievirus a6 new variant induced widespread mucocutaneous bullous reactions mimicking severe cutaneous adverse reactions. *J Infect Dis* 2013; **208**: 1968–1978.
 - 7 Aihara M, Kano Y, Fujita H *et al.* The efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 2015; **42**: 768–777.
 - 8 Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; **40**: 458–461.
 - 9 Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 2011; **38**: 236–245.
 - 10 Trujillo C, Gago C, Ramos S. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; **38**: 99–100.
 - 11 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.
 - 12 Ueta M, Kannabiran C, Wakamatsu TH *et al.* Trans-ethnic study confirmed independent associations of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *Sci Rep* 2014; **4**: 5981.
 - 13 Lee HY, Dunant A, Sekula P *et al.* The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br J Dermatol* 2012; **167**: 555–562.
 - 14 Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**: 278–283.
 - 15 Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol* 2009; **36**: 150–153.