

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

スティーブンス・ジョンソン症候群

(皮膚粘膜眼症候群)

平成18年10月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本皮膚科学会マニュアル作成委員会

橋本 公二	愛媛大学医学部長・医学部皮膚科教授
飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
塩原 哲夫	杏林大学医学部皮膚科教授
朝比奈昭彦	独立行政法人国立病院機構相模原病院皮膚科医長

池澤 善朗	横浜市立大学医学部皮膚科教授
南光 弘子	東京厚生年金病院皮膚科部長
伊崎 誠一	埼玉医科大学総合医療センター教授
堀川 達弥	神戸大学医学部皮膚科助教授
古川 福実	和歌山県立医科大学皮膚科教授
白方 裕司	愛媛大学医学部皮膚科助手
藤山 幹子	愛媛大学医学部皮膚科助手
狩野 葉子	杏林大学医学部皮膚科助教授
相原 道子	横浜市立大学医学部皮膚科準教授
末木 博彦	昭和大学医学部皮膚科教授
北見 周	昭和大学医学部皮膚科助手
渡辺 秀晃	昭和大学医学部皮膚科助手
木下 茂	京都府立医科大学視覚機能再生外科学教授
外園 千恵	京都府立医科大学視覚機能再生外科学講師

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長

大浜	修	医療法人医誠会都志見病院副薬局長
笠原	英城	日本橋フーマ(株)柳屋ビル薬局
小池	香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤	伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木	義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳	和伸	京都大学医学部附属病院薬剤部
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部長
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
栗山	喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※ 松本	和則	国際医療福祉大学教授
森田	寛	お茶の水女子大学健康管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

スティーブンス・ジョンソン症候群

英語名 : Stevens-Johnson syndrome (SJS)

同義語 : 皮膚粘膜眼症候群

A. 患者の皆様へ



重篤な皮膚症状などをともなう「スティーブンス・ジョンソン症候群」は、その多くが医薬品によるものと考えられています。

主に抗生物質、げねつしょうえんちんつうやく解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬などでみられ、また一般用医薬品でもみられることがあるので、何らかのお薬を飲んでいて、次のような症状がみられた場合には、いったん中止して、医師・薬剤師に連絡してください。

「じゅうけつ高熱 (38°C以上)」、がんぶんびつぷつ「目の充血」、がんぶんびつぷつ「めやに (眼分泌物)」、まぶ「まぶはたの腫れ」、いんぶ「目が開けづらい」、はいによ「くちびるや陰部のただれ」、はいべん「排尿・排便時の痛み」、はいによ「のどの痛み」、はいによ「皮膚の広い範囲が赤くなる」がみられ、その症状が持続したり、急激に悪くなったりする

患者さんご自身、またはご家族による「気づき」が副作用の早期発見・早期対応（治療）につながることをご理解いただき、本マニュアルを参考に、副作用が疑われる場合には、医師・薬剤師に連絡してください。

1. スティーブンス・ジョンソン症候群^{しょうこうぐん}とは？

スティーブンス・ジョンソン症候群とは、高熱（38℃以上）をともな^{ほっしん ほっせき}って、発疹・発赤、やけどのような水ぶくれなどの激しい症状が、比較的短期間に全身の皮ふ、口、目の粘膜にあらわれる病態です。その多くは医薬品が原因と考えられていますが、一部のウイルスや肺炎マイコプラズマ感染にともない発症することも知られています。

スティーブンス・ジョンソン症候群^{しょうこうぐん}の発生頻度は、人口100万人当たり年間1～6人と報告されており、原因と考えられる医薬品は、主に抗生物質、^{げねつしょうえんちんつうやく}解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬など広範囲にわたります。発症メカニズムについては、医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられていますが、さまざまな説が唱えられており、いまだ統一された見解は得られていません。

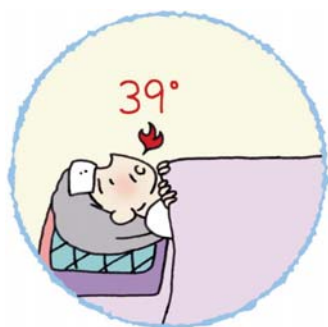
2. 早期発見と早期対応のポイント

「高熱（38℃以上）」、「目の充血^{じゅうけつ}」、「めやに（眼分泌物^{がんぶんびつぷつ}）」、「まぶたの腫れ^は」、「目が開けづらい」、「くちびるや陰部のただれ^{いんぶ}」、「^{はいによろ}排尿・^{はいべん}排便時の痛み」、「のどの痛み」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」がみられ、その症状が持続したり、急激に悪くなったりするような場合で、医薬品を服用している場合には、いったん中止して、医師・薬剤師に連絡して下さい。

原因と考えられる医薬品の服用後2週間以内に発症することが多く、数日以内あるいは1ヵ月以上経ってから起こることもあります。

また、目の変化は、皮ふなどの粘膜の変化とほぼ同時に、あるいは皮ふの変化より半日もしくは1日程度、先にあらわれ、両目に^{きゅうせいけつまくえん}急性結膜炎（結膜が炎症を起こし、充血・目やに・涙・かゆみ・はれなどが起こる病態）を生じることが知られています。

なお、医師・薬剤師に連絡する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを伝えてください。



B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

医薬品服用後の発熱（38℃以上）、眼の充血、めやに（眼分泌物）、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある専門機関に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後 2 週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは 1 ヶ月以上のこともある。なお、眼病変は、皮膚または他の部位の粘膜病変とほぼ同時に、あるいは皮膚病変より半日ないし 1 日程度先行して認められ、両眼性の急性結膜炎を生じる。

(3) 患者側のリスク因子

- ・ 以前医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めた既往のある患者には、注意して医薬品を使用する。
- ・ 肝・腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、主に抗生物質、解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、催眠鎮静薬・抗不安薬、精神神経用薬、緑内障治療薬、筋弛緩薬、高血圧治療薬など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発生することが報告されている。

(5) 医療関係者の対応のポイント

発熱（38℃以上）、粘膜症状（結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛）、多発する紅斑（進行すると水疱・びらんを形成）を伴う皮疹の 3 つが主要徴候である。全身の発疹が増えるにつれて、眼の炎症も高度となり、偽膜形成、眼表面（角膜、結膜）の上皮障害を伴うようになる。皮膚生検で確定診断を早急に行い、併せて肝・腎機能検査を含む血液検査、呼吸機能検査等を実施し、全身管理を行う。また、被疑薬の同定、単純ヘルペスやマイコプラズマ抗体価の測定を行う。

以上の症状・検査により本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、

眼科や呼吸器科などとのチーム医療を行う。特に、重篤な後遺症を残しやすい眼病変の管理を適切に行うことが重要である。

[早期発見に必要な検査項目]

- ・血液検査（C 反応性蛋白（CRP）増加、白血球増加、もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害）
- ・尿検査（尿蛋白、尿潜血）
- ・便検査（便潜血）
- ・皮膚の病理組織検査（可能なら迅速病理組織診断）

2. 副作用の概要

スティーブンス・ジョンソン症候群は、発熱（38°C以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認め、その多くは、薬剤性と考えられている。ただし、一部のウイルスや肺炎マイコプラズマ感染に伴い発症することもある（「3. 副作用の判別基準（判別方法）」の項参照）。

（1）自覚症状

発熱（38°C以上）、眼の充血・眼脂、口唇のびらん・疼痛、外陰部のびらん、咽頭痛、排尿排便時痛、呼吸苦、皮疹。

（2）他覚症状

- ・多形紅斑様皮疹（浮腫性紅斑、flat atypical targets と表現される環状紅斑、水疱及びびらん）
- ・結膜充血、眼脂、眼瞼の発赤腫脹、開眼困難、偽膜形成、進行する瞼球癒着
- ・口唇の出血性びらん・血痂（図1参照）、口腔咽頭粘膜びらん、肛囲・外尿道口の発赤・びらん

図1 口唇の出血性びらん・血痂の例



(3) 臨床検査値

CRP の上昇、白血球上昇・もしくは白血球減少を含む骨髄障害、肝機能障害、腎機能障害。血尿・血便。感染症に伴う同症候群では、単純ヘルペスなどのウイルス抗体価やマイコプラズマ抗体価の変動を認めることがある。

(4) 画像検査所見

- ・ 細隙灯顕微鏡検査により結膜充血、眼脂、偽膜、角結膜上皮障害・上皮欠損（重症では全角膜上皮欠損となる）、瞼球癒着、睫毛の脱落を認めることがある。
- ・ 呼吸器障害をともなう場合、胸部 X-P 写真、単純胸部 CT で肺水腫、肺炎、間質性肺炎の像をチェックする。
- ・ 上部及び下部消化管粘膜障害をともなう場合、内視鏡検査にて粘膜の炎症所見やびらん・潰瘍をチェックする。

いずれの場合も各診療科とのチーム医療が重要となる。

(5) 病理組織所見

真皮上層の浮腫と表皮への細胞浸潤、表皮細胞の個細胞壊死の多発と、好酸性壊死に陥った表皮細胞にリンパ球が接着する satellite cell necrosis が認められる。

表皮の壊死性変化が進行すると、表皮全層の壊死や表皮-真皮間の裂隙（表皮下水疱）形成がみられる。

(6) 発症機序

医薬品（ときに感染症）により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが、種々の説が唱えられており、未だ統一された見解はない。

病変部では著明な CD8 陽性 T 細胞の表皮への浸潤がみられることから、発症は活性化された細胞障害性 T リンパ球（CD8 陽性 T 細胞）の表皮細胞攻撃の結果と考えられるが、その機序としては、直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導する、もしくはこの細胞から産生されるサイトカインである TNF- α や IFN- γ などが細胞障害を引き起こすと想定されている。

また、細胞死を誘導する受容体である Fas と Fas に対するリガンドである Fas ligand (FasL) の異常発現を認め、分子の相互作用によって表皮細胞のアポトーシスが生じるとの考え方もある。すなわち、原因薬剤刺激により産生される末梢血単核球由来の可溶性 FasL (sFasL) が表皮細胞の Fas

に結合しアポトーシスを誘導することにより SJS/TEN を発症させ得ると推測されている。

(7) 医薬品ごとの特徴

現時点では、原因医薬品ごとの特徴についての知見は得られていない。

(8) 副作用発現頻度

人口 100 万人当たり年間 1~6 人との報告がある。

(9) 自然発症の頻度

自然発症の頻度は明らかではない。発症の原因としては、医薬品（健康食品を含む）によるものが多いとされ、そのほかマイコプラズマやウイルスなどの感染症に伴うものなどがみられる。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

(1) 概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、医薬品である。

(2) 主要所見（必須）

- ① 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられること。
- ② しばしば認められるびらん若しくは水疱は、体表面積の 10%未満であること。
- ③ 発熱。

(3) 副所見

- ④ 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である。
- ⑤ 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
- ⑥ 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

ただし、ライエル症候群（Toxic epidermal necrolysis: TEN）への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の3項目を全てみたまず場合 SJS と診断する。

※「Stevens-Johnson 症候群診断基準 2005」から引用
(厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 橋本公二研究班)

4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 多形滲出性紅斑

主として四肢伸側、関節背面に円形の浮腫性紅斑を生じる。紅斑は辺縁が堤防上に隆起し、中心部が褪色して標的状となる (target lesion)。ときに中心部に水疱形成をみる。病因は単純ヘルペスやマイコプラズマなどの感染症に伴う感染アレルギー、昆虫アレルギー、寒冷刺激、妊娠、膠原病 (特に全身性エリテマトーデス)、内臓悪性腫瘍などがある。

(2) 多形紅斑型薬疹

医薬品服用後に四肢、体幹に浮腫性の紅斑がみられる。発熱や肝機能障害を伴うことがあるが、粘膜疹は伴わないか伴っても軽症である。

(3) 中毒性表皮壊死症 (TEN)

広範囲な紅斑と、全身の 10% を超える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。原因の大部分は医薬品である。SJS からの移行があり得る。

(「中毒性表皮壊死症 (中毒性表皮壊死融解症)」のマニュアル参照)

(4) 水痘

体幹に大豆大までの浮腫性紅斑としてはじまり、すぐに小水疱と化す。新旧の皮疹が混在し、個疹は数日で乾燥して痂皮となる。体幹、顔面に多く、被髪頭部、口腔内、結膜、角膜にも生じる。ときに膿疱化する。潜伏期は 10~20 日。成人や免疫の低下した患者では高熱を伴い、脳炎や肺炎などの臓器障害侵襲を認めることがある。

5. 治療方法

まず被疑薬の服用を中止する。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、感染防止が重要である。

薬物療法として以下に挙げるものが有効である。

(1) ステロイド全身投与

急性期にはプレドニゾロン換算で、中等症は0.5~1 mg/kg/日、重症例は1~2 mg/kg/日、最重症例はメチルプレドニゾロン 1 g/日 (3日間) から開始し、症状に応じて適宜漸減する。

(2) 高用量ヒト免疫グロブリン静注(IVIg)療法

重篤な感染症の併発が危惧される場合、もしくは重症例でステロイド療法との併用療法として、通常、5~20 g/日、3日間を1クールとして投与する。

(3) 血漿交換療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例、もしくは重症感染症がある場合

(4) 急性期の眼病変に対しては、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止する。

・眼表面の消炎

ステロイドの大量全身投与に加えて、眼局所にもステロイドを投与する。ベタメタゾンあるいはデキサメサゾンの点眼(1日4回程度)が有効であり、炎症が高度な場合にはベタメタゾン眼軟膏を併用する。

・感染症予防

初診時に結膜嚢培養あるいは分泌物の塗沫及び培養検査を行い、予防的に抗菌点眼薬を投与する。菌を検出すれば薬剤感受性を考慮して抗菌薬を変更する。

・偽膜除去

清潔な綿棒に絡めとるなどの方法で、生じた偽膜を丁寧に除去する。(ただし偽膜除去の効果については一定の見解がなく、現在のところ偽膜は除去するのが好ましいという意見が多数をしめる。完全に除去する必要はないと考えられる。)

・癒着解除

点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に瞼球癒着を剥離する。

・眼圧チェック

ステロイドを大量に使用する可能性があるため、手指法で眼圧を適宜チェックする。

6. 典型的症例概要

【症例】10歳代、男性

(初診) 1999年4月

(主訴) 発熱、口唇の発赤腫脹、体幹の紅斑

(家族歴) 特記すべきことはない。

(既往歴) てんかん

(現病歴) 1999年3月上旬より感冒症状あり。

投与開始 てんかん発作予防目的でゾニサミドの服用を開始。

投与20日目 眼球結膜充血、口唇の発赤腫脹が出現

投与22日目 38°Cの発熱と体幹の紅斑が出現し、当科受診。SJSの診断で入院。ゾニサミドの服用中止。

(入院時現症) 口唇腫脹と口唇および口腔粘膜の発赤、びらん(図2参照)、眼結膜の充血、体幹および四肢の大豆大までの紅斑の多発(図3参照)を認めた。水疱の形成なし。

図2



図3



(検査所見) 入院時、白血球 8200/ μ l (好中球 83.5%、リンパ球 8.5%、好酸球 3.0%)、Hb 14.01 g/dL、総蛋白7.1 g/dL、AST 25 IU/L、ALT 14 IU/L、LDH 442 IU/L、CRP 0.0 mg/dL、その他血液生化学、尿一般検査すべて異常なし。経過中マイコプラズマ抗体、

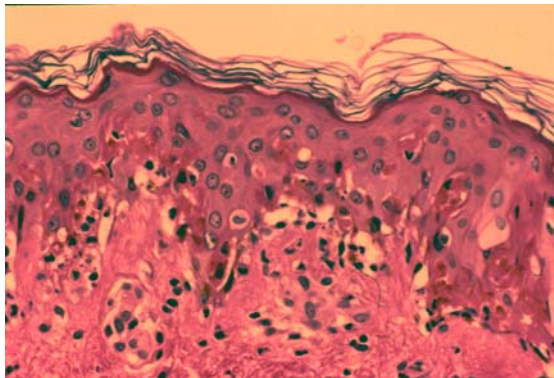
単純ヘルペス抗体の上昇なし。

心電図および胸部レントゲン検査にて異常なし。

(入院時皮膚病理組織所見)

前腕より皮膚生検を施行。表皮ケラチノサイトのアポトーシスの多発と表皮下水疱、真皮上層のリンパ球を主体とする細胞浸潤を認めた(図4参照)。

図4



(入院後経過及び治療)

ベタメサゾン10 mg/日(体重50 kg)を入院日より4日間点滴静注した。紅斑及び口唇口腔粘膜疹は、軽快傾向を示したため以後漸減し、入院14日目にはプレドニゾロン20 mg/日に切り替え、入院20日目にステロイド薬は中止となった。紅斑はステロイド軟膏外用、口唇はアズレン含有軟膏を塗布した。ステロイドの減量中に、両眼に高度の結膜炎を認め(図5参照)、次第に偽膜形成を伴うようになり、眼科医による偽膜除去とステロイド薬および抗菌薬の点眼で軽快した。

図5



(原因検索) ステロイド薬中止後のリンパ球幼弱化試験及びパッチテストでゾニサミドは陰性であったが、経過よりSJSの原因としてゾニサミドが最も疑われた。

7. 引用文献・参考資料

○引用文献

- 1) Bastuji-Garin S, et al. : Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 129: 92-96 (1993)
- 2) Reujeau JC, et al. : Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 333: 1600-1607 (1995)
- 3) Rzany B, et al. : Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population based registry. *J Clin Epidemiol.* 49: 769-773 (1996)
- 4) 相原道子, 池澤善郎. : 本邦における Toxic epidermal necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討-TEN 生存例および Stevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討— 日皮会誌 109: 1581-1590 (1999)
- 5) 南光弘子 : 本邦における Toxic Epidermal Necrolysis 126 例の臨床的解析 — 輸血後 GVHD との鑑別は可能か否か— 45: 571-578 (1991)
- 6) 高橋隆一 監修 : 臨床医が書いた薬の重大な副作用がわかる本 — 患者が気づく副作用症状—エルゼビア・ジャパン(1998)
- 7) 伊藤誠一 : 「TEN (中毒性表皮壊死融解症)」 川越クリニカル・カンファレンス KCC シリーズ No.39 (1998)
- 8) 飯島正文, 玉置邦彦, 他編 : スチーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、最新皮膚科学大系 (第5巻) : 36-46 (2004)
- 9) 橋本公二 : SJS, TEN と DIHS の診断基準および治療指針の研究 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、平成17年度報告書
- 10) Abe R, et al. : Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 162: 1515-1520 (2003)
- 11) 池澤善郎, 他 : 重症型薬疹の治療指針提要, 特にヒト免疫グロブリン静注療法 (IVIG) *MB Derma.* 86: 40-52 (2004)

○参考資料

- 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: 526-33 (1992)
- 2) Assier H, 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)
- 3) Hung SL, et al. : HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 4134-9 (2005)
- 4) 清水直容, 他編 : 有害事象の診断学—医薬品と有害事象との因果関係判定の手引き— 臨床評価刊行会 81-86 (2003)

- 5) 日本病院薬剤会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第1集） 薬事時報社 177-179 (1997)
- 6) 飯島正文：Stevens-Johnson 症候群(SJS)／中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) の診断と治療 日集中医誌 12: 183-186 (2005)
- 7) 池田重雄 他編集：標準皮膚科学（第5版） 医学書院（1997）
- 8) 塩原哲夫：診断と治療 87 (Suppl): 37-41 (1999)
- 9) 原田昭太郎 他：臨床医薬 17(9): 1261-1273 (2001)
- 10) 千葉寛：有害反応の回避を目指した副作用原因遺伝子の同定と SNP の探索に関する研究 厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業、平成15年度報告書
- 11) 塩原哲夫 他：最新皮膚科学体系 第5巻 中山書店（2004）
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

○安全性情報

- 1) 医薬品による重篤な皮膚障害、医薬品等副作用情報 No.73、厚生省薬務局安全課（昭和60年6月）
- 2) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.163、厚生省医薬安全局（平成12年11月）
- 3) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.177、厚生労働省医薬局（平成14年5月）
- 4) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.203、厚生労働省医薬食品局（平成16年7月）
- 5) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.218、厚生労働省医薬食品局（平成17年10月）

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位5位）を列記したもの。
注）「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 9.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成16年度 (平成17年7月集計)	スティーブンス・ジョンソン症候群	カルバマゼピン	18
		フェニトイン	13
		アロプリノール	9
		塩酸セフカペンピボキシル	7
		レフルノミド	7
		その他	264
		合計	318
	皮膚粘膜眼症候群	アロプリノール	7
		クラリスロマイシン	5
		カルボシステイン	5
		ロキソプロフェンナトリウム	4
		アセトアミノフェン	4
		その他	64
		合計	89

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 9.0における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状態等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成11年

12月28日付け医薬安第164号、医薬審第1843号厚生省医薬安全局安全対策課長、審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) スティーブンス・ジョンソン症候群	Stevens-Johnson syndrome
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) スティーブンス・ジョンソン型反応 スティーブンス・ジョンソン症候群 スティーブンス・ジョンソン型反応 スティーブンス・ジョンソン症候群 スティーブンス・ジョンソン症候群	Stevens Johnson reaction Stevens Johnson syndrome Stevens Johnson type reaction Stevens-Johnson syndrome Syndrome Stevens-Johnson
○PT：基本語 (Preferred Term) 皮膚粘膜眼症候群	Oculomucocutaneous syndrome
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 皮膚粘膜眼症候群 皮膚粘膜眼症候群 皮膚粘膜眼症候群	Muco-cutaneo-ocular syndrome Oculo-muco-cutaneous syndrome Oculomucocutaneous syndrome