

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）
（ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹）

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・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角機能再生外科学教授
外園 千恵	京都府立医科大学視角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。

中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）

英語名：(Toxic epidermal necrolysis: TEN)

同義語：ライエル症候群 (Lyell's syndrome)、ライエル症候群型薬疹

A. 患者の皆様



重篤な皮ふ症状などをもとなう「中毒性表皮壊死症」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、げねつちんつうしょうえんやく解熱鎮痛消炎薬、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、何らかのお薬を服用していて、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。

「高熱（38℃以上）」、「目の充血^{じゅうけつ}」、「くちびるのただれ」、「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

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. 中毒性表皮壊死症とは？

中毒性表皮壊死症は、全身が広範囲にわたり赤くなり、全身の10%以上にやけどのような水ぶくれ、皮ふがはがれる、ただれなどが認められ、高熱（38℃以上）と皮ふや口にできるぶつぶつ、目が白く濁るなどをともなう重症の皮膚障害です。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あります。

中毒性表皮壊死症の発生頻度は、人口 100 万人当たり年間 0.4～1.2 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。

なお、スティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮壊死症は一連の病態と考えられ、中毒性表皮壊死症の症例の多くがスティーブンス・ジョンソン症候群の進展型と考えられています。

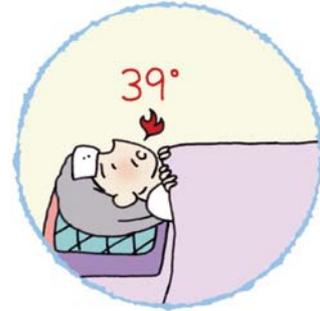
2. 早期発見と早期対応のポイント

「高熱（38℃以上）」、「目の充血^{じゅうけつ}」、「くちびるのただれ」、「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・薬剤師に連絡してください。

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 ヶ月以上経ってから起こることもあり

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、口唇のびらん、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ヵ月以上のこともある。

(3) 患者側のリスク因子

- ・ 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）、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。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。

[早期発見に必要な検査]

- ・ 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、尿ケトン体、尿潜血、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿ビリルビン）
- ・便検査（便ヘモグロビン（グアヤック法、ベンジジン法））
- ・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

中毒性表皮壊死症は、広範囲な紅斑と、全身の 10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い、その大部分は薬剤性と考えられている。

本症の報告者 Lyell は、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、組織学的に表皮の融解壊死（necrolysis）を特徴とする病態を Toxic epidermal necrolysis (TEN) と命名した。その後、疾患概念には幾多の変遷があり、今日の疾患概念、定義に至っている（「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℃以上）、眼の充血、口唇のびらん・疼痛、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、macules and/or blisters と表現される多形紅斑様皮疹、もしくは 38℃以上の発熱を伴って急激に発症する広汎な潮紅とびらん）
- ・眼の充血、めやに（眼分泌物）、まぶたの腫れ、目が開けづらい
- ・口唇の出血性びらん・血痂、口腔咽頭粘膜びらん、肛囲、外尿道口の発赤・びらん

（3）臨床検査値

CRP 増加、白血球増加・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。

（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。
- ・呼吸器障害をとまなう場合、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伴う場合、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

表皮の広範な壊死性変化が特徴であり、表皮細胞の全層にわたる壊死と表皮-真皮間の裂隙（表皮下水疱）形成がみられる。水疱辺縁部では表皮細胞の個細胞壊死と、好酸性壊死に陥った表皮細胞にリンパ球が接着して認められる satellite cell necrosis が認められる。

(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 0.4~1.2 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考えられている。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

（1）概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。

（2）主要所見（必須）

- ① 体表面積の10%を越える水疱、表皮剥離、びらん。
- ② ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）を除外できる。
- ③ 発熱。

（3）副所見

- ④ 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ⑤ 粘膜疹を伴う。眼表面上皮（角膜と結膜）では、びらんと偽膜のどちらかあるいは両方を伴う。
- ⑥ 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものをTENとする。

○サブタイプの分類

- 1型：SJS進展型（TEN with spots）*1
- 2型：びまん性紅斑進展型（TEN without spots）*2
- 3型：特殊型

*1 SJS進展型TEN（TEN with spots あるいはTEN with macules）：
顔面のむくみ、発熱、結膜充血、口唇びらん、咽頭痛を伴う多形紅斑様皮疹

*2 びまん性紅斑型TEN（TEN without spots あるいはTEN on large erythema）：発熱を伴って急激に発症する広汎な潮紅とびらん

○参考所見

治療等の修飾により、主要項目1の体表面積10%に達しなかったものを不全型とする。

※Toxic epidermal necrolysis（TEN）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) ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)

主として乳幼児・小児、極めてまれに成人に発症する。38℃以上の発熱、口囲の発赤、眼瞼の発赤、頸部・腋窩・陰股部などに始まり体幹・四肢に拡大する猩紅熱様紅斑と水疱を特徴とし、咽頭・口囲・鼻孔・眼脂から黄色ブドウ球菌が同定される。本症の水疱は黄色ブドウ球菌の産生する表皮剥脱素により、角層下に生ずる表皮内水疱である。一方 TEN の水疱蓋は表皮全層からなり、水疱は表皮下水疱である。

図 乳児に生じたブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)



(2) トキシックショック症候群

突然の高熱、嘔吐、下痢、筋肉痛、錯乱などの精神症状、低血圧などのショック症状等と、びまん性紅斑を呈し、ときに TEN と鑑別し難い水疱を形成することがある。真皮の浮腫が原因の表皮下水疱であり、TEN とは異なって明らかな表皮細胞壊死は認められない。

図 トキシックショック症候群

38 歳男性。初診時 TEN 型薬疹も鑑別にあげられた。組織学的には真皮の浮腫が主体で表皮の壊死はみられなかった。



(3) 川崎病

4歳以下の小児に発熱と猩紅熱様紅斑とよばれる不定型発疹が生じ、口唇の発赤、舌乳頭のイチゴ様腫脹（いわゆる“いちご舌”）、眼球結膜の充血、頸部リンパ節腫脹を伴う。水疱は認められない。

5. 治療方法

まず被疑薬の中止を行う。熱傷に準じた治療、補液・栄養管理、感染防止、嚴重な眼科的管理が重要である。

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、最重症例でメチルプレドニゾン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、連日の眼科的局所療法が重要で、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抹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】30歳代、女性

(初診)：2005年3月

(家族歴)：特記すべき事項なし

(既往歴)：特記すべき事項なし

(現病歴)：

投与開始 感冒様症状が出現。近医内科でイブプロフェン、ソファルコン、セフジニル、マレイン酸クロルフェニラミンを処方された。

投与3日目 眼痛が出現。上記の医薬品の服用を中止。

投与4日目 40°C台の発熱と腹部に皮疹、口腔内に粘膜疹が出現。他院を紹介され、即日入院。

入院2日目 SJSが疑われ、某病院救急センターに搬送。同院眼科で角膜びらん、瞼球癒着と診断。

入院3日目 同院皮膚科でSJSと診断され、プレドニゾン60 mg/日、 γ -グロブリン2.5 g/日の点滴治療を開始。

入院4日目 家族の希望で当科に転院。

(現症)：

顔面・頸部に米粒大までの暗紅色斑が多発・融合し、眼瞼・鼻孔部・口唇粘膜には発赤・びらんを伴っていた。躯幹でも同様の暗紅色斑が多発融合し、母指頭大までのびらんと小水疱が集簇し局面を形成して

いた。皮膚剥離面積は全体表面積の10%以下であった。球結膜・瞼結膜は充血し、睫毛は一部で脱落。瞼結膜には偽膜形成と多量の眼脂が認められ、自力での開眼は不能であった（図1-a参照）。

図1-a 初診時



(入院時検査所見) :

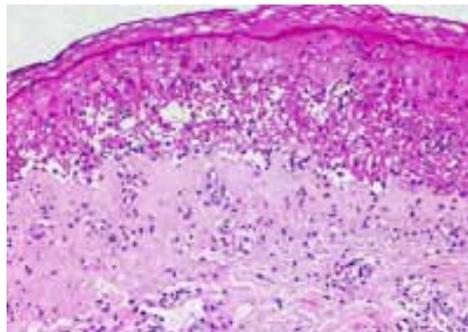
白血球 3400/ μ L (好中球 77.3%、リンパ球 10.3%、単球 12.2%、好酸球 0.1%、好塩基球 0.1%)、赤血球 365万/ μ L、Hb 11.5 g/dL、Ht 32.5%、血小板 6.8万/ μ L、T-P 6.3 g/dL、Alb 2.8 g/dL、BUN 7.1 mg/dL、Cr 0.4 mg/dL、GOT 39 IU/L、GPT 59 IU/L、LDH 284 IU/L、ALP 131 IU/L、 γ -GTP 27 IU/L、CK 175 IU/L、Amy 1367 IU/L、CRP 27.1 mg/dL

(初診時臨床診断) : Stevens-Johnson 症候群

(迅速組織診断) :

SJSと診断し、病勢把握のため右大腿部の皮疹から生検を行った。表皮の全層性壊死とリンパ球浸潤（図2参照）、真皮上層の血管周囲性のリンパ球浸潤が認められた。

図2



(経過および治療) :

メチルプレドニゾン1 g/日のパルス療法と γ -グロブリン5 g/日の点滴を3日間施行し、以降プレドニゾンを80 mg/日より開始した。また眼科的局所治療として生理食塩水で洗眼しながら偽膜除去を2回/日、ステロイド・抗生物質の点眼を連日行った。水疱の新生は徐々に減り、当科入院第7病日目にはほとんどみられなくなったものの、皮膚剥離面積は全体表面積の30%に達した。

第10病日目には、角膜上皮の再生が辺縁よりみられ、びらんの範囲が縮小した。皮疹と眼病変の状態をみながらプレドニンを漸減し、第19病日目には中止した(図1-b参照:第15病日目の臨床症状)。現在軽度のドライアイと点状表層角膜症を残すのみとなり、視力は矯正視力で左右とも1.2まで回復した。

図 1-b 入院15病日

(右眼の拡大図)



(原因検索) :

皮疹出現3日前に感冒様症状が出現し、医薬品を服用したというエピソードから原因として医薬品及びウイルス感染・マイコプラズマ感染を疑った。

・イブプロフェンのDLST

入院第4病日 129% (S. I. 値) : 陰性

入院1ヵ月後 201% (S. I. 値) : 陽性

ステロイド全身療法終了から19日後にパッチテストを施行したが、内服医薬品は全て陰性であった。

HSV、HHV-6、CMV、EBV、マイコプラズマの抗体価で有意な所見はみられなかった。

(確定診断) :

入院時の皮膚剥離面積は全体表面積の 10%以下であったが、極期には 30%に達したため SJS 進展型 TEN と確定診断した。

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) Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, et al. : Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 333: 1600-1607 (1995)
- 3) 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)
- 4) 飯島正文, 玉置邦彦, 他編 : 中毒性表皮壊死症 (TEN) 最新皮膚科学大系 (第 5 巻) : 47-55 (2004)
- 5) 塩原哲夫 : 薬疹 皮膚臨床 45: 1331-1341 (2003)
- 6) 阿部理一郎 : Fas/FasL システムと重症薬疹 日皮アレルギー 13: 53-57 (2005)
- 7) Viard I, et al. : Inhibition of toxic shock epidermal necrolysis by blockade of CD 95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 282: 490-493 (1998)
- 8) Abe R, et al. : Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 162: 1515-1520 (2003)
- 9) 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)
- 10) 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/>)
- 11) 塩原哲夫 他 : 最新皮膚科学体系 第 5 巻 中山書店 (2004)

○参考資料

- 1) Lyell A. Toxic epidermal necrolysis. An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 68: 355-61 (1956)
- 2) Lyell A. A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. *Br J Dermatol.* 79: 662-671 (1967)
- 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 87-89 (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 142-144 (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)

○安全性情報

- 1) 医薬品による重篤な皮膚障害、医薬品副作用情報 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)	中毒性表皮壊死 融解症	ファモチジン	8
		ジクロフェナクナトリウム	8
		非ピリン系感冒剤（一般用）	6
		レボフロキサシン	6
		フェノバルビタール	5
		その他	161
		合計	194

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 医薬品規制調和国际会議（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、医学的状态等）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) 中毒性表皮壊死融解症	Toxic epidermal necrolysis
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 壊死性皮膚炎 壊死性皮膚炎 ライエル症候群型薬疹 表皮壊死融解症 ライエル ライエル症候群 ライエル病 ライエル症候群 表皮壊死融解症 中毒性表皮壊死融解症 (ライエル型) ライエル症候群 TEN	Dermatitis necrotising Dermatitis necrotizing Drug eruption Lyell syndrome type Epidermal necrolysis Lyell Lyell syndrome Lyell's disease Lyell's syndrome Necrolysis epidermal Necrolysis epidermal toxic (Lyell type) Syndrome Lyell's TEN