

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性汎発性発疹性膿疱症

平成 2 1 年 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 善郎	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准教授
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講師
藤山 幹子	愛媛大学医学部皮膚科助教
狩野 葉子	杏林大学医学部皮膚科准教授
相原 道子	横浜市立大学医学部皮膚科准教授
末木 博彦	昭和大学藤が丘病院皮膚科教授
北見 周	昭和大学医学部皮膚科
渡辺 秀晃	昭和大学医学部皮膚科講師
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科教授
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部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授

小川	雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜	修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原	英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池	香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林	道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
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	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
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内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
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	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
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ぽ東京高輪病院院長
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	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※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。

患者の皆様へ

- ・ 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。

医療関係者の皆様へ

【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。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

きゅうせいはんぱつせいほっしんせいのうほうしょう
急性汎発性発疹性膿疱症

英語名 : acute generalized exanthematous pustulosis :AGEP

同義語 : toxic pustuloderma, generalized pustular eruption

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

重篤な皮ふ症状などをともなう「急性汎発性発疹性膿疱症」
は、その多くが医薬品によるものと考えられています。

抗菌薬、痛風治療薬、抗てんかん薬などでみられ、また、総合
感冒薬（かぜ薬）のような市販の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、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「高熱（38℃以上）」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」、「赤くなっ
た皮ふ上に小さな白いブツブツ（小膿疱）が出る」、「全身がだる
い」、「食欲がない」などがみられ、その症状が持続したり、急激
に悪くなったりする。

1. きゅうせいはんぱつせいほっしんせいのうほうしょう 急性汎発性発疹性膿疱症とは？

急性汎発性発疹性膿疱症とは、高熱（38℃以上）とともに、急速に全身が赤くなったり、赤い斑点がみられ、さらにこの赤い部分に多数の小さな白っぽい膿みのようなぶつぶつしょうのうほう（小膿疱）が出現する病態です。血液検査値の異常も認められます。

大部分は医薬品を飲んだ数日後に発症することが多く、原因医薬品の服用を中止すると、約2週間で発疹は軽快します。しかし、原因医薬品に気づかずに投与が続けられると高熱や皮膚の症状がなおらず、重篤な状態になります。

急性汎発性発疹性膿疱症の欧米での発生頻度は人口 100 万人あたり年間 1～5 人と推定されています。

原因医薬品としてはペニシリン系・マクロライド系・セフェム系抗生物質、キノロン系抗菌薬、イトラコナゾール（抗真菌薬）、テルビナフィン（抗真菌薬）、アロプリノール（痛風治療薬）、カルバマゼピン（抗てんかん薬）、ジルチアゼム（降圧薬）、アセトアミノフェン（鎮痛解熱薬）などが多くを占めています。

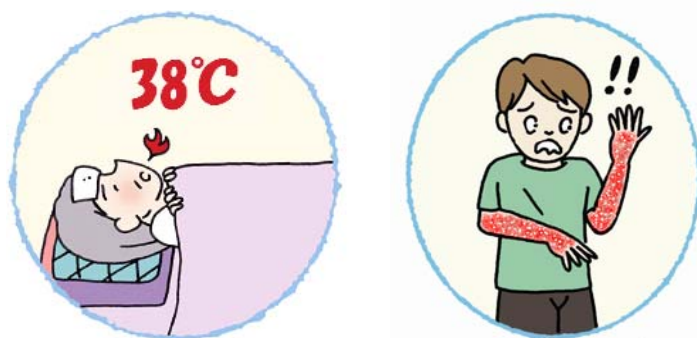
発症メカニズムは医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられています。基礎疾患として感染症が存在する場合により発症しやすい傾向があります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「高熱（38℃以上）」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」、「赤い皮ふの上に小さな白いブツブツが出現」、「全身がだるい」、「食欲がない」などがみられ、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には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。受診時、急性汎発性発疹性膿疱症が疑われる場合は、血液などの検査を行います。基本的には入院が必要になります。

原因と考えられる医薬品の服用後数時間後～1週間以内に発症することが多く、原因医薬品の中止で軽快しますが、高齢者や肝・腎機能障害を有している場合には回復が遅れることがあります。

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、担当医師に伝えてください。また、血液検査などを受けていましたら、その検査結果を担当医師にみせてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。<http://www.info.pmda.go.jp/>

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

医薬品服用後急速に出現する無数の小膿疱をともなうびまん性の紅斑、浮腫性紅斑に加え、発熱（38℃以上）、全身倦怠感、食欲不振。

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皮膚科の専門病院に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後数時間～数日以内に発症する場合（すでに薬剤に対して感作されている場合）と服用後1～2週間後に発症する場合（初めて服用した場合）がある。

(3) 患者側のリスク因子

感染症、乾癬、関節リウマチ、白血病、糖尿病などを基礎疾患として有している患者では、発症しやすい傾向がある。また、高齢者や肝・腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗生物質としてペニシリン系（アンピシリン、アモキシシリン）、マクロライド系（ロキシスロマイシン）、セフェム系（セファロスポリン）、オキサセフェム系（フロモキシセフ）、カルバペネム系（イミペネム）、テトラサイクリン系（ミノサイクリン）、キノロン系抗菌薬（ノルフロキサシン、オフロキサシン）、イトラコナゾール・テルビナフィン（抗真菌薬）、アロプリノール（痛風治療薬）、カルバマゼピン（抗けいれん薬）、ジルチアゼム（降圧薬）、アセトアミノフェン（鎮痛解熱薬）などが報告されている。この他、ブフェキサマク含有外用薬や水銀摂取でも発症することがある。

(5) 医療関係者の対応のポイント

39～40℃の高熱、全身性に急速に出現する多数の5mm大以下の小膿疱を有する浮腫性紅斑あるいは小膿疱を有するびまん性の紅斑が主要徴候である(図1参照)。小膿疱は毛孔に一致しない(図2参照)。いずれの場合も紅斑の色調は間擦部(頸部、腋窩部、陰股部など皮膚が密着して摩擦する場所)あるいは圧迫部に強い傾向があり、この部分に小膿疱も多発密生する(図3参照)。

(4)の薬物の処方を受けている患者などで、このような症状を認めたときは、原因医薬品の服用を中止した上で、血液検査を実施する。血液検査では好中球優位な白血球増多や炎症反応の上昇の有無を確認する。また、敗血症を否定するために血液の細菌培養を行うことが望ましい。

[早期発見に必要な検査項目]

血液検査(血液像を含む)、炎症反応(C反応蛋白)、血液細菌検査

図1(a, b) : AGEPの臨床像

a)



b)



紅斑上に多発する小膿疱