

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皮膚科の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。

(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、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髓障害、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傷害性 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 IFN- γ やマクロファージから産生される TNF- α が細胞傷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。

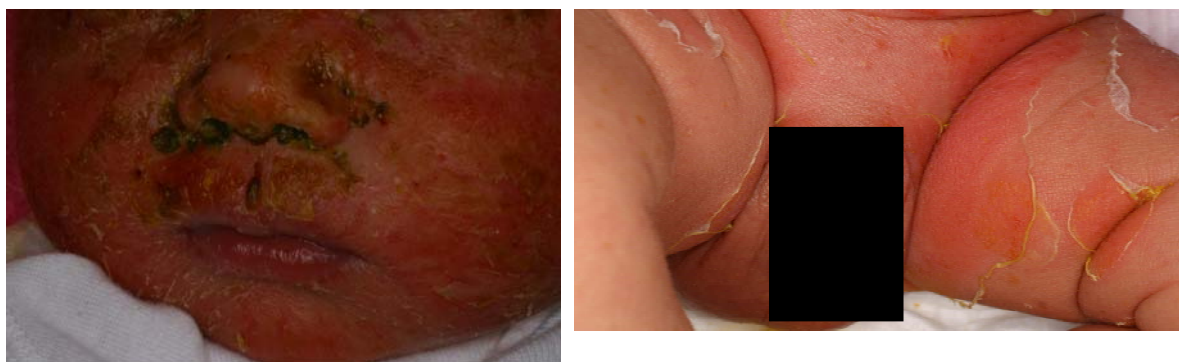
※「Toxic epidermal necrolysis (TEN) 診断基準 2005」から引用

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) (図1)

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1 乳児に生じたブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)

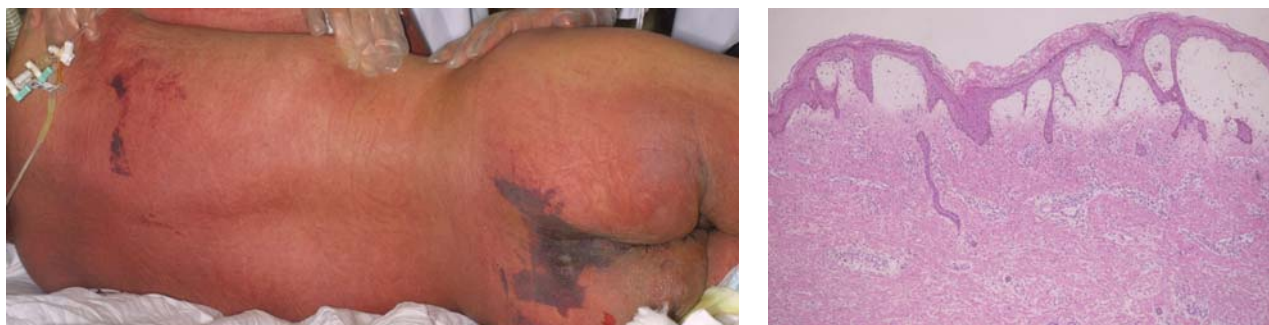


(2) トキシックショック症候群 (図2)

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2 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。

(4) 薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS）

医薬品を服用後、通常2週間以上経過してから発熱を伴って全身に紅斑丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症となる。通常粘膜疹は伴わないか軽度であるが、ときに口腔粘膜のびらんを認める。全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常（白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現）がみられる。医薬品の中止後も症状は遷延し、経過中にヒトヘルペスウイルス-6の再活性化をみる。

5. 治療方法

まず被疑薬を中止する。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タゾンの点眼（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】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℃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3参照)。

図3 初診時



(入院時検査所見) :

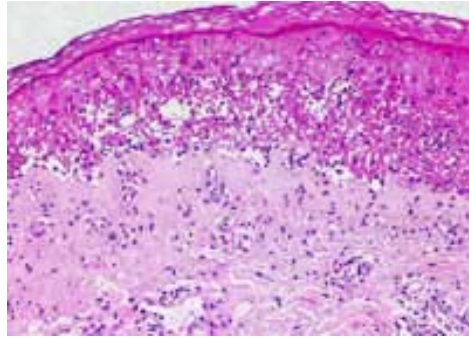
白血球 3400/ μ L (好中球 77.3%、リンパ球 10.3%、単球 12.2%、
好酸球 0.1%、好塩基球 0.1%)、赤血球 365万/ μ L、Hb 11.5 g/dL、
Ht 32.5%、血小板 6.8万/ μ L、T-P 6.3 g/dL、Alb 2.8 g/dL、BUN 7.1
mg/dL、Cr 0.4 mg/dL、GOT 39 IU/L、GPT 59 IU/L、LDH 284 IU/L、
ALP 131 IU/L、 γ -GTP 27 IU/L、CK 175 IU/L、Amy 1367 IU/L、CRP 27.1
mg/dL

(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4参照)、真皮上層の血管周囲
性のリンパ球浸潤が認められた。

図4



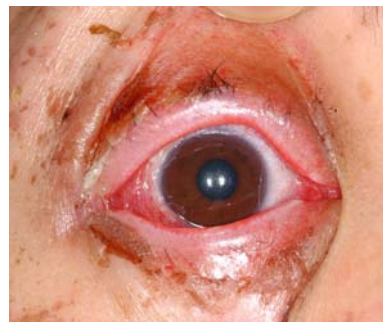
(経過及び治療)：

メチルプレドニゾン1g/日のパルス療法と γ -グロブリン5g/日の点滴を3日間施行し、以降プレドニゾンを80mg/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5参照：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5 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。