

## 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、眼脂（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。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

- ・ 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、抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬、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。なお、稀に粘膜症状

のみを呈するスティーヴンス・ジョンソン症候群もある。

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）
- ・胸部レントゲン撮影
- ・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

スティーヴンス・ジョンソン症候群は、発熱（38℃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、マイコプラズマや一部のウイルスの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℃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）（図1参照）
- ・結膜充血、眼脂、眼瞼の発赤腫脹（図2参照）、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3参照）、口腔咽頭粘膜びらん、肛囲・外尿道口の発赤・びらん

図1 体幹の浮腫性紅斑と水疱  
・びらんの例



図2 眼瞼の発赤腫脹の例

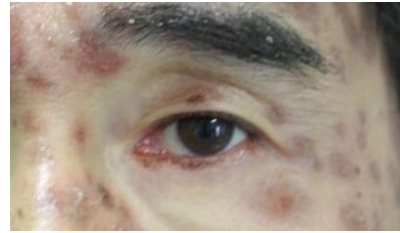


図3 口唇の出血性びらん  
・血痂の例



### (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、間質性肺炎の像を呈することがある。
- ・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・潰瘍を認める。

#### (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(細胞傷害性 T リンパ球)や NK 細胞の表皮への浸潤がみられるが、浸潤細胞数と重症度は必ずしも相関しない。このことから、表皮の壊死性変化は活性化されたこれらの細胞による直接的な表皮細胞攻撃だけでなく、これらの細胞から産生される細胞傷害性の液性因子の関与が想定されている。すなわち、アポトーシスを誘導する因子として可溶性 Fas リガンド、パーフォリン/グランザイム B、グラニューライシンが病態に関与しスティーヴンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症を発症させ得ると推測されている。しかし、表皮壊死を伴わない薬疹においてもこれらの上昇がみられることから、壊死の発症における重要性は疑問視されている。近年、単球から産生された Annexin A1 が表皮細胞に作用してネクロプトーシスを引き起こすことが報告され、スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症の表皮細胞壊死の機序として注目されている。

一方、遺伝的背景が一部の薬疹の発症や重症化に関与することが示唆されている。アロプリノールによる重症薬疹は人種によらず HLA-B\*58:01 の保有者に、カルバマゼピンによる重症薬疹は日本人では HLA-A\*31:01 の保有者に高率に発症する。フェニトインによるスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症では薬物代謝酵素 CYP2C9 の機能低下型(CYP2C9\*3)との有意な関連が示されている。

なお、日本人における各遺伝子多型の保有率は、HLA-B\*58:01 0.8%、HLA-A\*31:01 17.4%、CYP2C9\*3 5.8%である。

#### (7) 医薬品ごとの特徴

感冒薬や NSAIDs によるスティーヴンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症では眼障害が強いことが報告されている。

#### (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一部のウイルスの感染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）

#### 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。但し、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項目を全て満たす場合、スティーヴンス・ジョンソン症候群と診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

※「重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン」から引用

（日本皮膚科学会ガイドライン 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会）

## 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。皮膚生検では表皮のアポトーシスは軽度である。

### （3）中毒性表皮壊死融解症

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。スティーヴンス・ジョンソン症候群からの移行が大部分である。

（「中毒性表皮壊死融解症（中毒性表皮壊死症）」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日である。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）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が、ときに口腔粘膜の発赤と軽度のびらんを認める。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。

#### （6）自己免疫性水疱症

表皮に対する自己抗体により水疱を形成する。慢性に経過し、口腔粘膜や結膜、食道にびらんをみることもある。天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症などがある。

## 5. 治療方法

まず被疑薬の服用を中止する。皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、嚴重な眼科的管理、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。ステロイド全身投与が基本であるが、症状に応じてその他の治療法を併用する。

#### （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、最重症例はメチルプレドニゾン 500 mg~1 g/日（3日間）から開始し、効果がみられたら症状に応じて4-7日後に適宜漸減する。

#### （2）免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法

重篤な感染症の併発が危惧され十分なステロイドが投与されない場合、もしくは重症例でステロイド療法との併用療法として、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。原則として1コースのみ施行する。

#### （3）血漿交換療法

単純血漿交換法と二重膜濾過血漿交換法がある。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、もしくは重篤な感染症がある場合に施行する。週2~3回、連日または隔日で施行する。2回施行して回復傾向が見られない場合はさらに追加して、合計2週間施行することもある。

#### （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。0.1%ベタメタゾンの点眼（1日4回程度）が有効であり、炎症が高度な場合には眼科的后遺症を生ずるリスクが高いため、0.1%ベタメタゾンの点眼（1日6~8回）に加えて、ベタメタゾン眼軟膏（1日2~4回程度）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。本疾患の発症後にはしばしばMRSAを検出することに留意する。
- ・ 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。）
- ・ 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

スティーヴンス・ジョンソン症候群から中毒性表皮壊死融解症に移行した症例

【症例】50歳代、男性

(主訴)：発熱、口唇のびらん、全身の紅斑

(家族歴・既往歴)：特記事項なし。

(現病歴)：

38°Cの発熱のため、感冒薬を内服。その9日後に全身に紅斑が出現し一部に水疱形成をみた。翌日、皮膚科を受診し入院となった。

(入院時現症)：

発熱と体幹・四肢・顔面の紅斑と小水疱を認めた(図4参照)。口腔内の疼痛があったが、その他の粘膜疹はなかった。



図 4



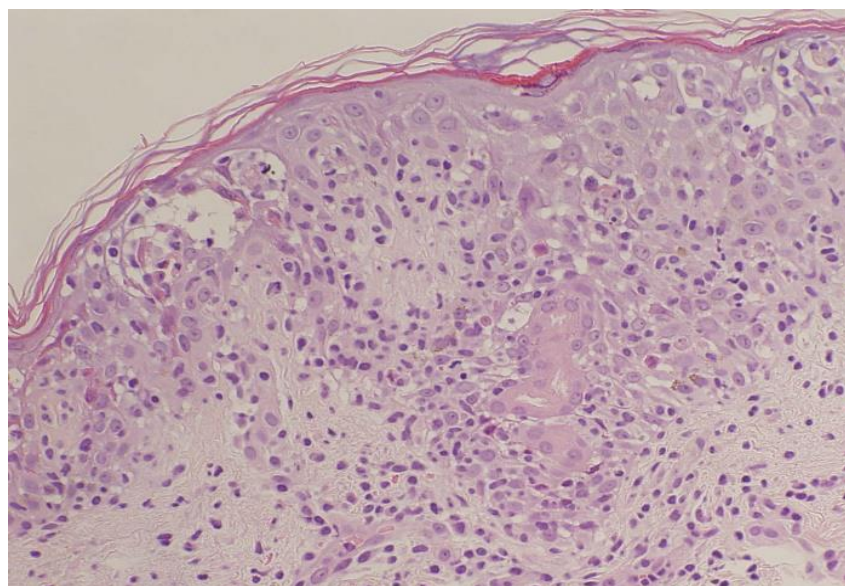
(初診時検査所見) :

末梢血、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) :

腹部より皮膚生検を施行した。表皮ケラチノサイトのアポトーシスの多発と表皮の海綿状態、一部に表皮真皮境界部の空胞変性と真皮上層および表皮内のリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤を認めた(図5参照)。

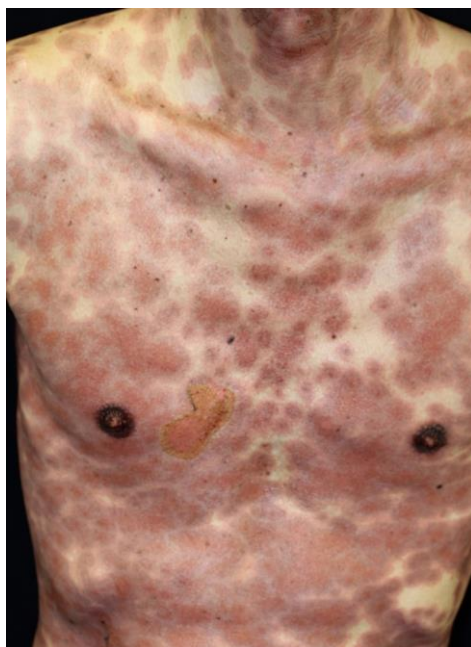
図 5



(入院後経過及び治療) :

プレドニゾロン 50 mg/日投与を開始するも紅斑は急速に拡大し、水疱も増加した。眼瞼の皮膚粘膜移行部や口唇の出血を伴うびらん、陰部の粘膜病変も出現し、スティーヴンス・ジョンソン症候群と診断した。入院後2日目にはステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g/日(3日間))を施行したが、体幹・四肢の紅斑・水疱と粘膜症状が進行し(図6参照)、その後表皮剥離が拡大して中毒性表皮壊死融解症と診断した。以後プレドニゾロンとIVIgの併用により症状は軽快し、ステロイドは漸減中止した。結膜炎は角膜びらんを伴い、眼科医の頻回の診察の下、ステロイドおよび抗菌薬の点眼を行い治癒した。

図6



(原因検索) :

ステロイド中止後の感冒薬によるリンパ球刺激試験及びパッチテストでは陰性であったが、経過よりスティーヴンス・ジョンソン症候群の原因として感冒薬が最も疑われた。