

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）、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。可能であれば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）
- ・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

中毒性表皮壊死融解症は、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 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、眼脂（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、白血球増多・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

表皮の広範な壊死性変化が特徴である。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが多い。

(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 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、重症度と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高度である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 0.4~1.3 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）

中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis; TEN）の診断基準（2016）

概念

広範囲な紅斑と全身の 10%以上の水疱・びらん・表皮剥離など顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の多くは医薬品である。

主要所見（必須）

1. 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の 10%を超える水疱・びらんがみられる。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める。（なお、国際基準に準じて体表面積の 10~30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい）
2. 発熱がある。
3. 以下の疾患を除外できる。
 - ・ ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)
 - ・ トキシックショック症候群
 - ・ 伝染性膿痂疹
 - ・ 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)
 - ・ 自己免疫性水疱症

副所見

1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特徴は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets もしくはびまん性紅斑である。紅斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。
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. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮

細胞(壊)死を確認することが望ましい。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見3項目の全てを満たすものをTENとする。全経過を踏まえて総合的に判断する。

<参考>

1) サブタイプの分類

- ・SJS 進展型(TEN with spots あるいはTEN with macules)
- ・びまん性紅斑進展型(TEN without spots TEN on large erythema)
- ・特殊型：多発性固定薬疹から進展する例など

2) びまん性紅斑に始まる場合、治療等の修飾により、主要所見の表皮剥離体表面積が10%に達しなかったものを不全型とする。

※「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

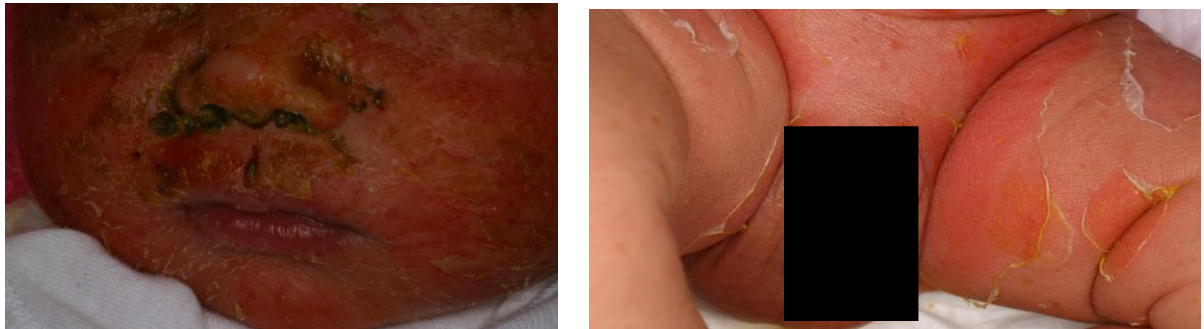
(日本皮膚科学会ガイドライン 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会)

4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 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毒素により、角層下に生ずる表皮内水疱である。一方中毒性表皮壊死融解症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)

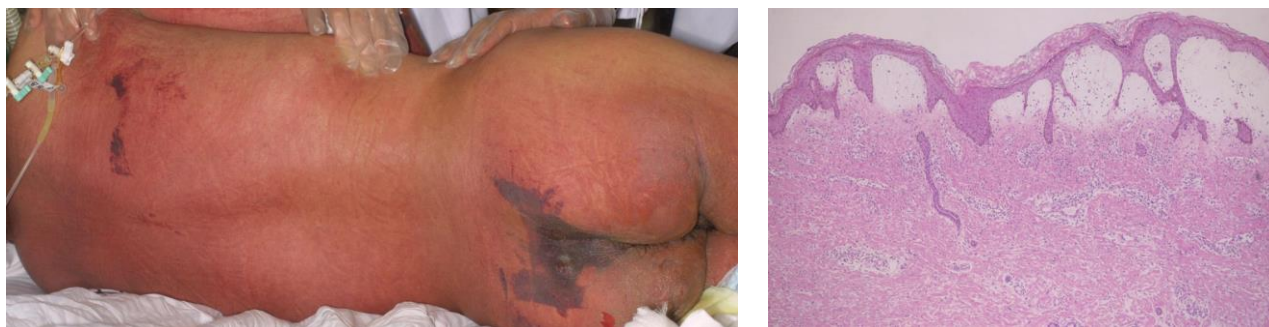


(2) トキシックショック症候群 (図2)

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、ときに中毒性表皮壊死融解症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、中毒性表皮壊死融解症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型薬疹も鑑別に挙げられた。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) 伝染性膿痂疹

水疱性膿痂疹は病変部皮膚に感染・増殖した黄色ブドウ球菌が産生した表皮剥脱毒素(exfoliative toxin A:ET-A)により desmoglein 1 が特異的に分解され、紅斑上に弛緩性水疱を生ずる。ET-A が血流を介し全身皮膚に作用するとSSSSを発症する。成人では高齢者、膠原病、ステロイドや免疫抑制薬内服、悪性腫瘍、糖尿病などがリスク因子である。高熱の持続や粘膜症状はなく、局所の細菌培養に加え、皮膚生検により角層下に生ずる表皮内水疱が確認されれば中毒性表皮壊死融解症と鑑別される。

(4) 急性汎発性発疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP)

高熱とともに急速に全身性に5 mm大以下の小膿疱が浮腫性紅斑やびまん性紅斑上に多発する。通常粘膜疹はない。好中球優位の白血球増多とCRP上昇を伴う。原因医薬品として抗菌薬が多い。AGEPの経過中に小膿疱が融合し浅いびらんを呈すると臨床像は中毒性表皮壊死融解症に類似する。生検によりAGEPでは表皮の高度の壊死性変化がみられないこと、明らかな粘膜症状を欠くことから中毒性表皮壊死融解症と鑑別する。

(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。

（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。尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症、Linear IgA bullous dermatosisなどがある。

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。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ロン換算で、中等症は0.5～1 mg/kg/日、重症例は1～2mg/kg/日、最重症例はメチルプレドニゾロン 500 mg～1 g/日（3日間）から開始し、症状に応じて適宜漸減する。

（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、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。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後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

【症例】80歳代、男性

（家族歴）：特記すべき事項なし

（既往歴）：高血圧、脂質異常症、前立腺肥大症、心房細動

（現病歴）：

投与開始 腸腰筋膿瘍および化膿性脊椎炎の診断でA病院整形外科に入院した。膿瘍の培養でESBLを検出したため抗菌薬（メロペネム）の投与を開始した。その後セフメタゾールに変更した。

2日後 体幹に紅斑が出現。上記の医薬品の投与を中止。

4日後 38℃台の発熱とともに紅斑が全身に拡大、融合した。びらん・表皮剥離面積が30%に達したため、中毒性表皮壊死融解症の疑いで皮膚科へ転院した。

(現症) :

顔面、頸部、躯幹、四肢近位側に暗紅色調のflat atypical targets を呈する類円形紅斑が多発融合していた。前胸部、上背部、大腿部に広汎なびらん、弛緩性水疱を認め、皮膚剥離面積は全体表面積の40%に及んでいた。眼病変はなかったが、口唇、口腔内、外陰部に紅斑とびらんが認められた。

図3 臨床所見



口唇部のただれと血液を混ざるかさぶた



背部から臀部の表皮壊死とびらん

(入院時検査所見) :

白血球数 5,100/ μ L、(好中球 75.2%、リンパ球 12.5%、単球 12.2%、好酸球 1.9%、好塩基球 0.1%)、赤血球 406万/ μ L、Hb 12.5 g/dL、Ht 34.8%、血小板 19万/ μ L、T-P 4.6 g/dL、Alb 1.2 g/dL、BUN 17.4 mg/dL、Cr 0.53 mg/dL、GOT 38 IU/L、GPT 22 IU/L、LDH 364 IU/L、 γ -GTP 30 IU/L、CRP 8.21 mg/dL、グルコース80 mg/dL、 HCO_3^- 16.4 mmol/L

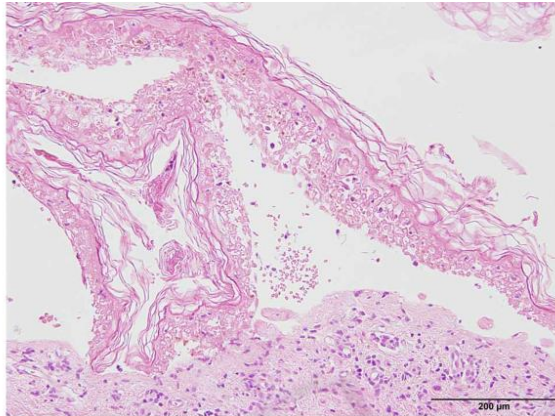
(初診時臨床診断) : 中毒性表皮壊死融解症(TEN)

重症度スコア : 8点

(病理組織診断) :

中毒性表皮壊死融解症と臨床診断し、病勢把握のため右大腿部の皮疹から生検を行った。表皮全層に表皮細胞(壊)死がみられ、表皮下に裂隙形成を伴っていた。真皮上層の血管周囲には単核球の浸潤が認められた。

図4 病理組織学的所見



表皮細胞が壊死し、表皮が剥離している。

(経過及び治療) :

ベタメタゾン8 mg/日より点滴静注を開始し、免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法(400 mg/kg/日)を5日間施行した。その後ベタメタゾンからプレドニゾン内服に切り替え、80 mg/日より皮疹と粘膜症状の状態を見ながら漸減した。びらんは数日で乾燥化し上皮化が開始された。入院第14病日には背部の一部を除き上皮化が進行した。第29病日には皮疹、粘膜疹ともに上皮が完了したため退院した(図5参照：第14病日の臨床症状)。

図5 入院第14病日の臨床所見



(原因検索) :

薬剤歴と臨床経過より被疑薬として抗菌薬のメロペネムとプロトンポンプ阻害薬のボノプラザンを挙げた。

- ・メロペネムのDLST 1.6 (S. I. 値) : 陰性
- ・ボノプラザンのDLST 2.2 (S. I. 値) : 陽性

この結果からは原因薬としてボノプラザンが最も疑われたが、確

定には至らなかった。

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) :

中毒性表皮壊死融解症の診断基準に合致し、flat atypical targetsの融合からなる。臨床所見からSJS進展型TEN(TEN with macules)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. 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他 : Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査-平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究-:日皮会誌, 121 : 2467-2487,2011.
3. 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会 : 日本皮膚科学会ガイドライン 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. 日皮会誌, 126 : 1637-1685,2016.
4. 橋爪秀夫 : 重症薬疹の発症機序. 臨床免疫・アレルギー科 56 : 461-470,2013.
5. Abe R et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol*, 162:1515-1520,2003.
6. Chung WH et al: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 14:1343-50,2008.
7. Saito N et al. An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med* 2014;6:245ra95.
8. Hung SI, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*,102: 4134-4139, 2005.
9. Kaniwa N, et al: HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.*Pharmacogenomics*.9:1617-1622,2008.
10. Ozeki T ,et al: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 20:1034-1041,2011.