

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

医薬品服用後の境界明瞭な紅斑、紅斑の中央部に形成される水疱、多形紅斑重症型（erythema multiforme [EM] major）では発熱、両眼の結膜充血や口唇の発赤

医療関係者は、急激な皮疹の拡大を認めた場合や全身症状・粘膜症状を伴う場合、スティーヴンス・ジョンソン症候群の恐れがあるため、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 ヶ月以上服用してから発症することもある。

(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、感冒薬、抗けいれん薬、非イオン性造影剤、抗悪性腫瘍薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、精神神経用薬、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

多くは原因薬の中止とステロイド外用、中等量までのステロイド全身投与で治癒するが、発熱が続き、粘膜症状がある場合（EM major）スティーヴンス・ジョンソン症候群との鑑別が必要となるため、入院のうえ観察を行う。

多形紅斑は薬剤に対する反応のほか、感染、自己免疫疾患、妊娠、寒冷刺激、内臓悪性腫瘍など様々な原因で発症する。特にマイコプラズマや連鎖球菌などの細菌感染や単純ヘルペスウイルス感染に伴う多形紅斑は、しばしば薬剤性の多形紅斑との鑑別が必要となる。薬剤の摂取時期と症状の

出現時期との関係を注意深く問診する。

(6) 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）
- ・感染による多形紅斑が疑われる場合は感染症の検索
- ・胸部レントゲン撮影
- ・皮膚の病理組織検査（特に全身症状を伴う場合）

2. 副作用の概要

多形紅斑は様々な原因で発症する炎症性の紅斑である。薬剤性のほか、マイコプラズマや連鎖球菌、単純ヘルペスなどのウイルスの感染に伴い発症することがあり、ときに薬剤性との鑑別が難しい（「4. 判別が必要な疾患と判別方法」の項参照）。

(1) 自覚症状

皮疹（紅色丘疹、紅斑）、ときに軽度の眼や口唇の充血や発熱を伴う（EM major）。かゆみの程度は患者により異なる。

(2) 他覚症状

- ・皮疹：多発する紅色丘疹で始まり、拡大して境界の明瞭な類円形の紅斑となり癒合する（図1）。紅斑の中心に水疱およびびらんをみる。紅斑が環状または標的状の部分には隆起性である（typical targets または raised atypical targets と表現される）。
- ・粘膜症状：伴わないことが多いがときに結膜の充血などの軽微な症状を認める（EM major）。
- ・全身症状：中等度の発熱を伴うことがある。



図1 多形紅斑（セレコキシブによる薬疹）

（3）臨床検査値

CRP の上昇、白血球上昇もしくは白血球減少、軽度の肝機能障害、腎機能障害をみることがある。感染症に伴う多形紅斑では、ASO（抗ストレプトリジンの抗体）値の上昇、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

稀に胸部レントゲン写真で肺炎像を呈することがある。

（マイコプラズマ肺炎との鑑別が必要となる）

（5）病理組織所見

真皮上層の浮腫と表皮への炎症細胞浸潤、軽度の表皮細胞の個細胞壊死や基底層の液状変性を認める。

（6）発症機序

医薬品や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。抗悪性腫瘍薬やC型肝炎治療薬によるものにはアレルギー性と用量依存性の非アレルギー性の両者の機序が推察されている。

病変部ではCD8陽性T細胞（細胞傷害性Tリンパ球）、CD4陽性T細胞の浸潤がみられ、薬剤により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や分泌されたサイトカインによる炎症反応がみられる。一部の薬剤では遺伝的背景の発症への関与が推定されており、アロプリノールによ

る多形紅斑やスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死（融解）症では臨床型にかかわらず HLA-B*58:01 の保有率が高いことが報告されている。カルバマゼピンによる多形紅斑やスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死（融解）症では、HLA-B*31:01 の保有率が高いことが報告されている。

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-B*31:01 17.4%である。

（7）医薬品ごとの特徴

抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬、アロプリノール、メキシレチン塩酸塩、サルファ剤、消化性潰瘍薬などによる多形紅斑では重篤化してスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死（融解）症が発症することがあるが、抗悪性腫瘍薬や非イオン性造影剤による多形紅斑では重篤化は比較的稀である。

（8）副作用発現頻度

医薬品による多形紅斑の発症頻度は明らかではない。薬疹のなかでは播種状紅斑丘疹型に次いで多くみられる臨床型である。EM major の割合は高くない。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

典型的には、境界明瞭な類円形の紅斑や隆起した標的状紅斑が多発、融合することから診断する。病理組織所見で基底層の液状変性を確認する。発熱、粘膜症状を伴う EM major では、より重篤な臨床型であるスティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死（融解）症を鑑別する（「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」のマニュアルの診断基準参照）

4. 判別が必要な疾患と判別方法

（1）単純ヘルペス感染に伴う多形紅斑

単純ヘルペスの症状を確認する。出現部位は主として顔面や四肢末端で、紅斑の多くは直径 20mm 以下である。典型的には中心部の発赤が強い辺縁の隆起した紅斑（typical targets）がみられる。

（2）マイコプラズマ感染に伴う多形紅斑

四肢を中心に体幹にもみられる浮腫性の紅斑で、ときに水疱・びらんを伴う。発熱や咽頭炎、肺炎を伴うことがある。胸部レントゲンにて肺炎像の有無を確認する。ただし、明らかな胸部レントゲン異常を認めないこともある。マイコプラズマ肺炎の診断を確認する。重篤な粘膜疹を伴うとスティーヴンス・ジョンソン症候群と診断される。

(3) 多発性固定薬疹

薬剤の摂取1～数時間後に口唇、外陰部、眼角といった粘膜皮膚移行部や顔面、四肢に生じる浮腫性の類円形紅斑で、色素沈着を残して治癒する。皮疹の出現時は灼熱感やぴりぴりした痛みを伴い、中心部に水疱やびらんを伴うことがある。原因薬剤の再投与で同一部位に再燃するが、繰り返すと次第に増加する。感冒薬や消炎鎮痛薬、抗菌薬によるものが多い。

(4) 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

医薬品によるものが多いが感染症でも発症する。スティーヴンス・ジョンソン症候群は粘膜症状が重篤であり、高熱や臓器障害をともなうなど、より重症である。病変部の皮膚組織は表皮に多数のアポトーシスやネクロトーシスに陥った細胞を認める。進展すると広汎な表皮剥離をきたし中毒性表皮壊死（融解）症となる。

（「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」のマニュアル参照）

(5) 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。水疱内の水痘・帯状疱疹ウイルス抗原を検出する。血清中の水痘・帯状疱疹ウイルス特異 IgM 抗体値を確認する。

(6) 膠原病

全身性エリテマトーデスとの鑑別を要する。血清中抗核抗体の有無、組織標本でループスバンドテストを確認する。発熱や関節炎など様々な症状を伴った急性増悪でみられる。また特にシェーグレン症候群などでは、原疾患によるものだけではなく、使用している薬剤による多形紅斑が合併することがある。

(7) 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。組織標本の免疫染色や血清を用いた免疫学的検査で、細胞接着因子に対する自己抗体を検出する。

5. 治療方法

まず被疑薬の服用を中止する。皮疹部に strong クラス以上のステロイド軟膏を塗布する。38℃以上の発熱や多数の水疱形成がみられる場合にはプレドニゾロン換算で 0.3~0.5 mg/kg/日程度のステロイド全身投与を行うこともある。効果がみられたら症状に応じて適宜漸減する。

抗悪性腫瘍薬投与患者で非アレルギー性が疑われる場合には、全身状態をみながら、中止した抗悪性腫瘍薬の服用の継続や軽快後の再開も考慮する。

6. 典型的症例概要

多形紅斑型薬疹の症例

【症例】67 歳、女性。多発性骨髄腫の放射線治療中にオメプラゾール、トリメトプリム・スルファメトキサゾールを処方された。その 11 日後に全身に軽度の癢痒を伴う紅斑が出現した。2 日間で皮疹はしだいに拡大したため皮膚科を受診した。受診時、体幹を中心に紅斑の多発融合を認めた。腹部の紅斑は軽度隆起した中央部の色調が強い raised atypical target であった（図 2）。発熱はなく、粘膜疹はみられなかった。腹部の皮膚生検では真皮上層のリンパ球を主体とした細胞浸潤、表皮基底層の液状変性と表皮内の細胞浸潤がみられた（図 3 参照）。末梢血、血液生化学、尿一般検査、胸部レントゲン検査を施行し、経過中に軽微な AST, ALT の変動をみたものの、その他の検査値は皮疹出現以前の値との比較で変動はみられなかった。上記 2 剤を中止し、プレドニゾロン 30 mg/日投与を開始した。その後紅斑は徐々に軽快し、9 日後にはほぼ消退した。プレドニゾロンは漸減中止した。



図2 背部と腹部の紅斑

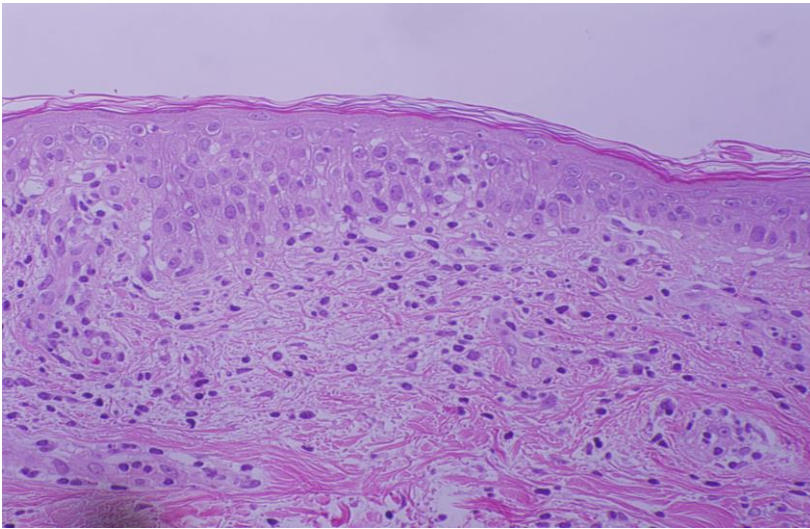


図3 皮膚病理組織所見
HE染色 200倍