

1

医薬品による重篤な皮膚障害について

1. はじめに

医薬品の副作用として皮膚障害が発現することはよく知られており、重篤なものとして、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：Stevens-Johnson syndrome, 以下「SJS」という。）及び中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis, 以下「TEN」という。）がある。

SJS, TENについては、医薬品・医療機器等安全性情報No.163（平成12年11月号）、No.177（平成14年5月号）、No.203（平成16年7月号）及びNo.218（平成17年10月号）において、その病態等を説明しているとともに、平成9年4月1日から平成17年9月30日までに厚生労働省に報告された副作用報告の状況等を紹介している。

前回の紹介から約4年間の副作用報告が集積されたので、今般、平成21年7月31日までに報告されたSJS・TENの副作用報告の状況等について紹介する。

2. スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死症について

SJS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る。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられている。一方TEN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、発熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い、医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされている¹⁾。これらの発生頻度は、人口100万人当たり各々年間1～6人、0.4～1.2人^{2, 3)}と極めて低いものの、発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残すこともある。

SJS及びTENの推定原因医薬品は、抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、痛風治療剤、サルファ剤、消化性潰瘍用剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、精神神経用剤、緑内障治療剤、筋弛緩剤、高血圧治療剤など広範囲にわたるが、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^{2, 4-7)}。

SJS及びTENの初期症状、臨床経過、治療法等に関する情報は、重篤副作用疾患別対応マニュアルの「スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）」⁸⁾及び「中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊

死融解症)」⁹⁾において詳細が記載されていることから、本マニュアルを参照されたい（重篤副作用疾患別対応マニュアルは、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）にて入手可能である）。

3. 平成17年10月1日から平成21年7月31日までの厚生労働省への副作用報告について

医薬品によるSJS, TENについては、医薬品・医療機器等安全性情報No.218において、平成17年9月30日までの副作用報告を集計・公表したところである。このため、今回は平成17年10月1日から平成21年7月31日までの副作用報告についてまとめた。

この期間に製造販売業者が報告した副作用報告（専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む）のうち、SJS又はTENの副作用報告件数は2,370件（この期間に報告された全副作用報告件数110,023件の2.2%）であり、このうち一般用医薬品が被疑薬として報告されたのは146件（この期間に報告されたSJS又はTENの副作用報告件数の6.2%）であった。

SJS又はTENの副作用報告2,370件の転帰について、回復又は軽快が1,373件（57.9%）、未回復が85件（3.6%）、後遺症ありが84件（3.5%）、死亡が239件（10.1%）、転帰不明等が589件（24.9%）であった。約4年間の報告を集計した今回の件数を、前回の医薬品・医療機器等安全性情報No.218で紹介した平成15年10月27日から平成17年9月30日までの約2年間の報告件数と比較してみると、年間当たりの報告件数は150件程度増加したものの、転帰については大きな差は見られなかった（表1）。なお、これらの報告件数については重複して報告されている場合があること、専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含まれていることなどから、最近報告件数が増加傾向にあることのみにて、医薬品によるSJS・TEN発症症例が増加していると結論することは困難であることに御留意いただきたい。

SJS・TENの被疑薬として報告があった医薬品は400成分であり、報告件数の多い推定原因医薬品を医薬品別及び薬効分類別に表2及び表3に示す。なお、報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また、使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較することはできないことに御留意いただきたい。

4. スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死症の発症原因と機序

SJS, TENの発症原因は、種々の説が唱えられており未だ統一された見解はないが、単純疱疹ウイルス、肺炎マイコプラズマ、細菌、真菌等の種々のウイルスや細菌による感染症、医薬品、食物、内分泌異常、悪性腫瘍、物理的刺激等に起因するアレルギー性の皮膚反応（Ⅲ型アレルギー）と考えられている。医薬品が原因となる場合が多いとされており、SJSの59%は医薬品が原因と推定されたとの報告⁴⁾や、TENの90%以上は医薬品が原因と推定されたとの報告もある^{4, 5)}。

これら皮膚疾患の発症機序についても未だ明確ではないことから、医薬品の投与に先立ってこれらの発症を予知することは困難である。一方で表4に示すとおり、カルバマゼピン、アロプリノールといった一部の医薬品を服用後、これら重篤な皮膚疾患を発症した例の大半が、特定のHuman leukocyte

表1 SJS・TENとして報告された副作用報告の件数と転帰（専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む）

期間	区分	SJS・TENとして報告された副作用報告の件数 (副作用報告全体に占める比率) [年当たりの平均件数]	SJS・TENとして報告された副作用報告の転帰 件数 (SJS・TENの副作用報告に占める比率) [年当たりの平均件数]				
			回復・軽快	未回復	後遺症	死亡	転帰不明等
H17.10.1～ H21.7.31 (約3年10 ヵ月)	医薬品 全体	2370件 (2.2%) [618.3件/年]	1373件 (57.9%) [358.2件/年]	85件 (3.6%) [22.2件/年]	84件 (3.5%) [22.0件/年]	239件 (10.1%) [62.3件/年]	589件 (24.9%) [153.7件/年]
	うち一般用 医薬品	146件	90件 (61.6%)	5件 (3.4%)	11件 (7.5%)	3件 (2.1%)	37件 (25.3%)
H15.10.27～ H17.9.30* (約1年11 ヵ月)	医薬品 全体	905件 (1.7%) [472.2件/年]	535件 (59.1%) [279.1件/年]	56件 (6.2%) [29.2件/年]	36件 (4.0%) [18.8件/年]	95件 (10.5%) [49.6件/年]	183件 (20.2%) [95.5件/年]
	うち一般用 医薬品	61件	40件 (65.6%)	2件 (3.3%)	3件 (4.9%)	4件 (6.6%)	12件 (19.7%)

※ 医薬品・医療機器等安全性情報No.218を参照

表2 報告件数の多い推定原因医薬品 (医薬品別)

医薬品名	報告件数
アロプリノール	161
カルバマゼピン	131
ロキソプロフェンナトリウム水和物	93
アセトアミノフェン	68
ジクロフェナクナトリウム	54
ゾニサミド	49
サリチルアミド・アセトアミノフェン・ 無水カフェイン・プロメタジンメチレン ジサリチル酸塩	45
クラリスロマイシン	42
フェノバルビタール	39
レボフロキサシン水和物	39

表3 報告件数の多い推定原因医薬品(薬効分類別)

	薬効分類名	報告件数
医薬品 全体	抗生物質製剤	397
	解熱鎮痛消炎剤	364
	抗てんかん剤	267
	痛風治療剤	166
	総合感冒剤	139
	消化性潰瘍用剤	132
	合成抗菌剤	96
うち 一般用 医薬品	総合感冒剤	84
	解熱鎮痛消炎剤	47
	その他の滋養強壮薬	4
	耳鼻科用剤	2
	漢方製剤	2

表4 医薬品服用後にSJS・TENを発症した例におけるHLAの対立遺伝子頻度

医薬品名	HLA 対立遺伝子	人種 (地域)	SJS・TEN発症 例におけるHLA 陽性率	一般集団におけ るHLA陽性率	オッズ (95%信頼区間)	文献
カルバマゼピン	HLA-B*1502	漢民族 (台湾)	59/60	6/144*	1357 (193-8838)	10
		アジア系欧州在住者	4/4	—	—	11
		白人	0/8	—	—	11
		日本人	0/7	0/486	—	12
アロプリノール	HLA-B*5801	漢民族 (台湾)	51/51	19/93	394 (23-6665)	13
		白人	15/27	28/1822	80 (34-187)	11
		日本人	4/20	6/986	41 (11-159)	12

※ SJS・TEN未発症のカルバマゼピン服用者群

antigen (HLA) を一般集団と比較して高頻度に保有していたことが報告されている¹⁰⁻¹³⁾。これらの報告は、特定のHLAが一部の医薬品における重篤な皮膚疾患の発症を予測する、いわゆるゲノムバイオマーカーとなる可能性を示唆するものである。しかし、HLAの対立遺伝子頻度には人種差（地域差）が存在することや、ゲノムバイオマーカーとしての予測性能（副作用発症者中のゲノムバイオマーカー陽性者の割合、あるいは、副作用非発症者中のゲノムバイオマーカー陰性者の割合）に関する報告が限られることから、今後の更なる研究の進展が期待されることである。

5. まとめ

SJS, TENは、その発生はまれではあるものの、いったん発症すると多臓器障害の合併症等により致命的な転帰をたどることがあり、更に皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残したりするなど、重篤な皮膚症状を呈する。これらの皮膚障害は、まれとはいえ、医薬品を問わず起こり得る可能性がある。

医薬品投与後に高熱を伴う発疹等が生じてSJS, TENの発症を疑った場合には、被疑薬の投与を中止するとともに、速やかに皮膚科の専門医へ紹介することが重要である。このため、医薬関係者が患者に報告件数の多い抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、痛風治療剤、総合感冒剤、消化性潰瘍用剤、合成抗菌剤等の医薬品を投与又は販売する際には、患者へその初期症状について説明を行い、初期症状を認めたときには速やかに受診するよう適切に注意喚起することが望まれる。

〈参考文献〉

- 1) Assier H et al. : Erythema Multiforme With Mucous Membrane Involvement and Stevens-Johnson Syndrome Are Clinically Different Disorders With Distinct Causes. Arch. Dermatol. 131 : 539-543 (1995)
- 2) Roujeau J-C et al. : Medication Use and The Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. N. Engl. J. Med. 333 : 1600-1607 (1995)
- 3) Rzany B et al. : Epidemiology of Erythema Exsudativum Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Germany (1990-1992) : Structure and Results of a Population Based Registry. J. Clin. Epidemiol. 49 : 769-773 (1996)
- 4) 相原道子, 池澤善郎 : 本邦におけるToxic Epidermal Necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討 - TEN生存例及びStevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討 -, 日皮会誌, 109 (11) : 1581-1590 (1999)
- 5) 南光弘子 : 本邦におけるToxic Epidermal Necrolysis 126例の臨床的解析 - 輸血後GVHDとの鑑別は可能か否か -, 45 : 571-578 (1991)
- 6) 高橋隆一監修 : 臨床医が書いた薬の重大な副作用がわかる本 - 患者が気づく副作用症状 -, エルゼビア・ジャパン (1998)
- 7) 伊崎誠一 : 「TEN (中毒性表皮壊死融解症)」, 川越クリニカル・カンファレンス, KCCシリーズ, No.39 (1998)
- 8) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)」(2006)
- 9) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル「中毒性表皮壊死症 (中毒性表皮壊死融解症)」(2006)
- 10) Hung SI et al. : Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenet. Genomics. 16 : 297-306 (2006)
- 11) Lonjou C et al. : A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet. Genomics. 18 : 99-107 (2008)
- 12) Kaniwa et al. : HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics. J. 9 : 1617-1622 (2008)

- 13) 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)