

2

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。）があります。

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）、No.218（平成17年10月号）及びNo.261（平成21年9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21年7月31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きました。

平成21年9月の紹介から2年半の副作用報告が集積されましたので、平成24年1月31日までに報告されたSJS・TENの報告状況等について紹介します。

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ます。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられています。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ます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があります。

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りますが、これ以外の医薬品によっても発生することも報告されています^{2,4,7)}。

また、カルバマゼピンによる重症薬疹と遺伝子多型については、医薬品・医療機器等安全性情報No.285（平成23年11月号）で紹介していますので参照してください。

3. 平成21年8月1日から平成24年1月31日までの副作用報告について

平成21年8月1日から平成24年1月31日までの期間に製造販売業者から報告されたSJS及びTENの副作用報告数は1505例（この期間に報告された全副作用報告数82261例の1.8%）であり、医療用医薬品が被疑薬として報告されたのは1410例（この期間に報告されたSJS及びTENの副作用報告数の93.7%）で、一般用医薬品が被疑薬として報告されたのは95例（この期間に報告されたSJS及びTENの副作用報告数の6.3%）でした。

転帰については、回復又は軽快が857例（56.9%）、報告時点で未回復が48例（3.2%）、後遺症ありが31例（2.1%）、死亡が131例（8.7%）、転帰不明等が438例（29.1%）でした。

今回の2年半の報告数を、医薬品・医療機器等安全性情報No.261で紹介した平成17年10月1日から平成21年7月31日までの約4年間の報告数と比較してみると、年間当たりの報告数については大きな差は見られませんでした（表1）。

SJS・TENの被疑薬として報告があった医薬品は265成分であり、報告数の多い医薬品を成分別及び薬効分類別に表2及び表3に示します。なお、報告数の多寡については、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留意してください。

表1 SJS・TENとして報告された副作用報告数と転帰（専門家により医薬品と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数 (副作用報告全体に占める比率) [年当たりの平均報告数]	SJS・TENとして報告された副作用報告の転帰別報告数 (SJS・TENの副作用報告に占める比率) [年当たりの平均報告数]				
			回復・軽快	未回復	後遺症	死亡	転帰不明等
H21.8.1～ H24.1.31 (2年6ヵ月)	医薬品全体	1505例 (1.8%) [602例/年]	857例 (56.9%) [342.8例/年]	48例 (3.2%) [19.2例/年]	31例 (2.1%) [12.4例/年]	131例 (8.7%) [52.4例/年]	438例 (29.1%) [175.2例/年]
	うち一般用 医薬品	95例	52例 (54.7%)	4例 (4.2%)	2例 (2.1%)	3例 (3.2%)	34例 (35.8%)
H17.10.1～ H21.7.31 (3年10ヵ月)	医薬品全体	2370例 (2.2%) [618.3例/年]	1373例 (57.9%) [358.2例/年]	85例 (3.6%) [22.2例/年]	84例 (3.5%) [22.0例/年]	239例 (10.1%) [62.3例/年]	589例 (24.9%) [153.7例/年]
	うち一般用 医薬品	146例	90例 (61.6%)	5例 (3.4%)	11例 (7.5%)	3例 (2.1%)	37例 (25.3%)

表2 報告数の多い医薬品（成分別）

医薬品名	報告数（例）
アロプリノール	107
ラモトリギン	101
カルバマゼピン	86
アセトアミノフェン	54
ロキソプロフェンナトリウム水和物	49
メシル酸ガレノキサシン水和物	32
レボフロキサシン水和物	29
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	29
ジクロフェナクナトリウム	29
セレコキシブ	28

表3 報告数の多い医薬品（薬効分類別）

	薬効分類名	報告数（例）
医薬品全体	抗てんかん剤	257
	解熱鎮痛消炎剤	235
	抗生物質製剤	229
	痛風治療剤	108
	腫瘍用薬	105
	総合感冒剤	83
	合成抗菌剤	81
	消化性潰瘍用剤	67
	うち一般用医薬品	総合感冒剤
解熱鎮痛消炎剤		35
複合胃腸剤		1
漢方製剤		1
ビタミンB ₁ 剤		1
その他の滋養強壮薬		1
健胃消化剤		1
鎮咳剤		1

4. 主な症例について

SJS, TEN等の重篤な皮膚障害は、症状が遷延化・重症化すると角膜などに重い後遺症等を残す場合があります。早期発見・早期対応が重要です。しかしながら、報告された症例の中には初期症状発現から受診まで時間がかかった症例（症例1）、診断に時間がかかった症例（症例2）もあり、治療が遅れたために重症化したおそれのある症例も認められています。

症例1）初期症状発現から受診まで時間がかかった症例（ジクロフェナクナトリウム）

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 70代	背部痛 (なし)	50mg 投与期間不明	スティーブンス・ジョンソン症候群 投与開始日 本剤（坐剤）50mg/日使用開始（投与期間不明）。 発現日 口腔内びらん、陰部びらん、全身の紅斑が発現。 39度の発熱。口腔内の痛み、腰痛のため食事がとれず。 発現1日後 発熱。体幹の皮疹出現。陰部の痛み、皮疹出現。 発現7日後 構音障害を主訴に救急外来受診。（摂食障害からの）脳幹梗塞と診断されて救急科入院。 発現8日後 皮膚科の紹介となる。薬疹（Stevens Johnson症候群）と診断してステロイド外用剤処方。徐々に皮疹は改善。 発現22日後（口腔内びらん、陰部びらん、全身の紅斑）転帰：回復。

		(脳幹梗塞, 構音障害) 転帰: 後遺症。 発現29日後 DLST施行し本剤が原因薬と判明した。
併用薬: オキサゾラム, ランソプラゾール, オセルタミビルリン酸塩, オキサトミド		

症例2) 診断に時間がかかった症例 (アロプリノール)

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 70代	高尿酸血症, 血中尿酸増加 (僧帽弁狭窄 症, 三尖弁閉 鎖不全症, 僧 帽弁置換)	100mg 15日間	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群</p> <p>投与開始日 胸部心臓血管外科より, 本剤が処方される。 投与10日目 咽頭発赤, 38度台の発熱, 眼の充血, 眼脂, 口唇の腫脹。 投与11日目 総合診療部受診。咽頭炎の診断で非ピリン系感冒剤, アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム, ロキソプロフェンナトリウム水和物, ポビドンヨード処方。 投与12日目 顔面浮腫出現。 投与13日目 眼瞼浮腫, 体幹, 手掌に皮疹。咽頭炎として耳鼻咽喉科に入院。抗生剤, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム開始。 投与15日目 (投与中止日) 皮疹, 粘膜疹, 咽頭浮腫進行。本剤が被疑薬として判明, 中止。皮膚科へ転科しステロイドパルス療法開始(3日間)。 中止1日後 単純ヘルペスIgG:61.3(+), 単純ヘルペスIgM:0.41(-) 中止3日後 プレドニゾロン30mg内服に切替。皮疹の新生止まる。抗凝固剤の内服のため粘膜疹からの出血は続く。 マイコプラズマニューモニエCF (上限4) (-) マイコプラズマニューモニエPA (上限40) (-) 中止13日後 退院。口腔粘膜の浅いびらんがわずかに残るのみ。 中止26日後 終診。上皮化。</p> <p>皮膚病変の具体的症状: 多形紅斑, 水疱, 粘膜疹 皮膚病変が発現した部位: 顔面, 体幹, 上, 下肢 落屑 (皮膚欠損) の有無: あり 病変部位の体表面積に占める割合: 約10% 粘膜病変の有無: あり (結膜充血, 眼脂, 鼻出血, 口唇, 口腔粘膜びらん, 咽頭炎, 咽頭浮腫, 陰部びらん) 皮膚病変に伴う, 全身異常や異常所見なし 診断医師: 皮膚科医 重要な臨床検査結果: DLSTで陽性 (本剤)。HLA-B *5801陰性。 皮膚生検の実施: あり, SJSとして問題なし。液状変性Necrotic Keratinocyteなど。 薬剤アレルギー歴: なし 最近の感染症の罹患状況: なし</p>
併用薬: アスピリン, ワルファリンカリウム				

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, 重篤な副作用疾患です。

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チーム医療を行う必要があります。

このため、報告数の多い抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、抗生物質製剤、痛風治療剤、腫瘍用薬、総合感冒剤、合成抗菌剤、消化性潰瘍用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ます。また、まれとはいえ、これら以外の医薬品でも起こる可能性がありますので、注意が必要です。

なお、SJS、TENの初期症状、臨床経過、治療法などに関する詳細な情報については、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/>) に掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアルの「ステイブンス・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⁾、並びに「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」にまとめられていますのでご活用ください。

- ・重篤副作用疾患別対応マニュアル

http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html

- ・PMDAからの医薬品適正使用のお願い

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/tekisei_pmda.html

〈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「ステイブンス・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)