

特集 医薬品による重篤副作用への対処法と救済制度

重症薬疹

昭和大学医学部皮膚科学講座

末木 博彦

はじめに

薬疹は薬剤による副作用としては最も頻度の高い事象のひとつである。原因薬の中止により後遺症なく、速やかに軽快する薬疹は問題にはならないが、患者の生命を脅かしたり、失明や慢性呼吸障害などの後遺症により患者のQOLを障害する薬疹は大きな問題である。後者の薬疹は重症薬疹として区別され、添付文書にも重大な副作用の項目に記載されている。添付文書の副作用名としては皮膚粘膜眼症候群もしくはStevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症もしくはLyell症候群、(薬剤性)過敏症症候群、紅皮症、急性汎発性発疹性膿疱症などがある。

これらの重症薬疹は早期に発見し、被疑薬を中止し、適切な治療を行なう必要があることから、患者やその家族、薬剤師や看護師など全ての医療従事者が個々の重症薬疹に関する知識と対処法を知っておく必要がある。このために作られたのが重篤副作用疾患別対応マニュアルである¹⁾。本マニュアルは厚生労働省の委託により日本皮膚科学会においてマニュアル作成委員会が組織され、日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成された案を重篤副作用総合対策委員会で検討され取りまとめられたものである。患者用の記載部分と医療関係者向けの記載部分に分けられている。本マニュアルは厚生労働省もしくは医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページから誰でもダウンロードできる¹⁾。本稿では本マニュアルに沿って、各薬疹の概要、早期発見と早期対応のポイント、診断法ならびに鑑別診断法、治療方法について解説を加えたい。

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)

1. 概要

Stevens-Johnson syndrome (SJS)は1922年にニューヨークの小児科医であるStevensとJohnsonが口内炎と眼病変を伴う新しい熱性発疹症として2例の小児例を報告したのが最初である²⁾。皮膚粘膜眼症候群の述語は歴史的にSJSと同義語として使われたため、現在でも添付文書や本マニュアルに併記される。SJSと粘膜症状を伴う多形紅斑を総称する症候名として用いられることがあるが、SJSと多形紅斑は予後が異なる別疾患であり、混乱を招くためこの術語は使用すべきではない。

SJSの発症頻度はわが国の全国調査によれば年間に人口100万人あたり1年間に3.1人である³⁾。男女差はなく、30歳代に小ピークが、60歳代に最大のピークがある。死亡率は3%である³⁾。

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。表皮細胞の壊死を生ずる機序として主にCD8陽性T細胞より産生されるgranulysin⁴⁾や末梢血単球由来の可溶性Fasligandと表皮細胞Fasとの結合によるapoptosis、患者血清中のannexin Aと患者の表皮細胞に発現するformyl peptide receptor-1との結合によるnecroptosisが想定されている⁵⁾。制御性T細胞の機能低下が本症の発症や進展に関与するとされ⁶⁾、膠原病などの自己免疫疾患でステロイド薬を含む免疫抑制療法中の患者やCD4陽性細胞が減少するHIV感染患者、制御性T細胞の減少が長期間持続するマイコプラズマ感染症罹患後の患者などは本症のリスクが高い。

38℃以上の発熱を伴う口唇、眼粘膜、外陰部など皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の

紅斑で、しばしば水疱、びらんなど表皮の壊死性障害を認める。およそ2/3の症例では医薬品が原因と考えられるが、残り1/3ではウイルスやマイコプラズマ感染に伴い発症することがある。小児では医薬品よりマイコプラズマ感染症に伴うことが多い⁷⁾。

2. 早期発見と早期対応のポイント

原因薬としては抗菌薬、鎮痛解熱薬（総合感冒薬を含む）、抗けいれん薬が上位を占める。原因薬の投与開始2週間以内に発症することが多いが数日から1か月以上のこともある³⁾。解熱鎮痛薬では7日以内に70%、抗菌薬では7日以内に60%が発症するのに対し、アロプリノールと抗けいれん薬は14日以内に発症する症例は30%弱に過ぎず、14～42日の間に発症する症例が半数を占める³⁾。

発症早期に認められる症状は①38℃の発熱、②粘膜症状（結膜充血・眼脂、口唇のびらん・出血、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛）、③多発する類円形紅斑（進行すると水疱・びらんを伴う）の3主徴である。医療従事者はこれらの症状がみられ、

その持続や悪化をみた場合は当日中に入院設備があり、皮膚科、眼科の専門医が常駐する基幹病院に紹介する必要がある（図1～3）。



図2 SJSの粘膜症状。口唇の広範囲なびらん・血痂。



図1 スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)の眼症状。偽膜性結膜炎のため自力での開眼が困難。



図3 SJSの皮膚症状。紅斑に一部に表皮壊死によるびらんを伴う。

表1 スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)の診断基準(2005)⁸⁾

概 念
発熱を伴う口唇、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および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剝離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは薬剤である。
主要所見(必須)
1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること。
2. しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の10%未満であること。
3. 発熱。
副 所 見
4. 皮疹は非典型的なターゲット状多型紅斑。
5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。
・ただしTENへの移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。
・主要項目の3項目をすべて満たす場合、SJSと診断する。

表 2 中毒性表皮壊死症 (TEN) の診断基準 (2005)⁸⁾

概 念	広範囲な紅斑と、全身の 10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。
主要所見 (必須)	1. 体表面積の 10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。 2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。 3. 発熱がある。
副 所 見	4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。 5. 粘膜疹を伴う。眼表面上皮 (角膜と結膜) では、びらんと偽膜のどちらかあるいは両方を伴う。 6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。
主要 3 項目のすべてを満たすものを TEN とする。	
●サブタイプの分類	
1 型: SJS 進展型 (TEN with spots) ^{*1}	
2 型: びまん性紅斑進展型 (TEN without spots) ^{*2}	
3 型: 特殊型	
^{*1} : SJS 進展型 TEN (TEN with spots あるいは TEN with macules) 顔面のむくみ、発熱、結膜充血、口唇びらん、咽頭痛を伴う多形紅斑様皮疹	
^{*2} : びまん性紅斑型 TEN (TEN without spots あるいは TEN on large erythema): 発熱を伴って急激に発症する広汎な潮紅とびらん	
●参考所見	
治療等の修飾により、主要所見 1 の体表面積 10%に達しなかったものを不全型とする。	

3. 診断と鑑別診断

厚生労働科学研究班による診断基準を表 1 に示す⁸⁾。紅斑は四肢より躯幹優位に分布する。紅斑は類円形もしくは不整形で隆起せず、境界は不鮮明、中心部は暗紅色～暗褐色調でときに水疱・びらんと伴い、flat atypical targets (扁平、非典型的標的病変) と称される⁹⁾。隆起する小型の浮腫性紅斑上に小水疱を伴う皮疹が少数散在する症例では水痘との鑑別を要する。

皮膚生検による病理組織検査が鑑別診断に有用である。ホルマリン固定、パラフィン切片を作成すると数日を要するため、手術中迅速切片と同様の手順で凍結切片を作成し、HE 染色を行えば、数時間で結果を得ることができる¹⁰⁾。組織学的には表皮下層を中心に、進行すると表皮全層に及ぶ壊死性変化を特徴とする。リンパ球を中心とする浸潤細胞は比較的少数である。ウイルス感染細胞がみられる水痘や麻疹との鑑別は容易である。多形紅斑は組織学的に真皮の浮腫と血管周囲性の炎症性細胞浸潤を特徴とする。表皮ケラチノサイトの個細胞壊死を伴うことがあるが、SJS/TEN にみられるような全層性の

壊死や基底層の連続性の壊死による水疱形成はみられない。

4. 治療

被疑薬の中止が第一である。嚴重な眼科的管理、皮疹部、口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止など所謂 supportive therapy に加え、以下の薬物療法を行なう¹¹⁾。

1) ステロイド全身療法

発症後 7 日前後までの発症早期に開始する。プレドニン換算で中等症は 0.5～1 mg/kg/日、重症は 1～2 mg/kg/日で開始する。重症例や急激に進展する症例ではメチルプレドニゾロン 500～1000 mg/日、3 日間のパルス療法も考慮する。パルス療法直後のステロイド投与量は 1～2 mg/kg/日を投与し漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整する。

2) 高用量ヒト免疫グロブリン静注 (IVIG) 療法
ステロイド全身療法で効果不十分な場合に考慮される。400 mg/kg/日を 5 日間連続で点滴静注する。

3) 血漿交換療法

ステロイド全身療法で症状の進行が食い止められ

ない重症例に併用療法として、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用が困難な場合に考慮される。単純血漿交換 (PE) と二重膜濾過血漿交換法 (DFPP) がある。

4. 眼科的局所療法

急性期の眼病変に対しては眼表面の炎症、眼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。ベタメタゾンあるいはデキサメサゾンの頻回の点眼、炎症が高度の場合はベタメタゾン眼軟膏を外用する。感染予防のための抗菌薬点眼も合わせて行なう。偽膜除去の効果については一定の見解はない。瞼球癒着癒着がある場合は点眼局麻下に硝子棒を用いて剥離する。

中毒性表皮壊死症

1. 概要

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) は英国の皮膚科医 Lyell¹²⁾により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、組織学的に表皮の壊死融解を特徴とする疾患として報告された。Lyell の症例はびまん性紅斑から広範囲に水疱・びらんを生ずるびまん性紅斑型であるが、90%以上の症例はSJS進展型である。TENとSJSは基本的には同一の病態と考えられ、わが国では表皮剥離面積が10%以上をTEN、10%未満をSJSと区別している⁸⁾。

わが国におけるTENの発症頻度は人口100万人あたり1年間に1.3人である。30歳代に小ピークが、60歳代に最大のピークがある³⁾。死亡率は19%である。TENでは94%の症例で医薬品が原因と考えられる。死亡例を解析すると発症時年齢が高い、被疑薬は抗菌薬の割合が高い、皮疹より発熱が先行する症例が多い、重症度スコアが高い、感染症合併、肝機能障害、末梢血異常、腎機能障害、呼吸器障害、循環器障害など他臓器障害が多い、などの特徴がみられる³⁾。

2. 早期発見と早期対応のポイント

原因薬としてはSJSと同様、抗菌薬、解熱鎮痛薬 (総合感冒薬を含む)、抗けいれん薬が上位を占めるが、どんな薬剤でも発症しうると考えるべきである。原因薬の投与開始2週間以内に発症することが多いが、数日から1か月以上のこともある。表皮壊死の発症機序はSJSと共通し、患者側のリスク

因子もSJSと同様である。

発症早期に認められる症状はSJSと同様に①38℃の発熱、②粘膜症状 (結膜充血、口唇のびらん・出血、咽頭痛など)、③多発する類円形紅斑もしくはびまん性紅斑 (進行すると水疱・びらんを伴う) の3主徴であり重症感がある。TENではまれに粘膜症状が明らかではない症例もある。①～③の症状がみられ、その持続や悪化をみた場合は当日中に入院設備があり、皮膚科、眼科の専門医が常駐する基幹病院に紹介する必要がある。

3. 診断と鑑別診断

厚生労働科学研究班による診断基準を表2に示す⁸⁾。顔面・頸部・体幹を中心に広範囲にびまん性紅斑もしくは斑状紅斑を生ずる。斑状紅斑の標的病変の性状はSJSと同様である。発症早期はSJSと同様、麻疹や水痘などのウイルス感染症や多形紅斑型薬疹との鑑別を要する症例があり、SJSと同様の鑑別診断法を行なう必要がある。病像が完成すると紅斑は融合し体表面積の10%を越える広範囲の水疱・びらんを呈するため臨床的にも鑑別診断は比較的容易である (図4)。

ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群は「ブ菌TEN」とも呼ばれるように臨床症状が類似することから鑑別を要する。生検病理組織で角層下に表皮内水疱を生じていることから鑑別は容易である¹³⁾。

トキシックショック症候群でも全身性のびまん性紅斑と一部に水疱形成がみられTENに類似する。トキシックショック症候群では血圧低下、ショック症状を伴う点、生検組織で表皮の壊死性変化なく、表皮下水疱を呈する点から鑑別される¹⁴⁾。

4. 治療

TENの基本的な治療方針はSJSと共通である¹¹⁾。TENでは表皮剥離面積が大きいいため、補液・栄養管理、感染防止など所謂supportive therapyも重要である。びらん面よりの細菌感染は容易に敗血症に進展するため、重症熱傷と同様、連日の入浴洗浄が必要である。洗浄処置時には鎮痛・鎮静を要することがある。耐性菌の感染を防ぐための感染対策を十分に行う必要がある。

薬剤性過敏症症候群

1. 概要

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity

表 3 薬剤性過敏症候群 (DIHS) の診断基準 (2005)⁸⁾

概 念
高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。
主要所見
1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。
3. 38℃以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, cのうち一つ以上
a. 白血球増多 (11,000/mm ³ 以上)
b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
c. 好酸球増多 (1,500/mm ³ 以上)
6. リンパ節1腫脹
7. 目HHV-6の再活性化
典型DIHS：1～7すべて
非典型DIHS：1～5すべて、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。
参考所見
1. 原因薬剤は、抗痙攣薬、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2～6週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口内の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんが見られることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしば見られる。
4. HHV-6の再活性化は、①ベア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇、②血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ベア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点にすると確実である。
5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

syndrome：DIHS)は発熱と臓器障害を伴う薬疹であること、比較的限られた医薬品が原因となること、通常の薬疹と異なり、特定の原因医薬品を2週間から6週間と長期間投与後に発症すること、原因医薬品を中止しても臨床症状は軽快せず、2週間以上症状が遷延化すること、経過中に高率にヘルペス属ウイルスの活性化を生じ、臓器炎により生命予後を脅かすことを特徴とする重症薬疹の1型である。従来より抗けいれん薬による同様の薬疹が知られ、anticonvulsant hypersensitivity syndromeの病名が用いられてきた¹⁵⁾。1989年に杏林大学と愛媛大学のグループが本症の経過中にEBウイルス、HHV-6、サイトメガロウイルスなどのヘルペス属ウイルスの再活性化を生じ、重篤な臓器障害の原因になることを明らかにしたことで病態の解明が進んだ^{16,17)}。これを契機にわが国では薬剤性過敏症候群(DIHS)

に病名が統一された。欧州ではdrug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRSS)の病名が使用されており¹⁸⁾、国際的にはDIHS/DRESSと併記されている。

すなわち原因薬の内服中に制御性T細胞(Treg)が増加し、末梢血中のB細胞の減少、免疫グロブリンの減少、好酸球増多、thymus and activation-regulated chemokine (TARC)の高値(>10,000 pg/ml)などの検査異常を示す。原因薬の中止によりTregは減少し、免疫抑制状態から免疫再構築がなされ、再活性化されたウイルスに対するT細胞免疫が賦活化され、皮膚症状の遷延化や臓器障害を来すものと考えられる¹⁹⁾。ウイルスの再活性化の詳細な機序は未解明な部分が多い。本症による死亡率については正確なデータがないが、軽快後の続発症によるものも含め10%弱と推測されている。



図 4 中毒性表皮壊死症 (TEN) の広範なびらん。白色調の部分は再上皮化。

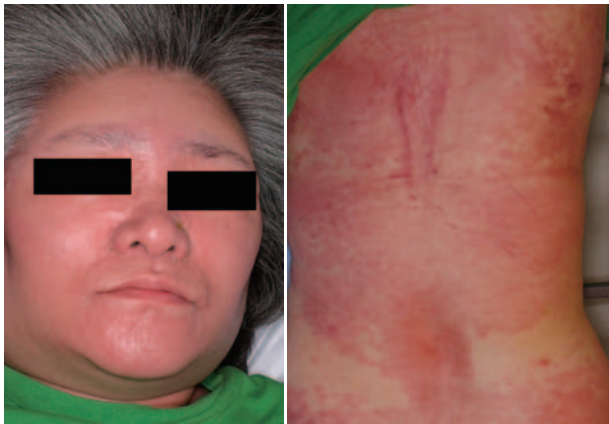


図 5 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の皮膚症状。顔面は浮腫状に腫脹し、鼻囲や口囲に丘疹の集族・痂皮が顕著。体幹では紅斑が融合。

2. 早期発見と早期対応のポイント

原因薬は比較的限られており、報告が多いのはカルバマゼピン、アロプリノール、塩酸メキシレチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、サラゾスルファピリジン、ゾニサミド、ジアフェニルスルフォン、ミノマイシンなどである。これらの薬剤を2～6週間内服後に38℃以上の発熱、全身倦怠感、食欲不振、リンパ節腫脹などの全身症状を伴って全身の広範囲に皮疹を生ずることから本症を疑う。

皮疹は播種状紅斑丘疹型、ときに多形紅斑型に始まり、全身に皮疹が拡大融合し、次第に落屑を伴って紅皮症を呈する。顔面では浮腫がみられ、鼻や口囲に紅斑、丘疹、鱗屑、痂皮などが顕著であり、こ



図 6 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) の皮膚症状。

紅斑上に小膿疱が播種状に多発。間擦部に症状が高度。(末木博彦：これだけは知っておきたい皮膚の副作用。調剤と情報。18:669-675より転載)

の特徴から本症を疑うことができる(図5)。

3. 診断と鑑別診断

厚生労働科学研究班による診断基準を表3に示す⁸⁾。前述の臨床経過に加え、血液検査では白血球増多(極く初期には白血球減少)、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝機能障害が高率に認められる。ときに腎機能障害もみられる。前述のTARC値は保険適用外であるが10,000 pg/ml以上の高値を示すことが多く、多形紅斑型や播種状紅斑丘疹型薬疹との早期鑑別診断に有用である²⁰⁾。これらの症状が原因薬中止後も2週間以上遷延することが主要所見であり、発症初期にはDIHSの診断は確定できず、全経過で判断する必要がある。発症後14日以内と28日以降にペア血清でHHV-6 IgG抗体価の4倍以上の上昇、もしくは血清中のHHV-6 DNAの検出により再活性化の判断を行なう。再活性化の有無は重症度と関連し、再活性化群ではTARC、TNF- α 、LDH、CRPの高値が認められる^{21,22)}。

鑑別診断を要する疾患として麻疹や伝染性単核球症などのウイルス感染症がある。麻疹とは薬剤歴、二相性発熱、カタル症状から鑑別されることが多い。咽頭粘液からの麻疹ウイルスDNAの検出が早期鑑別診断に有用である。伝染性単核球症とは類似点か

表 4 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) の診断基準¹⁾

(1) 概念

薬剤使用後、高熱とともに急速に出現する多数の無菌性小膿疱を有する汎発性の紅斑で、末梢血の好中球増多を伴う。

(2) 主要所見

- ①急速に出現、拡大する紅斑
- ②紅斑上に多発する無菌性の非毛孔性小膿疱
- ③末梢血の白血球中の好中球増多 (7,000/mm³ 以上)
- ④発熱 (38℃ 以上)

(3) 副所見

- ①皮膚病理組織学的に角層下膿疱あるいは表皮内膿疱
- ②除外疾患：膿疱性乾癬、角層下膿疱症、中毒性表皮壊死症、汗疹、敗血疹

主要所見のすべてをみたすものを急性汎発性発疹性膿疱症とする。

(4) 参考所見

- ・ 皮疹は間擦部や圧迫部に出現しやすい
- ・ 膿疱は 5 mm 大以下のことが多い
- ・ 多くで粘膜疹は認めない
- ・ ウイルスや細菌感染が先行あるいは増悪因子となることがある
- ・ 基礎疾患（乾癬、関節リウマチ、骨髄性白血病、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症、糖尿病など）が存在していることが多い

あるが、薬剤歴、咽頭・扁桃炎の有無、最終的にはウイルス学的所見により鑑別する。

4. 治療²³⁾

入院治療を原則とする。多剤感作を生じやすいため、被疑薬のほか発症時に服用していた薬剤は可能な限り中止することが望ましい。発疹および全身症状に対し効果を期待できる治療法は副腎皮質ステロイド薬の全身投与である。初期量はプレドニゾロン換算で 0.5～1 mg/kg/日 で開始する。初期量は原則として 7～14 日間投与する。臨床症状の軽快に伴い、1～2 週間毎に 5～10 mg/日 ずつ漸減する。HHV-6 やサイトメガロウイルスの再活性化による再燃をみた場合は原則としてステロイド量の増減は行なわない。サイトメガロウイルス感染症ではガンシクロビル等の抗ウイルス薬投与、免疫グロブリン製剤の併用を考慮する。

急性汎発性発疹性膿疱症

1. 概要

急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis : AGEP) は乾癬の既往

なく、高熱とともに急速に全身に浮腫性紅斑やびまん性紅斑上に小膿疱が多発し、急性の経過をとる発疹症にたいし膿疱性乾癬とは別症としてフランス語の論文に発表されたのが最初である^{24, 25)}。通常粘膜疹はない。血液検査で好中球優位の白血球増多と炎症反応上昇が特徴である。原因薬としては抗菌薬・抗真菌薬が大半を占め、内服開始数時間～数日以内に発症する例と 1～2 週後に発症する例がある。原因薬の中止により 2 週間以内に軽快し再発はないが、極くまれに TEN と症状のオーバーラップがみられる症例がある²⁶⁾。発症機序としてはリンパ球刺激試験²⁷⁾やパッチテストの陽性率が高く²⁸⁾、アレルギー機序が考えられている。最初に薬剤特異的 T 細胞が表皮に集まり、ケラチノサイトを障害し、T 細胞、ケラチノサイトから産生される GM-CSF や IL-8 により好中球が角層下に集積される一方、表皮の壊死を免れるのではないかと推測されている²⁹⁾。

2. 早期発見と早期対応のポイント

原因薬服用後 38℃ 以上の発熱とともに急速に出現するびまん性紅斑もしくは浮腫性紅斑上に毛孔に一致しない無数の小膿疱をみた場合は本症を疑い、

早急に皮膚科入院施設のある基幹病院に紹介する(図6)。

3. 診断と鑑別診断

重篤副作用疾患別対応マニュアルの診断基準を表4に示す¹⁾。臨床症状に末梢血好中球増多(7,000/mm³以上)を含む主要所見の4項目全てを満たすものをAGEPと診断する。生検病理組織では角層下膿疱あるいは表皮内膿疱が認められる。

皮疹は膿疱性乾癬と類似するが、膿疱性乾癬では乾癬の既往や局面が先行する点、発熱の持続期間が長い点、組織学的に表皮肥厚や錯角化がみられる点、膿疱が2週間以上にわたって軽快しない点、薬剤内服歴などから鑑別される。角層下膿疱症では発熱など全身症状は通常なく、間擦部位を中心に紅斑・膿疱が数日から数週のサイクルで出現する。しばしば環状・蛇行状を呈する³⁰⁾。急性汎発性膿疱性細菌疹は通常上気道感染症に引き続いて全身に紅暈を伴う膿疱、小紫斑が散在する。膿疱はAGEPより大型である。組織学的に免疫複合体による血管炎を認めることがある³¹⁾。

4. 治療

被疑薬を中止し、必要に応じて他系統の薬剤に変更する。プレドニン換算0.5～0.7 mg/kg/日より投与を開始し、症状に応じて減量する。

おわりに

医薬品副作用被害救済制度では本稿で解説した4疾患以外の病型でも、入院治療を必要とする程度の薬疹(一般的には中等量以上のステロイド薬治療を要するもの)に対しては入院期間が短期間であっても救済給付の対象になる。巻頭言でも述べたように本制度は患者もしくは家族が申請するものであり、患者に本制度の存在を説明する必要がある。

謝辞 本論文は厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)(H26-難治等(難)-一般-081)の援助を受けた。

文 献

- 1) 医薬品医療機器総合機構. 重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け). (2014年11月16日アクセス) http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html
- 2) Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fe-

ver associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 1922;24:526-533.

- 3) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, ほか. Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査. *日皮会誌.* 2011;121:2467-2482.
- 4) Chung WH, Hung SI, Yang JY, *et al.* Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14:1343-1350.
- 5) Saito N, Qiao H, Yanagi T, *et al.* An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med* (Internet). 2014;6:245ra95. (accessed 2014 Jul 16) <http://stm.sciencemag.org/content/6/245/245ra95.short>
- 6) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, *et al.* Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009;182:8071-8079.
- 7) Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, *et al.* Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection in Japan. *Allergol Int.* 2011;60:525-532.
- 8) 橋本公二. 難治性皮膚疾患(重症多形滲出性紅斑[急性期]を含む)の画期的治療に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業, 平成17年度総括・分担研究報告書, 2006; pp1-10.
- 9) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, *et al.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-96.
- 10) Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, *et al.* Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. *J Dermatol.* 2010;37:407-412.
- 11) 橋本公二. SJSおよびTENの治療指針2006. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性疾患(重症多形滲出性紅斑(急性期)を含む)の画期的治療に関する研究. 平成18年度総括・分担研究報告書, 2007; pp11-19.
- 12) Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68:355-361.
- 13) Oono T, Kanzaki H, Yoshioka T, *et al.* Staphylococcal scalded skin syndrome in an adult. Identification of exfoliative toxin A and B genes by polymerase chain reaction. *Dermatol-*

- ogy. 1997;195:268-270.
- 14) Lucas S. Bacterial diseases. In *Elder DE, Eleinis R, Johnson BL Jr., et al eds. Lever's histopathology of the skin*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp551-590.
 - 15) Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *In vitro* assessment of risk. *J Clin Invest*. 1988;82:1826-1832.
 - 16) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpes virus 6. *Arch Dermatol*. 1998;134:1113-1117.
 - 17) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*. 1998;134:1108-1112.
 - 18) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15:250-257.
 - 19) Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis pathogenesis and management. In French LE ed. *Adverse cutaneous drug eruptions*. Basel: Karger; 2012. pp122-138. (Chemical immunology and allergy; 97) .
 - 20) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al. Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) /drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*. 2013;69:38-43.
 - 21) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al. Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) / drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol*. 2014;171:425-427.
 - 22) Uno H, Kabashima K, Tohyama M, et al. TNF- α as a useful predictor of human herpesvirus-6 reactivation and indicator of the disease process in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*. 2014;74:177-179.
 - 23) 塩原哲夫. 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 治療指針 (2012). 厚生労働省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研究. 平成 24 年度総括・分担研究報告書, 2013 : pp15-17.
 - 24) Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1968;80:771-793.
 - 25) Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127:1333-1338.
 - 26) Kiyohara T, Sawai T, Ido H, et al. Toxic epidermal necrolysis with some features of acute generalized exanthematous pustulosis. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:212-214.
 - 27) Kardaun SH, de Monchy JG. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:S21-S23.
 - 28) Watsky KL. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by metronidazole: the role of patch testing. *Arch Dermatol*. 1999;135:93-94.
 - 29) Britschgi M, Pichlar WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2:325-331.
 - 30) Sanchez NP, Perry HO, Muller SA, et al. Subcorneal pustular dermatosis and pustular psoriasis. A clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol*. 1983;119:715-721.
 - 31) Miyachi Y, Danno K, Yanase K, et al. Acute generalized pustular bacterid and immune complexes. *Acta Derm Venereol*. 1980;60:66-69.