

過去5年間に当科で経験した 重症薬疹のまとめ

齊藤優子^{†1)2)} 吉田哲也¹⁾ 川北梨乃¹⁾ 大井裕美子¹⁾²⁾
佐々木 優¹⁾ 佐藤友隆³⁾ 福田知雄¹⁾²⁾

IRYO Vol. 72 No. 2 (61-65) 2018

要 旨

生命の危険や重篤な後遺症を残す可能性のある薬疹を重症薬疹と呼び、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)、薬剤性過敏症症候群 (drug induced hypersensitivity syndrome : DIHS)/DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : DRESS)、粘膜疹をともなう多形滲出性紅斑型薬疹 (erythema exsudativum multiforme : EEM major) などがこれに該当する。2011年から2015年にかけて、国立病院機構東京医療センター皮膚科 (当科) では重症薬疹を17例経験した。内訳は、DIHS/DRESS13例、SJS/TEN 3例、EEM major 1例で、これら17例の解析を行った。症例数の多かった DIHS/DRESS は、病態は違うものの SJS/TEN と同様に対応を誤ると死亡する重症薬疹であるが、その病態が複雑なため対応が難しい。幸いなことに当科で経験した DIHS/DRESS 症例は、全例を寛解に導くことができた。重症薬疹は重症度判定と初期治療が生命予後にも影響を与えるため、他科とも連携の上、適切な判断を下すことが重要である。

キーワード 重症薬疹, Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死症 (TEN), 薬剤性過敏症症候群 (DIHS), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), 多形滲出性紅斑 (EEM)

はじめに

Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS)、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal ne-

crolysis : TEN)、薬剤性過敏症症候群 (drug induced hypersensitivity syndrome : DIHS)/DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)、粘膜疹をともなう多形滲出性紅斑型

1) 国立病院機構東京医療センター 皮膚科 2) 埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科 3) 北里研究所病院 皮膚科
†医師

著者連絡先: 齊藤優子 国立病院機構東京医療センター 皮膚科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
e-mail : nikoniko3@hotmail.com

(平成29年1月10日受付, 平成29年11月17日受理)

Summary of Severe Drug Eruption Cases Experienced in the Past 5 Years

Yuko Saito¹⁾²⁾, Tetsuya Yoshida¹⁾, Rino Kawakita¹⁾, Yumiko Ooi¹⁾²⁾, Yu Sasaki¹⁾, Tomotaka Sato³⁾ and Tomoo Fukuda¹⁾²⁾, 1) NHO Tokyo Medical Center, 2) Saitama Medical Center, 3) Kitasato University Kitasato Institute Hospital

(Received Jan. 10, 2017, Accepted Nov. 17, 2017)

Key Words : severe drug eruptions, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), erythema exsudativum multiforme (EEM)

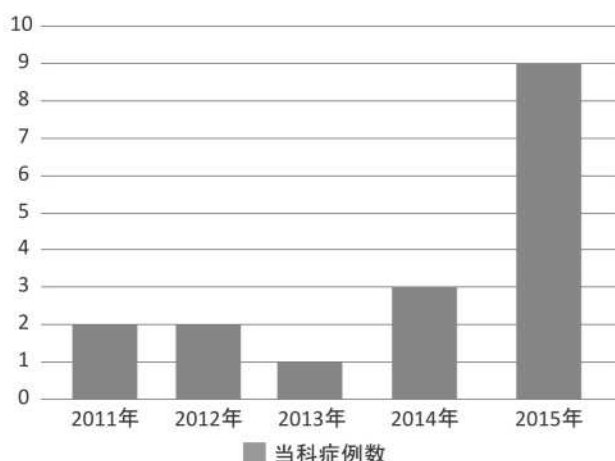


図1 当科の過去5年間の重症薬疹症例数の推移

薬疹(erythema exsudativum multiforme: EEM major)などを含む生命の危険や重篤な後遺症を残す可能性のある薬疹を重症薬疹と呼ぶ。2011年から2015年にかけて、国立病院機構東京医療センター皮膚科(当科)では重症薬疹を17例経験した。詳細が確認できた2015年の9例、このうちとくにDIHS/DRESS症例を基に、ステロイド加療を行うか保存的治療で経過観察するかなど初期治療の判断ポイントを考察したので報告する。

対象と方法

対象は2011年から2015年までの当科重症薬疹患者(SJS, TEN, DIHS/DRESS, EEM major)17例で、薬疹の種類、年齢、性別、初期治療方法、ヒトヘルペスウイルス(HHV-6)など再活性化したウイルスの有無を比較した。本研究について国立病院機構東京医療センター倫理委員会の審査を受け承認された。

結 果

17例中8例は2011年から2014年にかけての症例で、2015年の1年で9例を経験している(図1)。薬疹の内訳は、DIHS/DRESS13例、SJS/TEN3例、EEM major1例で、原因薬剤はSJS/TEN、DIHS/DRESSともにさまざまであった(図2)。治療に関して2011年から2014年までは8例全例ステロイド加療を行ったのに対し(表1)、2015年の症例では4例がステロイド加療、5例が保存的療法で軽快している(表2)。以下にDIHS/DRESSの代表症例を示す。

【症例1】(表2のCase14)82歳男性

原因薬剤はカルバマゼピン。粘膜疹は認めなかったが、高齢であり、小脳出血により全身状態が悪く体温39.6℃と高熱であったことからステロイド全身投与を選択した(図3a)。

【症例2】(表2のCase11)44歳女性

原因薬剤はカルバマゼピン。肝機能障害を認め、39.2℃と高熱であったが、食事摂取量を含め全身状態が良好であったことから、補液のみで加療し軽快した(図3b)。

考 察

重症薬疹は致死的となりうる重篤な臓器障害や後遺症を生じる薬疹である。DIHS(欧米ではDRESSとして提唱されてきた)は厚生労働科学研究費補助金の調査研究班により診断基準が作成されており、SJS/TENについては治療指針も示されている¹⁾。

SJS/TENは同一スペクトラム上の疾患と考えられており、共に高熱をとめない皮膚と粘膜に表皮の壊死性変化にともなう水疱とびらん形成を認める。本邦ではびらんが体表面積の10%未満のものをSJS、10%以上のものをTENとして取り扱っている²⁾。原因薬剤の内服期間は2週間以内が多いとされており、治療指針では被疑薬中止と共に副腎皮質ステロイド薬の全身投与が治療の第1選択として挙げられている³⁾。

それに対し、DIHS/DRESSは原因薬剤摂取後、より遅発性に発症する。初期症状は発熱と臓器障害をとともなう全身性紅斑で、発症数週間後にHHV-6の再活性化を認めることが最大の特徴である。限られた原因薬剤のみで発症することが知られており、抗痙攣薬による報告例が多い。発症までの内服期間は4-6週間と、SJS/TENに比べ長い。診断基準には好酸球増多や異形リンパ球の出現、肝機能障害などが含まれているが、これらは発症時には認められないことも多く、初期の診断および重症度判定を難しくしている。また、DIHS/DRESSでは急性期を過ぎてからのサイトメガロウイルスなど他のヘルペスウイルス再活性化による再燃や遷延も多く、SJS/TEN同様死亡率の高い重症薬疹でありながら、治療指針が確立されていない⁴⁾。

死亡率は、SJSで1.3%、TENで32%、DIHS/DRESSで16.7%と高いため⁵⁾、重症薬疹では速やかに重症度判定を行い、適切な初期治療を行うこと

SJS/TEN・EEM major



DIHS/DRESS

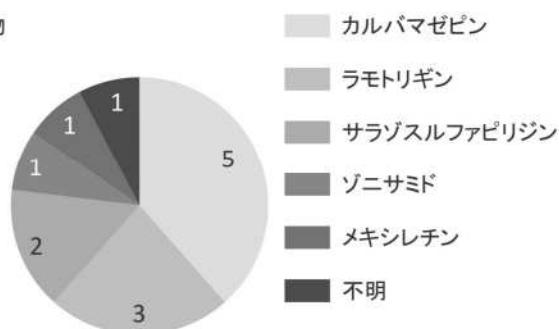


図2 原因薬剤の内訳

表1 2011年-2014年に当科で経験した重症薬疹症例

	薬疹の種類	年齢/性別	原因薬剤	体温	全身状態に影響する基礎疾患	粘膜疹	食事摂取	主な初期治療	再活性化が確認されたウイルス
Case1	DIHS/DRESS	38/F	ラモトリギン	38℃	-	なし	不明	PSL0.5mg/kg/日内服	HHV-6
Case2	DIHS/DRESS	69/F	ラモトリギン	38.4℃	-	眼球口唇	10割	PSL0.5mg/kg/日内服	HHV-6
Case3	DIHS/DRESS	89/F	メキシチレン	37.7℃	-	眼球口唇	10割	PSL 1mg/kg/日内服	HHV-6
Case4	DIHS/DRESS	33/M	ゾニサミド	高熱あり	-	不明	不明	他院でのステロイドパルス(詳細不明) ⇒PSL1mg/kg/日内服	HHV-6
Case5	DIHS/DRESS	34/F	サラゾスルファピリジン	39.7℃	-	口唇口腔内	0	PSL 1mg/kg/日内服	HHV-6
Case6	DIHS/DRESS	52/F	サラゾスルファピリジン	39.8℃	SLE	口腔内	2割	PSL 1mg/kg/日内服	-
Case7	SJS/TEN	56/M	不明	38.7℃	血液疾患	眼球口唇	不明	ステロイドパルス(mPSL1000mg/日) IVIG(20g/日) PSL 1mg/kg/日内服	-
Case8	SJS/TEN	75/M	ミリプラチン水和物	38.3℃	肝細胞癌	なし	5割	ステロイドパルス(mPSL1000mg/日) PSL 1mg/kg/日内服	-

(PSL: プレドニゾン)
(IVIG: 免疫グロブリン)

が重要となる。

当科で経験した重症薬疹症例は、2011年から2014年の4年間で8例、2015年の1年間のみで9例と、2015年に経験した症例数が多かった。その理由は、2015年度から始めた当院総合内科との連携により、内科受診した軽症を含む中毒疹は全例当科にコンサルトとしたシステムの構築によるものと思われる。

2011年から2014年に当科で経験したSJS/TEN、DIHS/DRESS症例はすべて重症としてステロイド全身投与を行っていたが、2015年以降は重症度が低いと判断した症例では保存的加療を行い寛解を得ている。

治療法は、SJS/TEN症例では3症例全例で治療指針にあるとおりステロイドパルス療法を含むステロイド全身療法を選択した。DIHS/DRESSでも、現時点ではステロイド全身療法が治療の基本となっているが、当科では速やかに重症度判定を行い、重症度が比較的軽くステロイドの全身投与を行わずに軽快し得ると判断した4症例に関しては、補液、外用のみの保存的療法を選択し、全例が軽快した。

重症度判定のポイントとして、SJS/TEN重症度スコアの判定項目にも記載があるが、当科ではまず発熱を参考に行っている。発熱は全身反応を表しており、高熱であるほど重症である可能性が高くな

表2 2015年に当科で経験した重症薬疹症例

	薬疹の種類	年齢/性別	原因薬剤	体温	全身状態に影響する基礎疾患	粘膜疹	食事摂取	主な初期治療	再活性化が確認されたウイルス
Case9	DIHS/DRESS	45/F	ラモトリギン	39.8℃	-	硬口蓋	8割	補液	-
Case10	DIHS/DRESS	41/F	カルバマゼピン	40.5℃	-	口腔内	5割	補液	HHV-6
Case11	DIHS/DRESS	44/F	カルバマゼピン	39.2℃	-	なし	6割	補液	HHV-6
Case12	DIHS/DRESS	80/F	カルバマゼピン	37.2℃	-	なし	7割	補液	HHV-6
Case13	DIHS/DRESS	51/M	カルバマゼピン	39.4℃	血液疾患	なし	10割	PSL1mg/kg/日内服	-
Case14	DIHS/DRESS	82/M	カルバマゼピン	39.6℃	小脳出血	なし	0 (禁食)	PSL1mg/kg/日内服	HHV-6
Case15	DIHS/DRESS	56/F	不明	38.9℃	SLE	なし	10割	PSL1mg/kg/日内服	EB, CMV
Case16	SJS/TEN	21/M	ミノサイクリン	39.1℃	-	眼球 口唇 口腔内	0 (禁食)	ステロイドパルス (mPSL1000mg/日) IVIIG(30g/日) PSL1mg/kg/日内服	-
Case17	EEM major	80/F	ソラフェニブ シル酸塩錠	37.5℃	腎臓癌	口唇	8割	補液	-

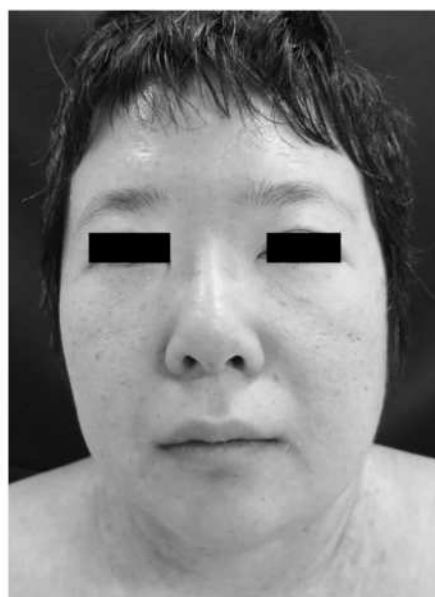


図3 DIHS 症例写真

- a. ステロイド全身投与を行った症例(眼囲をスベアした境界明瞭な強い潮紅を認める)
b. 保存的加療を行った症例(顔面をスベアした境界明存な強い潮紅を認める)

る。38℃以上の発熱がない場合は保存的加療を検討する。次に全身状態に影響する基礎疾患の有無、粘膜疹の有無、食事摂取量を参考にしている。皮膚に局限せず、粘膜に病変を認めた場合は、重症化のリスクがきわめて高くなる。粘膜疹を診るポイントを挙げる。口唇では、広範囲のびらんと、出血、血痂の付

着に注意が必要である⁶⁾。眼球結膜や角膜の変化は見落としやすいため、眼球結膜の充血をみたときは必ず眼科にコンサルトを行う。陰部に広範囲のびらんが生じている場合も要注意である。これらに加えて、当科では全身状態を反映するものとして食事摂取量を重症度判定の指標としている。

DIHS/DRESS は限られた薬剤でおこる疾患であるが、これまで原因薬剤として挙げられていなかったラモトリギンによる DIHS/DRESS の報告例が増えている。従来原因薬剤とされてきた薬剤とラモトリギンによる DIHS/DRESS を比較すると、ラモトリギンの症例はより軽症であり、検査データも白血球が遅れて上昇する、IgG（免疫グロブリン G）の変動が少ない、DLST（薬剤リンパ球刺激試験）の陽性時期や HHV-6 抗体の上昇時期が一定しないなど従来の DIHS/DRESS と異なった特徴がある⁷⁾。この事実は、DIHS/DRESS の中でも原因薬剤によって異なった病態が生じる可能性があることを示唆している。また表 2 の Case10 は発熱、粘膜疹がありステロイド全身投与の適応であったが、全身状態がよく、免疫抑制効果のあるサラゾスルファピリジンの内服していたため、例外的にただちにステロイド全身投与を行わず経過観察したところ、保存療法で軽快した⁸⁾。このように全身状態、併用薬など、状況によっては例外があることも念頭に置くことが肝要である。

重症薬疹では、速やかな重症度判定、各専門家（皮膚科、眼科など）との連携、そして、適切な治療法の選択ができるか否かが生死を分けることになる。

本論文の要旨は第115回日本皮膚科学会総会において報告した。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) 藤山美紀子, 橋本公二. DIHSの診断におけるHHV-6再活性化の意義. 医のあゆみ 2007; 220: 885-8.
- 2) 相原道子. 重症薬疹の診断基準. アレルギー 2012; 61(8): 1061-6.
- 3) 渡辺秀晃. Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症. 薬事 2014; 56: 2157-61.
- 4) 平原和久, 塩原哲夫. DIHS と免疫再構築症候群. Derma. 2012; 198: 40-4.
- 5) 南光弘子. 本邦における重篤な有害薬物反応 (ADR) と重症薬疹・過去 5 年間に認定された皮膚障害の概要. 日皮会誌 2005; 115(8): 1155-62.
- 6) 平原和久. 重症薬疹ステロイドの使い方. 日皮会誌 2010; 120: 2578-81.
- 7) 川北梨乃, 吉田哲也, 齊藤優子ほか. 保存的加療で経過したラモトリギンによる薬剤過敏症候群の 1 例. 医療 2016; 70: 421-5.
- 8) 大井裕美子, 吉田哲也, 川北梨乃ほか. 緩徐な経過を示し保存的療法で軽快した薬剤性過敏症候群の 1 例. 臨皮 2017; 71: 111-6.