

マルホ皮膚科セミナー

2017年5月11日放送

「第67回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ⑤

フロントラインセミナー6

重症薬疹の診断と治療～新しい診療ガイドラインのポイント」

奈良県立医科大学 皮膚科
准教授 小豆澤 宏明

はじめに

本日は重症薬疹の診断と治療ということで新しい診療ガイドラインのポイントについてお話しさせていただきます。

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業として重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班が2004年に設立され、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症については診断基準が2005年に出され、2009年には治療指針が出ております。

今回は日本皮膚科学会ガイドラインということで、重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班
(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業)
2004年設立

Stevens-Johnson症候群 中毒性表皮壊死症 診断基準2005

Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療指針2009



日本皮膚科学会ガイドライン

重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症
診療ガイドライン (全49ページ)

診断基準2016
重症度分類
治療指針2016
診療ガイドライン CQ1-67
疫学調査結果
疾患理解のために リンク 補足解説 参考資料

(簡易版)

壊死症 診療ガイドラインが、この研究班により作成されました。診断基準 2016、重症度分類、治療指針 2016 のほかに診療ガイドラインとして Clinical question には、治療指針には詳細に記載されていない治療の推奨度や感染症における治療選択についてエビデンスにもとづいた記載がされております。

SJS と TEN は診断基準が異なりますが、一連の病態と考えられており、ともに、発熱と表皮の壊死性障害、粘膜疹がみられ、多くの場合原因は医薬品であります。ですから、これからお話しします改訂のポイントについては SJS/TEN で共通する部分が多数あります。

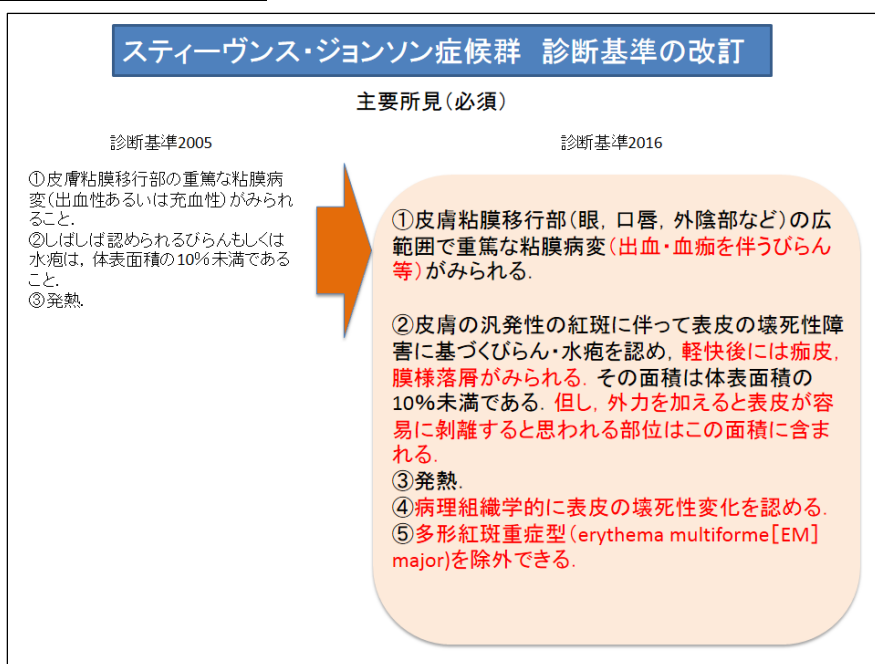
スティーヴンス・ジョンソン症候群 診断基準の改訂

それではまず、スティーヴンス・ジョンソン症候群 診断基準の改訂ですが、主要所見（必須）からお話しします。今回の改訂では皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変について表現が若干修正されました。以前は出血性あるいは充血性となっていたものが、出血・血痂を伴うびらん等がみられるに変更されました。ポイントは充血性の粘膜病変のみでは診断基準を満たさないことです。

粘膜疹に遭遇した場合、SJS/TEN の初期である可能性を疑わなければなりません。実際には紛らわしい粘膜症状を示す疾患も多いことから、今回診断基準から充血性という表現がなくなり、充血性だけでは主要所見（必須）を満たさないことになりましたので注意が必要です。典型例では出血性びらんあるいは血痂を伴うびらんがみられるのが特徴です。眼症状の場合は眼科受診し、偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎を確認すればより確実になります。

次に主要所見（必須）の②ですが SJS のびらん・水疱についての記載が詳細になりました。SJS では皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられるという記載が追加になりました。水疱びらん面積は体表面積の 10%未満である点は変わってありません。ここで注意が必要なのが、但し、外力を加えると表皮が容易に剝離すると思われる部位はこの面積に含まれるという記載です。

SJS/TEN でみられる、紅斑が隆起せず、中央が暗紅色な flat atypical targets では一



見して液貯留を肉眼的にみとめることは困難ですが、外力を加えると表皮が容易に剥離する部位は水疱びらん面積に含めます。これによりひよっとするとこれまで SJS と診断していた患者さんで TEN の診断基準である 10%以上を満たすにもかかわらず水疱びらん面積を過小評価していた症例があったかもしれません。

さて、その他ですが、主要所見（必須）③の発熱は診断基準 2005 と同じです。続いて主要所見（必須）④ですが病理組織学的に表皮の壊死性変化をみとめるという記載が追加されました。表皮の壊死性変化は全層性壊死をみとめるのが典型ですが、少数の表皮の個細胞死は SJS/TEN でなくともしばしばみられる病理組織学的所見です。そこでスティーヴンス・ジョンソン症候群の診断基準の改訂では参考のところ、また中毒性表皮壊死症の診断基準の改訂では副所見として、少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞（壊）死を確認することが望ましいという記載が追加されました。

スティーヴンス・ジョンソン症候群 診断基準の改訂

<参考>
 2) 病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、**少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞（壊）死を確認することが望ましい。**

中毒性表皮壊死症 診断基準の改訂

副所見
 4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化をみとめる。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、**少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞（壊）死を確認することが望ましい。**

主要所見（必須）の最後ですが、今回の診断基準改定のポイントである⑤多形紅斑重症型（erythema multiforme [EM]）を除外できる、の記載があります。

多形紅斑重症型ですが、一般に EM major という呼び名が多く使われてきました。今回の Stevens-Johnson 症候群の診断基準の改訂では参考のところ、比較的軽度の粘膜病変をともなう多形紅斑で四肢優位に分布し全身症状としてしばしば発熱を伴うが重症感とはぼしく、SJS とは別疾患であると定義されています。

中毒性表皮壊死症 診断基準の改訂

次に中毒性表皮壊死症の診断基準の改訂です。主要所見（必須）ですが、体表面積の 10%を超える水疱・びらんがみられる点は変わっておりませんが、国際基準に準じて体表面積の 10～30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい、という記載が加わりました。本邦では診断基準 2005 に基づいて、びらん水疱面積が体表面積の 10%未満であれば SJS、10%以上であれば TEN としてきましたが、今回の診断基準の改訂で

中毒性表皮壊死症(TEN) 診断基準の改訂

主要所見(必須)

<p style="text-align: center; font-size: small;">診断基準2005</p> <p style="font-size: x-small;">①体表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらんなどの表皮の壊死性障害。 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。</p>	<p style="text-align: center; font-size: small;">診断基準2016</p> <div style="background-color: #f96; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="font-size: 2em; color: #0056b3; text-align: center; margin: 0;">➔</p> <p style="font-size: small;">①広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の10%を超える水疱・びらんがみられる。外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含める。 (なお、国際基準に準じて体表面積の10～30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい。) ②発熱がある。 ③以下の疾患を除外できる。 ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS) トキシックショック症候群 伝染性膿痂疹 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP) 自己免疫性水疱症</p> </div>
---	--

は国際基準に準じて体表面積の10～30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよいとなりました。

その他発熱は診断基準2005と同様に発熱を伴うことが主要所見に含まれます。診断基準2005ではブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)が除外できることが含まれていましたが、今回の改訂でトキシックショック症候群、伝染性膿痂疹、急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)、自己免疫性水疱症が除外できることが診断基準に記載されました。

検査法

次に診療ガイドラインのClinical questionに記載されました検査法についてお話しいたします。

診療ガイドラインのCQ11では皮膚生検はどのような部位を選択するか？について記載があります。推奨文として標的病変を有する場合は標的病変の中央部から周囲の紅斑部にかけて紡錘形に生検することが推奨される、水疱がみられる場合はこれを含めることが推奨されるとなっております。次にCQ12ですが皮膚病理組織診断はどのように行うか？について発症早期に麻疹、単純ヘルペス、水痘などのウイルス感染症、ブドウ球菌性皮膚熱傷様症候群(SSSS)、トキシックショック症候群などの感染症との臨床的鑑別に苦慮する場合は、凍結切片のHE染色標本による組織診断により早急に治療指針を立てることが推奨されるとなっております。その他、CQ16:治療開始前にどのような血液・生化学検査が必要か？については、推奨文で白血球数、リンパ球数、好酸球数、肝酵素、マイコプラズマ抗体を検査する。ウイルス抗体、自己抗体などを検査してもよい。としております。ここではSCORTENについてふれており、TENの症例でおよその死亡率を予測できることから、治療法の決定、患者及びその家族への病状説明の際、参考となることが記載されております。

CQ16:治療開始前にどのような血液・生化学検査が必要か？

推奨文:

白血球数、リンパ球数、好酸球数、肝酵素、マイコプラズマ抗体を検査する。ウイルス抗体、自己抗体などを検査してもよい。

SCORTENは、TENの症例で、およその死亡率を予測できることから、治療法の決定、患者及び、家族への病状説明の際、参考となる(VII. 疾患の理解のために2. 補足解説・参考資料参照)。

SCORTENには、血清尿素窒素、血清グルコース、血清重炭酸塩(血液ガス)が必要

治療指針 2016

最後ですが治療指針2016についてお話しいたします。

今回の治療指針の改訂でSJS/TEN治療のアルゴリズムが示されました。診断基準に基づいた診断の上、重症度の評価、基礎疾患の評価を行い、治療法を選択します。おおむね治療指針2009と同様ですが、ステロイド大量療法、ステロイドパルス療法、血漿交換療

法、免疫グロブリン大量静注療法いわゆる IVIG 療法をどのように組み合わせるかが示されています。緩徐な進行の症例や中等症ではプレドニゾン換算で 0.5 から 1mg/kg/day で開始し、進行性の症例、重症例では 1 から 1.5mg/kg/day で開始します。さらに急速進行性であったり、最重症の症例、重篤な眼病変を有する症例でははじめからステロイドパルス療法を選択します。これらいずれかのステロイド治療で効果が不十分な場合は IVIG 療法を用います。これまで血漿交換療法を積極的に行ってきた施設もあるかと思いますが、今回のアルゴリズムでは最重症でも IVIG 療法のあとに血漿交換を行う記載になっております。しかしながら血漿交換療法では IVIG 療法で投与したグロブリンが除去されてしまうことから IVIG 療法の直後に血漿交換療法は施行しないとなっております。重症例でステロイドパルス療法のあとに血漿交換療法を行う選択肢もあると思いますので、このアルゴリズムを参考に症例ごとに対応する必要があります。

その他、治療の原則は、補液・栄養管理による全身管理であり、TEN の場合は熱傷に準じます。進行する炎症反応の抑制、皮膚・粘膜病変部からの感染予防、厳重な眼科的管理が必要であり、入院設備のある病院で皮膚科専門医による治療が推奨されます。もちろん皮膚科医だけで治療できるわけではありませんので、皮膚科医が中心となって救急科眼科など他科と連携して治療方針を決定するのがよいと考えます。

以上で、新しくなりました重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドラインについて診断基準 2016 における変更点を中心にお話しいたしました。このガイドラインを活用して、SJS/TEN の患者さんの診断治療、ならびに特定疾患の申請、医薬品副作用被害救済制度への申請などに役立てていただきたいと思います。