

# マルホ皮膚科セミナー

2010年10月21日放送

第109回日本皮膚科学会総会③

教育講演6「重症薬疹の診断と治療」より

「重症薬疹診療のアルゴリズム」

杏林大学 皮膚科助教  
満山 陽子

## はじめに

薬疹とは薬剤を摂取することによって発症し、その症状、病態によって様々な種類の疾患に分類されています。その中でも重症薬疹はときに致死的な経過をたどることがあり、早期に的確な診断と治療が必要です。重症薬疹に含まれるのはスチーブンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome: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）、急性汎発性発疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis:AGEP）の4型です。ここではまずこれら4疾患について診断基準を基に解説し、次に日常診療においてどのようなポイントで診断を進めいくのか、診断のアルゴリズムを説明していきます。

## SJSとは（表1）

SJSは高熱と出血を伴う重篤な粘膜疹、皮膚には紅斑、水疱、びらんを認めます。診断基準では薬剤の種類、投与期間についての明確な記載はありませんが、抗てんかん薬、解熱鎮痛薬、抗生物質が3大原因薬といわれています。皮疹の特徴は中央が紫褐色調の類円形紅斑で非典型的ターゲット状多形紅斑と呼ばれています（図1）。

表1. SJS診断基準

### 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、充血性)
2. びらんもしくは水疱は、体表面積の10%未満
3. 発熱

### 副所見

4. 非典型的ターゲット状多形紅斑
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に壊死性変化

TENの移行がある。

この紅斑は 2~3 日の内に急激に拡大し水疱、びらん局面を形成します。この水疱、びらんは表皮の壊死性変化であり、SJS では体表面積の 10%未満とされています。眼症状は充血のみの場合もありますが、角膜上皮障害、偽膜形成まで悪化することも多く後遺症を残すため、発症初期から眼科医の診察が必要です。病理組織所見では表皮の壊死性変化を認めます。



### TEN とは (表 2)

TEN と SJS は一連の疾患のスペクトラムにあるとされており、表皮の壊死性障害が体表面積の 10%未満であれば SJS、10%以上であれば TEN としています。SJS と同様に高熱と重篤な粘膜疹を伴い、病理組織所見では表皮の壊死性変化を認めます。診断基準ではブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群を否定すること、さらに参考所見として治療などの修飾により表皮の壊死性障害が 10%に達しなかったものを不全型としています。

**表2. TEN診断基準**

**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

**副所見**

3. 発熱
4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑、斑状紅斑
5. 粘膜疹、非特異的結膜炎
6. 病理組織で表皮に壊死性変化

**参考所見**

治療等の修飾により、主要項目1の体表面積10%に達しなかったものを不全型とする。

### DIHS とは (表 3)

DIHS は抗てんかん薬、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、メキシレチンなどの限られた薬剤を 2~6 週という比較的長期間内服した後に発症し、原因薬剤中止後も遷延します。臨床症状では通常粘膜疹はなく、高熱とリンパ節腫脹、全身の浮腫性紅斑を認めます。皮疹の性状は眼囲蒼白を伴う顔面の紅斑を認め、経過中には鼻、口囲に黄色の鱗屑、軀幹、四肢に小水疱や小膿疱が出現する場合があります。このように多彩な臨床像を呈するためか診断基準では臨床症状より

**表3. DIHS診断基準**

**主要所見(必須)**

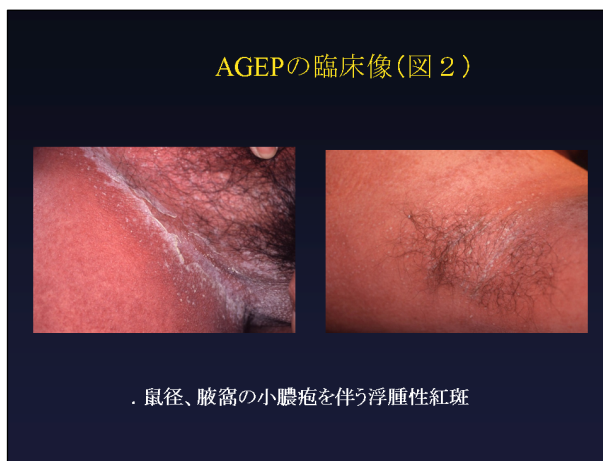
1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。
3. 38度以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常: a,b,cのうち一つ以上
  - a. 白血球増多(11,000/mm<sup>3</sup>以上)
  - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
  - c. 好酸球増多(1,500/mm<sup>3</sup>以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

典型DIHS: 1~7全て  
非典型DIHS: 1~5全て、4はその他の重篤な臓器障害で代替可

も検査所見が主要項目となっており、肝機能障害や、白血球、好酸球の増多、異型リンパ球の出現のうち1項目以上、HHV-6の再活性化が挙げられています。これらの所見は必ずしも初診時にすべてみられるわけではなく、経過中に出現することもあります。また発症から2~3週間の時点でHHV-6の再活性化を認めるため、この時期より前と、5週以降の2ポイントでHHV-6IgGを測定し、抗体価の上昇を確認します。

## AGEPとは

AGEPは原因薬剤投与から発症までが1~3日間と通常の薬疹に比べて短いのが特徴です。原因薬剤としては抗生剤、抗真菌剤、抗てんかん薬に加え水銀暴露やブフェキサマク外用でも発症します。臨床症状は高熱と顔面、頸部、腋窩、鼠径部などの間擦部から始まる帽針頭大の小膿疱を伴う浮腫性紅斑が急激に出現します(図2)。通常、粘膜疹は認めません。血液検査所見では、好中球の増加を伴う白血球増加が特徴でCRPの上昇もありますが、肝障害はほとんどみられません。原因薬剤中止により多くが速やかに軽快します。



## SJS、TEN、DIHS、AGEP 診断のためのアルゴリズム (図3)

日常診療ではまず、薬剤投与歴(種類、投与期間)の聴取が重要であり、その後、臨床所見、血液検査所見、病理組織所見、経過観察という順序で診察していきます。そのためこの順序にそってアルゴリズムを説明していきます。



### 1) SJS、TEN 診断のアルゴリズム

SJS/TENでは薬剤投与期間は多くが1~2週間(特に1週間以内)です。臨床症状は、非典型的ターゲット状多形紅斑であり、出血性の重篤な粘膜疹、非特異的結膜炎を認めます。これらの臨床所見は発症初期には軽度であっても、2~3日間で急激に悪化することが多いので注意が必要です。病理組織所見では表皮の壊死性変化を共通して認めます。両者を分ける点として、びらん面積もしくは表皮の壊死性変化が体表面積の10%未満であればSJS、

10%以上であればTENと診断できます。ここで一旦SJSと診断しても、経過中にびらんもしくは表皮の壊死性変化の拡大を認め、それが体表面積の10%以上になればTENの診断となります。

## 2) DIHS、AGEP 診断のアルゴリズム

SJS/TEN は出血性の重篤な粘膜疹と表皮の壊死性変化を認めることが特徴ですが、DIHS、AGEP では発熱と全身の浮腫性紅斑を認めるものの、出血性の重篤な粘膜疹、表皮の壊死性変化がみられない点が共通しており、この点が前2者と後2者を鑑別する第1のポイントです。次のポイントは内服期間です。DIHS では抗てんかん薬などの特定の薬剤を2~6週間という比較的長期に投与した後に発症するのに対し、AGEP では1~3日間という短期間の投与で発症するのが特徴です。このように投与期間は、どの臨床型かを早期に診断するための目安になります。また、AGEP は水銀暴露や、ブフェキサマク外用でも発症するため薬剤の内服だけでなく水銀体温計の破損や、市販薬の外用歴を聴取することも重要です。DIHS では上記のような皮疹の特徴に加え、リンパ節腫脹を認め、症状は遷延します。また、血液検査所見では経過中に肝機能障害、HHV-6の再活性化を認めます。一方AGEP では小膿疱を伴う浮腫性紅斑を認め、DIHS でも類似した臨床症状を呈することがありますが、薬剤中止とともに速やかに軽快します。血液検査所見では好中球、CRPの増加を認める程度です。

## おわりに

重症薬疹は致死的になりうるため、発症初期から系統立った診察をし、適切な早期治療を行わなければなりません。そのためには検査所見だけではなく、薬剤投与歴を含む詳細な問診や、皮疹の性状、経過による変化も見逃さないようにしていかなければなりません。