

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2010年1月14日放送

第108回日本皮膚科学会総会⑩ 教育講演28より

「重症薬疹診断ガイドライン」

杏林大学 皮膚科 助教
平原 和久

はじめに

薬疹とは、薬を摂取することにより生じる発疹のことで、様々な種類の疾患に分類されています。一般的に薬疹は、初めて内服した薬剤で1～2週間後に発症することが多く、以前に感作された薬剤の内服でも数日間を要します。アナフィラキシーや固定薬疹といった薬疹では数分～数時間以内の発症となっており、これらの薬疹では原因薬剤の特定は行いやすく、診断は容易となっています。しかし、生命予後を脅かす重症薬疹の中には原因薬を数ヶ月にわたって内服している症例や、臨床からは薬疹と考えられず、感染症として加療される症例も少なからずあります。重症薬疹を診断することは早期に適切な治療を開始出来る点からも重要となっています。発症早期に診断することは必ずしも容易ではありませんが、早期診断にあたっては、早期の病変から進行した状態をいかに想像出来るかが重要であり、そのためには各々の疾患の診断基準を適切に理解することが大切となります。

そこで今回、厚生労働科学特別研究事業の重症薬疹研究班により提示された診断基準をわかりやすくお話ししたいと思います。

重症薬疹には Stevens-Johnson 症候群（以下 SJS）、中毒性表皮壊死症：toxic epidermal necrolysis（以下 TEN）、薬剤性過敏症症候群：drug-induced hypersensitivity syndrome（以下 DIHS）があります。

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN)

まずは SJS と TEN の疾患の歴史についてお話しします。SJS は 1922 年に Stevens と Johnson が口内炎と眼症状を伴う発熱性発疹症として報告しました。その後、1956 年に Lyell が急激に発症し重症熱傷の臨床を呈する疾患を報告しました。これらは別の疾患として捉えられ、それぞれ SJS と Lyell 症候群と診断されていました。しかし 1993 年に Roujeau らにより、これらの疾患は同一のスペクトラム上にあると考えられ、表皮の剥離面積により SJS と TEN として診断することを提唱しました。実際、この海外での診断基準も表皮剥離面積の 10%以下を SJS とし、30%以上を TEN としていますが、皮疹が多発する患者では壊死性障害の正確な面積を把握することは難しく、初期の評価後も皮疹が拡大するケースが多くなっており、本邦では新たな診断基準の作成が行われました。

それでは、それぞれの診断基準について詳しく話していきたいと思えます。SJS の特徴は重症の薬疹で、全身症状とともに粘膜疹を生じ、皮膚には水疱やびらんを形成することです。この水疱やびらの形成は、表皮が壊死を起こすことにより生じるため、このような変化を伴う紅斑では、指でこすることによりびらんが形成されます。

これをニコルスキー現象と呼んでおり、これらの臨床所見は表皮の壊死性障害を意味するため、重要な所見となっています。SJS の診断基準では、主要所見で「粘膜疹がある」、「10%未満のびらんや水疱」、「発熱」、これらの全てを満たせば本症と診断できています。この基準では、表皮の壊死性障害であるびらんや水疱の面積には言及していないため、範囲が少なく一見軽症に見える症例でも粘膜症状があれば SJS と診断できる場合もあります。そのため、一般的な SJS に対するイメージはもっと重篤なものをイメージするかもしれませんが、イメージにとらわれ過ぎると、粘膜疹のみ、あるいは皮疹が散見する程度の症例では、SJS の初期病変と認識されず、治療が遅れてしまうことがあります。

さらに、初期に SJS と診断し治療を開始した症例でも、病勢が治まらず、皮疹が拡大し、TEN へ移行してしまうことがあるため、診断基準では初期に評価を行った場合でも、再評価を行い、最終的な診断を決定することを述べています。

| Stevens-Johnson症候群の診断基準 | |
|--|---|
| 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、表皮剥離などの皮膚の壊死性障害を認める。原因の多くは薬剤である。 | 副所見 4、皮疹は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、表皮の壊死性変化を認める。 |
| 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 | 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。 |

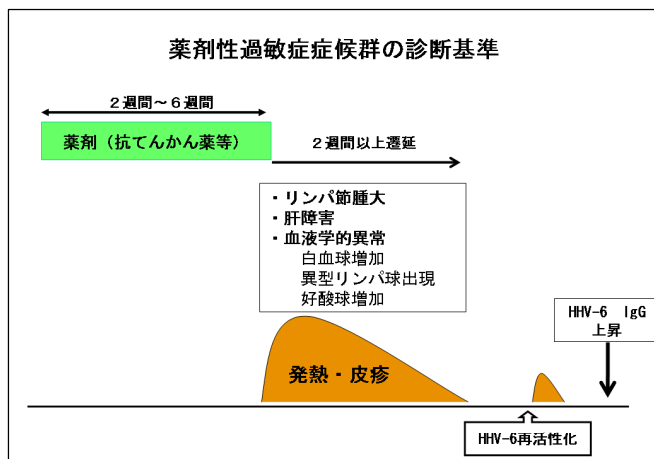
次にTENについてお話しします。TENはSJSの重症型で、海外では水疱やびらんなどの表皮の壊死性障害が30%以上をTENとし、SJSとの中間をオーバーラップとしています。しかし本邦の診断基準ではオーバーラップという分類を無くし、10%以上をTENとしています。そのため、TENの診断にはびらんの面積が10%以上なければならないと思われがちですが、病理組織学的に壊死性障害が予想される皮疹の面積も含めて、トータルで10%を超えればTENと診断できると解釈できます。これにより、早期の段階で水疱やびらんを呈していなくても、より早期にTENと診断できるようになっています。当然、診断基準では発熱があり、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群を否定することもあげています。

さらに診断基準では参考所見として、治療等の修飾により、表皮の壊死性障害が体表面積の10%に達しなかったものを不全型とする記載があります。これは、本来TENへ移行した症例であっても、早期の適切な治療により病勢が抑えられ、その結果、表皮の壊死性障害は10%未満となり、粘膜疹も伴わなければ、TENやSJSの診断基準を満たさなくなってしまう。そこで、今回の診断基準ではそういった症例を、不全型TENとしたわけです。

| 中毒性表皮壊死症の診断基準 | |
|--|---|
| 概念 | 副所見 |
| 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。原因の大部分は薬剤である。 | 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。眼症状は、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、顕著な表皮の壊死を認める |
| 主要所見(必須) | 参考所見 |
| 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 | 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。 |
| 主要3項目のすべてを満たすものをTENとする | |

薬剤性過敏症症候群 (DIHS)

最後に話す薬疹は薬剤性過敏症症候群のDIHSですが、DIHSは他の薬疹と大きく異なった点があります。それは特定の薬剤を長期間に内服することにより引き起こされ、薬剤中止後も症状は遷延化し、経過中にウイルスの再活性化を伴う点です。そして、死亡例も多く報告されています。



DIHSの診断は他の薬疹と異なり、皮膚所見に加え経過や血液検査所見が重視されています。診断基準では抗けいれん剤などの特定の原因薬をあげ、紅斑が遅発性に生じ急速に拡大し、しばしば紅皮症に移行することを指摘しています。そして38度以上の発熱やリンパ節腫脹、肝機能障害を伴い、原因薬剤中止後も症状が2週間以上遷延する点

をあげています。さらに血液検査異常として白血球の増多、もしくは異形リンパ球の出現、または好酸球増多のいずれかひとつを認めることをあげています。そして一番特異な点として HHV-6 の再活性化の証明があります。他の診断項目を満たし、HHV-6 の再活性化のみが証明出来ない症例では非典型 DIHS として診断することとなっています。そのため、典型 DIHS と診断するには HHV-6 の再活性化を証明することが必須となります。その方法については診断基準の参考所見でも取り上げていますが、血液中での HHV-6 の増加は一過性であり、全血での HHV-6 DNA の検出は適切な時期に採血を行わないと不可能となってしまいます。一方、抗体価による検索は採血時期に幅があるため、HHV-6 の再活性化を容易に証明することができます。採血の時期としては発症後 14 日以内にまず行い、28 日以降に 2 回目を行うことで確実となります。

多くの典型 DIHS の皮膚症状は麻疹や伝染性単核球症と類似しており、またリンパ節腫大や血液所見は多くのウイルス発疹症に認められるため、鑑別に苦慮することが多くなっています。このため、麻疹や伝染性単核球症をはじめとするウイルス性発疹症を疑った際には、DIHS の参考所見に記載のある原因薬剤の内服歴を必ず聴取する必要があります。

最後に、今回取り上げた重症薬疹は重篤な後遺症を残すことや、致命的な状態に陥ることがあり、各診断基準をよく把握して早期に診断し、適切な治療を行うことが重要となっています。