



2026 年 9 月 14 日

「第 7 4 回日本アレルギー学会 ③

教育講演 1 3 重症薬疹アップデート 2025」

杏林大学 皮膚科 特任教授
水川 良子

はじめに

昨年 10 月の日本アレルギー学会で発表した重症薬疹アップデート 2025 の内容を中心に、重症薬疹のうち、致死率が高く治療に苦慮することの多い Stevens-Johnson 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)、に焦点をあて、お話しする。

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

1) 臨床的特徴と診断

SJS/TEN は、最重症の薬疹で、SJS 4.1%、TEN 29.9% と高い致死率を有することが明らかにされている。薬剤に対するアレルギー反応の結果、表皮細胞の壊死性の障害が誘導され、皮膚および皮膚粘膜移行部に紅斑、水疱、びらん、表皮剥離を呈し、重篤な合併症、後遺症を生じる。粘膜症状は、口腔、外陰およ

表 1

スティーヴンス・ジョンソン 症候群 の診断基準 (2025) 主要所見 (必須)

1. 皮膚粘膜移行部 (眼、口唇、外陰部など) の広範囲で重篤な粘膜病変 (出血・血痂を伴うびらん等) がみられる
2. 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。その面積は体表面積の 10%未満である。但し、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まれる。
3. 発熱がある。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。
5. 以下の疾患を除外できる。
 - ・多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM]major)
 - ・遅延型アレルギーではなく、細胞障害性抗がん剤の薬理作用による皮膚障害

渡辺秀晃ら、日皮会誌：135, 2025より引用

び眼に認められ、特に眼症状は角膜上皮障害や偽膜形成を生じ、適切な治療介入が遅れると視力障害などの不可逆的な後遺症につながる可能性がある。一見、正常に見える皮膚に外力を加えた際に皮膚が剥離する Nikolsky 現象は陽性となる。

SJS と TEN は皮膚剥離面積の違いにより診断され、SJS では、皮膚剥離面積が体表面積の 10%未満、剥離面積が 10%を超えると TEN と診断される。また、SJS/TEN の確定診断には病理組織学的評価が不可欠であり、少なくとも 200 倍視野において 10 個以上の表皮細胞（壊）死を確認することが目安とされている。近年、さまざまな種類の抗がん剤が急速に普及し、それらの薬理作用に起因する SJS/TEN 様の重篤な皮膚障害が相次いで報告されています。これらは、従来の SJS/TEN とは病態が異なる可能性が指摘されている。SJS/TEN 診療ガイドライン補遺 2025 では、除外すべき疾患として「細胞障害性抗がん剤の薬理作用による皮膚障害」が明記され、アレルギー性機序に基づく SJS/TEN との鑑別が重要となっている（表 1, 2）。

SJS/TEN の治療および経過を見ていく上で、症例の重症度は重要です。SJS/TEN の重症度判定および死亡率予測モデルとして、従来から頻用されている SCORTEN に加え、本邦より CRISTEN (Clinical Risk Score for toxic epidermal necrolysis) が近年、提唱された。CRISTEN は、初診時に得られる臨床所見や既往歴で構成され、各項目を満たすごとに 1 点として加算するシンプルなスコアリングシステムである。スコア合計が 8 点以上では予測死亡率が 100%、5 点以上だと 50%以上という高い予測死亡率を示す。SCORTEN よりも実臨床で適用しやすい点が利点であり、今後の国際的な局面での標準化が期待されている（表 3）。

表 2

中毒性表皮壊死症の診断基準(TEN) (2025) 主要所見 (必須)

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
 - ・遅延型アレルギーではなく、細胞障害性抗がん剤の薬理作用による皮膚障害

鎌田秀晃ら、日皮会誌：135, 2025より引用

表 3

重症度判定

SCORTEN

- ・ 年齢
- ・ 表皮剥離面積
- ・ 悪性腫瘍の合併
- ・ 頻脈
- ・ 血液中のBUN値上昇
- ・ HCO_3^- 値低下
- ・ 血糖値上昇

CRISTEN

- ・ 年齢
- ・ 表皮剥離面積
- ・ 悪性腫瘍の合併
- ・ 糖尿病
- ・ 腎機能障害
- ・ 細菌感染症
- ・ 心疾患
- ・ 原因薬としての抗菌薬の使用
- ・ 眼・口・陰部3部位すべての粘膜障害
- ・ ステロイド全身投与治療歴

鎌田秀晃ら、日皮会誌：135, 2025より引用

2) 治療

重症薬疹の治療の基本は、原因薬剤の中止と全身性のステロイド療法である。SJS/TENでは、ステロイドはプレドニン換算で体重 1kg あたり 1 日 1mg を原則とし、重症例では体重 1kg あたり 1 日 2mg で開始することが推奨されている。急速に進行する症例や重篤な眼粘膜障害を認める症例では、早期からステロイドパルス療法を開始することが推奨され、病勢に応じて血漿交換療法 (plasmapheresis: PE)や大量ヒト免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin: IVIg)の併用を検討しながら、コントロールを図る必要がある。SJS/TEN 診療ガイドライン補遺 2025 には、新しい治療のフローチャートが記載されており、参考にしていきたい。

いずれにしても、SJS/TEN 治療では早期に治療介入することが重要であり、SJS/TEN を疑った場合には、重症薬疹拠点病院など入院設備を有する施設との連携が望ましいと言える。

薬剤性過敏症症候群

1) 臨床的特徴と診断

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DIHS/DRESS)は、皮疹、発熱、リンパ節腫脹、肝障害に加え、病勢の進行に伴って多臓器に病変をきたす (表 4)。原因薬剤の中止後もこれらの臨床症状および検査異常が再燃を繰り返す点が特徴として挙げられる。その原因として、薬剤による反応だけではなく、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (human herpes virus 6: HHV-6) をはじめとする複数のヘルペスウイルスの再活性化が関与しているとされる (図 1)。

臨床症状ですが、発症早期には、粟粒大から半米粒大の小丘疹や紅斑が主に顔面および躯幹に出現し、播種状丘疹紅斑や多形紅斑様の皮疹を呈する。また、顔面の浮腫性腫脹は初期からみられ、開眼困難を呈するほか、時に気道浮腫による呼

表 4

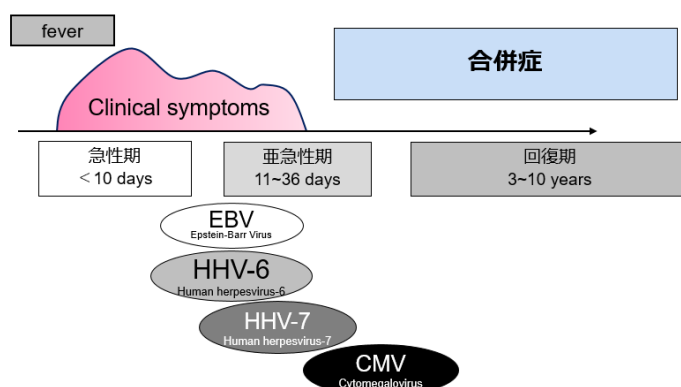
薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 診断基準

- 1) 限られた薬剤投与後 (カルバマゼピン、ラモトリギン、アロプリノールなど) に遅発性に生じ急速に拡大する紅斑
- 2) 原因薬剤中止後、2 週間以上の症状遷延
- 3) 38℃以上の発熱
- 4) 肝機能障害
- 5) 血液学的異常
- 6) リンパ節腫脹
- 7) HHV-6の再活性化

典型DIHS 1-7すべて、非典型DIHS 1-5すべてを満たす

図 1

DIHS 経過



吸困難を伴うこともある。眼周囲を避ける顔面紅斑や紫斑を認めることが多く、紫斑面積と重症度は相関することが報告されている。また、口唇のビラン、発赤も比較的多くみられることが、最近の調査では明らかになっている。

DIHS の診断のバイオマーカーとして、血清 thymus and activation-regulated chemokine (TARC)がある。TARC は DIHS で高値を示し、補助診断として保険適用にもなり、他の薬疹との鑑別診断に有用であることが示されている。また、DIHS における特徴的な検査所見として、HHV-6 の再活性化が挙げられる。HHV-6 の再活性化は、現段階では抗体価の変動ではなく、DNA の検出で確認する。HHV-6 DNA 検査は、発症 3 週頃に実施することが推奨され、急性期に陰性であった場合でも再検査で陽性が確認される例は少なくない。

DIHS の重症度判定には DDS (DIHS/DRESS severity) スコアが用いられる (表 5)。重症度の判定による患者の層別化は、治療方針の目安となり 1 点未満は軽症、1-3 点は中等症、4 点以上は重症に、症例をそれぞれ層別化することができる (表 5)。

2) 治療

まず被疑薬を中止し、DDS スコアを用いて症例を重症度に応じて層別化する。軽症群では、全身性ステロイド投与を必要としない症例もある。欧米でも、軽症の DIHS/DRESS へのステロイド外用を主とする治療法は推奨されている方法である。軽症群では様々な合併症を引き起こす CMV 再活性化のリスク、合併症、後遺症のリスクが低いことがわかっている。一方、中等症～重症群では、全身性ステロイド薬の投与が第一選択となる。一般的には 1～2 週間程度の投与後に、皮膚症状や血液検査データを参考に、1 日 5~10mg ずつ漸減する。ステロイドは十分量での開始が予後に良いことが明らかにされてきている。ステロイドパルス療法、IVIg 療法、血漿交換などの各治療は、DIHS ではその効果に対する評価はまだ確立していない。しかし、IVIg 療法は、自己免疫疾患発症や死亡リスクにも関与していることが明らかにされており、SJS/TEN とのオーバーラップ DIHS などの限られた条件での使用が考慮される。

表 5

DIHS/DRESS severity (DDS) score			
	Parameters	Grade/extent	Score
Fixed	1. 年齢 (yr)	≤40 / 41-74 / 75≤	-1/0/2
	2. 発症後の被疑薬服用期間 (日数)	0-6 / 7 ≤	0/1
	3. アロプリノール内服	Yes	1
Variable	1. ステロイドパルス療法	Yes	2
	2. 皮疹面積		
	紅斑 (% BSA)	< 70 / 70 ≤ / erythroderma	0/1/2
	びらん (% BSA)	< 10 / 10-29 / 30 ≤	0/1/3
	3. 発熱 38.5° C ≤ (期間, 日数)	0 or 1 / 2-6 / 7≤	0/1/2
	4. 食欲低下 (通常摂取量の70%未満、日数)	0-4 / 5 ≤	0/1
	5. 腎障害 (creatinine, mg/dl)	< 1.0 / 1.0-2.0 / 2.1≤ or HD	0/1/3
	6. 肝障害 (ALT, IU/l)	< 400 / 400-1,000/ 1,000 <	0/1/2
	7. C-reactive protein (mg/dl)	≤2 / <2-<10 / ≤10 - <15 / 15 ≤	-1/0/1/2
Early スコア (初診から3日以内)とlate スコア (2~4週間)を評価することを前提とし、必要に応じて追加検討する。			
Mizukawa et al, JAAD. 2019;80: 670			

3) 合併症 予後

DIHS では、経過中に生じる感染症を中心とした合併症と、DIHS 発症から 3 年以内の回復期に発症する自己免疫性疾患という、2つの主要な合併症・後遺症が知られている。感染症としては、肺炎、敗血症が多く、自己免疫疾患としては、甲状腺疾患、脱毛症、白斑、などが挙げられる。なかでも、治療開始から 1 ヶ月前後のステロイド減量中にみられる CMV 再活性化は、肺炎や消化管出血などの致死的な合併症を引き起こすことがあり、CMV 再活性化の早期予測および迅速な対応の重要性が指摘されている。CMV 再活性化確認後は速やかに抗ウイルス剤を開始し CMV 病の発生を予防することが必要である。CMV 治療の開始および終了のポイントに関する検討が現在行われている。

DIHS の死亡リスクとして、悪性腫瘍の存在、口唇病変、内分泌疾患の併発、敗血症、IVIg 使用、SJS/TEN とのオーバーラップ症例などが挙げられており、これらの各項目には注意が必要である。

以上、重症薬疹である SJS/TEN, DIHS について概説した。早期診断と早期治療が予後を左右する重要な因子であることは言うまでもない。今後の課題として、早期診断を支援する実用的なバイオマーカーの確立と標準化、ステロイド治療抵抗例への対応方法、治療選択アルゴリズムの構築と検証が必要と考えられる。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/