

マルホ皮膚科セミナー

2015年12月10日放送

「第114回日本皮膚科学会総会⑨

教育講演30-3 皮膚科救急現場から

～入院か外来か？ ステロイドを使うか、使わないでこらえるか？」

杏林大学 皮膚科
准教授 水川 良子

本日は第114回日本皮膚科学会総会教育講演でお話した、「重症薬疹を疑う症例を外来で見たときにどうするか」「入院か、外来か、ステロイドを使用するか、こらえるか」という内容を改めてお話しさせていただきます。

はじめに

薬疹は薬剤を摂取することにより生じる皮疹の総称で、軽症から重症まで様々な臨床があり、初期段階では軽症・重症の鑑別が困難な症例も多く経験されます。実際に薬疹が疑われるような症例を初診したとき、あるいは今、目の前にいる薬疹の患者が重症化するのかわかを迷う時など、日常診療の現場で経験されることを念頭にお話ししたいと思います。

重症薬疹の種類と診断

重症薬疹には、SJS、TEN、DIHSの3つの疾患が挙げられます。

診断基準をみたま症例ではその診断は容易であり、入院の適応やステロイド治療開始を迷う必要はありません。しかし、初期段階の症

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、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、医薬品である。

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

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

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項目すべてを満たす場合、SJSと診断する。

例や典型的でない症例が外来に来られた場合、どうすれば良いのかを即座に決定するのは大変難しいことです。

中毒性表皮壊死症の診断基準

概念

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。

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
3. 発熱

主要3項目のすべてを満たすものをTENとする

副所見

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

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完全型とする。

薬剤性過敏症候群Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 診断基準 (2005)

概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2~3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

主要所見

1. 限られた薬剤投与後に遷延性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合紅皮症に移行する。
2. 原因医薬品中止後も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(11000mm^3 以上)
 - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
 - c. 好酸球増多(1500mm^3 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、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

参考所見

1. 原因医薬品は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルホン、サラソスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、キネシレンであることが多く、発症までの内服期間は2週から6週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口唇の紅色丘疹、腫瘍、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6の再活性化は、①ベア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇、②血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ベア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点にすると確実である。
5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

重症薬疹の治療の基本は、原因薬、被疑薬の中止と、入院でのステロイド療法であることには変わりはありません。重症薬疹であると確定診断したならば、protocolに従って速やかに実施すべきです。

では、どのような場合にステロイド投与をすぐに開始せずに観察することができるかを、私見ではありますが述べてみたいと思います。

重症薬疹の治療の基本は

1. 原因薬、被疑薬の中止

1. 入院、ステロイド全身投与

ステロイド投与をすぐに開始せずに観察しうる症例の臨床的なポイントは?

判断に迷うのは初期症状の段階であり、それはほとんどの場合が初診時、ことに救急外来などの場面であると想定されます。このような状況では、十分な検査もできません。感染症や腎障害・肝障害などの皮膚所見以外の合併症の存在は排除しておくこと、経過を見ると判断した場合でも増悪時を想定した backup 態勢をとっておくことは最低限担保しておく必要があります。その上で、今、目の前にいる症例が今後重症薬疹になっていく

ステロイド投与をすぐに開始せずに観察しうる症例の臨床的なポイントとして

1. 重篤感の有無

発熱や食欲などの全身状態はどうか

2. 検査異常の程度 (例 CRPの程度など)
3. 皮疹の進行の程度
4. 受診までの治療歴

ステロイドがすでに使用されているのか

感染症や他の合併症の否定は当然行い、経過をみる場合でもバックアップ態勢はとっておく。

のか、このまま待てるのかを判断する材料として、以下の4つのポイントを挙げたいと思います。

- I. 重篤感の有無
- II. 炎症反応などの検査異常の程度
- III. 病状の進行の程度
- IV. 受診までの治療歴

I. 重篤感の有無

発熱や食欲などの全身状態をみます。患者に最初に会った時の印象や、会話した際の受け答えも含めて、重篤感が感じ取れるかどうか判断材料になります。40度近い高熱があっても食欲があるような症例では重篤感はあまり感じられないと思いますし、このような症例は体力に余力があると判断できます。逆に発熱は38度台であっても、食欲がなくぐったりしている症例では重篤感が感じられると思います。

II. 炎症反応などの検査異常の程度

初診当日には、詳細な検査結果がでるのを待つことはできません。恐らくどこの病院でもすぐに確認できるのは、末梢血と生化学的所見ではないでしょうか。もちろん、肝障害や腎障害などの検査データが重要であることは当然で、高度な肝腎機能異常があれば担当科に依頼し診察していただきます。しかし、肝腎機能障害が中等度程度であり、入院させるかを迷う場合などは、CRPなどの炎症反応の程度が参考になるかと思います。最初に申し述べましたように感染症が除外されている場合、CRPは皮疹や随伴症状の炎症の程度をダイレクトに反映していると推測されます。我々は麻疹や風疹などのウィルス性の全身性発疹症や重症薬疹の鑑別診断を目的として、治療開始前の各種血清中サイトカインの検討を行っています。SJSやTENといった重症薬疹ではIL-6が高値を呈し、重症度に比較的相関が認められています。このIL-6はCRPの産生にも重要な役割を持っており、CRP上昇は結果的にはIL-6高値を見ていることになるかと思われます。実際にCRPが判断に有用であった症例を提示したいと思います。

症例は40歳代、男性。初診の5日前より頭痛・倦怠感、発熱とともに躯幹に紅斑が出現してきました。初診3日前には発熱は40度に達し、皮疹も全身性に拡大し来院されました。初診時にはすでに解熱し、当院にも独歩にて来院され重篤感はありません。皮疹は前額以下ほぼ全身に分布し、前額ではやや褐色調を帯びた紅斑を認め、躯幹は爪甲大程度の紅斑が融合し全体を覆っています。背部には小型の弛緩性水疱

初診時臨床像



- 皮疹は水疱を伴うEM疹
ニコルスキー現象陽性
- ・ 全身状態は安定
 - ・ すでに解熱
 - ・ CRPは比較的low値で改善傾向
 - ・ 白血球はやや低下
 - ・ 肝障害AST/ALT 90台

が多発し、下肢の紅斑は紫斑を混じていました。粘膜症状は明らかではありません。表皮障害の程度は10%以上と判断し、臨床的にはTENを考えるべきであり、入院としました。ステロイド大量投与も検討されるべき症例ですが、検査データをみてみますと、軽度の肝障害を認める以外に異常値はありません。CRPは0.9と軽度の上昇のみでした。CRPが高値ではないことから、すぐにステロイド全身投与などが開始できる準備をし、補液を行いながら全身管理のもとに経過観察としました。その後皮疹の拡大はなく、入院2日目には躯幹の局面内に正常皮膚を確認し、約10日間で紅斑は著明に消退しました。入院時の生検組織をみてみますと、表皮は完全に壊死になっていましたが、すでに再生上皮も認められてきていました。臨床経過と合わせて考えると、初診時に認められた褐色調はすでに皮疹の消退傾向を示していたと考えられました。大変難しい症例ですが、重篤感がなかったこと、炎症反応の程度が軽かったことが、ステロイド全身投与を即座に行わずに経過観察することができた症例です。

Ⅲ. 病状の進行の程度

提示症例では、経過観察する際に”まず1日明朝まで皮疹の拡大があるかを確認し、拡大傾向があるならすぐにステロイド全身投与”と目安をたてました。当時の検討会でも様々な意見があり、難しい判断でした。以前の経験症例で、初診から救急検査の結果を待っている間に、表皮障害の面積が拡大したことがあります。皮疹の拡大など病状の進行の程度（発症から受診するまでの拡大のスピード）などは、判断の参考になる所見です。

Ⅳ. 受診までの治療歴

初診するまでに他の医療機関でどのような治療を受けてきたかは、経過を見ていく上で大変重要な参考所見です。ステロイドの使用量は一般的には体重1Kgあたり0.5-1.0mgでの開始が推奨されています。通常量よりも少ないステロイド使用により病勢が抑えられない場合、より多くのステロイド量が必要になってしまったり、ステロイド増量の効果が得られにくいといった結果になりえます。重篤感がなく炎症反応が軽度であっても、少量のステロイドが既に全身投与されており、かつ皮疹の消退傾向が明らかでない場合には悪化の可能性が示唆されますので、入院の上で経過観察あるいは頻回の外来受診が必要になります。

以上がステロイド投与をすぐに開始せずに観察しうる症例の臨床的なポイントです。

おわりに

最後に、初期診断はとても難しく、常に最悪の場合も想定した対応を取れるようにしておく必要があるのはもちろんです。その上で、経過をみるという選択肢を選ぶ目安となるものを挙げて来ましたが、各症例ごとに診断基準を把握し、適切な対応を行うことが重要と思われれます。