

速報版

この版は速報版となっております。代議員パブリックコメントを実施中の為、今後改訂の可能性もございます。

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

補遺 2024

重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会

渡辺秀晃¹⁾²⁾、小川陽一³⁾、山口由衣⁴⁾、中島沙恵⁵⁾、水川良子⁶⁾、薊田泰誠⁷⁾、高橋勇人⁸⁾、藤山俊晴⁹⁾、外園千恵¹⁰⁾、金子美子¹¹⁾、長谷川瑛人¹²⁾、小林香映²⁾、須長由真²⁾、渡邊裕子⁴⁾、野村尚史⁵⁾、椛島健治⁵⁾、乾あやの¹³⁾、藤枝幹也¹⁴⁾、上田真由美¹⁰⁾、濱 菜摘¹²⁾、藤山幹子¹⁵⁾、阿部理一郎¹⁶⁾

- 1) 昭和大学横浜市北部病院皮膚科，統括委員
- 2) 昭和大学医学部皮膚科学
- 3) 山梨大学大学院総合研究部皮膚科
- 4) 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
- 5) 京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
- 6) 杏林大学医学部皮膚科
- 7) 理化学研究所生命医科学研究センターファーマコゲノミクス研究チーム
- 8) 慶応義塾大学医学部皮膚科学

- 9) 浜松医科大学医学部皮膚科学
- 10) 京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学
- 11) 京都府立医科大学教育センター，京都府立医科大学呼吸器内科学
- 12) 新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学
- 13) 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科
- 14) 高知大学医学部小児思春期医学
- 15) 四国がんセンター併存疾患センター
- 16) 新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学，委員長

序文

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: 以下 SJS) ・中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: 以下 TEN) は高熱や全身倦怠感を伴い皮膚および皮膚粘膜移行部に紅斑・びらん・水疱が多発し表皮の壊死性障害を認める疾患である。生命予後を脅かし、失明や呼吸器障害などの後遺症を残す難治性の疾患としてとらえられている。SJS/TEN の診断基準は 2005 年に重症多形滲出性紅斑に関する厚生労働省調査研究班によって作成された。更に診療実態を把握するために、全国の皮膚科専門医常勤施設を対象として 2005 年から 2007 年を対象に第 1 回目の疫学調査が実施・論文報告され、2015 年には SJS および TEN の診断ガイドラインが策定された。

2016 年～2018 年を対象とした第 2 回目の SJS/TEN 全国調査を行ったところ、血管疾患・悪性腫瘍・糖尿病などが SJS/TEN 発症の発症リスクとなり、敗血症が死亡リスク因子となること、糖尿病は敗血症のリスク因子であることがわかった。予想に反し第 1 回全国疫学調査と比べ SJS、TEN とともに死亡率が高いという結果が得られた。その結果をふまえ、今後多くの SJS/TEN 患者を救命していくことを目標に、発症機序、内科的合併症、治療法、更に予後予測について新たな知見を踏まえたガイドラインを検討した。なお、本補遺版は現時点における標準的な指針を示したものであるが、当該疾患の希少性のためエビデンスの高い臨床研究は限られており、その病態の詳細が明らかでないことも多く、委員会の見解に頼らざるを得ない部分も多く存在する。実際

の診療においては患者個々の状況に配慮した治療が必要であり、治療選択を強制する
ものではなく、医師の裁量を制限するものではない。

CQ1：どのような病態がもたらすか？

(長谷川瑛人、小川陽一、阿部理一郎)

推奨文：SJS/TEN では、表皮の傷害により水疱やびらんを生じる。この表皮傷害は、表皮細胞のアポトーシスとネクロトーシスという異なる機序の細胞死によると考えられている。

【解説】基本的な病態は、ある一定の human leukocyte antigen (HLA)アレルを有する人において、薬剤が外来抗原として認識され、活性化された T 細胞あるいは NK 細胞から産生される因子が表皮を傷害することにより生じる。SJS/TEN の表皮の傷害、つまり表皮細胞の細胞死には、アポトーシスとネクロトーシスという異なる機序の細胞死が混在している。アポトーシスは可溶性 Fas リガンド、パーフォリン/グランザイム B、グラニューライシンなどにより誘導される¹⁾²⁾ (図 1)。ネクロトーシスは単球が放出するアネキシン A1 により生じる³⁾。単球由来のアネキシン A1 は SJS/TEN ケラチノサイト特異的に発現するアネキシン A1 受容体である formyl peptide receptor 1 (FPR1) に結合することでネクロトーシスを誘導するが、この FPR1 発現誘導に好中球が放出する neutrophil extracellular traps (NETs) が関与する可能性が明らかとなった⁴⁾ (図 1)。

これらの細胞死の誘導には細胞傷害性 T 細胞などが放出する TNF- α などのサイトカインも重要な役割を果たしている⁵⁾。TNF- α は直接的にアポトーシスとネクロプトーシスを誘導するだけでなく、グラニュライシンの mRNA 発現を上昇させるなど、間接的にも細胞死を誘導する⁶⁾。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下、pro-inflammatory cytokine の産生亢進による T 細胞の活性化亢進などが推測されている。

(文献)

- 1) Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, et al: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Nat Med* 2008; 14: 1343–1350. (レベル IVb)
- 2) Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nkamura H, Watanabe H, Shimizu H : Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome Are Induced by Soluble Fas Ligand, *Am J Pathol* 2003; 162: 1515–1520. (レベル IVb)
- 3) Saito N, Qiao H, Yanagi T, et al: An annexin A1–FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions, *Sci Transl Med* 2014; 6: 245ra95-245ra95. (レベル IVb)
- 4) Kinoshita M, Ogawa Y, Hama N, et al: Neutrophils initiate and exacerbate Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Sci Transl Med* 2021; 13: eaax2398. (レベル IVb)
- 5) Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, et al: TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 489-498. (レベル IVb)
- 6) Kida Y, Kuwano K, Zhang Y, et al: *Acholeplasma laidlawii* up-regulates granulysin gene expression via transcription factor activator protein-1 in a human monocytic cell line, THP-

1. *Immunology* 2001; 104: 324-332. (レベル IVb)

CQ2：発症リスクの高い薬剤はあるか？

(小林香映, 藤山幹子, 渡辺秀晃)

推奨文：SJS, TEN とともに, 被疑薬は抗菌薬と解熱鎮痛消炎薬が最も多い。

【解説】2016年～2018年第2回目のSJS/TEN全国調査でSJS 315例、TEN 174例を用いた検討を行った⁷⁾。その結果SJSでは被疑薬は抗菌薬19.2%、解熱消炎鎮痛剤18.1%、抗てんかん薬7.2%、消化性潰瘍治療薬6.9%、循環器疾患治療薬6.6%の順であった。

TENでは抗菌薬30%、解熱消炎鎮痛剤13.5%、循環器疾患治療薬11.0%、消化性潰瘍治療薬6.7%、抗がん剤4.7%の順であった。上位3つは2005～2007年の調査⁸⁾と同様の結果で、抗菌薬と解熱消炎鎮痛剤で全体の1/3以上を占めていた⁷⁾。

近年新規抗がん剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、前立腺癌ホルモン療法治療薬によるSJS/TENの報告が散見される。今後このような新規薬剤が次々に実臨床に使用されることが予想され、皮膚科医は十分な知識が必要となる。一方で、原疾

患を考慮した治療継続の是非を検討するなど、他診療科の治療に皮膚科専門医が積極的に加わっていくことが求められる。

(文献)

- 7) Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, et al: The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016–2018, *J Dermatol Sci* 2020; 100:175–182. (レベル IVb)
- 8) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦ほか: Stevens-Johnson 症 候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—, *日皮会誌*, 2011; 121: 2467-2482. (レベル IVb)

CQ3: 本邦で SJS/TEN の原因薬同定法はどのようになされているか?

(須長由真, 渡辺秀晃, 藤山幹子)

推奨文: SJS/TEN の既存の検査法の中では原因薬同定法としてパッチテスト、DLST が比較的有用な検査法であり、日常診療で行われている。

【解説】2016年～2018年第2回目のSJS/TEN全国調査⁷⁾によれば、本邦におけるSJS/TENの原因検索状況は以下の通りである。パッチテストは、SJSの13.3%、TENの13.8%で施行され、陽性率はそれぞれ28.6%、20.8%であった。代表的陽性症例の内訳はSJSで抗菌薬4例、解熱消炎鎮痛剤3例であった。TENでは消炎鎮痛剤、抗菌薬、抗凝固薬、嫌酒薬、去痰薬が1例ずつであった⁷⁾。

薬剤添加リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test：DLST）は、SJSの67.3%、TENの66.1%で施行され、陽性率はそれぞれ50.0%、51.3%であった⁷⁾。代表的陽性症例の内訳は次の通りである。

SJS：解熱消炎鎮痛剤48例、抗菌薬18例、抗てんかん薬14例。TEN：解熱消炎鎮痛剤29例、抗菌薬10例、精神疾患治療薬6例。解熱消炎鎮痛剤、抗菌薬での陽性例が多かった。

2008年にDLSTが保険適応となりその検査法が一般的なものとなったこともあり、1回目の全国調査⁸⁾に比べパッチテスト施行率は低下し、DLST施行率が上昇していた⁷⁾。

CQ4：発症リスクとして遺伝的背景の関与はあるのか？

（筵田泰誠）

推奨文：種々の薬物による SJS/TEN の発症リスクと関連する HLA アレルが報告されている。

【解説】 いろいろな集団において、SJS/TEN の発症リスクと関連する HLA (human leukocyte antigen) アレルが報告されている (表)⁹⁻²⁵⁾。SJS/TEN を発症した日本人患者の遺伝子多型解析により、SJS/TEN の発症リスクと関連する HLA アレルが同定されており、痛風治療薬アロプリノールにおける HLA-B*58:01、抗てんかん薬カルバマゼピンにおける HLA-B*15:11、抗てんかん薬フェノバルビタールにおける HLA-B*51:01、抗てんかん薬ゾニサミドにおける HLA-A*02:07 が報告された¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁹⁾。また、感冒薬による眼障害を伴う SJS/TEN の発症リスクと HLA-A*02:06 との関連が見出された¹⁸⁾。循環血中薬物濃度に影響する薬物代謝酵素の遺伝子多型についても、台湾人、マレーシア人および日本人の国際メタ解析により、抗てんかん薬フェニトインの主代謝酵素 CYP2C9 の機能消失型アレル (CYP2C9*3) がフェニトイン誘発性 SJS/TEN の発症リスクと関連することが報告された²¹⁾²²⁾。

(文献)

- 9) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486. (レベルIVb)
- 10) Man CB, Kwan P, Baum L, et al: Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48:1015-1018. (レベル

IVb)

- 11) Locharemkul C, Loplumlert J, Limotai C, et al: Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008; 49: 2087-2091. (レベルIVb)
- 12) Chang CC, Too CL, Murad S, Hussein SH: Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol* 2011; 50: 221-224. (レベルIVb)
- 13) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al: HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* 2010; 51: 2461-2465. (レベルIVb)
- 14) Fukunaga K, Tsukagoshi E, Kurata M, et al: Differential effects of HLA-B*15:11 and HLA-A*31:01 on carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *J Invest Dermatol* 2024; 144: 908-911. (レベルIVb)
- 15) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4134-4139. (レベルIVb)
- 16) Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 99-107. (レベルIVb)
- 17) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, et al: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 60-69. (レベルIVb)
- 18) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, et al: HLA-A*0206 with TLR3 polymorphisms exerts more than additive effects in Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *PLoS One* 2012; 7: e43650. (レベルIVb)
- 19) Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, et al: Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1821-1831. (レベルIVb)

- 20) Manuyakorn W, Siripool K, Kamchaisatian W, et al: Phenobarbital-induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with CYP2C19*2 in Thai children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 299-303. (レベルIVb)
- 21) Su SC, Chen CG, Chang WC, et al: HLA Alleles and CYP2C9*3 as Predictors of Phenytoin Hypersensitivity in East Asians. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105: 476-485. (レベルIVb)
- 22) Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al: Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014; 312: 525-534. (レベルIVb)
- 23) Deng Y, Li, S, Zhang L, Jin H, Zou X: Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: A meta-analysis. *Seizure* 2018;60:163-171. (レベルIVb)
- 24) Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, et al: Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol* 2020; 140: 1659-1662. (レベルIVb)
- 25) Fukunaga K, Tsukagoshi E, Kurata M, et al. Association of HLA-A*11:01, HLA-B*39:01 and HLA-B*56:03 with salazosulfapyridine-induced cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 1355-1358. (レベルIVb)

CQ5：発症リスクの高い基礎疾患はあるのか？

(中島沙恵子、野村尚史、椛島健治)

推奨文：心血管疾患、悪性腫瘍、糖尿病、自己免疫疾患、マイコプラズマ感染、

human immunodeficiency virus (HIV) 感染は、SJS/TEN 発症の発症リスクである。敗血

症は、SJS/TEN の死亡リスク因子となる。とくに糖尿病は敗血症のリスク因子である。

【解説】 2016 年～2018 年の国内患者を対象に全国調査が行われ、SJS 患者 315 名、TEN 患者 174 名の基礎疾患、死亡リスク因子が解析された⁷⁾²⁶⁾。SJS 患者の病歴として、心血管疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患、マイコプラズマ感染が認められた（頻度順）。TEN では、心血管疾患、悪性腫瘍、糖尿病、マイコプラズマ感染が認められた（頻度順）⁷⁾。

SJS/TEN 患者における悪性腫瘍罹患率は、日本人全体の悪性腫瘍罹患率よりも高かった²⁶⁾。

ドイツでは SJS/TEN 患者における SLE の有病率は一般集団よりも高い²⁷⁾。我が国の現状は不明である。SLE 患者では、SJS/TEN 類似の症状を呈する TEN-like acute cutaneous lupus erythematosus を発症することがあるので診断に注意を要する²⁷⁾。

米国の HIV 感染者では、非感染者に比べ SJS/TEN の発症率が 100 倍高い²⁸⁾。HIV 感染者において発症リスクが高い理由には、多剤内服、免疫調節異常、混合感染などの関与が示唆されている。

CQ 6 死亡に関連するリスク因子はあるのか？

(中島沙恵子、野村尚史、椛島健治)

推奨文：敗血症は SJS/TEN の死亡に関連するリスク因子である。敗血症発症の主なリスク因子は、糖尿病、集中治療室での管理を要する全身状態であった。

【解説】2016-2018 年の全国調査で死亡が確認されたのは、SJS 患者の 4.1%、TEN 患者の 29.9%であった⁷⁾。SJS/TEN 患者の死亡リスク因子は敗血症であった⁷⁾²⁶⁾。2016-2018 年の国内 SJS/TEN 発症患者の敗血症発症者における死亡率は、敗血症を発症しなかった SJS/TEN 患者の死亡率より高かった⁷⁾²⁶⁾。この結果は過去の国内外の検討とも合致した²⁹⁾³⁰⁾。

敗血症発症の主なリスク因子は、糖尿病、集中治療室での管理を要する全身状態だった²⁶⁾。統計学的有意差はなかったが、SJS/TEN 発症以前にステロイドの全身投与を受けていた患者も敗血症の発症率が高い傾向を示した²⁶⁾。

(文献)

26) Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, et al: Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci* 2022; 107: 75-81. (レベル IVb)

27) Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, Mockenhaupt M: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol* 2012; 166: 575-600. (レベル IVb)

28) Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB: Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 49-54. (レベル IVb)

29) Weinand C, Xu W, Perbix W, et al: 27 years of a single burn centre experience with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: analysis of mortality risk for causative agents. *Burns* 2013; 39: 1449-1455. (レベル IVb)

30) Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, et al: Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--Treatment and outcome. *Allergol Int* 2016; 65: 74-81. (レベル IVb)

CQ7：重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の発症機序についてはわかっているのか？

(上田真由美、外園千恵)

推奨文：重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN では、何らかの微生物感染を思わせる感冒様症状があり、それに対する薬剤投与が誘因となって発症していることが多い。

【解説】感冒薬を介した SJS/TEN³¹⁻³³の発症機序としては、感冒薬により prostaglandin E₂ (PGE₂) 産生が抑制され、PGE₂-EP3 受容体を介した炎症抑制機構が抑制されることが関与していることが示唆されている³¹⁾。マウスを用いた研究では、PGE₂が EP3 受容体を介して皮膚粘膜炎症を抑制している³⁴⁾³⁵⁾。

重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者の眼表面組織では、EP3 の蛋白発現が著明に抑制されている³⁶⁾。また血漿中に増加している miRNA が自然免疫制御に関与すること

が示されている³⁷⁾³⁸⁾。これらの結果より、SJS/TENの病態に微生物に対する自然免疫応答の異常が推測されている³⁹⁾。

(文献)

- 31) Ueta M, Sotozono C, Nakano M, et al: Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome identified by means of a genome-wide association study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1218-1225.
- 32) Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, et al: Predictive Factors associated with Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 228-237. (レベル V)
- 33) Ueta M, Inoue C, Nakata M, et al: Severe ocular complications of SJS/TEN and associations among pre-onset, acute, and chronic factors: a report from the international ophthalmology collaborative group. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1189140. (レベル IVb)
- 34) Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Kinoshita S: Prostaglandin E receptor subtype EP3 in conjunctival epithelium regulates late-phase reaction of experimental allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 466-471.
- 35) Honda T, Matsuoka T, Ueta M, Kabashima K, Miyachi Y, Narumiya S: Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 809-818.
- 36) Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Prostaglandin E Receptor Subtype EP3 Expression in Human Conjunctival Epithelium and Its Changes in Various Ocular Surface Disorders. *PLoS One* 2011; 6: e25209.
- 37) Ueta M, Nishigaki H, Komai S, et al: Positive regulation of innate immune response by miRNA-let-7a-5p. *Front Genet* 2023; 13: 1025539. (レベル IVb)
- 38) Ueta M, Nishigaki H, Mizushima K, Naito Y, Sotozono C, Kinoshita S: Regulation of innate immune response by miR-628-3p upregulated in the plasma of Stevens-Johnson syndrome patients. *Ocul Surf* 2021; 21: 174-177. (レベル IVb)
- 39) Ueta M, Kinoshita S: Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31: 551-575. (レベル V)

CQ8：慢性期の眼後遺症に対する新しい治療はあるか？

（上田真由美、外園千恵）

推奨文：SJS/TEN 慢性期眼症状に対し、近年 SJS/TEN 眼後遺症を適応とする新規コンタクトレンズ、培養自家口腔粘膜上皮シートが保険適応となった。

【解説】SJS 及び TEN の急性期に眼表面粘膜が広範囲に脱落すると、角膜上皮が消失して角膜表面を結膜上皮が覆う（角膜上皮幹細胞疲弊症と呼ぶ）。このために角膜混濁と不正乱視を伴う視力低下、さらには眼表面の癒着をきたす。

このような視力障害に対して輪部支持型コンタクトレンズ（サンコン Kyoto-CS®）が開発され⁴⁰⁾⁴¹⁾、SJS/TEN 眼後遺症を適応に保険適応となった。起床後に装用し、就寝前に外すという終日装用のハードコンタクトレンズである。このレンズは直径が大きく（13.0、14.0mm）角膜全体を覆い、SJS 及び TEN の眼後遺症において既存の眼鏡、コンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者での視力改善が可能である。レンズが角膜全体を覆うため、ドライアイ症状を緩和する。長期に装用を継続することで、眼表面の炎症が次第に軽減することがわかってきた⁴²⁾。

また眼表面の高度の癒着に対して、これまで羊膜移植が行われたが効果が不十分な場合もあった。羊膜を基質とする培養自家口腔粘膜上皮シート移植は、SJS 及び TEN 眼後遺症の高度癒着を改善させることが可能である⁴³⁾。2022 年に培養自家口腔粘膜上

皮シートが製造販売承認となり（サクラシー®）、2023年より保険診療として手術が可能となった。術後に輪部支持型コンタクトレンズを装用することで視力が向上し、長期的な安定を得られる⁴⁴⁾⁴⁵⁾。また白内障手術が困難な角膜混濁症例において、培養自家口腔粘膜上皮シートを併用することで白内障手術が可能となり視力を改善させることができる。

（文献）

- 40) Sotozono C, Yamauchi N, Maeda S, Kinoshita S: Tear Exchangeable Limbal Rigid Contact Lens for Ocular Sequelae Due to Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 983-993. （レベル V）
- 41) Itoi M, Ueta M, Ogino K, et al: Clinical trial to evaluate the therapeutic benefits of limbal-supported contact lens wear for ocular sequelae due to Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Cont Lens Anterior Eye* 2020; 43: 535-542. （レベル IVa）
- 42) Yoshikawa Y, Ueta M, Kinoshita S, Kida T, Sotozono C: Long-Term Benefits of Tear Exchangeable Limbal-Rigid Contact Lens Wear Therapy in Stevens-Johnson Syndrome Cases. *Eye Contact Lens* 2023; 49: 247-253. （レベル IVa）
- 43) Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al: Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol* 2013; 120: 193-200. （レベル IVa）
- 44) Aziza Y, Itoi M, Ueta M, Inatomi T, Kinoshita S, Sotozono C: Limbal-Rigid Contact Lens Wear for the Treatment of Ocular Surface Disorders: A Review. *Eye Contact Lens* 2022; 48: 313-317. （レベル V）
- 45) Aziza Y, Imai K, Itoi M, et al: Strategic combination of cultivated oral mucosal epithelial transplantation and postoperative limbal-rigid contact lens-wear for end-stage ocular surface disease: a retrospective cohort study. *Br J Ophthalmol* 2024; 108: 1177-1183. （レベル IVa）

CQ9：急性期の眼粘膜障害の重症化に關与する要因はあるか？

(上田真由美、外園千恵)

推奨文：非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) 投与後で発症年齢が若い患者では、治療開始後にも眼粘膜障害が重症化しうる。

【解説】急性期に眼表面の上皮欠損、偽膜のいずれかを認めれば重症であり、眼後遺症(視力障害, ドライアイ)を生じるリスクが高い³²⁾。総合感冒薬、NSAIDsの投与を契機に発症した症例では、眼病変が重症化しやすい傾向がある³²⁾。また発症年齢が若いほど、急性期の眼障害が重症化することもわかってきた³²⁾。診断後、ただちに治療を開始してもなお眼障害が重篤化することに、発症年齢およびNSAIDs投与が関係する⁴⁶⁾。すなわち、NSAIDs投与後にSJS/TENを発症した小児あるいは若年者では、治療開始後にも眼粘膜障害が重症化しうることに留意が必要である。

(文献)

46) Kinoshita F, Yokota I, Mieno H, et al: Multi-state model for predicting ocular progression in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *PLoS One* 2022; 16: e0260730.

(レベル V)

CQ10：急性期の眼粘膜障害に対するステロイド点眼治療は有効か？

(上田真由美、外園千恵)

推奨文：急性期 SJS/TEN の眼障害が重症な場合は、感染に留意した上で副腎皮質ステロイドパルスに加えて高用量の眼局所ステロイド投与が必要である。

【解説】急性期 SJS/TEN の眼障害が重症な場合（眼表面に上皮欠損、偽膜のいずれかを伴う場合）は、眼表面で強い炎症が生じている。このため感染に留意した上で、副腎皮質ステロイドパルスに加えて高用量の眼局所ステロイド投与が必要である^{47,48)}。

眼表面炎症は全身の炎症よりも長く持続することが多く、眼局所の抗炎症治療は全身治療よりやや遅れて漸減させる必要が示唆されている。眼所見に応じて眼局所ステロイド投与量を調整するためには、眼科医による診療が必要である。

具体的に、急性期の眼障害が重症と診断されるも眼後遺症をきたさなかった 10 例（平均年齢 38.2 歳）の経過を示す⁴⁸⁾。全例で副腎皮質ステロイドパルスが実施され、パルス後初回のステロイド投与量はプレドニン換算で平均 1.5mg/kg/day であり、その後は所見に合わせて投与量を漸減、パルス終了から平均 26 日(12-60 日)で全身ステロイド投与を終了した。

眼局所治療として、ベタメタゾン投与が平均 11 回/日 (0.1%ベタメタゾン点眼 9 回/日、ベタメタゾン眼軟膏 2 回/日) で開始された。全身の副腎皮質ステロイドは発症 2 週目から漸減されたのに比して、眼局所投与は発症 3 週目以降に漸減された。涙液中

の炎症性サイトカイン濃度は副腎皮質ステロイドパルス後も上昇し、血中濃度よりも涙液中濃度の減少が遅れており、臨床所見との整合性が確認された。

(文献)

47) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al: Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 1004-1011. (レベル

V)

48) Matsumoto K, Ueta M, Inatomi T, et al: Topical Betamethasone Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Involvement in the Acute Phase. *Am J Ophthalmol* 2023; 253: 142-151. (レベル V)

CQ11：皮膚・粘膜以外の臓器病変にはどのようなものがあるか？

(金子美子、乾あやの、藤枝幹也)

推奨文：重篤な肺炎、消化器症状、腎障害などを呈することがある。

【解説】SJS/TEN において障害される皮膚粘膜以外の臓器としては、主に肺と消化管、肝臓、腎臓などが報告されている。肺においては、肺炎、間質性肺炎が約 23% に合併することが報告されている⁴⁹⁾。重篤化した場合は急性呼吸促迫症候群

(ARDS) に至ることもあり、肺炎合併例の多くにおいて人工呼吸器の導入もなされている⁴⁹⁾。Yamane らによる本邦 SJS 52 名、TEN35 名の報告⁵⁰⁾では、喉頭浮腫を含む呼吸器障害の有病率は SJS で 3.8%、TEN で 8.6%とされる。重症多形滲出性紅斑に関する厚労省調査研究班の全国調査 (2016-2018)⁷⁾では、解析対象 392 例のうち、新たに出現した呼吸器疾患を認めたものは 49 名 (12.5%) であった。新規の酸素投与は 48 例、そのうち人工呼吸管理を要した症例は 13 例であった⁷⁾。SJS/TEN に続発する閉塞性細気管支炎は稀な合併症であるが、発症早期に亜急性に呼吸不全を示す例や数年をかけて緩徐に顕在化する例が報告される⁵¹⁾。重症例では肺移植の適応にもなり得るため呼吸器専門医との連携は重要である。閉塞性細気管支炎の診断・治療に関しては「日本呼吸器学会監修：難治性びまん性肺疾患診療の手引き」を参照されたい⁵²⁾。

腎機能障害及び肝機能障害は、それぞれ新規の呼吸器疾患の出現と関連しており、予後も不良であった⁷⁾。経過中の新規透析血液透析導入 12 例のうち、転記は生存 5 名、死亡 7 名であった。薬剤性胆管消失症候群例が 1 例みられた⁷⁾。

肝臓については、急速に肝細胞が脱落・壊死する急性肝不全型と胆管傷害によって胆管が消失し、胆汁うっ滞性の肝硬変にいたる慢性肝不全型がある。SJS/TEN に関連した薬剤性胆管消失症候群の報告は少ないが、過去 15 例あり、そのうち 8 例は小児例であった。15 例中 9 例において肝移植もしくは死亡しており予後不良であった⁵³⁾。

SJS/TEN 全国調査での解析対象 392 例のうち⁷⁾、皮膚科最終受診時（発症から中央値 47 日目）に肝障害を認めたのは 135 名(34.4%)であった。また、急性肝不全から肝移植を要した 1 例⁵⁴⁾と薬剤性胆管消失症候群の 1 例を認めた。極期に ALT>100 IU/L を認める症例に比べ、TBIL \geq 1.3 mg/dL を認める症例のほうが予後が悪く、ALT>100 IU/L および TBIL \geq 1.3 mg/dL を認める症例での発症後 1 か月時点での死亡確率は 4 割程度とさらに予後不良であった。

腎臓は、表皮細胞壊死により生じる血液循環量減少による腎前性腎不全の他、薬剤によるものは中毒、アレルギー・免疫学的機序、尿路閉塞などの機序が考えられ、病態として間質性障害や尿細管障害・閉塞、糸球体障害などによる腎障害が知られている。急性腎不全(急性腎障害)発症のリスク因子として、敗血症を含む感染症、薬剤(アロプリノール、抗菌薬、NSAID)、慢性腎臓病、低アルブミン血症が報告され、急性腎障害は約 19%に認められ、このうち透析導入が 15%、長期透析は 5%に認められている⁵⁵⁾。さらに、死因の予測因子として有意なものは、感染症(敗血症、肺炎、結核)、加齢、慢性疾患、血液悪性疾患に加えて(急性)腎不全が挙げられている⁵⁶⁾。

(文献)

49) de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, et al: Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: Clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014; 42: 118-128.(レベルV)

50) Yamane S, Matsukura S, Watanabe Y, et al: Retrospective analysis of Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--Treatment and outcome.

Allergology International 2016; 65: 74-81.(レベルV)

51) Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, et al: Respiratory complications of Stevens-Johnson

syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis. *Allergol Int.* 2020; 69: 465-

467. (レベルV)

52) 難治性びまん性肺疾患診療の手引き 監修・日本呼吸器学会編集・厚生労働科学

研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 難治性

びまん性肺疾患 診療の手引き作成委員会 2017(レベルI)

53) Lin WC, Hsieh TS, Chu CY: Development of vanishing bile duct syndrome in Stevens-

Johnson syndrome complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Med (Lausanne)*

2022; 9: 975754. (レベルV)

54) Totsuka M, Watanabe T, Takamura N, et al: A pediatric case of Stevens-Johnson syndrome

with acute liver failure, resulting in liver transplantation. *J Dermatol* 2021; 48: 1423-1427. (レ

ベルV)

55) Hung CC, Liu WC, Kuo MC, Lee CH, Hwang SJ, Chen HC: Acute renal failure and its risk

factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *Am J Nephrol* 2009; 29:

633-638. (レベル IVb)

56) Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JI: Morbidity and mortality of Stevens-

Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis in United States adults. *J Invest Dermatol*

2016; 136: 1387-1397(レベル IVb)

CQ12：どのような治療が効果的であるか？

(渡邊裕子、山口由衣)

推奨文：発症早期の高用量ステロイド療法、ステロイドパルス療法が効果的である。

【解説】2016年—2018年の本邦の疫学調査において、SCORTENスコアから予想される死亡率と実際の死亡率の比を治療法別に算出したところ、統計学的有意差をもって死亡率が低下したのは高用量ステロイド療法 (rate: 0.40; 95 %CI: 0.17-0.86)、次にステロイドパルス療法 (rate: 0.52; 95 %CI: 0.31-0.85) であり、両者の有効性が示された。他の治療法では SCORTEN スコアから予想される死亡率と実際の死亡率の比で有意差を認めなかった⁷⁾。海外からの報告でもステロイド単独療法がサポーターティブ療法より皮膚の上皮化を改善すること、SCORTEN スコアから予想される死亡率よりも実際の死亡率が低下することが報告されている⁵⁷⁾。また、ステロイド療法と免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の併用療法が SJS/TEN 患者の予後を改善するという報告が散見されており⁵⁸⁻⁶⁰⁾、コンビネーション治療の効果が着目されている。

(文献)

- 57) Wang CW, Yang LY, Chen CB, et al: Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest* 2018; 128: 985-996. (レベルII)
- 58) Yang L, Shou YH, Li F, Zhu XH, Yang YS, Xu JH: Intravenous Immunoglobulin Combined With Corticosteroids for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Propensity-Matched Retrospective Study in China. *Front Pharmacol* 2022; 12: 750173. (レベル IVb)
- 59) Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, et al: Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. *J Invest Dermatol* 2018; 138: 2315-2321. (レベル IVb)
- 60) Tsai TY, Huang IH, Chao YC, et al: Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 390-397. (レベル I)

CQ13：ステロイドパルス療法はどのような場合に選択するか？

(渡邊裕子、山口由衣)

推奨文：SJS/TEN において病勢が急速に進行する場合、病勢の進行を阻止する目的で実施を考慮する。

【解説】ステロイドパルス療法は様々な免疫疾患において使用されているが、いずれも急速な腎機能障害、呼吸障害、痙攣重責など 危機的な病態で可及的速やかな改善が必要とされる病態への使用にコンセンサスが得られている。SJS/TEN に対するステロ

イド全身投与は、感染症に対するリスク増加が懸念されるが、全身管理のみを行った場合と比較して死亡率が上がるとの報告はみられない⁶¹⁾。SJSにおけるステロイドパルス療法は眼病変の抑制に有効であるとの症例集積報告がある⁴⁷⁾⁶²⁾。急性眼病変を有するSJS/TEN患者では、発症4日以内のステロイドパルス療法によって、重篤な眼後遺症が減少する可能性がある⁶³⁾。また、2016年—2018年の本邦の疫学調査において、高用量ステロイド療法とステロイドパルス療法は有意に死亡率を減少させる治療法であることが示された⁷⁾。

TENに対するステロイド全身投与は、感染症のリスクを増加し、入院期間の延長をきたすとする報告⁶³⁾と有効とする報告⁶⁴⁾がみられる。ステロイドパルス療法は、重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼症状の重症例では考慮する。しかし、表皮剝離が進行し広範なびらんとなった状態では、感染症のリスクを上げ、表皮の再生を抑制する可能性があることから注意すべきである。

SJS/TEN治療のアルゴリズムを図2に示す。

(文献)

61) Workswick S, Cotliar J: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther* 2011; 24: 207-218. (レベル I)

62) Yamane Y, Aihara M, Tatewaki S, et al: Analysis of treatments and deceased cases of severe adverse drug reactions—analysis of 46 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Jpn J Allergol* 2009; 58: 537-547. (レベル IVb)

63) Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT: Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986; 204: 503-512. (レベル IVb)

64) Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 144-148. (レベル IVb)

CQ14 : SJS/TEN が DIHS とオーバーラップすることはあるか？

(水川良子)

推奨文：皮膚症状が SJS や TEN の診断基準を満し、かつ、DIHS の診断基準を満たす場合を SJS/TEN と DIHS のオーバーラップという。頻度は低いが、両疾患のオーバーラップはある。

【解説】DIHS は、限られた薬剤により遅発性に発症し急速に拡大する薬疹であり、遅発性の発症、遷延する経過、高熱、多臓器障害、ヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化など、主に臨床経過と検査所見から診断される疾患である。一方、SJS/TEN は皮膚所見から診断される疾患であるため、DIHS の診断基準を満たし、かつ、皮膚症状については SJS/TEN の診断基準を満たす場合があり、これをオーバーラップという⁶⁵⁾。オーバーラップ症例の多くは DIHS が先行し、経過中に水疱や口唇ビランなどの SJS/TEN 様の症状が見られるようになる。SJS/TEN の皮膚症状は、DIHS の発症早期にみられる場合⁶⁵⁻⁶⁸⁾ と、DIHS の再燃の皮膚症状として SJS/TEN を生じる場合⁶⁹⁻⁷¹⁾ とがある。発症

は稀であり、2021 年実施の DIHS 全国疫学調査では、293 例の DIHS のうちオーバークラップは 10 例 (3.4%) であった。

DIHS の皮疹は播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型で、拡大すると紅皮症に至る。病理組織学的には DIHS では真皮の炎症細胞浸潤が強く、interface dermatitis の所見は一般的には軽度ではあるが様々であり、ときに表皮障害が強く生じ TEN となる。また、DIHS では粘膜障害はあっても軽度で口腔粘膜から口唇に発赤と軽度のびらんを認める程度であるが、まれに広範囲で重篤なびらん潰瘍を形成することがあり、外陰部のびらん、眼結膜の充血を伴うと SJS の診断基準を満たす。眼の障害は充血のみであることが多いが、ドライアイや瘢痕性結膜炎の後遺症を残した症例もある^{67,72)}。オーバークラップが生じる機序は不明であるが、DIHS の再燃の皮疹が SJS/TEN となることがあり、DIHS の治療経過中に投与される NSAIDs や、日和見感染の予防投与の薬剤が、SJS/TEN の発症のきっかけとなる可能性も考えられている。

(文献)

65) Tohyama M, Hashimoto K: New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011; 38: 222-228. (レベル VI)

66) Casagrande A, Suppa M, Dehavay F, Del Marmol V: Overlapping DRESS and Stevens-Johnson Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Dermatol* 2017; 9: 1-7. (レベル V)

67) 広瀬憲志, 松立吉弘, 飛田奏斗史ほか: Toxic epidermal necrolysis (TEN) 型皮疹を呈した Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の 1 例, 西日本皮膚, 2009; 71: 584-588. (レベル V)

68) 小田富美子, 藤山幹子, 徳丸晶, 村上信司, 橋本公二: Stevens-Johnson 症候群と薬剤性過敏症症候群のオーバーラップした例, 皮膚病診療, 2010; 32: 895-898. (レベル V)

69) 金子栄, 森田栄伸, 千貫祐子: HHV-6 の再活性化がみられたカルバマゼピンによる DIHS から進展した SJS/TEN, *Visual Dermatology*, 2005; 4: 1024-1025. (レベル V)

70) 馬淵恵理子, 辻真紀, 荻堂優子, 上千津子: 経過中に中毒性表皮壊死症の組織像を呈した薬剤性過敏症症候群, 皮膚臨床, 2009; 51: 29-33. (レベル V)

71) Watanabe H, Koide R, Iijima M: Toxic epidermal necrolysis arising as a sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome, *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 214-215. (レベル V)

72) Bohm KJ, Ciralsky JB, Harp JL, Bajaj S, Sippel KC: Cicatrizing Conjunctivitis in a Patient Diagnosed With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome but With Features of Stevens-Johnson Syndrome. *Cornea* 2016; 35: 888-91. (レベル V)

CQ15: SJS/TEN の新規予後予測スコア CRISTEN は有効か?

(濱 菜摘, 阿部理一郎)

推奨文：SJS/TEN の予後予測因子として CRISTEN が提案され、有用である可能性がある。

【解説】 これまで頻用されてきた SJS/TEN の予後予測スコアは SCORTEN (TEN-specific severity illness score) が有名である⁷³⁾。このスコアは 2000 年に発表されたもので、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、HCO₃ 値低下、血糖値上昇が含まれており合計点数により推定死亡率が予測されうる。現在でも国際的にも広く使用されているスコアであるが、血液ガス測定が必須であること、脈拍数や血糖値などの変動しやすい指標から構成されており、近年の検討では死亡率を過大評価あるいは過少評価しかねないともされる⁷⁴⁾。そこで本邦の第 2 回 SJS/TEN 全国疫学調査結果の 382 例のデータから同定された死亡リスク因子より、死亡率に関してオッズ比が高いものを 10 項目抽出し、各 1 点として加算する新規予後予測スコア CRISTEN (clinical risk score for toxic epidermal necrolysis) が提唱された⁷⁵⁾。CRISTEN は年齢、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、薬疹の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といった初診時の臨床所見および既往歴による 10 項目で構成されている (表 2)。本邦における CRISTEN の予測精度は AUC (area under the curve) が 0.876 と高い水準であり、さらに海外の 7 か国、415 例による検証でも AUC

が 0.827 と、これまでの予後予測スコアと同等の高い有効性が確認されている。

CRISTEN は構成する指標がすべて初診時の臨床所見および既往歴のみであるため簡便な指標で有用と考えられるが、今後の症例の蓄積が必要である。

(文献)

73) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Reuvuz J, Wolkenstein P: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-53. (レベルIVb)

74) Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Estrada R: Accuracy of SCORTEN to predict the prognosis of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(12):2066-2077. (レベルI)

75) Hama N, Sunaga Y, Ochiai H, et al: Development and Validation of a Novel Score to Predict Mortality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: CRISTEN. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 3161-8. (レベルIVb)

CQ16: 新規薬剤による皮膚反応で SJS/TEN として報告されているもののうち、遅延型アレルギーとは異なる病態のものはあるのか?

(小川陽一、藤山幹子)

推奨文: 一部の薬剤による皮膚障害で SJS/TEN として報告されているものの、遅延型アレルギーではない症例がある。

【解説】 抗がん剤投与後に表皮剥離をきたし SJS/TEN と診断されている症例の中で、遅延型アレルギーではなく、薬理作用により表皮障害を呈し真の SJS/TEN とは言い難い報告がある。例えば、エンホルツマブベドチンは抗 Nectin-4 抗体とモノメチルアウリスタチン E (MMAE) の結合体であり、Nectin-4 が表皮細胞にも発現するため微小管障害薬である MMAE の薬理作用により直接的な表皮障害が誘導される⁷⁶⁾。重症例では SJS/TEN に類似する臨床像を呈するが⁷⁶⁻⁷⁸⁾、真の SJS/TEN とは発症メカニズムが異なり、表皮剥離をもって安易に SJS/TEN と診断することは控えるべきである。近年このような症例報告が相次いでおり、SJS/TEN 診断基準 (2024) 主要所見 (必須) の除外すべき疾患として「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」を新たに加えた (表 3)。細胞障害性抗がん剤の薬理作用による皮膚障害の場合は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の全身投与は安易に行わず、支持療法 (副腎皮質ステロイド外用、抗ヒスタミン剤内服など) を行う。

(文献)

76) Management of Dermatologic Events Associated With the Nectin-4-directed Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin. Lacouture ME, Patel AB, Rosenberg JE, O'Donnell PH. *Oncologist* 2022, 27: e223-e232. (レベル V)

77) Hirotsu KE, Rana J, Wang JY, et al. Clinicopathologic characterization of enfortumab vedotin-associated cutaneous toxicity in patients with urothelial carcinoma. *J Am Acad*

Dermatol 2021, 85:1610-1611. (レベル V)

78) Sasaki R, Fujimura T, Lyu C, Aiba S. Severe eczematoid and lichenoid eruption with full-thickness epidermal necrosis developing from metastatic urothelial cancer treated with

enfortumab vedotin. *J Dermatol.* 2020, 47:1436-1438. (レベル V)

5.免責事項

一般的に SJS と TEN の致死率はそれぞれ約 5%、30%と高く、患者の年齢、基礎疾患、合併症、全身状態によって治療に対する反応は大きく異なる。本治療指針に則った治療はあくまでも原則的なものであり、個々の患者の容体に即した適切な治療の選択については、主治医の判断が優先されるべきである。そのため、本治療指針に記載されている内容が実施されないことを以て実際の診療にあたる医師の責任を問う根拠に資するものではない。

図1 表皮壊死の機序

表皮細胞死にはアポトーシス、ネクロプトーシスという異なる機序の細胞死が混在している。アポトーシスは可溶性 Fas リガンド、パーフォリン/グランザイム B、グラニユライシンなどにより誘導される。ネクロプトーシスは単球が放出するアネキシン A1 により惹起され、一連のメカニズムには好中球が放出する neutrophil extracellular traps (NETs) の関与が示唆されている。TNF- α は直接的にアポトーシスとネクロプトーシスを誘導し得る。

図2 SJS/TEN 治療のアルゴリズム (2024)

エビデンスのレベル分類

I：システマティック・レビュー／メタ解析

II：1つ以上の RCT

III：非 RCT

IVa：分析疫学的（コホート研究）

IVb：分析疫学的（症例対照研究、横断研究）

V：記述研究（症例報告、症例集積研究）

VI：個人の意見

表 1

表 1 SJS/TEN の発症リスクと関連する遺伝子			
原因薬	関連遺伝子 (アレル)	集団	文献
カルバマゼピン	HLA-B*15:02	台湾人, 中国人, タイ人, マレー人	9-12
	HLA-B*15:11	日本人	13, 14
アロプリノール	HLA-B*58:01*	台湾人, 白人, 日本人	15-17
感冒薬	HLA-A*02:06	日本人	18
フェノバルビタール	HLA-B*51:01	日本人	19
	CYP2C19*2 [†]	タイ人	20
ゾニサミド	HLA-A*02:07	日本人	19
フェニトイン	HLA-B*15:02 [†]	台湾人, タイ人	21
	HLA-B*51:01 [†]	台湾人, タイ人, 日本人	21
	HLA-B*13:01 [†]	台湾人, タイ人	21
	CYP2C9*3 [†]	台湾人, タイ人, 日本人, マレー人	21, 22
ラモトリギン	HLA-B*15:02	中国人, 台湾人, タイ人	23
	HLA-A*24:02 [‡]	韓国人, 中国人	23
サルファ剤	HLA-A*11:01 [†]	日本人	24, 25
	HLA-B*39:01 [†]	日本人	25
	HLA-B*56:03 [†]	日本人	25

*: HSS (過敏症症候群) と関連あり

†: DIHS (薬剤性過敏症症候群) と関連あり

‡: MPE (播種状紅斑丘疹) と関連あり

表2

CRISTENの項目：初診時臨床所見と既往歴による（各1点）		
1	65歳以上	
2	表皮剥離面積10%以上	
3	活動性悪性腫瘍合併	
4	糖尿病	薬物療法中
5	腎機能障害	慢性腎障害（CKD）ありと診断
6	細菌感染症	肺炎や敗血症、尿路感染症など（感冒や上気道炎は含まない）
7	心疾患	心不全、弁膜症、不整脈、大動脈瘤、狭心症、心中隔欠損、治療中の高血圧症など
8	薬疹の原因薬剤として抗生剤が含まれる	
9	眼・口・陰部3部位すべての粘膜障害	
10	SJS/TEN発症前のステロイド全身投与治療あり	投与期間や投与量は不問。

スコアの合計	予測死亡率 (%)
10	-
9	-
8	100
7	66.7
6	61.1
5	50
4	20.8
3	13.2
2	3.4
1	1.2
0	0

表 3.

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS)の診断基準
(2024)

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

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) の診断基準(2024)

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

図1

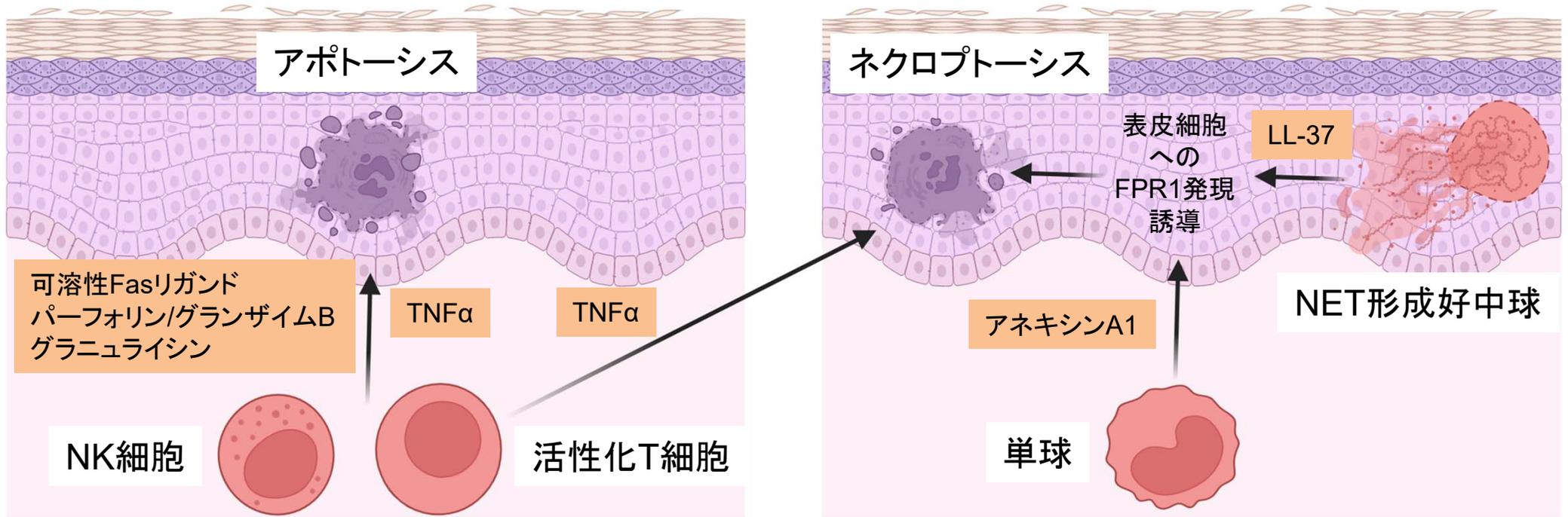
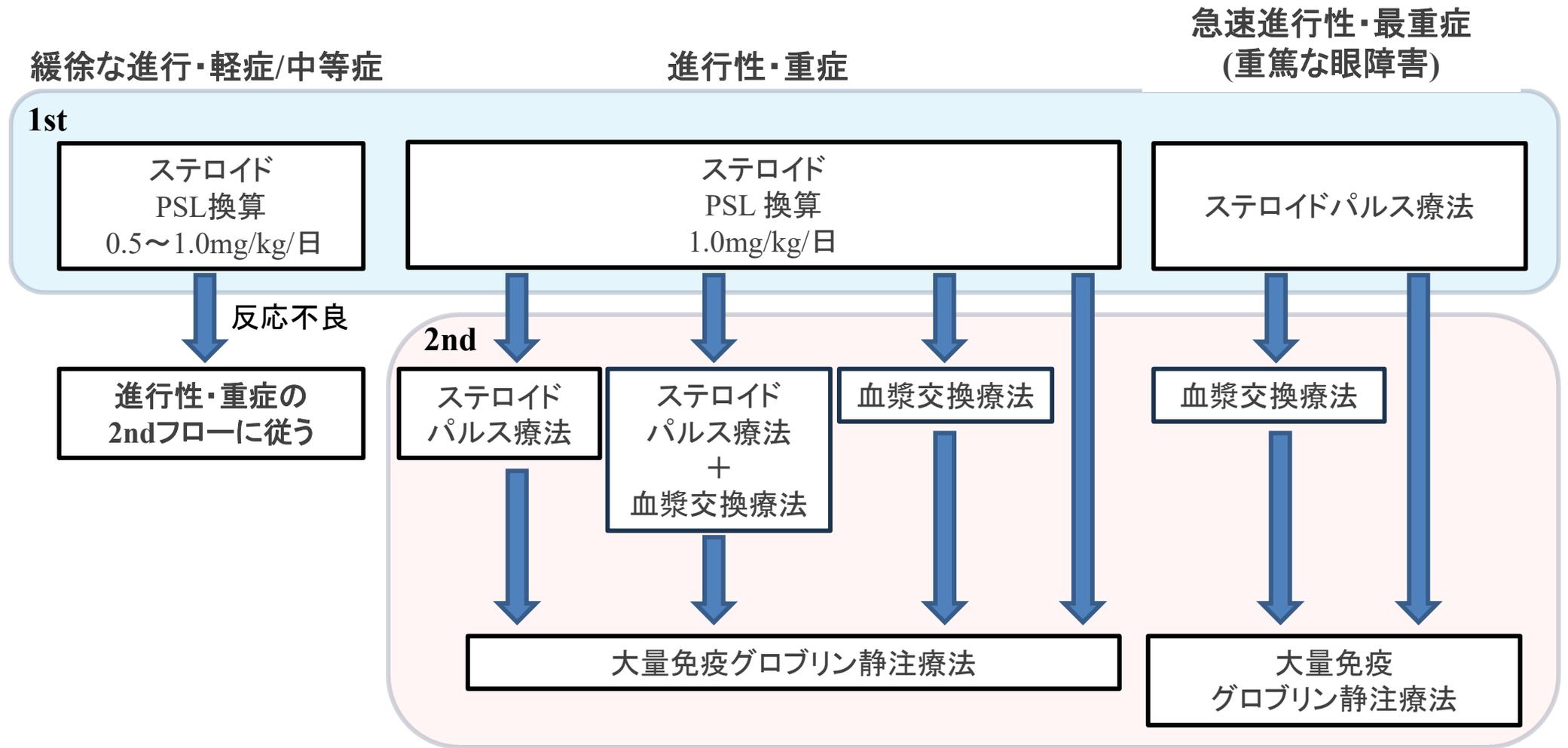


図2

SJS/TEN治療のアルゴリズム(2024)



備考

- ・重篤な眼障害とは、眼表面に上皮欠損、偽膜のいずれかを伴う場合を指し、眼後遺症回避のために迅速なステロイドパルス療法が推奨される。
- ・免疫グロブリン療法、血漿交換療法は原則として中等量以上のステロイド薬と併用して用いる。
- ・免疫グロブリン療法の直後に血漿交換療法は試行しない。