

スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症

1. 疾患名ならびに病態

スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症(TEN: toxic epidermal necrolysis)

38℃以上の高熱を伴い全身の皮膚に紅斑や水疱・びらんを生じる疾患で、眼結膜や角膜、口唇・口腔粘膜、陰部などにびらんや出血といった重篤な粘膜疹を認めるのが特徴である。皮膚粘膜眼症候群とも呼ばれる。中毒性表皮壊死症は皮膚のびらん面積が10%以上に拡大したものをさす。眼症状が強い場合には、治療が遅れると視力の低下や失明などの後遺症が残ることがある。早期に診断して適切な治療を開始しないと生命に関わる場合がある。

多くは、医薬品が原因と考えられている。小児では単純ヘルペスウイルスなどのウイルス感染やマイコプラズマ感染、ワクチン接種などにより発症することが知られている。原因となる医薬品には抗菌薬、鎮痛・解熱薬、感冒薬、抗てんかん薬、消化性潰瘍薬などがある。

スティーヴンス・ジョンソン症候群(中毒性表皮壊死症を含む)の発症頻度は人口100万人あたり年間5-13人と報告されている。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

急性期の主要所見として以下がみられる。

①皮膚：全身の多形紅斑・水疱・びらん・潰瘍・表皮の剥離。②粘膜：口唇・口腔・鼻腔・外陰部のびらん③眼：結膜充血、眼脂、角膜びらん、偽膜形成。④その他：発熱(38℃以上)、全身倦怠感、咽頭痛、排尿排便時痛。

薬剤性の場合、原因薬剤を開始後、約2週間以内に発症をすることが多いが、2、3日以内の発症や、1か月以上経過してから発症することもありうる。眼症状は両眼にみられ、皮膚粘膜の症状発現より1日ほど早いか、ほぼ同時に現れる。

◇ 診断の時期と検査法

本疾患は薬剤性の場合、薬剤摂取するあらゆる年齢で生じうる。一方、小児ではマイコプラズマをはじめとした感染が本疾患の原因の頻度が高く、薬剤を原因とする症例と比較すると小児例が多く見られる。この疾患を診断する上での特徴的な血液検査所見はない。皮膚生検所見として、病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、臨床的にびらんを呈していない病変で少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい(「診断の手引き」より)。経過中または治癒後に、被疑医薬品によるリンパ球刺激試験(DLST)や皮膚パッチテストで原因医薬品の特定ができる場合がある。

◇ 経過観察のための検査法

病像の改善、悪化は臨床的なびらん・潰瘍の進展や上皮化の判断で行う。加えて皮膚症状と眼症状の経過が乖離することもあり、眼科医による密な経過診断が必要である。

◇ 治療法

原則、入院して治療を行う。まず、原因となった医薬品を中止することが第一であるが、急性期に原因を特定することは困難なことも多く、使用中の医薬品は可能な限りすべて中止する。皮膚や口唇・外陰部の病変に対しては感染に注意して洗浄し、軟膏を塗布または貼布する。特に眼症状は重症化すると後遺症を残すため、眼科医による厳格な管理のもとに抗菌薬とステロイドの点眼と眼軟膏の塗布および偽膜除去が必要である。また外陰部の粘膜癒着が月経を契機に出現することもあり、その際には婦人科の診察も求められる。

全身療法としては中用量～高用量のステロイド全身投与が一般的である。数日の経過で改善がみられない場合や病勢が進行する場合は、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量免疫グロブリン静注療法を併用する。

◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- ・肝機能障害、消化管障害（下痢，血便，小腸潰瘍，大腸穿孔，腸重積）、
- ・肺炎、閉塞性汎細気管支炎、間質性肺炎
- ・腎前性腎不全
- ・白血球や血小板減少
- ・皮膚や粘膜のびらんに伴う二次的な細菌性感染症・敗血症など

特に急性期に肺症状が合併する場合は重篤になる。

皮膚の後遺症においては、爪の脱落・形成障害に加え、まれながら癒痕形成を来すこともある。粘膜においては外陰部の粘膜癒着（包茎・陰唇癒着・腔口狭窄）に加え、口角の癒着による開口障害が見られることもあり、癒着剥離の対応が必要となる。非常にまれながら口腔・食道・気管粘膜潰瘍と狭窄が生じることもある。眼症状が最も注意すべき合併症で、角膜潰瘍、視力障害・失明、眼瞼癒着、眼瞼内反、睫毛乱生、乾燥性角結膜炎がみられる。精神症状が遷延した場合は精神科での引き続きの対応が必要である。このうち眼障がいは移行期を経て成人に持ち越してしまう可能性が高く、継続した支援が必要である。近年、不安症状などの精神症状の合併症も見られることが認識されている。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

・皮膚病変のみでも症状が固定化していない場合は、成人期になっても引き続き診療を継続する。皮膚科は成人期医療も行っているが、患児の成長や家庭の都合により転科する可能性がある。皮膚外病変がみられる場合に関しては、各々の成人診療の関係する科へ紹介して、引き続き診療を継続する必要がある。

・本症で成人期以降に通院する可能性のある診療科は皮膚科以外では、眼科と精神科である。

・眼科も精神科も小児患者を受け入れる医療機関は特定の医療機関であることが多い。そのため、就学、就労などを機会に一般成人向けの眼科、精神科に転科することとなる（同様に皮膚科に関しても転科となり小児皮膚科から一般成人診療皮膚科へ転科する可能性があ

る)。

・移行に当たっては患者さん自身の理解、了承が得られた上で、必要な成人診療各科へ紹介を行う。成人診療科への紹介の際にも皮膚科が積極的に介入し、患児の詳細な病歴および疾患概念や、成人期で起こりうる症状、合併症について情報提供するなどを通して連絡を取り合うことで、移行先の医師が十分に患児の状態を把握し、疾患の理解を深めることで、移行がスムーズに行えるように配慮する。

◇ 成人期の診療の概要

成人期にまで治療を引き継ぐ可能性がある診療科としては、眼科と精神科が挙げられる。小児科（小児内科）から（成人）内科への移行だけでなく、これらの診療科のように小児と成人の専門医が別れている分野にあっては、主治医の交替の際に皮膚科も疾患の知識の情報提供などを通じて移行支援に関わることが望ましい。眼科においては、ドライアイが後遺症とした場合は、人工涙液等の点眼、涙点プラグを用いる。慢性期に軽度の炎症が持続、あるいは再燃を繰り返す場合は、低濃度のステロイド点眼により炎症を抑制する。視力障害に対しては、培養自家口腔粘膜上皮シート移植や輪部支持型ハードコンタクトレンズの治療が考慮される。精神科においては症状の程度によりカウンセリングと薬物療法が行われる。さらには薬剤が原因として特定できた症例および、特定できずに被疑薬に留まった症例については、医療で使用できる薬品について皮膚科へのコンサルトがありえる。例えば、サルファ剤のように交差反応が生じる薬剤では使用できる範囲について皮膚科が助言を行う。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

眼症状においては高度の視力障害を来した場合、速やかに改善しないことが多く長期の眼科診察治療の継続が必要である。

◇ 生殖の問題

妊娠・出産に関しては、本疾患の既往は影響がない。遺伝に関しては特に HLA と特定の薬剤による本疾患との関連性が証明されている。

◇ 社会的問題

高度の視力障害がある場合には就学・就労の制限がでてくる場合がある。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

【特定疾患研究事業】

スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）の重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

粘膜、皮膚症状におよび、発熱、呼吸器障害、病理所見、肝機能障害の程度に基づくスコアから、2点以上を中等症とする。

【医薬品副作用救済制度】

医薬品を適正に使用したにもかかわらず、入院治療が必要な程度の副作用が生じた場合に、医療費や障害年金などの健康被害について救済給付を行う公的な制度である。医療費等の

給付の請求は、健康被害を受けた本人（又は遺族）等が、請求書と添付資料（医師の診断書等）を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に送付することにより行われる。

◇ 生活支援

小児慢性特定疾病に認定され、上記に該当すると判断された場合には、世帯の年間収入額に応じて医療費助成（自己負担額 月額 0 円～15000 円）が定められている。

本疾患は難病指定されており、眼の後遺症など継続的治療が必要な場合は助成が受けられる。

◇ 社会支援

眼後遺症が高度の場合は、身体障害者手帳の交付申請、生活用具支給補助の申請を行うことができる。

【参考文献】

重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン作成委員会：重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会：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。日皮会誌 2016；126:1637- 1685.

<<引用文献>>

1. 北見 周ほか：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： 2467-82.
2. Sunaga Y 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.
3. Chang WC, et al: SJS/TEN 2019: From science to translation. J Dermatol Sci. 2020; 98:2-12.
4. Hefez L, et al: Post-traumatic stress disorder in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prevalence and risk factors. A prospective study of 31 patients. Br J Dermatol. 2019; 180:1206-1213.

【文責】

日本小児皮膚科学会