重篤副作用疾患別対応マニュアル

スティーヴンス・ジョンソン症候群

（皮膚粘膜眼症候群）

平成 18 年 11 月

（平成 29 年 6 月改定）

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

〇公益社団法人日本皮膚科学会マニュアル作成委員会

相原　道子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授
末木　博彦	昭和大学医学部皮膚科学主任教授
森田　栄伸	島根大学医学部皮膚科学教授
浅田　秀夫	奈良県立医科大学医学部皮膚科学教授
外園　千恵	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教授
橋爪　秀夫	市立島田市民病院皮膚科副院長
阿部　理一郎	新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学教授
椛島　健治	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
青山　裕美	川崎医科大学附属川崎病院皮膚科学教授
佐山　浩二	愛媛大学医学部皮膚科学教授
高橋　勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学専任講師
大山　学	杏林大学医学部皮膚科教授
黒沢　美智子	順天堂大学医学部衛生学准教授
莚田　泰誠	独立行政法人理化学研究所統合生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究グループグループディレクター
藤山　幹子	愛媛大学医学部皮膚科学准教授
渡辺　秀晃	昭和大学医学部皮膚科学教授
新原　寛之	島根大学医学部皮膚科学講師
水川　良子	杏林大学医学部皮膚科准教授
平原　和久	埼玉医科大学医療センター皮膚科助教
小豆澤　宏明	奈良県立医科大学医学部皮膚科学准教授
宮川　史	奈良県立医科大学医学部皮膚科学講師
野村　尚史	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学特定講師
上田　真由美	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 特任准教授

（敬称略）

〇一般社団法人日本病院薬剤師会

林　　昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
飯久保　尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
大野　能之	東京大学医学部附属病院薬剤部助教・副薬剤部長
笠原　英城	日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部長
谷藤　亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
冨田　隆志	広島大学病院薬剤部薬剤主任
濱　　敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越　亮寛	医療法人鉄蕉会　亀田総合病院薬剤管理部長
望月　眞弓	慶應義塾大学病院薬剤部長
若林　進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

（敬称略）

〇重篤副作用総合対策検討会

飯島　正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐　隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏　由利子	一般財団法人消費科学センター理事
今村　定臣	公益社団法人日本医師会 常任理事
上野　茂樹	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会副部会長
薄井　紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原　忠	国際医療福祉大学大学院教授
金澤　實	埼玉医科大学特任教授
木村　健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
黒岩　義之	財務省診療所所長
齋藤　嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田　光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
滝川　一	帝京大学医学部内科学講座主任教授
林　　昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田　寛	独立行政法人大学改革支援・学位授与機構客員教授

※座長　　（敬称略）

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成１７年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートした。

本マニュアルは、平成１７年度から平成２２年度にかけて、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものとして作成した。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

・　副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

・　臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

・　当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

・　副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
　ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

・　本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

・　当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

スティーヴンス・ジョンソン症候群

英語名：Stevens-Johnson syndrome（SJS）
同義語：皮膚粘膜眼症候群

A．患者の皆様へ

ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

重篤な皮ふ症状などをともなう「スティーヴンス・ジョンソン症候群」は、その多くが医薬品によるものと考えられています。

抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬などでみられ、また総合感冒薬（かぜ薬）のような市販の医薬品でもみられることがあるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「高熱（38℃以上）」、「目の充血」、「めやに（眼分泌物）」、「まぶたの腫れ」、「目が開けづらい」、「くちびるや陰部のただれ」、「排尿・排便時の痛み」、「のどの痛み」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」がみられ、その症状が持続したり、急激に悪くなったりする

１．スティーヴンス・ジョンソン症候群とは？

スティーヴンス・ジョンソン症候群とは、高熱（38℃以上）を伴って、発疹・発赤、やけどのような水ぶくれなどの激しい症状が、比較的短期間に全身の皮ふ、口、目の粘膜にあらわれる病態です。その多くは医薬品が原因と考えられていますが、マイコプラズマや一部のウイルスの感染にともない発症することも知られています。

スティーヴンス・ジョンソン症候群の発生頻度は、人口 100 万人当たり年間1～6人と報告されており、原因と考えられる医薬品は、主に抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬など広範囲にわたります。発症メカニズムについては、医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられていますが、さまざまな説が唱えられており、いまだ統一された見解は得られていません。

２．早期発見と早期対応のポイント

「高熱（38℃以上）」、「目の充血」、「めやに（眼分泌物）」、「まぶたの腫れ」、「目が開けづらい」、「くちびるや陰部のただれ」、「排尿・排便時の痛み」、「のどの痛み」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」がみられ、その症状が持続したり、急激に悪くなったりするような場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

原因と考えられる医薬品の服用後2週間以内に発症することが多く、数日以内あるいは1ヶ月以上経ってから起こることもあります。

また、目の変化は、皮ふなどの粘膜の変化とほぼ同時に、あるいは皮ふの変化より半日もしくは１日程度、先にあらわれ、両目に急性結膜炎（結膜が炎症を起こし、充血・目やに・涙・かゆみ・はれなどが起こる病態）を生じることが知られています。

なお、医師・薬剤師に連絡する際には、服用した医薬品の種類、

服用からどのくらいたっているのかなどを伝えてください。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

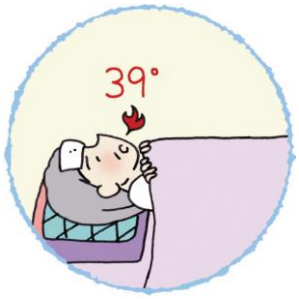
※　独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります（対象除外医薬品による健康被害など、救済給付の対象にならない場合もあります）。

（お問い合わせ先）

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html

電話：0120－149－931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）



Ｂ．医療関係者の皆様へ

１．早期発見と早期対応のポイント

（１）早期に認められる症状

医薬品服用後の発熱（38℃以上）、眼の充血、眼脂（眼分泌物）、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある皮膚科の専門機関に紹介する。

（２）副作用の好発時期

原因医薬品の服用後 2 週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは 1 ヶ月以上のこともある。なお、眼病変は、皮膚または他の部位の粘膜病変とほぼ同時に、あるいは皮膚病変より半日ないし 1 日程度先行して認められ、両眼性の急性結膜炎を生じる。

（３）患者側のリスク因子

・医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めた既往のある患者には、注意して医薬品を使用する。
・肝・腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

（４）推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、催眠鎮静薬・抗不安薬、精神神経用薬、緑内障治療薬、筋弛緩薬、高血圧治療薬など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発生することが報告されている。

（５）医療関係者の対応のポイント

発熱（38℃以上）、粘膜症状（結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛）、多発する紅斑（進行すると水疱・びらんを形成）を伴う皮疹の 3 つが主要徴候である。全身の発疹が増えるにつれて、眼の炎症も高度となり、偽膜形成、眼表面（角膜、結膜）の上皮障害を伴うようになる。皮膚生検で確定診断を早急に行い、併せて肝・腎機能検査を含む血液検査、呼吸機能検査等を実施し、全身管理を行う。また、被疑薬の同定、単純ヘルペスやマイコプラズマ抗体価の測定を行う。なお、稀に粘膜症状

のみを呈するスティーヴンス・ジョンソン症候群もある。
　以上の症状・検査により本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、眼科や呼吸器科などとのチーム医療を行う。特に、重篤な後遺症を残しやすい眼病変の管理を適切に行うことが重要である。

［早期発見に必要な検査項目］
・血液検査（C 反応性蛋白（CRP）増加、白血球増加、もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害）
・尿検査（尿蛋白、尿潜血）
・胸部レントゲン撮影
・皮膚の病理組織検査（可能なら迅速病理組織診断）

２．副作用の概要

　スティーヴンス・ジョンソン症候群は、発熱（38℃以上）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及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認め、その多くは、薬剤性と考えられている。ただし、マイコプラズマや一部のウイルスの感染に伴い発症することもある（「３．副作用の判別基準（判別方法）」の項参照）。

（１）自覚症状
　発熱（38℃以上）、眼の充血・眼脂、口唇のびらん・疼痛、外陰部のびらん、咽頭痛、排尿排便時痛、呼吸苦、皮疹

（２）他覚症状
・多形紅斑様皮疹　（浮腫性紅斑、flat atypical targets と表現される環状紅斑、水疱及びびらん）（図１参照）
・結膜充血、眼脂、眼瞼の発赤腫脹（図２参照）、開眼困難、偽膜形成、進行する瞼球癒着
・口唇の出血性びらん・血痂（図３参照）、口腔咽頭粘膜びらん、肛囲・外尿道口の発赤・びらん

図１　体幹の浮腫性紅斑と水疱
・びらんの例

図２　眼瞼の発赤腫脹の例

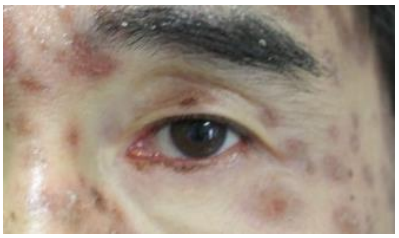


図３　口唇の出血性びらん
・血痂の例

（３）臨床検査値

CRP の上昇、白血球上昇・もしくは白血球減少を含む骨髄障害、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便、感染症に伴う同症候群では、単純ヘルペスなどのウイルス抗体価やマイコプラズマ抗体価の変動を認めることがある。

（４）画像検査所見

・細隙灯顕微鏡検査により結膜充血、眼脂、偽膜、角結膜上皮障害・上皮欠損（重症では全角膜上皮欠損となる)、瞼球癒着、睫毛の脱落を認めることがある。

・呼吸器障害をともなう場合、胸部 X-P 写真、単純胸部 CT で肺水腫、肺炎、間質性肺炎の像を呈することがある。

・上部及び下部消化管粘膜障害を伴う場合、内視鏡検査にて粘膜の炎症所見やびらん・潰瘍を認める。

（５）病理組織所見

真皮上層の浮腫と表皮への細胞浸潤、表皮細胞の個細胞壊死の多発と、好酸性壊死に陥った表皮細胞にリンパ球が接着する satellite cell necrosis が認められる。

表皮の壊死性変化が進行すると、表皮全層の壊死や表皮-真皮間の裂隙（表皮下水疱）形成がみられる。

（６）発症機序

医薬品（ときに感染症）により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが、種々の説が唱えられており、未だ統一された見解はない。

病変部では著明な CD8 陽性 T 細胞（細胞傷害性 T リンパ球）や NK 細胞の表皮への浸潤がみられるが、浸潤細胞数と重症度は必ずしも相関しない。このことから、表皮の壊死性変化は活性化されたこれらの細胞による直接的な表皮細胞攻撃だけでなく、これらの細胞から産生される細胞傷害性の液性因子の関与が想定されている。すなわち、アポトーシスを誘導する因子として可溶性 Fas リガンド、パーフォリン/グランザイム B、グラニュライシンが病態に関与しスティーヴンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症を発症させ得ると推測されている。しかし、表皮壊死を伴わない薬疹においてもこれらの上昇がみられることから、壊死の発症における重要性は疑問視されている。近年、単球から産生された Annexin A1 が表皮細胞に作用してネクロプトーシスを引き起こすことが報告され、スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症の表皮細胞壊死の機序として注目されている。

一方、遺伝的背景が一部の薬疹の発症や重症化に関与することが示唆されている。アロプリノールによる重症薬疹は人種によらず HLA-B*58:01 の保有者に、カルバマゼピンによる重症薬疹は日本人では HLA-A*31:01 の保有者に高率に発症する。フェニトインによるスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症では薬物代謝酵素 CYP2C9 の機能低下型 (CYP2C9*3) との有意な関連が示されている。

なお、日本人における各遺伝子多型の保有率は、HLA-B*58:01 0.8%、HLA-A*31:01 17.4%、CYP2C9*3 5.8%である。

（７）医薬品ごとの特徴

感冒薬や NSAIDs によるスティーヴンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症では眼障害が強いことが報告されている。

（８）副作用発現頻度

人口 100 万人当たり年間 1～6 人との報告がある。

（９）自然発症の頻度

自然発症の頻度は明らかではない。発症の原因としては、医薬品（健康食品を含む）によるものが多いとされ、そのほかマイコプラズマや一部のウイルスの感染に伴うものなどがみられる。

３．副作用の判別基準（判別方法）

スティーヴンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome; SJS）の診断基準（2016）

概念

発熱と眼粘膜、口唇、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹を伴い、皮膚の紅斑と表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを特徴とする。医薬品の他に、マイコプラズマやウイルス等の感染症が原因となることもある。

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. 多形紅斑重症型（erythema multiforme [EM] major）を除外できる。

副所見

1. 紅斑は顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布する. 紅斑は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets を示し、融合傾向を認める。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う. 眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 自己免疫性水疱症を除外できる。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見 5 項目を全て満たす場合、スティーヴンス・ジョンソン症候群と診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

※「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」から引用
（日本皮膚科学会ガイドライン 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会）

４．判別が必要な疾患と判別方法

（１）多形滲出性紅斑

主として四肢伸側、関節背面に円形の浮腫性紅斑を生じる。紅斑は辺縁が堤防上に隆起し、中心部が褪色して標的状となる（target lesion)。ときに中心部に水疱形成をみる。病因は単純ヘルペスやマイコプラズマなどの感染症に伴う感染アレルギー、昆虫アレルギー、寒冷刺激、妊娠、膠原病（特に全身性エリテマトーデス)、内臓悪性腫瘍などがある。

（２）多形紅斑型薬疹

医薬品服用後に四肢、体幹に浮腫性の紅斑がみられる。発熱や肝機能障害を伴うことがあるが、粘膜疹は伴わないか伴っても軽症である。皮膚生検では表皮のアポトーシスは軽度である。

（３）中毒性表皮壊死融解症

広範囲な紅斑と、全身の 10%を超える表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。スティーヴンス・ジョンソン症候群からの移行が大部分である。
（「中毒性表皮壊死融解症（中毒性表皮壊死症)」のマニュアル参照）

（４）水痘

体幹に大豆大までの浮腫性紅斑としてはじまり、すぐに小水疱と化す。新旧の皮疹が混在し、個疹は数日で乾燥して痂皮となる。体幹、顔面に多く、被髪頭部、口腔内、結膜、角膜にも生じる。ときに膿疱化する。潜伏期は 10～20 日である。成人や免疫の低下した患者では高熱を伴い、脳炎や肺炎などの臓器障害侵襲を認めることがある。

（５）薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）

医薬品を服用後、通常2週間以上経過してから発熱を伴って全身に紅斑・

丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症となる。通常粘膜疹は伴わないか軽度であるが、ときに口腔粘膜の発赤と軽度のびらんを認める。全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常（白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現）がみられる。医薬品の中止後も症状は遷延し、経過中にヒトヘルペスウイルス-6の再活性化をみる。

（６）自己免疫性水疱症

表皮に対する自己抗体により水疱を形成する。慢性に経過し、口腔粘膜や結膜、食道にびらんをみることもある。天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症などがある。

５．治療方法

まず被疑薬の服用を中止する。皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、厳重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

薬物療法として以下に挙げるものが有効である。ステロイド全身投与が基本であるが、症状に応じてその他の治療法を併用する。

（１）ステロイド全身投与

急性期にはプレドニゾロン換算で、中等症は 0.5～1 mg/kg/日、重症例は 1～2 mg/kg/日、最重症例はメチルプレドニゾロン 500 mg～1 g/日（3 日間）から開始し、効果がみられたら症状に応じて 4-7 日後に適宜漸減する。

（２）免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法

重篤な感染症の併発が危惧され十分なステロイドが投与されない場合、もしくは重症例でステロイド療法との併用療法として、ヒト免疫グロブリン製剤 400 mg/kg/日を 5 日間連続投与する。原則として 1 コースのみ施行する。

（３）血漿交換療法

単純血漿交換法と二重膜濾過血漿交換法がある。ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例、もしくは重篤な感染症がある場合に施行する。週 2～3 回、連日または隔日で施行する。2 回施行して回復傾向が見られない場合はさらに追加して、合計 2 週間施行することもある。

（４）急性期の眼病変に対しては、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止する。

・眼表面の消炎
ステロイドの大量全身投与に加えて、眼局所にもステロイドを投与する。0.1%ベタメタゾンの点眼（1 日 4 回程度）が有効であり、炎症が高度な場合には眼科的後遺症を生ずるリスクが高いため、0.1%ベタメタゾンの点眼（1 日 6～8 回）に加えて、ベタメタゾン眼軟膏（1 日 2～4 回程度）を併用する。

・感染症予防
初診時に結膜嚢培養あるいは分泌物の塗沫及び培養検査を行い、予防的に抗菌点眼薬を投与する。菌を検出すれば薬剤感受性を考慮して抗菌薬を変更する。本疾患の発症後にはしばしば MRSA を検出することに留意する。

・偽膜除去
清潔な綿棒に絡めとるなどの方法で、生じた偽膜を丁寧に除去する。（ただし偽膜除去の効果については一定の見解がなく、現在のところ偽膜は除去するのが好ましいという意見が多数をしめる。完全に除去する必要はない。）

・癒着解除
点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に瞼球癒着を剥離する。

・眼圧チェック
ステロイドを大量に使用する可能性があるため、手指法で眼圧を適宜チェックする。

６．典型的症例概要

スティーヴンス・ジョンソン症候群から中毒性表皮壊死融解症に移行した症例

【症例】50歳代、男性

（主訴）：発熱、口唇のびらん、全身の紅斑

（家族歴・既往歴）：特記事項なし。

（現病歴）：

38℃の発熱のため、感冒薬を内服。その9日後に全身に紅斑が出現し一部に水疱形成をみた。翌日、皮膚科を受診し入院となった。

（入院時現症）：

発熱と体幹・四肢・顔面の紅斑と小水疱を認めた（図４参照）。口腔内の疼痛があったが、その他の粘膜疹はなかった。

図４

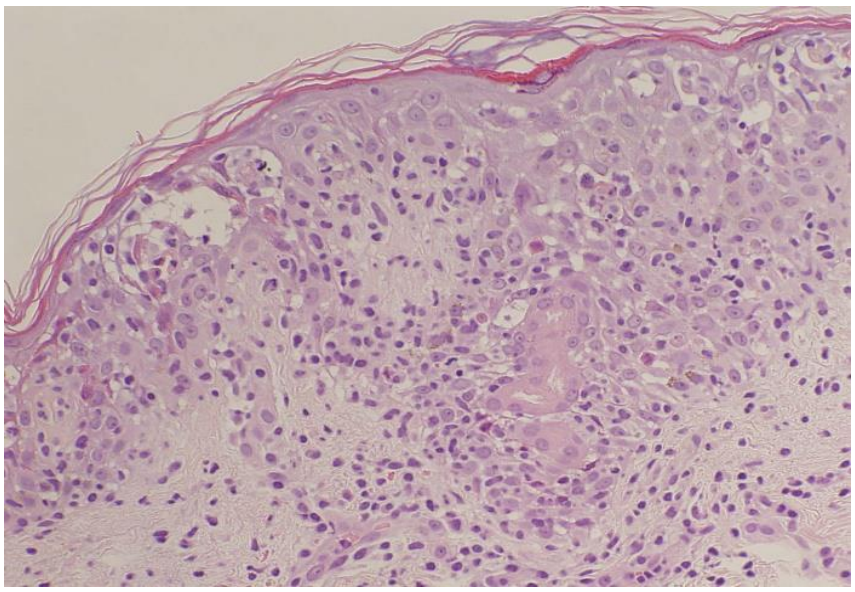
（初診時検査所見）：

末梢血、血液生化学、尿一般検査すべて異常なし。経過中マイコプラズマ抗体、単純ヘルペス抗体の上昇なし。心電図および胸部レントゲン検査にて異常なし。

（入院時皮膚病理組織所見）：

腹部より皮膚生検を施行した。表皮ケラチノサイトのアポトーシスの多発と表皮の海綿状態、一部に表皮真皮境界部の空胞変性と真皮上層および表皮内のリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤を認めた（図５参照）。

図５



（入院後経過及び治療）:

プレドニゾロン 50 ㎎/日投与を開始するも紅斑は急速に拡大し、水疱も増加した。眼瞼の皮膚粘膜移行部や口唇の出血を伴うびらん、陰部の粘膜病変も出現し、スティーヴンス・ジョンソン症候群と診断した。入院後２日目にはステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/日（3日間））を施行したが、体幹・四肢の紅斑・水疱と粘膜症状が進行し（図６参照)、その後表皮剥離が拡大して中毒性表皮壊死融解症と診断した。以後プレドニゾロンとIVIgの併用により症状は軽快し、ステロイドは漸減中止した。結膜炎は角膜びらんを伴い、眼科医の頻回の診察の下、ステロイドおよび抗菌薬の点眼を行い治癒した。

図６

（原因検索）:

ステロイド中止後の感冒薬によるリンパ球刺激試験及びパッチテストでは陰性であったが、経過よりスティーヴンス・ジョンソン症候群の原因として感冒薬が最も疑われた。

７．引用文献・参考資料

1. 北見　周，渡辺秀晃，末木博彦，他：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，121:2467–2487, 2011.
2. 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会：日本皮膚科学会ガイドライン　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，126:1637–1685, 2016.
3. 橋爪秀夫：重症薬疹の発症機序．臨床免疫・アレルギー科，56:461–470, 2013.
4. Abe R et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. Am J Pathol, 162:1515–1520, 2003.
5. Chung WH et al: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nat Med, 14:1343–1350, 2008.
6. Saito N et al: An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. Sci Transl Med, 6:245ra95, 2014.
7. Hung SI, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci USA, 102:4134–4139, 2005.
8. Kaniwa N, et al: HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics, 9:1617–1622, 2008.
9. Ozeki T et al: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet, 20:1034–1041, 2011.
10. Chung WH, et al: Genetic variants associated with phenitoin-related severe cutaneous adverse reactions. JAMA, 312:525–34, 2014.
11. Kunimi Yet al: Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by Mycoplasma pneumonia infection in Japan. Allergol Int, 60:525–532, 2011.
12. Sekula P et al: Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol, 133:1197–1204, 2013.
13. Yamane Y et al: Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients - treatment and outcome. Allergol Int, 65:74–81, 2016.
14. Barron SJ et al: Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. Int J Dermatol, 54:108–115, 2015.
15. Aihara M et al: Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, J Dermatol, 42:768–777, 2015.
16. Sotozono C, et al: Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal

necrolysis with ocular complications. Ophthalmology, 116:685–690, 2009.
17. Araki Y et al: Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. Am J Ophthalmol, 147:1004–1011, 2009.
18. Sotozono C et al: Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Am J Ophthalmol, 160:228–237, 2015.

○安全性情報

1) 医薬品による重篤な皮膚障害、医薬品副作用情報 No.73、厚生省薬務局安全課（昭和 60 年 6 月）
2) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.163、厚生省医薬安全局（平成 12 年 11 月）
3) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.177、厚生労働省医薬局（平成 14 年 5 月）
4) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.203、厚生労働省医薬食品局（平成 16 年 7 月）
5) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.218、厚生労働省医薬食品局（平成 17 年 10 月）
6) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.261、厚生労働省医薬食品局（平成 21 年 9 月）
7) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.290、厚生労働省医薬食品局（平成 24 年 4 月）
8) ラモトリギンによる重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.321、厚生労働省医薬食品局（平成 27 年 3 月）

参考１　医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第６８条の１０に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

１）医薬品医療機器等法　第６８条の１０の規定に基づき報告があったもののうち、PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位１０位）を列記したもの。

注）「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。

２）医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

３）報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

４）副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 26 年度 （平成 29 年 3 月集計）	スティーブンス・ジョンソン症候群	ラモトリギン	16
		カルバマゼピン	13
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	12
		アセトアミノフェン	10
		総合感冒剤（一般薬）	10
		アロプリノール	10
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	9
		カルボシステイン	8
		バルプロ酸ナトリウム	8
		非ピリン系感冒剤	7
		その他	400
		合計	503
	皮膚粘膜眼症候群	アセトアミノフェン	9
		ラモトリギン	6
		カルボシステイン	5
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	4
		アモキシシリン水和物	4
		非ピリン系感冒剤	3
		総合感冒剤（一般薬）	3
		アンブロキソール塩酸塩	2

		パロキセチン塩酸塩水和物	2
		トスフロキサシントシル酸塩水和物	2
		クリンダマイシンリン酸エステル	2
		メフェナム酸	2
		ジクロフェナクナトリウム	2
		チペピジンヒベンズ酸塩	2
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	2
		トラネキサム酸	2
		アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム	2
		ブシラミン	2
		アロプリノール	2
		モンテルカストナトリウム	2
		セレコキシブ	2
		アジスロマイシン水和物	2
		セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物	2
		セフジトレン　ピボキシル	2
		ゾニサミド	2
		その他	42
		合計	112
平成 27 年度 （平成 29 年 3 月集計）	スティーブンス・ジョンソン症候群	ラモトリギン	16
		アセトアミノフェン	12
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	11
		カルバマゼピン	10
		レボフロキサシン水和物	9
		セフトリアキソンナトリウム水和物	9
		総合感冒剤（一般薬）	8
		アロプリノール	8
		セレコキシブ	8
		サラゾスルファピリジン	7
		クロナゼパム	7
		その他	371
		合計	476

	皮膚粘膜眼症候群	アセトアミノフェン	8
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	5
		クラリスロマイシン	4
		アロプリノール	4
		アモキシシリン水和物	3
		ラモトリギン	3
		ランソプラゾール	3
		アンブロキソール塩酸塩	3
		メロペネム水和物	3
		カルバマゼピン	3
		カルボシステイン	3
		レボフロキサシン水和物	3
		その他	74
		合計	119

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

参考２　ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状態等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成１６年３月２５日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term)	
スティーブンス・ジョンソン症候群	Stevens-Johnson syndrome
○LLT：下層語 (Lowest Level Term)	
スティーブンス・ジョンソン型反応	Stevens Johnson type reaction
スティーブンス・ジョンソン症候群	Stevens-Johnson syndrome
中毒性呼吸器上皮融解	Toxic respiratory epitheliolysis
中毒性上皮融解	Toxic epitheliolysis
光線性スティーブンス･ジョンソン症候群	Photoinduced Stevens-Johnson syndrome
○PT：基本語 (Preferred Term)	
皮膚粘膜眼症候群	Oculomucocutaneous syndrome
○LLT：下層語 (Lowest Level Term)	
プラクトロール症候群	Practolol syndrome
皮膚粘膜眼症候群	Oculomucocutaneous syndrome