

# 県医よろずQ & A

## Q 重症薬疹

外来および当直で見逃してはいけない重症薬疹について教えてください。

(U生)

新潟大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野  
濱 菜 摘  
阿 部 理一郎

A

はじめに

薬疹は日常診療で比較的良好に遭遇するが、その中には生命予後や重篤な後遺症に直結する重症薬疹が含まれている。Stevens-Johnson 症候群／中毒性表皮壊死症 (SJS/TEN) と薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は、初期に軽症の薬疹と区別が難しく、診断の遅れが重篤な転帰につながる。新潟大学皮膚科では、これらの疾患の診療ガイドライン策定や全国調査、関連研究に携わってきたが、初期対応の遅れが予後を左右する症例を実臨床で経験してきた。重症薬疹は、外来や当直での初期判断が重要である。本稿では県医の先生方の日常診療を想定し、初期対応と皮膚科専門医へのコンサルテーションの要点を整理する。

### 1. 重症薬疹の位置づけ

一般に重症薬疹とは SJS/TEN と DIHS を指す。SJS と TEN は同一スペクトラム上の疾患と考えられており、表皮剥離面積が10%未満のものを SJS、10%以上のものを TEN と定義する。最重症型である TEN の死亡率は、本邦でも依然として約30%と高い<sup>1)</sup>。一方、DIHS は特定の薬剤内服後2～6週間を経て遅発性に発症し、発熱とともに皮疹および肝障害などの臓器障害を呈し、経過中に HHV-6 をはじめとするヘルペスウイルス再活性化を伴う点が特徴である<sup>2)</sup>。

### 2. 発症メカニズム

SJS/TEN の基本的病態は、薬剤により活性化された免疫反応に伴う表皮および粘膜上皮の広範な細胞死である。発症機序としては、体内に取り込まれた薬剤によって活性化された細胞傷害性 T 細

胞が、Fas-FasL 経路や perforin/granzyme 経路を介して、表皮細胞のアポトーシスを誘導することが想定されてきた。一方、近年の研究により、SJS/TEN ではネクロシス形態をとるプログラム細胞死であるネクロプトーシスが疾患特異的に表皮細胞に生じていることが明らかとなってきた。このネクロプトーシスには、単球由来の Annexin A1 や、好中球が放出する neutrophil extracellular traps (NETs) が関与することが報告されている<sup>3)</sup>。すなわち SJS/TEN では、アポトーシスとネクロプトーシスという異なる細胞死が混在して生じ、急速な表皮壊死へと進展すると考えられている<sup>4)</sup>。一方 DIHS は、薬剤アレルギー反応に加えて、制御性 T 細胞を中心とした免疫調節異常を背景に、HHV-6 をはじめとするヘルペスウイルス属の再活性化が段階的に生じることが病態の特徴であり、症状の遷延や再燃、多臓器障害の出現につながると考えられている<sup>2)</sup>。

### 3. 診断の考え方 (図1・表1参照)

SJS/TEN は高熱や全身倦怠感に続き、口唇・口腔、眼などの粘膜病変と、紅斑、水疱、びらんを伴うことが特徴である。臨床像が多形紅斑などと類似することもあるため、皮膚生検による表皮壊死の確認が診断に必要であり眼病変は早期からの眼科評価が不可欠である。なお、マイコプラズマ感染など、薬剤以外を契機とする例も存在する<sup>5)</sup>。

DIHS は抗けいれん薬、アロプリノールなどの特定の薬剤投与後に遅発性に発症し、高熱、顔面浮腫を伴う紅斑、肝機能障害、好酸球増多や異型リンパ球の出現などを呈する。典型例では HHV-6 再活性化を伴い、経過中に症状や臓器障害が再燃

する。診断は「薬剤性過敏症症候群診断基準2005」を参考に総合的に行う<sup>6)</sup>。

近年、SJS/TEN や DIHS の早期診断を目的としたバイオマーカー探索研究は進んでいるが<sup>3), 7), 8)</sup>、SJS/TEN では現時点で日常診療で確立して使用できる指標は存在しない。一方、DIHS では Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) が補助診断マーカーとして保険適用さ

れているが、単独で確定診断が可能な指標ではなく、診断は臨床経過と所見の総合判断に基づく。また SJS/TEN では初診時の臨床情報のみで算出可能な CRISTEN スコアが、重症度評価の指標として臨床現場で活用されている<sup>9), 10)</sup>。

#### 4. 初期対応の実際

重症薬疹が疑われた場合、原因薬剤の中止が最優先であり市販薬やサプリメント、最近の造影剤



図1 典型的な SJS/TEN と DIHS の臨床像

- A：典型的な極期の TEN の臨床像。表皮が壊死して剥離し、広範囲のびらんを呈する。疼痛も強く、ICU 管理が必要となる。
- B：DIHS で全身に紅斑がみられる紅皮症となっている症例。部分的に紫斑も混じる。DIHS では表皮剥離は生じず、紅斑主体であるが紫斑を混じることもある。

表1 SJS/TEN、DIHS を見逃さないために疑う徴候と初期対応

	SJS/TEN	DIHS
発症の目安	比較的急性（数日～2週間程度）※例外あり	遅発性（内服開始2～6週）
まず疑う徴候	粘膜病変（口・眼・陰部）／皮膚痛／水疱・びらん／急速な拡大／高熱	顔面紅斑・浮腫／高熱／広範な紅斑／肝障害（±好酸球増多）／経過で再燃
臓器障害の注意点	眼（後遺症に直結）・腎・肺・肝など	肝が多い。腎・肺・心など。遅れて悪化したり、フレアを繰り返すことがある。
初診で確認	バイタル＋皮疹／粘膜／疼痛評価、血算・肝腎・電解質・CRP、尿。疑えば眼科を早期に	バイタル＋皮疹／顔面浮腫評価、血算（好酸球）・肝腎・電解質・CRP、尿。必要に応じ胸部画像
初期対応（共通）	原因薬中止が最優先。初期徴候があれば外来経過観察にせず当日入院・皮膚科相談	原因薬（抗てんかん薬など比較的限られる）中止が最優先。遅発性発症＋顔面浮腫＋肝障害があれば入院／早期皮膚科紹介
帰してはいけない患者	発熱＋眼／口腔びらん、全身紅斑＋水疱／びらん	発熱＋顔面浮腫を伴う紅斑、全身紅斑＋肝障害（±好酸球増多）

使用歴も含めて確認する。初診時には、全身状態と皮疹・粘膜病変の有無を評価し、血算および肝腎機能を中心とした基本的検査を行う。疑わしい場合には早期に専門医へ相談する。

### 5. 治療の基本方針と皮膚科専門医連携

重症薬疹は、原因薬中止のみでは改善しないことが多く、SJS/TEN、DIHSともにステロイド全身投与を中心とした治療を要する症例が多数を占める。

SJS/TENでは、診療ガイドラインに沿って、重症度や経過に応じてステロイドパルス療法、IVIg療法、血漿交換療法などが検討される。近年、TNF- $\alpha$ がSJS/TENの病態に関与するという知見に基づき、TNF- $\alpha$ 阻害薬エタネルセプトの有効性が報告されている。中等症～重症例、ステロイド単独療法で反応が不十分な症例において、ステロイド併用下で皮膚治癒期間短縮や予後改善の可能性が我々の研究で示された<sup>11)</sup>。ガイドラインでも弱く推奨される治療選択肢として位置づけられているが、本邦では現在本適応での保険承認はなく、使用にあたっては十分な説明と同意が前提となる。

DIHSでは中等症以上ではステロイド全身療法が必要となることが多く、短期間での増減が病態を悪化させることがあり、慎重な管理が求められる。

いずれの疾患も鑑別や治療判断が難しいことから疑った時点で皮膚科専門医へ速やかに相談・紹介することが重要である。

### おわりに

重症薬疹は稀だが、初期対応の遅れが予後や後遺症に直結する。外来・当直ではSJS/TENとDIHSを念頭に、疑った時点で原因薬を中止し、速やかに皮膚科専門医へ相談・紹介することが重要である。

### 文献

- 1) 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.
- 2) Hama N, Abe R, Gibson A, et al : Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) : Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022 ; 10 :1155-1167.
- 3) 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.
- 4) Hasegawa A, Abe R : Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res* 2020 ; 9 : F1000 Faculty Rev-612.
- 5) Watanabe Y, Hama N : Recent advances in the diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2025 ; 74 : 345-355.
- 6) 薬剤性過敏症症候群診療ガイドライン策定委員会, 水川 良, 濱 菜, 他 : 薬剤性過敏症症候群診療ガイドライン2023. *日本皮膚科学会雑誌* 2024 ; 134 : 559-580.
- 7) Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, et al : Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis : identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 ; 7 : 2894-2897 e7.
- 8) Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, et al : Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022 ; 10 : 558-565 e4.
- 9) 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 : 3161-3168 e2.
- 10) 重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン策定委員会, 渡辺 秀, 小川 陽, 他 : 重症多形滲出性紅斑 ステューヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン補遺2025. *日本皮膚科学会雑誌* 2025 ; 135 : 701-714.
- 11) Kimura H, Oginezawa M, Hama N, et al : Efficacy and Safety of Etanercept in Japanese Patients With Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Unresponsive to Systemic Steroid Therapy : A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study. *The Journal of dermatology* 2025 ; 52 : 1536-1544.