

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 2016 (簡易版)

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

重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会

厚生労働科学研究費補助金【難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）】

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班

研究代表者 森田栄伸（島根大学医学部皮膚科）

診療ガイドライン作成委員

塩原 哲夫	杏林大学医学部皮膚科学
狩野 葉子	杏林大学医学部皮膚科学
水川 良子	杏林大学医学部皮膚科学
佐山 浩二	愛媛大学医学部皮膚科学
橋本 公二	愛媛大学医学部皮膚科学
藤山 幹子	愛媛大学医学部皮膚科学
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
池澤 善郎	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
松倉 節子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
末木 博彦	昭和大学医学部皮膚科学
飯島 正文	昭和大学医学部皮膚科学
渡辺 秀晃	昭和大学医学部皮膚科学
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科学
新原 寛之	島根大学医学部皮膚科学
浅田 秀夫	奈良県立医科大学医学部皮膚科学
小豆澤宏明	奈良県立医科大学医学部皮膚科学
宮川 史	奈良県立医科大学医学部皮膚科学
椛島 健治	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
中島沙恵子	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
野村 尚史	京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
橋爪 秀夫	市立島田市民病院皮膚科
阿部理一郎	北海道大学医学研究科皮膚科学 / 新潟大学医学部研究科皮膚科学
高橋 勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学
青山 裕美	川崎医科大学附属川崎病院皮膚科
黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学
蒔田 泰誠	国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター
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
木下 茂	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
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



はじめに

本ガイドライン（簡易版）は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」の研究成果に基づき作成された重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン 2016 のエッセンスを記載したものである。

内 容

- I. スティーヴンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome; SJS）の診断基準
- II. 中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis; TEN）の診断基準
- III. SJS 及び TEN の治療指針

付図 1 ～ 6

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

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・血性痂皮(付図1)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(付図2)。
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(付図3)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，SJS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。

＜参考＞

- 1) * まれに，粘膜病変のみを呈する SJS もある.
- 2) ** 病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが，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.
- 3) *** 多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう．皮疹は典型的ターゲット状紅斑（付図 4）を示し，四肢優位に分布し，全身症状としてしばしば発熱を伴うが，重症感は乏しい．SJS と EM major との鑑別は，重症感・倦怠感，治療への反応，病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する.

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

概 念

広範囲な紅斑と全身の 10% 以上の水疱・びらん・表皮剥離など顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の多くは医薬品である。

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

副所見

1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特徴は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets もしくはびまん性紅斑である。紅斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。
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. 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、軽度の病変でも少なくとも 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

副所見を十分考慮の上、主要所見 3 項目の全てを満たすものを TEN とする。全経過を踏まえて総合的に判断する。

<参考>

1) サブタイプの分類

- ・SJS 進展型 (TEN with spots あるいは TEN with macules)
- ・びまん性紅斑進展型 (TEN without spots, TEN on large erythema)
- ・特殊型：多発性固定薬疹から進展する例など

2) びまん性紅斑に始まる場合，治療等の修飾により，主要所見の表皮剥離体表面積が 10% に達しなかったものを不全型とする.

付表 1. SJS 及び TEN の重症度分類

1	粘膜疹		
	眼病変	結膜充血	1
		偽膜形成	1
		眼表面の上皮欠損（びらん）	1
		視力障害	1
		ドライアイ	1
			} * * 慢性期 所見
	口唇・口腔内病変	口腔内広範囲に血痂，出血を伴うびらん	
		口唇の血痂，出血を伴うびらん	
		広範囲に血痂，出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱，びらん		
	30%以上		3
	10～30%		2
	10%未満		1
3	38℃以上の発熱		1
4	呼吸器障害		1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害（ALT >100 IU/L）		1

評価

6 点未満 中等症

6 点以上 重症 ただし，以下はスコアに関わらず重症と判断する

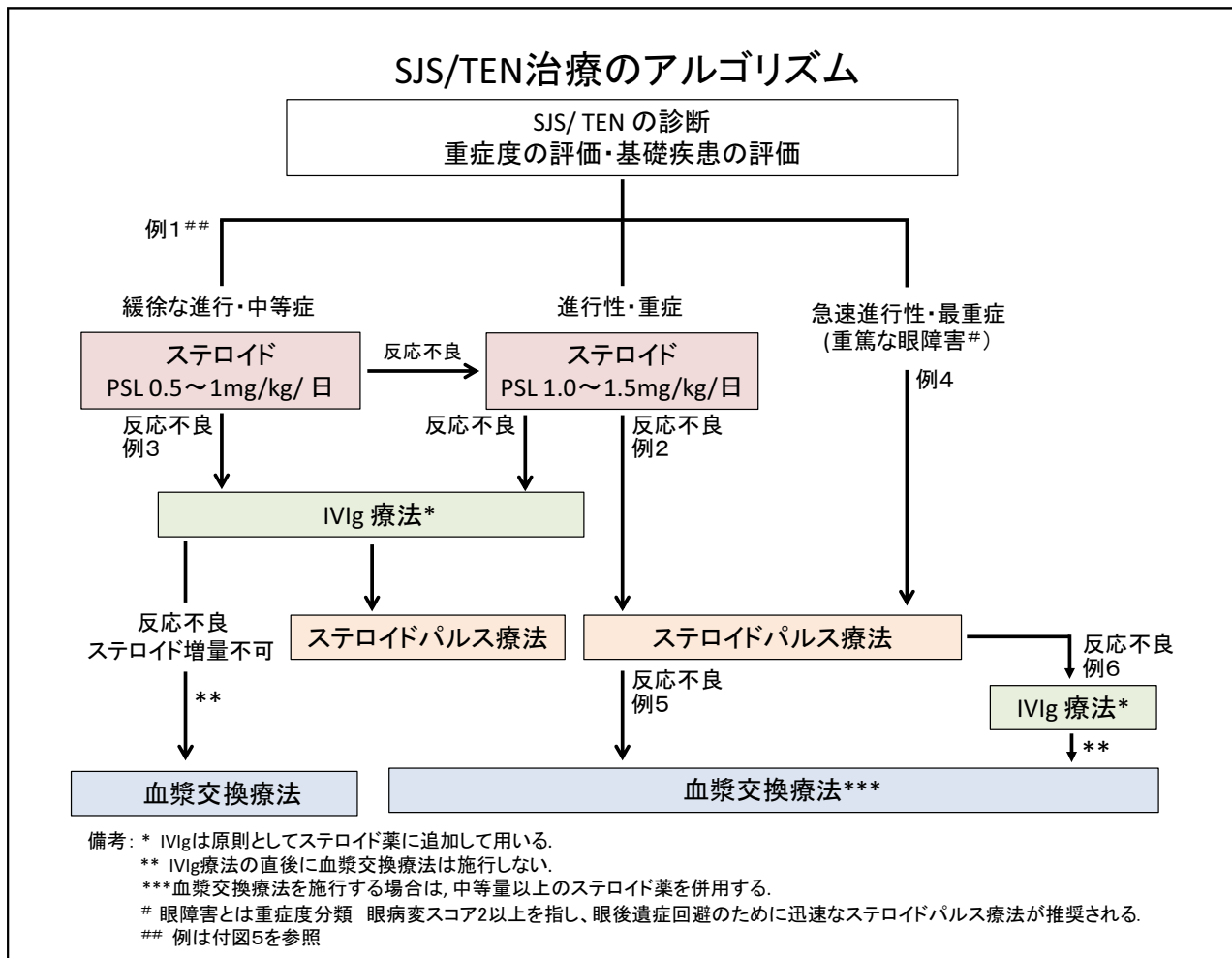
- 1) 眼表面（角膜・結膜）の上皮欠損（びらん），あるいは偽膜形成が高度なもの
- 2) SJS/TENに起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型TEN

* 慢性期の後遺症としての視力障害,ドライアイを指す. 急性期所見としては選択しない.

付表 2. SJS 及びTENの継時的病勢評価スコア表(最高 42 点)

	臨床症状	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3	スコア 4	スコア 5	スコア 6
皮膚病変	紅斑の面積	0%	10% 未満	10% 以上 20% 未満	20% 以上 30% 未満	30% 以上 40% 未満	40% 以上 50% 未満	50% 以上
	皮膚剥離面積	0%	5% 未満	5% 以上 10% 未満	10% 以上 15% 未満	15% 以上 20% 未満	20% 以上 30% 未満	30% 以上
	びらん / 潰瘍 部の滲出液	停止 / なし	微 量	少 量	多 量			
	びらん / 潰瘍 部の出血	停止 / なし	軽 度	中等度	重 度			
	皮膚 / 粘膜の 疼痛	な し	少しの痛み	かなりの痛み	耐えられない ほどの痛み (セデーションを要す)			
口唇 / 口腔内病変	血痂 / 出血 / 口腔びらん	な し	血痂 / 出血を 伴わないびらん	口唇のみに血 痂 / 出血を伴 うびらん	口唇・口腔内 広範囲に血痂 / 出血を伴う びらん			
全身症状	経口摂取 (摂取量の めやす)	問題なし (80% 以上)	食事に手をつ けるが、少し 残す (50-80%)	食事に手をつ けるが半分以上 残す (20-50%)	食事に手をつ けない (絶食中を含む) (20% 未満)			
	重症感・倦怠感	な し	軽 度	中等度	高 度			
	発 熱	37℃未満	37.0-37.5℃ 未満	37.5-38.5℃ 未満	38.5℃以上			
眼症状	偽膜形成	な し	わずかにあり	存在するが 開瞼可能	開瞼困難			
	結膜充血	な し	軽 度	中等度	高 度			
眼科医診察による 眼科的所見		所見なし	充血のみ	偽膜形成 または 眼表面上皮欠損	偽膜形成 及び 眼表面上皮欠損			

Ⅲ. SJS 及び TEN の治療指針



SJS および TEN は多くの場合薬剤が原因であり、治療の一步は速やかに被疑薬を中止することである。治療の原則は、補液・栄養管理による全身管理（TEN の場合は熱傷に準じる）、進行する炎症反応の抑制、皮膚・粘膜病変部からの感染予防、嚴重な眼科的管理である。入院設備のある病院で皮膚科専門医による治療が推奨される。

効果を期待できる薬物治療として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となる。症例に応じて血漿交換療法やヒト免疫グロブリン製剤大量静注（IVIg）療法などのその他の治療法を併用する。これらの治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの滲出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。

マイコプラズマなどの感染が原因となることがあるが、その場合も必要に応じて抗菌薬を併用しながら同様の治療を行う。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により基礎疾患や状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与法は下記の通りである。発症早期（発症後7日前後まで）に開始することが治療効果および副作用抑制の観点から望ましい。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う（備考①）。

1) ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は原則として0.5～1 mg/kg/日、重症は1～2 mg/kg/日で開始する。20mg/日を超える場合は、持続的な抗炎症作用を期待し、分割投与する。半減期のより長いデキサメタゾンやベタメタゾンを使用する場合や夜間の不眠が強い場合は、夕食後の投与量を減量するなど、適宜調節する。なお、デキサメタゾンやベタメタゾンで開始した場合は、長時間作用型のステロイドであることから、適宜プレドニゾロンに切り替える。口腔粘膜病変のために内服投与ができない場合は、点滴治療を行う。効果がみられたら、4～7日後にプレドニゾロン換算で10mg/日または20%程度減量（例：40mg/日→30mg/日、60mg/日→45mg/日）し、以後は回復の程度に合わせて3～7日ごとにプレドニゾロン換算で10mg/日程度減量する。

効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続したり、少量ずつ増量、減量をくり返すことは避ける。その際には、ステロイドパルス療法を含むステロイド薬の大幅な増量や他の治療法（IVIg療法、血漿交換療法など）の併用を考慮する。

なお、ステロイド薬前投与が行われている場合は、原則的に、そのステロイド前投与量をベースラインと考え、通常量より多いステロイド量を選択すべきであり、前投与量が60mg/日を超える場合は、ステロイドパルス療法を選択する。

2) ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼合併所見（備考②）の重症例ではパルス療法を考慮する。メチルプレドニゾロン500mg～1000mg/日を3日間投与する（小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる）。中等症の場合は、より少量（250mg/日）の投与で効果がみられることがある。通常、パルス療法終了24～48時間以内には効果がみられるが、初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は、数日後にもう1コース施行するか他の治療法を併用する。

パルス療法直後（翌日）のステロイド投与量は十分量（プレドニゾロン換算で1～2 mg/kg/日）を投与し、以後漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整

するが、パルス療法直後に投与されたステロイドは概ね4～7日後にプレドニゾロン換算で10mg/日または20%程度減量(例:80mg/日→70mg/日, 60mg/日→45mg/日)し、以後は粘膜疹の再燃に注意しながら、4～7日ごとにプレドニゾロン換算で10mg/日程度減量する。

＜備考＞

- ①発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を引き起こす可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。
- ②皮疹が軽度でも眼症状がみられる場合には眼科受診を行い、眼科的な重症度を確認する。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜病変の悪化(例:上皮欠損の拡大, 偽膜の増加)を生じることがあるので注意する。

2. 免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法

ステロイド治療で効果が不十分な症例に、ヒト免疫グロブリン製剤 400mg/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。有効な場合には、投与終了前から回復傾向がみられる。IgA欠損症や重篤な脳・心血管障害、肝・腎機能障害、血小板減少を有する患者、血栓・塞栓症の危険性が高い患者では施行しない。血漿交換療法の直前には施行しない。

有害事象としては血液粘稠度の上昇に伴う血栓症・塞栓症、腎障害、肝障害、無菌性髄膜炎、アナフィラキシーショック、肺水腫、血小板減少、白血球減少などがあり、注意する。

3. 血漿交換療法

ステロイド療法(高用量投与やパルス療法)やIVIg療法で症状の進行がくい止められない例や重症例、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用や増量が困難な場合に施行する。発症早期にそれまで投与されていたステロイド薬を減量せず施行することが望ましい。症状の進展が治まったのちに再燃した場合や、皮疹が軽快しても眼症状などの粘膜病変が軽快しない場合も適応となる。

単純血漿交換法(PE)と二重膜濾過血漿交換法(DFPP)があるが、主としてPEが行われる。週2～3回、連日または隔日で施行する。通常、2回施行後に効果がみられるが、進行が止まったものの回復傾向が十分で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。カテーテル刺入部からの細菌感染に注意する。また、効果が明らかでないにもかかわらず、漫然と継続することは避ける。

施行後の免疫グロブリン低下による感染症の併発に注意する。PE の置換液はヒト血清アルブミンまたは新鮮凍結血漿が使用されるが、出血傾向や感染症を合併する場合は凝固因子や免疫グロブリンの補充が可能な後者の使用が勧められる。なお、重篤な出血傾向のある場合は施行しない。血漿交換療法施行中のステロイド投与は血漿交換療法の時間を配慮して行う。

4. 局所療法

1) 皮膚および粘膜の処置

疼痛を伴う炎症の強い滲出性紅斑や水疱・びらん部はシャワーや微温湯で洗浄後アズレン含有軟膏などの油性基剤軟膏を伸ばしたガーゼや創傷被覆材等で被覆する。びらん部は疼痛が強いことと易感染性であることから病変部の感染がみられない初期には、原則として水疱蓋は除去しない。ただし、水疱蓋が融解し感染の温床となる懸念がある場合には除去する。また、びらん部に二次感染がみられる場合には抗菌剤含有軟膏等を使用してもよい。これらの処置は熱傷処置に準じて無菌的に行う。

口唇や外陰部は疼痛の軽減だけでなく癒着や感染を予防する目的で、油性基剤軟膏を外用またはそれを塗布したガーゼ等で被覆する。

2) 眼科的治療

眼粘膜障害は重篤な視力障害などの後遺症を招くおそれがあり、眼表面上皮欠損と偽膜形成のいずれかを伴う症例は特に注意が必要である。

結膜充血を認める症例では、フルオレセイン染色により上皮欠損の有無を確認する。眼表面の上皮欠損（角膜上皮欠損、結膜上皮欠損）もしくは偽膜形成を伴う症例は眼科的に重症であり、0.1% ベタメタゾン点眼あるいは眼軟膏を所見の程度により1日6～10回局所投与する。感染のリスクを考慮して結膜囊の擦過培養を行い、抗菌点眼薬または眼軟膏を1日4回程度併用する。眼球結膜と眼瞼結膜の癒着（瞼球癒着）が始まった場合には、点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剥離する。

結膜充血を認めない症例は経過観察のみでよい。結膜充血を認めるが眼表面上皮欠損・偽膜形成のいずれも伴わない症例は、ステロイド点眼液と抗菌点眼薬を開始し、注意深く経過を観察する。

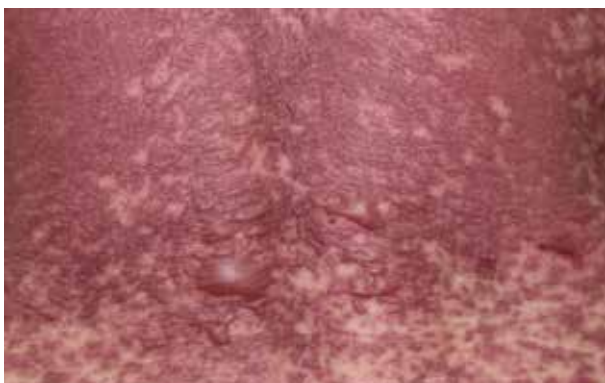
付図 1. 血性痂皮

出血性のびらん部に認められる血液成分を含んだ痂皮で，黒色調を呈する．SJS や TEN では，しばしば口唇や鼻腔に付着する．



付図 2. 表皮剥離面積の評価

表皮と真皮が剥離した状態で，臨床的には水疱やびらんを指し，通常，全体表面積に対する割合（％）で表す．SJS や TEN で使用する場合は，臨床的に明らかに水疱がみられない状態でも，皮膚を指で擦って剥離する部分は表皮剥離面積に含めて評価する．



表皮剥離面積：左図では水疱に加えて，紅褐色調の部分（表皮の壊死）も含めて表皮剥離面積と評価する．

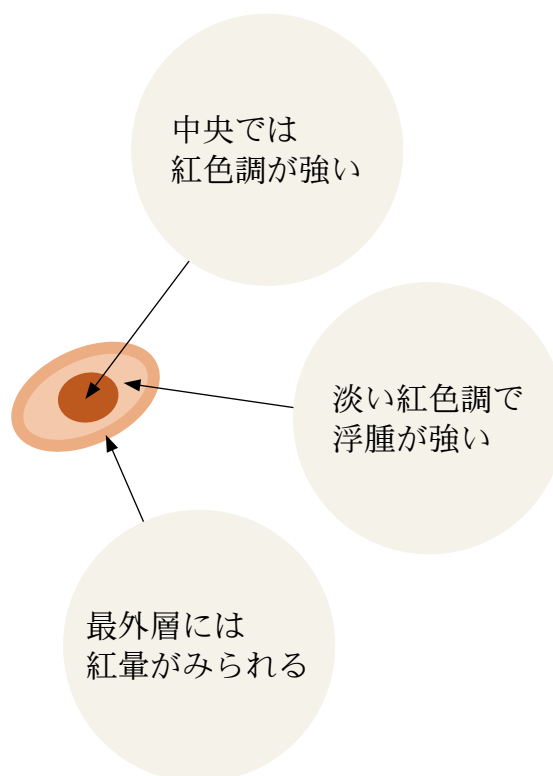
付図 3. atypical targets

典型的なターゲット状紅斑でみられる明瞭な 3 層の構造が認められず，浮腫の少ない紅斑をさす．SJS や TEN の初期病変であることが多い．

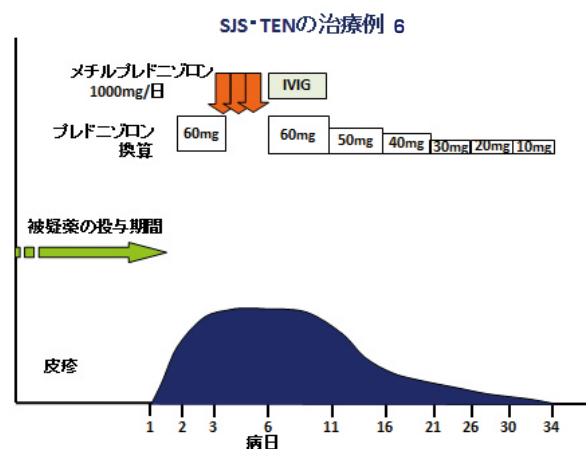
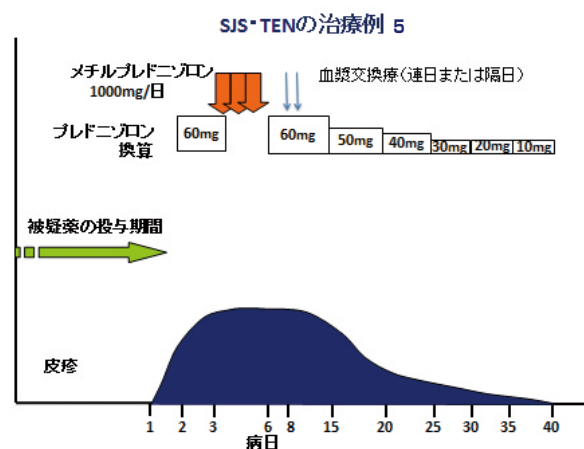
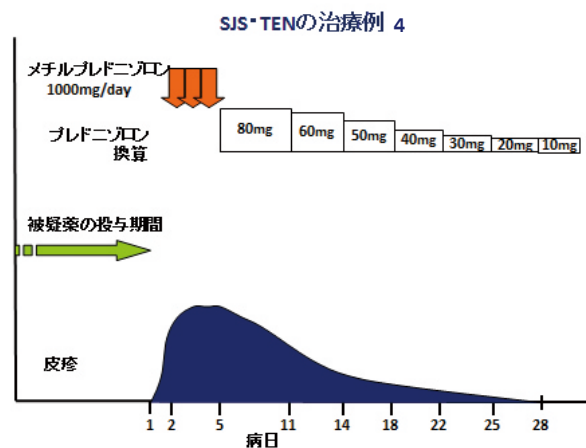
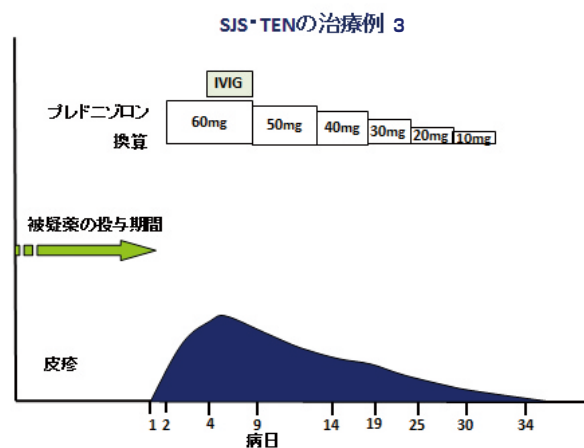
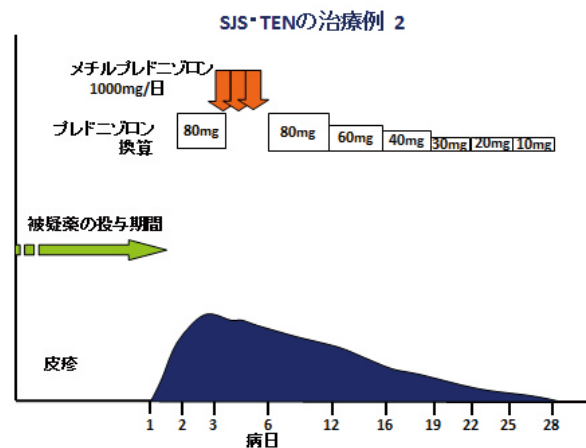
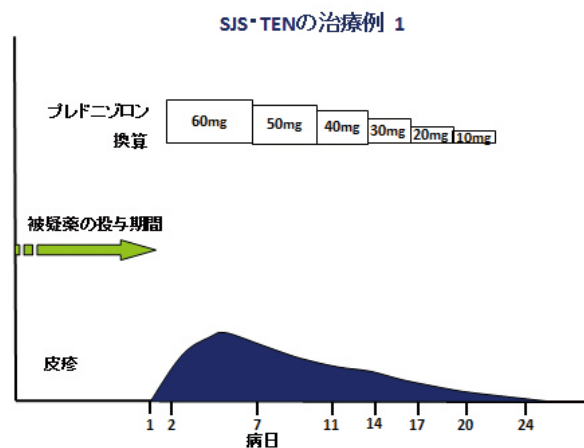


付図 4. 典型的ターゲット状紅斑

円形の紅斑で中央部の紅色調が強くその外層は淡く，この淡い紅斑の最外層では紅色調が増す 3 層の色調の変化が認められる．この典型的なターゲット状紅斑は単純疱疹関連多形紅斑などでしばしば認められる．



付図 5. SJS/TEN の治療例



付図 6. SJS/TEN 患者の入院時の状態による予後の予測

SCORTEN (TEN-specific severity illness score)

(保存的治療で入院5日以内*の判定によるpredictive mortality)

合致する項目を各1点とし合計点(最高7点)で表す		SCORTEN	推測される死亡率
年齢	≥ 40歳	0-1	3.2 %
表皮剥離面積	≥ 10%(体表面積に対して)	2	12.1 %
悪性腫瘍の合併		3	35.5 %
頻脈	≥ 120/min	4	58.3 %
血液中BUN値上昇	>28mg/dl	≥ 5	90 %
HCO ₃ ⁻ 値低下	< 20mEq/l		
血糖値	> 252mg/dl		

* Gue' gan S et al: J Invest Dermatol 126: 272-276, 2006

MEMO

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 2016 (簡易版)

診療ガイドラインに関するリンク

- 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 <http://takeikouhan.jp/index.html>
- 日本皮膚科学会ホームページ <http://www.dermatol.or.jp>
- 難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp>
- 医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>
- 眼障害の診療 <http://eye.sjs-ten.jp/doctor/>

