

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (1998.09) 40巻10号:1669~1672.

広範な粘膜病変と高アミラーゼ血症を伴ったStevens-Johnson症候群の1例

伊部昌樹, 坂井博之, 高橋英俊, 橋本喜夫, 飯塚 一


症 例

広範な粘膜病変と高アミラーゼ血症を伴った Stevens-Johnson 症候群の 1 例

伊部 昌樹* 坂井 博之* 高橋 英俊*
橋本 喜夫* 飯塚 一*

要 約 57歳, 男性。広範な粘膜病変と高アミラーゼ血症を伴った Stevens-Johnson 症候群を報告した。ジクロフェナクナトリウム, 塩化リゾチームほか, 数種類の薬剤を服用後, 38°C 台の発熱, 顔面の発赤腫脹, 口腔内, 眼瞼結膜, 外陰部にびらんを生じ, 体幹および大腿部に滲出性紅斑を認めた。腹痛を伴い急性膵炎の臨床像を示したが, アミラーゼ分画は耳下腺由来が主体を占めた。このほか, 著明な肉眼的血尿とびまん性汎細気管支炎を認めた。薬剤の中止とステロイド投与, 輸液を含む全身管理により皮疹は回復したが, びまん性汎細気管支炎は現在も持続している。

I はじめに

Stevens-Johnson 症候群(以下 SJS)は, 薬剤もしくは感染症等に起因し, 全身症状を伴う皮膚粘膜症候群である。今回, われわれは薬剤に起因すると考えられる SJS で, 広範な粘膜病変と膵炎, 唾液腺炎, 汎細気管支炎等, 種々の合併症を続発した症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

患 者 57歳, 男性

初 診 1993年9月14日

主 訴 顔面の腫脹, 口腔内, 外陰部のびらん, および体幹, 四肢の暗紅色斑

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 薬剤アレルギー歴なし。

現病歴 1週間前に咽頭痛, 発熱が出現したため近医を受診し, ジクロフェナクナトリウム坐薬, 塩化

リゾチーム, 塩酸セフェタメトピボキシル, クリンドマイシン, トラネキサム酸の処方を受けた。翌日から顔面の発赤腫脹, 口腔内にびらんが出現し, 名寄市立総合病院内科に即日入院した。体幹, 四肢の紅斑, さらに発熱, 腹痛, 血尿, 血痰も認められるようになり, 全身状態不良のため9月14日旭川医大附属病院皮膚科に搬送, 入院した。

現 症 顔面は発赤, 腫脹し, 開眼不能であった(図1-a)。眼瞼結膜は充血し, びらん, 出血を認めた。口唇には血痂が付着し, 口腔内にはびらん面が多発していた。体幹および大腿部には拇指頭大までの滲出性紅斑が散在し, 一部水疱を形成していた(図1-b)。また, 陰囊から肛門周囲に連続してびらん面が認められた(図1-c)。

臨床検査成績 白血球 14220/mm³, CRP 38.8 μg/ml と上昇, LDH 796 IU/L, GOT 230 IU/L, GPT 375 IU/L, ALP 930 IU/L, γ-GTP 591 IU/L, AMY 1842 IU/L (AMY P分画 23.5%, S分画 76.5%) と, いずれも高値を示した。低アルブミン血症 (2.6 g/dl) と高血糖 (345 mg/dl) も認められた。

* Masaki IBE, Hiroyuki SAKAI, Hidetoshi TAKAHASHI, Yoshio HASHIMOTO & Hajime IIZUKA,
旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)
(別刷請求先) 伊部昌樹: 旭川医科大学皮膚科 (〒078-8510 旭川市西神楽4線5号3の11)



図1 臨床像

- a: 顔面の腫脹と口唇の血痂
- b: 体幹部の散在性の滲出性紅斑
- c: 外陰部のびらん

ウイルス学的検索では単純ヘルペス、EBウイルスを含め既感染の像を示し、抗体価の変動もなかった(表1)。

治療および経過 初期治療として中心静脈管理下に、プレドニゾロン 60 mg/day の静注を開始した。急性膀胱炎に対して FOY 1000 mg の静注、インスリン 30 単位、止血凝固剤、さらに二次感染予防にホスホマイシン 2 g/day を投与した。治療開始後 20 日ほどで顔面腫脹、紅斑の消失、びらんの上皮化を認め、血尿も徐々に改善し、プレドニゾロンを漸減した。諸臓器の粘膜障害に伴い、経過中に様々な症状が出現し、おのおのに対する治療のため約 4 カ月の療養を要した(表2)。特にびまん性汎細気管支炎による喘鳴、喀痰は持続し、後遺症状として現在も内科で継続治療中である(図2)。

原因検索 皮疹の出現時に投与された 5 剤につい

て検討を行った。DLST は、ジクロフェナクナトリウム (192%)、塩化リゾチーム (202%) で陽性。パッチテストはすべて陰性だった。skin window test では、ジクロフェナクナトリウムでのみ好酸球の著明な遊走、浸潤を認め、陽性と判定した。内服誘発試験は原因と推定される以外の薬剤について行い、安全性を確認した。

II 考 案

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) は薬剤性と非薬剤性に大別されるが、粘膜を含む皮疹が広範囲に及ぶ重症型は薬剤誘発性のものが大部分を占める。Bastuji-Garin ら¹⁾ は、同じく薬疹の重症型である toxic epidermal necrolysis (以下 TEN) と SJS とは同一の範疇に属する病態であるとし、

体表面積の10%以下はSJS, 30%以上はTEN, その境界域をoverlap SJS-TENとして分類している。さらにAssierら²⁾は、粘膜病変を伴う狭義の多形滲出性紅斑とSJSとの鑑別をあげ、前者は定型的target lesionに代表される浮腫性隆起性多形紅斑を示し、主にウイルスに起因するのに対し、後者は表面平坦な非特異的な紅斑で、大半が薬剤により発症するとしている。

自験例の場合、軀幹の散在性紅斑には定型的target lesionは認められず、表面平坦で一部水疱を伴い、びらん形成が著明であった。皮膚のびらん面の体表面積に対する割合は10%に満たない範囲であり、薬剤に起因するSJSとしてBastuji-Garinら¹⁾, Assierら²⁾の記載によく合致すると思われた。

原因となる薬剤の検索では、パッチテストはすべて陰性であったが、DLSTではジクロフェナクナトリウム、塩化リゾチームで陽性値を示し、skin window test³⁾ (以下SWT) ではジクロフェナクナトリウムのみ陽性を示した。したがって、DLSTとSWTの結果よりジクロフェナクナトリウム、塩化リゾチームを禁忌薬剤として薬疹カードを発行した。ジクロフェナクナトリウムはTENの報告が散見されるが、塩化リゾチームは蕁麻疹型の反応が主体を占めるようである⁴⁾。な

表1 臨床検査成績

WBC	14220/mm ³	抗核抗体	20×
RBC	496×10 ⁴ /mm ³	抗DNA抗体	<5×
Hb	16.4 g/dl	抗SS-A抗体	(-)
Ht	48.0%	抗SS-B抗体	(-)
Plt	144×10 ³ /mm ³		
		TPHA	(-)
T-P	6.0 g/dl	ガラス板定性	(-)
alb	2.6 g/dl	HBVsAg	(+)
GOT	230 IU/L	HSV-Ab	32×
GPT	375 IU/L	VZV-Ab	4×
ALP	930 IU/L	CMV-Ab	32×
LDH	796 IU/L	EBV-VCAIgG	80×
γ-GTP	591 IU/L	EBV-VCAIgA	<10×
CPK	87 IU/L	EBV-VCAIgM	<10×
BUN	29 mg/dl	EBV-EBNAab	40×
Cr	1.1 mg/dl	マイコプラズマ抗体	4×
AMY	1842 IU/L		
P	23.5%	血尿	(3+)
S	76.5%	蛋白尿	(2+)
BS	345 mg/dl	尿糖	(2+)
CRP	38.8 μg/ml	便潜血	(3+)

表2 本症例の随伴症状

皮膚	多形滲出性紅斑, びらん, 潰瘍
粘膜	びらん, 潰瘍
消化器	薬剤性急性膵炎, 肝機能障害, 耐糖能異常
尿路	出血性膀胱炎, 尿道炎
眼	眼瞼および球部結膜炎, 視力低下, 羞明, 流涙, 睫毛乱生
唾液腺	二次性急性耳下腺炎, 顎下腺炎
呼吸器	血痰, 湿性咳嗽, 二次性汎細気管支炎

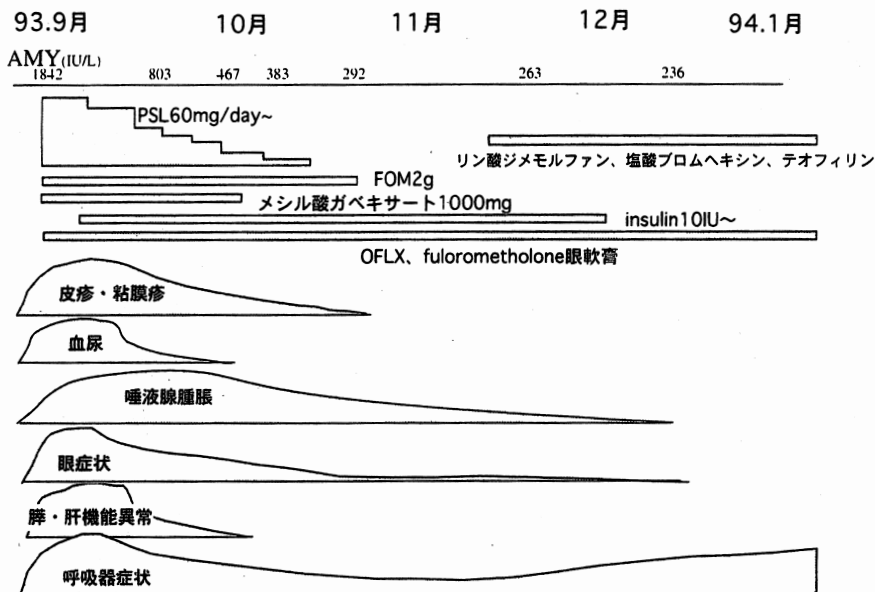


図2 臨床経過

お自験例は、多臓器の症状を伴い劇症型の経過をとったため危険性を考慮し、疑わしい薬剤については内服試験は施行していない。TENに至る可能性のある重症型では、むしろ安全な薬剤を内服試験により同定することが臨床上有用であると考えた。

自験例では、口腔内のみならず眼瞼、球結膜、気管支、膀胱、直腸などほぼ全身の粘膜病変の存在が確かめられた(表2)。特に細気管支炎は気管支鏡、病理組織でも確認された。以前の既往はなく、SJSを契機に出現した続発性のびまん性汎細気管支炎として現在も長期治療中である。SJSの肺合併症についてはマイコプラズマ感染に伴う記載は多いが⁵⁾、自験例ではペア血清で抗体価の上昇は認められず、寒冷凝集素も陰性で関連性は否定的である。また、単純ヘルペス、EBウイルスについても血清学的に検索したが、陰性であった。

自験例では、腹部症状に伴い血中アミラーゼの異常高値が遷延したが、アミラーゼ分画から大部分は耳下腺由来と推定される。Roujeauら⁶⁾は、TENの症例で唾液腺組織にリンパ球浸潤がみられたことから、シェーグレン症候群に類似した免疫学的機序による腺細胞の直接の障害を想定している。自験例では、逆行性唾液腺造影で唾液腺管の閉塞、唾液の貯留の所見があり、粘膜障害による二次性唾液腺炎の存在を推定した。

しかし一方で、発病初期には膵由来のアミラーゼも高値を示しており、腹痛、腹部理学的所見、トランスアミナーゼの高値、さらに腹部超音波およびCTで膵管の拡張所見もあり、急性膵炎も合併していたものと考えられる。Tagamiら⁷⁾も同様に高アミラーゼ血症を呈した薬剤誘発性TENを報告し、膵臓もTENの標的臓器になりうるこ

とを示唆している。自験例における唾液腺炎、膵炎の症状は、汎細気管支炎、膀胱炎とあわせ、広範な粘膜症状の表現と推定した。

近年、TEN/SJSにおけるステロイド全身投与について否定的な見解が相次いでいる。ステロイドは二次感染、敗血症の危険性を増加させ、再上皮化を遷延させることが考えられ、事実、ステロイドなしの治療指針でTENの死亡率の低下が報告されている⁸⁾。それに対し、飯島ら⁹⁾はTENの病態をgraft-versus-host reactionととらえ、発症の早期や病勢の拡大中には、強力な抗炎症作用が期待できる全身ステロイド投与が有効としている。自験例では、輸液その他の全身管理のもとにステロイド全身投与を行ったが、病勢をよく抑え、有効であるとの印象を得た。自験例では抗生剤の投与も行っており、ステロイド適用の是非は個々の症例の病態および病勢に応じて考慮されるべきであると考えた。

本論文の概要は日皮学会第96回学術大会で報告した。
(1997年9月9日受理)

-----文 献-----

- 1) Bastuji-Garin S, Roujeau J-C: Arch Dermatol, 129: 92-96, 1993
- 2) Assier H, Roujeau J-C: Arch Dermatol 131: 539-543, 1995
- 3) 吉田彦太郎ほか: 西日皮膚, 39: 313-319, 1977
- 4) 福田英三: 薬疹情報, 第7版, 福田皮膚科クリニック, 1997
- 5) 岩佐真人ほか: 皮膚, 32(6): 738-748, 1990
- 6) Roujeau J-C et al: Lancet, 16: 609-611, 1985
- 7) Tagami H, Iwatsuki K: Br J Dermatol, 114: 250-251, 1986
- 8) Roujeau J-C et al: J Am Acad Dermatol, 23: 1039-1058, 1990
- 9) 飯島正文: 皮膚臨床, 38(6): 887-892, 1996