

診 療

妊娠16週に発症した中毒性表皮壊死症型薬疹の1症例

東京慈恵会医科大学附属青戸病院産婦人科

柳田 聡 鈴木啓太郎 佐々木 博 和知 敏樹
尾見 裕子 西井 寛 渡辺 明彦 落合 和彦A Case Report of Pregnancy Associated with Stevens-Johnson
Syndrome at 16 weeks of Gestation

Satoshi YANAGIDA, Keitaro SUZUKI, Hiroshi SASAKI, Toshiki WACHI, Hiroko OMI,

Hiroshi NISHII, Akihiko WATANABE and Kazuhiko OCHIAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University Aoto Hospital, Tokyo

Abstract We report a 28-year-old pregnant woman who developed toxic epidermal necrolysis at 16 weeks of gestation after administration of phenobarbital, cefditoren pivoxil. There was skin detachment on at least 35% of her body surface area. She made an uneventful recovery soon after the steroid treatment. A healthy baby was born at 40 weeks gestation by normal vaginal delivery. Since toxic epidermal necrolysis is a potentially fatal disease, awareness of a possible association is warranted.

Key words : Toxic epidermal necrolysis · Pregnancy

緒 言

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; 以下 TEN) 型薬疹は熱傷様の広範囲の潮紅と、水疱、糜爛、発熱、粘膜病変を伴う重症薬疹として知られている。TEN 型薬疹は薬疹のなかで0.4%¹⁾と頻度は低いものの、対応を誤ると死の転帰をとることも稀ではなく、死亡率も20~30%^{2)~4)}と報告されている。発症機序は、いまだ不明な点が多いが細胞性免疫機構である遅延型過敏反応⁵⁾により放出される Cytotoxic-T cell の関与が重視されている⁶⁾。重症の薬疹が妊娠中に発症した報告は極めて稀であり、Claessens et al.⁷⁾が1988年に報告した1例のほかは、1988年に Kratzer et al.⁸⁾が Stevens-Johnson 症候群 (以下 SJS) として報告した6症例にすぎない。今回我々は妊娠16週に薬剤投与を契機に発症したと考えられ、治療後正常経陰分娩した TEN 型薬疹の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：28歳，未経妊，未経産。

主訴：呼吸困難。

既往歴：13歳時急性虫垂炎にて虫垂切除術施行。22歳時市販感冒薬にて肝障害(原因薬剤については不明)。23歳時両側アデノイド摘出。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1997年1月9日(妊娠6週2日)より、妊娠悪阻にて近医産婦人科受診。外来通院にてビタミン剤、グルタチオンの点滴治療開始した。その後3月7日(妊娠14週2日)、39度台の発熱が出現したため、フェノバルビタール(フェノバル®)、アンピシリン Na・クロキサシリン Na 合剤(ピクシリン S®)の投与を受けたが軽快せず、3月8日(妊娠14週4日)、他院受診し発熱に対しセフトレニピボキシル(メイアクト®)、プラノプロフェン(ニフラン®)を投与された。同日夜より手掌、足底に掻痒感出現、翌9日には両前腕から全身にかけての皮疹の拡大傾向認め、同院再受診。肝障害も認めため、入院となった。入院3日目より口腔内の疼痛、発疹と外陰部の同様の発疹が



写真1 第1病日 顔面



写真2 第1病日 舌

出現。ヘルペス感染を疑いアシクロビル(ゾビラックス®)を投与されたが軽快せず、皮疹および口腔



写真3 第1病日 前腕

内疼痛が増悪し、呼吸状態も悪化したため当科紹介入院となった。

入院時現症：体温38.4℃，脈拍数160/min，血圧110/50，意識清明。全身に大小の浮腫性紅斑を認め，その大部分は融合して地図状となり顔面，四肢には落屑を伴っていた。Nicolsky 現象は陽性であり，全体表面積の35%以上が壊爛面であった。口腔粘膜，外陰部粘膜は浮腫状で壊爛，出血を伴い，眼球結膜も高度浮腫を来し，極度の視力低下を認めた(写真1～3)。兄の発育は週数相当で，心拍等異常は認めなかった。

入院時検査所見を表1に示す。

臨床経過

臨床経過を図1に示す。検査所見にてCRP 9.0 mg/dl(正常値0.5mg/dl>)と高度の炎症所見を認めたものの白血球数の増加がみられず，各種ウイルスの抗体価の上昇も認めなかったため，重症薬疹を疑い，メチルプレドニゾロン(メドロール®) 1g/day，3日間のパルス療法および輸液，酸素投与をただちに開始した。第2病日より解熱傾向を認めたためステロイドは漸減し，第17病日で中止

表1 入院時検査所見

WBC7,400/ μ l ALT 105IU/l AST 199IU/l CRP 9.0mg/dl

その他血液，生化学一般に異常を認めず

IgG 824mg/dl IgA 301mg/dl IgM 185mg/dl IgE 10.4U/ml ASO 40倍 RA(-) HBsAg(-) HCV Ab(-) HAV Ab(-) HSV Ab(-) CMV Ab(-) VZV Ab(-) 風疹 HI 32倍 EBV IgG 20倍 EBV IgM 10倍未満 EBV IgM 10倍未満 EBNA 10倍未満

血液ガス分析：pH 7.453 pCO₂ 32.5mmHg pO₂ 56.6mmHg HCO₃ 22.7mmol/l BE 0.2mmol/l sO₂ 91.0%

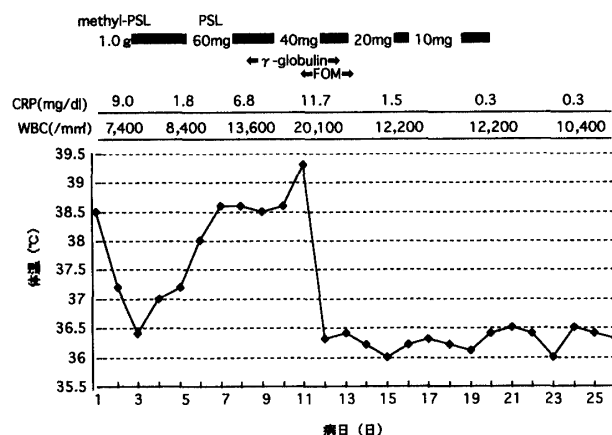


図1 臨床経過表

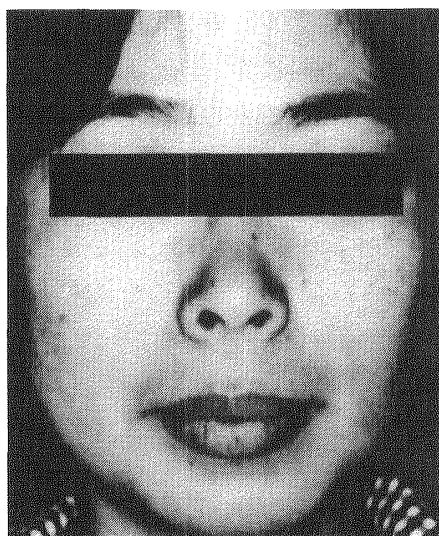


写真4 第26病日 顔面

した。また、皮疹も徐々に軽快し、動脈血酸素分圧も第6病日には94.3mmHgと改善した。第7病日より39℃台の発熱を再度認めたが、血液培養と抜去した中心静脈カテーテルの培養にて検出された黄色ブドウ球菌に対し、 γ -globulin, ホスホマイシンナトリウム(ホスミシンS[®])の投与により、第10病日には解熱を認めた。

なお、臨床経過より薬剤によるTEN型薬疹と考えられたため、第5病日に原因薬剤として可能性のあるセフトレキシム、アンピシリンNa・クロキサシリンNa合剤、フェノバルビタールについてDLST(薬剤によるリンパ球幼若化試験)を施行したが、ステロイド剤を使用していたこ

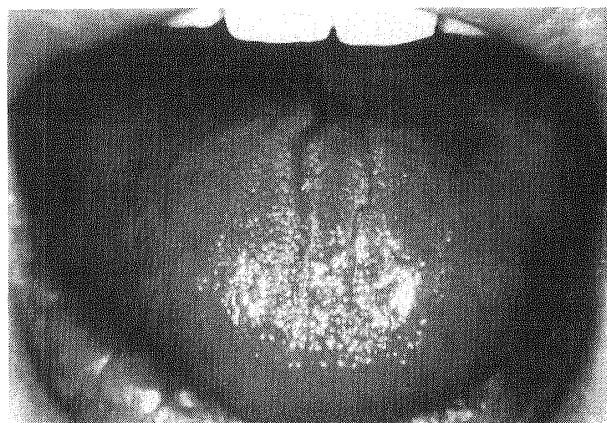


写真5 第26病日 舌

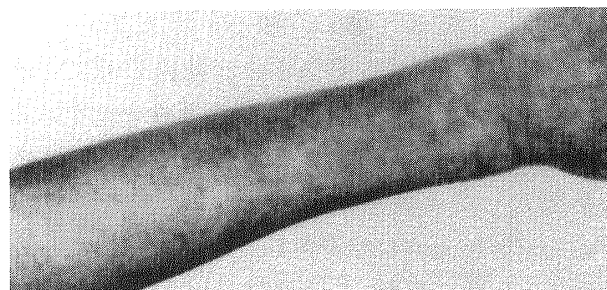


写真6 第26病日 前腕

ともあり、すべて陰性であった。

第26病日(妊娠19週6日)退院時の皮膚、粘膜所見では(写真4~6),皮膚、粘膜所見ともに軽快し、四肢に軽度の落屑を残すのみとなっている。視力も回復したが、涙腺分泌低下は認めていた。胎児の発育にも特に異常は認めず、外来通院にて妊娠管理、皮膚症状に対する治療を行った。1997年9月6日妊娠40週3日陣痛発来にて入院し、同日、経膈正常分娩にて2,830gの男児(Apgar score 1分後9点, 5分後10点)を出産した。なお外来通院中に認められた急性胃炎に対し塩酸ラニチジン(ザンタック[®])と臭化ブチルスコポラミン(ブスコパン[®]),軽度の子宮収縮に対し塩酸リトドリン(ウテメリン[®]),皮膚症状改善のために吉草酸ベタメタゾン(リンデロン-V[®]軟膏)を、産後薬としてホスホマイシンカルシウム(ホスミシン[®]),マレイン酸メチルエルゴメトリン(メテルギン[®])を使用した。特に異常は認められなかった。また、分娩時には母体の涙腺分泌低下は改善し、膈狭窄などの

症状は認めなかった。

妊娠中のパッチテストは再発の危険性を考え、あえて施行しなかったが、出生後7週間目に、再発の可能性につき充分説明し同意を得たうえで今回のTEN型薬疹の原因薬剤である可能性が高いと思われる薬剤のうちフェノバルビタール、セフトレンピボキシル、アンピシリンNa・クロキサシリンNa合剤を使用し、パッチテストを施行した。結果はフェノバルビタールとアンピシリンNa・クロキサシリンNa合剤で発疹が強陽性に認められ、39度台の発熱が出現したため、入院、メチルプレドニゾロンのパルス療法を再度行い、解熱を認めている。

考 察

Lyell⁹⁾は1956年に、熱傷様の広範囲の潮紅と水疱、糜爛を示し、表皮に高度の壊死性変化を示す4症例をTENとして報告し、さらに1967年にTENの病因として4型を分類した³⁾。また1922年Stevens and Johnsonは全身症状とともに皮膚に滲出性紅斑、口唇、口腔、外陰部などの粘膜部糜爛、および角結膜炎などの眼症状が揃ってみられる疾患をSJSとして2症例報告した¹⁰⁾。上記2疾患の概念は歴史的にも混乱がみられ、1990年Chan et al.¹¹⁾の区分を初めに、1993年にBastuji-Garin et al.¹²⁾が表皮の剥離面積を基準とした区別を提案、また1999年にはWong et al.¹³⁾が比較的明瞭な区分を発表している。

これら近來の区分から本症例を検討するとWong et al.の診断基準におけるi)少なくとも2粘膜病変を有する、ii)表皮全層の剥離、iii)発熱、iv)全体表面積の20%以上の糜爛を満たすことよりTEN型薬疹と考えた。皮膚生検は施行していないが上記文献により、全体表面積の35%以上の表皮剥離を有するものをSJSに区分しているものはない。TEN型薬疹は全薬疹の0.4%¹⁾と頻度こそ少ないものの死亡率は20~30%^{2)~4)}と予後不良の疾患である。性差は男性より女性に多く¹⁴⁾、原因薬剤の多くが酸性鎮痛解熱剤NSAIDs¹⁵⁾¹⁶⁾であるといわれている。また、本症の発症機序はいまだ不明な点が多いが、細胞性免疫機構である遅延型過敏反応⁵⁾によるCytotoxic-T cell⁶⁾の関与が重視さ

れている。TEN型薬疹が妊娠中に認められた報告は数少なく、1990年にChan et al.¹²⁾がSJSとの鑑別基準を発表した以後はClassens et al.⁷⁾による1症例の症例報告のみである。同報告では、妊娠29週にindomethasin投与を契機に発症、帝王切開にて双胎健児を得た後に母体も全身管理により軽快した。

また1988年にKratzer et al.⁸⁾がSJS合併妊娠として6症例を報告しているが、うち3症例に外陰部糜爛による膣狭窄を認め帝王切開を施行している。以上の症例では計7症例中4症例が早産であったが、同疾患(TEN, SJS)の重症度より体外にて児の管理可能な時期における重症薬疹に帝王切開が施行されることは理解可能なことであること、また高度炎症性疾患であるため、子宮収縮が惹起され得ることなどが原因と思われる。また、胎児への影響については本症例も含め奇形等の報告はないものの、1961年にBetson et al.¹⁷⁾が妊娠29週において妊娠中毒症治療のために使用したフェノバルビタールにより発症したSJS症例で31週胎内死亡例を報告している。胎内死亡の原因について明瞭な記載はない。

TENの治療法はいまだ確立したものはなく、現時点では疑わしい薬剤の中止、感染症対策、補液による水、電解質の補正などの対症療法が主流であり、このために現在でもTENの致死率が高いといわれている¹⁸⁾。ステロイド治療の可否をめぐっては現在でも見解が混乱している。TENのステロイド治療は敗血症の危険性を増加させ、蛋白のcatabolismを亢進させ、結果的に再上皮を遅らせることにより有害であるとする治療方針¹⁹⁾が発表されて以来、対症療法を主体とした治療が用いられている傾向が認められる²⁰⁾。しかしながらTENのステロイド治療を禁忌とする考え方は、ほぼ全身の皮膚が剥離した重症熱傷様の病像を呈した末期のTENに対してのものであり、TENの発症初期、あるいはSJS初期ではCD8陽性細胞障害性Tリンパ球が主体となす免疫学的機序が症状の重症化に大きく関与するため、ステロイドを含む免疫抑制療法の適応であるとの報告²¹⁾²²⁾もあり、皮膚症状、全身状態を考慮したうえで、本症例では積極的

にステロイドを使用し、極めて有効であった。また最近ではステロイド抵抗性のTEN型薬疹症例に対して二重膜濾過血漿交換療法が用いられ救命し得たとの報告²³⁾もあり、今後の治療法の一つとなってゆくと思われる。

文 献

1. 利谷昭治. 薬剤アレルギー. 臨床と研究 1971; 48: 1166
2. 平岩敦子, 服部怜美, 本田光芳, 藤井祐介, 斉藤正人, 原 文男, 清水暢夫. toxic epidermal necrolysis 型薬疹. 皮膚病診療 1985; 7: 61—64
3. Lyell A. A review of toxic epidermal necrolysis In Britain. Br J Dermatol 1967; 79: 662—671
4. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R. Toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1987; 123: 1160—1195
5. Tagami H, Tatsuta K, Iwatsuki K, Yamada M. Delayed hypersensitivity in ampicillin-induced toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1983; 119: 910—913
6. 池澤善郎. 薬疹の発症機序—特に免疫・アレルギーからみた発症機構—. 皮膚 1986; 28: 294—306
7. Claessens N, Delbeke L, Lambert J, Matthieu L, Lafaire C, Van Marck E. Toxic epidermal necrolysis associated with treatment for preterm labor. Dermatol 1988; 196: 461—462
8. Kratzert K, Marks F, Antoine C, Brascia RJ, Parodneck L, Young BK. Pregnancy post-Stevens-Johnson syndrome: case report and review of the literature. Obstet Gynecol 1988; 72: 447—450
9. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 1956; 68: 355
10. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. Am J D C 1922; 24: 526—533
11. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlios J, Jick SS, Jick H, Walker M. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1990; 126: 43—47
12. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldy L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92—96
13. Wong KC, Kennedy P, Lee S. Clinical manifestations and outcomes in 17 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Australasian J Dermatol 1999; 40: 131—134
14. 南光弘子. 本邦における Toxic epidermal necrolysis 126例の臨床的解析—輸血後 GVHD との鑑別は可能か否か. 皮膚臨床 1991; 33: 1249—1263
15. 西方一方. Toxic epidermal necrolysis (TEN) 型薬疹の3症例. 西日皮膚 1983; 45: 571—578
16. 加賀美潔. 薬剤による Toxic epidermal necrolysis—症例報告ならびに本邦例について. 西日皮膚 1973; 35: 526—531
17. Betson JR, Alford CD. Stevens-johnson syndrome secondary to phenobarbital administration in the treatment of toxemia of pregnancy. Obstet Gynecol 1961; 18: 195—199
18. 刑部義美, 兼坂 茂, 成原健太郎, 高橋愛樹, 清佳浩. 薬剤性 TEN (中毒性表皮壊死症) の1症例. 昭医会誌 1997; 57: 155—160
19. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Gullaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). J Ame Aca Dermatol 1990; 23: 1039—1058
20. 長野 徹, 西野圭輔, 小村明彦, 清水良輔. ステロイド全身投与なしに加療した薬剤性中毒性表皮壊死症(D-TEN)の1例. 皮膚臨床 1992; 34: 977—981
21. 飯島正文. TENの臨床病型分類とSJS進展型TENの早期診断. アレルギーの領域 1998; 5: 1053—1060
22. 岡本昭二, 安良岡勇, 石田久枝, 藤田 優. 薬剤性Toxic epidermal necrolysisの2例. 臨皮 1982; 36: 29—33
23. 和田紀子, 山田裕道, 小沢芳樹, 増田智栄子. 二重膜濾過血漿交換法により救命しえた中毒性表皮壊死症(TEN)の1例. 臨皮 1997; 51: 517—520

(No. 8099 平11・11・12受付, 平12・3・13採用)