

症例報告

アセトアミノフェンによる Stevens-Johnson 症候群の 1 例

加藤 真生¹⁾ 森田 誠¹⁾ 池田 圭¹⁾
鈴木 道雄¹⁾ 長谷川 真司¹⁾

要旨 症例は7歳女児で、B型インフルエンザウイルスに罹患して抗インフルエンザ薬と解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン）、対症薬を投与された9日後から、発熱、手足の発疹、眼球結膜の充血が出現し、近医を受診した。翌日、皮疹は全身へ広がり、口腔粘膜疹も認めため、重症薬疹を疑われ当院へ紹介、入院となった。体幹、四肢の紅斑や丘疹と、陰部、口腔粘膜、口唇に出血を伴うびらんや水疱を認め、疼痛と上下口唇の癒着のため開口障害を伴った。Stevens-Johnson 症候群と診断し、ステロイドパルス療法を開始、皮膚科と眼科とも連携しステロイド軟膏塗布、点眼薬などの治療を行った。ステロイドパルス療法3日目から体幹四肢の水疱は痂皮化し、徐々に開口も可能となった。入院20日目で粘膜疹は改善、約1か月で角膜びらんなどの眼科の後遺症も認めず退院となった。退院後に行った薬剤リンパ球刺激試験では、アセトアミノフェンが陽性で、原因薬剤と考えられた。また、HLA解析を行い、HLAクラスAが02:06であった。

はじめに

Stevens-Johnson 症候群（以下SJS）は皮膚粘膜眼症候群とも呼ばれる重症薬疹の一つである。発熱を伴い、皮疹は全身に非典型的ターゲット状多形紅斑やびらん、水疱が多発する。眼病変として角膜障害や偽膜形成を伴う両眼性の非特異的結膜炎がみられ、角膜病変は後遺症を残す恐れのある病変として重要である¹⁾。

原因薬剤はアロプリノールをはじめ、抗てんかん薬、消炎鎮痛薬、抗菌薬など様々である。また、マイコプラズマなどの感染症もSJSの原因として報告されている。小児医療において汎用されている解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンによるSJS

は、これまでに約40件の症例報告やレビューがある。2004～2015年までの日本国内の薬剤副作用報告データベースを解析したAbeらによると、アセトアミノフェンはSJSまたは中毒性表皮壊死症（TEN）の原因薬剤として3番目に多く、薬剤投与後のSJS平均発症期間は2日と、他の薬剤に比べて短いことが示されている²⁾。また近年、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を含む総合感冒薬とSJS発症において、HLA-A*02:06やHLA-B*44:03との関連が指摘されている³⁾。

今回われわれは、インフルエンザ罹患後にSJSを発症し、薬剤リンパ球刺激試験（DLST）でアセトアミノフェンが原因薬剤であることを診断、さらにHLA解析でHLAクラスAが02:06であっ

Key words: Stevens-Johnson 症候群, アセトアミノフェン, ステロイドパルス療法, 薬剤リンパ球刺激試験 (DLST), HLA 解析

1) 名古屋記念病院小児科

[〒468-8520 名古屋市天白区平針 4-305]

た7歳女児例を経験した。

1. 症 例

患児：7歳女児

主訴：発熱，発疹

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：このシーズンのインフルエンザワクチンは接種しておらず，アセトアミノフェンの投与歴は乳幼児期に何度もあった。

アレルギー歴：なし

現病歴：2016年2月12日に発熱し，インフルエンザ迅速検査でA型インフルエンザウイルスが陽性となり，ザナミビル，チペビジンヒベンズ塩酸塩，シプロヘプタジン塩酸塩，アンプロキシール塩酸塩，アセトアミノフェンを投与され，アセトアミノフェン240mgを1回内服した。2月14日に解熱した。3月7日に発熱し，インフルエンザ迅速検査でB型インフルエンザウイルスが陽性となり，オセルタミビル，アセトアミノフェンを内服した。アセトアミノフェンは240mgを3月

7日に1回内服した。3月9日には解熱した。3月16日，頭痛と顔のむくみ，ほてりがあり，アセトアミノフェン240mgを1回内服し，それ以降は内服していなかった。3月17日，手足の発疹，眼球結膜の充血が出現した。近医を受診しアレルギー反応を疑われベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤を処方された。同日午後から38°Cの発熱も伴い，3月18日には発疹が全身に広がり口腔粘膜疹も出現したため，近医を再診し，重症薬疹を疑われ紹介受診，入院となった。

入院時現症：身長120cm，体重22.5kg，体温39.4°C，脈拍127回/分，血圧114/72mmHg，SpO₂99%であった。

眼球結膜の充血，頬部の紅斑と水疱，口腔粘膜と口唇のびらんと水疱形成，口唇口腔粘膜の癒着を認めた。疼痛と上下口唇の癒着のため開口困難であった(図1a)。体幹四肢に5～8mmの紅斑と丘疹(図1b)，陰部の発赤とびらんを認めた。両側頸部リンパ節は小豆大に腫大していた。

入院時検査所見(表1)：血液検査では白血球

a|b



図1 入院時皮膚所見

- a. 眼球結膜の充血，頬部の紅斑と水疱，口腔粘膜と口唇のびらんと水疱形成，口腔口唇粘膜の癒着を認める。開口困難で口腔内は観察できず。
- b. 腹体幹と四肢に紅斑と丘疹を認める。

表1 入院時検査所見

				3月18日	4月6日
WBC	12,500/ μ L	AST	32 U/L		
neut	88%	ALT	13 U/L	マイコプラズマ抗体 (PA)	40倍
lymp	8%	LD	256 U/L	HSV IgM 抗体指数 (EIA)	0.12 (-)
mono	4%	T-Bil	0.5 mg/dL	HSV IgG (EIA)	0.4 (-)
eosino	0.1%	AMY	112 U/L	CMV IgM 抗体指数 (EIA)	0.49 (-)
RBC	463 \times 10 ⁴ / μ L	CK	63 U/L	CMV IgG (EIA)	0.7 (-)
Hb	13.2 g/dL	TP	7.4 g/dL	EBV VCA-IgG 抗体 (FA)	160倍
Ht	38.1%	Alb	4.5 g/dL	EBV EBNA 抗体 (FA)	160倍
Plt	32.6 \times 10 ⁴ / μ L	BUN	13 mg/dL		
		Cre	0.45 mg/dL	3月18日	4月18日
PT	11.9 sec	UA	5.3 mg/dL	インフルエンザ A 型 (H1N1) (HI)	320倍
APTT	30.4 sec	Na	132 mEq/L	インフルエンザ A 型 (H3N2) (HI)	320倍
Fib	285 mg/dL	K	4.2 mEq/L	インフルエンザ B 型 (山形) (HI)	80倍
FDP	2 μ g/mL	Cl	98 mEq/L	インフルエンザ B 型 (ビクトリア) (HI)	20倍
D-dimer	0.7 μ g/mL	Ca	8.6 mg/dL		20倍
		Glu	90 mg/dL	尿検査	
IgA	128 mg/dL	CRP	4.57 mg/dL	潜血	(±)
IgM	76 mg/dL			蛋白	(1+)
IgG	1,171 mg/dL			糖	(-)
C3	124 mg/dL			pH	6.0
C4	31 mg/dL			沈渣 RBC	1~3 /HPF
				沈渣 WBC	20~30 /HPF

12,500 (好中球 88%, リンパ球 8%)/ μ L, CRP 4.6 mg/dL と炎症反応の上昇を認めた。尿検査では蛋白 1+, 沈渣白血球 20~30/HPF と膿尿を認めた。また、各種感染症抗体検査では、インフルエンザ A 型 (H1N1) とインフルエンザ B 型 (山形) の感染が示唆された。

入院後経過 (図 2) : 診断基準 (表 2) から SJS の中等症と診断し、輸液管理, PSL 1 mg/kg/day 投与などの治療を開始した。眼科, 皮膚科にコンサルテーションを行い, ステロイド外用薬や点眼薬の投与なども行った。眼科所見では両側の結膜充血, 結膜炎のみで, 重症の眼科的合併症は認めなかった。また, 口唇や口腔粘膜の病変は著明で, 上下口唇の癒着と激しい疼痛を伴って開口障害を認めたため, 口腔ケアに関しては摂食嚥下障害看護認定看護師に依頼した。3月19日 (入院 2 日目, 第 4 病日) に顔面の水疱が広がり (図 3a), 四

肢の皮疹 (図 3b, c) や口腔, 陰部の粘膜疹も悪化を認め, 重症型に進展したためステロイドパルス療法 (mPSL 30 mg/kg/day) に移行した。3日間のステロイドパルス療法終了時には, 体幹, 四肢の水疱は痂皮化した。後療法として 3月 22 日より PSL 1.5 mg/kg/day を開始し, 皮疹は次第に痂皮化, 消退し, 口腔粘膜所見の改善とともに開口障害も改善していった。PSL は 5~7 日毎に漸減し, 終了した。4月 18 日 (入院 32 日目, 第 34 病日) に後遺症を残すことなく退院となった (図 4a~c)。

退院後検査所見: DLST (表 3) ではアセトアミノフェンが陽性, アンプロキソール塩酸塩が弱陽性となった。HLA 検査 (表 4) では, HLA クラス A が 02:06 であった。

なお, 本症例の論文発表, 顔写真掲載に対して保護者の承諾を得た。

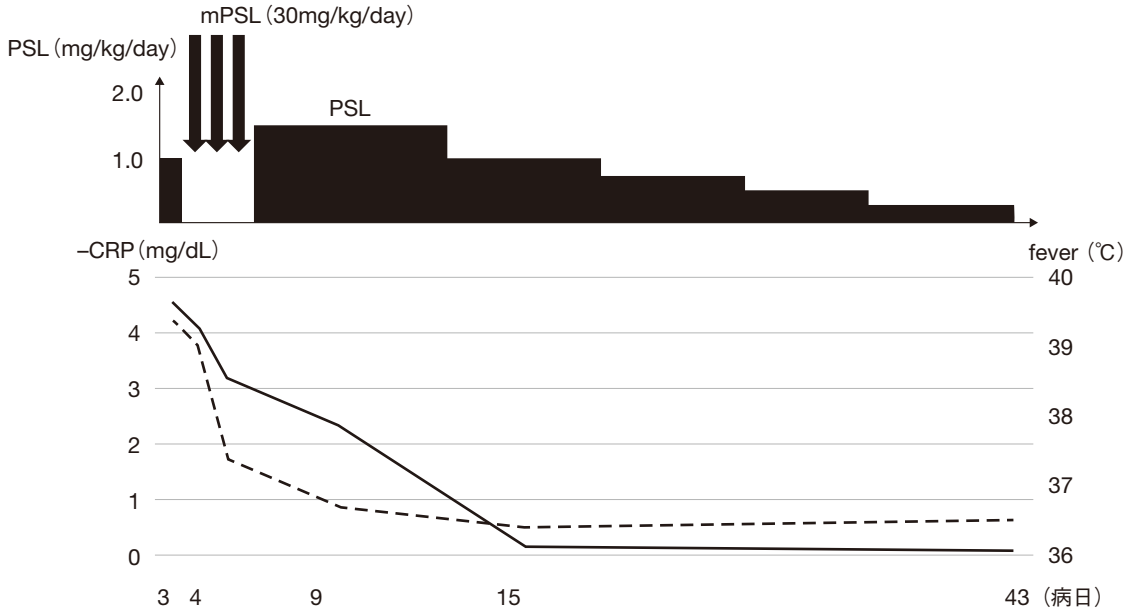


図2 入院後経過

表2 Stevens-Johnson syndrome 診断基準

【主要所見 (必須)】

1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変 (出血性あるいは充血性) がみられること
2. しばしば認められるびらんもしくは水疱は体表面積の10%未満であること
3. 発熱

【副所見】

4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑
5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎
6. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める

但し toxic epidermal necrolysis: TEN への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には極期に再評価を行う

主要項目の3項目を全て満たす場合 SJS と診断する

(文献7より引用)

II. 考 察

SJSは、皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変がみられ、そのびらんもしくは水疱は体表面積の10%未満であること、そして発熱を伴うことが診断基準である(表2)。本邦の定義においては剥離面積が10%未満をSJS、10%以上をTENとしている。

SJSとTENは一連の病態と考えられており、ともに皮膚の粘膜の表皮傷害が基本である。FasLやgranulysinを産生する活性化細胞傷害性T細胞

(CD8+CTL)やNK細胞が表皮や粘膜上皮を攻撃する結果として、著明な表皮(粘膜上皮)障害をきたす。その際、T細胞の過剰な活性化を抑制する働きをする抑制性T細胞(Treg)の機能が低下していることがSJS/TENの発症につながるとされている⁴⁾。

発症頻度は年間100万人あたり1~2例とされている⁴⁾。成人の場合、SJSの原因として抗てんかん薬、アロプリノール、抗菌薬などの薬剤による報告が多いが、小児ではマイコプラズマ感染などの



図3 入院翌日皮膚所見

- a. 眼球結膜，頬部，口腔粘膜の所見がすべて悪化，
 b. 手掌の非典型的ターゲット紅斑、前腕の水疱を認める。
 c. 上腕部の皮疹。

感染症に関連したものが多く、相原らの報告⁵⁾によると、本邦小児 SJS 123 例において、34 例 (27.6%) がマイコプラズマ感染で最多、60 例 (48.8%) が薬剤性で、うち、抗痙攣薬が 19 例 (15.4%)、抗菌薬が 17 例 (13.8%)、アセトアミノフェンを含む消炎鎮痛薬が 14 例 (11.4%) であった。本症例では SJS 発症 29 日前に A 型インフルエンザウイルスに、9 日前に B 型インフルエンザウイルスに罹患しているが、インフルエンザウイルスによる SJS の報告はこれまでになく、DLST でアセトアミノフェンが陽性であったことから、本症例の SJS の原因はアセトアミノフェンであると診断した。

また、アセトアミノフェン内服後の SJS の平均発症期間は数日程度で他の薬剤よりも短いことが示されており⁶⁾、本症例でもアセトアミノフェン

の内服後 9 日目に SJS を発症した。

アセトアミノフェンは、インフルエンザ診療においては他の解熱鎮痛薬に比較して安全性が高いと認識され使用されているが、アセトアミノフェン投与後に薬疹と思われる皮疹をみた場合は直ちに使用を中止すべきである。

SJS の治療は被疑薬の速やかな中止、電解質・栄養管理、感染予防、疼痛コントロールなどの支持療法が基本である。また、本症例で経験されたように強度の口腔粘膜病変により開口障害や激しい口内痛を認める場合、摂食嚥下障害看護認定看護師の介入による口腔ケアは有用性が高いと思われた。本症例では口唇をラップで被覆することや、1日1回リドカインゼリーと蜂蜜を口腔内に塗布することで疼痛緩和を行い、積極的な口腔ケアを行うことができた。薬物療法では、中等症以上



図4 退院時皮膚所見

- a. 頬部にわずかに発赤を残すのみ.
- b. 手掌の発赤がわずかに残る.
- c. 上腕の色素脱失が残った.

表3 DLST (薬剤リンパ球刺激試験)

	最大 S.I (%)	最大反応値 (cpm)	判定
アセトアミノフェン	2.9	579	+
オセルタミビル	1.2	273	-
ザナミビル	1.2	235	-
アンブロキシール塩酸塩	1.6	225	±
チベジジンヒベンズ塩酸塩	1.3	187	-
シプロヘプタジン塩酸塩	1.4	196	-

表4 HLA 検査

HLA-A	02:01
	02:06
HLA-B	15:01
	40:06

ではステロイドの全身投与が第一選択である⁷⁾. 中等症は0.5~1.0 mg/kg/day, 重症は1~2 mg/kg/dayで投与を開始する. 治療が奏功すれば48時間以内に臨床症状は改善する. 症状増悪を認める場合は, 速やかにステロイドパルス療法を行う. また, 本症例のようにびらん面積が大きい場合は細菌の2次感染にも注意が必要であり, 皮膚

科, 眼科とも連携して外用や点眼薬による治療を行う. 本症例は主要症状の3項目を全て満たしたため速やかに診断がつき皮膚生検は行わなかったが, 診断に苦慮する場合は皮膚科医の協力を得て行うべきである. また, 眼の角膜障害はしばしば後遺症を残すことがあり, 皮疹の進行が止まった後も引き続き眼科専門医の診察を仰ぐべきである¹⁾. 本症

例では退院時に眼科的後遺症はなく、退院後も認めなかった。

ステロイド治療に抵抗例では、静注用免疫グロブリン (IVIG) 療法、血漿交換療法などの治療を必要とすることがある。治療に関しては2016年12月に日本皮膚科学会から新しいガイドラインが出ている⁸⁾。死亡率はSJSでは3~5%であるがTENへ移行した場合には20~30%との報告がある^{3,6)}。

本症例ではHLA解析を行い、HLA-A*02:06が確認された。以前よりSJSの発症とHLAとの関連が指摘されており、本邦の研究では、カルバマゼピンとHLA-A*31:01, HLA-B*15:11, アロプリノールとHLA-B*58:01, フェノバルビタールとHLA-B*51:01などが報告されている⁹⁻¹¹⁾。NSAIDsを含む総合感冒薬とSJS発症においては、近年、HLA-A*02:06やHLA-B*44:03との関連が報告されている³⁾。保有しているHLAについては人種間での違いがあり、HLA-A*02:06やHLA-B*44:03は日本人に多くみられる一般的なアレルとされている。しかし、HLA-A*02:06のコントロール群での保有率が13.6%であるのに対して眼の合併症を伴うSJS群では50.7%, HLA-B*44:03のコントロール群での保有率14.9%に対して眼の合併症を伴うSJS群では27.4%と、有意差が認められる³⁾。また、HLA-A*02:06を保有している人においてSJS発症のリスクがどの程度かを検討した前向き研究は、調べた限りでは報告がないが、眼の合併症を伴うSJS発症群ではコントロール群と比してHLA-A*02:06の保有率はおよそ4倍である。本症例のような眼の合併症を伴わないアセトアミノフェンによるSJS群についての報告はないため、この結果を本症例にそのまま当てはめて考えることはできないが、今後本症例においては、アセトアミノフェンはもちろんのこと、アセトアミノフェン以外の総合感冒薬内服において、SJS発症の注意が必要である。本症例では、インフルエンザワクチンを含む予防接種や、感染症流行期の手洗いやうがいの励行を指導し、発熱時には冷罎法を最優先とし、どうしても解熱鎮痛薬が必要な場合には主治医に相談の上、アセトアミノフェン以外の薬剤を選択し、十分な観察のもと使用するように指導した。

アセトアミノフェンのように比較的安全性が高いと認識され汎用されている薬剤でもまれに重篤な副作用を起こすことがある。使用する薬剤の副作用等の情報を十分に理解し、適正使用に努めるべきである。

本論文の要旨は第268回日本小児科学会東海地方会(2016年11月)において発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はない。

文 献

- 1) Aihara M: Guidelines for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 3 (1): 11-17, 2009
- 2) Abe J, et al: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Pharm Health* 2: 14, 2016
- 3) Ueta M, et al: Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *SCIENTIFIC REPORTS* 4: 4862 DOI:10.1038/srep04862, 2014
- 4) 塩原哲夫: Stevens-Johnson 症候群. *小児内科* 47 (増刊号): 886-890, 2015
- 5) 相原道子, 他: 小児の Stevens-Johnson 症候群—成人例との比較検討. *日本皮膚科学会雑誌* 115 (2): 135-143, 2005
- 6) Park HJ, et al: Clinical features of and genetic predisposition to drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a single Korean tertiary institution patients – investigating the relation between the HLA-B*4403 allele and lamotrigine. *Eur J Clin Pharmacol* 71: 35-41, 2015
- 7) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル ステューブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群): 2006
- 8) 塩原哲夫, 他: 重症多形滲出性紅斑 ステューブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症 診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 126 (9): 1637-1685, 2016

- 9) Kaniwa N, et al : HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* 51 (12) : 2461-2465, 2010
- 10) 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. *Human Molecular Genetics* 20 (5) : doi:10.1093/hmg/ddq537, 2011
- 11) 齋藤嘉朗, 他 : 重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー. *薬学雑誌* 135 (4) : 589-595, 2015

A case of Stevens-Johnson syndrome due to acetaminophen

Maki KATO¹⁾, Makoto MORITA¹⁾, Kei IKEDA¹⁾, Michio SUZUKI¹⁾, Shinji HASEGAWA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Nagoya Memorial Hospital*

A 7-year-old girl presented with fever, rash on the extremities, and conjunctival hyperemia. Nine days before the symptoms onset, she developed influenza and was given an anti-influenza agent, an antipyretic (acetaminophen), and cold medicine. The next day, she developed skin eruptions and oral enanthema, at which point she came to our hospital and was hospitalized for suspected severe drug eruption. On admission, her skin had areas of erythema and papule on the trunk and extremities, and areas of erosion and vesicles with bleeding on the genital area, oral mucosa and lips. She had difficulty opening her mouth due to severe pain and adhesions of the lips. Her illness was diagnosed as Stevens-Johnson syndrome. Steroid pulse therapy was started, and steroid ointment and eye drops were given after collaboration with a dermatologist and an ophthalmologist. Vesicles on the trunk and the extremities showed crusting, 3 days after administration of steroid, and she gradually became to be able to open her mouth. The patient was cured after one month without ophthalmological sequelae. A drug lymphocyte stimulation test performed after discharge demonstrated a positive result to acetaminophen. HLA analysis revealed HLA class A *02:06

(受付 : 2017 年 4 月 13 日, 受理 : 2017 年 7 月 3 日)

* * *