

### 【鑑別診断】

小児における、皮膚の広範な水泡・剥離がみられるものには多くの鑑別疾患が挙げられる。この症例では、carbamazepineを飲んだ既往、臨床症状、経過などより、薬疹に絞ることができる。

#### 1. Staphylococcal scalded skin syndrome SSSS (ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群・ブドウ球菌性TEN)

S.aureusの外毒素により引き起こされ、びまん性の不明瞭な紅斑と弛緩性の水泡がみられ、Nikolsky's sign陽性となる。しかし、これは新生児と2歳以下の乳幼児、腎不全の患者によくみられるものである。

#### 2. Bullous erythema multiforme EM (水泡性多形成紅斑)

薬剤過敏症を含むアレルギー性のもの、単純ヘルペス感染、またはマイコプラズマ感染により引き起こされるものがある。突然発症する対称性の隆起性、標的状、麻疹様の紅斑が四肢と手足にみられる。粘膜障害、水泡の形成、剥離はまれである。通常は致命的な合併症を伴わず、自然治癒する。

#### 3. Stevens-Johnson syndrome SJS / Toxic epidermal necrolysis TEN (Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症)

これらは同一の疾患であり、TENはSJSの重症型であると考えられている。圧痛のある紅斑から水泡の形成と皮膚の剥離へと進展する。多くの場合、光痛症、上気道感染、発熱が先行してみられる。SJSとTENは障害部分の進達度により鑑別される(病理参照)。この症例では広範な皮膚と粘膜の剥離がcarbamazepine暴露後に起こっており、進達度と病歴より診断が可能である。

### 【診断】 Toxic epidermal necrolysis, due to carbamazepine (carbamazepineによるTEN)

### 【病理】

この症例では行われていないが、TENの確定診断は皮膚生検による。通常標本では表皮の壊死と、真皮からの分離がみられるはずである。真皮部分では脈管周囲に薄いリンパ球浸潤層がみられる。(Figure 1)

SSSSもTENもどちらも表皮の壊死を伴う。鑑別の特徴となるのは表皮壊死の範囲である。SSSSと急性発疹性膿疱症では表層の角質層のみの壊死であるのに対し、SJSとTENでは表皮全層の壊死がみられ、この病理像は迅速な診断に有用である。

TENは薬物の代謝異常により蓄積した代謝産物に対する細胞性免疫反応により起こると考えられている。HLA-B12haplotypeの関連が報告されており、この症例の場合でも、父のsulfa drugに対する家族歴より、遺伝性であることが示唆される。壊死はCD8+によるFas介在性アポトーシスによる。

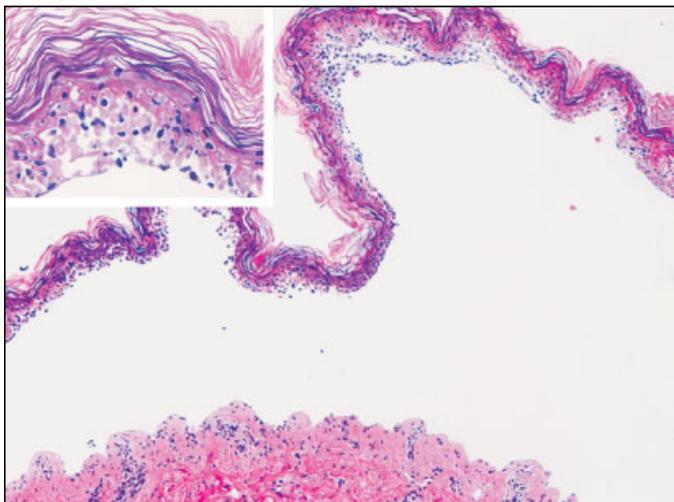


Figure 1. Skin-Biopsy from Another Case of TEN

### 【治療・経過】

言うまでもなく、この患児で最も問題となるのは急速に広がる、疼痛を伴う皮膚創傷である。口腔・鼻腔・咽頭・消化管などの上皮の障害、それに伴う機能不全、極度の痛み、体液の喪失、出血、体温低下、感染に対する治療も重要である。

#### 1. 皮膚・粘膜創傷に対する治療：

治療目標は乾燥と重複感染を防ぐことと、疼痛のコントロールである。局所的な感染に対しては局所に対する抗菌薬の使用が望ましく、感染がみられない場合には防護剤の使用が適切である。創傷管理は蒸散による体液喪失と体温低下が最小限に止まる環境が必要不可欠となり、この患児はその目的でつくられた熱傷ICU内の無菌室で管理されていた。

臓器障害に対しては抗菌薬の投与、輸血、機能補助などの対症療法により、粘膜の再形成を待った。最も重要となるのは結膜・角膜上皮剥離に対する治療である。多くの症例で痛み、乾燥、角膜潰瘍、感染が問題となり、後遺症を残す。瞼球癒着が起こるため、定期的な眼瞼と眼球の分離、頻回の潤滑剤とステロイドの局所投与、菌培養による適切な抗菌薬の投与が重要となる。

痛みと不安に対してのコントロールも重要であり、この患児にはmorphine sulfateとmidazolamが経静脈的に投与され、包交、洗浄、ルート確保などの際には追加投与が行われた。

## 2 多臓器不全に対する治療：

多臓器不全の重症度、持続期間は多彩である。この症例の進展形式は典型的であったといえる。

入院2日目の胸部レントゲンでは間質の浮腫がみられたが、胸水は認められなかった。11日目から20日目にかけては徐々に悪化する抹消の肺胞の不透過性の亢進、左上葉には硬化像がみられた。皮膚損傷と口腔咽頭損傷が悪化し、気道を確保するために気管内挿管が必要となった。入院15日目に呼吸状態が悪化し、肺高血圧と肺内シャントがみられ、NO投与を開始したが、改善がみられず、20日目には停止とした。これらの所見は入院20日目をピークとし、徐々に改善した。肺野の不透過性亢進の鑑別診断には、肺出血、肺炎、肺水腫が挙げられる。この症例の臨床像からは成人呼吸切迫症候群（ARDS）が最も考えられる診断であり、神経筋遮断薬と圧制御換気法、炭酸ガス許容換気法にて対処し、入院37日目に抜管となった。

皮膚の損傷部位からの水と電解質の喪失が電解質平衡異常を招き、入念なモニタリングと治療が必要とされた。重篤期には動静脈カテーテルより十分な輸液と強心薬・昇圧薬投与により全身の動脈圧を保った。遷延するイレウス、肝機能障害、膵炎による消化管不全により消化管吸収が阻害され、数週間にわたり経腸と経静脈栄養の併用にて対処した。

TENでみられる重度の汎血球減少に対しG-CSFはあまり有効ではない。この患者では入院5日目には好中球数が $400/\text{mm}^3$ を下回る好中球減少症となり、皮膚と消化管粘膜の剥離部位からの感染に対する抗生剤の予防投与が必要となり、vancomycin、gentamicin、ceftriaxoneが投与された。血小板数が6万台の血小板減少症も起こり、呼吸器系・消化器系での出血を悪化させた。赤血球輸血と新鮮凍結血漿による凝固因子の補充が行われた。好中球減少症は入院10日目に改善し始めたが、腸管と気管支粘膜からの出血により貧血は遷延し、最終的に3週間で8単位の輸血が必要であった。

TENの死因のほとんどは敗血症による臓器不全である。この患者ではS.aureus、C.albicans、S.maltophiliaが経過中の様々な時期に検出された。S.maltophiliaはやっかいな多剤耐性のグラム陰性菌であるが、培養された菌はtrimethoprim-sulfamethoxazoleに感受性がみられた。Sulfa drugはTENを引き起こす薬剤のひとつでもあるため、家族と相談のうえ、慎重に投与されたが幸い反応はみられず、改善した。

この患者は初期の段階で免疫グロブリンの大量静注療法が選択されたが、病態は悪化し続けた。川崎病における免疫グロブリン大量静注療法の効果によりTENでも同様の効果が期待されるといわれているが、十分なデータは得られてなく、TENの標準治療とはなっていない。ステロイド療法もTENの治療法として挙げられているが、ほとんどの臨床家は易感染性と有益性の面からあまり支持していない。血漿交換療法も提案されているが、十分な効果は得られていない。

### 【予後】

TENの死亡率は40 - 70%と報告により大きく異なる。回復したほとんどの患者でみられるように、この患児でも入院後4 - 8週間で皮膚の再形成がみられ、それに引き続き口腔粘膜と結膜の改善がみられた。この頃には心血管系・呼吸器系の症候の改善もみられたため、内臓の粘膜の改善も同時に起きていたと推測できる。患者は3ヵ月後に退院し、通常の生活に戻った。

眼の後遺症には涙液産生異常、ドライアイ、光痛症、異所性睫毛、結膜の化生、角膜損傷・瘢痕による失明などがあり、回復した小児のおよそ30%にみられる。この患者では数ヶ月にわたり、軽い光痛症がみられたが最終的には改善した。皮膚には多彩な色素沈着がみられたが、皮膚の質は完全に正常に戻った。後遺症として手足の爪の変形も多くみられる。この患児は入院中に手足の爪を全て失い、その後ほとんどの爪は生えたが、およそ40%の症例でみられるように爪の変形は残ったままである。

しかし、手足の爪の軽微な変形が残った以外は全く正常に回復し、実質的には完治したといえる。