症例報告

MEPM 投与による中毒性表皮壊死症 (TEN) で
死亡した維持透析患者の 1 例

福田 喬太郎¹ 塩崎 啓登¹ 山村里恵² 中瀧 恵実子³
 中西 良一¹ 井崎 博文¹ 神田 和哉¹ 稲井 徹¹
¹ 徳島県立中央病院泌尿器科 ² 徳島県立中央病院皮膚科 ³ 徳島県立中央病院集中治療科

キーワード：中毒性表皮壊死症，メロペネム，血液透析

〈要旨〉

症例は 78 歳女性。末期腎不全のため X-18 年から血液維持透析を導入した。X-4 年に右膿腎症のため、当院でメロペネム (MEPM) 0.5 g/日による保存的加療を 10 日間行い軽快していた。しかし、X 年に右膿腎症が再発したため入院した。前回入院時と同様に、MEPM 0.5 g/日による保存的加療を開始した。入院後、炎症所見の改善を認めた。第 11 病日に両側眼囲に掻痒感を伴う紅斑が出現した。第 13 病日に紅斑が急速に体幹へと拡大したため同日当院皮膚科に紹介した。MEPM による薬疹と診断され、MEPM を中止、抗アレルギー薬を開始した。しかし、皮疹はさらに増悪し、第 15 病日にびらん、水疱が出現、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) と診断された。ステロイドパルスを施行したが、表皮の壊死を全身に認めた。第 19 病日に透析困難となり、第 21 病日に永眠された。TEN は非常に稀な、死亡率が約 30% の最重症薬疹であり、透析患者に発症した場合予後不良である。

A case in which a hemodialysis patient died of toxic epidermal necrolysis
caused by meropenem

Kyotaro Fukuta¹, Keito Shiozaki¹, Rie Yamamura², Emiko Nakataki³, Ryoichi Nakanishi¹, Hirofumi Izaki¹, Kazuya Kanda¹, Tohru Inai¹

¹Department of Urology, Tokushima Prefectural Central Hospital; ²Department of Dermatology, Tokushima Prefectural Central Hospital; ³Department of Intensive Care Unit, Tokushima Prefectural Central Hospital

Keywords: toxic epidermal necrolysis, meropenem, hemodialysis

〈Abstract〉

A 78-year-old female patient had been undergoing hemodialysis for 18 years. She had a history of right pyonephrosis 4 years ago, which had been relieved by conservative treatment with 0.5 g/day meropenem (MEPM) for 10 days at our hospital. However, she was hospitalized due to the recurrence of right pyonephrosis in year X. Conservative treatment with 0.5 g/day MEPM was started. After admission, the indications of inflammation in her laboratory data improved, but on the 11th day of the illness, erythema with pruritus appeared around her eyes. On the 13th day of the illness, the erythema rapidly spread to her trunk, so she was referred to a dermatologist. She was diagnosed with drug eruptions due to MEPM. The MEPM was discontinued, and anti-allergic drugs were started. However, on the 15th day of the illness, the eruptions worsened rapidly, and erosive lesions and blisters appeared all over her body. As a result, she was diagnosed with toxic epidermal necrolysis (TEN). Steroid pulse therapy was administered, but epidermal necrosis was observed all over her body. On the 19th day of the illness, hemodialysis became difficult, and she died on the 21st day. TEN is a very rare, but severe, drug eruption with a mortality rate of about 30% and has a poor prognosis when it occurs in hemodialysis patients.

図 1 入院時造影 CT

右腎周囲の脂肪組織濃度上昇, 右腎盂に結石を認め, 右膿腎症の再発が考えられた。

緒 言

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) は非常に稀な, 致死率が約 30% の最重症薬疹の一つである。今回, メロペネム (meropenem: MEPM) 投与により TEN を発症し, 死亡した維持透析患者の 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例: 78 歳, 女性。

主訴: 右背部痛。

現病歴: 63 歳より原疾患不明の末期腎不全のため維持血液透析を開始した。X-4 年に右膿腎症の既往があり, 当院で MEPM による 10 日間の保存的加療を行い軽快した。X 年, 微熱が約 3 週間持続したため, 前医で 4 日間イミペネム・シラスタチン (IPM/CS) 0.25 g/日による加療を行ったが, 血液検査で炎症所見の改善に乏しく, 右背部痛も認めるようになった。前医の CT で右膿腎症の再発が疑われ, 精査・加療のため当院に紹介された。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 急性心筋梗塞, 脳梗塞, 良性発作性頭位眩暈症。

生活歴: 喫煙歴・飲酒歴なし。

入院時現症: 身長 148 cm, 体重 36 kg, 血圧 163/81

mmHg, 脈拍 86 bpm, 体温 38.3°C, 異常所見なし。

内服薬: ポラプレジンク顆粒, クロピドグレル錠, ボノプラザンフマル酸塩錠, ニトラゼパム錠, セレコキシブ錠, リナクロチド錠, パロキセチン錠, ミアンセリン錠, プレドニゾロン錠 0.5 mg 隔日内服 (良性発作性頭位眩暈症で長期内服, 期間および漸減の経過については詳細不明)。

血液検査所見: WBC 9,700/ μ L (Neutro 90.5%, Lymph 4.1%, Mono 4.7%, Eosino 0.6%, Baso 0.1%), RBC 312×10^4 / μ L, Hb 9.5 g/dL, Plt 19.1×10^4 / μ L, PT-INR 1.17, APTT 30.3 sec, TP 6.6 g/dL, Alb 3.6 g/dL, BUN 12.3 mg/dL, Cre 1.92 mg/dL, UA 2.2 mg/dL, Na 137.6 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 98.4 mEq/L, Ca 9.2 mg/dL, P 1.4 mg/dL, AST 16 U/L, ALT 6 U/L, LDH 175 U/L, CK 17 U/L, ALP 436 U/L, γ -GTP 22 U/L, T-Bil 0.3 mg/dL, CRP 15.1 mg/dL, HBsAg (-), HCVAb (-), TPAb (-)。

血液培養: 2 セットともに陰性。

画像所見 (造影 CT): 両側腎実質は萎縮し, 囊胞・結石を認める。右腎盂に結石を認め, 右腎周囲の脂肪濃度が上昇しており, 右膿腎症が考えられる (図 1)。

臨床経過 (図 2~4): 入院時の検査所見から右膿腎症の再発が考えられた。X-4 年の膿腎症の際に MEPM による保存的加療で軽快していたこと, 前医で IPM/CS 0.25 g/日を 4 日間投与していたものの改善に乏しかったことをふまえ, 今回も同様に MEPM 0.5

図 2 入院後経過 (その 1)

MEPM 0.5 g/日による保存的加療を開始したところ，徐々に解熱傾向となり，血液検査でも炎症所見の改善を認めた．しかし，第 11 病日から掻痒感を伴う皮疹が眼瞼周囲に出現した．

IPM/CS: imipenem and cilastatin sodium, WBC: white blood cell, Neutro: neutrophils, Eosino: eosinophils, CRP: c-reactive protein

図 3 皮疹

a: 眼瞼 (第 12 病日), b: 背部 (第 12 病日), c: 腹部 (第 15 病日), d: 背部 (第 15 病日), e: 口腔内のびらん (第 16 病日), f: 顔面 (第 19 病日)

第 12 病日に眼瞼の発赤に加えて融合傾向のある紅斑が軀幹を中心に認めた．しかし，皮疹は増悪し，第 15 病日に軀幹を中心に全身の約 30% の表皮が壊死し，Nikolsky 徴候陽性部，水疱，びらんを認めるようになった．これらの所見からびまん性紅斑進展型の中毒性表皮壊死症 (TEN) と診断した．第 16 病日に口腔内にもびらんが出現した．その後も全身にわたって表皮は脱落し，びらんの拡大を認めた．第 19 病日に表皮脱落による細菌感染に伴う敗血症性ショックとなった．顔面の表皮の一部は上皮化してきていたが，全身にわたって表皮の壊死が拡大し，体液喪失が著しかった．

g/日による保存的加療を開始し，後日右腎摘除術を検討する方針となった．入院後は徐々に発熱のピークは

落ち着き，血液検査でも炎症所見の改善を認めた (図 2)．

図 4 入院後経過 (その 2)

3 日間のステロイドパルスに加えてプレドニゾロン (PSL) を 40 mg/日で投与した。第 19 病日に ICU に入室し、気管挿管の上で循環・呼吸の管理を開始した。補液や皮膚に対する処置など支持療法も継続したが、循環動態のコントロールは困難な状態が続いた。第 20 病日に持続血液濾過透析を開始したが、TEN 発症後 7 日目である第 21 病日に急変し、死亡した。

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone sodium, VCM: vancomycin hydrochloride

第 11 病日から掻痒感を伴う紅斑が眼囲に出現し、徐々に体幹、四肢へと拡大した。第 12 病日、眼瞼周囲の発赤に加えて融合傾向のある紅斑を躯幹中心に認めた (図 3a, b)。当院皮膚科にコンサルトした結果、眼囲の紅斑からの発症は非典型的であったものの血液検査で好酸球比率の上昇傾向を認めており、MEPM による薬疹が考えられた。そのため MEPM 投与を中止し、エピナスチン塩酸塩 (抗ヒスタミン薬)、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム軟膏 (ステロイド軟膏) で経過をみる方針となった。しかし、皮疹は増悪し掻破した部位の表皮剥離を認めるようになった。第 15 病日に躯幹を中心に全身の約 30% の表皮で Nikolsky 徴候陽性の水疱、びらんを認めた (図 3c, d)。以上の所見からびまん性紅斑進展型の TEN と診断し、同日からメチルプレドニゾロン 250 mg/日によるステロイドパルスを 3 日間施行し、水疱、びらん部にワセリン外用も開始した。第 16 病日に口腔内にもびらんが出現した (図 3e)。両眼球結膜の充血も認めたためベタメタゾン点眼を開始した。第 18 病日にプレドニゾロン 40 mg/日に投与量を変更し、補液や皮膚に対する処置を

継続したが、全身にわたって表皮の壊死の拡大を認めた。食事摂取が困難な状態や全身の表皮脱落による体液喪失のため循環動態が不安定となり、血液透析が困難となった。第 19 病日にびらん部を侵入門戸とした細菌感染に伴う敗血症性ショックとなり、ICU に入室した。気管挿管の上で循環・呼吸の管理を開始したが、循環動態のコントロールは困難な状態が続いた (図 3f)。第 20 病日から持続血液濾過透析、スルバクタム・セフォペラゾン 1 g/日、バンコマイシン塩酸塩 0.5 g/日による治療を開始したが、第 21 病日 (TEN 発症後 7 日目) に急変し、死亡退院された (図 4)。

II. 考 察

薬疹は、体内に摂取された薬剤やその代謝産物により誘発される皮膚・粘膜の発疹である。原因薬剤としては抗菌薬や消炎鎮痛薬などの頻度が高く、薬剤ごとに好発病型があることが知られているが、薬剤や個体側の反応性によりあらゆる皮疹型を取りうる。なかでも、重症薬疹である Stevens-Johnson syndrome (SJS)

表 1 SCORTEN: TEN-specific severity-of-illness score

予後因子	値	点数
年齢	≥40 歳	1
悪性腫瘍の有無	あり	1
表皮剥離の面積	≥10%	1
脈拍	≥120 bpm	1
BUN	≥28 mg/dL	1
血糖	≥252 mg/dL	1
HCO ₃ ⁻	<20 mmol/L	1

入院時の予後予測の指標として SCORTEN がある。SCORTEN スコアに基づく死亡率は、危険因子が 1 項目以下で 3.2%, 2 項目 12.1%, 3 項目 35.3%, 4 項目 58.3%, 5 項目以上の場合 90%以上と予測される。(文献 5 より引用)

や TEN は広範囲な皮膚・粘膜障害をきたし、生命予後を脅かす。SJS は皮膚粘膜移行部の表皮や粘膜上皮の壊死性障害、TEN は広範囲にわたる皮膚の紅斑、水疱、表皮剥離、びらんをきたす表皮全層の壊死性障害が特徴である。SJS/TEN は表皮の水疱、びらん、Nikolsky 現象をきたした皮膚の面積で分類され、本邦ではその面積が体表面積の 10%未満の場合 SJS、10%以上の場合 TEN と診断される¹⁾。TEN は 1952 年に Lyell が報告し、その発生率は年間 100 万人あたり 0.4~1.2 人と極めて稀であるが、死亡率が約 30%と予後不良である²⁾。TEN の発症基準は不明であるが、基本的な病態は、ある一定の human leukocyte antigen (HLA) アレルを有する人において、活性化された T 細胞あるいは NK 細胞から産生される因子が表皮を傷害することにより生じる。その機序として、これらの細胞から産生される可溶性 FasL と keratinocyte の Fas との結合や、granulysin やその他の細胞障害因子による表皮傷害が考えられる。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下、proinflammatory cytokine の産生亢進による T 細胞の活性化亢進が推測されている¹⁾。TEN の主要所見として、(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、(2) 発熱がある、(3) これらの疾患: ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群や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、自己免疫性水疱症を除外できることが必須となっており、上記 3 項目すべてを満たしている場合 TEN と診断できる¹⁾。今回の症例では、躯幹を中心にびまん性の紅斑がまず出現し、体表面積の約 30%の表皮が壊死しており、副所見である全身倦怠感を伴っていたこともあり、びまん性紅斑進展型の TEN と診断した。

TEN の原因薬剤としては抗菌薬が多く、45%を占めていることが報告されている³⁾。Yamane らは、TEN の原因薬がカルバペネム系抗菌薬であった 4 例を報告している⁴⁾。MEPM で TEN を発症するのは頻度不明であるが、重大な副作用の一つとされている。今回の症例では、以前にも MEPM 投与の既往があり、その際には特記すべき副作用はなかった。しかしながら、1 回目の MEPM の投与により感作され、2 回目の投与により TEN を発症したと考えられた。機序については詳細不明であるが、原疾患である膿腎症による制御性 T 細胞の機能低下が TEN 発症に関与していた可能性が推測された。

TEN の重症度および予後予測に有用な指標として、TEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN) がある⁵⁾。SCORTEN は 7 項目あり(表 1)、予測死亡率は 3 点 35.3%, 4 点 58.3%, 5 点以上 90%と高率である⁶⁾。BUN 値と HCO₃⁻値は急性腎前性腎不全を評価する項目であるが、今回のように末期腎不全患者ではこれらの項目を直接利用し、評価することはできず、重症度を把握するためには皮疹に先行する発熱や口腔粘膜のびらん、表皮壊死に伴う感染症、呼吸器症状などが有用と考えられた。また、透析患者では血液透析が従来通り施行可能か、という指標も重症度の参考となると考えられた。今回の症例では、皮疹が出現してから透析中の血圧低下が十分に除水していないにもかかわらず顕著となった。さらに、TEN 発症後は全身の表皮脱落や口腔内のびらんに伴い、体液の過剰な喪失、食事摂取困難な状態から循環動態が不安定となり、血液透析が困難となった。このことから、SCORTEN 4 点相当の重症と判断した。

TEN の治療は重症熱傷に準じた全身管理に加えて、原因薬剤の中止とステロイドパルスなど高用量のステロイド療法が推奨されている¹⁾。今回の症例では、体格が小さいことや透析患者であったことをふまえステロイドを 250 mg/日に減量した上でのパルス療法を 3 日間施行し、その後は 40 mg/日 (=1 mg/kg/日) で投与を継続した。ステロイド投与により、TEN 発症後 5 日目頃から顔面などの一部の表皮が上皮化してきていたが、全身にわたって表皮の壊死が拡大したため、体液喪失が著しく、細菌感染も合併したことから透析が施行困難な状態が続いた。このように、ステロイドの効果不十分な場合では血漿交換療法や免疫グロブリン静注療法を考慮するとされるが¹⁾、今回の症例では、透析困難となり、全身状態が急速に悪化したため施行できなかった。

TEN を発症した透析患者の報告について、医学中

表 2 TEN を発症した透析患者の 1 例

年齢/性別	既往歴	被疑薬	最大表皮剥離面積
71 歳 女性	糖尿病 水疱性類天疱瘡	PIPC または CTRX	10%
SCORTEN	治療	治療効果	合併症・死因
3	mPSL 1,000 mg×3 日間 血漿交換 2 日間	不変	痙攣, DIC, 敗血症性ショック, 消化管出血

抗菌薬 (PIPC または CTRX) が原因の TEN. 基礎疾患の合併が多い透析患者であり, ステロイドパルスや血漿交換を施行したが発症後 12 日目に死亡している. (文献 7 より引用)

PIPC: piperacillin sodium, CTRX: ceftriaxone sodium hydrate, mPSL: methylprednisolone, DIC: disseminated intravenous coagulation

中央雑誌 Web を用いて「中毒性表皮壊死症」, 「血液透析」のキーワードを検索したところ, 自験例も含め 13 例みられた. すべて会議録/症例報告であり, 詳細は不明であるが, TEN の原因薬剤は非透析患者と同様に, 抗菌薬や抗結核薬, H₂ 受容体拮抗薬, 高尿酸血症治療薬, 感冒薬など多岐にわたっていた. 抗菌薬による TEN を発症した透析患者については, Yamane らが 1 例報告しているのみである. 維持透析中の 71 歳女性が, 熱源不明の発熱に対して抗菌薬を投与されたが, ピペラシリンまたはセフトリアキソンが被疑薬である TEN を発症し, ステロイドパルスや血漿交換による治療を行ったが奏効せず, 発症 12 日目に死亡した (表 2)⁷⁾. 腎不全患者では薬剤代謝と薬剤蛋白結合率が低下していることから薬剤による副作用が出現しやすく, 副作用の症状遷延, 重症化をきたすといわれている⁸⁾. また, 血液透析による薬剤の除去率は薬剤と血漿蛋白の結合率, 体内分布容積, 薬剤代謝などが影響するため, 血液透析はすべての薬剤が除去できる治療ではない⁹⁾.

Hung らは SJS, TEN 患者は多型紅斑患者と比較し慢性腎不全の合併率が高く, 急性腎不全への移行率も高いことを報告している¹⁰⁾. また, 北見らの SJS, TEN の全国調査¹¹⁾では 370 症例中死亡例が 29 例であり, 死亡例のうち, 透析療法を施行している症例は 7/29 例 (24.1%) であった. 全症例で透析療法を施行している症例は 18/370 例 (4.9%) であり, 死亡例は有意に高率であった ($p<0.01$). 北見らの調査¹¹⁾では, 皮疹が出現してから粘膜症状が出現するまでの日数についても検討しており, 全症例では 2.7 ± 5.5 日であったのに対し, 死亡例 7.0 ± 8.7 日 ($p<0.01$), 透析症例 6.7 ± 9.9 日 ($p<0.01$) と有意に長かった. このことから, 透析患者における TEN は非透析患者と比較して皮疹が遷延し重症化しやすく, 予後不良と考えられた. 今回の症例でも MEPM 投与 11 日目に皮疹が出現し, MEPM 投与 16 日目に粘膜症状が出現しており,

報告と同様に薬疹の遷延・重症化を認めた. このように, 透析患者では薬疹の発症と進行が遅い傾向にあり, 治療が遅れることが予後の悪化に関与している可能性があると考えられた. 服薬数が多い腎不全患者, とくに透析患者において, 薬剤投与開始から 1~2 週間で発症ないし増悪した発疹を認めた場合は, まず薬疹を疑い, 原因薬剤の推定および同定が重要となる.

今回, まず眼囲に紅斑が出現し, 全身へと拡大しており, 発症部位としては非典型的な薬疹を経験した. 薬疹の治療を継続しても改善に乏しい場合は, TEN をはじめとした重症薬疹を疑い, 早期の集学的治療を検討する必要があると考えられた.

結 語

MEPM 投与により TEN を発症し, 死亡した維持透析患者の 1 例を経験した. 透析患者が TEN を発症した場合予後不良であり, 薬疹の改善に乏しい場合は, TEN をはじめとした重症薬疹を疑い, 早期の集学的治療を検討する必要がある.

本論文内容に関連し, 著者に開示すべき COI はない.

文献

- 1) 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 他. 重症多型滲出性紅斑 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. 日皮会誌 2016; 126: 1637-85.
- 2) 山田裕道. 【血液浄化療法 2009】血液浄化法の臨床 単純血漿交換・二重膜濾過血漿交換・血漿吸着 皮膚疾患 TEN, スティーヴンスジョンソン症候群. 腎と透析 2008; 65: 477-83.
- 3) 渡邊裕子, 佐野沙織, 村田奈緒子, 他. 過去 6 年間における薬疹患者の統計的観察—横浜市立大学附属病院受診例について—. 日皮会誌 2012; 122: 2495-504.
- 4) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Ste-

- vens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* 2007; 56: 419-25.
- 5) Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-53.
- 6) Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 272-6.
- 7) Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients—Treatment and outcome. *Allergol Int* 2016; 65: 74-81.
- 8) Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. *Semin Dial* 2003; 16: 45-50.
- 9) 加藤峰幸. 全身疾患と薬疹. 杏林医会誌 2018; 49: 147-50.
- 10) Hung CC, Liu WC, Kuo MC, Lee CH, Hwang SJ, Chen HC. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol* 2009; 29: 633-8.
- 11) 北見周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他. Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 重症多型滲出性紅斑に関する調査研究—. 日皮会誌 2011; 121: 2467-82.