選択的血漿交換療法を含む集学的治療を行った中毒性表皮壊死症の1症例

木下 裕貴^{*1} 橋場 英二^{*2} 津山 博匡^{*3} 中島 康爾^{*4}
川口 純^{*1} 斎藤 淳一^{*2} 丹羽 英智^{*1} 廣田 和美^{*1}

^{*1} 弘前大学大学院医学研究科麻酔科学講座, ^{*4} 同 皮膚科学講座 (〒036-8562 青森県弘前市在府町5)

^{*2} 弘前大学医学部附属病院集中治療部, ^{*3} 同 薬剤部 (〒036-8563 青森県弘前市本町53)

Key words: ① toxic epidermal necrolysis, ② selective plasma exchange, ③ analgesia and sedation

はじめに

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) は薬剤や感染を契機に発症する皮膚反応性疾患であり, 非常に稀だが致死的な疾患である¹⁾。一般的にステロイド抵抗性のTENには単純血漿交換療法 (plasma exchange, PE) が施行されるが, 選択的血漿交換療法 (selective plasma exchange, SePE) が施行された症例の報告は少ない²⁾。また, 現在の集中治療においては浅鎮静が推奨されているが, 本疾患では皮膚病変の安静を保つために鎮静, 鎮痛にも工夫が必要である。今回我々は, SePEを併用した治療で良好な結果を得た重症TENの症例を経験したので報告する。

症 例

68歳, 女性。身長158 cm, 体重54 kg。急性大動脈解離の診断で上行部分弓部人工血管置換術を施行した。術後ICU管理において, せん妄コントロール, 人工呼吸器の離脱が困難で気管切開を施行し, 術後21日目に一般病床へ退室となった。しかし, 翌日より皮疹を認め, 急速に拡大し顔面・体幹・上肢を中心にびらん・水疱の形成を認めた。Stevens-Johnson症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) と診断, drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) でアミオダロンが陽性となり, アミオダロンを含む被疑薬の中止とメチルプレドニゾロン (1 g/day) 投与が開始された。しかし, びらん・水疱の範囲は拡大しTENへ移行したため, 術後28日目にPEを含む集中治療を目的

としてICUに入室となった。なお, 類似疾患の薬剤過敏性症候群は, 皮膚生検で表皮の壊死像を伴っていたこと, human herpesvirus 6の抗体価およびDNAの検査でその再活性化が否定的であったことより除外した。

ICU入室時現症: 血圧153/70 mmHg, 脈拍125 / min, 不整 (心房細動), 体温38℃。呼吸数30 / min, SpO₂ 97% (F_IO₂ 0.4), GCS 14 (E4V4M6)。背部を中心に全身の30%以上に及ぶ著明なびらんを認めた。急性角結膜炎は認めなかった。

再入室時血液検査: Hb 8.0 g/dL, WBC 9,400 /mm³, Plt 210,000 /mm³, BUN 23 mg/dL, Cr 0.55 mg/dL, 血糖 135 mg/dL, HCO₃⁻ 25.7 mmol/L, プロカルシトニン 0.07 ng/mL (基準値: 0.05 ng/mL以下)。Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis (SCORTEN) スコアは年齢 (≥40歳), 心拍数 (≥120 / min), 表皮剥離面積 (≥10%) の3点であった。

治療経過: ステロイド短期大量療法 (メチルプレドニゾロン 1 g×3 days), 新鮮凍結血漿 [fresh frozen plasma (FFP) 3,200 mL] を用いたPE (Plasmaflo[®], 旭化成メディカル) を2回施行した。しかし, 2日間の効果判定後に不十分と判断し, 5%アルブミンを用いたSePE (Evacure plus[®] EC-4A膜, 川澄化学工業) をさらに2回行った。SePEは, 処理量3.6 L, 血流量100 mL/min, 血漿分離率15%, アフェレーシス時間4時間, 抗凝固薬はナファモスタットメシル酸塩を用いて施行した。施行後, 血清immunoglobulin G (IgG) 値は約60%低下したが, 血清フィブリノゲン値の低下は20~30%に抑えられ, PT-INRは正常範囲に維持され

A case of toxic epidermal necrolysis treated with intensive therapies including selective plasma exchanges

Hirota Kinoshita^{*1}, Eiji Hashiba^{*2}, Hiromasa Tsuyama^{*3}, Koji Nakajima^{*4}, Jun Kawaguchi^{*1}, Junichi Saito^{*2}, Hidetomo Niwa^{*1}, Kazuyoshi Hirota^{*1}

^{*1} Department of Anesthesiology, ^{*4} Department of Dermatology, Hirosaki University Graduate School of Medicine (5 Zaifu-cho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan)

^{*2} Division of Intensive Care, ^{*3} Department of Clinical Pharmacology, Hirosaki University Hospital (53 Honcho, Hirosaki, Aomori 036-8563, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2019;26:197-8.

Fig. 1 Clinical details of analgesia, sedation and treatment for TEN

IVIg, intravenous immunoglobulin; mPSL, methylprednisolone; PE, plasma exchange; PSL, prednisolone; SePE, selective plasma exchange; TEN, toxic epidermal necrolysis.

Unit of sedatives and analgesics. Fentanyl (μg/day); morphine (mg/day); ketamine (mg/day); propofol (mg/kg/hr); DEX (dexmedetomidine, μg/kg/hr).

ていた。その後、ステロイドを減量しながら免疫グロブリン大量静注療法 (25 g×5 days) も併用した。皮膚病変に対しては、温生食による洗浄とジメチルイソプロピルアズレン軟膏とバシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏による処置が毎日行われた。また、体動による特に背側のびらんの範囲拡大および感染を防ぐため、プロポフォール、デクスメドミジン、モルヒネおよびケタミンを使用しRichmond Agitation-Sedation Scale (RASS) -3~-4の深鎮静とし、同期式間欠的強制換気による人工呼吸管理を行った。臨床経過をFig. 1に示した。

TEN発症前にICUで投与された薬剤のうち、DLST陽性となったアミオダロンのみならず、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) のデータ解析でSJS/TENの報告のあった薬剤もリストアップし、セフトリアキソン、スルバシリン、ファモチジン、スピロノラクトン、オランザピン、アピキサバン、リスペリドン、抑肝散の8種類の薬剤も使用を避け、管理を行った。これらの集中治療により徐々に皮膚の上皮化が進み、術後64日目に一般病棟へ転棟となり、術後101日目には独歩で退院となった。

考 察

本症例では、ステロイド抵抗性と判断したTENに対してPEとSePEを施行し、良好な結果を得た。一般的にSJS/TENにはPEが行われることが多く、発症3日以内に行うと予後がきわめて良好とされている³⁾。しかし、PEは凝固因子までも除去されることがやFFPによる置換では輸血関連急性肺傷害や感染、不規則抗体の産生、医療コスト増大などの問題がある。

そこで近年、膜孔径を小さくすることによりフィブリノゲン (分子量370 kDa) などの分子量の大きな凝固因子を保持しながらミオグロビン (17.8 kDa)、アルブミン (67 kDa) などの小・中分子量物質を含む血漿成分の分離・除去を行うSePEが登場し、TENにおける有効性について高橋らが報告している²⁾。SePEではPEと比較しIgGの除去率は劣るものの、処理量が1.1~1.3倍の循環血漿量を処理することで55%程度のIgGが除去可能であると報告されている⁴⁾。本症例では、病因物質の一部と考えられているsoluble Fas ligand (26 kDa, 3量体で78 kDa) や、granulysin (15 kDa) の値が高いと考えられた初期の2回はFFPを用いたPEを行い、3回目以降に5%アルブミンを置換液としたSePEを行った。その結果、血清フィブリノゲン値の低下は抑えられ、血清IgG値も報告通りの低下が得られた。2種類のPE後に紅斑・びらんの進行が止まり、症状改善が認められたことから、本症例においても有効であったと考えられた。

現在、J-PADガイドライン⁵⁾ではRASS -1~-2の浅鎮静が推奨されている。しかし、本症例においては、体動による皮膚びらんの拡大を防ぐ目的から深い鎮静が求められ、毎日短時間の覚醒確認により鎮静レベルをコントロールした。鎮静も含めた集学的治療で皮膚の上皮化は円滑に進み、良好な経過を辿ったと考えられた。

結 語

ステロイド抵抗性のTENに対してSePEを併用したPEを施行した。本法はフィブリノゲンなどの凝固因子の保持、医療資源の削減に有用である。また、TEN治療時は皮膚病変の状態を考慮し、鎮静レベルをコントロールする必要があると考えられた。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
- 2) 高橋利通, 森田麻巳, 近藤俊樹, 他. 選択的血漿交換により治療した中毒性表皮壊死症の一例. *日集中医誌* 2014;21:337-40.
- 3) 山田裕道. 中毒性表皮壊死症 —本邦のアフェレシス報告例の解析—. *日アフェレシス会誌* 2013;32:111-20.
- 4) Miyamoto S, Ohkubo A, Seshima H, et al. Removal Dynamics of Immunoglobulin and Fibrinogen by Conventional Plasma Exchange, Selective Plasma Exchange, and a Combination of the two. *Ther Apher Dial* 2016;20:342-7.
- 5) 日本集中治療医学会J-PADガイドライン作成委員会. 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン. *日集中医誌* 2014;21:539-79.

受付日2018年4月12日
採択日2018年10月15日