

重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性汎発性発疹性膿疱症

平成21年5月

(令和4年2月時点修正)

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本皮膚科学会マニュアル作成委員会

橋本 公二	愛媛大学医学部長・医学部皮膚科教授
飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
塩原 哲夫	杏林大学医学部皮膚科教授
朝比奈昭彦	独立行政法人国立病院機構相模原病院皮膚科医長
池澤 善郎	横浜市立大学医学部皮膚科教授
南光 弘子	東京厚生年金病院皮膚科部長
伊崎 誠一	埼玉医科大学総合医療センター教授
堀川 達弥	神戸大学医学部皮膚科准教授
古川 福実	和歌山県立医科大学皮膚科教授
白方 裕司	愛媛大学医学部皮膚科講師
藤山 幹子	愛媛大学医学部皮膚科助教
狩野 葉子	杏林大学医学部皮膚科准教授
相原 道子	横浜市立大学医学部皮膚科准教授
末木 博彦	昭和大学藤が丘病院皮膚科教授
北見 周	昭和大学医学部皮膚科
渡辺 秀晃	昭和大学医学部皮膚科講師
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科教授
木下 茂	京都府立医科大学視覚機能再生外科学教授
外園 千恵	京都府立医科大学視覚機能再生外科学講師

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授

小川	雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜	修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原	英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池	香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林	道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤	伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木	義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

きゅうせいはんぱつせいほっしんせいのうほうしょう
急性汎発性発疹性膿疱症

英語名 : acute generalized exanthematous pustulosis :AGEP

同義語 : toxic pustuloderma, generalized pustular eruption

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

重篤な皮ふ症状などをともなう「急性汎発性発疹性膿疱症」
は、その多くが医薬品によるものと考えられています。

抗菌薬、痛風治療薬、抗てんかん薬などでみられ、また、総合
感冒薬（かぜ薬）^{かんぼうやく}のような市販の医薬品でもみられることがある
ので、何らかのお薬を飲んでいて、次のような症状がみられた場
合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「高熱（38℃以上）」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」、「赤くなっ
た皮ふ上に小さな白いブツブツ（小膿疱）^{しょうのうほう}が出る」、「全身がだる
い」、「食欲がない」などがみられ、その症状が持続したり、急激
に悪くなったりする。

1. きゅうせいはんぱつせいほっしんせいのうほうしょう 急性汎発性発疹性膿疱症とは？

急性汎発性発疹性膿疱症とは、高熱（38℃以上）とともに、急速に全身が赤くなったり、赤い斑点がみられ、さらにこの赤い部分に多数の小さな白っぽい膿みのようなぶつぶつしょうのうほう（小膿疱）が出現する病態です。血液検査値の異常も認められます。

大部分は医薬品を飲んだ数日後に発症することが多く、原因医薬品の服用を中止すると、約2週間で発疹は軽快します。しかし、原因医薬品に気づかずに投与が続けられると高熱や皮膚の症状がなおらず、重篤な状態になります。

急性汎発性発疹性膿疱症の欧米での発生頻度は人口 100 万人あたり年間 1～5 人と推定されています。

原因医薬品としてはペニシリン系・マクロライド系・セフェム系抗生物質、キノロン系抗菌薬、イトラコナゾール（抗真菌薬）、テルビナフィン（抗真菌薬）、アロプリノール（痛風治療薬）、カルバマゼピン（抗てんかん薬）、ジルチアゼム（降圧薬）、アセトアミノフェン（鎮痛解熱薬）などが多くを占めています。

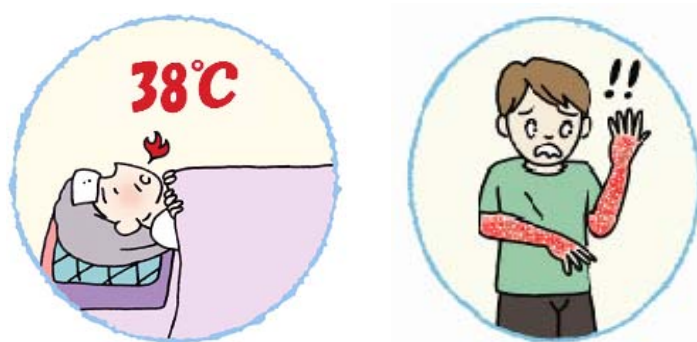
発症メカニズムは医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられています。基礎疾患として感染症が存在する場合により発症しやすい傾向があります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「高熱（38℃以上）」、「皮ふの広い範囲が赤くなる」、「赤くなった皮ふの上に小さな白いブツブツが出現」、「全身がだるい」、「食欲がない」などがみられ、その症状が持続したり、急激に悪くなったりするような場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。受診時、急性汎発性発疹性膿疱症が疑われる場合は、血液などの検査を行います。基本的には入院が必要になります。

原因と考えられる医薬品の服用後数時間後～1週間以内に発症することが多く、原因医薬品の中止で軽快しますが、高齢者や肝・腎機能障害を有している場合には回復が遅れることがあります。

なお、医師・薬剤師に連絡する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを、担当医師に伝えてください。また、血液検査などを受けていましたら、その検査結果を担当医師にみせてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

医薬品服用後急速に出現する無数の小膿疱をともなうびまん性の紅斑、浮腫性紅斑に加え、発熱（38℃以上）、全身倦怠感、食欲不振。

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある皮膚科の専門病院に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後数時間～数日以内に発症する場合（すでに薬剤に対して感作されている場合）と服用後1～2週間後に発症する場合（初めて服用した場合）がある。

(3) 患者側のリスク因子

感染症、乾癬、関節リウマチ、白血病、糖尿病などを基礎疾患として有している患者では、発症しやすい傾向がある。また、高齢者や肝・腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗生物質としてペニシリン系（アンピシリン、アモキシシリン）、マクロライド系（ロキシスロマイシン）、セフェム系（セファロスポリン）、オキサセフェム系（フロモキシセフ）、カルバペネム系（イミペネム）、テトラサイクリン系（ミノサイクリン）、キノロン系抗菌薬（ノルフロキサシン、オフロキサシン）、イトラコナゾール、テルビナフィン（抗真菌薬）、アロプリノール（痛風治療薬）、カルバマゼピン（抗てんかん薬）、ジルチアゼム（降圧薬）、アセトアミノフェン（鎮痛解熱薬）などが報告されている。この他、ブフェキサマク含有外用薬や水銀摂取でも発症することがある。

(5) 医療関係者の対応のポイント

39～40℃の高熱、全身性に急速に出現する多数の5mm大以下の小膿疱を有する浮腫性紅斑あるいは小膿疱を有するびまん性の紅斑が主要徴候である(図1参照)。小膿疱は毛孔に一致しない(図2参照)。いずれの場合も紅斑の色調は間擦部(頸部、腋窩部、陰股部など皮膚が密着して摩擦する場所)あるいは圧迫部に強い傾向があり、この部分に小膿疱も多発密生する(図3参照)。

(4)の薬物の処方を受けている患者などで、このような症状を認めたときは、原因医薬品の服用を中止した上で、血液検査を実施する。血液検査では好中球優位な白血球増多や炎症反応の上昇の有無を確認する。また、敗血症を否定するために血液の細菌培養を行うことが望ましい。

[早期発見に必要な検査項目]

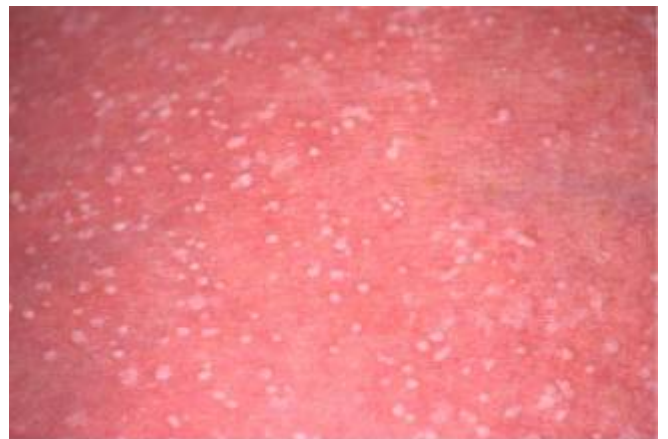
血液検査(血液像を含む)、炎症反応(C反応蛋白)、血液細菌検査

図1(a, b) : AGEPの臨床像

a)



b)



紅斑上に多発する小膿疱

図 2 : AGEP の臨床 (拡大像)



散在、融合する小膿疱

図 3 : AGEP の臨床



鼠径部～大腿部の皮疹

2. 副作用の概要

急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) は、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症症候群と並ぶ重症型の薬疹である。高熱とともに急速に全身性に 5mm 大以下の小膿疱が浮腫性紅斑やびまん性紅斑上に多発する。通常粘膜疹は伴わず、肝障害や腎障害はあったとしても軽度である。血液検査で、好中球優位な白血球増多と炎症反応 (CRP) の上昇がみられる。

抗菌薬などの医薬品が原因となることが非常に多く、服用後数時間～数日以内に発症する場合 (すでに薬剤に対して感作されている場合) と服用後 1～2 週間後に発症する場合 (初めて服用した場合) がある。原因医薬品の中止により約 2 週間で軽快する。

(1) 自覚症状

38℃以上の高熱、紅斑上に多発する小膿疱、全身倦怠感、食欲不振。

(2) 他覚症状

間擦部 (頸部、腋窩部、陰股部など皮膚が密着して摩擦する場所) あるいは圧迫部に 5mm 大以下の毛孔に一致しない小膿疱を有する浮腫性紅斑あるいはびまん性紅斑がみられ、全身に拡大する。原因医薬品が除去されれば小膿疱は数日で乾燥し、落屑となる。時に小膿疱は融合し、角層が薄く剥がれるようになる (図 4 参照)。

図 4 : AGEP の臨床



角層がはがれる所見

(3) 臨床検査値

末梢血で好中球優位な白血球の増加やCRPの上昇を認める。白血球中の好中球数は $7000/\text{mm}^3$ が目安とされている。好酸球も軽度増加することがある。肝・腎機能障害はあっても軽度である。

血液、尿、膿疱の細菌検査で有意な細菌は検出されない。

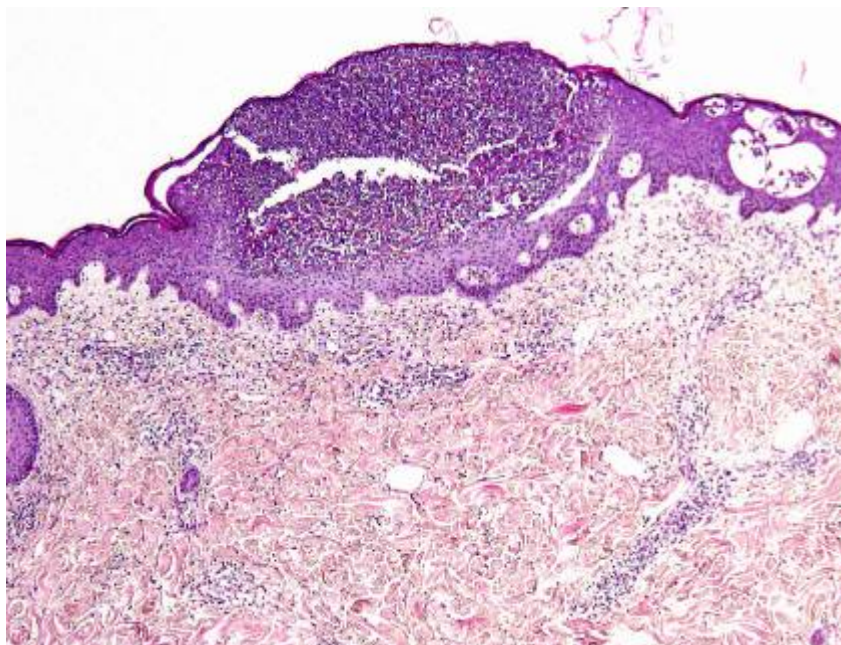
(4) 画像検査所見

基礎疾患に応じて検査を進める。基礎疾患として呼吸器感染症がある場合、胸部X線写真、胸部CT像をチェックする。

(5) 病理組織所見

表皮は軽度の海綿状態を示し、角層下膿疱、あるいは表皮上層に膿疱を認める。真皮上層は浮腫性で、血管周囲に好中球、好酸球、リンパ球の浸潤を認める（図5参照）。時に、血管炎がみられることがある。

図5：皮膚病理組織像



(6) 発症機序

病変部のT細胞の解析により、通常の播種状紅斑丘疹型の薬疹に比べて本症では末梢血や皮膚病変組織にCXCL8(interleukin-8)を産生する薬剤特異的Tリンパ球(HLA-DR⁺CD4⁺やHLA-DR⁺CD8⁺)が有意に多いことが指摘されている。最初に薬剤特異的Tリンパ球が表皮に集まり、このTリンパ球やケラチノサイトからgranulocyte/macrophage-colony stimulating factor(GM-CSF)やCXCL8が産生される。CXCL8により病変部に好中球が集積するため、膿疱を形成するという機序が関与していることが考えられている。

(7) 医薬品ごとの特徴

ペニシリン系抗生物質が原因の場合には過去にこの薬剤に経皮的に感作されているため、薬剤使用後短期間で発症することが多い。

(8) 副作用発現頻度

人口100万人当たり年間1~5人との報告がある。

(9) 自然発症の頻度

自然発症の頻度は明らかではない。発症の原因としては、医薬品によるものが非常に多いとされ、そのほかウイルス感染、クモ咬症などによる報告がある。

3. 副作用の判断基準(判別方法)

(1) 概念

薬剤使用後、高熱とともに急速に出現する多数の無菌性小膿疱を有する汎発性の紅斑で、末梢血の好中球増多を伴う。

(2) 主要所見

- ①急速に出現、拡大する紅斑
- ②紅斑上に多発する無菌性の非毛孔性小膿疱
- ③末梢血の白血球中の好中球増多(7,000/mm³以上)
- ④発熱(38℃以上)

(3) 副所見

- ①皮膚病理組織学的に角層下膿疱あるいは表皮内膿疱
- ②除外疾患：膿疱性乾癬、角層下膿疱症、中毒性表皮壊死症、汗疹、敗血疹

主要所見のすべてをみたすものを急性汎発性発疹性膿疱症とする。

(4) 参考所見

- ・ 皮疹は間擦部や圧迫部に出現しやすい
- ・ 膿疱は 5mm 大以下のことが多い
- ・ 多くで粘膜疹は認めない
- ・ ウイルスや細菌感染が先行あるいは増悪因子となることがある
- ・ 基礎疾患（乾癬、関節リウマチ、骨髄性白血病、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症、糖尿病など）が存在していることが多い

4. 判別が必要な疾患と判別方法

AGEP は臨床症状、血液検査所見、病理組織所見、経過などの特徴を重視した概念で大部分が薬剤に起因すると捉えられる。一方、膿疱型薬疹は膿疱の出現という形態的特徴を重視した薬疹の一つの臨床病型である。このため、AGEP と膿疱型薬疹の概念は一部重複している部分がある。

(1) 膿疱性乾癬

過去に乾癬の既往があり乾癬局面が存在する。医薬品の摂取歴にかかわらず発症する。発症は比較的緩徐で、小膿疱は乾癬局面内にみられる。発熱の持続期間は長い。皮膚病理組織学的には表皮肥厚、錯角化がみられる。発症より 2 週間以上経過しても小膿疱が完全に消退しないことが多い（図 6 参照）。

図 6(a, b) : 膿疱性乾癬の臨床像

a)



b)



(2) 角層下膿疱症 (Sneddon-Wilkinson 病)

発熱などの前駆症状は通常なく、間擦部中心に米粒大前後の弛緩性の膿疱を形成することが多い。膿疱は融合傾向を示し、しばしば環状ある

いは蛇行状を呈す。数日から数週間の間隔で繰り返し出現する。臨床検査で特徴的な所見はない。

(3) 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN)

38°C以上の発熱が認められる。AGEPの経過中に小膿疱が融合し、角層が薄くはがれる所見を呈することがあるがTENでは全身の10%を超える表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め、粘膜疹を伴う。皮膚病理組織検査により鑑別できる。「中毒性表皮壊死症 (中毒性表皮壊死融解症)」のマニュアル参照)

(4) 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)

全身に紅斑丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症となる。通常、膿疱を伴わないが、ときに顔面～頸部に小膿疱が多発することがある。限られた原因医薬品の内服歴、全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常 (好酸球増多あるいは異型リンパ球の出現)、原因医薬品中止後にも遷延する経過などが鑑別点である。経過中にヒトヘルペスウイルス-6の再活性化をみる。「薬剤性過敏症症候群」のマニュアル参照)

(5) 急性汎発性 (全身性) 膿疱性細菌疹

多くは上気道の連鎖球菌感染症に引き続いて全身に散在性に膿疱、小紫斑が出現する。皮疹は手掌・足蹠に初発することが多く、膿疱はAGEPでみられる膿疱より大きく、紅暈を有している。関節痛などの全身症状を伴う。

(6) 膿疱性汗疹

高熱が出現した後に間擦部に汗疹が出現し、これが膿疱化した病変である。医薬品摂取に関わらず高熱後に生じる。末梢血の好中球増多を伴う白血球増多はみられない。

(7) 敗血疹

38～40℃の高熱が生じ、熱型は弛張熱、時に稽留熱で持続する。全身に膿疱が散在性にみられる。汎発性の紅斑は認められず、膿疱は、AGEPで認められるものよりやや大型である。血液細菌培養で菌が検出される。

5. 治療方法

まず、被疑薬の使用を中止する。薬物療法としてステロイド薬の全身投与が有効である。急性期にプレドニゾン換算で、0.5～0.7mg/kg/日から開始し、症状に応じて適宜漸減する。

抗菌薬による発症が疑われる場合には代替の抗菌薬は化学構造の異なるものを選択する。

6. 典型的症例概要

[症例 1]

40 歳代、男性

(家族歴)：特記すべきことなし

(既往歴)：10 歳代に抗生物質による薬疹

(現病歴)：初診 6 日前に作業中に転倒し左足背に外傷を受けた。2 日後に同部の発赤・疼痛と発熱が出現し近医受診。蜂窩織炎と診断され、フロモキシセフナトリウムの点滴を受けた。点滴数時間後から体幹に紅斑が出現し、翌日には紅斑は全身に拡大するとともに潮紅が増し、高熱を認めたため緊急入院した。

(入院時現症)：顔面から体幹、上肢はびまん性に紅斑を認め、頸部、前胸部、背部などでは1～2mm 大の非毛孔性の小膿疱が多発散在していた(図 7 参照)。39℃台の発熱を認めた。また、左足背は蜂窩織炎のため発赤、腫脹が著明であった。

図 7 : AGEP の臨床像



(入院時検査所見) : 白血球 $15500/\mu\text{L}$ (好中球 86.0%、好酸球 5.0%、単球 3.5%、リンパ球 4.5%、異型リンパ球 1%)、赤血球 $474 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Hg 14.4g/dL、Ht 42.0%、血小板 $20.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、血沈 83/114、AST 24 IU/L、ALT 19 IU/L、ALP 205 IU/L、LDH 517 IU/L、BUN 33.4 mg/dL、Cr 1.2 mg/dL、CRP 15 mg/dL 以上、ASO (anti-streptolysin O antibody) 44 IU/mL、ASK (anti-streptokinase antibody) 160x. (倍)、各種ウイルス (単純ヘルペス、水痘-帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウィルス、サイトメガロウイルス) 抗体価に有意な所見なし。細菌学的検査; 背部の小膿疱・血液より一般細菌の検出なし。咽頭 : 常在菌のみ。左足背部 : *Streptococcus pyogenes* (Group A) 検出。心電図および胸部レントゲン検査にて異常なし。

(入院後経過及び治療) : 入院時の臨床所見で足背部の蜂窩織炎は深部へ進展する可能性が危惧されたため、入院時よりホスホマイシンの点滴、さらに翌日からヒト免疫グロブリン製剤の投与を開始した。全身の皮膚の潮紅は第 2 病日目より消退しはじめ、また、小膿疱も乾燥傾向を示し、第 5 病日目には解熱し、所々に落屑がみられた。その後、蜂窩織炎の発赤・腫脹も軽快傾向を示した。第 15 病日目には全身の発疹は軽度の色素沈着を残して軽快した。

(入院時病理組織所見) : 背部の小膿疱を含む紅斑では軽度の表皮肥厚があり、表皮内にリンパ球の浸潤がみられる。角層下には膿疱が認められた。また、真皮では上層の浮腫と血管周囲性に好中球、リンパ球、好

酸球の浸潤を認めた。

(臨床診断)：急性汎発性発疹性膿疱症

(原因医薬品の検討)：フロモキシセフナトリウムのパッチテストを施行した。

フロモキシセフナトリウム貼付部に 48 時間後に ICDRG 基準で (2+) の所見がみられ陽性と判断した。

・フロモキシセフナトリウムの薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST)

入院第 5 病日 153% (S. I. 値)：陰性

入院第 24 病日 336% (S. I. 値)：陽性

以上よりフロモキシセフナトリウムによる急性汎発性発疹性膿疱症であることが確定した。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

急性汎発性発疹性膿疱症は過去にすでに原因医薬品に感作されている患者に生じることが多いため、抗菌薬による接触皮膚炎の既往がある場合には、投与時に注意する必要がある。

8. 引用文献・参考資料

- 1) 橋本公二：Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 厚生科学特別研究事業 平成 14 年度総括研究報告(2002)
- 2) Baker H et al : Generalized pustular psoriasis: A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 80:771-793(1968)
- 3) Roujeau J-C et al: Acute generalized exanthematous pustulosis: Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 127:1333-1338(1991)
- 4) Sidoroff A et al: Acute generalized exanthematous pustulosis(AGEP)-a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 28:113-119(2001)
- 5) 塩原哲夫: ウイルス感染症と薬疹の鑑別. *MB Derma* 43:51-58 (2000)
- 6) Choen AD et al: Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 40:458-461(2001)
- 7) Beltraminelli HS et al : Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature.*Br J Dermatol* 152:780-783(2005)
- 8) Kardaun SH et al: Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. *J Am Acad Dermatol* 55:S21-23(2006)

- 9) Watsky KL. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by metronidazole: The role of patch testing. *Arch Dermatol* 135:93-94(1999)
- 10) 堀田隆之,他：フロモキシセフナトリウムによる Acute generalized exanthematous pustulosis.皮膚臨床 44:1405-1409(2002)
- 11) 南光弘子：本邦における有害薬物反応（ADR）と重症薬疹-過去5年間に認定された皮膚障害の概要-.日皮会誌 115:1155-1162 (2005)
- 12) 飯島正文：Stevens-Johnson 症候群.最新皮膚科学大系,第5巻,玉置邦彦, 他編,中山書店,東京,pp36-46 (2004)
- 13) 橋本公二：Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 厚生科学特別研究事業 平成17年度総括研究報告(2005)
- 14) Kawaguchi M et al: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by salazosulfapyridine in a patient with ulcerative colitis. *J Dermatol* 26: 359-362(1999)
- 15) 小鍛冶知子,他：Acute generalized exanthematous pustulosis.臨皮 56:47-52(2002)
- 16) Smith K et al: Do the physical and histologic features and time course in acute generalized exanthematous pustulosis reflect a pattern of cytokine dysregulation? *J Cutan Med Surg* 7:7-12(2003)
- 17) Britschgi M et al: Acute generalized exanthematous pustulosis:a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2:325-331(2002)
- 18) 狩野葉子：急性汎発性発疹性膿疱症. アレルギー・免疫 14;436-440(2007)

参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したものの。
注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0に収載されている用語（Preferred Term: 基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成30年度 (令和3年6月集計)	急性汎発性発疹性膿疱症	テルピナフィン塩酸塩	1 1
		アセトアミノフェン	6
		アモキシシリン水和物	5
		アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム	4
		アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム	4
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	4
		ブランルカスト水和物	3
		その他	4 7
		合 計	8 4
		令和元年度 (令和3年6月集計)	急性汎発性発疹性膿疱症
アセトアミノフェン	1 3		
タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	7		
Ｌ-カルボシステイン	6		
アモキシシリン水和物	5		
アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム	5		
ミノサイクリン塩酸塩	5		
セレコキシブ	4		
チペピジンヒベンズ酸塩	4		
ロスバスタチンカルシウム	4		
その他	8 2		
合 計	1 5 0		

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に PT (基本語) の「急性汎発性発疹性膿疱症」とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「重症皮膚副作用 (SMQ)」があり、これを利用すれば MedDRA でコーディングされたデータから、本症状を含めた皮膚の重篤副作用を包括的に検索することができる (「急性汎発性発疹性膿疱症」は狭域検索用語)。

名称	英語名
PT : 基本語 (Preferred Term) 急性汎発性発疹性膿疱症	Acute generalised exanthematous pustulosis
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) AGEP 中毒性膿疱性皮膚疹 光線性急性汎発性発疹性膿疱症 急性限局性発疹性膿疱症	AGEP Toxic pustuloderma Photoinduced acute generalised exanthematous pustulosis Acute localised exanthematous pustulosis

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 23.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度 （令和3年1月集計）	●急性汎発性発疹性膿疱症	解熱鎮痛消炎剤(114)	30
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	17
		他に分類されない代謝性医薬品(399)	4
		合成抗菌剤(624)	4
		その他の抗生物質製剤(複合抗生物質製剤を含む)(619)	3
		その他	21
		合計	79

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)