

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
総括研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究代表者 塩原哲夫
杏林大学医学部皮膚科・教授

研究要旨

重症多形滲出性紅斑には Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)などが含まれ、これらは高熱をとめない皮膚と粘膜を侵す重篤な疾患である。いずれの疾患も初期診断が難しく、治療開始の遅延などにより、重症化し経過中に様々な臓器障害を引き起こす。また、回復後に高頻度に後遺症や続発症が発症する。本症の病態は未だ解明されておらず、治療についても使用可能な薬剤の選択肢が少ないなどの問題がある。このような状況から、本研究では、疫学調査による実態の把握、長期予後調査、病態の解明、診断・治療法の探究などを研究目的とした。DIHS の疫学調査では、無作為に選出した病院へ調査票を郵送し、患者の発症年齢、性差、原因薬剤、臓器障害、死亡などの調査を施行し実態を把握した。長期予後調査として DIHS 回復後の患者へ予後調査票を郵送して続発症、退院後の経過や自己免疫疾患・膠原病などの発症調査を行い、自己免疫性甲状腺炎の発症が多いこと、回復後に多種類の自己抗体が検出されることなどの結果を得た。SJS/TEN の眼合併症と発症因子の検索では、感冒薬などの特定薬剤で眼合併症の発症が有意に高いことが判明した。さらに、この感冒薬による SJS/TEN 発症患者の遺伝的背景の検証を行い、高頻度に検出される HLA の存在を解明した。病態の研究では、発症早期の皮膚組織所見において SJS/TEN では単球系細胞の浸潤が優位に認められることが明らかになり、薬剤抗原に反応する T 細胞のサブセットの変動、バイオマーカーの有用性の検討などで新しい成果が得られた。また、SJS/TEN の動物モデルの作成において大きな進展がみられ、加えて、SJS/TEN の組織学的検証において、従来の概念を変える「ネクロプトーシス」の画期的な知見を捉えることができた。治療に関する研究として、SJS/TEN 治療でステロイドパルス療法単独とステロイドパルス療法直後に血漿交換療法を施行する併用療法を比較検討し、後者において死亡率が有意に低いという有用な結果を得た。以上の研究結果を国内及び国際学会にて報告し、情報の発信・普及に務めた。また、拠点病院講習会を開催し、本症の標準的治療の普及を行った。今後、これらの成果は重症多形滲出性紅斑の発症・続発症の回避、診断・治療、並びに治療薬の開発に寄与し、ひいては国民の医療の向上に大きく貢献すると考えられる。

分担研究者

橋本公二：愛媛大学・特命教授
相原道子：横浜市立大学・教授
末木博彦：昭和大学・教授
森田栄伸：島根大学・教授
浅田秀夫：奈良県立医科大学教授・教授

谷崎英昭：京都大学・助教
小豆澤宏明：大阪大学・助教
橋爪秀夫：市立島田市民病院・主任部長
永尾圭介：慶應義塾大学・専任講師
阿部理一郎：北海道大学・准教授
黒澤美智子：順天堂大学・准教授

A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑にはスティーブンス-ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)、薬剤性過敏症症候群(DHIS)が含まれ、これらは高熱を伴い皮膚と粘膜を侵襲する疾患で、致死率は約20-30%と高率である。初期診断が難しいために適切な治療が施されない場合が多く、経過中に重篤な臓器障害や回復後に後遺症、続発症を引き起こす症例が多い。このような現状から重症多形滲出性紅斑の疫学的実態調査、予後調査、発症機序・病態の解明、早期診断・治療法の確立が必須である。

平成24年度までに疫学・予後調査に関しては、SJS/TENの皮膚科専門医施設で実施された疫学調査を終了しているが、厚労省のデータシステムにより登録された個人調査票記録の検証はなされていない。また、DIHSの全国疫学調査、予後調査は今まで皆無であり、実態を反映する疫学データを全国レベルで集積する必要がある。今後調査研究を踏まえて、重症多形滲出性紅斑の登録データベース作成も必須である。

薬疹発症機序・病態の研究では、平成24年度までヒトヘルペスウイルスや制御性T細胞などを中心に進めてきたが、末梢血や皮膚組織における単球系細胞・樹状細胞の変動、薬剤反応性のリンパ球サブセットの解析、ケモカインの役割、それらの疾患による相違などについては不明な部分が多い。これらの解明は診断・治療法とも密接に関連するため、その検証が切望されている。また、SJS/TENでは病変の進展が急速であること、患者数が少ないため検体試料を採取しにくいことから病態解析に動物モデルの開発が切望されてきている。薬疹の病態研究に必須な動物モデルは、世界的にも未だ存在しないことから、この開発・確立も必要である。

早期診断法、治療や発症予防の研究では、これまでにHLAタイプとカルバマゼピンの遺伝的背景をすでに解明してきている。この結果を実際に

用いて薬疹の発症回避を目指すオーダーメイド医療を世界に先駆けて推進することが望まれている。

また、世界的にはDIHSのステロイド療法はコンセンサスが得られているが、SJS/TENの治療は未だ確立されておらず、本邦で頻用されている全身性ステロイド治療も海外では未だ評価されていない。このためエビデンスに基づいたデータを集積し発信する必要がある。さらに、SJS/TENの一部の患者では眼合併症を引き起こし、QOLを著しく低下させることが重大な問題である。眼合併症の出現に関わる因子を検証することが切望されている。

B. 研究方法

・疫学的実態調査

DIHSについて大規模の大学病院から小規模の病院まで無作為に調査病院を選出し、作成した調査票を郵送し、患者の発症年齢、性差、原因薬剤、臓器障害、予後、死亡などの実態疫学調査を行う。一次調査で患者数、二次調査で臨床疫学像の調査を行う。また、SJS、TENは臨床調査個人票の入力が開始されているので、このシステムを利用した各疾患受給者の臨床疫学像の集計、分析を行い検討する。

・長期予後調査

予後調査として重症多形滲出性紅斑の回復後の転帰を知るために、重症薬疹回復した患者へ長期予後調査票を作成し、郵送による後遺症・続発症の調査を行う。退院後の経過や自己免疫疾患・膠原病、悪性腫瘍などの続発症発症の情報を収集する。また、この調査は台湾などの海外の施設(Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Group)とも共同して施行することを予定している。

自己抗体検索では、発症から回復期にかけて定期的に採血された保存血清において、抗甲状腺抗体、抗プラキン抗体などを検討する。

・疾患登録データベース作成

重症多形滲出性紅斑の登録データベース作成の

ためのワーキンググループを作り、SJS/TEN, DIHS、固定薬疹、急性汎発性発疹性膿疱症などの炎症性皮膚疾患についてデータベースとして必要な項目を選出し、システム構築への基盤を作成する。

・発症機序・病態の解明

重症多形滲出性紅斑の病態の解明として、薬疹後の続発症に關与する制御性 T 細胞の検討、様々なウイルス再活性化に寄与する樹状細胞の役割、末梢血、皮膚組織における単球系細胞の動態、続発症に關与する Th17 の解析、薬剤抗原に反応する T 細胞のサブセットの解析、重症化に關与するバイオマーカー群の動態などを検証する。病態解析のために世界に先駆けて薬疹動物モデルの樹立をめざす。

・早期診断、治療法の確立および情報発信

SJS/TEN へのステロイド大量療法血漿交換療法などの治療成績を諸外国の成績と比較し、その有用性を評価する。DIHS では多彩な臓器障害や変動ある経過をとるために、治療は各施設間に差があり、標準的治療を確立しにくい現状であったが、研究班は治療指針を策定している。これを学会などで発信する。その後、長期予後調査の結果も含めて、治療指針の有用性・問題点・改善点などの検討を行う。

・遺伝学的背景の検証

すでに同定されている薬剤(カルバマゼピン)の薬疹発症に關連する HLA-A*3101 遺伝子を用いて、与薬前に遺伝子多型検査(ゲノムワイド解析)を行うプロジェクト(理化学研究所ヒトゲノム解析センター)に共同研究として参加し、薬疹調査票の作成、薬疹の有無の評価を行う。

・SJS/TEN の眼合併症と発症因子の解明

SJS/TEN の眼合併症は感冒薬に關連して発症することが多い事実から、現在眼科にて SJS/TEN 後の眼後遺症で診療中の患者の詳細な病歴聴取を行い、原因薬剤、発症年齢、感染症・感冒症状の有無などの集積、さらに解析を行う。原因薬の相違による眼合併症の発現について、遺伝的背景とし

て HLA の検索を進める。

<倫理面への配慮>

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、各施設の倫理委員会にて検討、承認された説明文書に準じて試料提供者から同意を得た上で、試料を採取・収集する。病歴、治療歴、血液検査データも含めて収集するが、試料提供者の個人が特定できる情報は各部署に配置された個人情報管理者がそれらを管理し、検体は匿名化して解析する。過去に収集された検体においても該当施設の倫理委員会の指針にしたがって同様に匿名化を行い、本研究を遂行する。DIHS 疫学調査については、研究代表者施設と実行研究分担者施設において「薬剤過敏症症候群(DIHS)全国疫学調査」の課題名で臨床疫学研究審査委員会での承認(杏林大 承認番号:H24-146-01)(順天堂大 医倫:第 2012123)を受けた。長期予後調査研究は個人情報調査を含むため「重症薬疹長期予後調査票」の送付に先立ち、すでに各分担研究者施設において、それぞれの倫理委員会にて本調査について事前に承認を得た。

遺伝子多型解析については、すでに主任研究者施設の医の倫理委員会の承認を得ている(承認番号:125、一部変更承認番号:125-04)。同様に、さらに、重症多形滲出性紅斑の病態解明のために試料採取については「アレルギー性炎症性皮膚疾患・ウイルス性発疹症の病態と重症化因子の解明」の課題名で臨床疫学研究審査委員会の承認を受け、(承認番号:H22-077-06)試料提供者からは説明文書を用いて同意を得ている。

実験への動物の使用は必要なものに限定し、可能な限り無駄な使用は避けるよう配慮する。また、動物実験は麻酔下を実施し、動物に与える苦痛を最小限にとどめるよう配慮する。

C. 研究結果

・DIHS の全国疫学調査結果

第一次疫学調査は回収率 64.8%で、報告患者数は典型 DIHS 220 人、非典型 DIHS 360 人と推計された。この結果から 2012 年の典型 DIHS の受療率は 1.73/100 万人、非典型 DIHS は 2.82/100 万人と推定された。第二次臨床疫学調査の回収率は 70.7%で、典型 DIHS 73 例、非典型 DIHS 141 例であり、8 例が死亡していた。原因薬剤では抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、ラモトリギン）、アロプリノールなどが上位を占めた。治療ではステロイド大量療法が 80%の患者で施行され、ステロイドパルス療法は 26.1%で施行されていた。

SJS/TEN の厚生労働科学省のデータシステムにより登録された個人調査票の調査では SJS の重症度グレード 1 (スコア < 6) は 44.5%、グレード 2 (スコア > 6) は 55.5%であり、一方、TEN ではグレード 1 は 26.7%、グレード 2 は 73.3%であった。治療では SJS/TEN の 93%以上でステロイド全身治療がなされ、ステロイドパルス療法は SJS では 47.2%、TEN では 53.3%の患者において施行されていた。

・長期予後調査結果

DIHS の転帰に関しては、DIHS の長期予後調査を施行し、台湾の施設も含めて 154 例の DIHS 患者が集積された。この中で、回復後に 7 名が自己免疫性甲状腺炎（バセドー病、橋本病、無痛性甲状腺炎）を発症していた。また、アロプリノールによる DIHS では、腎障害が DIHS 回復から遅れて悪化し、透析を必要とするまで悪化した患者が 2 名認められた。

SJS, TEN, DIHS (31 人、9 人、7 人) の自己抗体検索では、抗 desmoplakin I (250Kda) 抗体、desmoplakin II (210Kda) 抗体、periplakin (190Kda) 抗体、periplakin(N1-324) 抗体を Immunoblotting (Hacat cell lysate や recombinant periplakin を用いて) により測定し、92.6%の DIHS 患者がいずれかの plakin family に対する抗体を有していた。また、経時的に血清採取した症例の抗 periplakin(N1-324) 抗体価は、SJS/TEN 患者では 11 例中 5 例においてその発現が約 1 ヶ月で消失していた。一方、DIHS 患者では抗体の発現が消失したのは 11 例中 4 例であり、多くの DIHS 症例で、長期にわたりその発

現が続いていた。また、DIHS 患者で発症時に甲状腺抗体が陰性であった症例でも回復後に陽性を示す例が高率に存在していた。

・疾患登録データベースの進展

今後の調査研究のために SJS/TEN, DIHS、固定薬疹、急性汎発性発疹性膿疱症の登録に必要な項目を選択し、個人情報であることを考慮して、その記入法、サイトへの入力法などを決定、データベースを作成した。

・発症機序・病態の解明

動物モデルの開発研究では、薬疹の発症に関わる制御性 T 細胞の役割に注目し、全身的に Foxp3 陽性制御性 T 細胞除去可能なマウスを作製した。このマウスに CD8 陽性 T 細胞を移入して、Foxp3 陽性制御性 T 細胞の除去を試みたところ、SJS/TEN 様の皮膚炎がもたらされ、薬疹動物モデルとして有用であることを明らかにした。

また、SJS/TEN の皮膚病理組織の特徴である表皮細胞死について検証し、SJS/TEN で検出される細胞死は形態的には「ネクローシス」であり、SJS/TEN の細胞死誘導は、プログラムされた「ネクローシス」に特異的なシグナルを介して生じる「ネクロプトーシス」であることを示した。すなわち、従来、SJS/TEN で認められる細胞死について「アポトーシス」とされてきた機序とは異なる機序で生じている現象であることを解明した。

SJS/TEN, DIHS において浸潤しているリンパ球サブセットの解析では、SJS/TEN では interleukin-17 産生 CD4 陽性細胞が優位に浸潤しているのに対して、DIHS では制御性 CD4 陽性細胞優位に浸潤していることを見いだした。SJS/TEN, DIHS において、Th2 ケモカインの 1 つである TARC を測定し、TARC が DIHS の急性期に上昇することを示し、また、その値がヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化と強く相関することを明らかにした。他のケモカインの動態では Th1 ケモカインである IP-10 が、SJS/TEN の急性期に上昇していることが明らかになった。

・早期診断、治療法の確立と情報発信

SJS/TEN では CD16 陽性細胞が病態形成に重要であること、皮膚組織で表皮真皮境界部に多数の CD16 陽性細胞が特異的に検出される事実から、本年度の研究では SJS/TEN の初期診断法が提示された。すなわち、凍結皮膚切片を用いて表皮真皮境界部に多数の CD16 陽性細胞を検出する迅速病理診断法である。また、この方法はスタンプ標本としても応用できる可能性を示した。

TEN の治療法の後方視的な研究では、TEN (SCORTEN:TEN-specific severity illness score, 2.9)におけるステロイドパルス療法と血漿交換療法を併用する有用性を検討した。この結果、ステロイドパルス療法単独よりステロイドパルス療法直後に血漿交換療法を施行する併用療法が、死亡率が低く、後遺症の出現も認められないことを明らかにした。この結果は SCORTEN の予測死亡率 35%に比較しても有意に低い結果であった。

C 型肝炎ウイルスに対する新規抗ウイルス薬のテラプレビルについては治験段階から重症薬疹発症の報告があり、注意喚起がなされていた。テラプレビルの市販後全例調査症例の検証では SJS/TEN は皆無であり、水疱性多形紅斑(EM Major)と多形紅斑が多くを占めていた。ヘルペスウイルス 6 の再活性化を伴う DIHS は認められたが、臓器障害を伴う典型的 DIHS ではなく、また、テラプレビルと併用されるアロプリノールによる可能性が疑われた DIHS 例が多かった。テラプレビルの薬疹に関しては、前向き試験として薬剤リンパ球刺激試験(DLST)と好塩基球活性化試験(BAT)を同時に施行し、後期に発疹を呈した例で BAT が陽性になる傾向が認められた。また、テラプレビル投与前にその DLST、BAT 陽性になる例では治療中に発疹が出現する例が多い傾向が観察された。

また、本調査研究班は SJS/TEN への免疫グロブリン製剤投与の治験進行のために、必要な資料提供や治療評価基準作成に参加し、研究分担者施設は治験参加施設として協力した。

情報発信としては、薬疹のパンフレットを作成すると共に、策定した DIHS の治療指針を公開講演会、学会などで普及活動を行った。皮膚科学会のみならず、うつ病学会、小児科学会、アレルギー

学会など多数の分野にて、疫学実態調査や予後調査の最新の結果も加えて発信した。なお、SJS/TEN の診断基準の英語バージョンを略完成させた。

・遺伝学的検査の有用性と与薬回避への利用

カルバマゼピンによる薬疹発症は HLA-A*3101 を有するヒトが有意に多いという今までの本調査研究班での結果を基に、本年度の研究では、HLA-A*3101 の保有患者群と非保有患者群に分けて LAMP 法を用いて HLA-A*3101 の検出を確認した。その結果、感度、特異度 100%で保有患者を検出することが判明し、この LAMP 法による HLA-A*3101 の検出が、薬疹回避に有用な検査法であることを示した。また、HLA-A*3101 を薬疹発症マーカーとしてとらえ、与薬に先行して遺伝子多型検査を施行する他施設共同研究では、登録症例が 500 例を超え、現在、統計的解析を行っている段階である。

・SJS/TEN 患者の眼合併症と発症因子の解析結果

SJS/TEN 患者の眼合併症と発症因子の検索では、抗痙攣薬や高尿酸治療薬などによる眼合併症発症率に比較して感冒薬に関連して発症する眼合併症が有意に高いことが始めて判明した。この結果から、この感冒薬による SJS/TEN 発症患者の遺伝的背景を検索したところ、この患者群では HLA-A*0206 が高頻度に検出された。

D. 考察

平成 25 年度に行われた DIHS の全国疫学実態調査から、発症年齢、性差、受療率、DIHS の臨床、原因薬剤、施行されている治療法、転帰、死亡などが始めて明らかになった。原因薬については、抗痙攣薬の頻度が高い傾向は予想通りであったが、この抗痙攣薬の中で最近うつ病に適応拡大されたラモトリギンが高頻度であることが注目された。DIHS の治療については、大部分の例でステロイド治療が行われていたが、本研究班では推奨していないステロイドパルス療法が初期から多数の例で

施行されていた。このような臨床治療実態を確認できたことは大きな意義があり、今後の調査で、これらの症例の転帰を検証する必要がある。加えて、この調査結果では DIHS/SJS/TEN オーバーラップ症例も集積しており、これらの症例はどのような要因を契機にオーバーラップの病態を呈したのか、ウイルス再活性化の実態、治療との関係などさらに詳細に情報を集積し、今後の治療戦略に役立てる必要がある。

重症多形滲出性紅斑の予後調査では DIHS 回復後に自己抗体産生や自己免疫疾患が出現することが明らかになった。また、一部の自己免疫性水疱症に関する自己抗体は SJS/TEN でも産生されるが、DIHS と比べて短期間に消失することがはじめて示された。今後はどのような病態が自己免疫現象を引き起こしやすいのかを目的として、経過中の臓器傷害、治療、基礎疾患などを合わせて検索を進めることが求められる。さらに、DIHS 治療と転帰の解明は、今後の治療指針へも影響を与える要因となると考えられる。

発症機序に関する基礎研究では、SJS/TEN の病態進展が急速で初期の試料検体が非常に得にくいという現状から、世界に先駆けて動物モデルを作製し、SJS/TEN 類似の病変を発現し得たことは大きな意義がある。このモデルマウスは病態解明に加えて、将来的に治療研究、創薬などの臨床応用に貢献するものと考えられる。また、SJS/TEN の特徴として挙げられてきた細胞死の「アポトーシス」が、実は「ネクロプトーシス」であるとする結果は、画期的な知見であり、遺伝的背景を含めて、発症誘導因子を明らかにできる可能性や特異的な治療法開発にも寄与することが示唆される。

以前から多形紅斑と SJS/TEN の初期診断の困難さがステロイド治療開始や眼の診療開始の遅延を招き、ひいては眼後遺症の出現をもたらすことが大きな問題であった。本年度の研究結果で、皮膚凍結切片中あるいは水疱蓋の CD16 陽性細胞の検出が SJS/TEN の初期診断に有用であるとの結果は、鑑別診断に苦慮した際の 1 つの手段になると評価できる。今後はさらに本迅速診断法の使用症例件数を増やして有用性をさらに高め、簡便に使用できるように務めたい。また、診断についてはテラ

プレビルによる薬疹の評価から、多形紅斑と SJS の鑑別診断の難しい実態が鮮明に浮き彫りになった。本邦の SJS の診断基準には皮疹について十分に記述されていないことが一因とも推測され、今後、診断基準の検討をする場合に、1 つの問題項目として取り上げたいと考えている。

重症多形滲出性紅斑の治療に関しては、SJS/TEN のステロイド大量療法、ステロイドパルス療法、血漿交換療法については普及しつつある。本年度の研究ではさらに進めて TEN に対して、ステロイドパルス療法に引き続いて血漿交換療法を施行する併用療法が有用であることを検証した。さらに症例を蓄積し、エビデンスを加えて諸外国に発信して行く必要がある。一方、皮膚科学会等の発表では DIHS 発症初期のステロイドパルス療法施行例における病態の増悪が注目されていたが、驚いたことに今回の研究結果で、多くの施設で DIHS へ初期からステロイドパルス療法を行っているということが明らかになった。この事実を踏まえて、当研究班は DIHS の治療についての情報をさらに積極的に発信して、医療の向上をめざす必要がある。実際、DIHS の治療は SJS/TEN とは異なり、皮膚病変のみを目安に治療効果の評価できないこと、再燃時の対応の難しさ、サイトメガロウイルス再活性化への対応、多科における治療遂行などいくつかの治療の問題点がある。当研究班ではこれらの問題点に関する対応を強調して学会、講演会などで啓蒙していく責務がある。

E. 結論

本年度の調査研究成果として、DIHS の疫学実態の把握、DIHS の回復後に SJS/TEN と異なり自己免疫疾患及び自己抗体が長期にわたり持続して出現すること、SJS/TEN で観察される細胞死は「ネクロプトーシス」であること、また、今後の研究に有用な SJS/TEN のマウスモデルの確立に成功したことなどがある。これらの成果は、今後国民の医療の向上、医療費削減に大いに貢献すると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

- 1) 論文発表
巻末研究成果一覧参照
- 2) 学会発表
分担研究報告参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

