

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

患者支援に基づく SJS/TEN 後遺症の発症予防と治療法の確立

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に伴う重篤な眼障害は、高度の視力障害が後遺症となり社会復帰が極めて困難となる。眼障害を回避する有用な治療について国際的なコンセンサスはまだなく、新規発症する患者の眼後遺症を回避できていない。SJS/TEN 後遺症による失明の回避を目的として、1) SJS/TEN 患者を対象に発症背景と眼科重症度に関する調査を実施、2) 急性期治療としてステロイドパルスの効果を検討、3) 多数例の患者を対象に遺伝子解析を行い、眼障害との関連を解析した。4) 患者支援 HP を作成し、患者会の会員が重篤副作用症例集積ネットワークを通じて研究協力できる体制を構築した。眼障害の重篤化には、被疑薬、年齢、遺伝子多型と HLA が関与する。メチルプレドニゾロンパルス療法による早期治療は予後改善に結びつくと考えられた。本疾患に関する情報を集約、提供するホームページを開設できた。稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムとして、今後双方向性の情報交換に役立てていく。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に伴う重篤な眼障害は、高度の視力障害が後遺症となり社会復帰が極めて困難となる。患者会会員のほとんどは視力障害を有する眼後遺症患者であるが、このような眼後遺症を回避する有用な治療について国際的なコンセンサスはまだなく、新規発症する患者の眼後遺症を回避できていない。一方、本疾患の発症素因として患者側素因の関与

が示唆されている。本研究は、1) SJS/TEN 発症患者を対象に眼合併症に関連する背景因子を明らかにする。2) 急性期治療としてステロイドパルスの有用性を検討する。3) 国内の多数例を対象に遺伝子解析を行い、病態別に発症と患者素因との関連を解析する。4) 双方向性に情報交換を行い、稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムを構築する。

得られた成果をもとに眼後遺症の発症背

景を明らかにして急性期の早期診断に役立て、予後の改善をはかる。

B. 研究方法

1) 眼障害患者の調査

京都府立医科大学眼科を受診し、病歴を聴取した200例を対象として、現在の視力、発症年齢、感冒様症状の有無、被疑薬、発症時の診断について検討した。

2) ステロイドパルスの効果

急性期8名の患者にメチルプレドニゾロン1,000mg/日、連続3日間投与し、その後、プレドニゾロンを0.8~1.0mg/日投与した。

3) 患者の遺伝子解析

感冒薬が関与して発症した SJS/TEN 患者 131 名と健常コントロール 419 名対象に、HLA 解析を行った。抗てんかん薬であるゾニサミド誘因性 SJS/TEN の発症と関連する HLA マーカーの探索を行った。

4) ネットワーク構築

双方性に情報交換できるHPの開設に向けて、協議、検討を重ねた。また重篤副作用症例集積ネットワークを通じて、SJS 患者会の会員が協力できる手順を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。また患者由来の試料はすべて、インフォームドコンセントを得たうえで採取し、本研究に用いた。

- Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の眼合併症に関する疫学調査(承認番号 E-393、承認日平成 24 年 5 月 14 日)
- Stevens-Johnson 症候群に対する遺伝子多型解析(承認番号 G-120、承認日平成 23 年 12 月 22 日)
- 難治性角結膜疾患に対するHLAならびに遺伝子多型解析(承認番号G-142、承認日平成 24 年 11 月 5 日)
- 眼表面炎症性疾患の病態に関する研究(承認番号 C-1233、承認日平成 24 年 11 月 5 日)

C. 研究結果

1) 眼障害患者の疫学調査

対象となった患者200例の年齢は0-78歳(平均29.4歳)、年代別では9歳以下が38例(22.4%)と最多であった。記憶の明らかな164例中131例(79.9%)で前駆症状として感冒様症状を伴い、被疑薬は多い順に非ステロイド系消炎剤(NSAIDs)57例、総合感冒薬45例、抗生物質46例であった。発症年齢が若いほどに前駆症状として感冒様症状を伴う率が高く、また被疑薬として非ステロイド系消炎剤(NSAIDs)あるいは総合感冒薬の占める割合が高かった。

2) ステロイドパルスの効果

患者のSCORTEN (a severity-of-illness score for TEN)は平均2.1で、予測死亡数は1.6人と算出されたが、本パルス療法では死亡例はなかった。完全な表皮の上皮化までには1

2.7±7.5日要した。重症の細菌感染症は認められなかったが、2例でサイトメガロウイルス抗原血症が検出され、B型肝炎ウイルスキャリアーではウイルス量が増加した。

3) 患者の遺伝子解析

HLA-A*0206の保持者頻度は、コントロールでは13.6%であったが、眼粘膜障害を伴った風邪薬が関与する患者では47.3%($p=2.8 \times 10^{-16}$, $P_c=5.0 \times 10^{-15}$, $OR=5.7$)、さらにそのうちアセトアミノフェンを内服した患者では52.5%($p=5.0 \times 10^{-13}$, $P_c=9.0 \times 10^{-12}$, $OR=7.0$)であった。

HLA-A*02:07がゾニサミド誘因性のSJS/TENの発症と関連のあることが示唆された。

4) ネットワーク構築

本疾患を啓発し、新規発症者および後遺症患者に情報提供するHPを開設した。重篤副作用症例集積ネットワークを通じて、患者会会員が協力できる手順を構築した。

D. 考察

SJS/TENの眼科的重症度には発症年齢、前駆症状の有無、被疑薬が関与していると推測された。ステロイドパルス療法施行に際しては基礎疾患に留意し、ウイルス再活性化などに注意する必要があるが、副作用が比較的少なくSJS/TENの有効な治療法の1つとして位置づけられる。

眼粘膜障害を伴う重症薬疹SJS/TENと関連を示すHLA-A*0206は、感冒薬、特にアセトアミノフ

エンが関与して発症するSJS/TENと強い関連を示し感冒薬関連SJS/TEN発症のHLAマーカーになる可能性が示唆された。

E. 結論

若年発症で感冒様症状が先行し、NSAIDs、総合感冒薬が関与するSJS/TENは眼障害が重篤化する可能性が高い。HLA-A*0206が感冒薬関連SJS/TEN発症と関連する。メチルプレドニゾロンパルス療法による早期治療は予後改善に結びつくと考えられた。本疾患に関する情報を集約、提供するホームページを開設できた。稀少難病に苦しむ患者に適切な医学的支援及び社会的支援を行える理想的システムとして、今後双方向性の情報交換に役立てていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成25年度)

論文発表

巻末研究成果一覧表参照

H. 知的所有権の取得状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

