

201510062A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塩原 哲夫

平成28（2016）年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塩原 哲夫

平成28（2016）年3月

目次

I. 班員構成

班員構成	1
------------	---

II. 総括研究報告

塩原哲夫	3
重症多形滲出紅斑に関する調査研究	

III. 分担研究報告書

塩原哲夫 (杏林大学)	9
Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症の診療ガイドラインの作成	
佐山浩二 (愛媛大学)	14
Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の表皮壊死における小胞体ストレスの関与について	
相原道子 (横浜市立大学)	16
分子標的薬における皮膚障害の検討	
末木博彦 (昭和大学)	20
スティーヴンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症の診断基準改訂	
森田栄伸 (島根大学)	23
ステロイドミニパルス療法にて改善した重症薬疹の 3 例	
浅田秀夫 (奈良県立医科大学)	27
薬剤性過敏症症候群における HHV-6 再活性化機序の研究-HHV-6 受容体の解析	
椛島健治 (京都大学)	30
複数のバイオマーカーの組合せ評価による重症薬疹への進展の予測	

小豆澤宏明（大阪大学）.....	33
重症薬疹および分子標的薬による皮膚障害における原因薬剤と皮膚症状の 検討	
橋爪秀夫（市立島田市民病院）.....	36
薬剤反応性 T 細胞の活性化による現存疾患の修飾：新しい薬剤副作用のタ イプの提唱	
阿部理一郎 新潟大学医歯学総合研究科皮膚科 教授	39
重症薬疹の予後の解析	
高橋勇人（慶應義塾大学）.....	41
薬剤アレルギー原因薬剤同定における薬剤リンパ球刺激試験と好塩基球活 性化試験の有用性の検討	
青山裕美 川崎医科大学皮膚科 教授	44
重症薬疹に検出される抗プラキンファミリータンパク抗体の 薬剤過敏症症候群における組織障害との関連に注目した長期観察	
黒沢美智子（順天堂大学）.....	49
薬剤性過敏症症候群全国疫学調査後遺症調査	
薙田泰誠（理化学研究所）.....	57
重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究	
外園千恵（京都府立医科大学）.....	59
重症多形滲出性紅斑の眼合併症・治療の研究	
井川 健（東京医科歯科大学）佐藤 貴浩（防衛医科大学校）.....	61
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班（扁平苔癬班） 重症型扁平苔癬診療ガイドラインの策定	

IV. 関連する資料

i. 倫理委員会関係書類	65
--------------------	----

ii. SJS/TEN 診断基準(2016)	77
iii. 個人調査票 (SJS/TEN)	83
iv. ステロイドパルス試験プロトコール	89
v. 班会議招聘状及びプログラム	97
vi. 診療ガイドライン	107
vii. その他資料	243
V. 研究成果の刊行物一覧表	
研究成果の刊行物一覧表	251
VI. 研究成果の刊行物 (抜粋)	
研究成果の刊行物 (抜粋)	261

[I]

班員構成

班員構成

研究者名		研究実施場所	職名	分担する研究項目
代表	塩原哲夫	杏林大学医学部皮膚科学	教授	研究の総括、 重症多形滲出性紅斑の疫学・ 診断・治療・予後の研究
分担	佐山浩二	愛媛大学医学部皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の疫学・ 診断・治療の研究
分担	相原道子	横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の診断・ 治療・予後の研究
分担	末木博彦	昭和大学医学部皮膚科学	主任 教授	重症多形滲出性紅斑の診断・ 治療・予後の研究
分担	森田栄伸	島根大学医学部皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の遺伝的 背景・治療の研究
分担	浅田秀夫	奈良県立医科大学医学部 皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の診断・ 治療・予後の研究
分担	梶島健治	京都大学大学院医学系研究科 皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の診断・ 治療・データ保存の研究
分担	小豆澤宏明	大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学	助教	重症多形滲出性紅斑の診断・ 治療の研究
分担	橋爪秀夫	市立島田市民病院皮膚科	主任 部長	重症多形滲出性紅斑の診断・ 治療・の研究
分担	阿部理一郎	新潟大学医歯学総合研究科 皮膚科	教授	重症多形滲出性紅斑の診断・ 治療・データ保存の研究

分担	高橋勇人	慶應義塾大学医学部 皮膚科学	助教	重症多形滲出性紅斑の 疫学・治療・予後の研究
分担	青山裕美	川崎医科大学附属川崎病院 皮膚科	教授	重症多形滲出性紅斑の診断・ データ保存の研究
分担	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学	准教授	重症多形滲出性紅斑の疫学調査 研究
分担	薙田泰誠	独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター薬 理ゲノム学	グループ ディレク ター	重症多形滲出性紅斑の遺伝的 背景の研究
分担	外園千恵	京都府立医科大学大学院医学研 究科視覚機能再生外科学	講師	重症多形滲出性紅斑の 眼合併症・治療の研究
分担	井川健	東京医科歯科大学大学院医歯学 総合研究科皮膚科学	講師	重症多形滲出性紅斑の後遺症・ 続発症の調査研究
分担	佐藤貴浩	防衛医科大学校医学教育部 医科学進学課程皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の後遺症・ 続発症の調査研究

[Ⅱ]

総括研究報告

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は皮膚と粘膜を侵襲する難治な疾患群で、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)などが含まれる。SJS 及び TEN の診断基準は 2005 年に策定され、初期診断・早期治療に貢献してきた。しかし、臨床的な運用において診断特異性が低いことが指摘されていた。また、治療指針においては新規治療薬が承認され、この使用について情報を提示する必要があった。さらに、難治性疾患への適切な医療を広く発信するため SJS/TEN の診療ガイドラインの作成が切望されていた。このような状況の下、本年度の研究では、①SJS 及び TEN の診断基準を改訂する、②SJS/TEN の治療指針を改訂する、③改訂した診断基準・治療指針を含めた包括的な診療ガイドラインを作成する、などを主目的とした。加えて、分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬などの新規薬剤により生じる皮膚病変への適切な対処法の提示、SJS/TEN へのステロイドパルス療法の国際的臨床治験のためのプロトコル・倫理指針の作成、難病登録個人調査票案の作成なども目的とした。

診断基準、治療指針、ガイドラインの作成にあたり、過去の皮膚病理組織の再検討、従来の SJS 及び TEN 診断基準の問題点の選出、鑑別すべき疾患の決定、clinical question(CQ)の集積などを行った。分子標的薬関連皮膚病変については、薬剤の特徴を踏まえて preliminary に皮膚病変を集積した。パルス療法臨床治験についてはプロトコル最終案を確認し、倫理指針を検討した。

診断基準の改訂では SJS と鑑別が困難であった多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)を配慮して解説を加え、鑑別が容易になるように配慮した。また、皮膚組織学的所見の検索の結果を基に所見を追加した。さらに、表皮剥離面積による SJS と TEN の評価において国際基準との整合性を求めた。また、治療指針の改訂では新たに加わった免疫グロブリン製剤(IVIg)治療を追加し、その治療方法・実施時期などについて追記し、さらに、外用療法、眼科的治療法などを含めて有用性を向上させた。これらをもとに改訂診断基準・治療指針を踏まえた上で、臨床の現場で必要となる CQ を選定し、これに回答する様式を採用して診療ガイドラインを作成した。同時に扁平苔癬の診療ガイドラインも作成した。一方、新規薬剤による皮膚病変においては解析項目の選出、観察期間の設定、転帰項目などを検討し、調査を開始した。ステロイドパルス療法の臨床治験では倫理指針案を作成した。この他、病態の探求として、モデルマウスを用いた表皮細胞の壊死、T 細胞の動態、小胞体ストレスの関与、ヒトヘルペスウイルス 6 受容体の発現、好塩基球活性化試験の解析研究などを実施し、臨床的に有用な成果を得た。また、SJS/TEN の眼合併症の予後解析、抗菌薬の遺伝子多型の検索、DIHS の予後調査の解析結果も得ることができた。

本年度の診断基準改訂により本疾患群の診断精度が高まることが期待でき、国際的な発表に際して従来の診断基準が有していた障害を取り除くことができた。また、改訂治療指針では新規治療法が位置づけられ、その効果が待たれる。診療ガイドラインは、日常診療において多くの科で活用でき、本疾患群の診断・治療の向上、予後の改善をもたらし、最終的に医療の向上に貢献すると期待される。

今後、改訂された診断基準、治療指針、診療ガイドラインを皮膚科のみならず SJS/TEN の初期診療に携わる他科にも広く発信して啓蒙、普及させる必要がある。将来的には実際に運用した結果を踏まえて、さらに検討を重ね、より有用な診療ガイドラインに発展させていくことが大切である。分子標的薬関連皮膚病変の解析結果は、エビデンスに基づいた対処法を提示し、原疾患の治療に貢献することが確実である。また、ステロイドパルス療法の国際的臨床治験が実施されてその成果が得られれば、本邦から SJS/TEN への有効な治療手段を海外へ発信することになり大きな意義がある。

A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑は 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)、移植片対宿主病 (GVHD)などを含む臨床的に多様な疾患群である。初期診断が難しいために早期に適切な治療が施されない場合が多く、また、皮膚以外の多臓器に傷害をもたらすため致死率は高い。SJS 及び TEN については 2005 年に診断基準に策定されている。しかし、この診断基準では多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)との鑑別が困難で、確定診断においてしばしば混乱を引き起こしていた。また、診断基準に皮膚組織所見の記載がないことも問題であった。さらに、海外では皮膚病変の罹患範囲に視点をおき、SJS と TEN の中間に「SJS/TEN オーバーラップ」を位置づけて 3 つのカテゴリーで診断を行っているが、本邦の従来の診断基準では「SJS/TEN オーバーラップ」を TEN に含める 2 つの分類で診断を行ってきた。このため、海外への SJS、TEN に関する研究成果の発表に際し、問題が生じていた。

一方、従来の SJS/TEN 治療指針は広くに活用され後遺症の減少に貢献してきた。しかし、外用療法や眼科的病変への対応の指針が不足しているという指摘がなされていた。また、近年、本症に対する免疫グロブリン製剤投与の薬事承認が得られ、この大量療法が有用な治療手段の 1 つとして追加されたこともあって、改訂が切望されていた。

本年度の研究では診断基準の改訂、治療指針の改訂を行うと同時にこれらを踏まえた診療ガイドライン作成を最終目標とした。

また、近年、分子標的薬・生物学的製剤・免疫チェックポイント阻害薬などの新規薬剤により多彩な皮膚病変が出現することが明らかになってきた。しかしながら、原疾患に奏効している薬剤中止の有無の判断、また、皮膚病変の対処においていまだ統一した見解がなく、各科において皮膚病変に基づいた指針の作成が望まれていた。このため、本研究班では新規薬剤による皮膚病変を集積・解析し、また、その転帰を確認し、エビデンスに基づいた指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

・ SJS 及び TEN の診断基準の改訂

ワーキンググループを設置し、既存の診断基準の問題点の選出、追加項目の検討、従来の基準の表現の適切さの評価、皮膚組織所見の解析、海外の診断基準との比較検討などを各施設で蓄積されていた症例データを用いて行った。また、鑑別疾患の追加が必要と考え、診断基準を基に必須の疾患を検討した。一部の疾患(扁平苔癬や GVHD)ではその定義の策定を遂行した。また、従来の SJS 及び TEN の難病登録の臨床個人調査票において明確な記載内容とするために、登録に必要な項目の選択、追加を行った。

・ SJS/TEN の治療指針の改訂

従来の治療指針の問題点を整理するとともに、大量免疫グロブリン製剤(IVIg)を用いた新規治療法を追加すること、その位置づけをアルゴリズムの形で提示すること、使用際しての注意事項などを記載することを決定して作成を進めた。また、現行のステロイドパルス療法が眼後遺症の回避に有用であることを位置づけることを確認し、眼科的治療については眼科専門医に依頼して作成を進めた。

・ 診療ガイドライン作成

ガイドライン作成のため、3 回にわたる会議を開催して討議を重ねた。ガイドラインは clinical question(CQ)を設定して回答する形式と決定した。すなわち、CQ に対して推奨度を入れた短文の推奨文を記載し、さらに、文献を含めた解説を付記し、そこで引用した文献にエビデンスレベル分類を記載する様式である。CQ の選択については、主として SJS/TEN の学会発表などでの質疑事項を集積して作成した。また、CQ に近年海外から報告されている治療法の評価なども加えた。

SJS/TEN は発症初期には皮膚科のみならず内科、耳鼻科、眼科なども初期診断・治療を担当するため、皮膚科以外の担当科においても理解しやすい表記とすることを念頭において作成を遂行した。

また、時代とともに進歩する医療水準に準じるよう本診療ガイドラインを定期的に見直すことを明記した。

また、扁平苔癬のガイドラインも CQ 形式を用いて作成した。

・ 新規治療薬の皮膚病変

分子標的薬・生物学的製剤・免疫チェックポイント阻害薬などの新規薬剤の皮膚病変について、各施設が現在経験している症例を preliminary に集積した。それらを基に薬剤の特徴を反映して引き起こされる皮膚病変を整理した上で、発現時期、持続期間、治療などの情報を確認し、今までの解析で検索されていない皮膚病変及び原疾患の転帰、予後の項目などを追加し、今後調査に必要となる項目の選定を行った。基本方針として、皮膚病変に対してどのような対応をすることが、原疾患に対する治療を最優先出来るのかについて明らかにしたいと考えている。

・ステロイドパルス療法の国際臨床治験

SJS/TEN へのステロイドパルス療法の国際的臨床評価の必要性を数回の国際会議で主張し、再度にわたりプロトコールを検討し作成した。さらに、実際の臨床治験施行に際して倫理的指針に準ずることが必須であり、国際的な倫理指針を用いて行うことを討議し、作成へ進めた。

<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・収集した。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した。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、本研究を遂行した。

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：125-10）。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：H22-077-08）試料提供者からは説明文書を用いて同意を得た。

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した。また、動物実験は麻酔下に実施し、動物に与える苦痛を

最小限にとどめるよう配慮した。

- * 杏林大学「薬疹の遺伝子多型解析」（125-10）
- * 杏林大学「アレルギー性炎症性皮膚疾患・ウイルス性発疹症の病態及び重症化因子の解析」（H22-077-08）
- * 愛媛大学「薬疹・中毒疹のウイルス学的・免疫学的解析」（愛大医病倫 1303010 号）
- * 昭和大学「重症型薬疹の発症機序についての検討」（870 号）
- * 島根大学「薬疹の遺伝子多型解析」（第 1670 号）
- * 奈良県立医科大学「薬剤性過敏症候群におけるヒトヘルペスウイルスの再活性化の役割の研究」（195-6）
- * 市立島田市民病院「薬疹の遺伝子多型解析」（7）
- * 浜松医科大学「炎症性皮膚疾患における皮膚等の組織浸潤リンパ球の解析」（第 E14-304 号）
- * 順天堂大学「厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究事業）重症多形性滲出性紅斑に関する調査研究班薬剤性過敏症候群（DIHS）の全国疫学調査（2013 年終了）後の予後（後遺症）調査」（順大医倫第 2014145 号）
- * 京都府立医科大学「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」（RBMR-E-393-1）
- * 京都府立医科大学「カルバマゼピンまたはアロプリノールによる薬疹の遺伝子多型解析」（RBMR-G-106-1）
- * 横浜市立大学「炎症性皮膚疾患の病型別病態解析とそれに基づく治療法の効果の判定」（B130704134）

C. 研究結果

・SJS 及び TEN 改訂診断基準の作成

改訂した SJS の診断基準では「皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる。その面積は体表面積の 10%未満である。但し、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まれる」と記載し、病理組織学的所見として、「表皮の壊死性変化を認める」、また、「多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major) を除外できる」との項目を追加した。

また、TEN の診断基準の主要項目（必須）改訂部分として「・・・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。（な

お、国際基準に準じて体表面積の 10~30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい」として国際的な診断基準と整合性が得られるように改訂した。また、除外する疾患として従来のブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)に加えて、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痂疹(AGEP)、自己免疫性水疱症を追加した。(添付書類参照)

・SJS/TEN 改訂治療指針の作成

治療指針では、現行の指針に新規治療法であるIVIg療法を有用な選択肢としてとらえ、その治療法・投与のタイミングなどを追記し、加えて治療アルゴリズムを作成した。また、外用療法、眼科的治療についても専門的見地からの対処法を検討して加えた。(添付書類参照)

・診療ガイドラインの作成

改訂した診断基準、治療指針を踏まえて、約60個のCQを集積した上で整備し、それぞれのCQへの推奨文、解説、文献から構成されるSJS/TENの診療ガイドラインを作成した。また、扁平苔癬では実態調査を反映させて、そのガイドラインを作成した。(添付書類参照)

・新規治療薬の皮膚病変調査のため調査票の作成

新規薬剤の皮膚病変を調査解析するにあたり、薬剤の作用に基づいて、細胞増殖に作用する分子標的薬、免疫に作用する分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬に大きく分類した。それぞれの薬剤分類に合わせて、調査する皮膚病変などの項目を決定し、その転帰を重視する調査票を作成した。(添付書類参照)

・ステロイドパルス療法の国際臨床治験の進展

本療法の臨床治験の準備は確実に進行し、治験プロトコルの完成に至った。本年度は国際的指針に基づいた共通の倫理的指針作成を遂行した。(添付文書参照)

一部のSJS/TEN症例ではメチルプレドニゾロン500mgのステロイドミニパルス療法でも有効な結果が得られることを確認した。

・疫学・遺伝的背景・病態の研究成果

重症薬疹マウスモデルを用いた表皮細胞の壊死、

小胞体ストレスと表皮細胞の壊死の関係、好塩基球活性化試験の有用性、薬剤特異的T細胞の解析研究などで臨床的に有用な成果が得られた。また、DIHSについてはヘルペスウイルスの研究を進め、急性期にHHV-6受容体(CD134)の発現が亢進することを見いだした。この他、疫学的実態調査によるDIHSの予後の結果が得られ、βラクタム系抗菌薬による薬疹と関連する遺伝的背景(HLA-DRB1*:13:02)の同定結果も報告された。

・眼合併症の予後の改善傾向

SJS/TENに併発する眼合併症について視力を用いて眼科的予後を調査し、SJS/TENに伴う眼合併症による高度の視力障害は、2006年以降減少傾向にあり、本研究班の早期診断、治療の啓蒙・普及の成果が得られたことを確認した。

D. 考察

従来の診断基準では「多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)とSJSの鑑別が困難で、診断の特異性が低いことなど、多くの問題を有していた。今回の改訂ではこの部分の診断精度を高めるために、多形紅斑重症型の解説を付記し、診断基準の項目に皮膚病理組織所見も取り入れた。これは今回の大きな改正点であり、これにより従来と比べ、SJS診断の特異性を飛躍的に高める事が出来ると考えている。鑑別すべき疾患も明記して充実させ、本疾患を確実に診断できるように配慮した。このような項目の追加により診断特異性の向上が期待できる。また、新しく「SJS/TEN オーバーラップ」を記載して海外のSJS及びTENの診断基準との整合性を追求した。今後は国際的な発表における本邦の診断基準の障害が回避できるようになると思われる。

治療指針では特に新規治療法であるIVIgを加え、この治療時期を提示するために診療アルゴリズムを作成した。臨床的にどのような時にIVIgを投与するかが容易に把握できるようになる。

診療ガイドラインでは、これまでSJS/TENの診断、治療などにおいて学会、講演などでしばしば質問・討議事項となっていた事項を積極的に取り上げ、実際の臨床現場で役立つ情報が得られるように作成した。さらに、このガイドラインは最新の治療の位置づけも含めて記載し、かつ、皮膚科のみならず、SJS/TENの初期診断、初期治療に従

事する内科、耳鼻科、眼科などの医師にとっても有用となるような情報を含めた。また、時代とともに進歩する医療水準に合わせて本ガイドラインを定期的に見直すことを明示し、将来的な改訂も視野に入れて作成した。

今回、診断基準、治療指針の改訂を行ったが、重症度スコアについては、眼科的所見を追加したのみで皮膚所見・全身所見・検査所見については改訂を行っていない。今後、改訂された診断基準を実際に運用し、その結果を踏まえてさらに検討する必要がある。また、改訂された診断基準が承認された後には、それに準じて難病登録の臨床個人調査票の記載項目の改訂も行っていく必要があるだろう。

分子標的薬関連皮膚病変については、調査票が完成し、それに基づいて集積が開始されている。今までの小規模の結果から提示されていた対処法に比べてより明確な対処法が提示されると想定され、この結果は悪性腫瘍などの原疾患の治療継続にも大いに貢献すると期待される。

本邦が主導で進めてきたステロイドパルス療法は国際的な倫理指針の検討段階に入り、最終局面にある。治験開始の時期も間近に迫ってきている。

遺伝的背景の研究成果は、今後重症多形滲出性紅斑の発症に関与するリスクファクターとして重要な情報と評価される。病態や原因検索に関する成果は創薬への基盤となる有用な知見を提供するとともに原因薬の早期決定、原因薬の早期の中止、再投与の回避などに繋がり、本邦の医療の向上に寄与すると考えられる。

E. 結論

本年度改訂した診断基準、治療指針により、確実な早期診断が可能となり、早期の治療開始に繋がる。診療ガイドラインは難治性疾患である SJS 及び TEN の早期回復、後遺症の回避を促進させ、最終的に医療の向上に貢献すると考えられる。今後はこの診断基準、治療指針、診療ガイドラインを広く普及・啓蒙させることが大切である。また、実際に活用した結果として顕在化してくる不備を把握し、将来的にさらに有用な診療ガイドラインへ育んでいくことが今後の課題となろう。分子標的薬関連皮膚病変の解析結果は、エビデンスに基づいた対処法を提示することにより、原疾患の治療に貢献することが確実である。さらに、ステロ

イドパルス療法の国際的臨床治験が開始され、その成果が得られれば、本邦から海外へ SJS/TEN の治療手段を発信することになり、本邦の医療水準を国際的に認識させる点で大きな意義を有している。

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

[Ⅲ]

分担研究報告

Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症の診療ガイドラインの作成

分担研究者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) の診断基準は 2005 年に発信されたが、SJS と多形紅斑重症型の鑑別や海外の診断基準との整合性などの点で改訂が望まれていた。また、治療においては免疫グロブリン大量療法が薬事承認され、新たな視点を含めて改訂の必要があった。本年度はこれらの問題点を踏まえて SJS 及び TEN の診断基準、治療指針の改訂を行うとともに、Clinical Question (CQ) を解説する様式で診療ガイドラインを作成した。改訂された診断基準により診断精度の向上が得られ、治療指針で本疾患の治療において新たな選択肢があることを位置づけた。診療ガイドラインは皮膚科のみならず、他科においても広く使用できるように配慮しており、今後、早期診断・初期治療の選択などに寄与し、難治性疾患である SJS 及び TEN の予後の改善に役立つと期待できる。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) の診断基準は 2005 年に策定され、初期診断、早期治療に貢献してきた。しかし、実際に多彩な状況での活用において、この診断基準では SJS と多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) との鑑別が困難で、臨床的に混乱を招いていた。また、皮膚組織学的所見の項目がないこと、加えて、表皮剥離面積による SJS 及び TEN の評価において、海外で広く使用されている診断基準と若干の相違があることも指摘されてきていた。

一方、従来の SJS/TEN の治療指針はその治療法の選択・実施において寄与してきたが、新たに免疫グロブリン製剤 (IVIg) 治療が薬事承認され、その使用について追記の必要性が生じてきていた。

このような現状を踏まえて、現行の診断基準の改訂、治療指針の改訂を検討するとともに、包括的な内容を加えた診療ガイドラインの作成を行うことを目的とした。

B. 研究方法

診断基準改訂、治療指針改訂はワーキンググループを作成し進めた。

診断基準改訂については現行の主要所見を検討するとともに、新しく皮膚病理組織所見を追記するため、診断がすでに確定された SJS、多形紅斑の組織所見を調査・解析した。また、SJS につ

いて皮疹の紅斑の表記の必要性から、紅斑を含めた記載を追求し、疾患が有する重篤感をどのように含めるかを検討した。さらに、海外の診断基準との整合性を求める必要性があり、表皮剥離面積について国際的に使用されている SJS/TEN オーバーラップを新しく明記した。加えて、確実に診断がなされるために、除外疾患について検討を重ね、特に自己免疫性水疱症との類似性があるとの視点を踏まえて鑑別に必須な疾患を選択し本項目を充実させた。

治療指針においては、当研究班が主体となり推進した治療法である免疫グロブリン製剤大量 (IVIg) 療法が加わったことを中心に改訂し、現行の指針では不十分であった外用療法、眼科的治療法なども加えて整備した。

診療ガイドラインについては、学会などの質問・討議事項などを集積して Clinical Question (CQ) を作成し、原因薬・病態・治療・予後などに分類し、それぞれの CQ への回答を各分担研究者が担当し、推奨文、解説、文献を記載する方式を採用した。

診療ガイドラインを総合的な視点から討議するために、3 回の全体会議を設け、診断基準、治療指針、それぞれの担当部分の CQ の問題点を討議し、各 CQ については追加、変更などを重ねて検討した。

(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、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会にて「アレルギー炎症性皮膚疾患及びウイルス性発疹症の病態及び重症化因子の解明」という研究課題名で許可(承認番号 No. H22-077-08)を得た。試料提供者からは本委員会で検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

C. 研究結果

SJS 診断基準の主要項目(必須)の改訂部分では、「皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる。その面積は体表面積の10%未満である。但し、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まれる」と記載し、病理組織学的所見として、「表皮の壊死性変化を認める」、また、「多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)を除外できる」との項目を追加した。

また、TEN の診断基準の主要項目(必須)改訂部分として「・・・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。

(なお、国際基準に準じて体表面積の10~30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい)」として国際的な診断基準と整合性があるように改訂した。また、除外する疾患として従来のブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)に加えて、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(AGEP)、自己免疫性水疱症を追加した。

治療指針では現行の治療法に加えてIVIgの治療法、使用のタイミングなどを追記し、治療アルゴリズムを作成した。また、外用療法、眼科的治療についても専門的見地からの指針を加えた。

これらを踏まえて、約70個のCQを設定し、それぞれのCQへの推奨文、解説、文献による診療ガイドラインを作成した。

D. 考察

従来の診断基準では多形紅斑重症型とSJSの鑑別が困難で、診断の特異性が低いなど、多くの問

題を有していた。今回の改訂ではこの部分の診断精度を高めるために、多形紅斑重症型の解説を付記し、診断基準の主要項目に皮膚病理組織所見も取り入れた。このような項目の追加により診断特異性の向上が期待できる。また、新しくに

「SJS/TEN オーバーラップ」を記載して海外のSJS及びTENの診断基準との整合性を追求し、本邦の診断基準を用いて国際的に発信する際に障害が起らないよう配慮した。

診療ガイドライン作成のためのCQはこれまでのSJS/TENの診断、治療などについて学会などでしばしば質問・討議される事項となっていたものを積極的に取り上げ、実際の臨床現場で役立つ情報を発信できるように検討を重ねた。さらに、皮膚科のみならず、SJS/TENの初期診断、初期治療に従事する他科の医師にとっても有用となるように解説事項を加える配慮を行った。

今回、診断基準、治療指針の改訂を行ったが、重症度スコアについては、眼科的所見を追加したのみで皮膚所見・全身所見・検査所見については変更を行っていない。今後、改訂された診断基準を実際に運用し、その結果を踏まえてさらに検討する必要がある。

E. 結論

本診療ガイドラインはSJS及びTENの早期診断、適切な治療の選択に際して、皮膚科のみならず他科でも臨床の現場で有用になると考えられ、難治性疾患であるSJS及びTENの予後の改善に貢献すると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 塩原哲夫: NSAIDsにより生ずる薬疹の対処法。リウマチ科, 55:47-52, 2016.
2. Kurata M, Horie C, Kano Y, Shiohara T: Pompholyx as a clinical manifestation suggesting increased serum immunoglobulin G (IgG) levels in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome /

- drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DiHS/DRESS). *Br J Dermatol* 2015 Sep 28. doi: 10.1111/bjd.14200. [Epub ahead of print]
3. Shiohara T, Mizukawa Y, Aoyama Y (Kawasaki Medical Univ): Monitoring the acute response in severe hypersensitivity reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15:294-299, 2015.
 4. Kurata M, Kano Y, Sato Y, Hirahara K, Shiohara T: Synergistic effects of *Mycoplasma pneumoniae* infection and drug reaction on the development of atypical Stevens-Johnson syndrome in adults. *Acta Derm Venereol* 96:111-113, 2015.
 5. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T; SJS/TEN Study Group. Efficacy of additional i. v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 42: 768-777, 2015
 6. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction.: Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Am J Ophthalmol* 160:228-237, 2015
 7. 新田桐子, 牛込悠紀子, 早川順, 塩原哲夫: ソラフェニブ投与後急速に出現したケラトアカントーマ様有棘細胞癌と思われた1例. *臨床皮* 69 : 929-933, 2015.
 8. 塩原哲夫: アレルギー疾患の治療薬 皮膚科領域 保湿剤(解説). *アレルギー・免疫* 22 : 1640-1647, 2015.
 9. Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, Takahashi R: Crucial Role of Viral reactivation in the development of severe drug eruptions: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 49: 192-202, 2015.
 10. 塩原哲夫: 【ウイルス性皮膚疾患のトピックス】 薬疹とウイルスupdate. *Derma.* 233 : 29-34, 2015.
 11. 堀江千穂, 塩原哲夫: 【ここまでわかった皮膚科領域のウイルス性疾患-ヘルペスから新興ウイルス感染症まで】 (Part3.) ウイルス感染症各論 (各論09) 皮膚のサイトメガロウイルス感染症. *Visual Dermatol* 14 : 960-962, 2015.
 12. 倉田麻衣子, 平原和久, 五味方樹, 狩野葉子, 塩原哲夫: 粘膜症状を強く認めた *Mycoplasma* 感染による Stevens-Johnson 症候群の2例. *臨床皮* 69 : 777-781, 2015.
 13. 塩原哲夫: 【極める!副作用モニタリング】 症例でわかる 実臨床で注意すべき副作用とモニタリング 皮膚疾患 薬疹(解説/特集). *調剤と情報* 21 : 847-852, 2015.
 14. 塩原哲夫: SGLT2阻害薬の新時代~機序から臨床まで】 SGLT2阻害薬と皮膚症状 皮膚疾患は増えるのか(解説/特集). *月刊糖尿病* 7: 43-48, 2015.
 15. 勝岡 洋治, 山口 脩, 塩原 哲夫, 横山 光彦: 過活動膀胱治療に経皮吸収型製剤を導入するために オキシブチニンテープ剤の臨床効果と安全性. 皮膚症状への対応と対策. *泌尿器外科* 28 : 449-456, 2015.
- 著書
1. Shiohara T, Mizukawa Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses. *Dermatology* 4th Edition (Bolognia JL, et al. eds). Elsevier, U. S. A. in press.
 2. 塩原哲夫: 糖尿病における皮膚病変. 加来浩平編. *糖尿病治療のニューパラダイム*. 東京. 医療ジャーナル社, 2016年
 3. 塩原哲夫: 薬剤アレルギー. 重症薬疹. 薬剤性過敏症症候群. 免疫症候群(第2版)そ

- 他の免疫疾患を含めて. II. 別冊日本臨床. 大阪. 日本臨床社, p. 497-500, 2016年1月28日.
4. 塩原哲夫: 薬疹. 今日の診断指針 第7版 金澤一郎, 永井良三編. 東京. 医学書院, p. 1599-1602, 2015年11月25日.
 5. 塩原哲夫: Stevens-Johnson 症候群. 小児疾患診療のための病態生理 2. 小児内科 47巻増刊号, p. 886-890, 東京. 東京医学社, 2015年11月.
 6. 塩原哲夫: 皮膚症状の特徴, 予防と対応. SGLT2 阻害薬の使用指針～市販後の実臨床から適正使用を考える～. 糖尿病治療のニューパラダイム別巻 加来浩平編. 大阪. 医薬ジャーナル社, 2015年7月30日.
 7. 塩原哲夫: 皮膚疾患—薬疹. 極める副作用モニタリング. 飯島正文監修. 調剤と情報, 21:6 (臨時増刊); 61-67, 東京, じほう 2015.
2. 学会発表
 1. 塩原哲夫: シンポジウム「重症薬疹発症メカニズムから治療まで」. 薬剤性過敏症症候群 (DiHS) の発症機序と治療. 日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会, 新宿, 平成28年2月20日. (予定)
 2. Takahashi R, Ushigome Y, Shiohara T: An unfavorable shift from Treg to Th17 development can be preventable by selective depletion of IL-6-producing proinflammatory monocytes. 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Okayama, December 11-13, 2015.
 3. 塩原哲夫: 教育講演 薬疹 DiHSの病態と臨床. 第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 松江, 2015年11月20 - 22日.
 4. 倉田麻衣子, 狩野葉子, 塩原哲夫: 粘膜疹を伴い単純ヘルペスウイルス (HSV) の再活性化を認めたアロプリノールによる薬剤過敏症症候群 (DIHS) の1例. 第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 松江, 2015年11月20-22日.
 8. Shiohara T: Workshop [Severe Adverse Drug Reactions] Drug-induced hypersensitivity syndrome. The 24th World Allergy Organization, Seoul, October 14, 2015.
 9. 塩原哲夫: 特別講義「抗てんかん薬による薬疹について」. 東京 Epilepsy カンファレンス 2015, 東京, 平成 27 年 9 月 19 日.
 10. Shiohara T: Meet the Expert. Cutaneous drug eruptions. International Summer Academy, Munich, July 31, 2015.
 11. Aihara M, Kambara T, Katayama I, Miyachi T, Asada H, Morita E, Ochiai T, Kano Y, Watanabe H, Nagao K, Hashimoto K, Shiohara T: Open-label, multicenter, single-arm study of intravenous immunoglobulin therapy for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. The 23rd World Congress of Dermatology, Vancouver, June 8-13, 2015.
 12. Shiohara T: Common drug reactions—from morbilliform to FDE. The 23rd World Congress of Dermatology, Vancouver, June 8-13, 2015.
 13. Mizukawa Y, Shiohara T: Lichenoid spectrum - from GVHD to lichenoid drug eruptions. The 23rd World Congress of Dermatology, Vancouver, June 8-13, 2015.
 14. Shiohara T: Newly described drug eruptions. The 23rd World Congress of Dermatology, Vancouver, June 8-13, 2015.
 15. Shiohara T: Pathophysiology of fixed drug eruption. 23rd World Congress of Dermatology, Vancouver, June 8-13, 2015.
 16. Shiohara T: DRESS/DIHS-Pathogenesis -What's new? and What's next? International Severe Cutaneous Adverse Reaction. 9th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions (iSCAR2015), Vancouver, June 8, 2015.
 17. Kano Y, Ushigome Y, Sato Y, Horie C, Shiohara T: Short- and long-term complications and sequelae in drug-induced hypersensitivity

syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. International Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction. 9th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions (iSCAR2015), Vancouver, June 8, 2015.

18. 塩原哲夫：「変貌する難病診療の最前線」重症多形滲出性紅斑における現状と未来. 第114回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2015年5月29 - 31日.
19. 塩原哲夫:重症薬疹における IVIG の有用性. 第114回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2015年5月29 - 31日.
20. 塩原哲夫:ステロイドの内服・全身投与の使い方再考, 総括. 第114回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成27年5月30日.

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