

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究代表者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

2015年に作成した Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) の診療ガイドライン 2016 の普及を図る目的で、2016年日本皮膚科学会理事会での承認を経て、日本皮膚科学会雑誌第9号に全文を掲載した。さらに、SJS 及び TEN の診療ガイドライン 2016 (簡易版) を作成し、日本皮膚科学会会員に配布した。

SJS/TEN の発症背景を明らかにする目的で、患者および対象者の HLA 解析を行い、アロプリノールによる SJS/TEN では HLA-B*58:01 の保有率が有意に高く、また近傍に存在する TNF- α 遺伝子多型と連鎖して重症化に関与していることが示された。ラモトリギンによる SJS/TEN では関連する HLA は見出せなかった。

治療法と予後についての検討では、SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の有用性を検証する目的で、平成 20 年度に本研究班で集積した SJS/TEN 323 例の解析を行い、ステロイド大量療法群よりステロイドパルス療法群の死亡リスクが低いことが示された。京都府立医大を受診した眼病変を有する SJS/TEN 7 症例の治療法を解析し、眼症状の後遺症予防に発症初期のステロイドパルス療法の有効性が示された。横浜市立大学病院を受診した SJS/TEN 100 例の解析から死亡率が経年的に低下していることが示され、SJS/TEN における複数の治療法の組み合わせの有用性が示唆された。

重症薬疹の危険因子やバイオマーカーを検索する目的で、マイコプラズマ感染症の関与、感作モデルマウスの T 細胞除去機序の解析、感作リンパ球の産生する蛋白質の網羅的解析を行った。

重症薬疹における原因薬同定の精度の向上の目的で、薬剤誘発リンパ球活性化試験と好塩基球活性化試験の有用性を検証した。

重症多形滲出性紅斑関連疾患である薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の診断における血清 TARC 値測定の意義、ステロイド治療が内在性ウイルス再活性化に与える影響、シクロスポリン療法の有用性の検討を行い、DIHS の診断において血清 TARC 値測定が極めて有用であること、DIHS への早期のステロイド治療はヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化を抑制するが、ステロイド治療はサイトメガロウイルスの再活性化を増強すること、DIHS への短期シクロスポリン療法は有効であること示唆された。

分子標的薬や生物学的製剤の投与時にみられる皮膚障害の実態調査および発症機序の解析を行い、分子標的薬の中止には手足症候群の発症の頻度が高いこと、免疫チェックポイント阻害薬による薬疹の発症に抑制性 T 細胞が関与することなどが示唆された。

A. 研究目的

2015 年度に本研究班にて Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) の診療ガイドラインを策定した。

2016 年度は、この SJS/TEN の診療ガイドライン 2016 の日本皮膚科学会での承認を

得るとともに一般臨床医への普及を図ることを目的とした。また、本診療ガイドラインに掲載された治療法の有用性を検証することを目的として治療法の検証を行った。また、SJS/TEN 発症における遺伝的背景やバイオマーカーの検索を行った。

さらに、SJS/TENの関連疾患である薬剤性過敏症候群(DIHS)の診断精度の向上、診療ガイドラインの作成を目的として、バイオマーカーの検索、ステロイド治療の有効性の検討などを行った。

B. 研究方法

1. SJS/TENの診療ガイドラインの承認と普及

2015年度に本研究班にて作成したSJS/TENの診療ガイドライン2016を日本皮膚科学会理事会へ提出し、その承認を経て日本皮膚科学会雑誌への掲載を行う。さらに、一般臨床医への普及を図るため、SJS/TENの診療ガイドライン2016の要点をまとめた簡易版を作成し、学会会員などに配布する。

2. SJS/TEN発症の遺伝的背景の検討

島根大学医学部附属病院を受診したアロプリノールによる薬疹8例及びアロプリノール耐性症例24例、理化学研究所に集積されたアロプリノールによる薬疹21例及びカルバマゼピンによる薬疹101例を対象として、HLA-B*58:01及びその近傍に位置するTNF- α 遺伝子多型(プロモーター領域-308番目および-238番目)との関連を検討した。理化学研究所で集積したラモトリギンによる薬疹14例についてHLA-A、B、C及びDRB1のタイピングを行った。

3. SJS/TENに対する治療法と予後についての検討

平成20年度に本研究班で集積したSJS/TEN323例について、ステロイド大量療法群及びステロイドパルス療法群のステロイド投与量とステロイドパルス療法後のステロイド投与量、予後、後遺症について検討した。

横浜市立大学附属2病院を受診したSJS/TEN100例を対象として、患者背景、基礎疾患、皮膚粘膜所見、臓器障害、治療法、転帰について検討した。

京都府立医大を受診した眼病変を有するSJS/TEN7例の治療法を解析し、眼症状の後

遺症について検討した。

4. 重症薬疹の危険因子及びバイオマーカーの検索

新潟大学医学部附属病院を受診した重症薬疹患者4例及び通常薬疹患者4例の末梢血単核球に原因薬剤を添加し、5日後の培養上清中の蛋白質を質量分析にて解析した。

重症薬疹のモデルとして、表皮に膜型オボアルブミンを発現するlvl-mOVAマウスにオボアルブミン特異的T細胞受容体を発現するOT-IマウスのCD8陽性T細胞を移入し、その動態を解析した。

マイコプラズマ肺炎を合併した多剤感作症候群の症例を解析し、薬疹発症におけるマイコプラズマ感染の関与を考察した。

5. 重症薬疹における原因薬同定の精度の向上の検討

重症薬疹における原因薬剤の同定法を確立する目的で、慶応大学病院皮膚科を受診した薬剤アレルギー234例と健常人対照16例を対象として、薬剤性リンパ球活性化試験及び薬剤性末梢血好塩基球活性化試験の精度を比較した。

6. DIHSの診断と治療法の検討

DIHSの診断法を確立する目的で、DIHS17例において血清TARC値を測定し、臨床症状との関連を検討した。

DIHS2例に短期間のシクロスポリン投与を行い、その治療効果を判定した。

愛媛大学病院を受診したDIHS20例を対象として、ステロイドの投与とヒトヘルペスウイルス6及びサイトメガロウイルスの再活性化の有無を検討した。

7. 分子標的薬や生物学的製剤にみられる皮膚障害の実態調査

分担研究者の11施設で上皮成長因子阻害薬やマルチキナーゼ阻害薬を投与され、皮膚障害を生じた症例を集積し、その実態を調査した。

杏林大学病院を受診し、進行性悪性黒色腫に対してニボルマブを投与された症例の末梢血単核球をフローサイトメトリーにて解析した。

(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、各施設の臨床疫学研究審査委員会あるいは倫理委員会に研究計画を提出し、その妥当性の評価を受けた後、被験者に研究の目的と概要を詳細に説明し、同意を得たうえで実施した。

「薬疹の遺伝子多型解析」杏林大学医学部 (125-10)、島根大学医学部 (第 1670 号)、市立島田市民病院 (7)

「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」杏林大学医学部(承認番号 077-08)

「重症薬疹の発症機序についての検討」昭和大学医学部 (870 号)

「薬剤性過敏症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」奈良県立医科大学 (195-6)

「厚生労働科学研究(難治性皮膚疾患政策研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班薬剤性過敏症症候群(DIHS)の全国調査(2013年終了)後の予後(後遺症)調査」順天堂大学(第 2014145 号)

「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」京都府立医科大学 RBMR-G-106-1)

「Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN)の眼合併症に関する調査研究」京都府立医科大学 RBMR-E-393-1)

「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」横浜市立大学 (B130704134)

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。

C. 研究結果

1. SJS/TEN の診療ガイドラインの承認と普及

SJS/TEN の診療ガイドライン 2016 は日本皮膚科学会理事会での承認を経て、日本皮膚科学会雑誌第 9 号に全文が掲載された。さらに、SJS 及び TEN の診療ガイドライン 2016 (簡易版) を作成し、日本皮膚科学会会員に配布した。

2. SJS/TEN 発症の遺伝的背景の検討

島根大学のアロプリノールによる薬疹 8 例中 4 例が HLA-B*58:01 を保有し、さらにその 4 例の TNF- α -308 は G/A タイプであった。アロプリノールによる薬疹例はアロプリノール耐性例に対して有意に高い TNF- α -308G/A 保有率であった。TNF- α -238 位の遺伝子多型と薬疹の関連は見られなかった。

理化学研究所保有症例では、アロプリノールによる薬疹 21 例中 7 例が HLA-B*58:01 を保有し、そのうち 6 例が TNF- α -308 G/A タイプであった。両施設あわせるとアロプリノールによる薬疹 29 例中 12 例が HLA-B*58:01 を保有し (41.4%)、うち 11 例が TNF- α -308 G/A タイプ (37.9%) であり、TNF- α -308 G/A の重傷薬疹罹患に対するオッズ比は有意に高い値を示した。

ラモトリギンによる薬疹の発症リスクと統計的に有意な関連を示す HLA アリルは同定されなかった。

3. SJS/TEN に対する治療法と予後についての検討

平成 20 年度に本研究班で集積した SJS 223 例、TEN 100 例について、ステロイド投与量を検討した結果、ステロイドパルス療法群のパルス後プレドニン換算投与量の平均値は SJS: 50.0 mg/day、TEN: 89.7 mg/day であった。ステロイド大量療法群のプレドニン換算投与量の平均値は SJS: 52.2 mg/day、TEN: 81.9 mg/day であった。重症度スコア別の分析は各スコアの症例数が少なく困難であった。予後について、死亡は TEN でパルス療法と他の治療法を行なった 9 例

(30%)、後遺症は TEN でステロイド大量療法と他の治療法を行なった 11 例 (42.3%) とパルス療法と他の治療法を行なった 12 例 (40.0%) に多かった。多重ロジスティッ

クスモデルによる死亡リスクと後遺症リスク分析では、死亡のリスクを上げていたのは年齢、TEN、重症度スコアであった。死亡のリスクが低かったのは女性、ステロイドパルス療法であった。

横浜市立大学附属2病院を16年間に受診したSJS/TEN100例を対象として解析した結果、16年間の死亡率の平均はSJS: 1.6%、TEN: 12.5%であった。全期間を通じて患者の重症度はほぼ一定であったが、2006年以前の死亡率はSJS: 4.7%、TEN: 23%、2006年から2012年はSJS: 0%、TEN: 10%、2012年以降ではSJS: 0%、TEN: 0%であった。

4. 重症薬疹の危険因子及びバイオマーカーの検索

重症薬疹患者の末梢血単核球に原因薬剤を添加して培養し、通常薬疹の患者と比較したところ、重症薬疹に特異的に発現する蛋白質約80種が検出された。さらに約10種の蛋白質が病勢を反映する可能性が示された。

Ivl-mOVAマウスに移入したオボアルブミン特異的CD8陽性T細胞は、移入後18時間で激減した。この現象は末梢性クローン除去によると考えら、重症薬疹の発症抑制の機序である可能性がある。

マイコプラズマ肺炎を合併した多剤感作症候群の解析から、薬疹発症におけるマイコプラズマ感染の関与が推察された。

5. 重症薬疹における原因薬同定の精度の向上の検討

薬剤性リンパ球活性化試験及び薬剤性末梢血好塩基球活性化試験が陰性であった29例に薬剤投与試験を実施したところ、28例で無症状であった。陰性反応的中率は96.6%であった。

6. DIHSの診断と治療法の検討

DIHSにおいて、血清TARC値は皮疹の重症度、異型リンパ球割合、ヒトヘルペスウイルス6のDNAコピー数、血清IL-10値と相関がみられ、重症度マーカーとなる可能性が示された。

DIHS 2例に対して、スクロスポリン2

mg/kg/日、1週間の投与を行なったところ、皮膚症状を含む臨床症状の速やかな改善を認めた。

愛媛大学病院を受診したDIHS20例のうち、ステロイド投与が行われたのは13例であった。うち6例は発症6日までに、残り7例は発症後7日以降に投与開始されていた。ステロイドの発症早期の投与はヒトヘルペスウイルス6の再活性化を抑制するが、ステロイドの投与はサイトメガロウイルスの再活性化を増強することが示唆された。

7. 分子標的薬や生物学的製剤にみられる皮膚障害の実態調査

11施設で上皮成長因子阻害薬やマルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害を生じた276例を集積した。ざ瘡様皮疹108例、爪囲炎・肉芽腫67例、手足症候群55例、乾皮症26例、多形紅斑19例であった。薬剤の投与では、継続188例、減量26例、中止100例であった。

進行性悪性黒色腫に対してニボルマブを投与された症例の末梢血単核球をフローサイトメトリーにて解析した結果、抑制性T細胞の出現が皮疹の出現に関与することが示唆された。

D. 考察

本研究班の目的は、SJS/TEN及びその類縁疾患に対して、エビデンスに基づいた診断基準・重症度分類、診療ガイドラインを作成するとともに適宜それらの改定を行い、関連学会での承認を経て、一般臨床医への普及を図り、医療水準の向上を目指すことである。このため本研究班では、2015年度にSJS/TENの診断基準を改定し、診療ガイドライン2016を作成した。本年度は、日本皮膚科学会で承認を得て、日本皮膚科学会誌第9号にこの診療ガイドラインの全文を掲載するとともに、SJS/TEN診療ガイドライン2016のエッセンスを簡易版として作成し、会員へ配布した。

また、SJS/TENの発症予防は、最も求められる対策であり、このためSJS/TEN発症

の遺伝的要因の解明も併せて行ってきた。その結果、アロプリノールによる SJS/TEN では HLA-B*58:01 の保有率が有意に高く、また近傍に存在する TNF- α 遺伝子多型と連鎖して重症化に関与していることが示された。このことは、本邦においてもこれまで報告があった漢民族と同様の遺伝的背景が発症に関与していることを示しており、あらかじめその保有の有無を検索することで発症を抑制し得る可能性を示した。一方、ラモトリギンによる SJS/TEN では関連する HLA は見出せず、薬物の濃度に関与する遺伝子群の関与が推察される。

本診療ガイドラインのエビデンスを集積するため、既存の治療法の有用性についても検討を行った。SJS/TEN に対しては第一選択としてステロイド療法が行われているが、そのエビデンスは必ずしも高くない。本年度は、SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の有用性を検証する目的で、平成 20 年度に本研究班で集積した SJS/TEN 323 例の解析を行い、ステロイド大量療法群よりステロイドパルス療法群の死亡リスクが低いことを明らかにした。また、京都府立医大を受診した眼病変を有する SJS/TEN 7 症例の治療法を解析し、眼症状の後遺症予防に発症初期のステロイドパルス療法が有効であることも示すことができた。このことは、SJS/TEN の急速進行例に対してはステロイドパルス療法が推奨される、とする診療ガイドライン 2016 を指示する結果であった。今後、SJS/TEN 急速進行例に対するステロイドパルス療法の有用性を確認する前向き臨床試験を計画している。さらに横浜市立大学病院を受診した SJS/TEN 100 例の解析を行い、死亡率が経年的に低下していることが示され、SJS/TEN におけるステロイド療法とそれ以外の複数の治療法の組み合わせの有用性が示唆された。

一方、重症多型滲出性紅斑関連疾患である DIHS は、過去に本研究班で診断基準を策定したものの、重症度分類、診療ガイドラインは作成されていないため、今後の検

討課題となっている。本年度は、診断における血清 TARC 値測定の意義、ステロイド治療が内在性ウイルス再活性化に与える影響、シクロスポリン療法の有用性の検討を行い、DIHS の診断において血清 TARC 値測定が極めて有用であること、DIHS への早期のステロイド治療はヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化を抑制するが、ステロイド治療はサイトメガロウイルスの再活性化を増強すること、DIHS への短期シクロスポリン療法は有効であることを示唆する知見が得られた。今後、DIHS の診療ガイドラインの作成において有用なエビデンスになるものと思われる。

E. 結論

日本皮膚科学会で承認を得て、日本皮膚科学会誌第 9 号に本診療ガイドラインの全文を掲載するとともに、SJS/TEN 診療ガイドライン 2016 のエッセンスを簡易版として作成し、会員へ配布した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
分担研究報告参照
2. 著書
分担研究報告参照
3. 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