

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）」
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の治療と予後の解析

分担研究者 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
研究協力者 山口由衣 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 講師
渡邊裕子 横浜市立大学附属病院 助教

研究要旨

SJS、TEN の臨床的特徴と予後、治療法の変遷を調査する目的で、2000 年 1 月から 2015 年 12 月の 16 年間に 横浜市立大学附属 2 病院皮膚科を受診した SJS, TEN 患者の解析を行った。16 年間の死亡率の平均は SJS 1.6%、TEN 12.5% であった。全期間を通して患者の重症度はほぼ一定であったが、死亡率は 2006 年以前では SJS 4.7%、TEN 23%、2006 年～2012 年では SJS 0%、TEN 10%、2012 年以降では SJS、TEN とともに 0% であった。後遺症はいずれも遺さなかった。治療は近年コンビネーションセラピーが進んでおり、ステロイド大量投与療法、血漿交換療法、大量免疫グロブリン療法のコンビネーションセラピーは予後の改善に有用であると考えられた。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候（Stevens-Johnson syndrome : SJS）と中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis : TEN）は粘膜障害や皮膚びらんが著しく、ときに致死的となることがある。特に TEN はいまだに高い死亡率を示す。治療はステロイド全身療法を主軸とし、血漿交換療法や 2014 年に保険適応となった免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法などがステロイドで効果不十分な症例の補助療法として位置づけられている。近年、特に進行が早く重篤な症例でこれらのコンビネーションによる治療を行う症例が増加してきている。そこで、治療の変化に伴う予後の改善を検証する目的で 2000 年からの過去 16 年間に 横浜市立大学附属 2 病院皮膚科を受診した SJS, TEN 患者の解析を行った。

B. 研究方法

2000 年 1 月～2015 年 12 月までの過去 16 年間に 横浜市立大学附属 2 病院(横

浜市大附属病院、横浜市大附属市民総合医療センター)の皮膚科を受診した SJS, TEN 患者の調査を行った。なお、表皮剥離面積が 10～30% のものは、本邦の診断基準に合わせて TEN に集計した。

調査項目は年齢、性別、被疑薬、発症までの投薬期間、基礎疾患、最大表皮剥離面積を含む皮膚所見、粘膜所見、臓器障害、検査所見（DLST、パッチテストを含む）、治療、転帰とした。

（倫理面への配慮）

本研究は横浜市立大学医学部臨床研究倫理審査委員会にて「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」で許可(承認番号 B130704134)を得ている。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、患者または患者の意思確認ができない場合には患者家族に研究の目的と概要を詳細に説明し文章で同意を得た上で試料を採取した。

C. 研究結果

1.年齢・性別

対象となった患者は100例であった。SJSは60例で、男性24例、女性36例、平均年齢54.2歳(17~87歳)であった。TENは40例で、男性19例、女性21例、平均年齢56.2歳(2~81歳)であった。

2.原因薬剤と発症までの期間

重症疾患であることから再投与による誘発試験が施行できず、原因薬剤が確定に至ったものはわずかであり、臨床経過や皮膚テスト、DLSTにより被疑薬が絞り込まれたものはそれぞれ約1/3の症例に過ぎなかった。そのうち、最も多かったのはSJSでは抗てんかん薬14例(全症例の22%)で、次いで解熱鎮痛薬6例(10%)が多かった。TENでは抗生剤を含む抗菌薬が7例(15%)、次いで解熱鎮痛薬6例(13%)、抗てんかん薬4例(8%)が多かった。

発症までの投薬期間が明らかなものうち、SJSでは2週間未満が19/49例(37%)、TENでは20/26例(77%)と、TENの方が、発症前の期間は短かった。

3.重症度

TEN症例の重症度を表すSCORADは16年間の平均は2.3であった。なお、下記に述べる期間ではそれぞれ、2.1(2000~2006年)、2.7(2007~2011年)、2.3(2012~2015年)とほぼ一定であった。

4.治療の変遷と予後について

調査した16年間の、主な治療法の違いによって3つに分類した。すなわち、パルス療法を含むステロイドの大量療法が主流であった2000~2006年、加えてに血漿交換療法が保険適用となった後の2007~2011年、ステロイド効果不十分例に大量免疫グロブリン療法(IVIg)が施行されるようになった2012~2015年(保険適応は2014年開始)で分類した。その結果、SJSの死亡率は4.7%、0%、0%であり、TENは23.5%、10%、0%であった。いずれもコンビネーションセラ

ピーの発展により予後の改善がみられた。尚、血漿交換療法の大部分は単純血漿交換療法であった。眼障害や肝障害といった臓器障害など後遺症を認めた症例はなかった。

D. 考察

血漿交換療法は2006年に保険適用され、IVIg療法(400mg/kg/日、5日間)は2012年に希少疾病用医薬品の指定をうけ2014年に保険適用となった。以後ステロイド大量療法で軽快しない症例に、これらの併用により治療した症例が増加傾向にあった。予後については、我が国の2005~2007年の調査で死亡率はSJS3%、TEN19%と報告されているのに対し、当科の16年間の平均ではSJS1.6%、TEN12.5%とそれより低かった。全期間を通して患者の重症度はほぼ一定であったが、死亡率は2006年以前ではSJS4.7%、TEN23%、2006年~2012年ではSJS0%、TEN10%、2012年以降ではSJS、TENともに0%と、後年になるほど予後が改善しており、コンビネーションセラピーが奏功していることが示唆された。その機序は、ステロイドによる免疫抑制、血漿交換療法による液性因子の除去、IVIg療法による制御性T細胞の活性化などの免疫調整作用の相乗効果が推察された。

E. 結論

今回の調査の結果、ステロイド大量投与療法、血漿交換療法、IVIg療法のコンビネーションセラピーは予後の改善に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1.論文発表

1. 鹿毛勇太, 磯田祐士, 大川智子, 渡辺裕子, 金岡美和, 相原道子:集学的治療により後遺症を残さず治癒した中毒性表皮壊死症

- の1例. 臨皮, 71(1):31-35, 2017.
2. 渡辺友也, 山口由衣, 大川智子, 佐藤愛, 種子島智彦, 小田香世子, 和田秀文, 相原道子: 抗 PD 1 抗体による皮膚障害 7 例のまとめ. 日皮会誌, 126(13):2419-2425, 2016.
 3. 相原道子: 特集 薬疹 update と対処法 重症薬疹に対する IVIG 療法. MB Derma, 247:57-62, 2016.
 4. 相原道子: 新しい診療技術 重症薬疹における IVIG 療法. アレルギーの臨床, 36(7):692-694, 2016.
 5. 相原道子: 薬疹の現状と課題, これからの展望. 皮膚病診療, 38:8-14, 2016.
 6. 松倉節子・相原道子: 各論 8 物理的障害および薬剤による疾患 重症薬疹(TEN・DIHS). 日医会誌, 145・特別号(2):S197-S198, 2016.
 7. 松倉節子・相原道子: 各論 8 物理的障害および薬剤による疾患 薬疹・中毒疹. 日医会誌, 145・特別号(2):S195-S196, 2016.
 8. 松倉節子, 相原道子: 薬疹の診かた, 考え方. 日薬師会誌, 67(7):951-955, 2016.
 9. 井上雄介, 相原道子: . アレルギー疾患各論 薬物アレルギー 抗がん剤. 日医会誌, 145・特別号(1) アレルギー疾患のすべて, 266-267, 2016.
 10. 高村直子, 相原道子: 増え続けるアレルギー疾患・内科医にできる対策と治療 特殊なアレルギー 薬疹, 中毒性表皮壊死症(TEN)/Stevens-Johnson 症候群(SJS). 内科, 118(6):1115-1119, 2016.
2. 著書
1. 相原道子: 13 アレルギー疾患 薬物アレルギー. 今日の治療指針 私はこう治療している TODAY'S THERAPY 2017(総編集 福井次矢, 高木 誠, 小室一成), 59:801-803, 2017.
 2. 相原道子: 2.重症薬疹の分類 1 重篤な即時型薬疹と遅延型薬疹. 薬疹の診断と治療アップデート 重症薬疹を中心に(塩原哲夫編), 医薬ジャーナル社(大阪), 22-23, 2016.
 3. 相原道子: 2.重症薬疹の分類 2 臨床症状および病理組織学的所見による分類. 薬疹の診断と治療アップデート 重症薬疹を中心に(塩原哲夫編), 医薬ジャーナル社(大阪), 23-27, 2016.
 4. 相原道子: 2.重症薬疹の分類 3 発症に関与する炎症細胞による分類. 薬疹の診断と治療アップデート 重症薬疹を中心に(塩原哲夫編), 医薬ジャーナル社(大阪), 27-29, 2016.
 5. 相原道子: 第3章 おもな皮膚疾患 F 薬疹 1.薬疹. 皮膚科研修ノート(佐藤伸一, 藤本 学編), 診断と治療社(東京), 310-312, 2016.
 6. 相原道子: 5 重症薬疹. 皮膚疾患ベスト治療 臨床決断の戦略・エビデンス(宮地良樹編), 学研メディカル秀潤社(東京), 43-51, 2016.
 7. 相原道子: 薬疹 2 重症薬疹の免疫グロブリン静注(IVID)療法. What's new in 皮膚科学 2016-2017(宮地良樹, 鶴田大輔編), メディカルレビュー社(東京), 88-89, 2016.
 8. 山口由衣, 相原道子: 13.生物学的製剤による過敏症 .生物学的製剤による投与時反応. 実臨床に役立つ薬物アレルギーの対処法と考え方,(山口正雄編), 医薬ジャーナル社(大阪), 136-139, 2016.
 9. 山口由衣, 相原道子: 13.生物学的製剤による過敏症 .TNF 阻害薬によって誘発される乾癬様皮疹 - 逆説的反応 -. 実臨床に役立つ薬物アレルギーの対処法と考え方,(山口正雄編), 医薬ジャーナル社(大阪), 139-141, 2016.
 10. 山口由衣, 相原道子: 13.生物学的製剤による過敏症 .TNF 阻害薬による薬剤誘発性ループス. 実臨床に役立つ薬物アレルギーの対処法と考え方,(山口正雄編), 医薬ジャーナル社(大阪), 141-143, 2016.
 11. 山口由衣, 相原道子: 13.生物学的製剤による過敏症 .モガムリズマブによる重症薬疹. 実臨床に役立つ薬物アレルギーの対処法と考え方,(山口正雄編), 医薬ジャーナル社(大阪), 143, 2016.

3. 学会発表

1. 中村和子, 相原道子: 教育プログラム1 「皮膚アレルギー・過敏症検査入門」薬物アレルギー. 第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 横浜, 2017,2,11.
2. 渡辺裕子, 山口由衣, 相原道子: シンポジウム8「薬剤による皮膚障害」分子標的自己免疫疾患治療薬による皮膚障害. 第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 横浜, 2017,2,12.
3. 高村直子, 山根裕美子, 松倉節子, 中村和子, 渡辺裕子, 山口由衣, 蒲原 毅, 池澤善郎, 相原道子: 当科における Stevens-Johnson症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN)の治療・予後の臨床解析. 第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 横浜, 2017,2,11.
4. Nakamura R, Sai K, Imatoh T, Okamoto-Uchida Y, Kajinami K, Matsunaga K, Aihara M, Saito Y: Effects of infection on incidence/severity of SJS/TEN and myopathy in Japanese cases analyzed by voluntary case reports. DHM 2016, Malaga, Spain. 21-23, April, 2016.
5. Yamaguchi Y, Watanabe T, Satoh M, Tanegashima T, Oda K, Wada H, Aihara M: Cutaneous adverse reactions of molecular targeted agents –a retrospective analysis in 150 patients in our department-. DHM 2016, Malaga, Spain, 2016, 4,22.
6. Takamura N, Yamane Y, Matsukura S, Nakamura K, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M: Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients - treatment and outcome. DHM 2016, Malaga, Spain, 2016, 4,21.
7. 相原道子: シンポジウム4 非臨床・臨床クロストークによる医薬品安全性の科学的評価-皮膚障害におけるメカニズムを題材として- 重症薬疹の病態と発症メカニズム .第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2016,9,10.
8. 中村和子, 相原道子: 教育講演47 高齢者皮膚疾患診療 高齢者の薬疹・中毒疹 .第115回日本皮膚科学会総会, 京都, 2016,6,5.
9. 桐野実緒, 中村和子, 乙竹 泰, 森下恵理, 佐藤麻起, 河野真純, 伏見謙一, 磯田晋, 相原道子, 蒲原 毅: 免疫グロブリン大量静注療法が有効であった中毒性表皮壊死症 . 第65回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2016,6,17.
10. 山口由衣, 相原道子: 教育講演31 重症薬疹の診断と対処法 SJS/TENの治療指針と対処法 . 第115回日本皮膚科学会総会, 京都, 2016,6,4.
11. 大川智子, 渡辺友也, 小田香世子, 和田秀文, 梶本光要, 種子島智彦, 磯田祐士, 相原道子: ヒト型抗ヒトPD - 1抗体ニボルマブによる皮膚障害の検討 .第115回日本皮膚科学会総会, 京都, 2016,6,4.
12. 種子島智彦, 和田秀文, 相原道子: 当院における抗EGFR抗体製剤による皮膚障害への予防的介入についての検討 . 第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会, 東京, 2016,2,20.
13. 佐藤 愛, 渡辺友也, 山口由衣, 相原道子: 当院における生物学的製剤による皮膚障害(2005年~2015年). 第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会, 東京, 2016,2,20.
14. 乙竹 泰, 佐藤麻起, 森下恵理, 河野真純, 中村和子, 相原道子, 蒲原 毅: 横紋筋融解症を伴った典型的DIHSの1例 . 第115回日本皮膚科学会総会, 京都, 2016,6,4.
15. 遠藤 恵, 種子島智彦, 大川智子, 井上雄介, 相原道子: 壊疽性膿皮症を伴ったDDSによる薬剤性過敏症症候群(DIHS)の1例 . 日本皮膚科学会第865回東京地方会, 横浜, 2016,1,16.
16. 鹿毛勇太, 磯田裕士, 大川智子, 金岡美和, 渡辺裕子, 相原道子: 集学的治療により救命しえた中毒性表皮壊死症 (TEN:toxic epidermal necrolysis)の2例 . 第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学

会総会学術大会，東京，2016,11,5.

17. 中尾恵美，渡辺友也，岩田潤一，梶本光要，田中理子，梅本淳一，高村直子，竹林英理子，長田 侑，相原道子:成人Still病の治療中に発症し，集学的治療で救命しえた中毒性表皮壊死症の1例 .日本皮膚科学会第866回東京地方会，横浜，2016,6,18.

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