

**Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)のステロイドパルス療法後の  
プレドニン換算投与量(mg/day)とステロイド大量療法の  
プレドニン換算投与量(mg/day)の実態、及び予後**

**研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授  
共同研究者 森田栄伸 島根大学医学部・皮膚科・教授**

**研究要旨**

平成 20 年度に当研究班で行われた Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)の全国疫学調査の結果から SJS と TEN のステロイドパルス療法後のステロイド(プレドニン換算投与量)とステロイド大量療法のプレドニン換算投与量の実態と予後を確認した。まずステロイド大量療法、パルス療法、IVIG、血漿交換療法の 4 治療法の組み合わせ(16 通り)別症例数を確認し、ステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量とステロイド大量療法プレドニン換算投与量を検討するための分析対象を決めた。今回の分析に用いたのは SJS:223 例、TEN:100 例である。ステロイドパルス療法実施群のパルス後プレドニン換算投与量の平均値は SJS:50.0mg/day、TEN: 89.7 mg/day であった。そのうちステロイドパルス療法のみ実施した群の平均値は SJS: 50.2mg/day、TEN:72.3 mg/day であった。ステロイドパルス療法実施群の重症度スコア平均値は SJS: 5.95、TEN: 8.41、ステロイドパルス療法のみ実施群では SJS:5.86、TEN:7.68 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。眼所見の有無別に見るとステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量の平均値は TEN で重篤な眼所見、偽膜形成、上皮欠損、視力障害後遺症なしの方が高かった。ステロイド大量投与群のプレドニン換算投与量の平均値は SJS:52.2 mg/day、TEN:81.9mg/day、そのうちステロイド大量療法のみ実施群の平均値は SJS:50.6mg/day、TEN:95.7mg/day であった。ステロイド大量療法実施群の重症度スコア平均値は SJS:4.64、TEN:8.21、ステロイド大量療法のみ実施群の平均値は SJS:4.31、TEN:7.19 であった。眼所見の有無別ステロイド大量療法のプレドニン換算投与量の平均値は TEN の偽膜形成、上皮欠損なしで高かった。予後について、死亡は TEN でパルス療法+他の治療が行われた 9 例(30%)、後遺症は TEN でステロイド大量療法+他の治療が行われた 11 例(42.3%)とパルス療法+他の治療が行われた 12 例(40.0%)に多かった。

**A. 研究目的**

平成 20 年度に行われた Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)の全国疫学調査の結果<sup>1)</sup>からステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量(mg/day)とステロイド大量療法のプレドニン換算投

与量(mg/day)の実態及び、予後(死亡と後遺症割合)の確認を目的とする。

**B. 研究方法**

対象は当班で平成 20 年度に実施された Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮

壊死症(TEN)の全国疫学調査<sup>1)</sup>で得られた結果で、研究班に保存されている連結不可能匿名化データ 370 例である。

まず SJS と TEN のステロイド大量療法、パルス療法、IVIG、血漿交換療法の治療状況を確認し、4 つの治療法の組み合わせ(16 通り)別の症例数を確認した(表 1)。

ステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量(mg/day)を検討するための分析対象はステロイド大量療法を除くステロイドパルス療法実施群(治療組合せ No.9 ~ 12)とした。さらにパルス療法のみ(No.9)実施群とそれ以外(No.10 ~ 12)の群に分け、治療の組合せ別に(No.9 ~ 12)、(No.9)、(No.10 ~ 12)の 3 通りで分析した。

ステロイド大量療法群のプレドニン換算投与量(mg/day)を検討するための分析対象はステロイド大量療法が行われた群(治療組合せ No.1 ~ 8)とし、さらにステロイド大量療法のみ(No.1)の実施群とそれ以外(No.2 ~ 8)の群に分け、治療組合せ別に(No.1 ~ 8)、(No.1)、(No.2 ~ 8)の 3 通りで分析した。

そして、以下について確認した。

1. SJS/TEN のステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量(mg/day)の実態
  - (1) パルス後プレドニン換算投与量(mg/day)平均値と平均重症度
  - (2) 重症度点数別パルス後プレドニン換算投与量(mg/day)平均値
  - (3) 重篤な眼所見の有無別パルス後プレドニン換算投与量(mg/day)平均値
2. SJS/TEN のステロイド大量療法のプレドニン換算投与量の実態と予後
  - (1) プレドニン換算投与量(mg/day)平均値と平均重症度
  - (2) 重症度点数別プレドニン換算(mg/day)投与量平均値
  - (3) 重篤な眼所見の有無別投与量(mg/day)の平均値
3. SJS/TEN のステロイドパルス療法実施群とステロイド大量療法実施群の予後(死亡割合と後遺症割合)の比較  
(倫理面への配慮)

本データは連結不可能匿名化されており、氏名やカルテ番号などの情報は一切含まない。また、対応表も保有していない。

## C. 研究結果と D. 考察

表 1 に SJS と TEN のステロイド大量療法、パルス療法、IVIG、血漿交換療法の 4 つの治療法の組み合わせ(16 通り)別の症例数を示す。SJS で最も多かったのはステロイド大量療法のみが行われた症例(129 例)、次がステロイドパルス療法のみが行われた症例(63 例)であった。TEN で最も多かったのはステロイドパルス療法のみが行われた症例(28 例)、次がステロイド大量療法のみが行われた症例(16 例)であった。全国調査で得られたデータは 370 例(SJS:258 例、TEN:122 例)であったが、今回の分析に用いたのは計 323 例(SJS:223 例、TEN:100 例)である。

ステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量(mg/day)を検討するための分析対象(治療組合せ No.9 ~ 12)は SJS:77 例、TEN:58 例であった。そのうちステロイドパルス療法のみ実施群(No.9)は SJS:63 例、TEN:28 例であった。治療組合せ(No.10 ~ 12)群は SJS:14 例、TEN:30 例であった。

ステロイドパルス大量療法のプレドニン換算投与量(mg/day)を検討するための分析対象(治療組合せ No.1 ~ 8)は SJS:152 例、TEN:42 例、そのうちステロイド大量療法のみ実施した群(No.1)は SJS:129 例、TEN:16 例であった。治療組合せ(No.2 ~ 8)群は SJS:23 例、TEN:26 例であった。

表 2 に SJS と TEN のステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量(mg/day)の平均値を示す。ステロイドパルス療法実施群のパルス後プレドニン換算投与量の平均値は SJS で 50.0mg/day、TEN で 89.7 mg/day であった。そのうちステロイドパルス療法のみを実施した群のパルス後プレドニン換算投与量の平均値は SJS で 50.2mg/day、TEN で 72.3mg/day であった。ステロイドパルス療法と他の治療法が行われた群(治療組合せ No.10 ~ 12)ではパルス後のプレドニン換

算投与量の平均値は SJS: 49.3mg/day、TEN: 106.5mg/day であった。

表 3 に SJS と TEN のステロイドパルス療法実施群の重症度スコア平均値を示す。SJS は 5.95、TEN は 8.41 であった。ステロイドパルス療法のみを実施した群の平均値は SJS で 5.86、TEN で 7.68 であった。ステロイドパルス療法と他の治療も行われた群(治療組合せ No.10~12)の平均値は SJS で 6.36、TEN で 9.10 とやや高かった。

表 4 に SJS と TEN の重症度スコア別ステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量(mg/day)の平均値を示す。この分析は各スコアの症例数が少なく、傾向を確認することは困難であった。

表 5 に眼所見の有無別ステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量(mg/day)の平均値を示す。SJS では眼症状の有無でステロイドパルス療法後プレドニン換算投与量(mg/day)の平均値に差は認められなかったが、TEN では重篤な眼所見(眼球、眼瞼結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの)、偽膜形成、上皮欠損、視力障害後遺症なしの方がステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量は 90mg/day 以上と多かった。

表 6 にステロイド大量投与群のプレドニン換算投与量の平均値を示す。SJS では 52.2 mg/day、TEN では 81.9mg/day であった。そのうちステロイド大量療法のみが実施された群のプレドニン換算投与量平均値は SJS で 50.6mg/day、TEN で 95.7mg/day であった。ステロイド大量療法と他の治療も行われた群(治療組合せ No. 2~8)ではプレドニン換算投与量の平均値は SJS:61.3mg/day、TEN:73.4mg/day であった。

表 7 にステロイド大量療法実施群の重症度スコア平均値を示す。SJS は 4.64、TEN は 8.21 であった。ステロイド大量療法のみ実施群の平均値は SJS で 4.31、TEN で 7.19 であった。ステロイド大量療法と他の治療を行った群(No.2~8)の平均値は SJS で 6.48、TEN で 8.85 とやや高かった。

表 8 に重症度スコア別ステロイド大量療

法のプレドニン換算投与量平均値を示す。この分析は各スコアの症例数が少なく、傾向を確認することは困難であった。

表 9 に SJS と TEN の眼所見の有無別ステロイド大量療法のプレドニン換算投与量(mg/day)の平均値を示す。TEN で偽膜形成、上皮欠損なしの方でプレドニン換算投与量は 80mg/day 以上と多かった。

表 10 に SJS と TEN のステロイドパルス療法実施群とステロイド大量療法実施群の予後(死亡と後遺症割合)を示す。軽快は 246 例、後遺症 56 例、死亡 26 例であった。死亡の割合が最も多かったのは TEN でパルス療法と他の治療を行った 9 症例(30%)、後遺症の割合が最も多かったのは TEN でステロイド大量療法と他の治療を行った 11 症例(42.3%)とパルス療法と他の治療を行った 12 症例(40.0%)であった。軽快の割合が高かったのは SJS でステロイド大量療法のみを行った 118 例(92.2%)やパルス療法のみを行った 53 例(84.1%)であった。

表 11、12 に多変量解析(多重ロジスティックモデル)による SJS と TEN の死亡リスクと後遺症発症リスクを示す。死亡リスクの分析では目的(従属)変数を死亡の有無(死亡/軽快)、後遺症発症リスクの分析では後遺症の有無(後遺症有/軽快)とした。説明変数はいずれも年齢、性、SJS/TEN、重症度スコア、治療(ステロイド大量療法のみ実施/ステロイドパルス療法のみ実施)とした。分析の結果、死亡のリスクを上げていたのは年齢(Odds 比 1.05, 95%CI:1.01-1.10)、SJS を 1 とした時の TEN(Odds 比 8.25, 95% CI:1.05-65.11)、重症度スコア(Odds 比 1.99, 95%CI: 1.23-3.23)であった。死亡のリスクが低かったのは女性(Odds 比 0.07, 95%CI:0.01-0.64)、ステロイド大量療法を 1 とした時のステロイドパルス療法(Odds 比 0.06, 95%CI:1.01-0.64)であった。

後遺症発症リスクを上げていたのは重症度スコア(Odds 比 2.01, 95%CI:1.48-2.72)のみで、年齢、性、SJS/TEN、治療法は後遺症発症との関連を認めなかった。

今回の分析では体重の調整を行っていない。今後体重の調整を行った上で再分析する予定である。

## E. 結論

平成20年度に当研究班で行われた Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)の全国疫学調査の結果から SJS と TEN のステロイドパルス療法後のステロイド(プレドニン換算投与量)とステロイド大量療法のプレドニン換算投与量の実態と予後を確認した。

まずステロイド大量療法、パルス療法、IVIG、血漿交換療法の4治療法の組み合わせ(16通り)別症例数を確認し、ステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量とステロイド大量療法プレドニン換算投与量を検討するための分析対象を決定した。今回の分析に用いたのは SJS:223 例、TEN:100 例である。ステロイドパルス療法実施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。そのうちステロイドパルス療法のみ実施した群の平均値は SJS: 50.2mg/day、TEN:72.3 mg/day であった。ステロイドパルス療法実施群の重症度スコア平均値は SJS: 5.95、TEN: 8.41、ステロイドパルス療法のみ実施群では SJS: 5.86、TEN:7.68 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。眼所見の有無別ステロイドパルス療法後のプレドニン換算投与量の平均値は TEN で重篤な眼所見、偽膜形成、上皮欠損、視力障害後遺症なしの方が平均値は高かった。

ステロイド大量投与群のプレドニン換算投与量の平均値は SJS:52.2 mg/day、TEN: 81.9mg/day、そのうちステロイド大量療法のみ実施群の平均値は SJS:50.6mg/day、TEN:95.7mg/day であった。ステロイド大量療法実施群の重症度スコア平均値は SJS: 4.64、TEN:8.21、ステロイド大量療法のみ実施群の平均値は SJS:4.31、TEN:7.19 であった。眼所見の有無別ステロイド大量療法のプレドニン換算投与量の平均値は TEN の偽膜形成、上皮欠損なしで高かった。

予後について、死亡は TEN でパルス療法

と他の治療を行った 9 例(30%)、後遺症は TEN でステロイド大量療法と他の治療を行った 11 例(42.3%)とパルス療法と他の治療を行った 12 例(40.0%)に多かった。

多重ロジスティックモデルによる死亡リスクと後遺症発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。

後遺症発症リスクを上げていたのは重症度スコアのみで、年齢、性、SJS/TEN、治療法は関連を認めなかった。

今後体重の調整を行った上で再分析する予定である。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 佐山浩二, 橋本公二, 藤山幹子, 相原道子, 池澤善郎, 松倉節子, 末木博彦, 飯島正文, 渡辺秀晃, 森田栄伸, 新原寛之, 浅田秀夫, 小豆澤宏明, 宮川史, 椛島健治, 中島沙恵子, 野村尚史, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 高橋勇人, 青山裕美, 黒沢美智子, 蒔田泰誠, 外園千恵, 木下茂, 上田真由美: 重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 126: 1637-1685, 2016.
2. 黒沢美智子: 3.重症薬疹の疫学. 薬疹の診断と治療アップデート-重症薬疹を中心に-, 30-41, 医薬ジャーナル社, 2016.

### 学会発表

1. 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫, 中村好一, 横山和仁: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査. 第86回日本衛生学会学術総会, 旭川, 平成28年5月11-13日
2. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 就労年齢に

ある難病医療受給者の平成24年度男女別就  
労割合. 第75回日本公衆衛生学会総会, 大  
阪, 平成28年10月26-28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

#### I. 引用文献

1) 重症薬疹研究班、北見周、渡辺秀晃、末  
木博彦、飯島正文、相原道子、池澤善郎、  
狩野葉子、塩原哲夫、森田栄伸、他. Stevens-  
Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症  
の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科  
学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—.  
2011;121(12):2467-2482.