

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））  
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H26-難治等(難)-一般-089）  
総合研究報告書

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)調査と臨床調査個人  
票データを用いた稀少難治性皮膚疾患膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク分析

研究分担者：黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学)  
共同研究者：狩野葉子，塩原哲夫(杏林大学皮膚科)  
福島若葉，廣田良（大阪市大院医学研究科公衆衛生）  
照井 正（日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野）  
青山 裕美(川崎医科大学医学部皮膚科)  
岩月 啓氏(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科)  
池田 志孝(順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学)  
天谷 雅行(慶応大学医学部皮膚科)

研究要旨：

1. 薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査」は重症多形性滲出性紅斑に関する研究班との共同で平成 26 年度より追跡調査を実施した。対象は全国疫学調査二次調査結果から死亡例等を除く 126 施設 209 例である。平成 27 年 3 月調査を開始、104 施設から 178 例を回収(回収率 8 割以上)した。後遺症は全国疫学調査(H25 年)時、222 例中 29 例(13.1%)であったが、追跡調査により累積で 40 例(18.0%)の後遺症が確認された。死亡は全国疫学調査時 8 例(3.6%)であったが、追跡調査により累積 12 例(5.4 %)が確認された。追跡調査で「後遺症なし」は 41%、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は 35.6%であった。

2. 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班との共同研究では臨床班の症例登録事業に資することを目的に、臨床調査個人票データを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報から、どのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析した。分析用データは 2004～8 年膿疱性乾癬新規申請データ 5 年分を 4 年後までの更新データと連結させて作成した。5 年分の新規申請データは 471 例であったが、発症 2 年以内、新規申請時に関節症のあった症例を除き、4 年後の更新データと連結できたのは 110 例、関節症発症は 8 例(7.3%)であった。膿疱性乾癬新規申請から 4 年後の関節炎発症の有無でベースライン時の特徴を比較し、尋常性乾癬による関節炎発症が含まれる可能性があることが示唆された。治療については関節炎ありにシクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多く、申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できなかった。多重ロジスティックモデルの結果から膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが 4 年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが有意ではなかった。分析に用いたデータセットは利用可能な最大数であったが、関節炎発症リスク分析に十分ではなかった。症例登録事業で 300 例程度を 5 年以上良好に追跡する必要があることを提言した。

A . 研究目的

1. 「薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)全国疫学

調査終了後の追跡(後遺症)調査」の目的は平成 25(2013)年に実施した「重症多形性滲出性紅斑に関する研究班 薬剤性過敏症症候群

(DIHS)全国疫学調査」研究期間終了後に出現した後遺症を確認することである。

2. 「臨床調査個人票データを用いた稀少難治性皮膚疾患膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク分析」の目的は症例登録事業を行っている稀少難治性皮膚疾患に関する研究班に協力し、疾病登録データで関節症合併リスク分析を行うための課題を明らかにすることである。膿疱性乾癬は関節症状や虹彩炎などの眼合併症を起こすことが知られている。QOLを低下させる関節炎のリスク因子を分析する意義は大きいと考えた。

## B. 研究方法

### 1. DIHS全国疫学調査終了後の追跡調査

1) 追跡対象は平成25年に実施したDIHS全国疫学調査二次調査分析対象222例から死亡例や担当医退職等で追跡不能となった例を除く126施設、209例とした。

2) 後遺症調査票はDIHS全国疫学調査で用いた二次調査票のうち、後遺症に関する項目に数項目(透析導入、脱毛、白斑、血栓形成等)を追加したものをを用いた。

3) 郵送法により追跡対象施設に調査依頼状と後遺症調査票、返信用封筒を送付し、担当医記入後に順天堂大学への返送を依頼した。

4) 本調査でDIHS発症から数年以内に出現した後遺症の頻度や内容を明らかにする。

### 2. 膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク

膿疱性乾癬の関節症合併のリスクを分析するためには数年以上の追跡データが必要である。そこで、2004～8年新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。そして、多重ロジスティックモデルを用いて、性・年齢を調整した上で、発症から4年後の関節症合併に膿疱性乾癬発症初期のどのような要因が影響しているか分析した。目的(従属)変数は関節症合併の有無とし、説明変数を新規申請時の情報(既往歴、各症状の重症度、発症誘因、治療、検査結果等)とした。

(倫理面への配慮)

追跡(後遺症)調査票は匿名化されており、氏名やカルテ番号などの情報は含まない。本調査は順天堂大学で倫理審査委員会の承認を得た。臨床調査個人票データベースは全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個

人を特定することはできない。

## C. 研究結果とD. 考察

### 1. DIHS全国疫学調査終了後の追跡調査

DIHSは生命予後に関わる全身症状を伴い、重篤な後遺症を残す可能性のある重症薬疹で<sup>1,2)</sup>、回復してから数カ月～数年後に糖尿病や自己免疫性甲状腺炎などの後遺症を発症する例がある<sup>3)</sup>ことが指摘されている。

DIHSの全国疫学調査は平成26(2015)年3月末で終了し<sup>4)</sup>、発症から1年以内の後遺症(呼吸器障害、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、甲状腺疾患、その他)について確認できた<sup>4)</sup>が、発症から数年後の後遺症を確認するため、全国調査二次調査協力施設に後遺症に関する追跡調査を行うこととなった。

平成27年2月に倫理審査の承認が得られ、同年3月初旬に追跡調査を開始した。104施設から178例回収された。担当医退職や異動のために調査票が届かなかった4施設4例を除く回収率は8割以上と良好であった。

H25(2013)年に実施した全国調査では2012年の1年間にDIHSで受療した患者が対象であったためDIHS治療中で後遺症不明の症例も少数含まれていたが発症から1年以内の後遺症は222例中29例(13.1%)に認められた。今回の追跡調査でさらに11例の報告があり、累積で40例(18.0%)の後遺症が確認された。死亡例は全国調査時8例(3.6%)であったが、追跡調査でさらに4例の報告があり、合計12例(5.4%)が確認された。追跡調査で「後遺症なし」の回答は41%だったが、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は35.6%であった。

全国疫学調査(2013年)で呼吸器障害の後遺症は2例(0.9%)追跡調査で3例が確認され、計5例(2.3%)となった。肝機能障害の後遺症は全国疫学調査時に8例(3.6%)であったが、追跡調査で4例が確認され、計12例(5.4%)となった。腎機能障害の後遺症は全国疫学調査では6例(2.7%)、追跡調査で1例確認され、計7例(3.2%)となった。糖尿病は全国疫学調査で16例(7.2%)の報告があり、全て型であったが、追跡調査で3例追加され計19例(8.6%)となった。いずれも型であった。甲状腺疾患の後遺症は全国疫学調査で6例(2.7%)確認されたが、追跡調査で3例確認され、計9例(4.1%)となった。脱毛は全国疫学調査で2例(0.9%)報告があったが、追跡調査で4例確認され、計6例(2.7%)

となった。全国疫学調査ではその他の後遺症として4例(1.8%)の報告があったが、追跡調査でさらに白斑等の後遺症が確認され、計12例(5.4%)となった。

死亡は全国疫学調査で8例だったが、追跡調査で4例の死亡が確認され、計12例となった。全国疫学調査で把握した死因は肺炎や敗血症等であったが、追跡調査でも肺炎や他の死因が確認された。

## 2. 膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク

膿疱性乾癬5年分の新規申請データは471例であったが、発症から2年以内の症例に限ると250例、さらに新規申請時に既に関節症を発症していた症例を除くと243例となった。4年後の更新データと連結できたのは110例と少なく、関節症発症は8例(7.3%)であった。カナダで2006年から行われた乾癬患者464例を追跡したコホート研究<sup>5)</sup>によると8年間の関節炎発症率は11%、2.7%/年である。本調査の関節炎発症8例のうち、尋常性乾癬既往ありは6例(75%)、関節炎発症のない尋常性乾癬あり45例(44.1%)と比べて多く、尋常性乾癬による関節炎が含まれている可能性があると思われる。

膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン(初回申請)時の特徴(属性、経過、症状、検査値、治療)を見ると、膿疱性乾癬新規申請から4年後に関節炎を発症していた人の特徴は女性に多く、平均年齢は49.3歳(±20.3歳)でなしの人よりやや低く、家族例のある症例はなかった。発症初期の経過は軽快がやや多く、尋常性乾癬既往ありは6例(75.0%)と多く、初年度に再燃ありは0例だった。膿疱性乾癬発症誘因は妊娠や薬剤は0例で誘因なしが6例(75.0%)と多かった。ベースラインデータ時の症状は再悪化時の紅斑:ほぼ全身、膿疱形成:ほぼ全身、膿海あり、発熱38以上の割合が関節炎ありに多かった。検査値は関節炎ありで、白血球数10000以上、赤沈(mm/60分)50以上と高く、赤沈の平均値は関節炎ありが60.3mm/H(±29.6)と高かった。CRP値も関節炎ありでは7.0以上の割合が多く、RA陽性割合も高かった。治療については関節炎ありで、シクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多く、すでに申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。

多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬発症4年後の関節症合併リスク(症状、検査

値、治療)について述べる。尋常性乾癬の既往あり、紅斑:ほぼ全身、膿疱形成:ほぼ全身、白血球10000以上、赤沈(mm/60分)50以上、CRP値7.0(mg/dl)以上、RA陽性のオッズ比が2以上と高かった。この結果より膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが4年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。治療に関してはエトレチナートありのオッズ比が0.11と有意に低く、メトトレキサートありとシクロスポリンありのオッズ比は高かったが有意ではなかった。治療についてはその治療法が選択された背景に考慮すべきと思われる。

今回の分析に用いた連結データセットは本データベースで利用可能な最大数(限界)であったが、関節炎発症例は8例と少なく、リスクの分析は困難で、性別や既往歴で層別化した分析はできなかった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスク要因は症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡できれば分析可能であると思われる。

## E. 結論

1. 重症多形性滲出性紅斑に関する研究班との共同で行った平成25年薬剤性過敏症症候群全国疫学調査の終了後に発症した後遺症を確認するため平成26年度より追跡調査を実施した。対象は全国疫学調査二次調査結果から死亡例等を除く126施設209例である。倫理審査承認後、平成27年3月初旬に調査を開始、104施設から178例を回収した。回収率は8割以上であった。後遺症は全国疫学調査(H25年)時、222例中29例(13.1%)であったが、追跡調査により累積で40例(18.0%)の後遺症が確認された。死亡は全国疫学調査時8例(3.6%)であったが、追跡調査により累積12例(5.4%)が確認された。追跡調査で「後遺症なし」は41%であったが、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は35.6%であることがわかった。

2. 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班との共同研究では臨床班の症例登録事業に資することを目的に、臨床調査個人票データを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報から、どのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析した。分析用データは2004~8年膿疱性乾癬新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させて作成した。5年分の新規申請データは471例であったが、発症2年以内、新規申請時に関節症のあった症例を

除き、4年後の更新データと連結できたのは110例、関節症発症は8例(7.3%)であった。膿疱性乾癬新規申請から4年後の関節炎発症の有無でベースライン時の特徴を比較し、尋常性乾癬による関節炎発症が含まれる可能性があることが示唆された。治療については関節炎ありにシクロスポリンやメトトレキセート使用の割合が多く、申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できなかった。多重ロジスティックモデルの結果から膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが4年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが有意ではなかった。分析に用いたデータセットは利用可能な最大数であったが、関節炎発症リスク分析に十分ではなかった。症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡する必要があることを提言した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表(書籍を含む)

1. 黒沢美智子: 特集 重症薬疹の診断と治療アップデート II. 我が国の重症薬疹の疫学. アレルギー・免疫 21: 1197-1207, 2014.
2. Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y: Japanese guidelines for the management of pemphigus. The Journal of Dermatology. 2014;41: 471-486.
3. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). J Dermatol. 42(3):276- 82, 2015.
4. 黒沢美智子: 日本におけるペーチェット病の臨床疫学像. 月刊 リウマチ科 53: 537-542, 2015.
5. 照井正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒沢美智子, 小宮根真弓, 佐野栄紀, 根本治, 武藤正彦, 山西清文, 岩月啓氏: 膿疱性乾癬(汎発型)

診療ガイドライン2014年度版. 日本皮膚科学会雑誌 125: 2211-2257, 2015.

6. 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.
7. 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.

## 2. 学会発表

1. 黒沢美智子, 池田志孝, 照井正, 青山裕美, 岩月啓氏, 稲葉裕, 横山和仁: 膿疱性乾癬受給更新(再発)の有無と新規申請時の特徴(臨床調査個人票データを用いて). 第24回日本疫学会学術総会, 仙台, 1/23-25, 2014
2. Kurosawa M, Kano Y, Shinohara T, Yokoyama K: Epidemiological and clinical characteristics of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan: finding from a database of patients receiving financial aid for treatment. 20th IEA World Congress of Epidemiology, Alaska, 8/17-21, 2014.
3. 栗山長門, 宮嶋雅一, 中島円, 黒沢美智子, 福島若菜, 渡邊能行, 尾崎悦子, 廣田良夫, 玉腰暁子, 森悦朗, 加藤丈夫, 浦江明憲, 新井一: 特発性正常圧水頭症患者の全国調査解析について 経過報告. 第16回日本正常圧水頭症学会, 岡山, 2/28, 2015.
4. 中島円, 宮嶋雅一, 萩野郁子, 黒沢美智子, 栗山長門, 渡邊能行, 尾崎悦子, 福島若菜, 廣田良夫, 玉腰暁子, 森悦朗, 加藤丈夫, 浦江明憲, 新井一: 全国疫学調査による特発性正常圧水頭症患者の疫学像/治療について. 第16回日本正常圧水頭症学会, 岡山, 2/28, 2015.
5. 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若菜, 廣田良夫, 横山和仁. 全国疫学調査による薬剤性過敏症症候群(DIHS)の患者数推計. 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 3/26-28, 2015.

6. 黒沢美智子, 縣俊彦, 天谷雅行, 稲葉裕, 横山和仁: 稀少難治性皮膚疾患天疱瘡の患者数と年齢分布の将来予想. 第74回日本公衆衛生学会総会, 長崎, 11/4-6, 2015.
7. 黒沢美智子, 縣俊彦, 稲葉裕, 横山和仁: 増える難病と減る難病-将来予想. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.
8. 縣俊彦, 西川浩昭, 黒沢美智子, 横山和仁, 稲葉裕: 難病の新法律施行に伴う社会的影響について. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.
9. 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: 難病医療受給者の就労割合. 第26回日本疫学会総会, 米子, 1/21-23, 2016
10. 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, 5/11-13, 2016.
11. 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, 10/26-28, 2016.
12. 黒沢美智子, 照井 正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉裕, 横山和仁: 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて), 第 87 回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 3/26-28, 2017.

G . 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) 藤山幹子. 重症薬疹の診断と治療. 日本医師会雑誌, 2013;142(3):513-516.
- 2) 大野貴司. 皮膚科セミナーウム(第 61 回)薬疹 重症薬疹. 日皮会誌. 2011;120:1171-78.
- 3) 狩野葉子, 塩原哲夫. 重症薬疹. アレルギー・免疫. 2014; 21(3): 86-95.
- 4) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫: 薬剤性過敏症症候群( DIHS )の全国疫学調査, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業( 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( 研究代表者 塩原哲夫 )平成 25 年度総括・分担研究報告書. 2014; 54-75.
- 5) Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD.; The Incidence and risk factors for Psoriatic Arthritis in patients with Psoriasis. Arthritis Rheumatol. 68:4:915-923,2016.