

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

本研究班で作成した Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /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、2017 年は診療ガイドラインに沿った治療を提供できる重症薬疹診療拠点病院の認定を開始した。本研究班が主催する講習会の受講と病院内の診療連携体制を確認し、37 大学病院を認定した。

重篤副作用対策マニュアルの SJS と TEN の項目を診療ガイドラインに沿って改訂した。本研究班のホームページを開設し、診療ガイドライン 2016 の内容、臨床研究の進展状況などを公開した。

SJS/TEN の発症背景を明らかにする目的のため、重症薬疹患者および対照者の DNA 収集を継続して行った。カルバマゼピンによる重症薬疹発症リスク遺伝子である HLA-A*31:01 の LAMP 法による迅速測定法を開発し、その精度を検定した結果、HLA-DNA タイピングと完全一致すること、カルバマゼピンによる DLST 陽性の予測に有用であることを見出した。さらに、薬疹発症における HLA の関与を検索し、糖尿病治療薬 DPP-4 による水疱性類天疱瘡の発症に HLA-DQB1*03:01 が関与することを明らかにした。

疫学調査については、2008 年に本研究班で実施した全国調査から 10 年が経過するため再度全国疫学調査を計画した。また、2008 年の全国調査結果と SJS/TEN の個人調査票データ、レセプトデータを比較して SJS/TEN の臨床像の把握を行った。

小児期発症の SJS/TEN では、川崎病と症状が類似することがあり、その異同について検討した結果、偽膜形成や眼上皮欠損は SJS/TEN に特徴的であることが明らかとなった。

薬疹の原因薬の ex vivo 同定法として好塩基球活性化試験の有用性を検討し、薬剤リンパ球刺激試験に薬剤による好塩基球活性化試験を加えると、原因薬の同定に有用である可能性が示された。

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、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を開始した。また、「重症薬疹に対するシクロスポリン療法のオープン試験」の研究計画を立案した。

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、原因薬剤添加により患者末梢血単核球から産生されるタンパク質の解析を行い、数種のバイオマーカー候補タンパク質を特定した。

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 値測定の有用性の検証から、先進医療「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断法」の承認を得た。DIHS におけるニューモシスティス肺炎の症例解析を行い、対処法について考察した。

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の症例集積を行い、実態を把握した。

A. 研究目的

本研究班は、重症多形滲出性紅斑である

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN) 及び薬剤性過敏症症候群

(DIHS)を対象として診療ガイドラインを策定し、その普及とともに診療ガイドラインのエビデンスに基づく改訂を行い、これらの疾患の医療の向上と均てん化を目的とする。このため、SJS/TEN、DIHSの診断基準の国際基準との整合性を見直し、ステロイド療法の見直しのための臨床研究の実施、疫学調査、診療ガイドラインの普及のための診療拠点病院の認定、一般国民への啓発、などを行う。

B. 研究方法

1. SJS/TENの診療拠点病院の整備

全国80大学病院を対象として、一定基準を満たす施設をSJS/TEN診療拠点病院として認定する。認定の基準は、本研究班が開催するSJS/TENの診療ガイドライン2016の解説を行う講習会に参加する事、SJS/TEN、DIHSの診療を行う病院内診療科（皮膚科、眼科、集中治療部）の連携体制について確認を行うこととした。

2. SJS/TEN診療情報・研究成果の公表

重篤副作用対策マニュアルのSJSとTENの項目を診療ガイドラインに沿って改訂する。

本研究班のホームページを開設し、診療ガイドライン2016の内容、臨床研究の進展状況、SJS/TEN診療拠点病院情報などを公開する。

3. SJS/TEN発症の遺伝的背景の検討

重症薬疹患者およびその対照者のDNAおよび診療情報の収集を継続して行い、理化学研究者にて保管管理する。それを基にSJS/TEN発症に關与する遺伝的要因を解明する。

4. SJS/TENの疫学調査の実施

2008年に本研究班で実施した全国調査の調査項目を基準に、再度全国疫学調査を計画する。

5. SJS/TEN 治療法向上のための臨床研究の実施

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、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を開始する。また、「重症薬疹に対するシクロスポリン療法のオープン試験」の研究計画を立案する。

薬疹の原因薬同定のための *ex vivo* 同定法としての好塩基球活性化試験 (BAT) の有用性評価、重症薬疹の危険因子やバイオマーカーの探索のため、臨床研究を実施する。

6. DIHSの診療ガイドラインの作成

DIHSの症例集積を行い、予後に関する因子を抽出し、その結果を基にDIHSの重症度分類を作成する。

早期診断に有用な臨床マーカーを見出し、診断精度を高める。

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

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の症例集積調査を行い、その実態を把握する。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、観察、介入研究の被験者に危害を加える可能性については、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。以下に倫理委員会の承認課題を示す。

「薬疹の遺伝子多型および発症因子の解析」杏林大学医学部 (125-01)、島根大学医学部 (第1921号)、市立島田市民病院 (7)、昭和大学医学部 (承認番号1921)、「薬剤性過敏症症候群の遺伝子多型解析」理化学研究所「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づく承認、「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」京

都府立医科大学（承認番号 E-393）、「アレルギー性皮膚・粘膜疾患の病態解析」慶應義塾大学医学部（承認番号 20110133）、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」島根大学医学部（第 2592 号）、「重症薬疹の予後の解析」新潟大学医歯学総合研究科の倫理委員会による承認、「重症薬疹のバイオマーカー探索および病態解析」京都大学組み換え DNA 実験安全管理委員会の承認および京都大学動物実験委員会の承認、「DIHS/DRESS のバイオマーカーとしての血清 TARC の臨床応用を目指した研究」奈良県立医科大学（1460-3）、「分子標的薬による皮膚障害の調査および重症化予防の研究」横浜市立大学医学部（承認番号 B160201001）、「アレルギー炎症性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）

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、動物実験は麻酔下を実施し、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 の診療拠点病院の整備

2017 年度は SJS/TEN の難病登録数の多い上位 13 県に所属する 47 大学附属病院を対象として本研究班主催の講習会を開催した。講習会は 2017 年 11 月 19 日京王プラザにて開催し、38 大学病院の皮膚科医、13 大学病院の眼科医が出席した。講習会に参加のあった 37 大学病院から施設内連携を確認し、2017 年度内に 37 大学病院を SJS/TEN 診療診療拠点病院に認定した。

2. SJS/TEN 診療情報・研究成果の公表

本研究班のホームページを開設し、診療ガイドライン 2016 の内容、臨床研究の進展状況、SJS/TEN 診療拠点病院情報などを公開した (<http://takeikouhan.jp/>)。

3. SJS/TEN 発症の遺伝的背景の検討

SJS/TEN の発症背景を明らかにする目的のため、重症薬疹患者および対照者の DNA 収集を継続して行った。カルバマゼピンによる重症薬疹発症リスク遺伝子である HLA-A*31:01 の LAMP 法による迅速測定法を開発し、その精度を検定した結果、HLA-DNA タイピングと完全一致すること、カルバマゼピンによる DLST 陽性の予測に有用であることを見出した。さらに、薬疹発症における HLA の関与を検索し、糖尿病治療薬 DPP-4 による水疱性類天疱瘡の発症に HLA-DQB1*03:01 が関与することを明らかにした。

4. SJS/TEN の疫学調査の実施

2008 年に本研究班で実施した全国調査の調査項目を基準に、再度全国疫学調査を実施するため、調査項目を選定した。

2008 年の全国調査結果と SJS/TEN の個人調査票データ、レセプトデータを比較して SJS/TEN の臨床像の把握を行った。

小児期発症の SJS/TEN では、川崎病と症状が類似することがあり、その異同について検討した結果、偽膜形成や眼上皮欠損は SJS/TEN に特徴的であることが明らかとなった。

5. SJS/TEN 治療法向上のための臨床研究の実施

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、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を開始した。本研究班の分担研究者の所属する 12 施設が参加し、20 症例を登録する予定である。また、DIHS 症例にシクロスポリンを投与した症例の解析から、重症薬疹に対してシクロスポリンの短期療法が有効である可能性があり、「重症薬疹に対するシクロスポリン療法のオープン試験」の研究計画を立案した。

薬疹の原因薬同定のための BAT の有用性を検討し、薬剤リンパ球刺激試験に薬剤に

よる BAT を加えると、原因薬の同定に有用である可能性が示された。

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、原因薬剤添加により患者末梢血単核球から産生されるタンパク質の解析を行い、数種のバイオマーカー候補タンパク質を特定した。

6. DIHS の診療ガイドラインの作成

DIHS の予後に関与する因子を抽出し、その結果を基に DIHS の重症度分類を作成するため、研究班の所属施設で症例集積を行う計画とし、そのための研究計画書を島根大学医の倫理委員会へ提出し承認を得た。

重症多型滲出性紅斑関連疾患である DIHS の診断における血清 TARC 値測定の有用性の検証から、奈良県立医科大学において先進医療「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断法」の承認を得た。

DIHS におけるニューモシスティス肺炎の症例解析を行い、対処法について考察した。

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

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の症例集積を行い、皮膚障害の実態を把握した。

D. 考察

本研究班で作成した診療ガイドライン 2016 を普及される目的で、2017 年度は本研究班のホームページを開設し、一般市民に情報提供を行うとともに、SJS/TEN の診療拠点病院として 37 大学附属病院を認定した。2018 年度は、残りの 43 大学に対して認定を行い、診療拠点病院としての活動を予定している。

さらに SJS/TEN の実態把握のために、全国疫学調査を計画した。本研究班で 2008 年に実施した全国調査では、SJS の有病率は 3.1 人/100 万/年、TEN の有病率は 1.3 人/100 万/年であった。2018 年度が 10 年後となる

ため、2008 年度に準じて有病率を調査するための調査計画を立案した。

SJS/TEN 発症の遺伝的背景に関して、これまで本研究班では、カルバマゼピンによる重症薬疹が HLA-A*31:01、アロプリノールによる重症薬疹が HLA-B*58:01、ラモトリギンによる重症薬疹が HLA-DRB1*04:05 が高リスク要因であることを明らかにしてきたが、今年度は糖尿病治療薬 DPP-4 による水疱性類天疱瘡の発症に HLA-DQB1*03:01 が関与することを明らかにした。

SJS/TEN の治療に関して、本研究班の診療ガイドラインではステロイドの全身投与が推奨されているものの、国際的なコンセンサスは得られていない。このため 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、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を、12 施設が参加し開始した。2018 年度は症例登録を継続する予定である。

DIHS については、本研究班で診断基準を設定したものの、重症度分類、診療ガイドラインは作成していない。2017 年度は重症度分類作成のための調査項目を設定し、症例集積を開始した。島根大学での倫理委員会の承認を得て、各分担研究施設で承認を進めた。また、DIHS の早期診断の補助となる血清 TARC 値の測定を先進医療として申請し、承認を得たことは特筆すべき業績である。

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の使用が急速に増加しており、新たな皮膚障害が発生することが予測されるため、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の症例集積を行い、皮膚障害の実態を把握した。

E. 結論

2017 年は診療ガイドラインに沿った治療を普及させるため、本研究班が主催する講習会の受講と病院内の診療連携体制を確認し、37 大学病院を重症薬疹診療拠点病

院として認定した。本研究班のホームページを開設し、診療ガイドライン 2016 の内容、臨床研究の進展状況、重症薬疹診療拠点病院リストなどを公開した。

SJS/TEN の全国疫学調査を実施するため、調査項目を選定し調査の準備を行なった。

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、「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究」を開始した。

DIHS については、重症度分類作成のための調査項目を設定し、症例集積を開始した。また、DIHS の早期診断の補助となる血清 TARC 値の測定を先進医療として承認を得た。

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