

## Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像 3 種のデータ比較

研究協力者：黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学)  
武藤 剛 (順天堂大学医学部衛生学)  
研究代表者：中村 好一(自治医科大学地域医療センター公衆衛生部門)

研究要旨:Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis: TEN)は 2009 年に治療研究対象疾患、2015 年に指定難病となった。2016 年の指定難病医療受給申請数は SJS が 208 例、TEN は 55 例と稀少疾患である。本研究の目的は 3 種類のデータを用いて SJS と TEN の臨床疫学像を明らかにすることである。用いたデータは 1. 重症多形滲出性紅斑に関する研究班が全国の皮膚科専門医研修施設対象に 2005～7 年に受診した患者について 2008 年に実施した調査(以下、皮膚科専門医調査)結果 370 例。2. 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床調査個人票データ 2009～13 年の入力 287 例。3. 株式会社日本医療データセンターの 2005～16 年 SJS と TEN のレセプトデータ 268 例である。3 種類のデータの特徴と比較可能な項目を確認したところ、年齢分布はレセプトデータと他のデータで大きく異なっていた。皮膚科専門医調査と臨床調査個人票データもやや異なっていた。SJS の性比は皮膚科専門医調査結果と他のデータが異なり、TEN は各々のデータで異なっていた。性比が異なる理由は不明であった。3 種のデータに共通し、比較可能であったのは性・年齢、治療法の 3 項目であった。各データによって確認できる項目は異なり、各々のデータには長所と弱点があった。治療法についてはステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法の選択割合が臨床調査個人票データで最も多かった。その理由として医療費の影響が考えられる。研究班では来年度～再来年度に疫学班が作成したマニュアルに沿って全国調査の実施が予定されている。全国調査結果と平成 30 年度に入力が予定されている臨床調査個人票データ、レセプトデータを利用し各々のデータの長所を生かして本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

### A . 研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis: TEN)は重症多形滲出性紅斑に関する研究班(代表: 島根大学医学部皮膚科 森田栄伸教授)で研究されている疾患で、平成 21(2009)年に治療研究対象疾患、平成 27(2015)年に指定難病となっている。平成 28(2016)年の指定難病医療受給申請数は SJS が 208 例、TEN は 55 例と稀少疾患である。

SJS は大部分が薬剤によって引き起こされ、以下の症状を認める疾患である。

皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性

あるいは充血性)がみられること。

しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10%未満であること。

発熱。

発症の契機となる薬剤は消炎鎮痛薬や抗菌薬、尿酸を下げる薬(アロプリノール)、抗けいれん薬などである。

TEN は以下の 3 項目すべてを満たす疾患である。

体表面積の 10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。

ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。

発熱。

本研究の目的は 3 種類のデータ(重症多形滲出性紅斑に関する研究班が全国の皮膚科専門医研修施設を対象実施した調査結果、臨床調査個人票データ、レセプトデータ)を用いて SJS と TEN の臨床疫学像を明らかにすることである。

## B . 研究方法

用いたデータは以下の 3 種類である。

1. 重症多形滲出性紅斑に関する研究班が全国の皮膚科専門医研修施設対象に 2005 ~ 7 年に受診した患者について 2008 年に実施した調査(以下、皮膚科専門医調査)結果 370 例。
2. 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床調査個人票データ 2009 ~ 13 年の入力 287 例。
3. JMDC(株式会社日本医療データセンター)の 2005 ~ 2016 年 SJS と TEN のレセプトデータ 268 例。

3 種類のデータについて、データの特徴と比較可能な項目を確認し、各データの長所と弱点を考察した。

(倫理面への配慮)

今回用いた 3 種類の全データは連結不可能匿名化データである。

## C . 研究結果

SJS と TEN の割合は皮膚科専門医調査と臨床調査個人票ではほぼ同じであったが、レセプトデータでは TEN の割合が低かった。

(1) 性年齢分布と性比について

3 種類のデータ別に SJS と TEN の性別年齢分布を図 1 ~ 6 に示す。年齢は皮膚科専門医調査結果については調査時、2. 臨床調査個人票データは申請時、3. レセプトデータは治療開始時である。

SJS の性比(男/女)は皮膚科専門医調査結果では 0.70、臨床調査個人票データでは 0.97、レセプトデータでは 0.99 であった。TEN の性比(男/女)は皮膚科専門医調査結果では 1.04、臨床調査個人票では 0.64、レセプトデータでは 1.29 であった。

(2) 3 種のデータで比較可能な項目

各データで確認できる項目は異なり、3 種類のデータに共通し、比較可能な項目は性・年齢、治療法の 3 項目であった(表 1)。

(3) 各データで選択されている治療法

表 2 にデータ別に選択されている治療法の割合を示す。ステロイドパルス療法は臨床調査個人票では 6 割に選択されていたが、レセ

プトデータでは 13.3%と少なかった。血漿交換療法や大量ガンマグロブリン療法も臨床調査個人票データで多く、レセプトデータでは少なかった。副腎皮質ステロイド療法のみ治療はレセプトデータで最も多く 51%に選択されていた。

## D . 考察

SJS と TEN の割合は皮膚科専門医調査と臨床調査個人票ではほぼ同じであったが、レセプトデータでは TEN の割合が低かった。皮膚科専門医調査と臨床調査個人票データは重症例の報告や重症者の申請が多い可能性が示唆される。

(1) 性年齢分布について

皮膚科専門医調査と臨床調査個人票データの性・年齢分布がやや異なることは以前より確認されていたが、今回レセプトデータと他のデータの年齢分布が大きく異なることがわかった。レセプトデータは健康保険組合の加入者が対象で、会社員とその家族で構成されている。そのため、高齢者が少ないという特徴があると考えられる。SJS の性比は皮膚科専門医調査結果と他のデータが異なっていたが、TEN は各々のデータで異なっていた。性比が異なる理由は不明である。

(2) 3 種のデータで比較可能な項目

各データで確認できる項目は異なり、各々のデータには長所と弱点があった。レセプトデータは症状(重症度)の確認はできないが治療法については詳細な情報が得られる。

予後はレセプトデータでは対象者が退職しなければ長期に確認できる可能性がある。臨床調査個人票データは通常の難病では新規申請データと更新データを連結させて、ある程度の予後を確認することが可能であるが本疾患は新規申請のみのデータであるため予後の確認はできない。皮膚科専門医調査で確認できたのは短期の予後である。

(3) 各データで選択されている治療法

3 種類のデータの中で、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法の選択割合が最も多かったのは臨床調査個人票データであった。その理由として、医療費の影響が考えられる。臨床調査個人票は医療費の自己負担軽減のための申請時に提出されるため、高額の治療費が申請を促した可能性がある。治療選択割合についてはレセプトデータが現状を示しているかもしれない。

前回の皮膚科専門医調査実施から約 10 年が経過し、研究班では来年度～再来年度に疫学班が作成したマニュアルに沿って全国調査の実施が予定されている。また、SJS や TEN の回復後、長期予後調査の要望もある。

全国調査結果と平成 30 年度に入力が予定されている臨床調査個人票データ、レセプトデータを利用し各々のデータの長所を生かして、本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

## E . 結論

3 種類のデータには各々特徴があった。来年度～再来年度に予定されている全国調査結果、平成 30 年度に入力が予定されている臨床調査個人票データ、そしてレセプトデータを用いて、各データの長所を生かし本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 1;56(11):1918-27, 2017.

2. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi A, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H: Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics. *Brain and Behavior* 27:7 (3):e00635, 2017.

3. 氏家英之, 岩田浩明, 山下淳, 名嘉真武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江渉, 藤本亘, 天谷雅行, 清水宏: 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 127: 1483-1520, 2017.

## 2 . 学会発表

1. 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.

2. Kurosawa M, Takeno M, Nakamura Y, Mizuki N, Ishigatsubo Y, Nakamura K, Inaba Y, Yokoyama K: Clinical manifestations and treatment of Behçet's disease in Japan: Analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. The 21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama, 8/19-22, 2017.

3. 黒沢美智子, 武藤剛, 横山和仁, 稲葉裕, 中村好一, 縣俊彦: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の臨床疫学像の比較 - 3 種のデータを用いて. 第 76 回日本公衆衛生学会総会, 鹿児島, 10/31-11/2, 2017

4. 黒沢美智子, 森田栄伸, 稲葉裕, 横山和仁: 重症薬疹 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療実態と予後 (死亡と後遺症のリスク). 第 82 回日本健康学会総会, 恩納, 11/10-11, 2017.

5. Nakamura M, Kurosawa M, Kaneko F: Clinical epidemiology of skin symptoms in Behçet's diseases in Japan. The 1st Annual Meeting of Japan Society of Behçet's Disease, Yokohama, 12/1, 2017

6. 黒沢美智子, 稲葉裕: 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第 88 回日本衛生学会総会, 東京, 3/22-24, 2018.

## 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

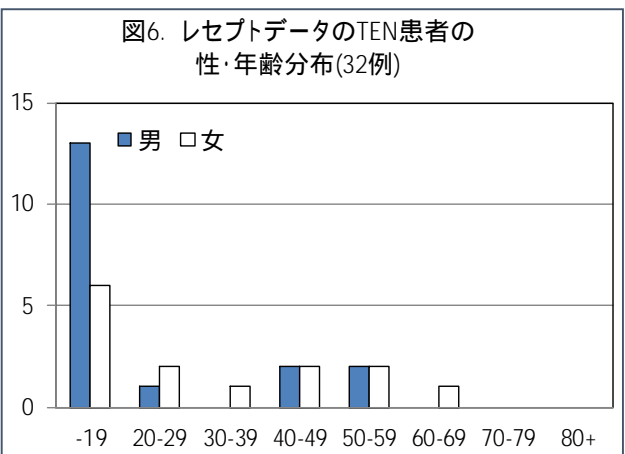
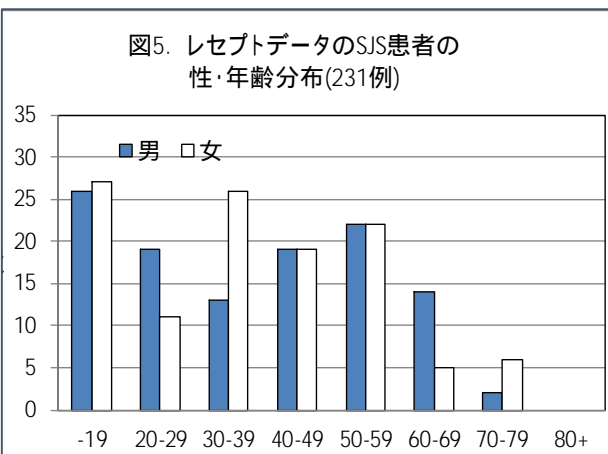
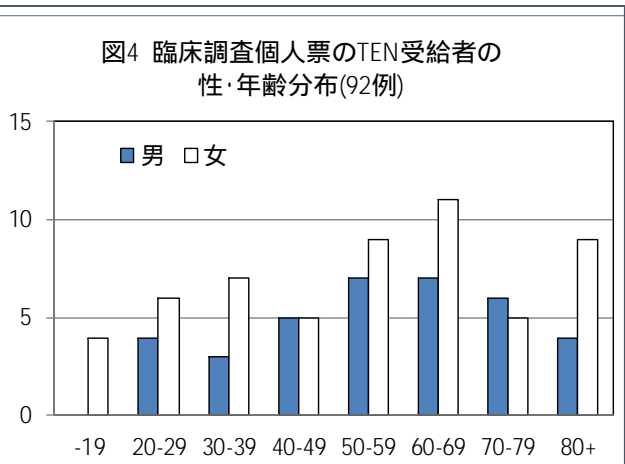
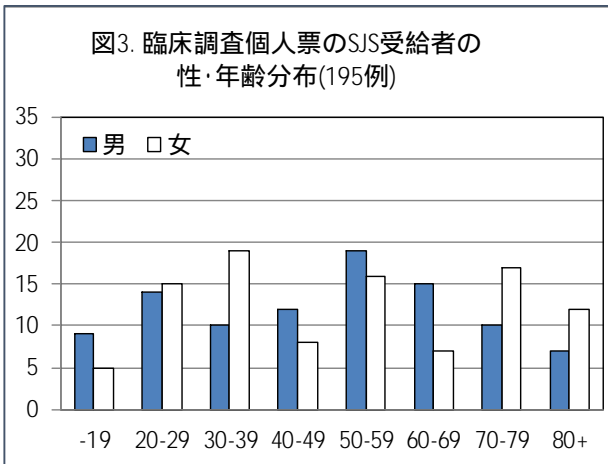
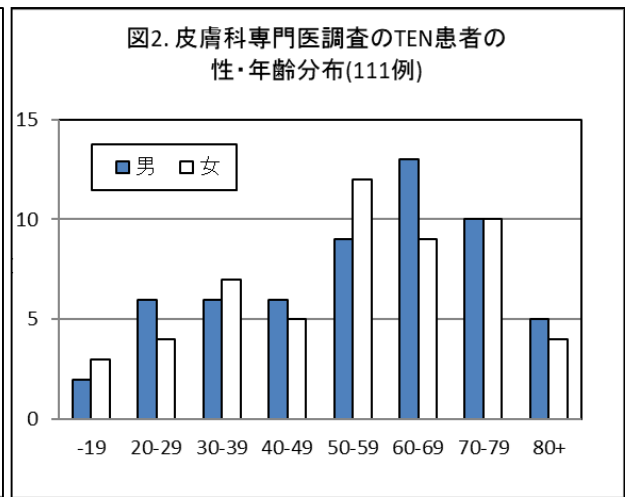
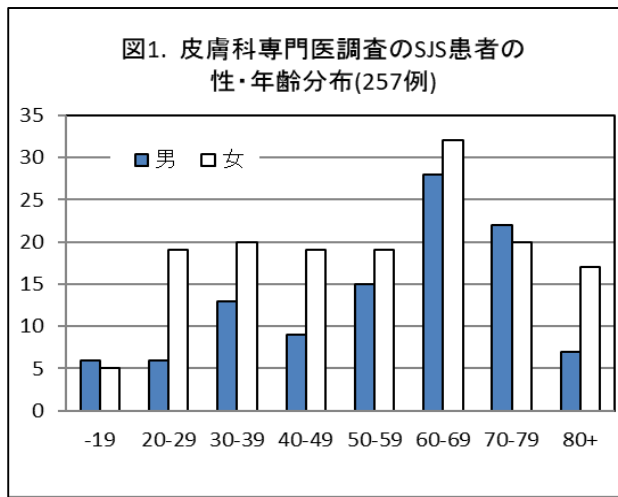


表1. 3種のデータで比較可能な項目

	皮膚科専門医調査 370 例	臨床調査個人票データ 287 例	レセプトデータ 263 例
対象数	SJS 258 例(69.7%) TEN 112 例(30.3%)	SJS 195 例(68.7%) TEN 92 例(32.4%)	SJS 231 例(87.8%) TEN 32 例(12.2%)
対象年	2005～07 年	2009～13 年	2005～16 年
性年齢分布	○	○	○
既往歴	○	×	
症状	○	○	×
被偽薬・原疾患	○	×	△
重症度	○	○	×
治療法	○	○	
合併症	○	×	○
予後(後遺症、死亡)	△	×	○

表2. 各データで選択されている治療法の割合

	全国疫学調査 370 例	臨床調査個人票 データ 287 例	レセプトデータ 263 例
副腎皮質ステロイド全身 (単独)	145 例(39.2%) SJS 129/258(50.0%) TEN 16/112(14.3%)	90 例(31.4%) SJS 79/195(40.5%) TEN 11/ 92(12.0%)	134 例(51.0%) SJS 118/231(51.1%) TEN 16/ 32 (50.0%)
ステロイドパルス	168 例(45.4%) SJS 92/258(35.7%) TEN 76/112(67.9%)	174 例(60.6%) SJS101/195(51.8%) TEN 73/ 92(79.3%)	35 例(13.3%) SJS 29/231(12.6%) TEN 6/ 32(18.8%)
血漿交換療法	31 例(8.4%) SJS 4/ 25( 1.6%) TEN 27/112(24.1%)	28 例(9.8%) SJS 7/195( 3.6%) TEN 21/ 92(22.8%)	3 例(1.1%) SJS 1/231( 0.4%) TEN 2/ 32( 6.3%)
大量ガンマグロブリン	69 例(18.6%) SJS 25/258 (6.8%) TEN 44/112(39.3%)	73 例(25.4%) SJS 33/195(16.9%) TEN 40/ 92(43.5%)	26 例(9.9%) SJS 21/231( 9.1%) TEN 5/ 32(15.6%)