

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 年以後は診療ガイドラインに沿った治療を提供できる重症多形滲出性紅斑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、2017 年度 37 大学病院、2018 年度 23 大学病院（合計 60 病院）を認定した。併せて 2017 年度に認定した 33 病院の重症多形滲出性紅斑診療連携状況を確認した。

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。抗てんかん薬フェニトイン誘発薬疹の発症リスクと有意に関連する遺伝子として CYP2C9*3 および HLA-B*51:01 を同定した。HLA-B*58:01 を LAMP 法により検出し、アロプリノールによる薬疹発症の確定診断に有用であることを示した。

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開始した。1205 施設に一次調査を実施し、705 科から一次調査の回答が得られ、回収率は 58.5% と良好であった。一次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に引き続き二次調査を行っている。

「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」は 12 施設で実施し、2019 年 4 月 30 日時点で 6 例を登録し、評価が終了した。SJS/TEN 7 症例の解析から、ステロイドパルス療法およびベタメサゾン点眼の眼症状に対する有効性が示された。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。

薬剤リンパ球刺激試験に薬剤による BAT を加えた評価の陰性的中率は 97.1% であった。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。

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 55 症例の後方視解析から、発症初期の臨床症状による重症度とウイルスの再活性化に関連があることが示された。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」の承認を得て、その有用性を検証する臨床研究に 19 例を登録した。

免疫チェックポイント阻害薬投与中に grade3 以上の皮膚障害を生じた症例の解析を行い、血清中炎症性サイトカインの上昇、末梢血抑制性 T 細胞の減少が観察され、皮膚障害の発症に関与していることが示された。

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

SJS/TEN の適切な診療に必要な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こと、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 発症の遺伝的背景の検討

重症多形滲出性紅斑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 発症に関与する遺伝的要因を解明する。

3. 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。

4. 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」を実施する。また、ステロイドパルス療法およびベタメタゾン点眼の眼後遺症への効果を検討する。「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。

5. 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。

DIHS 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。

6. 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、「第 2 回 Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査」昭和大学 (承認番号 2658)、順天堂大学 (順大医倫第 2018132 号)、「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-393-2)、「角結膜疾患の臨床経過ならびに病因解明に関する研究」京都府立大学 C-1006-1)、「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、認定番号 CRB6180008)、「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）、「炎症性皮膚疾患の症状ならびに治療の有効性の評価に関する研究」慶応義塾大学医学部（承認番号 20160188）、「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）、「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）、「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）

C. 研究結果

1. SJS/TEN の診療拠点病院の整備

2018 年度は 44 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 2018 年 11 月 11 日島根県民会館にて開催し、26 大学病院の皮膚科医、3 大学病院の眼科医が出席した。講習会に参加のあった 26 大学病院から施設内連携を確認し、2018 年度内に 23 大学病院を SJS/TEN 診療拠点病院に認定した。2017 年度の認定施設 37 大学病院と合わせて 60 施設を認定したことになる。併せて 2017 年度に認定した 33 病院の重症薬疹診療連携状況を確認し、連携施設は 0 から 25 施設（平均 5.8 施設）であった。

2. 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で、重症多形滲出性紅斑患者および対照者の DNA 収集を継続して行った。抗てんかん薬フェニトイン誘発薬疹の発症リスクと有意に関連する遺伝子として CYP2C9*3 および HLA-B*51:01 を同定した。また、アロプリノールによる薬疹患者の発症リスクとして同定されている HLA-B*58:01 を LAMP 法により

検出し、この方法はアロプリノールによる薬疹発症の確定診断に有用であることを示した。

3. SJS/TEN の疫学調査の実施

全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。一次調査の対象施設は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設（662 施設）および全国の病院から病床数別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科 1205 施設とした。対象は 2016 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日の 3 年間に当該疾患で受療した患者とし、2019 年 1 月に全国疫学一次調査を開始した。2019 年 3 月 20 日現在、705 科から一次調査の回答が得られ、回収率は 58.5%と良好であった。一次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に引き続き二次調査を行っている。

4. SJS/TEN 治療法向上のための臨床研究の実施

「重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同臨床研究」は本研究班の分担研究者の所属する 12 施設で実施し、2019 年 4 月 30 日時点で 6 例を登録し、評価が終了した。2021 年度で 20 症例を登録し、その効果を解析する予定である。本臨床研究は特定臨床研究に該当することから、2019 年度は島根大学医学部附属病院臨床研究審査委員会で審議を受け、2 月 18 日承認を受けた。京都府立医科大学で加療した SJS/TEN 7 症例の解析から、ステロイドパルス療法およびベタメサゾン点眼の眼症状に対する有効性が示された。

DIHS 症例にシクロスポリンを投与し、有効であった症例の解析から、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、検討した。本試験も特定臨床研究に該当するため準備を進めている。

薬剤リンパ球刺激試験に薬剤による BAT を加えて評価し、両方で陰性であった症例

に薬剤負荷試験を実施し、その陰性的中率は97.1%であり、薬剤の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。

In vivo 共焦点レーザー顕微鏡を用いて薬疹患者の皮膚観察を行い、病勢に伴って所見に変化が見られたことから、重症多形滲出性紅斑の早期の診断に応用できる可能性が示された。

5. 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進めた。杏林大学医学部附属病院で長期観察された DIHS 55 症例の後方視解析から、発症初期の臨床症状により軽症、中等症、重症に分類し、サイトメガロウイルスの再活性化との関連を検討し、重症度とウイルスの再活性化に関連があることが示された。

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。EDC 登録システムを構築し、2019 年 3 月の時点で、奈良県立医大で 13 例、島根大学で 6 例が登録された。

6. 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

横浜市立大学附属病院にて、免疫チェックポイント阻害薬抗 PD-1 抗体投与中に grade3 以上の皮膚障害を生じた症例の解析を行い、血清中炎症性サイトカインの上昇、末梢血抑制性 T 細胞の減少が観察され、皮膚障害の発症に関与していることが示された。

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、重症多形滲出性紅斑の診療拠点病院として 60 大学附属病院を認定した。今後はさらに認定施設を拡大し、診療レベルの向上を図るとともに、本政策班と連携して診療拠点病院としての活動を行う予定である。

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、今年度はフェニトイン誘発薬疹の発症リスクと有意に関連する遺伝子として CYP2C9*3 および HLA-B*51:01 を同定した。今後は、これらの遺伝的要因を発症予防に応用して行く必要がある。

SJS/TEN の実態把握のために、全国疫学調査を開始した。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を開始した。本調査により、SJS/TEN の発症率の経時的変化、治療法の変化が把握でき、診療ガイドライン 2016 の普及の効果が予測できるものと期待している。

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、これまで 6 例を登録した。今後は 2018 年度は症例登録を継続し、その有効性を評価する予定である。

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。杏林大学での解析で、初期の臨床症状に基づく重症度分類が、サイトメガロウイルスの再活性化の予測となることが示されたが、今後は本研究班の施設で検証して行く必要がある。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て、症例集積を開始した。今後、予定数の集積が必要である。シクロスポリンを含めた新規治療法の開発に向けた臨床研究も必要と考える。

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することも重要である。

E. 結論

2018年度までに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、60大学病院を重症薬疹診療拠点病院として認定した。

重症多形滲出性紅斑患者および対照者のDNA収集を継続して行い、フェニトイン誘発薬疹の発症リスクと有意に関連する遺伝子として CYP2C9*3 および HLA-B*51:01 を同定した。

SJS/TENの全国疫学調査を開始した。

「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、6例を登録評価した。

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。後方視解析で、初期の臨床症状の重症度からサイトメガロウイルスの再活性化の予測ができることを示した。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開始し、臨床研究に19例を登録した。

免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の病態解析を実施した。

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