

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（H29-難治等(難)-一般-057）  
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の全国疫学調査

研究協力者：黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授  
共同研究者：末木 博彦 昭和大学医学部皮膚科学講座 教授  
須長 由真 昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座 大学院生  
中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授

研究要旨：Stevens-Johnson 症候群(以下 SJS)、中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis：以下 TEN)は 2008 年に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に臨床疫学像把握の調査を実施しているが、皮膚科専門医のいる施設のみを対象としており患者数の推計はされていない。2008 年の調査から約 10 年が経過し、その間に診断基準の改訂、診療ガイドラインの作成・公表、治療法の保険適用などがあり、臨床疫学像が変化している可能性があり、本調査を行うこととなった。第 2 回となる SJS/TEN の全国疫学調査では一次調査で全国の患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。

本調査は当班で作成されたマニュアルに沿って実施する。対象は皮膚科のみ、全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出を行い、対象医療機関を選定した。今回、対象施設に皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設を全て含めてほしいとの強い要望が出されたため 300-399 床以上を 100%とし、300 床未満の皮膚科専門医研修施設を全て特別階層とした。一次調査の対象施設は 1205 施設となった。一次調査の対象は 2016 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日の 3 年間に SJS/TEN の診断基準に該当する患者数とし、2019 年 1 月 7 日に一次調査を開始した。一次調査票が回収されなかった施設に対し 2 月 12 日に再依頼を行った。一次調査で該当症例のあった施設に二次調査を開始してしている。

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則して実施している。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。本調査の実施計画は昭和大学、順天堂大学、重症多形滲出性紅斑に関する研究班代表の島根大学、同分担研究者の施設で倫理審査の承認を得ている。2019 年 3 月 20 日現在の一次調査回収数は 705 科(回収率 58.5%)と良好である。最終的な回収率は来年度に確定する。本調査二次調査は必ずしも所属先での倫理審査の必要はないとご依頼しているが、すでに 10 施設から所属先の倫理審査を受けて本調査に参加されるとの連絡が入っている。調査協力者の負担軽減は今後実施が予定されている全国疫学調査の課題と思われる。

A．研究目的

Stevens-Johnson 症候群(以下 SJS)、中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis：以下 TEN)は高熱や全身倦怠感などの症状を伴い、全身に紅斑、びらん、水疱が多発し、表皮の壊死性障害を認める疾患である。SJS の死亡率は約 3%で失明に至る視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの眼後遺症を残すこ

とが多い。TEN は SJS よりも死亡率が高く重症である。本疾患は平成 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。

本疾患は「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」が 2008 年に全国の皮膚科専門医研修施設を対象に 2005～7 年の当該疾患臨床疫学像把握の調査を実施し、370 症例を回収し

報告している<sup>1)</sup>。当時の全国調査は皮膚科専門医のいる施設のみを対象としていたため患者数の推計はされていない。2008年に実施された前回の調査から約10年が経過し、その間に「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」では診断基準の改訂(2016年)を行い、診療ガイドラインを作成・公表した。また、免疫グロブリン大量静注療法と血漿交換療法の保険適用などがあり、10年前の臨床疫学像とは異なっている可能性がある。「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」では昨年より、2018-19年度に第2回全国疫学調査を実施するための準備が開始されていた。

第2回となるSJS/TENの全国疫学調査では一次調査で全国の患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。二次調査では2016年の診断基準改訂に伴う診断件数変化の有無、診療ガイドライン作成による診療実績の変動、免疫グロブリン大量静注療法と血漿交換療法の保険適用による治療法の変化、死亡率や後遺症発症率変動の有無、本疾患の発症に關与する免疫学的背景を明らかにする。

全国の多施設を対象に情報を収集し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。本調査結果は信頼性の高い基礎情報となる。

## B. 研究方法

本調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を把握する二次調査で構成される。当班で作成されたマニュアルに沿って実施する<sup>2)</sup>。対象は皮膚科のみ、全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出にて対象医療機関を選定する。今回「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」より対象施設に全国の皮膚科研修施設662施設を全て含めてほしいとの強い要望が出されていたため、通常の出率(大学病院:100%, 500床以上:100%, 400-499床:80%, 300-399床:40%, 200-299床:20%, 100-199床:10%, 99床以下:5%, 特別階層:100%)ではなく、300-399床以上を100%とし、300床未満の皮膚科専門医研修施設は全て特別階層とした(表1)。一次調査の対象施設は1205施設、特別階層は80施設となった。診断基準は2016年に改定されたものを用いた。

一次調査の対象は2016年1月1日から2018年12月31日の3年間にSJS/TENの診断基準に該当する患者数とし、2019年1月7日に一次調査を開始した。一次調査で調査依

頼状、診断基準、返信用ハガキ(一次調査票)を送付し、1月末日までの回答を依頼した。2月6日までに一次調査票が回収されなかった施設に2月12日に再依頼状と診断基準、一次調査票を送付した。再依頼状で2月27日までに一次調査票の投函を依頼した。

二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で該当症例のあった施設に随時二次調査を実施している。二次調査では以下の一式を送付している。二次調査依頼状、二次調査票、二次調査記入例、他の医療機関への試料・情報の提供に関する記録、3例以上の施設に二次調査個人票の「調査対応番号」と「カルテ番号」の対応表、所属機関長へ届けていただく書類として、他の医療機関への既存試料・情報に関する届出書、情報公開文書、昭和大学の倫理審査委員会承認の写しと同研究計画書、返信用封筒である。二次調査票は半年を目安に回収する。「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」で作成された二次調査票の項目は1.診断基準、2.患者基本情報(入院日、退院日、年齢、性別、身長、体重、血圧、原疾患、既往歴、免疫に影響を及ぼす薬剤の使用歴など)、3.被疑薬及び投与期間、原因薬剤検索、4.臨床症状及び検査所見(症状出現日、発熱、皮疹の正常・面積、病理組織学的検査、眼症状、粘膜症状、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害、感染症合併)5.重症度スコア、6.治療、転帰(転院先を含む)、後遺症である。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則して実施している。全国調査一次調査は対象施設の患者数のみの報告であるので個人情報を含まない。二次調査票は匿名化されており、個人が特定されるような氏名、カルテ番号などの情報は含まない。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。研究概要(研究目的・調査内容等)を適切に通知・公開し、診療録情報の利用について適切な拒否の機会を設けることとしている。

本調査の実施計画は昭和大学(承認番号2658、平成30年9月26日)、順天堂大学(順大医倫第2018132号、平成30年11月28日)の倫理審査委員会の承認を得た。重症多形滲出性紅斑に関する研究班代表者の島根大学、

同分担研究者の施設でも倫理審査の承認を得ている。

#### C．研究結果とD．考察

全国疫学調査は開始して間もないため、一次調査と二次調査の経過のみを報告する。病床規模別の対象科数、抽出率、抽出数、そのうち皮膚科研修医施設数、回収数、回収率を表1に示す。3月20日現在、回収数は705科、回収率は58.5%と良好である。3月以降も少数ながら一次調査票が回収されているため、最終的な回収率は来年度に確定する。

一次調査で患者有りの回答施設に引き続き二次調査を開始している。本調査は必ずしも所属先での倫理審査の必要はないとご依頼しているが、すでに10施設から所属施設の倫理審査を受けて本調査に参加されるとの連絡が入っている。調査協力者の負担軽減は今後実施が予定されている難病の全国疫学調査の課題と思われる。

来年度は回収された二次調査票で各症例の診断基準と対象期間などの情報を基に、3年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出する。また、二次調査より当該疾患の臨床疫学像を把握する。

#### E．結論

SJSとTENは2009年に治療研究対象疾患、2015年に指定難病となっている。本疾患は2008年に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に臨床疫学像把握の調査を実施しているが、皮膚科専門医のいる施設のみを対象としており患者数の推計はされていない。2008年の調査から約10年が経過し、その間に診断基準の改訂、診療ガイドラインの作成・公表、治療法の保険適用などがあり、臨床疫学像が変化している可能性があり、本調査を行うこととなった。第2回となるSJS/TENの全国疫学調査では一次調査で全国の患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。

本調査は当班で作成されたマニュアルに沿って実施している。対象は皮膚科のみ、全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出を行い、対象医療機関を選定した。今回、対象施設に皮膚科学会認定皮膚科研修施設662施設を全て含めてほしいとの強い要望が出されたため300-399床以上を100%とし、300床未満の皮膚科専門医研修施設を全て特別階層と

した。一次調査の対象施設は1205施設である。

一次調査の対象は2016年1月1日～2018年12月31日の3年間にSJS/TENの診断基準に該当する患者数とし、2019年1月7日に一次調査を開始した。一次調査票が回収されなかった施設に対し2月12日に再依頼を行った。一次調査で該当症例のあった施設に二次調査を開始してしている。

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則して実施している。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。本調査の実施計画は昭和大学、順天堂大学、重症多形滲出性紅斑に関する研究班代表の島根大学、同分担研究者の施設で倫理審査の承認を得ている。

2019年3月20日現在の一次調査回収数は705科(回収率58.5%)と良好である。最終的な回収率は来年度に確定する。本調査二次調査は必ずしも所属先での倫理審査の必要はないとご依頼しているが、すでに10施設から所属先の倫理審査を受けて本調査に参加されるとの連絡が入っている。調査協力者の負担軽減は今後実施が予定されている難病の全国疫学調査の課題と思われる。

#### 参考文献

- 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.
- 2) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版. 厚生労働科学研究費補助金難治性等政策研究事業(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・解析に関する研究班(研究代表者 中村好一), 2017年1月.
- 3) スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)診断基準、中毒性表皮壊死症(TEN)診断基準. 重症多形滲出性紅斑に関する研究班 (<https://takeikouhan.jp/criterion.html>)

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Kurosawa M, Uehara R, Takagi A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Amagai M, Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, Ikeda S: Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. *The Journal of the American Academy of Dermatology*: 2018. (in press)
2. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Kuriyama N, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Karagiozov K, Arai H: Shunt intervention for possible idiopathic normal pressure hydrocephalus improves patient outcomes: a nationwide hospital-based survey in Japan. *Frontiers in Neurology* 9: 421, 2018.
3. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis.: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *Journal of Dermatology* 45: 1235-1270, 2018.
4. Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K., Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M: Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: Syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup. *Journal of Dermatological Science*: 2018. (in press)
5. Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y., Kato S, Arimoto J, Fukumoto

T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Modern Rheumatology*: 2018. (in press)

6. Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N: The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Modern Rheumatology* 15: 1-6, 2018.

7. 黒澤美智子, 横山和仁: 難病のある人の就労支援. *産業医学ジャーナル* 41: 99-103, 2018.

8. 岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子, 他: 日本人ベーチェット病の疫学: 疫学から病因へ. *リウマチ科* 60: 322-329, 2018.

### 2 . 学会発表

1. Kurosawa M, Takeno M, Kirino Y, Soejima Y, Mizuki N: Subgroup classification of Behçet's disease using clinical information: analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13-15, 2018.

2. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Yoshimi R, Kurosawa M, et.al : Clustering analysis of Japanese Behçet's disease identifies intestinal type as distinct cluster. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13-15, 2018.

3. Takeno M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N: Influence of sex and age on clinical manifestations of Behçet's disease: data of 6627 patients from Japanese nationwide survey database. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13-15, 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 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一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況(途中経過)

皮膚科調査対象機関 (層)	対象科 数	抽出率	抽出数	皮膚科研 修医施設	回収数 (3/20現在)	回収率
医学部附属病院	137	100%	137	(127)	111	81.0%
500床以上の一般病院	248	100%	248	(195)	133	53.6%
400～499床の一般病院	232	100%	232	(133)	135	58.2%
300～399床の一般病院	342	100%	342	(127)	183	53.5%
200～299床の一般病院	286	21.0%	60	－	34	56.7%
100～199床の一般病院	755	10.3%	78	－	37	47.4%
99床以下の一般病院	560	5.0%	28	－	13	46.4%
特別階層病院	80	100%	80	(80)	59	73.8%
合計	2640	45.6%	1205	(662)	705	58.5%