

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）  
総括研究報告書

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、重症多形滲出性紅斑診療拠点病院の認定を開始した。講習会の受講と病院内の診療連携体制を確認し、2019 年度は 32 医療施設を新たに認定した。2017 年以降の 3 年間で合計 92 施設を認定した。

SJS/TEN 発症の遺伝的背景を明らかにするため、重症薬疹患者および対照者の DNA 収集を継続して行った。これらをもとに解析を行い、新たにサルファ剤による重症薬疹の発症に HLA-A\*11:01 がリスク要因であることを明らかにした。

全国疫学調査を実施し、一次調査として 705 科からの回答が得られた（回収率は 58.5%）。一次調査回答のあった施設に二次調査を行い、160 施設から調査票を回収し、SJS 315 例、TEN 174 例を収集した。今回の調査で、10 年間における治療法や予後の変化が明らかになり、診療ガイドラインの普及効果が示された。

臨床研究については、「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」を実施し、2020 年 3 月 31 日時点で 6 例を登録し、評価が終了した。台湾での登録 5 例を合わせて解析し、ステロイドパルス療法の有用性を評価する予定である。眼症状の予後の解析では、初診時に中等症の症例が経過とともに視力低下が大きくなることが示された。肝障害の合併状況における調査では、SJS 78 例のうち 15 例、TEN 54 例のうち 10 例が DILIgrade1-4 を満たす肝障害を合併していた。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て評価し、両方陰性症例に薬剤負荷試験を実施した。その陰性的中率は 97.2%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。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、Galectin-7 及び RIP-3 をバイオマーカーとして特定した。メラニン・紅斑メグザメーターMX18 による皮膚症状の観察が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。

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の重症度分類を作成するため、9 施設より 86 例の DIHS 症例を収集し、単変量ロジスティック回帰分析により、糖尿病、酸素療法の実施、長い入院期間、急性期のクレアチニン高値、極期のクレアチニン/BUN 高値、血小板の減少が死亡に至るリスク因子として抽出された。その結果をもとに重症化予測スコアリングツール案を作成した。DIHS の診断における血清 TARC 値測定の有用性の検証のため、先進医療にて DIHS 症例と DIHS 以外の薬疹症例を比較した結果、カットオフ値 4,000 pg/ml とした場合の感度 100%、特異度 85%であった。DIHS 20 例でステロイド投与量と血液中ウイルス量を比較した結果、早期にステロイド療法を開始するとヒトヘルペスウイルス-6 の再活性化は抑制され、サイトメガロウイルスの再活性化が増加することが示された。DIHS の診断基準は満たさないが、DRESS スコアで probable/definite と診断される症例が 4 例報告された。

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、診断法、重症度基準、治療法の見直しのための臨床研究の実施、診療ガイドラインの普及のための診療拠点病院の認定と疫学調査、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重症薬疹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。SJS/TENに対する新規治療法の臨床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。

ステロイド療法の有効性に関する情報集積を行う。

### (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)、昭和大学医学部(承認番号1921)、「薬剤性過敏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」慶應義塾大学医学部(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、「重症躍進における発症及び予後に関する危険因子の検討研究」横浜市立大学医学部臨床研究「DIHS/DRESSのバイオマーカーとしてのの

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)、「薬剤性過敏症症候群の重症関連因子に関する研究」島根大学医学部医の倫理委員会 (承認番号 2793)。「薬剤性過敏症症候群においてステロイドの全身投与がウイルスの再活性化に与える影響」愛媛大学医学部臨床倫理委員会で承認された。

## C. 研究結果

### 1. SJS/TEN の診療拠点病院の整備

2019 年度は、第 3 回講習会 (国立京都国際会館にて行われたフォーサム 2019 京都の会期間に実施) を受講した 15 施設、第 4 回講習会 (パシフィコ横浜会議センターにて行われた第 49 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会の会期間に実施) を受講した 17 施設において病院内の連携体制を確認し、診療拠点病院に認定した。2017 年からの 3 年間で 92 施設を認定し、本研究班が開設したホームページに掲載した。

### 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。サルファ剤 (スルファメトキサゾール、サラゾスルファピリジン) による日本人重症薬疹患者 15 例を 2,873 例のコントロール群と関連解析し、HLA-A\*11:01 が重症薬疹発症のリスクとなることを明らかにした。

### 3. SJS/TEN の疫学調査の実施

全国疫学調査を、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として実施し、解析を完了した。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た。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。その結果、調査 3 年間に SJS が 930 例 (男性 380 例、女性 550 例)、TEN が 370 例 (男性 185 例、女性 185 例) が病院を受診したと推計された。

二次調査として 160 施設から調査票を回収し、SJS 315 例、TEN 174 例を収集した。その結果 10 年間における治療法や予後の変化が明らかになった。

### 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用性に関する多施設共同臨床研究」を 12 施設で実施し、2020 年 3 月 31 日時点で 6 例を登録し、評価が終了した。登録施設は島根大学医学部附属病院で 2 例、杏林大学医学部附属病院で 2 例、横浜市立大学医学部附属病院 2 例、合計 6 例であった。主要評価項目で有効は 4 例で 1 例は病勢進行のため脱落、1 例は死亡であった。台湾で同様のプロトコールで登録された 5 例を合わせて 11 例の経過を分析し、最終評価を行う予定である。

眼症状の予後の解析では、初診時に結膜侵入、血管侵入のスコアが 1 あるいは 2 点の症例が、経過とともに視力低下が大きくなること示された。

肝障害の合併状況における調査では、SJS 78 例のうち 15 例、TEN 54 例のうち 10 例が DILIgrade1-4 を満たす肝障害を合併していた。

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 36 症例に薬剤負荷試験を実施した。その陰性的中率は 97.2% 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、Galectin-7 及び RIP-3 を特定した。

メラニン・紅斑メグザメーターMX18 を用いて紅皮症患者の皮膚観察を行い、病勢に伴って指標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。骨髓異形成症候群治療薬アザシチジンの皮膚有害事象の臨床像を明らかにした。

### 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。本研究班の分担研究9施設より86例のDIHS症例を収集し、単変量ロジスティック回帰分析を行なった結果、糖尿病が基礎疾患、酸素療法の実施、入院期間の長いこと、急性期のクレアチニン値が高値、極期のクレアチニン/BUN高値、血小板の減少が死亡に至るリスク因子として抽出された。さらにこれらの結果をもとに重症化予測スコアリングツール案を作成した。

DIHSの診断における血清TARC値測定の有用性の検証のため、奈良県立医科大学病院及び島根大学病院において先進医療「血清TARC迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断法」を実施した。DIHS症例5例、DIHS以外の薬疹40例を比較した結果、カットオフ値4,000 pg/mlとした場合の感度100%、特異度85%であった。

愛媛大学病院を受診したDIHS20例でステロイド投与量と血液中ウイルス量を比較した結果、早期にステロイド療法を開始するとヒトヘルペスウイルス-6の再活性化は抑制されること、ステロイドの投与によりサイトメガロウイルスの再活性化が増加することが示された。

DIHSの診断基準は満たさないが、DRESSスコアでprobableあるいはdefiniteと診断される症例が4例報告された。

#### 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、今年度は重症多形滲出性紅斑の診療拠点病院として32施設を追加認定した。今後はさらに認定施設を拡大し、国内の診療レベルの向上を図るとともに、本政策班と連携して情報収集を担う活動を継続予定である。

SJS/TEN発症の遺伝的背景に関して、サルファ剤による重症薬疹の発症リスクとしてHLA-A\*11:01を同定した。今後は、これらの遺伝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、全国疫学調査を行った。本研究班で2008年に実施した全国調査の情報と比較して、治療法では、ステロイド大量療法と高用量免疫グロブリン

静注療法や血漿交換療法の組合せが多くみられた。これは後者の2療法が保険適用され、診療ガイドラインが普及したことを反映しているものと思われた。またTENの眼後遺症が減少したことは、発症早期にステロイド大量療法を推奨する診療ガイドラインの普及によるものと思われた。死亡率はSJSが4.1%、TENが29.9%であったが、これは前回の調査のSJS3.1%、TEN19%を上回った。これはTEN患者の平均年齢の上昇と悪性腫瘍の罹患率の上昇によるものと推定される。SCORTENに準じた死亡数/予測死亡数の解析では、ステロイド大量療法、ステロイドパルス療法が死亡数を減少させる治療法であった。これは前回の調査と同様の結果であった。

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」を実施し、6例を登録した。台湾の登録5例を合わせて解析し評価する予定である。

DIHSについては、重症度分類作成の基礎資料とするため、86例のDIHS症例を収集し、単変量ロジスティック回帰分析を行なった。糖尿病、酸素療法の実施、長い入院期間、急性期のクレアチニン値高値、極期のクレアチニン/BUN高値、血小板の減少が死亡に至るリスク因子として抽出された。さらにこれらを踏まえて重症化予測スコアリングツール案を作成したので、今後検証してゆく必要がある。また、血清TARC値の迅速測定の先進医療の結果、カットオフ値4,000 pg/mlとした場合の感度100%、特異度85%であり、目標設定基準を達成した。また、DIHS症例で早期にステロイド療法を開始するとヒトヘルペスウイルス-6の再活性化は抑制されるが、サイトメガロウイルスの再活性化が増加することが示され、今後重症度に応じたステロイド療法の指標を

作成する必要があると思われた。また、DIHS の診断基準は満たさないが、DRESS スコアで probable あるいは definite と診断される症例が報告され、診断基準の見直しの必要性も示された。

## E. 結論

2019 年度は 32 医療施設を重症薬疹診療拠点病院として新たに認定した。

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、サルファ剤（スルファメトキサゾール、サラゾスルファピリジン）による発症には HLA-A\*11:01 がリスク要因であることを明らかにした。

SJS/TEN の全国疫学調査を行い、10 年前の全国疫学調査結果を比較した結果、治療法や予後の変化が明らかになり、診療ガイドラインの普及が示された。

「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。

眼症状の予後の解析では、初診時に結膜侵入、血管侵入のスコアが 1 あるいは 2 点の症例が、経過とともに視力低下が大きくなることが示された。

肝障害の合併状況における調査では、SJS 78 例のうち 15 例、TEN 54 例のうち 10 例が DILI grade 1-4 を満たす肝障害を合併していた。

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 36 症例に薬剤負荷試験を実施し、その陰性的中率は 97.2% 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、Galectin-7 及び RIP-3 を特定した。

メラニン・紅斑メグザメーター MX18 が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。

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、非生存のリスク因子を抽出した。早期診断の補助となる血清 TARC 値の迅速測定を先進医療として実施し、45 例の解析からカットオフ値 4,000pg/ml は感度 100%、特異度 85%を示した。ステロイド療法は内在性ヘルペスウイルスの再活性化に関与すること、DIHS の診断基準は満たさないが、DRESS スコアで probable あるいは definite と診断される症例が見られることが明らかとなった。

## 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
3. その他  
なし