

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
分担研究報告書

第2回 Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の全国疫学調査(患者推計)

研究分担者 黒沢 美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授
末木 博彦 昭和大学医学部皮膚科学講座 教授
共同研究者 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

研究要旨

当研究班では2008年に2005～7年のStevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症(以下SJS/TEN)の症例を対象に全国疫学調査を実施したが、それから約10年経過し、SJS/TENの診断基準が変更され(2016年)、診療ガイドラインの作成・公表がされた。また、新規治療法が保険適用されたこともあり最新のデータが必要となり、第2回SJS/TENの全国疫学調査を実施することになった。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月に第二回SJS/TENの全国疫学調査を開始した。一次調査票は2019年4月9日まで回収し、最終的に一次調査回収数は709科、回収率は58.8%であった。一次調査の報告患者数はSJSが653例、TENが249例であった。9月初旬までに届いた二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、症例の転院先などを確認し、それらの情報を基に患者数を推計した。2016～18年の3年間に全国の病院を受療した患者数はSJSが930人(95%信頼区間840～1020人)、男性380人(95%CI340～420人)、女性550人(95%CI490～610人)、中毒性表皮壊死症(TEN)は370人(95%信頼区間330～410人)、男性185人(95%CI160～210人)、女185人(95%CI160～210人)と推計された。

共同研究者
森田栄伸 島根大学医学部教授
小風 暁 昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授
新原寛之 島根大学医学部附属病院講師
相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科教授
浅田秀夫 奈良県立医科大学医学部教授
阿部理一郎 新潟大学大学院医歯学総合研究科教授
橋爪秀夫 島田市民病院診療部副院長兼皮膚科主任部長
椛島健治 京都大学大学院医学系研究科教授
大山 学 杏林大学医学部教授

高橋勇人 慶応義塾大学医学部専任講師
藤山幹子 四国がんセンター皮膚科医長
外園千恵 京都府立医科大学医学部眼科学講座教授
渡辺秀晃 昭和大学医学部皮膚科学講座教授

A. 研究目的

Stevens-Johnson症候群(以下SJS)、中毒性表皮壊死症(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。本疾患の全国疫学調査(臨床像の把握)は2008年に2005～07年の症例を対象に行われた¹⁾。

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、本疾患の発症に関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。

(1)患者数を推計する一次調査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計1205施設である(表1)。

日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設については日本皮膚科学会からリストの提供を受けた。病床数別層化無作為抽出は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」²⁾が作成したマニュアルに沿って、難治性疾患等政策研究事業「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(研究代表者 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)」が行い、対象医療機関リストの提供を受けた。

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。一次調査で調査依頼状、診断基準³⁾、返信用ハガキを送付し、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。

(2)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

次調査票を送付した。二次調査で送付した資料は、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」に則して実施した。

全国調査一次調査は対象施設の患者数のみの報告であり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た。

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。研究班代表者の島根大学、分担研究者施設でも倫理審査の承認を得た。

C. 研究結果及びD. 考察

一次調査は2019年4月に終了した。表1に第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(最終)を示す。一次調査回収数は709科、回収率は58.8%と良好であった。層別の回収率は医学部付属病院が最も高く81%であった(表1)。ここには示していないが皮膚科研修医施設の回収率は本調査全体の回収率より高い65.9%であった。

一次調査の報告患者数はSJSが653例、TENが249例で医学部付属病院や500床以上の病院からの報告が多かった(表1)。9月初旬までに届いた二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、症例の転院先などを確認し、それらの情報を基に患者数を推計した。

表2にSJS/TENの2016~18年の3年間の受療患者数推計結果を示す。SJSは930人(95%信頼区間840~1020人)、男性が380人(95%CI340~420人)、女性550人(95%CI490~610人)、中毒性表皮壊死症(TEN)は370人(95%信頼区間330~410人)、男性185人(95%CI160~210人)、女185人(95%CI160~210人)と推計された。

2015~17年の指定難病受給者数はSJSが150~200人/年、TENが約50人/年であったので、全国の実際の患者数は約2倍程度と思われる。

謝辞

日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設リストを提供して下さった日本皮膚科学会および、全国の病院から病床数別の層化無作為抽出した施設(皮膚科)リストを提供して下さった難治性疾患等政策研究事業「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(研究代表者 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)」に感謝いたします。また全国調査一次調査にご協力下さった全国の皮膚科ご担当の先生方、二次調査で貴重な症例をご報告下さった先生方に深くお礼を申し上げます。

E. 結論

昨年度~今年度に第2回SJS/TENの全国疫学調査を実施した。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月に調査を開始した。一次調査は2019年4月に終了し、最終的な一次調査回収数は709科、回収率は58.8%であった。一次調査の報告患者数はSJSが653例、TENが249例であった。9月初旬までに届いた二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、症例の転院先などを確認し、それらの情報を基に患者数を推計した。2016~18年の3年間に全国の病院を受療した患者数はSJSが930人(95%信頼区間840~1020人)、男性380人(95%CI340~420人)、女性550人(95%CI490~610人)、中毒性表皮壊死症(TEN)は370人(95%信頼区間330~410人)、男性185人(95%CI160~210人)、女185人(95%CI160~210人)と推計された。

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. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 著書

なし

3. 学会発表

1. 黒沢美智子, 末木博彦, 須長由真, 森田栄伸, 小風暁, 新原寛之, 相原道子, 浅田秀夫, 阿部理一郎, 橋爪秀夫, 椛島健治, 大山学, 高橋勇人, 藤山幹子, 外園千恵, 渡辺秀晃, 中村好一: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の患者数推計: 全国疫学調査より, 第 30 回日本疫学会学術総会, 京都, 2/20-2/22, 2020.

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

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(最終)

皮膚科調査対象機関 (層)	対象科 数	抽出率	抽出 数	回収数 (4/9 最終)	回収率	報告患者数	
						SJS	TEN
医学部附属病院	137	100%	137	111	81.0%	336	146
500 床以上の一般病院	248	100%	248	134	54.0%	142	58
400～499 床の一般病院	232	100%	232	138	59.5%	79	24
300～399 床の一般病院	342	100%	342	183	53.5%	77	17
200～299 床の一般病院	286	21.0%	60	34	56.7%	5	2
100～199 床の一般病院	755	10.3%	78	37	47.4%	0	0
99 床以下の一般病院	560	5.0%	28	13	46.4%	0	0
特別階層病院	80	100%	80	59	73.8%	14	2
合計	2640	45.6%	1205	709	58.8%	653	249

表 2 SJS/TEN の 2016～18 年の 3 年間の受療患者数推計結果

病型	推計受療患者数	95%信頼区間
スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)	930 人	840～1020 人
(男性)	380 人	340～ 420 人
(女性)	550 人	490～ 610 人
中毒性表皮壊死症(TEN)	360 人	275～ 450 人
(男性)	160 人	105～ 210 人
(女性)	175 人	110～ 240 人