

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/中毒性表皮壊死(融解)症の全国疫学調査

分担研究者 末木 博彦 昭和大学医学部皮膚科 教授
須長 由真 昭和大学医学部皮膚科 大学院生

研究要旨

2016-2018年の全国の患者数を推計する一次調査と、症例有の施設に調査票を発送し臨床疫学像を確認する二次調査を行い全国160施設のSJS 315例TEN 174例、計489例を解析した。平均年齢はSJS 53.9±23.0歳、TEN 61.8±21.9歳でTENは前回調査より6歳高かった。死亡率はSJS 4.1%、TEN 29.9%。死亡のリスク因子としてTEN(SJSと比較)、65歳以上、腎障害、細菌感染症、糖尿病、循環器疾患、悪性腫瘍、被疑薬が抗菌薬、眼・口・陰部全ての粘膜障害、経過中の腎障害が統計学的に有意であった。経過中の敗血症発症リスク因子として男性、TEN、広いびらん面積、低Hb、糖尿病、循環器疾患が有意であった。治療法ごとでSCORTENでの実際の死亡数/予測死亡数の比を比較すると最も死亡を減少させたのがステロイド大量療法(0.4)、続いてステロイドパルス療法(0.52)であった。眼後遺症の頻度はSJSでは不変であったがTENで前回調査より半減した。

A. 研究目的

皮膚科専門医研修施設を対象として2005-2007年の患者を集計した本疾患の第一回全国疫学調査が2008年に行われ、約10年が経過した。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ったため、臨床疫学像が変化している可能性があり、第二回全国疫学調査を行うこととした。前回調査と調査項目は大きく変えていないため前回との比較が可能と考えられた。第一回調査は無作為抽出を行わなかったため全国の受療数の推計が困難であった。今回は病床規模別に無作為抽出をして対象医療機関を選定したため受療患者数の推計が可能となった。今回の第二回調査では10年間における臨床疫学像の変化、特に生命予後や後遺症発症率の推移を知る事、新たな検討として死亡リスク因子を明確にするとともにSCORTENを指標としてどの治療法が死亡率低減に寄与するかを明らかにすることを主要な目的とした。

B. 研究方法

本調査は調査対象期間にSJS/TENで受療した全国の患者数を推計する一次調査とSJS/TENの臨床疫学像を確認する二次調査で構成された。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(664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、約1200施設である。一次調査は郵送法で2016-2018年の3年間にSJS/TENの診断基準に該当する男女別患者数のみをハガキに記入し返送していただいた。一次調査票の発送、回収、患者数推計は順天堂大学衛生学講座で行った。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。一次調査で症例のあった全施設に順天堂大学衛生学講座より随時二次調査票を発送した。二次調査票は担当医が診療録の情報を記入し、昭和大学医学部皮膚科学講座に返送した。二次調査には1. あてはまる診断基準、2. 患者基本情報、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 5. 重症度スコア、6. 治療、転帰（転院先を含む）、後遺症の調査が含まれる。データの統計学的解析は昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座で行った。

（倫理面への配慮）

本調査は、2016-2018 年の 3 年間に SJS/TEN で受療した全国の患者数を推計する一次調査と SJS/TEN の臨床疫学像を確認する二次調査で構成された。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」が作成したマニュアルに基づいて実施した。プロトコルは、昭和大学医学研究科の倫理委員会承認された(承認番号 No.2658)。

C. 研究結果

- 1) 二次調査として 160 施設(市中病院 96 施設、大学病院 64 施設)から調査票を回収し、SJS 315 例、TEN 174 例、計 489 例を解析した。前回は大学病院が中心であったが今回は市中病院の割合が多かった。
- 2) 年齢は SJS(n=315)が 53.9±23.00 歳(前回 54.5±20.17 歳)、TEN(n=174)が 61.8±21.90 (前回 55.2±19.84 歳)であった。前回調査に比べ TEN の平均年齢が 6 歳高かった。
- 3) 原疾患において悪性腫瘍の割合が TEN で前回調査の 9.1%から 17.8%とほぼ 2 倍に増加した。この点が TEN における死亡率が前回調査より増加した一因と考えられた。
- 4) 被疑薬の上位 3 薬剤群は前回と同様の結果であったが、前回調査と比較し、TEN で抗てんかん薬を被疑薬とする症例が 3.1%(前回 9.1%)と減少していた。
- 5) 原因薬検査においてパッチテストの施行率は SJS 315 例中 42 例(13.3%)<前回 33.3%> TEN 174 例中 24 例(13.8%)<前回 33.9%>と大幅に減少したのに対し、DLST は SJS 315 例中 212 例(67.3%)<前回 49.2%>、TEN は 174 例中 115 例(66.1%)<前回 60.7%>と増加した。
- 6) 他臓器障害について前回調査と 6%以上の変化があったのは TEN の腎機能障害(35%→44%)のみであった。
- 7) 治療では SJS/TEN 共に前回調査に比較しステロイド大量療法単独の割合が減少し、IVIG との組み合わせが増加した。特に TEN では保険適用に伴い、前回調査ではほとんどなかった IVIG や血漿交換を組み合わせた治療が 52.2%と多くを占めた。
- 8) 転帰では SJS の死亡が 4.1%(前回 3%)、TEN の死亡が 29.9%(前回 19%)であった。
- 9) 眼後遺症は前回調査と比較し、SJS では変化がなかったが、TEN では半分以下に減少した。
- 10) 発症前にステロイド薬投与ありの SJS/TEN 症例は 68 例(15.6%)あり欧米からの報告と同程度であった。SJS より TEN の割合が高く、発熱は低率だが、死亡率は高かった。被疑薬は抗菌薬が多かった。
- 11) 敗血症発症のリスク因子として広いびらん面積、低ヘモグロビン、糖尿病、循環器疾患、ICU 入院があげられた。
- 12) 死亡のリスク因子解析では 65 歳以上の高齢者(性別で調整)においてオッズ比が最も高かった(オッズ比 4.02、95%信頼区間 2.22-7.26)。その他の死亡リスク因子として、原疾患としての腎障害、細菌感染症、糖尿病、循環器疾患、悪性腫瘍、被疑薬に抗生剤が含まれる、眼・口・陰部の 3 か所にわたる粘膜障害、経過中に発現した腎障害、ICU 入院、が統計学的に有意であった。
- 13) SCORTEN に準じた治療法別の死亡数/予測死亡数の解析ではステロイド大量療法が最も死亡数を減少させ(死亡数が予測値の 40%)、続いてステロイドパルス療法(死亡数が予測値の 52%)であった。

D. 考察

本調査で前回調査から変化があった点は以下の通りである。TEN の平均年齢が 55.2 歳から 61.8 歳へ 6.6 歳上昇した。SJS/TEN とともに原疾患として悪性腫瘍は増加し、TEN の被疑薬として抗てんかん薬が 9.9%から 3.1%へ減少した。原因薬検査としてパッチテストの施行率が SJS で 33.3%から

13.3%へ、TEN で 33.9%から 13.8%へ低下した一方で、DLST 施行率は SJS で 49.2%から 67.3%へ、TEN で 60.7%から 66.1%へ増加した。TEN の他臓器障害として腎障害が 35%から 44%へ増加し、SJS/TEN とともに集学的治療が増加した。TEN の死亡率が 19%から 29.9%と 10%も増加した反面、TEN における眼後遺症は 20.4%から 8%へ著明に減少した。

原疾患としての悪性腫瘍の増加については TEN で前回は良性・悪性腫瘍が 9.1%であったが今回は悪性腫瘍が 17.8%を占め、SJS では前回良性・悪性腫瘍は原疾患の上位 5 番目までに入らなかったが今回は悪性腫瘍が原疾患の中で 2 番目に多く、全体の 14.0%を占めた。集学的治療の増加については前回調査では 2 療法以上の併用療法が SJS で 14.9%、TEN で 50.6%であったのに対し今回は SJS で 30.4%、TEN で 60.6%を占めた。SJS、TEN とともに前回調査ではステロイド大量療法単独やパルス療法単独が多かったのに対し、今回は IVIG 療法の保健適用もあってかステロイド大量療法やパルス療法に IVIG 療法を併用した併用療法が増加していた。前回同様当然とは考えられるが、TEN の方が集学的治療の占める割合が多かった。

死亡率の増加については、今回の調査では死亡率が SJS で 4.1%、TEN で 29.9%であり前回調査の SJS 3.1%、TEN 19%から上昇していた。これについては TEN では前回調査より平均年齢が 6 歳高くなったことが原因の一つと考えられる。また、両疾患とも原疾患として、死亡リスクとして有意であった悪性腫瘍の割合が増加したことも死亡率の上昇につながっていると考えられる。TEN で腎機能障害を生じた割合が多くなった事も死亡率が高くなった要因と推察された。前回調査より市中病院からの報告割合が増加したが、大学病院と市中病院の間で死亡率に有意差はなかった。

診断基準について、前回調査後 2016 年に SJS/TEN の診断基準の改訂があり、新しい診断基準での合致率を算出した。本研究に

において SJS の診断基準のうち、項目 1,2,3,5 は合致率 85%を越えていたが病理組織学的検査の結果である診断基準 4 は 82.2%にとどまっており、これは生検未施行の症例があったためと考えられる。

また、前回調査よりも生検の施行率が SJS で 72%から 89.5%へ、TEN で 82%から 92.5%へと上昇していたのは、診断基準に病理診断が含まれるようになったためと考えられる。

経過中の敗血症のリスク因子は HuiKai らの報告で低 Hb、びらん 10%以上、循環器疾患の存在が挙げられており、今回の調査と同様であった。さらに今回の調査では男性、糖尿病もリスク因子として有意であった。びらんが広範囲に及ぶことで細菌の侵入経路が広がること、糖尿病で感染を重症化させやすいことが原因と考えられる。

死亡のリスク因子としては今回の調査では年齢 65 歳以上、TEN、原疾患としての腎障害、細菌感染症、糖尿病、循環器疾患、悪性腫瘍、被疑薬に抗生剤がふくまれること、眼・口・陰部の 3 か所にわたる粘膜障害、経過中に発現した腎障害、ICU 入院が有意となった。過去の報告では Derek ら³の報告で高齢、感染、血液悪性腫瘍、腎不全がリスク因子とされ、Liwang ら⁴の報告では悪性腫瘍、膠原病、元々の肝・腎障害、膠原病、眼・口・陰部 3 か所にわたる粘膜障害、剥離面積 20%以上、経過中の肝・腎機能障害、SCORTEN スコアが 2 より大きいことがリスク因子としてあげられた。Harib Ezaldein らの報告では 70 歳以上、肝硬変、悪性腫瘍がリスク因子としてあげられた。今回の調査では膠原病や肝機能障害は死亡リスクとして有意ではなかったが過去の報告では死亡リスクとして有意であった。

SCORTEN による予測死亡率を基にした治療効果の比較ではステロイド大量療法が最も死亡数を減少させ、続いてステロイドパルス療法という結果で、この 2 つのみが有意に減少させる結果となった。RGmichelett ら²の報告では全体、IVIG のみ、

ステロイドのみ、IVIG+ステロイド併用、支持療法で比較されており、予測死亡数と実際の死亡数の比(95%信頼区間)が全体で0.7(0.58-0.79)IVIGのみで0.79(0.55-0.92)ステロイドのみで0.72(0.48-0.89)、IVIG+ステロイド併用で0.52(0.21-0.79)、支持療法で0.70(0.47-0.87)となっており、IVIG+ステロイドが最も結果がよかった。今回の調査でSCORTENスコアにより換算はしたものの集学的治療の成績が下がるのは、重症度による治療法選択のバイアスがかかっているものと考えられた。また、SCORTENスコアが最悪時のものとはいえ、全体でも死亡数は予測値の59%にとどまり有意に予測値より死亡数が少なく、RGmichelettiらの報告でも全体の死亡数は予測値の70%で有意に予測値より死亡数が少なくなっていることよりSCORTENが提唱された時期より世界的にSJS/TENの予後が改善した可能性も考えられた。

本研究の長所は全国規模で多くの症例から情報を集めたことにより、精度の高い解析が可能であったことである。一方、短所として、二次調査票の記載は担当医に任せられ、記載者によって解釈が異なることもあるため、多少の誤差は生じていると考えられる。治療法別の効果検討では倫理上、コホート研究や二重盲検試験は困難である。このためSCORTENスコアを基にした予測死亡率からどの程度改善できるかにより治療効果を評価した。本来SCORTENスコアは発症初期に算出すべきものであるが、本調査では検査値は最も増悪時の記載しかなく、測定日も項目ごとに異なり、記載のない項目もある。そこで7点満点に換算し四捨五入して整数にして算出したため、今回用いたSCORTENスコアは原著に基づいた正確なSCORTENスコアではない。

今回の調査では第一回調査から11年たつての疫学像や臨床像、治療法の変化や、死亡リスク因子、治療法による予後の違い、敗血症のリスク因子などが明らかとなった。今回の死亡リスク解析結果や過去の報告から現状のSCORTENに含まれる評価項目は

概ね適正と考えられるが、実際の死亡率は予測死亡率の60-70%にとどまっており、両者の間に乖離が見られる。本研究で性別、年齢65歳以上、被疑薬に抗菌薬を含む、3つ以上の粘膜障害など新たなリスク因子も解明されたことから、より精度の高い予測死亡率を算出できるようにこれらの結果を踏まえたSCORTENスコアの改良と検証が必要と考えられた。

E. 結論

前回調査と比較TENの平均年齢が6歳上昇し、基礎疾患として悪性腫瘍が増加、腎機能障害併発例の増加を背景にTENの死亡率が19%から29.9%へ上昇した。これに対し、眼後遺症の頻度はTENで前回調査より半減した。死亡のリスク因子としてTEN(SJSと比較)、65歳以上、腎障害、細菌感染症、糖尿病、循環器疾患、悪性腫瘍、被疑薬が抗菌薬、眼・口・陰部全ての粘膜障害、経過中の腎障害が確認された。経過中の敗血症発症リスク因子として男性、TEN、広いびらん面積、低Hb、糖尿病、循環器疾患が有意であった。SCORTENでの実際の死亡数/予測死亡数の比を比較すると最も死亡を減少させた単独の治療法はステロイド大量療法(0.4)、続いてステロイドパルス療法(0.52)であった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 末木博彦：SJSとEM majorとの鑑別 皮膚科トラブル対応テキスト，出光俊郎編，文光堂，東京，pp39-41，2019.
2. 末木博彦：免疫再構築症候群(IRIS)，宮地良樹編，All about 皮膚科学，メディカルレビュー社，東京，pp190-191，2019.
3. 末木博彦：薬疹. 泉 孝英 編，—今日の診療のために—ガイドライン外来診療. 日経BP社，東京，pp337-342，2020.
4. 末木博彦：最近のトピックス2019

- Non-HIV免疫再構築症候群の病態としての薬疹. 臨皮73(5増) 38-43, 2019.
5. 末木博彦 : SGLT2阻害薬による薬疹. *Visual Dermatol* 19(2) 144-149, 2020.
 6. Sueki H, Kitami Y, Watanabe H: Severe Cutaneous Adverse Reactions during Tapering of High-Dose Systemic Steroid Therapy for Autoimmune Diseases: Implications for Non-HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Case Rep Dermatol*. 2019;11(2):166-174.
 7. Nakamura R, Watanabe H, Sueki H, et al: Association of HLA-A*11:01 with sulfonamide-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese patients. *J Invest Dermatol*. 2020 pii: S0022-202X(20)30040-3.
 8. Ito Y, Kitakawa M, Koshikawa S, Watanabe H, Sueki H: CD14 and CD16 expression in non-infectious granulomatous skin diseases. *J Cutan Immunol Allergy*. 2019. Doi:10.1002/cia2.12091.
 9. 鈴木茉莉恵, 猿田祐輔, 渡辺秀晃, 末木博彦 : アバタセプトによる乾癬型薬疹, *皮膚臨床*, 61:1391-1394, 2019.
 10. 新屋光一郎, 佐々木 駿, 須長由真, 城内和史, 渡辺秀晃, 末木博彦 : ST合剤によるStevens-Johnson症候群. *皮膚病診療*. 42(2):152-155, 2020.
 11. 張田修平, 佐々木 駿, 新屋光一郎, 鈴木茉莉恵, 北島真理子, 猿田祐輔, 北見由季, 渡辺秀晃, 末木博彦, 三浦瑛子, 恩田 秀寿, 中島靖浩, 八木正晴, 土肥謙二 : シアナミドによる中毒性表皮壊死症 (TEN) の1例. *皮膚臨床* 62 (3) : 276-280, 2020.
 12. 張田修平, 猿田祐輔, 中村華子, 鈴木茉莉恵, 北島真理子, 北見由季, 渡辺秀晃, 末木博彦 : Thymoma-associated multiorgan autoimmunity(TAMA)の皮膚病変としてのgraft-versus-host disease (GVHD)-like erythroderma. *臨皮* 73(5増): 10-16, 2019.
2. 著書
なし
 3. 学会発表
1. Sasaki S, Sueki H, Yamashita M, Shibato J, Harvey B, Hashimoto H, Takasaki I, Nakamachi T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Shioda S : PACAP – sweat secretion and sweat gland-. The Akira Arimura Memorial VIP PACAP and Related Peptides Symposium 30years after PACAP discovery (LosAngeles, United States, 2019. 11)
 2. Suzuki M, Saruta Y, Kitami Y, Watanabe H, Sueki H: Elevated serum osteopontin in drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug eaction with eosinophilia and systemic symptoms, 24th World Congress of Dermatology 2019 (Milano, Italy, 2019.6)
 3. 末木博彦 : EGFR阻害薬、マルチキナーザ阻害過中の腎障害薬 : 皮膚障害とその対策 第118回日本皮膚科学会総会. (名古屋市, 2019. 6)
 4. 末木博彦 : SJS/TEN診療のポイント 第70回日本皮膚科学会中部支部学術大会. (金沢市, 2019. 10)
 5. 末木博彦 : 重症薬疹の診断と治療 第4回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会. (横浜市, 2019. 12)
 6. 張田修平, 猿田祐輔, 李 殷先, 新屋光一郎, 村上遥子, 北島真理子, 佐々木駿, 北見由季, 渡辺秀晃, 末木博彦 : 経過中graft-versus-host disease (GVHD)-like erythrodermaを呈した thymoma-associated multiorgan autoimmunity (TAMA) の1例. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. (神奈川, 2019.11)
 7. 須長由真, 小林香映, 新屋光一郎, 張田修平, 川崎恵吉, 三輪裕介, 末木博彦 : サラゾスルファピリジンによる薬剤性過敏症症候群(DIHS) の1例. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. (神奈川, 2019.11)
 8. 李 殷先, 田代康哉, 荻原麻里, 渡辺秀晃, 末木博彦, 石橋 智, 永田茂樹, 國廣佳奈, 他: 皮疹軽快後に劇症1型糖尿病・脱毛症・橋本病を続発した薬剤性過敏症症候群.第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (神奈川,

2019.11)

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