

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

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症患者 130 例における肝障害についての検討

分担研究者	相原道子	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	教授
研究協力者	山口由衣	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	准教授
	渡邊友也	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	助教
	戸塚みちる	横浜市立大学附属病院皮膚科	

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN) は臓器障害を伴うことが知られているが、その中でも肝障害の合併は多くを占める。2000 年～2019 年 3 月の間に横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS/TEN 症例について調査し、肝障害の有無とその背景について解析した。対象症例は SJS78 例 (男性 30 例：女性 48 例、平均年齢 52.2 歳)、TEN54 例 (男性 24 例：女性 30 例、平均年齢 57.4 歳) で、DILI 重症度指数で grade1-4 を満たすものを肝障害合併群とした。全 132 例のうち評価不能例を除き肝障害合併群は 25 例 (SJS15 例、TEN 10 例)、非合併群は 102 例 (SJS60 例、TEN 42 例) であった。肝障害の程度は軽症の grade1 が最も多く SJS,TEN ともに全症例のうちの 15% であったが、SJS では grade4 の肝移植に至った症例が 1 例 (14 歳女児) みられた。肝障害合併群の原因の多くは薬剤であり、抗生剤、NSAIDs が主な被疑薬だったが、非合併群では抗けいれん薬が最も多く、肝障害合併の有無で原因薬剤に違いがみられた。初回薬物摂取と症状発現までの平均期間は肝障害合併群 10.8 日、非合併群 16.3 日であり、肝障害合併群の方が薬物摂取から症状発現までの期間が短い傾向がみられた。

A. 研究目的

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN) は臓器障害を伴い、皮疹の重篤度とは必ずしも一致しないことが知られている。肝障害は最も多く見られる臓器障害であり、ときに重篤となる。

本研究では横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS/TEN 症例について調査し、肝障害の有無や重篤度に関与する背景因子について解析した。

B. 研究方法

対象：2000 年～2019 年 3 月の間に横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS/TEN 症例を肝障害の有無で 2 群に分け、背景因子について解析した。肝障害合併群は DILI

(drug-induced liver injury) 重症度指数で grade1-4 を満たすものとし、検査値異常があるものの基準を満たさないものは grade0 として非合併群に分類した。評価不能例は研究対象から除外した。また、肝障害合併群における皮疹や粘膜症状の特徴や皮疹出現から肝障害発症までの期間についても解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は横浜市立大学医学部臨床研究倫理審査委員会にて「重症薬疹における発症及び予後に関する危険因子の検討研究」で許可(承認番号 B191000007)を得ている。

C. 研究結果

1. 対象：SJS78例（男性30例：女性48例、平均年齢52.2歳）、TEN54例（男性24例：女性30例、平均年齢57.4歳）のうち、DILI grade 1-4を充たした症例は25例（SJS15例、TEN10例）、非合併群は102例（SJS60例、TEN42例）であった。

2. 肝障害の重症度：肝障害の程度は軽症のgrade1が最も多くSJS,TENともに全症例の15%であった。Grade2,3はSJSとTENのそれぞれで1-2例であった。検査値異常はあるものの基準を見たさなかつた症例（grade0）はSJS31%、TENで22%であり、何らかの検査値異常が見られたものの多くは軽症であった。

一方、SJSではgrade4の肝移植に至った症例が1例（14歳女児）みられたがTENではgrade4はみられなかった。

3. 年齢分布：平均年齢は肝障害合併群と非合併群でSJSでは差は見られなかった（50.8歳、52.5歳）が、TENでは非合併群より合併群の方が低かった（43.7歳、61.6歳）。

4. 原因薬剤：原因が確定できたものの多くが薬剤性であった。肝障害合併群では、抗生剤、消炎鎮痛剤がそれぞれ26%、21%と主な被疑薬だったが、非合併群では抗けいれん薬が最も多く22%を占め、肝障害合併の有無で原因薬剤に違いがみられた。

5. 初回薬物摂取と症状発現までの平均期間：肝障害合併群10.8日、非合併群16.3日であり、肝障害合併群の方が薬物摂取から症状発現までの期間が短い傾向がみられた。

6. 臨床症状：肝障害合併群と非合併群で表皮剥離面積や紅皮症の有無といった皮膚症状に明らかな違いはなかった。粘膜症状では合併群で非合併群より眼障害の割合が高い傾向が見られたが、有意な差はなかった。

7. 皮疹から、肝障害発症までの期間：5-10日が10例と最も多く、平均は10日であった。肝障害が先行した症例はなく、皮疹との同時発症も1例のみであった。

8. 劇症肝炎を発症したSJS(14歳女児例)：基礎疾患なし。被疑薬は感冒に対して処方されたアセトアミノフェンとセフジニルであり、発症3日前から服用していた。口唇びらんと口腔内潰瘍、体幹四肢に多形紅斑をみとめ、表皮剥離面積は初診時0.5%であった。紅斑出現翌日に肝障害が出現。ステロイドパルス療法、持続濾過透析、血漿交換療法を行うも急激に進行して劇症肝炎となり、肝性昏睡となった。母親からの生体肝移植で回復し、後遺症も残さなかった。なお、表皮剥離面積は最大5%であった。

D. 考察

今回のSJS/TEN132例における肝障害合併例の調査では肝機能の検査値異常の合併頻度は高いものの、DILIのgrade0-1の軽症例が多くを占めた。これは肺障害や腎障害に比べて肝障害は重篤化しにくいことが示唆された。肝障害の有無で比較すると、被疑薬の頻度に異なる傾向はあるものの、その他に大きく異なる背景因子はなかった。一方、1例ではあるが基礎疾患のない健康な女児で劇症肝炎から肝移植に至った症例もみられた。この症例は感冒症状にアセトアミノフェンと抗生剤が処方されるというSJSの小児にみられることが多い経過であり、背景因子としても特徴的なものはなかった。これまで発表された肝移植に至ったSJS/TENの症例（Pub Med検索）は5例であり、男女比は1:4で、そのうち小児例は1例であった。9歳女児でイブプロフェン内服3日後にSJSを発症し、その翌日には肝障害が出現している。自験例と合わせても極めて稀ではあるものの小児、特に女児で皮疹出現後早期に肝障害が見られた場合、肝障害の重篤化の可能性を念頭に置く必要がある。

E. 結論

今回の調査では軽症の肝障害が多くを占めた。しかし、劇症肝炎から肝移植に至った若年症例もみられたことから、肝障害が重症化する因子については今後、さらに症例を重ねて解析する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T : HLA-B*51:01 and CYP2C9*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in the Japanese population: analysis of data from the Biobank Japan Project. Clin Pharmacol Ther, in press, 2019.
- Ueta M, Nakamura R, Saito Y, Tokunaga K, Sotozono C, Yabe T, Aihara M, Matsunaga K, Kinoshita S: Association of HLA class I and II gene polymorphisms with acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Japanese individuals. Human Genome Variation, 6:50, 2019.
- Su SC, Chen CB, Chang WC, Wang CW, Fan WL, Lu LY, Nakamura R, Saito Y, Ueta M, Kinoshita S, Sukasem C, Yampayon K, Kijisanayotin P, Nakkam N, Saksit N, Tassaneeyakul W, Aihara M, Lin YJ, Chang CJ, Wu T, Hung SI, Chung WH : HLA alleles and CYP2C9*3 as predictors of phenytoin hypersensitivity in East Asians. Clin Pharmacol Ther, 105(2) : 476-485, 2019.
- Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W, Saito Y, Aihara M, Choon SE, Lee HY, Chang MM, Roa FD, Wu CW, Zhang J, Nakkam N, Konyoung P, Okamoto-Uchida Y, Man-Tung Cheung C, Huang JW, Ji C, Cheng B, Chung-Yee Hui R, Chu CY, Chen YJ, Wu CY, Hsu CK, Chiu TM, Ho HC, Lin JY, Yang CH, Chang YC, Su SC, Wang CW, Chung WH; Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium : The Medication Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asians: The Major Drug Causality and Comparison to the USA FDA Label. Clin Pharmacol Ther, 105(1):112-120,2019.
- Asai C, Watanabe Y, Mukaijo J, Okawa T, Yamaguchi Y, Matumura A, Matsumoto K, Aihara M : A case of toxic epidermal necrolysis occurring after bone marrow transplantation accompanied with engraftment failure. J Dermatol, 46(6):540-543, 2019.
- Totsuka M, Watanabe Y, Asai C, Takahashi S, Ishikawa H, Takamura N, Hagiwara M, Aihara M : A case of severe bullous erythema including intertrigo-like eruptions with angioedema induced by pegylated liposomal doxorubicin. J Dermatol, 46(6):535-539, 2019.
- 松村康子, 渡邊友也, 金岡美和, 戸塚みちる, 山川浩平, 高 奈緒, 蒲原 毅, 相原道子 : 著しい咽頭症状を認めたカルバマゼピンによる Stevens-Johnson 症候群の1例. 皮膚臨床, in press, 2019.
- 高橋沙希, 渡邊裕子, 高村直子, 相原道子 : 高齢発症した中毒性表皮壊死症の1例-当科の高齢発症中毒性表皮壊死症の検討-. 皮膚臨床, in press, 2019.
- 相原道子 : 特集 : アレルギー疾患 update -最新の治療動向と展望- II. アレルギー疾患別に見た治療の現状と展望 薬疹治療 update. 日本臨床, 77(1):137-142, 2019.
- 相原道子 : 薬疹(DPP-4阻害薬関連類天疱瘡). 内科 特集 内科医に求められる他科の知識 専門家が伝える Do/Don't, 124(3):1928-1930,2019.
- 渡邊裕子, 相原道子 : V. 臓器・系統別副作用概論 1. 皮膚障害. 日本臨床 医薬品副作用学(第3版)上-薬剤の安全使用アップデート-77(3):415-420,2019.
- 渡邊裕子, 相原道子 : VI. 臓器・系統別副作用各論-重大な副作用を中心に- 1. 皮膚(2)中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症) . 日本臨床 医薬品副作用学(第3版)下-薬剤の安全使用アップデート-77(4):12-18, 2019.
- 相原道子 : VIII 薬疹 2 Stevens-Johnson 症候群 . 皮膚疾患 最新の治療 2019-2020(古川福実, 佐伯秀久 編), 南江堂(東京), 100, 2019.

14. 渡邊裕子, 相原道子: III個別の指定難病 B皮膚・結合組織系 12中毒性表皮壊死症. 指定難病ペディア 日本医会誌(水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整監修・編集),148・特別号(1), 図書印刷株式会社(東京), 145-146, 2019.
 2. 著書
なし
 3. 学会発表
 1. 相原道子: 小児皮膚科学のすすめ 研修 4 重症薬疹を治療する. 第118回日本皮膚科学会総会, 名古屋, 2019,6,9.
 2. 荒川憲昭, 塚越絵里, 中村亮介, 泉高司, 大野泰雄, 高松一彦, 西矢剛淑, 相原道子, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 浅田秀夫, 斎藤嘉朗: 重症薬疹の血液バイオマーカー探索と臨床的有用性の評価. 第40回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2019,12,4
 3. 池田信昭, 山口由衣, 浅田秀夫, 末木博彦, 大山 学, 井川 健, 相原道子: 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の実態調査及び重症化因子の解析. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,12,1.
 4. 金岡美和, 向所純子, 池田信昭, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 西江 渉, 相原道子: Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)阻害薬内服患者に生じた水疱性類天疱瘡46例の臨床的検討. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
 5. 渡邊裕子, 山口由衣, 相原道子: シンポジウム2 薬剤性皮膚障害up date 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害 up date. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
 6. 渡邊友也, 高村直子, 渡邊裕子, 山根裕美子, 戸塚みちる, 石川秀幸, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 山口由衣, 相原道子: ミニシンポジウム6 薬疹 横浜市大附属2病院におけるStevens-Johnson症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)132例の臨床解析. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
 7. 松村康子, 渡邊友也, 金岡美和, 戸塚みちる, 山川浩平, 高 奈緒, 相原道子: 咽頭粘膜炎を伴ったカルバマゼピンによるStevens-Johnson症候群の1例. 日本皮膚科学会第884回東京地方会, 川崎, 2019,5,18.
 8. 石川秀幸, 渡邊友也, 戸塚みちる, 佐川展子, 高村直子, 金岡美和, 渡邊裕子, 山根裕美子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原毅, 相原道子: 横浜市大2病院におけるStevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症患者の肺障害についての検討. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
 9. 戸塚みちる, 高村直子, 山根裕美子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 川島裕平, 本田 靖, 熊本宣文, 渡邊友也, 相原道子: 横浜市大2病院におけるStevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症患者の肝障害についての検討および肝移植に至ったSJS症例報告. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 横浜, 2019,11,30.
 10. 新村智己, 金岡美和, 澤田 郁, 石川秀幸, 山川浩平, 相原道子: 明らかな誘因のない中毒性表皮壊死症(TEN)の1例. 日本皮膚科学会第886回東京地方会, 横浜, 2019,10,19.
- 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