厚生労働科学研究費補助金（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(患者推計)

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
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　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、昨年度に本調査を開始した。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た。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、昨年度に一次調査を開始し、昨年度から今年度にかけて一次調査で該当症例のあった施設に二次調査を行った。

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%CI 340～420人)、女性 550人(95%CI 490～610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%CI 160～210人)、女 185人(95%CI 160～210人)と推計された。二次調査の臨床疫学像は重症多形滲出性紅斑に関する研究班より報告される。

本調査二次調査は必ずしも調査協力施設での倫理審査は必須でないが、所属機関独自の規則により倫理審査を求められる例が10施設以上あり、調査協力者の負担軽減が今後の課題と思われる。

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 [1)]。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 2018 年より、全国疫学調査の準備を開始した。

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、本疾患の発症に関与する免疫学的背景を明らかにする。当班は患者数の推計を担当した。

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した[2)]。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医施設 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、通常の抽出率(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、2 月に未回答の施設に再依頼を行った。

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。一次調査で該当症例のあった施設に 2018 年度～2019 年度にかけて随時二次調査票を送付した。二次調査では以下の一式を送付した。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。「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。

二次調査票は 2019 年 9 月初旬まで回収した。一次二次調査の結果を基に 3 年間に当該疾患で受療した患者数を推計した。

（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、同分担研究者で実施に参加する施設でも倫理審査の承認を得ている。

C．研究結果D．考察

一次調査は 2019 年 4 月に終了した。一次調査回収数は 709 科、回収率は 58.8%と良好で、

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%CI 340～420 人)、女性 550 人(95%CI 490～610 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%CI 160～210 人)、女 185 人(95%CI 160～210 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/年であるので、全国の実際の患者数は約 2 倍程度と思われる。二次調査の臨床疫学像は重症多形滲出性紅斑に関する研究班より報告される。

本調査を通じて感じたことは調査協力者の負担であった。本調査の二次調査は必ずしも所属先での倫理審査は必須ではないことを明記しているが、ご所属先の独自の規則により倫理審査を受けてご協力いただいた施設が 10 以上あった。倫理審査を受けなくてはならないために二次調査にご協力いただけなかった施設もあったと思われる。昨今は倫理審査が有料の大学もあり、調査協力者の負担をどのように軽減するかが難病の全国疫学調査の課題と考える。

E．結論

SJS と TEN の全国疫学調査を行い、2016～18 年の 3 年間に当該疾患で受療した患者数の推計を行った。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)、中毒性表皮壊死症(TEN)が 370 人(95%信頼区間 330～410 人)、と推計された。

二次調査の臨床疫学像は重症多形滲出性紅斑に関する研究班より報告される。

本調査二次調査は必ずしも調査協力施設での倫理審査は必須でないが、所属機関独自の規則により倫理審査を求められる例が 10 施設以上あり、調査協力者の負担軽減が今後の課題と思われる。

謝辞

お忙しい中、調査にご協力下さいました全国の皮膚科の先生方に感謝申し上げます。

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 epidemiological survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. J Am Acad Dermatol. 2019 Nov;81(5):1086-1092

2. Nakajima M, Kuriyama N, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Tange Y, Karagiozov K, Arai H : Background Risk Factors Associated with Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Nationwide Hospital- Based Survey in Japan. J Alzheimers Dis. 2019;68(2): 735-744.

3. Ujiie H, Iwata H1, Yamagami J, Nakama T, Aoyama Y, Ikeda S, Ishii N, Iwatsuki K, Kurosawa M, Sawamura D, Tanikawa A, Tsuruta D, Nishie W,

Fujimoto W, Amagai M, Shimizu H; Committee for Guidelines for the Management of Pemphigoid Diseases (Including Epidermolysis Bullosa Acquisita). Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). J Dermatol. 2019 Dec;46(12):1102-1135.

4. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. Mod Rheumatol. 2019 Aug 6:1-7.
5. 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. Mod Rheumatol. 2019 Mar;29(2) :357-362.
6. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. Mod Rheumatol. 2019 Dec 18:1- 16.
7. 石戸岳仁,黒澤美智子：疫学（症状，重症度の変遷）, 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）ベーチェット病に関する調査研究班、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 編集，ベーチェット病診療ガイドライン 2020、診断と治療社(東京)，2020：42-46.

２．学会発表

1. 副島裕太郎，桐野洋平，岳野光洋，黒澤美智子，飯塚友紀，上原武晃，吉見竜介，浅見由希子，関口章子，井畑淳，大野滋，五十嵐俊久，長岡章平，石ヶ坪良明，中島秀明：本邦ベーチェット病患者の臨床像に基づく亜群分類:腸管型は異なる亜群を形成する．第 63 回日本リウマチ学会総会･学術集会，京都,4/15- 17, 2019
2. 岳野光洋，黒澤美智子，副島裕太郎，桐野洋平：ベーチェット病の臨床亜群:臨床個人調査票 2218 症例の解析から．第 63 回日本リウマチ学会総会･学術集会，京都,4/15-17, 2019
3. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Yoshimi R, Mizuki N, Nakajima H: Identification of distinct intestinal Behcet's disease cluster in Japan: A nationwide retrospective observational study. The American College of Rheumatology's 2019 Annual Meeting, Atlanta (USA), 11/8-13, 2019.
4. 副島裕太朗，桐野洋平，岳野光洋，黒澤美智子，吉見竜介，竹内正樹，目黒明，水木信久，中島秀明：本邦ベーチェット病患者において腸管型は異なる亜群を形成する:厚生労働省および横浜市立大学レジストリによる観察研究．第 3 回日本ベーチェット病学会，横浜, 11/23, 2019.
5. 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.

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	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