

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

抗 SS-A 抗体陽性 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の臨床解析

分担研究者	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	主任教授
研究協力者	渡邊裕子	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	講師
	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	講師

Stevens-Johnson 症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）は致死率が高く、また重篤な後遺症を高率に残す最重症型の薬疹である。現在、病勢、予後に関してのバイオマーカーは確立されていない。本研究では、SJS/TEN における抗 SS-A 抗体に着目し、その陽性率、予後について解析した。抗 SS-A 抗体陽性率は SJS 14%、TEN 27% と健常人と比較して高く、抗 SS-A 抗体が陽性の SJS/TEN 症例では陰性例と比較して、表皮剥離面積、入院期間、重篤な眼症状といった重症度と相関がみられた。また死亡・重篤な合併症・後遺症と有意な関連がみられ、抗 SS-A 抗体が SJS/TEN の予後不良因子である可能性が示唆された。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）は致死率が高く、また重篤な後遺症を高率に残す最重症型の薬疹である。しかし現時点で、病勢、予後に関してのバイオマーカーは確立されていない。そこで我々は、SJS/TEN 患者に抗 SS-A 抗体陽性例が多いことに着目し、SJS/TEN における抗 SS-A 抗体陽性例の臨床的な特徴、SJS/TEN の重症度、予後について検討した。

B. 研究方法

2003 年 1 月から 2020 年 3 月までに横浜市立大学附属病院皮膚科を受診した SJS/TEN 患者を対象とした。治療開始前、または受診早期に採血を行い、血清中の抗 SS-A、SS-B、抗核抗体を測定した。抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体は 10.0 U/ml 以上、抗核抗体は 160 倍以上を陽性と定義した。死亡例を除く 9 例（SJS 3 例、TEN 6 例）では、SJS/TEN の回復後に抗 SS-A 抗体を測定した。抗 SS-A 抗体と年齢、性別、入院時のバイタルサイン、病歴、自己免疫疾患を含む併存疾患、検査データ、原因薬剤、発症から入院までの期間、最大表皮剥離面積、粘膜病変の有無、入院期間、臓器障害と合併症、転帰について検討した。粘膜病変の重症度評価には、粘膜病変（眼球、口唇・口腔、

生殖器病変）の部位数を用い、粘膜病変が 1 つ、2 つの場合を軽度群、3 つすべてを重度群とした。偽膜を伴う眼病変や角膜びらんも重度粘膜病変とした。SJS/TEN の回復後に死亡や重篤な後遺症があり継続加療が必要な症例は予後不良群と設定した。

（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 B210300039)を得ている。

C. 研究結果

総数 64 名、SJS (n = 37)、TEN (n = 27)。年齢中央値は 56.4 歳（範囲：8-91）、性別は男性 25 名 (39.1%)、女性 39 名 (59.4%) であった。SJS/TEN 発症前に 4 名 (6.3%) が自己免疫性疾患の既往を有していた。平均 SCORTEN スコアは 2.2 ± 1.3 (n=43, range, 0-6) であった。平均最大剥離面積は $45.8 \pm 26.9\%$ (n=29, 範囲 2-100)、平均入院期間は 35.8 ± 25.4 日 (n=60, 範囲：0~115) であった。SJS/TEN 患者の 92.2% に粘液病変が認められた。転帰は、60 名が生存 (93.8%)、4 名が死亡 (6.3%)、このうち 4 例は重篤な後遺症を有し、SJS/TEN 寛解

後も継続的な治療が必要であった。SJS では5例 (13.5%)、TEN では8例 (29.6%) の患者に抗 SS-A 抗体が陽性であった。

SJS/TEN, SJS, TEN の患者における抗 SS-A 抗体の平均値はそれぞれ 302.1 ± 1423.6 U/ml, 13.0 ± 43.7 U/ml および 698.2 ± 2150.9 U/ml で、血清中の抗 SS-A 抗体濃度は、TEN 患者で SJS 患者より有意に高かった ($p=0.0155$)。最大剥離面積最大剥離面積は陽性群の方が有意に広く ($p=0.0072$)、抗 SS-A 抗体価は、最大剥離面積と正の相関関係にあった

($r=0.3914$, $p=0.0014$)。抗 SS-A 抗体と入院期間の関連では 60 日以上長期入院を要した患者は、60 日未満の患者に比べて抗 SS-A 抗体価が高く ($p=0.0026$)、抗 SS-A 抗体価は入院期間と中等度の相関みられた ($r=0.2841$, $p=0.0278$)。

次に、後遺症につながる粘膜の病変について検討した。抗 SS-A 抗体価は、重症眼球病変のある患者で有意に高値であり

($p=0.0272$)、抗 SS-A 抗体陽性群では、陰性群に比べ、重度の眼病変を有する患者が有意に多かった ($p=0.0275$)。さらに、3 部位すべてに粘膜病変がある患者は、それ以外の患者に比べ抗 SS-A 抗体価が高値であった ($p=0.0147$)。抗 SS-A 抗体と SJS/TEN の予後との関係を調べるために、予後良好群と予後不良群の抗 SS-A 抗体を解析した。抗 SS-A 抗体は予後不良群で予後良好群に比べ高値を示し ($p=0.001$)、抗 SS-A 抗体陽性群では、陰性群に比べ予後不良の患者の割合が高かった。 ($p=0.0469$)。死亡例は4例であったが、死亡例と生存例の間で抗 SS-A 抗体価に有意差が認められた

($p=0.043$)。予後不良群と予後良好群を区別する予後因子としての抗 SS-A 抗体を評価するために、Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線分析を用いたところ、抗 SS-A 抗体の曲線下面積 (AUC) は 0.8213 であった ($p=0.0034$)。

D. 考察

本研究では、SJS/TEN では、抗 SS-A 抗体

陽性の割合が高く、TEN で優位に高いことが明らかとなった。また、抗 SS-A 抗体の抗体価は SJS/TEN は重症度や転帰と関連していることが示された。現時点では抗 SS-A 抗体上昇が SJS/TEN の異常な免疫状態による結果なのか、抗 SS-A 抗体が SJS/TEN の重症化因子なのか不明である。しかし、抗 SS-A 抗体の抗原である Ro52 はアポトーシスや肺障害との関連が報告されており、SJS/TEN の重症化の病態への関与が推察された。

E. 結論

抗 SS-A 抗体測定により、SJS/TEN の予後不良群を早期に予測することが出来、適切な治療介入につながることを期待する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi Y : Exploring the deeper linkage between adverse drug reactions and autoimmune diseases. Allergol Int, 71(2):161-162, 2022.
- 2) Watanabe Y, Yamaguchi Y : Drug allergy and autoimmune diseases. Allergol Int, 71(2): 179-184, 2022.
- 3) Sueki H, Watanabe Y, Sugiyama S, Mizukawa Y : Drug-allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. Allergol Int, 71(2): 185-192, 2022.
- 4) Watanabe T, Go H, Saigusa Y, Takamura N, Watanabe Y, Yamane Y, Totsuka M, Ishikawa H, Nakamura K, Matsukura S, Kambara T, Takaki S, Yamaguchi Y, Aihara M : Mortality and risk factors on admission in toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 59 patients. Allergol Int, 70(2):229-234, 2021.

5) Totsuka M, Watanabe T, Takamura N, Watanabe Y, Kumamoto T, Honda Y, Yoneda M, Saito S, Yamanaka S, Aihara M : A pediatric case of Stevens-Johnson syndrome with acute liver failure, resulting in liver transplantation. J Dermatol, 48(9):1423-1427, 2021.

6) MH Hsieh, Watanabe T, Aihara M : Recent dermatological treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. Front Med, doi: 10.3389/fmed.2021.636924, 2021.

7) 渡邊裕子, 山口由衣 : 特集 乾癬・小關膿疱症の基礎と臨床 薬剤性乾癬. 皮膚科, 1(2):233-241, 2022.

8) 渡邊裕子, 池田信昭, 山口由衣, 水川良子, 大山 学, 宮川 史, 浅田秀夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 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解析. 日皮会誌, 131(8):1841-1850, 2021.

9) 石川秀幸, 渡邊裕子, 水野雄斗, 福澤理恵映, 金岡美和, 相原道子 : 当科における免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症 5 例の検討. Skin Cancer, 36(1):44-48, 2021.

10) 新村智己, 渡邊友也, 澤田 郁, 石川秀幸, 金岡美和, 相原道子 : 原因を特定できなかった非薬剤性中毒性表皮壊死症の 1 例. 皮膚臨床, 63(8) : 1269-1273, 2021.

11) 渡邊友也, 相原道子 : 口腔粘膜疾患のすべて 薬剤による粘膜病変. Derma, 304:59-67, 2021.

2. 学会発表

1) Watanabe T, Watanabe Y, Aihara M, Yamaguchi Y : Increased serum levels of C-C motif chemokine ligand 2 and interleukin-8 in patients with toxic epidermal necrolysis accompanied by acute respiratory distress syndrome. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology. Plenary Oral, Kyoto(web), 2021,12,4.

2) Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Tsukagoshi E,

Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E : Significant association of HLA-A*11:01 with sulfa drug-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese. 第28回日本免疫毒性学会学術年会, web, 2021,9,6.

3) 渡邊友也, 渡邊裕子, 山口由衣 : 中毒性表皮壊死症59例のリスクファクターの検討. 日本医療研究開発機構 免疫アレルギー疾患実用化研究事業2021年度班会議 臨床研究・治験推進研究事業2021年度班会議 合同会議 薬疹研究会, 新潟(web), 2022,1,14.

4) 菊地彩音, 渡辺雪彦, 今井紗綾, 鈴木華織, 石川秀幸, 渡邊友也, 高村直子, 渡邊裕子, 山口由衣 : アスペルギルス眼内炎を併発したStevens-Johnson症候群の1例. 日本皮膚科学会第900回東京地方会, web, 2022,2,19.

5) 山口由衣 : 教育講演25 新しい薬疹, 注意すべき薬疹 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害 Update. 第120回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2021,6,12.

6) 渡邊裕子 : Keratinocyte Immunology Skin Study(KISS):Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症の重症度因子についての解析. 第120回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2021,6,10.

7) 渡邊裕子, 渡邊友也, 山口由衣 : Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症における抗SS-A抗体陽性例の検討. 第70回日本アレルギー学会学術大会, 横浜, 2021,10,8. 第36回日本乾癬学会学術大会, 浦安, 2021,9,3.

8) 渡邊裕子, 渡邊友也, 山口由衣 : Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症における抗SS-A抗体—重症化および予後不良因子の可能性—. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2021,11,13.

9) 渡邊裕子, 鈴木華織, 水野雄斗, 石川秀幸, 渡邊友也, 今井雄一, 山口由衣 : 瞼球癒着と腔癒着を呈した中毒性表皮壊死症の 1 例. 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 東京, 2021,11,27.

- 10) 大川智子, 松倉節子, 金岡美和, 中村和子, 岡村友紀, 袋 幸平, 安田綾子, 渡邊裕子, 蒲原 毅, 相原道子: 当院における薬剤アレルギーに対するパッチテストの検討. 第120回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2021,6,10.
- 11) 渡邊裕子, 鈴木華織, 水野雄斗, 石川秀幸, 渡邊友也, 今井雄一, 山口由衣: 瞼球癒着と腭癒着を呈した中毒性表皮壊死症の1例. 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 東京, 2021,11,27.
- 12) 石川秀幸, 渡邊裕子, 山川浩平, 水野雄斗, 新村智己, 福澤理映, 金岡美和, 和田秀文, 相原道子: 免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症4例の検討. 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, web, 2021,1,8.
- 13) 水野雄斗, 猪又直子, 高橋沙希, 佐野沙織, 渡邊友也, 金岡美和, 渡邊裕子, 池田信昭, 相原道子: 抗菌薬による即時型アレルギー疑い42例における検査結果の検討. 日本皮膚科学会第894回東京地方会, web, 2021,1,16.
- 14) 酒井あゆみ, 渡邊裕子, 水野雄斗, 鹿毛勇太, 石川秀幸, 渡邊友也, 山口由衣, 加藤直子, 外園千恵, 相原道子: 集学的治療にも関わらず重篤な眼後遺症を残した中毒性表皮壊死症の1例. 日本皮膚科学会第895回東京地方会, 横浜, 2021,2,20.
- 15) 山村一美, 乙竹 泰, 菱沼千尋, 謝 明秀, 鹿毛勇太, 渡邊友也, 渡邊裕子, 山口由衣: ステロイドパルス後に多数のウイルス再活性化を認めた薬剤性過敏症症候群. 日本皮膚科学会第898回東京地方会, web, 2021,10,16.
- 16) 謝 明秀, 石川秀幸, 乙竹 泰, 鹿毛勇太, 佐藤雄一郎, 水野広輝, 峯岸 薫, 吉見竜介, 山口由衣: 免疫チェックポイント阻害薬によりリウマチ性多発筋痛症が生じた1例. 日本皮膚科学会第898回東京地方会, we, 2021,10,16.