

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

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死融解症の呼吸器合併症に関する調査研究

分担研究者 金子美子

京都府立医科大学大学院医学研究科 教育センター（呼吸器内科）講師

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、年間推定発症率が人口 100 万人あたり 0.4-7 例という稀な疾患で、重症度は異なるが同一スペクトラムに属する一連の疾患であり、いずれも突然に発症して全身の皮膚と粘膜を傷害する。高い致死率 (SJS では 1-5%、TEN では 25-40%) のために急性期は内科的治療が主体となるが、救命しても重症角膜混濁による高度の視力障害・失明が後遺症となる。本研究では過去、本研究班で実施された第二回 SJS/TEN 全国疫学調査 2 次調査症例を対象に、急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、特に急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、背景因子（喫煙歴や飲酒歴）および急性期治療終了時の臓器障害の程度について三次調査を行った。

A. 研究目的

本疾患には目合併症の他に、重篤な呼吸器合併症も生じることが知られてきた。急性期には、高度の閉塞性障害を生じ呼吸不全に至る閉塞性細気管支炎を生じる例も散見される。発症後 10 年以上後も眼粘膜後遺症や難治性咳嗽、膣・尿管閉鎖などの粘膜障害を残す例もあり、慢性期 SJS/TEN では、約半数 (52.8%: 患者会調査) の患者が発症以後に出現した難治性咳嗽を訴えるが、稀少疾患のため、患者集約はなされておらず、背景要因や病態メカニズムは全く解明されていない。今回、眼合併症とあわせて、呼吸器合併症患者の調査、解析を行い呼吸器合併症の頻度・重症度を明らかにし、呼吸器病態解明に向けた基礎臨床データの収集を目的とする。

B. 研究方法

急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、特に急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、背景因子（喫煙歴や飲酒歴）および急性期治療終了時の臓器障害の程度について三次調査を行った。三次調査内容は、1. 呼吸器・肝臓・腎臓疾患の既往歴、2. 背景因子（喫煙歴、飲

酒歴など）3. 急性期臓器障害の疾患名および検査・治療内容、4. 退院時あるいは急性期治療終了時の後遺症有無が含まれた。特に、呼吸器領域については、咳・痰、低酸素血症などの有無、診断された呼吸器疾

患名、酸素化の有無、胸部 CT 画像、人工呼吸管理使用の状況およびそれぞれの診断時期及び転帰について調査した。

2020 年に各分担研究者である高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝 幹也（腎臓）、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長 乾 あやの（肝臓）と協議を重ね、3 次調査臓器合併症調査票（資料 1）を作成した。第二回全国疫学調査の 2 次調査全症例を対象とし、対象施設 160 施設 508 症例に 2021 年 3 月に発送し、うち、408 例より回答を得た。

（添付資料：調査票）

（倫理面への配慮）

京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて「第 2 回 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症の全国疫学調

査」(決定通知番号 ERB-C-1397-2)の承認を得ており、レトロスペクティブな解析であるため患者同意書を要さず、外来に研究情報を掲示した。

C. 研究結果

本研究班にて実際された第二回全国疫学調査の2次調査結果と、本研究班班員である京都府立医科大学眼科外園千恵教授が実施された眼科調査と合わせて症例データの突合を行った。皮膚科でおこなった2次調査及び眼科調査から月日が経過していることから、後遺症及び転帰データについては、確認日時を照合の上最新のデータを採用した。症例報告書が提出された408症例のうち、不適格症例は16症例で、内訳は2に記載したデータクリーニングの結果より、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」対象外と判断された症例14症例と、重複症例(同一症例の転院前と転院後)2例であった。適格症例392症例のうち、280症例が「眼合併症に関する疫学調査」にてデータ収集された症例とマッチした。予備解析では、何らかの新規の呼吸器症状を18.2%の症例に認め、明らかな呼吸器後遺症があるとされた症例は3例であった。引き続き詳細な解析を行う。

D. 考察

SJS/TEN 臓器合併症は、稀少疾患故にこれまでその実数や実態が明らかになっていない。本研究により、重篤な後遺症として残る前の治療方針決定や専門診療科の介入が必要状況を明らかにし、診療への feedback を行うことで長期的な後遺症発生の抑制に寄与することが期待される。

E. 結論

第二回 SJS/TEN 全国疫学調査2次調査症例を対象に、急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、呼吸器・肝臓・腎

臓について、三次調査を行った。現在予備解析を行っており、次年度引き続き、詳細検討を行う。

F. 健康危険情報

特になし

〈論文発表〉

〈英語論文〉

1. Yurie Seto, Yoshiko Kaneko*, Takako Mouri, Hiroyuki Fujii, Satomi Tanaka, Shinsuke Shiotsu, Osamu Hiranuma, Yoshie Morimoto, Masahiro Iwasaku, Tadaaki Yamada, Junji Uchino, Koichi Takayama. Prognostic factors in older patients with wild-type epidermal growth factor receptor advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(1):193-201
2. Sawada R, Matsui Y, Uchino J, Okura N, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Late-onset Pleural and Pericardial Effusion as Immune-related Adverse Events after 94 Cycles of Nivolumab: A Case Report. *Intern Med.* 2021 Nov 15; 60(22): 3585–3588.
3. Kitazawa H, Masuko H, Kanazawa J, Shigemasa R, Hyodo K, Yamada H, Yatagai Y, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Hirota T, Tamari M, Sakamoto T, Hizawa N. ORMDL3/GSDMB genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked

to total serum IgE levels but not to allergic sensitization. Allergol Int. 2021; 70(1):55-60.

3. その他
なし

<日本語論文>

1. 金子 美子、「重症蕁麻疹の肺障害」
Derma. 皮膚アレルギー診療のすべて
2021年4月増刊号 p97-102
2. 金子 美子、「呼吸器疾患」 スペシャ
リストが教える認知症を合併している
患者の診かた、関わり方 2021年8月
p79-85
3. 金子 美子、「気管支喘息」アレルギー
疾患・関節リウマチに罹患した労働者
と患者の養育者に対する治療と就労の
両立支援マニュアル 2021年発行
P21. 26-28. 46

<学会発表>

《英語発表》

なし

《日本語発表》

1. 金子美子. 成人喘息患者と養育者にお
ける就労就学両立支援のための質問票
調査 第61回日本呼吸器学会総会
2021.4 WEB開催.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし