

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

スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の全国疫学調査(三次調査)
-呼吸器、肝・胆道系、腎臓における急性期障害と後遺症に関する研究-

研究分担者 渡辺秀晃 昭和大学皮膚科 教授
 研究代表者 浅田 秀夫 奈良県立医科大学医学部 教授
 研究分担者 阿部 理一郎 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授
 研究協力者 濱 菜摘 新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師
 研究分担者 外園 千恵 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授
 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 助教
 研究分担者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科
 研究分担者 藤枝 幹也 高知大学医学部 教授
 研究協力者 須長 由真 昭和大学皮膚科 大学院生

研究要旨 2016-2018 のスティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) の全国疫学調査二次調査結果をもと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を明らかにする事を目的に三次調査を行った。ワーキンググループで協議し各臓器障害に関連する追加調査事項を1つの三次調査票として作成し、二次調査に協力いただいた全国160施設に送付した。現在までに400症例を超える症例の返信からデータのスクリーニングを行っている。また2016-2018のSJS/TEN全国疫学調査結果のデータから、新潟大学の協力を得てSJS/TENの発症早期の臨床的生命予後危険因子を同定し、現在英文論文投稿中である。

A. 研究目的

2016-2018 のスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の全国疫学調査二次調査結果をもと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を明らかにする事を目的に三次調査を行う。また同調査データを用いSJS/TENの発症早期の臨床的生命危険因子を見出す。

B. 研究方法

調査票の内容については本調査のワーキンググループで協議を重ねて作成し、1つの調査票冊子に集約した。調査票は昭和大学皮膚科学講座から研究対象施設に郵送した。匿名化情報は三次調査協力機関から分担研究者京都府立医科大学呼吸器内科学助教 金子 美子宛に郵送された。解析には高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝 幹也、済生会横浜市東部病院

小児肝臓消化器科 部長 乾 あやのが参加する。また新潟大学 濱 菜摘講師、阿部理一郎教授の協力のもとSJS/TEN全国調査結果を用いてSJS/TENの生命予後危険因子となる臨床症状を同定する。

(倫理面への配慮)

三次調査では、個々の患者情報の提供を受ける対象の皮膚科担当医から所属機関の長に本調査内容を届け、把握していただく。診療録から研究対象者の試料・情報を取得する際、オプトアウト等により研究対象者等に試料・情報の利用目的を含む当該研究についての情報を、研究内容説明書にて通知・公開し、研究対象者の試料・情報が利用されることを研究対象者等が拒否できる機会を保障する。研究対象者からの使用の中止の申し出があった場合には、当該情報は使用しない。なお、オプトアウト文書である研究内容説明書は研究の対象の病院のホームページにて公開し、以下の情報を記載する。

研究内容説明書の記載項目：研究課題名、研究責任者（所属・職名・氏名）、研究概要（背景、対象者、調査試料・情報（項目）、調査対象期間）、研究実施期間、問い合わせ先

C. 研究結果

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班の研究分担者施設（理化学研究所を除く）において倫理審査承認が完了した。2020年12月に昭和大学より二次調査協力施設に三次調査票を送付し、これまでに113施設から記載済みの調査票が返送されている。

D. 考察

二次調査から3年が経過したことから各施設の担当医の人事異動が多く、三次調査票の記載に難渋した施設もあった。本調査は「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアルー倫理指針に準拠した患者情報の取得手続きー」に準拠して行われた。本マニュアルでは協力機関での倫理審査は必須ではないと明記されているが、一部の協力施設では自施設での倫理審査が義務付けられており、調査票の返送が遅れた。今後の疫学研究推進のため、倫理指針の全国統一指針の確立が望まれる。

E. 結論

スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、三次調査が行われ、順調に記載済みの調査票が返送された。

新潟大学での検討の結果、SJS/TENの発症早期死亡リスク因子は、60歳以上・表皮剥離面積（BSA）10%以上、抗生剤内服の有無、既往のステロイド療法の有無、3部位（眼・口腔内・外陰部）にわたる粘膜疹のほか、原疾患の腎障害・糖尿病・心疾患・悪性腫瘍・細菌感染症の有無、が統計学的に有意差を持って同定された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shirouchi K, Koshikawa S, Shinya K, Watanabe H, Izumi M, Yoshimura K, Sueki H. Reduced expression of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 in infiltrating inflammatory cells of lichen planus without administration of immune checkpoint inhibitors. *J Dermatol.* 2021;48(9):1428-1432.
2. Lee E, Lee S, Tashiro Y, Ogihara M, Watanabe H, Ishibashi S, Nagata S, Miyo K, Ohara M, Otsuki T, Sueki H. Sequential screening of biomarkers in a case of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms occurring with virus reactivation and autoimmune disease. *J Dermatol.* 2022 Mar 3. doi: 10.1111/1346-8138.16341.
3. 新屋光一朗, 佐々木駿, 張田修平, 井藤遥, 中村華子, 北島真理子, 渡辺秀晃, 末木博彦, 石井文人, 橋本隆. 塩酸バンコマイシンにより誘発された線状 IgA 水疱性皮膚症の 1 例. *臨床皮膚科.* 75(10): 779-783, 2021.
4. 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, 1841-1850, 2021.
5. 渡辺秀晃. SJS/TEN の診断 *MB Derma.* 307: 54-60, 2021.

2. 書籍

1. 渡辺秀晃. 薬疹. 今日の治療指針 2022 年度版 医学書院, 東京, 2022, pp 1288-1290.
2. 渡辺秀晃. SJS と TEN. 今日の皮膚疾患治療指針. 第 5 版. 医学書院, 東京, 2022, pp 636-642.
3. 渡辺秀晃. Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症. 皮膚疾患最新の治療. 南江堂, 東京,

2021, pp116.

4. 渡辺秀晃. アレルギー検査法—薬疹テスト, 薬剤リンパ球刺激試験ほか, 皮膚疾患診療実践ガイド 第3版, 文光堂, 東京, 2021.

3. 学会発表

1. 李 殷先, 小林香映, 越川佐知子, 渡辺秀晃, 末木博彦. 薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS) の皮膚に浸潤する CD4 陽性細胞における HHV-6 細胞受容体マーカー CD134 の発現亢進. 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会(奈良, 2021. 11)
2. 石橋智, 小林香映, 田代康哉, 渡辺秀晃, 当科で経験した 2012 年以降の薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 患者 21 例についての検討, 第 72 回日本皮膚科学会中部支部学術大会(奈良, 2021. 11)
3. 李 殷先, 小林香映, 北見由季, 渡辺秀晃, 中田土起丈, 松永佳世子. デュアック配合ゲルによるアレルギー性接触皮膚炎の 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)
4. 濱本龍典, 平井由花, 小林香映, 渡辺秀晃, 末木博彦, 猪又直子. 好酸球性環状紅斑の 1 例, 第 899 回日本皮膚科学会東京地方会 (東京, 2021. 12)

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