

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

重症薬疹の予後の解析

分担研究者 阿部理一郎 新潟大学医歯学総合研究科皮膚科 教授

分担研究者 高橋勇人 慶應義塾大学医学部皮膚科 准教授

研究要旨 重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性疾患である。重症薬疹の臨床の重要な問題点は早期診断が困難なことがあげられ、いまだ SJS、TEN の死亡率が高い。発症早期で予後予測することは治療選択など予後の改善に結びつくことが予想される。

本研究において、班会議での解析データに基づき新規予後予測スコア（CRISTEN）の作成した。CRISTEN モデルは、良好な識別（AUC = 0.884）とキャリブレーションを示した。海外データでの検証研究も、本邦の結果と同等に高い精度を示した。

CRISTEN は、生存予後を予測することで、SJS/TEN 患者の治療の改善に寄与すると期待できる。

A. 研究目的

重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の臨床の重要な問題点は早期診断が困難なことがあげられる。加えて病態が不明なことから疾患特異的な治療は皆無である。本研究班の解析で SJS、TEN とともに以前の結果よりも有意に死亡率が上昇していた。早期診断が困難なことに合わせ、発症早期で予後予測することは治療選択など予後の改善に結びつくことが予想される。

一方、SCORTEN をはじめ、いくつかの SJS/TEN の予後予測スコアが提案され臨床において使用されてきたが、これらは血液検査の結果が複数含まれるなど、早期に簡便に用いることは困難である。

本研究課題において、班会議での解析データに基づき予後予測スコアを作成することを目的とする。

B. 研究方法

新潟大学、慶應義塾大学が参加する本研究班において 2016 年から 2018 年の間に治療を受けた SJS/TEN 患者 489 人を対象に調査を実施し、患者の臨床疫学的プロファイルの調査を行った（Sunaga Y, J Dermatol Sci 2020）。調査データのうち、患者背景、投薬内容、既存疾患、臨床症状（血液検査、

他臓器症状、および原因薬物）、治療内容、死亡率などを含む詳細な医療情報を用いてそれぞれの項目の死亡率における Odds 比を算出し危険因子を抽出した。その結果に基づき新たな予後予測スコア（CRISTEN）を作成した。

さらに海外の施設との共同研究を行い、8 カ国から計 4 1 6 例のデータを解析し、CRISTEN の海外における有用性を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、昭和大学の倫理委員会にて承認を得、新潟大学、慶應義塾大学でも承認を得た。

C. 研究結果

SJS/TEN における死亡の重大な危険因子のうち血液検査所見などの検査値を除いた以下を同定した。

1. 65 歳以上の患者の年齢
2. 体表面積 10%以上の皮膚剥離
3. 原因薬剤としての抗生物質の使用
4. 発症前の全身性コルチコステロイド療法の使用
5. 眼、口腔内、および外陰部の全ての粘膜症状
6. 腎機能障害（CKD）
7. 糖尿病（治療中）

8. 心疾患（治療中）

9. 悪性新生物（完治でない）

10. 細菌感染症（治療中）

CRISTEN モデルは、良好な識別 (AUC = 0.884) とキャリブレーションを示した。

海外データでの検証研究では、AUC は 0.827 であり、これは以前の SCORTEN などのシステムの AUC と統計的に同等であった。

D. 考察

CRISTEN は血液検査などの検査を必要とせず、発症早期の時点で予後予測が可能となった。

精度 (AUC) において、統計的には有意差はないが SCORTEN がより高い精度を示したが、SCORTEN はより重症の状態である症例 (ICU 入室例) をより想定したスコアであり、本研究で解析した症例は重症例が多く含まれていたことが考えられた。多国のデータでの検証も行い有用性は示されたがさらなる改善の余地があると思われる。

またこれまで提唱されていなかった心疾患の既往や細菌感染症、および被疑薬としての抗生剤の存在が新たに危険因子であることが明らかになった。実臨床において重要な知見と考える。

E. 結論

臨床情報のみに基づく、SJS/TEN の死亡率予測のスコアリングシステムの開発に成功した。独立した多国籍研究でも検証された。CRISTEN は、生存予後を予測することで、SJS/TEN 患者の治療の改善に寄与すると期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takei, S. Hama, N. Mizukawa, Y. Takahashi, H. Miyagawa, F. Asada, H. Abe, R. Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction

with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series. J Eur Acad Dermatol Venereol. 36(4): e310-e313. 2022.

2. 学会発表

1. 阿部理一郎, 重症薬疹の治療, 第85回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 令和3年9月18日~19日, 札幌

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