

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

薬剤性過敏症症候群（DIHS）診断基準ガイドライン作成のための全国疫学調査（二次調査分析）

研究分担者	黒澤美智子	順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学准教授
研究協力者	水川 良子	杏林大学医学部皮膚科 臨床教授
研究協力者	森田 栄伸	島根大学医学部 名誉教授
研究協力者	末木 博彦	昭和大学医学部 名誉教授
研究分担者	山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科 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
研究分担者	橋爪 秀夫	磐田市立総合病院皮膚科 部長
研究協力者	椛島 健治	京都大学大学院医学系研究科 教授
研究分担者	大山 学	杏林大学医学部 教授
研究分担者	高橋 勇人	慶応義塾大学医学部 専任講師
研究分担者	藤山 幹子	四国がんセンター併存疾患センター 部長
研究分担者	新原 寛之	島根大学医学部 講師
研究分担者	外園 千恵	京都府立医科大学医学部眼科学講座 教授
研究分担者	川村 龍吉	山梨大学医学部 教授
研究分担者	野村 尚史	京都大学大学院医学研究科 特任准教授
研究分担者	宮川 史	奈良県立医科大学医学部 講師

研究要旨 本調査は薬剤性過敏症症候群の最新の臨床疫学像、難治例や重症例、治療の実態を把握することを目的に実施した。対象は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設で、診断基準は当班で作成されたものを用いた。一次調査で2017～19年の3年間に薬剤性過敏症症候群の診断基準に該当する患者数および難治例や重症例数を調査し、二次調査は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録を対象に行った。二次調査票の項目は1. 診断基準、2. 患者基本情報、3. 被疑薬及び投与期間、原因薬剤、4. 臨床症状及び検査所見、5. 重症度スコア、6. 合併症、7. ウィルス学的検査所見、8. 治療、転帰、9. 自己免疫疾患および後遺症、である。本調査は2021年1月に開始した。二次調査票は2021年8月末までに295例が回収され、重複例を除く290例を分析対象とした。DIHSの臨床型別報告数は典型DIHS 71例(24.5%)、非典型DIHS 109例(37.6%)、DIHSとSJS・TENとのオーバーラップ 10例(3.4%)、診断基準満たさないがDIHSと判断 99例(34.1%)、不明1例(0.3%)であった。原疾患で多かったのは三叉神経痛、双極性障害、高尿酸血症、関節リウマチ、てんかん、統合失調症、うつ病、脳梗塞、等であった。既往歴で多かったのは高血圧、糖尿病、喘息、高脂血症、脳梗塞、脂質異常症、腎不全、等であった。最も疑わしい被疑薬はカルバマゼピンが多く、ラモトリギンやST合剤、サラゾスルファピリジン、アロプリノール等、多くの記載があった。入院中の合併症は糖尿病(20%)が多かった。経過中に認めた新たな自己抗体や自己免疫疾患は17例(5.9%)の報告があった。選択された治療法はステロイド療法93.8%、パルス療法23.1%、ヒト免疫グロブリン静注療法8.6%、血漿交換療法0.7%、CMV治療は13.4%で行われていた。転帰は軽快(75.9%)、軽快加療中(10.7%)、合併症加療中(2.8%)、不明(4.8%)、死亡

(5.9%)で、死亡例の死因は肺炎が多かった。後遺症は7.2%に認められた。本調査の分析は継続中である。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群(DIHS)は重症薬疹の一型で抗痙攣薬などの限られた薬剤が原因になり、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)やサイトメガロウイルスなどのヘルペス属ウイルスが経過中に再活性化し、重篤な合併症を生じることが知られている。

2013年に薬剤性過敏症症候群の全国疫学調査(患者数推計、臨床疫学像解明)を実施し、その後二次調査をもとにした追跡(後遺症)調査実施した。前回の調査から7年経過し、新たな原因薬剤や重症度および後遺症に関する新知見が次々と報告され、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例や重症例についての実態把握、治療に関するコンセンサスを得るための情報の収集が必要となった。

本調査は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設を対象に、最新の臨床疫学像、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例や重症例の実態、治療の実態を把握することを目的に実施した。

B. 研究方法

一次調査の対象は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(645施設)の皮膚科で、診断基準は当班で作成されたものを用いた。(1)一次調査は2017~19年の3年間に薬剤性過敏症症候群の診断基準に該当する患者数および難治例や重症例数を郵送で調査する。一次調査は2021年1月に開始した。(2)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全施設に随時二次調査票を発送し回収した。

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、身長、体重、原疾患、既往歴)、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、皮疹の性状・面積、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. 合併症(中枢神経障害、甲状腺異常、内分泌異常、循環器系疾患、消化器症状、呼吸器障害、敗血症、その他の障害)、7. ウィ

ルス学的検査所見(HHV-6、CMV、EBV、その他)、8. 治療、転帰(転院先を含む)、9. 自己免疫疾患および後遺症、である。

(倫理面への配慮)

本調査は匿名化された既存情報のみを回収し個人を識別できる情報は含まれない。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た。本調査の実実施計画は杏林大学(R02-190 令和3年1月8日、R02-190-01 令和3年2月17日)、順天堂大学(順大医倫第2020256号 令和3年2月3日、順大医倫第202029号 令和3年3月14日)の倫理審査委員会の承認を得た。研究班代表者の奈良県立医科大学、分担研究者施設においても倫理審査の承認を得た。

C. 研究結果と D. 考察

二次調査票は2021年8月末までに295例回収され、重複例を除く290例を分析対象とした。回収数は2013年に実施した全国調査の220例より多かったが、前回の調査対象は2012年の1年間、今回は2017~19年の3年間が対象期間である。

DIHSの臨床型は研究班で作成された診断基準に基づき、以下の様に定義している。
a. 典型DIHSは主要所見1~7の全て、b. 非典型DIHSは主要所見1~5の全て(ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる)、c. DIHS(典型・非典型を含む)とSJS・TENのオーバーラップ、d. 診断基準を満たさないがDIHSと判断した症例。

「主要所見」

1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑. しばしば紅皮症に移行する
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する
3. 38°C以上の発熱

4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, c のうち1つ以上
 - a. 白血球増多 (11,000/mm³ 以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
 - c. 好酸球増多 (1,500/mm³ 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6 の再活性化

図1にDIHS全国調査の臨床型別報告数と割合を示す。本調査の分析対象290例のうち、典型DIHSは71例(24.5%)、非典型DIHSは109例(37.6%)、DIHSとSJS・TENとのオーバーラップ10例(3.4%)、診断基準満たさないがDIHSと判断99例(34.1%)、不明1例(0.3%)であった。診断基準を満たさないがDIHSと判断された症例は診断基準主要所見2.原因薬剤中止後も2週間以上遷延する、を満たしていない症例や、同3.38℃以上の発熱、および5.血液学的異常、を満たしていない症例が多かったが、1.限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑、しばしば紅皮症に移行する、4.肝機能障害、を満たしていない症例もあった。

図2にDIHS全国調査の性・年齢分布を示す。男性では40～60歳代が多く、次に70歳代が多かった。男性では30歳代以下の発症数は少なかった。女性では60歳代の発症が最も多く、次に40歳代と70歳代が多く、20歳代以下の発症数は少なかった。

表1にDIHSの原疾患(原因薬剤投与理由)を示す。最も多かったのは「三叉神経痛」29例、次に多かったのが「双極性障害(含、双極性感情障害、躁うつ病、双極性うつ病)」26例、次に「高尿酸血症(含痛風)」23例、「関節リウマチ」19例、「てんかん(含、小児欠神てんかん、症候性てんかん、重積発作)」18例、「統合失調症」14例、「うつ病」12例、「脳梗塞(含、脳梗塞後遺症)」7例であった。表1に示した疾患以外にも多くの記載があった。上記を精神疾患(双極性障害と統合失調症、うつ病)をまとめると52例となり最も多く、適応障害等の記載を含めるとさらに多かった。

表2にDIHSの既往歴を示す。最も多かったのは「高血圧」50例、次に「糖尿病(含、2型糖尿病、境界型糖尿病)」43例、「喘息(含、気管支喘息、小児喘息)」15例、「高脂血症」15例、「脳梗塞(含、脳卒中、ラクナ梗塞、左延髄外側梗塞、視床梗塞、脳梗塞後片麻痺)」11例、脂質異常症(含、脂質代謝異常症)10例、「腎不全(含、慢性腎不全)」7例で、それ以外の既往歴も多く記載されていた。

表3に報告された最も疑わしい被疑薬(複数回答あり)を示す。抗てんかん薬、三叉神経痛の緩和、躁うつ病等の治療に適用されるカルバマゼピン(テグレートール)109例が最も多かった。次に多かったのも抗てんかん薬、双極性障害(躁うつ病)の治療に用いられるラミクタール(ラモトリギン)28例、次が合成抗菌剤で、ニューモシスチス肺炎などに適用されるバクタ(バクタ配合錠、スファトキゾール、トリメプリム、ダイフェン配合錠、バクトラミン配合錠)28例、潰瘍性大腸炎やクローン病など炎症性腸疾患の治療や関節リウマチの治療に用いられるサラゾスルファピリジン(アザルフィジン、サラゾピリン)24例、痛風、高尿酸血症、尿路結石に用いられるアロプリノール(含、ザイロリック)22例で、その他にも多くの記載があった。

入院中の合併症で最も多かったのは糖尿病(20.0%)であった(図3)。経過中に認めた新たな自己抗体や自己免疫疾患は「あり」17例(5.9%)、「なし」216例(74.5%)、不明・無回答57例(19.7%)であった(図4)。疾患名は甲状腺機能低下症(含、橋本病)5例、1型糖尿病3例、その他にもRF陽性、脱毛症、等の記載があった。本調査の対象期間は2017～2019年の3年間であるため、主な報告例はDIHS発症から短期間に発症した疾患であると思われる。

図5に選択された治療法(複数回答あり)を示す。ステロイド療法は93.8%で行われており、パルス療法は23.1%、ヒト免疫グロブリン静注療法8.6%、血漿交換療法0.7%

であった。また、CMV 治療は 13.4%で行われていた。DIHS の転帰は軽快 220 例(75.9%)、軽快加療中 31 例(10.7%)、合併症加療中 8 例(2.8%)、不明 14 例(4.8%)、死亡 17 例(5.9%)であった(図 6)。死亡 17 例の死因は肺炎が最も多かった。

図 7 に後遺症について示す。後遺症あり 21 例(7.2%)、なし 230 例(79.3%)、不明・無回答 39 例(13.4%)で、後遺症の内容は「脱毛」3 例、バセドウ病、大腿骨骨頭壊死症、1 型糖尿病、等であった。後遺症は 2017～2019 年の調査期間内に把握されたものが主に記載されたと思われる。

図 8 は重症度スコアの分布(Early)、図 9 は重症度スコアの分布(極期)で、初診から 3 日前後の Early ではスコアの平均は 3.3 (±2.3)点、極期の場合は平均 3.9(±2.6)点であった。本調査の分析は継続中である。

E. 結論

本調査の目的は DIHS の最新の臨床疫学像、難治例や重症例、治療の実態を把握することである。対象は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設で、診断基準は当班で作成されたものを用いた。一次調査で 2017～19 年の 3 年間に薬剤性過敏症症候群の診断基準に該当する患者数および難治例や重症例数を調査し、二次調査は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録を対象に行った。二次調査票の項目は 1. 診断基準、2. 患者基本情報、3. 被疑薬及び投与期間、原因薬剤、4. 臨床症状及び検査所見、5. 重症度スコア、6. 合併症、7. ウィルス学的検査所見、8. 治療、転帰、9. 自己免疫疾患および後遺症、である。

本調査は 2021 年 1 月に開始した。二次調査票は 2021 年 8 月末までに 295 例が回収され、重複例を除く 290 例を分析対象とした。DIHS の臨床型別報告数は典型 DIHS 71 例(24.5%)、非典型 DIHS 109 例(37.6%)、DIHS と SJS・TEN とのオーバーラップ 10 例(3.4%)、診断基準満たさないが DIHS と判断 99 例(34.1%)、不明 1 例(0.3%)であった。

原疾患で多かったのは三叉神経痛、双極性障害、高尿酸血症、関節リウマチ、てんかん、統合失調症、うつ病、脳梗塞、等であった。既往歴で多かったのは高血圧、糖尿病、喘息、高脂血症、脳梗塞、脂質異常症、腎不全、等であった。最も疑わしい被疑薬はカルバマゼピンが多く、ラモトリギンや ST 合剤、サラゾスルファピリジン、アロプリノール等、多くの記載があった。入院中の合併症は糖尿病(20.0%)が多かった。経過中に認めた新たな自己抗体や自己免疫疾患は 17 例(5.9%)の報告があった。治療法はステロイド療法 93.8%、パルス療法 23.1%、ヒト免疫グロブリン静注療法 8.6%、血漿交換療法 0.7%、CMV 治療 13.4%であった。転帰は軽快(75.9%)、軽快加療中(10.7%)、合併症加療中(2.8%)、不明(4.8%)、死亡(5.9%)で、死亡例の死因は肺炎が多かった。後遺症は 7.2%に認められた。本調査の分析は継続中である。

F. 健康危険情報

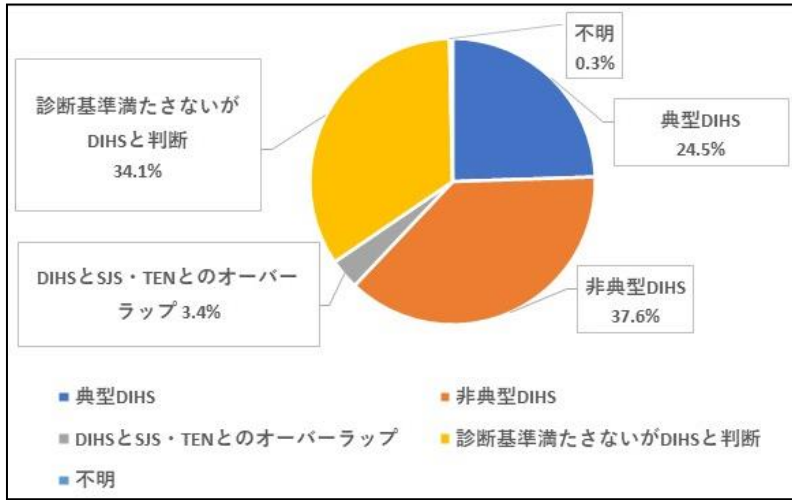
G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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

図 1. DIHS 全国調査の臨床型別例数と割合



臨床型	例数 (%)
典型DIHS	71(24.5%)
非典型DIHS	109(37.6%)
DIHSとSJS・TENとのオーバーラップ	10(3.4%)
診断基準満たさないがDIHSと判断	99(34.1%)
不明	1(0.3%)
計	290(100%)

図 2. DIHS全国調査の性・年齢分布

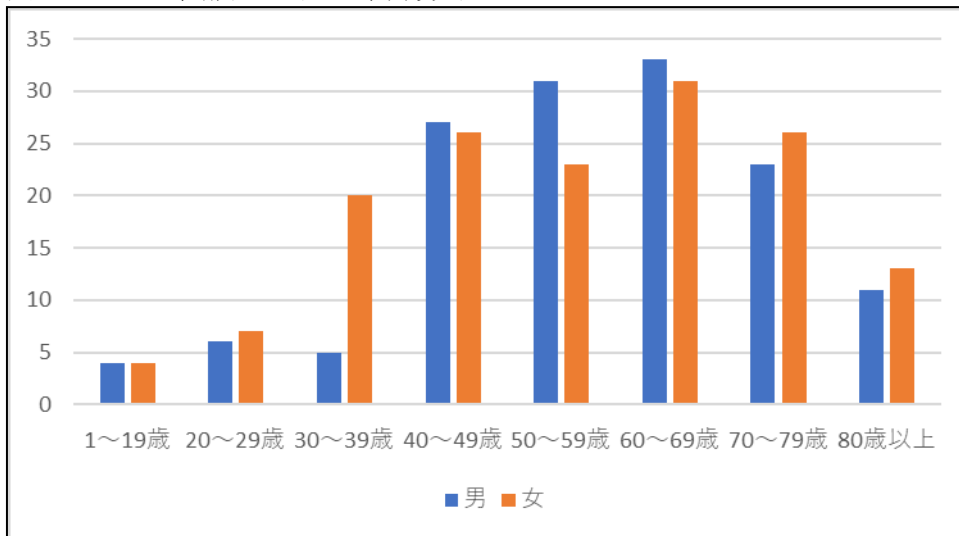


図3. DIHS全国調査: 入院中の合併症

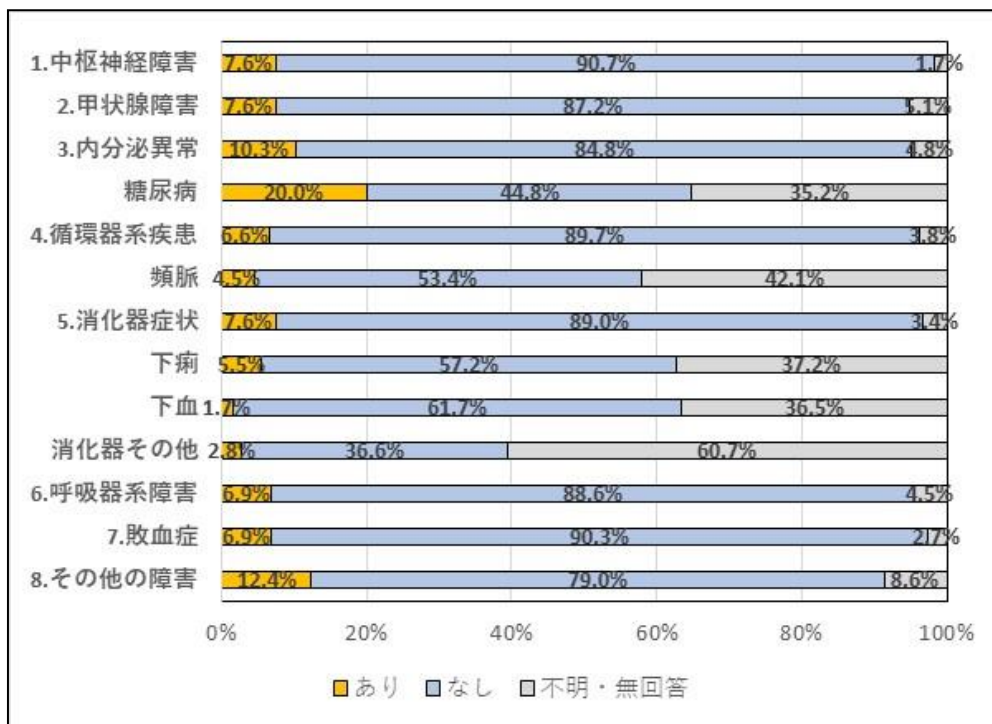


図4. DIHS全国調査: 経過中に認めた新たな自己抗体や自己免疫疾患

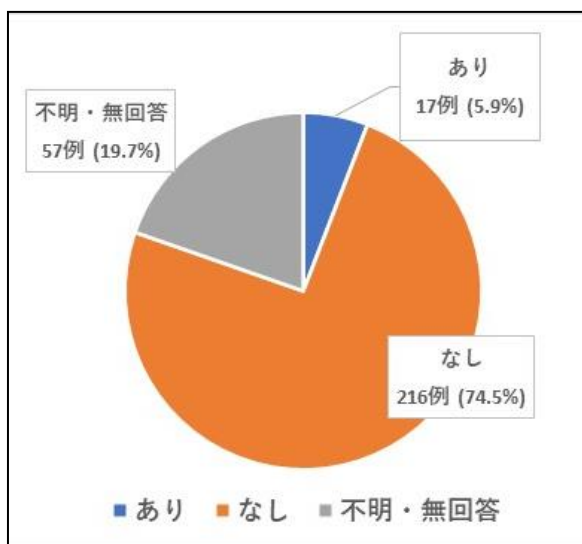


図5. DIHS全国調査で把握された治療法(複数回答あり)

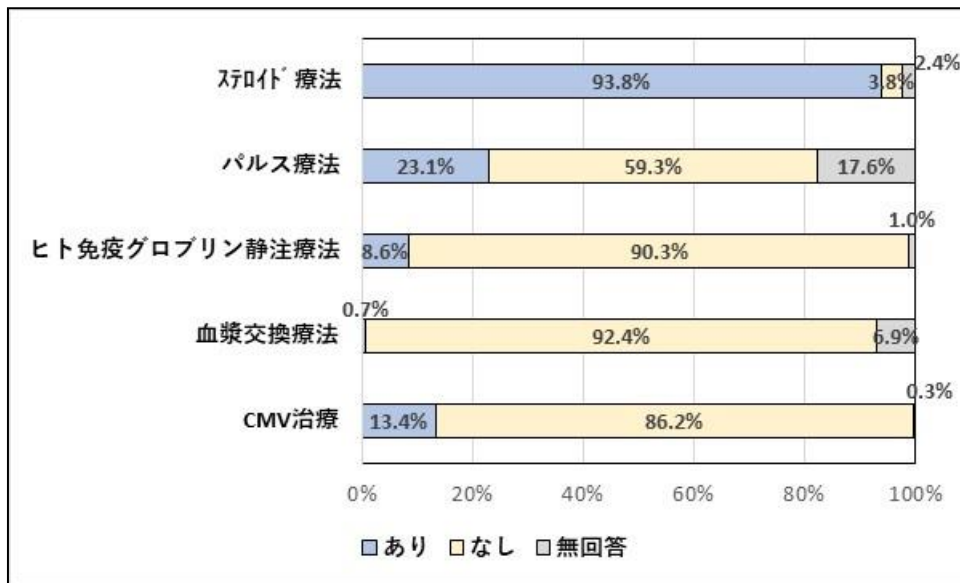
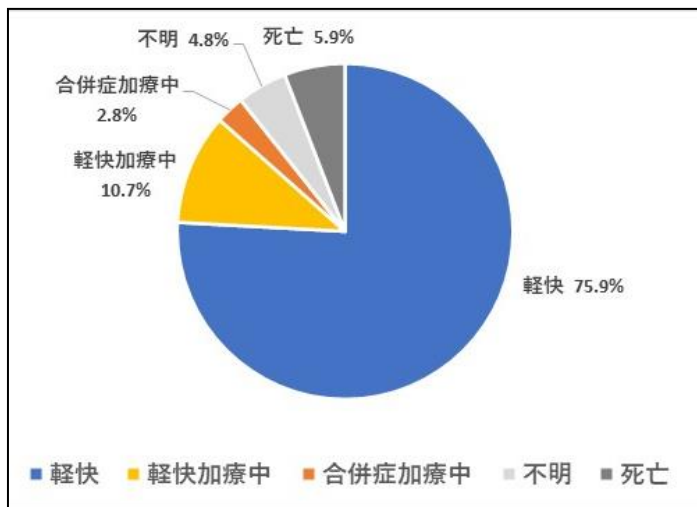


図6. DIHS全国調査で把握された転帰



経過	例数(%)
軽快	220(75.9%)
軽快加療中	31(10.7%)
合併症加療中	8(2.8%)
不明	14(4.8%)
死亡	17(5.9%)
計	290(100%)

図7. DIHS全国調査で報告された後遺症の割合

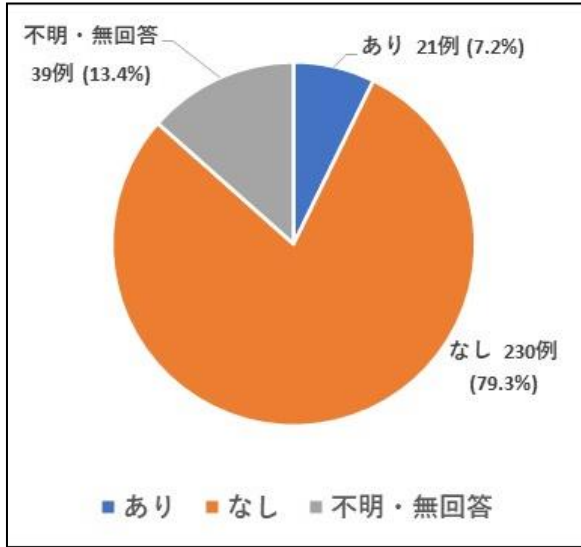


図8. DIHS全国調査: 重症度スコアの分布(Early)

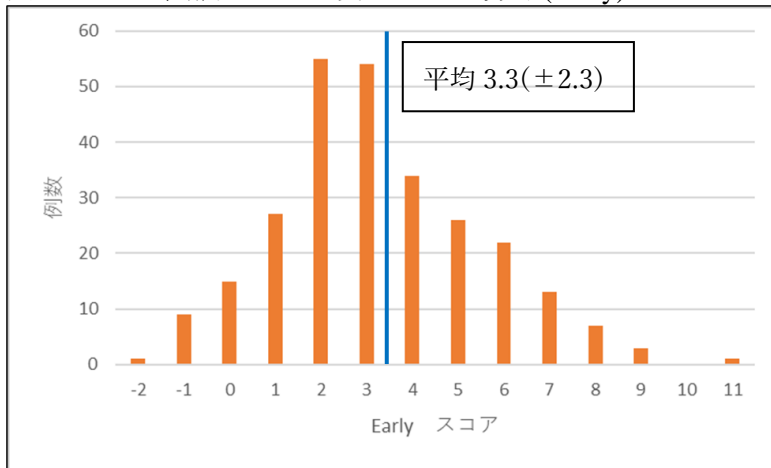


図9. DIHS全国調査: 重症度スコアの分布(極期)

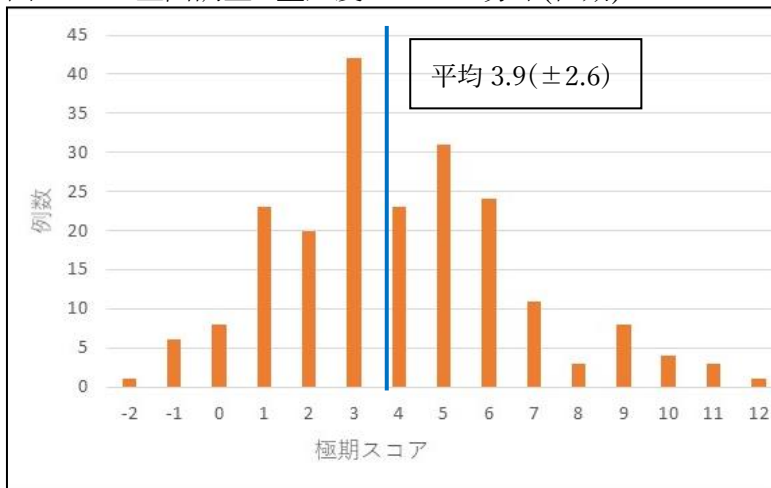


表1. DIHS全国調査で報告された原疾患(原因薬剤投与理由)

順位	原疾患	例数
1	三叉神経痛	29
2	双極性障害(含、双極性感情障害、躁うつ病、双極性うつ病)	26
3	高尿酸血症(含痛風)	23
4	関節リウマチ	19
5	てんかん(含、小児欠神てんかん、症候性てんかん、重積発作)	18
6	統合失調症	14
7	うつ病	12
8	脳梗塞(含、脳梗塞後遺症)	7
9	悪性神経膠腫(含、芽腫術後、神経膠腫、左側頭葉性乏突起膠腫、前頭葉神経膠腫)	6
9	帯状疱疹(含、後神経痛)	6
9	潰瘍性大腸炎	6
12	感冒	5
13	ADHD(注意欠陥多動性障害)	4
13	耳鳴	4
13	脳出血後(脳出血術後、被殻出血後、くも膜下出血、含)	4
13	不整脈	4
13	多発性骨髄腫	4
18	悪性リンパ腫(含、濾胞性リンパ腫)	3
18	尋常性痤瘡	3

表2. DIHS全国調査で報告された既往歴

順位	原疾患	例数
1	高血圧	50
2	糖尿病(含、2型糖尿病、境界型糖尿病)	43
3	喘息(含、気管支喘息、小児喘息)	15
4	高脂血症	15
5	脳梗塞(含、脳卒中、ラクナ梗塞、左延髄外側梗塞、視床梗塞、脳梗塞後片麻痺)	11
6	脂質異常症(含、脂質代謝異常症)	10
7	腎不全(含、慢性腎不全)	7
8	虚血性心疾患(含、狭心症、冠動脈バイパス術後、心筋梗塞)	6
8	双極性障害(含、躁うつ病)	6
8	高尿酸血症	6
11	関節リウマチ	5
11	脳出血(含、くも膜下出血、くも膜下出血水頭症、視床出血、左後頭葉皮質下出血)	5
13	アトピー性皮膚炎	4
13	子宮筋腫	4
13	認知症	4
13	前立腺肥大症	4
13	花粉症	4

表3. DIHS全国調査で報告された最も疑わしい被疑薬(複数回答あり)

順位	被疑薬名	適用	例数
1	カルバマゼピン (テグレトール)	抗てんかん薬、三叉神経痛の緩和、躁うつ病、神経痛の治療、統合失調症の興奮状態、帯状疱疹後神経痛	109
2	ラミクタール (ラモトリギン)	抗てんかん薬、双極性障害(躁うつ病)	28
3	バクタ (バクタ配合錠、スファトキザール、トリメプリーム、ダイフェン配合錠、バクトラミン配合錠)	合成抗菌剤、ニューモシスチス肺炎、肺炎、腎盂腎炎、感染性腸炎	28
4	サラゾスルファピリジン(アザルフィジン、サラゾピリン)	潰瘍性大腸炎やクローン病など炎症性腸疾患の治療、関節リウマチの治療	24
5	アロプリノール (含、ザイロリック)	痛風、高尿酸血症、尿路結石	22
6	レクチゾール (ジアフェニルスルホン)	天疱瘡、類天疱瘡、色素性痒疹	12
7	メキシレチン(メキシチール)	抗不整脈薬、糖尿病性神経障害	7
8	ミノマイシン (ミノサイクリン)	テトラサイクリン系の抗生物質、リウマチの治療に応用	5
9	ゾニサミド	抗てんかん薬、パーキンソン病	4