

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究代表者 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨

重症多形滲出性紅斑の医療水準の向上と均てん化を図る目的で、全国に診療拠点病院を認定し診療体制の充実を図ってきた。2021年度は講習会のハイブリッド開催を2回行い30施設の認定更新、1施設の新規認定を行った。

診療ガイドラインの改訂・策定に向けて、Stevens-Johnson症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）の臓器合併症・後遺症に関する全国疫学調査（三次調査）、免疫チェックポイント阻害薬による多形滲出性紅斑の実態調査、薬剤性過敏症症候群（DIHS）の診断・治療・合併症・予後に関する疫学調査を実施し解析を進めている。

SJS/TENの疫学調査データを用いた解析の結果、発症後早期にステロイドパルス療法を受けた患者では重度の眼後遺症が有意に少ないことが判明した。

SJS/TENの疫学調査の結果に基づいて予後予測スコアリングシステムを開発し、その妥当性を検証するための四次調査を海外施設と共同で進めている。

重症多形滲出性紅斑の発症に関わる遺伝的要因を明らかにするため、カルテ情報、SNP情報、HLA遺伝子型情報から構築した「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて、今回、新たな薬疹関連SNPを4箇所同定した。

AIによるSJS/TENの早期画像診断法の開発に向けた研究を実施した結果、AIを用いた診断法が診断精度の向上に役立つ可能性を見出した。

SJS/TENに対する抗TNF α 療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を開始した。

DIHSの診断および重症度予測に有用な新規バイオマーカーとして、血清中可溶性OX40が有力な候補となり得ることを見出した。さらに、DIHSの後期合併症である自己免疫疾患の発症を予測するためのリスク因子をretrospective studyにより明らかにした。

A. 研究目的

本研究では、重症多形滲出性紅斑であるStevens-Johnson症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN）及び薬剤性過敏症症候群（DIHS）を対象として、治療法、予後、合併症・後遺症に着目して疫学調査による実態把握を進めるとともに、国内外で経験的に行われてきた治療法の有用性を評価し、診療ガイドラインの策定・改定に資することを目的とする。同時に、講習会の開催を通して、全国の重症薬疹診療拠点病院とその連携施設を中心とした適切な診療提供体制の構築を進めるとともに、疾患・診療情報のホームページへの公開を継続すること

により、国民への正しい知識の普及・啓発を図る。

B. 研究方法

1. 重症薬疹診療拠点病院を中心とした診療提供体制の構築

SJS/TEN、DIHS等の重症薬疹の適切な診療に必要な一定基準を満たす施設について診療拠点病院の新規認定および認定更新を行った。認定基準は、本研究班が開催する重症薬疹診療レベルの向上を目的とした講習会に参加すること、重症薬疹の診療を行う病院内診療科（皮膚科、眼科、集中治療部）の連携体制について確認を行うことと

した。

2. 診療ガイドラインの改訂・策定に向けた疫学調査の実施

SJS/TEN の臓器合併症・後遺症（呼吸器障害、肝障害、腎障害）の実態把握のための全国疫学調査（三次調査）を実施した。本調査はAMED 研究（SJS/TEN 眼後遺症の予後改善に向けた戦略的研究、代表：外園千恵）の眼合併症の調査と連携して行い、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についての調査、さらに、⑤後遺症が疑われる症例には、別途個別に問い合わせ調査を実施した。

SJS/TEN を対象とした第一次疫学調査 135 例（SJS:87 例、TEN:48 例）、第二次疫学調査 240 例（SJS:132 例、TEN:108 例）を解析し、眼後遺症と関連する因子を検討した。

また、疫学調査で得られた SJS/TEN 489 症例のデータ解析により、SJS/TEN の生命予後に影響を与える発症早期のリスク因子を同定した。現在、その結果を基に作成した予後予測スコアについて、その妥当性を検証するための四次調査を海外施設（ドイツ・ミュンヘン大学、台湾・長庚大学、フランス・ヘンリーモンドール病院、スイス・チューリッヒ大学、英国・キングスカレッジ病院、カナダ・トロント大学、シンガポール・国立皮膚病センター）と共同で進めている。

免疫チェックポイント阻害薬投与中、あるいは投与後 3 か月までに他剤による薬疹を発症した症例を集積し解析を行った。

さらに、DIHS 診療ガイドラインの策定を目的として臨床疫学像、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例・重症例の実態、治療の実態を把握するための全国疫学調査を行った。日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(645 施設)を対象に一次調査を実施し、回答を得た 434 施設の中で「患者あり」の回答があった 158 施設を対象に二次調査を実施した。二次調査の項目は 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。

3. 重症薬疹の発症に関わる遺伝的背景の解明

重症多形滲出性紅斑などの重症薬疹患者およびその対照者の DNA および診療情報の収集を継続して行い、AMED 研究（薬剤性間質性肺炎・重症薬疹に関するバイオマーカー候補の適格性確認と規制要件案の作成に関する研究、代表：斎藤 嘉朗、アロプリノールの適正使用のためのゲノム診断系の構築、代表：塚越 絵里）と連携して、重症薬疹発症に関わる遺伝的要因の解明を進めている。収集した重症薬疹 319 症例の SNP 情報、HLA 遺伝子型情報、カルテ情報に基づいて、GWAS を実施し、薬疹関連遺伝子を探索した。

4. 重症薬疹の診断および治療法の向上のための臨床研究の実施

SJS/TEN の早期診断法の開発を目指して、AMED 研究（AI による重症薬疹の早期画像診断—ステーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症の新規非侵襲的画像診断法を開発—、代表：阿部理一郎）と連携して AI による早期画像診断法の開発を行った。SJS/TEN 患者 29 例、通常薬疹患者 94 例のデジタル写真から紅斑部をトリミングして得られた画像 26,661 枚を使用してディープニューラルネットワーク（DNN）をトレーニングした。完成した DNN に対してテスト用画像で性能検証を行い、診断精度を算出した。この診断精度を皮膚科学会認定専門医 10 名、皮膚科専攻医 24 名の診断精度と比較して検証した。

SJS/TEN の重症度予測バイオマーカーの探索研究として、SJS/TEN 患者に抗 SS-A 抗体陽性者が多いことに着目し、SJS/TEN 64 症例について、血清中の抗 SS-A、SS-B、抗核抗体を測定して重症度および予後との関係を検討した。

SJS/TEN の新規治療法の開発のため、海外において有用性が報告されている抗 TNF α

療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を開始した。本研究はAMED研究（ステロイド全身療法により効果不十分であったSJS及びTEN患者を対象とするエタネルセプト療法、代表：阿部理一郎）と連携して進めている。

アロプリノール誘導型薬疹の簡便な遺伝子診断法の開発を目的に、本薬疹のリスク要因であるHLA-B*58:01に特有のSNPを検出できるQプローブおよびプライマーを設計し、全自動遺伝子検査装置GENECUBE®を用いてHLA-B*58:01検出を試みた。

DIHSの診療レベルの向上を目的として、本邦既報症例を対象としたステロイドパルス療法の適否の検討、DIHS後の自己免疫疾患の発症に関わるリスク因子の検討、早期診断のための新規バイオマーカーの探索を行った。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、各施設の倫理委員会に研究計画を提出し、その妥当性の評価を受け承認を得た後、被験者または保護者・親族から文書による同意を得たうえで実施した。また、患者への侵襲や介入がなく診療情報のみを用いる研究で、被験者全員から直接同意を得ることが困難な研究については、情報公開による拒否の機会の提供（オプトアウト）を行ったうえで実施した。

C. 研究結果

1. 重症薬疹診療拠点病院を中心とした診療提供体制の構築

診療拠点病院の認定および更新の要件である講習会を令和3年11月21日に第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会、令和3年11月28日に第51回日本皮膚免疫アレルギー学会において、会場内およびonlineにて開催した。令和3年度の講習会には計118施設の参加があり、令和4年1月の班会議において1施設の新規認定、30施設の認定更新を行った。

2. 診療ガイドラインの改訂・策定に向けた疫学調査の実施

SJS/TENについては、第一次、第二次SJS/TEN全国疫学調査の結果に基づき、呼吸器障害、肝障害、腎障害が出現した患者を対象として、重篤な臓器合併症・後遺症の実態調査（第三次疫学調査）を実施した。調査対象は160施設、508症例で408症例のデータを回収でき解析中である。さらに急性期眼障害については眼科に協力を依頼し、99施設から症例報告書を得て、240例（SJS:132例、TEN:108例）を解析した。解析の結果、SJS/TENの急性期眼重症度は全身重症度と有意に相関があり、眼後遺症に発症時年齢、急性期の眼重症度、被疑薬が関与することが明らかとなった。

SJS/TENの第一次および第二次疫学調査から得られたデータに基づき、眼後遺症と関連する因子をretrospectiveに検討した結果、発症から4日以内にステロイドパルス療法を受けた患者では重度の眼後遺症が有意に少いことが判明した。

また、SJS/TENの第一次～第三次調査で得られたデータを用いて、生命予後に影響を与える因子を解析した結果、60歳以上、表皮剥離面積が10%以上、原因薬剤が抗生物質、発症前のステロイド治療、3部位（眼・口腔・外陰部）にわたる粘膜疹、基礎疾患として腎障害、糖尿病、心疾患、悪性腫瘍、細菌感染症が、リスク因子として同定された。その結果を基にSJS/TENの予後を早期に簡便に予測する新規スコアリングシステムを開発し、現在、海外施設との多施設共同研究によりその妥当性の検証を進めている。

また、免疫チェックポイント阻害薬関連の薬疹の調査では、15施設より173症例を集積し、対象として適切でなかった80症例を除外して93症例の解析を行った。93例のうち、67例が抗がん剤以外の薬剤が原因となっており、播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型が多く、抗生剤、解熱鎮痛剤、消化管潰瘍治療薬が主な被疑薬であった。26例はICI以外の抗がん剤が原因として疑われ、分類不能な汎発型の紅斑が多くみられた。

さらに、DIHS の診療ガイドライン策定に向けての全国疫学調査については、一次調査で、「患者あり」の回答を得た 158 施設を対象に二次調査を実施した。2021 年 8 月末までに 295 例が回収され、重複例を除く 290 例（典型 DIHS 71、非典型 DIHS 109、DIHS と SJS/TEN とのオーバーラップ 10、診断基準満たさないが DIHS と判断 99、不明 1 例）を分析対象として解析を進めている。290 例のうち 220 例（75.9%）が軽快、死亡例は 17 例（5.9%）であった。後遺症発症例は 21 例（7.2%）で、その内訳はバセドウ病、1 型糖尿病、脱毛などであった。また、DIHS 診療ガイドラインについて昨年度立案した 55 項目の CQ について検討を重ね、18 項目に絞り込んだ。

3. 重症薬疹の発症に関わる遺伝的背景の解明

本研究班で収集した薬疹患者 319 症例について、約 1,500 万箇所の SNP 情報ならびに HLA 8 遺伝子の遺伝子型情報、カルテ情報から構成される「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて、新たな薬疹関連遺伝子の探索を行った。その結果、カルバマゼピンを除く全ての原因薬（1 箇所）、アロプリノール（2 箇所）、およびラモトリギン（1 箇所）による薬疹発症リスクに、それぞれ関連する合計 4 箇所の SNP を同定した。新たに同定された 4 箇所の SNP について、現在、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「複数の重篤副作用に関する臨床バイオマーカーの開発及び副作用機序との関連性の解明、代表：国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・斎藤 嘉朗部長」で収集した薬疹症例を用いて、関連の再現性を検証中である。

4. 重症薬疹の診断および治療法の向上のための臨床研究の実施

AI による SJS/TEN の早期画像診断法の開発研究では、SJS/TEN の紅斑画像を入力した DNN の感度は平均で 84.6% で、皮膚科専門医と皮膚科専攻医の感度（それぞれ 31.3%、27.8%）を大きく上回っていた。また陰性適中率も、DNN は 94.6% と非常に高く、専

門医 68.1%、専攻医 67.4% と比較して有意に優れていた。

SJS/TEN の新規治療法の開発のため、海外において有用性が報告されている抗 TNF α 療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を 10 月より開始し、現在 2 名が組み入れられた。

さらに、SJS/TEN 64 症例の解析の結果、SJS/TEN では、抗 SS-A 抗体陽性の割合が高く、陽性例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。

アロプリノール誘導型薬疹の簡便な遺伝子診断法を開発を目的に、HLA-B*58:01 特異的 Q プローブを作成し、22 検体を対象に HLA-B*58:01 の検出を試した結果、良好な鑑別性能が得られ本法の実用化の可能性が示唆された。

DIHS の診断および重症度予測の新規バイオマーカーとして、血清中可溶性 OX40/CD134 (OX40/CD134: T 細胞上の HHV-6 受容体) が有力な候補となり得ることを見出した。さらに、DIHS の後期合併症である自己免疫疾患の発症を予測するためのリスク因子を retrospective study により探索し、IVIg 治療、EBV と HHV-6 の持続再活性化、IL-2 と IL-4 低値などが重要な因子であることを明らかにした。また、DIHS 患者では急性期だけでなく、回復期にも老化 CD8 T 細胞が持続的に増加しており、自己免疫疾患の発症と関連している可能性が示唆された。

D. 考察

2021 年度は重症薬疹診療拠点病院として 1 施設の新規認定、30 施設の認定更新を行った。今後も継続的な講習会の開催により、国内の診療レベルの向上・診療体制の充実を図るとともに、本政策班と拠点病院が連携して情報収集活動を進めてゆく予定である。

「SJS/TEN の臓器合併症・後遺症に関す

る全国疫学調査」、「免疫チェックポイント阻害薬による多型滲出性紅斑の実態調査」、「DIHS の診断・治療・合併症・予後に関する疫学調査」を実施し、現在、収集したデータの解析を行っている。本調査の解析結果を踏まえて、SJS/TEN 診療ガイドラインの改訂、DIHS 診療ガイドラインの策定を進める予定である。DIHS については、症例数が限られており質の高いエビデンスの取得が難しいことから、実情に即して CQ のブラッシュアップを行い 18 項目に絞り込んだ。

重症薬疹に関わる遺伝的背景の研究について、今回整備した統合データベースでは、解析対象となる SNP が約 70 万箇所から約 1,500 万箇所に増えたことより、既存の関連 SNP に加えて、今回、新たな薬疹関連 SNP を 4 箇所同定することができた。今回同定した新規薬疹関連 SNP について、再現性の検証を行い、臨床応用につなげてゆきたい。

SJS/TEN の治療に関して、本研究班の診療ガイドラインではステロイドの全身投与が推奨されているものの、国際的なコンセンサスは得られていない。このため SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の有用性を検証するための多施設共同臨床研究を実施したが、ステロイドパルス療法の有効性を示すことはできなかった。しかし SJS/TEN の疫学調査データを用いた retrospective な解析結果からは、発症早期にステロイドパルス療法を受けた患者では重度な眼後遺症が有意に少いことが判明し、SJS/TEN に対する早期のステロイドパルス療法には一定の効果を期待できることが示唆された。

また、SJS/TEN の新規治療法の開発のため、抗 TNF α 療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を 10 月より開始したが、未だ死亡率が高く重篤な後遺症を残しやすい本疾患に対する治療の新たな選択肢として期待される。

AI による SJS/TEN の早期画像診断法の開発に向けた研究を実施した結果、AI による診断が、感度、特異度ともに、皮膚科専門医を上回ることが判明した。今後さらなる画像データの収集、入力により診断性能を

向上させ、同時に前向き検証を継続することにより、臨床応用につながれば、診断精度の向上および診断レベルの均てん化に寄与できるものと期待される。

SJS/TEN の疫学調査結果に基づいて、その予後を早期に簡便に予測する新規スコアリングシステムを開発し、現在、海外施設との多施設共同研究によりその妥当性の検証を進めている。今回開発したスコアリングシステムが、国際的に認知されることにより、海外においても広く普及することが期待される。

DIHS の診断および重症度予測に関して、血清中可溶性 OX40 が有力なバイオマーカー候補となり得ることが示され、DIHS 後の自己免疫疾患の発症を予測するリスク因子候補が同定され、また、DIHS 回復期の老化 CD8 T 細胞の持続的な増加が自己免疫疾患の発症と関連している可能性が示唆された。DIHS は病態が複雑で早期診断や予後予測に難渋することが多いことから、今回明らかになった知見を注意深く検証し、臨床応用につなげることが重要と考えられる。

E. 結論

- ・ 2021 年度は重症薬疹診療拠点病院として 1 施設の新規認定、30 施設の認定更新を行った。
- ・ 診療ガイドラインの改訂・策定に向けて、SJS/TEN の臓器合併症・後遺症に関する全国疫学調査（三次調査）、免疫チェックポイント阻害薬による多型滲出性紅斑の実態調査、DIHS の診断・治療・合併症・予後に関する疫学調査を実施した。
- ・ SJS/TEN の疫学調査データの解析結果から、発症早期にステロイドパルス療法を受けた患者では重度な眼後遺症が有意に少いことが判明した。
- ・ SJS/TEN の疫学調査結果に基づいて、予後を早期に簡便に予測する新規スコアリングシステムを開発した。
- ・ これまでに収集した 319 症例についてカルテ情報、SNP 情報、HLA 遺伝子型情報から構築した「臨床ゲノム薬疹情報統合デー

データベース」を用いて、新たに薬疹関連 SNP を 4 箇所同定した。

- ・ AI による SJS/TEN の早期画像診断法の開発に向けた研究の結果、AI による診断が、感度、特異度ともに、皮膚科専門医を上回ることが判明した。

- ・ SJS/TEN に対する抗 TNF α 療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を開始した。

- ・ DIHS の診断および重症度予測に関して、血清中可溶性 OX40 が有力なバイオマーカー候補となり得ることが示され、DIHS 後の自己免疫疾患の発症を予測するリスク因子候補が同定され、また、DIHS 回復期の老化 CD8 T 細胞の持続的な増加が自己免疫疾患の発症と関連している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

分担研究報告参照

2. 書籍

分担研究報告参照

3. 学会発表

分担研究報告参照

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