

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症 132 例における
臨床的検討および予後の解析

分担研究者	山口由衣	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	准教授
研究協力者	渡邊友也	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	助教
	渡邊裕子	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	診療講師
	相原道子	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	名誉教授

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死症 (TEN) は重篤な粘膜障害や皮膚のびらんに加え, 様々な臓器障害を伴い, 時に致死的事となることが知られている。これら重症薬疹の治療では, ステロイド全身療法や血漿交換, 免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法などの併用療法が現在行われているが, 近年の治療の変遷に伴った致死率の変化や, 予後に影響を及ぼす要因などは十分に検討されていない。そこで, 2000 年 1 月から 2019 年 3 月までに, 横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS と TEN 132 例を後方視的に解析した。対象症例は SJS 78 例 (男性 30 例: 女性 48 例, 平均年齢 52.2 歳), TEN 54 例 (男性 24 例: 女性 30 例, 平均年齢 57.4 歳) で, 死亡率は SJS で 1.3%, TEN で 12.5% であった。全身性のステロイド投与に加え, IVIg や血漿交換療法との集学的治療が確立された直近 7 年間では, TEN の死亡率は 3.8% と予後の改善が認められた。また, TEN の発症から 2 病院受診までの期間が死亡群に比べ, 生存群で有意に短く, 早期診断・早期治療の重要性が再確認された。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死症 (TEN) は重篤な粘膜障害や皮膚のびらんに加え, 様々な臓器障害を伴い, 時に致死的事となることが知られている。これら重症薬疹の治療では, ステロイド全身療法や血漿交換, 免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法などの集学的治療が行われているが, 近年の治療の変遷に伴った致死率の変化や, 予後に影響を及ぼす要因などは十分に検討されていない。そこで我々は, 同一施設における最近 20 年間 SJS/TEN の臨床的特徴の解析と予後の変化に影響を及ぼす要因を検討する目的で, 本学附属病院 2 施設で経験した SJS/TEN 患者 132 例について後方視的研究を行った。

B. 研究方法

対象: 2000 年 1 月から 2019 年 3 月までの期間に横浜市立大学附属 2 病院で経験した SJS/TEN 患者 132 例。

治療に関する解析: 全症例を, 2000 年 1 月 - 2011 年 12 月までの前期群, 2012 年 1 月 - 2019

年 3 月までの後期群に分けて年代別に解析した。2012 年以降を後期群とした理由は, IVIg 療法が 2012 年に希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) の指定, 2014 年に保険適用となり, SJS/TEN

の治療法に変化があった時期のためである。

予後の解析: TEN の症例について, 生存群と死亡群に分け, 人種・年齢・性別・原因薬の種類・治療内容・初診時の The Toxic Epidermal Necrolysis-specific severity of illness score (SCORTEN)・表皮剥離面積・発症から 2 病院受診までの期間・転帰に関して比較検討した。

統計解析: 2 群間の解析では unpaired Student's t-test、3 群間の解析では one-way analysis of variance を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は, 横浜市立大学医学部臨床研究倫理審査委員会にて「重症薬疹における発症及び予後に関する危険因子の検討研究」で許可(承認番号 B19100007)を得ている。

C. 研究結果

1. 人種・年齢・性別

132 例のうち、SJS 78 例、TEN 54 例で、1 名を除き全員が日本人であった。平均発症年齢は SJS 52.2 歳、TEN 57.3 歳であり、SJS は TEN に比べ有意差はないものの発症年齢が低い傾向を認めた。SJS と TEN に男女差を認めなかった。

2. 発症原因

原因は薬剤が大部分であり、SJS では、抗てんかん薬が 20.2%と最も多く、次いで感冒薬を含む解熱鎮痛薬の 12.1%であった。感染症が原因と疑われたのは 12.1%であった。年代別に解析したところ、近年では抗てんかん薬が減少傾向 (15.6%) となる一方で、消炎鎮痛薬 (15.6%)、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)・H2 ブロッカー (17.8%)、抗菌薬 (15.6%) は増加傾向であった。また、TEN では、全体として抗菌薬が 17.4%と最も多く、次いで解熱鎮痛薬の 15.9%と PPI・H2 ブロッカーの 13.0%であった。年代別の解析では、SJS 同様に解熱鎮痛薬 (21.4%) と PPI・H2 ブロッカー (19.7%) の増加が顕著である一方で、抗てんかん薬 (2.7%) は減少していた。

3. 治療内容の変遷

SJS では 3 例を除いた 75 例 (96.2%) でステロイドの全身投与またはパルス療法で治療されていた。そのうち、重症であった 6 例では血漿交換療法、IVIg 療法がそれぞれ 3 例ずつ併用されていた。一方、TEN では 1 例を除いた 53 例 (98.1%) でステロイドの全身投与またはパルス療法で治療されていた。血漿交換療法は全体では 18 例で全例ステロイドと併用されており、前期群と後期群それぞれ 9 例であった。一方で、IVIg 療法は後期群で 13 例 (48.1%) が併用されており、保険適用が開始された 2014 年以降増加傾向となっていた。また、重症例の 4 例 (7.4%) ではステロイドパルスに血漿交換療法と IVIg 療法が併用されていた。

4. 転帰

SJS の死亡率は全体で 1.3%であったが、後期群では 0%であった。TEN では全体で死亡率が 12.5%ではあるが、直近 7 年間の後期群は 3.8%

と前期群の 22.7%と比較して死亡率が著明に低下していることが分かった ($P=0.027$)。以上の結果と上記で示した治療内容の変遷から、前期群と後期群で患者が同質とまでは言えないものの、IVIg の併用療法が死亡率の低下に寄与している可能性が示唆された。

5. TEN の生存群と死亡群の比較検討

発症から当大学 2 施設を受診するまでの期間

TEN を発症してから 2 病院を受診するまでの期間は、前期群の平均 8.0 日に比べ後期群は平均 4.6 日と有意に短縮していた ($P=0.003$)。また生存群・死亡群の解析では生存群の平均 5.4 日と比較し、死亡群は平均 13.5 日と有意に受診までの期間が遅延していた ($P=0.003$)。以上より、発症早期の専門病院受診が死亡率の低下に寄与していると考えられた。

SCORTEN

SCORTEN の比較では、調査期間で重症度に違いは認められなかった一方で、生存群と死亡群の比較では生存群の 2.2 点に比べ死亡群は 3.5 点と有意に高かった。

表皮剥離面積

最大時の平均表皮剥離面積は調査期間及び生存群・死亡群の比較で各群とも大きな違いは認めなかった。一方で、初診時の平均表皮剥離面積では、生存群・死亡群でそれぞれ 19.3%、44.6%と生存群で有意に低い ($P=0.037$) ことが分かった。更に死亡群において、初診時 (44.6%) と最大時 (47.2%) の表皮剥離面積がほぼ同一であり、これらは TEN の病勢が極期に達してからの転院であることを示している。

D. 考察

横浜市立大学附属 2 病院で、直近 20 年間に経験した SJS/TEN 132 例について後方視的解析を行った。以前の報告に比べ SJS/TEN ともに死亡率は低下しており、特に後期群でそのことが顕著であったことから、ステロイド全身療法に加えて、血漿交換療法や IVIg 療法の併用による集学的治療が確立されたこと、他科を含む一般病院からの早期紹介が推進され、大学附属病院における専門的な治療開始までの期間

短縮に繋がったことが影響していると考えられた。また、TENの生存群と死亡群の解析からは、発症から専門病院受診までの期間が、予後に大きく影響する因子であることが分かった。

E. 結論

今後さらなる予後改善には、皮膚科のみならず他科においてもSJS/TEN患者の専門病院への早期受診が患者の生命予後を左右することを周知していくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi Y, Takatsu N, Ootaki K, Nakagawa H : Long-term safety of brodalumab in Japanese patients with plaque psoriasis: An open-label extension study. J Dermatol. 47(6): 569-577, 2020.
2. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Yoichi Mashimo, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Murohara T, Saito Y, Morita E. Association of HLA-A*11:01 with sulfonamide-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese patients. J Invest Dermatol,140(8):1659-1662, 2020.
3. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Takamura N, Takahashi Y, Aihara M : Toxic epidermal necrolysis accompanied by several immune-related adverse events developed after discontinuation of nivolumab. Eur Cancer, 131:1-4, 2020.

4. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A : The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci. 100(3): 175-182, 2020.

5. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Murohara T : HLA-B*51:01 and CYP2C9*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in the Japanese population: analysis of data from the Biobank Japan Project. Clin Pharmacol Ther, 107(5):1170-1178, 2020.

6. Ishikawa H, Watanabe Y, Takamura N, Watanabe T, Yamaguchi Y, Aihara M : A case of toxic epidermal necrolysis with refractory acute respiratory distress syndrome. J Cutan Immunol Allergy, 3(2):43-44, 2020.

7. Watanabe T, Go H, Saigusa Y, Takamura N, Watanabe Y, Yamane Y, Totsuka M, Ishikawa H, Nakamura K, Matsukura S, Kambara T, Takaki S, Yamaguchi Y, Aihara M : Mortality and risk factors on admission in toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 59 patients. Allergol Int, 70:229-234, 2021.

8. Sagawa N, Watanabe Y, Mizuno Y, Takahashi

S, Watanabe T, Ikeda N, Yamaguchi Y, Aihara M : A case of toxic epidermal necrolysis associated with apalutamide administration. J Cutan Immunol Allergy, in press, 2021.

9. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Watanabe Y, Asami M, Takamura N, Watanabe T, Kato H, Aihara M : HIV-associated psoriasis with fasciitis and arthritis successfully treated using antiretroviral therapy. J Dermatol, in press, 2021.

10. 渡邊友也, 高村直子, 渡邊裕子, 山根裕美子, 戸塚みちる, 石川秀幸, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 山口由衣, 相原道子 : 横浜市立大学附属 2 病院における Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 132 例の検討. 日皮会誌, 130 (9) : 2059-2067, 2020.

11. 松村康子, 渡邊友也, 金岡美和, 戸塚みちる, 山川浩平, 高 奈緒, 蒲原 毅, 相原道子 : 著しい咽頭症状を認めたカルバマゼピンによる Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 皮膚臨床, 62(9):1322-1326, 2020.

12. 高 奈緒, 渡邊裕子, 向所純子, 浅井知佳, 東平麻維, 池宮城秀崇, 渡邊恵介, 相原道子 : リファンピシンとエタンブトールが原因薬剤と考えられた Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 皮膚臨床, 62(9):1317-1321, 2020.

13. 山口由衣 : 薬疹をどのように診るか. Clinical Derma, 22(1):7-8, 2020.

14. 山口由衣 : 新・皮膚科セミナーウム 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害. 日皮会誌, 130(7): 1627-1631, 2020.

15. 渡邊友也, 相原道子 : 薬剤による粘膜病変. MB Derma, 304:59-67, 2021.

16. 渡邊友也, 山口由衣 : 疾患からみる臨床検査の進め方 薬物アレルギー, 薬剤性過敏症症候群が疑われるとき. 小児科診療, 83(増) : 196-203, 2020.

2. 書籍

1. 山口由衣 : 3 章 乾癬の特殊型 4 薬剤性乾癬. 皮膚科ベストセレクション 乾癬・症性膿疱症 病態の理解と治療最前線 (山本俊幸編), 中山書店 (東京) : 225-229, 2020.

2. 山口由衣, 相原道子 : 日常診療で接する薬剤性皮膚障害. Visual Dermatology (山口由衣・相原道子 編), 19(2) 学研メディカル秀潤社(東京), 2020.

3. 学会発表

1. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Komitsu N, Watanabe T, Aihara M : Expression of serum and skin Gamma-chain levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. The 45th JSID, web, 2020,12,11.

2. 山口由衣 : 教育講演 34 分子標的薬を含む新規抗悪性腫瘍薬による皮膚障害. 第 119 回日本皮膚科学会総会, 京都(Web), 2020,6,6.

3. 濱田直樹, 桐野洋平, 吉見竜介, 山口由衣, 寺尾知可史, 中島秀明 : 当院におけるチェックポイント阻害薬による炎症性関節炎の実態と遺伝学的検討. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術大会, 京都(Web), 2020,8,17.

4. 山口由衣：教育講演 7 分子標的薬の皮膚障害, 免疫チェックポイント阻害剤の irAE 薬剤性皮膚障害 これまでとこれから. 第 84 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京 (Web), 2020,11,22.

5. 渡邊裕子, 佐川展子, 石川秀幸, 渡邊友也, 金岡美和, 池田信昭, 山口由衣, 相原道子：Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症における抗 SS-A 抗体陽性例の検討. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 2020,12,23.

6. 石川秀幸, 渡邊裕子, 新村智己, 澤田 郁, 渡邊友也, 金岡美和, 山口由衣, 相原道子：Acute Respiratory Distress Syndrome の再燃により死亡した中毒性表皮壊死症の 1 例. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知(Web), 2020,12,23.

7. 鹿毛勇太, 渡邊裕子, 佐川展子, 石川秀幸, 渡邊友也, 高村直子, 金岡美和, 池田信昭, 山口由衣, 相原道子:急性肺障害を合併した中毒性表皮壊死症の 3 例. 日本皮膚科学会第 891 回東京地方会, 東京(Web), 2020,9,18.

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