

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

重症薬疹に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同臨床研究

分担研究者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科 講師

研究協力者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 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）の急速進行例に対して、発症早期のステロイドパルス療法を行う臨床研究を実施し、ステロイドパルス療法開始時と7日目の病勢評価スコア6点以上の改善を有効とし、期待有効率60%を設定し評価した。その結果、12例中5例（有効率41.7%）が達成した。この結果は達成予測値60%を下回ることから、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかったと判定した。

A. 研究目的

本調査研究班で策定した重症多形滲出性紅斑（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）診療ガイドラインでは、重症薬疹（SJS/TEN）の急速進行例に対して、発症早期のステロイドパルス療法が推奨されている。しかし、SJS/TENに対するステロイドパルス療法の有用性については、海外では否定的な報告もあり、一定の合意が得られていない。本研究では、SJS/TENの急速進行例に対し、発症早期にステロイドパルス療法を実施し、その有効性と安全性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業による「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」により作成された重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン2016の診断基準にてSJS/TENと診断され、水疱形成開始後3日以内の患者を対象とした。メチルプレドニゾン500～1000mg/日を連続して3日間投与し、後療法としてプレドニゾン0.5mg/kg/日を2週間以内投与するとした。継時的病勢評価スコア（一部改定版）の6点以上（ステロイドパルス療法開始日のスコアと7日目のスコアの比較）の改善を指標とし、期待有効率60%を設定し評価した。ステロイドパルス療法開始日のスコアと4日目、10日目、20日目、終了時のスコアの改善率を副次評価項目とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、島根大学医学部附属病院臨床研究審査委員会で承認を受けた（承認番号CRB6180008）。さらに研究分担施設の臨床研究審査部会で承認を受けて実施した。

C. 研究結果

島根大学医学部附属病院、横浜市立大学医学部附属病院、杏林大学医学部附属病院、台湾 Chang Gang Memorial Hospital にて合計12例が登録された。男性6名、女性6名、平均年齢59.3歳、病型の内訳はSJS3例、TEN4例、SJS-TEN overlapping5例であった。全登録者12例中、規定のステロイドパルス療法を完了したのは10例であった。途中で中止となったおもな理由は、病勢悪化のためプロトコル逸脱して治療した例が2例であった。結果として、継時的病勢評価スコア6点以上を、12例中5例が達成した（有効率41.7%）。この結果は達成予測値60%を下回ることから、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかったと判定した。副次評価項目として、ステロイドパルス療法開始時と4日目、10日目、20日目の病勢評価スコアの改善を評価した。4日目の改善は12例中9例（75%）、10日目の改善は9例中7例（77.8%）、20日目の改善は6例中6例（100%）であった。

D. 考察

重症薬疹（SJS/TEN）の急速進行例に対して、プラセボ対照試験は実施しにくいと

本研究は、発症早期のステロイドパルス療法の有用性を確認する多施設国際オープン試験として20例の登録を計画した。先行して実施された「SJS/TENに対する高容量免疫グロブリンの有効性を確認するオープン試験」に登録された8例中7例の評価の結果、病勢評価スコアが著明に改善していたことから、本研究の主要評価項目は、ステロイドパルス療法開始日のスコアと7日目のスコアが6点以上改善を指標とし、期待有効率を60%と設定した。予定研究期間内に国内で6例、台湾で6例、合計12例が登録された。ステロイドパルス療法のプロトコルを完遂したのは、12例中10例で、2例は病勢悪化のため、プロトコルを逸脱して治療がされた。病勢の悪化は2例とも呼吸器障害であった。主要評価項目は、12例中5例(41.7%)が達成したが、期待有効率60%に達しなかったため、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかったと判定した。一方、副次評価項目である4日目、10日目、20日目の病勢評価スコアの改善率は、それぞれ75%、77.8%、100%であり、発症早期のステロイドパルス療法は一定の有効性を示すものと考えられた。

E. 結論

SJS/TENの急速進行例に対して、発症早期のステロイドパルス療法の有効性を、ステロイドパルス療法開始時と7日目の病勢評価スコア6点以上の改善を有効とし、期待有効率60%を設定し評価した。その結果、12例中5例(有効率41.7%)であり、達成予測値60%を下回ることから、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかったと判定した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 書籍

なし

3. 学会発表

なし

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