

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融解症の呼吸器合併症に関する調査研究

分担研究者 金子美子

京都府立医科大学大学院医学研究科大学総合医療・医学教育学（呼吸器内科）学内講師

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、年間推定発症率が人口 100 万人あたり 0.4-7 例という稀な疾患で、重症度は異なるが同一スペクトラムに属する一連の疾患であり、いずれも突然に発症して全身の皮膚と粘膜を傷害する。高い致死率 (SJS では 1-5%、TEN では 25-40%) のために急性期は内科的治療が主体となるが、救命しても重症角膜混濁による高度の視力障害・失明が後遺症となる。本研究では過去、本研究班で実施された第二回 SJS/TEN 全国疫学調査 2 次調査症例を対象に、急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、特に急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、背景因子（喫煙歴や飲酒歴）および急性期治療終了時の臓器障害の程度について三次調査を行う。

A. 研究目的

本疾患には目合併症の他に、重篤な呼吸器合併症も生じることが知られてきた。急性期には、高度の閉塞性障害を生じ呼吸不全に至る閉塞性細気管支炎を生じる例も散見される。発症後 10 年以上後も眼粘膜後遺症や難治性咳嗽、膣・尿管閉鎖などの粘膜障害を残す例もあり、慢性期 SJS/TEN では、約半数 (52.8%: 患者会調査) の患者が発症以後に出現した難治性咳嗽を訴えるが、稀少疾患のため、患者集約はなされておらず、背景要因や病態メカニズムは全く解明されていない。今回、眼合併症とあわせて、呼吸器合併症患者の調査、解析を行い呼吸器合併症の頻度・重症度を明らかにし、呼吸器病態解明に向けた基礎臨床データの収集を目的とする。

B. 研究方法

急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、特に急性期臓器障害が多い呼吸器・肝臓・腎臓について、背景因子（喫煙歴や飲酒歴）および急性期治療終了時の臓器障害の程度について三次調査を行った。三次調査内容は、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が含まれた。特に、呼吸器領域については、咳・痰、低酸素血症などの有無、診断された呼吸器疾

患名、酸素化の有無、胸部 CT 画像、人工呼吸管理使用の状況およびそれぞれの診断時期及び転帰について調査する。その他解析には、2 次調査で得られた肺炎像の有無、起因菌情報、治療経過等が含まれる。調査票は SJS/TEN 臓器合併症として頻度の多い、呼吸器・肝臓・腎臓領域を合わせて 1 症例 1 冊の調査票を作成した。

(添付資料)

三次調査については、調査票が昭和大学皮膚科学講座から研究対象施設に郵送し、匿名化情報は三次調査協力機関から分担研究者京都府立医科大学呼吸器内科学助教 金子 美子宛に送付される。三次調査の解析に関しては、京都府立医科大学呼吸器内科学・生物統計学が担当する。解析には高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝 幹也、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長 乾 あやのが加わる。4 月末日現在、160 施設のうち 113 施設からの返送を受け、順次解析に移行するべく準

備している。

(倫理面への配慮)

京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて「第2回 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症の全国疫学調査」(決定通知番号 ERB-C-1397-2) の承認を得ており、レトロスペクティブな解析であるため患者同意書を要さず、外来に研究情報を掲示した。

C. 研究結果

2020年に各分担研究者である高知大学医学部小児思春期医学講座 教授 藤枝 幹也(腎臓)、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長 乾 あやの(肝臓)と協議を重ね、3次調査臓器合併症調査票(資料1)を作成した。第二回全国疫学調査の2次調査全症例を対象とし、対象施設160施設に2021年3月に発送された。現在113施設から調査票返送を受け、順次解析の準備に移行している。

D. 考察

SJS/TEN 臓器合併症は、稀少疾患故にこれまでその実数や実態が明らかになっていない。本研究により、重篤な後遺症として残る前の治療方針決定や専門診療科の介入が必要状況を明らかにし、診療への feedback を行うことで長期的な後遺症発生の抑制に寄与することが期待される。

E. 結論

第二回 SJS/TEN 全国疫学調査2次調査症例を対象に、急性期の臓器障害が後遺症になるかを確認するため、呼吸器・肝臓・腎臓について、三次調査を行った。現在調査票回収中である。

F. 健康危険情報

特になし

<論文発表>

《英語論文》

1. Yurie Seto, Yoshiko Kaneko*, Takako Mouri, Hiroyuki Fujii, Satomi Tanaka, Shinsuke Shiotsu, Osamu Hiranuma, Yoshie Morimoto, Masahiro Iwasaku, Tadaaki Yamada, Junji Uchino, Koichi Takayama. Prognostic factors in older patients with wild-type epidermal growth factor receptor advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(1):193-201
2. Yoshiko Kaneko, Yurie Seko, Chie Sotozono, Mayumi Ueta, Satoshi Sato, Takayuki Sshimamoto, Masahiro Iwasaku, Tadaaki Yamada, Junji Uchino, Nobuyuki Hizawa, Koichi Takayama The Quality of Life of Patients with Suspected Lung Cancer before and after Bronchoscopy and the Effect of Mirtazapine on the Depressive Status. *Intern Med.* 59: 1605-1610, 2020
3. Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis *Allergology International.* 2020 Feb 14. pii: S1323-8930(20)30009-5. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.003

4. Keisuke Onoi#, Yoshiko Kaneko##(equally contributed), Junji Uchino
Osimertinib in first line setting: for Asian patients. Transl Lung Cancer Res. 8:(4):550-552, 2019 doi: 10.1186/s12881-019-0786-y.
5. Kanazawa J, Kitazawa H, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Nishimura M, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. A cis-eQTL allele regulating reduced expression of CHI3L1 is associated with late-onset adult asthma in Japanese cohorts. BMC Med Genet. 2;20(1):58.2019

た Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 呼吸器合併症 3 症例から学ぶこと
第 68 回日本アレルギー学会学術大会
2019. 6. 15 東京.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

<日本語論文>

1. 金子 美子、瀬古友利恵、高山 浩一.
気管支喘息治療における分子標的治療について 京府医大誌 128(4), 255-263, 2019.

<学会発表>

《英語発表》

なし

《日本語発表》

1. 金子美子. Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 呼吸器合併症 3 症例の知られざる実態
第 60 回日本呼吸器学会総会 2020. 9. 20
WEB 開催.
2. 瀬古友利恵、金子美子. 当院で経験し