

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。2020年度は講習会のハイブリッド開催を行い59施設の認定更新、2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型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開始した。眼所見についての三次調査の結果、眼の後遺症に影響を及ぼす因子として、発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬（総合感冒薬）が同定された。

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、これまでに収集した319症例についてカルテ情報と、今回新たに取得したSNP情報ならびにHLA遺伝子型情報を合わせて「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。またスルフォアミドによるSJS/TEN、DIHSの発症にHLA-A*11:01が関連していることが判明した。

「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」により得られたデータを解析した結果、SJS/TENに対するステロイドパルス療法の有効性を検証することはできなかった。

重症薬疹の診断および治療法の向上のための臨床研究については、SJS/TENの危険因子やバイオマーカーの検索研究の結果、Galectin-7及びRIP-3を候補として特定した。また、皮膚に浸潤した好中球によるneutrophil extracellular trapsや線維芽細胞からのTNF α もSJS/TENの病態形成に関与していることが示唆された。

DIHS後に自己免疫疾患を発症した患者では高率にHHV-6の持続感染がみられDIHS後の自己免疫疾患発症のリスク因子と考えられること、DIHSにおけるサイトメガロウイルス再活性化を予測する手段として特定の血清サイトカイン値が有用であることが示唆された。またDIHSの予後とステロイド投与との関係を検討した結果、ステロイドの初期投与量が、細菌感染症、ニューモシスチス肺炎、CMV再活性化のリスクと相関する可能性が示された。

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う。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）を開始する。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後遺症が疑われた症例については、別途個別に問い合わせ調査を行う。

また、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を把握するための疫学調査を全国の皮膚科、がん拠点病院を中心に開始する。

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開始する。一次調査として日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設（645 施設）を対象に該当患者の有無の調査を行い、その後二次調査で、診断基準、患者基本情報、被疑薬及び投与期間、原因薬剤、臨床症状及び検査所見、重症度スコア、合併症、ウイルス学的検査所見、治療、転帰、自己免疫疾患および後遺症についての調査を行う。

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、重症薬疹発症症例の遺伝情報及び診療情報に基づいてデータベースを構築し、それを基に重症薬疹発症に関与する遺伝的要因を解析する。

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

SJS/TEN の治療法の向上に資する臨床研究として、「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」を特定臨床研究として再度申請、承認取得を行い、日本および台湾より登録された 12 症例（男性 6 名、女性 6 名；平均年齢 59.3 歳、SJS3 例、TEN4 例、SJS-TEN overlapping5 例）を解析し、SJS/TEN 急速進行例に対する早期のステロイドパルス療法の有効性・安全性を評価した。

また、横浜市立大学附属における SJS/TEN 132 症例について、初診時の臨床症状、治療内容、発症から受診までの期間と予後との関係を後方視的に解析し、予後に影響を与える因子を検討した。

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の準備を進めている。さらに、皮膚特異的細胞傷害性 T 細胞依存性に皮膚炎を誘導するマウスモデルを用いて SJS/TEN の病態形成における TNF α の役割の検討を進めている。

SJS/TEN の新規のバイオマーカーの検索を目的として、患者の末梢血単核球 (PBMC) から産生されるタンパクの解析、皮疹部浸潤細胞の解析を行った。

DIHS の診療レベルの向上を目的として、サイトメガロウイルス再活性化を予測するバイオマーカーの検討、DIHS 後の自己抗体出現や自己免疫疾患発症の予測因子に関する研究、ステロイド治療と合併症の関係に

ついでの研究、T 細胞上の HHV-6 受容体が DIHS の病態に果たす役割の研究、皮疹部浸潤細胞の免疫組織学的解析を行った。

(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2年12月24日に第50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、54施設の参加を得た(Web 45施設、現地参加9施設)。令和3年1月の班会議において59施設の認定更新と新規2施設の認定を行った。

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2016年から2018年に行ったSJS/TENの患者数ならびに臨床的特徴を明らかにするための全国疫学調査(一次、二次)の解析結果を報告した。さらに第一次、第二次全国疫学調査の結果を踏まえ、臓器合併症・後遺症に関する全国疫学調査(第三次調査)を計画した。呼吸器障害、肝障害、腎障害の調査事項をワーキンググループで協議し、調査票を作成した。責任研究施設および各分担研究施設の倫理委員会における本計画の承認取得を経て、全国160施設に調査票を送付した。4月末まで113施設より回答を得ている。またSJS/TENの一次調査および二次調査の結果を元に、眼所見についての三次調査を行い解析した結果、眼の後遺症に影響を及

ぼす因子は発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬(総合感冒薬)であり、眼科初診までの期間と後遺症の有無に弱い相関を認めた。

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を把握するための疫学調査についても、調査票の作成、倫理委員会の承認を経て、全国の皮膚科、がん拠点病院を中心に調査を開始した。

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、診断基準、患者基本情報、被疑薬及び投与期間、原因薬剤、臨床症状及び検査所見、重症度スコア、合併症、ウイルス学的検査所見、治療、転帰、自己免疫疾患および後遺症についての調査事項をワーキンググループで協議し、調査票を作成した。まず患者数を把握するための一次調査を、日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(645施設)を対象に実施し、428施設から回答を得た(回収率67%)。一度調査で「患者あり」と回答した154施設に二次調査を実施し3月末まで75施設から回答を得ている。また、DIHS診療ガイドラインについて55項目のCQを立案した。

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症例についてこれまでに得られた約70万SNPの情報を用いて、全ゲノム imputation 及び HLA imputation により、さらなるSNPの情報ならびにHLA 8遺伝子の遺伝子型情報を統計学的に推定した。その結果1症例あたり約1,500万SNPの情報が得られた。カルテ情報(薬疹の病型、被疑薬、原疾患、年齢、性別)と、今回、新たに取得したSNP情報とHLA 8遺伝子の遺伝子型情報を合わせた「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。またスルフォンアミドによるSJS/TEN、DIHSの発症はHLA-A*11:01と関連があることを報告した。

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

「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」において、日本および台湾より登録された12症例についてステロイドパルス療法の有効性を評価した。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%を設定し評価した結果、12例中5例(有効率41.7%)の達成にとどまり、主要評価項目は達成できなかった。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結果、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。

SJS/TEN患者132例についての後方視的解析の結果、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判明した。

SJS/TENの新規のバイオマーカーの探索研究として、原因薬剤で刺激した患者PBMCから産生されるタンパクの解析を行った結果、SJS/TENのバイオマーカー候補としてGalectin-7及びRIP-3を特定した。また、表皮内に浸潤した好中球がneutrophil extracellular traps (NETs)を形成することもSJS/TENの病態に関与していることが判明した。また、SJS/TENのマウスモデルを用いた研究では、病変部の真皮線維芽細胞でTNF α が高発現していることが示された。

DIHS後にI型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎などの自己免疫疾患を発症した患者では高率にHHV-6の持続感染がみられDIHS後の自己免疫疾患発症のリスク因子と考えられること、DIHSにおけるCMV再活性化を予測する手段として、血清中のIL-8, IL-10, IL-12, IL-15の値を用いたアルゴリズムが有用であること、さらにDIHS合併症とステロイド治療との関係を検討した結果、初期投与量がPSL 1mg/kg/日以上では、細菌感染症、ニューモシスチス肺炎、CMV再活性化のリスクが高くなることが示された。ま

たDIHS急性期におけるCD4 T細胞上のCD134の発現がTh2反応を促進させている可能性を示した。

D. 考察

2020年度は重症薬疹診療拠点病院として2施設の新規認定、59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」を開始した。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55項目のCQを立案したが、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のさらなるブラッシュアップを進める予定である。

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と、主要なHLA8遺伝子の遺伝子型情報が含まれたことにより、さらなる薬疹関連遺伝子の同定が期待される。

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目的で、「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」を実施した。しかし本研究の結果、主要評価項目は達成できず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。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効果が期待できるものと考えられた。今回の研究は症例数が限られていることから、ステロイドパルス療法の有効性の正確な評価にはより多くの症例の組み入れが必要と考えられた。

今回 SJS/TEN のバイオマーカー候補として Galectin-7 及び RIP-3 を特定した。また、表皮内に浸潤した好中球による NETs 形成が SJS/TEN の病態形成に関与していることが示唆された。これらの知見は、今後、SJS/TEN の早期診断や病態に基づく治療法予防法の開発に繋がるものと期待される。

今回 DIHS における HHV-6 持続感染が自己免疫疾患発症のリスク因子であること、DIHS における CMV 再活性化の予測に特定の血清サイトカイン値が有用であることが示唆された。DIHS 後の自己免疫疾患や CMV 再活性化は、何れも DIHS の予後を左右する重要な合併症であり、上記のリスク因子を検証し、臨床応用につなげることが重要である。

DIHS に対するステロイドの初期投与量が、細菌感染症、ニューモシスチス肺炎、CMV 再活性化のリスクと相関する可能性が示されたことから、現在進めている疫学調査により、DIHS に対するステロイド全身投与の適正量、適正期間を検証してゆくことが重要と考えられた。

E. 結論

2020 年度は重症薬疹診療拠点病院として新規 2 施設の認定、59 施設の更新を行った。

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開始した。眼所見についての三次調査の結果、眼の後遺症に影響を及ぼす因子は発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬（総合感冒

薬）であり、眼科初診までの期間と後遺症の有無に弱い相関を認めた。

これまでに収集した 319 症例についてカルテ情報と、今回新たに取得した SNP 情報ならびに HLA 遺伝子型情報を合わせて「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。スルフォンアミドによる重症薬疹の発症に HLA-A*11:01 が関連していることを報告した。

「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」により得られたデータに基づき SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の有効性を評価した結果、ステロイドパルス療法の有効性は示されなかった。

SJS/TEN の危険因子やバイオマーカーの検索研究の結果、候補として Galectin-7 及び RIP-3 を特定した。また、皮膚に浸潤した好中球による NETs 形成や線維芽細胞からの TNF α も SJS/TEN の病態形成に関与していることが示唆された。

DIHS 後に自己免疫疾患を発症した患者では高率に HHV-6 の持続感染がみられ DIHS 後の自己免疫疾患発症のリスク因子と考えられること、DIHS における CMV 再活性化を予測する手段として特定の血清サイトカイン値が有用であることが示唆された。

DIHS 急性期における CD4 T 細胞上の CD134 の発現が Th2 反応へのシフトに関わっている可能性を示した。

DIHS に対するステロイドの初期投与量が、細菌感染症、ニューモシスチス肺炎、CMV 再活性化のリスクと相関する可能性を示した。

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