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 教育センター（呼吸器内科）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った。罹患後新規の呼吸器症状（咳または痰、あるいは酸素投与）を認めた症例は、水疱びらん面積(P<0.0001)や、口腔内出血性びらん(P<0.0038)、陰部びらん(P<0.0054)などの上皮粘膜障害と強い関連を認めたが、眼症状の有無とは関連を認めなかった。

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した。
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 508 症例に 2021 年 3 月に発送し、うち、408 例より回答を得た。

（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

本研究班にて実際された第二回全国疫学調査の 2 次調査結果と、本研究班班員である京都府立医科大学眼科外園千恵教授が実施された眼科調査と合わせて症例データの突合を行った。皮膚科でおこなった 2 次調査及び眼科調査から月日が経過していることから、後遺症及び転帰データについては、確認日時を照合の上最新のデータを採用した。症例報告書が提出された 408 症例のうち、不適格症例は 16 症例で、内訳は 2 に記載したデータクリーニングの結果より、第２回 Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査」対象外と判断された症例 14 症例と、重複症例（同一症例の転院前と転院後）2 例であった。適格症例 392 症例のうち、280 症例が「眼合併症に関する疫学調査」にてデータ収集された症例とマッチした。

SJS/TEN 392 症例において、罹患後新規の呼吸器症状（咳または痰、あるいは酸素投与）を認めた症例（64 例）は、水疱びらん面積(P<0.0001)や、口腔内出血性びらん(P<0.0038)、陰部びらん(P<0.0054)などの上皮粘膜障害と強い関連を認めたが、眼症状の有無とは関連を認めなかった。

392 症例の発症 2 か月時点の死亡確率が 11.5%に対し、経鼻酸素投与例の死亡確率は 17.6%であったが、最大マスク酸素投与例 19 例の死亡確率は、発症１ヶ月時点で 42.6%、２ヶ月時点では 59.8%と急上昇した。

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。SJS/TEN の重症度分類では呼吸器障害が認められれば重症判定となる。呼吸器障害のなかでも、酸素需要に関して、最大酸素投与がマスク酸素投与以上の例の死亡確率は発症１ヶ月の時点で 40%超、発症 2 か月目では 59%と非常に高率であり、重症度分類のなかでも特に酸素需要の程度が重要指標となることが示唆された。

E. 結論

第二回 SJS/TEN 全国疫学調査 2 次調査症例を対象に、呼吸器・肝臓・腎臓について、三次調査を行った。

重症度分類のなかでも特に酸素需要の程度が死亡確率を高めており重要な指標となることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

<論文発表>

≪英語論文≫

1. Seto Y, Kaneko Y*, Mouri T, Shimizu D, Morimoto Y, Tokuda S, Iwasaku M, Yamada T, Takayama K. Changes in serum transforming growth factor-beta concentration as a predictive factor for radiation-induced lung injury onset in radiotherapy-treated patients with locally advanced lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 11(9):1823-1834.
2. Morimoto K, Uchino J, Yokoi T, Kijima T, Goto Y, Nakao A, Hibino M, Takeda T, Yamaguchi H, Takumi C, Takeshita M, Chihara Y, Yamada T, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Impact of maintenance therapy following induction

immunochemotherapy for untreated advanced non-small cell lung cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 148(11):2985-2994

〈日本語論文〉

無し

＜学会発表＞

≪英語発表≫

無し

≪日本語発表≫

1. 瀬戸友利恵,金子美子. 高齢 COPD 患者の呼吸筋量と吸入力に即したテーラーメード吸入療法の検討　第 62 回日本呼吸器学会総会 2022.4　京都.

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