

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

重症多形滲出性紅斑 診療ガイドライン改定に向けた SJS/TEN 関連臓器障害についての研究

分担研究者 昭和大学横浜市北部病院皮膚科 教授 渡辺秀晃
研究協力者 京都府立大学医学部呼吸器内科 講師 金子美子
研究協力者 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 乾 あやの
研究協力者 高知大学医学部小児思春期医学 教授 藤枝幹也
研究協力者 新潟大学医歯学系 教授 阿部理一郎
研究協力者 新潟大学医歯学系 講師 濱 菜摘
研究協力者 京都大学医学部皮膚科 教授 椛島健治
研究協力者 京都大学医学部皮膚科 准教授 野村尚史
研究協力者 京都大学医学部皮膚科 准教授 中島沙恵子
研究協力者 横浜市立大学医学部皮膚科 教授 山口由衣
研究協力者 藤山 幹子 四国がんセンター併存疾患センター 部長
研究協力者 京都府立大学医学部眼科 教授 外園千恵
研究協力者 理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー 薙田泰誠

研究要旨 Stevens Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)は角膜障害などの合併症の他、呼吸器障害も認めるがこれまで疫学調査を含めその詳細は検討されていない。本研究班で Stevens Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臓器合併症に対する全国調査を行い、本年度は特に呼吸器障害について検討を行った。SJS/TEN 392 症例で罹患後新規の呼吸器症状（咳または痰あるいは酸素投与）を認めた例（64 例）は、水疱びらん面積($P<0.0001$)、口腔、内出血性びらん($P<0.0038$)、陰部びらん($P<0.0054$)等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は 11.5%、経鼻酸素投与例では 17.6%であった。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。2016 年に SJS/TEN のガイドラインが作成された。本研究班では本年度その改訂に向けて幾つかの項目について訂正・追記の準備を行った。

A. 研究目的

重症薬疹の呼吸器障害は重症度評価の重点因子であるがその詳細は不明である。Stevens Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臓器合併症に対する全国調査の解析結果を報告する。
さらに 2016 年に SJS/TEN のガイドライン作成が行われたが、その後 SJS/TEN に対する新しい知見もありガイドライン改訂に向

け検討が必要と考えられる。

B. 研究方法

重症薬疹研究班による SJS/TEN 全国疫学調査 2 次調査症例(2016-2018 年)を対象に、皮膚科医に関連臓器障害について書面で 3 次調査を行った。
SJS/TEN ガイドライン改訂に向け SJS/TEN 全国調査(2016-2018 年)および 2016 年以降の SJS/TEN に関する論文報告を元に次の検討を行った。
・発症機序・病態

- ・基礎疾患
- ・SJS/TEN 治療指針（ステロイドパルス療法含む）
- ・原因薬剤
- ・本症に対する感染症の関与
- ・皮膚・粘膜以外の臓器病変
- ・肺病変
- ・マイコプラズマ感染が原因の場合の治療法
- ・SJS/TEN と DIHS のオーバーラップ
- ・SJS/TEN の眼病変

（倫理面への配慮）

本調査は匿名化された既存情報のみを回収し個人を識別できる情報は含まれない。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。研究概要（研究目的・調査内容等）を適切に通知・公開し、診療録情報の利用について適切な拒否の機会を設けることとした。本調査の実施計画は杏林大学(R02-190 令和3年1月8日、R02-190-01 令和3年2月17日)、順天堂大学(順大医倫第 2020256 号 令和3年2月3日、順大医倫第 202029 号 令和3年3月14日)の倫理審査委員会の承認を得た。研究班代表者の奈良県立医科大学、分担研究者施設においても倫理審査の承認を得た。

C. 研究結果

（SJS/TEN 関連呼吸器障害）

SJS/TEN 392 症例で罹患後新規の呼吸器症状（咳または痰、あるいは酸素投与）を認めた例（64 例）は、水疱びらん面積($P < 0.0001$)、口腔内出血性びらん($P < 0.0038$)、陰部びらん($P < 0.0054$)等の上皮粘膜障害と

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は 11.5%、経鼻酸素投与例では 17.6%であった。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。

（ガイドライン改訂）

- ・発症機序・病態

ある一定の human leukocyte antigen(HLA) アレルを有する人において、薬剤が外来抗原として認識され、活性化された T 細胞あるいは NK 細胞から産生される因子が表皮を傷害することにより生じる。SJS/TEN の表皮の傷害、つまり表皮細胞の細胞死には、アポトーシスとネクロプトーシスという異なる機序の細胞死が混在している。アポトーシスは可溶性 Fas リガンド、パーフォリン/グランザイム B、グラニューライシンなどにより誘導される。ネクロプトーシスは単球が放出するアネキシン A1 により生じる。ネクロプトーシスの誘導には、好中球が放出する neutrophil extracellular traps (NETs) の関与の可能性も明らかになっている。

これらの細胞死の誘導には細胞傷害性 T 細胞などが放出する TNF- α などのサイトカインも重要な役割を果たしている。TNF- α は直接的にアポトーシスとネクロプトーシスを誘導するだけでなく、グラニューライシンの mRNA 発現を上昇させるなど、間接的にも細胞死を誘導する。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞・発症リスクとしての遺伝的背景

の機能低下、pro-inflammatory cytokine の産生亢進による T 細胞の活性化亢進などが

推測されている。

・ SJS/TEN 治療指針（ステロイドパルス療法含む）

2016年-2018年の本邦の疫学調査において、SCORTEN スコアから予想される死亡率と実際の死亡率の比を治療法別に算出したところ、最も死亡率が低下したのは高用量ステロイド療法（rate: 0.40; 95 %CI: 0.17-0.86）*であったことからステロイド療法の有用性が示されたこと、また、SCORTEN スコアから予想される死亡率と実際の死亡率の比率を検討したところ、ステロイドパルス療法（rate: 0.52; 95 %CI: 0.31-0.85）は高用量ステロイド療法に次いで2番目に死亡率を減少させる治療法であったことを加筆予定とした。

・ 原因薬剤

次の点を新ガイドラインに加える予定とした。

2016～2018年に本邦で SJS/TEN について重症多形滲出性紅斑調査研究班が疫学調査を施行した（SJS 315 例，TEN 174 例）。その結果，SJS/TEN の被疑薬は，SJS では抗菌薬 19.2%，解熱消炎鎮痛剤 18.1%，抗てんかん薬 7.2%，消化性潰瘍治療薬 6.9%，循環器疾患治療薬 6.6%の順であった。

TEN では抗菌薬 30%，解熱消炎鎮痛剤 13.5%，循環器疾患治療薬 11.0%，消化性潰瘍治療薬 6.7%，抗がん剤 4.7%の順であった。上位3つは2005～2007年の調査と同様の結果で，抗菌薬と解熱消炎鎮痛剤で全体の1/3以上を占めていた。

・ 本症に対する感染症の関与

下記を新ガイドラインに加筆予定とした。

2016～2018年に当班で実施した全国疫学調査結果によると、薬剤の投与の理由となった原疾患はSJSでは感冒・上気道感染が18.4%と1番多く、TENでは悪性腫瘍に次いで感冒・上気道感染が15.5%みられた。

また、マイコプラズマ感染症の合併症はSJSで6.7%(前回2005～2007年の前回調査では3%)、TENでは1.1%(前回調査は2%)に認められた。

成人のSJSの原因は薬剤が大半を占めるのに対して、小児では約半数が感染症によって生じる。原因として、マイコプラズマ感染が最も多く、小児の原因全体の約30%を占めるとされる。成人例を合わせた集計でもマイコプラズマによるSJSの88.9%が35歳以下であったことから、マイコプラズマ感染は若年者のSJSの重要な原因と考えられる。

・ 皮膚・粘膜以外の臓器病変

重症薬疹研究班の全国調査(2016-2018)では、解析対象392例のうち、新たに出現した呼吸器疾患を認めたものは49名(12.5%)であった。新規の酸素投与は48例、そのうち人工呼吸管理を要した症例は13例であった。

腎機能障害及び肝機能障害は、それぞれ新規の呼吸器疾患の出現と関連しており、予後も不良であった。経過中の新規透析血液透析導入12例のうち、転記は生存5名、死亡7名であった。薬剤性胆管消失症候群例が1例みられた。

肝臓については、急速に肝細胞が脱落・壊死する急性肝不全型と胆管傷害によって胆管が消失し、胆汁うっ滞性の肝硬変へいたる慢性肝不全型がある。

腎臓は、表皮細胞壊死により生じる血液循環量減少による腎前性腎不全の他、薬剤によるものは中毒、アレルギー・免疫学的機序、尿路閉塞などの機序が考えられ、病態として間質性障害や尿細管障害・閉塞、糸球体障害などによる腎障害が知られている。急性腎不全(急性腎障害)発症のリスク因子として、敗血症を含む感染症、薬剤(アロプリノール、抗菌薬、NSAID)、慢性腎臓病、低アルブミン血症が報告され、急性腎障害は約 19%に認められ、このうち透析導入が 15%、長期透析は 5%に認められている。さらに、死因の予測因子として有意なものは、感染症(敗血症、肺炎、結核)、加齢、慢性疾患、血液悪性疾患に加えて(急性)腎不全が挙げられている。

・SJS/TEN と DIHS のオーバーラップ

2021 年に当班で実施された薬剤過敏症症候群 (DIHS) の全国疫学調査結果 293 例のうち、SJS/TEN と DIHS のオーバーラップは 10 例(3.4%)であった。選択された治療法はステロイド療法 10 例 (100%)、パルス療法 6 例 (60%)、免疫グロブリン静注療法 4 例(40%)、血漿交換療法 1 例 (10%)、その他(免疫抑制剤)1 例(10%)であった。CMV 治療を行っていたのは 3 例(30%)であった。

(表参照)

・眼症状について

感冒薬による重篤な眼合併症を伴う

SJS/TEN の発症機序について、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN では、何らかの微生物感染を思わせる感冒様症状に対する感冒薬の投与が誘因となって発症していることが多い。感冒薬を介した発症機序としては、感冒薬により PGE₂ 産生が抑制され、PGE₂—EP3 受容体を介した炎症抑制機構が抑制されることが関与していることが示唆されている。マウスを用いた研究から、PGE₂ が EP3 受容体を介して皮膚粘膜炎症を抑制していることが明らかとなっている。また、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者の眼表面組織では、PGE₂ の受容体の一つである EP3 の蛋白発現が著明に抑制されていることもわかっている。

感冒薬による重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の病態に、自然免疫応答の関与について、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN では、何らかの微生物感染を思わせる感冒様症状に対する感冒薬の投与が誘因となって発症していることから、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の病態に微生物に対する自然免疫応答の異常が推測されている。重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の血漿中に増加している miRNA が自然免疫制御にかかわっていることもわかっている。

慢性期の眼後遺症に対する新しい治療について、SJS 及び TEN の急性期に眼表面粘膜が広範囲に脱落すると、角膜上皮が消失して角膜表面を結膜上皮が覆う (角膜上皮幹細胞疲弊症と呼びます)。このために角膜混濁と不正乱視を伴う視力低下、眼表面の癒

着をきたす。

このような視力障害に対して輪部支持型コンタクトレンズ（サンコン Kyoto-CS®）が開発され、保険適応となった。このレンズは直径が大きく（13.0、14.0mm）角膜全体を覆い、SJS 及び TEN 眼後遺症での視力改善が可能です。レンズが角膜全体を覆うため、ドライアイ症状を緩和する。

また眼表面の高度の癒着に対して、これまで羊膜移植が行われたが効果が不十分な場合もあった。羊膜を基質とする培養自家口腔粘膜上皮シート移植は、SJS 及び TEN 眼後遺症の高度癒着を改善させる作用があり、2022 年に保険診療となった。癒着の改善により上述した輪部支持型コンタクトレンズの装用が可能となったり、白内障手術の併用で視力を改善させることが可能となる。

D. 考察

SJS/TEN で罹患後新規の呼吸器症状を認めた症例は、発症 2 か月時点の死亡確率が 10%を超え、さらにマスク酸素投与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%と急上昇した結果より、SJS/TEN に対する発症早期からの集約的治療の必要性が窺える。SJS/TEN の死亡率が全国調査でそれぞれ 4%、5%と高かったことから、新ガイドライン改訂においては、早期診断法、集約的治療、新しい治療法を組み入れ、SJS/TEN の救命率向上に繋がるものとする。

E. 結論

SJS/TEN 重症度分類では呼吸器障害は重症判定となる。マスク酸素投与例の死亡確率は発症 1 ヶ月で 40%を超え、経鼻酸素投与に比較し 3 倍の死亡確率であった。新ガイドラインは皮膚科医を含む医師に役立つものとするために、あらゆる角度から新しい知見を加え、救命率増加に寄与する改訂を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maeda K, Tanioka T, Takahashi R, Watanabe H, Sueki H, Takimoto M, Hashimoto S, Ikeo K, Miwa Y, Kasama T, Iwamoto S. MCAM+CD161– Th17 Subset Expressing CD83 Enhances Tc17 Response in Psoriasis. *J Immunol*, in press
2. Suzuki M, Koshikawa S, Watanabe H, Inomata N, Yamaguchi Y, Aihara M, Sueki H: Elevated serum osteopontin levels in patients with severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*, 50(4): 536-540, 2023.
3. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Hiroaki Azukizawae, Asada H, Yuko Watanabe, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Manabu Ohyamag, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomurai T, Kabashimai K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niiharam H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with

systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 2022 Aug; 107(2):75-81.

4. Lee E, Lee S, Tashiro Y, Ogihara M, Watanabe H, Ishibashi S, Nagata S, Miyo K, Ohara M, Otsuki T, Sueki H: Sequential screening of biomarkers in a case of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms occurring with virus reactivation and autoimmune disease. *J Dermatol.* 2022, 49: e221-e223.
5. 渡辺秀晃: Stevens-Johnson 症候群 (SJS). 皮膚疾患最新の治療, 2023-2024, 高橋健造, 佐伯秀久 編, 南江堂, 東京, pp 116, 2022
6. 渡辺秀晃: Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN). アレルギー総合ガイドライン 2022, pp347-352, 2022.
7. 渡辺秀晃: 薬疹テスト (薬剤リンパ球刺激試験ほか). 皮膚疾患診療実践ガイド 第 3 版, 常深祐一郎, 渡辺大輔 編, 文光堂, 東京, pp 135-138, 2022
8. 渡辺秀晃: SJS と TEN. 今日の皮膚疾患治療指針, 佐藤伸一, 藤本学, 門野岳史, 梶島健治 編, 医学書院, 東京, pp 636-642, 2022.
9. 渡辺秀晃: 薬疹. 今日の治療指針, 福井次矢, 高木誠, 小室一成 編, 医学書院,

東京, pp 1288-1290, 2022.

2. 学会発表

1. 小林香映, 渡辺秀晃: 新しい薬疹(分子標的薬、抗アンドロゲン薬による薬疹を中心に).第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2022.
2. 北島真理子, 小林香映, 石橋 智, 渡辺秀晃, 猪又直子: 田植え体験後に同時に発症した水田皮膚炎の親子例. 第 38 回日本臨床皮膚科医学総会・臨床学術大会(鹿児島, 2022.4)
3. 萩原愛理奈, 田代康哉, 渡辺秀晃, 佐々木大和, 平井由花, 城内和史, 小林香映, 吉田光範, 猪又直子: 浴室での外傷を契機に発症した *M.abscessus* および *M.fortuitum* による重複感染症の 1 例. 第 1 2 1 回日本皮膚科学会総会 (京都, 2022.6)
4. 西村望, 三輪 佑, 渡辺秀晃, 須長由真, 荒木信之, 田代康哉, 城内和史, 小林香映, 猪又直子: 上行結腸平滑筋肉腫の転移進行中に急激に発症した Wells 症候群の 1 例. 第 1 2 1 回日本皮膚科学会総会 (京都 2022.6)
5. 濱本辰典, 須長由真, 渡辺秀晃, 三輪佑, 村上遙子, 小林香映, 猪又直子: Lichen planus pemphigoides の 1 例. 第 1 2 1 回日本皮膚科学会総会 (京都 2022.6)
6. 山口文太郎, 境井尚大, 和泉光晃, 青木道, 五味百梨佳, 保坂浩臣, 渡辺秀晃: 免疫チェックポイント阻害薬投与によ

り発症し、潰瘍形成がみられた扁平苔癬様皮疹の1例. 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (2022.8)

7. 辛和樹, 田村崇行, 平井由花, 萩原愛理奈, 佐々木大和, 西村望, 城内和史, 渡辺秀晃, 小林香映, 飯島正文, 木崎順一郎, 恩田秀寿, 猪又直子: 高度な眼症状がみられた Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の1例. 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (2022.8)
8. 山口文太郎, 境井尚大, 桜井隆善, 青木道, 五味百梨佳, 保坂浩臣, 渡辺秀晃: 総合感冒薬に含まれるアリルイソプロピルアセチル尿素による固定薬疹の1例. 第904回日本皮膚科学会東京地方会, (Web 開催, 2022.12)

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

表

ステロイド療 法	パルス療 法	ヒト免疫グロブ リン療法	血漿交換療 法	その他	例数 (%)
○	○	○	×	×	1 (10%)
○	○	×	×	×	5 (50%)
○	×	×	×	×	1 (10%)
○	×	○	○	×	1 (10%)
○	×	○	×	○	1 (10%)
○	×	○	×	×	1 (10%)
10 例	6 例	4 例	1 例	1 例	10 (100%)

不明を除く