

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

薬剤性過敏症症候群（DIHS）診断基準ガイドライン作成のための全国疫学調査
（死亡例の特徴、およびSJS/TENとDIHSオーバーラップの特徴）

研究分担者	黒澤美智子	順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学准教授
研究協力者	水川 良子	杏林大学医学部皮膚科 臨床教授
研究分担者	橋爪 秀夫	磐田市立総合病院皮膚科 部長
研究分担者	大山 学	杏林大学医学部 教授
研究分担者	藤山 幹子	四国がんセンター併存疾患センター 部長
研究分担者	新原 寛之	島根大学医学部 講師
研究分担者	宮川 史	奈良県立医科大学医学部 講師
研究分担者	渡辺 秀晃	昭和大学医学部皮膚科 教授
研究協力者	濱 菜摘	新潟大学医歯学系 講師

研究要旨 本調査は薬剤性過敏症症候群(DIHS)の最新の臨床疫学像、難治例や重症例、治療の実態を把握することを目的に2021~22年に実施した。2021年1月に調査を開始し、二次調査票は2022年6月末までに298例が回収され、重複例を除くと293例であった。死亡の特徴、およびロジスティック回帰分析によるDIHSによる死亡、および全死亡に対する各要因のオッズ比と95%信頼区間については診断基準を満たす194例を分析対象とした。死亡は12例で、そのうち9例がDIHSによる死亡と判断された。死亡例の特徴、およびロジスティック回帰分析は(1)DIHSによる死亡/それ以外(生存+DIHS以外の死亡)、(2)死亡/生存、の各々を分析した。DIHSによる死亡、全死亡の割合が高かったのは病型:DIHSとSJS・TENのオーバーラップ、入院中の合併症あり、パルス療法(無効+悪化)であった。DIHSによる死亡の全例に合併症があった。ロジスティック回帰分析の結果、DIHSによる死亡に対してオッズ比が高かったのは入院中の合併症:内分泌異常40.52(95%CI:4.40-373.08)、同:敗血症33.21(95%CI:5.56-198.31)、同:呼吸器障害15.88(95%CI:3.23-78.01)、同:消化器症状7.35(95%CI:1.49-36.34)、DIHSとSJS・TENのオーバーラップ27.65(95%CI:2.22-343.81)、治療の免疫グロブリン静注療法あり24.01(95%CI:4.23-135.39)、極期の重症度スコア8点以上20.47(95%CI:3.09-135.65)、原疾患:高尿酸血症5.67(95%CI:1.29-24.97)、最被疑薬:アロプリノール5.07(95%CI:1.10-23.29)であった。死亡に対する各要因のオッズ比はDIHSのよる死亡と同様に入院中の合併症あり、入院中の合併症:敗血症、同:内分泌異常、同:呼吸器障害、同:糖尿病、DIHSとSJS・TENのオーバーラップ、免疫グロブリン静注療法あり、Earlyの重症度8点以上で高かった。SJS/TENとDIHSのオーバーラップの特徴について、重複例を除く293例のうち10例について選択された治療法と治療の組み合わせを確認した。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群(DIHS)は重症薬疹の一型で抗痙攣薬などの限られた薬剤が原因になり、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)やサイトメガロウイルスなどのヘルペス属ウイルスが経過中に再活性化し、重篤な合併症を生じることが知られている。

2013年に薬剤性過敏症症候群の全国疫学調査(患者数推計、臨床疫学像解明)を実施し、その後二次調査をもとにした追跡(後遺症)調査実施した。前回の調査以降、新たな原因薬剤や重症度および後遺症に関する新知見が報告され、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例や重症例についての

実態把握、治療に関するコンセンサスを得るための情報の収集が必要となった。

本調査は最新の臨床疫学像、治療抵抗性および重篤な合併症を生じる難治例や重症例の実態、治療の実態を把握することを目的に実施した。

B. 研究方法

一次調査の対象は日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(645施設)の皮膚科で、診断基準は当班で作成されたものを用いた。

(1)一次調査は2017~19年の3年間に薬剤性過敏症症候群の診断基準に該当する患者数および難治例や重症例数を郵送で調査する。一次調査は2021年1月に開始した。

(2)二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で該当症例のあった全施設に随時二次調査票を発送し回収した。

二次調査票の項目は1.診断基準、2.患者基本情報(入院日、退院日、年齢、性、身長、体重、原疾患、既往歴)、3.被疑薬及び投与期間、原因薬剤検索、4.臨床症状及び検査所見(症状出現日、発熱、皮疹の性状・面積、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害、感染症合併)、5.重症度スコア、6.合併症(中枢神経障害、甲状腺異常、内分泌異常、循環器系疾患、消化器症状、呼吸器障害、敗血症、その他の障害)、7.ウイルス学的検査所見(HHV-6、CMV、EBV、その他)、8.治療、転帰(転院先を含む)、9.自己免疫疾患および後遺症、である。

DIHSの臨床型は研究班で作成された診断基準に基づき、以下の様に定義している。

a. 典型DIHSは主要所見1~7の全て、b. 非典型DIHSは主要所見1~5の全て(ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる)、c. DIHS(典型・非典型を含む)とSJS・TENのオーバーラップ、d. 診断基準を満たさないがDIHSと判断した症例。

「主要所見」

1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急

速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する

2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する

3. 38℃以上の発熱

4. 肝機能障害

5. 血液学的異常：a, b, cのうち1つ以上

a. 白血球増多(11,000/mm³以上)

b. 異型リンパ球の出現(5%以上)

c. 好酸球増多(1,500/mm³以上)

6. リンパ節腫脹

7. HHV-6の再活性化

昨年度、病型別割合、性・年齢分布、原疾患、既往歴、被疑薬、合併症、治療法、転帰、後遺症、重症度について報告した。今年度は死亡例の特徴、および死亡に対する各要因の影響を、多重ロジスティック回帰分析を用いて分析した。各要因は性と年齢を調整した。また、SJS/TENとDIHSのオーバーラップの特徴について報告する。

(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. 研究結果とD. 考察

1. 死亡例の特徴

二次調査票は2022年6月末までに298例が回収され、重複例を除くと293例であった。死亡の特徴については診断基準を満たす194例を分析対象とした。死亡は12例

(6.2%)で、そのうち9例(4.6%)がDIHSによる死亡と判断された。死亡例の特徴(表1~4)は以下の2通りで分析した。

(1) DIHSによる死亡: 9例 / それ以外(生存+DIHS以外の死亡):185例

(2) 全死亡: 12例 / 生存:182例

死亡例の特徴は、DIHSとSJS・TENのオーバーラップ(10例)でDIHSによる死亡、および全死亡が多く、典型DIHS(71例)でやや少なかった。DIHSによる死亡は男性にやや多かったが差はなかった。平均年齢はDIHSによる死亡例(9例)が69.3歳(±9.3歳)、それ以外(185例)は56.4歳(±17.7歳)でDIHSによる死亡の平均年齢が10歳以上高かった。全死亡例(12例)の平均年齢は66.0歳(±13.6歳)、生存(182例)が56.4歳(±17.7歳)で、死亡例の平均年齢が高かった。

原疾患については原疾患:高尿酸血症あり18例とてんかんあり12例はDIHSによる死亡、および全死亡の割合がやや高かった。三叉神経痛30例と双極性障害26例に死亡例はなかった。

既往歴については糖尿病についてのみ検討した。糖尿病既往歴(含境界型)あり33例に死亡の割合はやや高かったが、関連は認められなかった。最被疑薬について、アロプリノール(17例)はDIHSによる死亡割合が多かった。バクタ(21例)とカルバマゼピン(73例)に死亡との関連は認められなかった。ラモトリギン(15例)に死亡例はなかつ

た。

入院時と極期の臨床症状と死亡との関連について、皮膚の症状口唇・口腔:発赤あり(79例)に死亡が多かったが、他の症状と死亡については関連が認められなかった。検査所見と死亡にも関連は認められなかった。

入院中に何らかの合併症があったのは49例で、全死亡12例中11例に合併症があり、DIHSによる死亡9例の全例に合併症があった。内分泌異常、糖尿病、消化器症状、消化器症状:下血、消化器症状:その他、呼吸器障害、敗血症の合併症があると、DIHSによる死亡割合は高かった。全死亡については消化器症状、消化器症状:下血以外の合併症ありで死亡割合が高かった。

経過観察中の新たな自己抗体や自己免疫疾患の有無とDIHSによる死亡、全死亡との関連は認められなかった。

治療法、治療効果、重症度について、パルス療法実施(48例)のうち、無効+悪化(5例)でDIHSによる死亡および全死亡の割合が高かった。ヒト免疫グロブリン静注療法実施(21例)でDIHSによる死亡、全死亡が多かったが、治療が有効だった12例にDIHSによる死亡はなく、無効、悪化でDIHSによる死亡が多かった。血交換療法が実施された3例は全て死亡、3例中1例は有効、2例は無効であった。CMV治療あり(28例)で死亡が多かった。

Early重症度スコア平均値はDIHSによる死亡5.5点(±2.20)はそれ以外3.37点(±2.14)より高く、全死亡4.73点(±2.61)は生

存 3.38 点(±2.14)より高かった。極期の重症度スコア平均値は DIHS による死亡 6.38 点(±3.07)がそれ以外 4.05 点(±2.55)より高かった。重症度スコアを軽症(スコア 1 点未満)、中等症(スコア 1-3 点)、重症(スコア 4 点以上)に分けて見ると死亡は Early、極期ともに中等症以上に認められ、重症でやや多く、軽症に死亡はなかった。

2. ロジスティック回帰分析による DIHS による死亡、および死亡に対する各要因のオッズ比と 95%信頼区間

診断基準を満たす 194 例を分析対象とし、DIHS による死亡に対する各要因のオッズ比と 95%信頼区間を求めた。年齢は 1 歳上がる毎に 1.06(95%CI:1.00-1.13)と高かった。

以下の各項目の分析は性と年齢を調整した。入院中の合併症:内分泌あり 40.52(95%CI:4.40-373.08)、入院中の合併症:敗血症あり 33.21(95%CI:5.56-198.31)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ 27.65(95%CI:2.22-343.81)、治療の免疫グロブリン静注療法あり 24.01 (95%CI:4.23-135.39)、極期の重症度スコア 8 点以上 20.47 (95%CI:3.09-135.65)、入院中の合併症:呼吸器障害あり 15.88(95%CI:3.23-78.01)のオッズ比が高かった。また、入院中の合併症:消化器症状あり 7.35(95%CI:1.49-36.34)、原疾患:高尿酸血症あり 5.67 (95%CI:1.29-24.97)、最被疑薬:アロプリノール 5.07(95%CI:1.10-23.29)で DIHS による死亡のオッズ比が高かった。入院中のなんらかの合併症:なしは死亡が 0 例であった。

死亡に対する各要因のオッズ比は入院中のなんらかの合併症あり 36.98 (95%CI:4.54-301.25)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ 18.68 (95%CI:2.67-130.75)、入院中の合併症:敗血症あり 18.07(95%CI:3.79-72.45)、治療の免疫グロブリン静注療法あり 16.86 (95%CI:4.09-69.46)、入院中の合併症:内分泌異常あり 16.58 (95%CI:3.79-72.45)、Early の重症度 8 点以上 15.55 (95%CI:2.50-96.75)、入院中の合併症:呼吸器障害あり 8.89 (95%CI:1.51- 52.22)で高く、入院中の合併症:糖尿病あり 16.59(95%CI:1.91-144.32)のオッズ比も高かった。今後、性・年齢以外の調整項目についても検討する。

2. SJS/TEN と DIHS オーバーラップの特徴

本調査で重複例を除く 293 例を分析対象とした。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。以下に 10 例の特徴を示す。

性別は男性 4 例(40%)、女性 6 例(60%)で女性がやや多かった。平均年齢は 60.2 歳(±17.9 歳)、60 歳代が 60%と多かったが、40 歳未満の症例が 20%あった。BMI の平均値は 20.2(±2.8)、標準体重が 90%、肥満が 10%であった。

原疾患に記載されていたのは統合失調症、脳梗塞、三叉神経痛、甲状腺機能亢進症、悪性神経膠腫、症候性てんかん+脳出血術後、感冒+高尿酸血症、悪性リンパ腫+カリニ肺炎予防、等であった。既往歴に記載されていたのは糖尿病、卵巣嚢腫、腰椎ヘルニア、不

整脈、IgA 腎症、高尿酸血症、薬剤性パーキンソニズム、高血圧、等であった。

臨床症状の有症状割合は紅斑(入院時:100%、極期:100%)、紫斑(入院時:10%、極期:10%)、水疱・びらん(入院時: 60%、極期: 80%)、膿疱(入院時: 0%、極期: 10%)、顔面の浮腫(80%)、眼囲蒼白(30%)、紅皮症状態(100%)、口囲皮疹(50%)、粘膜疹 眼症状: 結膜充血(50%)、口腔点状紫斑(20%)、口唇・口腔:発赤あり(90%)、びらん(80%)であった。

最も疑わしい被疑薬はカルバマゼピン(テグレトール)50%で、他の薬剤の記載もあった。

検査所見は末梢血異常あり(80%)、肝機能障害あり(100%)、腎機能障害あり(10%)、CRP 上昇あり(100%)であった。入院中の合併症については、中枢神経障害は全例なし、甲状腺障害あり(20%)、内分泌異常あり(40%)、糖尿病あり(20%)、循環器系疾患(10%)、頻脈は全例なし、消化器症状あり(20%)、下痢は全例なし、下血あり(10%)、消化器症状:その他あり(10%)、呼吸器障害あり(30%)、敗血症あり(40%)、その他の障害あり(20%)であった。呼吸器障害の疾患名に肺炎、カリニ肺炎、咳嗽の記載があった。経過観察中に新たな自己抗体や自己免疫疾患を認めた症例はなかった。

転帰は軽快(60%)、死亡(40%)であったが、そのうち死亡 1 例は現病によると考えられる。死因は敗血症、CMV 肺炎、脳腫瘍、等であった。後遺症はあり(10%)、なし(50%)であった。

重症度スコアは記載があった 7 例の平均値が Early 4.6(±2.4)、極期 6.6(±4.0)で、極期のスコアは DIHS の他の病型と比べて高かった。

SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例で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 1 に治療ありの症例数と割合、そのうち効果ありの割合を示す。

表 2 に SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例の治療組み合わせを示す。ステロイド療法+パルス療法を実施した症例が最も多く 50%であった。

E. 結論

本調査は薬剤性過敏症症候群(DIHS)の最新の臨床疫学像、難治例や重症例、治療の実態を把握することを目的に 2021~22 年に実施した。2021 年 1 月に調査を開始し、二次調査票は 2022 年 6 月末までに 298 例が回収され、重複例を除くと 293 例であった。

死亡の特徴、およびロジスティック回帰分析による DIHS による死亡、および死亡に対する各要因のオッズ比と 95%信頼区間については診断基準を満たす 194 例を分析対象とした。死亡は 12 例で、そのうち 9 例が DIHS による死亡と判断された。死亡例の特徴、およびロジスティック回帰分析は (1) DIHS による死亡/それ以外(生存+DIHS 以外の死亡)、(2)死亡/生存、の各々を分析

した。DIHS による死亡、死亡の割合が高かったのは病型:DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ、入院中の合併症あり、パルス療法(無効+悪化)であった。DIHS による死亡の全例に合併症があった。

ロジスティック回帰分析の結果、DIHS による死亡に対してオッズ比が高かったのは入院中の合併症:内分泌異常 40.52(95%CI:4.40-373.08)、同:敗血症 33.21 (95%CI:5.56-198.31)、同:呼吸器障害 15.88(95%CI:3.23-78.01)、同:消化器症状 7.35 (95%CI:1.49-36.34)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ 27.65(95%CI:2.22-343.81)、治療の免疫グロブリン静注療法あり 24.01 (95%CI:4.23-135.39)、極期の重症度スコア 8 点以上 20.47 (95%CI:3.09-135.65)、原疾患:高尿酸血症 5.67(95%CI:1.29-24.97)、最被疑薬:アロプリノール 5.07(95%CI:1.10-23.29)であった。

死亡に対する各要因のオッズ比は DIHS のよる死亡と同様に入院中の合併症あり、入院中の合併症:敗血症、同:内分泌異常、同:呼吸器障害、同:糖尿病、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ、免疫グロブリン静注療法あり、Early の重症度 8 点以上で高かった。

SJS/TEN と DIHS のオーバーラップの特徴について、重複例を除く 293 例のうち 10 例について選択された治療法と治療の組み合わせを確認した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, 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.

2. 学会発表

1. Nakata M, Fujikawa K, Morita E, Kurosawa M, Sueki H, Asada H, Kinoshita S, Sotozono C: Dramatic decrease of ocular sequelae in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis cases due to early treatment. American Academy of Ophthalmology (AAO) Annual Meeting, Chicago, 9/30-10/3, 2022.

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1 SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例の治療とその効果

	治療あり (%)	効果あり (%)
ステロイド療法	10 (100.0%)	—
パルス療法	6 (60.0%)	4/6 (66.7%)
ヒト免疫グロブリン療法	4 (40.0%)	2/4 (50.0%)
血漿交換療法	1 (10.0%)	1/1 (100.0%)
その他(免疫抑制剤)	1 (10.0%)	1/1 (100.0%)
CMV 治療	3(30.0%)	—

表2 SJS/TEN と DIHS オーバーラップ症例の治療組み合わせ

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