

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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。2022年度は第8回講習会をハイブリッド形式にて開催した。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形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実施し、SJS/TENの予後予測因子、SJS/TENの呼吸器・肝臓・腎臓の合併症と予後との関連、DIHS死亡例の特徴が明らかになった。今回の全国疫学調査結果を踏まえて、SJS/TEN診療ガイドラインの改訂ならびにDIHS診療ガイドラインの策定を進めている。また、SJS/TENの疫学調査の結果に基づいて予後予測スコアリングシステムを開発し、その妥当性を検証するための調査を海外施設と共同で進めている。

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、カルテ情報、SNP情報、HLA遺伝子型情報から「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を構築し、今回、データベースを用いて本邦におけるアロプリノール誘発薬疹関連遺伝子をメタGWASにより検出した。また、アロプリノール誘発薬疹関連遺伝子を迅速、簡便に検出できる核酸クロマトグラフィー法を開発し、その有用性を確認した。

SJS/TENに対する治療法の向上を目指して、現在、抗TNF α 療法の多施設共同試験を実施している。また、DIHSを治療・管理する上で重要な重症合併症や予後の予測に、DDSスコアが有用な指標となりえることを多施設共同研究で明らかにした。また、DIHSの早期診断のマーカーとして注目されているTARCに関して、これまでに実施されてきた複数の臨床研究のデータを解析し、その有用性を確認した。

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とその連携施設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った。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）を実施した。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後遺症が疑われる症例には、別途個別に問い合わせ調査を実施した。疫学調査で得られたSJS/TEN 408 例のうち適格症例 392 例を対象として解析を行った。得られた解析結果を踏まえてSJS/TEN 診療ガイドラインの改訂作業を進めている。

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）投与中、あるいは投与後3か月までに薬疹を発症した症例を集積し解析を行った。

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行った。日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設（645 施設）を対象に一次調査を実施し、回答を得た434施設の中で「患者あり」の回答があった158施設を対象に二次調査を実施した。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. ウィルス学的検査所見（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。

3. 重症薬疹の発症に関わる遺伝的背景の解明

本研究班でこれまでに収集した日本人薬疹症例の SNP 情報とカルテ情報に基づいて整備した「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」と、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：国衛研・斎藤 嘉朗）で収集した日本人薬疹症例のゲノムデータベースとを用いて、メタ GWAS を実施し、種々の原因薬による薬疹関連遺伝子を探索した。

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

SJS/TEN の新規治療法の開発のため、抗 TNF α 療法の医師主導臨床研究多施設共同試験を、AMED 研究（ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN）患者を対象とするエタネルセプト療法、代表：新潟大学医学部皮膚科学・阿部理一郎）と連携して進めている。

SJS/TEN の重篤な合併症の一つである急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の発症予測マーカーの探索を目的として、ARDS 合併 TEN3 例、ARDS 非合併 TEN13 例の治療前の血清及び健康人 16 例の血清中のサイトカイン・ケモカインについて網羅的解析を行った。

アロプリノール誘発性 SJS/TEN のリスクを薬剤投与前に、迅速、簡便に検出するための核酸クロマトグラフィー法を新規に開発した。アロプリノールによる SJS/TEN の発症と関連が報告されている HLA-B*58:01 と絶対連鎖不平衡にある一塩基多型（rs9263726G>A）を用いて、核酸クロマトグラフィー法による簡便で迅速な遺伝子診断法を開発し、臨床応用に向けての研究を進めている。本研究はAMED 研究（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：国衛研・塚越絵里）と連携して行っている。

DIHS において消化管出血、肺炎、心筋炎などの重篤な合併症を引き起こすサイトメガロウイルス（CMV）の再活性化を予測するスコアとして研究協力者の水川らが提案したした重症度スコア（DDS スコア）の有用性を多施設共同研究により評価した。

早期診断が難しい DIHS の診断精度の向上

を目的として、われわれがバイオマーカー候補として見出した血清 TARC 値について、その臨床的有用性を、これまでに実施された複数の臨床研究ならびに先進医療により集積されたデータに基づき横断的に評価した。

(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

重症多形滲出性紅斑の診療レベルの向上と均てん化のために、講習会を令和4年12月18日に第52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31施設の参加があった。

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

疫学調査で得られたSJS/TEN 408例のうち適格症例392例について、呼吸器合併症（咳または痰、あるいは酸素投与）64例、肝臓機能異常135例、腎機能異常63例を認めた。各群の解析の結果、以下の知見が得られた。

①呼吸器合併症：罹患後新規の呼吸器症状を認めた症例は、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($P<0.0054$)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。また、発症2か月時点の死亡確率が、平均11.5%に対して、経鼻酸素投与例17.6%、マスク酸素投与例59.8%と非常に高いことが判

明した。②肝臓機能異常：ALT値、総ビリルビン値、 γ -GTP値の3項目のうち2項目に異常を認めた症例は、発症1か月時点での死亡確率が27.1%と上昇していた。さらに、急性期に $ALT>100IU/L$ および $TBIL\geq 1.3mg/dL$ であった症例は、発症1か月時点での死亡確率が41.2%と著明に上昇していた。③腎機能異常：慢性期(発症からの中央値98日後)に腎機能障害を示すと、発症1年後の生存率が有意($P=0.0266$)に低く、また、新規血液透析導入症例12例のうち死亡例は7例であった。従って、経過中の腎機能障害併存は、生存率を低下させることが判明した。

また、SJS/TENの第一次～第三次調査の結果に基づいて、予後を早期に予測するために新規に開発したスコアリングシステム(CRISTEN)について、引き続き、海外施設との多施設共同研究によりその妥当性の検証を進めている。

上記の情報に加えて、本研究班の疫学調査で得られた眼合併症に関する知見(SJS/TENの急性期眼重症度は全身重症度との相関、眼後遺症と発症時年齢、急性期の眼重症度、被疑薬との関係、眼後遺症とステロイド療法との関係)、第一次～第二次疫学調査の解析で得られた原因薬剤に関する統計、若年者SJS/TENとマイコプラズマ感染症の関連性などの知見を踏まえて、現在、SJS/TEN診療ガイドラインの改訂を進めている。

また、ICI関連の薬疹の調査では、最終的に178症例を集積し、そのうちの確症例124例の解析を行った。ICI以外の薬剤による薬疹が疑われた群は、それ以外の群と比べ、重症例の割合が高く、皮疹では顔面の紅斑、紅斑内の水疱、粘膜疹の割合が高かった。一方、臓器障害の合併頻度に差はみられなかった。

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、一次調査で、「患者あり」の回答を得た158施設を対象に二次調査を実施した。2022年6月末

までに 298 例が回収され、そのうち診断基準を満たす 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。DIHS による死亡に対してオッズ比が高かった要因は、入院中の合併症：内分泌異常、同：敗血症、同：呼吸器障害、同：消化器症状、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップ、免疫グロブリン静注療法、極期の重症度スコア 8 点以上、原疾患：高尿酸血症であった。

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 319 症例の「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」ならびに AMED 斎藤班で収集した日本人薬疹症例のゲノムデータベースを用いて、アロプリノール誘発薬疹症例（本研究班 19 例、AMED 斎藤班 18 例）についてメタ GWAS を行った結果、関連遺伝子 HLA-B*58:01 を検出した。

また、アロプリノール誘発性薬疹に関連する一塩基多型を迅速、簡便に検出するために開発した核酸クロマトグラフィー法について、アロプリノール誘発 SJS/TEN 患者 28 例の検体を用いて、鑑別性能を評価した。その結果、感度、特異度ともに 100% であり、本検査法が、日本人の HLA-B*58:01 のサロゲートマーカーの簡便で迅速な検出法として有用であることが示唆された。

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

抗 TNF α 療法（エタネルセプト）の多施設共同試験は 2021 年 10 月より開始し、現在継続中である。登録予定 10 例のうち、現在 8 例の組み入れが完了している。

SJS/TEN の重篤な合併症の一つである急性呼吸窮迫症候群（ARDS）では、血清中に IL-8 と CCL2 が特異的に上昇し、IL-8 は病勢との相関も認めたことから、これらの分子が TEN による ARDS の発症予測マーカーあるいは疾患活動性のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

DIHS において重篤な合併症の原因となる CMV の再活性化を予測するスコアとして提

唱された DDS スコアの有用性を多施設共同研究により評価した。その結果、DDS スコアは DIHS の重症合併症の予測に有用で、死亡例は moderate, severe 群に限られ、mild 群の予後は良好であった。

DIHS の早期診断マーカーとして期待されている血清 TARC について、これまでに実施された主な多施設共同 2 件、単施設臨床研究 2 件ならびに先進医療により集積されたデータを横断的に評価した。その結果、TARC のカットオフ値を 4,000pg/mL とした場合、感度 72~100%、特異度 77~89%と良好な鑑別性能が得られ、血清 TARC 値が DIHS の早期診断の補助として有用であることが検証された。

D. 考察

「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」を実施し、収集したデータの解析を行った。本調査の解析結果を踏まえて、現在、SJS/TEN 診療ガイドラインの改訂を進めている。DIHS 診療ガイドラインについては原案がほぼ完成し、現在ブラッシュアップを進めている。

SJS/TEN の疫学調査結果に基づいて、その予後を早期に簡便に予測する新規スコアリングシステムを開発し、現在、海外施設との多施設共同研究によりその妥当性の検証を進めている。本スコアリングシステムが、国際的に認知されることにより、海外においても広く普及することが期待される。

今回、アロプリノール誘発薬疹についてメタ GWAS を行った結果、検体数が比較的少なく、また薬疹病型も均一ではなかったにもかかわらず、極めて強力な関連遺伝子のシグナルを検出することができた。今後、他の薬剤による重症薬疹についてもメタ GWAS を実施し臨床応用につなげて行きたい。

DIHS における重症合併症や予後の予測に DDS スコアが有用な指標となりえることが多施設共同研究により確認されたことは、

DIHS を治療・管理する上で重要な知見である。今後、診療ガイドラインへの記載を含めて広く情報発信し、臨床応用につなげて行きたい。

DIHS の早期診断マーカーとして報告されている血清 TARC 値について、これまでに実施された複数の臨床研究のデータに基づいて、DIHS の鑑別性能を総合的に評価した。その結果、早期診断の補助としての TARC の有用性が再確認されたことから、今後は、臨床応用につなげてゆくことが重要と考えられた。

E. 結論

- ・ 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を目的として、2022 年度は重症薬疹講習会をハイブリッドにて開催した。
- ・ 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実施した。
- ・ SJS/TEN の疫学調査データの解析結果から、呼吸器、肝臓、腎臓の合併症と予後との関連性が明らかになった。
- ・ SJS/TEN の疫学調査結果に基づいて、予後を早期に簡便に予測する新規スコアリングシステムを開発し、海外施設との多施設共同研究によりその有用性の検証を進めている。
- ・ 本研究班で収集した症例の「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」ならびに AMED 斎藤班のデータベースを用いて、メタ GWAS によりアロプリノール誘発薬疹関連遺伝子を同定した。
- ・ 新規に開発した核酸クロマトグラフィー法が、アロプリノール誘発性薬疹に関連する遺伝子検出法として有用であることを示した。
- ・ SJS/TEN に対する抗 TNF α 療法の多施設共同試験を継続中である。
- ・ DIHS における重症合併症や予後の予測

に DDS スコアが有用な指標となりえることが明らかになった。

- ・ 過去に実施された複数の臨床研究データに基づき、DIHS の早期診断における TARC の有用性が確認された。

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