

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総合）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。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、このデータベースを用いて重症薬疹関連 SNP を検出し、本邦におけるアロプリノール誘発薬疹関連遺伝子を同定した。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血清 TARC に関して、その有用性を確認した。

研究分担者

末木博彦・昭和大学医学部名誉 教授
渡辺秀晃・昭和大学横浜市北部病院皮膚科 教授
阿部理一郎・新潟大学医歯学総合研究科皮膚科 教授
橋爪秀夫・磐田市立総合病院皮膚科 部長
外園千恵・京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授
黒澤美智子・順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学 准教授
蒔田泰誠・理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー
大山 学・杏林大学医学部皮膚科 教授
高橋勇人・慶應義塾大学医学部皮膚科 准教授

藤山幹子・国立病院機構四国がんセンター 副院長
川村龍吉・山梨大学皮膚科 教授
山口由衣・横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学 主任教授
野村尚史・京都大学大学院医学研究科 特定准教授
新原寛之・島根大学医学部皮膚科学 講師
乾あやの・済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 専門部長
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
藤枝幹也・高知大学医学部小児思春期医学講座 教授
宮川 史 奈良県立医科大学皮膚科 講師

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）の実態把握のために、第一次、第二次 SJS/TEN 全国疫学調査の結果に基づき、呼吸器障害、肝障害、腎障害が出現した患者を対象として、第三次全国疫学調査（三次調査）を実施した。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。また、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) と連携して、一次調査、二次調査で眼合併症が認められた症例を対象に追加調査を実施した。また、疫学調査で得られた SJS/TEN 489 症例のデータ解析により、SJS/TEN の生命予後に影響を与える発症早期のリスク因子を同定した。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 (「複数の重篤副作用に関する臨床バイオマーカーの開発及び

副作用機序との関連性の解明」、「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。

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。

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>

SJS/TEN の早期診断法の開発を目指して、AMED 研究 (AI による重症薬疹の早期画像診断 -SJS/TEN の新規非侵襲的画像診断法を開発-)、代表：新潟大学・阿部理一郎) と連携して AI による早期画像診断法の開発を行った。SJS/TEN 患者 29 例、通常薬疹患者 94 例のデジタル写真から紅斑部をトリミングして得られた画像 26,661 枚を使用してディープニューラルネットワーク (DNN) をトレーニングした。完成した DNN に対してテスト用画像で性能検証を行って診断精度を算出した。この診断精度を皮膚科学会認定専門医 10 名、皮膚科専攻医 24 名の診断精度と比較して検証した。

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。

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 SJS 及び TEN 患者を対象とするエタネルセプト療法、代表：新潟大学・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 TEN 3 例、ARDS 非合併 TEN 13 例の治療前の血清及び健常人 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。

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>

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。

本邦の DIHS 症例を対象として、DIHS 後の自己免疫疾患の発症に関わるリスク因子の検討、早期診断のための新規バイオマーカーの探索を行った。

(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

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、2017年から診療ガイドラインに沿った治療を提供できる重症薬疹診療拠点病院の認定を行ってきた。2020-2022年の3年間に重症薬疹講習会をハイブリッドで計4回開催し、現在、92施設が重症薬疹診療拠点病院の認定を受けている。

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 $TBIL\geq 1.3$ mg/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。④眼合併症：急性期眼重症度は全身重症度と有意に相関があり、眼後遺症には発症時年齢、急性期の眼重症度、被疑

薬が関与することが明らかとなった。

また、SJS/TEN の一次～三次調査の結果に基づいて、予後を早期に予測するための新規スコアリングシステム (CRISTEN) を開発した。現在、CRISTEN の妥当性を検証するための研究を海外施設（ドイツ、台湾、フランス、スイス、英国、カナダ、シンガポール）と共同で進めている。

上記の知見を踏まえて、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薬疹患者 319 症例について、約 1,500 万箇所の SNP 情報ならびに HLA 8 遺伝子の遺伝子型情報、カルテ情報から「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を構築した。このデータベースを用いて、新たな薬疹関連遺伝子の探索を行った結果、カルバマゼピンを除く全ての原因薬 (1 箇所)、アロプリノール (2 箇所)、お

よびラモトリギン (1 箇所) による薬疹に関連する合計 4 箇所の SNP を同定した。次に 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関連遺伝子 HLA-B*58:01 を同定した。さらに、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。アロプリノール誘発 SJS/TEN 患者 (28 例) の検体を用いて検討した結果、感度、特異度ともに 100% で、本検査法が日本人の HLA-B*58:01 の簡便で迅速な検出法として有用であることが示された。

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

<SJS/TEN>

AI による SJS/TEN の早期画像診断法の開発研究では、SJS/TEN の紅斑画像を入力した DNN の感度は平均で 84.6% で、皮膚科専門医と皮膚科専攻医の感度 (それぞれ 31.3%、27.8%) を大きく上回っていた。また陰性適中率も、DNN は 94.6% と非常に高く、専門医 68.1%、専攻医 67.4% と比較して有意に優れていた。

「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。

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、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。

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による neutrophil extracellular traps (NETs) 形成が SJS/TEN の病態形成に関与していることが判明した。

<DIHS>

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注目されている血清 TARC について、これまでに実施された多施設共同 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再評価した。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。

DIHS の診断および重症度予測に有用な新規バイオマーカーとして、血清中可溶性 OX40/CD134 (OX40/CD134: T 細胞上の HHV-6 受容体) が有力な候補となり得ることを見出した。

DIHS の後期合併症である自己免疫疾患の発症を予測するためのリスク因子を後ろ向き研究により探索し、IVIg 治療、EBV と HHV-6 の持続再活性化、IL-2 と IL-4 低値が重要な因子であることが明らかになった。

D. 考察

本研究班では 2017 年から診療ガイドラインに沿った治療を提供できる重症薬疹診療拠点病院の認定を開始し、現在、その認定を受けた施設は 92 施設に達しており、各地域の重症薬疹診療において中心的役割を担うとともに、疫学調査、情報収集の拠点となっている。

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。

アロプリノールによる SJS/TEN の遺伝的背景として、日本人においても台湾からの報告と同様に、HLA-B*58:01 が関連していることが判明した。また、HLA-B*58:01 を迅速、簡便に検出する核酸クロマトグラフィー法が開発されたことより、今後、本検査法の再現性の検証を経て臨床応用につながることを期待できる。

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り、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期待されている血清 TARC について、早期診断の補助としての有用性が確認されたことから、今

後、臨床応用につなげてゆくことが重要と考えられた。

本班研究において SJS/TEN、DIHS の診断・重症度マーカー候補として同定された分子、AI を用いた薬疹の早期診断法についても、さらに検証を進め臨床応用に繋げてゆきたい。

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、重症薬疹講習会を開催し、拠点病院の認定を行った。

- 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実施した。

- 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情報をもとに「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を構築し、重症薬疹関連遺伝子の同定を進めている。

- 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検出法として有用であることを示した。

- AI による SJS/TEN の早期画像診断法の研究の結果、感度、特異度ともに、皮膚科専門医を上回ることが示された。

- SJS/TEN に対するステロイドパルス療法の多施設共同臨床研究の結果、明らかな有効性を示すことはできなかった。

- 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。

- 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

別添4のとおり

2. 書籍

別添4のとおり

3. 学会発表

分担研究報告参照

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし