

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10075

研究課題名(和文)重症薬疹(SJS, TEN, DIHS)の長期予後と既往歴

研究課題名(英文) Prognosis and medical history of severe cutaneous adverse reactions (SJS, TEN, DIHS)

研究代表者

黒沢 美智子 (Kurosawa, Michiko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：70245702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：生命予後にかかわる全身症状を伴い、重篤な後遺症を残す可能性のある重症薬疹にスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)がある。SJSとTENについてはこれまでに実施された全国疫学調査結果、過去に公表された臨床調査個人票分析結果とレセプトデータの3種類、DIHSに関しては全国調査とレセプトデータの2種類の情報を用いて重症薬疹(SJS、TEN、DIHS)の既往歴や発症までに罹患した疾患を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症薬疹の臨床疫学像はこれまで全国調査や臨床調査個人票データで検討されていたが、レセプト情報も加えて検討した。レセプトデータは過去の病歴や投薬歴について長期間遡って詳細な情報を検討できる可能性があるが、診断基準や重症度の確認が難しい。診断基準と重症度は全国調査や臨床調査個人票データでは確認可能である。各データの利点を相補完しつつ全体像を把握していくことが求められる。

研究成果の概要(英文)：Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) are severe cutaneous adverse reactions that can be life threatening and leave sequelae. To confirm the medical history of SJS, TEN, and DIHS, three types of data were used for SJS and TEN: the results of nationwide epidemiological surveys, previously published analysis results of individual clinical survey records, and medical claims data. For DIHS, two types of data were used: nationwide surveys and medical claims data. The clinical epidemiology of SJS, TEN, and DIHS has been investigated using nationwide surveys and individual clinical survey data. In this study, we added medical insurance claim information to complement each other's strengths and gain an overall understanding of the disease.

研究分野：衛生学、疫学

キーワード：SJS TEN DIHS レセプトデータ

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命予後にかかわる全身症状を伴い、重篤な後遺症を残す可能性のある重症薬疹にステvens・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome:SJS)、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis:TEN)、薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome:DIHS)がある1)。

SJSは高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらん、水疱が多発し、表皮の壊死性障害を認める疾患2,3)で、原因として薬剤性が多いが、マイコプラズマ感染や一部のウイルス感染に伴い発症することもある2,3)。発症機序について統一された見解はないが、薬剤やマイコプラズマ感染、ウイルス感染などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、主として皮膚・粘膜(眼、口腔、陰部など)に重篤な壊死性の病変がもたらされると推定されている1,2)。SJSでは多臓器不全、敗血症などを併発し死亡率は約3%、失明に至る視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの眼後遺症を残すことが多い2,3)。

TENは高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、全身に紅斑、びらんが広範囲に出現する重篤な疾患で、SJSから進展するケースが多い2,3)。TENはSJSよりも多臓器不全、敗血症、肺炎などを高率に併発し、基礎疾患としてコントロール不良の糖尿病や腎不全がある場合には、死亡率が極めて高く、視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの後遺症を残すことが多い3)。

SJSの診断基準では、水疱、びらんなどの表皮剥離体表面積が10%未満、TENは体表面積の10%以上としている2,3)。

DIHSは原因薬剤を比較的長期間内服した後に生ずる重症薬疹で、高熱と臓器障害を伴い、医薬品中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2~3週間後にヒトヘルペスウイルス-6の再活性化を生じるという特徴がある1)。重症薬疹の発症原因については研究が進んでいるものの未解明の部分が多い。

2. 研究の目的

SJSとTENについてはこれまでに実施された全国疫学調査結果(2007年、2019年)、過去に公表された臨床調査個人票分析結果とレセプトデータの3種類のデータ、DIHSに関しては2013年と2021年の全国調査とレセプトデータの2種類を用いて重症薬疹(SJS、TEN、DIHS)の既往歴や発症までに罹患した疾患を確認する。レセプトデータは過去の病歴や投薬歴について長期間遡って詳細な情報を検討できる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) (株)日本医療データセンター(JMDC)が保有する健康保険組合のレセプトデータについて、2005~2018年請求分の診療報酬明細書のうち、重症薬疹(SJS、TEN、DIHS)について、発症前に罹患した疾病について確認する。

(2) SJSとTENは2007年度4)と2019年度に全国疫学調査5)が実施されている。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなり、二次調査票の項目は患者の属性、被疑薬、原疾患、既往歴、合併症、治療、転帰、死因、後遺症などである。DIHSの全国疫学調査は2013年と2021年に上記と同様の方法で実施6,7)され、2013年の調査対象者については2015年に後遺症調査8)が行われている。

(3) SJSとTENは2008年10月に重症多型滲出性紅斑(急性)として厚労省難治性疾患政策研究事業治療研究対象疾患となった。医療費の自己負担分軽減のため申請時に提出される臨床調査個人票データは2009~2012年分のデータについて分析した結果が報告されている1,9)。SJSとTENは2015年に指定難病となり、新しい臨床調査個人票は2017年度に厚労省で入力開始され、2019年に利用申請の受付が開始し、利用申請の後に入手した。

SJSとTENの全国疫学調査結果(2007年、2019年)と過去に報告された臨床調査個人票分析結果、レセプトデータを合わせた3種類のデータ、DIHSに関しては2021年と2013年の全国調査とレセプトデータの2種類を用いて重症薬疹(SJS、TEN、DIHS)発症までに罹患した疾患名を確認した。

4. 研究成果

日本医療データセンター(JMDC)が保有する2005~2018年請求分の健康保険組合の診療報酬明細書(レセプト)データは、SJSが390例、TENが45例、DIHSが217例で、SJSとTENの両方にカウントされていたのが13例、SJS・TENとDIHSのオーバーラップが10例(4.6%)であった。2013年に実施されたDIHSの全国調査(222例)ではSJS・TENとDIHSのオーバーラップは3.6%1,6,9)、2021年の同全国調査(290例)では3.4%7)であり、レセプトデータもほぼ同程度であった。2013年のDIHS全国調査ではSJS・TENとDIHSのオーバーラップは男性にやや多い1,6,9)という報告であったが、レセプトデータでは女性の方が多かった。

(1) DIHSについて

DIHSの2013年全国調査では男性52.3%、女性47.7%、年齢分布は30歳未満から80歳代まで

の各年齢階級に症例が分布していた 6) が、2021 年の全国調査では男性の 40 歳代から 70 歳代、女性の 30 歳代から 70 歳代に多く分布していた 7)。レセプトデータは男性 40.6%、女性 59.4%と女性が多く、年齢分布は男女とも 70 歳未満の各年齢階級に分布しており、性別年齢分布は 2013 年(222 例)と 2021 年(290 例)の全国調査と、レセプトデータ(217 例)でやや異なっていた。

死亡率は DIHS が原因が不明であるが、2013 年全国調査で 3.6%、2021 年全国調査で 5.9% 7)、レセプトデータで 0.9%であった。

DIHS の 2021 年全国調査では既往歴、原疾患、合併症が報告されており、2013 年調査で合併症が報告されている 6, 7)。全国調査は病院が対象で、全症例が入院患者であり、DIHS の診断基準に合致した症例のみが報告されているが、レセプトデータには入院外も含まれ、診断名で抽出されたデータが診断基準に合致しているか確認は困難であった。このような背景の違いはあるが、レセプトデータには膨大な情報が含まれている。レセプトデータで DIHS 発症前に罹患した疾患名と全国調査結果の既往歴と原疾患を比較した。

2021 年全国調査で報告された既往歴は高血圧、糖尿病、脂質異常症(含、高脂血症)、喘息等が多く、原疾患として精神疾患(双極性障害、統合失調症、うつ病)、三叉神経痛、高尿酸血症(含、痛風)、関節リウマチ、てんかん等の報告が多かった 7)。レセプトデータで DIHS 発症前に罹患していた疾患は喘息、精神疾患(双極性障害、統合失調症、うつ病等)、高血圧、てんかん、脂質異常症、アトピー性皮膚炎、糖尿病、耳垢塞栓、溶連菌感染症等が多かった。2013 年の全国調査で報告されていた合併症は末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害等が多く 6)、2021 年の全国調査では糖尿病の合併症が多かった 7)。レセプトデータでは肝機能障害、胃潰瘍、逆流性食道炎、結膜炎、糖尿病、てんかん、気管支炎等が多かった。DIHS のレセプトデータ 217 例の死亡率と性別年齢分布、DIHS 発症前に罹患した疾患や合併症を確認した。診療開始年月日を起点とした場合、発症までに平均で約 5 年数か月間に罹患した疾患を確認した。最大で 20 年以上遡って確認できた例もあった。

(2) SJS と TEN について

2007 年の全国調査の男女比は SJS が 1:1.14、TEN は 1:0.95 4)、レセプトデータでは SJS(390 例)は男性 51.5%、女性が 47.3%、TEN(45 例)は男性 60%、女性 40%で、全国調査結果とはやや異なっていた。

年齢分布と発症までに罹患した疾患については TEN45 例、SJS390 例中 131 例(33.6%)について確認した。年齢分布は TEN では男女とも 20 歳未満が最も多く、SJS では男性の 50 歳代が多く、女性では 40 歳代と 20 歳未満が多かった。2007 年の全国調査では 2009~2013 年の臨床調査個人票データの分析結果 1)によると SJS(195 例)では男性の 50 歳代に多く、女性は 20~30 歳代と 50 歳代、70 歳代に多く、TEN は男女とも 50 歳代が多いという結果 1)でレセプトデータの年齢分布とは異なっていた。

2007 年の SJS・TEN 全国調査で主な既往歴は SJS と TEN とともに高血圧、循環器疾患、糖尿病、消化器疾患、良性・悪性腫瘍等が報告されている 1, 4)。2021 年の SJS・TEN の全国調査では基礎疾患として、循環器疾患、悪性腫瘍、糖尿病、自己免疫疾患、感染症、精神疾患、腎機能障害、てんかん、肝機能障害等が報告されている 5)。

レセプトデータで確認した発症までに罹患した疾患は、感染症(含、溶連菌感染症、尿路感染症、肝炎、サイトメガロウイルス感染症、水痘等)、肝機能障害、喘息、高血圧症、精神疾患(うつ病、統合失調症、双極性障害、自閉症等)、悪性腫瘍、腎障害、てんかん、耳垢塞栓、自己免疫疾患(シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス等)、糖尿病、高尿酸血症(含、痛風)、敗血症、等であった。合併症は結膜炎、胃潰瘍、角膜炎、肺炎(含、ニューモシスチス肺炎、マイコプラズマ肺炎)、肝障害、自己免疫疾患(含、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス等)、ドライアイ、ヘルペスウイルス感染症、等であった。

SJS と TEN は 2015 年に指定難病となり、新しい臨床調査個人票は 2017 年度に厚労省で入力開始され、2018 年に利用申請の受付が開始される予定であったが、2019 年に延期され受付が始まった。2019 年 9 月に厚労省に 2015~17 年度データの利用申請を行った。申請時に「データの提供に関する申出書」の他に 12 種類の書類を提出した。本データの個人情報利用申請は行っていないが、11 月に所属先で実施計画の倫理審査の承認を得た。2020 年 3 月に追加資料 4 種類を厚労省に提出し、申請から入手まで 1 年以上を要したが、2020 年 10 月に 2015~17 年度のデータを入手し分析を試みたが、症例数が十分に達していなかったため終了した。今回比較に用いたのは過去に報告された 2009~2013 年の臨床調査個人票データの結果である。

以下の表はレセプトデータと全国調査と臨床調査個人票の特徴を比較したものである。レセプト情報は 1 例当たりの情報量が多いが、診断基準の確認が難しく、診断基準と重症度は全国調査や臨床調査個人票データの方が確認可能である。

	レセプト	全国調査	臨床調査個人票
症例数	○	○	○
1例当たりの情報量		○	
診断基準の確認			
重症度の確認			
症状の確認			
治療薬の情報		○	
既往歴の情報		○	
予後(生死)			
予後(後遺症)	○		

SJS と TEN、および DIHS のレセプトデータ、全国疫学調査結果と後遺症追跡調査、過去に報告された臨床調査個人票分析結果の 4 種類のデータソースを用い、重症薬疹(SJS、TEN、DIHS)の既往歴について確認した。

引用文献

- 1) 塩原哲夫編:薬疹の診断と治療アップデート; 医薬ジャーナル,2016.
- 2) 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 佐山浩二, 橋本公二, 藤山幹子, 相原道子, 池澤善郎, 松倉節子, 末木博彦, 飯島正文, 渡辺秀晃, 森田栄伸, 新原寛之, 浅田秀夫, 小豆澤宏明, 宮川史, 椋島健治, 中島沙恵子, 野村尚史, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 高橋勇人, 青山裕美, 黒沢美智子, 蒔田泰誠, 外園千恵, 木下茂, 上田真由美: 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 126:1637-1685, 2016.
- 3) 厚生省難病センターHP <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4074> (2024年6月6日).
- 4) 重症薬疹研究班、北見周、渡辺秀晃、末木博彦、飯島正文、相原道子、池澤善郎、狩野葉子、塩原哲夫、森田栄伸、他: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 ;日皮学会誌,121:2467-2482,2011.
- 5) Hama N, Sunaga Y, Ochiai H, Kokaze A, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Hasegawa A, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Brüggem M, Feingold I, Jeschke M, Dodiuk-Gad R, Oppel E., French L, Chen W, Chung W, Chu C, Kang H, Walsh S, Ingen-Housz-Oro S, Nakamura K, Sueki H, Abe R: Development and validation of a novel score to predict mortality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: CRISTEN. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 11: 3161-3168, 2023.
- 6) 黒沢美智子、狩野葉子、塩原哲夫、福島若葉、廣田良夫: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の全国疫学調査, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書.2014;54-75.
- 7) 黒沢美智子、水川良子、森田栄伸、末木博彦、山口由衣、浅田秀夫、阿部理一郎、橋爪秀夫、椋島健治、大山学、高橋勇人、藤山幹子、新原寛之、外園千恵、川村龍吉、野村尚史、宮川史: 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(二次調査分析); 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 令和 3 年度総括・分担研究報告書.2022; 23-32.
- 8) 黒沢美智子、狩野葉子、塩原哲夫、福島若葉、廣田良夫: 薬剤性過敏症症候群全国疫学調査後遺症調査, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書. 2016; 49-56.
- 9) 黒沢美智子: 重症薬疹の診断と治療 アップデート; 我が国の重症薬疹の疫学.アレルギー・免疫. 21(8) : 1197-1207, 2014

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 黒澤美智子, 横山和仁:	4. 巻 41
2. 論文標題 難病のある人の就労支援.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産業医学ジャーナル	6. 最初と最後の頁 99-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hama N, Sunaga Y, Ochiai H, Kokaze A, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Hasegawa A, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Bruggen M, et.al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Development and validation of a novel score to predict mortality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: CRISTEN.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 3161-3168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2023.07.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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, Ohyamag M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomurai T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niiharam H, Morita E, Sueki H.	4. 巻 107(2)
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 75-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2022.07.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A.	4. 巻 100(3)
2. 論文標題 The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 175-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.09.009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Nakata M, Fujikawa K, Morita E, Kurosawa M, Sueki H, Asada H, Kinoshita S, Sotozono C
2. 発表標題 Dramatic decrease of ocular sequelae in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis cases due to early treatment.
3. 学会等名 American Academy of Ophthalmology (AAO) Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須長由真, 落合裕隆, 小風暁, 黒沢美智子, 森田栄伸, 末木博彦:
2. 発表標題 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.
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本澤頌太, 梶野一徳, 佐伯春美, 黒澤美智子, 枝廣陽子, 木下慎太郎, 高久智生, ワリナディラ, 大辻奈穂美, 樋野興夫:
2. 発表標題 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の経過中にStevens-Johnson症候群を発症した1例
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒沢美智子, 末木博彦, 須長由真, 森田栄伸, 小風暁, 新原寛之, 相原道子, 浅田秀夫, 阿部理一郎, 橋爪秀夫, 椛島健治, 大山学, 高橋勇人, 藤山幹子, 外園千恵, 渡辺秀晃, 中村好一
2. 発表標題 Stevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症の患者数推計: 全国疫学調査より
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤剛, 石橋桜子, 横山和仁, 遠藤源樹, 黒沢美智子, 大森由紀, 弘田量二, 中村裕之
2. 発表標題 4-ヒドロキシ安息香酸エステル (paraben類) 暴露長期毒性評価: allergy衛生仮説考察.
3. 学会等名 第93回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関