

厚生労働科学研究研究費補助金

感覚器障害研究事業

重症多形滲出性紅斑に対する眼科的治療法の確立

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 木下 茂

平成19（2007）年 4月

目 次

| | | |
|--|-------|----|
| I. 総括研究報告 | | |
| 重症多形滲出性紅斑に対する眼科的治療法の確立 | ----- | 1 |
| 木下 茂 | | |
| II. 分担研究報告 | | |
| 1. 培養粘膜上皮シート作成法に関する研究 および重症多形滲出性紅斑の病態に関する研究 | ----- | 4 |
| 木下 茂 | | |
| 2. 重症多形滲出性紅斑における眼合併症の解析 および培養粘膜上皮移植の実施と解析 | ----- | 9 |
| 外園千恵 | | |
| 3. Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 治療指針案の作成 | ----- | 13 |
| 橋本公二 | | |
| 4. 重症多形滲出性紅斑の手術適応、重症度解析に関する研究 —培養粘膜上皮移植の実施、手術適応の検討— | ----- | 19 |
| 坪田一男 | | |
| 5. 培養粘膜上皮移植の国内移送、実施に関する研究 | ----- | 26 |
| 大橋裕一 | | |
| 6. 微量点眼法の開発 | ----- | 28 |
| 小泉範子 | | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 32 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ----- | 37 |

重症多形滲出性紅斑に対する眼科的治療法の確立

主任研究者 木下 茂 京都府立医科大学眼科学 教授

研究要旨 重症多形滲出性紅斑の眼科的治療法の確立を目的として、培養粘膜上皮移植の実施と解析、培養粘膜上皮シート作成法の改善、新たな細胞ソースとして結膜上皮を用いる可能性の検討、新規手術法の開発、多施設スタディを行った。重症多形滲出性紅斑の病態を解析するために患者HLAを解析し、また発症時の初期治療と視力の関係を検討した。

分担研究者

外園千恵（京都府立医科大学・講師）
橋本公二（愛媛大学医学部・教授）
坪田一男（慶応義塾大学医学部・教授）
大橋裕一（愛媛大学医学部・教授）
小泉範子（同志社大学・助教授）

A. 研究目的

多形滲出性紅斑の重症型であるStevens-Johnson症候群（以下S J症候群）は、発症頻度が稀であることと致死率が高いことから、その病態は未だ不明であり、有効な治療法が開発されていない。近年、我々が開発した培養角膜上皮シート移植法は、S J症候群の視力予後を改善するために有用な治療として認められつつある。本研究は、S J症候群に対する新規治療として、培養粘膜上皮シート移植（培養角膜上皮シート移植・

培養口腔粘膜上皮シート移植）という画期的治療法を確立すること、本症候群の病態を明らかにして視力予後の改善をはかることを目的とする。

B. 研究方法

培養上皮シートの安全性をより向上させるため、牛血清ではなく患者自己血清を用いた培養上皮シート作成を行い、組織所見、術中および術後経過を検討した。培養結膜上皮シートを家兎の癒痕性角結膜上皮症モデルに移植、術後経過を解析するとともに組織学的検討と免疫組織学的検討を実施した。眼表面の角化と高度の瞼球癒着を伴う最重症患者を対象として、まず培養口腔粘膜上皮を用いた眼表面再建を行い、次に全層角膜移植を行う二期的手術を行い、その臨床経過を解析した。分担研究の二施設へ培養角膜上

皮シートを移送して手術を実施する多施設研究を行った。眼合併症を伴ったS J症候群患者40例のHLA遺伝子型を、非発症の健常日本人113人と比較、検討した。眼科に通院するSJ症候群について、発症時の症状と治療を詳細に聴取し、視力との関連を検討した(木下、外園、坪田、大橋)。

皮膚科と合同で症例検討を行い、発症時の診断と初期治療について検討した(橋本、木下、外園)。

培養粘膜上皮シート移植の長期成績を安定化させるため、幹細胞を多く含む培養方法を検討した(坪田)。

高頻度の眼合併症である遷延性上皮欠損の治療を目的として、微量点眼法の開発を行った(小泉)。

C. 研究結果

患者自己血清を用いた培養上皮シートは、組織所見、臨床経過ともに良好であった。家兎の癩痕性角結膜上皮症モデルに対する培養結膜上皮シート移植は、良好な角膜透明性と組織生着を得ることができた。培養口腔粘膜上皮を用いた眼表面再建を行い、次に全層角膜移植を行う二期的手術により、これまでに治療不可能であった最重症例患者で安定した視力回復を得ることができた。多施設研究において、基幹施設から分担施設への上皮シート移送を安全に行うことができ、三施設で同等に良好な臨床成果を得ることができた。SJ症候群患者ではHLA-A0206が有意に増加し、A1101が有意に減少して

いた。またHLA-C0304が、SJ症候群ではcontrolと比較して有意に増加していた。眼合併症を伴う患者では、発症時に眼充血が皮疹より先行する傾向があり、初期の眼局所ステロイド投与群において有意に視力予後が良好であった。

平成18年11月厚生労働省発行の「重篤副作用マニュアル」に眼所見を記載し、発症早期の全身治療および眼局所治療について、具体的に記載した。

D. 考察

培養粘膜上皮シートの作成にあたっては、牛血清ではなく、患者本人の血清を培養に用いることが有用である。また培養上皮シートを作成する際の細胞ソースとして角膜上皮、口腔粘膜上皮に加えて、結膜上皮を使用できる可能性が高い。

多施設スタディの結果より、今後国内で培養上皮シートを移送して、多くの施設で移植を行うことが可能と考えられた。

発症初期に正しく診断し、適切な眼科治療を行うことが、視力予後に影響する。そこで本症候群の診断基準と初期治療について医療関係者に啓蒙する必要がある。本症候群発症には何らかの患者素因が関与する可能性が高く、今後さらなる検討を要する。

E. 結論

SJ症候群は薬害として急性発症し、重篤な視力障害をきたすが、本症候群の視力障害に対して、これまで視機能の回復を得

る有効な治療法は皆無であった。本研究により開発した培養角膜上皮シート移植あるいは培養口腔粘膜上皮シート移植は、視機能改善に有効であり、培養口腔粘膜上皮シート移植の方が自家移植であることから術後合併症が少ない。最重症例においても、二次的移植法により視機能の改善を得られることが明らかとなった。また従来再生医療の研究で用いられてきた牛血清ではなく、患者自己血清を用いた培養上皮シート作成においても組織所見および術中術後経過に問題のないことがわかった。培養上皮シートを作成する際の細胞ソースとして結膜組織が使用できる可能性がある。S J 症候群患者で発現頻度の高いHLA型が存在することより、発症には個人的な素因が関与すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 18 年度）

各分担研究の項および巻末に記載した。

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし

（出願中）

- ① PCT/JP02/11857「角膜上皮様シート、及びその作製方法」
- ② PCT/JP04/001692「羊膜由来医用材料、及びその作製方法」
- ③ PCT/JP05/11370「角膜上皮シート及びその作製方法」（ハイブリット）

2. 実用新案登録：なし

3. 実用新案登録：なし

4. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

分担研究報告書

培養粘膜上皮シート作成法に関する研究
および重症多形滲出性紅斑の病態に関する研究

分担研究者 木下 茂 京都府立医科大学眼科学 教授

研究要旨 患者自己血清を用いた培養法により上皮シートを作成、重症多形滲出性紅斑を含む重症角膜疾患に対して培養角膜上皮シート移植または培養口腔粘膜上皮シート移植を行った。その組織所見と臨床経過は、従来の牛血清使用時と同様に良好であり、患者自己血清を用いた培養上皮シート作成法の有用性を明らかにした。ヒト結膜上皮細胞を用いて作成した培養結膜上皮シートを、家兎の瘢痕性角結膜上皮症モデルに移植した。術後の角膜透明性は良好であり、生着した上皮細胞は *in vivo* 角膜上皮に類似する形態を有したことより、新しい細胞ソースとして結膜が使用できる可能性があると考えられた。重症多形滲出性紅斑では HLAclass I の A0206 ならびに C0304 が有意に高頻度であること、患者の末梢血における自然免疫応答が健常人と異なることを明らかにした。

A. 研究目的

多形滲出性紅斑の重症型である Stevens-Johnson 症候群（以下 S J 症候群）は著しい視力障害を後遺症とするが、発症頻度が稀であることと致死率が高いことから、その病態は未だ不明であり、有効な治療法が開発されていない。しかし近年我々が開発した培養粘膜上皮シート移植法は、S J 症候群に有効な治療として認められつつある。この移植法の安全化、さらなる開発を目的に、平成 19 年度は、牛血清ではなく患者自己血清を使用した培養上皮シート移植の臨床経過を検討、また新しい細胞ソースとして結膜を

用いる可能性について検討した。一方、発症における患者素因の関与を明らかにするため、多数例の HLA 解析を行い、さらには患者血液細胞の自然免疫応答について検討した。

B. 研究方法

1) 培養上皮作成法に関する研究

① 自己血清を用いた培養上皮シート移植の実施とその臨床経過解析

患者自己血清を用いた培養上皮シートの作成を、アロ培養角膜上皮移植 9 例、オート培養口腔粘膜上皮移植 10 例で行い、組織

所見、術中および術後経過を検討した。

② 培養結膜上皮シート移植

結膜上皮細胞を用いた培養上皮シート作成技術を開発し、この方法により作成した培養結膜上皮シートを家兎の癩痕性角結膜上皮症モデルに移植した。細隙灯顕微鏡にて移植後の角膜透明性を観察し、14日後の生着組織について組織学的検討と免疫組織学的検討を行った。

2) 患者素因の検討

① HLA解析

眼合併症を伴ったS J症候群患者 40 例の末梢血からDNAを採取、PCR-SSO法を用いてHLA遺伝子型を解析した。非発症の健常日本人 113 人をコントロールとして、HLA-A、B、Cについて、遺伝子頻度と保持者頻度を比較、検討した。

② 遺伝子発現解析

SJ症候群患者の末梢血より単球を分離し、LPS等の菌体成分により自然免疫応答を誘発する。刺激群と非刺激群で遺伝子の発現をGene Chipを用いて解析し、その自然免疫応答を健常人と比較検討した。

C. 研究結果

1) 培養上皮作成法に関する研究

① 自己血清を用いた培養上皮シート移植の実施とその臨床経過解析

自己血清を用いて作成した培養上皮は、牛血清使用時の培養上皮と同様の組織所見を呈し、術後早期(2-7日)に全例(100%)で眼表面に生着した。培養角膜上皮

移植全例、および培養口腔粘膜上皮移植9例で2段階以上の視力改善を認めた。

② 培養結膜上皮シート移植

培養結膜上皮シート移植後の角膜透明性は良好であり、組織学的にはin vivo角膜上皮に似た重層扁平上皮構造および微細構造が認められた。また生着上皮はMuc 5ACを発現しなかったが、Muc 4、CK/3/4/12/13を発現していた。

2) 患者素因の検討

① HLA解析

コントロールと比較して、SJ症候群患者ではHLA-A0206が有意に増加し、A1101が有意に減少していた。またHLA-C0304が、SJ症候群ではcontrolと比較して有意に増加していた。

② 遺伝子発現解析

患者の末梢血から分離した単球は、遺伝子発現解析において健常人(非発症者)とは異なる免疫応答を示した。LPS刺激により、健常人ではIL4Rの発現が軽度上昇するのに対して、患者では、LPS刺激によりIL-4Rの発現が減少した。また、非刺激状態において、IL-1 α 、I κ B ζ の発現が、患者において有意に低下していた。

D. 考察

1) 従来のウシ胎児血清(FBS)を用いた移植法と比較して、自己血清を用いた培養上皮移植術は同等の細胞生物学的特徴を示し、より良好な臨床効果を示した。

2) 培養結膜上皮シートは移植後に透明性

を維持し、生着上皮は組織学的・細胞生物学的に in vivo 角膜上皮に似た性質を有していた。このことより、培養結膜上皮シート移植の臨床応用が可能と考えられた。

3) HLAclassI のうち A0206 ならびに C0304 が SJS 発症のしやすさと関連する可能性が高い。今回の結果が欧米や台湾から報告された結果とは異なることより、日本人 SJS におけるさらなる HLA 解析が必要である。

4) 患者末梢血単球を用いた遺伝子発現解析において、健常人と患者で自然免疫関連遺伝子の遺伝子発現が異なったことより、S J 症候群の病態に自然免疫応答の異常が関与している可能性が考えられた。

E. 結論

従来再生医療の研究で用いられてきた牛血清ではなく、患者自己血清を培養上皮シート作成に使用できる。培養上皮シートを作成する際の細胞ソースとして結膜組織が使用できる可能性が高い。S J 症候群患者で発現頻度の高いHLA型が存在することより、発症には個人的な素因が関与する。患者末梢血単球を用いた遺伝子発現解析の結果より、本症候群には何らかの自然免疫応答の異常が関与する可能性が高い。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成 18 年度）

1. 論文発表

1. Nakamura T, Ang LPK, Rigby H, Sekiyama E, Inatomi T, Sotozono C, Fullwood NJ, **Kinoshita S**: The use of autologous serum in the development of corneal and oral epithelial equivalents in patients with Stevens Johnson syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 47:909-916, 2006.
2. Kawasaki S, Tanioka H, Yamasaki K, Yokoi N, Komuro A, **Kinoshita S**: Clusters of Corneal Epithelial Cells Reside Ectopically in Human Conjunctival Epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci, in press. Invest Ophthalmol Vis Sci 47(4):1359-67, 2006.
3. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Yokoi N, **Kinoshita S**: Transplantation of autologous serum-derived cultivated corneal equivalents for the treatment of severe ocular surface disease. Ophthalmology 113:1765-1772, 2006.
4. Tanioka H, Kawasaki S, Yamasaki K, Ang LP, Koizumi N, Nakamura T, Yokoi N, Komuro A, Inatomi T, **Kinoshita S**: Establishment of a cultivated human conjunctival epithelium as an alternative tissue source for autologous corneal epithelial transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 47:3820-7, 2006.
5. Ang LPK, Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Yokoi N, **Kinoshita S**: Autologous serum-derived

cultivated oral epithelial transplantation for severe ocular surface disease. Arch Ophthalmol,124:1543-1551, 2006.

6. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, **Kinoshita S**: Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. Am J Ophthalmol. 143(2):367-8, 2007.
7. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, **Kinoshita S**: Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. Br J Ophthalmol. 2007 Feb 21; [Epub ahead of print]

2. 学会発表

国際学会

1. Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, **Kinoshita S**: Effect of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation on Ocular Surface Reconstruction. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2006.5.4.
2. Ueta M, Hamuro J, Ueda E, Yamamoto M, Akira S, **Kinoshita S**: Spontaneous Ocular Surface Inflammation in IkappaBzeta Gene-Disrupted Mice. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.5.3.
3. Tanioka H, Ang LP, Kawasaki S,

Yamasaki K, Yokoi N, Komuro A, Inatomi T, **Kinoshita S**: Transplanted Human

Conjunctival Epithelial Cells Seems to Have Similar Cellular Features as Transplanted Human Corneal Epithelium. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.05.04.

4. Kawasaki S, Tanioka H, Yamasaki K, Yokoi N, Komuro A, **Kinoshita S**: Clusters of Corneal Epithelial Cells Reside Ectopically in Human Conjunctival Epithelium. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.05.03.

国内学会

1. 上田真由美, 上田英一郎, 羽室淳爾, **木下 茂**: 自然発症の眼表面炎症モデル IκB-と ノックアウトマウス. 第 30 回 角膜カンファランス, 東京, 2006. 2. 9.
2. 川崎 諭, 谷岡秀敏, 山崎健太, 横井則彦, 小室 青, **木下 茂**: 結膜上皮内に存在する K12 陽性細胞. 第 30 回角膜カンファランス, 東京, 2006. 2. 9.
3. 中村隆宏, 関山英一, 曾我部寿代, **木下 茂**: ハイブリッド型培養上皮シート移植術の開発. 第 30 回角膜カンファランス, 東京, 2006. 2. 11.
4. 上田真由美, 外園千恵, 稲富 勉, 小泉 範子, 羽室淳爾, **木下 茂**:

Stevens-Johnson 症候群患者の末梢血単球を用いた遺伝子発現解析、第 110 回日本眼科学会総会、大阪、第 7 回眼科 DNA チップ研究会、2006. 4. 13

5. 谷岡秀敏, Ang Leonard, 川崎諭, 山崎健太, 横井則彦, 小室青, 稲富勉, 木下 茂: 眼表面移植後の結膜および角膜上皮細胞の比較検討. 第 110 回日本眼科学会、大阪、2006. 4. 14.
6. 上田真由美、外園千恵、稲富 勉、小泉 範子、羽室 淳爾、木下 茂: Stevens-Johnson 症候群患者の末梢血単球を用いた遺伝子発現解析、第 40 回日本眼炎症学会、鳥取、2006、7. 9
7. Ueta M, Hamuro J, Sotozono C, Yamamoto M, Akira S, Kinoshita S: Stevens-Johnson syndrome with ocular complications is associated with IκBζ gene expression、第 36 回日本免疫学会総会・学術集会、大阪、2006、12. 11.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許申請

（出願中）

- ① PCT/JP02/11857 「角膜上皮様シート、及びその作製方法」
- ② PCT/JP04/001692 「羊膜由来医用材料、及びその作製方法」
- ③ PCT/JP05/11370 「角膜上皮シート及びその作製方法」（ハイブリット）

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

重症多形滲出性紅斑における眼合併症の解析
および培養粘膜上皮移植の実施と解析

分担研究者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

研究要旨 眼表面の異常分化を伴う最重症患者に対して、培養口腔粘膜上皮シート移植と全層角膜移植を二期的に行う新規手術治療を行い、全例で安定した眼表面再建と視機能の改善を得た。主任研究者の施設（基幹施設）より分担研究の施設へ培養角膜上皮シートを移送して移植を行う多施設スタディを実施、全施設で同等に良好な治療成果を得ることができた。眼科に通院するSJ症候群を対象に、発症時の詳細な病歴を採取した。眼合併症例では眼充血が皮疹に先行することが多く、初期のステロイド局所投与が視力予後に影響することが明らかとなった。

A. 研究目的

多形滲出性紅斑の重症型であるStevens-Johnson症候群（以下SJ症候群）に対する新規の治療法として、近年我々が開発した培養角膜上皮シート移植法が一定の成果をあげてきたが、眼表面上皮の分化異常を伴う最重症例は従来の角膜移植および培養上皮移植ともに手術適応外とされてきた。このような症例に対して、培養粘膜上皮移植を活用する新規の手術治療を行い、その有効性を検討した。また、将来的に培養粘膜上皮シート移植を広く普及、実施できることを目的として、基幹施設で作成した培養上皮シートを移送して複数の施設で移植を行う多施設研究を実施した。また眼

後遺症を伴うSJ症候群の初発症状の特徴を知り、初期治療と眼後遺症の関連を明らかにするため、病歴を詳細に解析した。

B. 研究方法

1) 眼表面の角化と高度の瞼球癒着を伴う最重症の輪部疲弊症を対象として、まず培養口腔粘膜上皮を用いた眼表面再建を行い、次に全層角膜移植を行う二期的手術を行い、その臨床経過を解析した。

2) 各大学倫理委員会で承認を得たのち、2004年2月～2006年7月の2年6ヶ月間に同一プロトコールに基づいて、基幹施設で作製した培養角膜上皮シートによる眼表面再建術を三大学で施行した。施設ごとの症

例数は京都府医大 8 例、東京歯科大 6 例、愛媛大学 4 例である。京都府医大より他の二施設へ保温瓶を用いて完成した上皮シートを移送し、到着後に半日～1 日の追加培養を行った。術後 6 ヶ月までを調査期間とし、眼表面の状態、視力、合併症について検討した。

3) 眼科に通院する S J 症候群 44 例 (16-83 歳、平均年齢 43.5 歳) を対象として、発症時の症状 (高熱・発疹・結膜充血の有無と順番、感冒様症状の有無)、薬剤履歴、発症時の診断、急性期の眼科治療について聴取、視力との関連を検討した。

C. 研究結果

1) 眼表面の角化を伴う最重症 S J 症候群において、まず培養口腔粘膜上皮を用いた眼表面再建を行い、次に全層角膜移植を行う二次的手術により眼表面を良好に再建できた。重症例 2 例ともに視力改善を得た。

2) 全例で手術実施時に上皮欠損を認めず、予定どおりに手術を完了した。術後 6 ヶ月以内に 18 例中 6 例に上皮欠損を生じたがシート移送との関連は否定的であった。拒絶反応、感染症を生じた症例はなかった。視力は 18 例中 14 例で改善、3 例で不変であり、観察終了時に 16 例で、移植した角膜上皮の良好な生着を認めた。

3) 発症年齢は 3-54 歳 (平均 27.3 歳)、罹患期間は 0-48 年 (平均 17.4 年) であり、発症時の詳細を記憶していた 40 例中 32 例で感冒様症状を伴い、36 例で薬剤履歴を認

めた。25 例 (63%) において眼充血が発疹より先行し、うち 9 例が眼科で急性結膜炎 (うち 7 例はウィルス性結膜炎) と診断されていた。対象となった 88 眼の視力は 0.1 未満が 53 眼、0.1-0.9 が 20 眼、1.0 以上が 15 眼であった。発症 1 週以内にステロイドの眼局所投与が行われた 11 例 22 眼中、視力 0.1 未満が 6 眼 (27%)、視力 1.0 以上が 13 眼 (59%) であったのに対して、投与されなかった 16 例 32 眼は 0.1 未満が 26 眼 (81%)、1.0 以上は 0 眼であった。

D. 考察

1) 今回開発した二次的手術は、これまでに治療不可能であった最重症 S J 症候群に対する新規治療として有用である。今後さらに症例を増やして検討する。

2) 基幹施設からの上皮シート供給を安全に行うことができた。また術後管理の標準化により、多施設においてこれまでの培養上皮移植と同様の良好な結果を得ることができたより、今後培養粘膜上皮シート移植を普及させることが可能と考えられた。

3) 眼合併症を伴う S J 症候群は、発症時に結膜充血が発疹に先行することが多い。初期のステロイド眼局所投与が視力予後に影響する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (平成 18 年度)

1. 論文発表
 1. **Sotozono C**, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S: ,A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*, in press.
 2. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, **Sotozono C**, Yokoi N, Kinoshita S: Mid-term results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol* 141:267-275, 2006.
 3. Inatomi T, Nakamura T, Kojyo M, Koizumi N, **Sotozono C**, Kinoshita S: Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 142(5):757-64, 2006.
 4. Kaido M, Dogru M, Yamada M, **Sotozono C**, Kinoshita S, Shimazaki J, Tsubota K. Functional visual acuity in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. 142(6):917-22. 2006.
 5. Ang LP, **Sotozono C**, Koizumi N, Suzuki T, Inatomi T, Kinoshita S. A comparison between cultivated and conventional limbal stem cell transplantation for Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. 143(1):178-80, 2007.
 6. **外園千恵**：薬疹と眼障害．皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める（塩原哲夫編）．259-263, 文光堂, 東京, 2006.
 7. 木下 茂、**外園千恵**、稲富勉、中村隆宏、小泉範子、川崎諭、上田真由美、横井則彦、上野盛夫、笹井芳樹：再生医学による重症角膜疾患の新規治療法開発への戦略的研究．最新医学 62:132-180, 2007. （ベルツ章受賞論文）
2. 学会発表
 1. **Sotozono C**, Koizumi N, Yamasaki K, Inatomi T, Kinoshita S: Interleukin-8 Levels In Human Tears During Diseased Ocular Status. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2006.5.3.
 2. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, **Sotozono C**, Kinoshita S: Effect of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation on Ocular Surface Reconstruction. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2006.5.4.
- 国内学会
 1. **外園千恵**, 小泉範子, 上田真由美, 東原尚代, 稲富勉, 横井則彦, 山田昌和, 海道美奈子, 村戸ドール, 坪田一男, 木下

茂：慢性期 Stevens-Johnson 症候群患者の視力と前眼部所見. 第 30 回角膜カンファランス, 東京, 2006. 2. 9.

2. 荒木やよい, 稲富勉, 外園千恵, 木下茂: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の初期治療の検討. 第 30 回角膜カンファランス, 東京, 2006. 2. 9.
3. 稲富勉, 中村隆宏, 小泉範子, 外園千恵, 木下茂: 自家培養口腔粘膜上皮移植の現状と有効性の検討. 第 30 回角膜カンファランス, 東京, 2006. 2. 10.
4. 外園千恵, 木下茂, 白方裕司, 橋本公二: Stevens-Johnson 症候群および TEN の診断基準と眼所見. 第 40 回日本眼炎症学会, 米子, 2006. 7. 8.
5. 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 小泉範子, 羽室淳爾, 木下茂: Stevens-Johnson 症候群患者の末梢血単球を用いた遺伝子発現解析. 第 40 回日本眼炎症学会, 米子, 2006. 7. 8.
6. 稲富勉, 中村隆宏, 小泉範子, 外園千恵, 横井則彦, 木下茂: 自家培養口腔粘膜上皮移植の現状と治療成績. 第 60 回日本臨床眼科学会, 京都, 2006. 10. 5.
7. 上田真由美, 外園千恵, 屋部登志雄, 徳永勝士, 木下茂: 日本における Stevens-Johnson 症候群の HLA 解析. 第 60 回日本臨床眼科学会, 京都, 2006. 10. 6.
8. 外園千恵, 上田真由美, 小泉範子, 日比野佐和子, 稲富勉, 木下茂:

Stevens-Johnson 症候群の病歴と視力予後. 第 60 回日本臨床眼科学会, 京都, 2006. 10. 6.

H. 知的所有権の出願・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

厚生労働科学研究費補助金（感覚器傷害研究事業）
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 治療指針案の作成

分担研究者 橋本公二 愛媛大学医学部皮膚科学 教授

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症の診断基準 2005 および重症度スコア案を基に、治療指針案を作成した。今後はこの治療指針案に基づいた治療を行い、予後判定や後遺症の頻度について検討を加える必要があると考える。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群は 口唇・口腔、眼、鼻、外陰などの皮膚粘膜移行部の出血性びらんを主症状として、さらに多形紅斑が全身に多発し、しばしば水疱化を示す疾患である。しばしば重症化し、表皮の壊死性変化、表皮剥離をきたす。その原因は感染症、薬剤などが推定されており、診断基準案 2004 を作成したが、一部の症例で診断基準に合致しないものの存在が明らかとなった。また、眼科所見の重要性が明らかとなったため、診断基準案の見直しを行い診断基準 2005 を作成した。さらに、治療指針のために、重症度スコアを作成した。これらの資料を基に、治療指針案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

Stevens-Johnson 症候群を含む薬剤アレルギー

ギーを専門とする皮膚科教授との会合を開き、各施設から典型例、非典型例、中等症、重症例、治療成功例の臨床経過を詳細に検討することにより治療指針案を作成する。

C. 研究結果

治療指針案：資料参照

D. 考察

分担研究者の施設で経験した Stevens-Johnson 症候群の症例を詳細に検討することにより、治療指針案を作成した。治療指針案に基づいた治療を行い、予後や後遺症の程度、頻度を検討することが今後の課題であり、症例の積み重ねによる解析が必要不可欠である。

E. 結論

本研究により Stevens-Johnson 症候群の治療指針案を作成した。次年度以降、治療指

針案に基づいた治療が行われることを期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 18 年度）

論文発表

1. Yang L, Yamasaki K, Shirakata Y, Dai X, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Hanakawa Y, Sayama K, **Hashimoto K**: Bone morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhances the canonical pathway of Wnt signaling in normal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 42:111-9, 2006
2. Dai X, Sayama K, Yamasaki K, Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Tokumaru S, Yahata Y, Yang L, Yoshimura A, **Hashimoto K**: SOCS1 negative feedback of STAT1 activation is a key pathway in the dsRNA-induced innate immune response of human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 126:1574-81, 2006
3. Yahata Y, Shirakata Y, Tokumaru S, Yang L, Dai X, Tohyama M, Tsuda T, Sayama K, Iwai M, Horiuchi M, **Hashimoto K**: A novel function of angiotensin II in skin wound healing: Induction of fibroblast and keratinocyte migration by angiotensin II via HB-EGF-mediated EGF receptor transactivation. *J Biol Chem* 281:13209-16, 2006.
4. Yang L, Shirakata Y, Shudou M, Dai X, Tokumaru S, Hirakawa S, Sayama K, Hamuro J, **Hashimoto K**: New skin-equivalent model from de-epithelialized amnion membrane. *Cell Tissue Res* 326:69-77, 2006.
5. Sayama K, Hanakawa Y, Nagai H, Shirakata Y, Dai X, Hirakawa S, Tokumaru S, Tohyama M, Yang L, Sato S, Akira S, **Hashimoto K**: Transforming growth factor beta activated kinase 1 is essential for differentiation and the prevention of apoptosis in epidermis. *J Biol Chem.* 281:22013-20, 2006.
6. Shiraishi K, Yamasaki K, Nanba D, Inoue H, Hanakawa Y, Shirakata Y, **Hashimoto K**, Higashiyama S: Pre-B-cell leukemia transcription factor 1 is a major target of promyelocytic leukemia zinc-finger-mediated melanoma cell growth suppression. *Oncogene* 26:339-48, 2007.
7. Shirakata Y, Kishimoto J, Tokumaru S, Yamasaki K, Hanakawa Y, Tohyama M, Sayama K, **Hashimoto K**: Eprex, a member of the EGF family, is over-expressed in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci* 45:69-72, 2007.
8. Nanba D, Kinugasa Y, Morimoto C, Koizumi M, Yamamura H, Takahashi K, Takakura N,

- Mekada E, **Hashimoto K**, Higashiyama S.: Loss of HB-EGF in smooth muscle or endothelial cell lineages causes heart malformation. *Biochem Biophys Res Commun* 350:315-321, 2006.
9. Komatsuzawa H, Ouhawa K, Yamada S, Fujiwara T, Sayama K, **Hashimoto K**, and Sugai M.: Innate defences against methicillin-resistant staphylococcus aureus(MRSA) infection. *J Pathol* 208:249-260, 2006.
10. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, **Hashimoto K**, Uehara R, Yamaguchi K, Imamura K, Okamoto E, Yasumoto S, Hashimoto T.: Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP-230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 41:21-30, 2006.
11. Niiya H, Lei J, Guo Y, Azuma T, Yakushijin Y, Sakai I, Hato T, Tohyama M, **Hashimoto K**, Yasukawa M.: Human herpesvirus 6 impairs differentiation of monocytes to dendritic cells. *Exp Hematol* 34:642-653, 2006.
12. Cao F, Hata R, Zhu P, Ma YJ, Tanaka J, Hanakawa Y, Hashimoto Y, **Hashimoto K**, Niinobe M, Yoshikawa K, Sakanaka M.: Overexpression of SOCS3 inhibits astrogliogenesis and promotes maintenance of neural stem cells. *J Neurochem* 98:459-470, 2006.
13. Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Sayama K, **Hashimoto K**, Nagaoka I, Okumura K, Ogawa H.: Antimicrobial peptides human b defensins stimulate keratinocyte migration, proliferation of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol* (in press)
- 学会発表
1. Y Shirakata, X Dai, S Tokumaru, Y Hanakawa, M Tohyama, L Yang, K Sayama, and **K Hashimoto** : PPAR γ /C/EBP α signaling pathway plays a key role in 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ -induced keratinocyte differentiation. The 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
2. S Tokumaru, Y Shirakata, Y Hanakawa, X Dai, K Kameda, M Tohyama, K Sayama, **K Hashimoto**: hBD1-induced keratinocyte migration is mediated through HB-EGF/EGFR transactivation mechanism. The 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
3. L Yang, K Yamasaki, Y Shirakata, X Dai, S Tokumaru, M Tohyama, Y Hanakawa, K Kameda, K Sayama, **K Hashimoto**: Bone

morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhances the canonical pathway of Wnt signaling in normal human keratinocytes. The 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006

4. K Shiraishi, Y Shirakata, K Yamasaki, Y Hanakawa, S Higashiyama, **K Hashimoto**: Pbx1 is a major target of PLZF-mediated melanoma cell growth suppression. The 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006

5. Y. Shirakata, X. Wang, L. Yang, M. Tohyama, S. Tokumaru, K. Sayama, **K. Hashimoto**: Keratinocyte growth factor has an anti-apoptotic effect on UVB-irradiated normal human keratinocytes. The 34th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Paris, France, Sep 7-9, 2006

H. 知的所有権の出願・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

資料

SJS および TEN の治療指針案 2006

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療には、まず被疑薬の中止を行う。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

薬物療法としては、確立されたものではないが効果を期待できる治療法として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となっている。症例に応じて他の治療法や併用療法を実施する。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与法は下記の通りである。発症早期に開始することが望ましい。治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。

ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は 0.5~1 mg/kg/日、重症は 1~2 mg/kg/日で開始する。

ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン 500 mg~1000 mg/日を 3 日間投与する（小児では年齢および体重を考慮し適宜増減**）。中等症の場合は、より少量（250 mg/日）の投与で効果がみられることがある。初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まったのちに再燃した場合は、数日後にもう 1 クール施行するか後述するその他の療法を併用する。

パルス療法直後のステロイド投与量は十分量（プレドニゾロン換算で 1~2 mg/kg/日）を投与し、漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整する。

ステロイド投与で十分に効果がみられない場合

ステロイド薬投与の効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避ける。その際には、ステロイド薬の増量や他の治療法（免疫グロブリン製剤、血漿交換療法など）も考慮する。

* 早期とは、発症後7日前後までを目安とする。

* * 小児では、15～30 mg/kg/日とする。

備考：

発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を助長する可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。

皮疹が軽度でも高度の粘膜疹（例：眼表面上皮のびらん、あるいは偽膜形成）がみられる場合には、眼科受診を行い、発症初期にパルス療法など副腎皮質ステロイド薬の大量投与を行う。感染に配慮しながら、眼局所へのステロイド薬投与をあわせて行うことが望ましい。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜疹の悪化を生じることがあり、注意を要する。