

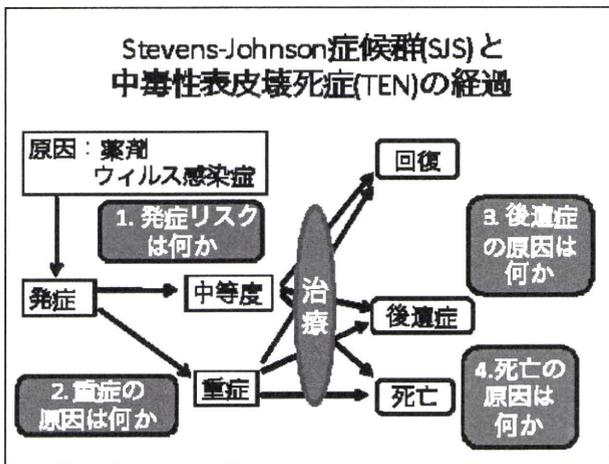
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像  
—重症度、後遺症、死亡と関連する要因—

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授  
研究分担者 飯島 正文 昭和大学医学部皮膚科学 教授  
共同研究者 北見 周 昭和大学医学部皮膚科学 研究生

**研究要旨** 本研究班が平成 17～19(2005～2007)年に全国の日本皮膚科学会認定皮膚科専門医を対象に行った SJS と TEN の調査結果から重症度、後遺症、死亡と関連する要因を概観した。重症度に関連していたのは SJS では痩せている人、NSAID 投与歴有であった。NSAID の薬剤名や投与量、その他の被疑薬について詳細な分析を継続する必要がある。後遺症と関連していたのは SJS では年齢(若年)、NSAID 投与歴有、皮膚症状、眼症状、摂食不良、びらんなど、TEN では眼症状、びらん、呼吸器障害ありであった。SJS、TEN 共に重症者は後遺症を残す割合が多かった。死亡と関連していたのは SJS では内分泌異常、血糖値上昇(>252mg/dl)、循環器障害、消化器障害、下痢、下血、呼吸器障害、腎機能障害、透析、感染症合併、TEN では高齢、内分泌異常、循環器障害、呼吸障害、HCO3 低下、腎機能障害、透析、感染症合併であった。死亡に関連する要因は重症度や後遺症に関連する要因とは異なっていた。

A. 研究目的



Stevens-Johnson Syndrome (SJS) や中毒性表皮壊死症: Toxic epidermal necrolysis (TEN)の原因は不明であるが、薬剤や感染症などをきっかけに発症し、多くは治療によって回復するが、後遺症を残すこともあり、死亡に至ることもある。本研究班は平成 17～19(2005～2007)年に全国の日本皮膚科学会認定皮膚科専門医を対象に調査を行い、二次調査で各症例について 300 項目以上の詳細な情報を得た。調査項目は発症の原因と考えられるもの、症状、治療法、転帰などの情報を含んでいる。今

後、膨大な情報を精査し、SJS と TEN 発症の原因または発症リスク、症状の悪化、後遺症、死亡の原因に迫る分析をするために現在得られている結果を概観する。

B. 研究方法

平成 17～19(2005～2007)年に全国の日本皮膚科学会認定皮膚科専門医を対象に SJS 及び TEN の調査を行い、二次調査によって、SJS 258 例、TEN 112 例の詳細な結果を得た。二次調査票の内容は SJS と TEN の診断基準に関する項目や患者属性、既往歴、合併症、被疑薬に関する項目、臨床症状、検査所見、重症度、治療、転帰、後遺症など、300 項目以上から構成されている。

ここでは SJS、TEN 別に重症化、後遺症、死亡との関連を表 1～3 にまとめた。各表は各要因ありの対象数を分母とし、分子を重症数、後遺症有り、死亡数として、割合を%で示した。要因なしについては表への記載を省略した。各項目についてカイ二乗検定を行い、Yates の補正による p 値を示した。

C. D. 結果と考察

表 1 に SJS と TEN の重症度と関連する要

因を示す。SJS(258例)の重症者は102例(39.5%)、TEN(112例)の重症者は101例(90.2%)と、TENでは重症者が9割を占めていた。SJSの重症度に性差はなく、年齢は29歳以下で重症者52.8%、60歳以上では34.1%と、若いほど重症者の割合が多かったが、有意ではなかった。重症度との関連が認められたのは肥満度(Body Mass Index: BMI)で、18.5未満の痩せている人は重症割合が62.1%と多かった。また、NSAID投与歴有で重症割合は49.0%と多かった。NSAIDの薬剤名や投与量、その他の被疑薬について詳細な分析を継続する必要がある。その他、感染症の合併で重症割合は52.8%と多かった。また、視力障害やドライアイなどの後遺症と重症度に関連が認められた。

皮膚の表皮細胞アポトーシス、表皮内水疱、表皮下水疱、眼症状の眼周囲の紅斑・水疱・びらん、結膜充血、部分的角膜上皮欠損、偽膜形成あり、口唇・口腔・その他の粘膜疹症状の摂食不良、口唇びらん、発赤・腫脹、口唇の出血性びらん、口唇症状の範囲、口腔びらん、口腔の出血性びらん、口腔症状の範囲、陰部びらん、肝機能障害はSJSやTENの重症度判定項目であるので、重症者には当然これらの症状が多い。

治療はステロイド点眼薬、抗菌点眼薬ありに重症者が多かったが、これらは重症であったために行われた治療と考えられる。

TENは9割が重症で、重症度構成項目や治療以外に関連する要因は認められず、性、年齢、肥満度、NSAID投与歴との関連も認められなかった。後遺症を残した人のほとんどが重症者であった。

表2にSJSとTENの後遺症と関連する要因を示す。SJSで後遺症有は27例(10.5%)、TENでは35例(31.3%)でTENの方が後遺症の割合多かった。

SJSの男性13.3%、女性9.7%に後遺症があり、男性がやや多かったが、有意ではなかった。年齢は重症度と同様に29歳以下で20.0%、60歳以上で5.9%と、若いほど後遺症の割合が多かった。肥満度と後遺症との関連は認められなかった。NSAID投与歴があると後遺症を残す割合は16.3%と多かった。症状では皮膚の表皮全層の壊死がある

と後遺症は27.5%と多く、眼症状では眼周囲の紅斑・水疱・びらん、結膜充血、部分的角膜上皮欠損、全角膜上皮欠損、偽膜形成といった眼症状があると後遺症の割合が多かった。また摂食不良があると14.8%に後遺症があり、口唇の出血性びらん、口腔の出血性びらん、陰部びらんがあると後遺症を残す割合が多かった。治療に関してはステロイド点眼薬や抗菌点眼薬の治療で後遺症が多かったが、これらは眼症状に伴って行われた治療と考えられる。

また重症度と後遺症には関連が認められ、重症度が中等度の方は後遺症を残す割合が4.1%であったが、重症では22%であった。

TENでは後遺症と性、年齢に関連はなかった。また有意ではなかったが、痩せている人(BMI 18.5未満)より、肥っている人(BMI 25.0)の方が後遺症を残す割合が多かった。NSAID投与歴有で後遺症が40.5%とやや多かったが、有意ではなかった。症状については眼周囲の紅斑・水疱・びらん、結膜充血、部分的角膜上皮欠損、偽膜形成といった眼症状があると後遺症を残す割合が多く、口唇びらん、口唇出血性びらん、口腔びらん、口腔出血性びらん、口腔症状の範囲、陰部びらん、呼吸器障害があると後遺症を残す割合が多かった。治療に関してはステロイド点眼薬や抗菌点眼薬の治療を行った症例に後遺症が多かったが、これらは眼症状に伴って行われた治療と考えられる。TENでは重症者が約9割を占めているがそのうち42.5%に後遺症が認められた。

表3にSJSとTENの死亡と関連する要因を示す。SJSで死亡していたのは8例(3.1%)、TENでは21例(18.8%)で、TENの死亡割合の方が多かった。

SJSの死亡は男性4.9%、年齢60歳以上4.8%、肥っている人(BMI 25以上)6.9%に多かったが有意ではなかった。死亡との関連が認められたのは内分泌異常有り、血糖値上昇(>252mg/dl)、循環器障害、消化器障害、下痢、下血、呼吸器障害、腎機能障害、透析などであった。また感染症合併があると死亡割合は11.3%と高かった。重症度や後遺症に関連する要因と死亡に関連する要因は異なっていた。

TEN は男性の死亡割合が 22.8%とやや多かったが有意ではなかった。年齢は高いほど死亡割合が高く、60 歳以上では 31.4%であった。死亡との関連が認められたのは内分泌異常、循環器障害、呼吸障害、HCO<sub>3</sub> 低下、腎機能障害、透析などであった。感染症の合併があると死亡割合は 32.2%と高かった。SJS と同様に死亡に関連する要因は重症度や後遺症に関連する要因と異なっていた。

#### E. 結論

本研究班が平成 17～19(2005～2007)年に全国の日本皮膚科学会認定皮膚科専門医を対象に行った SJS と TEN の調査結果から重症度、後遺症、死亡と関連する要因を概観した。

重症度と関連していたのは SJS では痩せている人、NSAID 投与歴有であった。TEN は 9 割が重症であるため、重症度に関連する要因は認められなかった。今後 NSAID の薬剤名や投与量、その他の被疑薬について詳細な分析を継続する必要がある。

後遺症と関連していたのは SJS では年齢(若年)、NSAID 投与歴有、皮膚症状、眼症状、摂食不良、口唇・口腔の出血性びらん、陰部びらんで、重症度と後遺症には関連が認められた。TEN では眼症状、口唇・口腔症状、陰部びらん、呼吸器障害有で後遺症を残す割合が多かった。TEN の重症者のうち 42.5%に後遺症が認められた。

死亡と関連していたのは SJS では内分泌異常、血糖値上昇(>252mg/dl)、循環器障害、消化器障害、下痢、下血、呼吸器障害、腎機能障害、透析、感染症合併であった。TEN では高齢、内分泌異常、循環器障害、呼吸障害、HCO<sub>3</sub> 低下、腎機能障害、透析、感染症合併であった。死亡と関連する要因は重症度や後遺症に関連する要因とは異なっていた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表  
なし

#### 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 と TEN の重症度と関連する要因

SJS の重症者割合 102 例/258 例 (39.5%) TEN の重症者割合 101 例/112 例 (90.2%)

要因	重症/対象数 (%)	p 値	重症/対象数 (%)	p 値
性 男	42/106 (39.6)	NS	51/57 (89.5)	NS
女	60/152 (39.5)		50/55 (90.9)	
年齢 29 歳以下	19/36 (52.8)	NS	13/15 (86.7)	NS
30~59 歳	39/95 (41.1)		40/45 (88.9)	
60 歳以上	43/126 (34.1)		47/51 (92.2)	
BMI 18.5 未満	18/29 (62.1)	<0.05	12/14 (85.7)	NS
18.5~25 未満	46/120 (38.8)		53/57 (93.0)	
25 以上	10/29 (34.5)		11/12 (91.7)	
合併症 マイコプラズマ感染症あり	4/7 (57.1)	NS	2/2 (100.0)	NS
悪性腫瘍あり	7/21 (33.3)	NS	12/13 (92.3)	NS
NSAID(非ステロイド性抗炎症薬)投与歴あり	50/102 (49.0)	<0.05	45/49 (91.8)	NS
皮膚皮疹 ターゲット状紅斑あり	52/145 (35.9)	NS	60/66 (90.9)	NS
病理組織学的検査あり	82/184 (44.6)	<0.05	83/90 (92.2)	NS
迅速診断あり	9/16 (56.3)	NS	7/7 (100.0)	NS
表皮細胞 アポトーシスあり	66/133 (49.6)	<0.05	79/83 (95.2)	<0.05
表皮全層の壊死あり	35/43 (81.4)	<0.001	63/65 (96.9)	NS
基底層の液状変性あり	71/160 (44.4)	NS	71/77 (92.2)	NS
水疱表皮内あり	15/26 (57.7)	<0.01	20/23 (87.0)	NS
水疱表皮下あり	32/50 (64.0)	<0.05	57/60 (95.0)	NS
眼周囲の紅斑・水疱・びらんあり	65/124 (52.4)	<0.001	67/69 (97.0)	<0.01
結膜充血あり	97/192 (50.5)	<0.001	80/84 (95.2)	<0.05
部分的角膜上皮欠損あり	38/46 (82.6)	<0.001	29/29 (100.0)	NS
全角膜上皮欠損あり	2/2 (100.0)	NS	3/3 (100.0)	NS
偽膜形成あり	33/35 (94.3)	<0.001	26/26 (100.0)	NS
口唇・口腔症状 摂食不良あり	80/168 (47.6)	<0.001	85/89 (95.5)	<0.001
口唇びらんあり	101/221 (45.7)	<0.001	89/93 (95.7)	<0.001
発赤・腫脹あり	93/205 (45.4)	<0.001	87/91 (95.6)	<0.001
出血性びらんあり	83/134 (61.9)	<0.001	75/76 (98.7)	<0.001
口唇症状の範囲 5%	25/91 (27.5)	<0.001	10/11 (90.9)	NS
口唇症状の範囲 30%	26/63 (41.3)		23/25 (92.0)	
口唇症状の範囲 広範囲	46/77 (59.7)		59/61 (96.7)	
口腔びらん	96/200 (48.0)	<0.001	86/87 (98.9)	<0.001
出血性びらん	56/81 (69.1)	<0.001	49/49 (100.0)	<0.05
口腔症状の範囲 5%	43/125 (34.3)	<0.001	19/21 (90.5)	<0.05
口腔症状の範囲 30%	21/50 (42.0)		28/28 (100.0)	
口腔症状の範囲 広範囲	34/40 (85.0)		37/37 (100.0)	
陰部びらんあり	57/76 (75.0)	<0.001	69/71 (97.2)	<0.01

注) 重症度不明を除く

表1の続き

要因	重症/対象数 (%)	p 値	重症/対象数 (%)	p 値
内分泌異常あり	7/ 30 ( 23.3)	NS	17/ 19 (89.5)	NS
血糖値上昇(>252mg/dl)あり	8/ 19 ( 42.1)	NS	17/ 19 (89.5)	NS
循環器障害あり	12/ 23 ( 52.2)	NS	20/ 21 (95.2)	NS
頻脈(≥120/min)あり	8/ 15 ( 53.3)	NS	19/ 20 (95.0)	NS
消化器障害あり	10/ 25 ( 40.0)	NS	21/ 24 (87.5)	NS
下痢あり	9/ 21 ( 42.9)	NS	8/ 9 (88.9)	NS
下血あり	2/ 6 ( 33.3)	NS	10/ 11 (90.9)	NS
イレウスあり	1/ 2 ( 50.0)	NS	1/ 2 ( 50.0)	NS
呼吸器障害あり	14/ 19 ( 73.7)	NS	29/ 30 ( 96.7)	NS
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 低下(<20mEq/l)あり	2/ 5 ( 40.0)	NS	5/ 5 (100.0)	NS
末梢血異常あり	54/135 ( 40.0)	NS	72/ 79 ( 91.1)	NS
肝機能障害あり	60/132 ( 45.5)	<0.05	70/ 74 ( 94.6)	NS
腎機能障害あり	17/ 55 ( 30.9)	NS	36/ 39 ( 92.3)	NS
透 析あり	1/ 5 ( 20.0)	NS	12/ 13 ( 92.3)	NS
感染症合併あり	28/ 53 ( 52.8)	<0.05	53/ 59 (89.8)	NS
MRSA 敗血症あり	1/ 3 ( 33.3)	NS	15/ 15 (100.0)	NS
MRSA 肺炎あり	3/ 5 ( 60.0)	NS	15/ 15 (100.0)	NS
MRSA 結膜炎あり	1/ 1 (100.0)	NS	1/ 1 (100.0)	NS
MRSA 鼻腔あり	0/ 0 ( 0.0)	-	7/ 7 (100.0)	NS
MRSA 皮膚あり	0/ 0 ( 0.0)	-	0/ 0 ( 0.0)	-
その他の細菌敗血症あり	4/ 6 ( 66.7)	NS	16/ 16 (100.0)	NS
その他の細菌肺炎あり	7/ 7 (100.0)	<0.05	14/ 16 ( 87.5)	NS
その他の細菌結膜炎あり	1/ 2 ( 50.0)	NS	4/ 4 (100.0)	NS
その他の細菌鼻腔あり	0/ 0 ( 0.0)	-	4/ 4 (100.0)	NS
その他の細菌皮膚あり	2/ 5 ( 40.0)	NS	20/ 21 ( 95.2)	NS
その他の障害あり	4/ 8 ( 50.0)	NS	10/ 11 ( 90.9)	NS
集中治療室入院あり	11/ 20 ( 55.0)	NS	30/ 30 (100.0)	NS
局所療法 ステロイド点眼薬あり	63/112 ( 56.3)	<0.001	55/ 56 ( 98.2)	<0.01
抗菌点眼薬あり	60/ 94 ( 63.8)	<0.001	62/ 64 ( 96.9)	<0.01
パルス療法直後のステロイド投与	52/ 86 ( 60.5)	NS	64/ 69 ( 92.8)	NS
転帰 軽快	95/243 ( 39.1)	NS	80/ 91 ( 87.9)	NS
死亡	5/ 8 ( 62.5)		21/ 21 (100.0)	
後遺症あり	21/ 27 ( 77.8)	<0.001	34/ 35 ( 97.1)	NS
視力障害あり	10/ 11 ( 90.9)	<0.01	5/ 5 (100.0)	NS
ドライアイあり	13/ 14 ( 92.9)	<0.001	19/ 19 (100.0)	NS
涙点閉鎖または鼻涙管閉塞あり	4/ 4 (100.0)	<0.05	1/ 1 (100.0)	NS
肝障害あり	1/ 4 ( 25.0)	NS	1/ 1 (100.0)	NS
爪の脱落	6/ 6 (100.0)	<0.05	20/ 21 ( 95.2)	NS

注) 重症度不明を除く

表2 SJS と TEN の後遺症と関連する要因

SJS の後遺症ありの割合 27 例/258 例(10.5%) TEN の後遺症ありの割合 35 例/112 例 (31.3%)

要因	後遺症/対象数 (%)	p 値	後遺症/対象数 (%)	p 値
性 男	13/ 98 ( 13.3)	NS	18/44 ( 40.9)	NS
女	14/145 ( 9.7)		17/47 ( 36.2)	
年齢 29 歳以下	7/ 35 ( 20.0)	<0.05	6/15 ( 40.0)	NS
30~59 歳	13/ 89 ( 14.6)		18/40 ( 45.0)	
60 歳以上	7/118 ( 5.9)		11/35 ( 31.4)	
BMI 18.5 未満	2/ 27 ( 7.4)	NS	4/12 ( 33.3)	NS
18.5~25 未満	11/116 ( 9.5)		20/48 ( 41.7)	
25 以上	2/ 27 ( 7.4)		7/41 ( 63.6)	
合併症 マイコプラズマ感染症あり	2/ 7 ( 28.6)	NS	2/ 2 (100.0)	NS
悪性腫瘍 あり	0/ 19 ( 0.0)	NS	4/11 ( 36.4)	NS
NSAID(非ステロイド性抗炎症薬)投与歴 あり	16/ 98 ( 16.3)	<0.05	17/42 ( 40.5)	NS
皮膚皮疹 ターゲット状紅斑あり	13/141 ( 9.2)	NS	27/58 (46.6)	NS
病理組織学的検査あり	20/173 (11.6)	NS	34/76 (44.7)	<0.05
迅速診断あり	0/ 16 ( 0.0)	NS	4/ 7 ( 57.1)	NS
表皮細胞 アポトーシスあり	17/128 (13.3)	NS	33/71 (46.5)	NS
表皮全層の壊死あり	11/ 40 ( 27.5)	<0.001	25/56 ( 44.6)	NS
基底層の液状変性あり	17/152 ( 11.2)	NS	28/65 ( 43.1)	NS
水疱表皮内あり	4/ 25 ( 16.0)	NS	8/21 ( 38.1)	NS
水疱表皮下あり	9/ 48 ( 18.8)	NS	25/50 ( 50.0)	NS
眼周囲の紅斑・水疱・びらんあり	19/114 ( 16.7)	<0.05	28/57 ( 49.1)	<0.05
結膜充血 あり	25/182 ( 13.7)	<0.05	31/70 ( 44.3)	<0.05
部分的角膜上皮欠損 あり	15/ 44 ( 34.1)	<0.001	15/24 ( 62.5)	<0.01
全角膜上皮欠損 あり	2/ 2 (100.0)	<0.01	2/ 3 ( 66.7)	NS
偽膜形成 あり	13/ 35 ( 37.1)	<0.001	18/24 ( 75.0)	<0.001
口唇・口腔症状 摂食不良あり	23/155 ( 14.8)	<0.05	33/72 ( 45.8)	NS
口唇びらんあり	26/208 ( 12.5)	NS	34/75 ( 45.3)	<0.05
発赤・腫脹あり	26/195 ( 13.3)	NS	34/75 ( 45.3)	NS
出血性びらんあり	22/127 ( 17.3)	<0.01	33/60 ( 55.0)	<0.001
口唇症状の範囲 5%	8/ 86 ( 9.3)	NS	2/ 8 ( 25.0)	<0.001
口唇症状の範囲 30%	8/ 60 ( 13.3)		3/22 ( 13.6)	
口唇症状の範囲 広範囲	11/ 72 ( 15.3)		29/48 ( 60.4)	
口腔びらん	25/188 ( 13.3)	NS	32/69 ( 46.4)	<0.05
出血性びらん	16/ 75 ( 21.3)	<0.01	22/37 ( 59.5)	<0.05
口腔症状の範囲 5%	12/120 ( 10.0)	NS	3/16 ( 18.8)	<0.01
口腔症状の範囲 30%	6/ 46 ( 13.0)		9/23 ( 39.1)	
口腔症状の範囲 広範囲	8/ 36 ( 22.0)		19/28 ( 67.9)	
陰部びらんあり	15/ 70 ( 21.4)	<0.01	28/56 ( 50.0)	<0.05

注) 後遺症の有無不明を除く

表2の続き

要因	後遺症/対象数 (%)	p 値	後遺症/対象数 (%)	p 値
内分泌異常あり	3/ 27 ( 11.1)	NS	5/ 11 ( 45.5)	NS
血糖値上昇(>252mg/dl)あり	1/ 15 ( 6.7)	NS	8/ 13 ( 61.5)	NS
循環器障害あり	1/ 19 ( 5.3)	NS	5/ 12 ( 41.7)	NS
頻脈(≥120/min)あり	0/ 13 ( 0.0)	NS	7/ 14 ( 50.0)	NS
消化器障害あり	4/ 22 ( 18.2)	NS	10/19 ( 54.8)	NS
下痢あり	3/ 18 ( 16.7)	NS	5/ 7 ( 71.4)	NS
下血あり	0/ 4 ( 0.0)	NS	7/ 9 ( 77.8)	NS
イレウスあり	1/ 2 ( 50.0)	NS	0/ 1 ( 0.0)	NS
呼吸器障害あり	2/ 16 ( 12.5)	NS	14/18 ( 96.7)	<0.001
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 低下(<20mEq/l)あり	0/ 5 ( 0.0)	NS	1/ 1 (100.0)	NS
末梢血異常あり	16/129 ( 12.4)	NS	27/62 ( 43.5)	NS
肝機能障害あり	18/122 ( 14.8)	NS	27/59 ( 45.8)	NS
腎機能障害あり	2/ 49 ( 4.1)	NS	12/25 ( 48.0)	NS
透析あり	0/ 3 ( 0.0)	NS	3/ 8 ( 37.5)	NS
感染症合併あり	9/ 47 ( 19.1)	NS	19/40 (47.5)	NS
MRSA 敗血症あり	1/ 2 ( 50.0)	NS	4/ 6 ( 66.7)	NS
MRSA 肺炎あり	0/ 4 ( 0.0)	NS	7/ 8 ( 87.5)	NS
MRSA 結膜炎あり	1/ 1 (100.0)	NS	1/ 1(100.0)	NS
MRSA 鼻腔あり	0/ 0 ( 0.0)	-	2/ 3 ( 67.7)	NS
その他の細菌敗血症あり	1/ 4 ( 25.0)	NS	5/ 7 (71.4)	NS
その他の細菌肺炎あり	2/ 5 ( 40.0)	NS	7/ 11 ( 63.6)	NS
その他の細菌結膜炎あり	0/ 2 ( 0.0)	NS	2/ 3 ( 67.7)	NS
その他の細菌鼻腔あり	0/ 0 ( 0.0)	-	1/ 2 ( 50.0)	NS
その他の細菌皮膚あり	0/ 4 ( 0.0)	NS	0/ 0 ( 0.0)	NS
その他の障害あり	1/ 8 ( 12.5)	NS	4/ 7 ( 57.1)	NS
集中治療室入院あり	4/ 18 ( 22.2)	NS	10/18 ( 55.6)	NS
局所療法 ステロイド点眼薬あり	22/109 ( 20.2)	<0.001	25/46 ( 54.3)	<0.05
抗菌点眼薬あり	21/ 91 ( 23.3)	<0.001	28/54 ( 51.9)	<0.01
パルス療法直後のステロイド投与	16/ 83 ( 19.3)	NS	22/57 ( 38.6)	NS
転帰 軽快	27/243 ( 11.1)	NS	35/ 91 (38.5)	NS
死亡	0/ 0 ( 0.0)		0/ 0 ( 0.0)	
重症度 中等度	6/148 ( 4.1)	<0.001	1/11 ( 9.1)	NS
重症	21/ 95 ( 22.1)		34/80 ( 42.5)	

注) 後遺症の有無不明を除く

表3 SJS と TEN の死亡と関連する要因

SJS の死亡割合 8 例/258 例(3.1%) TEN の死亡割合 21 例/112 例 (18.8%)

要因	死亡/対象数 (%)	p 値	死亡/対象数 (%)	p 値
性 男	5/103 (4.9)	NS	13/57 (22.8)	NS
女	3/148 (2.0)		8/55 ( 9.1)	
年齢 29 歳以下	0/ 35 ( 0.0)	NS	0/ 15 ( 0.0)	<0.001
30～59 歳	2/ 91 (2.2)		5/ 45 (11.1)	
60 歳以上	6/124 (4.8)		16 / 51 (31.4)	
BMI 18.5 未満	0/ 27 (0.0)	NS	2/ 14 (14.3)	NS
18.5～25 未満	4/120 ( 3.3)		9/ 57 (15.8)	
25 以上	2/ 29 (6.9)		1/ 12 ( 8.3)	
合併症 マイコプラズマ感染症あり	0/ 7 (0.0)	NS	0/ 2 ( 0.0)	NS
悪性腫瘍 あり	1/ 20 (5.0)	NS	2/13 (15.4)	NS
NSAID(非ステロイド性抗炎症薬)投与歴 あり	2/100 ( 2.0)	NS	7/49 (14.3)	NS
皮膚皮疹 ターゲット状紅斑あり	1/142 ( 0.7)	<0.05	8/66 ( 6.8)	NS
病理組織学的検査あり	7/180 (3.9)	NS	14/90 (15.6)	NS
迅速診断あり	0/ 16 (0.0)	NS	0 / 7 ( 0.0)	NS
表皮細胞 アポトーシスあり	1/129 (0.8)	<0.01	12/83 ( 14.5)	NS
表皮全層の壊死あり	2/ 42 (4.8)	NS	9/65 ( 13.8)	NS
基底層の液状変性あり	5/157 ( 3.2)	NS	12/77 ( 15.6)	NS
水疱表皮内あり	1/ 26 ( 3.8)	NS	2/23 ( 8.7)	NS
水疱表皮下あり	1/ 49 ( 2.0)	NS	10/60 ( 16.7)	NS
眼周囲の紅斑・水疱・びらんあり	6/120 ( 5.0)	NS	12/69 ( 17.4)	NS
結膜充血 あり	5/187 ( 2.7)	NS	14/84 ( 16.7)	NS
部分的角膜上皮欠損 あり	1/ 45 (2.2)	NS	5/29 ( 17.2)	NS
全角膜上皮欠損 あり	0/ 2 (0.0)	NS	0/ 3 ( 0.0)	NS
偽膜形成 あり	0/ 35 ( 0.0)	NS	2/26 ( 7.7)	NS
口唇・口腔症状 摂食不良あり	8/163 ( 4.9)	NS	17/89 ( 19.1)	NS
口唇びらんあり	8/216 ( 3.7)	NS	18/93 ( 19.4)	NS
発赤・腫脹あり	7/202 ( 3.5)	NS	16/91 ( 17.6)	NS
出血性びらんあり	5/132 ( 3.8)	NS	16/76 ( 21.1)	NS
口唇症状の範囲 5%	3/ 89 ( 3.4)	NS	3/11 ( 27.3)	NS
口唇症状の範囲 30%	1/ 61 ( 1.6)		3/25 ( 12.0)	
口唇症状の範囲 広範囲	4/ 76 ( 5.3)		13/61 ( 21.3)	
口腔びらん	7/195 ( 3.6)	NS	18/87 ( 20.7)	NS
出血性びらん	3/ 78 ( 3.8)	NS	12/49 ( 24.5)	NS
口腔症状の範囲 5%	2/122 ( 1.6)	NS	5/21 ( 23.8)	NS
口腔症状の範囲 30%	3/ 49 ( 6.1)		5/28 ( 17.9)	
口腔症状の範囲 広範囲	2/ 38 ( 5.3)		9/37 ( 24.3)	
陰部びらんあり	5/ 75 ( 6.7)	NS	15/71 ( 21.1)	NS

注) 転帰不明を除く

表3の続き

要因	死亡/対象数 (%)	p 値	死亡/対象数 (%)	p 値
内分泌異常あり	3/ 30 ( 10.0)	<0.05	8/ 19 ( 42.1)	<0.01
血糖値上昇(>252mg/dl)あり	4/ 19 ( 21.1)	<0.001	6/ 19 ( 31.6)	NS
循環器障害あり	4/ 23 ( 17.4)	<0.001	9/ 21 ( 42.9)	<0.01
頻脈(≥120/min)あり	2/ 15 ( 13.3)	NS	6/ 20 ( 30.0)	NS
消化器障害あり	3/ 25 ( 12.0)	<0.01	5/ 24 ( 20.8)	NS
下痢あり	3/ 21 ( 14.3)	<0.01	2/ 9 ( 22.2)	NS
下血あり	2/ 6 ( 33.3)	<0.001	2/ 11 ( 18.2)	NS
イレウスあり	0/ 2 ( 0.0)	NS	1/ 2 ( 50.0)	NS
呼吸器障害あり	3/ 19 ( 15.8)	<0.01	12/ 30 ( 40.0)	<0.001
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 低下(<20mEq/l)あり	0/ 5 ( 0.0)	NS	4/ 5 ( 80.0)	<0.05
末梢血異常あり	4/133 ( 3.0)	NS	17/ 79 ( 21.5)	NS
肝機能障害あり	7/129 ( 5.4)	NS	15/ 74 ( 20.3)	NS
腎機能障害あり	5/ 54 ( 9.3)	<0.01	14/ 39 ( 35.9)	<0.01
透析あり	2/ 5 ( 40.0)	<0.001	5/ 13 ( 38.5)	<0.05
感染症合併あり	6/ 53 ( 11.3)	<0.001	19/ 59 ( 32.2)	<0.001
MRSA 敗血症あり	1/ 3 ( 33.3)	NS	9/ 15 ( 60.0)	<0.01
MRSA 肺炎あり	1/ 5 ( 20.0)	NS	7/ 15 ( 46.7)	NS
MRSA 結膜炎あり	0/ 1 ( 0.0)	NS	0/ 1 ( 0.0)	NS
MRSA 鼻腔あり	0/ 0 ( 0.0)	-	4/ 7 ( 57.1)	NS
MRSA 皮膚あり	0/ 0 ( 0.0)	-	0/ 0 ( 0.0)	-
その他の細菌敗血症あり	2/ 6 ( 33.3)	NS	9/ 16 ( 56.3)	<0.01
その他の細菌肺炎あり	2/ 7 ( 28.6)	NS	5/ 16 ( 31.3)	NS
その他の細菌結膜炎あり	0/ 2 ( 0.0)	NS	1/ 4 ( 25.0)	NS
その他の細菌鼻腔あり	0/ 0 ( 0.0)	-	2/ 4 ( 50.0)	NS
その他の細菌皮膚あり	1/ 5 ( 20.0)	NS	9/ 21 ( 42.9)	<0.05
その他の障害あり	0/ 8 ( 0.0)	NS	4/ 11 ( 36.4)	NS
集中治療室入院あり	2/ 20 ( 10.0)	NS	12/ 30 ( 40.0)	<0.01
局所療法 ステロイド点眼薬あり	3/112 ( 2.7)	NS	10/ 56 ( 17.9)	NS
抗菌点眼薬あり	4/ 94 ( 4.3)	NS	10/ 64 ( 15.6)	NS
パルス療法直後のステロイド投与	3/ 86 ( 3.5)	NS	12/ 69 ( 17.4)	<0.05
重症度 中等度	3/151 ( 2.0)	NS	0/ 11 ( 0.0)	NS
重症	5/100 ( 5.0)		21/101 ( 20.8)	

注) 転帰不明を除く

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

重症多形滲出性紅斑に伴う眼障害の実態調査および遺伝子多型解析

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** 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) の実態を明らかにすることを目的に、2005-2007 の 3 年間に国内で発症した SJS および TEN のうち眼障害を伴った症例について患者背景、皮膚科診断および重症度、急性期の眼所見、治療、予後を調査した。また発症に関与する患者素因を明らかにすることを目的に、500KGenechip (アフィメトリクス社) にて全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析(GWAS)を行った。急性期眼障害が高度であるほどに発症年齢が若い傾向があり、また被疑薬として非ステロイド系解熱鎮痛薬 (NSAID) の占める割合が高い傾向がみられた。SJS の 33%、TEN の 46%に眼科的後遺症を認めたが、急性期の眼障害が軽度で眼科受診が早い患者は予後良好であった。全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析(GWAS)により、発症と EP3 遺伝子領域の 6SNPs との相関が確認され、プロスタノイドとくに PGE<sub>2</sub> が SJS/TEN の発症に関わることが示唆された。EP3 蛋白は、結膜弛緩症や翼状片患者の結膜上皮に発現するのに対して慢性期患者の結膜では消失しており、EP3 蛋白が疾患の病態と強く関連することが示唆された。

**A. 研究目的**

1) 2005-2007 の 3 年間に国内で発症した SJS および TEN について本研究班で行われた皮膚科調査をもとに、眼障害を伴った症例の詳細を明らかにするために追跡調査を実施した。

2) これまでに我々は、候補遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析により、眼発症を伴う Stevens-Johnson 症候群(SJS)が TLR3, IL4R, FasL などの遺伝子多型と有意な相関を示すことを報告した。今回、全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析を行い、さらに有意な相関をみとめた遺伝子の機能を解析した。

**B. 研究方法**

1) 3 年間に皮膚科で治療を受けた 370 例のうち診断基準に合致したものは 286 例であった。眼障害がありと判定されたのは 225 例であり、このうち眼科医による調査が可

能であった SJS 87 例、TEN 48 例、合計 135 例を調査の対象とした。これら症例の急性期眼所見、治療、予後を調査し、皮膚科の調査データにある患者背景、皮膚科診断および重症度と比較し、これらの関連について解析した。

2) 眼合併症を伴う SJS/TEN 患者 60 名、健常コントロール 300 名を対象に、500K Genechip (アフィメトリクス社) にて全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析 (GWAS) を行った。GWAS によって相関が認められた遺伝子領域について、患者 75 名、健常コントロール 448 名を対象に、iselect カスタムチップ (イルミナ社) にて、さらに詳細な遺伝子多型解析を行い、最後に、患者 100 名、健常コントロール 160 名を対象にダイレクトシーケンスにて確認を行った。EP3 伝子の機能解析については、結膜上皮を用いた RT-PCR や免疫染色、EP3 アゴニストを用いたサイトカイン産生抑制作用の解析

を行った。

<倫理面の配慮>

本研究については、以下の研究課題名にて京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認を得ており、所定の説明書と同意書を用いた。

- Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)の眼合併症に関する疫学調査(承認番号 E-215)
- 眼表面炎症性疾患の病態解明(承認番号 C-432)
- Stevens-Johnson 症候群に対する遺伝子多型解析(承認番号 G-105)

### C. 研究結果

1) 急性期眼障害が高度であるほど患者年齢が若い傾向があった。被疑薬として非ステロイド系解熱鎮痛薬(NSAID)が占める割合の高い傾向がみられ、逆に抗てんかん薬が占める割合が低い傾向を認めた。SJSの33%、TENの46%に眼科的後遺症を認めた。多変量解析では、眼障害の程度は診断(SJSであるかTENであるか)には関係がなく、発症年齢、被疑薬(NSAID、抗生物質、総合感冒薬、抗てんかん薬)との間に相互作用が認められた。皮膚科重症度が高いほど眼後遺症の頻度が高く、眼障害が軽度な患者で眼科受診が早い患者は眼科的な予後が良好であった。

2) GWASにてrs17131450(Chr1), rs1325975(Chr6), rs11238074(Chr11)の3SNPsが検定に耐える質であり、かつFDRで有意な相関を示した。また、rs17131450は、EP3遺伝子領域に存在したが、rs1325975とrs11238074については、近傍に既知遺伝子を認めなかった。よって、EP3遺伝子を候補領域としiSelectカスタムチップとダイレクトシーケンスにて解析した結果、EP3遺伝子領域の6SNPsとの相関が確認された。さらに、EP3蛋白は、結膜弛緩症や翼状片患者の結膜上皮に発現していたが、慢性期SJS患者の結膜では消失していた。またEP3アゴニストは、polyIC刺激による結膜上皮細胞

のCXCL11,CCL20, IL6の産生を抑制した。

### D. 考察

1) SJS/TEN 発症時に患者年齢が若く、被疑薬がNSAID、抗生物質、総合感冒薬である場合には眼障害が高度となる可能性が高い。一方、高齢であり、抗てんかん薬が被疑薬である場合には眼科的な重症度は低い可能性が高い。後遺症を減らすために早期の眼科受診が有用と考えられた。

2) プロスタノイドは、様々な刺激に伴い種々の細胞によって合成される生理活性物質であり、4つのプロスタグランジン(PG)(PGD<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>、PGI<sub>2</sub>)とトロンボキサン(TX)(TXA<sub>2</sub>)からなる。そして、それぞれに対する特異的な受容体として、DP、EP(EP1, EP2, EP3, EP4)、FP、IP、TPが存在する。我々の結果は、このプロスタノイドとくにPGE<sub>2</sub>がSJS/TENの発症に関わることが示唆された。このことは眼合併症を伴うSJS/TENの被疑薬としてNSAIDが多いという事実と一致しており、今後はSJSの発症機序にPGE<sub>2</sub>がどのように関わっているかを検証していく必要がある。

### E. 結論

SJS/TEN 急性期の眼科的重症度には、発症年齢と被疑薬が関与する可能性が高い。発症の素因としてEP3遺伝子多型が関連する。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (平成 21 年度)

論文発表

1. Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S. Systemic and Local Management at the Onset of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications. Am J Ophthalmol 149(2):354, 2010
2. Tanioka H, Tanioka S, Sotozono C, Nakamura T, Inatomi T, Kinoshita S. The Relationship Between Preoperative

Clinical Scores and Immunohistological Evaluation of Surgically Resected Tissues in Chronic Severe Ocular Surface Diseases. *Jpn J Ophthalmol* 54(1): 66-73, 2010.

3. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2010 Nov 19. [Epub ahead of print].
4. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Prostaglandin E Receptor Subtype EP4 expression in human conjunctival epithelium and its downregulation in devastating ocular surface inflammatory disorders. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128: 1369-71.
5. Ueta M, Sotozono C, Nakano M, Taniguchi T, Yagi T, Tokuda Y, Fuwa M, Inatomi T, Yokoi N, Tashiro K, Kinoshita S. Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome identified by genome-wide association study *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 1218-1225.
6. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B\*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010; 51(12):2461-5.
7. Nakamura T, Sotozono C, Bentley AJ, Mano S, Inatomi T, Koizumi N, Fullwood NJ, Kinoshita S. Long-term phenotypic study after allogeneic cultivated corneal limbal epithelial transplantation for severe ocular surface diseases. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2247-2254.
8. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S.

Expression of the Interleukin-4 Receptor  $\alpha$  in Human Corneal Epithelial Cells. *JJO* in press.

#### 学会発表

1. 外園千恵、田中寛、稲富勉、上田真由美、小泉範子、中村隆宏、横井則彦、木下茂、治療用ソフトコンタクトレンズ長期装用者の保菌と感染、第34回角膜カンファランス、仙台、2010. 2. 12.
2. 田中寛、外園千恵、上田真由美、稲富勉、中村隆宏、木下茂、眼表面疾患患者のMRSA保菌に関する検討、第34回角膜カンファランス、仙台、2010. 2. 11.
3. 高橋浩昭、上田真由美、外園千恵、稲富勉、横井則彦、木下茂、眼表面疾患における結膜組織コラーゲンタイプIの発現、第114回日本眼科学会総会、名古屋、2010. 4. 15.
4. 木下茂、上田真由美、外園千恵、稲富勉、横井則彦、中野正和、谷口孝純、八木知人、徳田雄市、不破正博、田代啓. Stevens-Johnson 症候群に対する全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析. 第31回日本炎症・再生医学会. 東京 2010. 8. 5
5. 上田真由美、外園千恵、徳永勝士、田宮元、木下茂、Stevens-Johnson 症候群におけるHLA-A0206とTLR3遺伝子多型、第19回日本組織適合性学会大会、東京、2010. 9. 18
6. 上田真由美、外園千恵、徳永勝士、田宮元、中路進之介、木下茂、Stevens-Johnson 症候群におけるTLR3遺伝子多型とHLA-A0206の相互作用、第64回日本臨床眼科学会、神戸、2010.11.12.
7. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、中路進之介、木下茂、眼発症を伴うStevens-Johnson 症候群発症に関わる遺伝子素因についての検討、眼科DNAチップ研究会、第64回日本臨床眼科学会、神戸、2010.11.11.
8. 渡辺彰英、外園千恵、上田真由美、上田幸典、木村直子、木下茂、

Stevens-Johnson 症候群における睫毛乱生の病理組織学的検討、第64回日本臨床眼科学会、神戸、2010.11.12.

9. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita. Genetic Factors of Stevens-Johnson Syndrome with ocular complications in Japanese. 4<sup>th</sup> International Drug Hypersensitivity Meeting. Roma, Italy, 2010.4.22.
10. Chie Sotozono, Mayumi Ueta, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita. Chronic Ocular Complications in Patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis 4<sup>th</sup> International Drug Hypersensitivity Meeting. Roma, Italy, 2010.4.22.
11. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S. Long-Term Results of Autologous Cultivated Corneal Limbal Epithelial Transplantation in Severe Ocular Surface Disorders. 2010 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2010.5.2.
12. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Masakazu Nakano, Takazumi Taniguchi, Tomohito Yagi, Yuichi Tokuda, Masahiro Fuwa, Tsutomu Inatomi, Norihiko Yokoi, Kei Tashiro, Shigeru Kinoshita. Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome with ocular involvement identified by genome-wide association study in a Japanese population. Keystone Symposia. Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases, Kyoto, JAPAN. June 9, 2010.
13. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Katsushi Tokunaga, Gen Tamiya, Shinnosuke Nakaji, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita. HLA-A\*0206 and the TLR3 Polymorphism Jointly Predispose to Stevens-Johnson Syndrome with Ocular Complications. The 2nd Asia Cornea Cornea Society Biennial Scientific Meeting.

Kyoto. JAPAN. Dec 2. 2010

14. Chie Sotozono. Ocular Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. The 2nd Asia Cornea Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto. JAPAN. Dec 3. 2010

#### 著書・総説

1. 上田真由美、外園千恵：薬疹3重症薬疹では眼病変に注意. WHAT'NEW in 皮膚科学 2010-2011. 86-87,メディカルレビュー社,東京,2010.
2. 外園千恵：Steven-Johnson 症候群. 専門医のための眼科診療クオリファイ2 結膜炎オールラウンド. 137-140,中山書店,東京,2010.
3. 外園千恵：厚生労働省 SJS 班研究の概要を教えてください. 専門医のための眼科診療クオリファイ2 結膜炎オールラウンド. 141-144,中山書店,東京,2010.
4. 上田真由美、外園千恵：重症薬疹 Steven-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死融解症の眼病変. 臨床皮膚科 64(5) : 94-98, 2010.
5. 外園千恵：重症薬疹の眼合併症. マルホ皮膚科セミナー : 21-23, 2010.
6. 上田真由美、外園千恵：重症薬疹 Stevens-Johnson 症候群の眼合併症について、カラーグラフ、日本医事新報、No.4494. 65-68, 2010.
7. 上田真由美、外園千恵：Stevens-Johnson 症候群の診断と治療—Up Date. Frontiers in Dry Eye, 5(2) : 16-21,2010.
8. 外園千恵、上田真由美、木下茂：皮膚粘膜眼症候群の眼後遺症. 日本医師会雑誌 139(8) : 1646, 2010.
9. 外園千恵、稲富勉、中村隆宏、小泉範子、木下茂：培養粘膜上皮移植の長期成績. 臨床評価 38(3) : 558-564, 2010.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし  
実用新案登録：なし  
その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症および慢性 GVHD に伴う  
重症ドライアイの病態機序の解析

分担研究者 坪田一男  
慶應義塾大学医学部眼科 教授

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の発症初期および慢性期には、造血幹細胞移植後の急性 GVHD と自己免疫疾患の強皮症病態に類似する慢性 GVHD 様の所見を呈することがある。そこで本研究では Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症と慢性 GVHD に共通する重症ドライアイおよび眼病的線維化と免疫応答について検討しその病態にかかわるメカニズムを追究することを目的とした。

**A. 研究目的**

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /TEN およびでは慢性期に自己免疫疾患のひとつの強皮症に類似の病態を呈することがある。本年度の研究では同様に強皮症類似の病態を呈す慢性移植片対宿主病 chronic graft versus host disease; cGVHD) の病態の観点から SJS) /TEN の病態メカニズムを追究することを目的とする。

**B. 研究方法**

2009 年～2010 年の間に慶應義塾大学医学部眼科に受診した症例で Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および慢性移植片対宿主病 (chronic graft versus host disease; cGVHD) による重症眼表面疾患のために眼表面再建術を施行した際に、手術的に瞼球癒着を剥離切除した結膜上皮、間質組織について本研究への説明と同意を得た上で解析した。

結膜線維化病変について、組織切片を用いた病理学的解析と、SJS に加えて慢性 GVHD の結膜線維芽細胞株を樹立し検討を加えた。

一方で cGVHD の確立した動物モデル (Zhang Y, et al. J Immunol. 2002) を用いて粘膜病変の病理を解析した。

cGVHD に対するマウスモデルである全骨髄細胞移植 (ドナー B10. D2 マウスオス, レシピエント Balb/C メス) を標準の移植とする。 (Zhang Y, et al. J Immunol, 2002) これまでに眼 cGVHD に酷似した炎症性細胞浸潤と経時的

線維化形成の作成を GVHD 標的臓器で確立し検討した。

眼慢性 GVHD の発症と進展過程を、線維化の側面から検討した。

(倫理面への配慮)

SJS および cGVHD による重症眼表面疾患の患者の眼表面再建手術時に得られた際に及び診断のための生検組織に不要な部分についてこの研究への参加に関する説明と同意を得た上で組織解析を行った。

「ドライアイにおける涙腺、角結膜および涙液、血液の病態の解析」という研究課題名で倫理審査委員会より許可 (承認番号 2009-277) を受けた所定の説明書と同意書を用いた。

動物慢性 GVHD モデルの解析については、慶應義塾大学医学部動物実験ガイドラインの諸規定に従い動物福祉の精神の沿った、科学的な動物実験が行われるよう配慮した。動物実験のプロトコールを作成して、学内の動物実験委員会の承認を得ている。(承認番号 072118)

**C. 研究結果**

1. SJS の結膜組織切片での検討では正常結膜に比して結膜上皮基底膜は屈曲蛇行しており、一部に断裂して大きく間質に細胞質の突起が進展している所見が認められた。間質には比較的少ない炎症性細胞浸潤と、高度な線維化が認められた。線維化をきたすメカニズムのひとつである上皮間葉転換 (EMT) について検討するためにそのマーカーである E カド

ヘリンとβカテニンで検討すると、上皮間のEカドヘリンの発現の減弱、βカテニンの細胞質と核内移行を認めこれらの所見は慢性GVHD結膜上皮のEMTの所見と類似していた。

2. マウスGVHDモデル(N=10)およびコントロール(N=10)については、造血幹細胞移植患者の涙腺、結膜と他臓器慢性GVHDによる炎症と線維化病理組織像に酷似する動物モデルの作成に成功した。

#### D. 考察

慢性GVHD上皮ではEMTが生じていることが報告されている(Ogawa Y, Shimmura S, Tsubota, K. *Am J Pathol*, 2009)が、SJS/TENにおいてもEMTを示唆する共通所見があり、高度な線維化の一部にEMTが生じて線維化をきたしている可能性が考えられた。

眼表面の線維化による涙腺、マイボーム腺での排出導管の閉塞により重症ドライアイが生じる原因のひとつと考えられた。これらの所見はGVHDに酷似していた。

SJSにおける眼表面の線維芽細胞は正常結膜線維芽細胞に比して、増殖能が高く一部にはEMTから生じる線維芽細胞が存在すると考えられた。

一方でcGVHDでは骨髄由来の線維芽細胞も線維化病態の一部を担っていることが確認されており(Ogawa Y, Tsubota K. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, Inflammation and regeneration 2008)、SJSにおいても骨髄由来線維芽細胞が上皮由来線維芽細胞とinteractionしている可能性について今後検討予定である。

さらに、塩原教授は薬剤性過敏症症候群(DIHS)においてウイルスが再活性化する病態は、造血細胞移植後に認められるウイルスの再活性化に類似し、経過中のDIHSの臨床所見の一部はcGVHDの臨床所見に類似していると報告されている。両疾患は自己免疫に関わる免疫学的に共通した病態を有している可能性があり、ウイルスの再活性化の側面からも合わせて眼表面のGVHDとの関連を今後検討をしていく予定である。

マウスモデルでの経時的な経過観察によりさらなる検討を加え、SJSおよびGVHDに共通な病態の解明に貢献したいと考える。

#### E. 結論

SJS/TENの示すドライアイは眼表面に高度な線維化を伴う所見が慢性GVHDのドライアイに類似しており、線維化病態の一部にEMTによる線維化が関与することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ogawa Y, Shimmura S, Dogru M, Tsubota K. Immune processes and pathogenic fibrosis in ocular chronic graft versus host disease and clinical manifestations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2010, 29: s68-s77
2. Wang Y, Ogawa Y, Dogru, M, Tatematsu, Y, Uchino, M, Kamoi, M, Okada, N, Okamoto, S, Tsubota K. Baseline profiles of ocular surface and tear dynamics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with or without cGVHD related dry eye. *Bone Marrow Transplant*. 2010, 45:1077-1083.
3. Kawashima M, Kawakita T, Okada N, Ogawa Y, Dogru M, Nakamura S, H. Nakashima, S. Shimmura, K, Tsubota K. Calorie restriction: A new therapeutic

intervention for age-related dry eye disease in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010;397:724-728.

4. Nakamura S, Kinoshita S, Yokoi N, Ogawa Y, Shibuya M, Nakashima H, R. Hisamura R, Imada T, Imagawa T, Uehara M, Shibuya I, Dogru M, Ward S, and Tsubota K. Lacrimal hypofunction as a new mechanism of dry eye in visual display terminal users. *PLoS One*. 2010;5:e11119.

5. Matsumoto Y, Dogru M, Sato EA, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Ogawa Y, Tsubota K. TS-1 induces meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2010;117: e1274-1277.

6. Ward SK, Wakamatsu TH, Dogru M, Ibrahim OM, Kaido M, Ogawa Y, Matsumoto Y, Igarashi A, Ishida R, Shimazaki J, Schnider C, Negishi K, Katakami C, Tsubota K. The role of oxidative stress and inflammation in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 51:1994-2002.

7. Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, Dogru M, Ogawa Y, Nakamura S, Shinmura K, Higuchi A, Kawakita T. The era of antiaging ophthalmology comes of age: antiaging approach for dry eye treatment. *Ophthalmic Res*. 2010;44:146-154.

## 2. 学会発表

### 国際学会

1. Ogawa Y, Shimmura S, Morikawa S, Inaba T, Okano H, Matsuzaki Y, Tsubota K. Donor fibroblast chimerism in animal model of ocular chronic graft versus host disease. The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA May 2-6,2010

2. Hirasawa M, Noda K, Suzuki M, Ogawa Y, Ozawa Y, Tsubota K: Localization of transcriptional factors associated with epithelial-mesenchymal transition in choroidal neovascularization The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA. May 2-6,2010.

3. Inagaki E, Ogawa Y, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K: Matrix metalloproteinase(MMP9)is expressed during corneal perforation in chronic graft-versus-host disease The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA May 2-6, 2010.

4. Kawashima M, Kawakita T, Maida Y, Kamoi M, Ogawa Y, Matsutomi K, Shimmura S, Tsubota K: Measurement of

- telomere length in lacrimal gland tissue sections using quantitative fluorescence in situ hybridization(Q-FISH) The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA May 2-6, 2010.
- 5 Inaba T, Hisatsune C, Sasaki Y, Ogawa Y, Mikoshiba K, Tsubota K: Role of Inositol 1,4,5,-Triphosphate Receptors and Ca<sup>2+</sup> Signaling in Tear Secretion The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA May 2-6, 2010.
- 6 Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, Dogru M, Ogawa Y, Namamura S, Shinmura K, Higuchi A, Kawakita T. Keynote Adress; The tearome :Not Just Hype : Anti-aging approach for the treatment of dry eye. 6<sup>th</sup> International Conference on the Tear Film & Ocular Surface; Basic Science and Clinical Relevance. Florence, Italy, Sep 22-25, 2010
- 7 Ogawa Y, Shimmura Y, Morikawa S, Mabuchi Y, Inaba T, Okano H, Matsuzaki Y, Tsubota K : Bone marrow mesenchymal stem cells trigger pathogenic fibrosis in chronic graft-versus-host-disease. 6<sup>th</sup> International Conference on the Tear Film & Ocular Surface; Basic Science and Clinical Relevance. Florence, Italy, 22-25, 2010
- 8 Inaba T, Hisatsune C, Sasaki Y, Ogawa Y, Mikoshiba K, Tsubota K: Chronically distributed IP3 receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> Signaling in exocrine glands causes Sjogren's syndrome -like autoimmune disease. 6<sup>th</sup> International Conference on the Tear Film & Ocular Surface; Basic Science and Clinical Relevance. Florence, Italy, 22-25, 2010
- 9 Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OMA, Tatematsu Y, Dogru M, Tsubota K. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease. 6<sup>th</sup> International Conference on the Tear Film & Ocular Surface; Basic Science and Clinical Relevance. Florence, Italy, 22-25, 2010
- 国内学会
1. 第4回箱根ドライアイクラブ in 淡路 兵庫県淡路市, 2010/05/28-29  
坪田一男 ドライアイ根治療法に挑戦する！

2. 第 10 回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム7 京都, 2010/06/11-12  
坪田一男 アンチエイジング医学による眼疾病治療戦略  
の安全性・機能性表示の今後の方向性  
東京, 2010/06/15  
坪田一男 高齢社会における健康食品の役割”
3. 第 10 回日本抗加齢医学会総会 What's New2010 京都, 2010/06/11-12  
坪田一男 ここまで進んだ老眼治療  
9. 第 10 回抗加齢歯科医学研究会 講習会  
東京, 2010/7/18  
坪田一男 重金属汚染を真剣に考える
4. 第 19 回日本シェーグレン症候群学会 シンポジウム 1 東京, 2010/9/9  
坪田一男 ドライアイの新しい診断基準と最新治療法  
10. 読売新聞 ヨミドクター特別セミナー  
東京, 2010/9/15  
坪田一男 老眼をあきらめるな
- 国内招待講演
5. 安藤眼科医院・ファーマシーくすりばこ 21 周年記念講演会 神奈川, 2010/4/24  
坪田一男 「老けるな！」～科学に基づいたアンチエイジングの実践法～  
11. 第 10 回抗加齢医学の実際 特別ディスカッション 東京, 2010/9/19～20  
坪田一男 アンチエイジングライフ 10 年のデータ
6. 大塚製薬(株) 眼科皮膚科製品事業部全国会議 特別講演 東京, 2010/05/25  
坪田一男 ドライアイ治療最先端  
12. 瀬戸内海コロシウム ランチョンセミナー 広島, 2010/10/10～11  
坪田一男 老視に対する新しいアプローチ
7. 第 185 回生命科学フォーラム 東京, 2010/06/04  
坪田一男 視力再生のサイエンス  
13. 第 8 回日本再生歯科医学会学術大会 特別講演 名古屋, 2010/10/30  
坪田一男 iPS 細胞が切り拓く新しい医学
8. 第 20 回健康食品フォーラム 健康食品

14. 第 64 回日本臨床眼科学会 インストラクショナルコース 22 神戸, 2010/11/11~14  
坪田一男 眼抗加齢におけるサプリメントの重要性
15. 第 64 回日本臨床眼科学会 イブニングセミナー8 神戸, 2010/11/11~14  
坪田一男 眼科志望者を増やすために
16. 第 64 回日本臨床眼科学会 ランチョンセミナー22 神戸, 2010/11/11~14  
坪田一男 ドライアイ病態の考え方
17. 臨床歯学研修機関月例講演会 東京, 2010/11/18  
坪田一男 歯科医のための最新眼科学  
ドライアイから老眼治療まで
18. 第 176 回埼京眼科学術集会 特別講演 埼玉, 2010/11/20  
坪田一男 アンチエイジング医学による眼疾病治療戦略
19. 第 6 回キレーション治療普及セミナー  
坪田一男 エイジング仮説アップデート 2010
20. 第 4 回眼抗加齢医学研究会講習会 東京 2010/11/23  
坪田一男 角膜アプローチによる新しい老視治療
21. 第 7 回アンチエイジング静岡 特別講演 I 静岡, 2010/11/26  
坪田一男 アンチエイジング医学による疾病治療戦略
22. 第 2 回食と医科学、そして健康長寿 基調講演 東京 2010/12/8  
坪田一男 超高齢化社会における健康食品の役割
23. 第 5 回脳心血管抗加齢研究会 基調講演 東京 2010/12/25  
坪田一男 アンチエイジング医学のサイエンス
24. 平沢 学、野田航介、小沢洋子、小川葉子、鈴木美砂、坪田一男、石田 晋. 学術展示受賞講演ヒト脈絡膜新生血管組織における上皮間葉系移行 (EMT) 関連

転写因子の局在 第 114 回日本眼科学  
会総会 名古屋 平成 22 年 4 月 15-18 日

29.

村戸ドール、松本幸裕、若松タイスヒト  
ミ、佐藤エンリケアダン、オサマモハメ  
ドアリイブラヒム、小島隆司、海道美奈  
子、石田玲子、小川葉子、小畑博人、坪  
田一男：シェーグレン症候群眼表面にお  
ける最新の画像診断技術 第 15 回シ  
ェーグレン症候群セミナー 東京 平成  
22 年 5 月 22 日

30.

小川葉子、榛村重人、川北哲也、吉田  
悟、河上 裕、坪田一男  
眼慢性移植片対宿主病における上皮間  
葉転換 第 30 回日本炎症再生医学会  
平成 22 年 8 月 5-6 日

31.

稲葉隆明、小川葉子、御子柴克明、坪  
田一男 IP3R 欠損マウスを用いたシェ  
ーグレン症候群の病態解明 第 19 回  
シェーグレン症候群学会 東京 平成  
22 年 9 月 9-10 日

32.

小川葉子、坪田一男 眼粘膜障害と慢  
性 GVHD 厚生労働省重症薬疹班会議  
2010 年 12 月 25 日 東京

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