

表3 SJS/TEN 重症度スコア判定

1. 粘膜疹 (図3)		3. 38°C以上の発熱	1
眼病変		4. 呼吸器障害	1
偽膜形成	1	5. 表皮の全層性壊死性変化	1
上皮びらん	1	6. 肝機能障害 (ALT>100 IU/L)	1
結膜充血	1	6点以上 重症 ただし、以下はスコアにかかわらず重症と判断する	
口唇, 口腔内		1. 眼球, 眼瞼結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの	
口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1	2. SJS/TENに起因する呼吸障害のみられるもの	
口唇にのみ血痂, 出血を伴うびらん	1	3. びまん性紅斑進展型TEN	
血痂, 出血を伴わないびらん	1	6点未満 中等症	
陰部びらん	1		
2. 皮膚の水疱, びらん		ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ	
30%以上	3	(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班.)	
10~30%	2		
10%未満	1		



図3 SJSによる所見 (23歳, 男性)

a. 結膜充血および口唇びらん, 口唇に血痂・出血を伴う。 b. 皮疹

ものが“SJS および TEN の治療指針 2008”として同研究班から報告された³⁾。

診断基準

診断基準 (表 1, 2) では, 主要所見三つを満たすものがそれぞれ SJS, TEN とされ, 皮膚病変が体表面積の 10% 未満を SJS, 10% 以上が TEN とされる。眼病変の合併は 70% 程度とされるが, 発症初期に眼合併の有無を鑑別して, 速やかに眼科的治療を開始することが後遺症を回避するために重要と考えられる。そこで SJS/TEN を疑うときに眼所見に着目することを目的として, 副所見に眼症状を加えた。

治療指針

SJS/TEN 急性期のステロイド大量投与には賛否両論があり, 国際

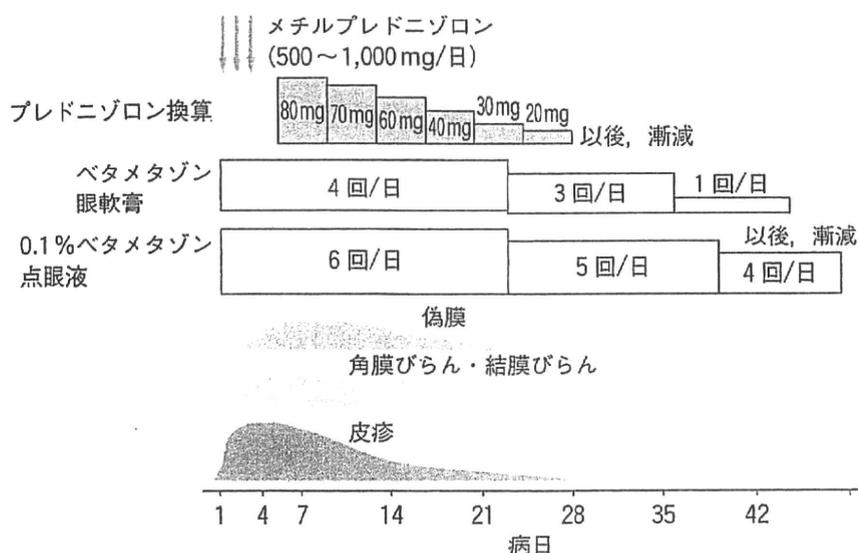


図4 治療の一例

的にいまだ結論に至っていない。すなわち、ステロイド大量投与は致死率を高めるとする意見と、ステロイド大量投与により生命予後が改善するという意見が対立している。研究班では多数例の治療と予後に基づいて、ステロイドの全身投与を第一選択とする見解を示した。治療指針ではステロイドの投与時期や投与量、減量法についても詳細に記載している³⁾。その他の治療法である大量のヒト免疫グロブリン製剤の静注療法や、血漿交換療法についても述べている。

急性期の眼科的治療については、前述した診断基準に基づき、眼合併症多数例を対象に retrospective study を行ったところ、発症1週以内にステロイドの眼局所投与が行われた群の視力は、非投与群より有意に良好であった ($p < 0.00001$)⁴⁾。また prospective study でステロイドパルス、ベタメタゾン眼局所投与を行った全例 (5例10眼) が視力障害をまったく残さず治癒した⁵⁾。これらの結果をもとに、全身のステロイドパルスおよびベタメタゾン眼局所投与による消炎を治療指針に記載した^{*1)}。

SJSとTENの症状や治療に関する詳細、表1と2の診断基準は、平成18(2006)年11月厚生労働省発行の『重篤副作用疾患別対応マニュアル』に記載されている^{*2)}。

また治療法の選択の目安として、重症度判定の参考となるSJS/TEN重症度スコア判定(表3)が付記されている。重篤な後遺症になりうる眼障害を伴う場合には、たとえ全身所見が軽度でも重症と診断されるよう、眼病変のスコアに重みを置いている。眼病変を伴う症例に対する治療の一例を図4に示す。

(外園千恵)

*1) 『難病情報センター／皮膚・結合組織疾患：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究』
http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/rinsyo/38_hifu.html

*2) 以下のURLで閲覧できる。
(一般向け)
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku_ippan/juutoku_ippan.html
(医療関係者向け)
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html

本項は、厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の援助を受けた。

重症薬疹 Stevens-Johnson 症候群ならびに 中毒性表皮壊死融解症の眼病変*

上田真由美*¹・外園 千恵*¹

要約 Stevens-Johnson 症候群ならびにその重症型とされる中毒性表皮壊死融解症は、皮膚病変に加えて全身の粘膜に水疱やびらんを生じる。SJS/TEN は生命を脅かすのみでなく、高度の視力障害と重症ドライアイが後遺症となりうる。急性期の全身状態が重篤であるほど眼には関心がいきにくいだが、急性期の治療が眼科的後遺症を左右するため、発症初期より適切な眼科治療を行うことが重要である。眼合併症を伴う患者では、①8割が皮疹の出る前に感冒様症状を自覚していること、②眼表面が MRSA/MRSE に易感染性であること、③常在細菌が存在する眼表面に炎症が持続すること、より発症や病態に自然免疫異常が関与する可能性があると考えられる。病態が明らかになれば視覚障害を招かないための治療、さらには発症しないための予防が可能になるかもしれない。

キーワード Stevens-Johnson 症候群, 中毒性表皮壊死融解症, 眼表面炎症, ステロイドパルス, ベタメタゾン点眼

上田真由美, 他: 臨皮 64(5 増): 94-98, 2010

はじめに

Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS), ならびにその重症型とされる中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) は、皮膚病変に加えて全身の粘膜に水疱やびらんを生じる。薬剤の投与が誘因となって発症するが、眼合併症を伴う患者を対象に行った調査では、約 8 割の患者が感冒様症状を最初に自覚し、その後に薬剤投与がなされて、高熱、発疹を生じていた¹⁾。重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者では、急性結膜炎が皮疹に先行することが多く、口唇・口腔内の出血性びらん、爪囲炎を必発する (図 1)²⁾。SJS/TEN は生命を脅かすのみでなく、高度の視力障害と重症ドライ

アイが後遺症となりうる³⁾。急性期の全身状態が重篤であるほど眼には関心がいきにくいだが、急性期の治療が眼科的後遺症を左右するため、発症初期より適切な眼科治療を行うことが重要である⁴⁾。

急性期には皮疹・粘膜疹とほぼ同時または先行して、両眼性に急性結膜炎を生じる。結膜全体に及ぶ高度な充血、眼瞼の発赤腫脹、眼脂がみられる。偽膜形成と広範囲の角結膜上皮欠損、睫毛の脱落が認められるのが他疾患との鑑別に有用である (図 2)。ときに眼瞼腫脹により開瞼ができない状態となることもあるが、まぶたの中では偽膜および角結膜上皮欠損を伴う強い炎症が存在し、急速に瞼球癒着が進行する。

慢性期に結膜上皮が血管・結合織を伴って角膜

* Ocular surface complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

¹⁾ Mayumi UETA and Chie SOTOZONO: 京都府立医科大学眼科 (主任: 木下 茂教授) Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan (Director: Prof S KINOSHITA) (論文責任者) 上田真由美: 京都府立医科大学眼科 (〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町 465)

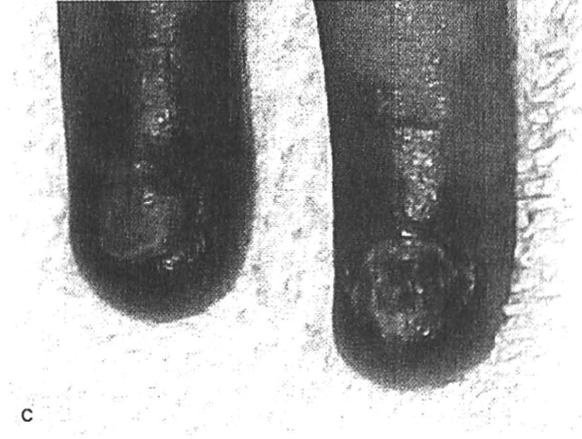
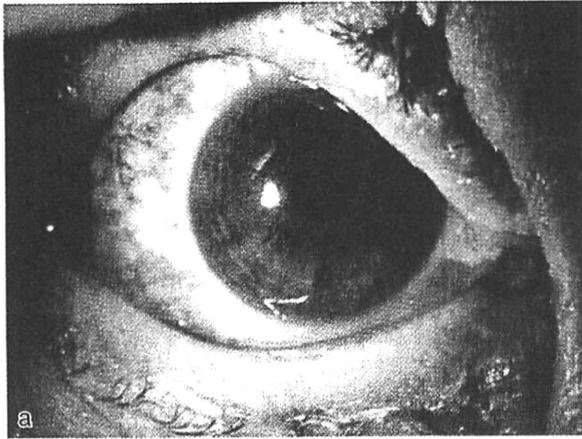


図1 急性期 SJS/TEN 患者の急性結膜炎(a), 口唇粘膜の出血性びらん(b), 爪囲炎(c)
(文献 2 より転載)

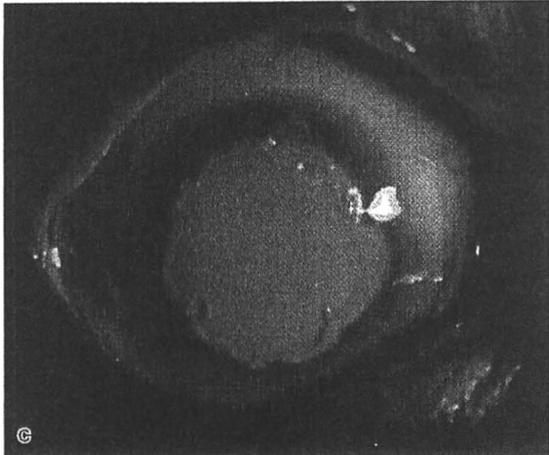
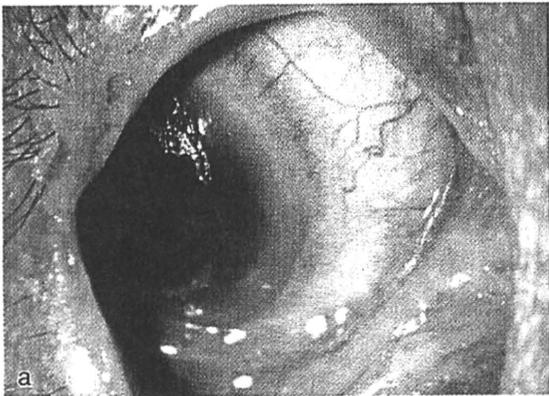


図2 急性期の眼所見
結膜充血(a), 眼瞼の偽膜形成(b), 広範囲の角膜上皮欠損(c)

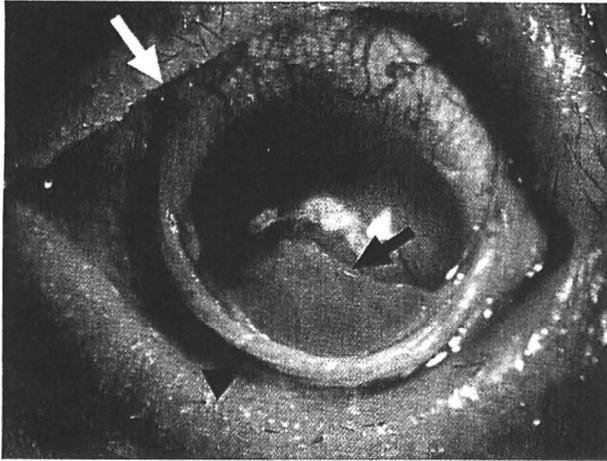


図3 慢性期の眼所見

角膜への結膜組織侵入(黒矢印), 瞼球癒着(黒矢頭), 睫毛乱生(白矢印)

表面を被覆すると, 角膜表面は不透明, 凹凸不整となり, 著しい視力障害をきたす。重症では眼表面が皮膚のように角化する。炎症の後遺症として瞼球癒着, 睫毛乱生などが生じ, 高度のドライアイが認められる(図3)³⁾。



治療の概要

広範囲な角結膜上皮欠損を生じる急性期の治療は, 最も重要であり, 患者の視力予後を決定する。急性期に眼表面炎症に伴い角膜上皮幹細胞が消失すると, 上皮欠損部は角膜上皮により修復されず周囲から伸展する結膜組織で被覆され慢性期に重篤な視力障害をきたす。一方, 角膜上皮欠損を生じてても角膜上皮幹細胞が残存した場合には, 上皮欠損は角膜上皮により修復され, ほぼ透明化する⁵⁾。急性期の十分な消炎は, 角膜上皮幹細胞の残存を可能にし, 視力予後を良好にする⁴⁾。

1. 急性期

急性期の治療ではステロイドの大量全身投与(ステロイドパルス)が有効である。また眼障害を伴う場合には眼局所のステロイド投与が必須であり, ベタメタゾンの点眼や眼軟膏が消炎のために効果的である¹⁾。治療が奏効すれば皮疹が順調に軽快するが, 眼表面は皮疹よりも遅れて軽快することが多い。このため皮膚所見だけではなく眼所見も考慮して, ステロイド全身投与量を決定する。角結膜上皮欠損の改善を得ることができれば, ゆっくりと全身と局所のステロイド量を減量

する。

ただしステロイド投与にあたっては, 関連する各診療科が連携して感染症(敗血症, 肺炎など)発症のリスクを判断する。皮膚・粘膜障害のために免疫防御能が低下しており, 発症から診断まで時間経過が長い場合には二次感染への留意が必要である。眼表面においても感染症に十分注意して抗菌薬を併用する。抗菌薬の点眼にもかかわらず, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)ならびに methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)感染症を生じることがあるので注意を要する⁶⁾。

急性期に広範囲に角結膜上皮欠損を生じて重篤であっても, 視力は良好であり, 患者の視力が眼科的な重症度の指標とならない。SJSおよびTENを疑った場合は, 必ず急性期SJS/TEN患者の治療経験のある眼科医に相談することが重要である。

2. 慢性期

慢性期の治療は, 眼表面の管理が主体となる。睫毛乱生に対しては睫毛抜去, ドライアイに対しては人工涙液の点眼・涙点プラグなどの治療を行う。眼脂を伴って充血を生じた場合には, 結膜嚢培養を行い, 適切な抗菌薬を点眼する。慢性期に軽度の炎症が持続, あるいは再燃を繰り返す場合は, 低濃度のステロイド点眼により炎症を抑制し, 瘢痕性変化の進行を防止する。SJS/TEN患者の瘢痕性角膜混濁に対する角膜移植手術は, 術後に著明な炎症を生じて予後不良であるため禁忌であった。しかし, 近年では羊膜移植を併用した培養口腔粘膜上皮移植あるいは培養角膜上皮移植による治療が良好な結果を収めている⁷⁾。



目的・目標

急性期における眼科的な治療の目的・目標は, 角膜上皮幹細胞を残存させ, 生涯にわたって良好な視力を維持することである。そのためには, 発症早期からのステロイドパルスと眼局所ステロイド投与による十分な消炎が必須である。

筆者らが, 発症4日以内にステロイドパルスと眼局所ベタメタゾン投与を行ったSJS/TEN5症例では, 慢性期に10眼すべてが視力1.0以上で

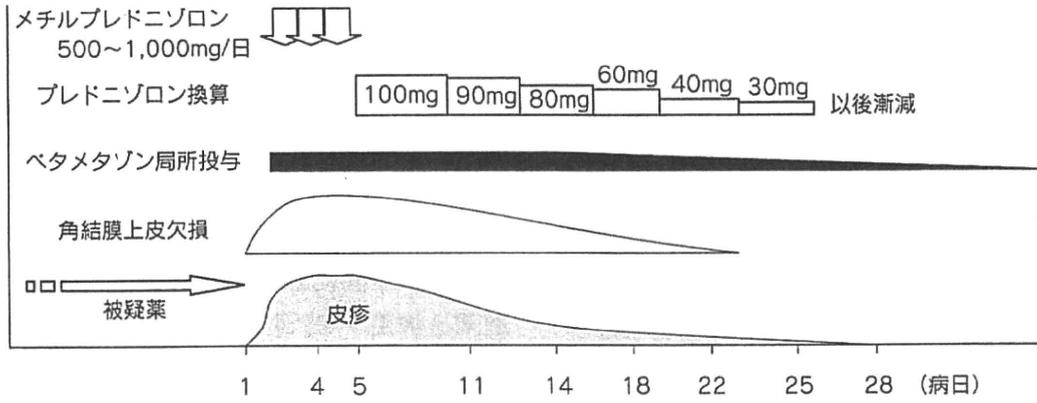


図4 眼合併症を伴う急性期SJS/TEN患者に対する治療例

あり、角膜上皮幹細胞の指標である palisade of vogt (POV) を維持した⁴⁾。発症初期より適切な全身的ならびに眼科的治療を行うことにより眼後遺症を減らすことが可能であると考えられる。

慢性期における眼科的治療の目的・目標は、眼表面の管理である。睫毛乱生やドライアイの管理・治療が適切に行われない場合には、眼表面の炎症、感染症などを生じて瘢痕性変化や視力障害がさらに進行する可能性がある⁵⁾。

■ ■ ■

急性期の眼科的治療の実際 (図4)

1. 消炎

1) ステロイド全身投与

まずステロイドパルス(ソル・メドロール[®]500または1,000 mg/日)を3日間点滴投与する。その後、ステロイドの点滴または内服を継続し、徐々に漸減する。ステロイド量の漸減については、皮膚所見だけでなく眼表面炎症の程度も考慮して行う。

2) ステロイドの眼局所投与

ベタメタゾン(リンデロン[®])の点眼ならびに眼軟膏を投与(点眼・眼軟膏あわせて1日6~10回程度)する。角膜あるいは結膜上皮欠損が消失したら、点眼回数を減らしていく。ステロイド全身投与の終了後に、眼表面が十分消炎できていれば、ベタメタゾン点眼を弱めて0.1%フルメトロン点眼1日4回などに変更する。眼表面の炎症が消失すればステロイド点眼を中止することが望ましいが、軽度の炎症が継続するために、低濃度のステロイド点眼を継続しなければならない患者も多い。ステロイドの副作用として続発性の緑内障

が発症することがあり、眼圧あるいは視野を確認しながら治療を続ける必要がある。

2. 感染予防

急性期は眼表面に広範囲の上皮欠損があるために感染のリスクが高く、二次感染の防止に努める必要がある。初診時に結膜囊培養あるいは分泌物の塗抹および培養検査を行い、菌を検出すれば薬剤感受性を考慮して、抗菌薬を局所投与する。初回検査で陰性であっても急性期には週1回程度の監視培養を続ける。

3. 癒着防止

急性期に生じる瞼球癒着を放置すると強固な器質的癒着となる。瞼球癒着を予防するためにはステロイドによる眼表面の消炎が必須であるが、加えて点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剝離する。

4. 遷延性上皮欠損に対する手術治療

急性期の角膜上皮欠損が遷延すると、角膜穿孔を生じ失明につながる。角膜穿孔の可能性が高い難治性の角膜上皮欠損に対しては、培養口腔粘膜上皮移植や培養角膜上皮移植などの手術が有効である。

■ ■ ■

考 按

SJS/TEN は、薬剤が誘引となって発症することが知られているが、その病因・病態は明らかではない。眼合併症を伴うSJSでは、①8割が皮疹の出る前に感冒様症状を自覚していること、②眼表面がMRSA/MRSEに易感染性であること、③常在細菌が存在する眼表面に炎症が持続すること、よりSJSの発症および病態に自然免疫異常

が関与する可能性があると思われる。

われわれが末梢血単球を用いた遺伝子発現解析では、LPS 刺激に対する *IL4R* 遺伝子の発現が SJS/TEN 患者と健常コントロールで異なっていた⁸⁾。さらに、*IL4R* の遺伝子多型 Gln 551 Arg が SJS/TEN 発症と有意な相関を認めた。大変興味深いことに、喘息などのアレルギー疾患では、Arg 551 が健常人と比較して有意に増加するのとは反対に、SJS では Gln 551 が健常人と比較して有意に増加していた⁹⁾。*IL4R* のリガンドである *IL13* の遺伝子多型 Arg 110 Gln についても SJS との相関を認めた¹⁰⁾。

さらに、ウイルス由来二本鎖 RNA を認識し、眼表面上皮に強く発現している *TLR3* の遺伝子多型とも強い相関を認めた²⁾。急性期 SJS で上昇すると報告されている *FasL* の遺伝子多型と有意な相関を認めた¹¹⁾。また、HLA 解析を行ったところ、HLA-A 0206 が日本人 SJS 患者と大変強い相関を示した^{12,13)}。抗原提示細胞に発現し獲得免疫に関係する HLA-class II ではなく、すべての細胞に存在しウイルスに対する免疫応答と関係する HLA-class I である A 0206 において強い相関が認められたことは大変興味深い。一方、抗てんかん薬であるカルバマゼピンは、漢民族では HLA-B*1502 と強い相関を示し、抗痛風薬であるアロプリノールは、漢民族だけでなく欧米人、日本人においても、HLA-B*5801 と強い相関を示すことが報告されている。大変興味深いこと

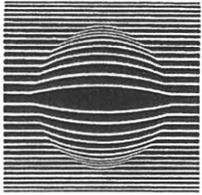
は、眼合併症を伴う SJS では、これらの抗てんかん薬や抗痛風薬で発症した患者は少なく、約 8 割がウイルス感染を思わず感冒様症状後の投薬で発症している。上述の結果より、SJS 発症に遺伝子素因が関係し、自然免疫応答の異常がその発症に関係していると考えられる^{1,9)}。

SJS 発症には、薬剤投与などの環境因子に加えて、複数の遺伝子多型が関与する。今後は、これらの複数の疾患関連遺伝子がどのように相互作用して、SJS 発症と結びついているのかを解析していく必要がある。

SJS/TEN 患者に最良の治療を提供するには病態の解明が不可欠であり、病態が明らかになれば視覚障害を招かないための治療、さらには発症しないための予防が可能になると考えられる。

文 献

- 1) Ueta M, et al: Br J Ophthalmol 91: 962, 2007
- 2) Sotozono C, et al: Ophthalmology 116: 685, 2009
- 3) Sotozono C, et al: Ophthalmology 114: 1294, 2007
- 4) Araki Y, et al: Am J Ophthalmol 147: 1004, 2009
- 5) 外園千恵: SJS と TEN の眼合併症. 最新皮膚科学体系 2008-2009. p182, 中山書店, 2008
- 6) Sotozono C, et al: Cornea 21: S94, 2002
- 7) 木下 茂, 他: 最新医学 62: 132, 2007
- 8) Ueta M: Cornea 27 (Suppl 1): S31, 2008
- 9) Ueta M, et al: J Allergy Clin Immunol 120: 1457, 2007
- 10) Ueta M, et al: Invest Ophthalmol Vis Sci 49: 1809, 2008
- 11) Ueta M, et al: Br J Ophthalmol 92: 989, 2008
- 12) Ueta M, et al: Am J Ophthalmol 143: 367, 2007
- 13) Ueta M, et al: Mol Vis 14: 550, 2008



教育講演28

重症薬疹の眼合併症

京都府立医科大学眼科講師
外園 千恵

はじめに

重症薬疹とは、全身の皮膚病変に加えて粘膜疹、臓器障害を併発し、生命に危険を及ぼす可能性のある薬疹です。代表的な疾患がスチーブンス・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）であり、このうちSJSと、その重症型とされるTENにおいて眼障害を合併します。眼科的にはSJSとTENによる所見の違いはなく、また眼科では発症初期の詳細が分からないことが多いため、多くの眼科医は両者を区別せずにSJSと呼んでいます。

眼科でみるSJS

私は角膜疾患、いわゆる黒目の病気を専門としていますが、角膜疾患のなかでもSJSは最も治すことが難しい疾患です。

我々が治療にあたる典型的な眼の所見は、角膜が混濁し、肉眼でみても白濁しています。濁っているだけではなく、瞼の皮膚と眼球の癒着（瞼球癒着）や、涙がほとんど出ない重症ドライアイ、さかまつげ（睫毛乱生）といった所見を高頻度に伴います。最も重症になると、本来は粘膜上皮で

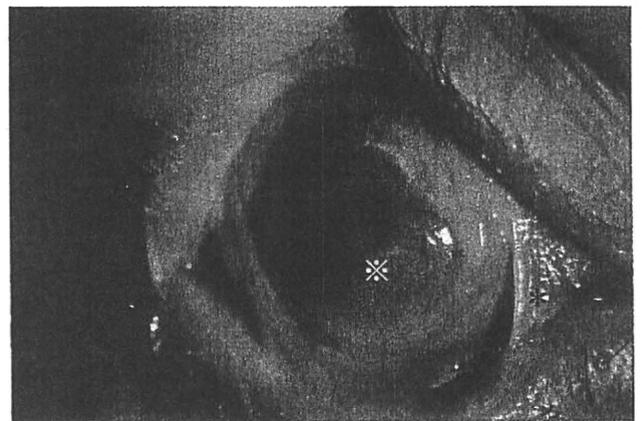


図. Stevens-Johnson症候群の眼後遺症

急性期に角膜上皮欠損を生じたあとに、周囲の結膜が侵入して角膜混濁を来す。眼球と眼瞼（まぶた）の癒着があり（*）、下方上皮は角化のため強く混濁している（**）。

ある眼の表面が足の裏のように角化して分厚く硬くなります（図）。患者さんは、「みえない」ことに加えて、「乾く」、「痛い」、「目やに」といった症状にいつも悩まされます。一旦このような眼の状態になると、これを治すことはきわめて困難です。

眼障害の病態

では、なぜこのような眼障害が後遺症となるのでしょうか。

健康な眼では、角膜（黒目）を角膜上皮が覆い、結膜（白目）を結膜上皮が覆っています。角膜と結膜の境目である幅2～3mmの部分は輪部

と呼ばれる場所であり、この輪部には角膜上皮の stem cell が存在します。

SJS や TEN の急性期、全身の皮膚や粘膜に発疹やびらんを生じているとき、眼の表面にも炎症を生じ、びらんを生じます。このとき、輪部上皮が全て消失してしまうと、眼の表面が修復できなかつたり、あるいは修復する際に結膜上皮が角膜の上に伸展し、角膜表面が結膜上皮で覆われることになります。結膜上皮とともに血管も侵入し、透明な角膜が混濁します¹⁾。

実際に、我々が眼科に通院する SJS の患者さんの 138 眼を解析したところ、80% 以上が輪部上皮を完全に消失しており、結膜侵入、血管侵入、角膜混濁を高率に認めました (図)²⁾。角膜が幸い透明に治っても、涙がほとんど出ないドライアイを伴います。涙は水分のほか、粘液や油性成分から成り立ちますが、SJS では、全てが少ないドライアイとなります。これは涙腺の導管が閉塞することに加えて、涙へ粘液を分泌するゴブレット細胞が消失し、油を分泌するマイボーム腺が消失するからだと考えられています。油がないので人工涙液を補充しても、どんどん涙が蒸発して眼の表面が乾いてしまいます。

急性期の眼科的治療法

では、SJS によるこのような眼の後遺症を避けることができるのでしょうか。

少数例ですが、我々が発症 4 日以内にステロイドパルス療法とベタメタゾン局所治療を行った患者さんは、全例が視力障害を生じずに社会復帰しました³⁾。ステロイドパルス療法には、国際的には賛否両論がありますが、厚生労働省の重症薬疹研究班では治療指針としてステロイドパルス療法を提唱しています。眼科的にも、ベタメタゾン点

眼あるいは眼軟膏を用いて眼の表面を徹底して消炎することが、上皮欠損の進行や輪部上皮の消失回避につながると考えられます。

また、我々の眼後遺症患者さんのレトロスペクティブ調査においても、発症 1 週以内にステロイド点眼あるいは眼軟膏を投与された群は、非投与群よりも明らかに視力予後が良好でした⁴⁾。ただし、ステロイド投与は感染症を招くリスクがあるため、結膜囊擦過物や眼脂の細菌培養、血液培養やウイルスチェックを同時に行っておく必要があります。

ステロイド投与量、急性期の眼所見と視力予後の関係について、今後さらに大規模な調査を行いたいと考えていますが、迅速な診断と早期の消炎治療が予後改善に有効であることは間違いないと思われま

眼合併の有無を見分けられるか

眼合併症を伴う率は約 70% との報告がありますが、急性期に眼障害の有無を見分ける方法があるのでしょうか。

我々の調査では、眼の後遺症を伴った患者さん 94 名のうち約 2/3 が、発疹や高熱よりも半日から 3~4 日程度前に眼の痛みや充血を自覚していました。なかには眼科を受診し、ウイルス性結膜炎と診断され、その後に SJS の典型症状が出てきた患者さんもいました⁴⁾。眼の異常は、発疹と同時にあるいは発疹に先行して生じています。すなわち、皮膚科や内科では急性期の患者さんを治療されると思いますが、発疹や高熱があるとき、最初に必ず眼の状態を観察していただきたいと思えます。眼が充血している、あるいは眼が開かないといった症状を認めたら、ただちに眼科医の診察を受けるようにしてください。

眼科では、フルオレセインという色素で眼の表面を染色し、特殊なブルーフィルタで観察します。そうすると、上皮欠損の有無や範囲を把握することができます。軽い充血にみえても、広い範囲に上皮欠損を伴うことがあります。痛くて眼を開けられないなど診察が難しいときでも、眼のなかに偽膜と呼ばれる膜様物が生じている場合には、眼表面に著しい炎症が存在していることが分かります。このようなときには、先ほど述べたようなステロイドパルス療法やベタメタゾン点眼を用いた治療が必要です。

もう1つ分かりやすい事実として、前述の眼後遺症を伴った94名の患者さんの調査では、全例が口唇や口腔内の出血とびらんを伴い、また爪の脱落あるいは爪の変形を伴っていました⁴⁾。口唇や口腔内の出血とびらんを伴い、爪周囲に炎症がある場合は、眼も要注意といえます。爪周囲の赤みが強い場合、ほんの少し赤い程度の場合がありますが、よくみると炎症の有無は分かります。

眼表面炎症の遷延

急性期の治療でステロイドパルス療法と眼局所のベタメタゾン投与を開始して治療が奏効した場合、まず皮疹が順調に軽快します。しかし、全身状態が改善しても、眼表面の炎症が遷延することがあります。そのような場合には、皮膚所見だけでなく眼所見も考慮して、ステロイドの減量を行うことが重要です。

眼表面の炎症が遷延すると、上皮欠損も遷延し、大変治りにくい状態に陥ってしまいます。これを遷延性上皮欠損と呼びますが、SJSの遷延性上皮欠損の治療は難しく、このような状態になれば角膜専門医への紹介をお願いします。

おわりに

SJS/TENは生命を脅かすのみでなく、後遺症として著しい視力障害を生じます。SJS/TENの発症による中途失明は、患者さんの人生を大きく変えてしまいます。急性期の全身状態が重篤であるほど、眼には関心がいきにくいと思いますが、発症初期から眼科医も医療チームに入り、適切な眼科治療を行うことが大切です。

●文 献

- 1) 外園千恵：SJSとTENの眼合併症．最新皮膚科学体系2008-2009，182-188，中山書店，東京，2008
- 2) Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S: New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 114(7):1294-1302, 2007
- 3) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S: Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 147(6): 1004-1011, 2009
- 4) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S: Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 116(4):685-690, 2009

重症薬疹 Stevens-Johnson 症候群の眼合併症について

京都府立医科大学視覚再生外科学客員講師 *講師

うえたまゆみ そとぞのちえ
上田真由美 *外園千恵



図1 急性期SJS (眼合併症を伴う症例) の皮膚所見

- a: 水疱・びらんを伴った全身の皮疹。
- b: 口唇の発赤・出血性びらんを特徴とする顔面の粘膜疹ならびに皮疹。
- c: 爪囲炎。

●あらゆる薬剤は薬疹を誘発する可能性を有するが、薬疹の中でも臓器障害を併発し、生命に危険を及ぼす可能性のある薬疹は重症薬疹と呼ばれる。重症薬疹にはStevens-Johnson症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤過敏症症候群(DIHS)等があり、このうちSJS、その重症型とされるTENで視力障害、ドライアイなどの眼後遺症が問題となる。

診断

●SJS, TENは、ともに突然の高熱と皮膚および粘膜の発疹、びらんで発症し、最初に数個で

始まる病変は急速に全身に拡大する。高熱に加えて、咽頭痛、倦怠感など風邪に似た症状があることから内科を受診し、水痘、はしかなどと診断されて治療が後手に回ることがあり、注意を要する。厚生労働省研究班は診断基準を作成し、医薬品医療機器情報提供ホームページ(http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0611005_01.pdf)で公開されている。

●水疱・びらんが体表面積の10%未満をSJS, 10%以上がTENとされるが、眼科的にはSJSとTENによる所見の違いはない。

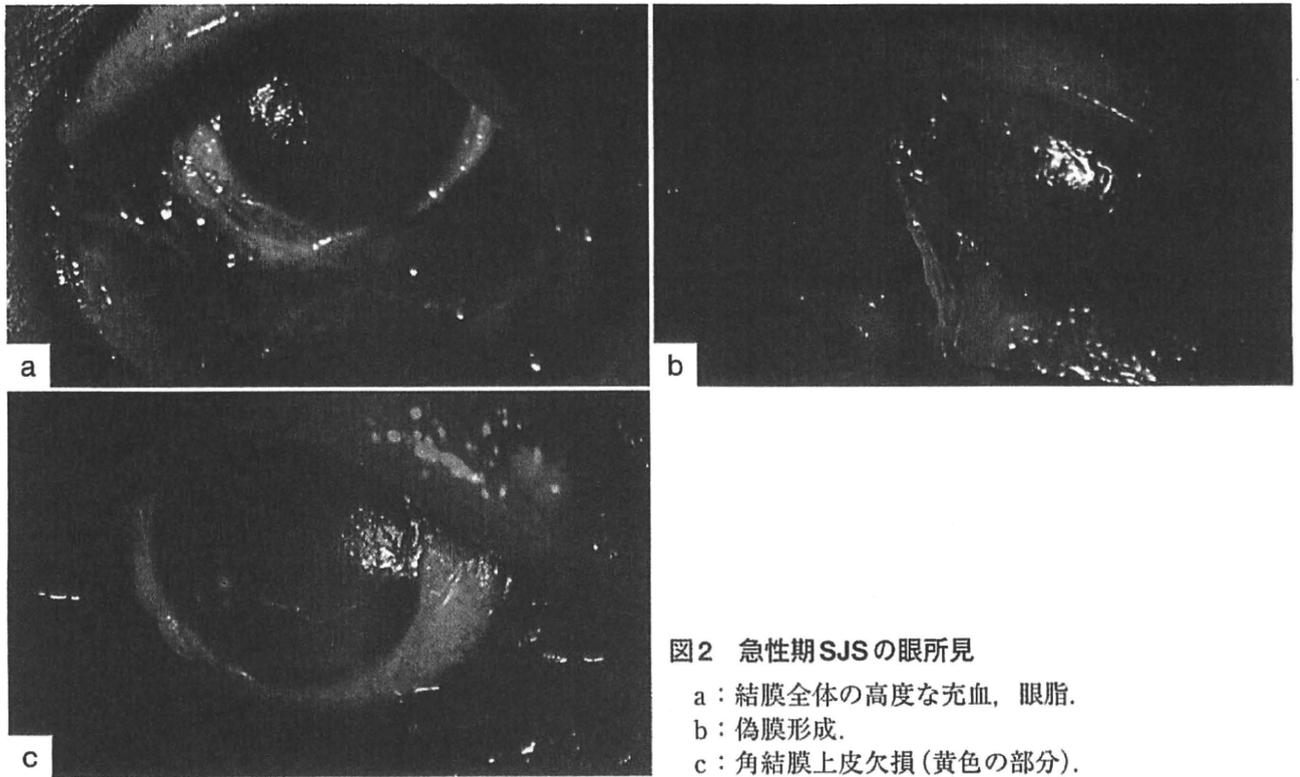


図2 急性期SJSの眼所見

- a: 結膜全体の高度な充血, 眼脂.
- b: 偽膜形成.
- c: 角結膜上皮欠損(黄色の部分).

● SJS/TENにおける眼合併率は約60%とされ、発疹を生じた時点で両眼が充血している場合は眼合併症を伴う可能性が高い。また筆者らの調査では、眼科で治療した全例が全身の皮疹(図1a)に加えて、口唇・口腔内の発赤・びらん(図1b)、爪囲炎(図1c)、結膜充血を伴っていた。

● 典型的な眼所見は、眼瞼の発赤・腫脹、結膜全体に及ぶ高度な充血(図2a)、偽膜形成(図2b)であり、さらに広範囲の角結膜上皮欠損(図2c)を認めれば、眼科的予後はきわめて重篤になる可能性が高い。

● 急性期に広範な角結膜上皮欠損(図3a)を生じると、輪部に存在すると考えられている角膜上皮幹細胞がすべて消失する可能性が高くなる。角膜上皮幹細胞が消失すると、角膜上皮欠損部は角膜上皮により修復されず周囲から伸展する結膜組織で被覆され、重篤な視力障害を来す(図3b)。一方、角結膜上皮欠損を生じても角膜上皮幹細胞が残存した場合には、角膜上皮欠損部は角膜上皮により修復され、角膜はほぼ透明化する(図3c)。

● 角膜上皮が広範囲に欠損している時の視力は比較的良好であり、急性期の患者の視力は重症度の指標とはなりえない。また、角結膜上皮欠損

の有無は眼科医でなければ判断できないので、必ず眼科専門医による診察が必要である。

治療

● 急性期の治療では、ステロイドの大量全身投与(ステロイドパルス)と眼局所のベタメタゾン投与が有効である。急性期の十分な消炎は、角膜上皮幹細胞の残存を可能にすると考えられる。眼局所には、ベタメタゾンの点眼(1日6~8回程度)ならびに眼軟膏(1日4~6回程度)が消炎のために効果的である。

● 角結膜上皮欠損の改善を得ることができれば、ゆっくりと全身と局所のステロイド量を減量していく(図4)。ただし、ステロイド投与による感染症発症のリスクがあり、関連する各診療科が連携して感染症(敗血症、肺炎など)の有無を判断して治療を行う。

● 眼表面においても感染症に十分注意して抗菌薬を併用するが、抗菌薬の点眼にもかかわらずMRSAならびにMRSE感染症を生じることがあるので注意を要する。

● 筆者らの調査では、発症早期にステロイドの眼局所投与をされていた患者は、そうでない患者と比較して有意に視力予後がよいことが示された(図5)。

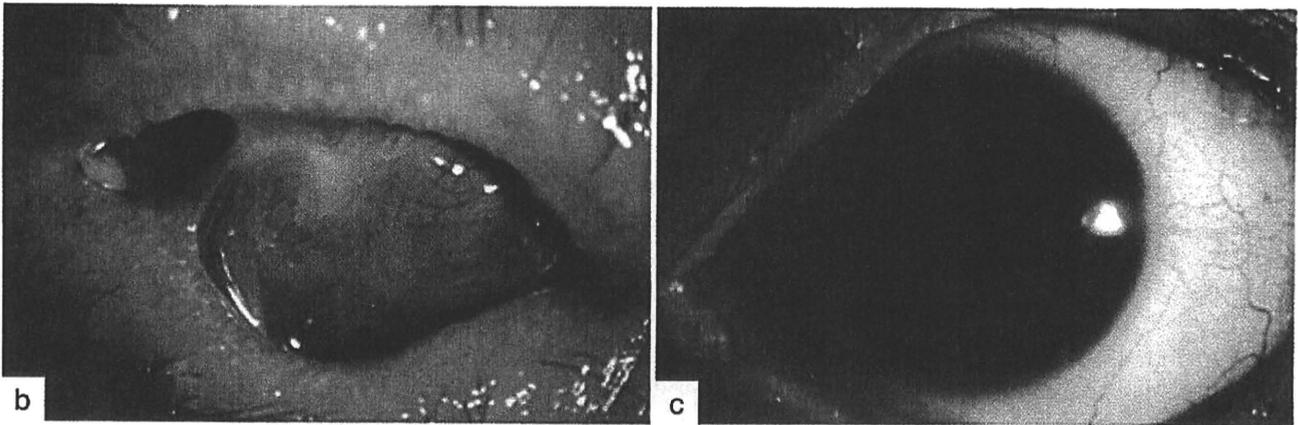
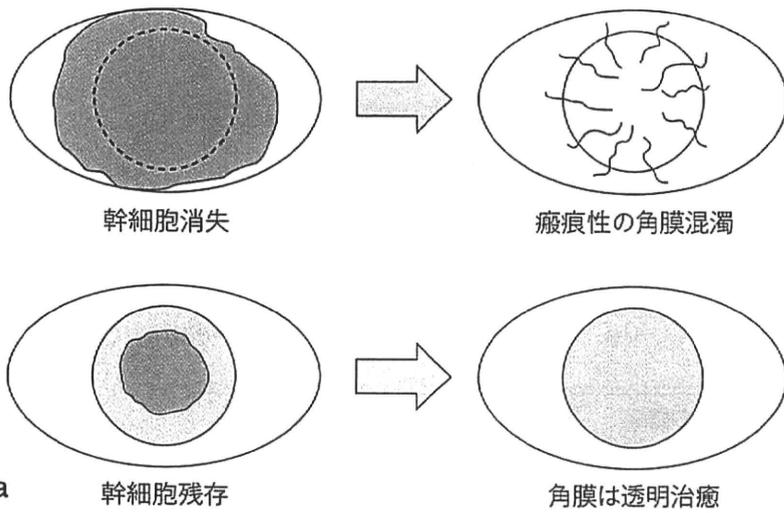


図3 急性期角結膜上皮欠損

- a: 角膜上皮幹細胞の消失と視力予後.
- b: 重篤な視力障害を残した症例の眼所見.
- c: 角膜の透明性を維持できた症例の眼所見.

(a: 文献¹⁾より)

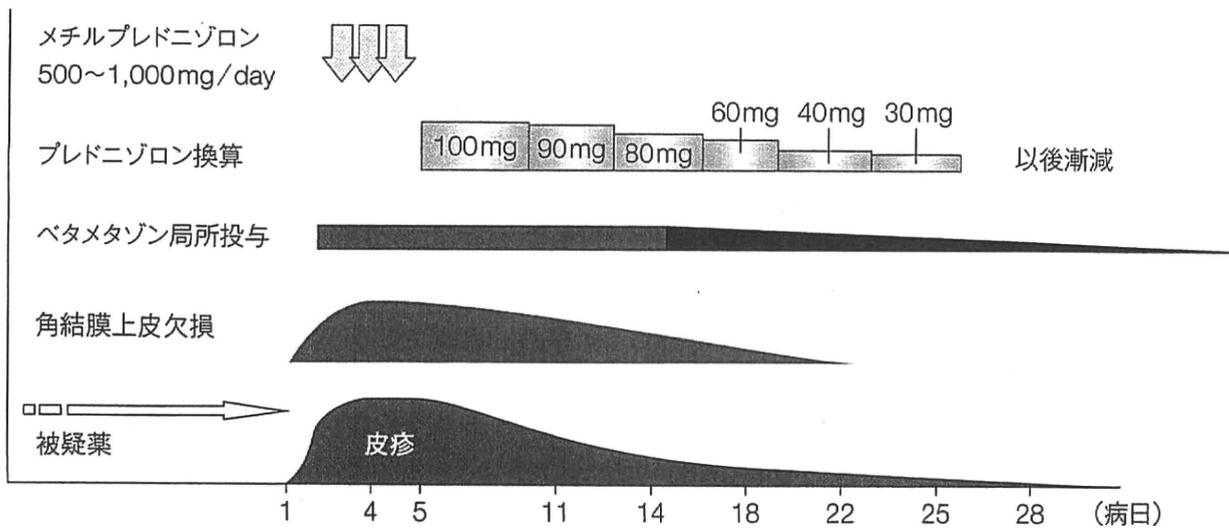


図4 眼合併症を伴う急性期SJS/TEN患者に対する治療例

(文献²⁾より)

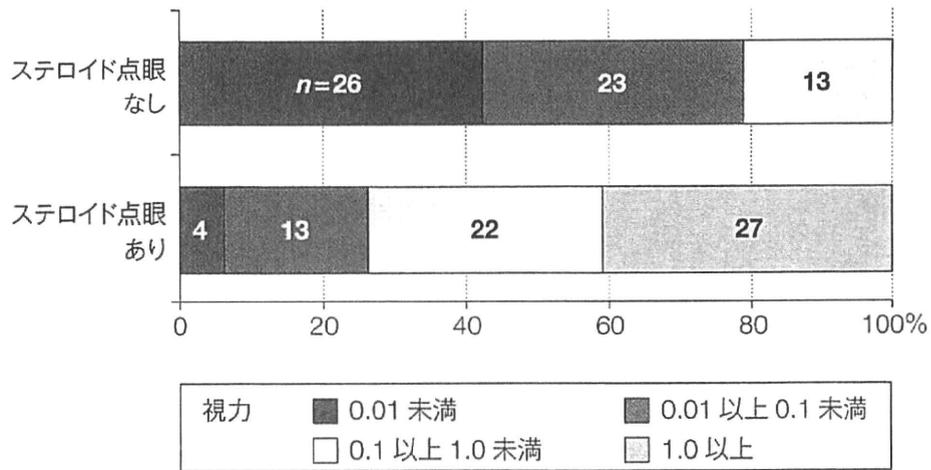


図5 眼科に通院するSJS/TEN患者64例128眼の初期治療と慢性期の視力 (文献³⁾より)

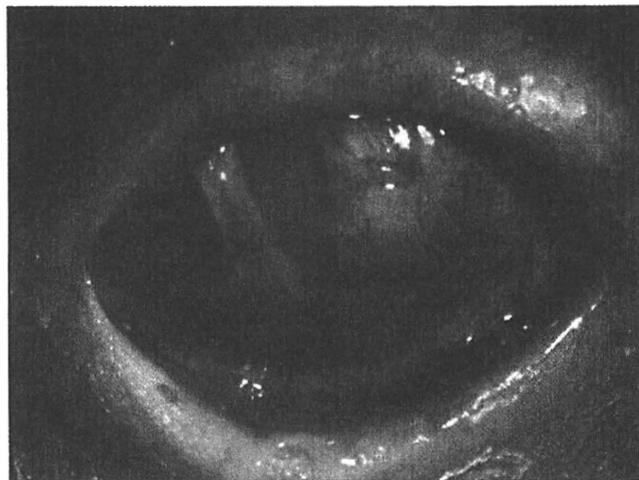


図6 眼科で治療に当たるSJS/TEN慢性期の典型的な眼所見

- 眼科で治療に当たるSJS/TEN慢性期の典型的な眼所見は、角膜が混濁しているだけではなく、まぶたの皮膚と眼球の癒着(脛球癒着)や、涙がほとんどない重症ドライアイ、さかまつげ(睫毛乱生)といった所見を高頻度に伴う(図6)。
- 最も重症になると、本来は粘膜上皮である眼の表面が足の裏のように角化して分厚く、硬くなる。「見えない」ことに加えて、「乾く」「痛い」「目やに」といった症状が持続し、このような眼の状態になると、これを治すことはきわめて困難である。

まとめ

- SJS/TENは生命を脅かすのみでなく、著しい視力障害が後遺症となることを知っておきたい。本症発症による突然の失明は患者の人生を大きく変えてしまう。急性期の全身状態が重篤であるほど眼には関心がいきにくいだが、発症初期より適切な眼科治療を行うことが重要である。

[文献]

- 1) 外園千恵：Visual Dermatology 7：738, 2008.
- 2) 上田真由美，他：臨床皮膚科 64(5)：94, 2010.
- 3) Sotozono C, et al：Ophthalmology 116：685, 2009.

総説

Stevens-Johnson 症候群の 診断と治療—Up Date

Stevens-Johnson 症候群とは

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) は、突然の高熱、咽頭痛、結膜炎に続いて、全身の皮膚・粘膜にびらんと水疱を生じる全身性の皮膚粘膜疾患である。最初に数個で始まる発疹は急速に全身に拡大する。中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) は、SJS の重症型と考えられ、我が国では皮疹の面積が 10% 未満のものを SJS、それ以上のものを TEN と呼ぶ¹⁾ (欧米では皮疹の面積が 10% 未満を SJS、10% 以上 30% 未満を overlap SJS-TEN、30% 以上のものを TEN と呼ぶ²⁾)。発症率は、1 年あたり百万人に数人と報告されており、大変稀な疾患である。小児を含めあらゆる年齢に発症し、性差はない。SJS と TEN の眼所見は類似し、急性期ならびに慢性期を通して、眼所見より両者を鑑別することは困難である。SJS/TEN における眼合併率は約 60% と報告されているが、眼科では、瘢痕性角結膜上皮症に至った慢性期の患者を診ることが多く、SJS と TEN を併せて広義の SJS と呼称している。SJS/TEN は、薬剤の投与が誘因となって発症することが多いが、眼合併症を伴う患者を対象に行った調査では、約 8 割の患者が感冒様症状を最初に自覚し、その後の薬剤投与が誘因となって発症していた³⁾。急性期粘膜病変は、口唇・口腔、眼表面に認められ、時に外陰部や気道にも及ぶが、眼合併症を伴う患者では、皮疹より 1~4 日程度先行して両眼の充血、違和感などの症状を自覚していることが多い。さらには、口唇・口腔内の出血性びらんならびに爪囲炎をほぼ全例に伴う³⁾ (図 1)。



上田真由美 Mayumi Ueta
京都府立医科大学眼科学教室 客員講師
E-mail: mueta@koto.kpu-m.ac.jp

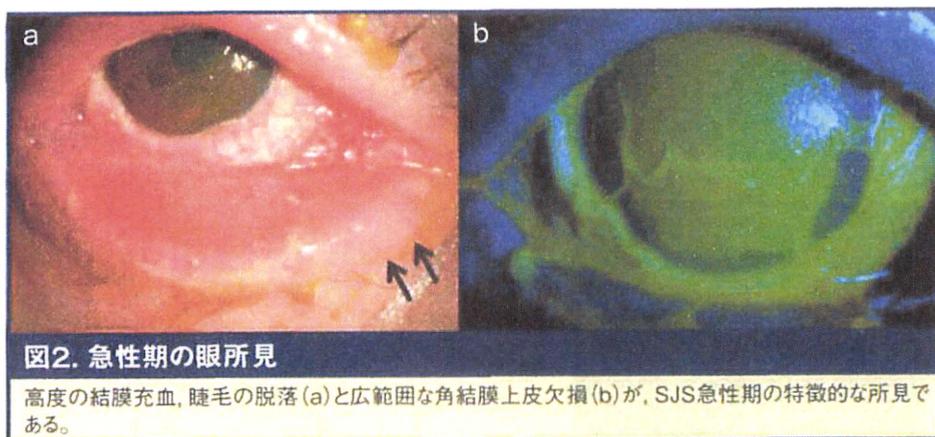
外園 千恵 Chie Satozono
京都府立医科大学眼科学教室 講師

急性期の眼所見

皮疹、結膜疹とはほぼ同時または先行して、両眼性の結膜充血を生じる。皮疹が出る前に眼科を受診して、ウイルス性結膜炎と診断される患者も多い。急性期には、皮膚科や内科を受診することがほとんどであるが、眼所見を見逃すことなく、適切な治療を行うことが重要である。ウイルス性結膜炎と同様に、結膜全体の充血、眼瞼の発赤腫脹、眼脂がみられるが、SJSでは、皮疹が急速に広がるにつれて結膜充血が強くなり、広範囲な角結膜上皮障害、偽膜の形成、睫毛の脱落がみられるようになる(図2)。他疾患ではみないような広範囲の結膜上皮欠損を認めれば、SJSと

ほぼ断定できる。また、睫毛の脱落は、皮膚結膜移行部の病変であり、SJSに特徴的な所見といえる。偽膜はフィブリン、壊死を生じた上皮細胞、浸潤細胞(主に好中球)からなり、眼表面の炎症が高度であることを示す。ときに眼瞼腫脹により開瞼ができない状態となることもあるが、そのような場合には、瞼の中では偽膜および角結膜上皮欠損を伴う強い炎症が存在しており、急速に瞼球癒着が進行する。また、抗菌薬の点眼にもかかわらず、MRSAあるいはMRSE感染症を生じることがあり、注意を要する。

広範囲な角結膜上皮欠損を生じる急性期の治療は、最



も重要であり、患者の視力予後を決定すると考えられる。角膜あるいは結膜上皮幹細胞が傷害されると上皮修復が困難となり、遷延性上皮欠損に陥る。遷延性上皮欠損は角膜感染症、角膜穿孔などを生じるリスクが高く、不可逆性の重篤な視力障害を引き起こす。また、急性期に角膜上皮幹細胞（輪部上皮の基底部に存在）が消失すると、上皮欠損部は角膜上皮により修復されず周囲から伸展する結膜組織で被覆される。一方、角膜上皮欠損を生じて角膜上皮幹細胞が残存した場合には、上皮欠損は角膜上皮により修復され、ほぼ透明化する。角膜周辺部に存在する角膜上皮幹細胞が消失するか否かが、その後の角膜の透明性に大きく影響する¹⁾。

急性期の治療

急性期の治療は、皮膚科との連携が必要であり、ステロイドの大量全身投与が有効である。急性期の十分な消炎は、角膜上皮幹細胞の残存を可能にし、視力予後を良好にする。角膜上皮が広範囲に欠損しているときの視力は比較的良好であり、急性期の患者の視力は重症度の指標となり得ない。

著者らが、発症4日以内にステロイドパルスと眼局所ベタメタゾン投与を行ったSJS 5症例では、慢性期に10眼すべてが視力1.0以上であり、角膜上皮幹細胞の指標であるPOVを維持した⁵⁾。急性期の全身状態が重篤であるほど眼には関心がいきにくい、発症初期より適切な眼科治療を行うことが重要である。

急性期の治療は、大きく①消炎、②感染予防、③癒着防止、に分けられる。眼科的には初期治療が極めて重要であり、最初の2～4週間は毎日の診察を必要とする。またSelf-limitingな疾患であり、多くの場合に6～8週間で

全身状態が改善していくが、眼表面の修復が遅延して「遷延性上皮欠損」になる場合がある。以下に実際の治療方法についてまとめる。

1. 消炎治療

1) ステロイド全身投与

ステロイドパルス(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000mg 日)を3日間点滴投与する。その後、ステロイドの点滴または内服を継続し、徐々に漸減する。皮膚所見だけでなく眼表面炎症の程度も考慮してステロイドの漸減を行う。

2) ステロイドの眼局所投与

ベタメタゾンの点眼・眼軟膏を投与(点眼・眼軟膏併せて1日8～10回程度)する。角膜ならびに結膜の上皮欠損が消失したら、点眼回数を減らしていく。ステロイド全身投与の漸減が早い場合に眼表面の炎症が再燃、あるいは遷延することがあるので注意が必要である。ステロイド全身投与が終了し、眼表面が十分消炎できていれば、ステロイド局所投与を弱めて0.1%フルオロメロン点眼1日4回などに移行する。眼表面の炎症が消失すればステロイド点眼を中止することが望ましいが、軽度の炎症が継続するために、低濃度のステロイド点眼を継続しなければならぬ患者も多い。ステロイドの副作用として続発性緑内障が発症することがあるので眼圧の管理が必須である。

2. 感染予防

急性期は眼表面に広範囲の上皮欠損があるために感染のリスクが高く、二次感染の防止に努める。結膜囊培養あるいは分泌物の塗抹・培養検査を初診時に行い、菌を検出すれば薬剤感受性を考慮して、抗菌薬を局所投与する。鼻前庭粘膜の培養検査を行い、MRSAを検出すれば、結膜囊培養検査が陰性であってもMRSA保菌者として注意深く経過観察を行う。初回検査で陰性であっても急性期には週1回程度の監視培養を続ける。

3. 癒着防止

急性期に生じる瞼球癒着を放置すると強固な器質的癒着となる。瞼球癒着を予防するためには眼表面の消炎が必須であり、癒着を剥離しても1日以内に再癒着を生ずる場合には全身および局所の消炎が不足していると考えられる。生じた癒着に対しては、点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に癒着を剥離する。

4. 遷延性上皮欠損に対する手術治療

急性期の角膜上皮欠損が遷延すると、角膜穿孔を生じ失明に繋がる。角膜穿孔の可能性が高い難治性の上皮欠損に対しては、培養結膜上皮移植術が有用である。

眼表面を被覆した結膜上皮が分化異常をきたし、皮膚のように角化する。また、急性期に角膜上皮幹細胞が維持でき角膜の透明性が保たれた患者も含め、ほぼすべての慢性期患者がドライアイを生じる(図4)。SJSの慢性期に認められるドライアイは、マイホーム腺の腺構造破壊に伴う油層の減少、涙腺導管の閉塞による涙液分泌不全、結膜の杯細胞

慢性期の眼所見

急性期に角膜上皮幹細胞が消失すると、血管・結合織を伴った結膜組織が角膜表面を被覆し、角膜は不透明、凹凸不整となって著しい視力障害をきたす(図3)。さらには、



図3. 慢性期の眼所見

急性期に角膜上皮幹細胞が消失すると、血管・結合織を伴った結膜組織が角膜表面を被覆し、角膜は不透明、凹凸不整となって著しい視力障害をきたす。

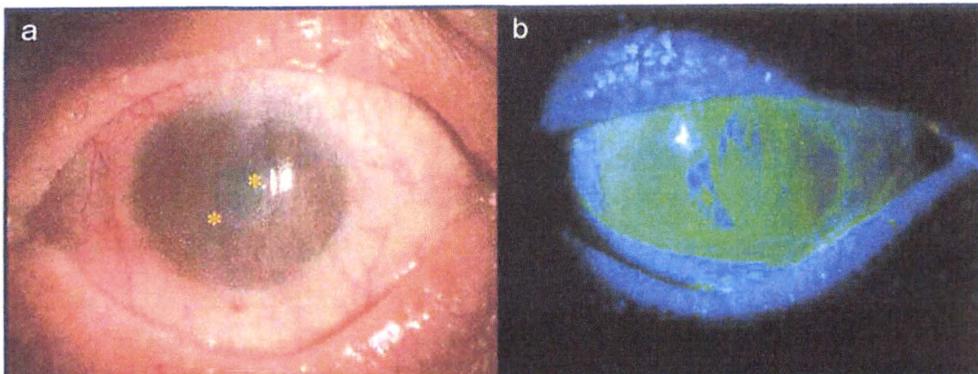


図4. 慢性期の重症ドライアイ

慢性期の患者ほぼすべてに重症ドライアイを認める。角化部分(●)は水濡れ性が悪く、フルオレセインをはじくような所見を呈する。

胞消失によるムチン分泌不全の涙液三層すべての障害に起因すると考えられる。また、眼表面の易感染性を認め、若年者・高齢者ともに眼表面から MRSA が検出されることが多い。炎症の後遺症として睫毛乱生、瞼球癒着などが存在し、ドライアイが著しいため、視力障害の他、乾燥感、異物感、羞明、眼痛などが慢性期の症状として持続する。

慢性期の治療

慢性期の治療は、眼表面の管理が主体となる。睫毛乱生に対しては睫毛抜去、ドライアイに対しては人工涙液の点眼・涙点プラグなどの治療を行う。眼脂を伴って充血を生じた場合には、結膜囊培養を行い、適切な抗菌薬を点眼する。慢性期に軽度の炎症が持続、あるいは再燃を繰り返す場合は、低濃度のステロイド点眼により炎症を抑制し、瘢痕性変化の進行を防止する。SJS 患者の瘢痕性角膜混濁に対する角膜移植手術は、術後に著明な炎症を生じて予後不良であるため禁忌であった。しかし近年ではアロ培養角膜上皮移植ならびに患者本人の細胞を用いた培養口腔粘膜上皮移植が比較的良好な結果を得ている。また、軽症で経過していても、白内障などの眼科手術を契機に眼表面炎症が再燃することが多く、手術後にステロイド内服による十分な消炎を行う必要がある。

病因・病態

主に薬剤が誘因となって発症すると考えられているが、小児においては特にマイコプラズマ感染症が重要な要因で

あることも報告されている⁹⁾。原因薬剤として、抗けいれん剤、抗痛風薬、消炎解熱剤、抗菌薬などが報告されているが、上述したように、我々が眼合併症を伴う患者を対象に行った調査では 8 割が感冒様症状に対する投薬で発症していた⁹⁾。皮膚科医は、抗けいれん剤、抗痛風薬での発症が多いと報告していることより、重篤な眼合併症を伴う SJS 患者は、SJS/TEN 全体の中の 1 つの表現型ではないかと我々は考えている⁹⁾。

薬剤投与の前にウイルス感染症やマイコプラズマ感染症を思わせる感冒様症状を呈することが多いこと、眼表面に MRSA、MRSE を高率に保菌し、慢性期にも眼表面炎症と眼表面感染症を生じやすいことより、我々は、SJS 発症に自然免疫応答の異常が関与している可能性を考えた。そこで、遺伝子発現解析ならびに遺伝子多型解析を用いて自然免疫応答異常の遺伝子素因の可能性について検討した。その結果、末梢血単球を用いた遺伝子発現解析において、LPS 刺激に対する *IL-4R* 遺伝子の発現が異なった。つまり、LPS 刺激 1 時間後の *IL-4R* の発現が非刺激群と比較して、健常コントロールでは上昇するのと対照的に、SJS 患者では減少した⁸⁾。さらに、この *IL-4R* について、Val50 Ile (rs.1805010)、Ser478Pro (rs.1805015)、Gln551Arg (rs.1801275) の 3 つの遺伝子多型について解析を行ったところ、血清総 IgE 値と相関しない Gln551Arg について有意な相関を認めた⁹⁾。大変興味深いことに、喘息などのアレルギー疾患では、Arg551 が健常人と比較して有意に増加するのに対して、SJS では Gln551 が健常人と比較して有意に増加していた。また、*IL-4R* のリガンドである *IL-4* と *IL-13* についても遺伝子多型解析を行ったところ、*IL-13* の Arg110Gln (rs. 20541) に SJS との有意な相関を認めた¹⁰⁾。このことは、*IL-13-IL-4R* を介した反応の異常が、SJS 発症に関与している可能性を示している。

さらに、SJS の発症にウイルス感染が大きく関与している可能性を考え、*TLR3* の遺伝子多型を解析した。*TLR3* は、病原体認識機構である Toll like receptors (TLRs) の 1

つであり、ウイルス由来の2本鎖RNAを認識することが知られている。TLR3の7つの遺伝子多型解析の結果、TLR3のrs.3775290とrs.3775296がSJSと有意な相関を示した¹¹⁾。また、HLA解析を行ったところ、HLA-A*0206が日本人SJS患者と大変強い相関を示した¹²⁻¹³⁾。抗原提示細胞に発現し獲得免疫に関係するHLA-class IIではなく、すべての細胞に存在しウイルスに対する免疫応答と関係するHLA-class IIにおいて強い相関が認められたことは大変興味深い。また、TLRsのシグナル因子であるI κ B ζ を欠損した自然免疫応答異常マウスでは、SJS類似の眼表面炎症を自然発症する¹⁴⁻¹⁵⁾。

上述したように、細菌の菌体成分であるLPSに対する単球の反応性が異なっていたこと、ウイルス成分を認識するTLR3の遺伝子多型に強い相関が認められたこと、ウイルスに対する免疫応答に関係するHLA-class IIにおいて強い相関が認められたこと、自然免疫応答異常マウスでは眼表面炎症が自然発症することより、SJS発症に遺伝子素因が関係し、自然免疫応答の異常がその発症に関係していると考えられる。

また、急性期SJSで上昇すると報告されているFasLについても4つの遺伝子多型を解析したところ、rs.3830150とrs.2639614にSJSと有意な相関を認めた¹⁶⁾。これらの結果よりSJS発症には、薬剤投与などの環境因子に加えて、複数の遺伝子多型が関与することが明らかとなった。

以上より、SJS/TENの病因・病態には、遺伝的素因、自然免疫応答の異常、感染や薬剤といった誘因が密接に関わると考えられる。発症機序の解明により患者の予後が改善し、さらには発症予防が可能になることを期待している。

References

- 1) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* **56**: 419-425, 2007
- 2) Auquier-Dunant A, Muckenaupt M, Naldi L, et al: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* **138**: 1019-1024, 2002
- 3) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al: Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* **116**: 685-690, 2009
- 4) Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, et al: New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* **114**: 1291-1302, 2007
- 5) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al: Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* **147**: 1004-1011, 2009
- 6) Léauté-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, et al: Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* **83**: 347-352, 2000
- 7) Ueta M: Stevens-Johnson Syndrome with Ocular Complication. Biopharmaceutics and Drug Hypersensitivity. In press. NY: Nova Science Publishers, Inc, 2010
- 8) Ueta M: Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders. *Cornea* **27**(Suppl 1): S31-40, 2008
- 9) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, et al: Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* **120**: 1457-1459, 2007
- 10) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, et al: Association of combined IL-13 IL-4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome accompanied by ocular surface complications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49**: 1809-1813, 2008
- 11) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, et al: Toll-like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* **91**: 962-965, 2007
- 12) Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, et al: Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol* **143**: 367-368, 2007
- 13) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, et al: HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Mol Vis* **14**: 550-555, 2008
- 14) Ueta M, Hamuro J, Yamamoto M, et al: Spontaneous ocular surface inflammation and goblet cell disappearance in I κ B ζ gene-disrupted mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**: 579-588, 2005
- 15) Ueta M, Hamuro J, Ueda E, et al: Stat6-independent tissue inflammation occurs selectively on the ocular surface and perioral skin of I κ B ζ ^{-/-} mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49**: 3387-3391, 2008
- 16) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, et al: Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* **92**: 989-991, 2008