

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）」
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症の眼合併症と治療

分担研究者 外園千恵 京都府立医科大学眼科 教授

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)は急性期に眼障害をきたすとしばしば重篤な視力障害に陥る。2006年7月から2016年7月までの10年1ヶ月間に京都府立医科大学眼科にて発症後4日以内に当院でステロイドパルスを実施したSJS6例(発症年齢6-78歳)およびTEN1例(発症年齢52歳)の眼所見、治療内容と予後をレトロスペクティブに検討した。発症後1-4日(平均3.2日)にステロイドパルスを開始し、その後ステロイド全身投与を症状に合わせて漸減した。全例で偽膜形成、眼表面上皮欠損を認め、極期には眼局所にベタメタゾンを点眼と眼軟膏を合わせて1日10回以上用いた。最終視力は14眼中13眼で1.0以上と良好であり、角膜混濁や結膜侵入を生じた症例を認めなかった。ステロイド投与に起因する重篤な感染症をとくに生じなかった。発症初期のステロイドパルス、その後の大量ステロイド投与とベタメタゾン頻回点眼は眼科的予後の改善に有用である。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)は急性期に眼障害をきたすとしばしば重篤な視力障害に陥る。高度の視力障害が後遺症となると社会復帰が極めて困難となるが、このような眼後遺症を回避する有用な急性期治療について国際的なコンセンサスはまだない。

京都府立医科大学眼科では、2003年5月から2006年6月に発症4日以内に診断できた症例を対象に Prospective にステロイドパルスとベタメタゾン点眼を行い、全例で良好な予後を得た。この結果をもとに、SJS/TEN 診療マニュアル 2005年において、眼病変を伴うSJS/TENに対する早期のステロイドパルスとベタメタゾンあるいはデキサメタゾン点眼を推奨している

その後10年余が経過したため、眼障害患者の具体的治療内容とその予後を検証した。

B. 研究方法

2006年7月から2016年7月までの10年1ヶ月間に発症し、京都府立医科大学において発症後4日以内にステロイドパルスを施行したSJS6例(発症年齢6-78歳)およびTEN1例(発症年齢52歳)を対象として、眼所見、治療内容と予後をレトロスペクティブに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、京都府立医科大学の医学倫理審査委員会において「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」の課題名で許可を得た(承認番号E-393)。

C. 研究結果

1) SJS/TEN 急性期の眼所見

対象となった 7 症例の発症から初診日までは平均 3.3 ± 2.2 日、発症から極期までは平均 6.4 ± 2.7 日であった。初診時に角結膜上皮欠損を認めたのは 6 症例 12 眼(85.7%)であり、極期には全例で角結膜いずれかの上皮欠損を認めた。また、初診時に偽膜形成を認めたのは 3 症例 6 眼(42.9%)であり、極期には全例で認めた。

2) ステロイドパルス

発症から平均 3.2 ± 0.8 日でステロイドパルスが開始され、その後ステロイド全身投与を継続して症状に合わせて漸減した。ステロイドパルス後の全身ステロイド投与期間は平均 35.0 ± 17.5 日、発症後 1 ヶ月以内の全身ステロイド総投与量はプレドニン換算にて小児(2 例)が平均 420mg、成人(5 例)が平均 797mg であった。

3) ステロイド点眼

急性期の局所ステロイド投与は全例でベタメサゾン(0.1%リンデロン®点眼とリンデロン A®眼軟膏)が使用された。急性期のうち極期は 0.1%リンデロン®点眼を 1 日 8 回から 16 回、リンデロン A®眼軟膏を 1 日 1 回から 4 回使用しており、ベタメサゾンを点眼と眼軟膏を合わせて 1 日 10 回以上用いていた。

4) 予後

最終視力は 14 眼中 13 眼で 1.0 以上と良好であり、角膜混濁や結膜侵入を生じた症例を認めなかった。

発症から 10.1 ± 4.6 ヶ月時点での慢性期眼所見は、全例で角膜上皮幹細胞疲弊なし、

結膜侵入なし、角膜混濁を認めず、上眼瞼癒痕形成を 2 例 4 眼に、結膜嚢短縮を 3 症 6 眼に認めた。またドライアイによる角膜上皮障害を 4 例 8 眼に認めた。

ステロイド投与に起因する重篤な感染症をとくに生じなかった。

D. 考察

発症初期のステロイドパルス、1 ヶ月以内の大量ステロイド投与とベタメサゾン頻回点眼は、眼科的予後の改善に有用と考えられた。

E. 結論

発症 4 日以内のステロイドパルスとベタメサゾン頻回点眼が眼後遺症を回避するために有用である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, Blomquist PH, Bouchard CS, Dart JK, Gai X, Gomes JA, Gregory DG, Iyer G, Jacobs DS, Johnson AJ, Kinoshita S, Mantagos IS, Mehta JS, Perez VL, Pflugfelder SC, Sangwan VS, Sippel KC, Sotozono C, Srinivasan B, Tan DT, Tandon R, Tseng SC, Ueta M, Chodosh J. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis--A

Comprehensive Review and Guide to Therapy. I. Systemic Disease. Ocul Surf. 14(1):2-19,2016.

2. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, Blomquist PH, Bouchard CS, Dart JK, Gai X, Gomes JA, Gregory DG, Iyer G, Jacobs DS, Johnson AJ, Kinoshita S, Mantagos IS, Mehta JS, Perez VL, Pflugfelder SC, Sangwan VS, Sippel KC, Sotozono C, Srinivasan B, Tan DT, Tandon R, Tseng SC, Ueta M, Chodosh J. Acute and Chronic Ophthalmic Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis - A Comprehensive Review and Guide to Therapy. II. Ophthalmic Disease. Ocul Surf. 14(2):168-88,2016.
3. Lee HS, Ueta M, Kim MK, Seo KY, Sotozono C, Kinoshita S, Yoon KC. Analysis of Ocular Manifestation and Genetic Association of Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in South Korea. Cornea. 35(2):199-204,2016.
4. Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, Kannabiran C, Rathi VM, Gupta N, Kinoshita S, Gomes JA, Chodosh J, Sangwan VS. Stevens-Johnson syndrome: The role of an ophthalmologist. Surv Ophthalmol. 61(4):369-99,2016.
5. Saito K, Ueta M, Maekawa K, Sotozono C, Kinoshita S, Saito Y. Plasma Lipid

Profiling of Patients with Chronic Ocular Complications Caused by Stevens Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. PLoS One. 11(11):e0167402,2016.

6. 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会、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、椛島健治、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 . (9) 126:637-1685, 2016.

著書

1. 外園千恵、上田真由美. 薬疹における眼症状. 薬疹の診断と治療アップデート 重症薬疹を中心に. 180-191, 大阪 : 医療ジャーナル社, 2016.

2. 学会発表

1. Sotozono C. The Diagnostic Guideline and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome, 31th Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO 2016), Taipei, Taiwan, 2016.3.25.
2. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Kinoshita S. Strategies for Visual

Improvement in chronic SJS/TEN. 10th
KPro Study Group Meeting, Kyoto ,Japan.
2016.4.22.

3. Sotozono C . Tear-Exchangeable Limbal
Rigid Contact Lens for Severe Ocular
Surface Disorders. The CLAO and Eye &
Contact Lens Educational Summit, Seattle,
USA, 2016.4.30.

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