

厚生労働科学研究費補助金  
「難治性疾患等克服研究事業（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の眼合併症治療・後遺症の診断と重症度分類・治療の臨床研究

分担研究者 外園千恵  
京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の眼後遺症について、5 年を超える長期経過においてどのように変化するかを検討した。京都府医大に受診した SJS/TEN 患者 186 例のうち、5 年以上経過観察でき、かつ観察前および観察中に眼表面への手術介入がない症例 68 例 108 眼(男 24 例、女 44 例、発症時年齢  $23.1 \pm 17.1$  歳)を対象とした。評価開始時および 5 年後の前眼部所見を撮影された画像とカルテ所見をもとに比較、検討した。前眼部所見の評価は既報に基づき、臨床的結膜侵入、血管侵入、角膜混濁、角化、瞼球癒着、結膜囊短縮(上下)を各々 0~3 点の 4 段階でスコア化し、総合スコア (最大 21 点) の 2 点以上の増加を悪化とした。対象となった 108 眼のうち、不変 79 眼、悪化が 29 眼であった。初診時に臨床的結膜侵入、血管侵入のスコアが 1 あるいは 2 点のものは 0 点あるいは 3 点のものと比較して悪化する比率が有意に高かった。眼後遺症患者では、長期経過において約 3 割で前眼部所見が悪化する。角膜に軽度ないし中等度の結膜侵入や血管侵入を認める症例が、長期経過で悪化するリスクを有する可能性が示唆された。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) は、突然の高熱および全身及び粘膜に発疹とびらんを生ずる急性の重篤な全身性皮膚粘膜疾患で、近年は Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死症 (TEN) に分類される。いずれも致死率が高く急性期は救命のための全身管理が主体となるが、救命後の後遺症として、高度の視力障害とドライアイをきたし、社会復帰が困難となる。

眼科では後遺症を長期に診療するが、SJS と TEN とともに慢性期の眼所見は同じであり両者をまとめて SJS と呼ぶことが多い。慢性期 SJS では、眼所見が数年単位で悪化している症例に遭遇するが多数例での報告はない。そこで SJS 眼後遺症が長期経過の中でどのように変化するか、また悪化のリスク因子について検討した。

B. 研究方法

1998 年から 2011 年までに京都府医大に受診した SJS 患者 186 例のうち、5 年以上経過観察でき、かつ観察前および観察中に眼表面への手術介入がない症例 68 例 108 眼(男 24 例、女 44 例、発症時年齢  $23.1 \pm 17.1$  歳)を対象とした。定期的に撮影した写真をもとに前眼部所見を評価し、評価開始時および 5 年後の所見を比較、検討した。前眼部所見の評価は既報に基づき、臨床的結膜侵入、血管侵入、角膜混濁、角化、瞼球癒着、結膜囊短縮(上下)を各々 0~3 点の 4 段階でスコア化し、総合スコア (最大 21 点) の 2 点以上の増加を悪化とした。

(倫理面への配慮)

京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて「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」(決定通知番号 RBMR-E-393-2) および「角結膜疾患の臨床

経過ならびに病因解明に関する研究」(決定通知番号 ERB-C-1006-1)の承認を得ており、レトロスペクティブな解析であるため患者同意書を要さず、外来に研究情報を掲示した。

### C. 研究結果

対象となった108眼のうち、不変79眼、悪化が29眼であった。両眼を評価できた症例は40例あり、そのうち両眼とも悪化あり10例、両眼とも悪化なしが26例、悪化の有無に左右差ありが4例であった。

評価開始時に臨床的結膜侵入や血管新生、角化が1~2点のものは0点よりも有意に悪化した。いずれの時期においても角化が1~3点のものは臨床的結膜侵入が3点であった。初診時のMRSAの保菌とステロイド使用の有無は悪化に影響を与えなかった。

### D. 考察

SJS患者は初期には臨床的結膜侵入、血管新生が生じ、徐々に進行する。臨床的結膜侵入が角膜全面に広がったのちに角化が生じ、徐々に進行する。長期経過において約3割の症例で前眼部所見が悪化し、角膜に軽度ないし中等度の結膜侵入や血管侵入を認める症例が、長期経過で悪化するリスクを有する可能性が示唆された。

### E. 結論

角膜に軽度ないし中等度の結膜侵入や血管侵入を認める症例が、長期経過で悪化することに留意が必要である。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Ueta M, Sotozono C, Nishigaki H, Ohsako S, Yokoi N, Mizushima K, Naito Y, Kinoshita S. Gene expression analysis of conjunctival epithelium of patients with Stevens-Johnson syndrome in the chronic stage. *BMJ Open Ophthalmol.* 4(1): e000254, 2019.

2. Kitazawa K, Hikichi T, Nakamura T, Nakamura M, Sotozono C, Masui S, Kinoshita S. Direct Reprogramming Into Corneal Epithelial Cells Using a Transcriptional Network Comprising PAX6, OVOL2, and KLF4. *Cornea.* 38(Suppl 1): S34-S41, 2019.
3. Bains KK, Fukuoka H, Hammond GM, Sotozono C, Quantock AJ. Recovering vision in corneal epithelial stem cell deficient eyes. *Contact Lens Anterior Eye.* 42(4): 350-358, 2019.
4. Ueta M, Nakamura R, Saito Y, Tokunaga K, Sotozono C, Yabe T, Aihara M, Matsunaga K, Kinoshita S. Association of HLA class I and II gene polymorphisms with acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Japanese individuals. *Hum Genome Var.* 6: 50, 2019.
5. Nakae M, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ueta M, Sotozono C, Katoh N. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases treated at our hospital over the past 10 years. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy.* 2(1): 25-30, 2019.
6. Nakatani K, Ueta M, Khor SS, Hitomi Y, Okudaira Y, Masuya A, Wada Y, Sotozono C, Kinoshita S, Inoko H, Tokunaga K. Identification of HLA-A\*02:06:01 as the primary disease susceptibility HLA allele in cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications by high-resolution NGS-based HLA typing. *Sci Rep.* 9(1): 16240, 2019.
7. Mieno H, Ueta M, Yamada K, Yamanaka Y, Nakayama T, Watanabe A, Kinoshita S, Sotozono C. Expression of prostaglandin E2 receptor 3 in the eyelid epidermis of patients with Stevens- Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Ophthalmol.* in press.

## 2. 著書

1. 外園千恵. 難治性眼表面疾患. 日医師会誌 148(5) : 883-887, 2019.

## 3. 学会発表

1. Mieno H, Matsumoto K, Ueta M, Sotozono C. Corticosteroid pulse therapy and ophthalmological intervention from the early onset of SJS/TEN. SJS/TEN 2019: From Science to Translation, Vancouver, Canada, 2019.4.26-27.

2. Ueta M, Nishigaki H, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Comprehensive miRNA analysis of conjunctival epithelium of Stevens-Johnson syndrome patients in the chronic stage. ARVO 2019 Annual Meeting, Vancouver, Canada, 2019.5.1.

3. 吉川大和、上田真由美、福岡秀記、田尻健介、稲富 勉、横田 勲、横井則彦、木下 茂、池田恒彦、外園千恵. 前眼部所見からみた慢性期 Stevens-Johnson 症候群の悪化・非悪化に関する検討. 第 123 回日本眼科学会総会、東京、2019.4.18.

4. 上田真由美、西垣裕美、駒井清太郎、吉川大和、外園千恵、木下 茂. 慢性期 Stevens-Johnson 症候群血漿の miRNA 解析ならびに重症度との関連. 角膜カンファレンス 2020 (第 44 回日本角膜学会総会・第 36 回日本角膜移植学会)、東京、2020.2.27.

5. 原田康平、日野智之、安久万寿子、石垣理穂、福岡秀記、稗田 牧、稲富 勉、横井則彦、木下 茂、外園千恵. 羊膜移植 21 年間の推移. 角膜カンファレンス 2020 (第 44 回日本角膜学会総会・第 36 回日本角膜移植学会)、東京、2020.2.27.

6. 石田 学、駒井清太郎、中村隆宏、稲富 勉、上田真由美、郷 正博、木村泰子、福島雅典、木下 茂、外園千恵. 視力改善目的における培養自家口腔粘膜上皮シート移植術の前向き研究. 角

膜カンファレンス 2020 (第 44 回日本角膜学会総会・第 36 回日本角膜移植学会)、東京、2020.2.27.

7. 駒井清太郎、石田 学、中村隆宏、稲富 勉、上田真由美、郷 正博、木村泰子、福島雅典、木下 茂、外園千恵. 培養自家口腔粘膜上皮シート移植術による結膜囊再建の前向き研究. 角膜カンファレンス 2020 (第 44 回日本角膜学会総会・第 36 回日本角膜移植学会)、東京、2020.2.27.

## 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