

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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

研究協力者

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	特任准教授	上田 真由美
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	助教	三重野 洋喜
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	大学院生	小島 美帆
京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学	教授	手良向 聡
京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学	助教	藤川 桂
京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学	大学院生	中田 美津子

## 研究要旨

厚労省研究班では2005-2007年、2016-2018年に新規発症したSJS/TEN症例を対象に全国調査を行い、皮膚科医による臨床情報を収集後、眼科の追跡調査を行った。第1回調査の135例（SJS:87例、TEN:48例）、第2回調査の240例（SJS:132例、TEN:108例）を解析対象とし、眼後遺症割合の変化と関連する因子を検討した。眼後遺症割合は第1回調査では39%（視力障害16%、ドライアイ35%）、第2回調査では14%（視力障害5%、ドライアイ11%）（ $p < 0.001$ ）であった。第1回および第2回調査のステロイドパルス施行割合はそれぞれ50%、64%、早期（3日以内）の全身治療開始の割合は69.5%、84.9%であった。多変量ロジスティック回帰分析による眼後遺症割合に関連する因子は、調査年度（OR=0.09）、抗てんかん薬（OR=0.29）、急性期眼重症度（0点に対して1点でOR=6.76、2点でOR=11.5、3点でOR=65.6）、全身療法開始までの病日（3病日以内に対し4-7日でOR=5.36、8日以上でOR=4.57）であった。眼後遺症の割合が2回目において著しく減少しており、その要因として、早期全身治療開始例の増加、ステロイドパルス施行割合の増加、診療ガイドラインの普及が示唆された。

### A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群（SJS）、その重症型である中毒性表皮壊死融解症（TEN）は、突然の高熱に続いて全身の皮膚・粘膜にびらんと水疱を生ずる急性の重篤な全身性疾患である。致死率が高いが、救命のための治療は国際的にも未だ確立していない。救命しても高度の視力障害とドライアイが後遺症となり、社会復帰が困難となるが、眼

後遺症を予防する治療法は不明である。

本研究班では、これまでに2回、2005-2007年の3年間および2016-2018年の3年間に発症したSJS/TENの実態調査が行っており、眼後遺症と関連する因子を解析した。

本研究では2度の全国調査を比較し、眼後遺症割合の変化とその要因を検討する。

### B. 研究方法

厚労省研究班では 2005-2007 年（第 1 回）、2016-2018 年（第 2 回）に新規発症した SJS/TEN 症例を対象に全国調査を行い、皮膚科医による臨床情報を収集後、眼科の追跡調査を行った。第 1 回調査の 135 例（SJS:87 例、TEN:48 例）、第 2 回調査の 240 例（SJS:132 例、TEN:108 例）を解析対象とし、眼後遺症割合の変化と関連する因子を検討した。

#### （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)の眼合併症および呼吸器合併症に関する疫学調査」(決定通知番号 ERB-C-1768)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

眼後遺症割合は第 1 回調査では 39% (視力障害 16%、ドライアイ 35%)、第 2 回調査では 14% (視力障害 5%、ドライアイ 11%) (p<0.001)であった。第 1 回および第 2 回調査のステロイドパルス施行割合はそれぞれ 50%、64%、3 病日以内の全身治療開始の割合は 69.5%、84.9%であった。多変量ロジスティック回帰分析による眼後遺症割合に関連する因子は、調査年度(OR=0.09、95% CI=0.04-0.23)、抗てんかん薬(OR=0.29、95% CI=0.11-0.82)、急性期眼重症度(0 点に対して 1 点で OR=6.76、95% CI=1.63-28.0 ; 2 点

で OR=11.5、95% CI=2.54-52.3 ; 3 点で OR=65.6、95% CI=12.5-344)、全身療法開始までの病日(3 病日以内に対し 4-7 日で OR=5.36、95% CI=1.95-14.7 ; 8 日以上で OR=4.57、95% CI=0.97-21.5)であった。

#### D. 考察

SJS/TEN の眼科的予後に急性期眼重症度、誘因薬が影響した。第 1 回より第 2 回で有意に眼後遺症の割合が減少しており、その要因として 3 病日以内の全身治療開始例の増加が関連すると考えられた。推奨治療であるステロイドパルス施行割合が増加したことより、診療ガイドラインの普及が示唆された。

#### E. 結論

国内発症 SJS/TEN の眼後遺症発症率は著しく減少しており、早期の全身治療開始、ステロイドパルス施行割合の増加、診療ガイドラインの普及が寄与した可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mieno H, Ueta M, Kinoshita F, Teramukai S, Kinoshita S, Sotozono C. Corticosteroid Pulse Therapy for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Patients With Acute Ocular Involvement. Am J Ophthalmol. 231:194-199, 2021.

2. Ueta M, Nishigaki H, Mizushima K, Naito Y, Sotozono C, Kinoshita S. Regulation of innate immune response by miR-628-3p upregulated in the plasma of Stevens-Johnson syndrome patients. *Ocul Surf.* 21:174-177, 2021.
  3. Ueta M, Hosomi K, Park J, Mizuguchi K, Sotozono C, Kinoshita S, Kunisawa J. Categorization of the Ocular Microbiome in Japanese Stevens-Johnson Syndrome Patients With Severe Ocular Complications. *Front Cell Infect Microbiol.* 11:741654, 2021.
  4. Aziza Y, Harada K, Ueta M, Fukuoka H, Kinoshita S, Sotozono C. Challenges in the management of bilateral eyelid closure in Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 26:101473, 2022.
2. 学会発表
1. 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. 血漿 miRNA と慢性期 Stevens-Johnson 症候群の重症度との関連. フォーサム 2021 仙台・第 54 回日本眼炎症学会、仙台、2021-07-23.
  2. 上田真由美、吉川大和、原田康平、西垣裕美、木下 茂、外園千恵. Stevens-Johnson 症候群患者における輪部支持型 HCL 装用前後の涙液中サイトカインの変化. 第 75 回 日本臨床眼科学会、福岡、2021-10-28.
  3. 小島美帆、三重野洋喜、上田真由美、中田美津子、藤川 桂、手良向聡、末木博彦、浅田秀夫、外園千恵、厚生労働省「難治性疾患等政策研究事業：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」研究班. Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の急性期眼障害の全国調査. 第 75 回日本臨床眼科学会、福岡、2021-10-31.
  4. 吉岡 誇、駒井清太郎、稲富 勉、木下茂、外園千恵. 培養自家口内粘膜上皮シート移植術による角膜再建の長期成績. 角膜カンファレンス 2022(第 46 回日本角膜学会総会、第 38 回日本角膜移植学会)、金沢、2022-02-10.
  5. 小島美帆、三重野洋喜、上田真由美、中田美津子、藤川 桂、手良向聡、末木博彦、浅田秀夫、外園千恵、厚生労働省研究班. Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症における眼後遺症割合の変化とその要因. 角膜カンファレンス 2022(第 46 回日本角膜学会総会、第 38 回日本角膜移植学会)、金沢、2022-02-10.
  6. 駒井清太郎、上田真由美、吉川大和、原田康平、西垣裕美、木下 茂、外園千恵. Stevens-Johnson 症候群患者における涙液サイトカインの縦断的な検討. 角膜カンファレンス 2022(第 46 回日本角膜学会総会、第 38 回日本角膜移植学会)、金沢、2022-02-10.
- 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