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
京都府立医科大学感覚器未来医療学講座　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

Stevens-Johnson 症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）の急性期眼所見、全身および眼局所治療法と後遺症の関連について検討するため、全国疫学調査を行った。本調査はこれまでに皮膚科中心に行った一次調査および二次調査の結果を元にした、眼科医を対象とする三次調査である。一次調査では全国の皮膚科 1205 施設を対象に 2016 年から 2018 年の 3 年間に新規発症した SJS/TEN の患者数を推計し、二次調査では一次調査で症例のあった全施設に調査票を発送し、患者基本情報や臨床症状、検査所見等の調査を行った。合計 160 施設から 494 症例の詳細な症例報告書を得て、これらの症例の患者プロファイルを確認した結果、解析対象集団は 298 例となった。この 298 例を対象に急性期眼重症度スコアと治療および予後の関連について検討した。急性期眼重症度スコアは、結膜充血、角結膜上皮欠損、偽膜形成を各々0～3 点の 4 段階でスコア化し、初診時または再悪化時のスコアのうちスコアが高いほうを急性期眼重症度スコアとした。298 例の急性期眼重症度スコアは 0 点が 97 例、1 点が 117 例、2 点が 53 例、3 点が 31 例であり、初診時眼重症度スコアと全身重症度スコアの間に相関を認めた。また、後遺症に影響を及ぼす因子は発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬（総合感冒薬）であり、眼科初診までの期間と後遺症の有無に弱い相関を認めた。

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

研究の分担研究者である外園は、これまでにも皮膚科学会の協力のもとに、2005－2007 年の 3 年間の国内発症患者の第 1 回疫学調査を行い、また 2008－2010 年の 3 年間の国内発症患者について、角膜学会員ならびに眼科研修プログラム施設あてに協力を依頼し、調査と解析を行った。これらの調査の結果、発症時の年齢が若いほど、また誘因が非ステロイド性解熱鎮痛薬（NSAIDs）であった場合に、急性期の眼障害が重篤化しやすく、眼後遺症を生じやすいことが明らかとなった。

本研究班にて第 2 回の SJS/TEN の疫学調査として、日本皮膚科学会主要施設を対象に 2016-2018 年に発症した Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の実態調査が行われ、計 160 施設から 494 例が登録された。本研究では急性期所見、治療法と眼後遺症の関連を調査し、過去の調査結果とも比較、解析することで眼科的予後向上への道を探ることを目的とする。

B.　研究方法

本調査は研究班で行った一次調査と二次調査の結果を元にした三次調査である。一次調査では、全国の皮膚科 1205 施設を対象に 2016-2018 年の 3 年間の全国の新規 SJS/TEN 発症患者数を推計した。二次調査では、一次調査で症例のあった全施設を対象に患者基本情報や臨床症状、検査所見等の調査を行った。この二次調査の対象となった施設のうち、診断基準に合致しない症例や調査期間対象外症例を除外した結果、合計 160 施設 494 症例のデータが収集された。

今回の三次調査では、これら 160 施設のうち 99 施設の協力を得て眼所見についての詳細なテータを得た。このうち、患者プロファイルを確認したところ、解析対象症例は 298 例となった。三次調査票には初診日、初診時眼所見、初診時治療、最悪化時眼所見及び治療、最終受診時眼所見、転帰、後遺症の有無が記載され、この 298 例を対象に急性期眼重症度スコアと患者背景や被疑薬、治療、予後等との関連を検討した。

（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

対象となった 298 例の急性期眼重症度スコアは 0 点が 97 例、1 点が 117 例、2 点が 53 例、3 点が 31 例であり、発症時年齢が若いほど急性期眼重症度スコアが高かった。主な被疑薬は解熱鎮痛薬が 62 例(33.9%)、総合感冒薬が 6 例(3.3%)、抗てんかん薬が 31 例(16.9%)であり、初診時眼重症度スコアと全身重症度スコアの間に相関を認めた。

また、後遺症に影響を及ぼす因子は、発症時年齢、全身重症度スコア、急性期眼重症度スコア、被疑薬（総合感冒薬）であった。解熱鎮痛剤、抗生物質および抗てんかん薬、ステロイド治療に関しては後遺症との有意な相関は認めなかった。眼科初診までの期間はロジスティック回帰分析では後遺症と弱い相関を認めた。

D. 考察

SJS/TEN の眼後遺症は、年齢（40 歳未満）、被疑薬（総合感冒薬）、急性期眼重症度、全身重症度と相関があり、特にこれらの因子を有する症例においては早期の眼科受診が必要であることが示唆された。

E. 結論

若年で急性期眼重症度および全身重症度スコアが高い SJS/TEN 症例においては、特に早期の眼科受診、治療開始が重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Imai K, Fukuoka H, Komai S, Ishida G, Kitazawa K, Yokoi N, Koizumi N, Kimura Y, Go M, Fukushima M, Kinoshita S. Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Limbal-Rigid Contact Lens: A Therapeutic Modality for the Treatment of Severe Ocular Surface Disorders. Cornea. 39(Suppl 1): S19-27, 2020.
2. Yoshikawa Y, Ueta M, Fukuoka H, Inatomi T, Yokota I, Teramukai S, Yokoi N, Kinoshita S, Tajiri K, Ikeda T, Sotozono C. Long-term Progression of Ocular Surface Disease in Stevens-Johnson Syndrome andToxic Epidermal Necrolysis. Cornea. 39(6): 745-753, 2020.
3. Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis. Allergol Int. 69(3): 465-467, 2020.
4. Itoi M, Ueta M, Ogino K, Sumi E, Imai K, Teramukai S, Kinoshita S, Sotozono C. Clinical trial to evaluate the therapeutic benefits of limbal-supported contact lens wear for ocular sequelae due to Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Cont Lens Anterior Eye. 43(6): 535-542, 2020.
5. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hama N, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Kokaze A. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson

syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci. S0923-1811 (20): 30298-X, 2020.

2. 学会発表

1. 三重野洋喜、上田真由美、木下文恵、手良向聡、木下　茂、外園千恵. 急性期に眼合併症を伴う SJS/TEN 患者に対するステロイドパルス療法の効果. 第 124 回日本眼科学会総会、東京、2020.4.16.
2. 吉川大和、上田真由美、西垣裕美、木下茂、池田恒彦、外園千恵. 慢性期 Stevens-Johnson 症候群の重症度を反映する涙液中サイトカインの検討. 第 74 回日本臨床眼科学会、東京、2020.10.16.
3. 上田真由美、吉川大和、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IL-6,IL-8 の比較. 第 74 回日本臨床眼科学会、東京、2020.10.16.
4. アジザユリア、原田康平、上田真由美、福岡秀記、木下　茂、外園千恵. 両眼瞼瞼癒着のある Stevens-Johnson 症候群の手術タイミングと戦略. 角膜カンファランス 2021（第 45 回日本角膜学会総会・第 37 回日本角膜移植学会）、Web、2021.2.11.

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