

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）による眼後遺症患者を対象として開発された輪部支持型コンタクトレンズ（CL）について、薬事承認後の効果と有害事象を調査した。対象は 2016 年 2 月～2022 年 2 月に輪部支持型 CL を処方された 80 例であり、77 例が装用を完了した。同意取得時の年齢は  $54.5 \pm 14.5$  歳（平均  $\pm$  SD）、罹病期間は  $23.6 \pm 15.6$  年であった。装用前の眼鏡最良矯正視力（logMAR 平均 1.28）と比して装用 6 か月目に CL 最良矯正視力（同 0.88）は有意に改善し、0.1 以上の改善を 56 例（72.7%）、0.2 以上の改善を 51 例（66.2%）に認めた。他覚所見は「球結膜充血」、自覚症状は「目の痛みの程度」「目の乾燥の程度」が有意に改善した（いずれも  $P < 0.001$ ）。13 例（16.5%）に 18 件の有害事象（軽度、中等度）が発現し、角膜上皮欠損 8 例（10.1%）、眼瞼炎 2 例（2.5%）、その他であり、このうち角膜上皮欠損 1 例が因果関係ありと判断された。輪部支持型 CL は製造販売後の多数例において眼後遺症の視力改善、自覚症状の軽減に有用であることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群（SJS）と中毒性表皮壊死融解症（TEN）は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。輪部支持型コンタクトレンズ（CL）は SJS/TEN 眼後遺症の視力改善と症状軽減を目的に独自にデザインされたもので、2016 年に薬事承認を得た医療機器である。製造販売後の成績を検

証、考察した。

#### B. 研究方法

対象は SJS/TEN による眼後遺症を有する症例で調査に同意したもの。目標症例数を 70 眼として症例登録を行い、装用完了者を対象に装用 6 か月後の CL 最良矯正視力、他覚所見、自覚症状を装用前と比較した。また、全症例を対象に有害事象を集約した。

### (倫理面への配慮)

GPSP(Good Post-marketing Study Practice)に基づき京都府立医科大学の治験審査委員会の承認のもとに実施した。

### C. 研究結果

2016年2月～2022年2月に80例が登録され、1例が未使用、2例が装用中止、77例が装用を完了した。同意取得時の年齢は $54.5\pm 14.5$ 歳(平均 $\pm$ SD)、罹病期間は $23.6\pm 15.6$ 年であった。

装用前の眼鏡最良矯正視力(logMAR平均1.28)と比して装用6か月後のCL最良矯正視力(同0.88)は有意に改善しており、1段階(0.1以上)の改善を56例(72.7%)、2段階(0.2以上)の改善を51例(66.2%)に認めた。他覚所見は「球結膜充血」が、自覚症状は「目の痛みの程度」「目の乾燥の程度」が有意に改善した(いずれも $P<0.001$ )。79例中13例(16.5%)に18件の有害事象(軽度、中等度)が発現し、角膜上皮欠損が8例(10.1%)、眼瞼炎2例(2.5%)、その他であった。このうち角膜上皮欠損1例が因果関係ありと判断された。

### D. 考察

輪部支持型CLは製造販売後の多数例においても医師主導治験と同様に、眼後遺症の視力改善、自覚症状の軽減に有用であった。

### E. 結論

輪部支持型CLはSJS/TENによる眼後遺症の視力改善、自覚症状の軽減に有用である。今後、角膜上皮欠損の発生に留意した普及が望ましい。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

- 論文発表
1. Aziza Y, Itoi M, Ueta M, Inatomi T, Kinoshita S, Sotozono C. Limbal-Rigid Contact Lens Wear for the Treatment of Ocular Surface Disorders: A Review. *Eye Contact Lens*. 48(8):313-317, 2022.
2. 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.
3. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese

- patients. *J Dermatol Sci.* 107(2):75-81, 2022.
4. Kinoshita F, Yokota I, Mieno H, Ueta M, Bush J, Kinoshita S, Sueki H, Asada H, Morita E, Fukushima M, Sotozono C, Teramukai S; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Multi-state model for predicting ocular progression in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *PLoS One.* 16 (12):e0260730, 2022.
  5. Ingen-Housz-Oro S, Schmidt V, Ameri MM, Abe R, Brassard A, Mostaghimi A, Paller AS, Romano A, Didona B, Kaffenberger BH, Ben Said B, Thong BYH, Ramsay B, Brezinova E, Milpied B, Mortz CG, Chu CY, Sotozono C, Gueudry J, Fortune DG, Dridi SM, Tartar D, Do-Pham G, Gabison E, Phillips EJ, Lewis F, Salavastru C, Horvath B, Dart J, Setterfield J, Newman J, Schulz JT, Delcampe A, Brockow K, Seminario-Vidal L, Jörg L, Watson MP, Gonçalo M, Lucas M, Torres M, Noe MH, Hama N, Shear NH, O'Reilly P, Wolkenstein P, Romanelli P, Dodiuk-Gad RP, Micheletti RG, Tiplica GS, Sheridan R, Rauz S, Ahmad S, Chua SL, Flynn TH, Pichler W, Le ST, Maverakis E, Walsh S, French LE, Brügggen MC. Post-acute phase and sequelae management of epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary DELPHI-based consensus. *Orphanet J Rare Dis.* 18(1):33, 2023.
  6. 橋本公二, 飯嶋正文, 塩原哲夫, 朝比奈昭彦, 池澤善郎, 南光弘子, 伊崎誠一, 堀川達弥, 古川福実, 白方裕司, 藤山幹子, 狩野葉子, 相原道子, 末木博彦, 北見周, 渡邊秀晃, 森田栄伸, 木下 茂, 外園千恵. 薬剤性過敏症症候群. 改定新版重篤副作用疾患別対応マニュアル第4集 6-21, 2023.
2. 学会発表
    1. Sotozono C. Research and Development of Cultivated Oral Mucosal Epithelia Transplantation. Regenerative medicine in ophthalmology, Web, 2022.6.10.
    2. Sotozono C. Mooren's ulcer. The 8th Asia Cornea Society 2022 (ACS), Bangkok, Thailand, 2022.11.24.
    3. 外園千恵. 角膜難病の克服に向けた橋渡し研究と医師主導治験. 第6回日本臨床薬理学会 近畿地方会, Web, 2022.07.16.
    4. 外園千恵, 上田真由美, 糸井素啓, 稲富 勉, 佐竹良之, 島崎 潤, 内野裕一, 許斐健二, 坂林智美, 手良向聡. 難治研究班. SJS/TEN 眼後遺症に対する輪部支持型コンタクトレンズの製造販売後調査. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし