

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) **Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases**

研究開発課題名： (日本語) Stevens-Johnson 症候群慢性期の診断基準・実態調査と治療法の確立
(英語) Research for diagnostic criteria and treatment strategy for Stevens-Johnson syndrome at chronic phase

研究開発担当者 (日本語) 外園千恵 京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学・教授
所属 役職 氏名： (英語) Chie Sotozono Professor
Department of Ophthalmology
Kyoto Prefectural University of Medicine

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 1 日

分担研究 (日本語) 慢性期診断基準作成、実態調査、診療ガイドラインの作成
開発課題名： (英語) Research for diagnostic criteria and treatment strategy for Stevens-Johnson syndrome at chronic phase

研究開発分担者 (日本語) 木下 茂 京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学・教授
所属 役職 氏名： (英語) Shigeru Kinoshita Professor
Department of Frontier Medical Science and Technology for Ophthalmology
Kyoto Prefectural University of Medicine

分担研究 (日本語) 慢性期診断基準作成、重症度分類、実態調査、診療ガイドラインの作成
開発課題名： (英語) Research for diagnostic criteria and treatment strategy for Stevens-Johnson syndrome at chronic phase

研究開発分担者 (日本語) 上田真由美 京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学・准教授
所属 役職 氏名： (英語) Mayumi Ueta Associate Professor
Department of Frontier Medical Science and Technology for Ophthalmology
Kyoto Prefectural University of Medicine

分担研究 (日本語) 調査データの管理・統計解析
開発課題名 : (英語) Research for diagnostic criteria and treatment strategy for Stevens-Johnson syndrome at chronic phase

研究開発分担者 (日本語) 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・教授
所属 役職 氏名 : (英語) Satoshi Teramukai Professor
Department of Biostatistics
Kyoto Prefectural University of Medicine

分担研究 (日本語) 慢性期診断基準作成、分担施設内実態調査、診療ガイドラインの作成
開発課題名 : (英語) Research for diagnostic criteria and treatment strategy for Stevens-Johnson syndrome at chronic phase

研究開発分担者 (日本語) 小川 葉子 慶應義塾大学医学部 眼科学教室・特任准教授
所属 役職 氏名 : (英語) Yoko Ogawa Associate Professor
Department of Ophthalmology
Keio University School of Medicine

分担研究 (日本語) 慢性期診断基準作成、分担施設内実態調査、診療ガイドラインの作成
開発課題名 : (英語) Research for diagnostic criteria and treatment strategy for Stevens-Johnson syndrome at chronic phase

研究開発分担者 (日本語) 島崎潤 東京歯科大学 歯学部・教授
所属 役職 氏名 : (英語) Jun Shimazaki Professor
Department of Ophthalmology
Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College

分担研究 (日本語) 慢性期診断基準原案作成、実態調査
開発課題名 : (英語) Research for diagnostic criteria and treatment strategy for Stevens-Johnson syndrome at chronic phase

研究開発分担者 (日本語) 別役智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科・教授
所属 役職 氏名 : (英語) Tomoko Betsuyaku Professor
Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine
Keio University School of Medicine

分担研究 (日本語) 慢性期診断基準作成、診療ガイドライン作成
開発課題名 : (英語) Research for diagnostic criteria and treatment strategy for Stevens-Johnson syndrome at chronic phase

研究開発分担者 (日本語) 森田栄伸 島根大学医学部 皮膚科学教室・教授
所属 役職 氏名: (英語) Eishin Morita Professor
Department of Dermatology
Shimane University Faculty of Medicine

II. 成果の概要 (総括研究報告)

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・粘膜に発疹とびらんを生ずる急性の皮膚粘膜疾患である。救命できてもしばしば視力障害と呼吸器障害をきたし、生涯に及ぶ後遺症となる。平成 28 年度は本研究班の各施設に通院する SJS/TEN 慢性期患者の調査を行い「診断基準」及び「重症度分類」の案を作成した。また慢性期患者の長期経過を後ろ向きに調査し、約 2 割において眼粘膜の癒痕化が緩徐に進行、悪化することを明らかとした。慢性期 SJS/TEN の視力障害に対する新規治療として京都府立医科大学では培養自家口腔粘膜上皮シートおよび輪部支持型コンタクトレンズを開発してきたが、前者を平成 26-28 年度において先進医療 B で合計 22 例に実施し、治験に向けて平成 28 年 9 月に PMDA 対面助言を行った。後者は平成 28 年 2 月に薬事承認を得た。これらの方法を単独または組み合わせることで重症視覚障害患者が視力改善を得ることが可能である。

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and its more severe variant, toxic epidermal necrolysis (TEN), are acute, inflammatory disorders that affect the skin and mucous membranes. Even after the acute-stage impairments subside, permanent visual impairment and/or respiratory disorders that require life-long treatment remain. In 2016, we surveyed the long-term sequelae in SJS/TEN patients, and proposed “Diagnostic criteria” and “Severity classification of SJS/TEN at chronic stage”. Over the past decade, we developed cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation (COMET) in combination with our exclusive and original-design limbal-supported rigid-type contact lens (limbal CL) as a novel and effective treatment for visually impaired SJS/TEN patients. Following an official consultation with the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency on September 13, 2016, we performed COMET as Advanced Medicine B on 22 patients between 2014 and 2016, and in February 2016 our limbal CL was approved for use by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. These two novel methods now make it possible to successfully treat cases of SJS/TEN with severe ocular sequelae.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 3 件、国際誌 7 件)

1. 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、梶島健治、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. 2016, 126(9), 1637-1685.
2. 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、薙田泰誠、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. 日本眼科学会雑誌. 2017, 121(1), 42-86.
 3. 外園千恵. 難治性眼表面疾患に対する新規治療とその実用化. 京府医大誌, 2017, 126(3), 145-155.
 4. 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, 2016, 14(1), 2-19.
 5. 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, 2016, 35(2), 199-204.
 6. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction using stem cell and tissue engineering. Prog Retin Eye Res, 2016, 51, 187-207.
 7. 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, 2016, 14(2), 168-88.
 8. Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, Kannabiran C, Rath VM, Gupta N, Kinoshita S, Gomes JA, Chodosh J, Sangwan VS. Stevens-Johnson syndrome: The role of an ophthalmologist. Surv Ophthalmol, 2016, 61(4), 369-99.
 9. Nakamura T, Yokoo S, Bentley AJ, Nagata M, Fullwood NJ, Inatomi T, Sotozono C, Yamagami S, Kinoshita S. Development of functional human oral mucosal epithelial stem/progenitor cell sheets using a feeder-free and serum-free culture system for ocular surface reconstruction. Sci Rep, 2016, 6, 37173.
 10. 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. 2016, 11(11), e0167402.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Strategies for Visual Improvement in chronic SJS/TEN, 口頭, Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Kinoshita S, 10th KPro Study Group Meeting, Kyoto, Japan, 2016/4/22, 国内.
2. Tear-Exchangeable Limbal Rigid Contact Lens for Severe Ocular Surface Disorders, 口頭, Sotozono C, The CLAO and Eye & Contact Lens Educational Summit, Seattle, USA, 2016/4/30, 国外.
3. 眼科領域の再生医療, 口頭, 外園千恵, 第64回日本輸血・細胞治療学会総会, 京都, 2016/4/26, 国内.
4. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植, 口頭, 外園千恵, 第3回弘前医療技術イノベーションシンポジウム, 青森, 2016/11/13, 国内.
5. スティーヴンス・ジョンソン症候群の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズについて, 口頭, 外園千恵, 第7回アジアメディカルコンタクトセミナー, 広島, 2016/11/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

SJS/TEN 慢性期眼障害の患者が閲覧できる情報提供サイトを運営・管理した。

(URL : <http://eye.sjs-ten.jp/check>)

(4) 特許出願

該当なし