

(様式 甲5)

氏名	吉川 大和
(ふりがな)	(よしかわ やまと)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1142 号
学位審査年月日	令和2年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Long-term progression of ocular-surface disease in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症における眼表面疾患の長期進行の検討)
論文審査委員	(主) 教授 森脇 真一 教授 植野 高章 教授 今川 彰久

学位論文内容の要旨

《背景と目的》

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) は全身の皮膚・粘膜壊死性障害を来す疾患で年間人口 100 万人あたり 3.1 人に発症するとされる非常に稀な疾患である。急性期 SJS/TEN の約 60% 程度に眼合併症が発症するとされており、そのうち半数で高度の角膜混濁や瞼球癒着といった重篤な眼表面の眼後遺症を残す。眼瞼の瘢痕性変化の重症度に伴い、慢性期に視力低下を来すことは報告されているが、慢性期の眼後遺症の変化・進行の詳細や、進行に影響を与える因子は十分に検討されていない。今回我々は SJS/TEN 症例の眼における眼後遺症の長期進行の詳細と進行に影響を与える因子を調査することを目的として本研究を行った。

《方 法》

1998年～2011年に京都府立医科大学眼科外来を初診となったSJS/TEN症例のうち5年以上経過観察でき、かつSJS/TEN発症後に眼表面への外科的介入を行っていない眼を評価対象とした。初診時と5年後の2つの時点でOcular Surface Grading Score (OSGS)を使用して、眼後遺症の重症度を遡及的に評価した。OSGSには7つの眼表面コンポーネント（結膜侵入、角膜血管新生、角膜混濁、角膜角化、瞼球癒着、および上下の結膜囊短縮）が含まれるが、各々のスコアを0～3（総OSGS最大：21）で評価して、初診時のスコアと5年後のスコアを比較した。各コンポーネントまたは総OSGSの増加を進行とした。さらに、上眼瞼癒痕および上下の眼瞼縁癒痕が眼後遺症の進行に影響を及ぼす影響について検討した。

《結 果》

<対象>

66例（男性24例：女性42例、年齢中央値〔四分位範囲〕36歳〔31-51.5歳〕）の105眼が対象となった。

<初診時の各OSGSの相関>

初診時のOSGSにおいて、結膜侵入、角膜血管新生、角膜混濁の相互の間に有意な相関がみられ（相関係数0.8以上）、また、瞼球癒着、上方の結膜囊短縮、下方の結膜囊短縮との相互の間に有意な相関がみられた（相関係数0.5-0.8）。角膜角化と他のコンポーネントとの間に有意な相関はみられなかった。

<5年間の眼後遺症の進行の割合>

105眼のうち35眼（33.3%）で、総OSGSが増加した。残り70眼も改善した症例はなかった。また初診時に総OSGSが0であった症例は14眼あり、そのうちの13眼（92.9%）は進行しなかった。両眼観察可能であった39例のうち32例（82.1%）が両眼とも同じ経過をたどった（22例が変化なし、10例が両眼とも進行）。

<初診時のOSGSが眼後遺症の進行に与えるリスク>

部分的結膜侵入（スコア 1-2）は、結膜侵入がない症例（スコア 0）よりも全結膜侵入（スコア 3）に有意に進行した（オッズ比 5.6 : 95%信頼区間 1.6-20.3）。部分的角膜角化（スコア 1-2）も、角膜全角化への進行のリスクが高かった（オッズ比 41.0 : 95%信頼区間 6.3-266.5）。角膜血管新生の変化は結膜侵入の変化と相関しており（相関係数 0.66）、血管新生も部分的に認められた場合は認めない場合と比較して有意に進行した（オッズ比 16.3 : 95%信頼区間 3.7-70.8）。

<結膜侵入と角膜角化の段階的進行>

全症例で、角膜角化は、全臨床的結膜侵入を伴う眼でのみ生じた（結膜侵入スコア 3）。

<上眼瞼癒痕および眼瞼縁癒痕が眼後遺症の進行に与える影響>

上眼瞼癒痕及び上眼瞼縁癒痕の重症度が高いほど、総 OSGS は高く、また 5 年間の変化量も大きかった。

《考 察》

今回の検討により、SJS/TEN の眼後遺症の進行の詳細が示された。慢性期 SJS/TEN 症例 66 例 105 眼を対象とした本研究では、5 年間に 33.3%で眼後遺症が進行した。部分的結膜侵入は、結膜侵入がない症例よりも、全結膜侵入に進行するリスクが 5.6 倍高く、部分的角膜角化も、角膜全角化への進行のリスクが 41.0 倍高かった。角膜血管新生の変化は結膜侵入の変化と相関しており、血管新生も部分的に認められた場合は、認めない場合と比較して 16.3 倍進行した。また、結膜侵入が完了した眼でのみ、角膜の角化は生じる可能性が示唆された。

以上から、SJS/TEN の眼後遺症の進行は、結膜侵入が部分的に生じると全結膜侵入に向かって進行し、結膜侵入が完了した眼でのみ角膜角化を生じ、角膜角化が生じるとそれが全角膜角化に向けて進行する様式をとることが示された。また、慢性期に結膜侵入や瞼球癒着といった眼後遺症がない状態であれば、その後はほとんどの症例は進行しないことも明らかとなった（92.9%）。眼後遺症の進行は多くの症例（82.1%）で両眼とも同じ経過をたどったことから、遺伝的背景や疾患発症の原因薬剤等といった患者背景因子が進行の要

因となっている可能性が示唆された。さらに、上眼瞼癒痕及び上方の眼瞼縁癒痕が眼後遺症の進行と関連する可能性が示唆された。

(様式 甲6)

論文審査結果の要旨

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) は全身の皮膚・粘膜壊死性障害を来たす疾患で年間人口 100 万人あたり 3.1 人に発症するとされる非常に稀な疾患である。本研究では SJS/TEN の眼後遺症の進行の詳細が示されている。

慢性期 SJS / TEN 症例 66 例 105 眼を対象とした本研究では、5 年間に 33.3% で眼後遺症が進行した。部分的結膜侵入は、結膜侵入がない症例よりも、全結膜侵入に進行するリスクが 5.6 倍高く、部分的角膜角化も、角膜全角化への進行のリスクが 41.0 倍高かった。角膜血管新生の変化は結膜侵入の変化と相関しており、血管新生も部分的に認められた場合は、認めない場合と比較して 16.3 倍進行したことなどを明らかにした。

以上から、本研究によって SJS/TEN の眼後遺症の進行は、結膜侵入が部分的に生じると全結膜侵入に向かって進行し、結膜侵入が完了した眼でのみ角膜角化を生じ、角膜角化が生じるとそれが全角膜角化に向けて進行する様式をとることが示された。

また、慢性期に結膜侵入や瞼球癒着といった眼後遺症がない状態であれば、その後はほとんどの症例は進行しないことも明らかとなった (92.9%)。眼後遺症の進行は多くの症例 (82.1%) で両眼とも同じ経過をたどり、遺伝的背景や疾患発症の原因薬剤等といった患者背景因子が進行の要因となっている可能性を示唆している。

さらに、上眼瞼癒痕及び上方の眼瞼縁癒痕が眼後遺症の進行と関連する可能性が示唆され、SJS/TEN の眼後遺症の進行についての新たな知見が得られた。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Cornea, 2020 Feb 4 〈オンライン早期公開〉

doi: 10.1097/ICO.0000000000002263