

厚生労働科学研究・研究成果等普及啓発事業による一般向け成果発表会

スチーブンス・ジョンソン症候群と眼合併症
～ 眼障害を克服するために～

日時:2007年11月23日(祝) 午後1時～午後4時30分

ところ:京都府立医科大学 図書館ホール

主催:京都府立医科大学眼科

共催:財団法人長寿科学振興財団

後援:関西眼疾患研究会

はじめに

厚生労働科学研究(感覚器障害研究事業)として平成十六年度からの三年間に「重症多形滲出性紅斑に対する眼科的治療法の確立」に関する研究を行いました。その一般向け成果発表会を、平成 19 年 11 月 23 日に京都府立医科大学附属図書館ホールで開催しました。紅葉の美しい観光シーズンと重なったため市内が大変に混雑し、参加の皆様が会場まで予定通りに到着できないというハプニングが生じましたが、多くの患者様あるいは医療関係者の皆様にお集まりいただき、熱気あふれる発表会となりました。

重症多形滲出性紅斑は、別名 Stevens-Johnson 症候群(スチーブンス・ジョンソン症候群)とも呼ばれ、その合併症としての眼障害は長らく原因不明、治療は極めて困難とされてきました。しかし少しずつ病態が明らかとなり、新しい手術の導入によって多少なりとも視力を取り戻すことが可能となってきました。まだ未解明の部分も多いのですが、今後この病気で生じた眼障害の治療が、少しでも良い方向に進むよう関係者一同で努力を続けたいと考えております。

本書は、成果発表会の記録として、眼の合併症に焦点をあてて作成しました。何か少しでも皆様のお役にたてれば幸いです。

平成 20 年 3 月

京都府立医科大学 眼科

木下 茂

プログラム

総合司会 外園千恵

1:00 - 1:10 主催者挨拶 木下 茂 京都府立医科大学附属病院長

1:10 - 2:00 「Stevens-Johnson 症候群について」 座長 木下 茂

池澤善郎 (横浜市立大 環境免疫病態皮膚科学 教授)

2:00 - 2:10 休憩

2:10 - 2:40 「Stevens-Johnson 症候群と眼障害」

外園千恵 (京都府立医科大学 眼科 講師)

2:40 - 3:10 「手術治療の適応、効果と合併症」

稲富 勉 (京都府立医科大学 眼科 講師)

3:10 - 3:25 「病態解明への挑戦」

上田真由美 (京都府立医科大学 眼科 専攻医)

3:25 - 3:45 質疑応答

3:45 - 3:55 休憩

3:55 - 4:25 パネルディスカッション 司会 : 木下 茂

パネリスト: 池澤善郎(皮膚科医)、川端真一(元京都新聞 論説委員)

湯浅和恵(患者会代表)、外園千恵(眼科医)

4:25 - 4:30 閉会の辞

Stevens-Johnson 症候群の診断と治療

横浜市立大学大学院 環境免疫病態皮膚科学 池澤善郎教授

1) 薬疹研究の出発点

中毒性表皮壊死融解症(TEN)の患者さんとの出会いがあり、その後薬疹の動物モデルの作製とそれを用いた研究を開始した。動物モデルの研究により、薬疹の機序や病態に関する様々なことが明らかになってきている。

2) SJS/TEN の主要所見(付録 SJSとTENの診断基準 を参照)

スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)の主要所見は、.皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変、 びらん、もしくは水疱が体表面積の 10%未満である、発熱、である。

中毒性表皮壊死融解症(TEN)の主要所見は、 体表面積の 10%を超える水疱、表皮剥離・びらん、 ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群を除外できる、発熱、である。

SJSとTENは同ースペクトルの疾患であり、SJS が進展して TEN となることもある。両者の違いは皮膚の罹患面積が 10%未満か 10%以上であり、SJSではTENに比較して、眼・口唇の壊死性病変を伴いやすい。

3) SJS/TEN に対する最近の治療と死亡率

SJS/TEN の治療にはステロイドパルス療法、ヒト免疫グロブリン静注(IVIG)療法、血漿交換療法があるが、重症例ではこれらを併用して治療が行われている。1981-1997 年の 17 年間と 2000-2005 年の 6 年間の報告例に見る SJS と TEN の死亡率を比較すると、SJS の死亡率は、6.5% から 2.3% に、TEN の死亡率は、21.6% から 9.8% に減少している。但し、過去 5 年間(1998-2002)に認定された皮膚障害の概要によれば(南光弘子、日皮会誌、115(8): 1155-1162、2005)、後遺症の殆どは SJS/TEN の粘膜病変由来で、特に眼科的后遺症が最も多かった。死亡率については、SJS は同じく 1.3% と低かったものの、その多くが SJS 進展 TEN とされている。TEN は 32% と依然として高率であり、こちらの数字の方がおそらく実勢を反映していると考えられており、TEN に進展した場合、依然として大変予後不良な重症薬疹である。

4) SJS/TEN の診療の進め方

重症薬疹の診断:薬疹の病歴、症状と経過、病型、重症度、進展速度から診断する。

治療は何から始めるべきか:病型と病勢から、パルス療法含めたステロイド療法、IVIG、血漿交換を検討する。

刻々と変化する症状の動きを注意深く観察して、診断や病勢判断を補正し、病態に合致した治療を行う。

治療に伴う副作用を含め重篤な臓器障害・感染症の合併に対して専門科とのチーム医療を行う。

原因薬剤の推定・同定による発症の予防と後遺症に苦しむ患者さんに対し医薬品副作用被害救済制度の活用。

5) SJS/TEN の治療方針と今後の課題

今後の課題としては 病態の解明、 早期診断 (薬物過敏症発症と関連する HLA 多型とその他の遺伝子多型についての解析など)、 高価な IVIG や血漿交換に代わる新規治療の開発、 などがある。

注:本ページは池澤先生のご講演をもとに眼科学教室で作成しました。

(文責:外園千恵、足立紘子)

なお、SJSとTENの症状や治療に関する詳細は、平成18年11月厚生労働省発行の「重篤副作用疾患別治療マニュアル」に記載されており、以下のURLで見ることができます。

< 一般向け >

http://www.info.pmda.go.jp/juutoku_ippan/juutoku_ippan.html

< 医療関係者向け >

http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html

Stevens-Johnson 症候群 診断基準(2005)

概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、薬剤である。

主要所見(必須)

1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること。
2. しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10%未満であること。
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。
5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

但し、TEN への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の3項目を全てみたす場合 SJS と診断する。

中毒性表皮壊死融解症(TEN) 診断基準2005

概念

広範囲な紅斑と、全身の 10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。

主要所見(必須)

1. 体表面積の 10%を越える水疱、表皮剥離・びらんなどの表皮の壊死性障害。
2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
5. 粘膜疹を伴う。眼症状は、角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものを TEN とする。

サブタイプの分類

- 1型: SJS 進展型(TEN with spots)
- 2型: びまん性紅斑進展型(TEN without spots)
- 3型: 特殊型

参考所見

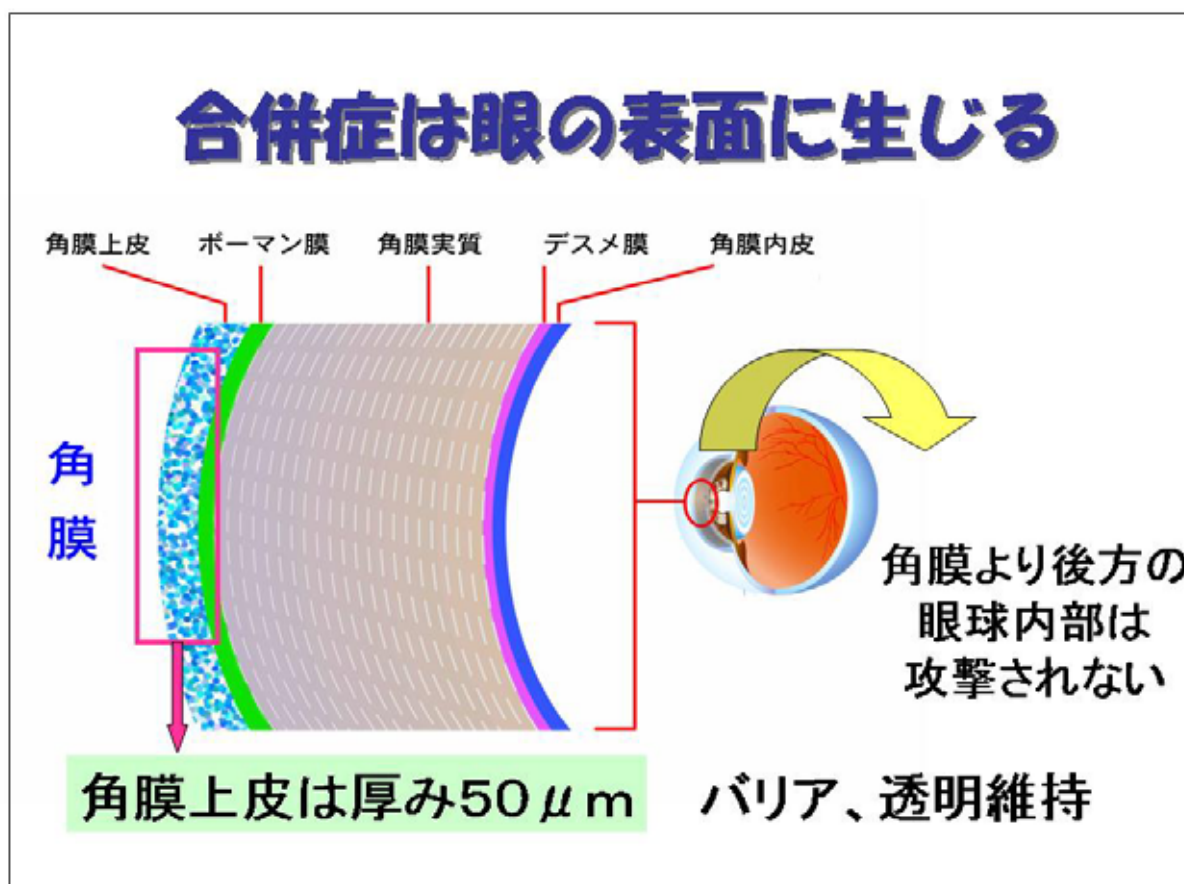
治療等の修飾により、主要項目1の体表面積 10%に達しなかったものを不全型とする。

Stevens-Johnson 症候群と眼障害

外園千恵(京都府立医大 眼科 講師)

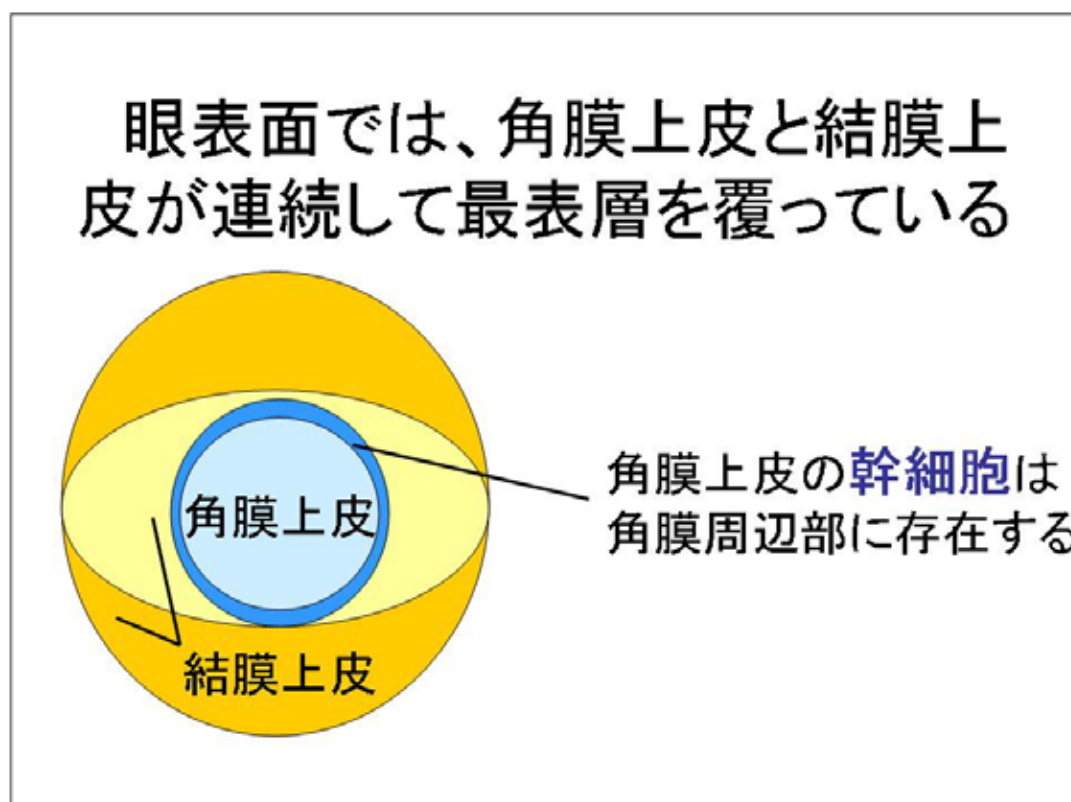
1. 目のしくみと合併症

眼球は角膜、強膜という2種類の壁でできており、眼球を形づくるとともに外界から眼球を守っています。光は角膜から入って、眼の中のレンズ(水晶体)を通り抜け、眼の後ろの方にある網膜という膜に像を結びます。カメラに例えると、角膜はカメラの外側のレンズ、水晶体は中のレンズ、網膜はフィルムにあたります。光が網膜までしっかりと届き、焦点が合うことで、見たものの情報が脳へ伝わります。



スチーブンス・ジョンソン症候群では、発症時(急性期)に眼の表面が攻撃されて皮膚と同様にびらんを形成します。一方で、角膜より後方の眼球内部は攻撃されず、水晶体や網膜には病気を生じません。くろめ(角膜)の上には角膜上皮が、しろめ(強膜、結膜)の上には結膜上皮が存在し、これらは連続して眼の表面を覆っていますが、これらの上皮が急性期に攻撃されて消失します。まぶたも攻撃されるため、まぶたが腫れて目が開かなくなったり、まつ毛が抜けたりします。

角膜上皮の幹細胞(かんさいぼう)(ステムセルとも呼ばれる)は角膜周辺部の輪部と呼ばれる帯状部分に存在し、角膜に上皮細胞を供給しています。角膜上皮が、幹細胞も含めて全て消失してしまうと、角膜上皮が供給されなくなり、次に述べるような様々な合併症を生じます。



2. 急性期の症状

私たちが調査したところ、発症した方の約 80%が、皮膚に発疹が出る前に、のどが痛い、からだがだるい、微熱があるなど、風邪に似た症状を感じていました。また発症時の詳細を覚えている方のうち約 7 割では、眼の充血が先に生じて、半日から 4 日後に発疹が生じて全身に広がりました。皮膚のほかに粘膜を障害されることが、この病気の特徴ですが、眼障害を伴った方の全てが、急性期に口の中や口の周りに出血や糜爛を伴っており、全員が爪の脱落や変形を経験していました。また、ほぼ半数の方が急性期に、粘膜のうち陰部にびらんなどの障害をきたしていました。

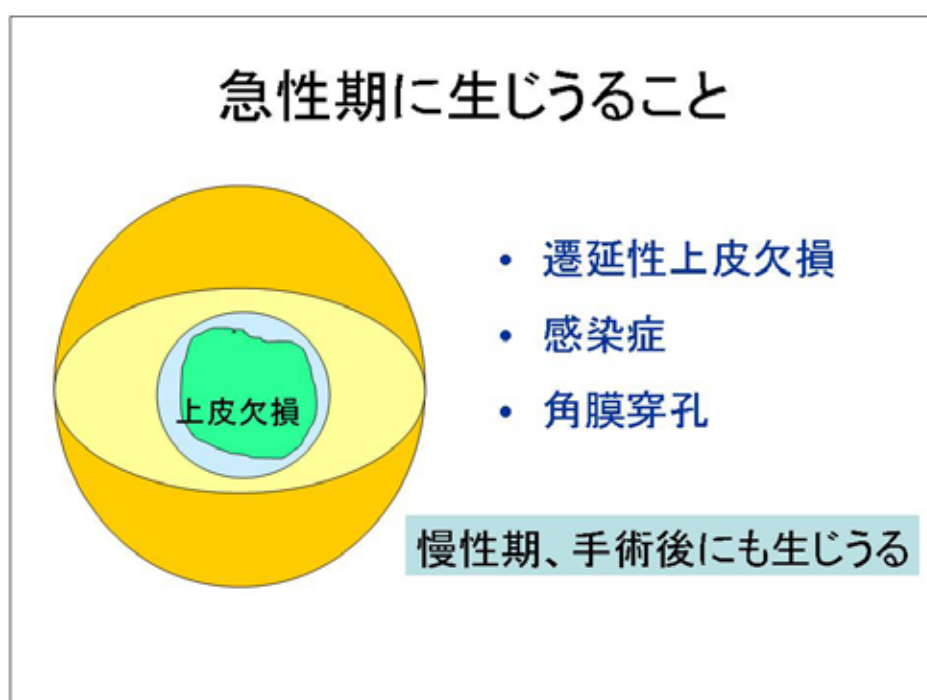
スチーブンス・ジョンソン症候群では全ての方が眼障害を伴うのではなく、およそ 50 - 70%の方が眼障害を合併すると言われています。今回の調査より、発疹と同時あるいは少し前より眼が充血し、口の中やまわりに出血やびらんがあるときは、眼合併症に注意する必要があることがわかりました。

発症時の症状

- 感冒様症状が先行 (80%)
- 咽頭痛、微熱、倦怠感
- 発疹より先に眼が充血 (73%)
- 口腔・口唇の出血性びらん (100%)
- 爪の脱落・変形 (98%)

3. 急性期の眼障害

発症して間もない「急性期」には、眼の表面にある角膜上皮と結膜上皮が攻撃されて消失します。その際に、角膜上皮が幹細胞も含めて全て消失すると角膜上皮欠損が治りにくい状態、すなわち「遷延性上皮欠損」になります。「遷延性上皮欠損」では眼を守るべき上皮がないために、病原体とくに細菌が侵入しやすくなって「感染症」を発症します。あるいは、角膜が溶けて穴があく「角膜穿孔」をきたします。「感染症」や「角膜穿孔」を生じると、視力回復がとても難しくなります。



急性期の治療では、少しでも早く眼の炎症をはずめて、角膜上皮と結膜上皮を攻撃から守ることが有用です。主に、ステロイドを使った治療を行います。もし「遷延性上皮欠損」になったら、上皮を修復するために眼帯や軟膏で眼の表面を保護します。しかし眼を保護するだけでは大変に治りにくく、時間がか

かります。私たちが開発した培養粘膜上皮シート移植はこのような状態に有効です。手術については、稲富講師が説明させていただきます。

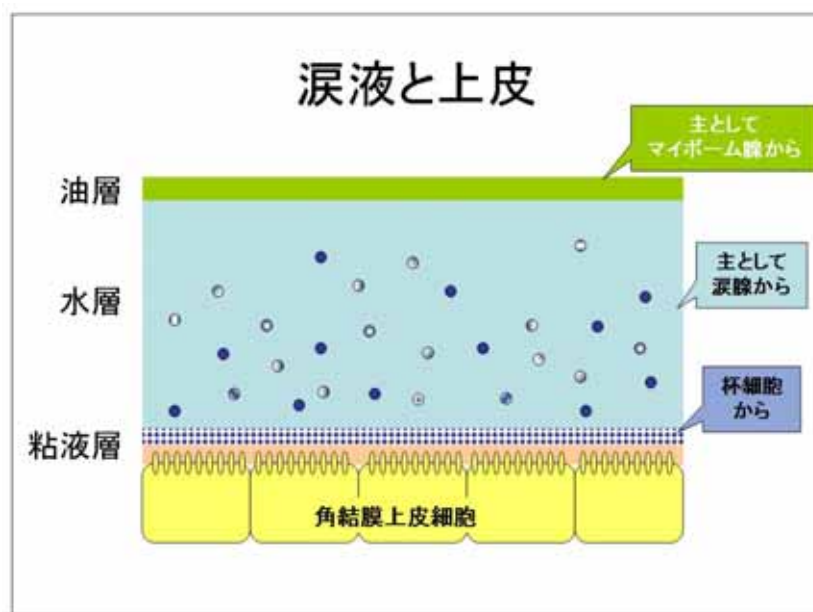
4. 慢性期の眼障害

皮膚の発疹やびらんが消えて、眼表面が修復した状態を「慢性期」と呼びます。慢性期には、角膜混濁(くろめの濁り)、睫毛乱生(さかまつげ)、ドライアイが眼障害となります。角膜混濁があると光が網膜に届きにくくなって、見えにくくなります。さかまつげは、目の痛みやまぶしさの原因となります。ドライアイは見え方の質の低下につながり、乾燥感や痛みの原因ともなります。

慢性期の状態	
• 瘢痕性の角膜混濁	視力不良
• 睫毛乱生(さかまつげ)	眼痛、羞明
• ドライアイ	見え方の質に影響

私たちは慢性期に眼科に通院する方の眼の状態を詳しく調べました。その結果、83%の眼で輪部上皮すなわち角膜上皮幹細胞が完全に消失しており、角膜上皮幹細胞の有無が視力障害に強く関連することが明らかとなりました。

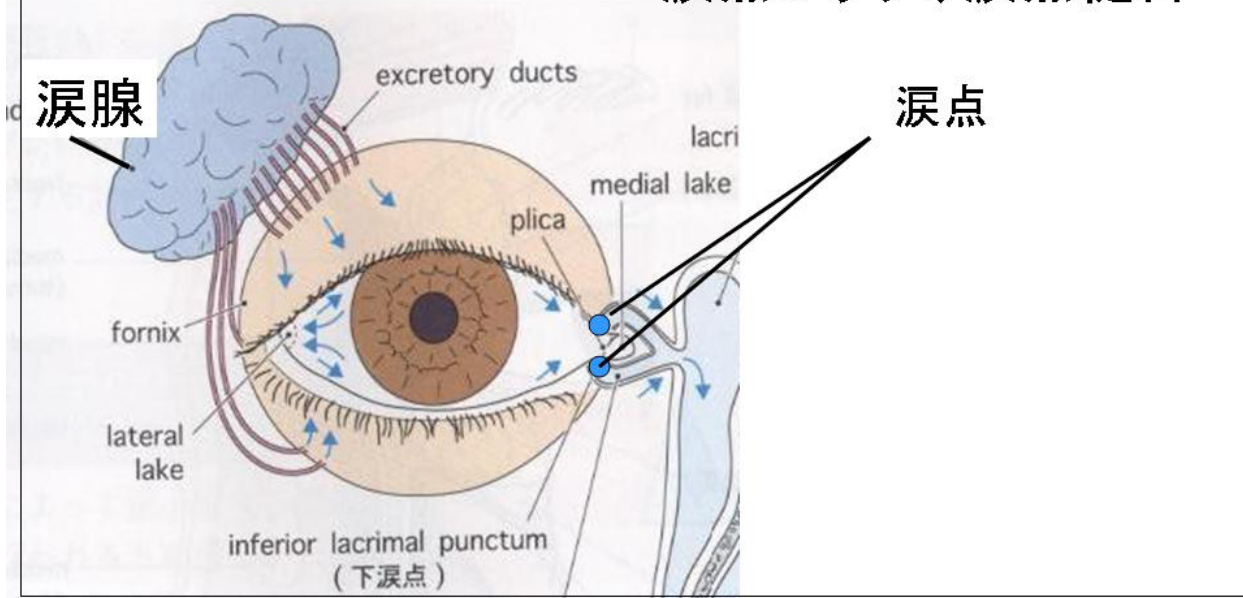
また74%ではマイボーム腺に異常があり、本来分泌されるべき油脂が全く出ていませんでした。涙は、粘液、水、油から成り立ちますが、このうち油が少ないと涙が蒸発しやすくなります。この病気では、人工涙液を頻回に点眼しても眼の表面が乾きやすいと感じる方が多いのですが、マイボーム腺から油がうまく分泌されないことが、この症状に関係すると考えられます。



慢性期の角膜混濁による視力障害に対しては、通常の角膜移植では手術後に上皮欠損や角膜穿孔などの重篤な合併症を生じやすく、良い結果を得ることが困難です。つぎに稲富講師が述べる培養粘膜上皮シート移植が、慢性期の手術治療として有用です。さかまつげは、2-4週に1回程度通院して眼科で抜いてもらうのが確実です。さかまつげの状態によっては、手術治療が適応になる方があります。ドライアイは、涙に似た水分(人工涙液)を点眼により補給し、もし涙液の出口である「涙点」が開いていれば、涙点を閉じる方法(涙点プラグや涙点閉鎖術)が有効です。

ドライアイの管理

- 人工涙液の点眼
- 涙点プラグ、涙点縫合



5. 目の特徴と今後のケア

スチーブンス・ジョンソン症候群では、何らかの理由で眼にメスを入れると、急性期と同様の著しい炎症が眼の表面に生じます。それがきっかけとなって眼表面の癒着や混濁が進行するため、発症して何年たっても、手術(白内障など)を受ける際にはこの病気に詳しい眼科医に相談しましょう。

眼に感染を生じやすいことも特徴のひとつです。眼の表面は無菌ではなく、健康でも何らかの細菌が存在しますが、この病気では、薬剤が効きにくいMRSAあるいはMRSEといった細菌が、しばしば眼の表面に存在します。角膜に細菌がくっついて増えると、目やにが増えて見えにくくなります。そのような症状があれば、必ず眼科を受診しましょう。

視力低下が進行しないためには、ドライアイやさかまつげの治療を行って、眼の表面をいたわることが大切です。目やにが出る場合には、どのような細菌が関係しているかを眼科でチェックしてもらおうとよいでしょう。炎症を抑えるためにステロイドを点眼することが多いのですが、ステロイドの副作用で眼圧が上がることがあります。眼圧が上がると視野が狭くなり、「緑内障」という病気になります。ステロイドをむやみに使用せず、使う場合には眼科で定期的に眼圧をはかってもらうことも大切です。

視力低下が進行しないための管理

- 逆まつげの管理
- 感染予防
- ドライアイの管理
- 眼圧・視野の管理



手術治療の適応、効果と合併症

稲富 勉(京都府立医大 眼科 講師)

1. 手術治療でめざすもの

スチーブンス・ジョンソン症候群の手術治療では、視力の向上を期待される患者さんがほとんどです。しかし手術は、視力回復が目的の全てではありません。手術を行うことにより、目の表面の安定化を得ることができ、そのことが治療の第一歩となります。

手術治療での『ゴール！』

- ①. **視力回復**だけがすべてでない。
- ②. 目の**表面の安定化**が第一歩
- ③. **合併症**からの回避

例えば急性期に角膜上皮欠損を生じて、なかなか治らない場合(これは「遷延性上皮欠損」と呼ばれ、先ほど外園がお話しました)、そのままであれば感染や角膜穿孔を生じます。そのような合併症を生じないで経過した場合にも、まぶたと眼球が癒着するなどの強い瘢痕を形成し、とても見えにくい状態になります。このようなリスクのある「遷延性上皮欠損」に対して手術であたらしい上

皮を移植すると、合併症を回避することができ、瘢痕も少なく安定化します。このように将来おこるかもしれない合併症のリスク回避のため行う手術も、視力回復を目的とする手術と同じくらいに意義があります。

2. なぜ手術治療が難しいか？

では、どんどん積極的に手術をしたら良いのではないかと思われるかもしれませんが、しかしスチーブンス・ジョンソン症候群の患者さんの眼は、手術で生じた傷が治りにくい、手術後に炎症を起こしやすい、感染を生じやすいという特徴があります。良くするつもりで手術をしたのに、かえって眼が悪い状態になってしまうことがあるため、手術は慎重に行わねばなりません。

手術が難しい理由としては、病気の性質として慢性的に炎症があること、ドライアイが強いこと、感染をおこすリスクが高いことがあげられます。この理由によって以前には、手術後1年以内に眼の状態が元に戻ったり、元より悪くなることがありました。手術療法の進歩と、病気の性質を理解することによって、最近では手術後数年程度まで、良好な治療効果を得られるようになりました。しかし、手術で得た効果を長期に持続させることは、まだ難しいのが現状です。

なぜ手術治療が難しいか？

- ①. 慢性的に炎症反応が強い。
- ②. ドライアイが強い。
- ③. 感染リスクが高い。

長期的な管理は特に難しい

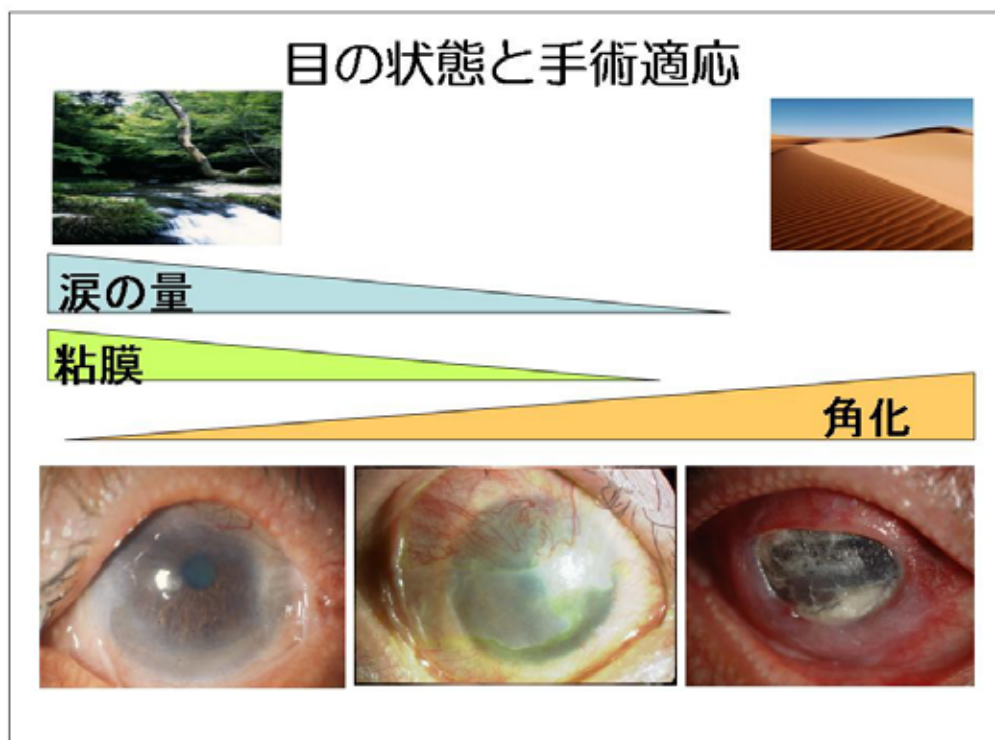
3. 手術の適応

患者さんからはしばしば、「先生、なぜ手術をしてくれないの?」と言われてます。しかし、ほんの数ヶ月だけ良い状態で、その後は元よりも悪くなったのでは後悔してしまいます。長い目でみた場合に、良い結果を生むかどうかを考えねばなりません。

手術そのものが難しいのではなく、手術後の合併症が問題となるため、手術後のケアを正しく行うことが重要です。また一人ひとり、目の状態が違うため、同じ病気でも他人の話が自分にあてはまるとは限りません。

手術するかどうかを考えるにあたっては、涙の量、粘膜の状態が鍵となります。涙の量が多く、眼表面の粘膜(角膜、結膜)が潤っていると、手術後の合併症を生じるリスクが少なく有利です。一方で、眼表面が乾いて、足の裏のように角化(かくか、と呼びます)していると、手術後に上皮欠損を生じやすく、また

感染を生じるリスクが高いため、手術後に良くない方向に進む危険があります。そのような眼では、医師の指導に沿った術後ケアをきちんとできるか、何かトラブルがあったときに通院が可能かといったことを考慮して、手術するかどうかを患者さんと一緒に考えていきます。

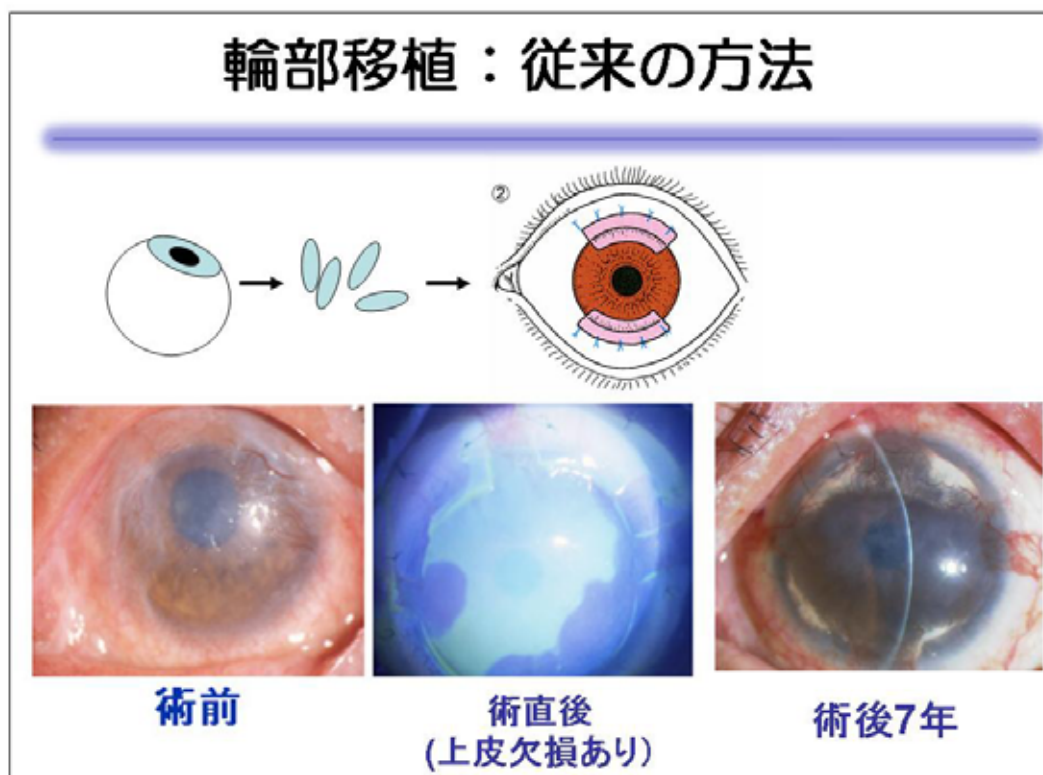


4. 培養上皮シート移植

角膜上皮が消失して、分厚い結膜組織で目の表面が覆われることが、見えにくくなる最大の理由とすれば、厚い結膜組織を除去して、角膜上皮を移植すれば眼は良くなるはずです。

スチーブンス・ジョンソン症候群の治療として、最初に効果をあげた方法は、「輪部移植」あるいは「角膜上皮形成術」と呼ばれる手術です。これらは、ドナーの角膜から角膜上皮幹細胞を含む組織を切除し、患者さんの眼に移植して、眼の表面が角膜上皮で覆われるようにします。この方法により視力改善を得た

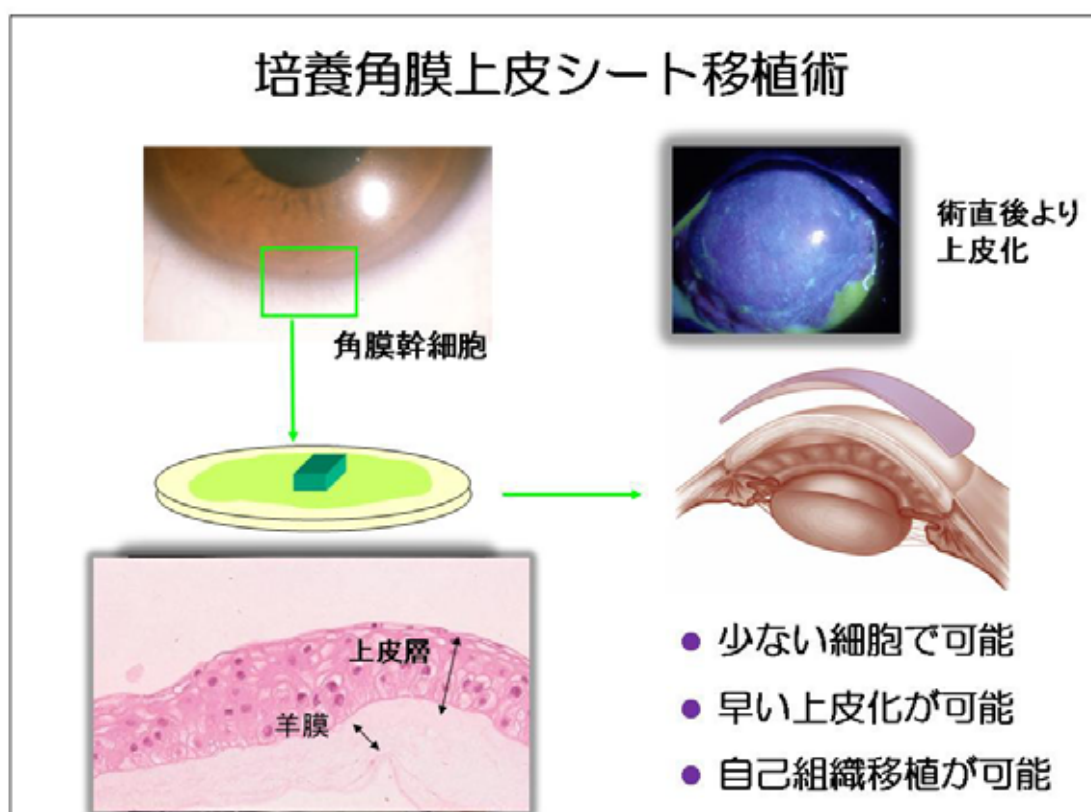
方もありますが、手術後にドナー組織から上皮が伸びるのを待たねばならず、うまく伸びなかったり、伸びるのを待つうちに感染や角膜穿孔を生じる方が少なくありませんでした。また上皮移植に使えるドナー角膜が日本では乏しいという問題もあります。



そこで私たちは、再生医療のひとつとされる培養粘膜上皮シート移植を開発し、大学倫理委員会の承認のもとに実施してきました。この方法は、少ない細胞から上皮シートを作成することが可能です。また、すでに出来あがった上皮細胞シートを移植するため、輪部移植のように上皮が伸びるのを待つ必要がなく、術後早期に安定した眼表面を得ることが出来ます。上皮細胞の源として自分の細胞を用いる(自家移植、じかいしょく、と呼びます)ことも可能です。

私たちが最初に行ったのは、「培養角膜上皮シート移植」です。これまで良

い治療法のないとされた「急性期の遷延性上皮欠損」に対して培養角膜上皮シート移植を行うと、眼表面がすぐに上皮化し、安定しました。上皮化を得たことにより、もし上皮欠損のままであれば高率に生じたと思われる種々の合併症を回避できました。さらには、その後の瘢痕形成も少ないという良い結果を得ました。また慢性期の視力改善のためにも、培養角膜上皮シート移植を行いました。多くの方で術後の視力改善を得ましたが、長期には一部の方で感染症を発症したり、拒絶反応を生じたり、拒絶反応を抑えるために用いるステロイドの副作用で緑内障を生じたりしました。



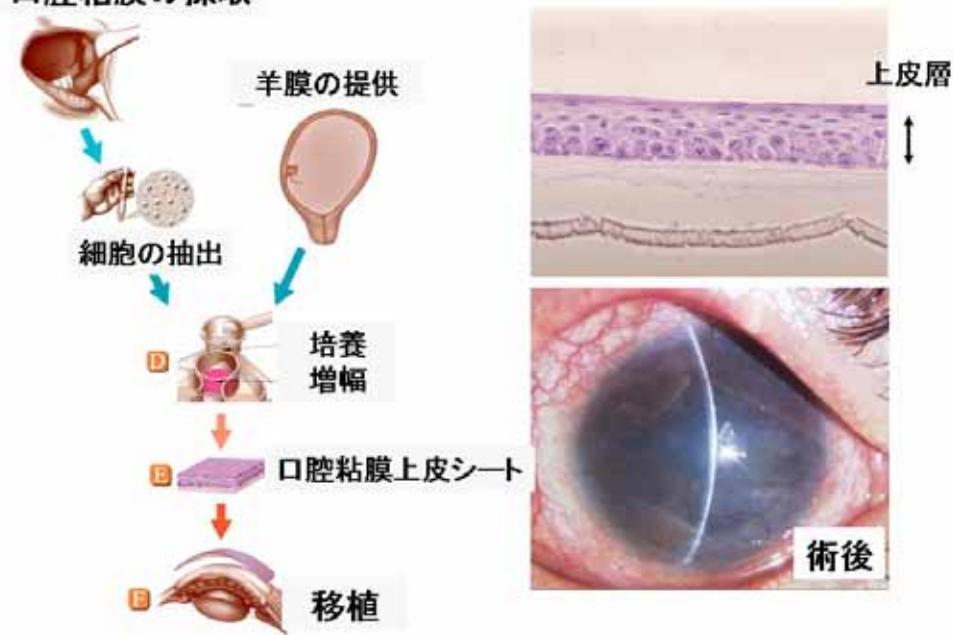
そこで次に、「培養口腔粘膜上皮シート移植」を開発、実施しました。他人の角膜がドナーであると、拒絶反応と戦わねばなりません。しかし自分の細胞を移植すれば、拒絶反応を生じず、そのために手術後の投薬も少量ですみます。

スチーブンス・ジョンソン症候群では両眼が病気になるため、自分の角膜を使う「自家培養角膜上皮シート移植」を行うことができません。このため、角膜に似た上皮シートを作成できることと、採取が比較的容易であることから、患者さん自身の「口腔粘膜」を用いて上皮シートをつくりました。

培養口腔粘膜上皮シートの作成方法は、培養角膜上皮シート移植とほぼ同様であり、羊膜を支持組織として使用します。羊膜とは、赤ちゃんがお母さんのおなかの中にいるとき、子宮を裏打ちしている薄い膜です。羊膜の上に、角膜上皮あるいは口腔粘膜上皮を育てて3-5層の上皮層にします。手術では、角膜表面の瘢痕組織を除去して、羊膜と上皮層が一緒になった「上皮シート」を角膜にのせて縫い付けます。

自己培養口腔粘膜上皮移植

口腔粘膜の採取



口腔粘膜上皮シートを移植した眼では、角膜上皮シート移植に比べて角膜表面に若干の凹凸がみられます。このために手術後に得られる視力は、角膜上皮シート移植より悪いですが、眼表面の安定性は良好で、手術前が重症であっても移植後の合併症が少なくてすみます。

最も重症な方では、眼が皮膚と癒着してほとんど眼が開かない状態となったり、眼の表面が皮膚のように硬く、分厚くなります。そのような最重症の方では、培養上皮移植による効果を得ることが困難です。しかし人工角膜を移植する方法があります。日本では近畿大学で、スチーブンス・ジョンソン症候群に対する人工角膜の移植を行っています。犬歯のあることが条件となりますが、興味のある方は眼科の主治医に相談してみてください。

培養粘膜上皮シート移植は、世界でも最先端の方法としてマスコミでも時々取り上げられています。この手術によって 10 年前には治療が困難な状況も、治せるようになりました。この病気の治療は、やっと光がみえてきたという状況ですが、将来、もっと多くの患者さんが視力を回復されることを願っております。

病態解明への挑戦

上田真由美(京都府立医大 眼科 専攻医)

スチーブンス・ジョンソン症候群は、お薬を飲んだり注射したりすることがきっかけとなって発症します。しかし、風邪薬や抗てんかん薬を飲んでも、すべての方がスチーブンス・ジョンソン症候群を発症するわけではありません。ほとんどの方は、風邪などの病気が治癒し元気になります。なぜか、ほんのごくわずかなの方がスチーブンス・ジョンソン症候群を発症します(図1)。

そこで、スチーブンス・ジョンソン症候群を発症しやすい体質というものがあるのではないかと考えました。人には様々な体質が存在します。例えば太りやすい体質の人や太りにくい体質の人、風邪をひきやすい人、ひきにくい人、熱の出やすい人などです。

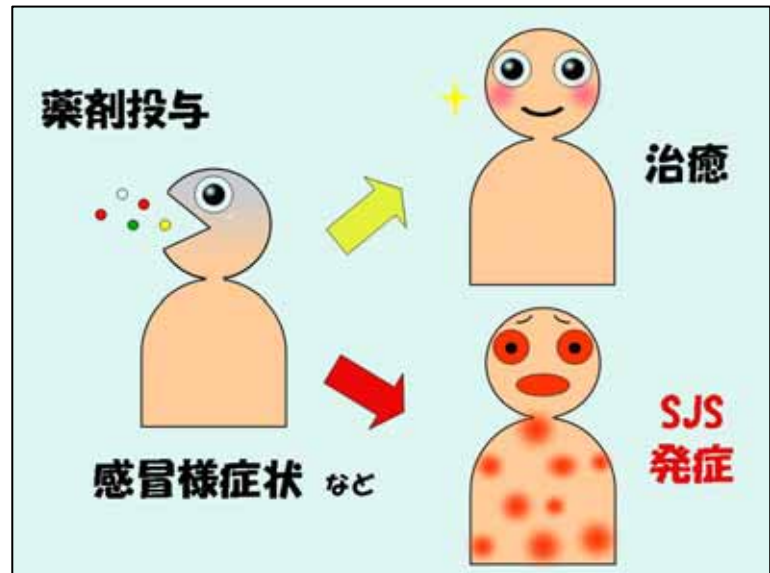


図1: 同じように薬を飲んでも SJS を発症する人と発症しない人がいる

最近、ヒトの体質は、生命の設計図であるゲノムに存在する個人差により生じることがわかってきました。このゲノムに存在する個人差は何百カ所もあり、遺伝子多型と呼ばれます。遺伝子多型は、親から子に遺伝する遺伝子疾患とは全く異なります。

我々は、1)まず血液中の IgE(免疫グロブリンE)について調べました。IgE はアトピーや喘息などのアレルギー疾患で上昇します。その結果、スチーブンス・ジョンソン症候群を発症したグループと発症していないグループの間に違いを認めませんでした(図2)。このことから、スチーブンス・ジョンソン症候群は一般のアレルギー疾患とは異な

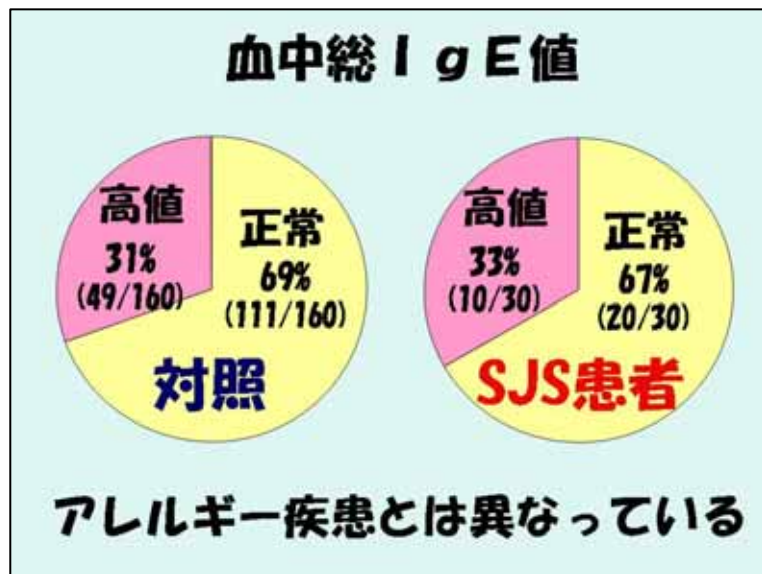


図2: 血中 IgE には、差を認めない

っていると考えられました。2)体質をつかさどる重要なものに、HLA(エイチ エル エー)というものがあります。HLAは、ABO血液型とは異なるもので、さらに細かく分類されているものです。HLAの型は、様々な疾患と関連しています。そこで、Stevens-Johnson 症候群についても調べてみました。

その結果、HLA class I A 0206がスチーブンス・ジョンソン症候群の患者さんで多いことがわかりました(図3)。このことは、HLA class I A 0206という型を持っている人は、

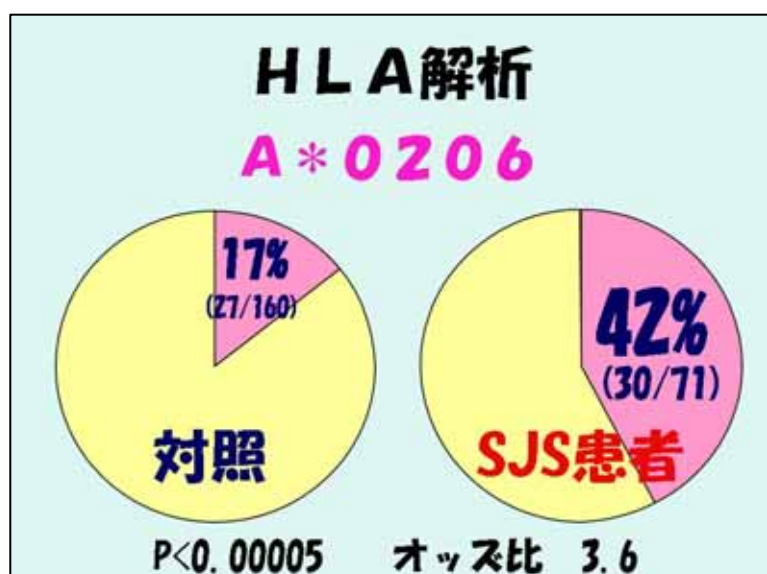


図3: SJS では、A0206 が多い

スチーブンス・ジョンソン症候群にかかりやすいことを示しています。

また、このA0206という型は、アメリカ人やヨーロッパ人などの白人には存在しないことから、スチーブンス・ジョンソン症候群に関連するHLAの型には、民族間で違いがあることもわかりました。

3) つづいて私たちは、自然免疫というものに注目しました。免疫とは、病原体などの異物が身体に入ったときに、それらを排除するために働くしくみです。そのなかでも自然免疫とは、病原体が体内に入っただけにはたらくものです。

ウイルスや細菌に深く関わりのある自然免疫に関連した遺伝子に着目して、体質をつかさどる遺伝子多型というものを調べました。その結果、Toll like receptor3 (トールライク レセプター3) という

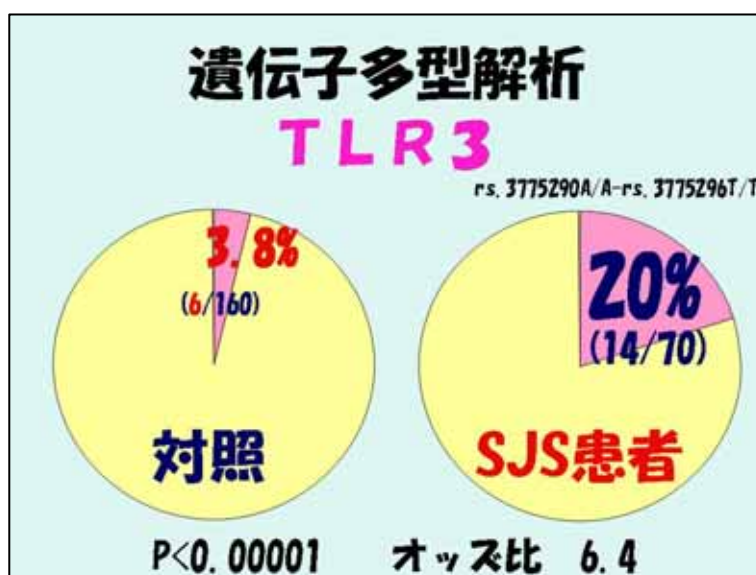


図4: SJS は TLR3 遺伝子多型と相関

ウイルスの認識に関連した分子の遺伝子多型に違いのあることがわかりました。遺伝子多型の組み合わせ rs.3775290A/A & rs.3775296T/T をAとすると、発症していないグループでは、Aの組み合わせを3.8%の人しか持っていませんが、スチーブンス・ジョンソン症候群を発症したグループでは、20%の人がこのAの組み合わせを持っています(図4)。このことは、Aの組み合わせを持っている人は、A以外の組み合わせを持つ人の約6倍スチーブンス・ジョンソン

症候群にかかりやすいということを示しています。また、この違いが、ウイルスの認識に関与している遺伝子の多型、つまり個人差から生じていることより、ウイルスに対する反応性の違いが、何らかの形でスチーブンス・ジョンソン症候群の発症に関与している可能性があることを示しています。

今後、研究が進んでスチーブンス・ジョンソン症候群を発症しやすい体質がわかれば、将来には発症を予防、あるいは早期診断できる可能性があります。これまで多くの患者様にご協力いただきましたことを決して無駄にしないよう、今後もスチーブンス・ジョンソン症候群がどうして発症するのかについて、調べていきたいと思っています。ご協力いただきました患者様に、この場を借りて御礼申し上げます。

パネルディスカッション

司会：木下 茂

パネリスト：川端眞一(元京都新聞論説委員)、湯浅和恵(患者会代表)

池澤善郎(皮膚科医)、外園千恵(眼科医)

木下： 全員参加型でディスカッションしたいと思いますので、ご意見があれば挙手してください。パネリストを紹介します。川端氏は京都新聞の元論説委員であり医療全般に詳しい方で、癌対策などに加わっておられます。湯浅氏は患者の皆様よくご存知の方で、我々と皆様の接点として、いろいろな情報を双方向性にご提供いただいています。池澤先生、外園は先ほどの講演者です。

さて社会との接点ということですが、我々や患者さんはこの病気をみんなが知っているように思いがちですが、実は社会ではこの病気はあまり知られていないということがあります。このことについて川端さんいかがでしょうか。

川端： 私は30年近く、医療の問題を中心に記者活動をしてきましたが、30年くらい前から遺伝子の問題が大きく扱われてきました。そちらに主力をおいてきたせいかどうか、この病気について積極的に取材したり、関心をもつことは正直申し上げて、あまりありませんでした。医療分野専門のほかのジャーナリストでも、この病気をあまり知らないと思います。木下

教授と出会い、目の問題取材する機会を得て、5-6年前からこういう病気があることを知り、この病気を社会に知ってもらいたいと思うようになりました。今日いろいろなお話を伺い、大変な問題であると再認識しました。

この病気が重篤になる前に、未然に対策をうつためには、発病するとういう状態になるのだということを、もっと社会的に皆さんに知ってもらう努力をすべきではないかと思います。まだこの患者になっていない人にも、ある程度知識があれば、大変なことになる前に手が打てる可能性があると思います。我々マスコミも含めて、積極的にPRというか、啓蒙する必要があると思いました。

湯浅：患者の側からすると、副作用という特異的なことがありますので、医師としては、副作用は話題にしないといった、タブーに近い部分があるようです。スチーブンス・ジョンソン症候群という名前を出しただけで、医師から薬をだしてもらえないといった問題があります。私自身、もともと医療の現場にいましたので、医師のその気持ちはわかるのですが、患者の立場からはつらいことです。例えば癌患者であれば、製薬会社と患者は「癌を治そう」という同じ気持ちにあるわけですが、私たちは副作用であるため、製薬会社から嫌われる立場にいるわけです。

そのようななか、患者ひとりひとりが本当に孤独で、自分ひとりで病気や偏見と戦ってきました。最近になり、患者会のメンバーは前向きにな

ってきて、「今の現状で、どう生活できるか。」という気持ちで過ごせるようになってきました。

先生方は、「スチーブンス・ジョンソン症候群の眼の治療は難しい」とおっしゃいます。私たちは、「なぜ普通に治らないのか」ということで、精神的に病んでしまうこともあります。病気を治すつもりで飲んだくすりでもとんでもないことになって、さらに、二次、三次の被害を受けるという現実があるのです。

日本で一番問題なのは、OTC(医師の処方箋(しょうほうせん)がなくとも薬局で合法的に買える医薬品、大衆薬)、総合感冒薬などが薬剤師の手を介さずに、簡単に入手できるようになったことです。また、以前に比べて、薬局を開設しやすくなっています。しかし多くの日本人は、薬がどんなに危険であるか、ということに対する認識が甘く、薬に対する知識のレベルが低いと思います。

今日、厚生労働省がいらしてないのが残念ですが、外園先生が「この病気が何とかならないか」ということで厚生労働省へ働きかけているのは嬉しく思います。私たちの眼を医療関係者に提供することで、今後発症しない、あるいは治療法が出来るなど、良い方向に進んでほしいと思いますので、厚生労働省の事業にのればよいと思います。

木下： 補足しますと、急性期の治療については、この4-5年で良い治療ができるようになってきています。池澤先生、皮膚科でもいろいろな取り組

みをされていますが、いかがでしょうか。

池澤： 患者としての私と、医師としての私がいますが、この病気になったときに「どうして、この病気になったのだろう」という気持ちはよく理解できません。遺伝病としての遺伝学は進んでいますが、ゲノム解析が進み、体質としての学問が進み、「なりやすさ」がわかっても、遺伝病ではないので、すぐには医療に応用できないでしょう。疫学調査なども並行して進める必要があります。薬疹は重篤な感染症を生じている人のほうが、感染が軽い人よりも、症状が重くなります。

外園： いくつかの課題がありますが、ひとつはこの病気を、如何に良い状態にもっていくかということです。元に戻すことは出来なくとも、少しでも良い状態にできないかと思います。インターネットの普及で、多くの患者様が当院を訪れてくださるようになり、共通点が見えてきました。多くの方を診察してわかったことを、患者様にフィードバックできます。

もうひとつは、医療関係者の認識が低いという問題があります。私自身、大学時代は疾患名が活字で一行書かれているのを見ただけです。初めてこの患者さんに会ったときに、「どうすれば良いのかわからない」という医師がほとんどでしょう。私は、初めてスチーブンス・ジョンソン症候群の患者さんに遭遇したとき、文献で治療法を調べて、大阪大学の木下茂先生が書かれているものを読んだのが、木下先生の名前を知った最初でした。医療関係者の啓蒙、一般の方にも知っていただくことが、

早期診断に重要と思います。

木下：医療サイドでは、厚生労働省が重篤な薬剤副作用の治療マニュアルを出しました。

外園：厚生労働省が力をいれてくださっていて、昨年に、重篤な薬剤副作用の治療マニュアルとして、この病気についても一般向けと医療関係者向けに、治療指針を出しました。ホームページで見ることができ、「重篤」「副作用」「治療」をキーワードで検索すると出てきます。

木下：皮膚科の先生がまとめられた中に、眼のことも注意して欲しいということで、そのマニュアルでは、眼についても詳しく書かせていただきました。

患者会の方々は、非常に努力して外向きに発信されている。我々も努力しているつもりですが、まだまだ足りないとすれば、どうすればいいのでしょうか。

川端：今の日本の社会を考えると、マスコミを通じるのが最も手っ取り早い。しかしマスコミは、社会的インパクトがないと、なかなか取り上げない。例えば、C型肝炎が世の中でうるさくなると、C型肝炎一色の紙面になる。それはマスコミの良くない点なのですが、そういう性質を知って、何とかマスコミの報道にのせる努力をしていくべきではないでしょうか。医療関係者、一般の方含めて、広く皆さんに知ってもらえるような努力は大事でしょう。この会の開催も、新聞社に知らせて取材してもらおうなど、積極性を持つといいのではないかと思います。

木下： 湯浅さん、外向けあるいは我々に要望することがあれば教えてください。
我々の視点と違うと思いますので。

湯浅： 急性期に入院するとバタバタしていて、医者が説明してくださっていても専門的用語も多いため、病気の理解が難しい。副作用みたいだな、と思うにとどまり、あまり満足できる説明を受けず、中途半端な説明と理解で終わってしまっていることが多いと感じます。なるべく専門的用語を使わないで説明して欲しいと思います。誰も悪者がいないということで、「処方した医師に悪いところはない」という説明を誰も受けていない。このため、「処方した医師が悪いのではないか」、「製薬会社が悪いのではないか」、という相談を患者会でよく受けます。

池澤： 私もよく説明しているつもりですが、「あの薬が悪い、あの製薬会社が悪い、処方した医師が悪い」とは言えない。患者さんとしては、「この人が悪い」「あの会社が悪い」と言って欲しいという気持ちになるのはわかりますが、みんなが飲んでいる薬で発症するので、薬だけが悪いとはいえないのです。外園先生が発症時の症状について皆さんからアンケートをとったのは、生きた学問ですね。みんな、こんな副作用を起こしたくない、教訓にしてほしい、という気持ちを持ってくださっていて、そういう気持ちから一步一步進んでいけます。羅針盤のないような状況で、患者さんと我々と一緒になって学問をつくっていかねばなりませんね。

外園： 何故私がこの病気に、こんなに一所懸命になっているのだらうと思うこ

とがあります。白内障などのほかの病気と比べて、うまく治らないので、なんとかしないといけないという気持ちになってしまいます。70-80 人の患者さんの眼を診察させていただきましたが、皆さんの眼から、教えていただいていると思っております。皮膚科の専門の先生方が年2回のミーティングをしていて、それに参加させていただいておりますが、どの先生もこの病気を何とかしようと思っておられる、本当によい先生ばかりなので、何かあればご相談いただいで一緒に考えていきたいと思ひます。

木下： 発症には、おそらく3つか4つのことが関係していて、複雑なパズルのようです。でも少しずつパズルを解いていて、少しずつですが医学的にわかってきています。一昔前は、どうしようもない、という状況でしたが、今は「何とかこの病気を治せそうだ」というところまできています。今後に向けて、医師、患者、行政がうまくタイアップしていければ、と思ひますが、川端さんいかがでしょう。

川端： 今朝は癌対策を考える会に行ってきましたが、国の支援を受けた指針づくりの会でした。患者さんから、指針づくりに患者も入れて欲しいという意見がありました。エイズでは、患者さんと医師、製薬会社が敵対関係にありますが、それは不幸です。そのような不幸な関係にならず、同じ方向に向かって進むということが大事だと思ひます。今日いろいろなお話を伺うと、患者さんとお医者さんが良い関係を築いていけそうに思

うので、頑張って欲しいと思います。

会場の方から：僕は厚生労働省と製薬会社のことで、聞きたいと思います。僕は昭和 46 年に発症して、全盲です。厚生労働省と製薬会社は、「昭和 55 年以降の人は助けましょう。それ以前は助けません。」というのが、
どういうことなのかを聞きたい。同じ病気で差別があるのは何故なので
しょうか。

湯浅：これはスモンの救済と関連して、昭和 55 年に制度ができたので、切捨
てではないのですが。

川端：過去の問題をとりあげると、解決できないこともあるかもしれませんが、
やはり良い関係を築くためには、プラス思考で考えていかねばならない
と思います。

湯浅：少しでも良い方向に進めたいと思います。

木下：皮膚科的に今後の進歩についてどうでしょうか。

池澤：学問的進歩がなくても、今の段階で早期診断と早期治療が出来ると思
います。少しの眼の充血も見逃さず、丁寧に詳細に診察することが重
要です。少し血液をとって、バイオマーカーとして炎症性サイトカインが
拳がっているというようなことも大事かもしれませんが、よく診察するとい
うことが一番大事だと思います。スキルをみがくことが大事です。一方で、
名人芸ではだめなので、マーカーの開発も続けてしていくべきです。

外園：皆さんのつらい経験を伺ってきましたが、それを早期診断に生かして

いきたいと思います。ちょっとでも良くしていきたいです。

木下： 普通の眼科医は、一生に一度診るかどうかという頻度の疾患なので、はじめて患者さんに遭遇したときに、よくわからないのですね。我々も日本眼科学会に働きかけるなど、努力していきたいと思います。

パネルディスカッションはこれで終わりさせていただきます。

本日は交通機関の渋滞もあり大変な中、お越しいただきましてどうもありがとうございました。これからもよろしく願います。

発表会風景



受付



池澤教授



会場内



上田医師



パネルディスカッション 木下座長



パネリスト(外園、池澤、湯浅、川端)



終了後のロビー（稲富医師と出席者）



あちこちで輪になって談話する姿がみられました

発表会の記録

1. 参加人数 85名(芳名録より)

2. アンケート結果より(73枚回収)

1) 今回の講演会はいかがでしたか

大変良かった(40)良かった(27)普通(4)あまり良くなかった(0)

2) またこのような講演会に出席したいと思いますか

是非出席したい(38)都合が合えば出席したい(33)

あまり興味がない(1)

3) あなたの性別・年齢をお聞かせください

男性(23) 女性(47)

20歳以下(1) 21-41歳(25) 41-60歳(33) 60歳以上(14)

4) あなたの立場をお聞かせください

患者(26) 患者の家族・知人(20) 医療関係者(20) その他(6)

5) お住まいの都道府県

京都(25) 滋賀(7) 奈良(4) 三重(2) 大阪(9)

兵庫(6) 福井(2) 愛知(3) 東京(6) 千葉(2)

岐阜(1) 神奈川(2) 広島(1) 青森(1) 福岡(1)

石川(1)

3. アンケートでのご意見から

大変勉強になった。こういう講演会を今後ももっと開催してほしい。

このような公演が一般向けに開催されることをうれしく思う。

呼吸器の障害についても詳しく聞きたい。

患者会の強い取り組みを期待しています。

4. 発表会当日の係り

スライド映写: 今井浩二郎、福本暁子

受付・マイク: 足立紘子、中村さや花、丹羽匡世、佐々木美帆

照明・ビデオ: 大塚斎史、奥島健太郎

写真: 野口敦司

誘導: 山村麻里子、小西幸代

本冊子は(財)長寿科学振興財団の助成により作成しました

印刷 平成 20 年 3 月

発行 平成 20 年 3 月

発行者 京都府立医科大学 眼科学教室

(京都市上京区河原町広小路上ル梶井町452 電話 075-251-5578)

<http://www.ganka.gr.jp/>

編集者 外園千恵