

平成 21 年 6 月 17 日現在

研究種目： 基盤研究（B）
 研究期間： 2007～2008
 課題番号： 19390446
 研究課題名（和文） SJS/TENの新規治療法開発に向けての戦略的研究

研究課題名（英文） Developmental research for a New Therapy for SJS/TEN

研究代表者

外園 千恵（SOTOZONO CHIE）
 京都府立医科大学・医学研究科・講師
 研究者番号：30216585

研究成果の概要：

Stevens-Johnson 症候群（SJS）と中毒性表皮壊死融解症（TEN）の新規治療法開発を目的に、患者素因と病態を詳細に検討した。患者では HLA-A*0206 が有意に高頻度であり、TLR3 遺伝子多型 rs3775296、IL4R 遺伝子多型 rs1801275 (Gln551Arg)、FasL 遺伝子多型 rs.3830150 に有意な相関を認めた。IL13 遺伝子多型 rs20541 (Arg110Gln)も有意な相関を認め、IL4R 遺伝子多型 Gln551Gln と IL13 遺伝子多型 Arg110Arg の両方をもつ割合が患者で有意に高かった。眼合併症を伴う SJS/TEN は、口唇の発疹、爪周炎、皮疹に先行ないし同時に生じる結膜充血が特徴である。発症早期のステロイドパルスと眼局所ベタメタゾンによる消炎が角膜上皮幹細胞の喪失と眼表面癒痕化を防ぐために有用であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2008 年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学・眼科学

キーワード：Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、遺伝子多型解析、自然免疫、HLA、TLR3、IL4R、IL-13

1. 研究開始当初の背景

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 50% 以上で重篤な眼合併症を生じ、生涯にわたる視力障害を後遺症とする。発症には何らかの遺伝的素因が関与する可能性が高いと考えられるが、HLA 解析の報告が少数あるのみである。誘因となる薬剤投与の前にウイルス感染症を思わせる前駆症状を呈することが多く、また眼表面に感染症を生じやすい。このような事実から SJS/TEN の発症や病態には、

自然免疫異常が関与する可能性がある。

有効な治療法の確立には、遺伝的素因解明による発症予防、急性期の高度な炎症を制御して角膜上皮幹細胞の完全消失を回避すること、慢性期に至った患者では持続炎症と易感染性を制御することが望まれる。

2. 研究の目的

患者の遺伝的素因、眼合併症患者の詳細な病態を明らかとし、眼表面の消炎が予後に及ぼす影響を検討する。

まず SJS/TEN の発症における自然免疫異常の関与について、TLR3 の遺伝子多型解析を行う。また、IL4R ならびに IL4 のリガンドである IL13 と IL4 について遺伝子多型解析を行う。さらに、SJS/TEN の発症時に血液中の FasL が上昇することより、FasL の遺伝子多型を解析する。

眼合併症患者の多数例を対象に、発症時の病態の詳細を検討する。また、早期に診断できた症例に対して Prospective にステロイド大量投与を実施し、その効果を検証する。

3. 研究の方法

(1) 日本人 SJS/TEN 患者 71 名と健常日本人 113 名の末梢血より DNA を抽出し、HLA-classI ならびに HLA-classII について解析し、遺伝子頻度と保持者頻度を検討した。

(2) SJS/TEN 患者 57 名と健常日本人 160 名の末梢血より DNA を抽出し、JSNPs に登録されている TLR3 の 7 つの SNPs をダイレクトシーケンス法で解析した。

(3) SJS/TEN 患者 76 名と健常人 160 名の末梢血より DNA を抽出し、IL4R の 3 つの遺伝子多型、IL4 の一つの遺伝子多型、IL13 の 2 つの遺伝子多型をダイレクトシーケンス法にて解析した。患者 30 名と健常人 160 名において血清総 IgE 値を測定し、SJS/TEN 患者 29 名と健常人 160 名の血中 IL13 濃度を測定した。

(4) SJS/TEN 患者 76 名と健常人 160 名の末梢血より DNA を抽出し、FasL 遺伝子多型についてダイレクトシーケンス法にて解析した。

(5) 2005 年 11 月から 2008 年 5 月までに京都府立医科大学眼科を受診し、病歴を詳細に採取した SJS/TEN 94 例を対象に、眼合併症を伴う患者の初期症状の特徴、初期の眼科治療と視力予後の関連を検討した。

(6) 発症後 4 日以内に京都府立医大眼科で診断した急性期 SJS/TEN を対象とし、ステロイドパルスに加えてベタメタゾン・抗菌薬の局所投与を行った。急性期の前眼部所見、治療経過、癒痕期の前眼部所見と視力予後について検討した。

4. 研究成果

(1) HLA-A0206 が、control(GF: 8.4%, CF: 15.0%)と比較して患者(GF: 22.5%, CF: 42.3%)で有意に増加 (p ; GF: p=0.0001, CF: p=0.00004, オッズ比 ; GF: 3.2, CF: 4.1)、A1101 が control(GF: 11.5%, CF: 20.4%)と比較して患者(GF: 2.8%, CF: 5.6%)で有意に減少していた

(p ; GF: p=0.003, CF: p=0.005, オッズ比 ; GF: 0.22, CF: 0.23)。HLA-classII は特に相関を示さなかった。

(2) TLR3 SNPs の rs3775296 で有意な相関を認めた(GG+GT vs TT p=0.001, オッズ比 0.22)。

(3) IL4R の 3 つの SNPs のうち rs1801275 (Gln551Arg) に有意な相関を認めた(A vs G p=0.0008 オッズ比 3.7, AA vs AG+GG p=0.0011 オッズ比 3.9)。血清総 IgE 高値の割合は、患者と健常人でと有意な差を認めず、血中 IL4 について有意差を認めなかった。IL13 遺伝子多型は rs20541 (Arg110Gln) で有意な相関を認めた(G vs A p=0.014 オッズ比 1.8)。血中 IL13 値は、Arg110Arg で有意に低く、Arg110Arg が多い SJS/TEN 患者で低い傾向にあった。また、IL4R 遺伝子多型 Gln551Gln と IL13 遺伝子多型 Arg110Arg の両方をもつ割合が、患者で有意に増加していた (p=0.0006, オッズ比 2.6)。

(4) FasL 遺伝子多型は rs.3830150 で有意な相関を認めた(A vs G p=0.004 オッズ比 0.496, AA vs AG+GG p=0.001 オッズ比 0.395)。

(5) 発症年齢は 0-77 歳 (平均 26 歳)、罹患期間は 1-48 年 (平均 16 年) であり、何らかの薬剤投与歴を 84 例 (89%) に認めた (総合感冒薬 30 例、抗菌薬 23 例、解熱鎮痛薬 19 例、抗けいれん剤 5 例など)。75 例で全身倦怠感、微熱、咽頭痛等の感冒様症状が前駆症状にあり、発症時に 86 例で 39℃以上の高熱を伴った。42 例において発疹より眼充血が先行、21 例は同時、1 例は発疹よりあとに眼充血を生じた。口唇・口腔の発疹とびらん、爪の脱落または変形を全例に認めた。発症 1 週以内にステロイドの眼局所投与が行われた 33 例は、投与されなかった 31 例よりも有意に視力予後が良好であった (Mann-Whitney U test, P<0.00001)。全身性の発疹で著しい高熱を伴い、結膜充血、口唇・口腔の発疹・びらん、爪囲炎を伴う場合には SJS または TEN である可能性が高い。発症初期のステロイド眼局所投与が視力予後の改善に有用であると考えられた。

(6) SJS 4 例、TEN 1 例の 5 例 10 眼(男性 2 例、女性 3 例、平均年齢 33.4±9.8 歳)に対して、プロスペクティブに診断と治療を行った。5 例全てにおいて偽膜性結膜炎と角結膜炎上皮欠損を認めた。癒痕期(発症後 1 年)には 10 眼全てで角膜は清明、視力は全例で 1.0 以上と良好であった。発症初期のステロイドパルスと眼局所ベタメタゾン投与は視力予後改善に有用である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 27 件)

1. Ueta M, Iida T, Sakamoto M, Sotozono C, Takahashi J, Kojima K, Okada K, Chen X, Kinoshita S, Honda T. Polyclonality of *Staphylococcus epidermidis* residing on the healthy ocular surface. *J Med Microbiol* 2007; 56:77-82. 査読有
2. Ang LP, Sotozono C, Koizumi N, Suzuki T, Inatomi T, Kinoshita S. A comparison between cultivated and conventional limbal stem cell transplantation for Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol.* 143(1):178-80, 2007. 査読有
3. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S. Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:367-8. 査読有
4. Matsuda A, Ebihara N, Kumagai N, Fukuda K, Ebe K, Hirano K, Sotozono C, Tei M, Hasegawa K, Shimizu M, Tamari M, Namba K, Ohno S, Mizuki N, Ikezawa Z, Shirakawa T, Hamuro J, Kinoshita S: Genetic polymorphisms in the promoter of the interferon gamma receptor 1 gene are associated with atopic cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48(2):583-9, 2007. 査読有
5. Hori K, Sotozono C, Hamuro J, Yamasaki K, Kimura Y, Ozeki M, Tabata Y, Kinoshita S: Controlled-release of epidermal growth factor from cationized gelatin hydrogel enhances corneal epithelial wound healing. *J Control Release.* 2;118(2):169-76, 2007. 査読有
6. Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S. A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology.* 114(7):1294-302, 2007. 査読有
7. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S. Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*, 91(7):962-5, 2007. 査読有
8. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Dec;120(6):1457-9 *J Allergy Clin Immunol.* 120(6):1457-9, 2007. 査読有
9. Ang LP, Higashihara H, Sotozono C, Shanmuganathan VA, Dua H, Tan DT, Kinoshita S. Argon laser iridotomy-induced bullous keratopathy a growing problem in Japan. *Br J Ophthalmol.* 91(12):1613-5, 2007. 査読有
10. Ueta M, Nakamura T, Tanaka S, Kojima K, Kinoshita S. Development of eosinophilic conjunctival inflammation at late-phase reaction in mast cell-deficient mice. *J Allergy Clin Immunol* 120: 476-8, 2007. 査読有
11. Koizumi N, Suzuki T, Uno T, Chihara H, Shiraishi A, Hara Y, Inatomi T, Sotozono C, Kawasaki S, Yamasaki K, Mochida C, Ohashi Y, Kinoshita S. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology.* 115(2):292-297, 2008. 査読有
12. Nakatsukasa M, Sotozono C, Tanioka H, Shimazaki C, Kinoshita S. Diagnosis of Multiple Myeloma in a Patient With Atypical Corneal Findings. *Cornea.* 27(2):249-251, 2008. 査読有
13. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of combined IL-13/IL-4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome with ocular surface complications. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49:1809-13, 2008. 査読有
14. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Inatomi T, Yabe T, Matsushita M, Mitsuishi Y, Kinoshita S. HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Mol Vis* 17(14):550-5, 2008. 査読有
15. Hoshi S, Kikuchi K, Sasaki T, Sotozono C, Kinoshita S, Hiramatsu K. Postantibiotic effects and bactericidal activities of levofloxacin and gatifloxacin at concentrations simulating those of topical ophthalmic administration against fluoroquinolone-resistant and fluoroquinolone-sensitive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 52(8) :2970-3, 2008. 査読有
16. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 92(7) :989-91, 2008. 査読有
17. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Current progress and challenges in ocular surface reconstruction using cultivated epithelial sheet transplantation. *Med J Malaysia* Jul;63 Suppl A:42, 2008. 査読無
18. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga

- K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R, JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 9(11):1617-22, 2008. 査読有
19. Jamaluddin TZ, Kuwahara-Arai K, Hisata K, Terasawa M, Cui L, Baba T, Sotozono C, Kinoshita S, Ito T, Hiramatsu K. Extreme genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strains disseminated among healthy Japanese children. *J Clin Microbiol* 46(11):3778-83, 2008. 査読有
 20. Kojima K, Ueta M, Hamuro J, Hozono Y, Kawasaki S, Yokoi N, Kinoshita S. Human conjunctival epithelial cells express functional Toll-like receptor 5. *Br J Ophthalmol*. 92:411-6, 2008. 査読有
 21. Ueta M, Hamuro J, Ueda E, Katoh N, Yamamoto M, Takeda K, Akira S, Kinoshita S. Stat6-independent tissue inflammation occurs selectively on the ocular surface and perioral skin of I κ B ζ -/- mice. *Investigative Ophthalmology & Visual and Ophthalmology*. 49:3387-94, 2008. 査読有
 22. Ueta M. Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders. *Cornea* 27 Suppl 1:S31-40, 2008. 査読有
 23. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 116(4):685-90, 2009. 査読有
 24. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S. Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset. *Am J Ophthalmol*. 147(6):1004-11, 2009. 査読有
 25. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Kinoshita S. Prostaglandin E Receptor Subtype EP3 in Conjunctival Epithelium Regulates Late-Phase Reaction of Experimental Allergic Conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 123:466-471, 2009. 査読有
 26. Ueta M, Matsushita M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K. Identification of a novel HLA-B allele, HLA-B*5904. Tissue Antigens. *in press*. 査読有
 27. Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S. The Severity and Management of Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol. in press* 査読有
- 〔学会発表〕(計 35 件)
海外
1. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Hamuro J, Kinoshita S: Gene Expression Analysis of Monocytes Derived From the Patients of Stevens-Johnson Syndrome With Ocular Complications. 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2007.5.6.
 2. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Hibino S, Inatomi T, Kinoshita S: Acute Conjunctivitis as the Initial Symptom of Stevens-Johnson Syndrome With Ocular Complications and the Consequence of Topical Steroids. 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2007.5.6.
 3. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Clinical Outcome of the Combination of Cultivated Autologous Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Penetrating Keratoplasty. 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2007.5.6.
 4. Kojima K, Ueta M, Hamuro J, Yokoi N, Kinoshita S. Expression and Function of TLR2 in Human Conjunctival Epithelial Cells. 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2007.5.10.
 5. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S: Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. 13 th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, JAPAN, 2007. 7.10.
 6. Kojima K, Ueta M, Hozono Y, Hamuro J, Kinoshita S. Human ocular surface epithelial cells express TLR5 and respond to bacterial flagellin. 13 th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, JAPAN, 2007. 7.10.
 7. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Hamuro J, Kinoshita S. Association of combined IL-13/IL-4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2008.4.28.
 8. Sotozono C, Araki Y, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Kinoshita S. Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome With High-Dose Corticosteroid Pulse Therapy at

Disease Onset. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2008.4.28.

9. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Hamuro J, Kinoshita S. Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. World Ophthalmology Congress (WOC) 2008, Hong Kong, 2008. 7.29.
10. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Kinoshita S. Regulation of Murine Experimental Allergic Conjunctivitis Late-Phase Reaction by Prostaglandin E Receptor Subtype EP3. ISOCB Conference 2008, San Diego, California, USA. 2008, September 2-5, 2008
11. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kinoshita S. Genetic Factors of Stevens-Johnson Syndrome in Japanese. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008. 11. 10.
12. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Kinoshita S. Importance of Ocular findings for the early diagnosis of Stevens-Johnson syndrome. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008. 11. 10.
13. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Clinical Efficacy of the Combination of Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Keratoplasty in Ocular Surface Disorders. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008. 11. 10.

国内

教育講演

1. 外園千恵 : Stevens-Johnson 症候群の眼科的対処. 第 57 回日本アレルギー学会秋期学術大会 (横浜) 2007.11.2.
2. 外園千恵 : 教育講演 12 重症薬疹と新規薬疹「重症薬疹の眼合併症」. 第 107 回日本皮膚科学会総会 (京都) 2008. 4.19

一般講演

1. 稲富 勉, 中村隆宏, 小泉範子, 外園千恵, 木下 茂 : 自家培養角膜上皮移植術の手術成績と有効性. 第 30 回日本眼科手術学会, 京都, 2007.1.27.
2. 上田真由美, 外園千恵, 稲富 勉, 松田彰, 羽室淳爾, 木下 茂 : Stevens-Johnson 症候群における自然免疫異常の関与についての検討. 第 31 回角膜カンファレンス, 第 23 回日本角膜移植学会, 宮崎, 2007.2.9.
3. 外園千恵, 中村隆宏, 稲富 勉, 羽室淳爾, 横井則彦, 木下 茂, 佐竹良之, 島崎 潤, 榎村重人, 坪田一男, 原 佑子, 宇野敏彦, 大橋裕一 : 培養角膜上皮シート移植の多施設臨床研究. 第 31 回角膜カンファレンス, 第 23 回日本角膜移植学会, 宮崎, 2007.2.9.
4. 星 最智, 外園千恵, 上田真由美, 木下茂, 小森敏明, 桑原京子, 菊池賢, 平松啓一 : 眼科 M R S A 臨床分離株の分子疫

学的解析. 第 111 回日本眼科学会総会, 大阪, 2007.4.19.

5. 外園千恵, 中司美奈, 羽室淳爾, 木下 茂, 三輪清志 : 種々の角膜疾患における涙液中アミノ酸発現の網羅的解析. 第 111 回日本眼科学会総会, 大阪, 2007.4.20.
6. 外園千恵, 上田真由美, 小泉範子, 日比野佐和子, 稲富 勉, 木下 茂 : Stevens-Johnson 症候群の初期症状と初期治療. 第 113 回京都眼科学会, 京都, 2007.5.27.
7. 稲富 勉, 中村隆宏, 小泉範子, 外園千恵, 横井則彦, 木下 茂 : 自家培養口腔粘膜上皮移植術を用いた広範囲眼表面腫瘍切除術の再建術. 第 61 回日本臨床眼科学会, 京都, 2007.10.12.
8. 勝田智子, 山田昌和, 海道美奈子, 坪田一男, 島崎 潤, 外園千恵, 木下 茂, 田川義継, 大橋裕一, 西田輝夫 : VFQ-25 によるスティーブンスジョンソン症候群の VR-QOL 評価. 第 61 回日本臨床眼科学会, 京都, 2007.10.12.
9. 外園千恵, 稲富 勉, 上田真由美, 荒木やよい, 中村 宏, 小泉 子, 木下 茂 : 遷延性上皮欠損に至った Stevens-Johnson 症候群の初期治療と予後. 第 61 回日本臨床眼科学会, 京都, 2007.10.12.
10. 上田真由美, 外園千恵, 稲富 勉, 羽室淳爾, 木下 茂 : Stevens-Johnson 症候群における IL4R 遺伝子多型の関与. 第 61 回日本臨床眼科学会, 京都, 2007.10.12.
11. 上田真由美, 外園千恵, 稲富 勉, 羽室淳爾, 木下 茂 : Stevens-Johnson 症候群における IL4R 遺伝子多型の関与. 第 57 回日本アレルギー学会秋期学術大会, 横浜, 2007. 11. 2.
12. 稲富勉, 森和彦, 奥島健太郎, 中村隆宏, 小泉範子, 外園千恵, 木下茂. 培養口腔粘膜上皮移植術と線維柱帯切開術の同時手術. 第 31 回日本眼科手術学会総会, 横浜, 2008.2.2.
13. 上田真由美, 外園千恵, 稲富 勉, 羽室淳爾, 木下 茂. Stevens-Johnson 症候群における IL13/IL4R シグナル遺伝子多型の関与. 第 32 回角膜カンファレンス・第 24 回日本角膜移植学会, 横浜, 2008.2.28.
14. 足立紘子, 稲富 勉, 外園千恵, 上田真由美, 木下 茂. 重症 MRSA 感染と両眼性角膜穿孔をきたした急性期 Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 第 32 回角膜カンファレンス・第 24 回日本角膜移植学会, 横浜, 2008.2.29.
15. 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 徳永勝士, 屋部登志雄, 木下茂. 日本における Stevens-Johnson 症候群の HLA class I ならびに class II 解析. 第 112 回日本眼科学会総会, 横浜, 2008.4.18.
16. 中村隆宏, 外園千恵, 稲富勉, 小泉範子, 木下茂. 羊膜を基質に用いた培養上皮移植の適応と臨床効果. 第 7 回日本組織移植学会総会, 札幌, 2008.8.23.
17. 外園千恵, 稲富勉, 小泉範子, 中村隆宏,

- 森和彦、横井則彦、木下茂. 羊膜移植の適応と疾患別予後. 第7回日本組織移植学会総会、札幌、2008.8.23.
18. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂. 候補遺伝子アプローチによるStevens-Johnson症候群の遺伝子多型解析. 第62回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.25.
 19. 中村隆宏、外園千恵、稲富勉、堀切智子、真野幸子、小泉範子、木下茂. 難治性眼表面疾患に対するGMP準拠細胞培養施設による培養上皮移植術の試み. 第62回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.25.
 20. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂. Stevens-Johnson症候群の遺伝子発現解析ならびに遺伝子多型解析. 第62回日本臨床眼科学会、眼科DNAチップ研究会、東京、2008.10.23.

〔図書〕(計 18 件)

1 著書

1. 外園千恵: SJS と TEN の眼合併症. 最新皮膚科学体系 2008-2009. 182-188, 中山書店, 東京, 2008.
2. 外園千恵: 症例 3: 眼障害を伴う SJS. 薬疹のすべて. 120-127, 南江堂, 東京, 2008.
3. 外園千恵: Stevens-Johnson 症候群の初期症状を見逃さない. 眼科診療のコツと落とし穴 3 検査・診断. 30, 中山書店, 東京, 2008.
4. 上田真由美、外園千恵: Stevens-Johnson 症候群. インストラクションコース. 98-10, メジカルビュー社, 東京, 2008.
5. 上田真由美: Stevens-Johnson 症候群、スリットで診る角膜疾患 80(木下茂編) 2008, p86-87, メジカルビュー社

2 総説

1. 外園千恵: Stevens-Johnson 症候群. Visual Dermatology 炎症性皮膚疾患と眼:1070-1071, 2007.
2. 外園千恵: 重症薬疹と眼病変. アレルギー・免疫 14: 470-474, 2007.
3. 外園千恵: Stevens-Johnson 症候群と眼障害. あたらしい眼科 25(4): 465-469, 2008.
4. 外園千恵: Stevens-Johnson 症候群における眼合併症. 目でみる皮膚科学 Visual Dermatology 7(7): 738-743, 2008.
5. 外園千恵: SJS における眼病変の早期診断と対応とは?. Q&A でわかるアレルギー疾患 4(1): 18-20, 2008.
6. 外園千恵、上田真由美: Stevens-Johnson 症候群の眼科的対処. アレルギー(日本アレルギー学会誌) 57: 995-999, 2008.
7. 上田真由美、外園千恵、木下茂: “難病”診療の最前線 Stevens-Johnson 症候群の診療ならびに病態解析. 京都府立医科大学雑誌 117: 793-799, 2008.
8. 外園千恵: Stevens-Johnson 症候群におけるドライアイ. 日本の眼科 79 (8): 1085-1090, 2008.

9. 上田真由美、外園千恵: Stevens-Johnson 症候群の眼症状と眼局所投与(点眼液 vs 眼軟膏). 目でみる皮膚科学 Visual Dermatology 8(3): 264-265, 2009.
10. 上田真由美: 角膜疾患 Q&A 臨床編 Stevens-Johnson 症候群について教えてください、あたらしい眼科臨時増刊号、2007. Vol.23, p64-67 メディカル葵出版社
11. 上田真由美、木下茂: 眼表面の自然免疫と眼表面炎症性疾患、実験医学増刊号、新視点からの感染と免疫応答機構、2007. Vol.25, p30-36, 羊土社
12. 上田真由美: 上皮細胞によるアレルギー一炎症制御、あたらしい眼科、2008. Vol.25 p171-176 メディカル葵出版社
13. 上田真由美: 自然免疫と眼表面炎症性疾患、あたらしい眼科 2008. Vol.25; 821-822, メディカル葵出版社

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

名称:「スティーブンス・ジョンソン症候群の発症リスクの判定方法」

発明者: 木下 茂、田代 啓、外園 千恵、上田 真由美、八木 知人、中野 正和
権利者: 木下 茂

種類: 特許

番号: 特願 2009-041307

出願年月日: 平成 21 年 2 月 24 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

外園 千恵 (SOTOZONO CHIE)

所属: 京都府立医科大学・医学研究科・講師
研究者番号: 30216585

(2)研究分担者

木下 茂 (KINOSHITA SHIGERU)

所属: 京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号: 30116024

上田 真由美 (UETA MAYUMI)

所属: 同志社大学・生命医科学部・講師
研究者番号: 60398386

田代 啓 (TASHIRO KEI)

所属: 京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号: 10263097