
総 説

難治性眼表面疾患に対する新規治療とその実用化

外 園 千 恵*

京都府立医科大学眼科学教室

**Research and Development of New Therapies
for Severe Ocular Surface Disease**

Chie Sotozono

*Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine***抄 録**

Stevens-Johnson 症候群, 重症熱・化学外傷, 眼類天疱瘡は, 角膜上皮stemセル疲弊をきたすとともに結膜も含む眼表面全体が広範囲に障害される疾患であり, 角膜移植の予後が不良なことから「難治性眼表面疾患」と呼ばれる。これらは角膜混濁による高度の視覚障害に陥るが, 視力改善のために有用な治療法は未だ確立していない。眼科学教室では難治性眼表面疾患に対する新たな治療として1998年に羊膜移植, 2002年に培養自家口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究を開始, また非観血的治療として輪部支持型ハードコンタクトレンズ(HCL)を開発した。このうち羊膜移植は2014年4月から保険収載となり, 一般診療となった。輪部支持型HCLは医師主導治験を経て, 2016年2月に薬事承認を得た。培養自家口腔粘膜上皮シート移植は2014年より先進医療Bとして実施しているが, まだ実用化のめどは立っていない。これら3つの方法を単独あるいは組み合わせることで, 難治性眼表面疾患の予後向上が可能となった。培養自家口腔粘膜上皮シート移植の医師主導治験の実施が目下の課題である。臨床研究の実用化における課題を考察する。

キーワード: 難治性眼表面疾患, 羊膜, 培養自家口腔粘膜上皮シート移植, 医師主導治験。

Abstract

Stevens-Johnson syndrome, ocular cicatricial pemphigoid, and severe thermal/chemical injury are known as severe ocular surface disease (OSD), as they affect the complete ocular surface, including corneal and conjunctival epithelial stem cells. In patients with severe OSD, the long-term prognosis of penetrating keratoplasty, lamellar keratoplasty, and limbal transplantation is poor, and the severe corneal opacity leads to severe visual dysfunction. To date, there is no standardized treatment to obtain visual improvement in cases of severe OSD. As novel treatment methods for severe OSD, we initiated amniotic membrane (AM) transplantation in 1998 and cultivated oral mucosal epithelial transplantation (COMET) in 2002, and also developed a limbal supported rigid-type contact lens used as a non-surgical method. Since April 2014, AM transplantation has become the standard treatment covered by medical insurance

平成29年3月16日受付

*連絡先 外園千恵 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地
csotozon@koto.kpu-m.ac.jp

policies. In February 2016, the limbal supported rigid-type contact lens obtained regulatory approval following a clinical trial led by our physicians. COMET was first initiated as clinical research, and it has been performed for 2 years as advanced-medicine B. We are currently in the process of obtaining the necessary funding to undertake a physician-led clinical trial of COMET. At present, these 3 novel treatment methods make it possible to successfully treat cases of severe OSD. In this review, our experience with these new treatment methods and the pathways by which we perform the clinical research that ultimately leads to their practical use is discussed.

Key Words: Severe ocular surface disorders, Amniotic membrane, Cultivated oral mucosal epithelial transplantation, Physician-led clinical trial.

難治性眼表面疾患

1. ステムセル疲弊症

眼の表面には、角膜上皮と結膜上皮という2種類の異なる性質の上皮細胞が存在する。角膜上皮と結膜上皮の境界部分は“輪部”とよばれ、輪部の上皮基底層にはステムセルが存在すると考えられている¹⁻³⁾。良好な視力を得るためには、角膜上が透明な角膜上皮で覆われていることが必要であるが、外傷や疾患によって広汎に角膜上皮ステムセルが障害されると眼表面は結膜上皮で覆われて、視力低下をきたす。このような疾患を“ステムセル疲弊症”とよぶ。

2. 難治性眼表面疾患とは

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson Syndrome; 以下, SJS と略す), 熱・化学外傷, 眼類天疱瘡は, 角膜上皮ステムセル疲弊をきたすとともに結膜も含む眼表面全体が広範囲に障害される疾患であり, 角膜移植の予後が不良なことから「難治性眼表面疾患」と呼ばれる。SJSは何らかの薬剤投与を契機に発症し, 若いほど眼障害が重篤である。眼類天疱瘡は主として60歳以上に発症する自己免疫疾患である。熱・化学外傷は実験あるいは工事中の事故として発症し青壮年期の男性に多い。これらの疾患では角膜表面が結膜組織に置き換わって角膜混濁をきたし高度の視力障害に陥るが, 視力改善のために有用な治療法は確立していない。

羊膜移植

1. 羊膜

羊膜は子宮内壁と胎盤の最表層を覆い, 絨毛

膜, 脱落膜とともに胎児を包む卵膜を形成する。出産とともに娩出される生体組織であり, 古くから熱傷後の皮膚の被覆や癒着防止, 臍ヘルニアの修復, 人工腔, 腹部手術の際の癒着防止等に, 利用されてきた。眼科領域では1940年に, 化学外傷に由来した眼瞼癒着に対し羊膜移植を行った報告がある。その後, 約50年を経て1995年にTseng博士らが家兎眼を用いて眼表面再建における羊膜移植の有用性を報告したことを契機に, 羊膜移植の眼科領域での有用性が次々と報告された⁴⁻⁶⁾。

羊膜は生体内で最も厚い基底膜を有し, 上皮再生において良好な足場(基質)となる。適度な弾力性と伸展性があり, 生体適合性に優れている。これらの性質により, 難治な角結膜疾患における癒着解除, 潰瘍の被覆, 穿孔部の充填等に用いることができる。

2. 臨床研究

本邦における羊膜移植のあゆみは, 臨床研究の規制の変遷と重なる。眼科学教室が「倫理委員会の承認」を得て羊膜移植を実施したのは1998年であり, 各大学附属病院が倫理委承認を得て臨床研究として羊膜移植を開始した。その後, 2003年から高度先進医療として, 2012年10月からは先進医療Aとして羊膜移植が行われた。

本学附属病院において1998年4月から2008年3月までの10年間に羊膜移植を実施した304眼の内訳は, 翼状片145眼, ついで難治性眼表面疾患93眼, 腫瘍性疾患22眼であった⁷⁾。羊膜がもつ上皮化促進, 癒着防止等の効果は, これらの疾患の眼表面再建において良好な結果をも

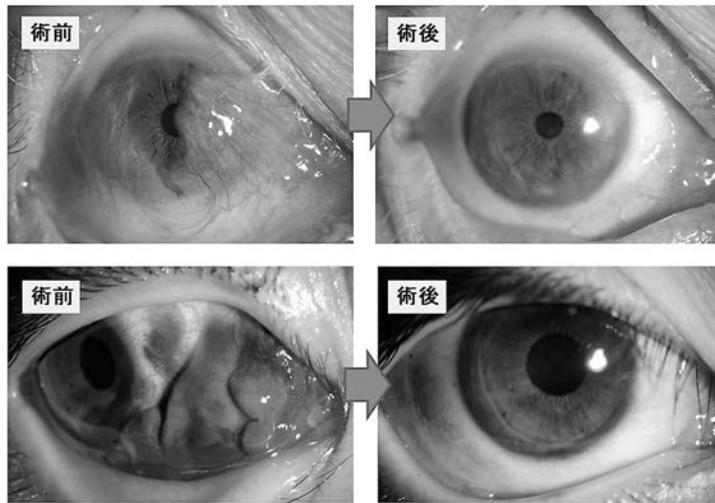


図1 羊膜移植の代表症例
 上段：翼状片
 下段：結膜腫瘍（メラノーシス）

たらしした(図1)。先進医療Aとして羊膜移植を実施した21大学病院のアンケート集計においても同様の効果を認め、特段の有害事象を認めなかった⁸⁾。

3. 組織バンク

角膜移植と羊膜移植はいずれも眼科領域の移植であるが、角膜移植が「臓器の移植に関する法律、いわゆる臓器移植法(平成9年7月16日法律第104号)」のもとに行われるのに対して、羊膜移植を規制する法律はない。2001年に設立された日本組織移植学会は、組織移植医療の適正化をめざして臓器移植法で触れられていない組織提供のありかたや組織移植についてのルール作り、ガイドラインの作成、システム構築を行ってきた。

京都府立医大は平成22年に組織バンク(羊膜バンク)を設置、翌年に日本組織移植学会が認定する初の羊膜バンクとなった。

4. 保険収載

平成26年4月に羊膜移植が保険収載となった。保険診療化においては、「日本組織移植学会の認定バンクから提供する羊膜を用いること」という条件が付けられた。平成29年2月現

在、京都府立医科大学、愛媛大学、東京歯科大学の各組織バンクが、日本組織移植学会が認定するカテゴリーIのバンクとして他施設に羊膜を供給できる。

日本眼科学会は、保険収載と同時に羊膜移植を実施できる施設基準、術者基準を作成、羊膜移植講習会を開始した。これらの基準の設置と遵守が羊膜移植にまつわるトラブルを生じていない理由になっていると思われる。

培養自家口腔粘膜上皮シート移植

1. 角膜上皮の再生医療

眼科学教室では小泉範子らが羊膜上に角膜上皮細胞を培養し、多層化させて正常角膜上皮に類似した上皮シートを作成することに成功し⁹⁾¹⁰⁾、動物モデルでの有効性を確認したのちに1999年より難治性角結膜疾患に対する同種アロ培養角膜上皮シート移植を開始、これまで治療できなかった難症例で良好な結果を得た³⁾¹¹⁻¹⁴⁾²¹⁾。アロ培養角膜上皮シート移植は、光学的に良好な眼表面を再建できる反面、拒絶反応、感染症といった術後合併症を生じるリスクが全層角膜移植と比べても高い。一方、片眼性

の疾患では、他眼（健眼）から角膜上皮シートを作成することが可能である。自家の上皮シート移植を実施した片眼性化学外傷は、合併症を生じず予後良好であった¹⁵⁾。

そこで両眼性疾患での自家移植の可能性を求めて、中村隆宏らが培養口腔粘膜上皮シートの作成法を開発、2002年に世界で初めて培養自家口腔粘膜上皮シート移植（Cultivated oral mucosal epithelial transplantation: COMET）に成功した（図2）¹⁶⁾。

2. 臨床研究

培養自家口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究では、高度視覚障害に陥り視力回復をあきらめていた患者や、難治な上皮欠損での上皮修復で、他の治療法では得られない効果を得た¹⁷⁻²²⁾。

2002年初回から2008年12月までの自家培養口腔粘膜上皮シート移植全72例（86手術）を対象にレトロスペクティブ調査を行ったとこ

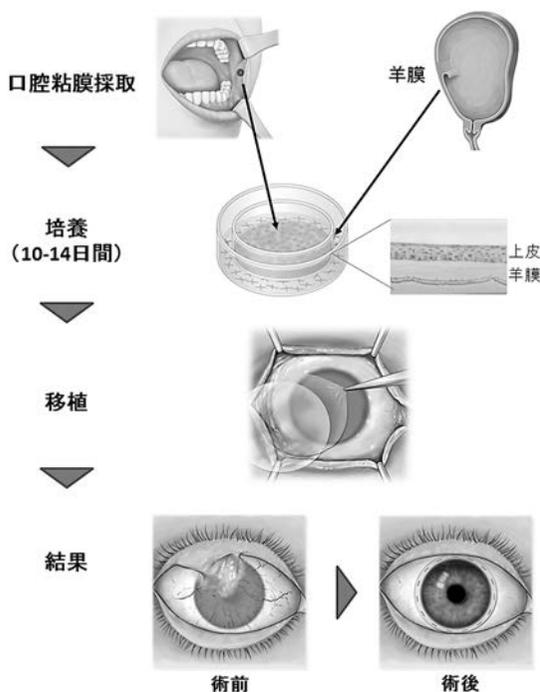


図2 培養自家口腔粘膜上皮シート移植の流れ

口腔粘膜採取および手術は各施設（京都府立医科大学附属病院および先端医療センター病院）で行い、先端医療センター内細胞加工施設（CPC）で培養上皮シートを作成する。

ろ、角膜上皮ステムセル疲弊症の中でも特に難治とされるSJS、眼類天疱瘡、重症の熱・化学外傷に有用であった。治療目的を「視力改善」「上皮修復」「癒着解除」の3つに分類して解析したところ、いずれの目的においても有用性が示された²³⁻²⁵⁾。また、移植された口腔粘膜上皮は術後6か月で安定化し、長期に眼表面で良好な上皮が維持されていることも明らかとなった（図3）²⁶⁾。

3. 実用化への模索

2006年（平成18年）にヒト幹細胞臨床研究に関する指針が公布され、再生医療を臨床で実施するには“ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会（通称、ヒト幹）”の承認を得ることが必須となった。すでに実施している臨床研究は“ヒト幹”への提出は義務づけられず、我々は培養自家口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究を継続することができた。

臨床研究として症例数を重ねるうち、如何にこの治療を社会へ橋渡しするかが重要な課題となった。2010年11月に厚生労働省の「高度医療に係る事前相談」を実施、“ヒト幹”の承認を得たうえで高度医療へ移行、薬事承認を目指すこととした。多施設の前向き臨床試験実施計画を作成し、2011年9月“ヒト幹”に申請、2012年2月に承認を得た。施設間契約を締結し、高度医療に申請したところ10月1日から制度が変わったために様式を改めるよう指示された。施設間契約をやり直し、先進医療Bとして申請しなおしたが予定よりも数か月遅れ、2013年7月に先進医療の承認を得た（自己口腔粘膜及び羊膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術）。

4. 先進医療

先進医療Bにおいて、本移植に係る自己負担は約240万円となった。視覚障害を有する患者にとっては、障害年金額を超える重い負担である。2010年11月以降、研究費の取得に向けた努力を重ねたが、再生医療としては「新規性がない」等とされて研究費を獲得できない。視点を変えて、2014年（平成26年）厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）二次募集に応募し、6月に採択、先進医療の自己

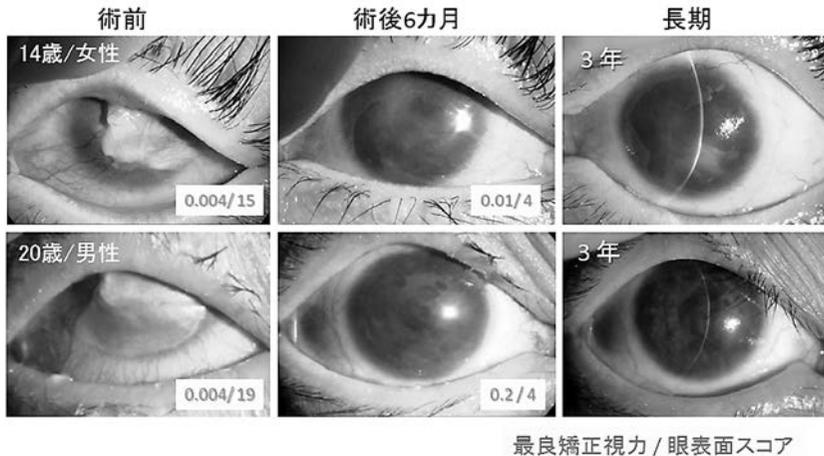


図3 培養自家口腔粘膜上皮シート移植の代表症例

最重症の Stevens-Johnson 症候群 2 例，いずれも眼表面に高度の癒着を伴っており，視力は指数弁 (0.004) であった．角膜に移植された患者自身の口腔粘膜上皮は術後半年でほぼ安定した状態となり，長期に同じ状態が維持されている．(文献 23 より改変)

負担を減らすことができた．2014年9月から本シート移植を先進医療 B として開始，順調に実施している．

先進医療 B (前向き臨床試験) では対象を難治性疾患の中でも最重症の三疾患 (重症熱・化学外傷, Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 眼類天疱瘡) に限定，プロスペクティブに培養自家口腔粘膜上皮シート移植を実施するものである．本臨床試験が，過去の臨床研究と異なる点を表に示す²⁷⁾．

5. 今後の課題

先進医療 B は予定症例数を超えて実施することはできず，研究費も最終年度となることから，2017年3月で先進医療 B を終了する．これまで実施した全例で良好な結果を得ているが，先進医療のデータでは薬事申請はできないことがわかった．現在，医師主導治験の準備中であり，そのための研究費の獲得が目下の課題である．

新医療機器

(輪部支持型ハードコンタクトレンズ)

1. 視覚障害補助具としてのコンタクトレンズの開発

難治性眼表面疾患では角膜混濁に加えて，眼

表面全体に及ぶ不正乱視が視力障害の要因となる．さらに，重症では乾燥に伴う眼痛が苦痛の要因となる．そこで不正乱視と乾燥の軽減を目的として，直径 13~14 ミリのハードコンタクトレンズ (輪部支持型 HCL) を独自に開発した (図 4)．本レンズを装着するとレンズと角膜のあいだに涙液が入り，角膜表面の凹凸不正を補正して視力が向上する．さらにはレンズが涙液の蒸発を抑制し，ドライアイに伴う眼痛などの症状を緩和する．

大学の医学倫理審査委員会の承認のもとに，重症ステムセル疲弊症を対象として臨床研究を実施したところ，とくに SJS 患者において著しい視力改善と QOL 改善を認めた²⁸⁾．医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事戦略相談の結果，治験が必要と判明したが対象が希少疾患であることから収益性が低い．平成 25~26 年度厚労省科学研究費補助金を得て，輪部支持型 HCL の医師主導治験を実施した²⁹⁾．

2. 医師主導治験

医師主導治験とは，医師が自ら企画して行う「治験」であり，2002年の薬事法改正により実施可能となったものである．国内未承認・適用外，あるいは医療の現場で一般的に「適用外使

表 前向き臨床試験と過去の臨床研究の比較

	前向き臨床試験（先進医療 B）	過去の臨床研究
対象期間	2014年9月-2017年3月	2002年6月-2008年12月
対象疾患	難治性角結膜疾患（重症熱・化学外傷、SJS、眼類天疱瘡の三疾患のみ）	角膜上皮幹細胞疲弊症（重症熱・化学外傷、SJS、眼類天疱瘡、先天無虹彩、眼表面腫瘍、放射線障害、その他）
ヒト幹指針への適合	承認（2012年2月）	不要（指針前より実施のため）
解析手法	探索的（Prospective、並行群間比較）	Retrospective
症例数	30例30眼 視力改善目的（6眼×三疾患）、上皮修復目的（6眼）、癒着解除目的（6眼）	72例81眼86手術
主要評価項目	視力、眼表面スコアを目的別に評価	視力、眼表面スコア
モニター	あり	なし
監査	あり	なし

SJS : Stevens-Johnson 症候群

文献 27 より改変

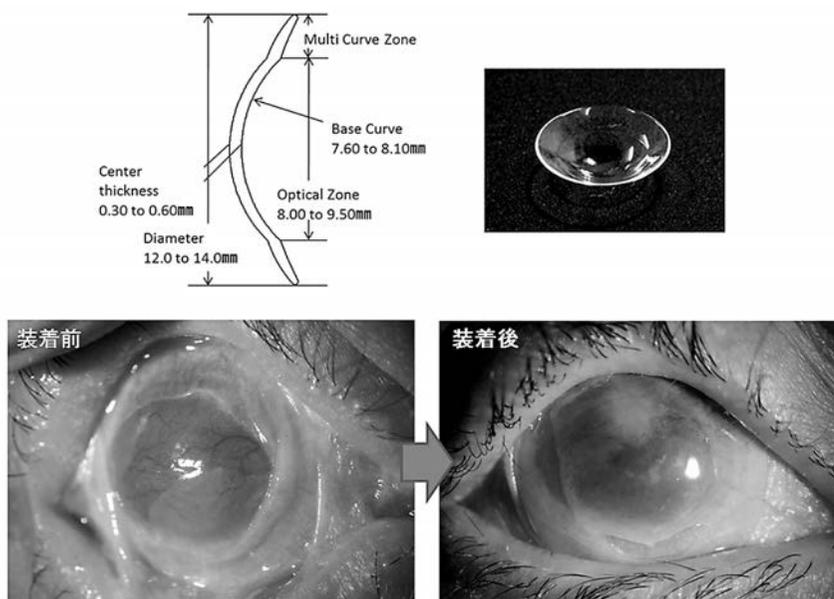


図4 輪部支持型 HCL のデザインと代表症例

用」されるもの、あるいは患者数が少ないなどの理由で開発の採算があわず、企業に開発意欲がない医薬品や医療機器が対象となる。

輪部支持型 HCL の医師主導治験は、府立医大が主体となって行う初めての医師主導治験であった。各手順書の作成、治験体制の整備が必要となり、京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センターより、標準手順書の作成など治験に必要な業務を指導、支援いただいた。また全体プロジェクトの推進について、先端医療振興財団臨床研究情報センターの松山琴音氏に支援いただいた。

平成 26 年 6 月 4 日に第 1 症例を登録、平成 26 年 12 月 16 日に最終症例の観察を終了し、エンドポイントとした装用開始 12 週後の視力改善において良好な結果を得た。治験対象となった SJS 患者 10 名のうち京都府下在住は 1 名のみであり、他大学からの紹介あるいは患者会からの情報により、群馬、神奈川、三重、名古屋、福岡、岐阜、大阪から参加を得た。府立医大付属病院の規定により、遠方から来院する治験患者に交通費の負担をかけずに済んだことは大変に有難かった。

平成 27 年 6 月に薬事申請、平成 28 年 2 月に SJS 用新医療機器として薬事承認を得た。医師主導治験を経て薬事承認を得た医療機器として、ロボットスーツに次いで日本で 2 番目となった。

3. 今後の展開

10 月より製造販売を開始し、現在は 70 例を目標に市販後調査を行っている。

新規治療の実用化における課題

1. 規制と法律

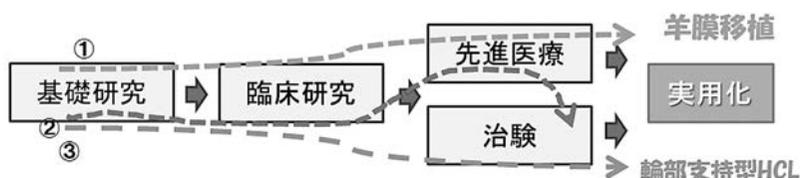
日本組織移植学会は、臓器移植法に規定されない組織、すなわち皮膚、血管、心臓弁、骨・靭帯、臍島、羊膜の取り扱いについて、倫理面および安全性、透明性、追認性の観点から「ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン」および「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」を自主的に定めている。羊膜移植

を進めるにあたりガイドラインの意義を理解し、羊膜を扱う組織バンクを開設したことが、保険診療のもとに現在、スムーズに羊膜移植を実施できることに繋がったと考える。

一方、再生医療においては国の規制が変遷してきた。培養角膜上皮シート移植についてはベンチャー企業が実用化に参画、約 15 年前に企業治験の準備を進めた。しかし上皮シートが「医薬品」、「医療機器」のいずれであるかの論議に 2 年を費やし、治験の適応やエンドポイントに関する論議にも数年を要した。確認申請を終えた（治験実施の許可がおりた）ときには経営が成り立たず倒産した。以後、我々は、培養角膜上皮シート移植の実用化を進めることができていない。培養自家口腔粘膜上皮シート移植は、上述したように「ヒト幹」の申請と承認を経て高度医療に申請するも、制度が変わったために先進医療 B に申請しなされた。その後、先進医療 B として開始したが、「ヒト幹」の指摘に従って変更した酵素の活性が不十分であり、培養法を元に戻した。そのために再び「ヒト幹」に変更申請を行い、承認後には再度、先進医療 B に変更届を提出しなければならなかった。その直後に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律、いわゆる再生医療新法（平成 25 年 11 月 27 日法律第 85 号）」が交付され、今度は「ヒト幹」の代わりに「特定認定委員会」の審査を受けなくてはならない。書類を整えて大学の「特定認定委員会」に提出、その承認ののち先進医療 B に変更届を提出した。その後も小修整が生じるたびに「特定認定委員会」に再申請し、先進医療 B に変更届を提出するというところを行っていった。このように 2011 年に完成した前向き臨床試験計画は、申請と承認を繰り返してきた。患者の安全を守るためには規制が必要であるが、変遷する規制は現場を疲弊させる。規制のはざまに矛盾もある。再生医療の実用化は手探りである。

2. 実用化の支援

社会へ橋渡しをするには、企業治験、医師主導治験、先進医療の 3 通りが考えられる（図 5）。希少疾患は収益性が低く、企業は興味を示さな



		臨床研究	先進医療	治験
①	羊膜移植	300	50	
②	培養自家口腔粘膜上皮シート移植	100	実施中	
③	輪部支持型HCL	50		10

図5 研究から実用化への道

臨床研究を実用化するには、先進医療と治験のいずれかがあり、治験は企業治験と医師主導治験に分類される。表は3つの新規治療に登録した症例数を概算で示す。

い、引き受け企業がないと、医師主導治験もできない。

我々は2008年1月より先端医療振興財団の橋渡し支援を得て、ともに培養自家口腔粘膜上皮シート移植の実用化への道を探り進んできた。京都府立医科大学では平成27年に研究開発・質管理向上統合センター（CQARD）が開設され、臨床試験をサポートする体制が構築された。我々が取り組む、もうひとつの角膜再生医療である「角膜内皮細胞注入」の臨床研究と医師主導治験においては、CQARDの支援を得ている。大学発の新規治療を実用化していくためにもCQARDのさらなる充実が望まれる。

3. 臨床医の立場

再生医療という言葉を開かない日はないほどに、再生医療に寄せる社会の期待は大きい。再生医療には、失った機能を取り戻す、治らない病気が治る、といった夢や希望が存在する。一方で再生医療の実用化にあたっては、有用性と有害事象を医学的に十分に検証することに加えて、適応となる疾患と重症度を明確化せねばならず、臨床医が果たす役割は大きい。

難治性眼表面疾患は自家移植であっても、炎症と感染の制御が治療の成否を左右する³⁰⁾ため

術後に免疫抑制剤を投与する。適切な術後管理を行うには病態の研究が不可欠であり、臨床から研究へのフィードバックが「新たな治療による予後向上」に必要である。

難治性眼表面疾患は「羊膜移植」「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」「輪部支持型HCL」の3つの方法を単独あるいは組み合わせることで、重症に対する治療が可能となってきた。症例1は、SJS発症後3か月の亜急性期である。遷延性上皮欠損を伴って次第に眼表面が瘢痕化、角膜混濁と視力低下をきたして来院した。羊膜移植と培養自家口腔粘膜上皮シート移植の併用により、視力が手動弁（眼前で手を振るのが見える程度の視力）から0.05に改善、さらに輪部支持型HCLを装用することで0.9を得た。術後7年の現在、視力1.2を維持している。症例2はSJS発症後31年、両眼ともに上下のまぶたが癒着して開瞼できず、眼球の状態を観察できなかった。羊膜移植と培養自家口腔粘膜上皮シート移植により開瞼可能となり、視力は光覚から手動弁となった。輪部支持型HCLの装用を開始し、視力が次第に向上して0.05となり、術後2年半において0.08を得ている(図6)。培養自家口腔粘膜上皮シート移植が一般診療として

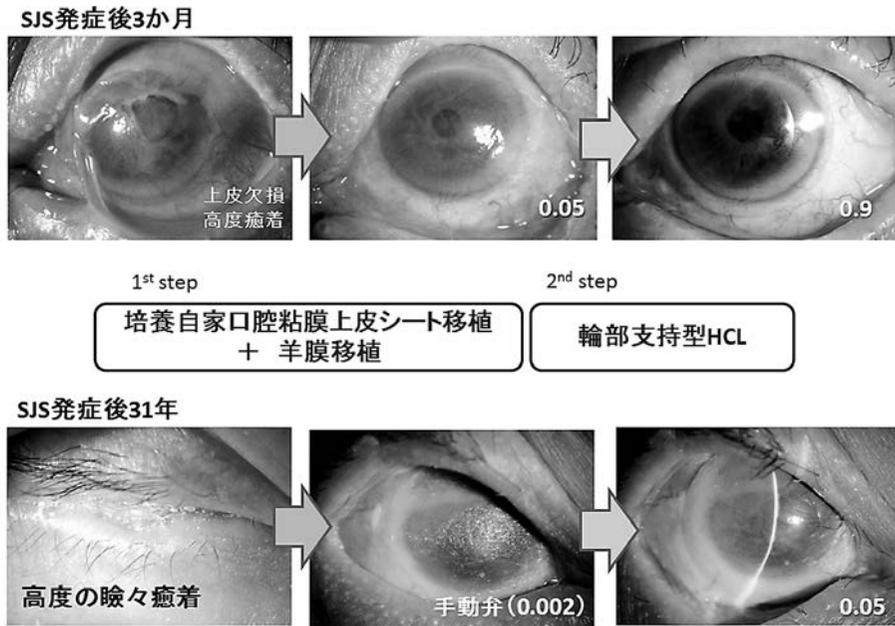


図6 重症例へのアプローチ
眼表面が癒着して高度に癒着化をきたす症例においても羊膜移植，培養自家口腔粘膜上皮シート移植，輪部支持型HCLを用いることで視力向上が可能となった。

行えるようになれば，難治性眼表面疾患の予後は格段に向上すると思われる。

おわりに

三つの臨床研究を実用化するまでの過程は，試行錯誤の積み重ねであり，研究や診療とは異なる次元の労力と時間を要してきた。医学研究

を医療に繋げていくシステムは，日本のみならず国際的にも確立していない。一方，難治な病態に向き合い，患者の理解と協力を得て臨床研究を行って実用化していくには，臨床医の経験と視点，サポート体制が重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 木下 茂, 切通 彰, 大路正人, 大橋裕一, 禮三 真. Palisades of Vogt の消失する角膜炎疾患. 臨眼 1986; 40: 363-366.
- 2) Kinoshita S, Adachi W, Sotozono C, et al. Characteristics of the human ocular surface epithelium. Prog Retin Eye Res 2001; 20: 639-73.
- 3) 木下 茂. Ocular Surface の再生. 日眼会誌 2002; 106: 837-868.
- 4) Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea 1995; 14: 473-484.
- 5) Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmol 1996; 122: 38-52.
- 6) Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. Ophthalmology 1997; 104: 2068-2076.
- 7) 日野智之, 外園千恵, 稲富 勉, 福岡秀記, 中村隆宏, 永田真帆, 小泉範子, 森 和彦, 横井則彦, 木下 茂.

- 羊膜移植の適応と効果. 日眼会誌 2012; 116: 374-378.
- 8) 森川恵輔, 外園千恵, 稲富勉, 中村隆宏, 横井則彦, 松尾俊康, 木下茂. 先進医療として実施された羊膜移植の適応と有効性. 日眼会誌 2016; 120: 291-295.
 - 9) Koizumi N, Inatomi T, Quantock AJ, Fullwood NJ, Dota A, Kinoshita S. Amniotic membrane as a substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits. *Cornea* 2000; 19: 65-71.
 - 10) Koizumi N, Fullwood NJ, Bairaktaris G, Inatomi T, Kinoshita S, Quantock AJ. Cultivation of corneal epithelial cells on intact and denuded human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2506-2513.
 - 11) Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Sotozono C, Kinoshita S. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001; 108: 1569-1574.
 - 12) Koizumi N, Inatomi T, Suzuki TS, C., Kinoshita S. Cultivated corneal epithelial transplantation for ocular surface reconstruction in acute phase of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 298-300.
 - 13) Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al. Transplantation of autologous serum-derived cultivated corneal epithelial equivalents for the treatment of severe ocular surface disease. *Ophthalmology* 2006; 113: 1765-1772.
 - 14) 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* 2007; 143: 178-180.
 - 15) Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S. Successful primary culture and autologous transplantation of corneal limbal epithelial cells from minimal biopsy for unilateral severe ocular surface disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 468-471.
 - 16) Nakamura T, Endo K, Cooper LJ, et al. The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 106-116.
 - 17) Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1280-1284.
 - 18) Ang LP, Nakamura T, Inatomi T, et al. Autologous serum-derived cultivated oral epithelial transplants for severe ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1543-1551.
 - 19) Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 267-275.
 - 20) Inatomi T, Nakamura T, Kojyo M, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 757-764.
 - 21) 木下 茂, 外園千恵, 稲富 勉, et al. 再生医学による重症角膜疾患の新規治療法開発への戦略的研究. 最新医学 2007 (ベルツ章受賞論文); 62: 132-180.
 - 22) Takeda K, Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Watanabe A, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction using the combination of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation and eyelid surgery for severe ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 195-201 e1.
 - 23) Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al. Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology* 2013; 120: 193-200.
 - 24) Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta ophthalmologica* 2014; 92: e447-453.
 - 25) 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.
 - 26) Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 942-946.
 - 27) 外園千恵, 稲富 勉, 中村隆宏, 小泉範子, 羽室淳爾, 木下 茂. 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に関する臨床試験. 日臨 2015; 73: 447-451.
 - 28) Sotozono C, Yamauchi N, Maeda S, Kinoshita S. Tear

exchangeable limbal rigid contact lens for ocular sequelae resulting from Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 983-993.

輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の臨床試験. *日本評価* 2015; 43 (別冊): 203-205.

30) 木下 茂. 角膜疾患の未来医療. *日眼会誌* 2010; 114: 161-99.

29) 外園千恵. 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する

著者プロフィール



外園 千恵 Chie Sotozono

所属・職：京都府立医科大学眼科学教室（大学院医学研究科視覚機能再生外科学）・教授

略歴：1986年 京都府立医科大学卒業

1995年 京都府立医科大学大学院医学研究科 修了

1999年 京都府立医科大学医学部 眼科 講師

2002年 パプテスト眼科クリニック 顧問

2004年 京都府立医科大学医学部 眼科 講師

2015年 京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学 教授

専門分野：難治性角膜炎疾患、眼感染症、小児眼科、重症薬疹眼障害

主な業績：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: 637-1685.

2. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 228-237.

3. Sotozono C, Yamauchi N, Maeda S, Kinoshita S. Tear Exchangeable Limbal Rigid Contact Lens for Ocular Sequelae Due to Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 983-93.

4. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta, M, Matsuyama K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmologica* 2014; 92: e447-53.

5. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta, M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol* 2013; 120: 193-200.

6. 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* 2009; 116: 685-690.

7. 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* 2009; 147: 1004-1011.

8. Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2007; 114: 1294-1302.