

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））
「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

分担研究報告書

「角膜上皮幹細胞疲弊症（無虹彩症・眼類天疱瘡）の疫学調査」

研究分担者	大橋裕一	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	教授
研究協力者	林康人	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	講師
研究協力者	原祐子	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	講師
研究協力者	井上智之	愛媛大学医学部医学系研究科眼科学	講師
研究協力者	中村 隆弘	京都府立医科大学 眼科	医員
研究協力者	大家 義則	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教
研究協力者	三田村 勇人	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員

【研究要旨】

先天無虹彩症は PAX6 遺伝子変異により胎生期に虹彩が正常に形成されず虹彩欠損を呈する疾患で、眼症状は白内障、小眼球、黄班低形成、緑内障、角膜輪部疲弊症などを高率に合併する。眼類天疱瘡は上皮基底膜に対する自己免疫疾患である癍痕性類天疱瘡のうち、眼粘膜病変のみを呈する疾患で、眼症状は急性増悪を繰り返す慢性結膜炎、結膜囊短縮と瞼球癒着、角膜輪部疲弊症を呈する。この角膜幹細胞疲弊症を呈する先天無虹彩および眼類天疱瘡は、本邦における症例数や臨床病型など不明な点が多いため、本研究では本邦における診断基準の確立と全国的な実態調査により、先天無虹彩および眼類天疱瘡の有病率や臨床病型の解明を試みた。これまでに、調査グループコアメンバーによる診断基準案の作製と全国基幹病院眼科に対するアンケート調査を実施中である。

A. 研究目的

先天無虹彩症は PAX6 遺伝子変異により胎生期に虹彩が正常に形成されず虹彩欠損を呈する疾患で、眼症状は白内障、小眼球、黄班低形成、緑内障、角膜輪部疲弊症などを高率に合併する。眼類天疱瘡は上皮基底膜に対する自己免疫疾患である癍痕性類天疱瘡のうち、眼粘膜病変のみを呈する疾患で、眼症状は急性増悪を繰り返す慢性結膜炎、結膜囊短縮と瞼球癒着、角膜輪部疲弊症を呈する。この角膜幹細胞疲弊症を呈する先天無虹彩および眼類天疱瘡は、本邦における症例数や

臨床病型など不明な点が多いため、本研究では本邦における診断基準の確立と全国的な実態調査により、先天無虹彩および眼類天疱瘡の有病率や臨床病型の解明を試みた。

B. 研究方法

本研究グループコアメンバーによる先天無虹彩および眼類天疱瘡の診断基準案を議論して作製した。さらに、本邦における先天無虹彩および眼類天疱瘡の有病率や臨床病型を明らかにするため、全国基幹病院に対するアンケート調査を実施する。

(倫理面への配慮)

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、愛媛大学および各施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また個人情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

C. 研究結果

1. 診断基準案の作製

1-1 先天無虹彩症 (aniridia) 診断基準案
概念；

PAX6 遺伝子変異により胎生期に虹彩が正常に形成されず虹彩欠損を呈する疾患

主要所見；

1. 虹彩欠損

部分的から完全まで様々な程度の先天的虹彩欠損。通常両眼性で程度より羞明を訴える。さらに、以下の眼合併症を認め、視力低下を呈することがある。

2. 黄班低形成

3. 緑内障

4. 白内障

5. 小眼球

6. 眼球振盪症

7. 結膜侵入

先天的な角膜輪部幹細胞欠失に伴い、進行性に角膜上皮幹細胞疲弊症に至るもので、進行性である。

除外；

1. ICE (iridocorneal endothelial、虹彩角膜内皮) 症候群

2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損

3. ぶどう膜欠損 (coloboma)

留意点；

遺伝子異常

11 番染色体遺伝子短腕に存在する転写因子 Pax6 遺伝子変異により生じる。常染色体優性遺伝、劣性遺伝、散発性などの遺伝形式をとる。

全身合併症

PAX6 遺伝子の隣接遺伝子症候群として Wilms 腫瘍など合併する (WAGR 症候群) ことがある。PAX6 遺伝子は神経外胚葉の発達に関与するため、脳形成不全などの脳神経異常を合併することがある。

1-2

眼類天疱瘡 (OCP; ocular cicatricial pemphigoid) 診断基準案

概念；

上皮基底膜に対する自己免疫疾患である瘢痕性類天疱瘡のうち、眼粘膜病変のみを呈する疾患

主要所見；

中高年の女性に好発。1 - 4 によって視力障害や眼痛などを呈する。

1. 両眼性の慢性結膜炎。急性増悪を繰り返す。

2. 結膜瘢痕性変化を特徴とし、結膜嚢の短縮と瞼球癒着が進行し、睫毛乱生症 (瘢痕性内反症)、涙点閉鎖を来す。

3. 角膜輪部疲弊症に伴い角膜上に結膜上皮細胞が侵入する。

4. 重症のドライアイにより最終的に眼表面上皮が角化する。

除外；

1. Stevens-Johnson 症候群

2. 偽眼天疱瘡

留意点；

基底膜部のヘミデスモゾーム構成タンパク BP180 (XVII 型コラーゲン) やラミニン 5、インテグリン 4 などの自己抗体が結膜お

よび角膜輪部上皮基底細胞を慢性的に攻撃して角結膜の癍痕性変化と角膜上皮幹細胞疲弊を呈する。確定診断は、免疫組織学的に結膜上皮基底膜領域のヘミデスモゾームや透明帯において IgG, (ときに IgM, IgA) または補体成分などの免疫反応物の沈着の同定、および血中の抗基底膜抗体の検出によるが検出率は高くない。

病期分類は以下の4段階である (Foster 分類)。

1 期 結膜固有層の増殖性変化である白色線維肥厚を伴う慢性結膜炎を呈する

2 期 慢性結膜炎に加えて下方結膜短縮を呈する

3 期 著明な上皮肥厚と高度な瞼球癒着を呈する

4 期 重症乾燥症状により眼表面角質化、瞼縁癒着、全結膜短縮を呈する

2. 全国基幹病院眼科へのアンケート調査
発送アンケートの回答を現在集積中である。

D. 考按

現在までに、角膜上皮幹細胞 (先天無虹彩症・眼類天疱瘡) グループコアメンバーにより、先天無虹彩症・眼類天疱瘡の診断基準案を作製した。目下進行中の全国基幹病院眼科へのアンケート調査によって得られる情報により有病率や臨床病型の実態が解明されて、そのフィードバックにより、さらに診断基準も推敲して確定していく予定である。

E. 結論

本研究によるさらなるデータ集積と問題点の解明にて、本邦での先天無虹彩および眼類天疱瘡の診断基準の確立および実態解明

が可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

