

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」

分担研究報告書

「眼類天疱瘡の手術治療に関する調査」

研究分担者	外園 千恵	京都府立医科大学 眼科学	教授
研究協力者	横井 則彦	京都府立医科大学 眼科学	病院教授
研究協力者	稲富 勉	京都府立医科大学 眼科学	講師
研究協力者	稗田 牧	京都府立医科大学 眼科学	助教
研究協力者	福岡 秀記	京都府立医科大学 眼科学	助教
研究協力者	上野 盛夫	京都府立医科大学 眼科学	助教
研究協力者	中村 隆宏	京都府立医科大学 眼科学	客員講師
研究協力者	池田 陽子	京都府立医科大学 眼科学	客員講師
研究協力者	東原 尚代	京都府立医科大学 眼科学	医員
研究協力者	中司 美奈	京都府立医科大学 眼科学	医員
研究協力者	吉川 晴菜	京都府立医科大学 眼科学	医員

**【研究要旨】**

眼類天疱瘡は緩徐に結膜囊短縮、瞼球癒着をきたして高度の視力低下に陥る。京都府立医科大学にて結膜囊再建を目的に羊膜移植あるいは培養口腔粘膜上皮移植術が行われた症例を対象に、手術効果をレトロスペクティブに検討した。羊膜移植を行った 660 眼中、翼状片が 344 眼、難治性眼表面疾患が 197 眼（このうち眼類天疱瘡 65 眼）であり、再移植率はそれぞれ 2.9%、12.7%と難治性眼表面疾患の方が高かった。結膜囊再建を目的とする培養口腔粘膜上皮移植術後に、1 年以上経過観察できた症例は 15 例 16 眼であった。平均観察期間は 102 か月であり 12 眼で改善、4 眼で増悪した。このうち眼類天疱瘡は 5 眼であり、2 眼においてそれぞれ術後 3 年、10 年に増悪がみられたが、3 眼は長期に効果を維持した。眼類天疱瘡に対する羊膜移植は、翼状片と比べて再手術に至る可能性が高い。培養口腔粘膜上皮移植術 (COMET) は羊膜移植よりも長期に効果を維持した。

**A. 研究目的**

眼類天疱瘡は、自覚症状が乏しいままに両眼性の慢性結膜炎として始まり、睫毛乱生、結膜囊の線維化が緩徐に進行する。しだいに結膜囊の短縮、高度ドライアイをきたし、角膜混濁、血管侵入が進行、角化を

伴った高度の瞼球癒着に至って失明する。

高度の癒着は瞬目不全を招き、さらなる悪化をきたす。癒着を解除して結膜囊を再建する目的で、羊膜移植や培養口腔粘膜上皮移植術 (COMET) が行われるが長期の効果は明らかでない。

そこで京都府立医科大学にて羊膜移植あるいは COMET を実施した症例より眼類天疱瘡を抽出し、手術効果を検討した。

## B. 研究方法

1) 1998 年 4 月から 2019 年 6 月までの 21 年 3 か月間に京都府立医科大学附属病院眼科で羊膜移植を施行した症例の原疾患、臨床的特徴、術後の経過、再手術率をレトロスペクティブに検討した。

2) 2003 年 6 月から 2008 年 12 月に京都府立医科大学にて結膜囊再建を目的に COMET を施行した症例のうち、術後 1 年以上経過観察できた症例を対象とした。眼表面スコアにより、癒着性変化の年次推移をレトロスペクティブに評価した。

## C. 研究結果

1) 600 例 660 眼に羊膜移植を実施し、原疾患の内訳は、翼状片が 344 眼、難治性眼表面疾患が 197 眼 (Stevens-Johnson 症候群 85 眼、眼類天疱瘡 65 眼、熱・化学腐食 40 眼、GVHD6 眼、その他 1 眼)、腫瘍性疾患 63 眼、その他 57 眼であった。2 回以上の再手術を 51 眼 (7.7%) で行っており、再手術の原疾患は難治性眼表面疾患が最多で 25 眼 (12.7%)、翼状片が最小で 10 眼 (2.9%) であった。難治性眼表面疾患の中では Stevens-Johnson 症候群、化学外傷・熱傷、眼類天疱瘡の順であった。再手術の理由は結膜囊短縮・瞼球癒着の再発または悪化、一部の症例で遷延性上皮欠損に対して複数回の羊膜移植が施行された。再手術症例の初回手術前の特徴的所見として、角膜への結膜浸入、瞼球癒着、眼表面の角化、ドライアイがみられた。

2) 対象は 15 例 16 眼であり、原疾患の内訳は眼類天疱瘡 (OCP) 5 眼、熱・化学腐食 3

眼、Stevens-Johnson 症候群 1 眼、その他 7 眼であった。COMET 術後の平均観察期間は  $102.1 \pm 46.0$  ヶ月であった。最終受診時の癒着スコアは、手術前と比較して 16 眼中 12 眼で改善、4 眼で増悪した。眼類天疱瘡は 2 眼においてそれぞれ術後 3 年、10 年に増悪がみられたが、3 眼は長期に効果を維持した。

(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、遺伝子解析は順天堂大学倫理審査委員会の承認を得たうえで行なわれた。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した。

## D. 考按

眼類天疱瘡に対する羊膜移植は、翼状片と比べて再手術に至る可能性が高い。とくに瞼球癒着、眼表面角化を伴う症例では、羊膜移植の効果が限定的となりやすく、再手術に至ると考えられた。培養口腔粘膜上皮移植術 (COMET) は羊膜移植よりも長期に、その効果を維持した。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ueta M, Sotozono C, Nishigaki H, Ohsako S, Yokoi N, Mizushima K, Naito Y, Kinoshita S. Gene expression analysis of conjunctival epithelium of patients with Stevens-Johnson syndrome in the chronic stage.

- BMJ Open Ophthalmol. 4(1): e000254, 2019.
2. Kitazawa K, Hikichi T, Nakamura T, Nakamura M, **Sotozono C**, Masui S, Kinoshita S. Direct Reprogramming Into Corneal Epithelial Cells Using a Transcriptional Network Comprising PAX6, OVOL2, and KLF4. *Cornea*. 38(Suppl 1): S34-S41, 2019.
  3. Bains KK, Fukuoka H, Hammond GM, **Sotozono C**, Quantock AJ. Recovering vision in corneal epithelial stem cell deficient eyes. *Contact Lens Anterior Eye*. 42(4): 350-358, 2019.
2. 学会発表
1. Ishida G, Kitazawa K, Itoi M, Inatomi T, Kinoshita S, **Sotozono C**. The Change in corneal anterior-posterior area ratio after penetrating keratoplasty with keratoconus by using anterior segment optical coherence tomography. ARVO 2019 Annual Meeting, Vancouver, Canada, 2019. 4. 29.
  2. Kitazawa K, Toda M, Ueno M, **Sotozono C**, Hamuro J, Kinoshita S. The Association Between Maturity of Corneal Endothelial Cells and Endothelial Cell Density After Corneal Transplantation. AAO 2019, San Francisco, USA, 2019. 10. 12.
  3. Matsumoto K, Fukuoka H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kinoshita S, **Sotozono C**. Indications and Complications of Therapeutic SCL Use. AAO 2019, San Francisco, USA, 2019. 10. 12.
  4. Numa K, Tanaka H, Ueno M, Imai K, Hagiya M, Kitazawa K, Wakimasu K, Inatomi T, Okumura N, Koizumi N, Teramukai S, **Sotozono C**, Kinoshita S. Four-Year Follow-Up After Injection of Cultured Corneal Endothelial Cells With a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. AAO 2019, San Francisco, USA, 2019. 10. 14.
  5. 糸井素啓、北澤耕司、横田 勲、脇舛耕一、張 佑子、中村 葉、稗田 牧、木下 茂、**外園千恵**. 前眼部 3 次元光干渉断層計による角膜前後面積比を用いた早期円錐角膜の診断. 第 123 回日本眼科学会総会、東京、2019. 4. 18.
  6. 沼 幸作、田中 寛、奥村直毅、今井浩二郎、上野盛夫、稲富 勉、小泉範子、**外園千恵**、木下 茂. 培養角膜内皮細胞注入療法 11 例の角膜内皮細胞形状の推移-術後 3 年経過報告. 第 123 回日本眼科学会総会、東京、2019. 4. 18.
  7. 駒井清太郎、中村隆宏、稲富 勉、木下 茂、**外園千恵**. 結膜嚢再建を目的とした自家培養口腔培養上皮移植術の長期術後成績. 第 73 回日本臨床眼科学会、京都、2019. 10. 25.
  8. 糸井素啓、東原尚代、百武洋子、中山千里、岡久孝志、松井太志、中

山敏夫、木下 茂、外園千恵、円錐角膜に対する角膜熱形成術の長期経過. 第73回日本臨床眼科学会、京都、2019.10.26.

9. 原田康平、日野智之、安久万寿子、石垣理穂、福岡秀記、稗田 牧、稲富 勉、横井則彦、木下 茂、外園千恵、羊膜移植21年間の推移. 角膜カンファランス2020（第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会）、東京、2020.2.27.

#### G. 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