

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「眼類天疱瘡と類天疱瘡の診断基準の問題点に関する研究」

研究分担者	白石 敦	愛媛大学 眼科学教室	教授
研究協力者	鄭 暁東	愛媛大学 眼科学教室	准教授
研究協力者	原 祐子	愛媛大学 眼科学教室	准教授
研究協力者	鎌尾 知行	愛媛大学 眼科学教室	准教授
研究協力者	坂根 由梨	愛媛大学 眼科学教室	助教
研究協力者	竹澤 由起	愛媛大学 眼科学教室	助教
研究協力者	林 康人	愛媛大学 眼科学教室	研究員

【研究要旨】

眼類天疱瘡確定診断のための血清診断の有効性を明らかにする。

A. 研究目的

眼類天疱瘡は粘膜類天疱瘡の一部であると考えられがちであるが、失明の原因になる重篤な疾患である。現在、指定難病として認可されている類天疱瘡の一症状として、眼類天疱瘡を位置付けられているが、二つの問題点がある。一つ目は「難病法」による医療費助成の対象は Definite かつ中等症以上であるので、眼表面全体にびらんが存在するときのみ、120 点満点のうち、眼の所見が 10 点となるので、辛うじて中等症となり、医療費助成の対象となるが、眼類天疱瘡で問題となる癒痕期には医療費助成の対象の無い。二つ目は、類天疱瘡確定診断のためにバイオプシーを行う必要があるが、結膜の組織採取は炎症の増悪を招く危険性が高いことが知られており、診断のためのバイオプシーは患者にとって不利益を被る可能性が高いために困難

であることである。そこで本研究では、眼類天疱瘡の診断基準見直しのために、バイオプシーと近年急速に精度を上げつつある血清学的検査を比較検討する。

B. 研究方法

本年度ではまず以下のような臨床研究案を提案した。

1. 対象

i) 急性期

ケース

・眼類天疱瘡急性期 10 人

コントロール

・スティーヴンス・ジョンソン症候群急性期 10 人

・アルカリ外傷急性期 10 人

ii) 寛解期

ケース

- ・眼類天疱瘡寛解期の白内障手術患者 10 人

コントロール

- ・眼表面に異常がない白内障手術患者 10 人

iii) 癬痕期

ケース

- ・眼類天疱瘡癬痕期の眼表面再建 10 人

コントロール

- ・アルカリ外傷癬痕期の眼表面再建 10 人
- ・スティーヴンス・ジョンソン症候群癬痕期の眼表面再建 10 人

2. 参加施設

東京歯科大学、京都府立医科大学、大阪大学、慶應義塾大学、宮田眼科病院、東邦大学、金沢大学、杏林大学、東京大学、順天堂大学、愛媛大学

3. 採取物

i) 急性期

眼類天疱瘡とスティーヴンス・ジョンソン症候群では口腔粘膜（直径 2 mm）（アルカリ外傷は粘膜切除無し）、血清（2mL を 2 本）

ii) 寛解期および癬痕期

球結膜（2 x 1 mm）、血清（2mL を 2 本）

4. 解析

球結膜および口腔粘膜は中性ホルマリンに浸漬、類天疱瘡の診断を日常的に行っている皮膚科で解析（直接蛍光抗体法）。血清は 2 つに分けて保存し、1 つは類天疱瘡の診断を日常的に行っている皮膚科で解析（間接蛍光抗体法）、もう 1 つは類

天疱瘡の血清診断を日常的に行っている皮膚科に依頼する。

5. 患者情報

年齢、性別、発症からの期間、診断方法（皮膚科で診断、臨床所見から診断、免疫組織直接法、免疫組織間接法、血清診断、その他）発症時の治療（ステロイド、その他）、前眼部所見、術前の治療（点眼、全身投与）

（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、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

現時点では、眼類天疱瘡の患者数は少なく、研究に参加する施設に過大な負荷がかかることが、予想されるため、研究デザインのシェイプアップを求められている状態で、開始までには施設間でのディスカッションが必要な状態である。

D. 考按

皮膚科では眼類天疱瘡が過小評価されている。その理由として、眼類天疱瘡に類天疱瘡が合併するのは 17%（本研究班調査）で、類天疱瘡に眼類天疱瘡が合併する割合は 1%程度と推定されるため、眼の炎症が問題となることが比較的稀であること。皮膚、眼以外の粘膜組織では急性期が治療の中心であるが、眼では癬痕期に視機能低下や、著しい眼不快感が問題となるため、皮膚の治療の寛解後により患者の支援が必要となることの理解不足が存在することがあ

げられる。粘膜類天疱瘡の抗原となるBP180、BP230 や VII 型コラーゲンが角結膜にも同様に存在するにも関わらず、粘膜類天疱瘡の患者の角結膜に炎症が起きることが稀である理由は未だ不明である。最近の研究では眼のみの眼類天疱瘡の患者血清にはインテグリン $\beta 4$ の抗体が高率に検出されることが報告されており、血清診断の足掛かりとなる可能性がある。

E. 結論

眼表面のみに炎症がでる眼類天疱瘡の患者を救うためには、類天疱瘡の診断基準を変更する必要がある、そのためのエビデンス積み上げるための臨床研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 西田 幸二, 東 範行, 阿曾沼 早苗, 石井 一葉, 臼井 智彦, 大家 義則, 春日 俊光, 川崎 良, 倉上 弘幸, 河本 晋平, 斉之平 真弓, 島崎 潤, 白石 敦, 辻川 元一, 富田 大輔, 橋本 友美, 林 康人, 原 祐子, 堀 寛爾, 松下 賢治, 松田 彰, 南 貴紘, 宮井 尊史, 村上 晶, 山口 剛史, 山田 知美, 吉田 絢子, 堀 裕一, 尾島 俊之, 赤井 規晃, 西田 希, 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」研究班診療ガイドライン作成委員会, 日本眼科学会, 日本角膜学会, 日本小児眼科学会, 無虹彩症の診療ガイドライン 日本眼科学会雑誌 (0029-0203) 125 巻 1 号 Page38-76
2. 鄭 曉東, 五藤 智子, 白石 敦, 中岡 弓 前眼部光干涉断層計を用いた落屑症候群の水晶体傾斜と偏心の検討 日本眼科学会雑誌 124 巻 4 号 Page324-329
3. Kamao T, Zheng X, Shiraishi A. Outcomes of bicanalicular nasal stent inserted by sheath-guided dacryoendoscope in patients with lacrimal passage obstruction: a retrospective observational study. BMC Ophthalmol. 2021 Feb 25;21(1):103.
4. Sakane Y, Yamaguchi M, Shiraishi A. Corrigendum to "Retrospective Observational Study on Rebamipide Ophthalmic Suspension on Quality of Life of Dry Eye Disease Patients". J Ophthalmol. 2020 Sep 18;2020:8486704.
5. Zheng X, Yamada H, Kamao T, Goto T, Shiraishi A. Digital Image Analyses of Preoperative Simulation and Postoperative Outcome following Blepharoptosis Surgery. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2020 Jun 16;8(6):e2923.
6. Toriyama K, Kuwahara M, Kondoh H, Mikawa T, Takemori N, Konishi A, Yorozyu T, Yamada T, Soga T, Shiraishi A, Yamashita M. T cell-specific deletion of Pgaml reveals a critical role for glycolysis in T cell responses. Commun Biol. 2020 Jul 24;3(1):394.
7. Kamao T, Takahashi N, Zheng X, Shiraishi A. Changes of Visual Symptoms and Functions in

Patients with and without Dry Eye after Lacrimal Passage Obstruction Treatment. Curr Eye Res. 2020 Dec;45(12):1590-1597.

8. Zheng X, Yamada H, Mitani A, Shiraishi A, Kamao T, Goto T. Improvement of visual function and ocular and systemic symptoms following blepharoptosis surgery. Orbit. 2021 Jun;40(3):199-205.

2. 学会発表

1. 林康人, 高平尚子, 安川正貴, 原祐子, 大橋裕一, 白石 敦: 転写因子 ZFP521 は角膜透明性に不可欠である 角膜カンファレンス 2021 第 45 回日本角膜学会/第 37 回日本角膜移植学会 (愛媛), 2/11-13, 2021.
2. 大家義則, 杉田征一郎, 島崎 潤, 中澤 徹, 白石 敦, 小笠原隆広, 井家益和, 西田幸二: 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養角膜上皮移植の多施設共同治験 角膜カンファレンス 2021 第 45 回日本角膜学会/第 37 回日本角膜移植学会 (愛媛), 2/11-13, 2021.
3. 坂根由梨, 竹澤由起, 井上英紀, 鳥山浩二, 原 祐子, 白石 敦: 愛媛大学における過去 17 年間の全層角膜移植と内皮移植の治験成績 角膜カンファレンス 2021 第 45 回日本角膜学会/第 37 回日本角膜移植学会 (愛媛), 2/11-13, 2021.
4. 定成裕子, 竹澤由起, 池川和加子, 井上英紀, 鳥山浩二, 坂根由梨, 原祐子, 白石 敦: 角膜移植術式の違いによる術後角膜剛性の比較検討 角膜カンファレンス 2021 第 45 回日本角膜学会/第 37 回日本角膜移植学会 (愛媛), 2/11-13, 2021.
5. 廣畑俊哉, 井上英紀, 池川和加子, 鳥山浩二, 竹澤由起, 坂根由梨, 原祐子, 鄭 曉東, 白石 敦: 角膜移植眼における角膜感染症の検討 角膜カンファレンス 2021 第 45 回日本角膜学会/第 37 回日本角膜移植学会 (愛媛), 2/11-13, 2021.
6. 竹澤由起, 原 祐子, 井上英紀, 鳥山浩二, 坂根由梨, 白石 敦: 自動駆動式 OUP-A ケラトーム使用 DSAEK における術後宿主角膜厚の変化 角膜カンファレンス 2021 第 45 回日本角膜学会/第 37 回日本角膜移植学会 (愛媛), 2/11-13, 2021.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし