

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 V2.0」

研究分担者	白石 敦	愛媛大学 眼科学教室	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	飯森 宏仁	愛媛大学 眼科学教室	助教
研究協力者	井上 英紀	愛媛大学 眼科学教室	助教
研究協力者	池川 和加子	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有効性臨床研究案のブラッシュアップ。

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では無い。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) 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

ii) 癒痕期

ケース

- ・眼類天疱瘡癒痕期の眼表面再建 10人
コントロール
- ・アルカリ外傷癒痕期の眼表面再建 10人
- ・スティーヴンス・ジョンソン症候群癒痕期の眼表面再建 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) 寛解期および癒痕期

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

昨年作成した臨床研究案を「前眼部難病の標準的診断基準およびガイドライン作成のための調査研究」第 2 回班会議 (2021 年 3 月 29 日 Web で施行) でディスカッションした結果、急性期に組織のサンプルを採取することには患者様の負担が大きいため、実施が不可能であるとの結論となり、寛解期および癒痕期のみで臨床研究を再構成することになった。

D. 考察

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、眼では癒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

は眼のみの眼粘膜類天疱瘡の患者血清にはインテグリンβ4の抗体が高率に検出されることが報告されている。インテグリンβ4は輪部や角膜の上皮間に強く発現していて、基底膜部の自己免疫が疾患の定義であることを考えると、粘膜類天疱瘡の診断基準には当てはまらないので、今後議論が必要である。

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とあり、そのためのエビデンスを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. 細川 寛子, 鄭 暁東, 高橋 靖弘, 鎌尾 知行, 五藤 智子, 白石 敦 先天性睫毛内反症術後の角膜形状および角膜高次収差の変化 日本眼科学会雑誌 125(5)539-544, 2021.
2. 河内 さゆり, 坂根 由梨, 鳥山 浩二, 原 祐子, 白石 敦 治療前のステロイド点眼使用歴による真菌性角膜炎の検討 あたらしい眼科 39(1) 100-104, 2022.
3. 武田 太郎, 坂本 ゆり, 原 祐子, 坂根由梨, 竹澤 由起, 三谷 亜里沙, 井上 英紀, 白石 敦, 安久 万寿子, 石垣 理穂, 岡部 素典, 吉田 淑子, 川村 真理, 佐々木 千秋, 冨田 まや子, 長井 一浩, 星 陽子, 横手 典子 わが国における羊膜バンクの活動報告と移植状況 2020年版 あたらしい眼科 39(3)384-386, 2022.
4. Inoue H, Toriyama K, Joko T,

Shiraishi A. In vivo confocal microscopic images of atypical amiodarone-induced keratopathy in patient with epithelial basement membrane dystrophy. Am J Ophthalmol Case Rep. 2021 May 2;22:101105.

5. 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.
6. Goto T, Shiraishi A, Ohashi Y, Negishi K, Tsubota K, Nakamura Y, Hieda O, Sotozono C, Kinoshita S. A multicenter clinical trial of orthokeratology in school-aged children and adolescents in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2021 Sep; 65(5):624-631.

2. 学会発表

1. 鳥山 浩二, 井上 英紀, 竹澤 由起, 浪口 孝治, 坂根由梨, 原 祐子, 白石 敦: サイトメガロウイルス虹彩炎・内皮炎における前房内ウイルス量の変化と臨床経過の検討: フォーサム 2021 仙台 第 57 回日本眼感染症学会 (仙台), 7/23-25, 2021.
2. 井上 英紀, 鳥山 浩二, 竹澤 由起, 坂根 由梨, 原 祐子, 白石 敦: Corynebacterium 属による角膜炎の臨床的特徴の検討 フォーサム 2021 仙台 第 57 回日本眼感染症学会 (仙台), 7/23-25, 2021.
3. 井上 英紀, 鳥山 浩二, 池川 和加子, 竹澤 由起, 坂根 由梨, 原 祐

- 子, 亀井 克彦, 白石 敦 : Colletotrichum 属による角膜炎の臨床的特徴の検討:第75回日本臨床眼科学会(福岡),10/28-31, 2021.
4. 坂根 由梨, 井上 英紀, 鳥山 浩二, 竹澤 由起, 原 祐子, 白石 敦 : 強角膜嚢腫に虹彩毛様体嚢胞が合併していた1例 : 第75回日本臨床眼科学会(福岡),10/28-31, 2021.
 5. 池川 和加子, 原 祐子, 井上 英紀, 竹澤 由起, 浪口 孝治, 坂根 由梨, 溝上 志朗, 白石 敦 : Ex-PRESS 併用濾過手術とアーメド緑内障バルブ挿入術の術後角膜内皮細胞密度の検討: 角膜カンファレンス 2022 第46回日本角膜学会/第38回日本角膜移植学会(金沢), 2/10-12, 2022.
 6. 森 優希, 井上 英紀, 池川 和加子, 鳥山 浩二, 竹澤 由起, 坂根 由梨, 原 祐子, 亀井 克彦, 白石 敦 : 白内障術後に発症した Ochroconis mirabilis による角膜炎の1例 : 角膜カンファレンス 2022 第46回日本角膜学会/第38回日本角膜移植学会(金沢), 2/10-12, 2022.
 7. 鳥山 浩二, 井上 英紀, 池川 和加子, 竹澤 由起, 坂根 由梨, 原 祐子, 白石 敦 : 角膜穿孔を伴った角膜ヘルペスの臨床的特徴 : 角膜カンファレンス 2022 第46回日本角膜学会/第38回日本角膜移植学会(金沢), 2/10-12, 2022.
 8. 竹澤 由起, 池川 和加子, 井上 英紀, 坂根 由梨, 原 祐子, 白石 敦 : 角膜内皮移植術前後における角膜ヒステリシスの経時的変化 : 角膜カンファレンス 2022 第46回日本角膜学会/第38回日本角膜移植学会(金沢), 2/10-12, 2022.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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