

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

「眼類天疱瘡の診断と予後に関する研究」

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	上野 盛夫	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	稲富 勉	京都府立医科大学 眼科学	客員講師
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】

眼類天疱瘡は結膜囊短縮、瞼球癒着をきたして高度の視力低下に陥る予後不良の疾患である。眼類天疱瘡は粘膜類天疱瘡の亜型とされるが、近年、Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬関連類天疱瘡の発症報告が散見される。京都府立医科大学眼科に受診し、眼類天疱瘡と診断した症例のうち DPP-4 阻害薬投与歴のある症例について眼所見および経過を後ろ向きに検討した。2 症例が診断され、いずれも 60 歳以上の高齢者で結膜充血を伴って、両眼性に結膜囊短縮、瞼球癒着が進行した。DPP-4 阻害薬の中止と粘膜類天疱瘡の治療により進行が緩徐となった。DPP-4 阻害薬は糖尿病治療薬として使用される頻度が高く、眼類天疱瘡の臨床所見を呈する患者では、糖尿病の有無と DPP-4 阻害薬の使用歴の問診が必要である。

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。

眼類天疱瘡は粘膜類天疱瘡の亜型とされるが、極めてまれな疾患であることから気

づかれにくく、症状が進行してから治療を行うことが少なくない。一方で近年、糖尿病治療薬である Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬関連類天疱瘡の発症報告が散見される。DPP-4 阻害薬が関連する眼類天疱瘡の臨床経過を検討した。

B. 研究方法

京都府立医科大学眼科に受診し、眼類天

疱疹と診断した症例のなかで DPP-4 阻害薬投与歴を有する 2 症例について眼所見、経過、予後を後ろ向きに検討した。

(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、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

2 症例があり、症例 1 は 64 歳男性、慢性結膜炎および瞼球癒着の治療目的で紹介となった。初診時に両眼の結膜充血、瞼球癒着、内反症を認め、臨床所見が眼類天疱瘡に矛盾しなかった。前医皮膚科の検査で、血中抗 BP180 抗体が軽度上昇を認めた。DPP-4 阻害薬内服を中止、ステロイドパルス療法および免疫グロブリン静注療法を施行した。左眼角膜上皮形成術および羊膜移植術、内反症手術を施行し、経過良好である。症例 2 は 75 歳男性。近医より高度ドライアイの治療目的で紹介受診となった。涙点プラグ挿入するも、点状表層角膜炎が遷延し、経過中に瞼球癒着が出現および結膜囊短縮が進行した。抗 BP180 抗体は陰性であった。DPP-4 阻害薬の内服中であり、臨床所見が眼類天疱瘡に矛盾せず、DPP-4 阻害薬を中止したところ、悪化が緩徐となった。

D. 考察

DPP-4 阻害薬は、本邦の 2 型糖尿病治療に多く使用されているが、DPP-4 阻害薬による重篤な眼粘膜症状が生じる危険性につ

いては十分に知られていない。DPP-4 阻害薬の中止が、悪化を緩徐にする可能性が高く、眼類天疱瘡を疑う患者では糖尿病の有無と DPP-4 阻害薬の使用歴の問診が必要である。

E. 結論

眼類天疱瘡の臨床所見を呈する患者では、糖尿病の有無と DPP-4 阻害薬の使用歴の問診および慎重な眼科的観察が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kitazawa K, Sotozono C, Kinoshita S. Current Advancements in Corneal Cell-Based Therapy. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 11(4):335-345, 2022.

2. 学会発表

1. 外園千恵. 重症眼表面疾患に対する治療法開発と社会への橋渡し. 第 92 回九州眼科学会, 沖縄, 2022. 05. 29.
2. 出口英人, 谷岡秀敏, 堀内稔子, 外園千恵. 学術展示: サル摘出眼球の角膜内皮における一次繊毛の発現. 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022. 04. 14.
3. 上野盛夫, 戸田宗豊, 沼 幸作, 田中 寛, 今井浩二郎, 手良向聡, 奥村直毅, 小泉範子, 外園千恵, 羽室淳爾, 木下 茂. 水疱性角膜症に対する成熟分化型培養ヒ

- ト角膜内皮細胞を用いた細胞注入療法の有効性. 第 128 回京都眼科学会, Web, 2022.06.05.
4. 稗田 牧, 小林 颯, 木下 茂, **外園千恵**. 角膜電気分解によるレーシック後顆粒状角膜ジストロフィの治療. 第 128 回京都眼科学会, Web, 2022.06.05.
 5. **外園千恵**. 再生医療等製品:「角膜難病の克服に向けた橋渡し研究と医師主導治験」. 第 6 回日本臨床薬理学会 近畿地方会, Web, 2022.07.16.
 6. 脇舛耕一, 北澤耕司, 粥川佳菜絵, 奥 拓明, 渡辺真子, 山崎俊秀, 稗田 牧, 稲富 勉, **外園千恵**, 木下 茂. 濾過胞を有する水疱性角膜症に対する DSAEK の予後良好眼の背景. 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13.
 7. 鎌田さや花, 小西幸代, 吉村尚子, 吉田麻里子, 木村彩乃, **外園千恵**. 角膜疾患患者のロービジョンケアと Functional Vision Score. 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.14.
 8. 富岡靖史, 北澤耕司, 福岡秀記, 池田陽子, 上野盛夫, **外園千恵**, 木下 茂. 非緑内障者における Fuchs 角膜内皮ジストロフィの有病率. 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.14.
 9. 松本晃典, 福岡秀記, 横井則彦, **外園千恵**. DPP-4 阻害薬内服中に眼類天疱瘡を発症した 2 例. 角膜カンファランス 2023(第 47 回日本角膜学会総会・第 39 回日本角膜移植学会), 横浜, 2023.02.09.
 10. 北澤耕司, 戸田宗豊, 上野盛夫, 上原朝子, **外園千恵**, 木下 茂. ドナー角膜内皮細胞の培養成熟度と角膜移植術後内皮細胞密度の関係についての一考察. 角膜カンファランス 2023(第 47 回日本角膜学会総会・第 39 回日本角膜移植学会), 横浜, 2023.02.09.

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