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 V3.0」

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提示と疾患枠組みの新提案

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、眼表面全体に糜爛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瘢痕期には医療費助成の対象のでは無い。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に困難であることである。さらに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ため、混乱が予想される。血清診断では現時点で、BP180のみが、保険適用となっており、それ以外は研究レベルで行われているのみであることから、診断を困難にしていることも問題である。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

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）瘢痕期

ケース

・眼類天疱瘡瘢痕期の眼表面再建 10 人

コントロール

・アルカリ外傷瘢痕期の眼表面再建 10 人

・スティーヴンス・ジョンソン症候群瘢痕期の眼表面再建 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）寛解期および瘢痕期

球結膜（2ｘ1㎜）、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 3 回班会議後の実務者のみでディスカッションした結果、臨床研究を京都府立大学主導で行うことになった。

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、眼では瘢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、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ため粘膜類天疱瘡の診断基準には当てはまらない。インテグリンβ4 自己抗体陽性患者がBP180 やラミニンなどの自己抗体を重複して陽性になることが多いことと、現在未知の自己抗原に対する抗体が存在する可能性を考え、眼粘膜類天疱瘡ではなく「眼表面上皮組織自己免疫疾患」という新しい疾患群を示す病名を提唱する。

E．結論

眼表面のみに炎症がでる眼粘膜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か、あらたな病名のくくりで指定難病を目指す必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Inoue H, Toriyama K, Ikegawa W, Hiramatsu Y, Mitani A, Takezawa Y, Sakane Y, Kamao T, Hara Y, Shiraishi A. Clinical characteristics of lacrimal drainage pathway disease-associated keratopathy. BMC Ophthalmol. 2022 31;22(1):353.
2. Feldman RM, Kim G, Chuang AZ, Shiraishi A, Okamoto K, Tsukamoto M. Comparison between the CASIA SS-1000 and Pentacam in measuring corneal curvatures and corneal thickness maps. BMC Ophthalmol. 2023 5;23(1):10.
3. Oie Y, Sugita S, Yokokura S, Nakazawa T, Tomida D, Satake Y, Shimazaki J, Hara Y, Shiraishi A, Quantock AJ, Ogasawara T, Inoie M, Nishida K. Clinical Trial of Autologous Cultivated Limbal Epithelial Cell Sheet Transplantation for Patients with Limbal Stem Cell Deficiency. Ophthalmology. 2023 1:S0161-6420(23)00061-1.
4. 佐藤 潤弥, 坂根 由梨, 原 祐子, 白石 敦　表層角膜移植術を行った輪部デルモイドの 9 例　眼科臨床紀要 15(8) 532-536, 2022.
5. 山口 裕子, 竹澤 由起, 池川 和加子, 井上 英紀, 坂根 由梨, 原 祐子, 白石 敦　DSAEK と PKP 術後の角膜ヒステリシスの比較　あたらしい眼科 39(11) 1525-1529, 2022.

2. 学会発表

1. 重安 千花, 山田 昌和, 宮田 世羽, 久須美 有美, 白石 敦, 内田 由理, 松本 直通　Peters plus-like 症候群を呈した 8q21.11 微細欠失症候群　第 76 回日本臨床眼科学会（東京）10/13-16, 2022.
2. 岡本 雄一郎, 原 祐子, 池川 和加子, 井上 英紀, 竹澤 由起, 坂根 由梨, 白石 敦　眼内デバイスの整復により急激な角膜内皮減少を抑制できた 2 例　第 76 回日本臨床眼科学会（東京）10/13-16, 2022.

3. 篠崎 友治，溝上 志朗，細川 寛子，田坂 嘉孝，白石 敦，大橋 裕一　ブリモニジン点眼が原因と考えられる両眼性角膜実質炎の1例　第76回日本臨床眼科学会（東京）10/13-16，2022.
4. 井上 英紀，鳥山 浩二，森 優希，池川 和加子，竹澤 由起，坂根 由梨，原 祐子，白石 敦　涙道疾患関連角膜潰瘍による穿孔例の検討　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（神奈川）2/9-11，2023.
5. 篠崎 友治，溝上 志朗，細川 寛子，田坂 嘉孝，鳥飼 治彦，白石 敦，大橋 裕一　ブリモニジン関連角膜実質混濁の臨床経過～自験3症例からの考察　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（神奈川）2/9-11，2023.
6. 坂根 由梨，池川 和加子，井上 英紀，竹澤 由起，原 祐子，白石 敦　深層表層角膜移植を行ったMicrosporidia角膜炎の1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（神奈川）2/9-11，2023.
7. 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　術後角膜内皮細胞に影響を及ぼすアーメド緑内障バルブの前房内チューブ要素の検討　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（神奈川）2/9-11，2023.
8. 荒木 優斗，田坂 嘉孝，山口 昌彦，篠崎 友治，細川 寛子，井上 英紀，坂根 由梨，高田 英夫，大橋 裕一，白石 敦　ドライアイスクリーニングのための新しいTSASの開発　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（神奈川）2/9-11，2023.
9. Hidenori Inoue, Yuki Mori, Koji Toriyama, Atsushi Shiraishi. Clinical Characteristics of Corynebacterium Keratitis. The38th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (KualaLumpul, Malaysis), 2/23-26, 2023.
10. Yuki Mori, Hidenori Inoue, Koji Toriyama, Atsushi Shiraishi. A case of keratitis caused by Ochraconis mirabilis after cataract surgery. The38th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (KualaLumpul, Malaysis), 2/23-26, 2023.
11. Shuzo Okuno, Yuko Hara, Koji Toriyama, Hiroko Hosokawa, Hidenori Inoue, Atsushi Shiraishi. Treatment and analysis of the chronic follicular conjunctivitis complicated by Molluscum contagiosum on the eyelid margin. The38th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (KualaLumpul, Malaysis), 2/23-26, 2023.
12. Koji Toriyama, Yuki Mori, Hidenori Inoue, Atsushi Shiraishi. The clinical factors that affect elimination of

viral-DNA in the aqueous in cytomegalovirus anterior uveitis. The38th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (KualaLumpul, Malaysis), 2/23-26, 2023.

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