

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 V4.0」

研究分担者	白石 敦	愛媛大学 眼科学教室	教授
研究協力者	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	准教授
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	医員
研究協力者	原 祐子	愛媛大学 眼科学教室	臨床教授
研究協力者	林 康人	愛媛大学 眼科学教室	学部内非常勤講師

**【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、眼表面の癒痕形成により失明の原因になる重篤な疾患である。眼類天疱瘡は、粘膜類天疱瘡の一部であると考  
えられているが、我々は眼表面のみに所見が存在する眼粘膜類天疱瘡は別の疾患カテ  
ゴリーに分類すべきであると考えている。その理由として、眼粘膜類天疱瘡として臨  
床診断された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  
れていることである。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、  
類天疱瘡の疾患定義が基底膜部の自己免疫であることを考えると、類天疱瘡の診断基  
準には当てはまらないため、そもそもの診断が誤りであると判断されることである。  
しかも眼粘膜類天疱瘡の個々患者血清に

は、インテグリンβ4以外に粘膜類天疱瘡の標的タンパク質に対する自己抗体も同時  
に検出されることが多いため、これにも対応できるように「眼表面上皮組織自己免疫  
疾患」という新たな疾患カテゴリーを提唱する。そのうえで、従来のバイオプシーあ  
りきの診断基準の変更を目指す。診断のためのバイオプシーは疾患の急性増悪を招く  
ことが知られていて、本研究で以前行った全数調査でもバイオプシーが行われたのは  
195症例中わずか8例で、いずれも眼表面専門のクリニック以外で行われていた。臨  
床的所見による診断は鑑別が困難な症例が存在するため、臨床的所見からの診断が  
154例（79%）もあるのも問題である。一方、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が問題である。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) 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、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

- 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*. 130(6):608-614, 2023.

- Shigeyasu C, Yamada M, Miyata Y, Uchiyama Y, Matsumoto N, Kusumi Y, Shiraishi A. Ocular Manifestations of Peters Plus-Like Syndrome in 8q21.11 Microdeletion Syndrome. *Cornea*. 42(7):908-911, 2023.
- 鄭 暁東, 細川 寛子, 五藤 智子, 浪口 孝治, 水戸 毅, 白石 敦 前眼部光干渉断層計を用いた内眼手術後の眼瞼形態の検討 日本眼科学会雑誌 127(6)599-605, 2023.

### 2. 学会発表

- 竹澤由起, 加藤英政, 加門正義, 加門啓子, 高平尚子, 三谷亜里沙, 林康人, 白石 敦 ヒト結膜上皮におけるPAX6調節ネットワークの役割 第127回日本眼科学会総会(東京) 4/6-9, 2023.
- 井上英紀, 鳥山浩二, 池川和加子, 竹澤由起, 坂根由梨, 鎌尾知行, 原祐子, 宇野敏彦, 白石 敦 メチシリン耐性黄色ぶどう球菌による角膜炎に周辺部角膜潰瘍を併発した1例 第59回日本眼感染症学会フォーラム2023大阪(大阪) 7/7-9, 2023.
- 坂根由梨, 池川和加子, 井上英紀, 鳥山浩二, 竹澤由起, 原祐子, 白石 敦 両眼で異なる病型を示した

- Microsporidia 角膜炎の1例 第77  
回日本臨床眼科学会（東京）10/6-  
9, 2023.
4. 山口昌彦, 田坂嘉孝, 坂根由梨, 篠  
崎友治, 井上英紀, 高田英夫, 白石  
敦, 大橋裕一 New TSAS のリング  
歪み量の経時的変動パターンと BUP  
との相関性の検討 角膜カンファラ  
ンス 2024（東京）2/8-10, 2024.
  5. 井上英紀, 鳥山浩二, 高平尚子, 村  
上 忍, 宮本仁志, 鈴木 崇, 白石  
敦 モラクセラ角膜炎発症における  
終末糖化産物の関与の検討 角膜カ  
ンファランス 2024（東京）2/8-10,  
2024.
  6. 坂根由梨, 池川和加子, 井上英紀,  
鳥山浩二, 竹澤由起, 原 祐子, 白  
石 敦 水泡性角膜炎に対する全層  
角膜移植と角膜内皮移植の治療成績  
角膜カンファランス 2024（東京）  
2/8-10, 2024.
  7. Toriyama K, Inoue H, Namiguchi  
K, Shiraishi A. The clinical  
factors that affect elimination  
of viral-DNA in the aqueous in  
cytomegalovirus anterior  
uveitis. The 16th Joint Meeting  
of Korea-China-Japan  
Ophthalmologists (Seoul, Korea)  
11/24-25, 2023.
  8. Inoue H, Toriyama K, Namiguchi  
K, Fukumoto K, Shiraishi A.  
Corneal perforation induced by  
lacrima drainage pathway  
disease-associated keratopathy.  
The 16th Joint Meeting of Korea-  
China-Japan Ophthalmologists  
(Seoul, Korea) 11/24-25, 2023.
  9. Fukumoto K, Inoue H, Toriyama K,  
Namiguchi K, Shiraishi A. A  
case of keratitis caused by  
Ochroconis mirabilis after  
cataract surgery. The 16th Joint  
Meeting of Korea-China-Japan  
Ophthalmologists (Seoul, Korea)  
11/24-25, 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