

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：自己口腔粘膜及び羊膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術

2020年12月24日

京都府立医科大学眼科学教室教授 外園千恵

1. 本先進医療の適応疾患に対する、これまでの角膜移植の治療成績があれば示し、本試験結果と比較されたい。

【回答】

本先進医療の対象疾患である、ステムセル疲弊症に対して、一般的な移植である全層（又は表層）角膜移植は、効果がない。

輪部の角膜上皮ステムセルを移植できる上皮移植（アロ移植）を行う場合もあるが、拒絶反応などにより予後は不良である（ステムセル残存：6Mで63.6%、12Mで54.4%、2Yで33.3%、引用文献5より）と共に、本先進医療で対象とする、ステムセル疲弊症の中でも重症であるスチーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」と示す）、眼類天疱瘡、熱・化学外傷では、さらに経過が望ましくない。我々の自験例でも、術後7年経過すると、角膜上の結膜による被覆化が進んだ結果、矯正視力が術前より向上した症例は、6例中1例に留まった（参考文献1）。

そこで、我々は、有効な治療法の開発を目指し、培養口腔粘膜上皮シート移植（自己口腔粘膜及び羊膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術）を実施し、本先進医療実施前までに、レトロスペクティブに結果をまとめている（以下、「レトロ研究」と示す）（移植実施期間：2002年6月24日～2008年12月26日）（参考文献1、2、3）。

レトロ研究の治療目的別の対象移植数内訳

（カッコ内は本先進医療での対象移植数）

視力回復 47移植(11)	SJS	21眼 (6)
	眼類天疱瘡	10眼 (3)
	熱・化学外傷	7眼 (2)
	その他	9眼 (-)
上皮修復 10移植(4)	SJS	3眼 (3)
	眼類天疱瘡	2眼 (1)
	熱・化学外傷	5眼 (0)
	その他	0眼 (-)

癒着解除 22 移植(6)	SJS	1 眼	(5)
	眼類天疱瘡	10 眼	(1)
	熱・化学外傷	4 眼	(0)
	その他	7 眼	(-)

視力回復に関して、レトロ研究では、logMAR 視力にて、移植前 (47 移植) 2.30 から移植 24 週 (40 移植) 1.90 と有意に改善した ($p < 0.001$)。一方、本先進医療では、移植前 2.21 から移植 24 週 1.54 と同じく有意に改善した ($p < 0.01$)。

上皮修復に関して、レトロ研究では、移植前、遷延性上皮欠損 (なし 0 例、角膜面積の 1/4 未満 2 例、角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 1 例、角膜面積の 1/2 以上 7 例、欠測 0 例) から移植後、遷延性上皮欠損 (なし 7 例、角膜面積の 1/4 未満 2 例、角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 0 例、角膜面積の 1/2 以上 0 例、欠測 1 例) と有意に改善した ($p < 0.01$)。一方、本先進医療では上皮異常総合スコア (上皮欠損スコアに結膜侵入及び血管侵入スコアを加えたもの) が 5.5 から 3.5 へとスコアの減少をみせた。

癒着解除に関して、レトロ研究では、移植前、瞼球癒着 (なし 0 例、結膜囊短縮または Strand 形成 2 例、角膜への癒着 1/2 未満 15 例、角膜への癒着 1/2 以上 5 例)、結膜囊癒着スコア (0:0 例、1:0 例、2:8 例、3:7 例、4:3 例、5:2 例、6:2 例) から移植 24 週、瞼球癒着 (なし 12 例、結膜囊短縮または Strand 形成 3 例、角膜への癒着 1/2 未満 2 例、角膜への癒着 1/2 以上 1 例、欠測 4 例)、結膜囊癒着 (0:13 例、1:0 例、2:3 例、3:2 例、4:0 例、5:0 例、6:0 例、欠測 4 例) とそれぞれ有意に改善した (各 $p < 0.001$)。一方、本先進医療では、結膜囊癒着スコア (レトロ研究における瞼球癒着スコアと結膜囊癒着スコアを合計したものは 4.7 から 1.2 に有意に改善した ($p = 0.001$))。

レトロ研究で頻度が高く認められた重篤な有害事象として、遷延性上皮欠損がある。解析を進めたところ、診断名が SJS であること、涙液メニスカスが very low であること、移植前角膜内血管侵入が瞳孔を覆う程度であることが遷延性上皮欠損の発現のリスクとなることが示され、移植シートの品質によらず、レシピエント側の因子による影響が強いことが判明している。本先進医療では、角膜上皮欠損を 2 例に認めたが、加療により軽快しており、重篤な有害事象 3 件認めるも、いずれもプロトコル治療との因果関係は認められていない。

このように本先進医療でも、レトロ研究で示されていた有効性・安全性を、前向き研究として再確認することができた。

文献

引用文献 5

Ilari L, Daya SM. Long-term outcomes of keratolimbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 2002;109:1278-84.

参考文献 1

Sotozono C et al. Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Limbal-Rigid Contact Lens: A Therapeutic Modality for the Treatment of Severe Ocular Surface Disorders. *Cornea*. 2020 Nov;39 Suppl 1:S19-S27.

参考文献 2

Sotozono C et al. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmology* 2013;120:193–200.

参考文献 3

Sotozono C et al. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol*. 2014 Sep;92(6):e447-53.