

# ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート 使用要件等基準

日本眼科学会, 日本角膜移植学会ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート  
使用要件等基準策定ワーキンググループ†

## I ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来 上皮細胞シートの概要

### 1. 本品の特徴, 作用機序

サクラシー(以下, 本品)は, 羊膜基質および口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージを主構成体, 口腔粘膜組織輸送セットを副構成体とする再生医療等製品である。角膜上皮幹細胞疲弊症(limbal stem cell deficiency: LSCD)患者の眼表面に移植することにより, 口腔粘膜上皮細胞が生着・上皮化し眼表面の癒着を軽減することを目的として使用される製品である。主構成体は, 患者自身より採取した口腔粘膜組織から分離した口腔粘膜上皮細胞をヒト同種羊膜から作製した羊膜基質上に播種・培養して製した口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージである。また, 副構成体は, 医療機関において採取した口腔粘膜組織を運搬するための口腔粘膜組織輸送セットである。

### 2. 臨床成績 国内第Ⅲ相試験(2018年10月～ 2019年9月)

LSCDに伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患患者(目標症例数: 7例<sup>\*A)</sup>を対象に, 本品を移植した際の有効性および安全性を確認することを目的とした非遮蔽非対照国内第Ⅲ相試験が2施設で実施された。主な選択・除外基準は, 表1のとおりであった。

使用方法は以下のとおりとされた。

移植実施3週前に患者本人の頬部口腔粘膜より径6mm程度の組織を2~4箇所から採取し, 採取した組織

表 1 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>角膜上皮移植では予後不良, または羊膜移植のみでは予後が期待できない, 重症のLSCDを伴う難治性の眼表面疾患〔ステイブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS), 眼類天疱瘡(ocular cicatricial pemphigoid: OCP)または熱・化学外傷〕有する患者</li> <li>スクリーニング検査時の移植対象眼の癒着スコア合計が4以上の高度の癒着を有する患者</li> <li>対側眼の自己由来の組織移植による治療の選択肢がない患者</li> </ul>
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>活動性の角膜感染症を有する, または眼圧コントロールが不良な緑内障を有する患者</li> <li>口腔粘膜組織の採取が困難と判断された患者</li> <li>コントロール不良(スクリーニング検査時にHbA1c 7.0%以上)の糖尿病を有する患者</li> <li>Human immunodeficiency virus(HIV)感染, hepatitis C virus(HCV)感染, hepatitis B virus(HBV)感染, human T-cell leukemia virus(HTLV)感染または梅毒感染を有する患者</li> <li>移植対象眼に培養自己口腔粘膜上皮細胞シート(本治療)の移植が実施された, 他の治験薬もしくは再生医療等製品などの試験に参加している, または非移植対象眼に本治療を受けて52週未満の患者</li> </ul>

を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。移植眼の瞼球癒着解除および結膜下増殖組織の除去と, 角膜上に増殖組織がある場合は異常増殖組織除去を行い角膜実質と強膜を露出する。必要に応じ0.04%マイトマイシンC(MMC)を染み込ませたマイクロスポンジを癒着解除部の結膜下に4分間留置し, 生理食塩液による術野洗浄後, 同部位に製品を移植する。広範囲な組織欠損症例では羊膜移植を併用し, 白内障に対する白内障手術の併

†: 日本眼科学会, 日本角膜移植学会ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準策定ワーキンググループ

委員: 稲富 勉(国立長寿医療研究センター感覚器センター/京都府立医科大学眼科学教室)  
白井 智彦(国際医療福祉大学医学部眼科学)  
大家 義則(大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学))  
小林 顕(金沢大学医薬保健研究域医学系眼科学教室)  
崎元 暢(杉浦眼科)  
山口 剛史(東京歯科大学市川総合病院眼科)

転載問合せ: 公益財団法人日本眼科学会 編集委員会  
〒101-8346 東京都千代田区神田猿樂町 2-4-11-402  
E-mail: jos2@po.nichigan.or.jp

利益相反: 白井智彦(カテゴリーP)

表 2 眼表面の評価項目とスコアの判定基準

	項目	スコア
結膜 所見	結膜囊癒着・上	0：正常 1：癒着 1/4 未満
	結膜囊癒着・下	2：癒着 1/4 以上 1/2 未満 3：癒着 1/2 以上
角膜 所見	瞼球癒着	0：なし 1：結膜囊短縮または strand 形成 2：角膜への癒着 1/2 未満 3：角膜への癒着 1/2 以上
	角膜角化	0：なしまたは結膜囊のみ 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
	上皮欠損	0：なし 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
	結膜侵入(結合組織を伴うもの)	0：なし 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
	血管侵入	0：なし 1：軽度(周辺のみ) 2：瞳孔縁にかかる 3：瞳孔を覆う
	角膜混濁	0：なし 1：軽度(瞳孔・水晶体が見える) 2：中等度(瞳孔は見えるが水晶体詳細不明) 3：重度(瞳孔が見えない)

用も可能とする。移植後は治療用ソフトコンタクトレンズ(SCL)を装用する。

また、術直後より眼表面の炎症を十分に抑制することを目的に、副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与に加えて、必要に応じて以下の用法・用量で免疫抑制薬の全身投与を行う。さらに、涙液補充療法として人工涙液またはヒアルロン酸製剤の局所投与、感染予防として抗菌薬の局所投与および/または全身投与を行い、状況に応じて抗菌眼軟膏を併用可能とする。

●シクロスポリンとして1日量2~3 mg/kgを術翌日から約4週間経口投与する。症状により、適宜増減する。また、原疾患がOCPの場合には、シクロスポリンの経口投与に加え、シクロホスファミド(無水物換算)として50 mgを1日1回、術翌日から約4週間経口投与する。

本試験では、口腔粘膜採取日までが「口腔粘膜採取

前」、口腔粘膜採取日から移植前日までが「上皮シート培養期間」、移植当日から移植後24週までが「評価期間」と設定され、評価期間中では表2に示す判定基準を用いた評価が行われた。

登録された症例7例全例で組織採取および本品移植が行われ、7例全例が安全性解析対象集団および full analysis set (FAS)とされた。本品移植後に中止した症例はなく、全例が本品移植後24週間の評価を完了した。

7例の原因傷病の内訳は、スティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome : SJS) 5例、眼類天疱瘡(ocular cicatricial pemphigoid : OCP) 1例および熱・化学外傷1例であり、各患者の背景は表3のとおりであった。

1) 有効性

有効性の主要評価項目として設定された、独立評価委員会判定(以下、「中央判定」)による本品移植後24週における移植前(移植前7日から移植日)からの癒着スコア<sup>\*B)</sup>の変化量は表4のとおりであり、癒着スコアについて統計的に有意な低下(改善)が認められた(p=0.017, 1標本t検定)。

また、主な副次評価項目の結果は以下のとおりであっ

\*A) 主要評価項目である本品移植後24週の癒着スコアの変化量の期待値を3、標準偏差を1.7としたとき、有意水準両側5%、検出力80%以上で1標本t検定を実施するために必要な患者数は6例と算出され、脱落等の可能性を考慮し、目標症例数は7例と設定された。

表 3 各患者の背景

症例番号	年齢	性別	移植眼	原因傷病	罹病期間	眼合併症	眼手術歴(移植眼)
KP-01	42 歳	男性	左眼	熱・化学外傷	1 年 7 か月	—	表層角膜移植, 羊膜移植 2 回 眼瞼内反症手術 2 回
KP-03	54 歳	男性	右眼	OCP	1 年	ステロイド緑内障 (両眼)	—
KP-04	77 歳	男性	右眼	SJS	37 年	白内障(移植眼)	—
KP-05	59 歳	女性	左眼	SJS	8 年 2 か月	白内障(移植眼)	眼瞼内反症手術, 羊膜移植
KP-06	50 歳	女性	左眼	SJS	42 年	—	—
KP-07	49 歳	女性	右眼	SJS	27 年	—	羊膜移植 培養角膜上皮シート移植
NC-01	28 歳	女性	右眼	SJS	1 年 9 か月	—	—

表 4 癒着スコアの変化量(中央判定)

症例番号	移植前	移植後 24 週	移植前からの変化量
KP-01	6	2	-4
KP-03	8	7	-1
KP-04	8	2	-6
KP-05	8	5	-3
KP-06	8	8	0
KP-07	7	4	-3
NC-01	9	8	-1
平均値 ± 標準偏差	7.7 ± 1.0	5.1 ± 2.6	
移植前からの変化量の平均値 [95% CI]			-2.6 [-4.5, -0.7]

表 5 癒着スコアの変化量(医師判定)

症例番号	移植前	移植後 24 週	移植前からの変化量
KP-01	7	0	-7
KP-03	8	5	-3
KP-04	6	0	-6
KP-05	6	1	-5
KP-06	8	8	0
KP-07	6	4	-2
NC-01	9	8	-1
平均値 ± 標準偏差	7.1 ± 1.2	3.7 ± 3.5	
移植前からの変化量の平均値 [95% CI]			-3.4 [-5.9, -1.0]

た.

治験担当医師判定(以下,「医師判定」)による本品移植後 24 週における移植前からの癒着スコアの変化量は表 5 のとおりであった.

移植後 24 週における癒着スコア 3 点以下達成割合は,

中央判定では 28.6% (2/7 例), 医師判定では 42.9% (3/7 例)であった.

移植前から移植後 24 週の眼表面スコア<sup>\*C)</sup>の変化量は表 6 のとおりであった.

移植眼における移植前から移植後 24 週の視力<sup>\*D)</sup>の変

<sup>\*B)</sup> 表 2 に示す瞼球癒着および結膜囊癒着(上・下)のスコアの合計. 中央判定は, 癒着スコアに関するトレーニングを受けた角膜診療を専門とする医師 3 名の合議制により, 被験者情報や検査時期(移植前, 移植後の時期)を削除したうえで実施された.

表 6 眼表面スコアの変化量

		移植前 <sup>a)</sup>	移植後 24 週 <sup>a)</sup>	移植前からの変化量 [95% CI]
眼表面 スコア	中央判定	15.6 ± 2.2	13.1 ± 4.3	-2.4 [-4.9, 0.0]
	医師判定	15.9 ± 2.2	11.0 ± 4.5	-4.9 [-7.4, -2.3]

<sup>a)</sup> 平均値 ± 標準偏差.

表 7 移植眼における logMAR 視力の変化量

		移植前 <sup>a)</sup>	移植後 24 週 <sup>a)</sup>	移植前からの変化量 [95% CI]
LogMAR 視力	遠目視力	+1.78 ± 0.71	+1.61 ± 0.88	-0.17 [-0.59, 0.26]
	近目視力	+1.84 ± 0.63	+1.77 ± 0.90	-0.07 [-0.51, 0.37]

<sup>a)</sup> 平均値 ± 標準偏差. logMAR : logarithmic minimum angle of resolution.

化量は、表7のとおりであった。

National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) 日本語版 v.1.4 (面接用) を用いた quality of life (QOL) 評価における移植前から移植後 24 週の自覚症状の総合得点の変化量の平均値 ± 標準偏差は -0.34 ± 4.77 であった。また、各下位尺度の移植前と移植後 24 週の平均値のレーダーチャートは図1のとおりであった。

2) 安全性

有害事象<sup>\*E)</sup>は 7/7 例(100%)に認められ、主な有害事象は、角膜上皮欠損 4 例(57%)および眼痛 2 例(29%)であった。いずれも本品との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象および不具合の発生は認められなかった。

II 対象疾患および治療法の課題について

LSCD は、角膜と結膜の境界にある角膜輪部に存在する角膜上皮幹細胞が先天的または後天的に減少または消失し、周囲の結膜上皮が角膜上に侵入し角膜表面を覆うことで角膜混濁、視力低下などに至る疾患群である。主な LSCD の原因は、外部要因によるものとして熱傷および化学外傷、内部要因として SJS および OCP、発生異常による無虹彩症などがある<sup>1)2)</sup>。

LSCD の多くの症例では結膜癒着に伴う癒着を合併する。癒着軽減によるメリットとして角膜実質混濁の強い症例では二次的な表層角膜移植が可能となること、白内障を合併する患者では、癒着軽減によって安全な白内障手術が可能になること、ハードコンタクトレンズ装用による視力改善も期待できること、治療用ソフトコンタクトレンズの装用が可能となり上皮障害に対する治療が容易となることがあげられる。これらのことから LSCD 患者の治療において癒着軽減は重要である。また LSCD に

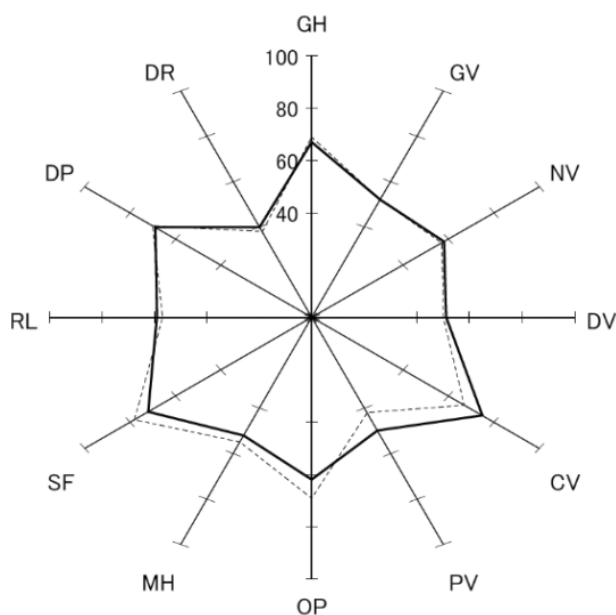


図 1 National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) スコアの各下位尺度の移植前と移植後 24 週の平均値のレーダーチャート。

— : 移植前, --- : 24 週.

GH : 全体的健康感, GV : 全体的見え方, NV : 近見視力による行動, DV : 遠見視力による行動, CV : 色覚, PV : 周辺視覚, OP : 目の痛み, MH : 見え方による心の健康, SF : 見え方による社会生活機能, RL : 見え方による役割制限, DP : 見え方による自立, DR : 運転.

対する既存の治療法として角膜の再建・修復を目的とした同種角膜輪部移植, 自己角膜輪部移植, 令和2年3月に製造販売承認を取得したヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート(製品名:ネビック)移植および令和3年6月に製造販売承認を取得したヒト(自己)口腔粘膜由来

<sup>\*C)</sup> 表2に示す瞼球癒着, 結膜癒着(上・下), 角膜角化, 上皮欠損, 結膜侵入, 血管侵入および角膜混濁の計8項目のスコアの合計

<sup>\*D)</sup> 遠見視力は5mの距離で5m視力表を用い, 近見視力は30cmの距離で近見視力表を用いて測定した。視力0.01未満の場合, 指数弁を0.004, 手動弁を0.002と定義した(大鹿哲郎:小切開創白内障手術. 医学書院, 東京, 161-173, 1994).

<sup>\*E)</sup> MedDRA/J Ver22.1

上皮細胞シート(製品名:オキュラル)移植があるが、各々課題がある。

同種角膜輪部移植は、ドナー眼の不足に加え、移植後の拒絶反応の発生率が高いため、生着には免疫抑制薬が必要となり、SJSや重症の熱・化学外傷では予後がきわめて不良である<sup>3)4)</sup>。治療成績を悪化させる予後因子として瞼球癒着が報告されている<sup>5)</sup>。移植後に角膜上皮欠損が遷延しやすく、長期経過の中で瘢痕性変化が進行して再び視力不良に陥るなど、治療効果に限界がある。

自己角膜輪部移植は、30~40%の角膜輪部採取を要するため健常眼への侵襲性が高く<sup>6)</sup>、片眼性の疾患に対してのみ施行可能である。また、自己角膜輪部移植の癒着解除に対する効果には限界があるとの報告がある<sup>7)</sup>。自己角膜輪部移植およびヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植は、患者本人の角膜輪部の細胞を使用するため、片眼性のLSCDが主な適応となり、SJS、OCPには適用されない(ネピック添付文書)。また、ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シートおよびヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シートの癒着解除に対する効果は検証されていない。

眼表面の癒着を有するLSCDに対して角膜上皮のみを移植(角膜輪部移植、角膜上皮形成術など)したとしても、上皮伸展不良に伴う遷延性角膜上皮欠損や角膜穿孔を来しやすく、角膜上皮再建が得られた場合でも移植片の機能不全を来す。遷延性角膜上皮欠損や角膜穿孔に対し自然経過による改善は期待できず、現時点で有効性および安全性が確立した治療法はない<sup>8)9)</sup>。

羊膜移植について、羊膜には上皮細胞が含まれないため、羊膜移植を癒着解除目的に単独で実施する際は、移植した羊膜周囲の上皮細胞の羊膜上への伸展を待つ必要がある。そのため、角膜上皮幹細胞を消失した患者では羊膜移植単独では角膜の上皮化が得られず、再癒着を生じうる<sup>10)</sup>ため、羊膜移植と上皮移植の併用が必要とされている<sup>11)</sup>。

これらのことから、癒着を併発するLSCDに対する十分に有効な既存の治療はなく、本品が眼表面再建時の癒着軽減や癒着の進行予防に有効な治療法として期待できる。

### Ⅲ 適正使用基準

本品は、ヒト羊膜基質およびLSCD患者由来の口腔粘膜組織を原材料として製造される自己培養口腔粘膜上皮であり、LSCDにおける眼表面の癒着軽減を目的に使用される。

本品の使用にあたっては、その有効性および安全性を十分に理解し、LSCD患者の治療に対する十分な知識・経験を有する医師および施設において、適切な症例を選択して用いられるように必要な措置を講じること、さらに製造販売後の一定期間は、本品の使用症例の全例を対

象に使用成績調査を実施し、本品の有効性および安全性に関するデータを収集し、必要により適切な措置を講じることが義務づけられている。このため、日本眼科学会および日本角膜移植学会は、“サクラシー使用の実施設基準および実施医基準”を策定した。本品は、本基準に基づいて使用されなければならないので、ここにその考え方と基準を示す。

## 1. 実施設基準

### 1) 実施設基準作成の考え方

ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シートの使用目的は、LSCD患者における眼表面の癒着軽減である。本治療法が、本邦では眼科領域で3つ目の細胞・組織加工製品の一般臨床使用であり、本疾患で合併しやすい慢性炎症、重症ドライアイ、眼瞼異常、睫毛乱生についても同時に加療が必要であり、免疫抑制薬の使用が想定されることを勘案すると、本品を用いた治療においても適切な周術期管理が重要と考えられる。また角膜実質混濁を伴う症例においては本品による上皮修復の後に角膜実質透明化のための角膜移植を施行する可能性があることから、既存治療法である角膜移植の経験を持つ常勤医師が配置されており、定期的に角膜移植を行っている施設での使用が望ましいと考える。角膜移植の経験を持つ医師が、口腔粘膜組織採取について必ずしも十分な知識や経験を持っているとは限らないため、実施設以外の施設で口腔粘膜組織採取を行ってもよいと考える。以上の観点から実施設の基準を以下のように定める。

### 2) 施設条件

以下のすべてを満たす施設であること。

- ① 角膜移植の術者経験を有する常勤医師が配置されている施設
- ② 全例を対象とする使用成績調査に協力できる体制が整っている施設

※実施設以外の施設で口腔粘膜組織採取を行う場合、当該施設は全例を対象とする使用成績調査に協力できる体制が整っている施設であること。

## 2. 実施医基準

### 1) 実施医基準作成の考え方

実施医には、眼科専門医としての知識や経験に加えて、実施設基準作成の考え方に記載のように既存治療である角膜移植および羊膜移植の経験が必要と考えた。ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シートを用いた治療法の特殊性を鑑みると、製造販売業者(ひろさきLI株式会社)の企画する講習会での研修を修了していることが必要であると考えた。

また、口腔粘膜組織採取は眼科専門医が行うことを基本とする。それ以外に耳鼻科医や形成外科医などの医師

が施行することも想定され、組織採取の術式や術後管理についての十分な知識が必要であることから、口腔粘膜組織採取を実施する医師についても、製造販売業者(ひろさき LI 株式会社)の企画する組織採取に関する研修を修了していることが必要であると考えた。以上の観点から実施医の基準を以下のように定める。

## 2) 実施医条件

実施医は、以下のすべてを満たす医師であること。

- ① 日本角膜学会会員かつ日本角膜移植学会会員であり、日本眼科学会専門医を有すること。
- ② 角膜移植および羊膜移植の術者としての経験を5例以上有すること。
- ③ 製造販売業者(ひろさき LI 株式会社)の企画する講習会での研修を修了していること。

※眼科専門医以外の医師が口腔粘膜組織採取を施行する場合、口腔粘膜組織採取を実施する医師は、製造販売業者(ひろさき LI 株式会社)の企画する組織採取に関する講習会での研修を修了していること。

## 3. 適応対象となる患者

眼表面の癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症患者。

ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート(製品名:ネピック)やヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート(製品名:オキュラル)は角膜上皮再建を目的として用いるが、癒着がある場合は適切な処置を実施したうえで移植する必要がある。これに対し、本品は癒着軽減を目的として使用する。

## IV 使用する際の留意事項

### 1. 本品の導入時における治療上の位置づけ

本品は既存治療とは異なる以下の利点などを有し、既存治療による効果に限界がある癒着などを有する LSCD に対して使用可能であることから、LSCD に対する新たな治療選択肢に位置づけられると考える。

- 本品の製造には自己口腔粘膜組織を使用するため、健常眼からの角膜輪部組織の採取が不要であることに加え、拒絶反応が生じない。
- 本品の基質である羊膜は、抗炎症作用および抗瘢痕化作用を有し、正常な角膜上皮の生着を促進する作用があり<sup>12)13)</sup>、羊膜の厚い基底膜が強度を持った支持組織として作用することで着実な角膜上皮供給が期待できる。したがって、本品は、眼表面に強い炎症があり、高度のドライアイおよび角化を伴う重症患者に対しても適応可能であり、高度の瞼球癒着に対する癒着軽減に用いることができる。
- 角膜実質の混濁が強い患者では、本品の移植により眼表面を安定化させることで二次的な表層角膜移植を行うことが可能であり、白内障を合併する患者では、本品の移植により癒着軽減および必要に応じて

結膜切除を行うことで術野を確保し、安全な白内障手術が期待される<sup>14)</sup>。さらに、本品の移植による癒着軽減後に、輪部支持型 HCL 装用による視力改善が期待できる。

## 2. 適応患者の選択基準

眼表面の癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症患者

## 3. 本品の使用法(併用薬を含む)

### 1) 本製品の製造

患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症などの病変がないことが確認できる部位の口腔粘膜組織を直径 6 mm、2~4 箇所から採取する。採取した口腔粘膜組織は、口腔粘膜組織輸送セットを用いて製造業者に輸送する。

### 2) 本製品の移植

眼表面の癒着を解除し、結膜瘢痕組織を可能な限り除去した後、口腔粘膜上皮細胞シートを露出した眼表面に縫合して移植する。癒着の程度や範囲に応じて、口腔粘膜上皮細胞シートを裁断したうえで角膜部以外にも移植する。露出した眼表面が口腔粘膜上皮細胞シートより大きい場合は、羊膜移植を行った後に口腔粘膜上皮細胞シートを移植する。

### 3) 本製品の移植後

必要に応じて、以下を行う。

- 治療用コンタクトレンズを装用する。
- 原疾患が眼類天疱瘡以外の場合には、シクロスポリンとして 1 日量 2~3 mg/kg を術翌日から経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
- 原疾患が眼類天疱瘡の場合には、シクロスポリンとして 1 日量 2~3 mg/kg を術翌日から経口投与および必要に応じてシクロホスファミド(無水物換算)として 50 mg を 1 日 1 回、術翌日から経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

## 4. 本品の製造時における口腔粘膜組織の採取に関する留意事項

頬部口腔粘膜より径 6 mm 程度の組織を 2~4 箇所から採取する。口腔粘膜幹細胞は粘膜上皮の基底層に存在するため、口腔粘膜組織は粘膜上皮層のすべてを含むよう粘膜固有層の深さまで採取する必要がある。

口腔粘膜を採取する医師に対して、講習会で示す口腔粘膜採取マニュアルを用い、① 口腔粘膜採取前のブランクコントロールと口腔内環境の管理、② 口腔粘膜採取時の口腔内外の消毒、口腔粘膜採取、③ 術後の管理に関するトレーニングを行う。

## 5. 本品の主な副作用のマネジメントについて

本品の主な副作用に対するマネジメントは以下にあげるとおりである

- ・シートおよび眼表面の上皮欠損に対しては、コンタクトレンズの脱落や使用薬剤毒性、ドライアイなどに留意しながら治療用コンタクトレンズ装用や眼軟膏、眼帯やアイパッチによる閉眼維持、重症例では瞼板縫合や羊膜移植などを検討する。
- ・ドライアイは上皮欠損のリスクとなるため、術前重症度や薬剤毒性を考慮して人工涙液やドライアイ点眼や眼軟膏、涙点プラグ、涙点焼灼(閉鎖)などを検討する。
- ・上皮障害や炎症に対しては、原疾患に伴う眼瞼異常に対する眼瞼手術や睫毛乱生に対する睫毛抜去が有効な管理法であるので留意が必要である。
- ・高眼圧および緑内障に対しては眼圧降下点眼、内服薬使用や場合によっては緑内障手術を検討する。
- ・感染性角膜炎や感染性結膜炎に対しては、日本眼感染症学会の感染性角膜炎診療ガイドライン(第2版)を参考にして、診断および治療を行う。
- ・術後炎症に対しては原疾患を考慮して副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の点眼および内服薬を副作用に留意しながら投与検討する。
- ・角膜穿孔に対しては、治療用コンタクトレンズ装用などの内科的治療を行い、治癒しない場合は角膜移植などの外科的治療を検討する。
- ・口腔粘膜組織採取後の口腔内観察においては、感染、炎症、創離開などに注意し、有害事象が発現した場合には適切な処置を行う。

## 文 献

- 1) **Nishida K** : Tissue engineering of the cornea. *Cornea* 22 : S28-S34, 2003.
- 2) **Oie Y, Nishida K** : Translational research on ocular surface reconstruction using oral mucosal epithelial cell sheets. *Cornea* 33 : S47-S52, 2014.
- 3) **Ilari L, Daya SM** : Long-term outcomes of keratolimbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 109 : 1278-1284, 2002.
- 4) **Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al** : Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 109 : 1159-1166, 2002.
- 5) **Han ES, Wee WR, Lee JH, Kim MK** : Long-term outcome and prognostic factor analysis for keratolimbal allografts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249 : 1697-1704, 2011.
- 6) **Fernandez-Buenaga R, Aiello F, Zaher SS, Grixti A, Ahmad S** : Twenty years of limbal epithelial therapy : an update on managing limbal stem cell deficiency. *BMJ Open Ophthalmol* 3 : e000164, 2018.
- 7) **Vazirani J, Ali MH, Sharma N, Gupta N, Mittal V, Atallah M, et al** : Autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency : multicentre results. *Br J Ophthalmol* 100 : 1416-1420, 2016.
- 8) **Rahman I, Said DG, Maharajan VS, Dua HS** : Amniotic membrane in ophthalmology : indications and limitations. *Eye(Lond)* 23 : 1954-1961, 2009.
- 9) **Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, et al** : Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol* 92 : e447-e453, 2014.
- 10) **Jain S, Rastogi A** : Evaluation of the outcome of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in symblepharon. *Eye(Lond)* 18 : 1251-1257, 2004.
- 11) **Le Q, Deng SX** : The application of human amniotic membrane in the surgical management of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf* 17 : 221-229, 2019.
- 12) **Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, Fullwood NJ, Quantock AJ, Kinoshita S** : Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res* 20 : 173-177, 2000.
- 13) **Tseng SC** : Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Biosci Rep* 21 : 481-489, 2001.
- 14) **Inatomi T, Nakamura T, Kojoyo M, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S** : Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 142 : 757-764, 2006.