

201024254A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ペルーシド角膜辺縁変性の実態調査と
診断基準作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 島崎 潤

平成 23(2011)年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

- ペルーシド角膜辺縁変性の実態調査と診断基準作成 ----- 1
東京歯科大学眼科 島崎 潤

II. 分担研究報告

1. PMCD診断の現状について ----- 10
愛媛大学医学部眼科学教室 大橋裕一
2. PMCD の定義と診断基準作成 ----- 11
大阪大学医学部視覚情報制御学 前田直之
大阪大学医学部眼科学教室 西田幸二
3. ペルーシド角膜辺縁変性 (PMCD) の外科的治療法 ----- 12
京都府立医科大学眼科学教室 稗田 牧
4. PMCD の頻度に関する研究 ----- 14
順天堂大学医学部眼科学講座 村上 晶
5. 家兎における角膜切開創のクロスリンキング後における角膜組織の変化
----- 16
慶應義塾大学医学部眼科学教室 坪田一男
(研究協力者：許斐健二、比嘉一成 (東京歯科大学眼科))

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 18

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 19

ペルーシド角膜辺縁変性の実態調査と診断基準作成
研究代表者 島崎 潤 東京歯科大学市川総合病院眼科教授

研究要旨：ペルーシド角膜辺縁変性(以下 PMCD)は、進行性の角膜下方の菲薄化とそれに伴う不正乱視によって視力障害を生じるまれな疾患であるが、これまで多数例での報告がなく、診断基準もなかった。今回、初の全国調査によって 320 例、527 眼という世界に例をみない多数例について解析を行うことができ、初めて定義を定めるとともに、診断基準を作成した。今回の結果より、わが国の PMCD 患者は男性に多く、約 30%で片眼性であり、アレルギーの合併が多いなど、これまでの欧米の報告と異なる側面が明らかとなった。診断基準に沿って解析したところ、PMCD 確定例は 72 眼（全体の 13.7%）、疑い例は 259 眼（49.1%）となった。角膜移植やコラーゲン・クロスリンキングなどの外科的治療を受けたものは 10 眼に留まり、ハードコンタクトレンズで矯正されているものが半数以上を占めた。診断の精度を高めることは、PMCD 患者が屈折矯正手術を受けて角膜拡張症などを発症することを防止するために重要であり、そのためには、従来のスリットランプと形状解析に加えて、角膜厚分布を調べるのが重要と考えられた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関
における職名

島崎 潤	東京歯科大学眼科	教授
坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授
稗田 牧	京都府立医科大学眼科学教室	助教
前田直之	大阪大学医学部視覚情報制御学	教授
西田幸二	大阪大学医学部眼科学教室	教授
大橋裕一	愛媛大学医学部眼科学教室	教授
村上 晶	順天堂大学医学部眼科学講座	教授

A. 研究目的

ペルーシド角膜辺縁変性（Pellucid Marginal Corneal Degeneration：以下 PMCD）は、1978 年に Krachmer により報告された角膜の変性疾患で、進行性の角膜下方の菲薄化と前方突出を認める稀な疾患で、不正乱視によって視力障害を生じる。原因は不明であり、頻度や男女比、発症年齢など、疫学的調査もほとんどなされていない。同様に角膜の菲薄化と前方突出を認める疾患として円錐角膜があり、これは角膜中央部からやや下方が突出する疾患で、PMCD に比べて頻度が高いが、両疾患の間には移行形ともいふべき状態があり、同一人物の両眼に両疾患が発症したという報告もあるなど、必ずしも明らかな区別がなされていない（Kayazawa F, et al. Arch Ophthalmol 102:895,1984）。その理由の一つに、PMCD の明らかな定義や診断基準が存在しない

ことが挙げられる。

本疾患の患者は、眼鏡、コンタクトレンズで十分な視機能を得られないために、レーシックなどの屈折矯正手術施設を受診する機会が多いが、手術を施行すると不正乱視の増大を招き、不可逆性の視力低下をきたすので禁忌である（Ambrosio R, Wilson SE. Cornea 21:114,2002）。しかしながら、本疾患の診断が充分なされていないために手術を受ける症例があり、これは PMVF の検出が各施設の判断に任されていることに原因がある。

本研究は、ペルーシド角膜変性症に関して、1. 患者数の把握、および男女比、発症年齢、などの基本的な情報の収集、2. 円錐角膜、球状角膜など角膜の菲薄化・突出をきたす類縁疾患との関連の調査、3. 角膜形状解析、角膜厚測定などの新しい検査結果も加味した診断基準の策定、4. 進行例に対する外科的治療実態の把握、5. コラーゲン・クロスリンキングの組織学的変化の検討、の 5 点を目的として行われた。

B. 研究方法

1. 患者数の把握、および基本的な患者情報の収集

これまで報告されている、PMCD の臨床所見、すなわち角膜下方周辺部輪部に沿った弧状の菲薄化、その直上の実質の突出、進行性の倒乱視化、角膜トポグラフィでのカニの爪（ソーセイジ型）様所見など角膜下方の急峻化、に合致する症例を集める。この作業は、日本角膜学会の円錐

角膜ワーキンググループを基盤として、学会員の所属する施設にアンケートを送付して調査を行った。今回は、PMCDの患者背景を把握し、診断基準を作成することを目的としたため、PMCDの疑い例も含めて広く症例を集め、その診断方法についても各施設で現在行われているやり方を記載してもらったこととした。

2. 類縁疾患との関連の調査

PMCDのこれまでの報告の中で、円錐角膜が僚眼に存在するという報告や、家族内に両疾患が見られたなど、両疾患の関連を示唆するものがある。また、本疾患とアトピー性皮膚炎との合併を示唆する報告もある。これらの類縁、併発疾患との関連を、上述の全国調査の際に併せて聴取してデータを収集した。

3. 診断基準の作成

登録された症例について、年齢、性別、発症年齢、家族歴などの基本的な情報に加えて、視力、角膜ケラトメトリ、角膜トポグラフィ、角膜厚測定、高次収差測定などの情報を集め、これらの情報を解析して本疾患の診断基準の作成を行う。この調査に関しては、これまでも本分野での経験の深い、大阪大学眼科西田幸二教授および視覚情報制御学講座の前田直之教授が中心となって行った。

4. 外科的治療実態の把握

本疾患の外科的治療法に関して情報を収集する目的で、分担・協力施設における本疾患の治療実績を収集して解析する。また、円錐角膜を中心に欧米で行われている、コラーゲン・クロスリンク、角膜内リング、角膜熱形成について、国内外での治療例を集め、その有用性と安全性に関する検討をした。

C. 研究結果

1. PMCDの患者情報

① 調査協力施設と患者受診状況

回答は27施設より得られた。回答の得られた医療施設の内訳は、眼科個人病院・診療所11施設、総合病院1施設、大学病院11施設、コンタクトレンズ診療所1施設、屈折矯正手術施設3施設であった。回答を得た施設の種類別に、

PMCD症例数を調べてみると、個人病院・診療所では1施設当たりの症例数が少ないのに対し、コンタクトレンズ診療所、屈折矯正手術施設では、1施設当たりの症例数が多いことが示された(図1)。また、初診患者に占めるPMCDの割合は、0.06~0.6%、円錐角膜とPMCDの割合は、1.7%~18%と施設によるばらつきが大きく、円錐角膜およびその関連疾患の専門外来のある施設(順天堂大学)、および屈折矯正手術施行施設(南青山アイクリニック)でその割合が著しく高かった(表1)。

図1 医療施設の種類とPMCD症例の割合

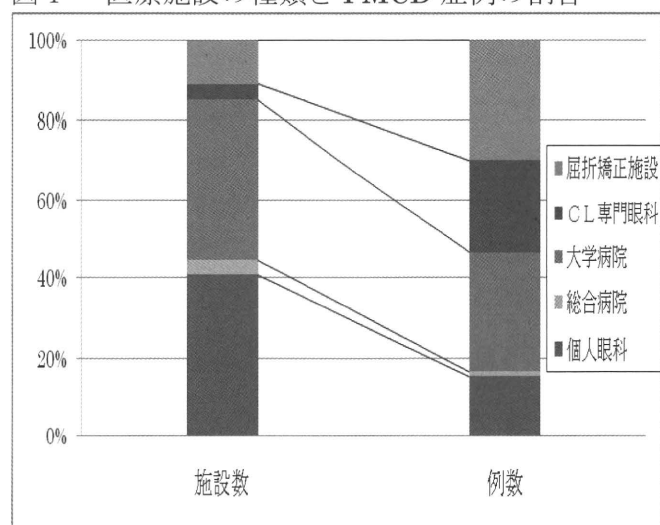


表1 施設ごとのPMCDおよび円錐角膜患者の受診状況

施設	初診患者数	円錐角膜患者数(初診)	PMCD患者数(初診)	初診に占めるPMCDの割合	円錐角膜とPMCDの比
順天堂円錐角膜外来	NA	95	17	NA	17.9%
京都府立	14485	526	9	0.06%	1.7%
東京歯科大	約2000	約100	2	0.1%	2.3%
南青山アイクリニック	8122	308	49	0.60%	15.9%

②PMCDの患者背景

データの得られたPMCDおよびその疑

い例の症例数は、320 例 527 眼に及んだ。その患者背景を表 1 に示す。従来の報告と比較すると、男性の割合が約 75%と高く、これまで稀とされてきた片眼性の症例が約 3 分の 1 を占めていた。また、アトピーを含めたアレルギー素因が、全体の 30%強に認められた。推定発症年齢は、20 歳代～30 歳代のものが多かったが、10 歳代から 40 歳代と広く分布していることが示された。また、半数強の患者が、他院または他科より紹介受診しており、本疾患の患者が専門施設に集中する傾向が示された。

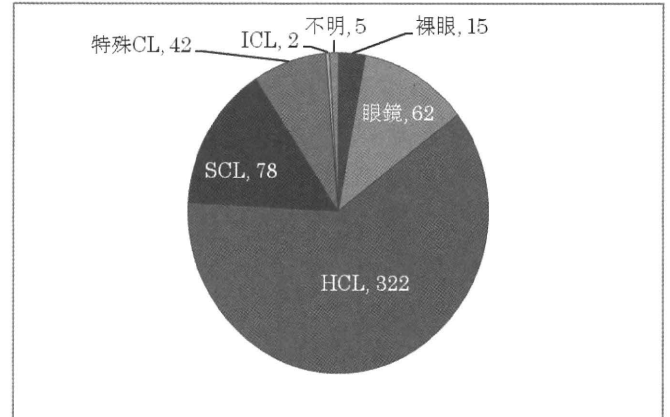
表 2 PMCD の患者背景

項目	結果	備考
平均年齢	38.9 + 10.6 歳	範囲 18～78 歳
男女比	男性 240 例、女性 80 例	男性の割合：75.0%
両眼性：片眼性	両眼性 212 例、片眼性 101 例	7 例では不詳 片眼性の割合＝32.3%

併発症（全身）		
糖尿病	1 (0.3%)	
高血圧	7 (2.2%)	
アトピー	42 (13.1%)	
他アレルギー	55 (17.2%)	
その他	1 (0.3%)	
家族歴あり	4 例	
発症年齢		
10 歳代	23 例	
20 歳代	76 例	
30 歳代	51 例	
40 歳代	20 例	
50 歳以上	5 例	
不明・記載なし	145 例	
併発症（局所）		
白内障	12 眼	うち 7 例で白内障手術の既往あり
緑内障	11 眼	
網膜硝子体疾患	6 眼	
その他	10 眼	
来院の動機		
直接来院	133 例	
他院および他科から紹介	180 例	
不明	7 例	

PMCD の屈折矯正状況を図 2 に示す。ハードコンタクトレンズ (HCL) によって矯正しているものが 61.1%と最も多く、次いでソフトコンタクトレンズ (SCL, 14.8%)、眼鏡 (11.8%) の順であった。

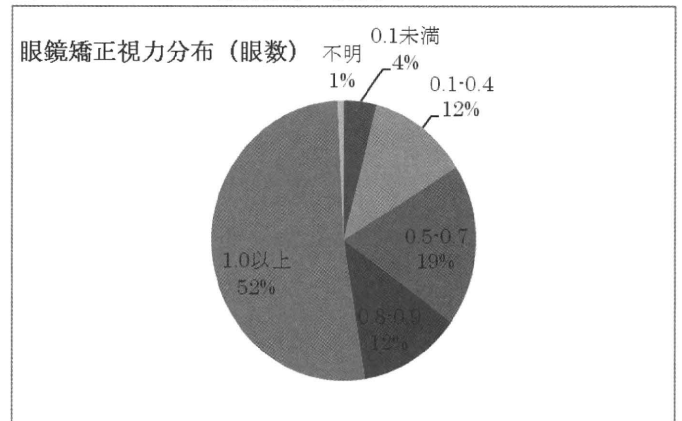
図 2 PMCD における視力矯正方法



③PMCD の視力および屈折状態

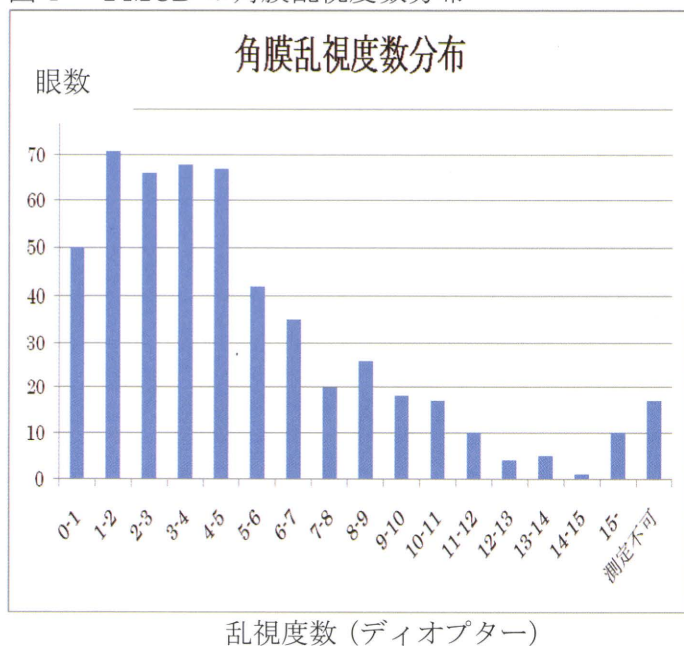
PMCD の眼鏡矯正視力の分布を図 3 に示す。視力 1.0 以上が約半数を占めたが、0.7 以下のものが 35%あり、16%は 0.4 以下であった。

図 3 PMCD の眼鏡矯正視力



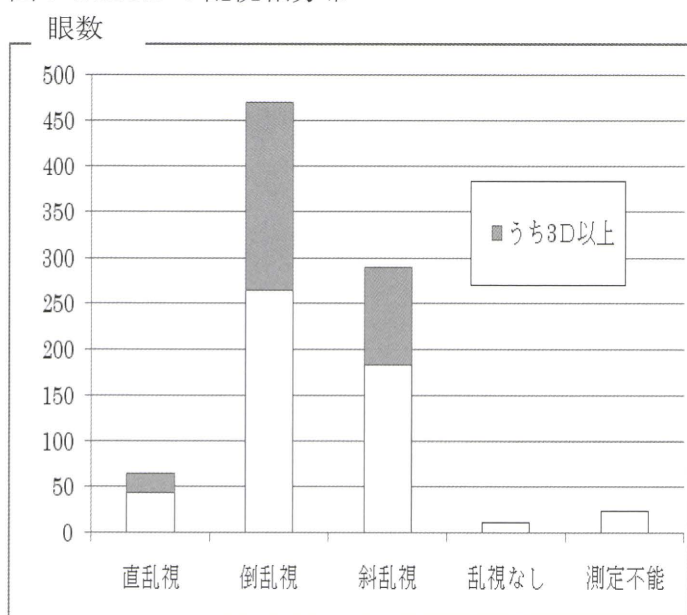
PMCD の角膜乱視度数分布を図 4 に示す。1～5 ディオプター (D) の範囲に入る例が多いが、5～10D の例も 141 眼 (26.8%)、10D 以上のものも 47 眼 (8.9%) にみられた。また、測定不能であったものの多くは、角膜表面の不整が極端に強い例と考えられた。

図4 PMCDの角膜乱視度数分布



PMCD眼を乱視軸の方向によって、直乱視、倒乱視、斜乱視に分類したところ、倒乱視（角膜乱視の強主径線が、 0 ± 20 度以内のもの）が274眼と最も多く、そのうち214眼(78.1%)が3D以上の倒乱視であった。ついで斜乱視が184眼あり、これも3D以上の度数の強いものが58.1%を占めていたが、直乱視の症例は少なく、かつ乱視度数も少なかった(図5)

図5 PMCDの乱視軸分布

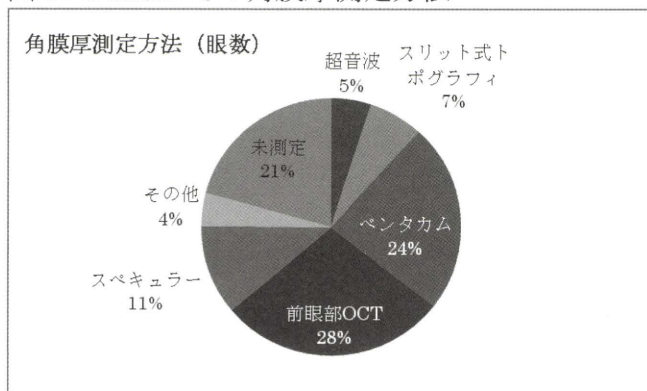


④PMCDの診断および他覚所見

1) 施行された検査方法

PMCD診断の基本となる、スリットランプと角膜形状解析(角膜トポグラフィ)は全例で施行されていた。もう一つの重要な所見である角膜厚の測定に関しては、周辺部までの角膜厚分布の測定が可能なスリットスキャン方式角膜トポグラフィ、シャインプルーフカメラ応用前眼部3D解析装置(ペンタカム)、前眼部光干渉断層計(前眼部OCT)が、合わせて59%の例で施行されていたが、周辺部の測定の信頼性に問題のある超音波測定やスペキュラーマイクロスコーピーによる測定が11%、さらに角膜厚の測定自体が行われていない例が21%あるなど、測定方法に施設によるばらつきが相当認められた(図6)。また、PMCDの古典的な所見である、スリットランプでの角膜下方の菲薄化は145眼(27.5%)にみられた。ただし、176眼においては本所見の有無が不明であった。9眼でデスメ膜破裂(急性水腫)を認めた。なお高次収差測定は、136眼(25.8%)の症例で施行されていた。角膜内皮細胞密度は、343眼(65.1%)で測定されており、平均細胞密度 2632 ± 440 cells/mm²で、1500/mm²未満のものを10眼に認めた。

図6 PMCDでの角膜厚測定方法



2) 角膜形状解析の所見

角膜トポグラフィによる形状解析の所見は、(1)カニの爪様、(2)円錐角膜様の角膜下方の突出、(3)不整、(4)その他、(5)分類不能の5通りに分類した。(1)~(3)の代表的なトポグラフィ像を図7に示す。それぞれのパターンの頻度を図8に示す。カニの爪様の所見が365眼(69.3%)と最も多く、次いで下方突出型(84眼、15.9%)であった。

図 7-1 カニの爪様トポグラフィ像

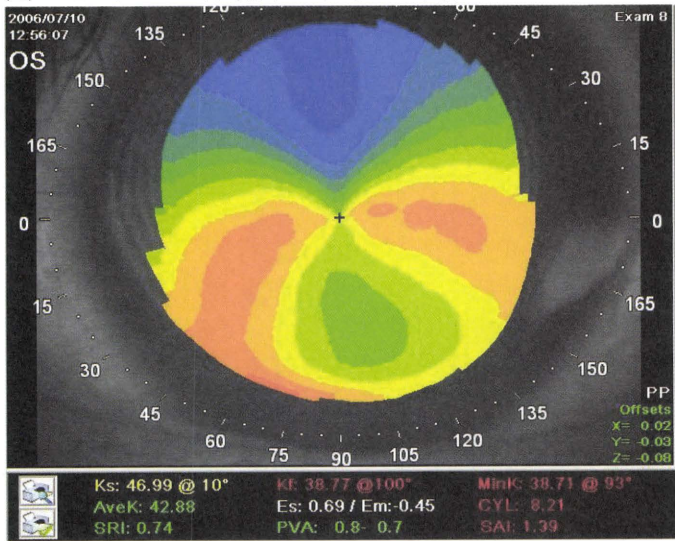
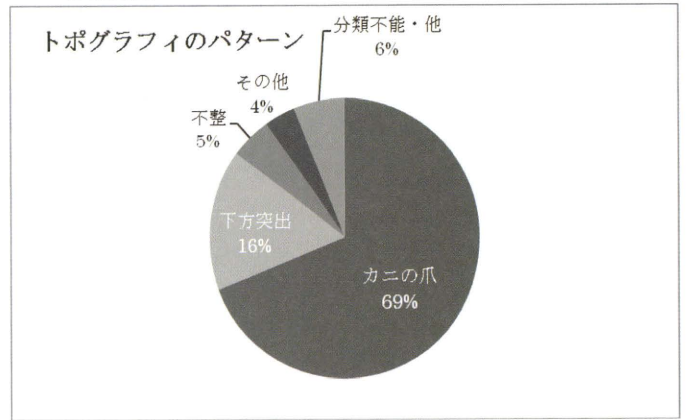
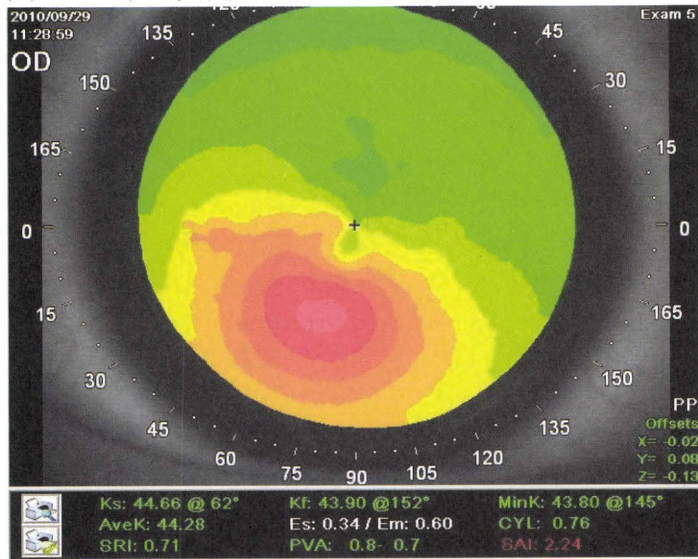


図 8 PMCD における角膜トポグラフィ像のパターン別頻度



2. 類縁疾患との関連の調査

図 7-2 下方突出型トポグラフィ像



9 眼で、もう片眼に円錐角膜の所見を認めたと報告された。これらの患眼 (PMCD と診断された眼) では、トポグラフィで全例カニの爪様所見を認め、角膜乱視は倒乱視 4 眼、斜乱視 5 眼であった。1 眼でスリットランプでの角膜下方の菲薄化を認めたが、残りの 8 眼では記載がなかった。代表例の角膜トポグラフィを図 9 に示す。球状角膜の同一症例での合併は認められなかった。

図 7-3 不整型トポグラフィ像

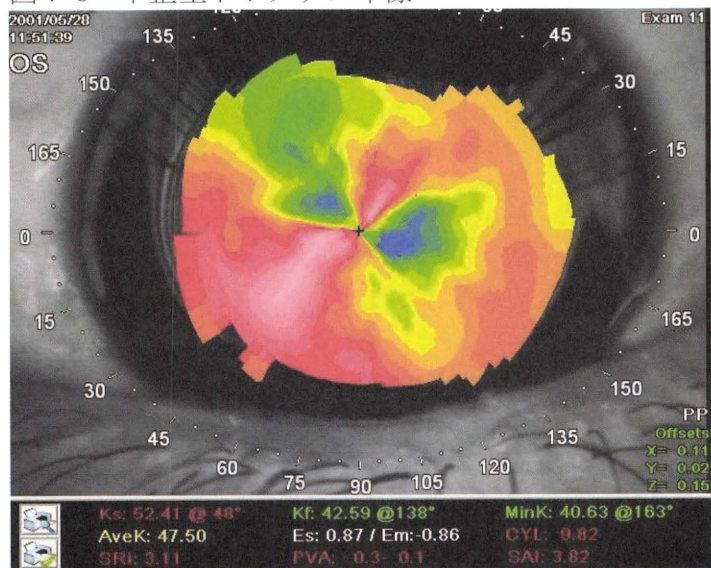
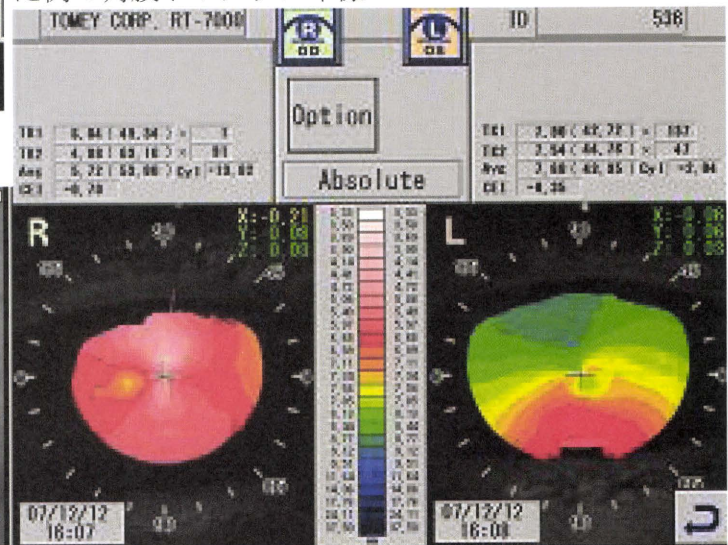


図 9 片眼に円錐角膜、もう片眼に PMCD を認めた例の角膜トポグラフィ像



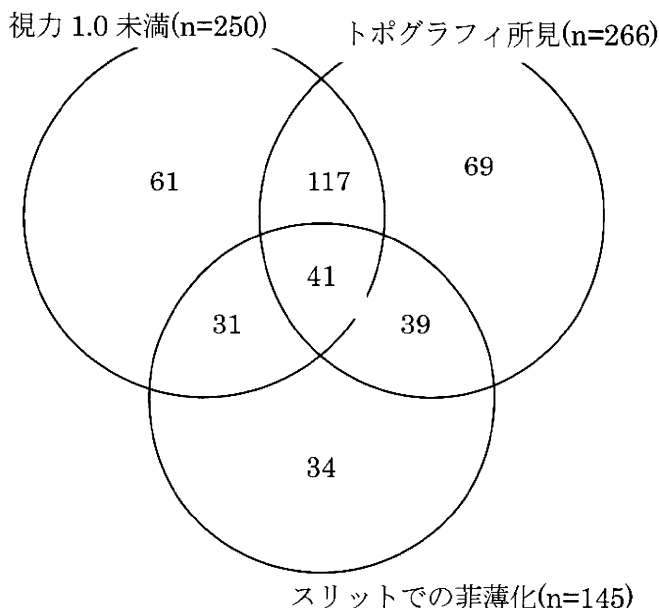
3. 診断基準の策定

患者情報の内容を吟味したうえで、分担研究者とのディスカッションを重ね、今回世界で初めて PMCD の定義と診断基準を策定した。その診断基準をもとに今回収集した症例に占める PMCD 確定例、および疑い例の頻度を調べた。

- 診断基準①：視力 1.0 未満の症例 250 眼
- 診断基準②：スリットでの角膜下方菲薄化 145 眼
- 診断基準③：トポグラフィなどでの所見陽性 266 眼

これらの組み合わせの症例数は図 10 のようになった。

図 10 PMCD の各所見の割合 (数字は眼数)



その結果、確定例は 72 眼 (13.7%)、疑い例は 259 眼 (49.1%) に認められた。

4. 外科的治療実態の把握

調査を行った症例のうち、10 眼 (1.9%) で外科的手術が行われていた。手術方法の内訳は、全層角膜移植 3 眼、表層角膜移植 1 眼、角膜内リング (ICRS) 3 眼、コラーゲン・クロスリンキング 1 眼、角膜熱形成とコラーゲン・クロスリンキングの組み合わせ 1 眼、その他 1 眼であった。全層角膜移植を行った 1 眼に拒絶反応が生じ、その他

1 眼も移植片の混濁をきたした。その他の外科的手術後に角膜の混濁をきたした症例はなかった。

5. コラーゲン・クロスリンキングの組織学的変化の検討

家兎を用いて、臨床で行われる方法に準じてコラーゲン・クロスリンキング (CXL) を行った後、角膜表層切開を作製して、その治療過程が CXL を行っていない場合と差があるかを検討した。その結果、スリットランプ検査による治療過程において両者に差がなく、組織学的にも炎症細胞浸潤、血管侵入などで異常所見を認めなかった。ビメンチン、 α -smooth muscle actin での免疫染色においても両者に差を認めなかった。これらの結果より、CXL を施行しても角膜創傷治療過程に悪影響を与えることはないと推測された。

D. 考察

ペルーシド角膜辺縁変性に関して多数例で検討した報告は世界的に見ても少ない。50 眼を超える報告はインドから一報なされているのみ (Sridhar MS, et al. *Ophthalmology* 2004;111:1102) であり、今回、300 例を超える PMCD の症例 (疑い例を含む) を集めることで、これまで類を見ない多数例の解析を行うことが可能となり、多くの興味深いデータを得ることができた。患者背景では、男女比が約 3:1 と男性に多く、また片眼にのみ異常が認められた例が約 3 分の 1 あった。欧米の教科書では本症は「性差はない」と記載されており、また「まれに片眼性の例がある」として症例報告がなされていることからみると、今回の調査の結果とは著しく異なっており、わが国での患者像が欧米のそれと異なっていることをうかがわせる。また、アレルギー素因を有するものが約 30% に認められ、類縁疾患である円錐角膜との類似性が示唆された。一方、発症年齢では 30 歳以上と考えられる例が約 4 割以上を占めており、20 歳前に発症する例がほとんどとされる円錐角膜と対比をなしていた。これらの結果は、分担研究施設の順天堂大学で独自に行った調査の結果ともほぼ一致しており (分担研究報告参照)、わが国全体の傾向を表しているものと推測される。従来の教科書および論文で報告されている PMCD の患者の特徴と、今回の結果を表 3 に示す。

表3 これまでの報告と今回の結果の比較

	欧米教科書*	Sridhar et al** (2004、インド)	今回
症例数、頻度	NA	58 例、116 眼	320 例、527 眼
男性の割合	男性=女性	77.6%	75.0%
片眼性の割合	まれ	0%	32.3%
発症年齢	10 ~ 40 歳代	NA	72%が 20 ~30 歳代
初診時年齢	NA	34.0 歳	38.9 歳
アレルギーの合併	NA	1 例のみ VKC	30.3%
上方 PMCD	まれ	15%	なし?
関連疾患との合併	時に円錐角膜合併	円錐 15%、球状角膜 15%	片眼に円錐 2.8%
HCL 使用	NA	26.7%	61.1%
手術施行例	NA	4.3%	1.9%

* Krachmer, Mannis, Holland: Diseases of the Cornea : Fundamentals, Diagnosis and Management. 2nd Ed. Elsevier.

** Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao GN. Pellucid Marginal Corneal Degeneration. Ophthalmology 2004;111:1102-7

NA: Not available

PMCD の受診状況として顕著であったのは、第一に円錐角膜外来など PMCD およびその類似疾患を専門とする施設に集中する傾向があったことであり、その受診頻度は角膜を専門とするが円錐角膜/PMCD の外来を持たない施設の約 10 倍にも及んだ。第二に注目しているのは、コンタクトレンズおよび角膜屈折矯正手術を専門とする施設での受診頻度が高率であったことであり、これに関しては 2 つの要素が関連していると推測された。一つは、PMCD 患者が眼鏡やソフトコンタクトレンズなど、通常の屈折矯正手段で十分な視機能が得られずに、他の矯正手段を求めていることである。円錐角膜および PMCD では、高度の角膜不正乱視を有し、角膜前面のみならず後面の不整もあるために視力矯正が不十分となることが報告されている。もう一つ考慮に入れる必要があるのが、屈折矯正手術施行に関するスクリーニングの実態である。屈折矯正手術では、円錐角膜・

PMCD は LASIK などの手術の禁忌であり、そのスクリーニングを綿密に行っている結果、頻度が増えている可能性が考えられた。今回このような施設から報告された症例の多くも、スリットランプやケラトメトリーなどの通常の診断機器ではなく、角膜トポグラフィ、前眼部 OCT など新しい機器の力を借りて初めて検出された例が多い。その意味では、通常の眼科診察では本疾患が見逃されている可能性が十分にあると考えられた。

今回の研究で特記すべきことは、初めて PMCD の定義と診断基準が示されたことである。従来の報告をみても、あるいは今回の調査を通して明らかのように、PMCD の診断は医師の知識と疾患概念の捉え方、そして使用機器の種類によって大きく左右されてきた。今回の調査で得られた 527 眼のうち、PMCD の確定例と判断された症例は 72 眼、疑い例は 259 眼であり、残りの 196 眼 (37.2%) は診断基準に当てはまらなかった。これは、今回の調査では疑い例も含めて広く症例を集めた結果であるともいえるが、同時に以下のことも考慮する必要がある。一つは PMCD と他疾患、特に類縁疾患である円錐角膜との区別が難しい症例が数多く存在するという点である。実際、現在 PMCD の診断で最も広く用いられている角膜形状解析で、角膜下方の突出といった円錐角膜様の所見を呈したものが約 16% にみられた。今回の診断基準にも用いた「カニの爪」用の角膜トポグラフィ所見も PMCD に特有のものではなく、円錐角膜などでもみられるという指摘もあり、この両疾患の鑑別は従来考えられていたよりも容易ではないことが示された。PMCD の定義から考えて、角膜下方の菲薄化および突出の検出が PMCD の主要所見となる。しかし、古典的なスリットランプで検出される PMCD は、典型的ではあるが進行例に限られてしまう。角膜厚の測定は長らく、超音波による測定がスタンダードであったが、PMCD のように周辺部の測定が必須の疾患では十分に対応しづらい。スリットスキヤン式角膜トポグラフィ、ペンタカム・前眼部光干渉断層計などの前眼部 3 次元解析装置による角膜厚分布の測定が正しい診断に欠かせないと考えられる。今回、これらの診断機器による検査がなされていたのは全体の約 6 割に留まっており、その意味では PMCD の頻度が実際よりも低く見積もられている可能性が高い。今後は、角膜厚マップを基準とした診断基準の改定がなされることが望ましいと思われる。また、診断基準に含まれた「倒乱視」、「周辺角膜の菲薄化」「角膜形状解析像のパターン」に関する、定量的な基準は定まっていない。カットオフ値の設定などの検討は今後の課題である。

今回の診断基準では、「PMCD 疑い例」の割合が高くなった。これは上記の診断の難しさを反映してのものであるが、現状では本疾患を広くとらえることは、患者保護の観点から望ましい。PMCD は屈折矯正手術の禁忌疾患であり、見逃されて LASIK などを受けた場合には、術後の角膜拡張症などのために不可逆的な視力障害をきたす危険性が高い。今回の診断基準によって、誤って手術を受ける例が減ることが期待される。

今回の検討は、医療機関レベルの解析であり、PMCD の有病率を調べることはできなかった。今後は population-based study などの疫学調査によって、疾患頻度を調べるのが重要と考えている。その意味でも、今回の検討で疾患の定義と診断基準の作成に至った意義は大きいと考えられる。

E. 結論

ペルーシド角膜変性症に関して、全国調査を行って多数例について解析を行い、初めて定義と診断基準を作成した。これによって、今後本疾患の診断・治療が進むことが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 前田直之.
眼画像診断の進歩 治療法選択のための新しい前眼部画像診断法.
日本眼科学会誌 115(3):297-322, 2011.
2. Tanaka Y, Baba K, Duncan TJ, Kubota A, Asahi T, Quantock AJ, Yamato M, Okano T, Nishida K.
Transparent, tough collagen laminates prepared by oriented flow casting, multi-cyclic vitrification and chemical cross-linking.
Biomaterials.
2011 May;32(13):3358-3366.
3. Tanaka Y, Kubota A, Yamato M, Okano T, Nishida K.
Irreversible optical clearing of sclera by dehydration and cross-linking.

Biomaterials.
2011 Feb;32(4):1080-1090.

4. Duncan TJ, Tanaka Y, Shi D, Kubota A, Quantock AJ, Nishida K.
Flow-manipulated, crosslinked collagen gels for use as corneal equivalents.
Biomaterials.
2010 Dec;31(34):8996-9005.
 5. Kato N, Toda I, Hori-Komai Y, Sakai C, Arai H, Tsubota K.
Phakic intraocular lens for keratoconus.
Ophthalmology.
2011 Mar;118(3):605-605.e2.
 6. Kato N, Toda I, Kawakita T, Sakai C, Tsubota K.
Topography-guided conductive keratoplasty: treatment for advanced keratoconus.
Am J Ophthalmol.
2010 Oct;150(4):481-489.
- ## 2. 学会発表
1. 加藤直子.
角膜クロスリンキング.
シンポジウム: 円錐角膜治療法の進歩.
第 114 回日本眼科学会総会 (愛知)
2010/4/15.
 2. 加藤直子.
角膜クロスリンキング.
シンポジウム: 屈折矯正手術の New technology.
第 64 回日本臨床眼科学会 (兵庫)
2010/11/11.
 3. Kato N, Sakatani K, Konomi K, Arai H, Shimazaki J, Negishi K, Tsubota K.
Decrease of corneal thickness during instillation of riboflavin solution for corneal crosslinking.
6th International Congress of Corneal Crosslinking
2011/1/22, Milan, Italy.
 4. 許斐健二, 秦野響子, 平山雅敏, 加藤直子, 島崎 潤.
角膜クロスリンキングを行った進行性円錐角膜の 2 例.

第 35 回角膜カンファランス・第 27 回日本角膜移植学会（東京）
2011/2/17.

5. 許斐健二，秦野響子，平山雅敏，加藤直子，島崎 潤.
角膜クロスリンキングを行った進行性円錐角膜の 3 例.
第 257 回千葉眼科集談会（千葉）
2011/3/13.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

PMCD 診断の現状について
愛媛大学医学部眼科学教室 大橋裕一

研究要旨：PMCD はもともと、スリットランプにおける角膜下方の菲薄化とその直上部分の前方突出によって診断されていたが、角膜トポグラフィの導入によって診断方法が変化してきた。特に「カニの爪様」所見は PMCD の診断に広く用いられているが、他疾患でも同様の所見を呈することもあり、角膜厚分布も加味して診断することが重要である。

PMCD は円錐角膜の類縁疾患と考えられており、円錐角膜との鑑別が最も問題となる。さらに周辺部角膜の菲薄化を来す Terrien's marginal degeneration (テリエン角膜変性)、Mooren's ulcer (モーレン潰瘍) 等との区別も問題となってくる。

一般的に細隙灯顕微鏡（スリット）所見において角膜下方周辺部 4～8 時、角膜輪部に平行な幅 1～2mm の細長い弧状の菲薄部を確認することで PMCD が疑われる。角膜の突出部は多くの場合菲薄部よりも上に存在しており、この点で円錐角膜と一定の鑑別が可能である。本疾患の診断には角膜形状解析および角膜厚の計測が重要である。角膜形状解析により“カニの爪様所見”を確認することは本疾患を強く示唆するものである。また、フォトケラトスコープ像では卵を倒立させたような形となり、強い倒乱視にもかかわらず、下方最周辺部はスチープ化している特徴的所見を呈する。ただし、下方最周辺部の形状は解析不能であることもあり注意が必要である。角膜厚ではスリット所見と同様、角膜下方周辺部の菲薄化を確認する。なお PMCD では基本的に角膜内血管侵入はなく、炎症所見もみられない。

スリット所見において角膜菲薄化の判断な困難な軽症の PMCD も数多く存在する。屈折検査において強い倒乱視が見られる場合に角膜形状解析を行い、上記 PMCD を示唆する所見の有無を確認する。

周辺部角膜の菲薄化を来す各種疾患との鑑別も必要である。円錐角膜における角膜の突出部は角膜中央部のやや下方であるが、PMCD よりも上方に位置し、菲薄部と一致している。円錐角膜では Fleisher's ring が見られるが、PMCD では一般的に鉄の沈着の所見はない。テリエン角膜変性は角膜下方のみならず上方にも菲薄部がみられること、血管侵入を伴うことが鑑別のポイントとして挙げ

られる。モーレン潰瘍は周辺部の角膜上皮欠損、実質の融解、充血等強い炎症所見を伴うことで区別が可能である。

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

PMCD の定義と診断基準作成

大阪大学医学部視覚情報制御学 前田直之
大阪大学医学部眼科学教室 西田幸二

研究要旨：今回初めて PMCD の定義を定め、その診断基準を作成した。定義はオリジナルの Krachmer の報告に忠実に従ったが、診断基準においては最新の診断機器の所見も取り入れた。すなわち、視力検査、細隙灯顕微鏡所見に加え、角膜トポグラフィによる角膜形状と角膜厚分布の所見によって PMCD の診断を行うことを推奨した。さらに、現状では PMCD と類縁他疾患との鑑別が完全にはできないことに留意して、「PMCD 確定例」と「PMCD 疑い例」の二つの基準を作成した。「疑い例」は、とくに屈折矯正手術などの外科的治療を行う際に、術後合併症を発症することがないように、ボーダーラインの症例も逃すことがないように広めに策定した。この基準作成によって PMCD 研究が進むことが期待される。

定義

ペルーシド角膜辺縁変性とは、非炎症性に角膜下方が菲薄化し前方突出する疾患で、角膜形状異常により視機能異常を伴う。

診断基準

視力検査、細隙灯顕微鏡検査、および角膜形状解析を施行して診断する。

1. 眼鏡矯正視力が、角膜以外に異常がないにもかかわらず 1.0 未満。
2. 細隙灯顕微鏡にて、角膜下方に帯状の実質の菲薄化とその部の前方突出を認める。
Fleischer ring や Vogt's striae、角膜下方に急性水腫後の癒痕、角膜頂点の癒痕を認めることがあるが、基本的に角膜は透明である。
3. 角膜形状解析にて、角膜厚分布において最菲薄化部位が角膜下方に存在する。あるいは axial power map にて、角膜中央の倒乱視化と角膜下方のカニの爪様の急峻化を認める。

- 1 および 2 を満たすものを確定例とする。
- 2 ないし 3 を満たすものを疑い例とする。

注釈

1. 角膜の手術既往や他に角膜疾患があるものは除外する。
2. 円錐角膜を患眼や同眼に合併することがある。
3. 通常両眼性であるが、左右差があること

が多い。

4. 屈折は、倒乱視や斜乱視を呈することが多い。

ペルーシド角膜辺縁変性（PMCD）の外科的治療法
京都府立医科大学眼科学教室 稗田 牧

研究要旨：これまで報告されている PMCD の外科的治療法について、主に文献的考察を行った。PMCD の外科的治療としては、従来角膜移植が行われてきたが、手術の困難さと高率な術後合併症が大きな問題であった。近年、角膜内リングやクロスリンキングなどのより侵襲性の少ない治療法が開発され、PMCD を始めとして円錐角膜や角膜拡張症などの類縁疾患の治療や進行予防に用いられている。また、有水晶体眼内レンズの挿入によっても著明な視力改善が得られる例も報告されている。今後はこれらの治療法を、疾患の重症度などに応じて組み合わせて行うことになると予想されるが、現状では長期予後などで不明な点も少なくない。

PMCD は両眼性に、角膜下方の周辺部の菲薄化・突出をきたし、強い不正乱視をもたらす疾患で、進行例では眼鏡やコンタクトレンズによる矯正が困難となる。しかしながら、病変部が周辺部にあり角膜移植は術後拒絶反応のリスクが極めて高く、十分安全で効果的な治療法となりえていない。

これまで報告されている代表的外科的治療を（表 1）にあげた。近年報告が増えているのがクロスリンキング^(1,2)、Phakic IOL^(3,4)、角膜内リング⁽⁵⁻¹²⁾、である。歴史的にはさまざまな方法が試みられており、現在あまり行なわれていないものとしては角膜熱形成⁽¹³⁾、エピケラトファキア⁽¹⁴⁾、三日月状全層移植⁽¹⁵⁾などがある。

全層角膜移植 Penetrating Keratoplasty : PKP は輪部に近く大きな移植片で行う必要があり拒絶反応が高率に起こることが問題であるが術後乱視は許容できる範囲にできる。⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ また、デスメ膜を残した deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) が奏功したとする報告もある。⁽¹⁹⁾

表層三日月状切除は下方の異常な薄い組織を切除し、近傍の正常な角膜どうしを縫合する術式で、ドナー角膜が不要なため行ないやすく、眼球が虚脱しないので安全性も高い。しかし、術後に効果の減弱や PMCD の再発が起こる。⁽²⁰⁻²²⁾

角膜内リングは角膜実質内に poly methyl methacrylate (PMMA) 製のリングを埋め込み、角膜の強度を上げることで不正乱視を軽減する手術である。ただし近視矯正効果は 2D 程度なので、術後の屈折異常に対しては有水晶体眼内レンズを追加、もしくはコンタクトレンズ装用が必要になることが多い。また、進行を止めることはできな

いので、現時点では進行している例ではまず後述するクロスリンキングを行う。

クロスリンキングは角膜実質のコラーゲン繊維間の架橋を強めることにより、角膜の強度を高め、さらなる変形を防ぐことを目的とした処置である。角膜上皮を剥離して、等張りボフラビン液を 2 分ごとに点眼し、その後紫外線を照射しながらさらに 2 分ごとに点眼を行う。進行を止める効果はあるが、屈折矯正の効果はないので、この処置をおこなって安定したあとに矯正視力が良好であれば有水晶体眼内レンズによる矯正を、矯正視力が不良であれば角膜内リングで不正乱視を減弱させる。リングの後、必要であればさらに有水晶体眼内レンズによる矯正を行う。

有水晶体眼内レンズは、前房型と後房型がありどちらでも乱視矯正レンズ（トーリックレンズ）がある。球面、円柱矯正効果に優れているが不正乱視で矯正視力不良例では適応とならない。また、白内障、角膜内皮障害のリスクは少ないながらも慎重な経過観察が必要である。

上術した方法が試みられているが未だ決定的なものはないのが実情である。

表 1

- 全層角膜移植 PKP
- 深層表層角膜移植 DALK
- 表層三日月状切除 Lamellar crescent resection
- 角膜内リング Intra-stromal corneal segment rings
- クロスリンキング Collagen cross-linking
- トーリック有水晶体眼内レンズ Toric phakic intra-ocular lens

参考文献

1. Kymionis GD, Karavitaki AE, Kounis GA, Portaliou DM, Yoo SH, Pallikaris IG. Management of pellucid marginal corneal degeneration with simultaneous customized photorefractive keratectomy and collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1298–301.
2. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg* 2010;26:375–7.
3. de Vries NE, Tahzib NG, Webers CAB, Hendrikse F, Nuijts R. Use of verisyse/artisan phakic intraocular lens for the reduction of myopia in a patient with pellucid marginal degeneration. *Cornea* 2008;27:241–5.
4. Kamiya K, Shimizu K, Hikita F, Komatsu M. Posterior chamber toric phakic intraocular lens implantation for high myopic astigmatism in eyes with pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:164–6.
5. Rodriguez-Prats J, Galal A, Garcia-Lledo M, De La Hoz F, Alió JL. Intracorneal rings for the correction of pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1421–4.
6. Kymionis GD, Aslanides IM, Siganos CS, Pallikaris IG. Intacs for early pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:230–3.
7. Akaishi L, Tzelikis PF, Raber IM. Ferrara intracorneal ring implantation and cataract surgery for the correction of pellucid marginal corneal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:2427–30.
8. Barbara A, Shehadeh-Masha'our R, Zvi F, Garzozzi HJ. Management of pellucid marginal degeneration with intracorneal ring segments. *J Refract Surg* 2005;21:296–8.
9. Mularoni A, Torreggiani A, di Biase A, Laffi GL, Tassinari G. Conservative treatment of early and moderate pellucid marginal degeneration: a new refractive approach with intracorneal rings. *Ophthalmology* 2005;112:660–6.
10. Ertan A, Bahadir M. Intrastromal ring segment insertion using a femtosecond laser to correct pellucid marginal corneal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1710–6.
11. Pinero DP, Alio JL, Morbelli H, Uceda-Montanes A, El Kady B, Coskunseven E. Refractive and corneal aberrometric changes after intracorneal ring implantation in corneas with pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116: 1656– 1664.
12. Kubaloglu A, Sari E, Cinar Y, Koytak A, Kurnaz E, Piñero DP, et al. A single 210-degree arc length intrastromal corneal ring implantation for the management of pellucid marginal corneal degeneration. *Am J Ophthalmol* 2010;150, 185-192.e1.
13. Zucchini G. Su di caso degenerazione marginale della cornea-varietà inferiore pellucida-studio clinico ed istologico, *Ann Ottalmol Clin Ocul.* 1962;88:47.
14. Fronterre A, Portesani GP. Epikeratoplasty for pellucid marginal corneal degeneration. *Cornea.* 1991;10:450-453.
15. MacLean H, Robinson LP, Wechsler S. Long-term results of corneal wedge excision for pellucid marginal degeneration. *Eye* 1997;11:613–7.
16. Krachmer JH. Pellucid marginal corneal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1217–21.
17. Varley GA, Macsai MS, Krachmer JH. The results of penetrating keratoplasty for pellucid marginal corneal degeneration. *Am J Ophthalmol* 1990;110:149–52.
18. Sridhar M, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao G. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology* 2004;111:1102–7.
19. Millar MJ, Maloof A. Deep lamellar keratoplasty for pellucid marginal degeneration: review of management options for corneal perforation. *Cornea* 2008;27:953–6.
20. Javadi MA, Karimian F, Hosseinzadeh A, Noroozizadeh HM, Sa'eedifar MR, Rabie HM. Lamellar crescentic resection for pellucid marginal corneal degeneration. *J Refract Surg* 2004;20:162–5.
21. Cameron JA. Results of lamellar crescentic resection for pellucid marginal corneal degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992;113:296–302.
22. Duran JA, Rodriguez-Ares MT, Torres D. Crescentic resection for the treatment of pellucid corneal marginal degeneration. *Ophthal Surg* 1991;22:153–6.

PMCD の頻度に関する研究
順天堂大学医学部眼科学講座 村上 晶

研究要旨：順天堂大学眼科で独自に行った、PMCD の疫学のおよび眼科的調査の結果を報告した。今回調査対象となった 22 施設を 3 年間に訪れた新患者の中にペルーシドを疑わせる症例は 218 例 350 眼であった。その結果、これまでの欧米での報告に比べて男性に多く、片眼性の症例が 34.6%認められた。円錐角膜症例数に対するペルーシド症例数の比率は、各施設によってばらつきはあるが、円錐角膜患者のおよそ 1 割前後と思われた。円錐角膜の有病率が 0.1~0.01%であることから、ペルーシドの有病率は 0.01~0.001%、1 万人~数万人に 1 人であると考えられた。

ペルーシド角膜辺縁変性（以下 PMCD）は稀な疾患として教科書などに記載されることが多く、その発生頻度に関する報告はほとんど無い。その理由としては、元来非常に稀な疾患であるため単一施設には複数症例が集まり難いこと、診断基準も不明確なため関連疾患との鑑別も容易ではないことなどが考えられる。また、他の病態との合併例や、病期の進行による病態の変化は診断そのものも難しくしている。しかし、関連疾患として挙げられる円錐角膜の発生率などから、およその発生頻度は推測することはできる。

PMCD の発症率に性差は無いという報告¹や、男性に多く見られるという報告がある。^{2,3} 今回 22 施設で行った 3 年間の調査のまとめでは男性 162 例、女性 56 例と約 3 倍の頻度で男性に多く見られた。家族歴の報告⁴もあるが、今回は報告されていない。通常両眼性であり一部片眼性の報告もある⁵。今回は両眼性 138 例に対して片眼性 73 例（不明 7 例）と片眼率 34.6%におよび、過去の報告より片眼率は高いものとなった。今回の報告での推定発症時期は平均 38.1 歳であり、10 歳代 14.5%、20 歳代 35.9%、30 歳代 31.6%、40 歳代 13.7%、50 歳以上 4.3%となっていた。20~40 歳代での発症が多いという過去の報告⁴同様に主に 20、30 歳代を中心に発症している。

関連疾患としては円錐角膜と球状角膜が挙げられ、臨床的にも鑑別は重要になってくる。病変部位は一般的には下方の周辺部角膜菲薄病変として考えられているが、上方および鼻側の病変の報告もある。^{2,6,7} また、円錐角膜と PMCD との合併や円錐角膜の僚眼への PMCD の発症^{2,8} など、複雑な病態を示す症例も報告され、円錐角膜と診断されている症例の一部に PMCD が合併している可能性も示唆される。また、周辺部角膜の菲薄化が

進行して球状角膜が発症するとも言われ、関連疾患の明確な鑑別は困難である。今回は下方以外の病変部位報告は無く、関連疾患との合併に関しても報告されなかった。

今回の調査の中で、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の合併は 18.3%に認めた。円錐角膜とアトピー性皮膚炎や春季カタルの合併は以前から指摘されており、PMCD も円錐角膜同様にアレルギーとの関連が示唆された。

円錐角膜は思春期に発見されることが多く、約 2:1 で男性に多いと言われている。欧米では有病率は 1000~2000 人に 1 人という報告^{9,10} があり、本邦では男性は 6000 人に 1 人、女性 17500 人に 1 人の報告がある。診断方法、診断基準による違いはあるものの、およそ円錐角膜の有病率は 0.1~0.01%と考えられる。今回調査対象となった 22 施設を 3 年間に訪れた新患者の中に PMCD を疑わせる症例は 218 例 350 眼であった。過去の報告としては、Cameron らは 53 例の円錐角膜の中で 5 例の PMCD の報告を行っている。¹¹ 新患者数の違いや各施設における専門的に治療している疾患の違いもあり正確な有病率の算出には至らないが、円錐角膜症例との比率からおおよその有病率は推測される。今回の円錐角膜症例数に対する PMCD 症例数の比率は各施設によってそれぞれ 16.0%、8.7%、5.0%などばらつきはあるが、円錐角膜患者のおよそ 1 割前後に PMCD 疑いが含まれていた。円錐角膜の有病率が 0.1~0.01%であることから、PMCD の有病率は 0.01~0.001%、1 万人~数万人に 1 人であると考えられる。

参考文献

1. Rabinowitz YS.
Keratoconus. Major review.
Surv Ophthalmol. 1998;42:297–319.
2. Kayazawa F, Nishimura K, Kodama Y, et al.
Keratoconus with pellucid marginal corneal
degeneration.
Arch Ophthalmol 1984;102:895–6.
3. Sridhar M. S., et al.
Pellucid Marginal Corneal Degeneration.
Ophthalmology 2004; 111:1102-7.
4. Krachmer JH. Pellucid marginal corneal
degeneration.
Arch Ophthalmol.1978;96:1212–1221.
5. Wagenhorst BB.
Unilateral pellucid marginal degeneration in
an elderly patient.
Br J Ophthalmol 1996;80:927–8.
6. Taglia DP, Sugar J.
Superior pellucid marginal corneal
degeneration with hydrops.
Arch Ophthalmol 1997;115:274-5.
7. Rao SK, Fogla R, Padmanabhan P, et al.
Corneal topography in atypical pellucid
marginal degeneration.
Cornea 1999;18:265–72.
8. Varley GA, Macsai MS, Krachmer JH.
The results of penetrating keratoplasty for
pellucid marginal corneal degeneration.
Am J Ophthalmol 1990;110:149–52.
9. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA.
A 48-year clinical and epidemiologic study of
keratoconus.
Am J Ophthalmol. 1986 ;101(3):267-73.
10. Duke Elder S, Leigh AG.
Keratoconus (conical cornea) Duke—Elder, S
eds.
Disease of the Outer Eye 1965;964-976.
11. Cameron JA, Al-Rajhi AA, Badr IA.
Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis.
Ophthalmology 1989;96:1615–23.

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

家兎における角膜切開創のクロスリンキング後における角膜組織の変化
慶應義塾大学医学部眼科学教室 坪田一男
(研究協力者：許斐健二、比嘉一成（東京歯科大学眼科）)

研究要旨：コラーゲン・クロスリンキング（以下、クロスリンキング）が角膜の創傷治癒に与える影響について、動物実験で検討した。クロスリンキング施行後、角膜切開創作製した家兎（創傷+群）と、クロスリンキングのみを行った家兎（創傷-群）について、スリットランプおよび組織学的検討を行った。1ヶ月後においては、創傷（+）群、創傷（-）群ともにスリットランプ検査にて、血管侵入ならびに細胞浸潤等の炎症所見は見られず、両群における違いは観察されなかった。免疫染色において両群ともに Vimentin 強陽性の活性化された実質細胞が見られたが、 α -SMA 強陽性細胞はほとんど見られず、 β III-tubulin 陽性細胞の出現も、両群における大きな違いは観察されなかった。これらの結果より、クロスリンキングは角膜創傷治癒に影響を及ぼさないことが示唆された。

目的：

PMCD や円錐角膜に対して近年行われている、コラーゲン・クロスリンキング（以下、クロスリンキング）が角膜の創傷治癒に与える影響について検討した。

方法：

材料： 白色家兎
クロスリンキング施行後、角膜切開創作製（創傷+群、3羽）
コントロール群 クロスリンキングのみ（創傷-群、3羽）
いずれも右眼のみ使用した。

実験方法：

- 1 角膜に 250 μ m のナイフ（深さ）にて幅 3mm 長さ 3mm 程度の創を中央部に作成した。
- 2 上皮剥離は 6mm 径に施行した（右眼のみ）。
- 3 通常のプロトコールでクロスリンキングを行う。その後、上皮剥離後の厚みの測定、および Isotonic solution 使用による角膜厚みの変化を測定した、
- 4 術後観察
3日、7日、4週後に以下の検査を行った。
 - スリットランプによる観察 上皮障害と角膜厚み 炎症の有無
 - 組織学的観察
1カ月後に Euthenize し、通常の組織切片 HE 染色
Vimentin, α -SMA、 β III-tubulin で免疫染

色

結果：

創傷（+）群（n=3）、創傷（-）群（n=3）においてヒトと同様の条件でクロスリンキングを行って、4日後、7日後、1ヶ月後において観察した。クロスリンキング時に剥離した上皮は4日後において既に上皮化しており、1ヶ月後においては創傷（+）群、創傷（-）群ともに血管侵入ならびに細胞浸潤等の炎症所見は見られず、両群における違いは観察されなかった（図1）。1ヶ月後採取した組織ではクロスリンキングを行った角膜中央の角膜実質表層部分で、実質細胞がまだ消失していたままだったが、両群における違いは観察されなかった（図2）。また、免疫染色において両群ともに Vimentin 強陽性の活性化された実質細胞が見られたが（図3）、線維芽細胞等で発現する α -SMA 強陽性細胞はほとんど見られなかった（図4）。さらに、神経細胞で染色される β III-tubulin 陽性細胞はクロスリンキングを行った角膜中央の角膜上皮と角膜実質表層部分で見られなかったが、両群における大きな違いは観察されなかった（図5）。

結論：

PMCD や円錐角膜に対して近年行われている、コラーゲン・クロスリンキングは、角膜創傷治癒の遅延をもたらさず、治癒過程も正常と差がないことが示された。

図1

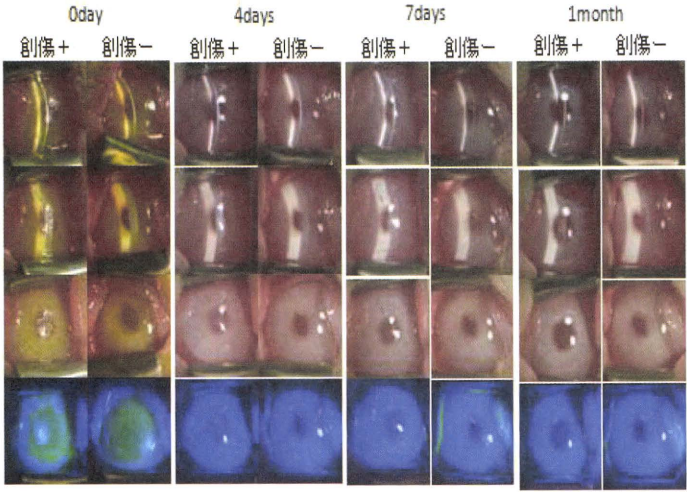


図2

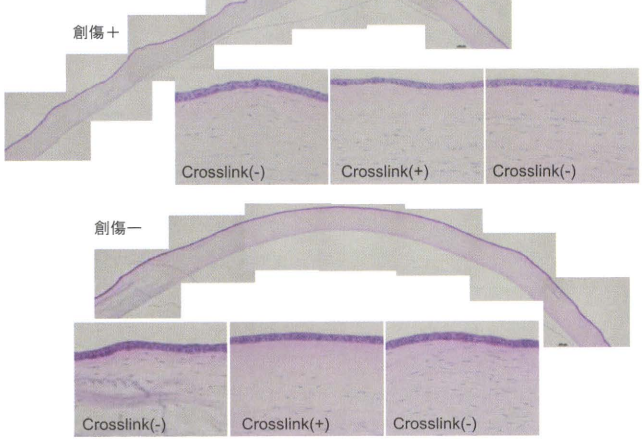


図3

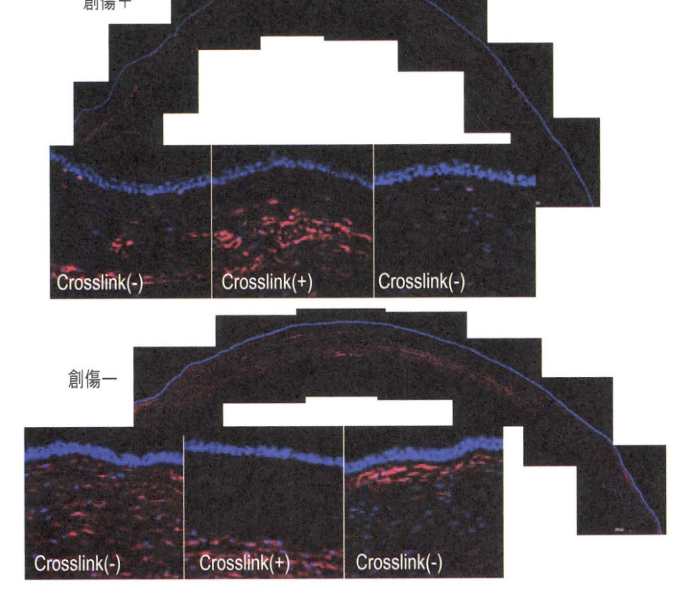


図4

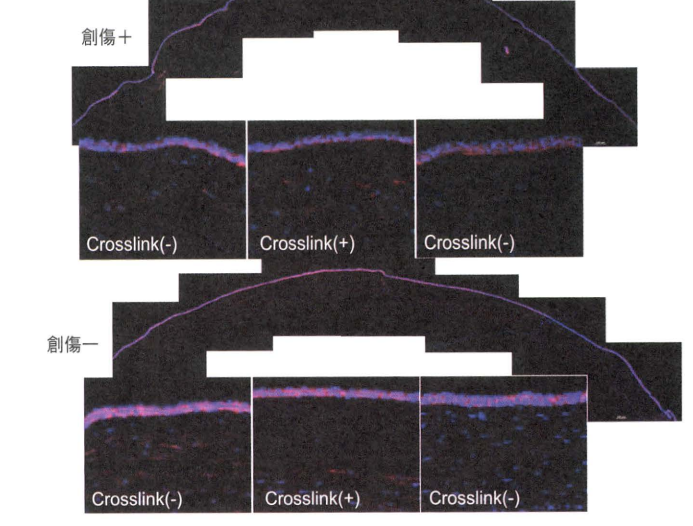
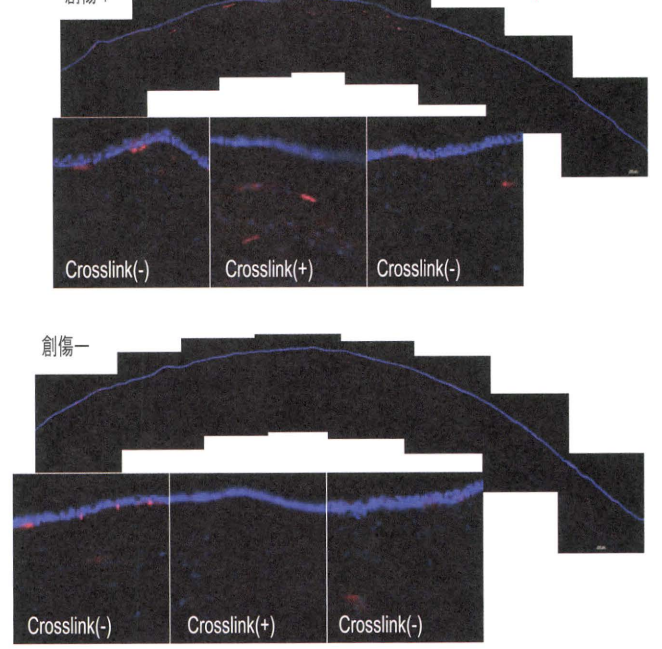


図5



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤直子	円錐角膜でなぜ角膜が薄くなるのか？	根木 昭	眼のサイエンス 視覚の不思議	文光堂	東京	2010	64-66
加藤直子	角膜クロスリンキング		Ophthalmic Foresight 「前眼部診療 Update」	ターギス	東京	(印刷中)	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
許斐健二 島崎 潤	円錐角膜疾患総論	あたらしい眼科	27	419-425	2010
加藤直子 坪田一男	Topography-guided conductive keratoplasty と角膜クロスリンキングの併用療法	あたらしい眼科	27	453-457	2010
加藤直子	屈折矯正手術：Topography-guided conductive keratoplasty と角膜クロスリンキングの併用療法	あたらしい眼科	27	1411-1412	2010
加藤直子	円錐角膜の治療	臨床眼科	65		(印刷中)