

201128/4/A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

Fuchs角膜内皮変性症および関連疾患に関する調査研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坪田 一男

平成 24(2012)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	
Fuchs角膜内皮変性症および関連疾患に関する調査研究	1
坪田一男	
II. 分担研究報告書	
1. Fuchs角膜内皮変性症および 関連疾患に関する調査研究	11
天野史郎	
2. 生体角膜共焦点顕微鏡を用いた Fuchs角膜内皮変性症の画像診断の試み	13
大橋裕一	
3. Fuchs角膜内皮変性症および関連疾患に対する 角膜内皮移植の有効性の検討	16
稲富勉	
4. 種々の原因による水疱性角膜症に対する 角膜内皮移植術の成績	19
島崎潤	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷	25

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

Fuchs 角膜内皮変性症および関連疾患に関する調査研究

研究代表者 坪田一男 慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授

研究要旨：前年度からひきつづき、本研究参加施設による Fuchs 角膜内皮変性症（以下 F 症）に関するレトロスペクティブな臨床調査から、滴状角膜を有する症例の年齢と角膜内皮細胞数のデータをもとに F 症発症の予後を予測できる新たな重症度判定基準の作成し、Invest Ophthalmol Vis Sci. 誌に発表した。F 症を含めた内皮細胞減少症例の臨床調査により、F 症新分類のうち pre-FCD の白内障手術ストレスに対する内皮細胞減少率は、他の内皮細胞減少症例と比較すると、むしろ水疱性角膜症への移行率が低いこと、眼圧、眼軸長、糖尿病等の因子が内皮細胞減少症例の白内障術後内皮細胞減少率と相関することを見出し、Cataract Refract Surg. 誌に発表した。また、内皮機能不全の関連疾患としてサイトメガロウイルス内皮炎や偽落屑症候群といった疾患の鑑別診断におけるレーザー共焦点顕微鏡の有用性についても明らかにし、それぞれ Am J Ophthalmol. 誌、Invest Ophthalmol Vis Sci. 誌に発表した。

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

研究分担者	榛村重人	慶應義塾大学医学部眼科学教室	准教授
	西脇祐司	東邦大学医学部衛生学教室	教授
	稲富勉	京都府立医科大学眼科学教室	学内講師
	島崎潤	東京歯科大学市川総合病院眼科	教授
	大橋裕一	愛媛大学医学部眼科学教室	教授
	杉山和久	金沢大学医薬保健研究域医学系視覚科学	教授
	天野史郎	東京大学大学院医学系研究科眼科学講座	教授
研究協力者	羽藤晋	慶應義塾大学医学部眼科学教室	大学院生

A. 研究目的

Fuchs 角膜内皮変性症（以下 F 症）は滴状角膜という特徴的所見を有し、原発性に角膜内皮が障害され、進行性に内皮細胞数の減少をきたす疾患である。正常人でも角膜内皮は老化とともに漸減していき、ヒトの老化を反映する数少ない指標の一つと考えられるが、F 症では内皮細胞数の異常減少とともに細胞の形態異常も伴い、進行すると水疱性角膜症となり視力は手動弁ないし光覚弁にまで低下する。現在のところ F 症の原因は特定されておらず、その根本的な治療は開発されておらず、進行をくいとめる治療や予防法も開発されていない。水疱性角膜症に進行すると視力回復には角膜移植以外に方法はなく、水疱性角膜症は角膜移植の最も主要な適応疾患となっているが、本邦の角膜移植の待機患者が約 6,000 名であるのに対し、提供眼球数は年間 1,500 眼程度であり、手術までの長い待機期間があるのが現状である。F 症には民族差があり、白人に多く日本では稀とされるが、現在でも本邦の実態はまだよくわかっておらず、本邦でも欧米でも明確な診断基準が定まっていない。角膜移植適応例の約半数を角膜内皮代償不全による水疱性角膜症が占めるが、そのうちには F 症と診断されず見過ごされている症例が含まれている可能性や、診断がつかず原因不明で片付けられている可能性がある。平成 21 年度から本研究班は、本邦での F 症の実態把握と診断基準の作定を目標として、本研究参加施設によるレトロスペクティブな臨床調査を行っている。平成 21 年度までに本研究班は F 症の hospital base での有病率、角膜移植適応症例のうち F 症の占める割合、角膜内皮移

植 (DSAEK : Descemet' s Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) による F 症の治療成績、F 症の診断基準についての成果を報告した。平成 22 年度からすすめてきた臨床研究から、滴状角膜を有する症例の重症度分類を作成し、本年度 Invest Ophthalmol Vis Sci 誌に発表できたので、その成果を報告する。作成した新分類における pre-FCD 症例の白内障手術ストレス耐性についての臨床研究を行い、これも本年度 Cataract Refract Surg 誌に発表できたので、その成果を報告する。また、本年度新たに、角膜内皮機能不全の関連疾患に対する鑑別診断において、レーザー生体共焦点顕微鏡検査の有用性を検証したので報告する。治療部門では、DSAEK よりさらに次世代の、Descemet 膜を剥離しない角膜内皮移植術 (nDSAEK: non-Descemet' s Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) の治療成績を検討したので報告する。

B. 研究方法

①重症度分類作成法

（この方法は前年度と同様であるため、詳細は前年度報告書と重複するため要点だけ記す。）前年度からひきつづき、参加施設において、角膜内皮細胞検査（スペキュラーマイクロスコープ）を受けた全症例のデータを集計した。これをまず以下に定める臨床的重症度分類によって各 stage に分類した。

重症度分類

stage 0: 滴状角膜なし（正常群）。

Stage 1: 角膜内皮検査で滴状角膜があるが、角膜浮腫がないもの。

Stage 2: 滴状角膜があり、角膜浮腫が軽度～中等度認められるもの。

Stage 3: 滴状角膜があり、角膜浮腫が高度に認められるもの。

この分類の stage ごとに角膜内皮細胞数と年齢との散布図を作成し、これをノンパラメトリック密度解析することで分布を視覚化した。これに内皮細胞減少曲線をあてはめることで解析を行った。

②内皮細胞減少症例に対する白内障手術の影響についての臨床研究

研究分担施設の東京歯科大学市川総合病院で白内障手術を施行した、術前角膜内皮細胞密度が1000 cells/mm²未満であった50例62眼（後述する新重症度分類におけるpre-FC D症例20眼を含む）について、白内障手術による手術前後の角膜内皮細胞密度減少率と水疱性角膜症の発症率を調査した。

③レーザー共焦点顕微鏡検査による角膜内皮機能不全症例の鑑別診断

角膜内皮機能不全には、典型的なF症のようにスペキュラーマイクロスコープと細隙灯顕微鏡検査で診断可能な例もあるが、診断が困難で原因不明としてかたづけられている場合もある。偽後屑症候群にともなう内皮機能障害や、サイトメガロウイルス角膜内皮炎はこうした診断が困難な角膜内皮機能不全疾患であるが、診断がつけば適切な対処や治療が可能な疾患でもあるので、これらの鑑別診断が重要である。近年臨床適

応されたレーザー共焦点顕微鏡検査はこれらの疾患の診断に有用である可能性がある。研究分担施設の愛媛大学において、偽後屑症候群患者のレーザー共焦点顕微鏡検査所見について調査した。また、研究分担施設の金沢大学において6例のサイトメガロウイルス角膜炎患者のレーザー共焦点顕微鏡検査所見について調査した。

④nDSAEKの治療効果の検討

本研究班は平成21年度までに、DSAEKによるF症の治療成績について報告した（市橋ら、日眼会誌.113(7).2009.）。近年、F症を鑑別除外した上での水疱性角膜症に対する本邦発の次世代の角膜内皮移植として、Descemet膜を剥離しない角膜内皮移植術（nDSAEK）が試みられている。研究分担施設の金沢大学においてnDSAEK施行例の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（2000年改訂）の趣旨を尊重し、医の倫理に十分に配慮して行った。また、厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針（2003年）および疫学研究に関する倫理指針（2007年）にもとづいて研究計画は慶應義塾大学倫理委員会の承認を得た。また、個人を識別できる直接的、間接的な情報については、学会発表、論文を含め一切公表しない。個人情報管理者は研究分担者以外の大学専任教員を任命した。

C. 研究結果

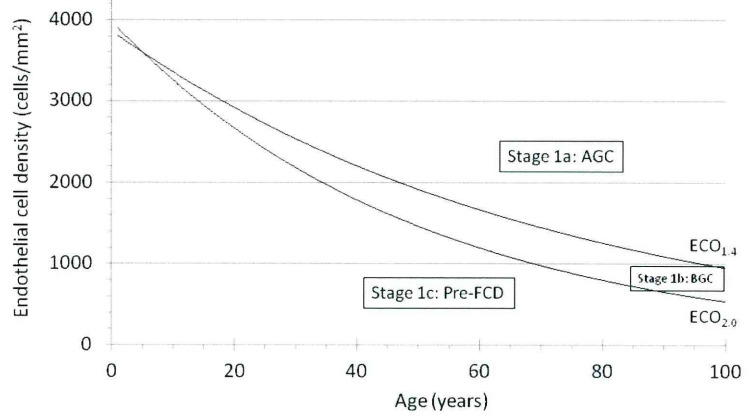
①計1971症例3281眼につき解析を行った。

前年度までの解析により内皮細胞減少率1.4%の曲線（EC0_{1.4}）と2%の曲線（EC0_{2.0}）の減少曲線をもちいて、guttataの症例を3群

にわける分類法を新たに提唱した(図1)。上から stage 1a: asymptomatic guttata cornea (AGC), stage 1b: borderline guttata cornea (BGC), stage 1c: pre-Fuchs corneal dystrophy (pre-FCD)

と命名した。AGCでは1.4%減少曲線より上方に位置し、stage0と同程度に低い内皮細胞減少率で、将来角膜浮腫をきたす可能性は低い、一方pre-FCDは2.0%減少曲線より下方に位置し、stage2, 3と同程度に高い減少率で、将来角膜浮腫をきたす可能性は高い。BGCはその境界域ということができ

図1 ECO_{1.4}とECO_{2.0}を基準とした、新たな診断基準



Age (years)	ECO _{1.4} (cells/mm ²)	ECO _{2.0} (cells/mm ²)
20	2918	2667
30	2537	2184
40	2205	1788
50	1917	1464
60	1667	1198
70	1449	981
80	1260	803
90	1095	658

る。本年度はさらに、表1に示すように各年代における、ステージごとの眼数と平均内皮細胞密度の解析を加え、この成果をInvest Ophthalmol Vis Sci誌に発表することができた。

表1: 各年代における、ステージごとの眼数と平均内皮細胞密度

age(years)	0-9		10-14		15-19		20-24		25-29	
	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)
stage 0	4	3073.3 ± 392.6	7	3020.4 ± 330.1	47	2769.2 ± 530.1	31	2837.4 ± 567.3	60	2853.1 ± 507.6
stage 1	0	-	0	-	0	-	4	2765.0 ± 128.8	6	2954.5 ± 175.6
stage 2	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
stage 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

age(years)	30-34		35-39		40-44		45-49		50-54	
	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)
stage 0	58	2732.6 ± 511.3	54	2741.9 ± 324.7	80	2672.2 ± 462.5	99	2687.8 ± 507.8	128	2754.6 ± 370.5
stage 1	0	-	4	2423.0 ± 474.1	7	2503.7 ± 541.9	7	1934.3 ± 763.9	14	1865.2 ± 703.0
stage 2	0	-	0	-	0	-	2	881.0 ± 60.8	2	592.0 ± 120.2
stage 3	0	-	0	-	1	461.0	1	622.0	0	-

age(years)	55-59		60-64		65-69		70-74		75-79	
	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)
stage 0	195	2701.2 ± 408.1	325	2671.9 ± 464.4	384	2677.7 ± 449.1	494	2698.4 ± 435.0	496	2691.2 ± 421.3
stage 1	25	2105.2 ± 673.3	28	2219.4 ± 695.5	39	2124.8 ± 743.7	61	2242.5 ± 719.4	44	2159.0 ± 741.7
stage 2	4	645.8 ± 224.3	2	797.5 ± 282.1	7	562.9 ± 329.5	7	730.7 ± 149.5	7	483.0 ± 183.7
stage 3	2	284.5 ± 21.9	0	-	0	-	2	302.5 ± 3.5	7	524.0 ± 418.9

age(years)	80-84		85-89		90-	
	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)	eyes	ECD (cells/mm ²)
stage 0	309	2698.9 ± 440.4	116	2624.5 ± 457.3	22	2563.7 ± 299.3
stage 1	47	2264.2 ± 556.2	17	2279.2 ± 597.9	5	2962.0 ± 597.1
stage 2	7	680.6 ± 318.1	3	723.3 ± 155.7	0	-
stage 3	5	302.4 ± 5.4	3	482.3 ± 97.1	2	352.5 ± 74.2

これら各stageにおける減少率の差が何の要素に起因するかはまだ解明されていないが、F症の病態をさぐるうえでは、従来のように正常眼とF症眼とを比較検討するだけでなく、この分類でAGCとpre-FCDを比較検討することが病態解明の手掛かりになると考えられる。

②あらたに作成した上記の重症度分類のうち、pre-FCDは自然経過では将来角膜浮腫に至る可能性があることを示した。それでは、F症とは別の原因で内皮細胞が減少した症例と、pre-FCDとでは、手術などの外的なストレスが加わったときにどちらが悪化しやすく角膜浮腫に至りやすいであろうか。そこで、白内障手術による手術前後の角膜内皮細胞密度減少率と水疱性角膜症の発症率を調査した。表2にその結果を示す。興味深いことに、pre-FCDは、他の内皮細胞減少症例と比較すると、白内障術後の内皮細胞減少率は同程度で、術後の水疱性角膜症への移行率はむしろ低い傾向にあった。この成果をCataract Refract Surg. 誌に発表することができた。この結果は、F症では角膜内皮細胞減少に対し、なんらかの代償作用が働いている可能性を示唆すると考えられる。

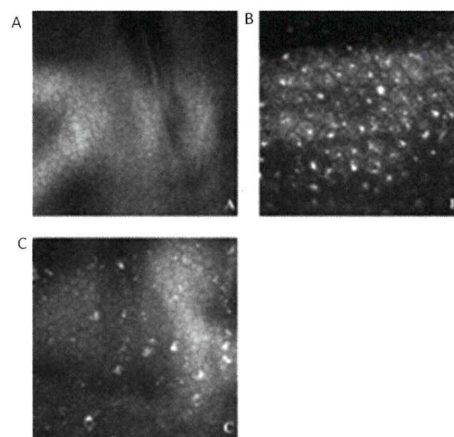
③(1)27例の偽後屑症候群患者のレーザー共焦点顕微鏡検査所見について調査した。

レーザー共焦点顕微鏡検査を用いた、正常者、偽落屑症候群症例の患眼と僚眼の角膜

表2 角膜浮腫なし(stage 0+1)と有り(stage 2+3)による臨床分類と、基準線ECO_{2.0}による分類の判定結果

A. total eyes			
clinical stage	classification based on ECO _{2.0}		total
	below ECO _{2.0}	above ECO _{2.0}	
stage 2+3	60	4	64
stage 0+1	122	3095	3217
total	182	3099	3281
<hr/>			
sensitivity (%)	93.75		
specificity (%)	96.21		

図2 レーザー共焦点顕微鏡検査を用いた、正常者(A)、偽落屑症候群症例の患眼(B)と僚眼(C)の角膜内皮細胞所見の比較。(B)だけでなく(C)でも内皮形体の異常、内皮細胞密度の減少と、偽落屑物質と思われる輝度の高い沈着物が見られる。



内皮細胞所見の比較を図2に示す。偽落屑症候群では患眼だけでなく僚眼でも内皮形体の異常、内皮細胞密度の減少と、偽落屑物質と思われる輝度の高い沈着物が見られることが明らかとなった。レーザー共焦点顕微鏡検査を用いた、偽落屑症候群症例と正常者との角膜上皮および内皮細胞密度の比較を図3に示す。偽落屑症候群症例で上皮基底部分および内皮の細胞密度が有意に低下していることが示された。

(2)前房水PCRでサイトメガロウイルスが検出された6例のサイトメガロウイルス角膜炎患者の、レーザー共焦点顕微鏡検査所見

について調査した。これらの症例は全例で角膜浮腫と眼圧上昇を認めたが、細隙灯顕微鏡検査では1例に角膜のコイン状病変を認めるのみで、角膜における特徴的所見を欠いていた。レーザー共焦点顕微鏡検査を用いると、図4に示すような細胞内封入体を伴う巨細胞の所見（いわゆるowl's eye morphology）を全例に認め、また、全例で角膜内皮細胞密度の低下を認めた。サイトメガロウイルスに対する適切な治療の後には、このようなowl's eye morphologyの所見は消失した。

(1)、(2)にみられるように、角膜内皮機能不全にはF症のほかにも鑑別を要する複数の疾患がある。サイトメガロウイルス角膜炎のように疾患によっては適切な治療が可能なものもあるので、鑑別診断をきちんとつけることが大変重要である。レーザー共焦点顕微鏡検査は非侵襲的であり、かつこれらの疾患の鑑別診断に非常に有用であることが示唆された。

④19例のnDSAЕК施行例に対する術後推移の検討を行った。術前の矯正logMAR視力は平均0.80だったが、術後1年で平均0.08まで改善が見られた。術後1年での内皮細胞減少率は29.0%であった（図5）。これは従来のDSEAKと比較し遜色ない治療効果であった。

図3 偽落屑症候群症例と正常者との角膜上皮および内皮細胞密度の比較。偽落屑症候群症例で基底部上皮および内皮の細胞密度が有意に低下している。

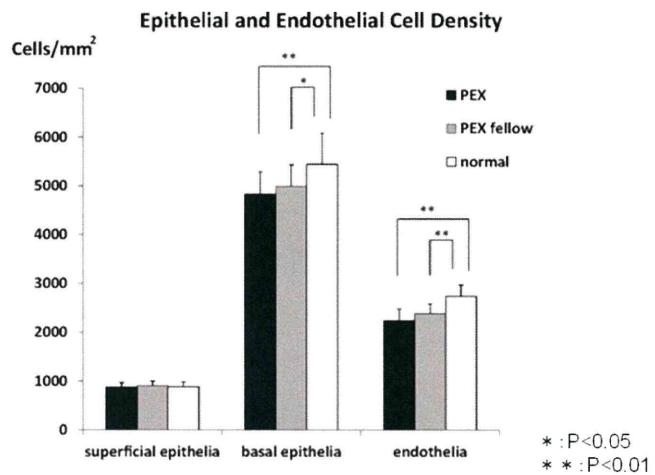


図4 レーザー共焦点顕微鏡検査を用いた、サイトメガロウイルス角膜炎症例の角膜内皮所見。矢印に示すようなowl's eye morphologyを全例に認めた。

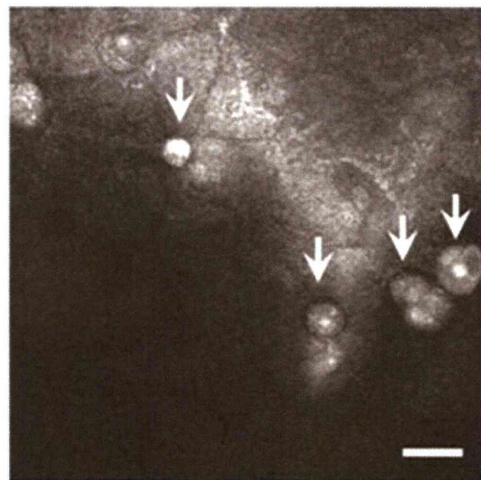
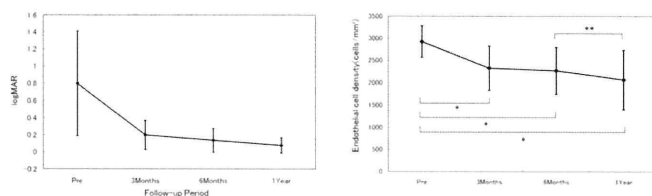
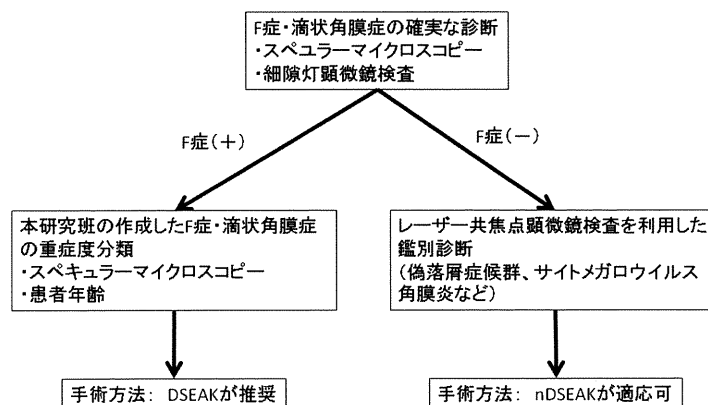


図5 nDSAЕК施行例の、logMAR視力(左図)と内皮細胞密度(右図)の術後1年間の推移。



ただし、この調査において、nDSEAKを施行した水疱性角膜症例にはF症によるものは含まれていない。Descemet膜に異常のみられるF症にnDSEAKを適応すべきかは議論の分かれるところである。逆に言えば、F症をきちんと鑑別することがnDSEAKの適応を決定する上で重要であるといえる。

図6 Fuchs角膜内皮変性症およびその関連疾患に関する診断のイメージ図



D. 考察

平成 22 年度からひきつづいての成果として、F 症に特徴的な滴状角膜のみられる症例を、AGC、BGC、pre-FCD の 3 群に分ける新規重症度分類を、Invest Ophthalmol Vis Sci 誌に発表する成果を上げ、研究計画の一番の目標であった「重症度分類の作成」を達成することができた。F 症の重症度判定基準を明確に作成できたことは学術的・国際的に非常に意義のある結果であるだけでなく、この重症度判定を用いれば滴状角膜症例の予後予測に有用な情報が得られることが期待され、患者にとっても有意義な成果であると考えられる。今後はこの重症度判定の学術的認知度を高め、医療機関間での普及につとめる努力が必要となる。

本研究班は先にあげた F 症の重症度分類のみならず、これまで診断の難しかったサイトメガロウイルス内皮炎や偽落屑症候群といった角膜内皮機能不全疾患の鑑別診断におけるレーザー共焦点顕微鏡の有用性についても明らかにした。本研究班の作成した、患者年齢とスペキュラーマイクロスコーピーのデータを基にした F 症の重症度分類法と

レーザー共焦点顕微鏡検査を用いた角膜内皮機能不全疾患の鑑別診断を組み合わせることで、F 症およびその関連疾患に関する診断手順を明確にすることができる。そのシエマを図 6 に示す。

本邦の提供眼球数は慢性的に不足していることを考えると、少ない供給の角膜をいかに適切に患者に提供し、患者の角膜移植治療のニーズに対し答えていくかが喫緊の課題であり、そのためにF症に限らず全ての角膜疾患において図1や図6に示すような重症度分類と鑑別診断は大きな社会的意義をもっている。その意味で本研究班の成果は大きな社会的意義を達成し、また達成しつつあるといえる。

F症の治療については本研究により角膜内皮移植 (DSEAK) の有効性が示されており、今後は今回定めた重症度診断が予後予測だけでなく治療適応の決定にまで有用であるかどうかを検討していく必要がある。また、F症を除外診断すれば、nDSEAKは水疱性角膜症に対する新しい内皮移植として有効であることが本研究班によって明らかとなり、治療の適応を決める上でもF症の診断基準

は重要であることが示された。

F症新重症度分類のうちpre-FCDの白内障手術ストレスに対する内皮細胞減少率は、他の内皮細胞減少症例と比較すると、むしろ水疱性角膜症への移行率が低く、眼圧、眼軸長、糖尿病等の因子が内皮細胞減少症例の白内障術後内皮細胞減少率と相関することも明らかとなり、この成果を本年度のCataract Refract Surg. 誌に発表することができた。本研究班の、「各危険因子とF症との相関、新たに定めた重症度分類との相関について統計学的手法を用いて解析する」目標も解明を進めてきた。今後は新分類のAGC、BGC、pre-FCDについてプロスペクティブな疫学調査を進め、ひきつづき疫学的病態解明を行っていく必要がある。また、pre-FCDの白内障手術ストレスに対する内皮細胞減少率の結果は、F症では角膜内皮細胞減少に対し、なんらかの代償作用が働いている可能性を示唆する。これは本研究班が前年度までの基礎的研究から明らかにした、insulin signalによるNa,K-ATPaseの細胞壁での局在量の増加といった、角膜内皮ポンプ機能の活性調節機構と関連している可能性がある(Hatou, S. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010)。

E. 結論

平成23年度の主な成果として、前年度からひきつづき滴状角膜のみられる症例を、AGC、BGC、pre-FCDの3群に分ける新規重症度分類を、Invest Ophthalmol Vis Sci. 誌に発表することができた。また、内皮機能不全の関連疾患としてサイトメガロウイルス内皮炎や偽落屑症候群といった疾患の鑑

別診断におけるレーザー共焦点顕微鏡の有用性についても明らかにし、それぞれAm J Ophthalmol. 誌、Invest Ophthalmol Vis Sci. 誌に発表した。F症の確実な鑑別診断が、従来型のDSEAKを行うか、新しいnDSEAKを行うかの手術方法の選択に重要であると考えられた。角膜内皮減少のリスクファクターとして、眼圧、眼軸長、糖尿病等が関与している可能性が示唆され、この成果をCataract Refract Surg. 誌に発表することができた。今後は新分類のAGC、BGC、pre-FCDについてプロスペクティブな疫学調査を進めていく必要がある。

F. 研究発表

1. Hatou S, Shimmura S, Shimazaki J, Usui T, Amano S, Yokogawa H, Kobayashi A, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y, Inatomi T, Tsubota K. Mathematical projection model of visual loss due to Fuchs corneal dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Oct 7;52(11):7888-93.
2. Kobayashi A, Yokogawa H, Higashide T, Nitta K, Sugiyama K. Clinical Significance of Owl's Eye Morphology by In Vivo Laser Confocal Microscopy in Patients with Cytomegalovirus Corneal endotheliitis Am. J. Ophthalmol. 2011. in printing
3. Yokogawa H, Kobayashi A, Sugiyama K. Usefulness of the Tan EndoGlide: A New Donor Inserter for Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2011 in printing
4. Mawatari Y, Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K. Intraocular Pressure after

Descemet Stripping and non-Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Jpn J Ophthalmol. 2011.in printing

5. Masaki T, Kobayashi A, Yokogawa H, Saito Y, Sugiyama K. Clinical Evaluation of non-Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (nDSAEK). Jpn J Ophthalmol. 2011.in printing

6. Hatou S. Hormonal regulation of Na^+/K^+ -Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. Cornea. 2011 Oct;30 Suppl 1:S60-6.

7. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, Ohashi Y. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients

with pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar 28;52(3):1755-61.

8. Yamazoe K, Yamaguchi T, Hotta K, Satake Y, Konomi K, Den S, Shimazaki J. Outcomes of cataract surgery in eyes with a low corneal endothelial cell density. J Cataract Refract Surg. 2011 Dec;37(12):2130-6.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

特になし。

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Fuchs 角膜内皮変性症および関連疾患に関する調査研究

研究分担者 氏名 天野史郎 所属施設 東京大学眼科 役職 教授

研究要旨：久米島で角膜内皮細胞のスペキュラーマイクロスコープ検査を行った 3078 眼について、男女、年齢、角膜内皮密度、角膜中央厚、滴状角膜頻度の調査を行った。その結果、3078 眼のうち滴状角膜が認められたのは 125 眼（4.06%）であった。滴状角膜の発生と関連のある因子は高年齢、女性、薄い中央角膜厚であった。

A. 研究目的

Fuchs 角膜内皮変性症は進行性に内皮細胞数の減少をきたし、加齢とともに水疱性角膜症に進行する失明原因疾患である。現在のところ Fuchs 角膜内皮変性症の原因は特定されておらず、視力を回復するには角膜移植手術以外に方法はない。Fuchs 角膜内皮変性症及び関連する角膜内皮障害は角膜移植の約半数を占める最も主要な適応疾患である。本疾患には民族差があり、日本では少ないとされているが、現在でも本邦での実態はまだよくわかっていない。本研究の目的は、Fuchs 角膜内皮変性症を多因子疾患ととらえ、その実態把握と診断基準の作定、および危険因子を解明する点にある。本施設では久米島においえ角膜内皮細胞のスペキュラーマイクロスコープ検査を受けた 3078 眼における、Fuchs 内皮変性症の所見である滴状角膜と関連する因子の検討を行った。

B. 研究方法

久米島で角膜内皮細胞のスペキュラーマイクロスコープ検査を行った 3078 眼につい

て、男女、年齢、角膜内皮密度、角膜中央厚、滴状角膜頻度の調査を行った。
（倫理面への配慮）

被験者には研究の意義、検査内容、危険性などについて書面ならびに口頭で説明したのちに同意を得られた場合に限り検査を行った。全ての結果は研究担当者（天野史郎）が居室のインターネットに接続していないパソコン内に責任をもって管理した。患者名、ID番号は用いず、全てナンバリングにより保管し、ナンバリングデータの照合はパスワードによってファイルを管理した。

C. 研究結果

3078 眼のうち滴状角膜が認められたのは 125 眼（4.06%）であった。滴状角膜の発生と関連のある因子は高年齢、女性、薄い中央角膜厚であった。

D. 考察

今回の滴状角膜の頻度である 4.06%はこれまでの欧米での population-based study での値と比較してかなり低い値であった。Fuchs 角膜内皮変性症は欧米で頻度の高い

疾患である事が報告されており、こうした報告と今回の結果は、一致する内容であると考えられた。

E. 結論

Fuchs 内皮変性症の前駆段階ともいえる滴状角膜の頻度は 4.06%であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

生体角膜共焦点顕微鏡を用いた Fuchs 角膜内皮変性症の画像診断の試み

研究分担者 大橋 裕一 愛媛大学眼科学 教授

研究要旨 Fuchs 角膜内皮変性症の診断基準としては、細隙灯顕微鏡または、スペキュラーマイクロスコープで滴状角膜を認めることとされ、病期分類は角膜浮腫の程度によるしかない。本研究では、生体共焦点顕微鏡を用いて観察することにより、Fuchs 角膜内皮変性症に特徴的な所見、病期の進行による所見の変化を認めることが明らかとなり、Fuchs 角膜内皮変性症の診断・病期分類に生体共焦点顕微鏡が有用であることが示された。

A. 研究目的

本研究は、生体角膜共焦点顕微鏡を用いて、Fuchs 角膜内皮変性症に特徴的な所見を明らかとして、本疾患の診断・病期分類における生体角膜共焦点顕微鏡の有用性を検討する。

B. 研究方法

細隙灯顕微鏡検査、スペキュラーマイクロスコープにおいて、Fuchs 角膜内皮変性症が疑われる患者に対して生体角膜共焦点顕微鏡にて角膜を観察し、Fuchs 角膜内皮変性症に特徴的な所見を検討する。

（倫理面への配慮）

生体角膜共焦点顕微鏡は、非侵襲的検査であり、検査を行うことによる不利益は生じない。

C. 研究結果

Fuchs 角膜内皮変性症と診断された症例は本研究期間中 13 症例 25 眼認めた。25 眼の生体角膜共焦点顕微鏡共通所見として、全例で内皮面に中央に島状の高輝度エリアを有する低輝度エリアを認めた。（図 1）

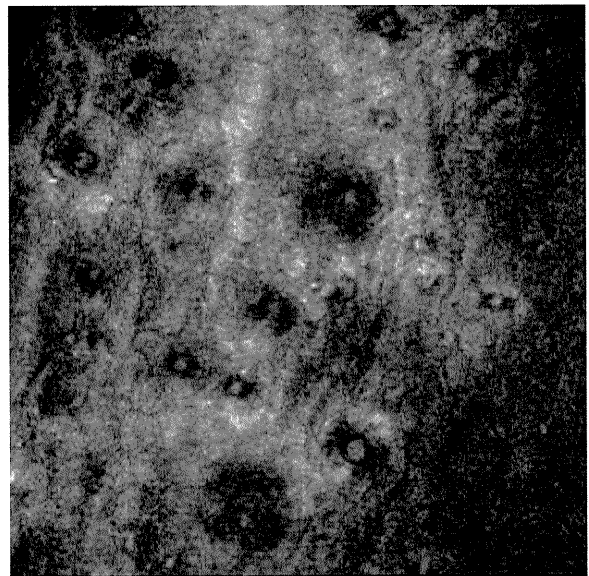


図 1

また、25 眼中 6 例で細隙灯顕微鏡的に角膜浮腫

を認めたが、生体角膜共焦点顕微鏡では6例全例にデスメ膜の蜂の巣状の肥厚を認めた。(図2) また、同様の所見は細隙灯顕微鏡では角膜浮腫を認めない僚眼でも認められた。

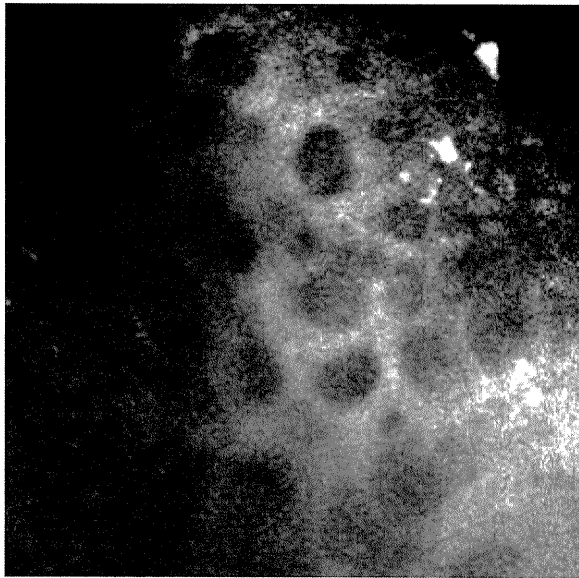


図 2

D. 考察

Fuchs 角膜内皮変性症と診断された症例は13症例 25眼であったが、全例で認められた中央に島状の高輝度エリアを有する低輝度エリアは Fuchs 角膜内皮変性症に特徴的な所見と推測される。また、蜂の巣状のデスメ膜肥厚は Fuchs 角膜内皮変性症の進行度の指標と推測される。

E. 結論

Fuchs 角膜内皮変性症の診断・病期分類に生体角膜共焦点顕微鏡検査は補助診断の一つとなりえる可能性が示された。

F. 研究発表 (平成 23 年度)

論文発表

1. Yamamoto Y, Uno T, Joko T, Shiraishi A, Ohashi

Y. Effect of Anterior Chamber Depth on Shear Stress Exerted on Corneal Endothelial Cells by Altered Aqueous Flow after Laser Iridotomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 51, 4: 1956-1964

2. Hatou S, Yamada M, Akune Y, Mochizuki H, Shiraishi A, Joko T, Nishida T, Tsubota K. Role of insulin in regulation of Na⁺/K⁺-dependent ATPase activity and pump function in corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Aug;51(8):3935-42
3. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, et al. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1755-1761.
4. Zheng X, Sakai H, Goto T, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Sawaguchi S, Ohashi Y. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Analysis of Clinically Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome: Evidence of Bilateral Involvement and Morphological Factors Related to Asymmetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul 29;52(8):5679-84.
5. Hatou S, Shimmura S, Shimazaki J, Usui T, Amano S, Yokogawa H, Kobayashi A, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y, Inatomi T, Tsubota K. Mathematical projection model of visual loss due to fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Oct 7;52(11):7888-93

学会発表

1. 1. 鄭曉東、白石敦、原祐子、山本康明、大橋裕一 Pseudoexfoliation endotheliopathy と斑が得られる水疱性角膜症の 1 例 第 34 回角膜カンファレンス・第 25 回日本角膜移植学会
 2. Xiaodong ZHENG, Atushi SHIRAIISHI, Sinnishi OKUMA, Shiro MIZOUE, Tomoko GOTO, Yuichi OHASHI In vivo confocal study in patients with pseudoexfoliation syndrome The 25th APAO Congress - A Joint Meeting of APAO/AAO
 3. Shinichi OKUMA, Xiaodong ZHENG, Atsushi SHIRAIISHI, Shiro KAWASAKI, Tomoko MIYOSHI, Yuichi OHASHI Noncontact in vivo confocal microscopy study of the iris and lens capsule in patients with pseudoexfoliation (PEX) syndrome The 25th APAO Congress - A Joint Meeting of APAO/AAO
 4. 大熊真一、鄭 曉東、溝上志朗、川崎史朗、五藤智子、三好知子、白石 敦、大橋裕一 片眼性偽落屑症候群における虹彩・水晶体全能の非接触型生体共焦点顕微鏡所見 第 64 回日本臨床眼科学会
 5. 羽藤 晋、榛村重人、臼井智彦、天野史郎、島崎 潤、横川英明、小林 顕、稲富 勉、木下茂、白石 敦、大橋裕一、坪田一男 Fuchs 角膜内皮変性症と非症候性敵状角膜との診断基準の作成 第 64 回日本臨床眼科学会
 6. 鄭 曉東、大熊真一、溝上志朗、五藤智子、三好知子、川崎史朗、白石 敦、大橋裕一 生体共焦点顕微鏡 Rostock Cornea Module による偽落屑症候群の観察 第 64 回日本臨床眼科学会
- G. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得：なし
 2. 実用新案登録：なし
 3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
Fuchs 角膜内皮変性症および関連疾患に関する調査研究
分担研究報告書

Fuchs 角膜内皮変性症および関連疾患に対する角膜内皮移植の有効性の検討

研究分担者 氏名 稲富 勉 所属施設 京都府立医科大学 役職 学内講師

研究要旨: Fuchs 角膜内皮変性症の進行例は水疱性角膜症に至るが、本研究では京都府立医科大学における Fuchs 角膜内皮変性症に対する新しい治療方法である角膜内皮移植術(Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty: DSAEK)の有効性と治療予後、術後の角膜内皮細胞動態について検討する。

共同研究者

中川紘子、稗田牧、外園千恵、横井則彦、
木下茂
所属
京都府立医科大学

A. 研究目的

Fuchs 角膜内皮変性症では病態の進行により角膜内皮細胞が減少し、水疱性角膜症に至り視機能障害に至る。従来は全層角膜移植が唯一の治療方法であったが、近年は新しい外科移植治療として角膜内皮移植術が導入され、視機能回復面からも有効性が期待されている。本研究では海外ドナーを用いた Fuchs 角膜内皮変性症および水疱性角膜症に対する角膜内皮移植術(DSAEK)の有効性および Fuchs 角膜内皮変性症と他疾患との治療比較を行った。また移植後の角膜内皮細胞数の推移については3年を超える中期的な検討を行った。基礎的な研究としてドナー角膜細胞の動態をプロトタイプ of the 広域接触スペキュラーを用いて観察した。

B. 研究方法

対象は、2007年8月から2011年4月の間に京都府立医科大学および関連施設において Fuchs 角膜内皮変性症を含む水疱性角膜症に対して DSAEK を施行し、術後に拒絶反応や内眼手術の追加処置無く経過観察が可能であった155例164眼。方法はレトロスペクティブに視機能回復、グラフト生着率、角膜内皮細胞数の推移術前の緑内障の有無による内皮減少率の違いなどの臨床評価について検討した。角膜内皮細胞の変化は非接触型および接触型のスペキュラーマイクロスコープを用いてグラフト中央部及びグラフト周辺部について観察した。

(倫理面への配慮)

角膜内皮移植術および臨床評価に対する研究は

京都府立医科大学倫理委員会での承認を得て実施した。

C. 研究結果

全対象の155例164眼の性別は男性が72眼、女性が92眼であり、手術施行時の平均年齢は73±10歳(34~89歳)であった。水疱性角膜症の第一原因はレーザー虹彩切開術後水疱性角膜症(LIBK)が61眼(37%)であり、Fuchs 角膜内皮変性症20眼(12%)であり、欧米とは異なる比率を示した。海外プレカットドナーを用いた角膜内皮移植の安全性の検討

京都府立医科大学病院および関連施設における DSAEK では全例、米国アイバンクからのプレカットドナー角膜を用いて手術を施行している。海外プレカットドナー角膜で危惧されることとしては、プレカットから手術までの時間が通常より長く、グラフトの脱落率や、内皮細胞密度の術後経過に何らかの影響がでることなどがあげられる。謳レカットから手術までの時間は63.2±31.1時間(31~102時間)と、米国で使用される場合よりも、約30時間程度長くなっている。グラフトの detachment の発生率は8.9%であり、既報と比較してもほぼ同等であった。また角膜内皮細胞密度減少率については、術後の拒絶反応や、内眼手術などの内皮に影響を与える出来事のなかった症例において、術後6, 12, 24, 36カ月でそれぞれ、28.3%、30.3%、36.2%、46.8%であり、これも既報とほぼ同等であった。これらのことから、海外プレカットドナー角膜をもちいた DSAEK は安全かつ有効な術式であるといえる。

角膜内皮移植後の中長期における内皮細胞数動態と Fuchs 角膜内皮変性症の関連性

原疾患と ECD 減少の関連性の検討では、術後 2 年での主要な原疾患別の ECD は、LIBK が $1,965 \pm 436 \text{ cells/mm}^2$ (22 眼)、偽水晶体眼性水疱性角膜症 (PBK) が $1,521 \pm 677 \text{ cells/mm}^2$ (12 眼)、多重緑内障手術後が $1,355 \pm 686 \text{ cells/mm}^2$ (7 眼)、Fuchs 角膜内皮ジストロフィが $1,767 \pm 567 \text{ cells/mm}^2$ (8 眼) であり、他疾患と同等の内皮細胞生着が可能であった。唯一、多重緑内障手術後は他の群に比べて ECD が低い傾向にあったが統計学的な有意差は認めなかった。Fuchs 角膜内皮ジストロフィの角膜内皮細胞密度の中長期経過は他疾患群と比較しても良好であった。

角膜内皮移植後の角膜内皮細胞の再構築と創傷治癒過程の観察

また DSAEK を施行した 4 眼で接触型広域スペキュラーマイクロスコープ(試作)を用いて角膜内皮細胞を広範囲に観察した。観察部位は DSAEK グラフトの中央部および耳側のグラフト周辺部(エッジから約 1mm 内方)とし、角膜内皮細胞密度(ECD)、変動係数(CV)、六角形細胞出現率(6A)についても検討を行った。結果は中央と周辺の ECD(cells/mm^2)は、術後 1 ヶ月で 1885 と 1661、術後 3 ヶ月で 1853 と 1483、術後 6 ヶ月で 1733 と 1479 であった。術後 1~6 ヶ月での ECD 減少率は、中央の 8.4% に対して周辺は 12.1% であり、周辺部はより高い減少率を認めた。術後 1~3 ヶ月と術後 3~6 ヶ月の ECD 減少率は、中央で 2.0%、6.5% であり、周辺で 11.1%、1.3% であった。6A(中央、周辺)%は、術後 1 ヶ月(51.1、49.6)、3 ヶ月(55.5、49.7)、6 ヶ月(58.5、55.1)と推移し、術後 6 ヶ月には内皮細胞形態の安定化がほぼ得られた。CV も減少傾向を認めた。このことより角膜内皮移植後では、まずグラフト周辺部で内皮細胞減少が生じ、この結果がグラフト中央部へ波及し内皮細胞減少が進行すると考えられた。

D. 考察

今回、我々は新しい角膜内皮移植術の Fuchs 角膜内皮変性症に対する有効性について検討した。対象とした水疱性角膜症に占める Fuchs 角膜内皮変性症の割合は 13% と低く、欧米とは異なる原疾患内訳を示し、このことは疫学的背景および遺伝的背景の違いを反映していると考えられた。しかし日本での第一原因であるレーザー虹彩切開術後の症例には Fuchs 角膜内皮変性症が含まれている可能性があるため今後の検討が必要である。Fuchs 角膜内皮変性症の占める割合は欧米に比較して少ないものの、水疱性角膜症に至る症例や医原性水疱性角膜症の原因になることは明瞭であり、今後の進行予防的な治療法の開発が必要と考えられる。

本研究により、現在では角膜内皮移植術は Fuchs

角膜内皮変性症の外科的治療に安全であり、Fuchs 角膜内皮変性症においては良好なグラフト接着が可能であり、第一治療選択となりうるということが裏付けられた。また術後の角膜内皮細胞数の推移は欧米の既報告とほぼ同等であり、本国にける新規治療方法として安全に導入されていることが証明された。また移植後の角膜内皮細胞は周辺より消失し創傷治癒に応じてグラフト内の細胞減少が観察された。全層移植と異なる細胞変化についてグラフト辺縁部の創傷治癒について今後研究する必要がある。また今後は長期的な内皮細胞数の推移に Fuchs 角膜内皮変性症がどのように影響するかが検討課題の一つである。

E. 結論

H23 年度までの角膜内皮移植を必要とした水疱性角膜症に占める Fuchs 角膜内皮変性症の割合は 12% であった。また Fuchs 角膜内皮変性症に対する角膜内皮移植術(DSAEK)の手術成績は良好であり、現在の外科的治療の第一選択となる。中期的な角膜内皮細胞数の推移は従来の全層角膜移植より良好な細胞数が可能となっている。またドナー角膜周辺から内皮細胞の減少を生じ創傷治癒が進行することが観察された。

F. 参考文献

- 1) 市橋慶之, 富田真智子, 島崎潤 : 角膜内皮移植術の短期治療成績. 日眼会誌 113 : 721-726, 2009
- 2) 中川紘子, 稲富勉, 木下茂 : Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty 術後における角膜内皮細胞密度の変化と影響因子の検討. あたらしい眼科 28 : 715-718, 2011
- 3) Price MO, Price FW : Endothelial cell loss after Descemet stripping with endothelial keratoplasty influencing factors and 2-year trend. Ophthalmology 115 : 857-865, 2008
- 4) Terry MA, Chen ES, Shamie N et al : Endothelial cell loss after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in a large prospective series. Ophthalmology 115 : 488-496, 2008

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 学会発表

1. Tsutomu Inatomi et al. Corneal Endothelial Cell Alteration Following Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. 2011 Association for Research in Vision and Ophthalmology Fort Lauderdale, FL, USA 2011 年 5 月 2 日

2. H.Nakagawa ,T.Inatomi,et al. Safety and Efficacy of Using an Internationally Transported Precut Donor Cornea for DSAEK. 2011 American Academy of Ophthalmology Meeting Orland, FL, USA 2011年10月24日
3. T.Inatomi. Indication and Clinical Outcome of DSAEK for Bullous Keratopathy. The 24th APACRS Annual Meetin. Seoul, Korea 2011年10月14日
4. 中川紘子 稲富勉ら、角膜内皮移植眼における角膜内皮細胞密度の中長期変化の検討。第65回日本臨床眼科学会、東京2011年10月10日

5. 稲富勉ら、角膜内皮移植の安全な導入と術式のコツ。第65回日本臨床眼科学会、東京2011年10月10日
- I. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

学会発表に関する一覧

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
T.Inatomi, et al.	Corneal Endothelial Cell Alteration Following Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty	2011 Association for Research in Vision and Ophthalmology	Fort Lauderdale, FL, USA	2011年5月2日
H.Nakagawa ,T.Inatomi, et al.	Safety and Efficacy of Using an Internationally Transported Precut Donor Cornea for DSAEK	2011 American Academy of Ophthalmology Meeting	Orland, FL, USA	2011年10月24日
T.Inatomi	Indication and Clinical Outcome of DSAEK for Bullous Keratopathy	The 24 th APACRS Annual Meeting	Seoul, Korea	2011年10月14日
中川紘子 稲富勉	角膜内皮移植眼における角膜内皮細胞密度の中長期変化の検討	第65回日本臨床眼科学会	東京	2011年10月10日
稲富勉	角膜内皮移植の安全な導入と術式のコツ	第65回日本臨床眼科学会	東京	2011年10月8日