

39、近畿 85、中国 26、四国 27、九州  
沖縄 41 である。

その合計結果を表 1 に示す。

Stevens-Johnson 症候群と類天疱瘡を除けば、いずれも先天異常と遺伝性疾患であり、症例数は 100～500 である。ミトコンドリア DNA の変異による Leber 遺伝性視神経症を除けば、顕著な性差はみられない。患側については、瞳孔形成異常と乳頭部形成異常の多くでは両眼性、片眼性が半々で、乳頭ピット（小窩）ではむしろ片眼性が多い。しかし、視神経低形成あるいは無形成は約 70%が両眼性であった。他の疾患では 70%以上が両眼性であり、これらでは視力障害によって日常生活に大きな支障があることが示唆された。

大部分の病院ではいずれの疾患もごく少数で、性別、患側も含めて地域的な違いはなかった。しかし、疾患ごとに一部の施設に症例が集中している偏りもみられた。疾患ごとに見ると、① 10 例以上の、② 5 例以上 10 例未満の報告があった施設数は、Stevens-Johnson 症候群①4②14、膠様滴状角膜ジストロフィ①1 ②3、眼類天疱瘡①3②5、発達緑内障①19 ②10、先天無虹彩①2 ②9、手術を要した先天瞳孔異常①2 ②2、Leber 先天黒内障①2 ②3、錐体ジストロフィ①10 ②7、Wagner-Stickler 症候群①1 ②3、乳頭コロボーマ・朝顔症候群・乳頭周囲ぶどう腫あるいは乳頭 PHPV ①7 ②22、視神経低形成あるいは無形成①11 ②10、Leber 遺伝性視神経症①3②3、優性遺伝性視神経萎縮②2 であった。

図 1 全国調査による難治性疾患の症例数

疾患名	合計 (例数)	性 (例数 (%))		患側 (%)		家族歴有 (例数)
		男	女	両眼性	片眼性	
Stevens-Johnson 症候群	421	174 (41.3)	247 (58.7)	96	4	0
膠様滴状角膜ジストロフィ	135	58 (43)	77 (57)	92.4	7.6	47
眼類天疱瘡	188	73 (38.8)	115 (61.2)	78.3	21.7	21
発達緑内障 (先天性を含む、 生後～18 歳未満)	593	335 (56.5)	258 (43.5)	73.1	26.9	72
先天無虹彩 (完全欠損ある いは部分欠損)	341	168 (49.3)	173 (50.7)	82.5	17.5	51
手術を要した先天瞳孔異常 (瞳孔膜遺残、多瞳孔、偏位 など)	119	54 (45.4)	65 (54.6)	51.7	48.3	0
Leber 先天黒内障	94	57 (60.6)	37 (39.4)	100	0	10
錐体ジストロフィ	435	249 (57.2)	186 (42.8)	98.9	1.1	56
Stargardt 病	121	71 (58.6)	50 (41.3)	99	1	15
Wagner-Stickler 症候群	95	51 (53.7)	44 (46.3)	95.6	4.4	19
乳頭コロボーマ・朝顔症候 群・乳頭周囲ぶどう腫ある いは乳頭 PHPV	636	299 (47)	337 (53)	41.1	58.9	14
乳頭ピット (小窩)	191	79 (41.4)	112 (58.6)	10.9	89.1	2
視神経低形成あるいは無形成	687	312 (45.4)	375 (54.6)	68	32	5
Leber 遺伝性視神経症	153	130 (85)	23 (15)	95.7	4.3	41
優性遺伝性視神経萎縮	191	50 (49.5)	51 (50.5)	80	20	43

#### D. 考察

今回の調査によって、我が国における難治性疾患の症例概数が明らかになった。本調査の対象期間が1年間の受診であり、回答率が約半数であることは、全体数把握において限界がある。しかし、従来の眼科領域の全国統計、例えば網膜芽細胞腫全国登録においては、回答率が60%であるが、全国の発生の90%以上は網羅しており、1年を超えて登録される症例は数%に過ぎない。これらの疾患は高度の視覚障害が起こり、合併症も発生することから、少なくとも年1回以上の受診をしているはずである。したがって、本調査で、少なくとも我が国の70%程度の症例数は把握できたと考えられる。

性差は顕著な傾向はみられず、ミトコンドリア DNA 異常による Leber 遺伝性視神経症の女性発症が15%であったことも従来の4-32%である報告に一致している。

一方で、疾患が両眼性か片眼性かは、興味深い点が多々みられた。片眼性と思われる症例は実際には両眼性で、時期を違えて発症、あるいは程度に顕著な左右差が存在する可能性もある。無虹彩では、部分無虹彩であれば、片眼性の前眼部形成不全に属することもある。しかし、遺伝子疾患である錐体ジストロフィ、Stargardt 病、

Wagner-Stickler 症候群で僅かながら片眼例があり、確定診断であるが不明ながら Leber 遺伝性視神経症と優性遺伝性視神経萎縮も片眼発症の表現型がある程度存在することは、これらの疾患の発生機転を分子遺伝学的に検討する上で留意すべきと思われる。

一方で、各疾患ともに相当の比率で両眼発症があった。いずれの疾患も重篤な視力障害を起こすので、生活に支障を来す比率が高いことを示し、診断基準の作成や難病対策において提言すべき内容と言える。

大部分の病院ではいずれの疾患もごく少数で、性別、患側も含めて地域的な違いはなかった。しかし、疾患ごとに、一部の施設に集中している傾向もみられた。これは、眼科領域における専門分化の進行によって、一部の施設で専門的に診断、治療を行っているためである。今後さらに病態や診療状況を詳しく調査する際には、この疾患が集積している施設を中心に行えば効率的である。

今回の調査によって、難治性・稀少疾患を全国レベルで症例集積し、データベースを構築し、その臨床像の検討、さらには遺伝子・検体サンプルを蓄積して基礎研究に結び付ける当該研究事業の道筋が立ったと考えられる。

## E. 結論

我が国における難治性・稀少疾患の実態を把握するために、15 疾患で、2011 年に眼科を受診した症例数の全国調査を行った。症例数の状況が明らかになり、このデータを基に、さらに詳しい調査を行えば、原因解明の研究を進め、診断と治療の基準を作成することが可能となる。

## F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

原著論文

1. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. PLoS One. 2012;7(1):e29677.
2. Seko Y, Azuma N, Kaneda M, Nakatani K, Miyagawa Y, Noshiro Y, Kurokawa R, Okano H, Umezawa A. Derivation of Human Differential Photoreceptor-like Cells from the Iris by Defined Combinations of CRX, RX and NEUROD. PLoS One. 2012;7(4):e35611.
3. Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiramami Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshima M, Hotta Y. Two Novel Mutations in the *EYS* Gene Are Possible Major Causes of Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa in the Japanese Population. PLoS One. 2012;7(2):e31036.
4. Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical features of congenital retinal folds. Am J Ophthalmol 2012;153(1):81-87.
5. Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N. Survey of microphthalmia in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2012; 56:198-202
6. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. Am J Med Genet A. 2012; 158A(3):514-518.
7. Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. Cornea. 2012; 31:293-298.

8. Yokoi T , Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a Premacular Vitreous Pocket. Arch Ophthalmol 2013 in press.
9. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy

of prematurity. Arch Ophthalmol 2013 in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

### 3. 特発性角膜内皮炎の診断および治療方針の確立に関する研究

研究分担者 稲富 勉  
京都府立医科大学眼科 助教

研究要旨 角膜内皮疾患による角膜内皮細胞機能不全は水疱性角膜症を引き起こし重篤な視力障害を引き起こす。角膜内皮細胞は増殖しないため、一度内皮機能不全に至ると角膜移植のみが唯一の治療方法となる。角膜内皮減少を引き起こす疾患として、角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎がある。詳細な原因や有効な治療方法が不明な疾患であるが、診断基準や治療方法も確立されていない。本研究では、日本における特発性角膜内皮炎、とくに近年その存在が明らかとなったサイトメガロウイルス角膜内皮炎（以下 CMV 角膜内皮炎）の診断および治療方針の確立、全国調査による症例数の把握と診断および治療の現状について調査した。CMV 角膜内皮炎症例に対する角膜移植の有用性と抗ウイルス薬による再予防効果の検討を行い、本疾患の病態解明、治療法の確立に有用な知見が得られた。

#### A. 研究目的

角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎は、角膜浮腫の発生により重篤な視力障害を引き起こし、水疱性角膜症に陥る病態の不明な疾患であり、診断基準や治療方法も確立されていない。

本研究では、2006 年に本邦から初めて報告され、特発性角膜内皮炎の主要な原因疾患として注目されているサイトメガロウイルス角膜内皮炎（CMV 角膜内皮炎）の実態調査を行い、CMV 角膜内皮炎の診断および治療法の確立を目的とした研究を行った。

#### B. 研究方法

(1) 特発性角膜内皮炎研究班が作成した

診断基準（案）に基づき、日本角膜学会会員 1160 名を対象に CMV 角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査を行った。

(2) 特発性角膜内皮炎・前部ぶどう膜炎症例の前房水を用いて PCR 法による病原微生物遺伝子の網羅的検索を行った。また CMV 陽性症例について CMV の DNA コピー数を real-time PCR にて定量的に検索し、内皮炎の発症とサイトメガロウイルスの関係を検討した。

(3) 抗 CMV 治療薬の全身および局所治療による前房内 CMV DNA 量および臨床的改善を指標とした治療効果の評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に

関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、各大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

- (1) 日本角膜学会会員を対象として実施した実態調査の結果、2004年から2011年にCMV角膜内皮炎と診断された106例109眼が報告された。CMV角膜内皮炎は高齢の男性に多い疾患であり、特徴的臨床所見として、コインリージョンや拒絶反応線様の角膜後面沈着物(KPs)を伴う角膜内皮炎を生じる。虹彩炎、眼圧上昇の合併率が高い。
- (2) CMV角膜内皮炎において検出された前房水ウイルス量はCMVによる前部ぶどう膜炎のウイルス量と近似した値を示した。また、CMV-DNA量は再発性炎症、眼圧上昇と関連していた。
- (3) CMV角膜内皮炎と診断された症例では、生体角膜共焦点顕微鏡による観察により全例で“Owl’s Eye sign”が認められ、非侵襲的検査である生体角膜共焦点顕微鏡の補助診断としての有用性が示された。
- (4) ヒトヘルペスウイルスが不死化ヒト角膜内皮細胞に感染可能であることを示し、IL-6の転写誘導がウイルス増殖よりも前に起こっていることを明らかにした。
- (5) CMV角膜内皮炎に対するGCV全身投与と局所投与の併用療法の有効性と安全性が示された。
- (6) CMV角膜内皮炎による角膜内皮機

能不全に対する角膜移植術では、術後GCV投与が有効であった。

### D. 考察

- (1) 全国調査を実施することで本疾患の発生頻度および治療予後について把握することができ、今後の難治性疾患克服事業の推進による社会的効果を予測することが可能となった。
- (2) 全国調査による治療および疾患予後を把握し、今回の標準的治療レジメを用いたプロスペクティブ研究により、抗ウイルス薬を用いた点滴療法の有効性と長期抗ウイルス薬点眼の必要性が明らかになった。
- (3) 標準治療でのウイルス定量を実施することで治療効果に対する科学的な裏付け結果を得ることが可能であった。

### E. 結論

- (1) 全国調査により特発性角膜内皮炎の実態把握が可能となった。
- (2) 患者数の把握および治療予後の把握は本疾患治療に必要とする医療費および角膜移植数の算定に重要な情報となった。
- (3) 明確な診断基準の提案は疾患自体の啓蒙と今後の治療法の評価研究において重要な基礎データとなった。
- (4) 疾患数の把握および抗ウイルス治療の効果、および外科的治療法の確立により今後の薬剤開発および導入の基礎情報となった。
- (5) 定量ウイルスPCRによる治療評価

は今後の商業ベースでも応用される技術であり診断方法と採用されていく可能性が高い。

#### **F. 健康危険情報**

特発性角膜内皮炎が広く本国にて発症している実態がある。抗ウイルス治療には有効性が認められるが長期的予後は不良であり早期診断と長期的な視点での加療が必要である。

#### **G. 研究発表**

##### **学会発表**

1. 山本雄士, 稲富勉, 小泉範子, 外園千恵, 中川紘子, 宮本佳菜恵, 細谷友雅, 横井則彦, 木下茂: CMV 角膜内皮炎に対するガンシクロビルを併用した角膜移植の治療成績. 角膜カンファレンス 2012 第 36 回日本角膜学会総会 第 28 回日本角膜移植学会, 東京, 2012.2.23
2. Inatomi T, et al: Effect of 0.5% Ganciclovior instillation for the graft

survival of keratoplasty with cytomegalovirus endotheliitis. 3rd Asia Cornea Society Meeting, Philippine, 2012.11.28

3. 小泉範子, 稲富勉, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の臨床的特徴と診断基準の作成. 角膜カンファレンス 2013 第 37 回日本角膜学会総会/第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15
4. 稲富勉, 小泉範子, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対する治療法の確立. 角膜カンファレンス 2013 第 37 回日本角膜学会総会 第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15

#### **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

## 4. Fuchs 角膜内皮変性症および滴状角膜の新規重症度分類

坪田一男

慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授

研究要旨 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呈し、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 F 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。F 症の実態把握と診断基準の作定を目的として、計 1971 症例 3281 眼のレトロスペクティブな臨床調査から得た結果を、数理的モデルを用いて統計的に解析することで、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から 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を達成できた。

### 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、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。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。我々は、計 1971 症例 3281 眼におよぶ角膜内皮細胞密度データの数理的・統計的解析から滴状角膜を有する症例の重症度分類を作成したので報告する。

### B. 研究方法

平成 21 年度から、角膜内皮細胞検査（スペキュラーマイクロスコーピー）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。

---

この分類で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。これに以下でもとめられる内皮細胞減少曲線をあてはめた。

<数理的な内皮細胞減少曲線モデル>

( $t$ : 5歳～現在までの年数、 $N_{(t)}$ : 年数 $t$ での内皮細胞数)

$$N_{(t)} = 3600e^{-(M \cdot t)}$$

このモデルを用いれば、年齢と現在の内皮細胞密度から理論上の内皮細胞減少率が逆算できる。

#### D. 考察

計1971症例3281眼につき解析を行った。stage 0-3の症例の年齢と角膜内皮細胞密度 (Endothelial cell density; ECD) との関係を図1に示す。図1は散布図にノンパラメトリック密度解析を加えた密度分布線である。この図に我々の内皮細胞減少曲線モデルをあてはめた解析により内皮細胞減少率1.4%の曲線 ( $ECO_{1.4}$ ) と2%の曲線 ( $ECO_{2.0}$ ) 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2)。上から

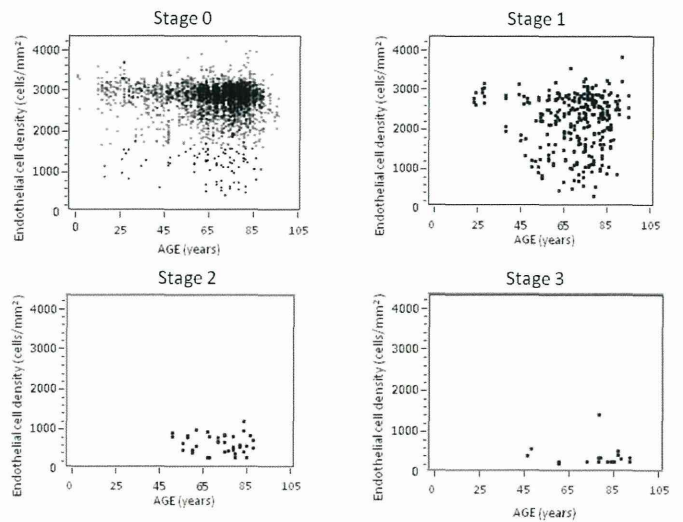
stage 1a: asymptomatic guttata cornea (AGC),

stage 1b: borderline guttata cornea (BGC),

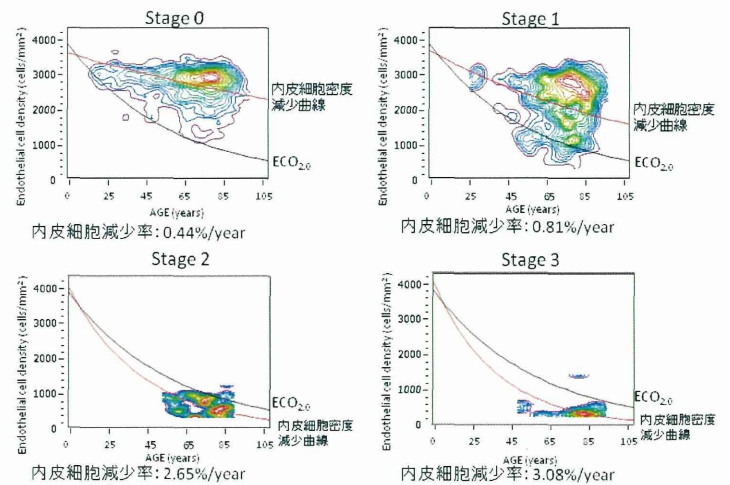
stage 1c: pre-Fuchs corneal dystrophy (pre-FCD)

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

図1 各Stageにおける年齢と角膜内皮細胞密度との関係  
A: 散布図

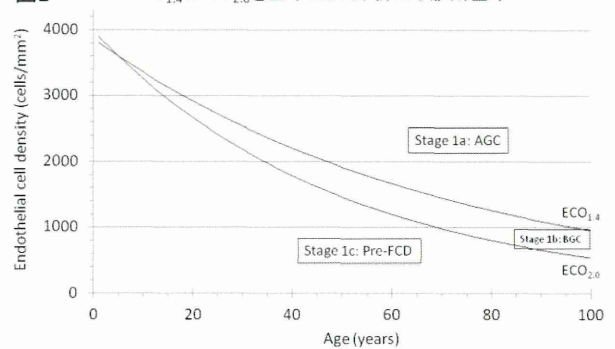


B: ノンパラメトリック密度分布と内皮細胞密度減少曲線



減少率2.0%のカーブ ( $ECO_{2.0}$ : ECD cutoff 2.0%)はstage 0, 1とstage 2, 3との間の、密度分布の谷を通る境界線になる。

図2  $ECO_{1.4}$ と $ECO_{2.0}$ を基準とした、新たな診断基準



Age (years)	20	30	40	50	60	70	80	90
$ECO_{1.4}$ (cells/mm²)	2318	2537	2305	1917	1667	1449	1260	1095
$ECO_{2.0}$ (cells/mm²)	2667	2184	1788	1464	1198	981	803	658

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 はその境界域とすることができる。この成果を Invest Ophthalmol Vis Sci. 誌に発表することができた。

## E. 結論

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作成した。

## F. 健康危険情報

とくになし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hatou S, Yamada M, Akune Y, Mochizuki H, Shiraishi A, Joko T, Nishida T, ○Tsubota K. Role of insulin in Regulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(8):3935-42.
2. Yamaguchi T, Negishi K, Yamaguchi K, Dogru M, Uchino Y, Shimmura S, ○Tsubota K. Comparison of anterior and posterior corneal surface irregularity in Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty. Cornea. 2010;29(10):1086-90.
3. ○Tsubota K. Anti-aging in ophthalmology. Ophthalmic Res. 2010;44(3):145.
4. ○坪田一男, 羽藤 晋. 角膜の障害と角膜の再生医療. 学術の動向. 2010;15(7):8-13
5. 羽藤晋, 坪田一男. 再生医学シリーズ [44] 角膜再生の現状と課題. Organ Biology. 2010;17(1):51-60.
6. 羽藤 晋, 川北哲也. スペキュラーマイクロスコープ 眼科画像診断—最近の進歩—. 眼科. 2010;52臨(10):1292-1296.
7. 結城賢弥, ○坪田一男. 酸化ストレスと老化. BIO Clinica. 2010;25:106-108.
8. 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;52(11):7888-93.
9. Hatou S. Hormonal regulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. Cornea. 2011;30 Suppl 1:S60-6.
10. Hatou S, Yoshida S, Higa K, Miyashita H, Inagaki E, Okano H, ○Tsubota K, Shimmura S. Functional corneal endothelium derived from corneal stroma stem cells of neural crest origin by retinoic acid and Wnt/ $\beta$ -catenin

- signaling. *Stem Cells Dev.* 2012 Sep 13. [Epub ahead of print].
11. 羽藤晋、吉田悟、榛村重人 iPS 細胞からの角膜上皮誘導. 天野史郎他編. オキュラーサーフェス診療アップデート. 臨眼. 医学書院 東京. 2012;66(11):323-326.
  12. 羽藤晋 角膜内皮はなぜ加齢とともに減るのですか? 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;55-57.
  13. 羽藤晋 Fuchs 角膜内皮ジストロフィ. 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;87-91.
  14. 羽藤晋 角膜移植後の内皮細胞の動きについて教えてください. 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;171-175.
  15. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. *PLoS One.* 2012;7(1):e29677. Epub 2012 Jan 19.
- MA, USA, 2010/4/7-4/9
1. Yamaguchi T, Satake Y, Den S, Konomi K, Shimazaki J. Alteration in disc diameter after descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. Fort Lauderdale, FL, USA, 2010/5/2-5/6
- The 2<sup>nd</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, Japan 2010/12/1-12/3
2. Shin Hatou, Shigeto Shimmura, Jun Shimazaki, Tomohiko Usui, Shiro Amano, Hideaki Yokogawa, Akira Kobayashi, Atsushi Shiraishi, Yuichi Ohashi, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita, Kazuo Tsubota. Asymptomatic guttata cornea (AGC) may not develop to Fuchs' corneal dystrophy.
  3. Yamaguchi T, Ichihashi Y, Omoto M, Shimmura M, Den S, Konomi K, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Early surgical results of Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty in cases of atypical causes of bullous keratopathy. The 15<sup>th</sup> Annual Meeting of Kyoto Cornea Club. Kyoto Japan, 2010/12/3-12/4

## 2. 学会発表

World Cornea Congress VI. Boston,

4. Shin Hatou. Hormonal Regulation of  $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells.

第64回日本臨床眼科学会. 神戸市.  
2010. 11. 12.

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

非症候性滴状角膜との診断基準の作成.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

## 5. 偽落屑角膜内皮症の形態変化と発症実態把握の研究

研究者 鄭 曉東、白石敦、大橋裕一  
所属 愛媛大学

### 研究要旨

#### A. 研究目的

偽落屑症候群 (PEX) とは水晶体前囊、虹彩瞳孔縁に白色、ふけい状物質が沈着し、白内障、緑内障を合併しやすい疾患である。近年 PEX は LOXL1 遺伝子の異常に関連し、脳梗塞、心筋梗塞、アルツハイマー病など全身疾患にも関与することが報告されている。眼科領域において、近年角膜内皮細胞減少を報告され、原因不明な水疱性角膜症の一因と考えられている。本研究の目的は PEX 眼において角膜内皮層を含め、角膜の上皮層、実質層、基底細胞下神経線維叢の形態変化を解明することである。

また、原因不明とされている水疱性角膜症の中に PEX 内皮症が含まれている可能性は高いため PEX 内皮症の実態把握を目的に、角膜移植を施行した水疱性角膜症を対象に全国多施設調査を行い、BK の原因疾患の分布、治療状況について検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

1. 対象：片眼性 PEX 症例 27 例を以

下三群に分けた。検討対象の年齢範囲は 60 - 90 歳 (平均 74.4 ± 6.3 歳)

- 1) PEX 眼群 (27 眼)
- 2) 僚眼群 (27 眼)
- 3) 正常コントロール群 (27 眼)

(倫理面への配慮)

被検者全員に本研究の目的、検討方法について詳細に説明し、研究参加に書面上同意して貰った。

方法：

生体レーザー共焦点顕微鏡 (IVCM) 観察  
Rostock Corneal Module of Heidelberg Retina Tomograph II (HRTII-RCM) 共焦点顕微鏡を用いて角膜中央部を観察した。

角膜知覚測定

Cochet-Bonnet nylon thread esthesiometer を用いて中央角膜の知覚を測定した。

Image Analyses

症例毎に 3 枚 RCM 画像を無作為に選択し解析を行った。平均値にて統計学検討をした。

細胞密度解析：

角膜の上皮基底細胞、実質浅層、中間層、深層、内皮層の細胞密度を HRTII-RCM 内蔵ソフトにて計測し一画像に > 50 個細胞を計測とした。

基底細胞下神経線維叢密度、蛇行率の解析

LNFD (long nerve fiber density) と NBD (nerve fiber density) を用いて神経密度を解析した。蛇行率は grade 1 (almost straight) ~ grade 4 (very tortuous) 半定量方法にて解析した。

## 統計学方法

JMP (version 8.0 for windows; SAS Japan) を用いて行った。PEX 眼群と Fellow 眼群

は paired *t*-test, PEX 眼群/Fellow 眼群と正常眼群には two-tailed Student's *t*-

test を用いた。角膜知覚と LNFD, BND および上皮細胞密度の相関解析は Spearman's correlation を用いた。

2. 厚生省難治性疾患克服研究事業 PEX 内皮症研究班参加施設 (愛媛大学、宮田眼科、鳥取大学、大阪大学、京都府立大学、

東京大学、東北大学) において 2008~2010 年の 3 年間に角膜移植術を施行した BK 症例 209 症例 (男性 80 例、女性 129 例; 平均年齢は  $72.8 \pm 10.6$  歳) について、BK の発症原因、治療術式などについてレトロスペクティブなアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

本検討プロトコールは各参加施設において倫理委員会にて申請し許可を得たスタディーである。

## C. 研究結果

### 1. PEX 角膜形態検討について (図 1, 2)

PEX 眼群、Fellow 眼群および正常眼群において年齢、性差は認めなかった。

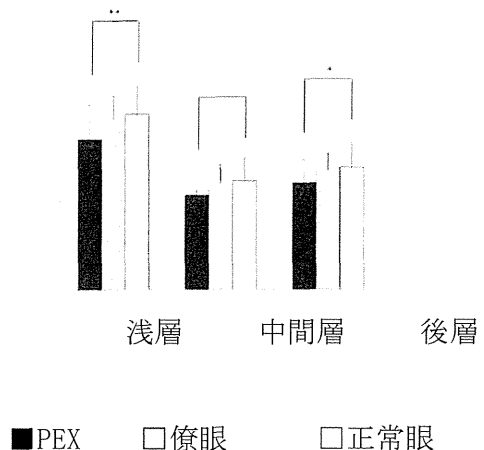
#### 角膜知覚結果

PEX 眼、Fellow 眼、正常眼はそれぞれ  $47.8 \pm 5.6$  mm、 $53.7 \pm 4.9$  mm、 $55.6 \pm 4.7$  mm であった。PEX 眼は Fellow 眼 ( $P = 0.005$ )、正常眼 ( $P < 0.0001$ ) より有意に低下した。Fellow 眼は正常眼より有意に変化はなかった ( $P = 0.378$ )。

#### 細胞密度

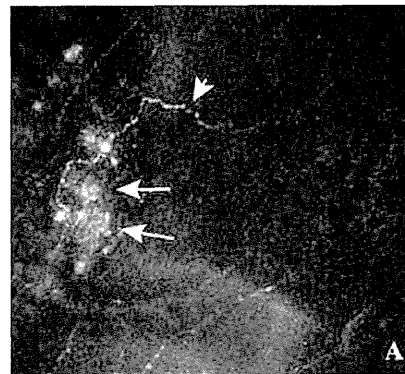
角膜上皮、実質、内皮細胞密度結果は図 1 に示した。正常眼より PEX 眼の上皮基底細胞、実質、内皮細胞の密度は有意に減少していた。

図 1



基底細胞下神経線維叢の形態変化 PEX 眼において正常眼より有意に LNFD, NFD が低下し、蛇行率が增大した。著名に密度減少、蛇行した神経叢に炎症細胞浸潤、PEX 物質と思われる所見が見られた。

図 2



PEX 眼では基底細胞下神経線維叢の蛇行、密度減少がみられ、付近 PEX 物質と思われる沈着が確認された。

### 2. 水疱性角膜症病因調査結果について (図 1, 2)

1) 病因別では内眼手術 (41.5%) が最も多く、レーザー虹彩切開術 (LI) 後 (22.6%)、原因不明 (14.5%)、感染、炎症 (8.3%)、ジストロフィ (7.5%)、外傷 (5.6%) であった。年度別では LI 後の症例は減少傾向にあり、内眼手術に

よる症例は増加傾向であった。

2) 一方で原因不明な症例は三年間有意に増加した (2008 年 8.8%~2010 年 14.4%)。なかに、PEX が原因とされた症例が 36.4%から 58.8%まで上昇したことを判明した。

#### D. 考察

眼内以外、結膜、皮膚、心、脳など組織にも PEX 物質が検出されていたため、PEX は全身疾患であること示唆されている。

本研究は初めて角膜各層の細胞密度を定量的検討した。実質細胞密度減少は PEX 症例の角膜厚低下している報告に裏付けデータになると考えた。また、角膜内皮以外実質浅層、基底細胞神経線維叢付近 PEX 物質も確認され、神経線維の密度減少、蛇行率増大、さらに、角膜知覚低下の原因と思われた。Fellow 眼にも PEX 眼に類似した所見を有し、PEX の preclinical stage の可能性を示唆された。

水疱性角膜症 (bullous keratopathy, BK) の発症原因について欧米では Fuchs 角膜変性は首位であるに対して日本では白内障手術を初めとした内眼手術後、レーザー虹彩切開術後のものが多いことは特徴である。また、現代白内障手術の進歩に伴い手術適応が広がり以前より LI 施行例が減ったため LI 後 BK 症例は減少傾向にある一因と考える。

原因不明の BK 症例のなか、50%と高率に PEX による内皮障害の可能性があり注目すべきである。

PEX 角膜内皮症、水疱性角膜症症例、全層角膜移植術を施行、代表例の術前前眼部細隙灯所見と原因不明症例における PEX 内皮症割合を示す (図 3、4)。

図 3.

PEX 内皮症、水疱性角膜症

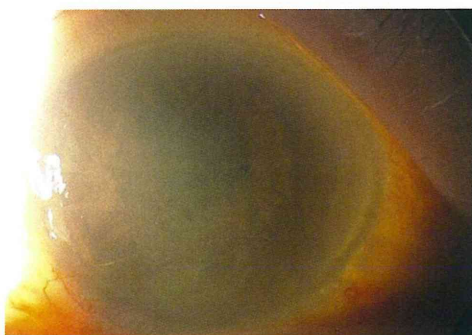
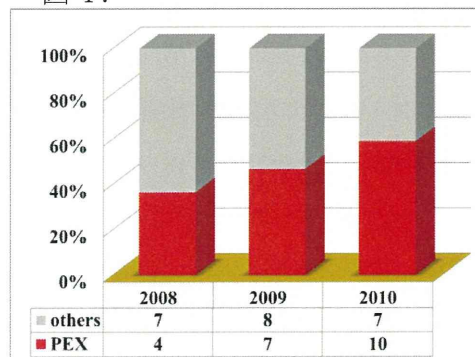


図 4.



原因不明プラス症例における PEX 内皮症の割合。

#### E. 結論

1. PEX 眼において角膜上皮、実質、内皮層の細胞密度はすべて減少した。Fellow 眼は PEX 眼に類似した形態変化を有した。PEX 症例の角膜知覚低下は上皮基底細胞密度減少、神経密度減少、蛇行率増大に相関した。

PEX は両眼発症する疾患で、角膜内皮以外角膜全層に渡って病変を来しうる。

2. 最近 3 年間の我が国 BK の病因と治療トレンドを調査した。病因では LI 後が減少傾向にある一方で内眼手術が増加傾向を示した。術式では PKP から内皮移植術へのシフトが顕著であった。新たな病因として、PEX 水疱性角膜症が注目された。

#### F. 健康危険情報

該当しない

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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;52:1755-61

2. Scarpa F, Zheng X, Ohashi Y and Ruggeri A. Automatic Grading of Corneal Nerve Tortuosity in Images from in Vivo Confocal Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 6404-8.
3. Zheng X, Inoue Y, Hara Y, Shiraishi A, Goto T, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic and Histological Findings of Unknown Bullous Keratopathy Probably Associated with Pseudoexfoliation Syndrome. *BMC Ophthalmology.* 2012;12:17 (22 June 2012)

## 2. 学会発表

1. 鄭 暁東、大熊真一、溝上志郎、五藤智子、三好知子、川崎史郎、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 回臨床眼科学会 (神戸) 2010, 11/11-14.

2. Zheng X, Okuma S, Goto T, Shiraishi A, Ohashi Y. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with unilateral pseudoexfoliation syndrome. The 2<sup>nd</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto 2010 Dec 1-3.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当しない

### 2. 実用新案登録

該当しない

### 3. その他

## I. 参考文献

1. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, KÜchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology* 1998;105:951-68.
2. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;141:921-37.



## 6. Stevens-Johnson 眼障害に関する実態調査

分担研究者 外園千恵  
京都府立医科大学眼科学 講師

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群 (SJS) およびその重症型である中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) に伴う眼障害の実態と重症化に関わる因子を明らかにすることを目的として、2005-2010 の 6 年間に国内で発症した 247 例 (SJS 168 例、TEN 79 例) について急性期の眼障害を 4 段階に分類し、発症背景、全身所見、予後を検討した。SJS の 123 例 (73.2%)、TEN の 64 例 (80.0%) に眼障害を伴い、眼障害の程度には発症年齢と被疑薬が有意に関与した。すなわち発症年齢が若く、被疑薬が NSAID の場合は眼障害が重度になり、一方で被疑薬が抗生物質、通風治療薬の場合には重症化しにくいことが示された。全身重症度スコア (眼障害スコアを除く) が高いと眼障害が高度である傾向を認めた。247 例のうち 77 例 (31.2%) に後遺症があり、視力障害を 32 例 (13.0%)、ドライアイを 70 例 (28.3%) に認めた。

### A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、突然の高熱に続いて全身の皮膚・粘膜にびらんと水疱を生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患である。何らかの薬剤投与を契機に発症し、重篤な薬剤副作用でもある。致死率が高く急性期には全身管理が主体となるが、救命してもしばしば高度の視力障害とドライアイをきたし、社会復帰が困難となる。

急性期に眼障害を伴う率は 50-70% とされるが、眼障害の有無や程度に関わる因子は明らかでなく、予後との関連も不

明である。そこで 2005-2010 年に国内で発症した SJS と TEN を対象に、以下の研究を行った。

### B. 研究方法

皮膚科学会で実施した 2005-2007 年新規発症患者の疫学調査のうち眼科医による調査が可能であったものが SJS 87 例、TEN 48 例、合計 135 例であった。また 2008-2010 年の 3 年間に新規発症した患者について角膜学会で調査を実施し、皮膚科医および眼科医の双方より詳細な情報を回収できたものが SJS 81 例、TEN 31 例、合計 112 例であった。これらを合わせた 247 例 (SJS 168 例、TEN 79 例) に

ついて、急性期眼障害の程度を、眼障害なし、グレード1（結膜充血のみ）、グレード2（偽膜形成もしくは角膜びらんのどちらか）、グレード3（偽膜形成と角膜びらんの両方を認める）の4段階に分類し、患者背景（年齢、性別、被疑薬等）、全身的重症度、後遺症の関連について、探索的解析を実施した。

#### <倫理面の配慮>

本研究については、以下の研究課題名にて京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認を得ており、所定の説明書と同意書を用いた。

- Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の眼合併症に関する疫学調査(承認番号 E-215)
- 眼表面炎症性疾患の病態解明(承認番号 C-432)

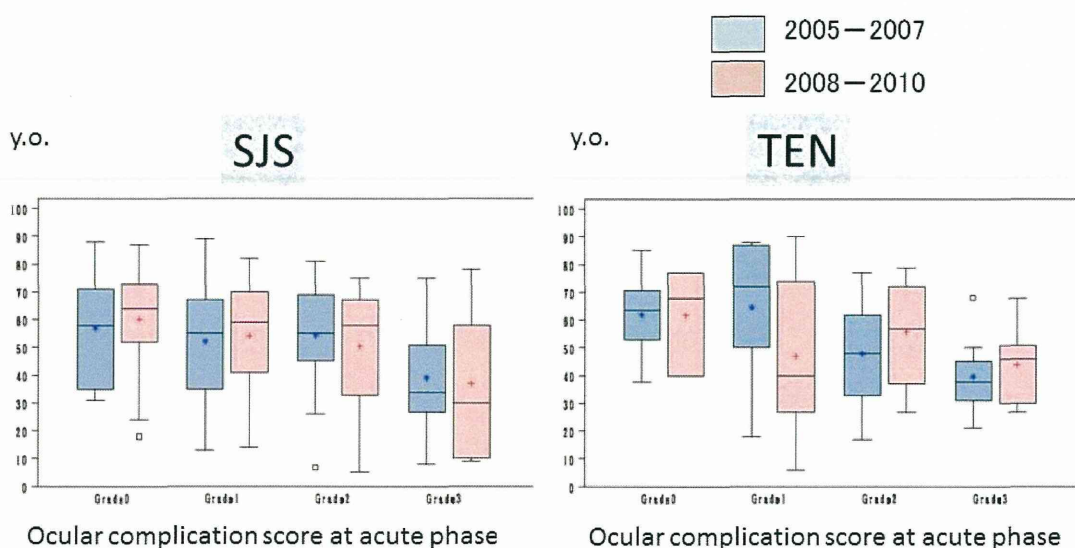
### C. 研究結果

SJS 168 例のうち、眼障害なしは 45 例

(26.8%)、グレード1が58例(34.5%)、グレード2が45例(26.8%)、グレード3が20例(11.9%)であり、SJSの123例(73.2%)に眼障害を伴った。またTEN79例うち、眼障害なしは15例(19.0%)、グレード1が25例(31.6%)、グレード2が24例(30.4%)、グレード3が15例(19.0%)であ、TENの64例(80.0%)に眼障害を伴った。

SJSとTENのいずれも、急性期眼障害が高度であるほど患者年齢が若い傾向があり、眼障害なし群の年齢（中央値：SJS62歳、TEN67歳）に比べてグレード3群では年齢が10歳以上若かった（中央値：SJS33.5歳、TEN38歳）（下図）。

急性期の眼障害が高度なほどに被疑薬として総合感冒薬と非ステロイド系解熱鎮痛薬 (NSAID) が占める割合が高く、逆に抗生物質、抗てんかん薬、痛風治療薬が占める割合が低い傾向を認めた。多変量解析では年齢、NSAID、抗生物の関与を認めた（それぞれ  $P=0.0515$ ,  $0.0489$ ,  $0.0258$ ）。



急性期の全身重症度スコア（眼障害スコアを除く）との関連は、眼障害なし群（中央値：SJS4.0、TEN8.0）に比べてグレード3群ではスコアがやや高い傾向にあった（中央値：SJS5.5、TEN9.0）。

予後は231例（93.5%）が生存、16例（6.5%）が死亡しており、死亡した16例中13例がTENであった。77例（31.2%）に後遺症があり、視力障害を32例（13.0%）、ドライアイを70例（28.3%）に認めた。

#### D. 考察

SJSの123例（73.2%）、TENの64例（80.0%）に眼障害を伴い、眼障害の程度は急性期の年齢、全身重症度と被疑薬が影響した。被疑薬が総合感冒剤、NSAIDsであれば重症化しやすいことが示唆された。後遺症を77例（31.2%）のうち、70例がドライアイ、32例が視力障害を合併した。

#### E. 結論

SJS/TEN急性期患者の70-80%に眼所見の異常を認め、眼科的重症度には発症年齢と被疑薬が大きく関与する。

約3割が後遺症を伴い、そのうち眼障害が占める割合は大きく、全体の28.3%にドライアイ、13.0%に視力障害を認めた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成24年度）

##### 論文発表

1. 中路進之助, 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA classI 解析. 日本眼科学会雑誌, 116(6): 581-587, 2012.
2. 日野智之, 外園千恵, 稲富勉, 福岡秀記, 中村隆宏, 永田真帆, 小泉範子, 森和彦, 横井則彦, 木下茂: 羊膜移植の適応と効果. 日眼会誌 116(4): 374-378, 2012.
3. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A\*0206 with TLR3 Polymorphisms Exerts More than Additive Effects in Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Surface Complications. PLoS One. 7(8):e43650, 2012.
4. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. BMJ Open. Oct 11; 2(5), 2012.
5. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S: Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal

- Epithelial Cells. *Cornea*. 31(11): 1294-1298, 2012.
6. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, Kinoshita S: Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol*. 129(5): 1413-1416.e11, 2012.
  7. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S: Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. *Arch Ophthalmol*. 130(2): 249-251, 2012.
  8. Kaido M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, 他5名. The relation between visual performance and clinical ocular manifestations in stevens-johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. 154(3):499-511, 2012.
  9. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*. 13(1):60-9, 2013.
  10. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta, M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement following Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol*, in press. 120(1):193-200, 2013.

#### 学会発表

##### 国内学会

1. 上田真由美, 田宮元, 徳永勝士, 外園千恵, 植木優夫, 澤井裕美, 稲富勉, 木下茂: 眼発症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症における TLR3-EP3 遺伝子間相互作用の関与. 第46回日本眼炎症学会, 横浜, 2012. 7. 15.
2. 上田真由美, 徳永勝士, 外園千恵, 澤井裕美, 田宮元, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症における HLA-A0206-TLR3 遺伝子多型間の相互作用. 第21回日本組織適合性学会, 東京, 2012. 9. 15.
3. 外園千恵, 上田真由美, 木下茂, 北見周, 飯島正文, 相原道子, 池澤善郎, 狩野葉子, 塩原哲夫, 白方裕司, 橋本公二, 重症薬疹研究班: 眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の疫学調査. 第66回日本臨床眼科学会, 京都, 2012. 10. 25.

##### 海外学会