

円蓋部基底線維柱帯切除術後における留置糸に関連した微小膿瘍様病変の検討

加藤弘明 森 和彦 池田陽子 生島 徹 小林ルミ 今井浩二郎 木下 茂

京都府立医科大学視覚機能再生外科学

Evaluation of Nylon-Suture-Related Micro-Abscess-Like Lesions in Postoperative Phase of Fornix-Based Trabeculectomy

Hiroaki Kato, Kazuhiko Mori, Yoko Ikeda, Tohru Ikushima, Lumi Kobayashi, Kojiro Imai and Shigeru Kinoshita
Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

目的：円蓋部基底線維柱帯切除術 (TLE) 後、留置糸近傍に白色の円形～楕円形をした微小膿瘍様病変 (micro focus : MF) がみられることがある。今回筆者らは TLE 術後早期の MF 出現率と治療経過を検討した。**対象および方法：**平成 18 年 1 月からの 1 年間に当科にて TLE 単独または白内障同時手術を行った 79 例 93 眼 (男性 48 例 55 眼, 女性 31 例 38 眼, 平均年齢 65.7 歳) を対象とし, 入院中に出現した MF の頻度, 時期, 部位, 治療経過を後ろ向き研究で検討した。なお, MF 出現時にはセフメノキシム (CMX) 点眼を追加し, MF が改善しない場合には留置糸を抜去した。**結果：**全症例中 MF は 42 眼 (45.2%) にみられ, 平均出現日は術後 9.0 ± 4.8 日, 出現部位は水平留置糸 (上方) が 19 眼 (45.2%) と最多であった。CMX 点眼のみで消失した症例は 4 眼で, 留置糸抜去後には全例で消失した。**結論：**円蓋部基底 TLE では平均術後 9 日に約半数の症例で MF が出現し, 留置糸抜去にて速やかに消失した。

Purpose : Following fornix-based trabeculectomy (TLE), white, round/elliptical micro-abscess-like lesions (micro foci : MF) are often observed near the nylon sutures. We investigated the frequency, time and location of MF emergence, and their clinical courses. **Subjects and Methods :** Enrolled in this study were 93 eyes of 79 subjects who underwent TLE with or without cataract surgery. To eyes in which MF appeared after TLE, cefmenoxim (CMX) eye drops were instilled. If CMX was ineffective, the suture was removed. **Results :** In 42 eyes (45.2%), MF appeared in 9.0 ± 4.8 days after TLE. In 19 of those eyes (45.2%), MF emerged at the superior site of the horizontal nylon suture ; in 4 eyes, MF disappeared by CMX instillation ; in the remaining eyes, MF disappeared after nylon suture removal. **Conclusion :** In almost half of the patients who underwent TLE, MF appeared in approximately 9 postoperative days. In all cases, however, MF disappeared following removal of nylon sutures.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 30(3) : 401~404, 2013]

Key words : マイクロフォーカス, 微小膿瘍様病変, 円蓋部基底線維柱帯切除術, バイオフィルム, micro focus, micro-abscess-like lesion, fornix-based trabeculectomy, biofilm.

はじめに

線維柱帯切除術 (trabeculectomy ; TLE) の術式として, 近年は輪部基底 TLE にかわり, 広い術野が得られ手術操作がしやすく, 濾過胞の維持もよい円蓋部基底 TLE が行われるようになってきている^{1~4)}。しかし, 円蓋部基底 TLE では角膜輪部側からの房水漏出が一番の問題となり, それを防止するために角膜輪部に縫合が必要であり, その方法の一つとして輪部の compression suture がある⁵⁾。

術後, この留置糸の近傍に白色の円形～楕円形をした微小膿瘍様の病変が出現することがあり, 筆者らの経験からこの病変は抗菌薬点眼の追加投与や, 留置糸の抜去により消退することがわかっている。病変の外見からは細菌による微小膿瘍やバイオフィルム^{6,7)}の可能性が高いと考え, 筆者らはこの病変を micro focus (MF) とよぶことにした。これまで円蓋部基底 TLE 後にみられる本病変に関する報告は, 筆者らの知る限りない。

〔別刷請求先〕 加藤弘明 : 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学視覚機能再生外科学
Reprint requests : Hiroaki Kato, M.D., Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Hirokoji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, JAPAN

表 1 対象の病型内訳

病 型	症例数	平均年齢(歳)	TLE 施行眼	白内障併用 TLE 施行眼
原発開放隅角緑内障(広義)	44 眼	65.7±11.1	16 眼	28 眼
原発閉塞隅角緑内障	11 眼	70.7±12.4	2 眼	9 眼
血管新生緑内障	15 眼	62.5±10.1	14 眼	1 眼
落屑緑内障	3 眼	71.7±4.62	2 眼	1 眼
その他の続発緑内障	20 眼	64.9±13.0	13 眼	7 眼

今回、筆者らは円蓋部基底 TLE 術後早期における MF 出現の頻度、時期、部位ならびにその後の治療経過についての検討を行ったので報告する。

I 対象および方法

平成 18 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間に、当科にて円蓋部基底 TLE 単独または白内障同時手術を行った症例 79 例 93 眼(男性 48 例 55 眼, 女性 31 例 38 眼, 年齢 65.7±11.4 歳)を対象とした。対象の病型内訳は表 1 に示すとおりであり、施行した円蓋部基底 TLE の術式としては以下のとおりである。

結膜円蓋部を切開後、半層強膜弁を作製し、0.04%マイトマイシン C を含ませたサージカルスポンジを 3 分留置させた。その後、生理食塩水 300 ml で洗浄し、線維柱帯を切除して強膜弁を water tight に 10-0 ナイロン糸で 5 糸縫合した。さらに、輪部結膜を角膜輪部に対して 10-0 ナイロン糸で端々縫合し、角膜輪部に対して水平方向および子午線方向に compression suture を留置した(図 1)。なお、手術は 3 人の術者により行われ、術後全例にノルフロキサシン点眼および塩酸ベタメタゾン点眼を 1 日 4 回行った。

これらの症例の術後早期(入院期間:16.4±7.3 日)における MF(図 2a~c)出現の頻度、時期、部位および出現後の治療経過を後ろ向き研究で検討した。

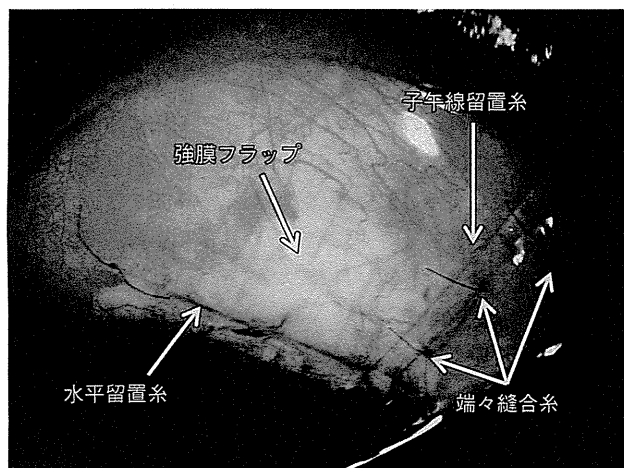


図 1 円蓋部基底線維柱帯切除術における糸の留置部位

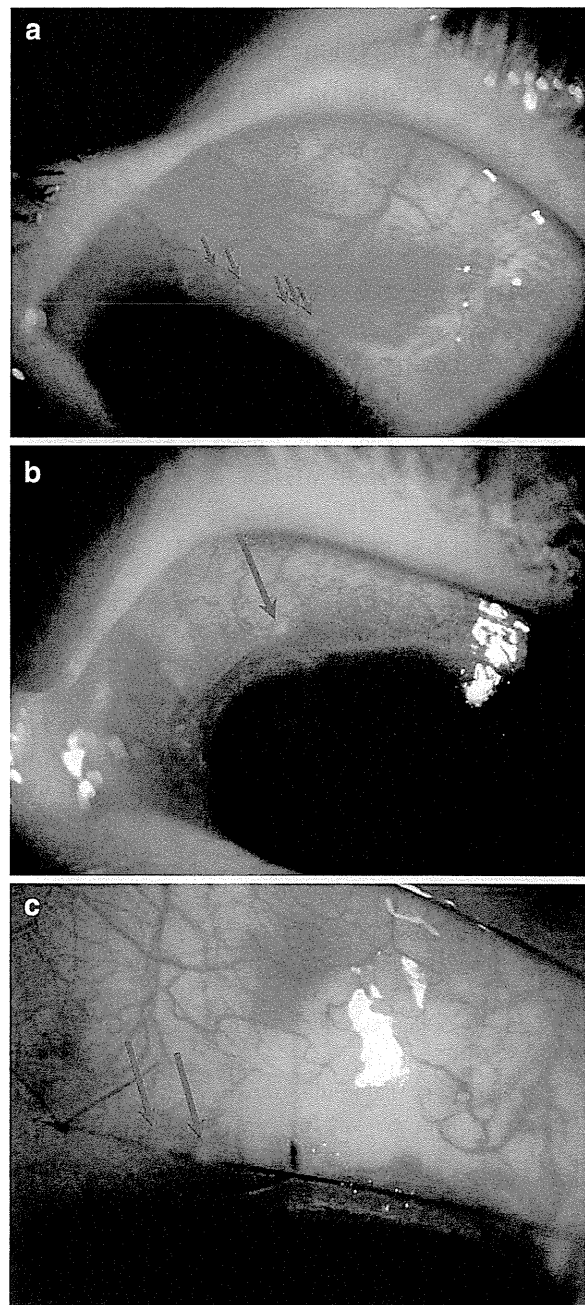


図 2 円蓋部基底線維柱帯切除術後に微小膿瘍様病変 (micro focus: MF) がみられた 3 症例 a~c のいずれも水平留置糸近傍に白色の円形~楕円形状の MF が複数みられる。

II 結 果

当科での円蓋部基底 TLE 術後眼における MF の出現数と出現時期の分布は図 3 のとおりであり、MF の出現頻度は 45.2% (93 眼中 42 眼)、出現時期は術後 9.3±4.8 日であった。出現部位は水平留置糸部：34 眼 (81.0%) [上方：19 眼 (45.2%)、耳側：4 眼 (9.5%)、全体：5 眼 (12.0%)、不明：6 眼 (14.3%)]、端々縫合糸・子午線留置糸部：3 眼 (7.1%)、詳細不明：5 眼 (12.0%) と水平留置糸部が最も多く、そのうち約半数が結紮部のある水平留置糸部 (上方) に生じた (図 4)。

MF が出現した 42 眼のうち、入院中に抜糸が可能であった 3 眼に関しては抜糸にて MF の消失を認めた。また、抜糸ができなかった 39 眼においてはセフメノキシム (CMX) 点眼を追加することで、4 眼で MF の消失を認めた。CMX 点眼の追加でも MF が消失しなかった残り 35 眼においても、

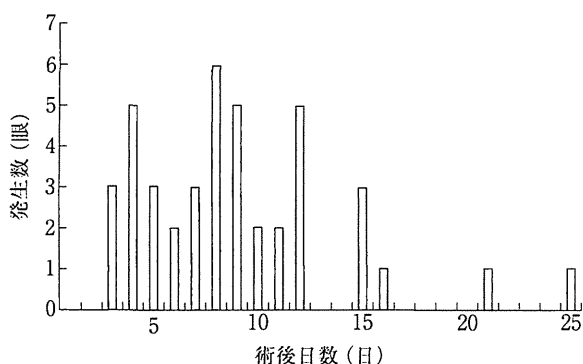


図 3 円蓋部基底線維柱帯切除術後における微小膿瘍様病変 (MF) の出現数と出現日の分布
MF の出現頻度は 45.2% であり、出現時期は術後 9.3±4.8 日であった。

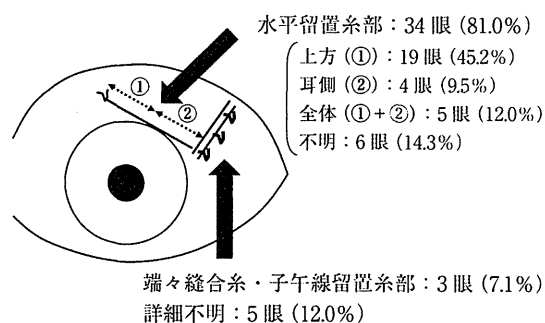


図 4 円蓋部基底線維柱帯切除術後における微小膿瘍様病変 (MF) の出現部位
MF の出現部位は、水平留置糸部：34 眼 (81.0%) [上方：19 眼 (45.2%)、耳側：4 眼 (9.5%)、全体：5 眼 (12.0%)、不明：6 眼 (14.3%)]、端々縫合糸・子午線留置糸部：3 眼 (7.1%)、詳細不明：5 眼 (12.0%) と水平留置糸部 (上方) が最も多かった。

MF の数や大きさの維持または減少を認め、最終的には退院後の外来通院中に抜糸を行うことで MF は消失した。また、今回の検討では濾過胞感染をきたした症例はみられなかった。

III 考 按

角膜移植術後において角膜の縫合糸の近傍に、MF と同様の白色病変がみられることがあり、それは縫合糸浸潤あるいは縫合糸感染 (suture abscess) とよばれる⁸⁾。その発症機序として、手術直後に縫合糸に対して細胞浸潤が起こる場合と、手術後の長期経過において縫合糸の弛緩や断裂が原因で病原体が侵入して感染症が成立する場合があるとされるが、前者において、その起源が感染症なのか、生体側の免疫反応なのか、はっきりとした結論は出されていない。

円蓋部基底 TLE 術後にみられる MF の出現時期は術後 9.3±4.8 日と比較的早期であり、MF の起源についても、感染症の可能性と、縫合糸に対する生体側の免疫反応の可能性が考えられた。ただ、TLE 術後の結膜縫合糸の培養から 60% の症例において細菌が検出されることが報告されており⁹⁾、抗菌薬点眼 (CMX) を追加することで MF が消退していること、また今回の検討では術後すべての症例に免疫抑制薬であるリン酸ベタメタゾン点眼を併用していることから、MF の起源が縫合糸に対する生体側の免疫反応である可能性よりも、感染症 (特にその外見からノルフロキサシンに耐性のある細菌によるバイオフィーム^{6,7)}) である可能性のほうが高いと考えられた。本来なら MF を採取して病理学的検討を行いたいところではあるが、MF は結膜上皮内に存在しており、術後早期の創部の接着が十分でない時期に、濾過胞近傍の結膜の処置を行うことは創部からの房水流出の危険性を高め、濾過胞感染症のリスクを高めると考えられたため、MF の採取および病理学的検討は困難と判断した。

CMX 点眼の追加によって MF が完全に消退したのは 39 眼中 4 眼だけであったが、残りの 35 眼においては、MF の数や大きさの維持または減少がみられた。CMX 点眼の追加がない場合は日を追って MF の数が増加し、大きさが増大していくため、完全に消退しないまでも CMX 点眼に MF の抑制効果が認められたと考えられる。一般にバイオフィームに対して抗菌薬投与のみでは奏効しにくく、また CMX が殺菌的というよりは静菌的に作用していると考えると、MF の起源が感染症 (細菌によるバイオフィーム) であると考えほうが合理的であると考えられた。

上記を踏まえて MF が水平留置糸部 (上方) に多くみられた理由についても考察すると、水平留置糸部 (上方) は常に上眼瞼によって覆われているうえに、結紮部が存在し、かつ瞬目による眼瞼の動きに対して垂直に糸が存在していることから、眼瞼の動きに対して平行に糸が存在する端々縫合糸・

子午線留置糸部と比較して、瞬目時に眼脂や涙液の滞留が起こりやすいため、細菌がバイオフィームを形成しやすい環境にあると考えられ、もしMFの起源が生体側の免疫反応であるとすれば、MFは水平留置糸部だけでなく端々縫合糸・子午線留置糸部にも同頻度で出現するはずである。

全層角膜移植術後に縫合糸に付着したバイオフィームから縫合糸感染へ進展した報告があり¹⁰⁾、MFが細菌によるバイオフィームである可能性があることを考えると、円蓋部基底TLE術後においてもMFの出現から縫合糸感染、ひいては濾過胞感染症へと進展する危険性があることが推察される。TLE術後の縫合糸留置に関連して感染兆候を示した症例の報告もみられ^{5,11)}、円蓋部基底TLE術後は可及的速やかに留置糸を抜去すべきと考えられるが、早期の留置糸抜去は房水流出の危険性を高め、また房水流出が濾過胞感染症をひき起こす可能性を高めるとされている¹²⁻¹⁴⁾。そのため、留置糸を速やかに抜去することができない術後早期においてMFが出現した場合には、抗菌薬点眼(CMX)を追加して濾過胞感染症へと進展する危険性を軽減するよう対処することが望ましいと考えられる。

今回の検討で円蓋部基底TLE術後眼の45.2%と比較的高頻度にMFの出現を認めたことから、円蓋部基底TLE術後においては、診察時に十分な注意を払い、MFを早期に発見するとともに、MFが出現した時点で濾過胞感染症につながる危険性を考慮して、速やかに抗菌薬点眼(CMX)を追加して対処することが望ましいと考えられた。

文 献

- 1) 吉野 啓：線維柱帯切除術一輪部基底と円蓋部基底. 眼科手術 **21** : 167-171, 2008
- 2) Alwitry A, Patel V, King AW : Fornix vs limbal-based trabeculectomy with mitomycin C. *Eye* **19** : 631-636,

2005

- 3) Brincker P, Kessing SV : Limbus-based versus fornix-based conjunctival flap in glaucoma filtering surgery. *Acta Ophthalmol* **70** : 641-644, 1992
- 4) Traverso CE, Tomey KF, Antonios S : Limbal- vs fornix-based conjunctival trabeculectomy flaps. *Am J Ophthalmol* **104** : 28-32, 1987
- 5) 平井南海子, 森 和彦, 青柳和加子ほか：緑内障術中・術後における Compression Suture の有用性. 眼科手術 **18** : 387-390, 2005
- 6) 亀井裕子：細菌バイオフィームとスライム産生. あたらしい眼科 **17** : 175-180, 2000
- 7) Zegans ME, Shanks RMQ, O'Toole GA : Bacterial biofilms and ocular infections. *Ocul Surf* **3** : 73-80, 2005
- 8) Leahey AB, Avery RL, Gottsch JD et al : Suture abscesses after penetrating keratoplasty. *Cornea* **12** : 489-492, 1993
- 9) 大竹雄一郎, 谷野富彦, 山田昌和ほか：線維柱帯切除術後の結膜縫合糸における細菌付着. あたらしい眼科 **18** : 677-680, 2001
- 10) 柿丸晶子, 川口亜佐子, 三原悦子ほか：レボフロキサシン耐性コリネバクテリウム縫合糸感染の1例. あたらしい眼科 **21** : 801-804, 2004
- 11) Burchfield JC, Kolker AE, Cook SG : Endophthalmitis following trabeculectomy with releasable sutures. *Arch Ophthalmol* **114** : 766, 1996
- 12) 堀 暢栄, 望月清文, 石田恭子ほか：線維柱帯切除後の濾過胞感染症の危険因子と治療予後. 日眼会誌 **113** : 951-963, 2009
- 13) Hirooka K, Mizote M, Baba T et al : Risk factors for developing avascular filtering bleb after fornix-based trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* **18** : 301-304, 2009
- 14) Mochizuki K, Jikihara S, Ando Y et al : Incidence of delayed onset infection after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C or 5-fluorouracil treatment. *Br J Ophthalmol* **81** : 877-883, 1997

* * *

バルベルト緑内障インプラント (前房挿入タイプ) の手順



加藤浩晃¹⁾ Hiroaki Kato 森和彦¹⁾ Kazuhiko Mori

1) 京都府立医科大学眼科学教室

〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465

E-mail : hirokato@koto.kpu-m.ac.jp

バルベルト緑内障インプラント

1) 緑内障チューブシャント手術とは

緑内障チューブシャント手術とは、インプラント器具を用いて眼内と眼外をつなぐように房水流出路を作製する手術である。2012年4月に日本でも難治緑内障に対して緑内障チューブシャント手術が認可されて保険適応となった。本邦でこの手術に使用されるインプラント器具として、バルベルト緑内障インプラントとEx-PRESS[®]がある。ここではバルベルト緑内障インプラントについて説明する。

2) バルベルト緑内障インプラントとは

バルベルト緑内障インプラントはチューブ部分と強膜上に留置するプレート部分を持つ構造をしている(図1)。チューブ部分を通して眼内から房水が流出し、プレート上を流れていく。

バルベルト緑内障インプラントにはチューブ部分に眼圧を調整する弁がないため、そのままではチューブから房水がずっと出てしまい、極端な低眼圧になってしまう。そのため術後しばらくはプレート周囲に被膜ができるようにチューブを結紮しておき、被膜ができてからプレート部分に房水が流れる必要がある。

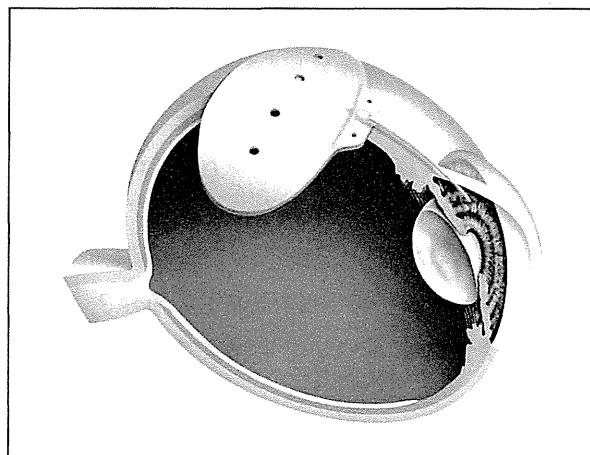


図1 バルベルト緑内障インプラントの構造

(画像提供：エイエムオー・ジャパン)

現在本邦で市販されているバルベルト緑内障インプラントは、前房に挿入するタイプと毛様体扁平部に挿入するタイプがあり、チューブ部分とプレート部分の面積によって3種類に分けられている(図2)。

前房挿入タイプとしては2種類で、プレート部分が 350mm^2 のBG 101-350とプレート部分が 250mm^2 のBG 103-250がある。毛様体扁平部挿入タイプはBG 102-350のみであり、これはプレート部分が 350mm^2 である。

プレートの大きさと眼圧下降に関しては、プレートの大きさが大きいほうがより眼圧が下がる

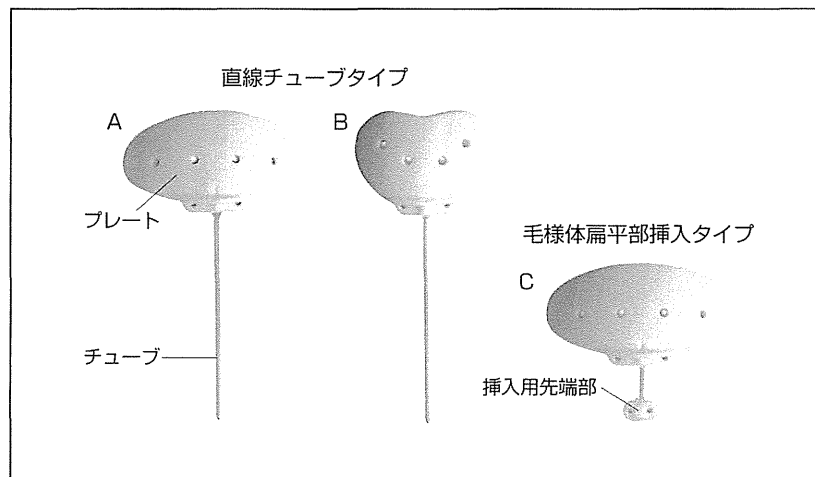


図2 バルベルト緑内障インプラントのタイプ (画像提供: エイエムオー・ジャパン)
A: BG101-350 B: BG103-250 C: BG102-350

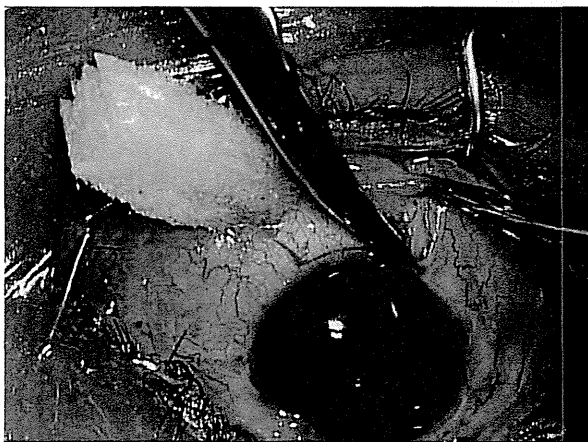


図3 結膜切開①
角膜輪部に沿って結膜切開する。

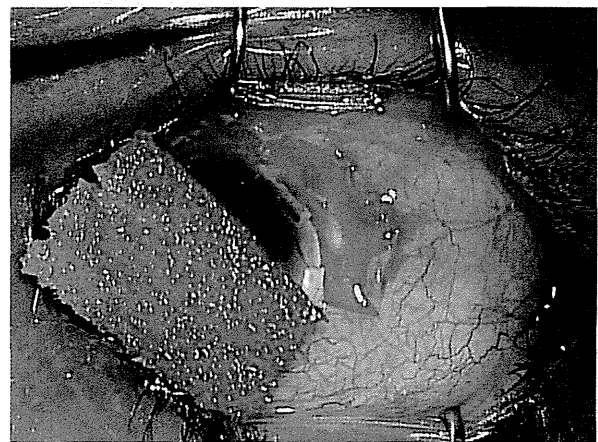


図4 結膜切開②
120°～150°切開して両端に放射状切開を加える。

考えられていたが、 500mm^2 と 350mm^2 のバルベルトインプラントを比べた臨床研究では 350mm^2 のバルベルトインプラントのほうが眼圧下降が強いと報告されており¹⁾、 250mm^2 と 350mm^2 のバルベルトインプラントの眼圧下降は同等と報告されている²⁾。

前房タイプ挿入手術の手順

ここでは前房挿入タイプの BG 101-350 と BG 103-250 に関して、実際の手術手順を説明する。

1) 結膜切開

角膜輪部に沿って結膜切開をする。結膜切開の範囲は2直筋を超えた $120^\circ \sim 150^\circ$ 程度の範囲として、両端に放射状切開を加える (図3, 4)。結



図5 制御糸
外直筋下に4-0シルクを通して制御糸とする。

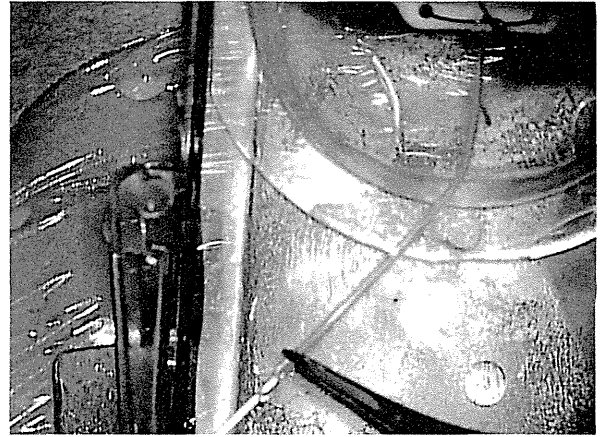


図6 チューブ通水確認①
チューブの先端にBSSを通す。

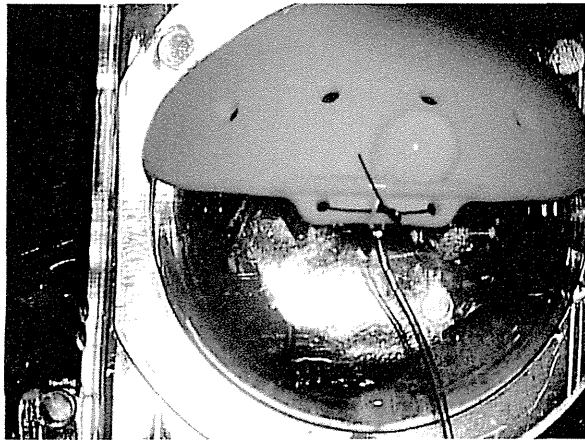


図7 チューブ通水確認②
プレート側にBSSが漏れるのを確認してチューブの通水確認とする。

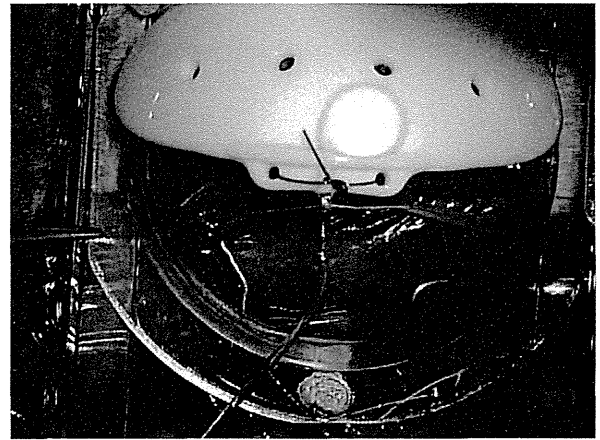


図8 チューブの結紮①
あらかじめ3cmくらいに切った8-0バイクリルにてチューブを結紮する。

膜に癒痕がある症例の場合はできるだけ結膜に穴や裂け目を作らないように丁寧に行う。

2) 制御糸

テノン嚢と強膜を十分に剝離する。斜視鉤を使用して、外直筋と下直筋（もしくは上直筋）の2カ所の外眼筋に制御糸として4-0シルクをかける（図5）。

3) バルベルト緑内障インプラントの準備

①チューブ通水確認

チューブの先端からBSSを通して通水を確認する（図6、7）。

②チューブの結紮

8-0バイクリル糸にてチューブを結紮する（図8）。この時あらかじめ8-0バイクリルは糸のみを3cm程度用意しておく。結紮ができればバルベ

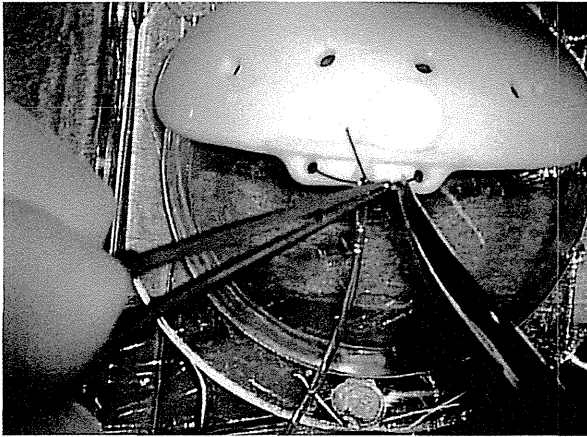


図9 チューブの結紮②

結紮ができたらプレートを固定している青糸を切る。

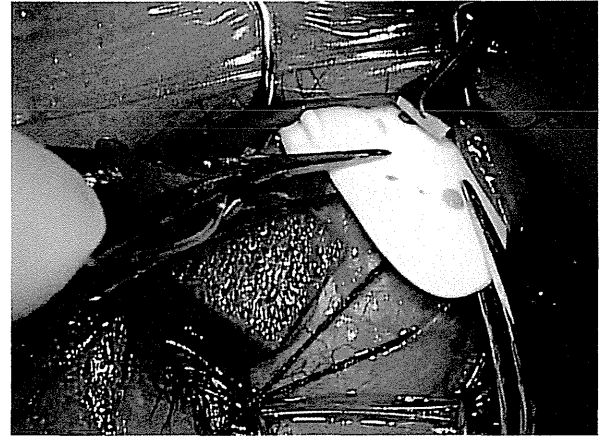


図10 プレートの挿入

術野を確保して、外直筋と下直筋の筋膜の下に滑らせるようにしてプレートを挿入する。

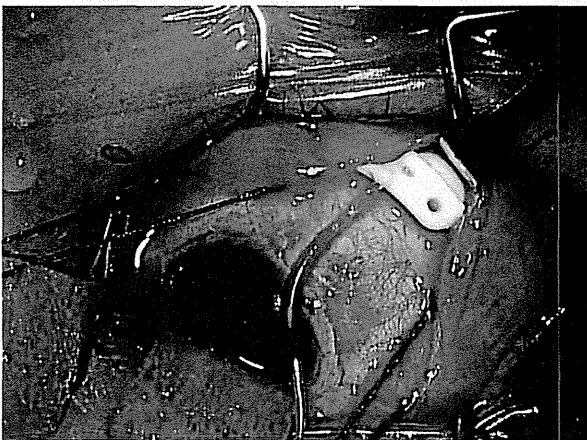


図11 プレートの固定

できるだけプレートは後極寄りに位置させ、5-0 ダクロン糸にてプレートを固定する。

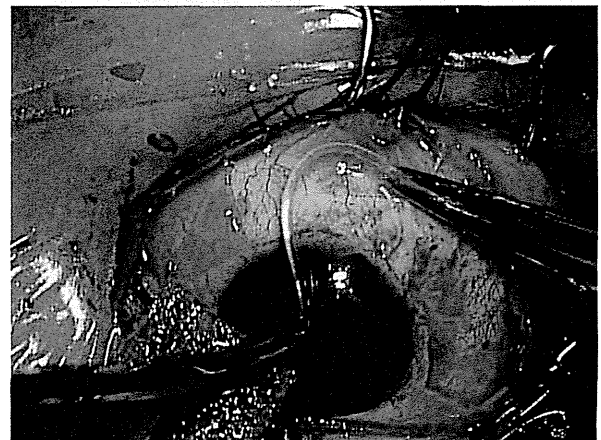


図12 チューブの固定①

チューブは曲げて余裕を持ちながら固定する。

ルトを固定している青糸を切る (図9)。

4) プレートの挿入・固定

制御糸を引き、上鼻側 (もしくは下鼻側) に向かって術野を十分に確保する。バルベルトのプレートを外直筋と下直筋 (もしくは上直筋) の筋腹下に滑らせるようにして挿入する (図10)。5-0 ダクロン糸にて2カ所でプレートを固定する。固定位置としてはできるだけ後極にする (図11)。

この時に強膜、プレートの順で糸を通すと縫合しやすい。

5) チューブの固定

強膜に10-0 ナイロンにて3カ所チューブを固定する。このときチューブを直線的に走行させると、将来的に位置変更などが必要になった際にチューブの長さが足りなくなる可能性もあるので、チューブは曲げて余裕を持ちながら固定する (図12,

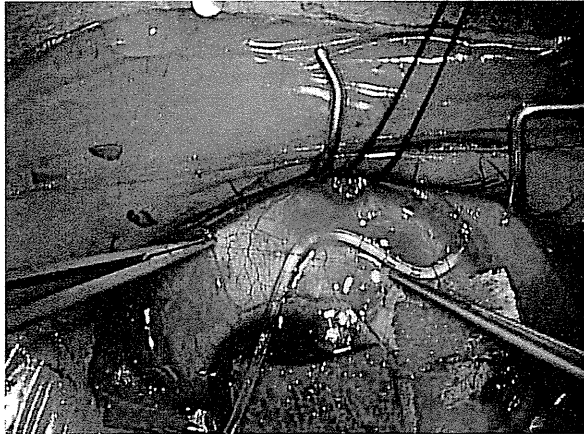


図13 チューブの固定②

強膜に10-0ナイロンにて3カ所チューブを固定する。

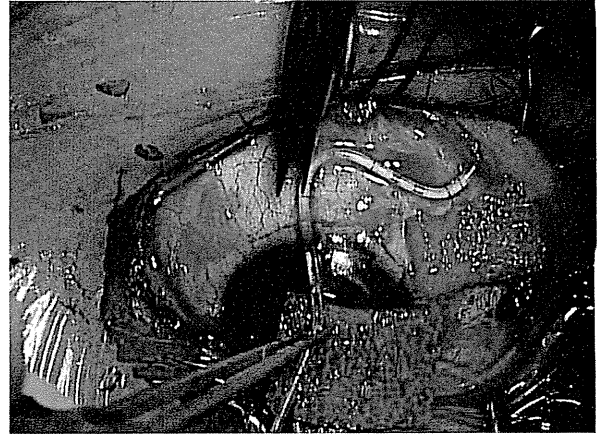


図14 チューブの挿入①

チューブを挿入予定位置に合わせてみて、余分な長さのチューブを切除する。

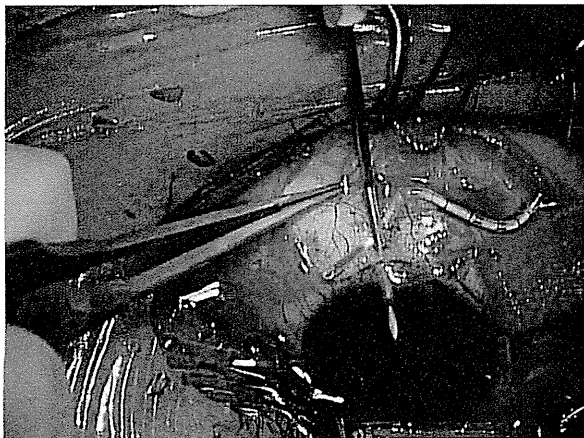


図15 チューブの挿入②

挿入位置から前房に向けて虹彩前方になるようにチューブの挿入の道を作る。

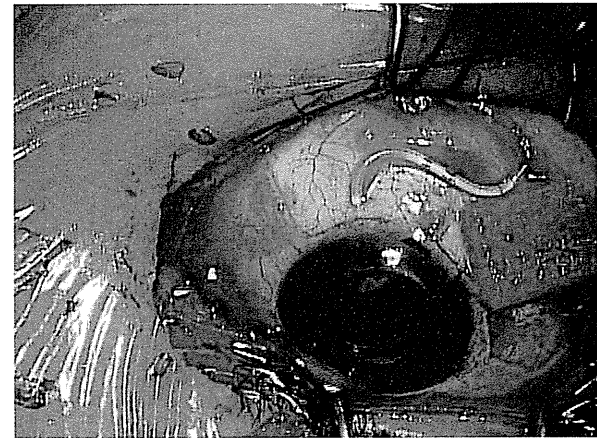


図16 チューブの挿入③

ベベルアップにしてチューブを挿入する。

13). いちばん挿入部に近い糸のみは仮止めにしておく。

6) チューブの挿入

チューブの挿入位置の確認のため角膜輪部からキャリパーにて1.25～1.5mm測定する。チューブを挿入予定位置に合わせてみて、余分な長さのチューブを切除する(図14)。1ccシリンジに27Gの針を付けて、挿入位置から前房に向けて虹

彩前方に穿刺する(図15)。27Gで作られたガイドを通して23Gの針で再穿刺をする。チューブはベベルアップにして前房内に挿入する(図16)。穿刺の針の太さとしては23Gがちょうどよく、これより小さいと狭くてチューブが挿入できず、これよりも太いとチューブは入るが周りに余裕があって房水漏出しやすくなる。挿入できたら10-0ナイロンの縫合部分を再度しっかり固定する(図17)。

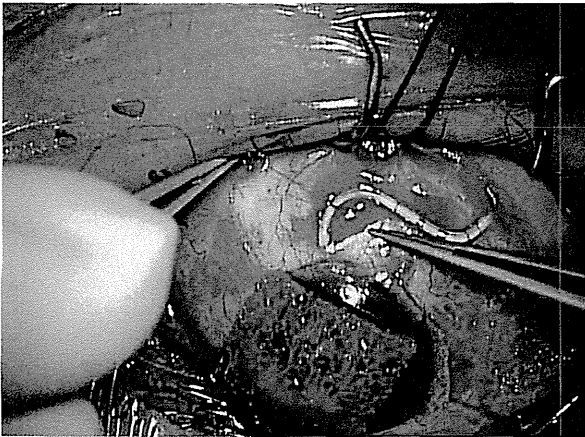


図17 チューブの挿入④
10-0 ナイロンにてチューブをしっかり固定する。



図18 シャーウッドスリットの作製
8-0 バイクリルの針でチューブの直線部分に2～3カ所穴をあける。



図19 強角膜片でチューブを被覆①
チューブ部分に強角膜片をおいて10-0 ナイロンで固定する。



図20 強角膜片でチューブを被覆②
強角膜片の余分な部分は切除して適するサイズにする。

7) シャーウッドスリットの作製

8-0 バイクリルの針で、チューブ部分に2～3カ所穴をあける。作製位置としてチューブが曲がる場所は避けて、直線部分に作製する。チューブの固定よりも前にこれを行うとシャーウッドスリット部分から漏れ出す房水によって術野が水浸しになり術野の確保がしにくくなるので注意する。チューブの一部を強角膜片で被覆してから行

ってもよい(図18)。

8) 強角膜片でチューブを被覆

BSSが入ったシャーレで強角膜片を洗う。ソープなどを使ってできるだけきれいにして、不必要な組織は除去し、必要な部分だけ切り取る。チューブ部分の上に強角膜片を置き、余分な部分を切除しながら10-0 ナイロンにて4～6カ所縫合する(図19, 20)。

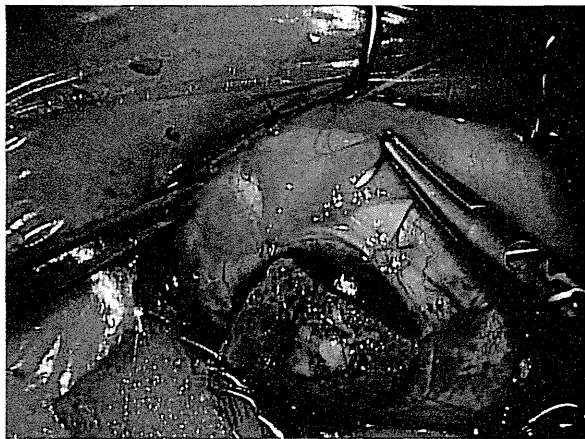


図 21 結膜縫合
8-0 バイクリルで結膜を縫合する。

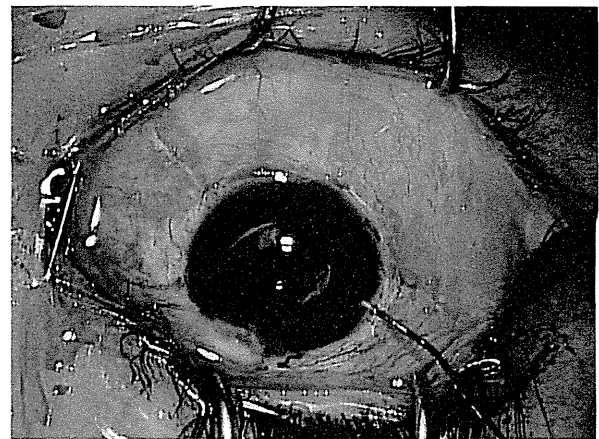


図 22 チューブの流れを確認
サイドポートから BSS を流してチューブの流れを確認する。

9) 結膜縫合, チューブの流れを確認

8-0 バイクリルにて結膜縫合を行う (図 21). V ランスにてサイドポートを作製し, サイドポートから BSS を流し込みチューブの流れを確認する (図 22).

トラベクトミーとの比較とまとめ

前房挿入タイプのバルベルト緑内障インプラントとマイトマイシン C 併用トラベクトミーの比較をした臨床研究として TVT study (the Tube Versus Trabeculectomy study) がある。5 年での手術成功率はバルベルトインプラントで有意に良好な結果であった³⁾。ただ, この研究で比較とされているトラベクトミーの手術成績は従来の報告よりも不良であり, この研究でトラベ

クトミーよりもバルベルトインプラントのほうがいい手術であるとはいえない。バルベルトインプラントは術後眼圧がトラベクトミーほど下がらないという報告や術後早期の高眼圧期の問題があり, 十分に症例を検討して手術を行うべきである。

文 献

- 1) Heuer DK, et al. Which is better? One or two? A randomized clinical trial of single-plate versus double-plate Moltano implantation for glaucomas in aphakia and pseudophakia. *Ophthalmology*. 99, 1992, 1512-9.
- 2) Seah SK, et al. Intermediate-term outcome of Baerveldt glaucoma implants in Asian eyes. *Ophthalmology*. 110, 2003, 888-94.
- 3) Gedde SJ, et al. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 153, 2012, 804-14.

落屑症候群の白内障手術および緑内障手術の周術期管理の問題点

京都府立医科大学眼科学教室

荒木 やよい, 森 和彦

1. 落屑緑内障の特徴

落屑症候群は高齢者に多くみられ、全身の結合組織に落屑物質が沈着する疾患として知られている。眼内にも落屑物質が沈着し、細隙灯検査では瞳孔縁と水晶体前面に白いフケ様の落屑物質を観察することができる^{1, 2)} (図1)。線維柱帯にも落屑物質が沈着し、房水流出抵抗が増加することによって続発性の開放隅角緑内障を呈する。一般に落屑緑内障では原発開放隅角緑内障 (以下 POAG) と比較して眼圧が

高いことが多いだけでなく、その変動幅も大きく、視神経障害の進行が速いことが知られている¹⁾。診察時の測定ではコントロール良好にみえる症例でも眼圧変動が大きく、実際には平均眼圧が高くなっている可能性もあり、日々の管理において留意しておく必要がある。

また、チン小帯に落屑物質が沈着することにより

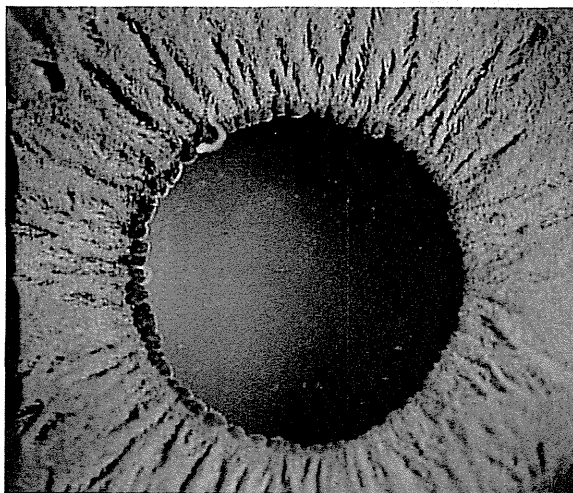


図1 落屑緑内障の典型例前眼部所見
瞳孔縁と水晶体前面にフケ様の白い落屑物質の沈着を認める。

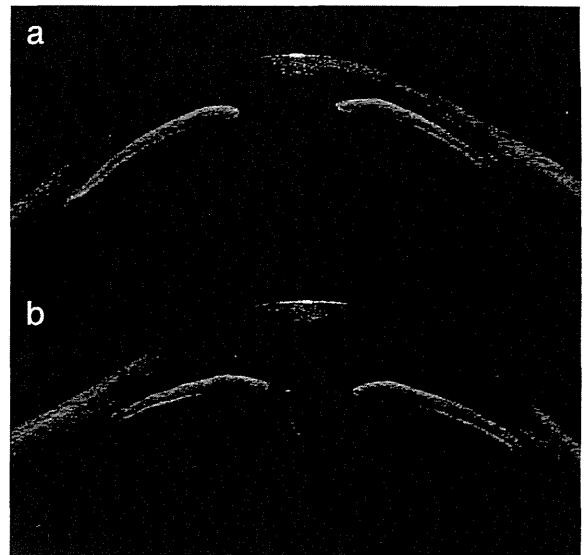


図2 水晶体垂脱臼合併偽落屑 (PE) (前眼部光干渉断層計 (OCT))
両眼ともに瞳孔縁に落屑物質を認めるが、前眼部OCTでは右眼のみ高度の水晶体前方移動を認め、前房深度は非常に浅い。右眼は40mmHgと眼圧上昇を認めた。
a: 右眼, b: 左眼

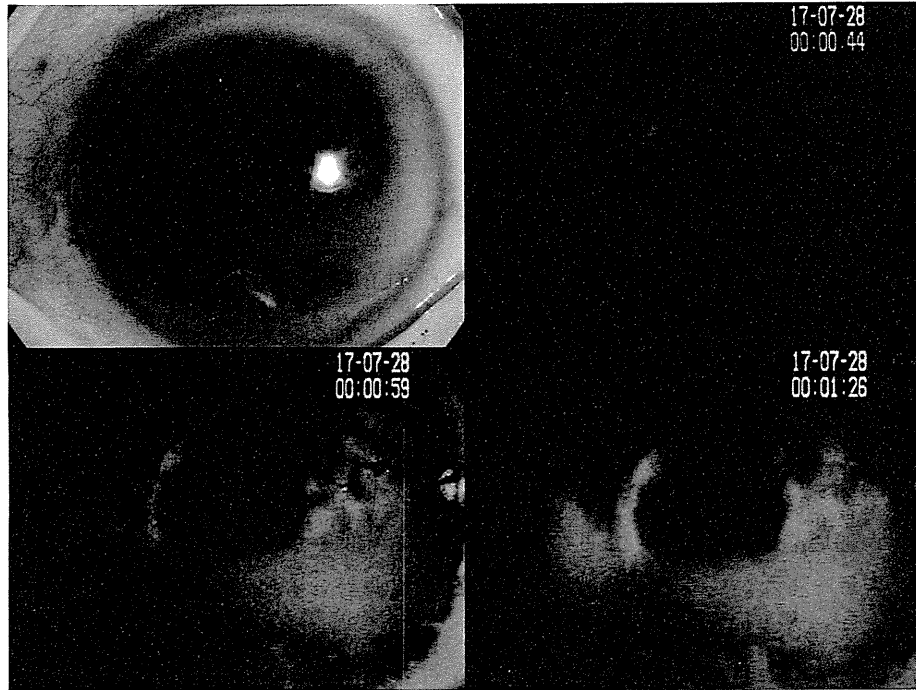


図3 虹彩透過性亢進（前眼部写真と前眼部蛍光撮影）
瞳孔縁に落屑物質を認め、虹彩フルオレセイン血管造影では虹彩血管から造影剤の漏出を認める。

チン小帯が脆弱となる^{1, 2)}ため、狭隅角になりやすく慢性閉塞隅角緑内障を発症することがある。また、チン小帯断裂から水晶体亜脱臼が起こり、続発閉塞隅角緑内障を発症することもある¹⁾ (図2)。

更にもう一つの特徴として虹彩血管の透過性亢進が挙げられる。落屑症候群では、虹彩の血管壁に落屑物質が沈着することにより血管の脱落と血流低下を生じ、慢性的な低酸素状態から、虹彩に微小新生血管が出現する。過去の報告では、虹彩インドシアニングリーン血管造影で低灌流と吻合血管を認め、虹彩フルオレセイン血管造影で虹彩血管の脱落と造影剤の漏出を認めた。落屑症候群では、結果的にblood-aqueous barrier (以下 BAB) が破綻し、虹彩血管の透過性が亢進していると考えられる¹⁻³⁾ (図3)。緑内障手術を行う際には、術後炎症が眼圧コントロールに影響するので、虹彩血管の透過性亢進に留意し、術後は十分な消炎に努めなければならない。

2. 落屑緑内障に対する緑内障手術適応

現時点では原因となっている落屑物質に対する根本的な治療法は存在しないため、高眼圧型POAGに

準じた治療を行う。しかし、点眼治療のみでの効果が不十分な症例では観血的治療へと切り替えることが必要になる。また、眼圧の変動幅が大きいため、診察時に一見コントロール良好と思われる症例でも、視野変化が進行する症例には観血的治療が必要になる。

3. 緑内障術式の決定

落屑緑内障では様々な機序によって眼圧が上昇するため、眼圧上昇の機序を解明し、目標眼圧、緑内障の病期、水晶体の混濁程度やチン小帯の状態などを総合的に判断し、適切な手術選択を行うことが重要である。

3. 1. 線維柱帯切開術 (以下 TLO) vs 線維柱帯切除術 (以下 TLE)

落屑緑内障に対する観血的治療としては大きく分けてTLOとTLEの二つの術式があり、それぞれの術式の特徴を考えて治療を選択する必要がある。

線維柱帯を切開するTLOは、落屑物質によって増加した流出抵抗を軽減するという効果があり、理にかなった治療法であるといえる。目標眼圧を低く設

定できないというデメリットはあるものの、術後早期から眼圧が安定するという点とTLEと比較して重篤な合併症がないという点にメリットがあり、目標眼圧がそれほど低くない初期症例ではよい適応となる⁴⁾。将来のTLEに備えて上方結膜は温存しておく必要がある、可能な限り下方で施行することが望ましい。

一方、TLEは目標眼圧を低く設定できるという非常に大きなメリットがあるが、術後しばらくは嚴重な眼圧管理が必要であること、合併症として駆逐性出血、遅発性眼内炎、低眼圧黄斑症など重篤なものがあることなど、デメリットも大きい。しかしながら、高眼圧で進行が速い症例、中期から末期の症例ではTLEを選択せざるを得ない。また、落屑緑内障のなかでも隅角癒着を伴う症例ではTLOが奏効しにくいため、TLEを選択するかTLOに隅角癒着解離術を併施する必要がある。

3. 2. TLE単独手術 vs 白内障同時手術 (以下 TLEトリプル)

落屑緑内障に限らず緑内障手術においては、術後炎症が濾過胞の限局化を招いて手術成績を左右するため、手術侵襲は小さい方がよく、可能な限り緑内障単独手術が望ましい。しかしながら、白内障による視力障害が軽微で水晶体を温存した場合、緑内障

手術後に白内障が進行することがある。TLE施行後、十分に期間が経過してからの白内障手術は、濾過胞の機能を損なわないという報告^{5, 6)}があるが、白内障手術の術後炎症によって強膜弁癒着や濾過胞縮小化を招く恐れがあり、白内障手術を行う際には細心の注意を払って行う必要がある。

TLE施行後1年以内の白内障手術は高眼圧のリスクファクターであるという報告⁹⁾(図4)や、TLE施行後6カ月以内の白内障手術は緑内障再手術と有意に相関するという報告⁷⁾があり、濾過胞機能低下を招くTLE後早期の白内障手術は可能な限り避ける必要がある。よって、白内障による視力障害が高度である症例、緑内障術後早期に白内障手術が必要になると思われる症例には同時手術を行う。また、狭隅角眼、閉塞隅角例では白内障手術を行うことによって隅角開大が見込めるため、同時手術が必要となる。

一方、眼圧コントロールという観点からすると白内障同時手術は必ずしも満足のいく結果をもたらすわけではない。TLE単独手術とTLEトリプルの術後成績を1年間にわたり比較検討したOgataら⁸⁾の報告では、TLEトリプル群の生存率は有意に悪かった(図5)。白内障手術を併用することで術後視力は改善するが、眼圧コントロールは不十分であると報告している。

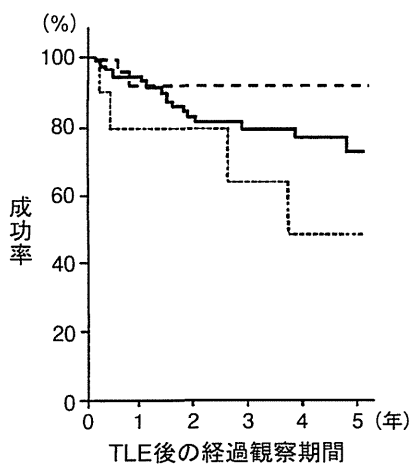


図4 眼圧18mmHgを基準とした線維柱帯切除術 (TLE) 後の白内障手術時期による成績比較
TLE後1年以内の超音波水晶体乳化吸引術 (PEA) + 眼内レンズ (IOL) は有意に成功率が悪かった ($p=0.04$)。 (文献5より改変引用)
--- : TLE後1年後以降にPEA+IOL, — : TLE単独, : TLE後1年以内にPEA+IOL

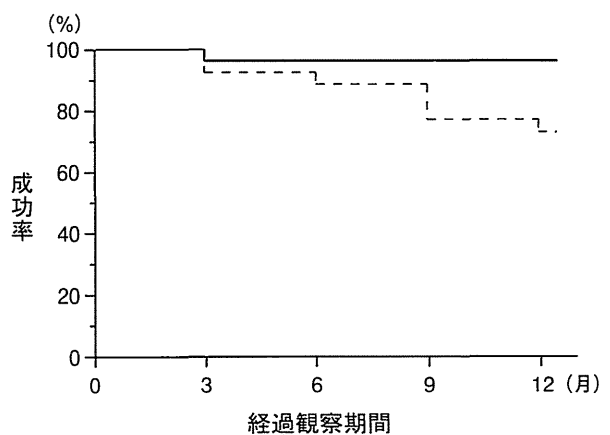


図5 眼圧21mmHgを基準としたTLEとTLEトリプルの手術成績比較
術後1年では、生存率はTLE96.2%で、TLEトリプルの72.9%に比べて有意によかった ($p=0.024$)。 (文献8より改変引用)
— : TLE, --- : TLEトリプル

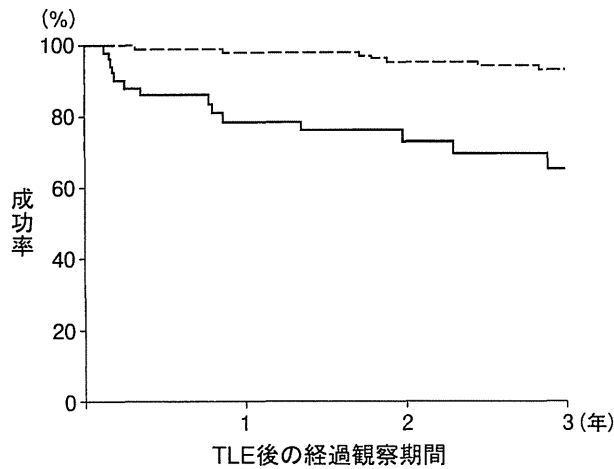


図6 眼圧21mmHgを基準とした有水晶体眼とIOL眼に対するTLEの手術成績比較
術後3年では、生存率は有水晶体群92.6%で、IOL眼の65.1%に比べて有意によかった ($p < 0.01$)。(文献9より改変引用)
---: 有水晶体眼群, —: IOL眼群

すでに白内障手術が施行されている眼内レンズ(以下 IOL) 挿入眼でも、TLEの術後成績が悪いという報告⁹⁾(図6)があり、IOL挿入眼は緑内障手術の眼圧コントロールにおいてリスクファクターとなる。過去の手術に比べて侵襲が小さくなった小切開白内障手術であっても、白内障手術時にBABが破綻し、前房中のサイトカインが活性化しているためにTLE後の濾過胞の線維化が進行するという説¹⁰⁾がある。近年、白内障手術後長期間にわたり、水晶体嚢に残存する水晶体上皮細胞からmonocyte chemoattractant protein-1 (以下 MCP-1) が持続的に産生され、前房中に存在するMCP-1が濾過胞の線維化を促すということが報告^{11, 12)}され、白内障手術後に産生される前房内サイトカインの存在によってTLEの術後成績が不良となっている可能性がある。

もともとBABが破綻して虹彩血管の透過性が亢進している落屑緑内障においては、TLEトリプル後に前房内のサイトカインレベルが更に上昇している可能性があり、濾過胞の維持が通常のTLEよりも困難となることが予想される。

3. 3. PEに対するTLOと白内障同時手術(以下 TLOトリプル)

一般的に落屑緑内障にはTLOとTLOトリプルが奏効するとされている^{4, 13)}。Taniharaら⁴⁾が行ったPOAG

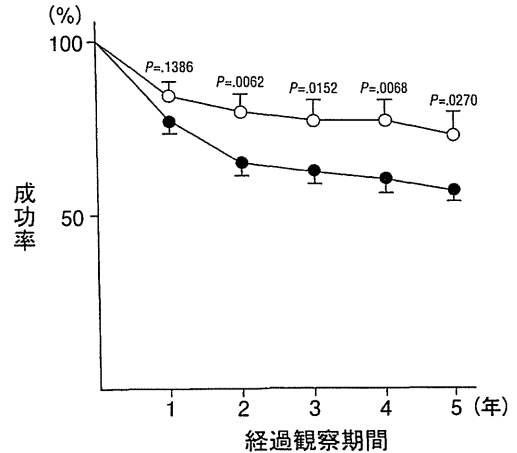


図7 眼圧20mmHgを基準とした原発開放隅角緑内障 (POAG) と落屑緑内障に対する線維柱帯切開術 (TLO) の手術成績比較
術後5年では、生存率は落屑緑内障が73.5%で、POAGの58.0%に比べて有意によかった。(文献4より改変引用)
○: 落屑緑内障, ●: POAG

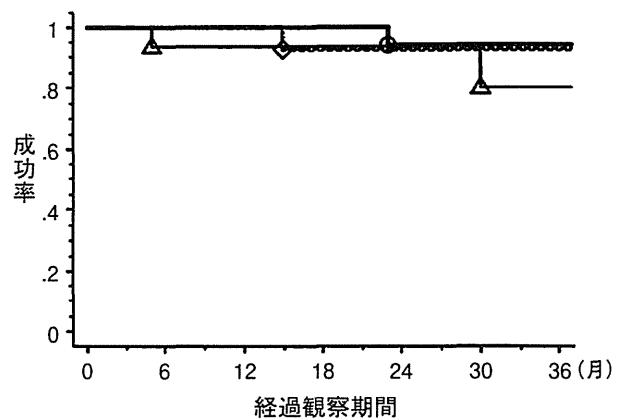


図8 眼圧21mmHgを基準とした落屑緑内障に対するTLOトリプル、TLEトリプル、TLEの手術成績比較
3群の生存率には有意差を認めなかった。(文献13より改変引用)
○: TLOトリプル, △: TLEトリプル, ◇: TLE

と落屑緑内障に対するTLOの手術効果の比較では、術前眼圧が平均31.8mmHgであった症例が術後5年間20mmHg未満に維持できる成功率はPOAG 357眼中58.0%、落屑緑内障82眼中73.5%で、TLOは落屑緑内障において有意に良好な成績であった(図7)。また、Fukuchiら¹³⁾は、落屑緑内障の初回手術としてTLOトリプル群、TLEトリプル群、マイトマイシンC併用TLE単独手術群を術後36カ月間比較し、術後3カ月以降はいずれの群も術後眼圧に有意差がなかったと報告した(図8)。また、術後最高視力に達する

までの期間は、TLOトリプル群が有意に早かった。これらのことから、TLEトリプルと同等の眼圧下降効果があるTLOトリプルを落屑緑内障の初回手術として勧めている。

しかしながら、TLOまたはTLOトリプルのみで完全に眼圧コントロールが可能かといわれると、必ずしもそうではない。Taniharaら⁴⁾の報告では、20mmHg未満という目標眼圧は達成したものの視野障害が進行した症例が存在し、術後緑内障点眼を併用せずに上記を達成できているのは、成功例のなかでもPOAGでは19.2%、落屑緑内障では19.4%であった。術式の特性上、術後眼圧はhigh teenに落ち着く傾向にあるとし、目標眼圧を達成するためには術後も緑内障点眼継続を考慮しなければならない。また、Fukuchiら¹³⁾の報告では、TLOトリプル群33眼中2眼はTLEの追加手術が必要となり、目標眼圧が10mmHg以下を要する視野重度障害例ではマイトマイシンC併用TLEかTLEトリプルを検討すべきとしている。線維柱帯切開という手技は落屑物質によって増加した流出抵抗を軽減するという効果を発揮するが、狭隅角、閉塞隅角による眼圧上昇の機序を解除できるわけではない。

3. 4. 最終的に何がよいのか、現在のエビデンスからみた術式選択

これらの報告を踏まえて術式を考慮するならば、初期落屑緑内障症例や初回手術にはTLOまたはTLOトリプルを検討する。中期から末期症例には可能な限り水晶体を温存して、TLEを先行施行、十分に時間をおいてから白内障手術を施行する方法が眼圧コントロールの面からはエビデンス的に推奨される。しかしながら実地臨床においては、眼圧は点眼でコントロールされていて白内障のみが進行する例や、IOL挿入後に眼圧コントロールが悪化する例、二次的術計画自体が負担となる例もあり、全症例をエビデンス的に最善な治療にあてはめることは不可能である。よって、TLEトリプルやIOL眼のTLE術後成績が不良であるというエビデンスを念頭におきつつ、きめ細やかな術後管理で対応することで術後成績を改善させることも重要である。

4. 周術期ならびに術中管理

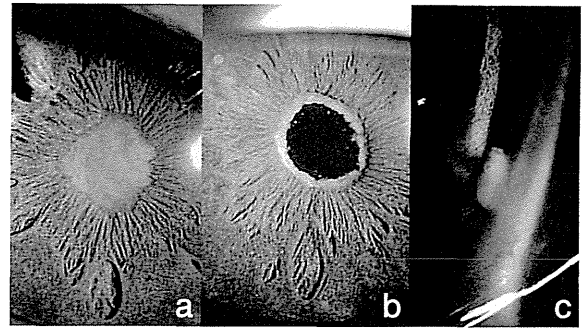


図9 術後炎症性瞳孔膜形成

両眼TLE施行後1週間ごろから炎症性瞳孔膜を形成。徐々に分厚くなり、視力は右眼(0.3)、左眼(0.2)まで低下した。十分に炎症が鎮静化するのを待って、術5カ月後にYAGレーザーによる瞳孔膜切開術を施行。術中、切開した瞳孔膜から少量の出血を生じ、円形に切開した瞳孔膜は前房中に落下、その後消失した。眼圧上昇は認めず、視力は両眼とも(1.0)に回復した。

a: 右眼 炎症性瞳孔膜を認める。切除した周辺虹彩の部位には膜を認めない。

b: 左眼 瞳孔膜切開術施行後。

c: YAGレーザーで円形に切開され、前房中に落下した瞳孔膜。

4. 1. 消炎の重要性

術後炎症が緑内障手術成績を左右するため、周術期には消炎に努めることが非常に重要である。落屑緑内障では虹彩血管の透過性が亢進しているという報告¹⁻³⁾や、TLE施行から2週間後でも偽落屑(PE)ではPOAGと比較して前房フレア値が上昇していたという報告¹⁴⁾があり、通常よりも意識的に強力な消炎を行うことが必要である。実際的には、緑内障手術後、前房中に高度のフィブリン析出を認めること(図9)も多く、副腎皮質ステロイド薬(以下ステロイド)(0.1%リンデロン®点眼液6回/日点眼、リンデロンA®眼軟膏眠前点入)やNSAIDs(プロナック®2回)による消炎を行う。それでも炎症コントロールが不十分な例ではステロイド内服を考慮することも必要である。

4. 2. 瞳孔管理

落屑緑内障では虹彩の剛性が低下して散瞳不良となることが広く知られているが、虹彩血管の萎縮から虹彩自体も脆弱となるため、同時に縮瞳不良も来しやすい¹⁾(図10)。白内障手術時には散瞳不良が問題になるため、八重式虹彩剪刀®、虹彩フック®(push and pull hook)、ベラー瞳孔拡張器®, Malyugin ring®, iris retractor®などの様々な補助器具を使用し

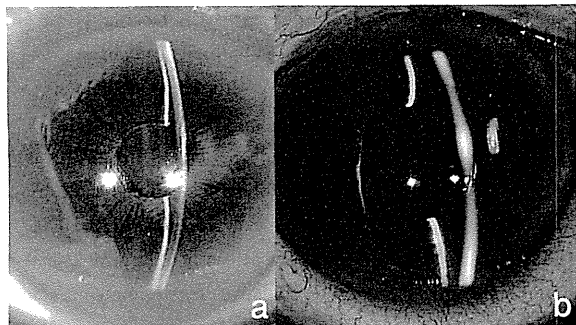


図10 術前後の瞳孔縁の写真
術前から散瞳不良あり (a), 術中, 虹彩フック® (push and pull hook) を用いて瞳孔を拡張しPEAを施行。チン小帯が脆弱であったため, 嚢を摘出後, IOLを強膜内固定し, TLEを併用した。術中操作のため, 術後も瞳孔は軽度散瞳, 不整なままである (b)。

て瞳孔を拡大した後に手術が行われる。一方, 緑内障手術時には過大な虹彩切除を防ぐために縮瞳させて手術が行われるため, 白内障同時手術では白内障手術後にオピソート®を用いて縮瞳させてから緑内障手術を行う。しかし, もともと縮瞳不良である上に, 瞳孔拡大により, 更にオピソートに対する反応が悪く, 縮瞳不良のまま虹彩切除をせざるを得ないこともしばしば経験する (図10)。縮瞳不良状態で周辺虹彩を切除すると大きく切除しすぎることがあるので注意を要する。またTLO術後には, 切開した線維柱帯の癒着を予防する目的で, 術後に縮瞳薬 (2%サンピロ®4回/日) を併用する。

5. 術後長期経過後の問題点

落屑緑内障では前述のようにチン小帯が脆弱となるため, 狭隅角や閉塞隅角緑内障, 更には水晶体亜脱臼から続発閉塞隅角緑内障を発症することもある¹⁾。チン小帯脆弱例の白内障手術時に種々の補助器具 (capsule expanderやcapsular tension ringなど) を使用してIOLを挿入できたとしても, 長期経過後にIOL亜脱臼から緑内障が悪化することもある (図11)。このような場合には亜脱臼したIOLの処理だけでなく緑内障の管理を同時に行なわねばならない。術後は普段から注意深く瞳孔径と前房深度, ならびにIOLの位置と振盪の有無を観察し経過をみていく必要がある。

亜脱臼の程度によっては既存IOLをそのまま用い



図11 IOL亜脱臼例
チン小帯脆弱のため, 術後長期経過してからIOLが嚢ごと下方に偏位している。

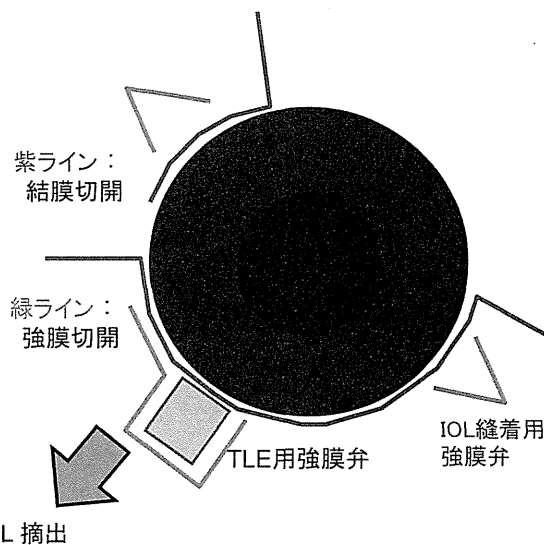


図12 IOL摘出+IOL縫着+TLEの術式シエマ

たループ縫着のみでIOL整復が可能である場合もある。しかし, IOL全摘出の必要がある場合には, 素材により眼内分割可能で3~4mm程度の小切開で済むこともあれば, 広範囲にわたる結膜/強角膜切開が必要になる場合もある。更にIOL縫着の際にはループ縫着もしくは強膜内固定する部分の結膜/強膜切開が必要である (図12)。このような症例に後に緑内障手術が必要となった場合には, 先行手術で大きく切開された癒着結膜を用いてTLEを行うことを余儀なくされ, 強膜弁作製時にIOL縫着糸を切断する可能性すらある。先に述べたように残存水晶体上皮細胞が産生するMCP-1が濾過胞維持に悪影響を及ぼしているならば, 水晶体上皮細胞が付着した水

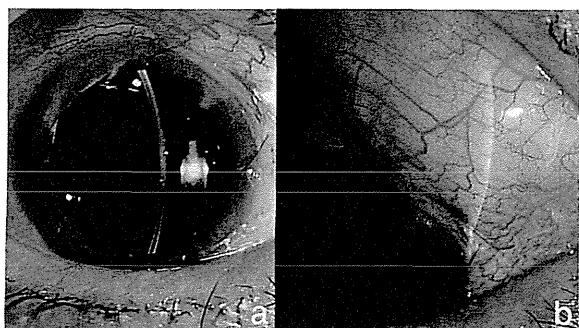


図13 IOL摘出+IOL縫着+TLE後の前眼部 (a) ならびに濾過胞写真 (b)

晶体嚢を温存せず、亜脱臼IOLとともに摘出した方が濾過胞が維持される可能性がある。したがって、IOL全摘出+IOL縫着+TLEの同時手術はその後の濾過胞維持の観点からもIOL亜脱臼眼の修復の選択肢となり得る (図13)。

6. まとめ

落屑緑内障は高齢者によくみられる緑内障病型ではあるが、落屑物質の単なる沈着のみで眼圧上昇を来さない軽症例から、眼圧変動が大きく視野障害が進行しやすい重症例まで幅広い重症度を示す。更に落屑物質の線維柱帯への沈着やチン小帯脆弱による狭隅角など異なる機序が複合して眼圧が上昇しており、その治療にあたっては種々のポイントを熟知する必要がある。虹彩血管透過性亢進のため炎症が惹起されやすいこと、虹彩萎縮から散瞳縮瞳ともに不良であることは、白内障手術/緑内障手術両方の難易度をあげている。白内障手術を無事にきりぬけても、長期的にはその後のIOL亜脱臼や緑内障手術後の眼圧コントロールで苦しむこともある。本疾患の様々なバリエーションを認識しつつ治療にあたることで、視野障害進行予防、緑内障治療の鍵であり、患者のquality of vision (QOV) に寄与すると考えられる。

■文献

1) Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U & Konstas AG : Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res*, **22** : 253-275, 2003.

2) Conway RM, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, et al : Pseudoexfoliation syndrome : Pathological manifestations of relevance to intraocular surgery. *Clin Exp Ophthalmol*, **32** : 199-210, 2004.

3) Parodi MB, Bondel E, Saviano S, et al : Iris indocyanine green angiography in pseudoexfoliation syndrome and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*, **78** : 437-442, 2000.

4) Tanihara H, Negi A, Akimoto M, et al : Surgical effects of trabeculotomy ab externo on adult eyes with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*, **111** : 1653-1661, 1993.

5) Awai-Kasaoka N, Inoue T, Takihara Y, et al : Impact of phacoemulsification on failure of trabeculectomy with mitomycin-C. *J Cataract Refract Surg*, **38** : 419-424, 2012.

6) Manoj B, Chako D & Khan MY : Effect of extracapsular cataract extraction and phacoemulsification performed after trabeculectomy on intraocular pressure. *J Cataract Refract Surg*, **26** : 75-78, 2000.

7) Chen PP, Weaver YK, Budenz DL, et al : Trabeculectomy function after cataract extraction. *Ophthalmology*, **105** : 1928-1935, 1998.

8) Ogata-Iwao M, Inatani M, Takihara Y, et al : A prospective comparison between trabeculectomy with mitomycin C and phacotrabeculectomy with mitomycin C. *Acta Ophthalmologica*, **91** : e500-501, 2013.

9) Takihara Y, Inatani M, Seto T, et al : Trabeculectomy with mitomycin for open-angle glaucoma in phakic vs pseudophakic eyes after phacoemulsification. *Arch Ophthalmol*, **129** : 152-157, 2011.

10) Joseph JP, Grierson I & Hitchings RA : Chemotactic activity of aqueous humor : A cause of failure of trabeculectomies. *Arch Ophthalmol*, **107** : 69-74, 1989.

11) Inoue T, Kawaji T, Inatani M, et al : Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudophakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg*, **38** : 1389-1397, 2012.

12) Kawai M, Inoue T, Inatani M, et al : Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **53** : 7951-7960, 2012.

13) Fukuchi T, Ueda J, Nakatsue T, et al : Trabeculectomy combined with phacoemulsification, intraocular lens implantation and sinusotomy for exfoliation glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, **55** : 205-212, 2011.

14) 稲谷 大, 岩尾美奈子, 瀧原祐史, 他 : 線維柱帯切除術における術後前房フレア値の前向き臨床試験 - 単独手術と超音波乳化吸引術同時手術との比較. *日眼会誌*, **116** : 856-861, 2012.

総 説

多因子疾患のゲノム医科学研究の動向

中 野 正 和*

京都府立医科大学大学院医学研究科ゲノム医科学

Recent Advances in the Genetics Research of Common Diseases

Masakazu Nakano

Department of Genomic Medical Sciences,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

ヒトゲノムの全塩基配列が決定されたことを契機に、従来の遺伝子領域を中心として発展した分子生物学に加えて、ゲノム全体を俯瞰してその生物学的意義を追究するゲノム研究が重要視されている。ヒトの疾患の遺伝要因（バリエント）を解析する人類遺伝学の分野においても、単一遺伝子上の変異に起因するメンデル遺伝病の責任遺伝子の同定から、遺伝要因と環境要因とが複合的に相互作用することで発症する多因子疾患に関連するバリエントの探索へと研究対象が広がっている。この動向は、新たにスタートした国際プロジェクトの後押しで目覚ましい進歩を遂げたDNAマイクロアレイや次世代シーケンサーなどのゲノム解析技術と、それらの技術がもたらした新しい遺伝学的解析手法とに密接に関連している。本稿では、多因子疾患を対象とするゲノム医科学研究を取り巻く現状と今後の方向性について概説する。

キーワード：人類遺伝学，多因子疾患，バリエント，ゲノムワイド関連解析，次世代シーケンサー。

Abstract

Since the complete sequence of human genome has been released by the Human Genome Project, it has become apparent to be important to overview the whole genome, instead of just focusing on the gene regions, in order to elucidate the biological phenomena. In the field of human genetics, the research trend has also evolved from identifying causative mutation on the single gene responsible for Mendelian diseases into discovering the variants associated with common diseases, which are the complex diseases develop through multiple interactions between genetic and environmental factors. In fact, the enrichment of public database derived from newly initiated international projects have facilitated this movement by bringing in some technological breakthroughs, such as DNA microarrays and next-generation sequencers, and enabled us to perform new methods of genetic analysis. This review describes the current topics of genetics/genomics researches for common diseases and discusses about the future prospects of the research area.

Key Words: Human genetics, Common disease, Variant, Genome-wide association study, Next-generation sequencer.

平成25年10月9日受付

*連絡先 中野正和 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路ル梶井町465番地
manakano@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

2003年、ワトソンとクリックによるDNAの二重らせん構造の発見から50周年にあたるこの年に合わせてヒトゲノム計画の完了が宣言された。10年以上もの歳月と莫大な労力をかけて遂行された本プロジェクトの結果、人類は約33億塩基対から成る人体の設計図を手に入れたことになる¹⁾²⁾。一方、21世紀初頭のこの時期は生命科学史における重要な転換期、すなわち遺伝子至上主義からのパラダイムシフトが生じた時期として回想されることになるであろう。

DNAの分子構造の解明からヒト全塩基配列決定に至る半世紀はまさに「DNA=遺伝子」の時代(図1)であり、遺伝子をコードする配列からタンパク質が翻訳されること(セントラルドグマ)が生命現象の根幹であるとされてきた。事実、遺伝子以外の配列は“ジャンク(がらくた)DNA”とさえ呼ばれていた³⁾。この間、ノックアウトマウスに代表される遺伝子工学を駆使しながら個々の遺伝子の機能を丹念に解析し、それらの遺伝子がコードするタンパク質分子どうしのネットワークをシグナル伝達系として深化させていく分子生物学が隆盛を極めた。しかし、我々はヒトゲノム計画の過程でヒトの遺伝子の総数(約30,000個)が他の生物種に比べて決して多くないこと⁴⁾、また、ゲノム全体に占める遺伝子領域の割合がわずか1~2%に過ぎないこと²⁾を再認識させられた。加えて、全ゲノムにわたるトランスクリプトーム(ある瞬間に発現している全一次転写産物)解析によって、現在ではゲノム配列の実に約70%がRNAに転写され、その内の過半数がタンパク質には翻訳されずにRNAとして何らかの機能を担っていることが示唆されている⁵⁾。従って、ヒト生命の本質(疾病状態を含む)を理解するためには、セントラルドグマで完結させてきた従来の概念に留まらず、ゲノム全体を俯瞰してその機能を追究するゲノム研究が不可欠であり、人類は更なる技術革新をもたらしながら広大なゲノムに挑戦していく新しい生命科学の時代(ポストゲノム時代)へと既に一歩踏み出している(図1)。

生命科学におけるこのような劇的な情勢変化の中、ヒトの疾患の遺伝的要因を追究する研究環境も大きく変遷している。従来の人類遺伝学では単一遺伝子上の変異に起因するメンデル遺伝病の責任遺伝子の同定を得意としてきたが、最近では“common disease(ありふれた疾患)”(遺伝的要因と環境的要因とが複合的に相互作用することで発症する多因子疾患、癌や糖尿病などの生活習慣病が該当する)を対象とする研究が盛んに行われている。この動向は、まさしくポストゲノム時代に新たにスタートした国際プロジェクトの進展とそれに後押しされて進歩したマイクロアレイや次世代シーケンサーなどのゲノム解析技術と密接に関連している⁶⁾(図1)。本稿では、まず遺伝学的な用語の定義を確認した上で、多因子疾患を対象とするゲノム医学研究を取り巻く現状と今後の方向性について概説する。

ヒトの個性を規定するゲノム配列の違い(バリエント)

ヒトゲノム計画の結果、ヒトどうしの塩基配列の相同性は99~99.5%であることが示され¹⁾²⁾、ヒトのゲノム配列は感覚的には「非常に良く似ている」という印象を受ける。しかし、ヒトどうしを見比べると人種の違いによる見た目の差はもちろん、同じ人種であっても個々人の形質は(一卵性双生児を除いて)十人十色である。では、遺伝的要因としてのヒトの個人差はどのように決定されているのだろうか? その答えは明解で、配列の相同性から逆算した0.5~1%の違いがその差を規定している。一見、割合としてはごくわずかに感じるが、塩基数に換算すると全ゲノムが約33億塩基対であることから実に数千万塩基対に相当する。そして、この数千万塩基の配列には、疾患に対する感受性も含めたヒトそれぞれの形質を決定付けるあらゆる遺伝情報が刻まれているはずである。

最近では、ヒトの個性を規定するゲノム配列の違いのことを総称して“バリエント”と呼んでいる⁷⁾。バリエントには、その構成(図2)と集団における頻度(表1)の違いからいくつか