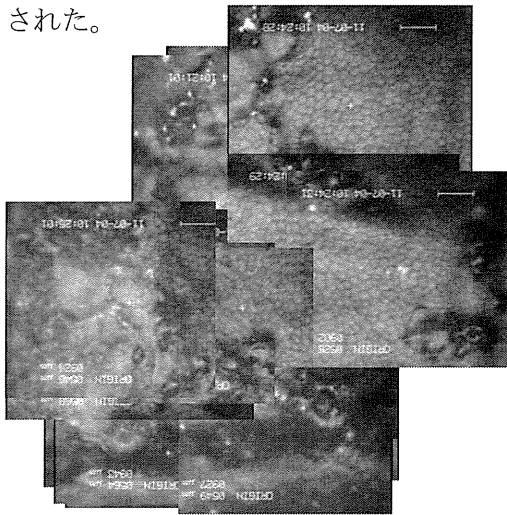
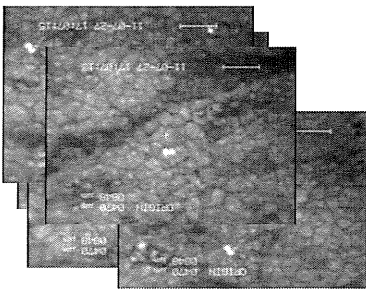


した。白内障進行 3 例は白内障手術を施行した。治療開始時の平均角膜内皮細胞密度は  $1161 \pm 365$  で、治療中の平均内皮細胞密度減少率は 2.62%/年であった。追加手術である TLE+PEA+IOL、PEA+IOL での成績は眼圧コントロール良好で、全例で視力改善が得られた。内皮変化率はそれぞれ 26.6% 減少と 15.8% 増加であった。角膜透明維持率は 80% であり、1 例で DSAEK を必要としたが術後には角膜の透明化が得られている。(8) 接触型スペキュラーマイクロスコープでは活動期には広範囲の内皮細胞の脱落と一部細胞の膨化や“Owl’s Eye sign”が確認された。



治療後には内皮細胞の均一化と高輝度の色素沈着が観察された。



#### D. 考察

(1) 本研究では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（ガンシクロビル）を用いた点滴療法の有効性が客観的に確認されたが、同時に再発例の散発や白内障進行や眼圧上昇による続発緑内障の進行などの問題点が示された。長期抗ウイルス薬点眼の必要性が明らかになったが、そのレジメや薬剤選択には検討の余地があり、治療予後の向上には類似薬や内服治療を含めた適切な維持療法の確立が必要である。

(2) 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り、スペキュラー検査により内皮細胞の再構築が証明された。

(3) 長期観察例では再発が認められずとも高度の内皮細胞減少が観察され、1 例では浮腫の出現と角膜移植を必要としたことより早期治療と再発予防の重要性が示された。

(4) ガンシクロビルの点眼治療や慢性的炎症による白内障進行が観察されたが、白内障追加手術での予後は良好であった。白内障進行は短期間に認められており有害事象としての基礎的な検討が必要であると考えられた。

(5) 眼圧上昇は 80% に観察され続発緑内障に対する管理の重要性が示された。また毛様体炎の関与や追加緑内障手術の有効性については検討の余地がある。今回の 1 症例での緑内障手術後の経過は良好であるが、長期的な有効性について検討する必要がある。

#### E. 結論

(1) CMV 角膜内皮炎に対して提案された 2

週間ガンシクロビル全身投与と0.5%ガンシクロビル局所投与の併用療法が標準的治療レジメとしてその有効性が示された。

(2) 有意な角膜内皮細胞の持続的減少、再発、白内障進行、続発緑内障が長期的な問題点であり、それらの要素に対して適切な追加治療を選択する必要性がある。

(3) 再発機序については不明であり、潜伏感染および再発要因についてはさらなる研究が必要であり、同時に再発予防への適切な維持療法を検討していく必要がある。

(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 や非接触型スペキュラーによる治療評価は今後の病態解明や治療法の確立には有効な検査法であることが示された。

(6) 今回の検討での長期経過は追加手術や再発を認めるも、良好であったが高度の内皮細胞減少は本疾患の難治性を示すものであり早期発見や予防治療の必要性を裏付ける結果と考えられた。

## F. 健康危険情報

CMV 内皮炎は中高年齢層や角膜移植後にその発症が観察されている。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前房水PCRによる早期確定診断と長期的な視点での再発予防と合併症対策が必要である。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, Miyazaki D, Inoue Y, Soma T, Nishida K, Takase H, Sugita S, Mochizuki M, and Kinoshita S, for the Japan Corneal Endotheliitis Study Group  
British Journal of Ophthalmology, in press

## 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

### 3. Fuchs 角膜内皮変性症および滴状角膜症

分担研究者 坪田一男

所属 慶應義塾大学

**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。我々はこれまでに、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行った。本年度は、この基準を用いて、各重症度の滴状角膜症患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度の変化について解析を行った。また、滴状角膜症例のうち無治療で経過観察をしている例について 1 年間の角膜内皮細胞密度の変化についても調査した。

#### 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、進行をくいとす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。我々はこれまでに、角膜内皮細胞密度のレトロスペクティブな解析を行い、年齢と角膜内皮細胞数のデータにより滴状角膜症例を AGC (asymptomatic guttata cornea)、BGC (borderline guttata cornea)、pre-FCD (pre-Fuchs corneal dystrophy) の 3 群に分類する新規重症度分類を作製した。今年度は、この基準を用いて、各重症度の滴状角膜症患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度の変化について解析を行った。また、滴状角膜症例のうち無治療で経過観察をしている例について 1 年間の角膜内皮細胞密度の変化についても調査した。

#### B. 研究方法

1) 滴状角膜症例の白内障手術による影響の検討。

平成 25 年度に慶應義塾大学眼科で白内障手術を受けた滴状角膜症例以下の 10 例に

対し、白内障手術前と、術後1カ月での、スペキュラーマイクロスコープ検査による角膜内皮細胞密度を測定した。評価は全て右眼で行った。

- ・ 内訳：
  - ・ AGC 7名 男性3名、女性4名
  - ・ Pre-FCD 3名 男性1名、女性2名

2) 滴状角膜症例の角膜内皮細胞密度減少量の調査。

平成24年4月から平成26年1月までに慶應義塾大学眼科外来を受診し、手術を施行せず保存的治療で経過観察を受けている滴状角膜症例 計5例（男性2例、女性3例）に対し、スペキュラーマイクロスコープ検査による角膜内皮細胞密度を測定し、年率での変化量を計算した。評価は全て右眼で行った。

### C. 結果

1) AGCおよびpre-FCD群での白内障手術前後の角膜内皮細胞密度変化の結果を図表1に示す。pre-FCD症例はAGC症例に比較し、白内障手術前後（1カ月）の角膜内皮細胞密度減少量が大きい傾向があったが、現時点で有意差は認めなかった。一方、角膜内皮細胞密度変化率には両者の間に有意差を認めた。

2) 滴状角膜症例における、1年間の角膜内皮細胞密度変化

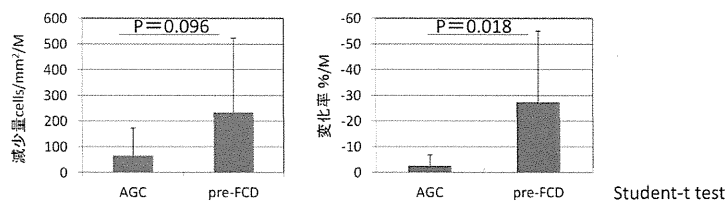
の結果を図表2に示す。また、重回帰分析を用いて、内皮細胞密度減少量に対する、性別、年齢、観察開始時の角膜内皮細胞密度の関与の程度を解析した結果を図表3、4に示す。滴状角膜症例5例の内皮細胞密度減少率は平均で23.3±11.4%/yearであった。男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい傾向がみられたが、いずれも有意ではなかった。

### D. 考察

pre-FCD症例はAGC症例に比較し、白内障手術前後（1カ月）の角膜内皮細胞密度減少率は有意に高かった。一方、減少量も

図表1: AGCおよびpre-FCD群での白内障手術前後の角膜内皮細胞密度変化

診断	性別	年齢	術前内皮細胞密度(cells/mm <sup>2</sup> )	術後内皮細胞密度(cells/mm <sup>2</sup> )	変化率%/M
AGC	M	73	2537	2447	-3.55
	F	82	2855	2910	1.93
	M	66	2340	2342	0.09
	F	87	2839	2674	-5.81
	F	88	2179	2212	1.51
	F	78	2375	2137	-10.02
	M	78	2890	2834	-1.96
平均±SD		78.9±7.8	2573.6±288.9	2507.9±303.2	-2.54±4.31
pre-FCD	M	89	965	400	-58.549
	F	71	592	558	-5.743
	F	74	585	480	-17.949
平均±SD		78.0±9.6	714.0±217.4	479.3±79.0	-27.4±27.6



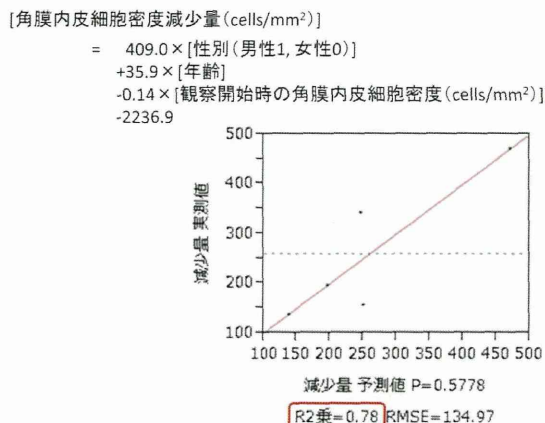
図表2: 滴状角膜症例における、1年間の角膜内皮細胞密度変化

性別	観察開始時年齢	観察開始時内皮細胞密度 (cells/mm <sup>2</sup> )	1年後内皮細胞密度 (cells/mm <sup>2</sup> )	減少量 (cells/mm <sup>2</sup> /year)	変化率(%/year)
F	78	2564 (AGC)	2369 (AGC)	195.0	-7.6
M	70	1497 (AGC)	1026 (BGC)	471.0	-31.5
F	73	951 (pre-FCD)	608 (pre-FCD)	343.0	-36.1
F	73	931 (Pre-FCD)	776 (pre-FCD)	155.0	-16.6
M	57	559 (pre-FCD)	422 (Pre-FCD)	137.0	-24.5
	70.2±7.9	1300.4±781.6	1040.2±775.4	260.2±143.0	-23.25±11.4

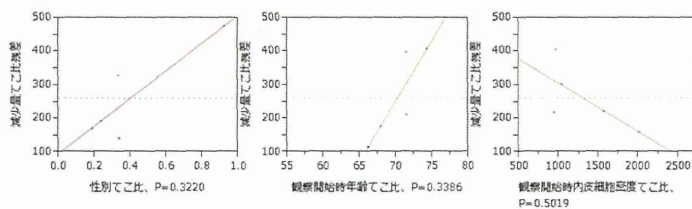
pre-FCD 症例で大きい傾向があったが、現時点で有意差は認めなかったため、AGC 症例と pre-FCD 症例で内眼手術侵襲に対する影響に違いがあるとは完全には言い切れない。今後は pre-FCD 症例の検証例を増やし、AGC 症例と pre-FCD 症例で手術侵襲に対する影響に違いがあるかどうかを明らかにしていきたい。

また、1年間の滴状角膜症例の経過観察では、男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい傾向がみられたが、いずれも有意ではなかったため、今後症例の蓄積をすすめ、もう少し検証を進めていきたい。

図表3.重回帰分析を用いて、内皮細胞密度減少量に關与する因子を解析



図表4. てこ比プロットによる解析



男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい傾向がみられたが、有意ではなかった。

## E. 結論

pre-FCD 症例は AGC 症例に比較し、白内障手術侵襲に対する影響が大きい可能性があるが、さらなる症例の蓄積と解析が必要である。

男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい可能性があるが、こちらもさらなる症例の蓄積と解析が必要である。

## F. 健康危険情報

とくになし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.
2. Tsubota K. Anti-aging in ophthalmology. *Ophthalmic Res*. 2010;44(3):145.
3. 羽藤 晋, 川北哲也. スペキュラー

- マイクロスコープー 眼科画像診断ー 最近の進歩ー. 眼科. 2010;52 臨 (10):1292-1296.
4. 結城賢弥, 坪田一男. 酸化ストレスと老化. BIO Clinica. 2010;25:106-108.
  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;52(11):7888-93.
  6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
- ## 2. 学会発表
- World Cornea Congress VI. Boston, 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**

4. Shin Hatou. Hormonal Regulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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。

## 4. 落屑症候群における白内障手術

### 術前術後の角膜内皮の動態変化の検討

研究者 大橋裕一

所属 愛媛大学

**研究要旨** 落屑症候群：Pseudoexfoliation (PEX) syndrome は、続発性緑内障などの眼合併症を引き起こすことが知られている。一方で、落屑症候群による角膜内皮細胞減少（落屑角膜内皮症：PEX 内皮症）が1998年にNaumannらにより提唱されたものの、実態についてはまったく解明されていない。本研究では、日本における PEX 内皮症の実態を調査するとともに、内眼手術前後の角膜内皮動態を調査することにより、診断基準を提案することである。結論として、PEX 内皮症の診断基準案を提案することができた。

#### A. 研究目的

落屑症候群；Pseudoexfoliation (PEX) syndrome 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。本研究の目的は白内障手術を施行した PEX 症例の術前後角膜内皮細胞の密度、眼圧の変化を検討することである。

#### B. 研究方法

対象：強角膜切開小切開白内障手術（超音

波乳化吸引術 PEA+IOL）を受け、術中術後合併症なく経過した症例、PEX 症例 140 例 181 眼（平均  $67 \pm 8.2$  歳）および性別、年齢をマッチした正常眼 120 例 194 眼（平均  $71 \pm 7.4$  歳）。

方法：白内障術前、術後 2W, 4W, 3M 及び 6M 時点で以下の検査データを比較検討した。

角膜内皮密度検査

細胞密度、変動係数（CV 値）、6 角形細胞出現率（6A）

眼圧

（倫理面への配慮）

レトロスペクティブに白内障術前後の検査データを解析する研究はことであり、患者を特定することはないため、利益・不利益は生じない。



### C. 研究結果

PEX 眼群、正常眼群において年齢、性差は認めなかった (all  $P>0.05$ )。

#### 1. 術前角膜細胞密度の比較

正常眼の内皮細胞密度の平均値は  $2727 \pm 356.2/\text{mm}^2$ 。PEX 眼群の平均値は  $2561.2 \pm 424.9/\text{mm}^2$ 、両群間に統計的には有意差を認めた ( $P<0.0001$ )。

#### 2. 術後角膜内皮細胞密度の動態変化

両群間術後 2W, 4W, 3M および 6M 時点内皮細胞密度の動態変化を図 1 に示す。各時点においては、PEX 眼の細胞密度は有意に正常眼より減少していた。(all  $P<0.05$ )

正常眼 (●) PEX 眼 (▲)

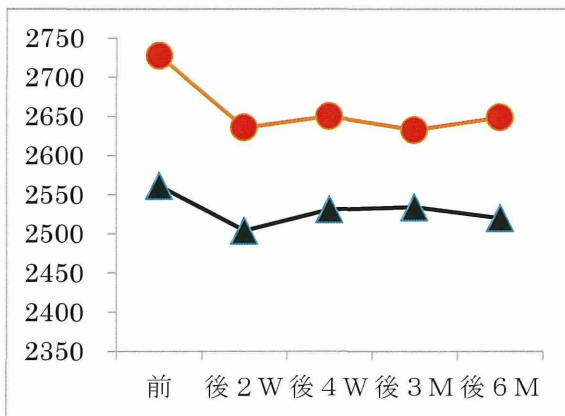


図 1

#### 3. 変動係数(CV 値)および 6 角形細胞出現率 (6A 率) の比較

術前、術後各観察時点において両群間内皮細胞の CV 値および 6A 率には有意差は認めなかった。(all  $P>0.05$ )

#### 4. 術後眼圧の変化の比較

両群の術後 2W, 4W, 3M および 6M 時点の眼圧は図 2 に示す。

術前 PEX 眼は正常眼より有意に高値を示した ( $P=0.007$ )。術後、両群とも眼圧減少傾向を示し、正常眼は術後 3M、PEX は術後 4W 頃最小値となった。

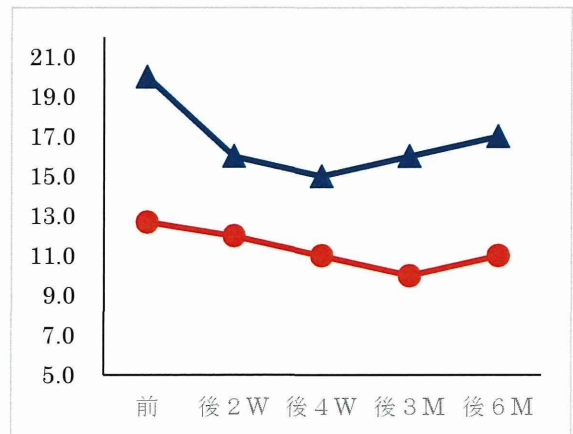


図 2

#### D. 考察

我々は、PEX 角膜内皮障害について生体共焦点顕微鏡を用いて観察し、内皮細胞の減少、角膜実質、内皮層に PEX 物質の沈着、基底細胞下神経叢の蛇行、密度減少などの形態変化があることを確認し、原因不明の水疱性角膜症の 58%が PEX 角膜症であることを報告した。

今回、白内障手術症例において PEX 症例を検討した結果、以前の報告と同様に PEX 症例では、角膜内皮細胞密度が正常眼より有意に減少していることが確認された。また、術後各観察時点において PEX 眼の内皮細胞減少率は正常眼群と同様であった (5.9% vs. 6.9%)。本研究と過去の報告と

の比較内容を図3で示す。

Author (country)	Journal (year)	Study design Groups (n)	Conclusions
Wirbelauer (Germany)	Arch Ophthalmol (1998)	PEX(25), control(25) PO 1d, 1m, 6m	Before: PEX eyes had 9.9% lower endothelial cell count; After: cell decrease rate: PEX (11.1%) = control (10.3%)
Kaijurand (Estonia)	Ann Ophthalmol (2007)	Prospective PEX(27), control (26); PO 1d, 1m	Before: PEX = control. After: decrease rate of PEX(18.1%) > control(11.6%). Endothelial decrease correlated with age and phaco power
Hayashi (Japan)	Folia ophthalmologica Japonica (2007)	PEX(118), control (1113) PO 3m	After: decrease rate of PEX = control PEX eyes had larger bias of refractive power
Our study (本研究)		Retrospective PEX(181), control(194) PO 2w, 4w, 3m, 6m	PEX eyes had significantly less endothelial cell density. After surgery endothelial cell decrease rates were similar. PEX had similar rates of CV increase and 6A decrease with normal controls.

図3

PEX 症例では、術前から角膜内皮細胞密度は減少しており、チン氏帯脆弱症例も多いことより、内皮保護を含めた、万全な手術対策をとるべきと思われる。

本研究の成果として、**PEX 角膜内皮症の診断基準(案)**を末尾に**G**項目として提示する。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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
- Zheng X, Sakai H, Goto T, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Sawaguchi S and 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; 52: 5679-84.

- 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

- 鄭 曉東 他: Pseudoexfoliation endotheliopathy と思われる水疱性角膜症の一例. 第34回角膜カンファレンス、第25回日本角膜移植学会(仙台) 2010, 2/11-13.
- 鄭 曉東、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 による落屑症候群の観察. 第64回臨床眼科学会(神戸) 2010, 11/11-14.
- 大熊 真一、鄭 曉東 他. 落屑症候群における虹彩、水晶体前囊の非接触型共焦点顕微鏡所見. 第64回臨床眼科学会(神戸) 2010. 11/11-14.
- 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.
5. Okuma S, Zheng X et al. In vivo non-confocal microscopy study in patients with pseudoexfoliation syndrome. The 25<sup>th</sup> Asia-Pacific Association of Ophthalmology Meeting. Beijing 2010;9:16-20.
  6. Zheng X, Okuma S, Goto T, Miyoshi T, Kawasaki S, Shiraishi A, Ohashi Y. In vivo confocal microscopy study in patients with pseudoexfoliation syndrome. The 25<sup>th</sup> Asia-Pacific Association of Ophthalmology Meeting. Beijing 2010;9:16-20.
  7. 鄭 曉東 他. 落屑症候群関連角膜内皮障害の前眼部形態のリスクファクター. 第35回 角膜カンファレンス (大阪) 2011. 2
  8. 鄭 曉東、浪口浩二、五藤智子、溝上志郎、白石 敦、酒井 寛、澤口 昭一、大橋裕一. 片眼性落屑症候群における前眼部 OCT 解析：非対称病態に関するリスクファクターの検討 第115回日本眼科学会 (東京) 2011. 5/12-15.
  9. 鄭 曉東、浪口浩二、永原國宏、五藤智子、溝上志郎、原祐子、鈴木崇、山口昌彦、宇野敏彦、白石敦、大橋裕一. 落屑症候群における白内障術後角膜内皮細胞形態の変化. 第65回日本臨床眼科学会 (東京) 2011, 11/7-10.
  10. Zheng X. Morphological Changes of Corneal Endothelial Cells Following Cataract Surgery in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. 2011 Korean-Japan Joint Corneal Conference. Seoul 2011. 11/13-15.
  11. 鄭 曉東、布施昇男、西田幸二、井上幸次、宮田和典、木下茂、天野史郎、大橋裕一. 水疱性角膜症に対する角膜移植の多施設サーベランス：病因と術式の検討. 第36回日本角膜学会総会&第28回角膜移植学会 (東京) 2012, 2/23-25.
- F. 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
- G. 診断基準案の提示**  
参考資料

## 5. Stevens-Johnson 眼障害に関する実態調査

分担研究者 外園千恵  
所属 京都府立医科大学

**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) に伴う眼後遺症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所見、全身重症度と眼後遺症の関連を検討した。SJS では最悪化時の角膜上皮欠損の有無、偽膜形成の有無、TEN においても初診時と最悪化時の角膜上皮欠損の有無が眼後遺症に有意に関連した。また急性期眼障害の重症度スコアが、SJS/TEN それぞれに眼後遺症の有無に有意に関連した (SJS:  $p<0.0001$ 、TEN:  $p=0.0022$ )。急性期眼障害の重症度スコアは、眼後遺症の発現を考慮するうえで有用である。初診時よりも最悪化時の眼障害重症度スコアが強く影響したことより、初診後の治療で悪化を抑制することが出来れば、眼後遺症を軽減させうると考えられた。

### A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) は、突然の高熱に続いて全身の皮膚・粘膜にびらんや水疱を生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患であり、皮膚の罹患面積が 10% を超える重症型を中毒性表皮壊死融解症 (TEN) と呼ぶ。致死率が高く、ほとんどの症例が何らかの薬剤投与を契機に発症することから、重篤な薬剤副作用ともされる。

SJS/TEN では、皮膚障害、肝機能や腎機能などの臓器障害は一過性であるのに対して、高度の視力障害とドライアイが後遺症となり、学業や就業、日常生活が極めて困難となることが問題である。本研究では、眼後遺症を減らすことを目的に、SJS および TEN 眼後遺症に関連する因子を検討した。

### B. 研究方法

2005--2010 年の 6 年間に国内で新規発症した患者について 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上皮欠損のどちらか)、グレード 3 (偽膜形成と角膜上皮欠損の両方を認める) の 4 段階に分類し、急性期眼障害の程度、全身の重症度、眼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 の 123 例 (73.2%)、TEN の 64 例 (80.0%) に眼障害を伴い、SJS3 例 (1.8%)、TEN13 例 (16.5%) が死亡、SJS の 45 例 (26.8%)、TEN の 32 例 (40.5%) に後遺症を生じた。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。

眼後遺症の有無に関して有意差が認められた要因は、SJS では最悪化時の角膜上皮欠損の有無、偽膜形成の有無 (それぞれ  $p=0.0004$ 、 $p=0.0091$ )、TEN では初診時と最悪化時それぞれでの角膜上皮欠損の有無 (初診時:  $p=0.0105$ 、最悪化時:  $p=0.0022$ ) であり、偽膜形成の有無 は、 $p=0.0578$  であった。

急性期眼障害の重症度スコアに関して、初診時では TEN で有意差が認められ ( $p=0.0191$ )、最悪化時では SJS/TEN それぞれに有意差が認められた (SJS:  $p<0.0001$ 、TEN:  $p=0.0022$ )。

全身重症度スコアも、SJS/TEN 共に有意差が認められた (SJS:  $p=0.0055$ 、TEN:  $p=0.0251$ )。

### D. 考察

SJS と TEN のいずれも、急性期の最悪化時における眼障害重症度スコアが高いほど後遺症発現の割合が高かった。初診時

よりも最悪化時の眼障害重症度スコアが強く影響したことより、初診後の治療で悪化を抑制することが出来れば、眼後遺症を軽減させうると考えられた。

### E. 結論

SJS/TEN 急性期において、眼症状が最も悪化した時の角膜上皮欠損の有無、偽膜形成の有無が、眼後遺症の発現に影響する。急性期眼障害の重症度スコアは、これらの所見をもとにしたスコアであり、急性期眼障害の重症度スコアが眼後遺症の発現を考慮するうえで妥当であることが明らかとなった。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 論文発表

1. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol*, 120(1):193-200, 2013.
2. Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N. In Silico Risk Assessment of HLA-A\*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *J Toxicol*. 514068, 2013.

3. Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, Kinoshita S. Independent strong association of HLA-A\*02:06 and HLA-B\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. Sci Rep. 4:4862,2014.

#### 学会発表

##### 国内学会

1. 上田真由美、外園千恵、木下茂. 風邪薬が誘因と考えられる Stevens-Johnson 症候群の HLA 解析. 第 3 4 回日本炎症・再生医学会、京都、2013.7.7.
2. 外園千恵、上田真由美、宮崎冴子、稲富勉、木下茂. Stevens-Johnson 症候群後遺症患者の発症背景と初期診断. 第 67 回日本臨床眼科学会、横浜、2013.11.01.
3. 上田真由美、外園千恵、宮寺浩子、徳永勝士、木下茂. 感冒薬誘因性 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の HLA 解析. 第 5 8 回日本人類遺伝学会、仙台、宮城県、2013.11.23.
4. 宮村有佳、外園千恵、上田真由美、木下茂. 瞼々癒着を生じた急性期 Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 角膜カンファランス 2014 (第 38 回日本角膜学会総会、第 30 回日本角膜移植学会)、

沖縄、2014.01.30.

##### 海外学会

1. Sotozono C, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Hashimoto K. Etiologic Features Of Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis With Ocular Involvement. 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.16-17.
2. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S. HLA analysis of cold medicine related Stevens-Johnson syndrome with ocular complication in Japan. 2013 Annual Meeting of the Asian Association for Research in Vision and Ophthalmology (Asian ARVO), New Delhi, India, 2013.10.29.
3. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S. HLA markers of cold medicine related Stevens Johnson Syndrome . 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.17.

#### 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

## 6. 先天・発達緑内障の手術成績

分担研究者 東 範行

所属 国立成育医療研究センター

**研究要旨** 国立成育医療研究センターにおける先天・発達緑内障の病態・治療経過を検討した。89.1%が1歳未満、うち56.4%が6か月以前に角膜異常で発見され、38%に全身合併症がみられた。96%が3回のtrabeculotomyと薬物の併用によってコントロールされており、経過観察中に視神経乳頭cuppingは34.4%で進行したが、約60%で0.1以上の視力が得られた。

### A. 研究目的

先天・発達緑内障は小児期に重篤な視覚障害を起こす疾患である。発生頻度は1/10,000～12,500出生数で、その90%が両眼性といわれている。眼圧や視野検査がまだできない幼少時に起こるため、診断や病態評価が難しく、治療法もまだ定まっていない。昨年度の当研究事業において行われていた症例数の全国調査では、18歳未満の小児・若年緑内障の年間受診者数は593例であり、73%が両眼性27%が片眼性で、72例もの家族例があった。この中で国立成育医療研究センターの症例数は60例を超えていたので、これを検討すれば、ある程度の病状を把握でき、またすべての患者で同じ治療方針がとられているので予後検討には適していると考えられる。そこで、二次調査に先立って、国立成育医療研究センターの先天・発達緑内障症例を検討した。

### B. 研究方法

2002～2012年において国立成育医療研究センターにおいて治療を行った55例94眼を検討した。

検討項目：主訴、眼合併症、全身合併症、初診あるいは初回検査所見（眼圧、角膜径、

Haab線条、High insertion、視神経乳頭陥凹）、治療予後（角膜拡大、乳頭陥凹、視力）。

### C. 研究結果

#### 1. 性差、患側、発症年齢

女児20例(36.4%)、男児35例(63.6%)、両眼性39例(70.9%)、片眼性16例(29.1%)であった。初診年齢は49例(89.1%)が1歳未満ことに31例(56.4%)6か月以前であり、発症後早期に受診していると思われる(図1)。

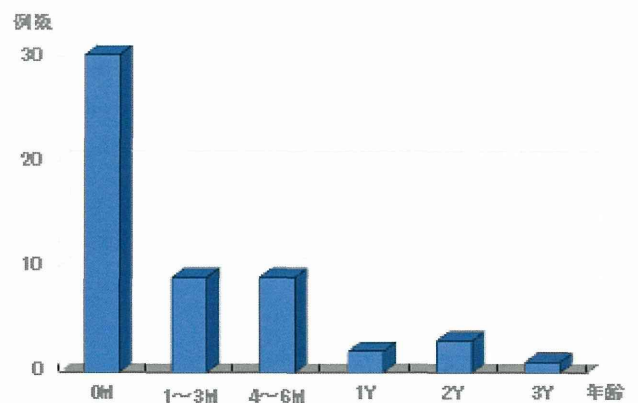


図1 初診年齢

## 2. 主訴、家族歴

主訴は、重複あるが、角膜混濁 42 例、角膜拡大 22 例、流涙 5 例、充血 2 例であった。家族歴は 6 家系があった。

## 3. 眼合併症、全身合併症

眼合併症は、なし 64 眼 (68.1%)、Sturge-Weber 病 8 眼 (8.5%)、無虹彩 14 眼 (14.8%) (全欠損 4 眼、部分欠損 10 眼)、Peters 奇形 2 眼 (2.1%)、Rieger-Axenfelt 奇形 2 眼 (2.1%)、前眼部ぶどう腫 1 眼 (1.2%) であった。

全身合併症は、心疾患 7 例 (12.7%)、発達遅滞 4 例 (7.3%)、その他 10 例 (18.2%) (多発奇形 3 例、その他症候群 3 例) であった。

## 4. 初診・初回検査所見

初診時あるいは初回睡眠下・麻酔下検査において、眼圧 30mmHg 以上 56 眼 (59.5%)、角膜拡大 41 眼 (43.7%)、Haab 線条 33 眼 (35.1%)、High insertion 57 眼 (60.6%) であった。視神経乳頭陥凹の所見を図 2 に示す。

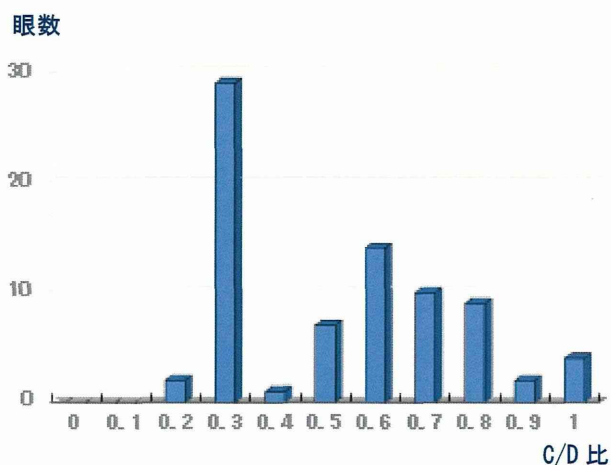


図 2 乳頭 cupping (C/D 比)

## 5. 初回治療

薬物のみ 4 眼 (4.3%)、手術のみ 48 眼 (51.1%)、手術と薬物併用 42 眼 (44.7%) であった。術式は trabeculotomy 87 眼 (96.7%)、trabeculectomy 3 眼 (3.3%) で、ほとんどが trabeculotomy であった。

Trabeculectomy は隅角癒着が強く、トラベクロトームを全く回転できない場合のみにマイトマイシンを使用することなく行われた。

術中のトラベクロトーム回転による所見では、隅角癒着なし 25 眼 (26.6%)、あり 27 眼 (28.7%)、不明 35 眼 (37.2%) であった。

## 6. 追加治療

手術回数は 1 回 51 眼 (56.7%)、2 回 16 眼 (17.8%)、3 回 17 眼 (18.9%)、4 回 1 眼 (1%)、5 回 2 眼 (2%)、7 回 1 眼 (1%) であった。

原則的に trabeculotomy は 120 度切開を 3 回、あとはマイトマイシン併用 trabeculectomy を行っている。

## 7. 予後

経過観察中に角膜拡大の進行 9 眼 (10%)、乳頭 cupping 拡大 31 眼 (34.4%)、眼球萎縮 1 眼 (0.01%) がみられた。

視力予後を図 3 に示す。79 眼で判定でき、47 眼 (59.5%) で 0.1 以上の視力が得られた。

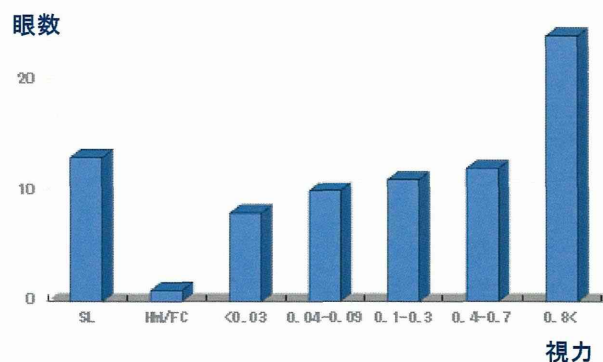


図 3 視力予後

## D. 考察

今回の検討対象は、大部分が 1 歳前ことに 6 月前の発症であるので、おおむね先天緑内障の統計と言える。

多くは角膜の混濁と拡大で発見されている。眼合併症がない純粋の先天緑内障が 68%、37%に全身合併症を伴っ



ている。高眼圧、角膜拡大、Haab 線条などかなり眼球への影響は進行しているが、その代償によって視神経障害は比較的少ない。小児の緑内障は、眼圧や視野などの検査を行うことが難しいので、年長になって自覚症状が乏しい場合は発見が遅れがちである。しかし、今回の早期発症をみる限りでは、角膜の異常所見が最初に出るので、発見が遅れて相当進行してから受診している症例は少ないように思われる。全身合併症が多い点は、全身麻酔や薬物療法の際に留意しなければならない。

手術は 96% が 3 回の trabeculotomy と薬物の併用によってコントロールされているので、治療方針としての確であると思われる。この間に視神経乳頭 cupping は 34.4% で進行し、初診時に既に total cupping に近いものも加えれば、40% におよぶが、視力は約 60% で 0.1 以上が得られた。

小児緑内障の中には、前眼部形成不全を伴う難治なものもあり、これらとの比較を行わなければならない。また、検査法や治療方針のプロトコールが確定しておらず、施設によって方針が異なっているので、全国二次調査によってこの点が明らかになることが望まれる。

## E. 結論

先天・発達緑内障の病態と治療予後を検討した。多くは 1 歳前ことに 6 か月以前に角膜異常で発見され、全身合併症が 38% みられた。手術を組む治療の予後は比較的良好であった。

## 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. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of *BMP4* and *OTX2* genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 2013, 56(1): 50-53.
2. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131(8): 1095-1096.
3. Nakayama Y, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Electroretinography and spectral-domain optical coherence tomography detection of retinal damage in shaken baby syndrome. *J AAPOS.* 2013, 17(4): 411-413.
4. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(10):1309-1313.
5. Tanaka M, Yokoi T, Ito M, Kobayashi Y, Noda E, Matsuoka K, Nishina S, Azuma N. Three cases of rhegmatogenous retinal detachment associated with regressed retinoblastoma after conservative therapy. *Retin Cases Brief Rep Epub ahead of print* 2014.
6. Seko Y, Azuma N, Ishii T, Komuta Y, Miyamoto K, Miyagawa Y, Kaneda M, Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Gene to Cells Epub ahead of print* 24 JAN 2014 DOI: 10.1111/gtc.12127

## [総説]

1. 東 範行: 巻頭言 未熟児網膜症治療の現状 日眼会誌. 2013 ; 117( 8): 605- 607, 2013
2. 東 範行: 太陽電池を用いた人工視覚. 日本の眼科 2013; 84:1550-1553.

## [著書]

1. 野田英一郎, 東 範行: 新体系看護学全書 小児看護学 2 健康障害をもつ小

児の看護. 眼疾患. メジカルフレン  
ド社 2013; 256-266.

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

## 7. 先天・発達緑内障の治療に関する全国調査

分担研究者 杉山和久<sup>1</sup>、谷原秀信<sup>2</sup>、東範行<sup>3</sup>、大石明生<sup>4</sup>

所属 <sup>1</sup>金沢大学、<sup>2</sup>熊本大学、

<sup>3</sup>国立成育医療研究センター、<sup>4</sup>京都大学

### 研究要旨

先天・発達緑内障について、昨年度の全国調査をもとに、一定の症例数を持つ施設を対象に二次調査を行い、発症時年齢、初診時眼圧、検眼鏡所見、手術治療、点眼薬の併用、術後の弱視治療などの現状についての情報を収集した。この結果をもとにわが国での診療実態に即した診断基準、診療ガイドラインの作成をすすめる。

### A. 研究目的

発達緑内障は生下時から小児期にかけて発症する比較的稀な疾患で、小児の眼科的診察や処置が難しいこともあいまって、治療が困難な症例が多い。また稀な疾患であるが故に発達緑内障の患者データベースや診断基準が十分に確立されているとは言えない。一方海外の状況を鑑みると2013年7月にWGA Consensus Meeting on Childhood Glaucomaにおいて、発達緑内障の診断基準が作成されている。本研究ではわが国の発達緑内障の発症年齢、症状、治療に関する疫学調査を行い、得られたデータを元に診断基準、診療ガイドラインの確立、ひいては将来的に発達緑内障の治療改善に結び付けることを目的とする。

### B. 研究方法

まず、日本眼科学会の専門医認定施設1,148病院および主要な小児医療施設10病院、合計1,248病院に対して、2011年に外来を受診した発達緑内障の症例数に

ついて書面で調査を行った。(一次調査)

調査項目は、過去1年間に受診した症例数、性別、患側、家族歴のある症例数である。次にこの結果を元にウェブ上にデータベースを構築し、症例数の多かった施設より直接入力を依頼した。入力項目は、初診日、生年月日、性別、遺伝形式である。

さらに、一次調査で5例以上の症例があると回答のあった42施設を対象に書面による二次調査を行った。調査対象は純粋な先天・発達緑内障で、過去10年間に診療および治療を行った症例とし、調査項目は、診断時年齢、初診時眼圧、角膜所見、隅角所見、視神経乳頭所見、家族歴、患側、手術既往、薬物治療歴、合併症とした。

### C. 研究結果

一次調査では487施設(39.0%)より回答を得た。総症例数は754例であった。そのうち男性422例(56.0%)、両側性が525例(69.6%)、家族歴有りが83例であった。ウェブ上のデータベースには研究分担施

設より、計 38 症例の情報が登録された。二次調査では 26 施設 (61.9%)、370 例 676 眼について回答があった。発症年齢は 1 か月未満が 95 例 (32.4%)、1 か月以上 24 か月未満が 120 例 (25.7%)、2 歳以上 6 歳未満が 42 例 (11.4%)、6 歳以上が 111 例 (30%)、19 歳以上が 28 例 (7.6%)、不明は 3 例 (0.8%) であった。初診時眼圧は 20mmHg 以下が 10 眼 (1.8%)、21mmHg 以上が 323 眼 (47.8%)、30mmHg 以上が 221 眼 (32.7%)、不明が 33 眼 (4.9%) であった。角膜所見(複数回答有)は肥厚が 29 眼、菲薄化 18 眼、Habb striae が 97 眼、角膜混濁が 241 眼、角膜径拡大が 221 眼であった。隅角所見は隅角異常ありが 100 眼 (14.8%)、なしが 336 眼 (49.7%) で、検査未施行が 166 眼 (24.6%) であった。視神経乳頭所見は異常ありが 404 眼 (59.8%)、異常なしが 163 眼 (24.1%)、検査未施行が 74 眼 (10.9%) であった。家族歴はありが 66 例 (17.8%)、なしが 195 例 (28.8%)、未聴取が 97 例 (26.2%) であった。薬物療法の有無については薬物療法のみが 94 眼 (13.9%)、薬物療法と手術療法が 308 眼 (45.5%) であった。全身合併症が 70 例 (18.9%) にみられた。経過中に眼振が出現した例が 20 例 (5.4%)、斜視は 42 例 (11.4%)、弱視治療を行ったのは 46 例 (12.4%)、眼鏡装用は 130 例 (35.1%) で必要であった。

#### D. 考察

有病率が低く難治である発達緑内障の全国的な調査を行い、データベースを構築することができた。発達緑内障に関しては 1992 年および 1993 年に全国調査が実施さ

れ、それぞれ 500 施設以上より解答を得て新規発見例はそれぞれ 38、35 例と報告されている。われわれが知る限りこれらの報告以降の 20 年、発達緑内障を対象とした全国調査は行われておらず、本研究はそれ以来の全国調査となった。過去の報告では男女比は 2 : 1、両側性が焼く 2/3 を占めていたと報告されている。これと比較して本研究では男女比はやや低く、両側性の割合は概ね同等であった。過去の報告は 20 年前のデータであり、対象症例数が本報告の 1/10 と少ないため、本報告の結果が現在の実態を反映していると考えられる。また、手術および薬物による治療歴を調査した報告はこれまでにない。したがって現在の実態に即した診断基準と治療方針のガイドラインを作成するにあたっては、本研究で得られた結果がデータベースとして唯一であり、かつ必要十分の情報を含有していると考えられる。

今後は、日本緑内障学会と連携し、発達緑内障の診断基準、発達緑内障に対する手術治療の適応と予後の評価を確立する必要がある

#### E. 結論

稀少難治疾患である発達緑内障の全国的な疫学調査によってデータベースを作成し、診断基準・治療方針ガイドラインの作成に結びつけることが出来た。

#### F. 健康危険情報

特に無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Goto A, Inatani M, Inoue T,