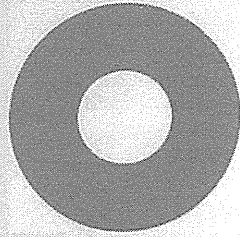


- HOOD. *Ophthalmol Clin North Am* 9 : 215-227, 1996.
- 6) Yang LL, Lambert SR : Peters' anomaly. A synopsis of surgical management and visual outcome. *Ophthalmol Clin North Am* 14 : 467-477, 2001.
  - 7) Stone DL, Kenyon KR, Green WR, Ryan SJ : Congenital central corneal leukoma (Peters' anomaly). *Am J Ophthalmol* 81 : 173-193, 1976.
  - 8) Basdekidou C, Dureau P, Edelson C, De Laage De Meux P, Caputo G : Should unilateral congenital corneal opacities in Peters' anomaly be grafted? *Eur J Ophthalmol* 21 : 695-699, 2011.
  - 9) Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N : Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. *Cornea* 31 : 293-298, 2012.
  - 10) Nischal KK, Naor J, Jay V, MacKeen LD, Rootman DS : Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 86 : 62-69, 2002.
  - 11) 國原依里子, 竹中丈二, 近間泰一郎, 木内良明 : 前眼部の形態変化を観察できた前眼部形成不全の 1 例. *日眼会誌* 116 : 650-656, 2012.
  - 12) 朴 真紗美, 桐生純一, 栗本康夫, 小林 博, 近藤武久 : 超音波バイオマイクロスコープによる強膜化角膜と小角膜の前眼部の観察. *日眼会誌* 101 : 69-73, 1997.
  - 13) Tamçelik N, Atalay E, Bolukbasi S, Çapar O, Ozkok A : Demographic features of subjects with congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 62 : 565-569, 2014.
  - 14) 塚原康友, 山本 節 : 正常小児角膜内皮の生後発達. *日眼会誌* 93 : 763-768, 1989.
  - 15) Kiskis AA, Markowitz SN, Morin JD : Corneal diameter and axial length in congenital glaucoma. *Can J Ophthalmol* 20 : 93-97, 1985.
  - 16) Blomdahl S : Ultrasonic measurements of the eye in the newborn infant. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 57 : 1048-1056, 1979.
  - 17) Kobayashi H, Ono H, Kiryu J, Kobayashi K, Kondo T : Ultrasound biomicroscopic measurement of development of anterior chamber angle. *Br J Ophthalmol* 83 : 559-562, 1999.
  - 18) Rushood AA, Zahrani MH, Khamis A, Rushood AA : Central corneal thickness in full-term Saudi newborns. *Acta Ophthalmol* 90 : e355-358, 2012.
  - 19) Portellinha W, Belfort R Jr : Central and peripheral corneal thickness in newborns. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 69 : 247-250, 1991.
  - 20) Remón L, Cristóbal JA, Castillo J, Palomar T, Palomar A, Pérez J : Central and peripheral corneal thickness in full-term newborns by ultrasonic pachymetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 3080-3083, 1992.
  - 21) 山本 節, 西崎雅也 : 乳幼児における角膜厚と眼圧について. *眼臨紀* 1 : 349-351, 2008.
  - 22) Suzuki S, Suzuki Y, Iwase A, Araie M : Corneal thickness in an ophthalmologically normal Japanese population. *Ophthalmology* 112 : 1327-1336, 2005.
  - 23) Young RD, Quantock AJ, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S : Sulphation patterns of keratan sulphate proteoglycan in sclerocornea resemble cornea rather than sclera. *Br J Ophthalmol* 90 : 391-393, 2006.



# 小児の角膜

吉川晴菜／池田陽子／外園千恵(京都府立医科大学眼科)

- 先天性角膜混濁は両眼性が多く、重篤な視覚障害の原因となる。
- 先天性角膜混濁では隅角形成異常を伴いやすい。
- しばしば緑内障を合併するため、眼圧測定が必須である。
- 乳幼児は眼球拡大により眼圧上昇が代償されることに留意する。
- 超音波生体顕微鏡(UBM)は高度角膜混濁における前房隅角の形状把握に有用である。

## 対象となる疾患のリストと概要

出生時より高度の角膜混濁をきたす先天性疾患として、Peters 奇形、強膜化角膜、Rieger 奇形、前部ぶどう腫などがある。両眼性が多く、小児における視覚障害の原因として重要な位置を占める。

Peters 奇形は角膜中央が混濁・菲薄化し、周辺角膜の透明性が保持されているのに対して、強膜化角膜は強膜と角膜の境界が不明瞭であり、角膜全体が高度に混濁する(図1)。いずれも高率に隅角形成異常を伴い、しばしば緑内障を合併する。成人と異なり乳幼児では、眼球が拡大することで眼圧上昇が代償されることに注意が必要である。

## 選択すべきモダリティとそれぞれの疾患の典型画像

高度の角膜混濁眼では細隙灯顕微鏡による前房、水晶体の観察が困難であるが、超音波生体顕微鏡(ultrasound biomicroscopy: UBM)を用いることで前房隅角の形状が明らかとなる。

先天角膜混濁にみられる UBM の特徴的所見として、角膜の菲薄化、角膜中央部を中心とした部分的 Descemet 膜欠損、浅前房、虹彩から角膜内皮面に向けての索状物の立ち上がり、部分的隅角閉塞、虹彩角膜癒着、無虹彩、無水晶体などがある(図2)。

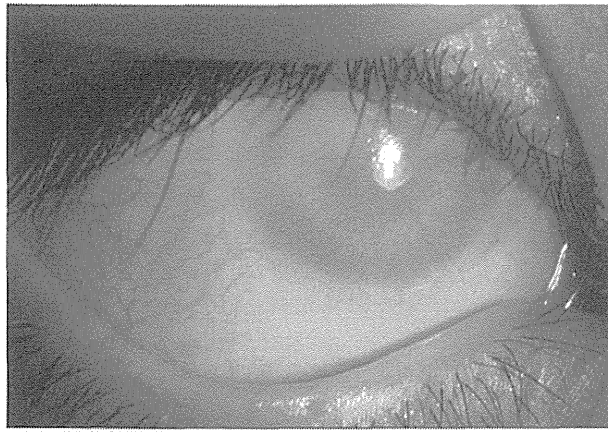


図1 強膜化角膜

強膜と角膜の境界が不明瞭であり、角膜全体が高度に混濁する。

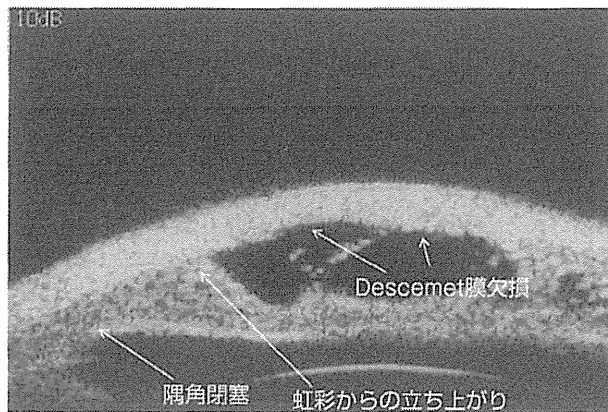


図2 強膜化角膜のUBM所見

隅角閉塞，虹彩から角膜への索状物の立ち上がり，Descemet膜欠損を認める。

## コツとピットフォール

乳幼児でUBM検査を行うには、深く入眠させることが必須である。検査前日には平常より遅く寝かせ、当日はなるべく早起きで来院、空腹気味で病院に到着してもらってトリクロリール®シロップを飲ませて、深く眠ったら速やかに診察する。眠ったタイミングを逃さないように、他の患者よりも優先して診察し、静かな暗室で検査を行う。検査中に覚醒してしまった場合には、動かれて不鮮明な画像を得るよりも、日を改めて検査を行うほうがよい。

先天角膜混濁では眼圧測定が必須である。覚醒して啼泣すると眼圧は本来の値よりも上昇をきたすため、入眠後は最初に眼圧測定を行い、次にUBM検査を行う。Perkins 圧平眼圧計 (Haag Streit USA and Reliance Medical Products, Mason, Ohio), ICare® tonometer (Finland Oy, Helsinki, Finland) などを用いて測定する。成人と異なり小児、特に乳幼児は眼球が拡大することで眼圧上昇が代償される。眼圧が 20 mmHg 以下であっても、角膜径あるいは眼球の拡大傾向が明らかであれば緑内障の合併を疑い、注意深く経過を観察する。

UBM 所見は線維柱帯切開術を行う際にも有用な情報となることから、眼圧上昇あるいは眼球の拡大傾向を認める場合には、眼球と画像の位置関係を記録して手術に備える

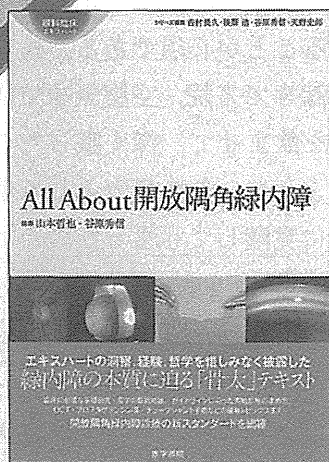
眼らせても検査時に覚醒しやすいこと、しばしば啼泣することから、検査の必要性を十分に説明して保護者の理解を得ることも大切である。

#### 文献

- 1) Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y et al : Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. *Cornea* 31 : 293-298, 2012
- 2) Nischal KK, Naor J, Jay V et al : Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 86 : 62-69, 2002
- 3) 國原依里子, 竹中丈二, 近間泰一郎・他 : 前眼部の形態変化を観察できた前眼部形成不全の1例. *日本眼科学会雑誌* 116 : 650-656, 2012
- 4) 朴真紗美, 桐生純一, 栗本康夫・他 : 超音波バイオマイクロスコープによる強膜化角膜と小角膜の前眼部の観察. *日本眼科学会雑誌* 101 : 69-73, 1997

## 開放隅角緑内障の新しいスタンダードを網羅した、「骨太」の決定版テキスト

シリーズ 眼科臨床エキスパート シリーズ編集 吉村長久・後藤 浩・谷原秀信・天野史郎



# All About 開放隅角緑内障

編集 山本哲也・谷原秀信

眼科診療のエキスパートを目指すための新シリーズの1冊。緑内障の標準病型とも言える開放隅角緑内障につき、臨床に必要な基礎研究・疫学の最新知識から、ガイドラインに沿った実地診療の最前線までを網羅した。OCT検査、プロスタグランジン関連薬、チューブシャント手術など最新トピックスも満載。第一線で活躍する執筆陣がエキスパートならではの経験、洞察、哲学を存分に披露した、緑内障診療の新しいスタンダードテキスト。

●B5 頁420 2013年 定価: 本体17,000円+税 [ISBN978-4-260-01766-4]



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



## 特発性周辺部角膜潰瘍の多施設調査について 教えてください



### 疾患の特徴

特発性周辺部角膜潰瘍（Mooren 潰瘍）は急性に発症し、著明な眼表面の炎症とともに急速に進行して角膜穿孔をきたす難治な眼疾患である。視力予後が著しく不良であるが、発症頻度がまれなために診断ならびに治療法ともに確立しておらず、発症機序・病態も未解明である。

### 多施設調査の手順と内容

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業“特発性周辺部角膜潰瘍の実態調査および診断基準の確立（平成 22 年度）”では、研究班 5 施設（京都府立医科大学，鳥取大学，愛媛大学，慶應義塾大学，大阪大学）における過去 5 年の症例経過を討議・検討し、診断基準を作成した（表 1）。潰瘍は急性に発症，輪部にそって円弧状に進行し，急峻な掘れこみを呈する（図 1）。毛様充血を伴うが，結膜充血は必ずしも伴わない。関節リウマチなどの膠原病に伴う周辺部角膜潰瘍，兔眼や眼球突出に伴う潰瘍，カタル性角膜浸潤を除外

文献は p.295 参照。

表 1 特発性周辺部角膜潰瘍（Mooren 潰瘍）診断基準

概念	角膜周辺に生ずる進行性角膜潰瘍で膠原病を伴わないもの	
主要所見 (必須)	1. 急性に発症	
	2. 輪部に沿って生ずる円弧状潰瘍	① 細胞浸潤を伴う
		② 潰瘍は急峻な掘れ込みを伴う
		③ 透明帯を伴わない
	3. 輪部に平行して潰瘍が進展	
4. 毛様充血を伴う		
除外	1. 膠原病	
	2. 兔眼，眼球突出，感染症等に起因する角膜潰瘍	
	3. カタル性角膜潰瘍（角膜浸潤）	

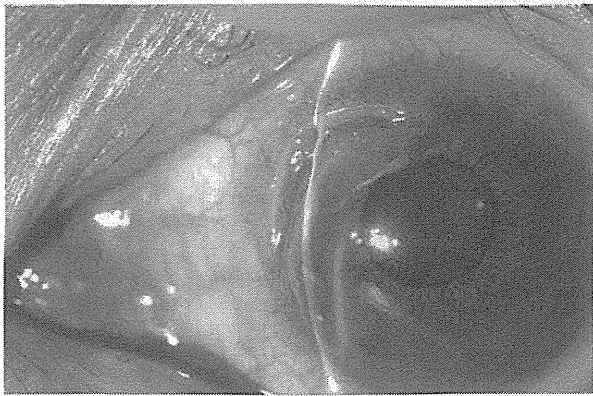


図1 特発性周辺部  
角膜潰瘍

とした。

この診断基準をもとに“特発性周辺部角膜潰瘍の診断および治療に関する研究（平成23～24年度）”において多施設の実態調査を行った。日本角膜学会会員を対象にアンケートを行い、2006年1月からの5年間に新規発症例の治療経験があると回答した42施設の協力を得て、発症背景と臨床所見、治療と効果、合併症に関する調査を行った。

本疾患は治療を行ってもなお悪化することが多く、また、保存治療に抵抗する症例では手術治療を実施する。片眼性で発症し、途中で両眼性になることもあり、いったん治癒後に再発することもある。このように左右差があり、保存的治療と観血的治療の両方があり、再発性もある疾患についての調査は複雑であり、これらを勘案し、今回の調査は初診時を起点に置くこととした。

### 調査結果とその解析

解析対象症例数は100例120眼であり、発症時年齢は16～93歳（平均62.2歳）、男性45例、女性55例であった。

100例の初診時治療内訳はベタメタゾン点眼78例、ステロイド内服39例、シクロスポリン内服25例、治療用コンタクトレンズ15例であり、ベタメタゾン点眼とシクロスポリン内服に有意な治療効果を認めた。42例46眼で手術が実施されており、内訳は結膜切除30眼、輪部移植/角膜上皮形成術19眼、表層角膜移植24眼、羊膜移植5眼であった。このうち輪部移植/角膜上皮形成術に最も効果を認めた。合併症として白内障（19眼）、眼圧上昇（14眼）を認めた。今後は、全国ベースでプロスペクティブに治療と効果について検討することが望ましい。

（外園千恵）

## 角膜再生の現状と課題

羽藤 晋, 坪田 一男

慶應義塾大学眼科学教室

## Present Status and Challenges for Corneal Regeneration

Shin Hatou, Kazuo Tsubota

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

The cornea consists of three layers ; the epithelium, stroma, and endothelium. Among them, stem cell research of epithelium has developed most. Functional bioengineered corneal epithelial sheet grafts from limbal stem cells has already been applied to clinical use. However, some problems such as the use of bovine serum in culture media or stem cell quality and quantity of the cell sheet, are yet to be solved. Stromal and endothelial stem cell research has not developed much compared to the epithelium. Cornea-derived progenitors (COPs) were derived from corneal stromal cells and have common characters with neural crest stem cells. Although there is much to solve, COPs may be helpful to obtain functional bioengineered stromal or endothelial graft in the future. On the other hand, new operation techniques such as deep lamellar keratoplasty or Descemet's membrane stripping endothelial keratoplasty have developed recently. As these techniques are ready to be applied to regenerative medicine, tissue engineering of the cornea are expected to catch up with preceding clinical operation techniques.

## 【キーワード】

角膜輪部移植, 培養角膜上皮シート移植,  
Cornea-derived progenitors (COPs),  
Descemet's membrane stripping endothelial keratoplasty (DSEK)

## はじめに

我が国での角膜移植における現状は, 移植医療

の対象となる他の臓器と共通して, 深刻なドナー不足が問題となっている。厚生労働省の平成18年の調査によると, 我が国において, 角膜疾患による視覚障害で身体障害者認定を受けている人数は19,000人いるとされる。これらの患者さんひとりひとは視力さえ回復すれば十分社会復帰可能と考えられるのに, それがかなわずQOLが著しく低い生活を余儀なくされている事も問題であるし, 日本全体としての観点で考えると労働力の欠如や社会保障費の圧迫による国家的損失は計り知

別刷請求先: 羽藤 晋 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部眼科学教室  
TEL: 03-3353-1211, FAX: 03-3359-8302  
E-mail: hatoushin@kankakuki.go.jp

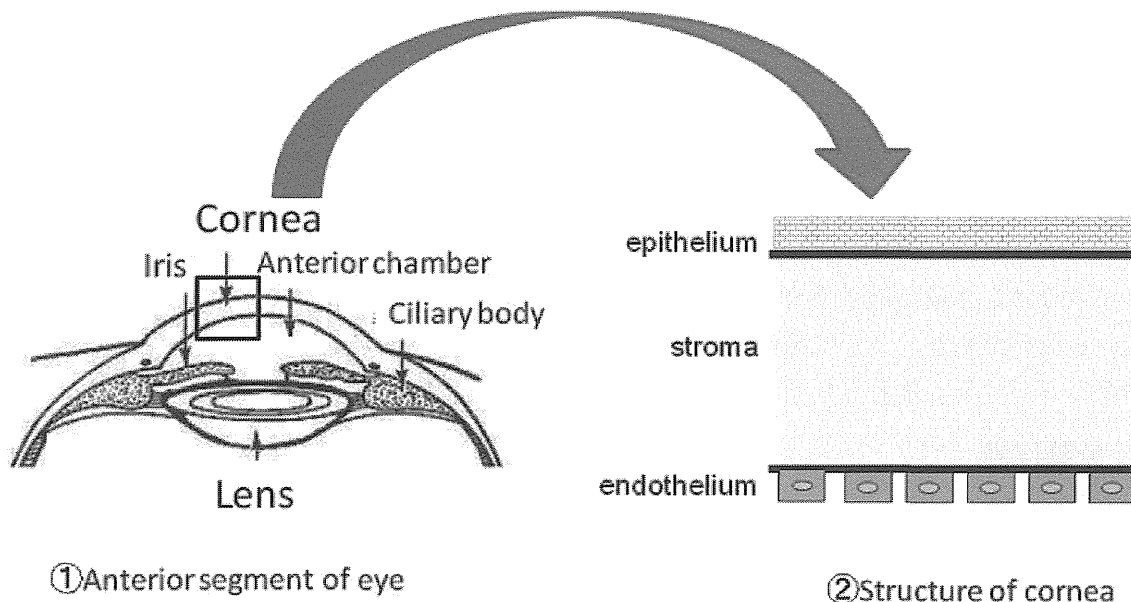


Fig. 1 : Anatomical structure of anterior segment of eye and cornea.

れない。日常生活を営むには一般的に0.1以上の矯正視力が必要とされており、視力を改善し社会復帰するには角膜の全層（角膜上皮、実質、内皮）が透明に回復することが不可欠である。一方で、我が国の年間の角膜移植手術件数は1,600人前後であり、身体障害者数の10分の1に満たない。我が国の視覚障害に人口が我が国の約2倍である米国では年間約4,500件の角膜移植が行われているが、人口の差を加味しても我が国のドナー不足の深刻な状況は歴然として存在している。

こうした我が国の角膜移植の現状に対応するには、限られたドナー角膜が多くの患者に有効利用されるような治療法の確立が急務であり、そのためには再生医学の進歩が必須であることはいうまでもない。細胞工学やバイオマテリアル技術を統合して、人工的に角膜を再生する技術の確立を、我々を含む多くの研究期間が目指している。

本稿では、角膜上皮、実質、内皮再生医療の現状と課題について、私見を交えて解説する。

## 1. 角膜の特殊性

角膜は上皮、実質、および内皮の3層により構成され、それらの層はいずれも血管を必要としな

い特殊な構造をしている (Fig. 1)。無血管であるということは、角膜を再生させるためには肝臓や腎臓などの臓器とは根本的に異なるアプローチが必要となる。すなわち、ほとんどの組織では血管の再構築が大きな目標であることに対して、角膜の再生では血管を排除する必要がある。また、軟骨再生などで見られる線維芽細胞による組織補填は、角膜ではむしろ瘢痕形成による混濁の原因となる。このように、機能的な角膜を再生するには、過度な創傷治癒過程を制御しなければならない。

角膜上皮は角膜周囲の輪部に存在する幹細胞から供給された後、徐々に中心へ向かって進行し、最終的には表面から脱落する<sup>1)</sup>。一つの細胞が幹細胞から分裂して脱落するまでかかる時間は数週間と言われており、角膜移植をしてもおおよそ半年で上皮はすべて宿主由来の上皮に入れ替わる。一方で角膜内皮細胞は単層の扁平な細胞であり、ヒトでは脳神経細胞と同様に分裂しないと言われてしている。角膜内皮細胞には主にNa, K-ATPaseによるNa<sup>+</sup>イオン能動輸送を介した強力なポンプ機能が備わっており、角膜実質を透明に維持するため、常に水分を実質から前房内に排出



している。角膜内皮細胞の幹細胞・前駆細胞についてはあまり多くは知られていない。角膜実質細胞も未だ解明されていないことが多い。他の組織に存在する線維芽細胞とは明らかに異なる特徴もあり、角膜上皮細胞の恒常性維持には不可欠と言われている。これは、角膜実質細胞と上皮細胞が常にサイトカインや成長因子を介してinteractionをしているためであり、とくに創傷治癒では重要な役割を担っていると考えられている<sup>2)</sup>。

## 2. 角膜移植

角膜の再生医療が発展するひとつのきっかけとなったのが角膜移植技術の進歩である。20世紀初頭から行われている角膜3層全てを移植する全層角膜移植の他に、最近ではさらに混濁した層のみを移植する「パーツ移植」が普及しつつある。角膜内皮を温存して、ドナーの上皮と実質のみを移植する深層層状角膜移植 (Deep lamellar keratoplasty ; DLKP) は、内皮に対する拒絶反応を予防することができる<sup>3,4)</sup>。一方で、2000年代に入って、内皮細胞が傷害された症例では内皮を含む一部の角膜だけを移植する、いわゆる角膜内皮移植も実現化に達している。これは、角膜全体を移植するしかなかったかつての状況に比べると格段の進歩である。しかし、スティーブンスジョンソン症候群、眼類天疱瘡や角膜化学傷・熱傷などの重傷疾患では角膜幹細胞を含む輪部も広範囲に障害されるため、長年治療が不可能であった (Fig. 2)。1980年代になって、健眼の幹細胞を含む輪部組織を、幹細胞不全に陥った患眼に移植する角膜輪部移植が報告された<sup>5)</sup>。自家移植では当然拒絶反応は認められず、熱傷や、化学傷の症例で片眼が健常な症例が良い適応となる。両眼とも幹細胞不全を来した症例では、ドナー角膜由来の輪部移植を行う術式が1990年代に入ってから徐々に普及した<sup>6)</sup>。ドナー輪部に含まれる幹細胞が後にtransient amplifying cell (TAC) 細胞に移行しつつ、レシピエント角膜を再生すると考えられている。移植した幹細胞が永続的に機能しているかは常に議論されている点であるが、我々は

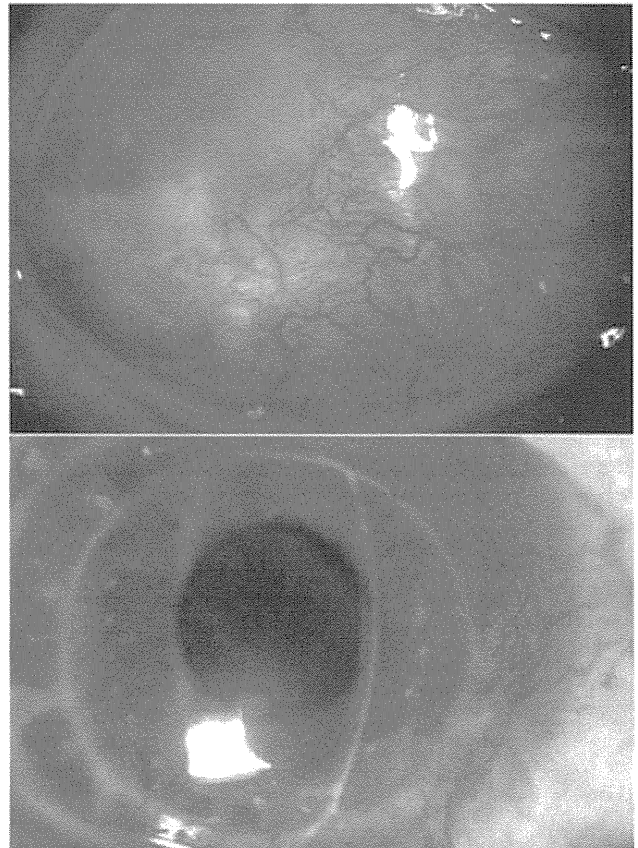


Fig. 2 : The eye with ocular pemphigoid.

Superior : Stem cell deficiency in corneal limbal epithelium caused conjunctival invasion with blood vessels on whole corneal surface. Inferior : One year after the keratoplasty with limbal epithelial stem cell transplantation. Center of the cornea was covered with corneal epithelium and maintained clarity.

ドナーとレシピエントの性別が異なる症例において、一年以上経過してもドナー由来の細胞が存在することを示した<sup>7)</sup>。

## 3. 臨床応用された培養上皮シート移植

幹細胞不全を来した症例に対して、健常眼の角膜、あるいはドナー角膜の幹細胞を含む輪部組織を移植することが可能であることはすでに説明した。しかし、移植した幹細胞から増殖する上皮細胞による創傷治癒が遅くなると炎症が悪化し、それによってさらに上皮化が得られないという悪循環に陥る場合がある。最悪な場合は、貴重な自己組織が無駄になることもあり得る。そこで限られ

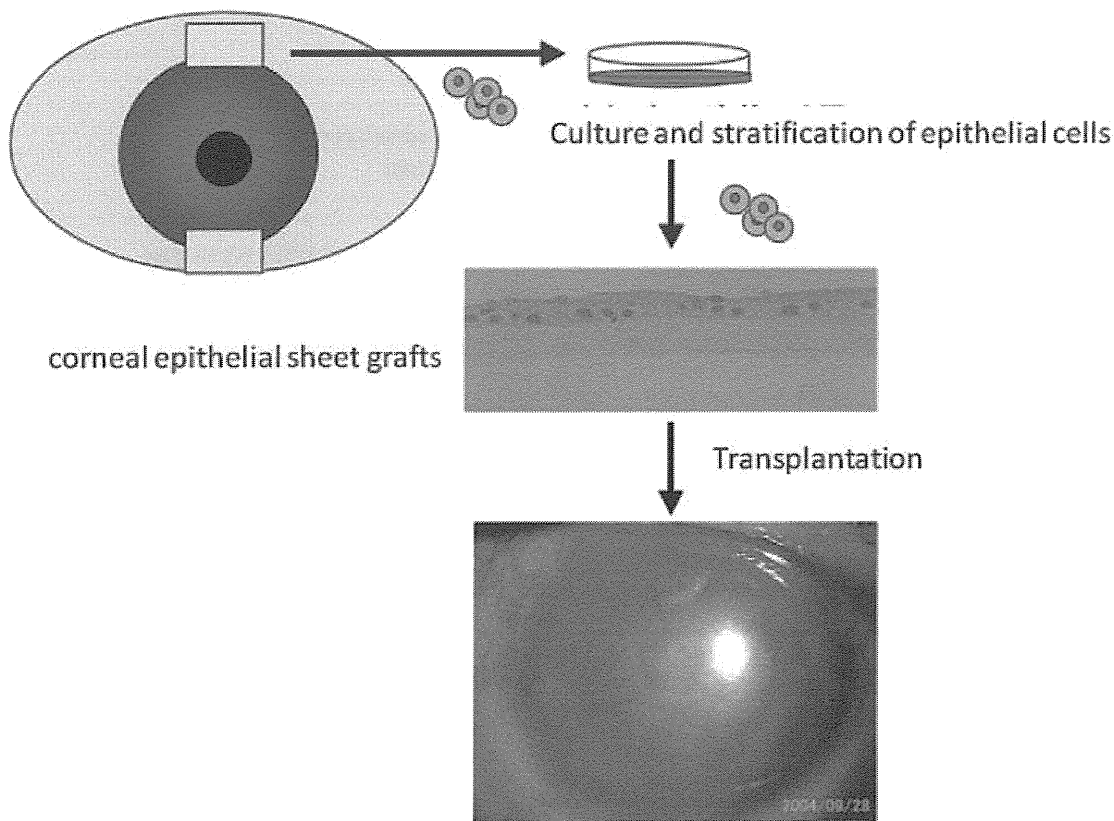


Fig. 3 : The method of transplantation using functional bioengineered corneal epithelial sheet grafts from autologous corneal epithelial stem cells.

た組織で広い範囲を被覆するために、組織工学的技術によって、あらかじめ上皮をシート状に培養した再生角膜を用いる方法が開発された (Fig. 3)。これが角膜の再生医療の本格的な始まりである。

培養上皮シートを作成する技術として最初に普及したのは羊膜をキャリアーとして用いる方法で、今では最も普及している方法である<sup>8-10)</sup>。眼表面の難治性疾患の治療に胎盤組織の羊膜を利用する手技がTsengとKimらによって報告されており<sup>11)</sup>、それを培養上皮の代用基底膜に応用したものである。羊膜には厚い基底膜があり、IV型、V型コラーゲンとラミニンを豊富に含むため、上皮細胞の接着・遊走に適している。角膜の遷延性上皮欠損に対して、羊膜移植を行うことによって上皮化を得られた症例を何例か経験している。これは、基底膜の環境さえ整えれば輪部機能が残って

いる症例で上皮化が得られることを示している。羊膜を代理基底膜として用いることで、上皮化促進効果に加え、ケラチンなどの角膜上皮固有の遺伝子が正常に分化することも報告された<sup>12)</sup>。

羊膜は代用基底膜になるという利点はあるが、羊膜そのものは半透明であり、視機能的には十分とは言えない。そこで最近では、羊膜を用いない培養上皮シートが開発されるようになった。西田らは温度応答性ポリマーを用いてキャリアー・フリーの培養上皮シート移植をすでに臨床応用している<sup>13,14)</sup>。同じように、フィブリンを基材として培養シートを作成し、移植時にフィブリンを融解する方法も報告されている (Fig. 4)<sup>12)</sup>。いずれの方法も、角膜上皮基底膜が比較的温存されている症例には有効と期待されている。

培養上皮移植は少量の細胞で大きな移植片が作成できる利点がある一方で、改善しなければなら