

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業）
「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

分担研究報告書

「Fuchs 角膜内皮変性症および滴状角膜症：白内障手術時における新規重症度判定基準の有
用性の検討」

研究分担者	坪田一男	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	教授
研究協力者	榛村重人	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	准教授
研究協力者	羽藤晋	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	特任講師

【研究要旨】

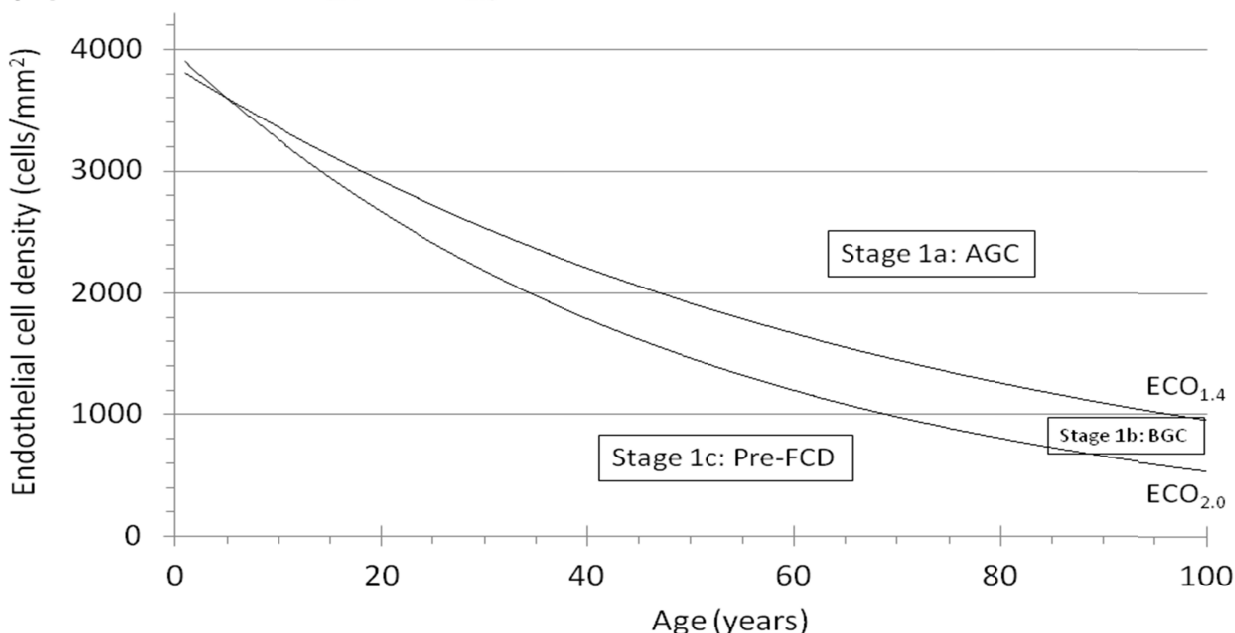
Fuchs 角膜内皮変性症（以下 F 症）は滴状角膜という特徴的所見を呈し、進行性に内皮細胞数の減少をきたし、加齢とともに水疱性角膜症に進行する失明原因疾患である。現在のところ F 症の原因は特定されておらず、視力を回復するには角膜移植手術以外に方法はない。我々はこれまでに、滴状角膜を有する症例の年齢と角膜内皮細胞数のデータから F 症発症の予後を予測できる新たな重症度判定基準の作成を行った。本年度は、この基準を用いて、各重症度の滴状角膜症患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度と角膜厚の変化について解析を行った。AGC 症例については角膜内皮細胞密度、角膜厚ともに白内障手術による影響が軽微であった一方、BGC 症例では角膜内皮細胞減少率が 50%以上、角膜厚増加率が 8%以上であり、BGC 症例では白内障手術侵襲は角膜内皮細胞への負担が強い可能性があり、注意が必要である。新規重症度分類は白内障手術による角膜内皮細胞への負担の予測に有用に使用できる可能性がある。

A. 研究目的

Fuchs 角膜内皮変性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 Fuchs 角膜内皮変性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 Fuchs 角膜内皮変性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 Fuchs 角膜内皮変性症を AGC (asymptomatic guttata

図1 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
ECD (cells/mm ²)	2918	2537	2205	1917	1667	1449	1260	1095
ECO _{2.0}	2667	2184	1788	1464	1198	981	803	658

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(図1)。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。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院眼科を白内障手術目的で受診し、術前のスペキュラーマイクロスコープと細隙灯顕微鏡検査で滴状角膜が発見された症例につき、白内障手術前および、手術後1、3、6、12か月での細隙灯顕微鏡検査、スペキュラーマイクロスコープ、ペンタカムでの角膜厚検査のprospectiveな検証を行った。白内障手術は同一術者が行った。なお、本年度はほとんどの症例で12

か月目までの観察期間が終了していないため、観察期間6か月までの症例に対しては、術前と6か月目の検査結果の変化率を2倍にすることで、角膜内皮細胞密度、角膜厚の年率での変化率の予測値を計算した。6か月未満の観察期間のものは計算から除外した。

(倫理面への配慮)

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、慶應義塾大学倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また個人情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

C. 研究結果

現在5例9眼の滴状角膜症例をエントリーしてprospectiveな調査を継続中であり、

そのうちの1例が現在観察期間6カ月未満である。表1および表2に角膜内皮細胞密度と角膜厚の結果を示す。

全例が女性であり、術前の角膜内皮細胞密度と年齢の結果から、4例がAGC、1例がBGCに分類される。

D. 考按

これまでもFuchs角膜内皮変性症は女性に多いことが指摘されているが、今回エントリーした症例も全例が女性であり、これまでの説を裏付ける形となった。現在経過観察期間を終了しているものは1例のみであるので、経過観察6か月間での途中経過から評価した。

AGCの6か月以上観察した3例では角膜内皮細胞密度はもっとも減少した症例でも-6.28%/年にとどまっており、角膜厚の変

化量は最大+2.12%/年であった。AGC症例については白内障手術の侵襲が加わっても水疱性角膜症に進行する可能性は低いことが予想された。

一方、BGC症例の1例では角膜内皮細胞密度が-50%/年を超える減少を示し、角膜厚も+8%/年以上の増加率を示している。本症例を重症度分類に当てはめると術前のBGCから術後はpre-FCDに悪化した。BGC症例については白内障手術侵襲の角膜内皮細胞への影響が、AGC症例と比較して強い可能性があり、注意が必要である。

E. 結論

新規重症度分類におけるAGC症例は、白内障手術の侵襲が加わっても比較的安全である可能性が示唆された。一方BGC症例では白内障手術侵襲は角膜内皮細胞への負担

表1 角膜内皮細胞密度の変化

症例/左右	年齢	性別	分類	内皮細胞密度 (cells/mm ²)					変化率(%/年)
				術前	1M	3M	6M	12M	
#1/R	80	F	AGC	2334	2329	2346	2316		-1.54
#1/L				2388	2407	2426	2360		-2.35
#2/L	77	F	AGC	2325	3087	2692	2609		24.43
#3/R	71	F	AGC	2737	2510	2407			
#3/L				2623	2691	2546			
#4/R	83	F	AGC	2855	2910	2783	2764	2965	3.85
#4/L				2946	2897	2907	2765	2761	-6.28
#5/R	75	F	BGC	1150	1001	1001	838		-54.26
#5/L				1194	986	868	877		-53.10

表2 角膜厚の変化

症例/左右	年齢	性別	分類	角膜厚 (μm)					変化率(%/年)
				術前	1M	3M	6M	12M	
#1/R	80	F	AGC	549	553	567	550		0.36
#1/L				547	551	539	539		-2.93
#2/L	77	F	AGC	542	544	540	544		0.74
#3/R	71	F	AGC	528	534	529			
#3/L				521	538	522			
#4/R	83	F	AGC	613	611	616	620	626	2.12
#4/L				621	614	618	617	621	0.00
#5/R	75	F	BGC	634	675	673	662		8.83
#5/L				663	696	683	692		8.75

が強い可能性があり、注意が必要である。
このように、今回用いた新規重症度分類は
白内障手術による負担の予測に有用に使用
できる可能性がある。今後は12か月間の経
過観察期間終了まで追跡を続けるとともに、
できるだけ症例を追加していく予定である。

F. 健康危険情報

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⁺-/K⁺-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روسコピー 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⁺-/K⁺-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/ -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.

2. 学会発表

1. Yamaguchi T, Satake Y, Den S, Konomi K, Shimazaki J. Alteration in disc diameter after descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. World Cornea Congress VI. Boston, MA, USA, 2010/4/7-4/9
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. The 2nd Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, Japan 2010/12/1-12/3

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 2nd Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, Japan 2010/12/1-12/3

4. Shin Hatou. Hormonal Regulation of Na⁺/K⁺-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. The 15th Annual Meeting of Kyoto Cornea Club. Kyoto Japan, 2010/12/3-12/4

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 . 第 64 回日本臨床眼科学会 . 神戸市 . 2010.11.12 .

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案特許
なし

3. その他
なし