

眼科疾患分野

特発性角膜内皮炎

1. 概要

角膜の透明性維持に必須の役割を果たす角膜内皮細胞に特異的な炎症を生じ、角膜の浮腫と混濁による視力低下を生じる疾患。ウイルス感染が関与する疾患とされるが、原因不明の症例も多く、診断および治療法は確立されていない。角膜内皮細胞が広範囲に障害されると、不可逆性の角膜内皮機能不全（水疱性角膜症）となり、重篤な視力障害を生じる重症疾患である。

2. 疫学

不明。

3. 原因

単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス等が原因とされるが、原因不明の症例も多い。

4. 症状

角膜浮腫による霧視、視力低下。

5. 合併症

虹彩毛様体炎、続発緑内障。角膜内皮炎が進行すると水疱性角膜症となる。

6. 治療法

原因ウイルスが確定したものでは、抗ウイルス薬の全身投与、局所投与（点眼、眼軟膏）と、ステロイド薬の局所投与を併用した治療を行なうことで、炎症を沈静化し、角膜内障害の進行を遅らせることができる。原因不明の症例では、炎症を繰り返して水疱性角膜症となる場合が多い。水疱性角膜症に対しては、角膜移植によってドナーの角膜内皮細胞を移植することが必要となる。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班

Fuchs（フックス）角膜内皮変性症

1. 概要

Fuchs（フックス）角膜内皮変性症は、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ある。正常人でも角膜内皮は老化とともに漸減していくが、フックス症では内皮細胞数の異常減少とともに細胞の形態異常も伴い、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。

2. 疫学

Fuchs（フックス）角膜内皮変性症には民族差があり、白人に多く日本では稀とされ、また、男性より女性に多いとされている。フックス角膜内皮変性症の正確な有病率は不明であるが、「Fuchs角膜内皮変性症および関連疾患に関する調査」研究班による平成 21 年度臨床調査集計結果から、眼科外来受診者計 29, 186 例のうち、Fuchs（フックス）角膜内皮変性症は 31 例で、病院ベースでの有病率は 0. 11%であった。

3. 原因

Fuchs（フックス）角膜内皮変性症の一部は優性遺伝形式をとるといわれているが、女性に多いなど優性遺伝では説明のつかない遺伝形式もみられ、また原因遺伝子もはっきりしていない。老化や環境因子など、多因子疾患である可能性も考えられる。

4. 症状

両眼性に角膜浮腫による混濁が進行し、最終的には水疱性角膜症に至り、手動弁ないし光覚弁にまで視力が低下する。また、角膜浮腫に伴い角膜上皮びらんを生じやすくなり、眼痛をくりかえす。角膜内皮面の滴状角膜とよばれる所見が特徴的であるが、上記研究班の調査により、滴状角膜があっても水疱性角膜症に進行しにくい疾患群：無症候性滴状角膜（Asymptomatic guttata cornea）の存在の可能性も見出された。

5. 合併症

角膜上皮びらんの遷延化

6. 治療法

角膜移植以外に有効な治療法はない

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班

眼科疾患分野

偽落屑角膜内皮症

1. 概要

角膜内皮細胞の減少を認め、減少程度の強い場合には水疱性角膜症となり、角膜移植が必要となってくる。本疾患では眼内のみならず角膜組織においても偽落屑物質の沈着と細胞変化が認められる。

2. 疫学

不明

3. 原因

偽落屑症候群による続発性緑内障は LOXL1 遺伝子に関連することが指摘されているが、偽落屑角膜内皮症との関連は不明。本疾患は眼内のみならず、角膜組織においても偽落屑物質が沈着し、細胞変化が起こることが原因として推測されている。

4. 症状

自覚症状は殆どなく高度な角膜内皮減少の場合は角膜浮腫が起こり、霧視、視力低下などを合併する。

5. 合併症

眼内組織に落屑物質が付着し、角膜知覚低下、散瞳不良、チン氏帯脆弱、続発性緑内障などの眼合併症を引き起こすことが良く知られている。

6. 治療法

水疱性角膜症に進行した場合には、角膜移植が必要となってくる。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班

円錐角膜

1. 概要

円錐角膜は、思春期に発症する角膜の菲薄化、変形を主徴とする原因不明の疾患である。患者は新厚生
の視力障害をきたし、進行すると角膜移植以外に治療の選択肢がなくなる。

2. 疫学

欧米の報告では、10万人あたり50から230人。日本における患者数は、1980年代の報告
では約1万人に1人

3. 原因

不明。ほとんどが孤発例で、遺伝的素因のあるものは約6%に留まる。アトピー性皮膚炎、ダウン
症候群、エーラス・ダンロス候群症など、数多くの全身疾患に合併することが報告されている。眼
局所では、慢性的な眼球の擦過やコンタクトレンズ装用との関連が指摘されている。また、角膜内
におけるマトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase) やタンパク分解酵素の活
性促進が報告されている。

4. 症状

進行性の近視、乱視を認め、不正乱視による視力低下をきたす。他覚的には、角膜実質の菲薄化、
角膜曲率の急峻化を認める。

5. 合併症

進行例では、角膜実質の瘢痕形成が生じ、眼鏡やコンタクトレンズでの矯正を困難にする。デスメ
膜の断裂が生じることがあり、「角膜急性水腫」と呼ばれる急激な視力低下をきたす。全身的な併
発症としては、アトピー性皮膚炎、ダウン症候群、クルゾン病、マルファン症候群、ターナー症候
群など。

6. 治療法

初期は眼鏡で矯正可能であるが、中等症以上ではハードコンタクトレンズ以外では良好な矯正視力
が得られなくなる。更に進行すると、角膜移植などの外科的手術が必要となる。近年、角膜内リン
グ、角膜熱形成による角膜形状の矯正、およびコラーゲン・クロスリンクによる角膜変形の抑
制を目的とした治療が欧米を中心に試みられている。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班

眼科疾患分野

ペルシード角膜辺縁変性

1. 概要

ペルシード角膜辺縁変性は、角膜下方の周辺部の菲薄化、突出をきたす疾患で、両眼性に強い不正乱視をきたす。患者は不正乱視のために視力障害を自覚するが、進行例では眼鏡やコンタクトレンズによる矯正が困難で、社会的盲の状態となる者も少なくない。代表的な角膜菲薄化をきたす疾患である円錐角膜と比べて、病変部が周辺部にあるために、角膜移植などの外科的治療の適応となりにくく、進行例では有効な治療法がない。また、円錐角膜と同様に軽症例では適切に診断されずに屈折矯正手術を受けてしまい、角膜拡張症のために不可逆性の視機能低下をきたすことも問題となっている。希少疾患であるために、その実態には不明な点が多く、信頼できる診断基準がないために、正しい治療を受けていない例が多い。

2. 疫学

本疾患に関する疫学的研究は、本邦、諸外国を含めてこれまでなされていない。これには、疾患の希少性ととも診断基準がなく、円錐角膜と混同されやすいことも関連している。患者の概数の基となるデータはないが、角膜専門医の間では円錐角膜の20-40分の1程度と考えるものが多く、そこから概算すると全国で1,500-3,000名程度ではないかと考えられるが、あくまで類推の域を出ず、これを裏付けるデータは存在しない。

3. 原因

角膜実質コラーゲンの異常が推測されているが、詳細は不明である。同じく角膜実質の脆弱性を持つ円錐角膜との関連を指摘する報告もある一方、臨床所見の相違を指摘する報告もあり、意見の一致を見ていない。

4. 症状

不正乱視による視力低下をきたす。20歳前後で視力低下を自覚し、徐々に進行する。

5. 合併症

ほとんどの場合、眼局所の異常に留まる。

6. 治療法

軽症では眼鏡による矯正が可能であるが、中等症以降ではハードコンタクトレンズによる矯正が行なわれる。しかし、角膜形状の不整のためにコンタクトレンズフィッティングが不良で、長時間の装用ができない場合が多い。進行例では角膜移植などの外科的治療を行なうという報告もあるが、角膜中央部に異常が限局する円錐角膜と異なり、角膜周辺部の広い範囲をカバーする必要があるために、術後拒絶反応のリスクが極めて高く、十分安全で効果的な治療法となりえていない。近年、進行予防を目的としたコラーゲン・クロスリンクングや、角膜実質内に孤状PMMAリングを挿入する角膜内リング、あるいは角膜熱形成など新しい治療が導入されて散発的に試みられているが、効果や安全性に関するデータはない。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班

眼科疾患分野

先天性角膜混濁

1. 概要

片眼または両眼の先天性角膜混濁により、視力障害、視機能発達異常をきたす疾患。

2. 疫学

出生8,000名から9,000名に1名。

3. 原因

原因は単一ではなく、Peters（ペータース）異常や強膜化角膜などの前眼部発生異常、輪部デルモイド、先天緑内障、無虹彩症、先天性角膜内皮ジストロフィなどの遺伝性角膜疾患、全身的代謝異常症に合併するものなど様々な疾患が含まれている。各々の頻度については大規模な疫学的データがなく詳細が不明であるが、疾患としては前眼部発生異常の割合が高い。

4. 症状

角膜混濁によって片眼または両眼の視力障害、視機能発達異常をきたす。視力障害には角膜混濁そのものによる要因と視性刺激遮断による弱視形成の要因が重なっている。

5. 合併症

白内障や緑内障など内眼部の異常を合併することがある。治療として角膜移植を行った場合にも白内障、緑内障、移植片拒絶反応などが合併症として生じやすい。

6. 治療法

角膜移植による角膜の透明化を図ることがある。ただし、小児の角膜移植は技術的に難しく、予後不良のため、本邦での施行症例数は極めて少ないのが現状である。

非観血的には弱視訓練や眼鏡、コンタクトレンズによる屈折矯正などの治療が行なわれ、ロービジョンケアも重要である。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班

特発性周辺部角膜潰瘍

1. 概要

特発性周辺部角膜潰瘍とは、特に全身疾患を伴わずに突然に角膜周辺部の潰瘍をきたす疾患で、一般的には「Mooren潰瘍」と称される。若年から中高年の片眼または両眼に発症し、著明な眼表面の炎症を呈するとともに、急速に進行して角膜穿孔をきたす。視力予後は著しく不良であるが、発症頻度が稀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。

関節リウマチ、Wegener肉芽腫症などの膠原病においても角膜周辺部に潰瘍を生じ、類似の経過をたどる。これらは強膜病変や涙液分泌減少を伴い、「Mooren潰瘍」とは異なる疾患として区別されているが、「Mooren潰瘍」の診断後に壊疽性膿皮症など稀な膠原病が明らかになるなど両疾患は同一スペクトラムの疾患である可能性がある。さらに、炎症を伴わずに角膜周辺部が菲薄化する疾患として「Terrien角膜変性」があるが、「Mooren潰瘍」と「Terrien角膜変性」の病態の差についても明らかではない。

2. 疫学 不明

3. 原因

何らかの免疫異常によると考えられ、寄生虫感染、C型肝炎との関連を指摘した報告があるが、発症機序、病態の詳細は不明である。

4. 症状

結膜充血、毛様充血、眼痛、視力低下など。

5. 合併症

進行すると角膜穿孔をきたす。続発性白内障、続発性緑内障、まれに感染性眼内炎。

6. 治療法

ステロイド剤の点眼、ステロイド剤と免疫抑制剤（シクロスポリン）の内服がある程度有用である。しかし保存治療を行っても急速に進行して、しばしば角膜穿孔に至る。手術治療として上皮移植、ボーマン膜の移植が有用とされるが、その奏功機序は不明である。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班

眼科疾患分野

膠様滴状角膜ジストロフィ

1. 概要

膠様滴状角膜変性症は10歳代に角膜上皮直下にアミロイド沈着が生じ著明な視力低下を来す常染色体劣性遺伝疾患として1914年に中泉によって初めて報告された。本疾患は世界的に見るとまれであるが、日本では比較的頻度が高く、本疾患の責任遺伝子であるTACSTD2遺伝子も日本人研究者によって同定された(Nat Genet, 1999)。原因遺伝子は解明されたものの、遺伝子変異から疾患表現型にいたるメカニズムについては不明である。またまれな疾患であるため、未だその疫学的記述や治療も含めた臨床的記述についても不十分な点が多い。

2. 疫学

本疾患は世界的に見ると極めてまれであるが、日本では31,546人に1人の発症率とされている。性差はない。患者の43%が近親婚の親に生まれており、日本の一般的な近親婚の比率である6.8%に比べ高い。

3. 原因

責任遺伝子はTACSTD2遺伝子であることが既に解明されており、この遺伝子両アレルの機能喪失によって疾患が生じ、片アレルだけが異常の場合には発症しない。本疾患では角膜上皮のバリア機能が著しく低下していることが判明している。また角膜上皮下に沈着するアミロイドはラクトフェリンが原因タンパクの主成分であることも判明しており、バリア機能が低下した角膜上皮の細胞間隙を通して涙液が角膜内に侵入した結果であると推測される。しかしながらTACSTD2遺伝子の機能喪失がどのようなメカニズムで上皮バリア機能の低下を来すのか、あるいは涙液中では可溶性であるラクトフェリンが角膜中ではどのようなメカニズムで不溶性のアミロイド線維と変化するのかについては未だ不明である。

4. 症状

10歳代に角膜上皮直下にアミロイド沈着が生じる。進行性に経過し、アミロイド沈着は次第にその数、大きさを増しながら最終的に角膜全面を覆うため著明な視力低下を来す。臨床病型は4型(Typical mulberry type, Band keratopathy type, Stromal opacity type, Kumquat-like type)に分けられ、主に見られる病型はTypical mulberry typeとBand keratopathy typeである。

5. 合併症

進行例では角膜新生血管が見られる。また角膜移植術後に投与するステロイド剤による緑内障発症の頻度が高く、アミロイドの線維柱帯への沈着による影響ではないかと推測されている。

6. 治療法

アミロイド沈着による視力低下が進行してしまった場合には角膜移植術が適応となるが、再発性であること、ステロイド緑内障を来しやすいことなどを考慮し、通常可能な限り侵襲の少ない術式を選択する。アミロイド沈着が軽度または見られない場合にはソフトコンタクトレンズ装用が効果的であることが我々の予備検討で明らかになっている。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査

眼科疾患分野

無虹彩症（アニリディア）

1. 概要

Pax6 の片方のアリのルの遺伝子変異により胎生期に虹彩がほとんど形成されない先天性疾患である。症例によってはコロボーマ様の虹彩欠損から虹彩前葉にスリット状の欠損のみを示す場合もある。白内障、小眼球、黄斑低形成、緑内障、角膜輪部疲弊症などを高率に合併する。常染色体優性遺伝形式を取る遺伝性疾患である。

2. 疫学

5万人から10万人に1人

3. 原因

Pax6 という眼球の発生と恒常性維持に重要な転写因子の遺伝子変異による。多くの無虹彩症では遺伝子変異を起こしたアリのルは機能喪失となり、もう片方の健常アリのルからの遺伝子だけが働くこととなる。そのため遺伝子量が通常の半分となるために本疾患が生じるとされる。(Haploinsufficiency)

4. 症状

虹彩をほとんど認めないために羞明を訴える。また黄斑低形成を伴う場合には低視力となり、眼振を伴う場合もある。成人以降に角膜輪部疲弊症を発症する場合があります、その場合は角膜上を結膜上皮が覆うため重度の視力低下が生じる。また成人以降に緑内障を合併すると視野障害を来す。

5. 合併症

脳にも Pax6 遺伝子が発現しているため松果体の無形性、前交連、後交連の低形成、視交叉の低形成、脳梁の無形成が生じることがある。また Pax6 遺伝子を含む大きなゲノム領域の欠失（11番染色体の短腕13領域）が生じるとWAGR症候群となる。これはWilms腫瘍、Aniridia、Genitourinary malformation、Mental Retardationの頭文字を取ったもので、無虹彩症の他に腎芽種(Wilms腫瘍)、泌尿生殖器奇形、精神発育遅滞を合併する。

6. 治療法

羞明に対して対症的に遮光眼鏡の使用や虹彩付きコンタクトレンズの装用を行う。角膜輪部疲弊症に対しては他家輪部移植や自家口腔粘膜上皮移植などが行われる。緑内障は成人以降の無虹彩症の失明原因となるため厳密な眼圧管理が必要となる。進行すると失明を来す場合があり、根本的な意味での有効な治療法はない。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査

眼科疾患分野

眼類天疱瘡

1. 概要

眼類天疱瘡（OCP; ocular cicatricial pemphigoid）は基底膜構成タンパクに対する自己抗体によって生じる自己免疫疾患であり、全身性の粘膜類天疱瘡（Mucous membrane pemphigoid:MMP）の内、眼病変を生じる疾患を呼ぶ。眼病変のほか口腔粘膜、喉頭、食道、外陰部、肛門周囲、鼻粘膜にも病変が見られることがある。

2. 疫学

不明であるが中高年の女性に好発する。

3. 原因

自己抗原としては基底膜部のヘミデスモゾーム構成タンパクである BP180、ラミニン 5 などが知られている。これらの自己抗体により慢性炎症および急性増悪を引き起こし、結膜瘢痕性変化と角膜上皮幹細胞疲弊を来す。

4. 症状

両眼性の充血を伴う慢性結膜炎を認め、時に急性増悪を繰り返し、結膜嚢の短縮と瞼球癒着、睫毛乱生症を招く。広範囲の角結膜上皮欠損や角膜上皮幹細胞疲弊症を引き起こし、角膜穿孔や結膜上皮細胞が角膜上に侵入する。臨床的には結膜瘢痕性変化、POV（Palisades of Vogt）の消失、結膜杯細胞減少を認め、さらに高度になると眼表面上皮の角化が起こり、高度の視力低下を来す。

5. 合併症

遷延性角膜上皮欠損、角膜穿孔、高度ドライアイ、眼瞼異常を合併する。

6. 治療法

慢性の結膜炎に対しては低濃度ステロイド点眼にて消炎を図る。進行例や急性増悪時にはステロイド、シクロホスファミド（エンドキサン®）、メトトレキサートなどの免疫抑制剤の全身投与を行う。角膜上が結膜上皮で覆われ視力が低下している場合には角膜上皮移植（角膜上皮形成術、輪部移植）や自家口腔粘膜上皮移植が行われる。また結膜瘢痕に対しては羊膜移植による再建が有効である。白内障手術、眼瞼形成手術等の手術侵襲により急性増悪を来す場合があり、全身ステロイド治療を併用する。進行すると失明を来す場合があり、根本的な意味で有効な治療法はない。

7. 研究班

希少難治性角膜疾患の疫学調査