

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 伊野田 悟 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 乙第 796号 |
| 学位授与年月日 | 令和 2年 12月 4日 |
| 学位授与の要件 | 自治医科大学学位規定第4条第3項該当 |
| 学位論文名 | 角膜内皮移植後の嚢胞様黄斑浮腫および内皮細胞損失に関連する因子について |
| 論文審査委員 | (委員長) 教授 梯 彰 弘 (委員) 教授 篠原良章 准教授 高橋将文 |

論文内容の要旨

1 研究目的

角膜内皮移植術 DMEK(Descemet's membrane endothelial keratoplasty)術後の嚢胞様黄斑浮腫(CME, cystoid macular edema)および角膜内皮細胞損失に関連する因子について調べる。西欧諸国では、DMEK に伴う CME(cystoid macular edema)の頻度や術後内皮細胞損失に関して2014年頃から報告が開始されたが、日本人を含むアジアでの報告はない。術後 CME は術後視力低下の原因となり、過去の報告でその危険因子は同定されていない。また、日本を含むアジアでは DMEK の適応疾患として水疱性角膜症が多く、西欧諸国とは異なる。内皮細胞密度の低下は視力低下や再手術と関連する重要な所見であり、これらについて日本人でのその頻度と危険因子を調べることは意義がある。

2 研究方法

CME について：疫学研究、侵襲がない観察研究

複数の施設で2015年1月から2017年3月までに角膜内皮移植 DMEK を施行した患者の診察録から下記の必要項目を抽出し、統計解析を行った。

<調査項目>年齢、性別、術前術後視力、疾患既往歴、角膜径、眼軸長、グラフトサイズ、前房内空気再注入の有無、術後前房内空气体積、術前術後中心角膜厚、術前術後角膜内皮密度、術後一ヶ月での嚢胞様黄斑浮腫の有無、術後一ヶ月での中心網膜厚、虹彩ダメージスコア。

内皮細胞損失について：疫学研究、侵襲がない観察研究

複数の施設で2016年1月から2018年3月までに角膜内皮移植 DMEK を施行した患者の診察録から下記の必要項目を抽出し、統計解析を行った。

<調査項目>年齢、性別、術前術後視力、疾患既往歴、角膜径、眼軸長、グラフトサイズ、前房内空気再注入の有無、前房内充填ガスの種類、術後前房内空气体積、術前術後中心角膜厚、術前術後角膜内皮密度、術前虹彩ダメージスコア。

3 研究成果

CME は 77 眼中 12 眼(15.6%)に発生し、CME 発症眼と非発症眼間では、術後 6 ヶ月で最高矯正

視力に有意差はなかった。多変量解析結果の結果、DMEK 術前後の虹彩ダメージスコア、術翌日の前房内空気量、DMEK 単独例、そしてリバブリング例で CME の発症と関連していた。ステップワイズの結果、DMEK 術前後の虹彩ダメージスコアが最も重要な CME 発症の危険因子であることが同定された。

内皮細胞密度は、術後 12 ヶ月後には $54.5 \pm 16.1\%$ 低下した。前房内充填ガスの種類では、術後視力や前房内空気再注入の有無、内皮細胞密度の低下は関連がなかった。多変量解析の結果では、グラフトとホスト角膜サイズの面積比が大きいほど、またドナー内皮細胞密度も高い方が、術後内皮細胞の生存率が高いことが示された。

4 考察

DMEK 術後の CME 発症率は、欧米諸国の既報 (7~13.8%) と比較すると高率であった。その理由として、DMEK 手術の適応疾患が異なることが原因である可能性がある。欧米諸国では、フックス角膜ジストロフィーが原因疾患として多いが、本邦ではアルゴンレーザー後の水疱性角膜症、偽落屑症候群、偽水疱性角膜症が多い。そして、本邦での水疱性角膜症では、前房内炎症性サイトカイン濃度が高く、緑内障術後で内皮移植が必要な症例では、虹彩ダメージスコアが高いという既報がある。これらの差が、炎症を起因として生じる CME 発生率が高かった理由である可能性がある。

また、DMEK 単独例では CME 発生率が高かった。この理由として、白内障術後に DMEK を行う段階的 DMEK では、術前に非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を点眼していたことが理由として考えられる。そのため、白内障手術後同様に、NSAIDs 点眼は、DMEK でも術後 CME の発症率を低下させる可能性があり、今後、術後点眼として取り入れる。

DMEK 術後の角膜内皮細胞密度の損失は、欧米諸国の既報 (20—40%) と比較すると大きかった。その理由として、これも既報では DMEK の適応疾患としてフックス角膜ジストロフィーが主要因となっていることが考えられる。フックス角膜ジストロフィーは角膜周辺部の角膜内皮細胞が比較的正常であるが、水疱性角膜症では角膜内皮細胞全体に障害がある。移植した角膜内皮細胞は、既報より障害がある角膜内皮細胞に入れ替わって、全体を覆うように移動する可能性がある。そのため、周辺部に障害が多い水疱性角膜症では、移植した角膜内皮細胞が全体に覆うように移動したため、既報より細胞密度の低下が大きかった可能性がある。また、既報ではグラフトサイズの大小による術後内皮細胞密度には違いがない、大きいほどよいとするなど結論はまだない。しかしホスト角膜との対比はされていない。また、ホスト角膜は個人差があり、グラフトサイズを決定するのに重要な因子である。今回の結果は相対的に大きいほうがよいことが示された。

5 結論

術後 CME は、虹彩ダメージスコアが高いと発症しやすい。術者は、虹彩ダメージを極力抑えて手術を行う事が必要である。また術後 6 ヶ月は定期的な OCT 検査を行い、必要に応じて NSAIDs 点眼の投与が推奨される。また、角膜内皮細胞密度は水疱性角膜症では、術後低下しやすいが、ホスト角膜と比較して大きいサイズを選択することで良好な術後経過が得られる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本学位論文はでは多施設で行った水疱性角膜症 (Bullous keratopathy, BK) に対する角膜内皮移植術 (Descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK) 術後の嚢胞様黄斑浮腫 (Cystoid Macular Edema, CME) 発症および角膜内皮細胞密度 (endothelial cell density, ECD) 低下に及ぼす因子について検討している。DMEK 術後 CME は 15.8% に認められ、虹彩ダメージがプロスタグランジンの産生を惹起し、それが主要な危険因子であることを明らかにしている。BK では角膜内皮細胞全体に障害があり角膜周辺部の角膜内皮細胞が比較的正常なフックス角膜ジストロフィーと比較すると ECD は術後に低下しやすく、BK に対する DMEK 術後の良好な ECD 維持のためには大きめのグラフトを選択することが提唱している。

本学位論文は BK に限定した DMEK の手術予後に関する因子を検討したもので、72 例ではあるが今までの報告の中では最も症例数の多い臨床観察研究である。後ろ向き研究ではあるものの BK における DMEK の予後に与える因子を明らかにした点において優れた報告であると評価される。したがって審査員全員一致で合格と判定した。

試問の結果の要旨

申請者の伊野田悟氏より多施設で行った水疱性角膜症 (Bullous keratopathy, BK) に対する角膜内皮移植術 (Descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK) 術後の嚢胞様黄斑浮腫 (Cystoid Macular Edema, CME) 発症および角膜内皮細胞密度 (endothelial cell density, ECD) 低下に及ぼす因子についての検討結果が報告された。DMEK 術後 CME は 15.8% に認められ、虹彩ダメージがプロスタグランジンの産生を惹起し、それが主要な危険因子であると推測している。術前にプロスタグランジン産生を抑制する非ステロイド性抗炎症薬 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) を点眼していた白内障術後の DMEK 症例において CME が少ないという結果がもう一つの理由となっている。したがって NSAIDs 点眼の予防投与なども今後のオプションとして提案された。BK では角膜内皮細胞全体に障害があり角膜周辺部の角膜内皮細胞が比較的正常なフックス角膜ジストロフィーと比較すると ECD は術後に低下しやすく、BK に対する DMEK 術後の良好な ECD 維持のためには大きめのグラフトを選択することが提唱された。

審査員から DMEK は最新の角膜パーツ移植といえるが移植片のクオリティー、術者のスキルが実際問題としてその結果に大きく影響することが指摘された。また CME の増悪因子と結論された虹彩損傷の重症度分類 (虹彩損傷スコア) の妥当性が問われた。さらに形態や臨床検査結果からだけでなく炎症性サイトカインの測定などもあるとより質の高い論文となることが指摘された。

これらの指摘に対し角膜内皮グラフトはすべてアメリカ合衆国のアイバンクで移植片処置がなされた輸入角膜で国内ドナー角膜と異なり一定水準のクオリティーが確保されていること、また手術はすべて角膜移植の専門家で行われたこと、虹彩損傷スコアによる評価法は過去のいくつか

の報告に沿って採用したこと、複数施設での後ろ向き研究のため検査評価項目などに限界がある旨などが説明された。

今回の報告はBKに限定したDMEKの手術予後に関する因子を検討したもので、72例ではあるが今までの報告の中では最も症例数の多い臨床観察研究である。後ろ向き研究ではあるもののBKにおけるDMEKの予後に与える因子を明らかにした点において優れた報告であると評価される。したがって審査員全員一致で合格と判定した。