

希望をつなぐ 先端医療

vol. 4

難治性角膜疾患 羊膜移植術・角膜内皮移植術

最先端の技術を駆使して角膜の透明性を守る

高齢化社会を背景に眼の病気に苦しむ人が増える中、この領域でも先端医療が開発されている。角膜などの眼表面の病気には胎盤の一部である羊膜を使って治療する再生医療が進み、角膜の傷害で光を失った人に対して行われる角膜移植にも革新的な手術が登場している。今月は「難治性角膜疾患」をテーマに、この分野における先端医療のトピックをお届けする。

金沢大学附属病院眼科

羊膜移植術の保険適用を目指し
全国二〇施設で実績を重ねる

わが国の角膜移植医療の第一人者として知られる金沢大学附属病院眼科臨床准教授の小林 顕先生が「羊膜移植術」の存在を初めて知ったのは今から一七年前のことになる。当時、小林先生はマイアミ大学バスコムパルマー眼研究所に留学中。あるパーティで「先生のご専門は何ですか」と、偶然に声をかけたのが羊膜移植術を開発したシエファアー・ツェン教授だった。「眼に羊膜を移植しているんだ。外来で見せてあげるから勉強に來なさい」と誘われ、幸運にも開発者本人から、その頃始まったばかりの羊膜移植術の手ほどきを受けることができた。「その治療効果を目の当たりにして、これはすごいと」。帰国したら当院の眼科にもぜひ導入したいと治療技術の修得に励みました」と、小林先生は振り返る。

羊膜とは、妊娠したときにできる胎盤の一部で、赤ちゃんを包み、羊水を保持して

いる薄い膜のことだ（二八五ページ図1上参照）。母体から異物として認識されないように赤ちゃんを守る役目があることから拒絶反応が起こりにくい特性を持つ。また、炎症反応を抑えて傷の修復を助ける働きがあることも認められている。そのため、出産後は排泄物として破棄されるものだが、以前から再生医療の材料として火傷した皮膚を覆う膜や手術後のおなかの癒着を防止するための膜として使われてきた。眼科領域では、一九九五年にツェン教授が羊膜を眼の表面に貼ると、その環境を整えて角膜や結膜の上皮の発育を促す働きがあることを発見し、難治性の眼表面疾患の治療に活用されるようになった。

金沢大学附属病院では、小林先生が帰国した一九九九年に倫理委員会が承認し、難治性の眼表面疾患に対して羊膜移植術を開始。これまでに二〇〇例以上の症例を積み重ねている。治療に使用する羊膜は、帝王切開で出産する予定の妊婦に肝炎やエイズなどの感染症がないことを確認したうえで

治療情報

治療の種類／再生医療

対象となる人／難治性角膜疾患

研究段階／先進医療(羊膜シートの部分)

羊膜移植が開発されてから保険診療になるまでの見通し

非臨床研究

(動物などを用いた研究)

臨床研究

(大学や医療機関で行われている人体に応用する研究)

厚生労働省 承認

先進医療

(開発した先端医療のうち、厚生労働省が承認した治療技術)

保険診療

(公的医療保険で行われる一般に普及した治療技術)

治療費の目安／羊膜シートの費用は自費診療(約15万円/枚)
検査・処置・入院費用などは保険診療(1割または3割)

入院の必要性／あり(約1週間)

ほかの実施医療機関／山形大学医学部附属病院、
近畿大学医学部附属病院など全20施設

厚生労働省・先進医療を実施している医療機関の一覧／

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan02.html>

依頼し、承諾を得た人から提供してもらっている。採取した羊膜は小さく切り分けて、抗生物質を含んだ特殊な溶液に浸して、使用するまで冷凍保存する。「一人の妊婦さんから提供していただく羊膜で約二〇枚の羊膜シートを作製できます」（小林先生）。

二〇〇三年には厚生労働省から初めて先進医療として承認され、同院は他施設への普及においても主導的な役割を果たしてきた。現在、羊膜移植術の先進医療を行う施設は全国に二〇施設ある（二八三ページ治療情報参照）。先進医療のため、羊膜シートの費用は自費診療扱いで全額自己負担だ。施設によって金額は異なり、同院の場合は約一五万円かかる。「さらに実績を積んで、羊膜移植術の安全性と有効性を証明し、より多くの人が恩恵を受けられるよう将来的には保険診療の適用を受けたい」と、小林先生は意欲的だ。

再発翼状片や化学外傷など 治療法のない疾患に大きな効果

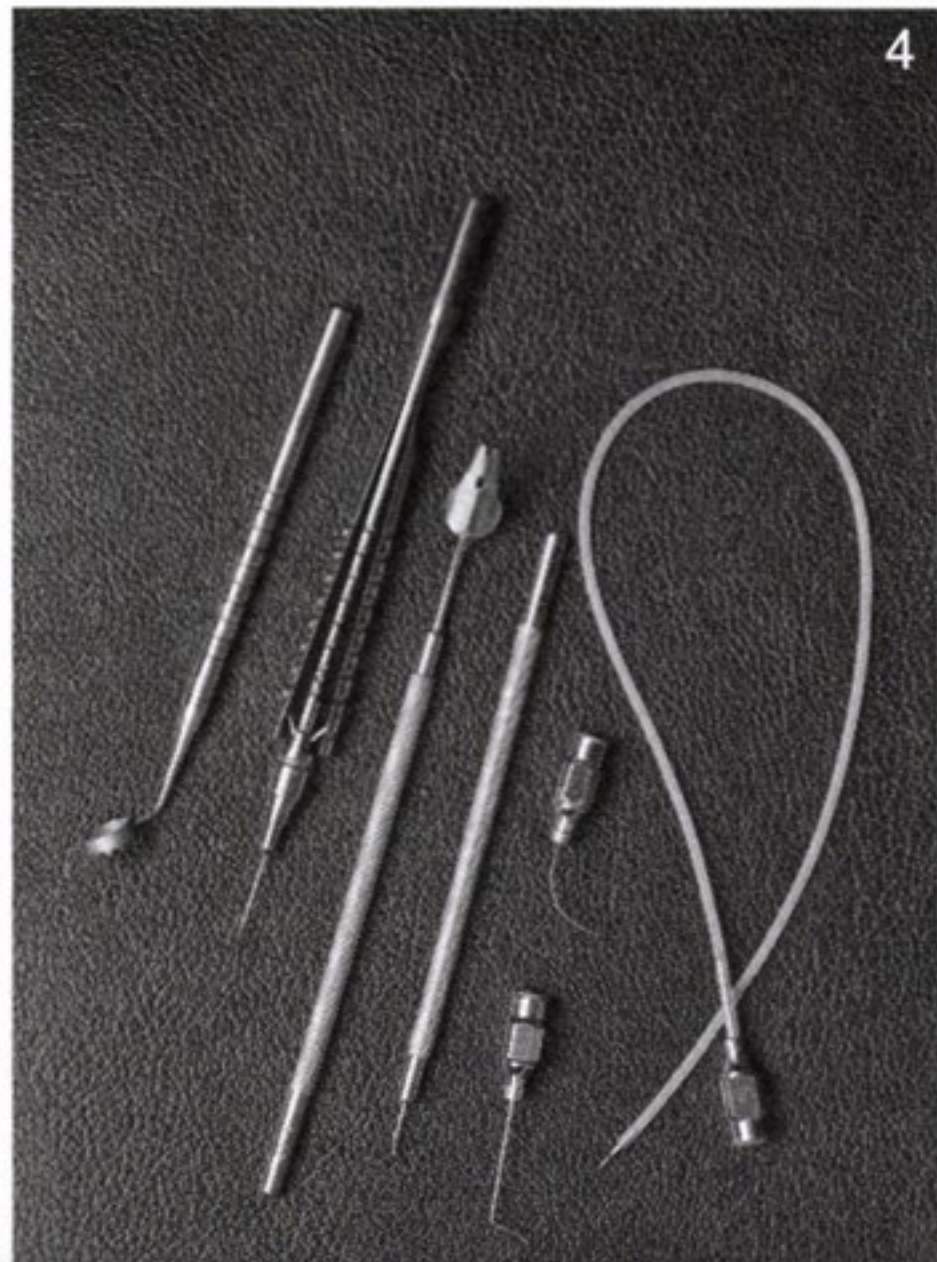
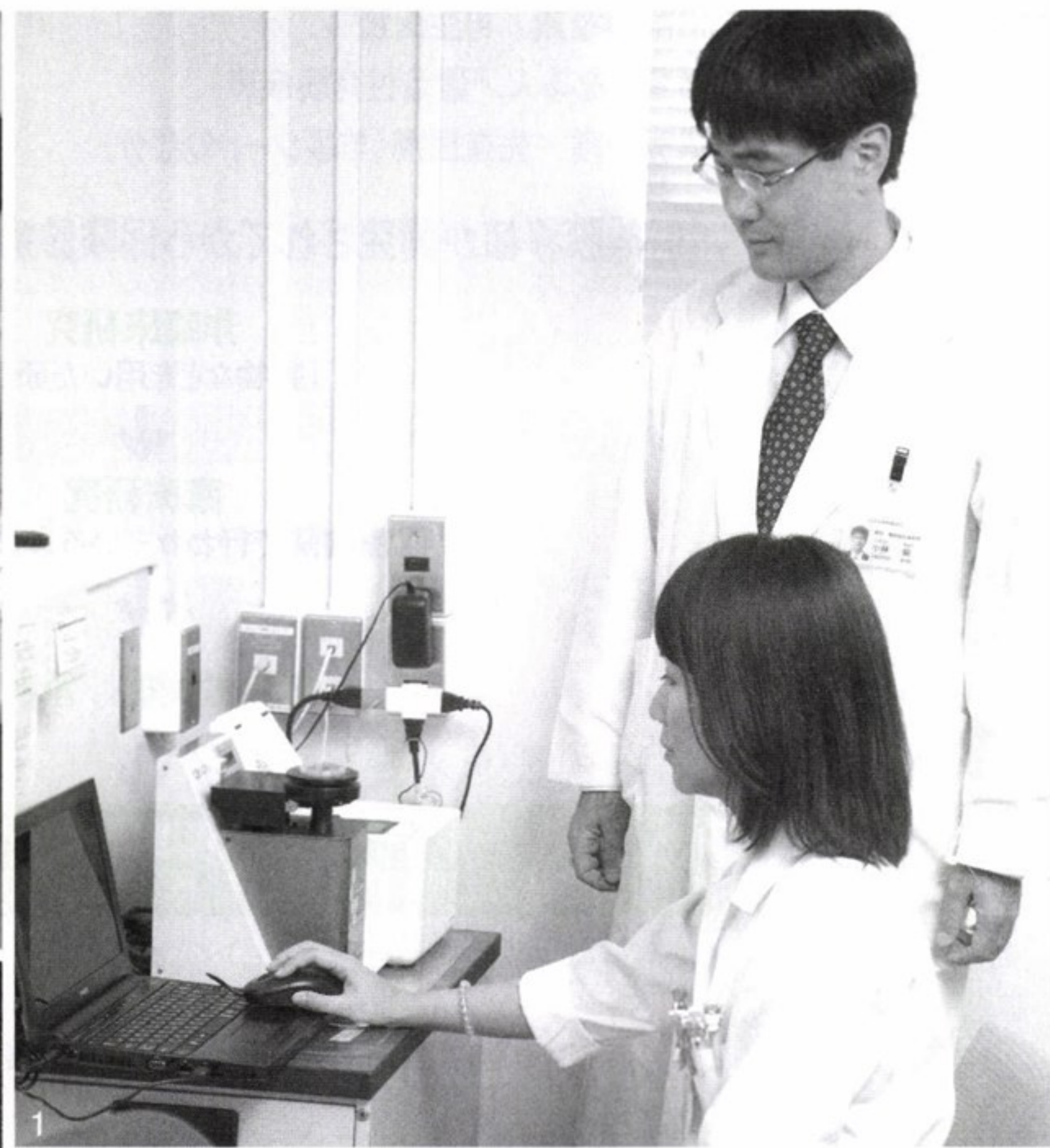
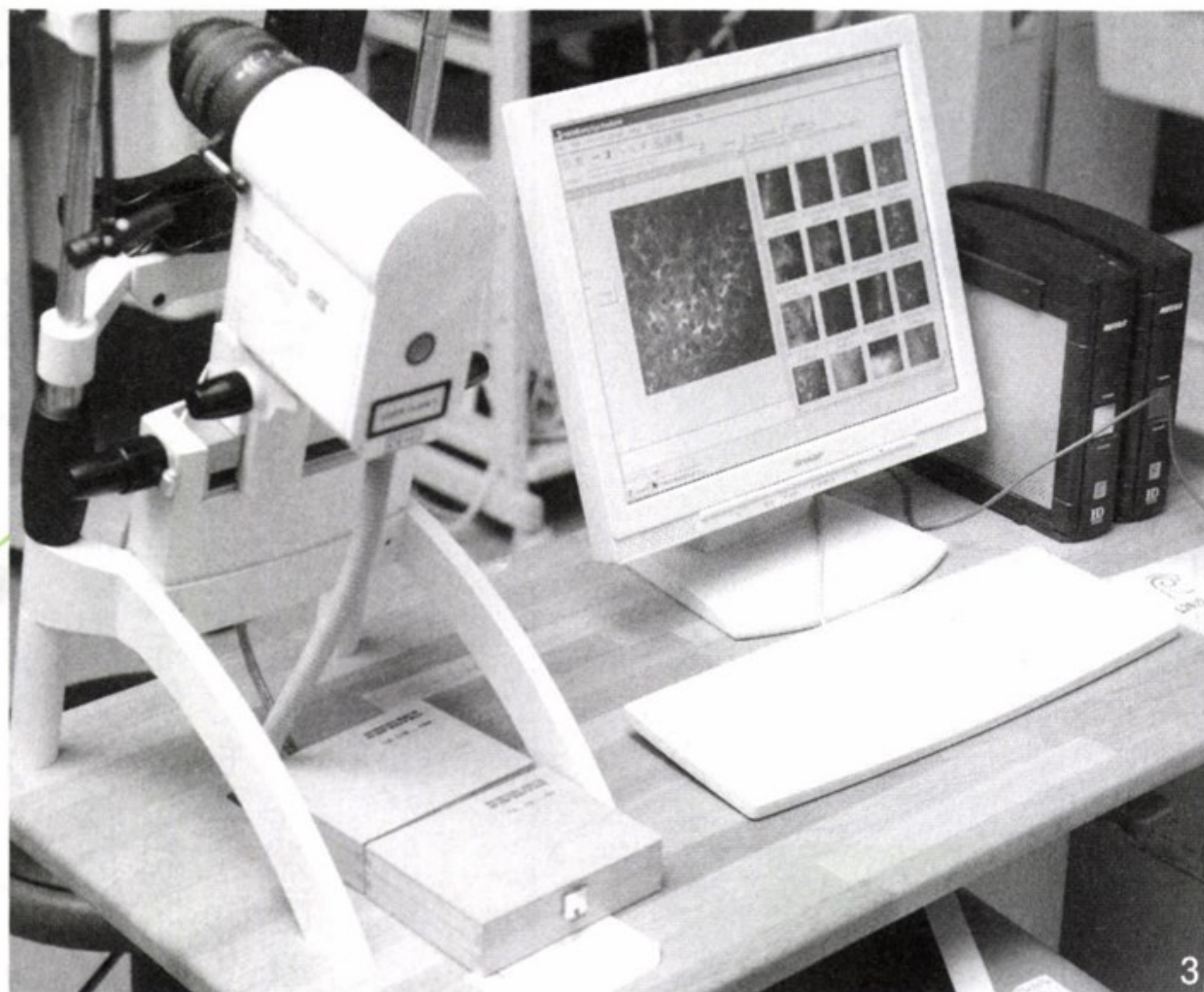
小林先生によると、羊膜移植術は眼表面疾患のブレイクスルーとなる革新的な治療法で、治療の手段がなく、完治をあきらめていた多くの患者に光を与えた。たとえば再発翼状片。翼状片とは、結膜（白目）の下の細胞が異常に増殖して角膜（黒目）に入り込んでくる病気で、日常的によくみられる眼病の一つだ。五〇歳以降の中老年に多く、戸外で活動する人に発症しやすいことから紫外線との関係が指摘されているものの、原因はわかっていない。進行はゆっくりだが、結膜の増殖した部分が盛り上がり、とくと、異物感を感じるほか、充血しやすいため、外見上の悩みも出てくる。さらに翼状片が角膜の部分に侵入するに従い、角膜が引っ張られて乱視が生じ、視力がだんだん低下してくる。翼状片が瞳孔を完全に覆うと視力が失われることもある。

今のところ翼状片の進行を抑える薬はないため、手術で切除して治すしかない。しかし、翼状片は再発しやすいことがわかっており、予防策をいろいろ講じてても、再発を何度も繰り返すことがある。このような難治性の再発翼状片に対して羊膜移植術の治療が行われている。その方法は、再発翼状片を切除した後に羊膜シートを結膜の部分に貼りつけるというものだ（二八五ページ図1下参照）。「譬^{たと}えていえば、コンクリートの上に、土^{なま}を盛ることで、植物が再び生えてくるように、再発翼状片を取り除いた強膜の上に羊膜を移植することで、その上に結膜の上皮が再生し、充血も残さず、外見的にもきれいに治ります」と、小林先生は解説する。

また、洗剤やパーマ液、コンタクトレンズ洗浄液などが誤って眼に入ってしまった、角膜を傷つける化学外傷にも羊膜移植術は有効だ。この場合は、羊膜で眼表面を覆って一時的な保護材（カバー）として使い、羊膜の下で角膜の傷が癒えるのを助ける。「すんでのところ失明をまぬがれ、しかも短期間で視力が一・〇まで回復するなど、劇的な効果を何度も経験しました」と、小林先生。角膜に穴が開く角膜穿孔^{せんこう}や角膜潰瘍では、穴が開いた部分に羊膜をつめものとして使用し、角膜の代用にもなる。羊膜移植術には、①眼表面の一部に貼りつける、②眼表面を覆う、③眼表面の穴が開いた部分につめるといった三種の方法があり、疾患の特徴によって単独、または

希望をつなぐ 先端医療

拒絶反応の少ない 羊膜を土台にして 角膜の再生を促す



①②大学内に併設されている石川県アイバンクで献眼された角膜の状態を研修医とともに確認する。
③レーザー共焦点顕微鏡は失明のおそれがあるアカントアメーバ角膜炎の早期診断にも役立っている。小林先生はこの顕微鏡を使って角膜に網目状の構造物があることを新たに発見。「Kobayashi-ストラクチャー（K-structure）」と命名された。④小林先生が開発したDSAEK専用の手術器具の一部。これにより日本人の手術成績が飛躍的に向上した。⑤1枚ずつ冷凍保存されている羊膜。

図1 羊膜移植術の方法

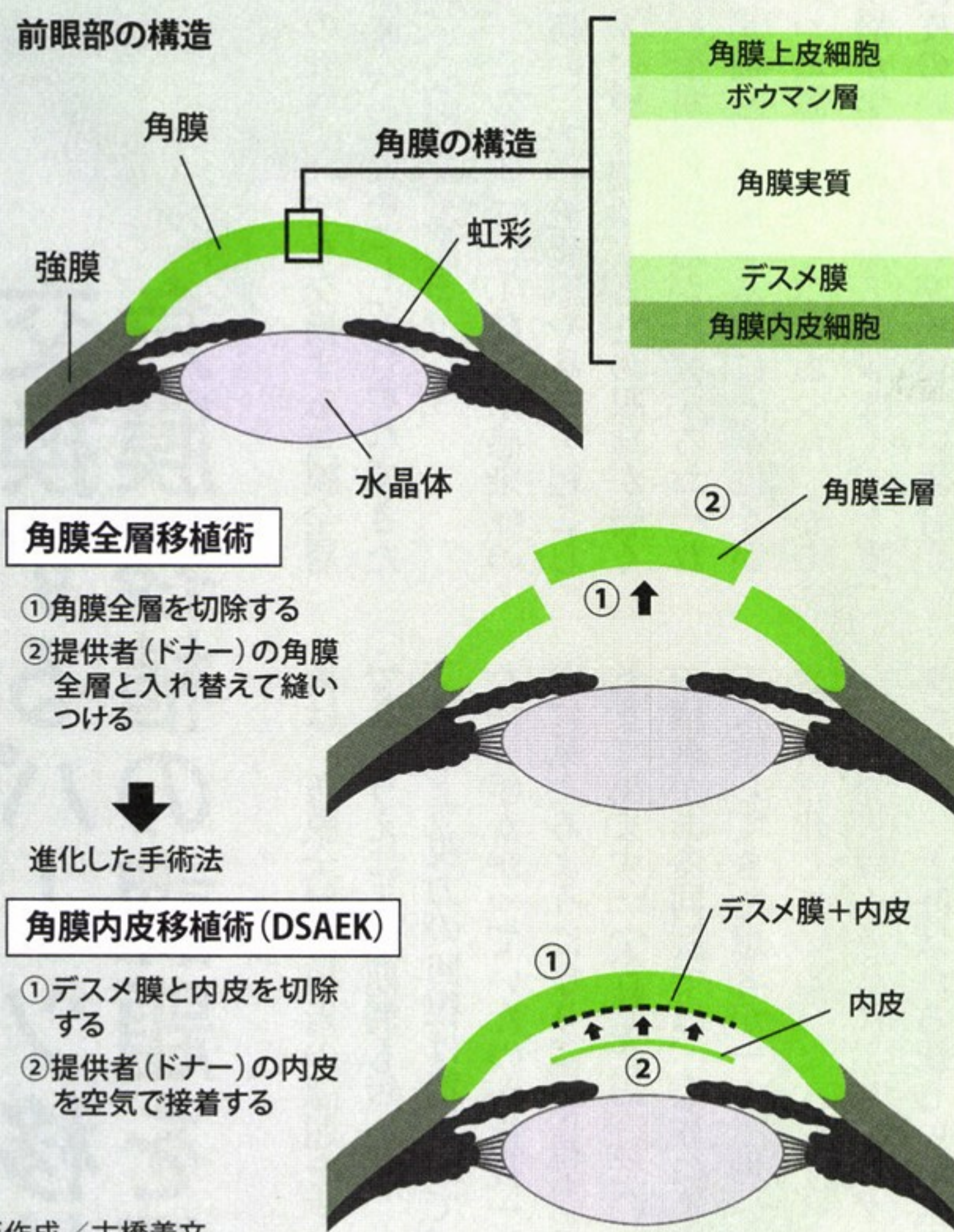


図2 角膜の構造と角膜移植術の種類

組み合わせる治療が行われる。対象疾患を具体的に示すと、先に挙げた疾患のほか、角膜上皮欠損、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、瘢痕性角結膜炎、結膜炎上皮内過形成、結膜炎腫瘍など幅広い。ただし、限界もある。「羊膜炎そのものが眼表面で増殖・再生するのではなく、あくまでもその足がかりにすぎないので、患者さん本人の角膜上皮や結膜炎上皮の幹細胞が残っていないければ、治療は成功しません」と、小林先生は説明する。また、羊膜炎は半透明の膜なので、角膜を羊膜炎ですべて覆った場合は視力が下がる。さらに重症のドライアイには効果が少ないこともわかっている。

白内障や緑内障の手術後に角膜移植が必要になることも

小林先生が羊膜炎移植術と同じくらい情熱を傾けて開発してきた先端技術が実はもう一つある。それが「角膜内皮移植術(DSAEK)だ。角膜移植術の最新の術式で、難易度が高いことでも知られるこの手術を、小林先生は二〇〇六年にアジアで初めて成功させたのである。

この先端技術を理解するために、まず角膜の働きと角膜移植について学びたい。角膜は黒目の表面を覆う厚さ〇・五ミリの薄い透明な膜で、眼の外側から角膜上皮細胞、ボウマン層、角膜実質、デスメ膜、角膜内皮細胞の五層構造となっている(二八五ページ図2上参照)。角膜の奥にある虹彩、水晶体とともに外から入ってくる光を網膜に集め、ピントを合わせるレンズの働きを持つ。この角膜が何らかの原因により濁ったり形が歪んだりすると視力が低下し、ものが見えなくなる。

視力回復に二年かかったのが、新技术により一か月に短縮

視力を取り戻すには、濁った角膜を透明な角膜と取り替える「角膜移植」が最終的には必要で、角膜の働きが損なわれ、内科的治療で治すことができない人がこの治療の対象となる。角膜移植が必要となる主な疾患には、水疱性角膜炎、角膜変性症、円錐角膜、角膜炎後の混濁などがある。このうち、水疱性角膜炎が最も多く、角膜移植の約半数を占める。

水疱性角膜炎とは、角膜の水分量を調整する内皮細胞が減少し、角膜に水分がたまってむくんでしまう病気だ。いろいろな原因によって起こるが、白内障や緑内障の手術を受けた後に発症することも珍しくない。一方、角膜炎後の混濁は高齢者に多くみられるが、最近では若年者にも増えている。コンタクトレンズの不適切な扱いによりアカントアメーバに感染して角膜炎を引き起こし、視力を失ってしまうことがあるのだ。

角膜移植を必要とする患者は毎年約三〇〇〇人で、実際に移植が受けられるのは一五〇〇人程度。国内に五〇か所あるアイバンクから年間一五〇〇眼の角膜が提供されているが、毎年およそ一五〇〇人ずつ新しい患者が増えているため、供給は追いつかない。「高齢者が多くなる中、角膜移植を必要とする人はさらに増えてくるでしょう。誰にとっても決して関係のない治療ではありません」と、小林先生は示唆する。

先端技術の話題に戻ろう。角膜移植は一〇〇年以上の歴史があり、その治療法は長い

傷ついた部分のみを交換するパーツ移植で角膜移植の課題を解決

間、角膜の五層すべてを交換する角膜全層移植術が唯一の方法として行われてきた(二八五ページ図2中参照)。

しかし、この術式には①縫合系感染症のリスクが高い、②拒絶反応や乱視を起しやす、③全層を切開するため眼球が弱くなり、軽い衝撃でも眼球が破裂するおそれがある、④視力が回復するのに一年近くかかるといった課題がいくつもあった。しかも角膜全層が傷害される人は少なく、上皮、実質、内皮のいずれかの交換でよい場合がほとんどだ。

そこで、傷害された部分のみを移植する角膜パーツ移植の概念が生まれ、米国で開発されたのが前述の角膜内皮移植術(DSAEK)である。「当科の杉山和久教授が開発者の医師と親しかったことから、じかに指導を受けることができました。準備期間に三年を費やし導入したものの、欧米人に比べて日本人の眼は小さく角膜も薄いので、手術の難易度は高く、最初はよく合併症を起していました」と、小林先生は当時の状況を説明する。このままでは世界標準の治療ができないと、小林先生は一〇種類以上の手術器具の開発に乗り出し、日本人でもDSAEKが安全に確実にに行えるように改良を加えた。

DSA EKは患者のデスメ膜と内皮を取り除いた後、提供者(ドナー)の内皮のみを糸を用いずに空気で貼りつける方法(二八五ページ図2下参照)で、水疱性角膜症が対象となる。つまり、角膜移植の約半数はDSA EKの適応というわけだ。この手

術は、角膜全層移植術の課題をすべて解消できるうえに入院期間も短い。

「なかでも視力の回復は驚異的で、移植した後一年かかっていたのが術後一か月で鮮明に見えるようになり、矯正視力も平均〇・七まで出ます」(小林先生)。二〇〇例以上の経験がある同院では、家族に手を引かれて入院してきた患者が一人で歩いて帰る光景は日常化している。

小林先生は、さらに「ダブルグライドテクニク」と呼ばれる新しい術式を開発し、患者の眼にドナーの内皮を挿入する際に起こる内皮傷害を最小限に抑えることにも成功。この技術によって角膜の透明性を生涯保てるようになり、患者は再移植を受けなくてもすむようになった。そして、現在はより薄いドナーの内皮を移植する新技術(DMEK)の安全性と有効性を確認中だ。「拒絶反応がなく、視力も一・五まで回復する究極の手術法です」と小林先生は解説する。一方で、国内をはじめ台湾や韓国の眼科医にも広く手術を指導し、眼の小さいアジア人にも角膜内皮移植術を安全に実施できるよう、その普及に努めている。

小林先生のもとには羊膜移植や角膜移植の最新技術で視力を取り戻した人々から、こんな感謝の便りがたくさん届く。「眼が見えなくなり、ゆとりを失くした心はいつも満たされませんでした。再び光を与えていただき、新しい人生が始まったような喜びにあふれています」。患者に生きる希望を与えるために、小林先生は臨床と研究の最前線に立ち続ける。

施設紹介



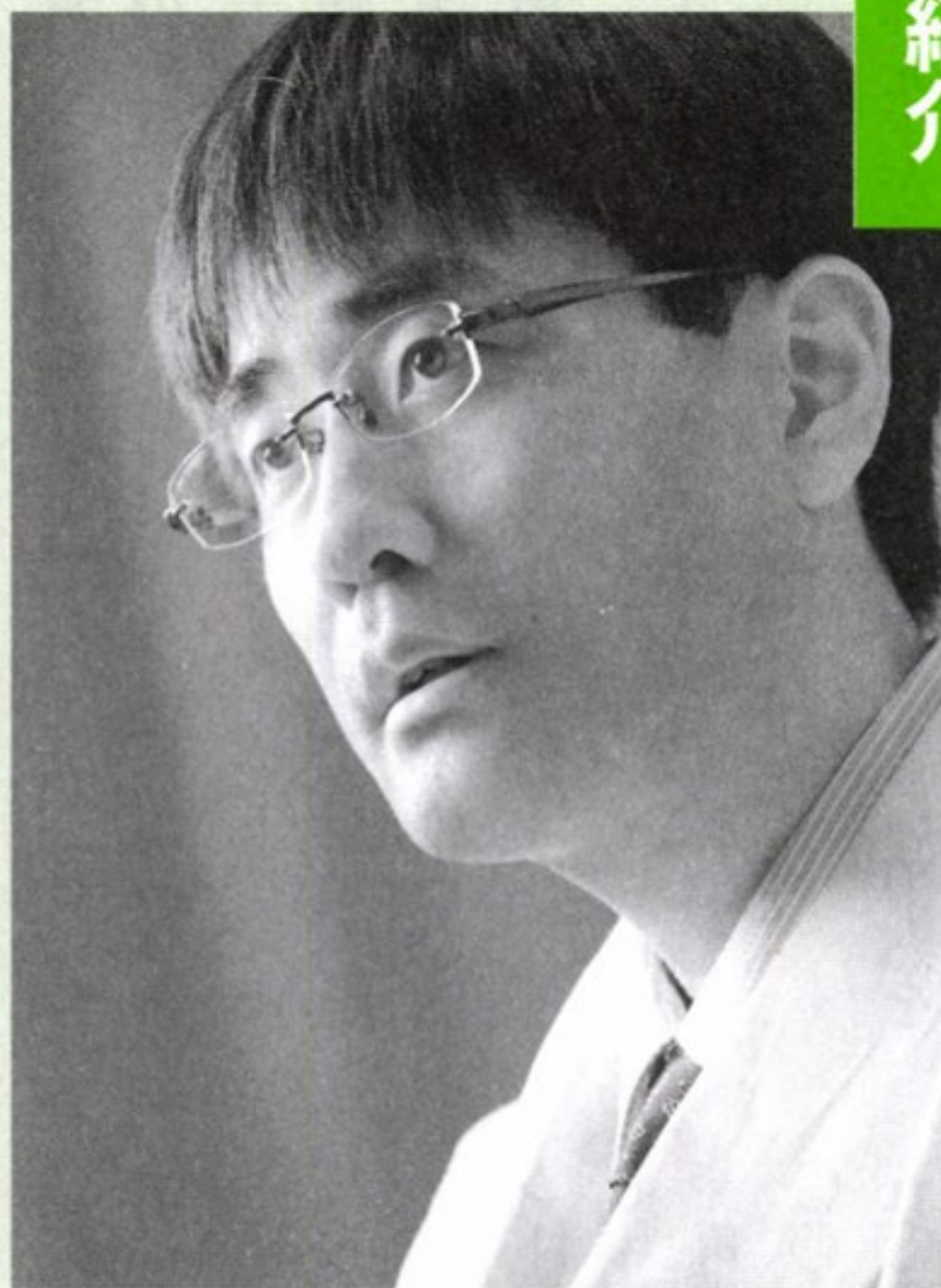
金沢大学附属病院

石川県金沢市宝町13-1
☎076(265)2000
web.hosp.kanazawa-u.ac.jp

施設の特徴

加賀藩の種痘所を起源とする金沢大学附属病院は150年の長い歴史を誇り、その間、北陸地方の中核施設として高度医療を中心に診療を提供、「最後の砦」的役割も果たす。眼科領域では北陸のみならず日本の医療をリード。角膜分野においても2003年に難治性眼疾患に対する羊膜移植の先進医療化を他院に先駆けて実現。さらに06年には角膜移植における角膜内皮移植術にアジアで初めて成功。12年には国内で最初の6歳未満で脳死判定されたドナーからの角膜移植を行った。同院には、患者はもちろんのこと、羊膜・角膜移植の技術を学ぶために全国およびアジア各地から多数の眼科専門医が訪れる。

研究者紹介



金沢大学附属病院眼科
臨床准教授

小林 顕先生

こばやし・あきら 1967年、新潟県生まれ。92年、滋賀医科大学医学部卒業。同年、金沢大学眼科学教室入局。マイアミ大学眼科(バスコムパルマー眼研究所)分子遺伝子学教室研究員、金沢大学助教を経て、2010年より現職。本邦における角膜移植医療の第一人者。07年日本眼科学会学術奨励賞、09年Ophthalmic Surgery Film Award最優秀賞など受賞多数。

Q1 医師になった動機

高校時代、化学者を希望していたが、尊敬していた化学教師から医学部をすすめられたのと、病に苦しむ高齢者を助けることにやりがいを感じて決意。小さい頃からプラモデル作りなどの細かい作業も大好きで、それが今、眼科手術にいちばん役立っているように感じる。

Q2 この研究に取り組んだ理由

羊膜移植はマイアミ留学時代に出会った角膜専門医の影響が大きい。角膜内皮移植は、恩師である杉山和久教授から米国の第一人者を紹介してもらい、刺激を受けた。海外に多くのことを学び、その治療技術を日本にも導入し、さらに発展させたいと考えた。

Q3 診療の信条

すべての患者さんに最高の治療を行うため、目の前の患者さんが自分の家族だったら、どう治療するかということを常に考えて取り組んでいる。

Q4 座右の銘

「Where there is a will, there is a way(精神一到何事か成らざらん)」。受験生時代に覚えたことわざで、非常に気に入っている。

Q5 気分転換・リラックス法

温泉(スーパー銭湯でも可)に入ること。診療や手術のストレスで常に交感神経が優位になっているため、副交感神経の刺激に努める。北陸は名湯が多く、心身ともにリラックスできる。

家庭画報

4

April 2013
KATEIGAHO

「春爛漫」特大号

陶芸家×料理家スタイリスト×家庭画報による
オリジナルの器誌上初公開

「京焼」の美、再発見

桜絶景を求めて

春の夢、桜咲く

関東

鎌倉の桜を巡る

関西

特別編 神崎・桜の里を訪ねて
パリに咲くSAKURA

中村勘三郎 特別追悼企画第二弾
勘九郎、七之助が語る
「父への想い」

パリ、ミラス、NY——
最新モードコレクション
鈴木京香が着る
春爛漫のエレガンス
大地真央
輝き続けるエイジレスビューティ

ハンディサイズ版刊行記念企画
旅の途中で読める感動エッセイ
阿川佐和子 新井 満
〈新連載〉宝塚歌劇100周年への道
第一回『ベルサイユのばら』
日本の木造遺産 富貴寺大堂