

モーニングクルーズ2

日時：2013年11月1日(金) 7:40～8:40
共催：第67回 日本臨床眼科学会／大塚製薬株式会社

角膜移植 DSAEK vs DMEK



北里大学医学部眼科 教授 **清水公也**氏

座長
コメント

モーニングクルーズは「角膜移植 DSAEK vs DMEK」をテーマにディベート形式によって行います。お互いに異なる立場からお話しいただき、討論していこうということです。

これまで角膜移植といえば、全層角膜移植術が主流でしたが、最近では角膜実質に混濁がない場合には角膜内皮パーツ移植が行われるようになりました。角膜パーツ移植はメリットも大きいですが、ドナーが薄く手術の難易度も上がるため、角膜を無駄にしてしまう可能性も高いといえます。世界的にはドナーが薄くなる角膜移植術へ移行しており、今回は、代表的な角膜パーツ移植術である DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty) と DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty) について議論していただきます。

DSAEK vs. DMEK

	DSAEK	DMEK
適応	偽水晶体性水疱性角膜症 (PBK) 虹彩切開 (LI) 後 BK Fuchs 角膜ジストロフィなど	
術後視力回復	やや早い	早い
拒絶反応	12%*	< 1%*
ECD 減少	20～40%	32～34%
手術難易度	高い	極めて高い
ドナー厚	約 150 μm	約 20 μm (破れやすい)

* Anshu, A. et al.: Ophthalmology, 119(3), 536-40, 2012

演題 1



DSAEKの立場から

東京歯科大学市川総合病院眼科 教授 **島崎潤**氏

演題 2



DMEKの立場から

金沢大学附属病院眼科 病院臨床准教授 **小林顕**氏

DSAEKの立場から



島崎 潤氏
東京歯科大学
市川総合病院眼科 教授

私自身の角膜内皮移植（内皮移植）の経験症例数は200例弱で、東京歯科大眼科全体としては約2倍を手掛けています。角膜移植全体のうち DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty) が占める割合は40%程度と、最も適応が多くなっています。ただ、DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty) の経験はありません。DMEK は多くのメリットがありますが、踏み切る勇気がありません。なぜ勇気が持てないかという“言い訳”をお話します。

DMEK のメリットは何と云っても、層間混濁や高次収差、散乱が少なく視機能が優れている点にあります。また拒絶反応がほとんどなく、早期のステロイド中止が可能です。技術的にはより大きな径のグラフトが挿入可能であり、有水晶体眼でも施行できるメリットがあります。

DMEKをやらない理由

ではなぜ、私がDMEKを手掛けないのか。その理由としては、術式のラーニングカーブが非常にきつく、経験が浅いうちはアイバンクや患者さんに迷惑がかかるのではないかとこの点がまずあります。また、欧米の報告が日本人の眼にそのまま当てはまるかも疑問です。DMEK が内皮移植の最終形ではないのではないかとこの思いもあります。

ラーニングカーブの問題については、DMEK におけるグラフト作成がトリッキーで、4.2%でデスメ膜が破れて移植に使えなかったという報告(Guerra,P.F.et al.:Ophthalmology.,118(12),2368-2373,2011)があり、DMEK を導入して最初の40眼では13%でデスメ膜の破れが生じたともされています。グラフト挿入も、初期の経験の報告 (Ham,L.et al.:Eye.,23,1990-1998,2009) では、フックス50眼中40眼で成功した一方で、20%が失敗しています。失敗例にはその後、DSAEK が施行され「DMEK は DSAEK をバックアップと考えれば有用」と結論付けられていますが、日本でのドナー不足の現状を考えればこの考え方には疑問があります。

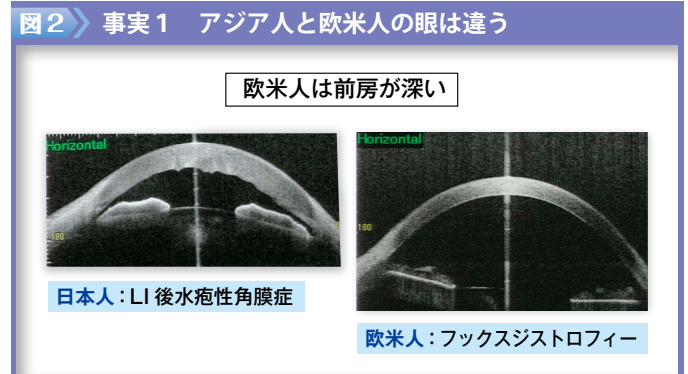
術後管理にも課題があります。Frederico P.Guerra 氏らの報告 (Guerra,P.F.et al.:Ophthalmology.,118(12),2368-2373,2011) ではグラフトの接着不良が62%に起きています。経験を積み重ねれば最終的には4%まで減少し、二次的 DSAEK の施行も減ったとの報告 (Dapena,I.et al.:Ophthalmology.,118(11),2147-2154,2011) もされています。

DMEK はうまくいけば DSAEK 以上の視力回復が可能です。ただ第一人者の医師が施術しても最初の20～40例程度まではグラフトの作成、移植操作、術後管理でのトラブルが避けられ

ないと解釈しています(図1)。

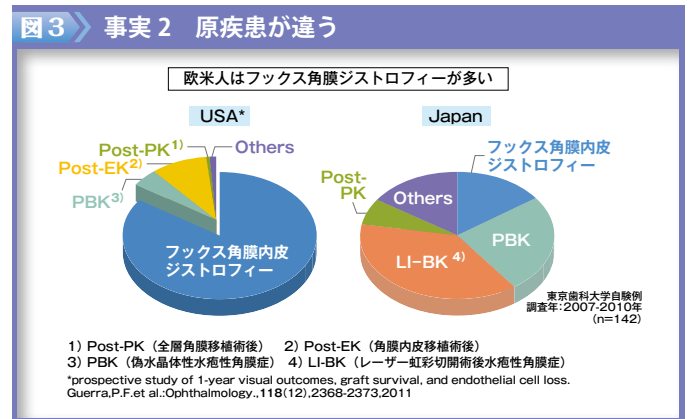
日本人と欧米人の眼の違い

もう一つの問題として、欧米と同様の結果が日本でも得られるかという点があります。まずアジア人と欧米人とでは、前房の深さ、移植適応の原疾患、角膜浮腫の程度に違いがあるようです(図2)。



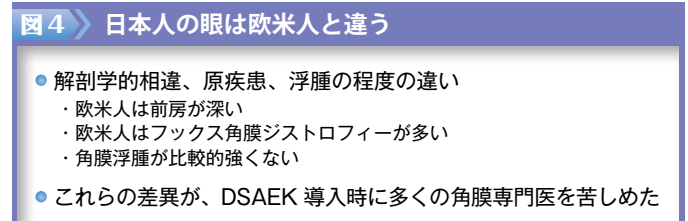
島崎 潤: 第67回 日本臨床眼科学会, 2013年11月

原疾患についても、米国ではフックス角膜内皮ジストロフィーが多いのに対し、日本人では当院のデータからみて非常にバラエティに富んでいます。レーザー虹彩切開術後のBKが最も多いのですが、偽水晶体性水疱性角膜症、フックス角膜内皮ジストロフィーなどもみられます(図3)。

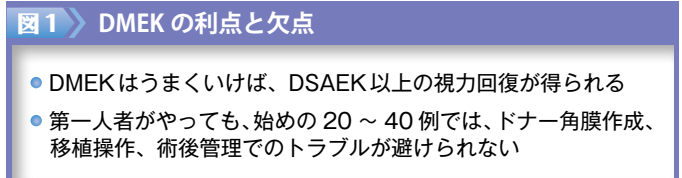


島崎 潤: 第67回 日本臨床眼科学会, 2013年11月

ドナー角膜の不足により、我が国での水疱性角膜症は角膜浮腫の程度が強いという問題もあります。こうした欧米人と日本人の眼の違いは、DSAEK 導入時にも多くの角膜専門医を苦しめました。欧米人の目であれば鑷子で DSAEK グラフトを挿入できますが日本人では手技の工夫が必要でした。同じような事象が DMEK でも起こり得るのではないかと考えています(図4)。



島崎 潤: 第67回 日本臨床眼科学会, 2013年11月



島崎 潤: 第67回 日本臨床眼科学会, 2013年11月

DMEKは内皮移植の最終形か

感覚的な表現になりますが、DMEKが内皮移植の最終形ではないとも考えています。再生医療技術の進展でヒト内皮細胞の培養などが可能になり、iPS細胞を使った内皮細胞再生も慶應大などから発表されています。こうした技術は近い将来、臨床応用されるでしょう。その可能性が見えているのにこうした難易度の高い移植術を行う必要があるのかどうか。もう少しすれば培養

内皮細胞移植が可能になるのではないかと期待もあります。その実際の手法がどうなるのかということは別にして、内皮側が外側になってしまうデスメ膜を苦労して伸ばすような、DMEKに必要な操作はおそらくいなくなるのではないかと思います。

DMEKは素晴らしい手術です。視機能の早期回復や拒絶反応の少なさなど、現状ではおそらくベストといえるでしょう。自分としても非常に興味を持っており、機会があれば、経験が豊富な施設を見学したいと願っています。

モーニングクルーズ 演題2

DMEKの立場から



小林 顕氏

金沢大学附属病院眼科
病院臨床准教授

DSAEKのさまざまな問題点が指摘されてきましたが、技術の進歩などで克服されつつあります。DSAEK特有の術後合併症は、ドナーの接着不良やPrimary failureなどが指摘されましたが、克服が可能になりました。課題を強いていえば欧米の眼科専門医の懸念は術後最高到達視力が平均0.7程度ということです。視力上昇が十分でないのはホストの角膜実質とドナー実質の間に白濁したインターフェースを生じることが要因の一つともいえます。

DMEKは術後視力の早期回復が可能

DMEKは、ホストのデスメ内皮の除去後にドナー内皮グラフトを接着する手術法で、標準化が進んでいます。手術のポイントは、デスメ膜ドナー上方に少量の空気を注入してドナーを伸展させて、完全に伸ばした後で空気を完全に抜き、ドナー下方に空気を入れて接着する点で、デスメ膜を除去するのは必須でしょう(図1、2)。

図1 DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty)

- 2007年にMellesにより開発された
- デスメ膜と内皮細胞のみを移植

ドナー内皮グラフト

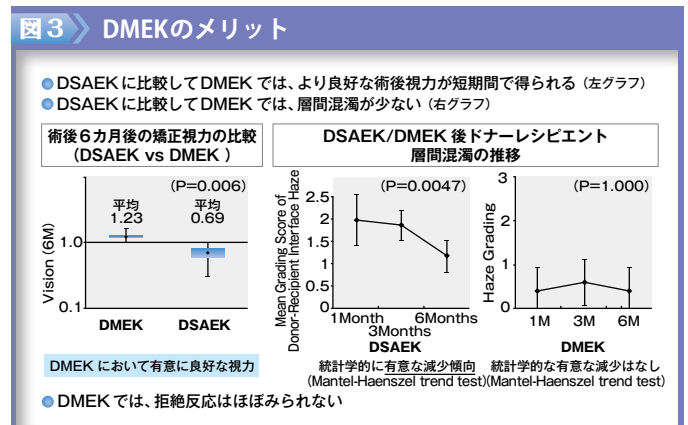
小林 顕：第67回日本臨床眼科学会，2013年11月

図2 DMEKの手順

- 1 デスメ膜を抜く
- 2 ドナー上部に空気を入れグラフトを伸ばす
- 3 ドナー上部の空気を抜く
- 4 ドナー下部に空気を入れグラフトを接着させる

小林 顕：第67回日本臨床眼科学会，2013年11月

これまでわれわれはフックス角膜ジストロフィーをDMEKの適応としてきました。最初に手掛けた症例(71歳女性)は、術前視力が0.4でしたが、DMEK術後2週後に矯正視力で1.5を得ています。DSAEKでは100例以上施行してもそれほど高い視力が出たことはなく、DMEKによる術後早期からの高視力を実感しています。海外データなどでは、術後6カ月での矯正視力が0.8以上の割合は、DSAEKでは20~40%(Guerra,P.F.et al.:Ophthalmology.,118(12),2368-2373,2011)ですが、DMEKでは70~80%(Dapena,I.et al.:Ophthalmology.,118(11),2147-54,2011)となり、DMEKではより良好な術後視力が短期間で得られるとされています。自験例でもDSAEKと比較してDMEKでより高視力が確保できたことが分かり、アジア人でもDMEKによる高視力の獲得は事実でした(図3左グラフ)。



小林 顕：第67回日本臨床眼科学会，2013年11月

DMEK術後の前眼部OCT所見では、角膜切開の筋は確認できますが、正常角膜とほとんど区別がつかず、解剖学的にも同一の角膜に戻ります。レーザー共焦点顕微鏡で、DMEK術後の状況を観察したところ、デスメ膜の混濁がなくなり、内皮も正常化していることが分かります(図4)。

図4 DMEK術後のレーザー共焦点顕微鏡所見

時期	デスメ膜	内皮
術前		
術後		

小林 顕：第67回日本臨床眼科学会，2013年11月

デスメ膜付近の層間混濁を4段階にグレード分けしてDMEKとDSAEKとを比較した結果では、DSAEKでは術後6カ月でも相当な層間混濁があり、時間経過とともに減少するものの1年経過後も混濁が確認できます。一方、DMEKでは術後1カ月で層間混濁がほとんどなく、その後も持続していません(図3右グラフ)。

内皮細胞密度減少率は、自験例でDMEKの32.2%に対し、DSAEKでは26.5%でした。DMEKの利点とされる拒絶反応も0.7%という報告(Anshu, A. et al: Ophthalmology, 119(3), 536-40, 2012)があり、これはメリットの一つでしょう。

DMEKの施行、米国内でも少数派

2012年の米国におけるDMEKの現状を紹介します。全角膜移植の38.6%が、角膜内皮移植で行われており、DMEKが全角膜移植に占める割合は1.2%、内皮移植の3.2%でした。米国内でDMEKは非常に関心を集めるトピックスですが、まだまだ症例数としては少数派であり、症例数は非常に緩やかに伸びていくのではないのでしょうか。

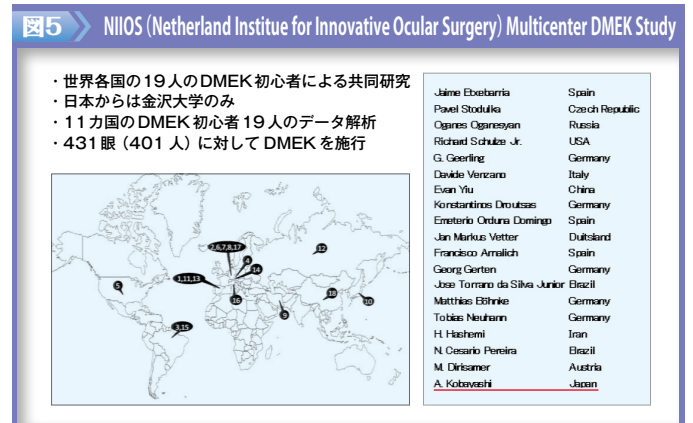
DMEKの問題点は、世界でもトップレベルの術者でも、Primary failureや空気再注入が多く、ドナーの採取失敗やドナーの裏返しなどを経験するという点です。特に日本ではドナー採取の失敗は許されません。DMEKではOCTを活用してドナーの接着確認を行うことも求められます。

もし、DMEKを志すのであれば、ウェットラボコースの受講は必須です。またDMEKの適応も、世界的にはフックス角膜ジストロフィーが主体で、欧米でのDMEK適応症例は羞明を除去する手術と位置付けられています。このため、基本的に角膜混濁がなく、日本とは違う疾患をみているようなイメージ

すらあります。また、器械や手技の開発も必要でしょう。われわれは空気コントロールが重要になるので33Gのカニユーラを開発し、DSAEKでも活用しています。

09年にはDr.PriceがDMEKの手技を改良したDMAEKを開発、提唱しています。ドナーの挿入をDSAEKと同様な手技で行い、DMEKに近い視力を確保できるというハイブリッド型の術式です。

DMEKの多施設国際共同研究(NIOS)も進められています。世界11カ国の19人のDMEK初心者による共同研究で、日本からは金沢大が参加しています(図5)。



小林 顕：第67回 日本臨床眼科学会，2013年11月

DMEK適応の拡大を視野に発展を

DMEKではきわめて良好な術後視力が得られます。ただ、DSAEKに比べると内皮細胞の減少率は高い上、難易度が高く、まだまだ発展途上の手術です。最もいい適応はフックス角膜ジストロフィーですが、適応拡大が望まれます。

DMEKの今後の可能性

清水氏 2つの術式におけるデスメ膜剥離の考え方を教えていただけますか。

小林氏 臨床的にはホストのデスメ膜を剥いだ方が接着力は高くなります。DMEKのように、より高い接着力が求められる手術では、できるだけ障壁となるようなものを除外する必要があり、機能している内皮細胞がある場合の除去も重要です。一方、DSAEKでは臨床的に空気で押し付ければ、ヒトの内皮細胞は弱く、すぐ死滅するため、デスメ膜を剥がさずに施行できます。つまりDMEKでは可能な限りの環境を整えて接着力を確保する必要があるということです。

島崎氏 DMEKを行う上で、ドナーグラフトを作成するのと、ドナーを挿入する時とどちらの難易度が高いのでしょうか。

小林氏 やはり、挿入する時だと思います。ドナーの作成は高い確率で作業ができますが、挿入時にトラブルを起こすことが多いです。

島崎氏 米国では、プレカットドナーを扱っているように伺っていますが、そうしたドナーの活用は考えられますか。

小林氏 すでにDMEKドナーが扱われており、以前から米国のアイバンクに対して作製を要請していましたが、今年になってよ

うやく、DMEKドナーの扱いを始めています。現在、DMEKドナー移植後の内皮障害の有無などについて細胞の生存率を検討しています。検討の結果、DMEKドナーの活用が可能なら、難易度の高いドナー作成時の剥離は回避できるようになるでしょう。

清水氏 島崎先生からはDMEKが角膜内皮移植の最終形ではないのではないか、との指摘がありました。再生医療の進歩を待つだけでなく、今できる最大限の治療をすべきではないでしょうか。

島崎氏 DMEKについて、実施施設への見学なども検討しています。きっと見学をした後は、DMEKに対する認識が変わるだろうと思います。ただ、DMEKの症例をフックス角膜ジストロフィーだけだとすると、非常に適応が限られてしまいます。フックス角膜ジストロフィーは、デスメ膜の剥離だけでも良くなる症例がありますし、治療選択肢の拡大も見込まれていますので、適応の限定はDMEKによるリスクベネフィットから言ってもったいないと思います。

清水氏 DMEKは術式を含めて未完成な印象を受けます。今後の改善点についてはいかがでしょうか。

小林氏 アジア人ではグラフトの挿入が難しいと思います。欧米人であれば容易に前房にドナーを挿入できますが、日本人では前房が浅く硝子体圧が高いため、ドナーが飛び出してしまう可能性が高いのです。アジア人向けにもっといい手術器具が開発される必要があるでしょう。