

角膜ジストロフィ

崎元 暢
杉浦眼科

はじめに

今回のわかり易い眼科講座では、角膜の遺伝性の混濁である角膜ジストロフィについて述べていく。2016年20巻3号の角膜移植講座でも「角膜ジストロフィとその移植の適応・実際——保存角膜を用いた角膜移植について——」と題して角膜ジストロフィを採り上げたが、本稿では代表的な角膜ジストロフィについて掘り下げて解説したい。

角膜ジストロフィとは

一般に「ジストロフィ」とは、「異栄養症」、「栄養失調症」または「発育異常」とも訳される医学用語である。実際には、筋ジストロフィに代表される遺伝性の神経筋疾患などの進行性・全身性の疾患に対して用いられる。一方、眼科領域においては、全身に原因となる疾患がなく遺伝的な要因によって眼障害を来す原発性の疾患に対し、ジストロフィという用語を用いることが多い。角膜ジストロフィは、両眼性に非炎症性の角膜混濁を来す病態であり、遺伝性・進行性を有し、他に全

身異常を伴わないのが特徴である。同じ沈着を病態とする疾患として角膜変性があるが、これは外傷や感染、炎症、加齢、または他の眼疾患などにより二次的な角膜組織の変化をきたしたものを指し、遺伝性はないとされる。

角膜ジストロフィの診断について

角膜ジストロフィは、その混濁・異常の部位の面からは上皮基底膜ジストロフィ、Bowman膜ジストロフィ、角膜実質ジストロフィ、角膜内皮ジストロフィに大別される。また、遺伝形式からは常染色体優性遺伝（1対の遺伝子・DNAの片方に異常があれば発症する）ジストロフィと常染色体劣性遺伝（1対の遺伝子・DNAの双方に異常がある場合のみ発症する）ジストロフィとに大別される。そしてその細隙灯顕微鏡所見（角膜混濁の性状、深さ）、病理組織学的所見から細分されてきた。特に病理組織学的所見については、各疾患で特異的な沈着物から確定診断に至るものであるが、この方法では角膜移植によって得られた検体からでしか行うことができず、角膜移植適応症例のみで行われ、しか



図1 顆粒状角膜ジストロフィ2型の1例
50歳代、女性。顆粒状の混濁を認める。

も手術後の診断という点では、病理組織学的検討の診断的価値は高くない。

1990年代後半に入り、様々な角膜ジストロフィの原因遺伝子とその変異が次々に明らかとなり、患者血液からDNAを採取し遺伝子配列を検討する遺伝子診断が臨床の現場に導入された。特に、角膜実質ジストロフィで常染色体優性遺伝を呈する疾患のほとんどがTGFBI遺伝子（transforming growth factor beta-induced gene）を原因遺伝子とすることが明らかとなることで、この領域における病態の理解と診断、そして予後の予測が飛躍的に向上した。角膜ジストロフィの遺伝子変異解析では本邦の眼科医による貢献によるところが大きく、本邦からの報告で様々な原因遺伝子が明らかになっていることを強調しておきたい。

代表的な角膜ジストロフィについて

1) 顆粒状角膜ジストロフィ2型 (Avellino型)

角膜ジストロフィの中でも、もっとも臨床において遭遇する角膜実質ジストロフィがこのタイプである。角膜の実質浅層にやや濃い白色顆粒状混濁が、実質のやや深層には線状、星芒状の混濁が認められ、加齢とともにその混濁数は増加していく（図1）。さらに進行すると顆粒状混濁の間に淡い上皮下混濁を生じていく。このジストロフィは若年時から認められるが無自覚であることが多く、壮年期以降に混濁が増強してくるため、老年期になると白内障の出現と相まって視力管理に問題を来すことが多い。



図2 ホモ接合変異の顆粒状角膜ジストロフィ2型例
20歳代、男性。強い角膜混濁を認める。以前に施行した角膜電気分解により一部混濁が薄く認められる。

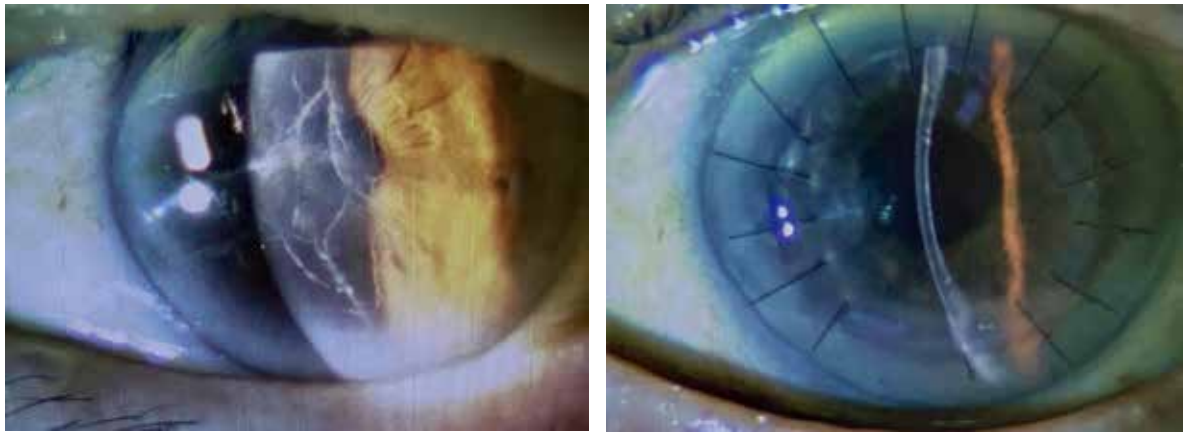
先述した TGFBI 遺伝子の 124 番目アミノ酸のアルギニンがヒスチジンに変異する (Arg124His、R124H) 点変異によって生じることが明らかとなっている。病理組織学的には、上皮下の混濁がリン脂質、実質やや深層の混濁がアミロイドの沈着として認められる。遺伝子診断導入前は、リン脂質が沈着する角膜ジストロフィが顆粒状角膜ジストロフィ、アミロイドが沈着する角膜ジストロフィが格子状角膜ジストロフィと分類されており、稀に顆粒状と格子状の両者の所見を呈するのが Avellino 型とされていたが、この遺伝子診断の導入により本邦の顆粒状角膜ジストロフィのほとんどが Avellino 型（現在では顆粒状角膜ジストロフィ2型と呼称）であることが明らかとなった。また、比較のみられる角膜ジストロフィであるため、両親と

も本疾患である子において、その2本鎖DNAの双方に変異を認めるホモ接合変異を生じ、幼少時から強い角膜混濁と視力低下を来す症例を経験する（図2）。

治療は、治療的レーザー角膜切除術や角膜移植である。また、本疾患においては1世紀以上前から角膜電気分解術が有効であることが報告されており、通電によって上皮下に沈着するリン脂質を分解することで混濁が減少することがその奏功機序だと考えられている。

2) 格子状角膜ジストロフィ

格子状角膜ジストロフィは、アミロイド沈着による線状・棒状もしくは結節状混濁を角膜実質に生じる角膜ジストロフィである。混濁のパターンや遺伝子変異からさらに3つに



A

B

図3 格子状角膜ジストロフィⅢA型の1例

A：70歳代、男性。術前矯正視力0.2。

B：層状角膜移植術後6か月。矯正視力0.8。

分類される。すなわち、角膜中央部の実質浅層に細かく不規則な針状・点線状の混濁が密集し格子状を呈するⅠ型、家族性で日本では極めて稀なⅡ型、実質浅層から中層にⅠ型よりも太い格子状混濁をもつⅢ型・ⅢA型である。Ⅰ型は、左右対称の混濁で TGFBI 遺伝子 124 番目のアルギニンがシステインに変異する (Arg124Cys, R124C) のに対し、Ⅲ型・ⅢA型は、格子状の太い混濁という点では共通するものの、棍棒状であったり針状であったりと様々であり、混濁の程度も左右非対称性であることが多い。さらに遺伝子変異も TGFBI 遺伝子上の複数の異なる変異が報告されているうえ、同じ変異でも症例によって混濁の様式が全く異なる事例を経験する。同じ症例において左右眼で全く混濁の様式が異なるケースにすら遭遇する。さらに、

Ⅲ型・ⅢA型は常染色体優性遺伝でありながら家族内に発症する症例をほとんど認めない孤発例であることが多く、浸透率と呼ばれる遺伝子変異の実際の発症頻度が低いことも特徴である。

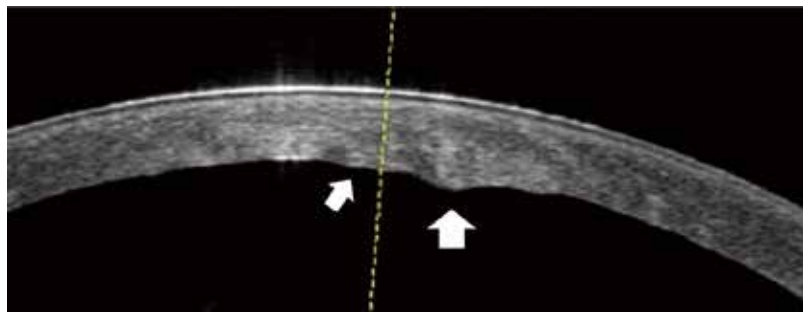
治療は、実質浅層よりも深い層に混濁がみられることが多いため、治療的レーザー角膜切除術は適応とならず、層状角膜移植術の適応となる (図3)。Ⅲ型・ⅢA型において実質深層に太い混濁を認める症例では、角膜後面が前房側へ突出する結果、角膜後面乱視が悪化し混濁の程度はひどくないにも関わらず視力低下を来す症例があり、深層層状角膜移植術の適応となる (図4)。

3) 斑状角膜ジストロフィ

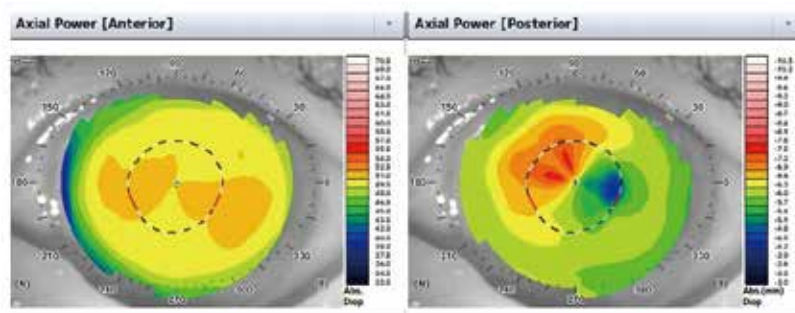
斑状角膜ジストロフィは、常染色体劣性遺



A



B



C

図4 格子状角膜ジストロフィⅢA型の1例

A：太い針状の混濁を角膜実質深層に認める。矯正視力0.5。

B：前眼部光干渉計断層計所見。実質深層の沈着のために角膜後面が前房方向に凸に突出している（矢印部）。

C：前眼部光干渉断層計による角膜後面乱視測定。角膜前面（左）にくらべ後面（右）の不正乱視が強く認められる。

伝であり、左右対称性にムコ多糖の沈着が角膜実質全層のみならずボーマン膜、デスメ膜・内皮細胞層までみられるのが特徴である。その名の通り斑状の混濁がみられるのが特徴であるが、それに加え実質中のびまん性混濁も伴う。異常プロテオグリカンの沈着が原因とされ、CHST6 遺伝子異常により発症することが大阪大学・西田教授らのグループが発見した。深層層状角膜移植術の適応であるが、全層角膜移植術が選択されるケースもある。

4) 膠様滴状角膜ジストロフィ

膠様滴状角膜ジストロフィは、常染色体劣性遺伝であり、角膜上皮下から実質浅層にアミロイド沈着によるびまん性混濁や顆粒状の隆起性病変、血管侵入をきたす稀な疾患であり、1914年に中泉らによって報告された。原因遺伝子はMIS1 遺伝子の異常であることが大阪大学・辻川教授らのグループによって報告された。角膜移植の適応であるが、移植後の再発率が高いことが特徴であり、治療用コンタクトレンズの連続装用が進行を遅らせることが報告されている。

5) フックス角膜内皮ジストロフィ

数ある角膜ジストロフィのなかで、いまだその遺伝性について明らかにされていない疾患の代表格がフックス (Fuchs) 角膜内皮ジストロフィである。本疾患は、変性を来した

内皮細胞が異常コラーゲンを産生してデスメ膜と内皮細胞層の間に蓄積させて内皮細胞を脱落させるとともに内皮細胞としての極性を失う疾患であり最終的に高度の内皮細胞減少により水疱性角膜症に至る。従って他の角膜ジストロフィと異なり、混濁・沈着物を来す疾患ではない。フックス角膜内皮ジストロフィは3病期に分けられ、自覚症状が無く滴状角膜のみがみられるなど内皮の限局性変化にとどまるのが第1期、視力低下が出現し、角膜内皮細胞の機能低下による実質の浮腫と上皮の浮腫を生じるのが第2期、角膜浮腫が増強し上皮下に瘢痕組織が形成されるのが第3期として分類されている。第1期では経過観察となるが、第2期以降が角膜内皮移植術や全層角膜移植術の適応となる。従来、欧米には多く本邦では比較的少ないとされてきたが、近年では本邦でも欧米並みに増加しているのではないかと指摘されている。

おわりに

代表的な角膜ジストロフィについて概説した。特にフックス角膜内皮ジストロフィを対象にして、再生医療を応用した培養角膜内皮細胞移植も臨床試験段階にあるが、実臨床ではまだほとんどの角膜ジストロフィの治療が提供角膜による角膜移植であることを強調しておきたい。