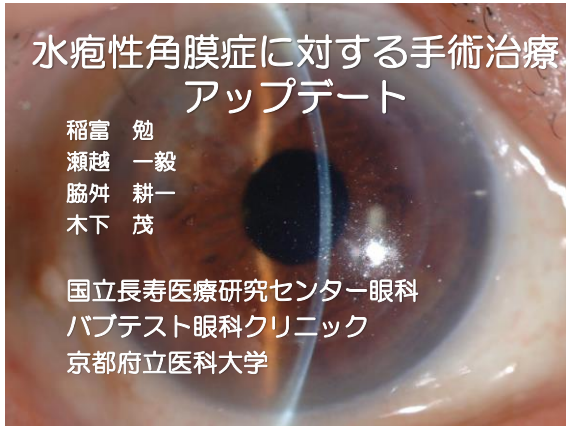


水疱性角膜症に対する手術治療アップデート

稲富 勉
 瀬越 一毅
 脇舛 耕一
 木下 茂

国立長寿医療研究センター眼科
 バプテスト眼科クリニック
 京都市立医科大学



インストラクションコースのねらい ～ 角膜内皮疾患の理解と内皮移植治療 ～

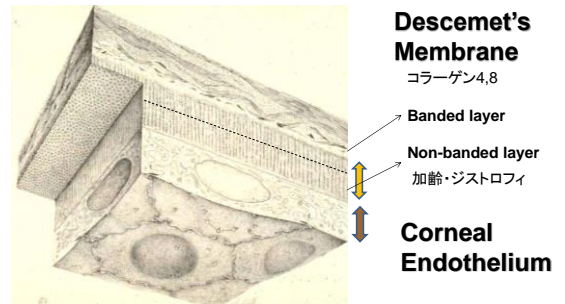
- 角膜内皮の基礎と疾患
- DSAEKの基本と手技
- 特殊症例への応用
- DSAEK後の管理と合併症
- DMEKの基本と手技

角膜内皮細胞の大原則



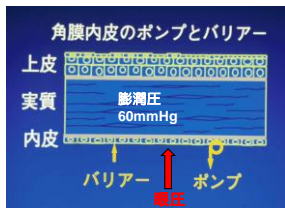
- 弱いバリアーで前房水と交通
- ポンプ機能で含水率が維持
- 角膜内皮細胞は増殖しにくい
- 加齢・疾患により減少

角膜内皮細胞には**ミトコンドリア**が多数存在する！
エネルギー代謝を用いた機能



角膜内皮機能 含水率の調節と前房水移動

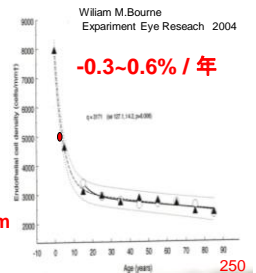
- ◆ 弱いバリアー機能
- ◆ 強いポンプ機能

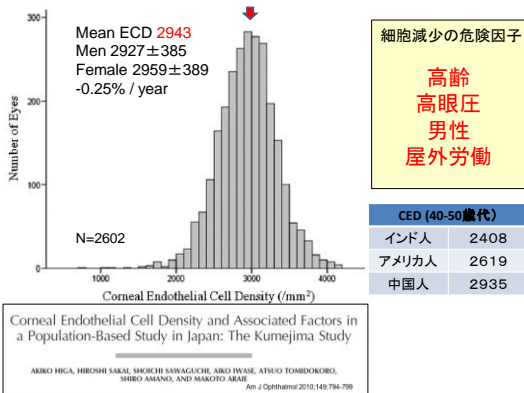


含水率(78%)と栄養供給
角膜形状と透明性の維持

角膜内皮の密度と増殖

- 生体内では増殖しない
- 細胞数(40-50万)
- 細胞密度(CD):
 - ✓ 正常: 2000-3000 cells/mm²
 - ↓ ポンプ数の増加
バリアー機能の増加
 - ✓ 内皮機能不全: <500 cells/mm²



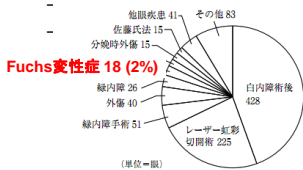
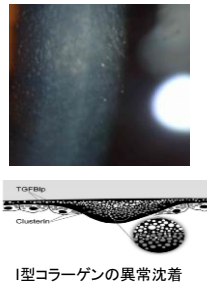


水疱性角膜症の鑑別

- 水晶体は？
- 両眼性？
- 内眼手術・レーザー既往
- Guttata, PE
- コンタクトレンズ長期装用歴
- DM /ぶどう膜炎治療の既往
- 外傷・鉗子分娩の既往

Fuchs角膜内皮ジストロフィ

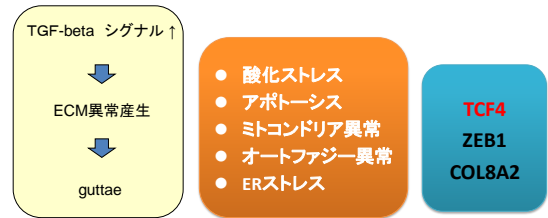
- 1910年 Ernest Fuchsにより報告
- guttaeの形成と内皮障害
- 早期発症型と晩期発症型
- 両眼性&進行性
- 女性：男性 = 2.5 : 1



本邦における水疱性角膜症の原因 Shimazaki et al. Cornea 2007

Fuchs角膜ジストロフィの病態

- ①細胞外基質の異常産生 ②環境・細胞因子 ③遺伝子背景



Fuchs角膜内皮ジストロフィ

- 日本人では少ないが、白内障術前検査で指摘されることが多い
- 両眼性のgutattaが決めて
- TCF4などの遺伝子背景と多因子疾患
- 実質型角膜ヘルペスと診断されていることがある

角膜内皮炎

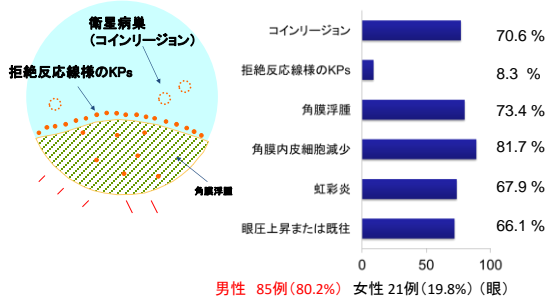
角膜内皮をターゲットとする原発性の炎症

- 角膜後面沈着物 (KPs)を伴う角膜浮腫
- 角膜内皮細胞密度が減少する
- 移植眼では拒絶反応との鑑別が重要



1982年にKhodadoustとAttarzadehが初めて報告 (Am J Ophthalmol,1982)

CMV角膜内皮炎の診断時の所見



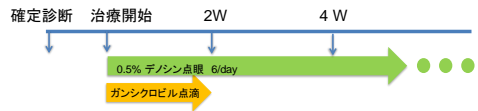
抗CMV治療

全身投与 (2週間)

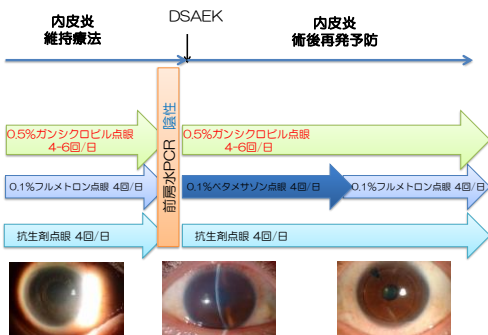
- ガンシクロビル (デノシン®) 点滴 (5mg/kg x 1日2回) x 14日
- パリキサ® 内服 (1800mg/分2/day) x 14日から30日

局所投与

- 0.5% ガンシクロビル 点眼 6回/日から開始
- ステロイド点眼 (0.1%フルメトロン®) 4回/日
- 抗菌薬点眼 (クラビット® etc) 4回/日



術前術後プロトコール



CMV角膜内皮炎

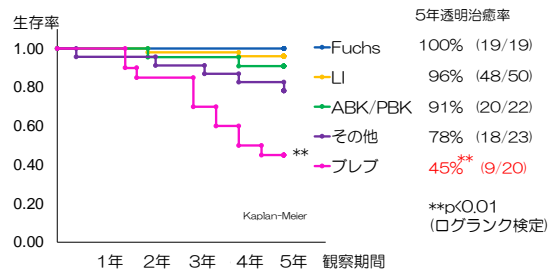
- CMVにより引き起こされる角膜内皮炎でありCoin lesionを特徴とする
- 典型例と非典型例がある
- PCRにより確定診断を行う
- ガンシクロビル点眼・点滴が有効
- 再発予防と移植後療法が重要となる

DSAEK のメリット

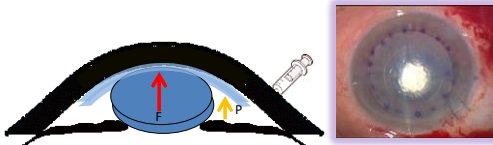
- 術後の視機能が良い
- 縫合系関連の合併症がない
- 手技がやさしい
- 拒絶反応が少ない
- 隅角が維持しやすい
- 再手術が容易



DSAEK術後透明維持率 (原疾患別) 原疾患により予後が異なる



グラフト接着と空気タンポナーデ効果



接着力 = F 浮力 + P 前房内圧

- 前房内の空気量 \neq 空気圧
- 眼圧(グラフト接着後) ← BSS注入量で調整
- 内皮機能/創傷治癒

手術ポイント(1)

- デスメ膜は ” やさしく ” 剥ぐ
- 過剰空気/浅前房では空気が**迷入**する！
- 眼圧/前房深度で**空気径**は変化する。
- BSS注入で**高眼圧**を作成し終了する。
- 空気量は瞳孔**ブロック**のリスクを考慮して調整する。

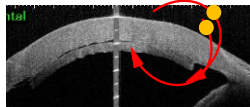
手術ポイント(2)

- 視認性を維持する工夫と手術に慣れておく
(染色、サージカルスリット照明)
- 挿入時の合併症に注意する
- グラフト作成と偏心時の対応
- 粘弾性物質による保護

手術ポイント(3)

- 十分な創部閉鎖が基本
- 空気の硝子体迷入に注意する
- 接着不良にはグラフト縫合が有効である
- BSS硝子体注射による眼圧維持

Surgical Tips



MANI 10-0 Nylon 1410S

- グラフトを空気で持ち上げておく
- 前房深度を維持する
- 眼圧を保つ
- 均等な縫着(1~4本)
- 長湾な針で持ち替える
- 縫合は緩め、合わせる程度に

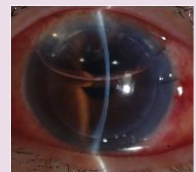


術後診察のプロトコール

- 術後1時間(仰臥位)→術後3時間(座位)→術翌日
- 術直後1時間は必ず**ベッド上安静にて仰臥位を保つ**

<術後早期の診察のポイント>

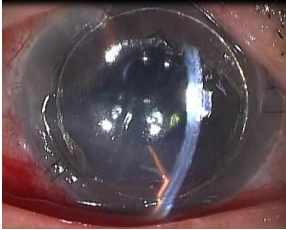
1. グラフト接着
2. 空気量
3. 瞳孔の大きさ
4. 前房深度
5. 空気の迷入の有無



瞳孔ブロック

瞳孔ブロックを生じている、もしくは予想される場合

- 1. 散瞳(予防的)
2. 空気量調節

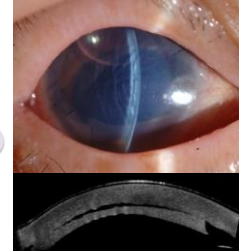


グラフト接着不良

層間スペースの幅と面積に応じて

- 1. 仰臥位を継続し、3時間後に再度診察
- 2. 空気再注入
- 3. グラフト縫合

層間スペースが閉鎖腔であれば、自然閉鎖が期待できる



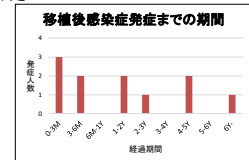
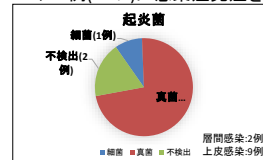
術後管理のポイント

- 術後3時間の仰臥位維持
- ブロックリスク、空気迷入、虹彩形状に応じて体位維持を判断する
- ブロックリスク眼は適切に空気抜去を計画する
- 術後OCTによる接着不良の確認と処置を行う

DSAEK術後感染症

2007年8月から2018年9月までに施行したDSAEK症例639例

→11例(1.7%)に感染症発症を認めた



DSAEK術後感染症の起炎菌は真菌が多い

早期のみでなく、晩期にも術後感染症に注意が必要

典ら: 日眼会誌 125-22-29, 2021

感染予防のためのグラフト管理

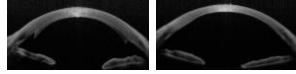
- temperature reversal
 - グラフト挿入10分前から保温庫(38度)でwarming
- bacterial/fungal contamination
 - グラフトリンス
 - 培養液の保存
- 結膜保菌状態の術前把握
 - 感受性に対応した術後抗菌治療の選択

内皮移植後感染症のポイント

- グラフト持ち込み感染はカンジダが多く、予防にはウオーミングと洗浄が重要である
- DSAEK術後感染症は上皮感染が多く、上皮障害がある症例は特に感染発症に注意する
- 層間感染は薬剤効果が得られにくいいためグラフト除去を考慮する
- 早期のみでなく晩期の感染発症にも注意が必要である

DSAEK と DMEK の比較

	DSAEK Gorovoy 2006	DMEK Melles 2006
術後視力	○ (72%>0.5)	◎ (41%>1.0)
高次収差 (後面)	○	◎
拒絶反応	○ (6-12%)	◎ (1%)
手術難易度	◎	▲



Price F, Ophthalmology 2006, 2011
Anshu A, Ophthalmology 2012 .

DMEKとDSAEK のドナー角膜の違い

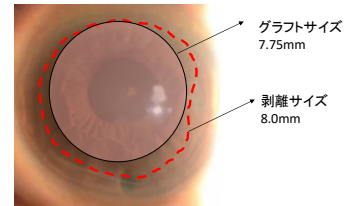
	DMEK	DSAEK
ドナー年齢	65歳以上	制限なし
平均ドナー年齢	68.0±4.7	60.0±10.3
糖尿病	不可	可能
作成機器	フック	マイクロケラトーム
平均グラフトサイズ	7.69±0.12	7.98±0.20
平均内皮細胞密度	2757±233	2794±190



DSAEK と DMEK の手技比較

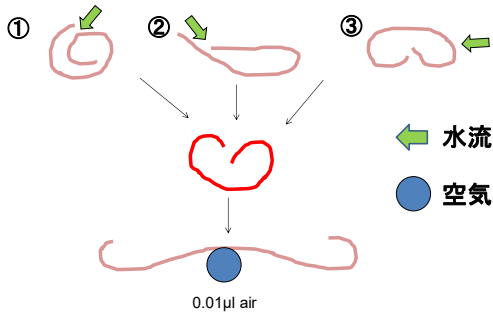
	DSAEK	DMEK
挿入切開幅	4mm	2.5mm
挿入方法	Busin glide	glass tube
グラフト裏表	間違わない	ロール方向で判断
グラフト展開	容易	難しい
位置合わせ	30G	tapping/鑷子
デスメ膜オーバーラップ	○	接着不良
PI	必要に応じて	必須

DMEK手術のポイント デスメ膜は oversize で stripする

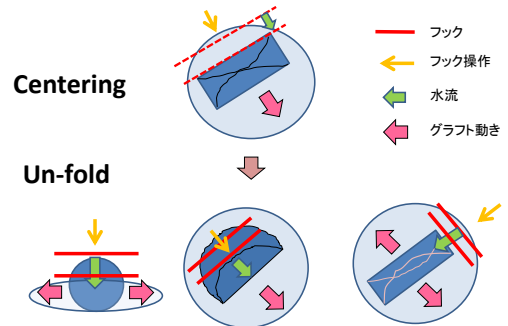


- One size upでstrippingする
- 得意なコントロール方法を習得
- 下方は特にしっかり剥ぐ

DMEK手術のポイント ダブルロールをめざすアルゴリズム



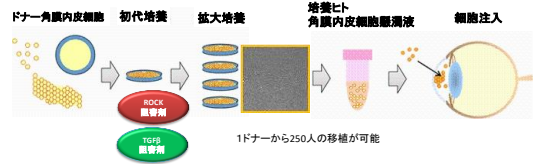
DMEK手術のポイント グラウト移動と展開方法を理解する



DMEKのまとめ

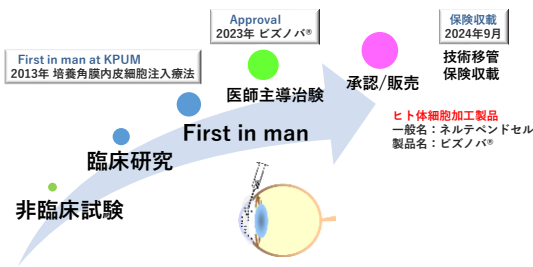
- DMEKは視機能回復が優れる
- DMEKグラフトの動きの特性を理解する
- グラフト裏表を判断できることが必須
- 手術難易度と術後視力を考慮して適応を決める

新しい培養ヒト角膜内皮細胞注入療法



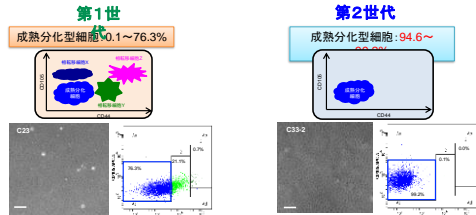
ドナー角膜内皮細胞を培養拡大・成熟分化させて前房内に細胞注入

世界をリードする角膜内皮細胞再生医療



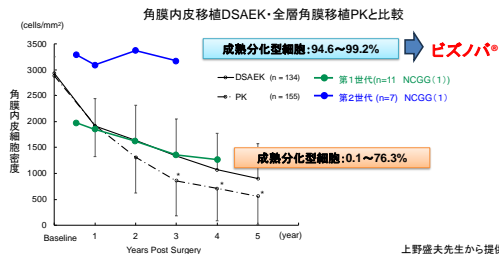
角膜内皮細胞の培養法と注入成熟細胞の改良

成熟分化型角膜内皮細胞: CD24-, CD26-, CD44^{low}, CD105^{low}, CD133-, CD166+ cells



Ueno M, Kinoshita S, et al. Am J Ophthalmol 2022;237: 267-277.

成熟細胞含有率を上げることで着生予後を向上できる



上野盛夫先生から提供

ビズノバ® (成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞)

- ① 培養ヒト角膜内皮細胞剤
ヒト角膜より分離・培養した成熟分化培養
- ② 灌流液
Y-27632を含有するOpti-MEM® I

1. 角膜内皮細胞剤

<貯蔵方法>

2~8℃ (凍死)

<有効期間>

細胞剥離開始後27時間



成分	容量 (1フコ-70)
培養ヒト角膜内皮細胞 (前掲培養液: 米国)	1.33 x 10 ⁶ 個以上
Opti-MEM® I	395µL
Y-27632溶液	4µL



成分	容量 (1フコ-70)
Opti-MEM® I	1188µL
Y-27632溶液	12µL

ビズノバ 電子請求書の発行
auro@bizenoban.co.jp

水疱性角膜症の診断と適応評価

- | | |
|---------------|-------------------------------------|
| 1. 適応疾患 | 水疱性角膜症 |
| 2. 最高矯正視力 | 0.7未満 |
| 3. 角膜内皮スペキュラー | 撮影不可もしくは500cells/mm ² 以下 |
| 4. 角膜浮腫の評価 | 不可逆性上皮浮腫+ |
| 5. 待機期間・病状進行 | 6か月以上の待機もしくは進行性 |

適切に評価が実施され、カルテ録に記録されている

細胞調整のポイント

細胞液の集液 → Up and down → 完全な吸引 → 量調整



チューブのタッピング

- 壁面の液の落下を確認
- ラベルで見にくい
- 形状に注意



細胞塊の検針

- 250ulピペッティング
- 細胞検針(10回程度)
- 空気まじりがない
- 目視での確認



注入専用シリンジ
選流用シリンジ
注入用26G針
機枠用ピペット1000ml用

専用シリンジでの調整

- タッピングによる気泡除去
- 300ulの調整
- 注入直前での調整
- シリンジの位置に注意

手術のステップとポイント

切開創作成	ポリッシュ操作	剥離範囲の確認	細胞注入
Surgical limbusに創口	選流下での細胞除去	Vision Blueによる染色	灌流液の充填と細胞注入
● 虹彩脱出ししない創作成	● デスマ膜換機の回避	● 染色範囲の確認	● 閉鎖腔の確認 ● ビズノバ選流液の充填 ● 穿刺時の眼球保持 ● 虹彩損傷の回避

治療計画と患者管理

術前日	<ul style="list-style-type: none"> ● 全身状態管理と循環器疾患 ● うつむきリスク検査 ● 姿勢練習と視認物の選択 ● ソルマトロール 125mg i.v. 	
術日	<ul style="list-style-type: none"> ● 瞳孔管理 ● ソルマトロール 125mg i.v. 	
術後	<ul style="list-style-type: none"> ● 伏臥位(3時間+α) ● 全身管理と疼痛管理 ● 術後療法(点眼・内服) 	

培養角膜内皮細胞注入療法の実際

- 適応と患者選択
- 患者説明とインフォームドコンセント
- 手術方法と姿勢管理
- 合併症の理解と対策
- 術後管理
- 記録と市販後調査

ビズノバ®製剤の特殊性

- 保険適応の理解とカルテ記載
- 再生医療製品の提供できない可能性の説明
- 無菌試験の結果報告が移植後でることの説明

角膜内皮移植と再生医療の現状

- 症例に対応したDSAEK/DMEKの選択が重要である。
- 培養角膜内皮細胞移植術ビズノバ®が新たな治療選択が加わった。
- 再生医療製品の特殊性の理解と適切使用が必須である。
- 再生医療により難治性疾患治療に新しい道が拓けている。