

## 論文の内容の要旨

論文題目 改良型角膜クロスリンキングの臨床成績及び動物モデルにおける屈折維持効果の研究

氏名 愛新覚羅 維

円錐角膜は角膜実質の脆弱性による角膜の菲薄化と前方突出を特徴とする先天性・進行性の非炎症性疾患である。有病率は約数千人に一人、思春期から成人早期にかけて発症し、40代までに徐々に進行することが多く、近視や不正乱視を来し、視力障害を生じる。円錐角膜の治療は10数年前までには眼鏡、コンタクトレンズ、角膜移植のみであったが、現在角膜クロスリンキング、角膜内リング、有水晶体眼内レンズ、角膜熱形成術なども開発された。特に角膜クロスリンキングは長波長紫外線に対するリボフラビンの感受性を利用して、角膜実質コラーゲン線維の架橋を増やし、剛性を高めることで円錐角膜を人工的に停止させる新しいコンセプトの治療であり、2003年に報告されてから現在までに世界中で20万眼以上施術された。角膜クロスリンキングが広く普及してきたヨーロッパでは、角膜移植適応眼における円錐角膜眼の割合が半減したと言われている。しかし、角膜厚が薄い日本人に対する前向き研究はまだ行われておらず、有効性と安全性について検証する必要がある。また、角膜クロスリンキングの標準法は治療効果が優れるが、短所として1時間以上に及ぶ手術時間の長さ、角膜上皮搔爬に伴う

疼痛、易感染性、角膜実質ヘイズ等の合併症が挙げられる。これらの短所を改善させるために、高出力を用いる短時間照射の高速法や、角膜上皮剥離を行わない経上皮法といった改良法も開発され、角膜クロスリンキングの新たな可能性が期待されている。本研究の第 1 部では日本人の進行性円錐角膜眼に対する角膜クロスリンキングの臨床治療成績を検討した。

手術方法として手術時間が短く、術後合併症が少ない高速法と経上皮法を併用した Accelerated Transepithelial Crosslinking を採用した。評価項目は問診（疼痛、不快感等）、裸眼視力、矯正視力、角膜平均屈折力、角膜最大屈折力、中心部角膜厚、最薄部角膜厚、角膜内皮密度、眼圧、眼底を用いた。角膜クロスリンキング術後 1 年から 3 年に渡り、角膜最大屈折力と角膜平均屈折力の有意な改善、裸眼視力と矯正視力の安定化を認めた。術中、術後の合併症は認めておらず、疼痛などの不快感は全例において 1 週間以内に改善した。眼圧と眼底所見も著変はなかった。角膜クロスリンキングは日本人の進行性円錐角膜眼に対して、術後 36 ヶ月間に渡り有効かつ安全な治療法であることが示された。特に改良型角膜クロスリンキングである Accelerated Transepithelial Crosslinking の術後 3 年治療成績という点において、本報告は世界でも初めてのものである。Accelerated Transepithelial Crosslinking の術後成績は既報の標準法のものとはほぼ同等であり、標準法よりさらに高い安全性も確認できた。手術時間が標準法と比較して 1 時間以上から 15 分程度へと大幅に短縮され、術者と患者の負担を軽減で

きる。また、術後合併症及び疼痛が少ないため、視力が良好な初期症例や円錐角膜が特に進行しやすい小児への応用も期待できる。さらに、角膜上皮厚を含めうるため適応は  $380\ \mu\text{m}$  以上と広がり、標準法で角膜厚が足りない stage III 以上の進行症例も適応になる場合がある。

オルソケラトロジーは夜間就寝中に特殊なハードコンタクトレンズを装用することで角膜の形状を平坦化し、近視を改善させる屈折矯正治療である。屈折矯正効果は日中でも保たれ、裸眼でも良好な視力が得られ、侵襲も低いが、効果が一時的であり、繰り返し装用をしなければ数日以内に元に戻るものが欠点である。これまでにオルソケラトロジーと角膜クロスリンキングを組み合わせた手法での治療効果に関する検討はまだ行われていない。オルソケラトロジーと角膜クロスリンキングの併用により、それぞれの利点を生かし、欠点を補う新しい治療法の可能性が期待されている。本研究の第 2 部ではウサギモデルを用いて、通常数日しか持続できないオルソケラトロジーの屈折矯正効果を角膜クロスリンキングの併用により、長期に維持できるかどうかについて検討した。

オルソケラトロジーのみ、オルソケラトロジーと角膜クロスリンキングの両方、角膜クロスリンキングのみを施行したウサギ眼の角膜平均屈折値の経過を検討した。ウサギ眼にオルソケラトロジーレンズを 1 週間装用後、角膜屈折値は  $+2.0\sim+2.5\text{D}$  の遠視化が得られた。その後、角膜クロスリンキングを施行しなかった場合、角膜屈折値が 4 週間までにベースラインに戻った

が、角膜クロスリンキングを施行した場合、角膜屈折値が術後 12 週間においても+1.0D 前後の遠視化が維持されていた。一方、角膜クロスリンキングのみを施行したウサギ眼は、角膜屈折値は-0.5D~+0.5D の軽い変動を経て、4~5 週間までにベースラインに戻った。オルソケラトロジーと角膜クロスリンキングを併用した治療法は屈折矯正効果を 12 週以上維持できたことが証明された。オルソケラトロジーと角膜クロスリンキングの併用による新しい屈折矯正治療法の臨床応用への可能性が示唆された。しかし、角膜クロスリンキング後、ある程度の屈折値の戻りも認められたため、臨床応用の際は目標屈折量に達成するために、オルソケラトロジーレンズをやや過矯正に設計し、意図的な遠視矯正をおこなってから角膜クロスリンキングを行う必要があると考えられた。

角膜クロスリンキングの登場により、円錐角膜をはじめとする進行性角膜変形疾患の治療概念に大きなパラダイムシフトが生まれた。早期発見と進行予防を推進することにより、確実に患者さんの QOL の維持、並びに向上を目指せる時代になってきた。また、本研究では角膜クロスリンキングによるオルソケラトロジーの屈折矯正維持効果も動物モデルで証明しており、オルソケラトロジーと角膜クロスリンキングを組み合わせた新しい屈折矯正法等、角膜クロスリンキングの新たな領域での応用もと考えられる。今後、難治疾患の円錐角膜からコモンディージーズの近視へと、角膜クロスリンキングのより多くの患者へのさらなる貢献が期待できる。