

# カストロビエホ賞受賞記念講演

カストロビエホ賞は、角膜移植を確立したカストロビエホ氏の功績を称えて設立された米国角膜学会が、毎年、角膜に関する研究で優れた成果を挙げた1名の研究者に贈る賞である。AAOで本賞の授与と受賞記念講演が行われるが、2008年は京都府立医科大学の木下茂氏が受賞し、受賞記念講演が行われた。1982年の東京大学の三島濟一氏、2001年の山口大学の西田輝夫氏に続き、木下氏は日本人で3人目の本賞受賞者となった。



Therapeutic Modalities for the Ocular Surface Disorders

## 難治性の角膜疾患に対する新しい治療アプローチ

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学 教授 木下茂

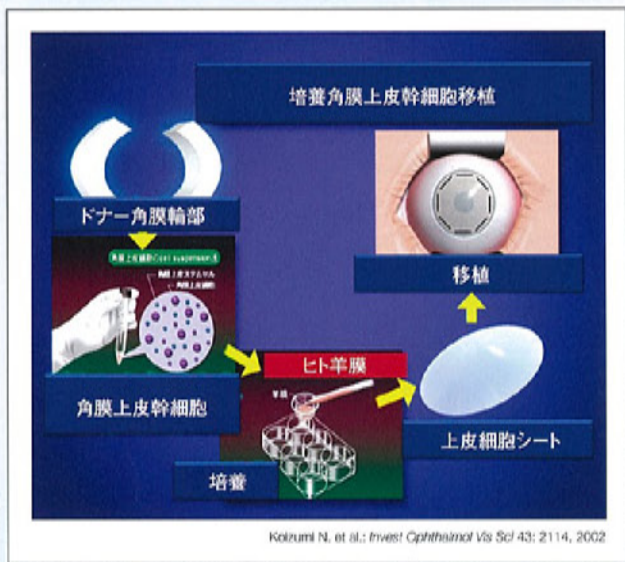


### ●細胞生物学的アプローチ:角膜の再生治療

木下氏は、これまで熱化学腐食眼やステープンス・ジョンソン症候群、周辺部角膜潰瘍などの難治性の角膜疾患に対する新しい治療法、移植手術を開発するとともに、臨

床において優れた治療成績をあげている。木下氏は、これまで携わってきた、角膜疾患に対する様々なアプローチについて総括した。

木下氏は、自身らが開発した同種培養角膜上皮移植法を紹介し(図1)、その後この方法を応用した自家培養角膜上皮移植を実施した角膜上皮幹細胞疲弊症の一症例を挙げた(図2)。熱化学腐食眼を含め、角膜上皮幹細胞の機能が失われる病態では、角膜上皮再生が遅延し、結膜上皮が侵入することで、混濁および視力低下が起きる。木下氏らが確立した治療法は、対側眼の角膜輪部から小切片(約3mm<sup>2</sup>)を採取し、ヒト羊膜の上で培養し、それによって作られた上皮細胞シートを患眼に移植するというものである。角膜輪部には角膜上皮幹細胞が多く分布するため、良好に角膜が再生されると考えられる。上記の症例では、移植細胞シートは良好に定着し、その後長期にわたって良好な視力(20/20)が得られている。移植手術から4年が経過しているが、ステロイド点眼薬を使用せずに角膜の透明性は良好であるという。

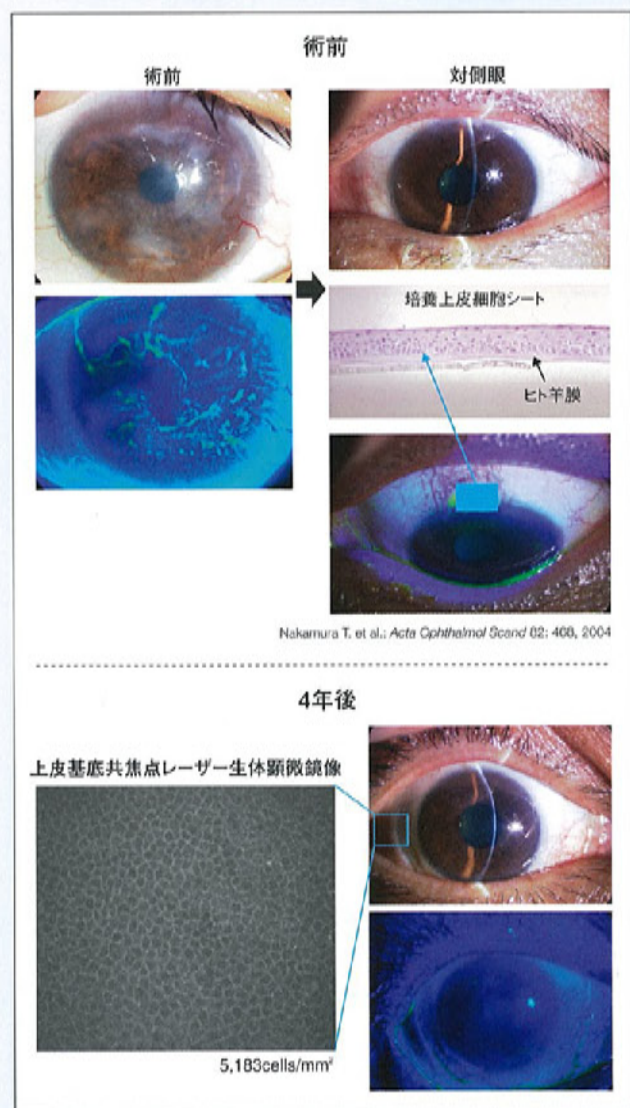


【図1】同種培養角膜上皮移植を実施した方法

## ●免疫学的アプローチと角膜上皮形成術： 角膜における自己免疫による障害の抑制

次に、木下氏は、周辺部角膜潰瘍に対する免疫抑制薬治療および手術について述べた。周辺部角膜潰瘍には、関節リウマチを背景とする病態と、基礎疾患が無いにも関わらず発症するモーレン潰瘍(蚕食性角膜潰瘍)がある。モーレン潰瘍の原因は不明だが、角膜が外傷を受けることでcalgranulin Cなどと類似の抗原が産生され、自己免疫により角膜が障害される機序が考えられている。

稀な疾患であるモーレン潰瘍の治療においても、リウマチに伴う周辺部角膜潰瘍と同様に、免疫抑制の薬剤が用いられる。ステロイドをはじめ、免疫抑制薬に分類されるシクロスポリン、タクロリムス、最近では、分子標的薬のインフリキシマブやアレムツズマブ\*が有効であるとの報告もある。しかし、重症例においては、これらの薬物療法は奏効

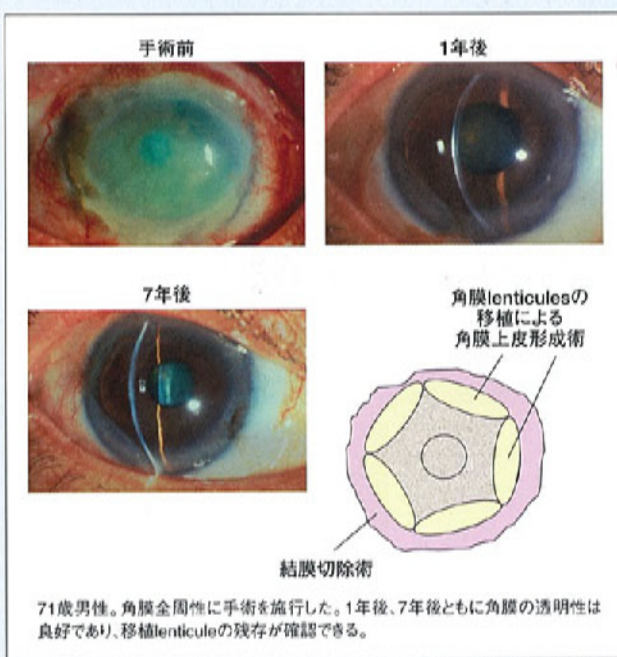


【図2】自家培養角膜上皮移植の一例

しない。木下氏は、そうした場合、潰瘍近傍の結膜切除術と角膜lenticule移植による角膜上皮形成術(KEP)を併用し、さらに、その後に治療用ソフトコンタクトレンズを長期使用するのが有用であると述べた。木下氏らの施設では、過去10年間に同手術で治療した約30例において良好な結果が得られているという(図3)。

## ●微生物学的アプローチ： 細菌感染に基づく角膜障害の治療

結膜および角膜における軽度の炎症を伴う角膜上皮障害では、ドライアイやアレルギー、ブドウ球菌感染などの要因が考えられるが、原因がつかめず治療中に増悪する例がある。そうした中に、マイボーム腺炎が関連した角膜上皮障害が含まれていると、木下氏は指摘した。木下氏は、これを「マイボーム腺炎角膜上皮症(meibomitis-related keratitis)」と名付けているが、それはMcCulleyらが提唱するmeibomian keratoconjunctivitis(閉塞性マイボーム腺機能不全によるドライアイが要因となる点状表層角膜炎)とは病因が異なるという。若齢女性に比較的多く、これらの患者のマイボーム腺を細菌検査すると、*P.acnes*などが高頻度に検出される(図4)。細菌感染が直接の要因であるかどうかは不明であるが、この仮説を裏付ける所見として、クラリスロマイシンあるいはセファロスポリンなどの全身投与によって、著明な改善が認められると木下氏は述べた。

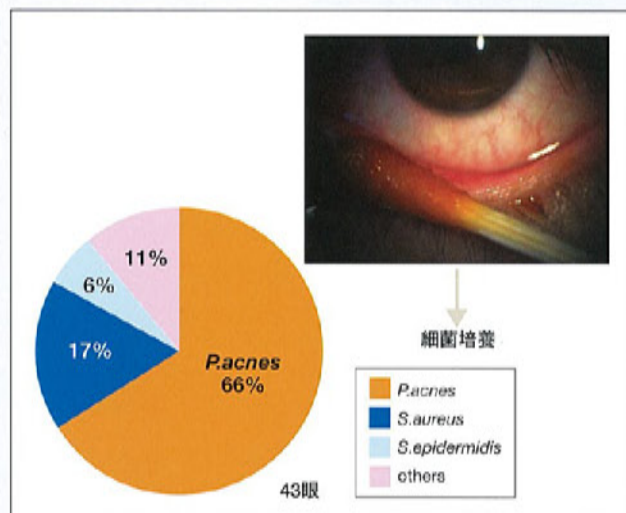


【図3】モーレン潰瘍に対する結膜切除術および角膜上皮形成術を施行した一例

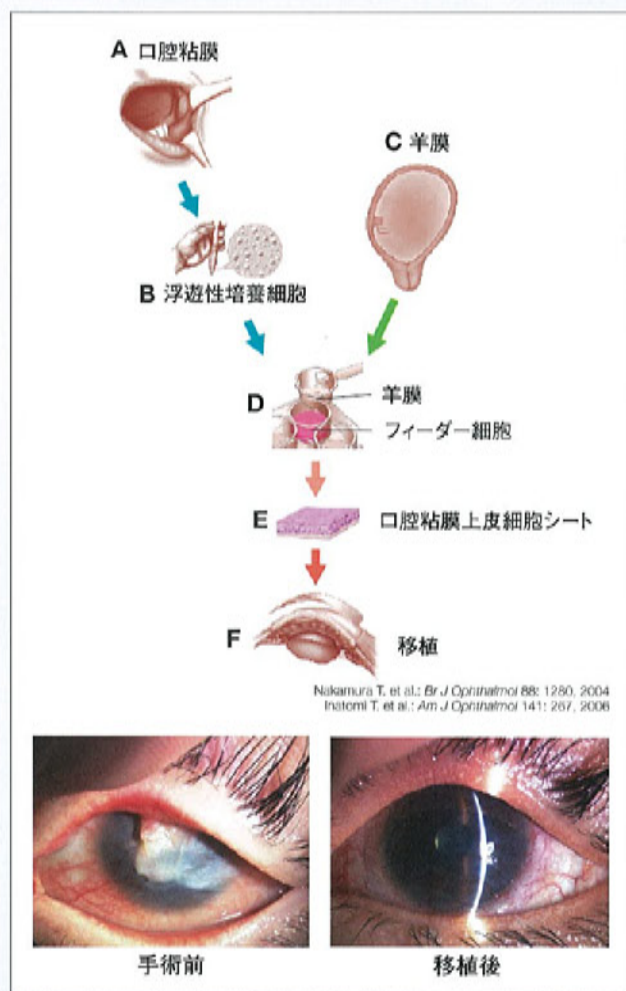
## ● 総合的なアプローチを要する スティーブンス・ジョンソン症候群の治療

最後に、木下氏は、極めて強い炎症を伴い失明のリスクも高いスティーブンス・ジョンソン症候群による角膜疾患の治療には、これまで述べた細胞生物学的、免疫学的、微生物学的なアプローチを全て動員する必要があると述べた。薬物による抗炎症治療および免疫抑制のみでは不十分であり、障害された角膜の移植治療が必要となるが、通常の角膜移植では炎症が再発し、また両眼が障害されているため自家培養角膜上皮移植も困難である。そこで、木下氏らは、口腔粘膜中の幹細胞から作製した上皮細胞シートを移植する治療法を確立した(図5)。この新しい角膜再生治療は、スティーブンス・ジョンソン症候群や眼類天疱瘡など重篤な角膜障害患者の治療に有用であると考えられ、今後の木下氏らの検討に期待がもたれる。

\*本邦未承認薬。



【図4】マイボーム腺炎角膜上皮症と考えられる43眼における細菌検査の結果



【図5】スティーブンス・ジョンソン症候群の角膜に対する口腔粘膜上皮細胞シートの移植

## INTERVIEW

## カストロビエホ賞を受賞して

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学 教授  
木下 茂



## 日本人では3人目の受賞者に——

今回大変名誉ある賞を受賞されましたが、まずは受賞についてのコメントをお願いします。

木下先生(以下敬称略):私は以前から賞の受賞などをあまり意識する方ではなかったのですが、こうして受賞してみるとやはり嬉しく思います。この賞は米国角膜学会が、これまでの業績を総合的に判断し、毎年1名に賞を授与するといったもので、これまで日本人では東京大学の故・三島濟一先生と山口大学の西田輝夫先生が受賞されています。そのような大変名誉ある賞を頂戴して、非常に光栄に思います。

“wonder” “curiosity”の気持ちを持って  
30年間継続して取り組んできたこと——

ご自身の研究のどのような点が今回の受賞に結びついたと思われますか。

木下:どの研究がというのではなく、継続性が評価されたのではないかと自分では思っています。私はこの30年間一貫して、角膜の希少難治疾患を研究してきました。本日受賞記念講演でご紹介した、熱化学腐食眼やスティーブンス・ジョンソン症候群、モーレン潰瘍、マイボーム腺炎角膜上皮症といった疾患についての研究はその代表的なものといえますが、それらをはじめとした希少難治疾患を、少しでも理解したいという思いで研究を続けてきました。その中で、少しずつ積み重ねてきたことが角結膜治療の役に立つと評価されたのだとすれば、これ以上嬉しいことはないと思います。

これまでご苦労や挫折もあったかと思いますが、その中で持ち続けてきた思いなどはありますか。

木下:病態を理解したいという“wonder”、“curiosity”の

気持ちをずっと持ち続けて研究してきましたので、苦労したという思いはありません。内科や外科などの大きな分野とは違って、誰かが研究しなければ何十年たっても何も変わらない、治せない病気はそのまま治せないままということになってしまいます。ですから少しでも病気を理解して、何とか治したいという思いだけでやってきました。

## 今後の研究も“継続は力”の精神で——

今後の研究や活動について目標はお持ちですか。

木下:これまで概念的なことは確立できた部分もありますが、各論的にはまだ解決できていないことが沢山ありますので、それをしっかり継続して研究して解決していかなくてはなりません。

これからも継続は力ですね。

木下:そうです。“継続は力”です。私の大好きな言葉です。これまで30年間の私の研究を支えていたのはこの言葉であるように思います。これからも“継続は力”の精神で研究を続けていきたいと思っています。またそれと同時に、これまで蓄積してきた考え方や知識などを、研究の意欲を持つ若い先生方に伝えていきたいと思っています。

後に続く先生方へのメッセージは何かありますか。

木下:未知の車柄に出合ったら、それを解決しようということに興味を持って前に進んでいてもらいたいと思います。またしっかりとした目を持ってほしいと思います。研究にもトレンドのようなものがありますが、それに流されるのではなく、自分の軸になる考えを持って見極めていくことが重要であると思います。