

話 題

羊膜移植による眼表面癒痕予防

日本医科大学眼科学教室 高橋 浩

生体内のさまざまな組織において、創傷治癒後の癒痕が機能障害につながることは稀ではないが、その代表的な組織の一つが角膜（くろめ）である。なぜなら角膜では癒痕形成そのものが混濁となり永続的な視力障害に直結するからだ。角膜は極めて精密に走行するコラーゲン線維層が規則正しく重層化したものである。角膜の透明性はその規則正しい構築に依存している。従って、この構築がわずかでも乱れれば透明性は低下する。創傷後、線維芽細胞（角膜では角膜実質細胞）が組織を再生してくれるが、残念ながら規則正しい再構築にはほど遠いのである。

さて、この角膜癒痕治療は眼科医にとって昔から難物である。角膜に傷を負った患者さんを前に、傷は治ったもののいつまでも消えない濁りに、これで本当に治ったと言えるのか？ と一緒に悩むほかないからだ。もちろん根治療法としては角膜移植がある。方法として確立されたものであり、無血管であるという角膜の特性からして拒絶反応も少なく、透明生着する確率はかなり高い。しかし、角膜移植はそもそも気軽に受けようという手術ではあるまい。もし決心して受ける気になっても、本邦においては角膜提供が少なく移植待ちが数年に及ぶこともまれではない（ただし、アメリカからの輸入角膜を用いれば待ち時間はほとんどなく、当科でも実施している）。さらに、手術が成功して整容的には満足する結果を得られたとしても、移植角膜の歪みから生じる乱視や屈折異常という厄介な問題をクリアしないと視力として役に立たない。透明になってもあまりうれしそうでない患者さんを前に、これで本当に治ったと言えるのか？ とまたまた悩まなければならない。要するに、角膜創傷後に受傷前の視力を回復することはたとえ角膜移植を行ったとしても極めて困難なのが現状なのである。以上のことから、癒痕を残さない組織修復がもし可能なら、それを何より望んでいるのは眼科医と言えよう。

その夢があるいは叶うかもしれない可能性を秘めた治療法が羊膜移植である。羊膜を外科的治療材料として熱傷などに使用する試みは以前からなされていた。羊膜には低免疫原性、抗炎症作用などの特性があり、生体被覆材として優れているからである。ただ、あくまで一時的な被覆材として着目されており、癒痕抑制という観点からは見られていない。また、より簡便な被覆材の出現などもあってあ

まり一般化していないようである。この外科領域における一時的被覆材としての使用法に対して、眼科領域では95年頃より眼表面の癒痕性疾患（アルカリ熱傷やStevens-Johnson症候群）における結膜（しろめ）癒痕予防法として応用が始まった。冷凍保存した羊膜を眼表面に移植し、その平滑な基底膜上に結膜上皮が進展しきれいな眼表面を再建するという治療法である。従って、これは一時的被覆材ではなく永続的な移植術である。この方法はあつという間に世界中に広まり、それに伴って羊膜に関する研究が盛んに眼科で行われるようになった。試しにMedlineで、2002年をAmniotic membraneで検索して頂けるとわかるが、眼科文献が圧倒的に多い。癒痕性眼表面疾患における羊膜の効果は、平滑な羊膜の基底膜を供給することによる結膜上皮細胞のスムーズな進展・増殖作用、羊膜自体が持つ抗炎症作用、種々の増殖因子などによる複合的なものであるが、抗癒痕作用という点から最も重要な機序は抗TGF- β 作用である。これにより過剰な線維芽細胞の活性化が防がれるものと想定されている。いずれにしろ、羊膜による結膜癒痕抑制はここ数年でほぼ確立され、以前なら手を拱いているほかなかった難治性の眼表面癒痕性疾患に対して正に画期的な治療法となった。

では、問題の角膜癒痕にこの抑制効果を期待できないものであろうか。受傷後の角膜に羊膜を被覆し治癒した頃にはずしてみたら、なんと、癒痕を残さずきれいに治癒していた！ となれば正に夢のような治療法だからだ。実際には、透明性の回復のためには上記した如くコラーゲン線維の精密な走行が再現される必要があり、結膜癒痕のように簡単ではないが、我々の実験でも明らかに角膜線維芽細胞の活性化は抑制され、コラーゲン走行もより規則的な治癒が得られており、将来性のある治療法と考えている。できれば羊膜のもつ抗癒痕因子を同定抽出し、点眼薬（外用薬）として用いることができれば素晴らしい。そのためにはより深いメカニズムの解明が必要であることはいうまでもない。

胎児の創傷は、時期にもよるが、癒痕を残さず治癒することが古くから知られている。この機序は未だ明らかにされていないが、胎児の細胞外基質の特性や胎児尿を含む羊水成分などの関与が考えられている。ここに述べたように、胎児を包む羊膜にも無癒痕につながる特性があっても不思議ではない。無癒痕創傷治癒というテーマは、再生医療という観点からも実に興味深い研究課題と考えている。

（受付：2002年10月1日）

（受理：2002年10月4日）