

Fuchs 角膜内皮ジストロフィの診断基準および重症度分類

大家 義則¹⁾, 東 範行²⁾, 宮田 和典³⁾, 山田 昌和⁴⁾, 白石 敦⁵⁾
 外園 千恵⁶⁾, 小林 顕⁷⁾, 堀 裕一⁸⁾, 臼井 智彦⁹⁾, 宮井 尊史¹⁰⁾
 山口 剛史¹¹⁾, 山口 昌大¹²⁾, 平山 雅敏¹³⁾, 西田 幸二¹⁾;

厚生労働省難治性疾患政策研究事業前眼部難病の診療ガイドライン作成および普及・啓発の研究班

I 疾患概要

Fuchs 角膜内皮ジストロフィ (Fuchs endothelial corneal dystrophy: FECD) は, Descemet 膜への細胞外マトリックスの異常沈着(滴状角膜), Descemet 膜の肥厚, その結果として生じる角膜内皮機能不全を特徴とする両眼性の角膜疾患である¹⁾²⁾. 滴状角膜は英語では corneal guttae, ラテン語では cornea guttata と表記する. 散乱や乱視の増加によりグレアや視力低下などの自覚症状を引き起こすと考えられている^{3)~6)}. 進行すると, 就寝中の閉瞼により角膜浮腫が悪化し, 朝の視力低下として自覚されるようになる⁷⁾⁸⁾. さらに重症化すると, 浮腫は角膜上皮へ波及し, 眼痛を生じる⁹⁾.

FECD は 10 代や 20 代で発症する早期発症タイプと, 60~70 代で発症する晩期発症タイプに分類される¹⁾. 早期発症タイプは角膜内皮細胞の基底膜構成成分である *COL8A2* 遺伝子のミスセンス変異によって発症することが知られている. 近年, 晩期発症タイプの FECD の発症に *TCF4* 遺伝子の第三イントロンにおける CTG リピートの異常伸長が関与していることが報告されている¹⁰⁾. 特に欧米の患者では 80% 程度に CTG リピート異常伸長がみられる¹¹⁾. 一方で, 日本人患者では 20% 程度とされており¹²⁾¹³⁾, 日本人 FECD 患者における原因遺伝子については不明の部分が多い. FECD は常染色体顕性の遺伝形式をとると考えられているが, 晩期発症タイプでは 60~70 代で発症するため, 親世代の調査が難しいことも多く, 家族歴が不明な症例も多い. さらに, 晩期発症タイプの FECD 患者では, 角膜の状態が悪化する 60~70 代で白内障を合併している症例が多く, 視機能異常の原因が角膜と水晶体のどちらにあるかの鑑別が難しいことがある.

角膜移植に関する Global survey によると, FECD は角膜移植の原因の第一位であり, きわめて重要な角膜疾患といえる¹⁴⁾. 有効な内科的治療法は存在せず, 現時点

で確立された治療として異常内皮細胞や Descemet 膜を正常なドナー角膜に交換する Descemet 膜角膜内皮移植術 (Descemet membrane endothelial keratoplasty: DMEK) をはじめとした角膜移植が行われている¹⁵⁾. また, 角膜移植以外の新しい治療法として培養角膜内皮細胞注入療法があげられる¹⁶⁾.

我々は厚生労働省難治性疾患政策研究事業の前眼部難病の診療ガイドライン作成および普及・啓発の研究班において, FECD の診断基準および重症度分類についてシステマティックレビューを行った¹⁷⁾. 結果として, 国際的に明文化された診断基準はみつからず, 重症度分類として Krachmer もしくは修正 Krachmer grading が広く用いられていた¹⁸⁾¹⁹⁾(表)(図 1~11). この grading は, 細隙灯顕微鏡で確認される滴状角膜の数と分布, そして浮腫の有無に基づき, 0 を正常として, FECD を 1~6 の 6 段階の重症度に分類するものである. また, 近年では Scheimpflug カメラや前眼部光干渉断層計 (anterior segment optical coherence tomography: AS-OCT) といった新しい機器を用いた新たな重症度分類も提案されている²⁰⁾²¹⁾.

今回我々は厚生労働省難治性疾患政策研究事業の「前眼部難病の診療ガイドライン作成および普及・啓発の研究」班において Fuchs 角膜内皮ジストロフィの診断基準および重症度分類を作成した. 重症度分類については, 将来的な指定難病の認定を見据えて, 眼科領域の指定難病に共通の分類と, 国際的に頻用される修正 Krachmer 分類を併記する形とした.

II 診断基準

A. 症 状

- ① 視機能異常(注 1)
- ② 眼痛(注 2)

著者所属: ¹⁾大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学), ²⁾東京科学大学総合研究院難治疾患研究所発生再生生物学分野, ³⁾宮田眼科病院, ⁴⁾杏林大学医学部眼科学教室, ⁵⁾愛媛大学医学部眼科学教室, ⁶⁾京都府立医科大学眼科学教室, ⁷⁾金沢大学医薬保健研究域医学系眼科学, ⁸⁾東邦大学医学部眼科学講座, ⁹⁾国際医療福祉大学医学部眼科学教室, ¹⁰⁾東京大学医学部眼科学教室, ¹¹⁾東京歯科大学市川総合病院眼科, ¹²⁾順天堂大学大学院医学研究科眼科学, ¹³⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室

Corresponding author: 565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学) 西田 幸二

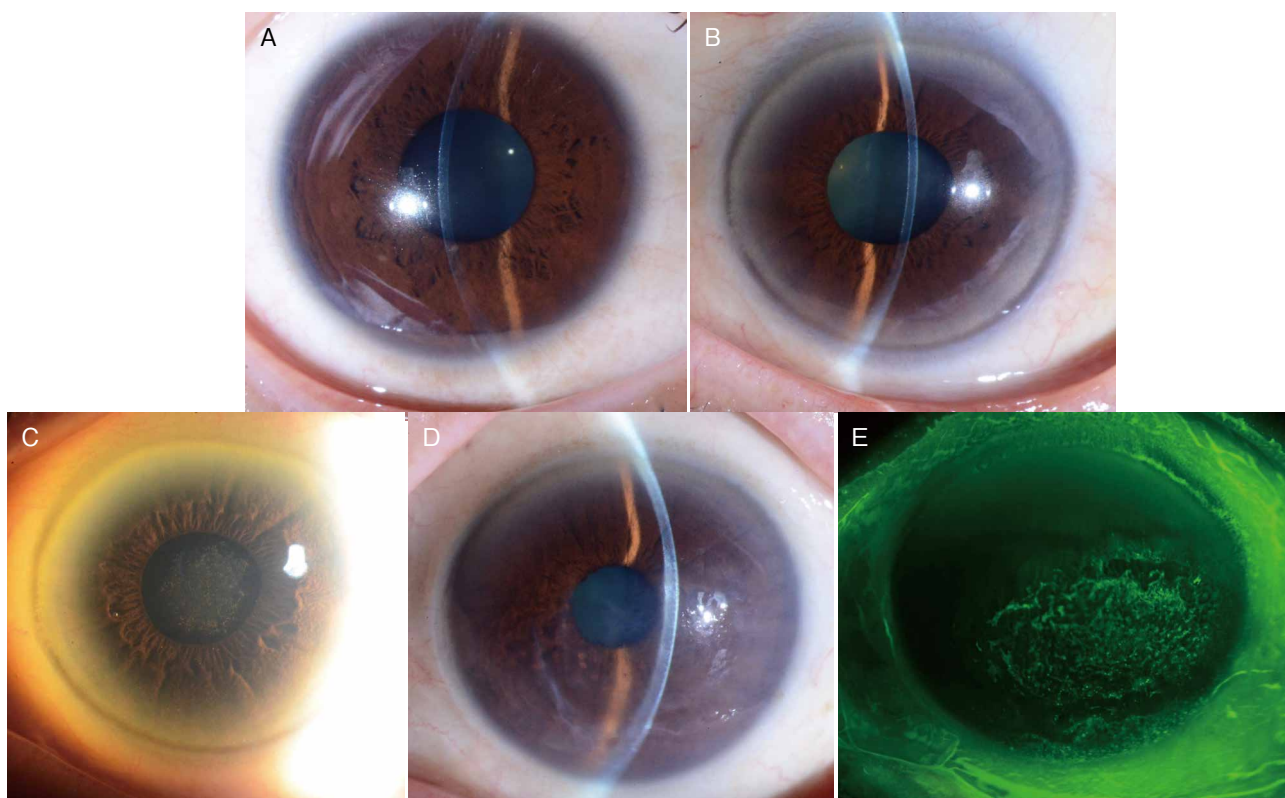


図 1 Modified Krachmer 患者の前眼部写真.

- A : Grade 2 の患者細隙灯顕微鏡写真. ほぼ正常に見えるが, 鏡面法や間接法では滴状角膜がみられる.
- B : Grade 4 の患者細隙灯顕微鏡写真. 一見正常のように見えるが, 角膜後面に白い高反射領域がみられる. 鏡面法や間接法では多発する滴状角膜がみられる.
- C : Grade 4 の患者scleral scattering 写真. 角膜中央部後面に茶色の色素沈着がみられる.
- D : Grade 6 の患者細隙灯顕微鏡写真. 角膜上皮および実質浮腫がみられる.
- E : Grade 6 の患者細隙灯顕微鏡写真. 上皮浮腫による凹凸不整により, フルオレセインのプーリングがみられる.

表 Modified Krachmer grading

Grade	所見
0	滴状角膜なし(正常)
1	1~12 個の癒合のない滴状角膜
2	12 個より多い癒合のない滴状角膜
3	1~2 mm の癒合した滴状角膜
4	2~5 mm の癒合した滴状角膜
5	5 mm より大きい癒合した滴状角膜
6	5 mm より大きい癒合した滴状角膜および臨床上明らかな角膜実質および/もしくは上皮浮腫

B. 検査所見

- ① 細隙灯顕微鏡検査において, 両眼の角膜後面中央部に多発性の滴状角膜(注 3)を認める. また茶色の角膜後面沈着物をしばしば認める.
- ② スペキュラマイクロスコープや生体共焦点顕微鏡検査などで類円形多発性の dark area を両眼に認める.

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する.

- ① 偽滴状角膜(注 4)
- ② 後部多型性角膜ジストロフィ (posterior polymorphous corneal dystrophy : PPCD)
- ③ posterior corneal vesicle(PCV)
- ④ 落屑症候群角膜内皮症

D. 眼外合併症

なし

E. 遺伝学的診断

- ① *TCF4*, *COL8A2* などの原因遺伝子に病的遺伝子変異を認める.
- ② 家系内において常染色体顕性遺伝形式の遺伝を認める.

< 診断のカテゴリー >

Definite : B-①もしくは B-②を満たし, C の鑑別すべ

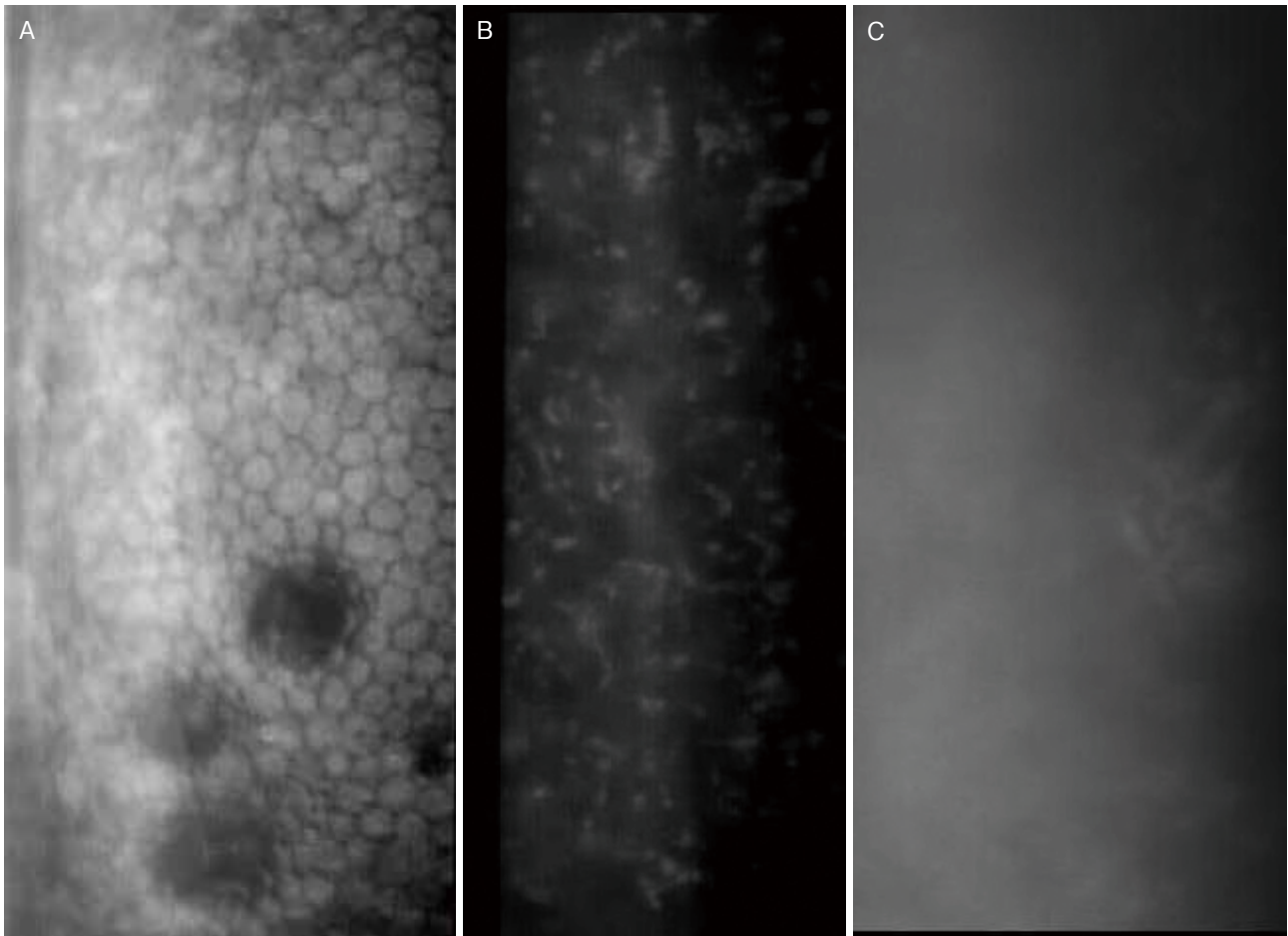


図 2 Modified Krachmer 患者の内皮スペキュラマイクロスコープ.

A : Grade 2. 角膜内皮細胞が写らない dark area が存在する.

B, C : Grade 4. 角膜中央部では細胞が写らない.

き疾患を除外したもの

注釈

- 注釈 1. 角膜浮腫を認めない軽症例においても、光のぎらつき(グレア)や視力低下など視機能異常を来すことがある.
- 注釈 2. 角膜上皮や実質浮腫に加えて角膜上皮びらんを合併する重症例で認めることがある.
- 注釈 3. 滴状角膜は、細隙灯顕微鏡で角膜後面の小さな隆起病変として観察され、角膜内皮細胞が産生した異常な細胞外マトリックスがDescemet膜側に蓄積した状態とされている.
- 注釈 4. 角膜炎や虹彩炎などの前眼部炎症に伴って一過性に滴状角膜様の所見(本態は角膜内皮細胞の浮腫性変化)を認める²²⁾.

Ⅲ 重症度分類

① 重症度分類

- I 度：罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの
- II 度：罹患眼が両眼で、良好なほうの眼の矯正視力0.3

以上

Ⅲ度：罹患眼が両眼で、良好なほうの眼の矯正視力0.1以上、0.3未満

IV 度：罹患眼が両眼で、良好なほうの眼の矯正視力0.1未満

注 1：健常とは矯正視力が1.0以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状態である.

注 2：I～Ⅲ度の例で続発性の緑内障などにより良好なほうの眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する.

注 3：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がGoldmann視野検査 I / 4 視標で 20 度以内とする.

② Modified Krachmer grading

細隙灯顕微鏡検査によって評価を行う(表)(図1～11).

Ⅳ 今後の展望

本稿ではFECDの診断基準および重症度分類について述べた。診断基準や重症度分類の妥当性については引き続き評価が必要であると考えられる。

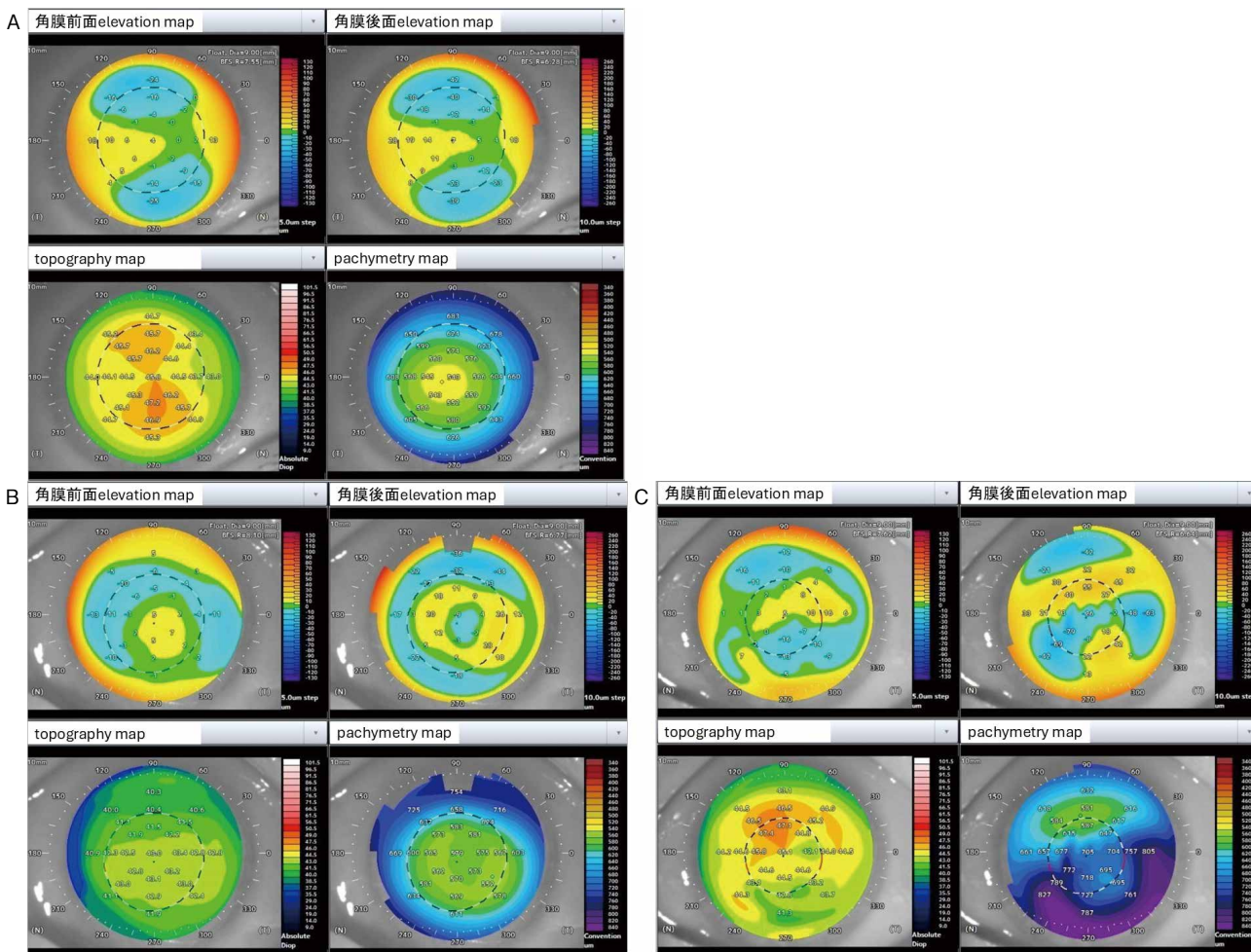


図 3 前眼部光干渉断層計の角膜前面および後面の elevation, topography, pachymetry map.

- A : Modified Krachmer Grade 2. 前面および後面のelevation map はいずれも同様の、正常なridge patternを示している。
- B : Modified Krachmer Grade 4. 角膜後面が前房側に突出するため、後面elevation map では中央部に陰性領域が存在し、それと一致した部位にpachymetry map では、角膜の局所的な肥厚を認める。
- C : Modified Krachmer Grade 6. 前面および後面両方のelevation, topography map でさまざまな色が入り組んだ、角膜不整がみられる。Pachymetry map では著明な浮腫を認める。

我々は2022年度から2025年度まで、日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの診療エビデンス創出のための研究」において FECD の診療エビデンス創出研究を行い、角膜移植の予後、CTG リピートと表現型の関係、重症度と視機能や生活の質の関連などについて多数の報告を行った^{13)17)23)~27)}。この成果を踏まえて、今後研究班において FECD についてシステムティックレビューおよびその総体評価に基づいたエビデンスに基づく Medical Information Network Distribution Service (Minds) 準拠の診療ガイドラインを作成したいと考えている。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「前眼部難病の診療ガイドライン作成および普及・啓発の研究」(JPMMH 23FC1044)の交付を受け、実施した研究の成果である。

利益相反: 宮田和典(カテゴリーF: 日本アルコン, カテゴリーP), 白石 敦(カテゴリーF: 参天製薬, カテゴリーP), 外園千恵(カテゴリーF: 参天製薬, サンコンタクトレンズ, Aurion Biotech, カテゴリーR: Aurion Biotech, カテゴリーP), 堀 裕一(カテゴリーF: 日本アルコン), 白井智彦(カテゴリーP), 宮井尊史(カテゴリーF: 第一三共, 大塚製薬), 平山雅敏(カテゴリーF: ロート製薬, セルージョン), 西田幸二(カテゴリーF: HOYA, 大塚製薬, 参天製薬, トプコン, ロート製薬, レイメイ, カテゴリーP)

文 献

1) Weiss JS, Rapuano CJ, Seitz B, Busin M, Kivelä

- TT, Bouheraoua N**, et al : IC3D classification of corneal dystrophies-edition 3. *Cornea* 43 : 466-527, 2024.
- 2) **Fuchs E** : Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Archiv für Ophthalmol* 76 : 478-508, 1910.
 - 3) **Oie Y, Watanabe S, Nishida K** : Evaluation of Visual Quality in Patients With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 35 : S55-S58, 2016.
 - 4) **Watanabe S, Oie Y, Fujimoto H, Soma T, Koh S, Tsujikawa M**, et al : Relationship between corneal guttae and quality of vision in patients with mild Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology* 122 : 2103-2109, 2015.
 - 5) **Wacker K, McLaren JW, Amin SR, Baratz KH, Patel SV** : Corneal high-order aberrations and backscatter in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology* 122 : 1645-1652, 2015.
 - 6) **Oie Y, Yasukura Y, Nishida N, Koh S, Kawasaki R, Maeda N**, et al : Fourier analysis on regular and irregular astigmatism of anterior and posterior corneal surfaces in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 223 : 33-41, 2021.
 - 7) **Loreck N, Adler W, Siebelmann S, Rokohl AC, Heindl LM, Cursiefen C**, et al : Morning myopic shift and glare in advanced Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 213 : 69-75, 2020.
 - 8) **Wacker K, McLaren JW, Kane KM, Patel SV** : Corneal optical changes associated with induced edema in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea* 37 : 313-317, 2018.
 - 9) **Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC** : Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 38 : 149-168, 1993.
 - 10) **Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, Butz ML, Highsmith WE, Edwards AO**, et al : A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. *PLoS One* 7 : e49083, 2012.
 - 11) **Fautsch MP, Wieben ED, Baratz KH, Bhattacharyya N, Sadan AN, Hafford-Tear NJ**, et al : TCF4-mediated Fuchs endothelial corneal dystrophy : insights into a common trinucleotide repeat-associated disease. *Prog Retin Eye Res* 81 : 100883, 2021.
 - 12) **Nakano M, Okumura N, Nakagawa H, Koizumi N, Ikeda Y, Ueno M**, et al : Trinucleotide repeat expansion in the TCF4 gene in Fuchs' endothelial corneal dystrophy in Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 4865-4869, 2015.
 - 13) **Maeno S, Oie Y, Koto R, Nishida N, Yamashita A, Yoshioka M**, et al : Comparison of Scheimpflug and anterior segment optical coherence tomography imaging parameters for Japanese patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy with and without TCF4 repeat expansions. *Cornea* 43 : 805-811, 2024.
 - 14) **Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F**, et al : Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol* 134 : 167-173, 2016.
 - 15) **Shimizu T, Yamagami S, Hayashi T** : The progress and future of corneal endothelial transplantation. *Jpn J Ophthalmol* 68 : 429-442, 2024.
 - 16) **Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, Okumura N, Imai K, Tanaka H**, et al : Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med* 378 : 995-1003, 2018.
 - 17) **Oie Y, Yamaguchi T, Nishida N, Okumura N, Maeno S, Kawasaki R, Jhanji V, Shimazaki J, Nishida K** : Systematic review of the diagnostic criteria and severity classification for Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea* 42 : 1590-1600, 2023.
 - 18) **Krachmer JH, Purcell JJ Jr, Young CW, Bucher KD** : Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol* 96 : 2036-2039, 1978.
 - 19) **Louttit MD, Kopplin LJ, Igo RP Jr, Fondran JR, Tagliaferri A, Bardenstein D**, et al : FECD Genetics Multi-Center Study Group : A multicenter study to map genes for Fuchs endothelial corneal dystrophy : baseline characteristics and heritability. *Cornea* 31 : 26-35, 2012.
 - 20) **Patel SV, Hodge DO, Treichel EJ, Spiegel MR, Baratz KH** : Predicting the prognosis of Fuchs endothelial corneal dystrophy by using Scheimpflug tomography. *Ophthalmology* 127 : 315-323, 2020.
 - 21) **Yasukura Y, Oie Y, Kawasaki R, Maeda N, Jhanji V, Nishida K** : New severity grading system for Fuchs endothelial corneal dystrophy using anterior segment optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 99 : e914-e921, 2021.
 - 22) **Krachmer JH, Schnitzer JI, Fratkin J** : Cornea pseudoguttata : a clinical and histopathologic description of endothelial cell edema. *Arch Ophthalmol* 99 : 1377-1381, 1981.
 - 23) **Igarashi A, Takeda M, Mashiko N, Shimizu T, Yuda K, Oie Y**, et al : Intracellular dark endothelial spots detected using specular microscopy are associated with graft failure after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 263 : 1373-1382, 2025.
 - 24) **Mori-Ogiwara Y, Yagi-Yaguchi Y, Ibrahim O, Higa K, Kasamatsu H, Kanda T**, et al : Intracellular dark spots are associated with endothelial cell loss after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 109 : 837-839, 2025.
 - 25) **Kai C, Oie Y, Nishida N, Doi S, Fujimoto C, Asonuma S**, et al : Associations between visual functions and severity gradings, corneal scatter, or higher-order aberrations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 65 : 15, 2024.
 - 26) **Kubo K, Oie Y, Koto R, Nishida N, Kai C, Maeno S**, et al : Analysis of corneal phenotypes in Japanese patients with myotonic dystrophy type 1. *Cornea* 44 : 412-417, 2025.

27) **Yamada K, Oie Y, Nishida N, Maeno S, Kai C, Kitao M**, et al : Quality of life survey using NEI VFQ-25 in Japanese patients with Fuchs endothelial

corneal dystrophy. Eye Contact Lens 51 : e135-e141, 2025.
