

円錐角膜患者角膜を用いた治療的表層角膜移植

後藤 晋¹⁾, 福原 晶子¹⁾, 宮坂 英世¹⁾, 渡辺 淑子²⁾¹⁾帝京大学医学部眼科学教室, ²⁾帝京大学医学部溝口病院眼科

要 約

円錐角膜患者角膜を比較的新鮮ドナー角膜として、治療的表層角膜移植に応用した。全層角膜移植により得られた円錐角膜患者角膜は、7～59日間、平均27.8日間保存されたものを使用した。対象は、再発翼状片3例3眼、原発翼状片1例1眼、真菌性角膜潰瘍が穿孔して虹彩脱出を来した1例1眼、輪部デルモイド1例1眼である。術後、2例2眼で移植片の拒絶反応が生じたが、いずれもステロイド療法で軽快した。術後経過観察期間中、再発および原発翼状片の再発はなく、角膜潰瘍穿孔例の移植片は

透明生着し、潰瘍部の早期修復を得た。輪部デルモイドは整容上の著しい改善を得た。全例、術後経過は良好であり、中間保存した円錐角膜患者角膜は、治療的表層角膜移植術に応用可能と考えられた。(日眼会誌 100:905-910, 1996)

キーワード：治療的表層角膜移植, 円錐角膜患者角膜, 中間保存

Therapeutic Keratoplasty Using Corneas Obtained from Keratoconus Patients

Shin Goto¹⁾, Akiko Fukuhara¹⁾, Hideyo Miyasaka¹⁾
and Toshiko Watanabe²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, Teikyo University Mizonokuchi Hospital

Abstract

Therapeutic lamellar keratoplasty was performed using corneas obtained from keratoconus patients undergoing penetrating keratoplasty. The corneas used in this series were stored in preservation solution for 7 to 59 days (average, 27.8 days) and submitted to surgery. The recipients were three patients with recurrent pterygium, one with primary pterygium, one with corneal perforation and iris prolapse due to fungal corneal ulcer, and one with limbal dermoid. Graft rejection developed in two cases postoperatively, but they were successfully treated with steroid therapy. During the entire period of clinical observation, there was no sign of recurrence of pterygium. In the case of the fungal

corneal ulcer, the site of perforation healed quickly and the donor cornea maintained its transparency. A marked cosmetic improvement was achieved in the case of the limbal dermoid. Obtaining corneas from keratoconus patients and storing them for a short period is a potentially useful application for therapeutic lamellar keratoplasty. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:905-910, 1996)

Key words: Therapeutic lamellar keratoplasty, Cornea obtained from keratoconus patient, Intermediate term preservation

I 緒 言

現在我が国では、新鮮角膜の入手は依然困難な状況にある^{1)~3)}。そのため、角膜穿孔や重度の角膜腐食の治療に備え、緊急用新鮮角膜として7日～2か月間中間保存

した円錐角膜患者角膜を治療的表層角膜移植に使用した。このような角膜の利用方法の報告は未だなく、不足しているアイバンクアイのさらなる有効利用の一助になると考えられるので報告する。

別刷請求先：173 東京都板橋区加賀2-11-1 帝京大学医学部眼科学教室 後藤 晋
(平成8年1月30日受付, 平成8年6月27日改訂受理)

Reprint requests to: Shin Goto, M.D. Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Received January 30, 1996 and accepted in revised form June 27, 1996)

表1 症例の一覧

症例	年齢(歳)	性	疾患	術式	ドナー(円錐角膜)年齢(歳)	ドナー(円錐角膜)性	保存期間(日)	上皮修復まで(日)	術後経過観察期間(月)
1.	40	女	再発翼状片(2回)	KEP	63	女	23	14	26
2.	38	男	再発翼状片(4回)	KEP	20	男	7	33	16
3.	68	女	角膜潰瘍穿孔	LKP	45	女	35	4	9
4.	72	男	再発翼状片(3回)	LKP+自家結膜移植	25	男	22	10	3
5.	42	女	原発翼状片	KEP	20	男	59	5	3
6.	9	女	輪部デルモイド	LKP	20	男	21	10	2

KEP: 角膜上皮形成術 LKP: 表層角膜移植術

II 対象および方法

対象は、再発翼状片3例3眼(3回目, 4回目, 5回目手術が各1例), 他眼が2回再発を繰り返して3回の手術を要した原発翼状片1例1眼, 真菌性角膜潰瘍が穿孔して虹彩脱出を来した1例1眼, 輪部デルモイド1例1眼の計6例6眼である。

方法は、トレパン径7.0または7.5mmの全層角膜移植術(penetrating keratoplasty, PKP)で得られた6例6眼の円錐角膜患者角膜を強角膜保存液(Optisol®, Chiron)を用いて4°Cで液体保存し、それを利用する術前1週間前から保存液と角膜組織の一部の細菌・真菌培養検査を行って、陰性であることを確認した。手術に際して、患者本人または両親にドナー角膜について十分に説明し、同意を得た。また、角膜提供者となった円錐角膜患者からも、その角膜の利用について了解を得た。

こうして得られた角膜移植片を表層角膜移植術(lamellar keratoplasty, LKP), または角膜上皮形成術(keratoepithelioplasty, KEP)に使用した。なお、LKPに使用する表層角膜移植片作製には、円錐角膜の頂点部分の菲薄化を考慮して周辺部は薄く、中央部は厚く実質剝離を行い、ほぼ半層の均一な厚みをもった移植片となるように努めた。また、KEPでは、通常より大きめの三日月型のlenticle一片のみを作製し、輪部強膜上に縫着した。いずれの移植片も、その角膜上皮は可及的に温存したまま使用した。

術後は、全例に上皮が修復するまで治療用ソフトコンタクトレンズ(SCL)を装着し、プレドニゾロン20または30mgから内服漸減を1か月間、フルオロメトロン(0.1%フルメトロン®, 参天)とオフロキサシン(タリビッド®, 参天製薬)の点眼を2~3か月間行った。また、症例3, 4では、シクロスポリン(サンディミュン®, サンド)の内服(100mg/日, 血中トラフレベル50~100ng/ml)と点眼(1%オリーブ油溶解液)およびフィブロネクチンの点眼も1か月間行った。

III 結果

症例の一覧を表1に示す。ドナーとなった円錐角膜患者の年齢は20~63歳, 平均32.2歳で、その保存期間は7

~59日, 平均27.8日であった。いずれのドナー角膜も使用時には上皮の接着不良があり、保存期間が長くなるにつれてその傾向が顕著であった。術後、上皮修復までに要した日数は4~33日, 平均12.7日で、症例2を除きいずれも2週間以内に完了した。なお、今回のドナー角膜のうち、急性水腫(acute hydrops)の既往があるのは症例1のKEPに使用した1眼のみであった。

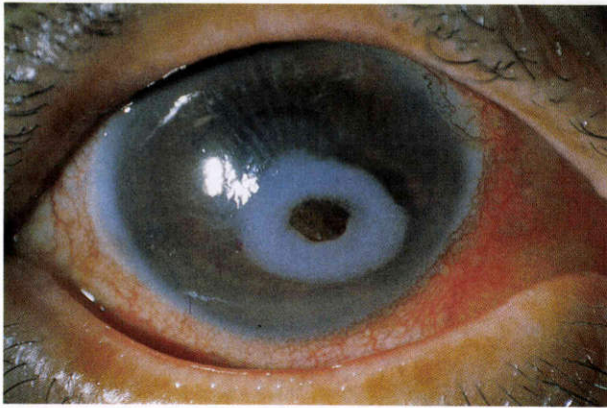
症例3の術前、術後細隙灯顕微鏡所見と術中ビデオ所見を図1に、症例4の手術前後の細隙灯顕微鏡所見を図2に、前眼部写真を図3に、症例5の術前、術後細隙灯顕微鏡所見を図4に示す。

再発および原発翼状片の4例(症例1, 2, 4, 5)は、現在までその再発はない。真菌性角膜潰瘍穿孔例(症例3)は術後速やかな潰瘍の消失と眼表面の消炎を、輪部デルモイド(症例6)は術翌日から著明な整容上の改善を得た。症例2と3では、それぞれ62日目と120日目に移植片の実質型拒絶反応がみられたが、いずれもプレドニゾロン内服とリン酸ベタメタゾンナトリウム(リンデロン®, 塩野義)点眼によるステロイド療法で軽快した。

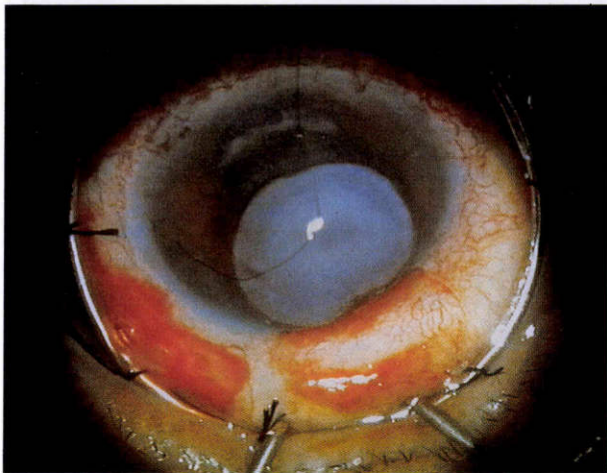
IV 考 按

1週間~約2か月間液体保存された円錐角膜患者角膜を比較的新鮮ドナー角膜として、治療的表層角膜移植に用いた結果、全例でその治療目的を達し得た。「比較的新鮮角膜」とは従来の用語法になく、その定義は現在のところ定かではない。グリセリンや凍結(冷凍室内)保存では細胞成分が死滅しているのに対し、Optisol®保存されたドナー角膜が新鮮角膜として臨床的に使用可能な保存期間は2週間が限度とされており^{4)~6)}、それを超過したものの細胞活性についてはまだはっきりとはしていない。また、2週間以内の使用であっても今回の円錐角膜患者角膜は健常ドナー角膜と異なり、PKPへの使用は不適である。したがって、本報告のドナー角膜を便宜上「比較的新鮮角膜」と呼ぶことにした。

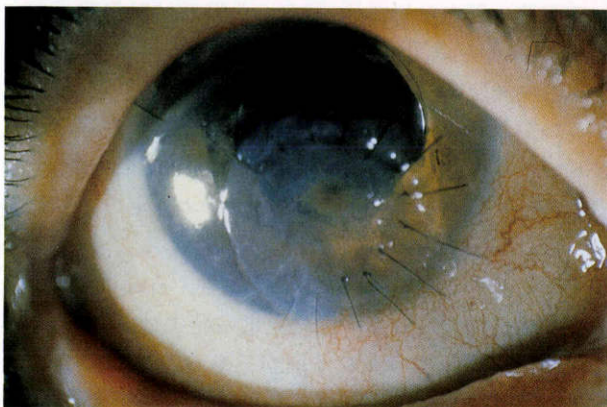
このような角膜の利用方法に至った背景は、次の二点である。一つは、角膜疾患の病態に対する理解が深まるにつれて、治療的角膜移植が盛んに行われるようになった^{7)~17)}ことである。特に近年では、新しい角膜移植術式の確立⁷⁾¹²⁾¹⁸⁾により、重度の角膜腐食などの急性期にある炎



a : 初診時の細隙灯顕微鏡所見. 他院で, 白内障に対し水晶体囊外摘出・眼内レンズ挿入術を施行され, 術後 2 週間目に角膜潰瘍を生じ, 3 週間目に角膜穿孔, 虹彩脱出を来したため, 当科紹介入院となった. 視力は 20 cm 指数弁で, 臨床所見から角膜真菌症を疑い治療用ソフトコンタクトレンズ (SCL) と抗真菌薬による治療を開始すると同時に, 1 か月前から保存していた円錐角膜患者角膜の細菌・真菌培養検査を開始して緊急移植手術にも備えた.

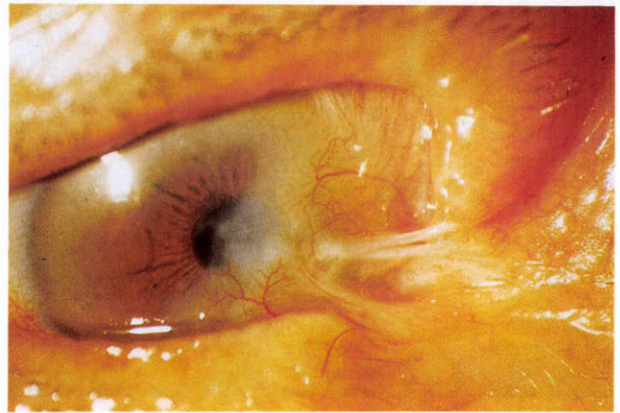


b : 術中所見. 前述の薬物治療で炎症は軽減傾向にあったが, 1 週間後に再び前房消失したため 7 mm 径の表層角膜移植術 (lamellar keratoplasty, LKP) を施行した. 5 週間保存されたドナー角膜は, 浮腫・白濁が著しい.

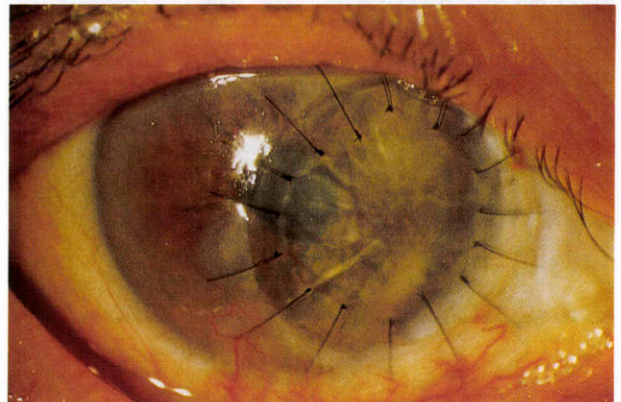


c : 術後 2 週間目の細隙灯顕微鏡所見. 移植片の浮腫・白濁は, 圧縮効果により術翌日から著しく消退して透明化し, 速やかな消炎と潰瘍の修復を得た. 術後 9 か月現在視力は 0.05 に改善した.

図 1 症例 3. 真菌性角膜潰瘍, 右眼.



a : 術前の細隙灯顕微鏡所見. 他院で, 10 年前に 3 回手術を受け, 4 回目手術となった再発翼状片. 鼻側の瞼球癒着で, 著しい眼球運動制限と内斜視を認める. 10 日間保存していたドナー角膜で 7 mm 径の LKP を施行した. 翼状片切除と瞼球癒着剝離で生じた球結膜欠損部には, 上方の健常球結膜から採取した自家結膜弁遊離移植を施した.



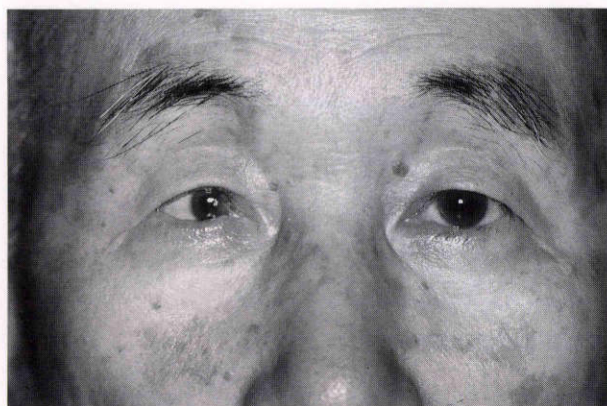
b : 術後 2 か月目の細隙灯顕微鏡所見. 角膜深層の混濁は切除され, 移植片は透明である. 術後 3 か月現在翼状片の再発はない.

図 2 症例 4. 再発翼状片, 右眼.

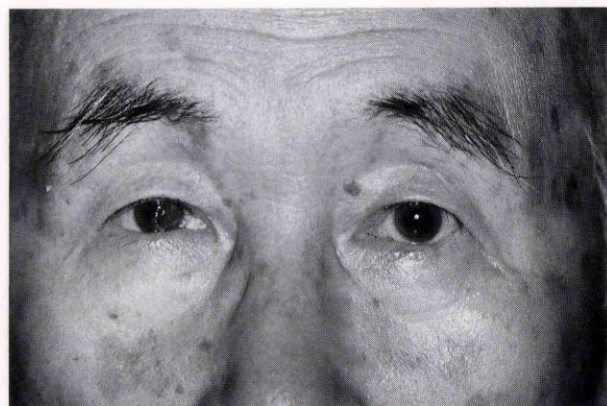
症眼に対しても, ある程度の光学的予後までも期待した眼表面再建術が試みられるようになり¹⁹⁾²⁰⁾, 緊急時の新鮮角膜の必要性がさらに増大してきた. もう一つは, その反面本邦では, 全国のアイバンクが整備, 発展途上にある中³⁾²¹⁾²²⁾で, 新鮮角膜の入手が依然困難な状況にあることである.

このような状況に対応するために準備された円錐角膜患者角膜の最大の利点は, 緊急時になかなか入手が困難なアイバンクからの新鮮提供角膜の代わりにこれを使用することであろう. 比較的新鮮角膜としての限界は今のところ不明であるが, 今回の結果から少なくとも 2 か月間は治療的表層角膜移植に十分応用可能であった. ここに報告した 6 例の中では, 特に緊急性を要した角膜潰瘍穿孔例 (症例 3) において, その有用性が認められたと思われる.

また, 再発翼状片や, 単純切除のみでは再発の可能性や偽翼状片の発生が予想される原発翼状片と輪部デルモイ



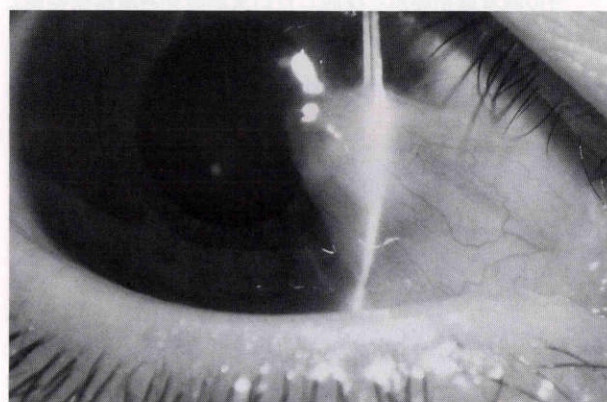
a



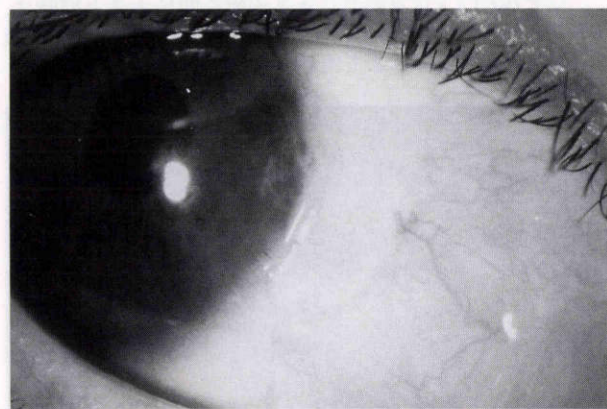
b

図3 症例4.再発翼状片,前眼部写真.

a:術前. b:術後1か月目,眼位,眼球運動は著明に改善した.



a



b

図4 症例5.原発翼状片,右眼.

a:術前の細隙灯顕微鏡所見.他眼(左眼)翼状片が2回再発し,3回目手術に新鮮角膜による角膜上皮形成術(keratoepithelioplasty, KEP)を要した原発翼状片.3週間保存していたドナー角膜から三日月形の lenticle を作製し,KEP を施行した. b:術後3週目の細隙灯顕微鏡所見. Lenticle により翼状片組織の角膜への進展は阻止され,術後3か月現在再発はみられない.

ドには, LKP や KEP が推奨される^{14)23)~25)}.そして,最近ではこれらの再発や発生を抑制するバリアー効果と消炎効果¹²⁾²⁶⁾は,保存角膜を用いても新鮮角膜の場合と同様に得られるとの臨床報告^{27)~29)}がある.その結果においては,本報告の再発・原発翼状片および輪部デルモイドの5例5眼と,最近の保存角膜を用いた報告例に特に大差はないものと思われる.ただし,グリセリンや凍結保存では細胞成分が死滅するため,円錐角膜患者角膜をドナー角膜として利用する場合には,これをただちに保存角膜に処理するよりは,少なくとも新鮮表面層角膜移植片として使用可能な2週間は Optisol® 保存しておくことが得策と考えられる.さらに,今回 LKP を施行した症例3, 4, 6 では,16針単結紮縫合による圧縮効果と思われる移植片の浮腫・白濁の消退と透明化が術直後からみられた(図1b, c). その後も, Optisol® 保存されたアイバンクアイを PKP に使用したときに生じ得る角膜浮腫(rebound swelling)⁴⁾も認められず,治療的 LKP であって

も,術後の比較的早期から光学的予後までもある程度期待できると思われた.

この他の利点としては,ドナー角膜の材料経費が0であること,保存期間中にドナー角膜の抗原性が低下し,移植片の免疫反応が低下する可能性⁵⁾³⁰⁾があること,屍体眼からの提供角膜に比べ,生物学的汚染に曝されにくいことが挙げられる.現在,国内のアイバンクアイの提供角膜では,一眼につき10~28万円の経費がかかるとの試算報告³¹⁾があるが,円錐角膜患者角膜を利用することで,その経費が軽減することは一つの利点と考えられる.また,治療的角膜移植でも術後の拒絶反応の発生は,新鮮角膜の方が保存角膜を用いるより高率である¹⁰⁾¹⁵⁾.ここに報告した6例では2例に拒絶反応が生じ,その発生率は決して少なくない.しかしながら,いずれもステロイド療法に速やかに反応し,その後の再発をみていないのは,中期間保存によるドナー角膜の抗原性低下の可能性も考えられる.さらに,角膜提供者となった円錐角膜患者の PKP 施

行時から、そこで得られるドナー角膜の保存まですべて手術室内で無菌的に行われるため、その間に生じる生物学的汚染の可能性は極めて少ない。最近の我が国の屍体眼からの提供眼球の細菌汚染率は30%にも達している³²⁾³³⁾が、今回使用した角膜は、全例その汚染はなかった。また、円錐角膜患者角膜がすでに汚染されていて、保存中に菌が繁殖する可能性もあるが、使用前に真菌も含めた確実な培養検査を行う⁶⁾²²⁾ことで、その対応は可能である。

一方、このような角膜を利用することの問題点として、円錐角膜ではその頂点部分が著明に菲薄している場合がある。今回使用した円錐角膜には極端な菲薄化例はなかったが、十分な厚みをもったLKPを必要とする角膜潰瘍穿孔例などにはそのような円錐角膜の使用は不相当で、その利用はKEPに止めることが望ましいと考えられる。PKPを施行される患者角膜のうち、円錐角膜を保存、使用したのは、他の遺伝性、感染性疾患の利用はさらにリスクが高く、手術頻度からして円錐角膜が最も入手しやすく、ドナー角膜としての透明性が高いからである。しかしながら、円錐角膜の発生原因については角膜上皮説、実質説と諸説ある中で未だに不明³⁴⁾であり、このような病的角膜を使用した術後の長期合併症も全くわからないままである。この問題について、著者らは十分なインフォームド・コンセントを行ってそれを記録に残すことで、現状では容認され得るものと判断している。

以上から、Optisol®に中期間液体保存した円錐角膜患者角膜は、比較的新鮮角膜として治療的表層角膜移植術に応用可能で、光学的予後もある程度期待でき、不足しているアイバンクアイのさらなる有効利用の一助になると考えられた。

丸尾敏夫教授の御校閲に深謝いたします。

本論文の要旨は、1995年11月10日、第49回日本臨床眼科学会(宇都宮)で発表した。

文 献

- 1) 水流忠彦, 山上 聡, 木村内子, 佐藤 孜, 宮田和典: 角膜移植の現状と将来. あたらしい眼科 10: 919-928, 1993.
- 2) 山口達夫, 草野良明, 大越貴志子, 松葉裕実, 千葉奈緒子, 石田誠夫: Eye bank を持たない医療施設での角膜入手. 眼科 36: 597-602, 1994.
- 3) 金井 淳: 今後のアイバンクのあり方—提供眼球の入手方法について—. あたらしい眼科 12: 1707-1709, 1995.
- 4) 横井則彦: 強角膜保存. あたらしい眼科 12: 1693-1699, 1995.
- 5) 山口達夫: 角膜移植のための眼球摘出と角膜保存について. 眼科 34: 943-953, 1992.
- 6) 島崎 潤, 坪田一男: ドナー角膜の保存方法. あたらしい眼科 8: 675-681, 1991.
- 7) Thoft RA: Keratoepithelioplasty. Am J Ophthalmol 97: 1-6, 1984.
- 8) 大路正人, 切通 彰, 木下 茂: 膠原病の強角膜穿孔に対する周辺部表層角膜移植. 臨眼 40: 202-203, 1986.
- 9) 真鍋禮三: 治療的角膜移植. 臨眼 40: 1017-1026, 1986.
- 10) 山田昌和, 真島行彦, 村田博之, 浜田恒一, 樋田哲夫, 秋谷 忍: 角膜潰瘍穿孔例に対する治療的表層角膜移植. あたらしい眼科 5: 463-467, 1988.
- 11) 天野史郎, 佐藤 孜, 木村内子, 澤 充, 谷島輝雄: 蚕蝕性角膜潰瘍に対するkeratoepithelioplastyと表層角膜移植の治療成績. 臨眼 44: 1801-1804, 1990.
- 12) 切通 彰, 木下 茂: Keratoepithelioplastyの現状とその奏功機序. あたらしい眼科 8: 691-696, 1991.
- 13) Kinoshita S, Ohashi Y, Ohji M, Manabe R: Long-term results of keratoepithelioplasty in Mooren's ulcer. Ophthalmology 98: 438-445, 1991.
- 14) 木下 茂: 結膜変性と腫瘍, 輪部デルモイドの治療法. あたらしい眼科 10(臨増): 179-181, 1993.
- 15) 上杉祐子, 中安清夫, 金井 淳: 治療的角膜移植の統計的観察. 臨眼 48: 896-898, 1994.
- 16) 下村嘉一: 角膜穿孔に対する角膜手術. 眼科手術 7: 165-168, 1994.
- 17) 宮坂英世, 後藤 晋, 中村桂三, 秋元茂行: 白内障術後に発症した強角膜軟化症に対する治療. 日眼会誌 99: 735-738, 1995.
- 18) 木下 茂: Ocular Surfaceの外科的再建法. あたらしい眼科 10: 907-911, 1993.
- 19) 木下 茂, 大橋裕一, 渡辺 潔, 真鍋禮三: 二次性角膜結膜上皮疾患に対する新しい手術法. 臨眼 45: 519-521, 1991.
- 20) 蓑田進司, 後藤 晋: 重症角・結膜腐食(急性期)に対する手術予後. 眼紀 46: 899-903, 1995.
- 21) 真鍋禮三: 角膜移植に関する法律—歴史と現状. 眼科 34: 931-941, 1992.
- 22) 日本角膜移植学会特別委員会: 提供眼球取扱に関する提言—1993年度案. あたらしい眼科 12: 253-257, 1995.
- 23) 山口達夫, 大越貴志子, 松葉裕実, 石田誠夫, 神吉和男: Keratoepithelioplastyの翼状片再発例への応用. 眼紀 40: 835-839, 1989.
- 24) 三田 豊, 湯口幹典, 馬嶋昭生: 表層角膜移植を行った輪部デルモイドの6例. 眼臨 87: 124-127, 1993.
- 25) 田澤 豊: 結膜変性と腫瘍, 翼状片の治療. あたらしい眼科 10(臨増): 167-171, 1993.
- 26) 山口達夫: 結膜変性と腫瘍, 再発翼状片の手術. あたらしい眼科 10(臨増): 172-178, 1993.
- 27) 向井 聖, 古本淳士, 武田知佳, 齋藤友哉: 再発性翼状片に表層角膜移植を行った1例. あたらしい眼科 11: 1755-1758, 1994.
- 28) 蔡 由喜, 渡辺 仁, 切通 彰, 下村嘉一: 難治性偽翼状片に保存角膜を用いて表層角膜移植術を施行した1症例. あたらしい眼科 12: 1420-1422, 1995.
- 29) 粉川範子, 西田幸二, 横井則彦, 木下 茂: 周辺部角膜潰瘍の外科的治療—上皮なしのLenticleを用いたKeratoepithelioplasty—. あたらしい眼科 12: 1151-1153, 1995.

30) 山口達夫, 金井 淳, 中島 章: 角膜移植における免疫反応の臨床. 臨眼 33: 927-939, 1979.

31) Shinozaki N, Shimazaki J, Saito H, Tsubota K: The cost effectiveness in Japanese eye bank. Cornea (投稿中)

32) 有本華子, 山田昌和, 村田博之, 真島行彦, 島崎 潤: 角膜移植に用いた提供眼の生物学的汚染. あたらし

い眼科 11: 1759-1761, 1994.

33) 森村浩之, 宇山宏和, 渡辺 仁, 切通 彰, 下村嘉一, 大橋裕一, 他: 眼球保存液汚染に関する細菌学的検討. 眼科手術 8: 497-500, 1995.

34) Berman ER: Keratoconus. Biochemistry of the Eye. Plenum Press, New York, 132-134, 1991.