

全層角膜移植術に対するシクロスポリン点眼投与の長期予後

井上 賢治¹⁾, 天野 史郎²⁾, 木村 内子²⁾, 佐藤 孜²⁾, 藤田南都也²⁾
加賀谷文絵²⁾, 加治 優一²⁾, 大鹿 哲郎³⁾, 水流 忠彦⁴⁾, 新家 眞²⁾

¹⁾東京大学医学部附属病院分院眼科, ²⁾東京大学医学部眼科学教室

³⁾東京大学医学部附属病院角膜移植部, ⁴⁾自治医科大学眼科学教室

要 約

目 的：全層角膜移植術後のシクロスポリン A (CsA) 点眼療法(平均投与期間 13.0 か月)が長期予後に及ぼす影響を調べる。

対象と方法：CsA 点眼療法を行った 83 例 86 眼を、角膜の 2 象限以上の範囲に血管侵入を伴うか再移植である high-risk 患者群(36 眼)とそれ以外の low-risk 患者群(50 眼)の 2 群に分けた。CsA 点眼患者と同様の術式および術後治療を受け、CsA 点眼を用いなかった 95 例 97 眼(high-risk 群 34 眼, low-risk 群 63 眼)を対照群とした。各群の移植片の透明治癒率および拒絶反応非発生率(拒絶反応抑制率)を指標に生命表法を用いて検討した。

結 果：拒絶反応非発生率は CsA 点眼した high-risk 群において、対照群の high-risk 群に比べ有意に高かった。移植片透明治癒率は CsA 点眼による効果がみられなかった。

結 論：CsA 点眼療法は high-risk 患者の全層角膜移植術後の拒絶反応発生率を有意に抑制した。(日眼会誌 103 : 306—310, 1999)

キーワード：シクロスポリン A, 点眼, 全層角膜移植術, 拒絶反応, 透明治癒

Long-term Outcome of Topical Cyclosporine Treatment Following Penetrating Keratoplasty

Kenji Inoue¹⁾, Shiro Amano²⁾, Chikako Kimura²⁾, Tsutomu Sato²⁾, Natsuya Fujita²⁾
Fumie Kagaya²⁾, Yuichi Kaji²⁾, Tetsuro Oshika³⁾, Tadahiko Tsuru⁴⁾ and Makoto Araie²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Branch Hospital, University of Tokyo School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

³⁾Section of Corneal Transplantation, University Hospital, University of Tokyo School of Medicine

⁴⁾Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

Abstract

Purpose : To evaluate the long-term outcome of 2% topical cyclosporine A (CsA) treatment as an adjunct to topical corticosteroid in 86 eyes after penetrating keratoplasty (PK).

Material and Methods : The subjects were 86 eyes of 83 patients who had undergone PK and received topical CsA treatments. Ninety-seven eyes of 95 patients who had undergone PK and received similar postoperative treatments except for topical CsA treatments served as control : The clinical outcome of PK was evaluated by rates of graft survival and rejection-free graft survival using Kaplan-Meier's method and compared with the log-rank test. The patients were subdivided into high-risk and low-risk groups. The high-risk patients were those who had corneal vascularization in 2 or more quadrants of the cornea preoperatively or who received regrafting. All other patients were assigned

to the low-risk group. Thirty-six eyes of the CsA group and 50 eyes of the control group were high-risk cases.

Results : In the high-risk patients, the rejection-free graft survival rate was 69.7% in the CsA group and 45.4% in the control group ($p=0.030$). However, there was no significant difference in the graft survival rate between the two groups. In the low-risk patients, there was no significant difference in the rates of rejection-free graft survival and graft survival between the CsA and the control group.

Conclusion : 2% topical cyclosporine is effective in reducing the risk of allograft rejection in high-risk recipients. (J Jpn Ophthalmol Soc 103 : 306—310, 1999)

Key words : Cyclosporine A, Eye drops, Penetrating keratoplasty, Rejection, Graft survival

別刷請求先：112-8688 東京都文京区目白台3-28-6 東京大学医学部附属病院分院眼科 井上 賢治
(平成10年7月27日受付, 平成10年11月11日改訂受理)

Reprint requests to: Kenji Inoue, M.D. Department of Ophthalmology, Branch Hospital, University of Tokyo School of Medicine, 3-28-6 Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8688, Japan

(Received July 27, 1998 and accepted in revised form November 11, 1998)

I 緒 言

全層角膜移植術 (penetrating keratoplasty: 以下, PK) は, 現在角膜移植手術において最も広く行われている術式となっている. PK の手術予後を決定する重要な要因に内皮型拒絶反応発症の有無がある. 手術手技や器具などの進歩に伴い, 血管侵入角膜, 再移植などの high-risk 症例にまで PK の適応が拡大されている. これらの high-risk 症例では拒絶反応を発症し移植片が混濁してしまうことが多く, 手術成績は良好ではない¹⁾. 角膜移植片拒絶反応に対する予防と治療は従来から副腎皮質ステロイド薬が中心であったが, 長期投与による眼圧上昇, 易感染性, 白内障などの副作用出現が問題となる症例も多い. 近年, 角膜移植後の拒絶反応の抑制にシクロスポリン (cyclosporine A: 以下, CsA) 全身投与が行われ有効性が報告²⁾⁷⁾されている. しかし, 著者らの施設における調査では, PK 後の CsA 全身投与は長期的な拒絶反応抑制効果はなかった⁸⁾. また, CsA 全身投与は肝障害, 腎障害などの副作用を引き起こすなどの問題点があるため, CsA 点眼薬の局所投与が試みられてきた^{9)~14)}. 今回著者らは PK を施行し, 術直後から CsA 点眼療法を行った症例の長期予後を拒絶反応非発生率, 透明治癒率を指標に検討したので報告する.

II 対象および方法

1993 年 1 月から 1995 年 2 月までに東京大学医学部附属病院において PK を施行し, オリーブ油に溶解した 2% CsA 点眼を術後に行い, 10 か月以上の経過観察が可能であった 83 例 86 眼 (男性 44 例, 女性 39 例) を対象とした (CsA 点眼群). 対象に対して, 事前に CsA 点眼について説明を行い同意を得た上で治療を行った. また, 1989 年 6

月から 1992 年 12 月までに東京大学医学部附属病院において CsA 点眼群と同様に PK を施行し, CsA 点眼以外には術後治療に差がなく, 10 か月以上の経過観察が可能であった 95 例 97 眼 (男性 59 例, 女性 36 例) を対照群とした. CsA 点眼期間は 13.0 ± 6.7 か月 (平均値 \pm 標準偏差, 3~49 か月) であった. 術後観察期間は CsA 点眼群は 45.8 ± 11.1 か月 (11~61 か月), 対照群は 64.3 ± 26.2 か月 (11~104 か月) であった. 手術時年齢は CsA 点眼群は 53.0 ± 16.9 (平均値 \pm 標準偏差) 歳, 対照群は 46.3 ± 19.9 歳であった. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group¹⁵⁾, Maguire¹⁶⁾ の方法に従い, 2 象限以上の角膜への血管侵入がある眼と再移植眼を high-risk 群, これらの要因のない手術眼を low-risk 群とした. CsA 点眼群 86 眼のうち, high-risk 患者は 36 眼, low-risk 患者は 50 眼であった. 対照群 97 眼のうち, high-risk 患者は 34 眼, low-risk 患者は 63 眼であった.

各群における術前診断を表 1 に示す. CsA 点眼群では水疱性角膜症, 再移植, 円錐角膜症例が, 対照群では円錐角膜, 水疱性角膜症, ヘルペス性角膜炎症例が多い傾向がみられた.

角膜内皮面に拒絶反応線があるか, 前房内炎症細胞や角膜後面沈着物を伴う角膜浮腫があった時点で内皮型拒絶反応の発症と診断した. また, 角膜移植片透明性は細隙灯顕微鏡検査により臨床的に判定した.

摘出眼球は EP-II 液 (科研製薬) に 4°C で保存し, 原則として摘出後 3 日以内に使用した. 水晶体嚢内摘出術, 嚢外摘出術, 前部硝子体切除術, 眼内レンズ摘出術, 眼内レンズ挿入術は症例に応じて同時手術とした. 大部分の症例で, ドナー角膜のサイズは 7.5~8.0 mm, レシピエント角膜の切除サイズは 7.0~7.5 mm とし, 0.25 ないし 0.50 mm の disparate size とした. ドナー角膜の直径は

表 1 術前診断

	High-risk 移植	Low-risk 移植	全症例
CsA 点眼群 (n = 86)			
水疱性角膜症	4 (11.1%)	20 (40.0%)	24 (27.9%)
円錐角膜	0 (0.0%)	18 (36.0%)	18 (20.9%)
再移植	19 (52.8%)	0 (0.0%)	19 (22.1%)
角膜変性症	1 (2.8%)	3 (6.0%)	4 (4.7%)
ヘルペス性角膜炎	3 (8.3%)	1 (2.0%)	4 (4.7%)
角膜炎 (ヘルペス性を除く)	9 (25.0%)	8 (16.0%)	17 (19.8%)
化学熱傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
対照群 (n = 97)			
水疱性角膜症	6 (17.6%)	14 (22.2%)	20 (20.6%)
円錐角膜	2 (5.9%)	23 (36.5%)	25 (25.8%)
再移植	11 (32.4%)	0 (0.0%)	11 (11.3%)
角膜変性症	1 (2.9%)	4 (6.3%)	5 (5.2%)
ヘルペス性角膜炎	7 (20.6%)	12 (19.0%)	19 (19.6%)
角膜炎 (ヘルペス性を除く)	5 (14.7%)	9 (14.3%)	14 (14.4%)
化学熱傷	2 (5.9%)	1 (1.6%)	3 (3.1%)

CsA: シクロスポリン A

CsA 点眼群 7.68 ± 0.81 (平均値 \pm 標準偏差) mm, 対照群 7.57 ± 0.26 mm であった. 10-0 エチロン糸を用いて端々縫合または連続縫合法で移植片を縫合した. 手術終了時にデキサメタゾン結膜下注射 (1.2 mg), オフロキサシン眼軟膏点入を行った. 術後投薬として全症例でプレドニゾロンの内服 (初期投与量 30~60 mg/日とし, 10~20 日間で漸減), 0.1% ベタメタゾン点眼およびオフロキサシン点眼を各 4~6 回/日, トロピカミドまたは 1% 硫酸アトロピン点眼 1~2 回/日を開始した. さらに, CsA 点眼群では 2% CsA を 4 回/日点眼し, 経過を観察しながら漸減した. CsA 点眼液は内服用剤をオリーブ油で 2% に希釈したものを用いた. ベタメタゾンおよびオフロキサシン点眼は, CsA 点眼群, 対照群ともに術後 3 か月まで 4 回/日, 術後 6 か月まで 3 回/日, 術後 6 か月以降は 1~2 回/日とし, 術後 12 か月まで行った. 角膜抜糸は連続縫合の場合は術後 2~6 か月後に, 端々縫合の場合には術後 6 か月後から乱視軸の方向を考慮しながら選択抜糸を行った.

拒絶反応発生時には, 拒絶反応の程度に応じて 1 ないし 2 時間毎の 0.1% ベタメタゾン点眼, デキサメタゾン (1.2 mg) 結膜下注射, プレドニゾロン (30~60 mg/日) 内服治療を行った.

移植片透明治癒率, 拒絶反応非発生率を Kaplan-Meier の生命表法, Log-rank test を用いて解析した.

CsA 点眼群では点眼開始後 2~4 週後に採血し, 血清中の CsA 濃度を高速液体クロマトグラフィを用いて測定した.

III 結 果

拒絶反応非発生率は, 術後 60 か月では CsA 点眼群が 75.5% であったのに対して, 対照群では 63.3% であり, 有意に高い値を示した (図 1, $p=0.049$). 一方, 透明治癒率に関しては CsA 点眼群, 対照群間に有意な差はなかった (図 2, $p=0.580$). High-risk 患者群における術後 60 か月での拒絶反応非発生率の比較では, CsA 点眼群では 69.7% であったのに対し, 対照群では 45.4% であり, 有意に高い値を示した (図 3, $p=0.030$). しかし, 透明治癒率に関しては CsA 点眼群, 対照群間に有意な差はなかった (図 4, $p=0.227$). Low-risk 群では拒絶反応非発生率 (図 5, $p=0.318$), 透明治癒率 (図 6, $p=0.090$) とともに CsA 点眼群, 対照群間に有意な差はなかった.

CsA 点眼群での CsA 血中濃度はいずれも測定限界 (10 ng/ml) 以下であった. CsA 点眼液の強い刺激により術後 6 か月で点眼を中止した症例が low-risk 群に 1 例あった. CsA 点眼中に血中尿素窒素 (BUN) またはクレアチニン値が一時的に正常値を超えたものが 2 例 (high-risk 群 1 例, low-risk 群 1 例) あったが, 点眼回数の減量や中止により正常化した.

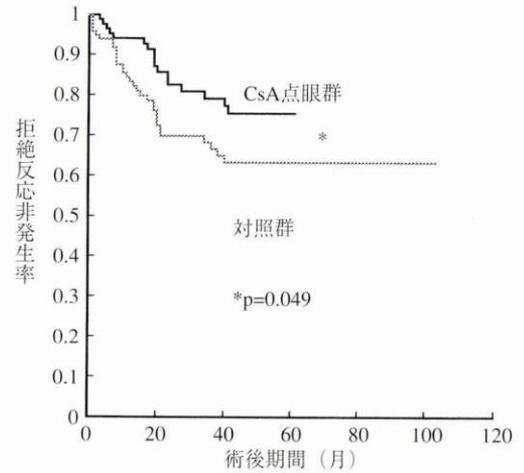


図 1 拒絶反応非発生率—シクロスポリン A (CsA) 点眼群, 対照群間の比較—(Kaplan-Meier 生命表法)

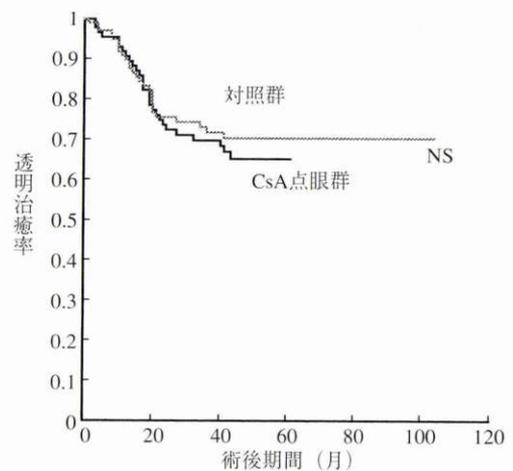


図 2 透明治癒率—CsA 点眼群, 対照群の比較—(Kaplan-Meier 生命表法)

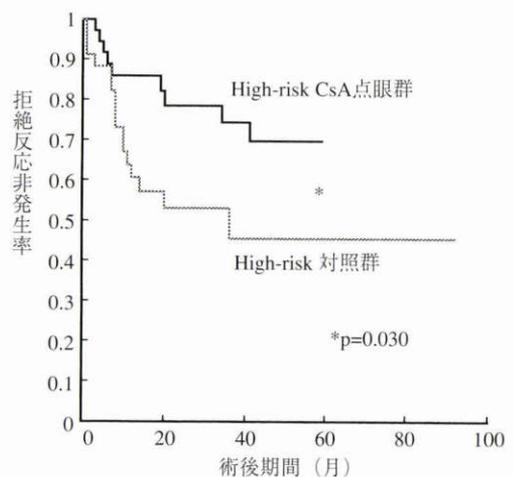


図 3 拒絶反応非発生率—High-risk 群内での CsA 点眼群, 対照群間の比較—(Kaplan-Meier 生命表法)

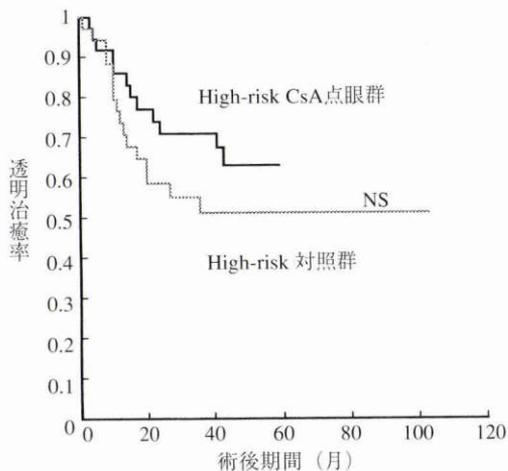


図4 透明治癒率—High-risk 群内でのCsA点眼群,対照群間の比較—(Kaplan-Meier 生命表法)

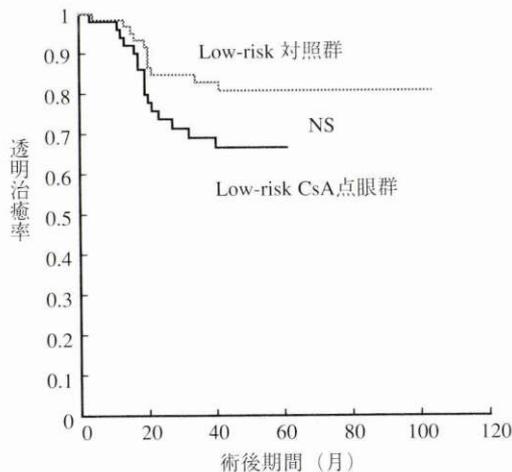


図6 透明治癒率—Low-risk 群内でのCsA点眼群,対照群間の比較—(Kaplan-Meier 生命表法)

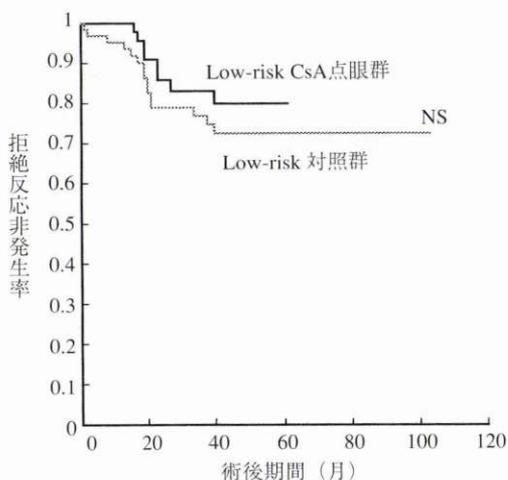


図5 拒絶反応非発生率—Low-risk 群内でのCsA点眼群,対照群間の比較—(Kaplan-Meier 生命表法)

IV 考 按

CsAは真菌の一種、*Tolyocladium inflatum Gams*から抽出された11個のアミノ酸から成る分子量1202の中性、疎水性の環状ペプチドで、ヘルパーT細胞からのインターロイキン2の産生、遊離を抑制することで拒絶反応予防効果を持ち、腎移植、肝移植、あるいは骨髄移植において使用されており、その有効性が認められている¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、全身投与における通常用量でも腎・肝機能障害が報告¹⁹⁾されており、投与は慎重に行わなければならない。

Hoffmannら⁹⁾はhigh-risk角膜移植例25例に対し2%CsA点眼を行い、10か月後の透明治癒率は85%であったと報告している。Goichotら¹⁰⁾はhigh-risk角膜移植例25例に対し2%CsA点眼を行い、12か月後の透明治癒率は76%であったと報告している。Belinら¹¹⁾はhigh-risk角膜移植例11例に対し2%CsA点眼を12か

月行ったところ、16か月後の透明治癒率は91%であったと報告している。Kaanら¹²⁾はhigh-risk角膜移植例7例に対し2%CsA点眼を12か月行ったところ、12か月後の透明治癒率は85%であったと報告している。今回の調査ではhigh-risk患者のCsA点眼群の透明治癒率は、12か月後で85.9%、16か月で80.0%であり、Hoffmannら⁹⁾、Goichotら¹⁰⁾、Kaanら¹²⁾の報告とほぼ同様であったが、Belinら¹¹⁾の報告よりはやや低い透明治癒率であった。市岡ら¹³⁾はMooren潰瘍および水疱性角膜症のPK後に2%CsA点眼を行ったところ、10か月後まで透明性を維持していると報告している。

著者らの施設では丸尾ら¹⁴⁾がPK後に2%CsA点眼を行った42例について、不使用例50例との間で拒絶反応非発生率を比較したところ、20か月後ではCsA点眼群(92.7%)は対照群(68.6%)に比べ有意に高かったと報告した。本研究では対象数を増やし、観察期間を延長して検討した結果、術後60か月後の拒絶反応非発生率はCsA点眼群(75.5%)で対照群(63.3%)に比べ有意に高かった。

本研究では、CsA点眼はhigh-risk群での拒絶反応を有意に抑制したが、透明治癒率には有意の変化をもたらさなかった。PK後の移植片透明治癒率を低下させる要因としては、内皮型拒絶反応の他に、移植片自体の問題、術中合併症、眼内レンズ合併症、遷延性角膜上皮欠損、感染症、外傷、原疾患の再発などがある²⁰⁾。水流ら²¹⁾の報告によると、PK後移植片混濁となった例のうち、拒絶反応が原因と考えられるものは46%であった。これはいい換えると、移植片混濁の半数以上は拒絶反応以外の要因で生じることを示すものである。したがって、PK後の移植片透明治癒率を向上させるためには、拒絶反応の抑制とともに、それ以外の要因についても十分考慮する必要がある。

CsA点眼は全身投与に比べ副作用は少ないが、油性基剤を用いることによる刺激症状があり、そのために点眼

中止となった症例が1例あった。市岡ら¹³⁾の報告でも1例で刺激症状、上皮びらんにより点眼中止を余儀なくされた。CsA点眼中にBUNまたはクレアチニン値が一時的に正常値を超えたものが2例あったが、CsAの血中濃度が測定限界値以下であることを考えると、CsA点眼による直接的な副作用とは考えにくい。いずれにしても、CsA点眼療法ではCsA全身投与にみられるような肝障害、腎障害を示す危険が低く、長期的な予後も良好であった。したがって、PK後のhigh-risk患者では、従来の副腎皮質ステロイド薬療法に加えてCsA点眼を行うことは、拒絶反応抑制の観点から有用であると考えられる。

文 献

- 1) 水流忠彦, 堀 純子, 山上 聡: 角膜移植拒絶反応の機序. 田野保雄(編): 眼組織の移植. メジカルビュー社, 東京, 42—49, 1996.
- 2) Hill JC: The use of cyclosporine in high-risk keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 107: 506—510, 1989.
- 3) 前田直之, 細谷比左志, 池田恒彦, 渡辺 潔, 大橋裕一, 木下 茂, 他: ハイリスク角膜移植に対するシクロスポリン内服の効果. *臨眼* 46: 1071—1076, 1992.
- 4) 山上 聡, 大矢智博, 水流忠彦, 小笠原勝則, 鈴木雅信, 豊原弘吉, 他: 全層角膜移植術に対するシクロスポリン全身投与の効果. *臨眼* 48: 763—767, 1994.
- 5) Hill JC: Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short-versus long-term therapy. *Ophthalmology* 101: 128—133, 1994.
- 6) Miller K, Huber C, Niederwieser D, Gottinger W: Successful engraftment of high-risk corneal allografts with short-term immunosuppression with cyclosporine. *Transplantation* 45: 651—653, 1988.
- 7) Reinhard T, Sundmacher R, Heering P: Systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasties. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234: S 115—121, 1996.
- 8) 井上賢治, 木村内子, 天野史郎, 佐藤 孜, 藤田南都也, 加賀谷文絵, 他: 全層角膜移植術に対するシクロスポリン全身投与の長期予後. *臨眼* 53: 183—187, 1999.
- 9) Hoffmann F, Wiederholt M: Lokale Behandlung des Hornhauttransplantates beim Menschen mit Cyclosporine A. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 187: 92—96, 1985.
- 10) Goichot-Bonnat L, Chemla Y, Pouliquen Y: Cyclosporine A collyre dans la prévention du rejet de greffe de cornée à haut risque. II. Résultats cliniques post-opératoires. *J Fr Ophthalmol* 10: 213—217, 1987.
- 11) Belin MW, Bouchard CS, Frantz S, Chmielinska J: Topical cyclosporine in high-risk corneal transplants. *Ophthalmology* 96: 1144—1150, 1989.
- 12) Kaan G, Ozden O: Therapeutic use of topical cyclosporine. *Ann Ophthalmol* 25: 182—186, 1993.
- 13) 市岡伊久子, 網野憲太郎, 市岡 博: 角膜移植 high-risk 症例に対する cyclosporine 点眼の使用経験. *眼紀* 42: 2304—2309, 1991.
- 14) 丸尾敏之, 山上 聡, 水流忠彦: 全層角膜移植後のシクロスポリン点眼による拒絶反応抑制効果. *臨眼* 50: 41—44, 1996.
- 15) Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group: Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol* 110: 1392—1403, 1992.
- 16) Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al: Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies: Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology* 101: 1536—1547, 1994.
- 17) 後藤俊男: FK 506 とシクロスポリン. *Medical Immunology* 21: 142—145, 1991.
- 18) Belin MW, Bouchard CS, Phillips TM: Update on topical cyclosporin A: Background, immunology, and pharmacology. *Cornea* 9: 184—195, 1990.
- 19) Landsberg D, Rae A, Chiu A, Werb R, Taylor P, Chan-Yan C, et al: The effect of triple therapy on cyclosporine nephrotoxicity and hypertension in renal transplantation. *Transplant Proc* 21: 3323—3324, 1989.
- 20) Wilson SE, Kaufman HE: Graft failure after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol* 34: 325—356, 1990.
- 21) 水流忠彦, 山上 聡, 木村内子, 佐藤 孜, 宮田和典: 角膜移植の現況と将来. *あたらしい眼科* 10: 919—928, 1993.