

## トリプル手術眼(角膜移植)の角膜内皮細胞変化

鈴木 悦子, 熊倉 重人, 村松 隆次, 臼井 正彦

東京医科大学眼科学教室

## 要 約

目的：全層角膜移植と囊外摘出および眼内レンズ挿入の同時手術(トリプル手術)における経時的角膜内皮細胞変化についてレトロスペクティブに検討した。

対象と方法：1989年2月から1996年5月までの約7年間に、東京医科大学病院眼科においてトリプル手術を施行した36例39眼である。症例の手術時年齢は61～91(平均70.9±10.8)歳で、術後の観察期間は13.6～107.5か月[平均53.4±27.1(平均値±標準偏差)か月]であった。検討項目は、1. 透明治癒率、2. 合併症、3. 術後7年間の移植片内皮細胞密度の経時変化、4. 種々の因子、1)原疾患、2)移植片、3)眼内レンズ(intraocular lens：以下、IOL)、4)拒絶反応の有無による内皮細胞密度の変化に対する比較である。

結果：①最終受診時(術後平均53.4±27.1か月)における移植片の透明治癒率は82.1%であった。②最終

受診時までの拒絶発症率は35.9%であった。③移植片の平均内皮細胞密度は術前2945.8 cells/mm<sup>2</sup>、術後1年では1806.7 cells/mm<sup>2</sup>であった。また、5年では1161.1 cells/mm<sup>2</sup>に低下し術前と比較して60.6%の減少を示した。④同一症例の年次毎の内皮細胞減少率は、術後1年では約25%を示したが、2年後からは徐々に低下し、3年以降は6%台に安定した。⑤打ち抜き方法(上皮側からの角膜移植片作製)、IOLの光学部径(6.0 mm以下)、拒絶の3つが、術後1年以内に内皮細胞密度を減少させる因子として関与していた。

結論：トリプル手術は積極的に選択してよい術式と考えられた。(日眼会誌106：28-33, 2002)

キーワード：角膜内皮細胞、角膜移植術、トリプル手術

## Corneal Endothelial Cell Changes in Triple Procedure

Etsuko Suzuki, Shigeto Kumakura, Ryuji Muramatsu and Masahiko Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

## Abstract

**Purpose** : A retrospective study was performed to examine time-related changes in the corneal endothelium in eyes that underwent a triple procedure consisting of penetrating keratoplasty, extracapsular excision, and intraocular lens (IOL) insertion.

**Materials and Methods** : We studied 39 eyes from 36 patients who underwent a triple procedure associated with corneal transplantation at Tokyo Medical University between February 1989 and May 1996. The ages of the patients at the time of operation ranged from 61 to 91 years (mean, 70.9±10.8 years). The postoperative follow-up period ranged from 13.6 to 107.5 months (mean, 53.4±27.1 months). The following were evaluated : 1) cure rate of transparency, 2) complications, 3) time-related changes of endothelial cell density during 7 years after operation, and 4) comparison of changes in endothelial cell density associated with various factors such as primary disease, graft, IOL, and rejection.

**Result** : The following results were obtained. ① The cure rate of transparency of the graft at the last examination (a mean of 53.4±27.1 months after

surgery) was 82.1%. ② The incidence of rejection at the last examination was 35.9%. ③ The mean endothelial cell density in the graft was 2945.8 cells/mm<sup>2</sup> before operation, and decreased to 1806.7 cells/mm<sup>2</sup> one year after operation, and further to 1161.1 cells/mm<sup>2</sup> five years after operation, showing a reduction of 60.6% compared to the mean before operation. ④ The annual rate of endothelial cell reduction in the same patient was approximately 25% the first year after operation and gradually lessened from the second year, reaching a stable level of 6% after the third year. ⑤ The punching method (done from the epithelial side), diameter of optical zone of IOL (6 mm or less), and rejection contributed to the reduction of endothelial cell density by one year after the operation.

**Conclusion** : The triple procedure is considered to be a technique that may be chosen actively. (J Jpn Ophthalmol Soc 106 : 28-33, 2002)

**Key words** : Corneal endothelial cell, Penetrating keratoplasty, Triple procedure

別刷請求先：160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学眼科学教室 鈴木 悦子  
(平成13年1月22日受付、平成13年6月19日改訂受理)

Reprint requests to : Etsuko Suzuki, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received January 22, 2001 and accepted in revised form June 19, 2001)

## I 緒 言

角膜混濁に白内障を併発している症例には、全層角膜移植と囊外摘出および眼内レンズ (intraocular lens, IOL) 挿入の同時手術 (トリプル手術) がしばしば行われる。トリプル手術は角膜移植後に白内障手術を行う 2 段階手術と比較して、1 回で手術が済むことにより移植片角膜に与える侵襲がより少ないと考えられてきた。角膜内皮細胞は、移植片角膜の透明性を保つ上で重要な役割を果たし、また、移植片の予後を知る上で重要な因子となる。しかし、これまでトリプル手術後の角膜内皮細胞変化について、術後長期に観察した報告<sup>3)~5)10)</sup>は少ない。

今回、我々はトリプル手術眼における経時的角膜内皮細胞の変化、および角膜内皮細胞に影響を及ぼす因子についてレトロスペクティブに検討したので報告する。

## II 対象と方法

対象は、1989 年 2 月から 1996 年 5 月までの約 7 年間に、東京医科大学病院眼科においてトリプル手術を施行した 36 例 39 眼である。これらの症例の手術時年齢は 61~91 (平均値±標準偏差 70.9±10.8) 歳で、術後の観察期間は 13.6~107.5 (平均値±標準偏差 53.4±27.1) か月であった。原疾患の内訳は、角膜白斑が 26 眼 (66.7%)、水疱性角膜症が 9 眼 (23.1%)、表層角膜移植後が 2 眼、外傷性角膜混濁が 1 眼、アルカリ腐蝕が 1 眼であった。

手術は全例局所麻酔下で、全層角膜移植+囊外摘出+後房レンズ挿入術を施行した。

提供眼の年齢は 70 歳未満が 26 眼、70 歳以上が 13 眼であった。ドナー角膜の作製に用いたトレパン径は、7.75 mm 以上 (7.75~8.0 mm) が 23 眼、7.50 mm 以下 (7.2~7.5 mm) が 16 眼であり、上皮側からの切り出しが 20 眼、内皮側からの打ち抜きが 19 眼であった。

使用した IOL は、光学部径 6.5 mm 以上 (6.5~7.0 mm) のものが 21 眼、6.0 mm 以下 (5.5~6.0 mm) のものが 16 眼であり、1 ピースを使用した症例は 11 眼、3 ピースは 26 眼、使用した IOL が不明の症例は 2 眼であった。

角膜内皮細胞の撮影には接触型スペキュラマイクロスコープを使用し、解析は角膜内皮細胞解析装置 (TOMEY, EM-1010) を用いた。角膜内皮細胞は、移植前、術後 6 か月、術後 1 年からは 1 年毎に観察した。

今回検討した項目は、1. 透明治癒率、2. 合併症、3. 術後 7 年間の移植片内皮細胞密度の経時変化、また、4. 種々の因子 [1) 原疾患、2) 移植片 (ドナー年齢・ドナー径・移植片の作製方法)、3) IOL (光学部径・形状)、4) 拒絶反応の有無] の違いによる内皮細胞密度を t 検定を用いて統計学的に検討した。

## III 結 果

### 1. 透明治癒率

術後 1 年では、アルカリ腐蝕の 1 眼を除いて移植片は透明に保たれ、透明治癒率は 97.4% (38/39 眼) であった。最終観察時点まで 39 眼中 32 眼の移植片が透明に保たれ、最終受診時 (術後平均 53.4±27.1 か月) における移植片の透明治癒率は 82.1% であった。

### 2. 合併症

術中合併症は、後囊破損、硝子体脱出が 7.7% (3 眼) であった。

術後合併症は、拒絶反応が 35.9% (14/39 眼) と最も多く、そのうち 2 回発生した症例は 4 眼、3 回発生した症例は 2 眼であった。その他、後発白内障が 25.6% (10 眼)、高眼圧が 5.1% (2 眼)、IOL 偏位が 2.6% (1 眼) であった。

### 3. 内皮細胞密度の変化

全症例における経時的内皮細胞密度、減少率、変動係数を示す (表 1)。

術前のドナー角膜のデータは、スペキュラマイクロスコープ検査で解析可能であった 10 例を用い、その平均内皮細胞密度は 2945.8±529.0 (平均値±標準偏差) cells/mm<sup>2</sup> であった。術後 6 か月で 2172.0±672.6 cells/mm<sup>2</sup>、術後 5 年では 1161.1±536.2 cells/mm<sup>2</sup> であった。

次に、術後 4 年または 5 年間に結果を追えた同一症例の経時的内皮細胞密度、各年次の減少率を示す (表 2, 図 1)。1 年までの減少率は 25.4%、2~3 年での減少率は 12.5%、3~4 年で 6.8%、4~5 年では 6.2% であった。

### 4. 種々因子による内皮細胞密度の比較 (術後 6 か月, 1 年)

#### 1) 原疾患別 (水疱性角膜症, 角膜白斑)

原疾患別では術後 6 か月の角膜内皮細胞密度は、水疱性角膜症で 2241.1±791.1 cells/mm<sup>2</sup> (n=4)、角膜白斑で 2140.5±678.5 cells/mm<sup>2</sup> (n=21) であった。術後 1 年では、水疱性角膜症で 1775.4±646.2 cells/mm<sup>2</sup> (n=7)、角膜白斑で 1817.6±600.6 cells/mm<sup>2</sup> (n=20) であった。両疾患群に統計学的有意差はなかった (p>0.05)。

#### 2) ドナー年齢, ドナー径, 移植片作製方法の違い (図 2)

ドナー角膜を 70 歳未満, 70 歳以上の群に分けたものでは、両群に有意差はなかった (p>0.05)。

ドナー径による比較でも、7.75 mm 以上を使用した群と 7.5 mm 以下の群では、統計学的有意差はなかった (p>0.05)。

EP II に全眼球保存の後、48 時間以内に手術を施行し、上皮側からドナー角膜を作製した群と、オプチゾールに強角膜片保存の後、内皮側からドナー角膜を作製した群での比較では、術後 6 か月の時点で両群に有意差 (p<0.05) があり、オプチゾールに保存の後、内皮細胞

表 1 全症例の移植片内皮細胞の経時的変化

|      | 眼数 | 内皮細胞密度        | 内皮細胞減少率(%) | 変動係数      |
|------|----|---------------|------------|-----------|
| 術前   | 10 | 2,945.8±529.0 |            | 0.27±0.05 |
| 術後   |    |               |            |           |
| 6 か月 | 26 | 2,172.0±672.6 | 26.3       | 0.32±0.08 |
| 1 年  | 27 | 1,806.7±600.3 | 38.7       | 0.31±0.07 |
| 3 年  | 15 | 1,373.9±563.3 | 53.4       | 0.30±0.07 |
| 5 年  | 8  | 1,161.1±536.2 | 60.6       | 0.28±0.09 |
| 7 年  | 4  | 852.9±491.7   | 71.0       | 0.27±0.11 |

平均値±標準偏差

表 2 同一症例の各年次の内皮細胞の減少率

|        | 減少率(累積%)   | 症例数 |
|--------|------------|-----|
| 術前から1年 | 25.4       | 9   |
| 1~2年   | 19.4(44.8) | 9   |
| 2~3年   | 12.5(57.3) | 9   |
| 3~4年   | 6.8(64.1)  | 9   |
| 4~5年   | 6.2(70.3)  | 4   |

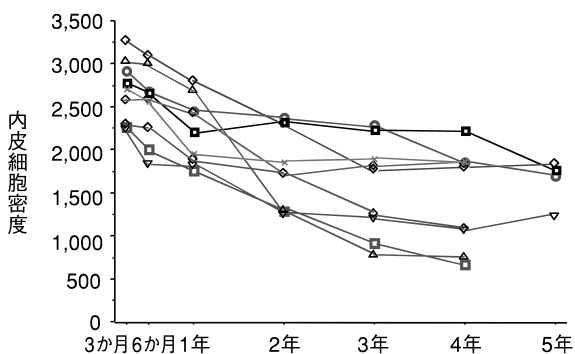


図 1 同一症例の経時的内皮細胞密度変化。

から移植片を作製した群の方が内皮細胞密度は保たれていた。

3) IOL(図 3)

IOL 径による比較では、術後 6 か月の時点で 6.5 mm 以上の群と 6.0 mm 以下の群の両群に有意差 (p<0.05) があり、6.5 mm 以上の群の方が内皮細胞密度は保たれていた。

1 ピースレンズと 3 ピースレンズでは、両群に統計学的有意差はなかった (p>0.05)。

4) 拒絶(図 4)

術後 6 か月以内の拒絶発症の有無による比較では、両群に統計学的有意差はなかった (p>0.05) が、術後 1 年以内の拒絶発症の有無による比較では有意差 (p<0.05) があり、拒絶を起さない群の方が内皮細胞密度は保たれていた。

また、同一症例における拒絶非発症群と拒絶発症群の個々の内皮細胞密度は(図 4)、拒絶非発症群は術後約 3

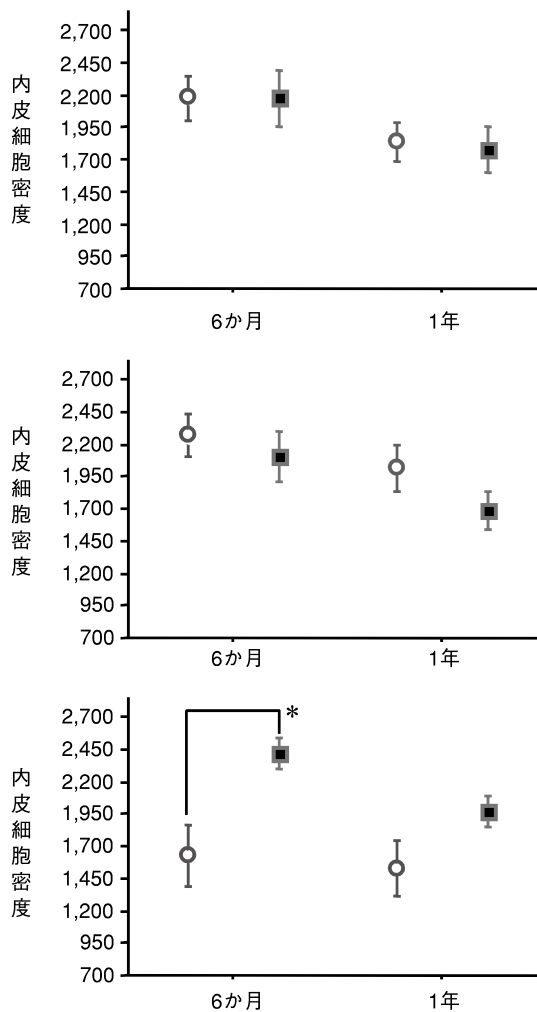


図 2 ドナー年齢、ドナー径、移植片作製方法の違いによる内皮細胞密度(平均値±標準偏差)。

\* : p<0.05

A : ドナー年齢。○ : 70 歳未満(術後 6 か月 n=17, 術後 1 年 n=15), ■ : 70 歳以上(術後 6 か月 n=9, 術後 1 年 n=12)

B : ドナー径。○ : 7.75 mm 以上(術後 6 か月 n=15, 術後 1 年 n=17), ■ : 7.5 mm 以下(術後 6 か月 n=11, 術後 1 年 n=10)

C : 移植片作製方法の違い。○ : 上皮側から切り出し(術後 6 か月 n=8, 術後 1 年 n=10), ■ : 内皮側から打ち抜き(術後 6 か月 n=17, 術後 1 年 n=17)。移植片作製方法の違いで術後 6 か月の時点で有意差があった。

年頃から内皮細胞密度が安定していくのに対し、拒絶発症群は内皮細胞密度の低下があり、移植片混濁に陥った症例が 3 例あった。

IV 考 按

角膜移植と白内障の同時手術は 1966 年 Katzin ら<sup>1)</sup>によって報告され、1976 年に Taylor<sup>2)</sup>はこれに眼内レンズ移植を組み合わせた triple procedure を報告した。こ

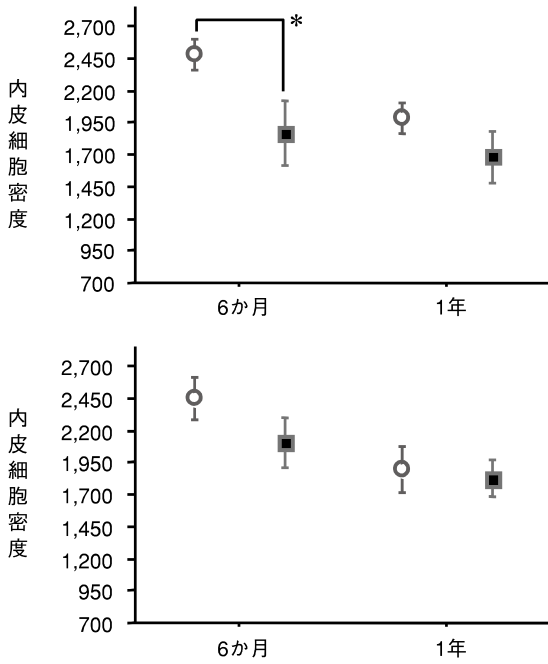


図 3 眼内レンズ(IOL)の違いによる内皮細胞密度(平均値±標準偏差).

\* : p<0.05

A : IOL 径. ○ : 6.5 mm 以上(術後 6 か月 n=15, 術後 1 年 n=15), ■ : 6.0 mm 以下(術後 6 か月 n=9, 術後 1 年 n=11) (\* : p<0.05).

B : IOL 形状. ○ : 1 ピース(術後 6 か月 n=10, 術後 1 年 n=10), ■ : 3 ピース(術後 6 か月 n=14, 術後 1 年 n=16).

IOL 径の違いで術後 6 か月の時点で有意差があった.

これまでの成績とは観察期間, 症例数が異なり, 手術手技の進歩もあり一概に比較検討することはできないが, 我々は透明治癒率 82.1% と過去の 58%<sup>3)</sup>, 82%<sup>4)</sup>, 83%<sup>5)</sup> とほぼ一致する結果が得られた.

従来, 全層角膜移植後の白内障手術は, 著明な角膜内

皮細胞の減少を来すことが危惧されるため, 高度の白内障がある場合には積極的に同時手術を行うのは異論はないが, 軽度の白内障を伴う角膜疾患眼に全層角膜移植を行う場合, 白内障手術を同時に行うか, 2 段階手術で行うかについては, それぞれにメリット, デメリットがあり意見の分かれるところである<sup>6)7)</sup>. 透明治癒率に関しては差がないとされているが<sup>8)9)</sup>, 2 段階手術では内皮細胞は著しく減少することが報告<sup>10)</sup>されている. 我々の施設でも以前全層角膜移植後の白内障手術では, 全例術後 (6 例) 800 cells/mm<sup>2</sup>以下の数値を得ている<sup>11)</sup>. これまで全層角膜移植後の減少率は 12 か月で 46.2%<sup>14)</sup>, 33.6%<sup>15)</sup>, 40.8%<sup>16)</sup>などの報告があり, 今回の 38.7% と統計学的に差はなく (それぞれ p=0.064, p=0.263, p=0.444, t 検定), 移植片に対する侵襲は全層角膜移植単独の場合と大差ないと考えられる. 2 段階手術の減少率は粘弾性物質の導入, 手術手技の進歩に伴い報告に差はあるが, 白内障術後 6 か月で 46.7%<sup>3)</sup>, 19.5%<sup>17)</sup>などの報告がある. 角膜移植眼への白内障手術による内皮細胞に対する侵襲は, 角膜移植後既に内皮細胞密度が減少していることを考慮すればより大きいと考えられ, 長期予後を考えるとトリプル手術の方が有利であると思われた.

トリプル手術を行った場合の問題点は, 術後の屈折の予測性が悪いことである. これまで, IOL パワーの計算は術前の K 値を参考にする方法, 他眼を参考にする方法, および一定値を用いる方法が報告<sup>4)18)19)</sup>されているが, 確実なものがなく, 今後検討していく必要があると思われる.

また, 種々の因子による内皮細胞密度の比較では, まず原疾患別でみると水疱性角膜症, 角膜白斑との間には統計学的有意差がなかった. このことから, 若年者の円錐角膜などを含まないトリプル手術が適応となる症例では, 原疾患と内皮細胞密度との相関は少ないと考えられる.

移植片の違いによる比較では, ドナー年齢, ドナー径

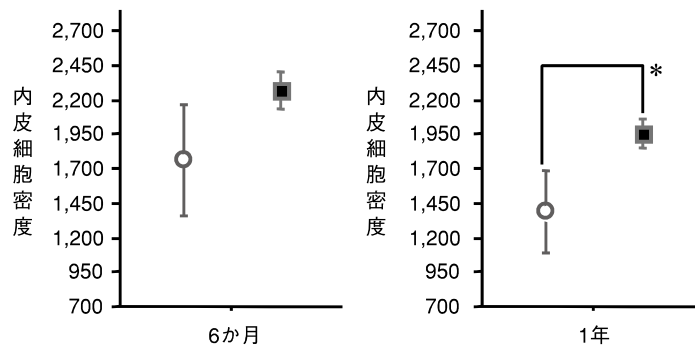


図 4 拒絶発症の有無による内皮細胞密度(平均値±標準偏差)

\* : p<0.05

A : 術後 6 か月以内の拒絶発症. ○ : 6 か月以内の拒絶発症例 (n=5), ■ : 拒絶なし (n=21).

B : 術後 1 年以内による拒絶発症. ○ : 1 か月以内の拒絶発症例 (n=7), ■ : 拒絶なし (n=20).

術後 1 年以内の拒絶発症の有無で有意差があった.

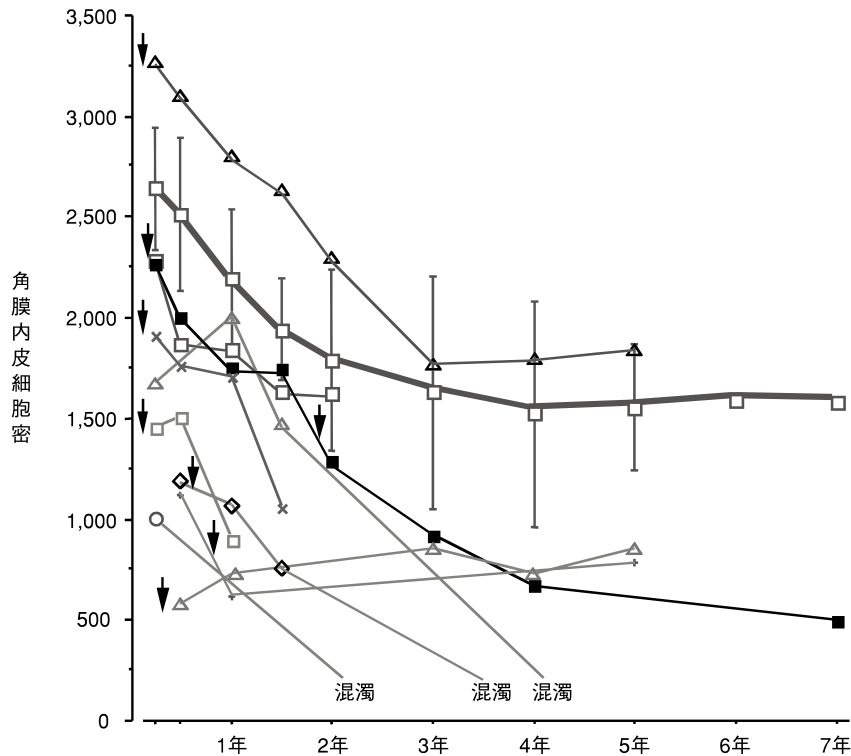


図 5 同一症例の拒絶非発症群と拒絶発症群の内皮細胞密度。  
拒絶発症群で内皮細胞密度の低下があった。

による内皮細胞密度では差はなかったが、移植片作製方法による違いでは浅谷ら<sup>13)</sup>の報告と同様に統計学的有意差があった。これは保存液、保存方法が Optisol® による強角膜片保存で行っていることと、作製が内皮側から機械的に行うことで侵襲が少ないためと思われる。今回の結果から、内皮側からのドナー角膜作製は、全眼球保存の後、上皮側から作製するのと比較して内皮細胞に対する侵襲が少ないことが再確認された。

挿入した IOL は、光学部径が 6.5 mm 以上の群の方が 6.0 mm 以下の群より術後 6 か月の時点で内皮細胞密度で高い値が得られた。この理由として、open sky の下でのトリプル手術では、硝子体圧の上昇に伴って挿入した IOL が前房に圧出されやすいため、光学部径が小さい方が移植片内皮に触れやすく、術後早期の内皮細胞に対する侵襲が大きくなるためと考えられた。しかし、移植片作製方法、IOL 径とも術後 1 年の時点では統計学的有意差はなく、今回の種々の因子に関しては、術後長期のデータが少なく 1 年以降の検討ができなかったため、今後さらなる比較検討が必要と思われる。

拒絶発症眼は、非発症眼に比し内皮細胞の減少が著しく、その後移植片混濁に陥る症例も多かった。拒絶反応は角膜移植の予後に大きく関係していると考えられた。

トリプル手術は角膜内皮細胞変化の点から 2 段階手術に比し長所が多いと考えられ、高度の白内障をもつ高齢者だけでなく軽度の白内障を有する症例でも、早期の社

会復帰、視力回復、手術の負担が一度で済むことから、積極的に選択してよい術式と考えられた。

文 献

- 1) **Katzin HM, Meltzer JF** : Combined surgery for corneal transplantation and cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 62 : 556-560, 1966.
- 2) **Taylor DM** : Keratoplasty and intraocular lenses. *Ophthalmic Surg* 7 : 31-42, 1976.
- 3) 堀 純子, 宮田和典, 水流忠彦, 澤 充 : 全層角膜移植術と白内障手術の同時手術と 2 段階手術. *臨眼* 47 : 1963-1996, 1993.
- 4) 中井義秀, 北大路浩史, 水野和也, 北大路勢津子, 中井義昌 : 全層角膜移植と Triple Procedure の成績について. *眼紀* 43 : 1179-1184, 1992.
- 5) 杉田潤太郎 : 角膜移植とのトリプル手術結果. *眼科手術* 9 : 171-177, 1996.
- 6) **Arentsen JJ, Laibson RJ** : Penetrating keratoplasty and cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 96 : 75-76, 1978.
- 7) 木下 茂, 大路正人 : 角膜疾患眼における IOL 挿入術. *眼科手術* 3 : 151-155, 1990.
- 8) **Lee JR, Dohman CH** : Intraocular lens implantation in combination with keratoplasty. *Ann Ophthalmol* 9 : 513-518, 1997.
- 9) **Binder SB** : Secondary intraocular lens implantation during or after corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 99 : 515-520, 1985.
- 10) 山田昌和, 島崎 潤, 村田博之, 真島行彦 : 全層

- 角膜移植と白内障手術時期の検討. 臨眼 46 : 979—982, 1992
- 11) 曾根隆一郎, 村松隆次, 島村英治, 茂澤克己 : 全層角膜移植術後の白内障手術—眼内レンズ挿入術の術後成績—. あたらしい眼科 11 : 1107—1110, 1994.
  - 12) **Willam M, Bourne MD** : Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol* 118 : 185—196, 1994.
  - 13) 浅谷哲也, 村松隆次, 白井正彦 : 東京医科大学眼科における全層角膜移植術—過去 10 年間の成績—. 臨眼 53 : 177—181, 1999.
  - 14) **Bourne MW** : One year observation of transplanted corneal endothelium. *Ophthalmology* 84 : 673—679, 1980.
  - 15) **Culbertson WM, Abbott RL, Forster RK** : Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 89 : 600—604, 1982.
  - 16) **Matsuda M, Bourne WM** : Long-term morphologic change in the endothelium of transplanted corneas. *Arch Ophthalmol* 103 : 1343—1346, 1985.
  - 17) 大和香織, ビッセン-宮島弘子, 島崎 潤, 坪田一男 : 全層角膜移植後の小切開白内障手術. あたらしい眼科 14 : 1067—1070, 1997.
  - 18) **Katz HR, Forster RK** : Intraocular lens calculation in combined penetrating keratoplasty, cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 92 : 1203—1207, 1985.
  - 19) **Binder PS** : The triple procedure. *Ophthalmology* 93 : 1482—1488, 1986.
-