

ヘルペス性角膜白斑に対する角膜移植術の検討

田淵今日子, 岩崎 隆, 庄司 純, 澤 充

日本大学医学部眼科学教室

要 約

目的：我々はヘルペス性角膜白斑における角膜移植術の予後についてヘルペス以外の角膜白斑と比較検討し、さらに、ヘルペス性角膜白斑について拒絶反応の出現と、ヘルペス再発が透明治癒率に与える影響について検討した。

対象と方法：対象は、全層角膜移植術を施行した角膜白斑 41 例 44 眼で、その内訳はヘルペス性角膜白斑群 24 例 24 眼、ヘルペス以外の角膜白斑群 17 例 20 眼であった。それらの拒絶反応発症率と透明治癒率、およびヘルペス性角膜白斑のヘルペス再発の有無における透明治癒率について、 χ^2 検定を用いた統計学的検討を行い、拒絶反応とヘルペス再発との関係について累積発症率により検討した。

結果：拒絶反応発症眼は、ヘルペス性角膜白斑群 24 眼中 11 眼、角膜白斑群 20 眼中 1 眼、両者間に有意

差 ($p < 0.05$) がみられ、透明治癒率はヘルペス性角膜白斑群 24 眼中 16 眼、角膜白斑群 20 眼中 17 眼で有意差はなかった。ヘルペス性角膜白斑群のヘルペス再発の有無における透明治癒率は、ヘルペス再発群 7 眼中 1 眼、非再発群 17 眼中 16 眼で、非再発群が有意 ($p < 0.05$) に高かった。拒絶反応とヘルペス再発の時期は、拒絶反応が術後 1 年以内、その後やや遅れてヘルペス再発が 3 年以内に発症している傾向にあった。

結論：術後 1 年以内は拒絶反応発症抑制のステロイド点眼に注意が必要であり、それ以降はヘルペス再発を抑えるために、ステロイド投与の適応を十分に検討する必要があると考えられた。(日眼会誌 106:293-296, 2002)

キーワード：ヘルペス性角膜白斑、全層角膜移植術、ヘルペス再発

Clinical Study on Surgical Outcome of Penetrating Keratoplasty for Herpetic Leukoma

Kyoko Tabuchi, Yutaka Iwasaki, Jun Shoji and Mitsuru Sawa

Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

Abstract

Purpose : To evaluate prognostic factors, rejection, and recurrence of herpetic keratitis, in keratoplasty for herpetic leukoma.

Subjects and Methods : We compared surgical outcome between patients who underwent keratoplasty for herpetic leukoma and those who received it for non-herpetic disorders. We compared the eyes of 24 patients in the herpetic group with 17 eyes of 20 patients with non-herpetic corneal disorders, i. e., the non-herpetic group.

Results : The rejection rate was 45.8% for the herpetic group and 5.00% for the non-herpetic group, showing significant difference ($p < 0.05$). Transparent grafts were obtained for 75.0% of the herpetic group and 85.0% of the non-herpetic group, giving no significant difference. In the herpetic

group, graft transparency in eyes with recurrences were 94.1% ($p < 0.05$). Graft rejection occurred mostly within 1 year postoperatively. Recurrent herpetic keratitis tended to occur within 3 years and it was later than graft rejection.

Conclusion : In patients who underwent keratoplasty for herpetic leukoma, steroid therapy is important for 1 postoperative year to suppress graft rejection, but after that, steroid treatment should be carefully considered to minimize the risk of recurrences of herpetic keratitis. (J Jpn Ophthalmol Soc 106:293-296, 2002)

Key words : Herpetic leukoma, Penetrating keratoplasty, Herpetic recurrence

別刷請求先：173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部眼科学教室 田淵今日子
(平成 13 年 7 月 9 日受付, 平成 13 年 12 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Kyoko Tabuchi, M. D. Department of Ophthalmology, Nihon University, School of Medicine,
30-1 Ooyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received July 9, 2001 and accepted in revised form December 17, 2001)

I 緒 言

角膜ヘルペスに対する角膜移植術は、光学的効果を期待して行われる場合と角膜穿孔時の緊急手術として行われる場合とがあるが、術後の quality of life(QOL)の向上を目的としている点では共通である。一方、角膜移植術後の視力予後を左右する因子としては、角膜乱視、緑内障の併発、原因疾患の再発、術後感染症、拒絶反応などが知られている。特に角膜ヘルペス症例では、原因疾患の再発として角膜ヘルペスが宿主角膜ばかりでなくグラフト角膜にも再発することが知られており、拒絶反応の予防もしくは治療に対して副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド薬)や免疫抑制薬を用いた免疫抑制療法が術後に行われることは、相反する問題である。ヘルペス性角膜白斑に対する角膜移植術では、変性疾患に対する角膜移植術と比較して拒絶反応発症率が高いことやヘルペス再発の危険性があることなどから、移植角膜片の透明治癒率が低いとされている¹⁾。また、角膜ヘルペスはアシクロビル導入後、実質病変の軽症化に伴い角膜移植術施行例が減少している^{2,3)}といわれているが、ヘルペス再発と免疫抑制療法の問題は解決されていない。

今回、我々はアシクロビル導入後のヘルペス性角膜白斑に対する角膜移植術の予後について、角膜ヘルペスの再発と術後合併症である拒絶反応の発症をもとに、移植片の透明治癒率についてレトロスペクティブに検討した。

II 対象および方法

1. 対 象

対象症例は、1989年1月から1999年12月の約11年間に日本大学医学部附属板橋病院眼科で全層角膜移植術を施行した、角膜白斑41例44眼である。症例の内訳は、ヘルペス性角膜白斑群24例24眼、ヘルペス以外の角膜白斑群(以下、角膜白斑群)17例20眼であった。ヘルペス性角膜白斑群の症例は、活動性の角膜ヘルペスは含まれておらず、すべて瘢痕性の角膜白斑症例を対象とした。それぞれの性別、平均年齢、平均観察期間を表1に示した。角膜移植術後の後療法は、原則として抗菌薬点眼と副腎皮質ステロイド点眼を1日4回の漸減とし、

副腎皮質ステロイド薬の内服はプレドニゾロン1日20～30mgからの漸減、結膜下注射はリン酸ベタメタゾン2mg、1日1回を術後3日まで使用することとした。

2. 方 法

1) 臨床所見の評価方法

術後の角膜の透明性の評価は、細隙灯顕微鏡を用いて行い、虹彩紋理が明瞭に透見できるものを透明化とした。拒絶反応は、上皮型拒絶反応および rejection line、または角膜後面沈着物が見られる内皮型拒絶反応があったものを拒絶反応陽性例とした。角膜ヘルペスの再発は、グラフト、宿主角膜または術創に上皮型ヘルペス病変があったものをヘルペス再発例と定義した。

2) 臨床所見の検討方法

ヘルペス性角膜白斑群24例24眼と角膜白斑群17例20眼との間で、拒絶反応発症率と透明治癒率について χ^2 検定を用いて統計学的検討を行った。統計学的検討は、危険率5%以下のものを有意とした。次に、ヘルペス性角膜白斑群を透明治癒が得られた群と得られなかった群に分け、両者の間で拒絶反応とヘルペス再発との関係について検討した。また、ヘルペス再発の有無における透明治癒率および、拒絶反応とヘルペス再発との関係について累積発症率により検討した。

III 結 果

1. ヘルペス性角膜白斑と角膜白斑での拒絶反応発症率と透明治癒率

結果を表2に示した。拒絶反応発症眼は、ヘルペス性角膜白斑群24眼中11眼、角膜白斑群20眼中1眼でヘルペス性角膜白斑群が角膜白斑群に比較して有意に高かった($p < 0.05$)。また、透明治癒率はヘルペス性角膜白斑群24眼中16眼、角膜白斑群20眼中17眼で有意差はなかった。

表2 ヘルペス性角膜白斑と角膜白斑の拒絶反応発症率と透明治癒率

	ヘルペス性 角膜白斑	角膜白斑	危険率
拒絶反応発症例	11/24 眼	1/20 眼	$p < 0.05$
透明治癒症例	16/24 眼	17/20 眼	N. S.

N. S. : no significant χ^2 検定

表1 ヘルペス性角膜白斑とヘルペス以外の角膜白斑の内訳

	ヘルペス性角膜白斑	ヘルペス以外の角膜白斑
症例	24例24眼	17例20眼
性別	男性11例, 女性13例	男性4例, 女性16例
平均年齢±標準偏差	56.7±12.8 歳	68.4±6.9 歳
平均観察期間±標準偏差	58.6±32.8 か月	65.7±37.3 か月
血管侵入	24眼中22眼	20眼中9眼
		平均値±標準偏差

表 3 拒絶反応とヘルペス再発における透明治癒の有無

		拒絶反応	
		あり	なし
透明治癒	ヘルペス再発あり	3	3
	ヘルペス再発なし	1	0
透明あり	ヘルペス再発あり	1	0
	ヘルペス再発なし	6	10

表 4 ヘルペスを再発した群と再発しなかった群の内訳

	ヘルペス再発		危険率
	あり	なし	
症例数	7	17	N. S.
男：女	4：3	7：10	N. S.
平均年齢±標準偏差	54.4±4.1 歳	57.6±12.6 歳	N. S.
平均観察期間±標準偏差	72.2±38.4 か月	52.9±29.7 か月	N. S.
			(t 検定)
拒絶反応発症率	4/7	4/17	N. S.
透明治癒率	1/7	16/17	p<0.05
			(χ^2 検定)

表 5 ヘルペス再発症例

症例	再発時期(日)	再発回数	ACV 眼軟膏使用期間(週)	透明治癒
1	1,330	1	6	あり
2	31	1	8	なし
3	410	1	1	なし
4	418	1	5	なし
5	127	1	8	なし
6	817	1	未使用	なし
7	954	1	未使用	なし

ACV：アシクロビル

2. ヘルペス性角膜白斑における拒絶反応，ヘルペス再発と透明治癒との関係

ヘルペス性角膜白斑群を透明治癒，ヘルペス再発および拒絶反応の関係に従って分類し，表 3 に示した。透明治癒が得られた群でみると，ヘルペス再発も拒絶反応の両者とも発症していないものが 10 眼と最も多く，次いで，拒絶反応を発症しているが，ヘルペスの再発がみられなかったものが 6 眼であった。また，透明治癒の得られなかった群では，ヘルペスの再発例が 6 眼で，拒絶反応ありが 3 眼，なしが 3 眼という内訳で，拒絶反応の有無には関係なかった。

ヘルペス性角膜白斑群をさらにヘルペス再発群と非再発群に分け，両者間で透明治癒率を検討し，結果を表 4 に示した。両者間での男女比，平均年齢，平均観察期間については統計学的に有意差はなかった。拒絶反応発症率はそれぞれ 7 眼中 4 眼，17 眼中 4 眼と両群間に有意差はなかった。透明治癒率は，ヘルペス再発群 7 眼中 1 眼，非再発群 17 眼中 16 眼でヘルペス非再発群の方が有意に高かった(p<0.05)。また，角膜移植術後にヘルペス再発に対するアシクロビルの予防投与はなく，術後にヘルペスを再発した 7 例について再発時期，再発回数，アシクロビル眼軟膏使用期間，透明治癒について表 5 に示した。

3. 拒絶反応とヘルペス再発の累積発症率

ヘルペス性角膜白斑群において拒絶反応および，ヘルペス再発に関する累積発症率のグラフを作成して検討し

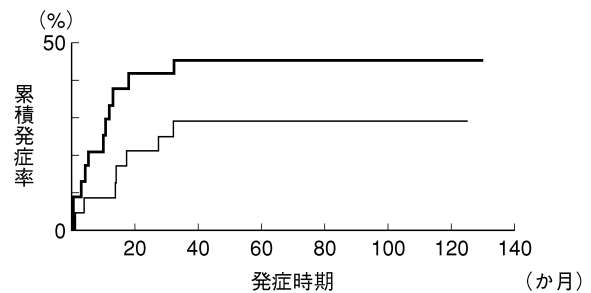


図 1 拒絶反応とヘルペス再発の累積発症率。

拒絶反応は術後 12 か月以内に多く発症し，やや遅れてヘルペス再発が生じていた。

—：拒絶反応，- -：ヘルペス再発

たところ，拒絶反応，ヘルペス再発のどちらもすべて 36 か月以内の発症であった。また，この間で，拒絶反応は術後 12 か月以内に多く発症し，やや遅れてヘルペス再発が生じているとの結果であった(図 1)。さらに，拒絶反応とヘルペス再発の両方を発症した症例は 4 眼あり，すべて拒絶反応の方が先行していた。

IV 考 按

角膜ヘルペスは，1985 年にアシクロビルが導入されて以降，角膜実質炎までに移行する症例が減少し，病変の軽症化に伴い角膜移植に至る症例が少なくなったとされる²⁾³⁾。しかし，1985 年以前に報告された，角膜ヘルペスに対する角膜移植術での透明治癒率は 62~75%¹⁾⁴⁾に対し，1985 年以降のものでは 67~78.6%^{5)~8)}であり，アシクロビル導入後も透明治癒率についてはそれほど大きな差はない。また，今回の我々の結果でも透明治癒率は 24 眼中 16 眼(75%)と過去の報告とほぼ同様な結果であった。一方，角膜白斑の原因の多くは炎症性疾患であり，角膜白斑に対する角膜移植術後の合併症として，拒絶反応の発症頻度が高いとされている⁷⁾。中でもヘルペス性角膜白斑の拒絶反応発症率は高く^{1)9)~11)}，その理由として術前の角膜に血管侵入を伴っているものが多いことや，ヘルペス再発のためにステロイド薬などの免疫抑制薬が十分に使用できないことなどが考えられている。

しかし、血管侵入と拒絶反応の因果関係は明確ではないため、今回の検討項目から除外した。今回の結果で、ヘルペス性角膜白斑群とヘルペス以外の角膜白斑群との間の拒絶反応発症率において統計学的な有意差があり、24眼中 11 眼(45.8%)と高率に拒絶反応が発症していた。

ヘルペス性角膜白斑の透明治癒率について拒絶反応およびヘルペス再発の関係を検討した結果、拒絶反応のみを発症した 7 眼中 6 眼で透明治癒しており、適切な治療が行われれば拒絶反応発症は透明治癒に大きな影響は与えないと考えられた。角膜移植術後に発症する角膜ヘルペスは、上皮型、実質型、内皮型または角膜ぶどう膜炎型の臨床病型を呈することがあり、再発部位も移植角膜片の場合と宿主角膜の場合とがあり、発現される臨床所見は様々である。今回は上皮型角膜ヘルペスに限って、角膜ヘルペスと定義して検討した。その結果、ヘルペス再発の有無における透明治癒率は、ヘルペス再発群で有意に低下しており、上皮型ヘルペスであっても再発の有無は、移植片透明治癒の重要な因子の一つであると考えられた。すなわち、これらの結果は、角膜移植術後にみられるヘルペス再発に対して予防投与の必要性、再発時の投与量などの問題を含んだアシクロビルの使用法が適切に評価されていないための結果であると考えられた。一方、実質型および角膜ぶどう膜炎型角膜ヘルペスの診断は、臨床所見の他、涙液 polymerase chain reaction (PCR)法、前房水 PCR 法が有用であるとされているが、いずれの方法においても確定診断には至らない点が問題点として指摘されている。今回の症例における検討は、retrospective study であるため、実質型、内皮型および角膜ぶどう膜炎の診断方法が統一されておらず、診断の精度にばらつきがみられる点、拒絶反応との鑑別が十分行われていないなどの点から、検討項目から除外しているが、角膜移植術の術後経過観察および術後療法において角膜ヘルペス再発と、拒絶反応発症とを確実に鑑別診断できる検査法の確立は、重要な課題と考えられた。

拒絶反応は術後 1 年以内に発症することが多いとされている¹²⁾¹³⁾が、術後のヘルペス再発に関しては様々な発症時期の報告^{12)~15)}がある。今回の拒絶反応とヘルペス再発の発症時期に関する結果からは、ヘルペス再発は拒絶反応発症からやや遅れて発症がみることがわかった。術後 1 年以降は拒絶反応発症率が低いことから、術後 1 年以内は拒絶反応発症に注意を払う一方で、ステロイド投与の減量はヘルペス再発の可能性を抑制し、透明治癒率の上昇が得られることも推定されるため、術後 1 年以降のステロイド投与方法について、中止を含めた検討

が重要であると考えられた。

文 献

- 1) **Cobo LM, Coster DJ, Rice NS, Jones BR** : Prognosis and management of corneal transplantation for herpetic keratitis. *Arch Ophthalmol* 98 : 1755—1759, 1980.
- 2) **Uchio E, Hatano H, Mitsui K, Sugita M, Okada K, Goto K, et al** : A retrospective study of herpes simplex keratitis over the last 30 years. *Jpn J Ophthalmol* 38 : 196—201, 1994.
- 3) **山上博子, 高村悦子** : 角膜ヘルペスの軽症化に対するアシクロビル眼軟膏の効果. *眼臨* 92 : 1070—1072, 1998.
- 4) **Fine M, Cignetti FE** : Penetrating keratoplasty in herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol* 95 : 613—616, 1977.
- 5) **福田昌彦, 三島 弘, 宮本裕子, 日比野剛, 大島利文, 安本京子, 他** : 近畿大学眼科における全層角膜移植術—過去 9 年間の成績—. *あたらしい眼科* 12 : 1789—1791, 1995.
- 6) **木内康仁, 新田敬子, 内藤 毅, 塩田 洋, 三村康男** : 徳島大学における角膜移植手術成績. *あたらしい眼科* 11 : 1571—1573, 1994.
- 7) **上杉裕子, 中安清夫, 金井 淳** : 角膜白斑に対する全層角膜移植. *あたらしい眼科* 16 : 715—719, 1999.
- 8) **根来良夫, 北川厚子, 小原久乃** : 過去 9 年間の角膜移植術の検討 その 2 角膜白斑について. *京都市立病院紀要* 7 : 48—52, 1987.
- 9) **近間泰一郎, 石橋 健, 杉原いつ子, 栗本晋二** : 全層角膜移植の成績—とくに拒絶反応について—. *眼紀* 44 : 1493—1497, 1993.
- 10) **岩下正美, 村松隆次, 阿部映一, 茂沢克己, 山城博子, 曾根隆一郎** : 全層角膜移植手術成績に関する統計的検討. *日眼会誌* 92 : 1122—1129, 1988.
- 11) **Epstein RJ, Seedor JA, Dreizen NG, Stulting RD, Waring GO, Wilson LA, et al** : Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis and keratoconus. *Ophthalmology* 94 : 935—944, 1987.
- 12) **Cohen EJ, Laibson PR, Arentsen JJ** : Corneal transplantation for herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 95 : 645—650, 1983.
- 13) **山上 聡, 鈴木康之, 大矢智博, 宮田和典, 水流忠彦** : 全層角膜移植術の拒絶反応発生因子の多変量解析による検討. *日眼会誌* 98 : 1097—1100, 1994.
- 14) **木村内子, 矢野真知子, 水落笙子, 中蔵信一, 谷島輝男** : 角膜移植眼における角膜ヘルペスの発症. *あたらしい眼科* 1 : 669—671, 1984.
- 15) **金子行子** : 角膜ヘルペスに対する全層角膜移植術後の樹枝状角膜炎の再発について. *眼臨* 86 : 56—58, 1992.