

全層角膜移植術後の点状表層角膜症に対するマイボーム腺機能不全の関与

塩沢 啓, 森重 直行, 平山久美子, 村重 高志

足立 格郁, 近間泰一郎, 西田 輝夫

山口大学医学部分子感知医科学講座(眼科学)

要 約

目 的：全層角膜移植術後の点状表層角膜症(SPK)の発症や治癒とマイボーム腺機能不全(MGD)の有無との関連を検討する。

対象と方法：全層角膜移植術後の141例151眼を対象とし、SPKの程度と、MGDおよび涙液減少症の有無との相関を術後1か月および6か月目に検討した。

結 果：MGD、涙液減少症ともなかったのは78眼であった。MGDのみ、涙液減少症のみおよび両者をもとに有した症例はそれぞれ34、23、16眼であった。MGD陽性群はMGD陰性群に比しSPKを有した症例

数が移植術後1、6か月ともに有意に多かった。涙液減少症の有無とSPKの症例数には有意差はなかった。MGDと涙液減少症の合併による交互作用はなかった。

結 論：全層角膜移植術後、MGDの有無が角膜上皮に影響することから、MGDに対する積極的な治療が術後管理の一つとして重要である。(日眼会誌107:84-87, 2003)

キーワード：マイボーム腺機能不全、全層角膜移植術、点状表層角膜症

Correlation of the Presence of Meibomian Gland Dysfunction with the Incidence of Superficial Punctate Keratopathy after Penetrating Keratoplasty

Kei Shiozawa, Naoyuki Morishige, Kumiko Hirayama, Takashi Murashige

Tadafumi Adachi, Tai-ichiro Chikama and Teruo Nishida

Department of Biomolecular Recognition and Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine

Abstract

Purpose : To examine the correlation of the presence of meibomian gland dysfunction (MGD) with the incidence of superficial punctate keratopathy (SPK) after penetrating keratoplasty.

Subjects & Methods : We studied 151 eyes of 141 patients that underwent penetrating keratoplasty. SPK and the presence of MGD were evaluated by slit-lamp examination. Tear function was evaluated by Schirmer test.

Results : Among 151 eyes investigated, 78 eyes had neither MGD nor hypolacrimation. The number of eyes with MGD only, with hypolacrimation only, or with both MGD and hypolacrimation was 34, 23, and 16. The presence of SPK after penetrating keratoplasty was correlated with the presence of

MGD 1 month or 6 months post-surgery, but no correlation was observed with the presence of hypolacrimation. There was no interaction between the presence of MGD and hypolacrimation and the incidence of SPK.

Conclusion : This study suggested that the active treatment of MGD is important in the post-surgery management of SPK.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 84-87, 2003)

Key words : Meibomian gland dysfunction, Penetrating keratoplasty, Superficial punctate keratopathy

I 緒 言

水疱性角膜症や角膜白斑など角膜の透明性が損なわれた症例に対して、角膜移植術は視力を回復する有効な術

式である。しかしながら、術後移植片における角膜実質の透明性は高いにもかかわらず、角膜上皮障害により視力が得られない症例を経験することもある。このような症例には、移植角膜の異常よりも角膜を取り巻く環境因

別刷請求先：755-8505 宇都市南小串1-1-1 山口大学医学部分子感知医科学講座(眼科学) 塩沢 啓

(平成14年1月23日受付, 平成14年6月20日改訂受理)

Reprint requests to: Kei Shiozawa, M. D. Department of Biomolecular Recognition and Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine, 1-1-1 Minami-kogushi, Ube 755-8505, Japan

(Received January 23, 2002 and accepted in revised form June 20, 2002)

子に何らかの異常を有することが多い¹⁾。

角膜上皮の恒常性維持のためには、正常な角膜輪部幹細胞と、オキュラーサーフェスを構成する眼瞼、涙液、さらには角膜知覚が協調することが重要とされている²⁾~⁵⁾。これらの角膜を取り巻く様々な環境因子の異常により角膜の恒常性維持機構が破綻し、角膜上皮障害を惹起し、角膜の透明性を低下させると考えられる。

今回、我々は角膜を取り巻く環境因子のうち、眼瞼と涙液の状態が全層角膜移植術後の上皮の障害、特に点状表層角膜症の治癒期間にどのように影響するかについて検討したので報告する。

II 対象と方法

1. 対 象

1993 年 8 月から 2000 年 10 月までに、山口大学医学部附属病院で全層角膜移植術を施行した 141 例 151 眼 [男性 67 例 72 眼, 女性 74 例 79 眼, 平均年齢 55.6±21.2 (平均値±標準偏差)歳] を対象とし、診療録を基にレトロスペクティブに調査した。ただし、正常な角膜輪部幹細胞を持たない幹細胞疲弊症を有する症例および上皮型または内皮型拒絶反応を発生した症例を除外した。すべての対象に対し、術翌日からオフロキサシンまたはレボフロキサシン点眼 1 日 4 回, 0.1% ベタメサゾン点眼 1 日 4 回, 塩酸オキシテトラサイクリン・ポリミキシン B 眼軟膏点入 1 日 1 回を行った。また、塩酸オキシテトラサイクリン・ポリミキシン B 眼軟膏は、早期感染兆候がないことを確認し、術後 1 週でオフロキサシン眼軟膏 1 日 1 回へ変更した。観察期間は 1~72 か月 [平均 18.8±15.0 (平均値±標準偏差)か月] であった。原因疾患は、水疱性角膜症 41 例 43 眼, 円錐角膜 41 例 43 眼, 角膜白斑 44 例 50 眼, 格子状角膜ジストロフィ 5 例 5 眼, 顆粒状角膜ジストロフィ 2 例 2 眼, 膠様滴状角膜ジストロフィ 1 例 1 眼, アベリノ角膜ジストロフィ 1 例 1 眼, 斑状角膜ジストロフィ 1 例 1 眼, 角膜穿孔 3 例 3 眼, 帯状角膜変性症 1 例 1 眼, 神経麻痺性角膜症 1 例 1 眼であった。

2. 検討項目および検討方法

検討項目は、移植眼の点状表層角膜症 (superficial punctate keratopathy, SPK) の程度を、マイボーム腺機能不全 (meibomian gland dysfunction, MGD) の有無および涙液減少症の有無を説明変数として比較検討した。

MGD の評価：閉塞性 MGD あるいは脂漏性 MGD を有する例を MGD 陽性と定義した。MGD は後藤ら⁶⁾に従い、マイボーム腺開口部のびまん性閉塞, muco-cutaneous junction の前進, マイボーム腺から質的に異常な脂質の分泌の亢進, 涙液中の泡形成などの有無を細隙灯顕微鏡を用いて診断した。

涙液分泌量の評価：シルマ試験第 I 法を用い、術前のシルマ試験第 I 法 10 mm 未満の症例を涙液減少症陽性

と定義した。

SPK の評価：細隙灯顕微鏡検査において、移植角膜片上にフルオレセイン染色で、点状に染色されたものを SPK 陽性と判定した⁷⁾。

以上の評価項目に基づいて、症例を MGD の有無、涙液減少症の有無について、それぞれともになかった群、MGD のみ有した群、涙液減少症のみ有した群およびともに有した群の 4 群に分類した。移植術後 1 か月および 6 か月における SPK の存在する症例の割合を求め、MGD の有無、涙液減少症の有無で症例を 2 群に分類し χ^2 検定を行い、さらに、4 群間でロジット解析による二元配置分散分析を行い、2 群間および 4 群間の有意差を検定した。

III 結 果

MGD、涙液減少症ともになかったのは、151 眼中 78 眼 (52%) であったのに対し、MGD のみ、涙液減少症のみあるいは両者ともに有した症例はそれぞれ 34 眼 (22%)、23 眼 (15%)、16 眼 (11%) であった (表 1)。

MGD と術後の SPK の相関を検討した。経過観察中、角膜移植術 1 か月後に SPK を有した症例は、MGD 陰性群では 98 眼中 31 眼 (32%) であったのに対し、MGD 陽性群では 48 眼中 38 眼 (79%) であった。また、角膜移植術 6 か月後でも SPK を有した症例は、MGD 陰性群では 90 眼中 9 眼 (10%) であったのに対し、MGD 陽性群では 40 眼中 18 眼 (45%) であり (表 2)、移植術後 1 か月 ($p < 0.001$)、6 か月 ($p < 0.001$) ともに、MGD 陰性群に比べて MGD 陽性群の方が SPK を有した症例数が有意に多かった。

次に、涙液減少症と術後の SPK の相関を検討した。角膜移植術 1 か月後に SPK を有した症例は、涙液減少症陰性群では 108 眼中 47 眼 (44%) であったのに対し、涙液減少症陽性群では 38 眼中 22 眼 (58%) であった。また、角膜移植術 6 か月後では、涙液減少症陰性群では 96 眼中 17 眼 (18%) であったのに対し、涙液減少症陽性群では 34 眼中 10 眼 (29%) であり (表 3)、移植術後 1、6 か月ともに、涙液減少症陰性群と涙液減少症陽性群との間に、SPK を認めた症例数に統計学的有意差はなかった。

さらに、MGD の有無、涙液減少症の有無について、それぞれともになかった群、MGD のみ有した群、涙液減少症のみ有した群およびともに有した群の 4 群と術後の SPK との相関を検討した。4 群間の比較では、角膜移植術 1 か月後の SPK 陽性症例数は、MGD、涙液減少症ともに陰性群は 76 眼中 23 眼 (30%) であった。MGD 陽性のみの群では 34 眼中 24 眼 (75%) であった。涙液減少症陽性のみの群では 22 眼中 8 眼 (36%) であった。さらに、MGD 陽性かつ涙液減少症陽性群では 16 眼中 14 眼 (88%) であった。角膜移植 6 か月後において同様

表 1 検討症例の内訳

		涙液減少症		計
		なし	あり	
MGD	なし	78(52)	23(15)	101(67)
	あり	34(22)	16(11)	50(33)
計		112(74)	39(26)	151(100)

MGD：マイボーム腺機能不全
括弧内は 151 眼に対する比(%)

表 2 全層角膜移植術後 1 か月および 6 か月の SPK を有する症例数と MGD の有無

MGD	SPK を有する症例	
	1 か月	6 か月
なし	31/98 眼	9/90 眼
あり	38/48 眼*	18/40 眼*

SPK：点状表層角膜症 *：p<0.001(同時期における MGD を有しない症例群との比較)

の検討を行うと、それぞれ 71 眼中 7 眼(10%)、25 眼中 10 眼(40%)、19 眼中 2 眼(22%)、15 眼中 8 眼(53%)であった。移植術後 1、6 か月ともに、MGD、涙液減少症の交互作用はなかった。

IV 考 按

本研究では、角膜移植後の上皮管理の改善を目的に、MGD と涙液減少症など角膜を取り巻く環境因子の異常が術後の SPK の消退にどう影響するかを検討した。角膜移植術後 1 か月および 6 か月で、MGD が存在すると、移植片上の SPK が消失しない症例数が有意に多かった。また、同時期において、涙液減少症の有無と移植片上の SPK を有した症例数との間に統計学的に有意差はなかった。さらに、MGD と涙液減少症の間に移植片上の SPK を有した症例数に対する交互作用はなかった。これらの結果は、MGD の存在が全層角膜移植術後に生じる SPK のリスクファクターの一つであり、SPK の治癒を遅延させる可能性が推定されることから、角膜移植術後には、特にマイボーム腺の管理が重要であることが示された。

今回の検討においては、涙液減少症の有無により SPK を有した症例数に統計学的有意差はなかったが、山田ら⁹⁾は角膜移植術後の角膜上皮障害と、涙液 Breakup Time と donor 角膜に縫合によって術後形成される輪状の屈曲部が形成する角度との関連を検討し、屈曲部における涙液貯留が donor 角膜上の涙液の不安定化を招き、角膜移植術後の角膜上皮障害の要因になっていると報告した。マイボーム腺は眼瞼結膜と眼瞼皮膚の移行部に位置し、涙液最表層である油層に脂質を供給する役割がある⁹⁾¹⁰⁾。油層は、厚さ約 0.1 μm といわれ、表面張力を

表 3 全層角膜移植術後 1 か月および 6 か月の SPK を有する症例数と涙液減少症の有無

涙液減少症	SPK を有する症例	
	1 か月	6 か月
なし	47/108 眼	17/96 眼
あり	22/38 眼	10/34 眼

統計学的有意差なし

保ち、角結膜表面における涙液の安定性維持を助けるとともに過剰な蒸発を防ぐこと、涙液表面をスムーズに保つこと^{11)~16)}、油層がドライアイの重傷度に影響を及ぼすことなどが報告¹⁷⁾されている。これらの報告から、マイボーム腺分泌物が涙液の安定性に影響していると考えられ、我々の結果は山田ら⁹⁾の報告を支持するといえる。

MGD の有無、涙液減少症の有無について、それぞれともになかった群のみならず、MGD のみ有した群、涙液減少症のみ有した群およびともに有した群までも、移植術後 1 か月と比較して術後 6 か月では SPK を有した症例数が減少していた。この結果から、一般的には角膜移植術後の時間経過とともに SPK は徐々に回復していくものと考えられる。

角膜移植後の視力予後は移植片の透明性に依存し、基本的には実質浮腫の有無が重要である。実質浮腫は、上皮障害がない限り内皮機能の低下により生じる^{18)~20)}。反対に、たとえ内皮機能が正常であっても、上皮障害が存在するとバリア機能の低下により実質浮腫が生じる。上皮障害に関しては角膜を取り巻く様々な環境因子の異常がその原因になる。上皮の管理は、術前にあらかじめ環境因子を評価することにより、術後生じる可能性のある上皮障害を予測し、可能な限りその異常の改善に努めることが望ましい。涙液減少症や輪部機能とは異なり、睫毛内反や睫毛乱生とともに MGD は術前に改善できる環境因子の異常の一つであるが、今回の検討で術後上皮障害の原因になることが明らかとなった。角膜移植の症例で術前 MGD を有する症例に関しては、術前にその処置を行うことが角膜移植の術後視力の改善および透明治癒率の向上に寄与すると考えられる。

文 献

- 1) 榎 美穂, 西田輝夫: 角膜上皮障害の機序と修復. 眼科 39: 1387-1393, 1997.
- 2) Dua HS, Azuara-Blanco A: Limbal stem cells of the corneal epithelium. Surv Ophthalmol 44: 415-425, 2000.
- 3) Mathers WD: Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. Ophthalmology 100: 347-351, 1993.
- 4) Dursun D, Monroy D, Knighton R, Tervo T, Vesaluoma M, Carraway K, et al: The effects of

- experimental tear film removal on corneal surface regularity and barrier function. *Ophthalmology* 107 : 1754—1760, 2000.
- 5) **Macri A, Pflugfelder S** : Correlation of the Schirmer 1 and fluorescein clearance tests with the severity of corneal epithelial and eyelid disease. *Arch Ophthalmol* 118 : 1632—1638, 2000.
 - 6) 後藤英樹, 島崎 潤 : マイボーム腺機能不全とその治療. *あたらしい眼科* 14 : 1613—1621, 1997.
 - 7) 宮田和典, 澤 充, 西田輝夫, 三島 弘, 宮本裕子, 大鳥利文 : びまん性表層角膜炎の重症度の分類. *臨眼* 48 : 183—188, 1994.
 - 8) 山田 潤, 横井則彦, 西田幸二, 木下 茂, 今道正次 : 角膜移植後の角膜上皮障害と涙液 Breakup Time の関連. *あたらしい眼科* 13 : 127—130, 1996.
 - 9) 李 三榮, 荒木かおり, 濱野 孝 : マイボーム腺からの分泌物と涙液. *臨眼* 48 : 1941—1944, 1994.
 - 10) 小幡博人 : 涙液油層とマイボーム腺の基礎知識. *あたらしい眼科* 14 : 1597—1604, 1997.
 - 11) **Lemp MA, Hamill JR** : Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 89 : 103—105, 1973.
 - 12) 小野真史, 坪田一男, 吉野健一, 山田昌和 : 涙液のクリアランステスト. *臨眼* 45 : 1143—1147, 1991.
 - 13) **Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K** : Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 113 : 1266—1270, 1995.
 - 14) **Korb DR, Greiner JV, Glonek T, Esbah R, Finnemore VM, Whalen AC** : Effect of periorcular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 15 : 129—134, 1996.
 - 15) **Driver PJ, Lemp MA** : Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 40 : 343—367, 1996.
 - 16) **Golding TR, Bruce AS, Mainstone JC** : Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film break up. *Cornea* 16 : 649—661, 1997.
 - 17) **Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S** : Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 122 : 818—824, 1996.
 - 18) **Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR** : The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 89 : 531—590, 1982.
 - 19) **Mishima S** : Clinical investigations on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 93 : 1—29, 1982.
 - 20) **Maurice DM** : The cornea and sclera. In : Davson H (Ed) : *The Eye* 3rd edition, Vol 1 b, Academic Press, Orlando, 1—158, 1984.
-