

眼内レンズ移植術後長期における角膜内皮細胞属性の変化

湯 浅 久 美

岡山大学医学部眼科学教室

要 約

1984年7月から1990年2月までに、岡山大学医学部眼科で眼内レンズ移植術を施行された134眼を、手術導入時期の最初の2年間の29眼を前半群、以後術式の安定した時期の105眼を後半群として種々の角膜内皮細胞属性について比較検討した。細胞密度の減少率は、前半群で明かに大きく、手術侵襲の程度をよく反映した。両群共に角膜内皮の細胞密度は指数関数的に減少していた。両群共に変動係数は、観察期間中有意な変化は認められなかった。六角形細胞率は術後両群共に減少し、その後前半群では術後1年、後半群では術後3カ月頃から増え始めたが、その後の変化は手術侵襲と関係があるようには思われなかった。六角形細胞率の変化は主に五角形と七角形細胞の出現率で補われていた。(日眼会誌 95:1009—1015, 1991)

キーワード：角膜内皮細胞，画像解析装置，細胞密度，変動係数，多角形細胞率

Long-term Changes of the Corneal Endothelium
after Intraocular Lens Implantation

Kumi Yuasa

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

Abstract

The characteristics of the corneal endothelium of 134 eyes which underwent extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation from 1984 to 1990 were studied. We classified the initial 29 eyes as group 1 and the most recent 105 eyes as group 2. Endothelial cell loss of group 1 was much larger than that of the latter group, reflecting the degree of surgical damage. Endothelial cell of both groups decreased with index functions. The coefficient of variation of both groups showed no significant change during the observation period. The hexagonal cells of both groups decreased once after surgery, and it increased after one year in group 1, and after three months in group 2. However the late phase of the change of hexagonal cells appeared to have no relation to the degree of surgical damage. The change of hexagonal cells was supplemented by the appearance of pentagonal cells and heptagonal cells. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95:1009—1015, 1991)

Key words: Corneal endothelium, Computer-assisted morphometric analysis, Cell density, Coefficient of variation, Frequency of polygonal cells

別刷請求先：722 尾道市新高山3—1170—177 尾道市立市民病院眼科 湯浅 久美
(平成2年11月2日受付，平成3年1月14日改訂受理)

Reprint requests to: Kumi Yuasa, M.D. Eye Clinic, Onomichi City Hospital.
3-1170-177, Shin Takayama, Onomichi 722, Japan

(Received November 2, 1990 and accepted in revised form January 14, 1991)

I 緒 言

眼内レンズ移植術が白内障手術の主流となった今日、スペキュラーマイクロスコープや画像解析装置を使用した角膜内皮細胞属性の定量的解析は、眼内レンズ移植術の角膜内皮に及ぼす侵襲の程度判定に大きな役割を果たしている^{1)~4)}。最近では、角膜内皮細胞密度や変動係数等の‘大きさ’の変化だけでなく、‘かたち’の変化を定量的に解析する試み⁵⁾⁶⁾や、多角形細胞の解析方法⁷⁾等も開発されている。岡山大学医学部眼科で眼内レンズ移植術を行って長期間経過した症例の角膜内皮細胞を、当科の画像解析システム⁸⁾を使用して解析し、六角形細胞率を含む多角形細胞率が術後4年間でどのように変化するかを検討したので、他の細胞属性の変化と合わせて報告する。

II 実験方法

1. 対象：1984年7月から1990年2月までに、岡山大学眼科で計画的な水晶体囊外摘出術と眼内レンズ移植術を施行した134眼を、当科に眼内レンズ移植術が導入された時期にあたる1984年7月から1986年7月までの約2年間に施行した前半群29眼と、1986年8月から1990年2月までの間に熟練した指導者のもとで施行した後半群105眼に分類して比較検討した。症例の平均年齢は、前半群で68.03歳(46歳から85歳)、後半群では平均68.22歳(37歳から89歳)であった。全例老人性白内障で、前半群と後半群の間に術式に大きな差はなく、眼内レンズ挿入時には、Healon®等の粘弾性物質を使用し、術中術後に合併症を認めなかった症例である。

2. 方法：角膜中央部の内皮細胞をスペキュラーマイクロスコープ(甲南キーラー社、SP-1)で撮影し、印画紙上で約420倍に強き伸ばし細胞境界をフェルトペンでトレースした。そして画像解析装置(NIRECO社、LUZEX 5000)(図1)を使用して、角膜内皮細胞の細胞密度、細胞面積の変動係数、および六角形細胞率を含む多角形細胞率等の細胞属性について解析した⁸⁾。以下に画像解析の手順を簡略に示す。

あらかじめ、初期設定として、実寸換算、測定領域の設定、測定する幾何学的パラメーターの登録が行われる。そして、原画像(図2)が濃淡画像メモリへ取り込まれ、コントラストの強調、及び画像全体の濃度むらの補正が行われ、最適な閾値が求められ、その値によって2値化が行われ、2値化画像が得られる(図3)。2値化画像において、侵食微小粒子除去と細胞縁

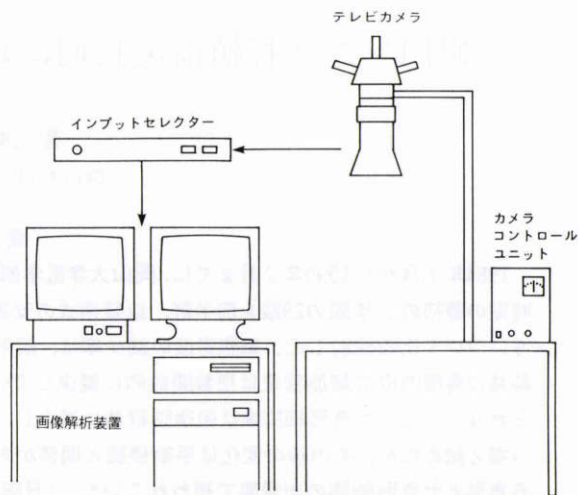


図1 画像解析システム。

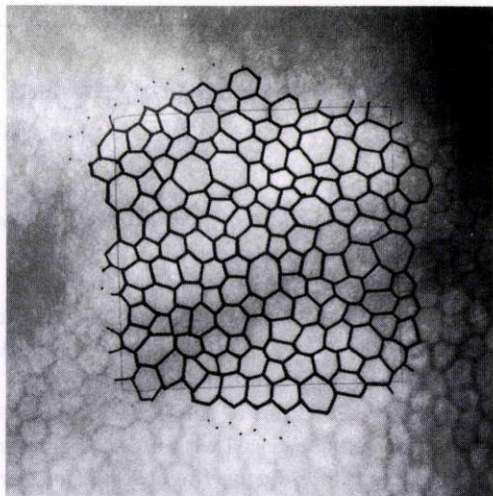


図2 65歳女性の術前の角膜内皮細胞の原画像。

の平滑化、細胞の拡張が行われる。そして、面積率が測定され、多角形細胞率を含む幾何学的形状パラメーターの解析が行われる。図4は角数測定が行われている画像である。この解析は、前半群については、術前(29眼)及び術後1ヵ月(19眼)、3ヵ月(11眼)、6ヵ月(10眼)、1年(14眼)、1年半(6眼)、2年(7眼)、2年半(1眼)、3年(8眼)、3年半(5眼)、4年(3眼)に対して行われ、また後半群については術前(105眼)及び術後1ヵ月(56眼)、3ヵ月(58眼)、6ヵ月(42眼)、1年(35眼)、1年半(15眼)、2年(14眼)、2年半(8眼)、3年(9眼)までの角膜内皮細胞写真に対して行われた。また術後各期間で経時的に同一の

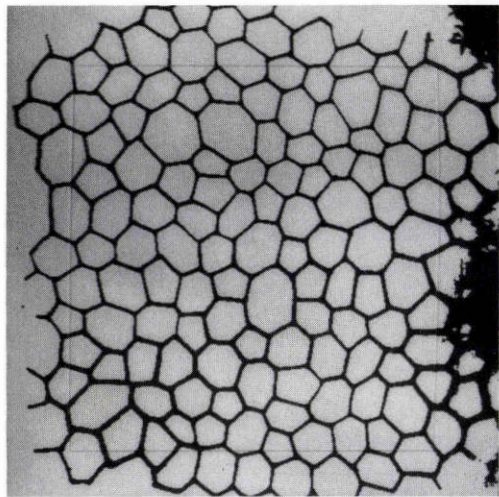


図3 2値化.

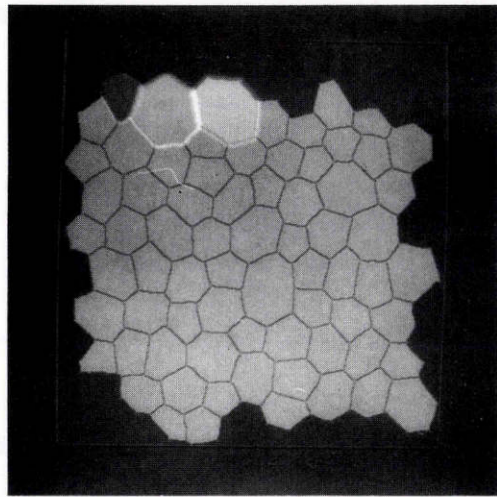


図4 個々の細胞の角数の測定. 測定領域に完全に含まれる細胞のみ, 画面の左上から右下に向けて解析されている.

症例を解析したものではない.

III 結 果

1. 細胞密度の経時的変化

前半群では, 術前の $3,062 \pm 375 \text{ cells/mm}^2$ が術後1カ月で $2,514 \pm 627 \text{ cells/mm}^2$ と17.9%の急激な細胞減少率を示した. 以後も術後3カ月頃からは緩やかであるが減少は続き, 術後1年で29.3%, 2年で35.9%, 3年で38.7%, 4年で39.2%となり, 術前と比較すると各期間を通じて有意な ($p < 0.05$) 減少を示した.

後半群では, 術前の $2,994 \pm 383 \text{ cells/mm}^2$ が術後1カ月で $2,793 \pm 479 \text{ cells/mm}^2$ と6.7%の減少率を示し, 1年で8.6%, 2年で9.6%, 3年で9.4%となり術前と

比較すると各期間を通じて有意の ($p < 0.05$) 減少を示した (図5, 表1, 表2).

2. 細胞密度の回帰分析

両群の細胞密度の経時的変化を指数関数に回帰させると, 前半群では, $Y = 2,465e^{-0.00717x}$ の回帰式が得られ, 相関係数Rは, 0.795であり, t検定によると有意な相関を示した ($p < 0.001$). 後半群では, $Y = 2,864e^{-0.00255x}$ の回帰式が得られ, 相関係数Rは, 0.723で, T検定によると有意な相関を示した ($p < 0.001$). つまり, 角膜内皮の細胞密度は, 眼内レンズ移植術後, 指数関数的に減少し, Xの係数のF検定によると, その減少傾向は前半群でより顕著であった ($p < 0.05$).

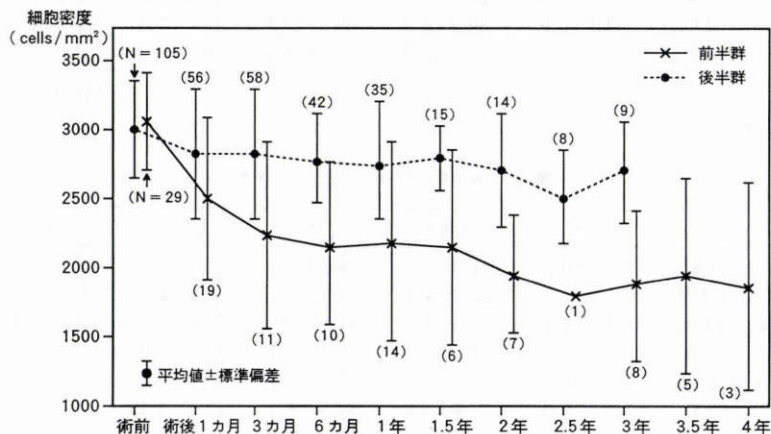


図5 細胞密度の経時的変化.

表1 角膜内皮細胞属性の経時的変化（前半群）

	細胞密度 cells/mm	細胞減少率 %	変動係数 %	六角形細胞率 %
術前	3062±375		32.9±8.1	60.8± 8.7
1ヵ月	2514±627	17.9	34.1±5.0	56.8± 6.6
術 3ヵ月	2208±695	27.9	29.9±5.1	57.4±10.4
6ヵ月	2144±623	30.0	31.0±5.8	56.7± 9.5
後 1年	2166±746	29.3	33.2±6.9	55.1± 4.6
2年	1963±452	35.9	31.3±7.2	57.7± 6.4
3年	1878±553	38.7	32.9±8.7	59.3±10.9
4年	1862±761	39.2	27.7±3.5	64.3± 6.7
(mean±SD)				

表2 角膜内皮細胞属性の経時的変化（後半群）

	細胞密度 cells/mm	細胞減少率 %	変動係数 %	六角形細胞率 %
術前	2994±383		33.8±6.1	59.2±7.2
1ヵ月	2793±479	6.7	34.4±5.3	58.1±8.2
術 3ヵ月	2811±489	6.1	33.3±5.7	54.0±7.1
6ヵ月	2756±337	8.0	33.0±6.1	55.9±6.9
後 1年	2735±420	8.6	33.2±5.7	55.0±6.5
2年	2708±412	9.6	32.9±5.2	55.8±8.5
3年	2713±378	9.4	29.6±3.8	58.1±6.0
(mean±SD)				

表3 多角形細胞率（％）：前半群

	四角形	五角形	六角形	七角形	八角形
術前	2.3±2.5	21.7±4.6	60.8±8.7	15.5±3.1	2.1±1.8
1ヵ月	3.1±1.5	25.5±4.7	56.8± 6.6	15.3±3.6	2.5 ±1.0
術 3ヵ月	3.4±2.5	22.6±5.3	57.4±10.4	15.6±5.8	3.0±2.3
6ヵ月	2.5±1.7	22.7±3.5	56.7± 9.5	16.8±6.0	2.3±1.3
後 1年	2.8±1.9	24.3±6.0	55.1± 4.6	17.7±3.8	2.9±2.0
2年	3.5±1.0	20.8±6.5	57.7± 6.4	15.5±3.6	2.1±0.9
3年	3.1±0.9	20.8±4.2	59.3±10.9	15.4±5.1	2.5±1.2
4年	2.0	22.8±0.9	64.3± 6.7	20.2±5.4	2.0
(mean±SD)					

表4 多角形細胞率（％）：後半群

	四角形	五角形	六角形	七角形	八角形
術前	1.6±0.8	21.3±4.4	59.2±7.2	17.8±5.3	2.1±1.1
1ヵ月	1.7±1.2	22.2±4.4	58.1±8.2	17.4±4.1	2.5±1.6
術 3ヵ月	2.1±1.1	23.3±4.2	54.0±7.1	19.6±3.3	2.3±1.4
6ヵ月	2.1±7.0	21.9±4.4	55.9±6.9	18.5±3.0	2.4±1.4
後 1年	2.2±0.4	22.5±3.8	55.0±6.5	18.9±3.5	2.6±1.2
2年	1.6±0.6	22.0±3.4	55.8±8.5	18.0±3.1	3.0±0.8
3年	2.0±1.0	21.3±2.7	58.1±6.0	18.0±2.3	2.1±1.0
(mean±SD)					

3. 変動係数の経時的変化

変動係数(細胞面積の標準偏差/平均細胞面積)は、前半群後半群共に術前に比較して、観察期間中を通じて、有意な変化は認められなかった(表1, 表2)。

4. 多角形細胞率の経時的変化

1) 六角形細胞率

前半群後半群共に、術後1カ月では有意差は認められなかったが減少傾向を示し、その後、前半群では術後1年から1年半にかけて有意に増加した($p < 0.05$)。以後は有意な変化は認められなかったが術前の値に戻る傾向があった。また後半群では、術後3カ月頃から増加し始め術前の値に近づく傾向があったが有意な変化は認められなかった。術後の各時期の六角形細胞率を前半群と後半群とで比較すると、明かに前半群でより増加傾向は強かった(表1, 表2)。

2) 六角形以外の多角形細胞率

四角形細胞、五角形細胞、七角形細胞、八角形細胞は、両群共に六角形細胞とは逆に、術後早期の1カ月から3カ月にかけては、減少した六角形細胞を補うように増加する傾向にあった。その後、五角形と七角形細胞については、前半群では術後1年を通過した頃から、また後半群では術後3カ月を経過した頃から減少する傾向にあった。四角形細胞と八角形細胞についても、両群共に術後1カ月から3カ月にかけて増加する傾向が認められたが、その後は一定の傾向は認められなかった(表3, 表4)。

IV 考 按

ヒト角膜内皮細胞は、ほとんど細胞分裂をしないため、種々の障害を受けると欠損部を修復するために隣接細胞が拡大移動し、内皮細胞密度が減少し、六角形細胞率が減少することが、良く知られている¹⁾⁻⁶⁾⁸⁾⁹⁾。また、その後の修復過程において、エネルギー的に最も安定な六角形を中心とした配列に向かって再配列が起こると考えられている⁹⁾。

今回の結果から、手術導入期の前半群と比較的術式の安定した後半群の細胞減少率を比較すると、明かに前半群の細胞減少率が大きく、細胞密度の減少率が手術侵襲の程度をよく反映していると言える。また細胞密度については、加齢変化と手術侵襲という2つの影響を考える必要があり、松永ら¹⁰⁾は正常な非手術眼の4年間の加齢変化による細胞減少率は約1.6%であったと報告している。後半群において、術後1カ月の細胞減少率が6.7%であることは、主として手術侵襲の影

響を反映しており、また術後3年間の細胞減少率が9.4%で減少率の差が2.7%であった後半群においては眼内レンズ自体又はその存在による角膜内皮細胞への影響は例えあったとしてもかなり小さかったと言える。また手術侵襲により加齢変化が加速され、松永ら¹⁰⁾により報告された非手術眼の加齢による細胞減少率より大きくなったと考えた。

次に細胞密度の減少を詳しくみると、Schultz 氏¹¹⁾の報告と同様に今回の結果でも、術後早期の1~2カ月頃は比較的急激な減少を示し、以後は緩徐な減少が持続している。細胞密度の経時的減少を指数関数に回帰させてみたところ、前半群、後半群ともに、回帰させた術後期間と実際の細胞密度との間に有意な相関関係が認められた。このことは、角膜内皮の細胞密度が、眼内レンズ移植術後に指数関数的に減少していることを裏づけている。次に、細胞のばらつきを表す変動係数については、術直後より増大を認め術後4週目に最大となり、以後徐々に低下して術後4カ月で術前値に回復したという報告¹²⁾もあるが、今回の症例では、術後4年間を通過しても観察期間中、有意な変化は認められなかった。これは術後細胞密度が減少する際に個々の細胞がバランスよく拡大したものと考えられた。

各多角形細胞の出現頻度について、Yee¹³⁾、Rao 氏¹⁴⁾は正常角膜では六角形細胞が大部分を占め次いで五角形細胞、七角形細胞の順で出現すると報告している。今回の結果でも多角形細胞率は、六角形細胞の経時の変化に伴って増減し、六角形細胞の変化は主に五角形細胞と七角形細胞により補われていた。また、六角形細胞率は術後早期には手術侵襲が大きい前半群の方がより大きく減少したが、その後増加し始める時期については、前半群で1年、後半群で3カ月と手術侵襲の少ない後半群でより早期に増加する傾向にあった。しかし、その後の術前値への戻り方を比較すると細胞減少率の小さかった後半群の方が増加傾向が少なかったことから、手術侵襲の程度が少なければ、術後損傷の安定時期は早くなるが、その後の六角細胞率は手術侵襲とは関係なく変化すると考えた。一方、成人型糖尿病患者では正常者に比べ細胞密度の差はないが変動係数の増加や六角形細胞率の減少などの形態異常が顕著であることや、若年型糖尿病患者ではそれに加えて細胞密度も減少していること¹⁵⁾¹⁶⁾、またソフトコンタクトレンズの長期装用者では細胞密度には変化を認めず、多角形化等の形態異常を認め¹⁷⁾、また紫外線による角膜内皮への影響も細胞密度の変化より細胞の形態異

常が顕著であった¹⁸⁾。このような慢性のストレスによる角膜内皮細胞の形態異常が細胞密度の変化よりも細胞の多形性が強く現われる理由を唐井¹⁸⁾は、角膜内皮のロゼット形成の模式図を使って、1個の細胞の欠損が細胞面積の増加より六角形細胞率の減少の方が大きいこととして説明し、このことから障害を受けた角膜内皮細胞の初期変化としては六角形細胞率の減少が著明であり、晩発性変化としては平均細胞面積の増加が著明であると考えている。こりに対して白内障手術や角膜移植¹⁹⁾等、一回のみの急激なストレスが加わると、術後早期には欠損部への隣接細胞の拡大移動が起こり、その後六角形細胞を中心とした再配列が起こると考えられる。つまり、一回の外科的侵襲の程度が大きければ、術後早期には六角形細胞は減少し、修復過程で細胞面積の増加した各多角形細胞が六角形細胞を中心とした再配列を行い、結果的に細胞面積の増加した六角形細胞が多くなるため、術後長期の六角形細胞率は手術侵襲とは直接関係しないと考えられた。

角膜内皮細胞の術後損傷の治癒過程で、細胞減少率及び各多角形細胞率等の形態変化を表すパラメーターの変化が安定する時期については、術後3～6カ月で落ち着くとするもの^{11)12)20)～23)}や、それ以上の長期にわたる変化がみられたとするもの²⁴⁾等種々ある。今回の結果では、六角形細胞の増加し始める時期は、前半群では術後1年、後半群では術後3カ月頃であり、両群のこの時期の差は、手術侵襲の程度や術後インドメロール®の使用の有無及びステロイド剤の使用量、灌流液の種類や使用量²⁵⁾等種々の因子が関係していると思われる。従って、今後これらの因子を詳細に検討する必要があると考えた。

本論文の要旨は、第94回日本眼科学会総会において報告した。閣筆にあたり、ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師松尾信彦教授に深謝いたします。また、ご協力をいただいた光岡建之氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 西 興史, 花崎紘一: 各種眼内レンズ挿入による角膜内皮障害の比較. 臨眼 37: 13-17, 1983.
- 2) 松浦みち子, 木崎宏史, 高橋春男, 他: 人工水晶体移植術と角膜内皮障害について. 臨眼 36: 615-619, 1982.
- 3) Azen SP, Hurt A, Steel D, et al: Effect of the shearing posterior chamber intraocular lens on the corneal endothelium. Am J Ophthalmol 95: 798-802, 1983.
- 4) Kraff MC, Sanders DR, Lieberman HL: Specular microscopy in cataract and intraocular lens patients. Arch Ophthalmol 98: 1782-1784, 1980.
- 5) 大原國俊, 伊野田繁, 大久保彰: “かたち”を表わすパラメーターを用いた白内障術後角膜内皮形態の研究. 日眼会誌 88: 662-667, 1984.
- 6) 寺田久雄: 角膜内皮機能を表わすパラメーターの解析—IOL術前後の各種パラメーターの関係一. 日大医誌 46: 1227-1232, 1987.
- 7) Nishi O, Hanasaki K: Automated determination of polygonality of corneal endothelial cells. Cornea 8: 54-57, 1989.
- 8) 小山鉄郎, 松尾信彦, 坂口紀子, 他: 六角形細胞率を含む角膜内皮細胞属性の画像解析. 日眼会誌 94: 956-956, 1990.
- 9) 松田 司, 塩崎陽一, 須田秩史, 他: ヒト角膜内皮細胞の創傷治癒過程. 細胞の形, 配列の変化について. 日眼会誌 86: 1944-1951, 1982.
- 10) 松永浩一, 三村松夫, 谷口重雄, 他: 術後5年以上経過した人工水晶体眼の角膜内皮細胞所見. 眼科 28: 913-917, 1986.
- 11) Schultz RO, Glasser DB, Matsuda M, et al: Response of the corneal endothelium to cataract surgery. Arch Ophthalmol 104: 1164-1169, 1986.
- 12) 篠原康之, 南 洋一, 永浜正浩, 他: 後房レンズ挿入術後早期の角膜内皮細胞の変化. 日眼会誌 92: 1775-1780, 1988.
- 13) Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, et al: Changes in the corneal endothelial cellular pattern as a function of age. Curr Eye Res 4: 671-678, 1985.
- 14) Rao GN, Lohman LE, Aquavella JV, et al: Cell size-shape relationships in corneal endothelium. Invest Ophthalmol 22: 271-274, 1982.
- 15) Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, et al: Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 98: 401-410, 1984.
- 16) 上谷彌子, 永原國宏, 高塚忠宏, 他: 糖尿病症例の眼内レンズ挿入術と角膜内皮障害について. 臨眼 42: 581-584, 1988.
- 17) Holden BA, Sweeney DF, Vannas A, et al: Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. Invest Ophthalmol 26: 1489-1501, 1985.
- 18) 唐井一郎, 堀口俊一, 松村新也, 他: 紫外線による角膜内皮の変化—溶接工における疫学的研究. 日眼会誌 86: 948-953, 1984.
- 19) Matsuda M, Bourne WM: Long-term morphologic changes in the endothelium of trans-

- planted corneas. *Arch Ophthalmol* 103: 1343—1346, 1985.
- 20) **Galin MA, Lin LL, Fetherolf E**, et al: Time analysis of corneal endothelial cell density after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 88: 93—96, 1979.
- 21) **Kraff MC, Sanders DR, Lieberman HL**, et al: Monitoring for continuing endothelial cell loss with cataract extraction and intraocular lens implantation. *Trans Am Acad Ophthalmol* 89: 30—34, 1982.
- 22) 吉田亮子, 馬嶋慶直, 高川博行: PCL 移植術後早期の角膜内皮細胞の動態について, *IOL* 1: 46—50, 1987.
- 23) **Matsuda M, Miyake K, Inaba M**: Long-term corneal endothelial changes after intraocular lens implantaion. *Am J Ophthalmol* 105: 248—252, 1988.
- 24) **Liesegang TJ, Bourne WM, Ilstrup DM**: Short and long-term endothelial cell loss associated with cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 97: 32—39, 1984.
- 25) **Matsuda M, Edelhauser HF**: 眼内灌流液と角膜内皮細胞, *眼科手術* 1: 113—121, 1988.