

全層角膜移植術における角膜内皮細胞障害の検討

小幡 博人¹⁾, 村尾 元成¹⁾, 宮田 和典¹⁾, 澤 充²⁾

¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾東京大学医学部角膜移植部

要 約

全層角膜移植術を施行した58眼につき、術前および術後経時的に角膜内皮細胞の観察を行い、その変化を検討した。角膜内皮細胞は、術前、術後2週、1、3、6、12か月の時点でスペキュラーマイクロスコープにて角膜中央部を検査、撮影した。全層角膜移植術後、内皮細胞密度は経時的に減少した。全症例の平均細胞密度減少率は、術後2週間で10.4%、1か月で16.0%、3か月で33.0%、6か月で39.4%、12か月で48.2%であった。円錐角膜群では、術後2週間で-1.9%、1か月で1.2%、3か月で9.9%、6か月で30.6%、12か月で33.4%であった。原疾患別の内皮細胞密度減少率は、円錐角膜が最も少なく、次に角膜白斑であり、これらに比べ水疱性角膜症群は内皮細胞密度減少率が大きい傾向が認められた。術後1年以内での内皮細胞密度減少率は原疾患により差を生じると考えられた。(日眼会誌 96:346-351, 1992)

キーワード：全層角膜移植術, 角膜内皮細胞, スペキュラーマイクロスコープ, 内皮細胞障害, 内皮細胞密度

Corneal Endothelial Cell Damage in Penetrating Keratoplasty

Hiroto Obata¹⁾, Motonari Muraio¹⁾, Kazunori Miyata¹⁾ and Mitsuru Sawa²⁾

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

²⁾Section of Corneal Transplantation, University Hospital, University of Tokyo School of Medicine

Abstract

Fifty-eight corneal grafts were investigated by specular microscopy to determine the corneal endothelial damage in penetrating keratoplasty. The center of the donor corneal endothelium was examined before and after 2 weeks, 1, 3, 6 and 12 months after surgery. The cell density decreased periodically during the observation period, and the endothelial cell loss in all the cases averaged 10.4% at 2 weeks after the operation, 16.0% at 1 month, 33.0% at 3 months, 39.4% at 6 months, and 48.2% at 12 months. However, the cell loss in the keratoconus subgroup averaged -1.9%, 1.2%, 9.9%, 30.6%, and 33.4% corresponding to the above period. The least cell loss among the diagnostic subgroups was in the keratoconus, followed by corneal leukoma. The cell loss in bullous keratopathy was higher than in keratoconus and corneal leukoma case. It was concluded that the cell loss in penetrating keratoplasty during the first postoperative year depends on the primary disease. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:346-351, 1992)

Key words: Penetrating keratoplasty, Corneal endothelium, Specular microscopy, Endothelial cell damage, Endothelial cell density

別刷請求先：113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 小幡 博人

(平成3年4月12日受付, 平成3年7月11日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroto Obata, M.D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received April 12, 1991 and accepted in revised form July 11, 1991)

I 緒 言

全層角膜移植術において移植角膜が透明性を長期に持続するためには、角膜内皮細胞密度として、1,000個/mm²程度が必要であると報告されている¹⁾。そのためには良い状態の提供眼を選択し、かつ術中、術後の角膜内皮細胞障害を極力少なくする事が重要である。移植術後の経過において、術後の1年間に内皮細胞密度は急速に減少することが報告されている^{2)~4)}。現在まで本邦において、術前術後に内皮細胞検査を行い、手術侵襲の角膜内皮への影響を経時的に検討した報告は少ない⁵⁾⁶⁾。今回我々は、術前に提供眼の角膜内皮細胞像を観察し、術後、経時的に内皮細胞を観察し、原疾患別の内皮細胞密度減少率、提供眼の年齢および細胞密度と、術後の細胞密度との関係を検討したので報告する。

II 対象と方法

対象は、1988年6月より1990年7月までに当科にて全層角膜移植術を施行した83眼のうち、術前および術後6か月以上角膜内皮細胞の観察ができた58例58眼、男性38例、女性20例である。これら症例の手術時の年齢は8歳から78歳で、平均42.7±19.9歳であった。角膜疾患の内訳は、円錐角膜17眼、graft failureを含む水疱性角膜症16眼、ヘルペス性角膜混濁を含む角膜白斑17眼、顆粒状角膜変性症1眼、膠様滴状角膜変性症3眼からなる角膜変性症4眼、その他4眼であった。各疾患群の角膜移植回数は、円錐角膜群は全例初回手術、水疱性角膜症群は16眼中3眼は初回手術だが、残り13眼は2~6回目、平均3.1回目の再手術、角膜白斑群は1例が2回目であるが、それ以外はすべて初回手術であった。角膜変性症群は膠様滴状角膜変性症のうち1眼が初回手術であったが、他は初回に表層角膜移植術を施行しており、角膜移植回数としては2回目となる。その他群は1例が2回目の他は初回手術である。疾患別の平均年齢は、円錐角膜群24.4±5.8歳、水疱性角膜症群57.5±17.9歳、角膜白斑群43.4±19.7歳、角膜変性症群43.5±10.6歳、その他群58.6±13.4歳であった(表1)。なお、水疱性角膜症群の平均移植術回数は、2.7回であった。

提供眼58眼は男性42眼、女性16眼で、平均年齢は68.9±18.2歳であった。死亡から眼球摘出までの平均時間は4.6±2.6時間、眼球摘出から手術までの平均保存時間は19.2±6.7時間であった。

表1 対象疾患と眼数、平均年齢

対象疾患	眼数	平均年齢(歳)
円錐角膜	17	24.4±5.8
水疱性角膜症	16	57.5±17.9
角膜白斑	17	43.4±19.7
角膜変性症	4	43.5±10.6
その他	4	58.6±13.4

手術方法は、同一術者により、donor角膜は内皮側より、recipient角膜は上皮側よりのトレパンを行い、トレパンサイズは、graftはrecipientより0.2~0.3mm大きいdisparate sizeとした。ヒアルロン酸ナトリウム(ファルマシア・HOYA, 資生堂)は全症例に、graftトレパン時の内皮側のcoatingに約0.1ml, host前房内に約0.1mlを使用した。縫合は10-0ナイロンによる連続縫合、または16針の端端縫合を行った。

角膜内皮細胞の撮影は、術前および術後2週、1、3、6、12か月において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(甲南キーラー社製)にて撮影した。提供眼の撮影は、角膜内皮細胞観察用chamber⁷⁾を用いて、temperature reversalをおこなわずに施行した。得られた角膜内皮像はcell analyzer(甲南キーラー社製)を用い、頂点入力法にて50個入力し、解析した。尚、明かな拒絶反応をおこしたもや角膜の透明性が失われ内皮像の観察ができなくなったものについてはそれ以降のデータを検討から除外した。術後の平均観察期間は10.1±2.2か月であった。

III 結 果

経過観察期間中の拒絶反応は7眼、12.1%に生じ、移植片の透明性は、水疱性角膜症群の16眼中6眼で失われたが、その他の症例で経過観察期間中の移植片の中心部の透明性は維持されており、透明率は89.7%であった。また、術後の眼圧上昇は角膜白斑群に1例みられたが、薬物療法により速やかに加療され、検討対象に加えている。

提供眼、すなわち術前の平均内皮細胞面積は396.9±73.4μm²(mean±SD)、平均細胞密度は2,610±532.2 cells/mm²、平均変動係数は0.27±0.10であった。提供眼の平均細胞面積と年齢との関係は図1に示すごとくであり、相関係数0.22で、年齢と平均細胞面積の間には有意の相関はなかった。また、眼球保存時間と平均細胞面積との間には有意の相関関係はなかった。なお、各疾患群別の提供眼の平均角膜内皮

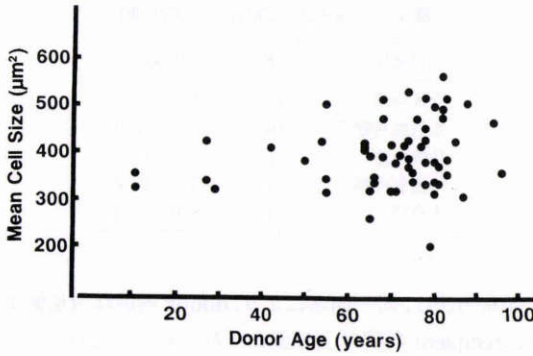


図1 提供眼年齢と提供眼角膜の内皮細胞面積、
n=58, r=0.22. 有意の相関はなかった。

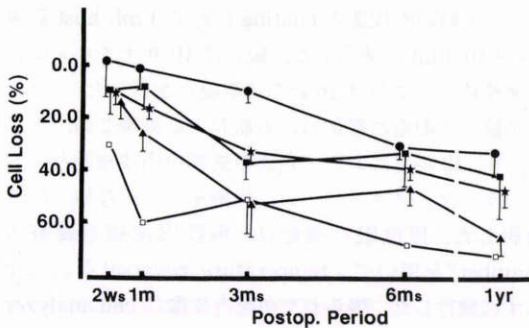


図2 内皮細胞密度減少率の経時的変化。バーは標準誤差を表す。

★：全症例，●：円錐角膜，■：角膜白斑
▲：水疱性角膜症，□：角膜変性症

細胞密度は、その他群が他の疾患群より有意に低い以外には各群間の差はなかった。

術後の細胞密度の経時的変化を術前に対する減少率として疾患別に示したものが図2である。全体の減少

率は、経時的に大きくなり、術後2週間で $10.4 \pm 5.1\%$ (mean \pm SEM, n=31), 1か月で $16.0 \pm 5.2\%$ (n=27), 3か月で $33.0 \pm 5.2\%$ (n=31), 6か月で $39.4 \pm 4.8\%$ (n=34), 1年で $48.2 \pm 6.8\%$ (n=20)であった。円錐角膜群は、術後2週間で $-1.9 \pm 14.3\%$ (n=6), 1か月で $1.2 \pm 8.6\%$ (n=7), 3か月で $9.9 \pm 5.1\%$ (n=11), 6か月で $30.6 \pm 6.1\%$ (n=10), 1年で $33.4 \pm 9.1\%$ (n=6)であった。角膜白斑群は円錐角膜群に比べやや減少率は大きくなり、術後2週間で $9.4 \pm 9.3\%$ (n=10), 1か月で $8.4 \pm 8.2\%$ (n=9), 3か月で $37.8 \pm 6.5\%$ (n=9), 6か月で $33.6 \pm 13.0\%$ (n=9), 1年で $42.5 \pm 15.6\%$ (n=5)であった。水疱性角膜症群は、術後2週間で $13.8 \pm 7.5\%$ (n=12), 1か月で $25.9 \pm 7.6\%$ (n=8), 3か月で $52.6 \pm 12.8\%$ (n=7), 6か月で $47.2 \pm 7.0\%$ (n=9), 1年で $66.9 \pm 6.6\%$ (n=4)であった。角膜変性症群は、術後2週間で 30.4% (n=1), 1か月で 60.8% (n=1), 3か月で $51.7 \pm 12.5\%$ (n=4), 6か月で $68.6 \pm 4.2\%$ (n=2), 1年で $73.5 \pm 1.4\%$ (n=2)であった(表2)。

各群間における減少率を比較検討すると、水疱性角膜症群は、円錐角膜群に比べ術後3か月において有意な減少率の差がみられた(Wilcoxon検定, $p < 0.05$)。また、角膜変性症群は、水疱性角膜症群よりさらに減少率が大きくなっており、円錐角膜群に比べ術後3か月において有意な減少率の差がみられた($p < 0.05$)。その他の各観察時点における疾患別の減少率に統計学的な有意の差はみられなかった。

提供眼の年齢と細胞密度減少率との関係を示したのが図3である。提供眼の年齢と減少率との間には各観察時期において有意の相関関係はなかった。

術前の細胞密度と術後の細胞密度との関係について

表2 原疾患別の術後各観察時点における内皮細胞密度減少率

	2週間	1か月	3か月	6か月	12か月
全症例	10.4 ± 5.1 (31)	16.0 ± 5.2 (27)	33.0 ± 5.2 (31)	39.4 ± 4.8 (34)	48.2 ± 6.8 (20)
円錐角膜	-1.9 ± 14.3 (6)	1.2 ± 8.6 (7)	9.9 ± 5.1 (11)	30.6 ± 6.1 (10)	33.4 ± 9.1 (6)
角膜白斑	9.4 ± 9.3 (10)	8.4 ± 8.2 (9)	37.8 ± 6.5 (9)	33.6 ± 13.0 (9)	42.5 ± 15.6 (5)
水疱性角膜症	13.8 ± 7.5 (12)	25.9 ± 7.6 (8)	52.6 ± 12.8 (7)	47.2 ± 7.0 (9)	66.9 ± 6.6 (4)
角膜変性症	30.4 (1)	60.8 (1)	51.7 ± 12.5 (4)	68.6 ± 4.2 (2)	73.5 ± 1.4 (2)

下段()内は観察眼数を表す。

(mean \pm SEM, %)

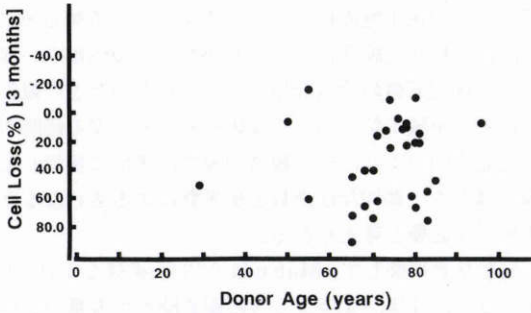


図3 提供眼年齢と術後3か月の細胞密度減少率。
n=31, $r=-0.15$. 有意の相関はなかった。他の観察時期においても有意の相関はなかった。

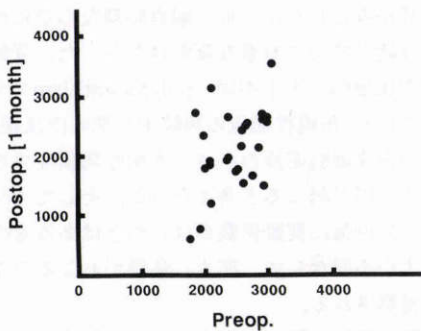


図4 術前と術後1か月の細胞密度。
n=27, $r=0.46$. 有意の相関を示した ($p<0.05$)。他の観察時期においては有意の相関はなかった。

の検討では、術後1か月の時点では、術前と術後の内皮細胞密度との間に有意な相関関係があったが、その他の観察時期においては術前と有意の相関関係はなかった(図4)。

初回手術群 40 眼と 2 回以上の再手術群 18 眼とに分け、各観察時点で減少率を比較した。初回手術群は、術後 2 週間で $6.0 \pm 5.1\%$ (n=20)、1 か月で $10.2 \pm 5.7\%$ (n=20)、3 か月で $22.3 \pm 4.8\%$ (n=23)、6 か月で $35.9 \pm 6.0\%$ (n=24)、1 年で $47.6 \pm 8.1\%$ (n=13) であり、再手術群は、術後 2 週間で $18.4 \pm 8.0\%$ (n=11)、1 か月で $32.4 \pm 9.6\%$ (n=7)、3 か月で $64.0 \pm 6.9\%$ (n=8)、6 か月で $47.8 \pm 7.4\%$ (n=10)、1 年で $49.3 \pm 13.3\%$ (n=7) であった。再手術群の方が、常に初回手術群より減少率が大きかったが、統計学的に有意差がみられたのは術後 3 か月の時点のみであった ($p<0.01$)。

変動係数は全体で、術前 0.27 ± 0.10 (mean \pm SD)、

術後 2 週間で 0.30 ± 0.07 、1 か月で 0.29 ± 0.07 、3 か月で 0.27 ± 0.07 、6 か月で 0.27 ± 0.05 、1 年で 0.27 ± 0.09 であり、統計学的に有意の差はなかった。各疾患群別にみると、円錐角膜群は、術前で 0.30 ± 0.11 、術後 2 週間で 0.30 ± 0.11 、1 か月で 0.30 ± 0.08 、3 か月で 0.35 ± 0.05 、6 か月で 0.29 ± 0.05 、1 年で 0.28 ± 0.06 であった。角膜白斑群は、術前で 0.29 ± 0.10 、術後 2 週間で 0.29 ± 0.10 、1 か月で 0.27 ± 0.06 、3 か月で 0.29 ± 0.06 、6 か月で 0.29 ± 0.04 、1 年で 0.23 ± 0.05 であった。水疱性角膜症群は、術前で 0.22 ± 0.08 、術後 2 週間で 0.30 ± 0.08 、1 か月で 0.28 ± 0.09 、3 か月で 0.30 ± 0.12 、6 か月で 0.24 ± 0.06 、1 年で 0.28 ± 0.05 であった。角膜変性症群は、術前で 0.31 ± 0.09 、術後 2 週間で 0.44 、1 か月で 0.26 、3 か月で 0.25 ± 0.02 、6 か月で 0.26 ± 0.02 、1 年で 0.22 ± 0.08 であった。水疱性角膜症群は、術前に対し術後 2 週間で有意の上昇がみられたが (paired t-test, $p<0.01$)、他の観察時期ならびに他の疾患群では有意差はみられなかった。

IV 考 按

全層角膜移植術において、良い提供眼の選択や角膜保存法ならびに角膜内皮への手術侵襲を臨床的に評価するために、術前に提供眼の内皮細胞を観察することは重要である³⁾⁷⁾。また、ヒト角膜内皮細胞は細胞分裂が極めて乏しいため、術後における内皮損傷は主として内皮細胞の拡大と移動により修復される⁸⁾。この内皮損傷の程度は内皮細胞密度の減少率により検討し得る。

全層角膜移植術後の内皮細胞密度減少は数年にわたって続くが、特に最初の 1 年で著しいとされる^{2)~4)}。術後の内皮細胞の経時的变化に関する報告は種々あるが^{2)~6)}、本邦において術前の提供眼角膜内皮ならびに術後の経時的变化を観察した報告は少ない⁵⁾⁶⁾。術後の内皮細胞減少率について、Bourne ら²⁾は術後 4 日で 17%、術後 1 年で約 50%、Culbertson ら³⁾は術後 3 か月で 18.3%、1 年で 33.6%、Matsuda ら⁴⁾は術後 2 か月で 32.7%、1 年で 40.8%、矢部ら⁶⁾は術後 1 週間で 12.3%、3 か月で 16.3%などと報告している。術後の内皮の変化は、提供眼の内皮細胞、保存法・保存時間など donor の要因、原疾患や移植回数など host の要因、術式、提供眼角膜の作製法、ヒアルロン酸ナトリウム使用の有無など手術侵襲による要因、その他免疫学的な要因、眼圧上昇、subclinical な内皮障害と

いった術後の問題など様々な因子により影響をうけると考えられる。また、観察眼数および原疾患の構成比、拒絶反応眼を含むか否かなど報告による検討方法の相違も考慮しなければならないが、今回の検討における全症例の細胞密度減少率は、既報告^{2)~6)}と一致するものであった。

今回の検討で原疾患別の内皮の細胞密度減少率は、円錐角膜が最も少なく、次に角膜白斑であり、これらに比べ水疱性角膜症群は内皮の細胞密度減少率が大きい傾向が認められた。内皮細胞密度減少率で統計学的な有意の差がみられたのは、術後3か月の時点での円錐角膜に対する水疱性角膜症群と角膜変性症群とであった。この時点で円錐角膜群と水疱性角膜症群との間に有意差がみられた理由としては、水疱性角膜症群のうち内皮細胞密度が急速に減少し、3か月以降に内皮の観察が不可能となった6症例を含むためと考えている。

水疱性角膜症群の内皮細胞密度減少率が大きい理由は、母角膜の内皮細胞密度が小さいことが主因と考えている。水疱性角膜症群16眼のうち、graft failureは13眼含まれており、母角膜の内皮形態異常については水疱性角膜症初回手術眼との間との差異は不明であるが、2回目以上の手術既往から内皮への免疫学的な作用の存在が両者間の異なる問題として考慮に入れる必要もあると考えられる⁹⁾。また、初回手術群に比べ再手術群の方が減少率が高かった理由は、再手術群18眼中13眼が水疱性角膜症群であることから、これらと同様と考えられる。

角膜変性症群の内皮細胞密度減少率が大きい理由は、4眼中3眼がすでに表層角膜移植術の手術既往を有することによる機械的な内皮障害や何らかの免疫学的機序が働いたためではないかと考えているが、4眼と症例数が少ないため推察の域をでない。

原疾患別に内皮細胞を比較検討した報告によると、細胞密度減少率は原疾患に無関係とする報告が多い^{2)~4)11)}。Abbottら¹⁰⁾の平均観察期間17.4年の報告は、円錐角膜に比べ遺伝性角膜変性症は細胞密度は有意に小さかったとしているが、症例数が増えれば有意の差はなくなるだろうとしている。そして、彼らのその後の続報¹¹⁾では、原疾患による差はないとしている。また、Culbertsonら³⁾は、母角膜内皮異常群と正常群では、術後3か月から12か月の間のcell lossは前者の方がより大きかったが、統計学的には有意の差はなかったとしている。しかし、水疱性角膜症では、円錐

角膜より内皮細胞面積が有意に大きいとする報告¹²⁾や実験的水疱性角膜症において対照眼よりgraft中心部の内皮細胞面積の急速な増大がみられた¹³⁾などの報告がある。術後1年以内の内皮細胞密度減少率の経時的変化を今回のように短い観察間隔で疾患別に検討した報告はなく、適切な症例数と疾患群によるさらなる比較検討が必要と考えられる。

変動係数に関して、Matsudaら⁴⁾は、術後2か月、1年、2年、3年、4年、5年の観察時点で有意の変化はなかったとし、杉田ら⁵⁾は、ほぼ一定の傾向であったとしている。矢部ら⁶⁾は、術後1週間で有意に上昇し、術後3か月で有意差は認めなかったとしている。今回の検討では、水疱性角膜症群において術後2週間で有意の上昇がみられたが、他の観察時期ならびに他の疾患群では統計学的に有意な変動はなかった。変動係数は角膜内皮細胞の大小不同(polymegathism)を表すとされている。角膜移植後の角膜中心部の内皮細胞は、母角膜の内皮細胞密度の小さい水疱性角膜症で術後早期に大小不同が起こると考えられた。そして大部分の症例は、症例毎に変動係数のばらつきはあるものの、比較的大小不同なしに、拡大、移動がおこるのではないかと推察される。

提供眼の選択に際し、術者は内皮の形態、機能の面から、若い提供眼角膜の移植を希望する傾向にあるが、提供眼の年齢は、内皮の細胞密度減少率と無関係とする報告が多い³⁾⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。今回の検討で、提供眼の年齢と細胞密度減少率との関係に有意の差はなかったことは、従来の報告通り、年齢のみで提供眼の選択をすることは、必ずしも適当ではないことを意味していると考えられた。Culbertsonら³⁾は、術後3か月と1年の細胞密度は、術前の細胞密度と相関したが、提供眼の年齢とは無関係であったと報告している。今回の検討では術後1か月の細胞密度においてのみ術前の細胞密度と相関し、他の観察時点では相関はなかった。今回の検討では、各観察時点において、観察眼とその数が異なっているので、各観察時点ごとの比較は単純にはできない。しかし、内皮損傷は一般的には、術後1か月程度の早期の時点では、手術侵襲により、それ以降では母角膜内皮、つまり原疾患などにより影響をうけるものと考えられる。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました増田寛次郎教授に深謝いたします。本論文の要旨は、第14回日本眼科手術学会にて口演した。

文 献

- 1) 木村内子, 松原正男, 佐藤 孜, 他: 10年以上透明性を維持した角膜移植73眼の検討. 臨眼 44: 999—1002, 1990.
- 2) Bourne WM: One year observation of transplanted corneal endothelium. Ophthalmology 84: 673—679, 1980.
- 3) Culbertson WW, Abbott RL, Forster RK: Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. Ophthalmology 89: 600—604, 1982.
- 4) Matsuda M, Bourne WM: Long-term morphologic change in the endothelium of transplanted corneas. Arch Ophthalmol 103: 1343—1346, 1985.
- 5) 杉田肇子, 杉田潤太郎, 杉田元太郎, 他: 角膜移植前後における Donor 角膜の内皮細胞密度の検討. 臨眼 44: 995—998, 1990.
- 6) 矢部智紗, 真島行彦, 坪田一男, 他: 全層角膜移植術後の角膜内皮細胞の変化—術後早期の変化—. あたらしい眼科 7: 735—738, 1990.
- 7) 澤 充, 水流忠彦: 移植用摘出眼球の角膜内皮観察用 Chamber とその臨床応用. 臨眼 39: 1015—1018, 1985.
- 8) Mishima S: Clinical investigations on the corneal endothelium. XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 93: 1—29, 1982.
- 9) Wilson SE, Kaufman HE: Graft failure after penetrating keratoplasty. Surv Ophthalmol 34: 325—356, 1990.
- 10) Abbott RL, Fine M, Guillet E: Long-term changes in corneal endothelium following penetrating keratoplasty. A specular microscopic study. Ophthalmology 90: 676—685, 1983.
- 11) Zacks CM, Abbott RL, Fine M: Long-term changes in corneal endothelium after keratoplasty. A follow-up study. Cornea 9: 92—97, 1990.
- 12) 松原正男, 木村内子, 佐藤 孜, 他: 角膜移植片の透明性と内皮細胞面積について. 臨眼 38: 751—755, 1984.
- 13) Yang HJ, Sato T, Matsubara M, et al: Endothelial wound-healing in penetrating corneal graft for experimental bullous keratopathy in rabbit. Jpn J Ophthalmol 29: 378—393, 1985.