

角膜移植の現状と将来

山田昌和 望月弘嗣

要旨 角膜移植は70年以上の歴史を持つ確立された移植医療の1つであり、わが国でも年間約2,600件の手術が行われている。そのほとんどは新鮮角膜を用いた全層角膜移植であり、その透明治癒率は術後1年で90%以上、5年で80-90%程度である。合併症として主なものは拒絶反応、緑内障、感染症であり、術後管理が重要である。全層角膜移植の問題点を解決する新しい試みとして、角膜パーツ移植（輪部移植、深層表層角膜移植、角膜内皮移植）、角膜再生医療、人工角膜などが研究されており、一部は実用化されている。しかしながら、わが国の角膜移植患者の手術までの平均待機期間は2年と長く、アイバンク活動やネットワークの整備が急務である。

（キーワード：角膜移植，アイバンク，角膜再生医療，人工角膜）

CURRENT STATUS AND THE FUTURE OF KERATOPLASTY

Masakazu YAMADA and Hiroshi MOCHIZUKI

Abstract Over the past 70 years, keratoplasty has become the most established method of organ transplantation, with approximately 2,600 donor corneas used for transplantation annually in Japan. Graft survival rates of penetrating keratoplasty, the most frequent technique of keratoplasty, are over 90% at 1-year, and 80-90% at 5-years. The major complications of penetrating keratoplasty include allograft rejection, secondary glaucoma, and infection. To reduce the risk of complications, novel techniques such as limbal transplantation, deep lamellar keratoplasty, deep lamellar endothelial keratoplasty, development of cornea equivalent, and keratoprosthesis, have been investigated, and some of these are in clinical use. In Japan, patients requiring keratoplasty have to wait for donor corneas for 2 years on average. More effort should be given to public relations and education for the eye bank.

（Key Words : keratoplasty, eye bank, cornea equivalent, keratoprosthesis）

死体眼を用いた角膜移植は1928年に最初にソビエトで行われており、医学の歴史上、最も古くから行われてきた臓器移植の1つである。本邦でも、1958年の角膜移植に関する法律の成立前後から、現在の形に近い角膜移植が行われるようになった。現在、各都道府県には1つ以上のアイバンクがあり、日本全体では年間2,600件程度の角膜移植が行われている。ただし、アメリカでは年間4万数千件の角膜移植が行われており、これと比較すると10分の1以下に過ぎない。本邦の角膜移植の待機患者は約6千人とされており、平均すると約2年の長い手術

待機期間があることになる。ここではこのような状況を踏まえながら、角膜移植の現状と将来的展望について概説する。

角膜移植の現状

1) 角膜移植の適応となる疾患

角膜とはいわゆる黒目の部分であり、強膜とともに眼球の外壁をなす直径11-11.5 mm、厚みが0.5-0.9 mm程度の組織である¹⁾。強膜と異なり、無血管組織で透明であることが最大の特徴であり、光を眼球内に導くレン

国立病院東京医療センター（現：独立行政法人国立病院機構東京医療センター）臨床研究センター National Tokyo Medical Center, National Institute of Sensory Organ 視覚研究部

Address for reprints : Masakazu Yamada, Division for Vision Research, National Institute of Sensory Organ, National Tokyo Medical Center, 2-5-1, Higashigaoka Meguro-ku, Tokyo 152-8902 JAPAN

Received March 31, 2004

Accepted May 21, 2004

ズの役割を果たしている。角膜は上皮、実質、内皮の3つに大きく分けられ、それぞれの間にBowman膜とDescemet膜があり、全体で5層の構造を取る。

角膜が不可逆性に混濁し、視機能が損なわれた場合に角膜移植が考慮されるが、混濁する部位は疾患により異なる²⁾。異常な上皮が角膜上に侵入する疾患としてはStevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷などがあり、実質が混濁する疾患としては角膜ジストロフィの多くや角膜白斑、角膜脂肪変性、角膜ヘルペスなどが代表的である。また、角膜内皮は1層の細胞層に過ぎないが、角膜実質の水分を前房側に汲み出すポンプの役割をしており、角膜実質の含水率を制御して透明性を保つうえで非常に重要な役割を有している。角膜内皮は再生能力を持たないために、加齢とともに減少し、外傷や眼内手術などのストレスによってさらに減少する。内皮細胞の減少が限界に達すると角膜浮腫を生じるようになり、水疱性角膜症と呼ばれる。高齢化社会にともなって水疱性角膜症は角膜移植の最大の適応の1つとなっている(図1)。

上記のような角膜混濁に対して視力回復を目的とした角膜移植が光学的角膜移植と呼ばれるのに対して、角膜穿孔や活動性の角膜潰瘍などで眼球の形態保持や病態の沈静化を目的に手術が行われることがあり、治療的角膜移植と呼ばれる(図2)。また、輪部デルモイドなど視機能に直接関係のない腫瘍を摘出した後に組織を補填するために角膜移植が行われることがあり、美容的角膜移植と呼ぶことがある。

2) 角膜保存法とアイバンク

「アイバンク」という語感から一般の人々が連想するのは、金庫のなかに角膜がたくさん貯蔵されているイメージであるらしい。このイメージは現実とは異なり、本邦や米国では10日間程度までの中期保存法がほとんどである³⁾。長期に角膜を保存する方法としては冷凍保存、34℃での器官培養が欧米の一部で試みられているが、いずれも高価な設備を要し手技が煩雑なのであまり普及していない。

ほかの多くの臓器移植と異なり、角膜移植は心臓死後6-12時間以内であれば摘出可能である。アイバンクでは、提供者の家族や担当医から提供者が死亡した旨の連絡を受けると眼球摘出のための医師を派遣するのが普通である。残念ながら臓器移植法の成立以来、角膜の提供者は逆に減少傾向にある。これは脳死でない角膜も提供できないと遺族が思いこんだり、臓器移植ネットワークのドナーカードと眼球銀行のドナーカードが混在したりといった誤解と混乱に基づくものであると推測される。

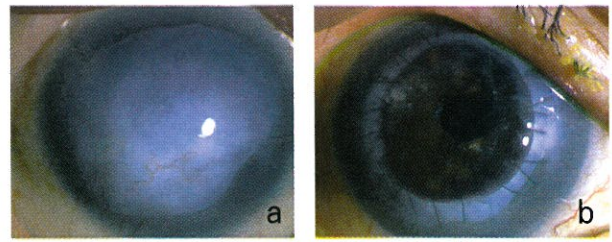


図1 a) 内皮機能不全による水疱性角膜症。角膜は浮腫状に混濁し、虹彩が透見できない。b) 同じ症例の全層角膜移植術後。移植片は透明で、眼内が明瞭に観察される。

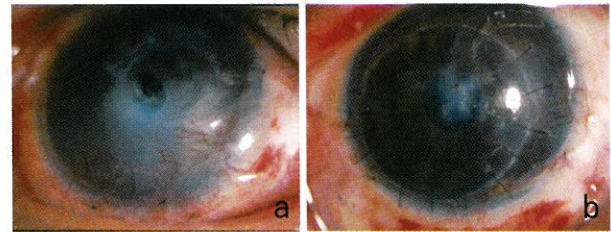


図2 a) 角膜潰瘍穿孔例。実質は全体に菲薄化し、中央部で穿孔しており、放置すれば失明に至る。b) 同じ症例の表層角膜移植術後。冷凍保存角膜を用いたため、移植片の透明性は不良であるが、眼球の形態保持や消炎には成功している。

へと運搬する。全眼球の状態では2日以上保存が難しいので、アイバンクでは強角膜を切り出して、強角膜片のみを専用の保存液に入れて4℃で保存する。安全性の確保のために、提供者からは死後採血を行い、感染症の有無を検査し、角膜の状態は細隙灯顕微鏡やスペキュラーマイクロスコープで評価する。角膜の品質と安全性が確認された時点で、待機患者リストから患者を選択して手術に用いることになる。

以上のように、アイバンクは角膜をストックする場所ではなく、提供された角膜を手術機関に斡旋し、角膜移植医療が円滑に行われるようにするためのシステムである。ただし例外的に、提供角膜の一部が角膜穿孔などの緊急症例のためにグリセリンや冷凍で保存されていることはある。本邦では患者が常に角膜移植を待っている状態であり、提供眼のほとんどは提供のあったアイバンクのある地域で手術に用いられている。一方、米国では提供眼が手術件数よりずっと多いために、患者は予定手術で角膜移植を受けることができ、このためのアイバンク間のネットワークも発達している。本邦でもアイバンクに対する啓蒙活動を進め、提供者の増加を図るための一層の努力が必要と考える。

3) 全層角膜移植の適応と問題点

角膜移植の基本的な術式は全層角膜移植であり、角膜

移植全体の85-90%を占める手術方法である(図3)。手術は、角膜全層をトレパンを用いて直径7-8mm程度の大きさをくり抜き、同様の大きさの移植片と交換する方法である²⁾。移植片と母角膜は10-0または11-0ナイロンで16-24針程度の連続縫合で細かく縫着される。手技が単純で行いやすいこと、角膜混濁がどの層にあっても必ず除去することができ光学的に優れていること、白内障手術との同時手術も行いやすいこと、などの利点があり、ほとんどの角膜疾患に適応できる。例外はStevens-Johnson症候群、角膜化学傷などの癬痕性角結膜疾患であり、これらは全層角膜移植の禁忌とされている。

全層角膜移植の成績は透明治癒率で表現されることが多い。施設や対象疾患により多少の差はあるが、術後1年で90%以上、5年で80-90%程度との報告が多い⁴⁾⁻⁶⁾。原因疾患別では、円錐角膜や角膜白斑、角膜ジストロフィが最も成績の良好なグループで、角膜ヘルペスや水疱性角膜症がこれに次ぎ、角膜再移植例や活動期の角膜炎などは成績が不良となる。

このように全層角膜移植は移植医療の1つとして確立された方法であるが、合併症や問題点がないわけではない。拒絶反応、感染症、続発性緑内障、術後乱視、内皮機能不全が術後合併症の主なものであり、最大の合併症は拒絶反応である⁷⁾。

拒絶反応は、角膜移植が同種移植であるために避けて通れない問題である。ただし、角膜は無血管組織であり、抗原提示細胞が角膜周辺部にしか存在しないこと、前房は免疫的に隔離された組織であり免疫寛容が誘導されやすいことなど移植には有利な点が多く、他の臓器移植より拒絶反応が生じる率はきわめて低い。角膜移植の際には、HLAもABO式の血液型もマッチさせず、術後にはステロイド剤は用いるが免疫抑制剤は使用しないのが一般的であるにもかかわらず、全層移植後の拒絶反応発生率は20-35%程度である⁸⁾。また、角膜移植では他の臓器移植でみられるような超早期(術後数時間から数日)の拒絶反応は生じない。角膜移植の拒絶反応は一種の遅延型過敏反応と考えられており、その時期は早くても術後2週目からであり、臨床的に問題となるのは内皮型の拒絶反応である(図4)。拒絶反応の半数以上は術後1年以内に生じるが、術後長期間を経てから発症する場合もある。拒絶反応が生じた場合、早期にステロイド剤などで治療すれば移植片の透明性を回復できることが多いが、治療開始が遅れた場合、拒絶反応を繰り返す場合には移植片混濁に陥る。なお、角膜血管侵入の著明な例や再移植例は拒絶反応が生じやすいハイリスク例であり、

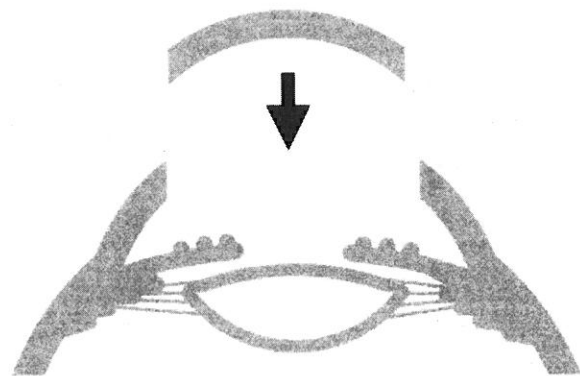


図3 全層角膜移植。角膜全層をトレパンを用いて直径7-8mm程度の大きさをくり抜き、同様の大きさの移植片と交換する。

シクロスポリンなど免疫抑制剤の内服、点眼による予防的投与が行われることがある⁹⁾¹⁰⁾。

拒絶反応以外の合併症としては、続発性緑内障と感染症が重要である。続発性緑内障の頻度はかなり高く、34%という高率の報告もある¹¹⁾。角膜移植眼ではもともと緑内障の既往があるものが少なくないこと、前房レンズなど虹彩前癒着を来しやすい手術がなされている場合もあること、術後に用いるステロイド剤の点眼によるステロイド緑内障などが関係している。術後の感染症の発症頻度も1.4-4.9%と少なくない¹²⁾¹³⁾。角膜移植後にはステロイド剤を長期に使用すること、縫合糸が術後6ヵ月から1年は残されること、治療用コンタクトレンズを装着させる場合があること、移植片自体の細菌汚染などが原因で、他の内眼手術に比較して術後感染症をきたしやすいことなどが要因として挙げられる。

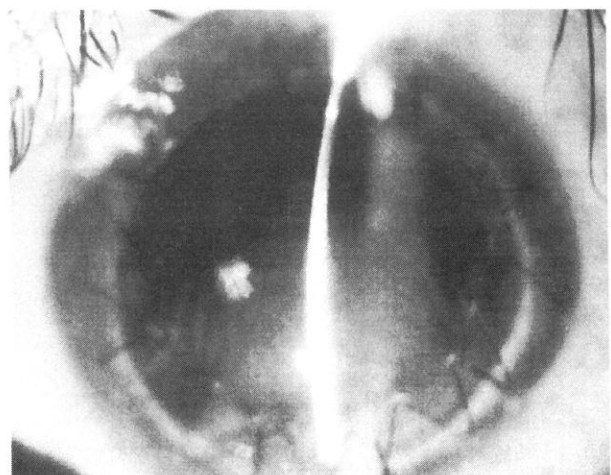


図4 内皮型拒絶反応。移植片の下半分に浮腫状混濁がみられ、拒絶反応の所見である。

このほかの問題点としては、角膜移植では移植片を缝合するために不正乱視の発生が避けられないこと、移植片の角膜内皮細胞は長期にわたり脱落し続けるために、長期的には移植片機能不全に陥る場合が少なくないこと、などが挙げられる。

角膜移植の将来

全層角膜移植は確立された術式ではあるが、上述したように問題点を少なからず抱えており、さまざまな新しい方法論が試みられている。ここでは新しい角膜移植を、大きく角膜パーツ移植、角膜再生医療、人工角膜の3つに分け、実用化されているもの、実験段階のものも含めて概説したい。

1) 角膜パーツ移植

全層角膜移植では角膜を全層でくり抜いて交換するが、角膜が混濁する部位や責任病巣は疾患により異なっており、必ずしも角膜全層を交換する必要はない。また、Stevens-Johnson 症候群、角膜化学傷などの瘢痕性角結膜疾患が全層角膜移植の禁忌とされているのは、角膜上皮の幹細胞は角膜輪部にあり、移植後に角膜上皮は徐々に宿主のものと同置換されてしまうためである。このようなことから、角膜の一部分、悪い部分だけを移植しようとする試みがなされており、角膜パーツ移植と総称される(図5)。角膜上皮を移植し、眼表面を再建する方法として、輪部移植、角膜上皮移植があり、角膜実質を交換する方法として深部表層移植、角膜内皮を交換する方法として deep lamellar endothelial keratoplasty がある。

輪部移植は単独あるいは羊膜移植と組み合わせて、瘢痕性角結膜疾患に用いられる^{14) 15)}。輪部の供給源としては、片眼性の角膜化学傷などでは健眼の輪部の一部を採

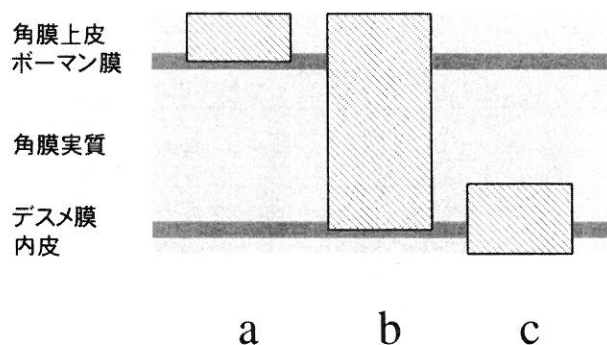


図5 角膜パーツ移植。角膜の一部分だけを交換する方法である。a: 輪部移植, 角膜上皮移植, b: 深部表層移植, c: deep lamellar endothelial keratoplasty.

取して自己移植として行うことができるが、両眼性の疾患では同種移植として行われる。同種移植の場合、術後に免疫抑制剤やステロイド剤の内服が避けられないこと、長期予後はまだ必ずしも良好でないことなど問題点もあるが、従来は治療不能であった瘢痕性角結膜疾患の外科的治療の道を開いた意義は大きい。

深部表層移植は、円錐角膜や角膜白斑、角膜ジストロフィなど実質に混濁や変形があるが、角膜内皮は正常に近い状態の疾患に適応となる。従来より、角膜実質を半層から2/3層程度切除して移植を行う方法は表層角膜移植として知られていたが、この方法では実質の接合面の混濁などにより視力予後が全層移植より劣ることが欠点とされてきた。深部表層移植は眼科顕微鏡手術の進歩により可能となった術式であり、角膜実質をほぼすべて除去して宿主の Descemet 膜を露出し、そのうえに角膜移植片を逢着する方法である^{16) 17)}。拒絶反応で臨床的に問題となるのは内皮型拒絶反応であるが、この方法では宿主の角膜内皮細胞を温存しているため拒絶反応が問題とならず、長期予後が良好である点が特徴である。また、提供者が高齢などの理由で全層角膜移植に不適の提供眼でも用いることができ、提供眼の有効利用という面でも優れている。

deep lamellar endothelial keratoplasty は水疱性角膜症など角膜内皮疾患に用いられる術式で、Mellas や Terry らにより最近、開発され、本邦でも数例の施行例が報告されている^{18) 19)}。この方法は強角膜切開から角膜実質を全周にわたり剥離し、実質ポケットを作製し、そのポケットから内皮を含んだ実質後部を円形に切除し、同様の操作により作製した移植片を挿入する術式である。角膜前半分の形状はそのまま保持されるので、眼球の integrity を保ちやすく、術後乱視が少ないというメリットがある。術式には改良の余地があり、将来的には Descemet 膜と内皮のみを交換する術式となると期待される。

2) 角膜再生医療

角膜全体をバイオ技術で作り上げる、あるいは上皮、実質、内皮を別々に作り、組み合わせて再生角膜を作製することは現段階ではまだできない。とくに実質の部分が難しく、生体適合性と透明性、光学特性を併せ持った人工基質、再生基質は研究中の段階である。しかし、部分的な角膜再生医療の試みは進んでおり、本邦でもいくつかの施設では臨床応用が行われている。

上皮に関しては、羊膜などのキャリアの上に自己あるいは同種の輪部上皮を培養して増殖させ、重層化した上皮シートを作製し、これを眼表面に移植する方法が採ら

れている^{20) 21)}。従来の輪部移植は、移植した輪部から上皮細胞が増殖、分化するのを待つ方法であったが、このステップを in vitro で行う方法である。手術直後から眼表面が上皮で被覆されるために炎症反応が少なく、早期の視力回復が図れるというメリットがある。また、上皮の供給源として患者の口唇粘膜を用い、これを培養して角膜上皮様に分化させたものを移植する試みもなされている²²⁾。これらはいずれも臨床例に応用されて始めている。

角膜内皮に関しても同様に何らかのキャリアの上に内皮細胞を増殖させてシート状にして、これを deep lamellar endothelial keratoplasty

の手技を用いて眼内に戻そうとする試みがなされている。ヒトの角膜内皮細胞は増殖しにくく、培養するのが難しいために臨床応用されるには至っていないが、この方法が確立できれば、水疱性角膜症などの内皮機能不全症例では、患者の角膜内皮を採取して培養で増殖させ、再び患者の眼内に戻すという自己移植も可能になるかも知れない。

3) 人工角膜

眼内レンズのように人工的な素材で角膜の代用をしようとする人工角膜の試みは以前よりあるが、実用段階にあるものはごくわずかである。人工角膜では母角膜と人工角膜との接合が問題であり、宿主の上皮は人工角膜の上を被覆するのではなく、接合部から角膜内面に侵入 (epithelial downgrowth) して人工角膜を排除するとともに難治性の緑内障を生じる結果になりやすい。

人工角膜として臨床で用いられている方法の1つに、歯根部を利用した人工角膜がある²³⁾。手術は2段階で行われ、まず患者の犬歯を歯根部ごと抜いたものを患者の皮膚下に埋没し、周りに肉芽組織が増殖してくるのを待機する。2回目の手術では、肉芽に包まれた歯根部を取り出し、骨に相当する部分にドリルで穴を開けて固いプラスチック製の人工角膜を挿入し、これを肉芽を利用して母角膜に縫着する (図6, 7)。手術の際には水晶体や虹彩をすべて除去する必要がある。外観からもかなり radical な手術であることがわかる。現段階では、人工角膜の適応は、通常の角膜移植が無効な難治例に限られ

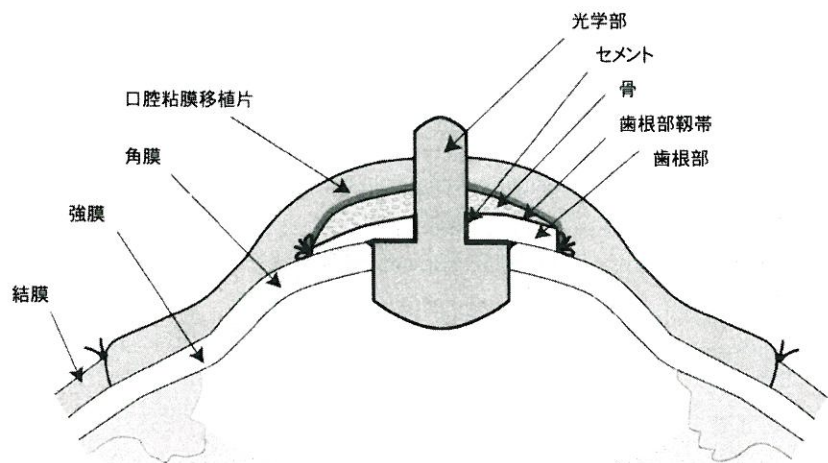


図6 歯根部利用人工角膜の模式図 (近畿大学眼科, 福田昌彦先生の御厚意による)。肉芽組織に包まれた歯根部の中央部に透明な人工角膜が埋め込まれている。

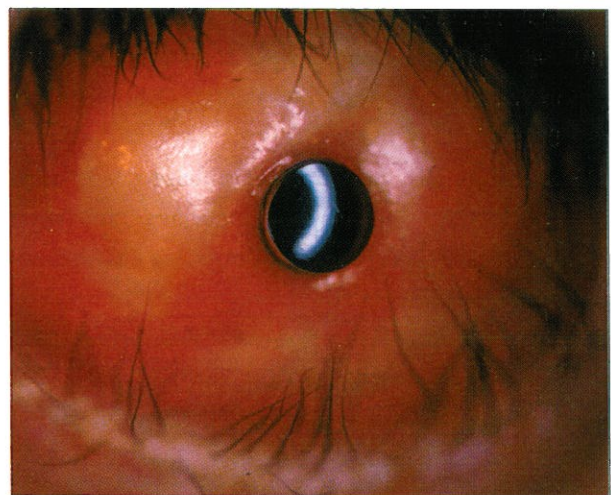


図7 歯根部利用人工角膜の外観 (近畿大学眼科, 福田昌彦先生の御厚意による)。

るが、本邦でも最近、歯根部利用人工角膜の成功例が報告されており、今後が期待される。

文 献

- 1) 山田昌和：角膜の解剖学的、生物学的特徴，眼組織の移植。田野保雄，木下 茂，若倉雅登編，メジカルビュー社，東京，p103-111，1996
- 2) 山田昌和：全層角膜移植術。眼科診療プラクティス 96：20-27，2003
- 3) 山田昌和：角膜保存液。眼科診療プラクティス 63：81-82，2000

- 4) 松本幸裕, 有本華子, 仁井誠治ほか: 最近10年間の慶應大学眼科における全層角膜移植の変遷について. 日眼紀 **49**: 60-63, 1998
- 5) Inoue K, Amano S, Oshika T et al: A 10-year review of penetrating keratoplasty. Jpn J Ophthalmol **44**: 139-145, 2000
- 6) Thompson RW, Price MO, Bowers PJ et al: Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. Ophthalmology **110**: 1396-1402, 2003
- 7) 川島素子, 山田昌和: 全層角膜移植の合併症とその対処法. 眼科手術 **16**: 315-319, 2003
- 8) Foulks GN: Clinical aspects of corneal allograft rejection. In: Cornea, ED, Krachmer JH, Mannis MJ et al, Mosby, St. Louis, p. 1687-1696, 1997
- 9) Hill JC: Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short-versus-long therapy. Ophthalmology **101**: 128-133, 1994
- 10) Belin MW, Bouchard CS: Topical cyclosporine in high-risk corneal transplants. Ophthalmology **96**: 1144-1150, 1989
- 11) Simmons RB, Stern RA, Teekhasaene C et al: Elevated intraocular pressure following penetrating keratoplasty. Trans Am Ophthalmol Soc **87**: 79-91, 1989
- 12) 中島秀登, 山田昌和, 真島行彦: 角膜移植眼に生じた感染性角膜炎の検討. 臨眼 **55**: 1001-1006, 2001
- 13) Tuberville AW, Wood TO: Corneal ulcers in corneal transplants. Curr Eye Res **1**: 479-485, 1981
- 14) Kim JC, Tseng SC: Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea **14**: 473-484, 1995
- 15) Tsubota K, Satake Y, Ohyama M et al: Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmol **122**: 38-52, 1996
- 16) Sugita J, Kondo J: Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision. Br J Ophthalmol **81**: 184-188, 1997
- 17) 川島素子, 山田昌和, 真島行彦: 深部表層角膜移植術の術後成績. 臨眼 **55**: 1655-1659, 2001
- 18) Melles GR, Lander F, van Dooren BT et al: Preliminary clinical results of posterior lamellar keratoplasty through a sclerocorneal pocket incision. Ophthalmology **107**: 1850-1856, 2000
- 19) Terry MA, Ousley PJ: Endothelial replacement without surface corneal incisions or sutures: topography of the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. Cornea **20**: 14-18, 2001
- 20) Shimazaki J, Aiba M, Goto E et al: Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. Ophthalmology **109**: 285-290, 2002
- 21) Koizumi N, Inatomi T, Quantock AJ et al: Amniotic membrane as a substrate for cultivation of limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits. Cornea **19**: 65-71, 2000
- 22) Nishida K: Tissue engineering of the cornea. Cornea **22**: s28-34, 2003
- 23) 福田昌彦, 下村嘉一, 濱田 傑: 改良型歯根部利用人工角膜の紹介. 眼紀 **53**: 472-475, 2002
(平成16年3月31日受付)
(平成16年5月21日受理)