

3 角膜パーツ移植と再生医療

松田 英伸・酒井 康弘・福地 健郎

新潟大学眼科

Lamellar Corneal Surgery and Regenerative Medicine for Ocular Surface Disease

Hidehiko MATSUDA, Yasuhiro SAKAI and Takeo FUKUCHI

Department of Ophthalmology and Visual Science,
Niigata University School of Medicine

要 旨

角膜移植は、全層角膜移植に始まり長い歴史を持つ。しかしその術中合併症や術後の拒絶反応発症率の高さ、角膜内皮細胞の減少、角膜の脆弱性など多くの問題がある。そこで可能な限り必要な部分のみを移植するという角膜パーツ移植の概念が出現した。表層角膜移植術、角膜輪部移植術、角膜内皮移植術など、現在行われている角膜パーツ移植術について解説する。また再生医療は、アロ移植の免疫学的問題や提供組織の不足の問題を根本的に解決する。角膜分野における再生医療として培養角膜上皮シートを用いた移植手術が実用化している。今後このような角膜再生医療の開発と構築が期待される。

キーワード：角膜移植術、角膜パーツ移植、水疱性角膜症、眼表面疾患、再生医療

はじめに

角膜は、その実質の膠原線維が規則正しく配列しているため非常に透明な組織であり、その形状もある程度一定であり、さらには外膜であるため眼球を保護する強度を持ち合わせるという生体内でも非常にユニークな組織である。しかし外膜に位置しているため様々な環境の影響を受けやすく、感染症や外傷などにより角膜混濁や変形、穿孔が生じた場合は重篤な視機能障害となる。角膜移植はこの場合の唯一の治療法である。

本邦において最も多い角膜移植の原因疾患は水疱性角膜症である。角膜は無血管組織であり、角膜内の細胞に対する栄養供給は前房水よりなされ

る。この前房水の供給と排出を司っている細胞が角膜内皮細胞である。この細胞は分裂をしないため、その減少により角膜内に房水が貯留し浮腫性混濁を引き起こす。この病態を水疱性角膜症と呼ぶ。水疱性角膜症の原因で頻度の高いものは、白内障手術後やレーザー虹彩切開術後、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ、角膜内皮炎があげられる。

全層角膜移植術

全層角膜移植術 (Penetrating keratoplasty : PKP) は、1906年に Edward Zirm によってはじめて成功例が報告され、以後長い歴史をもつ。現在までに手術顕微鏡や手術器具の改良はなされて

Reprint requests to: Hidehiko MATSUDA
Department of Ophthalmology and Visual Science,
Niigata University School of Medicine,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学眼科学教室 松田英伸

いるが、手術の基本的な概念はほとんど変わらない。角膜上皮・実質・内皮の全層を含む移植片をホストに移植する術式で、水疱性角膜症や角膜の形状異常、角膜深層混濁の症例が適応となる。術中の問題点としては角膜をほとんど切除した状態となるため、眼内組織である虹彩や水晶体、硝子体の脱出が生じることである。また眼内圧が解放状態となるため脈絡膜に高度出血が起こりやすく、発症した場合は網膜脱出をきたし視機能は望めなくなる。術後の問題点は、拒絶反応と移植片の角膜内皮細胞減少、感染症など多岐にわたる。角膜は無血管組織で免疫的寛容な組織と考えられるが、移植による拒絶反応は約30%¹⁾²⁾に起こる。また術後経過良好な症例も角膜不正乱視は必発であり、角膜組織のほとんどが膠原線維であることから接合部は何年経過しても脆弱で眼部打撲による創離開を引き起こす。

角膜パーツ移植

これら全層角膜移植術の問題点を是正する目的で様々な角膜パーツ移植が考案されている。角膜パーツ移植として最初に確立された術式は表層角膜移植術 (Lamellar keratoplasty : LKP) である。この術式はホストの実質を層状に切除して病変部位を除去し、その切除部位に相当する移植片を縫合する。利点は、角膜を広範囲に切除する術式ではないため組織の脱出がないこと、ホストの角膜内皮細胞層を温存して行うため、拒絶反応や角膜内皮細胞減少が抑制される。さらにこの術式を発展させ、角膜内皮細胞の基底膜であるデスメ膜と角膜内皮細胞層のみを温存して行う深層表層角膜移植術 (Deep anterior lamellar keratoplasty : DALK) が確立した。この術式により角膜実質病変の症例はパーツ移植で対応できるようになった。

次いで発展した角膜パーツ移植として角膜輪部移植術がある。これは、角膜上皮幹細胞が存在する角膜輪部を移植する術式で、眼表面の熱傷や Stevens-Johnson 症候群などにより角膜上皮幹細胞が疲弊した症例が適応となる。この移植術は正

常な角膜上皮細胞の供給と結膜組織や炎症細胞の侵入の物理的抑制をはかり眼表面の再構築を目的とする。

近年確立した術式として角膜内皮移植術 (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty : DSAEK) がある。この術式は内眼操作でホストの角膜内皮細胞層とデスメ膜を切除し、角膜内皮細胞層と角膜実質深層を含めた移植片を作成する。当科では Busin グライドを使用した引き込み法とダブルグライド法を併用して移植片を眼内に挿入し、前房内を空気で置換することで移植片を生着させる。またホストの角膜内皮細胞層とデスメ膜を切除せず移植片を生着させる nDSAEK (non-Descemet stripping automated endothelial keratoplasty) も安定した成績が報告されている³⁾。この術式はウイルス性角膜内皮炎や角膜内皮細胞層自体の変性症は適応外となる。この術式の利点は、ホストの角膜表層を温存できるため術後の角膜不正乱視が抑制されること、角膜知覚が温存できること、穿孔創ではないため強度が保たれること、また移植する組織量が少ないため拒絶反応の発症率の減少が期待される。

角膜移植の現状と人口角膜、再生医療

2014年度、当科における角膜移植件数は41件であった。そのうち全層角膜移植術が26件で角膜内皮移植術が5件と角膜内皮細胞に依存する手術が31件(75.6%)であった。また2014年度の新潟県の眼球提供は11例22眼で平均年齢は70.9±15.3歳であった。眼球提供数は例年変動があるものの、提供者の平均年齢の上昇は明らかである。提供者年齢の上昇は、提供角膜の内皮細胞数と関連する。そのため、すべての提供眼を新鮮角膜として使用できるわけではなく、さらなるドナー不足を招くことが危惧される。現在当科では Seattle のアイバンクとも連携し角膜を斡旋してもらっている。2014年度の41件の角膜移植手術のうち15件が海外ドナー斡旋角膜移植である。また全国的にも本邦における2014年度の角膜移植件数は国内ドナー移植眼1,419件、海外ドナー

移植眼は1,350件とおよそ半数が海外ドナーに依存している状況である(財団法人日本アイバンク協会による各施設のアンケート調査結果)。

このようなドナー不足を解消するため、過去にも様々な人口角膜が試みられてきたが良好な結果を残せなかった。しかし近年良好な術後成績が報告されている人口角膜移植手術として Boston Kpro と 函根部利用人工角膜(OOKP)がある。Boston Kproは提供角膜眼の中央にPMMA製レンズを挿入して移植する方法で、OOKPは患者自身の犬歯の函根部にPMMA製の円柱レンズを埋め込み眼表面に固定する方法である。これら人口角膜の問題点として、虹彩・水晶体・前部硝子体を切除しなければならず術式が極めて煩雑であること、移植後の眼球構造の変化により基本的な検査ができず合併症の検索も困難になること、異物反応による炎症と感染症による炎症が鑑別できないことなどがあげられる。この問題点により適応は、複数回にわたる角膜移植による移植片不全症例や重症のStevens-Johnson症候群など重度の症例あり、ドナー不足を補うものではない。

アロ移植の免疫学的問題や提供組織の不足を根本的に解決する方法として再生医療がある。現在、パーツ移植である角膜輪部移植の概念や術後管理方法から角膜上皮培養シート移植へ発展している。この角膜上皮培養シート移植のもととなる細胞のソースは、自己健側眼、アイバンク提供角膜、自己口腔粘膜が用いられている^{4) - 6)}。stem cell バイオロジーの進歩によりこの細胞供給がiPS細胞に置き換わっていくことで、角膜上皮や実質、内皮細胞などに分化誘導させることが可能となり、それをパーツ移植の手技を用いることで角膜移植の様々な問題が是正され、よりよい移植医療の提供が可能となることが期待される。

最後に

角膜移植医療は、全層角膜移植から角膜パーツ移植へ進歩していった。その中の角膜輪部移植の概念から再生医療となる角膜上皮シート移植が誕生した。細胞工学の発展により誕生したiPS細胞から角膜上皮細胞や内皮細胞への分化誘導が可能になりつつある。このパーツ移植の手技とiPS細胞の技術を組み合わせることで、より洗練された角膜再生医療の構築が期待される。

文 献

- 1) Ing JJ, Ing HH, et al: Ten - year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 105: 1855 - 1865, 1998.
- 2) Allan BD, Terry MA, et al: Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 26: 1039 - 1042, 2007.
- 3) Kobayashi A, Yokogawa H, et al: Non - Descemet stripping automated endothelial keratoplasty for endothelial dysfunction secondary to argon laser iridotomy. *Am J Ophthalmol* 146: 543 - 549, 2008.
- 4) Koizumi N, Inatomi T, et al: Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 108: 1569 - 1574, 2001.
- 5) Nishida K, Yamamoto M, et al: Functional bio-engineered corneal epithelial sheet grafts from corneal stem cells expanded ex vivo on a temperature-responsive cell culture surface. *Transplantation* 77: 379 - 385, 2004.
- 6) Nishida K, Yamamoto M, et al: Corneal reconstruction using tissue-engineered cell sheets comprising autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 351: 1187 - 1196, 2004.