

角膜移植 特に供給眼の保存について

附 超低温装置の利用

信州大学医学部眼科学教室

早野三郎

Corneal grafts: Preservation of the donor eye

Saburo HAYANO

Ophthalmological Clinic, Shinshu University

はじめに

臨床的に角膜同種移植がはじめて成功したのは1905年 Zirm^①によって行われた症例である。組織移植の実用化としては最も古いものに属している。

一般に臓器、組織の同種移植を無差別に行うときは、免疫反応 (homograft reaction あるいは donor-recipient reaction) によって移植組織を排除してしまふ拒否現象に遭遇する。これを避け移植片の生着を成功させるためには、組織の型合せとか、X線照射や Imuran のような薬剤を宿主に与えることによって免疫反応を低下させる手段をとらなくてはならない。

Zirm が同種角膜移植を臨床に応用した当時、未だこのような概念が生れていなかったし、その後も数多くの症例が重ねられ、透明治癒率が上昇しても特に角膜では免疫反応についての考慮は払われなかった。稀に、移植角膜が一旦透明に癒着しながら、突如として混濁してしまう例が、同種移植免疫反応であることが判ったのはごく近年のことである。

確かに、同種組織移植といっても割に容易に移植が行える組織と、可能ではあるが極めて難しい組織とがある。

そこで、同種移植を次の二つに大別するむきがある。

すなわち、同種細胞移植と同種構成移植とで、前者は生きている細胞性臓器、たとえば腎臓、肝臓、脾臓、肺臓、皮膚などの移植をさし、後者は細胞外組織、たとえば動脈、骨、角膜などをいう。同種構成移植組織の共通点としては、これらは何れも組織の支えとか基盤として働き、同種移植免疫反応が起り難く、移植組織自体が生きている必要がなく保存が可能であることなどが挙げられる。

角膜はこれらの共通点を大部分はもっているが、単純な支持組織ではなく、透明で眼屈折力の $\frac{1}{3}$ 近くを占める透光屈折体としての重大な機能をもっている。角膜が透明を維持している機構はなお明らかにされてい

ないが、内皮細胞の健否が移植片の透明治癒と密接な関係があるので、保存に当って如何に内皮細胞を害わずに、しかも長く生活力を保たしめるかが大きな問題となる。本稿では角膜組織を同種移植する際の種々な問題の中で、保存についてのべてみたいと思う。

角膜移植の目的と方法

角膜移植を行う対象となる眼は、角膜の疾患ならびにその後遺症で、目的により光学的角膜移植、治療的角膜移植、形成的角膜移植の三つに分けられる。

光学的移植は角膜疾患の結果生じた角膜の混濁や変形により強く障害された視力を改善する目的のもので、治療的移植とは現在進行中の角膜疾患の病因を排除し、かつ局所の組織補強、栄養改良などを目的とし、形成的移植は角膜の著しい変形、変色による美容上の欠陥を改善する目的で行うものである。

また移植部位の厚さにより全層移植と層状(あるいは表層)移植に区別し、その大きさより角膜の一部だけを移植する部分移植と、角膜全面を使用する全移植とに分けられる。

一般には光学的移植を目的とする場合は部分全層移植が行われ、治療的移植には表層移植が多用されるが、光学的移植を最終の目的とし、その前処置として移植床改善のために表層移植を行うこともある(図1~4)。

これら種々の目的の中、光学的移植は角膜移植の中心をなすものである。そして透明治癒それによる視力の改善成績には、受給眼(recipient)の状態、供給眼(donor)の如何をはじめ多くの因子がからまっていることは勿論である。

供給眼の条件

供給眼(donor eye)は常識的に解釈すれば新鮮なものがよい。たとえば、副鼻腔の癌腫で根治手術のため腫瘍を含めて眼球を摘出した場合、その角膜を直ちに移植片に用いるとか、事故のため急死した人より時

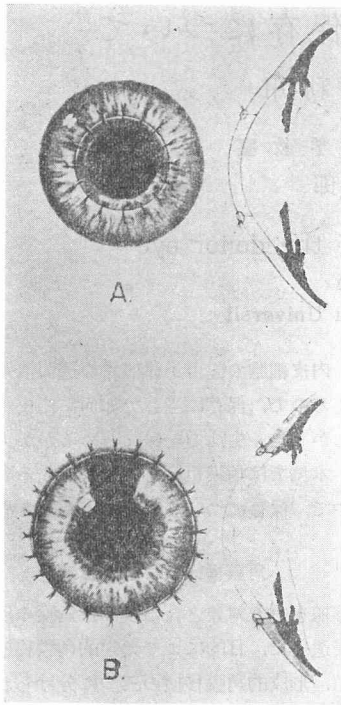


図 1 Aは部分全層移植 Bは全層全移植

をうつさず眼球が摘出された時などである。

しかし、老令者の屍体から得られた角膜も透明癒着するし、保存もまた不可能でないことを1934年 Filatov^②が発見したのは角膜同種移植にとっては画期的なことであった。

供給限の範囲が拡大したのみでなく、眼球摘出即角膜移植という時間的制約からの解決がもたらされたからである。勿論、保存といっても一時的なものに過ぎないが、Filatovの業績は大きく評価すべきであろう。

屍体眼からの摘出条件

死後、眼球摘出までに要する時間、これは保存法が如何に改良されたとしても制限がある。早ければ早い程よいのは当然であるが、屍体の安置されている場所、外界の気温などにより左右される。そして、眼球摘出が行われるまで、眼瞼が完全に閉じられているかどうかが案外重要である。生体で角膜は常に涙液によって潤されているが、涙液の分泌が止り、外気にさらされると急激に乾燥がおり、先づ上皮細胞が障害を受け、順次、角膜内層へと影響が及び、折角眼球を摘出して使用出来ないことがある。

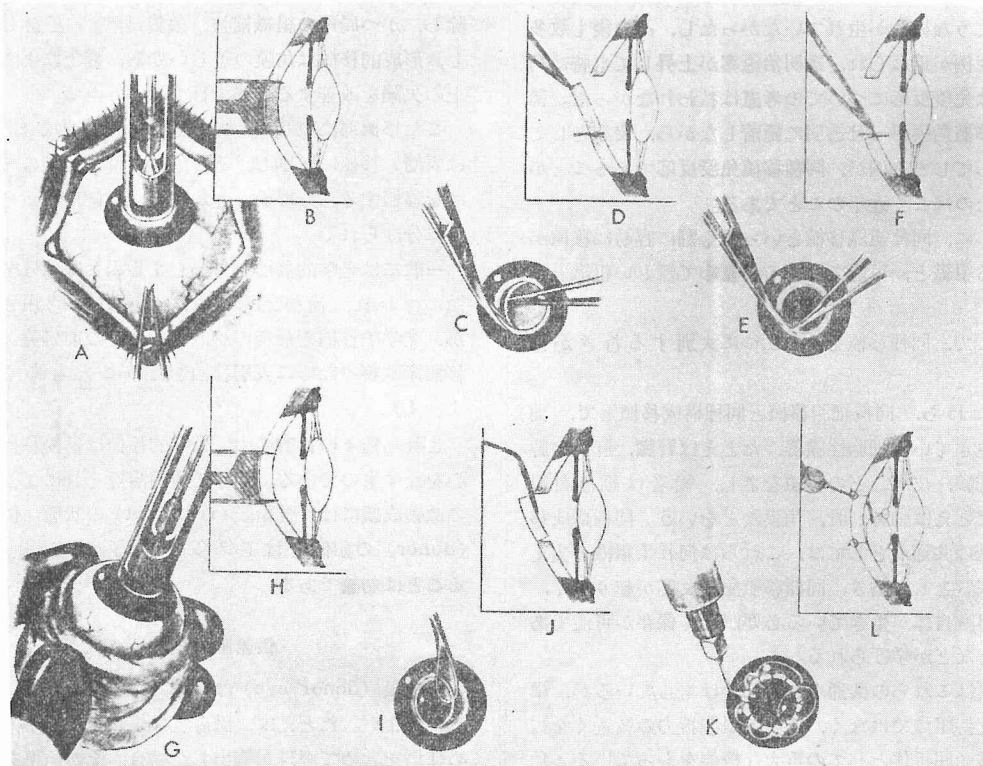


図 2 部分全層移植の術式：G, Hが供給眼からの移植片採取

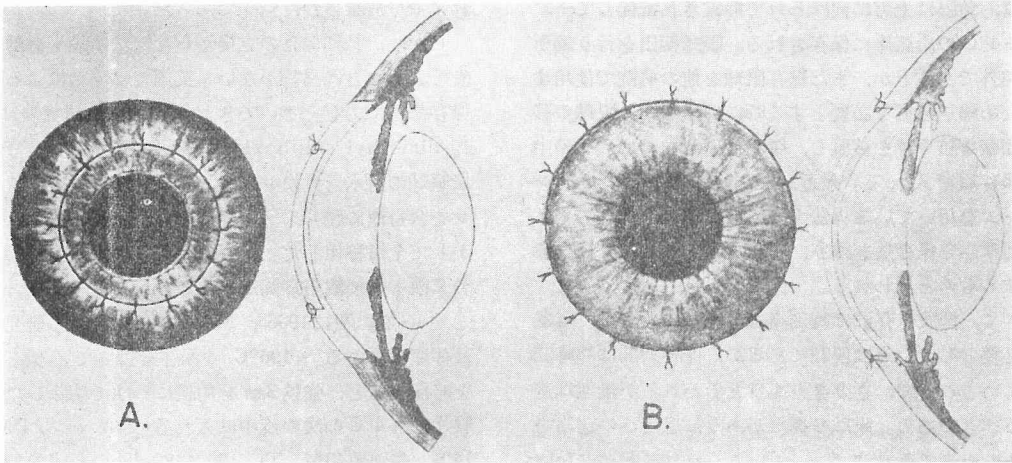


図 3 Aは部分表層移植 Bは表層全移植

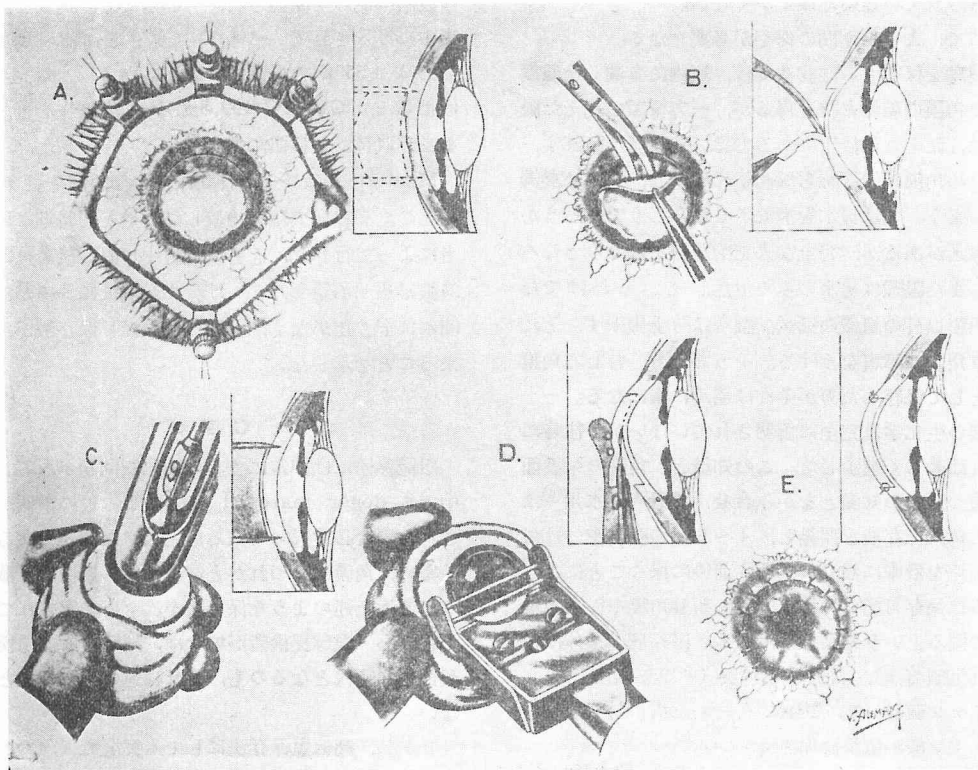


図 4 部分表層移植の術式：C, Dは供給眼からの移植片採取

この他、幾つかの条件があるが、死後6時間以内に摘出されるのが理想で、時に12~24時間時間経過した場合でも移植片となり得るが稀で、かつ危険を伴う。

長期保存法について

最も一般化している方法は、湿式保存法 (moist chamber method) で、摘出眼球を滅菌リンゲル氏液で2~3回洗った後、滅菌瓶中に入れる。瓶底には抗生物質を加えたリンゲル氏液をふくませたガーゼが

あり、角膜は上方に向けられて静置され密栓して $+2^{\circ}$ ～ $+4^{\circ}$ の冷蔵庫に保存される。眼球摘出を行う場所が院外であるとか、また保存眼球を他の病院で使用するため輸送運搬を必要とする時には、瓶中に眼球の移動回転を防ぐ枠を装置し、魔法瓶に氷をつめ、その中に保存瓶を入れる。最近、魔法瓶に代ってウレタンホームを用いている方法もある^④。これは保温力もあり衝撃から保存瓶を護り、軽量であるので、今後一般化するものと思われる。

さて、湿式保存法は特別高価な設備も、薬剤、容器も必要としない点は便利であるが、保存期間は48時間がよいところで、ぎりぎり4日と云われるが無理は避けるべきである。眼球の提供があり、患者への連絡も直ちに出来て都合よく入院してくれれば問題はないが、何時も両者の間に事が円滑に運ぶわけではなく、また、宗教上、民族上などの理由から屍体の眼球が摘出を許されていない地域も少なくない。

そこで、より長期間の保存が必要となる。

全眼球を保存する湿式法では、瓶内に充満した湿度により角膜の乾燥を防ぎ得るが、一方循環の絶えた眼内液は、たとへ低温下にあるとはいえ老廃は免れず、そのため角膜は内層から混濁膨化を来し、遂には混濁してしまう。では房水を灌流させたらどうであろうかとの考えがあるが、完全な人工的な房水は今のところない。また眼球は房水のみで生活しているわけではなく、角膜以外の組織の死滅、融解は防止出来ず、それにより角膜は障害をうける。そうになると、むしろ角膜切片として保存した方が条件は遙かに楽になる。

角膜の生化学は完全に解明されていないが、往時に比べれば著しく進歩した。この知識と、角膜の栄養面を受持つ房水の知識とをかみ合せ、桑原^④と水川^⑤は別個に角膜保存液を開発し、4～5mmの強膜をつけた角膜切片を液中に浸し、 $+2^{\circ}$ C前後に保つことにより7日間は保存可能で、移植成績も新鮮角膜や従来の保存法に優るといふ結果を得ている。保存液の主体は電解質（塩類溶液）、高分子電解質（ケラト硫酸、コンドロイチン硫酸）で、これにグルコース、ビタミンC、グルタミン酸が微量添加されている。

湿式保存法に対して液体保存法と呼ばれている。保存液作製が繁雑で細かい条件を要するが、一步前進したことは確かであり、保存の立場から逆に角膜の生態を解く糸口も作った。

この液体保存とは別に精子などの保存に用いられているグリセリン処理冷凍法も一時試みられ、また凍結乾燥法も応用された。これら保存角膜は表層移植には使用出来るのであるが、全層移植では透明癒着がみら

れずやや放棄された気味であった。

しかし、長期保存の立場から冷凍法は最も有効な手段であることは異論がない。英国では凍結による眼球保存に特に力をそそいできた。1964年^⑥研究陣は7.5% dimethyl sulphoxide (DMSO) を含む溶液を摘出眼球の房水と置換した後、全眼球を10%のグリセリンを含む液に浸し、 -79° Cに凍結し29日後これを融かして全層移植した。結果は7眼中5眼が成功で、他の2眼も術後観察期間が足りないが良好であると報告している。更に1966年 Mueller^⑦らによる研究班は液体窒素による -196° Cの保存を行っている。方法を略記すると、強膜3mmを角膜につけて切除した強角膜片を $+4^{\circ}$ Cの次の液中加入する。すなわち、DMSO 14%、牛血漿43%、TC 199 43%がその組成で、強角膜片は7mlの液と共に特別のアルミ容器に入れ、ポリエチレンの蓋をする。 $+4^{\circ}$ Cから -65° Cまでは一定の段階に従って凍結され、 -65° Cに達すると液体窒素中に投入されて -196° Cで保存される。使用に際しては $+55^{\circ}$ Cの温浴中で急速に温め、氷が完全に解けたら $+4^{\circ}$ CのTC 199 8ml中に角膜片を移す。液を二回取替へて移植に供する。

Mueller らは15～37日間保存した角膜と、新鮮角膜との全層移植成績を比較した。殆ど同時期に同じ術者によって行われ、前者は19眼中14眼、後者は27眼中24眼が透明治癒したという。少数例ではあるが、両者間には全く差がなく、凍結（超低温）保存法が実用出来ることを示した。

むすび

組織移植には非常に多くの困難な問題がある。その中でも donor material の保存は、他の事柄が解決された場合必ず起って来る最も大きな問題である。

幸い、角膜はいつれかといえ易移植性の組織であり、最近上述のような保存法が次々と考案されて来たことから、眼球提供者が増せば、随時随所で角膜移植が行える時代となるのも、それ程遠い将来のことではない。

しかし、超低温保存法にしても完全なものではなく、より簡易なより安全な方法の開発は今後に任されている。

本学に新に設置された超低温装置の利用による研究、そして常時供給出来る保存角膜、これらは単に国内のみでなく、東南アジアやアフリカ等、角膜混濁による失明者が多く、しかも提供限のない国々への供給源として活用されよう。

文 献

- ①Zirm, E.: Arch. f. Ophth., 64: 580, 1905
②Filatov, V. P.: Klin. Mbl. Augenhk., 93: 89, 1934
③Trevor-Roper, P. D.: Modern Trends in Ophth., 4: 245, 1967, London, Batterworths
④桑原安治: 日眼, 69: 1751, 1965
⑤水川 孝: 臨眼, 17: 407, 1963
⑥Mueller, F. O., Casey, T. A., & Trevor-Roper, P. D.: Brit. Med. J. 1964, 2, 473
⑦Mueller, F. O., O'Neill, P., Trevor-Roper, P. D., Reiter, H., & Ludek, R.: Brit. med. J. 1966, 2, 17