

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「日本における角膜移植術式の拒絶反応に関する研究」

| | | | |
|-------|-------|-------------|---------|
| 研究分担者 | 小林 颯 | 金沢大学附属病院 眼科 | 病院臨床准教授 |
| 研究協力者 | 横川 英明 | 金沢大学附属病院 眼科 | 医局長 |
| 研究協力者 | 森 奈津子 | 金沢大学附属病院 眼科 | 協力研究員 |
| 研究協力者 | 西野 翼 | 金沢大学附属病院 眼科 | 協力研究員 |

【研究要旨】

前眼部難病の標準的診断基準およびガイドライン作成に関する研究の一環として、Fuchs 角膜内皮ジストロフィに対する角膜内皮移植術式を含む、角膜移植全般に関する拒絶反応の発症率に関する研究を行った。

A. 研究目的

本研究は日本人角膜疾患患者における角膜移植術後に生じた移植片拒絶反応の頻度、臨床的特徴および移植片拒絶反応を生じる危険因子を調査することを目的とした。

B. 研究方法

全層角膜移植術（PK、198 例）、角膜内皮移植術（DSAEK 277 例、nDSAEK 138 例、および DMEK 117 例）について 730 例（患者 566 人）を対象とし、移植片拒絶反応発症率、臨床的特徴、移植片拒絶反応の危険因子について統計学的に検討した。すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また個人情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

C. 研究結果

移植片拒絶反応は 65 例（56 人，8.9%）に発生した。拒絶反応の発生率は PK が最も高く（3.45/100 人年）、次いで DSAEK（2.34）、nDSAEK（1.55）、DMEK（0.24）であった。Cox 回帰分析では、危険因子として、角膜移植の種類、レシピエントの年齢、手術適応（移植片機能不全による再移植や感染症など）、ステロイド点眼薬の使用などが考えられた。ベースライン特性を調整した多変量解析では、PK と DSAEK は DMEK よりも有意に高いハザード比（HR）を示した（HR = 13.695% 信頼区間 [CI] [1.83, 101] for PK、7.77 [1.03, 58.6] for DSAEK）。統計的に有意ではなかったが、DMEK に対する nDSAEK の HR 推定値（HR = 7.64, 95% CI [0.98, 59.6]）では、nDSAEK の方が DMEK より HR が高いことが示された。

D. 考察

近年、角膜移植術式の著しい進歩がみられている。それにもかかわらず、一定の割

合で角膜移植片拒絶反応が生じることは解決すべき課題である。今回、日本における最大規模の拒絶反応研究を行った。その結果、角膜全層移植に比較して、角膜内皮移植の優位性が明らかとなった。これまで、角膜内皮細胞層が拒絶反応の発症要因として重要と考えられてきたが、ドナー実質細胞層を含まないDMEKにおいて拒絶反応がほぼ見られないことは、角膜実質細胞層も拒絶反応発症において重要な役割を果たしていることが推測された。

E. 結論

PKが最も高い拒絶反応率を示し、nDSAEK、DSAEKがそれに続いた。DMEKは移植片拒絶反応の発生率が極めて低く、移植片拒絶反応を回避するという観点から、他の種類の角膜移植術（PK、DSAEK、nDSAEK）に対して優位であることが示された。また、ホストのデスメ膜の有無（nDSAEK群とDSAEK群の比較）は、拒絶反応の発症率に影響がないことが初めて明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mori K, Ye Y, Yokogawa H, Nishino T, **Kobayashi A**, Mori N, Takemoto Y, Sugiyama K. Clinical Features of Glaucoma Associated with Cytomegalovirus Corneal Endotheliitis. *Clin Ophthalmol*. 2022 Aug 19;16:2705-2711. doi: 10.2147/OPTH.S376039. eCollection 2022. PMID: 36017508
2. Matsumae H, Yamaguchi T, Kusano Y, Shimmura S, **Kobayashi A**, Morizane Y, Shimazaki J. Graft

Size and Double Scroll Formation Rate in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Curr Eye Res*. 2022 Sep;47(9):1246-1251. doi:

10.1080/02713683.2022.2104318.

Epub 2022 Aug 1. PMID: 35913024

3. Hieda O, **Kobayashi A**, Sotozono C, Kinoshita S. Corneal Electrolysis for Granular Corneal Dystrophy Type 2 (Avellino Corneal Dystrophy) Exacerbation After LASIK. *J Refract Surg*. 2023 Jan;39(1):61-65. doi: 10.3928/1081597X-20221129-01. Epub 2023 Jan 1. PMID: 36630431
4. Wajima H, Hayashi T, **Kobayashi A**, Nishino T, Mori N, Yokogawa H, Yamagami S, Sugiyama K. Graft rejection episodes after keratoplasty in Japanese eyes. *Sci Rep*. 2023 Feb 14;13(1):2635. doi: 10.1038/s41598-023-29659-w. PMID: 36788300
5. Takemori H, Higashide T, **Kobayashi A**, Yokogawa H, Sugiyama K. Glaucoma-related Risk Factors for Endothelial Cell Loss and Graft Failure After Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *J Glaucoma*. 2023 Mar 30. doi: 10.1097/IJG.0000000000002221. Online ahead of print.
6. Shimizu T, Hayashi T, Ishida A, **Kobayashi A**, Yamaguchi T,

Mizuki N, Yuda K, Yamagami S.
Evaluation of corneal nerves and
dendritic cells by in vivo
confocal microscopy after
Descemet's membrane keratoplasty
for bullous keratopathy. Sci
Rep. 2022 Apr 28;12(1):6936.
doi: 10.1038/s41598-022-10939-w.
PMID: 35484297

2. 学会発表

1. **Kobayashi A.** Precut DASEK
tissue, how to handle when I
receive? Global summit of
Endothelial keratoplasty
learner's group meeting Delhi,
India, 2022/10/7 web 講演, 口頭
2. **Kobayashi A.** Treatment of
conjunctivochalasis using high-
frequency radio-wave
electrosurgery (Acutron). The
8th Asia Cornea Society
Biennial Scientific Meeting

2022/11/24, Bangkok, Thailand,
口頭

3. **Kobayashi A.** Usefulness of
Yogurt technique for DMEK donor
harvesting. The 8th Asia Cornea
Society Biennial Scientific
Meeting 2022/11/24, Bangkok,
Thailand, 口頭
4. **小林 颯** Reis-Bucklers/Thiel-
Behnke 角膜ジストロフィ(教育セミ
ナー) 第126回日本眼科学会総
会, 2022/4/15, 国内, 口頭
5. **小林 颯** 症例から学ぶ角膜結膜
疾患の最近の治療(招待講演) 第4
回生駒眼科勉強会, 2022/7/6, 国
内, Web 講演

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし