

## 局所ステロイド投与が奏効した角膜前後面放射状切開術 (佐藤)後の角膜浮腫の 1 例

福田 憲, 竹内 弘子, 西田 輝夫

山口大学医学部眼科学教室

### 要 約

**背景:** 副腎皮質ステロイド剤は抗炎症作用に加え, 何らかの角膜内皮細胞の機能に対する直接的な作用を有すると考えられる。

**症例:** 症例は 69 歳男性で, 左眼の霧視と両眼の視力低下を主訴として受診した。既往歴として, 40 年前に両眼に角膜前後面放射状切開術を受けていた。両眼の瞳孔領内に軽度の角膜実質浮腫があり, 術後の角膜内皮細胞の減少, 機能不全による角膜浮腫と診断した。1 か月後, 左眼の角膜浮腫は増強, 角膜中心厚は 619~631  $\mu\text{m}$  に増加し, 矯正視力は 0.5~0.06 に低下した。炎症所見はなかった。左眼に対する副腎皮質ステロイド剤の点眼

および結膜下投与により, 約 2 か月後, 瞳孔領内の角膜浮腫は消失し, 角膜厚は 546  $\mu\text{m}$  に減少, 矯正視力も 0.5 に改善した。

**結論:** 副腎皮質ステロイド剤は抗炎症作用に加え, 角膜内皮細胞に直接作用し, 細胞の活性化および機能の亢進により角膜浮腫を軽減させることが推定された。(日眼会誌 103: 61-65, 1999)

**キーワード:** 副腎皮質ステロイド, 角膜浮腫, 角膜内皮細胞, 角膜中心厚, 角膜前後面放射状切開術

## A Case of Noninflammatory Corneal Edema following Anterior-posterior Radial Keratotomy Successfully Treated by Topical Steroids

Ken Fukuda, Hiroko Takeuchi and Teruo Nishida

Department of Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine

### Abstract

**Background:** Corticosteroids seems to affect the functions of corneal endothelial cells directly in addition to its anti-inflammatory effect.

**Case:** A 69-year-old male presented with left blurred vision and decreased visual acuity in both eyes. He had undergone anterior-posterior radial keratotomy for myopia in both eyes 40 years before. Both eyes showed mild corneal stromal edema in the pupil area. We diagnosed the condition as corneal edema secondary to cell loss and dysfunction of corneal endothelium after surgery. The stromal edema further advanced in the left eye one month later. The corneal thickness increased from the initial value of 619 to 631  $\mu\text{m}$ . The corrected visual acuity decreased from 0.5 to 0.06. There were no si-

gns suggesting inflammatory reaction. The left eye was then treated with topical corticosteroids as eye-drops and by subconjunctival injection. The corneal thickness decreased to 546  $\mu\text{m}$  two months later with improvement of visual acuity to 0.5.

**Conclusion:** This case illustrates that topical corticosteroids may be effective for corneal edema through their anti-inflammatory effect and possible activation of the endothelium. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 61-65, 1999)

**Key words:** Corticosteroid, Corneal edema, Corneal endothelial cell, Central corneal thickness, Anterior-posterior radial keratotomy

### I 緒 言

角膜の透明性は上皮のバリアー機能, 実質の構造およ

び内皮細胞のバリアー機能と水分の能動輸送の機能(ポンプ機能)によって維持されている。角膜内皮の障害による角膜実質の含水量の増加に伴い角膜浮腫が生じ, 角膜

別刷請求先: 755-8505 宇部市小串 1144 山口大学医学部眼科学教室 福田 憲

(平成 9 年 12 月 16 日受付, 平成 10 年 8 月 10 日改訂受理)

Reprint requests to: Ken Fukuda, M.D. Department of Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube 755-8505, Japan

(Received December 16, 1997 and accepted in revised form August 10, 1998)

の透明性が失われる<sup>1)</sup>。角膜内皮障害には、内皮細胞の絶対数の減少による場合と、個々の内皮細胞の機能の低下の場合が考えられる。内皮細胞数が減少しているために生じた角膜浮腫(水疱性角膜症)に対しては、全層角膜移植術を行って健全な内皮細胞を移植し、細胞数を補充する以外に効果的な治療法はない。

一方、虹彩毛様体炎などの前房内炎症による何らかの炎症性因子による内皮細胞の機能不全に対しては、炎症を抑制し角膜の透明性を回復するために副腎皮質ステロイド剤が用いられる。一般に副腎皮質ステロイド剤の薬理作用は、抗炎症作用および免疫抑制作用であり、炎症性の角膜疾患に対しては強い臨床効果を発揮する<sup>2)3)</sup>。また、副腎皮質ステロイド剤は線維芽細胞をはじめ多種の細胞機能にも影響を与える。しかしながら、副腎皮質ステロイド剤の非炎症性の角膜疾患に対する作用機序はまだ十分に明らかにされていない。副腎皮質ステロイド剤の点眼、結膜下注射あるいは静脈注射により家兎角膜厚の減少や角膜内皮細胞のポンプ機能の亢進があったとの報告<sup>4)5)</sup>があり、副腎皮質ステロイド剤が内皮細胞を活性化し、その機能を亢進させる可能性が考えられる。しかし、内皮細胞の増殖がないと考えられているヒトにおける、

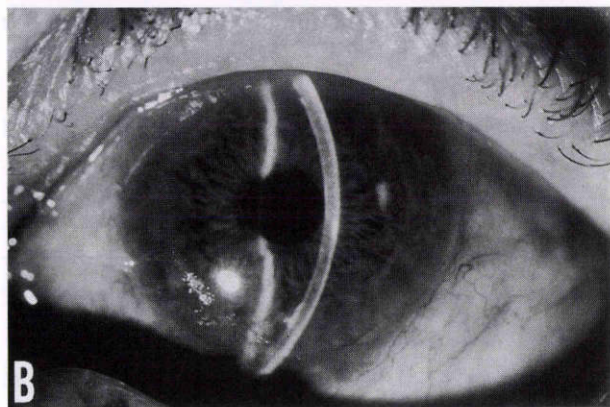
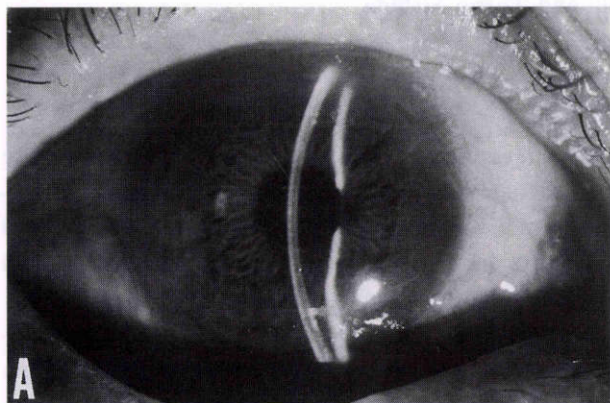


図1 前眼部写真(6月24日再診時)。

周辺部の角膜実質に上皮側および内皮側の切開瘢痕とその周囲の retrocorneal membrane が認められた。瞳孔領内の角膜実質には、右眼(A)に比し左眼(B)に強い浮腫が認められた。

副腎皮質ステロイド剤の角膜内皮細胞に対する作用に関する明確な一致した結論は未だ得られておらず、副腎皮質ステロイド剤により角膜厚が増加した<sup>6)</sup>、不変であった<sup>7)</sup>、角膜厚は不変だがポンプ機能は亢進した<sup>8)</sup>などの報告がある。

角膜前後面放射状切開術(佐藤)は、佐藤ら<sup>9)~11)</sup>が1952年に報告した近視を矯正する術式である。角膜に上皮側および内皮側から放射状切開を加えて、角膜の形状を変化させる術式であり、現在行われている radial keratotomy の基礎となった。この手術は近視の矯正法としては有効であったが、術後10年以上経過した後に高率に水疱性角膜症を発症することが報告<sup>12)~16)</sup>されている。

今回我々は角膜前後面放射状切開術を受けて約40年後に発症した角膜浮腫に対し、角膜内皮細胞の活性化を目的に副腎皮質ステロイド剤を局所投与し、角膜実質浮腫の軽減、角膜厚の減少および視力の改善があった症例を経験したので、副腎皮質ステロイド剤の角膜内皮細胞に対する作用について考察し報告する。

## II 症 例

症 例：69歳、男性。

初 診：1997年5月20日。

主 訴：左眼の霧視、両眼の視力低下。

現病歴：4年前から左眼の霧視を自覚し、近医で高張食塩水およびオフロキサシン点眼液(タリビット<sup>®</sup>)で加療を受けたが症状の改善がなく、視力低下が進行するため、1997年5月20日当科を受診した。

既往歴：1958年に近視矯正を目的として両眼に手術を受けている。現症から、佐藤教授が報告した角膜前後面放射状切開術であったと推定される。

初診時所見：視力は右眼0.5(0.9×-4.0D cyl-1.25D Ax 135°)、左眼0.5(矯正不能)で、眼圧は右眼8 mmHg、左眼6 mmHgであった。両眼ともに角膜周辺部の前面および後面の切開瘢痕(光学領約7 mm)とそれに

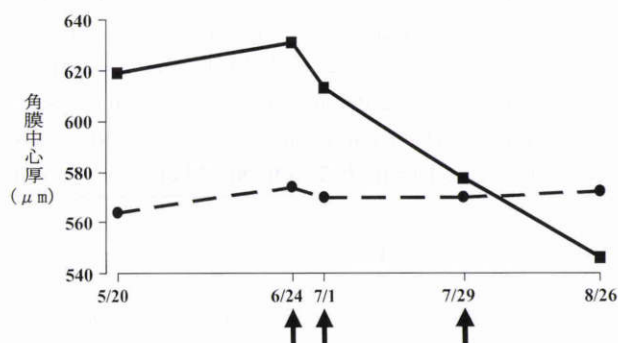


図2 角膜中心厚の経過。

副腎皮質ステロイド剤投与後、左眼角膜中心厚(■—■)の減少を認めた。右眼角膜中心厚(●—●)はほとんど変化を認めなかった。矢印は左眼へのデキサメタゾンリン酸ナトリウムの(デカドロン<sup>®</sup>)結膜下注射を示す。

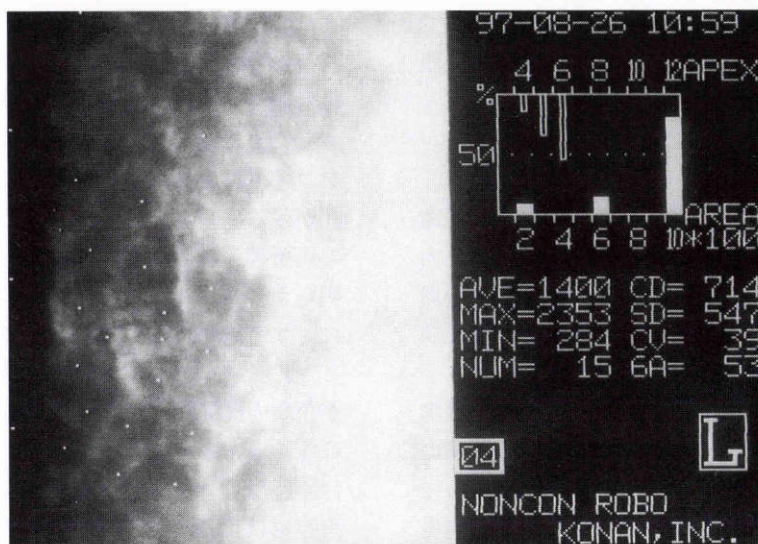


図3 左眼角膜内皮細胞。

角膜浮腫の消失および角膜の透明化に伴い角膜内皮細胞の観察が可能となった。左眼角膜内皮細胞密度は  $714 \text{ cells/mm}^2$  と減少していた。

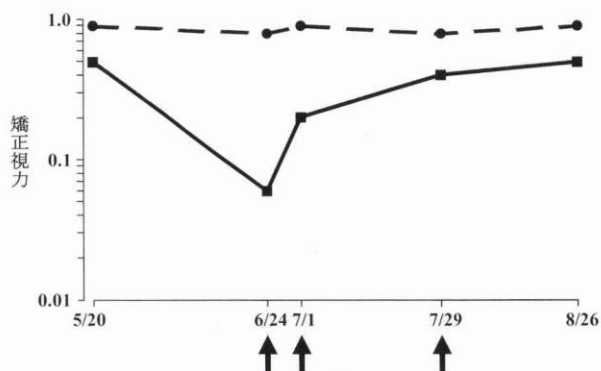


図4 矯正視力の経過。

6月24日に左眼視力(■—■)が低下したが、その後副腎皮質ステロイド剤投与により初診時の状態まで改善した。右眼視力(●—●)に変化は認められなかった。矢印は左眼へのデカドロン®の結膜下注射を示す。

一致した retrocorneal membrane および瞳孔領内には軽度の角膜実質浮腫があった。角膜内への炎症細胞の浸潤および結膜充血などの炎症所見は両眼ともなかった。細隙灯顕微鏡では角膜実質浮腫の左右差は明らかではなかった。角膜中心厚(CCT)測定では(SP-2000 P, Topcon), 右眼が  $564 \mu\text{m}$ , 左眼が  $619 \mu\text{m}$  (左右差:  $55 \mu\text{m}$ ) であり, 右眼よりも左眼の角膜厚が増加していた。スペキュラーマイクロスコープ(Noncon Robo, Konan)によって測定した角膜内皮細胞密度は, 右眼が  $915 \text{ cells/mm}^2$  と減少していた。左眼は観察不可能であった。

中間透光体: 前房内炎症細胞はなかった。両水晶体に核白内障を認めた。

眼底: 特記すべき事項なし。

治療および経過: 初診時, 瞳孔領内の角膜実質には浮腫を認めたが, その程度は軽度であることから, 現在の視力低下の原因は主として白内障によると判断し, 点眼薬

などの積極的治療は施行しなかった。6月24日の再診時, 右眼視力に変化はなかったが, 左眼は  $0.06$  (矯正不能) と視力低下があり, 細隙灯顕微鏡検査では左眼に角膜実質浮腫が増強していた(図1)。眼圧は右眼  $6 \text{ mmHg}$ , 左眼  $6 \text{ mmHg}$  であった。初診時と同様に結膜充血, 角膜細胞浸潤および前房内炎症細胞などの炎症所見はなかった。角膜厚は右眼  $574 \mu\text{m}$ , 左眼  $631 \mu\text{m}$  (左右差:  $57 \mu\text{m}$ ) であり, 初診時よりも左眼の角膜厚が増加していた。我々は副腎皮質ステロイド剤の局所投与が角膜内皮細胞を活性化させ, その結果, 角膜実質浮腫が軽減することを期待して, デキサメタゾンリン酸ナトリウム(デカドロン®)  $0.3 \text{ ml}$  の結膜下注射を左眼に施行し,  $0.1\%$  ベタメタゾンリン酸ナトリウム点眼薬(リンデロン®) および感染予防のためロメフロキサシン塩酸塩点眼薬(ロメフロロン®)を左眼に1日3回点眼を開始した。

1週後の7月1日の再診時, 左眼の自覚症状が改善し, 左眼視力は  $0.06(0.2)$  であった。眼圧は右眼  $9 \text{ mmHg}$ , 左眼  $9 \text{ mmHg}$  であった。角膜中心厚は右眼  $570 \mu\text{m}$ , 左眼  $613 \mu\text{m}$  (左右差:  $43 \mu\text{m}$ ) であり, 右眼には変化がなく, 左眼は減少していた。同日および7月29日にも左眼にデカドロン®  $0.3 \text{ ml}$  の結膜下注射を施行した。右眼の角膜中心厚は初診時から8月26日までほとんど変化はなかったが, 左眼の角膜中心厚は7月29日に  $577 \mu\text{m}$ , 8月26日には  $546 \mu\text{m}$  と減少し(図2), 瞳孔領内の角膜実質の浮腫は消失した。眼圧はそれぞれ, 右眼  $9 \text{ mmHg}$ , 左眼  $9 \text{ mmHg}$  (7月29日), 右眼  $9 \text{ mmHg}$ , 左眼  $9 \text{ mmHg}$  (8月26日)であった。また, 初診時には角膜浮腫のためにスペキュラーマイクロスコープによる内皮の観察は不可能であったが, 浮腫が消失したために観察が可能となり(図3), 内皮細胞密度は  $714 \text{ cells/mm}^2$  と減少しており, 変動係数は  $0.39$ , 六角形細胞出現率は  $53\%$  であった。視力に

については右眼に変化はなかったが、左眼は0.3(0.5)まで改善した(図4)。なお、左眼への0.1%リンデロン®点眼投与は、8月26日まで続行した。

### III 考 按

今回、我々は近視矯正の目的で角膜前後面放射状切開術を受け、40年後に非炎症性の角膜浮腫を生じ、角膜内皮細胞の活性化を目的とした副腎皮質ステロイド剤の局所投与により、角膜の厚みの減少、角膜浮腫の軽減および矯正視力の改善を得た症例を経験した。

角膜の透明性は、実質に浮腫が生じた場合、あるいは実質などに異常物質が沈着した場合に障害される。角膜の厚みは、角膜実質中の含水量を反映する臨床的に極めて有用な指標である。角膜内皮層の生理的機能は、角膜内皮細胞間のギャップ結合によるバリアー機能とNa-K ATPaseによるポンプ機能の相互作用によるpump-leak理論<sup>1)</sup>により説明されている。これらの機能により角膜実質の含水量が一定に保たれており、いずれの機能が破綻しても角膜内皮による水分の汲み出しが障害され、角膜の厚みが増加する<sup>17)18)</sup>。スペキュラーマイクロスコープを用いることにより、角膜内皮細胞の量的な異常を臨床的に評価できるが、内皮細胞一つ一つの機能である質的な変化を知る検査方法はなく、角膜厚の測定は角膜内皮層の機能を総合的に評価する臨床的に極めて有用な方法である。本症例では、角膜厚の変化と視力変化を指標に経過を観察し、副腎皮質ステロイド剤の内皮細胞の機能に対する効果を観察することができた。

副腎皮質ステロイド剤は、炎症性の角膜浮腫に対しては強力な角膜浮腫の軽減作用を示すが<sup>3)</sup>、非炎症性の角膜浮腫に対する効果は未だ明確な結論は得られていない<sup>2)</sup>。角膜内皮細胞の機能に対する副腎皮質ステロイド剤の局所投与の影響に関する研究がいくつか報告されている。家兎を用いた研究では、Hara<sup>4)</sup>が副腎皮質ステロイド剤点眼により、Kikkawa<sup>5)</sup>は静脈および結膜下注射によってそれぞれ角膜厚が減少したと報告している。これらの作用は副腎皮質ステロイド剤の局所投与により、内皮細胞が活性化されたためと考えられる。

ヒト眼における研究では、副腎皮質ステロイド剤の角膜厚に対する影響に関して一致した結論は得られていない。Baumら<sup>6)</sup>やRiceら<sup>7)</sup>は正常眼に対して副腎皮質ステロイド剤を局所投与し、それぞれ角膜厚の増加が認められた、変化が認められなかったと報告している。しかし、これら正常眼における影響と内皮細胞が減少もしくは機能が低下した角膜に対する副腎皮質ステロイド剤の影響が異なることも考えられる。この点については、Sungaら<sup>19)</sup>は角膜内皮細胞が障害を受けている症例での角膜浮腫に対して副腎皮質ステロイド剤の局所投与が角膜厚を減少させたことを報告している。また、Wilsonら<sup>8)</sup>はFuchs角膜ジストロフィの患者に対し副腎皮質ステロイ

ド剤の局所投与は角膜厚およびポンプ機能についていずれも影響を与えないと報告している。しかし、この研究では対照群の角膜の透過性およびバリアー機能が有意に低下した点に対して明確な議論がなされていないため、ステロイド群の結果をそのまま変化がないとするのには疑問が残る。このように、ヒト眼での副腎皮質ステロイド剤の局所投与の角膜浮腫に対する効果についてはまだ十分明らかにされていないが、今回我々が経験した角膜浮腫に対する副腎皮質ステロイド剤の局所投与の効果から、ヒトにおいても動物実験と同様に副腎皮質ステロイド剤が角膜内皮細胞に対し直接何らかの作用を及ぼしている可能性がある。

副腎皮質ステロイド剤投与開始後約2か月では、中心角膜厚はほぼ正常厚<sup>20)</sup>まで減少し、細隙灯顕微鏡検査でも角膜の透明化が観察された。視力も、副腎皮質ステロイド剤投与後の角膜厚の減少に伴って改善した。本症例における角膜厚の測定は、非接触スペキュラー法により行った。本測定法の精度を保証する研究は現在まで報告されていないが、当科で研究した範囲内においては超音波法と精度は同等であった(未発表)。また、眼圧と角膜厚には相関関係があり、眼圧が0.19 mmHg上昇すると角膜厚が10 μm増加するとの報告<sup>21)</sup>がある。本症例においては左眼の眼圧は初診時が最も低く、中心角膜厚の各測定時における眼圧は初診時と同値かそれ以上であったため、中心角膜厚の減少は眼圧の下降によるものではない。内皮細胞が減少し機能不全に近い状態での内皮細胞層は、予備機能が少ないために僅かな炎症や眼圧変化によってもその機能が損なわれると考えられる。副腎皮質ステロイド剤が細隙灯顕微鏡では認識できない程度の僅かな炎症を抑制した結果、予備機能の少ない内皮細胞の機能の回復、すなわち角膜厚の減少を生じたことも1つの可能性として考えられる。また、本論文における症例は1例のみであるため、副腎皮質ステロイド剤がどのような機序を介して角膜内皮細胞の機能の回復、すなわち角膜厚の減少に作用したかについて明確な結論を見出すことはできない。しかし、本症例においては角膜前後面放射状切開術から約40年経過しており、現時点において角膜内皮細胞が減少し、かつ炎症の関与は極めて少ない状態であると考えられ、副腎皮質ステロイド剤が消炎作用を介してではなく、内皮細胞の機能を直接的に活性化し角膜厚が減少したことも一つの可能性として考えられる。副腎皮質ステロイド剤の角膜内皮細胞の機能に対する直接的な作用の研究は未だ十分に行われておらず、今後の研究課題の一つである。

角膜前後面放射状切開術は、佐藤ら<sup>9)~11)</sup>が円錐角膜の急性水腫後の角膜形状変化に注目して開発し、1952年に報告した近視矯正の術式である。この術式は、1970年代にFyodorovら<sup>22)</sup>が報告し、現在も行われているradial keratotomyの基になった術式である。しかし、この手術

が行われていた1950年代には、角膜の透明性の維持における角膜内皮細胞の生理的役割や重要性は認識されておらず、術後長期を経た後に水疱性角膜症が多く発生することとなった<sup>12)~16)</sup>。これらの報告の中でも術後長期を経て発生した水疱性角膜症に対し副腎皮質ステロイド剤の局所投与を行った報告<sup>13)</sup>はあるが、副腎皮質ステロイド剤の効果や角膜厚との関係についての議論はされていない。臨床的に内皮細胞が重要視されるようになったのは、眼内レンズ移植術の発達過程において、前房レンズや虹彩支持レンズ挿入眼に水疱性角膜症が発生した1970年代後半である<sup>23)~25)</sup>。

本症例でも根治的な視力の改善のためには、将来的に白内障手術および全層角膜移植術が必要となることが予測されるが、特に現在の我が国における提供角膜の絶対的不足を考慮した場合、移植までの期間において水疱性角膜症に対症療法として副腎皮質ステロイド剤の局所投与を試みる価値があると考えられる。

## 文 献

- Maurice DM: The cornea and sclera. In: Davson H (Ed): The Eye. 3rd ed, vol 1 b, Academic Press, Orlando, 1—158, 1984.
- Geffin JA, Webster RG: Corneal edema. In: Krachmer JH, et al (Eds): Cornea. Mosby-Year Book, St Louis, 409—415, 1997.
- Nissen JN, Ehlers N, Frost-Larsen K, Sørensen T: The effect of topical steroid on postoperative corneal edema and endothelial cell loss after intracapsular cataract extraction. Acta Ophthalmol 71: 89—94, 1993.
- Hara T: Effect of topical application of hydrocortisone on the corneal thickness. Exp Eye Res 10: 302—312, 1970.
- Kikkawa Y: Effects of light-dark cycle and a corticosteroid on the diurnal variation in corneal thickness. Exp Eye Res 18: 157—161, 1974.
- Baum JL, Levene RZ: Corneal thickness after topical corticosteroid therapy. Arch Ophthalmol 79: 366—369, 1968.
- Rice SW, Bourne WM, Brubaker RF: Absence of an effect of topical dexamethasone on endothelial permeability and flow of aqueous humor. Invest Ophthalmol Vis Sci 24: 1307—1311, 1983.
- Wilson SE, Bourne WM, Brubaker RF: Effect of dexamethasone on corneal endothelial function in Fuchs' dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 357—361, 1988.
- 佐藤 勉: 近視に対する角膜表裏両面切開術動物実験. 臨眼 6: 209—211, 1952.
- 佐藤 勉, 柴田博彦, 秋山晃一郎: 近視に対する角膜表裏両面切開について(人眼における成績). 日眼会誌 56: 1137—1140, 1952.
- Sato T, Akiyama K, Shibata H: A new surgical approach to myopia. Am J Ophthalmol 36: 823—829, 1953.
- 井上治郎: 近乱視手術後12年を経て起きた水疱性角膜炎の1例. 眼臨 59: 38—42, 1965.
- 船橋正員, 吉田元子, 金井 淳, 丹羽康雄, 小松伸弥, 糸井素一, 他: 近視手術後の水疱性角膜炎について. 眼紀 24: 19—28, 1973.
- 田中 稔, 石井るみ子, 山口達夫, 金井 淳, 中島 章: 近視手術後の水疱性角膜炎—臨床的考察—. 日眼会誌 84: 2068—2074, 1980.
- Yamaguchi T, Kanai A, Tanaka M, Ishii R, Nakajima A: Bullous keratopathy after anterior-posterior radial keratotomy for myopia and myopic astigmatism. Am J Ophthalmol 93: 600—606, 1982.
- 後藤淑子, 金井 淳, 中安清夫, 中島 章: 近視手術後の角膜内皮細胞の経年変化. 日眼会誌 90: 1699—1706, 1986.
- Mishima S: Clinical investigations on the corneal endothelium. Am J Ophthalmol 93: 1—29, 1982.
- Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR: The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. Ophthalmology 89: 531—590, 1982.
- Sunga HR, Honegger H: Beeinflussung der Hornhautquellung durch Cortison. Ber Deut Ophthalmol Ges Heidelberg 66: 444—447, 1963.
- Kremer FB, Walton P, Gensheimer G: Determination of corneal thickness using ultrasonic pachometry. Ann Ophthalmol 17: 506—507, 1985.
- Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT: Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. Am J Ophthalmol 123: 767—772, 1997.
- Fyodorov SN, Durnev VV: Operation of dosaged dissection of corneal circular ligament in cases of myopia of mild degree. Ann Ophthalmol 11: 1885—1890, 1979.
- Bourne WM, Kaufman HE: Endothelial damage associated with intraocular lenses. Am J Ophthalmol 81: 482—485, 1976.
- Bourne WM, Kaufman HE: Cataract extraction and the corneal endothelium. Am J Ophthalmol 82: 44—47, 1976.
- Kaufman HE, Katz JI: Endothelial damage from intraocular lens insertion. Invest Ophthalmol 15: 996—1000, 1976.