

## Chronic iridocyclitis in young girls の 1 例

—併発白内障手術とシクロスポリン A の奏効経験—

木許 賢一, 八塚 秀人, 松本惣一セルソ, 中塚 和夫

大分医科大学眼科学教室

## 要 約

背景: Chronic iridocyclitis in young girls の併発白内障術後の炎症にシクロスポリン A (CYA) が著効した症例を経験した。

症 例: 6 歳, 女児。初診時, 両眼とも“white uveitis”を呈し, 併発白内障, 帯状角膜変性があった。約 8 か月後, 左眼の前房消失を来したために併発白内障手術を検討した。術前の超音波生体顕微鏡 (UBM) 検査では, cyclitic membrane の形成および毛様体と水晶体囊の癒着が観察できた。輪部から水晶体吸引術を行い, 経毛様体扁平部硝子体切除術により水晶体囊, 前部硝子体, cyclitic

membrane の除去を行った。術後, ステロイド抵抗性の激しい炎症, 低眼圧が遷延化し, 眼球癆が危惧されたが, CYA で劇的な改善をみた。

結 論: CYA の投与は, 本疾患の併発白内障術後の炎症増悪に対して選択されてよい。(日眼会誌 103: 658—662, 1999)

キーワード: Chronic iridocyclitis in young girls, シクロスポリン A, Cyclitic membrane, 併発白内障手術

## A Case of Chronic Iridocyclitis in Young Girls

—Surgery for Complicated Cataract and Effect of Cyclosporin A—

Kenichi Kimoto, Hideto Yatsuka, Celso Soichi Matsumoto and Kazuo Nakatsuka

Department of Ophthalmology, Oita Medical University

## Abstract

**Purpose:** To report a case of chronic iridocyclitis in young girls and the effect of systemic cyclosporin A for inflammation following surgery for complicated cataract.

**Case:** A 6-year-old girl presented with white uveitis, complicated cataract, and band keratopathy in both eyes. We diagnosed her as having chronic iridocyclitis in young girls. Eight months later, the anterior chamber in the left eye became flat. Ultrasound biomicroscopy (UBM) showed the presence of cyclitic membrane and adhesion of the ciliary body to the lens capsule. Phacoemulsification with pars plana vitrectomy was used to remove the lens, ante-

rior vitreous, and cyclitic membrane. Severe inflammation and hypotony developed after surgery and persisted after systemic and topical corticosteroids. Systemic cyclosporin A induced rapid resolution of inflammation.

**Conclusion:** Systemic cyclosporin A was useful for postoperative inflammation in this case of uveitis of young girls. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 658—662, 1999)

**Key words:** Chronic iridocyclitis in young girls, Cyclosporin A, Cyclitic membrane, Complicated cataract

## I 緒 言

Chronic iridocyclitis in young girls は 1966 年に Perkins<sup>1)</sup>により提唱された疾患概念で, 若年性関節リウマチ (juvenile rheumatoid arthritis, JRA) に合併する慢性虹

彩毛様体炎と眼症状, 経過, 予後が同じであり, 関節症状の有無だけが異なる疾患と理解されている<sup>2)3)</sup>。White uveitis とも呼ばれ, 充血, 羞明, 視力低下を初期から訴えることは稀で, 初診時すでに重篤な合併症を生じていることが多く<sup>4)</sup>, 難治性のぶどう膜炎である。高頻度で併発

別刷請求先: 879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1 大分医科大学眼科学教室 木許 賢一

(平成 10 年 11 月 13 日受付, 平成 11 年 5 月 7 日受訂受理)

Reprint requests to: Kenichi Kimoto, M.D. Department of Ophthalmology, Oita Medical University, Hasama-machi, Oita, 879-5593, Japan

(Received November 13, 1998 and accepted in revised form May 7, 1999)

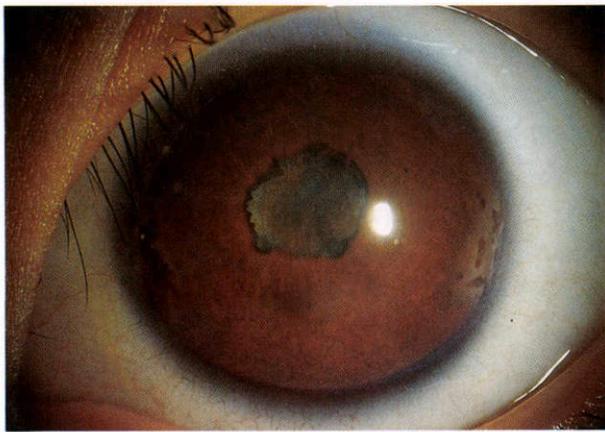


図 1 初診時の左前眼部写真.

带状角膜変性, 厚い瞳孔縁のフィブリン膜とほぼ全周にわたる虹彩後癒着があり, 前房中には高度のフレアを伴った炎症細胞の出現と中等大の角膜後面沈着物をみる.



図 2 左眼の術前超音波生体顕微鏡 (UBM).

虹彩後癒着は広範囲にわたり, 毛様溝はほぼ消失している. 毛様体と水晶体嚢は癒着し扁平部にはcyclitic membraneの形成がみられる.

する白内障に対しての術式の検討は欧米において従来からなされてきた. しかし, 欧米と比較し JRA 患者の少ない本邦では詳細な報告は少ない. 著者らは両眼に手術を行い, 術後の炎症に対してシクロスポリン A (cyclosporin A, CYA) が著効し, 良好な臨床経過を得た症例を経験したので報告する.

## II 症 例

症 例: 6 歳, 女児.

主 訴: 左眼視力低下.

初 診: 1996 年 9 月 25 日.

現病歴: 幼稚園の先生から目が良くみえていないのではないかと指摘され, 当科を受診した. 充血, 羞明, 眼痛などの症状の訴えはなかった.

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし.

初診時眼所見: 左外斜視があり, 視力は右眼 0.6 (1.0), 左眼 10 cm 手動弁 (矯正不能), 眼圧は右眼 12 mmHg, 左眼 10 mmHg であった. 両眼ともに带状角膜変性, 水晶

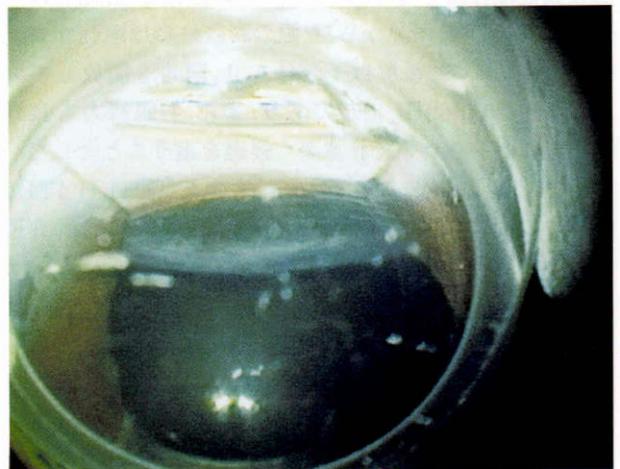


図 4 右眼術中の毛様体扁平部所見.

輪部強膜圧入により, 薄いフィブリン膜の存在が明らかになった.

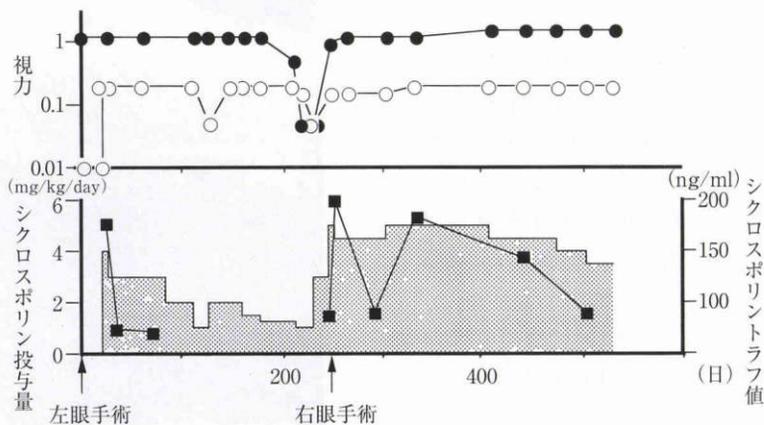


図 3 左眼術後からの治療経過.

●: 右眼, ○: 左眼, ■: シクロスポリントラフ値

体後囊下混濁, 厚い瞳孔領のフィブリン膜とほぼ全周にわたる虹彩後癒着があり, 前房中には高度のフレアを伴った炎症細胞の出現と中等度大の角膜後面沈着物があった。特に左眼は強い後囊下混濁があり, 膨隆虹彩の状態となっていた。眼底は, 右眼は網膜血管が僅かに追える程度で, 左眼は透見不能であった。このように前眼部の炎症所見は強いにも拘わらず毛様充血はなく, white eye を呈していた(図1)。

全身所見: JRA に合併する慢性虹彩毛様体炎を疑い, 初診当日に入院の上, 整形外科および小児科を紹介受診させたが, 関節炎所見はなく, 血清検査もリウマチ因子, 抗核抗体, 抗ヒストン抗体はすべて陰性であった。その他, 各種ウイルス抗体も有意な上昇を示すものはなかった。Human leukocyte antigen (HLA) は A 2, A 24, B 7, B 51, Cw 7, DR 1, DR 11 と, DRB 1\*0101/1101 が陽性であった。以上から, chronic iridocyclitis in young girls と診断した。

経過: 0.1% リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼(1日4回), 1% 硫酸アトロピン点眼(1日2回)により前眼部の炎症は軽微となり, いったんは鎮静化した。超音波生体顕微鏡(UBM)所見から, 左眼の膨隆虹彩は瞳孔ブロックによるもので, 後房は十分にあり, 隅角も開放していた。眼圧は 10 mmHg 前後であり, また, 右眼視力も良好であることから外来で注意深く経過を追うこととした。

0.1% リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼(1日4回), 0.1% プラノプロフェン点眼(1日4回)によって, 約3週間ごとに観察したが炎症の再燃はなかった。

1997年5月12日(初診から約8か月後)の定期受診日に, 左眼の前房消失をみた。左眼眼圧は 13 mmHg であった。入院の上, 0.1% リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼(1日6回), 1% 硫酸アトロピン点眼(1日2回)で消炎をはかり, 前房は形成されたが, 角膜内皮への影響を考え白内障手術を行うこととした。この時点での左眼眼圧は 4 mmHg と低値であった。UBM では広範囲にわたる虹彩後癒着がみられ, 毛様溝はほぼ消失していた。さらに, 毛様体と水晶体囊との癒着, cyclitic membrane と思われる膜状組織の存在も描出された(図2)。

5月20日, 左眼の周辺虹彩切除術, 水晶体吸引術, 前部硝子体切除術を行った。強角膜切開創から周辺虹彩切除, 後癒着の剝離, 厚い瞳孔膜の切除を行った後, 瞳孔領を虹彩リトラクターで拡張し水晶体を吸引した。ここで前部硝子体の混濁が非常に強いことが判明し, 経毛様体扁平部アプローチで囊切除, 前部硝子体切除へと進んだ。強膜圧迫を加えながら周辺部の囊と毛様体面のcyclitic membrane 除去を試みたが, 膜は毛様体と強固に癒着しており, 除去は不完全に終わった。後部硝子体は清明であったため切除は行わなかった。

術翌日から 0.1% リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼(1日6回), 0.1% ジクロフェナックナトリウム点眼(1

日3回), プレドニゾン内服 20 mg(朝食後)を開始したが, 術後3日目から瞳孔領に多量のフィブリンが析出し, 硝子体の混濁も増強した。上記の処方に加え, 1日1回, 0.4% リン酸ベタメタゾンナトリウム(0.5 ml)の結膜下注射を行うも効果がみられず, 再手術を考慮するが低眼圧(1~2 mmHg)が遷延化するためなかなか踏み切れなかった。

この膠着状態を脱する目的で, 保護者のインフォームド・コンセントを得た上, 術後20日からCYAの投与(5 mg/kg/日)を始め, 点眼薬の使用はそのまま, プレドニゾンの内服は漸減していった。開始2日目から上述した所見は劇的に改善し, 視力は0.2まで上昇した。以後CYAと0.1% リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼(1日4回)により炎症はコントロールでき, 外来で2 mg/kg/日まで漸減可能であったが, それ以下にすると前房中の炎症が再燃し再び増量しなければならず苦慮していた(図3)。

そのような中今度は僚眼の後囊下混濁が進行し, 視力は0.05まで低下した。1998年1月22日, 右眼水晶体吸引術を行った。左眼と同様に瞳孔形成を行った後, できる限り大きいcontinuous curvilinear capsulorhexis(CCC)を作り, 水晶体の吸引を行った。CCCには最後に切目を入れ, 周辺虹彩切除術も行った。図4は水晶体吸引後の強膜圧迫による毛様体扁平部で, 扁平部にはフィブリン様組織が付着しており, pars plicataに相当する部位にはフィブリン膜に覆われた隆起があるだけであった。

術後のUBMで毛様体突起の萎縮が観察できた(図5)。術後9か月の現在, 後発白内障の進行はなく, 瞳孔領は保たれ, 最終視力は右眼1.5, 左眼0.2, 眼圧は両眼とも10 mmHgである。また, 網膜血管炎や囊胞様黄斑浮腫, その他の合併症はみられていない。CYA投与量は3.5

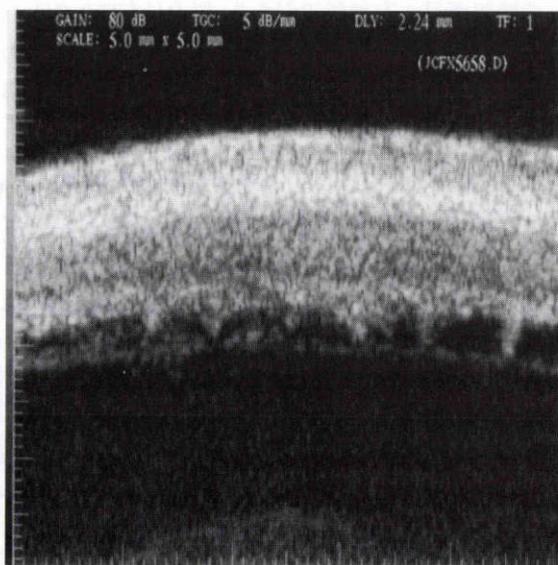


図5 右眼術後のUBM所見。  
毛様体突起は著明に萎縮している。

mg/kg/日で、経過観察中に重篤な副作用はなく、患児は元気に学校生活を送っている。

### III 考 按

1970 年代の代表的手術方法である needling, 吸引術, 囊内摘出術, 囊外摘出術での成績は極めて不良である。Smiley<sup>5)</sup>は術後 5 年で 18 例中 6 例が失明したとし, Key<sup>6)</sup>は 23 例中 11 例が術後視力 0.1 以下で, 高率に低眼圧, 眼球癆を来したと報告している。1984 年に Kanski<sup>7)</sup>が経毛様体扁平部水晶体切除術—硝子体切除術による方法を推奨してから眼球癆の発生は少なくなり, 視力の改善も期待できるようになった。この術式の利点は水晶体成分の周辺部までの完全な除去と cyclitic membrane 形成の足場となる水晶体後囊, 前部硝子体および硝子体基底部分を切除することができることにあり, 以来かなり良い成績が報告<sup>8)~11)</sup>されている。Kanski<sup>9)</sup>は 187 眼中 83 眼で 20/30 の視力を得, Foster<sup>11)</sup>は水晶体成分の硝子体中への散布を防ぐ目的で超音波乳化吸引術に硝子体切除術を併用し, 60 眼中 45 眼で 0.5 以上の視力を得たとしている。しかし, 術前の低眼圧症例に対する手術成績は依然不良で, 前述の Kanski<sup>9)</sup>の報告でも術前眼圧 10 mmHg 以下の低眼圧症例 29 眼中 7 眼が術後数週間で眼球癆に陥っている。

本症例の左眼も術前眼圧が 4 mmHg と低値であり, UBM で毛様溝の消失, 毛様体と水晶体囊の癒着, cyclitic membrane の形成がみられ, 毛様体機能低下が強く推定された。

毛様体無色素上皮と虹彩毛細血管の内皮細胞から成る血液房水柵は, 遷延化した虹彩毛様体の炎症により強い機能障害が生じる。Cyclitic membrane は血液房水柵の破綻の結果, 細胞や浸出物が遊出し, これに, 新生血管や線維芽細胞, 毛様体上皮の増殖が加わり, 毛様小帯, 前部硝子体および水晶体囊を足場として形成<sup>12)</sup>されたと推測される。硝子体切除はこの cyclitic membrane の除去, および硝子体中の抗原特異的なメモリー細胞と免疫複合体を取り除くことで毛様体機能の改善とぶどう膜炎自体の沈静化に効果的とされる<sup>9)10)</sup>が, 低眼圧症例に過度の機械的侵襲を加えることの是非については検討の余地があると考えられる。幸いにも本症例は眼球癆を免れたが, CYA を使用するまでは遷延化する炎症と低眼圧 (1~2 mm Hg) に眼球癆を危惧する日々であった。今後, 同様の症例に遭遇した際には術前からの CYA 投与を考慮したい。

右眼の手術に関しては経過観察中, 前房中および硝子体中の炎症細胞は僅かであり, 術中の毛様体の所見も軽度であったことから, 二次的な瞳孔フィブリン膜形成の可能性は低いと考え定型的な白内障手術にとどめた。炎症所見が少ないならば, 前房と硝子体腔を隔絶する意味で後囊を保存したままの方がよいと考えたのもこの術式選択の理由である。しかし, 今後炎症が再燃し, 保存した

後囊, 硝子体基底部分を足場に cyclitic membrane の増殖が起こると, 激しい場合には牽引性網膜剥離を来す危険性も孕んでいる。眼内レンズ (IOL) 挿入に関しては, 術後のぶどう膜炎再燃と瞳孔膜形成のために再手術や IOL の摘出が必要になる例が多い<sup>11)13)14)</sup>ことから, 適応症例は極めて限定される。

次に, 本症例における CYA の奏功機序について検討する。CYA は CD 4 陽性の T リンパ球に取り込まれて細胞質内で特異結合蛋白 (シクロフィリン) と結合し核内へ移行する<sup>15)</sup>。その結果, Ca<sup>2+</sup>依存性の T リンパ球の活性化が細胞周期の初期の段階で停止し, interleukin-2 (IL-2), IL-3, IL-4, IL-5, tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) の合成に関する mRNA の発現が阻害される<sup>16)</sup>。さらに, CYA は IL-2 受容体の発現や抗原提示細胞からの IL-1 の放出も阻害する<sup>17)</sup>とされる。眼内への移行性に関して, Palestine<sup>18)</sup>は慢性のフレアをみるぶどう膜炎患者 8 例への全身投与で前房中の平均 CYA 濃度は血漿中の 40% であるとした。本症例のように激しい炎症の場合には眼内移行はさらに高まっていると思われる。水晶体切除, 硝子体切除, cyclitic membrane の除去を行ったことで硝子体中の CYA 濃度も前房中と同程度と推測できる。本疾患の発症には自己免疫機序や免疫応答異常が推定されるが, 虹彩毛様体での T リンパ球の活性化や複雑な白血球反応で起こる細胞障害活性が上述の CYA の作用によって阻害され, 非常に移行性の高まった硝子体においても即座に効果をもたせたと考える。また, CYA で炎症を抑制できないベーチェット病症例において TNF- $\alpha$  産生能が亢進していることが報告<sup>19)</sup>されているが, 本症例の TNF- $\alpha$  は低値であり, これも CYA 著効の一因かも知れない。

Walton<sup>20)</sup>は中間部ぶどう膜炎, Vogt-小柳-原田病, 汎ぶどう膜炎などのステロイド抵抗性の難治性小児ぶどう膜炎患者 15 例 28 眼に対し CYA 治療を行い, その有効性と安全性を検討した。平均初期投与量は 6.9 mg/kg/日 で 4 年間の経過観察を行い, その 75% に著明な消炎効果と視力改善をみている。副作用として一過性の血清クレアチニン値の上昇を 53% にみているが, 投与量 6 mg/kg/日 以下の例ではそれも稀であった。小児は成人と比較して CYA のクリアランスが高く, 同用量でも CYA の血中濃度が低い<sup>21)</sup>ので, 腎毒性の出現率は低い<sup>22)</sup>とされている。頻回に血中濃度の測定や生化学的検査を行い, 他の薬物との相互作用にも気を配りながら副作用を最小限に抑えていれば, CYA は安全で効果的であると考える。

難治性小児ぶどう膜炎患者はステロイドの長期投与により, 体重増加, 発育遅延, 睡眠障害, 行動障害, 満月様顔貌, 副腎皮質機能抑制など, 小児にとっては耐え難い苦痛を強いられ, CYA や他の免疫抑制剤の適応となることが多い<sup>20)</sup>。本患児もプレドニゾロン内服開始から 2 週間頃

から体重増加, 睡眠障害, 満月様顔貌がみられ始め, ステロイドの消炎効果が期待できなかったことから CYA の適応とした。

CYA の本疾患および JRA 関連ぶどう膜炎に対する有効性に関しては, 資料に乏しく, 上述の Walton ら<sup>20)</sup>の症例にも含まれていない。Foster ら<sup>11)</sup>の報告の中に JRA 関連ぶどう膜炎に対する使用例をみるが詳細は述べられておらず, 現時点においてその有効性は確立されていない。本症例のように chronic iridocyclitis in young girls に対して, CYA が劇的に改善をもたらせた症例は我々が知る限りでは報告がない。

本疾患の併発白内障手術, 特に低眼圧症例に際しては, CYA を併用すれば, より良好な結果となる可能性がある。

本症例は現在まで良好な経過をたどっている。しかし, CYA の漸減, 右眼の後発白内障が進行した場合の処置方法, 弱視対策など本症例がかかえる課題は多く, 今後も慎重な経過観察が必要である。

本論文の要旨は第 68 回九州眼科学会で発表した。

#### 文 献

- 1) Perkins ES: Pattern of uveitis in children. Br J Ophthalmol 50: 169—185, 1966.
- 2) 石原麻美, 大野重昭, 中村 聡, 渡辺奈美, 山本卓司, 横田俊平: 若年性慢性ぶどう膜炎の臨床像の検討. 日本の眼科 63: 261—265, 1992.
- 3) 小阪祥子, 小竹 聡, 市石 昭: 若年性慢性虹彩毛様体炎の臨床像. 臨眼 46: 506—507, 1992.
- 4) 望月 學: 若年性関節リウマチにおける眼病変. 小児内科 24: 361—364, 1992.
- 5) Smiley WK: The eye in juvenile rheumatoid arthritis. Trans Ophthalmol Soc 94: 817—829, 1974.
- 6) Key SN III, Kimura SJ: Iridocyclitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. Am J Ophthalmol 80: 425—429, 1974.
- 7) Kanski JJ, Shun-Shin GA: Systemic uveitis syndromes in childhood: An analysis of 340 cases. Ophthalmology 91: 1247—1252, 1984.
- 8) Flynn HW Jr, Davis JL, Culbertson WW: Pars plana lensectomy and vitrectomy for complicated cataracts in juvenile rheumatoid arthritis. Ophthalmology 95: 1114—1119, 1988.
- 9) Kanski JJ: Lensectomy for complicated cataract and juvenile chronic iridocyclitis. Br J Ophthalmol 76: 72—75, 1992.
- 10) Fox GM, Flynn HW JR, Davis JL, Culbertson W: Causes of reduced visual acuity on long-term follow up after cataract extraction in patients with uveitis and juvenile rheumatoid arthritis. Am J Ophthalmol 83: 708—714, 1992.
- 11) Foster CS, Barret F: Cataract development and cataract surgery in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. Ophthalmology 100: 809—817, 1993.
- 12) Yanoff M, Fine BS: Ocular Pathology. 3rd ed. J B Lippincott, Philadelphia, 63, 1989.
- 13) Probst LE, Holland EJ: Intraocular lens implantation in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Am J Ophthalmol 122: 161—170, 1996.
- 14) 沖波 聡: 硝子体手術の際に眼内レンズを摘出した若年性慢性虹彩毛様体炎の 1 例. 臨眼 92: 96—97, 1998.
- 15) 望月 學: ぶどう膜炎に対する新しい薬物療法. あたらしい眼科 9: 753—757, 1992.
- 16) Chang JY, Sehgal SN: Pharmacology of rapamycin: A new immunosuppressive agent. Br J Rheumatol 30: 62—65, 1991.
- 17) Foster CS: Pharmacologic treatment of immune disorders. In: Albert DM, et al. (Eds): Principles and Practice of Ophthalmology, Basic Sciences. WB Saunders, Philadelphia, 1076—1084, 1994.
- 18) Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC: Cyclosporine penetration into the anterior chamber and cerebrospinal fluid. Am J Ophthalmol 99: 210—211, 1985.
- 19) 中村 聡, 杉田美由紀, 田中俊一, 大野重昭: ベーチェット病患者における末梢血単球の *in vitro* tumor necrosis factor- $\alpha$  産生能. 日眼会誌 96: 1282—1285, 1992.
- 20) Walton RC, Nussenblatt RB, Whitcup SM: Cyclosporine therapy for severe sight-threatening uveitis in children and adolescents. Ophthalmology 105: 2028—2034, 1998.
- 21) Hoyer PF, Brodehl J, Ehrich JHH, Offner G: Practical aspects in the use of cyclosporin in paediatric nephrology. Pediatr Nephrol 5: 630—638, 1991.
- 22) Feutren G, Mihatsch MJ: Risk factor for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International kidney biopsy-registry of cyclosporine in autoimmune diseases. N Engl J Med 326: 1654—1660, 1992.