

ハンセン病患者の結膜 impression cytology の検討

石葉 泰嗣¹⁾, 後藤 晋¹⁾, 滝川 雅美¹⁾, 針谷 淑人¹⁾, 小坂井 守²⁾

¹⁾帝京大学医学部眼科学教室, ²⁾帝京大学医学部病理学教室

要 約

目 的：ハンセン病患者には眼類天疱瘡様の眼表面疾患が極めて多いことに着目し、その眼表面細胞について検討する。

対象と方法：国立療養所多磨全生園眼科を受診したハンセン病患者 16 名に impression cytology を行い、結膜 goblet cell の状態を観察した。同時に瞼球癒着、結膜囊短縮、角膜上への結膜侵入、眼瞼内反の有無を調べ、このような眼類天疱瘡様の眼表面の異常所見が 2 項目以上ある群とそうでない群に分け、比較検討した。

結 果：眼類天疱瘡様の眼表面疾患が 16 例中 8 例 (50%) にみられた。一方、goblet cell の減少または消失している例は 7 例 (44%) あり、このうち 4 例が 2 項目以上

の眼表面異常を有していた。また、goblet cell が減少または消失していた 7 例中 6 例 (86%) は、1944 年以前にハンセン病を発症した症例であった。

結 論：ハンセン病患者には、結膜 goblet cell の減少または消失している症例が数多く存在し、特に発症時期が 56 年以上も前の古い症例に集中していた。当時十分な治療が行えなかったことがその要因と考えられた。(日眼会誌 105 : 406-410, 2001)

キーワード：ハンセン病, 眼類天疱瘡, Goblet cell, Impression cytology

Evaluation of the Conjunctiva of Leprosy Patients Using Impression Cytology

Yasutsugu Ishiba, Shin Goto, Masami Takigawa, Yoshito Harigaya and Mamoru Kosakai

Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine

Abstract

Objective : To evaluate ocular surface disorders (OSD) similar to cicatricial pemphigoid in leprosy patients.

Subject and Method : Sixteen leprosy patients were examined. They were under treatment as inpatients at the Tama Zenshoen National Sanatorium, an institution for the treatment of leprosy. In addition to routine ophthalmological examinations, the patients conjunctival goblet cells were examined using impression cytology. OSD similar to ocular cicatricial pemphigoid were defined as the presence of at least two items of the following : symblepharon, cicatricial contraction of the conjunctival sac, corneal neovascularization, and palpebral entropion.

Results : OSD was present in 8 of the 16 patients (50%). Goblet cells were either decreased in number or absent in 7 cases (44%), and included 4 cases with OSD. Six of the 7 cases (86%) with reduced or absent goblet cells had been diagnosed as leprosy prior to 1944.

Conclusion : Reduction or absence of goblet cells is a frequent feature in leprosy patients, particularly in longstanding ones of 56 years or more. Insufficient initial treatment appears to be a major cause of this finding. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 406-410, 2001)

Key words : Leprosy, Ocular cicatricial pemphigoid, Goblet cell, Impression cytology

I 緒 言

ハンセン病は、らい菌による全身感染症で、皮膚、末梢神経など体の表面の症状が主である¹⁾²⁾。眼疾患も高率にみられ、その有病率は60~70%といわれている^{1)3)~5)}。

免疫反応によるぶどう膜炎やこれに伴う白内障などの合併症の他に、らい菌の末梢神経障害による顔面神経麻痺後の兎眼^{1)3)~7)}や、眼類天疱瘡(ocular cicatricial pemphigoid, OCP)様の角結膜上皮疾患が数多くみられる。このうち、ハンセン病患者の眼表面疾患に関して詳細に

別刷請求先：173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1 帝京大学医学部眼科学教室 石葉 泰嗣
(平成 12 年 6 月 21 日受付, 平成 12 年 12 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to: Yasutsugu Ishiba, M.D. Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8606, Japan

(Received June 21, 2000 and accepted in revised form December 14, 2000)

表 1 症例の一覧

症例	年齢	性別	発症年	入園歴 (年)	主な眼既往疾患	眼所見	goblet cell		涙液量(mm)	
							+	-	右	左
1	76	M	1932	60	翼状片, 緑内障	B	+			
2	84	M	1932	56	兔眼, 角膜潰瘍	A	±	20	20	
3	74	M	1935	65	翼状片, ぶどう膜炎	A	-	32	31	
4	77	F	1935	63	兔眼, 角膜潰瘍, ぶどう膜炎	B	+	27	34	
5	86	F	1935	50	眼瞼内反, 緑内障	A	+	10	22	
6	75	M	1937	58	眼瞼内反	B	±	25	20	
7	81	M	1937	51	兔眼, ぶどう膜炎	A	+	30	33	
8	71	F	1938	60	兔眼, 眼瞼内反, 緑内障	B	-			
9	75	F	1939	47	兔眼, 眼瞼内反, 角膜潰瘍	A	-	33	22	
10	71	M	1940	60	兔眼	A	-	28	21	
11	85	M	1945	19	兔眼	B	+	23	22	
12	79	M	1948	26	兔眼, 眼瞼内反	A	+	35	27	
13	92	F	1948	53	兔眼, ぶどう膜炎, 緑内障	A	+	35	27	
14	72	M	1949	47	兔眼, 眼瞼内反, 緑内障	B	+			
15	69	F	1950	4	眼瞼内反, 網膜変性	B	+	27	25	
16	69	F	1951	50	兔眼	B	±	21	26	

M: 男性 F: 女性

眼所見

A: 瞼球癒着, 結膜囊短縮, 角膜上への結膜侵入, 眼瞼内反のうち2項目以上を有するもの。

B: 上記の所見がない, または一つのみ存在する。

goblet cell (1 視野中の観察される個数)

+: 2 個以上, ±: 1 個のみ, -: 0

検討した報告はまだない。

今回, 我々はハンセン病患者には OCP 様の眼表面疾患が極めて多いことに着目し, これらの患者に impression cytology⁸⁾を施行した結果について報告する。

II 対象および方法

対象は, 国立療養所多磨全生園眼科を受診したハンセン病患者で, 結膜上皮の impression cytology 施行についてインフォームド・コンセントが得られた男性 9 例, 女性 7 例の計 16 例である。年齢は 62~92 歳(平均 77.4 歳)で, 全例がらい腫型のハンセン病患者であった。

方法は, ミリポアフィルター[®] (日本ミリポア株式会社)を用いた impression cytology で, 各症例とも両眼から球結膜上皮を採取し, 10%ホルマリンで固定後 Papanicolau 染色を施して goblet cell の状態を観察した。また, 対象患者の瞼球癒着, 結膜囊短縮, 角膜上への結膜侵入, 眼瞼内反の有無を調べ, これらの二次性角結膜上皮異常の所見が 2 項目以上存在する症例を A 群, 1 項目以下の症例を B 群とし, 両群を Fisher 直接確率計算法により比較した。さらに, ハンセン病の発症時期別でも比較検討を行った。Impression cytology で採取された球結膜上皮の goblet cell の評価は, 1 視野中に 1 個も観察されないものを消失, 1~2 個未満を減少, 2 個以上を正常とした。その他, 涙液量検査を綿糸法で行った。

III 結果

症例の一覧を表 1 に示す。Goblet cell 消失例が 4 例, 減少例 3 例, 正常範囲のものが 9 例で, goblet cell が消失または減少している症例が 43.8%にみられた。なお, 今回の対象群では前述の評価方法で, goblet cell の消失の有無に左右差がみられた症例はなかった。表 2 に, 眼表面疾患の有無と goblet cell の状態のまとめを示す。また, 表 3 にハンセン病発症時期と goblet cell の状態の比較を示した。Goblet cell が消失または減少していた 7 例中 6 例が, 1944 年以前にハンセン病を発症した症例であったが, 検定(Fisher 直接確率計算法)の結果は両者に相関はみられなかった。

次に, OCP 様の癬痕性角結膜上皮異常を有する A 群のうち, goblet cell も消失していた症例 3 と, goblet cell が正常であった症例 7 について述べる。

症例 3: 74 歳, 男性。

現病歴: 1935 年にハンセン病を発症し, 同年多磨全生園に入園した。ハンセン病に対しては, 1955 年まで大風子油で治療されていた。また, 1951~1962 年までプロミン(promin)による治療も行われていた。

眼科経過: 1938 年から両眼性のぶどう膜炎, 角膜潰瘍が頻発して保存的治療が行われた。1992 年, 右眼続発緑内障に対して水晶体囊外摘出術, 眼内レンズ(IOL)挿入術, 線維柱体切除術を施行, また, 同年から 1994 年まではハンセン病治療薬であるジアフェニルスルフォ

表 2 前眼部所見と goblet cell の状態

※		
前眼部所見	goblet cell	
A	減少または消失	4 例(25.0%)
※	A	正常
	B	減少または消失
B	正常	5 例(31.3%)

A: 瞼球癒着, 結膜囊短縮, 角膜上への結膜侵入, 眼瞼内反のうち2項目以上を有するもの

B: 上記の所見がない, または一つのみ存在する

※: NS(Fisher 直接確率計算法)

表 3 ハンセン病の発症時期と goblet cell の状態

goblet cell	※※	
	1944 年以前	1945 年以降
減少または消失	6 例	1 例
正常	4 例	5 例

※※: NS (Fisher 直接確率計算法)

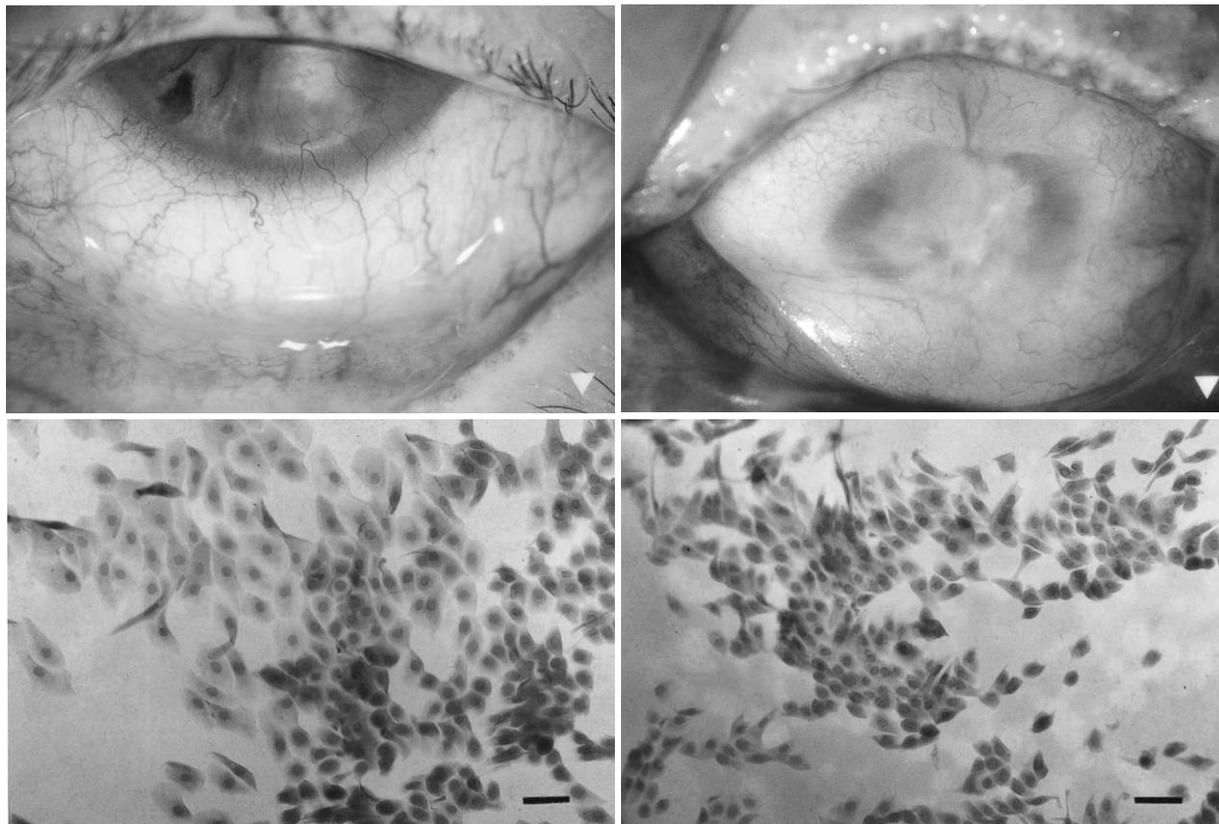


図 1 症例 3(左: 右眼, 右: 左眼).

上: 前眼部所見. 両眼とも眼類天疱瘡様の瞼球癒着と結膜囊短縮があり, 左眼は眼球癆になっている.

下: 球結膜上皮 impression cytology 所見. 両眼とも goblet cell が消失している. バーは 200 μ m

ン(diaphenylsulfon, DDS)が使用された. 1993年, 左眼角膜が穿孔し, 保存的治療の後眼球癆となった. 2000年4月28日現在, 視力は, 右眼0.05 \times IOL(0.1 \times -3.0D), 左眼0である. その時の前眼部およびimpression cytologyの所見を図1に示す.

症例 7: 81 歳, 男性.

現病歴: 1937年にハンセン病を発症し, 1949年に多磨全生園に入園した. プロミン, DDSなどの抗ハンセン病薬および抗生物質を主体とした治療を受け, 現在もDDSを使用している.

眼科経過: 1971年から両眼性の角膜潰瘍を繰り返して保存的治療を受けていた. 1981年に両眼の白内障に

対し水晶体囊内摘出術が施行された. 1984年5月, 右眼角膜が穿孔し, 保存的治療の後失明した. 2000年5月2日現在, 視力は, 右眼0, 左眼(0.2 \times +11.5D \subset cyl-1.0D 80°)である. その時の前眼部およびimpression cytologyの所見を図2に示す.

IV 考 按

ハンセン病の治療は, 現在ではDDSとリファンピシンなどの抗生物質との併用療法が主体である. DDSは, 葉酸合成阻害作用によるらい菌に対する殺菌作用⁹⁾¹⁰⁾の他, 細胞性免疫抑制作用があり, その皮膚症状に対しても有効とされている. 免疫抑制作用は, ライソゾームの

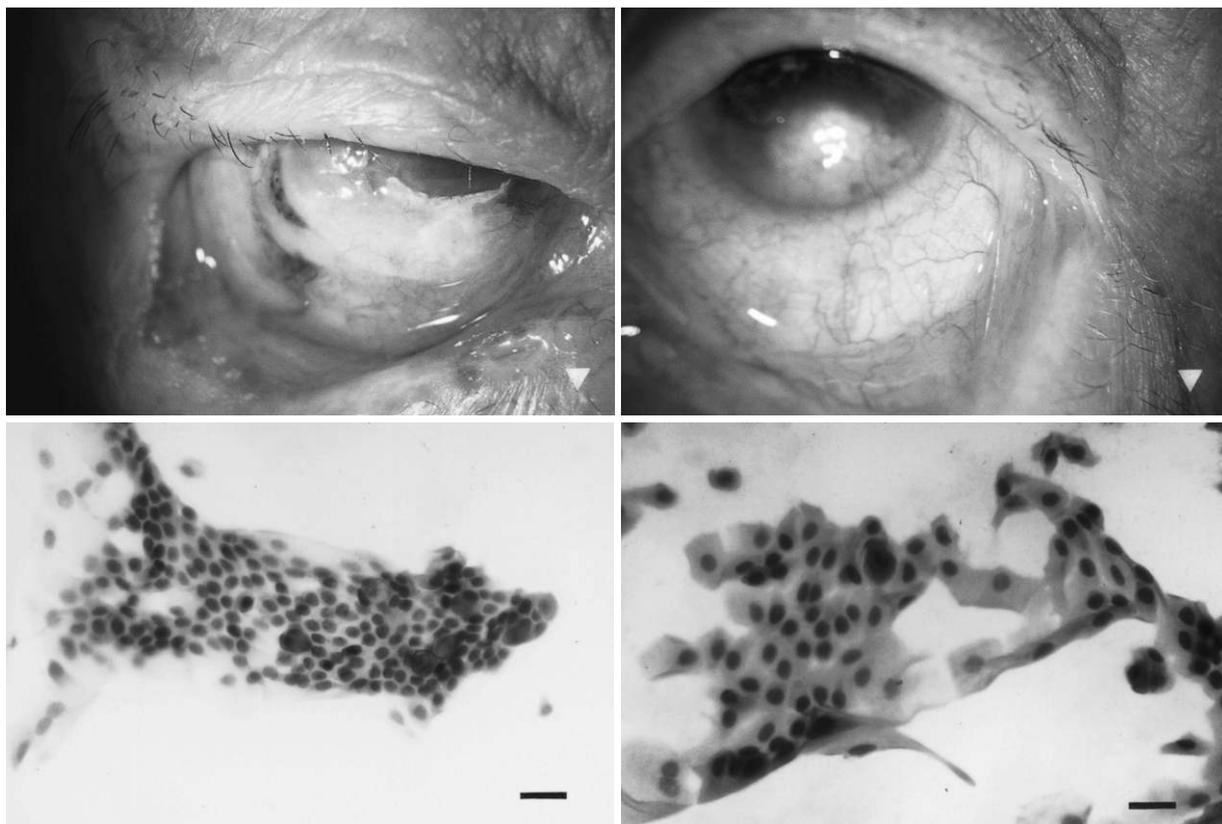


図 2 症例 7 (左：右眼，右：左眼)。

上：前眼部所見。右眼は眼球瘻になっていて，左眼は角膜下方に結膜侵入を伴う瘢痕性病巣がある。両眼とも瞼球癒着と結膜囊短縮がある。

下：球結膜上皮 impression cytology 所見。健全な結膜上皮細胞と goblet cell がある。バーは 100 μm

阻止¹¹⁾や好中球の抑制作用¹²⁾などの存在が推定されている。抗ハンセン病薬が開発される以前は，弱い静菌作用を持つといわれた大風子油などがあるのみで，あまり有効な治療薬は存在しなかった。

DDS は当初，その殺菌作用が動物の感染症に対して有効であるといわれ，それをヒトにも応用しようと試みられたが毒性も強く，種々の副作用が危惧された。そのため，安全性を高めるために DDS の誘導體であるプロミンが 1937 年に開発された。当初プロミンは，ハンセン病薬としては用いられなかったが，1943 年に Faget が初めてハンセン病患者に使用し，従来にはなかった画期的な治療効果が報告された。その後 1949 年，Chochrane ら⁹⁾が DDS そのものをハンセン病の特効薬として用い，その有効性が明らかになると，抗ハンセン病薬は注射薬のプロミンから経口投与可能な DDS へと移行していった。しかしながら，DDS だけでは殺菌作用は弱く，また，DDS 耐性菌なども現れたため，現在のような殺菌力の強い抗生物質との併用療法へと移り変わっていった。

ハンセン病は，らい菌による全身感染症であるが，その発症には自己免疫的な要因の関与が推定されている¹²⁾。また，OCP も，上皮基底膜に対する自己免疫疾患とも

考えられており¹³⁾，その病態と現在の治療方法において両者は共通点を有している。

OCP では，自己抗体により上皮基底膜が破壊されて角結膜上皮細胞の脱落が繰り返される。そして，代償不全状態に陥ったまま反応性に増殖する結膜上皮が分化できなくなり，結果的に goblet cell が消失するのではないかと考えられている¹⁴⁾。したがって，ハンセン病の症状が眼表面に生じた場合，OCP と同様の機序で角結膜上皮障害が生じてくるとも考えられる。

DDS は，皮膚科領域ではその免疫抑制作用を期待して，類天疱瘡の治療にも用いられている。また，瘢痕性類天疱瘡の患者に投与され，その眼症状に対しても効果があったという報告¹⁵⁾もある。眼科領域においても，Foster らは OCP 患者に DDS を投与し，その有効性を報告¹⁶⁾¹⁷⁾している。今回の我々の検討結果から，プロミン，DDS が導入される前 (1945 年以前) に発症の患者群と，それらが導入された 1945 年以降の発症の患者群とは統計学的には有意差はなかった。しかし，goblet cell 消失例は 1945 年以前に発症した患者群に集中していることから，ハンセン病治療法の変化，すなわちハンセン病の治療にプロミンや DDS が広く用いられるようになり，それらがハンセン病による OCP 様の眼表面疾

患の発生を抑制したのではないかと推察した。

丸尾敏夫教授のご校閲に深謝いたします。

本論文の要旨は、2000年2月18日、第24回角膜カンファレンスで発表した。

文 献

- 1) 大谷藤郎監修：ハンセン病医学。251—264，東海大学出版会。東京，1998。
- 2) 尾崎元昭：らいの臨床。日皮会誌 105：1610—1613，1995。
- 3) 井上慎三：癩性眼疾患。眼科 18：591—596，1976。
- 4) 上甲 覚：ハンセン病のぶどう膜炎。日本の眼科 70：497—499，1999。
- 5) 井上慎三，上甲 覚：ハンセン病性眼病変。日本の眼科 70：1039—1042，1999。
- 6) Richards WW, Arrington JM：Unsuspected ocular leprosy. Am J Ophthalmol 68：492—499，1969。
- 7) Shields JA, Wering GO, Monte LG：Ocular findings in leprosy. Am J Ophthalmol 77：880—890，1974。
- 8) Egbert PR, Lauber S, Maricle DM：A simple conjunctival biopsy. Am J Ophthalmol 84：798—801，1977。
- 9) Chochrane RG, Ramanajam K, Paul H, Russel D：Two-and a-half years' experimental work on the group of drugs. Lepr Rev 20：4—64，1949。
- 10) 原田萬雄：DDS による癩の治療。レブラ 23：13—17，1954。
- 11) Barranco VP：Inhibition of lysosomal enzymes by dapson. Arch Dermatol 110：563—566，1974。
- 12) Person JR, Rogers RS：Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the sulfones. Arch Dermatol 113：610—615，1977。
- 13) Fine JD：Epidermolysis bullosa：Variability of expression of cicatricial pemphigoid, bullous pemphigoid, and epidermolysis bullosa acquisita antigens in clinically uninvolved skin. J Invest Dermatol 85：47—49，1985。
- 14) 大橋裕一：眼類天疱瘡と類縁疾患。木下 茂(編)：眼科診療プラクティス 7，眼表面疾患の診療，文光堂，東京，151—152，1993。
- 15) Rogers RS, Sheehafer JR, Perry HO：Treatment of cicatricial(begin mucous membrane) pemphigoid with dapsone. J Am Acad Dermatol 6：215—223，1982。
- 16) Foster CS, Wilson LA, Ekins MB：Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. Ophthalmology 89：340—353，1982。
- 17) Tsubota K, Satake Y, Oyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, et al：Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmol 122：38—52，1996。