

遅発発症した diffuse lamellar keratitis

天野 理恵¹⁾, 大野 晃司¹⁾, 清水 公也¹⁾, 鈴木 雅信¹⁾, 相澤 大輔²⁾, 小松 真理²⁾¹⁾北里大学医学部眼科学教室, ²⁾山王病院眼科

要 約

背景 : Laser *in situ* keratomileusis (LASIK) 術後合併症として diffuse lamellar keratitis (DLK) が注目されているが, それは主に術後 1 週間以内に発症することが多い。今回, 我々は LASIK 術後 3 か月目に発症した遅発性 DLK の 2 例を経験したので報告する。

症例 : 症例 1 は 50 歳, 女性。LASIK 術後 3 か月目に右眼に DLK がみられた。症例 2 は 64 歳, 男性。左眼白内障術後, 両眼に LASIK 術を施行した。LASIK 術後 3 か月目に左眼に DLK がみられた。

結果 : 症例 1 は副腎ステロイドの点眼が有効であった。症例 2 はフラップ下の洗浄に加え, 副腎ステロイドの点眼および内服が有効であった。

結論 : LASIK 術後の患者に対して遅発性の DLK を念頭に置き, 長期的経過観察が必要と思われた。(日眼会誌 107 : 202-207, 2003)

キーワード : LASIK, DLK, 3 か月

Late Onset Diffuse Lamellar Keratitis

Rie Amano¹⁾, Koji Ohno¹⁾, Kimiya Shimizu¹⁾, Masanobu Suzuki¹⁾
Daisuke Aizawa²⁾ and Mari Komatsu²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Kitasato University School of Medicine²⁾Department of Orthoptics, Sannou Hospital

Abstract

Background : Diffuse lamellar keratitis (DLK) is marked by the presence of diffuse or multifocal infiltrates confined to the laser *in situ* keratomileusis (LASIK) interface. These infiltrates are culture-negative, and the etiology is thought to be noninfectious. Most cases of DLK occur within the first week or two following surgery.

Case : We describe two cases of diffuse lamellar keratitis that occurred 3 months after LASIK. These patients were treated with intensive topical corticosteroids.

Results : We treated the patients with topical corticosteroids, with rapid improvement in patient symptoms, visual acuity, and slit-lamp biomicroscopy.

Conclusion : DLK may occur three months after LASIK.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 202-207, 2003)

Key words : Laser *in situ* keratomileusis, Diffuse lamellar keratitis, Three months

I 緒 言

Diffuse lamellar keratitis (DLK) は laser *in situ* keratomileusis (LASIK) 術後早期合併症で, 術後 1~2 日に角膜フラップとベッドの間でびまん性に白色で進行性に浸潤性の混濁が生じる特有の疾患で, 1~2 週間以内に自然治癒するといわれている^{1)~3)}。今回, 我々は LASIK 術後早期ではなく, 3 か月目に発症した 2 例の DLK を経験した。本邦での遅発性 DLK の報告はなく, 若

干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症例 1 : 50 歳, 女性。

主 訴 : 近視矯正手術希望。

初診日 : 2000 年 5 月 16 日。

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし。

初診時所見 : 視力は右眼 0.05 (1.2 × -4.5 D ⊂ cyl -3.00 DA 5°), 左眼は 0.06 (1.2 × -6.50 D ⊂ cyl -0.75

別刷請求先 : 228-8555 相模原市北里 1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 清水 公也
(平成 13 年 12 月 10 日受付, 平成 14 年 7 月 25 日改訂受理)

Reprint requests to : Kimiya Shimizu, M.D. Department of Ophthalmology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato Sagami-hara 228-8555, Japan

(Received December 10, 2001 and accepted in revised form July 25, 2002)

DA 175°)であり、前眼部、中間透光体、眼底に異常はなかった。角膜厚(中央)は右眼 510 μm 、左眼 525 μm で、角膜内皮細胞数は右眼 2,808 個/ mm^2 、左眼 2,976 個/ mm^2 であった。シルマテスト(I 法変法)は右眼 6 mm、左眼 10 mm で、涙液層破壊時間は右眼 4 秒、左眼 6 秒であった。

手術：同年 6 月 22 日、両眼の LASIK を施行した。LASIK は当院における方法⁴⁾⁵⁾に基づき施行した。術前の処置は、術前 2 日間は塩酸オキシテトラサイクリン+硫酸ポリミキシン(テラマイシン眼軟膏[®])を寝る前 1 回塗布した。術日当日の消毒は塩酸オキシブプロカイン(ベノキシール[®])点眼麻酔後、希釈ポピオンヨード(イソジン[®])、オキシグルタチオン(BSS[®])で眼瞼皮膚および結膜を洗浄した。塩酸オキシブプロカイン(ミニムス[®])点眼を術直前に追加した。マイクロケラトームは Moria 社 LSK-ONE(Vacuum-ring+2, Stop-ring 7.75 mm)を使用し、吸引時間は右眼 21 秒、左眼 16 秒間であった。ケラトームの刃は各眼新品を使用した。マイクロケラトームの消毒はグルクロン酸クロルヘキシジン(ヒビテン[®])に 5 分間漬け、その後蒸留水で洗い流した。エキシマレーザーは Smooth Scan S2(Visx 社)を用い、矯正量は右眼球面-3.74 D 乱視-2.50 D 軸 5°, 左眼球面-5.34 D と正視を狙って決定した。手術は右眼、左眼の順で行った。術後は保護用眼鏡の装着を行った。術後 30 分で視力を測定し、細隙灯顕微鏡でフラップ、層間、角膜ベッドの状態を確認したが、フラップの位置不正や層間異物、層間出血はなかった。術後はラクトビオン酸エリスロマイシン(エコリシン[®])、フルオロメトロン(0.1% フルメトロン[®])、ジクロフェナク、ナトリウム(ジクロード[®])を 1 日 4 回点眼した。術後診察は 1 日、1, 2 週間、1, 2 か月と予定した。

術後経過：術後 1 か月目の視力は右眼 0.8(1.2 \times -0.25 D \subset cyl-0.50 DA 100°)、左眼は 1.5(矯正不能)であり、2 か月目の診察でも特に問題なく経過良好であった。しかし、同年 9 月 14 日(術後 12 週目)に右眼の異物感、流涙、視力低下を訴え受診した。左眼視力は 0.4(1.2 \times -0.25 D \subset cyl-3.50 DA 180°)で、細隙灯顕微鏡ではフラップのエッジと層間全体に細胞浸潤を伴う淡い白色混濁、フラップおよびベッドの実質浮腫がみられた(図 1 A, B)。細隙灯所見からステージ 2 に相当する DLK と診断した。フルオロメトロン(0.1% フルメトロン[®])の 1 時間おきの点眼と感染の可能性を考慮しレボフロキサシン(クラビット[®])の点眼も 1 日 4 回行った。11 月 1 日には右眼視力は 0.7(1.5 \times -1.50 D \subset cyl-2.00 DA 180°)と改善した。2001 年 1 月 17 日には角膜混濁も消失し、右眼視力は 0.2(1.2 \times -1.00 D \subset cyl-2.00 DA 180°)であり、自覚症状も消失した。また経過中、左眼は特に問題なかった。同年 4 月 13 日、視力および屈折の安定を待ち右眼の enhance photorefrac-

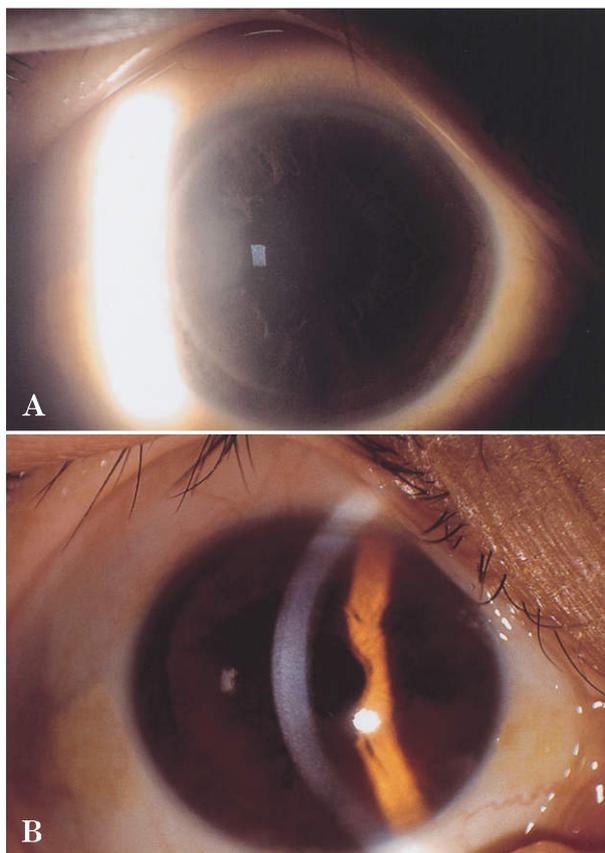


図 1 A, B 症例 1. Laser *in situ* keratomileusis (LASIK)術後 3 か月の右前眼部写真。

フラップエッジにステージ 2 の混濁とフラップの浮腫がみられた。上皮欠損や前眼部の炎症はなかった。

tive keratectomy (PRK) を施行した。Enhancement 後はラクトビオン酸エリスロマイシン(エコリシン[®])、フルオロメトロン(0.1% フルメトロン[®])、ジクロフェナクナトリウム(ジクロード[®])を 3 か月間点眼した。Enhancement 後 5 か月で右眼視力は 1.5(矯正不能)であり、経過良好である(図 2)。

症例 2：64 歳、男性。

主 訴：左眼の視力低下。

初診日：2000 年 11 月 17 日。

初診時所見：受診時視力は右眼 0.02(1.2 \times -7.25 D)、左眼は 0.01(0.5 P \times -16.0 D)で、左眼の核性白内障と両眼の近視様眼底であり、眼軸は右眼 26.0 mm、左眼 26.5 mm と左右差はなかった。2001 年 1 月 11 日に左眼の白内障手術を施行し、術後経過は良好であった。本人が近視矯正手術を希望された。同年 5 月 18 日の視力は、右眼は 0.02(1.2 \times -7.25 D)、左眼は 0.2(1.2-2.75 D \subset cyl-1.00 DA 85°)であった。角膜厚(中央)は右眼 567 μm 、左眼 564 μm で、角膜内皮細胞数は右眼 3,125 個/ mm^2 、左眼 2,832 個/ mm^2 であった。シルマテスト(I 法変法)は右眼 4 mm、左眼 3 mm であった。

手術：同年 5 月 18 日両眼の LASIK を施行した。

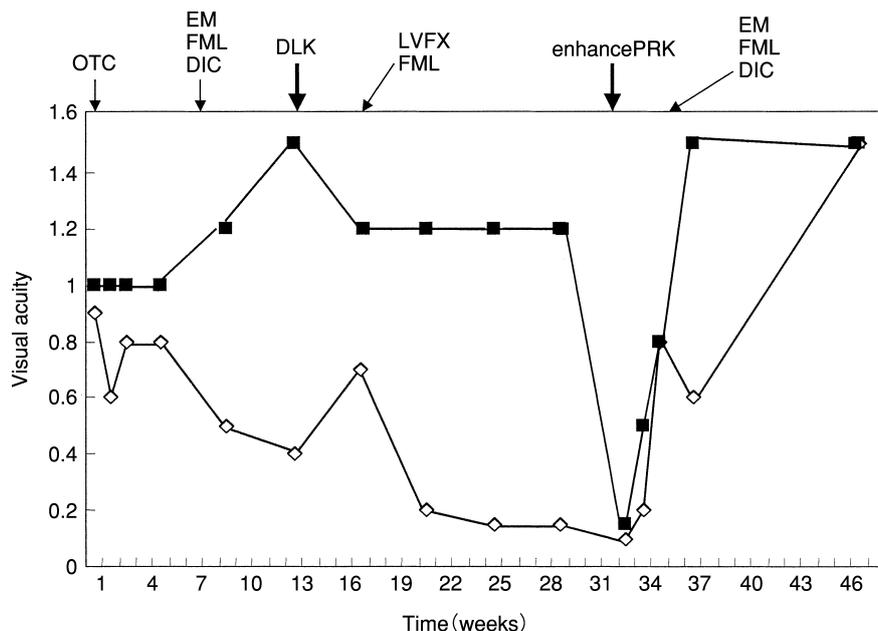


図 2 症例 1. 右眼視力経過.

■：矯正視力，◇：裸眼視力，OTC：テラマイシン眼軟膏，EM：エコリシン点眼液，FML：0.1%フルメトロン点眼液，DIC：ジクロード点眼液，LVFX：クラビッド点眼液，DLK：diffuse lamellar keratitis



図 3 症例 2. LASIK 後 3 か月の左前眼部写真.
瞳孔縁にかかるステージ 3 の強い混濁とフラップの浮腫がみられた。上皮欠損はなく、前眼部の透視は不良であった。



図 4 症例 2. フラップ洗浄後 1 か月の左前眼部写真.
瞳孔縁にかかるステージ 3 の強い混濁とフラップの浮腫は消失し、視力も改善した。

術前日はレボフロキサシン(クラビット®)の点眼を行い、皮膚、結膜の消毒およびマイクロケラトームの消毒は症例 1 と同様に行った。マイクロケラトームは Moria LSK-ONE を使用した。Vacuum-ring+2, Stop-ring 7.75 mm を使用し、吸引時間は右眼 10 秒、左眼 15 秒間であった。ケラトームの刃は各眼新品を使用し、マイクロケラトームの消毒も症例 1 と同様に行った。エキシマレーザーは Tecknolas 217 z (Bausch & Lomb 社) を用い、矯正量は右眼 -6.75 D、左眼 -3.38 D とした。手術は右眼、左眼の順で行った。術後特に問題はなかった。

術後経過：術後 1 か月目の視力は右眼 0.5 (1.5 × -

2.00 D ⊙ cyl - 0.25 DA 150°)、左眼は 1.0 × (1.5 × - 0.25 D ⊙ cyl - 1.25 DA 25°) であり、両眼とも経過良好であった。しかし、7 月 24 日に左眼のかすみを訴え受診した。同日右眼視力は 0.5 (1.2 × - 2.25 ⊙ cyl - 0.25 A 160°)、左眼視力は 0.4 × (0.6 × - 0.75 D ⊙ cyl - 0.5 DA 110°)。細線灯顕微鏡では左眼角膜にレーザー照射部に一致して層間全体に細胞浸潤を伴う白色混濁とフラップおよびベッドの実質浮腫があり(図 3)、混濁はステージ 3 に相当するものであった。プレドニゾロン(プレドニン®) 30 mg 3 日間の内服とリン酸ベタメタゾンナトリウム(リンデロン®) の 1 時間おきの点眼を開始し、レボフロキサシン(クラビット®) も 1 日 4 回点眼した。7 月 26

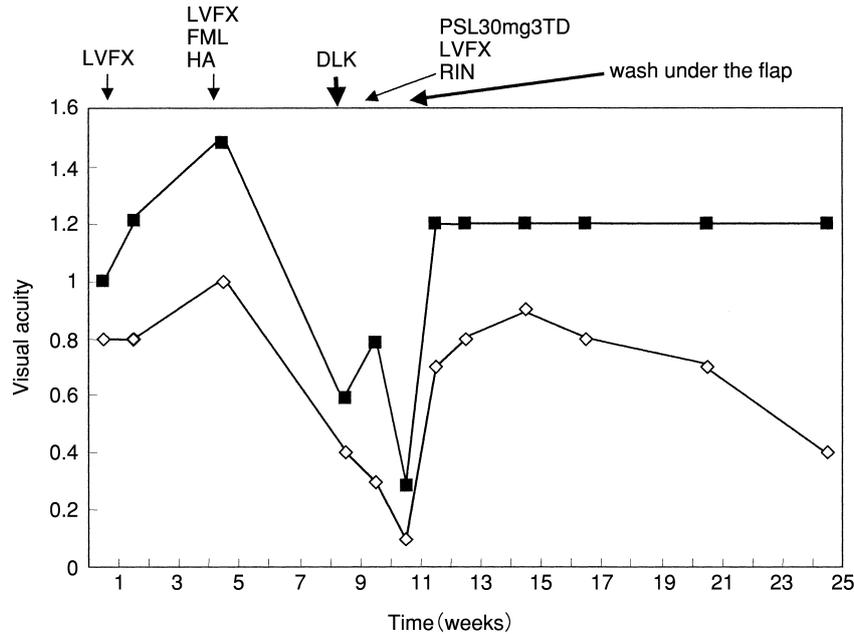


図 5 症例 2. 左眼視力経過.

■：矯正視力，◇：裸眼視力，LVFX：クラビッド点眼液，FML：0.1%フルメトロン点眼液，HA：ヒアレイン点眼液，RIN：リンデロン点眼液，PSL：プレドニン内服薬，DLK：diffuse lamellar keratitis

日受診時も混濁は改善せず，左眼視力は0.3×(0.7×-1.75 D⊙cyl-1.25 DA 70°)であった．そこで，フラップ下のBSS®による洗浄と培養を行い，リン酸ベタメタゾンナトリウム(リンデロン®)の結膜下注射を行った．点眼はリン酸ベタメタゾンナトリウム(リンデロン®)の1時間おきと，レボフロキサシン(クラビット®)の1日4回を継続し，混濁の改善を見ながら漸減した．フラップ下洗浄後5日目の左眼視力は0.1×(1.0×cyl-3.00 DA 20°)，混濁も著しく改善し，自覚症状も消失した．フラップ洗浄後1か月目の左眼視力は0.8(1.2×-0.50 D⊙cyl-1.25 DA 20°)である(図4)．また，右眼は経過中特に問題なかった．近方視に満足されているので，今のところ enhancement は考えていない(図5)．

III 考 按

近年，角膜を対象とした屈折矯正手術が種々開発され，臨床的にも多数の症例が施行されている．LASIKはPRKに比べ手術手技が難しいものの，Bowman膜を温存することにより術後の角膜上皮混濁がないことが利点とされ，強い近視に対する手術適応の拡大，術後疼痛の軽減，早期の視力回復などの利点が報告^{5)~9)}されている．一方，LASIKにも特有の合併症がいくつかあり，中でも1998年にSmithら³⁾によって報告されたDLKは新しい術後合併症として注目されている．

DLKは術後早期の合併症で視力低下，充血，疼痛を伴い1週間以内に発症するといわれている^{1)~3)}．角膜フラップと角膜ベッドの層間の炎症で，ケラトームのオイル，大気中のダスト，手袋のパウダーや金属のデブリ

ス，結膜やマイボーム腺の常在菌などの層間異物が原因^{9)~11)}として挙げられ，感染ではなくアレルギー反応と考えられている^{1)~3)9)~11)}．Petersら¹²⁾は臨床経過から孤発例と流行例があり，流行例の原因はグラム陰性桿菌の菌内毒素に起因するとしているが，その詳細は未だ不明である¹³⁾¹⁴⁾．

欧米においては術後遅発性のDLK^{15)~17)}の報告はあるが，本邦では今までに遅発性DLKの報告例はない．Weldonら¹⁷⁾の遅発性DLKの報告では6例すべてが男性であり，他の遅発性DLK^{15)~17)}を含めると9例中7例が男性であったが，今回我々が経験した症例は男女1例ずつであった．

我々が今回経験したDLKの2例は術後3か月目に発症したが，遅発性DLKの報告例^{15)~17)}では2~12か月(平均5.9か月)で発症している．

また，遅発性DLKは上皮欠損を伴うことが多く¹⁷⁾，9例中7例に上皮欠損がみられた^{15)~17)}．上皮欠損の存在は涙液層からの炎症性伝達物質の拡散を促し，DLKが発症すると考えられている¹⁷⁾．我々が今回経験したDLKは2例とも経過中一度も上皮欠損はみられなかった．術中および術後早期に層間異物の存在があればDLKの発症を予期することが可能であったが，DLKと診断されるまでの間に上皮やフラップ間に異常はなかった．

遅発性のDLKの原因としては，様々な複雑な因子が関与していると考えられる．2例とも当施設において他の症例と同様の術前，術後の点眼を施行しており，術中も特に問題はなかった．DLKが発症しやすいとされる

術後1~2週目にも炎症を思わせる所見はなかった。症例2ではフラップを起こして洗浄した際に培養を行ったが、結果は陰性であった。これは、遅発性の感染との鑑別を支持する結果であり、感染は局所的で実質の融解や不正乱視や偏心をもたらすとされるので、今回経験した症例は細隙灯所見からもDLKと診断可能であったといえる。

これら2例の共通点として2つの点が挙げられる。第1点は2例とも50歳を超えていることである。当施設においてLASIKを施行した患者の平均年齢は34歳であり、遅発性DLK 9例^{15)~17)}の平均年齢は46.8歳であり、中高年LASIK施行者には注意を要するといえる。第2点はシルマテスト(I法変法)で涙液分泌機能が低下していることである。症例1ではシルマテストおよび涙膜破壊時間ともに低下しており軽度ドライアイと考えられ、ドライアイの程度の強い右眼にDLKがみられた。症例2ではシルマテストが5mm以下でありドライアイである。2例とも経過観察中一度も角膜障害はみられなかったが、ドライアイとマイボーム腺機能低下は関連深く¹⁸⁾、加齢によるマイボーム腺機能低下も報告¹⁹⁾されている。また、マイボーム腺分泌がDLK発症の一因とされ注意を要するとの報告²⁰⁾もあり、高齢者のドライアイ患者の術前評価にマイボーム腺機能も重要と思われる。角膜障害がみられなくてもシルマテストが悪い症例では注意が必要である。

また、2例とも正視を狙ってLASIKを施行しているが、DLKの発症眼では乱視を伴ったregressionが生じた。症例1ではenhance PRKを施行し良好な視力が得られている。LASIK後のPRKはhazeやregressionの可能性が高いとの報告²¹⁾があるものの、hazeを生じた症例は生じなかった症例に比べ矯正度数が大きく、我々の症例のように追加矯正度数が小さい場合、再度フラップを起こすことによる危険性を考えPRKを選択した。しかし、放射状角膜切開(RK)、PRKなど角膜屈折手術を行ってある眼に対するPRKの追加手術は強い混濁が生じることを我々も経験しており²²⁾、今後の経過観察は重要と思われる。

幸いにして副腎ステロイド治療が有効であり視力予後も良好であったが、速やかなステロイド治療は治療予後を左右すると考えられる。異常を感じ早めに受診し、早期診断、早期治療開始ができたことも大事に至らなかった理由と考えられ、改めてインフォームド・コンセントの重要性を再認識した。

症例2では白内障術後にLASIKを施行している。今後、白内障術後のLASIK(Bi-optics)(清水公也:屈折矯正手術の基礎と臨床。有水晶体眼内レンズによる屈折矯正手術:第55回日本臨床眼科学会2001。京都)は増加すると思われる。LASIK術後の患者は通常の表層角膜障害とは異なる反応が起こるため、上皮障害がみられ

る危険のある年齢の高い患者や白内障術後のLASIKは遅発性DLK発症の可能性を踏まえ、より注意深く長期間の経過観察が必要と思われる。

文 献

- 1) **Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL**: Diffuse lamellar keratitis: Diagnosis and management [review]. *J Cataract Refract Surg* 26: 1072-1077, 2000.
- 2) **Kaufman SC, Matichouk DY, Chiou AGY, Beuermann RW**: Interface inflammation after laser in situ keratomileusis. *Sands of Sahara syndrome*. *J Cataract Refract Surg* 24: 1589-1593, 1998.
- 3) **Smith RJ, Maloney RK**: Diffuse lamellar keratitis. A new syndrome in lamellar refractive surgery. *Ophthalmology* 105: 1721-1726, 1998.
- 4) **鈴木雅信**: LASIKの基本. *眼科手術* 13: 511-515, 2000.
- 5) **大野晃司**: LASIKの現状(3). *眼科手術* 14: 451-456, 2001.
- 6) **Amano S, Simizu K**: Corneal endothelial changes after excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Am J Ophthalmol* 116: 253-260, 1995.
- 7) **清水公也**: LASIKの現状と術後管理. *日本の眼科* 71: 961-964, 2000.
- 8) **榎本喜久子, 清水公也, 橋本行弘**: LASIKによる近視矯正. *IOL & RS* 12: 269-273, 1998.
- 9) **Sarash T, Waring GO III, El-Maghraby A, el-Maghraby A, Moadel K, Grimm SB**: Excimer laser in-situ keratomileusis(LASIK) under a corneal flap for myopia of 2 to 20 D. *Trans Am Ophthalmol Soc* 93: 163-183, 1995.
- 10) **Rajesh F**: Diffuse lamellar keratitis: Are meibomian secretions responsible? *J Cataract Refract Surg* 27: 493-495, 2001.
- 11) **Kaufman SC**: Post-LASIK interface keratitis, Sand of Sahara syndrome, and microkeratome blades (letter). *J Cataract Refract Surg* 25: 603-604, 1999.
- 12) **Peters NT, Lingua RW, Kim CH**: Topical intrastromal steroid during laser in situ keratomileusis to retard interface keratitis. *J Cataract Refract Surg* 25: 1437-1437, 1999.
- 13) **Lam DS, Leung AT, Wu JT, Fan DS, Cheng AC, Wong Z**: Culture-negative ulcerative keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 25: 603-604, 1999.
- 14) **Holland SP, Mathias RG, Morck DW, Horsburgh GM**: Diffuse interface keratitis related to endotoxins released from sterilizer reservoir biofilms. *Ophthalmol* 107: 1227-1233, 2000.
- 15) **Chng-Godinich A**: Late Occurrent of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 119: 1074-1076, 2001.

- 16) **Keszei VA** : Diffuse lamellar keratitis associated with iritis 10 months after in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 27 : 1126—1127, 2001.
 - 17) **Weldon WH, Edward EM** : Late onset diffuse lamellar keratitis associated with an epithelial defect in six eyes. J Refract Surg 16 : 744—748, 2001.
 - 18) 島崎 潤 : マイボーム腺機能不全とドライアイ. あたらしい眼科 18 : 311—315, 2001.
 - 19) **Hykin PG, Bron AJ** : Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. Cornea 11 : 334—342, 1992.
 - 20) **Fogla R, Rao SK, Padmanabhan P** : Diffuse lamellar keratitis, Are meibomian secretions responsible?. J Cataract Refract Surg 27 : 493—495, 2001.
 - 21) **Carones F, Vigo L, Carones AV, Brancato R** : Evaluation of keratectomy retreatments after regressed myopic laser *in situ* keratomileusis. Ophthalmol 108 : 1732—1737, 2001.
 - 22) 林 瑛理, 福原雅之, 庄司信行, 清水公也, 宇賀茂三, 杉田潤太郎 : 近視矯正手術後に生じた角膜混濁に対して行われた Deep Lamellar Keratoplasty (DLK). 眼臨 93 : 1432—1433, 2000.
-