

## 宮田眼科病院における羊膜移植の使用法別成績

原 竜平<sup>1)</sup>, 宮田 和典<sup>1)</sup>, 宮井 尊史<sup>1)</sup>, 子島 良平<sup>1)</sup>  
米村 隆温<sup>1)</sup>, 野田 俊一<sup>2)</sup>, 天野 史郎<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>宮田眼科病院, <sup>2)</sup>野田産婦人科医院, <sup>3)</sup>東京大学医学部眼科学教室

### 要 約

目 的：羊膜移植の使用法別成績の検討である。

対象と方法：1998年3月から2003年5月までに、宮田眼科病院で羊膜移植を行った26例26眼(男性17例, 女性9例)について、手術成績をretrospectiveにグラフト, パッチ, スタッフと方法を分けて検討した。グラフトは角膜輪部機能不全の症例に対して輪部移植を併用する方法で行い, パッチは遷延性角膜上皮欠損の症例を, スタッフは角膜穿孔の症例を適応とした。成功基準は, グラフトは結膜および角膜の上皮化と輪部を越える異常組織の進入を防ぐこととし, パッチでは初回手術での角膜の上皮化, スタッフでは穿孔創の初回閉鎖とした。異なる目的で複数回手術を受けた症例については, それぞれについて検討された。

結 果：成功率は, グラフトで7/10(70%), パッチで2/6(33.3%), スタッフで9/13(73.3%)であった。非成功例では, グラフト, パッチにおいてはStevens-Johnson症候群の症例にみられ, スタッフにおいては特にMooren潰瘍などの症例に対して手術を繰り返す必要性が認められた。

結 論：今回の検討では, 羊膜移植は比較的良い成績を得ることができた。しかし, 現在用いられている方法では, 改善の難しい疾患もあり, 術前に適応を検討する必要がある。(日眼会誌 109:580-590, 2005)

キーワード：羊膜移植, 輪部移植, 角膜輪部機能不全, 遷延性角膜上皮欠損, 穿孔性角膜疾患

## Clinical Results of Amniotic Membrane Transplantation in Miyata Eye Hospital According to Surgical Methods

Ryuhei Hara<sup>1)</sup>, Kazunori Miyata<sup>1)</sup>, Takashi Miyai<sup>1)</sup>, Ryohei Nejima<sup>1)</sup>  
Takahiro Yonemura<sup>1)</sup>, Shunichi Noda<sup>2)</sup> and Shiro Amano<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Miyata Eye Hospital, <sup>2)</sup>Noda Obstetrics and Gynecology Clinic

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, University of Tokyo

### Abstract

**Purpose** : To evaluate clinical results of amniotic membrane transplantation according to three methods : graft, patching, and stuffing.

**Subject and Methods** : We retrospectively reviewed 65 patients (65 eyes) who received amniotic membrane transplantation by the three methods, graft, patching or stuffing during the period of March 1998 to May 2003 in the Miyata Eye Hospital. Application of surgery was determined as follows : graft with limbal transplantation for limbal dysfunction, patching for prolonged epithelial defect, and stuffing for corneal perforation. The criteria of success were defined as corneal and conjunctival epithelialization and prevention of invasion of proliferative tissues beyond the limbus for graft, corneal epithelialization for patching, and occlusion of perforated cornea at first use for stuffing, respectively.

**Results** : The rate of success was 7/10(70%) for

graft, 2/6(33.3%) for patching, and 9/13(73.3%) for stuffing. Unsuccessful graft and patching cases were recognized as Stevens-Johnson syndrome. In unsuccessful stuffing cases, especially in Mooren ulcer, it was recognized that the surgery would have to be repeated.

**Conclusions** : The clinical results of amniotic membrane transplantation were relatively good. However, there are still cases that are difficult to treat by the current means of amniotic membrane transplantation. It is necessary to evaluate the indication before surgery.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 580-590, 2005)

**Key words** : Amniotic membrane transplantation, Limbal transplantation, Limbal stem cell deficiency, Prolonged epithelial defect, Corneal perforation

別刷請求先：885-0051 都城市蔵原町6-3 宮田眼科病院 原 竜平  
(平成15年11月21日受付, 平成17年1月20日改訂受理)

Reprint requests to : Ryuhei Hara, M. D. Miyata Eye Hospital, 6-3 Kurahara, Miyakonojo 885-0051, Japan  
(Received November 21, 2003 and accepted in revised form January 20, 2005)

## I 緒 言

近年、眼表面再建において、羊膜移植術(amniotic membrane transplantation: 以下, AMT)が行われるようになり、瘢痕性角結膜疾患などで比較的良好な成績をあげている<sup>1)</sup>が、それでもなお治療困難な疾患や合併症も存在し<sup>2)~4)</sup>、その適応を再考する時期にきている。また、羊膜自体、様々な用途に用いられているが、その用途別に有用性を検討することは有意義なことであると考えられる。

島崎<sup>5)</sup>は羊膜による眼表面再建方法を、(1)基質を供給し角結膜上皮の分化・増殖を促進する「羊膜グラフト」、(2)病変部位を一時的に覆い創傷治癒を促進・実質融解の防止を目的とする「羊膜パッチ」、(3)角膜・強膜の欠損部位に代用実質として充填を目的とする「羊膜スタッフ」と分類している。

そこで今回、宮田眼科病院で羊膜を使用した症例について、グラフト、スタッフ、パッチの眼表面再建法別に術後成績を検討したので報告する。

## II 対象と方法

対象は 1998 年 3 月から 2003 年 5 月までに、宮田眼科病院で AMT を行った 26 例 26 眼〔男性 17 例、女性 9 例、年齢  $61.7 \pm 20.9$  (平均値  $\pm$  標準偏差) 歳〕であった。これらの症例をグラフト、スタッフ、パッチの各術式別に検討した。同一症例に対し、いくつかの術式を行われた場合も、それぞれの用途別に検討を行った。

羊膜は、ウイルス性疾患に罹患していない妊婦の帝王切開の際に得られた胎盤組織から、絨毛膜とともに用手的に胎盤から剥離、洗浄し、2 cm 角に切断して、グリセロールと DMEM を 1:1 に混合した保存液に入れて冷凍保存した。Marangon<sup>6)</sup>の報告もあり、感染の危険性も考え、経膈分娩の羊膜は使用していない。羊膜は、使用直前に常温解凍を行い、鑷子を用いて絨毛膜を

剥離し、上皮は残した状態で使用した。

また、比較的新しい治療法であるため、当院倫理委員会の承認および、全症例に対して十分なインフォームド・コンセントを得た上で、手術を行った。

### 1. グラフト

島崎<sup>5)</sup>によると、翼状片、瘢痕性角結膜症、水疱性角膜症、遷延性上皮欠損などを適応疾患として、羊膜グラフトを用いるとされている。前二者は、羊膜を基質として正常結膜上皮の進展を促し、また、後二者は正常角膜上皮の進展を促す目的で用いられている。当院では、現在のところ、前者の使用目的でのみグラフトとしての羊膜を使用している。

今回は、角膜輪部機能不全を対象として行った羊膜グラフトについて検討した。これらの疾患では、瘢痕組織を形成し、角膜輪部の障害を伴い、異常増殖組織の輪部を越える侵入を認め、また、角膜上皮幹細胞が障害されることにより、角膜上皮の回復が遅いことが知られている。今回、全症例について角膜幹細胞の供給による角膜上皮の再生も目的として、角膜輪部移植(limbal transplantation: 以下, LT)とともに併用する方法で手術が行われた。

対象は 10 例(男性 6 例、女性 4 例)、年齢は 19~77 歳〔 $56.9 \pm 19.8$  (平均値  $\pm$  標準偏差) 歳〕、観察期間は 4~31 か月〔 $13.4 \pm 10.6$  (平均値  $\pm$  標準偏差) か月〕で、対象疾患は原因不明の角膜輪部機能不全 3 例、アルカリ外傷 3 例、Stevens-Johnson 症候群(以下, SJS) 3 例、角膜潰瘍後 1 例となった。全例に AMT+LT を行ったが、LT の範囲は、角膜輪部の障害されている範囲に応じて行った。また、LT の術式分類は Holland の方法<sup>7)</sup>に準じて行い、自己結膜輪部移植(conjunctival limbal autograft: 以下, CLAU)が 2 例、アロ角膜輪部移植(kerato limbal allograft: 以下, KLAL)が 8 例となった。CLAU か KLAL かの選択は、障害されている部分が小さく、かつ健常のグラフトが採取できると判断した場合

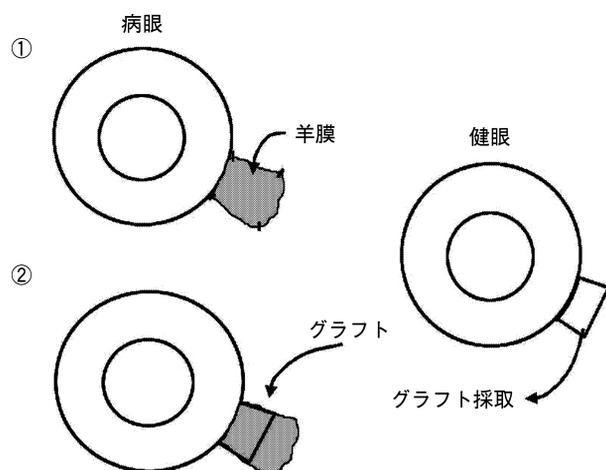


図 1 グラフト, AMT+CLAU のシェーマ。  
AMT: 羊膜移植術 CLAU: 自己結膜輪部移植

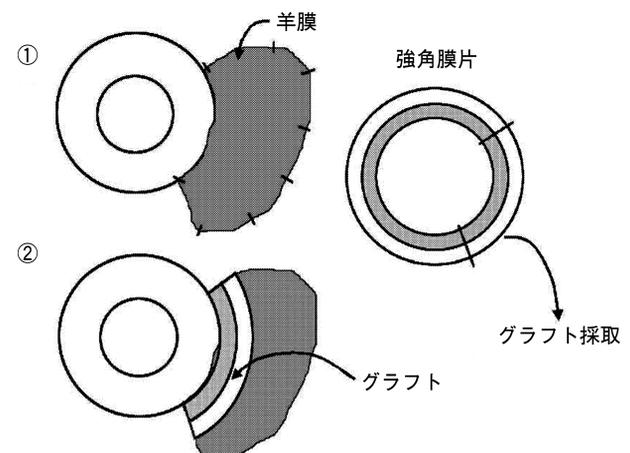


図 2 グラフト, AMT+KLAL のシェーマ。  
KLAL: アロ角膜輪部移植

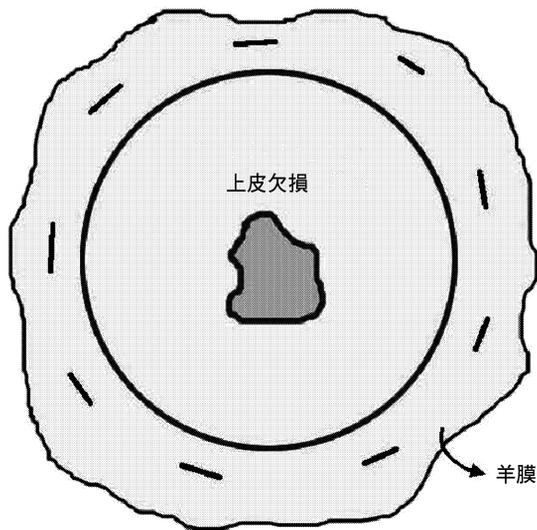


図3 パッチのシェーマ.

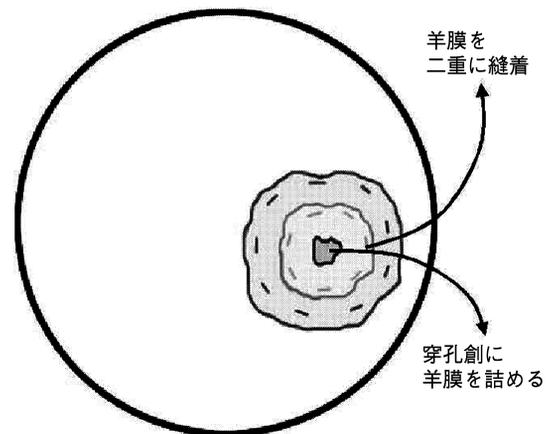


図4 スタッフのシェーマ.

症例によりアテロコラーゲンやバリプラスト P® を詰めている羊膜内に注入した。

表 1-1 グラフトの成績(1)

番号	年齢	性別	左右	原因	分類, 輪部障害の程度	術前視力
1	77	W	左	不明	上方 1/2 周	nd/20 cm
2	75	W	右	不明	下方 1/2 周	n.d/20 cm
3	69	M	右	不明	2, 8 時方向 1/6 周ずつ	0.4
4	67	M	左	角膜潰瘍(治療後)	全周	nd/40 cm
5	19	M	右	アルカリ外傷(瘢痕期)	木下IIIa, 輪部鼻側 1/2	1.0
6	35	M	左	アルカリ外傷(瘢痕期)	木下IIIa, 輪部鼻側 2/3	0.1
7	60	M	左	アルカリ外傷(瘢痕期)	木下IIIa, 輪部下方 2/3	0.8
8	48	W	右	SJS(瘢痕期)	全周	nd/20 cm
9	76	W	右	SJS(瘢痕期)	上方 2/3 周	0.15
10	43	M	右	SJS(瘢痕期)	全周	0.04
10	43	M	右	SJS(瘢痕期)	全周	0.02

W: 女性 M: 男性 SJS: Stevens-Johnson 症候群

のみに CLAU を行い, その他の場合は KLAL を選択した。

手術方法としては, CLAU, KLAL いずれの場合も, まず輪部が障害されている部分に相当する異常瘢痕組織の角膜および結膜下部分を強膜が露出するまで除去し, 露出した強膜部分に羊膜を上皮側が上になるように 10-0 バイオソルブ® で完全に覆うように縫着した。

CLAU では, 健常な角膜輪部を含みテノン嚢を残すように結膜移植片を切除し, 羊膜上に 10-0 バイオソルブ® で縫着した。局所ステロイドは原則術後 3 か月で中止とした(図 1)。

KLAL では, 眼球摘出後 1 週間以内のドナー角膜の強角膜片から, 角膜部分は輪部から 1.5 mm 程度, 強膜部分は輪部から 0.5 mm 程度のマージンを取り, 範囲は輪部機能不全の範囲をカバーするように移植片を作製した。これを 10-0 ナイロン糸で羊膜上から角膜輪部に縫着した(図 2)。局所ステロイドは原則術後 12 か月程度で中止した。

今回の症例では, 異常結膜組織の輪部を越える角膜への進入を全例に認めていた。このことは, 角膜幹細胞の

バリア機能の破綻が原因と考えられるため<sup>8)</sup>, 成功基準は, AMT によるグラフト本来の目的である羊膜被覆部の結膜上皮の回復に加え, 経過観察期間中異常増殖組織の増殖が輪部を越えないこととした。また, LT は角膜上皮幹細胞の供給をも目的としているため, さらに角膜上皮の回復をも満たしているものについて成功とした。

## 2. パッチ

対象は 6 例(男性 4 例, 女性 2 例), 年齢は 44~84 歳(58.0±18.3 歳), 観察期間は 1~24 か月(5.7±9.0 か月)で, 対象疾患は遷延性上皮欠損を来した症例とした。その原因疾患としては, SJS 3 例(全例 LT+AMT 後), 輪部機能不全を伴う Werner 症候群で全層角膜移植術後の移植片不全を起こしている症例 1 例, 栄養障害性角膜潰瘍 1 例, Mooren 潰瘍 1 例であった。

術式は全例病変部位を上皮側が上になるように羊膜で覆い, 10-0 ナイロン糸による連続縫合で縫着する方法で行った(図 3)。抜糸および羊膜除去の時期は, 羊膜が自然に外れ始めたときか, 外れなかった場合は 2 週間経過したときとした。

パッチを行った症例の成功基準を初回手術で欠損部の

表 1-2 グラフトの成績(2)

番号	既往手術	術式	詳細術式	観察期間(月)
1	—	AMT+KLAL	LT 上方 1/2 周	31
2	—	AMT+KLAL	LT 下方 1/2 周	14
3	PEA+IOL, PTK (角膜混濁に対し)	AMT+CLAU	2, 8 時方向 1/6 周ずつ	25
4	—	AMT+LKP+KLAL	LT 全周	31
5	—	AMT+KLAL	LT 鼻側 1/2 周	11
6	—	AMT+KLAL	LT 鼻側 2/3 周	6
7	—	AMT+CLAU	LT(3 mm 角 2 個)	4
8	結膜嚢形成	AMT+KLAL	LT 全周	5
9	PKP+ECCE+IOL, 角膜搔把	AMT+KLAL	LT 上方 2/3 周	5
10	—	AMT+KLAL	LT 全周	9
10	AMT+KLAL	AMT+KLAL	LT 全周	6

PEA：水晶体乳化吸引術 IOL：眼内レンズ PTK：治療的角膜切除術 PKP：全層角膜移植術  
 ECCE：白内障嚢外摘出術 AMT：羊膜移植術 KLAL：アロ角膜輪部移植 CLAU：自己結膜輪部移植  
 LT：角膜輪部移植

表 1-3 グラフトの成績(3)

番号	結膜上皮化	角膜上皮化	進展防止	術後視力	その他の眼疾患
1	+	+	+	0.01	白内障
2	+	+	+	0.01	白内障, 角膜混濁
3	+	+	+	1.2	—
4	+	+	+	0.5	白内障
5	+	+	+	1.2	—
6	+	+	+	0.2	角膜混濁
7	+	+	+	1.2	—
8	+	—	+	sl(+)	白内障
9	+	—	+	0.02	移植片混濁
10	+	—	—	0.02	白内障
10	+	—	—	0.3	白内障

表 1-4 グラフトの成績(4)

番号	追加手術, 転帰	最終視力	特記事項
1	3 か月後 PEA+IOL	0.8	—
2	9 か月後角膜混濁に対し PKP+ECCE+IOL	0.1	—
3	—	1.2	—
4	17 か月後白内障が進行し, PEA+IOL	1.2	—
5	—	1.0	—
6	術後 6 か月で中断	0.2	—
7	—	1.2	—
8	角膜上皮欠損遷延し, 3 か月後パッチを行う	sl(+)	—
9	3 か月後 PKP, 術後上皮化せず 4 か月後パッチ	0.01	—
10	上皮欠損改善せず 3 か月後再グラフト	0.02	—
10	3 か月後中心菲薄化穿孔のためスタッフ	0.3	2 回目

上皮化がなされたものとした。

### 3. スタッフ

対象は 13 例(男性 9 例, 女性 4 例), 年齢は 13~91 歳 (56.9±23.2 歳), 観察期間は 1~33 か月 (9.1±10.7 か月) で, 対象疾患は角膜穿孔を来した疾患とし, 原因疾患としては Mooren 潰瘍 1 例, 外傷 3 例, 兔眼(ハンセン病) 2 例, SJS 1 例, リウマチ性角膜穿孔 2 例, 栄養障害性角膜潰瘍 1 例, 原因不明の角膜穿孔 1 例であっ

た。

術式は, 最初に穿孔部を覆うように 10-0 ナイロン糸の連続縫合で羊膜を逢着し, 縫合の隙間から穿孔創部を充填できる大きさの羊膜を挿入した。その上を別の羊膜で覆い 10-0 ナイロン糸の連続縫合で縫着するという方法で行った(図 4)。前房の消失している例に対しては, サイドポートを 9 時方向に作製し, BSS PLUS® で前房を形成した。また, なかなか閉鎖の得られない症例や閉

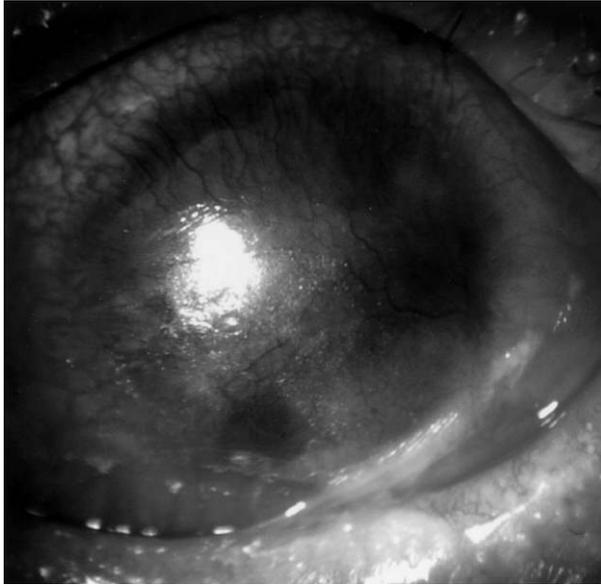


図 5 Stevens-Johnson 症候群に対するグラフト (KLAL+AMT)術前(症例 8).

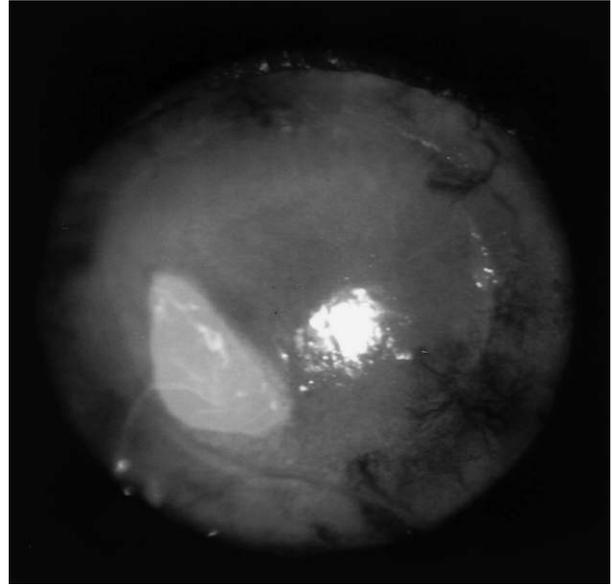


図 6 Stevens-Johnson 症候群に対するグラフト (KLAL+AMT)術後(症例 8).

表 2-1 パッチの成績(1)

番号	年齢	性別	左右	原因	輪部障害の程度	術前視力
8	48	W	右	SJS(瘢痕期)	全周	sl(+)
8	48	W	右	SJS(瘢痕期)	全周	不明
8	48	W	右	SJS(瘢痕期)	全周	不明
9	76	W	右	SJS(瘢痕期)	上方 2/3 周	0.01
10	44	M	右	SJS(瘢痕期)	全周	不明
11	46	M	右	輪部機能不全 (Werner 症候群)	全周	0.04
12	84	M	左	栄養障害性角膜潰瘍	—	0.04
13	50	M	右	Mooren 潰瘍	—	1.0

表 2-2 パッチの成績(2)

番号	既往手術	術式	羊膜除去	観察期間(月)
8	結膜嚢形成, AMT+KLAL	AMT	4 日	2
8	結膜嚢形成, AMT+KLAL, AMT	AMT	7 日	2
8	結膜嚢形成, AMT+KLAL, AMT 2 回	AMT	5 日	2
9	PKP+ECCE+IOL, 角膜搔把, AMT+KLAL	AMT	14 日	1
10	AMT+KLAL 2 回, AMT, LKP	AMT	14 日	2
11	ICCE, PKP, Lectomy, 毛様体光凝固	AMT	4 日	1
12	PKP+ECCE+IOL	AMT	14 日	4
13	ブラウン手術 3 回, LKP 2 回	AMT	14 日	24

鎖困難が予想される症例には、血漿分画製剤である生理的組織接着剤(ベリプラスト P®)やアテロコラーゲンを創部の羊膜部に注入した。

スタッフを行った症例の成功基準を、初回手術での穿孔創の閉鎖を得られたものとした。

### III 結 果

#### 1. グラフト

グラフトの結果を表 1-1~4 に示す。全例において羊膜被覆部の結膜上皮の回復が認められた。SJS 1 例(症例 10)に輪部を越える異常結膜組織の進展を認めた。また、角膜上皮に関しては、SJS 3 例全例に術後遷延性上皮欠損が出現し、その後 2 例(症例 8, 9)にパッチ目的

表 2-3 パッチの成績(3)

番号	上皮化	上皮欠損再発	術後視力	その他の眼疾患
8	-	4日後	不明	白内障
8	-	7日後	不明	-
8	+	-	sl(+)	-
9	-	14日後	0.01	移植片混濁
10	-	3か月後	mm	白内障
11	-	15日後	0.02	緑内障, 無水晶体眼
12	+	-	0.02	角膜潰瘍後混濁
13	+	-	0.8	-

表 2-4 パッチの成績(4)

番号	追加手術, 転帰	最終視力	特記事項
8	4日後羊膜脱落し再パッチ	不明	グラフト後
8	7日後羊膜脱落し再パッチ	不明	2回目
8	5日後羊膜脱落	sl(+)	3回目
9	上皮化せずも脳梗塞発症のため中断	0.01	グラフト後
10	上皮化も石灰化および血管侵入, 3か月後再欠損	mm	グラフト, パッチ後
11	LTを予定するも自己中断	0.02	-
12	1か月後角膜混濁に対し PKP	0.02	-
13	潰瘍進行により2か月後再度 LKP	0.8	-

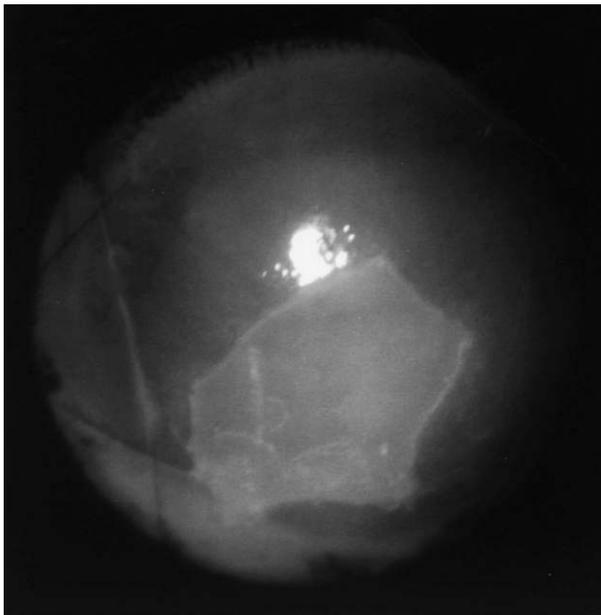


図 7 Stevens-Johnson 症候群に対するパッチ術前(症例 10).

角膜上皮剥離が遷延していた。

の AMT を追加し, 1 例(症例 10)には再度 AMT+LT (KLAL) を追加したが, 3 か月後に角膜の中心部が菲薄化し穿孔したためスタッフ目的の AMT を追加した。代表例として症例 8 の術前(図 5)と術後(図 6)を示す。

角膜輪部機能不全全体では 10 例中 7 例(70%), 原因疾患ではアルカリ外傷 3 例中 3 例, 角膜潰瘍後 1 例中 1 例, 原因不明 3 例中 3 例が今回の基準でのグラフト成功例と考えられた。

また, LT の術式別では, AMT+KLAL の 8 例中 5

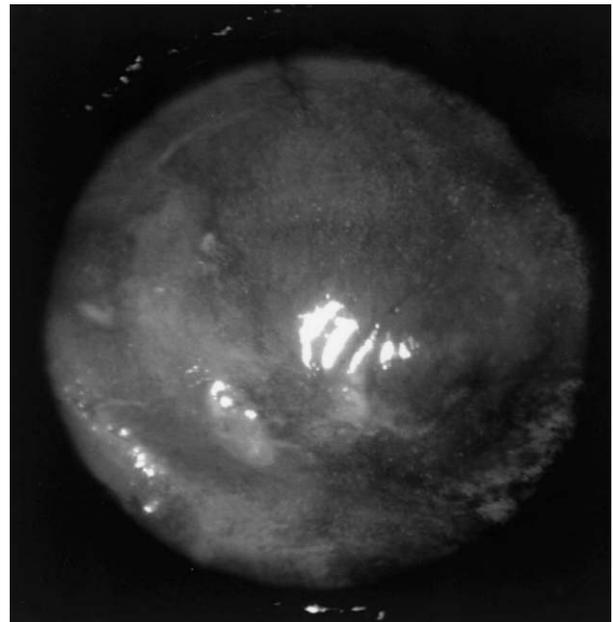


図 8 Stevens-Johnson 症候群に対するパッチ術後(症例 10).

パッチ除去後, 上皮剥離は改善していたが, この 3 か月後再度上皮剥離を発症する。

例が, AMT+CLAU 2 例中 2 例が成功となった。

## 2. パッチ

パッチの結果を表 2-1~4 に示す。角膜上皮の回復がみられたものは SJS(グラフト後 2 例, グラフトおよびパッチ後 1 例含む)3 例中 0 例, Mooren 潰瘍 1 例中 1 例, 全周の角膜輪部機能不全を伴う Werner 症候群 1 例中 0 例, 栄養障害性角膜潰瘍 1 例中 1 例であった。これより, パッチを行った症例全体の成功率は 6 例中 2 例

(33.3%)であった。グラフト術後に上皮欠損が遷延した SJS 3 例のうち 1 例(症例 8)では、4 日後羊膜が脱落したため、再パッチを行い、また 7 日後羊膜の再脱落を認めたため、再度パッチを行い、さらに 5 日後羊膜が脱落した時点で上皮化が得られた。また、他の SJS の例(症例 9)では、術後 2 週目で羊膜を除去したものの、上皮化は認められず、オフロキサシン眼軟膏投与で様子を見ていたものの、術後 1 か月で脳梗塞を発症し、治療中断となった。また、別の SJS の症例(症例 10)ではグラフト後の穿孔に対し、スタッフで閉鎖しなかったため表層角膜移植術を行い、術後の遷延性上皮剥離(図 7)に対しパッチを行った症例であるが、2 週目の羊膜除去時、角膜の上皮化が認められた(図 8)が、石灰化、異常結膜の侵入、瞼球癒着が徐々に進行し、3 か月後再度上皮剥離を認め遷延化している。Werner 症候群の症例(症例 11)では、術後 2 週目に羊膜を除去した時点では上皮化を認めたものの、翌日には上皮欠損を認め、石灰化および移植角膜実質内への血管侵入を来す結果となった。

### 3. スタッフ

結果を表 3-1~4 に示す。疾患別の初回閉鎖例は、SJS(グラフト後)1 例中 0 例、栄養障害性角膜潰瘍 1 例中 0 例、Mooren 潰瘍 1 例中 0 例、真菌性角膜炎後 1 例中 1 例、外傷 3 例中 3 例、兎眼(ハンセン病) 2 例中 2 例、リウマチ性角膜穿孔 2 例中 2 例、水疱性角膜症 1 例中 1 例、原因不明 1 例中 0 例であった。全体の成功率は、13 例中 9 例(73.3%)で初回閉鎖が得られた。また、閉鎖の得られなかった Mooren 潰瘍 1 例(症例 16)に 4 回、原因不明の角膜穿孔 1 例(症例 21)に 3 回、栄養障

害性角膜潰瘍 1 例(症例 15)に 1 回の再手術を同じドナー羊膜を用いて追加したところ、これらの症例では最終的には閉鎖を得られた。また、閉鎖の得られなかった SJS 1 例(症例 10)に対しては、角膜が入手可能であったこともあり、再手術としては表層角膜移植術を行った。ただし、閉鎖は得られたものの、移植したグラフト上に上皮剥離が遷延し、パッチ目的の AMT を追加し

表 3-1 スタッフの成績(1)

番号	年齢	性別	左右	原因	術前視力
10	44	M	右	SJS	不明
15	31	M	右	栄養障害性角膜潰瘍	nd/30 cm
15	31	M	右	栄養障害性角膜潰瘍	不明
16	50	W	左	Mooren 潰瘍	0.8
16	50	W	左	Mooren 潰瘍	0.3
16	50	W	左	Mooren 潰瘍	不明
16	50	W	左	Mooren 潰瘍	不明
16	50	W	左	Mooren 潰瘍	不明
16	50	W	左	Mooren 潰瘍	不明
17	86	M	左	真菌性角膜炎後	nd/30 cm
18	75	M	右	外傷	nd/30 cm
19	81	M	右	外傷	0.03
20	13	M	右	外傷	0.01
21	61	W	右	原因不明	0.6
21	61	W	右	原因不明	0.6
21	61	W	右	原因不明	0.5
21	61	W	右	原因不明	0.5
22	68	M	右	兎眼 ハンセン病	mm
23	79	M	左	兎眼 ハンセン病	nd/30 cm
24	72	W	右	リウマチ	nd/20 cm
25	79	M	右	水疱性角膜症	sl(+)
26	91	W	右	リウマチ	0.15

表 3-2 スタッフの成績(2)

番号	既往手術	術式	観察期間(月)
10	AMT+KLAL 2 回	AMT+BP	3
15	—	AMT	9
15	AMT	AMT	9
16	ブラウン手術, LKP	AMT+AC	31
16	ブラウン手術, LKP, AMT+AC	AMT+BP	30
16	ブラウン手術, LKP, AMT+AC, AMT+BP	AMT+BP	30
16	ブラウン手術, LKP, AMT+AC, AMT+BP 2 回	AMT+BP	30
16	ブラウン手術, LKP, AMT+AC, AMT+BP 3 回	AMT+BP	30
17	—	AMT	11
18	Lectomy	AMT	8
19	—	AMT+BP	20
20	囊腫切除, 結膜囊部分切除, 結膜縫合, 人工硬膜移植	AMT	33
21	—	AMT+BP	34
21	AMT+BP	AMT+AC	33
21	AMT+BP, AMT+AC	AMT+BP	33
21	AMT+BP 2 回, AMT+AC	AMT+結膜被覆	31
22	—	AMT	9
23	—	AMT+BP	20
24	LI, ECCE	AMT+BP	1
25	Lectomy, ECCE	AMT	6
26	—	AMT	1

た。また、症例 16 では上下 2 か所に交互に穿孔が生じ、片方の穿孔を閉じるともう片方から Seidel が陽性となり最終的には閉鎖が得られたものの、手術回数は 4 回を数えた(図 9, 10)。

また、スタッフの手術は計 21 回行われたうち、生理的組織接着剤を用いた手術は計 9 回行われたことになり、うち 4 回で閉鎖を得られた。閉鎖を得られなかった 5 回のうち、3 回は Mooren 潰瘍の再手術例で、1 回は SJS, 1 回は原因不明の症例であった。

表 3-3 スタッフの成績(3)

番号	閉鎖	術後視力	その他の眼疾患	特記事項
10	-	不明	白内障	グラフト後
15	-	不明	-	-
15	+	nd/30 cm	-	2 回目
16	-	0.3	白内障	-
16	-	不明	白内障	2 回目
16	-	不明	白内障	3 回目
16	-	不明	白内障	4 回目
16	-	不明	白内障	5 回目
17	+	nd/10 cm	角膜白斑, 白内障	-
18	+	nd/30 cm	白内障, 緑内障	-
19	+	0.01	弱視, 無水晶体眼	-
20	+	mm	虹彩嚢腫, 緑内障	-
21	-	0.6	-	-
21	-	0.5	-	2 回目
21	-	0.5	-	3 回目
21	+	1	-	4 回目
22	+	0.4	-	-
23	+	nd/30 cm	-	-
24	+	0.02	無水晶体眼	-
25	+	sl(+)	緑内障, 無水晶体眼	-
26	+	0.1	白内障	-

## IV 考 按

眼類天疱瘡や SJS のような角膜輪部機能不全, 上皮幹細胞機能が失われている瘢痕性角結膜疾患では, AMT に加え LT を併用することにより予後が改善されるとの報告<sup>9)</sup>がある。今回, アルカリ外傷, 原因不明の角膜輪部機能不全に対しては AMT+LT を行い, 輪部を越える異常組織の侵入阻止および羊膜被覆部の結膜上皮の回復というグラフトの目的は達成することができた。しかし SJS に対しては, 全例角膜上皮欠損の改善の目的は達することができず, 今回のアロ輪部移植併用の術式, KLAL+AMT では治療困難な結果がみられた。SJS では両眼ともに角膜輪部が障害され, CLAU を用いることが難しいことが多く, KLAL を選択せざるを得ない状況も少なくない。Gomes ら<sup>10)</sup>の報告では, 重度の SJS に対して近親者のアロ輪部移植(living related corneal limbal/conjunctival allograft)について検討されているが, この方法でも 20% の成功率と難治症例であることがわかる。また, Shimazaki ら<sup>11)</sup>は重度の SJS に対する KLAL+AMT の成功は涙液機能と関連があることを報告している。今回の我々の SJS の 3 例はともにシルマ値が 5 mm 以下であった。SJS に対して KLAL を選択する場合は, 事前の涙液機能の評価が重要である可能性が再確認された。また, 輪部機能不全に対する CLAU+AMT の有用性は報告<sup>12)</sup>されているが, この術式では健常組織を傷害することも考え, 我々は病変部が小さいものに限り, CLAU+AMT を選択した。今回の検討では, たとえ病変部が大きくとも, SJS 以外の疾患ならば KLAL+AMT とともに良好な結

表 3-4 スタッフの成績(4)

番号	追加手術, 転帰	最終視力
10	1 週後 LKP 行い閉鎖もグラフト上上皮欠損遷延し 3 週後パッチ追加	不明
15	1 週後羊膜自然脱落し, 再度スタッフ行う	不明
15	穿孔部中心に近く, PKP を予定中	nd/30 cm
16	手術部位は一旦閉鎖も 1 か月後別の部位に穿孔しスタッフ行う	0.3
16	翌日上方に Seidel 認め, スタッフ追加	不明
16	1 週後, 下方に Seidel 認め, スタッフ再度行う	不明
16	翌日, 上方に Seidel 認め, スタッフ行う	不明
16	1 か月後 LKP にて閉鎖 2 か月後悪性緑内障を発症し, Vit+Lensec+LKP	0.7
17	角膜白斑, 白内障に対し PKP+ECCE+IOL 予定中	nd/10 cm
18	1 か月後施術部補強目的で LKP	nd/30 cm
19	-	0.01
20	Seidel なくなるも, 経過とともに眼球癆に	sl(+)
21	術後二重前房, 2 週後に Seidel (+) で再スタッフ	0.6
21	5 日後から Seidel (+), SCL で様子をみるが閉じず 3 週後再スタッフ	0.5
21	1 か月後に Seidel (+), SCL で閉じず 2 か月後再スタッフ	0.5
21	-	1
22	-	0.4
23	-	mm/30 cm
24	穿孔部が瞳孔に近いため 1 か月後 PKP を行う	0.3
25	-	sl(+)
26	PEA+IOL 予定	0.1

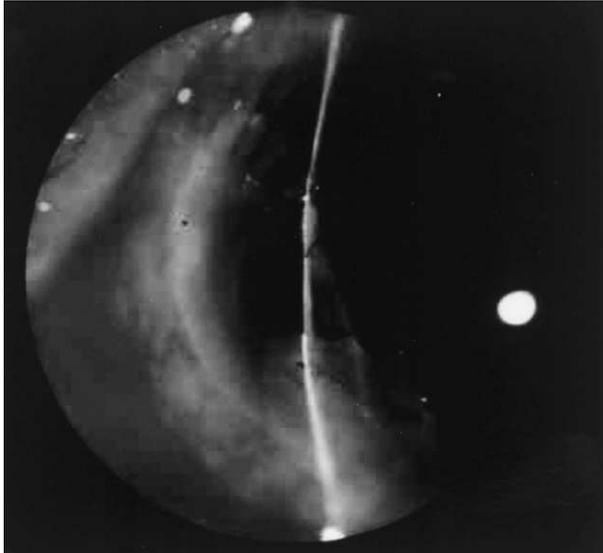


図 9 Mooren 潰瘍による角膜穿孔(症例)1回目のスタッフ手術後。

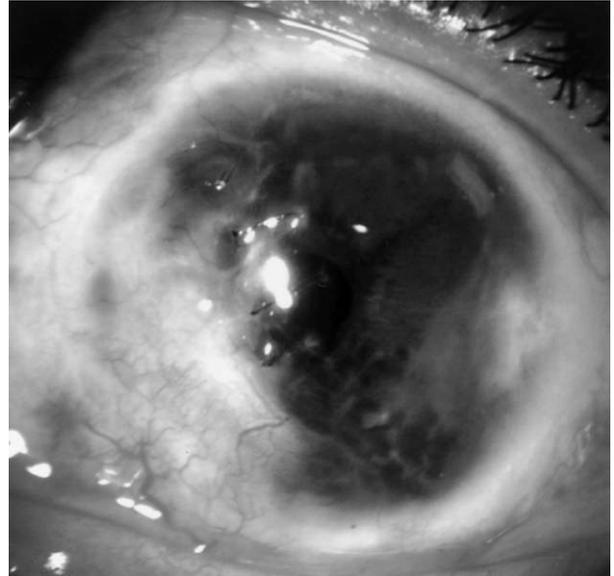


図 10 Mooren 潰瘍による角膜穿孔(症例).  
5回目のスタッフを行い、最終閉鎖は得られた。

果が得られているので、どちらの術式も輪部機能不全に対する有用な治療法であると考えられる。

Kim ら<sup>13)</sup>はパッチにより蛋白分解酵素抑制や、羊膜に含まれる成長因子やサイトカインの作用、ヒアルロン酸による炎症細胞の接着などの様々なメカニズムが関与することにより、角膜上皮欠損部位を羊膜で覆うことで創傷治癒を促進できると報告している。また、急性潰瘍性壊死性のヘルペス角膜炎、水疱性角膜症、化学外傷急性期、アレルギー性角膜潰瘍、神経麻痺性角膜潰瘍などにもパッチは応用されている<sup>14)~19)</sup>。しかし今回、SJS や Werner 症候群のように角膜輪部機能が広範囲に障害を受けるような疾患では、パッチを施行しても上皮欠損の改善は一時的で、経過とともに上皮欠損、石灰化、異常結膜の侵入が認められる例もあった。Joseph ら<sup>2)</sup>による重篤な化学/熱外傷により角膜輪部機能が広範囲に障害されている症例に対する成績不良の報告にあるように、パッチにより術後角膜上皮が再生する条件として、輪部の正常構造(Pallisades of Vogt)が機能していることが必要条件となると考えられる。今回、改善の得られなかった、SJS 3例(症例8~10)では、いずれも事前にAMT+LT(KLAL)が行われていたが、角膜幹細胞の供給の意味での輪部機能の改善効果はまだ不十分であったと考えられる。また、角膜輪部機能不全を伴う Werner 症候群の症例(症例11)では、AMT+LT など輪部機能を改善させる手術がむしろ必要であったのかもしれない。今回のパッチの成績は33.3%と比較的改善率が良くないが、症例9や11のように、いったんは上皮化している例もあるため、パッチにより上皮を改善させた後、どのように上皮欠損の再発を防ぐかということが今後の課題である。根治させるためにはLTその他の方法で上皮幹細胞を再生することが事前に必要ではないかと

も考えられる。ただし、羊膜を病変部位の上に張るだけという術式の容易さを考えても、状況によっては上皮欠損を放置しているよりも、次の治療までの対症療法の意味で行う価値はあるように思われる。

Solomon ら<sup>20)</sup>や Prabhasawat ら<sup>21)</sup>は羊膜を強膜や角膜の欠損部に詰め、その上に基質としての(グラフトとしての)羊膜を置き、さらにその上から羊膜をパッチングする multilayer amniotic membrane transplantation の有効性を報告しており、今回我々の結果でも初回閉鎖で13例中9例(73.3%)、最終的には12例に穿孔創の閉鎖を得ることができた。ただし、今回初回手術で閉鎖を得られなかった症例が4例あり、特に Mooren 潰瘍の症例(症例16)では、アテロコラーゲンを用いて1回、ベリプラスト P<sup>®</sup>を用いても3回閉鎖が得られなかった。この症例では、穿孔に対し表層角膜移植術を行われていたが、グラフト接合部からの leak を認め、スタッフを行うもの上下2か所の穿孔部があり、交互に穿孔を繰り返すという難症例であった。こうした症例に対してはAMTを繰り返さずに2か所を含む広範囲のLKPなどを行っておれば早期閉鎖が得られたのかもしれない。この症例では、穿孔部が瞳孔縁から少しずれていたため、手術回数は多かったものの最終的には矯正視力0.7と比較的良好な視力が得られた。がしかし、症例15や症例24は瞳孔縁に羊膜パッチ部がかかってしまっており、穿孔部位が白く混濁として残ったために視機能改善は難しく、二期的に角膜移植などで改善を必要とする症例もあった。ただ、我が国では移植角膜のドナー数が少ないために、緊急性を要する穿孔性角膜疾患に対し早期に角膜移植を行うことは難しいが、保存期間が3か月と長く、角膜より比較的入手しやすい羊膜を代用するこ

とは有用であると考えられる。

今回、我々は羊膜移植について、グラフト、パッチ、スタッフと使用法別の成績を検討した。手術の成功は症例によって大きく異なるため、術前に十分な評価を行うことが重要であると考えられた。特に、SJS では輪部機能が著しく障害されているため、グラフト、パッチ、を使用して角膜上皮を治癒させることが難しく、スタッフも良い結果は得られなかった。また、Mooren 潰瘍で 2 か所の穿孔があった症例では、スタッフでの穿孔創閉鎖が困難である場合があることが今回の検討で明らかになった。このような難治症例に対しては、羊膜移植を行うに当たり、特にその適応を十分に検討し、羊膜に限らず症例に応じた治療法を選択していくことが必要ではないかと考えられた。また今後、羊膜を用いた培養角膜上皮移植や、培養口唇粘膜上皮移植などの新たな方法が考案、実用化されつつあるが<sup>22)~26)</sup>、従来の難治症例に対し、希望を与えるものであって欲しいと我々は期待している。

#### 文 献

- 1) **Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, et al** : Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 340 : 1752—1753, 1999.
- 2) **Joseph A, Dua HS, King AJ** : Failure of amniotic membrane transplantation in the treatment of acute ocular burns. *Br J Ophthalmol* 86 : 831, 2002.
- 3) **Gabler B, Lohmann CP** : Hypopyon after repeated transplantation of human amniotic membrane onto the corneal surface. *Ophthalmology* 107 : 1344—1346, 2000.
- 4) **Anderson SB, de Souza RF, Hofmann-Rummelt C, Seitz B** : Corneal calcification after amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 87 : 587—591, 2003.
- 5) 島崎 潤 : 羊膜移植の臨床応用. *眼科手術* 15 : 25—29, 2002.
- 6) **Marangon FB, Alfonso EC, Miller D, Remonda NM, Muallem MS, Tseng SC** : Incidence of microbial infection after amniotic membrane transplantation. *Cornea* 23 : 264—269, 2004.
- 7) **Holland EJ** : Epithelial transplantation for the management of severe ocular surface disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 94 : 677—743, 1996.
- 8) **Dua HS, Azuara-Blanco A** : Limbal stem cells of the corneal epithelium. *Surv Ophthalmol* 44 : 415—425, 2000.
- 9) **Tsubota K, Satake Y, Ohyama 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.
- 10) **Gomes JA, Santos MS, Ventura AS, Donato WB, Cunha MC, Hofling-Lima AL** : Amniotic membrane with living related corneal limbal/conjunctival allograft for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 121 : 1369—1374, 2003.
- 11) **Shimazaki J, Shimmura S, Fujishima H, Tsubota K** : Association of preoperative tear function with surgical outcome in severe Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 107 : 1518—1523, 2000.
- 12) **Meallet MA, Espana EM, Grueterich M, Ti SE, Goto E, Tseng SC** : Amniotic membrane transplantation with conjunctival limbal autograft for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 110 : 1585—1592, 2003.
- 13) **Kim JS, Kim JC, Na BK, Jeong JM, Song CY** : Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res* 70 : 329—337, 2000.
- 14) **Siennicka A, Pecold-Stepniewska H, Czajka M** : Transplantation of amniotic membrane for patients with bullous keratopathy and chemical and thermal burns. *Klin Oczna* 105 : 41—45, 2003.
- 15) **Heiligenhaus A, Li H, Hernandez Galindo EE, Koch JM, Steuhl KP, Meller D** : Management of acute ulcerative and necrotising herpes simplex and zoster keratitis with amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 87 : 1215—1219, 2003.
- 16) **Meller D, Pires RT, Mack RJ, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, et al** : Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology* 107 : 980—989 ; discussion 990, 2000.
- 17) **Takano Y, Fukagawa K, Miyake-Kashima M, Tanaka M, Asano-Kato N, Dogru M, et al** : Dramatic healing of an allergic corneal ulcer persistent for 6 months by amniotic membrane patching in a patient with atopic keratoconjunctivitis : A case report. *Cornea* 23 : 723—725, 2004.
- 18) **Tsubota K, Fujishima H** : Dramatic healing of an allergic corneal ulcer persistent for 6 months by amniotic membrane patching in a patient with atopic keratoconjunctivitis : A case report. *Cornea* 23 : 723—725, 2004.
- 19) **Chen HJ, Pires RT, Tseng SC** : Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 84 : 826—833, 2000.
- 20) **Solomon A, Meller D, Prabhasawat P, John T, Espana EM, Steuhl KP, et al** : Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocoeles, and deep ulcers. *Ophthalmology* 109 : 694—703, 2002.
- 21) **Prabhasawat P, Tesavibul N, Komolsuradej**

- W** : Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent cornealepithelial defect with and without stromal thinning and perforation. *Br J Ophthalmol* 85 : 1455—1463, 2001.
- 22) **Sangwan VS, Vemuganti GK, Iftekhar G, Bansal AK, Rao GN** : Use of autologous cultured limbal and conjunctival epithelium in a patient with severe bilateral ocular surface disease induced by acid injury : A case report of unique application. *Cornea* 22 : 478—481, 2003.
- 23) **Nakamura T, Koizumi N, Tsuzuki M, Inoki K, Sano Y, Sotozono C**, et al : Successful regrafting of cultivated corneal epithelium using amniotic membrane as a carrier in severe ocular surface disease. *Cornea* 22 : 70—71, 2003.
- 24) **Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Sotozono C, Kinoshita S** : Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 108 : 1569—1574, 2001.
- 25) **Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Sotozono C, Kinoshita S** : Cultivated corneal epithelial transplantation for ocular surface reconstruction in acute phase of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 119 : 298—300, 2001.
- 26) **Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Yamamoto K, Adachi E**, et al : Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 351 : 1187—1196, 2004.
-