

## 羊膜移植併用線維柱帯切除術を施行した薬剤性偽眼類天疱瘡の 1 例

樋野 景子, 森 和彦, 外園 千恵, 池田 陽子  
成瀬 繁太, 石橋 健, 南條由佳子, 木下 茂

京都府立医科大学眼科学教室

### 要 約

背景：抗緑内障点眼薬により偽眼類天疱瘡を生じた重症緑内障の治療は、抗緑内障点眼薬の中止を必要とするものの眼圧コントロールが不良となりやすい。しかし、偽眼類天疱瘡に対する手術治療の予後は不良である。

症例：患者は 85 歳男性で、落屑緑内障で種々の抗緑内障点眼薬を処方されたが眼圧コントロールが困難であった。角膜上皮障害が著しいために当院眼科に紹介されたが、初診時に高度の角膜上皮障害に加えて、瞼球癒着を認め、抗緑内障点眼薬による重症偽眼類天疱瘡と診断した。眼圧が高く保存的な眼圧コントロールは望めないと判断したため、術前に十分な消炎を図って羊膜移植

併用線維柱帯切除術を施行し、さらに術後の角結膜癒着化と濾過胞の癒着をシクロスポリン、シクロフォスファミド、ベタメサゾン投与で予防して良好な眼圧コントロールを得ることができた。

結論：薬剤性偽眼類天疱瘡を合併した緑内障に対し羊膜移植併用線維柱帯切除術は有用である。(日眼会誌 110 : 312—317, 2006)

キーワード：薬剤性偽眼類天疱瘡, 羊膜, 線維柱帯切除術

## A Case of Severe Glaucoma with Pseudopemphigoid Successfully Treated by Filtration Surgery Using Amniotic Membrane

Keiko Hino, Kazuhiko Mori, Chie Sotozono, Yoko Ikeda  
Shigeta Naruse, Takeshi Ishibashi, Yukako Nanjo and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

### Abstract

**Background** : It is necessary to decrease topical anti-glaucoma medication for severe glaucoma with pseudopemphigoid caused by anti-glaucoma eye drops. Glaucoma filtering surgery is often needed instead of medication, but the prognosis is poor because it induces scar formation and makes the filtering bleb vanish.

**Case** : An 85-year-old male patient with exfoliation syndrome had twice undergone glaucoma surgery about ten years previously. His intra-ocular pressure (IOP) was high despite topical anti-glaucoma medication. At the first examination in our hospital, he had severe superficial punctate keratopathy, blepharitic shortening and symblepharon, and we therefore diagnosed severe pseudopemphi-

goid induced by anti-glaucoma eye drops. Because his IOP could not be controlled by topical and general medication, we conducted a glaucoma filtering operation using amniotic membrane.

**Conclusion** : The administration of oral anti-inflammatory drugs before and after surgery and the use of amniotic membrane prevented post-operative scar formation and the progress of symblepharon, resulting in the successful control of IOP after surgery.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 312—317, 2006)

**Key words** : Pseudopemphigoid, Amniotic membrane, Glaucoma filtering operation

別刷請求先：602-0841 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 森 和彦  
(平成 17 年 3 月 24 日受付, 平成 17 年 7 月 22 日改訂受理) E-mail : kmori@koto.kpu-m.ac.jp

Reprint requests to : Kazuhiko Mori, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan

(Received March 24, 2005 and accepted in revised form July 22, 2005)

## I 緒 言

薬剤毒性による角膜上皮障害は、初期には輪部の充血、点状表層角膜症から始まり、次に角膜上皮中央部にフルオレセイン透過性の亢進がみられ、さらに悪化すると、うず巻き状に染色される角膜上皮障害や角膜上皮欠損を来すようになる。さらに進行すると、palisades of Vogt (POV) の消失、瞼球癒着、結膜上皮や血管の侵入などを生じて癍痕性の角結膜上皮障害、すなわち、偽眼類天疱瘡に至る<sup>1)~3)</sup>。このような薬剤性偽眼類天疱瘡は難治性角結膜上皮疾患の一つとして位置づけられており、種々の点眼薬によって惹き起こされるが、特にピロカルピン、 $\beta$ -ブロッカーやジピペフリンなどの抗緑内障点眼薬が原因となることが多い<sup>4)~7)</sup>。抗緑内障点眼薬による薬剤性偽眼類天疱瘡では眼表面の治療のために抗緑内障点眼薬の減量あるいは中止が必要となるが、その際にしばしば眼圧コントロールが不良となる。しかし、眼類天疱瘡や偽眼類天疱瘡は手術侵襲により眼表面の癍痕化が進行する可能性が高く、内眼手術の予後は不良である<sup>8)~10)</sup>。今回、抗緑内障薬の多剤併用により重症の偽眼類天疱瘡を発症し、羊膜移植併用線維柱帯切除術を施行して良好な結果を得た症例を経験したので、その臨床経過を報告する。

## II 症 例

患者：85 歳，男性。

主 訴：視力低下，視野狭窄。

既往歴：1986 年に左眼網膜静脈分枝閉塞症に対して網膜光凝固術を施行。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：落屑緑内障の診断のもと、近医にて両眼に 2 回ずつ線維柱帯切除術を施行された(手術時期は 1988 年および 1990 年)。2 回目の術後から眼圧は両眼とも 15~20 mmHg となり安定して経過していたが、視野狭窄が徐々に進行し、1996 年には視力が右眼手動弁(矯正不能)、左眼 0.02(矯正不能)となった。1997 年から右眼眼圧が上昇して 40~50 mmHg となり、左眼眼圧は抗緑内障薬 3 剤(2% 塩酸ピロカルピン、2% 塩酸カルテオロールおよび 1% 塩酸ドルゾラミド)の点眼下にて 15~19 mmHg であった。次第に薬剤性角膜上皮障害が進行したために 0.1% ベタメサゾン を 1 日 2 回投与されたが改善なく、POV 消失、ハリケン状角膜上皮障害を認めるに至ったため当院紹介となった。

初診時所見：2001 年 2 月 6 日当院初診時における視力は、右眼は光覚を消失しており、左眼は眼前手動弁(矯正不能)であった。眼圧は右眼 40 mmHg、左眼 32 mmHg であり左眼の視野は湖崎分類 Vb 期(図 1)であった。細隙灯顕微鏡検査にて右眼に虹彩ルベオーシスを認め、両眼に瞼球癒着、結膜囊短縮、角膜浮腫、ハリ

ケン状角膜上皮障害を認めた(図 2)。

術前経過：右眼は光覚を消失していたため特に積極的な治療を行わなかった。左眼の術前術後経過を図 3 に示す。まず眼表面の治療のために 2% 塩酸ピロカルピンと 2% 塩酸カルテオロールを中止し、アセタゾラミドの内服に変更した。しかし、2 月 8 日には左眼眼圧が 42 mmHg まで上昇してコントロール困難となったため、点眼を 2 剤とも再開した。眼圧が 25 mmHg 程度に安定したところで、上皮毒性が 2% 塩酸カルテオロールよりも強いと考えられる 2% 塩酸ピロカルピンを中止し、0.1% ベタメサゾン を 0.1% フルオロメトロンに変更した。このような抗緑内障点眼薬の減量とステロイド投薬により輪部の炎症と角膜上皮障害は次第に減少し、眼表面の炎症が落ち着いたため、3 月 22 日に左眼の線維柱帯切除術を予定した。さらなる消炎と術後の癍痕形成予防を目的として、手術の 2 日前からシクロスポリン 2 mg/kg/日 を、術前日からベタメサゾン 1 mg/日 を投与した。

手術：結膜囊の短縮と瞼球癒着のため開瞼器の装着が困難であったが、手術侵襲を少なくするために瞼球癒着の解離を必要最小限に留めて開瞼器を装着した。以前の手術癍痕を回避して輪部より 8 mm の部分で結膜切開を行い、穿孔創を作成しないように注意しながらスプリング剪刀にて結膜を剥離した。0.04% マイトマイシン C (MMC) を用いた線維柱帯切除術を通常の方法で施行し、同一創から水晶体超音波乳化吸引術および人工レンズ挿入術を行ったのちに、10-0 ナイロンで 4×4 mm の強膜弁を 5 針縫合した。その後、術後の癍痕形成予防のために羊膜を縫着した。まず、上皮側を上にした羊膜を輪部にて強膜に 4 針縫合したのちに反転し、反転した羊膜の上皮側が露出した強膜全体に接する状態で結膜下

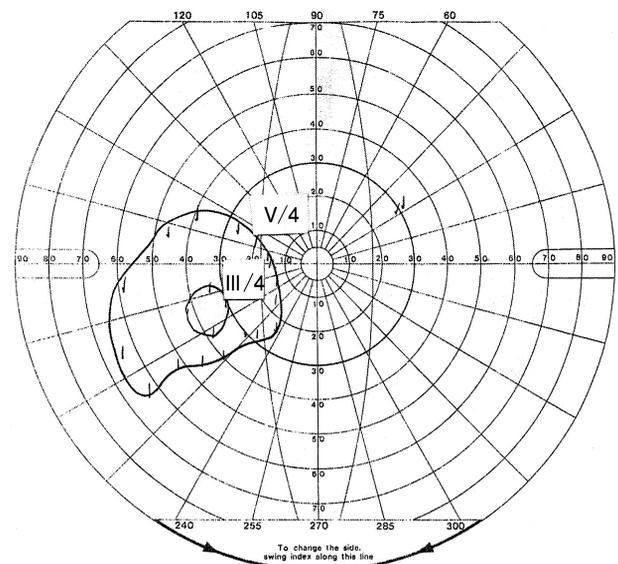


図 1 術前の動的視野検査。  
湖崎分類の Vb 期であった。

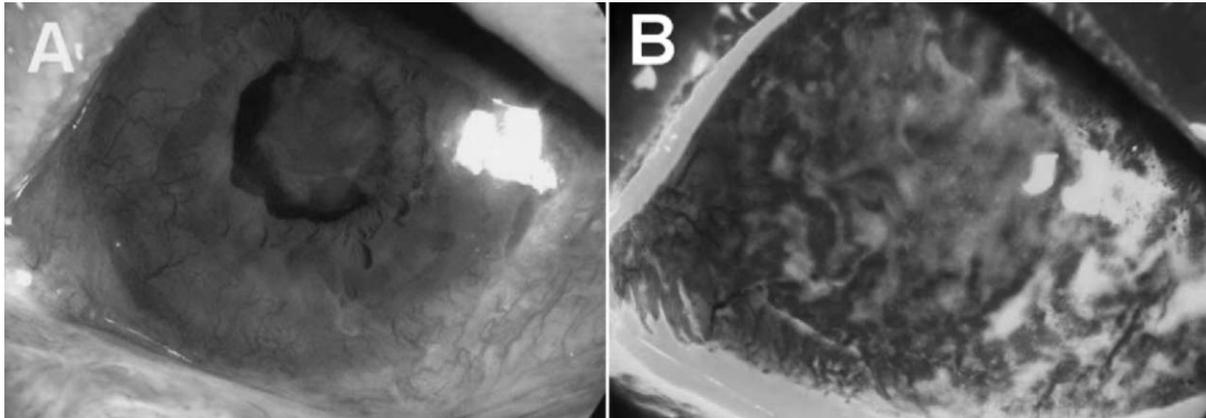


図 2 初診時の前眼部所見.

- A: 結膜充血, 結膜嚢の短縮, 全周性の角膜血管侵入を認め, 角膜輪部には POV (Palisade of Vogt) を認めない.
- B: フルオレセイン染色にて, 角膜表面が全て結膜上皮で置換されていることが分かる.

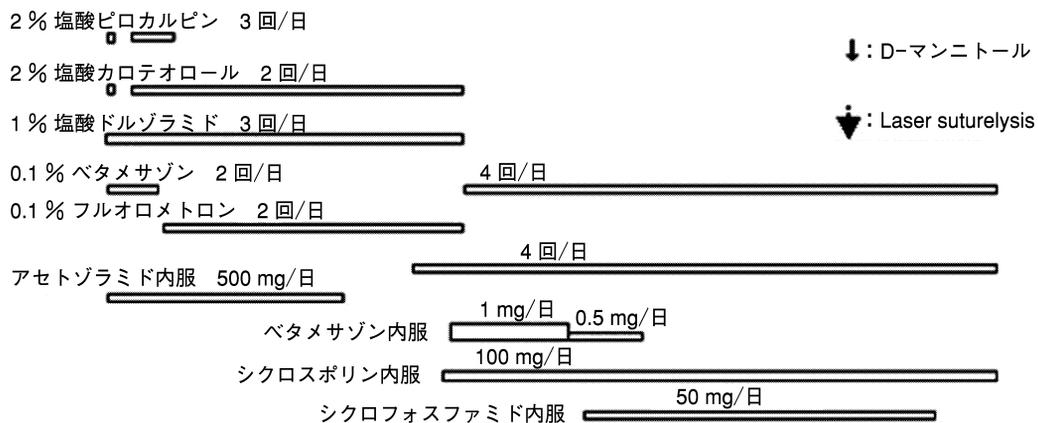
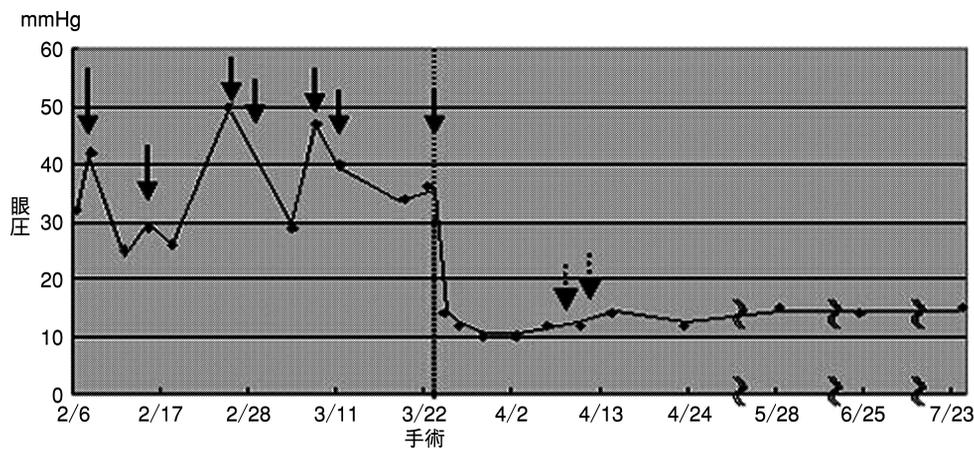


図 3 術前術後の投薬と眼圧の経過.

術前は高浸透圧利尿剤で眼圧をコントロールし, 同時に眼表面の消炎を図った.  
術後の眼圧コントロールは良好であり, 術後 35 か月に至るまで視野の進行を認めない.

に広げて結膜をかぶせた. 円蓋部側の羊膜断端は縫合せずにフリーの状態では結膜下に広げ, 結膜を連続縫合して耳下側の結膜下にデカドロンを注入して手術を終了した(図 4).

術後経過: 術後はベタメサゾン 1 mg/日の内服を 14 日間行った後に, 0.5 mg/日を 12 日間行った. また,

シクロスポリンは 100 mg/日の内服を術後 5 か月行った後に 50 mg/日を 9 か月間行った. 局所投与はノフロキサシン, 0.1% ベタメサゾンに依りながら続けている. 術翌日の濾過胞形成は良好であったが, 術後 2 週目あたりから濾過胞形成がやや不良となってきたため, 術後 17 および 21 日に laser suturelysis を行い, シクロフォ

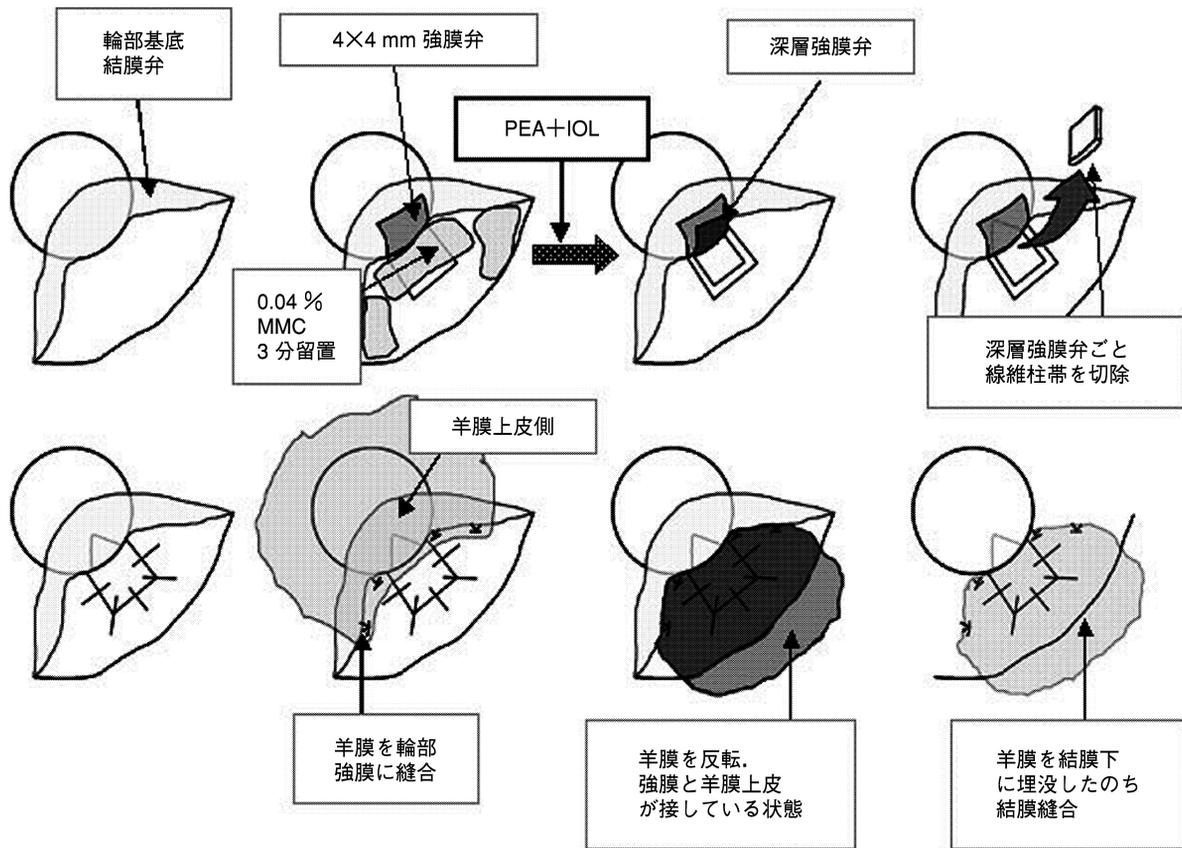


図 4 手術シエマ.

0.04%マイトマイシン C(MMC)併用線維柱帯切除術, 白内障手術を施行後, 10-0 ナイロンを用いて羊膜を輪部強膜に縫合した. PEA: 超音波乳化吸引術, IOL: 眼内レンズ挿入術.

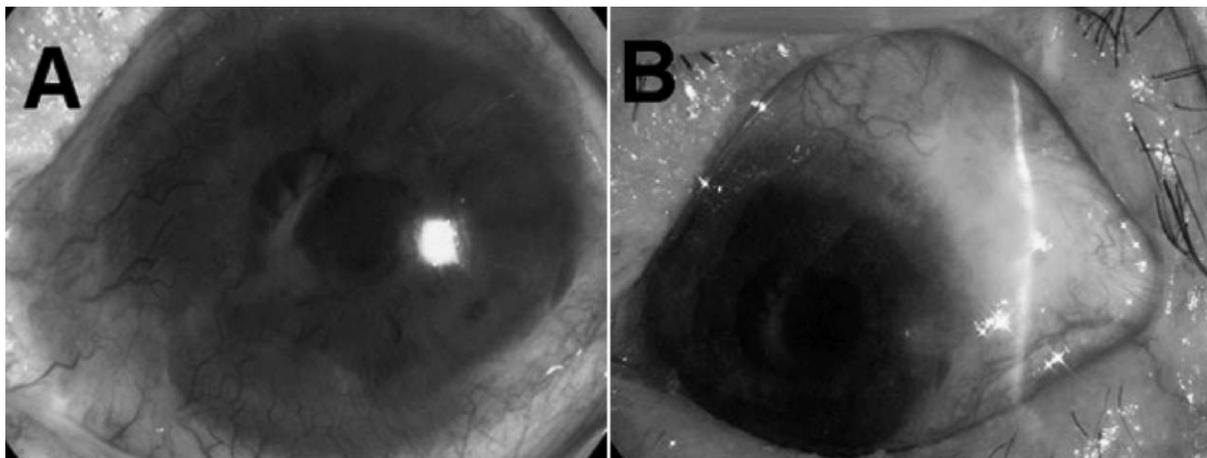


図 5 術後 1 年における前眼部所見.

A: 術後の炎症は軽微であり, 上皮障害の消失とともに角膜の透明性が改善した.  
B: 濾過胞形成は良好であった.

スファミド 50 mg/日の内服を開始し, 術後 3 か月半まで行った. 眼表面は術直後より炎症所見に乏しく, 術後 36 か月の現在まで瞼球癒着の進行など癥痕性変化を生じていない(図 5). 現在に至るまで濾過胞は良好な状態を保持できており, 左眼視力は 0.01, 眼圧は抗緑内障点眼薬を使用せずに 14 mmHg 程度で安定している(図

3). 術後 35 か月の時点で左眼動的視野検査の結果は術前と比べて進行を認めない.

### III 考 按

抗緑内障薬による薬剤性偽眼類天疱瘡では, 眼表面の癥痕性変化の進行を抑えるために抗緑内障点眼薬を中止

し消炎のためにステロイドを局所投与する必要があるが、眼圧コントロールが不良となることが懸念される。逆に緑内障治療を優先して抗緑内障薬の点眼を続けた場合には、角結膜の癒痕化が進み視力低下を来すことになる。抗緑内障点眼薬を中止し、かつ眼圧をコントロールできることが望ましいが、そのためには観血的治療を行う必要がある。

薬剤性偽眼類天疱瘡は、手術を契機に癒痕性変化が急速に進行することがある<sup>8)~10)</sup>ため、眼表面の炎症を十分に鎮静化してからでなければ内眼手術を行うことができない。そのため眼表面の状態、眼圧、残存視野を全て考慮して手術時期を決定せねばならない。今回の症例は末期緑内障であり、手術を急ぐ必要があった。しかし、初診時には眼表面の炎症が著明であり、そのままの状態では手術を施行してもすぐに濾過胞が消失してしまうことが予想された。このため抗緑内障点眼薬の減量とステロイド点眼によって眼表面の消炎を得ることに1か月を費やしたが、結果的にはこの1か月間の消炎が濾過胞の形状を良好に保つという結果をもたらしたと考えられる。

眼類天疱瘡や偽眼類天疱瘡に対する緑内障手術は、線維柱帯切除術よりも濾過胞を作らない線維柱帯切開術が癒痕形成の影響を受けないために適していると思われる。しかしながら、今回の症例は末期緑内障であり、術後目標眼圧がlow teenであったため、線維柱帯切除術を選択した。さらに術後の癒痕形成により濾過胞が消失することを抑制する目的で羊膜移植を併用した。

1995年のKimら<sup>11)</sup>の報告以降、羊膜はStevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡、化学外傷、熱傷、翼状片などに対する眼表面再建、遷延性上皮欠損の修復、角膜潰瘍穿孔の閉鎖、水疱性角膜症の疼痛軽減などにおいて用いられ、いずれも良好な成績が示されている<sup>12)~21)</sup>。羊膜はIV型コラーゲンやラミニンからなる厚い基底膜を持ち、Transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )とそのレセプターの発現を抑制することにより結膜下結合組織の癒痕性変化を抑制すると推測されている<sup>22)23)</sup>。このことより手術後の濾過胞消失を防ぐ効果が期待できる。また、偽眼類天疱瘡では角結膜上皮細胞の増殖能が低下していると考えられる。そのような症例においては羊膜を留置することにより術後の穿孔や縫合不全を回避し、かつ術後の結膜上皮再生をうながす作用も期待できる<sup>15)</sup>。今回の症例では羊膜がこれらの作用により濾過胞の癒痕形成抑制や術後の穿孔回避に貢献したことも良好な眼圧維持が可能になった要因の一つと考えられた。

薬剤性偽眼類天疱瘡の術後に癒痕性変化が進行した場合には結膜下結合組織の増殖により濾過胞が消失するため、早期に眼圧コントロールが不良になる可能性がある。したがって、眼類天疱瘡や偽眼類天疱瘡に線維柱帯切除術を行った際には、術前後の十分な消炎により結膜下結合組織の増殖抑制を行うことが非常に重要である。

今回の症例においては術前後にシクロスポリン2 mg/kg/日とベタメサゾン1 mg/日の内服を行った。シクロスポリンはTリンパ球からのインターロイキン-2の産生を抑制するほか転写因子NFAT(nuclear factor of T cells)ファミリーの核内移行を制御し、種々のサイトカイン産生を抑制する<sup>24)</sup>。今回の症例においてシクロスポリンは、消炎以外に凍結保存羊膜上皮の持つ抗原性<sup>25)</sup>を抑制するにも役立ったと考えられた。また、ステロイドは末梢血中から炎症局所へのリンパ球の遊走、凝集を阻止する作用を持つ<sup>26)</sup>。さらに、結膜下結合組織の増殖を抑制する目的でシクロフォスファミド1 mg/kg/日以内服した。シクロフォスファミドは細胞内核小体、DNA、RNAに作用し細胞分裂を抑制する作用がある<sup>27)28)</sup>。今回の症例には羊膜移植とともに術後の投薬も重要であったと考えられる。

ただし、これらの薬剤の使用に際しては副作用を念頭に置かなければならない。最も懸念すべき副作用としてはシクロスポリンでは肝腎機能障害、シクロフォスファミドでは骨髄抑制、出血性膀胱炎がある。今回の症例では経過中に白血球数が6,400個/ $\mu$ lから3,900個/ $\mu$ lにまで減少したため、術後3か月においてシクロフォスファミドを中止した。重篤な副作用の発現を防ぐためには、シクロスポリンのトラフ値のチェック(50~100 ng/mlに保つ)を行い、検査結果と所見に合わせて投薬量を調節するとともに、全身的症状にも注意を払い1~2週間に1度の末梢血液一般検査や生化学検査を行うことが必要である。

今回の症例では手術による眼表面の癒痕化を懸念するあまりに手術時期が遅れ、中心視野を失ってしまったが、もっと早い段階で手術を行っていれば中心視野を保持することができ、さらに手術後の抗緑内障点眼薬の中止により薬剤性上皮障害もこれほどには進行しなかった可能性がある。眼類天疱瘡や偽眼類天疱瘡に対する内眼手術は十分な消炎を得て行えば決して禁忌ではないので、時期を逃さず積極的に手術を施行するべきであると考えられた。

## 文 献

- 1) Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR : Induced ocular pseudopemphigoid. Am J Ophthalmol 82 : 272-276, 1976.
- 2) Hirst LW, Werblin T, Novak M : Drug induced cicatrizing conjunctivitis simulating ocular pemphigoid. Cornea 1 : 121-128, 1982.
- 3) Pouliquen Y, Patey A, Foster CS : Drug-induced cicatrizing pemphigoid affecting the conjunctiva : light and electron microscopic features. Ophthalmology 93 : 775-783, 1986.
- 4) Joseph T, Shlomo M, Stephen F : Glaucoma in patients with ocular cicatrizing pemphigoid. Oph-

- thalmology 96 : 33—37, 1989.
- 5) 新谷明子, 横井則彦 :  $\beta$  遮断薬点眼の角膜上皮バリアー機能に対する影響. 臨眼 49 : 395—397, 1995.
  - 6) 粉川範子, 横井則彦, 松本康宏 : 抗緑内障点眼薬により難治性角膜上皮障害を生じた 7 症例. 臨眼 50 : 1105—1108, 1996.
  - 7) 古林正人, 岩崎義弘, 中村浩平 : 緑内障治療によって生じた偽眼類天疱瘡の 2 例. 臨眼 53 : 712—724, 1999.
  - 8) Maite Sainz de la Maza, Tauber J, Foster CS : Cataract Surgery in Ocular Cicatricial Pemphigoid. Ophthalmology 95 : 481—486, 1988.
  - 9) Elkins BS : Clear corneal cataract surgery in ocular cicatricial pemphigoid. J Cataract Refract Surg 23 : 132—133, 1997.
  - 10) Geerling G : Management and outcome of cataract surgery in ocular cicatricial pemphigoid. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 238 : 112—118, 2000.
  - 11) Kim C, Tseng SCG : Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea 14 : 473—484, 1995.
  - 12) Harminder S, Jose AP : The Amniotic Membrane in Ophthalmology. Survey of Ophthalmology 49 : 51—77, 2004.
  - 13) Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee S-H : Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. Am J Ophthalmology 124 : 765—774, 1997.
  - 14) Tsubota K, Satake Y, Ohyama M : Surgical reconstruction of ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmology 122 : 38—52, 1996.
  - 15) Shimazaki J, Yang H-Y, Tsubota K : Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. Ophthalmology 104 : 2068—2076, 1997.
  - 16) Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K : Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. Br J Ophthalmol 104 : 2068—2076, 1997.
  - 17) Lee S-H, Tseng SCG : Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. Am J Ophthalmology 123 : 303—312, 1997.
  - 18) Thomann U, Meier-Gibbons F, Schipper I : Phototherapeutic keratectomy for bullous keratopathy. Br J Ophthalmol 79 : 335—338, 1995.
  - 19) Fujishima H, Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K : Trabeculectomy with the use of amniotic membrane for uncontrollable glaucoma. Ophthalmic Surgery and Lasers 29 : 428—431, 1998.
  - 20) Barton K, Budenz DL, Khaw PT, Tseng SCG : Glaucoma filtration surgery using amniotic membrane transplantation. Inv Ophthalmol 42 : 1762—1768, 2001.
  - 21) 久保真人, 鈴木悦子, 森 秀樹, 村松隆次, 臼井正彦 : 難治性緑内障に対する羊膜移植併用トラベクトミー. あたらしい眼科 18 : 1201—1205, 2001.
  - 22) Tseng SCG, Li D-Q, Ma X : Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. J Cell Physiol 179 : 325—335, 1999.
  - 23) Lee SB, Li D-Q, Tan DT, Mellar DC, Tseng SCG : Suppression of TGF- $\beta$  signaling in both normal conjunctival fibroblast and pterygial body fibroblast by amniotic membrane. Curr Eye Res 20 : 325—334, 2000.
  - 24) 高橋信弘 : 特集 シクロスポリンの作用 1. 総論—シクロスポリンのシクロフィリンに対する作用—. 医薬ジャーナル 40 : 1977—1989, 2004.
  - 25) 小泉範子, 木下 茂 : 特集 羊膜移植 組織移植としての問題. 眼科 42 : 245—250, 2000.
  - 26) 大島久二 : 医学と医療の最前線 ステロイド剤の新しい考え方—基礎と臨床—. 日本内科雑誌 89 : 374—380, 2000.
  - 27) 藤田 浩 : 抗癌剤の臨床薬理(その 1)各論 1. アルキル化剤. 癌と化学療法 18 : 2481—2487, 1991.
  - 28) Santos JS, de-Paula EF, Correa TG : Effect of cyclophosphamide on the binding of  $^{99m}\text{TcO}_4$  and  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  to blood cells and plasma proteins. Braz J Med Biol Res. 28 : 131—135, 1995.