

表層角膜移植, 自家強膜移植術および
keratoepithelioplasty を施行した
Wegener 肉芽腫症による強角膜潰瘍の1例

齊藤 伸行, 森 達彦, 久保田芳美, 朽久保哲男, 松橋 正和, 河本 道次
東邦大学医学部第一眼科学教室

要 約

Wegener 肉芽腫症の経過中, 強角膜潰瘍を生じた 62 歳男性の 1 例について報告した。シクロフォスファミド, ステロイドを投与され患者の全身状態は良好となったが数年後, 右眼に潰瘍が出現した。潰瘍は深く, 4 時の位置では Descemet 膜を残すのみとなっていた。4 時の位置に角膜表層移植術を行った。移植術 2 週間後, 強膜側に潰瘍が再発したため壊死組織を削りとり自家強膜移植術を行った。術後 6 か月で表層移植片は角膜上皮, 結膜に被覆され潰瘍は消失した。しかし, 10 か月後潰瘍は再発したため keratoepithelioplasty を行った。術後 11 か月経過した現在においても移植片は角膜上皮に覆われ潰瘍の発生はない。また角膜表層移植術, 自家強膜移植術後, スペキュラーマイクロスコープにより観察した結果, 移植片上の上皮には核を有した細胞や巨大な細胞が多数存在したが移植片周辺の角膜内皮細胞の大小不同, 細胞密度の減少をみなかった。(日眼会誌 96:1061-1066, 1992)

キーワード: Wegener 肉芽腫症, 強角膜潰瘍, 角膜表層移植術, 自家強膜移植術, Keratoepithelioplasty

A Case of Lamellar Keratoplasty and Autoscleroplasty Combined with
Keratoepithelioplasty for Wegener's Sclerocorneal Ulcer

Nobuyuki Saito, Tatsuhiko Mori, Yoshimi Kubota,
Tetsuo Tochikubo, Masakazu Matsushashi and Michiji Komoto
First Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine

Abstract

A 62-year-old man with Wegener's granulomatosis developed sclerocorneal ulcer. The general condition of the patient became well with steroid and presented cyclophosphamide therapy, he developed sclerocorneal ulcer. The sclerocorneal ulcer was present at the nasal limbus of the right eye. The ulcer was maked and presented descemetocele. Although lamellar keratoplasty was performed, the scleral ulcer recurred after two weeks. Excision of the affected sclera and autoscleroplasty was performed. The ulcer disappeared after 6 months, and the corneal graft was covered with corneal epithelium and conjunctiva. Ten months after autosclero-plasty was performed, a sclerocorneal ulcer was again recurred. We performed lamellar excision of the affected corneal area, resected the adjacent conjunctiva and performed keratoepithelioplasty. These surgical procedures were effective in preventing perforation of the cornea. Specular microscopic study of the corneal epithelium revealed

別刷請求先: 143 大田区大森西 6-11-1 東邦大学医学部第一眼科学教室 齊藤 伸行
(平成 3 年 10 月 31 日受付, 平成 4 年 3 月 26 日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuyuki Saito, M.D. First Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine. 6-11-1 Omori-Nishi, Ota-ku 143, Japan

(Received October 31, 1991 and accepted in revised form March 26, 1992)

nucleated epithelium and large epithelial cells. The endothelium appeared normal. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 1061-1066, 1992)

Key words: Wegener's granulomatosis, Sclerocorneal ulcer, Lamellar keratoplasty, Autoscleroplasty, Keratoepithelioplasty

I 緒 言

Wegener 肉芽腫症は、上下気道の壊死性肉芽腫、全身の血管炎、糸球体腎炎を主徴とし、比較的早期に全身を侵し尿毒症を併発する予後不良の疾患と考えられてきた。しかし、なかには腎炎を合併せず生命予後の良い limited form¹⁾の存在や近年の内科的療法の進歩による生命予後の延長したことでさまざまな眼科的合併症が問題となってきた。本症の眼科的合併症としては強膜炎、強膜潰瘍、角膜辺縁潰瘍、ぶどう膜炎、眼球突出、眼筋麻痺、視神経萎縮などが知られているが、なかでも角膜辺縁潰瘍は最も頻度が高く²⁾難治性で多くの症例で失明に至る。

本症の角膜潰瘍の治療法として以前よりさまざまな角膜移植術が試みられてきたが治療に成功したのは1977年の Biglan ら³⁾の全層角膜移植の報告1例のみで、本邦においては未だ成功例を見ない。最近、本症と類似した形態を示す難治性の蚕食性角膜潰瘍に対し keratoepithelioplasty が試みられ良好な報告がなされている⁴⁾⁵⁾。我々も本症の角膜潰瘍に対し、この keratoepithelioplasty を表層角膜移植術と共にを行い、また強膜潰瘍にたいしては自家強膜移植術を行い良好な経過を得た。本症の強角膜潰瘍に対し新鮮表層角膜移植、keratoepithelioplasty、自家強膜移植術を行った報告は現在までなく本症の角膜潰瘍に対しての治療法として今後期待できると考え報告する。

II 症 例

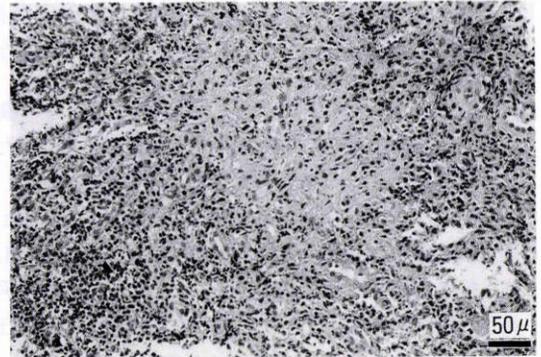
62 歳男性。

初診：平成2年5月17日。

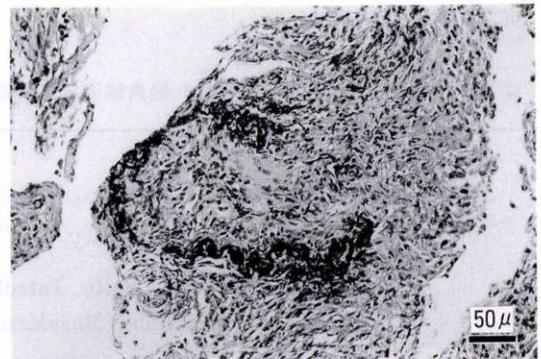
主訴：右眼痛。

現病歴：48歳頃から、発熱、鼻炎がつづいていた。

58歳時に肺炎の症状が出現したため東京大学医科研究病院を受診し胸部X線写真にて右上中葉及び左右葉に径10cmの空洞病変があり、肺化膿症と診断された。β-ラクタム系抗生物質を投与されたが症状は増悪した。気道生検を行ったところ肉芽腫、血管炎の像を呈しており(図1a, b)Wegener 肉芽腫と診断された。



a



b

図1 気道生検像(HE×200)。

a. 肉芽腫を認める。b. 血管炎を認める。

シクロフォスファミド、ステロイド、スルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤投与されたところ著効し、全身の血管炎、腎炎は出現しなかった。1990年、4月から眼痛が出現した。近医に受診したところ右眼の4時の輪部角膜に軽度の角膜混濁が存在し、球結膜には軽度の毛様充血と浮腫が存在し角膜炎と診断された。オフロキサシン(タリビッド®)を用い経過観察していたが4時の輪部角膜に潰瘍が出現し、しだいに輪部に沿って拡大した。5月11日には右眼痛強まり潰瘍の増悪を見たため5月17日当科外来を受診した。

既往歴：48歳胃潰瘍、60歳難聴。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時眼科の所見

視力右=0.05 (0.06×+2.0D○cyl-2.5D A180°),

左=0.4 (0.6×+1.5D○cyl-2.5D A75°)

眼位, 眼球運動: 正常

前眼部所見

右眼に2~6時にわたる幅2mmの帯状角膜輪部潰瘍を認めた。潰瘍は深く、4時の位置ではDescemet膜を残すのみとなっていた。潰瘍に球結膜血管の侵入はなかった。潰瘍は強膜側にも達しており、4時の位置ではぶどう膜を透見できる深さまでに達していた。潰瘍周辺の球結膜は壊死し、その外側は軽度の浮腫を伴った強い毛様充血を示した(図2)。

左右水晶体に初発白内障をみとめる以外に中間透光体, 眼底には著変を認めなかった。以上の所見よりWegener肉芽腫症の強角膜潰瘍と診断した。

平成2年6月20日, 右眼の角膜を2~6時まで輪部から3.5mmの幅で帯状に除去した。球結膜は2~6時まで輪部から幅4mmで切除した。4時の位置の強膜潰瘍では壊死組織を輪部から2mmの幅で除去した。グリセリン保存角膜により角膜表層移植を試みた(図3)。

しかし, 術後2週間で4時の部位の強膜側に潰瘍が出現ししだいに深くなったため平成2年7月4日, 自家強膜移植術を施行した。潰瘍と対側の11時の結膜,

強膜には炎症所見がみられなかったので球結膜を切開し, 潰瘍の大きさの強膜半層切開片を作成し移植した(図4, 5)。移植片は周辺部の結膜やhost側の角膜上皮に被覆され潰瘍は消失した。術後6か月の状態での角膜上皮及び内皮細胞をスペキュラマイクロスコープを用いて観察した。部位が角膜周辺部であることや実質の混濁から鮮明なスペキュラマイクロスコープ像は得られなかったが角膜上皮には巨大細胞や核を持った細胞が観察できた(図6)。角膜移植片周辺の内皮細胞は大小不同, 細胞密度の低下をみなかった(図7)。平成3年2月になり移植片周辺部から再び潰瘍が出現した(図8)。角膜移植片は次第に薄くなり穿孔する可能性があるため平成3年2月22日, keratoepithelioplastyを試みた。新鮮な提供角膜から直径9mmのトレパンで表層移植片を作成し, 残りの提供角膜からlenticuleを2個作成した。前回の手術で移植した角膜片を切除し, 一塊の新鮮な提供角膜を移植した。また周辺の壊死結膜を結膜下組織とともに切除し強膜を完全に露出させ, 角膜輪部にlenticuleを10-0ナイロンで2糸縫合により2か所移植した(図9)。術後3か月

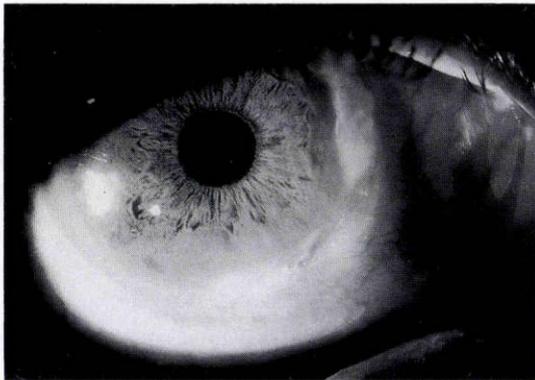


図2 初診時の右前眼部写真。

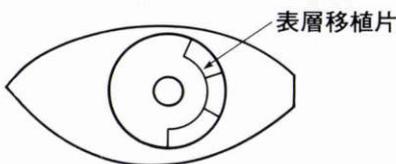


図3 角膜表層移植の模式図。

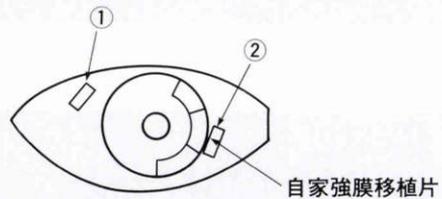


図4 自家強膜移植術の模式図。

潰瘍と対側の強膜は炎症所見がみられなかったため潰瘍の大きさの半層切開片を作成した(①の部位)。この移植片を②の位置に移植した。



図5 角膜表層移植, 自家強膜移植術後。



図6 表層移植片上の角膜上皮細胞.

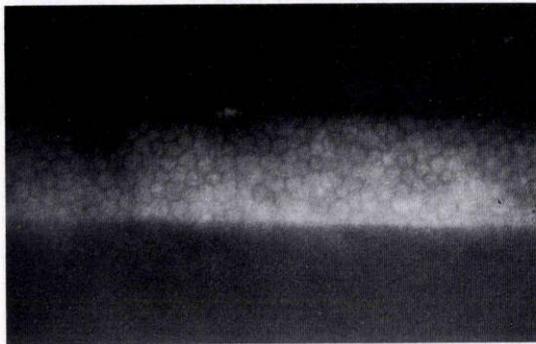


図7 表層移植片周辺の角膜内皮.

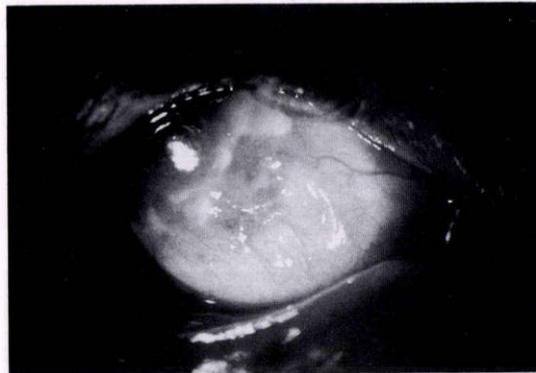


図8 角膜表層移植, 自家強膜移植術 10 か月後.

で移植片上は角膜上皮に覆われ潰瘍の発生はない. 4時側の結膜は lenticule により角膜上への侵入をブロックされている(図10). さらに経過観察を続けたが術後約 11 か月経過した平成 4 年 1 月 10 日に於いても強角膜潰瘍の再発はなく良好な経過を示している(図11).

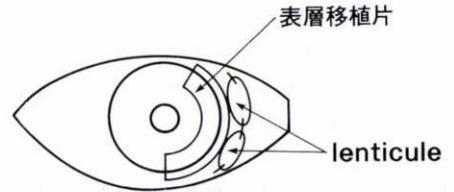


図9 Keratoepithelioplasty の模式図.
新鮮な提供角膜から直径 9 mm のトレパンで表層移植片を作成し, 残りの提供角膜から lenticule を 2 個作成した. 前回の手術で移植した角膜片を切除し, 一塊の新鮮な提供角膜を移植した. また周辺の壊死結膜を結膜下組織とともに切除し強膜を完全に露出させ, 角膜輪部に lenticule を 10-0 ナイロンで 2 糸縫合により 2 か所移植した.



図10 Keratoepithelioplasty 3 か月後.

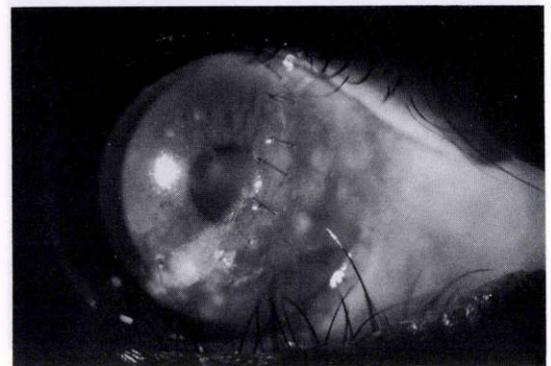


図11 Keratoepithelioplasty 後約 11 か月の前眼部所見. 強角膜潰瘍は消失し再発はなく良好な経過を示している.

III 考 按

Wegener 肉芽腫症の角膜潰瘍は非常に難治性で治療も確立した方法はなく, 多数の穿孔例を見る. 保

存療法として進藤⁶⁾はステロイドの結膜下注射が有効であった例を報告した。またステロイドの内服とシクロフォスファミドの内服により良好な結果を見た例の報告もある^{7,8)}。シクロフォスファミドは一種のアルキル化剤でDNAに対し放射線類似作用があり血管炎に有効とされている。しかし、日本人に対しては反応が悪いとの報告もあり⁹⁾本症のようにすでにシクロフォスファミド、プレドニゾロンの投与されている症例においても潰瘍の発症をみた。

観血的療法としてはTynerら¹⁰⁾は角結膜辺縁潰瘍に部分的結膜被覆術を行い、治癒した例を報告している。また、田淵ら¹¹⁾も全周におよんだ潰瘍に結膜による全周被覆術により良好な成績を得ている。角膜移植の成績は不良で平田ら¹²⁾による角膜移植、Felly¹³⁾によるteflon implantの報告があるがいずれも治療に失敗している。

今回、我々が経験した症例は非常に重症な潰瘍で、周辺角膜表層移植術と自家強膜移植を試みた。術後6か月には、潰瘍は消失していた。この時、表層移植片は角膜上皮で被覆されていることが判明した。この上皮はWegener肉芽腫では潰瘍周辺の結膜壊死により潰瘍周辺の輪部結膜の角膜上皮化生が劣化していることを考慮すると、移植片周囲の角膜上皮から移動してきたものであると考えられる。また、今後の角膜の透明性を維持するため角膜内皮細胞の観察をおこなった。角膜内皮細胞の障害は存在せず角膜の透明性の維持が期待された。

術後9か月で再び潰瘍の出現をみた。角膜内皮細胞所見の異常がみられずkeratoepithelioplastyを行い潰瘍の治癒とともに角膜の透明性の維持を図った。Keratoepithelioplastyは角膜輪部に移植した表層角膜切片により結膜の角膜侵入を阻止しながら同時に角膜上皮障害を修復することを目的とした角膜移植である。これは表層角膜切片にあるポーマン膜を破壊しない限り結膜が侵入できないためと想像される。この間に潰瘍部の上皮修復がhostおよびdonor角膜上皮により行われ、非特異的な炎症も消失するものと考えられる⁴⁾。Keratoepithelioplastyの原理は、1)移植した表層角膜切片の結膜下線維芽細胞の角膜内侵入の防止、2)hostの結膜上皮の角膜上皮化生の促進の働きが考えられている¹⁴⁾。本症のように広範な潰瘍に対してはさらに角膜表層移植と同時に施行するとより効果的である¹⁵⁾。本症に用いた移植片は新鮮角膜から作成した移植片であった。これは組織学的にはkerato-

epithelioplastyで使用したlenticuleと同様な構造であり、一塊なものを使用したことからより有効な効果を示したと考えられる⁵⁾。

角膜移植後の問題点として拒絶反応が最も重要である。特にkeratoepithelioplasty後には他の角膜移植よりも上皮型拒絶反応が高率で術後1～8か月の間に出現する¹⁴⁾。しかし、本症と類似した形態を示す蚕食性角膜潰瘍では生じない。この理由は不明であるが、残存したhost角膜上皮に大きく関与していることとステロイド剤投与が一因であると想像される⁴⁾。本症においても上皮型拒絶反応が出現しなかったがすでにシクロフォスファミド、プレドニゾロンの投与が施行されていることなどから蚕食性角膜潰瘍の場合と同様の理由が考えられる。

Keratoepithelioplastyは蚕食性角膜潰瘍に対しては多数の有効例の報告があるが、Wegener肉芽腫症にたいしての治療成績についての報告はなく、今回の治療効果の判定には今後さらに経過観察を続けていく必要があると考える。

本論文の要旨は第95回日本眼科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Carrington CB, Liebow AA: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 41: 497-501, 1966.
- 2) 工藤高道, 田中幸子, 森 寿夫, 他: ウェゲナー肉芽腫症(Wegener's Granulomatosis)の知見補遺. *臨眼* 22: 779-787, 1968.
- 3) Biglan AW, Brown SI, Cignetti FE, et al: Corneal perforation in Wegener's granulomatosis treated with corneal transplantation: Case report. *Ann Ophthalmol* 9: 799-801, 1977.
- 4) 木下 茂, 大橋裕一, 大路正人, 他: 蚕食性角膜潰瘍に対するkeratoepithelioplastyの長期予後. *臨眼* 43: 737-740, 1989.
- 5) 天野史郎, 佐藤 孜, 木村内子, 他: 蚕蝕性角膜潰瘍に対するKeratoepithelioplastyと表層角膜移植の治療成績. *臨眼* 44: 1801-1804, 1990.
- 6) 進藤晋一: Wegener氏肉芽腫症の一部検例. *臨眼* 19: 25-33, 1965.
- 7) 井坂達英, 後藤 晋: Wegener肉芽腫症の1例. *眼臨* 84: 1054-1057, 1990.
- 8) 松島新吾, 徳久貴也, 松崎 浩: 角膜穿孔を伴ったWegener肉芽腫の1例. *眼科* 29: 161-166, 1987.
- 9) 柴田整一: 本邦におけるWegener肉芽腫症および結節性動脈周囲炎の実態調査(第一次調査). 厚生省特定疾患系統的血管疾患に関する調査研究班

報告書, 259—263, 1983.

- 10) **Tyner GS**: Wegener's granulomatosis: A case report. *Am J Ophthalmol* 50: 1203—1207, 1960.
 - 11) 田淵保夫, 田辺詔子, 安藤孝子, 他: Wegener 肉芽腫症の眼症状とその治験. *臨眼* 34: 1435—1438, 1980.
 - 12) 平田アツ子, 高木幹男: Wegener' granulomatosis を思わせる 3 つの症例について. *眼紀* 19: 821—827, 1968.
 - 13) **Ferry AP, Leopold IH**: Marginal (ring) corneal ulcer as presenting manifestation of Wegener's granuloma. A clinicopathologic study. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 74: 1276—1282, 1970.
 - 14) 木下 茂: あたらしい手術 Keratoepithelioplasty. *あたらしい眼科* 4: 1653—1658, 1987.
 - 15) 秋山修一, 金井 淳, 横山利幸, 他: 表層角膜移植と角膜上皮移植同時手術の適応について. *臨眼* 44: 855—858, 1990.
-