

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

特発性周辺部角膜潰瘍の最重症例に関する考察

研究分担者 西田 幸二 大阪大学眼科学 教授

**研究要旨** 特発性周辺部角膜潰瘍の診断基準（案）を作成し、その診断基準を満たす過去5年間の初発症例を研究班内（5施設）において検討を行い、その中でも角膜潰瘍部が広範囲にわたった両眼の特発性周辺部角膜潰瘍最重症例1例の臨床経過について解析検討を行った。

今後、その他の重症例についても詳細に検討し、国内実態調査を行って症例を重ねていく中で、疾患の重症度と治療への反応および治療予後について検討をしていく予定である。

研究協力者

高 静花（大阪大学医学部附属病院 医員）

相馬 剛至（大阪大学医学部附属病院 医員）

の初発症例を研究班内（5大学）において検討を行い、そのなかでも角膜潰瘍部が広汎で最重症例と考えられる症例について臨床経過の解析検討を行う。

#### A. 研究目的

特発性周辺部角膜潰瘍は、高度の充血、結膜浮腫に加えて、特異な角膜潰瘍を呈して急速に進行する難治な炎症性疾患であるが、発症頻度が稀であり、臨床経過についてはあまり知られていない。また診断基準がなく、根治可能な治療方法が確立されていない。

そこで、本研究班で作成した診断基準を基にしてその診断基準を満たす過去5年間

#### B. 研究方法

各施設で過去5年間に特発性周辺部角膜潰瘍と診断した症例の臨床所見および経過について、班会議にて討議、検討し、特発性周辺部角膜潰瘍の診断基準（表）を作成した。それに基づいて、患者年齢、性別、発症背景、眼所見および角膜所見、全身検査データ、投薬、手術の有無、術式、経過、転帰、診断基準との合致度を記録する症例記入用紙（CRF）を作成し、研究班の各

施設において2006年1月から2010年9月の間に特発性周辺部角膜潰瘍と診断した症例の所見と経過を記入した。

研究班内の5施設から集まった症例は23例31眼であり、角膜潰瘍部の大きさを0-4象限で分類したところ、角膜潰瘍部が3象限以上にわたる重症例は5眼あった。(3象限：4眼、4象限：1眼)

大阪大学眼科にて経験した、角膜潰瘍部が4象限と3象限にわたった両眼発症の最重症例1例について患者年齢、性別、発症年、罹患眼、潰瘍形成の範囲、穿孔の有無、治療内容、経過と予後を調査した。

(倫理面への配慮)

本症例検討は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

(症例) 67歳 女性、

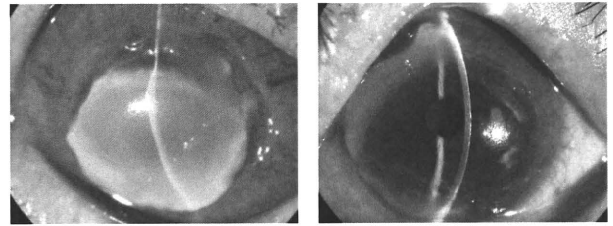
(主訴) 視力低下

(既往歴) 特記すべきことなし

(家族歴) 特記すべきことなし

(現病歴)

2010年1月ごろより右眼の視力低下を自覚。同年6月に近医にて両眼の周辺部角膜潰瘍を指摘され点眼治療(ステロイド点眼、抗生物質点眼)を両眼に開始したが、その後も自覚症状が増悪してきたため、2010年7月26日大阪大学医学部附属病院眼科を紹介受診。



(右眼) 2010/7/26 (左眼)

矯正視力：右眼 手動弁、左眼 1.0

結膜充血：両眼に認める

毛様充血：右眼に認める

角膜潰瘍の大きさ：右眼 4象限、  
左眼 3象限

角膜穿孔：両眼ともになし

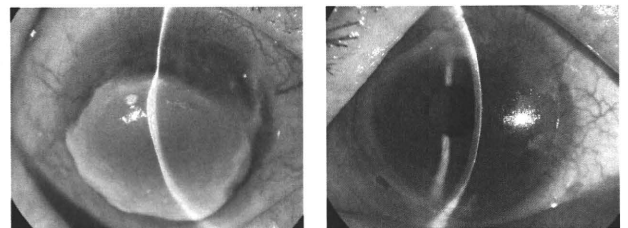
特発性周辺部角膜潰瘍を疑い、同日入院し、以下の治療内容で入院加療を開始。

(局所投与) ベタメタゾン点眼、抗生物質点眼、アトロピン点眼

(全身投与) ベタメタゾン、シクロスポリン

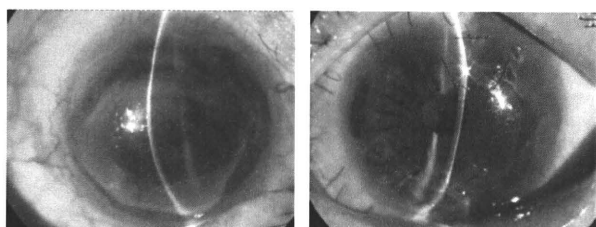
上記に加え、角膜保護を目的として両眼に治療用ソフトコンタクトレンズを装用した。

入院中に、膠原病マーカーを含め全身検査を行ったが、異常は認められなかった。また、本人より発症の背景について問診を行ったが、外傷を含め特記すべきことはなかった。



(右眼) 2010/8/13 (左眼)

入院後、右眼は徐々に改善を示していたが左眼が悪化し、8月14日に角膜穿孔を生じたため、8月19日にBrown氏手術を左眼に施行。その後、点眼、内服治療を継続し、両眼ともに角膜の状態は徐々に改善し、11月14日に退院となった。



(右眼) 2010/10/28 (左眼)

寛解時の矯正視力:右眼 0.04、左眼 0.08

遠方居住のため、現在は近医および当院外来にて経過観察中である。角膜潰瘍や角膜浸潤はなく、炎症の再燃を認めていない。

#### D. 考察

本症例においては、患者が視力低下の症状を自覚してから眼科受診までに6ヶ月かかっており、その間徐々に病変が進行し、重症に至ったと考えられる。異物感や疼痛などが初発症状であれば、もう少し早くに眼科受診していた可能性が高いと思われたが、視力低下が初発の自覚症状であれば、67歳という患者の年齢を考えた場合、白内障などによる視力低下と思い込んだ可能性もある。今後、発症時の自覚症状、および眼科受診までの期間を調査することにより、本疾患の予後改善に結びつけたい。

また今回の症例においては、角膜潰瘍が4象限にわたった最重症の右眼のほうは保存的治療のみで改善したが、角膜潰瘍の大きさが3象限であった左眼は入院加療開始後に増悪し外科的治療を要した。また、寛解までに約3.5ヶ月を要した。疾患の重症度と治療への反応、および治療予後について、今後の全国調査において症例を重ねて検討を行いたい。

#### E. 結論

特発性周辺部角膜潰瘍の最重症例を経験した。本疾患は発症頻度が大変低く、その中でも本症例のような重症度の高いものは稀であり、その臨床経過を検討することは今後全国調査を展開し予後改善に結びつく治療法を明らかにしていくうえで参考になると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (平成22年度)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし
3. 著書・総説 なし

#### H. 知的所有権の取得状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

特発性周辺部角膜潰瘍の患者組織を用いた病態解析

研究分担者 上田 真由美 同志社大学生命医科学部 講師

**研究要旨** 特発性周辺部角膜潰瘍は、全身疾患を伴うことなく角膜周辺部に潰瘍を形成する難治性疾患である。その発症機序ならびに病態は明らかとなっていない。ステロイド、免疫抑制剤による保存療法がある程度有用であるが、これらの保存的治療が奏功しない重症例では、結膜切除術や角膜上皮形成術などの外科治療を必要とする。本研究では、手術時に切除される病変部結膜を組織学的に解析し、本症の病態解明を行った。まず、病変部結膜に浸潤する炎症細胞の解析を行い、病変部結膜組織に浸潤する免疫細胞は helper T 細胞ならびにマクロファージが主体であることを明らかにした。さらに、腸管上皮で炎症抑制機能があると報告されているプロスタグランジン E 受容体サブタイプ EP4 の病変部結膜組織での発現を解析し、正常結膜組織と同様に結膜上皮細胞に強く発現していることを明らかにした。これらの結果より、特発性周辺部角膜潰瘍の病態に何らかの自己免疫性の反応が関与している可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

特発性周辺部角膜潰瘍（Mooren 潰瘍）は、全身疾患を伴うことなく角膜周辺部に潰瘍を形成する難治性疾患である。C型肝炎との関連 (Eye, 2004)、寄生虫感染の関与 (BJO, 1983)、角膜抗原性への自己免疫の関与 (IOVS, 1995)を示唆する報告があるが、その発症機序ならびに病態は明らかでない。ステロイド、免疫抑制剤による保存療法がある程度有用であるが、これらを行っても

進行を止められないことが多く、しばしば角膜穿孔をきたす。保存的治療が奏功しない重症例では、結膜切除術や角膜上皮形成術などの外科治療を必要とする。本研究では、手術時に切除される病変部結膜を組織学的に解析し、本症の病態を解明を行ったので報告する。

#### B. 研究方法

病変部結膜組織の免疫組織学的検討

対象は京都府立医科大学眼科で特発性周辺部角膜潰瘍の診断にて外科的治療を行った4例4眼で、手術時に採取された結膜組織を用いた。凍結包埋後薄切した結膜を用いて以下の染色を行った。なお、結膜弛緩症手術で採取された結膜組織を対照とした。

#### ① 病変部結膜に浸潤する炎症細胞の解析

抗 CD3、CD4、CD8、CD20cy、CD45RO、Mast cell tryptase、Neutrophil erastase、CD68 抗体を用いて免疫染色を行い、病変部結膜に浸潤する炎症細胞が、T細胞、B細胞、肥満細胞、好中球、マクロファージのいずれであるかを解析した。

#### ② 病変部結膜組織におけるプロスタグランジン E 受容体サブタイプ EP4 の発現の解析

以前我々は、眼類天疱瘡や Stevens-Johnson 症候群などの重症瘢痕性角結膜上皮症では、正常の結膜上皮では発現している EP4 が著しく減弱していることを報告している。本研究では、特発性周辺部角膜潰瘍の病変結膜組織における EP4 の発現を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。また患者由来の試料はすべて、インフォームドコンセントを得たうえで採取し、本研究に用いた。

### C. 研究結果

#### ① 病変部結膜に浸潤する炎症細胞の解析

全症例において、結膜下には CD3、CD45RO

陽性の T リンパ球を主体とする細胞浸潤を認めた。一部の細胞は CD4 も陽性であったが、CD8 陽性の細胞はごく少数であり、浸潤細胞は helper T 細胞が主体と考えられた。また、CD68 陽性のマクロファージも多く観察された。CD20cy、Mast cell tryptase、Neutrophil erastase 陽性の細胞は少数観察されたのみであった。

#### ② 病変部結膜組織におけるプロスタグランジン E 受容体サブタイプ EP4 の発現の解析

病変結膜組織を、抗 EP4 抗体で染色したところ、全症例において正常結膜と同様に発現が確認された。

### D. 考察

#### ① 病変部結膜に浸潤する炎症細胞の解析

特発性周辺部角膜潰瘍の病変部結膜組織に浸潤する免疫細胞は helper T 細胞ならびにマクロファージが主体であると考えられる。今回の症例はいずれも点眼・内服治療中であり、各種の修飾を受けている可能性があるが、helper T 細胞ならびにマクロファージの浸潤は病態との関連性が高いと考えられた。

#### ② 病変部結膜組織におけるプロスタグランジン E 受容体サブタイプ EP4 の発現の解析

腸管では、腸管上皮細胞に発現する EP4 が炎症を抑制することが報告されている。眼類天疱瘡や Stevens-Johnson 症候群などの重症瘢痕性角結膜上皮症では、EP4 が著しく減弱していることより、炎症を制御している結膜上皮の異常がその病態に関与して

いることが示唆されたが、それとは対照的に特発性周辺部角膜潰瘍では、結膜上皮細胞のその病態への関与の可能性は少ないと考えられた。

特許取得：

なし

実用新案登録：

なし

## E. 結論

特発性周辺部角膜潰瘍の病変部結膜には、helper T細胞を主体とした炎症細胞浸潤が認めら得ることより、その病態に何らかの自己免疫性の反応が関与している可能性が示唆された。

その他：

なし

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表（平成 22 年度）

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

外園千恵、上田真由美、稲富勉、木下茂. 特発性周辺部角膜潰瘍における涙液中サイトカインの網羅的定量. 第 64 回日本臨床眼科学会、神戸、2010. 11. 12.

### 3. 著書・総説

なし

## H. 知的所有権の取得状況

(刊行に関する一覧)

鈴木亜鶴、松本幸裕、内野裕一、川北哲也、榛村重人、坪田一男：重症周辺部角膜潰瘍の予後不良因子. 日眼会誌 115:116-121, 2011.

原 祐子、大橋裕一：拒絶反応. 角膜パーツ移植 95-109, 2010.

Terasaka Y, Miyazaki D, Yakura K, Haruki T, Inoue Y: Induction of IL-6 in transcriptional networks in corneal epithelial cells after herpes simplex virus type 1 infection. Invest Ophthalmol Vis Sci 51:2441-2449,2010.

大谷史江、宮崎大、池田欣史、矢倉慶子、井上幸次、八木田健司、大山奈美：細菌性角膜炎からアcantアメーバ角膜炎に移行したと考えられる1例. あたらしい眼科 27:805-808, 2010

井上幸次：特集 眼感染症と臨床検査「1. 微生物検査が必要不可欠な眼感染症 3) ウイルス」 MEDICAL TECHNOLOGY38:550-555, 2010.

井上幸次：特集 眼のかすみ 眼のかすみを起こす疾患(1) 角膜疾患 あたらしい眼科 27:151-157, 2010

## 重症周辺部角膜潰瘍の予後不良因子

鈴木 亜鶴, 松本 幸裕, 内野 裕一, 川北 哲也, 榛村 重人, 坪田 一男

慶應義塾大学医学部眼科学教室

### 要 約

**目 的**：重症周辺部角膜潰瘍の視力予後の不良因子を明らかにすることを目的とした。

**対象と方法**：対象は、慶應義塾大学病院眼科において、過去 10 年間に入院加療を必要とした周辺部角膜潰瘍 15 例 23 眼(男性 7 例 9 眼, 女性 8 例 14 眼)である。まず、原疾患の内訳と、その角膜潰瘍の発生部位と範囲、治療方法の内訳について検討した。次に、原疾患、性別、両眼または片眼、穿孔の有無によって視力予後に差がないか検討した。

**結 果**：原疾患の内訳は、Mooren 潰瘍 10 例 15 眼、関節リウマチに伴う周辺部角膜潰瘍 3 例 4 眼、Terrien 角膜変性症 2 例 4 眼であった。Mooren 潰瘍では、多象

限にわたる傾向があった。これらの症例では、複数回の観血的治療とともに、免疫抑制剤や副腎皮質ステロイド薬の全身投与を必要とすることが多かった。視力予後では、Mooren 潰瘍や穿孔例は不良であったが、性別や両眼性か片眼性かについては差を認めなかった。

**結 論**：重症周辺部角膜潰瘍の予後不良因子として、Mooren 潰瘍、穿孔例が考えられた。(日眼会誌 115 : 116—121, 2011)

**キーワード**：周辺部角膜潰瘍, Mooren 潰瘍, 関節リウマチ, Terrien 角膜変性症

## Risk Factors of Severe Peripheral Corneal Ulcers

Azu Suzuki, Yukihiro Matsumoto, Yuichi Uchino, Tetsuya Kawakita  
Shigeto Shimmura and Kazuo Tsubota

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : To evaluate the risk factors of severe peripheral corneal ulcers.

**Patients and methods** : Twenty three eyes of 15 patients (9 eyes of 7 men and 14 eyes of 8 women) with severe peripheral corneal ulcers, who were treated during the past 10 years at Keio University Hospital, were reviewed about the original disease, status of ulcer, treatment, and visual prognosis.

**Results** : Fifteen eyes of 10 patients with Mooren's ulcer, 4 eyes of 3 patients with rheumatoid arthritis, and 4 eyes of 2 patients with Terrien corneal degeneration were included. Mooren's ulcer tends to

advance widely. Systemic administration of immunosuppressive and corticosteroidal agents was required in addition to surgical treatment. Visual prognosis was poor in the Mooren's ulcer and perforated cases.

**Conclusion** : Mooren's ulcer and perforated cases are risk factors in peripheral corneal ulcer.  
Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 116—121, 2011)

**Key words** : Peripheral corneal ulcer, Mooren's ulcer, Rheumatoid arthritis, Terrien corneal degeneration

## I 緒 言

周辺部角膜潰瘍は、免疫学的な反応によって生じることが多く、その中でも Mooren 潰瘍や関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)による角膜潰瘍は難治性とされている。

Mooren 潰瘍の予後を左右する因子としては、これまでに両側性<sup>1)2)</sup>、男性<sup>1)2)</sup>、若年発症<sup>1)2)</sup>、C 型肝炎ウイルス(hepatic virus type C : HCV)感染<sup>3)4)</sup>、眼の外傷、手術、感染の既往<sup>5)</sup>などが挙げられているが、明らかなものはない。

今回、著者らは、慶應義塾大学病院(以下、当院)に

別刷請求先 : 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 鈴木 亜鶴  
(平成 22 年 3 月 30 日受付, 平成 22 年 8 月 9 日改訂受理) E-mail : asiancrane0702@yahoo.co.jp

Reprint requests to : Azu Suzuki, M.D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine. 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received March 30, 2010 and accepted in revised form August 9, 2010)

て、過去 10 年間に入院加療を要した重症周辺部角膜潰瘍の特徴、治療方法、視力予後について、レトロスペクティブに検討したので報告する。

## II 対象と方法

対象は、1997 年から 2007 年までの 10 年間に、当院にて入院加療を要した重症周辺部角膜潰瘍の症例 15 例 23 眼(男性 7 例 9 眼, 女性 8 例 14 眼)で、平均年齢は、 $67.1 \pm 14.6$  歳であった。

まず、角膜潰瘍の原因となった疾患の内訳を、症例数と疾患眼数について、それぞれ検討した。

次に、角膜潰瘍の特徴について検討した。検討項目は、各疾患ごとの角膜潰瘍の発生部位とその範囲である。角膜潰瘍の発生部位については、全周を 4 象限に分けて(上鼻側, 上耳側, 下鼻側, 下耳側), 各々について、のべ眼数を求めた。角膜潰瘍の範囲については、 $0^\circ \sim 90^\circ$  を 1 象限,  $91^\circ \sim 180^\circ$  を 2 象限,  $181^\circ \sim 270^\circ$  を 3 象限,  $271^\circ \sim 360^\circ$  を 4 象限として、その眼数を求めた。また、疾患ごとの穿孔眼数を求めた。

治療方法については、薬物治療単独例と、薬物治療と外科的治療併用例に分けて検討した。薬物治療については、副腎皮質ステロイド薬およびシクロスポリン A 剤の局所投与(点眼)や全身投与(点滴, 内服)の投与方法について検討した。外科的治療については、手術方法の内

訳について検討した。また、角膜移植術を必要とした症例について、疾患ごとにその手術回数を検討した。なお、外科的治療単独例はなく、副腎皮質ステロイド薬およびシクロスポリン A 剤の薬物治療が併用されていた。

視力予後については、まず、全症例において、初診時視力と最終診察時視力の変化を比較検討した。次に、性別(男性, 女性), 疾患別(Mooren, RA, Terrien), 両眼性または片眼性, 穿孔の有無において、初診時視力と最終診察時視力の変化を比較検討した。平均視力は、対数視力(logarithmic minimum angle of resolution : log M-AR)  $\pm$  標準偏差とし、統計学的有意差を  $p < 0.05$  とした。また、疾患に併発した合併症についても検討した。

## III 結 果

### 1. 原疾患の内訳

角膜潰瘍の原因となった疾患の内訳は、Mooren 潰瘍 10 例 15 眼, RA に伴う周辺部角膜潰瘍 3 例 4 眼, Terrien 角膜変性症 2 例 4 眼であり、Mooren 潰瘍の症例が 65.2% を占めていた(図 1)。両眼性の角膜潰瘍は、Mooren 潰瘍 7 例 12 眼, RA に伴う周辺部角膜潰瘍 1 例 2 眼, Terrien 角膜変性症 2 例 4 眼であった。なお、Mooren 潰瘍のうち 2 眼は、両眼性であったが、片眼のみ入院にて治療した症例である。

### 2. 角膜潰瘍の特徴

各疾患の角膜潰瘍の発生部位としては、各々において好発される部位として、明らかな傾向は認められなかった(表 1)。各疾患における潰瘍の範囲としては、Mooren 潰瘍で多象限にわたる傾向であったが、他の疾患では明らかな傾向は認められなかった(表 2)。疾患ごとの穿孔例は、Mooren 潰瘍 7 例 8 眼, RA に伴う周辺部角膜潰瘍 3 例 4 眼, Terrien 角膜変性症 2 例 2 眼であった。

### 3. 治療方法

薬物治療について、全症例で副腎皮質ステロイド薬の点眼が行われていた。また、シクロスポリン A の点眼が行われたものが 13 眼であった。副腎皮質ステロイド薬の全身投与が行われたものが 12 眼で、シクロスポリン A の全身投与が行われたものが 10 眼であった。このように、入院加療を要する周辺部角膜潰瘍は、副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリン A の全身投与を必要と

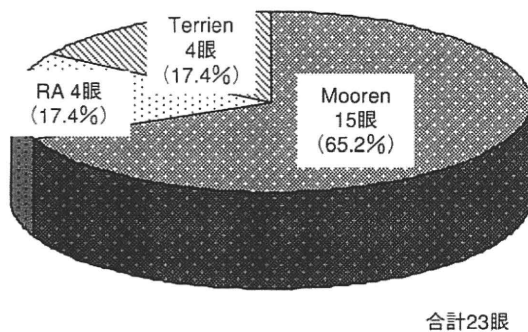


図 1 疾患眼数の割合。

角膜潰瘍の原因疾患では、Mooren 潰瘍が過半数を占めていた。

両眼性は、Mooren 潰瘍では 7 例, 関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)に伴う角膜潰瘍では 1 例, Terrien 角膜変性症では 2 例であった。

表 1 角膜潰瘍の発生部位

	Mooren	RA	Terrien	全症例の累計(%)*
上鼻側	8(25.8%)	1(16.7%)	3(30.0%)	12(25.5%)
上耳側	9(29.0%)	2(33.3%)	2(20.0%)	13(27.7%)
下鼻側	10(32.3%)	3(50.0%)	2(20.0%)	15(31.9%)
下耳側	4(12.9%)	0(0%)	3(30.0%)	7(14.9%)
各症例の累計(%)*	31(100%)	6(100%)	10(100%)	47(100%)

\* : のべ眼数(%), RA : rheumatoid arthritis(関節リウマチ)。

表 2 角膜潰瘍の範囲

	Mooren	RA	Terrien	全症例の眼数(%)
1 象限	4(26.7%)	3(75.0%)	2(50.0%)	9(39.1%)
2 象限	5(33.3%)	1(25.0%)	0(0%)	6(26.1%)
3 象限	5(33.3%)	0(0%)	2(50.0%)	7(30.5%)
4 象限	1(6.7%)	0(0%)	0(0%)	1(4.3%)
各症例の眼数(%)	15(100%)	4(100%)	4(100%)	23(100%)

**副腎皮質ステロイド薬の全身投与(70歳以下)\***  
 リン酸ベタメタゾンナトリウム(リンデロン®)  
 点滴: 8 mg×2日  
          6 mg×2日  
          4 mg×2日  
          3 mg×3日  
 内服: 2 mg×3日  
          1 mg×3日  
          0.5 mg×7日  
 \*ただし, 70歳以上はリンデロン® 4 mg より漸減

**シクロスポリンAの全身投与**  
 サンディミュン® 150~300 mg 点滴×7日  
 (70歳以下: 5 mg/kg/日, 70歳以上: 3 mg/kg/日)  
 その後, ネオオーラル® 150~300 mg 内服  
 (70歳以下: 5 mg/kg/日, 70歳以上: 3 mg/kg/日)

図 2 治療薬のプロトコール

表 3 治療的角膜移植術の手術

(計)	Mooren (15 眼)	RA (4 眼)	Terrien (4 眼)	(23 眼)
手術なし	5 眼		3 眼	8 眼
1 回施行	2 眼		1 眼	3 眼
2 回以上施行	8 眼	4 眼		12 眼

することが多かった。薬物治療単独例は, Mooren 潰瘍 5 眼, Terrien 角膜変性症 3 眼であった。副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリン A の全身投与については, 図 2 のプロトコールを参考に投与された。

外科的治療単独例はなく, 薬物治療と外科的治療併用例は, Mooren 潰瘍 10 眼, RA に伴う周辺部角膜潰瘍 4 眼, Terrien 角膜変性症 1 眼であった。外科的治療の内訳とそのべ回数は, 角膜移植術 24 回, 羊膜移植術 15 回, 結膜移植術 8 回, 結膜切除術 4 回であった。全症例の平均手術回数は,  $1.8 \pm 2.1$  回(0~8 回)であり, 疾患別では, Mooren 潰瘍  $2.0 \pm 2.4$  回(0~8 回), RA に伴う角膜潰瘍  $2.8 \pm 0.5$  回(2~3 回), Terrien 角膜変性症  $0.3 \pm 0.5$  回(0~1 回)であった。各疾患の角膜移植術の手術回数を表 3 に示す。複数回の角膜移植術を必要とした疾患は, Mooren 潰瘍や RA による周辺部角膜潰瘍であった。

4. 視力予後

視力予後については, 全症例における検討では, 図 3 に示すように, 最終診察時視力は, 初診時視力に比べて有意に低下していた( $p < 0.05$ )。各々の検討項目別の初診時視力と最終診察時視力の変化を表 4 に示す。性別に

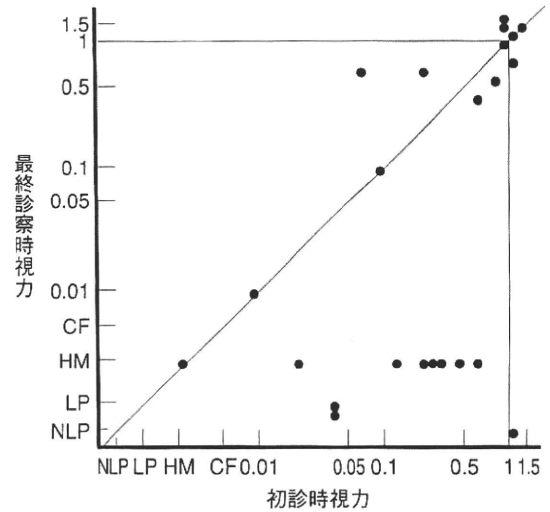


図 3 全症例における初診時視力と最終診察時視力の変化

最終診察時視力は, 初診時視力に比べて有意に低下していた。CF: 指数弁, HM: 手动弁, LP: 光覚弁, NLP: 光覚なし。

における視力予後の検討では, 2 群間の比較において, 初診時視力と最終診察時視力に, 有意差は認められなかった( $p > 0.05$ )。疾患別に視力予後を検討したところ, Mooren 潰瘍, RA に伴う周辺部角膜潰瘍, Terrien 角膜変性症による 3 群間比較では, 視力予後に有意差を認めなかったものの( $p > 0.05$ ), Mooren 潰瘍では, 最終診察時視力は, 初診時視力に比べて有意に低下していた( $p < 0.05$ )。しかしながら, RA に伴う周辺部角膜潰瘍および Terrien 角膜変性症では, 初診時視力と最終診察時視力に, 有意差は認められなかった( $p > 0.05$ )。両眼性と片眼性における検討では, 2 群間の比較において, 初診時視力と最終診察時視力に, 有意差は認められなかった( $p > 0.05$ )。穿孔例と非穿孔例における検討では, 2 群間比較において, 穿孔例は, 非穿孔例よりも最終的に有意に視力予後は不良であった( $p < 0.05$ )。さらに, 非穿孔例は, 初診時視力と最終診察時視力において, 有意な視力の変化を認めなかった( $p > 0.05$ )のに対して, 穿孔例における最終診察時視力は, 初診時視力に比べ有意に低下していた( $p < 0.05$ )。

主な合併症としては, 白内障が 7 例 9 眼(Mooren 潰瘍 6 例 7 眼, RA に伴う角膜潰瘍 1 例 2 眼), 水疱性角膜症が 3 例 4 眼(全例 Mooren 潰瘍), 続発緑内障が 1 例

表 4 初診時視力と最終診察時視力の変化

		初診時視力	最終診察時視力	群間比較
性別	男性 (9 眼)	0.58±0.94	1.63±1.43	p=0.52
	女性 (14 眼)	0.74±0.77	1.46±1.32	
疾患別	Mooren (15 眼)	0.82±0.91	1.79±1.32	p=0.08
	RA (4 眼)	0.61±0.63	2.12±1.15	
	Terrien (4 眼)	0.23±0.62	0.0039±0.15	
患眼	両眼 (18 眼)	0.70±0.98	1.29±1.33	p=0.41
	片眼 (5 眼)	1.14±1.00	2.24±1.03	
穿孔	有 (14 眼)	0.72±0.80	2.01±1.25	*p=0.039
	無 (9 眼)	0.69±1.04	0.91±1.21	

Logarithmic minimum angle of resolution(平均値±標準偏差)で示した。

\*: p<0.05 を統計学的有意とした。

1 眼(Mooren 潰瘍)認められた。

#### IV 考 按

周辺部角膜潰瘍は、非感染性で、免疫反応によるものが多いとされている。周辺部角膜潰瘍の代表的なものとして、Mooren 潰瘍、RA に伴う角膜潰瘍、カタル性角膜潰瘍などが挙げられる。

Mooren 潰瘍は、角膜輪部に沿って生じる非感染性の角膜潰瘍で、強い眼痛と充血を伴い、異物、外傷、感染などを契機に発症することがあるといわれている。発症機序としては、角膜抗原に対して生じた自己抗体が関与する自己免疫反応と考えられており、病変部に隣接する結膜への肉質細胞の浸潤が特徴である<sup>1)</sup>。RA に伴う周辺部角膜潰瘍は、通常、両眼性に著明な強膜炎、上強膜炎を伴って発症する。本症は、抗原抗体複合体が沈着し、補体が活性化されるⅢ型アレルギー反応によるものであるとされている。Terrien 角膜変性症は、角膜周辺部に混濁と菲薄化が進行する変性疾患で、原因は不明であり、その多くが非炎症性である。角膜血管新生、脂質沈着、偽翼状片などが生じる。

今回、入院加療を要するような重症な周辺部角膜潰瘍について、その予後不良因子を明らかにすることを目的にレトロスペクティブに検討した。今回、検討された周辺部角膜潰瘍の原疾患に関しては、Mooren 潰瘍が 65.2% と最も多く、その他、RA に伴う角膜潰瘍(17.4%)、Terrien 角膜変性症(17.4%)が占めていた。周辺部角膜潰瘍の発生部位と範囲に関しては、これまでに報告がなく、一定の見解が得られていない。今回の検討においては、疾患と潰瘍の好発部位に関しては明らかな傾向を認めなかったものの、Mooren 潰瘍では、潰瘍の範囲に関して、多象限にわたる傾向がみられた。

症例全体の視力予後に関しては、最終診察時視力が、初診時視力に比べて有意に低下していることにより、入院によって薬物治療や外科的治療を行うような周辺部角膜潰瘍は、最終的には視力予後が不良であるということが明らかとなった。

疾患別に視力予後を検討すると、Mooren 潰瘍は、最終診察時視力が、初診時視力に比べて有意に低下しており、最終的に視力予後が不良であると考えられた。RA に伴う周辺部角膜潰瘍や Terrien 角膜変性症は、そのような傾向を認めなかった。3 群間比較においては有意差を認めることはできなかったものの(p=0.08)、Mooren 潰瘍は、他の二疾患(RA に伴う周辺部角膜潰瘍、Terrien 角膜変性症)と比較して、相対的に予後不良であると考えられた。

Wood らによれば、Mooren 潰瘍は、臨床的に 2 つのタイプに分けられ、片眼性では、一般的に高齢者に多く、緩徐に進行し、薬物治療や外科的治療が奏効しやすいが、両眼性では、若年者に多く、進行性で、さまざまな治療に奏効しにくいとされている<sup>6)</sup>。しかし、Lewallen らが過去の報告例を統計解析した結果では、むしろ両眼性は高齢者に多くみられ、今までにいわれてきたような傾向は認めがたいとしている<sup>7)</sup>。このように、Mooren 潰瘍においては、片眼性と両眼性においては、いずれが難治性であるかという結論には至っていない。今回は、周辺部角膜潰瘍全体において検討したが、両眼性と片眼性での 2 群間比較において、視力予後に有意差を認めなかった。

性別においては、男性と女性での 2 群間比較において、初診時視力と最終診察時視力に有意差を認めず、今回の検討では、以前に報告されていたような、男性が予後不良である<sup>1)2)</sup>ということとはなかった。

穿孔の有無に関しては、穿孔例は、非穿孔例との2群間比較において、明らかに最終診察時視力が不良であることが分かった。穿孔により、繰り返し施行される手術の影響で、不正乱視が惹起されたり、合併症を併発することによって、視力が低下した可能性が考えられた。

Wilsonらは、HCVとMooren潰瘍の関連を示唆している。C型肝炎患者であり、両眼性で進行性のMooren潰瘍2例に対し、インターフェロン $\alpha$ -2bの投与が著効したと報告しているが<sup>4)8)9)</sup>、Zegansらは90%の症例がHCVとMooren潰瘍に関連がなかったとしている<sup>5)</sup>。今回の我々の報告では、HCVに感染しているMooren潰瘍の患者は10名中2名であり、うち1名は、片眼性の穿孔例で、薬物治療として、副腎皮質ステロイド薬の局所および全身投与を、外科的治療として、2回の角膜移植術、結膜被覆術、羊膜移植術を各々1回施行されていたが、最終視力は不良であった。その他の1名は、両眼性の非穿孔例で、副腎皮質ステロイド薬とシクロスポリンAの局所投与と、結膜切除術と羊膜移植術を経て、最終視力は良好であった。今回は、HCVに感染しているMooren潰瘍が2症例であるということもあり、Mooren潰瘍とHCVの関連については、詳細に検討できていない。また、角膜外傷、手術、感染後とMooren潰瘍発症との関連が報告されている<sup>5)10)</sup>が、今回の我々の検討では、角膜外傷、手術、感染後を契機に発症した症例は認めていない。

薬物治療としては、今回は入院加療を必要とした重症な症例を選択して検討したために、副腎皮質ステロイド薬の点眼の他に、副腎皮質ステロイド薬の全身投与、シクロスポリンAの点眼や全身投与を多数の症例に行っていた。Mooren潰瘍は、液性および細胞性免疫の異常が示唆されているが、ヘルパーT細胞におけるインターロイキン-2(IL-2)の産生を抑制することにより、シクロスポリンAが有効であるといわれている<sup>11)12)</sup>。当科のプロトコールでは、シクロスポリンAの投与量は、70歳以下では、5mg/kg/日、70歳以上では、3mg/kg/日としている(図2)。Wakefieldらは、副腎皮質ステロイド薬や硝酸銀の点眼、結膜切除術、副腎皮質ステロイド薬やシクロフォスファミドやアザチオプリンなどの全身投与に効果がなかった難治性で両眼性のMooren潰瘍の症例に対して、シクロスポリンAの全身投与(10mg/kg/日)が有効であったと報告している<sup>11)</sup>。また、シクロスポリンAの全身投与(2~4mg/kg/日)と角膜上皮形成術(keratoepithelioplasty:KEP)との併用でMooren潰瘍の再発を認めなかったとの報告もある<sup>13)</sup>。

外科的治療としては、今回の検討では、角膜移植術、羊膜移植術、結膜移植術、結膜切除術の順が多かった。また、Mooren潰瘍やRAによる角膜潰瘍では、複数回の角膜移植術を必要とすることが多かった。1975年にBrownが報告した結膜切除術は、Mooren潰瘍に対し

て、潰瘍部位の輪部から結膜を3mm幅で切除する方法であるが、効果が不十分であったり、再発が認められる場合は、再手術が必要となる<sup>14)</sup>。また、1象限を越える潰瘍で保存的治療が奏効しない場合には、KEPが非常に有効とされている<sup>15)</sup>。さらに、潰瘍が中央部に及ぶ症例や角膜穿孔例では、表層角膜移植術とKEPの併用が必要とされている。当科の外科的治療としては、角膜穿孔を起こしてから受診する症例がほとんどであったため、結膜切除術を施行する例はむしろ少なく、早急に角膜移植術〔特に保存角膜を用いた表層角膜移植術(lamellar keratoplasty:LKP)〕を施行する症例が多かった。

今回、周辺部角膜潰瘍の予後不良因子について検討した。その中で、Mooren潰瘍は、予後が不良であると考えられた。また、周辺部角膜潰瘍の穿孔例は、明らかに予後不良因子であった。

周辺部角膜潰瘍は、難治性の角膜潰瘍の一つとして知られており、早期に十分な対応を行わないと、穿孔を引き起こすこともあり、予後不良の転機をたどる。今回は、周辺部角膜潰瘍の予後不良因子について、レトロスペクティブに検討した。今後は周辺部角膜潰瘍の症例をその重症度別に分類し、治療方法の選択について検討する必要があると考えられる。

## 文 献

- 1) Brown SI: Mooren's ulcer. Histopathology and proteolytic enzymes of adjacent conjunctiva. Br J Ophthalmol 59: 670-674, 1975.
- 2) Brown SI, Mondino BJ: Therapy of Mooren's ulcer. Am J Ophthalmol 98: 1-6, 1984.
- 3) Pluznik D, Butrus SI: Hepatitis C associated peripheral corneal ulceration. Cornea 20: 888, 2001.
- 4) Baratz KH, Fulcher SFA, Bourne WM: Hepatitis C-associated keratitis. Arch Ophthalmol 116: 529-530, 1998.
- 5) Zegans ME, Srinivasan M, McHugh T, Whitcher JP, Margolis TP, Lietman T, et al: Mooren's ulcer in South India: serology and clinical risk factors. Am J Ophthalmol 128: 205, 1999.
- 6) Wood TO, Kaufman HE: Mooren's ulcer. Am J Ophthalmol 71: 417-422, 1971.
- 7) Lewallen S, Courtright P: Problems with current concepts of the epidemiology of Mooren's corneal ulcer. Ann Ophthalmol 22: 52-55, 1990.
- 8) Wilson SE, Lee WM, Murakami C, Weng J, Moninger GA: Mooren-type hepatitis C virus-associated corneal ulceration. Ophthalmology 101: 736, 1994.
- 9) Moazami G, Auran JD, Florakis GJ: Interferon treatment of Mooren's ulcer associated with hepatitis C. Am J Ophthalmol 119: 365-366, 1995.
- 10) 木下 茂, 大橋裕一: Mooren潰瘍の病態と治療. 眼紀 41: 2055-2061, 1990.
- 11) Wakefield D, Robinson LP: Cyclosporin therapy

- in Mooren's ulcer. Br J Ophthalmol 71 : 415—417, 1987.
- 12) Hill JC, Potter P : Treatment of Mooren's ulcer with cyclosporin A : report of three cases. Br J Ophthalmol 71 : 11—15, 1987.
- 13) 粉川範子, 西田幸二, 横井則彦, 木下 茂 : 周辺部角膜潰瘍の外科的治療. あたらしい眼科 12 : 1151—1153, 1995.
- 14) Brown SI : Ulcer. Treatment by conjunctival excision. Br J Ophthalmol 59 : 675—682, 1975.
- 15) Kinoshita S, Ohashi Y, Ohji M, Manabe R : Long-term results of keratoepithelioplasty in Mooren's ulcer. Ophthalmology 98 : 438—445, 1991.
-

# 第7章

## 拒絶反応

愛媛大学医学部眼科 原 祐子  
愛媛大学医学部眼科 大橋裕一

### はじめに

正常の角膜は無血管組織であり、血管・リンパ管をもたないという特殊な構造をしている。そのため、角膜内には免疫・炎症細胞はほとんど存在しておらず、角膜は免疫学的に特殊な組織と位置づけられ、術後の拒絶反応が他の臓器移植と比べて少ない由来と考えられてきた。

しかし、実際に、全層角膜移植術後には10～30%程度の症例に拒絶反応は発症し、各疾患の病態によってもそのリスクは変化する。近年、免疫抑制薬をはじめとする薬剤の開発がすすみ、また、角膜パッチ移植という選択肢を得たことにより、拒絶反応発症率をより減らそうという試みが行われている。

### 角膜移植術後拒絶反応の病態

拒絶反応とは、非自己の抗原性をもつ細胞を除去しようとする免疫応答である。拒絶反応の

一連の過程は、レシピエントが自己と異なる抗原をもつ移植片を異物と認識する afferent phase と、移植片を排除するために攻撃・傷害する effector phase に分けて考えることができる。さらに眼組織はこれらの反応を抑制し、免疫を維持しようとする機能も有しており、このバランスにより病態が変化する。

#### 1. afferent phase

afferent phase は、レシピエントの抗原提示細胞が移植片を認識し、拒絶反応の主役である T細胞に情報を伝達する過程である。眼表面の抗原提示細胞は、角膜周辺に存在する Langerhans 細胞や、近年報告されている角膜上皮、実質に存在する未熟型・成熟型樹状細胞などがある。これらの細胞が移植片に遊走し、移植片をアロ抗原として取り込み、角膜内に新生されたリンパ管・血管を介してレシピエント頸部リンパ節に到達する。リンパ節内で抗原提示細胞によりアロ抗原は非自己として認識され、アロ

## POINT

- 角膜移植術後長期経過では10年の角膜透明治癒率は59～80%と報告されている。
- 拒絶反応のリスクを術前から判断し、各患者に応じた治療プロトコルを構築することが術後成績の向上に直結する。

抗原を攻撃する細胞傷害性T細胞(CTL)が増殖する。

### 2. effector phase

effector phaseでは、リンパ節内で増殖した細胞傷害性T細胞がリンパ管・血管を介して移植片に浸潤し、細胞性免疫の機序によって移植片の傷害、破壊を起こす。細胞性免疫以外にも、補体や抗体による液性免疫、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)、骨髄由来細胞群などが複雑に関与し、角膜移植拒絶反応の病態を形成していると考えられている。

### 3. 角膜における免疫維持機構

角膜移植術後は術後拒絶反応を発症するものの、他臓器に比較してその発症率は低い。その原因のひとつとして前房の特異な免疫機構があり、前房関連免疫偏位 anterior chamber associated immune deviation (ACAID) という。前房内にはTGF- $\beta$ が血中よりも多く存在しており、まず直接的にeffector phaseを抑制する。また、前房内で抗原提示細胞がアロ抗原を認識した場合には、Schlemm管を経て血行性に脾臓に到達し、制御性T細胞やナチュラルキラー細胞などの制御性細胞が発生してeffector phaseを制御する。つまり、ACAIDは拒絶反応を抑制する方向に機能し、これらの反応のパラメータが拒絶反応の発症に関与していると考えられることができる。

## II リスクファクター

角膜移植術後長期経過では10年の角膜透明治癒率は59～80%と報告されている<sup>1,2)</sup>。角膜の透明性を維持するためには、角膜拒絶反応を回避することが非常に重要である。拒絶反応のリスクを術前から判断し、リスクの高い患者ではより積極的治療を行い、また術後管理においては、拒絶反応を誘引する要素を排除するなど、各患者に応じた治療プロトコルを構築することが術後成績の向上に直結する。

角膜移植後の術後成績に影響を与える因子としては、ドナー側の要因、およびレシピエント側の要因、手術方法の選択や術後管理に分けて考えることができる(表1)<sup>3~5)</sup>。

### 1. ドナー側のリスクファクター

ドナー側のリスクファクターとしては、提供眼の人種により差が出るとのデータもあるが、ドナー年齢、死亡から摘出までの時間、摘出から手術までの時間などでは有意差はないとされている。もっとも、現状のシステムでは提供眼を選択することは不可能であるため、われわれがコントロールできるリスクファクターはレシピエント側、術式選択、術後管理が主体になっている。

### 2. レシピエント側のリスクファクター

角膜移植患者は、術前すでに何らかの手術を受けている場合が多い。そのため、虹彩前癒着 peripheral anterior synechia (PAS) が生じてい

## POINT

- 角膜移植術自体を数回にわたって受けている場合は、すでにリンパ球が感作されている状態であるため、拒絶反応の誘因となる。
- 手術方法により拒絶反応の形態、頻度は変化する。

たり、硝子体が嵌頓するなど、前房内環境が通常の状態と異なっている場合がある。また、過去の炎症により角膜内に血管が侵入していると、拒絶反応を誘引するリンパ球、サイトカインが誘導されやすい環境になるため、角膜内血管侵入は着目すべきリスクファクターである(図1)。角膜移植術自体を数回にわたって受けている場合は、すでにリンパ球が感作されている状態であるため、拒絶反応の誘因となることはいうまでもない。また、術前に緑内障点眼薬を使用している症例では拒絶反応の発症率が上昇するとの報告もある。レシピエントの年齢が若い場合も、高齢者の患者に比べて拒絶反応の発症リスクが高くなることが報告されている。原因疾患のうち低リスクと考えられるのは、円錐角膜やFuchs角膜変性であり、逆に、外傷、移植片不全、水疱性角膜症、ヘルペス性角膜炎はリスクが高い。さらに緑内障、ぶどう膜炎の既往や合併がある場合は要注意である。

### 3. 手術方法の選択によるリスクファクター

角膜パーツ移植という考えが浸透するに従い、角膜内皮移植、角膜上皮移植、培養上皮シート移植、表層移植、角膜輪部移植といった選択肢が増えている。手術方法により拒絶反応の形態、頻度は変化する。角膜輪部移植は輪部に存在する抗原提示細胞を移植するため、拒絶反応の発症率は通常の角膜移植に比較すると高い。近年着目されている角膜内皮移植 Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) は、理論的に考えると従来施行

表1 リスクファクター

レシピエント	手術方法	術後管理
若いレシピエント	輪部を含む移植片	縫合糸の緩み
虹彩前癒着	サイズの大きい移植片	感染症の発症
角膜内血管侵入	再移植	新たな虹彩前癒着
角膜移植・拒絶反応の既往	後囊破損	緑内障
外傷後	虹彩への過度な侵襲	ぶどう膜炎
水疱性角膜症	患者のコンプライアンス	
ヘルペスなどの感染症既往		
ぶどう膜炎の既往		
緑内障		

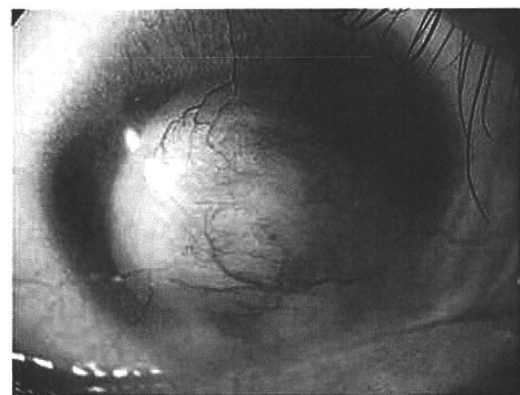


図1 角膜実質炎後の血管侵入移植時には注意を要する。

- ステロイド薬は、拒絶反応を抑えるが、同時に感染や眼圧上昇のリスクを上げる。
- 抗菌薬の使用は感染の予防になるが、逆に長期使用により結膜常在菌の耐性化を招く。
- 内皮型拒絶反応の典型的な所見は、毛様充血に加え前房内炎症が生じ、Khodadoust line (rejection line) と呼ばれる線状の角膜後面沈着物を呈する。

されていた全層角膜移植 penetrating keratoplasty (PKP) に比較して上皮、実質の移植組織が少ないため、その拒絶反応発症率は低いことが予測されるが、今後の長期経過観察と検討が待たれるところである<sup>9)</sup>。通常的全層角膜移植でも、移植片のサイズによって拒絶反応の発症率は変化する。移植片のサイズを大きくすると、周辺角膜に接し Langerhans 細胞を刺激するため、リスクが増加する。また、白内障同時手術の破囊や虹彩への過度な侵襲は術後炎症を引き起こし、新たに虹彩前癒着を生じさせたり前房内炎症の遷延化を引き起こし、リスクを高めることにつながる。このような背景を十分理解したうえで術式の選択が必要になる。

#### 4. 術後管理におけるリスクファクター

縫合糸の緩みは拒絶反応の誘因のひとつである。拒絶反応だけでなく、感染の温床になることもあるため、縫合糸の管理は重要である。

角膜移植術後の点眼薬の選択もリスクになりうる。現在もステロイド薬および抗菌薬の使用方法については一定の見解が得られていない。ステロイド薬を続けることにより拒絶反応の発症を抑える可能性は否定できないが、感染や眼圧上昇のリスクを上げる。また抗菌薬の使用が感染の予防になる場合もあるが、逆に長期使用が結膜常在菌の耐性化を招き、難治性感染を引き起こす可能性もある。感染症を発症するとステロイド薬の減量、中止を余儀なくされ、これが拒絶反応のきっかけになる。つまり、それぞれの薬剤のメリット、デメリットを把握し、症

例ごとに術後管理をしなければ、薬剤そのものがリスクファクターになりうることを理解する必要がある。

また、患者自体のコンプライアンスの悪さもリスクファクターとなるため、患者教育も重要である。

### III 症状

自覚症状として、充血、異物感、霧視、視力低下が最も多い。症例によっては、異物感や流涙、眼痛などを訴える場合もある。患者には、手術直後より、拒絶反応で発生しうる症状を説明し、自覚症状が出現した場合できるだけ早く受診するよう指導しておくのが望ましい。拒絶反応は移植直後から長期にわたって発症するため、術後一定期間以上たてば安全ということではなく、角膜移植患者と眼科医の付き合いは一生続くといっても過言ではない。

### IV 拒絶反応の所見

#### 1. 内皮型拒絶反応

移植内皮細胞が標的となる拒絶反応で、全層角膜移植術あるいは内皮移植術後に生じる。全層角膜移植の拒絶反応のなかでも最も多いのがこのタイプである。全層角膜移植術後に起きる内皮型拒絶反応の典型的な所見としては、毛様充血に加え前房内炎症が生じ、Khodadoust line (rejection line) と呼ばれる線状の角膜後面沈着物を呈する(図2)。これはリンパ球が内皮に集

## POINT

- 上皮型拒絶反応は、広範な角膜上皮欠損を特徴とし、上皮型角膜ヘルペスとの鑑別が重要である。

積し、線状の形態をとったものであり、病状が進行するに従い周辺部から中央部へと移動する。Khödadoust lineが通過した部分は強い角膜浮腫を生じ、内皮細胞機能が明らかに低下しているのが観察できる。このような典型例ばかりではなく、びまん性の角膜後面沈着物と前房内細胞が出現するタイプもある(図3)。どちらの場合も結果的に角膜内皮細胞のダメージを生じ、最終的には角膜実質浮腫を生じる(図4)。

内皮型拒絶反応の鑑別診断としては、ぶどう膜炎や角膜内皮炎があげられるが、確定診断が非常にむずかしい症例も多い。ぶどう膜炎では散在性の角膜後面沈着物が移植片のみならずホストの角膜内皮にも付着していることが多く、局在が鑑別ポイントになる。また、近年報告されているサイトメガロウイルス角膜内皮炎では、特徴的なring shaped KP(輪状の角膜後面沈着物)を生じるため、角膜後面沈着物の形態にも着目すべきである<sup>7)</sup>(図5, 6)。拒絶反応と診断して加療を始めても治療効果が認められない症例や、術前の原因疾患が原因不明の水疱性角膜症であり、術後炎症が遷延するような症例のなかにウイルス性角膜内皮炎が含まれている可能性がある。診断に苦慮する場合は、前房水を採取しPCRなどで病原体の検索を試みるべきである。

## 2. 実質型拒絶反応

移植片の実質に孤状の混濁をきたす病態をとる。実質型拒絶反応単独ものは少なく、内皮拒絶反応を伴うことが多い。

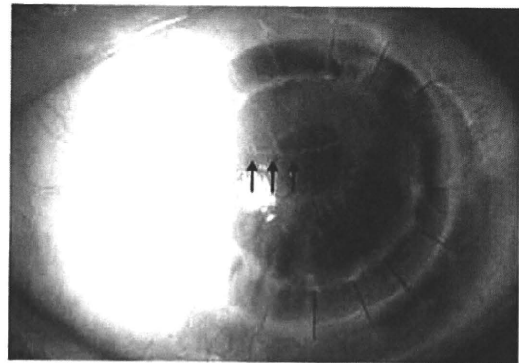


図2 内皮型拒絶反応  
Khödadoust line (rejection line, 矢印)と呼ばれる線状の角膜後面沈着物が観察できる。

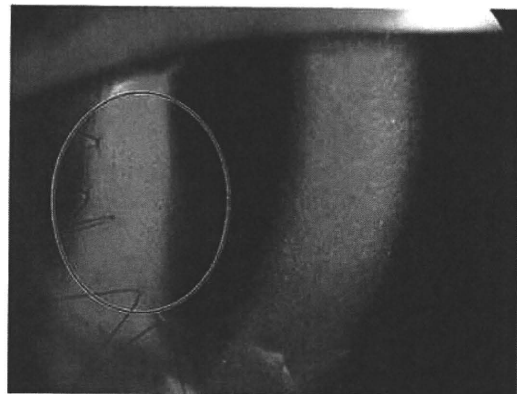


図3 内皮型拒絶反応  
角膜移植片後面にびまん性の角膜後面沈着物が出現するタイプもある(丸囲み)。

## 3. 上皮型拒絶反応

移植上皮細胞が標的となる拒絶反応で、全層角膜移植(PKP)、表層角膜移植(LKP)でも起こりうるが、輪部移植でのリスクが最も高い。広範な角膜上皮欠損を特徴とするが(図7)、鑑別疾患として注意しなければならないのは上皮型角膜ヘルペスである。ステロイド点眼中に上

## POINT

- 拒絶反応の治療予防は、ステロイド薬、免疫抑制薬投与のさじ加減がポイントになる。
- ステロイド薬は最も切れのよい抗炎症薬、免疫抑制薬である。

皮型角膜ヘルペスを発症すると、移植片全体に及ぶ大きな上皮欠損を生じる。上皮欠損辺縁が樹脂状の形態を示したり、上皮欠損の範囲が移植片を越えレシピエント上皮にまで及んでいる場合、上皮型角膜ヘルペスを考える(図8)。

## V 治療・予防法

角膜移植では、通常の術後管理としても、拒絶反応を生じた場合でも、いかに炎症を抑えるか、免疫反応をコントロールするかが重要である。その際使用される薬剤は、ステロイド薬、免疫抑制薬であり、この薬剤投与のさじ加減がポイントになる。

### 1. 薬 剤

#### ①ステロイド薬

最も切れのよい抗炎症薬、免疫抑制薬として汎用されている。全身投与はもちろん、点眼投与をはじめとする局所投与でも威力を発揮する。炎症が惹起されるとサイトカインの産生が促進され、白血球誘導、血管新生因子などが誘導される。ステロイド薬は白血球の炎症部位への遊走阻止、線維芽細胞および血管内皮細胞の反応性の低下、サイトカインの産生抑制といった炎症反応の初期反応を抑制する。また、胸腺内のリンパ球をアポトーシスに誘導しリンパ球自体を減少させるほか、核内転写因子であるNF- $\kappa$ BやAP-1を介してサイトカインの産生を抑制し、細胞表面接着分子I-CAM1の発現を低下させることにより免疫反応自体を抑制す

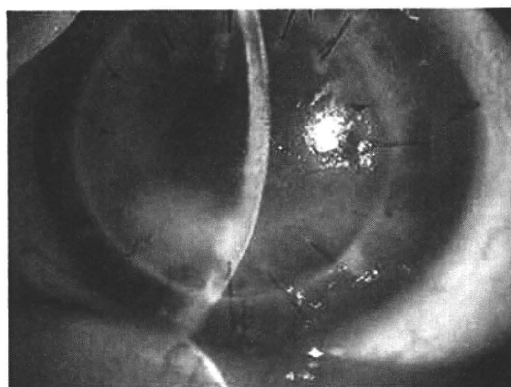


図4 内皮型拒絶反応後の移植片不全強い角膜混濁を生じる。

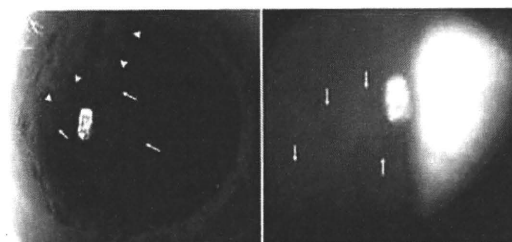


図5 サイトメガロウイルス角膜内皮炎で認められたring shaped KP(輪状の角膜後面沈着物)(矢頭は限局性浮腫、矢印はring shaped KP)

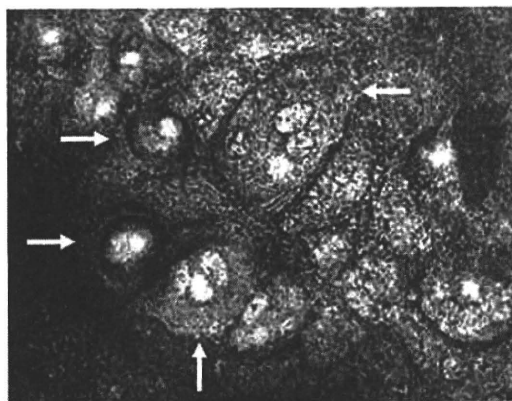


図6 サイトメガロウイルス角膜内皮炎の共焦点顕微鏡所見ウイルス封入体が認められる(矢印)。

## POINT

- 免疫抑制薬は T細胞に選択的に作用し、炎症性サイトカインの産生を阻害、また T細胞自体の増殖を抑制する。

る。反対に、病原体が体内に侵入したときのマクロファージの遊走や貪食した際に産生されるサイトカインやプロスタグランジンの産生も抑制、白血球の遊走、浸潤も抑制するため、生体の防御反応まで抑えてしまう可能性がある。また、全身投与では、糖新生を促進することにより高血糖に、そのほか血圧上昇もきたす。さらに長期に全身投与を行った場合には骨粗鬆症、骨格筋の萎縮や皮膚の菲薄化、また中枢神経に作用して躁うつ症状が出現する場合もある。

**プレドニゾン(プレドニゾン<sup>®</sup>、プレドニン<sup>®</sup>)**：わが国で最も使用されているステロイド薬である。持続時間も中間タイプであり、比較的使用しやすい薬剤である。

**メチルプレドニゾン(ソル・メドロール<sup>®</sup>)**：プレドニゾンに比較して抗炎症作用は約 1.25 倍であり、主にステロイドパルス療法に用いられる。

**トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン(ケナコルト-A<sup>®</sup>、デカドロン<sup>®</sup>、リンデロン<sup>®</sup>)**：プレドニゾンに比較すると抗炎症作用は約 5～7 倍であり、効果が長時間持続する。長期間免疫を調整しなければならない場合に適しているが、そのぶん副作用の出現に注意を要する。またデカドロン<sup>®</sup>は水溶性注射溶剤、ケナコルト-A<sup>®</sup>は水性懸濁注射溶剤であり、どちらも結膜下注射に使用できる。ただし、ケナコルト-A<sup>®</sup>は長期間結膜下に残存し、ステロイドレスポンダーに使用した場合、高度の眼圧上昇をきたす可能性があるため、十分注意が必要である。

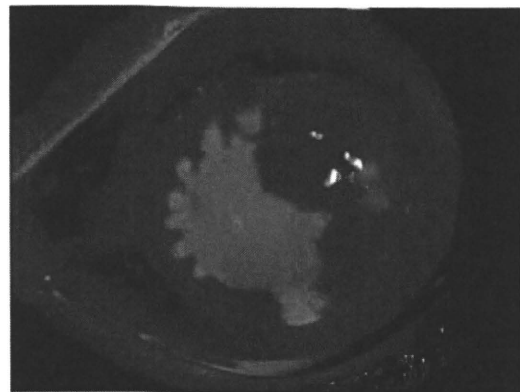


図7 上皮型拒絶反応  
広範な角膜上皮欠損を生じるが、上皮欠損の範囲は移植片を越えない。

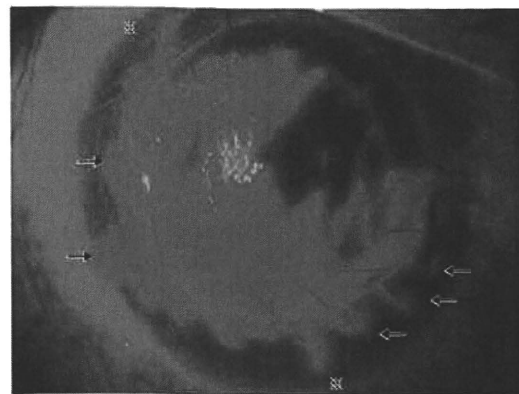


図8 角膜移植術後に発症した上皮型角膜ヘルペス  
上皮欠損辺縁が樹枝状の形態を示し(※)。上皮欠損の範囲が移植片を越えレシピエント上皮にまで及んでいる(矢印)。

## ②免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムスなど)

シクロスポリンは T細胞内に入りシクロフィリンと結合、タクロリムスは同様に T細胞内の FK 結合蛋白 FK binding protein (FKBP) と結合し複合体を形成する。その複合体がカルシニュー