

**予後**

※『潰瘍病変・角膜上皮欠損』の両者が消失した時点での内容をご記入ください。  
消失しなかった症例に関しては、最終受診日のデータをご記入ください。

**右眼**

**左眼**

**角膜潰瘍消失日**

20

20

※消失しなかった場合は最終受診日

最悪化時＝最終受診日

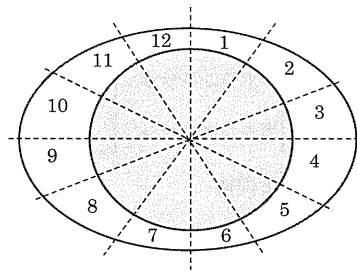
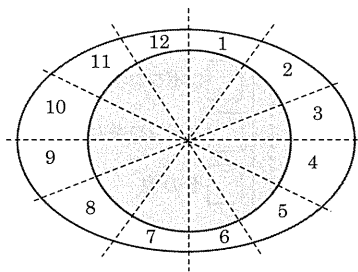
最悪化時＝最終受診日

※最終時点が最悪化時の場合、以下の「最終評価～保存的治療」は記載不要です。  
次ページ下部「眼に関する合併症・有害事象」のみご記入ください。

**最終評価**

**シェーマ**

(潰瘍の位置と範囲)



**潰瘍の深さ**

- 消失
- 角膜厚の2分の1未満
- 角膜厚の2分の1以上
- 穿孔

- 消失
- 角膜厚の2分の1未満
- 角膜厚の2分の1以上
- 穿孔

**眼所見**

- 消失した場合、消失日
- 結膜充血  1 あり  0 なし 20
  - 毛様充血  1 あり  0 なし 20
  - 上皮欠損  1 あり  0 なし 20
  - 実質融解  1 あり  0 なし 20
  - 細胞浸潤  1 あり  0 なし 20
  - 前房炎症  1 あり  0 なし 20

- 消失した場合、消失日
- 1 あり  0 なし 20
  - 1 あり  0 なし 20
  - 1 あり  0 なし 20
  - 1 あり  0 なし 20
  - 1 あり  0 なし 20
  - 1 あり  0 なし 20

- 矯正視力  0 光覚なし
- 1 光覚弁  2 手動弁  3 指数弁

- 0 光覚なし
- 1 光覚弁  2 手動弁  3 指数弁

**他院への転院先施設名**

**貴院の保存的治療(潰瘍消失時または最終受診時)**

**右眼**

**左眼**

**保存的治療**

1 あり  0 なし  
↓  
「あり」の場合、  
実施した治療をご記入下さい

1 あり  0 なし  
↓  
「あり」の場合、  
実施した治療をご記入下さい

**局所投与**

**ステロイド**  ベタメタゾン  メチルプレドニゾン  
 プレドニゾン  フルオロメロン  
 その他

**抗菌薬**  レボフロキサシン  オフロキサシン  
 ガチフロキサシン  モキシフロキサシン  
 その他

**その他**  シクロスポリン  タクロリムス

**全身投与**

**ステロイド**  リンデロン  プレドニゾン  
**その他**  シクロスポリン  その他

**その他の治療**  治療用ソフトコンタクトレンズ  
\_\_\_\_\_

**角膜潰瘍再発**  0 なし  1 あり ⇒ \_\_\_\_\_ 回

※初回の潰瘍が消失しなかった場合は空欄としてください。

ありの場合、初回再発日 \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_

**局所投与**

ベタメタゾン  メチルプレドニゾン  
 プレドニゾン  フルオロメロン  
 その他

レボフロキサシン  オフロキサシン  
 ガチフロキサシン  モキシフロキサシン  
 その他

シクロスポリン  タクロリムス

**全身投与**

リンデロン  プレドニゾン  
 シクロスポリン  その他

治療用ソフトコンタクトレンズ  
\_\_\_\_\_

0 なし  1 あり ⇒ \_\_\_\_\_ 回

\_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_

**眼に関する合併症・有害事象**

白内障  1 あり  0 なし

眼圧上昇  1 あり  0 なし

眼圧上昇の期間 \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ ~ \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_

眼の感染症  1 あり  0 なし

感染症の期間 \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ ~ \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_

感染の種類  細菌  真菌  ヘルペス

その他 ( \_\_\_\_\_ )

1 あり  0 なし

1 あり  0 なし

\_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ ~ \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_

1 あり  0 なし

\_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ ~ \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_

細菌  真菌  ヘルペス

( \_\_\_\_\_ )

ご協力ありがとうございました

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

### 特発性周辺部角膜潰瘍の定量的評価

研究分担者 坪田一男 慶應義塾大学医学部眼科学教室教授

研究要旨：特発性周辺部角膜潰瘍（Mooren 潰瘍）はその重症度に応じてステロイド薬の点眼、免疫抑制薬の内服、結膜切除などの治療が選択されるが、その重症度の判定は主に細隙灯顕微鏡検査所見でなされ、定量的な評価方法はなされていない。本研究分担者は、レーザー生体共焦点顕微鏡（RCM/HRT II）を用いた、Mooren 潰瘍の重症度と治療効果の定量的評価を試みた。慶應義塾大学病院眼科を受診し Mooren 潰瘍と診断された症例 7 例 22 眼に対し、レーザー生体共焦点顕微鏡（RCM/HRT II）による顕微鏡所見を観察するとともに、角膜の上皮基底膜細胞層において炎症細胞浸潤の平均細胞密度（inflammatory cell density; ICD）を算出し、ICD 測定値と治療経過の関係についての解析を試みた。治療により角膜潰瘍が改善するとともに、ほとんどの症例で ICD が著明に減少していったが、ICD の減少率の低かった眼は、治療経過中に手術的治療を要した。治療開始後 1 週間までの ICD の変化量は、その後の治療選択の基準となりうる可能性が示唆された。

研究協力者 羽藤 晋

(慶應義塾大学医学部眼科 G-COE RA)

#### A. 研究目的

特発性周辺部角膜潰瘍（Mooren 潰瘍）の治療は、一般的には治療初期にステロイド薬の点眼を積極的に投与し、治療開始後はその重症度に応じてステロイド薬の内服、免疫抑制薬の内服、結膜切除などの治療が選択される。満足な治療効果が得られない場合は、表層角膜移植や角膜輪部上皮形成術などが行われることもある。しかしその治療方針を決める重症度の判定は主に細隙灯

顕微鏡検査所見でなされ、定量的な評価方法はなされていない。レーザー生体共焦点顕微鏡（RCM/HRT II）は細菌性・真菌性角膜潰瘍、マイボーム腺機能不全、アcantアメーバ角膜炎、シェーグレン症候群といった前眼部疾患の診断に応用される新しい検査方法であり、組織の観察だけでなく炎症細胞密度の測定も可能である。我々は、前年度から継続している RCM/HRT II を用いた Mooren 潰瘍の重症度定量的評価について、さらなる解析を進めたので報告する

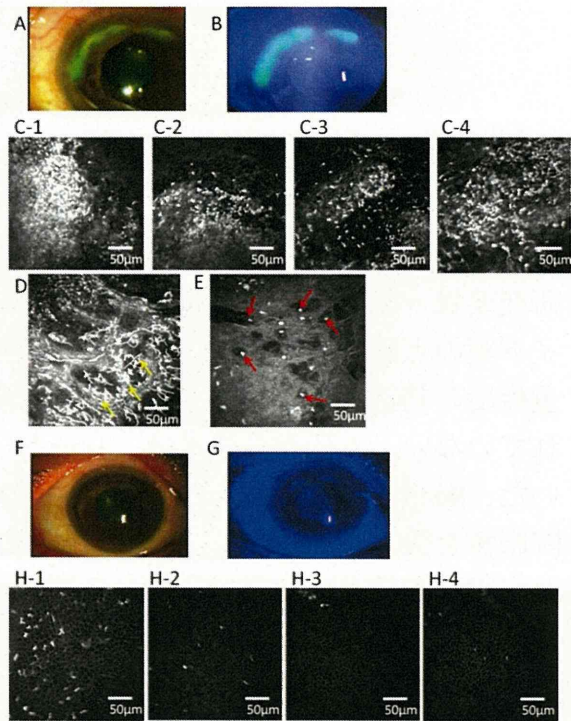
## B. 研究方法

対象は慶応義塾大学病院眼科を受診しMooren潰瘍と診断された症例15例22眼（男性7例、女性8例、平均年齢 $59.9 \pm 19.4$ 歳）である。そのうち10眼は潰瘍の増悪期にあり（以下急性期）、12眼はここ1年潰瘍の再発なく経過観察中である（以下寛快期）。検査には、RCM/HRT IIを用い、潰瘍周辺の角結膜を観察するとともに、角膜の上皮基底膜細胞層において、白血球と考えられる炎症細胞の平均細胞密度を付属のソフトウェアを用いて計測し、炎症細胞密度（ICD(cells/mm<sup>2</sup>))を算出した。測定箇所は、潰瘍およびその周囲の浸潤層を大まかに4区域（limbal side, central side, superior edge, inferior edge）に区分し、区域ごと3か所ずつICDを測定しその平均値を求めた。初診時から治療開始後1週間での、治療内容とICDの変化について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（2000年改訂）の趣旨を尊重し、医の倫理に十分に配慮して行った。また、厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針（2003年）および疫学研究に関する倫理指針（2007年）にもとづいて行った。また、個人を識別できる直接的、間接的な情報については、学会発表、論文を含め一切公表しない。個人情報管理者は研究分担者以外の大学専任教員を任命した。

図1 Mooren潰瘍の治療経過とICDの変化



## C. 研究結果

図1に代表的なMooren潰瘍の症例と、そのレーザー生体共焦点顕微鏡による観察像を示す。角膜輪部に沿って約150°の範囲におよぶ周辺部角膜潰瘍を認めた（図1A,B）。レーザー生体共焦点顕微鏡所見では潰瘍周囲4か所とも著名な炎症細胞の浸潤をみとめた（図1C 1-4）。また、著明な樹状細胞浸潤（図1D、黄色矢印）と、結膜下には炎症性の変化と思われるcyst形成もみとめられた（図1E、赤色矢印）。この症例は保存的治療により潰瘍は改善し（図1F,G）、炎症細胞浸潤も著明に減少した（図1H 1-4）。表1に治療内容とICDの治療開始後1週間での変化量を示す。治療により角膜潰瘍が改善するとともに、ほとんどの症例でICDが著

明に減少していったが、ICDの減少率の低かった眼#5、#6は、治療経過中に手術的治療（#5は角膜上皮形成術、#6は結膜切除術）を要した。

#### D. 考察

本研究初年度の成果として、RCM/HRT II による角結膜の観察と炎症細胞密度評価は Mooren 潰瘍の重症度を評価する指標となりうることを明らかにした。今年度はさらに、治療経過と ICD の変化量についての解析をすすめた。ほとんどの症例では有効な治療にもなって ICD は著明な減少を示すが、保存的治療抵抗性で手術が必要だった症例で

は、ICD の減少率も低かった。治療開始後 1 週間における ICD の減少率が、保存的治療を続行するか、手術的治療に踏み切るかの治療選択の基準となる可能性があることが示唆された。

Mooren潰瘍の治療はいろいろな方法が提唱されているが、いまだに明確な診断基準や重症度判定法がなく、そのため治療も明確なプロトコールが確立されていない。レーザー生体共焦点顕微鏡検査による潰瘍の重

表1. Mooren潰瘍治療内容と治療開始後1週間でのICDの推移

(A) Active Ulcers				
patient	eye #	treatment	course	ICD decrease (cells/mm <sup>2</sup> /week)
patient-1	(#1)	topical betamethasone / topical cyclosporin / systemic	improved	4695.8
	(#2)	methylprednisolone / systemic cyclosporin	improved	-
patient-2	(#3)	topical betamethasone / topical cyclosporin	improved	633.3
patient-3	(#4)	topical betamethasone	improved	1328.7
patient-4	(#5)	topical betamethasone / topical cyclosporin	corneal perforation, 8 days after initiation of treatment	-36.6
		(after the corneal perforation) conjunctival excision and keratoepithelioplasty / systemic cyclosporin / systemic prednisolone		
patient-5	(#6)	topical betamethasone / topical cyclosporin / conjunctival excision	improved	357.1
patient-6	(#7)	topical betamethasone / topical cyclosporin	improved	431.0
	(#8)	topical betamethasone / topical cyclosporin	improved	522.0
patient-7	(#9)	topical betamethasone / topical cyclosporin / systemic	lost to follow up	-
	(#10)	prednisolone		
mean±SD:				1447.6±1985.7

(B) Ulcers In Remission		
patient	eye #	periods in remission
patient-2	(#11)	free of therapy
patient-8	(#12)	topical betamethasone
	(#13)	topical betamethasone
patient-9	(#14)	topical betamethasone
patient-10	(#15)	topical betamethasone
	(#16)	topical betamethasone
patient-11	(#17)	topical betamethasone
patient-12	(#18)	topical betamethasone
	(#19)	topical betamethasone
patient-13	(#20)	topical betamethasone
patient-14	(#21)	topical betamethasone
patient-15	(#22)	topical betamethasone

症度判定や、治療効果判定を、現行の治療と組み合わせて評価することができれば、治療法を整理し明確なプロトコールを確立するのに重要な役割を担うことができると考えられた。

#### E. 結論

レーザー生体共焦点顕微鏡を用いた Mooren 潰瘍の ICD 測定値と、治療経過の関係についての解析を試みた。治療開始後 1 週間までの

ICDの変化量は、その後の治療選択の基準となりうる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成 23 年度）

##### 論文発表

1. Hatou S, Dogru M, Sato EA, Osama I, Wakamatsu T, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimmura S, Negishi K, Tsubota K. The Application of In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in the Diagnosis and Evaluation of Treatment Responses in Mooren's Ulcer. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Aug 24;52(9):6680-9.

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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に対する外科的治療に関する研究

研究分担者 大橋 裕一 愛媛大学 視機能外科学 教授

### 研究要旨

過去 10 年間に愛媛大学医学部附属病院で外科的治療を行った周辺部角膜潰瘍の症例の特徴について検討した。外科的手術を施行した原因疾患としては、特発性周辺部角膜潰瘍が最も多かった。潰瘍の範囲により、表層角膜移植、環状の表層角膜移植を施行し、比較的早い時期に、視軸を可能な限り温存する手術を選択した。その結果、術後最高視力は比較的良好で、続発性緑内障などの合併症は認められなかった。術後再発は 4 眼に認められ、そのうち 3 眼が特発性周辺部角膜潰瘍であった。良好な治療結果を得るには、特発性周辺部角膜潰瘍に対する治療ガイドライン等の作成が必要であると思われる。

研究協力者

原 祐子（愛媛大学大学院感覚機能医学講座視機能外科学分野 助教）

植術（表層角膜移植術、角膜上皮形成術）、羊膜移植術などがあり、手術成績について様々な報告がされている

本研究では、当院、および当院関連施設でおこなった周辺部角膜潰瘍に対する外科的治療の経過、および予後につき検討を行った。

### A. 研究目的

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、治療はステロイド点眼や内服、免疫抑制剤の投与など保存的治療が第一選択となり、治療に抵抗性の症例や、穿孔もしくはその危険がある症例では、手術加療が適応となる。周辺部角膜潰瘍の中でも、特発性周辺部角膜潰瘍は特に難治であり、治療に苦渋する場合が多い。外科的治療としては、結膜切除術、角膜移

### B. 研究方法

2001 年 6 月から 2011 年 5 月までの 10 年間に、愛媛大学医学部附属病院と松山赤十字病院において外科的治療を必要とした周辺部角膜潰瘍の手術成績についてレトロスペクティブに検討した。検討項目は患者年

年齢、性別、原因疾患、潰瘍形成の範囲、穿孔の有無と術式の選択、また、術後の視力、予後、再発についても併せて検討した。

### C. 研究結果

対象は15例15眼（男性5例5眼、女性10例10眼）平均年齢は $68.0 \pm 14.5$ 歳（27～85歳）平均経過観察期間は $30.4 \pm 26.0$ ヶ月であった。原因疾患の内訳としては、特発性周辺部角膜潰瘍が7眼、関節リウマチが4眼、テリエン角膜変性が1眼、角膜実質円が1眼、強角膜軟化症が1眼、原因不明が1眼であった。潰瘍の範囲は、角膜の1象限以内にとどまるものが6眼、2象限にわたるものが6眼、3象限が2眼、4象限が1眼であった。そのうち、穿孔を来たしていた症例は15眼中10眼であった。

術式は全例が角膜移植で、視軸を温存した環状の表層角膜移植（ALKP:annular lamellar keratoplasty）が9例、直径2～4mm程度のLKP(lamellar keratoplasty)が5例、全層角膜移植術後の穿孔で、再度全層角膜移植を施行した症例が1例であった。術式の選択は、潰瘍が比較的小範囲で1象限以内の症例ではLKPを選択し、広範囲の潰瘍を伴う症例はすべてALKPを施行した。

術前視力と術後視力を比較すると、3段階以上の視力改善症例が6眼、不変が8眼、悪化は0眼であった。術後4例で再発を認め、そのうち、3眼が特発性周辺部角膜潰瘍で、再度角膜移植を施行した。手術は、可能な限り速やかに行われたため、広範囲

な隅角閉塞や続発緑内障を来たした症例は認められなかった。

### D. 考察

今回の検討では、過去10年間の当院で行った周辺部角膜潰瘍に対する外科的治療成績、経過、予後について検討を行った。

外科的手術を施行した原因疾患としては、特発性周辺部角膜潰瘍が最も多かった。潰瘍の範囲と穿孔の有無、原因疾患に相関は認められなかった。

術式の選択は、潰瘍の範囲で決定しており、潰瘍範囲が1象限以内のものは表層角膜移植、2象限異常のものは環状の表層角膜移植を施行し、両者とも、可能な限り視軸を温存するよう試みている。このことにより、今回の対象症例では術後視力が比較的良好な結果となった。また、難治性の周辺部角膜潰瘍に対し、積極的に角膜移植を行うことで、解剖学的整復を早期に得るとともに、隅角閉塞等に起因する合併症を避けることができると考えられた。

術後の再発は4眼で認められ、そのうち3眼が特発性周辺部角膜潰瘍であった。症例数が限られているものの、特発性周辺部角膜潰瘍が、やはり予後不良で、再発しやすい難治性疾患である傍証であると考えられた。

### E. 結論

周辺部角膜潰瘍の手術施行症例について検討を行い、バックグラウンド、術式、術



後経過について検討を行った。特発性周辺部角膜潰瘍はやはり難治であり、治療ガイドライン作成の必要性があると考えられた。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表（平成 23 年度）**

**1. 論文発表**

なし

**2. 学会発表**

坂根由梨、大橋裕一 他. 周辺部角膜潰瘍に対する外科的治療成績. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011. 10. 7-10

**3. 著書・総説**

なし

**H. 知的所有権の取得状況**

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

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鑑別に関する研究

研究分担者 井上 幸次 鳥取大学視覚病態学 教授

**研究要旨** 特発性周辺部角膜潰瘍は原因不明の疾患であるが、実は原因として判明している周辺部角膜潰瘍として関節リウマチや膠原病によるものとの鑑別が重要である。今回はそういった症例の特発性周辺部角膜潰瘍との鑑別点を明かにするとともに、全身的な治療による治療経過について経過観察をおこなった。関節リウマチや膠原病による周辺部角膜潰瘍は原因が明らかとされているが、実はこれらの疾患でなぜ周辺部角膜潰瘍が起こるかは明かにされていない。類似の病態を示すこれらの疾患の病態を把握すれば、それに用いられる治療を特発性周辺部角膜潰瘍の治療に利用できるかどうかを推定することができる。結果として、シクロフォスファミド大量静注療法、サラゾスルファピリジン内服、タクロリムス内服などの特発性周辺部角膜潰瘍への応用の可能性が示唆された。

研究協力者

宮崎 大（鳥取大学医学部眼科 講師）

唐下 千寿（鳥取大学医学部付属病院 医員）

#### A. 研究目的

特発性周辺部角膜潰瘍は原因不明の疾患であるが、実は原因として判明している周辺部角膜潰瘍として関節リウマチや膠原病によるものとの鑑別が重要である。しかし一方で、これらの類似疾患で用いられている治療法は特発性周辺部角膜潰瘍の治療に用いることができる可能性がある。そこで

今回当科の症例の鑑別のポイントと治療について検討した。

#### B. 研究方法

当科を受診した特発性周辺部角膜潰瘍と鑑別を要した疾患について鑑別のポイントと治療方法についてレトロスペクティブに調査した。

（倫理面への配慮）

レトロスペクティブな調査として行うために、この研究による患者に対する不利益は生じない。また、患者の個人情報について

ては連結匿名化し、外部に情報が伝わらないよう、厳重に保護される。

### C. 研究結果

両眼の角膜下方周辺部に角膜穿孔を生じた症例について検討した。特発性周辺部角膜潰瘍と比較して、穿孔部が角膜最周辺部ではなく、また輪部に沿った弧状潰瘍ではなく穿孔部を中心とした浸潤を認め、これらにより臨床的に特発性周辺部角膜潰瘍とは異なると診断された。更に血液検査にて180.5IU/mlのリウマトイド因子が検出され、全身的にサラゾスルファピリジン内服、タクロリムス内服が行われて消炎し、左眼はそのまま穿孔創が閉鎖し、右眼も羊膜移植の助けを借りて穿孔創が閉鎖し、角膜移植を行うことなく矯正1.2の視力を得ることができた。

両眼に半周以上の弧状潰瘍を認めた症例について検討した。この症例の初診時の臨床所見は細胞浸潤と急峻な掘れ込みを伴い、透明帯を伴わない輪部に沿って生じる円弧状潰瘍を示しており、眼痛などの自覚症状が少なく、そのため急性に生じたかどうか不明な（おそらくは緩徐に進行したのではないかと考えられる）点以外は特発性周辺部角膜潰瘍と極めて類似した所見を認めた。そのため、臨床的には鑑別不能であり、最初は特発性周辺部角膜潰瘍と診断したものの、最終的に血液検査と膠原病内科の精査で顕微鏡的多発血管炎と診断された。全身的に、シクロフォスファミド大量静注療法

が行われ、周辺部角膜潰瘍はすみやかに改善した。

### D. 考察

両眼穿孔例で角膜穿孔が治癒するにあたっては、関節リウマチと診断されて全身的にサラゾスルファピリジン内服、タクロリムス内服が行われることがきわめて重要であったと考えられる。しかし、この場合の病態はかなり特発性周辺部角膜潰瘍の病態とは異なるところがあると考えられ、この治療がそのまま、特発性周辺部角膜潰瘍の治療に応用できるかどうかには疑問もある。しかしながら、関節リウマチで特発性周辺部角膜潰瘍とまったく同じ所見を呈する例もあること、特発性周辺部角膜潰瘍の症例においてタクロリムス点眼が効果をもつ症例があることから考えると、今回の症例における治療の特発性周辺部角膜潰瘍への応用を考慮してよいと思われる。一方、顕微鏡的多発血管炎における周辺部角膜潰瘍では、急性発症でない可能性もあること以外は臨床的所見として特発性周辺部角膜潰瘍に類似しており、同じような病態を起こしている可能性もあることから、シクロフォスファミド大量静注療法が特発性周辺部角膜潰瘍にも応用できる可能性を示唆していると考えられる。残念ながらこの治療が奏効したために外科的に病巣部を検査することはなく、特発性周辺部角膜潰瘍と同じようにT細胞の浸潤が認められたのかどうかは不明だが、今後症例数を増やして検討し

たい。

## E. 結論

特発性周辺部角膜潰瘍と類似の病態を示す疾患の鑑別点と治療法を明かにすることによって、逆に特発性周辺部角膜潰瘍の病態を理解し、特発性周辺部角膜潰瘍の治療に応用できる治療法を模索することができると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表（平成 23 年度）

### 論文発表

なし

### 学会発表

1. 井上幸次：細隙灯顕微鏡で角膜疾患を診る。ファイザー眼科若手医師セミナー in 中国，東京(中国地方配信)2011. 7. 22
2. 井上幸次，大橋裕一，木下茂：インストラクション・コース 53「細隙灯顕微鏡の診かた(角結膜疾患をどう診るか)―Part11」第 65 回日本臨床眼科学会，東京，2011. 10. 7-10
3. 井上幸次：角結膜疾患の治療～メディ

カル and サージカル～. 第 26 回千葉県眼科手術懇話会，千葉，2011. 11. 12

4. 永瀬大輔、武信二三枝、蝶野郁世、三宅敦子、小松直樹、井上幸次、富長岳史、山崎章：両眼角膜穿孔を契機に関節リウマチと診断されたリウマチ関連角膜潰瘍の 1 例. 第 36 回日本角膜学会総会・第 28 回日本角膜移植学会，東京，2012. 2. 23-25

## 著書・総説

1. 井上幸次：副腎皮質ステロイド薬。「眼科学 第 2 版 (II)」(丸尾敏夫・本田孔士・臼井正彦編) 1095-1096，文光堂，東京，2011.

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

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

前眼部光干渉断層計を用いた特発性周辺部角膜潰瘍重症例の観察

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）に基づいて診断し、角膜潰瘍部が広範囲にわたった両眼性の特発性周辺部角膜潰瘍重症例について、前眼部光干渉断層計を用いて角膜形状の定量的評価を行った。前眼部光干渉断層計を用いた角膜形状評価は治療経過を追う観点から有用であった。今後、他の特発性周辺部角膜潰瘍の症例についても前眼部光干渉断層計を用いて解析検討し、疾患の重症度や治療経過との関係について検討をしていく予定である。

研究協力者

高 静花（大阪大学医学部付属病院 医員）

相馬 剛至（大阪大学医学部付属病院 医員）

濁および角膜病変の深さの評価、前房・隅角の形状の評価に用いられる。非接触、非侵襲で検査を行うことができ、定性的かつ定量的に客観的な情報を得られる眼科臨床で優れた検査である。

#### A. 研究目的

特発性周辺部角膜潰瘍（以下 Mooren 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。角膜菲薄化などの臨床経過についてはよく知られているが、その定量評価を行った報告はこれまで知られていない。

前眼部光干渉断層計（ASOCT）は前眼部形状異常の検出およびその評価、また角膜混

そこで今回、ASOCT を用いて Mooren 潰瘍の重症例において臨床経過の観察を行う。

#### B. 研究方法

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重症例1例のASOCTによる定量評価所見を示す。

（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

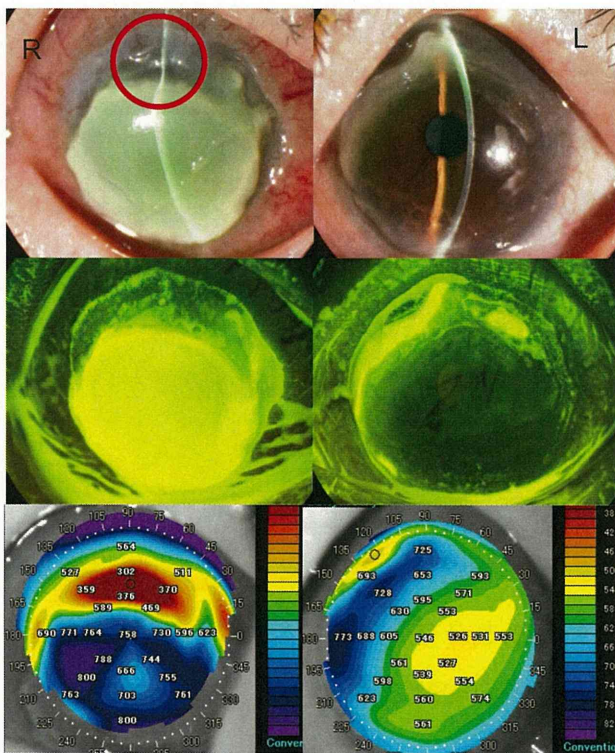
(症例) 67歳 女性

(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。

になっていた。残存する角膜中央部は全体が角膜浸潤となっており角膜浮腫を認めた。左眼は、3象限にわたって角膜潰瘍を認め、鼻側上方に角膜浸潤による角膜浮腫を認めた。

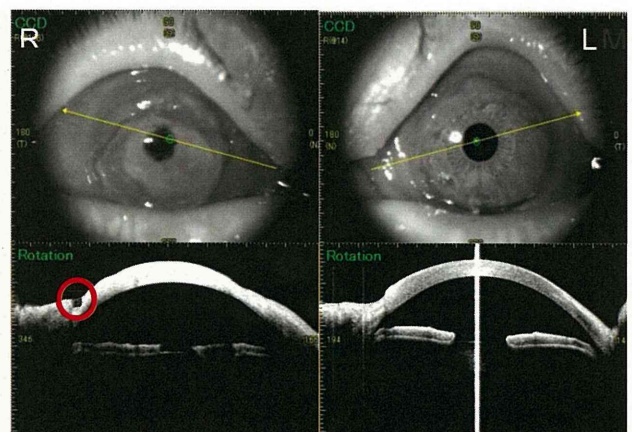
角膜厚みのマップにおいて、寒色は角膜厚の増加、暖色は角膜厚の減少を示す。右眼は角膜浸潤部位に一致して角膜の肥厚を認め、その上方が菲薄化している。また左眼は鼻側上方の角膜浸潤に伴い、角膜の肥厚を認める。

前眼部写真・ASOCT 所見(角膜厚) : 初診時



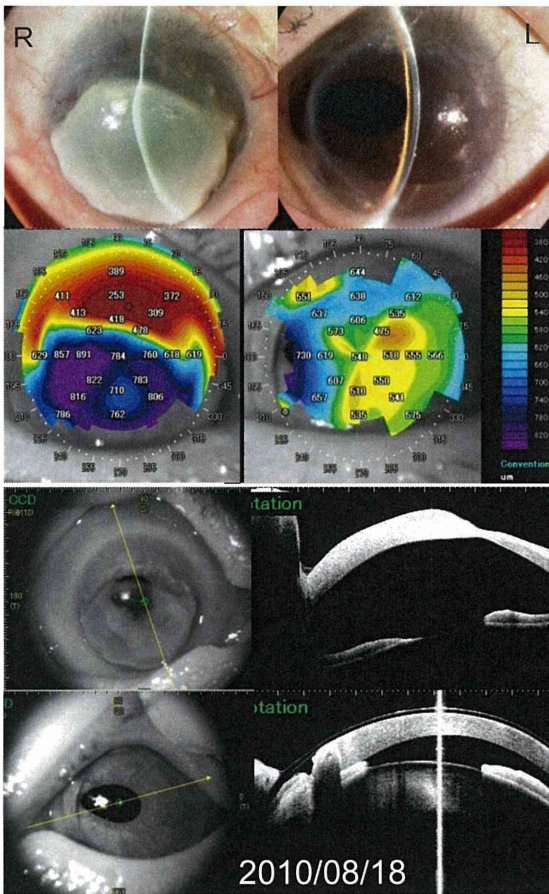
右眼は、全周にわたって角膜潰瘍が形成されており、コンタクトレンズ様角膜のよう

ASOCT 所見

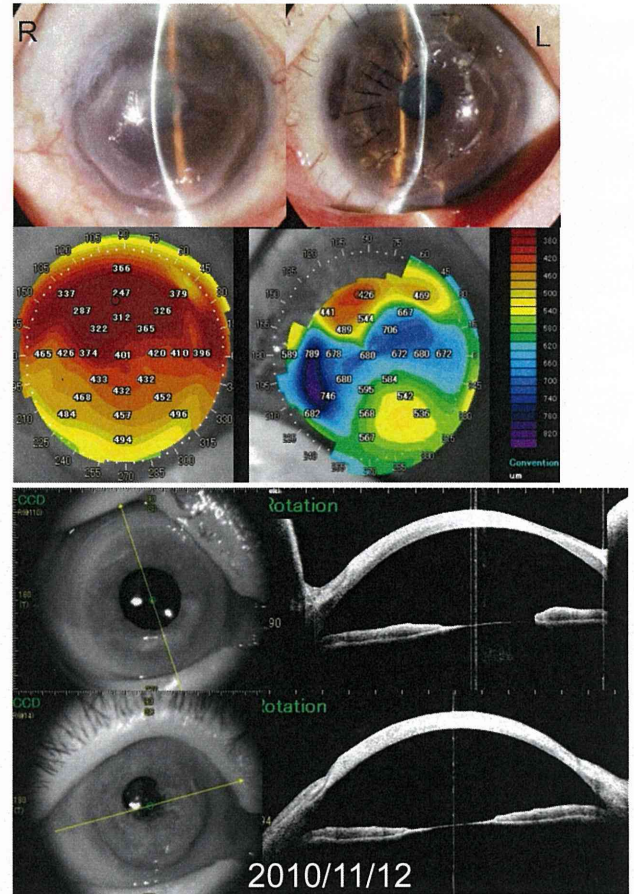


膠原病マーカーを含めた全身検査にて異常を認めず、Mooren潰瘍と診断し、ステロイド点眼・内服、免疫抑制剤の内服及び治療用コンタクトレンズ装用による加療を開始。右眼は徐々に改善したが、左眼は入院17日目より急激に炎症が増悪、20日目に菲薄化角膜が穿孔。

前眼部写真・ASOCT :左眼穿孔時



前眼部写真・ASOCT :左眼手術後



入院 25 日目に左眼角膜穿孔に対し、Brown 手術と周辺部表層角膜移植術を施行。術後、内服・点眼加療にて両眼の角膜浮腫、角膜浸潤は著明に改善し、11/12 に退院となった。

#### D. 考察

本症例は角膜潰瘍が広範にわたった両眼性の Mooren 潰瘍であったが、角膜潰瘍が 4 象限にわたった右眼は、ステロイド点眼・内服および免疫抑制剤の内服、治療用コンタクトレンズ装用により寛解が得られた。一方、左眼は角膜穿孔を生じ手術治療を要したが寛解し、その後は再発を認めていない。

眼科臨床において細隙灯顕微鏡を用いた診察は診察の基本であり、角膜をはじめとする前眼部疾患の診療において非侵襲的な

組織の観察が可能である。しかし、日常臨床において、細隙灯顕微鏡で得られる情報だけで診断を下すことは困難なことが多く、補助診断として非侵襲的、非接触検査を必要に応じて行うことがほとんどである。特に、今回の症例のような、細隙灯顕微鏡下にて角膜形状の把握が困難な重症例において、ASOCT を用いて角膜・前眼部形状を評価することは臨床的に大変有用であった。非侵襲、非接触検査により、定性的あるいは定量的な客観的な情報を得られれば、それらの結果に基づいて診断を下す、あるいは重症度判定、治療効果評価を行うことが可能である。また、治療を受ける患者側にも検査結果を示しながら病状説明を行うことができる。

本疾患は発症頻度が大変低く、これまで角膜形状についても定量評価がほとんどなされていない。今後その特異な角膜形状の特徴所見を見出すべく、症例を重ねてASOCTを用いて臨床経過の検討を行いたい。

#### E. 結論

特発性周辺部角膜潰瘍の重症例においてASOCTを用いて角膜形状の定量評価を行い、臨床経過を検討した。ASOCTを用いて角膜形状を評価することは治療経過を追う観点から有用であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成 23 年度）

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

多田明日美、高静花、相馬剛至、湊端睦、大家義則、中尾武史、辻川元一、前田直之、西田幸二：角膜潰瘍が広範にわたった両眼性 Mooren 潰瘍の重症例. 第 36 回角膜カンファランス，東京，2012. 2. 23

##### 3. 著書・総説

なし

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他



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病変部組織を用いた蛋白発現解析

研究分担者 上田 真由美 同志社大学生命医科学部 准教授

**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。近年、炎症に関与する細胞として、リンパ球や単球などの免疫細胞に加えて、上皮細胞が着目されている。また、上皮細胞に発現し炎症を制御する因子として、プロスタグランジン E2 受容体サブタイプ EP3 が報告されている。我々は、瘢痕性眼表面炎症疾患である Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡において眼表面上皮における EP3 の発現が著しく減弱していることを報告している。本研究では、保存的治療が奏功せず外科治療を要した特発性周辺部角膜潰瘍疾患症例の切除病変部結膜をもちいて、上皮細胞における EP3 受容体の発現を免疫組織学的に解析し、結膜弛緩症の結膜組織、ならびに、その他の眼表面疾患の結膜組織と比較した。その結果、モーレン潰瘍の病変部結膜組織では、上皮細胞における EP3 の発現は、正常結膜組織である結膜弛緩症の結膜組織とほぼ同等であった。特発性周辺部角膜潰瘍の病態には、Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡において関与が示唆される眼表面上皮細胞による EP3 を介した炎症制御機構は関与していないことが示唆された。

#### 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。角膜抗原性への自己免疫の関与（IOVS, 1995）等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、保存的治療が奏功しない重症例では、結膜切除術などの外科治療が必要となる。近年、炎症に関与する細胞として、リンパ球や単球などの免疫細胞に加えて、上皮細胞が着目されている。また、上皮細胞に発現し炎症を制御する因子として、プロスタグランジン E2 受容体サブタイプ EP3 が報告されている。我々は、瘢痕性眼表面炎症疾

患である Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡において眼表面上皮における EP3 の発現が著しく減弱していることを報告している。本研究では、保存的治療が奏功せず外科治療を要した特発性周辺部角膜潰瘍疾患症例の切除病変部結膜をもちいて、上皮細胞における EP3 受容体の発現を免疫組織学的に解析し、結膜弛緩症の結膜組織、ならびに、その他の眼表面疾患の結膜組織と比較したので報告する。

## B. 研究方法

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 EP3 の免疫染色を行った。手術で採取された結膜弛緩症の結膜組織ならびにその他の眼表面疾患である Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡、角膜化学外傷、翼状片の結膜組織と比較解析した。

(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

眼類天疱瘡や Stevens-Johnson 症候群などの重症癍痕性角結膜上皮症では、結膜上皮

細胞における EP3 の発現が著しく減弱しているのとは対照的に、モーレン潰瘍の病変部結膜組織では、結膜弛緩症、角膜化学外傷、翼状片と同様に結膜上皮に EP3 の発現が確認された。

## E. 結論

特発性周辺部角膜潰瘍の病態には、Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡において関与が示唆される眼表面上皮細胞による EP3 を介した炎症制御機構は関与していないことが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (平成 23 年度)

### 論文発表

1. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Prostaglandin E Receptor Subtype EP3 Expression in Human Conjunctival Epithelium and Its Changes in Various Ocular Surface Disorders. PLoS One. 2011; 6(9): e25209.
2. Ueta M, Matsuoka T, Yokoi N, Kinoshita S. Prostaglandin E2 suppresses polyinosine-polycytidylic acid (polyI:C)-stimulated cytokine production via prostaglandin (EP) 2 and 3 in human conjunctival epithelial cells. Br J Ophthalmol. 2011; 95(6): 859-863.

## 学会発表

### 国際学会

1. Ueta M: Regulation of Ocular Surface Inflammation by Prostaglandin E Receptor Subtype EP3. ESF-JSPS Frontier Science Conference for Young Researchers Cutting Edge Immunology and its Clinical Application (日本欧州先端科学セミナー), Hulshout, Netherlands, 2011.3.5.
2. Ueta M, Yokoi N, Kinoshita S: Prostaglandin E2 suppresses polyI:C-stimulated cytokine production via EP2 and EP3 in human ocular surface epithelial cells. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Istanbul, Turkey, 2011.6.12.
3. Yamada K, Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Koizumi N, Kinoshita S: Prostaglandin E receptor subtype Ep4 expression in human conjunctival epithelium and its changes in various ocular surface disorders. 2011 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2011.5.4.
4. Ueta M, Matsuoka T, Yokoi N, Kinoshita S: Prostaglandin E<sub>2</sub> suppresses polyi:c-stimulated cytokine production via EP2 and EP3 in human conjunctival epithelial cells. 2011 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2011.5.3.

### 国内学会

1. 上田真由美: 眼表面炎症性疾患と自然

免疫. 第48回日本眼感染症学会・第45回日本眼炎症学会合同シンポジウム, 自然免疫と炎症 感染症に関する合同シンポジウム. スリーサム 2011 京都 (第48回日本眼感染症学会・第45回日本眼炎症学会), 京都, 2011.7.8.

2. 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 横井則彦, 小泉範子, 木下茂: 特発性周辺部角膜潰瘍の病変部結膜におけるプロスタグランジン E2 受容体 EP3 の発現. 第65回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10.8.
3. 上田真由美, 横井則彦, 木下茂: 眼表面上皮細胞における PGE<sub>2</sub> のサイトカイン産生抑制作用. 第32回日本炎症・再生医学会, 京都, 2011.6.3.
4. 篠宮克彦, 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 横井則彦, 小泉範子, 木下茂: 特発性周辺部角膜潰瘍の病変部結膜組織の免疫組織学的検討. 第115回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5.13.
5. 上田真由美, 松岡俊行, 横井則彦, 木下茂: 結膜上皮細胞における PGE<sub>2</sub> のサイトカイン産生抑制作用. 第115回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5.13.

## 著書・総説

なし

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表