

201231068A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性周辺部角膜潰瘍の診断および治療に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性周辺部角膜潰瘍の診断および治療に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
特発性周辺部角膜潰瘍の診断および治療に関する研究	2
外園千恵	
II. 分担研究報告	
1. 特発性周辺部角膜潰瘍の実態調査	5
外園千恵	
2. 特発性周辺部角膜潰瘍の実態調査および診断基準の確立	9
坪田一男	
3. 周辺部角膜潰瘍に対する環状表層移植の治療効果	13
大橋裕一	
4. 特発性周辺部角膜潰瘍に対する局所免疫抑制薬の投与に関する研究.....	15
井上幸次	
5. 特発性周辺部角膜潰瘍における角膜形状解析および視機能の評価	18
西田幸二	
6. 特発性周辺部角膜潰瘍の病態解析	22
上田真由美	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

班 員 構 成

研究者名		所属等	職名
研究代表者	外園 千恵	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	講 師
研究分担者	坪田 一男	慶応義塾大学医学部 眼科	教 授
	大橋 裕一	愛媛大学大学院感覚機能医学講座 視機能外科学分野	教 授
	井上 幸次	鳥取大学医学部 眼科	教 授
	西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科学）	教 授
	上田真由美	同志社大学 生命医科学部	准教授
研究協力者	羽藤 晋	慶応義塾大学医学部 眼科	G-COE RA
	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
	宮崎 大	鳥取大学医学部 眼科	講 師
	唐下 千寿	鳥取大学医学部附属病院	医 員
	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
	松尾 俊康	京都府立医科大学 組織バンク	コーディネーター

I. 総括研究報告

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診断および治療に関する研究

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

研究要旨 特発性周辺部角膜潰瘍について研究班で作成した診断基準をもとに国内で2006年から2010年の5年間に発症した100例の臨床所見と治療、予後に関する解析を実施した。また類似疾患であるリウマチ性角膜潰瘍との鑑別に関する検討を行った。レーザー共焦点顕微鏡を用いた活動性評価、および前眼部光干渉断層計を用いた角膜形状評価を行い、有用性を検討した。また新規治療として、タクロリムス局所投与と環状表層角膜移植の効果を検討し、患者組織を用いた病態解析を行った。本疾患は、性差なく中高年に発症し、保存的治療ではベタメタゾン点眼、シクロスポリン内服、手術では輪部移植/角膜上皮形成術が有用と考えられた。穿孔部位と涙液分泌減少症の有無がリウマチ性角膜潰瘍と異なる。レーザー共焦点顕微鏡および前眼部光干渉断層計は客観的評価に有用であり、タクロリムス眼局所投与、環状表層角膜移植の予後は良好であった。helper T細胞ならびにマクロファージを主体とする免疫反応が病態に関与することが明らかとなった。

A. 研究目的

特発性周辺部角膜潰瘍は、特に全身疾患を有さない若年あるいは壮年者の片眼もしくは両眼に突然に発症し、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。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。角膜穿孔をきたした場合には表層角膜移植が行われるが、術後の再発率が高い。このため予後は極めて不良であり、高率に失明に至る。

本疾患の問題点は、1) 国内外ともに診断基準がない、2) 海外も含めて根治可能な治療が確立していない、3) 発症頻度が稀であり一般

眼科医は経験に乏しい、の3点にある。

本研究班では、平成22年度に作成した診断基準をもとに、国内の実態調査を実施し、診断基準の周知をはかるとともに、診断および治療と予後に関する検討を行い、予後改善に有用な治療法を検討した。また客観的な臨床評価法について検討し、類似疾患であるリウマチ性角膜潰瘍との相違を検討した。患者組織を用いて、病態について免疫組織学的検討を実施した。

B. 研究方法

2006年から2010年の5年間に新規に治療を実施した特発性周辺部角膜潰瘍100例120眼について、臨床所見と治療、予後に関する解析を実施した。

各分担研究者においては、レーザー生体共焦点顕微鏡 (RCM/HRT II) を用いた炎症細胞密度 (ICD(cells/mm²)) の評価、前眼部光干渉断層計を用いて角膜形状解析による重症度評価を行い、予後との関連を検討した。新規治療法として、シクロスポリンよりもより強力なタクロリムスの局所投与の効果、手術療法として環状表層角膜移植の効果を検討した。手術時に切除される病変部結膜組織を用いて免疫組織学的に解析を行った。

(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

特発性周辺部角膜潰瘍 100 例 120 眼の内訳は、男性 45 例・女性 55 例、発症時年齢は 16~93 歳 (平均 62.2 歳)、片眼性 80 例・両眼性 20 例であった。潰瘍の発生部位は下鼻側 39 眼 (32.5%)、上鼻側 28 眼 (23.3%)、と鼻側にやや多く、潰瘍の中心位置は 3、6、9、12 時方向に多い傾向があった。初診時のシクロスポリン内服に有意な治療効果を認め、手術を行った 42 例 46 眼では輪部移植/角膜上皮形成術、羊膜移植の順に潰瘍消失までの期間が短い傾向を認めた。類似疾患であるリウマチ性角膜潰瘍 14 例では、穿孔部位は瞳孔辺縁から中間周辺部であり、全例に涙液分泌減少症を伴った。

レーザー共焦点顕微鏡による評価では、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 値が著明に減少し、治療開始後約 1 カ月で寛快期と同等の ICD 値に落ち着いた。前眼部光干渉断層計による角膜形状解析では、C 字型 9 眼 (60%) と比較し、カニ爪型で 4 眼 (26.7%) は病変の範囲が 180°を超えるものが有意に多く (p=0.025, Chi-square test)、病変距離と logMAR 視力に負の相関を認めた。

タクロリムスを眼軟膏あるいは点眼として使用することによって、病勢の鎮静化を得ることができ、また環状表層角膜移植の術後に全例で移植片の生着を得ることができた。

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った。プロスタグランジン E2 受容体サブタイプ EP3 は、本疾患では発現しており、プロスタグランジン E2 受容体サブタイプ EP4 は、本疾患の一部の症例では発現が減少していた。

D. 考察

特発性周辺部角膜潰瘍は性差なく中高年に発症し、保存的治療ではベタメタゾン点眼、シクロスポリン内服、手術では輪部移植/角膜上皮形成術が有用であると考えられた。

涙液分泌減少症の有無と穿孔部位はリウマチ性角膜潰瘍の鑑別に有用な眼所見と考えられた。またレーザー共焦点顕微鏡および前眼部光干渉断層計は客観的評価に有用である。新規治療としてタクロリムスを眼局所投与は有用と考えられ、環状表層角膜移植も効果がある。病変には helper T 細胞ならびにマクロファージを主体とする免疫反応がある。

E. 結論

本研究により、ベタメタゾン点眼、シクロス
ポリン内服、手術では輪部移植/角膜上皮形成術
が有効な治療法であることが判明した。客観的
指標として、レーザー共焦点顕微鏡および前眼
部光干渉断層計が有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

巻末研究成果一覧表参照

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

II. 分担研究報告

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実態調査

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

研究要旨 特発性周辺部角膜潰瘍と診断して治療を実施した患者の臨床経過を全国から収集し、診断基準に合致する 100 例の発症背景、臨床所見、治療と予後の関連を検討した。発症時年齢は 16～93 歳（平均 62.2 歳）、片眼性 80 例・両眼性 20 例であった。初診時の潰瘍範囲は 1/2 周以上が 31 眼(25.8%)であり、潰瘍の深さは角膜厚の 1/2 以上が 50 眼(41.7%)であり、深さと範囲に相関を認めた。角膜穿孔が 19 眼(15.8%)に認められ、全例で角膜最周辺部に穿孔を認めた。潰瘍の発生部位は下鼻側 39 眼(32.5%)、上鼻側 28 眼(23.3%)、と鼻側にやや多く、潰瘍の中心位置は 3、6、9、12 時方向に多い傾向があった。初診時治療内訳はベタメタゾン点眼 78 例、ステロイド内服 39 例、シクロスポリン内服 25 例であり、シクロスポリン内服に有意な治療効果を認めた。手術実施例（42 例 46 眼）の術式は結膜切除 30 眼、輪部移植/角膜上皮形成術 19 眼、表層角膜移植 24 眼であり、輪部移植/角膜上皮形成術に潰瘍消失効果を認めた。類似疾患であるリウマチ性角膜潰瘍 14 例では、穿孔部位は瞳孔辺縁から中間周辺部であり、全例に涙液分泌減少症を伴った。

A. 研究目的

特発性周辺部角膜潰瘍は、特に全身疾患を有さない成人の片眼もしくは両眼に突然に発症し、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。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、進行を止められないままに、しばしば角膜穿孔をきたす。角膜穿孔をきたした場合には表層角膜移植が行われるが、術後の再発率が高い。このため予後は極めて不良であり、高率に失明に至る。

本研究では、研究班で作成した診断基準をも

とに、国内の実態調査を行い、多数例を対象として治療と予後の関連解析を行い、予後改善に有用な治療法を明らかにする。

また類似疾患であるリウマチ性角膜潰瘍との鑑別に有用な所見と明らかにする。

B. 研究方法

日本角膜学会会員に診断基準を送付し、2006 年 1 月からの 5 年間に新規発症 Mooren 潰瘍の治療経験があると回答した 100 施設に二次調査を依頼、42 施設の協力を得て発症背景と臨床所見に関する調査を行った。

潰瘍を範囲と深さをもとに重症度分類し、角膜潰瘍消失までの期間、LogMAR の変化量、合併症に影響する因子、治療との関連を検討した。

また膜穿孔をきたしたリウマチ性角膜潰瘍の患者 14 例を対象に、穿孔時の年齢、リウマチ診断の有無、罹患眼、穿孔の部位、ドライアイの合併、治療内容、予後を検討した。

(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、京都府立医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。また協力施設においても各施設倫理審査委員会に申請し、承認を得た。倫理委のない施設においては、京都府立医大で代理審査を行った。

C. 研究結果

解析対象症例数は 100 例 120 眼であり、男性 45 例・女性 55 例、片眼性 80 例・両眼性 20 例、発症眼は右 63 眼(52.5%)、左 57 眼(47.5%)であった。発症時年齢は 16~93 歳 (平均 62.2 歳)、100 例中 78 例(78.0%)で前医が存在し、紹介受診までの期間は 0.1~149.1 週 (平均 4.1 週)であった。初診時の潰瘍範囲は 1/4 周末満が 120 眼中 44 眼(36.7%)、1/4 周以上 1/2 周末満が 45 眼(37.5%)、1/2 周以上が 31 眼(25.8%)であった。潰瘍の深さは角膜厚の 1/2 未満が 51 眼(42.5%)、1/2 以上が 50 眼(41.7%)であり、深さと範囲に相関を認めた。また角膜穿孔が 19 眼(15.8%)に認められ、穿孔部位は全例で角膜最周辺部であった。潰瘍の発生部位は下鼻側 39 眼(32.5%)、上鼻側 28 眼(23.3%)、下耳側 23 眼(19.2%)、上耳側 17 眼(14.2%)の順に多く、潰瘍の中心位置は

3、6、9、12 時方向に多い傾向があった。

100 例の初診時治療内訳はベタメタゾン点眼 78 例、ステロイド内服 39 例、シクロスポリン内服 25 例、治療用 CL15 例であり、治療と重症度が相関した。42 例 46 眼で手術を実施し、結膜切除 30 眼、輪部移植/角膜上皮形成術 19 眼、表層角膜移植 24 眼、羊膜移植 5 眼であった。潰瘍消失までの期間には前医の治療期間、潰瘍の深さと範囲が影響し、初診時のシクロスポリン内服に有意な治療効果を認めた。手術術式は、輪部移植/角膜上皮形成術、羊膜移植の順に潰瘍消失までの期間が短い傾向を認めた。LogMAR 変化量には初診時視力、初診時年齢、ベタメタゾン点眼が影響し、初診時ベタメタゾン点眼に有意な視力改善効果を認めた。合併症として生じた白内障 (19 眼)には潰瘍の深さ、眼圧上昇 (14 眼)には潰瘍範囲が関連した。

リウマチ性角膜潰瘍の穿孔時年齢は平均 65.8 歳。観察期間は平均 2.7 年であった。穿孔眼に左右差はなく、14 例中 3 例が両眼性の角膜潰瘍であった。4 例がリウマチ未診断であり、全例に重症ドライアイを認めた。穿孔部位は 10 例で瞳孔辺縁から中間周辺部であった。治療は初診時にステロイド点眼等による保存的治療を行い、治療抵抗性であった場合に観血的治療を行った。4 例が保存的治療で穿孔の閉鎖を認め、10 例が観血的治療により治癒した。

D. 考察

特発性周辺部角膜潰瘍は性差なく中高年に発症する角膜の炎症性疾患であり、潰瘍の好発部位に特徴を認め、角膜周辺への血流との関連が示唆された。潰瘍消失までの期間には前医の

治療期間、潰瘍の深さと範囲が影響し、保存的治療ではベタメタゾン点眼、シクロスポリン内服、観血的治療では輪部移植/角膜上皮形成術が有用と考えられた。

特発性周辺部角膜潰瘍が角膜最周辺に角膜穿孔をきたすのに対して、リウマチ性角膜潰瘍の穿孔部位は瞳孔辺縁から中間周辺部であった。またリウマチ性角膜潰瘍は全例で涙液分泌減少症を伴った。

E. 結論

特発性周辺部角膜潰瘍は早期に診断し、ベタメタゾン点眼、シクロスポリン内服による治療を行い。保存的治療への抵抗例では、観血的治療では輪部移植/角膜上皮形成術の適応を考慮する。涙液分泌減少症の有無と穿孔部位はリウマチ性角膜潰瘍の鑑別に有用な所見である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ueta, M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. Arch Ophthalmol. 130(2):249-251, 2012.
2. Ueta, M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S. Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells. Cornea. 31(11):1294-1298, 2012.

3. Hata M, Nakamura T, Sotozono C, Kumagai K, Kinoshita S, Kurimoto Y. Atypical Continuous Keratitis in a Case of Rheumatoid Arthritis Accompanying Severe Scleritis. Cornea. 31(12):1493-1496, 2012.
4. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. BMJ Open. Oct 11; 2(5), 2012.
5. Shinomiya K, Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Yokoi N, Koizumi N, Kinoshita S. Immunohistochemical analysis of inflammatory limbal conjunctiva adjacent to Mooren's ulcer. Br J Ophthalmol. 97(3):362-6, 2013.

学会発表

1. 外園千恵、井上幸次、大橋裕一、西田幸二、坪田一男、上田真由美。特発性周辺部角膜潰瘍の診断基準。第118回京都眼科学会、京都、2012.07.01
2. 佐々木美帆、外園千恵、井上幸次、大橋裕一、坪田一男、西田幸二、上田真由美。特発性周辺部角膜潰瘍の臨床疫学調査 発症背景と臨床所見。第37回日本角膜学会総会、第29回日本角膜移植学会、和歌山、2013.2.15.
3. 外園千恵、井上幸次、大橋裕一、西田幸二、坪田一男、上田真由美。特発性周辺部角膜潰瘍の臨床疫学調査 治療と予後。第37回日本角膜学会総会、第29回日本角膜移植学会、和歌山、2013.2.15.

4. 山本雄士、稲富勉、中川紘子、外園千恵、横井則彦、木下茂. フィブリン糊による無縫合角膜パッチ術を施行したリウマチ性角膜穿孔の1例. 第37回日本角膜学会総会、第29回日本角膜移植学会、和歌山、2013.2.15.
5. 野崎優子、外園千恵、稲富勉、横井則彦、木下茂. リウマチ性角膜潰瘍穿孔例に関する臨床的検討. 第37回日本角膜学会総会、第29回日本角膜移植学会、和歌山、2013.2.16.
2. 外園千恵. 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント. 第55回東京多摩地区眼科集談会、東京、2012.10.13.
3. 外園千恵. 第5回めざせ！コルネアの鉄人. 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント、東京、2013.2.22.

H. 知的所有権の取得状況

その他の講演

1. 外園千恵. オキュラーサーフェス疾患のリスクマネージメント. 日本眼科医会近畿ブロック夏季講習会、京都、2012.08.26.

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. 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)
総括研究報告書

特発性周辺部角膜潰瘍の実態調査および診断基準の確立

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 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。昨年度までの成果として、治療開始後 1 週間までの炎症細胞密度 (ICD(cells/mm²)) 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、治療開始後 1 週間までの ICD の変化量が、その後の治療選択の基準となりうることを報告した。本年度は経過観察期間を治療開始後 2 カ月間まで延長して計測をすすめ、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 値が著明に減少し、治療開始後約 1 カ月で寛快期と同等の ICD 値に落ち着いた。

A. 研究目的

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

対象は慶應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 ± 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)、1 2 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/mm²)) 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)

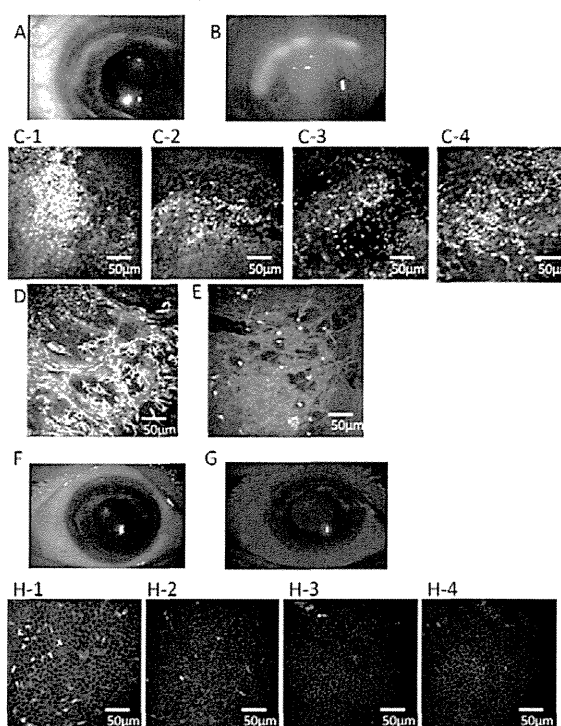
本研究はヘルシンキ宣言 (2000年改訂) の趣旨を尊重し、医の倫理に十分に配慮して行った。また、厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針 (2003年) および疫学研究に関する倫理指針 (2007年) にもとづいて行った。また、個人を識別できる直接的、間接的な情報については、学会発表、論文を含め一切公表しない。個人情報管理者は研究分担者以外の大学専任教員を任命した。

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か所とも著大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)。

図2に初診時の4区域 (limbal side, central side, superior edge, inferior edge) におけるICDおよびその全区域の平均値と、病変部の範囲の相関を

図1 Mooren潰瘍の治療経過とICDの変化



示す。いずれの区域においても病変の範囲とICDは良く相関することが示された。図3に治療経過とICD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き、治療開始後1カ月以降には寛快期とほぼ同等な程度に落ち着くことが示された。

D. 考察

昨年度までの成果として、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、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りうることを報告した。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る、急性期の Mooren 潰瘍の ICD が寛快期と同程度まで落ち着くには 1 カ月以上の治療期間を要することを明らかにした。

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。急性期の Mooren 潰瘍の ICD が寛快期と同程度まで落ち着くには 1 カ月以上の

図2 病変周囲4区域のICD、および全区域平均のICDと、初診時の病変の大きさとの相関

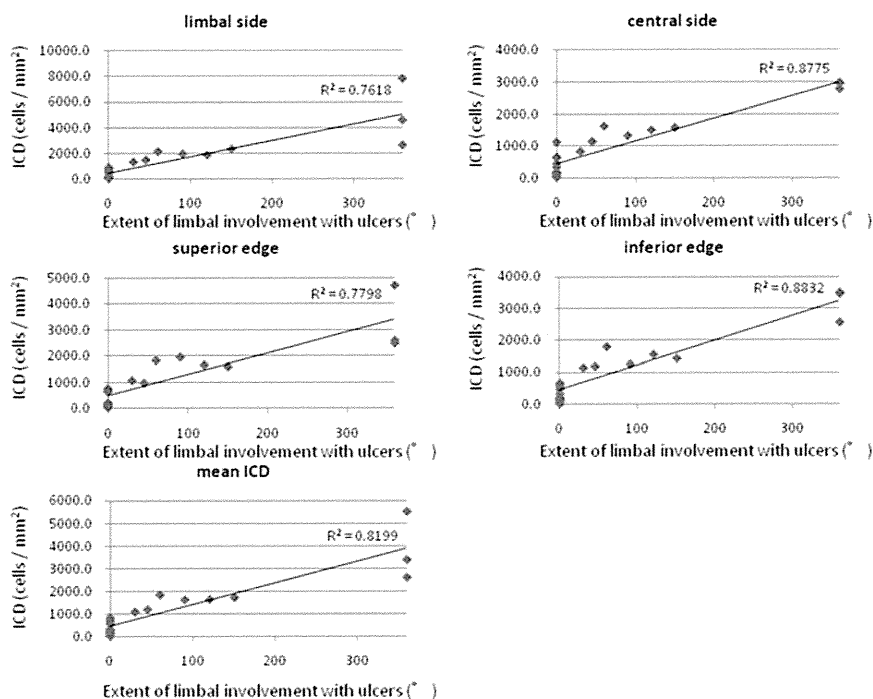
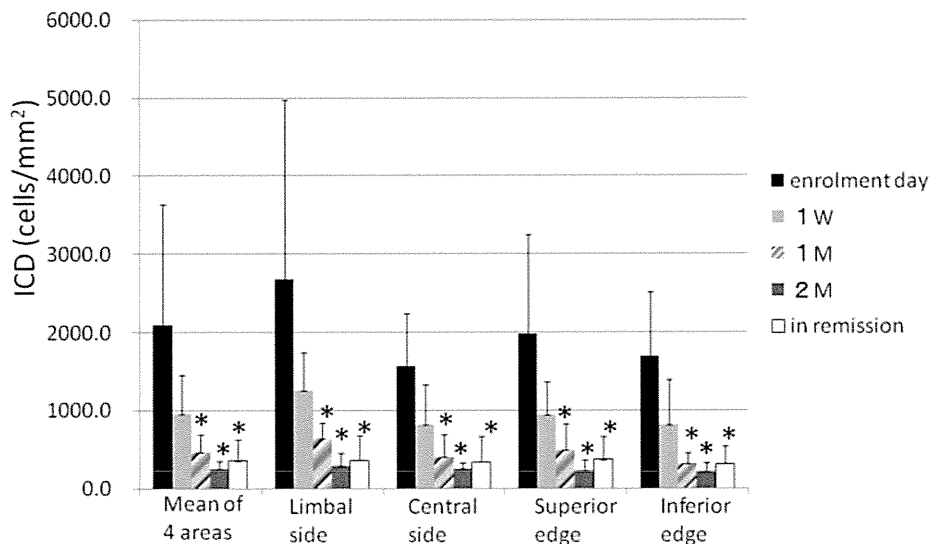


図3 病変周囲4区域のICD、および全区域平均のICDの、治療経過に伴う変化



治療期間を要することが示唆された。

F. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

G. 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

周辺部角膜潰瘍に対する環状表層移植の治療効果

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 愛媛大学医学部附属病院で環状表層角膜移植を行った周辺部角膜潰瘍の症例の治療経過について検討した。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。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。周辺部角膜潰瘍に対する外科的治療として、視軸を極力温存する環状の表層角膜移植は視力予後の面で有用な術式である。

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ため、治療の第一選択として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であるが、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、手術加療を必要とする。

外科的治療としては、結膜切除術、角膜移植術（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

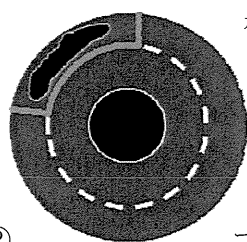
当院では、周辺部角膜潰瘍の外科治療の際、できる限り視機能を維持できるよう、環状の表層角膜移植を第一選択として行っている。穿孔部のみをふさぐ形状で円形の角膜移植を行った場合、角膜中央部の視軸へ縫合を行わなければならない、視力予後が悪いと考えているためである。環状の表層角膜移植の治療経過、および視機能について検討を行った。

B. 研究方法

2004年4月から2012年12月までに、愛媛大学医学部附属病院と松山赤十字病院において環状の表層角膜移植を行っ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。

環状表層角膜移植は、

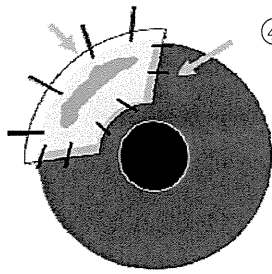
①角膜の穿孔部と菲薄部の瞳孔側を



視軸を避けるようにトレパンでマーキングを行い、菲薄部まで含み放射状に切開線を作成する。

②ゴルフメスなどを用いて穿孔部周囲の層間を剥離し、移植片を縫着するベッドを作成する。

③人工前房装置を用いてグラフトベッドに合わせた形に移植片を成形



④ 角膜中央側より縫合を行い、周辺部はトリミングしながら縫合する。

この術式で加療を行い、患者年齢、性別、原因疾患、潰瘍形成の範囲、穿孔の有無、また、術後の視力、角膜乱視についても併せて検討した。

C. 研究結果

対象は9例9眼（男性3例3眼、女性6例6眼）平均年齢は 61.0 ± 14.5 歳（36～71歳）平均経過観察期間は 21.4 ± 18.0 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5眼、関節リウマチが2眼、テリエン角膜変性が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4眼、2象限にわたるものが4眼、3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9眼中6眼であった。

術式は全例、視軸を温存した環状の表層角膜移植（ALKP:annular lamellar keratoplasty）を行った。

術後、全例で移植片の生着を得ることができ、穿孔創は閉鎖した。続発性緑内障などの併発は認められなかった。

術前視力はlogMAR視力で 0.66 ± 0.59 であったが、術後は 0.15 ± 0.19 にと著明に改善した。また、術後の角膜乱視は $-3.31 \pm 1.03D$ であった。

D. 考察

愛媛大学医学部附属病院で環状表層角膜移植を行った周辺部角膜潰瘍の症例の治療経過

について検討した。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。

環状の表層角膜移植は、視軸にかからないようなデザインになっている。このことにより、今回の対象症例では術後視力が非常に良好で、6眼で3段階以上の視力回復を得た。また、術後の角膜乱視は $-3.31 \pm 1.03D$ であり、通常の眼鏡での矯正が可能な症例が多く、視機能の面では良好な結果であった。

E. 結論

周辺部角膜潰瘍に対して行った環状の表層角膜移植の治療効果について検討を行った。術後経過、また、視機能の改善が可能であった。周辺部角膜潰瘍に対しては、各施設で工夫を凝らした加療が行われているが、治療に苦慮する症例も多い。引き続き各施設の症例や治療経過を検討し、治療ガイドラインの作成を行う必要があると思われる。

F. 研究発表

論文発表	なし
学会発表	なし
著書・総説	なし

G. 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に対する局所免疫抑制薬の投与に関する研究

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、その病態に免疫反応が関与していることは広く知られている。そのために、治療にあたっては副腎皮質ステロイド薬が主に用いられているが、それでは不十分な症例、あるいは副腎皮質ステロイド薬によって、眼圧上昇をきたしてしまう症例では、シクロスポリンの使用が考慮され、外科的な治療も加えて、複合的な治療が必要となる。今回はそういった難治な症例において、シクロスポリンよりもより強力なタクロリムスを局所で投与することで病勢の鎮静化が行えるかどうかを検討した。その結果として副腎皮質ステロイド製剤と外科的な治療を行ってもなおかつ完全な消炎がはかれない症例でも、タクロリムスを眼軟膏あるいは点眼として使用することによって、病勢の鎮静化を得ることができ、その局所投与の特発性周辺部角膜潰瘍に対する有効性の可能性が示唆された。

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、その病態に免疫反応が関与していることは広く知られている。そのために、治療にあたっては副腎皮質ステロイド薬が主に用いられているが、それでは不十分な症例、あるいは副腎皮質ステロイド薬によって、眼圧上昇をきたしてしまう症例では、シクロスポリンの使用が考慮され、外科的な治療も加えて、複合的な治療が必要となる。今回はそういった難治な症例において、シクロスポリンよりもより強力なタクロリムスを局所で投与することで病勢の鎮静化が行えるかどうかを検討した。

B. 研究方法

難治性の特発性周辺部角膜潰瘍の症例にタクロリムスを眼軟膏、点眼として投与した。
(倫理面への配慮)

タクロリムスの局所投与については鳥取大学の倫理審査委員会での承認を得て行われた。患者の個人情報については連結匿名化し、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

65歳の特発性周辺部角膜潰瘍の男性について検討した。初診時、左眼は輪部浮腫、毛様充血と、5時から11時にかけて周辺部下掘れ潰瘍・浸潤を認め、特に9時の位置で強い菲薄化を認めた。初期治療は、レボフロキサシン点眼、