View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Kyoto Prefectural University of Medicine Institutional Repository (Kissei)



症　例

# 僻地で羊膜移植術を施行した再発翼状片の１例

堀内稔子[1)]、北澤耕司[1)]、青木崇倫[1)]、草田夏樹[1)]、
石垣理穂[2)]、安久万寿子[2)]、横井則彦[1)]

[1)] 京都府立医科大学附属北部医療センター　眼科
[2)] 京都府立医科大学組織バンク／アイバンク

# A case with amniotic membrane transplantation in remote area for recurrent pterygium

Noriko Horiuchi[1)], Koji Kitazawa[1)], Takanori Aoki[1)], Natsuki Kusada[1)],
Riho Ishigaki[2)], Masuko Agu[2)], Norihiko Yokoi[1)].

[1)] Department of ophthalmology, North Medical Center
Kyoto Prefectural University of Medicine
[2)] Kyoto Prefectural University of Medicine, tissue bank / eye bank

## 要　旨

難治性眼表面疾患に対する羊膜移植の保険収載を受け、僻地の医療施設において羊膜移植を導入し、移植を行った再発翼状片の１例について報告する。症例は70歳女性、７年前に右翼状片切除術を受けたが、初回手術８か月後に再発を認めた。羊膜移植施設認定を受け2018年８月に羊膜移植併用、右翼状片切除術を施行した。術後３か月において再発なく経過しており、僻地においても安全に問題なく羊膜移植を行うことが可能であった。

キーワード：羊膜移植　再発翼状片　僻地医療

## Abstract

This report describes the method of introduction of amniotic membrane transplantation (AMT) in North Medical Center Kyoto Prefectural University of Medicine. The case involved a 70-year-old woman who underwent AMT for recurrent pterygium. 7 years earlier, she had undergone a surgical procedure for pterygium in her right eye. At 8 postoperative months, the pterygium recurred, and the lesion gradually progressed to the center of the cornea,

resulting in a loss of visual acuity. In Japan, insurance has covered AMT treatment for refractory ocular surface diseases since 2014, but adequate facilities are not common in remote area, where our hospital is located. We took the necessary measures for certification, were given official approval to do AMTs, and performed the repeat pterygium surgery combined with AMT for her. At 1 postoperative month, her visual acuity had improved from 20/100 to 20/20, and at 3 postoperative months there was no recurrence of the pterygium. We were able to perform the AMT safely in remote area, and it effectively treated the recurrent pterygium.

Keyword: recurrent pterygium, amniotic membrane transplantation, cornea

## はじめに

羊膜移植は眼科領域において、1940年代から始まり、Tsengら[1]が眼表面における再建の基礎を最初につくり、本邦では1996年にTsubotaら[2]が、眼類天疱瘡、Stevens－Johnson症候群に対する眼表面再建に羊膜を初めて用い、瘢痕性角結膜疾患患者における羊膜移植の有効性を報告した。その他、再発翼状片などについてもその有効性は数多く報告されている（花田ら[3]、日眼会誌, 2017、またその他海外文献[4-7]）。羊膜は子宮と胎盤の最内層を覆う半透明の膜である。羊膜上皮組織とその下の基底膜、コラーゲンに富む無血管性の実質組織で構成され、特に基底膜は生体内で最も厚い基底膜であるとされている。しかし、羊膜の採取保存には、高度な専門設備が必要であり、限られた施設でしか行う事ができなかった。

先進医療を経て2014年の診療報酬改定によって羊膜移植の保険収載が決定し、Stevens－Johnson症候群、眼類天疱瘡、熱・化学外傷、再発翼状片、角膜上皮欠損（角膜移植によるものを含む）、角膜穿孔、角膜化学腐食、角膜瘢痕、瞼球癒着、結膜上皮内過形成、結膜腫瘍等の疾患において羊膜移植以外では治療効果が期待できないものに対して実施した場合に算定可能となった。しかし、羊膜移植を行うには実施施設として認定を受ける必要があり、2018年12月現在、京都府内で羊膜移植が可能な施設は京都府立医科大学附属病院のみである。当院は日本海に面する京都府最北部の僻地医療拠点病院であり、当該地域において医療の中核を担っている。

今回当院のような都市部から離れた僻地施設において、羊膜移植の導入を行い、移植術を施行した再発翼状片の１例を経験したので報告する。

## 症　　例

患者：70歳、女性
主訴：右眼視力低下
現病歴：2011年11月に当院で右眼の翼状片切除を施行（0.025％マイトマイシンC（MMC）併用）。術後８か月を経過して角膜への結膜侵入を伴う翼状片の再発を認めた。病変は徐々に角膜へ侵入し、羊膜移植を併用した再手術目的に当時先進医療として手術が認定されていた京都府立医科大学附属病院への紹介が検討されたが、遠方であることを理由に希望されなかった。低濃度ステロイド点眼で消炎を図りながら経過観察としていたが、病変

が瞳孔領まで到達し視力が低下したため羊膜移植の保険収載を受け当院での手術を行うため手続きを開始した。

**1) 羊膜移植の導入**

羊膜移植の実施に当たっては「羊膜移植ガイドライン」に術者および実施施設の要件が定められている（表1）。

a) 術者：術者認定の要件としては①眼科の経験を5年以上有する②羊膜移植の術者または助手の経験を6例以上有する③羊膜取扱いガイドラインおよび羊膜移植ガイドラインの内容を遵守して羊膜移植を行う④日本眼科学会主催の講習会を受講する、と定められている。本症例において当院での羊膜移植が最初に検討された2017年度は術者要件を満たす医師がおらず手続きを進めることがかなわなかったが、2018年度4月よりすでに認定を受けた医師の赴任により短期間で条件を満たすことが可能であった。

b) 施設：①羊膜移植の術者または助手の経験を6例以上有する常勤医が少なくとも1名以上配置されている②術者は眼科の経験を5年以上有する③術者を含めて常勤の眼科医が3名以上いる④日本組織移植学会の定めるガイドライン等を含め、関連学会が定める基準を遵守する確約書を提出している、と定められている。つまり術者要件を満たす医師を含め3名の眼科常勤医がいる施設となる。当院は術者を含め4名の常勤医を有しており問題はなかった。

その後、病院事務より地方厚生局宛てに羊膜移植術の施設基準に係る届出書添付書類および日本角膜学会より発行された羊膜移植術者認定証、羊膜移植実施施設認定証を提出し、算定開始の通知を受けることができた。これをもって羊膜バンクを有する京都府立医科大学附属病院と斡旋契約を締結し、当院への羊膜供給が可能となった。

**羊膜移植術者認定**

・羊膜移植の経験を術者または助手として6例以上有すること

・眼科の経験を5年以上有すること

・羊膜取り扱いガイドライン・羊膜移植ガイドラインを遵守して移植を行うこと

・羊膜移植講習会の受講

＋

・術者を含めて常勤の眼科医が3名以上いること

・日本組織移植学会の定めるガイドライン等を含め、関連学会が定める基準を遵守する確約書を提出していること

表1　羊膜移植実施施設認定

患者に羊膜移植について同意を得、手術日を決定したのち、移植用ヒト羊膜提供申請書を斡旋元である京都府立医科大学の羊膜バンクへ提出した。

**2) 手術方法**

局所麻酔下に異常増殖した翼状片頭部を切除し、内直筋を傷つけないよう結膜下の増殖組織を切離除去した。0.02% MMCを含ませたマイクロスポンジを約3分結膜下に挿入塗布した後、約300mlの生理食塩水にて十分洗浄した。角膜上の結合組織をゴルフメスで切除、最後にアイバンクより発送された凍結保存羊膜を解凍させ、抗菌点眼薬で洗浄し強膜露出部位に張力をもたせて10－0ナイロン糸にて縫着し終了した（図1）。

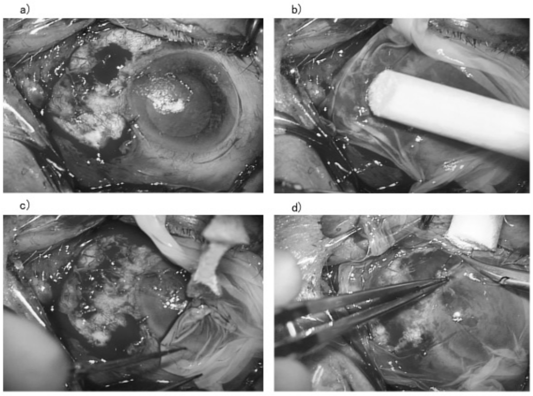
手術後の手続きとして羊膜と同封されていた羊膜移植報告書に記入し組織バンクへ返送、また病院事務より斡旋料を支払った（表2）。

**3) 臨床経過**

術前視力：0.15（0.2 × S+1.50D C-2.50 D A180°）

術前眼圧：9mmHg

術後1週間ですみやかに角膜上皮欠損は消失




【図 1】術中所見

a) 再発翼状片および結膜下の増殖組織を除去し MMC 処理を行い、鼻側の強膜が露出した状態。b) 解凍した羊膜を露出強膜上に展開。c) 手術用スポンジに付着しない上皮側を確認。ｄ ) 羊膜の上皮側が表面になるように 10-0 ナイロン糸にて強膜と縫合。

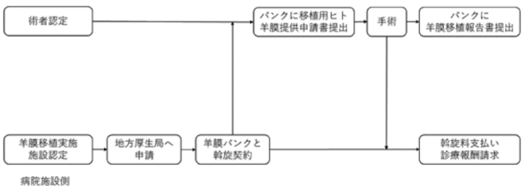


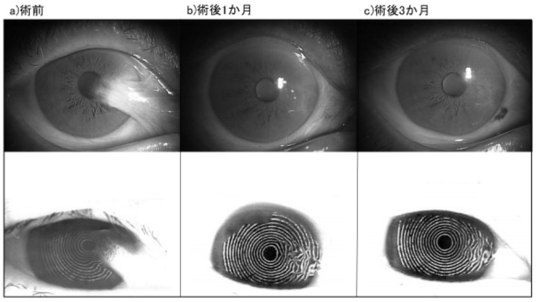

表２

し、術後炎症も早期に改善した。術後１ヶ月の時点で、視力は（1.0 × S+1.00D C-1.75 D A90°）で、眼圧 10mmHg、角膜乱視、角膜形状も改善した（図 2）。術後３か月の時点で再発を認めず経過している。

## 考　察

本症例において、僻地においても問題なく羊膜移植認定施設となり、再発翼状片に対して、都市部と同様に、羊膜移植術を併用した最先端の医療を行う事ができた。特に事務的な手続きについては組織バンクと密な連絡をとることで円滑な手続きを行うことが可能であった。

羊膜移植術ガイドラインには羊膜を取り扱




【図 2】術前後の前眼部写真および角膜形状解析

術前、術後１か月および術後３か月の前眼部写真とフォトケラトスコープによる角膜形状解析結果を示す。術後１か月の時点で瞳孔領のマイヤー像の改善を認め、術後３か月までに更に改善が見られた。

うにあたって、組織バンクとして自施設のみならず他施設にも羊膜斡旋が可能なカテゴリーⅠと、自施設のみで採取・使用が認められているカテゴリーⅡの２施設が定められ、取り扱い施設以外で羊膜移植を行うにはカテゴリーⅠの組織バンクと斡旋契約を結ぶ必要がある。2018 年３月までに日本組織移植学会の認定を受けたカテゴリーⅠの羊膜バンクは６か所（京都府立医科大学、愛媛大学、東京歯科大学市川総合病院、長崎大学、久留米大学、富山大学）であり、当院は京都府立医科大学の組織バンクと密な連絡を行い、今回は準備から約１か月程度で斡旋契約を結ぶとこが可能であった。

再発翼状片手術の再発率については術式により異なり、羊膜を用いない術式では、単純切除術で 35[8] ～ 73％ [9]、輪部結膜移植術で 6[10] ～ 14％ [11]、角膜上皮形成術で 23[12] ～ 30％ [13]、MMC 塗布で 12％ [14] との報告がある。再発翼状片手術における羊膜移植の有用性については、過去に Shimazaki ら [4] によって報告されている。羊膜移植の再発率については併用術式が異なる場合が含まれるものの本邦においては０～ 20％ [15-17] との既報がある。今回行ったものと同様の MMC を併用し

た再発翼状片に対する羊膜移植では、花田ら[3]は再発率が15％（32眼中5眼）であったと報告している。再発翼状片手術おいて重要な点は結膜下結合組織の増殖抑制であり、テノン嚢の十分な除去やMMC塗布に加え、羊膜移植によって新たな基質が供給されることで、結膜下結合組織の異常増殖の抑制につながる。さらに羊膜が足場となりスムーズな上皮再生が促進されるが、これは羊膜が結膜下線維芽細胞のtransforming growth factor－beta（TGF—β）およびその レセプターの発現を抑制すること[18]や、凍結保存羊膜中 にepidermal growth factor（EGF）、hepatocyte growth factor（HGF）などの創傷治癒促進効果のある因子が発現すること[19]が報告されており、これらが再発抑制や上皮伸展に働くためと考えられている。また羊膜を用いることで欠損部を被覆可能なため、広範囲に増殖組織を切除することが可能であり、また露出強膜を作らないことでMMCの合併症である強膜軟化症の防止にも効果が期待できる。今回の症例においても術後早期に炎症が消退し、術後3か月を経過して再発傾向は認めず整容面においても良好な結果を得ることができた。

羊膜の保存についてはガイドラインに-80°以下の臨床用に準備された冷凍庫内とされており、遠隔地である当院で移植を行うにあたり、当初は輸送の安全性が懸念された。手術前日の夕方に発送し、約17時間経過して手術当日の午前に当院へ到着、宅配業者の冷凍便を利用しており搬送時の温度は-80°には達していないと考えられるが、到着時に羊膜は完全に冷凍された状態であり使用にあたり問題は生じなかった。我々が羊膜の斡旋を受けた京都府立医科大学の組織バンクでは、全国56施設（2018年1月現在）に羊膜を提供しており、当院よりも遠方の施設への斡旋も行っている。搬送にあたっては予期せぬ事態が起こる可能性は完全には否定できないが、僻地であっても安全に羊膜提供を受けることが可能であると考える。

移植手術のためバンクから提供された羊膜組織数は年々増加しており、2016年度に全国の羊膜バンクから供給された羊膜組織数は478件に達し[20]、羊膜移植は眼科手術において必要不可欠なものとなってきている。今後も眼科手術における羊膜移植の必要性は増していくと予想され、今回当院が認定施設となったことは地域医療の充実につながったと考える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 参　考　文　献

1) Kim JC, Tseng SC: Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea 14: 473-484, 1995.
2) Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, et al: Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmol 122：38-52, 1996.
3) 花田一臣、西川典子、石居信人、他：角結膜の再建に羊膜移植を施行した95眼— 用途の分類と効果の検討。日眼会誌 Vol.121(4), pp.359-365, 2017.
4) Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K: Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. Br J Ophthalmol 82：235-240, 1998.
5) Solomon A, Pires RT, Tseng SC:

Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. Ophthalmology 108(3):449-460, 2001.
6) Ma DH, See LC, Hwang YS, et al: Comparison of amniotic membrane graft alone or combined with intraoperative mitomycin C to prevent recurrence after excision of recurrent pterygia. Cornea.24(2):141-150, 2005.
7) Miyai T, Hara R, Nejima R, et al: Limbal allograft, amniotic membrane transplantation,and intraoperative mitomycin C for recurrent pterygium. Ophthalmology 112(7):1263-1267, 2005.
8) Anduze AL, Merritt JC: Pterygium: clinical classification and management in Virgin lslands. Ann OPhthalmol 17: 92-95, 1985.
9) Riordan-Eva P, Kielhorn I, Ficker LA et al: Conjunctival autografting in the surgical management of pterygium. Eye 7: 634-638, 1993.
10) Dowlut MS, Lafiamme MY: Recurrent pterygia: frequency and treatment by conjunctival autograft. Can J Ophthalmol 16: 119-120, 1981.
11) Mutlu FM, Sobaci G, Tatar T et al: A comparative study of recurrent pterygium surgery: limbal conjunctival autograft transplantation versus mitomycin C with conjunctival flap. Ophthalmology 106: 817-821, 1999.
12) Busin M, Halliday BL, Arffa RC et al: Precarved lyophilized tissue for lamellar keratoplasty in recurrent pterygium. Am J Ophthalmol 102: 222-227, 1996.
13) Laughrea PA, Arentseil JJ: Lamellar keratoplasty in the management of recurrent pterygium. Ophthalmic Surg 17: 106 − 108, 1986.
14) Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M et al: Long term results of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. Br J Ophthalmol 80: 288 − 291, 1996.
15) 安楽礼子、園田祥三、内野英輔、他：羊膜移植を併用した再発翼状片の手術成績。　あたらしい眼科 21: 1117 − 1121, 2004.
16) 川崎史郎、宇野敏彦、島村一郎、他：マイトマイシンC術中塗布と羊膜移植を併用した再発翼状片の手術成績。日眼会誌 107: 316 − 321, 2003.
17) Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S et al: Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. Ophthalmology 110: 119 − 124, 2003.
18) Tseng SC, Li DQ, Ma X: Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-β receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human cornel and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. J Cell Physiol 179: 325-335, 1999.
19) Koizumi N, Inatomi T, Sotozono C, et al: Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. Curr Eye Res 20: 173-177, 2000.
20) 石垣理穂、安久万寿子、佐々木千秋、他：本邦における羊膜移植バンクからの供給実績とその分析。日本組織移植学会雑誌 Vol.16(1):pp40, 2017.