

concern. Our results, however, showed that the main isolates after antibiotic instillation or iodine compound irrigation were *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*, which were the same as those found before the treatment; the emergence of new types of bacteria or drug-resistant ones was not observed, except for two cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. Moreover, the new isolates after treatment were fewer in the 3-day application of LVFX than in the 1-h application.

Although our data clearly showed a reduction of bacteria in the conjunctiva by the regimen of the 3-day application of LVFX and eyewash with iodine compounds, this does not directly indicate a reduction in endophthalmitis rates. A prospective comparative study of endophthalmitis incidence is necessary to provide strong evidence of endophthalmitis prophylaxis. Speaker and Menikoff⁴ observed a significantly lower incidence of culture-positive endophthalmitis when a twofold-diluted PI solution was used, compared with a silver protein solution (0.06% vs. 0.24%). This report provides the strongest evidence for preoperative PI use, and contributed greatly to raising the evidence rating of PI reported by Ciulla et al.¹

Recently, the European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) conducted a multicenter prospective randomized study to obtain direct evidence of endophthalmitis prophylaxis during almost the same period as our study.¹³ This ESCRS study was designed to evaluate prospectively the prophylactic effect of intracameral cefuroxime and/or perioperative topical LVFX against postoperative endophthalmitis after cataract surgery. More than 15 000 cases were accumulated, and in their preliminary report of the principal results,¹⁴ the authors concluded that intracameral cefuroxime administration at the time of surgery significantly reduced the risk of developing endophthalmitis after cataract surgery. On the other hand, preoperative LVFX eye drops did not achieve a significant reduction in the endophthalmitis incidence in the ESCRS study. However, LVFX was used preoperatively 1 h before surgery, not over 3 days, as is more effective, as shown by our data and the findings of other previous studies. Therefore, the efficacy of preoperative antibiotic use is not yet conclusive. Also in the ESCRS study, the incidence of endophthalmitis was 0.05% in the intracameral cefuroxime with the LVFX eye drops group. This incidence is higher than that reported by a recent retrospective study in Japan.¹⁵ In Japan, systemic post- or preoperative cefems are commonly used, and the main causative agents of endophthalmitis are MRSA, *Enterococcus faecalis*, and *Propionibacterium acnes*,¹⁶ against which cefuroxime is not very effective. Considering these factors, it is doubtful whether direct adaptation of intracameral cefuroxime can reduce the endophthalmitis rate in Japan.

Although the 3-day administration of LVFX ophthalmic solution with eyewash by diluted iodine compounds was effective for preoperative disinfection, new isolates, mainly *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*, were detected after LVFX application and even after

eyewash with iodine compounds, indicating the difficulty of complete elimination of bacteria from the conjunctival sac with this regimen.

Jensen et al.¹⁷ reported in their retrospective study that the endophthalmitis rate was significantly lower in the postoperative topical ofloxacin group than in the postoperative topical ciprofloxacin group, indicating that newer and more potent antibiotics may reduce the rate of endophthalmitis. Considering the recent development of newer quinolones and other antibiotics, the search for appropriate antibiotics for prophylactic use is underway.

JAOI recommended preoperative administration of antibiotics for cataract surgery in 1995;¹⁸ however, considering the changes in antibiotics, causative agents, surgical techniques, and new evidence of prophylaxis including our present study and the ESCRS study, a new recommendation by JAOI must be presented in the near future.

Acknowledgments. We thank Dr. Akira Kitagawa from the Graduate School of Clinical Trial Management, International University of Health and Welfare, for advising us on our design for this study protocol. We would also like to thank the Waksman Foundation of Japan for their financial support. We also thank the Santen Pharmaceutical Company, Osaka, Japan, for supplying internal data on levofloxacin safety and efficacy.

The Members of the Preoperative Disinfection Study Group are Yoshitsugu Tagawa, Ryo Ando (Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine); Tetsuro Oshika, Masaki Sato (Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine University of Tsukuba); Masahiro Osako (Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital); Masahiko Usui, Shunya Sakamoto (Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University); Yoshihiro Wakabayashi (Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, Hachioji Medical Center); Hiroshi Hatano (Hatano Eye Clinic); Shigeru Kinoshita, Tsutomu Inatomi (Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine); Yoshikazu Shimomura, Masahiko Fukuda (Department of Ophthalmology, Kinki University School of Medicine); Yoshitsugu Inoue, Ryoko Ishikura (Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University); Hiroshi Shiota, Hiroko Hata (Department of Ophthalmology and Visual Neuroscience, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School); Yaeko Ohgi (Department of Ophthalmology, Tokushima Red Cross Hospital); Yuichi Ohashi, Toshihiko Uno (Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine); Masako Sakamoto (Laboratory Diagnostic Service Division, The Research Foundation for Microbial Diseases, Osaka University); Jiro Hara (Hara Eye Clinic); Tsutomu Yamazaki (Clinical Epidemiology and Systems Graduate School of Medicine, The University of Tokyo); Junji Kishimoto (Digital Medicine Initiative, Kyushu University).

References

- Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery. An evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109:13-26.
- Apt L, Isenberg S, Yoshimori R, Paez JH. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery III. Effect of povidone-iodine on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1984;102:728-729.
- Boes DA, Lindquist TD, Fritsche TR, Kalina RE. Effects of povidone-iodine chemical preparation and saline irrigation on the pre-limbal flora. *Ophthalmology* 1992;99:1569-1574.

DISINFECTION OF THE CONJUNCTIVAL SAC

4. Speaker MK, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* 1991;98:1769-1775.
5. Hara J, Yasuda F, Higashitsutsumi M. Preoperative disinfection of the conjunctival sac in cataract surgery. *Ophthalmologica* 1997;211: S62-67.
6. Kashiba S, Ohara H, Hara Y, Sano M, Yamamoto T. Antimicrobial study and clinical germicidal effects of topical application of ophthalmic solution: iodine inclusion compound with polyvinyl alcohol (PVA-I₂) (in Japanese with English abstract). *Nihon Ganka Kyo (Folia Ophthalmol Jpn)* 1980;31:491-505.
7. Apt L, Isenberg S, Yoshimori R, Spierer A. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 1989;96:289-292.
8. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery II. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1340-1342.
9. Grimes SR, Calvin C, Trevino S. Preoperative antibiotic and povidone-iodine preparation of the eye. *Ann Ophthalmol* 1991;23:263-266.
10. Ta CN, Egbert PR, Singh K, Shriver EM, Blumenkranz MS, Kaspar HM. Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology* 2002;109:2036-2041.
11. Kaspar HM, Chang RT, Shriver EM, et al. Three-day application of topical ofloxacin reduces the contamination rate of microsurgical knives in cataract surgery. A prospective randomized study. *Ophthalmology* 2004;111:1352-1355.
12. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 1982;15:635-639.
13. Seal DV, Barry P, Gettinby G, et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Case for a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:396-406.
14. Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32: 407-410.
15. Sato M, Oshika T, Kinoshita S. 2005 Survey of Japanese Society of Cataract and Refractive Surgery Members. *IOL & RS* 2006;20:269-289.
16. Japanese Society of Ophthalmic Surgeons, Postoperative Endophthalmitis Study Group. Nationwide surveillance of postoperative endophthalmitis related to cataract surgery. *Jpn J Ophthalmic Surg* 2006;19:73-79.
17. Jensen MK, Fiscella RG, Crandall AS, et al. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2005;139:141-148.
18. Kitano S. Preoperative administration of antibiotics for cataract surgery. *Jpn J Ophthalmic Surg* 1995;8:717-719.

角膜穿孔をきたしたヘルペス性角膜炎に対して 塩酸バラシクロビル内服が奏効した1例

池田欣史 稲田耕大 郭 權慧 長谷川晶子 宮崎 大 井上幸次

鳥取大学医学部視覚病態学

A Case of Herpetic Keratitis with Corneal Perforation Effectively Treated with
Oral Valacyclovir

Yoshifumi Ikeda, Kohdai Inata, Chuan-Hui Kuo, Akiko Hasegawa, Dai Miyazaki and Yoshitsugu Inoue
Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University

あたらしい眼科 *Atarashii Ganka (J. Eye)*
Vol. 25 No. 3 2008 別刷

(株)メディカル葵出版

角膜穿孔をきたしたヘルペス性角膜炎に対して 塩酸バラシクロビル内服が奏効した1例

池田欣史 稲田耕大 郭 權慧 長谷川晶子 宮崎 大 井上幸次

鳥取大学医学部視覚病態学

A Case of Herpetic Keratitis with Corneal Perforation Effectively Treated with Oral Valacyclovir

Yoshifumi Ikeda, Kohdai Inata, Chuan-Hui Kuo, Akiko Hasegawa, Dai Miyazaki and Yoshitsugu Inoue
Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University

角膜穿孔を伴った角膜ヘルペスに対して、塩酸バラシクロビル内服が奏効した1例を経験したので報告する。症例は重度のアトピー性皮膚炎を伴った36歳、女性で、平成18年8月より、近医にて角膜潰瘍、虹彩毛様体炎にて加療中、角膜の菲薄化と穿孔を認め、10月12日、当院紹介受診となった。Seidel現象陽性の地図状角膜炎と非典型的樹枝状角膜炎を認めたため、ヘルペス性角膜炎と診断した。補助診断としてreal-time PCR (polymerase chain reaction) 法を行い、角膜擦過物より 9.5×10^6 copies/sample、涙液より 4.9×10^5 copies/200 μ l eye washのherpes simplex virus (HSV)-DNAを検出した。角膜穿孔を伴っていたため、アシクロビル眼軟膏を使用せず、塩酸バラシクロビルの全身投与を開始した。入院12日目にはSeidel現象陰性を確認し、その後も病状は次第に改善、フルオロメトロン点眼液を追加して矯正視力0.5まで回復した。

We report a case of herpes simplex keratitis with corneal perforation effectively treated with oral valacyclovir. The patient, a 36-year-old female with severe atopic dermatitis, presented with corneal perforation in her right eye on October 12, 2006. Slit-lamp examination revealed geographic ulcer with Seidel phenomenon and atypical dendritic keratitis; this led to the diagnosis of herpetic keratitis. In addition, real-time polymerase chain reaction (PCR) detected herpes simplex virus DNA in corneal epithelial scrapings and tear fluid. Because of corneal perforation, the herpetic corneal lesion was treated with oral valacyclovir, rather than topical acyclovir. On day 12, the Seidel phenomenon had disappeared, resulting in the gradual recovery of corneal condition and visual acuity.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 25(3) : 365-369, 2008]

Key words: 角膜ヘルペス、塩酸バラシクロビル、角膜穿孔、real-time PCR、アトピー性皮膚炎、herpetic keratitis、valacyclovir、corneal perforation、real-time PCR、atopic dermatitis.

はじめに

角膜ヘルペスに対してイドクスウリジン (IDU) 点眼薬を主として用いていた時代には、その有効性も十分でなく、角膜への障害性も強いために、前房蓄膿を伴った角膜どう膜炎、Descemet膜瘤を伴った角膜深層潰瘍、壊死性角膜炎などの重症例がしばしば認められた¹⁾。しかし、1980年代に入り、アシクロビル眼軟膏が臨床で使用されるようになり、そのような重症例はまれとなっている。また、近年、アシクロビルのプロドラッグであるバラシクロビルの内服により治療

得た報告が散見される^{2,3)}。しかし、いまだ診断に苦慮する症例も存在し、特にアトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis: AD) 患者では、細菌や真菌などの種々の感染症を併発しやすく、アレルギーによる角膜炎、角膜潰瘍などとの鑑別も困難となる場合があり、適切な治療を行わないと治癒を得ず、重篤化する危険性がある^{4,5)}。今回筆者らは、重症AD患者に角膜穿孔を伴う角膜ヘルペスを発症した1例を経験し、角膜上皮障害性のあるアシクロビル眼軟膏⁶⁾ではなく、塩酸バラシクロビルの内服を選択し治療可能であったので報告する。

[別刷請求先] 池田欣史: 〒683-8504 米子市西町 36-1 鳥取大学医学部視覚病態学

Reprint requests: Yoshifumi Ikeda, M.D., Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683-8504, JAPAN

I 症 例

患者：36歳、女性。

主訴：右眼の眼痛と霧視。

初診：平成18年10月12日。

既往歴：重症の成人型AD（全身性）（重症：強い炎症を伴う皮疹が対表面積の10%以上、30%未満：AD診療ガイドライン2006年）。

現病歴：平成18年8月7日より近医にて右眼角膜潰瘍とそれに伴う続発性虹彩毛様体炎の診断を受け、点滴、内服、点眼などの薬物療法にて経過観察されていた。一時経過良好で視力0.4と向上を認めたが、角膜の菲薄化と穿孔を生じたため、10月12日入院加療（手術も含め）目的にて鳥取大学医学部附属病院眼科を紹介受診となった。

初診時所見：眼瞼には重度のADが存在し、角膜6時傍中心部の穿孔を伴う上下に連なる地図状角膜炎と耳側に非定型的な樹枝状角膜炎が認められ、穿孔部位からの前房水の漏出（Seidel現象陽性）と前房消失を伴っていた（図1）、角膜知覚、上眼瞼結膜の診察は角膜穿孔を合併していたため施行しなかった。なお、中間透光体、眼底は透見不能であった。

臨床検査所見（10月13日）：C反応性蛋白（CRP）は陰性であったが、赤沈は30mmと亢進し、白血球10,100/ μ l、好酸球30%と高値を示した。抗水痘・帯状疱疹ウイルスIg（免疫グロブリン）G18（基準値：2未満）、抗単純ヘルペスウイルスIgG128以上（基準値：2未満）であったが、両ウイルスに対するIgMは陰性であった。

経過：入院時（10月12日）、地図状角膜炎と非定型の樹枝状角膜炎よりヘルペス性角膜炎を疑い、補助診断として涙液をeye wash法^{7,8)}にて採取し、穿孔部位から遠い樹枝状角

膜炎の部位を擦過した。両者をreal-time PCR（polymerase chain reaction）に供したところ、涙液より 4.9×10^8 copies/ 200μ l eye wash、角膜擦過物より 9.5×10^6 copies/sampleのherpes simplex virus（HSV）-DNAを検出した。治療は入院当日より、角膜穿孔を起こしていること、それに対して治療用ソフトコンタクトレンズ（SCL）装用を考慮する必要があることから、角膜上皮障害性があり、治療用SCLと併用しにくいアシクロビル眼軟膏の使用は控え、塩酸パラシクロビル3,000mg/日の内服を行った。また重症ADのため、黄色ブドウ球菌の混合感染、特にmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）感染などの可能性も否定できないことから、塩酸セフメノキシム点眼液・クロラムフェニコール/コリスチン点眼液を1日4回、さらに、前房形成を促すために、オフロキサシン眼軟膏（1日3回）と圧迫眼帯を施行した。10月17日には角膜潰瘍および角膜混濁は減少していたが、依然、Seidel現象を認め、浅前房であったため、治療用SCLの装用を追加し眼帯を併用した。

並行して、皮膚科を受診し、ADに対して治療を行い、10月16日から保湿剤である白色ワセリンを、10月18日よりプロピオン酸ベタメタゾン軟膏と塩酸オロパタジン内服に切り替えた。その後、皮膚症状は軽快し、10月27日にステロイド軟膏は中止し、白色ワセリン外用と塩酸オロパタジン内服へと変更した。

皮膚症状の改善とともに眼症状も改善し、10月20日には治療用SCL下にて前房形成を認め（図2）、10月24日にはSeidel現象が消失し、10月27日（図3）に角膜上皮の不整も改善した。この後も経過良好で11月2日に塩酸パラシクロビル内服を2,000mg/日に減量し、治療用SCLの装用を中止した。しかし、5日後（11月7日）には角膜上皮びらんを

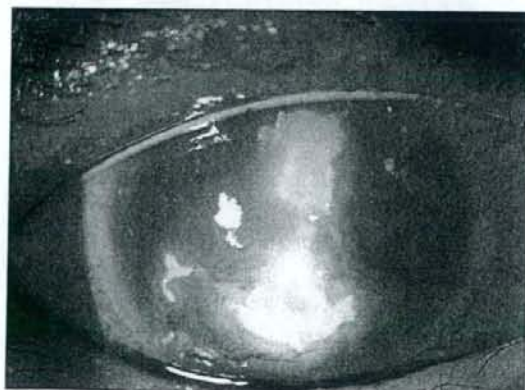


図1 初診時の右眼前眼部写真（10月12日）
角膜中央に上下に連なる地図状角膜炎（下方の中央に穿孔部位あり）と耳側に非定型の樹枝状角膜炎を認めた。



図2 右眼前眼部写真（10月20日）
DSCL（ディスプレイザブルソフトコンタクトレンズ）装用下にて前房形成を認めた。

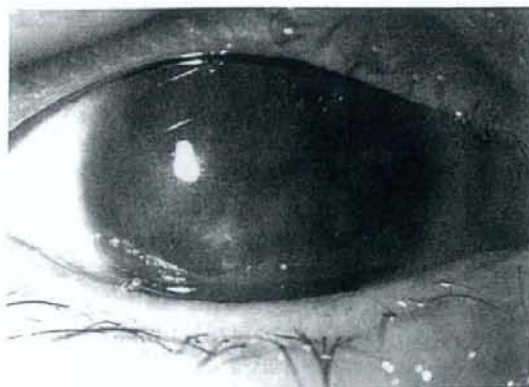


図3 右眼前眼部写真(10月27日)
角膜上皮の不整が改善した。

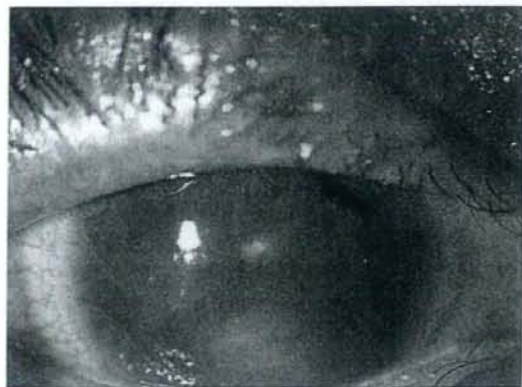


図4 右眼前眼部写真(11月14日)
角膜中央部にわずかに角膜上皮欠損を認めた。

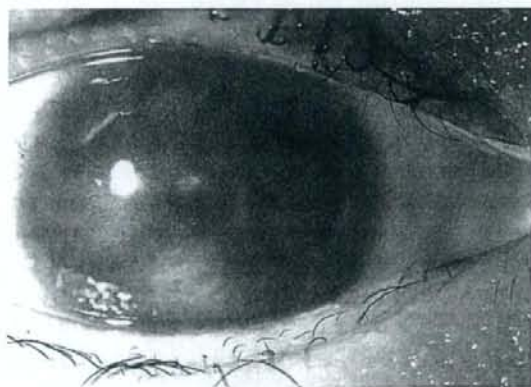


図5 右眼前眼部写真(11月14日)
角膜上方に血管侵入を認め、一部角膜内で出血を生じた。

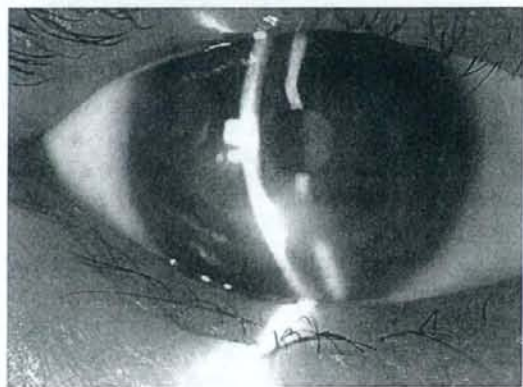


図6 右眼前眼部写真(平成19年4月16日)
角膜中央下方に混濁を伴うも、前房形成(+), 矯正視力0.5と良好。

生じたため、再度 real-time PCR を施行した。角膜上皮擦過物より 2,000 copies/sample と低コピーながら HSV-DNA が検出され、角膜上皮びらんが治療用 SCL 装用中止によるものか、ヘルペスによるものか判断がつかないため、両者の可能性を含めて、再度塩酸バラシクロビルを 3,000 mg/日に増量し、治療用 SCL の装用を再開した。1週間後(11月14日)には角膜上皮の不整は改善するも、角膜中央にわずかではあるがフルオレセインの染色(図4)と、角膜上方に血管侵入(図5)を認めた。AD 合併例であり、1週間前(11月7日)の角膜擦過物より、HSV-DNA が検出されていたため、ステロイドの使用が躊躇されたが、角膜実質浅層の混濁と血管侵入が著明となり、角膜内で出血を伴ってきたため、血管侵入を抑制する必要があると判断して、11月17日より、0.1%フルオロメトロン点眼液(3回/日)を開始した。なお、塩酸バラシクロビル内服(3,000 mg/日)は継続した。その後、

視力は向上し、矯正視力 0.03(11月14日)であった右眼視力が、退院時(11月28日) 0.2(0.5×sph+0.5×cyl-3.5D Ax120°)と回復し、治療用 SCL 装用のまま外来通院となった。

外来にてしばらく塩酸バラシクロビル内服(1,000 mg/日)と治療用 SCL 装用を継続していたが、角膜上皮の状態が改善したため、治療用 SCL 装用を中止(1月18日)して、塩酸バラシクロビル内服をアシクロビル眼軟膏(2月15日)に変更した。その後も角膜上皮の状態は良好で、塩酸セフメノキシム点眼液(2回/日)、0.1%フルオロメトロン点眼液(2回/日)、アシクロビル眼軟膏(1回/眠前)にて右眼矯正視力 0.5を維持している(図6)。なお、上眼瞼結膜は小乳頭を認めるのみであった。

II 考 察

今日では、アシクロビル眼軟膏により、本症例のような角膜穿孔をきたした重症のヘルペス性角膜炎は日常目にする事は少ない。本症例での重症化の要因として、重度のADの合併が考えられる。AD患者ではヘルペス感染をひき起こしやすく、また、アレルギーによる上皮障害とヘルペス性の上皮病変の鑑別がむずかしい。そのため、ヘルペスであることに気づかず、アレルギー反応と判断して、ステロイドを使用することで、遷延化し重症化する⁴⁵⁾。ヘルペス感染の防御には、特にヘルパーT細胞(Th)1より産生されるinterferon gamma (INF- γ)、interleukin-2 (IL-2)、tumor necrosis factor alpha (TNF- α)が重要である⁹⁾が、AD患者は液性免疫担当のTh2が細胞性免疫を担うTh1より優位となるため、アレルギーが重症となる一方で、感染、特にヘルペスに対して抵抗力が低下するともいわれている。さらに、マクロファージやNK (natural killer) 活性の低下も指摘されている¹⁰⁾。また免疫反応とは別に、*in vitro*にて正常の皮膚と比較しHSVが増殖しやすいことも示されている¹¹⁾。さらには皮膚や結膜などの上皮の易障害性により、ヘルペス再燃、または進展をひき起こしやすいのも一因と考えられる。本症例はAD合併例であり、上記の理由でヘルペス感染をひき起こしやすく、重症化しやすかったと考えられる。

もう一つの重症化の原因に、ステロイドの使用が推測される。前医にて、角膜潰瘍のみならず、続発性虹彩炎を伴っていたため、ステロイドが使用されていたと考えられる。抗ウイルス薬を併用せずにステロイドを投与するとヘルペスウイルスの増殖を促すことになることはよく知られている。本症例では、ステロイドによりいったん角膜混濁が軽減し、視力が向上したが、アシクロビルを投与していなかったゆえ、ステロイドが誘引となり、かつ、ADの合併もあって、HSVが爆発的に増加し、角膜の菲薄化と穿孔を生じたと推測される。AD合併例では常にヘルペスの感染を疑い、さらには、黄色ブドウ球菌などの細菌感染、特にMRSAに対しても感染をひき起こしやすいことも念頭に入れておく必要がある^{4,12)}。本症例では、入院時眼脂培養を行い、MRSAなどの細菌は検出されなかったが、角膜上皮が修復されるまでは、クロラムフェニコール、塩酸セフメノキシム点眼液を継続した。

上皮型ヘルペスの確定診断にはヘルペスの分離培養、確定診断にはウイルス抗原の証明もしくはterminal bulbを伴う樹枝状角膜炎やdendritic tailを伴う地図状角膜炎の臨床像が必要である¹³⁾。しかし、現実問題としてヘルペスの分離培養には培養細胞が必要であり施行施設は限られている。そのため、補助診断として、涙液、角膜擦過物、前房水PCRが現在汎用されているが、量的な評価がない点が不十分であ

り、それが可能なreal-time PCRによる評価がなされるようになってきている^{7,8)}。本症例も、初診時所見にて上下に連なった地図状角膜炎と非定型的樹枝状角膜炎により、臨床角膜ヘルペスと診断したが、角膜専門医でない場合には診断が付きにくい。今回、涙液、角膜擦過物より 10^5 コピーを超えるHSV-DNAが検出され、real-time PCRは補助診断として有用であった。ただし、PCRは感度がよく、非感染の涙液でも低コピーながら検出される可能性があり、各施設で基準を定める必要がある。当科では 10^4 コピーを超える場合は病因の可能性が高いと考えている⁸⁾。

本症例はADを伴い、診断を誤る可能性のある症例であったが、real-time PCRが有用であったと同時に、塩酸バラシクロビルが著効した。バラシクロビルはアシクロビルのプロドラッグであり、内服により腸管で吸収され肝臓で代謝されてアシクロビルに変化する。バラシクロビル内服では眼移行性は良好であり、近年、アシクロビル眼軟膏の代用として有用とされている^{2,3)}。今回は、角膜穿孔合併例であり、治療用SCL装用の必要性があったため、角膜上皮障害性があり、疎水性であるアシクロビル眼軟膏の使用は躊躇され、代わりに塩酸バラシクロビルの内服を行った。塩酸バラシクロビルは単純疱疹では1,000mg/日が容量とされており、通常の角膜ヘルペスではこの量でよいと思われるが、この症例の場合は、HSVが増殖しやすいADを伴っており、角膜穿孔を生じて前房が消失していることから、早急に治療を促す必要性があったため、帯状疱疹に使用される3,000mg/日の容量を用いた。それにより、投与開始から12日後(10月24日)にSeidel現象が消失し、前房も形成された。その後、角膜上皮の状態が悪く、アシクロビル眼軟膏に切り替えにくい。約1カ月間と長期に投与したが、肝機能、腎機能に異常はきたさなかった。

本症例のように、AD合併例では常にヘルペスの感染を念頭に入れておく必要があり、補助診断としてreal-time PCRが有用であった。また、角膜穿孔に至った場合でも、アシクロビル眼軟膏の代わりに塩酸バラシクロビルの内服にて治療が可能であることが示唆された。

文 献

- 1) Uchio E, Hatano H, Mitsui K et al: A retrospective study of herpes simplex keratitis over the last 30 years. *Jpn J Ophthalmol* 38: 196-201, 1994
- 2) Higaki S, Itahashi M, Deai T et al: Effect of oral valaciclovir on herpetic keratitis. *Cornea* 25: S64-S67, 2006
- 3) Sozen E, Avunduk AM, Akyol N: Comparison of efficacy of oral valacyclovir and topical acyclovir in the treatment of herpes simplex keratitis: a randomized clinical trial. *Chemotherapy* 52: 29-31, 2005
- 4) Inoue Y: Ocular infections in patients with atopic derma-

- titis. *Int Ophthalmol Clin* 42 : 55-69, 2002
- 5) 井上幸次 : 角膜ヘルペスが難治になるとき. *眼紀* 54 : 769-774, 2003
 - 6) 岡本茂樹, 石橋康久, 井上幸次ほか : アシクロビル眼軟膏の副作用調査. *臨眼* 51 : 1112-1114, 1997
 - 7) Fukuda M, Deai T, Hibino T et al : Quantitative analysis of herpes simplex virus genome in tears from patients with herpetic keratitis. *Cornea* 22 : S55-S60, 2003
 - 8) Hasegawa A, Kuo C-H, Komatsu N et al : Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye. *Jpn J Ophthalmol*, in press
 - 9) Hendricks RL, Tumpey TM, Finnegan A : IFN- γ and IL-2 are protective in the skin but pathologic in the corneas of HSV-1 infected mice. *J Immunol* 149 : 3023-3028, 1992
 - 10) Lever RS, Lesko MJ, MacKie RM et al : Natural killer cell activity in atopic dermatitis : a sequential study. *Clin Allergy* 15 : 479-486, 1985
 - 11) Goodyear HM, Davies JA, Mcleish P et al : Growth of herpes simplex type 1 on skin explants of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 21 : 185-189, 1996
 - 12) Nakata K, Inoue Y, Harada J et al : A high incidence of Staphylococcus aureus colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology* 107 : 2167-2171, 2000
 - 13) 下村嘉一 (眼ヘルペス感染症研究会) : 上皮型角膜ヘルペスの新しい診断基準. *眼科* 44 : 739-742, 2002

* * *

Aspergillus 角膜真菌症に対する治療的角膜移植後 1年で*Penicillium*感染を起こした1例

石倉涼子*¹ 池田欣史*¹ 山崎厚志*¹ 宮崎 大*¹ 井上幸次*¹ 坂谷慶子*²
朴 奉柱*³ 高鳥浩介*³

*¹ 鳥取大学医学部視覚病態学 *² 南青山アイクリニック *³ 国立医薬品食品衛生研究所・衛生微生物部

A Case of Graft Infection by *Penicillium* One Year after Therapeutic Keratoplasty for
Keratomycosis Caused by *Aspergillus*

Ryoko Ishikura¹⁾, Yoshifumi Ikeda¹⁾, Atsushi Yamasaki¹⁾, Dai Miyazaki¹⁾, Yoshitsugu Inoue¹⁾, Keiko Sakatani²⁾,
Bong-Joo Park³⁾ and Kosuke Takatori³⁾

¹⁾ Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, ²⁾ Minamiaoyama Eye Clinic,

³⁾ Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences

あたらしい眼科 *Atarashii Ganka* (J. Eye)
Vol. 25 No. 3 2008 別刷

(株)メデイカル葵出版

Aspergillus 角膜真菌症に対する治療的角膜移植後1年で Penicillium 感染を起こした1例

石倉涼子*¹ 池田欣史*¹ 山崎厚志*¹ 宮崎 大*¹ 井上幸次*¹ 坂谷慶子*²
 朴 奉柱*³ 高鳥浩介*³

*¹ 鳥取大学医学部視覚病態学 *² 南青山アイクリニック *³ 国立医薬品食品衛生研究所・衛生微生物部

A Case of Graft Infection by *Penicillium* One Year after Therapeutic Keratoplasty for Keratomycosis Caused by *Aspergillus*

Ryoko Ishikura¹⁾, Yoshifumi Ikeda¹⁾, Atsushi Yamasaki¹⁾, Dai Miyazaki¹⁾, Yoshitsugu Inoue¹⁾, Keiko Sakatani²⁾,
 Bong-Joo Park³⁾ and Kosuke Takatori³⁾

¹⁾ Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, ²⁾ Minamiaoyama Eye Clinic,

³⁾ Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences

角膜真菌症に対し治療的角膜移植術を施行したが、約1年後に移植角膜片に別の真菌感染を生じた1例を経験した。症例は72歳、女性で、初回感染は *Aspergillus fumigatus* による左眼の角膜真菌症であったが、薬物治療に抵抗したため止むをえず治療的角膜移植術を施行した。術後、新鮮角膜を利用していたことからステロイド点眼を継続した。術後約1年で左眼充血・眼痛を生じ、角膜真菌症の再発を疑い、抗真菌薬の投与を開始した。いったん角膜所見の改善をみたが、ステロイドの局所投与を中止したところ急激に悪化したため、保存角膜による治療的角膜移植術を再度施行した。切除した角膜片より *Penicillium decumbens* が検出されたため再発ではなく、再感染と判断した。治療的角膜移植は薬物治療に抵抗する角膜真菌症の治療に有用だが、本例ではドナー角膜が新鮮角膜であったため、長期間ステロイドの局所投与がなされており、そのことが再感染に影響している可能性が示唆された。

One year after therapeutic keratoplasty for keratomycosis caused by *Aspergillus*, we experienced a case of graft infection by another fungus. The patient, a 72-year-old female, had initially been suffering from keratomycosis in her left eye, caused by *Aspergillus fumigatus*. The lesion failed to respond to combined treatment with antifungal agents, inevitably necessitating therapeutic keratoplasty. Since fresh donor cornea was used, she had been instilling steroid eyedrops continuously since the operation. One year after the operation, she complained of ocular pain and injection in her left eye. Suspecting recurrence of the keratomycosis, we administered various antifungal drugs locally and systemically, and the corneal lesion gradually improved. However, discontinuation of the steroid eyedrops caused abrupt exacerbation of the corneal lesion; we therefore again performed therapeutic keratoplasty, this time with cryopreserved cornea. Since *Penicillium decumbens* was isolated from the section of the excised recipient cornea, we diagnosed this event as a second infection of *Penicillium*, not recurrence of *Aspergillus*. Although therapeutic keratoplasty is effective in keratomycosis that is resistant to medicinal therapy, in this case the long-term use of steroid eyedrops to maintain fresh donor graft after keratoplasty was presumably related to the second mycotic infection.

(Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 25(3) : 379-383, 2008)

Key words : 角膜真菌症, 治療的角膜移植, ステロイド, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium decumbens*, keratomycosis, therapeutic keratoplasty, steroid, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium decumbens*.

〔別刷請求先〕 石倉涼子 : 〒683-8504 米子市西町 36-1 鳥取大学医学部視覚病態学

Reprint requests : Ryoko Ishikura, M.D., Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-cho, Yonago-shi 683-8504, JAPAN

はじめに

角膜真菌症は、抗菌薬やステロイドの濫用により近年その数が増加傾向にあるといわれているものの、わが国で実際に角膜感染症のうちに占める割合は低い¹⁾。しかし、微生物学的検査における同定が困難で多様な臨床所見を呈することなどより、初期には診断がつきにくく、的確な治療が行われなことがあり、そのため難治となる症例が多い²⁾。また、診断がついても、抗真菌薬に対する感受性が低い場合は遷延・重症化し、治療的角膜移植を要することも少なくない。今回筆者らは、*Aspergillus* 角膜真菌症に対し治療的角膜移植を施行したのち、長期ステロイド点眼が誘因となり発症したと思われる *Penicillium* 角膜真菌症を経験したので報告する。

I 症例および所見

症例：72歳、女性。

主訴：左眼の充血と眼痛。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成16年10月頃より左眼の充血・眼痛があり、近医にて角膜ヘルペスを疑われ、ゾビラックス眼軟膏・ベタメタゾン点眼などにて加療され、症状の改善・増悪をくり返していた。平成17年11月9日、角膜所見が悪化したため鳥取大学医学部附属病院（以下、当院）へ紹介となった。

初診時眼科所見：視力は右眼0.7（1.2×sph+1.5D○cyl-1.0D Ax90°）、左眼0.02（n.c.）で、眼圧は右眼18mmHg、左眼17mmHgであった。右眼は中間透光体に初発白内障を認めたが、その他の異常を認めなかった。左眼は毛様充血と角膜中央よりやや下方に円形で濃く辺縁不正な白色混濁を認めた。角膜上皮欠損は下方に軽度認められるのみであった。角膜新生血管は認められなかった。前房は浅く、前房内に炎症細胞を軽度に認めた（図1）。右眼眼底に異常を認めず、左眼眼底は透見不能であった。角膜知覚は右眼45mm、左眼

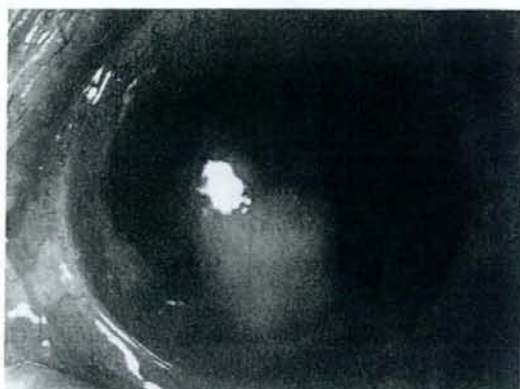


図1 初診時の左眼前眼部写真

角膜中央やや下方に円形で濃厚、辺縁不正の白色混濁を認めるが、血管侵入は認められない。

15mmと左眼で低下していた。左眼の涙液・角膜擦過物のreal-time polymerase chain reaction (PCR)でherpes simplex virus (HSV)-DNA陰性であった。

II 治療経過と結果

角膜知覚低下を認めるものの、血管侵入を伴わずに角膜ヘルペスがこれだけ濃厚で辺縁が不正な混濁を呈するとは考えにくく、真菌感染を疑い、即日入院のうえ、抗真菌薬の全身・局所投与を開始した。まず点眼としては0.1%ミコナゾール・0.2%フルコナゾール1回/時を、点滴としてミコナゾール（800mg/日）を投与し、ヘルペスとの混合感染も否定しきれないことよりバラシクロビル塩酸塩の内服も並行して行った。角膜所見の改善がないため11月15日より点眼・点滴ともにミコナゾールからポリコナゾール（400mg/日）に変更し、11月18日よりピマリシン眼軟膏5回/日を追加

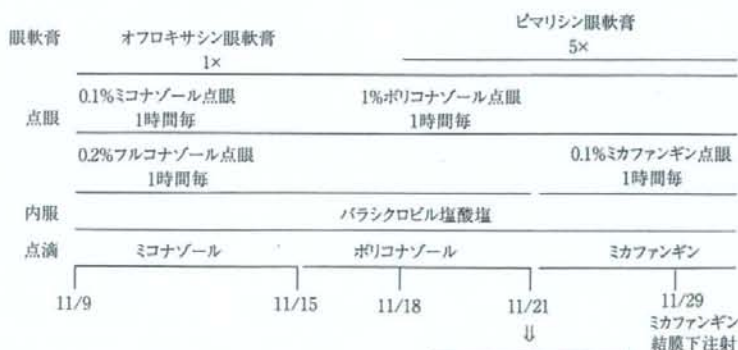


図2 初回入院時の治療経過

初診時の角膜擦過物より
Aspergillus fumigatus
検出が判明

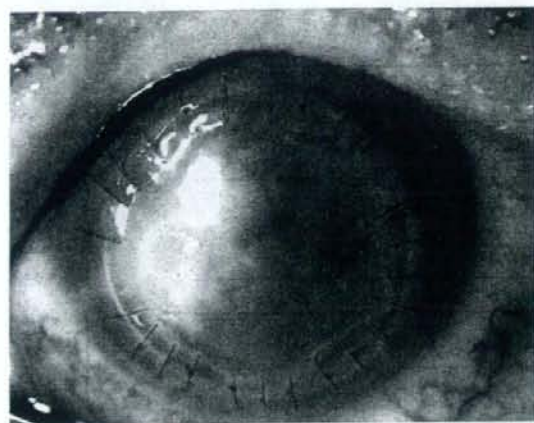


図3 再入院時の左眼前眼部写真
移植片鼻側深層に白色混濁を認める。

した。11月21日に初診時の角膜擦過物より分離された真菌が *Aspergillus fumigatus* であると判明したため、フルコナゾール点眼を0.1%ミカファンギン点眼(1回/時)へ変更し、点滴もポリコナゾールよりミカファンギン(100mg/日)へ変更した。ここまでの使用薬剤を図2にまとめた。しかし薬剤変更後も角膜所見は徐々に悪化。前房炎症も増加し前房蓄膿を認めたため、平成17年12月5日やむなく治療的角膜移植を行った。角膜移植術中、硝子体圧が高く、前房形成不良であった。翌12月6日前房消失・眼圧上昇を認めたため悪性緑内障を疑い、同日左眼囊外水晶体摘出術と硝子体切除術を施行し、術後前房は深く形成された。抗真菌薬は術後より全身・局所ともに使用を中止したが、新鮮角膜を用いた角膜移植であったことから術後、抗真菌薬の点眼に加えて0.1%ベタメタゾン点眼、ついで0.1%フルオロメトロン点眼を継続使用していた。術後経過観察中に特に問題を認めなかったが、矯正視力は0.06までにとどまっていた。

術後約1年経過した平成18年10月19日左眼眼痛にて当院受診され、左眼角膜真菌症の再発を疑われ、再入院となった。入院時左眼に毛様充血と移植片の鼻側に白色の病巣を認めた。上皮欠損もあり混濁は深く内皮側まで及び、endothelial plaque 状の所見を示した(図3)。このとき採取した前房水の real-time PCR で HSV-DNA は陰性であった。角膜真菌症の再発を疑い、入院にて加療を行った。前回 *Aspergillus* 感染であったことより、まずミカファンギンを中心とした加療を開始し、点眼としては0.1%ミカファンギン・1%ポリコナゾール点眼(1回/時)を行った。なお、角膜移植術後であるためレボフロキサシンと0.1%フルオロメトロン点眼を使用しており、入院後も継続した。内服としてポリコナゾール(400mg/日)とイトラコナゾール(100mg/日)、点

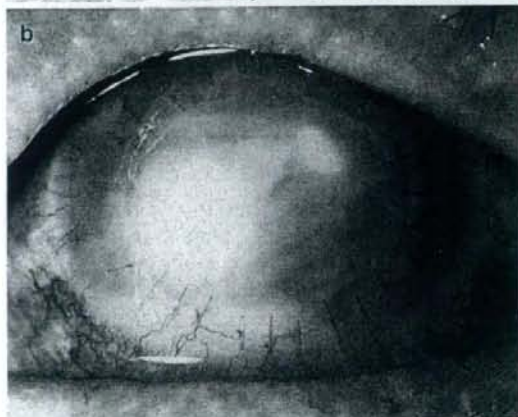
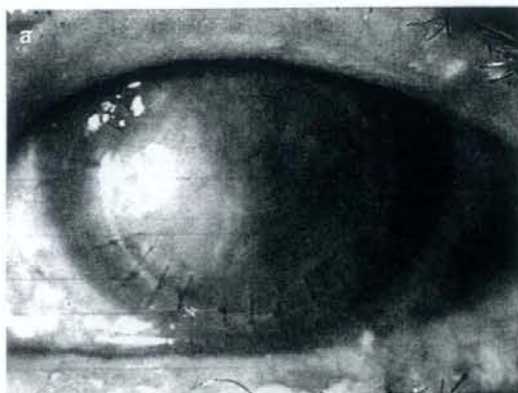


図4 再移植前の左眼前眼部写真

- a: ステロイド点眼中止前、病巣の軽減を認める。
b: ステロイド点眼中止後、著明な混濁の増悪と前房蓄膿を認める。

滴としてミカファンギン(100mg/日)を投与した。10月23日の時点で角膜所見の改善がないため、ミカファンギンの点滴を結膜下注射に変更し、10月31日より0.1%アムホテリシンB点眼(1回/時)を追加した。この時点でも角膜所見に著変はなく11月2日よりピマリシン眼軟膏(5回/日)を追加したところ、徐々に角膜所見が改善した(図4a)。使用薬剤を図5にまとめた。そこで抗真菌薬が十分に効いていると判断し、11月21日0.1%フルオロメトロン点眼を中止したところ数日で、もとの病巣部に著明な混濁・上皮欠損をきたし、前房蓄膿を生じた(図4b)。そのため平成18年11月27日左眼治療的角膜移植を保存角膜を用いて行った。

術後ステロイドの全身投与は行わず、ベタメタゾン点眼のみで術後炎症のコントロールを行い、抗真菌薬を継続したまま先にステロイド点眼を中止した。その後抗真菌薬も中止し、角膜真菌症の再発なく移植片は浮腫状ながら経過良好

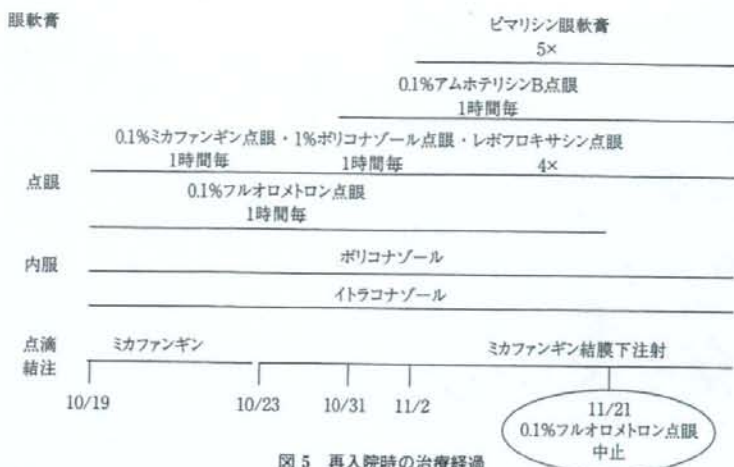


図5 再入院時の治療経過

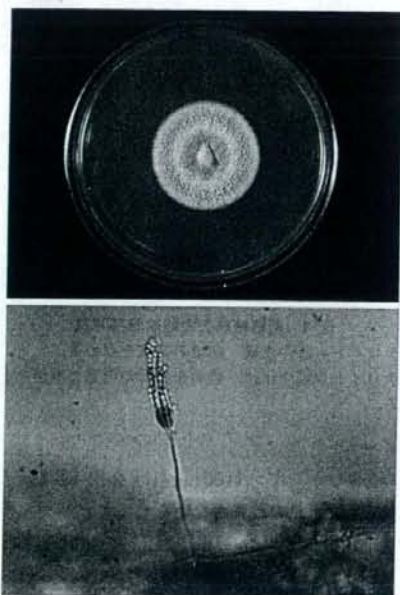


図6 分離培養された *Penicillium decumbens*

で、左眼視力 0.01 (0.05×sph+10.0D) となっている。切除角膜片の一部を長期培養したところ、*Penicillium decumbens* が分離培養された(図6)。そのため2度目のエピソードは *Aspergillus* の再発ではなく、*Penicillium* の再感染であると判断した。

III 考 按

本症例は、まず実質型ヘルペスを疑われ近医にてステロイ

ド点眼が使用されていたところに、*Aspergillus* を感染したと思われる。当院へ紹介された時点ですでに菌が実質へ深く広く進展していたため、抗真菌薬に対する反応が不良で治療的角膜移植となった。ここで使用された角膜が新鮮角膜であったためステロイド点眼が長期継続され、術後約1年経過良好であったが移植片の *Penicillium* 感染を生じた。*Penicillium* 感染も host-graft junction あるいは鎌合糸からの感染が疑われるが、やはり菌が角膜深層に進展し抗真菌薬に対する反応が不良であった。そしてステロイド点眼中止によって過剰な炎症が誘発され、最終的に保存角膜を用いた治療的角膜移植術を要した。

初回・2回目とも角膜移植時に得た切除角膜の病理所見は、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色では角膜のほぼ全層に炎症性細胞の浸潤を認めたが、Grocott染色・PAS(過ヨウ素酸フクシン)染色にて真菌増殖の所見は認めなかった。初回角膜移植時の切除角膜より分離培養された *Aspergillus fumigatus* の初代分離培養のコロニー(図7b)は25℃、7日培養で集落は4~8mmであり、一方、初診時分離された株のコロニー(図7a)は25℃、7日培養で集落は12~20mmであった。このように切除角膜より分離された株は、非常に発育が不良な状態であり、抗真菌薬の影響を強く受けていたことが示唆された。2度目の感染時、入院中の病巣擦過物の培養検査では菌は検出されなかったが、角膜移植時に得た切除角膜片を長期培養したところ、*Penicillium decumbens* が分離培養された。これらのことより抗真菌薬の効果がかなりあったが静菌作用にとどまり、ステロイドの影響を受け完全には真菌を撲滅しきれていない状態であったと推察される。

本症例では、初回・2回目の感染ともに感染時ステロイド点眼が長期間使用されていた。長期のステロイド点眼使用によって、真菌が角膜深層で十分に育ち真菌塊となってしまう

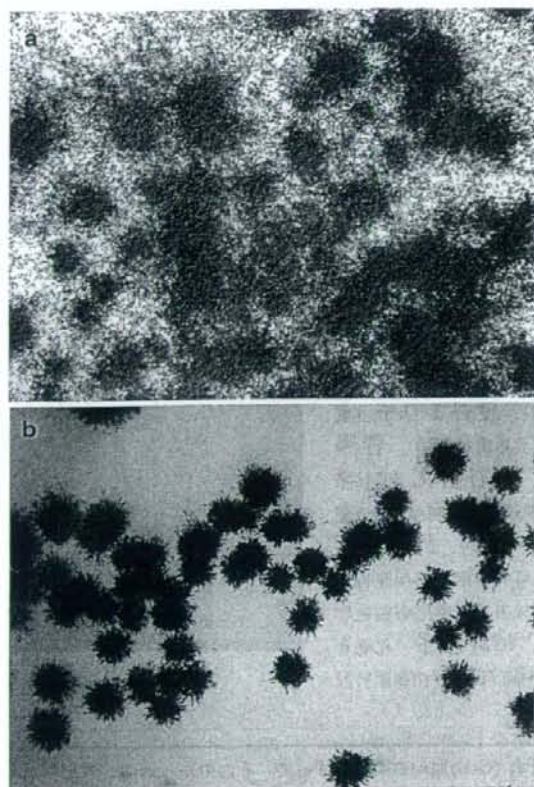


図7 初診時分離された *Aspergillus fumigatus* のコロニー (a) と切除角膜より分離培養された *Aspergillus fumigatus* のコロニー (b)

た場合、抗真菌薬の効果が十分に得られない状態となってしまふ。また、ステロイドを継続すると治療を遅らせ、止めると過剰な炎症を誘発するというジレンマに陥る。特に増殖が遅く、病原性の低い菌種ほど、診断がつきにくいままステロイド点眼が安易に使用されてしまう危険がかえって高いように思われる。角膜感染症が疑われる症例におけるステロイドの使用については慎重な判断が望まれる。

治療的角膜移植は薬物治療に抵抗する角膜真菌症の治療に有用である³⁻⁶⁾が、新鮮角膜がすぐに入手できるとは限らず、保存角膜を使用せざるをえない場合が多い。しかし、保存角膜は角膜の透明治療こそ得られないものの、感染を終息させ眼球を保存するうえでまったく問題なく、後日新鮮角膜による再移植も可能であり、また何よりも拒絶反応が生じないためステロイド点眼を止めることができる利点もある。本例では初回角膜移植のドナーが幸運にも新鮮角膜であったことが逆に災いし、術後拒絶反応抑制と消炎目的にて長期間ステロイドの局所投与が必要となり、そのことがかえって再感染を

招く結果となった可能性が示唆された。

角膜移植術後に角膜真菌症を発生したという報告は多々みられる⁷⁻¹⁰⁾。これは術後ステロイドの使用により全身あるいは局所的に免疫不全を生じ、発症する日和見感染であり、石橋らは都市型角膜真菌症と分類している¹¹⁾。原因真菌としては皮膚や結膜囊に常在する *Candida* 属が多いとされている¹¹⁾。本症例は眼局所としては都市型角膜真菌症のパターンであるが、本人は外部からの糸状菌感染にさらされやすい農村に居住し、農業に従事しており、感染も2回とも糸状菌によるものであった。このように本症例には農村型の要因も含まれており、いわば農村に都市型の医療環境が持ち込まれた結果といえる。角膜真菌症に対する角膜移植後に別の真菌に感染したという文献報告は筆者らが検索したかぎりなく、非常にまれな症例であるが、農村型と都市型の両要因が混合してはじめて生じるゆえであろうと思われる。しかし現在の医療環境の激変がこのようなまれな症例の増加を促す可能性もあり、医療環境の変化の一端を担っているわれわれ医師も自戒が必要と考えられた。

文 献

- 1) 感染症角膜炎全国サーベイランス・スタディグループ：感染症角膜炎全国サーベイランス一分離菌・患者背景・治療の現状一。日眼会誌 110：961-972, 2006
- 2) 鈴木 崇, 宇野敏彦, 宇田高広ほか：糸状菌による角膜真菌症における病型と予後の検討。臨眼 58：2153-2157, 2004
- 3) 戸田良太郎, 曾根隆志, 檜垣文雄ほか：各種抗真菌薬に抵抗性を示し、全層角膜移植を行った角膜真菌症の1例。眼紀 56：885-888, 2005
- 4) 濱生仁子, 足立格郎, 鈴木克佳ほか：治療的全層角膜移植術が奏効した角膜真菌症の1例。臨眼 57：363-366, 2003
- 5) 岩上英一, 松本光希, 藤井智仁ほか：急激に進行し穿孔に至った *Fusarium* による角膜真菌症の1例。眼紀 51：638-642, 2000
- 6) 高橋健一郎, 高岡 源, 井上幸次ほか：多種抗真菌薬に抵抗性を示した角膜真菌症の1例。眼科 41：1475-1478, 1999
- 7) 山本直樹, 原田信広, 丸野内 隼ほか：全層角膜移植後の *Candida parapsilosis* による角膜真菌症の1例—原因真菌の薬剤感受性および Itraconazole の内服を中心とした治療経過について—。あたらしい眼科 19：367-369, 2002
- 8) 大塚裕子：全層角膜移植に伴った術後感染症。あたらしい眼科 10：419-421, 1993
- 9) Fong LP, Ormerod LD, Kenyon KR et al：Microbial keratitis complicating penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 95：1269-1275, 1988
- 10) 安藤展代, 高島浩介：移植角膜に発症した *Alternaria* による角膜真菌症。臨眼 41：225-229, 1987
- 11) 石橋康久, 徳田和央, 宮永嘉隆：角膜真菌症の2病型。臨眼 51：1447-1452, 1997

〔画像で診る感染症：領域別感染症〕⑥

眼科領域

井上 幸次*



図1 内麦粒腫

マイボーム腺の細菌感染による化膿性炎症で、主要な起炎菌はブドウ球菌である。赤く盛り上がったところを穿刺すると排膿して早くに軽快する。

図2 眼瞼単純疱疹

眼瞼皮膚の単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)感染。通常片側性で紅斑の中に臍のある水疱を生じるのが特徴である。帯状疱疹と異なり疱疹の数は少なく、分布も狭いが、この例のようなアトピー性皮膚炎患者では多発することがある。

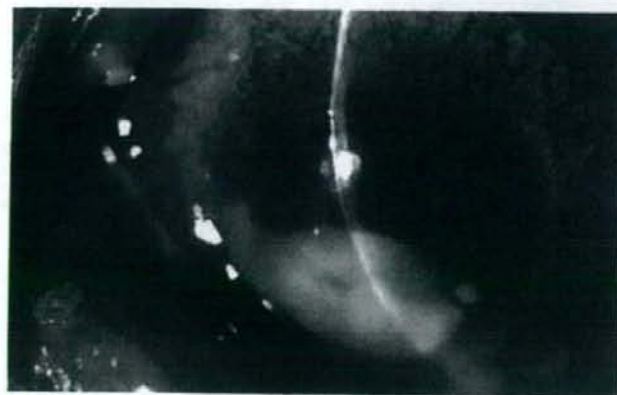


図3 肺炎球菌による角膜炎

肺炎球菌は角膜に感染したときの病原性が強く、膿瘍状となり、場合によっては穿孔する。この症例もこの後に穿孔を生じた。通常角膜感染は角膜の中央に発症するが、免疫不全の患者などではこの例のように、周辺部を含む感染となることもある。

* Yoshitsugu INOUE 鳥取大学医学部視覚病態学 教授

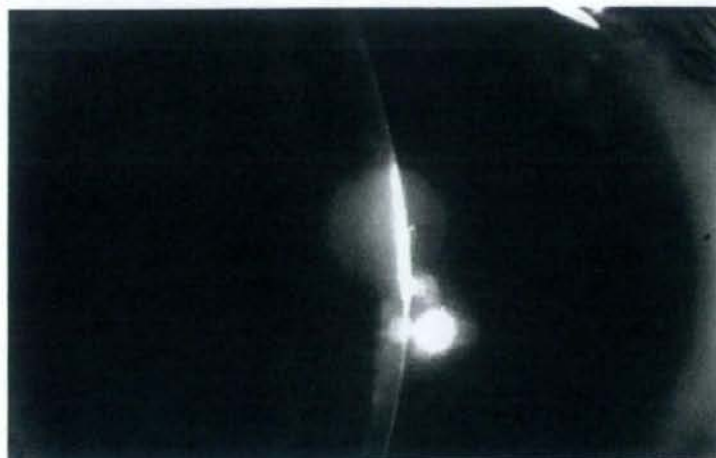


図4 緑膿菌による角膜炎
緑膿菌は肺炎球菌と並び角膜で強い病原性を発揮する。典型例では輪状膿瘍を呈するが、この症例のように円型の濃厚な膿瘍を形成することもある。

図5 アスペルギルスによる角膜炎
真菌性角膜炎は細菌性角膜炎に比べて進行が緩徐であるため、かえって診断がつきにくい。この症例も角膜ヘルペスと考えられて治療されている間に悪化し、薬物治療に抵抗して治療的角膜移植を必要とした。

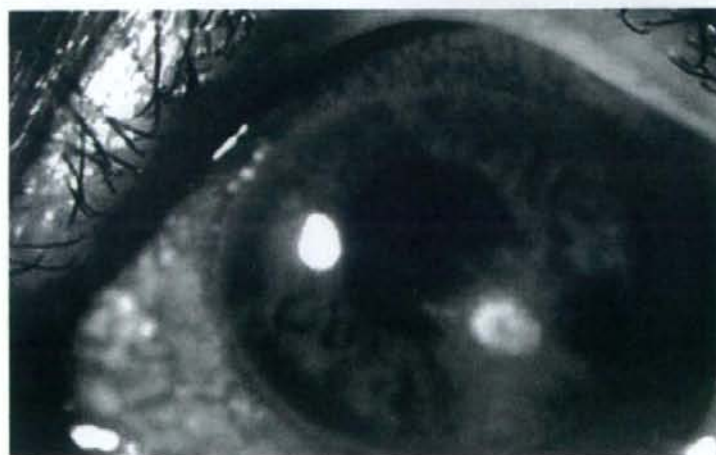


図6 フザリウムによる角膜炎
角膜炎を起こす糸状菌としてはもっとも頻度が高く、辺縁不整で盛り上がった硬い病巣を呈する。薬物治療が効きにくい例もあるが、この症例はビマリシン点眼によりすみやかに軽快した。

図7 地図状角膜炎(上皮型角膜炎ヘルペス)
フルオレセイン染色によって緑で染色されたところの上皮が欠損している。四方に枝を伸ばすように上皮欠損が伸びているのが特徴的である。ウイルスは上皮欠損部ではなく、欠損部の辺縁上皮で活発に増殖している。

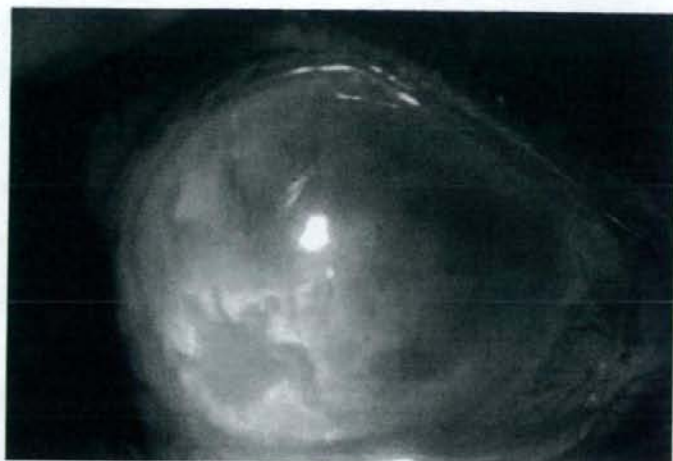


図9 アカントアメーバ角膜炎
完成期の症例で、角膜中央に大きな横長楕円の浮腫と混濁を呈する円板状浸潤の状態となっている。この症例は3者併用療法により、その後療痕治癒した。

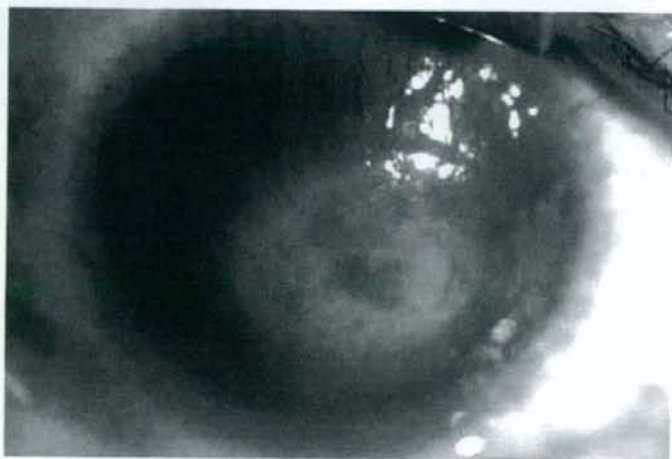


図8 壊死性角膜炎(実質型角膜炎ヘルペス)
実質でのウイルスに対する免疫反応を主体とした病態であり、何度も再発を繰り返している間に本来は無血管の角膜実質に血管が侵入し、好中球などが多数侵入して強い混濁を生じている。この症例は最終的に角膜移植を要した。

図10 黄色ブドウ球菌による術後眼内炎
Marfan症候群で水晶体摘出した症例に
生じた眼内炎。前房蓄膿と前房中のフィ
ブリンを認める。奥に水晶体のように見
えているのは水晶体ではなく硝子体中の
膿瘍である。

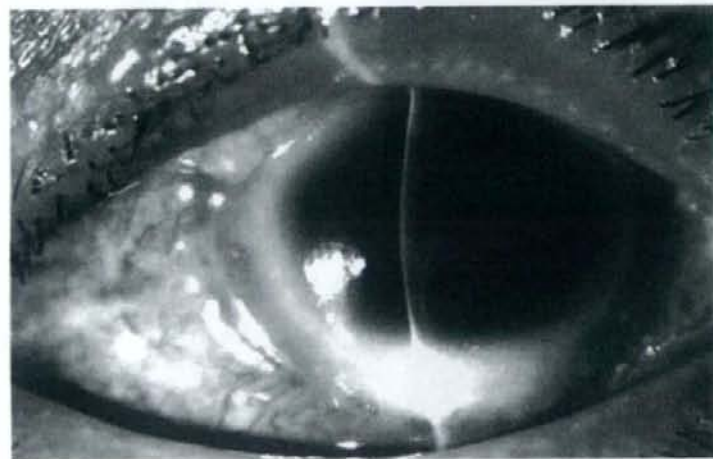
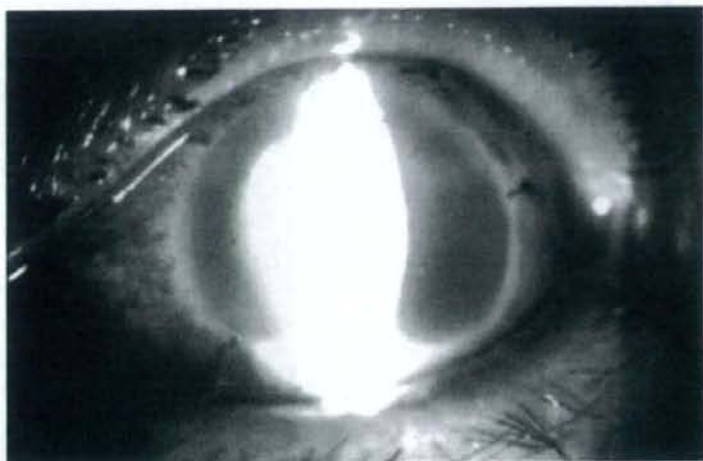


図11 レンサ球菌による術後眼内炎
この症例は術後創口から菌が侵入したと
考えられ、眼内の炎症のみならず、角膜
の炎症も伴っており、創口からの漏出も
あって前房が浅くなっている。

図12 サイトメガロウイルス網膜炎
典型例の写真で、後極部血管を中心と
した出血・滲出斑を特徴としており、ピ
ザバイ様眼底 (cheese & ketchup) と
言われている。



眼科領域

井上 幸次*

眼球は小さな器官ではあるが、その構造は種々の精緻な組織の組み合わせで成り立っており、同じ微生物でもどこに感染するかによってさまざまな様相を呈する。そのため、ひとことで眼科領域の感染症といってもさまざまなものがある。しかも視覚という機能を司っている器官であるために、たとえ感染症がうまく治療できても、その透明性や機能が損なわれれば重大な視力低下に直結する。本稿では多数ある眼感染症の中でも頻度の高い一般的なものと、頻度は低いが見力に対する影響の大きいものを取り上げて解説する。

I. 眼瞼の感染症

1. 麦粒腫 hordeolum

(1) 外麦粒腫 external hordeolum

睫毛の脂腺、汗腺の細菌感染による急性化膿性炎症。主要な起炎菌はブドウ球菌。睫毛根部を中心として痛みを伴った発赤・腫脹を生じる。数日で眼瞼皮膚に膿点を生じ、自壊して排膿し、治癒に向かう。

(2) 内麦粒腫 internal hordeolum (カラー頁図1)

マイボーム腺^[註1]の細菌感染による化膿性炎症。主要な起炎菌はやはりブドウ球菌。外麦粒腫より広い範囲に痛みを伴った発赤・腫脹を生じ、結膜側も充血する。皮膚側あるいは結膜側に自壊排膿する。

2. 眼瞼単純疱疹 herpes simplex of eyelid

(カラー頁図2)

眼瞼皮膚の単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 感染。通常片側性で紅斑の中に臍のある水疱を生じる。

3. 眼部带状疱疹 herpes zoster ophthalmicus

三叉神経節に潜伏感染した水痘・带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) の再活性化によって生じる。神経痛を伴って片側の三叉神経第1枝領域に発疹が多発する。眼と鼻がどちらも三叉神経第1枝の分枝である鼻毛様体神経の支配を受けているため、鼻部に疱疹を生じた場合は、眼合併症が多いことが知られている (ハッチンソンの法則 ; Hutchinson's rule)。

II. 結膜の感染症

1. アデノウイルス結膜炎 adenovirus conjunctivitis

(1) 概要

アデノウイルスは非常に感染力の強いウイルスであり、眼科領域では流行性角結膜炎 (epidemic keratoconjunctivitis : EKC) ・咽頭結膜熱 (pharyngoconjunctival fever : PCF) の原因となる。本疾患は院内感染を非常に起こしやすいことから社会問題化することもある。

(2) 所見

1) 流行性角結膜炎 (EKC)

アデノウイルスD亜群 (8型, 19型, 37型) による。潜伏期は7~14日、病期は2~3週間であり、耳前リンパ節腫脹・圧痛を伴う。眼外症状は伴わ

*Yoshitsugu INOUE 鳥取大学医学部視覚病態学/教授

ないが、眼所見は後述のPCFより重症である。下眼瞼結膜の充血・混濁・濾胞^{注2)}から始まり、次いで上眼瞼結膜へ波及していく。その後角膜にも小さい混濁を生じてくる(多発性角膜上皮下浸潤)のために、視力低下を生じたり、羞明を訴えたりすることも多い。

2) 咽頭結膜熱(PCF)

アデノウイルスB亜群(3型, 7型, 11型, 14型)による。潜伏期は5~7日、病期は1週間で、眼外症状を合併するが、眼症状は比較的軽症で、下眼瞼結膜の充血・混濁・濾胞が主体で、上眼瞼結膜・角膜にはあまり所見がない。小児に多く、眼外症状として咽頭炎・発熱・血尿・腹痛・下痢などがある。

(3) 診断

現在、結膜ぬぐい液を用いた免疫クロマトグラフィ法(キャピリアアデノ[®]、アデノチェック[®])がその迅速性・簡便性から広く使用されている。5分ほどで結果が出るので臨床の現場で使いやすく、特異性も100%と非常に有用である。ただし、感度は60%とあまり高くないため、陰性の結果が出たからといってアデノウイルス性ではないと即断できない。

(4) 治療

アデノウイルスに対する直接の薬物治療はないが、混合感染の治療・予防のため、抗菌薬点眼を使用し、初期の充血や異物感をはじめとした症状の緩和と、後期の多発性角膜上皮下浸潤の軽減のために副腎皮質ステロイド薬点眼が使用されている。

(5) 予防

アデノウイルスは非常に感染力が強いウイルスであり、直接患者に接触しなくても、患者が触れたところから間接的に感染する厄介なウイルスである。そのため、前述したように院内感染を生じやすい。アデノウイルス結膜炎を疑った場合の手洗いはポビドンヨードなどの消毒薬を使用し、十分な流水中で丹念に行う。

アデノウイルスは煮沸消毒での滅菌効果は確実だが、紫外線消毒では15ワット殺菌灯で60cmの距離で8時間もかかる。また、消毒薬としてポビ

ドンヨードやアルコールは有効だが、クロロヘキシジン、ベンザルコニウム、オキシドールなどは無効である。

2. 細菌性結膜炎 bacterial conjunctivitis

結膜には常在菌叢が存在するが、そのバランスが崩れたり、他から病原菌が入ったりすると結膜炎を発症する。細菌性では眼脂が多く、結膜充血・乳頭増殖^{注3)}を伴うが、濾胞はあまりめだたない。起炎菌としてはブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌などが多い。眼瞼まで腫れる激烈な結膜炎で大量の膿性眼脂を認める場合は、最近稀ながら増加傾向にある淋菌性結膜炎の可能性も念頭において診察を行う必要がある。

抗菌薬点眼による治療が主体となるが、最近、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)をはじめとした種々の耐性菌が増加している。効果が見られないにもかかわらず、長期にわたって抗菌薬点眼を継続することは慎むべきである。淋菌性結膜炎では局所治療だけでは不十分でセフトリアキソン点滴静注などの全身投与も必要である。

3. クラミジア結膜炎 chlamydial conjunctivitis

クラミジアは、ちょうど細菌とウイルスとの中間に位置する偏性寄生性微生物である。細胞外では感染力をもっているが増殖力のない基本小体(elementary body)となり、細胞内では感染力はないが増殖力のある網様体(reticulate body)となる。昔はトラコーマの原因ウイルスとして猛威を振るったが、現在はsexually transmitted diseaseとして、封入体結膜炎(inclusion conjunctivitis)を生じる。クラミジアの初期例ではアデノウイルス結膜炎との鑑別は難しいが、片眼性で眼脂が多い場合や、角膜上方の周辺部に早期から上皮下浸潤を認める場合は、疑いをもって診察する必要がある。2~3週を経過して軽快を認めず、下眼瞼の円蓋部に大きな濾胞を認めるようになってきた場合はクラミジアを検索するべきである。新生児では濾胞が未発達であるため、偽膜性結膜炎の形をとる。