

図 3 HSV-DNA の real-time PCR

既知のコピー数の陽性コントロールと同時に行うことによって、サンプル中の DNA コピー数が判定できる。この例では、 6.5×10^4 copies の HSV-DNA が前房水より検出されている。

顕微鏡さえあれば短時間で結果を得ることができ、簡便かつ感度も比較的良好いため、角膜ヘルペス（上皮型）の診断法として推奨される方法である。しかし、うまく感染細胞が採取でき、経験豊かな検者がみなければ、判定不能や偽陽性の危険がある。また、角膜ヘルペスは、実際には蛍光抗体法の保険適用となっていないという問題もある。現在、アデノウイルスと同様の免疫クロマトグラフィ法によるキットが開発されており、これが保険適用として使用できるようになる可能性がある。

(3) PCR

サンプルとしては、涙液を Schirmer 試験紙でとったもの、eye wash 液で涙液を採取したもの、結膜ぬぐい液、角膜上皮病変を擦過したもの、前房水、硝子体液など、幅広くいろいろなのがサンプルとして利用でき、蛍光抗体法よりも汎用性がある。

PCR 反応が終了したサンプルは判定のため電気泳動に供するが、real-time PCR では増幅反応がそのまま蛍光強度の増加として検出されるため、電気泳動を行わずに判定できる（図 3）。

PCR は一般に感度が高いといわれているが、実際にはその感度や特異度は、プライマーの種類や反応条件により施設ごとにまちまちである。とくに HSV の場合は、前述したように病因でない

HSV-DNA を拾う可能性が常にあるので、結果の解釈には注意が必要であり、その意味では量の情報が得られる real-time PCR を行う方が理にかなっている。

(4) 血清抗体価測定

方法としては、補体結合反応、中和法、蛍光抗体法、ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）などがある。通常の急性ウイルス感染症では急性期と寛解期で血清を採取し比較するが、角膜ヘルペスの再発では抗体価はあまり変化しないため、その診断的意義は低い。

3) 治療

上皮型ではアシクロビル眼軟膏を使用するが、実質型ではそれに加えて免疫反応を制御するため副腎皮質ステロイド点眼の併用が必要である。薬物療法に反応しない強い瘢痕性の角膜混濁が残った場合は、角膜移植術の適応となる。

眼部帯状疱疹 (herpes zoster ophthalmicus)

1) 臨床的特徴

三叉神経節に潜伏感染した水痘・帯状疱疹ウイルス（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）。

眼合併症は多彩であり、偽樹枝状角膜炎、角膜実質炎、虹彩萎縮、虹彩毛様体炎、強膜炎などがある。皮疹を発症せずに神経痛のみ認めるものを皮膚科領域では以前から無疹性帯状疱疹（zoster sine herpette）とよんでいたが、PCR が一般的となった現在、眼科領域では皮疹はないが、上記のような眼部帯状疱疹に伴う眼所見を認め、PCR で VZV-DNA が証明されるものをやはり zoster sine herpette とよんでいる。

2) 検査

VZV の分離には、HEL 細胞（ヒト胎児肺細胞）などヒト由来の細胞が必要となるが、眼由来のサンプルでのウイルス分離は不可能に近く、実際には行われていない。また、蛍光抗体法についても、VZV-FA 「生研」[®]（デンカ生研）などのキットがあるが、角膜上皮の病変が小さいため困難である。そのため HSV に比較して、VZV では PCR に頼ることが多いが、反面、HSV のように shedding を起こしているという知見がないため、PCR 陽性の場合には病因との関連が HSV よりもより強く示唆される。また、血清抗体価の上昇も診断的価値がある。

3) 治療

バラシクロピルの全身投与が行われるが、眼合併症の多くはウイルスに対する免疫反応が主体となっているため、アシクロピル眼軟膏と副腎皮質ステロイド点眼を併用する。HSV のように再発することはまれだが、遷延することはよくあり、沈静化するのに数カ月～1年を要することもある。



急性網膜壊死 (acute retinal necrosis)

1) 臨床的特徴

VZV や HSV の網膜での感染によって生じる。非常にまれな疾患ではあるが、その重篤性から重要なウイルス性眼疾患の一つといえる。世界ではじめての報告が日本の浦山らの報告であることか

ら、浦山の恩師の名前を冠した桐沢型ぶどう膜炎（Kirisawa uveitis）の呼称が日本では広く使用されているが、病態の主座からいうと急性網膜壊死の方が名称として合致している。

周辺部の網膜血管炎が広範に生じ、網膜壊死から、網膜裂孔、網膜剥離と進展する。次のサイトメガロウイルス網膜炎と異なり、正常免疫のヒトに起こるのが特徴である。そのため、病態にウイルス増殖と免疫反応による炎症の両方が関与しており、炎症が強く、前眼部炎症や硝子体混濁も伴う。通常片眼性である。以前は原因が不明であったこともあり、非常に失明率の高い予後の悪い疾患であったが、原因ウイルスが判明してからは治療可能な疾患となってきている。

HSV による急性網膜壊死は、HSV-1 よりも HSV-2 で起こることが多い。なぜ 2 型が多いかは、その感染ルートを含めて解明されていない。

2) 検査

前房水あるいは硝子体のサンプルを用いた PCR による VZV-DNA、HSV-DNA の証明が、診断において有用である。発症後時間が経過している場合は、前房水あるいは硝子体と血清の抗体価および IgG を測定して、眼内液ウイルス抗体価の IgG に対する割合と血清ウイルス抗体価の IgG に対する割合の比をとる Goldmann-Witmer 係数が有用である。これが 4 ないし 6 以上の場合に原因ウイルスとして推定される。

3) 治療

抗ヘルペス薬（アシクロピル、バラシクロピル）と副腎皮質ステロイドの全身投与を併用し、網膜裂孔や網膜剥離に対しては硝子体手術を行う。



サイトメガロウイルス網膜炎 (cytomegalovirus retinitis) (図 4)

1) 臨床的特徴

サイトメガロウイルス（cytomegalovirus, CMV）が原因の網膜炎であり、免疫不全の患者に起こるのが大きな特徴であり、多くが両眼性である。AIDS の重要な症状の一つであったが、それに関しては近年 highly active anti-retroviral therapy (HAART)

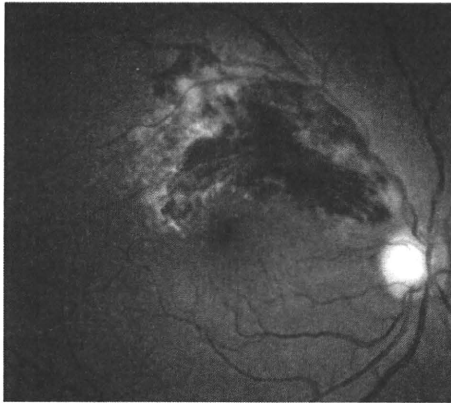


図 4 サイトメガロウイルス網膜炎
後極部血管を中心とした出血・滲出斑を特徴としており、ヒザバイ様眼底 (cheese & ketchup) といわれている。

療法の導入により、その頻度は減少している。臨床所見としては、眼底の中心部である後極部の血管周囲の出血・滲出斑を特徴としている。免疫不全で生じるため、硝子体混濁や前眼部炎症は認められないか、あってもごく軽度である。診断においては、問診において免疫不全状態 (human immunodeficiency virus 感染、臓器移植後、癌化学療法など) を把握する必要がある。

* * *

2) 検査

眼局所においては、PCR による前房水や硝子体からのウイルス DNA 検出が重要であるが、CMV で網膜炎を起こしている患者の場合、免疫不全を背景として全身の他の臓器の感染の可能性もあり、血清の抗 CMV 抗体価の上昇、血清の CMV 抗原血症 (antigenemia) の証明などの全身的なウイルス検索も重要となる。

3) 治療

抗 CMV 薬 (ガンシクロビル、バラガンシクロビル) の投与とともに、免疫不全の改善が必要だが、改善に伴い炎症が生じることもある (immune recovery uveitis) ので注意が必要である。

文献

- 1) 大野重昭, 他: ウイルス性結膜炎のガイドライン, 日本眼科学会雑誌, **107**: 1-35, 2003.
- 2) 大橋裕一, 他: 感染性角膜炎診療ガイドライン, 日本眼科学会雑誌, **111**: 769-808, 2007.
- 3) 井上幸次: 日本眼科学会専門医制度・生涯教育講座 [総説 33] 角膜ヘルペスの診断と治療, 日本眼科学会雑誌, **24**: 83-94, 2008.
- 4) Kakimaru-Hasegawa, A., 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.*, **52**: 24-31, 2008.

眼のかすみを起こす疾患 (1)

角膜疾患

Diseases with Blurred Vision (1) : Corneal Diseases

井上幸次

あたらしい眼科 *Atarashii Ganka (J. Eye)*
Vol. 27 No. 2 2010 別刷

(株) メディカル葵出版

眼のかすみを起こす疾患 (1)

角膜疾患

Diseases with Blurred Vision (1) : Corneal Diseases

井上幸次*

はじめに

角膜は眼球のレンズの役割を果たしていることから、その異常は見え方の質に多かれ少なかれ影響する。したがって眼の「かすみ」を起こす疾患イコールすべての角膜疾患といっても過言ではない。ただ、円錐角膜のような角膜形状異常による症状は「かすみ」ではなくやはり歪みであるし、角膜周辺部が障害される疾患では「かすみ」よりも異物感などの他の症状が主体となる。やはり、「かすみ」を生じる大きな原因は角膜中央の浮腫あるいは混濁であるので、角膜中央の浮腫や混濁を生じる疾患について、その診断や治療のトピックをまじえて解説する。一応軽度と重度に分けて解説するが、軽度で述べた疾患が重度の「かすみ」を生じることもあれば、重度で述べた疾患が軽度の「かすみ」ですむ場合もあることはいうまでもない。

I 軽度の「かすみ」を生じる角膜疾患

1. 中央の上皮障害をきたす疾患

a. 重症ドライアイ

ドライアイの症状は乾燥感、異物感、眼精疲労、充血などさまざまであるが、もともと自覚症状の強い疾患であり、当然、視力低下もその症状の一つであって、たとえ角膜中央の上皮に問題がなくても見え方の質は低下する。ただ、この場合は涙液層の不安定性に起因するものであり、「かすみ」ではなく「ほやけ」という表現のほうがあてはまるであろう。「かすみ」になるのはやはり、

重症となり、中央に強い点状表層角膜症 (superficial punctate keratopathy : SPK) や糸状角膜炎を生じてきた場合であろう。このレベルのドライアイでは治療として涙点プラグを考慮することになるが、軽症の人に涙点プラグを行うと逆に涙液が溜まりすぎてよけいにはやけることもあるので注意が必要である。

b. 薬剤毒性角膜症

薬剤毒性角膜症による SPK は「かすみ」原因となるが、ドライアイや眼精疲労の患者ではこの「かすみ」が、本人が点眼の種類や回数を増加する契機となる。そのため、よけいに「かすみ」が強くなり、不安になった患者はさらに点眼を増やして悪循環につながる。「かすみ」という症状そのものが疾患の悪化につながるという特異なケースである。

c. その他の SPK を起こす疾患

春季カタルでは、落屑様 SPK を起こすが、患者は「かすみ」よりも、掻痒・羞明・眼脂・流涙・眼痛・異物感などを訴えることが多い。また、マイボーム腺炎角膜上皮症ではフリクテン以外に血管侵入を伴った SPK を生じる。コンタクトレンズによる低酸素状態・機械的障害・ドライアイも SPK につながる。いずれも重症化すると「かすみ」につながる。

d. 樹枝状病変を生じる疾患

樹枝状病変も瞳孔鎖にかかると「かすみ」につながる。上皮型角膜ヘルペスが代表的だが、偽樹枝状病変を起こすアcantアメラバ角膜炎初期、再発性角膜びらん

* Yoshitsugu Inoue : 鳥取大学医学部視覚病態学

「別冊請求先」井上幸次 : 〒683-8501 米子市西町 86 番地 鳥取大学医学部視覚病態学

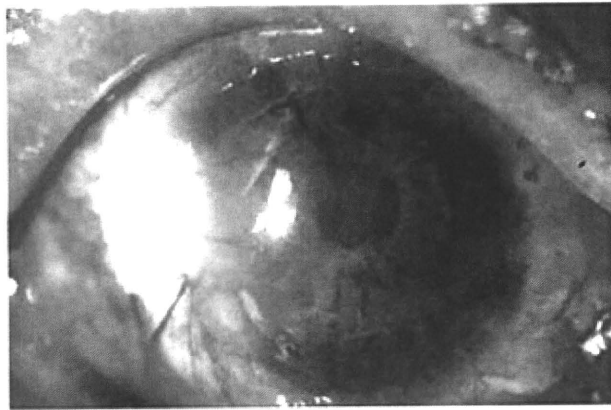


図1 CIN (conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia) 異型上皮・腫瘍性の上皮は混濁しているため、瞳孔径にかかると「かすみ」の原因となる。

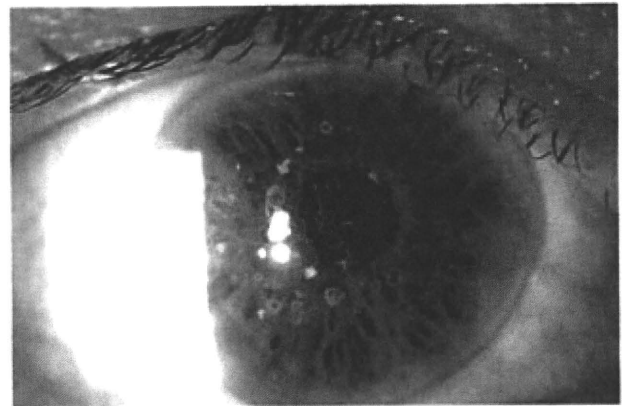


図2 アベリノ角膜ジストロフィ

実質表層の境界明瞭な混濁を生じるが、瞳孔径で融合傾向を認めると「かすみ」を訴える。

治療期、重症薬剤毒性角膜症で認められる epithelial crack line などがある。いずれも「かすみ」だけでなく、異物感や充血などを必ず伴う。

2. 中央の角膜混濁をきたす疾患

a. 上皮の混濁をきたす疾患

角結膜上皮の異型性や腫瘍性変化を起こす CIN (conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia) が伸展して瞳孔径にかかると「かすみ」を訴える (図1)。この疾患は炎症性疾患ではないが、症状としては異物感や充血を伴うことが多い。Fabry 病や全身投与薬の副作用 (アミオダロンなど) として認められる上皮混濁 (epithelial opacity) も「かすみ」の原因となることがあるが、この場合は異物感や充血は伴わない。

b. 流行性角結膜炎による多発性角膜上皮浸潤

アデノウイルスによる流行性角結膜炎の後に生じる多発性角膜上皮浸潤は、数が少なければ無症状であるが、多くなると羞明を感じるようになり、さらに多くなり融合したもので出てくるようになると「かすみ」の原因となる。多発性角膜上皮浸潤の病態としては、結膜炎を生じた際に角膜実質表層にアデノウイルスの抗原が蓄積し、それに対する遅延型過敏反応を生じてくると考えられているが、感染後半年以上たつて症状が出てくる例や数年たつても鎮静化しない例もあり、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) のような潜

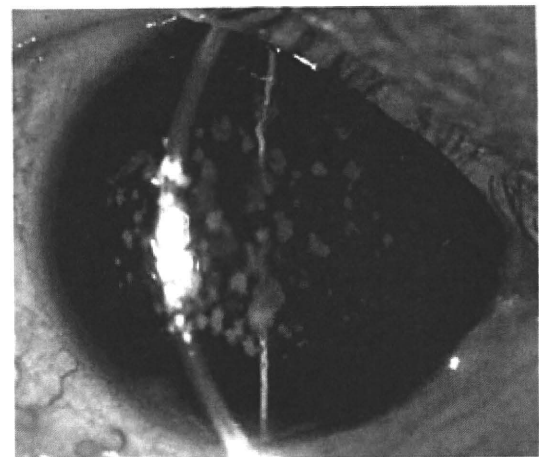


図3 アベリノ角膜ジストロフィ

このような金平糖様の白い混濁は実質のやや深いところに認められるので PTK で効果が得にくい。

伏感染があるのではないかという考えもある。治療としてはステロイド点眼を使用することになるが、漸減しながらかなり長期にわたって使用しないと、中止によってまた再燃する。なお、アデノウイルスについては最近 54 型が同定され¹⁾、しかも現在日本で 8 型といわれているもののほとんどが、54 型によるものであることが明らかにされた。

c. 顆粒状角膜ジストロフィ (アベリノ角膜ジストロフィ)

このジストロフィによる混濁は、境界明瞭であり、混濁のない部分は透明であるため、初期は無症状であるが、やがて羞明を訴えるようになり、やがて混濁が大き

く濃くなるとともに融合する状態となって「かすみ」を訴えるようになる。現在治療の第一選択はエキシマレーザーによるPTK (phototherapeutic keratectomy) であるが、最もよい適応は浅い層の混濁が瞳孔縁で融合して認められるケースである(図2)。混濁が多くてもこれが深くて融合傾向のない場合(図3)は混濁も十分とれないばかりか、レーザー後の遠視化のために、かえって患者は見にくくなったと感じる場合もあるので、注意が必要である。なお、顆粒状角膜ジストロフィはTGFBI遺伝子の異常によって起こるが、日本ではより顆粒の大きさが細かい伏義の顆粒状角膜ジストロフィ(R555W)は少なく、多くはR12Hタイプのアペリノ角膜ジストロフィである。

d. 帯状角膜変性

帯状角膜変性は基礎疾患としてぶどう膜炎、角膜炎、緑内障などがあり、二次的にBowman膜レベルにカルシウムが沈着して生じる。瞼裂部の周辺から生じて中央へ向かって進行し、瞳孔縁に及ぶと「かすみ」ようになる。帯状角膜変性の場合もエキシマレーザーによるPTKは非常に有効だが、沈着の状態が部位によって異なり、凹凸不整を生じて、異物感を主訴とするケースでは、非常に硬いところはレーザーによってうまく削れないため、むしろmanualでのkeratectomyのほうが有効である。

3. 中央の角膜浮腫をきたす疾患

サイトメガロウイルス角膜内皮炎

角膜内皮炎の原因として、HSV、水痘帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)、ムンプスウイルスなどが知られていたが、最近サイトメガロウイルス(CMV)によるものがあることが判明し、話題となっている。HSVによる角膜内皮炎と比較して角膜浮腫が軽度のもものが多く、浮腫を起こした部位にcoin lesionとよばれる輪状の角膜後面沈着物と認めるのが特徴である²⁾。内皮にCMV感染を示唆するOwl's Eyeを認めた³⁾との報告もある。CMVによる虹彩炎も注目されており、おそらくCMV虹彩炎と内皮炎は一連の疾患である可能性があり、CMVは免疫不全者で感染を起こすという概念が崩れてきている。診断にあたっては前房水の

PCR (polymerase chain reaction) でCMVを証明する必要がある。治療は抗CMV薬のガンシクロビルやハラガンシクロビルを投与することになるが、投与経路や投与期間をどうすればよいかということについてはまだevidenceが少なく個々の施設で独自に行われている。

II 重度の「かすみ」を生じる疾患

1. 中央の上皮障害をきたす疾患

a. 瘢痕性角結膜上皮疾患

Stevens-Johnson症候群、graft-versus-host disease (GVHD)、眼類天疱瘡などの瘢痕性角結膜上皮疾患は重度の上皮障害と角膜血管侵入、角膜混濁とドライアイを合併しており、さまざまな眼症状を生じてくる。「かすみ」はその症状の一部にすぎない。ある程度の視力が確保されている例ではドライアイ、炎症、感染を点眼治療などでコントロールして保存的に見ていくが、重症例では輪部移植、さらには培養角膜上皮移植など先進的な治療が必要となる。

なお、Stevens-Johnson症候群については発症したときの局所のステロイド治療が予後に大きく影響すること⁴⁾、種々の遺伝子の多型がその発症に関与していること⁵⁾、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の感染が非常に多く認められることなど、多くの新知見があるが、その治療は依然としてむずかしい。

b. 栄養障害性角膜潰瘍

角膜ヘルペス後、聴神経腫瘍、糖尿病など三叉神経が障害され角膜知覚が低下する疾患で、角膜上皮の創傷治療が遷延化して生じる。典型例では上皮欠損は楕円形を示し、辺縁上皮は灰白色に丸くもりあがり、実質からやや浮いたような所見を示すのが特徴である。治療としては治療用ソフトコンタクトレンズ装用、フィブロンectin点眼、瞼板縫合など種々の治療が行われているが、現在その特効薬としてinsulin-like growth factor-1 (IGF-1) と substance P の各々のペプチドであるSSSRとFGLM-NH₂を組み合わせた点眼⁶⁾の治験が行われている。

2. 中央の実質混濁をきたす疾患

a. 細菌性角膜炎

細菌性角膜炎は瞳孔縁にかかると重度の視力低下を招くが、もちろんそれだけでなく、異物感、眼痛、眼脂、流涙、充血などの症状を伴う。視力低下に比べてこれらの症状のほうが初期の抗菌薬による治療の効果があつたかどうかの判定の日安にしやすい。たとえば、治療を開始した翌日、患者が「痛みが楽になった」といえば、まだ他覚所見があまり改善していなくても、一応この治療で継続すればよいのではないかとということがわかる。「かすみ」については、最終的には改善するものの治療効果の判定にはあまり参考にならず、また、治療が終了しても、瘢痕が残れば「かすみ」は残る。

現在は細菌性角膜炎の主体が異物飛入によるものから、コンタクトレンズ（CL）関連のものに移り、特に20～30代での感染が主体である⁷⁾。CLについては単にその種類だけでなく、商品名、装用方法、装用日数・時間、誤用の有無とその内容、CLの管理方法（特にこすり洗いやレンズケースの定期交換、CL装用時に手洗いをしていたかどうか、消毒の種類とmultipurpose solutionの商品名、水道水使用の有無）などを詳細に問診する必要がある。使い捨てCLの場合、眼表面の常在菌であるグラム陽性球菌による感染を起こしやすく、定期交換CLの場合は保存ケースで増殖しやすい環境菌である緑膿菌やセラチアなどのグラム陰性桿菌の感染を起こしやすい。

b. 角膜真菌症

角膜真菌症はステロイド点眼薬の使用によって、その頻度が増したが、特に病原性の低いものほど診断がむずかしく、なかにはほとんど炎症を起こさず角膜表面でコロニーを形成するものもある（図1）。その場合は、炎症に伴う症状はほとんどなく、「かすみ」のみが症状ということもある。角膜真菌症という用語が用いられるのは炎症を伴う通常の真菌性角膜炎だけでなく、そのような炎症があまりないものも時に認められるからである。

角膜真菌症の治療は種々のアゾール系の薬剤やキャンディン系のミカファンギンなど選択肢が増えたが、やはり治療には時間がかかる。角膜真菌症で最も病原性が強いフザリウムについてはビマリシン点眼・眼軟膏が使用



図1 角膜真菌症

カンジダが角膜に付着するようにコロニーを形成し、ほとんど炎症所見を認めなかった症例。このように真菌の場合、炎症所見が非常に弱い例が時にあり、一見沈着物のように見えるため診断がむずかしい。

できるが、角膜内への移行が悪いのが欠点である。一方、アゾール系の新しい薬剤であるボリコナゾールは水溶性にすぐれ、1%点眼を自家作製して用いることができ、深層のフザリウムでも治療できる可能性がある。

c. 実質型角膜ヘルペス

角膜ヘルペスも円板状角膜や壊死性角膜炎のように実質型で再発すると、充血を伴った強い「かすみ」となる。異物感、眼痛は生じない。再発性の疾患であるため、患者は症状から再発したと自分でわかることが多いが、それが逆に自己治療をかってに行う原因となり、アシクロビル眼軟膏なしにステロイド点眼を使用したり、ステロイド点眼なしにアシクロビル眼軟膏を使用したり、良くなったのでかってに突然点眼を打ち切ったりすることにつながる。自己治療をするとかえって再発を起こしやすい状況をつくってしまうことや、使用する薬剤の意味合い（ステロイド点眼だけでは逆にウイルスが増えてしまうことなど）を十分説明しておくことが重要である。

d. アカントアメーバ角膜炎

近年、症例数が増加し、コンタクトレンズ関連角膜炎の重症例として緑膿菌とならぶ存在となっている⁸⁾。「かすみ」よりも眼痛・異物感・充血などの炎症に伴う症状が強いのが特徴であるが、ステロイド点眼が使用さ

れてしまうと、これがマスクされてしまい、わかりにくくなる。初期には点状・斑状・線状の上皮・上皮下混濁や偽樹枝状角膜炎、放射状角膜炎などが認められる。この時期は前述した炎症に伴う症状が強いが、「かすみ」は比較的軽度である。完成期には円板状浸潤・潰瘍、輪状浸潤・潰瘍の状態となり、「かすみ」は重症となる。治療としては特効薬がないため、挿眼が重要な治療手段となる。薬物治療に抵抗する場合は治療的角膜移植をせざるをえないこともある。

e. 角膜実質炎(梅毒性、結核性など)

梅毒・結核・Hansen病などに合併して角膜実質炎を生じると、炎症に伴う症状に加えて「かすみ」を訴えるが、現在、その新鮮例に遭遇することはきわめてまれである。先天梅毒による癒痕期の患者にはときどき遭遇するが、こういう患者の訴える「かすみ」は加齢に伴う白内障の進行によるもので、角膜の混濁の悪化を認める例はあまりない。ただ、角膜実質炎が深層にも及んでいるケースでは内皮の数が少ないため、加齢とともにこれがさらに減って水疱性角膜炎に移行してきた場合は「かすみ」を訴えるようになる。

f. 格子状角膜ジストロフィ

アペリノ角膜ジストロフィ同様 *TGFBI* 遺伝子の異常によって発症する常染色体優性遺伝の疾患である。初期は上皮の接着不良による再発性角膜びらんを起こすのが特徴であり、症状は眼痛・異物感・充血である。しか

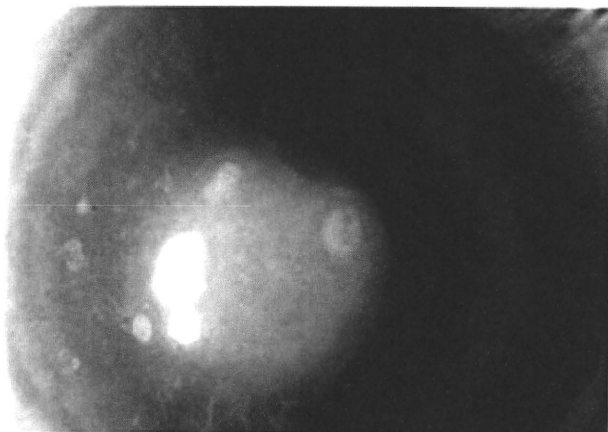


図5 格子状角膜ジストロフィⅠ型

中央の混濁部よりも周辺で格子状のラインの存在がわかる。

し、しだいに中央の角膜混濁が増加して「かすみ」が強くなる。進行した格子状角膜ジストロフィでは中央の混濁が強いために格子状の病変がわかりにくい。この場合、細隙灯顕微鏡で周辺の角膜をよく観察すると、そこに格子状の病変を発見できる(図5)。なお、このように角膜混濁が強くなってくるのは格子状角膜ジストロフィのⅠ型であり、ⅢA型は発症年齢も高く、混濁も少ない。

g. 斑状角膜ジストロフィ

CHST6 遺伝子の異常による常染色体劣性遺伝の疾患である。*CHST6*は硫酸の転移酵素をコードしており、その異常によって、低硫酸化ケラタン硫酸プロテオグリカンが実質に沈着して、角膜全体が混濁する。そのため、「かすみ」は強く、角膜移植の適応となる。内皮は障害されないので、deep anterior lamellar keratoplasty (DALK)が可能であるが、実質が異常なケラタン硫酸によって粘稠となるため、実質を層間分離しにくく手術に時間がかかる。

h. 膠様滴状角膜ジストロフィ

MISI (tumor-associated calcium signal transducer 2: *TACSTD2*) 遺伝子の異常による常染色体劣性遺伝の疾患であり、欧米ではきわめてまれで、日本に特有な疾患である。角膜上皮のバリア機能が障害され、透過性が亢進し、実質浅層に涙液中のラクトフェリンが蓄積してアミロイドとなる。単に濁るだけでなく、上皮が凹凸不整となり、血管侵入も伴うため、その症状は多彩であり、「かすみ」だけでなく、異物感・羞明・充血など種々の症状をきたす。治療用CLの装用が進行を防止することから、最近では進行した例は減少している。

3. 中央の角膜浮腫をきたす疾患

a. ヘルペス性角膜内皮炎

ヘルペスの病型としては上皮型、実質型に加えて内皮型があるが、純粋に内皮炎だけを生じているものは意外に少なく、そのような症例ではむしろCMVによるものの方がより可能性が高いであろう。ヘルペスの場合、多くの症例で実質型に合併して内皮炎を生じているため、本当に内皮に病変の主座があるのか、単に実質の炎症に伴う二次的なものかは判断がむずかしい。欧米では

円板状角膜炎を内皮型に分類しているが、これには少なからず違和感がある。円板状角膜炎のなかで浮腫が強く実質の混濁が少ないタイプが確かにあるが、実質にも炎症があるにもかかわらず、内皮型に分類するのはどうかと思われる。やはりこれは実質型と内皮型の合併とみるべきであろう（上皮型と実質型の合併もよくあるので、実質型と内皮型の合併があっても何ら不思議はない）。ヘルペス性角膜炎は実質型同様にアシクロビルとステロイドの併用で治療されることが多いが、その妥当性に関する evidence はない。

b. Fuchs 角膜炎内皮ジストロフィ

VIII 型コラーゲンの $\alpha 2$ 鎖をコードする COL8A2 遺伝子の異常で起こると報告があるものの、13 番染色体、18 番染色体上の locus も報告されており、今に至るも原因遺伝子が十分解明されていない。角膜内皮に guttata と pigment dusting を認め、若年で水疱性角膜炎に移行する。Fuchs 角膜炎内皮ジストロフィは欧米ではかなりよく認められるジストロフィであり、全層角膜移植のかなりの部分をこの疾患が占めていた。しかし、最近では内皮側のみを移植する Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) が広く行われるようになり、急速に術式が変化している。

c. 後部多形性角膜ジストロフィ (posterior polymorphous dystrophy : PPD)

常染色体優性遺伝、両眼性の疾患で、原因遺伝子は 20 番染色体にあるとされているが、正確な原因遺伝子はまだ不明である。Fuchs 角膜炎内皮ジストロフィ同様日本人には少ない。角膜内皮面に嚢胞状病変、posterior collagenous layer などに伴う、病態としては内皮が分化異常を起こして、上皮様変化（微絨毛多数、ケラチン陽性）を生じているとされている。通常は無症状で、水疱性角膜炎への進展があれば「かすみ」を訴えるようになる。なお、片眼の孤発例を posterior corneal vesicle (PCV) というが、これと PPD の関係は不明である。PCV で水疱性角膜炎に移行することはまずない。

d. アルゴンレーザー虹彩切開術 (ALI) 後水疱性角膜炎

日本人ではこのタイプの水疱性角膜炎が多い¹⁰⁾が、欧米では珍しい。人種的なもの以外に、日本ではレーザー虹彩切開術にアルゴンレーザーが主に使用されてきた

が、欧米では主に YAG が使用されていることなどが関係しているとされている。しかし本当の原因は不明である。前房が浅い例が多く、そのままでは DSAEK は困難で、先にあるいは同時に白内障手術を行って DSAEK をすることが推奨されている。最近ではシャンデリア照明を使用した白内障手術が可能となり、かなりの角膜浮腫があっても PEA (水晶体乳化吸引術) + IOL (眼内レンズ) が可能である¹¹⁾。

e. 眼内レンズ性水疱性角膜炎

最もよい DSAEK の適応となる。日本では Fuchs 角膜炎内皮ジストロフィは少なく、上記の ALI 後やこの白内障術後の水疱性角膜炎が多いので、Descemet 膜をとる必要が必ずしもなく、Descemet 膜を剥がない non-Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (nDSAEK) が行われるようになってきている¹²⁾。

f. ICE (iridocorneal endothelial) 症候群

片眼性に角膜内皮・線維柱帯・虹彩が障害される疾患で、Chandler 症候群、Cogan-Reese 症候群、progressive essential iris atrophy を包含する。片眼性であるため、原因として遺伝は考えにくく、ウイルス説なども言われているが、いまだに原因は不明である。緑内障の合併が多く、水疱性角膜炎に移行すると「かすみ」を訴えるようになる。

g. 角膜移植後拒絶反応

角膜移植後の 3 大合併症は拒絶反応、感染、緑内障であるが、移植後に「かすみ」と充血を伴ってきた場合は角膜移植後拒絶反応の可能性が高く、これに眼痛・異物感が加わると感染の可能性が高い。緑内障は症状もなく最も厄介な合併症であり、移植眼の失明はほとんどが緑内障によるものであるといってもよい。

h. 急性角膜水腫

円錐角膜で突然の重度の「かすみ」を訴えた場合は、Descemet 膜破裂に伴う急性水腫の可能性があり、多くの症例で Descemet 膜のみならず実質にまで亀裂が生じている (stromal cleft) が、それでも自然修復する。自然修復して浮腫が引けば再びハードコンタクトレンズが装用可能となる例も多く、急性角膜水腫を生じたら移植になるというものではない。

■用語解説■

マイボーム腺炎角膜上皮症：重度のマイボーム腺炎に伴い、フリクテン角膜炎や血管侵入を伴った点状表層角膜炎(SPK)を認める。若い女性に多く、その原因はマイボーム腺内のアクネ菌といわれている。再発をくり返すケースではマクロライド系の内服が有効である。

Epithelial crack line：薬剤毒性角膜炎によって生じる分岐のあるひび割れ状のラインである。その特徴として、角膜中央やや下方に水平方向に生じ、混濁を必ず伴っており、時に盛り上がり認める。また、周囲に必ず著明なSPKを認める。

Fabry病： α ガラクトシダーゼの先天的な欠損による全身性代謝異常で、心血管、腎臓、皮膚の異常を呈する。角膜上皮内にceramide trihexosideが沈着して特徴的な渦巻き状の混濁を生じる(渦状角膜)。

アミオダロン：古くから使用されている抗不整脈薬だが、角膜の中央や下に車軸上、猫ひげ様の上皮混濁が生じるので有名である。ただ、視力障害につながるほどの混濁になる例は少ない。

Owl's Eye：サイトメガロウイルスが感染した細胞に核内封入体ができるとまるでフクロウの目のように見えることから、サイトメガロウイルス感染細胞に特徴的な所見として知られている。

Multipurpose solution (MPS)：CLの洗浄・消毒・保存・すすぎが一つの溶液ですべて可能(多目的というのはそういう意味である)な薬剤で、その簡便性から、現在、

定期交換SCLの使用者の間で広く使用されているが、一方で抗菌力の弱さが問題となっており、現在のCL関連角膜炎感染増加の一因となっている。

Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK)：Descemet膜と内皮を残して実質をすべてとって行う表層角膜移植。全層と同等の透明性が得られ、かつ内皮型拒絶反応が生じない理想的な手術だが、手術自体は全層移植よりもむずかしい。なお、従来はdeep lamellar keratoplasty (DLK, DLKP)といわれていたが、最近では特に欧米で内皮移植と対比させてこの名称がよく使用されている。

Guttata：角膜内皮が障害されてくるとDescemet膜にコラーゲン様物質が瘤状に付加され、スベキュラーマイクロスコプや細隙灯顕微鏡の鏡面法により観察すると黒い丸として観察される。周辺部に加齢とともに認められるものはHassall-Henle小体、中央部に病的所見として認められるものはguttataといわれている。

Pigment dusting：Guttataを多数認める角膜では角膜内皮面に小さいpigmentを多数認める。このpigmentは角膜後面沈着物で色素塊となったものではなく、病的な内皮に貪食されたpigmentである。したがって時間が経過しても消失しない。

Posterior collagenous layer (PCL)：内皮細胞がDescemet膜後面にコラーゲン様物質を産生し膜状となったもの、内皮が異常なストレスにさらされた時にできる。

文 献

- 1) Ishiko H, Shimada Y, Konno T et al: Novel human adenovirus causing nosocomial epidemic keratoconjunctivitis. *J Clin Microbiol* **46**: 2002-2008, 2008
- 2) Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S et al: Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* **141**: 564-565, 2006
- 3) Shiraiishi A, Hara Y, Takahashi M et al: Demonstration of "Owl's Eye" morphology by confocal microscopy in a patient with presumed cytomegalovirus corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* **143**: 715-717, 2007
- 4) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N et al: Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* **116**: 685-690, 2009
- 5) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T et al: Association of combined IL-13 IL-1R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome accompanied by ocular surface complications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49**: 1809-1813, 2008
- 6) Yamada N, Matsuda R, Morishige N et al: Open clinical study of eye-drops containing tetrapeptides derived from

- substance P and insulin-like growth factor 1 for treatment of persistent corneal epithelial defects associated with neurotrophic keratopathy. *Br J Ophthalmol* **92**: 896-900, 2008
- 7) 感染性角膜炎全国サーベイランス・スタディグループ：感染性角膜炎全国サーベイランス 分離菌・患者背景・治療の現況一。日眼会誌 **110**: 961-972, 2006
- 8) 小松直樹, 堅野比呂子, 宮崎 大ほか：ポリコナゾール点眼が奏効した *Fusarium solani* による非定型な角膜炎症の1例。あたらしい眼科 **21**: 499-501, 2007
- 9) 福田昌彦：コンタクトレンズ関連角膜炎の実態と疫学。日本の眼科 **80**: 693-698, 2009
- 10) Shimazaki J, Amano S, Uno T et al: The Japan Bullous Keratopathy Study Group: National survey on bullous keratopathy in Japan. *Cornea* **26**: 274-278, 2007
- 11) Oshima Y, Shima C, Maeda N et al: Chandelier retroillumination-assisted torsional oscillation for cataract surgery in patients with severe corneal opacity. *J Cataract Refract Surg* **33**: 2018-2022, 2007
- 12) Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K: Non-Descemet stripping automated endothelial keratoplasty for endothelial dysfunction secondary to argon laser iridotomy. *Am J Ophthalmol* **146**: 543-549, 2008

