

見の改善 ②眼圧下降 ③角膜内皮細胞密度の維持で評価した。

(倫理面への配慮)

前房水採取については当院倫理委員会の承認を得た。また、患者には十分なインフォームドコンセントを行い、同意が得られたものについて検討した。

C. 研究結果

CMV DNA は 44 眼中 18 眼より検出された (40.9%)。HSV と CMV が同時に検出されたものが 1 例あり、これは抗 HSV 治療により軽快した。コントロール群 20 例は全例 CMV を検出しなかった。CMV 陽性症例の内訳は虹彩炎 10 例、内皮炎 7 例、角膜ぶどう膜炎 1 例であった。このうち抗 CMV 治療を行ったものが 12 例あり、ウイルスコピー数の平均は 1.0×10^6 copies/ml で、抗 CMV 治療を行わなかった 6 例のウイルスコピー数の平均 1.1×10^5 copies/ml と比較し有意に高値であった。

治療群では全例で臨床経過が 5 年～40 年と長期に渡り、無治療群 4 か月～13 年と比較し長期に渡っていた。

治療群の全例で角膜内皮細胞密度の減少を認め、CMV 角膜内皮炎の典型所見とされる coin lesion は、CMV 検出 18 例中 6 例で認め、検出された症例については抗 CMV 治療を行った。逆に、coin lesion を認めたが CMV 陰性の症例はなかった。

前眼部炎症所見の改善については、内服と点眼併用症例 8 例中全例改善をみた。点

眼のみでは 10 例中 3 例のみであった。

眼圧下降については併用にて 5 例中 4 例が下降したが、点眼のみでは 8 例中 2 例しか下降を得なかった。

内服点眼併用で 6 例中 3 例が内皮細胞密度を維持したが、点眼のみで維持できた症例はなかった。

D. 考察

今回の研究では、治療群では症例の経過が長期に渡っていることから、長期に渡る炎症により CMV が前房内に達し潜伏状態を作り、また長期のステロイド投与が局所の免疫抑制状態を誘発してウイルスの再活性化につながった可能性がある。

また、治療群のウイルスコピー数は抗 CMV 無治療群に比較し有意に高かった。ここから、real-time PCR の値が治療を開始する上で一つの目安となるかもしれない。また、他のヒトヘルペスウイルスが同時に検出されることもあるため、CMV のみを調べて診断をすることはできない。

治療効果については、今回用いた評価基準のいずれにおいても局所投与のみでは効果不十分であり、全身投与を併用することによって治療効果が得られている。だが、抗 CMV 薬であるガンシクロビルもしくはバルガンシクロビルは、全身的な副作用(特に主だったものとして骨髄抑制による汎血球減少が有名である)が起こりやすく、高価でもあるので安易な開始や長期の投与は困難である。

E. 結論

CMV は原因不明の前眼部炎症症例において検出されることがあり、前房水のウイルス DNA の検索は重要である。real-time PCR は量的な評価も可能であり、CMV 前眼部炎症と考えられる症例の病態の把握や治療の選択に有用である。

F. 研究発表（平成 22 年度）

論文発表

1. Kandori M, Inoue T, Takamatsu F, Kojima Y, Hori Y, Maeda N, Tano Y: Prevalence and features of keratitis with quantitative polymerase chain reaction positive for cytomegalovirus. *Ophthalmology*.117: 216-222, 2010.
2. 唐下千寿, 矢倉慶子, 郭權慧, 清水好恵, 坂谷慶子, 宮崎大, 井上幸次: バルガンシクロビル内服が奏効した再発性サイトメガロウイルス角膜内皮炎の 1 例. *あたらしい眼科*. 27: 367-370, 2010.

学会発表

1. Kandori M, Yakura K, Miyazaki D, Komatsu N, Touge C, Inoue Y: The Value of Quantitative PCR in Cytomegalovirus-associated Ocular Anterior Segment Inflammation. *World Ophthalmology Congress (WOC), Berlin, Germany, 2010.6.5*
2. 神鳥美智子, 矢倉慶子, 小松直樹, 唐下千寿, 池田欣史, 宮崎大, 井上幸次:

Real-time PCR を用いたサイトメガロウイルス関連前眼部炎症についての検討. 第 114 回 日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4.15

3. 小松直樹, 神鳥美智子, 矢倉慶子, 池田欣史, 宮崎大, 井上幸次, 松浦一貴, 市岡伊久子: プロスタグランジン関連薬が眼圧上昇の誘因になったと思われたサイトメガロウイルス角膜内皮炎の 1 例. 第 21 回日本緑内障学会, 福岡, 2010.9. 24
4. 小松直樹, 神鳥美智子, 矢倉慶子, 池田欣史, 宮崎大, 井上幸次, 松浦一貴, 市岡伊久子: プロスタグランジン関連薬が眼圧上昇の誘因になったと思われたサイトメガロウイルス角膜内皮炎の 1 例. 第 27 回鳥取県眼科学術講演会・第 60 回鳥取大学眼科同門会講演会, 米子, 2010.12.11

著書・総説

1. 井上幸次: 特集 眼感染症と臨床検査
1.微生物検査が必要不可欠な眼感染症
3)ウイルス. *MEDICAL TECHNOLOGY*. 38: 550-555, 2010.
2. 井上幸次: 特集 眼のかすみ 眼のかすみを起こす疾患 (1) 角膜疾患. *あたらしい眼科*. 27: 151-157, 2010.

G. 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: 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

角膜移植後に発症した特発性角膜内皮炎に関する考察

研究分担者 西田幸二 大阪大学眼科 教授

研究要旨 日本における特発性角膜内皮炎、とくに近年その存在が明らかとなったサイトメガロウイルス（以下 CMV）角膜内皮炎の実態を調査し、その中で大阪大学眼科にて経験した角膜移植後に発症した CMV 角膜内皮炎症例について詳細な検討を行うことを目的に研究を行った。その結果、2007 年 12 月から 2010 年 1 月の期間に大阪大学眼科にて臨床所見と前房水ウイルス PCR 検査に基づいて CMV 角膜内皮炎と診断された症例は 7 例 7 眼であり、そのうち角膜移植の既往がある症例は 5 例 5 眼であった。平均移植回数は 1.6 回（1～3 回）であり、移植後 CMV 角膜内皮炎と診断されるまでの期間は平均 21.6 ヶ月（2～79 ヶ月）であった。角膜移植後に CMV 角膜内皮炎が発症した症例では、虹彩毛様体炎を伴う原因不明の水疱性角膜症を背景とする場合が少なくなく、水疱性角膜症の原因としての CMV 角膜内皮炎の重要性が示唆された。

研究協力者

相馬剛至（大阪大学眼科・医員）

症例につき臨床的特徴につき詳細な検討を行うことである。

A. 研究目的

角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎は、重篤な視力障害を引き起こし、最終的には水疱性角膜症に陥る病態不明な疾患であり、診断基準や治療方法も確立されていない。

本研究の目的は、日本における特発性角膜内皮炎、とくにサイトメガロウイルス角膜内皮炎（以下 CMV 角膜内皮炎）の実態を把握し、その中で角膜移植後に発症した

B. 研究方法

大阪大学眼科にて、臨床所見および検査所見から CMV 角膜内皮炎と診断した症例の中から角膜移植後に発症した CMV 角膜内皮炎の臨床的特徴について検討した。（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、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

2007年12月から2010年1月の期間に、大阪大学の角膜専門外来を受診した特発性角膜内皮炎症例のなかで、臨床所見および検査所見からCMV角膜内皮炎と診断した症例のうち角膜移植後に発症した症例の臨床的特徴について検討を行った。

1) 診断方法

研究班施設におけるCMV角膜内皮炎の診断は、臨床所見と前房水PCR結果に基づいて行われていた。臨床所見として角膜後面沈着物を伴う角膜浮腫を認め、前房水PCRにて単純ヘルペスウイルス(以下HSV)DNAおよび水痘帯状疱疹ウイルス(以下VZV)DNAが陰性であり、かつCMV DNAが陽性であった症例についてCMV角膜内皮炎確定例としていた。

2) 症例数、年齢

2007年12月から2010年1月に大阪大学眼科にてCMV角膜内皮炎と診断された症例は7例7眼、平均年齢は65.0歳であり、そのうち角膜移植後に発症した症例は5例5眼、平均年齢61.4歳であった。全7例中1例が両眼性の発症であった。角膜移植後に発症した症例は全て片眼性であった。

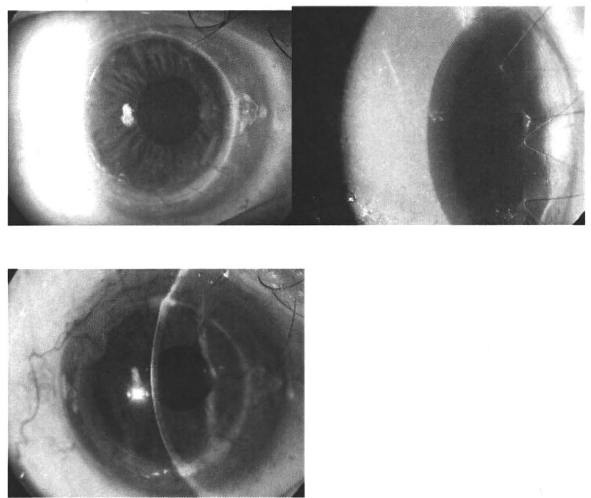
3) 角膜移植

4例で全層角膜移植が施行され、1例で角膜内皮移植が行われていた。平均移植回数は1.6回(1~3回)であった。角膜移植からCMV角膜内皮炎と診断されるまでの期間は平均21.6ヶ月(2~79ヶ月)であった。2例2眼で移植後にCMV角膜内皮炎の再発

を認めた。

4) 臨床経過の特徴

角膜移植に至った背景は2例で虹彩毛様体炎、1例で角膜実質炎、1例で原因不明であった。いずれの症例においても角膜移植後の経過観察中に角膜浮腫が生じた。2例ではCMV角膜内皮炎の疾患概念がない時期であり、臨床的に拒絶反応が疑われたため、その治療を行うも水疱性角膜症に陥り再移植を行った。3例では特徴的なcoin lesionを認め、PCRにてCMV陽性であり、CMVに対するガンシクロビル点眼および点滴治療を行った。2例では治療が奏功したが、1例では内皮障害が回復せず、再移植を行った。



角膜移植後に発症したCMV角膜内皮炎
上段左：角膜移植後のCMV角膜内皮炎。
上段右：同拡大。特徴的なコインリージョン。
下段左：ガンシクロビル治療により消退。

D. 考察

CMV 角膜内皮炎は、近年提唱された疾患概念であり、免疫機能正常の中高齢者に発症するサイトメガロウイルス感染症で、臨床的にはコインリージョンとよばれる特徴的な角膜後面沈着物を伴う角膜内皮炎を生じることが特徴である。これまでに、虹彩毛様体炎を既往とする原因不明の水疱性角膜症に対し、角膜移植を施行しても術後に再度、水疱性角膜症に陥る症例が散見されていたが、CMV 角膜内皮炎が原因である場合が少なくないと予想される。

このような症例に対し、特徴的な角膜後面沈着物ならびに前房水 PCR 検査から CMV 角膜内皮炎と診断することによって、移植後の角膜内皮炎発症ならびに角膜内皮機能不全への進行を予防し、移植片の長期生着が得られると考える。

E. 結論

角膜移植後に発症する CMV 角膜内皮炎

の臨床的特徴について明らかにした。本疾患に対してはガンシクロビルやバルガンシクロビル等の抗 CMV 薬による治療が有用であることから、早期診断、早期治療を行うことによって、不可逆性の角膜内皮機能不全を予防し、移植した角膜片の長期生着が可能になると考えられる。今後は、現在進行中の全国調査の結果を取りまとめることにより、本邦における角膜移植後の CMV 角膜内皮炎の発症状況を明らかにし、診断法と治療法の確立を行う予定である。

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

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）
分担研究報告書

サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎の臨床像の解析

研究分担者 望月 學 東京医科歯科大学眼科学 教授

研究要旨 前部ぶどう膜炎の原因ウイルスとして、サイトメガロウイルスが近年注目されている。本研究では、眼内よりサイトメガロウイルス遺伝子が証明された前部ぶどう膜炎患者を対象として、その臨床像の解析を行った。その結果、サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎は、今回検討した全例が片眼性であり、中高年男性に多く発症する傾向を示した。本疾患は前房内炎症が軽度である事に比べ、角膜内皮細胞障害と高度の眼圧上昇が見られる事が特徴である。今後、本疾患の発症メカニズムの解明、並びに有効な治療法の開発が急務と考えられる。

研究協力者

杉田直（東京医科歯科大学眼科学・講師）

高瀬博（東京医科歯科大学眼科学・助教）

房水よりサイトメガロウイルス遺伝子が検出され、サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎と診断された症例について、その臨床像を解析する事を目的とする。

A. 研究目的

前部ぶどう膜炎は、角膜内皮、虹彩、隅角線維柱帯などに炎症の主座を持ち、前房内に炎症細胞浸潤を来す疾患である。炎症が持続する事により、眼圧上昇による続発緑内障、角膜内皮障害による水疱性角膜症等の不可逆的かつ重篤な視力障害を来す危険がある。その原因の一つとして、近年前房水からサイトメガロウイルスが検出されたという報告がなされ、原因ウイルスとして注目されている。しかし、その病態については未だ不明な点が多い。本研究は、前

B. 研究方法

前部ぶどう膜炎患者のうち、同意を得て検査目的で採取した前房水よりPCR法でサイトメガロウイルス遺伝子を証明出来た患者について、診療録をもとにその臨床像を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究施行は、東京医科歯科大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

前房水からPCR法でサイトメガロウイルスが検出され、サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎と診断された患者は17例17眼で、全例で免疫不全を来す疾患は有していなかった。男女比は11:6と男性に多く、平均年齢は58歳(34歳~81歳)、全例が片眼発症だった。全例で角膜後面沈着物があり、角膜内皮細胞密度は平均 $1967/\text{mm}^2$ と低下していた。前房細胞浸潤は軽度で、前房フレア値は平均 11.1pc/ms とほぼ正常だった。隅色素沈着の有無、程度は様々で、一定の傾向はなかった。周辺虹彩前癒着を6眼(35%)に認めた。眼圧は発作時平均 35mmHg と高値であった。PCRによって検出されたサイトメガロウイルス量は平均 1.03 コピー/mlであった。

また、当院と宮田眼科病院におけるサイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎症例を含めた8例8眼における検討では、僚眼を対照として算出した角膜内皮細胞の減少率と前房内から検出されたサイトメガロウイルス量に正の相関があった。

D. 考察

サイトメガロウイルスは、成人の多くが抗体を有していることから、幼少時に不顕性感染していると考えられる。免疫低下状態で日和見感染を生じるウイルスとしてしられ、眼科領域においては網膜滲出性病変、網膜出血、網膜壊死等を来すサイトメガロウイルス網膜炎が知られている。しかし、

本研究でサイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎と診断された患者には免疫低下状態を生じる基礎疾患を有するものは無く、その発症メカニズムは不明である。

本疾患の主な臨床的特徴は角膜内皮細胞密度の減少と高眼圧であり、いずれも前房を取り囲む組織、すなわち角膜内皮と隅角線維柱帯に炎症の主座がある事が示唆される。ウイルス量と角膜内皮細胞減少率が正の相関を示す事からも、これらの部位にウイルス感染が生じている事が強く示唆される。今後、手術等で得られる感染眼組織の解析、患者の免疫状態の再評価等を行い、本疾患の発症メカニズムの解析を行って行く必要がある。

従来、サイトメガロウイルス感染症に対する治療薬には、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、シドフォビル等の薬剤が知られているが、いずれも免疫不全状態の患者に使用する事が前提とされ、免疫健全者に生じる本疾患に対する治療法は確立されていない。

今後、本疾患の発症メカニズムの解明とともに、有効な治療法が確立されていく事が期待される。

E. 結論

サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎は、片眼性の眼内炎症疾患で、中高年男性に多く発症する傾向を示した。前房内炎症が軽度である事に比べ、角膜内皮細胞障害と高度の眼圧上昇が見られる事が、その臨床像

の特徴と言える。今後、本疾患の発症メカニズムの解明、並びに有効な治療法の開発が急務と考えられる。

F. 研究発表（平成 22 年度）

論文発表

1. Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, Morio T, Miyata K, Maruyama K, Kinoshita S, Mochizuki M: A significant association of viral loads with corneal endothelial cell

damage in cytomegalovirus anterior uveitis.

Br J Ophthalmol. 94(3): 336-340, 2010.

学会発表 なし

著書・総説 なし

G. 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：なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小泉範子	角膜内皮炎	下村嘉一	目の感染症	金芳堂	京都	2010	163-167

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小泉範子	サイトメガロウイルス角膜内皮炎	「眼科医の手引第10集」日本の眼科臨時増刊		29-30	2010
Sonoyama H, Araki-Sasaki K, Osakabe Y, Nakamura M, Amano S, Koizumi N, Kinoshita S, Ideta H	Detection of cytomegalovirus DNA from CMV corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty.	Cornea	29(6)	683-685	2010
Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, Ohashi Y	In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome.	Invest Ophthalmol Vis Sci		in press	2011
Yamamoto Y, Uno T, Joko T, Shiraishi A, Ohashi Y	Effect of anterior chamber depth on shear stress exerted on corneal endothelial cells by altered aqueous flow after laser iridotomy.	Invest Ophthalmol Vis Sci	51(4)	1956-1964	2010
井上幸次	特集 眼感染症と臨床検査 1. 微生物検査が必要不可欠な眼感染症 3) ウイルス	MEDICAL TECHNOLOGY	38	550-555	2010
井上幸次	特集 眼のかすみ 眼のかすみを起こす疾患 (1) 角膜疾患	あたらしい眼科	27	151-157	2010
唐下千寿, 矢倉慶子, 郭權慧, 清水好恵, 坂谷慶子, 宮崎大, 井上幸次	バルガンシクロビル内服が奏効した再発性サイトメガロウイルス角膜内皮炎の1例	あたらしい眼科	27	367-370	2010

Kandori M, Inoue T, Takamatsu F, Kojima Y, Hori Y, Maeda N, Tano Y	Prevalence and features of keratitis with quantitative polymerase chain reaction positive for cytomegalovirus.	Ophthalmology	117	216-222	2010
Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, Morio T, Miyata K, Maruyama K, Kinoshita S, Mochizuki M	A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis.	Br J Ophthalmol	94(3)	336-340	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

角膜内皮炎

corneal endotheliitis

病 因

角膜内皮炎は角膜内皮細胞に特異的な炎症を生じる疾患で、1982年に Khodadoust らによって報告された¹⁾。角膜移植後の拒絶反応でみられる拒絶反応線 (Khodadoust line) によく似た線状の角膜後面沈着物を伴う角膜浮腫を生じることから、当時は自己免疫疾患と考えられていた。その後の研究により、患者の角膜内皮細胞や前房水から単純ヘルペスウイルス (HSV) の抗原や DNA が検出され^{2,3)}。現在では HSV によるヘルペス角膜炎の一病型と考えられている。他に、水痘・帯状疱疹ウイルスやムンプスウイルスなども原因となることが知られている。また最近になって、抗ヘルペス薬に抵抗性の角膜内皮炎のなかに、サイトメガロウイルス (CMV) によるものがあることが報告され注目されている^{4,5)}。CMV 角膜内皮炎は CMV 網膜炎とは異なり、免疫機能不全のない患者にも発症することが特徴である。

病態 / 症状

HSV や CMV はいずれも成人では既感染である場合が多い。潜伏感染したウイルスが、角膜内皮細胞、あるいは隅角組織など角膜内皮近傍の組織において再活性化されて角膜内皮細胞に感染し、炎症を惹起するものと推測されている。Zheng と Ohashi らは、ウサギを用いてヘルペス性角膜内皮炎の動物モデルを作成し、ACAID (anterior chamber associated immune deviation) と呼ばれる前房内の特異的な免疫抑制状態がヘルペス性角膜内皮炎の発症に関与することを報告した⁹⁾。潜伏感染しているウイルスが無症候性に再活性化されて前房内にしばしば散布されることにより、ウイルス抗原に対する ACAID が成立し、そこへ再び活性化したウイルスが感染することによって角膜内皮細胞への感染が成立して角膜内皮炎を発症すると推測される。神経節に潜伏感染している

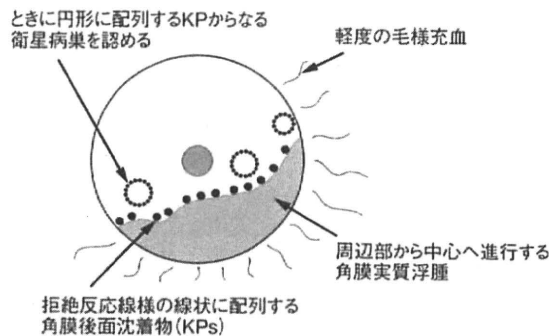


図1 角膜内皮炎で見られる特徴的な臨床所見

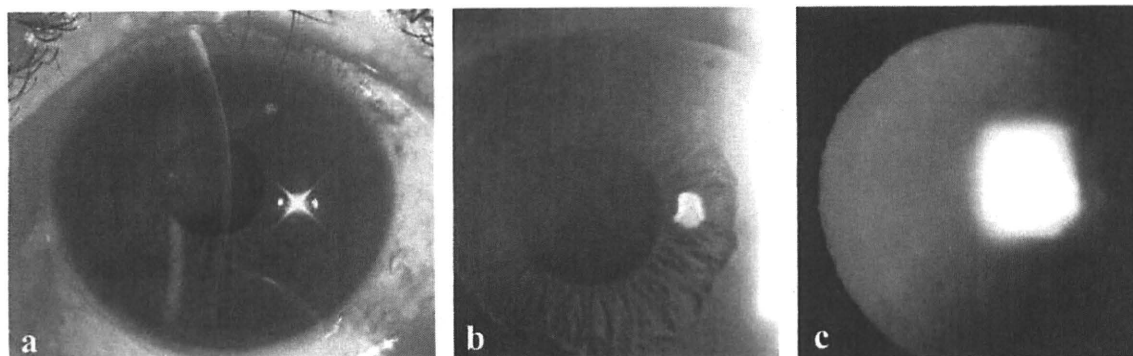


図2 サイトメガロウイルスによる典型的な角膜内皮炎

- a: スリットランプでは角膜上方に角膜浮腫が認められるが、細胞浸潤や血管新生を伴わないことが特徴である。
 b: 間接撮影（スクレラリスキャタリング）を用いると、角膜上方の浮腫と円形に配列する角膜後面沈着物からなる衛星病巣（コインリージョン）が明瞭に観察される。
 c: 眼底からの反射光を用いた間接撮影（レトロイルミネーション）を行っても上記の衛星病巣を観察しやすい。（b, cは文献4より許可を得て転載）

ことが知られている HSV に対して、CMV の潜伏感染および再活性化のメカニズムは明らかにされていない。骨髄の前駆細胞や、T リンパ球、単球、マクロファージなどに潜伏していると考えられている CMV が、なんらかの機序で前房近傍の組織において再活性化され、上記と同様に CMV に対する ACAID の成立した前房内において角膜内皮炎を発症することが推測される。自覚症状は、病変部が瞳孔縁に及ぶと霧視や視力低下を生じる。

臨床所見

細胞浸潤や血管侵入を伴わない限局性の角膜浮腫と、浮腫の範囲に一致して角膜後面沈着物（keratic precipitates ; KPs）を生じる。臨床病型は大橋らが提唱した臨床分類に従い、5つに分類される¹⁰⁾。1型角膜内皮炎と呼ばれる典型的な角膜内皮炎では、病変は角膜周辺部から中心に向かって進行し、拒絶反応線に類似した線状の KPs や、円形に配列した KPs からなる衛星病巣（コインリージョン）を伴うことがある（図1, 2）。角膜内皮細胞の脱落による角膜内皮細胞密度の低下を生じることが特徴であり、進行すると水疱性角膜症に至る。片眼性の症例が多いが、一部では両眼性症例も報告されている。網膜炎の合併はまれである。HSV 角膜内皮炎では、軽度の虹彩毛様体炎や眼圧上昇を伴うことがあるとされるが、CMV 角膜内皮炎でも眼圧上昇を伴う症例が多く、ときに40mmHg を超える高眼圧を示す症例もある。

診断

原因ウイルスを同定し、治療方針を決定するためには、PCR（polymerase chain reaction）を用いた前房水中のウイルス DNA の検索が有用である。前房水の採取には、筆者らは房水採取専用のカニューレ（ニプロ株式会社製房水ピペット、図3）を用いて

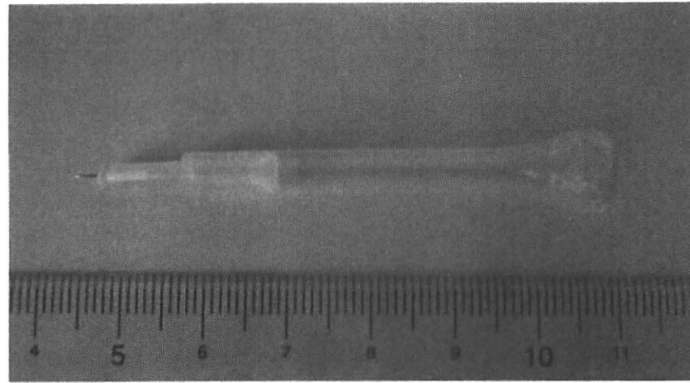


図3 房水ピペット

いる。4mmの30G鋭針つきピペットで、安全に120～150 μ lの前房水を採取することができる。ウイルスPCRは研究室で行うほか、外注検査機関に依頼して行う。注意すべき点として、PCRは非常に感度が高いため、病態とは無関係のウイルスDNAを検出する偽陽性を生じる可能性がある。特にHSVやCMVなどのヘルペスウイルス属は、正常人でも無症候性に体液中に分泌されるsheddingと呼ばれる現象が知られており、検査のタイミングやPCRの感度によっては病態とは関係のないウイルスDNAを検出することがある。

最近では、Real time PCRによってウイルスDNA量の経時的变化を調べる試みがなされており、病態の解明および治療効果の判定に有用な情報が得られることが期待される。CMV角膜内皮炎では、コンフォーカル顕微鏡によって角膜内皮細胞にCMV感染細胞で特徴的なOwl's eye（ふくろうの目）所見が認められたという報告もあり⁷⁾、角膜内皮細胞へのCMV感染を示唆する所見として興味深い。

ウイルスPCRの結果と臨床所見、抗ウイルス治療に対する反応などを総合的に判断してウイルス性角膜内皮炎と診断する必要があると考えられる。

治療

臨床所見とウイルスPCRによって原因ウイルスが同定された角膜内皮炎では、抗ウイルス薬とステロイド薬を併用した治療を行う。治療プロトコルの1例を表1に示す。

表1 治療プロトコール (1例)

HSV-1 角膜内皮炎の治療		
局所治療	アシクロビル眼軟膏	5回/日
	0.1%フルオロメトロン点眼	4回/日
全身治療	バラシクロビル内服	1000～2000mg/日
CMV 角膜内皮炎の治療		
局所治療	0.5%ガンシクロビル点眼(自家調整)	4～6回/日
	0.1%フルオロメトロン点眼	4回/日
全身治療	ガンシクロビル点滴	5mg/kg×1日2回、10～14日間

HSV 角膜内皮炎では、アシクロビル眼軟膏（5回）と0.1%フルオロメトロンなどの低濃度ステロイド点眼薬（4回）を使用し、バラシクロビル内服（1,000～2,000mg）を併用する。炎症による角膜浮腫が高度な症例では、ステロイド薬の内服を追加することがあるが、ウイルス感染を遷延させる可能性があるため、ステロイドは局所投与にとどめたいところである。2～3週間程度で角膜の炎症所見が改善すれば、投薬を漸減し、アシクロビル眼軟膏とステロイド点眼薬を1日3回、バラシクロビル内服を500～1,000mgに減量して投与を続ける。

CMV 角膜内皮炎では、CMV 網膜炎に準じた方法によりガンシクロビルの全身投与による抗サイトメガロウイルス治療を行う（ガンシクロビル点滴5mg/kgを1日2回投与、14日間）。内服投与が可能なバルガンシクロビルを使用した報告もある。筆者らの経験では、発症後早期にガンシクロビル全身投与を行った症例では速やかに角膜浮腫やKPsが改善され、角膜内皮機能を維持することが可能であった。しかし、発症から確定診断までに長期間が経過した症例では、診断時にすでに著明な角膜内皮密度の低下を生じており水疱性角膜症となる場合がある。ガンシクロビル点滴と併用して、あるいは再発予防の目的で、筆者らは大学倫理委員会で承認を受けた上で患者のインフォームドコンセントを得て、自家調整した0.5%ガンシクロビル点眼液（6回/日）を使用している。いずれのウイルスが原因の場合でも、角膜内皮細胞密度がすでに低下している症例が多く、再発すれば水疱性角膜症に至る危険性が高いため、基本的には長期間の局所治療を続ける必要のある疾患であると考えられる。CMV 角膜内皮炎は新しく認識された疾患であり、再発予防も含めた確実な治療法が確立されていないことから、抗ウイルス薬を用いた治療は患者への十分なインフォームドコンセントを行った上で診療施設の倫理委員会の承認を得るなど所定の手続きを経て行うことが必要である。

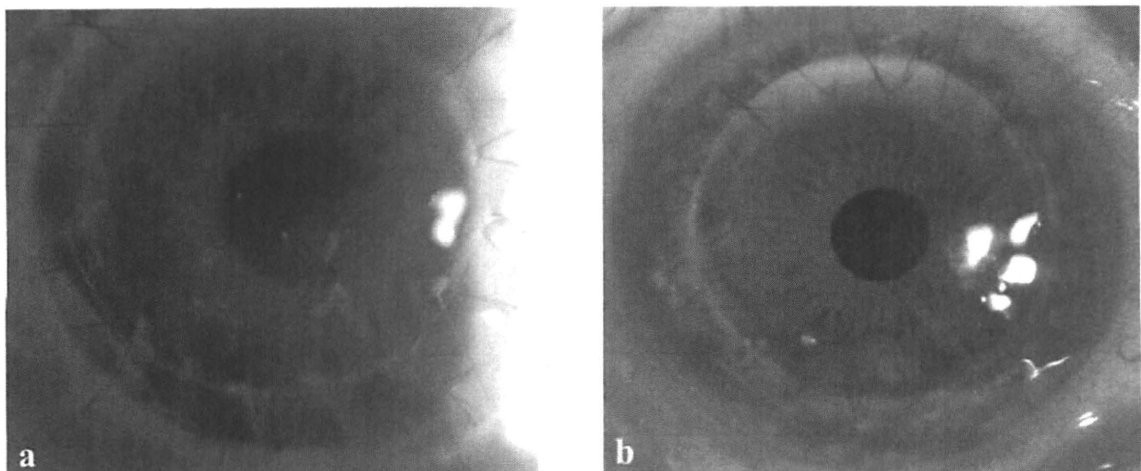


図4 角膜移植後に発症した角膜内皮炎

- a: 斑状角膜ジストロフィによる角膜混濁に対して全層角膜移植+PEA+IOL挿入術を施行し、8ヵ月後にコインリージョンを伴う角膜浮腫を発症した。前房水からCMV DNAが検出された。
 b: CMV 角膜内皮炎と診断し、ガンシクロビル点滴および点眼治療を行った。1ヵ月後には角膜浮腫およびコインリージョンは消失し、移植後2年の現在まで透明角膜を維持している。

鑑別診断

角膜移植後症例では、拒絶反応との鑑別が重要である(図4)。拒絶反応ではKPsが移植片内に限局するのに対して、角膜内皮炎では移植片のみならず宿主角膜側にも角膜浮腫やKPsが存在することが特徴である。あるいは拒絶反応としてステロイド治療を行っても、角膜浮腫が改善しない場合にも、本疾患を疑う必要がある。また、原因不明の水疱性角膜症や、角膜移植後に拒絶反応様の炎症を繰り返し、複数回の角膜移植を繰り返しているような症例では、角膜内皮炎を疑ってウイルス検索を行うことが望ましい。実質型角膜ヘルペスとは、角膜実質の浸潤がないことから鑑別される。

他のウイルス性前眼部炎症性疾患との関連

ポスター・シュロスマン症候群やフックス虹彩異色性虹彩毛様体炎においてもHSVやCMVなどのウイルスの関与が報告されている。一部の症例では、これらの前眼部炎症と角膜内皮炎は一連の疾患の異なる病期を捉えている可能性がある。Suzukiらはこれらの前眼部炎症性疾患をanterior chamber associated immune deviation (ACAID)-related syndromeとして包括的に捉える新しい概念を提唱している¹¹⁾。原因不明の前眼部炎症性疾患の中の一部のものは、前房という免疫学的に特殊な環境において発症したウイルス感染症という共通の概念でとらえることで、病態の解明に役立つ可能性がある。

▶ 文 献

- 1) Khodadoust AA, et al: Presumed autoimmune corneal endotheliopathy. *Am J Ophthalmol* 93: 718-722, 1982.
- 2) Ohashi Y, et al: Demonstration of herpes simplex virus DNA in idiopathic corneal endotheliopathy. *Am J Ophthalmol* 112: 419-423, 1991.
- 3) Amano S, et al: Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 127: 721-722, 1999.
- 4) Koizumi N, et al: Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 141: 564-565, 2006.
- 5) Koizumi N, et al: Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 115: 292-297, 2008.
- 6) Suzuki T, et al: DNA of Cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis following penetrating keratoplasty. *Cornea* 26: 370-372, 2007.
- 7) Shiraishi A, et al: Demonstration of "Owl's Eye" pattern by confocal microscopy in patient with presumed cytomegalovirus corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 114: 715-717, 2007.
- 8) Yamauchi Y, et al: A case of hypertensive keratouveitis with endotheliitis associated with cytomegalovirus. *Ocular Immunology and Inflammation* 15: 399-401, 2007.
- 9) Zheng X, et al: Experimental corneal endotheliitis in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 377-785, 2000.
- 10) 大橋裕一, 真野富也, 本倉真代, 他: 角膜内皮炎の臨床病型分類の試み. *臨眼* 42: 676-680, 1988.
- 11) Suzuki T, et al: Corneal endotheliitis. *Seminars in Ophthalmology* 23: 235-240, 2008.

(小泉範子)

(2008 年 11 号掲載)

9. サイトメガロウイルス角膜内皮炎

同志社大学大学院生命医科学研究科・京都府立医科大学眼科 小 泉 範 子

角膜内皮炎とは

角膜内皮炎は角膜内皮細胞に特異的な炎症を生じる疾患で、細胞浸潤を伴わない角膜浮腫、角膜後面沈着物、軽度の前房炎症などを特徴とする。ヘルペス性角膜炎の一病型とされており、アシクロビルやバラシクロビルによる治療が行われるが、これらの治療が奏効せず、角膜内皮細胞の脱落によって水疱性角膜症となる症例があることが知られている。最近になってこれらの角膜内皮炎の中に、サイトメガロウイルス (CMV) が関与する症例が存在することが報告され、注目されている¹⁾⁵⁾。

臨床所見

CMV 角膜内皮炎の臨床所見はヘルペス性 I 型角膜内皮炎に類似している。細胞浸潤や血管侵入を伴わない限局性の角膜浮腫が特徴で、病変は角膜周辺部から中心に向かって進行する (図 1)。浮腫の範囲に一致して角膜後面沈着物 (keratic precipitates : KPs) を認め、ときに拒絶反応線に似たライン状の KPs や、円形に配列する KPs (coin-shaped lesion) を伴う。軽度の虹彩毛様体炎や眼圧上昇を伴うことが多い。角膜内皮細胞密度が低下し、進行すると水疱性角膜症に至る。



図 1 サイトメガロウイルス (CMV) 角膜内皮炎 (51 歳, 男性)

再発性ぶどう膜炎, 続発緑内障で治療されていた症例に角膜内皮炎を発症した。上方周辺部から中央へと進行する角膜浮腫を認める。透明角膜側には円形に配列する角膜後面沈着物を伴う。前房水 PCR で CMV DNA を検出した。(文献 3 より許可を得て引用)

診断と治療

診断には前房水を用いたウイルス PCR (polymerase chain reaction) が有用であり、臨床所見と CMV DNA の同定をもって診断する。抗ヘルペス治療が奏効せずに角膜内皮障害が進行する症例では、前房水 PCR による CMV DNA の検索を行うことが望ましい。CMV 角膜内皮炎と確定診断された症例では、ガンシクロビルの全身投与による抗サイトメガロウイルス治療を行う²⁾。

これまでの症例では、発症後早期にガンシクロビル投与を行うことによって、角膜浮腫やKPsが速やかに改善され、角膜内皮機能を維持することができた。さらに再発予防を目的として、自家調整したガンシクロビル点眼液の使用が試みられている。

原因不明の水疱性角膜症、ステロイドに反応しない拒絶反応様炎症では本疾患を疑う

CMVはAIDS患者など免疫不全患者における日和見感染症の原因ウイルスであるが、CMV角膜内皮炎は、全身的な免疫機能が正常な患者にも発症することから、本疾患はCMV感染症として

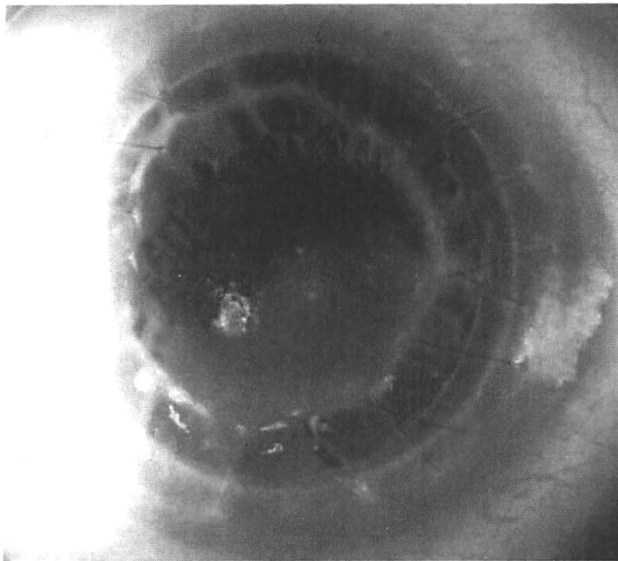


図2 角膜移植後に発症したサイトメガロウイルス角膜内皮炎 (78歳、女性)

角膜混濁に対する角膜移植後5ヶ月に、下方から中央へ進行する角膜浮腫と浮腫に一致した範囲の角膜後面沈着物を認めた。ステロイド治療には反応せず、前房水からCMV DNAを検出した。(文献3より許可を得て引用)

は特殊な病態であると考えられる。ヘルペス性角膜内皮炎の発症には前房関連免疫偏位 (ACAID) が関連していること報告されており、本疾患でも前房内という免疫抑制環境が角膜内皮炎の発症に関与している可能性がある。また、CMV角膜内皮炎は角膜移植後眼にも発症する²¹⁾。角膜移植後眼では、角膜後面沈着物を伴った角膜浮腫を生じることから拒絶反応との鑑別が難しく、ステロイド治療が行われることが多い。角膜後面沈着物が移植片だけでなく宿主角膜にも認められること、眼圧上昇を伴うこと、ステロイド治療で炎症が悪化することなどがCMV角膜内皮炎の特徴であり拒絶反応との鑑別点であるが、疑わしい場合には慎重に前房水を採取してウイルスPCRを行うことが必要である。

【文 献】

- 1) 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.
- 2) Koizumi N*, Suzuki T*, Uno T, et al: Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 115 : 292-297, 2008. (* co-first authors)
- 3) 小泉 範子: サイトメガロウイルス角膜内皮炎. *あたらしい眼科* 24 : 1619-1620, 2007.
- 4) Suzuki T, Hara Y, Uno T, et al: DNA of Cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis following penetrating keratoplasty. *Cornea* 26 : 370-372, 2007.
- 5) Shiraishi A, Hara Y, Takahashi M, et al: Demonstration of "Owl's Eye" pattern by confocal microscopy in patient with presumed cytomegalovirus corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 114 : 715-717, 2007.

Detection of Cytomegalovirus DNA from Cytomegalovirus Corneal Endotheliitis After Penetrating Keratoplasty

Hiroko Sonoyama, MD,* Kaoru Araki-Sasaki, MD, PhD,* Yasuhiro Osakabe, PhD,†
Masaki Nakamura, PhD,‡ Shiro Amano, MD, PhD,§ Noriko Koizumi, MD, PhD,¶
Shigeru Kinoshita, MD, PhD,¶ and Hidenao Ideta, MD, PhD*

Purpose: To report the detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in the cornea of a CMV endotheliitis patient after penetrating keratoplasty (PKP).

Case: A 71-year-old man without immunodeficiency developed corneal endotheliitis in the right eye. The patient had previously received PKP several times. Polymerase chain reaction (PCR) detected CMV-DNA in the aqueous humor in his affected eye, and we started administration of ganciclovir. There was resolution of the inflammation; however, bullous keratopathy was subsequently noted in the cornea. Additional PKP was performed with perioperative intravenous administration of ganciclovir. The failed graft obtained during the additional PKP was subjected to PCR analysis and histopathological examination. PCR analysis showed CMV-DNA in the failed graft. Little inflammatory change was noted in either the epithelial or stromal layers of the failed graft. With continued ganciclovir treatment, the graft remained clear and no recurrence or rejection occurred until 12 months after the last PKP.

Conclusion: Our PCR analysis showed the presence of CMV-DNA within the cornea of the patient with corneal endotheliitis.

Key Words: corneal endotheliitis, cytomegalovirus, ganciclovir, bullous keratopathy, graft rejection

(*Cornea* 2010;29:683–685)

Cytomegalovirus (CMV) is a member of the herpes virus family and causes acquired viral retinitis in immunocompromised hosts. In addition, this virus can cause chronic or recurrent inflammation of the anterior segment along with an elevation of intraocular pressure (IOP) in immunocompetent individuals. This IOP elevation is caused by swollen endothelial cells of Schlemm canal and mixed inflammatory cells at

trabecular meshwork.¹ The latter disease has recently been referred to as CMV corneal endotheliitis because the corneal endothelium seems to be the target site for the inflammation.^{2,3} Previous studies have reported that CMV corneal endotheliitis is found in patients with Posner-Schlossman syndrome or in patients who develop bullous keratopathy after undergoing penetrating keratoplasty (PKP).^{3–6} And the standard therapy for CMV endotheliitis is ganciclovir intravenous injection and eyedrops. In the past, CMV infection of the cornea was determined by detection of CMV-DNA and local CMV-specific antibody production in the aqueous humor^{3–6} or microscopic observation of characteristic corneal endothelial lesions.⁷ However, no direct evidence of CMV-DNA existence in cornea has been reported. In the current report, we show the presence of CMV-DNA in the failed graft of a patient who received multiple PKP procedures.

CASE REPORT

Clinical Course of the Patient

In April 2005, a 71-year-old male came to our clinic with the desire of the surgical treatment for bullous keratopathy in his right eye. With the exception of esophageal candidiasis, the patient was healthy and had no systemic disease. The patient had suffered keratoconus and received PKP in his left eye 30 years earlier and in his right eye in 2001. At his first visit to our hospital, his left cornea remained clear but his right cornea showed bullous keratopathy, and we performed PKP for the second time in his right eye on July in 2005. However, graft rejection occurred in 10 months after the PKP and led to graft failure despite the treatment with systemic and topical corticosteroids. In January 2007, he had the PKP procedure for the third time to his right eye. To prevent graft rejection, topical cyclosporine (0.05% cyclosporine administered 5 times per day) was applied for 6 months in conjunction with systemic (hydrocortisone 600 mg, intraoperatively, and prednisolone at an initial dose of 30 mg/d, postoperatively) and topical steroid treatments (0.1% betamethasone, 5 times per day). In August 2007, 7 months after the third PKP, localized corneal stromal edema developed in the upper temporal area of the cornea. Even though the anterior chamber reaction was minimal and ciliary injection was not severe, dose of topical steroids was increased because of the diagnosis of endothelial rejection. The response to steroid was temporary. Peripheral edema gradually spread to whole cornea and the endotheliitis resulted in bullous keratopathy. Characteristic keratoprecipitates (KPs) were arranged in a coin-shaped pattern at the leading edge of the corneal edema during progression of endotheliitis (Figs. 1A, B). Antiglaucoma

Received for publication May 29, 2009; revision received September 21, 2009; accepted September 25, 2009.

From the *Ideta Eye Hospital, Kumamoto City, Kumamoto, Japan; †Department of Pathology, Tokyo University School of Medicine, Tokyo, Japan; ‡Department of Biology, Toho University, Tokyo, Japan; §Department of Ophthalmology, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; and ¶Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

Reprints: Kaoru Araki-Sasaki, Ideta Eye Hospital, 39 Nishi-tojincho, Kumamoto 860-0027, Japan (e-mail: sasakis@sa2.so-net.ne.jp).

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins