

Total shear stress

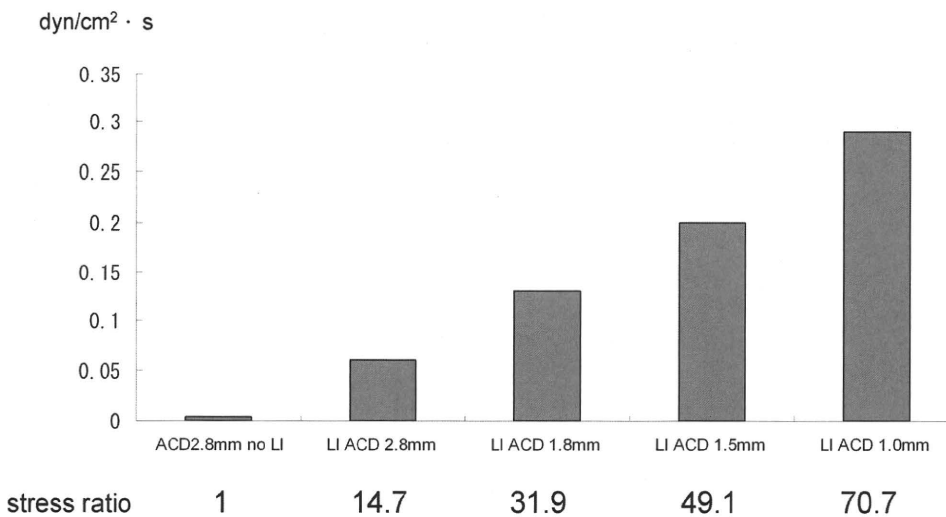


FIGURE 6. Comparison of total shear stress at different AC depths (ACDs). The total shear stress exerted on corneal endothelial cells during one episode of miosis was calculated by measuring the area under the curve representing shear stress versus time (Fig. 5). The total shear stresses found in the LI models with ACDs of 2.8, 1.8, 1.5, and 1.0 mm were 14.7, 31.9, 49.2, and 70.7 times greater, respectively, than that of the control (normal physiological aqueous flow and no LI window).

Comparison of Total Shear Stress at Different AC Depths

The total amount of shear stress (Fig. 6) exerted on the corneal endothelial cells during a single miosis (0.660-second period of aqueous streaming) was calculated by finding the area under the curve representing the maximum magnitude of shear stress as a function of time (Fig. 5). With an AC depth of 2.8 mm and no LI-induced aqueous streaming (normal), the total shear stress was 0.0041 dyn/cm² · s, whereas in the eyes with LI windows, the total shear stresses were 0.06, 0.13, 0.2, and 0.29 dyn/cm² · s for eyes with AC depths of 2.8, 1.8, 1.5, and 1.0 mm, respectively. These values were 14.7, 31.9, 49.2, and 70.7 times greater than that of the control normal physiological aqueous flow without an LI window (Fig. 6).

Effect of Shear Stress on Cultured HCECs

Photomicrographs of cultured HCECs taken after the cells were exposed to shear stress in the different conditions are shown in Figure 7: 7a, 0 dyn/cm² shear stress for 4 hours (control); 7b, 0 dyn/cm² for 16 hours (control); 7c, 0.12 dyn/cm² continuous shear stress for 4 hours; 7d, 0.12 dyn/cm² continuous shear stress for 16 hours; 7e, 0.16 dyn/cm² continuous shear stress for 4 hours; 7f, 0.16 dyn/cm² continuous shear stress for 16 hours; 7g, 0.58 dyn/cm² continuous shear stress for 4 hours; 7h, 0.58 dyn/cm² continuous shear stress for 16 hours; 7i, 0.12 dyn/cm² intermittent shear stress for 4 hours; and 7j, 0.58 dyn/cm² intermittent shear stress for 4 hours. All images were taken at the same magnification.

Cells subjected to 0.16 or 0.58 dyn/cm² of shear stress (Figs. 7e, 7g) appeared longer and narrower than the control cells (Fig. 7a). At a shear stress level of 0.58 dyn/cm² (Fig. 7g), some of the cells were detached from the slide. When the duration of the shear stress was 16 hours (Figs. 7d, 7f, 7h), elongation and detachment of the cells were observed at more sites and in larger areas. As the magnitude of shear stress or the duration of the shear stress increased, the stress had a greater influence on the cells.

When shear stress was applied intermittently at a magnitude of 0.12 dyn/cm² for 4 hours, there were large patches of detached cells (Fig. 7i). At a magnitude of 0.58 dyn/cm², the number of cells attached to the slide glass decreased considerably after 4 hours, and the size of the cells that remained attached to the slide had markedly decreased (Fig. 7j).

Number of Cells Attached to Slide after Application of Shear Stress

After exposure of the cells to different magnitudes of shear stress, either continuously or intermittently for 4 hours, the nuclei of the cells were stained with DAPI. Four areas were selected at random, and the number of cells that remained attached to the slide/field was counted. Each experiment was repeated four times, and representative results of an experiment are shown in Figure 8. The mean of the number of cells ± SE was calculated and plotted from the values in the four areas. The mean number of control cells and the cell counts under each specific flow rate were analyzed by ANOVA, and statistically significant differences were found. Then, the Scheffé multiple comparison test was used to compare the differences between the control condition and each specific flow rate. The mean number of cells for each condition of shear stress was significantly lower than that of the control (control > continuous shear stress 0.12 dyn/cm²; *P* < 0.05; control > continuous shear stress 0.16 dyn/cm²; *P* < 0.001; control > continuous shear stress 0.58 dyn/cm²; *P* < 0.0001; control > intermittent shear stress 0.12 dyn/cm²; *P* < 0.0001; control > intermittent shear stress 0.58 dyn/cm²; *P* < 0.0001). When the cells were subjected to continuous shear stress, as the magnitude of shear stress increased, the number of cells became fewer.

When the cells were subjected to intermittent shear stress, significantly fewer remained attached to the slide than with continuous shear stress of an identical magnitude (continuous shear stress 0.12 dyn/cm² > intermittent shear stress 0.12 dyn/cm²; *P* < 0.05; continuous shear stress 0.58 dyn/cm² > intermittent shear stress 0.58 dyn/cm²; *P* < 0.001).

DISCUSSION

The aqueous humor plays an important role in maintaining the homeostasis of the corneal endothelial cells and other structures in the anterior segment of the eye. Any changes in the dynamics of the flow of the aqueous humor can have profound effects on the corneal endothelial cells and may be associated with a variety of ocular disorders. Unfortunately, it is very difficult to observe aqueous flow in humans unless an AC inflammatory reaction is present or a tracer is intentionally introduced into the AC. Thus, computational fluid dynamics

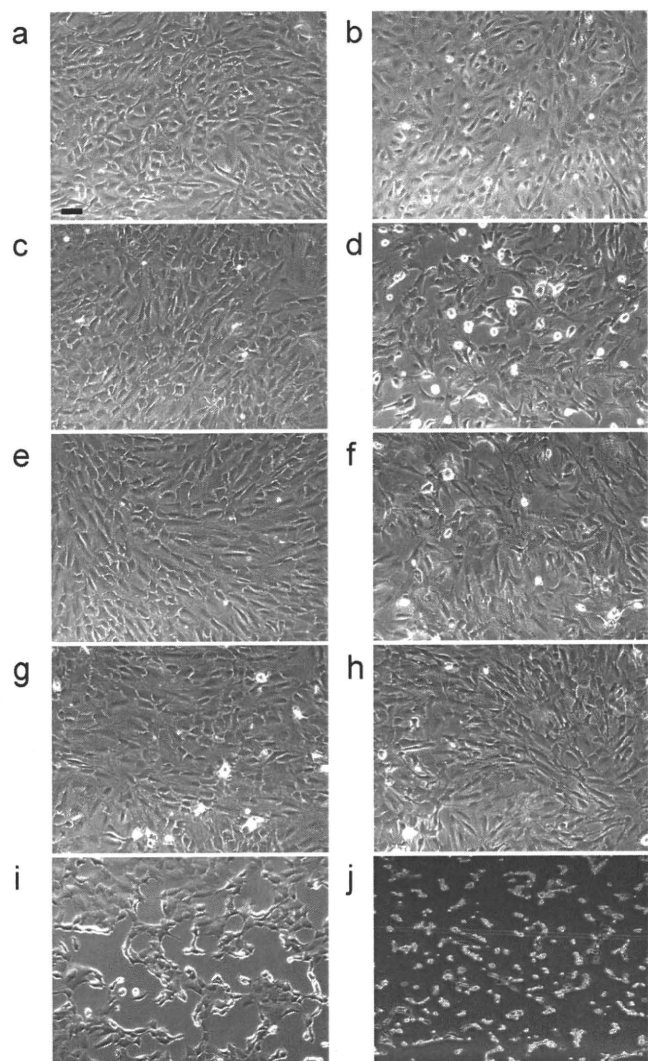


FIGURE 7. Photomicrographs of cultured HCECs taken after the cells were exposed to shear stress. (a) 0 dyn/cm² shear stress for 4 hours (control), (b) 0 dyn/cm² for 16 hours (control), (c) 0.12 dyn/cm² continuous shear stress for 4 hours, (d) 0.12 dyn/cm² continuous shear stress for 16 hours, (e) 0.16 dyn/cm² continuous shear stress for 4 hours, (f) 0.16 dyn/cm² continuous shear stress for 16 hours, (g) 0.58 dyn/cm² continuous shear stress for 4 hours, (h) 0.58 dyn/cm² continuous shear stress for 16 hours, (i) 0.12 dyn/cm² intermittent shear stress for 4 hours, and (j) 0.58 dyn/cm² intermittent shear stress for 4 hours. As the magnitude of shear stress or the duration of the stress increased, elongated cells and cell detachment were observed more frequently. At 0.12 dyn/cm² intermittent shear stress for 4 hours (i), large patches of detached cells were visible. At 0.58 dyn/cm² (j), the number of cells attached to the slide was considerably lower after 4 hours and the size of the cells remaining attached to the slide had markedly decreased. Scale bar, 100 μ m.

may be a more useful method for analyzing changes in the dynamics of aqueous flow.^{18–22}

Computational fluid dynamics techniques have been widely used in biomedical research (e.g., measuring blood flow in vessels or air flow in the respiratory airways). The computational fluid dynamics techniques are valuable, because they make it possible to simulate abnormal conditions that are difficult to produce, even in animal experiments. In addition, computational fluid dynamics techniques allow researchers to modify individual experimental parameters and provide reasonably accurate results under different conditions and assumptions.

However, it is not possible to include all the *in vivo* physiological or pathologic conditions in the computational fluid dynamics technique. The computational fluid dynamics technique requires some degree of simplification if a condition is to be analyzed properly. Therefore, it is necessary to consider whether the results obtained from the computational fluid dynamics simulation are consistent with the physiological values to be applicable to the *in vivo* situation.

In our computational fluid dynamics model, we used shapes of the AC based on clinical data, and we used these shapes for the *in vivo* measurements of aqueous flow speed found in experiments on rabbits, to ensure the precision of our calculations.

The temperature difference between the surface of the iris and the corneal endothelium is the most important factor that must be set to ensure a consistency of the data obtained by the model and the eye *in situ*. However, there are currently no published data on the *in vivo* temperature of the corneal endothelial surface. In our model, the iris surface temperature was assumed to be the same as internal body (rectal) temperature of 37°C, and the corneal endothelial surface temperature was set at 36°C, based on preliminary calculations of thermal current speed made using our 2.8 mm AC depth model (Fig. 9), experimental thermal current speeds found in particle tracking velocimetry experiments on rabbit eyes,¹⁰ and thermal current speeds from mathematical models in earlier reports.²²

There may be some concern that the flow of the aqueous caused by the thermal currents is affected by the flow through the pupil and drainage of aqueous from the trabecular meshwork. In the literature, the speed of aqueous flow from the pupil was reported to be 0.0017 mm/s by Maurice²³ and 0.002 mm/s by Kumer et al.²¹ Fitt and Gonzalez²² reported that the maximum speed of aqueous flow from the pupil was 0.0075 mm/s and that the thermal convection caused by the temperature difference between the iris surface and corneal endothelial surface is greater than that produced by any other physical mechanism (e.g., lens phakodonesis or rapid eye movements).

In addition, the aqueous flow due to thermal convection caused by 1°C difference between the iris surface and corneal endothelial surface was 0.16 to 0.21 mm/s (Fig. 9), and the aqueous streaming from the LI window was 9.89 mm/s which is >100 to 1000 times faster than that of aqueous flow through the pupil. For our results, the flow of aqueous through the pupil was omitted to simplify the computational fluid dynamics model.

We found that the shear stress exerted on the corneal endothelium by aqueous streaming from the LI window was greater in the eyes with shallower AC depth. The total shear stress (the area under the shear stress versus time curve in Fig. 5) exerted on the corneal endothelial surface by aqueous streaming during a single miosis cycle was greater as the AC depth decreased (Fig. 6). In the extreme case in which the AC depth was 1.0 mm, the total shear stress in eyes with an LI was 70 times greater than that produced by physiological thermal currents. Therefore, in clinical cases in which the peripheral AC depth does not become sufficiently large after LI,^{24,25} such eyes may be at high risk of having considerable shear stress.

Miosis commonly occurs in daily life in response to changes in light levels. Because increases in aqueous streaming occur repeatedly after each episode of miosis in eyes with an LI, the corneal endothelial cells can be expected to be more strongly influenced by shear stress because the stress results from intermittent rather than continuous flow.

Shear stress can be either advantageous or disadvantageous for maintaining the homeostasis of different types of cells, depending on the magnitude and properties of the shear stress.^{26–28} At physiological levels, shear stress has a protective effect on vascular endothelial cells, because it inhibits apopto-

The number of cells remaining attached to the slide glass

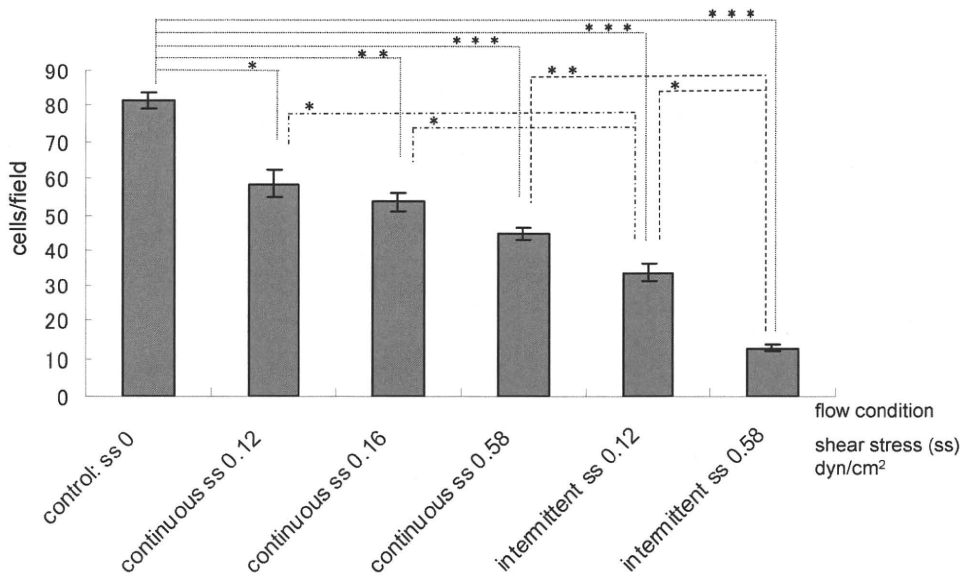


FIGURE 8. After the cells were exposed to different magnitudes of shear stress either continuously or intermittently for 4 hours, the number of cells remaining attached to the slide was determined. Four individual areas were selected randomly, and the number of cells attached to the slide glass per field was counted. The mean number of cells ± SE of four areas were graphed. The mean number of cells for each condition of shear stress was significantly lower than that of the control. When the cells were subjected to intermittent shear stress, significantly fewer cells remained attached to the slide than that with continuous shear stress of an identical magnitude (**P* < 0.05; ***P* < 0.001; ****P* < 0.0001; Sheffé multiple comparison test).

sis.²⁹⁻³¹ On the other hand, vascular smooth muscle cells exposed to nonphysiological shear stress levels show reduced proliferation and increased apoptosis.^{32,33} Therefore, shear stress not only leads to the physical detachment of cells, but may also cause apoptosis and wound-healing disorders and may be a factor in the disruption of the homeostasis of corneal endothelial cells.

According to the estimates from our model, the maximum shear stress exerted by aqueous streaming through the LI window was 0.70 dyn/cm². This shear stress is far greater than that which caused morphologic changes and cell detachments in our flow experimental model. Moreover, in the cultured cells, intermittent flow had a greater effect than continuous flow. The reason for this is unclear, but it has been shown that when vascular endothelial cells are subjected to identical magnitudes of shear stress, cells that are subjected to changes in flow were more likely to show morphologic changes or responses on a cellular or molecular level than are the cells that are exposed to constant flow.³⁴⁻³⁶

Some discrepancies may arise when in vitro data are applied to in vivo situations, because the attachment of cells to a

culture slide or to Descemet's membrane should not be the same. However, it should still be remembered that prolonged periods of stress on the corneal endothelium caused by aqueous streaming can lead to corneal endothelial cell decompensation.

Irreversible corneal edema developed in the upper region of the cornea where the LI was performed, but in some cases it developed in the lower region of the cornea far from the site of the LI.^{1-6,9} We did not study the relationship between the area of LI and initial corneal edema, because in most of the cases of bullous keratopathy caused by LI, the patients had diffuse edema at the initial visit to our clinic.

In our model, the flow of the aqueous back through the LI window into the posterior chamber during mydriasis, aqueous flowing through the pupil, and drainage of aqueous through the trabecular meshwork were not simulated. Therefore, we did not examine how these combined factors affected the aqueous streaming in and out through the LI window in eyes with shallow ACs and slow thermal currents. To construct a computational fluid dynamics model that will allow investigation of these factors, clinical data regarding changes in the

Thermal current speed

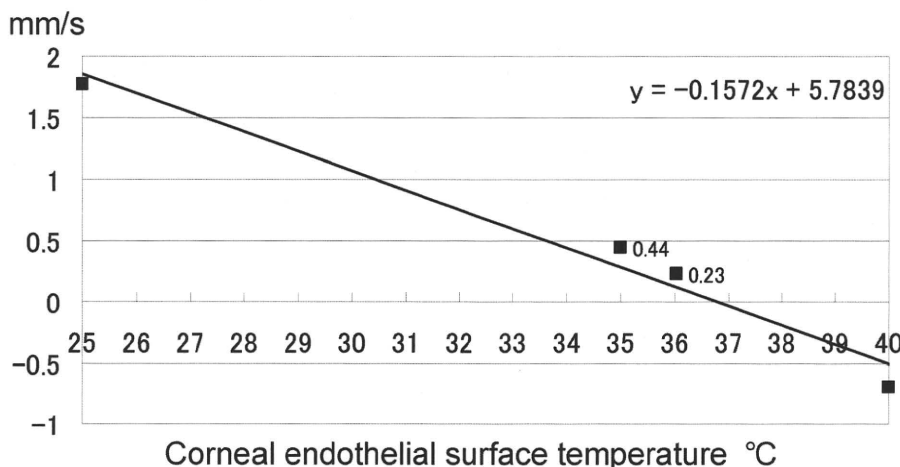


FIGURE 9. In a computational fluid dynamics model with an AC depth of 2.8 mm, the corneal endothelial surface temperature was set at different levels, and preliminary calculations of thermal current speed were performed. The graph shows the descending thermal current speed near the corneal endothelium at different corneal endothelial surface temperatures.

volume of the anterior and posterior chambers during miosis and mydriasis are needed. In addition, changes in the relative positions of the iris and lens are necessary. However, many of these parameters have not been determined for the eye in vivo, and obtaining these clinical data is critical for further development of the computational fluid dynamics model.

Aqueous humor dynamics appear to play a role not only in post-LI disorders, but also in many other disorders, such as those occurring after cataract surgery and in glaucomatous eyes. The continuing development of applications of computational fluid dynamics has the potential to contribute to the understanding of the pathogenesis of a variety of anterior segment disorders.

APPENDIX

Mathematical Equations for Computational Fluid Dynamics

Continuity and Momentum Equations. For all target flows, the fluid dynamics program (Fluent; Ansys) solves the conservation equations for mass and momentum. For flows involving heat transfer or compressibility, an additional equation for conservation of energy can be solved.

Mass Conservation Equation. The equation for conservation of mass can be written as

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = S_m \tag{1}$$

Equation 1 is the general form of the mass conservation equation and is valid for incompressible as well as compressible flows, where S_m is the mass source term.

Momentum Conservation Equation. Conservation of momentum is described by

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho \vec{v}) + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) = -\nabla p + \nabla \cdot (\vec{\tau}) + \rho \vec{g} + \vec{F} \tag{2}$$

where p is the static pressure, ρ is the density, $\vec{\tau}$ is the stress tensor, and $\rho \vec{g}$ and \vec{F} are the gravitational body force and external body forces, respectively.

The stress tensor $\vec{\tau}$ is given by equation 3:

$$\vec{\tau} = \mu \left[(\nabla \vec{v} + \nabla \vec{v}^T) - \frac{2}{3} \nabla \cdot \vec{v} I \right] \tag{3}$$

where μ is the molecular viscosity and I is the unit tensor.

Energy Conservation Equation. The fluid dynamics program (Fluent; Ansys) solves the conservation of energy equation in the following form:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} (\rho E) + \nabla \cdot [\vec{v}(\rho E + p)] \\ = \nabla \cdot [k_{\text{eff}} \nabla T - \sum_j h_j \vec{J}_j + (\vec{\tau}_{\text{eff}} \cdot \vec{v})] + S_h \end{aligned} \tag{4}$$

where k_{eff} is the effective conductivity and J_j is the diffusion flux of species j . The first three terms on the right side of equation 4 represent energy transfer due to conduction, species diffusion, and viscous dissipation, respectively. S_h represents a volumetric heat source term. In equation 4, E is given by:

$$E = b - \frac{p}{\rho} + \frac{v^2}{2}$$

where the sensible enthalpy b is defined for incompressible flows as

$$b = \sum_j Y_j h_j + \frac{p}{\rho}$$

Y_j is the mass fraction of species j and h_j is expressed as

$$h_j = \int_{T_{\text{ref}}}^T c_{p,j} dT$$

where T_{ref} is 298.15 K.

Boussinesq Model. This model treats density as a constant value in all solved equations except for the buoyancy term in the momentum equation:

$$(\rho - \rho_0)g \approx -\rho_0 \beta (T - T_0)g \tag{5}$$

where ρ_0 is the (constant) density of the flow, T_0 is the operating temperature, and β is the thermal expansion coefficient. Equation 5 is obtained by using the Boussinesq approximation $\rho = \rho_0(1 - \beta \Delta T)$ to eliminate ρ from the buoyancy term. This approximation is accurate as long as changes in the actual density are small.

Physical Parameters

The physical parameters of the aqueous humor at normal body temperature were estimated from previous reports¹⁸⁻²² to be: density, 994 kg/m³; specific heat, 4178 J/kg · K; thermal conductivity, 0.6241 W/m · K; dynamic viscosity, 0.000746 kg/m · s; and volume expansion coefficient, 0.000335 1/K.

References

1. Pollack IP. Current concepts in laser iridotomy. *Int Ophthalmol Clin.* 1984;24:153-180.
2. Schwartz AL, Martin NF, Weber PA. Corneal decompensation after argon laser iridectomy. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:1572-1574.
3. Hong C, Kitazawa Y, Tanishima T. Influence of argon laser treatment of glaucoma on corneal endothelium. *Jpn J Ophthalmol.* 1983;27:567-574.
4. Jeng S, Lee JS, Haung SCM. Corneal decompensation after argon laser iridotomy: a delayed complication. *Ophthalmic Surg.* 1991; 22:565-569.
5. Wilhelmus KR. Corneal edema following argon laser iridotomy. *Ophthalmic Surg.* 1992;23:533-538.
6. Laurence S, Leonard PK, Tin A, Donald THT. Inferior corneal decompensation following laser peripheral iridotomy in the superior iris. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:166-168.
7. Shimazaki J, Amano S, Uno T, Maeda N, Yokoi N, Japan Bullous Keratopathy Study Group. Natural survey on bullous keratopathy in Japan. *Cornea.* 2007;26:274-278.
8. Imamura N, Sakai J, Matsumoto A, Kitaoka T. Case of bullous keratopathy necessitating eventual keratoplasty. *Jpn J Clin Ophthalmol.* 2007;61:585-588.
9. Ang LP, Higashihara H, Sotozono C, et al. Argon laser iridotomy-induced bullous keratopathy a growing problem in Japan. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(12):1613-1615.
10. Yamamoto Y, Uno T, Shisida K, et al. Demonstration of aqueous streaming through a laser iridotomy window against the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:387-393.

11. Lowe RF, Ritch R. Angle-closure glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds: *The Glaucomas*. St. Louis: CV Mosby; 1989:825-853.
12. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. The eyeball and its dimensions. In: Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ, eds. *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit*. 8th ed. London Chapman & Hall; 1997:211-225.
13. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Eng P, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 1992;113:381-389.
14. Ohnishi Y, Utsumi T, Hashimoto T, Namba K. Pupillary dynamics under open-loop photic stimulus: variations in age and sex. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1979;30:921-926.
15. Miyata K, Drake J, Osakabe Y, et al. Effect of donor age on morphologic variation of cultured human corneal endothelial cells. *Cornea*. 2001;20:59-63.
16. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA*. 1997;277:925-926.
17. Joko T, Nanba D, Shiba F, et al. Effects of promyelocytic leukemia zinc finger protein on the proliferation of cultured human corneal endothelial cells. *Mol Vis*. 2007;13:649-658.
18. Heys JJ, Barocas VH. A boussinesq model of natural convection in the human eye and the formation of Krukenberg's spindle. *Ann Biomed Eng*. 2002;30:392-401.
19. Wyatt HJ. Modelling transport in the anterior segment of the eye. *Optom Vis Sci*. 2004;81(4):272-282.
20. Canning CR, Greaney MJ, Dewynne JN, Fitt AD. Fluid flow in the anterior chamber of a human eye. *IMA J Math Appl Med Biol*. 2002;19:31-60.
21. Kumar S, Acharya S, Beuerman R, Palkama A. Numerical solution of ocular fluid dynamics in a rabbit eye: parametric effects. *Ann Biomed Eng*. 2006;34(3):530-544.
22. Fitt AD, Gonzalez G. Fluid mechanics of the human eye: aqueous humour flow in the anterior chamber. *Bull Math Biol*. 2006;68(1):53-71.
23. Maurice DM. The Von Sallmann Lecture 1996: an ophthalmological explanation of REM sleep. *Exp Eye Res*. 1998;66:139-145.
24. Jin JC, Anderson DR. The effect of iridotomy on iris contour. *Am J Ophthalmol*. 1990;110:260-263.
25. He M, Friedman DS, Ge J, et al. Laser peripheral iridotomy in primary angle-closure suspects: biometric and gonioscopic outcomes: the Liwan Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(3):494-500.
26. Fong KD, Trindade MC, Wang Z, et al. Microarray analysis of mechanical shear effects on flexor tendon cells. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Oct;116(5):1393-1404.
27. Powers MJ, Janigian DM, Wack KE, et al. Functional behavior of primary rat liver cells in a three-dimensional perfused microarray bioreactor. *Tissue Eng*. 2002;8(3):499-513.
28. Dardik A, Chen L, Frattini J, et al. Differential effects of orbital and laminar shear stress on endothelial cells. *J Vasc Surg*. 2005;41(5):869-880.
29. Dimmeler S, Haendeler J, Rippmann V, Nehls M, Zeiher AM. Shear stress inhibits apoptosis of human endothelial cells. *FEBS Lett*. 1996;399(1-2):71-74.
30. Sho E, Sho M, Singh TM, et al. Blood flow decrease induces apoptosis of endothelial cells in previously dilated arteries resulting from chronic high blood flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1139-1145.
31. Zeng Y, Qiao Y, Zhang Y, et al. Effects of fluid shear stress on apoptosis of cultured human umbilical vein endothelial cells induced by LPS. *Cell Biol Int*. 2005;29(11):932-935.
32. Apenberg S, Freyberg MA, Friedl P. Shear stress induces apoptosis in vascular smooth muscle cells via an autocrine Fas/FasL pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310(2):355-359.
33. Fitzgerald TN, Shepherd BR, Asada H, et al. Laminar shear stress stimulates vascular smooth muscle cell apoptosis via the Akt pathway. *J Cell Physiol*. 2008;216(2):389-395.
34. Levesque MJ, Sprague EA, Schwartz CJ, Nerem RM. The influence of shear stress on cultured vascular endothelial cells: the stress response of an anchorage-dependent mammalian cell. *Biotechnol Prog*. 1989;5:1-8.
35. Frangos JA, Eskin SG, McIntire LV, Ives CL. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science*. 1985;227(4693):1477-1479.
36. Hsieh HJ, Li NQ, Frangos JA. Pulsatile and steady flow induces c-fos expression in human endothelial cells. *J Cell Physiol*. 1993;154(1):143-151.

1. 微生物検査が必要不可欠な眼感染症

3) ウイルス

鳥取大学医学部教授 視覚病態学教室
井上幸次

はじめに

日常の眼科臨床におけるウイルス性眼感染症の患者の数は決して少なくないが、眼感染症においてウイルスの検査が行われることは細菌と比較して圧倒的に少ない。これは、ウイルスに関する検査が外注先の検査専門施設や眼科医自身によって行われることが多く、病院の検査室で行われることが少ないことに加えて、サンプル量が少なく検査しにくいこと、全身ウイルス感染と比較して抗体検査の価値が低いこと、なども関与していると思われる。病院の検査室ではなじみの薄い疾患となっている所以である。

本稿では、代表的なウイルス性眼感染症の臨床的特徴を解説するとともに、それに対して行われる臨床検査について述べたい。

アデノウイルス結膜炎 (adenovirus conjunctivitis)

1) 臨床的特徴

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。

(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。眼以外の症状は伴わないが、眼所見は後述の PCF より重症

である。下の眼瞼結膜の充血・濾胞から始まり、次いで上の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 (多発性角膜上皮浸潤) 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。最近、日本で 8 型アデノウイルスによるといわれている EKC の多くが、実は新しい型 (54 型) によるものであることが判明して話題となっている。

(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、小児に多く、眼以外の症状として咽頭炎・発熱・血尿・腹痛・下痢などを合併し、俗にプール熱といわれている。しかし、眼症状は比較的軽症で、下の眼瞼結膜の充血・濾胞が主体であり、上の眼瞼結膜や角膜にはあまり所見がない。

2) 検査

現在、結膜ぬぐい液を用いた免疫クロマトグラフィー法 (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。まず、患者の結膜ぬぐい液を採取し、これを金コロイド標識したマウス抗アデノウイルス抗体の入った液に入れて反応させる。これをウェルに滴下してメンブレン上で展開させ、メンブレン上に固定された抗アデノウイルス抗体のところまで流れていくと、そこで反応して赤紫のラインが形成される。10 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 70% 程度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。免疫クロマトグラフィー

法は、簡便でその場で結果が出るため、検査室でなく眼科医の手で行われていることが多い。

ウイルスの分離や polymerase chain reaction (PCR)、ウイルス抗体価検査も行われるが、多くは疫学研究の一環として行われており、診療のためにルーチンに行われているわけではない。

なお、アデノウイルスの分離同定には時間を要し、数週間～1カ月程度かかる点が診療上は大きな欠点となる。また、PCR については、nested PCR でアデノウイルス共通のヘキソン部分を含む領域を増幅し、3種類の制限酵素で切断した PCR 産物の切断パターンをみる PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) 法や、PCR から直接シーケンスに持ち込む方法で血清型の同定を行うことができる。

3) 治療

アデノウイルスに対する直接の薬物治療は現在に至るもなく、混合感染の治療・予防のため抗菌薬点眼を使用し、初期の症状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点眼が使用されている。

● エンテロウイルス結膜炎 (enterovirus conjunctivitis)

1) 臨床的特徴

エンテロウイルス結膜炎は、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属に属するエンテロウイルス 70 (EV70) とコクサッキーウイルス A24 変異株 (CA24v) が原因ウイルスである。

エンテロウイルス結膜炎は、アデノウイルス結膜炎と同じ急性濾胞性結膜炎のかたちをとり、両眼性に急激に発症する充血・眼脂・流涙・異物感を主訴としている。他覚所見としては、眼瞼腫脹は必発である。球結膜下出血は必発ではないが、特徴的であり、多くの例で認められるので、一般的には急性出血性結膜炎 (acute hemorrhagic conjunctivitis, AHC) といわれている。その他に、結膜充血・結膜濾胞・点状表層角膜症・耳前リンパ節腫脹を認める。感染は接触感染であり、潜伏期は 18～36 時間と非常に短いのが大きな特徴であ

る。病期も 1 週間と、アデノウイルス結膜炎より短い。視力障害などの後遺症は残らないが、EV70 では運動神経麻痺合併の報告がある。

2) 検査

ウイルス分離はむずかしく、とくに EV70 については、最近ではウイルスが分離されなくなっている。EV70、CA24v の両ウイルスに関して、RT (reverse transcription)-PCR によって DNA は検出可能であり、分子疫学的研究として、capsid protein をコードしている VP-1 領域や VP-4 領域を用いた系統解析がなされているが、臨床的に PCR を行うことはまずない。

血清中和抗体価を測定し、急性期と回復期のペア血清で 4 倍以上の上昇があれば診断できるが、これも実際にはあまり行われていない。

3) 治療

アデノウイルス同様、治療薬はなく、感染予防策を講じて、対症的に抗炎症薬、抗菌薬の点眼を処方するのみである。

● 角膜ヘルペス (herpetic keratitis)

1) 臨床的特徴

角膜は、表面側から上皮・実質・内皮の 3 層構造をとっており、無血管であるが縦横に神経が走っている。この神経は三叉神経の支配を受けており、角膜ヘルペスは三叉神経節に潜伏感染している単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV) が再活性化し、この神経に沿って角膜に至り、種々の炎症を起こす疾患である。HSV には 1 型と 2 型があり (HSV-1, HSV-2)、顔面の皮疹や口唇ヘルペスは HSV-1 によるものが多く、性器ヘルペスは HSV-2 によるものが多い。角膜ヘルペスはほとんど HSV-1 によるものであり、HSV-2 によるものはきわめてまれである。

角膜ヘルペスのもう一つの大きな特徴として、上皮でのウイルス増殖を主体とした上皮型とよばれる病態と、実質でのウイルスに対する免疫反応を主体とした実質型とよばれる病態があることがあげられる。それ以外に内皮を主体とした内皮型もあるが、病態はまだよくわかっていない。

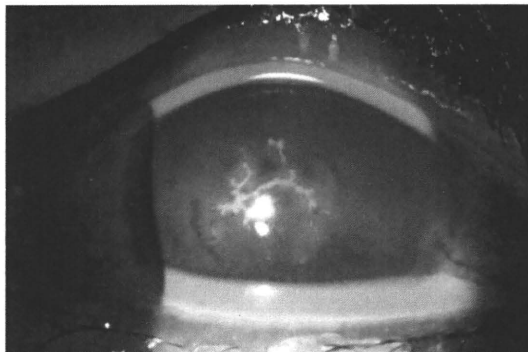


図 1 樹枝状角膜炎

涙液をフルオレセインの染色液で染め、ブルーのフィルターで観察すると、角膜上皮の欠損部が緑に染まって染色されるが、この写真では、HSV による角膜上皮病変として特徴的な形態を示す樹枝状角膜炎がきれいに描出されている。

(1) 上皮型

木の枝分かれ状の特徴的な形に角膜上皮が脱落した病変を示し、樹枝状角膜炎 (dendritic keratitis) (図 1) といわれている。遷延化すると上皮欠損が拡大し、地図状角膜炎 (geographic keratitis) の形をとる。

(2) 実質型

基本的な例では、周囲の結膜の充血とともに、角膜中央部に白色の角膜後面沈着物を伴った境界不鮮明な角膜浮腫と実質混濁を生じ、円板状角膜炎 (図 2) といわれている。再発を繰り返すうちに血管侵入を生じた場合は、好中球の浸潤によりさらに強い混濁を生じるようになり、壊死性角膜炎といわれている。

2) 検査

HSV については、潜伏しているウイルスが shedding といって病因にかかわらず散発性に眼表面に出てくることがあるので、生きたウイルスとして分離された場合以外は病因と断定することはできない。したがって、角膜ヘルペスの確定診断はウイルス分離によることになるが、後述するように実際の臨床現場ではウイルス分離は行われておらず、蛍光抗体法、PCR、血清抗体価測定が使用されている。各々について詳述する。

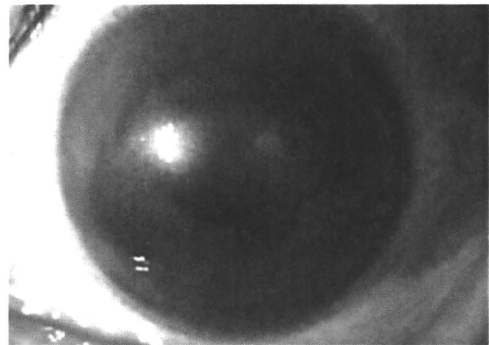


図 2 円板状角膜炎

瞳孔の鼻上側に円形の混濁を認める。それ以外の部位の角膜にも斑状の混濁を認め、角膜内での HSV に対する免疫反応の結果を示している。

(1) ウイルス分離

ウイルスは単独では増殖できないため、分離を行うには培養細胞を用意する必要がある。サンプルをその細胞に接種することになる。HSV の分離にはヒトの細胞である必要はなく、Vero 細胞 (ミドリザル腎細胞) など種々の細胞を用いることができる。

上皮型ヘルペスの場合は、上皮欠損部ではなく、その辺縁の上皮を擦過する。涙液を Schirmer 試験紙で吸い取り、これをサンプルとすることもできる。

ウイルス分離は特異度 100% であり、HSV の場合、診断のゴールドスタンダードであるが、結果が出るまでに時日を要し、感度も悪いため日常臨床で行う検査としては不向きである。

(2) 蛍光抗体法

現在、単純ヘルペスについてはヘルペス (1・2) FA 試薬「生研」[®] (デンカ生研) などのキットが利用できる。具体的な手技としては、上皮擦過サンプルを所定のウェルに塗りつけ、風乾・アセトン固定後、モノクローナル抗体の試薬を滴下して反応させるだけである。角膜ヘルペスの場合は、樹枝状角膜炎の上皮擦過物が材料となる。採取された細胞の核内あるいは細胞全面に、緑に輝く点の集団を認めれば陽性である。蛍光抗体法は、蛍

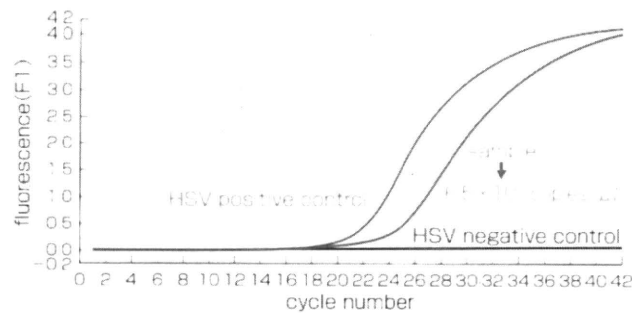


図3 HSV-DNA の real-time PCR

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/ml 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。

● 眼部带状疱疹 (herpes zoster ophthalmicus)

1) 臨床的特徴

三叉神経節に潜伏感染した水痘・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）。

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、網膜剝離と進展する。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、網膜裂孔や網膜剝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)

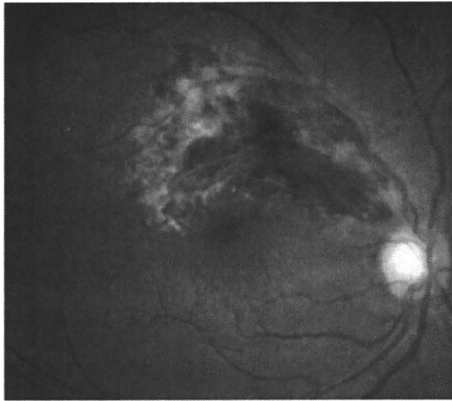


図 4 サイトメガロウイルス網膜炎
後極部血管を中心とした出血・滲出斑を特徴としており、ヒザバイ様眼底「cheese & ketchup」といわれている。

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*

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。

1 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、たとえば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

樹枝状病変も瞳孔縁にかかると「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アメーバ角膜炎初期、再発性角膜びらん

* Yoshitsugu Inoue : 鳥取大学医学部視覚病態学
〔別刷請求先〕 井上幸次 : 〒683-8504 米子市西町 86 番地 鳥取大学医学部視覚病態学

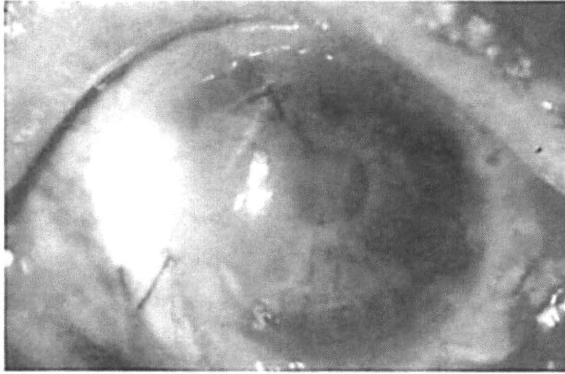


図1 CIN (conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia) 異型上皮・腫瘍性の上皮は混濁しているため、瞳孔領にかかる「かすみ」の原因となる。

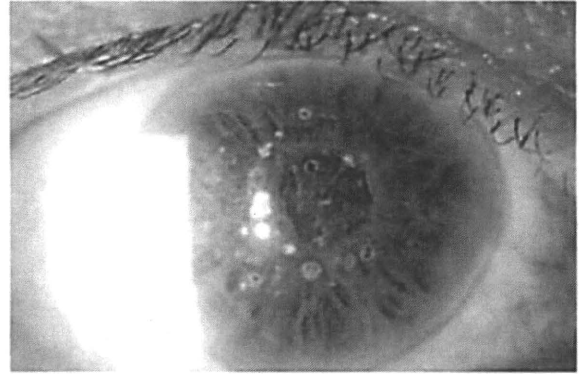


図2 アペリノ角膜ジストロフィ 実質表層の境界明瞭な混濁を生じるが、瞳孔領で融合傾向を認めると「かすみ」を訴える。

治癒期、重症薬剤毒性角膜炎で認められる 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) が伸展して瞳孔領にかかる「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

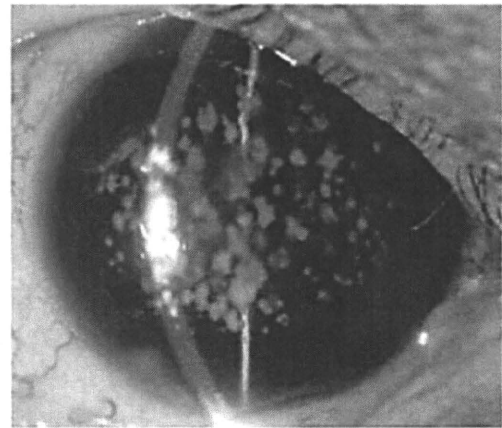


図3 アペリノ角膜ジストロフィ このような金平糖様の白い混濁は実質のやや深いところに認められるのでPTKで効果が得にくい。

伏感染があるのではないかと考えることもある。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 (アペ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狭義の顆粒状角膜ジストロフィ (R555W) は少なく、多くは R124H 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を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バ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、角膜上皮の創傷治癒が遅延して生じる。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があり、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、フィブロネクチン点眼、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⁾ の治療が行われている。

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ったかどうかの判定の目安にしやすい。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. 角膜炎真菌症

角膜炎真菌症はステロイド点眼薬の使用によって、その頻度が増加したが、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4)。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。角膜炎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。

角膜炎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。角膜炎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

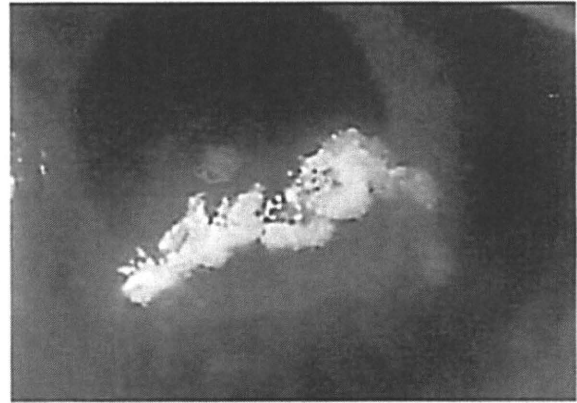


図4 角膜炎真菌症

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⁸⁾、深層のフザリウムでも治療できる可能性がある。

c. 実質型角膜炎ヘルペス

角膜炎ヘルペスも円板状角膜炎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感染症の重症例として緑膿菌とならぶ存在となっている⁹⁾。「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、放射状角膜炎神経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、挿入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

アベ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

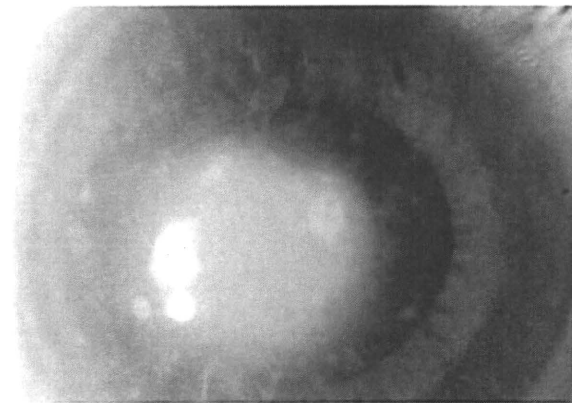


図5 格子状角膜ジストロフィI型
中央の混濁部よりも周辺で格子状のラインの存在がわかる。

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るのは格子状角膜ジストロフィのI型であり、III A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ため、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潤となるため、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によるもののほう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炎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いう報告があるものの、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、最近では内皮削のみを移植する 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などを伴う。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 (ALD) 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着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) を製剤で、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 endothelitis. *Am J Ophthalmol* **141** : 564-565, 2006
- 3) Shiraishi A, Hara Y, Takahashi M et al : Demonstration of "Owl's Eye" morphology by confocal microscopy in a patient with presumed cytomegalovirus corneal endothelitis. *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-4R 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一分離菌・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真菌症の1例。あたらしい眼科 **24** : 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

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

唐下千寿*¹ 矢倉慶子*¹ 郭 權慧*¹ 清水好恵*¹ 坂谷慶子*² 宮崎 大*¹ 井上幸次*¹

*¹ 鳥取大学医学部視覚病態学 *² 南青山アイクリニック

A Case of Recurrent Cytomegalovirus Corneal Endotheliitis Treated by Oral Valganciclovir

Chizu Touge¹, Keiko Yakura¹, Chuan-Hui Kuo¹, Yoshie Shimizu¹, Keiko Sakatani², Dai Miyazaki¹ and Yoshitsugu Inoue¹

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

角膜移植術後にサイトメガロウイルス (CMV) 角膜内皮炎を再発性に発症し、バルガンシクロビル内服が奏効した1例を経験した。症例は55歳、男性。ぶどう膜炎に伴う緑内障に対して、両眼に複数回の緑内障・白内障手術を受けている。炎症の再燃をくり返すうちに右眼水疱性角膜症を発症し、当科にて全層角膜移植術を施行した。術後約半年で右眼にコイン状に配列する角膜後面沈着物 (KP) を認め、ヘルペス性角膜内皮炎を疑いバラシクロビル (3,000 mg 日) 内服を開始したが炎症の軽快徴候はなかった。前房水の real-time polymerase chain reaction (PCR) にて herpes simplex virus (HSV)-DNA 陰性、CMV-DNA : 27 コピー / 100 μ l であったため、バルガンシクロビル (900 mg 日) 内服を開始したところ KP は減少した。その後バルガンシクロビル内服を中止すると炎症が再燃し、内服を再開すると炎症が軽快する経過をくり返した。2度目の再燃時にも前房水の real-time PCR にて CMV-DNA 陽性を認めている [HSV-DNA 陰性、varicella-zoster virus (VZV)-DNA 陰性、CMV-DNA : 1.1×10^5 コピー / 100 μ l]。本症例は前房水の real-time PCR での CMV 陽性所見に加え、バルガンシクロビル内服にて炎症軽快し、内服中止にて炎症再燃を認めることより CMV が角膜内皮炎の病態に関与していると考えらることに十分な妥当性があると思われる。CMV 角膜内皮炎の診断は分子生物学的検査結果に加え、抗 CMV 治療に対する反応も含めて考える必要があると思われる。

We experienced a case of recurrent cytomegalovirus (CMV) corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty, which had been treated using valganciclovir. The patient, a 55-year-old male affected with secondary glaucoma due to uveitis, had undergone cataract and glaucoma surgery in both eyes, resulting in bullous keratopathy in his right eye, for which he underwent penetrating keratoplasty at our clinic. At 6 months postsurgery, coin-like arranged keratic precipitates (KP) were observed. Suspecting herpetic corneal endotheliitis, we administered oral valganciclovir, with no notable effect. Since CMV-DNA (27 copies / 100 μ l) was detected in the aqueous humor sample by real-time polymerase chain reaction (PCR), oral valganciclovir was administered, and KP decreased. Thereafter, repeated administration of oral valganciclovir caused the inflammation to subside, the cessation subsequently inducing inflammation recurrence. At the second recurrence, CMV-DNA (1.1×10^5 copies / 100 μ l) was detected in the aqueous humor sample by real-time PCR (herpes simplex virus-DNA and varicella-zoster virus-DNA were negative). In this case, the real-time PCR result (CMV-DNA positive in the aqueous humor) and the change of clinical findings brought about by valganciclovir, properly support the notion of CMV's relation to the pathogenesis of corneal endotheliitis. Corneal endotheliitis should be diagnosed in consideration of anti-CMV therapy response, as well as of molecular biology result.

〔Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 27(3) : 367~370, 2010〕

Key words : サイトメガロウイルス角膜内皮炎, バルガンシクロビル, ぶどう膜炎, 水疱性角膜症, 角膜移植, cytomegalovirus corneal endotheliitis, valganciclovir, uveitis, bullous keratopathy, keratoplasty.

〔別刷請求先〕 唐下千寿 : 〒683-8504 米子市西町 36-1 鳥取大学医学部視覚病態学

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

はじめに

角膜内皮炎は、角膜浮腫と浮腫領域に一致した角膜後面沈着物の特徴とする比較的新しい疾患単位である¹。角膜内皮炎の原因の多くはウイルスと考えられており、herpes simplex virus (HSV)²⁻⁴、varicella-zoster virus (VZV)^{5,6}、mumps virus⁷ が原因として知られているが、HSVをはじめ、これらのウイルスが実際に検出された報告は意外に少なく、他の原因があるのではないかと考えられてきた。ところが最近、免疫不全患者の網膜炎の原因ウイルスとして知られているサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) が角膜内皮炎の原因になるという報告が新たになされ⁸⁻¹²、注目を集めている。今回筆者らは、角膜移植術後にCMVによると思われる角膜内皮炎を再発性に発症し、バルガンシクロビル内服に呼応して炎症の消長を認めた1例を経験したので報告する。

I 症例および所見

症例：55歳、男性。

現病歴：両眼ぶどう膜炎および続発緑内障に対して、1988年より治療中。右眼は、炎症の再燃をくり返すうちに2004年2月頃より水疱性角膜症を発症。2005年4月20日、右眼水疱性角膜症に対する角膜移植目的にて鳥取大学医学部附属病院（以下、当院）へ紹介となった。

眼科手術歴：

1988年 両) trabeculotomy

1989年 左) trabeculotomy

1994年 左) trabeculectomy

右) trabeculectomy + PEA + IOL

1995年 左) PEA + IOL, bleb 再建術

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

初診時所見：

視力：VD=0.04（矯正不能）。

VS=0.08 (0.2×sph+2.0D⊂cyl-1.25D Ax110°)。

眼圧：RT=12mmHg, LT=5mmHg。

角膜内皮：両) 測定不能。

前眼部所見：

右) 下方に周辺部虹彩前癒着。水疱性角膜症。

左) 広範囲に周辺部虹彩前癒着。周辺角膜に上皮浮腫。

動眼的視野検査 (Goldmann)：右) 湖崎分類 I, 左) 湖崎分類 IIIa。

II 治療経過

2005年8月1日、右眼の全層角膜移植術を施行した。術後8日目に角膜後面沈着物 (KP) の増加を認め、ステロイド内服を増量した。また、術中採取した前房水の real-time polymerase chain reaction (PCR) は HSV-DNA 陰性であっ

たが、ヘルペス感染による炎症の可能性も考えバラシクロビル塩酸塩 (3,000mg 日) 内服を行った。その後所見は軽快し、2005年8月26日退院となった。右眼矯正視力は0.7まで回復し、ベタメタゾン点眼 (4回 日)・レボフロキサシン点眼 (4回 日) を継続していた。角膜移植を行い約半年後の2006年2月2日に、右眼矯正視力が0.6と軽度低下し、KPの出現と球結膜充血の悪化を認めた。KPはコイン状に配列しており、前房に軽度の炎症細胞を認めた。角膜浮腫はごくわずかであった (図1)。最初はヘルペス性角膜内皮炎を疑いバラシクロビル塩酸塩 (3,000mg 日) 内服を開始した。しかし5日後の2月7日、KP・充血ともに軽快を認めなかった。その後、2月2日に採取した前房水の real-time PCRにて HSV-DNA 陰性、CMV-DNA: 27 コピー / 100 μl という結果が判明し、2月14日よりバルガンシクロビル (900mg 日) 内服を開始したところKPは減少し、3月14日には右眼視力矯正1.2まで回復し、3月29日にバルガンシクロビル内服を中止した。内服中止後、再び徐々にKPが増加し、バルガンシクロビル (900mg 日) 内服を再開したところ、再び炎症は落ち着いた。前回のこともあり3カ月間内服を継続し

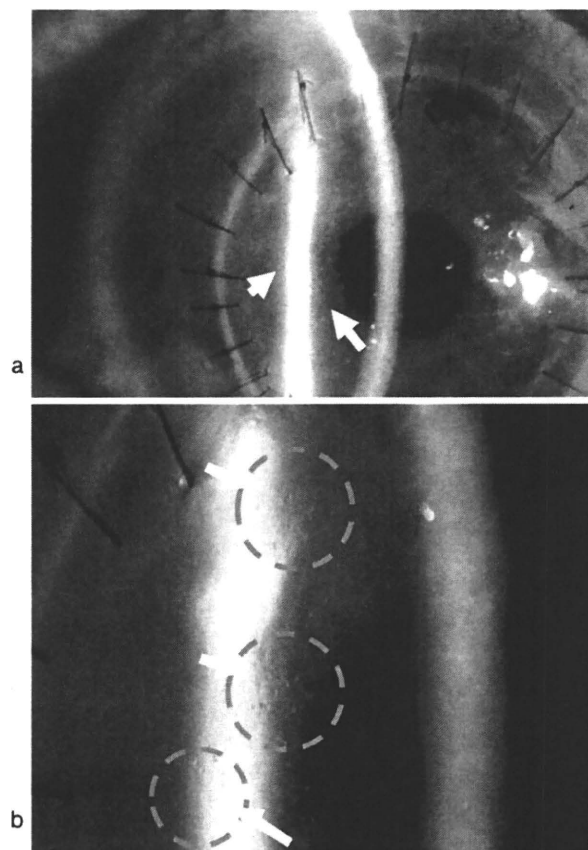


図1 右眼前眼部写真 (角膜移植半年後: 2006年2月2日)
a: 充血とコイン状に配列するKP (矢印) を認める。
b: KPの部位の拡大 (矢印、点線丸)。