

endogenous basophils are crucially involved in the development of Th2 cells *in vivo* by injecting DNP-OVA/anti-DNP IgE complexes into naïve mice. We found that a single iv administration of low dose DNP-OVA/anti-DNP IgE complexes into naïve mice rapidly and preferentially induced OVA-specific Th2 cells. This induction of OVA-specific Th2 by injection of Ag/IgE complex is strongly inhibited by depletion of basophils through injection of anti-FcεR1 antibody [34]. Furthermore, IL-3 treatment renders mice highly susceptible to Th2 cell-inducing action of IgE complex by increasing the number of basophils [34]. Taken together, these results strongly indicate that basophils are also potent Th2 cell-inducing APC *in vivo*.

Atopic individuals are characterized by increased numbers of basophils at sites of allergic inflammation [36–38]. Human mature basophils lack, or only weakly express, HLA-DR but have the potential to display increased HLA-DR expression when stimulated with IL-3 [34]. As levels of IL-3 and other factors may be increased at sites of allergic inflammation, we speculated that accumulated basophils might increase their HLA-DR expression and, thus, play a role as APC in peripheral tissues and augment Th2/IgE response.

To test our hypothesis, we injected Ag/IgE complexes into naïve mice, and, indeed, showed that this treatment efficiently induced Ag-specific Th2 cells *in vivo* [34]. Since naïve mice do not possess Ag-specific IgE, we speculate that this Ag/IgE complex-dependent induction of Ag-specific Th2 cell via basophils mainly account for the mechanism how repetitive exposure to allergen augment allergic inflammation. Once atopic individuals start to produce antigen-specific IgE, their concentration of Ag/Ag-specific IgE complexes may steadily increase. Subsequently, these complexes might be efficiently taken up by basophils via the FcεR1, resulting in these basophils becoming potent Th2 cell-inducing APC, which induce progressive allergic inflammation by enhancing Th2/IgE responses in these individuals. Furthermore, Ag/IgE stimulation upregulates the expression of FcεR1 on basophils [39,40]. Indeed, there is tight correlation between FcεR1 expression on basophils, and IgE levels in human peripheral blood [41], suggesting a positive feedback mechanism for IgE-mediated immediate type hypersensitivity. Furthermore, Denzel *et al.* reported that basophils could bind large amounts of antigens via FcεR1-bound IgE and produce IL-4 and IL-6, cytokines that are known to be required for antibody production in the spleen [42]. These basophils also activate Th2 type T cells, which help B cell proliferation and IgG1 production. Depletion of basophils decreased production of IgG1 [42]. Thus, Ag/IgE complexes and basophils play a crucial role in progression of allergic disease, and, therefore, antibody therapy against IgE or basophils might be

an effective therapeutic means of treating persistent allergic disease.

### Basophils as Th2 cell-inducing APC in allergy and helminth-infected hosts

Two groups revealed that basophils induce Th2 cells in the absence of DCs *in vivo* [31,32]. These studies suggest that basophils are involved in allergen-induced or helminth-induced Th2 responses by functioning as Th2 cell-inducing APC [31,32]. Artis and colleagues, by using MHC II<sup>CD11c</sup> transgenic mice, where MHC class II expression is restricted to CD11c<sup>+</sup> DCs, demonstrated that these mice, when inoculated with *T. muris*, fail to develop Th2 responses or expel helminths [32]. They simultaneously demonstrated that this infection induced the development of Th1 cells, suggesting that CD11c<sup>+</sup> cells are required for the generation of Th1 cells. Then, they demonstrated that basophils are dominant Th2 cell-inducing APCs that express IL-4 and MHC class II. They proved this by the evidence that depletion of basophils *in vivo* reduced protective Th2 cell response to *T. muris* in wild type mice [32]. However, Min and colleagues have demonstrated that basophil depletion in *N. brasiliensis*-infected mice does not affect the development of Th2 cells, suggesting that basophils may not be essential for Th2 differentiation in mice infected with the murine hookworm, *N. brasiliensis* [43]. Nevertheless, this infection induces recruitment of basophils into the draining lymph nodes with similar kinetics as those in other models, suggesting that basophils are not required for protection against primary *N. brasiliensis* infection. However, interestingly, basophils are essential for protection against secondary *N. brasiliensis* infection, even in the absence of mast cells and CD4<sup>+</sup> T cells, which are both required for efficient worm expulsion during primary infection with *N. brasiliensis* [44]. A recent study by Voehringer and colleagues has demonstrated that *Mcpt8Cre* mice with constitutive and selective depletion of basophils, normally develop Th2 cells, a IgG1/IgE response, and eosinophilia upon infection with *N. brasiliensis* [14\*\*]. However, they further demonstrated that basophils are essential for protection against secondary *N. brasiliensis* infection [14\*\*,44]. These observations suggest a complex role for basophils in host defense against parasites, and also underline the complexity of regulation of acquired Th2 immunity by innate cells.

Medzhitov and colleagues also demonstrated that skin DCs are not required for mounting Th2 responses to papain. They previously reported that, like injection of the soluble antigens of *S. mansoni* eggs, papain injections rapidly induce recruitment of basophils to the lymph node [30\*\*,31]. As this treatment simultaneously induces recruitment of DC, they initially considered that basophils function as accessory cells, and DC present Ag in the presence of basophil-derived IL-4. However, they

have demonstrated that skin DC are not required for the development of Th2 cells in draining lymph nodes [31]. They subcutaneously injected papain into the ear, where skin DCs capture antigens and present Ag-derived peptides to naïve T cells at draining lymph nodes. If skin DCs capture antigens and present this in the lymph node, rapid removal of these Ag-pulsed DCs by prompt excision of the injection site should inhibit Th2 response. However, this treatment failed to inhibit development of Th2 cells, suggesting that Ag captured by skin DC is not required for induction of papain-specific Th2 development. They demonstrated that soluble papain can directly enter lymph nodes from the injection site. Furthermore, selective depletion of CD11c<sup>+</sup> DCs did not inhibit Th2 development to papain, suggesting the presence of Th2-inducing APC other than DCs in the lymph nodes. Medzhitov and colleagues, as well as Artis and colleagues used CD11c-restricted diphtheria toxin receptor mice, in which CD11c-expressing DC are efficiently depleted upon delivery of diphtheria toxin [31,32]. They demonstrated that DC depletion only inhibited the development of Th1 cells without affecting the development of Th2 response. These results strongly indicate that other types of APC might be required for Th2 cytokine-dependent immune responses. Subsequently, they identified basophils as another type of Th2 cell-inducing APC, as this papain-induced Th2 cell differentiation could be blocked by the depletion of basophils by means of anti-FcεR1 antibody MAR-1 [31]. They have clearly shown that basophils can take up, process, and present soluble antigens. Furthermore, they demonstrated that basophils form immune synapses with T cells within 60 min of co-culture [31]. Finally, they demonstrated that adoptive transfer of OVA-pulsed basophils induced Th2 response in MHC class II-deficient mice.

The above-mentioned studies showed that basophils are potent APCs that preferentially induce Th2 cells both *in vitro* and *in vivo*. Mice deficient in the Src family tyrosine kinase, Lyn, have increased numbers of basophils, exhibit spontaneous Th2 differentiation, and produce IgE autoantibodies against various autoantigens, including dsDNA, that cause lupus-like nephritis in Lyn<sup>-/-</sup> mice [29]. Thus, basophils regulate not only allergic diseases and anti-helminth immunity but also autoimmune diseases.

#### Following studies

However, recent studies questioned the role of basophils as Th2 cell-inducing APCs. Tang *et al.* suggested that DCs and basophils cooperatively induce a Th2 cell response against papain [45]. Phythian-Adams *et al.* reported that depletion of CD11c<sup>+</sup> DCs during the priming stage of Th2 response against the helminth *Schistosoma mansoni* severely impaired Th2 induction, while basophil depletion using MAR-1 antibody had no mea-

surable effect, underlining the important role of DCs in the development of Th2 response against helminth infection [46]. Furthermore, Hammad *et al.* demonstrated that Th2 responses against house dust mite are initiated by FcεR1-expressing inflammatory DCs, which is amplified by basophils [47]. Voehringer and colleagues examined basophil function using newly developed basophil-ablated mice. In this model they could not find the evidence that basophils are required for Th2 cell differentiation *in vivo* [14\*\*]. They speculated that antibody-mediated depletion of basophils with MAR-1 (anti-FcεR1) may simultaneously deplete FcεR1 expressing inflammatory DCs [47]. They also suggested bystander effects of antibody-treatment, including activation of mast cells and macrophages, as well as the formation of immune complexes.

#### Conclusion

The data on the role of basophils as APCs are confusing but the issue is still interesting. As we reported previously [34], basophils pulsed with Ag/IgE complexes have potent Th2 cell-inducing APC activity both *in vitro* and *in vivo*. Basophils take-up intact OVA and present OVA-peptide in conjunction with MHC class II to OVA-peptide specific naïve CD4<sup>+</sup> T cells. Furthermore, when injected into naïve animal, these Ag-pulsed basophils also exhibited Th2 cell-inducing APC activity *in vivo*. However, their role as initiating cells of primary Th2 response might be minor. I suspect their important role for secondary Th2 response. Nevertheless, since basophils often show strong protective effect against helminth infection, they are still very interesting cells. To fully understand the role of basophils in Th2-mediated anti-helminth immunity, we definitively need further studies of these cells *in vivo*.

#### References and recommended reading

Papers of particular interest published within the period of review have been highlighted as:

- of special interest
  - of outstanding interest
1. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: **The development of allergic inflammation.** *Nature* 2008, **454**:445-454.
  2. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M: **Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances.** *Annu Rev Immunol* 2005, **23**:749-786.
  3. Min B: **Basophils: what they 'can do' versus what they 'actually do'.** *Nat Immunol* 2008, **9**:1333-1339.  
This is the comprehensive review of basophils and highlight the importance of basophils in immune response, parasite infection, and allergic inflammation. Potential involvement of basophils in clinical setting is also discussed.
  4. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K: **Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect.** *Nat Rev Immunol* 2008, **9**:9-13.  
This review summarized newly discovered novel roles for basophils in allergic response and clearly showed that the basophils are functionally distinct from mast cells.

5. Sullivan BM, Locksley RM: **Basophils: a nonredundant contributor to host immunity.** *Immunity* 2009, **30**:12-20.
6. Malbec O, Daéron M: **The mast cell IgG receptors and their roles in tissue inflammation.** *Immunol Rev* 2007, **217**:206-221.
7. Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, Takamoto M, Obata K, Takai T, Karasuyama H, Sugane K, Saito T, Taki S: **Fc receptor gamma-chain, a constitutive component of the IL-3 receptor, is required for IL-3-induced IL-4 production in basophils.** *Nat Immunol* 2009, **10**:214-222.  

This paper showed the first time the requirement of cross-talk between FcRγ and IL-3R for basophil IL-4 production. FcRγ constitutively associates with the common β chain of IL-3R and transduce IL-3 activation signal by recruiting Syk.
8. Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, Paul WE, Nakanishi K: **IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96**:13962-13966.
9. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, Hoshino T, Fujimoto J, Nakanishi K: **Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system.** *Int Immunol* 2008, **20**:791-800.  

This paper showed the first time that basophils simultaneously express IL-18R and IL-33R and strongly produce IL-4 and IL-13 when stimulated with IL-18 and/or IL-33 together with IL-3. IL-33 administration induces IL-13-dependent airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in SCID mice, suggesting the presence and involvement of IL-33-responsive innate cells in allergic inflammation.
10. Yoshimoto T, Nakanishi K: **Roles of IL-18 in basophils and mast cells.** *Allergol Int* 2006, **55**:105-113.
11. Arinobu Y, Iwasaki H, Akashi K: **Origin of basophils and mast cells.** *Allergol Int* 2009, **58**:21-28.
12. Mukai K, Matsuoka K, Taya C, Suzuki H, Yokozeki H, Nishioka K, Hirokawa K, Etori M, Yamashita M, Kubota T et al.: **Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells.** *Immunity* 2005, **23**:191-202.
13. Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado H, Kawano Y, Minegishi Y, Shimizu T, Karasuyama H: **Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis.** *Immunity* 2008, **28**:581-589.  

Basophils are dispensable for IgE-mediated anaphylactic shock but are indispensable for IgG1-mediated systemic anaphylaxis. Thus, basophils play a crucial role in IgG1-mediated anaphylaxis.
14. Ohnmacht C, Schwarz C, Panzer M, Schiedewitz I, Naumann R, Voehringer D: **Basophils orchestrate chronic allergic dermatitis and protective immunity against helminths.** *Immunity* 2010, **33**:364-374.  

Newly discovered functions of basophils *in vivo* are mainly obtained from mice depleted of basophils by using monoclonal antibody specific for FcεR1 (MAR-1) or CD200R3(Ba103). The possibility that basophils and/or nonbasophils are activated by the Ab treatment has been concerned. Thus, establishment of basophil-deficient mice has been eagerly needed. These authors performed analysis of the functions of basophils *in vivo* and questioned the importance of basophils-induced systemic anaphylaxis and Th2 cell-inducing APC function of basophils *in vivo*.
15. Strait RT, Morris SC, Yang M, Qu XW, Finkelman FD: **Pathways of anaphylaxis in the mouse.** *J Allergy Clin Immunol* 2002, **109**:658-668.
16. Zhu J, Paul WE: **CD4 T cells: fates, functions, and faults.** *Blood* 2008, **112**:1557-1569.
17. Trinchieri G: **Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity.** *Nat Rev Immunol* 2003, **3**:133-146.
18. Seder RA, Paul WE: **Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells.** *Annu Rev Immunol* 1994, **12**:635-673.
19. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo K: **IL-17 and Th17 cells.** *Annu Rev Immunol* 2009, **27**:485-518.
20. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M: **Regulatory T cells and immune tolerance.** *Cell* 2008, **133**:775-787.
21. Takeda K, Kaisho T, Akira S: **Toll-like receptors.** *Annu Rev Immunol* 2003, **21**:335-376.
22. Amsen D, Antov A, Flavell RA: **The different faces of Notch in T-helper-cell differentiation.** *Nat Rev Immunol* 2009, **9**:116-124.
23. Ito T, Yang M, Wang YH, Lande R, Gregorio J, Perng OA, Qin XF, Liu YJ, Gilliet M: **TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand.** *J Exp Med* 2005, **202**:1213-1223.
24. Aimaniananda V, Haensler J, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J: **Novel cellular and molecular mechanisms of induction of immune responses by aluminum adjuvants.** *Trends Pharmacol Sci* 2009, **30**:287-295.
25. Anderson CF, Mosser DM: **A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage.** *J Leukoc Biol* 2002, **72**:101-106.
26. Padigel UM, Hess JA, Lee JJ, Lok JB, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D: **Eosinophils act as antigen-presenting cells to induce immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice.** *J Infect Dis* 2007, **196**:1844-1851.
27. Oh K, Shen T, Le Gros G, Min B: **Induction of Th2 type immunity in a mouse system reveals a novel immunoregulatory role of basophils.** *Blood* 2007, **109**:2921-2927.  

In general, naïve CD4+ T cells stimulated with Ag-pulsed DCs develop into Th1 cells. However, in this report, authors showed that basophils have the capacity to induce the development of naïve CD4+ T cells stimulated with Ag-pulsed DCs into Th2 cells by production of IL-4, which simultaneously inhibits development of Th1 cells.
28. Hida S, Tadachi M, Saito T, Taki S: **Negative control of basophil expansion by IRF-2 critical for the regulation of Th1/Th2 balance.** *Blood* 2005, **106**:2011-2017.
29. Charles N, Hardwick D, Daugas E, Illei GG, Rivera J: **Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis.** *Nat Med* 2010, **16**:701-707.  

This paper showed that activation of basophils by complexes of autoantigen/autoantigen-reactive IgE causes their homing to lymph nodes, where they promote Th2 cell differentiation and enhance the production of autoantibodies, causing lupus-like nephritis in Lyn-/- mice.
30. Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R: **A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses.** *Nat Immunol* 2008, **9**:310-318.  

This paper showed the mechanisms how innate immune cells senses protein allergens and induce the development of Th2 cells *in vivo*. Basophils were recruited to lymph node in response to subcutaneous injection of protease allergens (e.g. papain) or schistosoma soluble egg antigens. Then, basophils were directly activated to produce IL-4 and TSLP, which in combination induce Th2 cell differentiation *in vivo*.
31. Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM, Medzhitov R: **Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response.** *Nat Immunol* 2009, **10**:713-720.
32. Perrigoue JG, Saenz SA, Siracusa MC, Allenspach EJ, Taylor BC, Giacomin PR, Nair MG, Du Y, Zaph C, van Rooijen N et al.: **MHC class II-dependent basophil-CD4+ T cell interactions promote Th2 cytokine-dependent immunity.** *Nat Immunol* 2009, **10**:697-705.
33. Kim S, Shen T, Min B: **Basophils can directly present or cross-present antigen to CD8 lymphocytes and alter CD8 T cell differentiation into IL-10-producing phenotypes.** *J Immunol* 2009, **183**:3033-3039.
34. Yoshimoto T, Yasuda K, Tanaka H, Nakahira M, Imai Y, Fujimori Y, Nakanishi K: **Basophils contribute to Th2-IgE responses *in vivo* via IL-4 production and presentation of peptide-MHC class II complexes to CD4+ T cells.** *Nat Immunol* 2009, **10**:706-712.
35. Min B, Prout M, Hu-Li J, Zhu J, Jankovic D, Morgan ES, Urban JF Jr, Dvorak AM, Finkelman FD, LeGros G et al.: **Basophils produce IL-4 and accumulate in tissues after infection with a Th2-inducing parasite.** *J Exp Med* 2004, **200**:507-517.

36. Irani AM, Huang C, Xia HZ, Kepley C, Nafie A, Fouda ED, Craig S, Zweiman B, Schwartz LB: **Immunohistochemical detection of human basophils in late-phase skin reactions.** *J Allergy Clin Immunol* 1998, **101**:354-362.
37. Koshino T, Arai Y, Miyamoto Y, Sano Y, Itami M, Teshima S, Hirai K, Takaishi T, Ito K, Morita Y: **Airway basophil and mast cell density in patients with bronchial asthma: relationship to bronchial hyperresponsiveness.** *J Asthma* 1996, **33**:89-95.
38. Macfarlane AJ, Kon OM, Smith SJ, Zeibecoglou K, Khan LN, Barata LT, McEuen AR, Buckley MG, Walls AF, Meng Q *et al.*: **Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin.** *J Allergy Clin Immunol* 2000, **105**:99-107.
39. Lantz CS, Yamaguchi M, Oettgen HC, Katona IM, Miyajima I, Kinet JP, Galli SJ: **IgE regulates mouse basophil Fc epsilon RI expression in vivo.** *J Immunol* 1997, **158**:2517-2521.
40. Yamaguchi M, Lantz CS, Oettgen HC, Katona IM, Fleming T, Miyajima I, Kinet JP, Galli SJ: **IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon)RI expression in vitro and in vivo: evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions.** *J Exp Med* 1997, **185**:663-672.
41. Saini SS, Klion AD, Holland SM, Hamilton RG, Bochner BS, Macglashan DW Jr: **The relationship between serum IgE and surface levels of FcepsilonR on human leukocytes in various diseases: correlation of expression with FcepsilonRI on basophils but not on monocytes or eosinophils.** *J Allergy Clin Immunol* 2000, **106**:514-520.
42. Denzel A, Maus UA, Rodriguez Gomez M, Moll C, Niedermeier M, Winter C, Maus R, Hollingshead S, Briles DE, Kunz-Schughart LA *et al.*: **Basophils enhance immunological memory responses.** *Nat Immunol* 2008, **9**:733-742.
43. Kim S, Prout M, Ramshaw H, Lopez AF, LeGros G, Min B: **Cutting edge: basophils are transiently recruited into the draining lymph nodes during helminth infection via IL-3, but infection-induced Th2 immunity can develop without basophil lymph node recruitment or IL-3.** *J Immunol* 2010, **184**:1143-1147.
44. Ohnmacht C, Voehringer D: **Basophils protect against reinfection with hookworms independently of mast cells and memory Th2 cells.** *J Immunol* 2010, **184**:344-350.
45. Tang H, Cao W, Kasturi SP, Ravindran R, Nakaya HI, Kundu K, Murthy N, Kepler TB, Malissen B, Pulendran B: **The T helper type 2 response to cysteine proteases requires dendritic cell-basophil cooperation via ROS-mediated signaling.** *Nat Immunol* 2010, **11**:608-617.
46. Phythian-Adams AT, Cook PC, Lundie RJ, Jones LH, Smith KA, Barr TA, Hochweller K, Anderton SM, Hämmerling GJ, Maizels RM *et al.*: **CD11c depletion severely disrupts Th2 induction and development in vivo.** *J Exp Med* 2010, **207**:2089-2096.
47. Hammad H, Plantinga M, Deswarte K, Pouliot P, Willart MA, Kool M, Muskens F, Lambrecht BN: **Inflammatory dendritic cells – not basophils – are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen.** *J Exp Med* 2010, **207**:2097-2111.

# 重症コンタクトレンズ関連角膜感染症調査からみた危険因子の解析

稲葉昌丸

大阪市 (稲葉眼科)

植田喜一

下関市 (ウエダ眼科)

江口 洋

徳島大学医学部眼科学講座

下村嘉一

近畿大学医学部眼科学教室

田川義継

北海道大学医学部眼科学講座

福田昌彦

近畿大学医学部眼科学教室

井上幸次

鳥取大学医学部眼科学教室視覚病態学

宇野敏彦

愛媛大学医学部眼科学講座

大橋裕一

愛媛大学医学部眼科学講座

外園千恵

京都府立医科大学医学部眼科学教室

近間泰一郎

山口大学医学部眼科学講座

古川敏仁

昭和薬科大学

## Analysis of Risk Factors for Contact Lens-Related Severe Microbial Keratitis

Masamaru Inaba

Osaka City (Inaba Eye Clinic)

Kiichi Ueda

Shimonoseki City (Ueda Eye Clinic)

Hiroshi Eguchi

Department of Ophthalmology, Tokushima University

Yoshikazu Shimomura

Department of Ophthalmology, Kinki University

Yoshitsugu Tagawa

Department of Ophthalmology, Hokkaido University

Masahiko Fukuda

Department of Ophthalmology, Kinki University

Yoshitsugu Inoue

Department of Ophthalmology, Tottori University

Toshihiko Uno

Department of Ophthalmology, Ehime University

Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Ehime University

Chie Sotozono

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Taiichirou Chikama

Department of Ophthalmology, Yamaguchi University

Toshihito Furukawa

Showa Pharmaceutical University

2007年4月1日からの1年間に、コンタクトレンズ (CL) 関連角膜感染症のために入院が必要と判断された231例について、視力予後および検出菌に相関する因子を調査した。同時に同時期の日本全国におけるCL使用実態調査結果との対比から、CL関連角膜感染症の危険因子を解析した。入院症例の調査からは、30歳代以上、アコントアメーバ検出例、ハードCL (HCL) 装用者、ソフトCL (SCL) の消毒不良例に有意に視力予後不良例 (矯正視力0.3以下) が多い結果が得られた。調査した諸因子と検出された菌の種類の間に関連は認められなかった。全国の推定使用者数との対比からは、男性および20歳代以下の使用者にCL関連角膜感染症が有意に多く、HCLおよび1日使い捨てSCLの使用者には有意に少ないという結果が得られた。 (日コレ誌 52:25-30, 2010)

キーワード: 角膜感染症, 危険因子, 感染, コンタクトレンズ関連

To identify risk factors for microbial keratitis and poor visual outcomes, 231 cases (231 eyes) in which hospitalization was needed for treatment of contact lens-related microbial keratitis between April 1, 2007, and March 30, 2008, were investigated. The risk factors for developing contact lens-related microbial keratitis were analyzed by comparing various factors (e.g., gender, age, type of lens, compliance with recommendations for lens wear and disinfection) present in hospitalized cases with the same factors in contact lens users from all over Japan, identified by a survey performed during the same time period. Investigation of hospital cases revealed that poor visual outcome (corrected vision of 0.3 or less than 0.3) was significantly correlated (*t*-tests) with age greater than 30 years, detection of *Acanthamoeba*, hard contact lens wear, and poor compliance with recommendations for disinfection of soft contact lenses. No significant relationship was found between other factors investigated and detection of microorganisms. In the all-Japan survey, contact lens-related microbial keratitis was significantly more often identified in male users of contact lenses and those younger than 20 years, and significantly less frequently identified in those wearing hard contact lenses or 1-day disposable soft contact lenses. (J Jpn CL Soc 52: 25-30, 2010)

Key Words: Microbial Keratitis, Risk Factor, Infection, Contact Lens-Related

別刷請求先: 530-0001 大阪市北区梅田1-3-1 大阪駅前第1ビル1F 稲葉眼科 稲葉昌丸  
Reprint requests to: Masamaru Inaba, MD Inaba Eye Clinic  
1F Osaka Ekimae Daichi Bulg. 1-3-1 Umeda, Kita-ku, Osaka 530-0001, Japan

## はじめに

コンタクトレンズ（以下 CL）装用は若年者における角膜感染症の主な要因であり<sup>1-2)</sup>、このため諸外国では CL 関連角膜感染症の発生率や危険因子について多くの疫学的調査、報告<sup>3-13)</sup>が行われている。我が国でも個々の施設における CL 装用者中に CL 関連合併症患者が占める割合の報告<sup>14-22)</sup>や、CL 関連合併症による救急受診患者の報告<sup>23, 24)</sup>は散見されるが、CL 関連角膜感染症に関する広範な調査は行われてこなかった。2007年になってようやく、日本コンタクトレンズ学会と日本眼感染症学会の共同による、全国の眼科施設を対象とした CL 関連角膜感染症調査委員会（表1）が設置され、入院を必要とする重症患者についてのデータが調査された<sup>25)</sup>。このなかから、2007年4

表1 コンタクトレンズ（CL）関連角膜感染症調査委員一覧

氏名	所属
石橋 康久	加藤医院吉原分院
稲葉 昌丸	稲葉眼科
井上 幸次	鳥取大学
植田 喜一	ウエダ眼科
宇野 敏彦	愛媛大学
江口 洋	徳島大学
大橋 裕一	愛媛大学
下村 嘉一	近畿大学
外園 千恵	京都府立医科大学
田川 義継	北海道大学
近間泰一郎	山口大学
福田 昌彦	近畿大学

50音順、2007年4月1日調査開始時

表3 CL 関連角膜感染症の調査項目概略

主治医の記入項目	患者へのアンケート項目
年齢	CL名
性別	CL種別
感染症眼の左右別	装用方法
自覚症状	処方施設
初診時視力	購入施設
臨床所見	装用時間
治療薬	こすり洗いの有無
塗抹検鏡結果	週当たり装用日数
分離培養結果	週当たり洗浄回数
検出菌	週当たり消毒頻度
外科的治療の有無	レンズケース交換頻度
3カ月後の転帰	定期検査の頻度
3カ月後の視力	装用方法遵守の程度 1枚のソフトCLの使用期間 消毒の種類、ケア用品名

月1日からの1年間に対象施設を受診した症例について、視力予後、検出菌と各因子との関連を調査し、同時に日本全国におけるCLの推定使用者数との対比から、各CLの安全性を検討したので、その結果を報告する。

## 調査対象ならびに方法

## 1. 調査対象

調査対象は、2007年4月1日～2008年3月31日の間に CL 関連角膜感染症のために対象施設を受診し、入院が必要と判断された231例である。対象施設は全国の日本眼科学会専門医制度認定施設（調査開始時1,155施設）のうち、

表2 CL 関連角膜感染症調査参加施設一覧

地域	施設数
北海道・東北	31
関東・甲信越	66
北陸・中部	26
関西	45
中国	14
四国	14
九州	28

施設種別	施設数
大学附属病院 眼科	76
総合病院 眼科	132
眼科病院・眼科医院	16

2007年4月1日～2008年3月31日までの調査について

表4 視力予後不良の危険因子として解析した項目

性別
年齢
検出菌種数
グラム陽性菌検出
グラム陰性桿菌検出
アカントアメーバ検出
その他の菌検出
使用CLの種別
洗浄の良否
こすり洗いの良否
ソフトCL（SCL）消毒の良否
CLケースを3ヵ月以内に定期交換している
CLケースを6ヵ月以内に定期交換している
定期的に受診している
1日使い捨てSCLを1日で捨てている
2週間交換SCLを2週間で交換している
定期交換SCLを期間内に交換している
各CL使用期間遵守の有無
ケア用品の種別

洗浄、こすり洗い、ソフトCL（SCL）消毒の良否は、ケアが必要なCLをほとんど毎日装用している症例において、週4日以上励行している場合を「良」、3日以下の場合を「否」とした

調査への参加を承諾した224施設（表2）である。また、重症のCL関連角膜感染症であっても、通院加療を行った症例は対象としていない。

2. 方法

上記の対象について、表3に概略を挙げた項目について調査を行った。調査結果は参加施設からインターネットを通じてCL関連角膜感染症調査委員会のWebサイトに集積し、視力予後については表4の項目、検出菌の種類については表5の項目との関連について表6の統計学的手法による検討を加えた。初診3ヵ月後の矯正視力が0.3以下にとどまった症例を「視力予後不良例」と定義した。また、市場調査会社「株式会社インテージ」から同時期の日本全国におけるCL使用実態調査結果（表7）を入手し、全国推定使用者数の性別、年齢、使用CL種別の割合とCL関連角膜感染症例の割合とを比較した。統計方法は全国集団を母集団と仮定し、母集団からの感染症例の割合の乖離を2項分布に基づく両側検定によって検討した。

結 果

調査期間内に対象施設から報告された症例は226例であ

表5 検出菌の危険因子として解析した項目

性別
年齢
使用CLの種別
洗浄の良否
こすり洗いの良否
SCL消毒の良否
CLケースを3ヵ月以内に定期交換している
CLケースを6ヵ月以内に定期交換している
定期的に受診している
1日使い捨てSCLを1日で捨てている
2週間交換SCLを2週間で交換している
定期交換SCLを期間内に交換している
各CL使用期間遵守の有無
ケア用品の種別

洗浄、こすり洗い、SCL消毒の良否の定義は表3と同様である

表6 検討項目の統計処理手順

1. 頻度集計
初診3ヵ月後の矯正視力が(0.3)以下であった症例を「視力予後不良例」と定義し、視力予後別の各因子の集計を行い、背景因子項目の分布を明瞭にした。検出菌は「グラム陽性菌」、「グラム陰性桿菌」、「アカントアメーバ」、「その他の菌」の4分類とした
2. 単変量解析
因子の視力予後への影響を単変量ロジスティックモデルで検討
3. 多変量解析
「不明・対象外」が10%以上存在する項目を除外した後、ロジスティック回帰モデルの逐次変数増減法を利用し、最も影響のある組み合わせを検討した

り、このうち両眼例は16例であったが、両眼そろってデータが報告されたのは5例だけであった。残り11例は両眼ともCL関連角膜症を発症してはいたものの、片眼のデータしか報告されなかったため、解析対象は226例231眼となる。全体の集計結果を表8に、視力予後不良例を抽出した集計結果を表9に示す。

これらの症例について、視力予後との関連を表4の因子について解析した結果、30歳代以上、アカントアメーバ検出陽性、ハードCL（以下HCL）着用、ソフトCL（以下SCL）消毒不良の症例に、それぞれ視力予後不良例が有意に多い結果となった（表10）。HCL着用者は9例であり、こすり洗いについては、9例中4例は励行、1例は時々実行、2例はほとんど行わず、2例は不明であった。レンズケースを定期的に変換している者は9例中1例のみであり、定期的に眼科を受診している者は3例であった。検出菌の種類と表5の調査項目について、統計学的に有意な相関を示した項目はケア用品種別のみであったが、表8に示したようにケア用品種別については不明例が多く、信頼性のある結果が得られないと考えられたため、データとしては採用しなかった。CL関連角膜感染症症例の性別、年齢、使用CL種別と日本全国のCL推定使用者数（表7）との比較については、表11に示すように、CL関連角膜感染症は男性と10歳代、20歳代の使用者、2週間交換SCLと定期交換SCLの使用者に多く、HCL使用者、1日使い捨てSCL使用者には少ないという結果が得られた。

考 察

統計処理結果に目を通す前に、この調査の限界を知る必要がある。入院が必要となるほど重症のCL関連角膜感染症患者のほとんどは全国1,155箇所（調査開始時）の日本眼科学会専門医制度認定施設のいずれかを受診したと推定されるが、今回の調査に参加したのはその2割足らずの

表7 全国のCL着用推定人口

性別	男性	666万人
	女性	1,200万人
年齢	10歳代	218万人
	20歳代	581万人
	30歳代	600万人
	40歳代	326万人
	50歳代	140万人
CLの種別	ハードCL (HCL)	581万人
	従来型SCL (カラーCL除く)	221万人
	1日使い捨てSCL	660万人
	2週間交換SCL	595万人
	定期交換 (1ヵ月/3ヵ月) SCL	111万人

(株)インテージ コンタクトレンズ&ケア用品使用実態調査2008年度版より

表8 調査項目の集計結果

性別	男性	127
	女性	104
年齢	10歳代以下	67
	20歳代	90
	30歳代以上	74
検出菌種数	検出なし	75
	1種検出	107
	2種検出	24
	3種検出	21
	4種検出	4
グラム陽性菌検出	陽性	47
	陰性	184
グラム陰性桿菌検出	陽性	92
	陰性	139
アカントアメーバ検出	陽性	59
	陰性	172
その他の菌検出	陽性	36
	陰性	195
初診3ヵ月後の矯正視力	1.0以上	85
	0.7~0.9	38
	0.4~0.6	30
	0.1~0.3	18
	0.07~0.09	0
	0.04~0.06	4
	指数弁~0.03	11
	光覚のみ	4
	光覚なし	1
	不明	40
使用CLの種別	1日使い捨てSCL	17
	2週間交換SCL	128
	定期交換SCL	38
	カラーCL	11
	HCL	9
	不明またはその他	28
CL洗浄の良否	良	169
	否	52
	不明または洗浄不要	10
こすり洗いの良否	良	124
	否	97
	不明またはこすり洗い不要	10
SCL消毒の良否	良	139
	否	45
	不明または消毒不要	47
CLケースを3ヵ月以内に定期交換している	良	45
	否	132
	不明	54
CLケースを6ヵ月以内に定期交換している	良	64
	否	113
	不明	54
定期的に受診している	良	93
	否	109
	不明	29
1日使い捨てSCLを1日で捨てている	良	8
	否	9
	不明またはその他のCL	214
2週間交換SCLを2週間で交換している	良	44
	否	69
	不明またはその他のCL	118
定期交換SCLを期間内に交換している	良	25
	否	10
	不明またはその他のCL	196
ケア用品の種別	ロート社製多目的用剤	31
	オプティフリー類*	19
	コンプリート類*	17
	レニュー類*	20
	その他の多目的用剤	19
	製品名不明の多目的用剤	21
	過酸化水素剤	10
	不明	94

\*:「オプティ・フリー\*」と「オプティ・フリー\*プラス」は混同しやすいため、あわせて「オプティフリー類」とした。同様にコンプリート系列の多目的用剤は「コンプリート類」、レニュー系列の多目的用剤は「レニュー類」としてまとめて集計した

表9 視力予後不良例の調査項目集計結果

性別	男性	19
	女性	19
年齢	10歳代以下	9
	20歳代	9
	30歳代以上	20
検出菌種数	検出なし	10
	1種検出	24
	2種検出	2
	3種検出	2
	4種検出	0
グラム陽性菌検出	陽性	4
	陰性	34
グラム陰性桿菌検出	陽性	11
	陰性	27
アカントアメーバ検出	陽性	16
	陰性	22
その他の菌検出	陽性	3
	陰性	35
初診3ヵ月後の矯正視力	1.0以上	0
	0.7~0.9	0
	0.4~0.6	0
	0.1~0.3	18
	0.07~0.09	0
	0.04~0.06	4
	指数弁~0.03	11
	光覚のみ	4
	光覚なし	1
	不明	0
使用CLの種別	1日使い捨てSCL	0
	2週間交換SCL	20
	定期交換SCL	9
	カラーCL	2
	HCL	5
	不明またはその他	2
CL洗浄の良否	良	25
	否	9
	不明または洗浄不要	4
こすり洗いの良否	良	17
	否	18
	不明またはこすり洗い不要	3
SCL消毒の良否	良	14
	否	9
	不明または消毒不要	15
CLケースを3ヵ月以内に定期交換している	良	8
	否	26
	不明	4
CLケースを6ヵ月以内に定期交換している	良	12
	否	22
	不明	4
定期的に受診している	良	15
	否	19
	不明	4
1日使い捨てSCLを1日で捨てている	良	0
	否	0
	不明またはその他のCL	38
2週間交換SCLを2週間で交換している	良	6
	否	11
	不明またはその他のCL	21
定期交換SCLを期間内に交換している	良	3
	否	4
	不明またはその他のCL	31
ケア用品の種別	ロート社製多目的用剤	3
	オプティフリー類*	4
	コンプリート類*	3
	レニュー類*	1
	その他の多目的用剤	6
	製品名不明の多目的用剤	4
	過酸化水素剤	1
	不明	16

\*:「オプティ・フリー\*」と「オプティ・フリー\*プラス」は混同しやすいため、あわせて「オプティフリー類」とした。同様にコンプリート系列の多目的用剤は「コンプリート類」、レニュー系列の多目的用剤は「レニュー類」としてまとめて集計した



表10 初診3ヵ月後の矯正視力が(0.3)以下であった症例を「視力予後不良」と定義した場合の、視力予後と有意な相関が認められた項目

単変量ロジスティック回帰モデル				
項目	結果	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢	30歳以上の症例は、20歳代の症例より視力予後不良例が多い	3.46倍	1.44~8.31	p=0.005
アcantアメラバ検出	陽性例は、陰性例より重症視力予後不良例が多い	2.20倍	1.05~4.62	p=0.0369
使用CLの種別	HCL装用症例は、2週間交換SCL装用症例より視力予後不良例が多い	7.33倍	1.62~33.24	p=0.0098
多変量ロジスティック回帰モデル (上記の単変量解析における有意3項目を共変量とした)				
SCL消毒の良否	消毒不良例は、良好例より視力予後不良例が多い	2.89倍	1.06~7.92	p=0.0029

表11 全国推定使用者数と比較した場合の危険性(2項分布に基づく割合の検定)

有意に関係する因子		CL関連角膜感染症の発生	有意性
性別	男性	有意に多い	p<0.0001
年齢	10歳代	有意に多い	p<0.0001
	20歳代	有意に多い	p=0.0014
CLの種別	HCL	有意に少ない	p<0.0001
	1日使い捨てSCL	有意に少ない	p<0.0001
	2週間交換SCL	有意に多い	p<0.0001
	定期交換SCL	有意に多い	p<0.0001

結果を示したものが無いのは、このようなデータ収集上の問題のためであろう。

また、今回は初診3ヵ月後における矯正視力が0.3以下だった者を「視力予後不良例」と定義した。これはWHO(世界保健機関)が視力0.33(6/18)以下を「弱視」と定義していること、我が国でも普通運転免許の取得には片眼視力0.3が必要なこと(片眼が0.3未満の場合、他眼に付加条件が必要)、および今回の症例の例数分布から統計解析時の検出力を考慮して決定した。しかし、これら「視力予後不良例」のなかには、感染症発生以前から矯正視力が不良だった症例や、円錐角膜や不正乱視のようにHCLを装用しないと視力が出ないのに、入院施設で眼鏡のみを用いて矯正された症例などが含まれている可能性もある。このような症例の有無については、今回の調査ではチェックできなかった。

これらの限界を踏まえた上で今回の結果を検討する。表9のように、アcantアメラバ検出例とSCLの消毒不良例には視力予後不良例が多い。これはアcantアメラバ角膜炎の診断、治療が困難であること、消毒不良であれば感染しやすいであろうことから容易に納得できる。しかし、表11で安全性が高いことが示されているHCL使用者や、ほかの年代と比較して危険性が少ない30歳代以上の使用者に、表10のように視力予後不良例が多かったという結果は、一見直感に反している。これは本来危険性が低いはずの年代、CL種別であるにもかかわらず発症するのは、使用者の素因やCLケアに大きな問題があり、このため発症すると重症化しやすいためとも考えられる。HCL装用者については、毎日のこすり洗いはある程度行われていても、レンズケースの定期的交換、定期検査受診が行われておらず、これが感染、眼科受診の遅延につながったとも考えられる。レンズ購入などのために眼科を訪れる機会が多いSCL使用者と異なり、HCL使用者は定期的に眼科を受診することが少ないため、不調時にも直ちに眼科を受診せずに治療開始の時期を逸してしまった可能性も考えられる。前述のようにHCL装用者には眼鏡矯正では矯正視力

224施設のみである。また、重症であっても外来で治療を行った症例は今回の調査には含まれていない。ただし、不参加施設には重症のCL関連角膜感染症患者がほとんど受診しないか、あるいはほかの施設に紹介していたために調査に参加しなかったという可能性も考えられ、その場合は参加施設に症例が濃縮されていることになる。いずれにせよ、今回の調査では全国のCL関連角膜感染症重症例の何%を対象とできたかが不明であり、症例の偏りが生じている可能性がある。また、表11に示した全国の推定使用者数との対比においても、今回の各参加施設が対象としている患者群に地方的、あるいは症例的な偏りがあり、正しい評価ができない可能性がある。より正確なデータを得るためには、全眼科施設が参加する大規模な調査が必要となる。今回のような多岐にわたる項目についての全国調査は困難だが、性別、年齢、使用CLの種別程度に絞れば不可能ではないであろう。実際にオーストラリアとニュージーランド全土の全眼科施設を対象とした1年間の調査<sup>11, 12)</sup>も行われている。

次にデータの信頼性が問題となる。「結果」に記したように、両眼例が16例あったにもかかわらず、両眼そろってデータが報告されたのは5例だけであった。また、表8に示したように「不明」のデータ数が多い。とくに患者からの聴取が主となる「ケア用品の種別」については半数近くが「不明」であり、解析データとして使用するのが不適当となっている。ケア用品は使用者が頻りに種類を替えることもあり、使用している製品の名称を混同していることもよくある。諸外国の報告<sup>3-13)</sup>でもケア用品について一定の

が得られない円錐角膜や不正乱視が含まれているため、HCL 装用者の視力予後に不良例が多くみえる可能性もある。2週間を含む定期交換レンズでは、菌の検出されない軽症例が多いことが角膜感染症サーベイランス<sup>1)</sup>でも示されており、発症頻度と視力予後は必ずしも相関しない可能性がある。CL 関連角膜症による視力低下を判定するためには発症前の視力が必要であるが、実際にはそのようなデータを得ることは難しい。視力予後が不良であった場合、視力低下の原因がCL 関連角膜感染症によるものか否かについて、主治医の判断だけでも得ることができれば、解析精度の改善が望めるかもしれない。今後、調査を継続する際に考慮しなければならない点である。表11に示したCL 関連角膜感染症の危険因子については、角膜潰瘍や角膜浸潤が男性、若年者に多く、HCL、1日使い捨てSCL使用者に少ないという従来の報告<sup>4, 9, 10, 12, 13, 18, 22)</sup>とよく一致している。CLを処方し、管理していく上では男性、若年者にとくに注意し、SCLの消毒を励行させるとともに、HCL、1日使い捨てSCLへの移行も考えていくべきであろう。同時に、CL使用者にも処方時、定期検査時にこのようなデータを示して、CL装用に伴うリスクを自覚させるとともに、より安全な選択肢を提示すべきである。

なお、この調査は厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業「顕みられない病気に関する研究」)の助成を受けて行われた。稿を終えるにあたり、コンタクトレンズ&ケア用品使用実態調査2008年度版資料を提供して下さった株式会社インテージと、株式会社インテージとの連絡の労を執っていただいた村岡 卓氏(調査時、ポシユロム・ジャパン(株)に所属)に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 井上幸次, 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—. 日眼会誌 110: 961-972, 2006.
- 2) 北川和子: 細菌性角膜炎・真菌性角膜炎とコンタクトレンズ. 日コレ誌 49: 157-162, 2007.
- 3) Schein OD, Glynn RJ, Poggio EC, Seddon JM et al: The relative risk of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. A case-control study. N Engl J Med 321: 773-778, 1989.
- 4) Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD, Seddon JM et al: The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. N Engl J Med 321: 779-783, 1989.
- 5) Matthews TD, Frazer DG, Minassian DC, Radford CF et al: Risks of keratitis and patterns of use with disposable contact lenses. Arch Ophthalmol 110: 1559-1562, 1992.
- 6) Buehler PO, Shein OD, Stamler JF, Verdier DD et al: The increased risk of ulcerative keratitis among disposable soft contact lens users. Arch Ophthalmol 110: 1555-1558, 1992.
- 7) Shein OD, Buehler PO, Stamler JF, Verdier DD et al: The impact of overnight wear on the risk of contact lens-associated ulcerative keratitis. Arch Ophthalmol 112: 186-190, 1994.
- 8) Edmunds FR, Comstock TL & Reindei WT: Cumulative clinical results and projected incident rates of microbial keratitis with PureVision silicone hydrogel lenses. ICLC 27: 182-186, 2000.
- 9) McNally JJ, Chalmers RL, McKenney CD & Robirds S: Risk factors for corneal infiltrative events with 30-night continuous wear of silicone hydrogel lenses. Eye & Contact Lens 29: S153-S156, 2003.
- 10) Morgan PB, Efron N, Brennan NA, Hill EA et al: Risk factors for the development of corneal infiltrative events associated with contact lens wear. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 3136-3143, 2005.
- 11) Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Forde K et al: Factors affecting the morbidity of contact lens-related microbial keratitis: A population study. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 4302-4308, 2006.
- 12) Stapleton F, Keay L, Edwards K, Naduvilath T et al: The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. Ophthalmology 115: 1655-1662, 2008.
- 13) Dart JKG, Radford CF, Minassian D, Verma S et al: Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses—A case control study. Ophthalmology 115: 1647-1654, 2008.
- 14) 馬嶋慶直, 野川秀利, 江崎淳次: 高含水率ソフトコンタクトレンズの無水晶体眼に対する extended wear について. 日コレ誌 22: 299-306, 1980.
- 15) 岩崎直樹, 井上 徹, 浜野 孝, 松田 司他: 無水晶体眼に対する高含水率ソフトコンタクトレンズの連続装用による障害について. 日コレ誌 30: 38-43, 1988.
- 16) 脇田まり子, 岸下 仁, 伊東延子, 千葉奈緒子他: 各種コンタクトレンズ装用者にみられる眼障害の頻度について. 日コレ誌 31: 62-67, 1989.
- 17) 濱野 光: 角膜障害からみたコンタクトレンズの現状. 日コレ誌 37: 1-6, 1995.
- 18) 鈴木真貴子, 松野 裕, 鈴木 敬: ディスポーザブルソフトコンタクトレンズ装用者の角膜障害. 日コレ誌 37: 198-203, 1995.
- 19) 濱野 保, 光永サチ子, 小谷慎子, 濱野 孝他: コンタクトレンズ新規装用者における角結膜障害. 日コレ誌 39: 153-158, 1997.
- 20) 渡邊 潔, 前田直之: コンタクトレンズ装用による角膜障害の新しい分類と最近の傾向. 日コレ誌 40: 86-93, 1998.
- 21) 百瀬隆行, 伊東延子, 佐渡一成, 糸井素純他: ワンデーディスポーザブルソフトコンタクトレンズの苦情と障害. 日コレ誌 40: 113-115, 1998.
- 22) 大谷園子, 高橋康造, 村上 晶, 中安清夫: ソフトコンタクトレンズによる眼障害. 日コレ誌 44: 97-102, 2002.
- 23) 田中かつみ, 土至田 宏, 儘田直樹, 金井 淳他: 救急外来を受診したコンタクトレンズによる眼障害例の検討. 日コレ誌 46: 201-204, 2004.
- 24) 稲葉昌丸, 佐野研二, 濱野 孝: コンタクトレンズによる眼科救急の実態. 日コレ誌 49: 84-88, 2007.
- 25) 福田昌彦: コンタクトレンズ関連角膜感染症の実態と疫学. 日本の眼科 80: 693-698, 2009.

(2009年11月11日受付)

## 細菌性角膜炎からアcantアメーバ角膜炎に移行したと 考えられる1例

大谷史江<sup>\*1</sup> 宮崎 大<sup>\*1</sup> 池田欣史<sup>\*1</sup> 矢倉慶子<sup>\*1</sup> 井上幸次<sup>\*1</sup> 八木田健司<sup>\*2</sup>  
大山奈美<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> 鳥取大学医学部視覚病態学 <sup>\*2</sup> 国立感染症研究所寄生動物部 <sup>\*3</sup> 倉敷中央病院眼科

### A Case of Acanthamoeba Keratitis following Bacterial Keratitis

Fumie Otani<sup>1)</sup>, Dai Miyazaki<sup>1)</sup>, Keiko Yakura<sup>1)</sup>, Yoshitsugu Inoue<sup>1)</sup>, Kenji Yagita<sup>2)</sup> and Nami Oyama<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, <sup>2)</sup> Parasitism Zoology, Institute for National Infectious Disease, <sup>3)</sup> Division of Ophthalmology, Kurashiki Central Hospital

症例は35歳、男性で、2週間頻回交換ソフトコンタクトレンズを使用していた。左眼痛と視力低下に対し、近医眼科で抗菌薬、抗ウイルス薬を処方されたが軽快しないので鳥取大学眼科を紹介受診した。角膜中央に小円形の浸潤巣を認め、アcantアメーバ角膜炎と特定できる所見を認めず、まず細菌性角膜炎を疑い治療を開始したが、角膜擦過物のファンギフローラY<sup>®</sup>染色でアcantアメーバcystを検出したため、アcantアメーバ角膜炎と診断し治療を変更した。角膜擦過物のreal-time PCR (polymerase chain reaction)でもアメーバDNAが検出され、後にアcantアメーバが分離培養された。抗真菌薬の点眼および内服、クロルヘキシジン点眼ならびに病巣搔爬にて病巣は軽快したが、治療過程では病巣の中央が陥凹した。これはアcantアメーバ角膜炎の癒痕期には通常認めず、細菌性角膜炎における癒痕期の所見に一致すると考えられた。細菌感染がアcantアメーバ感染の温床となるといわれているが、本症例は角膜上でそれが生じていることを示唆する症例と考えられた。

The patient, a 35-year-old male who was a 2-week type frequent-replacement soft contact lens user, complained of pain and decreased visual acuity in his left eye. Since topical antibacterial and antiviral administration had resulted in no therapeutic response, he was referred to Tottori University Hospital. Initially, bacterial keratitis was suspected because of the presence of small, round infiltrates in the center of the cornea and no characteristic findings of acanthamoeba keratitis. The diagnosis, however, was subsequently changed to acanthamoeba keratitis, since acanthamoeba cysts were detected from the Fungiflora Y<sup>®</sup> staining of corneal scrapings. Later, acanthamoeba DNA was detected by real-time polymerase chain reaction of the corneal scrapings, and acanthamoeba was isolated by culturing. The lesion improved following the administration of topical and oral antifungals, topical chlorhexidine and epithelial debridement. The resultant scar formed a dent, which is characteristic of bacterial keratitis, but not of acanthamoeba keratitis. The findings in this case indicate that bacterial infection can be a base for acanthamoeba infection of the cornea.

(Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 27(6) : 805~808, 2010)

**Key words** : アcantアメーバ角膜炎, 細菌性角膜炎, ファンギフローラY<sup>®</sup>染色, acanthamoeba keratitis, bacterial keratitis, Fungiflora Y<sup>®</sup> stainig.

#### はじめに

アcantアメーバは淡水や土壌に広く分布する原生動物であり、アcantアメーバがひき起こす角膜炎は1974年に英国<sup>1)</sup>、1975年に米国<sup>2)</sup>において相ついで報告され、わが国で

は1988年に石橋ら<sup>3)</sup>によって初めて報告された。本来は外傷に伴い、非常にまれに認められる疾患であったが、近年コンタクトレンズ (CL) 装用者の重症角膜感染症として広く認められるようになり、特にここ数年わが国ではmultipur-

〔別刷請求先〕 大谷史江 : 〒683-8504 米子市西町 86 鳥取大学医学部視覚病態学

Reprint requests : Fumie Otani, M.D., Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishimachi, Yonago 683-8504, JAPAN

pose solution (MPS) を使用した頻回交換 CL の使用者での発症が急激に増加している<sup>4)</sup>。石橋ら<sup>3,5)</sup>は、その臨床経過を初期、移行期、完成期の3期に分類し、病期による臨床像の違いを明確にした。一方、塩田ら<sup>6)</sup>もアカントアメーバ角膜炎の病期分類を行っており、臨床経過を1. 初期、2. 成長期、3. 完成期、4a. 消退期、4b. 穿孔期、5. 癒痕期と5つに分類している。これは石橋ら<sup>3,5)</sup>の分類に末期像を追加した分類となっている。

アカントアメーバ角膜炎の初期の臨床所見は非常に多彩で、特徴的な所見がみられないと的確な診断をするのは困難であると思われる。今回筆者らは細菌性角膜炎の所見を呈した病巣から早期にアカントアメーバを検出し、治療し得た症例を経験したので報告する。

## I 症 例

患者：35歳、男性。

主訴：左眼痛、視力低下

現病歴：2週間頻回交換ソフトコンタクトレンズを使用していた。2週間で交換するものを、期限を超えて3週間程度装用することが多かった。洗浄保存にはMPSを使用していたが、こすり洗いはほとんど行っていなかった。平成20年9月8日より左眼痛と視力低下を自覚し、9月11日に近医受診し、左眼角膜炎の診断でレボフロキサシン点眼、プラノプラフェン点眼、ヒアルロン酸点眼を処方された。9月22日には羞明と眼痛が悪化したため倉敷中央病院眼科へ紹介された。左眼に角膜混濁を認め、レボフロキサシン点眼継続にて経過をみられるも、軽快しなかった。9月24日よりヘルペス感染を疑い、アシクロビル眼軟膏を追加された。9月29日には混濁部に潰瘍を生じ、前房内に炎症細胞が出現した。アシクロビル眼軟膏は中止し、10月1日にアカントア

メーバ感染疑いにて鳥取大学眼科（以下、当科）紹介受診となった。

初診時所見：視力は右眼0.1 (1.2×sph-7.0D)、左眼0.3 (0.6×sph-6.5D)であった。左眼結膜にはほぼ全周に強い毛様充血を認めた。角膜は全体に軽度の浮腫があり、瞳孔縁9時の位置に辺縁不明瞭な白色混濁を認め、混濁の周辺から角膜中央にかけてびまん性の表層混濁を呈していた(図1)。下方に強い輪部浮腫を伴っていたが、放射状角膜神経炎は認めなかった。角膜後面には多数の微細な角膜後面沈着物を認め、前房内には軽度の炎症細胞を認めた。

経過：白い円形の浸潤巣より、レボフロキサシン耐性菌による細菌感染を最も疑い、入院のうえ、モキシフロキサシン、マイクロマイシンの頻回点眼、オフロキサシン眼軟膏、セファゾリン点滴を開始した。また、病巣の擦過を行い、細菌・真菌培養へ提出するとともにグラム染色、ファンギフローラ

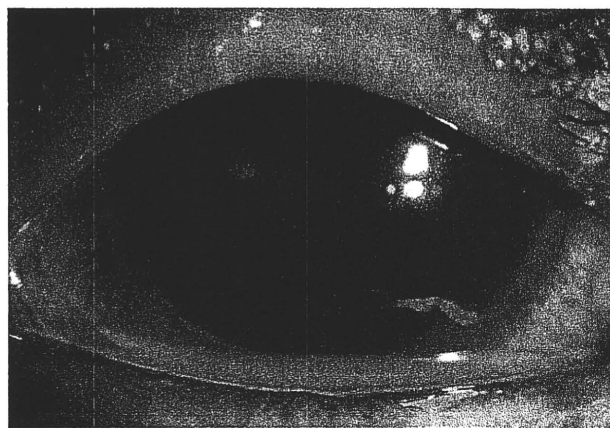


図2 入院翌日のフルオレセイン染色写真

9時の浸潤はやや拡大し、耳下側に向かって上皮の淡い混濁と不整が出現した。

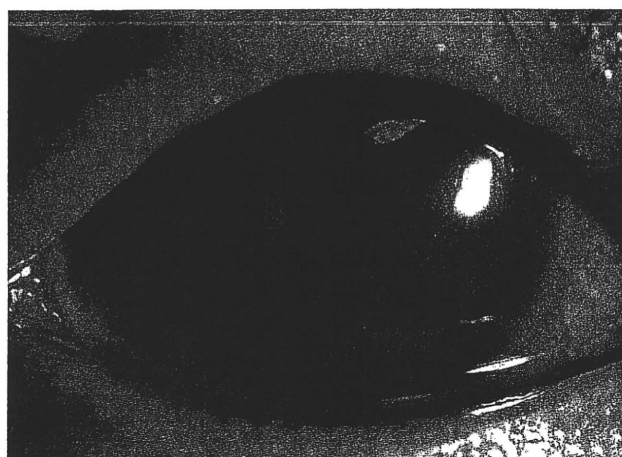


図1 初診時の前眼部写真

瞳孔縁9時の位置に辺縁不明瞭な白色混濁を認め、混濁の周辺から角膜中央にかけてびまん性の表層混濁を呈していた。



図3 治癒期の前眼部写真

病巣は全体に淡くなるとともに、中央が陥凹してきた。

Y<sup>®</sup> 染色を行い real-time PCR (polymerase chain reaction) で HSV (herpes simplex virus) と VZV (varicella-zoster virus) のスクリーニングを行った。入院翌日、初診時の角膜擦過物の検鏡を行ったところ、グラム染色ではグラム陽性球菌を検出した。ファンギフローラY<sup>®</sup> 染色ではアメーバ cyst と考えられる像が認められた。HSV, VZV の DNA は陰性であった。細菌に対する治療開始後、微細な角膜後面沈着物は著明に減少したが、毛様充血は依然強く、下方の輪部浮腫はむしろ増強していた。9時の浸潤はやや拡大し、病巣から耳下側へ向かって上皮の淡い混濁と不整が出現した(図2)。そこでアcantアメーバに対する治療に変更し、0.05% クロルヘキシジン液と0.2% フルコナゾールの頻回点眼、イトラコナゾールの内服、週2回の病巣搔爬を開始した。抗菌薬の使用はモキシフロキサシン点眼とオフロキサシン眼軟膏のみとした。また、再度確認のため混濁部の擦過を行い、real-time PCR にてアcantアメーバ DNA の検索を行い、国立感染症研究所へアメーバの分離培養を依頼した。その結果、real-time PCR では  $6.5 \times 10^3$  コピーのアcantアメーバ DNA が検出され、培養検査でも後にアcantアメーバが分離培養された。細菌、真菌培養は最終的に陰性であった。治療変更後、充血、輪部浮腫は徐々に軽快した。9時の病巣は全体に淡くなるとともに、中央が陥凹し、細菌性角膜炎における癒痕期と矛盾しない所見を呈してきた(図3)。10月21日(治療変更後18日目)には毛様充血、輪部浮腫も大きく改善した。混濁はさらに淡くなり、この日の混濁部の角膜擦過物の PCR からアメーバ DNA は検出されなかった。10月24日の擦過でもアメーバ DNA は検出されず、2回連続で陰性となったため、10月30日に当科退院となった。退院時視力は矯正0.7であった。退院後は紹介もとの倉敷中央病院にて通院加療中であり、発症約3ヵ月後の平成20年12月受診時の矯正視力は1.2と良好であった。

## II 考 按

アcantアメーバは広く土壌や淡水などに分布し、周囲の環境に応じて栄養型(trophozoite)と嚢子型(cyst)に変化するという特徴をもつ。栄養型は周囲の環境が好条件のときにみられ、細菌などの蛋白源を捕食し、増殖していく。嚢子型は周囲の環境が悪化したときにみられ、堅固なセルロース様構造をした二重壁に囲まれており、薬剤に抵抗性を示す<sup>7)</sup>。アcantアメーバ角膜炎は外傷やCL装用に伴う角膜障害からアcantアメーバが角膜内に侵入増殖して発症するといわれている。Jonesら<sup>2)</sup>の予備実験では、動物モデルを使って傷害角膜にアcantアメーバを感染させても、単独ではなかなか感染が成立せず、アcantアメーバと細菌を同時に接種すると感染が成立するとしている。アcantアメーバ属の大半は他の細菌類を捕食して増殖することがよく知られている

が、本症の患者のレンズケースからはアcantアメーバと同時に高頻度に細菌が分離培養されており<sup>8)</sup>、レンズケース内でのアcantアメーバの増殖に細菌が関与し、さらには本症発症に関連していると推測される。

アcantアメーバ角膜炎の初期病変は非常に多彩で、上皮型角膜ヘルペスによく似た偽樹枝状病変、放射状角膜神経炎、点状・線状・斑状の角膜上皮下混濁、角膜輪部の充血および浮腫、強い結膜毛様充血、前房内の炎症細胞の出現などが特徴であるといわれている<sup>5)</sup>。本症例においては、初診時から強い毛様充血と角膜輪部浮腫を認めていたが、アcantアメーバに特徴的とされる偽樹枝状病変、放射状角膜神経炎、斑状上皮下混濁は認めなかった。

一方、本症例では初診時より白い小円形の表層浸潤巣を呈しており、治癒過程においては浸潤巣の中央が陥凹してきた。これらの所見は細菌性角膜炎を示唆するものであり、特に癒痕期に平坦化や陥凹を示すことはアcantアメーバではあまりなく、形状変化が少ないことがアcantアメーバ角膜炎の一つの特徴であるといわれている。

本症例では、誤ったCL使用法により角膜上皮が障害を受け、そこにケース内で増殖した細菌とアメーバが付着し、まず増殖しやすい細菌が増え、細菌性角膜炎を起こしたと推測された。この時点で抗菌薬が投与され細菌は死滅し、この死滅した細菌を捕食してアメーバが増殖して、アcantアメーバ角膜炎を続発してきたと思われる。細菌感染がアcantアメーバ感染の温床となるといわれているが、本症例は角膜上でそれが生じていることを示唆する症例であると考えられた。

アcantアメーバ角膜炎の確定診断には病変部にアcantアメーバの寄生を証明する必要がある。角膜の病巣部から得られた擦過標本もしくは生検材料を用いて直接検鏡、分離培養でアメーバの検出を行う必要がある。しかしながら、病巣擦過物の直接検鏡はサンプルの採取に技術を要し病初期には検出されにくく、分離培養においては検出までに時間を要し、量的に少ないとうまく検出できないという欠点がある。現在では confocal microscopy, HRA (Heidelberg Retina Angiograph) corneal module や PCR による補助診断の併用も早期診断に有用であると報告されている。PCRにより培養検査でアcantアメーバが検出できなかった症例に対し、アcantアメーバ角膜炎の診断が可能であったとの報告<sup>9,10)</sup>、培養検査よりPCRのほうがアcantアメーバの検出感度が高いとの報告<sup>11)</sup>がなされている。

本症例では病巣擦過物の real-time PCR を行い、初診時の診断の一助とただだけでなく、入院中は治療効果判定の指標としても PCR を利用した。PCR は検体が微量でも検出可能であり、短時間で結果が得られることから、早期診断、早期治療が望まれるアcantアメーバ角膜炎において非常に有

用な検査であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Nagington J, Watson PG, Playfair TJ et al: Amoebic infection of the eye. *Lancet* 28: 1537-1540, 1974
- 2) Jones DB, Visvesvara GS, Robinson NM et al: *Acanthamoeba polyphaga* keratitis and *Acanthamoeba* uveitis associated with fatal meningoencephalitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 95: 221-232, 1975
- 3) 石橋康久, 松本雄二郎, 渡辺亮子ほか: *Acanthamoeba* keratitis の一例—臨床像, 病原体検査法および治療についての検討. *日眼会誌* 92: 963-972, 1988
- 4) 福田昌彦: コンタクトレンズ関連角膜感染症の実体と疫学. *日本の眼科* 80: 693-698, 2009
- 5) 石橋康久, 本村幸子: アカントアメーバ角膜炎の診断と治療. *眼科* 33: 1355-1361, 1991
- 6) 塩田 洋, 矢野雅彦, 鎌田泰夫ほか: アカントアメーバ角膜炎の臨床経過の病期分類. *臨眼* 48: 1149-1154, 1994
- 7) 山浦 常, 中川 尚, 木全奈都子: アカントアメーバ. 大橋裕一, 望月 學編. *眼微生物事典*, p260-267, メジカルビュー社, 1996
- 8) Jones DB: *Acanthamoeba*—The ultimate opportunist? *Am J Ophthalmol* 102: 527-530, 1986
- 9) Zamfir O, Yera H, Bourcier T et al: Diagnosis of *Acanthamoeba* spp. keratitis with PCR. *J Fr Ophthalmol* 29: 1034-1040, 2006
- 10) 並木美夏, 増田洋一郎, 浦島容子ほか: Polymerase chain reaction 法で診断されたアカントアメーバ角膜炎の1例. *臨眼* 57: 777-780, 2003
- 11) Ordan J, Steve M, Nigel M et al: Polymerase chain reaction analysis of corneal epithelial and tear samples in the diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 1261-1265, 1998

\* \* \*

## 重症コンタクトレンズ関連角膜炎全国調査

宇野 敏彦<sup>1)</sup>, 福田 昌彦<sup>2)</sup>, 大橋 裕一<sup>1)</sup>, 下村 嘉一<sup>2)</sup>, 石橋 康久<sup>3)</sup>  
 稲葉 昌丸<sup>4)</sup>, 井上 幸次<sup>5)</sup>, 植田 喜一<sup>6)</sup>, 江口 洋<sup>7)</sup>  
 白石 敦<sup>1)</sup>, 外園 千恵<sup>8)</sup>, 田川 義継<sup>9)</sup>, 近間泰一郎<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup>愛媛大学大学院医学系研究科視機能外科学分野, <sup>2)</sup>近畿大学医学部眼科, <sup>3)</sup>東鷲宮病院眼科, <sup>4)</sup>稲葉眼科, <sup>5)</sup>鳥取大学医学部視覚病態学  
<sup>6)</sup>ウエダ眼科, <sup>7)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部眼科学分野, <sup>8)</sup>京都府立医科大学医学部視覚機能再生外科学  
<sup>9)</sup>北海道大学大学院医学研究科眼科学, <sup>10)</sup>山口大学大学院医学系研究科眼科学

## 要 約

**目 的**：重症コンタクトレンズ(CL)関連角膜炎の本邦における現状を把握する。

**方 法**：日本 CL 学会および日本眼感染症学会の主導による全国調査として、参加承諾を得た 224 施設に対し、2007 年 4 月から 2 年間に入院治療を必要とした CL 関連角膜炎症例について臨床所見・細菌検査・CL 装用管理の状況などを調査した。

**結 果**：350 例が集積され、平均年齢 28.0 歳(9~90 歳)であった。角膜擦過物からアcantアメーバが 85 例、緑膿菌が 70 例で検出されていた。2 週間頻回交換ソフト CL 装用者が 196 例(56.0%)を占めていた。終日装用 CL を連続装用していたものが 77 例(22.0%)にのぼり、

CL のこすり洗いを毎日実施していたものは 67 例にとどまるなど、CL 装用およびそのケアについてさまざまな実態が浮き彫りとなった。

**結 論**：重症の CL 関連角膜炎ではアcantアメーバや緑膿菌が起炎菌であった症例が多く含まれていた。CL に関する正しい使用方法についての啓発と社会的管理体制の構築が望まれる。(日眼会誌 115 : 107—115, 2011)

**キーワード**：コンタクトレンズ, 感染性角膜炎, アcantアメーバ, 緑膿菌

Survey of Severe Contact Lens-associated  
Microbial Keratitis in Japan

Toshihiko Uno<sup>1)</sup>, Masahiko Fukuda<sup>2)</sup>, Yuichi Ohashi<sup>1)</sup>, Yoshikazu Shimomura<sup>2)</sup>, Yasuhisa Ishibashi<sup>3)</sup>  
 Masamaru Inaba<sup>4)</sup>, Yoshitsugu Inoue<sup>5)</sup>, Kiichi Ueda<sup>6)</sup>, Hiroshi Eguchi<sup>7)</sup>, Atsushi Shiraishi<sup>1)</sup>  
 Chie Sotozono<sup>8)</sup>, Yoshitsugu Tagawa<sup>9)</sup> and Taiichirou Chikama<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Ehime University, Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Kinki University School of Medicine

<sup>3)</sup>Higashiwashinomiya Hospital

<sup>4)</sup>Inaba Eye Clinic

<sup>5)</sup>Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University

<sup>6)</sup>Ueda Eye Clinic

<sup>7)</sup>Department of Ophthalmology, Institute of Health Biosciences, University of Tokushima Graduate School

<sup>8)</sup>Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>9)</sup>Department of Ophthalmology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>10)</sup>Department of Ophthalmology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

## Abstract

**Purpose** : To understand the current state of severe contact lens (CL)-associated microbial keratitis in Japan.

**Method** : The survey was conducted by the Japan Contact Lens Society and the Japanese Association

for Ocular Infection in 224 facilities from April 2007 to March 2009. Patients who were diagnosed with CL-associated microbial keratitis and hospitalized for treatment were enrolled. Clinical characteristics of the keratitis, microbiologic findings and the status of

別刷請求先 : 791-0295 東温市志津川 愛媛大学大学院視機能外科学分野 宇野 敏彦 E-mail : uno@m.ehime-u.ac.jp

(平成 22 年 8 月 18 日受付, 平成 22 年 11 月 15 日改訂受理)

Reprint requests to : Toshihiko Uno, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Ehime University, Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Touon-shi, Ehime-ken 791-0295, Japan

(Received August 18, 2010 and accepted in revised form November 15, 2010)

CL hygiene were studied.

**Results :** A total of 350 patients were investigated, with an average age of 28.0 (9-90) years. *Acanthamoeba* was identified in 85 (24.3%) corneal specimens and *Pseudomonas aeruginosa* in 70 (20.0%) cases. One hundred ninety six (56.0%) patients were frequent replacement soft CL users. Extended wearing of daily-use CLs was found in 77 (22.0%) patients. Only 67 cases maintained good CL hygiene by daily rubbing-washing and the poor CL care situation was reviewed.

**Conclusion :** The most frequently detected pathogenic microorganism was *Acanthamoeba*, followed by *Pseudomonas aeruginosa*. Our survey showed the importance of keeping good CL hygiene by proper lens care, and improvement of CL-related social regulations is urgently needed.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 107-115, 2011)

**Key words :** Contact lens, Microbial keratitis, *Acanthamoeba*, *Pseudomonas aeruginosa*

## I 緒 言

コンタクトレンズ(CL)装用における角膜障害には軽度の点状表層角膜症や充血をはじめ多彩なものがあるが、なかでも感染症は高度の視力低下を来しうる最も重篤な合併症である。近年行われた感染性角膜炎全国サーベイランス<sup>1)</sup>によると、30歳未満の症例の約9割がCL装用者であり、CLが若年者の視機能を脅かしている現状が浮き彫りとなった。CL関連角膜感染症(CL装用に起因すると考えられる角膜感染症)は緑膿菌を中心とした細菌性のものが主流であるが、近年アカントアメーバによるきわめて難治な感染症も増加しており<sup>2,3)</sup>、大きな社会問題といえる。

CL関連角膜感染症の発症にはいくつかの要因が挙げられる。CLは角膜の酸素不足、上皮の障害を起こしうるもので、角膜表面を易感染状態にするものと考えられる。異物や微生物が付着したCLは身のまわりに存在する環境微生物を眼表面に運ぶ、いわばキャリアーとして働く。さらにCLと角結膜の間は涙液によるwash out効果が及びにくくなる<sup>4)</sup>。近年CLケアにおいて多目的用剤(multi-purpose solution : MPS)が使用されることが多いが、この際重要なステップであるこすり洗いやすすぎが徹底されていない、CLケースの交換が定期的になされていない、眼科医による定期検査を受けていないなど、装用者側の問題も数多く指摘されるところである。

日本CL学会および日本眼感染症学会は重症CL関連角膜感染症の実態を把握する目的で2年間の全国調査を行った。最初の1年5か月間については中間報告がなされているが<sup>5)</sup>、今回、全期間の結果を報告するとともにCL関連角膜感染症の実態さらにはCL装用者の現状について考察してみたい。

## II 対象および方法

2007年2月にすべての日本眼科学会専門医制度認定研修施設(1,155施設)に対し、調査協力の可否について問い合わせを行い、参加承諾が得られた224施設(19.4%)で実施した。対象は2007年4月から2009年3月ま

での2年間にCL装用が原因と考えられる角膜感染症で入院加療を必要とした症例である。担当医に対するアンケートと患者用のアンケートを用意し、web上での登録を依頼した。

担当医への調査内容は、性別、年齢、発症眼、自覚症状、初診時視力、前眼部所見、塗抹検鏡所見、分離培養結果、治療薬、外科的処置の有無、3か月後の転帰、3か月後の視力であった。患者に対するアンケート内容はCLの種類、装用時間、週あたりの装用日数、装用方法、消毒の種類、週あたりの洗浄回数、週あたりの消毒の頻度、こすり洗いの有無、レンズケースの交換頻度、定期検査の頻度、1日ディスポーザブルCLの使用期間、2週間頻回交換ソフトCL(frequent replacement soft CL : FRSC)の使用期間、定期交換(1, 3か月)ソフトCL(SCL)の使用期間、装用方法遵守の程度、処方された施設、購入先であった。なお、CLおよびCLケア用品の発売状況を鑑み、患者用アンケート用紙は2008年4月からは一部を改変した。

## III 結 果

### 1. 対象症例数および性別・年齢

対象となった症例は350例で、男性が195例、女性が155例であった。年齢は平均28.0歳(9歳~90歳)であった。

### 2. 発症眼および自他覚所見

角膜感染症の発症眼が右眼のみであるものが160例(45.7%)、左眼のみが157例(44.9%)、両眼に発症したものが33例(9.4%)であった。自覚症状については表1に示す。眼痛、充血、視力低下が主な症状として挙げられた。初診時矯正視力および初診時の前眼部所見についてはそれぞれ図1、表2に示す。手動弁以下の64例(18.3%)を含め、矯正視力0.09以下が172例(49.1%)であり、高度な視力低下を来していた症例が多くみられた。前眼部所見については毛様充血をはじめ、角膜浸潤あるいは角膜潰瘍、前房内細胞、角膜浮腫が高率に認められた。アカントアメーバ角膜炎に特徴的とされる放射状角膜神経炎は78例(22.3%)にみられた。



表 1 自覚症状

	症例数	%
眼痛	308	88.0
充血	298	85.1
視力低下	238	68.0
流涙	147	42.0
異物感	128	36.6
眼脂	95	27.1
その他	20	5.7

(重複回答可)

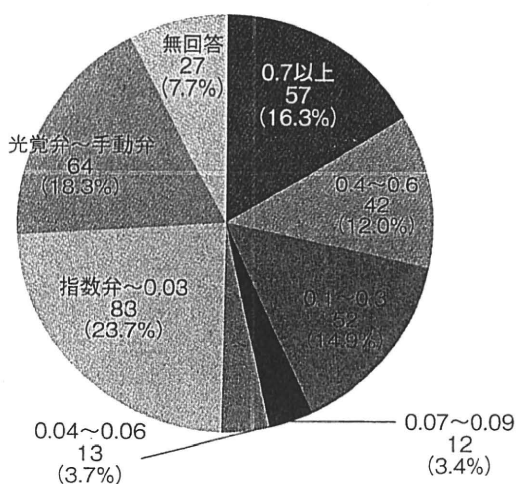


図 1 初診時矯正視力。

### 3. 細菌学的検査

塗抹検鏡検査が行われたのは 278 例 (79.4%) であった。検体の採取部位別の結果を表 3 に示す。角膜病巣から得られた検体からアカントアメーバが 68 例、グラム陰性桿菌が 40 例、グラム陽性球菌が 20 例で確認された。この他、検鏡陽性数が多かった検体として CL ケースが挙げられる。CL ケースからも角膜病巣と同様にアカントアメーバおよび、グラム陰性桿菌が多く検出されていた。なお、今回の調査ではどの部位の検体を塗抹検鏡検査に供したかについての情報がなかったため、検出率についての検討はできなかった。

培養検査は 333 例 (95.1%) で施行されていた。うち何らかの微生物が検出されたのが 228 例、陽性率は 68.5% であった。検体の採取部位別の結果を表 4 に示す。角膜病巣からは緑膿菌が 70 例、アカントアメーバが 56 例で同定されていた。その他、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、セラチアなどもみられたがいずれも数例程度であった。CL ケースからの検出菌としては緑膿菌 39 例の他、セラチア 17 例、その他のグラム陰性桿菌が 34 例とグラム陰性桿菌が多数検出されていた。アカントアメーバも CL ケースから 32 例で検出されていた。なお、角膜病巣から検鏡・培養のいずれかでアカントアメーバ

表 2 前眼部所見

	症例数	%
毛様充血	318	90.9
角膜浸潤	258	73.7
前房内細胞	237	67.7
角膜浮腫	228	65.1
角膜潰瘍	194	55.4
眼瞼腫脹, 発赤	126	36.0
Descemet 膜皺襞	109	31.1
前房蓄膿	95	27.1
角膜後面沈着物	84	24.0
放射状角膜神経炎	78	22.3
眼脂	83	23.7
角膜膿瘍	82	23.4
輪状浸潤	62	17.7
円板状浸潤	57	16.3
偽樹枝状角膜炎	34	9.7
前房内フィブリン	34	9.7
免疫輪	31	8.9
衛星病巣	11	3.1
endothelial plaque	11	3.1
角膜穿孔	5	1.4
hyphate ulcer	5	1.4
虹彩後癒着	2	0.6

(重複回答可)

が検出された症例は 85 例であった。

### 4. 治療薬

治療として点眼など眼局所に用いられた薬剤を表 5 に示す。ニューキノロン系の点眼薬および眼軟膏が頻用されており、セフメノキシム・アミノグリコシド系の点眼薬も多く多くの症例で使用されていた。アゾール系薬剤の点眼 (自家調整) が全体の約 30% の症例で処方されるなど、ピマリシン点眼・眼軟膏などを含めた抗真菌薬も多く多くの症例で使われていた。

### 5. 外科的処置および 3 か月後の転帰

調査対象施設受診後 3 か月以内に外科的処置として角膜搔爬は 126 例 (36.0%)、角膜移植は 7 例 (2.0%) で施行されていた。角膜移植症例のうち角膜擦過物から黄色ブドウ球菌が同定されているものが 1 例、緑膿菌が 3 例、アカントアメーバが 1 例であった。

3 か月後の転帰について表 6 に示す。治療が継続中であるものが 106 例 (30.3%) であった。治癒症例については治癒までの期間についても調査をしているが、1 か月以上を要しているものが 84 例と治癒症例 145 例中 57.9% を占めていた。

受診 3 か月後の矯正視力について回答の得られた症例は 284 例であり、このうち 0.7 以上確保したものが 177 例 (62.3%) であった。しかし、0.09 以下の矯正視力しかなかった症例も 40 例 (14.1%) 認められた (図 2)。

### 6. 発症時使用していた CL の種類および装用方法

角膜炎感染症発症時使用していた CL の種類を表 7 に示す。2 週間 FRSCCL が 196 例 (56.0%) と過半数を占めて

表 3 塗抹検鏡

菌種	グラム陽性球菌	グラム陽性桿菌	グラム陰性球菌	グラム陰性桿菌	糸状菌	アカントアメーバ
角膜病巣	20	16	5	40	2	68
結膜囊	2	2	0	3	0	0
眼脂	1	0	0	5	0	0
コンタクトレンズ	5	1	2	8	0	6
コンタクトレンズケース	11	9	6	30	3	21
その他	1	0	1	0	0	2

表 4 分離培養にて検出された主要菌

菌種	黄色ブドウ球菌	表皮ブドウ球菌	ゴリネバクテリウム	緑膿菌	セラチア	その他のグラム陰性桿菌	アスペルギルス	アカントアメーバ
角膜病巣	3	5	6	70	3	4	0	56
結膜囊	1	3	4	3	1	1	0	0
眼脂	0	1	1	8	1	0	0	0
コンタクトレンズ	4	2	2	20	5	13	0	4
コンタクトレンズケース	2	3	5	39	17	34	1	32
その他	0	1	0	5	1	3	0	1

表 5 治療薬(眼局所)

種別	薬剤	症例数	%
抗菌	オフロキサシン 眼軟膏	207	59.1
	レボフロキサシン 点眼	172	49.1
	セフメノキシム 点眼	147	42.0
	アミノグリコシド系 点眼	141	40.3
	ガチフロキサシン 点眼	102	29.1
	モキシフロキサシン 点眼	36	10.3
	その他の抗菌薬(抗生物質) 点眼	26	7.4
	アミノグリコシド系 結膜下注射	26	7.4
	その他の抗菌薬(抗生物質) 眼軟膏	19	5.4
	その他の抗菌薬(抗生物質) 結膜下注射	12	3.4
	その他のニューキノロン系 点眼	10	2.9
トスフロキサシン 点眼	9	2.6	
抗真菌	アゾール系 点眼(自家調整)	107	30.6
	ピマリシン 点眼・眼軟膏	84	24.0
	ミカファンギン 点眼(自家調整)	28	8.0
その他	アトロピン 点眼	128	36.6
	消毒薬 点眼(自家調整)	106	30.3
	ミドリンP® 点眼	69	19.7
	副腎皮質ステロイド 点眼	21	6.0
	その他 点眼	8	2.3
	非ステロイド性抗炎症薬 点眼	6	1.7

いた。続いて症例数の多いものとして定期交換 SCL 56 例(16.0%)、1 日ディスプレイザブル CL 26 例(7.4%)が挙げられた。

1 日の CL 装用時間および週あたりの CL 装用日数について図 3, 4 にそれぞれ示す。8~16 時間未満の装用が 169 例(48.3%)と最も多かったが、16 時間以上の装用も 121 例(34.6%)みられた。装用日数については毎日装用するものが 263 例(75.1%)であった。連続装用か終日装用かの観点から CL の種類と実際の装用方法につい

て調査した結果が表 8 である。「終日装用の CL を終日装用していた」が 186 例(53.1%)と最も多かったが、「終日装用の CL を連続装用していた」が 77 例(22.0%)と少なからず認められた。

#### 7. 使用していた消毒薬

CL の消毒薬の種類について、回答のあった 227 例のうち MPS を使用していた例が 212 例(93.4%)であった。この他、過酸化水素が 14 例(6.2%)、煮沸消毒が 1 例(0.4%)みられたが、ヨード製剤を用いていたという回答はなかった。

#### 8. ケアの方法

CL を外したのち再装用するまでのケアの方法に関し、CL の洗浄、消毒、こすり洗い、CL ケースの交換についてそれぞれ図 5, 6, 7, 8 に結果を示す。CL の洗浄については、「毎日洗浄していた」は 135 例(38.6%)にとどまっていた。「時々洗浄していた」、「ほとんど洗浄していなかった」、「まったく洗浄していなかった」など、CL の洗浄が十分行われていないと考えられる例も一定数みられていた(図 5)。CL の消毒についても洗浄とほぼ同様の結果であった(図 6)。CL のこすり洗いについては、「毎日こすり洗いしていた」は 67 例(19.1%)であり、「時々こすり洗いしていた」53 例(15.1%)、「ほとんどこすり洗いしていなかった」61 例(17.4%)、「まったくこすり洗いしていなかった」60 例(17.1%)の 3 つを合わせると 174 例(49.7%)にもものぼった(図 7)。CL ケースの交換については特に交換までの期間を決めていないものが多く、「不定期に交換していた」、「ほとんど交換していなかった」、「まったく交換していなかった」を合わせると 174 例(49.7%)と約半数を占めていた(図 8)。

表 6 3 か月後の転帰

		症例数	%
治療中		106	30.3
治癒		145	41.4
治癒までの期間			
	1 週以内	3 (2.1)*	
	1~2 週	19 (13.1)	
	2 週~1 か月	28 (19.3)	
	1~2 か月	42 (29.0)	
	2 か月を超える	42 (29.0)	
	無回答	11 (7.6)	
転院		53	15.1
来院しなくなった		12	3.4
無回答		34	9.7

\*：括弧内の数字は治癒 145 例中の割合を百分率で表している。

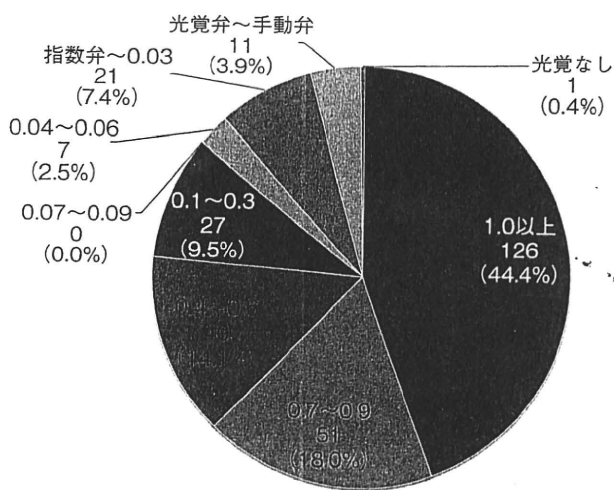


図 2 3 か月後の矯正視力.

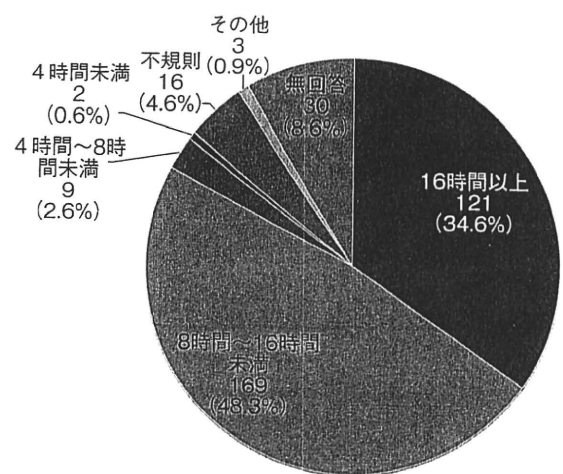


図 3 1日のコンタクトレンズ(CL)装着時間.

表 7 発症時使用していたコンタクトレンズ(CL)

	症例数	%
1日ディスプレイザブルCL	26	7.4
1週間連続装着ディスプレイザブルCL	4	1.1
2週間頻回交換ソフトCL(FRSCL)	196	56.0
定期交換(1か月, 3か月)SCL	56	16.0
従来型SCL	9	2.6
カラーCL	17	4.9
ハードCL	17	4.9
オルソケラトロジーレンズ	2	0.6
無回答	23	6.6

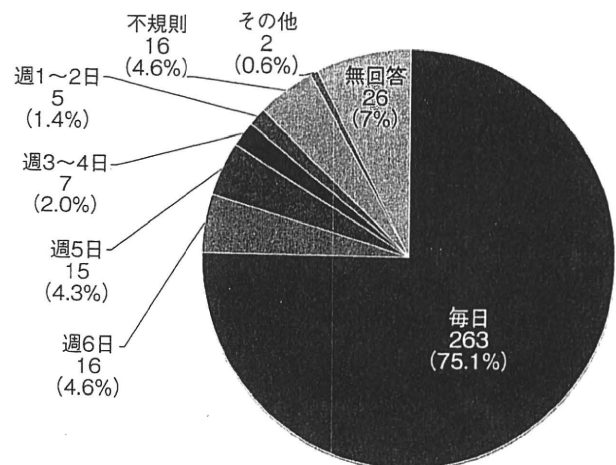


図 4 週あたりのCL装着日数.

### 9. 定期検査

CLの定期検査の頻度について図9に結果を示す。「不定期に受けていた」、「ほとんど受けていなかった」、「まったく受けていなかった」など、特定の受診間隔を定めていなかった例が162例(46.3%)を占めていた。

### 10. CLの使用期間

SCLは従来型を除き使用期間が定められている。この使用期間が遵守されているかについてレンズのタイプ

別にアンケート結果をまとめた。1日ディスプレイザブルCL装着者26例のうち「1日」と規定どおりの使用期間を守っていたものは12例(46.2%)のみであった(表9)。同様に2週間FRSCL, 定期交換SCLについての結果を表10, 11にそれぞれ示す。症例数の多い2週間FRSCL

表 8 CL 装用方法

	症例数	%
終日装用のCLを終日装用していた	186	53.1
終日装用のCLを連続装用していた	77	22.0
連続装用可能なCLを終日装用していた	30	8.6
連続装用可能なCLを連続装用していた	16	4.6
無回答	41	11.7

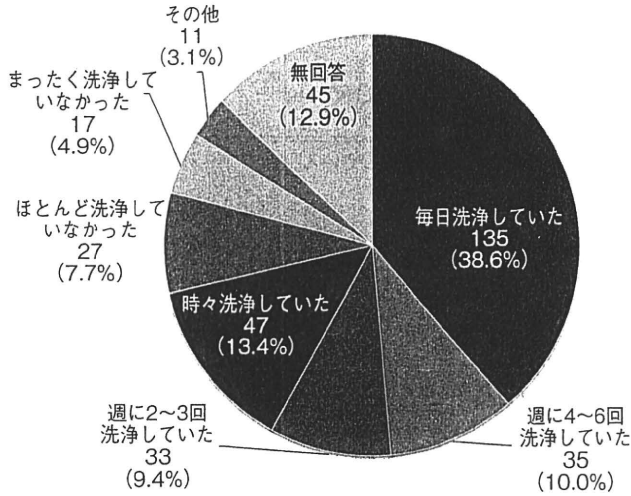


図 5 CL の洗浄.

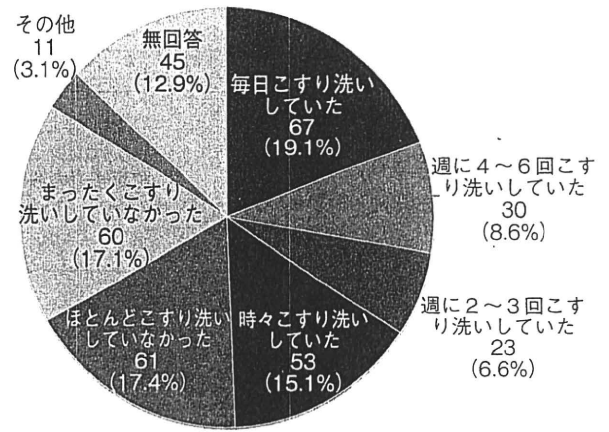


図 7 CL のこすり洗い.

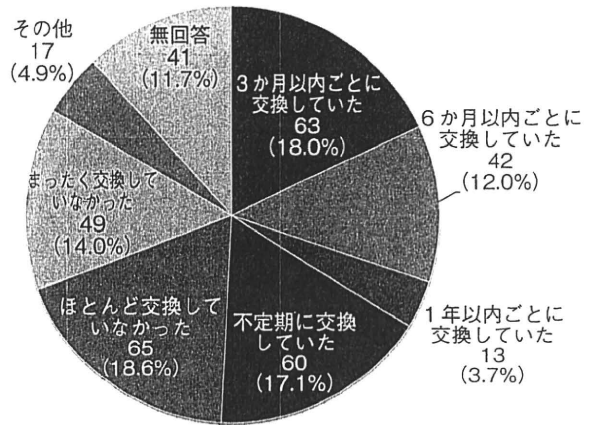


図 8 CL ケースの交換.

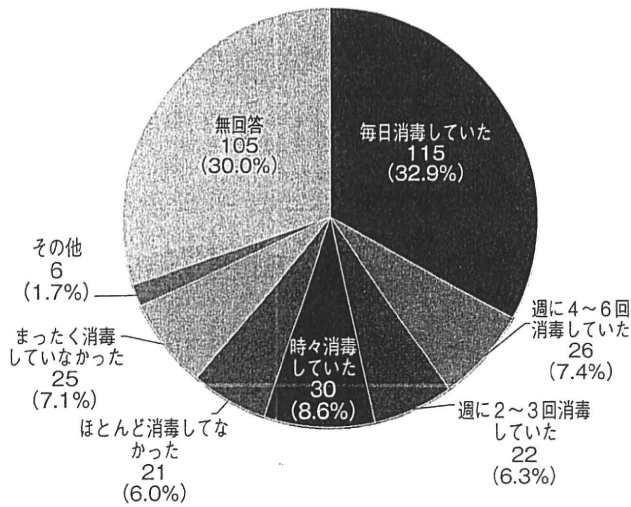


図 6 CL の消毒.

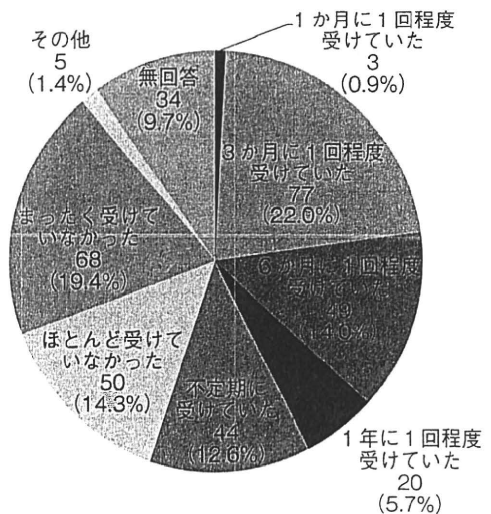


図 9 CL の定期検査.

において「2週間以内」の使用期間であったものは74例であり回答のあった177例のうち41.8%のみという結果であった。

11. CL 装用方法の遵守

「CL 装用方法を守っていたか?」という総括的な質問に対し、「守っていた」あるいは「ほぼ守っていた」と答えたものが合計188例あり、回答のあった273例の68.9%であった(表12)。

12. CL を処方された施設・購入先

CL 処方を受けた施設およびCL 購入先について表13, 14に示す。処方施設として一般眼科診療所が137例(39.1%), CL 量販店に隣接する眼科診療所が112例(32.0%)であった。医師の処方を受けなかったというも