

Table 2
Genotypes of Japanese *E. histolytica* samples using tRNA-linked STR markers.

| Outcome of infection | Sample no | Sequence type ^a | | | | | | | Genotype ^b |
|----------------------|----------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------|-----------------------|
| | | D-A | A-L | N-K2 | R-R | S ^{TGA} -D | S-Q | | |
| Asymptomatic | KU5 | 5DA | 4AL | 10NK | 10RR | 15SD | 4SQ | J1 | |
| | KU14 | 5DA | J5AL | 13NK | 2RR | J1SD | 4SQ | J2 | |
| | KU26 | 13DA | J7AL | 10NK | 3RR | 15SD | 4SQ | J3 | |
| | KU27 ^c | J1DA | J6AL | J1NK | 5RR | 12SD | J3SQ | J4 | |
| | KU31 | 8DA | J8AL | 10NK | 5RR | 12SD | J2SQ | J5 | |
| Diarrhea | KU3 | 5DA | 4AL | 10NK | 10RR | 15SD | 4SQ | J1 | |
| | KU1 | 5DA | J5AL | J2NK | 2RR | 16SD | 4SQ | J6 | |
| | KU2 | 5DA | 4AL | J3NK | 6RR | 9SD | J4SQ | J7 | |
| | KU10 | 5DA | 4AL | 1NK | 6RR | 15SD | 4SQ | J8 | |
| | KU46 | 5DA | 4AL | 1NK | 6RR | 15SD | 4SQ | J8 | |
| | KU15 | 15DA | J8AL | J3NK | 5RR | 12SD | J1SQ | J9 | |
| | KU16 | 6DA | J4AL | J3NK | 6RR | 9SD | J1SQ | J10 | |
| | KU23 | 6DA | J1AL | J4NK | 3RR | 15SD | 4SQ | J11 | |
| | KU32 | 8DA | J8AL | J3NK | 5RR | 9SD | J1SQ | J12 | |
| | KU45 | 15DA | J8AL | J3NK | 5RR | 9SD | J1SQ | J13 | |
| | KU47 | 8DA | J2AL | 10NK | 5RR | 15SD | 4SQ | J14 | |
| | KU50 | 15DA | J8AL | J3NK | 5RR | 9SD | 4SQ | J15 | |
| | Amebic liver abscess | ALA-3 | 5DA | 4AL | 10NK | 10RR | 15SD | 4SQ | J1 |
| | | ALA-10 | 5DA | 4AL | 10NK | 10RR | 15SD | 4SQ | J1 |
| | | ALA-1 | 5DA | 4AL | 1NK | 6RR | 15SD | 4SQ | J8 |
| ALA-2 | | 5DA | 4AL | 1NK | 6RR | 15SD | 4SQ | J8 | |
| ALA-5 | | 5DA | 4AL | 1NK | 6RR | 15SD | 4SQ | J8 | |
| ALA-6 | | 5DA | 4AL | 1NK | 6RR | 15SD | 4SQ | J8 | |
| C726 | | 15DA | J8AL | J3NK | 5RR | 9SD | J1SQ | J13 | |
| ALA-4 | | 15DA | J8AL | J3NK | 5RR | 9SD | J1SQ | J13 | |
| ALA-14 | | 15DA | J8AL | J3NK | 5RR | 9SD | J1SQ | J13 | |
| KU8 | | 15DA | J8AL | J3NK | 5RR | 9SD | J1SQ | J13 | |
| KU48 | | 15DA | J8AL | J3NK | 5RR | 9SD | J1SQ | J13 | |
| ALA-13 | | 5DA | 4AL | 10NK | 10RR | 15SD | J2SQ | J16 | |
| ALA-8 | | 6DA | 4AL | J3NK | 5RR | 9SD | J2SQ | J17 | |
| ALA-9 | | 6DA | J3AL | J4NK | J1RR | 15SD | 4SQ | J18 | |
| ALA-17 | | 6DA | J3AL | 17NK | J1RR | 15SD | 4SQ | J19 | |
| ALA-7 | | 8DA | J2AL | 10NK | 5RR | 12SD | J2SQ | J20 | |
| KU11 | 15DA | J8AL | J3NK | 6RR | 15SD | 4SQ | J21 | | |
| ALA-12 | 15DA | J8AL | 10NK | 5RR | 12SD | J2SQ | J22 | | |
| ALA-15 | 15DA | J2AL | 10NK | 5RR | 9SD | J2SQ | J23 | | |
| ALA-16 | 15DA | J2AL | 10NK | 5RR | 9SD | J2SQ | J23 | | |

^a STR sequence types unique to an individual group (i.e., asymptomatic, diarrhea, or liver abscess) are shown in bold/italics.

^b Genotypes shared by >1 group are shown in bold and underlined (J1), double-underlined (J8), or dotted-underlined (J13).

^c Unique STR sequence types in 4 loci of the asymptomatic KU27 isolate are shown in bold/italics/underlined; 2 non-unique STR type are shown in bold/underlined.

3.2.2. Diarrhea/dysentery and ALA samples

Of the 12 diarrhea/dysentery isolates, 8 genotypes were distinct from those found in the other groups (i.e., ALA and asymptomatic). Eight unique genotypes were also found exclusively in the ALA group (J16 to J23). Our findings reaffirm the results obtained in the previous study by Ali *et al* [11], where they identified unique genotypes linked with intestinal and extraintestinal amebiasis. The dominant genotypes among strains causing both diarrhea/dysentery and ALA were J8 and J13. Genotype J1 was seen in all groups, while J8 and J13 were also found in 4 and 5 ALA-derived isolates, respectively. The shared genotypes observed between the diarrhea/dysentery and ALA in the present study suggests an inherent limitation of STR to predict isolates that cause the two major forms of symptomatic infections.

3.3. Unique STR sequence types in 9 Japanese *E. histolytica* samples: possible markers in identifying virulent and avirulent strains of *E. histolytica*

Sixteen STR sequence types unique to individual groups (i.e., asymptomatic, diarrhea/dysentery, and ALA) were identified in 9 genotypes/samples (Table 2, Fig. 3). Twelve out of the 16 STR sequence types were unique to the Japanese *E. histolytica* samples. A half of these 16 sequence types (13DA/J1DA, J6AL/J7AL, J1NK/13NK,

J1SD, and J3SQ) were uniquely found in 3 asymptomatic cases. On the other hand, types J1AL/J4AL, J2NK, 16SD, and J4SQ were identified in 4 diarrhea/dysentery isolates, and types J3AL, 17NK, and J1RR in 2 ALA samples. Although it was previously suggested that STR polymorphism cannot be directly linked to the virulence of *E. histolytica* [21], the highly polymorphic STR types in a relatively small sample size of the asymptomatic group should justify the use of these STRs in differentiating the avirulent strains from virulent strains, and eventually lead to an understanding of the reasons behind the spectrum of the virulence. However, since the number of isolates showing symptom-specific STR types was also small, these premises need to be tested further.

3.4. The unique features of STR types of the KU27 isolate

One remarkable finding in the present study is the unique STR sequence types exhibited by the KU27 isolate. This strain was isolated from an asymptomatic cyst carrier and showed distinct STR sequence types in the D-A, A-L, N-K2, and S-Q loci. It also showed unique patterns in the SREHP gene and locus 1–2 [8]. The locus 1–2 also contains internal repeats and is now termed as locus D-A [9,21]. In the present study, the insertion of one repeat unit (CTTTATTAC) in the first block of the D-A locus singled out KU27 from the rest of the samples (Fig. 2A). Base substitution and arrangement of the repeats in the fourth repeat block of the A-L locus discriminated KU27 from KU14, another asymptomatic isolate with the same STR fragment length (Fig. 2B). Variation in the number of repeats, arrangement, and base substitution in two blocks of the repeat unit of the S-Q locus differentiated KU27 from the rest of asymptomatic isolates (Fig. 2E). The STR sequence pattern of KU27 was most remarkable in the N-K2 locus, where 5 additional repeats of the TTAGTATA stretch were present (Fig. 2C), and, with 45 repeats, is also the longest STR repeats identified to date [14]. It was suggested that replication slippage during DNA replication and repair gives rise to length changes in microsatellite DNA. These mutations correspond to the unrepaired regions of DNA strands supposed to be restored by a mismatch repair system [26]. It is not known if all tRNA genes with intergenic STR regions are transcribed and whether all are functional [10,14].

3.5. Polymorphism in the *in vivo* virulence of *E. histolytica* isolates from asymptomatic cases

To support the unique nature of KU27, which belongs to the typical pathogenic zymodeme II, and to confirm whether the STRs unique to asymptomatic isolates can be used as surrogate markers for avirulence, animal challenge of HM-1 and 3 representative asymptomatic isolates (KU14, KU26, and KU27) was performed (Table 3). KU14, KU26, and HM-1 induced ALA formation, occupying about 35 to 43% of the total weight of infected livers, while no abscess was observed in hamsters infected with KU27 even after the inoculum's size was doubled. The xenically grown KU27 isolate also failed to infect the caeca of gerbils and the C3H/HeJ mice, which are known to be susceptible to intestinal *E. histolytica* infection (S. Kobayashi, unpublished data).

The weight of ALA formed by KU14 and KU26 isolates was comparable to that of the virulent reference strain HM-1 (p-value, 0.828 and 0.384, respectively; Table 3). Thus, the isolates of genotypes J2 and J3 have the capacity to induce ALA in hamsters, indicating that not all of the isolates derived from asymptomatic cases are avirulent *in vivo*. These data suggest that factors other than parasite genotype, such as the presence of bacteria, and host immune system, determine the outcome of infection, as previously suggested [1,3,27–29]. It is also possible that patients infected with J2 and J3 genotypes had a latent invasive amebic infection that was not detected at the time of study. Alternatively, STR typing may not be robust enough to predict the behavior of all isolates from asymptomatic cases, thus more studies

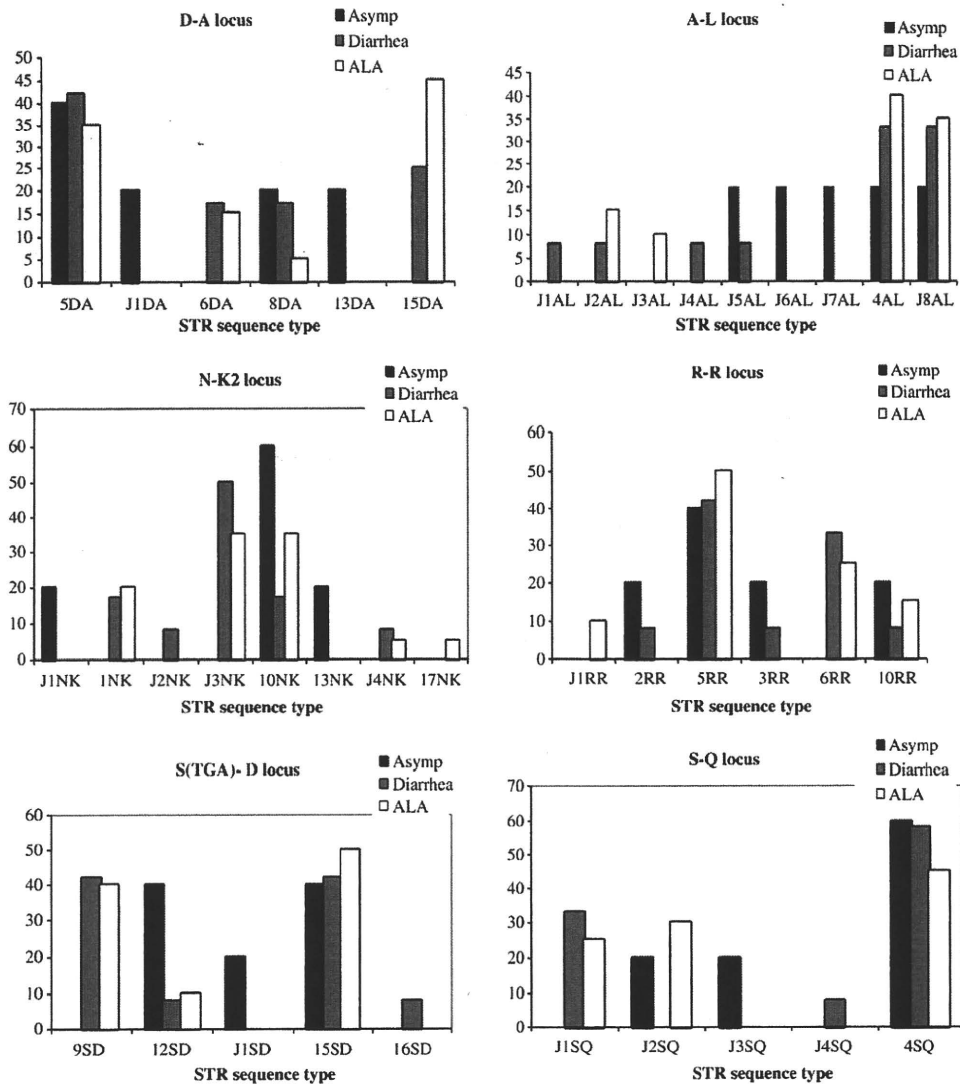


Fig. 3. Frequency distribution of the STR types among different outcomes of infections.

are needed to strengthen predictions regarding pathogenicity based on STR sequences.

3.6. The KU27 isolate represents a new avirulent strain of *E. histolytica*

Genotype J4 and its 4 STR types unique to KU27 are potential surrogate markers for the avirulence of an isolate. Previous microarray studies that used the non-virulent Rahman strain pinpointed specific genes whose expression are potentially linked with the avirulent

phenotype [30,31]. However, it remains questionable whether the Rahman strain is avirulent because it was previously known to cause ALA in animals, although its virulence has already been attenuated [13,32]. Thus, our avirulent KU27 strain could be a good representative isolate in mining new avirulence-associated genes. In summary, our present work identified a prototype avirulent *E. histolytica* strain and its genetic markers. It needs to be further determined whether this avirulence-associated genotype is shared by other clinical isolates or unique to this strain.

Table 3

In vivo animal challenge of representative asymptomatic isolates.

| Isolate | ^a Body weight on day 6 (mean ± S.E.) | Abscess weight in grams (mean ± S.E.) | Total liver weight in grams (mean ± S.E.) | Percentage (%) of abscess (mean ± S.E.) | p-value vs KU27 | p-value vs HM-1 |
|-------------------|---|---------------------------------------|---|---|-----------------|-----------------|
| KU27 | 68.6 ± 2.48 ^b | 0 ± 0 | 4.12 ± 0.375 | 0 ± 0 | | <0.0001 |
| KU26 | 59.0 ± 7.48 | 2.72 ± 0.625 | 6.70 ± 1.26 | 35.3 ± 15.2 | 0.0006 | 0.828 |
| KU14 | 60.5 ± 2.31 | 2.92 ± 0.553 | 6.73 ± 0.479 | 43.3 ± 6.40 | <0.0001 | 0.384 |
| HM-1 ^c | 47.3 ± 2.2 | 2.03 ± 0.620 | 5.13 ± 0.301 | 39.7 ± 1.8 | <0.0001 | |

^a Average body weight (in grams) of 5 Syrian hamsters after 6 days of infection.

^b Mean and standard deviation.

^c Positive control.

Acknowledgments

We thank Dr. Jun Suzuki of Tokyo Metropolitan Institute of Public Health for providing C726, Drs. Haruyoshi Tomita and Yasuyoshi Ike, Gunma University Graduate School of Medicine, for the use of the sequencing apparatus and technical assistance on direct sequencing of PCR fragments, and Mr. Gil M. Penuliar for careful proofreading of the manuscript. This work was supported in part by a grant for research on emerging and re-emerging infectious diseases from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan to T.N., Grant-in-Aids for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan to T.N. (18GS0314, 18050006, and 18073001), and a grant for research to promote the development of anti-AIDS pharmaceuticals from the Japan Health Sciences Foundation to T.N.

References

- [1] Stanley S. Amoebiasis. *Lancet* 2003;361:1025–34.
- [2] Tanyuksel M, Petri Jr WA. Laboratory diagnosis of amoebiasis. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:713–29.
- [3] Duggal PR, Haque R, Roy S, Mondal D, Sack RB, Farr BM, et al. Influence of human leukocyte antigen class II alleles on susceptibility to *Entamoeba histolytica* infection in Bangladeshi children. *J Infect Dis* 2004;189:520–6.
- [4] Ali IKM, Clark CG, Petri Jr WA. Molecular epidemiology of amoebiasis. *Infect Genet Evol* 2008;8:698–707.
- [5] Ayeh-Kumi PF, Ali IKM, Lockhart LA, Gilchrist CA, Petri Jr WA, Haque R. *Entamoeba histolytica*: genetic diversity of clinical isolates from Bangladesh as demonstrated by polymorphisms in the serine-rich gene. *Exp Parasitol* 2001;99:80–8.
- [6] Ghosh S, Frisardi M, Ramirez-Avila L, Descoteaux S, Sturm-Ramirez K, Newton-Sanchez OA, et al. Molecular epidemiology of *Entamoeba* spp evidence of a bottleneck (demographic sweep) and transcontinental spread of diploid parasites. *J Clin Microbiol* 2000;38:3815–21.
- [7] Haghghi A, Kobayashi S, Takeuchi T, Thammapalerd N, Nozaki T. Geographic diversity of genotypes among *Entamoeba histolytica* field isolates. *J Clin Microbiol* 2003;41:3748–56.
- [8] Haghghi A, Kobayashi S, Takeuchi T, Masuda G, Nozaki T. Remarkable genetic polymorphism among *Entamoeba histolytica* isolates from a limited geographic area. *J Clin Microbiol* 2002;40:4081–90.
- [9] Zaki M, Meelu P, Sun W, Clark CG. Simultaneous differentiation and typing of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. *J Clin Microbiol* 2002;40:1271–6.
- [10] Clark CG, Ali IKM, Zaki MB, Loftus J, Hall N. Unique organization of tRNA genes in *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol* 2006;146:24–9.
- [11] Ali IKM, Mondal U, Roy S, Haque R, Petri Jr WA, Clark CG. Evidence for a link between parasite genotype and outcome of infection with *Entamoeba histolytica*. *J Clin Microbiol* 2007;45:285–9.
- [12] Loftus B, Anderson I, Davies R, Alismark UCM, Samuelson J, Amedeo P, et al. The genome of the protist parasite *Entamoeba histolytica*. *Nature* 2005;433:865–8.
- [13] Clark CG, Cecilia U, Alismark M, Hofer M, Saito-Nakano Y, Ali V, et al. Structure and content of the *Entamoeba histolytica* genome. *Adv Parasitol* 2007;65:51–190.
- [14] Tawari B, Ali IKM, Scott C, Quail MA, Berriman M, Hall N, et al. Patterns of evolution in the unique tRNA gene arrays of the genus *Entamoeba*. *Mol Biol Evol* 2008;25:187–98.
- [15] Nozaki T, Kobayashi S, Takeuchi T, Haghghi A. The diversity of clinical isolates of *Entamoeba histolytica* in Japan. *Arch Med Res* 2005;37:276–8.
- [16] Infectious Agents Surveillance Report. Amoebiasis/Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Disease; 2007. p. 103–4.
- [17] Robinson GL. The laboratory diagnosis of human parasitic amoebae. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1968;62:285–94.
- [18] Kobayashi S, Imai E, Haghghi A, Khalifa S, Tachibana H, Takeuchi T. Axenic cultivation of *Entamoeba dispar* in newly designed yeast extract-iron-gluconic acid-dihydroxyacetone-serum medium. *J Parasitol* 2005;91:1–4.
- [19] Suzuki J, Kobayashi S, Murata R, Tajima H, Hashizaki F, Yanagawa Y, et al. A survey of amoebic infections and differentiation of an *Entamoeba histolytica*-like variant (JSK2004) in non-human primates by a multiplex polymerase chain reaction. *J Zoo Wildl Med* 2008;39:370–9.
- [20] Tachibana H, Kobayashi S, Okuzawa E, Masuda G. Detection of pathogenic *Entamoeba histolytica* DNA in liver abscess fluid by polymerase chain reaction. *Int J Parasitol* 1992;22:1193–6.
- [21] Ali IKM, Zaki M, Clark CG. Use of PCR amplification of tRNA gene-linked short tandem repeats for genotyping *Entamoeba histolytica*. *J Clin Microbiol* 2005;43:5842–7.
- [22] Benson G. Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucleic Acids Res* 1999;27:573–80.
- [23] Ali IKM, Solaymani-Mohammadi S, Akhter J, Roy S, Gorrini C, Calderaro A, et al. Tissue invasion by *Entamoeba histolytica*: evidence of genetic selection and/or DNA reorganization events in organ tropism. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:e219.
- [24] Okamoto M, Kawabe T, Ohata K, Togo G, Hada T, Katamoto T, et al. Amebic colitis in asymptomatic subjects with positive fecal occult blood test results: clinical features different from symptomatic cases. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:934–5.
- [25] Yoshikawa I, Murata I, Yano K, Kume K, Otsuki M. Asymptomatic amoebic colitis in a homosexual man. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2306–8.
- [26] Ellegren H. Microsatellite: simple sequences with complex evolution. *Nature Rev Genet* 2004;5:435–43.
- [27] Haque R, Mondal D, Duggal P, Kabir M, Roy S, Farr BM, et al. *Entamoeba histolytica* infection in children and protection from subsequent amoebiasis. *Infect Immun* 2006;74:3815–21.
- [28] Padilla-Vaca F, Ankri S, Bracha R, Koole LA, Mirelman D. Down regulation of *Entamoeba histolytica* virulence by monoxenic cultivation with *Escherichia coli* O55 is related to a decrease in expression of the light (35-kilodalton) subunit of the Gal/GalNAc lectin. *Infect Immun* 1999;67:2096–102.
- [29] Mirelman D. Ameba-bacterium relationship in amoebiasis. *Microbiol Rev* 1987;51:272–84.
- [30] Davis P, Schulze J, Stanley SJ. Transcriptomic comparison of two *Entamoeba histolytica* strains with defined virulence phenotypes identifies new virulence factor candidates and key differences in the expression patterns of cysteine proteases, lectin light chains, and calmodulin. *Mol Biochem Parasitol* 2007;151:118–28.
- [31] MacFarlane RC, Singh U. Identification of differentially expressed genes in virulent and non-virulent *Entamoeba* species: potential implications for amoebic pathogenesis. *Infect Immun* 2006;74:340–51.
- [32] Mattern C, and Keister D. Experimental Amoebiasis II Hepatic amoebiasis in the newborn hamster *Am J Trop Med Hyg* 1977;26:403–11.



総説

コンタクトレンズ関連角膜炎の診断と治療

井上 幸次

〔要 約〕

近年増加しているコンタクトレンズ（CL）関連角膜炎については、CL 装用状況に関する詳細な問診や細隙灯顕微鏡検査の特徴（緑膿菌での輪状膿瘍、アcantアメーバ角膜炎での放射状角膜炎や横長楕円の円板状浸潤など）、そして角膜擦過物の塗抹検鏡・培養の結果から適切な

抗微生物薬を選択して使用することが重要である。細菌性ではニューキノロン系点眼とセフトリム点眼の併用がよく使用されているが、アミノグリコシド系点眼の使用が見直されてよい。アcantアメーバ角膜炎では薬物治療の効果が低く、病巣掻爬が重要である。

はじめに

近年、コンタクトレンズ（CL）に関連して生じる角膜炎が増加しており、特にCL 装用者の若年化もあいまって、10-20代での増加が顕著である¹⁾。本稿では、2007年に公表された感染性角膜炎診療ガイドラインに記載されている基本的な事項も含めて²⁾、CL 関連角膜炎の診断と治療について概説したい。

I. 病歴（問診）

CL 装用者が目の不調を訴えて来院した際に、特に充血・異物感・乾燥感に加えて、眼痛・眼脂・視力低下を認めるか問診することが重要である。後3者が揃って認められる場合は感染が強く疑われる。また、感染を起こす患者はレンズケアに問題があることが多いので、その使用について詳細に問診する必要がある。具体的には商品名、装用日数・時間（誤用の有無）、CLの洗浄の有無、CLのこすり洗いの有無、CLレンズケースの定期交換の有無、消毒の種類とmultipurpose solution (MPS)の商品

名、水道水使用の有無、CL 装用時の手洗いの有無、などについて問診する。その患者にレンズケアの重要性を認識させ、今後の予防に資する点からもこれらの問診は重要である。

また、CLの種類は起炎菌を推定するのにある程度役にたつ、定期交換や従来型のCLではグラム陰性桿菌の感染が、使い捨てのCLではグラム陽性球菌の感染が多く認められる¹⁾。

II. 臨床所見

1) 基本的所見

細隙灯顕微鏡検査を行う前に眼瞼浮腫・眼瞼発赤・眼脂・流涙などの肉眼所見にも注意を払う必要がある。CL 装用者がアデノウイルス結膜炎に罹患するケースもあるわけなので、そちらがより疑われれば先にアデノウイルス抗原検出免疫クロマトグラフィー法を行うべきであろう。

細隙灯顕微鏡検査ではまず角膜における感染病巣をしっかりと把握する。細菌性・真菌性角膜炎では感染した部位に浸潤・膿瘍・潰瘍を生じる。アcantアメーバについては、初期は点状・斑状・線状の

上皮混濁あるいは上皮下混濁のみで明確な病巣がわかりにくいのが特徴といえる。

感染の場合、角膜病巣に目を奪われがちだが、充血・前房内細胞・前房蓄膿・角膜後面沈着物・角膜浮腫・角膜穿孔などの副次的所見が、診断や重症度の判定・治療の有効性の判定の上で重要である。

2) 非感染性の浸潤との鑑別診断

CL 装用者には、感染性でない非感染性の浸潤が生じるので、その鑑別は重要である。原因としては、CL による機械的な刺激や酸素不足、MPS アレルギーが言われている。非感染性の浸潤はより小さく(通常直径 1 mm 以下)、境界がより明瞭で、周辺部に近く(最周辺部の小混濁の多発は MPS アレルギーを疑わせる)、前房細胞や角膜後面沈物は伴わず、上皮欠損も伴わないかあっても小さいのが特徴である^{3),4)}。ただ、そのような病巣であっても軽い感染を生じている可能性は否定できないので、通常は CL を中止するとともに、抗菌薬点眼を処方する。感染が否定できない状況でいきなりステロイド点眼を処方するのは危険である。

3) 起炎菌による臨床所見の特徴

グラム陽性球菌では円形の限局性膿瘍となる。典型例は黄色ブドウ球菌によるものである。肺炎球菌によるものではより重症となり、前房蓄膿を伴うこともある。また、潰瘍病変が生体防御能の弱い中央方向へ移動することがあり、匍行性角膜潰瘍と言われている。ただ、通常の角膜感染症では代表的な起炎菌であるが、CL 関連角膜感染症の起炎菌としては肺炎球菌は少ない。

グラム陰性桿菌の代表である緑膿菌による感染では、輪状膿瘍となるのが特徴である。また、その周囲の角膜がスリガラス状混濁を呈するのが特徴である(図 1)。

ただ、このような起炎菌による臨床的な特徴はあくまで典型例の場合であり、臨床の現場ではそうでない場合が非常に多いことを理解しておく必要がある。たとえば緑膿菌感染でも限局性膿瘍を示すことがある。また、CL は臨床所見を著しく修飾する。たとえば通常の外傷性ではあまり認められない多発性の病巣や両眼性の感染が CL に関連した感染では普通に認められる。

真菌は CL 関連角膜感染症の起炎菌として頻度は低い、治療が細菌と異なってくるため、角膜真菌

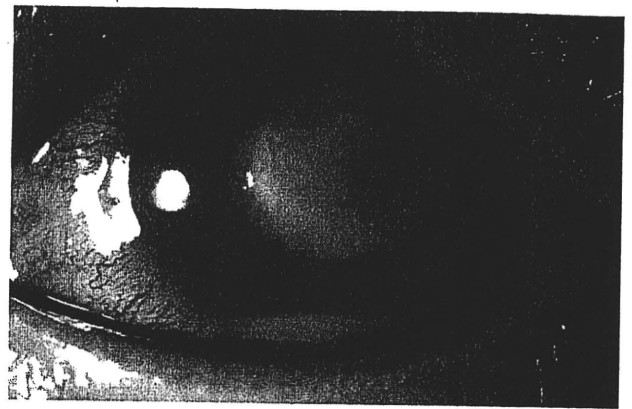


図 1 緑膿菌による CL 関連角膜感染症
輪状膿瘍と前房蓄膿を認める。

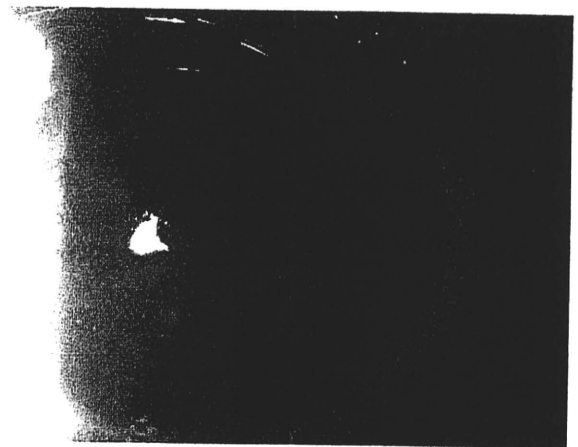


図 2 アカントアメーバ角膜炎に認められる
放射状角膜神経炎
周辺部角膜から中央部角膜に向かう放射状の屈曲する線状の浸潤を複数認める。

症の特徴とされている堅い盛り上がった病巣や hyphate ulcer (菌糸の伸張により辺縁がギザギザと不整になった潰瘍)、endothelial plaque (角膜内皮面に認められる円板状の大きな付着物) など糸状菌に特徴的とされている所見に注意して鑑別をする必要がある。また、酵母菌の病巣についてはむしろブドウ球菌に似ていることを知っておく必要がある。

アカントアメーバ角膜炎の臨床所見は上記の細菌性や真菌性とは大きく異なり、初期は上皮の不整と混濁や偽樹枝状角膜炎の状態を呈し、単なる上皮障害や角膜ヘルペスとの鑑別が難しい。このような初期例において鑑別上もっとも役立つのが放射状角膜神経炎 (radial keratoneuritis) であり、角膜中央ばかりに気をとられずに、周辺部角膜をよく観察することが重要である(図 2)。また、アカントアメー

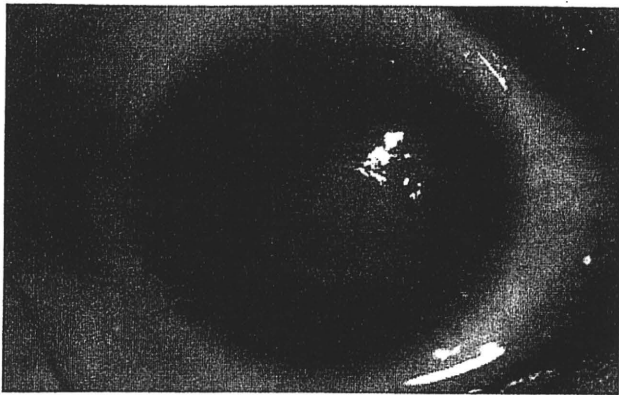


図3 アカントアメーバ角膜炎による円板状浸潤
粗雑で境界不整な横長楕円の円板状浸潤を認める。
この例では中央の上皮が欠損しており、円板状潰瘍といえる。

バ角膜炎では初期の段階から強い毛様充血と輪部浮腫を認めることも特徴である。アカントアメーバ角膜炎は進行すると円板状・輪状の浸潤・潰瘍を呈するが、角膜ヘルペスの時の円板状角膜炎では境界が比較的明瞭で性状が均一な正円となるのに比較して、アカントアメーバ角膜炎では境界不整で性状が粗雑な横長楕円を呈する(図3)。

III. 塗抹検鏡

上述したように、CLは感染の病態を修飾するので、臨床所見で起炎菌が推測できる例はむしろ少数であり、実際には病巣を擦過して起炎菌を同定することがきわめて重要である。

塗抹検鏡については、感染性角膜炎診療ガイドラインにその方法や注意事項が詳しく述べられている²⁾が、ただ、ガイドラインに記載された方法が唯一の方法ではないので、その施設に応じたやり方を工夫していけばよいと思われる。たとえば、ガイドラインでは擦過に、Kimura spatulaを推奨しているが、自分が使いやすい器具であればスパーテルでも、27ゲージ針でもよい。また、採取したサンプルの塗抹にあたって、サンプル量が比較的多ければ転がすように塗抹し、少なければスタンプを押すようにすると書かれているが、角膜炎の場合、多くはサンプル量が十分でなく、スタンプ法をせざるをえない。

アカントアメーバ・真菌については、パーカーインク KOH法が基本とされているが、現在パーカーインクは入手困難なため、ファンギフローラ Y[®] 染

色が役立つ。この方が検鏡に不慣れな検者でもアカントアメーバ・真菌と判定しやすい。

IV. 培養検査

細菌や真菌の培養は通常の検査施設で行なわれているが、アカントアメーバについてはごく一部の検査施設でしか施行されておらず、アカントアメーバの培養として他の培養と別に特別に依頼する必要がある。

培養検査を提出するにあたっての注意事項を列記する。

- ① 培養は穿孔しているなどの特殊な事情がある場合を除いて必ず角膜病巣擦過物を検体とする。
- ② 依頼時に疑う菌名・菌群を明記し、目標菌群に優先順位を付記する。これによって、材料をどの培地に優先的に塗布するか、あるいは選択培地を追加するかどうかについて検査施設で考慮できるため、培養の検出率が向上する。
- ③ 検体採取にあたって綿棒を使用する場合は、細い脱脂綿棒(ダクロン)を使用する。これは、脂肪酸を含むものは菌の増殖を阻害するからである。
- ④ 輸送培地をすぐその日のうちに検査施設に輸送できない場合は4-8℃にて保存する。温度があがると輸送培地の中で菌が増殖することによって、採取した状態とは異なる菌量となり、起炎菌が増殖の遅い菌の場合、起炎菌でない雑菌が増えて、それを拾うことになってしまうからである。
- ⑤ 角膜炎のように検体量が少ない疾患では、輸送培地への綿棒の抜き差しで検体のロスがあるので、時間をおかずに検査室で培養してもらえる場合は、乾燥防止に0.5 ml程度生食を入れただけの滅菌チューブにサンプルを採取した綿棒を入れた状態で検査室へ送る方が輸送培地よりもむしろ検出率が上がる。

起炎菌については、外眼部には多くの常在菌が存在するため、塗抹検鏡の結果と分離菌名の比較、分離菌名と炎症像の特徴の確認、分離菌名と薬剤治療効果(感受性スペクトル)などを考慮し、総合的に決定する必要がある。

薬剤感受性については、一般に minimum inhibitory concentration (MIC) によって判定され

るが、R (resistant;耐性) と判定された場合でも、点眼薬の場合は濃度が非常に高いため効果が得られる場合もあることを知っておく必要がある。

V. 治療

1) 細菌性角膜炎

治療方針としては、「起炎菌を同定できるまで、あるいは同定できないときには、患者背景、発症誘因および角膜所見に基づいて起炎菌を推測し、治療計画を立てる。起炎菌を推測できない場合には、角膜炎の主な原因菌を網羅できるようにニューキノロン系とβ-ラクタム系を併用する」と感染性角膜炎診療ガイドラインに記載されている²⁾。これが確かに基本であるが、この原則にはニューキノロン系としてレボフロキサシン点眼、そしてその前身としてオフロキサシン点眼が主として使用されていたことが寄与している。つまり、これらの点眼についてはレンサ球菌に対する効果についての懸念があり、セフメノキシム点眼を併用する治療が行われてきたという歴史的背景があるのである。しかし、現在はトスフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシンなどレンサ球菌を含めたグラム陽性球菌により強い新しいニューキノロン系点眼が使用できるようになってきており、必ずしもβ-ラクタム系併用を必要としないと考えられる。あるいは新しい組み合わせの治療があってもよいといえる。たとえばセフメノキシムよりも後述するアミノグリコシド系点眼の方がよい場合もあるだろう。

細菌性角膜炎に抗菌点眼薬を使用する場合、1時間1回点眼が原則である。夜間は点眼がしにくいいため眠前に抗菌眼軟膏を塗布する。また、前房蓄膿を伴うような重症例では、抗菌薬の点滴静注を併用する(グラム陽性菌ならセフェム系、グラム陰性桿菌ならカルバペネム系)。内服の併用はあまり意味がない。

感染性角膜炎における耐性菌で最大の問題はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) であり、上述のニューキノロン系とβ-ラクタム系の両方が効かない。その場合、バンコマイシンがやはり有効であり、点眼や眼軟膏³⁾として用いることができる。ただ、保険適用のない使用方法であることに留意が必要である。

ガイドラインでは「アミノグリコシド系はレンサ球菌には無効である」となっており²⁾、確かにMICでみるとその通りであるが、点眼薬をそのまま菌液と4分間混ぜて短時間の殺菌力とその後の静菌作用の持続をみる postantibiotic bactericidal effect (PABE) という指標でみると、レンサ球菌にも効果があるとの報告がある⁶⁾。現在の前眼部・外眼部感染症の治療があまりにニューキノロン系に偏りすぎていることから、アミノグリコシド系点眼の強い殺菌力と静菌作用の持続力は見直されてよいと思われる。

細菌性角膜炎におけるステロイド点眼の使用は、確実に抗菌薬が効いている場合は、治療途中から使用することによって、治療を早め、癒痕をより軽くするのに役立つ。もし使用するならベタメタゾン点眼のような強いものを使用した方がよい。それがためられる症例では逆にステロイド点眼は使用すべきではないであろう。また、感染性角膜炎で最初からステロイド点眼を使用するのは論外である。

それ以外に瞳孔管理のためのミドリンP[®]点眼、アトロピン点眼を使用する。非ステロイド系抗炎症薬点眼やヒアルロン酸点眼の使用は感染性角膜炎においては意味がない。

2) 真菌性角膜炎

真菌性角膜炎に対する眼局所用の医療用医薬品としては、ポリエン系のピマリシン点眼液・眼軟膏しかないが、自家調整の形ながら、アゾール系、キャンディン系の薬剤を用いることができる。特にアゾール系で新しく使用できるようになったポリコナゾールが、フザリウムに対する有効性や1%という高濃度で点眼可能でしかも上皮障害も少ないことから有用である⁷⁾。

3) アカントアメーバ角膜炎

石橋らが提唱している3者併用療法⁸⁾、すなわち病巣搔爬と抗アメーバ作用のある薬剤の局所投与と抗真菌薬の全身投与の3つを組み合わせる方法が広く行われている。抗アメーバ作用のある薬剤としては抗真菌薬のフルコナゾール、ミコナゾール、ポリコナゾール、ピマリシンが使用されているが、シストには効果がなく、ビグアナイド系消毒薬のクロルヘキシジンや polyhexamethylene biguanide (PHMB) の点眼併用が必要である。

病巣搔爬を行うポイントを列挙する。

- ① 異常と思われる部分も含めてその周囲の一見正常なところを含めて搔爬する。
- ② 中央により多くアメーバがいるので、それを周辺に押し広げるように搔爬するのではなく、周辺から中央へ向かってかき寄せるように搔爬する。
- ③ 上皮にまだ限局している段階では上皮の搔爬でよいが、実質に進展している場合は実質も搔爬する。

現状ではアcantアメーバに対する薬物治療には限界があり、病巣搔爬を治療の中心におかざるをえない。

おわりに

CL 関連角膜感染症は健康な若い人に突然生じ、その人の社会的な activity に大きく影響する。それだけに我々眼科医の適切な対応が強く望まれる疾患である。今後 CL 装用者のますますの低年齢化に伴い、更に増加していくことも危惧され、予防も含めて我々眼科医の果たすべき責務は大きい。

[文 献]

- 1) 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) 日本眼感染症学会 感染性角膜炎診療ガイドライン作成委員会：感染性角膜炎診療ガイドライン。日眼会誌 111 : 769-809, 2007.
- 3) Stein RM, Clinch TE, Cohen EJ, et al: Infected vs sterile corneal infiltrates in contact lens wearers. Am J Ophthalmol 105 : 632-636, 1988.
- 4) Robboy MW, Comstock TL, Kalsow CM: Contact lens-associated corneal infiltrates. Eye & Contact lens 29 : 146-154, 2003.
- 5) 外園千恵：バンコマイシンの自家調整眼軟膏の調整法と使用法について教えてください。あたらしい眼科 17 (臨増) : 46-48, 2000.
- 6) 砂田淳子, 上田安希子, 井上幸次, 他：感染性角膜炎全国サーベイランス分離菌における薬剤感受性と市販点眼薬の postantibiotic effect の比較。日眼会誌 110 : 973-983, 2006.
- 7) 小松直樹, 堅野比呂子, 宮崎大, 他：ポリコナゾール点眼が奏効した *Fusarium solani* による非定型的な角膜真菌症の 1 例。あたらしい眼科 24 : 499-501, 2007.
- 8) Ishibashi Y, Matsumoto Y, Kabata T, et al: Oral itraconazole and topical miconazole with debridement for Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol 109 : 121-126, 1990.

Q2 最近の感染性角膜炎の日本での動向は？

井上幸次*

1. コンタクトレンズ関連の角膜炎が増加し、特に若年層で顕著である。
2. 細菌としては黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌、セラチア、モラクセラが主要起炎菌である。
3. 頻回交換コンタクトレンズではグラム陰性桿菌、使い捨てコンタクトレンズではグラム陽性球菌の感染が多い。
4. ニューキノロン系点眼とセフェム系点眼の併用が広く行われているが、新たな組み合わせや別系統の抗菌薬の積極的な使用が望まれる。
5. 耐性菌やアcantアメーバ・真菌などの難治例の対応が大きな課題である。

はじめに

最近の感染性角膜炎の動向について、2006年に日眼会誌に掲載された多施設共同研究によるサーベイランスの結果を要約して解説する¹⁾。

感染性角膜炎サーベイランスの目的と方法

近年、抗菌点眼薬の進歩により、以前よりはるかに効果的に感染性角膜炎を治療できるようになってきている。しかし、一方で抗菌薬に耐性を示す細菌や抗菌薬の無効な真菌・アcantアメーバによる感染の例も多く経験されるようになってきている。また、角膜感染の契機として重要な位置を占めているコンタクトレンズ (CL) 装用についても、そのトレンドが急速に変化してきている状況が別にある。これらのさまざまな要因の変化に伴って、感染性角膜炎の様相も変化してきていると思われる。

しかし、単独の施設による報告は多くなされているものの²⁻⁵⁾、全国規模で多施設の状況を広くまとめたサーベイランスは行われていなかった。そこで、わが国における動向を把握する目的で、このスタディが企画された。

方法として2003年1年間に全国の参加24施設(眼感染症専門家を擁する施設で大学病院から個人開業医までを含む)に来院した細菌・真菌・アcantアメーバによると思われる感染性角膜炎患者全例について、その患者背景・治療に関して調査するとともに、角膜から分離された菌について薬剤感受性を検討した(その結果については別の論文にまとめられ、本特集でも別項目で解説される)。

感染性角膜炎サーベイランスの結果

以下が結果の要約である。

- 1) 全261例が集積された。内訳は男性128例、女性133例、右眼132例、左眼118例、両眼11例であった。
- 2) 角膜よりの分離菌陽性は113例であり、分離菌陰性は141例であった。分離菌の内訳はグラム陽性球菌63株、グラム陰性桿菌42株、グラム陽性桿菌10株、嫌気性菌4株、真菌12株(うち酵母菌9株、糸状菌3株)、アcantアメーバ2株であった。グラム陽性球菌としては黄色ブドウ球菌(17株、うちメチシリン耐性5株)、表皮ブドウ球菌(17株、うちメチシリン耐性5株)、肺炎球菌(11株)が、グラム陰性桿菌としては緑膿菌(9株)・セラチア(5株)・モラクセラ(5株)が3大起炎菌といえた。
- 3) 年齢分布は20歳代と60歳代にピークを有する2

* 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 36-1 鳥取大学医学部視覚病態学

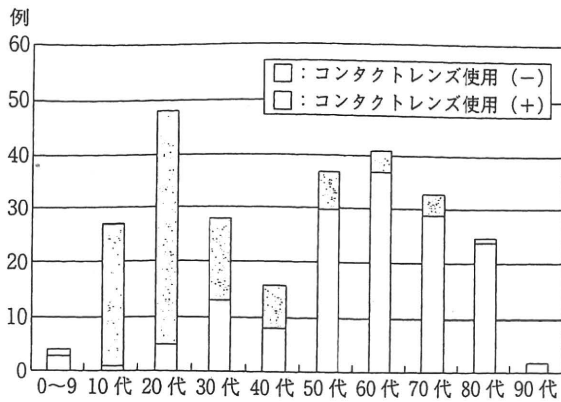


図1 年齢分布と感染時のコンタクトレンズ使用 (文献1より)

峰性を示した。また、一方のピークである20歳代のCL使用率が89.8%であり、10歳代のCL使用率はそれよりさらに高く94.1%であった(図1)。

4) CL装用

CL使用例は109例(41.8%)であった。うち48例(44.0%)で誤使用が認められた。

CLの種類と起炎菌については頻回交換ソフトコンタクトレンズ(SCL)、従来型のSCLではグラム陰性桿菌が多いのに対して、使い捨てSCL、治療用SCLではグラム陽性球菌が多かった。また、頻回交換SCLでは菌が検出されない例が多かった(図2)。

5) 全身疾患

全身疾患の合併は95例(36.4%)であり、易感染と関連がある糖尿病については27例の合併が認められ、分離菌としては黄色ブドウ球菌が最多であった。

またアトピー性皮膚炎は10例に認められ、菌が検出された6例はすべてグラム陽性球菌であり、うち5例が黄色ブドウ球菌によるものであった。

6) 眼科疾患

眼科既往歴110例(42.1%)、眼科手術歴62例(23.8%)であった。角膜移植後の22例についてはグラム陽性球菌と真菌(特にカンジダ)の感染が多かった。

7) 感染誘因

CLは感染誘因として重要だが、それ以外に、外傷が45例(17.2%)、ステロイド点眼使用が41例(15.7%)あった。ステロイド点眼使用例においてはグラム陽性球菌と真菌(特にカンジダ)が主体であり、グラム陰性桿菌は1例も認められなかった。ステロイド点眼使用例の多くにおいて感染予防にニューキノロン系点眼薬が使用されていることが関連している可能性が考えられた。

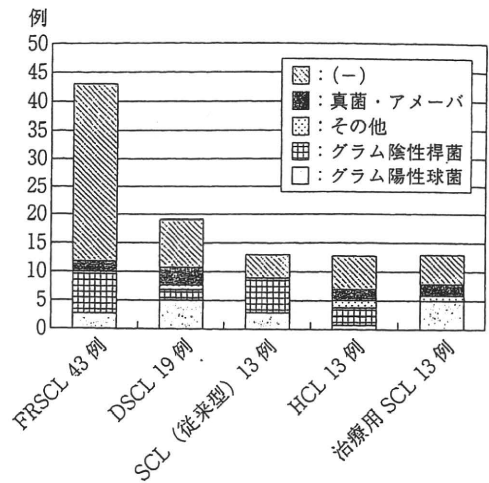


図2 コンタクトレンズの種類と起炎菌 (文献1より)

8) 前医の治療

前医にて治療のなされていた例が102例あったが、前医の治療がなされていない159例と比較して、菌陰性率が高かった(45.9%に対して59.8%)。

9) 治療

治療薬としては抗菌点眼薬が広く使用されていたが、特にレボフロキサシン(88.1%:230/261)とセフメノキシム(63.6%:166/261)がよく使用されており、両者を併用している例も60.2%(157/261)と多かった。それに比較してアミノグリコシド系点眼薬は17.6%(46/261)と使用頻度は低かった。

全身投与としてはセフェム系の内服(18.0%:47/261)と点滴(16.1%:42/261)およびカルバペネム系の点滴(6.89%:18/261)が多く使用されていた。

抗真菌薬は51例で使用されていた。そのうち11例は細菌のみ検出された例、17例は菌検出陰性例に使用されていた。

10) 治療に要した日数

治療に要した日数は 28.70 ± 41.28 日(最短で2日、最長で452日)であった。治療に要した日数で3群に分け、起炎菌をみると、治療に日数を要するほど真菌・アメーバの割合が高くなる傾向を認めた。

感染性角膜炎サーベイランス以後の状況と今後の展望

このサーベイランスでCLによる感染がわが国の若年層で増加していることが明確にされたが、その後はその

傾向はいっそう顕著となった⁶⁾。また、アカントアメーバ角膜炎はこのサーベイランスの時点ではまだまれな疾患であったが、その後、急速な増加を示し、その後行われたコンタクトレンズ関連角膜炎の調査(別項目で解説)では緑膿菌と並ぶ2大起炎菌となっている(ただしその調査では入院患者のみが対象なので、重症例に限られている)。治療のみならず、予防のためのCL使用者へのレンズケアについての啓発やCL消毒法改善が急務と考えられる。

また治療については、このサーベイランスではレボフロキサシンとセフメノキシムの併用が多く用いられているが、これはレボフロキサシンより前に使用されていたオフロキサシンなどのニューキノロン系点眼薬が肺炎球菌を含めたレンサ球菌に対する効果が低かったことが関係しており、それを補うためにセフメノキシムの併用が行われていた状況がトレンドとなったものと考えられる。しかし、現在ではトスフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシンなどレンサ球菌に対する効果が強い点眼薬が使用できるようになったことから、別の組み合わせの治療がなされてもよいと思われる。

耐性菌についてはこのサーベイランスでは幸いメチシリン耐性ブドウ球菌以外はあまり多く分離されておらず、現在でもその傾向はあまり変わっていないようである。しかし、耐性菌の種類はどんどん増加しており、また、最近では病原性が低いといわれていたコリネバクテリウム属の感染なども話題となっており、しかもニューキノロン耐性菌が多い。したがって、耐性菌に関しては眼科全体でよく注意していく必要があるだろう。また、その

意味でニューキノロン一極集中ではなく、アミノグリコシド系やマクロライド系などの他の系統の抗菌薬の使用が望まれる。

サーベイランスの参加施設はいずれも眼感染症の専門家が在る病院であるが、それでも角膜病巣からの菌検出率は半数程度であり、また、抗真菌薬が真菌やアメーバが分離されていない症例に使用されている(診断が不明確であることのあらわれであると思われる)。通常の施設ではこの傾向はもっと顕著であると思われる。やはり第一線の開業医レベルでも積極的に病巣からの菌の分離が行われることが今後重要と思われる。その意味で、2007年にまとめられた感染性角膜炎診療ガイドラインの意義は大きい(別項参照)。

文 献

- 1) 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
- 2) 兼松誠二, 楠島康平, 内藤 毅ほか: 最近7年間における細菌性角膜潰瘍の検討. 眼紀 39: 1743-1747, 1988
- 3) 北川和子, 浅野浩一, 佐々木一之: 最近6年間に経験した細菌性角膜炎. 眼科 34: 1259-1265, 1992
- 4) 宮嶋聖也, 松本光希, 奥田聡哉ほか: 熊本大学における過去20年間の細菌性角膜潰瘍の検討. 眼紀 15: 223-226, 1998
- 5) 三木篤也, 井上幸次, 大黒伸行ほか: 大阪大学眼科における角膜感染症の最近の動向. あたらしい眼科 17: 839-843, 2000
- 6) 池田欣史, 稲田耕大, 前田郁世ほか: 鳥取大学における若年者の角膜感染症の現状. あたらしい眼科 26: 815-819, 2009

* * *

ソフトコンタクトレンズ用消毒剤のアカントアメーバに対する消毒性能 －使用実態調査も踏まえて－

1. 目 的

現在、我が国のコンタクトレンズ使用者は 1500 万人を超え、総人口の約 1 割がコンタクトレンズを使用しているとされる。一方で、コンタクトレンズ装用に伴う眼障害も増加傾向にあり、装用者の 7～10 %に眼障害が発生していると推察されている^(注1)。国民生活センターの危害情報システム^(注2)には、2004 年度以降の約 5 年間でコンタクトレンズによる危害事例が 393 件、コンタクトレンズケア用品による危害事例が 55 件寄せられている^(注3)。

コンタクトレンズ装用による最も重篤な眼障害の一つが角膜感染症である。原因となる病原体としては細菌、真菌、アカントアメーバ等が挙げられるが、近年特に増加しているとされるのがアカントアメーバによる角膜感染症である。アカントアメーバ角膜感染症は充血、視力障害、強い眼痛等の症状を示し、失明に至るおそれもある難治性の角膜疾患である。障害の原因としてはコンタクトレンズ装用に起因するものが 85～90 %を占め、うち 85～90 %をソフトコンタクトレンズ装用者が占めるとされている^(注4)。

ソフトコンタクトレンズは細菌等の繁殖を防ぐ目的で装用後に消毒を行う必要がある。最近では市販の消毒剤を用いた化学消毒が主流となっているが、特に、洗浄・すすぎ・消毒・保存の一連のケアを一つの商品で行うことができるマルチパーパスソリューション（以下、「MPS」とする）を使用する人が多く、ソフトコンタクトレンズ使用者の 4 分の 3 が MPS を使用しているとされる^(注5)。ソフトコンタクトレンズ用消毒剤は医薬部外品であり、承認申請時には細菌、真菌、ウイルス及びアメーバに対する消毒効果に関する試験が必要である^(注6)が、アカントアメーバを含むアメーバについて、こすり洗いを含む試験法や必要とされる消毒効果については具体的な規定がなされていない（詳細は 24 ページ資料(1) 参照）。

そこで、MPS を中心に、ソフトコンタクトレンズ用消毒剤のアカントアメーバに対する消毒効果を調べることにした。また、2 週間交換タイプのソフトコンタクトレンズ使用者を対象とした使用実態と衛生状態の調査を併せて行い、消費者に情報提供することとした。

なお、本テストは日本コンタクトレンズ学会との共同研究で実施した。

(注 1) 日本コンタクトレンズ協議会：コンタクトレンズ眼障害アンケート調査の集計結果報告。日本の眼科 78(9)：1378-1387, 2007

(注 2) 商品やサービス等により生命や身体に危害を受けたり（危害情報）、そのおそれのある情報（危険情報）を全国の危害情報収集協力病院及び消費生活センターからオンラインで収集・分析し、消費者被害の未然防止・拡大防止に役立てることを目的として作られたシステム。

(注 3) 2004 年 4 月以降 2009 年 9 月末日までの登録分。

(注 4) 石橋康久、宮永嘉隆：アカントアメーバ角膜炎。日本の眼科 79(6)：721-726, 2008

(注 5) 森理：マルチパーパスソリューション（MPS）の消毒効果。あたらしい眼科 26(9)：1173-1177, 2009

(注 6) 「ソフトコンタクトレンズ及びソフトコンタクトレンズ用消毒剤の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について」（平成 11 年 3 月 31 日付医薬審第 645 号）

2. テスト実施期間

| | |
|-----------------------|-------------------|
| 検体（ソフトコンタクトレンズ用消毒剤）購入 | ： 2009 年 6 月～ 7 月 |
| 検体（使用実態調査）回収 | ： 2009 年 6 月～ 9 月 |
| テスト期間 | ： 2009 年 6 月～11 月 |

3. ソフトコンタクトレンズ用消毒剤及びアカントアメーバ角膜炎について

(1) ソフトコンタクトレンズ用消毒剤について

ソフトコンタクトレンズの消毒方法には煮沸消毒と市販の消毒剤を用いた化学消毒(コールド消毒)がある。ソフトコンタクトレンズ用消毒剤の種類としては、MPS の他に過酸化水素を用いた消毒剤やポビドンヨードを用いた消毒剤がある(表1)。

表1. ソフトコンタクトレンズ用消毒剤の特徴^(注7)

| 種類 | 簡便性 | 安全性 | 保存時の殺菌効果 |
|-----------|-------------------|--------------------------------|----------|
| MPS | 非常に簡便 | 薬剤によるアレルギー反応がみられる | あり |
| 過酸化水素消毒 | 比較的面倒(中和が必要) | 薬剤アレルギーはない 中和を忘れると角膜障害発症を発生 | なし |
| ポビドンヨード消毒 | こすり洗いが不要 中和が必要 | ヨードアレルギーには禁忌 | なし |

(注7) コンタクトレンズ診療ガイドライン. 日本眼科学会雑誌 109(10): 638-665, 2005

(2) アカントアメーバ角膜炎について^(注8, 9, 10)

アカントアメーバは土壌、淡水、海水など自然界に広く生息する原生生物であり、室内の埃、公園の砂場、地下水、洗面周りにも存在している。コンタクトレンズ装用による機械的刺激などにより角膜に傷が付いた状態でアカントアメーバが付着すると、アメーバが角膜内に進入し、感染が成立する。欧米では1974年に、日本では1988年に初めての症例が報告された比較的新しい疾患であるが、近年、症例数の増加が問題視されている。2007年4月からの約1年間にコンタクトレンズ装用が原因と考えられる角膜炎で入院治療を要した重篤な症例233例のうちアカントアメーバが確認された症例は55例と最も頻度の高い原因微生物であった。

アカントアメーバ角膜炎の症状としては充血、視力障害、流涙などがあり、強い眼痛が特徴的である。現状ではアカントアメーバに特異的に効果のある薬剤が開発されていないため、治療は非常に困難であり、重症化すると失明のおそれもある。角膜病巣部の搔爬、抗真菌薬や消毒薬の点眼、抗真菌薬の全身投与の3種の治療法を併用するなどして治療が行われる。

写真1. アカントアメーバ角膜炎^(注11)



(注8) 宇野敏彦: コンタクトレンズ関連角膜炎-アカントアメーバ角膜炎-. あたらしい眼科 26(9): 1199-1203, 2009

(注9) 感染性角膜炎診療ガイドライン. 日本眼科学会雑誌 111(10): 769-809, 2007

(注10) 全国224施設を対象に、2007年4月~2008年8月中旬にコンタクトレンズ装用が原因と考えられる角膜炎で入院治療を要した症例233例を調査したコンタクトレンズ関連角膜炎全国調査の中間報告による。詳細は25ページ資料(2)参照。(福田昌彦: コンタクトレンズ関連角膜炎全国症例調査. あたらしい眼科 26(9): 1167-1171, 2009)

(注11) 社団法人日本眼科医会ホームページ (<http://www.gankaikai.or.jp/>) より

4. 危害情報システムより

国民生活センターの危害情報システムに寄せられた、コンタクトレンズケア用品及びコンタクトレンズに関する危害事例について概要をまとめた。

(1) コンタクトレンズケア用品による危害事例

1) 総件数

危害情報システムにはコンタクトレンズ用の消毒剤や保存液などのケア用品による危害事例が2004年以降2009年9月30日までの登録分で55件^(注12)寄せられている。

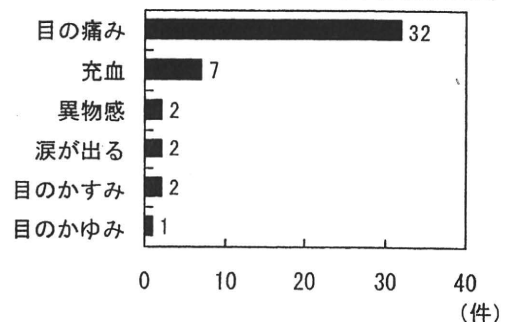
(注12) 全国の消費生活センターに寄せられた、コンタクトレンズケア用品で危害を受けた相談件数：48件
危害情報収集協力病院から収集した、コンタクトレンズケア用品で危害を受けた受診情報：7件

2) 危害の内容、程度

危害の内容を自覚症状別に分類すると(複数回答)、「目の痛み」が32件で最も多かった(図1)。

危害の程度別にみると、病院からの情報7件全てが「軽症」であった。消費生活センターからの情報では、通院を要したケースは22件であり、そのうち治療「1週間未満」が11件、「1～2週間」が5件、「3週間～1ヶ月」が2件、「1ヶ月以上」が4件であった。

図1. ケア用品による危害事例の内容
(複数回答)



3) ソフトコンタクトレンズ用消毒剤による主な事例

【事例1】2週間使い捨てコンタクトレンズを洗浄保存液に一晩浸け翌日装着したら眼が痛くなりかすんだ。
(2005年5月受付、20歳代男性、兵庫県)

【事例2】ソフトコンタクトレンズの洗浄液を半月ほど使用したところ眼が痛くなり眼科を受診した。汚れが取れておらずアレルギーを起こしていると言われた。
(2008年9月受付、10歳代男性、長崎県)

【事例3】中和が必要なタイプのソフトコンタクトレンズ洗浄液で洗浄したレンズを装着したところ激しい痛みを感じ、眼科を受診したところ、洗浄液が原因だと言われた。中和時間や液量など、説明書どおりに使用した。
(2008年9月受付、30歳代女性、兵庫県)

【事例4】コンタクトレンズ洗浄液で洗浄、すすぎ後コンタクトレンズを装着したら眼に激痛を感じ眼科を受診した。角膜炎を起こしており、洗浄液が原因だろうと言われた。
(2009年5月受付、40歳代男性、福岡県)

【事例5】コンタクトレンズの洗浄液を変えたらアcantアメーバ角膜炎になり3ヶ月入院した。担当医師に洗浄液の殺菌力が不十分なことが原因だろうと言われた。
(2009年6月受付、20歳代男性、東京都)

(2) コンタクトレンズによる危害事例

1) 総件数

危害情報システムには「コンタクトレンズ」による危害事例が2004年度以降の約5年間で393件^(注13)寄せられている。

393件のうちレンズの種類が分かったものが256件あり、うち206件(80.5%)はソフトコンタクトレンズに関する事例であった。ソフトコンタクトレンズに関する事例のうち使い捨てレンズ^(注14)による事例と分かるものが124件(48.4%)であった(図2)。

性別にみると、男性93件に対し女性はその3倍以上の298件を占めていた(性別不明2件を除く)。年代別にみると、20~30歳代で全体の半数以上を占めていた。

(注13) 全国の消費生活センターに寄せられた、コンタクトレンズで危害を受けた相談件数：268件
危害情報収集協力病院から収集した、コンタクトレンズで危害を受けた受診情報：125件

(注14) ソフトコンタクトレンズは装用スケジュールによって表2のように分類される^(注7)。「使い捨てレンズ」は一度外したら再装用しないものを指すのが一般的であるが、本報告書に限り、従来型以外のソフトコンタクトレンズを「使い捨てレンズ」とした。「使い捨てレンズ」に関する件数は本調査のために事例を精査したものである。

図2. レンズの種類別件数 (n=256)

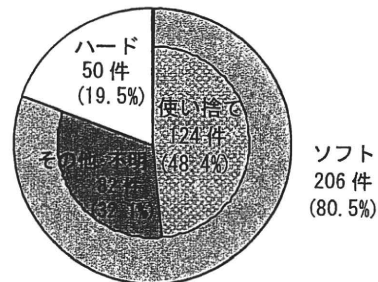


表2. ソフトコンタクトレンズの装用スケジュールによる分類

| 分類 | 使用サイクル | 消毒 | |
|--------------------|---------|---------------|----|
| ディスポーザブル (使い捨て) | 毎日交換 | 1日(寝る前までに捨てる) | 不要 |
| | 連続装用 | 最長1週間 | 不要 |
| 頻回交換型 | 最長2週間 | 必要 | |
| 定期交換型 | 1ヶ月交換 | 最長1ヶ月 | 必要 |
| | 3ヶ月交換 | 最長3ヶ月 | 必要 |
| 従来型 | 約1年~1年半 | 必要 | |

2) 危害の内容、程度

危害の内容を自覚症状別に分類すると「目の痛み」が138件で最も多かった(図3、複数回答)。

危害の程度別にみると、病院からの情報125件のうち121件は「軽症」であった。消費生活センターからの情報では、通院を要したケースは124件であった(危害の程度は図4参照)。

図3. 「コンタクトレンズ」による危害の内容
(複数回答)

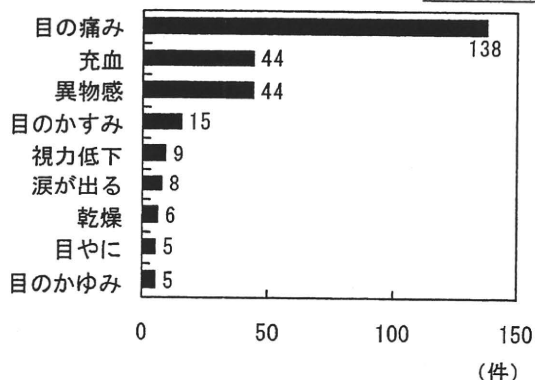
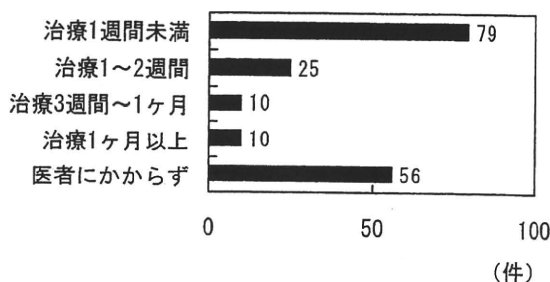


図4. 「コンタクトレンズ」による危害の程度
(消費生活センターからの情報)



5. ソフトコンタクトレンズ用消毒剤のアカントアメーバに対する消毒効果

ソフトコンタクトレンズ用消毒剤のアカントアメーバに対する消毒効果を調べた。試験は日本コンタクトレンズ学会が実施した。

(1) テスト対象銘柄

ドラッグストアや薬局の店頭で販売されているMPS 8銘柄をテスト対象とした。同ブランドに複数の銘柄がある場合は、装着感が良いとうたった商品を中心に銘柄選定を行った。また、参考品として、過酸化水素を用いた商品2銘柄、ポビドンヨードを用いた商品1銘柄をテスト対象とした(表3、資料(6))。テスト対象銘柄は全て医薬部外品のソフトコンタクトレンズ用消毒剤であり、グループI～IVのソフトコンタクトレンズに使用できる旨の記載があった(レンズの分類については12ページ表6参照)。

表3. テスト対象銘柄一覧

| 分類 | 銘柄 (No.) | 商品名 | 製造者又は 販売者名 | 含有成分 | 最短消毒時間 | |
|-----|-------------|------------------------|--------------------|---|--|------|
| MPS | 1 | コンプリート ダブルモイスト | エイエムオー・ ジャパン(株) | 1 mL 中、塩酸ポリヘキサニド0.001 mg 含有 界面活性剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、粘稠剤 表示指定成分：エデト酸塩 | 4 時間 | |
| | 2 | バイオクレンゼロ | (株)オフテクス | 【有効成分】1 mL 中塩酸ポリヘキサニド0.001 mg 含有 【配合成分】安定剤、緩衝剤、等張化剤、pH調整剤、界面活性 剤、ポリリジン、ヒプロメロース、ヒアルロン酸ナトリウム 【表示指定成分】ホウ酸 | 4 時間 | |
| | 3 | シードゥソフトケア | (株)シード 日油(株) | 有効成分/100 g 中、20 %塩酸ポリヘキサニド液0.5 mg 含有 配合成分/湿潤剤、等張化剤、緩衝剤、粘稠化剤 表示指定成分/不使用 | 4 時間 | |
| | 4 | フレッシュルックケア 10 ミニッツ | チバビジョン(株) | 有効成分：1 mL 中に塩酸ポリヘキサニド0.001 mg 含有 配合成分：界面活性剤、安定化剤、緩衝剤、等張化剤、pH 調整剤 表示指定成分：エデト酸塩 | 10 分 | |
| | 5 | オプティ・フリープラス | 日本アルコン(株) | 1 mL 中塩化ポリドロンウム0.011 mg 含有、安定化剤 (エデ ト酸塩)、界面活性剤、緩衝剤 (ホウ酸)、等張化剤、pH 調整剤 | 4 時間 | |
| | 6 | レニューマルチプラス | ボシュロム・ ジャパン(株) | 有効成分：ポリヘキサニド (ダイメッド) 1.1 ppm 含有 配合成分：緩衝剤、安定化剤、等張化剤、pH調整剤、ポロ キサミン、ヒドロラネート 表示指定成分：ホウ酸、エデト酸ナトリウム | 4 時間 | |
| | 7 | エピカコールド | (株)メニコン | 1 mL 中、塩酸ポリヘキサニド0.001 mg 含有 界面活性剤、等張化剤、金属封鎖剤 表示指定成分：エデト酸塩、プロピレングリコール | 4 時間 | |
| | 8 | ロートCキューブ ソフトワンモイストi | ロート製薬(株) | 有効成分 1 mL 中に塩酸ポリヘキサニド0.001 mg 含有 配合成分 粘稠剤、等張化剤、緩衝剤、安定剤、界面活性 剤、pH調整剤 表示指定成分：ホウ酸、エデト酸塩 | 4 時間 | |
| 参考品 | 過酸化水素タイプ | 9 | コンセプトワンステップ | エイエムオー・ ジャパン(株) | [消毒液] 過酸化水素 3.0 w/v%、pH調整剤 [中和錠] 1 錠中カタラーゼ 4300 単位、等張化剤、緩衝剤、 滑沢剤、着色剤、コーティング剤 | 6 時間 |
| | | 10 | エーオーセプト | チバビジョン(株) | 有効成分：[消毒液] 過酸化水素 3.42 W/V% [中和剤ディスク] 1 個中、白金 1.5 mg 配合成分：安定化剤、緩衝剤、pH調整剤、等張化剤 | 6 時間 |
| | ポビドンヨードタイプ | 11 | バイオクレンエファール | (株)オフテクス | ●エファールA (消毒顆粒) (有効成分) ポビドンヨード 4.0 mg/1 包 (100 mg)、賦 形剤、pH調整剤 ●エファールB (中和錠) (有効成分) 乾燥亜硫酸ナトリウム 2.4 mg/1 錠、洗浄剤、 発泡剤、賦形剤、滑沢剤、コーティング剤 ●エファールC (溶解・すすぎ液) 等張化剤、緩衝剤 (表示指定成分) ホウ酸、エデト酸塩 | 4 時間 |

※このテスト結果は、テストのために購入した商品のみに関するものである。

(2) テスト結果

1) アカントアメーバに対する消毒効果

アカントアメーバは栄養体 (trophozoite) とシスト (cyst) の2形態を持つ。本項ではFDA/ISOスタンダードアロン基準^(注15)に参考し、 5×10^6 /mlのアカントアメーバ懸濁液(栄養体及び2週齢シスト^(注16))に100倍量になるように各消毒剤を加え、25℃で一定時間(2、4、8、24時間)静置した後にアメーバがどのくらい減少したかを調べた(図5)。

(注15) International Organization for Standardization: Manuscript for ISO/FDIS 14729, Ophthalmic optics-Contact lens care products-Microbiological requirements and test methods for products and regimens for hygienic management of contact lenses, 2001

(注16) 栄養体をシスト化培地で2週間培養し、シスト化させたもの。

<アカントアメーバの栄養体、シストとは?> (注4、8、17)

アカントアメーバは生育条件の良いときは栄養体(写真2)となり、運動性を有し分裂増殖を行う。栄養体は膜の透過性が高いため薬剤にも高い感受性を有する。生育条件が悪化すると二重壁を有するシスト(写真3)となる。シスト化したアメーバは耐乾性、耐熱性、耐薬品性を有し、各種治療に抵抗する。アカントアメーバが角膜に侵入するとアメーバは角膜上皮内で増殖するが、炎症反応が起こるとシスト化して反応から逃れ、炎症が静まると再び栄養体となって増殖する。

(注17) 石橋康久、木村幸子: アカントアメーバ角膜炎. 眼科MOOK 50: 85-93, 1993

写真2. 栄養体 (体長 20~40 μm)

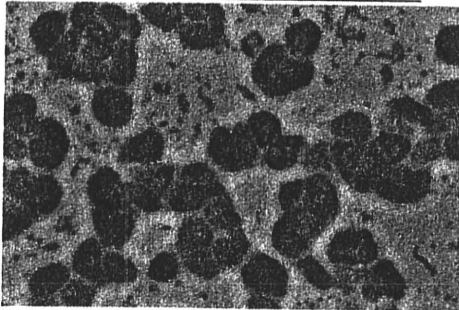
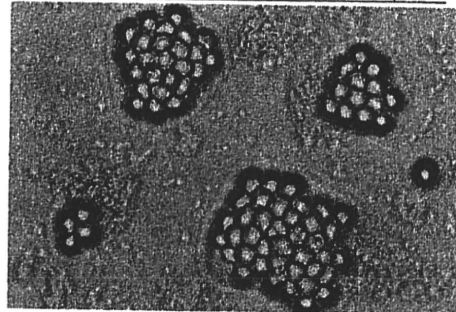


写真3. シスト (直径 10~20 μm)



①アカントアメーバの栄養体に対する8時間静置後の消毒効果を比較すると、過酸化水素タイプやポビドンヨードタイプと同程度の効果を示したのはMPS 8 銘柄のうち2銘柄 (No. 6、7)のみであった

アカントアメーバの栄養体に対する消毒効果を調べたところ、過酸化水素タイプ (No. 9、10) 及びポビドンヨードタイプ (No. 11) は、2時間を超える静置で1/1000以上アカントアメーバが減少した(図5)。MPS 8 銘柄は、銘柄間で消毒効果に差があったが、表示された最短消毒時間 (No. 1、2、3、5、6、7、8: 4時間以上、No. 4: 10分以上 (表3参照)) で過酸化水素タイプ及びポビドンヨードタイプと同程度の消毒効果が得られたものは1銘柄 (No. 6) のみであった。

また、夜間消毒して起床後に再装用するサイクルを考えると、8時間程度静置する使用者が多いと考えられるが、MPS 8 銘柄中4銘柄 (No. 1、3、4、5) は8時間静置後もアカント

アメーバが 1/10 以下しか減少せず、8 時間静置後に過酸化水素タイプやポビドンヨードタイプと同程度の効果を示したのは 2 銘柄 (No. 6、7) のみであった。

MPS 8 銘柄のうち、同じ成分 (塩酸ポリヘキサニド) が消毒成分として配合されていた銘柄間においても消毒効果に顕著な差が認められた。これは、MPS 内に含有されている界面活性剤や保湿剤などの他成分が影響を及ぼしているものと推察された。

②2 週齢シストに対する消毒効果は栄養体に対する効果より低かった。一方でポビドンヨードタイプはMPSや過酸化水素タイプに比べて2週齢シストに対しても消毒効果が高かった

コンタクトレンズを介して起こるアcantアメーバ角膜炎感染予防のためにはアcantアメーバの栄養体とシストの両者を日々のケアの中で消毒・除去する必要があると考えられる。

しかし、アcantアメーバの2週齢シスト^(注16)に対する消毒効果は、いずれの銘柄も栄養体に対する消毒効果に比べて大幅に低かった (図5)。一方、ポビドンヨードタイプはMPSや過酸化水素タイプに比べて2週齢シストに対しても消毒効果が高く、4時間静置後で1/400程度減少した。

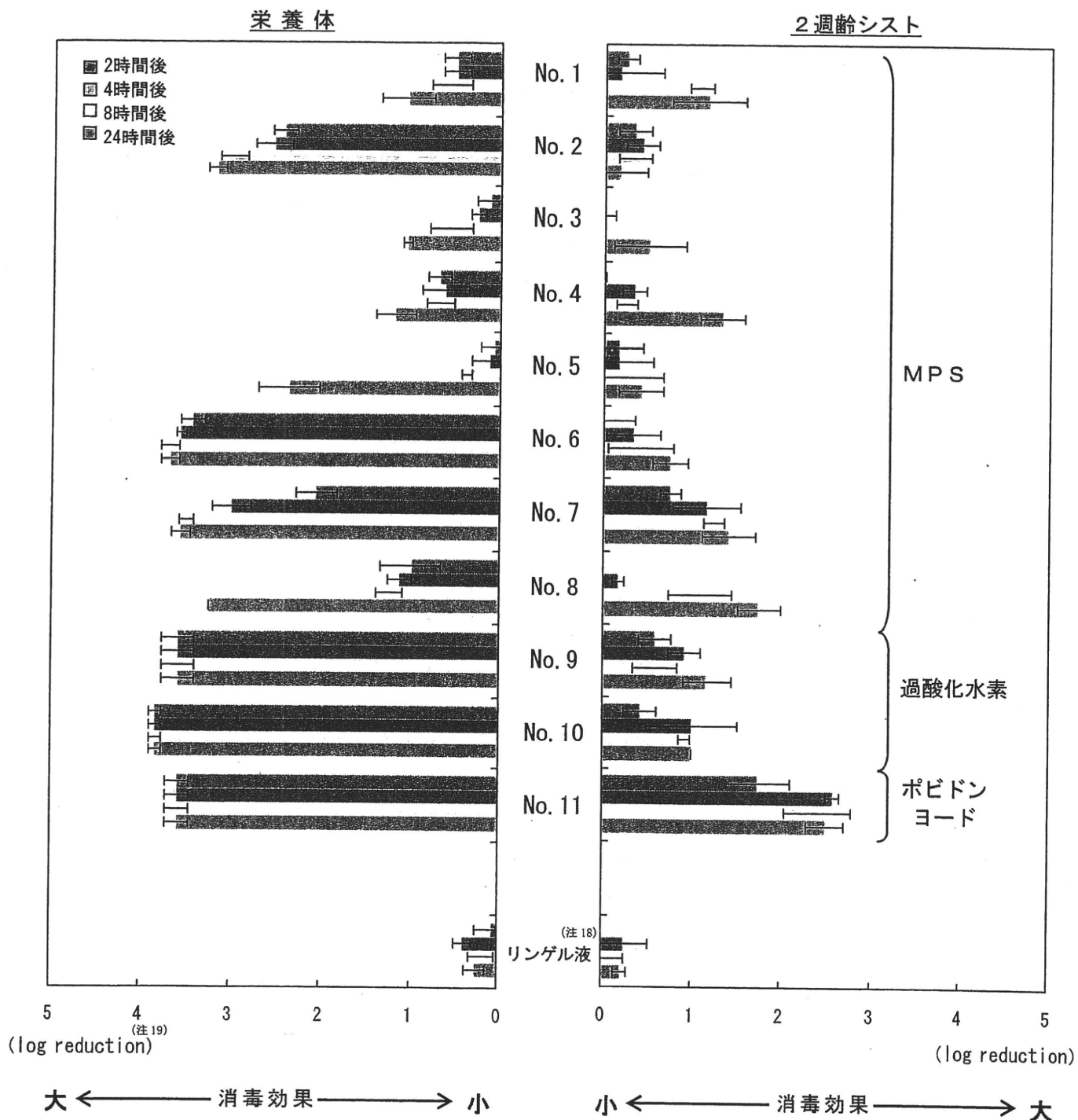
2) レンズケースに消毒剤を注ぎ足して使用した場合の消毒効果

レンズケースに消毒剤を注ぎ足して使用すると、アcantアメーバは死滅せずに残存する可能性があった

レンズケースに消毒剤を注ぎ足して使用した場合を想定したテストを実施した。10³/mlのアcantアメーバ懸濁液に10倍量になるように各消毒剤を加え、24時間室温で反応させた後、アcantアメーバが完全に死滅したかを確認した。

その結果、全ての銘柄でアcantアメーバが残存していた。コンタクトレンズ関連角膜炎重症例の全国調査結果^(注10)によると、アcantアメーバがレンズケースから検出された例が多く、レンズケースが主な汚染源であるとされているが、本テスト結果から、汚染されたケースを洗浄せずに消毒剤を注ぎ足すとその効果は十分に発揮されずにアcantアメーバが残存してしまうことが示唆された。

図5. アカントアメーバに対する消毒効果



(注18) 体液の代用として生理学などの実験や臨牀的に治療で使用される生理的（等張性）塩類溶液。（南山堂医学大辞典より）

(注19) 消毒剤により、初期の接種菌数からどのくらい菌数が減少したかを対数で示した値。log reduction 値が1とはアメーバ数が1/10になったことを、log reduction 値が2とはアメーバ数が1/100になったことを意味する。

3) 表示について

①MPSを使用する上での注意表示の内容は銘柄によってまちまちであり、定期検査受診を勧め る表示や装着前にすすぎを行う旨の表示がなされた銘柄は少なかった

日本コンタクトレンズ学会は、MPSによるレンズケアの注意点として、以下の5点を挙げている（日本コンタクトレンズ学会ホームページ（<http://www.clgakkai.jp/>）より）。

- 清潔な手でケアを行うこと
- こすり洗いを欠かさないこと
- レンズケースの手入れを行い、常に清潔に保つこと（ケア後の洗浄と定期的な交換）
- 3ヶ月に1度の定期検査を受けること
- 装着前にレンズをMPSですすぐこと

そこで、テスト対象としたMPS 8銘柄（No. 1～8）について、外箱、添付文書、本体容器のそれぞれにこれらの表示がなされているかを調べた。

その結果（表4）、ケア前の手洗い、こすり洗い、レンズケースの洗浄・交換についてはMPS全銘柄においていずれかの場所に表示されていたが、定期検査受診を勧める旨の表示は2銘柄（No. 1、8）のみ、再装着前にすすぎを行う旨の表示は2銘柄（No. 5、8）のみにしかなかった。再装着前のすすぎを行う旨の表示がなかった6銘柄（No. 1、2、3、4、6、7）には、「すすがずにそのまま装用可能」という旨の表示があった。

ケアを行うたびに使用者の目に触れる本体容器の表示についてみると、ケア前の手洗いに関する表示がないものが2銘柄（No. 2、5）、レンズケースの洗浄に関する表示がないものが4銘柄（No. 2、4、5、6）、レンズケース交換に関する表示がないものが5銘柄（No. 2、3、4、6、8）あった。また、コンタクトレンズの微生物汚染を軽減する手段と非常に重要とされているこすり洗いに関する表示についてみると、8銘柄全てにおいて外箱もしくは添付文書にこすり洗いに関する絵表示があったが、3銘柄（No. 1、4、8）は本体容器にも絵表示があり、使用者に分かりやすく工夫されていた（写真4）。

表4. 主な表示の有無

（『箱』：外箱、『添』：添付文書、『容』：本体容器）

| 銘柄 (No.) | ケア前の手洗い | | | こすり洗い | | | レンズケースの手入れ | | | | | | 定期検査 | | | 装着前のすすぎ | | |
|-------------|---------|---|----|-------|---|----|------------|---|----|----|---|----|------|----|----|---------|----|----|
| | | | | | | | 洗浄 | | | 交換 | | | | | | | | |
| | 箱 | 添 | 容 | 箱 | 添 | 容 | 箱 | 添 | 容 | 箱 | 添 | 容 | 箱 | 添 | 容 | 箱 | 添 | 容 |
| 1 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | なし | なし | なし | なし |
| 2 | なし | 有 | なし | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | なし | 有 | 有 | なし | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| 3 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | なし | 有 | なし | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| 4 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | なし | なし | 有 | なし | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| 5 | 有 | 有 | なし | 有 | 有 | なし | 有 | 有 | なし | 有 | 有 | 有 | なし | なし | なし | なし | なし | 有 |
| 6 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | なし | 有 | なし | 有 | 有 | なし | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| 7 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| 8 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | なし | 有 | なし | なし | 有 | 有 | なし |

(注20) 「レンズの両面を洗浄」という表示があった。

(注21) 「レンズの表面に異物などが残っているときは、本剤で軽くすすいでください」との表示があった。