

少數例ながらガンシクロビル自家調整点眼薬を用いた症例では再発率は半数に抑えられており、その効果に期待できる可能性がある。一方、Hwang らはサイトメガロウイルス虹彩炎に対してガンシクロビルの硝子体注射を行う事で、良好な治療成績を報告している (Hwang YS et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 248: 263-269, 2010)。我々の今回の検討と併せ、サイトメガロウイルス虹彩炎の長期的な眼圧上昇の抑制には点眼、局所注射等の、抗ウイルス薬の局所投与が有効である可能性があると考えられるため、今後さらなる検討が必要である。

## E. 結論

サイトメガロウイルス虹彩炎に対する治療は、短期的には抗ウイルス薬の内服、点眼いずれも有効であったが、高率に再発を来した。しかし、ガンシクロビル自家調整点眼薬の使用は再発率の抑制に有用である可能性があり、より効率的な局所治療法の開発が必要と考えられる。

## F. 研究発表（平成 24 年度）

### 論文発表

1. Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M: The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 56: 432-435, 2012.

### 学会発表

1. 福田祥子, 高瀬博, 福地麗, 高橋任美,

望月學: サイトメガロウイルス (CMV) 虹彩炎に対する治療の検討. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.5

2. 杉田直: サイトメガロウイルス虹彩毛様体炎の臨床像と診断. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.8
3. 小泉範子, 稲富勉, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の臨床的特徴と診断基準の作成. 角膜カンファランス 2013 第 37 回日本角膜学会総会 第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15
4. 稲富勉, 小泉範子, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対する治療法の確立. 角膜カンファランス 2013 第 37 回日本角膜学会総会 第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15

### 著書・総説

1. 高瀬博: 微量検体の網羅的解析による眼炎症性疾患の診断. *日本の眼科* 83(11): 1504-1509, 2012.
2. 高瀬博, 望月學: 眼科疾患の病態と診断・治療 ぶどう膜炎. *医学と薬学* 67(2): 181-187, 2012.
3. 杉田直: ぶどう膜炎の診断 微量検体検査による網羅的検索. *眼科* 54(8): 1033-1040, 2012.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））

## 分担研究報告書

### CMV 角膜内皮炎における角膜移植後の再発に関する考察

研究分担者 西田 幸二 大阪大学眼科学 教授

**研究要旨** 日本における特発性角膜内皮炎、とくに近年その存在が明らかとなつたサイトメガロウイルス（以下 CMV）角膜内皮炎の実態を調査し、その中で大阪大学眼科にて経験した角膜移植後に再発した CMV 角膜内皮炎症例について詳細な検討を行うことを目的に研究を行つた。その結果、2007 年 12 月から 2010 年 1 月の期間に大阪大学眼科にて臨床所見と前房水ウイルス PCR 検査に基づいて CMV 角膜内皮炎と診断された症例は 7 例 7 眼。その中で角膜移植を行つた症例 2 例 2 眼であり、そのうち再発をきたした症例は 1 例 1 眼（64 才女性）であった。この症例では角膜移植施行後に全角膜浮腫をきたし、PCR 検査で CMV 角膜内皮炎と診断された。抗ウイルス薬の全身および局所投与を行うも薬物治療に反応なく水疱性角膜症に至つたため薬物治療開始後 6 か月で角膜移植を行つた。術後、ステロイド薬および抗菌薬にて経過を観察していたところ、移植後 2 か月で CMV 内皮炎の再発を認め、ガンシクロビル点眼にて角膜後面沈着物は消退し、その後点眼のガンシクロビル点眼の継続により再発を認めていない。CMV 角膜内皮炎に伴う水疱性角膜症に対し、角膜移植は有効な治療であるが、再発の予防のためにガンシクロビル点眼の継続が必要不可欠である。

#### 研究協力者

相馬剛至（大阪大学眼科・特任助教）

#### A. 研究目的

角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎、とくに近年その存在が明らかとなつたサイトメガロウイルス（以下 CMV）角膜内皮炎は、重篤な視力障害を引き起こし、最終的には水疱性角膜症

に陥る病態不明な疾患であり、診断基準や治療方法も確立されていない。

今回、大阪大学眼科にて経験した角膜移植後に再発した CMV 角膜内皮炎症例につき詳細な検討を行うことを目的に研究を行つた。

#### B. 研究方法

大阪大学眼科にて、臨床所見および検査

所見から CMV 角膜内皮炎と診断した症例の中から、外科的治療を施行した症例の臨床的特徴について検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、各大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

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

#### 1) 診断方法

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

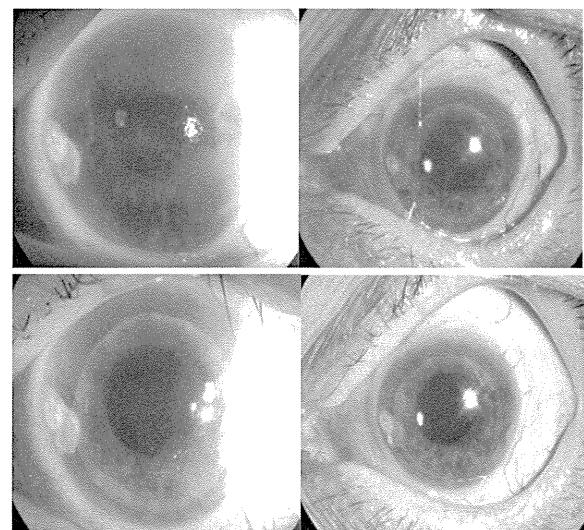
#### 2) 症例、年齢

2007 年 12 月から 2010 年 1 月に大阪大学眼科にて CMV 角膜内皮炎と診断された症例 7 例 7 眼中、治療方法として角膜移植を施行した症例は 2 例 2 眼であった。このうち 1 症例(64 歳女性)で CMV 角膜内皮炎

の再発を認めた。

#### 3) 臨床経過の特徴

64 歳女性。虹彩炎、緑内障の既往あり。角膜浮腫および特徴的な coin lesion を認め、前房水 PCR にて CMV · DNA 陽性であったため CMV 内皮炎の診断に至った。ガンシクロビル点滴(24 日間)および点眼にて加療するも効果なく治療 5 か月で水疱性角膜症に至ったため、角膜内皮移植を施行した。術後、ベタメサゾン点眼およびレボフロキサシン点眼にて経過観察していたところ、術後 2 か月で下方角膜に角膜後面沈着物を認めたため、CMV 内皮炎の再発と考え、1.0% ガンシクロビル点眼 6 回/日を再開したところ、角膜後面沈着物は消失した。その後、ガンシクロビル点眼を 4 回/日まで漸減しながら継続し、術後 4 年 3 か月の時点で再発は認めていない。



上段左：確定診断時

上段右：角膜内皮移植施行直後

下段左：移植後 2 か月における再発

下段右：再発に対する点眼治療後

## D. 考察

本症例では CMV 角膜内皮炎によって角膜内皮細胞が不可逆的に傷害され水疱性角膜症に陥ったため、角膜内皮移植を施行した。術後、通常の角膜移植と同様にステロイド薬の全身および局所投与にて管理を行っていたところ、術後 2 か月の時点で角膜後面沈着物を認め、CMV 角膜内皮炎の再発と考えられた。これに対し、ガンシクロビル点眼の再開で角膜後面沈着物は消失した。

一般に角膜移植後は、移植手術に伴い炎症が生じること、またステロイド薬の投与によって易感染性の状態に陥っていることから、CMV が再活性しやすい環境と予想される。本症例においても、移植後 2 か月という短期間で CMV 角膜内皮炎の再発が生じており、移植直後は特に再発に注意する必要がある。本症例を経験した時点では、CMV 角膜内皮炎に対する標準治療が確立されておらず、移植後にガンシクロビル点眼を行っていなかったことも、2 か月という短期間で再発した原因の一つと考える。本症例ではその後、ガンシクロビル点眼の継続により再発は認めず、角膜移植後にガンシクロビル点眼を継続した他の自験例において、術後に再発を認めなかつたことから、ガンシクロビル点眼の継続が再発予防に有用であると考えられる。

## E. 結論

CMV 角膜内皮炎による水疱性角膜症に対し、角膜移植は有効な治療法であるが、術後の再発予防のために、ガンシクロビル点眼の継続が重要である。

## F. 研究発表（平成 24 年度）

論文発表 なし

学会発表

1. 小泉範子, 稲富勉, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の臨床的特徴と診断基準の作成. 角膜カンファランス 2013 第 37 回日本角膜学会総会 第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15
2. 稲富勉, 小泉範子, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対する治療法の確立. 角膜カンファランス 2013 第 37 回日本角膜学会総会 第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15

著書・総説 なし

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
分担研究報告書

サイトメガロウイルス角膜内皮炎の臨床的特徴と診断基準の作成

研究分担者 小泉 範子 同志社大学生命医科学部 教授

**研究要旨** サイトメガロウイルス (CMV) 角膜内皮炎は 2006 年に報告された新しい疾患概念であり、抗ヘルペス治療が奏功せず予後不良な特発性角膜内皮炎の中に少なからず本疾患が存在することが注目されている。2011 年度に実施した全国調査の結果をもとに、前房水 PCR で CMV 陽性、HSV および VZV 陰性が確認された CMV 角膜内皮炎 106 例 109 眼の臨床的特徴を解析し、診断基準の改訂版を作成した。CMV 角膜内皮炎は男性 85 例 (80.2%)、女性 21 例 (19.8%) と男性に多く、平均年齢は  $66.9 \pm 10.9$  歳。特徴的な角膜後面沈着物 (KP) であるコインリージョンを 70.6%、拒絶反応線様の KP を 8.3%で認めた。角膜浮腫は 73.4%、角膜内皮細胞密度の減少は 81.7%、虹彩炎は 67.9%、眼圧上昇は 66.1%の症例で認められた。上記の解析結果に基づき、診断の改定を行った。

研究協力者

奥村直毅（同志社大学生命医科学部・助教）

トメガロウイルス角膜内皮炎（以下 CMV 角膜内皮炎）の診断基準を作成することである。

**A. 研究目的**

角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎は、角膜浮腫の発生により重篤な視力障害を引き起こし、水疱性角膜症に陥る病態の不明な疾患であり、診断基準や治療方法も確立されていない。本疾患については 1990 年ごろから希少重篤疾患として主として本邦で報告が重ねられているが、患者数や診断、治療の現状については不明である。本研究の目的は、日本における特発性角膜内皮炎、とくにサイ

**B. 研究方法**

2011 年度に日本角膜学会会員 1160 名を対象に実施した全国調査の結果をもとに、前房水 PCR で CMV 陽性、HSV および VZV 陰性が確認された CMV 角膜内皮炎 106 例 109 眼の臨床的特徴を解析し、診断基準の改定を行った。調査項目は、年齢、性別、全身疾患、眼科既往歴、手術歴、確定診断時の所見、抗 CMV 治療の有無とその効果、再発の有無などとし、2011 年 8 月から 10

月の期間に報告された 106 例 109 眼の症例データをレトロスペクティブに解析し、CMV 角膜内皮炎の診断基準の改定版を作成した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、京都府立医科大学および同志社大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

#### 1) 症例数、年齢、性別、全身疾患の合併

CMV 角膜内皮炎と診断された症例は、106 例 109 眼（両眼性 3 例を含む）であり、平均年齢は  $66.9 \pm 10.9$  歳（40～86 歳）、男性 85 例（80.2%）、女性 21 例（19.8%）で、中高年男性に多い傾向が認められた。男女別世代別人口に占める罹患率は、男性では 40 代では人口 100 万人当たり 0.95 人であるのに対し、80 歳代では 4.51 人と高齢になるほど罹患率の増加を認めた。一方で女性では 40～80 歳代までのいずれの年代でも人口 100 万人当たり 1.00 人以下で年齢による罹患率の増加を認めなかった。HIV 感染等、全身的な免疫機能不全を合併した症例はなかった。

#### 2) 既往歴・手術歴

再発性虹彩毛様体炎あるいは Posner-Schlossman 症候群と診断されている症例、続発緑内障、高眼圧と診断されている症例が多く、緑内障手術歴のある症例が約 3 割あった。角膜移植後眼は 28 眼あり、うち 8

眼は複数回の角膜移植の既往のある難治例であった。

#### 3) 確定診断時の所見

確定診断時の平均視力は 0.32、角膜内皮細胞減少を認めた症例は 81.7%あり、罹患期間と平均視力、角膜内皮細胞密度には相関を認めなかつた。

特徴的な臨床所見として、円形に配列する白色の角膜後面沈着物様所見（コインリージョン）を 77 眼 70.6%に認めた。拒絶反応性様の角膜後面沈着物は 9 眼 8.3%で認められた。確定診断時に虹彩毛様体炎を合併した症例は 74 眼（67.9%）、高眼圧あるいは緑内障点眼薬投与中の症例は 72 眼（66.1%）あり、CMV 角膜内皮炎では高率に虹彩毛様体炎および高眼圧（続発緑内障）を合併することが示された。CMV 網膜炎を合併した症例はなかつた。

#### 4) 抗 CMV 治療の現状

95%の症例では全身あるいは局所の抗 CMV 薬投与が行われており、ガンシクロビル（デノシン<sup>®</sup>）経静脈投与あるいはバルガンシクロビル（バリキサ<sup>®</sup>）経口投与、点滴薬から自家調整したガンシクロビル点眼薬の局所治療が行われていた。全身および局所の併用が 48%、局所のみ 27%、全身のみ 20% であった。24 例（70.6%）で抗 CMV 薬の全身投与が行われていた。

治療開始 1 ヶ月後には、抗 CMV 治療をおこなった症例のうち 94.0% の症例で角膜後面沈着物および角膜浮腫の消失、軽減が認められ、治療効果が認められた。経過中

に再発を認めた症例は 39 眼（35.8%）であった。

### 5) 最終観察時の所見

最終観察時までに水疱性角膜症に至った症例が 43 眼（39%）あり、そのうち 20 眼では角膜移植が施行されていた。

### D. 考察

CMV 角膜内皮炎は免疫機能が正常な患者に発症する眼局所 CMV 感染症であり、50～70 歳代の男性に多く、男性では高齢になるほど罹患率が増加する。臨床的には、大橋分類（大橋裕一ほか. 臨床眼科, 1988）の I 型角膜内皮炎で特徴的な所見とされるコインリージョンおよび拒絶反応線様の特徴的な角膜後面沈着物を伴う症例が多く認められ、これらは臨床的に CMV 角膜内皮炎を疑わせる所見と考えられた。虹彩毛様体炎や Posner- Schlossman 症候群、続発緑内障を合併することが多く、CMV 虹彩毛様体炎と診断されている症例のなかに、CMV 角膜内皮炎症例が含まれる可能性がある。本疾患にはガンシクロビルやバルガンシクロビル等の抗 CMV 薬が広く行われており、治療効果が認められているが、保険適応のない使用法であり治療可能な施設が限られていることが問題である。角膜内皮障害が進行した症例では、炎症がコントロールされても不可逆性の角膜内皮機能不全によって重篤な視覚障害をきたすことから、早期診断、早期治療が重要な疾患である。

以上の検討を元に、CMV 角膜内皮炎診断

基準（改訂版）（資料 1）を作成した。

### E. 結論

前房水ウイルス PCR と特徴的臨床所見に基づき、CMV 角膜内皮炎の診断基準を作成した。角膜内皮機能不全を未然に防ぐための治療プロトコールの確立が必要である。

### F. 研究発表（平成 24 年度）

#### 論文発表

1. Koizumi N, Okumura N, Kinoshita S: Development of new therapeutic modalities for corneal endothelial disease focused on the proliferation of corneal endothelial cells using animal models. *Exp Eye Res.* 95: 60-67, 2012.
2. Okumura N, Koizumi N, Ueno M, Sakamoto Y, Takahashi H, Tsuchiya H, Hamuro J, Kinoshita S: ROCK inhibitor converts corneal endothelial cells into a phenotype capable of regenerating *in vivo* endothelial tissue. *Am J Pathol.* 181(1): 268-277, 2012.
3. Hatanaka H, Koizumi N, Okumura N, Takahashi H, Tanioka H, Young RD, Jones FE, Quantock AJ, Kinoshita S: A study of host corneal endothelial cells after non-descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 32(1): 76-80, 2013.
4. Okumura N, Kay EP, Nakahara M, Hamuro J, Kinoshita S, Koizumi N: Inhibition of TGF- $\beta$  signaling enables human corneal

- endothelial cell expansion in vitro for use in regenerative medicine. PLoS ONE 8(2): e58000, 2013.
5. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Nakagawa H, Hamuro J, Kinoshita S: Rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. Cornea. in press.
- 学会発表**
1. Koizumi N: New strategy for corneal endothelial tissue engineering. The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO/SOE Busan 2012). Busan, Korea, 2012.4.14
  2. Koizumi N: Development of advanced cell therapy for corneal endothelial disease using primate animal models. The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO/SOE Busan 2012). Busan, Korea, 2012.4.14
  3. 小泉範子: 我が国の眼感染症の現状: 多施設共同研究のevidence: サイトメガロウイルス角膜内皮炎. 第66回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.26
  4. Inatomi T, Koizumi N, Yamamoto Y, Nakagawa H, Miyamoto K, Sotozono C, Kinoshita S: Effect of 0.5% Ganciclovir instillation for the graft survival of keratoplasty with cytomegalovirus endotheliitis. 3<sup>rd</sup> Asia Cornea Society Meeting, Philippine, 2012.11.28
  5. 小泉範子, 稲富勉, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の臨床的特徴と診断基準の作成. 角膜カンファランス2013 第37回日本角膜学会総会 第29回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15
  6. 稲富勉, 小泉範子, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対する治療法の確立. 角膜カンファランス2013 第37回日本角膜学会総会 第29回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15
- 著書・総説**
1. 小泉範子: 角膜内皮炎. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue (大橋裕一編) . 125-127, 中山書店, 東京, 2012.
  2. 小泉範子: 角膜内皮炎 (ヘルペスウイルス・サイトメガロウイルス) . 眼科 54(10): 1287-1289, 2012.
- G. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得: なし
  2. 実用新案登録: なし
  3. その他: なし

## 資料 1

### サイトメガロウイルス角膜内皮炎診断基準(改訂版)

平成 24 年度特発性角膜内皮炎研究班作成

#### I. 前房水 PCR 検査所見

- ① cytomegalovirus DNA が陽性
- ② herpes simplex virus DNA および varicella-zoster virus DNA が陰性

#### II. 臨床所見

- ① 小円形に配列する白色の角膜後面沈着物様病変(コインリージョン)あるいは拒絶反応線様の角膜後面沈着物を認めるもの
- ② 角膜後面沈着物を伴う角膜浮腫があり、かつ下記のうち 2 項目に該当するもの
  - ・ 角膜内皮細胞密度の減少
  - ・ 再発性・慢性虹彩毛様体炎
  - ・ 眼圧上昇もしくはその既往

#### <診断基準>

典型例 I および、II-①に該当するもの。

非典型例 I および、II-②に該当するもの。

#### <注釈>

1. 角膜移植術後の場合は拒絶反応との鑑別が必要であり、次のような症例ではサイトメガロウイルス角膜内皮炎が疑われる。
  - ① 副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬による治療効果が乏しい。
  - ② host 側にも角膜浮腫がある。
2. 治療に対する反応も参考所見となる。
  - ① ガンシクロビルあるいはバルガンシクロビルにより臨床所見の改善が認められる。
  - ② アシクロビル・バラシクロビルにより臨床所見の改善が認められない。

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上幸次	単純ヘルペス角膜炎、帯状ヘルペス角膜炎	村田敏規	専門医のための眼科診療クオリファイ 15 メディカルオフタルモロジー 眼薬物治療のすべて	中山書店	東京	2012	77-82
小泉範子	角膜内皮炎	大橋裕一	専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue	中山書店	東京	2012	125-127

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toriyama K, Suzuki T, Hara Y, <u>Ohashi Y</u>	Cytomegalovirus retinitis after multiple ocular surgeries in an immunocompetent patient.	Case Report Ophthalmol.	3(3)	356-359	2012
Zheng X, Inoue Y, Shiraishi A, Hara Y, Goto T, <u>Ohashi Y</u>	In vivo confocal microscopic and histological findings of unknown bullous keratopathy probably associated with pseudoexfoliation syndrome.	BMC Ophthalmol	12	17	2012
Joko T, Shiraishi A, Akune Y, Tokumaru S, Kobayashi T, Miyata K, <u>Ohashi Y</u>	Involvement of P38MAPK in human corneal endothelial cell migration induced by TGF- $\beta_2$ .	Exp Eye Res	108	23-32	2013
Inoue Y, Shimomura Y, Fukuda M, Miyazaki D, Ohashi Y, Sasaki H, Tagawa Y, Shiota H, Inada N, Okamoto S, Araki-Sasaki K, Kimura T, Hatano H, Nakagawa H, Nakamura S, Hirahara A, Tanaka K, Sakuma H	Multicenter clinical study of the herpes simplex virus immunochromatographic assay kit for the diagnosis of herpetic epithelial keratitis.	Br J Ophthalmol	Epub PMID: 23087417		2012

Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M	The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan.	Jpn J Ophthalmol	56	432-435	2012
高瀬博	微量検体の網羅的解析による眼炎症性疾患の診断	日本的眼科	83(11)	1504-1509	2012
高瀬博, 望月學	眼科疾患の病態と診断・治療 ぶどう膜炎	医学と薬学	67(2)	181-187	2012
杉田直	ぶどう膜炎の診断 微量検体 検査による網羅的検索	眼科	54(8)	1033-1040	2012
Koizumi N, Okumura N, Kinoshita S	Development of new therapeutic modalities for corneal endothelial disease focused on the proliferation of corneal endothelial cells using animal models.	Exp Eye Res	95	60-67	2012
Okumura N, Koizumi N, Ueno M, Sakamoto Y, Takahashi H, Tsuchiya H, Hamuro J, Kinoshita S	ROCK inhibitor converts corneal endothelial cells into a phenotype capable of regenerating <i>in vivo</i> endothelial tissue.	Am J Pathol	181(1)	268-277	2012
Hatanaka H, Koizumi N, Okumura N, Takahashi H, Tanioka H, Young RD, Jones FE, Quantock AJ, Kinoshita S	A study of host corneal endothelial cells after non-descemet stripping automated endothelial keratoplasty.	Cornea	32(1)	76-80	2013
Okumura N, Kay EP, Nakahara M, Hamuro J, Kinoshita S, Koizumi N	Inhibition of TGF- $\beta$ signaling enables human corneal endothelial cell expansion <i>in vitro</i> for use in regenerative medicine.	PLoS ONE	8(2)	e58000	2013
Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Nakagawa H, Hamuro J, Kinoshita S	Rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy.	Cornea			in press
小泉範子	角膜内皮炎（ヘルペスウイルス・サイトメガロウイルス）	眼科	54(10)	1287-1289	2012

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 単純ヘルペス角膜炎、帯状ヘルペス角膜炎

## ! 診断と処方のポイント

1. 上皮型：チェックメイト® ヘルペスアイが診断に使える。
2. 上皮型：ゾビラックス® 眼軟膏 5回/日が原則。治れば、やめる。
3. 実質型：ゾビラックス® 眼軟膏に加えてステロイド点眼を併用する。  
急にやめずに漸減。

## 単純ヘルペス角膜炎（上皮型）

細隙灯顕微鏡検査で樹枝状角膜炎の確認：terminal bulb があれば確実。フルオレセインによる縁取りもポイント。大きくなれば地図状角膜炎（図1）。それでもどこかに樹枝状の名残（dendritic tail）。角膜知覚低下の確認：ポイントは Cochet-Bonnet 角膜知覚計の使用。低下しない例もあるので、低下がないのでヘルペスでないとはいえない。

問診で再発性の確認：ただし「ヘルペスといわれたことがある」を100% 信用してはいけない。発症契機の確認（ストレス・発熱・か

表1 単純ヘルペス角膜炎（上皮型）への典型処方とその評価

### 典型処方例（下記1, 2を併用<sup>\*1</sup>。）

- |                       |      |
|-----------------------|------|
| 1. ゾビラックス®（アシクロビル）眼軟膏 | 5回/日 |
| 2. 0.5% クラビット® 点眼     | 3回/日 |

### 経過の評価と注意点

いつやめるかは case by case  
ずっと続けるのは NG  
3割に下方の SPK が出てくる<sup>3)</sup>が、軽症ならそのままあるいは回数を減らして継続可能  
SPK が重症でやめられない場合は、バラシクロビル内服への切り替え

### 治らないときは次のいずれか

- a. ヘルペスではない。→鑑別診断をやり直す。これが実は最も多い。
- b. 患者の compliance が悪い。→眼瞼に塗っていることもある。適切な薬剤使用のアドバイスが重要。
- c. ヘルペスだったが、創傷治癒がうまくいかない。→バルトレックス®（バラシクロビル）内服に切り替えて、創傷治癒遅延に対する治療を行う（ステロイド点眼や治療用コンタクトレンズ）。
- d. アシクロビル耐性ヘルペス→まれである。原末から調製したトリフルオロチミジン点眼が効果あり。搔爬で治ることもある。

### 【\*1】上皮型の治療

上皮型では上皮欠損があるので、欠損が認められる期間は混合感染の予防に抗菌薬の併用を行ったほうがよい。抗菌薬の選択としては、前房移行のよい点眼や高濃度の点眼を使用する必要はない。上皮欠損がなくなれば中止する。

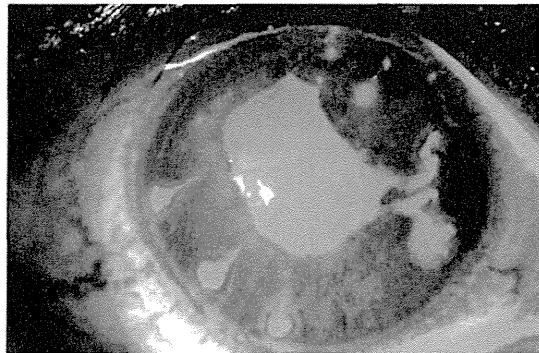


図1 地図状角膜炎

21歳、女性。中央は大きな上皮欠損になっており、ヘルペス性であることが判然としないが、周辺に樹枝状の部分を認める(dendritic tail)ことから、ヘルペス性とわかる。

ぜなど)。ヘルペスでは局所の発症契機がないことが多い。

**チェックメイト®ヘルペスアイによる診断：**免疫クロマトグラフィ法により15分程度で診断可能。病巣の角膜を擦過して行うが、あとはアデノウイルスと同じ方法、特異性は100%、感度は60%なので、陽性ならヘルペスといえる。2011年より保険適用。

**PCRによる診断：**感度は高いが、単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus; HSV)の場合は病因でなくとも陽性と出ることあり。健常者の涙液にもHSVはshedding<sup>\*2</sup>してきていることを常に意識。Real-time PCRで量をはかるのが理想<sup>2)</sup>。外注する必要あり。

**血清抗体価：**HSVの抗体は、陽性でも既感染とわかるだけであまり役に立たない。初感染は、IgMがIgGより高いことで証明。

#### 鑑別すべき疾患

1. 带状ヘルペス角膜炎：小さく細い偽樹枝状、皮疹あり。
2. アカントアーベバ角膜炎：樹枝状病変周囲に上皮・上皮下混濁、放射状角膜神経炎。
3. 再発性角膜びらん：樹枝状病変周囲の上皮の接着不良、起床時眼痛。
4. 薬剤毒性角膜症：樹枝状病変周囲に重症のSPK(superficial punctate keratopathy；点状表層角膜症)、過剰な点眼。

**治療：**表1に典型処方例とその評価をまとめます。

#### 単純ヘルペス角膜炎(実質型)

**細隙灯顕微鏡検査で円板状角膜炎(図2)・壊死性角膜炎の確認：**実質混濁と浮腫、それに伴う豚脂様角膜後面沈着物(keratic precipitate; KP)と毛様充血。基本的に上皮欠損はない。壊死性では強い混濁と血管侵入。典型的でないさまざまなタイプの角膜実質炎症を起こしうるので、上皮型より臨床所見からの診断が難しい。

**角膜知覚低下の確認：**ポイントはCochet-Bonnet角膜知覚計の使

#### ※2 shedding

HSVではウイルスが神経節に潜伏感染しており、時々ウイルスが体表面にでてくる。これをviral sheddingという。健常者の涙液からも時々検出される。50人中49人で、1か月に少なくとも1回唾液か涙液でHSV-DNAが検出されたという報告もある<sup>1)</sup>。

文献はp.471参照。



図2 円板状角膜炎

60歳、男性。角膜実質浅層中心の円形の混濁と散在する角膜後面沈着物を認める。

表2 単純ヘルペス角膜炎（実質型）への典型処方とその評価

典型処方例*3	経過の評価と注意点	
軽症例：下記1, 2を併用する。		いつやめるかは case by case ただしすぐやめる、いきなりやめるは NG 必ず漸減する。 角膜浮腫や充血がなくなるまでは漸減を始める。 回数減少や薬剤変更（リンデロン®点眼から0.1%フルメトロン®点眼） によって角膜後面沈着物や前房細胞が出現したら、一つ前に戻る。 やめて再燃した場合は再開し、倍の時間をかけてゆっくりと漸減する（3か月でやめて再燃したなら6か月かけて漸減する）。 実質型は日や週の単位で治療を考える疾患ではなく、月や年の単位で考える疾患
1. 0.1% フルメトロン®点眼	3回/日	
2. ゾビラックス®眼軟膏	3回/日	
重症例：下記1, 2を併用する。		
1. 0.1% リンデロン®点眼	3回/日	
2. ゾビラックス®眼軟膏	3回/日	

用。再発を繰り返している例ではまず低下しており、診断的価値が高い。

問診で再発性の確認：臨床所見に決め手がなく、ウイルスが証明しにくい実質型ではより重要。ただし、「ヘルペスといわれたことがある」を100%信用してはいけない。実質型で初発の例もあるので注意。

チェックメイト®ヘルペスアイによる診断：実質型では、残念ながら役に立たない。

PCRによる診断：涙液を採取して、外注。検出されない症例のほうが多い。しかも上皮型同様、陽性＝病因ではない。つまり感度、特異度ともに低い。

血清抗体価：役に立たない。ただし、感度が高い方法（enzyme immunoassay・蛍光抗体法）で陰性であれば、ヘルペスを除外診断できる。

#### 鑑別すべき疾患

1. 帯状ヘルペス角膜炎：実質病変はさまざま、周辺や深層にも出る、皮疹あり。
2. アカントアーバ角膜炎：横長楕円の粗糙な円板状/輪状浸潤、強い眼痛、コンタクトレンズ（CL）使用。
3. 細菌性・真菌性角膜炎：濃厚な角膜混濁、強い前房炎症、感染の契機が局所にあり。

#### 【\*3】実質型の治療

実質型でステロイドが一度も投与されていない比較的軽症の例では、ステロイドを使用せずゾビラックス®眼軟膏のみで治療を行うと再発しにくくなる。ただし、一度でもステロイドを使用したことのある症例では、この方法は使えない。

4. 急性水腫：Descemet 膜破裂の存在，KP を認めない。僚眼の円錐角膜の確認。

治療：表 2 に典型処方例とその評価をまとめる。

### 帯状ヘルペス角膜炎

**皮疹の存在：**帯状疱疹に伴う眼所見は角膜炎（図 3）も含めてきわめて多彩。そのため皮疹の確認は重要。鼻尖、鼻翼に皮疹があれば眼合併症の頻度が高いので注意（Hutchinson's law）。

**神経痛の存在：**皮疹がなくても神経痛がある症例がある（zoster sine herpete）。神経痛が先行し、あとで皮疹が出てくることもある。

**角膜知覚低下の確認：**低下する症例としない症例があるが、なかには極端に低下する例あり。

**PCRによる診断：**涙液を採取して、外注。HSV のように shedding はないので、陽性なら病因としての可能性がきわめて高い。眼科では皮疹も神経痛もなく、眼所見と PCR のみで診断した例も zoster sine herpete と呼ぶ（急性網膜壊死は除く）。

**血清抗体価：**帯状疱疹の発症に伴って抗体価が上昇する。ただし、zoster sine herpete を抗体価で診断するのは難しい。

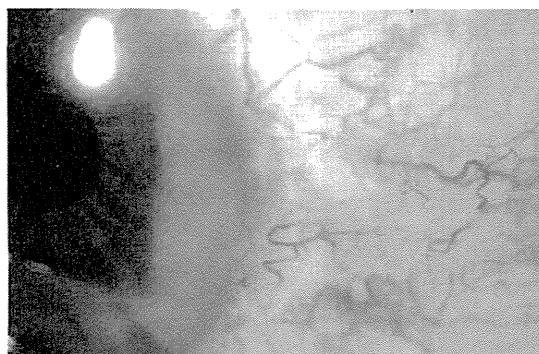


図 3 帯状ヘルペス角膜炎

54 歳、男性。周辺部角膜深層の混濁を認める。この症例では強膜炎も伴っており、角膜炎と部位が呼応している。

表 3 帯状ヘルペス角膜炎への典型処方とその評価

#### 典型処方例

帯状疱疹：下記投薬が原則、ゾビラックス<sup>®</sup>眼軟膏の併用は不要

バルトレックス<sup>®</sup> 3,000 mg 分 3 内服

帯状疱疹後の実質炎：下記 1, 2 を併用する<sup>\*4</sup>

1. 0.1% リンデロン<sup>®</sup> 点眼 3 回/日
2. ゾビラックス<sup>®</sup> 眼軟膏 3 回/日

#### 経過の評価と注意点

いつやめるかは case by case  
ただしすぐやめる、いきなりやめるは NG  
帯状ヘルペス角膜炎ではステロイドを積極的に使用してよいが、漸減が基本再発はないが再燃はよくある。  
いったん実質炎を起こすと病期は長く、1 年を越えることも時にあり

#### [\*4] 帯状ヘルペス角膜炎の治療

帯状ヘルペス角膜炎は再燃はよくあるが、再発はまれなので、再発を考慮してステロイドを手控える必要はなく、より積極的に使用してよい。

## 鑑別すべき疾患

単純ヘルペス角膜炎：再発性、皮疹なしあるいは軽度、ただし帯状単純疱疹<sup>\*5</sup>に注意。  
 その他；“単純ヘルペス角膜炎”に記載した諸疾患。  
 治療：表3に典型処方例とその評価をまとめる。

### カコモン読解 第18回 一般問題30

- 眼部帯状ヘルペスで正しいのはどれか。2つ選べ。
- a 若年者はまれである。
  - b 虹彩萎縮を伴わない。
  - c 角膜炎より結膜炎が多い。
  - d 血中抗体価の変動は診断の参考にならない。
  - e 治療後の神経痛に対して抗ウイルス薬が有効である。

#### (※5) 帯状単純疱疹(zosteriform simplex)

単純疱疹は通常その範囲は小さく、皮疹の数も少ないが、アトピー性皮膚炎患者などでは、単純疱疹が広い範囲に多数発症することがあり、一見、帯状疱疹のように見えるので、帯状単純疱疹といわれている。

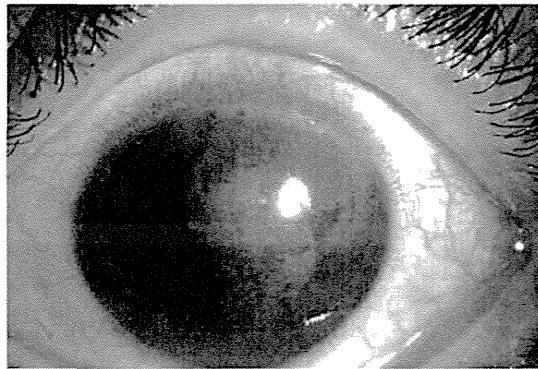
- 解説**
- a. 加齢とともに水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫が減弱して起こりやすくなるが、若年者でも起こる。
  - b. 虹彩萎縮がセクターで起こるのが特徴である。
  - c. カタル性結膜炎の形で高頻度に生じる。
  - d. 帯状疱疹の発症に伴って抗体価が上昇する。
  - e. 治療後の神経痛に対して抗ウイルス薬は効果がない。神経ブロックなど神経痛に対する治療が必要。

**模範解答** a, c (正しいのが二つならこうなるであろう。ただ、“若年”や“まれ”はあいまいな表現なので、解釈に幅ができる。問題としては、そういう意味であまりよろしくない。)

### カコモン読解 第18回 臨床実地問題14

45歳の女性。5日前感冒に罹患し、2日前から視力が低下したため来院した。以前にも同様の症状がある。右眼前眼部写真を図に示す。コンタクトレンズ装用歴はない。適切な治療はどれか。

- a 圧迫眼帯
- b 抗菌薬
- c 抗真菌薬
- d 抗ウイルス薬
- e 副腎皮質ステロイド薬



**解説** 多数の豚脂様角膜後面沈着物を伴った円形の角膜混濁と上方の毛様充血を認める。臨床所見としてHSVによる単純ヘルペス角膜炎が疑われるが、感冒罹患後に発症したことも合致する。臨床所見が最も似ているアカントアメーバ角膜炎では、自覚症状がでて2日で円板状を呈することはない。コンタクトレンズ装用歴がないこともアカントアメーバ角膜炎ではごくまれである。

**模範解答** d (解答を一つ選ぶならこれしかないが、通常はeのステロイドも使う。問題としては、そういう意味であまりよろしくない。)

### カコモン読解 第19回 一般問題35

ヘルペス角膜炎で誤っているのはどれか。

- a PCR法は確定診断法である。
- b ストレスは再発の誘因となる。
- c アシクロビルが第一選択薬である。
- d 単純ヘルペスウイルス1型が原因である。
- e 実質型に対して副腎皮質ステロイド薬を用いる。

**解説** a. HSVではsheddingがあるので、PCR陽性でも診断を確定できない。

- b. ストレスは再発の誘因になる。
- c. 上皮型・実質型にかかわらず、アシクロビルを使用する。
- d. HSVには1型と2型があり、性器ヘルペスでは2型が多いが、角膜炎はほぼ1型で起こり、2型で起こることはまれで、もし起これば学会報告ものといえる。
- e. ステロイド<sup>\*6</sup>を用いなければ再発が少なくなるとの報告もあるが、ステロイドなしで治療するのは高等戦略でなかなか難しい。

**模範解答** a (前記の第18回臨床実地問題14で解答にeを選べないなら、この問題のeは誤りとなり、解答に含まれるべきである。しかし、この問題ではaが明らかに誤りで、eは正しいことになっている。この問題自体は別にこれでよいが、専門医認定試験に一貫性がないのは、あまりよろしくない。)

**[\*6]** ちなみに専門医試験では“ステロイド”ではなく、必ず“副腎皮質ステロイド薬”と表記される。

(井上幸次)