

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ヒトヘルペスウイルス感染症

種類

ヒトヘルペスウイルス (human herpes virus ; HHV) は現在 8 種が知られており, α , β , γ の三つの亜科に分けられている (表 1). ヘルペスウイルスは人体に潜伏感染をする性質やヒトの免疫を巧みに回避するさまざまな仕組みをもっている. そのことによって, ヒトに寄生しながら人類とともに歩んできたウイルスであり, 全身のさまざまな臓器に多岐にわたる感染症を引き起こしてくる. 一方, 眼においても α ヘルペスウイルスは特に眼感染症の原因ウイルスとして古くから知られており, β ヘルペスウイルスも重要な眼感染症の原因ウイルスとして最近話題になっている. また, γ ヘルペスウイルスも眼との関連がいられている.

本項では, ヒトヘルペスウイルス感染症で, 全身疾患との関連で論じることのできるものを中心にまとめた.

単純ヘルペスウイルス

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus ; HSV) は神経向性があり, 神経節に潜伏感染する特徴がある. 年齢が進むとともに潜伏感染率は上昇していくが, 最近わが国では, 若年者における未感染者が増加している. HSV は多彩な感染症を引き起こすが, 1 型と 2 型があり (HSV-1, HSV-2), 顔面の皮疹や口唇ヘルペスは HSV-1 によるものが多く, 特にヘルペス性角膜炎はほとんど HSV-1 による. 一方, 性器ヘルペスは HSV-2 によるものが多い. HSV は潜伏と再発を繰り返して宿主を悩ますが, 宿主を殺すことは滅多にない. しかし, まれに重篤なヘルペス脳炎で死亡するケースもある.

HSV による眼感染症 (眼瞼単純疱疹, ヘルペス性結膜炎, ヘルペス性角膜炎, 急性網膜壊死) を起こす患者の多くは, ほかに全身疾患をもたない免疫正常者である. HSV による眼感染症と性器ヘルペスを同時に起こすようなことはなく, ましてヘルペス脳炎を発症するようなこともない. そういう点で, HSV はヘルペスウイルスのな

表1 ヒトヘルペスウイルスの種類

系統名	一般名	和名	亜科
HHV-1	herpes simplex virus type 1	単純ヘルペスウイルス1型	α
HHV-2	herpes simplex virus type 2	単純ヘルペスウイルス2型	α
HHV-3	varicella-zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス	α
HHV-4	human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス	β
HHV-5	Epstein-Barr virus	エプスタイン-バーウイルス	γ
HHV-6	human herpes virus-6	ヒトヘルペスウイルス6	β
HHV-7	human herpes virus-7	ヒトヘルペスウイルス7	β
HHV-8	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus	ヒトヘルペスウイルス8 (カボジ肉腫関連ヘルペスウイルス)	γ

HHV : human herpes virus

かで最も眼感染症の頻度が高いにもかかわらず、全身疾患との関連はあまりないといえる。ただ、例外として、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis ; AD) と関連した HSV 眼感染症が問題となる。

アトピー性皮膚炎との関連：AD はアレルギー反応によって、掻痒感の強い特徴的な慢性皮膚炎症の寛解と増悪を繰り返す疾患である。遺伝的素因と環境因子の両者がこの疾患の発症と関与しているが、わが国では最近 AD 患者が非常に増加し、世界でも有数の罹病率となっている。AD ではアトピー性角結膜炎・アトピー白内障・円錐角膜・網膜剥離など、多くの眼合併症を併発してくることが知られているが、感染症を起こしやすいことも問題である。特に黄色ブドウ球菌と HSV が問題となる。

AD には重症のヘルペス皮膚感染を生じることがあり、カボジ水痘様発疹 (Kaposi's varicelliform eruption ; KVE)*¹となる。その機序については不明な点も多いが、最も大きな要因としては、HSV に対する細胞性免疫の不全が考えられている¹。また、正常皮膚に比較して AD 患者の皮膚では HSV が増殖しやすいこと²、手で搔くことが皮膚での HSV 感染を広げる要因となっていること³なども報告されている。

KVE では眼表面にも HSV の感染が及ぶ可能性が高く、ヘルペス性角膜炎が KVE に合併してくることがある。また、KVE が顔面片側に限局している場合に帯状疱疹様にみえることがあり、帯状単純疱疹 (zosteriform simplex) といわれている。

アトピー性皮膚炎患者でのヘルペス性角膜炎の特徴：AD 患者は前

***1** カボジ水痘様発疹 eczema herpeticum (EH) ともいわれており、1887年に Kaposi によって最初に報告された。湿疹様皮膚に HSV が感染することによって生じる広範な水疱性疾患であり、皮膚症状のみならず、発熱、倦怠感、所属リンパ節腫脹を伴うこともある。このカボジ水痘様発疹の基礎疾患としてアトピー性皮膚炎が最も多く、また重要である。

文献は p.274 参照。

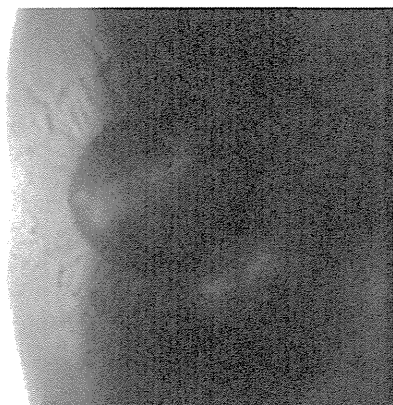


図1 アトピー性皮膚炎患者に生じた樹枝状癍痕 (37歳, 男性)

何度も上皮型ヘルペスを生じ、樹枝状の上皮下混濁が残存している。

記のように皮膚にHSV感染を生じている場合のみならず、一般に角膜においてもヘルペスを起こしやすいことが知られている。AD患者におけるヘルペス性角膜炎は両眼性が多く（ただし同時発症はまれ）、主として上皮型であり、再発が多く、また上皮の修復が遅いため、表層実質に癍痕が残りやすいことが報告されている（図1）⁴⁾。また、AD患者ではアシクロビル耐性株による角膜ヘルペスの発症が報告されている⁵⁾。もともとアシクロビル耐性株は増殖力が弱いことが多いが、AD患者ではこのように増殖しにくいウイルスにも病気を生じさせる力を与えてしまうことになる。

水痘帯状疱疹ウイルス

眼科領域では帯状ヘルペスウイルスと呼称される場合があるが、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus；VZV）が正式な名称である。

名前のとおり、VZVの初感染は水痘の形で生じる。VZVは最初上気道に感染し、ウイルス血症を生じた後に、全身に水疱を生じ、やがて終息する。しかしHSV同様に神経向性があり、各神経節に潜伏感染が成立する。これが年余を経て再活性化したものが帯状疱疹である。そして、三叉神経第1枝領域に生じると眼部帯状疱疹としてさまざまな眼合併症を生じてくる。

VZVはHSVと異なり、再発病変としての帯状疱疹を生じるのは生涯に一度のことがほとんどである。しかし、単純疱疹と異なり、その範囲は広く、神経痛を含めて合併症も多彩で重症となる。

眼部帯状疱疹（herpes zoster ophthalmicus）：VZVによる眼合併症は多彩であり、結膜炎、上皮型角膜炎^{*2)}、実質型角膜炎^{*3)}、上強膜炎、強膜炎、虹彩炎^{*4)}、虹彩萎縮、眼筋麻痺、涙腺炎など、きわ

*2) 上皮型角膜炎

VZVによる上皮型は、terminal bulbを認めない細く小さい偽樹枝状角膜炎や星状角膜炎を呈する。

*3) 実質型角膜炎

VZVによる実質型は、小浸潤から錢型、円板状など種々の大きさを呈し、部位も中央、周辺を含めさまざまである。

*4) 虹彩炎

VZVによる虹彩炎は、豚脂様角膜後面沈着物を伴う肉芽腫性を呈する。

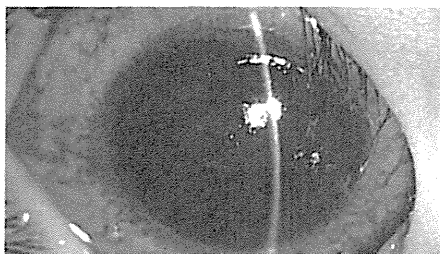


図2 水痘角膜炎

(1歳4か月、女児)

角膜実質浅層中心の斑状混濁と上方よりの血管侵入、強い毛様充血と結膜充血を認める。

写真提供：鳥取市立病院 細川満人先生。

めて多彩である。眼部帯状疱疹の眼合併症は、活発なウイルス増殖よりも免疫反応を反映したものとなり、治療にステロイドを十分に使用することが推奨されている。いったん終息すればHSVの場合と異なり再発することはきわめてまれだが、遷延例はかなり認められ、また、ステロイド点眼で消炎した際に早期にやめると、再燃することがある。眼合併症は皮疹のピークよりも遅れて生じてくることが多いので、初診で眼所見がなくても引き続き経過観察が必要である。その際、Hutchinsonの法則^{※5}は診療上役に立つ。

水痘角膜炎 (varicella keratitis)：水痘罹患後数か月を経て、片眼に円板状角膜炎の形で、角膜中央の浮腫と混濁を生じてくることがまれにあり、水痘角膜炎といわれている(図2)。小児において、水痘罹患後まもなく、その続発症として生じる。直接の角膜への感染による病態か、一度潜伏したVSVの再活性化による病態であるかは不明である。ステロイド点眼とアシクロビル眼軟膏で軽快するが、早期にやめると再燃することが多く、弱視の発症も伴うため、健眼と同等の良好な視力を得ることが難しい。

進行性網膜外層壊死 (progressive outer retinal necrosis ; PORN)：急性網膜壊死は免疫正常者の網膜内層に発症し、病態にウイルス増殖と免疫反応による炎症の両方が関与しており、炎症が強く、前眼部炎症や硝子体混濁も伴うが、このPORNは免疫不全の患者の網膜の外層に急激に発症・拡大する。視力予後はきわめて不良である。

ヒトサイトメガロウイルス

human cytomegalovirus (HCMV) によるサイトメガロウイルス網膜炎は、免疫不全の患者に起こるのが大きな特徴である。それ以外の臓器でもHCMVは免疫不全に伴って感染を起こしてくる。ただ、最近話題となっているサイトメガロウイルス虹彩炎、角膜内皮炎はその例外といえる。

臨床的特徴：サイトメガロウイルス網膜炎は免疫不全の患者に、多

※5 Hutchinsonの法則

帯状疱疹で、鼻尖・鼻翼に皮疹があれば眼合併症を起こしてくる頻度が高い、という法則。これは、鼻と眼がどちらも三叉神経第1枝の枝である鼻毛様体神経の支配を受けていることによる。



図3 サイトメガロウイルス網膜炎 (29歳, 女性)
後極部血管を中心とした出血・滲出斑を認める。

くは両眼性に起こる。AIDSの重要な症状の一つであったが、それに関しては、近年 highly active anti-retroviral therapy (HAART)^{*6}の導入により、その頻度は減少している。臨床所見としては後極部の血管周囲の出血・滲出斑を特徴としている(図3)。免疫不全で生じるため、硝子体混濁や前眼部炎症は認められないか、あってもごく軽度である。

検査: 眼局所においてはPCRによる前房や硝子体からのウイルスDNA検出が重要であるが、CMVで網膜炎を起こしている患者の場合、免疫不全を背景として全身の他の臓器の感染の可能性もあり、血清の抗CMV抗体価の上昇、血清のCMV抗原血症(antigenemia)の証明などの全身的なウイルス検索も重要となる。

治療: 抗CMV薬(ガンシクロビル、バルガンシクロビル)の投与とともに、免疫不全の改善が必要だが、改善に伴い炎症が生じることもあるので注意が必要である(immune recovery uveitis^{*7})。

その他のヘルペスウイルス

その他のヘルペスウイルス属についても眼感染症の原因ウイルスとしての報告があるが、確立されたものは少ない。Epstein-Barr virus (HHV-5) や HHV-6 は HCMV とともに造血幹細胞移植後に再活性化をすることが報告されており、免疫不全患者でのさまざまな合併症に関連している可能性が指摘されているが、そのような場合において眼感染症に関与したという報告はまだない。

HHV-8 は AIDS 患者のカポジ肉腫から発見されたウイルスであり、当然眼瞼のカポジ肉腫の原因ウイルスである。これは AIDS などの免疫不全患者で生じるので、その他のヘルペスウイルスに関して全身疾患と関連した唯一確かなものであるといえる。

(井上幸次)

※6 HAART

抗 HIV 治療において、非核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬のいずれかと核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤を含む 3 剤以上の抗ウイルス薬を組み合わせる強力な多剤併用療法のこと。この導入により、AIDS は罹患者が死亡する病気から生存可能な病気となった。

※7 immune recovery uveitis

HAART などの導入により、CMV 網膜炎を有する患者で臨床的な免疫能の回復に伴って眼内炎症を生じるケースが認められるようになり、こう呼ばれている。強い前房内や硝子体の炎症を生じてくればステロイドによる治療が必要となり、硝子体混濁、黄斑浮腫、網膜上膜などを合併してくれば硝子体手術が必要となることもある。

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*1.）

- | | |
|-----------------------|------|
| 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³⁾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。

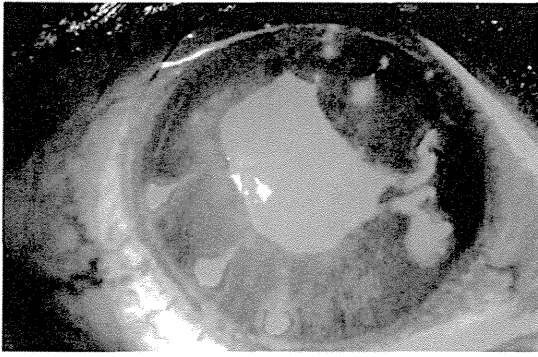


図1 地図状角膜炎

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確認（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ても陽性と出ることあり．健常者の涙液にもHSVはshedding*²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²⁾．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. 帯状ヘルペス角膜炎：小さく細い偽樹枝状，皮疹あり．
2. アカントアメーバ角膜炎：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る．

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¹⁾．

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
1. 0.1% フルメトロン® 点眼	3回/日 必ず漸減する.
2. ゴピラックス® 眼軟膏	3回/日 角膜浮腫や充血がなくなるまでは漸減を始めない.
重症例：下記1, 2を併用する.	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.
1. 0.1% リンデロン® 点眼	3回/日 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）.
2. ゴピラックス® 眼軟膏	3回/日 実質型は日や週の単位で治療を考える疾患でなく，月や年の単位で考 える疾患

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. アカントアメーバ角膜炎：横長楕円の粗雑な円板状/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る．

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ゴピラックス® 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 herpette）．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 herpette 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 herpette を抗体価で診断するのは難しい．

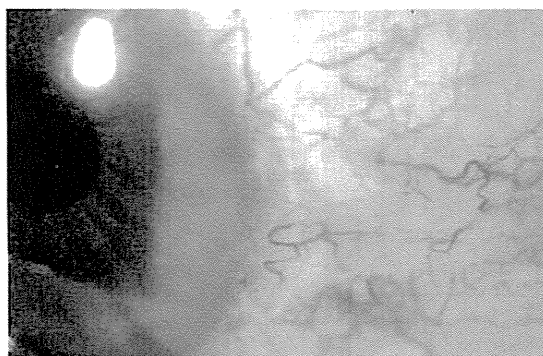


図 3 帯状ヘルペス角膜炎

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，ゾピラックス® 眼軟膏の併用は不要

バルトレックス® 3,000mg 分3 内服

帯状疱疹後の実質炎：下記 1, 2 を併用する*4.

1. 0.1% リンデロン® 点眼 3回/日
2. ゾピラックス® 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*5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 治癒後の神経痛に対して抗ウイルス薬が有効である。

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。

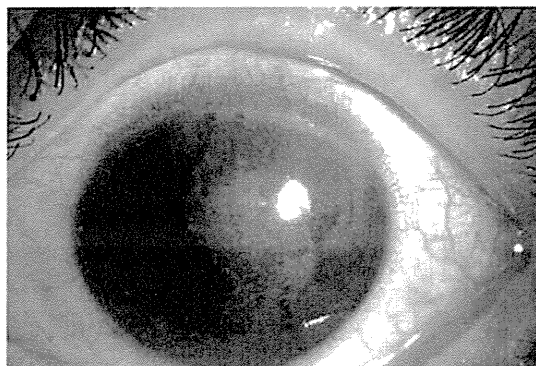
e. 治療後の神経痛に対して抗ウイルス薬は効果がない。神経ブロックなど神経痛に対する治療が必要。

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


***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，帯状疱疹のようにみえるので，帯状単純疱疹といわれている。

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cant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cant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*6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。)

(井上幸次)

***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。

角膜内皮炎

角膜内皮炎はウイルス感染で発症する

角膜内皮炎 (corneal endotheliitis) は角膜内皮細胞に特異的な炎症を生じる疾患であり、進行すると不可逆性の角膜内皮機能不全を来す。患者の角膜内皮細胞や前房水から単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスの抗原や DNA が検出されることから、ウイルス感染が原因と考えられている¹⁾。これらのヘルペス属ウイルスは成人では既感染である場合が多く、潜伏感染したウイルスの再活性化によって炎症を惹起するものと推測されている。またヘルペス性角膜内皮炎では、ACAID (前房関連免疫偏位; anterior chamber-associated immune deviation) と呼ばれる前房の特異的な免疫抑制状態が発症に関与することが、動物モデルを用いた研究で示されている²⁾。最近では、抗ヘルペス薬による治療が奏効しない原因不明の角膜内皮炎のなかに、サイトメガロウイルスによる角膜内皮炎があることが報告され注目されている^{3-5)*1}。

一方、ムンプスや麻疹などの全身ウイルス感染症でも角膜内皮障害を起こすことが知られている。これらはウイルス血症に伴ってウイルスが直接角膜内皮細胞を攻撃することによって生じる、一種の角膜内皮炎と考えられている^{*2}。

角膜内皮炎に特徴的な臨床所見

細胞浸潤や血管侵入を伴わない限局性の角膜浮腫と、浮腫の範囲に一致して角膜後面沈着物 (keratic precipitates; KPs) を生じる (図 1, 2)。1 型角膜内皮炎と呼ばれる典型的な角膜内皮炎では、病変は角膜周辺部から中心に向かって進行し、拒絶反応線に類似した線状の KPs や、円形に配列した KPs からなる衛星病巣 (コインリジョン) を伴うことがある。角膜内皮細胞の脱落による角膜内皮細胞密度の低下を生じることが特徴であり、進行すると水疱性角膜症 (bullous keratopathy) に至る。片眼性の症例が多いが、両眼性症例も報告されている。しばしば虹彩炎や続発緑内障を合併するこ

文献は p.295 参照。

***1** サイトメガロウイルスは、日和見感染症の原因となるウイルスであり、眼科領域では免疫機能不全患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の原因として有名である。一方、サイトメガロウイルス角膜内皮炎は、免疫機能が正常な患者に発症することが報告されており、その病態は不明である。

***2** 水痘や麻疹の全身ウイルス感染症に伴った角膜内皮炎は両眼性であるが、ムンプス角膜内皮炎は片眼性とされる。

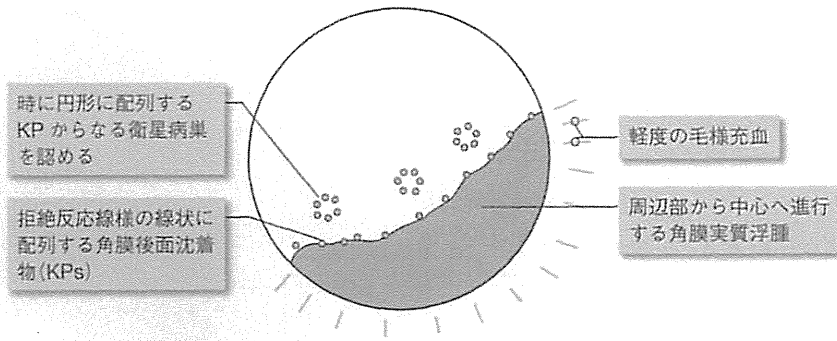


図1 角膜内皮炎でみられる特徴的な臨床所見

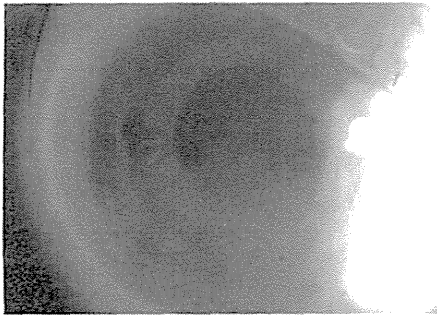


図2 角膜内皮炎
(80歳, 男性)

スリットランプでは、角膜下方から中心部に向かって広がる角膜浮腫と角膜後面沈着物(KPs)が認められる。細胞浸潤や血管新生を伴わない。

とが知られている。

ウイルス性角膜内皮炎の診断と治療

PCR (polymerase chain reaction) を用いた前房水中のウイルス DNA の検索が有用である。PCR は非常に感度が高いため、病態とは無関係のウイルス DNA を検出する偽陽性を生じる可能性がある。ウイルス PCR の結果と臨床所見、抗ウイルス治療に対する反応などを総合的に判断してウイルス性角膜内皮炎と診断する必要があると考えられる。原因ウイルスが同定された角膜内皮炎では、抗ウイルス薬とステロイドを併用した治療を行う。

鑑別が必要な疾患

角膜移植後症例では、拒絶反応との鑑別が重要である*3。拒絶反応としてステロイド治療を行っても、角膜浮腫が改善しない場合にも、本疾患を疑う必要がある。また、原因不明の水疱性角膜症や、角膜移植後に拒絶反応様の炎症を繰り返し、複数回の角膜移植を繰り返しているような症例では、角膜内皮炎を疑ってウイルス検索を行うことが望ましい。実質型角膜ヘルペス (stromal herpetic kerati-

*3 拒絶反応では角膜後面沈着物 (KPs) が移植片内に限局するのに対して、角膜内皮炎では移植片のみならず、宿主角膜側にも角膜浮腫 (corneal edema) や KPs が存在することが特徴である。

tis) とは、角膜実質の浸潤がないことから鑑別される。

カコモン講解 第23回 一般問題 30

角膜内皮炎の原因となるのはどれか。2つ選べ。

- a コクサッキーウイルス b サイトメガロウイルス
c 単純ヘルペスウイルス d 風疹ウイルス e 麻疹ウイルス

解説 単純ヘルペスウイルスの再活性化は、角膜内皮炎の原因となる。麻疹による全身ウイルス感染症では、ウイルスの直接侵襲により両眼性の角膜内皮炎を生じることがある。出題当時の模範解答はこの二つであったと考えられるが、近年、サイトメガロウイルスによる角膜内皮炎の報告が相次いでなされていることから、サイトメガロウイルスも正解としてよいだろう。

模範解答 c, e (現在では、bも解答としてよいと考える。)

(小泉範子)

In Vivo Confocal Microscopic Evidence of Keratopathy in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome

Xiaodong Zheng,¹ Atsushi Shiraishi,¹ Shinichi Okuma,¹ Shiro Mizoue,¹ Tomoko Goto,^{1,2} Shiro Kawasaki,¹ Toshihiko Uno,^{1,3} Tomoko Miyoshi,^{1,2} Alfredo Ruggeri,⁴ and Yuichi Ohashi¹

PURPOSE. To measure the density of cells in different layers of the cornea and to determine whether morphologic changes of the subbasal corneal nerve plexus are present in eyes with the pseudoexfoliation (PEX) syndrome.

METHODS. Twenty-seven patients with unilateral PEX syndrome and 27 normal controls were investigated. All eyes underwent corneal sensitivity measurements with an esthesiometer and in vivo confocal microscopic study. Densities of the epithelial, stromal, and endothelial cells were measured. The density and tortuosity of the subbasal corneal nerve plexus were also evaluated.

RESULTS. Eyes with PEX syndrome had significantly lower cell densities in the basal epithelium ($P = 0.003$), anterior stroma ($P = 0.007$), intermediate stroma ($P = 0.009$), posterior stroma ($P = 0.012$), and endothelium ($P < 0.0001$) than in the corresponding layers of normal eyes. PEX eyes also had lower subbasal nerve densities and greater tortuosity of the nerves than normal eyes. Fellow eyes of patients with PEX also had significantly lower densities of the basal epithelial and endothelial cells than the normal eyes. Corneal sensitivity was significantly decreased in PEX eyes, and this was significantly correlated with the decrease of basal epithelial cell and subbasal nerve densities.

CONCLUSIONS. These results have shed light on understanding of the pathogenesis of decreased corneal sensitivity in eyes with PEX syndrome. PEX syndrome is probably a binocular condition for which keratopathy of the fellow eye also requires observation. (*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1755-1761) DOI:10.1167/iovs.10-6098

The pseudoexfoliation (PEX) syndrome is a common age-related disorder of the extracellular matrix and is frequently associated with severe chronic secondary open angle glaucoma and cataract.¹⁻³ The prevalence of PEX syndrome varies widely in different racial and ethnic populations. In addition, the prevalence of PEX is dependent on the age and sex distribution of the population examined, the clinical criteria used to diagnose PEX, and the ability of the examiner to

detect early stages and more subtle signs of PEX. For example, the highest rates in studies of persons older than 60 years of age have been reported to be approximately 25% in Iceland and more than 20% in Finland.^{3,4} The ocular manifestation of PEX syndrome is the production and progressive accumulation of abnormal extracellular fibrillar material in almost all the inner wall tissues of the anterior segment of the eye. This characteristic alteration predisposes the eye to a broad spectrum of intraocular complications including phacodonesis and lens subluxation, angle closure glaucoma, melanin dispersion, poor mydriasis, blood-aqueous barrier dysfunction, posterior synechiae, and other related complications.¹⁻³

The PEX syndrome is associated with corneal endotheliopathy, and this has been suggested to be the cause of the so-called atypical non-guttata Fuchs endothelial dystrophy.^{5,6} PEX endotheliopathy, a slowly progressing disease of the corneal endothelium, is usually bilateral but is often asymmetrical. It can lead to early corneal endothelial cell decompensation, which can then induce severe bullous keratopathy, a vision-threatening disorder.

Clinical signs of PEX syndrome include decreased corneal sensitivity, thinning of the central corneal thickness, and impaired tear film stability.⁷⁻⁹ However, the underlying cause of these clinical findings has not been well investigated, possibly because objective and accurate in vivo examination techniques are not available.

Recent advances in imaging technology have improved the ability of these instruments to diagnose different ocular diseases. The Rostock Cornea Module (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), consisting of a contact lens system attached to the Heidelberg Retina Tomograph II (Heidelberg Engineering), is such an instrument. It uses laser scanning technology to investigate the cornea at a cellular level, and structures such as the subbasal nerve plexus, which cannot be seen by slit-lamp microscopy, can be clearly seen.^{10,11}

In vivo confocal microscopy (IVCM) was used by Martone et al.¹² to examine one eye with PEX syndrome, and noncontact IVCM was used by Sbeity et al.¹³ to study PEX, PEX-suspect, and normal eyes. However, there has not been a detailed and quantitative study of the morphologic changes in the corneas of eyes with PEX syndrome.

Thus, the purpose of this study was to examine the underlying pathogenesis of PEX keratopathy and to obtain evidence to explain clinical findings such as the decreased corneal sensitivities observed in patients with PEX syndrome. To accomplish this, we used IVCM to determine cell densities in different corneal layers of eyes with PEX syndrome and their clinically unaffected fellow eyes. These findings were compared with those in normal control eyes. The nerve densities in the subbasal layer were also analyzed, and their relationship with the alterations of clinical corneal sensitivity were analyzed.

From the ¹Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Ehime, Japan; ²Department of Ophthalmology, Takanoko Hospital, Ehime, Japan; ³Department of Ophthalmology, Red Cross Hospital in Matsuyama, Ehime, Japan; and ⁴Department of Information Engineering, University of Padua, Padua, Italy.

Submitted for publication June 22, 2010; revised October 8, 2010; accepted November 1, 2010.

Disclosure: X. Zheng, None; A. Shiraishi, None; S. Okuma, None; S. Mizoue, None; T. Goto, None; S. Kawasaki, None; T. Uno, None; T. Miyoshi, None; A. Ruggeri, None; Y. Ohashi, None

Corresponding author: Xiaodong Zheng, Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Toon City, Ehime 791-0295, Japan; xzheng@m.ehime-u.ac.jp.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

We studied 27 patients (16 men, 11 women; mean age, 74.4 ± 6.3 years; age range, 65–90 years) with diagnoses of unilateral PEX syndrome. In all eyes, exfoliation material (XFM) was seen by slit-lamp microscopy at the pupillary border or on the anterior lens capsule. Eyes with PEX syndrome were placed in the PEX group, and clinically normal fellow eyes were placed in the PEX fellow eye group. Age- and sex-matched normal subjects (16 men, 11 women; mean age, 72.7 ± 6.5 years; age range, 61–92 years) were also studied. One eye from the normal control group was randomly selected and used in the statistical analyses. Exclusion criteria included Stevens-Johnson syndrome, lymphoma, sarcoidosis, corneal dystrophy, injury, inflammation, systemic therapy with drugs with known corneal toxicity; treatment with topical anti-glaucoma drugs, steroids, or NSAIDs; contact lens wear; previous ocular surgery; and other ophthalmic diseases.

The procedures used conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all subjects after an explanation of the nature and possible consequences of the procedures. The protocol used was approved by the Ethics Committee of Ehime University School of Medicine.

Corneal Sensitivity Measurements

Measurement of the corneal sensitivity was performed with a Cochet-Bonnet nylon thread esthesiometer, as described.¹⁴ The examination was begun with a 60-mm length of nylon filament applied perpendicularly to the central cornea, and the tests were continued by shortening the filament by 5 mm each time until the subject felt the contact of the filament. Each subject was measured twice with a between-test interval of at least 5 minutes, and the average of two measurements was used for the statistical analyses.

In Vivo Confocal Microscopy

IVCM was performed on all subjects with the Rostock Corneal Module of the Heidelberg Retina Tomograph II (HRTII-RCM; Heidelberg Engineering). After topical anesthesia with 0.4% oxybuprocaine (Santen Pharmaceuticals, Osaka, Japan), the subject was positioned in the chin and forehead holder and instructed to look straight ahead at a target to make sure that the central cornea was scanned. The objective of the microscope was an immersion lens (magnification $\times 63$; Zeiss, Chester, VA) covered by a polymethylmethacrylate cap (TomoCap; Heidelberg Engineering). Comfort gel (Bausch & Lomb, Berlin, Germany) was used to couple the applanating lens cap to the cornea. The polymethylmethacrylate cap was applanated onto the center of the cornea by adjusting the controller, and in vivo digital images of the cornea were seen on the monitor screen. When the first layer of superficial epithelial cells was seen, the digital micrometer gauge was set to zero, and then a sequence of images was recorded as the focal plane was gradually moved toward the endothelium. Each subject underwent scanning three times at intervals of at least 15 minutes.

The laser source of the HRT-II RCM is a diode laser with a wavelength of 670 nm. Two-dimensional images consisting of 384×384 pixels covering an area of $400 \times 400 \mu\text{m}$ were recorded. The digital resolution was $1.04 \mu\text{m}/\text{pixel}$ transversally and $2 \mu\text{m}/\text{pixel}$ longitudinally, as stated by the manufacturer.

Image Analyses

Central corneal images of all subjects were taken, and the three best-focused images from the superficial epithelium, basal epithelium, subbasal nerve plexus, anterior stroma, intermediate stroma, posterior stroma, and endothelium were selected for analyses. The selected images were randomly presented to two masked observers (XZ, SO) for evaluation. All data are presented as averages of three images.

Cell Density Analyses

Morphologic characteristics and densities in the different layers of the cornea in the PEX and PEX fellow eyes were assessed and compared with those of normal controls. Superficial epithelial cells were identified as polygonal cells with clearly visible cell borders, bright cytoplasm, and dark nuclei. Basal epithelial cells were identified as the layer just above the amorphous-appearing Bowman membrane. Basal cells had bright borders, a uniform shape, and nonhomogeneous cytoplasm. The anterior stroma was identified as the first layer immediately beneath the Bowman membrane, and the posterior stroma was identified as the layer just anterior to the Descemet membrane and the endothelium. The intermediate stroma was defined as the layer halfway between the anterior and posterior stroma.¹⁵ The corneal endothelium consisted of a monolayer of regularly arranged hexagonal cells with dark borders and bright reflecting cytoplasm.

After selecting a frame of the image and manually marking the cells inside the frame (>50 cells), cell densities were calculated automatically by the software installed in the instrument. Cells partially contained in the area analyzed were counted only along the upper and right margins. The results are expressed in cells per square millimeter.

Analyses of Subbasal Nerve Plexus

The subbasal nerve plexus layer is located between the Bowman membrane and the basal epithelial layer through which numerous nerve fibers pass. The density and tortuosity of the subbasal nerve plexus were analyzed as described.^{14,16} Two parameters were analyzed: the long nerve fiber density (LNFD) was determined by dividing the number of long nerves by the image area (0.16 mm^2), and the nerve branch density (NBD) was determined by dividing the total number of long nerves and their branches by the image area. Nerve tortuosity was classified into 4 gradings: grade 1 = approximately straight nerves; grade 4 = very tortuous nerves with significant convolutions throughout their course.¹⁶

Statistical Analyses

Data were analyzed with statistical software (JMP, version 8.0 for Windows; SAS Japan Inc., Tokyo, Japan). All data are expressed as the mean \pm SD. The differences of cell densities between PEX eyes and normal controls or between PEX fellow eyes and normal controls were evaluated with two-tailed Student's *t*-tests. The differences of cell densities between PEX eyes and their fellow eyes were evaluated by paired *t*-tests. The Wilcoxon rank sum test was used to compare the values of corneal sensitivity, LNFD, NBD, and the nerve tortuosity between PEX patients and normal controls. Spearman's correlation was used to determine the correlation among the parameters of basal epithelial cell density, subbasal nerve density, and corneal sensitivity. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age was not significantly different between patients with PEX and normal controls (two-tailed Student's *t*-tests, $P = 0.725$). Eyes with PEX showed typical whitish exfoliation material on the pupillary border or on the anterior lens capsule on slit-lamp examination. Pigmented keratoprecipitates and slight folding of Descemet membrane were also detected in some patients. Fellow eyes of PEX eyes and normal control eyes appeared normal by slit-lamp microscopy.

Corneal Sensitivity

The mean corneal sensitivity was 47.8 ± 5.6 mm for PEX eyes and 53.7 ± 4.9 mm for PEX fellow eyes. This difference was significant ($P = 0.005$; Wilcoxon rank sum test). Mean corneal

sensitivity was 55.6 ± 4.7 mm for the normal control subjects, and the corneas of eyes with PEX were significantly less sensitive than those of normal control eyes ($P < 0.0001$). The difference in corneal sensitivity between PEX fellow eyes and normal controls was not significant ($P = 0.378$).

Cell Densities

The density of the corneal superficial epithelial cells was 872.6 ± 95.3 cells/mm², and that for the basal epithelial cells was 4829.7 ± 462.1 cells/mm² in PEX eyes. Densities for the corresponding layers in PEX fellow eyes were 910.4 ± 80.8 cells/mm² and 4996.7 ± 438.7 cells/mm², and densities for the normal control eyes were 886.4 ± 101.7 cells/mm² and 5446.4 ± 639.9 cells/mm². The density of the basal epithelial cells was significantly lower for PEX eyes and PEX fellow eyes than for the control eyes ($P = 0.003$ and $P = 0.015$, respectively; two-tailed Student's *t*-tests; Fig. 1). The difference in the density of the basal epithelial cells between PEX eyes and PEX fellow eyes was not significant ($P = 0.589$; paired *t*-test). Differences in the densities of the superficial epithelial cells among the three experimental groups also were not significant (Fig. 1).

Densities of the cells in the three stromal layers of PEX eyes, PEX fellow eyes, and normal control eyes are shown in Figure 2. Compared with normal controls, the cell densities of PEX eyes were significantly lower in all three layers of the stroma (anterior stroma, $P = 0.007$; intermediate stroma, $P = 0.009$; posterior stroma, $P = 0.012$; two-tailed Student's *t*-tests). The densities in these three stromal layers in PEX fellow eyes were also lower, but the decrease was not significant ($P = 0.196$; $P = 0.261$; $P = 0.08$; respectively; Fig. 2).

Endothelial cell densities were 2240.7 ± 236.6 cells/mm², 2386.6 ± 200.8 cells/mm², and 2738.7 ± 233.2 cells/mm² for PEX eyes, PEX fellow eyes, and normal eyes, respectively. Differences between PEX eyes and normal controls ($P < 0.0001$; two-tailed Student's *t*-test; Fig. 1) and between PEX fellow eyes and normal controls were significant ($P = 0.001$). The difference in endothelial cell density between PEX and PEX fellow eyes was not significant ($P = 0.754$; paired *t*-test).

There was a higher degree of pleomorphism and polymegethism in PEX eyes than in control eyes. The coef-

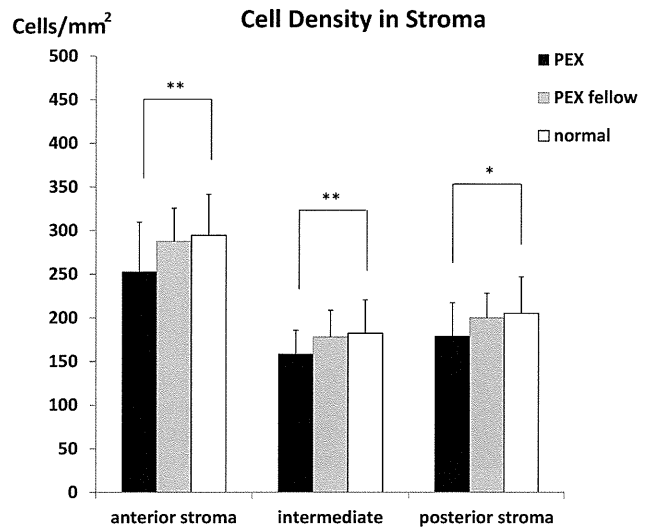


FIGURE 2. Cellular densities of anterior, intermediate and posterior stroma of eyes with PEX syndrome, their clinically unaffected fellow eyes, and eyes of normal control subjects. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$.

ficient of variation (CV) of the cell area was $45.2\% \pm 8.7\%$, and the percentage of hexagonal cells (HEX) in PEX eyes was $30.5\% \pm 10.3\%$. Both values are significantly different from those of normal control eyes (CV, $30.6\% \pm 5.6\%$, $P = 0.016$; HEX, $50.3 \pm 6.8\%$, $P = 0.008$; two-tailed Student's *t*-test). PEX fellow eyes also showed a similar tendency of increased pleomorphism and polymegethism, but the differences were not statistically significant.

Subbasal Nerve Plexus

The LNFD and NBD were significantly decreased in PEX eyes (17.4 ± 6.3 and 32.2 ± 8.3 nerves/mm², respectively) compared with those in normal controls (35.9 ± 8.2 and 72.2 ± 8.8 nerves/mm²; $P < 0.0001$ and $P < 0.0001$, respectively; Wilcoxon rank sum test; Fig. 3). PEX fellow eyes also had decreased LNFD and NBD, but these changes were not

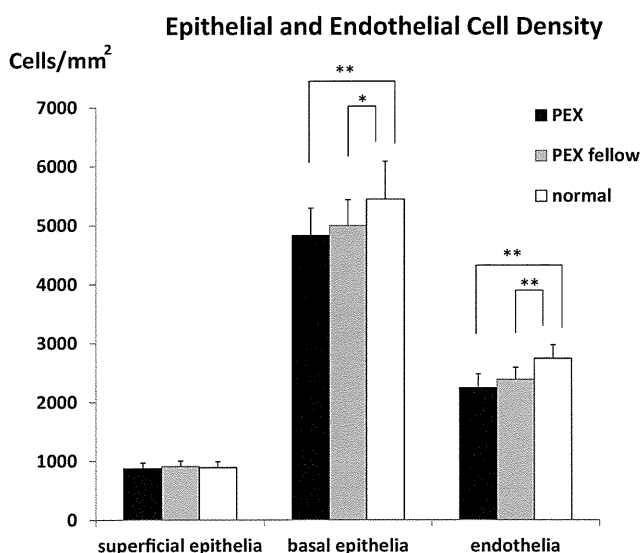


FIGURE 1. Corneal epithelial and endothelial cell densities of eyes with PEX syndrome, their clinically unaffected fellow eyes, and eyes of normal control subjects. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$.

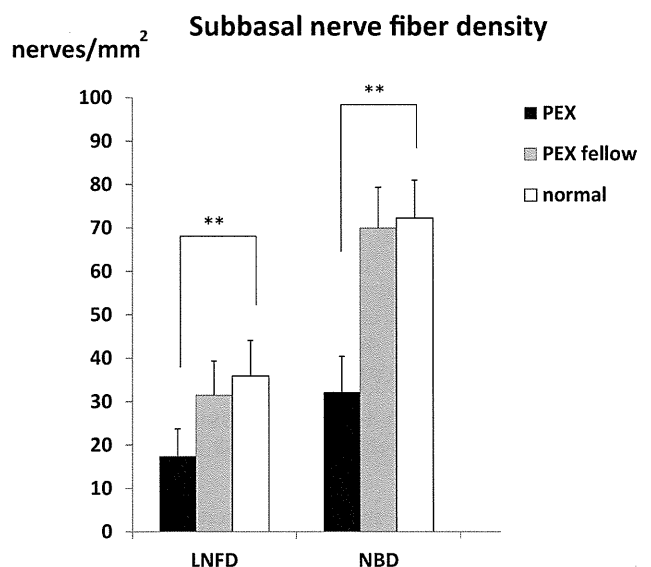


FIGURE 3. Subbasal LNFD and NBD in eyes with PEX syndrome, their clinically unaffected fellow eyes, and eyes of normal control subjects. ** $P < 0.01$.

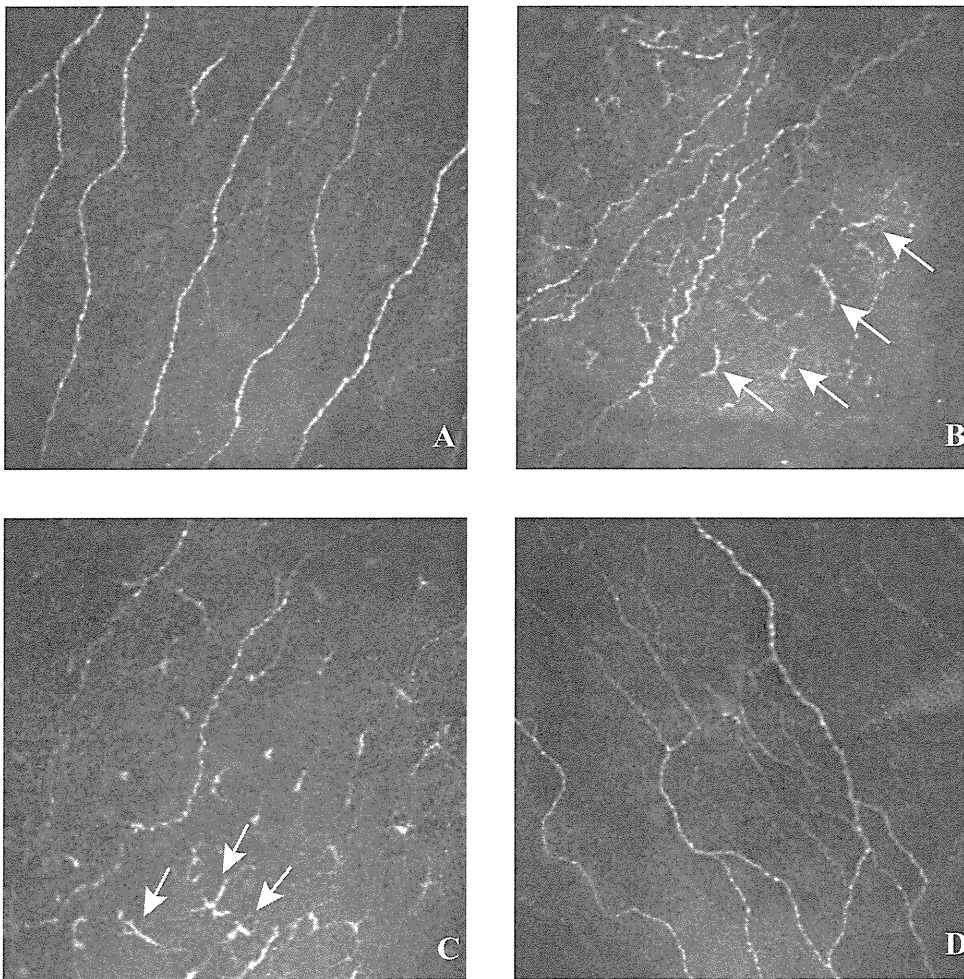


FIGURE 4. In vivo confocal microscopic images of the subbasal nerve plexus in patients with PEX syndrome and a normal control subject. (A) Representative image from a normal control subject showing subbasal nerve plexus with long nerve fibers running parallel to the Bowman layer. The nerve fibers appeared to be straight with minimal tortuosity. The subbasal LNFD was 31.3 nerves/mm², and the nerve tortuosity was grade 1. (B) Representative image from a PEX syndrome eye showing very tortuous nerves with significant convolutions throughout their course. The tortuosity grade was 4. Note the intensive infiltration of dendritic cells (*arrows*) in close vicinity of the nerve fibers. (C) Confocal image of the subbasal nerve plexus of another PEX eye showing the thinning of the nerves, short nerve sprouts, fewer branches from the main nerve trunk, and significantly decreased nerve density. The LNFD was 6.3 nerves/mm². *Arrows*: dendritic cell infiltration. (D) Confocal image of a PEX fellow eye showing moderately tortuous subbasal nerve plexus with a tortuosity grade of 3 and an LNFD of 18.8.

significantly different from those of the controls (31.5 ± 7.8 and 69.9 ± 9.4 nerves/mm²; $P = 0.093$ and $P = 0.301$).

Confocal images of PEX eyes showed extremely tortuous nerve fibers, thinning of nerves, short nerve sprouts, fewer branches from the main nerve trunk, and highly reflective inflammatory infiltrates in close vicinity of the subbasal nerves. Representative confocal images of the three groups are shown in Figure 4. In PEX eyes, 85.2% (23 of 27 eyes) had grade ≥ 3 subbasal nerve tortuosity, and the degree of tortuosity in PEX eyes was significantly higher than that of the controls (3.2 ± 0.7 vs. 1.6 ± 0.6 ; $P < 0.0001$; Wilcoxon rank sum test). The degree of tortuosity in PEX fellow eyes was also greater than that of normal controls, although the difference was not significant (2.1 ± 0.9 vs. 1.6 ± 0.6 ; $P = 0.054$).

It was our impression that PEX eyes had more inflammatory cells, including dendritic cells, infiltrating the subbasal cell layer and anterior stroma, and these changes were more severe in eyes with decreased subbasal nerve densities and lower corneal sensitivities (Fig. 4).

Correlation between Corneal Sensitivity and Subbasal Nerve Density and Basal Epithelial Cell Density

Spearman's correlation analyses showed that there was a significant positive correlation between corneal sensitivity and the subbasal nerve densities (LNFD, $r = 0.764$, $P < 0.0001$; NBD, $r = 0.634$, $P < 0.0001$; Spearman correlation coefficient). Corneal sensitivity was also significantly and positively correlated with basal epithelial cell density and

significantly and negatively correlated with subbasal nerve tortuosity (Table 1).

Confocal Microscopic Detection of Hyperreflective Material

IVCM showed hyperreflective material, probably XFM, in the subbasal epithelial layer or the anterior stroma of 22 of the 27 PEX eyes (81.5%). The hyperreflective material was also observed abundantly in the endothelia of all PEX eyes. Five of 27 (18.5%) PEX fellow eyes showed hyperreflective deposits in the subbasal epithelial layer or anterior stroma, and 14 of 27 (51.9%) had endothelial surface deposits of hyperreflective material. In sharp contrast, none of the normal eyes showed hyperreflective material in the subbasal epithelial or anterior

TABLE 1. Correlation among Corneal Sensitivity, Subbasal Nerve Fiber Density, Tortuosity, and Basal Epithelial Cell Density

	Corneal Sensitivity	
	Spearman Correlation Coefficient	P
Long nerve fiber density	0.7640	<0.0001*
Nerve branch density	0.6341	<0.0001*
Subbasal nerve fiber tortuosity	-0.8250	<0.0001*
Basal epithelial cell density	0.6971	<0.0001*

* Statistically significant.

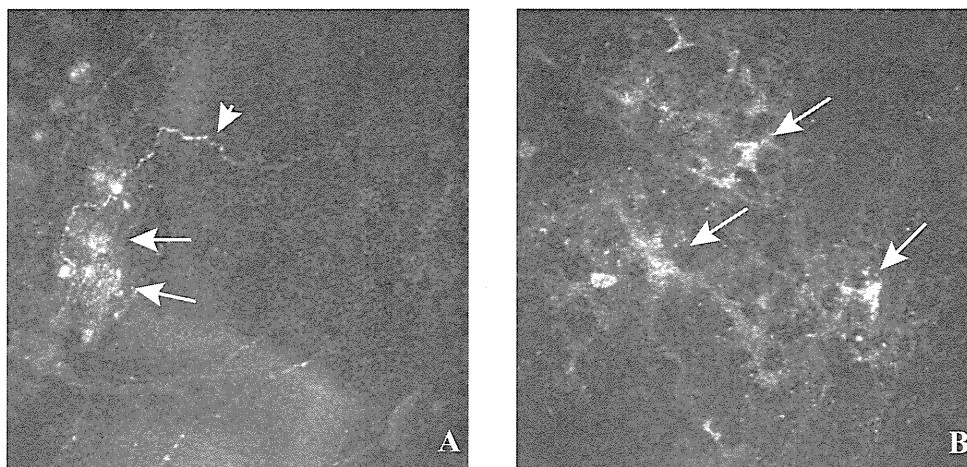


FIGURE 5. Confocal microscopic images showing XFM in the subbasal nerve plexus layer of a patient with PEX syndrome. **(A)** Nerve fiber thinning with tortuous morphology can be seen (*arrowhead*), and XFM (*arrows*) is seen in close vicinity of the pathogenic nerve fibers. **(B)** Hyperreflective deposits (*arrows*) indicative of XFM can be seen in the subbasal amorphous layer of the cornea of another patient in the PEX eye group.

stromal layers, and only two (7.4%) had a small amount of hyperreflective material on the endothelial surface (Figs. 5, 6).

DISCUSSION

The manifestations of PEX syndrome in the anterior segment are widely known to affect intraocular surgery with poor mydriasis and intensive postoperative inflammation. The fact that aggregates of XFM can be identified in autopsy specimens of the heart, lung, liver, kidney, and other organs

in patients with ocular PEX suggests that the ocular PEX syndrome is part of a general systemic disorder.^{1-3,17} In fact, PEX syndrome has been reported to be associated with cardiovascular diseases, chronic cerebral disorders, Alzheimer disease, and acute cerebrovascular events.¹⁻³ Two single nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like 1 (*LOXLI*) gene have been recently identified as strong genetic risk factors for PEX syndrome and PEX glaucoma.¹⁸

IVCM with the HRTII-RCM provides a new imaging method that allows rapid, noninvasive, high-resolution, and microstruc-

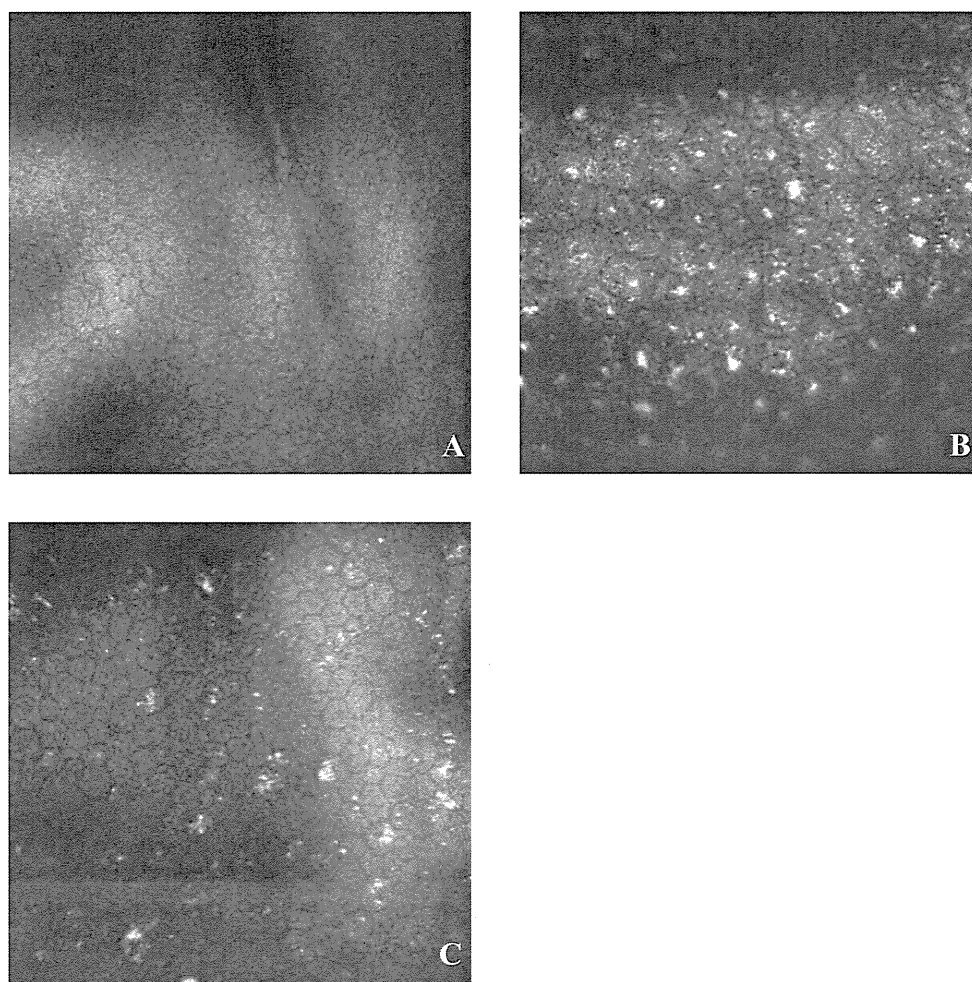


FIGURE 6. Representative confocal microscopic images of the endothelial layers of PEX syndrome eye, PEX fellow eye, and normal control eye group. **(A)** Normal subject with regularly arranged hexagonal endothelial cells. **(B)** PEX eye showing increases in pleomorphism and polymegathism and decrease in cell density. Intense hyperreflective materials indicative of XFM can be seen. **(C)** PEX fellow eye showing similar changes of endothelial cells and deposition of XFM.