

3 角膜炎

6 角膜内皮炎(ヘルペスウイルス・サイトメガロウイルス)

小泉範子 Noriko KOIZUMI 同志社大学生命医科学部・京都府立医科大学眼科学教室

I ウイルス性角膜内皮炎とは

角膜内皮炎は角膜内皮細胞に特異的な炎症を生じる疾患で、1982年にKhodadoustらによって初めて報告された¹⁾。角膜移植後の拒絶反応で見られる拒絶反応線(Khodadoust line)によく似た線状に連なった角膜後面沈着物を伴う角膜浮腫を生じることから、当時は自己免疫が関与する疾患と考えられていたが、その後の研究により、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の抗原やDNAが検出され²⁾³⁾、現在では単純ヘルペスウイルス(HSV)あるいは水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)によるヘルペス性角膜炎の一病型と考えられている。また最近になって、抗ヘルペスウイルス薬による治療が奏効しない角膜内皮炎のなかに、サイトメガロウイルス(CMV)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^{4)~8)}。ここでは、ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルスが原因となって生じるウイルス性角膜内皮炎の薬物治療について述べる。抗ウイルス薬の作用機序については、別項で詳述されているためここでは省略する〔ヘルペス性角膜炎(上皮・実質)、サイトメガロウイルス網膜炎の項を参照〕。

II ウイルス性角膜内皮炎の病態

HSVやVZV、CMVはいずれも成人では既感

染である場合が多い。潜伏感染したウイルスが、角膜内皮細胞、あるいは線維柱帯など角膜内皮近傍の組織において再活性化されて角膜内皮細胞に感染し、炎症を惹起するものと推測されている。2000年に、ZhengとOhashiらはウサギを用いてヘルペス性角膜内皮炎の動物モデルを作成し、ACAID(anterior chamber-associated immune deviation)とよばれる前房内の特異的な免疫抑制状態がヘルペス性角膜内皮炎の発症に関与することを報告した⁹⁾。潜伏感染しているウイルスが無症候性に再活性化されて前房内にしばしば散布されることにより、ウイルス抗原に対するACAIDが成立し、そこへ再び活性化したウイルスが感染することによって角膜内皮細胞への感染が成立して角膜内皮炎を発症すると推測される。神経節に潜伏感染していることが知られているHSVに対して、CMVの潜伏感染および再活性化のメカニズムは明らかにされておらず、角膜内皮炎の発症機序は不明である。神経細胞や骨髄細胞に潜伏していると考えられているCMVが、なんらかの機序で前房近傍の組織において再活性化され、上記と同様にCMVに対するACAIDの成立した前房内において角膜内皮炎を発症するのではないかと推測されている。CMV角膜内皮炎はCMV網膜炎とは異なり、免疫機能不全のない患者にも発症することが特徴であり、CMV角膜内皮炎は、網膜炎や他臓器のCMV感染症とは異なる発症機序であると考えられる。

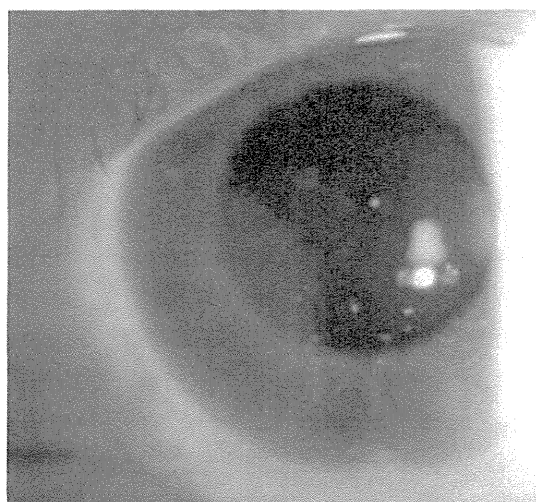
Ⅲ ウイルス性角膜内皮炎の臨床所見と診断

① 臨床所見

角膜後面沈着物 (keratic precipitates : KPs) を伴った限局性の角膜浮腫があれば、臨床的に角膜内皮炎と診断される。細胞浸潤や血管侵入を伴わないことが角膜内皮炎の特徴であり、角膜実質炎からは鑑別できる。角膜内皮炎の臨床病型は大橋らの臨床分類に従って、角膜実質浮腫の広がり方によって周辺部型2つと中央部型3つの計5つの型に分類される¹⁰⁾。I型角膜内皮炎とよ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(図)、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(コインリージョン)を伴うことがある。角膜内皮炎では、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に至る。虹彩毛様体炎や眼圧上昇、続発緑内障を伴う症例も多い。

② 診断

原因ウイルスを同定し治療方針を決定するために、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。特にHSV-1やCMVなどのヘルペス属ウイルスは、正常人でも無症候性に体液中に分泌されることがあり (shedding)、検査のタイミングやPCRの感度によっては病態とは関係のないウイルスDNAを検出する場合がある。そのため、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。



図：1 型角膜内皮炎の前眼部写真

周辺部から中心部へと進行する角膜浮腫と角膜後面沈着物を認める。角膜実質の細胞浸潤や血管侵入を認めないことが角膜内皮炎の特徴である。

Ⅳ ウイルス性角膜内皮炎の治療

① 角膜内皮炎治療の考え方

ウイルス性角膜内皮炎は、ウイルスの再活性化とそれに伴う炎症によって角膜内皮障害を生じると考えられるため、抗ウイルス薬とステロイド薬を併用した治療を行う。ウイルス性角膜内皮炎はしばしば再燃する可能性のある疾患であり、再発を繰り返すと水疱性角膜症に至ることもまれではない。初期治療として抗ウイルス薬の全身投与と局所投与を2週間から4週間程度行い、その後は維持療法として局所投与のみを継続することが多い。

② ヘルペス性角膜内皮炎の治療

ヘルペス性角膜内皮炎では、アシクロビル(ゾビラックス[®])眼軟膏(1日5回)と0.1%フルオロメトロン(0.1%フルメトロン[®])などの低濃度ステロイド点眼薬(1日4回)、混合感染予防のために抗菌薬点眼(1日2~4回)を使用する。また、バラシクロビル(バルトレックス[®])内服(1日1,000~2,000 mg)を2~4週間行う。高度の角膜浮腫や虹彩炎を伴う症例では、ベタメタゾン(リンデロ

表：0.5%ガンシクロビル点眼液の調整方法

①点滴静注用デノシン[®] (500 mg) を生理食塩水 100 ml に溶解する。

② 5 ml 用の滅菌済み点眼容器 20 本に分注する。

(注) 調整後 1 か月以上経過すると結晶が析出する場合があるので、それまでに使用する。

ン[®]) 内服 (1 日 1~2 mg) やプレドニゾン (プレドニン[®]) 内服 (1 日 5~10 mg) などのステロイド薬の全身投与を追加する場合がある。

原因がヘルペスウイルスであった場合、上記の治療により通常は 2~3 週間程度で角膜浮腫が軽減し、KPs が消失あるいは減少する。角膜の炎症所見が改善していることを確認し、アシクロビル眼軟膏とステロイド点眼薬を 1 日 3 回程度、バラシクロビル内服を 500~1,000 mg に減量してさらに 2~3 週間程度投与を続ける。その後は局所投与のみを数か月間継続し、再発の兆候がなければ投薬を中止する。再発症例や、既に角膜内皮障害が進行している症例では、投薬の漸減はより慎重に行い、最終的にアシクロビル眼軟膏とフルオロメトロン点眼を 1~2 回で継続する。

③ サイトメガロウイルス角膜内皮炎の治療

CMV 角膜内皮炎は新しく報告された疾患概念であり、いまだに診断や治療方法が確立されていない。そこで本稿では、平成 23 年度厚生労働科学研究費(難治性克服研究事業)特発性角膜内皮炎研究班が行っているプロスペクティブ研究において実施されている治療プロトコールを紹介する。なお、CMV 角膜内皮炎に対する抗ウイルス薬の投与は現時点では保険適応がなく、各施設の倫理審査委員会の承認を受けて患者にインフォームド・コンセントを行ったうえで実施する必要がすることに留意しなくてはならない。

CMV 角膜内皮炎に対しては、CMV 網膜炎に準じた方法によりガンシクロビルの全身投与による抗サイトメガロウイルス治療を行う。具体的にはガンシクロビル(デノシン[®]) 点滴(体重 1 kg あたり 5 mg×1 日 2 回)を 2 週間、またはガンシクロビルのプロドラッグであるバルガンシクロビル(バリキサ[®]) 内服(900 mg×1 日 2 回)を 2 週間使用する。局所治療として、0.5% ガンシクロビル

点眼(1 日 4~6 回)と 0.1%フルオロメトロン点眼(1 日 4 回)、混合感染予防のために抗菌薬点眼(1 日 2~4 回)を併用する。ガンシクロビルの局所治療薬は市販されていないため、我々の施設では大学倫理委員会の承認を得て、薬剤部にて自家調整した 0.5% ガンシクロビル点眼液を使用している。ガンシクロビル点眼液の調整方法を表に示す。

抗ウイルス薬の全身投与を 2 週間行い、角膜内皮炎の所見が鎮静化されていれば全身投与を終了し局所治療のみを継続する。いつまで継続する必要があるかについては意見が分かれるところであるが、角膜内皮障害が既に生じている症例においては角膜内皮密度の推移をみながら 6 か月から 1 年かけて漸減する。角膜内皮密度が 1,000 cells/mm² 以下の症例では、水疱性角膜症となるリスクが高いため、ガンシクロビル点眼を 1 日 2 回程度で継続投与することが望ましいと考えられる。

文献

- 1) Khodadoust AA, Attarzadeh A : Presumed autoimmune corneal endotheliopathy. *Am J Ophthalmol* 93 : 718-722, 1982
- 2) Ohashi Y, Yamamoto S, Nishida K et al : Demonstration of herpes simplex virus DNA in idiopathic corneal endotheliopathy. *Am J Ophthalmol* 112 : 419-423, 1991
- 3) Amano S, Oshika T, Kaji Y et al : Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 127 : 721-722, 1999
- 4) Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S et al : Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 141 : 564-565, 2006
- 5) Koizumi N, Suzuki T, Uno T et al : Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 115 : 292-297, 2008
- 6) Suzuki T, Hara Y, Uno T et al : DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis following penetrating keratoplasty. *Cornea* 26 : 370-372, 2007
- 7) Shiraishi A, Hara Y, Takahashi M et al : Demonstration of "owl's eye" morphology by confocal microscopy in patient with presumed cytomegalovirus corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 143 : 715-717, 2007
- 8) Yamauchi Y, Suzuki J, Sakai J et al : A case of hypertensive keratouveitis with endotheliitis associated with cytomegalovirus. *Ocul Immunol Inflamm* 15 : 399-401, 2007
- 9) Zheng X, Yamaguchi M, Goto T et al : Experimental corneal endotheliitis in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 377-385, 2000
- 10) 大橋裕一, 真野富也, 本倉真代ほか : 角膜内皮炎の臨床病型分類の試み. *臨眼* 42 : 676-680, 1988

