

201235010B

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

アcantアメーバ角膜炎制御における  
レンズケアの重要性

平成 22 ～ 24 年度 総合研究報告書

研究代表者 大橋 裕一

平成 25(2013)年 4 月

# 目 次

I. 班員構成 .....	1
II. 総合研究報告	
アカントアメーバ角膜炎制御におけるレンズケアの重要性 .....	2
代表研究者 大橋 裕一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	11
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	15

## 班員構成

研究者		所属等	職名
研究代表者	大橋 裕一	愛媛大学大学院医学系研究科 視機能外科学	教授
研究分担者	下村 嘉一	近畿大学医学部眼科	教授
	中田和彦	株式会社メニコン	部長
	井上 幸次	鳥取大学医学部眼科	教授
研究協力者	福田 昌彦	近畿大学医学部眼科	准教授
	今安 正樹	株式会社メニコン	主席研究員
	宮崎 大	鳥取大学医学部眼科	講師
	矢倉 慶子	鳥取大学医学部眼科	技術補佐員
	稲葉 昌丸	稲葉眼科	院長
	宇野 敏彦	愛媛大学大学院医学系研究科 視機能外科学	准教授
	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科 視機能外科学	准教授
	鈴木 崇	愛媛大学大学院医学系研究科 視機能外科学	助教
	宮本 仁志	愛媛大学医学部付属病院	副部門長

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
総合研究報告書

アカントアメーバ角膜炎制御におけるレンズケアの重要性

研究代表者 大橋 裕一 愛媛大学眼科学 教授

**研究要旨** 本研究は、コンタクトレンズ(CL)関連角膜炎の中でも、難治性であり、近年急増したアカントアメーバ角膜炎の制御に向けて種々の視点から解決策、対応策を模索することを目的としている。

研究計画の骨子は、①CLケアに広く使用されている各種消毒剤の効力比較試験を実施すること。②抗アメーバ効果に係る試験方法の標準化を検討すること。③アカントアメーバとCLとの親和性、擦り洗いおよびすすぎによる物理的除去効果について検討すること。④全国診療拠点をベースにアカントアメーバ角膜炎の発症動向を経年的に追跡すること。⑤CL診療に精通した診療所を定点にCLケース、消毒剤ボトルなどの汚染状況について調査すること。の5つからなっており、本研究期間内において、ほぼ骨子の計画を遂行した。加えて、新たなアカントアメーバ治療として光線力学的療法(PDT)の可能性についても提案することができ、アカントアメーバ角膜炎制御にむけ、様々な提言をおこなうための知見が得られた。

## A. 研究目的

本研究の目的は、近年問題となっているコンタクトレンズ関連角膜炎の中でも、最も難治性であり、かつ増加しつつあるアカントアメーバ角膜炎に焦点を絞り、その制御に向けた方策を種々の視点から検討することにある。

対策を練る上での問題点は①消毒剤の評価基準が未だ定まっておらず、結果が得られるまでに少なくとも2週間を要する点も研究の進展を妨げる大きな障害となっている。②CLケアに広く使用されている各種消毒剤の効果の評価がなされていない。③CLケアにおける擦り洗いおよびすすぎによる物理的除去効果が不明

である。④アカントアメーバ角膜炎の発症動向に関する全国調査がない。⑤アカントアメーバ繁殖減となるCLケース・消毒剤ボトルの汚染状況が把握されていない、などがあげられる。

本研究においては、アカントアメーバ角膜炎の制御に向けこれらの問題点を下記結するべく研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. レンズ消毒剤の抗アメーバ効果評価法の迅速化の試み

現在用いられているアカントアメーバに対する消毒効果の試験法は結果の解析までに長

期間を要するのが難点である。これについては、生菌選択的蛍光染色法のひとつである 5-Cyano-2, 3-ditolyl-2H-tetrazolium chloride (CTC) 染色色素を用いた迅速評価法を採り上げ、現在広く実施されている log reduction 法との相関性について検討した。

## 2. 市販レンズ消毒剤の効力比較試験

我が国においてレンズケアに広く使用されている種々のレンズ消毒剤を対象に、その抗アメーバ効果について log reduction 法を用いて比較検討した。アcantアメーバ(ATCC50514 株)は栄養体および2週齢シストを用い、各種消毒剤とは2, 4, 8, および24時間接触させた。

## 3. 光線力学療法をもちいたアcantアメーバ角膜炎治療の試み

アcantアメーバには特効薬がなく、現在のところ治療としては消毒剤の点眼、抗真菌薬の局所投与と全身投与、角膜搔爬の三者併用療法が標準的とされるが必ずしも良好な結果が得られておらず、新しい治療法が望まれている。そこで、光感受性物質の存在下で特定の波長の光を照射することで酸化ストレスによる細胞障害を惹起する光線力学的療法の抗アcantアメーバ効果について検討した。本研究では光感受性物質としてメチレンブルー(MB)を用いて、光源はMBの最大吸収波長である660nmのハロゲンランプを使用した。

## 4. アcantアメーバのソフトコンタクトレンズ(SCL)への親和性および擦り、すすぎ、

## 浸漬効果の検討

アcantアメーバに対する擦り洗い試験 シリコンハイドロゲルコンタクトレンズにアcantアメーバを接着させた後、MPSによる各種洗浄処理を行い、残存アcantアメーバを定量して、MPSによる除去効果を比較検討し、「こすり+すすぎ」洗いの効果を示してきたが、本年度では、臨床株に対する有効性について検討するとともに浸漬効果についても検討した。

## 5. アcantアメーバ角膜炎発症動向の全国定点調査

日本コンタクトレンズ学会および眼感染症学会が共同で実施していたCL関連重症角膜炎感染症スタディの2年間の総括を踏まえ、全国48の大学附属病院をベースに、アンケート調査を行い、アcantアメーバ角膜炎の発生状況を調査することとした。

## 6. CLケースおよびSCL消毒剤ボトル汚染状況の定点診療所調査

コンタクトレンズ診療に精通した医師の診療所5カ所を基点に、CLケースおよびSCL消毒剤ボトルを回収し、培養(細菌、真菌、アcantアメーバ)を行うとともに、アcantアメーバに対するreal-time PCRを実施した。SCL消毒剤ボトルについては、使用期間と汚染状況についても検討した。

## C. 研究結果および考察

### 1. レンズ消毒剤の抗アメーバ効果評価法の迅速化の試み

標準的な試験方法と認識されつつある log reduction 法と CTC Assay 法について比較検討した結果、両試験方法はアカントアメーバ栄養体、シストに対する効果ともに非常に有意な相関を示した。Log reduction 法の試験結果が出るのに 2～3 週間の長期間を有するのに対して、CTC Assay は数日で結果を得ることができ、有用な抗アカントアメーバ試験方法となりえる可能性が示された。

## 2. 市販レンズ消毒剤の効力比較試験

栄養体に対しては、過酸化水素製剤およびポピドンヨード製剤が高い抗アメーバ効果（4 log 以上）を示したが、MPS (multi-purpose solution: 多目的用剤) の消毒効果は全般的に弱く、製品間のばらつきも大きかった。シストに対してはいずれの消毒剤の効果も不十分であり、ポピドンヨード製剤でも 2log 内外にとどまった。

現在、SCL 消毒剤の評価試験にはアカントアメーバに対する消毒効果は求められていないが、本研究結果により、今後、評価試験の再検討の必要性が示唆された。

## 3. 光線力学療法をもちいたアカントアメーバ角膜炎治療の試み

メチレンブルー (MB) を用いた光線力学療法 (MB-PDT) による *in vitro* での抗アカントアメーバ効果の検討を行った結果、栄養体とシストの双方に対して抗アメーバ効果が MB の濃度依存性に認められた。さらに抗アメーバ効果は光照射量依存性であることも示された。また従来のアカントアメーバ角膜炎の治療として使

用されている消毒薬あるいは抗真菌薬との併用において相乗効果が認められた。また、家兎をもちいた *in vivo* による検討では実質浅層の角膜実質細胞の消失が認められるものの、角膜上皮創傷治癒障害や角膜内皮細胞障害は認められず、角膜組織への影響が限定的であると推測された。MB-PDT 療法は、アカントアメーバ角膜炎治療法につながると期待される。

## 4. アカントアメーバのソフトコンタクトレンズ (SCL) への親和性および擦り、すすぎ、浸漬効果の検討

アカントアメーバに対する擦り洗い試験において、ケア方法としては臨床株においても「こすり」洗いよりも「こすり+すすぎ」のアカントアメーバ除去効果が最も高かった。また、「こすり+すすぎ+浸漬」によりアカントアメーバ除去の効果が高くなることが認められた。あらためて CL ケアにおけるこすり洗いとすすぎ洗いの有効性が示され、CL ケア教育の重要性が示された。

## 5. アカントアメーバ角膜炎発症動向の全国定点調査

2007 年から 2011 年までのアカントアメーバ角膜炎発症者数は 524 例で、男性が 255 例、女性が 269 例であった。平均年齢は  $28.7 \pm 11.1$  歳 (10~97 歳) で、男女別では男性 29.1 歳、女性 28.3 歳であった。発症時に使用していた CL の種類は、FRSCL が 323 例 (61.6%) と過半数を占めていた。年度別の AK 発症者数は、それぞれ 105 例、152 例、155 例、65 例、47 例と、2008 年、2009 年をピークに以

後明らかな減少傾向をした。その傾向の地域差は認められなかった。

## 6. CL ケースおよび SCL 消毒剤ボトル汚染状況の定点診療所調査

SCL 使用者 237 例、HCL 使用者 114 例の CL ケース汚染状況を検討したところ、全体の 32.6% (126 / 387 例) に細菌、真菌による汚染がみられ、CL の種類別では SCL 群で 27%、HCL 群では 51% と後者で高い分離率を示した。アカントアメーバは培養にては検出されなかったが、real time PCR では、全例 10 コピー以下と微量であったものの検出率は 19.1% (74/387 例) であった。

183 例の SCL 消毒剤ボトル汚染状況は、容器内液の 3% (183 検体中 6 例)、注出口サンプルの 32% (183 検体中 58 例) において細菌が検出された。真菌、アカントアメーバは検出されなかった。real time PCR では、検出例はわずかであり、病原性につながるようなアカントアメーバ汚染は生じていないと考えられた。

SCL 消毒剤の使用開始後経過日数と、SCL 消毒剤ノズル部の細菌汚染発生率には相関が認められなかったものの、SCL 消毒剤のノズル部は高率の細菌汚染が認められた。

これらの結果より、コンプライアンスの良好な CL ユーザーにおいても CL ケースや SCL 消毒剤の注出口部分汚染は不可避であり、このことを念頭に置いた CL ケア指導の重要性が示唆された。

## D. 研究目的の達成度および成果

### ① 消毒剤の評価基準

新たな抗アカントアメーバ効果判定試験として CTC アッセイ法の有用性を提案することができた。従来の log reduction 法と比較して飛躍的に短期間で結果の出る本方法を導入することにより今後の抗アカントアメーバ薬・消毒剤の開発に貢献すると思われる。

### ② 各種 CL 消毒剤の効果の評価

市販の各種 CL 消毒剤の抗アカントアメーバ効果を評価して、その結果を全国学会および国民生活センターを通して広く公開した。これらの結果より、MPS 製剤には抗アカントアメーバ効果はほとんどないことを広く周知することにより、CL ケアの重要性の認識を高める結果となった。

### ③ 新たなアカントアメーバ角膜炎治療法の開発

メチレンブルー (MB) を用いた光線力学療法 (MB-PDT) のアカントアメーバに対する有効性を in vitro で証明し、in vivo における組織安全性についても証明した。今後検討を加えることにより MB-PDT がアカントアメーバ角膜炎の新たな治療法になる可能性を示すことができた。

### ④ アカントアメーバの SCL への親和性および擦り、すすぎ、浸漬効果

標準株および臨床分離株を用いて検討を行い、「こすり」 < 「こすり+すすぎ」 < 「こすり+すすぎ+浸漬」によりアカントアメーバ除去の効果が高くなることを実験的に検証することができた。この結果より CL ケア指導における

擦り洗いおよびすすぎ洗いの重要性が再確認することができた。

#### ⑤ アカントアメーバ角膜炎発症動向の全国定点調査

全国におけるアカントアメーバ角膜炎の発生状況を確認することができた。その発生状況は2009-2010年をピークに減少傾向にあり、眼科学会におけるアカントアメーバ角膜炎に対する取り組みの成果が表れた結果であると推測された。

#### ⑥ CL ケースおよび SCL 消毒剤ボトル汚染状況の定点診療所調査

CL ユーザーの CL ケースおよび消毒剤ボトルの汚染状況を把握することができた。その結果よりコンプライアンスの良好な CL ユーザーにおいても CL ケースや SCL 消毒剤の軽微な汚染は不可避であり、このことを念頭に置いた CL ケア指導を行う重要性が示された。

光線力学療法が新たなアカントアメーバ角膜炎治療法として有効である可能性が示された。市販 SCL 消毒剤でも特にノズル部の汚染が顕著であることが明らかとなり、SCL 消毒剤自体も清潔に取り扱う必要が示された。レンズケアにおけるすすぎ・擦り洗いの重要性が改めて生まれ、レンズケアに関するユーザー教育の重要性が再認識された。また、アカントアメーバ角膜炎の発症動向については経年的に減少傾向にあることが示唆され、啓蒙活動の有効性が示されたと推測される。

## E. 結論

アカントアメーバ角膜炎の制御に向けて、種々の問題点を明らかにすることができ、今後有益な成果が得られたものとする。

## F. 研究発表（平成 22-24 年度）

### 論文発表

1. 稲葉昌丸, 井上幸次, 植田喜一, 宇野敏彦, 江口洋, 大橋裕一, 下村嘉一, 外園千恵, 田川義継, 近間泰一郎, 福田昌彦, 古川敏仁 重症コンタクトレンズ関連角膜炎感染症調査からみた危険因子の解析 日本コンタクトレンズ学会誌 52(1): 25-30, 2010
2. Shiraishi A, Uno T, Oka N, Hara Y, Yamaguchi M, Ohashi Y. In vivo and in vitro Laser Confocal Microscopy to Diagnose Acanthamoeba Keratitis. Cornea. Aug;29(8):861-5.
3. Takezawa Y, Shiraishi A, Noda E, Hara Y, Yamaguchi M, Uno T, Ohashi Y. Effectiveness of In Vivo Confocal Microscopy in Detecting Filamentous Fungi During Clinical Course of Fungal Keratitis. Cornea. 2010 Dec;29(12):1346-52
4. 宇野敏彦, 福田昌彦, 大橋裕一, 下村嘉一, 石橋康久, 稲葉昌丸, 井上幸次, 植田喜一, 江口洋, 白石敦, 外園千恵, 田川義継, 近間泰一郎 重症コンタクトレンズ関連角膜炎感染症全国調査 日本眼科学会雑誌 115 巻 2 号 Page107-115.



5. 植田喜一, 糸井素純, 大橋裕一, 木下茂, 高橋和博, 宇津見義一, 山田昌和, 福下公子, 白井正一郎, 高野繁, 大瀧守彦, 大橋敏夫, 溝口隆久, 早川豪一, 柘植益郎, 田中英成, 日本コンタクトレンズ協議会インターネットによる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(平成21年度) 日本の眼科 81 卷 11 Page1457-1462
6. Sugioka K, Yoshida K, Kodama A, Mishima H, Abe K, Munakata H, Shimomura Y. Connective tissue growth factor cooperates with fibronectin in enhancing attachment and migration of corneal epithelial cells. Tohoku J. Exp. Med222(1): 45-50, 2010
7. Ito Y, Nagai N, Shimomura YReduction in intraocular pressure by the instillation of eye drops containing disulfiram includedwith 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyCLodextrin in rabbitBiol Pharm Bull33(9): 1574-1578, 2010
8. Shimomura Y, Higaki S, Watanabe KSuppression of Herpes Simplex Virus 1 Reactivation in a Mouse Eye Model by CyCLOoxygenase Inhibitor, Heat Shock Protein Inhibitor, and Adenosine MonophosphateJpn JOphthalmol54(3), : 187-190, 2010
9. Itahashi M, Higaki S, Fukuda M, ShimomuraY. Detection and quantification of pathogenic bacteria and fungi using real-time polymerase chain reaction by cyCLing probe in patients with corneal ulcer Arch Ophthalmol128(5): 535-540, 2010
10. Kuniyoshi K, Irifune M, Uno N, Nakao A, Shimomura YOscillatory Potentials with Repeated-Flash ElectroretinographyJp J Ophthalmol54(1): 32-35, 2010
11. Kuo C-H, Miyazaki D, Yakura K, Araki-Sasaki K, &Inoue Y: Role of periostin and interleukin-4 in recurrence of pterygia.. Invest Ophthalmol Vis Sci 51:139-143, 2010.
12. Terasaka Y, Miyazaki D, Yakura K, Haruki T, &Inoue Y: Induction of IL-6 in transcriptional networks in corneal epithelial cells after herpes simplex virus type 1 infection. Invest Ophthalmol Vis Sci 51:2441-2449, 2010.
13. Kobayashi T, Gibbon L, Mito T, Shiraishi A, Uno T, Ohashi Y. Efficacy of commercial soft contact lens disinfectant solutions against Acanthamoeba. Jpn J Ophthalmol. 55(5):547-57, 2011.
14. Ikeda Y, Miyazaki D, Yakura K, Kawaguchi A, Ishikura R, Inoue Y, Mito T, Shiraishi A, Ohashi Y, Higaki S, Itahashi M, Fukuda M, Shimomura Y, Yagita K. Assessment of Real-Time Polymerase Chain Reaction Detection of Acanthamoeba and Prognosis Determinants of Acanthamoeba Keratitis. Ophthalmology. 119:1111-1119, 2012 Feb 28.

15. Kobayashi T, Mito T, Watanabe N, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y. Use of 5-cyano-2,3-ditolyl-tetrazolium chloride staining as an indicator of biocidal activity in a rapid assay for anti-acanthamoeba agents. *J Clin Microbiol*. 2012 May;50(5):1606-12.
16. 白石敦、河野大介、澤口翔太、西康太郎、小林 剛、鄭 暁東、宮本仁志、大橋裕一 ソフトコンタクトレンズケース汚染とケア状況 日本コンタクトレンズ学会誌 53(3):S34-S37, 2011.
17. 秦野寛、井上幸次、大橋裕一、下村嘉一、坂本雅子、岡本 豊、眼感染症薬剤感受性スタディグループ 前眼部・外眼部感染症起炎菌の薬剤感受性 日本眼感染症学会による眼感染症起炎菌・薬剤感受性多施設調査(第二報) 日本眼科学会雑誌 115(9):814-824, 2011.
18. 井上幸次、大橋裕一、秦野 寛、下村嘉一、坂本雅子、岡本 豊、眼感染症薬剤感受性スタディグループ 前眼部・外眼部感染症における起炎菌判定 日本眼感染症学会による眼感染症起炎菌・薬剤感受性多施設調査(第一報) 日本眼科学会雑誌 115(9):810-813, 2011.
19. 小早川信一郎、井上幸次、大橋裕一、下村嘉一、臼井正彦細菌性結膜炎における検出菌・薬剤感受性に関する5年間の動向調査(多施設共同研究) あたらしい眼科 28(5):679-687, 2011.
20. Itahashi M, Higaki S, Fukuda M, Mishima H, Shimomura Y Utility of real-time polymerase chain reaction in diagnosing and treating acanthamoeba keratitis. *Cornea* 30(11):1233-1237, 2011
21. Mito T, Suzuki T, Kobayashi T, Zheng X, Hayashi Y, Shiraishi A, Ohashi Y. Effect of photodynamic therapy with methylene blue on Acanthamoeba in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53(10):6305-13, 2012.
22. Uno T, Ohashi Y, Nomachi M, Imayasu M. Effects of multipurpose contact lens care solutions on the adhesion of Acanthamoeba to silicone hydrogel contact lenses. *Cornea*. 31(10):1170-5, 2012.
23. Uno T, Ohashi Y, Imayasu M. Antimicrobial efficacy tests of multipurpose contact lens care solutions simulating poor contact lens hygiene behaviors. *Eye Contact Lens*. 38(6):388-93, 2012.
24. Ohta K, Shimamura I, Shiraishi A, Ohashi Y. Confocal microscopic observation of stromal keratocytes in soft and rigid contact lens wearers. *Cornea*. 31(1):66-73, 2012.
25. 稲葉昌丸、糸井素純、井上幸次、植田喜一、大橋裕一、佐渡一成、水谷聡、宮崎大、宮本仁志、矢倉慶子:コンタクトレンズケース内汚染の現状. *日コレ誌* 54:31-40, 2012
26. 井上幸次: II. 眼科疾患 5. 角膜感染症. 「診療ガイドライン UP-TO-DATE[2012-2013]」 門脇孝、小室一成,

宮地良樹監修、p106-116, メジカルビュー社, 東京, 2012.

## 学会発表

1. 池田欣史、矢倉慶子、魚谷竜、大谷史江、三宅敦子、石倉涼子、宮崎大、井上幸次、水戸毅、白石敦、大橋裕一、佐伯有祐、八木田健司 アカントアメーバ角膜炎に対する real-timePCR の有用性第 114 回日本眼科学会総会 (名古屋) 4/15-4/18, 2010.
2. 水戸 毅、小林 剛、白石 敦、大橋裕一、石橋康久 各種ソフトコンタクトレンズ消毒剤の抗アカントアメーバ効力試験成績スリーサム・イン新宿 (東京) 7/9-7/11, 2010.
3. 宇野敏彦、福田昌彦、大橋裕一 コンタクトレンズ関連角膜感染症全国調査患者アンケート最終報告 スリーサム・イン新宿 (東京) 7/9-7/11, 2010.
4. Tsuyoshi MITO, Lindsay GIBBON, Takeshi KOBAYASHI, Xiaodong ZHENG, Atushi SHIRAIISHI, Yuichi OHASHI Influence of acanthamoeba cyst maturity on its sensitivity to multipurpose solution (MPS) The 25<sup>th</sup> APAO Congress - A Joint Meeting of APAO/AAO (北京) 9/16-9/20, 2010.
5. 稲葉昌丸、糸井素純、井上幸次、植田喜一、大橋裕一、佐渡一成、水谷 聡、宮本仁志 コンタクトレンズケース内汚染の現状 第 115 回日本眼科学会総会 (東京) 5/12-5/15, 2011.
6. 水戸 毅、小林 剛、鈴木 崇、林 康人、白石 敦、大橋裕一 アカントアメーバに対する in vitro での photodynamic (PDT) 効果の検討 スリーサム 2011 京都 第 48 回日本眼感染症学会 (京都) 7/8, 2011.
7. 井上幸次、大橋裕一、江口 洋、杉原紀子、近間泰一郎、外園千恵、八木田健司、野崎智義 わが国のアカントアメーバ角膜炎関連分離株の分子疫学多施設調査 スリーサム 2011 京都 第 48 回日本眼感染症学会 (京都) 7/8, 2011.
8. 植田喜一、大橋裕一、下村嘉一、CL 関連角膜感染症全国調査委員会 コンタクトレンズ関連角膜感染症の発症地域と発症時期 スリーサム 2011 京都 第 54 回日本コンタクトレンズ学会 (京都) 7/9, 2011.
9. 水戸 毅、小林 剛、鈴木 崇、白石 敦、大橋裕一 アカントアメーバへの photodynamic therapy (PDT) : 抗アメーバ薬との併用効果の検討 角膜カンファレンス 2012 (東京) 2/23-2/25, 2012.
10. Shimomura Y. Introduction in Current Trends of Ocular Surface Infection. APAO Sydney 2011 (Sydney, Australia March 20th-24th. 2011)
11. Tsukiyama J, Miyamoto Y, Fukuda M, Shimomura Y. Miura H, Tsuchiya J. Contamination of Silicone Hydrogel Contact Lenses by Cosmetics and the Cleaning Effect of Contact Lens Daily Cleaners. ARVO 2011 (Fort Lauderdale, USA May 1st-5th. 2011)
12. 月山 純子、宮本 裕子、福田 昌彦、下村嘉一、三浦 啓彦、土屋 二郎. シリコーン

ハイドロゲルレンズに対する化粧品汚染と各種洗浄剤の効果. 第54回日本コンタクトレンズ学会(京都) 7/9, 2011.

13. 植田喜一、大橋裕一、下村嘉一、CL 関連角膜感染症全国調査委員会 コンタクトレンズ関連角膜感染症の発症地域と発症時期スリーサム 2011 京都 第54回日本コンタクトレンズ学会(京都) 7/9, 2011.
14. 坂本 万寿夫, 福田 昌彦, 渡邊 敬三, 檜垣 史郎, 下村 嘉一. コンタクトレンズ、外傷、角膜移植が誘因ではなかった感染性角膜潰瘍の検討. 第65回日本臨床眼科学会 東京 10/7-10, 2011
15. 檜垣 史郎、板橋 幹城、福田 昌彦、下村 嘉一 アカントアメーバ角膜炎における細菌、真菌、ウイルス DNA 角膜カンファランス 2012(第36回日本角膜学会総会・第28回日本角膜移植学会), 東京 2012/2/23-25
16. Inoue Y : Application of real-time PCR for the management of Acanthamoeba keratitis Corneal Symposium: Current Therapies , Novel Approaches, and Challenging Cases. Taipei, 2012/2/11
17. 武信二三枝、川口亜佐子、宮崎大、矢倉慶子、井上幸次 : 角膜表層切除術が治療に有効であったアカントアメーバ角膜炎の1例. 角膜カンファランス 2012(第36回日本角膜学会総会・第28回日本角膜移植学会), 東京 2/23-25, 2012
18. 小林 剛, 渡部成美, 白石 敦, 宇野敏彦, 大橋裕一 ソフトコンタクトレンズ用洗浄液(ミラフロー®)の抗アカントアメーバ消

毒効果の検討第49回日本眼感染症学会 フォーサム 2012 横浜 7/14-16, 2012. (京都)

19. 鳥山浩二, 鈴木 崇, 鄭 暁東, 原 祐子, 山口昌彦, 白石 敦, 宇野敏彦, 大橋裕一 初診時に角膜内皮炎と診断されたアカントアメーバ角膜炎の2例第49回日本眼感染症学会 フォーサム 2012 横浜 7/14-16, 2012. (京都)
20. 鳥山浩二, 鈴木 崇, 鄭 暁東, 原 祐子, 白石 敦, 宇野敏彦, 大橋裕一 最近5年間のアカントアメーバ角膜炎発症者数の全国調査 第66回日本臨床眼科学会 10/25-28, 2012. (京都)
21. 月山 純子, 宮本 裕子, 加藤 光男、市島英司、坂田 博行 下村 嘉一. ソフトコンタクトレンズ装用者におけるレンズ試用期間に関するコンプライアンス. 第55回日本コンタクトレンズ学会(横浜) 7/15-16, 2012.
22. 魚谷 瞳(鳥取大学), 稲田 耕大, 宮崎 大, 井上 幸次 感染性角膜炎におけるグラム・ファンギフローラ Y 二重染色の有用性第57回山陰眼科集談会、第86回鳥取大学眼科研究会 2012/5/13

## 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

## 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

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
稲葉昌丸,井上幸次,植田喜一,宇野敏彦,江口洋,大橋裕一,下村嘉一,外園千恵,田川義継,近間泰一郎,福田昌彦,古川敏仁	重症コンタクトレンズ関連角膜炎感染症調査からみた危険因子の解析	日本コンタクトレンズ学会誌	52(1)	25-30	2010
植田喜一,糸井素純,大橋裕一,木下茂,高橋和博,宇津見義一,山田昌和,福田公子,白井正一郎,高野繁,大瀧守彦,大橋敏夫,溝口隆久,早川豪一,柘植益郎,田中秀成,日本コンタクトレンズ協議会	インターネットによる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(平成21年度)	日本の眼科	81(11)	1457-62	2010
Shiraishi A, Uno T, Oka N, Hara Y, Yamaguchi M, Ohashi Y.	In vivo and in vitro Laser Confocal Microscopy to Diagnose Acanthamoeba Keratitis.	Cornea	29(8)	861-5	2010
Takezawa Y, Shiraishi A, Noda E, Hara Y, Yamaguchi M, Uno T, Ohashi Y.	Effectiveness of In Vivo Confocal Microscopy in Detecting Filamentous Fungi During clinical Course of Fungal Keratitis.	Cornea	29(12)	1346-52	2010
Sugioka K, Yoshida K, Kodama A, Mishima H, Abe K, Munakata H, Shimomura Y.	Connective tissue growth factor cooperates with fibronectin in enhancing attachment and migration of corneal epithelial cells.	Tohoku J. Exp.	222(1)	45-50	2010
Ito Y, Nagai N, Shimomura Y	Reduction in intraocular pressure by the instillation of eye drops containing disulfiram included with 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in rabbit.	Biol Pharm Bull	33(9)	1574-8	2010
Shimomura Y, Higaki S, Watanabe K	Suppression of Herpes Simplex Virus 1 Reactivation in a Mouse Eye Model by Cyclooxygenase Inhibitor, Heat Shock Protein Inhibitor, and Adenosine Monophosphate	Jpn J. Ophthalmol	54(3)	187-190	2010

Itahashi M, Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y.	Detection and quantification of pathogenic bacteria and fungi using real-time polymerase chain reaction by cycling probe in patients with corneal ulcer	Arch Ophthalmol	128(5)	535-540	2010
Kuniyoshi K, Irifune M, Uno N, Nakao A, Shimomura Y	Oscillatory Potentials with Repeated-Flash Electroretinography	Jpn J.Ophthalmol	54(1)	32-35	2010
Kuo C-H, Miyazaki D, Yakura K, Araki-Sasaki K, &Inoue Y	Role of periostin and interleukin-4 in recurrence of pterygia.	Invest Ophthalmol Vis Sci	51	139-143	2010
Terasaka Y, Miyazaki D, Yakura K, Haruki T, & Inoue Y:	Induction of IL-6 in transcriptional networks in corneal epithelial cells after herpes simplex virus type 1 infection.	Invest Ophthalmol Vis Sci	51	2441-2449	2010
福田昌彦	コンタクトレンズ関連角膜感染症	あたらしい眼科	3	337-342	2011
宇野敏彦, 福田昌彦, 大橋裕一, 下村嘉一, 石橋康久, 稲葉昌丸, 井上幸次, 植田喜一, 江口洋, 白石敦, 外園千恵, 田川義継, 近間泰一郎	重症コンタクトレンズ関連角膜感染症全国調査	日本眼科学会雑誌	115(2)	107-115	2011
白石 敦, 河野大介, 澤口翔太, 西康太郎, 小林剛, 鄭 暁東, 宮本仁志, 大橋裕一	ソフトコンタクトレンズケース汚染とケア状況	日本コンタクトレンズ学会誌	53(3)	S34-S37	2011
井上幸次, 大橋裕一, 秦野 寛, 下村嘉一, 坂本雅子, 岡本 豊, 眼感染症薬剤感受性スタディグループ	前眼部・外眼部感染症における起炎菌判定 日本眼感染症学会による眼感染症起炎菌・薬剤感受性多施設調査(第一報)	日本眼科学会雑誌	115(9)	810-813	2011

秦野 寛、井上幸次、大橋裕一、下村嘉一、坂本雅子、岡本 豊、眼感染症薬剤感受性スタディグループ	前眼部・外眼部感染症起炎菌の薬剤感受性 日本眼感染症学会による眼感染症起炎菌・薬剤感受性多施設調査(第二報)	日本眼科学会雑誌	115(9)	814-824	2011
小早川信一郎、井上幸次、大橋裕一、下村嘉一、臼井正彦	細菌性結膜炎における検出菌・薬剤感受性に関する5年間の動向調査(多施設共同研究)	あたらしい眼科	28(5)	679-687	2011
宮本裕子、下村嘉一	〔CLケア教室第39回〕コンタクトレンズケアの指導と定期検査の重要性ー最近の傾向から	日本コンタクトレンズ学会誌	53(3)	231-232	2011
Itahashi M, Higaki S, Fukuda M, Mishima H, Shimomura Y	Utility of real-time polymerase chain reaction in diagnosing and treating acanthamoeba keratitis.	Cornea	30(11)	1233-1237	2011
Kobayashi T, Gibbon L, Mito T, Shiraishi A, Uno T, Ohashi Y.	Efficacy of commercial soft contact lens disinfectant solutions against Acanthamoeba.	Jpn J.Ophthalmol	55(5)	547-57	2011
宮本裕子、下村嘉一	CLケア教室(第39回) コンタクトレンズケアの指導と定期検査の重要性 最近の傾向から	日本コンタクトレンズ学会誌	53(3)	231-232	2012
稲葉昌丸、糸井素純、井上幸次、植田喜一、大橋裕一、佐渡一成、水谷聡、宮崎大、宮本仁志、矢倉慶子	コンタクトレンズケース内汚染の現状	日本コンタクトレンズ学会誌	54	31-40	2012
井上幸次	Ⅱ. 眼科疾患 5.角膜感染症	診療ガイドライン UP-TO-DATE[2012-2013]		106-116	2012



Mito T, Suzuki T, Kobayashi T, Zheng X, Hayashi Y, Shiraishi A, <u>Ohashi Y.</u>	Effect of photodynamic therapy with methylene blue on Acanthamoeba in vitro.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53(10)	6305-13	2012
Uno T, <u>Ohashi Y</u> , Nomachi M, Imayasu M.	Effects of multipurpose contact lens care solutions on the adhesion of Acanthamoeba to silicone hydrogel contact lenses.	Cornea	31(10)	1170-5	2012
Kobayashi T, Mito T, Watanabe N, Suzuki T, Shiraishi A, <u>Ohashi Y.</u>	Use of 5-cyano-2,3-ditolyl-tetrazolium chloride staining as an indicator of biocidal activity in a rapid assay for anti-acanthamoeba agents.	J Clin Microbiol.	50(5)	1606-12	2012
Uno T, <u>Ohashi Y</u> , Imayasu M.	Antimicrobial efficacy tests of multipurpose contact lens care solutions simulating poor contact lens hygiene behaviors.	Eye Contact Lens.	38(6)	388-93	2012
Ikeday, Miyazaki D, Yakura K, Kawaguchi A, Ishikura R, <u>Inoue Y</u> , Mito T, Shiraishi A, <u>Ohashi Y</u> , Higaki S , Itahashi M, Fukuda M, Shimomura Y, &Yagita K	Assessment of real-time polymerase chain reaction detection of Acanthamoeba and prognosis determinants of acanthamoeba keratitis.	Ophthalmology	119	1111-1119	2012
Ohta K, Shimamura I, Shiraishi A, <u>Ohashi Y.</u>	Confocal microscopic observations of stromal keratocytes in soft and rigid contact lens wearers.	Cornea	31(1)	66-73	2012

## 研究成果の刊行物・別刷

# 重症コンタクトレンズ関連角膜炎感染症調査からみた危険因子の解析

稲葉昌丸

大阪市 (稲葉眼科)

植田喜一

下関市 (ウエダ眼科)

江口洋

徳島大学医学部眼科学講座

下村嘉一

近畿大学医学部眼科学教室

田川義継

北海道大学医学部眼科学講座

福田昌彦

近畿大学医学部眼科学教室

井上幸次

鳥取大学医学部眼科学教室視覚病態学

宇野敏彦

愛媛大学医学部眼科学講座

大橋裕一

愛媛大学医学部眼科学講座

外園千恵

京都府立医科大学医学部眼科学教室

近間泰一郎

山口大学医学部眼科学講座

古川敏仁

昭和薬科大学

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

Masamaru Inaba

Osaka City (Inaba Eye Clinic)

Kiichi Ueda

Shimonoseki City (Ueda Eye Clinic)

Hiroshi Eguchi

Department of Ophthalmology, Tokushima University

Yoshikazu Shimomura

Department of Ophthalmology, Kinki University

Yoshitsugu Tagawa

Department of Ophthalmology, Hokkaido University

Masahiko Fukuda

Department of Ophthalmology, Kinki University

Yoshitsugu Inoue

Department of Ophthalmology, Tottori University

Toshihiko Uno

Department of Ophthalmology, Ehime University

Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Ehime University

Chie Sotozono

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Taiichirou Chikama

Department of Ophthalmology, Yamaguchi University

Toshihito Furukawa

Department of Ophthalmology, Showa University School of Medicine

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

キーワード: 角膜炎感染症, 危険因子, 感染, コンタクトレンズ関連

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

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

別刷請求先: 530-0001 大阪市北区梅田1-3-1 大阪駅前第1ビル1F 稲葉眼科 稲葉昌丸

Reprint requests to: Masamaru Inaba, MD Inaba Eye Clinic

1F Osaka Ekimae Daiichi Bldg. 1-3-1 Umeda, Kita-ku, Osaka 530-0001, Japan

## はじめに

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

表1 コンタクトレンズ（CL）関連角膜感染症調査委員一覧

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

50音順, 2007年4月1日調査開始時

表3 CL 関連角膜感染症の調査項目概略

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

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

## 調査対象ならびに方法

## 1. 調査対象

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

表2 CL 関連角膜感染症調査参加施設一覧

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

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

2007年4月1日～2008年3月31日までの調査について

表4 視力予後不良の危険因子として解析した項目

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

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