

第2章 感染性角膜炎の病態・病型

I 細菌性角膜炎：起炎菌による特徴と頻度

1. 起炎菌

主たる起炎菌は、肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌であり、その他にモラクセラ、セラチア、レンサ球菌、淋菌、嫌気性菌、非定型抗酸菌などが挙げられる。地域によって頻度の違いがみられるが、寒冷地ではブドウ球菌の頻度が増加し、一方、温暖地では緑膿菌の頻度が増加する傾向にある。

2. 誘因

角膜異物や突き眼などの外傷、コンタクトレンズ装用、既存の角結膜疾患(水疱性角膜炎、兔眼、ドライアイなど)、眼瞼や涙道疾患(慢性涙嚢炎など)、副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)などがある。

3. 病態

細菌が角膜内に侵入し、増殖することによって炎症反応(好中球を主体とする炎症細胞浸潤)が生じ、角膜に化膿性病変(浸潤、膿瘍、潰瘍など)を来す。周囲の結膜や前房にも二次的に炎症反応(結膜充血、結膜浮腫、前房蓄膿など)を生じる。

4. 診断

確定診断には角膜の感染病巣を擦過して培養検査および塗抹検鏡が必要である。

培養には血液寒天培地、チョコレート寒天培地や輸送用培地(シードスワブ[®]やトランスワブ[®]など)を用いる。血液寒天培地では溶血性を判定でき、チョコレート寒天培地にはV因子とX因子が含まれるため、ヘモフィルス属や淋菌が生えやすい。塗抹標本の染色はグラム染色が基本である。菌の染色性と形態から、ある程度起炎菌の推定が可能である。

5. グラム陽性菌(球菌・桿菌)

球菌には肺炎球菌、ブドウ球菌、レンサ球菌などがあり、桿菌にはコリネバクテリウムやアクネ菌がある。

1) 肺炎球菌

肺炎球菌は上気道などに存在するグラム陽性双球菌で、突き眼などを契機に角膜炎を生じる。慢性涙嚢炎の起炎菌としてもよく知られており、二次的に角膜炎を来すことがある。角膜病変は限局性膿瘍であるが、潰瘍病変(図29)が生体防御能の弱い中央方向へ移動することがあり、匍行性角膜潰瘍と呼ばれる。莖膜を有する肺炎球菌は好中球による貪食に抵抗するため、重篤になりやすい。深部に進展し、穿孔することがある。

2) ブドウ球菌(図30)

ブドウ球菌は眼表面などいたるところに存在するグラム陽性球菌である。角膜炎を生じるのは大半が黄色ブドウ球菌であるが、表皮ブドウ球菌などのコアグラールゼ陰性ブドウ球菌(coagulase-negative staphylococci : CNS)も状況により起炎菌となり得る。角膜病変は限局性膿瘍で、重篤化することはまれである。ただ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が増加しているように、ブドウ球菌は耐性を獲得しやすく、治療上問題となる。角膜病変が周辺部にあるときには、菌体や菌体外毒素に対するⅢ型アレルギー反応であるカタル性角膜浸潤・潰瘍を鑑別する必要がある。マイボーム腺炎や眼瞼炎の有無もチェックする。

3) コリネバクテリウム

コリネバクテリウムは、眼表面(結膜や眼瞼)の常在菌叢をなすグラム陽性桿菌であるが、局所免疫低下など状況によっては角膜炎の起炎菌となり得る。コリネバクテリウムには耐性化を示す株があり、治療上注意を要する⁷⁸⁾。

4) アクネ菌

アクネ菌は眼表面(結膜や眼瞼)の常在菌叢の一つと考えられる嫌気性のグラム陽性桿菌である。通常、結膜炎や角膜炎の起炎菌とはなりにくい。



図 29 肺炎球菌による角膜炎。



図 30 黄色ブドウ球菌による角膜炎。

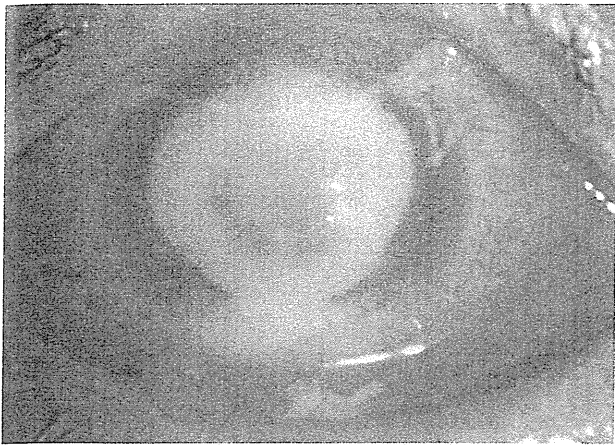


図 31 緑膿菌による角膜炎.

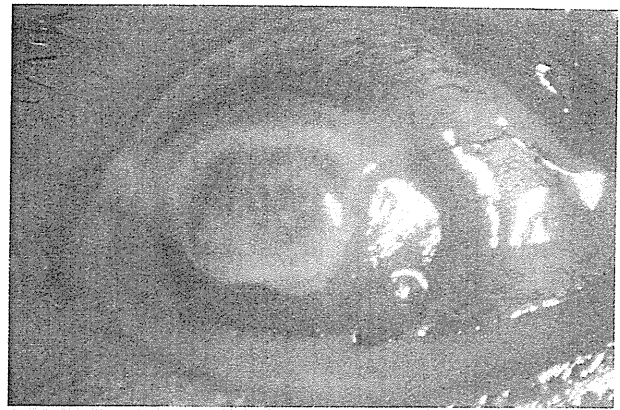


図 33 淋菌による角膜炎.

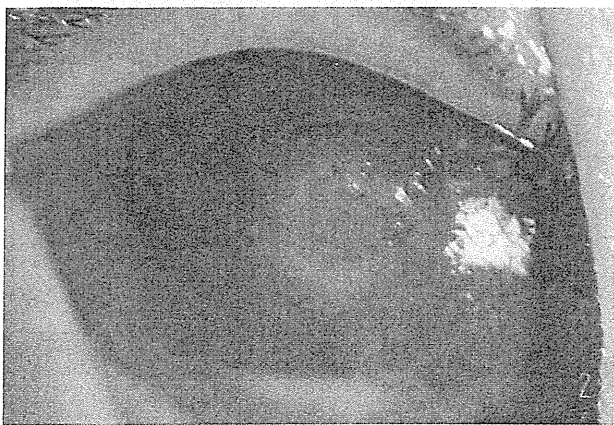


図 32 モラクセラによる角膜炎.

6. グラム陰性菌(球菌・桿菌)

1) 緑膿菌(図 31)

緑膿菌はグラム陰性桿菌で、日和見感染菌とされているが、角膜炎を惹起すると重篤な症状を来す。典型的な角膜病変は輪状膿瘍を伴った潰瘍で、周囲角膜はスリガラス状混濁を呈する。また、急速に進行し、穿孔を来すことがある。

コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズの連続装用に関連した緑膿菌性角膜炎が多くみられる。また、最近、オルソケラトロジーレンズ装用中の緑膿菌による角膜炎が散見される。

2) モラクセラ(図 32)

モラクセラは大型のグラム陰性双桿菌であり、以前から眼角眼瞼結膜炎の起炎菌として知られているが、全身状態の不良例では中央に角膜炎を生じることがある。緑膿菌やモラクセラ以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌も角膜炎を惹起する。

3) セラチア

セラチアはグラム陰性の小(短)桿菌で、緑膿菌と同様に日和見感染菌とされている。消毒薬や多くの抗菌薬に抵抗を示すため、院内感染菌となりやすい。セラチアに

よる角膜炎は軽く浅い潰瘍から広範な膿瘍を示す重篤な潰瘍病変までさまざまである。この原因としてセラチアが産生するプロテアーゼの多寡が関係すると考えられている。コンタクトレンズ装用に関連して角膜炎を生じることが多い。

4) 淋菌(図 33)

淋菌はグラム陰性の双球菌で、クリーム状の眼脂を特徴とする膿漏眼の起炎菌としてよく知られている。結膜炎に続発して角膜炎を発症する。淋菌は正常な角膜上皮を突破でき、浸潤巣(多発性の場合あり)を生じ、急速に悪化して潰瘍から穿孔を来すことがある。

7. 非定型抗酸菌、放線菌(ノカルジア)

1) 非定型抗酸菌

非定型抗酸菌は結核菌以外の培養可能な抗酸菌の総称であり、角膜炎の原因となるのは *Mycobacterium chelonae* と *M. fortuitum* である。外傷、コンタクトレンズ装用、laser *in situ* keratomileusis(LASIK)などの前眼部手術後に関連して角膜炎が発症し、境界不明瞭な淡い浸潤巣を呈する。

2) 放線菌(ノカルジア)

ノカルジアは土壌中に生息する放線菌で、グラム染色にて菌糸様のグラム陽性桿菌像を呈する。外傷やコンタクトレンズ装用に関連して角膜炎を発症し、境界不明瞭な淡い浸潤巣を呈する。

II 真菌性角膜炎：起炎菌による特徴と頻度

角膜に真菌が感染した場合、当然多くは炎症を伴い真菌性角膜炎を呈するが、時に全く炎症反応を伴わない場合もあり、そのような病態も含めて角膜真菌症の呼称も広く用いられている。本ガイドラインでは、炎症を伴う通常のケースを念頭に置いているため、真菌性角膜炎で用語を統一した。真菌は形態学的に糸状菌と酵母菌の2つに分類される。真菌性角膜炎が疑われた場合における診断のポイントを図 34 に挙げる。

問診 (既往歴・エピソード)	抗菌点眼薬、副腎皮質ステロイド点眼薬、免疫抑制薬、抗癌薬の使用		×	○
	植物による突き眼などの眼外傷		○	×
	基礎疾患	糖尿病、白血病、膠原病、悪性腫瘍、AIDS	×	○
	角結膜疾患		×	○
臨床所見	細隙灯顕微鏡所見	角膜病巣	境界不鮮明な羽毛状(白色～灰白色)	境界比較的鮮明な類円形(カラーボタン様)
		その他の特徴	endothelial plaque 前房蓄膿	
		角膜上皮欠損	病巣より小さい	病巣と同等
		感染部位	中央～周辺部とさまざま	多くは角膜中央部
真菌学的所見	検鏡時	角膜融解、病巣擦過	少ない 擦過すると硬い	多い 擦過すると軟らかい
	培養	コロニー	羽毛状 カビのイメージ	クリーム色の平滑なコロニー(細菌と類似)
			↓	↓
推定される原因真菌		糸状菌	酵母菌(カンジダ)	
タイプ		いわゆる“農村型”	いわゆる“都市型”	

図 34 真菌性角膜炎が疑われた場合における診断のポイント。

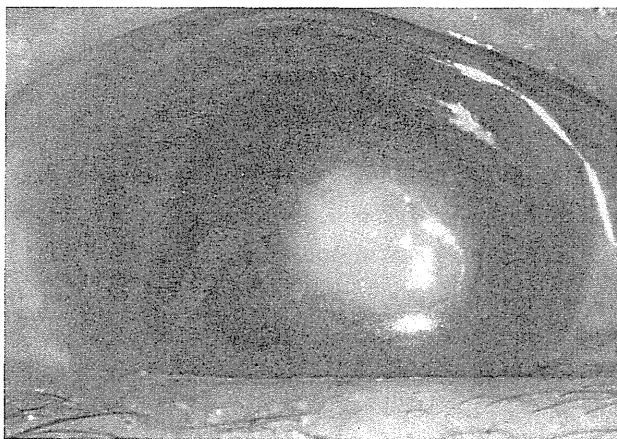


図 35 糸状菌による真菌性角膜炎。

1. 糸状菌

1) 分類

分岐性フィラメント状の多細胞性構造体であり、糸状菌(filamentous fungus)と総称される。

2) 起炎菌

Fusarium solani などを含めたフザリウム属が多く、アスペルギルス属、ペニシリウム属、アルテルナリア属が比較的頻度の高いものとして挙げられる。

3) 発症の背景

角膜への外傷が契機となっていることが多い。特に多いのは植物による突き眼や農作業中の眼外傷である。糸状菌は植物の表面や土壌に生息しているため、これらの

関与する外傷が発症の重要な因子である。糸状菌は発育が緩慢なことが多いので、外傷から発症を自覚するまでにかかなりの時間が経過していることもある。

4) 臨床所見

白色ないし灰白色の境界不鮮明な病巣を呈することが多い(図 35)。これは hyphate ulcer と呼ばれ、糸状菌感染に特徴的な所見である。角膜実質内の病変とともに角膜内皮面に円板状に付着する、いわゆる endothelial plaque がみられるのも特有の所見であり、前房内の強い炎症と前房蓄膿を伴う。感染の初期においては、たとえ前房にまで感染が及んでいる状態でも角膜実質の層構造があまり破壊されないのも糸状菌の特徴である。治療にもかかわらず感染が増悪すると実質融解が始まり、膿瘍が形成され角膜穿孔に至ることも少なくない。

糸状菌の中には角膜上皮下のごく浅層の実質に局限して病巣を形成するものがある。これらの多くは進行がきわめて緩慢であり、また炎症反応に乏しいために、遷延性上皮欠損や何らかの角膜沈着物と鑑別しにくいこともある。

2. 酵母菌

1) 分類

真菌のうち、単細胞性の栄養体であるものを酵母状真菌(yeast-like fungus: 以下、酵母菌)と呼ぶ。酵母の外形は球形ないしは楕円形を示し、直径は 3~4 μm 程度である。感染性角膜炎の起炎菌となり得る酵母菌のほとんどはカンジダ属である。

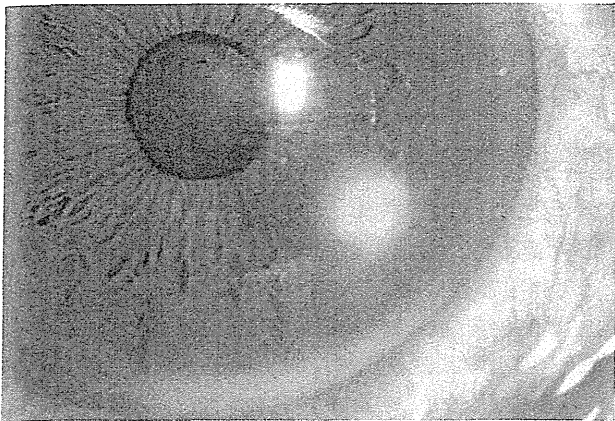


図 36 酵母菌による真菌性角膜炎。

2) 起炎菌

カンジダ属のうち、*Candida albicans* は代表菌種であり、角膜からの検出頻度も高い。最近、比較的病原性の低い *C. albicans* 以外のカンジダ属が起炎菌として多く検出されるようになった。この中には、*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* などが挙げられ、後者 2 つはアゾール系の抗真菌薬に比較的感受性が低い。

3) 発症の背景

カンジダ属は健常人の結膜嚢から数 % 程度の頻度で検出される。さらにコンタクトレンズ装用、抗菌点眼薬およびステロイド点眼の使用は、結膜嚢からの真菌検出率を高めると考えられている。したがって、上記のエピソードがある場合、カンジダが起炎菌である可能性を念頭に置く必要がある。

4) 臨床所見

病巣は境界が鮮明な円形を呈していることが多く(図 36)、角膜実質浅層に局限していることが多い。病巣の角膜実質の融解傾向は強い。細菌感染による病巣と似たところが多く、細菌学的な検査による鑑別が重要である。

Ⅲ アカントアメーバ角膜炎：病態と病期、基本病変

1. 病 態

アカントアメーバによる感染性角膜炎は、本来、外傷によるもの以外はきわめてまれであるが、近年、コンタクトレンズに関連した感染が増加している。アカントアメーバが感染する条件として、

- ① 角膜上皮の欠損。
- ② アカントアメーバが増殖する際に「栄養源」として必要な細菌の存在。
- ③ ステロイドなどによるアカントアメーバ増殖を阻止する免疫反応の抑制。

などがあり、これらが重なって初めて感染が成立する。

アカントアメーバの感染病理の特徴として、

- ① 栄養体とシストの形態があり、生育条件が悪化する

るとシスト化し、種々の薬物治療に抵抗する。

- ② 角膜中央部表層から感染を生じ、徐々に周辺へと拡大する。角膜深層への進展にはさらに時間を要する。
- ③ 感染の進行はきわめて緩徐である。
- ④ 経過中、炎症反応は一貫して高度であり、毛様充血や眼痛が著明である。

などがある。

2. 病期と基本病変

アカントアメーバ角膜炎では、緩徐に病変が進行するため、経過に伴い、診断に有用な特徴的臨床所見を生じる。このため、病型よりも病期進行への理解がより重要であり、最初に石橋ら⁹⁾により初期—移行期—完成期と、次いで塩田ら¹⁰⁾により初期—成長期—完成期—消退期—瘢痕期と、本症の病期分類が報告されている。ここでは、最も特徴的である初期と完成期の病変について記述する。病期分類の詳細については個々の文献を参照されたい。

1) 初期

一般に感染から 1 か月以内の時期に相当する。

- ① 放射状角膜神経炎(radial keratoneuritis)：輪部から中央へ向かう神経に沿って認められる線状の浸潤で、初期のアカントアメーバ角膜炎にきわめて特徴的な所見である。
- ② 偽樹枝状角膜炎(p. 473 を参照)。
- ③ 角膜上皮・上皮下混濁(点状、斑状、線状)。

2) 完成期

一般に感染から 1 か月以降の時期に相当する。時に豚脂様角膜後面沈着物、前房蓄膿を伴う。

- ① 輪状浸潤：角膜中央を中心とした横長楕円の形態をとる。上皮欠損を生じて輪状潰瘍となる場合もある。
- ② 円板状浸潤：角膜中央に大きな横長楕円の浮腫と混濁を呈する。上皮欠損を生じて円板状潰瘍となる場合もある。

Ⅳ 角膜ヘルペス：病型分類(病態、基本病変)

1. 上皮型角膜ヘルペス

1) 病態

初感染の場合を除き、三叉神経節に潜伏感染している単純ヘルペスウイルス(HSV)(多くは HSV-1, HSV-2 は少数)の再活性化により、ウイルスが神経節から下行性に角膜上皮に到達し、上皮細胞に感染を起こすことによる。

2) 基本病変

i) 樹枝状角膜炎

樹枝状病変の先端部が拡大する terminal bulb がみられる。病変部に細胞浸潤がみられる。

ii) 地図状角膜炎

上皮型の重症型で、樹枝状病変が拡大し地図状病変を

示す。病変辺縁に terminal bulb を伴う樹枝状病変がみられる。

iii) 遷延性角膜上皮欠損

ウイルスによる直接的な感染病変ではなく、上皮型病変の二次的病変である。

3) 診断

眼ヘルペス感染症研究会の診断基準によると以下のとおりである¹¹⁾。

i) 確定診断

病巣部からの HSV の分離培養・同定による。

ii) 確実診断

Terminal bulb を持つ樹枝状あるいは地図状角膜炎、または蛍光抗体法によるウイルス抗原の証明による。

iii) 補助診断

角膜知覚低下、上皮型角膜ヘルペスの確実な既往、polymerase chain reaction (PCR) 法によるウイルス DNA の証明がある。

2. 実質型角膜ヘルペス

1) 病態

角膜実質細胞に感染した HSV に対する免疫・炎症反応により起こる病変である。

2) 基本病変

i) 円板状角膜炎

主として角膜中央に Descemet 膜皺襞を伴う円形の実質浮腫が、病巣内に小型～中等大の角膜後面沈着物が見られる。実質浅層を中心とした混濁と病巣部の境界に沿って免疫輪がみられる。前房炎症を伴うことがある。

ii) 壊死性角膜炎

円板状角膜炎の再発を繰り返し、角膜実質に血管侵入、瘢痕形成、脂肪変性などの病変がある症例で、再発を起こすと実質浮腫とともに、強い炎症細胞の浸潤が起こる。

iii) 栄養障害性潰瘍

ウイルスの直接的な病変ではなく、実質型病変の遷延化による二次的病変である。

3) 診断

以下の諸点を勘案して診断する。確定といえるのは①のみだが、実際には困難である。

- ① 病巣部からのウイルス分離培養・同定。
- ② 上皮型角膜ヘルペスの確実な既往。
- ③ 再発性。
- ④ 角膜知覚低下。
- ⑤ PCR 法によるウイルス DNA の証明。
- ⑥ ウイルスに対する血清抗体価の上昇(必須条件だが、これのみでは診断できない)。

3. 内皮型角膜ヘルペス(角膜内皮炎)

1) 病態

上皮型は上皮細胞におけるウイルスの増殖、実質型はウイルス感染と炎症反応がその主な病態であるが、内皮型(内皮炎)はそのどちらか、なお不明である。

2) 注記

角膜内皮炎は HSV だけでなく、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)やサイトメガロウイルス、ムンプスウイルスなどのウイルスによるもの、特発性の原因不明の場合もある。HSV 以外の原因による内皮炎の臨床所見は、HSV による内皮炎に類似する。

3) 基本病変

- ① 角膜周辺部に生じる角膜実質浮腫と、病巣部および病巣先端部に沿った角膜後面沈着物。
- ② 角膜上皮に樹枝状病変や、実質中に高度の細胞浸潤を認めない。
- ③ 前房に強い炎症を認めない。
- ④ 内皮細胞の高度減少。
- ⑤ 角膜輪部の炎症を伴う眼圧上昇。

4) 診断

- ① 前房からのウイルス分離培養・同定(現実にはきわめて困難である)。
- ② 前房水の PCR によるウイルス DNA の証明。
- ③ 上記の臨床所見。

V 眼部帯状疱疹：眼合併症

1. 病 態

帯状疱疹は VZV による感染症である。VZV の初感染は水痘であり、水痘罹患後にウイルスは三叉神経節、脊髄後根神経節に潜伏する。宿主の免疫能がウイルスの封じ込めに関与しており、免疫能が低下するなどなんらかの要因でウイルスが再活性化した場合、支配領域の皮膚節に有痛性の水疱を発症する。眼部帯状疱疹は三叉神経第一枝領域、時に第二枝領域に発症する帯状疱疹であり、角膜炎をはじめさまざまな眼合併症を生じる。若年者でも発症することがあるが、加齢とともにその発症頻度は高くなり重症化する傾向がみられている¹²⁾。眼球組織には鼻毛様体神経を介して炎症が波及するとされており、本神経の支配領域である鼻背、鼻尖に皮疹がみられる場合には眼合併症は有意に高率となる(Hutchinson 徴候)。

急性期は神経節から軸索を下ってきたウイルスによる感染症が主体であるが、皮疹の鎮静化以降にウイルスに対する免疫反応が関与する角膜実質の炎症がみられる場合があり、皮疹消退後の観察も必要である。

皮膚症状を欠くが、角膜炎、虹彩炎など眼部帯状疱疹に特徴的な眼合併症を有し、後記(診断)の基準に従って VZV 感染が証明されるものを zoster sine herpete と呼ぶ。

2. 眼 所 見

眼部帯状疱疹は HSV 感染症と異なり、多彩な眼合併症を生じるのが特徴である(表 5)。ここでは角膜炎を主体に解説する。

1) 偽樹枝状角膜炎

急性期に結膜炎とともに発症する。上皮表層の隆起し

表 5 眼部帯状疱疹の眼合併症

眼合併症	病態・病名
三叉神経痛	前駆症状として三叉神経支配領域の皮膚の疼痛，知覚過敏が出現する。3 か月を経過しても神経痛が残存した場合には，疱疹後神経痛と呼ぶ
皮疹	三叉神経第一枝，第二枝領域の発赤，水疱疹，膿疱疹，痂皮を認める
結膜炎	充血，出血，乳頭，濾胞，偽膜などを生じる
強膜炎・上強膜炎	強膜の充血(全周，扇状)，時に結節性隆起を生じる
角膜炎	偽樹枝状角膜炎，びまん性角膜浮腫・内皮炎，多発性角膜上皮皮下浸潤，円板状角膜炎などがみられる
虹彩炎	角膜後面沈着物(微細なもの，豚脂様)，前房中の細胞・フレア，瞳孔縁の結節，虹彩萎縮斑がみられる
緑内障	虹彩炎，線維柱帯炎に伴い眼圧が上昇する
その他(まれな病変)	動眼神経麻痺，全眼筋麻痺，網膜血管炎，視神経炎など



図 37 水痘帯状疱疹ウイルスによる偽樹枝状角膜炎。

に炎症が波及することがある。角膜には浮腫，浸潤，血管新生がみられ，瞳孔縁まで病変が達すると視力は低下する。

3. 診 断

三叉神経支配領域の皮疹と神経痛，血清抗体価(補体結合反応)の 4 倍以上の上昇，皮疹からの多核巨細胞やウイルス抗原の検出，房水や角膜病変からの PCR 法によるウイルス DNA の証明¹⁴⁾などにより行う。

VI サイトメガロウイルス角膜内皮炎 (基本病型・診断)

角膜内皮炎は角膜内皮に特異的な炎症を生じる疾患であり，多くは HSV などの感染によって生じる。進行すると不可逆性の角膜内皮機能不全に至る重症疾患である。近年，アシクロビルによる治療に抵抗性で，原因不明の特発性角膜内皮炎と診断されてきた症例のなかに，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ている^{15)~18)}。本疾患は新しく認識された疾患概念である。CMV 角膜内皮炎の基本病型と診断について記載する。

1. 病 態

全身的な免疫機能不全のない中高年の男性に多いことが報告されている。CMV の再活性化によって発症すると考えられており，病態にはウイルス感染と免疫反応の両方が関与していることが推測されるが，免疫機能不全のない人で CMV が角膜内皮に特異的な炎症を生じる機序については明らかにされていない。

2. 特徴的所見

① 一般的に角膜内皮炎では角膜後面沈着物(keratic precipitates : KPs)を伴う限局性の角膜浮腫を認める。CMV 角膜内皮炎では環状あるいは小判状に配列した小さい KPs あるいはそれに類似した病巣(コイン・リージョン，coin-shaped lesion)を伴う頻度が高いとされる(図 38)。角膜浮腫が軽微で，コイン・リージョンによって診断される症例もある。た

た病巣であり，中央の溝状陥凹がないこと，フルオレセインに対する染色性が弱く，terminal bulb が認められないことより，HSV による樹枝状角膜炎とは区別される¹³⁾(図 37)。4~6 日で消退するが，実質炎へと進行することがある。

2) びまん性角膜浮腫・内皮炎

角膜内皮細胞障害によるびまん性の角膜浮腫であり，比較的早期に発症し一過性であることが多い。

3) 多発性角膜上皮皮下浸潤

アデノウイルス結膜炎における多発性角膜上皮皮下浸潤に類似した病変であり，周辺角膜にみられることが多い。発症時期は 1 か月以内のこともあるが，それ以降の場合もある。

4) 円板状角膜炎

1~3 か月後に HSV によるものと同様の円板状角膜炎がみられることがある。慢性進行性の場合，角膜混濁，脂肪沈着，血管新生，免疫輪などが出現し，視力回復に角膜移植が必要となる例もある。

5) 強角膜炎

まれに，強膜炎に伴い，強膜病変部と接する輪部角膜

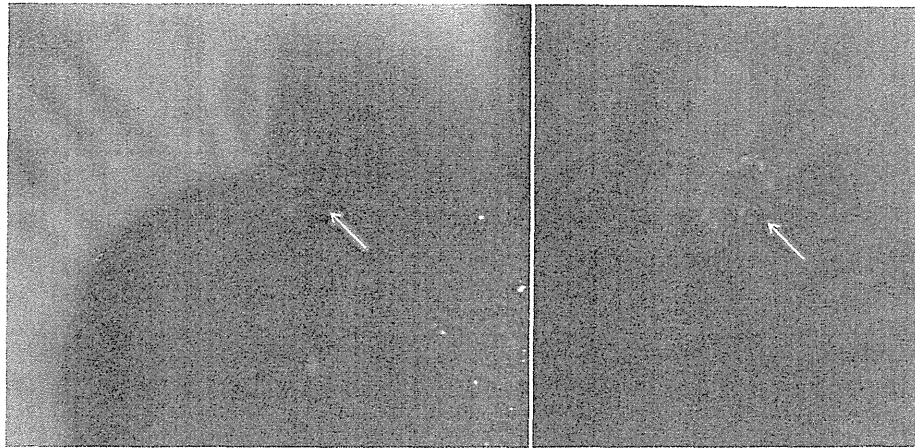


図 38 サイトメガロウイルス (CMV) 角膜内皮炎でみられるコイン・リージョン。
円形に配列する角膜後面沈着物 (KPs) あるいは KPs に類似した病変であり、細隙灯顕微鏡では、円の内部にも KPs が密集する小判状 (左)、あるいは内部は抜けた環状 (右) の病変として観察される。

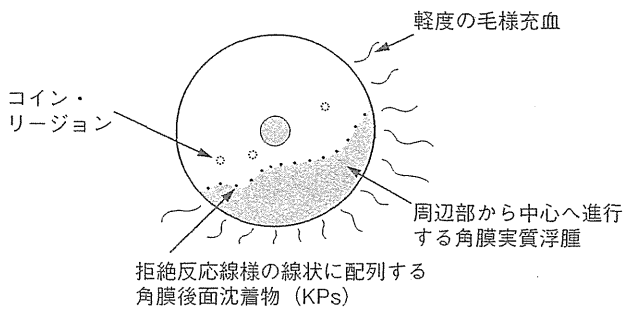


図 39 CMV 角膜内皮炎でみられる特徴的な臨床所見。

だし、コイン・リージョンは時間が経つと特徴的な形態が崩れて通常の KPs と区別できなくなるため、診断の必須条件とはいえない。典型例では角膜周辺部から始まり、中央に向かって進行する角膜浮腫を認め、時に rejection line (拒絶反応線) 様の KPs を伴う (図 39)。

- ② 細胞浸潤や血管侵入を伴わない。
- ③ 角膜内皮細胞密度の減少を認め、進行すると角膜内皮機能不全に至る。

- ④ 再発性・慢性虹彩毛様体炎を伴うことが多い。
- ⑤ 眼圧上昇・続発緑内障を伴うことが多い。
- ⑥ 片眼性の症例が多いが、両眼性の場合もある。

3. 診断

ウイルス分離培養の報告はなく、前房水を用いたウイルス DNA の証明が診断に有用である。PCR 法では、病態と関係なく、CMV DNA が他の前眼部炎症性疾患 (角膜ヘルペスなど) に伴って検出されることがあるため、CMV DNA の証明とともに、HSV DNA および VZV DNA が陰性であることも確認することが必要である。また、抗 CMV 薬治療に対する反応も併せて、総合的に CMV 角膜内皮炎と診断する。

4. 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¹⁶⁾。拒絶反応としてステロイドによる治療を行っても、角膜浮腫が改善しない場合には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の既往を持つような症例では、CMV 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。

第 3 章 感染性角膜炎の治療

感染性角膜炎における薬物治療には、眼科において保険適用のない薬剤を用いる場合もあるが、臨床的には有用性が認められるため、患者に十分な説明を行うとともに、症状に注意しながら可能な薬剤を使用する。

I 細菌性角膜炎

1. 治療方針

細菌性角膜炎の治療は、起炎菌に有効な抗菌薬を選択して使用することが必須であり、そのためには早急かつ確実に起炎菌を同定しなければならない。しかし、実際には菌を同定できないことも少なくない。さまざまな情報を総合して起炎菌を推測し、抗菌薬に対する反応をみながら、治療を進めていく(図 40)。

1) 起炎菌を同定できるまで、あるいは同定できないとき

病巣部から採取した擦過物などの塗抹検鏡および培養検査により細菌を検出し、薬剤感受性を考慮した治療を開始できれば、ほとんどの症例で感染所見は軽快し、治癒に至る。しかし、検査結果を待つ間にも角膜炎は急速に進行し、また培養しても菌を検出できないことがある。このため、菌を同定する前から治療を開始する。

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(表 6)。初期治療薬としては、軽症では 1 剤、重症ではフルオロキノロン系、セフェム系、アミノグリコシド系から 2 剤の抗菌点眼薬を組み合わせる。例えば緑膿菌などのグラム陰性桿菌を

疑う場合はフルオロキノロン系+アミノグリコシド系、黄色ブドウ球菌や肺炎球菌を疑う場合はフルオロキノロン系+セフェム系を選択するなどである。実際の点眼の選択にあたっては表 7 を参照する。

徹底した治療と迅速な対応をするために、重症例は入院加療が望ましい。

細菌性か真菌性かが不明な場合には、所見が中等度までであればまず細菌性角膜炎の治療を行い、反応しない場合には真菌性角膜炎の治療を考慮する。重症感染症あるいは真菌感染の合併が強く疑われる場合には、抗真菌薬の局所投与と細菌性角膜炎の治療を並行して行う。

2) 起炎菌を検出した場合

培養検査で細菌を検出した場合にはどこから菌を検出したか、塗抹検鏡と培養検査の結果が同じか、角膜所見と整合性があるかなどを考慮する。

例えば、病巣部擦過物の塗抹検鏡でグラム陽性球菌を認め、培養検査で黄色ブドウ球菌を検出すれば、黄色ブドウ球菌が起炎菌である可能性がきわめて高い。一方、眼脂培養でのみ検出した菌は、角膜病巣の起炎菌である可能性とともに皮膚あるいは眼瞼、結膜の常在菌を検出している可能性もある(p.502の図 45「外眼部常在菌」を参照)。患者背景、発症誘因および角膜所見からあらかじめ推測した細菌であれば、眼脂培養による検出菌であっても起炎菌と考えると治療を進めていく。

検出された菌が起炎菌と考えられる場合には、薬剤感受性結果を確認する。原則的には感受性のある薬剤を第一選択とするが、初期治療で十分効果が認められている

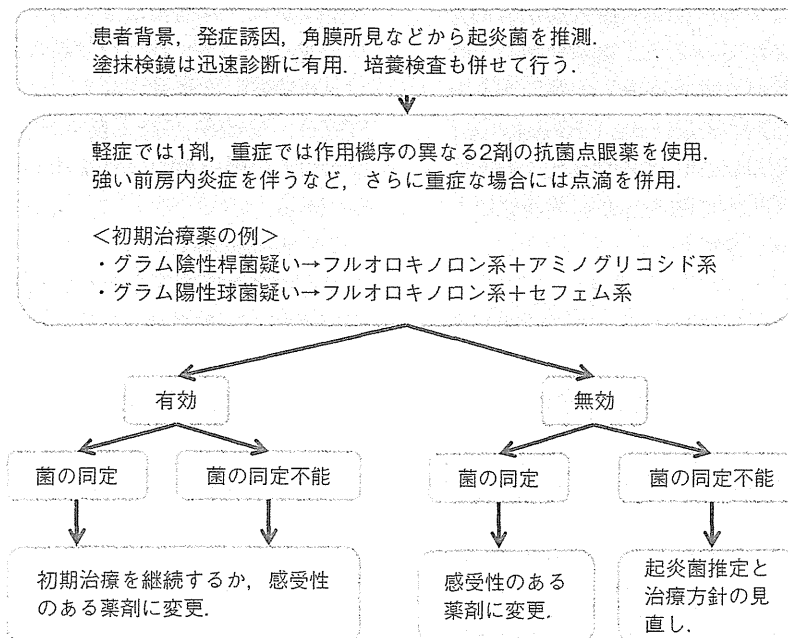


図 40 細菌性角膜炎の治療手順.

表 6 起炎菌の推測に有用な情報

角膜所見 (各原因菌に特徴的な所見の有無)	感染巣の形、深さ、数 角膜融解の程度など
患者背景 (易感染性患者かどうか)	年齢 全身疾患(糖尿病など)
局所要因 (局所免疫不全の有無) (角膜上皮障害の有無)	涙囊炎, 眼瞼異常, 結膜疾患 発症までの局所使用薬 角膜疾患
発症誘因	外傷 手術(角膜移植, 屈折矯正手術など) コンタクトレンズ装用

表 7 角膜感染症の主な起炎菌と薬剤選択

	ブドウ球菌群	レンサ球菌群	緑膿菌	ブドウ糖非発酵菌群	腸内細菌群
β-ラクタム系	◎	◎	△	△	△
フルオロキノロン系	◎	○	○	△	◎
アミノグリコシド系	○	×	◎	×	◎
マクロライド系	△	◎	△	△	○
テトラサイクリン系	◎	○	×	◎	△

◎：第一選択薬，○：有効，△：菌株により有効，×：無効。

注) 第四世代フルオロキノロン系は緑膿菌に対して効果が弱くなっている。

場合は投薬をそのまま継続することもある。

3) 多剤耐性菌

近年では細菌性角膜炎において、抗菌薬のほとんどに感受性を示さない多剤耐性菌を検出する頻度が増えている。検出される耐性菌としては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が最も多く、そのほかにはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: MRSE)、ペニシリン耐性肺炎球菌、多剤耐性緑膿菌などがある。しかし、点眼薬中の薬剤は高濃度であるため、耐性と示されていても、既に使用しており効果が認められていればそのまま継続して差し支えない。また、最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)の低い薬剤があればその薬剤の局所投与を試みてよい。医療用医薬品で軽快しない場合には、以下に記述する自家調整薬を使用する。

4) 抗菌薬以外の治療

ブドウ球菌、特にMRSA、MRSEによる感染性角膜炎は日和見感染として生ずることが多く、局所免疫の低下や角膜上皮障害が誘因となる。副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)投与眼では局所ステロイドを減量あるいは中止し、角膜炎の発症に関係する基礎疾患があればその治療も並行して行う。緩んだ縫合糸、コンタクトレンズなど生体材料が誘因となることもあり、誘因となった状況を可能な限り除去して治療を進める。

また、前房炎症の強い症例では、瞳孔管理のため硫酸アトロピン点眼や散瞳薬点眼を使用する。

2. 薬物療法

1) 医療用医薬品

点眼薬あるいは眼軟膏として処方できる抗菌薬を表8に示す。

フルオロキノロン系は抗菌スペクトルが広いが、レンサ球菌にはやや弱い。ただし、いわゆる第四世代のフルオロキノロン系はレンサ球菌への効果が強くなっている。反面、緑膿菌に対する効果は弱くなっている。β-ラクタム系はレンサ球菌にはよく効くが緑膿菌には効果が乏しく、逆にアミノグリコシド系は、緑膿菌に有効であるがレンサ球菌には無効である。バンコマイシン眼軟膏は、MRSA、MRSEが起炎菌と診断された感染症に保険適用がある。耐性菌の発現を防ぐため、これを遵守する必要がある。

2) 自家調整薬

眼科用の医療用医薬品に感受性がなく、注射用薬剤で感受性の高い薬剤がある場合には、注射用薬剤を生理食塩水で希釈することによって、0.5~1%水溶液を調整して局所投与を行う。眼軟膏の形で自家調整することも可能である。ただし、自家調整薬は点眼毒性が不明であり、調整(雑菌混入の可能性)や保存管理(溶解後の保存方法や安定性)にも問題が生じ得るため、安易な使用を避ける。

3. 投与方法

細菌性角膜炎の治療は局所投与が治療の主体であり、全身投与は補助的に行う。

表 8 抗菌点眼薬と眼軟膏

	薬剤名	商品名
セフェム系	セフメノキシム	ベストロン点眼薬 0.5%
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン	リフタマイシン点眼薬 0.3%
	トブラマイシン	トブラシン点眼薬 0.3%
	ジベカシン	パニマイシン点眼薬 0.3%
	フラジオマイシン	点眼・点鼻用リンデロン A 液, ネオメドロール EE 軟膏に含有
マクロライド系	エリスロマイシン	エコリシン点眼薬, エコリシン眼軟膏
クロラムフェニコール系	クロラムフェニコール	オフサロン点眼薬
フルオロキノロン系	オフロキサシン	タリビッド点眼薬 0.3%, タリビッド眼軟膏 0.3%
	ノフロキサシン	ノフロ点眼薬 0.3%, バクシダール点眼薬 0.3%
	ロメフロキサシン	ロメフロ点眼薬 0.3%
	レボフロキサシン	クラビット点眼薬 0.5%, クラビット点眼薬 1.5%
	トスフロキサシン	トスフロ点眼薬 0.3%, オゼックス点眼薬 0.3%
	ガチフロキサシン*	ガチフロ点眼薬 0.3%
	モキシフロキサシン*	ベガモックス点眼薬 0.5%
ポリペプチド系	コリスチン	エコリシン点眼薬, オフサロン点眼薬に含有
グリコペプチド系	バンコマイシン	バンコマイシン眼軟膏 1%

注) バンコマイシン眼軟膏 1% は MRSA あるいは MRSE が起炎菌と診断された感染症に保険適用がある。

*: 第四世代フルオロキノロン系。

1) 局所投与

i) 点眼薬

1 回 1~2 滴を点眼する。投与回数については、重症度と薬剤の postantibiotic effect (PAE) (後述) を考慮する。

重症例あるいは刺激による流涙が顕著な場合には、30 分~1 時間ごとの点眼を行う。涙点プラグ挿入など涙点が閉鎖している症例では、薬剤が眼表面に高濃度で貯留するため、点眼の効果を得やすい反面、薬剤毒性を生ずるリスクが高まる。

PAE とは、抗菌薬が有効濃度で一定時間以上細菌に接触したあとで、薬剤が有効濃度以下になっても細菌増殖がある一定時間抑制される現象をいう。PAE は作用する微生物と薬剤によって異なるが、一般的には核酸合成阻害薬(フルオロキノロン系)と蛋白質合成阻害薬(アミノグリコシド系, テトラサイクリン系など)で認められる。しかし、実際の点眼薬の短い接触時間で得られる菌増殖抑制効果については、アミノグリコシド系が最も良好であり、次いでフルオロキノロン系である。ただし、フルオロキノロン系についてはグラム陽性菌に関してその効果が弱い¹⁹⁾。これらの薬剤は 2~3 時間ごとの投与で治療効果が期待できると考えられる。セフメノキシム, エリスロマイシン, クロラムフェニコールの点眼薬接触後の菌増殖抑制効果は低く、頻回点眼の必要性が示唆される。

ii) 眼軟膏

流涙が強い場合や小児などで投薬時に泣く場合などでは、眼軟膏を主体に治療を進める。重症例では頻回点眼に加えて、就寝前に眼軟膏を使用する。

iii) 結膜下注射

重症感染症, 点眼のコンプライアンスが悪いときなどに行うが、点眼薬による治療が有効である場合には特に必要としない。

2) 全身投与

i) 点滴

起炎菌が不明で感染所見が重篤な場合には、抗菌スペクトルの広いセフェム系の点滴を開始する。起炎菌が判明すれば、薬剤感受性試験結果に基づき有効な抗菌薬を点滴投与する。

ii) 内服

細菌性角膜炎の治療において、内服により局所の抗菌薬濃度を十分に高めることは難しい。治療後の再燃予防のため、あるいは何らかの理由で点滴や静脈注射の困難な症例において、局所投与に加えて併用する。ただし、細菌性眼瞼炎の合併を伴う場合には、セフェム系やテトラサイクリン系の内服が有用である。

4. 副作用

頻回点眼は副作用の発生率を高める。具体的には、アレルギー性皮膚炎やアレルギー性眼瞼結膜炎, 薬剤毒性による角結膜の上皮障害に注意する。特にアミノグリコシド系は角膜上皮障害を生じやすい。

抗菌薬の全身投与では、投与開始前に肝・腎機能を評価し、投与中も定期的に血液検査を行う。

5. 治療効果が乏しいとき

1) 治療方針の見直し

初診時所見と患者背景, 治療開始からの経過を見直し, 起炎菌を改めて推測する。その際、それまでの抗菌薬でどの細菌を抑制し、あるいは抑制できていないかを考察

する(図 40)。また、細菌ではなく真菌による感染の可能性も考慮する。

2) 混合感染

難治性である場合、あるいは順調に治癒に向かっている経過中に急な増悪を認めた場合には、混合感染の可能性を考慮する。

例えば、外傷による感染性角膜炎は、時に細菌と真菌の混合感染を生じる。MRSA 角膜炎は日和見感染として発症し、カンジダによる真菌性角膜炎を併発することがある。また、まれではあるが細菌性角膜炎の治療経過中に角膜ヘルペスを併発することがあり、特にアトピー性皮膚炎患者では注意が必要である。

3) 患者のコンプライアンス

感染性角膜炎の治療は頻回点眼が必要であるが、患者のコンプライアンスが悪いために軽快しないことがある。治らないときには治療方針のチェックに加えて、処方どおりに正しく点眼しているかどうかをチェックする。

6. その他

1) 消炎のための治療

細菌性角膜炎の治療でステロイドを使用することの可否については、意見が分かれるところである。細菌性角膜炎の治療経過において、慎重にステロイドを使用すると瘢痕形成を抑制することができると考えられている。正確な所見を把握できる場合、あるいは起炎菌と薬剤感受性が判明しており、順調に快方に向かっているときにはステロイドを使用してもよい。ただし、少量のステロイドを内服投与するか(具体的には、プレドニゾロンを10 mg/日程度)、低濃度ステロイドの局所使用にとどめる。硫酸アトロピンを点眼すると消炎に有用である。非ステロイド性抗炎症薬や角膜保護薬はあまり有用ではない。

2) 角膜穿孔に至った場合

重篤な細菌性角膜炎で角膜穿孔を生じた場合には、内服による眼圧下降を図り、安静を保って感染症治療を続ける。やむを得ない場合は治療的角膜移植を行うが、可能であれば感染が鎮静化した後に、必要に応じて角膜移植を考慮する。

II 真菌性角膜炎

1. 薬物治療

眼科領域で使用される抗真菌薬には、ポリエン系、アゾール系、カンディン系、ピリミジン系の4つがある。これらのうち、眼局所用の医療用医薬品として存在するのは、ポリエン系のピマリシン(点眼液・眼軟膏)のみであり、ほかはすべて自家調整の形で臨床に用いられる。これらの薬剤は、作用機序、抗真菌スペクトル、副作用などが異なるため、起炎菌に応じて使い分ける必要がある。また、疾患の重篤性から、投与可能な薬剤を総動員することが望ましく、全身状態と薬剤の副作用に注意し

ながら、複数の薬剤を複数のルート(点眼、結膜下注射、全身投与)で使用するのが基本的な戦略である。本症が疑われた場合には、入院下に集中的な医療を行うことが推奨される。

1) 抗真菌薬の系統

i) ポリエン系

真菌細胞膜を直接障害して殺真菌的効果を発揮する。ピマリシンのほか、アムホテリシン B が含まれる。副作用が強いため投与法は局所に限られるが、フザリウム属に対する第一選択薬である。1% ピマリシン眼軟膏あるいは5% 点眼薬の1日6~8回(眼軟膏製剤の方が眼刺激は少ない)、あるいはアムホテリシン B 0.05~0.2% 液を1時間間隔で使用する。

ii) アゾール系

真菌細胞膜の主要成分であるエルゴステロールの合成を阻害し、静真菌的効果を発揮する。薬剤の選択性が高いため、全身投与、大量投与が可能であり、臨床的に使いやすい。一般にアゾール系はカンジダ属にきわめて有効であり、ミコナゾールやイトラコナゾールはフザリウム属以外の糸状菌にも効果を示す。さらにポリコナゾールはフザリウム属にも効果が期待できる。

点眼として使用する場合には、フルコナゾール0.2% 液、ミコナゾール0.1% 液、ポリコナゾール1% 液を1時間ごとに行う。フルコナゾール0.2% 液やミコナゾール0.1% 液の結膜下注射は重症例に対して有用で、1日2回まで可能である。ポリコナゾールは、フザリウム属を含めてこれまで抗真菌薬に抵抗性であった真菌に対する有効性を示す報告があり、高い濃度で点眼できる利点があるが、その分、副作用にも注意が必要である。全身投与として、①イトラコナゾール1回50~100 mgを1日1回経口投与、②ポリコナゾール初日6 mg/kg、2日目以降3~4 mg/kgを1日2回点滴静注、または初日300(上限400)mg、2日目以降150または200(上限300)mgを1日2回内服、③フルコナゾール(あるいはホスフルコナゾール)1回200~400 mgを1日1回点滴静注または内服、④ミコナゾール1回200~400 mgを1日2~3回点滴静注、などを併用する。

iii) キャンディン系

真菌の細胞壁の主要成分であるβ-グルカンの合成を選択的に阻害し、殺真菌効果を発揮する。点眼の場合には0.1~0.25% ミカファンギンナトリウム液を1時間ごとに使用するが、細胞毒性が低いため、結膜下注射や全身投与も可能である。カンジダ属をはじめ、フザリウム属を除く糸状菌にも広く効果を示すが、分子量が大きいため大量投与が必要であり、点眼液の角膜移行が悪いという難点がある。

iv) ピリミジン系

フルシトシンがこれに含まれる。真菌のDNA合成を抑制することにより抗真菌効果を発揮するが、耐性化し

やすいほか、内服でしか投与できないため、最近では使用されることは少ない。

2) 菌種による投与戦略

酵母菌(カンジダ属)、フザリウム属、フザリウム属以外の糸状菌に分けて考えるのが実践的である。

i) 酵母菌の場合

アゾール系の単独または複数薬の併用、あるいはアゾール系とキャンディン系の併用などが勧められる。フルコナゾールの場合には、耐性株の増加に注意する必要がある。

ii) 糸状菌の場合

フザリウム属を含む糸状菌にはポリエン系が第一選択薬である。フザリウム属の分離頻度の高さを考慮すれば、副作用の発生に留意しながらも、当初から点眼製剤として存在するピマリシンを加えた処方应考虑すべきである。自家調整が必要であるが、ポリコナゾールも効果が期待できる。

フザリウム属以外の糸状菌については、アゾール系のミコナゾールおよびミカファンギナトリウムの点眼にイトラコナゾール内服を加えた処方に対応できる場合もある。

3) 薬剤の副作用とその対策

全身的には、悪心・嘔吐などの消化器症状(特にミコナゾールで高率)、肝・腎機能障害や血管炎があり、ポリコナゾールでは一過性の羞明・色視症・色覚異常・視力障害がある。眼局所では、頻回点眼に伴う角膜上皮障害、濾胞性結膜炎、眼瞼炎などがある。

肝・腎機能障害については、週 1~2 回の頻度で血液検査を行い、異常をチェックする。点滴に伴う血管炎がみられた場合には、1 日あたりの点滴静注の回数を減らすか、内服へ切り替える。角膜上皮障害が出現したときには、点眼回数を減らすか希釈して用いるなどの工夫を行う。ピマリシン点眼で眼刺激症状・充血・角膜上皮障害などの副作用がみられた場合には、ピマリシン眼軟膏や他の抗真菌薬への変更も考慮する。

2. 病巣搔爬

真菌の種類によって薬物療法の効果は異なるため、治療効果を増強させるために病巣搔爬を積極的に併用すべきである。病巣搔爬には、病巣部の菌量を物理的に減少させ、点眼薬の組織移行を高める効果がある。ただし、角膜の菲薄化がある場合は穿孔する危険もあるので慎重に試みるべきである。アルテルナリア属のような表層型の真菌では、病巣搔爬の延長としての表層角膜切除も有効である。

3. 治療効果の判断

比較的進行が緩徐で薬剤に対する反応が鈍いほか、点眼薬の副作用によって角膜所見が修飾されることもあるため、治療効果の判断に迷うケースは少なくない。そこで、“改善”というよりも、むしろ“悪化なし”であれば

治療効果があると考え、焦らずにじっくりと効果を判断すべきである。上皮欠損面積の消長、病巣(膿瘍)の大きさ、前房蓄膿や角膜浮腫などの炎症反応の程度に着目して、少なくとも 1 週間は同じ治療を継続し、その時点で別の薬剤の追加や変更を検討する。もしも原因真菌が分離・同定された場合には、可能ならば薬剤感受性試験を施行し、処方を見直すことも一つの方法である。

III アカントアメーバ角膜炎

1. 治療方針

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現在、本症の治療は大変困難である。

したがって治療には、少しでも効果があると考えられる方法を組み合わせで行うのが現実的であるが、診断が確定していない症例では、薬剤の副作用の問題などで、長期投与を続けることが困難な場合も多い。治療を成功させるためには、診断を確定させることが何よりも重要である。以下に、効果があるとされる病巣搔爬、局所治療、全身治療について述べる。

1) 病巣搔爬(角膜搔爬)

アカントアメーバに対して、現時点で最も効果がある治療法は角膜病巣部の搔爬である。これはアカントアメーバ角膜炎のどの時期でも効果がある。特に初期においては、アカントアメーバが角膜上皮内で増殖していると考えられるため、理想的な方法でもある。角膜上皮はいくら除去してもすぐに再生され、実質には混濁を残さない。しかし、躊躇していると実質内に寄生を始め、除去するのが困難となり、たとえ治療してもかなりの混濁を残すこととなる。搔爬のメリットを列挙する。

- ① 搔爬されたものを検鏡することで診断ができる。
- ② 直接アカントアメーバを除去することで治療効果がある。
- ③ 角膜表面の老廃物を除去し薬剤の浸透をよくする。
- ④ 継続的に搔爬物内のアカントアメーバを観察することで、治療効果の判定ができる。

実際には開眼器をかけ、表面麻酔を行い、顕微鏡で観察しながら行う。初期では中央部を中心に角膜上皮全層を搔爬する。アカントアメーバが寄生している場合には、一見健全にみえる角膜上皮も軽く擦過するだけで簡単に剥がれるので、そのような上皮はすべて除去する。それ以降の完成期に至るまでの病期では残っている上皮や融解した実質などを含めて、病巣部の 1~2 周り大きく搔爬するように心掛ける。搔爬は、上皮の再生具合などをみながら週に 2~3 回行い、角膜病変の治り具合なども考慮して回数を加減していく。

2) 局所投与

角膜搔爬の次に効果があるのは点眼薬による治療である。初期のアカントアメーバ角膜炎で点眼薬治療のみで治癒した症例の報告もある。アカントアメーバに特異的

表 9 アカントアメーバに点眼で効果があるとされている薬剤

薬剤	系統	濃度	刺激	入手	備考
フルコナゾール	トリアゾール系抗真菌薬	0.2%	(-)	○	点滴静注用をそのまま使用
ミコナゾール	イミダゾール系抗真菌薬	0.05~0.1%	(+)	○	点滴静注用を希釈して使用
ピマリシン	ポリエン系抗真菌薬	点眼 5% 軟膏 1%	(++)	◎	唯一の眼科用製剤
プロパミジン・イセチオネイト (propamidine isethionate)	抗原虫薬	0.1%	(+)	△	イギリスでプロレン®として市販されているものを個人輸入する
グルコン酸クロルヘキシジン	ビグアナイド系消毒薬	0.02~0.05%	(-)	○	マスキン®, ステリクロン®W液などの市販品を使用
ポリヘキサメチレン・ビグアナイド (PHMB: polyhexamethylene biguanide)	ビグアナイド系消毒薬	0.02%	(+)	△	プールの消毒薬を使用

なものではなく、他の病原体に対して発売されているものを使用している。現在入手可能で、効果があるとされている点眼薬を表9に示す。これらの中から2~3種類を組み合わせて点眼するが、その際には副作用が少なく、使用経験のあるものを選ぶとよい。具体例を挙げると、フルコナゾール、ミコナゾール、グルコン酸クロルヘキシジン、プロパミジン・イセチオネイト（プロレン®）の中から病状により2~3種類を選択して、当初は30分間隔で順次点眼する。この投与間隔は病状が改善するに従って延ばしていく。改善がみられ点眼を中止するときには、副作用が強いものから中止する。

3) 全身投与

フルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギンナトリウム、フルシトシンなどの抗真菌薬は効果があるとされているが、全身投与では副作用が最も問題となる。しかも全身投与でどの程度の効果があるのかははっきりしない点もあるため、副作用が強ければ中止する。

2. 三者併用療法(病巣搔爬, 点眼薬, 全身投与)

上述した3種類の治療法を組み合わせたものが三者併用療法で、現時点ではアカントアメーバ角膜炎に対して最も効果がある。アカントアメーバ角膜炎と確定診断された場合、当初は週2~3回の病巣搔爬を行い、グルコン酸クロルヘキシジン、ミコナゾール(あるいはプロパミジン・イセチオネイト)、フルコナゾールを起きてから寝るまで30分ごとに点眼する。さらにイトラコナゾールを150~200mg(3~4錠)、1日1回朝食後30分で内服させる。これを行いながら病状をみて搔爬回数、点眼薬の種類と回数、内服量の加減を行う。

IV 角膜ヘルペス

1. 上皮型

アシクロビル(ゾビラックス®)眼軟膏(5回/日)の投与が原則である。混合感染予防の目的で抗菌点眼薬を併用してもよい。投与期間は最長3週間を原則とし、上皮型の再発防止を目的とした継続投与は行うべきではない。

2. 実質型

1) 治療の原則

- ① ステロイド点眼により免疫反応を抑制する。
- ② アシクロビル眼軟膏の併用が必要である。アシクロビル眼軟膏を使用せずステロイド点眼のみで対処すると当初は軽快するが、再発・再燃が生じやすく、経過中に上皮型を発症することもある。
- ③ 薬物療法に反応しない強い瘢痕性の角膜混濁が残った場合は、角膜移植術の適応となる。

2) 具体的な実質型治療のポイント

- ① 重症例ではリン酸ベタメタゾンナトリウムなどの強いステロイド点眼から、軽症例では0.1%フルオロメトロンなどの弱いステロイド点眼から始める。
- ② ステロイド点眼は状態をみながら月単位でゆっくりと減らしていく。
- ③ 重症の場合(角膜ぶどう膜炎や壊死性角膜炎など)や上皮欠損を伴っている場合は内服を使用する場合がある。
- ④ 必ずアシクロビル眼軟膏を併用する(5回投与する必要はなく、回数はステロイド点眼の使用回数と同じかあるいはそれより少ない回数でよい)。上皮型と異なり、アシクロビル眼軟膏の使用がどうしても長期化するが、これはステロイド漸減療法を行う限り致し方ない。
- ⑤ ステロイドの結膜下注射は、効果は強いが再発・再燃しやすいので極力避ける。
- ⑥ 前房炎症の強い症例では、瞳孔管理として散瞳薬を用いる。

3. 内皮型

その病態については一定の見解を得られていないが、内皮型は実質型に準じて治療すると考えておくとよい。

4. 副作用

1) 種類

- ① 下方中心の点状表層角膜症(28.6%)²⁰⁾
- ② 下方の結膜上皮欠損。

表 10 眼部帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の全身投与

重症	アシクロビル	点滴静注	5 mg/kg/回, 1日3回, 8時間ごとに1時間以上かけて7日間
中等症	バラシクロビル塩酸塩	内服	1,000 mg/回, 1日3回, 7日間
	ファミシクロビル	内服	500 mg/回, 1日3回, 7日間

③ 眼瞼結膜炎.

2) 対策

- ① 軽度の場合：そのまま、あるいは減量(回数減少)して継続可能.
- ② 重度の場合：バラシクロビル塩酸塩内服(1,000 mg, 分2)への変更(ただし保険適用は単純疱疹にはあるが、角膜ヘルペスにはないことに留意が必要).
- ③ アシクロビルが効かない場合は、角膜を専門とする医師に紹介することが推奨される.

V 眼部帯状疱疹

1. 治療方針

発症早期からの抗ウイルス薬の全身投与と、眼合併症の種類と重症度に応じた適切なステロイド点眼が有用である。また、前房炎症の強い症例では、瞳孔管理として散瞳薬を用いる。

現在、本邦で水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)に対して処方可能な抗ウイルス作用を有する薬剤はアシクロビルとペンシクロビルであるが、単純ヘルペスウイルス(HSV)に比べVZVに対する抗ウイルス効果は低い。アシクロビルは眼軟膏で投与した場合、角膜から前房内への移行は速やかであるが、角膜炎のみならず眼局所に多彩な病変を呈する眼部帯状疱疹は全身投与の方が十分な薬剤の移行が期待できる。またVZVに対する抗ウイルス効果を期待した場合、高い血中濃度を得るためには、点滴静注による全身投与が最も確実である。経口投与としては、消化管からの吸収率が改善されたアシクロビルやペンシクロビルのプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩やファミシクロビルが用いられている。

2. 抗ウイルス薬の全身投与

発症早期から重症度に応じた点滴、内服による全身投与を行う。投与方法は、皮疹の範囲や部位(鼻尖を含むか否か)などの重症度、宿主の免疫抑制状態(高齢者、基礎疾患)に応じて選択する。

重症例ではアシクロビルの点滴静注を行い、中等症にはバラシクロビル塩酸塩の内服²¹⁾、またはファミシクロビルの内服²²⁾を選択する(表10)。十分に抗ウイルス作用を発揮させるためには、用法・用量を確実に守る。三叉神経第1枝領域のVZVは、全身の神経支配領域に比べ範囲は狭いが、眼合併症を伴う危険があることから、重症例に準じた治療を選択することが望ましい²³⁾。

3. 抗ウイルス薬全身投与の注意点

アシクロビルやペンシクロビルは、ウイルス由来のthymidine kinase(TK)によりリン酸化されて抗ウイルス効果を発揮するため、正常細胞に対する毒性が低く、全身に対する安全性は高い。しかし、いずれの薬剤も腎排泄型の薬剤であるため、腎機能低下症例(腎不全患者、高齢者など)では血清クレアチニン値をもとに腎機能を評価し、クレアチニン・クリアランスやeGFR(推算腎糸球体濾過値)などに基づいて適切に減量投与することが、精神神経症状や急性腎不全などの副作用を回避するために必要である。

4. 眼局所の治療

眼周囲の皮疹以外に眼所見を認めない場合で、既にアシクロビルの全身投与が行われていれば、抗ウイルス薬による積極的な眼科的治療は必ずしも必要ではない。鼻尖、鼻背に皮疹を伴っている場合、皮疹が睫毛の内側および角膜上皮に接する場合には、アシクロビル眼軟膏を併用する。

偽樹枝状角膜炎にはアシクロビル眼軟膏を用い、上皮性病変が消失すれば投与を中止する。角膜実質炎には、重症度に応じたステロイド点眼を用いる。HSVによる角膜実質炎に比べ、高濃度のステロイド点眼が必要になる場合が多い。偽樹枝状角膜炎の病巣部の上皮細胞にはウイルス抗原が発現しているが、角膜実質炎や併発している虹彩炎、強膜炎の治療のためにステロイド点眼を用いても、上皮性病変が増悪することはない。また、ステロイド点眼による治療を十分に行わなければ、角膜瘢痕、虹彩後癒着、続発緑内障といった重篤な後遺症を残す場合もある。したがって、眼部帯状疱疹の角膜合併症には、上皮性病変を伴っていてもステロイド点眼を適切に用いて速やかな消炎を図ることが重要である。まれに皮疹が消失後、時間を経てから角膜炎の再燃がみられる場合があるが、短期間のステロイド点眼による治療で症状は軽快する。

VI 外科的治療

1. 感染性角膜炎に対する外科的治療

感染性角膜炎の原因としては、ヘルペス、細菌、真菌、アカントアメーバなどがある。原因によってそれぞれ病態が異なり治療薬に対する反応性も異なるため、外科的治療の方法、時期はそれぞれ異なる。通常、薬物治療と組み合わせて行う病巣搔爬も外科的治療として重要であるが、本格的な外科的治療の方法としては表層角膜切除、

治療的角膜移植などがある。また、原因のいかんにかかわらず角膜炎が鎮静化した後には光学的な角膜移植(深層角膜移植, 全層角膜移植)が行われる。

2. 表層角膜切除

治療に反応の悪い真菌性角膜炎やアカントアメーバ角膜炎の場合で、病巣搔爬で治療効果が不確実の場合、病巣部を病原体ごと除去してしまう目的で表層角膜切除を行うことがある。

3. 治療的角膜移植

表層角膜切除では除去できないほど病変が深部に到達し、薬物への反応が悪い場合は治療的角膜移植を行う。

重症の真菌性角膜炎で行われることが多い。このときの注意点は膿瘍部とその周囲の hyphate ulcer を十分に含むように病巣を切除することである。感染巣ぎりぎりでのトレパンによる切除を行うと断端部から病変が再発することがある。

治療的角膜移植は、冷凍保存された角膜を使用して行い、病変が鎮静化したら二次的に新鮮角膜で再移植する方法と、新鮮角膜が使用できる環境であれば最初から新鮮角膜で行う方法がある。新鮮角膜で行う場合は、術後に感染が再燃していないことを確認後、ステロイド点眼を使用して炎症を抑える必要がある。

Appendix

I ファンギフローラ Y[®]染色

1. 方 法

ファンギフローラ Y[®]は、A 液(変性ヘマトキシリン)と B 液(スチルベンジルスルホン酸系蛍光染料と共染防止剤)から構成されている。

- ① 角膜生検材料をスライドガラスに付着させ、乾燥。
 - ② エタノールを滴下し、乾燥。
 - ③ A 液を滴下し、一面に広げ約 2 分間染色。
 - ④ 流水で 30 秒間洗浄。
 - ⑤ B 液を試料上に滴下し、5 分染色。
 - ⑥ 水道水に約 20 回出し入れして洗浄。乾燥すれば⑨に準じてただちに検鏡判定可能である。
- 封入する場合、以下の処理を行う。
- ⑦ 100% エタノールに 2 回入れて脱水。
 - ⑧ キシレンで透徹、封入。
 - ⑨ 励起波長 395~425 nm(V 励起法)、または 330~380 nm(UV 励起法)の観察光を持つ蛍光顕微鏡で観察(400 倍および油浸 1,000 倍)。

2. 結果の判定

菌糸、酵母菌(図 41)、アカントアメーバのシスト(図 42)にそれぞれ相当する形態を持った青緑色蛍光像が、切除組織内に浸潤している病像を認めた場合に、陽性と判定する。陽性像あるいは陽性菌糸の形態および大きさは、菌種の推定のため重要である。起炎菌診断には臨床所見、経過、培養結果を併せて評価することが望ましい。

3. 利 点

- ① 感度が高く、真菌の菌糸およびアカントアメーバのシストを明瞭に検出することができる²⁴⁾。
- ② 染色操作後においても、菌体および切除組織の形態的特徴は良好に保存される²⁵⁾。
- ③ 通常の透過光によるヘマトキシリン染色像の観察と蛍光による観察の併施により、詳細な病理像の観察が可能である。
- ④ 採取後時間が経過した試料においても染色性は低下せず、染色後の試料の保存性(1 年以上)、発色性も良好である。

4. 注 意 点

- ① 試料は、27 ゲージ針などを用い、病巣部をごく少量一塊として採取することが望ましい。擦過塗抹標本は、角膜への浸潤性の判定が困難であるため推奨されない。
- ② セルロース性挟雑物は蛍光像として染色される。このため、標本採取時には綿棒などセルロースを含んだ器具は使用しない。
- ③ 細胞の融解が著しい場合、共染像を認める場合が

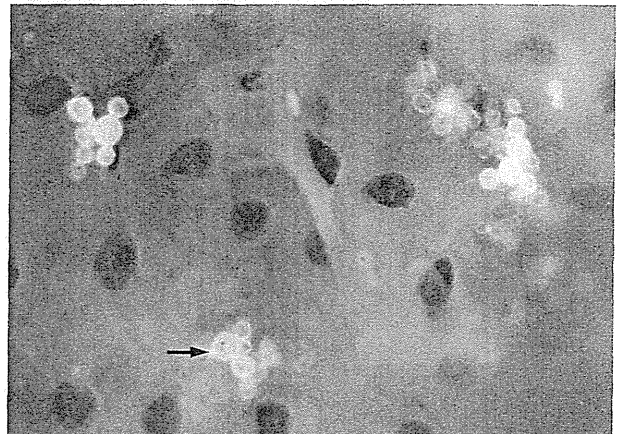


図 41 酵母菌のファンギフローラ Y[®]染色像(×1,000).
→: 酵母様真菌.

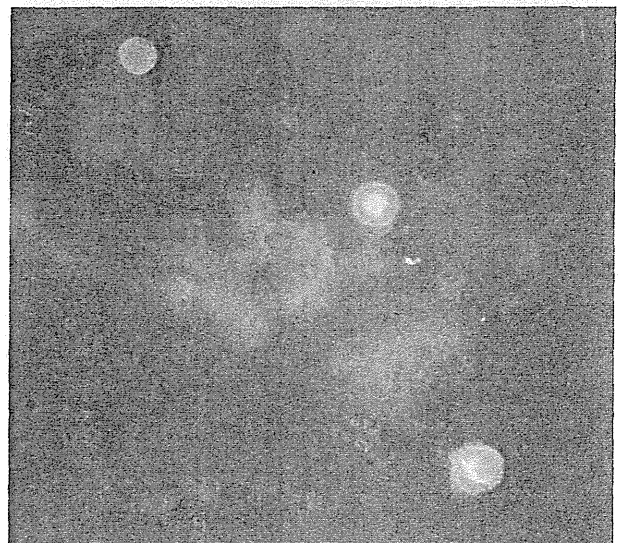


図 42 アカントアメーバのファンギフローラ Y[®]染色像(×1,000).

ある。

- ④ 抗真菌薬の使用により真菌形態が徐々に破壊され、切除標本から陽性像が検出されなくなる場合がある。このため、治療開始後採取した標本の染色結果の解釈には十分な注意が必要である。
- ⑤ 酵母菌であっても感染病巣部では菌糸状(仮性菌糸)に観察されることが多い(図 43)。

II 蛍光抗体法(HSV, VZV)

1. 単純ヘルペスウイルス(HSV)

1) 方法

ヘルペス(1・2 型)FA 試薬「生研」(デンカ生研, 東京)を用いた場合を以下に示す。

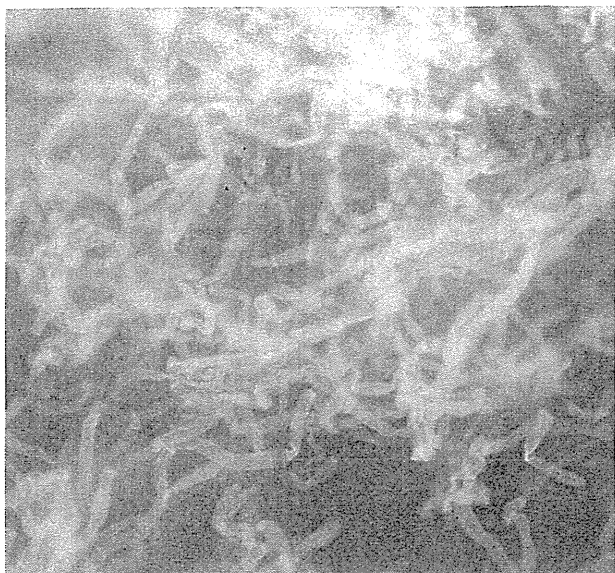


図 43 菌糸状に観察された酵母菌のファンギフローラ Y⁸染色像(×1,000).

- ① 角膜上皮擦過物(角膜生検材料)を無蛍光スライドガラスに塗抹し、冷風で乾燥.
- ② アセトンに10分間浸し、固定.
- ③ 蛍光(fluorescein isothiocyanate : FITC)標識抗 HSV-1 あるいは HSV-2 モノクローナル抗体(対比染色用のエバンスブルー含有)を試料上に滴下.
- ④ 湿潤箱に入れ、37℃で15分間反応させる.
- ⑤ 精製水で洗浄し、冷風で乾燥.
- ⑥ 封入液(グリセリンとリン酸緩衝液を9:1の割合で混和したもの)で封入.
- ⑦ 励起波長 525 nm をピークとする観察光(B 励起法)を持つ蛍光顕微鏡で観察.

2) 結果の判定

緑色の特異蛍光を発する HSV 感染細胞を認めれば陽性と判断できる(図 44). HSV 非感染細胞は赤色に染色される.

3) 利点

蛍光抗体法はウイルス分離に比べ、迅速に結果が得られる。また、感度、特異性ととも高い。モノクローナル抗体を利用し、HSV 抗原の型別確認ができる。

4) 注意点

偽蛍光や偽発色があるため、陽性対照、陰性対照を同時に用いる必要がある。蛍光は時間とともに褪色するため、検鏡は速やかに行う。

2. 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)

眼帯状疱疹眼局所からの検体採取およびウイルス分離が難しいため、皮膚の水疱内容の蛍光抗体法によるウイルス抗原の証明が診断に用いられている。水疱内容を注射器で吸引し、スライドガラスに滴下したものを塗抹・乾燥し、固定後 FITC 標識抗 VZV モノクローナル抗体(VZV-FA「生研」)を用いる。眼局所からは、偽樹枝

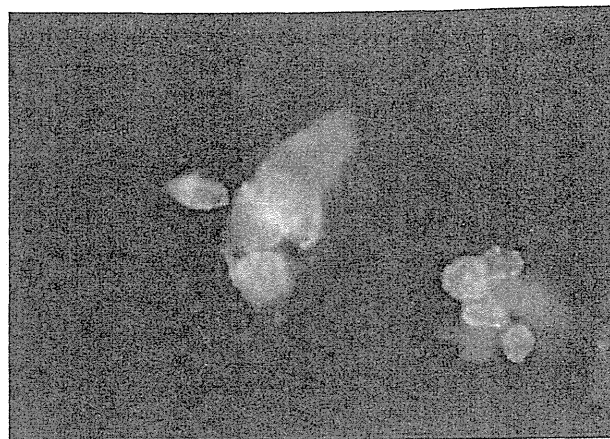


図 44 樹枝状角膜炎病巣擦過物の抗 HSV 蛍光標識抗体による染色標本の蛍光顕微鏡写真.

状角膜炎が発症したときのみ検体が採取可能であるが、検体量が少ないため、採取法に工夫が必要となる。Impression cytology から得られた検体に対し、VZV のモノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法も有用である²⁶⁾。

III 免疫クロマトグラフィ法(HSV)

1) 方法

チェックメイト[®]ヘルペス アイ(わかもと製薬、東京)を用いた場合を以下に示す。

- ① 綿棒で採取した角膜上皮擦過物(角膜生検材料)をキット付属の検体抽出液に添加し、抽出.
- ② 反応シートに3滴(150 μl 相当)滴下し、15~30℃にて15分静置後に判定部を目視観察し、判定.

2) 結果の判定

判定部 C と S の両方に赤紫色のラインが出た場合を陽性、C のみにラインが出た場合を陰性。

3) 利点

特定の機器や技術を必要とせず、他のいずれの HSV 検査〔ウイルス分離、蛍光抗体法、polymerase chain reaction (PCR) 法〕よりも簡便・迅速に結果が得られる。モノクローナル抗体を利用し特異性が 100% である。

4) 注意点

陰性の場合でも HSV 感染を否定することはできない。検査の精度を上げるためには角膜上皮細胞をできるだけ多く採取するために角膜擦過をしっかりと行う必要がある。

IV 細菌培養・感受性検査

1. 細菌検査依頼時の注意事項とは

角膜炎の起炎菌として一般細菌を標的とする場合には、臨床診断より疑われる目的対象菌群を明記し、検査室に伝える。検査室ではその情報に基づいて選択培地を適時追加することにより、目的菌の検出時間および検出率を高めることが可能となる。特にメチシリン耐性黄色

ブドウ球菌(MRSA)、緑膿菌、バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci : VRE)の検出用には、他の雑菌の発育を抑制し、目的菌を選択的に増殖させる選択分離培地を追加する。

また、培養検査では材料を3~5枚の培地に塗布するため採取材料が極端に少ない場合は、目標とする菌群や耐性菌に優先順位を付記するのも、検出率を高める工夫となる。

2. 一般細菌の培養方法

一般細菌の検出を目的とする場合、検査室では①血液寒天培地：主に溶連菌用、②チョコレート寒天培地：ヘモフィルス用、③デソキシコレート培地(DHL)またはマッコンキー培地：腸内細菌・ブドウ糖非発酵菌用、以上の3種類の培地を基本的に使用する。さらに、臨床コメントに応じて、④サブロー寒天培地：真菌用、⑤MSEY(マンニト食塩卵黄加培地)：黄色ブドウ球菌用、⑥MRSA スクリーン培地：MRSA 迅速検出用、⑦NAC (nalidixic acid cetrimide agar)：緑膿菌用、⑧バンコマイシン添加エンテロココセル培地：VRE 用などの選択培地を加える。

角膜由来材料を上記の培地に画線培養後、①、②の培地は5~10%、35℃炭酸ガス(CO₂)培養器へ、③、⑤~⑧の培地は通常の35℃培養器(non-CO₂)へ、④の培地は25℃培養器(non-CO₂)へ入れ、24~48時間培養し適時観察する。

3. 起炎菌が検出されるまでの時間

自施設に検査室がある場合の菌種同定と薬剤感受性検査に要するおよその時間を表11に示す。緑膿菌やMRSAなどの一般細菌では通常1日、カンジダ属で1~2日、嫌気性菌では2~3日で発育集落が得られる。治療効果判定を急ぐ患者では、直接検査室に培養結果を問い合わせることにより推定菌種の一次報告が得られる。また、糸状菌は初代分離に2~4週間を必要とする株もまれではない。

4. 検査結果の解釈

1) 起炎菌の判断

外眼部には図45に示すように多くの常在菌が存在する。このため検査結果より起炎菌を判断する場合は、

① 塗抹検鏡結果と同定菌種名の比較。

② 局所の炎症像の特徴。

③ 同定菌種名と薬剤治療効果。

などを考慮し決定する。

2) 薬剤感受性試験結果の解釈

日本国内の多くの検査室(検査会社)は、Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)により推奨されているCLSI標準法に準拠して感受性試験を実施している。具体的には、微量液体希釈法とディスク拡散法のいずれかが用いられている。

表 11 細菌の塗抹、同定、感受性試験に要するおよその日数

	塗抹検査	菌発育	最終同定	薬剤感受性結果
一般細菌	15分以内	1日	2~3日	3~4日
嫌気性菌	15分以内	2~3日	5~7日	5~7日

i) 微量液体希釈法(CLSI : M100-S21)

ミューラーヒントン培地に良好に発育する菌については、96穴のマイクロプレートを用いた微量液体希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、さらにCLSIの判定カテゴリー(下記iv)参照)も併せて報告する。

ii) ディスク拡散法(CLSI : M100-S21)

栄養要求性の厳しい特殊な菌(ストレプトコッカス属、ヘモフィルス属など)については、微量液体希釈法による感受性試験の実施が困難であるため、手法であるディスク拡散法により阻止円直径を判定し、判定カテゴリーに準じて報告する。なお、薬剤ディスクはCLSI標準法に準拠した市販ディスクを使用する。

iii) β-ラクタマーゼ試験

Haemophilus influenzae, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella(Branhamella) catarrhalis* および嫌気性グラム陰性桿菌についてはβ-ラクタマーゼ試験を実施する。コロニーから直接実施する本試験で陽性ならば、感受性結果を待たずにペニシリン系の薬剤は使用できないと判断する。

iv) 判定カテゴリーとは

感受性結果は、MIC値または阻止円直径から血中有効濃度に基づく臨床有用性を考慮し、表12に示したようにS:感受性、I:中間、R:耐性と判定される。感染性角膜炎の起炎菌が感受性判定で「S」と判定された場合は、その点眼薬による治療効果が期待できる。一方、「R」と判定された場合はその解釈が難しく、点眼薬が血中有効濃度よりはるかに高濃度で調整されているために効果がある場合もあるので、実際に臨床的に使用して効果が認められている場合は「R」と判定されたことを根拠に当薬剤を中止・変更する必要はない。一方、たとえPAE(postantibiotic effect)の高い薬剤であっても角膜表面では起炎菌と薬剤との十分な接触時間が確保されないため、治療効果はさほど期待できないとの意見もあり、「R」と判定された薬剤をわざわざ新たに開始することは、ほかに方法がない場合を除いては避けた方がよい。現にWilhelmusらは0.3%シプロフロキサシン塩酸塩点眼薬による角膜炎治療効果と起炎菌の感受性結果との関係性を評価し、MICが1.0μg/ml以上を示す症例では半数で治療効果が得られなかったと報告している²⁷⁾が、逆に半数では効果があったということでもあり、この辺の解釈の難しさを示している。

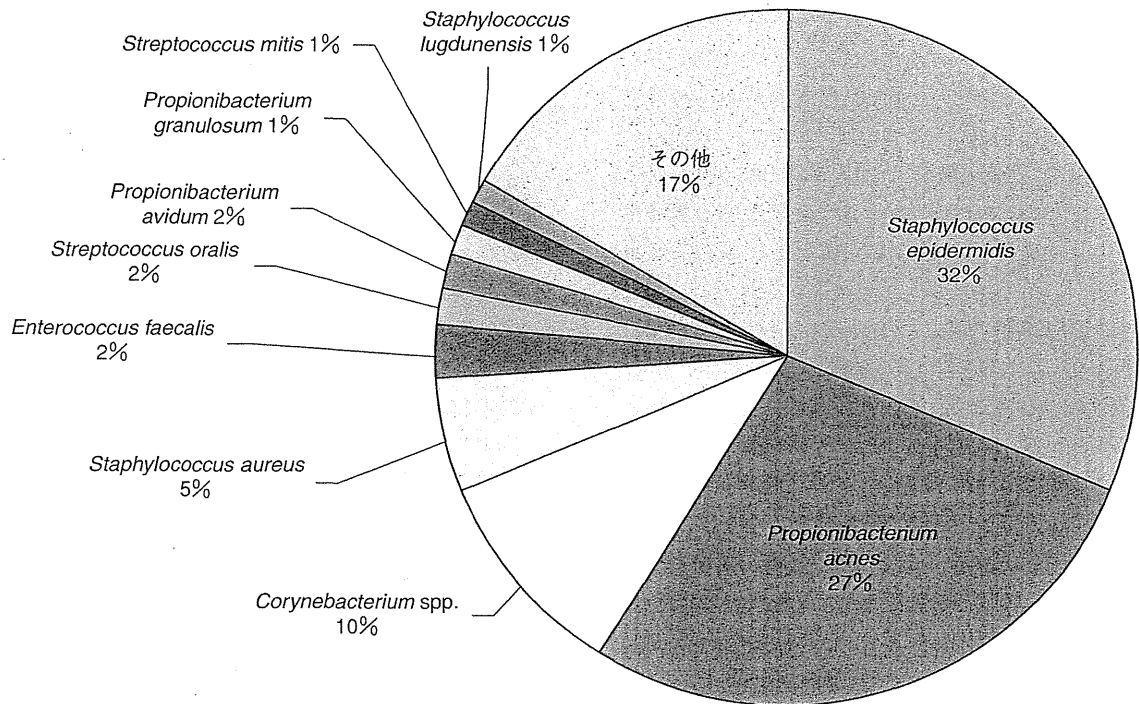


図 45 外眼部常在菌.

日本眼感染症学会の術前滅菌法に関する多施設共同研究において 60 歳以上の白内障術前患者の結膜から分離された細菌の内訳.

表 12 薬剤感受性試験結果の解釈 (CLSI 法)

感受性 S : susceptible	推奨される抗菌薬の投与量で臨床的有効性が期待できる
中間 I : intermediate	通常投与量では効果が低い(大量投与が必要). 抗菌薬移行性の良好な部位の感染症の場合には効果が期待される
耐性 R : resistant	臨床的有効性は期待できない
対象 (N/A, N/R)	治療薬として使用できない(適応外, 対象外)

v) 感受性スペクトル

感染性角膜炎患者の日常診療に際しては、主に臨床所見に基づき点眼薬を選択するが、推定起炎菌と用いる点眼薬の抗菌スペクトルは正しく認識しておく必要がある。また PAE を考慮した点眼薬の使用も重要である。治療効果は、外来患者では 2~3 日で判定し、適時点眼薬を変更する。抗菌力の強いフルオロキノロン系およびアミノグリコシド系抗菌薬の長期使用(1 週間以上)は真菌および腸球菌などの菌交代現象を誘発するため、全科的には避けるべきとされているが、なるべく混濁の少ない治療を目指す眼科においては感染性角膜炎に対する抗菌点眼薬治療を 1 週間で止めることは難しく、臨床経過をみながら薬剤の中止時期を決めていくことになるが、漫然とした長期使用がないように注意すべきである。

V 真菌培養・感受性検査

1. 方 法

① 点眼麻酔後、開瞼器をかける。

- ② 円刃刀またはゴルフ刀などでサンプルを採取する。
- ③ 培地シャーレの中心部に円刃刀を突き立てて直接接種する。
- ④ 得られたサンプルは培養とともに塗抹検鏡に供する。
- ⑤ 室温および 37℃ で培養する。
- ⑥ 培養した真菌はスライドカルチャーにて菌種を同定する。
- ⑦ 感受性検査キットを用い薬剤感受性検査を行う。

2. 結果の判定

1) 真菌培養

接種場所に一致して菌が生えてきた場合には病変部から分離されてきたと判断できるが、その他の部位に生えてきた場合には contamination と判断する。確定診断では、塗抹検鏡で角膜実質に真菌が感染していることが重要である。培養のみ陽性であるときには contamination の可能性があることに注意して判定する。塗抹検鏡と培養結果が一致したときには信頼性が高い。また、糸状菌

と酵母菌では、臨床所見に差がある²⁸⁾。糸状菌の中でも菌種によって病原性に差があり、角膜潰瘍の重症度や進行に差がある。したがって、臨床所見から培養結果をある程度推測することができ、臨床所見を踏まえて総合的に判断する。

2) スライドカルチャー

ガラスシャーレ、V 字型ガラス管、スライドガラス、カバーガラスを乾熱滅菌しておく。真菌培養用の平板寒天培地を滅菌メスで約 10 mm 幅の格子状に切り出す。そしてスライドガラス上に一片を置き、寒天培地の 4 辺に培養真菌を白金耳で接種し、カバーガラスで覆う。ガラスシャーレ内の V 字ガラス管の上にスライドガラスを置き、最後に少量の滅菌水をシャーレ内に注ぎ、真菌が生えた至適温度で培養する。真菌の発育状態を観察し、適当な時期にカバーガラスをピンセットでゆっくり剥がす。別のスライドガラス上にラクトフェノール・コトンプルーを滴下し、その上に菌糸が付着している面を下にして静かに置く。残ったスライドガラスは寒天を取り除き、ラクトフェノール・コトンプルーを滴下すればもう 1 枚標本ができる。カバーガラスの周辺にバルサムまたはネイルエナメルを塗り封入し、顕微鏡で観察する。

3) 感受性検査

酵母様真菌に関しては各種簡易キットが販売されているが、糸状菌に関してはまだ標準化は完全ではない²⁹⁾。感受性検査に用いた培地や培養条件により感受性結果が異なるため、感受性検査方法や培養条件が異なる場合には、検査結果を単純に比較検討できない。

3. 利 点

感染性角膜炎の病巣から直接サンプルを採取して真菌を培養することによって、真菌性角膜炎の確定診断を下すことができる。培養した真菌はスライドカルチャーすることにより、菌の形態を詳しく観察することができ、菌種を同定することも可能である。また、感受性検査を行うことによって適切な抗真菌薬の選択が可能である。

4. 注 意 点

サンプルの採取場所は瞳孔縁から離れた位置の角膜潰瘍の周辺部を選ぶ。瞳孔縁から離れている部位でサンプルを採取することで視力障害を残しにくい。潰瘍中心部は穿孔を起こしやすいので避ける。増殖力の旺盛な真菌は潰瘍周辺部の正常角膜との境界に多く存在するので、このような部分を狙って円刃刀を用い、強めに擦過して角膜実質を採取する。角膜実質からサンプルを採取することが真菌の検出率を上げるうえで重要である³⁰⁾。

また、得られたサンプルは培養とともに塗抹検鏡に供する。真菌性角膜炎の確定診断として、塗抹検鏡によって角膜実質に真菌が感染していることを確認しておくことが重要なポイントである。

さらに、培養はサブロー寒天培地、ポテトデキストロース寒天培地、抗菌薬添加普通寒天培地などを用い、

各培地それぞれ 2 枚を用意して室温と 37℃ で培養し、真菌の発育の有無を観察する。真菌用培地は一般的に細菌が発育しにくくなっている。真菌用の培地が準備できない場合には、細菌培養用の培地が代用可能である。室温と 37℃ で培養するのは、菌種により発育至適温度が異なるためである。発育速度は菌種によりばらつきがあるため、少なくとも 2 週間は培養する。

VI アカントアメーバ培養

1. 方 法

分離培養法の概略を図 46 に示す。

1) 分離用培地の作製

(方法 1)

i) 用意するもの

① アカントアメーバ塩類溶液(KCM)

(a) アカントアメーバ塩類溶液保存液の組成

KCl	0.4 g
CaCl ₂	3.0 g
MgSO ₄ -7H ₂ O	1.0 g
DW(蒸留水)	1,000 ml

トリス緩衝液で pH 6.8~7.0 に調整後、オートクレーブで滅菌し、冷暗所保存する。使用時、この保存液を DW で 100 倍に希釈して用いる。

(b) アカントアメーバ塩類溶液の簡易処方

上記の KCM の代わりとなる簡易処方がある。生理食塩水 1 ml に DW 60 ml を加えて、オートクレーブで滅菌し、このまま用いる。

② Bacto agar, Difco

ii) 培地の作製

① 寒天平板の作製(1.5% NN 寒天培地) : Bacto agar, Difco 1.5 g を KCM 100 ml で溶解し、オートクレーブで滅菌する。約 60℃ に冷めたときに直径 60 mm のプラスチックシャーレに、厚さ約 5 mm に注入する。冷蔵庫(4℃)で約 3 か月間保存できる。

② 寒天平板の表面にガラス棒などで yeast extract glucose(YG)液を塗布する³¹⁾。室温で数時間~半日ほど乾燥させ、検査に用いる。

(a) YG 液

酵母エキス, Difco	0.5 g
- グルコース	0.5~1.0 g
KCM	10 ml

(b) 納豆上澄み液

YG 液の代わりに、簡易処方として納豆上澄み液を用いることもできる³²⁾。

新鮮な納豆(挽き割納豆は不可)を 8~10 粒ほど小試験