

## 第5章 治療

### Treatment of Viral Conjunctivitis

井上 幸次

鳥取大学医学部視覚病態学

#### 要 約

ウイルス性結膜炎の主たる原因となるアデノウイルス (Ad)・エンテロウイルス (EV) 70・コクサッキーウイルス A 24 変異株 (CA 24 v) に対しては、ウイルスそのものに直接有効な点眼薬として現在臨床的に使用できるものがないため、対症療法が中心となる。ステロイド薬点眼については早期に症状を軽減させ、また、多発性角膜上皮浸潤 (MSI) を抑制するなど、その効果は無視できないが、ウイルス増殖を助長させる可能性があり、過剰投与は慎むべきである。抗菌薬については、ウイルス性結膜炎に細菌やクラミジアが合併することがあること

や、初期のクラミジア結膜炎との鑑別が困難であることから、マクロライド系やニューキノロン系の点眼が推奨される。いずれにしても、ウイルス性の結膜炎は本来自然経過で軽快する疾患であることを念頭において治療に当たらなければならない。(日眼会誌 107: 24-26, 2003)

キーワード：ウイルス性結膜，アデノウイルス，多発性角膜上皮浸潤 (MSI)，ステロイド薬点眼

#### I はじめに

ウイルス性結膜炎の原因となるウイルス別にみた治療薬は、単純ヘルペスウイルス (HSV) と水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) に対してはアシクロビルが有効である。しかし、主たる原因となるアデノウイルス (Ad)，エンテロウイルス (EV) 70，コクサッキーウイルス A 24 変異株 (CA 24 v) に対しては、ウイルスそのものに直接有効な点眼薬として、現在臨床的に使用できるものがないのが現状である。そのため、治療は対症療法が中心となる。

以下に、対症療法の中心となるステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬の使用について述べる。しかし、ウイルス性結膜炎は自然経過で軽快する疾患であるため、過剰な投薬は慎まなければならない。そして、これらの治療が対症療法であって、原因治療でないことを患者に説明した上で投与しないと、患者自身が処方した医師の意図に反して、過剰に投与してしまう可能性もあるので注意が必要である。

また、本稿ではヘルペスであった場合の抗ウイルス薬の使用、および鑑別の対象となるクラミジア結膜炎の治療についても併せて述べる。

#### II アデノウイルスおよびエンテロウイルス結膜炎の治療

##### 1. 抗ウイルス薬点眼

理論的には原因治療がなされるべきであり、安全で有

効な抗ウイルス薬の点眼が理想の治療であるが、前述したように現在使用可能な点眼薬はない。

##### 2. ステロイド薬点眼

ステロイド薬点眼については、初期から過剰に使用するとウイルスの増殖を助長させる可能性があること、臨床的に流行性角結膜炎 (EKC) と診断される症例のうち 5% が HSV によるものであるとの報告<sup>1)</sup>があり、その場合は悪化させる危険があることから反対する向きもある。

しかし、日常臨床では早期に症状を抑え、また、アデノウイルス結膜炎に伴う多発性角膜上皮浸潤 (MSI) を抑制するなど、その効果は無視できない。特に強い炎症に伴って、偽膜形成や糸状角膜炎、角膜上皮欠損を生じている場合は、症状を早期に緩和することが患者の quality of life 改善につながるため、ステロイド薬の点眼が役に立つ。しかし、軽症例(下眼瞼結膜に局限している症例など)では使用する必要はない。

一方、後期に発症してくる MSI は放置すれば長期化し、視力低下や羞明を生じてくることがあるので、やはりステロイド薬の使用が必要になる。しかし、その場合投薬を突然中止すると上皮浸潤の再燃を招くので、徐々に回数を減じたり、濃度を低下させていくなど漸減療法を行うとよい。

いずれにしても、アデノウイルス結膜炎のステロイド治療は両刃の剣のところがあ、家兎を用いた感染モデルでも、ステロイド薬点眼が結膜炎や上皮浸潤を抑制する一方で、ウイルスの検出を長期化させるという二面性があることが示されている<sup>2)</sup>。したがって、早期か

らステロイド薬を頻回点眼したり、内服させることは厳に慎むべきであり、フルオロメトロンなどの軽いステロイド薬点眼から開始することが推奨されている。それでもなお症状が悪化する場合に、初めてさらに強いステロイド薬治療について考慮すべきである。

エンテロウイルス結膜炎の場合は、病期も短く、上皮下浸潤も伴わないのでステロイド薬点眼はあえて必要としない。

### 3. 非ステロイド系抗炎症薬点眼

非ステロイド系の抗炎症薬については、海外ではかなり使用されているが、我が国ではあまり使用されていないのが現状である。しかし、MSI に対する有効性について臨床的に明確な報告がなく、家兎を用いた感染モデルにおいても、非ステロイド系抗炎症薬(ケトロラック、ジクロフェナック)点眼において、対照との間に有意の差が出ていない<sup>3)</sup>。しかし、ステロイド薬と異なり、ウイルス増殖を助長させる可能性や混合感染を惹起することがないため、その使用について、我が国でももっと検討されてしかるべきであると考えられる。

### 4. 抗菌薬点眼

ウイルス性結膜炎には本来抗菌薬点眼は無効であるが、アデノウイルス結膜炎にかなりの率で細菌感染を合併しているとの報告<sup>4)</sup>がある。そして、重症のアデノウイルス結膜炎では、糸状角膜炎や角膜上皮欠損を合併してくることがあり、結膜で増加した細菌が角膜感染を生じる原因となる可能性が存在する。また、上記ステロイド薬の使用に当たって、感染予防の観点から抗菌薬の使用を考慮する必要性が生じてくる。このような点から、我が国ではアデノウイルス結膜炎が疑われた場合に抗菌薬が投与されている。選択する抗菌薬としては、初期のクラミジアとウイルス性結膜炎の鑑別が困難であることや、アデノウイルス結膜炎症例の3%からクラミジアが polymerase chain reaction(PCR)法によって検出された報告<sup>5)</sup>があることなどから、クラミジアに対する効果も期待できるマクロライド系、ニューキノロン系点眼が候補となる。アミノ配糖体系の点眼薬については、抗菌薬の中では角膜上皮障害を最も生じやすいことから、あえて選択する薬剤ではない。また、EKC の経過中に Stevens-Johnson 症候群を併発した症例が報告<sup>6)</sup>されており、トブラマイシン点眼が誘因として疑われている。これは極端な例であるが、ウイルス性結膜炎での抗菌薬使用はあくまで予防的なものなので、それで副作用が問題となることは避けるべきで、薬剤アレルギーなどに関する問診を怠ってはならない。そして、海外では予防的な抗菌薬投与が耐性菌の発生を助長することを考慮して、アデノウイルス結膜炎に対して行われたいのが一般的であるという事実を知っておく必要がある。

## 5. その他

### 1) 偽膜処理

小児などで偽膜形成が強い場合、瞼結膜の強い瘢痕を残す可能性もあることから、これを除去する治療を考慮すべきであるが、処理に当たって出血を起こすと、より強い偽膜形成に移行する可能性もあり、無理に剥がすことのないよう配慮が必要である。また、処置に当たっては事後の手洗いや器具の消毒に十分留意し、感染予防につとめるべきである。

### 2) コンタクトレンズ装着中止

ウイルス性結膜炎を生じている時はコンタクトレンズ装着は禁忌であり、装着を中止するように指導することが重要である。これは常識的なことながら意外に患者が理解しておらず、コンタクトレンズを使用していることを医師に申告しないことも多いので注意が必要である。

## III ヘルペス性結膜炎の治療

片眼性で眼瞼に皮疹を伴っている場合は、HSV による結膜炎が考えられるので、抗菌薬点眼を併用しつつ、アシクロビル眼軟膏5回/日を投与する。病期はアデノウイルス結膜炎と比べて短いので、2週間も投与すれば十分である。帯状疱疹に伴う濾胞性結膜炎の場合は、皮膚科においてアシクロビル静注や内服が行われていることが多く、あえてアシクロビル眼軟膏を投与する必要はない。しかし、皮膚科での投与が終了している場合、結膜炎の症状をはじめとする眼症状が強ければ、HSV による結膜炎同様アシクロビル眼軟膏5回/日を投与する。

## IV クラミジア結膜炎の治療

クラミジア結膜炎であることが判明した場合は、テトラサイクリン系、マクロライド系、ニューキノロン系の抗菌薬が有効だが、これらの薬剤も網様体(reticulate body)には有効だが、基本小体(elementary body)には無効なため、長期投与が必要である。具体的には、オキシテトラサイクリン眼軟膏、エコリシン眼軟膏、オフロキサシン眼軟膏のいずれかの1日5回1か月以上の投与を要する。点眼を選択する場合は1時間1回の頻回点眼でより長期の投与が必要となる。また、呼吸器や泌尿生殖器の感染を合併している場合は全身投与も必要で、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、スパルフロキサシン、クラリスロマイシンが選択肢となる。内服の投与期間は通常2週間程度である。小児・新生児、妊産婦では副作用を考慮して長期投与は控える。また、アジスロマイシンは半減期が2~4日と長く、マクロファージに取り込まれて感染巣へ集中的に移行し持続性に効果を発揮するので、500 mg 1回投与3日間で効果を発揮する。

## V 将来のウイルス性結膜炎の治療

将来的には、現在の対症療法のための治療から脱却して

ウイルス(特に重症で感染力が強く、病期も長い Ad がそのターゲットとなる)そのものに有効な治療法の開発が望まれる。

そういう試みとして、インターフェロン(IF)点眼がその抗ウイルス効果ゆえに一時期期待されていたが、白血球由来の IFN- $\alpha$  のアデノウイルス結膜炎に対する有効性については否定的な報告が多い。また、線維芽細胞由来の IFN- $\beta$  については有効との報告もあったが、評価が定まらぬままに、結局臨床応用には至らなかった。やはり IF は、単独投与ではアデノウイルス結膜炎に対する薬剤としては不十分というのが現在のコンセンサスである。

米国では一部で臨床的に 1% trifluorothymidine (TFT) 点眼がアデノウイルス結膜炎に使用されている。TFT 点眼は、米国では角膜ヘルペスに対する第一選択薬として使用されているが、*in vitro* で Ad 8, 19 型の増殖を抑制することが報告<sup>7)</sup>されている。また、臨床的に早期の結膜炎抑制よりも後期の MSI 抑制に有効と報告されている<sup>8)</sup>が、上皮浸潤がウイルス増殖を主体とするよりもウイルス抗原に対する免疫反応と考えられることから、TFT の上皮浸潤抑制の作用機序については疑問も残る。しかし、EKC の一部がヘルペス性であることを考えると、HSV にも有効性を示す TFT は原因が Ad あるいは HSV のどちらであっても効果が期待できるのなら、次に述べるシドフォビル同様、臨床医にとっては便利な点眼薬であるといえる。しかし、現在のところ、日本で販売の道が開ける目処は立っていない。

シドフォビル([S]-1-[3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl] cytosine, HPMPC) はウイルスの DNA ポリメラーゼを阻害することによって、種々の DNA ウイルスに対して効果を有している。全身投与においては、サイトメガロウイルス網膜炎に対する薬剤として臨床的に使用されているが、Ad 1, 5, 6, 8 型に対しても有効との *in vitro*, *in vivo* の研究データがある<sup>9)10)</sup>。

ザルシタピン(2,3-dideoxycytidine, ddC) もやはりシチジン誘導体であり、human immunodeficiency virus (HIV) の逆転写酵素阻害薬として acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 患者に本邦でも使用されているが、*in vitro* で Ad 2, 3, 4, 8, 37 型への抗ウイルス効果が報告<sup>11)12)</sup>されている。

なお、EV 70, CA 24 v によるエンテロウイルス結膜炎については、抗ウイルス薬治療の研究は現在なされていないのが現状である。

## 文 献

- 1) Uchio E, Takeuchi S, Itoh N, Matsuura N, Ohno S, Aoki K : Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. *Br J Ophthalmol* 84 : 968—972, 2000.
- 2) Romanowski EG, Roba LA, Wiley L, Araullo-Cruz T, Gordon YJ : The effects of corticosteroids on adenoviral replication. *Arch Ophthalmol* 114 : 581—585, 1996.
- 3) Gordon YJ, Araullo-Cruz T, Romanowski EG : The effects of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on adenoviral replication. *Arch Ophthalmol* 116 : 900—905, 1998.
- 4) 渡辺洋一郎, 内尾英一, 伊藤典彦, 薄井紀夫, 中川尚, 井上幸次, 他 : アデノウイルス結膜炎患者結膜における細菌感染. *日眼会誌* 104 : 555—558, 2000.
- 5) Mellman-Rubin TL, Kowalski RP, Uhrin M, Gordon YJ : Incidence of adenoviral and chlamydial coinfection in acute follicular conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 119 : 652—654, 1995.
- 6) Kiernan JP, Schanzlin DJ, Leveille AS : Stevens-Johnson syndrome associated with adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 92 : 543—545, 1981.
- 7) Lennette DA, Eiferman RA : Inhibition of adenovirus replication *in vitro* by trifluridine. *Arch Ophthalmol* 96 : 1662—1663, 1978.
- 8) Kana JS : Delayed trifluridine treatment of subepithelial corneal infiltrates. *Am J Ophthalmol* 113 : 212—214, 1992.
- 9) Gordon YJ, Romanowski EG, Araullo-Cruz T, Seaberg L, Erzurum S, Tolman R, et al : Inhibitory effect of (S)-HPMPC, (S)-HPMPA, and 2-nor-cyclic GMP on clinical ocular adenoviral isolates is serotype-dependent *in vitro*. *Antiviral Res* 16 : 11—16, 1991.
- 10) Romanowski EG, Gordon YJ : Efficacy of topical cidofovir on multiple adenoviral serotypes in the New Zealand rabbit ocular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 460—463, 2000.
- 11) Mentel R, Kinder M, Wegner U, von Janta-Lipinski M, Matthes E : Inhibitory activity of 3'-fluoro-2'-deoxythymidine and related nucleoside analogues against adenoviruses *in vitro*. *Antiviral Res* 34 : 113—119, 1997.
- 12) 金子久俊, 藤原聡之, 森 修一, 茂田士郎 : MTT 法を用いたアデノウイルスに対する抗ウイルス薬の検討. *日眼会誌* 104 : 786—791, 2000.