

## 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、兎眼、ドライアイなど)、眼瞼や涙道疾患(慢性涙囊炎など)、副腎皮質ステロイド薬などがある。

#### 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。塗抹標本の染色に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。慢性涙囊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。莢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ウゼ陰性ブドウ球菌(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、アクネ菌

コリネバクテリウムやアクネ菌は、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り、角膜炎の起炎菌とはなりにくい。

#### 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

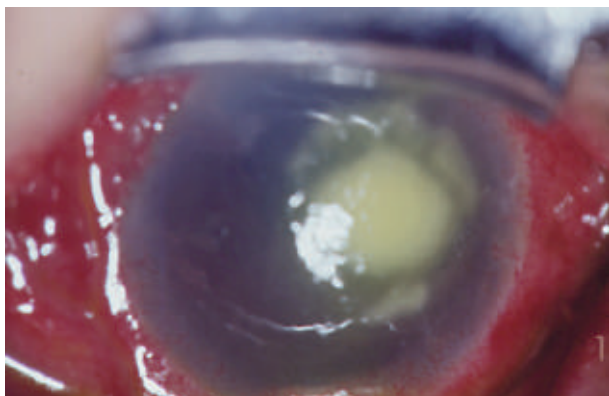


図 29 肺炎球菌による角膜炎。

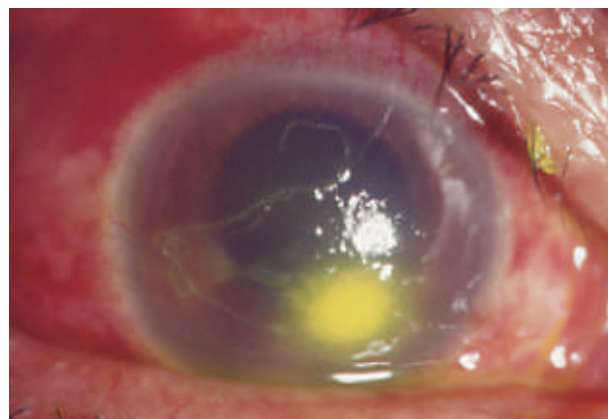


図 30 黄色ブドウ球菌による角膜炎。

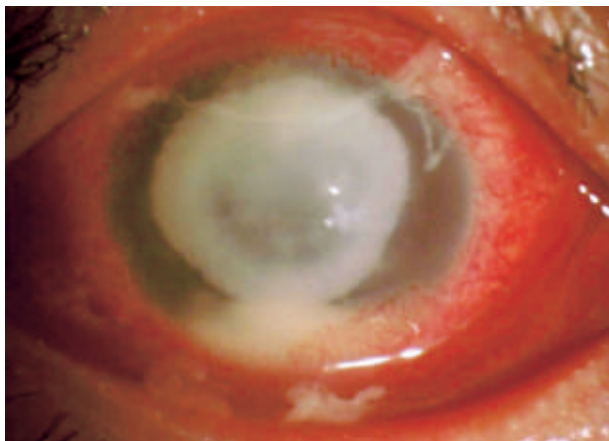


図 31 緑膿菌による角膜炎.

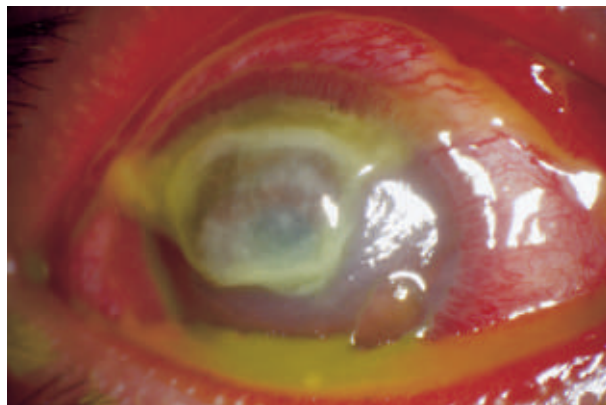


図 33 淋菌による角膜炎.

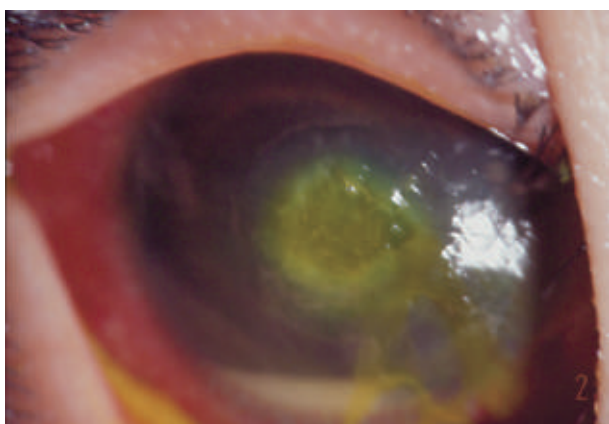


図 32 モラクセラによる角膜炎.

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) 淋菌性(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。

## 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表 5 に挙げる。

### 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 34)。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

表 5 真菌性角膜炎が疑われた場合における診断のポイント

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
		↓	↓	
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”	

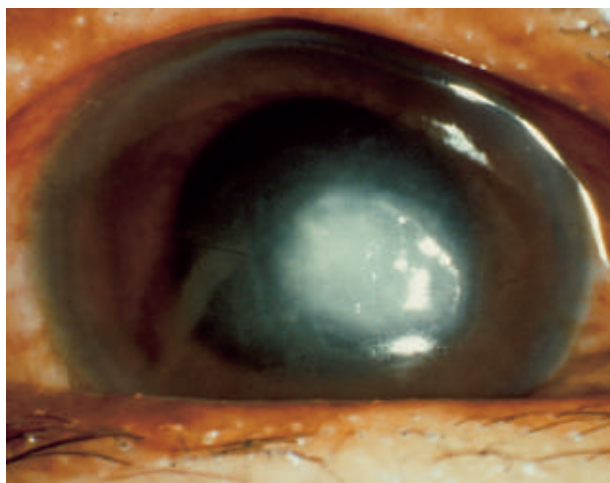


図 34 糸状菌による真菌性角膜炎。

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, 例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  $\mu\text{m}$  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。

### 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 つはアゾール系に比較的感受性が低い。*C. parapsilosis* は皮膚に多くみられるもので, カテーテルなどの医療材料が関与することが多い。

### 3) 発症の背景

カンジダ属は健常人の結膜囊から数%程度の頻度で検出される。さらにコンタクトレンズ装用, 抗菌点眼薬および副腎皮質ステロイド点眼薬の使用は, 結膜囊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 35), 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

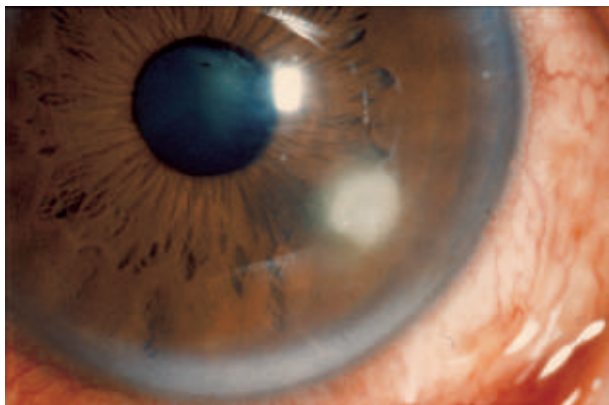


図 35 酵母菌による真菌性角膜炎。

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 副腎皮質ステロイド薬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<sup>3)</sup>により初期—移行期—完成期と、次いで塩田ら<sup>4)</sup>により初期—成長期—完成期—消退期—癥痕期と、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

りたい。

#### 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. 774 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<sup>5)</sup>。

##### i) 確定診断

病巣部からの HSV の分離・培養による。

##### ii) 確実診断

terminal bulb をも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みられる。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。確定と言えるのは

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。

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・带状疱疹ウイルス(VZV)や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(現実にはきわめて

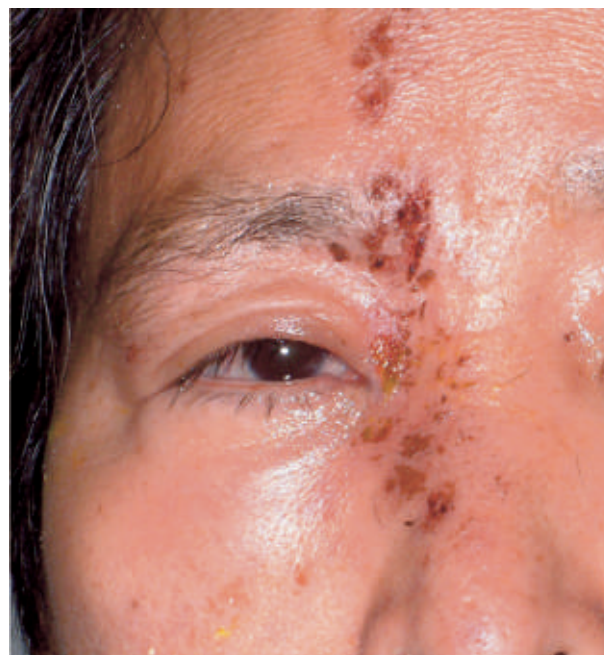


図 36 眼部带状疱疹。

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 眼部带状疱疹：眼合併症

### 1. 病態

带状疱疹は三叉神経節、脊髄後根神経節に潜伏した VZV が再活性化し、支配領域の皮膚節に発症する。眼部带状疱疹は三叉神経第1枝(図36)、時に第2枝領域の带状疱疹である。鼻毛様体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の頻度は有意に高率になる(Hutchinsonの法則)。皮疹を伴わない場合を無疹性带状疱疹(zoster sine herpette)という。

### 2. 眼症状(表6)

#### 1) 結膜炎

充血、浮腫を主体とするカタル性結膜炎であることが多い。

#### 2) 強膜炎・上強膜炎

強膜、上強膜の炎症である。急性期には結膜充血にマスクされ、見逃しやすい(図37)。

#### 3) 角膜炎

##### i) 偽樹枝状角膜炎(p. 775 図2 参照)

上皮の上に隆起した病巣で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。

##### ii) 多発性角膜上皮浸潤

アデノウイルス結膜炎の多発性角膜上皮浸潤に類似した病変であり、周辺部角膜に発症することが多い(図

表 6 眼部帯状疱疹における所見・眼合併症

所見・眼合併症	特徴
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
皮疹	三叉神経第 1 枝，第 2 枝領域の発赤，水疱疹，膿疱疹，痂皮
結膜炎	カタル性結膜炎，出血，乳頭，濾胞，偽膜
強膜炎・上強膜炎	強膜の充血(全周，扇状)，結節性隆起
角膜炎	偽樹枝状角膜炎，星芒状角膜炎，多発性角膜上皮下浸潤，円板状角膜炎
虹彩炎	角膜後面沈着物(微細なもの，豚脂様)，前房水中のセル，フレア，瞳孔縁の結節，虹彩萎縮斑
緑内障	虹彩炎，線維柱帯炎に合併
ヘルペス後神経痛	発症後 3 か月を過ぎても残存する神経痛
まれな眼合併症	強角膜炎，網膜血管炎，動眼神経麻痺，外転神経麻痺，滑車神経麻痺，全眼筋麻痺，海綿静脈洞症候群，視神経炎，対側眼の柯沢型ぶどう膜炎



図 37 強膜炎.

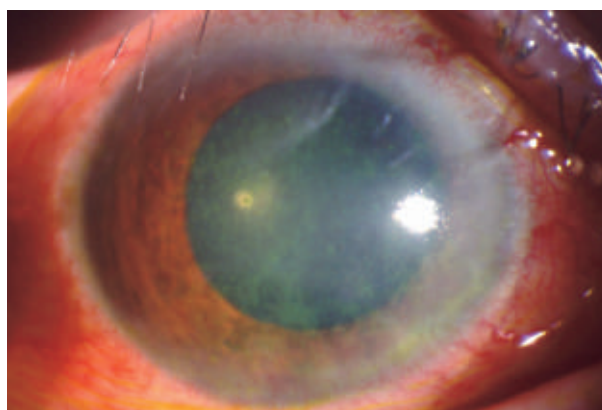


図 39 円板状角膜炎.

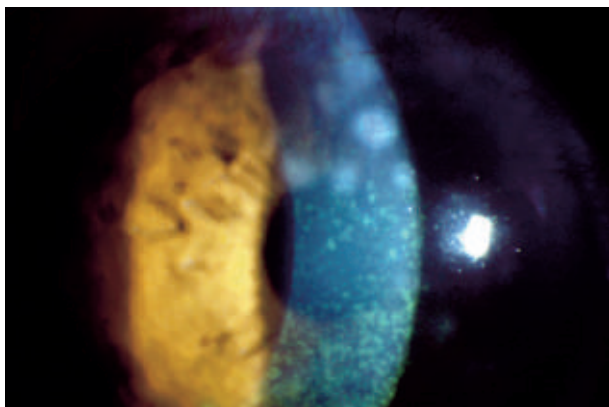


図 38 多発性角膜上皮下浸潤.

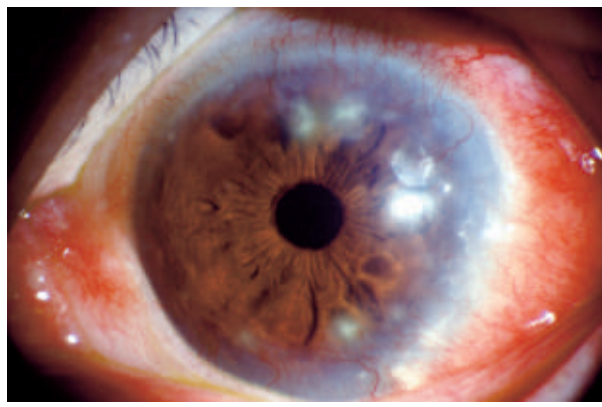


図 40 強角膜炎.

38).

iii) 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(図 39).

iv) びまん性角膜浮腫

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

v) 強角膜炎

強膜とそれに連続する周辺部角膜の炎症である(図

40).

4) 虹彩炎・虹彩萎縮・緑内障

虹彩炎は急性肉芽腫性虹彩炎(豚脂様角膜後面沈着物，瞳孔縁の結節)の形をとることが多く，それに伴って瞳孔括約筋の障害による瞳孔の変形が生じ，のちに限局性あるいは扇状の虹彩萎縮となることがある(図 41)。眼圧上昇を伴うこともある。

5) 無疹性帯状疱疹(zoster sine herpette)

皮膚症状を欠くが，上記の眼部帯状疱疹に特徴的な眼



図 41 虹彩の萎縮斑(矢印).

合併症を示し、VZV に対する血清抗体価の上昇、涙液・前房水などを検体とする PCR 法により VZV 感染が証明されるものを皮膚科の呼称に準じて zoster sine herpete と呼ぶ(図 42).

#### 6) その他のまれな合併症

網膜血管炎、動眼神経麻痺、全眼筋麻痺、海綿静脈洞症候群、視神経炎などがある。まれに眼部帯状疱疹罹患後 1~4 か月の間に対側眼に桐沢型ぶどう膜炎が発症す

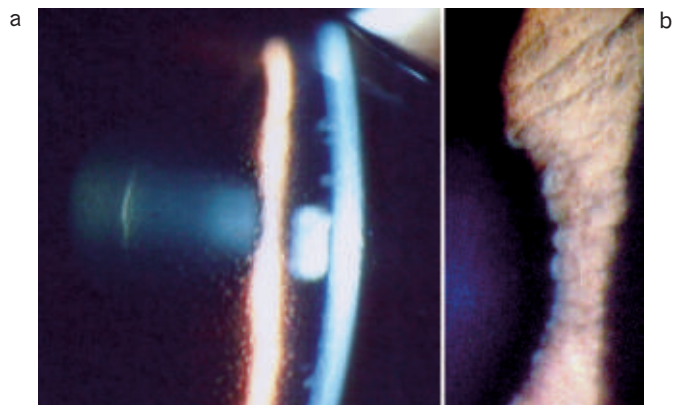


図 42 zoster sine herpete の眼所見, 肉芽腫性虹彩炎.

a: 豚脂様角膜後面沈着物 b: 瞳孔縁の虹彩結節

ることがある。

### 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の検出やウイルス抗原の証明などにより行う。