

### 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慮して治療を進めていく。

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

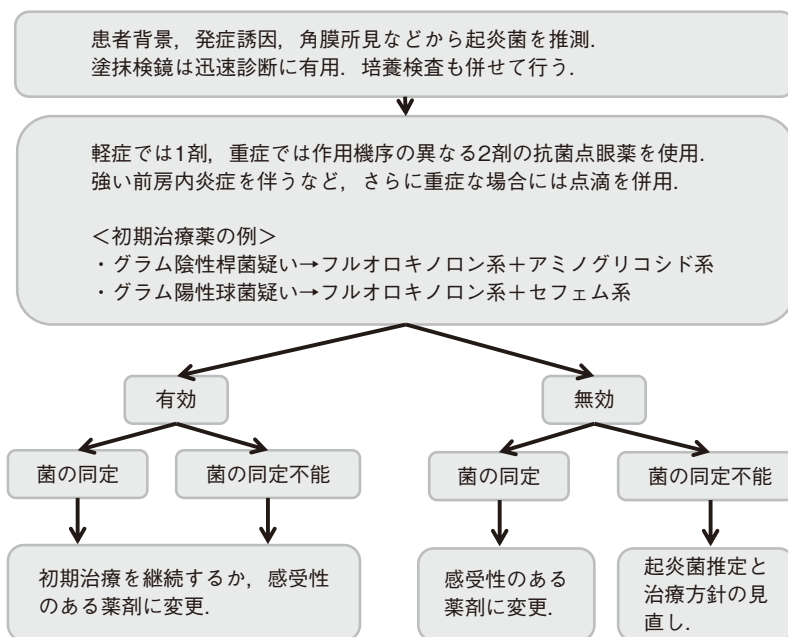


図 40 細菌性角膜炎の治療手順.

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)	涙嚢炎, 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
$\beta$ -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.  $\beta$ -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	ベストロン点眼用 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液 0.3%
	トブラマイシン	トブラシン点眼液 0.3%
	ジベカシン	パニマイシン点眼液 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	エコリシン点眼液, 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	オフサロン点眼液
フルオロキノロン系	オフロキサシン	タリビッド点眼液 0.3%, タリビッド眼軟膏 0.3%
	ノフロキサシン	ノフロ点眼液 0.3%, バクシダール点眼液 0.3%
	ロメフロキサシン	ロメフロ点眼液 0.3%
	レボフロキサシン	クラビット点眼液 0.5%, クラビット点眼液 1.5%
	トスフロキサシン	トスフロ点眼液 0.3%, オゼックス点眼液 0.3%
	ガチフロキサシン*	ガチフロ点眼液 0.3%
	モキシフロキサシン*	ベガモックス点眼液 0.5%
ポリペプチド系	コリスチン	エコリシン点眼液, オフサロン点眼液に含有
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<sup>19)</sup>。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行する。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  $\beta$ -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ン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て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、たとえ治癒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。

実際には開瞼器をかけ、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、一見健常に見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
プロパミディン・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、プロパミディン・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(あるいはプロパミディン・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(ゾピラックス®)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%)<sup>20)</sup>。
- 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<sup>21)</sup>、またはファミシクロビルの内服<sup>22)</sup>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<sup>23)</sup>。

## 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cant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。