

内因性真菌性眼内炎の治療成績と石橋分類の有用性

佐藤 幸裕, 宮坂 忍, 島田 宏之

日本大学医学部附属駿河台病院眼科

要 約

目 的：石橋の提案した内因性真菌性眼内炎の病期分類と治療成績の関連を検討した。

対象と方法：日本大学医学部附属 4 病院と関連 20 病院に対する調査を行い、本症と診断された 34 例 60 眼において、石橋分類の病期ごとに治療法とその有用性を検討した。

結 果：II 期で 82%, III 期 a で 69% で抗真菌剤が有効であった。III 期 b でも 42% で抗真菌剤が有効であった。無効例での抗真菌剤の極量投与は約半数であった。III 期 b での硝子体手術の予後は 0.03 未満はなく、0.5 以

上約半数を占めた。石橋分類は予後を良く反映していた。

結 論：石橋分類の II 期と III 期 a では抗真菌剤の極量投与を行い、III 期 b へ進行したら硝子体手術を行う。III 期 b では抗真菌剤の極量投与をまず試み、抗真菌剤に反応しなければ IV 期に進行する前に硝子体手術を行うのが適切と考えた。(日眼会誌 105: 37—41, 2001)

キーワード：内因性真菌性眼内炎、石橋分類、抗真菌剤、硝子体手術

Prognosis of Endogenous Fungal Endophthalmitis and Utility of Ishibashi's Classification

Yukihiro Sato, Shinobu Miyasaka and Hiroyuki Shimada

Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University

Abstract

Purpose : Prognostic evaluations of eyes with endogenous fungal endophthalmitis were made according to the classification proposed by Ishibashi.

Patients and Methods : We surveyed endogenous fungal endophthalmitis cases at four Nihon University Hospitals and 20 branch hospitals. Sixty eyes of 34 patients were classified into five stages according to Ishibashi's proposal, and therapeutic methods and visual prognosis in each stage were then evaluated.

Results : Systemic antifungal drugs were efficacious in 82% of stage II and 69% of stage IIIa cases. Even among stage III b cases, antifungal drugs were efficacious in 42%. Among the unresponsive cases, only half had been given the maximum dosage of antifungal drugs. Half of the eyes in which vitrectomy was performed at stage III b achieved a postopera-

tive visual acuity of 0.5 or better and none had a visual acuity of less than 0.03.

Conclusion : Based on the above results, we concluded that systemic antifungal drugs should be administered at the maximum dosage in stage II and III a cases. If these eyes progress to stage III b despite the maximum dosage, vitrectomy is indicated. For stage III b eyes, the maximum dosage should be administered first. If the maximum dosage is not efficacious, vitrectomy should be carried out before progression to stage IV. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 37—41, 2001)

Key words : Endogenous fungal endophthalmitis, Ishibashi's classification, Antifungal drugs, Vitrectomy

I 緒 言

内因性真菌性眼内炎は比較的稀な疾患とされていたが、抗生剤や抗癌剤の大量投与、経中心静脈高カロリー輸

液(intavenous hyperalimentation, IVH)の普及などに伴い、1984年以降、本邦でも報告例¹⁾²⁾が急増している。1993年、石橋³⁾は本症に対する治療法の選択に直結した病期分類(以下、石橋分類、表1)を提案しているが、この

別刷請求先：101-8309 東京都千代田区神田駿河台1—8—13 日本大学医学部附属駿河台病院眼科 佐藤 幸裕
(平成12年5月16日受付、平成12年6月29日改訂受理)

Reprint requests to: Yukihiro Sato, M.D. Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University.
1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan
(Received May 16, 2000 and accepted in revised form June 29, 2000)

表 1 内因性真菌性眼内炎の病期分類 (石橋³⁾)

I 期	：前房内と硝子体中に炎症性細胞の遊出する時期
II 期	：後極部に円形白色病変をみる時期
III 期 a	：上記に加えて硝子体中に軽度の限局性の混濁をみる時期
III 期 b	：限局性の硝子体混濁が中等度以上になる時期
IV 期	：上記に加えて網膜剥離がある、または高度の硝子体混濁のため眼底が透見できない時期

病期分類を用いて多数例で治療法とその有用性を詳細に検討した報告は見当たらない。我々は日本大学医学部附属 4 病院と関連 20 病院での本症に関する調査を行い、若干の知見を得たので報告する。

II 対象と方法

日本大学医学部附属 4 病院と外科手術が行われている関連 20 病院に対して、1994 年 1 月～1998 年 12 月の 5 年間に本症と診断された症例の有無、症例の臨床像、治療法および臨床経過についてアンケート用紙を送って問い合わせた。全施設から回答が得られ、上記の期間内に本症と診断された症例を有する施設は 24 病院中 11 病院 (46%) であった。本症と診断された 34 例 60 眼の基礎疾患など背景因子を検討するとともに、石橋分類に従って病期分類し、病期ごとに治療法とその有用性をレトロスペクティブに検討した。

III 結 果

1. 症 例 の 内 訳

34 例 60 眼の内訳は、男性 25 例、女性 9 例。診断時年齢は 10～82 歳 [平均 60.2±13.6 (平均値±標準偏差) 歳]。片眼性 8 例 8 眼、両眼性 26 例 52 眼であった。

2. 全身的な基礎疾患

悪性腫瘍に対する外科手術後が 34 例中 20 例 (59%) と最も多く、イレウス術後が 3 例 (9%)、胃潰瘍 2 例 (6%)、その他が 9 例 (26%) であった。悪性腫瘍の内訳は、胃癌と大腸癌が各 7 例、食道癌、膀胱癌が各 2 例、腎臓癌、卵巣癌が各 1 例であった。その他の基礎疾患としては、胃穿孔、出血性胃炎、胆嚢炎、肝性昏睡、多発性骨髄腫、胸膜炎、多発外傷、腸管閉塞症、食意不振が各 1 例と多彩であった。なお、糖尿病は 6 例にあった。

3. 全身的な投与薬剤

抗生剤が 34 例中 29 例 (85%) と大部分の症例で投与されており、次いで抗癌剤が 7 例 (21%)、副腎皮質ステロイド剤が 4 例 (12%)、免疫抑制剤が 3 例 (9%) の頻度であった (重複あり)。上記いずれの薬剤も投与されていないものは 2 例 (6%) のみであった。

4. IVH と発熱の頻度

本症発症前の IVH や発熱の既往の有無に関しては、IVH は 28 例 (82%) と大多数で既往があり、39℃ 以上の

表 2 診断時の石橋分類 (60 眼)

I 期	：2 眼 (3%)
II 期	：21 眼 (35%)
III 期 a	：18 眼 (30%)
III 期 b	：16 眼 (27%)
IV 期	：3 眼 (5%)

表 3 眼科的な治療法と経過 (47 眼)

A：I 期 (1 眼)			
	眼数	0.03 未満	0.5 以上
抗真菌剤有効	1	0%	100%
抗真菌剤無効	0		
B：II 期 (17 眼)			
	眼数	0.03 未満	0.5 以上
抗真菌剤有効	14	7%	86%
抗真菌剤無効	3	100%	0%
C：III 期 a (13 眼)			
	眼数	0.03 未満	0.5 以上
抗真菌剤有効	9	11%	67%
抗真菌剤無効	4	0%	50%
D：III 期 b (14 眼)			
	眼数	0.03 未満	0.5 以上
抗真菌剤有効	5	0%	100%
抗真菌剤無効	7	43%	29%
抗真菌剤なし*	2	0%	50%
*：抗真菌剤投与なしで硝子体手術			
E：IV 期 (2 眼)			
	眼数	0.03 未満	0.5 以上
抗真菌剤有効	0		
抗真菌剤無効	1	100%	0%
抗真菌剤なし*	1	100%	0%
*：抗真菌剤投与なしで硝子体手術			
F：I～IV 期 (47 眼)			
	眼数	0.03 未満	0.5 以上
抗真菌剤有効	29	7%	83%
抗真菌剤無効	15	47%	27%
抗真菌剤なし*	3	33%	33%
*：抗真菌剤投与なしで硝子体手術			

発熱は 26 例 (76%) で確認された。

5. 真菌の確認

何らかの方法で真菌が確認されていたものは 25 例 (74%) あり、同定された菌種はすべてカンジダであった。真菌の確認方法は、全身的には IVH カテーテルの先端からが 12 例、動脈血培養が 7 例、尿培養が 2 例、血中 (1→3) β-D-グルカンが 2 例、喀痰と静脈血からが各 1 例であった (重複あり)。一方、眼局所からは硝子体手術時に採取された硝子体の検鏡や培養が 7 例あった。

6. 診断時の石橋分類(表 2)

本症と診断された時点での 60 眼の石橋分類は, I 期が 2 眼(3%), II 期が 21 眼(35%), III 期 a が 18 眼(30%), III 期 b が 16 眼(27%), IV 期が 3 眼(5%)であり, III 期が合計 34 眼(57%)を占めた。

7. 眼科的な治療法と予後(表 3)

47 眼で眼科的な治療法と予後が確認できた。47 眼の内訳は, I 期が 1 眼, II 期が 17 眼, III 期 a が 13 眼, III 期 b が 14 眼, IV 期が 2 眼である。

今回の検討では視力予後を, 主に 0.03 未満と, 0.5 以上に分けて示した。この理由は, 米国で行われた Endophthalmitis Vitrectomy Study Group⁴⁾における severe visual loss が 5/200 or worse acuity と定義されており, 0.5 以上は読書可能な視力とされるからである。

また, 抗真菌剤の「有効」の定義は, 病変が消失または縮小し, 薬剤投与を中止しても再燃のない場合とした。

I 期の 1 眼では, 抗真菌剤の全身投与が有効で, 最終視力は 1.2 であった。なお, この 1 眼は対側眼が IV 期の症例であった。

II 期の 17 眼では, 14 眼において抗真菌剤が有効で, 最終視力は 0.03 未満が 7%, 0.5 以上が 86% であった。0.03 未満の原因は黄斑部の瘢痕形成であった。抗真菌剤が無効であった 3 眼は, すべてが IV 期へ進行し, 全身状態が不良で硝子体手術は行われず, 手動弁以下となった。

III 期 a の 13 眼では, 9 眼において抗真菌剤が有効であり, 0.03 未満が 11%, 0.5 以上が 67% であった。0.03 未満の原因はやはり黄斑部の瘢痕形成であった。4 眼では抗真菌剤が無効で III 期 b へ進行し, 4 眼すべてが硝子体手術を受け, 0.03 未満はなく, 0.5 以上は 50% であった。

III 期 b の 14 眼では, 抗真菌剤投与は 12 眼に行われ, 有効は 5 眼, 無効は 7 眼であった。また, 抗真菌剤の投与なしで直ちに硝子体手術を受けたものが 2 眼であった。抗真菌剤有効の 5 眼は, すべて 0.5 以上の最終視力を得た。一方, 抗真菌剤無効の 7 眼における最終視力は 0.03 未満が 43%, 0.5 以上が 29% であった。具体的には, 7 眼中 4 眼が III 期 b で硝子体手術を受け, 0.03 未満は 0%, 0.5 以上は 50% であった。他の 1 眼は IV 期へ進行して硝子体手術を受けたが手動弁に止まった。IV 期へ進行したが全身状態不良で抗真菌剤継続のみの 2 眼は, いずれも光覚弁になった。また, 抗真菌剤なしで硝子体手術を受けた 2 眼の最終視力は 0.09 と 1.0 であった。

VI 期の 2 眼では, 直ちに硝子体手術を受けた 1 眼は失明し, 全身状態不良で抗真菌剤投与のみ行った 1 眼は光覚弁となった。

全体の視力予後を表 3F にまとめたが, 抗真菌剤が有効であった 29 眼の視力予後は良好であり, 0.03 未満が 7%, 0.5 以上が 83% であった。

一方, 抗真菌剤が無効であった 15 眼の最終視力は,

表 4 抗真菌剤の効果 (44 眼)

病期	有効	無効
I 期	1/1 眼 (100%)	0/1 眼 (0%)
II 期	14/17 眼 (82%)	3/17 眼 (18%)
III 期 a	9/13 眼 (69%)	4/13 眼 (31%)
III 期 b	5/12 眼 (42%)	7/12 眼 (58%)
IV 期	0/1 眼 (0%)	1/1 眼 (100%)
計	24/44 眼 (66%)	15/44 眼 (34%)*

*: ただし, 無効の 15 眼中で抗真菌剤の極量投与は 7 眼のみ

表 5 抗真菌剤の種類

フルコナゾール単独投与	: 24 眼 (55%)
ミコナゾール単独投与	: 4 眼 (9%)
アンホテリシン B・シロップ単独投与	: 2 眼 (5%)
フルコナゾール→イトラコナゾール	: 11 眼 (24%)
フルコナゾール→ミコナゾール	: 1 眼 (2%)
イトラコナゾール→	
イトラコナゾール+フルコナゾール	: 1 眼 (2%)
フルコナゾール→ミコナゾール	
→イトラコナゾール	: 1 眼 (2%)

0.03 未満が 47% と約半数を占め, 0.5 以上が 27% であった。ただし, 抗真菌剤が無効でも, 診断時の III 期 a から III 期 b へ進行して硝子体手術を受けた 4 眼と, 診断時 III 期 b で III 期 b のうちに手術を受けた 4 眼の計 8 眼では 0.03 未満はなく, 50% が 0.5 以上の術後視力を得ている。

また, 抗真菌剤の投与なしで硝子体手術を受けた 3 眼では, 0.03 未満と 0.5 以上が各 33% であった。

8. 抗真菌剤の効果と種類

抗真菌剤全身投与の効果のまとめを表 4 に示す。44 眼中有効 29 眼(66%), 無効 15 眼(34%)であった。ただし, 無効の 15 眼中で抗真菌剤の極量投与を受けていたと判断できるものは, II 期が 1 眼, III 期 a が 2 眼, III 期 b が 4 眼の計 7 眼と約半数であった。なお, 「極量投与」とは, 薬剤の使用説明書に記載されている「1 日最高投与量」を 2 週間以上投与された場合とした。「2 週間以上」とした根拠は, 染谷ら⁵⁾のイトラコナゾールで治療した 4 例の報告で, 2 週間を過ぎる頃から眼底病変が改善する傾向があり, 最終的に薬剤投与で治癒した 1 例が含まれていたからである。

投与頻度の高かった薬剤で具体的な「1 日最高投与量」を示すと, フルコナゾールでは 400 mg, ミコナゾールでは 1.200 mg, イトラコナゾールでは 200 mg である。

石橋分類の病期と抗真菌剤の効果を検討すると, 有効は, I 期が 100%, II 期が 82%, III 期 a が 69%, III 期 b が 42%, IV 期が 0% であった。

抗真菌剤の種類は表 5 に示したが, フルコナゾール単独投与が 24 眼(55%), ミコナゾール単独投与が 4 眼

表 6 硝子体手術の予後 (13眼)

病期	0.03未満	0.5以上
Ⅲ期 b: 0/10眼 (0%)	5/10眼 (50%)	
Ⅳ期: 2/2眼 (100%)	0/0眼 (0%)	

(9%), アンホテリシン B・シロップ単独投与が 2 眼 (5%)—10 歳の小児, フルコナゾールからイトラコナゾールへ変更されたものが 11 眼 (24%), フルコナゾールからミコナゾールへ変更されたもの, イトラコナゾールからイトラコナゾールとフルコナゾールの併用へ変更されたもの, フルコナゾールからミコナゾールへ変更され, さらにイトラコナゾールへ変更されたものが各 1 眼 (2%) であった. 投与量や投与期間が様々なため, 投与眼数の多い薬剤についてのみ有効率を示すと, フルコナゾール単独投与では 63%, フルコナゾールからイトラコナゾールへ変更されたものでは 82% が有効と判定された.

9. 硝子体手術の予後 (表 6)

抗真菌剤が無効で硝子体手術を受けた 9 眼と, 抗真菌剤の投与なしで硝子体手術を受けた 3 眼の計 12 眼における視力予後を検討した. Ⅲ期 b で手術を受けた 10 眼では, 0.03 未満はなく, 0.5 以上が 50% であった. 一方, Ⅳ期で手術された 2 眼は失明と手動弁が各 1 眼であった.

IV 考 按

まず, 背景因子について考察する. 内因性真菌性眼内炎を発生した症例の既往歴は特徴的であり¹⁾, ① 癌, 血液疾患, 大手術後など重篤な基礎疾患の存在, ② 抗癌剤, 免疫抑制剤, 抗生剤, ステロイドなどの長期・大量投与, ③ IVH や静脈留置カテーテル, ④ 真菌血症の既往があげられている.

今回の調査でも, IVH の既往と, 真菌血症の存在を示す 39℃ 以上の発熱が約 80% の症例で確認され, 悪性腫瘍術後が約 60% を占めていた. その一方で, 胃潰瘍 2 例や食意不振 1 例など, 重篤な基礎疾患が存在しない症例も少数ながら含まれていた. 胃潰瘍の 1 例はすでに駿河台日大病院内科から症例報告⁶⁾されているが, 禁食期間が長期に及ぶため IVH が施行されている. また, 全身的な薬剤投与に関しても, 抗生剤など上記 ② に示す薬剤がほとんどの症例で投与されていた. しかし, 2 例ではあるがいずれの薬剤も投与されていない症例があった. この 2 例は胃潰瘍 1 例と食意不振 1 例であり, 2 例とも IVH が施行されている. これらの症例は, たとえ重篤な基礎疾患がなくとも, IVH 施行例では内因性真菌性眼内炎が起り得ることを示していると考ええる.

今回の調査で, 本症と診断された時点での石橋分類の病期は, I 期 が 3%, II 期 が 35%, III 期 a が 30%, III 期 b

が 27%, IV 期が 5% であった. I 期は 2 眼のみで対側眼が III 期 b と IV 期の症例であり, 対側眼が正常で I 期と診断できた症例はなかった. 先に述べた内科から症例報告された胃潰瘍の 1 例⁶⁾では, 左眼の結膜充血と違和感を訴えて眼科を初診した. この時点で左眼には I 期に相当する所見があったが, 眼科の初診時診断は上強膜炎であり, I 期の診断が難しいことを示していると思われる.

次に, 石橋分類の病期ごとの治療方針について考察する.

抗真菌剤の効果を検討すると, 有効は, I 期で 100%, II 期で約 80%, III 期 a で約 70%, III 期 b で約 40%, IV 期で 0% であった. 抗真菌剤が有効であった場合の視力予後は, 0.03 未満の高度視力低下は 10% に満たず, 0.5 以上の読書可能な視力が約 80% を占めた. 0.03 未満は 2 眼であり, その原因は病変が黄斑部を侵して瘢痕を残したためであった. しかし, このような例は抗真菌剤が有効であった 29 眼中 2 眼 (7%) と低率であり, 抗真菌剤が有効であった場合の視力予後はおおむね良好であった.

問題は抗真菌剤が無効な場合の対応にあると思われる. 無効と判定されたものは計 15 眼あった. ただし, 15 眼中で抗真菌剤の極量投与を受けたにもかかわらず, 無効であったものは約半数であることはすでに述べた. 抗真菌剤が無効であった場合の最終視力は, 0.03 未満が約半数を占め, 0.5 以上は 30% 未満であった. しかし, 抗真菌剤が無効でも, III 期 b の中に硝子体手術を受けたもので 0.03 未満はなく, 半数が 0.5 以上の最終視力を得ている. 一方, IV 期に進行したか, 診断時すでに IV 期であった場合は, 手術の有無にかかわらず, すべてが手動弁以下の最終視力であった. この結果は, 硝子体手術の予後でも同様であり, III 期 b で手術を受けたものに 0.03 未満はなく, 半数が 0.5 以上であった. 一方, IV 期で手術された場合の最終視力は手動弁以下であった.

このように, 石橋分類の病期は抗真菌剤の効果, 硝子体手術を行った場合の予後を良く反映しており, 治療方針を検討するうえで有用と考えた.

石橋は病期分類を提案した論文³⁾の中で, 20 例 40 眼の自験例において, III 期 a までの 36 眼は抗真菌剤の全身投与のみで治癒したと述べている. 今回の我々の調査では, II 期の約 20%, III 期 a の約 30% で抗真菌剤が無効と判定された. 石橋の報告には抗真菌剤治療の詳細は記載されていないため, 両者の治療成績の違いの原因は不明であるが, 今回の調査で極量投与を行ったが, 無効と判定されたものは約半数であり, もし極量投与されていれば無効例が減少した可能性は否定できない.

これらの結果から, 我々は以下の治療方針が妥当と考えた. ① 内因性真菌性眼内炎の症例を石橋分類の病期に従って分類する. ② II 期と III 期 a では抗真菌剤の極量投与を行い, III 期 b へ進行したら硝子体手術を行う. ③ III 期 b では抗真菌剤の極量投与をまず試み, 抗真菌剤に

反応しなければIV期に進行する前に硝子体手術を行う。

以上であるが、今後はこの方針で治療を行った症例の長期予後を検討していきたいと考えている。また、今回は薬剤の使用説明書に記載されている1日最高投与量を2週間以上投与された場合を極量投与と判定したが、この「2週間以上」は先に挙げた文献⁵⁾に記載されている症例の経過を参考にしたものである。1日最高投与量をどの程度の期間投与するのが妥当であるかも今後の検討課題と考えている。

稿を終えるに当たり、アンケート調査にご協力いただいた日本大学医学部附属4病院と関連20病院の諸先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 石橋康久, 本村幸子, 渡辺享子: 本邦における内因性真菌性眼内炎—1986年末までの報告例の集計—. 日

眼会誌 92:952—958, 1988.

- 2) 松本聖子, 藤沢佐代子, 石橋康久, 太刀川貴子, 高沢朗子, 岡田克樹, 他: わが国における内因性真菌性眼内炎—1987~1993年の報告例の集計. あたらしい眼科 12:646—648, 1996.
- 3) 石橋康久: 内因性真菌性眼内炎の病期分類の提案. 臨眼 47:845—849, 1993.
- 4) Endophthalmitis Vitrectomy Study Group: Results of the endophthalmitis vitrectomy study. Arch Ophthalmol 113:1479—1496, 1995.
- 5) 染谷美幸, 石橋康久, 岡田克樹, 太刀川貴子, 藤沢佐代子, 高沢朗子, 他: イトラコナゾール内服による内因性真菌性眼内炎の治療. 臨眼 48:1957—1961, 1994.
- 6) 林恵三子, 野上 真, 近藤和喜夫, 奥山泰史, 加納誠, 大久保仁, 他: 中心静脈栄養施行後に内因性真菌性眼内炎を発症した一症例. 日大医学雑誌 52:287—291, 1993.