

眼科手術後に発症した角膜ヘルペス

宮嶋 聖也, 佐野洋一郎, 外園 千恵, 横井 則彦, 石野 豊, 木下 茂

京都府立医科大学眼科学教室

要 約

目的: 角膜ヘルペス非既往眼に眼科手術後, 角膜ヘルペスが発症した症例を経験したので報告する。

症例: 1992年4月から2001年11月までに当科を受診した6例(男性3例, 女性3例, 年齢は56~81歳)であった。過去の手術歴は角膜移植術5例, 白内障手術1例で, 発症誘因と臨床所見についてレトロスペクティブに検討した。手術から角膜ヘルペス発症までの期間は1.5~79か月で, 発症誘因として副腎皮質ステロイドの投与と手術創傷が考えられた。角膜ヘルペス発症時の病変は, 樹枝状角膜潰瘍2例, 地図状角膜潰瘍1例, 不整な上皮病変2例, 多発性の上皮病変1例で, 涙液 poly-

merase chain reaction (PCR) を行い全例から herpes simplex virus (HSV)-DNA を検出した。全例, アシクロピルの内服と眼軟膏で治癒した。

結論: 角膜ヘルペス非既往眼においても, 眼科手術後のステロイド使用中に角膜ヘルペスを発症することはあり, その診断には涙液 PCR が有用であると考えられた。(日眼会誌 107: 538-542, 2003)

キーワード: 角膜ヘルペス, 角膜移植術, 白内障手術, 副腎皮質ステロイド, PCR

Herpes Simplex Keratitis after Ophthalmic Surgery

Seiya Miyajima, Yoichiro Sano, Chie Sotozono

Norihiko Yokoi, Yutaka Ishino and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Abstract

Purpose: We report 6 cases of herpes simplex keratitis after ophthalmic surgery, in eyes without clinical history of herpes simplex keratitis.

Cases: These cases comprised 6 patients examined at our hospital between April 1992 and November 2001. Past operations were keratoplasty in 5 eyes and cataract surgery in 1 eye. Clinical findings and predisposing factors were evaluated retrospectively. The period between herpetic epithelial keratitis onset and ophthalmic surgery ranged from 1.5 to 79 months. Predisposing factors included corticosteroid therapy and operative wound. The herpetic epithelial lesions were dendritic ulcers in 2 eyes, geographic ulcer in 1 eye, and atypical epithelial lesions in 3 eyes; in all cases, herpes simplex virus

(HSV)-DNA was detected by polymerase chain reaction (PCR) in tear fluid. All herpetic epithelial lesions healed with oral and topical acyclovir.

Conclusions: When corticosteroids are used following ophthalmic surgery, physicians should be alert to the possibility of herpetic epithelial keratitis, even in patients with no clinical history of herpes simplex keratitis. PCR detection in tear fluid is helpful in diagnosing this disease.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107: 538-542, 2003)

Key words: Herpes simplex keratitis, Keratoplasty, Cataract surgery, Corticosteroid, Polymerase chain reaction (PCR)

I 緒 言

角膜ヘルペスの既往のない症例に眼科手術後, 角膜ヘルペスを発症することは稀であるが, 過去にはいくつかの報告^{1)~5)}が散見される。発症時には非定型的な上皮病

変を呈し診断に苦慮することがあり, その発症メカニズムについても不明な点が多い。今回, 角膜ヘルペス非既往眼に眼科手術後, 角膜ヘルペスを発症した症例を経験したので報告する。

別刷請求先: 602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 宮嶋 聖也
(平成 14 年 10 月 11 日受付, 平成 15 年 2 月 19 日改訂受理)

Reprint requests to: Seiya Miyajima, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 456 Kajii-cho, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan
(Received October 11, 2002 and accepted in revised form February 19, 2003)

表 1 全症例のまとめ

症例	年齢/性	患眼	原疾患	過去の手術	手術日	手術から角膜ヘルペス発症までの期間	ステロイド内服	使用点眼薬 (1日の点眼回数)	全身疾患	ヘルペス発症時の角膜所見	涙液 PCR での HSV-DNA 検出 (患眼/僚眼)	角膜ヘルペス発症から上皮病変治癒までの期間
1	70/男	左	水疱性角膜症	PKP	1998.06.05	47日	ベタメタゾン (4 mg 日)	0.1% デキサメタゾン (8回) オフロキサシン (4回) シクロスポリン (4回)	肺結核, 胆嚢摘出	不整な上皮病変	+/-	7日
2	56/女	左	角膜白斑	PKP	1994.12.29	79か月	なし	0.1% フルオロメトロン (2回) オフロキサシン (2回)	高血圧, 狭心症	樹枝状角膜潰瘍	+/-	3日
3	67/男	左	水疱性角膜症	PKP+ ECCE+ IOL	1998.12.29	27か月	なし	0.1% フルオロメトロン (4回) ノルフロキサシン (4回) 2% 塩酸カルテオロール (2回) 1% 塩酸ドルゾラミド (3回)	なし	樹枝状角膜潰瘍	+/-	7日
4	63/女	左	リウマチ性角膜潰瘍	LKP	2001.04.03	62日	プレドニゾロン (40 mg 日)	0.1% デキサメタゾン (4回) レボフロキサシン (4回) 塩酸セフメノキシム (4回)	RA, 肺炎, 心不全	多発性の上皮病変	+/-	7日
5	81/女	左	白内障	PEA+ IOL	2001.04.16	92日	プレドニゾロン (10 mg 日)	0.1% リン酸ベタメタゾン (4回) オフロキサシン (4回)	RA, 高血圧, 貧血	不整な上皮病変	+/-	23日
6	80/男	左	再発翼状片	翼状片切除+ KEP	2001.09.03	63日	なし	0.1% リン酸ベタメタゾン (4回) ノルフロキサシン (4回)	高血圧	地図状角膜潰瘍	+/-	7日

PKP: penetrating keratoplasty (全層角膜移植術), ECCE: extracapsular cataract extraction (白内障嚢外摘出術), IOL: intraocular lens implantation (眼内レンズ挿入術), LKP: Lamellar keratoplasty (表層角膜移植術), PEA: phacoemulsification and aspiration (水晶体乳化吸引術), KEP: keratoepithelioplasty (角膜上皮形成術), RA: rheumatoid arthritis (慢性関節リウマチ)

II 症 例

症例は、1992年4月から2001年11月までに京都府立医大眼科角膜外来を受診した角膜ヘルペスの既往のない6例(男性3例, 女性3例)で、年齢は56~81歳(平均69.5歳)であった(表1)。過去の手術歴は全層角膜移植術2例, 全層角膜移植術+白内障手術(白内障嚢外摘出術+眼内レンズ挿入術)1例, 表層角膜移植術1例, 翼状片手術+角膜上皮形成術1例, 白内障手術(水晶体乳化吸引術+眼内レンズ挿入術)1例で、発症誘因や臨床所見などについてレトロスペクティブに検討した。

角膜ヘルペスの既往のない症例における眼科手術後の角膜ヘルペスの発症頻度は、全層角膜移植術が0.70% (3/427例), 表層角膜移植術が1.47% (1/68例), 角膜上皮形成術が1.04% (1/96例)で、手術から角膜ヘルペス発症までの期間は1.5~79か月(平均19.1か月)であった。全例に術後拒絶反応, 術後炎症, 全身疾患(慢性関節リウマチ2例)の治療のため副腎皮質ステロイド(ステロイド)が使用され, その内訳は, ステロイド全身投与+0.1%リン酸ベタメタゾンあるいは0.1%デキサメタゾン点眼3例, 0.1%リン酸ベタメタゾン点眼1例, 0.1%フルオロメトロン点眼2例であった。症例1

は全層角膜移植術後に拒絶反応が起きたため, ステロイド内服と点眼を強化していた。症例4は慢性関節リウマチによる間質性肺炎の治療のため, 症例5は慢性関節リウマチの治療のため, 内科からプレドニゾロン内服が投与されていた。ステロイド点眼の投与期間については, 症例1は拒絶反応が起きてから22日間使用し, それ以外の症例は術後から継続して使用していた。角膜ヘルペス発症時の病変は, 樹枝状角膜潰瘍2例, 地図状角膜潰瘍1例, 不整な上皮病変2例, 多発性の上皮病変1例であった(図1)。

シルマ試験紙で採取した両眼の涙液を polymerase chain reaction (PCR) 法で検討し, 全例の患眼から herpes simplex virus (HSV)-DNA を検出した。しかし, 僚眼の涙液からはいずれも HSV-DNA は検出しなかった。DNA 精製と PCR の方法は以前報告⁶⁾した通りで, 以下にその概略を示す。シルマ試験紙に採取した涙液を 100 μl の滅菌超純水を入れたマイクロチューブに入れ攪拌した後, 100 μg/ml プロテインナーゼ K, 0.5% ドデシル硫酸ナトリウム, 1 mM エチレンジアミン四酢酸を含む 10 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.8) を加え, 全量を 500 μl にした。その溶液を 55°C で 3 時間インキュベートし, フェノール/クロロホルム抽出をした。グリコー

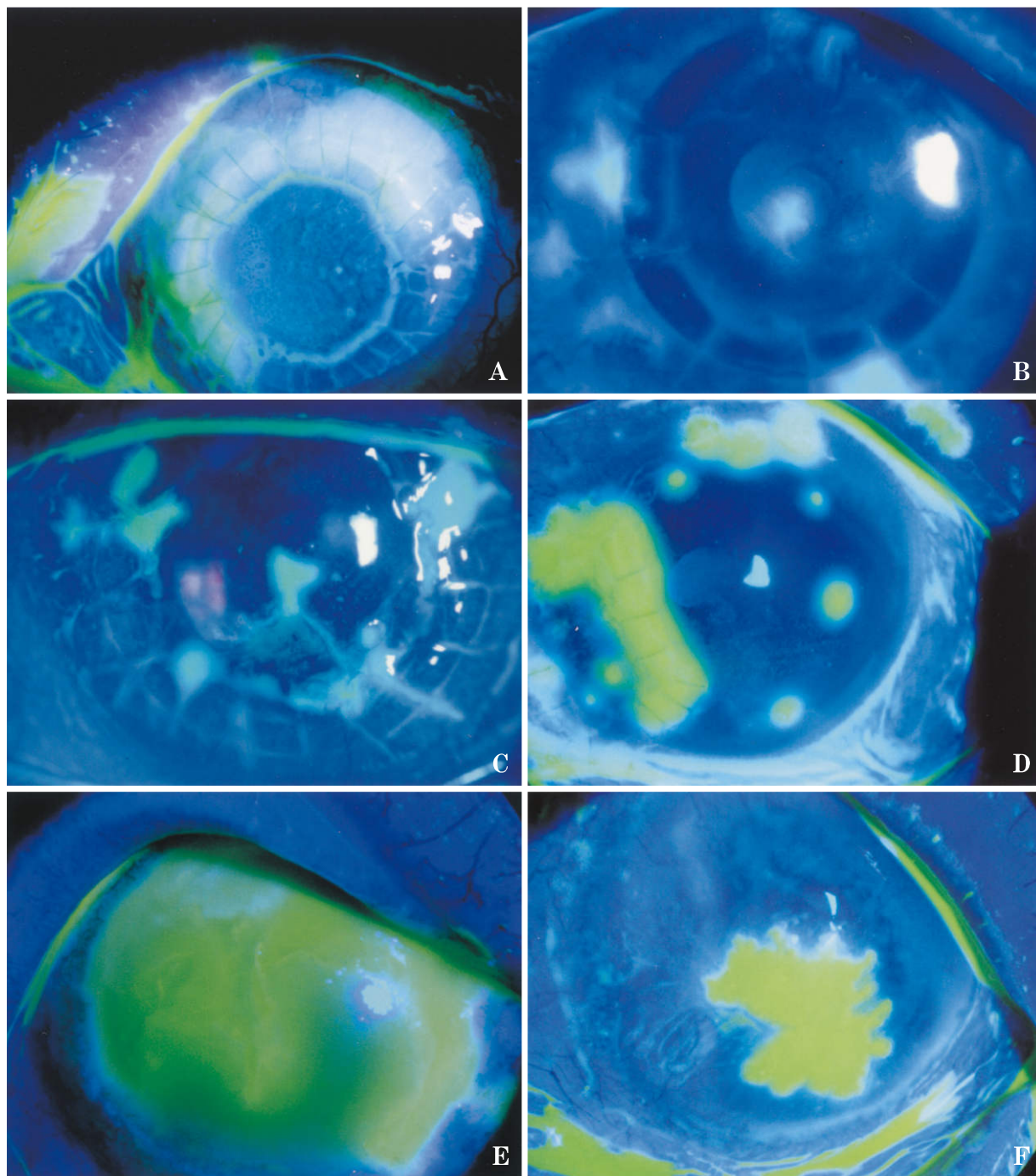


図 1 角膜ヘルペス発症時の病変.

A: 症例 1. 不整な上皮病変, B: 症例 2. 樹枝状角膜潰瘍, C: 症例 3. 樹枝状角膜潰瘍,
D: 症例 4. 多発性の上皮病変, E: 症例 5. 不整な上皮病変, F: 症例 6. 地図状角膜潰瘍

ゲンを加えた後, DNA をエタノール沈殿させ, 10 μ l の滅菌超純水で溶解した. PCR 反応は, 1 μ l の各 DNA サンプルに 24 μ l の PCR 反応液(10 mM トリス塩酸緩衝液(pH 8.3), 50 mM 塩化カリウム, 1.5 mM 塩化マグネシウム, 0.01% ゼラチン), 80 μ M デオキシヌクレオシド三リン酸, 5 pmol オリゴヌクレオシドプライマー, 1.25 U Taq ポリメラーゼを添加し行った. センスプライマーとアンチセンスプライマーは HSV ゲノムの DNA ポリメラーゼの遺伝子領域(142 base pair)の

5'-ATCCGAACGCAGCCCCGCTG, 5-TCTCCGTCC-AGTCGTTTATCTTCを使用した. さらに, ミネラルオイルを 50 μ l 加えてサーマルサイクラー(パーキンエルマー, 米国)に入れ, 熱変性(94°C, 1 分間), アニール(55°C, 1 分間), 伸長反応(72°C, 1 分間)を 30 サイクル行った. 増幅した DNA サンプル(7 μ l)を 1.5% アガロースゲルで電気泳動後, エチジウムブロミドで染色し, バンドを検出した. この増幅したバンドが HSV に特異的であるかを確認するため, サザンブロットイン

グも施行した。

角膜ヘルペスはアシクロビルの内服と眼軟膏により、1例を除き1週間以内に速やかに治癒した。その1例も治療開始23日後に角膜潰瘍は消失した。全例、視力低下や角膜混濁などの後遺症はなかった。

III 考 按

角膜ヘルペスの既往のない眼に、眼科手術後のステロイド使用中に角膜ヘルペスが発症した。一般に角膜ヘルペスの発症は紫外線、発熱、外傷やストレスなどが誘因となると考えられているが、手術後のステロイド使用によりその発症頻度は高くなる⁷⁾。今回は眼科手術、特に角膜移植術が行われた症例が5例あったため眼表面は外科的侵襲を受け、さらに、長期あるいは多量のステロイド内服や点眼が使用されたので、角膜ヘルペスを発症した可能性が高い。しかし、このような症例は稀で、同様な病態でステロイド治療を受けていても角膜ヘルペスを発症しない症例が大多数である。角膜ヘルペス発症には、個々の症例における何らかの素因や免疫異常が関与していることが推察される。

角膜ヘルペスの既往のない眼に、眼科手術後に角膜ヘルペスが発症したという報告は国内外でみられる。上皮型角膜ヘルペスは三叉神経節に潜伏感染していたHSVが何らかの誘因で活性化され、三叉神経の軸索流によって角膜上皮に達して病変を起こすとされている⁹⁾ので、角膜移植後に角膜ヘルペスが起きたときは発症部位が宿主側か移植片側かでその発症メカニズムを2つに分けて考える必要がある。宿主側であれば、眼科手術や術後治療が誘因となり宿主に潜伏感染していた角膜ヘルペスが再活性化すると推察できる。移植片側の場合、周辺部で切断された三叉神経が移植片上皮に再生・伸長するには1~2年かかる¹⁰⁾ため、角膜ヘルペスの発症には三叉神経の再生が密接に関与している。つまり、発症部位が移植片周辺部の場合は術後早期に起きることもあるが、中心部の場合は三叉神経が再生・伸長した角膜移植1~2年以後に発症すると考えられる。しかし、donor角膜に潜伏感染していたHSVが活性化され、全層角膜移植後に角膜ヘルペスが発症したという報告⁵⁾¹¹⁾もあるので、donor角膜にHSVが潜伏感染していた可能性も否定できない。今回の全層角膜移植後に移植片中心部に角膜ヘルペスが発症した症例2,3では、ともに術後2年以上の長期を経過して発症しているので、三叉神経が再生・伸長した後に起きた可能性が高い。いずれにせよ、その発症メカニズムについてはまだ不明な点が多いので、今後の研究による解明が望まれる。その他、photokeratectomy (PRK) や laser *in situ* keratomileusis (LASIK) などのエキシマレーザーによる角膜屈折矯正術後に角膜ヘルペスが再発しやすいとの報告^{12)~14)}もあるので、健常眼においても角膜に外科的侵襲を与えることは、角膜

ヘルペス発症の誘因となり得る。同様に症例5のような白内障手術による角膜侵襲であっても、条件がそろえば角膜ヘルペスが発症する可能性はある。

発症誘因としては上記の手術創傷に加えて、術後拒絶反応、術後炎症、全身疾患(慢性関節リウマチ2例)の治療のために使用したステロイドの内服や点眼が挙げられる。角膜ヘルペス発症時に使用していた点眼は、いずれの症例においても複数種類あったが、全例に共通して使用され、感染症を誘発するステロイド点眼が発症誘因として最も考えられる。症例2や3のような低濃度ステロイド点眼使用時にも、角膜ヘルペスが発症する可能性もあるので注意が必要である。また、慢性関節リウマチなど全身的な免疫異常のある場合はさらに角膜ヘルペスの発症頻度は増すと考えられる。しかし、眼科手術後のステロイド使用は不可欠であるため、ステロイド投与時には角膜ヘルペス非既往眼であっても角膜ヘルペスの発症を念頭においた経過観察が求められる。

角膜ヘルペス発症後の治療はアシクロビルの内服と眼軟膏で、1例を除いて1週間以内に速やかに治癒した。角膜移植術後眼では角膜ヘルペス発症は移植片不全の原因となるため、早期の診断、治療が必要である。今回の症例ではいずれも早期に治癒できたため、視力低下や角膜混濁などの後遺症はなかった。

角膜ヘルペス非既往眼における眼科手術後の角膜ヘルペスは非定型的角膜病変を呈し、診断が困難であることが多い⁴⁾。今回の症例でも、不整な上皮病変2例、多発性の上皮病変1例と非定型的上皮病変が6例中3例あった。角膜ヘルペスの確定診断にはHSVの分離同定が最も信頼性が高いが、分離同定には2~14日を要し初期治療には適していない。一方、涙液や前房水のPCRは少量の検体であっても検出率が高く短時間で結果が得られるので、非定型的上皮病変の診断には非常に有用である^{6)15)~17)}。今回の症例はいずれも涙液PCRにおいて患眼はHSV-DNA陽性で、僚眼は陰性であった。角膜のヘルペス感染を全身感染の中の一つの病変として考えると、二つの異なる部位から検体を採取して一方のみがHSV-DNA陽性であるときは、その部位にヘルペス感染が起きている可能性が高い。しかし、上皮型角膜ヘルペスの診断については、眼ヘルペス感染症研究会がHSVの分離同定を確定診断とし、PCRによるウイルスDNAの証明は補助診断と提唱している¹⁸⁾ので、非定型的病変を呈する角膜ヘルペスの診断には、涙液PCRの結果のみだけでなく臨床所見と種々の検査結果を合わせて総合的に判断する必要がある。

角膜ヘルペス非既往眼においても、眼科手術後のステロイド使用中に角膜ヘルペスを発症することはあるので、注意深い経過観察が必要である。また、発症時には非定型的な上皮病変を呈することもあるので、その迅速な診断には涙液PCRによるHSV-DNA同定が有用で

あると考えられた。

文 献

- 1) **Beyer CF, Byrd TJ, Hill JM, Kaufman HE** : Herpes simplex virus and persistent epithelial defects after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 109 : 95—96, 1990.
- 2) **Mannis MJ, Plotnik RD, Schwab IR, Newton RD** : Herpes simplex dendritic keratitis after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 111 : 480—484, 1991.
- 3) **Beyer CF, Hill JM, Byrd TJ, Kaufman HE** : Herpes simplex dendritic keratitis after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 112 : 355—356, 1991.
- 4) 切通 洋, 井上幸次, 根津永津, 趙 容子, 下村嘉一, 姚 玉峰 : 角膜移植後拒絶反応治療中に発生した非定型的上皮型角膜ヘルペスの1例. *あたらしい眼科* 11 : 1923—1925, 1994.
- 5) **Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ, Rijnveld WA, Beekhuis WH** : Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 104 : 648—652, 1997.
- 6) **Koizumi N, Nishida K, Adachi W, Tei M, Honma Y, Dota A, et al** : Detection of herpes simplex virus DNA in atypical epithelial keratitis using polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol* 83 : 957—960, 1999.
- 7) 木村内子, 矢野真知子, 水落笙子, 中蔵信一, 谷島輝雄 : 角膜移植眼における角膜ヘルペスの発症. *あたらしい眼科* 1 : 669—671, 1984.
- 8) **Beyer CF, Arens MQ, Hill JM, Rose BT, Hill GA, Lin DT** : Penetrating keratoplasty in rabbits induces latent HSV-1 reactivation when corticosteroids are used. *Curr Eye Res* 8 : 1323—1329, 1989.
- 9) **Nesburn AB, Cook ML, Stevens JG** : Latent herpes simplex virus. Isolation from rabbit trigeminal ganglia between episodes of recurrent ocular infection. *Arch Ophthalmol* 88 : 412—417, 1972.
- 10) 木下 茂, 大園澄江, 浜野 孝, 下村嘉一, 西田輝夫, 真鍋禮三 : 角膜移植片の知覚回復について. *臨眼* 39 : 466—467, 1985.
- 11) **Cockerham GC, Krafft AE, McLean IW** : Herpes simplex virus in primary graft failure. *Arch Ophthalmol* 115 : 586—589, 1997.
- 12) **Pepose JS, Laycock KA, Miller JK, Chansue E, Lenze EJ, Gans LA, Smith ME** : Reactivation of latent herpes simplex virus by excimer laser photokeratectomy. *Am J Ophthalmol* 114 : 45—50, 1992.
- 13) **Dhaliwal DK, Barnhorst DA Jr, Romanowski E, Rehkopf PG, Gordon YJ** : Efficient reactivation of latent herpes simplex virus type 1 infection by excimer laser keratectomy in the experimental rabbit ocular model. *Am J Ophthalmol* 125 : 488—492, 1998.
- 14) **Davidorf JM** : Herpes simplex keratitis after LASIK. *J Refract Surg* 14 : 667, 1998.
- 15) **Yamamoto S, Shimomura Y, Kinoshita S, Nishida K, Yamamoto R, Tano Y** : Detection of herpes simplex virus DNA in human tear film by the polymerase chain reaction. *Am J Ophthalmol* 117 : 160—163, 1994.
- 16) **Tei M, Nishida K, Kinoshita S** : Polymerase chain reaction detection of herpes simplex virus in tear fluid from atypical herpetic epithelial keratitis after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 122 : 732—735, 1996.
- 17) 熊倉重人, 箕田 宏, 薄井紀夫, 関 文治, 村松隆次, 白井正彦 : 角膜ヘルペスの再発により重篤な経過をたどったトリプル手術の1例. *眼臨* 91 : 713—717, 1997.
- 18) 下村嘉一(眼ヘルペス感染症研究会) : 上皮型角膜ヘルペスの新しい診断基準. *眼科* 44 : 739—742, 2002.