

急性期アcantアメーバ角膜炎の重症化に関する自験例の検討

平野 耕治

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院眼科

要 約

目的：アcantアメーバ角膜炎の重症化に至る要因を検討する。

方法：2005 年から 2009 年までに当院で経験したアcantアメーバ角膜炎急性期症例の重症度を、診断時での臨床病期によって初期の段階の軽症と、移行期および完成期の重症とに分けて、症状自覚から診断までの期間、年齢、性別、診断に至るまでの副腎皮質ステロイド点眼の有無など背景の要因との関連を検討した。

結果：41 例 44 眼のうち軽症は 32 例 33 眼、重症は 10 例 11 眼に認められた。症状自覚からの平均罹病期間はそれぞれ 19.8 日、15.1 日、平均年齢は 25.2 歳および 40.4 歳であり、副腎皮質ステロイド点眼使用の割合

は 36.4% に対して 72.7% であった。

結論：アcantアメーバ角膜炎の一部に進行の急速なタイプがあり、重症例における症状自覚から診断までの平均期間を短縮していた。急速に進行して重篤な臨床像を呈してくる要因として加齢と診断前の副腎皮質ステロイド点眼が挙げられる。(日眼会誌 115 : 899—904, 2011)

キーワード：アcantアメーバ角膜炎、症状自覚からの罹病期間、年齢、副腎皮質ステロイド点眼、急速進行

Factors which Affect the Progression and Severity of *Acanthamoeba* Keratitis

Koji Hirano

Department of Ophthalmology, Ban-Buntane Hotokukai Hospital, School of Medicine, Fujita Health University

Abstract

Purpose : To detect factors which affect the severity of *Acanthamoeba* keratitis.

Methods : Patients diagnosed as having *Acanthamoeba* keratitis in our hospital from 2005 to 2009 were divided into two groups according to the severity i. e., mild and severe. The days needed for the diagnosis, age, sex and the application of topical steroids were analyzed in each group.

Results : Forty-four eyes of 41 patients were involved ; 33 eyes were diagnosed as mild and 11 eyes as severe types of *Acanthamoeba* keratitis. The average number of days from the initial symptoms was 19.8 in the mild and 15.1 in the severe type, and the average ages were 25.2 and 40.4 respectively. Topical steroids before the diagnosis of *Acanthamoeba*

keratitis were applied in 72.7% of the severe cases and in 36.4% of the mild cases.

Conclusion : The severity of *Acanthamoeba* keratitis was not directly related to the period from the initial symptoms, instead, some patients showed a rapid progression. Older age and the application of topical steroids before the diagnosis should be considered in rapidly progressive *Acanthamoeba* keratitis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 899—904, 2011)

Key words : *Acanthamoeba* keratitis, The period from the initial symptom, Age, Topical steroids, rapid progression

I 緒 言

アcantアメーバ角膜炎(*Acanthamoeba* keratitis : AK)は1980年代、90年代を通じてそれほど頻度の高い

疾患とは位置づけられていなかった¹⁾が、今世紀初頭から米国で急増しているとの報告が相次いでいる^{2)~5)}。本邦でも2005年前後から本症の急増があり^{6)~9)}、減少に転じないまま現在に至っている。

別刷請求先：454-8509 名古屋市中川区尾頭橋3-6-10 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院眼科 平野 耕治

(平成22年11月1日受付，平成23年4月12日改訂受理) E-mail : kojihira@fujita-hu.ac.jp

Reprint requests to : Koji Hirano, M.D. Department of Ophthalmology, Ban-Buntane Hotokukai Hospital, School of Medicine, Fujita Health University, 3-6-10 Otohobashi, Nakagawa-ku, Nagoya 454-8509, Japan

(Received November 1, 2010 and accepted in revised form April 12, 2011)



図1 対象症例の病期。

- a : 初期. 20歳女性, 右眼. 角膜中央部を中心に上皮から実質浅層にかけてびまん性の混濁がみられ, 耳側に放射状角膜炎の像が観察される.
 b : 移行期. 53歳女性, 右眼. 角膜中央部に輪郭の不明瞭な強い混濁がある.
 c : 完成期. 32歳女性, 右眼. 角膜中央部に輪郭のはっきりした膿瘍がみられる.

我々の施設では2007年にAKの急増がみられ, 以来数多くの症例を経験してきた. 軽症から重症まで, 多数の症例の経過を観察してみると, AKが初期から移行期, 完成期に至る過程は症例によって異なっており, 一定の時間経過だけで論じられるものではないように思われる. むしろ, 重症例の中には急速に悪化してくるタイプが含まれていて, その背景には時間経過以外の他の要因があると考えられる.

今回は2005年から2009年までの5年間に経験したAK症例を急性期の病期分類をもとに軽症と重症に分け, 症状を自覚してから診断までの推定罹病期間を比較した. また年齢, 性別, 診断に至るまでの副腎皮質ステロイド点眼の有無など, 重症の臨床像を示した背景の要因を検討してみた.

II 対象と方法

対象は2005年から2009年までの5年間に藤田保健衛生大学坂元種報徳會病院(以下, 当院)において急性期のAKと診断された症例である. これらの症例を, AKと診断された時点での細隙灯顕微鏡による所見から, 石橋分類¹⁰⁾, 塩田分類¹¹⁾, および日本眼感染症学会「感染性角膜炎診療ガイドライン」(2007年)¹²⁾にしたがって, 初期と完成期に分けた. 「移行期」については, 名称やその状態について意見の分かれるところがあり, ガイドラインにも明確に記載されていないため, 本研究では両者のいずれにも合致しない, すなわち両者の移行段階と考えられる病像を示したものをすべて移行期とした. 急性期AKの重症化にかかわる要因の検討のため, この臨床病期から初期は軽症, 移行期~完成期を重症と分類して, 各々について年齢, 性別, 診断前の副腎皮質ステロイド点眼治療の有無, 充血・疼痛・霧視などの症状を自覚してから当科でAKと診断されるまでの時日を推定罹病期間として比較した. また, 受診年ごとにAKと診断された症例数と重症例の割合の動向を調査した.

AKの診断は, 病変部の搔爬を行い, 得られた搔爬物

を当院臨床検査部において直接鏡検ないし培養して, アカントアメーバが検出されれば本症と確定した. ただし, 病巣からアカントアメーバが検出されなくても, あるいは病巣搔爬を行っていない症例についても, 細隙灯顕微鏡検査で放射状角膜炎, 角膜上皮および上皮下の点状ないし斑状の混濁をみるなど, 本症に特徴的な所見を示し, 下に示す治療に対して緩徐ながら軽快していくという, 治療経過から本症と矛盾のない症例についてはこれをAKと診断した. 一部の症例については持参したコンタクトレンズの保存液の培養によってアカントアメーバの存在を確認している.

なお, 当院でのAK治療は0.1%フルコナゾール(フルゾナル[®]), 0.02% クロロヘキシジングルコン酸塩(マスキ水[®])の1時間おき点眼による治療を原則としている. 重症例には週2, 3回の病巣搔爬, ピマリシン眼軟膏の使用, さらにイトラコナゾール(イトリゾール[®])内服, 前房所見によっては1%アトロピン硫酸塩点眼を行っている. また, 混合感染の予防のために抗菌薬の点眼を併用することもあるが, 全例には行っていない.

推定罹病期間と重症度, 年齢と重症度についてのデータ解析にはJMP9.0(SASインスティテュートジャパン社, 東京)を使用し, t検定により関連性を検討した. 有意水準は5%とした.

III 結果

1. 対象症例と病期の推移(図1, 図2)

2005年1月から2009年12月までの5年間に当院でアカントアメーバ角膜炎と診断された患者は41例44眼. 全例紹介患者である.

44眼中26眼は病巣の搔爬によって得られた検体から直接鏡検あるいはアカントアメーバの培養同定ができたことによりAKと診断された. 12眼では検体の塗抹, 培養によってもアカントアメーバは検出されなかったが, 2眼でコンタクトレンズの保存液からアカントア

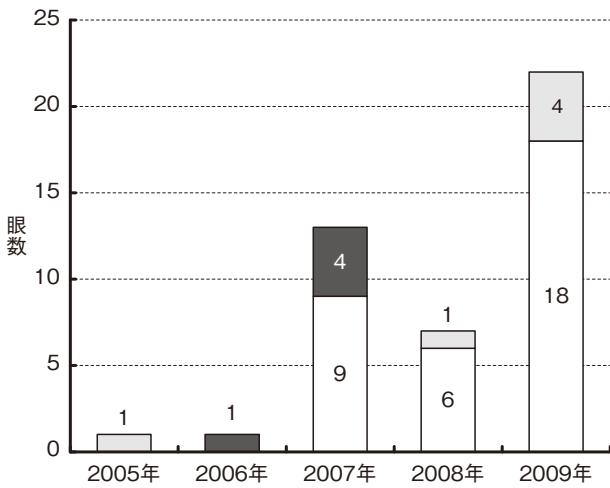


図 2 受診年ごとのアカントアメーバ角膜炎の罹患眼数と臨床病期。

2007 年に急増がみられた。この年に 4 眼のアカントアメーバ角膜炎完成期を経験して以来、完成期に至る重症例を経験していない。2008 年、2009 年では初期の症例が多くなっている。

□：初期，▨：移行期，■：完成期，グラフ中の数字は各病期の眼数を示す。

メーバが分離培養されている。6 眼は搔爬を行っていない。

初期(図 1 a)は 32 例 33 眼，本研究での定義による移行期(図 1 b)は 6 例 6 眼，完成期(図 1 c)が 4 例 5 眼に認められた。両眼発症例が 3 例あり，両眼ともに初期像を呈したもの，完成期の像を呈したものが各 1 例，右が初期で左が移行期を示したものが 1 例であった。今回の検討は症例ごとでなく，罹患眼ごとの解析を行った。

図 2 に受診年ごとにみた罹患眼数と各病期の眼数の推移を示す。2007 年に急増がみられた後，2008 年，2009 年と，多くの AK を経験しているが，2008 年以降は重症例(移行期および完成期)の割合が減少している。AK 急増のみられた 2007 年の重症例 4 眼はいずれも完成期の像を示していたが，2008 年の 1 眼，2009 年の 4 眼は重症でも移行期の段階にとどまっていた。

本研究では臨床分類を重症度に置き換えての調査であるため，軽症が 32 例 33 眼，重症 10 例 11 眼での検討をしている。

2. 発症からの経過日数(推定罹病期間)と診断時の病期

発症からの経過日数は全 44 眼で平均値±標準偏差：18.6±14.5 日(2~75 日)。各病期では軽症 19.8±16.7 日(2~75 日：n=33)，重症 15.1±4.8 日(7~22 日：n=11)であり，平均で見ると，発症から当院で AK と診断されるまでの推定罹病期間は重症例の方が短かったが，t 検定では両群の推定罹病期間に差は認められなかった(p=0.155)。

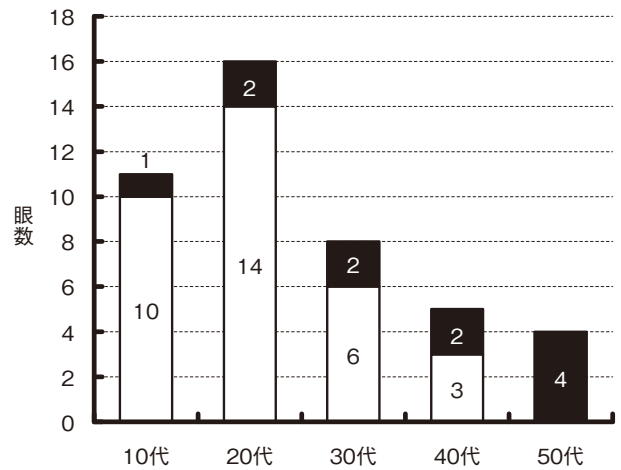


図 3 年代と病期。

年齢層が高くなるにつれて重症の臨床像を示した罹患眼が多くなっていった。

□：軽症，■：重症，グラフ中の数字はそれぞれの眼数を示す。

3. 性別

44 眼全体では女性の AK は 26 眼(59.1%)，軽症の 33 眼では 19 眼(57.6%)，重症では 11 眼中 7 眼(63.6%)で，今回の検討では，AK の重症度には性別によつての明らかな差異はみられなかった。

4. 年齢と病期(図 3)

44 眼全体の平均年齢は 29.0±11.8 歳(13~55 歳)であった。軽症 33 眼の平均年齢は 25.2±8.6 歳(13~46 歳)，重症 11 眼は 40.4±13.7 歳(18~55 歳)，t 検定では p=0.0045 で，重症の臨床像を示していた方の平均年齢が高かった。また，図 3 に示すように 40 代，50 代の年齢層では重症が多かった。

5. 使用していたコンタクトレンズ(図 4)

1 例 1 眼を除いた 40 例 43 眼で AK 発症前にコンタクトレンズ(contact lens：CL)の装用があった。図 4 に発症直前に使用していた CL の種類とその比率を軽症と重症で比較して示す。

軽症ではほとんどがソフト系のコンタクトレンズのユーザーに発症していた。特に 2 週間頻回交換型ソフトコンタクトレンズのユーザーでの発症例が多かった。重症では酸素透過性ハードコンタクトレンズ(rigid gas permeable：RGP)のユーザーに発症した例も多くみられた。

一方，RGP のユーザーでの発症例 4 例 5 眼を調べてみると，48 歳，53 歳，54 歳の両眼，55 歳で，いずれも女性であり，グループとして偏りがあった。

6. 診断前の副腎皮質ステロイド点眼(図 5)

44 眼中 20 眼で AK と診断される前にベタメタゾンリン酸エステルナトリウムないしフルオロメトロン点眼治療が行われていた。使用されていた割合は軽症で 33 眼中 12 眼(36.4%)，重症で 11 眼中 8 眼(72.7%)，重症

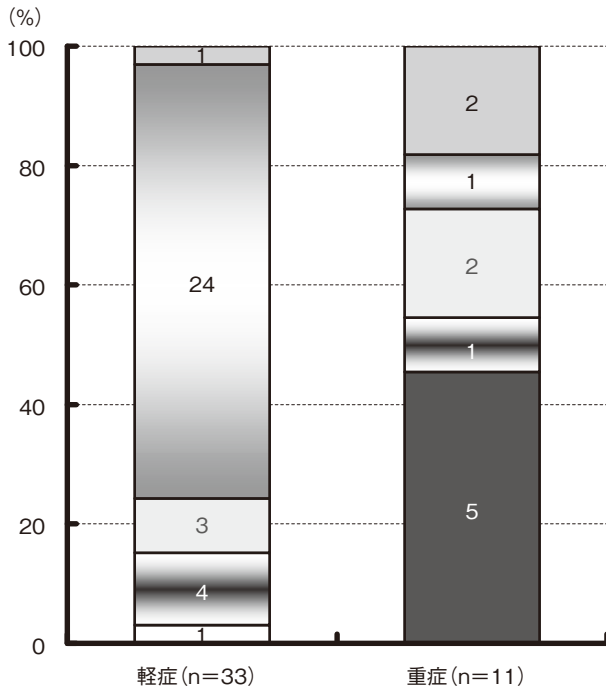


図 4 発症前に使用していたコンタクトレンズ.

■: 1か月頻回交換型ソフトコンタクトレンズ, □: 2週間頻回交換型ソフトコンタクトレンズ, □: 1日使い捨てコンタクトレンズ, □: 従来型ソフトコンタクトレンズ, ■: 酸素透過型ハードコンタクトレンズ, □: 非ユーザー.
 グラフ中の数字はそれぞれの眼数を示す.

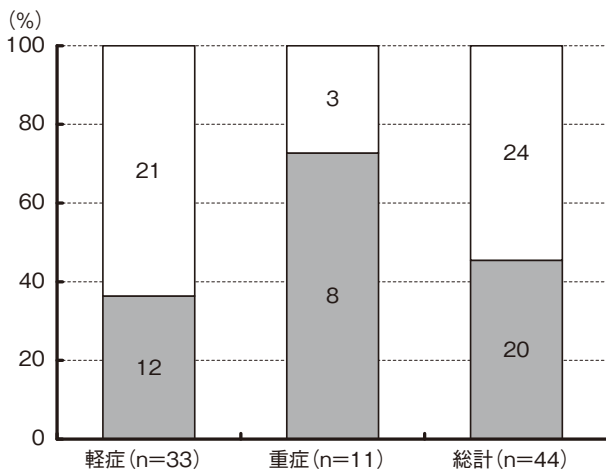


図 5 診断確定前の副腎皮質ステロイド点眼使用状況と重症度.

重症例の方が診断以前に副腎皮質ステロイド点眼を行っていた割合が高かった.
 □: 診断確定前の副腎皮質ステロイド点眼使用なし, ■: 同有, グラフ中の数字はそれぞれの眼数を示す.

の中では完成期と診断された6眼中6眼(100%)で副腎皮質ステロイド点眼が行われていた.

診断前の副腎皮質ステロイド点眼の使用については、2007年では13眼中8眼(61.5%)に、2008年は7眼中4

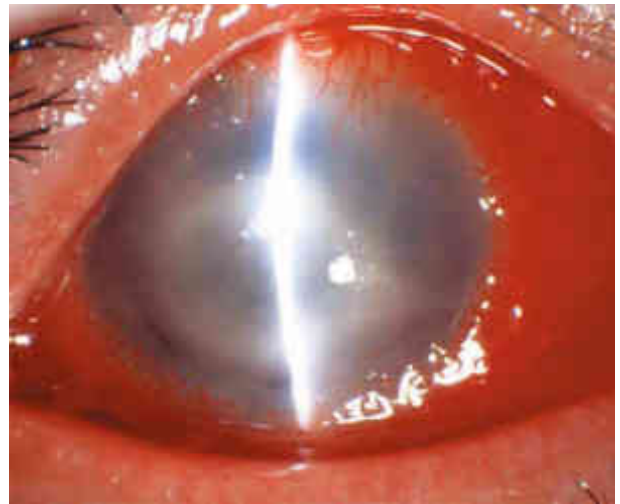


図 6 急速に進行した症例の初診時所見.
 左眼角膜中央部に白色輪状の膿瘍があり、強い充血がみられた.

眼(57.1%), 2009年には22眼中7眼(31.8%)と、年々その割合が減少してきている.

7. その他の要因

AK罹患の44眼全体では、最初に症状を自覚した季節としては6月と10月にそれぞれ8眼、8月に7眼を経験し、夏から秋にかけての発症が多かったが、移行期以降の重症例では特に季節差はなかった. 罹患眼の左右については病期ごとに違いはみられなかった. また、CLの処方された医療機関の種別とレンズのケア、保存容器の洗浄などについては約半数例での聴取にとどまったため臨床病期との比較はできなかった.

8. 治療経過

今回検討の対象となった41例44眼で、転居、自己中断などにより十分な経過観察ができなかった症例を除いた37例40眼の平均治療期間は98.7±54.3日. この中で今回の検討での初期(軽症)で抗アカントアメーバ治療を開始し得たもの30眼は78.7±33.6日、移行期~完成期の重症10眼では158.9±59.8日を要していた.

9. 症例

代表的な症例として、急速に進行した完成期の1例の経過を示す.

55歳女性.

主訴: 眼痛, 視力低下.

初診: 2007年4月3日.

現病歴: 2007年3月28日、左の霧視と充血、疼痛を自覚し近医眼科を受診. 左の点状表層角膜炎を指摘され、抗菌薬点眼、アシクロピル眼軟膏による治療が行われたが角膜混濁と結膜充血が強くなってきたため、当科を紹介された. なお、アレルギー性結膜炎があり、同年3月初旬から抗アレルギー薬点眼に加え、0.1%フルオロメトロン点眼を行ってはいしたが、角膜炎発症後はこ

れらを中止している。RGP のユーザーであり、保存容器は毎日水道水で洗浄を行っていたとのことである。

初診時所見(図 6)：視力は右 0.03(0.6×-18.0 D○cyl -2.5 D Ax 180°), 左手動弁(矯正不能)。左眼角膜中央部には白色調で輪状の膿瘍があり、膿瘍部分の上皮が欠損していた。結膜は浮腫と強い充血を認め、強膜炎の併発が推察された。既に角膜穿孔があったと考えられ、前房は浅かったが、角膜混濁のため前房所見の詳細は不明であった。

経過：所見から AK の完成期で強膜炎を伴ったタイプと診断し、0.2% フルコナゾール、0.02% クロルヘキシジングルコン酸塩の 1 時間おき左点眼、1% アトロピン硫酸塩の左 1 日 1 回点眼による治療を行った。点眼治療と並行し、1 日ないし 2 日おきに病巣搔爬を行った。初回搔爬の検体からアcantアメーバが培養同定されている。同じ検体で一般細菌および真菌の培養を行ったが、陰性であった。搔爬は 17 回に及び、治療開始後 70 日目までアcantアメーバが培養で検出されていたが、細菌および真菌は検出されていない。治療開始 4 か月で左角膜は癍痕化した形で炎症は鎮静化した。眼球は萎縮し、視力は光覚弁となった。

IV 考 按

1993 年 Bacon ら¹³⁾は、AK の治療において発症 1 か月以内の診断と治療開始が予後を分けるとし、早期診断の有用性を報告している。一方、佐伯ら⁸⁾は AK の中でも、早期に病状悪化の経過をたどるものがあることを指摘している。実際に、今回経験した 41 例 44 眼の中にも、提示した症例のように症状を自覚してから 7 日目の時点で、既に角膜中央部の膿瘍を呈し、強膜炎を伴って、予後不良が予測されたもの^{14)~16)}があった。

ここで、移行期以降の重症に至った 11 眼をみると、充血、疼痛、霧視などの症状を自覚してから 7~22 日、平均 15.1 日で移行期~完成期の所見での診断に至っており、きわめて速い進行を示している。Bacon ら¹³⁾に報告されているような、90 年代までの AK 症例での完成期をみる過程に較べて、当科で経験した重症例は非常に速い進行を示していた。すなわち、AK の一部には急速に進行するタイプがあり、近年当科でみられた AK でも重症の臨床像を呈したのものにはこのタイプのものが多いようであった。

2000 年代初頭からの AK の急増という現状を受けて、能美ら⁶⁾は 2005 年以前と 2006 年以後、石橋⁷⁾は 2001 年以前と 2002 年以後の AK の臨床像に違いがあるとの報告をしている。これらの報告の中で、近年の症例では、臨床病期では初期で本症と診断されることが多くなり、完成期に至る例が少なくなってきていると述べられている。当院でも、2007 年に 4 眼を経験して以来完成期に至った例をみていない。これは AK という疾患の病像

が変化してきた可能性も考えられるが、むしろ疾患の急増を受けて、AK が眼科医の間で広く知られてきたことによると思われる。そのため発症から早い時期に専門の医療機関に紹介されてくるようになった結果、初期の AK が多くなり、それでも完成期に至っている重症例には、相対的に急速進行型のものが増えてきていると考えられる。

今回の検討では、重症の状態では AK の診断がついた症例の方が、診断前に副腎皮質ステロイド点眼が行われている割合が高かった。また、平均年齢も重症例の方が高かったことと併せて考えてみると、加齢と副腎皮質ステロイド点眼による防禦機能の低下が AK の重症化あるいは急速な進行の背景にあると考えられる。

使用していた CL については、重症の症例で RGP が多かった。ただし、年齢、使用していた CL、副腎皮質ステロイド点眼の要因は重なる場合も多くなっている。例えば、4 例 5 眼の RGP のユーザーはいずれも 40 代および 50 代の女性であり、4 眼に副腎皮質ステロイドの点眼が行われていた。年齢層によって使用する CL の種類が異なる傾向もあるため、危険因子としての評価は慎重にすべきであろう。なお、AK を発症した RGP のユーザーに聞き取りを行ったところ、いずれも多目的溶剤(multi purpose solution : MPS)の使用経験がないとのことであり、当院でみられた AK 急増には MPS の関与²⁾¹⁷⁾だけでなく、他にも何らかの要因がある可能性がある。

今回の検討で、急性期の AK の重症化する要因として、年齢と副腎皮質ステロイド点眼の関与が挙げられた。当院で経験した AK 症例に関していえば、診断前に副腎皮質ステロイド点眼が用いられている例は年々減ってはきているが、AK を重症化させないためにも、CL のユーザーで鑑別の難しい角膜炎ないし角膜潰瘍をみた場合、原因が特定されるまでは、副腎皮質ステロイドの点眼は控えるべきであろう。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) 太刀川貴子, 石橋康久, 藤沢佐代子, 高沢朗子, Aung Kyaw Nyunt, 宮永嘉隆: アメーバ性角膜炎—本邦における報告例の検討—. 日眼会誌 99: 68—75, 1995.
- 2) Thebpatiphat N, Hammersmith KM, Rocha FN, Rapuano CJ, Ayres BD, Laibson PR, et al: *Acanthamoeba* keratitis. A parasite on the rise. *Cornea* 26: 701—706, 2007.
- 3) Joslin CE, Tu EY, McMahon TT, Passaro DJ, Stayner LT, Sugar J: Epidemiological characteris-

- tics of a Chicago-area *Acanthamoeba* keratitis outbreak. *Am J Ophthalmol* 142 : 212—217, 2006.
- 4) Sansanayudh W, Cevallos V, Porco TC, Margolis TP, Lietman TM, Acharya NR : *Fusarium* and *Acanthamoeba* keratitis : Can a single center detect outbreaks? *Br J Ophthalmol* 92 : 720—721, 2008.
 - 5) Acharya NR, Lietman TM, Margolis TP : Parasites on the rise : A new epidemic of *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol* 144 : 292—293, 2007.
 - 6) 能美典正, 近間泰一郎, 守田裕希子, 原田大輔, 山田直之, 柳井亮二, 他 : アカントアメーバ角膜炎の臨床像の推移. *臨眼* 63 : 1385—1390, 2009.
 - 7) 石橋康久 : 最近増加するアカントアメーバ角膜炎—報告例の推移と自験例の分析—. *眼臨紀* 3 : 22—29, 2010.
 - 8) 佐伯美和, 浅井竜彦, 倉田健太郎, 若松芳恵, 小出友香, 中神哲司, 他 : 浜松医大におけるアカントアメーバ角膜炎の 5 症例. *眼臨紀* 3 : 137—144, 2010.
 - 9) 篠崎友治, 宇野敏彦, 原 祐子, 山口昌彦, 白石敦, 大橋裕一 : 最近 11 年間に経験したアカントアメーバ角膜炎 28 例の臨床的検討. *あたらしい眼科* 27 : 680—686, 2010.
 - 10) 石橋康久, 本村幸子 : アカントアメーバ角膜炎の診断と治療. *眼科* 33 : 1355—1361, 1991.
 - 11) 塩田 洋, 矢野雅彦, 鎌田泰夫, 片山智子, 三村康男 : アカントアメーバ角膜炎の臨床経過の病期分類. *臨眼* 48 : 1149—1154, 1994.
 - 12) 日本眼感染症学会感染性角膜炎診療ガイドライン作成委員会 : 感染性角膜炎診療ガイドライン. *日眼会誌* 111 : 770—809, 2007.
 - 13) Bacon AS, Dart JKG, Ficker LA, Matheson MM, Wright P : *Acanthamoeba* keratitis. The value of early diagnosis. *Ophthalmology* 100 : 1238—1243, 1993.
 - 14) Dougherty PJ, Binder PS, Mondino BJ, Glasgow BJ : *Acanthamoeba* sclerokeratitis. *Am J Ophthalmol* 117 : 475—479, 1994.
 - 15) Mannis MJ, Tamaru R, Roth AM, Burns M, Thirkill C : *Acanthamoeba* sclerokeratitis. Determining diagnostic criteria. *Arch Ophthalmol* 104 : 1313—1317, 1986.
 - 16) Hirano K, Sai S : Severe *Acanthamoeba* sclerokeratitis in a non-contact lens wearer. *Acta Ophthalmol Scand* 76 : 347—348, 1999.
 - 17) Joslin CE, Tu EY, Shoff ME, Booton GC, Fuerst PA, McMahon TT, et al : The association of contact lens solution use and *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol* 144 : 169—180, 2007.
-