

Acanthamoeba keratitis の 1 例

—臨床像, 病原体検査法および治療についての検討—(図10)

石橋 康久 ¹⁾	・松本雄二郎 ¹⁾	・渡辺 亮子 ²⁾	1) 筑波大学臨床医学系眼科 2) 筑波大学附属病院眼科 3) 筑波大学基礎医学系医生物 4) 法政大学生物 5) 国立予衛生研寄生虫部
本村 幸子 ¹⁾	・安羅岡一男 ³⁾	・石井 圭一 ⁴⁾	
小山 力 ⁵⁾	・遠藤 卓郎 ⁵⁾	・八木田健司 ⁵⁾	

Case of Acanthamoeba Keratitis

Y. Ishibashi, Y. Matsumoto, R. Watanabe*

S. Hommura, K. Yasuraoka**, K. Ishii***

T. Koyama****, T. Endo**** and K. Yagita*****

Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

**Department of Ophthalmology, University Hospital of Tsukuba*

***Department of Parasitology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba*

****Department of Biology, Hosei University*

*****Department of Parasitology, National Institute of Health*

要 約

本邦初の *Acanthamoeba* による角膜炎の 1 例を報告した。患者は 23 歳の男性でコンタクトレンズを装着したまま就寝し、翌日より充血、異物感があり数カ所の眼科で治療を受けた。しかし病変は治療に抵抗して悪化し、眼痛、視力障害が高度のため筑波大学眼科を受診した。病変部角膜実質をパーカーインク KOH 法により直接鏡検したところ多数の *Acanthamoeba* の cyst が認められた。病変部角膜擦過標本およびコンタクトレンズ保存液の培養により *Acanthamoeba castellanii*, *A. polyphaga* と思われる 2 種が分離された。Itraconazole 内服, miconazole 点眼および病巣部の debridement により病変は徐々に改善し、角膜中央に淡い混濁を残して治癒し、視力は 0.7 まで回復した。本症の成因、臨床像、病原体検査法、および治療について論じた。(日眼 92: 963—972, 1988)

キーワード：アcantアメーバー角膜炎、イトラコナゾール内服、ミコナゾール点眼、病巣部搔爬、パーカーインク KOH 法

Abstract

A 23-year-old man who suffered from suppurative keratitis in his left eye was admitted to this hospital with a month's history of progressive impairment of visual acuity and severe sore eye. These symptoms first appeared after overnight use of waterless type soft contact lenses. Before admission, bacteria or herpes virus was suspected as the etiologic agent, therefore he received treatment with eyedrops containing antibiotics and corticosteroid from several ophthalmologists. However, his condition degenerated, and his visual acuity decreased. Cytological examination with ink-potassium hydroxide preparation of corneal biopsies after admission revealed cysts of *Acanthamoeba*. Cultures of the scrapings were also positive for *Acanthamoeba*. Further cultures yielded at least two different

別刷請求先：305 茨城県つくば市天王台 1-1-1 筑波大学臨床医学系眼科 石橋 康久 (昭和63年 1月18日受付)

Reprint requests to: Yasuhisa Ishibashi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Inst. of Clin. Med. Univ. of Tsukuba

1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305, Japan

(Accepted for publication January 18, 1988)

types of *Acanthamoeba* (*A. castellanii* and *A. polyphaga*). The patient was treated with oral itraconazole and topical miconazole together with debridement of the lesion. The clinical evidence of corneal infection disappeared completely after nine weeks of treatment, and visual acuity improved to 0.7. The drugs appeared to be well tolerated. This is, so far as we know, the first case report of *Acanthamoeba* keratitis in Japan. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 92 : 963—972, 1988)

Key words : *Acanthamoeba* keratitis, oral itraconazole, topical miconazole, debridement, ink-potassium hydroxide preparation

I 緒 言

Acanthamoeba は淡水や土壌などに広く分布する原生動物で、ヒト脳炎の原因の1つとして知られていたが^{1)~4)}、1974年に Nagington ら⁵⁾、1975年に Jones ら⁶⁾が相次いで *Acanthamoeba* による角膜感染症を報告し、本症はアメリカ合衆国および欧州において注目されるようになった^{7)~16)}。さらに最近コンタクトレンズ装用と本症との関連も重要視されるようになって^{17)~27)}。Ashton ら¹¹⁾は1960年~1975年の過去15年間に London の Institute of Ophthalmology の病理学教室で経験された角膜炎あるいは角膜潰瘍の756例の病理標本を再検索したが *Acanthamoeba* によると思われる症例を発見することはできなかったと報告している。一方 Cohen ら²⁰⁾は1974~1983年の10年間に行われた約3,000例の角膜移植のうち原因不明で炎症の活動期に移植が行われた8例の中に2例の本症症例を発見し、*Acanthamoeba* による角膜炎は稀なものではあるが、診断法の進歩により正確に診断されるようになったと述べている。なお1984年からは報告例が急激に増加してきている^{17)~39)}。本症は診断、治療に問題が多く、特に治療については確立した方法がないため診断された後にも失明する例が多く見られる。診断については種々の方法が報告されているが^{23)25)28)~34)}、なお早期診断の方法については確立されたとは言い難い状況にある。日本においては未だ本症の報告はないとされていたが⁴⁰⁾⁴¹⁾、我々は非含水性のソフトタイプコンタクトレンズ装用者に発症した *Acanthamoeba* による角膜炎を経験し、その診断法や治療法について若干の知見を得、また本症例が本邦における第1例でもあるためここに報告する。

II 症 例

症例：23歳、男性。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和55年（16歳）より近視にて眼鏡を使用していたが昭和61年11月に非含水性のソフトタイプのコンタクトレンズ（以下CLと略）を装用するようになった。昭和62年5月20日頃にCLを装用したまま就寝してしまい、翌日より左眼の充血、異物感があった。2~3日様子を見ていたがよくなるためCLの処方を受けたCL診療所を受診した。そこでは左眼角膜に傷があると言われ抗生剤の点眼などで治療されたが改善しなかった。そのため他の眼科を受診したところ、そこでは角膜ヘルペスではないかと言われ、抗ウイルス剤、ステロイド剤などの点眼薬を処方された。しかし就眠できない程の眼痛があり、視力障害も高度となったため昭和62年6月22日筑波大学眼科を受診し、6月23日に入院となった。

初診時所見：初診時の左眼視力は眼前手動（矯正不能）であり、角膜中央に直径5mmのほぼ円形の白い混濁を認めた（図1）。この混濁は角膜実質の前方からほぼ1/2の深さに達しており、混濁部の上皮は不整であったが完全な潰瘍を形成してはいなかった。結膜は毛様

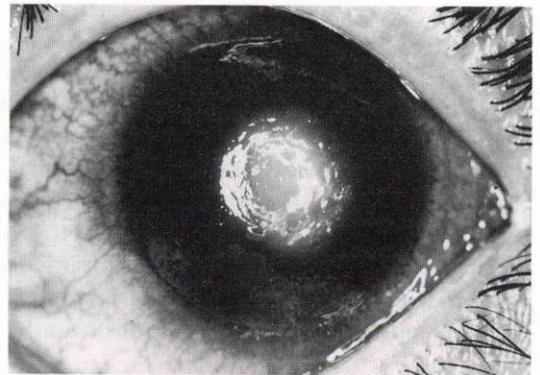


図1 23歳、男性。初診時左眼角膜中央に直径約5mmのほぼ円形の病変を認めた。実質のほぼ1/2の深さに達する混濁で、その部の上皮は不整であったが完全な潰瘍は形成してはいなかった。

充血が非常に高度であり、角膜周辺の透明部から透見できる前房内には炎症性細胞の遊出および flare を強く認めた。しかし前房蓄膿は認められなかった。水晶体、硝子体、眼底の詳細は角膜の混濁のため観察できなかった。患者の訴える疼痛は角膜の所見に比較して強かったが、角膜の知覚は低下していた。右眼は近視であったがその他には異常を認めなかった。

検査所見：当初は治療経過および臨床所見より角膜真菌症を最も疑い、潰瘍周辺部の角膜実質を biopsy し、パーカーインク KOH 法による直接鏡検およびサブロー培地上で培養を行った。その結果培養は陰性であったが、直接鏡検により角膜実質中に青く染まった 10~25 μ 位の大きさのほぼ円形をしたものが多数認められた(図2)。拡大してみると二重の壁を持つものが

あり内部の壁は多角形 (polygonal) であることが確認された(図3)。Acanthamoeba の cyst ではないかと疑い、病変部の角膜擦過標本を作り、グラム染色、ギムザ染色、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、ババニコロウ染色を行った。すべての染色において Acanthamoeba の cyst を認め、特にババニコロウ染色では cyst の内壁が桃色に外壁が青色に染まり判定が容易であった(図4)。真菌の検査と同時に行った病変部実質の細菌の培養およびグラム染色では細菌は検出されなかった。患者は水道水に洗浄液を加えたものを保存液としていたが、使用していた水道水からも Acanthamoeba の cyst が分離された。なお CL 保存液からは Acanthamoeba の他に *Pseudomonas aeruginosa* および真菌が分離された。

Acanthamoeba の培養：直接鏡検により Acanthamoeba の cyst と思われるものが確認されたため、6

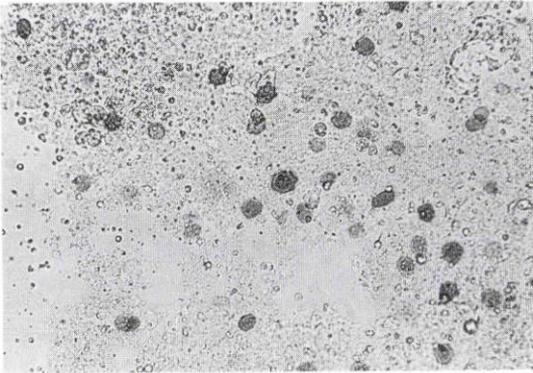


図2 左眼病変部の角膜実質をパーカーインク KOH 法により直接鏡検したところ10~25 μ の大きさのほぼ円形をした Acanthamoeba の cyst が多数認められた ($\times 100$)。

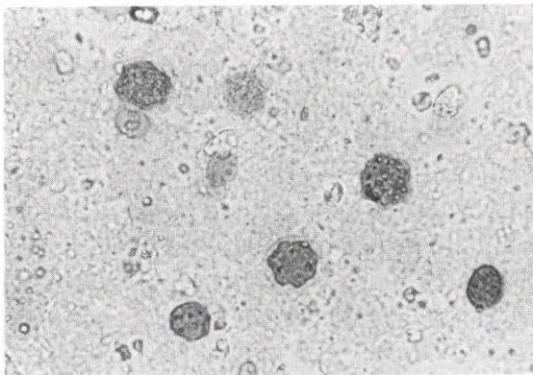


図3 病変部実質中の cyst をパーカーインク KOH 法により直接鏡検した。cyst の壁は2重になっているのが良く判る ($\times 400$)。

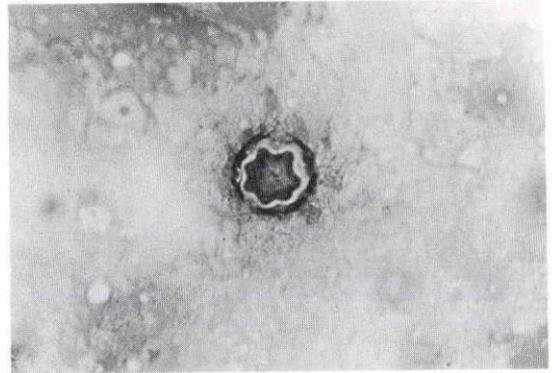


図4 病変部の角膜擦過標本をババニコロウ染色した。cyst は内部が桃色に、外部が青色に染まる ($\times 400$)。

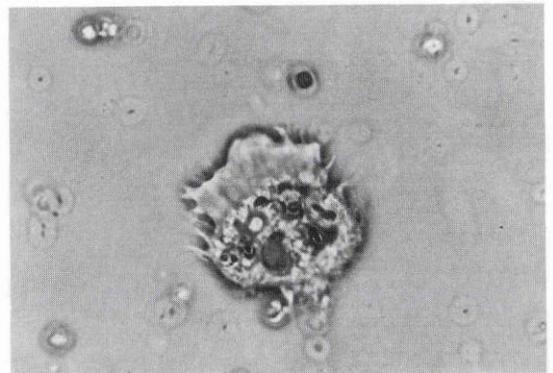


図5 病変部角膜より培養された Acanthamoeba castellanii の trophozoite (体長約35 μ m)。

月26日に *Acanthamoeba* の培養を行った。CL 保存液および病変部角膜実質の擦過標本をアメーバ用培地に接種し、種々の条件（温度、明暗など）で培養を行った。分離培地は土壤アメーバ用生理食塩水(NKCMT)により作成した NN-寒天培地で、これに餌として *Escherichia coli* を塗布したものである。角膜実質擦過物の培養により *Acanthamoeba castellanii* (図5, 6), および *A. polyphaga* (図7, 8) とされる2種が分離され、現在これらの同定についてさらに追究中である。なお、CL 保存液からも *Acanthamoeba* が分離された。

治療経過：以上の直接鏡検，培養の結果より *Acanthamoeba keratitis* と診断し，6月26日より抗真菌剤として治験中のイトラコナゾール (itraconazole, R51211, ヤンセン協和) の150mg (3capsules) を1日1回朝食後30分に内服させた。また0.1%ミコナゾール (miconazole, フロリード F 注, 持田製薬を生食にて10

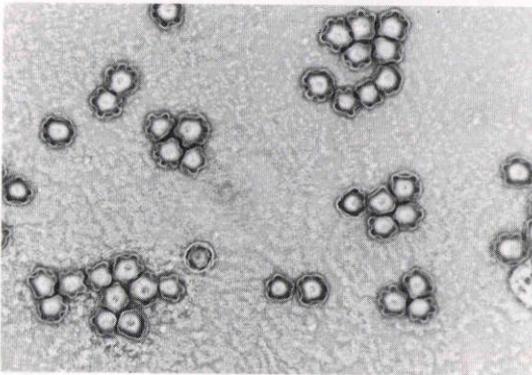


図6 病変部角膜より培養された *Acanthamoeba castellanii* の cyst (直径平均14 μ m).

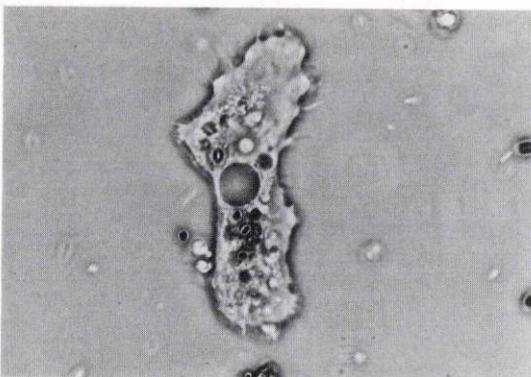


図7 病変部角膜より培養された *Acanthamoeba polyphaga* の trophozoite (体長約50 μ m).

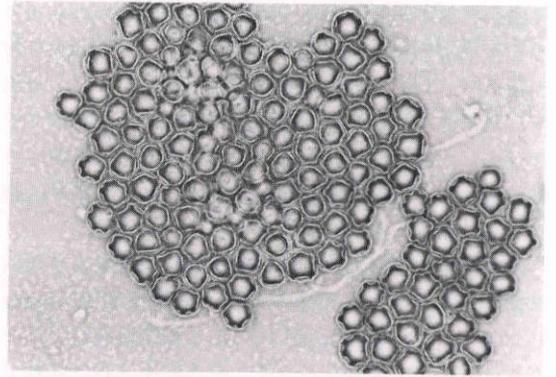


図8 病変部角膜より培養された *Acanthamoeba polyphaga* の cyst (直径平均13 μ m).

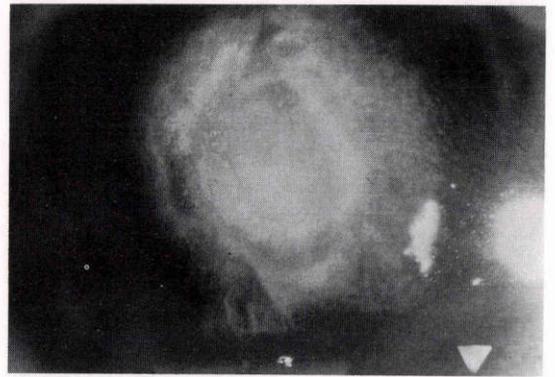


図9 治療(イトラコナゾール内服, ミコナゾール点眼)開始より7日目の左眼。病変部周囲からの上皮再生が見られ中央約3mmを残して上皮で被われた。浸潤も軽減してきた。

倍希釈して作成)を起きている間30分～1時間毎に点眼させた。治療開始から4～5日目より病変は縮小傾向を見せ始め、7日目には、病変部中央の直径3mm位を残して周囲は上皮で被われ、中等度の浸潤を認めるのみとなった(図9)。病変はさらに改善を続けたため7月4日よりイトラコナゾールの投与量は100mg/日(2cap)とし、点眼はそのまま持続した。7月15日(治療開始20日目)には視力は0.02まで回復し、角膜の厚さはほぼ正常となり、病変部の上皮は不整であるがフルオレセインに強く染色されなくなった。前房内の炎症および結膜の毛様充血も徐々に軽減してきた。7月16日からはイトラコナゾール50mg/日(1cap)に減量し、ミコナゾール点眼も1日8回とした。7月22日には矯正視力0.3となった。7月31日には混濁部は完全に上皮で被われ、結膜の充血、前房内の炎症細胞なども

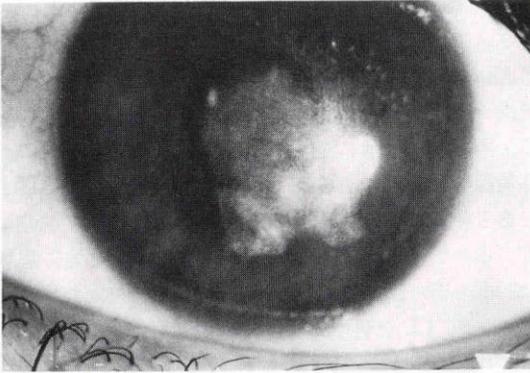


図10 退院 4 カ月後、左眼角膜中央に淡い混濁を残して治癒している。視力は0.7に回復した。

軽減し、短正視力も0.6と改善したためイトラコナゾール50mg/日の内服、ミコナゾール 1 日 6 回の点眼としたまま退院させ、外来通院とした。8月25日でイトラコナゾールは中止し(総量4,450mg)、ミコナゾール点眼は8月31日まで(計67日間)で中止とした。なお6月24日、26日、29日、7月1日の4回、病変部角膜実質の擦過を行ったが、これは病原体の確認のためであると同時に治療として行ったものである。すなわち角膜実質に寄生している *Acanthamoeba* を除去する目的でも行ったわけである。退院後 4 カ月の現在、角膜中央に淡い混濁を残して治癒し、矯正視力は0.7に回復しており現在まで再燃を見ていない(図10)。

III 考 按

1. *Acanthamoeba keratitis* の発症要因について

本症の発症要因としては病原体側に関連するもの、宿主側に関連するもの、およびステロイド剤や抗生剤などの薬剤に関するものの3つに分けるのが妥当と思われる。

1) 病原体に関連する要因

Acanthamoeba は淡水や土壌などに生息する原生動物であるが、水泳用のプールからも分離される⁴²⁾⁴³⁾。*Acanthamoeba* は trophozoite の状態では湿気のある所にしか生息できないが cyst になると空気中でも耐性となり1年以上生きつづけるとされる⁴⁴⁾。ヒトの咽頭からも分離されるが、症状は起こさない場合もあり常在しているとも考えられる^{45)~48)}。しかしヒトの咽頭に常在しているものが、血行性に角膜に侵入、寄生することはないとされている。これらの *Acanthamoeba* が角膜実質内に侵入、寄生するためには何ら

かの手段で角膜と接触することが必要となる。今までに報告された患者の既往を調べてみると、水道水で目を洗った⁶⁾、プールで泳いだ²⁰⁾、hot tub を使っていた¹⁷⁾²⁰⁾、汚水や動物の血を目に入れた¹⁸⁾³⁵⁾などのことが記載されているが、最も多いのは CL を装着していた症例である^{17)~27)}。Jones²²⁾は *Acanthamoeba keratitis* の総説の中で、アメリカ合衆国の Centers for Disease Control に報告された24症例のうち20例(83%)が CL を使用しており、Jones 自身の集計でも50症例中26例(52%)が CL 装着者であったと述べている。その3/4は daily wear の soft CL の使用者であり、salt tablets と distilled water から home made の生食を作って使用していたものが多く、そのほとんどから *Acanthamoeba* が分離培養されたとしている。今回の我々の症例でも患者は非含水性のソフトタイプの CL を装着しており、保存液として水道水に洗浄液を加えたものを使用していた。患者の家の水道水からも *Acanthamoeba* の cyst が確認されており、これから感染が起こったものと考えられる。水道水に加えられている程度の塩素濃度(0.5~0.6ppm位)では *Acanthamoeba* は cyst となって生きているものと考えられる。また Jones は本症の患者のレンズケースからは *Acanthamoeba* と同時に細菌が分離培養されており、レンズケース内での *Acanthamoeba* の増殖に細菌が関与し、本症発症に何らかの影響を与えているのではないかと述べている²²⁾。この細菌の関与については、*Acanthamoeba* の分離培養を行う際に細菌を餌として用いること、Jones ら⁶⁾の予備的な実験(未発表)で *Acanthamoeba* と細菌を同時にウサギ角膜内に接種すると *Acanthamoeba keratitis* が成立するが、*Acanthamoeba* だけでは感染が起こらないとした結果からも本症発症に細菌が何らかの影響を与えていることが推測される。本症例においてもレンズケースからは *Acanthamoeba* の他に *Pseudomonas aeruginosa* も分離培養されており、ケース内での *Acanthamoeba* の増殖の可能性を伺わせる。また Ludwig ら⁴⁹⁾は現在の cold chemical disinfection systems では *Acanthamoeba* を完全に殺菌することは難しく、熱による方法が良いと述べている。本患者が使用していた非含水性のソフトタイプ CL では熱による殺菌は行うことができず、この意味でも本症の発症を防ぐことができなかったものと思われる。最近日本においても cold chemical disinfection systems の開発および治験や salt tablets の発売が行われているが、

その安全性については十分に検討されていない面もあるように思われる。今後はその方面での検討はもちろん、患者に対する正しいCL取扱いの徹底的な指導体制の確立、安全性の高い滅菌法の開発、さらには動物実験モデルを用いた本症の種々の発症要因についての検討などが必要と思われる。また日本における水道水中の *Acanthamoeba* の生息状況や本症を発症していないCL装用者の保存液からの *Acanthamoeba* の分離率なども大変興味のある点であり、今後検討して行きたいと考えている。

病原体に関連する要因としてもう1つ大事な点に strain の相違があると思われる。ヒトの脳炎や肺炎から分離されるものは、いずれも従来言われていた pathogenic strain であるが、角膜炎から分離されるものの中には nonpathogenic とされているものも含まれている。これらは温度耐性の点でも違いが見られ脳炎、肺炎からの分離株は high temperature (30~42°C) であるが、角膜からのものは low temperature (21~25°C) が多いようである。温度耐性と virulence の間にも関連が見られ Mouse の intranasally または intracerebrally infection test では low temperature のものは low virulence であるとされている。しかし従来 nonpathogenic とされているものが角膜に対しては pathogenic である可能性もあり、今後角膜に対する病原性については角膜独自の検討が必要であると考えられ、検討を予定している。

2) 宿主側の要因

宿主側の要因として最も重要なものは角膜上皮の障害である。*Acanthamoeba* はおそらく真菌と同様、健康な角膜上皮が存在する場合は実質内に侵入することはできず、何らかの形で角膜上皮が障害された時に侵入、寄生するものと考えられる。角膜上皮に障害を与えるものとして最も重要なものはCL装用である。CLを入れる時に傷ついたり、CL装用が長期に及んで上皮に障害が起こるためと考えられる。先にも述べた如く本症症例の半数以上はCL装用者に見られたものである。CL装用が角膜上皮に障害を与え、同時に *Acanthamoeba* が角膜に接触する機会を与えていると考えられ、本症の発症にとって大変重要な意味を持っている。CL装用者以外ではどんな要因が働いているのであろうか。Jones²²⁾はCLを装用していない患者では、28例中12例が軽い外傷または汚染された水を目に入れたために発症したと述べており、角膜を外傷により傷つけることが要因となるものと考えられる。

本症患者の大部分は健康で、40歳以下の若い人に多いとされている²²⁾。

Acanthamoeba による脳炎や肺炎などは全身的な免疫不全状態にある人にしか起こらないことと比較して、角膜炎では他に全く異常がない人に起こる。これは角膜では血管が存在せず、上皮の barrier が破壊されると免疫的には非常に弱い立場にあることと関連しているのではないかと考えている。本症例でも、患者は23歳と若く、他の異常を全く認めない健康な男性であったが、CLを装用したまま就寝してしまい、その後症状が現れており、この時に上皮が障害され、保存液中にいた *Acanthamoeba* が実質内に侵入していったものと考えられる。

3) 薬剤との関連について

本症はある程度進行した時点で臨床所見が円盤状の実質型角膜ヘルペスと酷似するためほとんどの例でステロイド剤が投与されている。症状は一時的に改善をみるようであるが長期的には悪化し、本症の進行に影響を与えていることは確実である。角膜上皮の breakdown と一見健康な時期とをくりかえし、しかし長い経過で見ると徐々に悪化して行くという臨床経過は、*Acanthamoeba* の trophozoite 期と cyst 期およびステロイド剤の投与による細胞性免疫、液性免疫の変化とが複雑に絡んで進行していくものと考えられる。また本症の発症機序は不明であるが、一つの可能性として発症時における細菌の関与が考えられる。細菌はその後の抗生剤投与により死滅して結果的に *Acanthamoeba* だけが残って本症が成立するとするものである。本症例でも、当初は細菌性の角膜炎と診断されていたようであるが、次の眼科では角膜ヘルペスと診断されステロイド剤投与を受け、一時的には少し改善したように感じていたが結局は徐々に悪化していった。厳密な意味での抗生剤およびステロイド剤の役割については、今後動物モデルなどを用いて検討する必要があるものと考えている。

2. 臨床像について

当初の例では、そのほとんどが角膜移植や眼球摘出を行った後に原因検索のため病理組織標本を作成し、*Acanthamoeba* が確認されて診断がついたものである。また retrospective に過去の病理標本を検索し直して同様に発見された症例も報告されている¹³⁾¹⁷⁾。本症の治療が大変難しいことを考えると、早期に診断しなければ予後が悪いことを覚悟しなければならない。早期診断のためには現病歴、臨床所見の特徴を頭に入

れておき、疑わしい症例においては積極的に病変部材料の直接鏡検および培養を行い、診断を確定することが肝要と思われる。以下に現病歴および臨床所見の特徴について述べる。

1) 現病歴の特徴

本症の発症要因のところでも触れたが、CL 装用者、外傷を受けたもの、Acanthamoeba に汚染された水と接触した可能性のあるものなどが初期の治療に抵抗する場合本症の可能性も考慮しなければならないと考える。この初期の経過は角膜真菌症と非常に良く似ている。すなわち最初は角膜に傷があると言われ細菌性の角膜炎の治療を受けるが改善せず、転医してステロイド剤を含む治療をされるが一時的には少し良くなっても結局は悪化するという経過をたどる。

2) 臨床所見

極く初期には非特異的な単発あるいは多発する斑状の上皮不整や上皮欠損として起こってくる。その後軽度の非化膿性の実質の炎症となり虹彩炎も伴ってくる。やがて均一な浮腫により周囲と境された炎症となるが、その部の上皮は障害されていない。そのため円盤状の角膜実質ヘルペスと酷似している。この病変の周辺の角膜内皮には沈着物が付着する。やがて中央の部分は透明化するため病変部は輪状となる。角膜上皮は欠損する時期と一見健全に見える時期をくり返す。患者の訴える痛みは非常に激しく、角膜所見からは説明できない。Moore ら²³⁾は、臨床的に角膜輪部から中央に向かう角膜神経への細胞浸潤 (radial keratoneuritis) が大事であり、本症の患者が非常に強い痛みを訴えることと関連があるのではないかと述べている。その他結節性の強膜炎²⁰⁾を認めることもある。虹彩炎が強い時には前房蓄膿となり、角膜の炎症が進めば壊死性の化膿性病変となって穿孔する場合もある。本症例では初期の像は全く不明であるが、我々の初診した時期には実質内の円盤状の混濁が強く、その部の上皮は不整であったが完全な潰瘍を形成してはいなかった。このまま進行すれば典型的な輪状の病変形成に至ったものと思われる。初期に抗生剤の投与を受け、次に角膜ヘルペスとしてステロイド剤の投与を受けていたという既往からは角膜真菌症が最も疑われた。しかし、臨床所見のみから考えれば円盤状の実質型角膜ヘルペスが最も考えられたであろう。以上述べたような臨床所見を診た場合、従来の鑑別診断に Acanthamoeba keratitis を加えなければならないといえよう。

3. 病原体検索について

1) 直接鏡検

従来の診断のための検査としては、角膜移植時に得られた角膜あるいは眼球摘出後の眼球を用いて病理組織標本を作製し、それを染色して Acanthamoeba をさがすという方法であった。染色法としてはグラム染色、ギムザ染色、ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色などが一般に用いられ、periodic acid-Schiff (PAS) 染色や Grocott-Gomori methenamine silver 染色などが特殊染色として用いられてきた。また最近では蛍光抗体法を用いた方法²⁹⁾⁵⁰⁾や calcofluor white による染色³¹⁾³²⁾³⁴⁾も行われる。しかしながら早期診断ということになると角膜擦過標本や角膜生検材料を用いる直接鏡検が有効な方法と思われる。すなわち Acanthamoeba が角膜表面近くに居る時期に診断することが肝要で、角膜移植を必要とするような時期には診断は難しくなると思われる。角膜擦過標本や角膜生検材料を直接鏡検する方法としては、従来グラム染色、HE 染色、ギムザ染色などが行われていた。しかしこれらの方法は薄切した切片では良く染色されるが、擦過標本や生検材料では標本が比較的厚くなるため判別が容易でない場合も多かった。この点は PAS 染色、methenamine silver 染色、蛍光抗体法、calcofluor white 法でも同様である。我々が用いているパーカーインク KOH 法では⁵¹⁾、KOH により角膜実質が破壊されて平らとなり、インクの粒子が cyst の壁に吸着して青く染まり非常に発見しやすくなる。本症例では症状発現より診断までに約4週間と早く、角膜表面近くに多数の cyst が寄生していたため、パーカーインク KOH 法はもちろんグラム染色、HE 染色、ギムザ染色、ババニコロウ染色のいずれでも cyst が発見されたが、パーカーインク KOH 法が最もすぐれていると考えられた。この方法では真菌症の発見も可能であるため、既往の項で述べた如く両者の臨床経過、既往が良く似ていることを考えた場合、Acanthamoeba でも真菌でも検出できる点は非常に有利であると思われる。

2) 培養

Acanthamoeba は、通常の細菌や真菌用の培地でも分離できることがあるが⁹⁾、通常は困難であり、培養には特殊な培地を用いる必要がある。すなわち栄養分を全く含まない単純寒天培地にグラム陰性の細菌 (Escherichia coli または Klebsiella pneumoniae など) を餌として塗布したものを用いる。この培地に検体を non-overlay の状態で接種する (余分な水分を含まな

い状態で接種する)。分離に用いる培養温度は23℃, 30℃, 37℃の3通りとする。3日目には trophozoite が見られ、それ以後5～7日目には cyst も多数見られるようになる。trophozoite を見るためには位相差顕微鏡が最適であり、cyst を見るには位相差よりも通常の明視野が最適である。本症の最も確実な診断は培養による方法であり、検体中に数個の cyst があれば培養できる。しかしながら通常の診療の中で本症を疑って培養を行うことは難しいと思われ、直接鏡検にて cyst の存在を確認または疑診した時に上記の培養を試みるべきと考えている。

4. 治療について

本症の治療は現在でも非常に難しい状況であり種々の方法が報告されているが、確立されたものがない現状である。初期の症例では多くの場合角膜移植を行っているが⁵⁾⁶⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾成功したものは少ない。Hirst ら¹⁸⁾および Cohen ら²⁰⁾は角膜移植が Acanthamoeba の寄生している角膜を除去する方法として必要なものであると述べているが、Moore ら¹⁹⁾はまず第一に薬物治療を行うのが良い方法でその後に必要ならば角膜移植を行うべきであるとしている。筆者らは Moore らの意見に賛成であり、まず第一に薬物治療を徹底的に行うべきであると考えている。さらに本症においては病巣部の debridement が、特に初期の例において有効で、薬物の角膜移行を良くし、Acanthamoeba を病変部から機械的に除去する方法として優れたものであると考えている。本症の治療について薬物治療と手術治療に分けて述べる。

1) 薬物治療

過去の経移をみれば、Acanthamoeba に有効な薬物の検討は、角膜移植などによる治療が困難であることが認識された時点でなされるようになったと思われる^{52)~54)}。現在では neomycin, paromomycin, neosporin (neomycin, bacitracin と polymyxin B の合剤), miconazole, propamidine isethionate および ketoconazole 内服などが有効なものとして報告されている²²⁾⁵⁰⁾。しかしこれらをどのように組み合わせる使用するか、副作用はどうか、および日本における入手法などの問題が山積みされている。本症例ではイトラコナゾール内服および0.1% miconazole 点眼を行ったが、治療に反応して病変は徐々に改善していった。Itraconazole はベルギーのヤンセン社で合成された triazole 系経口抗真菌剤で、抗菌スペクトルが広く、各種の実験的真菌感染症に効果が確認されている。すで

にヨーロッパ、北米、南米、アフリカなどでは臨床的検討が行われ、各種の真菌症で効果が認められており、日本でも治験が始まったところである。副作用としては、頭痛、胃腸障害、肝機能障害などが報告されているが、その数は少なく重篤なものはみられていない。Itraconazole は ketoconazole と比較すると副作用の点で使い易い薬剤と考えられ、今回 Acanthamoeba keratitis に対して ketoconazole の代わりに使用したが副作用も全く見られず miconazole 点眼と併用して効果があったものと考えている。

2) 手術的療法

本症の手術的な治療法としては全層角膜移植術、病巣の debridement²⁷⁾, cryotherapy¹⁷⁾¹⁸⁾⁵⁵⁾などが報告されている。最も簡単に診断にも役立つと思われるものは debridement である。病変部から機械的に Acanthamoeba を除去し薬剤の角膜への移行を助長する効果があると考えられる²⁷⁾。さらに除去されたものを直接鏡検することにより診断の確定や薬剤の効果判定にも役立つ。Cryotherapy については、効果があるとしたもの¹⁷⁾、ないとしたもの¹⁸⁾の両方が報告されているが、実験的研究では効果がないとされた⁵⁵⁾。角膜移植は当初、診断がつかない時点で治療目的として行われたことなどもあり、かなりの例で行われているが、有効な薬物治療が行われない場合はあまり良い結果ではないと考えられる。視力予後から考えると角膜擦過や角膜生検を用いた直接鏡検により早期に診断し、薬物治療を徹底的に行い、角膜の混濁が強く残った場合にのみ角膜移植を行うのが最良である。診断の目的や、薬物治療が無効の場合に角膜移植を行っても予後は悪いと思われる。本症例では診断と治療の両方の目的で4回の debridement を行い、最初は多数の cyst が認められたが、次第にその数が減じていき、debridement そのものの効果と薬剤の効果の両方が現れたためではないかと考えている。

以上の如く Acanthamoeba keratitis は角膜が CL 装用や外傷などにより傷害され、そこから Acanthamoeba が侵入、寄生して発症すると考えられる。日本においては本症例が初めての報告であるが、Acanthamoeba は広く淡水の川や湖、土壌中に普遍的に存在する原生動物であり、本邦における CL の普及などを考えると今後本症の報告は増加してくると予測される。それに際し本症の正しい早期診断と治療が最も肝要であり、適切な対処が望まれる。

本論文の要旨は、第47回日本寄生虫学会東日本大会(栃

木)および第53回日本中部眼科学会(名古屋)において口演した。

文 献

- 1) **Culbertson CG**: Pathogenic acanthamoeba (Hartmannella). *Am J Clin Pathol* 35: 195—202, 1961.
- 2) **Fowler M, Carter RF**: Acute pyogenic meningitis probably due to Acanthamoeba sp; a preliminary report. *Br Med J* 2: 740—742, 1965.
- 3) **Butt CG**: Primary amebic meningoencephalitis. *N Engl J Med* 274: 1473—1476, 1966.
- 4) **Martinez AJ**: Is acanthamoebic encephalitis an opportunistic infection? *Neurology (NY)* 30: 567—574, 1980.
- 5) **Nagington J, Watson PG, Playfair TJ**, et al: Amoebic infection of the eye. *Lancet* 2: 1537—1540, 1974.
- 6) **Jones DB, Visvesvara GS, Robinson NM**: Acanthamoeba polyphaga keratitis and Acanthamoeba uveitis associated with fetal meningoencephalitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 95: 221—232, 1975.
- 7) **Visvesvara GS, Jones DB, Robinson NM**: Isolation, identification and biological characterization of Acanthamoeba polyphaga from a human eye. *Am J Trop Med Hyg* 24: 784—790, 1975.
- 8) **Watson PG**: Amoebic infection of the eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 95: 204—206, 1975.
- 9) **Nagington J**: Isolation of amoebae from eye infections in England. *Trans Ophthalmol Soc UK* 95: 207—209, 1975.
- 10) **Jones BR, McGill JI, McG. Steele AD**: Recurrent suppurative kerato-uveitis with loss of eye due to infection by Acanthamoeba castellanii. *Trans Ophthalmol Soc UK* 95: 210—213, 1975.
- 11) **Ashton N, Stamm W**: Amoebic infection of the eye: A pathological report. *Trans Ophthalmol Soc UK* 95: 214—220, 1975.
- 12) **Lund OE, Stefani FH, Dechant W**: Amoebic keratitis: A clinicopathological case report. *Br J Ophthalmol* 62: 373—375, 1978.
- 13) **Hamburg A, DeJonckheere JF**: Amoebic keratitis. *Ophthalmologica* 181: 74—80, 1980.
- 14) **Key SN III, Green WR, Willaert E**, et al: Keratitis due to Acanthamoeba castellanii: A clinicopathologic case report. *Arch Ophthalmol* 98: 475—479, 1980.
- 15) **Bos HJ, Volker-Dieben HJM, Kok-van Alphen CC**: A case of Acanthamoeba keratitis in the Netherlands. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 75: 86—91, 1981.
- 16) **Ma P, Willaert E, Juechter KB**, et al: A case of keratitis due to Acanthamoeba in New York, New York and features of 10 cases. *J Inf Dis* 143: 662—667, 1981.
- 17) **Samples JR, Binder PS, Luibel FJ**, et al: Acanthamoeba keratitis: Possibly acquired from a hot tub. *Arch Ophthalmol* 102: 707—710, 1984.
- 18) **Hirst LW, Green WR, Merz W**, et al: Management of Acanthamoeba keratitis: A case report and review of the literature. *Ophthalmology* 91: 1105—1111, 1984.
- 19) **Moore MB, McCulley JP, Luckenbach M**, et al: Acanthamoeba keratitis associated with soft contact lenses. *Am J Ophthalmol* 100: 396—403, 1985.
- 20) **Cohen EJ, Buchanan HW, Laughrea PA**, et al: Diagnosis and management of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 100: 389—395, 1985.
- 21) Case Records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises (Case 10—1985). *N Engl J Med* 312: 634—641, 1985.
- 22) **Jones DB**: Acanthamoeba—The ultimate opportunist? *Am J Ophthalmol* 102: 527—530, 1986.
- 23) **Moore MB, McCulley JP, Kaufman HE**, et al: Radial keratoneuritis as a presenting sign in Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 93: 1310—1315, 1986.
- 24) **Cohen EJ, Parlato CJ, Arentsen JJ**, et al: Medical and surgical treatment of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 103: 615—625, 1987.
- 25) **Mathers W, Stevens G Jr, Rodrigues M**, et al: Immunopathology and electron microscopy of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 103: 626—635, 1987.
- 26) **Koenig SB, Solomon JM, Hyndiuk RA**, et al: Acanthamoeba keratitis associated with gas-permeable contact lens wear. *Am J Ophthalmol* 103: 832, 1987.
- 27) **Holland GN, Donzis PB**: Rapid resolution of early Acanthamoeba keratitis after epithelial debridement. *Am J Ophthalmol* 104: 87—89, 1987.
- 28) **Theodore FH, Jakobiec FA, Juechter KB**, et al: The diagnostic value of a ring infiltrate in acanthamoebic keratitis. *Ophthalmology* 92:

- 1471—1479, 1985.
- 29) **Epstein RJ, Wilson LA, Visvesvara GS, et al:** Rapid diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis from corneal scrapings using indirect fluorescent antibody staining. *Arch Ophthalmol* 104: 1318—1321, 1986.
- 30) **Mannis MJ, Tamaru R, Roth AM, et al:** *Acanthamoeba* sclerokeratitis: Determining diagnostic criteria. *Arch Ophthalmol* 104: 1313—1317, 1986.
- 31) **Wilhelmus KR, Osato MS, Font RL, et al:** Rapid diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis using calcofluor white. *Arch Ophthalmol* 104: 1309—1312, 1986.
- 32) **Marines HM, Osato MS, Font RL:** The value of calcofluor white in the diagnosis of mycotic and *Acanthamoeba* infections of the eye and ocular adnexa. *Ophthalmology* 94: 23—26, 1987.
- 33) **McClellan K, Coster DJ:** *Acanthamoeba* keratitis diagnosed by paracentesis and biopsy and treated with propamidine. *Br J Ophthalmol* 71: 734—736, 1987.
- 34) **Silvany RE, Luckenbach W, Moore MB:** The rapid detection of *Acanthamoeba* in paraffin-embedded sections of corneal tissue with calcofluor white. *Arch Ophthalmol* 105: 1366—1367, 1987.
- 35) **Wright P, Warhurst D, Jones BR:** *Acanthamoeba* keratitis successfully treated medically. *Br J Ophthalmol* 69: 778—782, 1985.
- 36) **Margo CE, Brinser JH, Groden L:** Exfoliated cytopathology of *Acanthamoeba* keratitis. *JAMA* 255: 2216, 1986.
- 37) **Yeoh R, Warhurst DC, Falcon MG:** *Acanthamoeba* keratitis. *Br J Ophthalmol* 71: 500—503, 1987.
- 38) **Solomon JM, Hyndiuk RA, Koenig SB, et al:** *Acanthamoeba* keratitis masquerading as corneal homograft rejection. *Arch Ophthalmol* 105: 1326—1327, 1987.
- 39) **Davis RM, Schroeder RP, Rowsey JJ, et al:** *Acanthamoeba* keratitis and infectious crystalline keratopathy. *Arch Ophthalmol* 105: 1524—1527, 1987.
- 40) 北野周作: *Acanthamoeba* keratitis, 湖崎 克, 野寄喜美春, 清水引一 編, 眼科臨床情報'88—'89, 東京, 医学書院, 52—53, 1987.
- 41) 金井 淳: 角膜実質組織—最近の話題, *Acanthamoeba* 角膜炎—, 新しい眼科 4: 1—3, 1987.
- 42) **Červa L:** Studies of limax amoeba in a swimming pool. *Hydrobiologia* 38: 141—161, 1971.
- 43) **DeJonckheere JF:** Pathogenic freeliving amoebae in swimming pools: Survey in Belgium. *Annals Microbiol, Inst Pasteur, Paris* 130B: 205—212, 1979.
- 44) **Kingston D, Warhurst DC:** Isolation of amoebae from air. *J Med Microbiol* 2: 27—36, 1969.
- 45) **Eldridge AE, Tobin JO'H:** "Ryan virus". *Br Med J* 1: 299, 1967.
- 46) **Wang SS, Feldman HA:** Occurrence of *Acanthamoeba* in tissue cultures inoculated with human pharyngeal swabs. *Antimicrob Agents Chemother* 1: 50—53, 1961.
- 47) **Wang SS, Feldman HA:** Isolation of *Hartmannella* species from human throats. *N Engl J Med* 277: 1174—1179, 1967.
- 48) **Skočil V, Dvořák R, Sterba J, et al:** Epidemiological study of the incidence of amoebas of the limax group in military communities. V. Relation between the presence of amoebas of the limax group in nasal swabs and a pathological findings in nasal mucosa. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol (Prague)* 16: 101—106, 1972.
- 49) **Ludwig IH, Meisler DM, Rutherford I, et al:** Susceptibility of *Acanthamoeba* to soft contact lens disinfection systems. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 626—628, 1986.
- 50) **Martinez AJ:** Free-living Amebas: Natural History, Prevention, Diagnosis, Pathology, and Treatment of Disease. CRC Press, Boca Raton, LA, 1985.
- 51) 石橋康久: *Fusarium* による角膜真菌症. 眼科 19: 337—341, 1977.
- 52) **Nagington J, Richards JE:** Chemotherapeutic compounds and *Acanthamoeba* from eye infection. *J Clin Pathol* 29: 648—651, 1976.
- 53) **Duma RJ, Finley R:** In vitro susceptibility of pathogenic *Naegleria* and *Acanthamoeba* species to a variety of therapeutic agents. *Antimicrob Agents Chemother* 10: 370—376, 1976.
- 54) **Stevens AR, Willaert E:** Drug sensitivity and resistance of four *Acanthamoeba* species. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 74: 806—808, 1980.
- 55) **Meisler DM, Ludwig IH, Rutherford I, et al:** Susceptibility of *Acanthamoeba* to cryotherapeutic method. *Arch Ophthalmol* 104: 130—131, 1986.