

初期アカントアメーバ角膜炎の2例

中川 尚¹⁾, 風見 宣生¹⁾, 伊在井久美子¹⁾, 岩崎 美紀¹⁾, 内田 幸男¹⁾山浦 常²⁾, 白坂 龍曠²⁾, 堀上 英紀³⁾, 石井 圭一³⁾¹⁾東京女子医科大学眼科学教室, ²⁾東京女子医科大学寄生虫学教室, ³⁾法政大学生物学研究室

要 約

初期アカントアメーバ角膜炎の2例を経験した。両症例とも非含水性ソフトコンタクトレンズの装用者で、前医で角膜ヘルペスを疑われて抗ウイルス剤で治療されていた。初診時、症例1では輪部結膜の充血と腫脹、樹枝状の上皮性角膜炎、上皮下混濁、角膜神経に沿った実質中層の線状浸潤 (radial keratoneuritis) がみられ、培養検査で角膜上皮擦過物とケース内保存液から *Acanthamoeba castellanii* が分離された。症例2でも輪部結膜の腫脹、樹枝状の上皮性角膜炎、斑状の上皮下混濁がみられ、コンタクトレンズとケース内保存液から *A. polyphaga* が分離されたが、角膜擦過物からは分離されなかった。2例ともフルコナゾールとミコナゾールの点眼、フルコナゾールの全身投与、少量のステロイド点眼による治療で角膜炎は治癒した。アカントアメーバ角膜炎の早期診断には角膜炎初期の臨床的特徴、とくに角膜ヘルペスとの鑑別に留意することが重要と考えられた。(日眼会誌 97: 544—550, 1993)

キーワード: 初期アカントアメーバ角膜炎, 樹枝状の上皮性角膜炎, 上皮下混濁, Radial keratoneuritis, 輪部結膜腫脹

Two Cases of Early *Acanthamoeba* KeratitisHisashi Nakagawa¹⁾, Norio Kazami¹⁾, Kumiko Izai¹⁾Miki Iwasaki¹⁾, Yukio Uchida¹⁾, Hisashi Yamaura²⁾Ryukoh Shirasaka³⁾, Hideki Horikami³⁾and Keiichi Ishii³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College²⁾Department of Parasitology, Tokyo Women's Medical College³⁾Laboratory of Biology, Hosei University

Abstract

Early *Acanthamoeba* keratitis was diagnosed in two soft contact lens wearers. Both patients had initially been diagnosed as having herpes simplex keratitis and treated with antiherpes drugs. In one patient, slit-lamp examination disclosed dendritiform epithelial keratitis, subepithelial opacities, linear stromal infiltrate along the corneal nerve (radial keratoneuritis), and marked swelling and hyperemia of the limbal conjunctiva. *Acanthamoeba castellanii* was cultured from the corneal scrapings and contact lens case. The second patient also showed dendritiform keratitis and subepithelial opacities, with swelling of the limbal conjunctiva. Cultures were positive for *A. polyphaga* from the contact lens case, but negative from the corneal scrapings. The patients were cured of

別刷請求先: 162 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学眼科学教室 中川 尚
(平成3年12月27日受付, 平成4年10月20日改訂受理)

Reprint requests to: Hisashi Nakagawa, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku 162, Japan

(Received December 27, 1991 and accepted in revised form October 20, 1992)

Acanthamoeba keratitis with medical therapy consisting of topical fluconazole and miconazole, systemic fluconazole, and topical corticosteroids. Recognition of distinctive characteristics of the clinical findings in early *Acanthamoeba* keratitis can lead to the early diagnosis of the disease. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 544-550, 1993)

Key words: Early *Acanthamoeba* keratitis, Dendritiform epithelial keratitis, Subepithelial opacities, Radial keratoneuritis, Swelling of limbal conjunctiva

I 緒 言

アカントアメーバ角膜炎は、米国だけでも200例以上が報告され¹⁾、現在、コンタクトレンズ(CL)装用者あるいは外傷後に起こる重篤な角膜感染症の一つとして注目されている^{1)~3)}。その臨床像についても様々な特徴が明らかになってきたが、実際には角膜ヘルペスや角膜真菌症などと誤診され、正しい診断が遅れる例が少なくない^{2)~10)}。我が国では石橋ら⁶⁾の第1例目から現在まで20例ほどの報告があるが、初期に診断された例は少なく⁷⁾⁸⁾、ほとんどが輪状、円板状の角膜実質浸潤を示す完成期の症例である^{6)~10)}。

輪状の角膜実質浸潤は本症の最も特徴的な所見の一つといわれているが^{2)3)11)~13)}、ある程度進行した時期に出現する所見であり、早期診断には役立たない¹⁴⁾。一方、感染初期には樹枝状の上皮性角膜炎(dendritiform epithelial pattern)³⁾⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾や、角膜神経に沿った実質中の浸潤(radial keratoneuritis)³⁾¹⁷⁾などがみられることが報告されている。今回我々は、これらの角膜所見やSCL装用の既往などから比較的早期に診断することのできたアカントアメーバ角膜炎の症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例1: 26歳、男性。

主訴: 右眼の充血、疼痛。

既往歴: 1990年10月より、非含水性ソフトコンタクトレンズ(SCL)を装用。保存液として水道水を使用していた。

現病歴: 1991年2月初め、右眼の充血と痛みが出現した。2月6日近所の眼科を受診したところ、点状上皮性角膜炎と診断され抗生物質の点眼を処方された。その後、角膜表層に樹枝状の混濁が出現したため、角膜ヘルペスを疑われて2月12日からIDUの投与を受けた。しかし角膜所見が改善しないため、発病から3週間後の2月23日当科を受診した。

初診時所見: 視力はVd=0.05(0.3×-10.0D)、Vs=0.04(1.2×-10.0D○cyl-1.5D180°)。右眼は毛様充血が強く、全周に輪部結膜の腫脹による隆起がみられた。角膜中央部から耳側にかけて、びまん性の淡い上皮下混濁とそれよりもやや濃い斑状、線状の上皮下混濁がみられ、中央部に実質浮腫を認めた(図1)。前房中には軽度の細胞がみられ、角膜後面沈着物を認めた。中央部の角膜表面には、やや隆起し、所々途切れた樹枝状の上皮びらんが観察された(図2)。この病変はフルオレセインおよびローズベンガルに淡く染色されたが、単純ヘルペスウイルスの樹枝状角膜炎にみられる病変末端部の瘤状の拡大や、中央部の溝状の上皮欠損は観察されなかった。また、2時の角膜実質中層には、周辺部から中央部に向かって角膜神経に沿った線状の浸潤が認められた(図3)。左眼には点状上皮性角膜炎がみられた。眼圧は右18mmHg、左17mmHgで、両眼とも水晶体、硝子体、眼底には異常を認めなかった。

検査所見: 角膜所見とSCL装用の既往からアカントアメーバ角膜炎を疑い、樹枝状病変の部位の角膜上

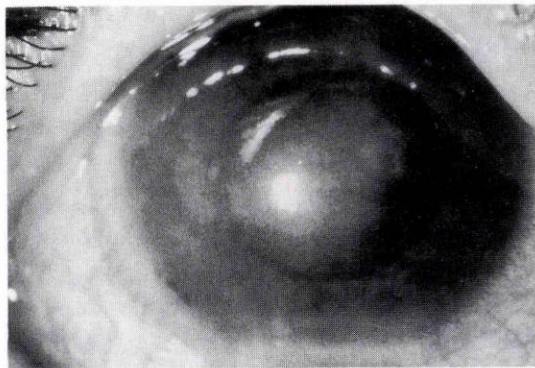


図1 症例1の初診時角膜所見。

角膜中央部から耳側にかけて、びまん性、斑状、線状の上皮下混濁がみられる。輪部結膜は腫脹、隆起している。

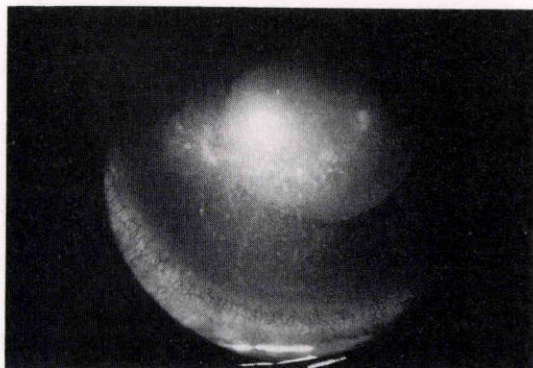


図2 症例1のフルオレセイン染色所見。
角膜の瞳孔縁やや下方に横走する樹枝状の上皮性角膜
炎を認める。

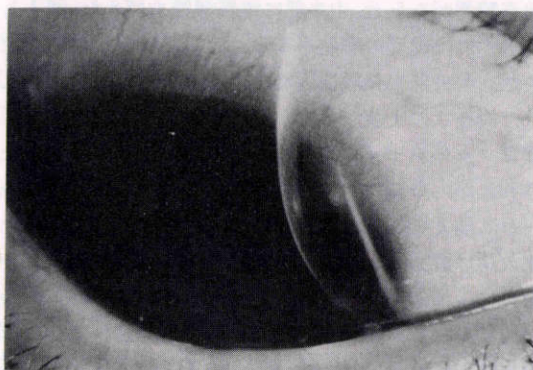


図3 症例1の角膜所見。
2時の周辺部角膜の実質中層に、角膜神経に沿って線
状の浸潤が認められる。

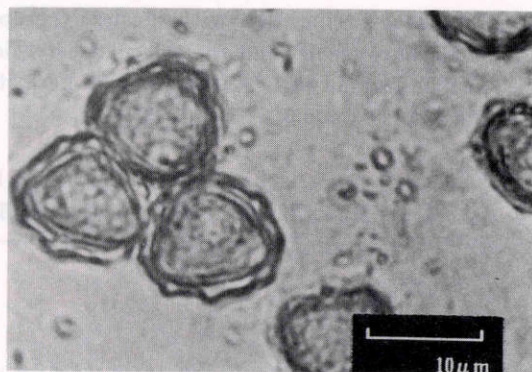


図4 症例1から分離された *Acanthamoeba castel-*
lanii のシスト。

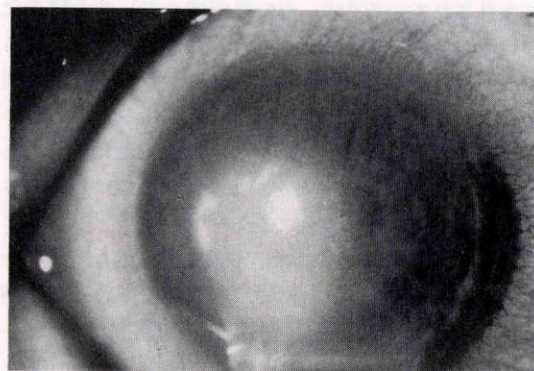


図5 初診から5週間の角膜所見(症例1)。
角膜中央部の混濁は強くなり、耳側周辺部分に濃い白
色の上皮下浸潤がみられる。

皮を擦過して、塗抹標本検査と分離培養を行った。分離には、アメーバ用生理食塩水で作製した1.5%NN寒天平板培地に納豆菌を塗布したものを用いた¹⁸⁾。これに検体を接種し、30℃、暗所で培養した。塗抹標本はグラム染色後、光学顕微鏡で観察した。同時にSCLケース内の保存液についても分離培養検査を行った。その結果、角膜擦過物とSCLケース内保存液から *Acanthamoeba castellanii* が分離された(図4)。塗抹標本ではアカントアメーバのシストは発見されなかった。

治療および経過：以上の結果からアカントアメーバ角膜炎と診断し、0.2%フルコナゾールの点眼(2時間毎)を開始した。また、0.5%アトロピン1日1回とオフロキサシン点眼1日4回を併用した。その後1週間のうちに輪部の充血、腫脹は強くなり、角膜実質の浮腫、混濁が増強した。フルコナゾールの内服200mgと

0.02%デキサメタゾン点眼1日3回を併用したが、風邪のため2週間来院せず、治療が中断した。

3月29日受診時、矯正視力は右0.03、角膜中央部の実質混濁は増強し、耳側周辺部分には濃い白色の実質表層の浸潤が認められた(図5)。また、5時と9時の角膜実質内に血管侵入が観察された。角膜上皮欠損はなく、初診時にみられた角膜神経に沿った浸潤は不明瞭になっていた。入院のうえ、フルコナゾール点滴(400mg/日)、0.2%フルコナゾールと0.1%ミコナゾールの点眼1時間毎の治療を開始し、0.02%デキサメタゾンの点眼(1日4回)を併用した。その結果、実質の浮腫と浸潤は徐々に軽減し、1週間後には視力は0.4に回復した(図6)。角膜所見の改善に伴い点眼回数を漸減、フルコナゾールの全身投与を点滴から内服に変更して徐々に減量し、4月19日に退院となった。その後外来で治療を続け、フルコナゾール内服を5月2日

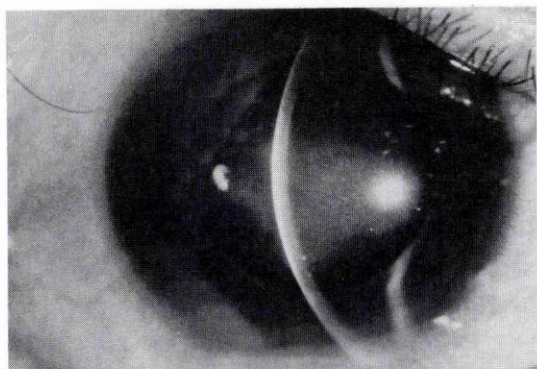


図6 入院治療10日目の角膜所見(症例1).
角膜中央部の浮腫, 混濁は改善し, 濃い白色の浸潤も
ほぼ消失している.

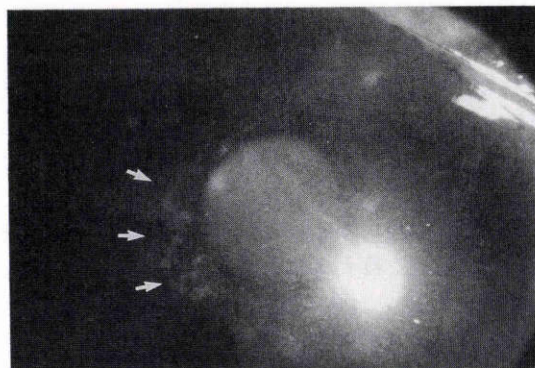


図8 症例2のフルオレセイン染色所見.
樹枝状の上皮びらんがみられる(矢印).

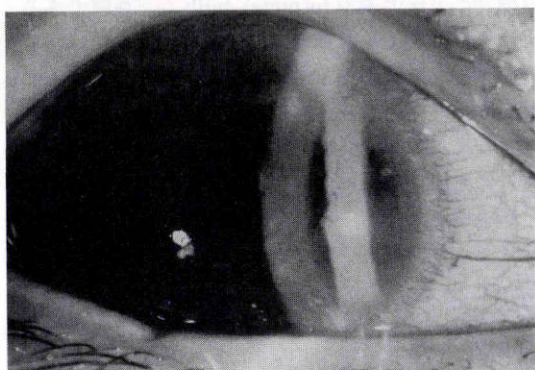


図7 症例2の初診時角膜所見.
点状, 斑状の上皮下混濁が多数みられ, 輪部結膜の充
血と腫脹を認める.

ス剤を投与された. しかし角膜炎は改善せず, 6月5日当科を受診した.

初診時所見: 視力はVd=0.1(0.5×-3.0D○cyl-0.5D 180°), Vs=0.7(矯正不能). 右眼に著明な毛様充血と輪部の腫脹を認めた. 角膜中央部と1時から2時の周辺角膜に多数の境界不鮮明な斑状の上皮下浸潤がみられ, 一部は実質1/3ほどの深さに達していた(図7). 耳側角膜には, 上皮下混濁を伴った所々途切れた樹枝状の上皮の不整がみられた(図8). この病変はフルオレセインに淡く染色されたが, 樹枝状角膜炎のような溝状の上皮欠損はなく, 病変末端部の瘤状の拡大も観察されなかった. 角膜神経に沿った浸潤はみられなかった. 前房中には軽度の細胞を認めた. 左眼角膜には異常を認めなかった. 眼圧は左右とも14 mmHgで, 両眼とも水晶体, 硝子体, 眼底は異常なかった.

検査所見: 臨床所見とSCL装用の既往からアカントアメーバ角膜炎を疑い, 樹枝状病変の部位の角膜上皮を擦過して, 直接鏡検と分離培養を行った. SCLおよびSCLケース内保存液についても分離培養検査を行った. その結果, 角膜擦過物からはアカントアメーバは分離されなかったが, SCLとSCLケース内保存液から *A. polyphaga* が分離された. 塗抹標本のグラム染色ではアカントアメーバのシストは発見できなかった. 同時に, 樹枝状病変部から impression 標本を採取し, 酵素抗体法で単純ヘルペスウイルス抗原を検索したが, 抗原陽性細胞は認められなかった.

治療および経過: アカントアメーバ角膜炎と診断し, 6月6日から0.2%フルコナゾールと0.05%ミコナゾール点眼1時間毎, オフロキサシン1日4回,

で中止し(総量9,400 mg), 点眼も5月11日で中止とし治療を終了した.

症例2: 31歳, 女性.

主訴: 右眼の充血, 疼痛.

既往歴: 右眼にSCLを約10年間, その後1990年暮れから非含水性SCLを装用していた. 保存液は市販の精製水とタブレットから調製し, 使用していた.

現病歴: 1991年5月初旬右眼の充血に気づいたが, そのままSCLの装用を続けていた. 5月23日から強い充血と痛みを自覚するようになったためSCLの装用を中止し, 近所の眼科を受診した. 角膜炎と診断され, 抗生物質の点眼で治療されたが改善しなかった. そのうち角膜中央部に樹枝状の上皮の不整が出現したため, 角膜ヘルペスを疑われて6月1日から抗ウイル

0.5%アトロピン1日1回で治療を開始した。4日間経過観察したが自覚症状、他覚所見共に改善がみられなかったため、6月10日からフルコナゾール内服(400mg/日)と0.02%デキサメタゾン点眼1日4回を併用した。同日より疼痛が著明に軽減、その後角膜浸潤は徐々に消退し、1週間後には前房中の細胞は消失した。角膜上皮の樹枝状の変化は、約3週間でわずかな点状上皮性角膜炎を残すのみとなった。角膜所見の改善と共にフルコナゾールの内服を約10日毎に100mgずつ減量、フルコナゾール、ミコナゾールの点眼も6月27日から1日8回とした。内服は約5週間で中止し(総量7,600mg)、点眼治療も約3か月で中止した。淡い点状の上皮下混濁が残ったが、視力は矯正で1.2に回復した。

III 考 按

アカントアメーバ角膜炎は、病期により異なった臨床所見を示す。移行期や完成期¹⁹⁾には輪状あるいは円板状の実質浸潤²³⁾(11)~13)が特徴であるが、初期にはこのような実質病変はみられず、樹枝状の上皮性角膜炎³⁾(4)(15)(16)、点状、斑状の上皮下浸潤³⁾(14)(19)、radial keratoneuritis⁴⁾(15)(16)~17)などがみられると報告されている。今回の症例1でも、初診時に樹枝状の上皮病変、上皮下混濁、keratoneuritisを認め、これらの角膜所見とSCL装用の既往からアカントアメーバ角膜炎を疑って検査したところ、角膜擦過物からアカントアメーバが分離された。

しかし、初期にみられるこれらの角膜病変はアカントアメーバ角膜炎に特異的な所見とはいえず、他の疾患との鑑別が必要になる。たとえば、樹枝状の上皮病変は角膜ヘルペスや水痘帯状ヘルペスウイルス感染症²⁰⁾で認められ、角膜びらんの治療過程あるいはCL装用に関連してみられることもある²¹⁾。また、アカントアメーバ角膜炎に特徴的といわれているradial keratoneuritisについても、最近、緑膿菌性角膜潰瘍に類似の変化がみられたという報告がある²²⁾。

中でも最も問題となるのは角膜ヘルペスとの鑑別である。過去の多くの例に示されているように、アカントアメーバ角膜炎は、初期にみられる樹枝状病変のためにしばしば角膜ヘルペス(樹枝状角膜炎)と間違われる^{2)~9)}。今回の症例1も前医で角膜ヘルペスを疑われてIDUを投与されており、初診時に樹枝状の上皮病変が観察された。抗ウイルス剤の点眼によっても角膜上皮障害が起こることがあるが、本症例の場合、樹枝

状病変は抗ウイルス剤の投与開始前からみられていること、抗ウイルス剤の使用期間は10日前後と短いことなどから、この上皮病変が抗ウイルス剤の点眼によって生じたとは考えにくく、やはりアカントアメーバ感染の一次的な変化と考えられる。

この症例や他の自験例²³⁾でみられた上皮病変は、ヘルペスによる樹枝状角膜炎とは明らかに異なっていた。アカントアメーバ角膜炎にみられる樹枝状病変は、角膜表面からやや隆起した線状混濁として観察され、ヘルペスでみられる病巣中央部の溝状の上皮欠損はなく、末端部の瘤状の拡大(terminal bulb)も認められなかった。これらの特徴に注意すれば臨床的に角膜ヘルペスとの鑑別は十分に可能と考えられる。しかし、抗ウイルス剤で治療され治癒過程にある樹枝状角膜炎は溝状の上皮欠損やterminal bulbが不明瞭であること、また抗ウイルス剤(IDU)の長期投与によって樹枝状の角膜上皮障害がみられるなど、臨床的に区別の難しい場合も考えられ、確実な鑑別のためには病変部のウイルス学的、細菌学的検査が必要である。樹枝状病変をみた場合、鑑別疾患の一つとしてアカントアメーバ角膜炎も考慮し、その臨床的特徴や他の角膜所見に注意するとともに、積極的に病因検索を行うことが重要と考えられる。

症例1で角膜病変のほかにもう一つ目立った所見は、アレルギー疾患にしばしばみる輪部結膜の腫脹である。治療開始後この腫脹が増強したため、一時、治療に用いた薬剤に対するアレルギー反応の可能性も考えた。しかし、この所見は初診時から認められたこと、治療薬剤を変更ないし中止することなしに、最終的には角膜所見の改善と共に軽減、消失したことから、薬剤に対するアレルギー反応とは考えにくく、アカントアメーバの角膜感染に対する反応性の変化と思われる。最近経験したアカントアメーバ角膜炎の症例²⁴⁾でも非常に強い輪部結膜の腫脹と浸潤が認められ、上方輪部結膜の擦過塗抹標本では多数の好酸球が観察された。今回の症例については細胞診は行っていないが、同様の変化が生じていたものと推察される。アカントアメーバ角膜炎では、初期から強い毛様充血がみられる⁷⁾⁽⁸⁾が、このような輪部結膜の腫脹を本症の所見として取り上げた報告はなく、これが本症に普遍的にみられるものなのかどうかは今後の検討が必要である。

以上述べてきた臨床所見の特徴を参考にアカントアメーバ角膜炎を疑って検査したのが症例2である。この例では角膜擦過物からはアカントアメーバは分離さ

れず、確定診断はできなかったが、臨床的に樹枝状の上皮性角膜炎、上皮下混濁、輪部結膜の腫脹など症例1と共通した所見がみられたこと、SCL保存液からアカントアメーバが分離されたことからアカントアメーバ角膜炎と考えた。アカントアメーバは健常のSCL装用者の保存液からも分離されることがある²⁵⁾ため、保存液の培養は診断の上で補助的な意味しかない。しかし、この症例のように病変部から病原体が分離されない場合には、診断あるいは治療方針を決める上での参考になると考えられ、アカントアメーバ角膜炎の初期が疑われる例では試みるべき検査と思われる。このような症例を確実に診断するためには、より感度の良い分離培養の条件を検討することも必要と考えられる。

アカントアメーバ角膜炎の予後は、早期診断、早期治療が行われるかどうかによって左右されるところが大きい。感染初期の臨床的特徴や、類似疾患、特に角膜ヘルペスとの鑑別点に留意することにより、早期診断が可能になると考えられる。

文 献

- 1) Stehr-Green JK, Baily TM, Visvesvara GS: The epidemiology of *Acanthamoeba* keratitis in the United States. *Am J Ophthalmol* 107: 331—336, 1989.
- 2) U.S. Department of Health and Human Services: *Acanthamoeba* keratitis associated with contact lenses—United States. *MMWR* 27: 405—408, 1986.
- 3) Auran JD, Srarr MB, Jakobiec FA: *Acanthamoeba* keratitis. A review of the literature. *Cornea* 6: 2—26, 1987.
- 4) Johns KJ, O'Day DM, Head WS, Neff RJ, Elliott JH: Herpes simplex masquerade syndrome: *Acanthamoeba* keratitis. *Curr Eye Res* 6: 207—212, 1987.
- 5) Berger ST, Mondino BJ, Hoft RH, Donzis PB, Holland GN, Farley MK, et al: Successful medical management of *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol* 110: 395—403, 1990.
- 6) 石橋康久, 松本雄二郎, 渡辺亮子, 本村幸子, 安羅岡一男, 石井圭一, 他: *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—. *日眼会誌* 92: 963—972, 1988.
- 7) 石橋康久, 渡辺亮子, 加畑隆通, 本村幸子, 安羅岡一男, 石井圭一: イトラコナゾール内服が奏効したアカントアメーバ角膜炎の2例. *臨眼* 44: 551—555, 1990.
- 8) 石橋康久, 加畑隆通, 本村幸子, 渡辺亮子, 石井圭一: フルコナゾール内服, ミコナゾール点眼, 病巣搔爬の3者併用によるアカントアメーバ角膜炎の治療. *臨眼* 46: 1081—1086, 1992.
- 9) 塩田 洋, 内藤 毅, 小西裕美子, 谷 英紀, 大谷知子, 三村康男, 他: 角膜ヘルペスと誤診されたアカントアメーバ角膜炎の2例. *臨眼* 44: 302—303, 1990.
- 10) 伊藤陽一, 月川一恵, 佐藤憲夫, 神田尚孝, 八子恵子, 紺野謙治, 他: 重症化した *Acanthamoeba* 角膜炎の1例. *あたらしい眼科* 6: 1362—1366, 1989.
- 11) Theodore FH, Jakobiec FA, Juechter KB, Pearl M, Troutman RC, Pang PM, et al: The diagnostic value of a ring infiltrate in acanthamoebic keratitis. *Ophthalmology* 92: 1471—1479, 1985.
- 12) Rabinovitch T, Weissman SS, Ostler HB, Sheppard JD, Teikari J: *Acanthamoeba* keratitis: Clinical signs and analysis of outcome. *Rev Infect Dis* 13(Suppl): S427, 1991.
- 13) Mannis MJ, Tamaru R, Roth AM, Burns M, Thirkill C: *Acanthamoeba* sclerokeratitis, determining diagnostic criteria. *Arch Ophthalmol* 104: 1313—1317, 1986.
- 14) Cohen EJ, Parlato CJ, Arentsen JJ, Genvert GI, Eagle RC, Wieland MR, et al: Medical and surgical treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol* 103: 615—625, 1987.
- 15) Lindquist TD, Sher NA, Doughman DJ: Clinical signs and medical therapy of early *Acanthamoeba* keratitis. *Arch Ophthalmol* 106: 73—77, 1988.
- 16) Holland GN, Donzis PB: Rapid resolution of early *Acanthamoeba* keratitis after epithelial debridement. *Am J Ophthalmol* 104: 87—89, 1987.
- 17) Moore MB, McCulley JP, Kaufman HE, Robin JB: Radial keratoneuritis as a presenting sign in *Acanthamoeba* keratitis. *Ophthalmology* 93: 1310—1315, 1986.
- 18) 石井圭一, 石橋康久: 両生アカントアメーバによる角膜炎. *原生動物学雑誌* 22: 4—9, 1989.
- 19) 石橋康久, 木村幸子: アカントアメーバ角膜炎の診断と治療. *眼科* 33: 1355—1361, 1991.
- 20) 内田幸男, 亀山和子, 金子行子, 井上福子, 養田芳子, 半田幸子: 帯状ヘルペス角膜炎の病像について. *日眼会誌* 78: 1073—1078, 1974.
- 21) 井上幸次: 樹枝状病変. 眞鍋禮三, 他(編): 角膜クリニック. 医学書院, 東京, 29—32, 1990.
- 22) Feist RM, Sugar J, Tessler H: Radial keratoneuritis in *Pseudomonas* keratitis. *Arch Ophthalmol* 109: 774—775, 1991.

