

第 3 章 臨 床 像

Clinical Findings

青木 功喜

横浜市立大学医学部眼科学教室, 青木眼科

井上 幸次

鳥取大学医学部眼科学教室

要 約

アデノウイルス(Ad)の 51 の血清型のうち, 結膜に親和性を示す型は Ad 3, 4, 7, 8, 11, 19 と 37 型である。従来, Ad 8 型による結膜炎に流行性角結膜炎(EKC), Ad 3 型に対し咽頭結膜熱(PCF)という臨床診断名が広く用いられてきた。その後, EKC は Ad 8 型だけでなく 19, 37 型でも起き, Ad 7 による肺炎 PCF の流行も報告された。新兵熱の Ad 4 型は流行性結膜炎を示すことが明らかにされた。すなわち, Ad による結膜炎の臨床診断は多様化し, さらに病因診断の迅速, 簡便化が普及するとともに, アデノウイルス結膜炎の病因診断名の方が EKC の臨床診断名より適切であり, その軽症型,

中間型, 重症型の診断が院内感染の予防のためにも有益であることがわかってきた。アデノウイルス結膜炎との鑑別としては, エンテロウイルス 70(EV 70)やコクサッキーウイルス A 24 変異株(CA 24 v)による急性出血性結膜炎(AHC), 角膜炎を欠く単純ヘルペスウイルス(HSV)による急性濾胞性角結膜炎もそれぞれ数 % にみられることが明らかになった。(日眼会誌 107 : 11-16, 2003)

キーワード : アデノウイルス, 結膜炎, クラミジア, エンテロウイルス, 単純ヘルペスウイルス

I アデノウイルス結膜炎

1. 基礎的知識¹⁾

アデノウイルス(Ad)は, アデノウイルス科に属し, エンベロープのない DNA ウィルスで大きさは 80 nm である。これまでに 51 に及ぶ血清型が登録されている(表 1)。ゲノムの大きさは 35 kbp であり, 一部の型のみ全塩基配列がわかっている。このうち, 結膜炎の原因になる血清型は, Ad 3, 4, 7, 8, 11, 19, 37 型である。これらの血清型は, 結膜の上皮細胞に親和性を持ち, ウィルスのファイバーが宿主細胞のレセプターに接着することにより感染が始まる。その後, 核内に封入体が形成され, 感染細胞が破壊されていくが, そのスピードは血清型によって異なる。結膜のみならず, 呼吸器や腸管などにも, 親和性を有している血清型がある。眼科医にとって厄介な院内感染を起こすのは Ad 8, 19, 37 型などの血清型が主体である。

2. 臨床像²⁾

1) 眼外症状合併例

感染から 3~5 日の潜伏期の後に下眼瞼結膜に充血と混濁, 濾胞がみられるが, 上眼瞼結膜や角膜に所見が及ぶことは少ない。片眼でなく両眼に及ぶことが多いが 1 週間程度で軽快がみられることが多い。眼外症状として, 咽頭炎, 発熱, 血尿, 腹痛, 下痢などを伴うが, これらの症状が全部揃わないことも多い。軽い結膜炎とこ

表 1 結膜炎の病原体

	アデノウイルス	エンテロウイルス	クラミジア
遺伝子	DNA	RNA	DNA+RNA
好発部位	眼瞼結膜	球結膜	眼瞼結膜
感受細胞	円柱	扁平	円柱
増殖部位	核	細胞質	細胞質
発育	遅い	早い	遅い
血清型数	51	71	11

これらの所見がある場合は, アデノウイルス結膜炎の軽症型あるいは咽頭結膜熱(PCF)と考えられる。一般には小児期までによくみられる。Ad 3, 4, 7, 11 型にみられ眼科を受診することは意外に多くない。多数が咽頭炎+結膜炎あるいは発熱+結膜炎などの不全型で受診するため, 確定診断は困難である。ウィルスは腸管, 泌尿器などでも増殖するため, プールなどで感染が増幅され流行が拡大する。最近では室内プールが普及しているので, 遊離塩素などの消毒薬による管理が大切である。学校などでの遊泳許可についても, 腸管の増殖が考えられる場合には症状の有無について良く問診する必要があるし, 小児科医との連携も大切である。このように, アデノウイルス結膜炎軽症型は, 一般に見過ごされている。また, 小児期にこれらの血清型に感染しなかった成人で, 強い

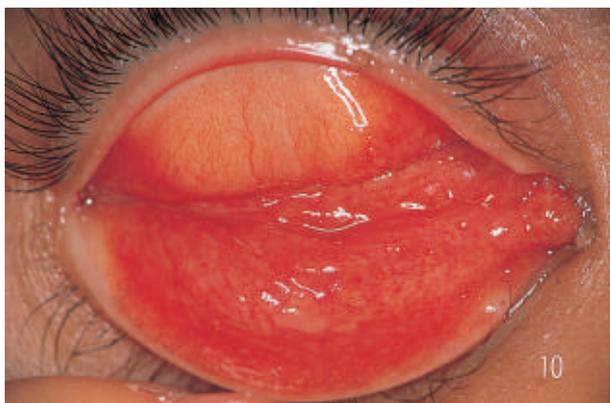


図 1 27 歳, 男性, アデノウイルス結膜炎軽症型(Ad3 型).
右眼結膜 1 病日
咽頭炎と発熱(38.1°C)を伴う.



図 2 35 歳, 女性, アデノウイルス結膜炎中間型(Ad4 型).
右眼結膜 4 病日
一般に Ad3 型より結膜炎は強い.

結膜炎を起こすこともあるが, 一般には軽い充血や混濁の炎症所見のみで, 1 週間内外で治癒することが多い.

Ad3 型は我が国に多く, PCF また夏風邪の原因として良く知られている(図 1). 一般に肺炎などに移行する場合は外国に比べ少ない. 小児期に多くの人が感染し, 70% が中和抗体を有している.

Ad4 型は従来 PCF の病因としても少なかったが, 30 年前から世界的に流行し, 結膜炎の症状が強い例も含まれている(図 2). 院内感染やプール熱が起こった時は, 血清型の疫学検査も診断上大切になる.

Ad7 型は従来 PCF の病因ウイルスであった. 最近 20 年ぶりに我が国で流行を起こしているが, その症状は肺炎などの重症型も多く, 中間型の結膜炎を伴う場合もある.

Ad11 型は出血性膀胱炎を起こすタイプである. 東南アジアでは, 急性出血性結膜炎(AHC)の原因として大流行したことがあるが, 幸い我が国ではない.

2) 眼外症状非合併例

感染から 7~14 日の潜伏期を経て, 下眼瞼結膜に充血と混濁が起こり, 次いで円蓋部を経て上瞼結膜に及ぶ. この期間は約 2~3 週間であり, 1 週間目には濾胞を下眼瞼結膜や円蓋部にみる. しかし, 充血と混濁が強く濾胞を容易にみない場合が少なくないが, 両眼に及ぶ. この頃には, 上眼瞼結膜の内側部と外側部に小出血点が見られる. この後, 角膜上部に上皮性角膜浸潤が起こり, 次いで多発性角膜上皮浸潤が起こる. 4 歳未満や炎症が強い場合には瞼結膜に偽膜が発生する. 細菌感染により角膜穿孔することもある. 発病の初期には, 耳前リンパ節の腫脹や圧痛が出現する. しかし, 耳前リンパ節や角膜の合併症の発生は結膜炎の経過と同時ではなく, また頻度もまちまちであり, 従来の濾胞性結膜炎, 角膜上皮浸潤, 耳前リンパ節症の 3 つが揃うことは多くない. すなわち, 結膜炎の程度によりアデノウイルス結膜炎の血清型を判断するべきである. 成人に多く, 眼外症

状は極めて少ない血清型は Ad8, 19, 37 型に多い.

D 亜属に属する Ad8, 19, 37 型は, 結膜にのみ親和性を示し, 結膜炎の症状も重症型である(図 3~5). すなわち, その増殖スピードが遅く, 8 層から成る結膜では上層部が脱落してもより深層部に感染が持続していくために, ウイルス量も結膜細胞内で多く, 長い期間症状が続く. 感染初期は異物感, 流涙, 眼脂がみられ, 結膜では充血, 混濁, 腫脹, 濾胞がみられる. この変化は外角部と内角部結膜に強く, 細隙顕微鏡で観察すると小点状出血がみられることが特徴的である. 結膜実質部にはリンパ球の浸潤がみられ, リンパ濾胞を形成してくる. また耳前リンパ節の腫脹, 圧痛もみられることがある. 上角膜に角膜上皮炎, 多発性角膜上皮浸潤が起こる. この角膜炎は偽膜形成を起こす成人に多くみられるので, 結膜炎が上瞼結膜に及んでいる例では, その予防のためにステロイド薬を投与することが必要になる. 偽膜が頻発する乳幼児では, 細菌感染など合併症も起こるので, 角膜の観察と細菌培養は忘れてはいけない.

Ad8 型は東南アジアに多く, 家族感染の形で広がる. Ad19 型と 37 型は Ad8 型と同じ重症型を示すが, 一般に Ad8 型よりは軽い場合も多く, 時には頓挫型もあり, その鑑別は臨床診断だけでは困難である.

この 3 つの血清型は結膜, 角膜以外の眼外症状を示すことが少ない. しかし Ad19a 型の標準株ははじめ生殖器から分離されており, 我が国の発生月も Ad8, 37 型と異なり, 夏以外にも少なくないので, 今後病像が変わる可能性が残されている. しかし現在これらの血清型は, 同じ病像で各々年を変えて多発してくるので, サーベイランス情報は大切である.

3) 多発性角膜上皮浸潤(multiple subepithelial corneal infiltrates, MSI)

アデノウイルス結膜炎においては, 角膜上皮炎, 点状表層角膜症, 糸状角膜炎, 角膜上皮欠損など種々の角膜病変を伴ってくるが, 点状表層角膜炎(点状角膜上皮下



図 3 31 歳, 男性. アデノウイルス結膜炎重症型(Ad8 型).
右眼結膜 1 病日
上眼瞼結膜に小点状出血が多くみられる. Ad 感染の初期に多い.



図 5 18 歳, 男性. アデノウイルス結膜炎重症型(Ad37 型).
右眼結膜 12 病日
上眼瞼結膜に偽膜がみられ, 耳前リンパ節が腫脹している.



図 4 52 歳, 男性. アデノウイルス結膜炎重症型(Ad19 型).
右眼結膜 3 病日
上眼瞼結膜に小点状出血がみられる. この症例では全身症状がない.

混濁)がアデノウイルス結膜炎重症型の特徴的な所見として最も重要である。これは角膜の実質の最表層において、Ad 抗原に対して遅延型過敏反応が生じた病態とされており、同部位で Ad が増殖しているのではなく、純粹に免疫学的反応によって角膜内に細胞浸潤が生じていると現在は考えられている。ただ、この点については Ad でも一部の血清型は感染後長期に渡り潜伏感染を起こすとされており(例えば、Ad2, 5 型など C 亜属はリンパ節組織に潜伏し、嚥下された一部のウイルスは数年間糞便中に排泄されるが、この場合腸管リンパ組織のパイエル板に潜伏している。また、B 亜属の Ad11, 34, 35 型は腎に潜伏感染し、Ad11 型は腎を介して伝播することが証明されている³⁾)、角膜でも同様のことが生じていないかということについて今後検証していく必要がある。この点状表層角膜炎ないしは点状角膜上皮下混濁という用語は昭和 34 年の日本眼科学会総会において三井幸彦、杉浦清治両氏が流行性角結膜炎(EKC)につ

いて宿題報告⁴⁾⁵⁾を行い、以後眼科医一般に広く認知されることとなったが、「点状」という用語は肉眼ではなく細隙灯顕微鏡によって診断を行っている現状から、「小円形」といえる大きさのこの病変を表現するには不相当と考えられ、また現在角膜上皮の点状の欠損の総称として広く使用されており、「点状」という用語の持つ大きさのイメージを規定している点状表層角膜症(superficial punctate keratopathy, SPK)との混同が生じやすいこと、混濁ではどのような性質の濁りであるかを表現できていないことから、このガイドラインにおいて多発性角膜上皮浸潤(multiple subepithelial corneal infiltrates, MSI) (図 6) という用語を提唱したい。

MSI はアデノウイルス結膜炎の病後期に通常発症するが、結膜炎自体が完全に沈静化した数か月を経過した時点でさらに悪化し、視力低下や羞明を訴えるようになることも稀にある。ステロイド薬の投与で軽快するが投薬中止に伴って再び悪化することもあるので注意が必要である。[3]項の文責 井上 幸次]

II エンテロウイルス結膜炎

1. 基礎⁶⁾

ピコナウイルス科に属するエンテロウイルス(EV)は、1本のプラス鎖 RNA とそれを囲む蛋白質で形成されており、カプシドは持っていない(表 1)。EV70 とコクサッキーウイルス A24 変異株(CA24v)が AHC の原因である。しかし、結膜に親和性を示すコクサッキーウイルスは CA24v 以外にもある。塩基数は 7.5 kbp で、その配列について EV70 と CA24v では解明されている。RNA ウイルスは変異が DNA ウイルスよりも早く、最近の EV70 は変異して組織培養できなくなっている。しかし近年の分子疫学の進歩で、流行時にそのウイルスの起源を遺伝子解析できるようになった。診断は polymerase chain reaction(PCR)法が使われるが、変



図 6 多発性角膜上皮下浸潤(MSI).

アデノウイルス結膜炎発症後数か月して増悪をみたケース。



図 7 69 歳, 男性, 急性出血性結膜炎(AHC).

右眼結膜 2 病日

上眼瞼結膜に点状出血がみられる。

異のスピードについていくために primer を変える必要が出ている。また、血清の抗体価の有意な上昇も役に立つ。血清抗体の持続は 7 年である。

2. 臨床⁷⁾

EV 70 は、球結膜上皮細胞での細胞質中で急速に増殖する。我が国に初めて侵入した頃は、眼科施設での院内感染の形で発生した。その臨床像は潜伏期が 24 時間以内、球結膜の出血、短い病日の 3 つを特徴にしている。典型的な球結膜の出血を示す前に、充血、異物感と軽い流涙を自覚する。起床時に多量の眼脂、眼瞼腫脹、開瞼困難が現れ、反対眼にも同じ症状を呈してくる。

これらの自覚症状を伴わず、自覚されないままに経過する例もある。典型的な臨床像は球結膜に発現する数珠状に連なった結膜下出血である。ごく初期には上輪部に点状に局限して発生する。しかし異物感などが出ると、患者は眼瞼の上から擦るため、典型的病巣はびまん性へとその出血の範囲は拡大していく。時には球結膜の出血が眼瞼に覆われているが、自覚的には気がつかず、眼瞼を引き上げて見つかることもある。一般には上眼瞼結膜に出血が多いが、下眼瞼結膜に現れる。2 病日頃には角膜に上皮びらんがみられる。この頃に鼻汁や咽頭痛の感冒様症状が伴うこともある。第 3 病日になると症状は軽快傾向を示し、4 病日には自覚症状とともに充血も消退する。これらの結膜症状が引いた後、全身的症状として、四肢麻痺を併発したり顔面の麻痺を起こす場合があり、第二の小児麻痺といわれている。これらの症状は EV 70 において報告されているが、CA 24v では報告がない(図 7, 8)。

III 単純ヘルペスウイルス結膜炎

1. 基礎⁸⁾

ヘルペスウイルス科に属する単純ヘルペスウイルス(HSV)はエンベロープを持つ DNA ウィルスで、大きさは 110 nm である。ゲノムの大きさは 152 kbp(HSV-1



図 8 88 歳, 女性, AHC.

左眼結膜 1 病日

眼瞼結膜にも点状出血がみられる。7 病日には治癒。

型), 153 kbp(HSV-2 型)である。エンベロープの糖蛋白が宿主細胞のレセプターに吸着し、ウィルスが接着する。このレセプターは特に神経系の細胞に多く含まれている。結膜炎を起こす型は 1 型が多く、2 型は稀である。

この他に、水痘・帯状疱疹ウィルスも結膜炎を起こす。角膜ヘルペスの増殖スピードは Ad よりも早く、分離の結果は比較的早くわかる。結膜よりも角膜に親和性が強いが、角膜に感染しても結膜に感染していないこともあり、またその逆もあるが、その病態はわからない。最近の分子生物学的手法で、HSV は個々に株の区別ができるため、感染源の特定が可能である。

2. 臨床⁹⁾

結膜では HSV のウィルス量の少ないことや、角膜に比べて親和性組織が少ない結膜では感染する可能性も高くない。このために HSV による結膜炎は片眼性であり、その程度も軽度である。HSV 感染は幼少期に初感染し、角膜に比べ結膜では血管に富んでいる。HSV では、中和抗体の影響を受けやすい。しかし、小児の初感染では重症となることがある。角膜に比べて神経の分布が表層に豊富でないので、角膜のような神経線維に一致

した樹枝状の病変はみられにくい。球結膜では結膜潰瘍を示してくる。すなわち、球結膜は扁平で多層化した結膜上皮層から成り立っているため、容易に潰瘍を示しやすい。眼瞼結膜における病巣は限局しておらず、びまん性で出血を伴いやすく、理由は不明であるが夏に多くみられる。

HSV 結膜炎では、PCF タイプの眼外症状を示すことがある。しかもその結膜炎は、軽症な結膜炎と似た病像を示すことが多い(図9)。HSV 結膜炎は、一般には見逃されていることが多く、病因検索でもっと簡便な方法が開発されることが期待される。HSV 結膜炎では、片眼のアデノウイルス結膜炎の臨床像と同じ所見を呈するので、その経過で両眼性になるか、あるいは病期などで鑑別する必要がある。しかし、初診時だけでは結膜炎の

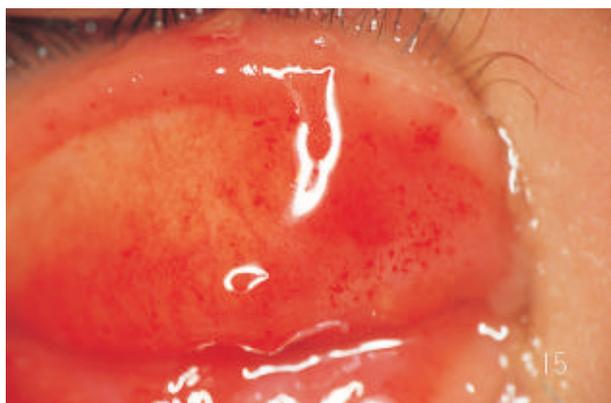


図 9 1 歳, 女児. 単純ヘルペスウイルス結膜炎.
右眼結膜 2 病日
点状出血斑が多い。眼瞼には所見はない。

症状を鑑別しにくい。HSV では眼瞼や皮膚に病変を合併しやすいため、皮膚科との連携が大切である。HSV 感染は皮膚科で多く、眼科の 10 倍の患者が受診している。しかし、EKC 様の結膜炎を示して眼科を受診することや、細菌、クラミジアや真菌による結膜炎が合併している患者もあり、HSV 結膜炎の臨床像は画一的に診断せず、良く問診して他の結膜炎の可能性を鑑別する必要がある(表2)。

IV クラミジア結膜炎

1. 基礎¹⁰⁾

クラミジア科の *C. trachomatis* は DNA と RNA を有する(表1)。古くはトラコーマという病名の眼疾患としてよく知られていたが、最近クラミジアは呼吸器、泌尿器、生殖器にみられ性感染症として知られている。この病原体はウイルスと考えられていたが、最近グラム陰性菌に近いクラミジアとされている。血清型は A~K 型があり、A~C 型はトラコーマを、D~K 型は性感染症として分けられている。古くは病因診断として Prowazek 小体検出が使われていたが、細菌には相同性のない major outer membrane protein(MOMP)に抗原の存在がみられ、このモノクローナル抗体が各種病因検査に広く用いられている。

2. 臨床¹¹⁾¹²⁾

クラミジアの眼感染の臨床像は新生児と成人で異なる。新生児型は妊婦の産道で感染する。分娩の 5~12 日後に粘液膿性の眼脂、眼瞼腫脹や充血とともに急性発症する。この期間は産科と小児科の谷間にあり、眼科を訪れることが少なくない。眼瞼結膜は充血が強くピロード

表 2 ウイルス性結膜炎の鑑別診断

鑑別点 \ 疾患名	アデノウイルス結膜炎重症型	アデノウイルス結膜炎軽症型	急性出血性結膜炎	単純ヘルペスウイルス結膜炎	クラミジア結膜炎
病原体と血清型	Ad 8, 19, 37 型	Ad 3, 4, 7, 11 型	EV 70, CA 24 v	HSV-1, 2 型	クラミジア D, E, F
潜伏期	7~14 日	7 日	24 時間	—	7 日
両側性	ほとんど両側性	わずか	ほとんど両側性	わずか	わずか(新生児ではほとんど両側性)
結膜炎の程度	重症	軽症	軽症	軽症	重症
結膜下出血	軽症	中等症	重症	—	—
角膜上皮障害	重症	軽症	軽症	中等症	軽症
多発性角膜上皮浸潤	+	—	—	—	±
耳前リンパ節症	重症	中等症	軽症	軽症	軽症
眼外症状	—	中等症	軽症(稀に神経症状)	中等症	軽症
好発年齢	成人	小児	成人~高齢者	小児	新生児, 成人
流行性	夏	夏	湿度	—	春
病因診断	分離同定 アデノチェック, PCR	分離同定 アデノチェック, PCR	EV 70: 中和抗体 CA 24 v: 分離同定 PCR	マイクロトラック(抗原検出) PCR	マイクロトラック(抗原検出) PCR
偽膜	中等症	—	—	—	新生児では軽症

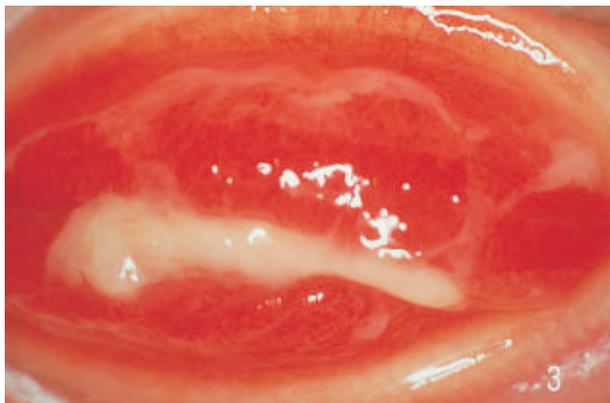


図 10 生後 20 日目 新生児型クラミジア結膜炎。
左眼結膜 16 病日
結膜に偽膜がみられる。



図 11 17 歳, 男性. クラミジア結膜炎。
左眼 40 病日
結膜円蓋部で濾胞が融合している。

状になり、症状が強くなると偽膜性結膜炎を示すことが多い。これは新生児の結膜がまだ多層化していないために、結膜実質に炎症が及ぶからである。この場合、眼瞼腫脹が強く開瞼が困難であるが、デマル鉤でしっかりと開瞼することが大切である。アデノウイルス結膜炎の如く偽膜による機械的刺激と細菌感染の合併により、角膜病変が併発し穿孔を起こす場合もある。細菌との混合感染を考慮して細菌培養をすることが望まれる。これらのクラミジアに感染した新生児では、咽頭炎や肺炎を生後 1 か月後に併発する場合もあり、小児科医との連携も大切となる(図 10)。

成人型は性活動の盛んな人に多く、粘液膿性の眼脂とともに片眼性の濾胞性結膜炎の臨床像がみられる。濾胞の特徴は、大きく充実性で透明性はなく、時に融合する。この変化は、クラミジアが好んで細胞質の広い円柱上皮の多い下眼瞼結膜に始まり経過とともに上眼瞼結膜に及ぶ(図 11)。この時期になると、角膜上方周辺部に軽度の血管侵入が起り、淡いびまん性あるいは点状の上皮性混濁をみる。

眼外にクラミジア感染を起こしている場合は、尿道炎と子宮頸管炎が多い。しかし、自覚症状は軽く、患者自身もほとんど気がつかない。そのためにも、泌尿器科や産婦人科を受診させ、病因診断を行うことも大切である。A～C 型によるトラコーマは、現在でも 70 歳以上の年齢においては、上眼瞼結膜に強い癬痕と角膜 pannus を伴うことが稀ではない。癬痕を起こす原因は、再

感染か持続感染のためか、まだ明らかではない。

文 献

- 1) Doerfler W, Bohn P: Molecular Trpertoire of Adenoviruses. Springer, Berlin, 1995.
- 2) 青木功喜: ウイルス性結膜炎. 眼科学体系 2 A 結膜, 角膜, 涙. 中山書店, 東京, 81—100, 1993.
- 3) 畑中正一(編): ウイルス学, 朝倉書店, 東京, 204, 1997.
- 4) 三井幸彦: Adenovirus 第 8 型と流行性角結膜炎との関係. 日眼会誌 63: 3356—3369, 1959.
- 5) 杉浦清治: 流行性角結膜炎と Adenovirus との関係並に点状表層角膜炎の本態に就て. 日眼会誌 63: 3370—3409, 1959.
- 6) Ishii K (Ed): Acute Haemorrhagic Conjunctivitis University of Tokyo Press, Tokyo, 1989.
- 7) 青木功喜, 沢田春美, 石川秀夫, 下地輝子, 鎌田龍二, 陳振武: 日本と台湾における CA 24 変異株による AHC の流行. 臨眼 41: 755—758, 1987.
- 8) 畑中正一(編): ウイルス学. 朝倉書店, 東京, 184—188, 1997.
- 9) 青木功喜, 沢田春美: 単純ヘルペス結膜炎の臨床像. 臨眼 43: 139—142, 1989.
- 10) Richard S, Stephens: Chlamydia ASM press, Washington DC, 1999.
- 11) 青木功喜: クラミジア結膜炎の臨床像. 臨眼 43: 861—864, 1989.
- 12) 青木功喜: クラミジア眼感染症. 日本の眼科 61: 767—774, 1990.