

# 感染性角膜炎診療ガイドライン(第3版)

日本眼感染症学会感染性角膜炎診療ガイドライン第3版作成委員会<sup>†</sup>

## 感染性角膜炎診療ガイドライン(第3版)について

感染性角膜炎は、初期診断や治療を誤れば重篤な視力障害を引き起こすため、眼科診療においても的確な診断と治療を要する疾患の一つで、診療におけるガイドラインが必要と考えられています。日本眼感染症学会主導で作成された感染性角膜炎診療ガイドラインが2007年に公開(日眼会誌第111巻10号に掲載)され、第2版が2013年に公開(日眼会誌第117巻6号に掲載)されています。近年、診療ガイドラインは、エビデンスを客観的に評価しながら作成されるようになってきており、Medical Information Network Distribution Service(Minds)形式を採用しているものが多いのが現状です。Minds診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会によると、診療ガイドラインの定義は「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システムティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」とされており、エビデンスを重視したものを推奨しています。一方で、感染性角膜炎は、原因微生物や臨床所見が多彩で、使用できる治療薬も限りがあり、また、風土的な影響や使用される抗微生物薬の違いも大きく関与しているため、海外での論文のエビデンスを日本の診療においてそのまま適用できるかどうかは不明な点も多いです。さらに、感染性角膜炎の臨床所見や治療においては論文のエビデンス化が難しい面も多く、経験的な見地によるものも少なくありません。第1版・第2版では、一般臨床において、臨床所見から感染性角膜炎の原因病原体を推測し、微生物学的検査の施行により確定診断したうえで、的確な治療を行うまでの多くの指針が、論文や先人の経験的な観点を踏まえて解説されており、現在でも通用する診療ガイドラインと思わ

れます。しかしながら、2013年以降も多くの臨床研究が行われ、エビデンスが集積されていることも事実です。

感染性角膜炎は、細菌、真菌、原虫、ウイルスが原因となって角膜に炎症を来す疾患で、いったん発症すると、視力低下のみならず疼痛や流涙など日常生活に支障を引き起こす症状を伴います。それにもかかわらず、重症例においては、治癒までに長期間の治療が必要となる場合も少なくありません。また、治癒後も不正乱視などの後遺症によって視機能が低下する場合もあり、臨床を行ううえで課題も多いのも事実です。なかには、今までの診療ガイドラインでは明確にされていない臨床上の課題も存在します。感染性角膜炎診療ガイドライン(第3版)では、第2版に記載されていた総説については最新の情報を交えながらスコープの章に述べて、続いて、Minds形式に準じ、臨床上の課題と思われるクリニカルクエスト(CQ)を検証することにしました。

今回取り上げたCQ以外にも多くの臨床上の課題はありますし、まだエビデンスの集積が不十分なCQもあります。これらに関しては、今後の医学ならびに臨床研究の進歩により補完されていくものと信じています。

感染性角膜炎をはじめとする感染症は、新型コロナウイルス感染症で我々が痛感したように微生物との闘いであり、今後も決してなくならないと思われます。微生物との闘いを制するためには、エビデンス、経験も含めて、多くの情報が必要です。本診療ガイドラインが感染性角膜炎に苦しんでいる患者さん、医師、医療スタッフの皆様の一助になれば幸いです。

日本眼感染症学会感染性角膜炎診療  
ガイドライン第3版作成委員会委員長 鈴木 崇

<sup>†</sup>：日本眼感染症学会感染性角膜炎診療ガイドライン第3版作成委員会

委員長：鈴木 崇(東邦大学医療センター大森病院眼科)

統括委員：江口 洋(近畿大学医学部眼科)

戸所 大輔(群馬大学医学部眼科)

子島 良平(宮田眼科病院)

作成委員：本文参照

転載問合せ先：〒567-0047 茨木市美穂ヶ丘3-6-302 日本眼感染症学会事務局

E-mail：jaoi@triton.ocn.ne.jp

利益相反：戸所大輔(カテゴリーP)、小泉範子(カテゴリーF：アクチュアライズ、カテゴリーP)、福岡秀記(カテゴリーP)

## 執筆者一覧

日本眼感染症学会感染性角膜炎診療ガイドライン第3版  
作成委員会

●委員長

鈴木 崇(東邦大学医療センター大森病院眼科)

●ガイドライン統括委員(五十音順)

江口 洋(近畿大学医学部眼科)

戸所 大輔(群馬大学医学部眼科)

子島 良平(宮田眼科病院)

●ガイドライン作成委員(五十音順)

井上 幸次(日野病院眼科)

宇野 敏彦(白井病院)

小泉 範子(同志社大学生命医科学部)

鳥山 浩二(松山赤十字病院眼科)

中川 迅(東京医科大学茨城医療センター眼科)

福岡 秀記(京都府立医科大学医学部眼科)

堀田美美香(近畿大学医学部眼科)

宮崎 大(鳥取大学医学部視覚病態学分野)

●システマティックレビュー(SR)チーム(五十音順)

井上 英紀(愛媛大学医学部眼科)

岡本 直記(鳥取大学医学部視覚病態学分野)

岸本 達真(高知大学医学部眼科学講座)

北澤 耕司(京都府立医科大学医学部眼科)

齋藤 智彦(東邦大学医学部眼科)

戸田良太郎(広島大学医学部眼科)

成松 明知(東京医科大学眼科)

難波 広幸(国際医療福祉大学成田病院眼科)

長谷川優実(筑波大学医学医療系眼科)

針谷 威寛(東北大学医学部眼科)

三村 健介(群馬大学医学部眼科)

宮腰 晃生(富山大学医学部眼科)

宮本 龍郎(回生病院眼科)

山口 雄大(済生会有田病院眼科)

吉田 真彰(東北大学医学部眼科)

■本ガイドラインに記載されている自家調整剤の使用や薬剤の保険適用外使用においては、各施設における倫理審査委員会等での承認が必要である。また、それらの使用に対しては益と害を患者によく説明したうえで使用する。

■医療は本来医師の裁量に基づいて行われるものであり、医師は個々の症例に最も適した診断と治療を行うべきである。日本眼感染症学会は、本ガイドラインを用いて行われた医療行為により生じた法律上のいかなる問題に対しても、その責任義務を負うものではない。

## ガイドラインサマリー

番号	CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
1	細菌性角膜炎の診断において有用な検査は何か？	細菌性角膜炎の診断には塗抹検鏡と培養検査を強く推奨する。	実施することを強く推奨する
2	単純ヘルペスウイルス角膜炎の診断において有用な検査は何か？	ポリメラーゼ連鎖反応と免疫クロマトグラフィー法は単純ヘルペスウイルス角膜炎の診断に有用である。	実施することを弱く推奨する
3	上皮型角膜ヘルペスの治療に抗ウイルス薬の全身投与は推奨できるか？	上皮型角膜ヘルペスに対して、抗ウイルス薬の全身投与を条件付きで推奨する。	使用することを弱く推奨する
4	上皮型角膜ヘルペスの再発予防のための抗ウイルス薬の投与は推奨できるか？	上皮型角膜ヘルペスの再発予防のための抗ウイルス薬の全身投与を条件付きで推奨する。	使用することを弱く推奨する
5	細菌性角膜炎の治療に副腎皮質ステロイド点眼の併用は推奨できるか？ 推奨できるとすればどのような場合か？	細菌性角膜炎の治療に副腎皮質ステロイド点眼は併用しないことを提案する。	使用しないことを弱く推奨する
6	真菌性角膜炎の治療にポリコナゾール自家調整剤点眼は推奨できるか？	真菌性角膜炎の治療にポリコナゾール自家調整剤点眼を条件付きで推奨する。	使用することを弱く推奨する
7	アカントアメーバ角膜炎の治療に自家調整剤点眼は推奨できるか？	アカントアメーバ角膜炎の治療に自家調整剤点眼を推奨する。	使用することを強く推奨する

## 略語一覧

略語名	正式名称
CL	contact lens(コンタクトレンズ)
CMV	cytomegalovirus(サイトメガロウイルス)
CQ	clinical question(クリニカルクエスチョン)
HSV	herpes simplex virus(単純ヘルペスウイルス)
ICG	immunochromatography(免疫クロマトグラフィー法)
IVCM	<i>in vivo</i> confocal microscopy(生体内共焦点顕微鏡)
KP	keratic precipitate(角膜後面沈着物)
MIC	minimum inhibitory concentration(最小発育阻止濃度)
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)
MRSE	methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> (メチシリン耐性表皮ブドウ球菌)
PAE	post-antibiotic effect
PCR	polymerase chain reaction(ポリメラーゼ連鎖反応)
VZV	varicella-zoster virus(水痘帯状疱疹ウイルス)

本ガイドライン中の病原体名(カタカナ表記)に関しては、学術名、慣例など照らし合わせて総合的に決定し、使用している。

## 第1章 感染性角膜炎診療ガイドラインにおける推奨と解説の読み方

本診療ガイドラインは、Medical Information Network Distribution Service (Minds) 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 に準じて作成した。まず、感染性角膜炎診療ガイドライン(第2版)で取り上げた内容を総説として、最新の情報を加えた形でスコープを作成した。第2版では、感染性角膜炎の診療は、まず臨床所見をみて原因病原体を推定することから始まるというコンセプトで記載されている。感染性角膜炎の臨床所見については、経験的な観点が多く含まれ、エビデンスの収集が難しいが、診療を進めていくうえで重要な情報であるため、第3版においても診断の項に記載している。なお、第2版で記載している Appendix、病原体名の一覧については、第3版では割愛しているため、必要に応じて第2版を参照することを推奨する。スコープでは、感染性角膜炎診療の現状を踏まえて、続くクリニカルクエスチョン (clinical question : CQ) の項での重要臨床課題の背景などを解説している。

CQ の項では、まず重要臨床課題を選定し、エビデンスレベルの強い推奨提示を目指すため、CQ の選定と推奨を Minds 形式に準拠して作成した。CQ は、重要臨床課題に対する答えを導くような疑問文の形式で表現している。重要臨床課題は、PICO (P : patients, problem, population, I : intervention, C : comparisons, controls, comparators, O : outcomes) を用いて要素に分解したのち、文献評価にあたった。アウトカム (視力や副作用など) に関しては、ガイドライン作成委員会において、まずアウトカムの重要度を討論することにより評価したのち採用した。最終的な CQ は、採用されたアウトカムに応じて決定している。決定された CQ に対して、

システマティックレビュー (systematic review : SR) チームは、文献検索をし、それぞれの論文に対してこれらの評価を行い、レポートを作成した。

エビデンス評価のための論文には、無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT)、観察研究などの研究デザインがあるが、これらの文献のエビデンスの強さをそれぞれに対して評価した。エビデンスレベルを上げる要因 (介入による大きな効果、交絡因子による効果の減弱など) と下げる要因 (バイアスリスク、非一貫性、不精確、出版バイアス) があり、それらを考慮した。

レポートに基づき、ガイドライン作成委員会は合議を行い、推奨の強さと全体的なエビデンスの強さを決定した。推奨は、使用することを推奨する、使用しないことを推奨する、さらにそれぞれを強くあるいは弱くとし、4 種類で記述した。エビデンスの強さに関しては、A (強) : 効果の推定値に強く確信がある、B (中) : 効果の推定値に中程度の確信がある、C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である、D (とても弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない、とした。推奨の作成は、アウトカムに対するエビデンス、利益と害のバランスに対する確実性、価値観と好み、コストを考慮した。感染性角膜炎の治療において、保険適用外のものも含まれているが、その点も考慮して、推奨を作成している。合議を行い、作成された推奨文に関し修正 Delphi 法に則って評価をし、推奨文、推奨の強さ、エビデンスレベル、解説文の適切性について、それぞれ 9 段階 (9 : 最も適切、1 : 最も不適切) の採点により中央値 8 以上 + 最大値と最小値の差が 5 以下で承認とした。

## 第2章 スコープ

### I 定義・分類

感染性角膜炎は、角膜組織に病原体が侵入、増殖することで炎症を引き起こす疾患であり、外因性に侵入する細菌、真菌、原虫(アカントアメーバ)がそれぞれ細菌性角膜炎、真菌性角膜炎、アカントアメーバ角膜炎を、内因性に移行するヘルペスウイルスが単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus : HSV)角膜炎(角膜ヘルペス)、帯状ヘルペス角膜炎、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus : CMV)角膜内皮炎を引き起こす。

### II 疫学

#### 1. 発症背景

##### 1) 発症率

感染性角膜炎の発症率は地理的な要因によって大きく異なる。本邦において大規模コホート研究は行われていないが、海外の報告では、近年の先進国における年間発症率は人口10万人あたり数人~数十人<sup>1)~3)</sup>、発展途上国においては人口10万人あたり数百人とされている<sup>4)5)</sup>。

##### 2) 年齢

本邦における感染性角膜炎発症者の年齢分布は20代と60代にピークを有する2峰性を示す<sup>6)</sup>。前者の大部分がコンタクトレンズ(contact lens : CL)装用を契機とする感染である。

##### 3) 性別

発症率に明らかな性差はみられない<sup>1)3)6)</sup>。一方、発症誘因別では、外傷による感染は男性に多く、CL装用によるものは女性に多いことが指摘されている<sup>2)7)</sup>。

#### 2. 発症誘因

本邦における発症誘因としてはCL装用が最多を占めており、他の先進国と同様の傾向である<sup>2)6)7)</sup>。重症CL関連角膜炎では、2週間頻回交換ソフトCL(frequent replacement soft CL : FRSCCL)や従来型SCLなど日常のレンズケアを必要とするSCL装用者に多く、ケア不良によるレンズ汚染が重要なリスク因子となることが指摘されている<sup>8)</sup>。CL装用による感染性角膜炎では、他の誘因によるものよりも両眼性の頻度が高いことに留意する必要がある<sup>6)8)</sup>。その他の誘因としては、外傷、角膜移植や屈折矯正手術などの眼手術の既往、ドライアイや眼瞼炎などの眼表面疾患の頻度が高い<sup>6)7)</sup>。

#### 3. 原因微生物

感染性角膜炎の原因微生物は、細菌、真菌、ウイルス、アカントアメーバと多岐にわたり、発症誘因によって大きく異なる。本邦における原因微生物は細菌が最も多く、次いでウイルス、真菌、アカントアメーバとされている<sup>7)</sup>。また近年ではmicrosporidiaや*Pythium*など、

以前は海外でしかみられなかった病原体による角膜炎が国内でも報告されており、注意が必要である<sup>9)10)</sup>。

##### 1) 細菌

ブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌およびモラクセラ桿菌が細菌性角膜炎の4大起炎菌としてあげられており<sup>11)</sup>、とりわけブドウ球菌属の頻度が最も高い<sup>6)</sup>。緑膿菌はCL装用による角膜炎の主要な原因菌である<sup>8)</sup>。モラクセラ桿菌は近年、国内外で報告が増加しており、眼表面疾患や眼手術既往、糖尿病などが誘因としてあげられている<sup>12)13)</sup>。また眼表面の常在菌であるコリネバクテリウムも細菌性角膜炎の原因菌として比較的頻度が高く<sup>6)</sup>、眼表面の易感染性やCL装用が誘因とされている<sup>14)</sup>。

##### 2) 真菌

真菌は形態学的に酵母様真菌と糸状菌に分類される。角膜炎の原因菌としては前者の大部分が*Candida*属であり、後者は*Fusarium*属が多い<sup>15)</sup>。発症誘因として、酵母様真菌では角膜炎や眼手術の既往、および副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)点眼が、糸状菌では外傷が指摘されている<sup>16)</sup>。とりわけ植物による外傷では糸状菌の感染に注意が必要である。

##### 3) ウイルス

感染性角膜炎の原因となるウイルスとしては主に単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus : VZV)、サイトメガロウイルス(CMV)があげられる。本邦においてウイルス性角膜炎は感染性角膜炎全体の16.6%を占めると報告されている<sup>7)</sup>。

##### 4) アカントアメーバ

アカントアメーバは重症のCL関連角膜炎の原因微生物として頻度が高い<sup>8)</sup>。本邦におけるアカントアメーバ角膜炎のほとんどがCL装用を契機としたものである<sup>17)</sup>。アカントアメーバは環境の至るところに存在するため、外傷や汚水との接触などを契機としても発症する<sup>18)</sup>。近年、本邦における発症者数は減少傾向にあるが、依然として社会的に大きな問題である<sup>17)</sup>。

## III 診断

診断は、問診、臨床所見の読み取り、検査を行ったうえで総合的に判断する。

### 1. 問診

#### 1) 発症の契機

外傷があれば頻度的に細菌が多いが、真菌にも注意が必要であり、特に治療抵抗性で植物による外傷があれば糸状菌を考慮する必要がある。

CLは感染性角膜炎の誘因として特に重要なので、患者がCL装用者の場合は、その種類、使用期間、使用方

法について詳細に問診し、特に誤使用がなかったかどうかには注意する。2週間FRSCLや定期交換SCLなど、レンズケアを必要とするものが原因となることが多い。レンズおよび保存ケースが環境菌に汚染され、これが眼表面に持ち込まれる機序が考えられやすい。特に重症例では緑膿菌やアカントアメーバによるものが多い<sup>8)</sup>。

高齢者、角膜移植後、眼表面疾患などのリスク因子に加えて、フルオロキノロン系抗菌点眼薬などの抗菌薬長期点眼下での細菌感染では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)が多い。ステロイド薬長期連用や免疫抑制薬投与患者では真菌感染(特に酵母様真菌)が疑われる。

## 2) 発症の経過

痛みが比較的軽く緩徐であれば真菌性、進行が早ければ緑膿菌やレンサ球菌の可能性が高い。高齢者かつ、長期臥床患者で難治性角膜炎の場合、緑膿菌、MRSA、真菌の可能性を考慮する<sup>19)</sup>。

## 3) 自覚症状の程度

細菌性・真菌性の場合、軽症であれば眼異物感を、重症であれば眼痛を訴える。眼痛以外には、充血、視力障害、流涙、眼脂を訴えることが多い。

## 2. 臨床所見

### 1) 充血

感染性角膜炎では原則的に充血を伴うが、ステロイド点眼薬を投与されている場合は、充血をまったく伴わないことがあり、球結膜充血と毛様充血(角膜に近いほうがより強く充血する)の両者が混合した形をとる。重症では強膜充血も伴う。重症化すると球結膜のみならず瞼結膜も充血する。

### 2) 角膜上皮病変(樹枝状病変, 偽樹枝状病変, 地図状病変)

#### i) 樹枝状病変

樹枝状角膜炎(dendritic keratitis)はHSVが原因で生じ、以下のような特徴を有している。末端膨大部(terminal bulb)の存在: 末端が先細りにならず、膨らんだ状態となっている。上皮内浸潤の存在: 上皮欠損辺縁部上皮には顆粒状の混濁を伴っており、あるいは混濁が明瞭でない場合でもやや隆起しており、樹枝状の上皮欠損全体が縁取られたような状態を呈する。樹枝状角膜炎はある程度の幅があり、病変部以外の上皮は正常である。

#### ii) 偽樹枝状病変

Terminal bulbや上皮内浸潤を認めず、先端が先細りになっており、病変が細いことが多い。偽樹枝状病変の中でも、薬剤毒性角膜炎によって生じる分岐のあるひび割れ状のラインは特徴的な形態を示すので、我が国ではepithelial crack line<sup>20)</sup>と呼ばれている。また、偽樹枝状病変は帯状ヘルペス角膜炎やアカントアメーバ角膜炎でも生じるため、原因の鑑別が重要である。

#### iii) 地図状病変

樹枝状角膜炎が治療されず遷延化すると、上皮欠損部が拡大して地図状角膜炎(geographic keratitis)の形をとるが、その場合も全体が縁取られたような特徴は継承されており、またどこかに樹枝状を疑わせる部分(dendritic tail)を認める場合がある。

## 3) 角膜実質病変(浸潤, 膿瘍, 潰瘍, 浮腫)

### i) 浸潤

角膜上皮あるいは実質に生じる好中球やリンパ球を主体とする細胞集積像の総称で、角膜炎における代表的臨床所見の一つである。感染性角膜炎の場合は角膜中央部に生じる場合が多い。

### ii) 膿瘍

浸潤のうち、角膜内に侵入した細菌や真菌に対し主として好中球が集簇したものである。浸潤した炎症細胞内に含まれる蛋白質分解酵素や活性酸素などにより組織破壊が生じる。治癒後には通常、組織の菲薄化が生じる。

### iii) 潰瘍

角膜上皮全層およびBowman膜を越えて角膜実質に欠損が生じた状態であり、多くは浸潤から発展する。典型的な感染症のパターンでは、好中球やリンパ球を主体とした炎症細胞の集積を角膜実質内に伴う。膿瘍を伴う場合は、感染性角膜潰瘍と呼ばれ、角膜実質の融解が進行し、角膜穿孔を来すことがある。

### iv) 浮腫

感染性角膜炎による浮腫は、角膜内や前房内の炎症、角膜後面沈着物(keratic precipitate: KP)などの影響で角膜内皮が機能不全を生じた結果として起こるものであり、感染の鎮静化とともに軽減する。しかし、感染性角膜炎が長期化あるいは重症化した場合には、角膜内皮細胞数が著明に減少し、水疱性角膜症へと移行することもある。

## 4) 前房内炎症

### i) 前房内炎症細胞, 前房蓄膿

角膜に浸潤性混濁があれば感染性角膜炎をまず疑うが、あわせて、前房内炎症細胞が認められればその可能性が高まる。逆に認められない場合には、非感染性角膜炎との鑑別を要する。感染性角膜炎の重症例では前房蓄膿やフィブリン析出を認め、虹彩後癒着を起こす可能性が高い。

### ii) 角膜後面沈着物(KP)

KPは、角膜浸潤、膿瘍、潰瘍に一致した角膜後面に出現する。糸状菌による真菌性角膜炎では、非常に大きな面状の沈着物(endothelial plaque)を認めることがあるが、*Candida*属や細菌による感染性角膜炎、角膜ヘルペスでもみられることがある。

### 3. 検査

#### 1) 眼科検査

##### i) 角膜知覚検査

角膜知覚は、加齢、角膜ヘルペス、CL装用などで低下するとされており、特に角膜ヘルペスの診断に用いられてきたが<sup>21)~23)</sup>、特異性は高くない。測定にはCochet-Bonnet型角膜知覚計が広く用いられている。あくまで自覚的検査であり、また加齢による低下もあるため異常値を明確に規定することはできないが、左右眼を比較して判断することが重要である。

##### ii) 前眼部光干渉断層計

角膜病変の深さを客観的に評価することができる。また、角膜厚の増大、角膜菲薄化、前房内炎症細胞、フィブリン、KP、endothelial plaqueなどの所見も観察できる<sup>24)</sup>。治療前後でこれらの所見を比較することにより、治療効果を評価することができる。ただし、感染性角膜炎に対する本検査の保険適用はない。

##### iii) 生体内共焦点顕微鏡(*in vivo* confocal microscopy : IVCМ)

非侵襲的に、角膜内の細胞や神経線維、真菌やアcantアメーバの栄養体・シストを観察することができる<sup>25)</sup>。角膜ヘルペスでは、角膜上皮レベルに高反射の不規則な上皮細胞(HSV感染細胞と考えられている)が、実質レベルにハチの巣状のケラトサイトが観察される<sup>26)</sup>。ただし、本検査の実施や結果の解釈には熟練を要する。

##### iv) 角膜形状解析

角膜乱視や角膜厚を評価することができる。これらは感染の沈静化とともに正常に近づくことが多く、測定値やカラーマップの変化を経時的に観察することにより、治療効果を評価することができる。重症例では瘢痕治療後に角膜不正乱視が残存することが多いが、本検査で不正乱視を評価することで、視力への影響の有無を判断することができる<sup>27)</sup>。ただし、感染性角膜炎に対する本検査の保険適用はない。

#### 2) 微生物学的検査

原因微生物を検出する微生物学的検査は診断の要となる。角膜病巣部擦過物を使用して行う。

##### i) 塗抹検鏡

###### (1) 染色の種類

###### (a) Giemsa 染色

感染・非感染を含むあらゆる病態を対象とする多目的スクリーニング染色である。簡易迅速染色液セットであるディフ・クイック<sup>®</sup>(シスメックス)を用いれば、15秒で従来法のGiemsa染色とほぼ等価の染色像が得られる。本染色では、微生物はすべて青色に染まり、グラム陽性・陰性の区別はできない。大きさは、好中球が約 $10\times 10\mu\text{m}$ 、球菌が約 $1\times 1\mu\text{m}$ 、桿菌が約 $1\times \text{数}\mu\text{m}$ である。アメーバシストも種によって大きさが異なるが、

$10\times 10\mu\text{m}$ 前後のことが多い。

###### (b) Gram 染色

細菌、真菌およびアcantアメーバの感染が疑われる場合に実施する。アメーバシストと真菌は原則としてグラム陽性に染まるが、固定や染色の条件によっては陰性に染まることもある。従来法のほか、3分のできる簡便なフェイバーG(日水製薬)がある。

###### (c) ファンギフローラ Y 染色

ファンギフローラ Y<sup>®</sup>染色(トラストメディカル)は、スチルベンジルスルホン酸系蛍光染料を利用した染色法であり、 $\beta$ 構造を持つ多糖類であるキチン、セルロースを特異的に染色することにより、真菌、アメーバシストを特異的かつ鋭敏に検出することができる。染色後の試料は、蛍光顕微鏡にて観察する。菌糸、酵母、アcantアメーバのシストにそれぞれ相当する形態を持った緑色蛍光像を認めた場合に、陽性と判定する。

###### (d) 蛍光抗体法

蛍光抗体法はHSVやVZVなどのウイルス抗原の直接的な証明法である。抗原抗体反応を応用し、角膜上皮擦過物中のウイルス抗原と蛍光色素でラベルされた抗体が特異的に結合したものを蛍光顕微鏡下で観察する。特異蛍光を発する感染細胞を検出すれば、陽性と判断できる。

##### ii) 培養検査

培養検査によって原因微生物を培地上で増殖させることで、病巣部に存在する微生物の同定や薬剤感受性試験が可能になる。検査依頼時に疑う菌名を付記するとよい。

ただし、外眼部には常在菌が存在するため、培養検査で分離された細菌が起炎菌であると断言することは難しい。起炎菌かどうかは、検鏡結果と分離菌の相同性、眼所見との整合性、分離菌の薬剤感受性と治療効果などから総合的に判断する。

真菌感染が疑われる感染性角膜炎では、病巣部からサンプルを採取し、真菌用の培地(サブロー培地、ポテトデキストロース培地など)で培養する。サンプルは、潰瘍周辺部の正常角膜との境界部分を擦過して採取する。得られたサンプルは $37^{\circ}\text{C}$ と室温で培養する。

真菌のうち、特に糸状菌の薬剤感受性試験の方法、およびその判定基準は確立しておらず、通常の施設では実施できないことが多い。

アcantアメーバの分離培養には、アcantアメーバ塩類溶液(KCM)とBacto Agarを用いて作製した1.5% NN寒天平板に、酵母溶液あるいは細菌浮遊液を塗布したものをを用い、 $30^{\circ}\text{C}$ で培養する。

ウイルスは細菌や真菌と異なり、サンプルを細胞に接種し、細胞内で増殖させて回収する必要がある。角膜ヘルペスでは、サンプルからHSVが分離できれば確定診断に至るが、ウイルス培養は日常的な検査としては不向きである。



iii) 免疫クロマトグラフィー法(immunochromatography : ICG)

ICG は抗原抗体反応を応用して HSV 抗原を直接証明する迅速検査法である。チェックメイト<sup>®</sup> ヘルペスアイ(わかもと製薬)では、角膜上皮細胞中の HSV 抗原とモノクローナル抗体が特異的に結合し、さらにその結合物が判定部に固相化されたモノクローナル抗体に結合することで形成される着色ラインの出現を目視で確認し、陽性・陰性を判定する。HSV の検査としてはベッドサイドで簡便・迅速に行うことのできる唯一の方法である。特異度が 100% である一方、感度は 50% 程度であるため<sup>28)</sup>、陰性であっても HSV 感染を否定することはできない。

iv) ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction : PCR)

PCR は、サンプルに含まれる少量の微生物 DNA を特異的なプライマーを用いて増幅することで、検出感度を高める方法である。眼科領域では主に、角膜ヘルペス、ウイルス性ぶどう膜炎の診断に用いられている<sup>29)30)</sup>。また、細菌性・真菌性・アカントアメーバ角膜炎の診断に応用した報告もある<sup>31)</sup>。サンプルから核酸を抽出したのち、94℃ 前後の高温で二本鎖 DNA を一本鎖に変性させる(denaturation)。次に反応温度を 55~60℃ 前後に下げて、それぞれの一本鎖にプライマーを結合させる(annealing)。その後、再び 72℃ 前後に上げて伸長反応を促す。従来法の PCR は、一定数の増幅サイクルの後に DNA 量を電気泳動などにより目視で確認する方法である。Real-time PCR は、PCR 増幅産物を経時的に測定して解析する定量的方法である。PCR では、微生物 DNA の存在が証明されるのみであり、必ずしも生菌や活動性ウイルスの存在を証明しているわけではないため、その評価には注意を要する。

v) 血清抗体価

細菌・ウイルスには抗体が結合する抗原の部分構造であるエピトープが存在し、これに対する特異的抗体が産生される。この血清中の抗体量の増加を捉えて、感染の有無を知る方法が血清学的診断法である。主にウイルス感染で用いられる。

ウイルスの初感染では、発症初期と発症後 2~3 週のペア血清を採取し、血清免疫グロブリン G(immunoglobulin G : IgG)抗体価を比較して、4 倍以上の上昇で感染と判定するのが基本である。HSV の免疫グロブリン M(immunoglobulin M : IgM)抗体価が上昇している場合も初感染が疑われる。成人では HSV および VZV の IgG 抗体保有率が高いため、IgG 抗体価が高くても診断的価値は低い。

3) 診断における課題

検査方法による感度や特異度は、検査方法や疾患の病期によって異なる。どの検査が診断に有用か、後述のクリニカルクエストン(clinical question : CQ)-1, 2 で検

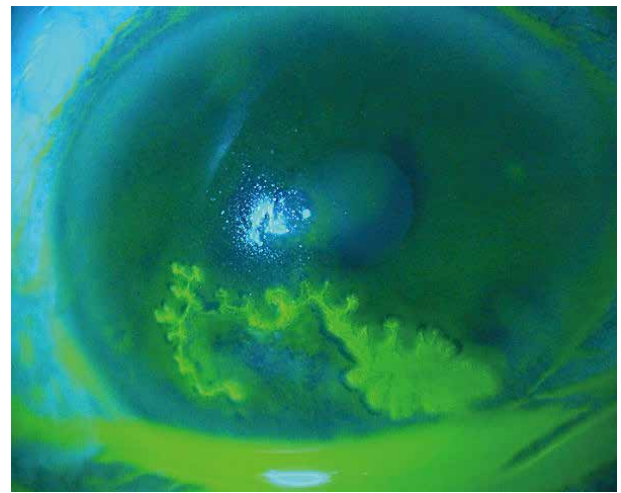


図 1 上皮型角膜ヘルペスにおける樹枝状病変。

証した。

#### IV 各論(各感染性角膜炎の病態・臨床所見・治療)

##### 1. ウイルス性角膜炎

###### 1) 上皮型角膜ヘルペス

###### i) 病態

初感染の場合を除き、三叉神経節に潜伏感染している HSV(多くは HSV 1 型である)の再活性化により、ウイルスが神経節から下行性に角膜上皮に到達し、上皮細胞に感染を起こすことによる。

###### ii) 基本病変

樹枝状病変(図 1)を示す。また、ウイルスの増殖が盛んな状態では、地図状病変を認める。

###### iii) 診断

眼ヘルペス感染症研究会の診断基準によると以下のとおりであるが<sup>32)</sup>、分離・培養は現在、日常臨床において施行されていない。

- ① 確定診断：病巣部からの HSV の分離・培養による。
- ② 確実診断：terminal bulb を持つ樹枝状あるいは地図状病変、または蛍光抗体法によるウイルス抗原の証明による。
- ③ 補助診断：角膜知覚低下、上皮型角膜ヘルペスの確実な既往、PCR によるウイルス DNA の証明がある。

その後、ICG が診断に用いられるようになった。これらの検査の有用性については、CQ-2 で検証した。

###### iv) 治療

アシクロビル眼軟膏(5 回/日)の投与が原則である。細菌感染予防の目的で抗菌点眼薬を併用してもよい。上皮型角膜ヘルペスに対する抗ヘルペスウイルス薬(アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩)の全身投与の有効性については、議論が必要であり、後述の CQ-3 で検証した。



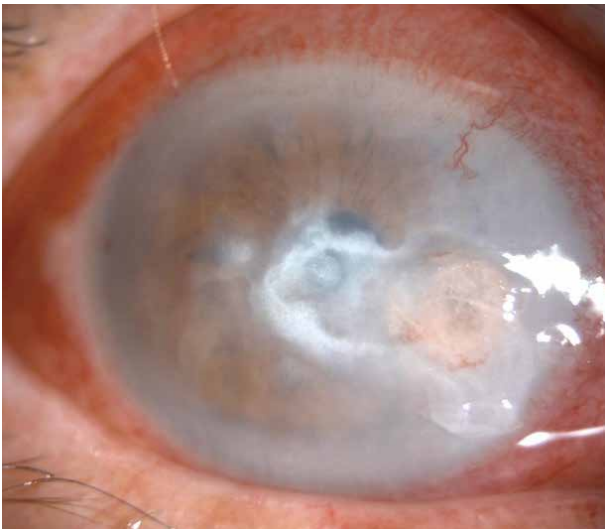


図2 実質型角膜ヘルペス(壊死性角膜炎).

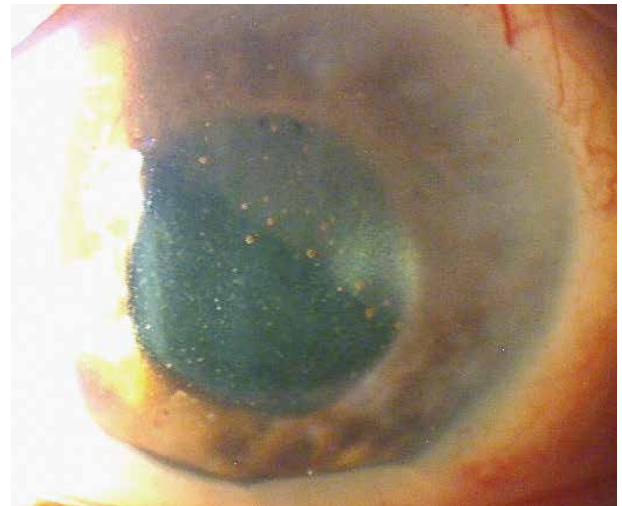


図3 内皮型角膜ヘルペス(角膜内皮炎).

また、上皮型角膜ヘルペスの再発は、幾度も繰り返す症例において、再発を予防することがその患者にとっては重要な観点であるが、明確な再発予防の指針はない。そのため、上皮型角膜ヘルペスの再発予防のための抗ウイルス薬の使用についても後述のCQ-4で検証した。

## 2) 実質型角膜ヘルペス

### i) 病態

角膜実質細胞に感染したHSVに対する免疫・炎症反応により起こる病変である。

### ii) 基本病変

#### ① 円板状角膜炎

主として角膜中央にDescemet膜皺襞を伴う円形の実質浮腫が、病巣内に小型～中等大のKPがみられる。角膜実質浅層を中心とした混濁と病巣部の境界に沿って免疫輪がみられる。前房炎症を伴うことがある。

#### ② 壊死性角膜炎

円板状角膜炎の再発を繰り返し、角膜実質に血管侵入、瘢痕形成、脂肪変性などの病変がある症例で再発を起こすと、実質浮腫とともに強い炎症細胞の浸潤が起こる(図2)。

#### ③ 栄養障害性角膜潰瘍

ウイルスの直接的な病変ではなく、実質型角膜ヘルペスの遷延化による二次的病変である。

### iii) 診断

以下の諸点を勘案して診断する。確定診断は病巣部からのウイルス分離のみとされてきたが、実際には困難である。そのため、上皮型角膜ヘルペスの確実な既往、再発性、角膜知覚低下、PCRによるウイルスDNAの証明などを考慮して診断する。

### iv) 治療

ステロイド点眼により免疫反応を抑制することに加えて、アシクロビル眼軟膏の併用が必要である。アシクロ

ビル眼軟膏を使用せずステロイド点眼のみで対処すると当初は軽快するが、再発・再燃が生じやすく、経過中に上皮型角膜ヘルペスを発症することもある。

具体的な実質型角膜ヘルペスの治療のポイントとして、重症例ではベタメタゾンリン酸エステルナトリウムなどの強いステロイド点眼から、軽症例では0.1%フルオロメトロンなどの弱いステロイド点眼から始める。状態をみながら月単位でゆっくりと投与量を減らしていくことが大切である。重症の場合(角膜ぶどう膜炎や壊死性角膜炎など)や角膜上皮欠損を伴っている場合はステロイド内服を使用することがある。ステロイドの結膜下注射は、効果は強いが再発・再燃しやすいので極力避ける。前房炎症の強い症例では、瞳孔管理として散瞳薬を用いる場合がある。

薬物療法に反応しない強い瘢痕性の角膜混濁が残った場合は、角膜移植術の適応となる。

## 3) 内皮型角膜ヘルペス(角膜内皮炎)

### i) 病態

上皮型角膜ヘルペスは上皮細胞におけるウイルスの増殖、実質型はウイルス感染と炎症反応がその主な病態であるが、内皮型(角膜内皮炎)がそのどちらかであるかは不明である。

### ii) 注記

角膜内皮炎はHSVだけでなく、VZVやCMV、ムンプスウイルスなどのウイルスによるもののほか、原因不明の場合もある。

### iii) 基本病変

角膜周辺もしくは中央に生じる角膜実質浮腫と、病巣部に一致したKP(図3)を認めるも、角膜上皮に樹枝状病変や、角膜実質中に高度の細胞浸潤は観察されない。また、前房に強い炎症を認めない。角膜内皮細胞数の大幅な減少や角膜輪部の炎症を伴う眼圧上昇を認める場合

がある。

#### iv) 診断

前房からのウイルス分離・培養はきわめて困難であるため、前房水のPCRによるウイルスDNAの証明が重要である。最終的に臨床所見と合わせて診断する。

#### v) 治療

内皮型角膜ヘルペスは実質型に準じて治療する。

### 4) 帯状ヘルペス角膜炎

#### i) 病態

眼部帯状疱疹は三叉神経第一枝領域、時に第二枝領域に発症する帯状疱疹であり、角膜炎をはじめとしさまざまな眼合併症を生じる。若年者でも発症することがあるが、加齢とともにその発症頻度は高くなり重症化する傾向がみられる<sup>33)</sup>。眼球組織には鼻毛様体神経を介して炎症が波及するとされており、本神経の支配領域である鼻背・鼻尖に皮疹がみられる場合には眼合併症は有意に高率となる(Hutchinson 徴候)。

#### ii) 臨床所見

偽樹枝状病変が急性期に結膜炎とともに発症する。角膜上皮表層の隆起した病巣であり、角膜中央の溝状陥凹がないこと、フルオレセインに対する染色性が弱いこと、terminal bulbが認められないなどの特徴がある<sup>34)</sup>(図4)。感染後4~6日で消退するが実質炎へと進行することがある。また、アデノウイルス結膜炎における多発性角膜上皮浸潤に類似した病変を周辺角膜に認めることがある。

感染後1~3か月にHSVによるものと同様の円板状病変がみられることがある。慢性に進行する場合、角膜混濁、脂肪沈着、血管新生、免疫輪などが出現し、視力回復に角膜移植が必要となる例もある。

#### iii) 診断

三叉神経支配領域の皮疹と神経痛、血清抗体価(補体結合反応)の4倍以上の上昇、皮疹からの多核巨細胞やウイルス抗原の検出、房水や角膜病変からのPCRによるウイルスDNAの証明などにより総合的に診断する。

#### iv) 治療

帯状疱疹に対しては、主に皮膚科で抗ウイルス薬(アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、ファムシクロビル、アメナメビル)の全身投与をできるだけ早期に開始する。重症例ではアシクロビルの点滴静注を行い、中等症ではバラシクロビル塩酸塩の内服<sup>35)</sup>、またはファムシクロビル、アメナメビルの内服<sup>36)37)</sup>を選択する。

角膜炎には保険適用はないが、アシクロビル眼軟膏を用い、上皮性病変が消失すれば投与を中止する。角膜実質炎には重症度に応じたステロイド点眼を用いる。HSVによる実質型角膜ヘルペスに比べて高濃度のステロイド点眼が必要になる場合が多い。また、ステロイド点眼による治療を十分に行わなければ、角膜瘢痕、虹彩後癒着、続発緑内障といった重篤な後遺症がみられる場

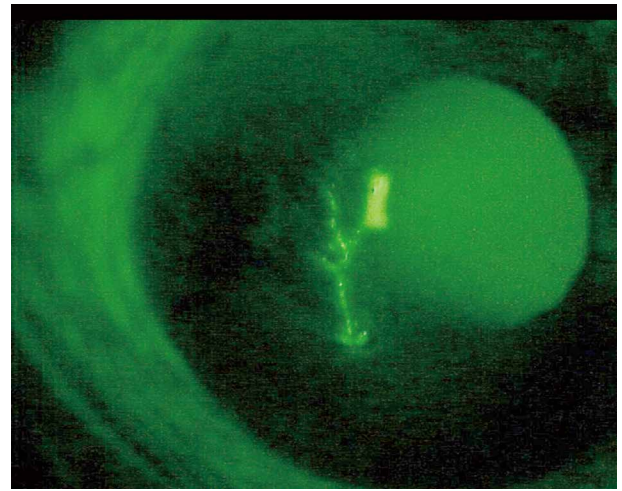


図4 帯状ヘルペス角膜炎。

合もある。

### 5) CMV 角膜内皮炎

角膜内皮炎は角膜内皮に特異的な炎症を生じ、進行すると不可逆性の角膜内皮機能不全に至る疾患である。HSVなどの感染によって生じるとされてきたが、2006年に、CMVによる角膜内皮炎が報告され、広く知られるようになった<sup>38)39)</sup>。特に、アシクロビルやステロイド薬による治療が奏効せず、炎症の遷延や再発を認める角膜内皮炎の症例では本疾患の可能性が高く、早期に診断し治療を開始することが重要である。

#### i) 病態

全身的な免疫機能不全のない中高年の男性に多い<sup>40)</sup>。CMVの再活性化によって発症すると考えられており、病態にはウイルス感染と免疫反応の両方が関与していることが推測されるが、免疫機能不全のない人でCMVが角膜内皮に特異的な炎症を生じる機序について、抗体CMV特異的細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte: CTL)活性の減弱化などの報告があるが、詳細はさらなる検討を要する<sup>41)</sup>。培養細胞を用いた研究では、ヒトCMVが角膜内皮細胞や線維柱帯細胞に感染し増殖することが報告されており<sup>42)43)</sup>、前眼部に炎症を生じるCMVの遺伝子型や感染時の免疫応答など病態の解明に向けた基礎研究が進められている<sup>44)45)</sup>。

#### ii) 臨床所見

一般的に角膜内皮炎ではKPを伴う限局性の角膜浮腫を認める。CMV角膜内皮炎では環状あるいは小判状に配列した小さいKPあるいはそれに類似した病巣(coin-shaped lesion, 以下、コイン・リージョン)を伴う頻度が高いとされる(図5)。角膜浮腫が軽微で、コイン・リージョンによって診断される症例もある。ただし、コイン・リージョンは時間が経つと特徴的な形態が崩れて通常のKPと区別できなくなるため、診断の必須条件とはいえない。典型例では角膜周辺部から始まり、角膜中



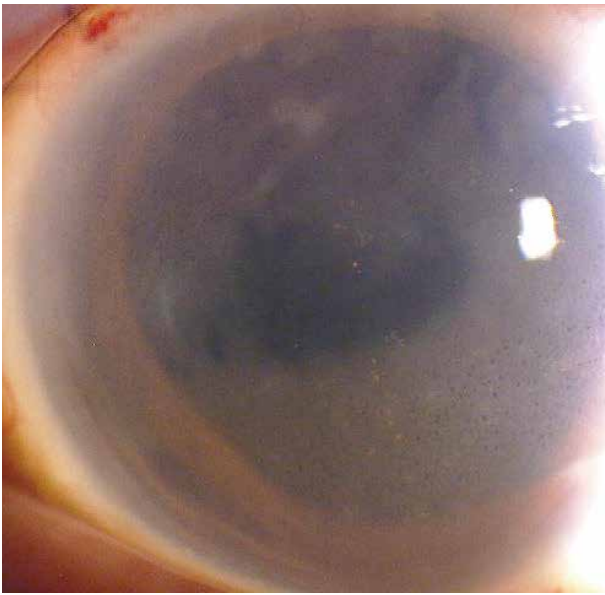


図5 サイトメガロウイルス(CMV)角膜内皮炎。

央に向かって進行する角膜浮腫を認め、時に角膜移植後の拒絶反応に認められる拒絶線(rejection line)様のKP(linear KP)を伴う。また、角膜浸潤や血管侵入を伴わない。さらに、角膜内皮細胞の減少を認め、進行すると角膜内皮機能不全に至る。再発性・慢性虹彩毛様体炎、眼圧上昇、続発緑内障を伴うことが多い。片眼性の症例が多いが、両眼性の場合もある。

### iii) 診断

ウイルス分離・培養は難しく、前房水を用いたウイルスDNAの証明が診断に必須である。PCR検査では、病態と関係なくCMV DNAが他の前眼部炎症性疾患(角膜ヘルペスなど)に伴って検出されることがある。そのため、角膜内皮炎スタディグループでは、I)CMV DNAの証明とともに、HSV DNAおよびVZV DNAが陰性である、II) i)コイン・リージョン/linear KPを伴った内皮炎、ii)KPを伴った局所的角膜浮腫+以下のうちの2所見(再発性・慢性前部ぶどう膜炎、高眼圧、続発緑内障、角膜内皮細胞の減少)から、I + II i)を典型的なCMV角膜内皮炎、I + II ii)を非典型的なCMV角膜内皮炎と診断することを推奨している<sup>46)</sup>。Real-time PCRによる前房水中のCMV DNAコピー数の測定や、IVCMによるコイン・リージョンの観察が、再発の有無および治療効果の判定に有用であることが示されている<sup>47)~49)</sup>。

### iv) 鑑別が必要な疾患

角膜移植後症例では拒絶反応との鑑別が重要である。拒絶反応としてステロイドによる治療を行っても、角膜浮腫が改善しない場合には本疾患を疑う必要がある。また、原因不明の水疱性角膜症や、角膜移植後に拒絶反応様の炎症を繰り返す複数回の角膜移植を繰り返しているような症例では、CMV角膜内皮炎を疑ってウイルス検

索を行うことが望ましい。

### v) 治療

ガンシクロビルやバルガンシクロビル塩酸塩など抗ウイルス薬の有用性が報告されているが、いずれも保険適用外であり標準治療は確立されていない。患者への十分なインフォームド・コンセントを行ったうえで、各施設で定められた手続きを経て使用する必要がある。

初期治療として、自家調整ガンシクロビル点眼液(0.5%~2%)と低濃度ステロイド(0.1%フルオロメトロン点眼)の局所投与を行い、症例によってはガンシクロビルの全身投与を併用する<sup>50)51)</sup>。自家調整ガンシクロビル点眼液は、点滴静注用のガンシクロビルを生理食塩水に溶解し、施設の規程に従って薬剤部のクリーンルームなど清潔な環境で作製する。分解されやすい薬剤であるため、冷暗所で保存し12週以内に使用することが望ましい<sup>50)</sup>。

軽症例や再発例では、ガンシクロビル点眼液およびステロイド点眼液による局所治療のみを行う場合もあるが、角膜内皮細胞が減少している症例や続発緑内障による視野障害のある症例では、全身投与を併用した初期治療を行うことがある。眼圧上昇を伴う症例には、緑内障点眼薬や炭酸脱水酵素阻害薬内服を適宜併用する。使用するステロイド点眼の種類や全身投与の併用の是非については、今後の検討が必要である。

慢性・再発性の疾患であるため、減薬中や点眼中止後も定期的に経過観察を行い、KPの増加や眼圧上昇など再発を疑う所見を認めた場合には治療を再開(強化)する。

不可逆性の角膜浮腫(水疱性角膜症)に至った症例では、Descemet stripping automated endothelial keratoplasty(DSAEK)などの角膜内皮移植を行う。ガンシクロビル治療により前房水中のウイルスの陰性化を確認した後に行うのが望ましい。角膜内皮移植後のCMV角膜内皮炎の再発が懸念される症例では、ガンシクロビル点眼の継続が有用と考えられる<sup>51)</sup>。

本疾患治療における課題は、保険適用された治療薬がないことである。本疾患は、抗ウイルス薬による適切な治療が行われなければ水疱性角膜症や続発緑内障による重篤な視機能障害を来す疾患であり、安全性の担保された治療薬の薬事承認・保険適用が望まれる。

### 6) 抗ウイルス薬の副作用

#### i) 局所投与

アシクロビル眼軟膏の投与により、薬剤毒性による点状表層角膜症、結膜上皮欠損、眼瞼結膜炎が認められる場合がある。

#### ii) 全身投与

アシクロビルやバラシクロビル塩酸塩は、ウイルス由来のthymidine kinase(TK)によりリン酸化されて抗ウイルス効果を発揮するため、正常細胞に対する毒性が低く、全身に対する安全性は高い。しかし、いずれの薬剤



図 6 肺炎球菌角膜炎.

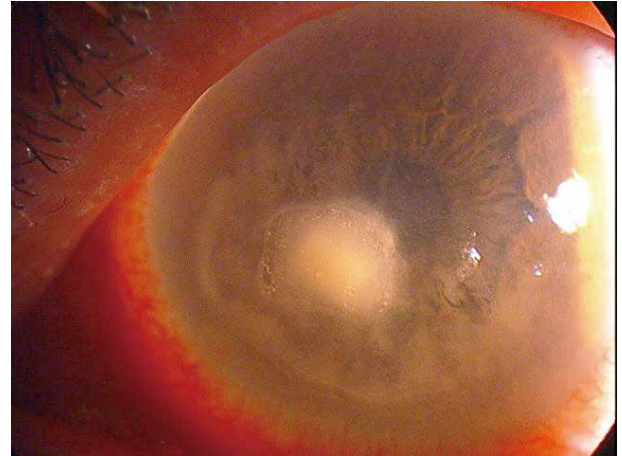


図 7 ブドウ球菌角膜炎.

も腎排泄型の薬剤であるため、腎機能低下症例(腎不全患者、高齢者など)では、急性腎不全や精神神経症状などの副作用を生じる場合がある。年齢や体重に加えて、血清クレアチニン値をもとに腎機能を評価し、クレアチニン・クリアランスや推算腎糸球体濾過値(estimated glomerular filtration rate: eGFR)などに基づいて適切に減量投与することが副作用を回避するために必要である。

## 2. 細菌性角膜炎

### 1) 病態

細菌が角膜内に侵入し増殖することによって炎症反応(好中球を主体とする炎症細胞浸潤)が生じ、角膜に化膿性病変(浸潤、膿瘍、潰瘍など)を来す。周囲の結膜や前房にも二次的に炎症反応(結膜充血、結膜浮腫、前房蓄膿など)を生じる。

### 2) 診断

確定診断には角膜の感染病巣を擦過して塗抹検鏡および培養検査を行う(CQ-1を参照)。

塗抹標本の染色ではGram染色が基本である。菌の染色性からグラム陽性菌・陰性菌を、形態から球菌・桿菌を判別する。塗抹標本の結果および臨床所見からある程度は起炎菌の推定が可能である。

培養には血液寒天培地やチョコレート寒天培地、液体培地、輸送用培地(シードスワブ<sup>®</sup>やトランスワブ<sup>®</sup>など)を用いる。血液寒天培地では溶血性を判定でき、チョコレート寒天培地にはV因子とX因子が含まれるため、*Haemophilus*属や淋菌が増殖しやすい。塗抹検鏡および培養検査を行うことで原因菌が特定される可能性があり、早期から治療効果が期待できることから不要な治療を行わずに済むメリットがある。

### 3) 臨床所見

#### i) グラム陽性菌(球菌・桿菌)

球菌には肺炎球菌、ブドウ球菌などがあり、桿菌にはコリネバクテリウムやアクネ菌がある。

#### (1) 肺炎球菌

肺炎球菌は上気道などに存在するレンサ球菌属に含まれるグラム陽性双球菌で、突き眼などを契機に角膜炎を生じることがある。慢性涙囊炎の起炎菌として二次的に角膜炎を来すことがある。角膜病変は限局性膿瘍であるが、潰瘍病変(図6)が生体防御能の弱い角膜中央方向へ移動することがあり、匍行性角膜潰瘍と呼ばれる。莢膜を有する肺炎球菌は好中球による貪食に抵抗するため、重篤化しやすい。また深部に進展し角膜穿孔を来すことがある<sup>52)</sup>。

#### (2) ブドウ球菌(図7)

ブドウ球菌は眼瞼や結膜囊の常在菌として検出されるグラム陽性球菌である。角膜炎を生じるのは大半が黄色ブドウ球菌であるが、表皮ブドウ球菌などのコアグラゼ陰性ブドウ球菌(coagulase-negative *staphylococci*: CNS)も状況により起炎菌となり得る<sup>53)</sup>。角膜病変は限局性膿瘍で重篤化することはまれである。ただし、ブドウ球菌ではMRSAのように耐性を獲得している場合があり、治療上問題となることがある。角膜病変が周辺部にあるときには、菌体や菌体外毒素に対するⅢ型アレルギー反応であるカタル性角膜浸潤・潰瘍を鑑別する必要がある。

#### (3) コリネバクテリウム

コリネバクテリウムは、眼表面(結膜や眼瞼)の常在菌叢を成すグラム陽性桿菌であるが、CL着用者や免疫が低下しているような状況においては細菌性角膜炎の起炎菌となり得る。コリネバクテリウムにはフルオロキノロン系抗菌薬に耐性化を示す株があり、治療上注意を要する<sup>54)</sup>。

#### (4) アクネ菌

アクネ菌は眼表面(結膜や眼瞼)の常在菌叢の一つと考えられる嫌気性のグラム陽性桿菌である。従来は、*Propionibacterium acnes*の名称であったが、ゲノム解析が





図8 緑膿菌角膜炎.

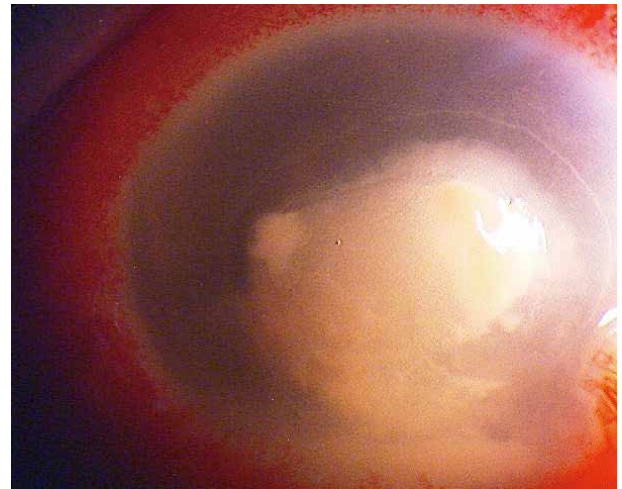


図9 モラクセラ桿菌角膜炎.

進み *Cutibacterium acnes* と変更された、嫌気性菌であるため重篤な角膜炎の起炎菌とはなりにくいと考えられる<sup>55)</sup>.

#### ii) グラム陰性菌(球菌・桿菌)

##### (1) 緑膿菌(図8)

緑膿菌はグラム陰性桿菌で日和見感染菌とされているが、角膜炎を惹起すると重篤な症状を来す。典型的な角膜病変は輪状膿瘍を伴った潰瘍で、周囲角膜はスリガラス状混濁を呈する。また、急速に進行し角膜穿孔を来すことがある。SCLに関連した緑膿菌角膜炎が多くみられる<sup>56)</sup>。最近ではオルソケラトロジーレンズ装用中の緑膿菌による角膜炎も散見される<sup>57)</sup>。

##### (2) モラクセラ桿菌(図9)

モラクセラ桿菌は大型のグラム陰性双桿菌であり、重篤な角膜炎を生じることがある。小さな小円形の病巣や輪状浸潤、不規則な形状の浸潤などの所見を認めることが報告<sup>12)58)</sup>されており、CL装用者、糖尿病などの基礎疾患がリスク因子とされている。

##### (3) セラチア

セラチアはグラム陰性の小(短)桿菌で日和見感染菌とされている。セラチアによる角膜炎の病変は軽く浅い潰瘍から広範な膿瘍を示す重篤な潰瘍までさまざまである。この原因としてセラチアが産生するプロテアーゼの多寡が関係すると考えられている。CL装用に関連して角膜炎を生じることがある<sup>8)</sup>。

##### (4) 淋菌

淋菌はグラム陰性の双球菌で、クリーム状の眼脂を特徴とする膿漏眼の起炎菌としてよく知られている。感染により結膜炎に続発して角膜炎を発症する。淋菌は正常な角膜上皮を通過することができ、浸潤巣(多発性の場合あり)を生じ、急速に悪化して潰瘍から角膜穿孔を来すことがある。フルオロキノロン系抗菌薬をはじめ耐性化が進行しており、治療には注意を要する<sup>59)</sup>。

#### iii) 非結核性抗酸菌(非定型抗酸菌)、放線菌(ノカルジア)

##### (1) 非結核性抗酸菌(非定型抗酸菌)

非結核性抗酸菌は結核菌以外の培養可能な抗酸菌の総称であり、角膜炎の原因となるのは *Mycobacterium chelonae* と *Mycobacterium fortuitum* である。外傷、CL装用、laser *in situ* keratomileusis(LASIK)などの前眼部手術後に関連して角膜炎を発症し、境界不明瞭な淡い浸潤巣を生じる<sup>60)</sup>。

##### (2) 放線菌(ノカルジア)

ノカルジアは土壤中に生息する放線菌で、Gram染色にて菌糸様のグラム陽性桿菌像を呈する。CL装用や外傷に関連して角膜炎を発症し、境界不明瞭な淡い浸潤巣を生じる<sup>61)</sup>。

#### 4) 治療方針

細菌性角膜炎の治療は起炎菌に有効な抗菌薬を選択して使用することが必須であり、そのためには早急かつ確実に起炎菌を同定しなければならない。しかし、実際には菌を同定できないことも少なくない。その際はさまざまな情報を総合して起炎菌を推測し、抗菌薬に対する反応をみながら、治療を進めていく必要がある(図10)。

##### i) 起炎菌を同定するまで、あるいは同定できないとき

病巣部から採取した角膜擦過物などの塗抹検鏡および培養検査により細菌を検出し、薬剤感受性を考慮した治療を開始できれば、耐性菌や重症例でなければ感染所見は軽快し、治癒に至る。しかし、検査結果を待つ間にも角膜炎が急速に進行し、また培養しても菌を検出できないことがある。それゆえ、菌を同定する前から治療を開始する必要がある。

起炎菌を同定するまで、あるいは同定できないときには、患者背景、発症誘因および角膜所見に基づいて起炎菌を推測し、治療計画を立てる。初期治療薬としては、軽症では1剤、重症ではフルオロキノロン系、セフェム

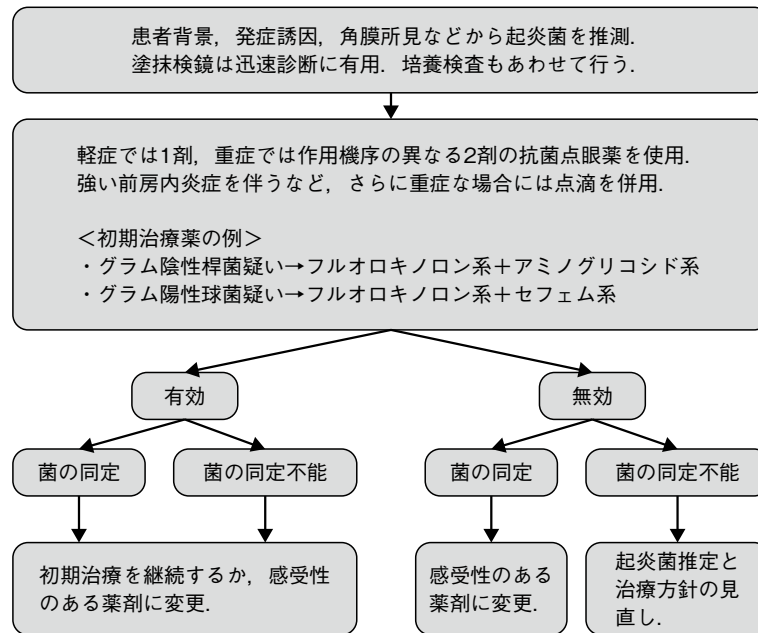


図 10 細菌性角膜炎の治療方針.

系, アミノグリコシド系から2剤を組み合わせる. 例えば緑膿菌などのグラム陰性桿菌を疑う場合はフルオロキノロン系+アミノグリコシド系, 黄色ブドウ球菌や肺炎球菌を疑う場合はフルオロキノロン系+セフェム系を選択するなどである.

#### ii) 起炎菌を検出した場合

培養検査で細菌を検出した場合にはどこから菌を検出したか, 塗抹検鏡と培養検査の結果が一致しているか, 角膜所見と整合性があるかなどを考慮する.

例えば, 角膜擦過物の塗抹検鏡と培養検査で同じ菌を検出すれば, その菌が起炎菌である可能性がきわめて高い. 一方, 眼脂培養でのみ検出した菌は, 角膜病巣の起炎菌である可能性とともに皮膚あるいは眼瞼, 結膜の常在細菌を検出している可能性もある. 通常, 眼表面から検出されない細菌や, 患者背景・発症誘因および角膜所見などからあらかじめ推測した細菌であれば, 眼脂培養による検出菌であっても起炎菌である可能性は高い. 検出された菌が起炎菌と考えられる場合, 薬剤感受性結果を確認する.

#### iii) 耐性菌

近年では細菌性角膜炎において薬剤耐性菌を検出する頻度が増えており, 特に眼科領域で汎用されるフルオロキノロン系抗菌薬に対する感受性の低下が問題となっている<sup>62)</sup>. また, MRSA やメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: MRSE), ペニシリン耐性肺炎球菌など, 複数の抗菌薬に対して耐性を示す多剤耐性菌が検出されることもある. しかし, 点眼薬中の薬剤は高濃度であるため, 耐性と示されていても, すでに使用しており十分効果が得られていれば, そのまま継続して差し支えない. また, 最

小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) の低い薬剤があればその薬剤への切り替えを試んでもよい. 医療用医薬品で軽快しない場合には, 後述する自家調整剤を使用する.

#### iv) 抗菌薬以外の治療

ブドウ球菌, 特に MRSA, MRSE による感染性角膜炎は日和見感染として生じることが多く, 局所免疫の低下や角膜上皮障害が誘因となる. ステロイド投与眼では局所ステロイドを減量あるいは中止し, 角膜炎の発症に関係する基礎疾患があればその治療も並行して行う. 緩んだ縫合糸, CL など生体材料が誘因となることもあり, 誘因となった状況を可能な限り除去して治療を進める.

前房炎症の強い症例では, 瞳孔管理のためアトロピン硫酸塩水和物点眼や散瞳薬点眼を使用する.

### 5) 薬物療法

#### i) 医療用医薬品

角膜炎に適応があり, 使用可能な市販抗菌薬点眼には, フルオロキノロン系抗菌薬点眼, セフメノキシム塩酸塩点眼, アミノグリコシド系抗菌薬点眼, クロラムフェニコール点眼などがあり, それぞれで特徴が異なる. 従来, フルオロキノロン系は抗菌スペクトルが広いものの, レンサ球菌にはやや弱かったが, 第3, 4世代のフルオロキノロン系抗菌薬点眼は組織への薬剤移行性が向上し, レンサ球菌への効果が強くなっている. また, 高濃度のレボフロキサシン水和物点眼が使用できることで, グラム陰性菌に対する治療効果が向上した. セフメノキシム塩酸塩点眼はレンサ球菌にはよく効くが緑膿菌には効果が乏しく, 逆にアミノグリコシド系は緑膿菌に有効であるがレンサ球菌には無効である. クロラム

フェニコール点眼は、MRSA や MRSE が起炎菌と診断された感染症に適応があるが、静菌的であり、効果は自家調整のバンコマイシン塩酸塩点眼よりも劣る。耐性菌の発現を防ぐため、使用には十分注意する。

#### ii) 自家調整剤

眼科用の医療用医薬品に感受性がなく、注射用薬剤で感受性の高い薬剤がある場合には、注射用薬剤を生理食塩水で希釈して、自家調整点眼液として用いること検討する。ただし、自家調整剤は点眼毒性が不明であり、調整(雑菌混入の可能性)や保存管理(溶解後の保存方法や安定性)にも問題が生じ得るため、安易な使用を避ける。

### 6) 投与方法

細菌性角膜炎の治療は局所投与が治療の主体であり、全身投与は補助的に行う。

#### i) 局所投与(点眼)

1回1~2滴を点眼する。投与回数については、重症度と薬剤の post-antibiotic effect (PAE) を考慮する。重症例あるいは刺激による流涙が顕著な場合には、30分~1時間ごとの点眼を行う。PAEとは、抗菌薬が有効濃度で一定時間以上細菌に接触した後で、薬剤が有効濃度以下になっても細菌増殖がある一定時間抑制される現象をいい、PAE が長い抗菌薬点眼においては、点眼回数が少なくても効果が持続するため、アドヒアランス向上に寄与する。PAEは作用する微生物と薬剤によって異なるが、一般的には核酸合成阻害薬(フルオロキノロン系)と蛋白質合成阻害薬(アミノグリコシド系、テトラサイクリン系など)で認められる。しかし、実際の点眼薬の短い接触時間で得られる菌増殖抑制効果については、アミノグリコシド系が最も良好であり、次いでフルオロキノロン系である。ただし、フルオロキノロン系についてはグラム陽性菌に対してその効果が弱い<sup>63)</sup>。セフメノキシム塩酸塩、エリスロマイシン、クロラムフェニコールの短い接触時間で得られる菌増殖抑制効果は低く、頻回点眼の必要性が示唆される。

#### ii) 全身投与(点滴・内服)

強膜や眼内に感染が波及しうるような重症例では抗菌薬の点滴を併用する。前述のとおり細菌性角膜炎の治療において抗菌薬の全身投与は補助的な意味合いが強い。起炎菌が不明な場合でもやみくもに広域スペクトルの抗菌薬を点滴で用いることは、耐性菌発現抑制の観点から避けるべきである。内服により局所の抗菌薬濃度を十分に高めることは難しい。

### 7) 副作用

頻回点眼は副作用の発生率を高める。具体的には、アレルギー性皮膚炎やアレルギー性眼瞼結膜炎、薬剤毒性による角結膜の上皮障害に注意する。特に高濃度の薬剤やアミノグリコシド系は角膜上皮障害を生じやすい。

### 8) 治療効果が乏しいとき

#### i) 治療方針の見直し

初診時所見と患者背景、治療開始からの経過を見直し、起炎菌を改めて推測する。その際、それまでの抗菌薬でどの細菌を抑制し、あるいは抑制できていないかを考察する。また、細菌ではなく真菌による感染の可能性も考慮する。

#### ii) 混合感染

難治性である場合、あるいは順調に治癒に向かっている経過中に急な増悪を認めた場合には、混合感染の可能性を考慮する。

例えば、外傷による感染性角膜炎は、時に細菌と真菌の混合感染により生じる<sup>64)</sup>。また、まれではあるが細菌性角膜炎の治療経過中に角膜ヘルペスを併発することがあり、特にアトピー性皮膚炎患者では注意が必要である<sup>65)</sup>。

#### iii) 患者のアドヒアランス

感染性角膜炎の治療では頻回点眼が必要であるが、患者のアドヒアランスが悪いために軽快しないことがある。治らないときには治療方針のチェックに加えて、指示どおりに正しく点眼しているかどうかを確認する。

### 9) その他

#### i) 副腎皮質ステロイド

細菌性角膜炎の治療において、瘢痕形成抑制目的にステロイドを併用することの可否については、未だ見解が定まっていない。そのため、後述のCQ-5にて検証した。

#### ii) 角膜穿孔に至った場合

重篤な細菌性角膜炎で角膜穿孔に至った場合には、内服による眼圧下降を図り、安静を保って感染性角膜炎の治療を続行する。前房消失が続くなどやむを得ない場合には治療的角膜移植を行うが、可能であれば感染が鎮静化した後に必要に応じて角膜移植を検討することが望ましい。

## 3. 真菌性角膜炎

角膜に真菌が感染した場合、当然多くは炎症を伴い真菌性角膜炎を呈するが、時にまったく炎症反応を伴わない場合もあり、そのような病態も含めて「角膜真菌症」の呼称も広く用いられている。本診療ガイドラインでは、炎症を伴う通常のケースを念頭に置いているため、真菌性角膜炎で用語を統一した。真菌は形態学的に糸状菌と酵母様真菌の2つに分類される。糸状菌は真菌用平板培地に発育した際に羽毛状の巨大コロニーを形成する。酵母様真菌はクリーム色の平滑なコロニーとなり、コロニーの性状は細菌に類似している。

まったくリスク因子のない健常な眼に真菌性角膜炎が生じることはまれで、何らかの契機が存在することが多い。糸状菌と酵母様真菌に共通する真菌性角膜炎のリスク因子として発症前のステロイド点眼がある<sup>66)67)</sup>。糸状菌ではステロイド点眼に加え、外傷およびCL装用がリ



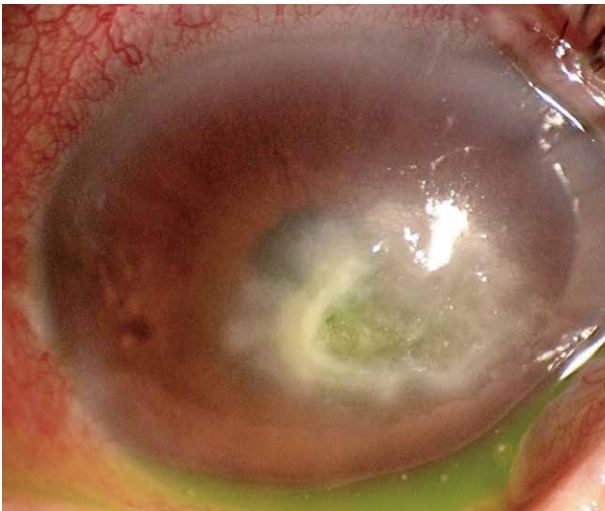


図 11 真菌性角膜炎(糸状菌).

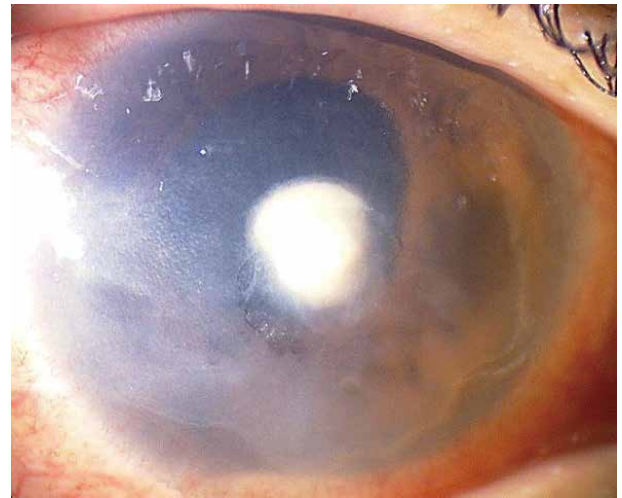


図 12 真菌性角膜炎(酵母様真菌).

スク因子となる<sup>68)</sup>。酵母様真菌では、ステロイド点眼に加え眼表面疾患の既往および眼科手術の既往がリスク因子である<sup>66)</sup>。

### 1) 糸状菌

#### i) 分類

分岐性フィラメント状の多細胞性構造体であり、糸状菌(filamentous fungus)と総称される。

#### ii) 起炎菌

*Fusarium solani*を含めた*Fusarium*属<sup>(注1)</sup>が多く、*Alternaria*属、*Aspergillus*属、*Paecilomyces*属<sup>(注2)</sup>などが比較的頻度の高いものとしてあげられる<sup>67)</sup>。

#### iii) 発症の背景

糸状菌による真菌性角膜炎の最大のリスクは角膜への外傷で、特に植物による突き眼や農作業中の眼外傷である<sup>68)69)</sup>。糸状菌は植物の表面や土壤に生息しているため、これらの関与する外傷が発症の重要な因子である。角膜への外傷以外にステロイド点眼やCL装用もリスク因子となる<sup>68)</sup>。

#### iv) 臨床所見

白色ないし灰白色の境界不明瞭な病巣を呈することが多い(図11)。これは羽毛状潰瘍(hyphate ulcer)と呼ばれ、糸状菌感染に特徴的な所見である。角膜実質内の病変とともに角膜内皮面に円板状に付着する、いわゆる角膜後面プラーク(endothelial plaque)がみられるのも特有の所見であり、前房内の強い炎症と前房蓄膿を伴う。感染が増悪すると実質融解が始まり、膿瘍が形成され角膜穿孔に至る。ステロイド点眼が投与されているとこれらの臨床所見が修飾され、典型的な所見を示さなくなる

(注1)：日本医真菌学会の医真菌用語集にはフサリウムと記載されている。

(注2)：ペシロマイセス属のうち、*Paecilomyces lilacinus*は現在では*Purpureocillium lilacinum*と名称が変更された。

ため、注意が必要である。一方、糸状菌の中には角膜上皮のごく浅層の実質に限局して病巣を形成し、炎症反応に乏しいものがある。そのような場合、検鏡により何らかの角膜沈着物との鑑別が必要である。

### 2) 酵母様真菌

#### i) 分類

真菌のうち、単細胞性に発育するものを酵母様真菌(yeast-like fungus)と呼ぶ。酵母様真菌の外形は球形ないしは楕円形を示し、直径は3~4 $\mu$ m程度である。感染性角膜炎の起炎菌となり得る酵母様真菌のほとんどは*Candida*属である。

#### ii) 起炎菌

*Candida*属のうち、*Candida albicans*は代表菌種であり、角膜からの検出頻度も高い。最近、*Candida albicans*以外の*Candida*属が起炎菌として多く検出されるようになった。特に*Candida parapsilosis*が多く<sup>67)</sup>、ほかには*Candida glabrata*、*Candida krusei*などがあげられ、後者2つはフルコナゾールに感受性が低い。

#### iii) 発症の背景

*Candida*属による角膜炎発症のリスク因子として、ステロイド点眼、眼表面疾患の既往、眼科手術の既往がある<sup>66)67)</sup>。眼科手術としては、角膜移植が最も多い<sup>67)</sup>。したがって、上記のリスク因子がある場合、*Candida*属が起炎菌である可能性を念頭に置く必要がある。

#### iv) 臨床所見

病巣は、境界が明瞭な円形を呈していることや(図12)、角膜実質浅層に限局していることが多い。細菌性角膜炎と臨床所見に似たところが多く、塗抹検鏡や培養による鑑別が重要である。

### 3) 薬物治療

真菌性角膜炎に対して使用される抗真菌薬には、ポリエン系、アゾール系、キャンディン系の3系統がある。これらのうち、眼局所用の医療用医薬品として存在する

のは、ポリエン系のピマリシン(点眼液・眼軟膏)のみであり、ほかはすべて自家調整剤が臨床に用いられる。これらの薬剤は、作用機序、抗真菌スペクトル、副作用などが異なるため、起炎菌に応じて使い分ける必要がある。

#### i) 抗真菌薬の系統

##### (1) ポリエン系

真菌細胞膜を直接障害して殺真菌的効果を発揮する。ピマリシンのほか、アムホテリシンBが含まれる。ピマリシンは *Fusarium* 属に対する第一選択薬である。5%ピマリシン点眼薬あるいは1%ピマリシン眼軟膏を使用する(眼軟膏製剤のほうが眼刺激が少ない)。5%ピマリシン点眼薬は懸濁液のため、眼瞼縁や角膜潰瘍底に白色粉末が付着する。また、5%ピマリシン点眼薬はナタマイシンと呼ばれ、海外でも広く使用されている。一方、1%ピマリシン眼軟膏は日本だけで販売されている剤型であり、海外の報告では5%ピマリシン点眼液が用いられていることに注意が必要である。

##### (2) アゾール系

真菌細胞膜の主要成分であるエルゴステロールの合成を阻害し、静真菌的効果を発揮する。薬剤の選択性が高いため比較的安全性が高く、臨床的に使いやすい。点眼薬として承認されたアゾール系薬はないため、自家調整が必要である。自家調整による点眼液としてはフルコナゾール0.2%液、ミコナゾール0.1%液、ポリコナゾール1%液が使用される。フルコナゾール点眼は使用されてきた歴史が長い、糸状菌には無効であることに注意が必要である。ポリコナゾール点眼は幅広い抗真菌スペクトルを持つため、真菌性角膜炎に対するピマリシン以外の点眼治療の選択肢として重要であるが、*Fusarium* 属には効果が弱いので注意が必要である。

##### (3) キャンディン系

真菌の細胞壁の主要成分である $\beta$ -グルカンの合成を選択的に阻害し、殺真菌効果を発揮する。点眼の場合にはミカファンギンナトリウム0.1%液を自家調整し使用する。*Candida* 属または *Aspergillus* 属に対して有効で、*Fusarium* 属には無効である。真菌性角膜炎治療の第一選択薬にはなりにくく、起炎真菌が同定された場合に使用を検討すべきである。点眼液の角膜組織移行が悪いため、角膜上皮が健常である場合に効果が期待しにくい。

#### ii) 菌種による投与戦略

酵母様真菌(*Candida* 属)、*Fusarium* 属、*Fusarium* 属以外の糸状菌に分けて考えるのが実践的である。

##### (1) 酵母様真菌の場合

アゾール系の単独または複数薬の併用、あるいはアゾール系とキャンディン系の併用などが推奨される。フルコナゾールの場合には、耐性株の増加に注意する必要がある。1%ピマリシン眼軟膏も使用可能であるが、薬剤毒性による角膜上皮障害に注意する。

##### (2) 糸状菌の場合

*Fusarium* 属を含む糸状菌による真菌性角膜炎にはポリエン系が第一選択薬として推奨される。*Fusarium* 属の分離頻度の高さを考慮すれば、副作用の発生に留意しながらも、当初からピマリシンを加えた処方应考虑すべきである。*Fusarium* 属であっても、菌種または株によってはポリコナゾール点眼の効果が期待できる場合がある。

*Fusarium* 属以外の糸状菌に対しては、アゾール系のポリコナゾール点眼液が推奨される。特にピマリシンで改善がみられない場合、起炎真菌が *Aspergillus* 属の場合には使用を検討すべきである(CQ-6を参照)。また、起炎真菌が *Paecilomyces* 属や *Scedosporium* 属などポリエン系が無効な菌種の場合も使用を検討すべきである<sup>70)71)</sup>。

#### iii) 全身投与

真菌性角膜炎の治療における抗真菌薬の全身投与の有効性については、明確なエビデンスがない。ポリエン系抗真菌薬であるピマリシン点眼薬・眼軟膏は水に溶けにくく、分子量が大きいため角膜深層への移行が不良である<sup>68)</sup>。角膜新生血管や虹彩ルベオシスを伴う *Fusarium* 属による真菌性角膜炎の重症例において、リポソーム化アムホテリシンBの点滴投与が角膜深層へのポリエン系抗真菌薬の薬剤移行不良を補う可能性がある。アゾール系であるポリコナゾールは全身投与により前房内へ薬剤が移行する<sup>72)</sup>。抗真菌薬の全身投与は副作用が多いため、起炎真菌が同定され、ターゲットが明確になっていることが望ましい。

#### 4) 病巣搔爬

真菌の種類によって薬物療法の効果は異なるため、治療効果を増強させるために病巣搔爬を積極的に併用すべきである。病巣搔爬には、病巣部の菌量を物理的に減少させ、点眼薬の組織移行を高める効果がある。ただし、角膜の菲薄化がみられる場合は穿孔する危険もあるので慎重に試みるべきである。*Alternaria* 属のような表層型の真菌では、病巣搔爬の延長としての表層角膜切除も有効である。

#### 5) 治療効果の判断

比較的進行が緩徐で薬剤に対する反応が鈍いほか、点眼薬の副作用によって角膜所見が修飾されることもあるため、治療効果の判断に迷うケースは少なくない。角膜上皮欠損面積の消長、病巣(膿瘍)の縮小、前房蓄膿や角膜浮腫などの炎症反応の改善度に着目して、少なくとも1週間は同じ治療を継続し、それが終了した時点で別の薬剤の追加や変更を検討する。もしも原因真菌が分離・同定された場合には、可能ならば薬剤感受性試験を試行し、処方を見直すことも一つの方法である。

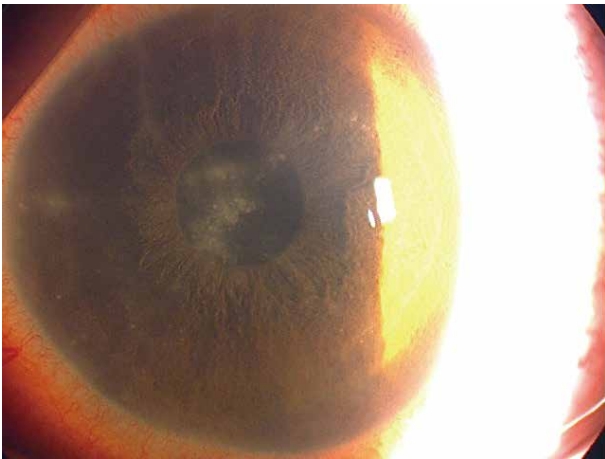


図 13 アカントアメーバ角膜炎(初期病変).



図 14 アカントアメーバ角膜炎(円板状浸潤).

#### 4. アカントアメーバ角膜炎

##### 1) 病態

アカントアメーバによる感染性角膜炎は、本来、外傷によるもの以外はきわめてまれであったが、2000年代よりCLに関連した感染が増加している<sup>8)</sup>。

アカントアメーバには、栄養体とシストの形態があり、生育条件が悪化するとシスト化し、種々の薬物治療に抵抗する。角膜炎では、角膜中央部表層から感染を生じ、徐々に周辺へと拡大する。感染の進行は緩徐であり、角膜深層への進展には時間を要する。

##### 2) 病期と基本病変

アカントアメーバ角膜炎では病変が緩徐に進行するため、経過に伴い診断に有用な特徴的臨床所見を生じる。このため、病型よりも病期進行への理解がより重要であり、過去の報告<sup>73)74)</sup>で複数の病期分類が提唱されているが、初期・完成期ともに角膜ヘルペスに類似するため、鑑別に注意が必要である。ここでは、最も特徴的である初期と完成期の病変について記述する。

##### i) 初期

初期では、放射状角膜神経炎(radial keratoneuritis)や偽樹枝状病変を認める。放射状角膜神経炎は、角膜輪部から角膜中央へ向かう神経に沿って認められる線状の浸潤で、初期のアカントアメーバ角膜炎にきわめて特徴的な所見である。また、角膜上皮および上皮下に点状、斑状、線状の細胞浸潤を認める(図13)。

##### ii) 完成期

角膜実質に輪状浸潤や円板状浸潤を認め、時に豚脂様KP、前房蓄膿を伴う。輪状浸潤は角膜中央を中心とした横長楕円の形態をとり、角膜上皮欠損を生じて輪状潰瘍となる場合もある。円板状浸潤は、角膜中央に大きな横長楕円形の浮腫と混濁を呈する(図14)。角膜上皮欠損を生じて円板状潰瘍となる場合もある。

##### 3) 診断

特徴的な臨床所見に加えて、前述の塗抹検鏡およびア

メーバ培養検査で、アカントアメーバを検出することが重要である。近年では、IVCMやPCRも使用されている。

##### 4) 治療

アカントアメーバに特異的に効果のある薬剤が開発されていない現在、アカントアメーバ角膜炎の治療は大変困難である。また、アカントアメーバに保険適用のある薬物療法が存在しないため、治療には自家調整点眼液を使用する必要がある。アカントアメーバ角膜炎の治療を成功させるためには、早期診断および早期治療が重要である。治療前にステロイド点眼薬を投与した場合、視力予後の不良因子となりうるということが報告されており、ステロイド点眼は推奨されていない<sup>75)</sup>。以下に、効果があるとされる病巣搔爬、薬物治療、手術治療について述べる。

##### i) 病巣搔爬(角膜搔爬)

搔爬により、アカントアメーバを直接除去することによる治療効果に加えて、角膜上皮を除去することで薬剤の浸透を良くする効果がある。角膜上皮内にアカントアメーバが寄生している部位は角膜上皮と基底膜の接着が脆弱となることから、一見健常にみえる角膜上皮も軽く擦過するだけで簡単に剥がれるので、そのような上皮はすべて除去する。

##### ii) 局所投与(点眼)

ビグアナイド系消毒薬であるクロルヘキシジングルコン酸塩点眼またはpolyhexamethylene biguanide(PHMB)点眼が第一選択薬であるが、いずれも自家調整が必要である。クロルヘキシジングルコン酸塩点眼を作製する場合は、外用殺菌消毒剤として販売されているクロルヘキシジングルコン酸塩のうち、効能・効果に「結膜囊の洗浄・消毒」を有する製品を必ず使用し、消毒用エタノールを含有する製品を絶対に使用してはならない。PHMBは点眼液の作製に適した高品位の原液を入手することが困難で、自家調整点眼液の作製が現実的に難しい<sup>76)</sup>。Brolene<sup>®</sup>(プロパミジン・イセチオネート)や抗真

菌薬はビグアナイド系消毒薬に併用し補助的に使用される場合があるが、有効性についてのエビデンスには乏しい。自家調整剤点眼の有用性については、後述のCQ-7で検証する。

### iii) 全身投与

抗真菌薬の全身投与の有効性は明らかになっていない。

### iv) 手術治療

進行したアcantアメーバ角膜炎の薬物療法には限界があり、薬物療法の無効な症例に対しては治療の角膜移植が行われる。しかし、その適応や具体的な手技、術後管理などは医師や施設によって異なっており、コンセンサスは得られていない。

## V 外科的治療

### 1. 感染性角膜炎に対する外科的治療

感染性角膜炎の原因としては、ヘルペス、細菌、真菌、アcantアメーバなどがある。原因によってそれぞれ病態や治療薬に対する反応性も異なるため、外科的治療の方法・時期はそれぞれ異なる。通常、薬物治療と組み合わせて行う病巣搔爬も外科的治療として重要であるが、本格的な外科的治療の方法として、表層角膜切除、治療的角膜移植などがある。また、原因の如何にかかわらず感染性角膜炎が鎮静化した後には光学的な角膜移植(深層角膜移植術、全層角膜移植術)が行われる。

### 2. 表層角膜切除

治療に反応の悪い真菌性角膜炎やアcantアメーバ角膜炎の場合で、病巣搔爬による治療効果が不確定の場合、病巣部を病原体ごと除去する目的で表層角膜切除を行うことがある。

### 3. 治療的角膜移植

表層角膜切除では除去できないほど病変が深部に到達し、薬物への反応が悪い場合は治療的角膜移植を行う。重症の真菌性角膜炎で行われることが多い。このときの注意点は、膿瘍部とその周囲のhyphate ulcerを十分に含むように病巣を切除することである。感染巣ぎりぎりではトレパンによる切除を行うと断端部から病変が再発することがある。

治療的角膜移植は、冷凍保存された角膜を使用して行い、病変の鎮静後に二次的に新鮮角膜で再移植する方法と、新鮮角膜が使用できる環境であれば最初から新鮮角膜で行う方法がある。

## VI 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

### 1. タイトル

感染性角膜炎診療ガイドライン(第3版)

### 2. 目的

感染性角膜炎診療において、患者と医療従事者の意思決定を助けるために、エビデンスに基づいた望ましい推

奨を提示し、以下のアウトカムを改善することを目的とする。

- ・感染性角膜炎における診断
- ・感染性角膜炎に伴う臨床所見、視力に対する治療効果
- ・治癒までの期間および再発

### 3. トピックス

感染性角膜炎の診断および治療

### 4. 想定される利用者

- ・大学病院眼科の勤務医
- ・地域中核病院眼科の勤務医
- ・眼科開業医

### 5. 既存ガイドラインとの関係

2007年に感染性角膜炎診療ガイドライン(第1版)、2013年に第2版を出版しており、今回はその改訂第3版である。また、感染性角膜炎のガイドラインに関して、American Academy of OphthalmologyよりBacterial Keratitis Preferred Practice Pattern<sup>®</sup>(2018)とHerpes Simplex Virus Keratitis: A Treatment Guideline(2014)が出版されている。

### 6. 重要臨床課題

- 1) 感染性角膜炎の原因病原体として、細菌、真菌、原虫、ウイルスがある。感染性角膜炎の診断には特徴的な臨床所見に加えて、原因病原体の検出が必要であるが、培養、塗抹検鏡、PCRなど、各検出方法における精度などは明らかになっていない。どの検査が有用であるかを明らかにすることができれば、診断の助けになることが期待される。
- 2) 感染性角膜炎の治療には、抗微生物薬の局所投与、全身投与、およびステロイド薬の併用が行われる。しかし、各疾患における治療効果が高い抗微生物薬の種類や投与方法、そしてステロイド薬の併用の方法については明らかになっていない。そのため、感染性角膜炎に対して推奨される標準的な治療プロトコルを明らかにすることは治療選択の助けになる。

### 7. ガイドラインがカバーする範囲

ガイドラインがカバーする範囲：感染性角膜炎と診断された小児および成人

本診療ガイドラインがカバーしない範囲：結膜炎から波及した角膜炎、角膜疾患(淋菌性結膜炎に合併した角膜穿孔、アデノウイルス角結膜炎)

### 8. CQのリスト

- CQ-1：細菌性角膜炎の診断において有用な検査は何か？
- CQ-2：単純ヘルペスウイルス角膜炎の診断において有用な検査は何か？
- CQ-3：上皮型角膜ヘルペスの治療に抗ウイルス薬の全身投与は推奨できるか？
- CQ-4：上皮型角膜ヘルペスの再発予防のための抗ウ



イルス薬の投与は推奨できるか？

CQ-5：細菌性角膜炎の治療に副腎皮質ステロイド点眼の併用は推奨できるか？ 推奨できるとすればどのような場合か？

CQ-6：真菌性角膜炎の治療にポリコナゾール自家調整剤点眼は推奨できるか？

CQ-7：アcantアメーバ角膜炎の治療に自家調整剤点眼は推奨できるか？

## Ⅶ システマティックレビュー

### (systematic review : SR)に関する事項

#### 1. 実施スケジュール

2020年10月：ガイドライン統括委員会，ガイドライン作成委員会を設置

2020年10月～2021年4月：ガイドラインの概略を示すスコープとCQの作成

重要臨床課題をガイドライン作成委員より応募し，これに基づきCQの設定を行った．CQは，PICO(P：patients, problem, population, I：interventions, C：comparisons, controls, comparators, O：outcomes)を用いて作成委員会の合議のもと定式化した．

2021年5～9月：文献検索とスクリーニング

2021年10月～2022年1月：エビデンス総体の評価と統合

#### 2. エビデンスの検索

1) 検索する電子的データベース，エビデンスの情報源 PubMed, 医中誌 Web, The Cochrane Library

2) 検索対象期間

～2021年6月

3) エビデンスタイプ

SR, メタアナリシス(meta-analysis : MA), 無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT), 非RCT, 観察研究を検索の対象とし, 英語および日本語の論文を対象とする.

4) 検索の基本方針

検索に際してPICOフォーマットを用いる．PとIと研究デザインの組み合わせが基本で，時にCも特定する．Oは特定しない．

5) 文献の選択基準，除外基準

条件を満たすRCTが存在する場合は選択する．条件を満たすものがない，あるいは少ない場合は，非RCT, 観察研究も採用する．

6) エビデンスの評価と統合の方法

エビデンスの総体の強さの評価は，「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」の方法に基づいて行う．

## Ⅷ 推奨作成から最終化，公開までに 関する事項

### 1. 推奨作成の基本方針

SRチームが作成するエビデンス総体の報告をもとに，ガイドライン作成委員も加わって，CQに対するエビデンスの総括をまとめる．推奨決定のためのアウトカム全般のエビデンスの強さは，以下の4段階に分ける．

A(強)：効果の推定値に強く確信がある

B(中)：効果の推定値に中等度の確信がある

C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である

D(非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない  
推奨の作成には，4つのGRADE基準(アウトカムに対するエビデンス，利益と害のバランスに対する確実性，価値観と好み，コスト)を用いた．

推奨の決定は，ガイドライン作成委員会の審議に基づいた．意見の一致をみない場合には，投票を行って決定した．修正 Delphi 法に則って評価をし，推奨文，推奨の強さ，エビデンスレベル，解説文の適切性について，それぞれ9段階(9：最も適切，1：最も不適切)採点により中央値8以上+最大値と最小値の差が5以下で承認とした．

### 2. 最終化

日本眼感染症学会理事会で承認後に，日本角膜学会，日本コンタクトレンズ学会，日本眼科学会からの外部評価を依頼した．

外部評価委員により評価ののち，結果を最終版に反映させた．

### 3. 外部評価の具体的方法

外部評価委員による個別のコメントに対して，ガイドライン作成委員会は，診療ガイドラインを変更する必要性を討議して，対応を決定した．

### 4. 公開の予定

外部評価を経てから，日本眼感染症学会理事長承認のもとガイドライン作成委員会が公開の最終決定をする．

## Ⅸ 利益相反

申告基準は，日本眼科学会の基準に準じた．

<http://journal.nichigan.or.jp/Contents?disp=instruction.jsp>

■F(Financial Support) 経済的支援：勤務先組織をとおして，研究費，または無償で研究材料(含む，装置)もしくはは役務提供(含む，検体測定)の形で企業\*から支援を受けている場合(\*：企業とは関係企業または競合企業の両者を指す．以下，すべて同じ.)

■I(Personal Financial Interest) 個人的な経済利益：薬品・器材(含む，装置)，役務提供に関連する企業への投資者である場合

■E(Employee)：利害に関係のある企業の従業員である

場合

■C(Consultant)：現在または過去3年以内において、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合

■P(Patent)：特許権を有する場合、または特許を申請中の場合

■R(Recipient)：薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬\*、旅費支弁を受けている場合〔\*：報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザーコミッティまたは調査会(Review panel)に関する委員に対する費用、などを含む。〕

■N(No Commercial Relationship)：上記カテゴリのすべてに該当しない場合

■クラス：Ⅰ. 0円、Ⅱ. 1円～50万円未満、Ⅲ. 50万円～500万円未満、Ⅳ. 500万円超

クラスⅡ以上に関して、申告された企業は次のとおりである(50音順)。

アクチュアライズ、アステラス製薬、アルコン、アルコンファーマ、AMO、エムズサイエンス、大塚製薬、興和、サンコンタクトレンズ、参天製薬、シード、JFCセールスプラン、ジョンソンエンドジョンソン、千寿製薬、中外製薬、日東メディック、日本アルコン、ロートニッテン、ノバルティスファーマ、ファイザー、HOYA、ロジックアンドデザイン、ロート製薬

## X 作成資金

日本眼感染症学会研究・活動費

### 文 献

- 1) Ting DSJ, Ho CS, Cairns J, Elsahn A, Al-Aqaba M, Boswell T, et al : 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and *in vitro* antimicrobial susceptibility of infectious keratitis : the Nottingham Infectious Keratitis Study. Br J Ophthalmol 105 : 328-333, 2021.
- 2) Seal DV, Kirkness CM, Bennett HG, Peterson M ; Keratitis Study Group : Population-based cohort study of microbial keratitis in Scotland : incidence and features. Cont Lens Anterior Eye 22 : 49-57, 1999.
- 3) Green M, Carnt N, Apel A, Stapleton F : Queensland microbial keratitis database : 2005-2015. Br J Ophthalmol 103 : 1481-1486, 2019.
- 4) Upadhyay MP, Karmacharya PC, Koirala S, Shah DN, Shakya S, Shrestha JK, et al : The Bhaktapur eye study : ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal. Br J Ophthalmol 85 : 388-392, 2001.
- 5) Gonzales CA, Srinivasan M, Whitcher JP, Smolin G : Incidence of corneal ulceration in Madurai district, South India. Ophthalmic Epidemiol 3 : 159-166, 1996.
- 6) 感染性角膜炎全国サーベイランス・スタディグループ : 感染性角膜炎全国サーベイランス—分離菌・患者背景・治療の現況—。日眼会誌 110 : 961-972, 2006.
- 7) Khor WB, Prajna VN, Garg P, Mehta JS, Xie L, Liu Z, et al ; ACSIKS Group : The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study : a prospective multicenter study of infectious keratitis in Asia. Am J Ophthalmol 195 : 161-170, 2018.
- 8) 宇野敏彦, 福田昌彦, 大橋裕一, 下村嘉一, 石橋康久, 稲葉昌丸, 他 : 重症コンタクトレンズ関連角膜感染症全国調査。日眼会誌 115 : 107-115, 2011.
- 9) 川口秀樹, 鈴木 崇, 宇野敏彦, 宮本仁志, 首藤政親, 大橋裕一 : 透過型電子顕微鏡にて病理像を観察した Microsporidia による角膜炎の1例。あたらしい眼科 33 : 1218-1221, 2016.
- 10) Maeno S, Oie Y, Sunada A, Tanibuchi H, Hagiwara S, Makimura K, et al : Successful medical management of *Pythium insidiosum* keratitis using a combination of minocycline, linezolid, and chloramphenicol. Am J Ophthalmol Case Rep 15 : 100498, 2019.
- 11) 秦野 寛 : 細菌性角膜炎。眼科 38 : 567-573, 1996.
- 12) Inoue H, Suzuki T, Inoue T, Hattori T, Nejima R, Todokoro D, et al : Clinical characteristics and bacteriological profile of *Moraxella* keratitis. Cornea 34 : 1105-1109, 2015.
- 13) McSwiney TJ, Knowles SJ, Murphy CC : Clinical and microbiological characteristics of *Moraxella* keratitis. Br J Ophthalmol 103 : 1704-1709, 2019.
- 14) Sagerfors S, Poehlein A, Afshar M, Lindblad BE, Brüggemann H, Söderquist B : Clinical and genomic features of *Corynebacterium macginleyi*-associated infectious keratitis. Sci Rep 11 : 6015, 2021.
- 15) 砂田淳子, 浅利誠志, 井上幸次, 大橋裕一, 鈴木崇, 下村嘉一, 他 : 真菌性角膜炎多施設スタディグループ : 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究—真菌の同定と薬剤感受性検査について—。日眼会誌 120 : 17-27, 2016.
- 16) 井上幸次, 大橋裕一, 鈴木 崇, 下村嘉一, 福田昌彦, 外園千恵, 他 : 真菌性角膜炎多施設スタディグループ : 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究—患者背景・臨床所見・治療・予後の現況—。日眼会誌 120 : 5-16, 2016.
- 17) 鳥山浩二, 鈴木 崇, 大橋裕一 : アカントアメーバ角膜炎発症者数全国調査。日眼会誌 118 : 28-32, 2014.
- 18) Garg P, Kalra P, Joseph J : Non-contact lens related *Acanthamoeba* keratitis. Indian J Ophthalmol 65 : 1079-1086, 2017.
- 19) Toriyama K, Suzuki T, Shiraishi A : Characteristics of infectious keratitis in old and very old patients. J Ocul Pharmacol Ther 34 : 565-569, 2018.
- 20) 大橋裕一, 木下 茂, 細谷比左志, 李 三榮, 荒木かおる, 切通 彰, 他 : 角膜上皮障害の新しい

- 病態—Epithelial Crack Line. 臨眼 46 : 1539-1543, 1992.
- 21) **Mirzajan A, Khezri F, Jafarzadehpur E, Karimian F, Khabazkhoob M** : Normal corneal sensitivity and its changes with age in Tehran, Iran. *Clin Exp Optom* 98 : 54-57, 2015.
  - 22) **Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit BM, Bayhan HA, et al** : Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis : an *in vivo* confocal microscopy study. *Ophthalmology* 117 : 1930-1936, 2010.
  - 23) **Liesegang TJ** : Physiologic changes of the cornea with contact lens wear. *CLAO J* 28 : 12-27, 2002.
  - 24) **Takezawa Y, Suzuki T, Shiraishi A** : Observation of retrocorneal plaques in patients with infectious keratitis using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* 36 : 1237-1242, 2017.
  - 25) **Kumar RL, Cruzat A, Hamrah P** : Current state of *in vivo* confocal microscopy in management of microbial keratitis. *Semin Ophthalmol* 25 : 166-170, 2010.
  - 26) **Yokogawa H, Kobayashi A, Mori N, Sugiyama K** : Mapping of dendritic lesions in patients with herpes simplex keratitis using *in vivo* confocal microscopy. *Clin Ophthalmol* 9 : 1771-1777, 2015.
  - 27) **Shimizu E, Yamaguchi T, Yagi-Yaguchi Y, Dogru M, Satake Y, Tsubota K, et al** : Corneal higher-order aberrations in infectious keratitis. *Am J Ophthalmol* 175 : 148-158, 2017.
  - 28) **Inoue Y, Shimomura Y, Fukuda M, Miyazaki D, Ohashi Y, Sasaki H, et al** : Multicentre clinical study of the herpes simplex virus immunochromatographic assay kit for the diagnosis of herpetic epithelial keratitis. *Br J Ophthalmol* 97 : 1108-1112, 2013.
  - 29) **Poon SHL, Wong WHL, Lo ACY, Yuan H, Chen CF, Jhanji V, et al** : A systematic review on advances in diagnostics for herpes simplex keratitis. *Surv Ophthalmol* 66 : 514-530, 2021.
  - 30) **Minkus CL, Bispo PJM, Papaliodis GN, Sobrin L** : Real-time multiplex PCR analysis in infectious uveitis. *Semin Ophthalmol* 34 : 252-255, 2019.
  - 31) **Zemba M, Dumitrescu OM, Dimirache AE, Branisteanu DC, Balta F, Burcea M, et al** : Diagnostic methods for the etiological assessment of infectious corneal pathology (Review). *Exp Ther Med* 23 : 137, 2022.
  - 32) 下村嘉一, 大橋裕一, 田川義継 : 上皮型角膜ヘルペスの新しい診断基準—New criteria of diagnosis for herpetic epithelial keratitis—. *眼科* 44 : 739-742, 2002.
  - 33) 山秋 久, 柗木雅晴, 北川和子, 佐々木一之 : 金沢医大眼科における眼部帯状ヘルペス症例の検討. *臨眼* 38 : 170-171, 1984.
  - 34) **Uchida Y, Kaneko M, Hayashi K** : Varicella dendritic keratitis. *Am J Ophthalmol* 89 : 259-262, 1980.
  - 35) **新村真人, 西川武二, 川島 眞, 本田まりこ, 漆畑 修, 島田眞路, 他** : 塩酸バラシクロビル錠の帯状疱疹に対する第Ⅲ相臨床試験—アシクロビル錠を対照とした二重盲検比較試験—. *臨医薬* 14 : 2867-2902, 1998.
  - 36) **川島 眞, 新村真人, 大河原 章, 吉川邦彦, 堀嘉昭, 山西弘一, 他** : ファムシクロビルの帯状疱疹に対する臨床効果—アシクロビルを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験—. *臨医薬* 12 : 4015-4045, 1996.
  - 37) **渡辺大輔, 浅野喜造, 伊東秀記, 川井康嗣, 川島眞, 下村嘉一, 他** : 帯状疱疹の診断・治療・予防のコンセンサス. *臨医薬* 28 : 161-173, 2012.
  - 38) **Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S, Sotozono C, Inatomi T, Mochida C, et al** : Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 141 : 564-565, 2006.
  - 39) **Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH** : Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. *Ophthalmology* 114 : 798-803, 2007.
  - 40) **Koizumi N, Suzuki T, Uno T, Chihara H, Shiraiishi A, Hara Y, et al** : Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 115 : 292-297, 2008.
  - 41) **Uotani R, Miyazaki D, Shimizu Y, Ohtani F, Haruki T, Sasaki SI, et al** : Antiviral cytotoxic T lymphocyte responses for long term prognosis of corneal infection by cytomegalovirus in immunocompetent subjects. *Sci Rep* 12 : 5419, 2022.
  - 42) **Hosogai M, Shima N, Nakatani Y, Inoue T, Iso T, Yokoo H, et al** : Analysis of human cytomegalovirus replication in primary cultured human corneal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 99 : 1583-1590, 2015.
  - 43) **Shimizu D, Miyazaki D, Shimizu Y, Hosogai M, Kosugi I, Inoue Y** : Infection of endotheliotropic human cytomegalovirus of trabecular meshwork cells. *Jpn J Ophthalmol* 62 : 667-676, 2018.
  - 44) **Oka N, Suzuki T, Inoue T, Kobayashi T, Ohashi Y** : Polymorphisms in cytomegalovirus genotype in immunocompetent patients with corneal endotheliitis or iridocyclitis. *J Med Virol* 87 : 1441-1445, 2015.
  - 45) **Miyazaki D, Uotani R, Inoue M, Haruki T, Shimizu Y, Yakura K, et al** : Corneal endothelial cells activate innate and acquired arm of anti-viral responses after cytomegalovirus infection. *Exp Eye Res* 161 : 143-152, 2017.
  - 46) **Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, et al ; Japan Corneal Endotheliitis Study Group** : Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis : analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. *Br J Ophthalmol* 99 : 54-58, 2015.
  - 47) **Kandori M, Miyazaki D, Yakura K, Komatsu N,**



- Touge C, Ishikura R, et al** : Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation. *Jpn J Ophthalmol* 57 : 497-502, 2013.
- 48) **Shiraishi A, Hara Y, Takahashi M, Oka N, Yamaguchi M, Suzuki T, et al** : Demonstration of “owl’s eye” morphology by confocal microscopy in a patient with presumed cytomegalovirus corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 143 : 715-717, 2007.
- 49) **Kobayashi A, Yokogawa H, Higashide T, Nitta K, Sugiyama K** : Clinical significance of owl eye morphologic features by *in vivo* laser confocal microscopy in patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 153 : 445-453, 2012.
- 50) **Okumura N, Tanaka T, Fukui Y, Koizumi N** : Stability, safety, and pharmacokinetics of ganciclovir eye drops prepared from ganciclovir for intravenous infusion. *Jpn J Ophthalmol* 63 : 289-296, 2019.
- 51) **Kitazawa K, Jongkhajornpong P, Inatomi T, Koizumi N, Kayukawa K, Wakimasu K, et al** : Topical ganciclovir treatment post-Descemet’s stripping automated endothelial keratoplasty for patients with bullous keratopathy induced by cytomegalovirus. *Br J Ophthalmol* 102 : 1293-1297, 2018.
- 52) **茂田今日子, 崎元 丹, 永石浩二** : 高齢者に発症した3例の肺炎球菌角膜潰瘍と薬剤耐性. *眼科* 47 : 767-771, 2005.
- 53) **Kate A, Bagga B, Joseph J, Mohamed A** : Clinical features and outcomes of *Kocuria* keratitis and comparison with coagulase-negative *Staphylococci* keratitis. *Cornea* 39 : 957-960, 2020.
- 54) **Eguchi H, Kuwahara T, Miyamoto T, Nakayama-Imaohji H, Ichimura M, Hayashi T, et al** : High-level fluoroquinolone resistance in ophthalmic clinical isolates belonging to the species *Corynebacterium macginleyi*. *J Clin Microbiol* 46 : 527-532, 2008.
- 55) **Lim SA, Na KS, Joo CK** : Clinical features of infectious keratitis caused by propionibacterium acnes. *Eye Contact Lens* 43 : 330-333, 2017.
- 56) **Shigeyasu C, Yamada M, Fukuda M, Koh S, Suzuki T, Toshida H, et al ; Research Group of Severe Contact Lens-associated Ocular Complications** : Severe ocular complications associated with wearing of contact lens in Japan. *Eye Contact Lens* 48 : 63-68, 2022.
- 57) **VanderVeen DK, Kraker RT, Pineles SL, Hutchinson AK, Wilson LB, Galvin JA, et al** : Use of orthokeratology for the prevention of myopic progression in children : a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 126 : 623-636, 2019.
- 58) **McSwiney TJ, Knowles SJ, Murphy CC** : Clinical and microbiological characteristics of *Moraxella* keratitis. *Br J Ophthalmol* 103 : 1704-1709, 2019.
- 59) **Młynarczyk-Bonikowska B, Majewska A, Malejczyk M, Młynarczyk G, Majewski S** : Multiresistant *Neisseria gonorrhoeae* : a new threat in second decade of the XXI century. *Med Microbiol Immunol* 209 : 95-108, 2020.
- 60) **John T, Velotta E** : Nontuberculous(atypical) mycobacterial keratitis after LASIK : current status and clinical implications. *Cornea* 24 : 245-255, 2005.
- 61) **Adre E, Maestre-Mesa J, Durkee H, Arboleda A, Flynn H Jr, Amescua G, et al** : *Nocardia* keratitis : amikacin nonsusceptibility, risk factors, and treatment outcomes. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 12 : 11, 2022.
- 62) **上田晃史, 子島良平, 小野 喬, 野口ゆかり, 八木彰子, 岩崎琢也, 他** : 2014~2016年における細菌性角膜炎からの分離株に対する抗菌薬感受性の年別推移. *日眼会誌* 123 : 135-142, 2019.
- 63) **砂田淳子, 上田安希子, 井上幸次, 大橋裕一, 宇野敏彦, 北川和子, 他** : 感染性角膜炎全国サーベイランス分離菌における薬剤感受性と市販点眼薬のpostantibiotic effectの比較. *日眼会誌* 110 : 973-983, 2006.
- 64) **春木智子, 高梨菜穂, 清水由美子, 宮崎 大, 井上幸次, 室田博美, 他** : *Proteus mirabilis* と *Collatotrichum fructicola* の混合感染による角膜炎の1例. *臨眼* 75 : 925-931, 2021.
- 65) **北川和子, 山村敏明, 佐々木一之** : 混合感染を伴うヘルペス性角膜炎の検討. *臨眼* 36 : 625-631, 1982.
- 66) **Nielsen SE, Nielsen E, Julian HO, Lindegaard J, Højgaard K, Ivarsen A, et al** : Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. *Acta Ophthalmol* 93 : 54-58, 2015.
- 67) **Inoue Y, Ohashi Y, Shimomura Y, Sotozono C, Hatano H, Fukuda M, et al ; Multicenter Study Group of Fungal Keratitis in Japan** : Multicenter prospective observational study of fungal keratitis in Japan : analyses of culture-positive cases. *Jpn J Ophthalmol* 66 : 227-239, 2022.
- 68) **Thomas PA, Kaliyamurthy J** : Mycotic keratitis : epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect* 19 : 210-220, 2013.
- 69) **Mahmoudi S, Masoomi A, Ahmadikia K, Tabatabaei SA, Soleimani M, Rezaie S, et al** : Fungal keratitis : an overview of clinical and laboratory aspects. *Mycoses* 61 : 916-930, 2018.
- 70) **Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al** : Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev* 21 : 157-197, 2008.
- 71) **川上秀昭, 犬塚裕子, 望月清文, 高橋伸通, 武藤敏弘, 大楠清文, 他** : *Paecilomyces* 属による眼感染症における診断, 治療および予後についての検討. *日眼会誌* 116 : 613-622, 2012.

- 72) **Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, Gao H, Kim JE, Chi J, et al** : Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 122 : 42-47, 2004.
- 73) 石橋康久, 本村幸子 : アカントアメーバ角膜炎の臨床所見—初期から完成期まで—. *日本の眼科* 62 : 893-896, 1991.
- 74) 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.
- 75) **Robaei D, Carnt N, Minassian DC, Dart JK** : The impact of topical corticosteroid use before diagnosis on the outcome of *Acanthamoeba keratitis*. *Ophthalmology* 121 : 1383-1388, 2014.
- 76) 加治優一 : 眼表面・角膜疾患—診断・治療— アカントアメーバ角膜炎の薬物療法. *臨眼* 65 : 145-148, 2011.
-

## 第3章 感染性角膜炎のEBMs

**CQ-1 細菌性角膜炎の診断において有用な検査は何か？**

### 推奨文

細菌性角膜炎の診断には塗抹検鏡と培養検査を強く推奨する。

### 推奨の強さ

実施することを強く推奨する。

### エビデンスレベル

エビデンスの強さ：C

### 1. 本クリニカルクエスチョン(clinical question : CQ)が重要な臨床課題である理由

細菌性角膜炎の診断には、特徴的な臨床所見を捉えることに加えて起炎菌の検出が重要である。そのための検査として、角膜擦過物の塗抹検鏡、培養検査、およびポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction : PCR)が用いられる。各検査方法の特性を理解し活用することで、細菌性角膜炎の的確な診断につながり、良好な視力予後に寄与できる。

### 2. エビデンス評価

感染性角膜炎における培養検査の陽性率について述べられた後ろ向き研究の論文を9篇<sup>1)~9)</sup>、塗抹検鏡の陽性率について述べられた同様の論文を4篇<sup>3)4)8)10)</sup>検出した。それらによると、培養検査の陽性率は37.6~74.3%、塗抹検鏡の陽性率は58.1~73.7%であった。細菌および真菌の塗抹検鏡上の菌形態と培養検査での分離菌の結果の一致率は、46.7~47.4%<sup>3)4)</sup>であり、細菌では塗抹検鏡における起炎菌検出率は、60~75%である<sup>10)</sup>。塗抹検鏡で陰性であった症例での培養検査の陽性率は42.7~47.1%、塗抹検鏡で陽性であった症例での培養検査の陽性率は57.1~82.4%と報告されている<sup>3)4)9)</sup>。すなわち、塗抹検鏡で細菌を検出できれば培養検査で起炎菌を同定できる可能性が高く、仮に塗抹検鏡で細菌を検出できなくともその約半数の症例では培養検査で何らかの細菌が分離できる。それゆえ両者を併用することが望ましい。

検査前に抗菌薬の投与されていない症例では培養検査の陽性率は77.3%であるが、抗菌薬の投与されていた症例では陽性率が37.8%と低下するため<sup>2)</sup>、抗菌薬の投与前に検査を行うことが望ましい。病原体採取方法について、検体採取用のスワブと23 G 針による採取での培養検査の陽性率を比較した報告<sup>6)</sup>では、前者が50%、後者

が35%であったとしている。それゆえ、角膜炎では検体採取用のスワブで病巣を擦過するのが簡便でよい。角膜擦過物の培地への接種方法については、固形培地への直接接種と、検体採取用のスワブで採取したものを液体あるいは固形の輸送用培地でいったん増菌する間接接種での培養陽性率の比較で、前者が61%、後者が44%であったと報告<sup>11)</sup>されている。よって、可能であれば固形培地を準備し、それらにスワブの先端や23 G 針などの鋭針、ナイフ類で直接接種することが推奨される。

固形培地は、血液寒天培地、チョコレート寒天培地、マンニト食塩培地、サブロー培地などが使用されるが、一般眼科診療所には常備されていないことが多いと思われ、使用は必須ではない。なぜなら、検体採取用のスワブとセットになった輸送用培地で検体を採取し、そのまま検査部へ提出する方法でも培養検査の陽性率は50~69%との報告もあるからである<sup>6)7)</sup>。

PCRの陽性率について述べた論文を3篇検出した<sup>12)~14)</sup>。PCRの陽性率は25~45.5%で、各論文の培養検査の陽性率との比較では、培養検査よりも高い・同程度・低いと三者三様であった。塗抹検鏡の陽性率との比較は2篇<sup>12)13)</sup>で行われており、いずれもPCRのほうが高かった。しかし、これら2篇では塗抹検鏡の陽性率が12.5~23.9%と低い。また、これらの論文では、細菌の共通配列である16SリボソームRNA遺伝子を標的としたプライマーを使用しており、眼表面常在菌を検出している可能性があるため、結果の解釈には注意が必要である。それゆえ、角膜擦過物など眼表面から採取した検体のPCRのみで細菌性角膜炎を診断することは推奨しない。PCRは、あくまでも、塗抹検鏡と培養検査の補助とすべきである。

### 3. 益と害のバランス評価

検体採取時、および採取後に眼痛を伴うことがあるが、塗抹検鏡で起炎菌を推定できれば早期に的確な診断に至り、結果として早期治癒の可能性が高くなり、有益である。PCRは自施設で行うか外注するかで、結果が得られるまでの時間が異なる。自施設で行う場合は、培養検査よりも早期に結果が得られるため有益だが、前述のようなPCRの限界を理解したうえで結果を解釈しなければならない。

### 4. 患者の価値観・希望とコスト

起炎菌を同定することで早期の確定診断が可能となり、使用薬剤が最小限で済む。検査を受けなかった場合、起炎菌が確定せず、複数の点眼薬の使用や高頻度の通院あるいは入院が必要となり、コストがかかる。PCRは保険適用外のため、施設によって自己負担額が異なる。

## 文 献

- 1) 松原倫子, 小出良平, 高橋春男: コンタクトレンズ装用を発症誘因とする感染性角膜潰瘍の検討. 臨眼 67 : 469-473, 2013.
- 2) 竹澤美貴子, 小幡博人, 中野佳希, 青木真祐, 猪木多永子, 水流忠彦: 自治医科大学における過去5年間の感染性角膜潰瘍の検討. 眼紀 56 : 494-497, 2005.
- 3) 工藤成樹, 秦野 寛, 栗田正幸, 大野重昭: 角膜潰瘍における塗抹検査と培養検査の比較検討. 眼紀 46 : 1231-1233, 1995.
- 4) 中林 條, 美川優子, 沖波 聡: 佐賀医科大学における最近10年間の感染性角膜潰瘍の検討. 眼紀 53 : 368-372, 2002.
- 5) Hernandez-Camarena JC, Graue-Hernandez EO, Ortiz-Casas M, Ramirez-Miranda A, Navas A, Pedro-Aguilar L, et al : Trends in microbiological and antibiotic sensitivity patterns in infectious keratitis : 10-year experience in Mexico City. Cornea 34 : 778-785, 2015.
- 6) Chang-Sotomayor M, Llorens Bellés V, Lata-siewicz M, Torras-Sanvicens J, Blanco-Domínguez I, Sabater-Cruz N, et al : Comparison of two methods for obtaining and transporting corneal samples in suspected infectious keratitis. J Fr Ophthalmol 43 : 477-483, 2020.
- 7) Pakzad-Vaezi K, Levasseur SD, Schendel S, Mark S, Mathias R, Roscoe D, et al : The corneal ulcer one-touch study : a simplified microbiological specimen collection method. Am J Ophthalmol 159 : 37-43, 2015.
- 8) Aruljyothi L, Radhakrishnan N, Prajna VN, Laltha P : Clinical and microbiological study of paediatric infectious keratitis in South India : a 3-year study (2011-2013). Br J Ophthalmol 100 : 1719-1723, 2016.
- 9) Sharma S, Taneja M, Gupta R, Upponi A, Gopinathan U, Nutheti R, et al : Comparison of clinical and microbiological profiles in smear-positive and smear-negative cases of suspected microbial keratitis. Indian J Ophthalmol 55 : 21-25, 2007.
- 10) Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J : Update on the management of infectious keratitis. Ophthalmology 124 : 1678-1689, 2017.
- 11) Sagerfors S, Karakoida C, Sundqvist M, Ejdervik Lindblad B, Söderquist B : Corneal culture in infectious keratitis : effect of the inoculation method and media on the corneal culture outcome. J Clin Med 10 : 1810, 2021.
- 12) Eleinen KG, Mohalhal AA, Elmekawy HE, Abdalbaki AM, Sherif AM, El-Sherif RH, et al : Polymerase chain reaction-guided diagnosis of infective keratitis - a hospital-based study. Curr Eye Res 37 : 1005-1011, 2012.
- 13) Panda A, Pal Singh T, Satpathy G, Wadhwani M, Monika Matwani : Comparison of polymerase chain reaction and standard microbiological techniques in presumed bacterial corneal ulcers. Int Ophthalmol 35 : 159-165, 2015.
- 14) Hoffman JJ, Dart JKG, De SK, Carnt N, Cleary G, Hau S : Comparison of culture, confocal microscopy and PCR in routine hospital use for microbial keratitis diagnosis. Eye (Lond) 36 : 2172-2178, 2022.

## CQ-2 単純ヘルペスウイルス角膜炎の診断において有用な検査は何か？

### 推奨文

ポリメラーゼ連鎖反応と免疫クロマトグラフィー法は単純ヘルペスウイルス角膜炎の診断に有用である。

### 推奨の強さ

実施することを弱く推奨する。

### エビデンスレベル

エビデンスの強さ：B

#### 1. 本CQが重要な臨床課題である理由

単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)角膜炎の診断のスタンダードは、細隙灯顕微鏡検査で特徴的な所見を検出することである。角膜知覚低下を検出することが補助診断として有用とされてきたが、特異性のある検査ではなく、またCochet-Bonnet角膜知覚計は広く普及していない。それゆえ、多くの症例が病歴と細隙灯顕微鏡検査所見による臨床診断をもとに加療されている。しかし、他の角膜疾患との鑑別が困難なこともあり、さまざまな治療介入がすでに行われた症例では特徴的な所見を呈さないことがある。その結果、診断が遅れ、難治になる。ゆえに、臨床検体中のウイルスを客観的な手法で検出する検査や補助診断が必要とされている。

#### 2. エビデンス評価

医中誌 Web, PubMed および The Cochrane Library の検索で、HSV 角膜炎の診断に関する論文を 23 篇検出した。

PCR に関する論文 14 篇では<sup>1)~14)</sup>、涙液を用いた定性的 PCR での検討の結果、上皮型角膜ヘルペスにおいてウイルス DNA の検出率は 100%であったが、実質型角膜ヘルペスでは 33.3%であったと報告されており、病型によって検出率が異なる<sup>11)</sup>。非典型的な角膜上皮病変を有する 17 例 8 眼において、涙液の定性的 PCR で HSV 1 型の DNA が検出されたとも報告されている<sup>12)</sup>。定性的 PCR と real-time PCR を比較すると、後者のほうが有意に高感度であり<sup>13)</sup>、さらに real-time PCR での検体別の比較検討では、涙液よりも角膜上皮のほうがウイルス DNA を多く含むことが報告されている<sup>14)</sup>。Real-time PCR で量化されたウイルス DNA 量が臨床所見のスコアリングと正の相関があると報告されており、real-time PCR の結果が角膜炎の重症度を表すと推察される<sup>2)</sup>。以上から、角膜上皮の real-time PCR が診断に最も有用であるが、涙液の real-time PCR でも確定診断に至る可能性があるため、角膜の擦過ができない場合の補助診断として涙液の PCR は有用である。診断に苦慮す

る角膜上皮欠損があるときの涙液の PCR は補助診断として有用である可能性があるが、HSV には無症候排泄(shedding)があるので、定性的 PCR の場合は結果の解釈に注意が必要である。PCR は感度は高いが、特異度は低い検査といえる。

免疫クロマトグラフィー法(immunochromatography: ICG)に関する報告は、本邦で市販されている ICG キットに関するものが 2 篇検出できた<sup>15)16)</sup>。それらによれば、最終臨床診断と比較した場合の陽性一致率が 46.7%、陰性一致率が 100%で、特異度は高いものの感度は中等度である、あるいは非定型的な角膜上皮欠損 16 例中 6 例で陽性となり、6 例すべてでアシクロビル眼軟膏による治療が奏効したが、陰性例 10 例中 5 例もアシクロビル眼軟膏による治療が奏効したと報告されている。よって、同キットで陰性の場合も、約半数の症例で HSV 角膜炎を否定できていないとの認識が必要である。ICG は特異度は高いが、感度は低い検査といえる。

生体内共焦点顕微鏡(*in vivo* confocal microscopy: IVCN)に関する論文は 7 篇あり<sup>17)~23)</sup>、IVCN で観察される上皮型角膜ヘルペスの基底神経叢の減少が角膜知覚低下と関係していることや、臨床的に無症候である傍眼でも、正常者よりも基底神経叢が減少していることを指摘している。同様に、上皮型角膜ヘルペスでは表層細胞が膨大し細胞密度が低下すること、およびその形態変化が角膜知覚と相関があることも示されている。Langerhans 細胞と思われる細胞が可視化されることで、細菌性角膜炎と鑑別できるとの意見もあるが、それらが細菌感染や外傷でも活性化すると意見もある。判別できる微生物や構造物の大きさに限界があるほか、画質によっては解析できない可能性もあり、HSV 角膜炎の診断としてのエビデンスは確立していない。よって、補助診断の域を出ない。

従来から確定診断のゴールドスタンダードとされてきたウイルス分離培養検査については、特異度は確かに高いものの感度は非常に低く、また、通常の施設では実施が困難である。

#### 3. 益と害のバランス評価

PCR, ICG, および IVCN は、検体の採取や患者の眼表面との接触が必要であるが、大きな害は与えない。特異度の高い ICG では、陽性の結果だけでほぼ確定診断に至るため、有益である。しかし、偽陰性例では所見や経過を加味して診断することとなり、その場合は細隙灯顕微鏡検査での臨床診断と変わらない。感度の高い PCR では、HSV の関与の可能性を広く検出することができるが、過剰診断となるリスクもあり、それが病因であるか否かの判断には留意を要する。

#### 4. 患者の価値観・希望とコスト

PCR は検査機器や人件費などに固定費用がかかるため、一般眼科診療所で実施することは難しく、普遍的な

検査と位置づけ難い。保険適用ではないため、施設によって患者の自己負担額が異なると推察される。市販 ICG キットは、一般眼科診療所でも実施可能な保険適用の簡易検査であり、コスト面では患者の負担が軽い。

## 文 献

- 1) Guda SJM, Sontam B, Bagga B, Ranjith K, Sharma S, Joseph J : Evaluation of multiplex real-time polymerase chain reaction for the detection of herpes simplex virus-1 and 2 and varicella-zoster virus in corneal cells from normal subjects and patients with keratitis in India. *Indian J Ophthalmol* 67 : 1040-1046, 2019.
- 2) Ma JX, Wang LN, Zhou RX, Yu Y, Du TX : Real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of necrotizing herpes stromal keratitis. *Int J Ophthalmol* 9 : 682-686, 2016.
- 3) Akbarian A, Shahhosseiny MH, Vafaei S, Moslemi E, Ghahri M : Designing novel and simple competitive internal amplification control for reliable PCR diagnosis of herpes simplex virus. *Jundishapur J Microbiol* 8 : e16260, 2015.
- 4) Satpathy G, Behera HS, Sharma A, Mishra AK, Mishra D, Sharma N, et al : A 20-year experience of ocular herpes virus detection using immunofluorescence and polymerase chain reaction. *Clin Exp Optom* 101 : 648-651, 2018.
- 5) Satpathy G, Mishra AK, Tandon R, Sharma MK, Sharma A, Nayak N, et al : Evaluation of tear samples for Herpes Simplex Virus 1 (HSV) detection in suspected cases of viral keratitis using PCR assay and conventional laboratory diagnostic tools. *Br J Ophthalmol* 95 : 415-418, 2011.
- 6) Kowalski RP, Gordon YJ, Romanowski EG, Araullo-Cruz T, Kinchington PR : A comparison of enzyme immunoassay and polymerase chain reaction with the clinical examination for diagnosing ocular herpetic disease. *Ophthalmology* 100 : 530-533, 1993.
- 7) Nascimento H, Watanabe A, Vieira ACC, Pelegri A, Yu MC, Bispo PJM, et al : Detection of herpes simplex-1 and -2 and varicella zoster virus by quantitative real-time polymerase chain reaction in corneas from patients with bacterial keratitis. *Arq Bras Oftalmol* 80 : 84-87, 2017.
- 8) Erdem E, Harbiyeli İİ, Öztürk G, Oruz O, Açıklan A, Yağmur M, et al : Atypical herpes simplex keratitis : frequency, clinical presentations and treatment results. *Int Ophthalmol* 40 : 659-665, 2020.
- 9) Brunner M, Somerville T, Corless CE, Myneni J, Rajhbeharrysingh T, Tiew S, et al : Use of a corneal impression membrane and PCR for the detection of herpes simplex virus type-1. *J Med Microbiol* 68 : 1324-1329, 2019.
- 10) Kowalski RP, Karenchak LM, Dhaliwal DK, Mammen A : AmpliVue is a practical and timely test for the detection of HSV from keratitis specimens. *Eye Contact Lens* 44 : S244-S248, 2018.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Subhan S, Jose RJ, Duggirala A, Hari R, Krishna P, Reddy S, et al : Diagnosis of herpes simplex virus-1 keratitis : comparison of Giemsa stain, immunofluorescence assay and polymerase chain reaction. *Curr Eye Res* 29 : 209-213, 2004.
- 14) Kakimaru-Hasegawa A, Kuo CH, Komatsu N, Komatsu K, Miyazaki D, Inoue Y : Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye. *Jpn J Ophthalmol* 52 : 24-31, 2008.
- 15) Inoue Y, Shimomura Y, Fukuda M, Miyazaki D, Ohashi Y, Sasaki H, et al : Multicentre clinical study of the herpes simplex virus immunochromatographic assay kit for the diagnosis of herpetic epithelial keratitis. *Br J Ophthalmol* 97 : 1108-1112, 2013.
- 16) 湯浅勇生, 近間泰一郎, 戸田良太郎, 柳 昌秀, 木内良明 : 非定型的な角膜上皮欠損症例に対する単純ヘルペスウイルス抗原検出キットの有用性. *あたらしい眼科* 32 : 409-411, 2015.
- 17) Müller RT, Pourmirzaie R, Pavan-Langston D, Cavalcanti BM, Aggarwal S, Colón C, et al : *In vivo* confocal microscopy demonstrates bilateral loss of endothelial cells in unilateral herpes simplex keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 4899-4906, 2015.
- 18) Mocan MC, Irkec M, Mikropoulos DG, Bozkurt B, Orhan M, Konstas AG : *In vivo* confocal microscopic evaluation of the inflammatory response in non-epithelial herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res* 37 : 1099-1106, 2012.
- 19) Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit BM, Bayhan HA, et al : Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis : an *in vivo* confocal microscopy study. *Ophthalmology* 117 : 1930-1936, 2010.
- 20) Hamrah P, Sahin A, Dastjerdi MH, Shahatit BM, Bayhan HA, Dana R, et al : Cellular changes of the corneal epithelium and stroma in herpes simplex keratitis : an *in vivo* confocal microscopy study. *Ophthalmology* 119 : 1791-1797, 2012.
- 21) Wang YE, Tepelus TC, Vickers LA, Baghdasaryan E, Gui W, Huang P, et al : Role of *in vivo* confocal microscopy in the diagnosis of infectious kera-

- titis. *Int Ophthalmol* 39 : 2865-2874, 2019.
- 22) **Rosenberg ME, Tervo TM, Müller LJ, Moilanen JA, Vesaluoma MH** : *In vivo* confocal microscopy after herpes keratitis. *Cornea* 21 : 265-269, 2002.
- 23) **Labbé A, Khammari C, Dupas B, Gabison E,**

**Brasnu E, Labetoulle M,** et al : Contribution of *in vivo* confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *Ocul Surf* 7 : 41-52, 2009.



### CQ-3 上皮型角膜ヘルペスの治療に抗ウイルス薬の全身投与は推奨できるか？

#### 推奨文

上皮型角膜ヘルペスに対して、抗ウイルス薬の全身投与を条件付きで推奨する。

#### 推奨の強さ

使用することを弱く推奨する。

#### エビデンスレベル

エビデンスの強さ：C

#### 1. 本 CQ が重要な臨床課題である理由

上皮型角膜ヘルペスに対する抗ウイルス薬の局所投与の有効性は明らかであるが、全身投与の有効性については明らかになっておらず、局所投与が継続できない事例での対応を考えると、これを明らかにしておく必要がある。

#### 2. エビデンス評価

PubMed 検索で、上皮型角膜ヘルペスに対するアシクロビル内服の有効性について、2 篇の無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) が検出されたが、1980 年代と古い文献であり選択バイアスや確認バイアスなどの影響から、結果の解釈に注意を要するものであった<sup>1)2)</sup>。RCT の評価項目は、治療前に最小限の角膜擦過を併用したうえでの治癒率であった。プラセボ群とアシクロビル内服群 (2,000 mg/日) の RCT において、1 週後の治癒率は、アシクロビル内服群が 67%、プラセボ群が 43% であり有意差はみられなかったものの、アシクロビル内服群の治癒までの期間が有意に短かった。また、アシクロビル内服 (2,000 mg/日) + プラセボ眼軟膏群とアシクロビル眼軟膏 + プラセボ内服群の RCT において、2 週後の治癒率は、アシクロビル内服群が 88.9%、アシクロビル眼軟膏群が 96.6% であり有意差はみられず、両群とも副作用はなかった。以上のことよ

り、アシクロビル内服はアシクロビル眼軟膏と同等の効果が期待できる可能性がある。今回の検討で、アシクロビル眼軟膏と抗ウイルス薬全身投与の併用による有効性について検討している RCT および観察研究はなかったため、併用効果については明らかなエビデンスが得られなかった。

#### 3. 益と害のバランス評価

上皮型角膜ヘルペスに対しては、アシクロビル眼軟膏を使用することが一般的であるが、アシクロビル眼軟膏の角膜上皮への薬剤毒性が強く出ている症例などでは使用しにくい。そのような症例において、角膜上皮への薬剤毒性のないアシクロビルの全身投与は有用である可能性がある。さらに、アシクロビル眼軟膏に抵抗性を示す症例やアドヒアランス不良例においても有用である。また、RCT はなかったが、アシクロビルのプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩の内服でも同様に有効性が期待できる可能性がある。抗ウイルス薬の全身投与においては、腎障害、精神神経症状などの副作用について十分に注意し、使用する必要がある。

#### 4. 患者の価値観・希望とコスト

アシクロビル眼軟膏は、軟膏製剤であるため、霧視などの視機能低下や眼不快感を与える場合がある。一方、全身投与は、眼不快感を与えることが少なく、投与についても容易である。本邦においては、保険適用外であること、副作用について注意する必要があるが、海外では、HSV 角膜炎に対する承認があり本邦における早期の保険適用が望まれるが、患者は全身投与を許容できると思われる。

#### 文 献

- 1) Hung SO, Patterson A, Clark DI, Rees PJ: Oral acyclovir in the management of dendritic herpetic corneal ulceration. Br J Ophthalmol 68: 398-400, 1984.
- 2) Collum LM, McGettrick P, Akhtar J, Lavin J, Rees PJ: Oral acyclovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. Br J Ophthalmol 70: 435-438, 1986.

### CQ-4 上皮型角膜ヘルペスの再発予防のための抗ウイルス薬の投与は推奨できるか？

#### 推奨文

上皮型角膜ヘルペスの再発予防のための抗ウイルス薬の全身投与を条件付きで推奨する。

#### 推奨の強さ

使用することを弱く推奨する。

#### エビデンスレベル

エビデンスの強さ：C

#### 1. 本CQが重要な臨床課題である理由

上皮型角膜ヘルペスは、時に再発し、視力低下を引き起こす。そこで、上皮型角膜ヘルペスの再発抑制における抗ウイルス薬投与の有効性および副作用を明らかにすることができれば、治療選択の助けになることが期待される。

#### 2. エビデンス評価

今回は、アシクロビル眼軟膏などの局所投与の再発抑制における有効性については、検索にて該当なく、明らかなエビデンスについては不明であり、今後の課題と考えられた。抗ウイルス薬の全身投与に関しては、PubMed, The Cochrane Library, 医中誌Webで、9篇の論文が抽出された<sup>1)~9)</sup>。既存のシステマティックレビュー(systematic review : SR)およびRCTでは、いずれも長期的な抗ウイルス薬の内服によりヘルペス関連眼疾患の再発率が低下するという結果であった。703例を対象としたRCTでは、1年間アシクロビル(800 mg/日)を予防的に内服した群でヘルペス関連眼疾患の再発が有意に少なかったという結果であった(再発率：プラセボ32%，予防内服19%)<sup>1)10)</sup>。また52例を対象としたRCTでは、1年間のバラシクロビル塩酸塩(500 mg/日)の予防的内服がアシクロビル内服(800 mg/日)と同等のヘルペス関連眼疾患の再発予防効果を示した<sup>2)</sup>。バルガンシクロビル塩酸塩内服(900 mg/日)の有用性を示した小規模な観察研究もあった<sup>3)</sup>。また、ヘルペス関連眼疾患の既往のある角膜移植患者においては、術後12か月にわたって予防的にアシクロビルを内服することで、ヘルペス関連眼疾患の再発率を減少させ(リスク比：0.29)、移植片不全リスクも減少させる(リスク比：0.40)可能性が示唆された<sup>4)</sup>。

しかし、各RCTや観察研究などにおいて、基礎疾患が考慮されていないことや、抗ウイルス薬の種類や用法、投与期間が統一されていないこと、日本人のデータが含まれていないといった問題点がある。

有害事象に関しては、副作用として、胃腸障害、悪

心、頭痛、脱毛などが少数で報告されていたが、重篤なものはなく、それによって中止された介入研究などはなかった<sup>2)4)</sup>。

抗ウイルス薬の全身投与により、再発に対する一定の効果が期待できる。特に、再発を幾度も繰り返している症例や角膜移植後の症例など、視機能に影響を与える可能性が高い症例においては、有効である可能性が高いが、費用や副作用の点を考慮しないとけない。また、抗ウイルス薬の全身投与は、本邦においてはHSV角膜炎に対して保険適用外であり、保険医療での長期投与は難しい場合もあるため、すべての症例で推奨できるわけではない。

#### 3. 益と害のバランス評価

上皮型角膜ヘルペスの繰り返す再発により、視力や自覚症状などにおいて患者に大きな不利益が生じる。そのため、抗ウイルス薬の内服を続けることで再発を予防することは、患者に益をもたらす。一方、長期投与による副作用については、十分に注意が必要である。また、アシクロビルの内服を12か月以上継続している場合や角膜炎再発期間が45日以上である患者での投与は、アシクロビル耐性株が出現する可能性があるとしており、害として考えられる<sup>11)</sup>。

#### 4. 患者の価値観・希望とコスト

上皮型角膜ヘルペスの再発を繰り返す場合、患者への精神的、身体的負担が大きく、再発を抑制する方法を提案することは希望を与えるものになる。しかしながら、長期投与を行うことで、薬剤の費用負担が増加することには留意する必要がある。

#### 文 献

- 1) Barker NH : Ocular herpes simplex. *BMJ Clin Evid* 2008 : 0707, 2008.
- 2) Miserocchi E, Modorati G, Galli L, Rama P : Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease : a pilot study. *Am J Ophthalmol* 144 : 547-551, 2007.
- 3) Koseoglu ND, Strauss BR, Hamrah P : Successful management of herpes simplex keratitis with oral valganciclovir in patients unresponsive or allergic to conventional antiviral therapy. *Cornea* 38 : 663-667, 2019.
- 4) Bhatt UK, Abdul Karim MN, Prydal JI, Mahajan SV, Fares U : Oral antivirals for preventing recurrent herpes simplex keratitis in people with corneal grafts. *Cochrane Database Syst Rev* 11 : CD007824, 2016.
- 5) Souza PM, Holland EJ, Huang AJW : Bilateral herpetic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 110 : 493-496, 2003.
- 6) Guess S, Stone DU, Chodosh J : Evidence-based treatment of herpes simplex virus keratitis : a systematic review. *Ocul Surf* 5 : 240-250, 2007.

- 7) **Hsiao CH, Yeung L, Yeh LK, Kao LY, Tan HY, Wang NK**, et al : Pediatric herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 28 : 249-253, 2009.
- 8) **Chou TY, Hong BY** : Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis : background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications. *Ther Clin Risk Manag* 10 : 665-681, 2014.
- 9) **Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH** : Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007 : the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol* 128 : 1178-1183, 2010.
- 10) **Herpetic Eye Disease Study Group** : Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 339 : 300-306, 1998.
- 11) **van Velzen M, van de Vijver DA, van Loenen FB, Osterhaus AD, Remeijer L, Verjans GM** : Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral-resistant recurrent herpetic keratitis. *J Infect Dis* 208 : 1359-1365, 2013.

**CQ-5 細菌性角膜炎の治療に副腎皮質ステロイド点眼の併用は推奨できるか？ 推奨できるとすればどのような場合か？**

#### 推奨文

細菌性角膜炎の治療に副腎皮質ステロイド点眼は併用しないことを提案する。

#### 推奨の強さ

使用しないことを弱く推奨する。

#### エビデンスレベル

エビデンスの強さ：C

### 1. 本CQが重要な臨床課題である理由

細菌性角膜炎は、重篤な視力障害を引き起こす可能性のある眼感染症である。細菌性角膜炎の治療では抗菌薬の使用が中心となるが、補助療法としての副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)の使用についてはまだ議論の余地がある。ステロイド点眼の抗炎症作用により、角膜融解や瘢痕形成を抑制し長期の視力経過を改善する可能性がある一方、併用により感染を悪化させる可能性が懸念される。その使用には、最適なタイミング、抗菌薬との併用、慎重な経過観察が必要であり、ステロイド点眼の併用の有効性と安全性を明らかにすることが重要である。

### 2. エビデンス評価

医中誌 Web, PubMed および The Cochrane Library の検索で、細菌性角膜炎の治療におけるステロイド点眼の併用について述べられた論文は19篇あり<sup>1)~19)</sup>、うちRCTは4篇あった<sup>11)14)15)18)</sup>。参加者総数は611名(612眼)、1試験あたり30~500名で、カナダ、インド、南アフリカで実施された。3試験は群間の治療効果の差を検出するための検出力が不十分であり、うち1試験は非遮蔽試験でアウトカム評価対象の除外例が多いなど、重大なバイアスリスクを有していた<sup>18)</sup>。また、今回SRを行ったRCTの症例の大半はインドで行われたSteroids for Corneal Ulcers Trial(SCUT)(500例)<sup>11)</sup>およびそのパイロットスタディ(42例)<sup>15)</sup>の参加者であり、そのため外傷例が多く、コンタクトレンズ(contact lens:CL)関連の症例が極端に少ないなど、本邦とは細菌性角膜炎発症の背景因子が大きく異なる点に留意する必要がある。

視力改善については、4つのRCTのいずれにおいてもステロイド点眼併用の有無で治療後矯正視力に有意な差は認められなかった。一方、最大規模の試験であるSCUTのサブ解析では、インドで多く検出されているノカルジア角膜炎を除いた症例で、ステロイド点眼により治療1年後に有意な視力改善を示した<sup>2)</sup>。しかし、

SCUTの4年の長期経過観察においてステロイド点眼の併用の有無による最終視力に有意な差はなかった<sup>3)</sup>。ただし4年間追跡可能であった症例は50例と、全体の10分の1であった。

角膜上皮欠損の治療については、SCUTのパイロットスタディではベースラインの上皮欠損の大きさで調整したのち、ステロイド点眼併用群の再上皮化までの時間がプラセボ群より53%長かったと報告されたが<sup>15)</sup>、本試験では再上皮化までの時間に有意な差は認められなかった<sup>11)</sup>。一方、1篇のRCTにおいてはステロイド点眼併用群がプラセボ群に比較し、治療後2.5か月において検者の細隙灯顕微鏡評価による角膜上皮欠損縮小面積が有意に大きかったことが報告されている<sup>14)</sup>。しかし、前眼部写真を用いたデジタル解析では同面積に有意差は認められず、さらにベースラインでの上皮欠損面積がステロイド点眼併用群で大きい傾向があるなど、種々のバイアスリスクを有している。

角膜瘢痕形成については、4つのRCTのいずれにおいてもステロイド点眼併用の有無で混濁範囲に有意差は認められなかった。ただしSCUTのサブ解析において、ノカルジア角膜炎症例ではステロイド点眼の併用により治療1年後の角膜混濁が有意に拡大していた<sup>9)</sup>。

### 3. 益と害のバランス評価

細菌性角膜炎にステロイド点眼を併用する益としては、過剰な炎症抑制による角膜瘢痕形成の抑制、治療後視力の改善が期待されるが、一方で害として、感染の増悪や角膜上皮欠損治療遅延などが危惧される。現時点では益と害のいずれにおいても十分なエビデンスは存在しない。ステロイド点眼の併用が、細菌性角膜炎における治療予後の改善につながる可能性はある。しかし、今回SRを行ったRCTでは、細菌性角膜炎の全症例で原因菌が培養検査により確定していること、診断が確定していない症例でのステロイド点眼の併用は真菌およびアカントアメーバによる角膜炎の予後を悪化させることが示されていること<sup>20)21)</sup>から、安易な投与には注意が必要である。起炎菌の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)が高い場合に予後が悪いという報告もあり<sup>7)16)17)</sup>、本邦における近年のフルオロキノロン耐性菌の増加を鑑みると、細菌性角膜炎に対する安易なステロイド薬の投与は、角膜炎予後を悪化させる可能性がある。

### 4. 患者の価値観・希望とコスト

ステロイド点眼の併用が、細菌性角膜炎における治療予後の改善につながる可能性はあるものの、現時点では、細菌性角膜炎に対するステロイド点眼の積極的な併用が推奨されるわけではない。使用に際しては細菌性角膜炎の診療経験が十分にある医師が、原因菌が同定されており抗菌薬の効果が認められているなど特定の条件のもと、患者自身に益と害を理解してもらう必要がある。

## 文 献

- 1) Ray KJ, Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Glidden DV, et al : Early addition of topical corticosteroids in the treatment of bacterial keratitis. *JAMA Ophthalmol* 132 : 737-741, 2014.
- 2) Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, O'Brien KS, et al : **Steroids for Corneal Ulcers Trial Group** : The steroids for corneal ulcers trial(SCUT) : secondary 12-month clinical outcomes of a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 157 : 327-333. e3, 2014.
- 3) McClintic SM, Prajna NV, Srinivasan M, Mascarenhas J, Lalitha P, Rajaraman R, et al : Visual outcomes in treated bacterial keratitis : four years of prospective follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 2935-2940, 2014.
- 4) Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Ray KJ, et al : **Steroids for Corneal Ulcers Trial Group** : Visual recovery in treated bacterial keratitis. *Ophthalmology* 121 : 1310-1311, 2014.
- 5) Ray KJ, Prajna L, Srinivasan M, Geetha M, Karpagam R, Glidden D, et al : Fluoroquinolone treatment and susceptibility of isolates from bacterial keratitis. *JAMA Ophthalmol* 131 : 310-313, 2013.
- 6) Oldenburg CE, Lalitha P, Srinivasan M, Rajaraman R, Ravindran M, Mascarenhas J, et al : Emerging moxifloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* keratitis isolates in South India. *Ophthalmic Epidemiol* 20 : 155-158, 2013.
- 7) Oldenburg CE, Lalitha P, Srinivasan M, Manikandan P, Bharathi MJ, Rajaraman R, et al : Moxifloxacin susceptibility mediates the relationship between causative organism and clinical outcome in bacterial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 : 1522-1526, 2013.
- 8) See CW, Srinivasan M, Saravanan S, Oldenburg CE, Esterberg EJ, Ray KJ, et al : Prior elicitation and Bayesian analysis of the steroids for corneal ulcers trial. *Ophthalmic Epidemiol* 19 : 407-413, 2012.
- 9) Lalitha P, Srinivasan M, Rajaraman R, Ravindran M, Mascarenhas J, Priya JL, et al : *Nocardia* keratitis : clinical course and effect of corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 154 : 934-939, 2012.
- 10) Mascarenhas J, Srinivasan M, Chen M, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, et al : Differentiation of etiologic agents of bacterial keratitis from presentation characteristics. *Int Ophthalmol* 32 : 531-538, 2012.
- 11) Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Glidden DV, et al : **Steroids for Corneal Ulcers Trial Group** : Corticosteroids for bacterial keratitis : the Steroids for Corneal Ulcers Trial(SCUT). *Arch Ophthalmol* 130 : 143-150, 2012.
- 12) Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Glidden DV, et al : **Steroids for Corneal Ulcers Trial Group** : the steroids for corneal ulcers trial : study design and baseline characteristics. *Arch Ophthalmol* 130 : 151-157, 2012.
- 13) Sy A, Srinivasan M, Mascarenhas J, Lalitha P, Rajaraman R, Ravindran M, et al : *Pseudomonas aeruginosa* keratitis : outcomes and response to corticosteroid treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 267-272, 2012.
- 14) Blair J, Hodge W, Al-Ghamdi S, Balabanian R, Lowcock B, Pan YI, et al : Comparison of antibiotic-only and antibiotic-steroid combination treatment in corneal ulcer patients : double-blinded randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol* 46 : 40-45, 2011.
- 15) Srinivasan M, Lalitha P, Mahalakshmi R, Prajna NV, Mascarenhas J, Chidambaram JD, et al : Corticosteroids for bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 93 : 198-202, 2009.
- 16) Chen A, Prajna L, Srinivasan M, Mahalakshmi R, Whitcher JP, McLeod S, et al : Does *in vitro* susceptibility predict clinical outcome in bacterial keratitis? *Am J Ophthalmol* 145 : 409-412, 2008.
- 17) Lalitha P, Srinivasan M, Manikandan P, Bharathi MJ, Rajaraman R, Ravindran M, et al : Relationship of *in vitro* susceptibility to moxifloxacin and *in vivo* clinical outcome in bacterial keratitis. *Clin Infect Dis* 54 : 1381-1387, 2012.
- 18) Carmichael TR, Gelfand Y, Welsh NH : Topical steroids in the treatment of central and paracentral corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 74 : 528-531, 1990.
- 19) Dulkan S : Subgroup analysis in the steroids for corneal ulcers trial. *Arch Ophthalmol* 130 : 807-808, 2012.
- 20) Wong T, Ormonde S, Gamble G, McGhee CN : Severe infective keratitis leading to hospital admission in New Zealand. *Br J Ophthalmol* 87 : 1103-1108, 2003.
- 21) Stern GA, Buttross M : Use of corticosteroids in combination with antimicrobial drugs in the treatment of infectious corneal disease. *Ophthalmology* 98 : 847-853, 1991.



## CQ-6 真菌性角膜炎の治療にポリコナゾール自家調整剤点眼は推奨できるか？

### 推奨文

真菌性角膜炎の治療にポリコナゾール自家調整剤点眼を条件付きで推奨する。

### 推奨の強さ

使用することを弱く推奨する。

### エビデンスレベル

エビデンスの強さ：B

#### 1. 本CQが重要な臨床課題である理由

真菌性角膜炎に対して保険適用のある点眼薬はピマリシン(5%ピマリシン点眼および1%ピマリシン眼軟膏)だけであるが、静注用ポリコナゾールの自家調整剤点眼液が保険適用外であるにもかかわらず広く使われている<sup>1)</sup>。そのため、ポリコナゾール自家調整剤点眼の有効性を解析する目的でCQとして取り上げた。

#### 2. エビデンス評価

本CQに対してPubMed, The Cochrane Library, 医中誌Webによる検索対象の論文は5篇あった<sup>2)~6)</sup>。5%ナタマイシン(ピマリシン)点眼と1%ポリコナゾール点眼の有効性を比較したRCTが4篇<sup>2)~5)</sup>、5%ピマリシン点眼治療に抵抗する症例に1%ポリコナゾール点眼またはポリコナゾール角膜実質内注射を追加し、有効性を比較したRCTが1篇<sup>6)</sup>である。これらの論文はいずれも海外(インド)で行われており、主に糸状菌による真菌性角膜炎を対象にしている。

323例を対象とした最も大規模なRCT(The Mycotic Ulcer Treatment Trial)<sup>2)</sup>では、1%ポリコナゾール点眼と5%ピマリシン点眼の比較において、アウトカムを治癒の有無または矯正視力の改善とした場合のいずれも5%ピマリシン点眼のほうが良好な結果であった。このRCTでは起炎真菌の40%を*Fusarium*属が占めており、*Fusarium*属のみを対象としたサブグループ解析でも治癒の有無および矯正視力のいずれも5%ピマリシン点眼のほうが良好であった。一方、*Fusarium*属以外を対象としたサブグループ解析では有意差はなかった。このRCTは塗抹検鏡で糸状菌を認めた治療前視力0.05~0.5の真菌性角膜炎が対象で、切迫角膜穿孔(impending perforation)例は除外されている。つまり、治療前の視力が0.05未満または切迫角膜穿孔を認めた最重症例が除外されていることに注意が必要である。118例を対象としたRCT<sup>3)</sup>では1%ポリコナゾール点眼と5%ピマリシン点眼の比較において、治癒率と最終視力のいずれも5%ピマリシン点眼のほうが良好であった。このRCTの

起炎真菌は培養検査陽性例の32%が*Fusarium*属、17%が*Aspergillus*属であった。このRCTは塗抹検鏡で真菌を認め、角膜潰瘍の長径が2~6mmの症例を対象とし、強膜軟化症、切迫角膜穿孔または角膜穿孔、角膜実質深層1/3への浸潤を認める症例が除外されているため、やはり最重症例が除外されている。またこのRCTでは、培養で発育した真菌90株のうち3株は酵母様真菌であったが、株数が少ないことから結果への影響は少ないと考えられる。*Fusarium*属または*Aspergillus*属を対象としたサブグループ解析では、前者は5%ピマリシン点眼群の最終矯正視力が良好であったが、後者は1%ポリコナゾール点眼群と5%ピマリシン点眼群の間に有意差はなかった。30例を対象とした1施設におけるRCT<sup>4)</sup>では、1%ポリコナゾール点眼群と5%ピマリシン点眼群の角膜潰瘍消失までの期間の比較の結果、有意差はなかった。このRCTでは症例数が少ないことに加え、起炎真菌の40%を*Aspergillus*属、30%を日本ではあまりみられない*Curvularia*属が占めていた点に注意が必要である。このRCTは塗抹検鏡で菌糸を認めた症例を対象とし、切迫角膜穿孔例は除外されている。120例を対象としたRCT<sup>5)</sup>では、1%ポリコナゾール点眼群と5%ピマリシン点眼群のそれぞれを角膜搔爬併施のあり・なしで分け、3か月後の矯正視力の改善率を4群間で比較しているが、1%ポリコナゾール点眼群と5%ピマリシン点眼群の間に有意差はなかった。このRCTでは塗抹検鏡で菌糸を認めた症例を対象としており、培養で発育した真菌はすべて糸状菌であった。やはり角膜穿孔例および切迫角膜穿孔例は除外されていることに注意が必要である。このRCTでは培養検査で検出された起炎真菌の44%を*Fusarium*属が占めていた。別の報告<sup>7)</sup>でこのRCTの*Fusarium*属(44例)または*Aspergillus*属(19例)を対象としたサブグループ解析が行われている。その結果、*Fusarium*属と*Aspergillus*属のいずれにおいても1%ポリコナゾール点眼と5%ピマリシン点眼で3か月後の矯正視力に有意差はなかった。しかし*Fusarium*属による真菌性角膜炎では、1%ポリコナゾール点眼群において角膜穿孔が有意に多かった。*Aspergillus*属による真菌性角膜炎で角膜穿孔に至った4例のうち3例が5%ピマリシン点眼群であったが、症例数が少なく有意差はなかった。

5%ピマリシン点眼治療に反応しない真菌性角膜炎40例を、1%ポリコナゾール点眼を追加した群とポリコナゾール角膜実質内注射(50 $\mu$ g/0.1 mL)を追加した群に分けて比較したRCT<sup>6)</sup>では、治癒率に有意差はないものの、3か月後の矯正視力は1%ポリコナゾール点眼追加群のほうが良好であった。このRCTでは培養で発育した起炎真菌の48%を*Aspergillus*属、28%を*Fusarium*属が占めている。このRCT<sup>6)</sup>は症例数が少ないものの、5%ピマリシン点眼の不应例に対し1%ポリコナゾール

点眼の追加が有用であったことを示している。

真菌性角膜炎の起炎真菌は国や地域によって異なり、さらに糸状菌のポリコナゾールに対する薬剤感受性は真菌種によって大きく異なる。今回 SR の対象となった RCT は起炎真菌に占める *Fusarium* 属の割合が結果に影響している可能性を否定できない。酵母様真菌による真菌性角膜炎に対する 1% ポリコナゾール点眼の有効性を評価できる RCT は見当たらなかった。また、1% ポリコナゾールと他の抗真菌薬の併用を行った RCT としては、上述の 5% ピマリシン点眼治療の不应例に 1% ポリコナゾール点眼を追加した RCT<sup>6)</sup> 以外には見当たらなかった。1% ピマリシン眼軟膏は日本だけで販売されている剤型であり、1% ポリコナゾール点眼と 1% ピマリシン眼軟膏の有効性を比較した RCT は見当たらなかった。

### 3. 益と害のバランス評価

上記のエビデンスより、1% ポリコナゾール点眼は *Fusarium* 属以外の糸状菌による真菌性角膜炎において治療の選択肢となることが示されている。特に 5% ピマリシン点眼による治療に反応しない場合、起炎真菌が *Aspergillus* 属の場合に使用を検討する価値がある。ポリコナゾール点眼の副作用としては眼刺激感や角膜上皮障害が想定される。自家調整剤点眼のため副作用の頻度は不明であるが重篤な副作用の報告はなく<sup>8)9)</sup>、真菌性角膜炎の重症度を考えれば益が上回っているものと考えてよい。1% ポリコナゾール自家調整剤点眼はすでに広く使用されており、作製方法および安定性についても一定の評価がなされている<sup>10)11)</sup>。

### 4. 患者の価値観・希望とコスト

1% ポリコナゾール点眼は自家調整が必要であり、元となる静注用ポリコナゾールは高価な薬剤である。自家調整が可能な医療機関は限られており、また医療機関によって患者自己負担などの取り扱いが異なる。

## 文 献

- 井上幸次, 大橋裕一, 鈴木 崇, 下村嘉一, 福田昌彦, 外園千恵, 他: 真菌性角膜炎多施設スタディグループ: 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究—患者背景・臨床所見・治療・予後の現況—. 日眼会誌 120 : 5-16, 2016.
- Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, et al : Mycotic Ulcer Treatment Trial Group : The mycotic ulcer treatment trial : a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. JAMA Ophthalmol 131 : 422-429, 2013.
- Sharma S, Das S, Virdi A, Fernandes M, Sahu SK, Kumar Koday N, et al : Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial. Br J Ophthalmol 99 : 1190-1195, 2015.
- Arora R, Gupta D, Goyal J, Kaur R : Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. Clin Exp Ophthalmol 39 : 434-440, 2011.
- Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, Reddy PR, Prajna L, Srinivasan M, et al : Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. Arch Ophthalmol 128 : 672-678, 2010.
- Sharma N, Chacko J, Velpandian T, Titiyal JS, Sinha R, Satpathy G, et al : Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazole as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis. Ophthalmology 120 : 677-681, 2013.
- Prajna VN, Lalitha PS, Mascarenhas J, Krishnan T, Srinivasan M, Vaitilingam CM, et al : Natamycin and voriconazole in *Fusarium* and *Aspergillus* keratitis : subgroup analysis of a randomised controlled trial. Br J Ophthalmol 96 : 1440-1441, 2012.
- 高濱啓太, 森岡淳子, 内田和孝, 中村郁勝, 松本光希 : 院内製剤ポリコナゾール点眼液の使用状況調査と薬学的管理. 九州薬学会雑誌 74 : 19-22, 2020.
- 佐々木香る, 砂田淳子, 浅利誠志, 園山裕子, 子島良平, 宮井尊史, 他 : ポリコナゾール眼局所投与の使用経験. あたらしい眼科 27 : 531-534, 2010.
- Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N : Preparation and stability of voriconazole eye drop solution. Antimicrob Agents Chemother 53 : 798-799, 2009.
- 牛尾聡一郎, 金 聖暎, 住吉佑介, 江角 悟, 河崎陽一, 北村佳久, 他 : 1.0% ポリコナゾール点眼液の安定性および安全性に関する評価. 日病薬師会誌 55 : 211-215, 2019.



## CQ-7 アカントアメーバ角膜炎の治療に自家調整剤点眼は推奨できるか？

### 推奨文

アカントアメーバ角膜炎の治療に自家調整剤点眼を推奨する。

### 推奨の強さ

使用することを強く推奨する。

### エビデンスレベル

エビデンスの強さ：B

#### 1. 本CQが重要な臨床課題である理由

難治性角膜炎であるアカントアメーバ角膜炎に対する点眼治療薬として用いられている自家調整点眼液〔クロルヘキシジングルコン酸塩, polyhexamethylene biguanide (PHMB), ポリコナゾール〕は保険適用外であるが、必要不可欠といえる存在であり治療薬として一般的に広く用いられている。そのため、これら自家調整剤点眼の有効性を解析する目的でCQとして取り上げた。

#### 2. エビデンス評価

本CQに対してPubMed, The Cochrane Library, 医中誌Webによる検討対象の論文は3篇あった<sup>1)~3)</sup>。0.02% PHMB点眼と0.02%クロルヘキシジングルコン酸塩点眼の有効性を比較したRCTが1篇<sup>1)2)</sup>、1%ポリコナゾール点眼単剤に対して0.02% PHMB点眼と0.02%クロルヘキシジングルコン酸塩点眼を併用して有効性を比較したRCTが1篇であった<sup>3)</sup>。0.02% PHMB点眼群と0.02%クロルヘキシジングルコン酸塩点眼群の有効性を評価したRCTは51眼を対象としており、2週以内に臨床所見の改善を認めたのは、0.02% PHMB点眼群で23眼のうち18眼(78%)であったのに対し、0.02%クロルヘキシジングルコン酸塩点眼群では28眼のうち24眼(85.7%)であった<sup>1)</sup>。両群間に有意差はなく、0.02% PHMB点眼と0.02%クロルヘキシジングルコン酸塩点眼の治療効果は同様であった<sup>1)</sup>。このRCT<sup>1)</sup>は英国で行われた。臨床所見から診断されたアカントアメーバ角膜炎を対象としており、塗抹検鏡やアメーバ培養による確定診断がなされていない症例が含まれているという問題点がある。患者割り付けの方法には問題がなかった。また、両群間に臨床的に意味のある差異を検出するにはサンプルサイズが不十分であった可能性がある。1%ポリコナゾール点眼単剤に対して0.02% PHMB点眼と0.02%クロルヘキシジングルコン酸塩点眼の併用を比較したRCTでは、角膜潰瘍サイズ、視力改善、治癒期間で評価した結果、有効性に有意な差はなかった<sup>3)</sup>。対象症例数が18眼と少ないためエビデンスレベルは低い

が、1%ポリコナゾール点眼が治療の選択肢になり得ることを示している<sup>3)</sup>。ただし、このRCT<sup>3)</sup>はインドで行われており、対象となったアカントアメーバ角膜炎18例のうち13例に外傷歴があり、CL装用者の割合が不明であるため、日本でみられるアカントアメーバ角膜炎とは患者背景が異なる可能性がある。1%ポリコナゾール点眼単剤の有効性を評価したRCTはこの報告<sup>3)</sup>以外は見当たらなかった。RCTではないが、アカントアメーバ角膜炎26例を対象としてドイツで行われた観察研究において、0.02% PHMB点眼と0.02%クロルヘキシジングルコン酸塩点眼による治療に1%ポリコナゾール点眼を併用した報告がある<sup>4)</sup>。3か月の経過観察を行ったところ、1例で治療終了後の再発、5例で将来的に角膜移植を必要とする角膜中央の瘢痕、5例で点眼後の眼刺激感があったものの全例で感染の沈静化を認め、1%ポリコナゾール点眼は補助療法として有用であったとしている<sup>4)</sup>。しかし、この報告は観察研究であり対照群が設定されていないため、エビデンスレベルは低い。

#### 3. 益と害のバランス評価

保険適用のある薬物療法が存在しないことから、アカントアメーバ角膜炎に対する自家調整剤点眼は益が害を上回るものと考えられる。自家調整剤点眼以外にはアカントアメーバ角膜炎に対する有効な治療法が存在しないことから、強い推奨とした。クロルヘキシジングルコン酸塩点眼、PHMB点眼は比較的副作用が少ないが、長期使用に対しては薬剤毒性に注意が必要である。

#### 4. 患者の価値観・希望とコスト

クロルヘキシジングルコン酸塩は安価な薬剤であるが、自家調整が可能な医療機関は限られており、また医療機関によって患者自己負担などの取り扱いが異なる。

### 文 献

- 1) Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TR, et al : Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol* 145 : 130-135, 2008.
- 2) Alkharashi M, Lindsley K, Law HA, Sikder S : Medical interventions for acanthamoeba keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* 24 : CD010792, 2015.
- 3) Bagga B, Sharma S, Gour RPS, Mohamed A, Joseph J, M Rathi V, et al : A randomized masked pilot clinical trial to compare the efficacy of topical 1% voriconazole ophthalmic solution as monotherapy with combination therapy of topical 0.02% polyhexamethylene biguanide and 0.02% chlorhexidine in the treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Eye (Lond)* 35 : 1326-1333, 2021.
- 4) Musayeva A, Riedl JC, Schuster AK, Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Gericke A, et al : Topical voriconazole as supplemental treatment for acanthamoeba keratitis. *Cornea* 39 : 986-990, 2020.