

巻 頭 言

感染性角膜炎には、宿主の条件だけでなく、医療環境、微生物の三者が密接に関連しており、宿主の条件だけで決まる遺伝性疾患などよりも、病態は格段に複雑である。このようにさまざまな条件下に生じる多様な微生物感染に対応していく必要上、感染性角膜炎の診療においては一律な対応が行いにくい側面もあり、どうしても個々の医師による case by case の対応ということになりがちであった。しかしながら、その複雑さゆえに、逆に全体の基本となる診断・治療の方針を定めたガイドラインの策定が必要であるとの判断のもと日本眼感染症学会主導で 2007 年に感染性角膜炎診療ガイドラインが作成され、日眼会誌の第 111 巻第 10 号に掲載された。しかし、ガイドラインは医学・医療の進歩に従って改訂を行っていかねければ、実態からかけ離れたものとなっていくおそれがあり、古いガイドラインのままでは逆にガイドラインに沿って行ったことにより、患者にとって不利益をもたらすことさえ起こり得る。そのため、感染性角膜炎診療ガイドラインについても改訂が待たれていたが、このたびようやく第 2 版として日眼会誌に載せていただく運びとなった。

本来、ガイドラインは経験則ではなく、種々の evidence をもとに構築されるべきものである。しかし、第 1 版が作製された時点では、特に我が国の角膜感染症に関する evidence は決して十分とはいええず、多施設スタディを行う必要性が痛感された。その後、日本眼感染症学会でも、「重症コンタクトレンズ関連角膜感染症全国調査」、「眼感染症起炎菌・薬剤感受性多施設調査」を行い、また、今回のガイドラインには間に合わなかったが、「真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究」も現在進行中である。その他にも角膜ヘルペスについては免疫クロマトグラフィ法の多施設スタディが行われるなど、evidence が蓄積されてきており、その一部を今回の改訂に反映させている。また、第 1 版の時点ではまだその実態に不明な点が多く、広く認識されていないと

いうことで見送りとなっていたサイトメガロウイルス角膜内皮炎について、その後さまざまな evidence が積み上げられ、ガイドラインに記載のないこと自体が問題となるレベルになってきており、今回これを第 2 章に新たに付け加えることとなった。さらに、使用可能な抗菌点眼薬が変わったこと（具体的にはフルオロキノロン系が増え、それ以外の系統の点眼薬が発売中止で減少している）、抗真菌薬としてポリコナゾールが使われるようになったことなどにより、治療方針についても変更があった。

本ガイドラインは臨床実地になるべく即することをめざしたため、最初の診断の項目を病原体別には分けず、臨床所見から入るような形式をとっている。これは、実際の臨床の現場では、患者の来院時にそれが何の感染であるか、あるいはそもそも感染かどうかも分かっていないはずだからである。今回の改訂ではこのような形式を踏襲して、第 1 版の多くの部分はそのままとして、それに小改訂を加える形をとっている。また、検査についても第 1 版同様、一般眼科医で施行できる範囲は限られていることを鑑み、最も基本となる塗抹検鏡以外は、ポイントのみを挙げるにとどめ、詳しい方法については Appendix として巻末にまとめている。

本ガイドラインは臨床所見から入る形式からも分かるように、教科書的な性格を合わせ持っており、その意味で実地に即して参照しやすいとの意見がある反面、本来は、教科書とは一線を画すべきガイドラインとしてはある意味まだまだ未熟といえるものである。したがって、今後も引き続き改訂を行っていき、いずれは大きくそのフォーマットを変えてガイドラインとして成熟させていく必要があると考えている。

それに生かせるように、本ガイドラインについての忌憚のないご意見を、日本眼感染症学会事務局 (folia@hcn.zaq.ne.jp) までお寄せいただければ幸いである。

2013 年 2 月 6 日

日本眼感染症学会
理事長 井上 幸次

■日本眼感染症学会 感染性角膜炎診療ガイドライン第2版作成委員会

委員長：井上 幸次

副委員長：大橋 裕一

委員(五十音順)：浅利 誠志, 石橋 康久, 宇野 敏彦, 木下 茂, 塩田 洋, 下村 嘉一, 田川 義継,
秦野 寛, 松本 光希

■執筆者(五十音順)

浅利 誠志, 石橋 康久, 稲田 紀子, 井上 智之, 井上 幸次, 宇野 敏彦, 江口 洋, 大橋 裕一,
岡本 茂樹, 亀井 裕子, 北川 和子, 小泉 範子, 下村 嘉一, 白石 敦, 鈴木 崇, 外園 千恵,
高村 悦子, 田川 義継, 豊川 真弘, 内藤 毅, 秦野 寛, 檜垣 史郎, 福田 昌彦, 星 最智,
松本 光希, 宮崎 大

■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、その責任義務を負うものではない。

掲載されている病原体名一覧

病原体	和名	分類学名	略号
細菌	アクネ菌	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>P. acnes</i>
	黄色ブドウ球菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S. aureus</i>
	コアグラーゼ陰性ブドウ球菌	coagulase-negative staphylococci	CNS
	コリネバクテリウム	<i>Corynebacterium</i> spp.	
	セラチア	<i>Serratia</i> spp.	
	多剤耐性緑膿菌	multi-drug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MDRP
	肺炎球菌	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
	バンコマイシン耐性腸球菌	vancomycin-resistant enterococci	VRE
	非定型(非結核)抗酸菌	atypical/non-tuberculous mycobacteria	
	表皮ブドウ球菌	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>
	ペニシリン耐性肺炎球菌	penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	PRSP
	ヘモフィルス・インフルエンザ(インフルエンザ菌)	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA
	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌	methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	MRSE
	モラクセラ	<i>Moraxella</i> spp.	
	緑膿菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
真菌	淋菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
	レンサ球菌	<i>Streptococcus</i> spp.	
	アスペルギルス	<i>Aspergillus</i> spp.	
	アルテルナリア	<i>Alternaria</i> spp.	
	カンジダ	<i>Candida</i> spp.	
	フザリウム	<i>Fusarium</i> spp.	
ウイルス	ペニシリウム	<i>Penicillium</i> spp.	
	水痘帯状疱疹ウイルス	varicella-zoster virus	VZV
	単純ヘルペスウイルス	herpes simplex virus	HSV
	サイトメガロウイルス	cytomegalovirus	CMV
	ムンプスウイルス	mumps virus	
寄生虫	アカントアメーバ	<i>Acanthamoeba</i> spp.	

注：分類学名もしくはその略号が本文中に記載されていても，和名が一般に使用されていないものは本一覧中に記載していない。

感染性角膜炎の診断・治療の

	細菌性角膜炎	真菌性角膜炎
臨床経過・症状	1) 背景に角膜外傷・コンタクトレンズ装用 2) 急激な発症 3) 眼痛・充血・視力低下・眼脂などの症状が同時に出現 4) 耐性菌でなければ治療に対する反応は比較的良好 ⇒第1章 I 第2章 I-2	1) 背景に以下の要因あり ① 点眼薬の長期使用：抗菌薬，副腎皮質ステロイド薬 ② 植物による角膜外傷 ③ 免疫不全宿主：糖尿病，膠原病など 2) 緩徐な発症 3) 自覚症状は菌種によりさまざま 4) 治療抵抗性 ⇒第1章 I 第2章 II-1-3) 2-3)
↓	↓	↓
臨床所見	1) 角膜の化膿性病変：浸潤・膿瘍・潰瘍など ① グラム陽性球菌：円形～類円形で限局性 ② グラム陰性桿菌：輪状膿瘍 2) 二次的炎症反応：結膜充血・結膜浮腫・前房内細胞・前房蓄膿・角膜後面沈着物 ⇒第1章 II-1b)c)	1) 角膜病巣 ① 糸状菌：境界不鮮明な羽毛状(白色～灰白色) ② 酵母菌：境界比較的鮮明な類円形 2) その他の特徴的所見 ① 糸状菌では endothelial plaque, 前房蓄膿を時に認める ⇒第2章 II-1-4) 2-4)
↓	↓	↓
病原体検出	1) 直接検鏡 ① グラム染色 ② ギムザ染色 2) 分離培養 ① 血液寒天培地 ② チョコレート寒天培地 ③ その他，想定する病原体に応じて適切な培地を選択 ⇒第1章 III-1, 2a)b) IV-1 Appendix IV	1) 直接検鏡 ① グラム染色 ② ギムザ染色 ③ ファンギフローラ Y [®] 染色 2) 分離培養 ① サブロー寒天培地 ⇒第1章 III-1, 2a)b)c) IV-2 Appendix I, V
↓	↓	↓
治療	1) 初期治療 ① 抗菌点眼薬頻回投与 ② 重症例では抗菌薬全身投与(点滴) 2) 継続治療 ① 反応良好→初期治療を続行 ② 反応不良→分離菌や薬剤感受性を考慮して治療を変更，真菌感染も考慮 ⇒第3章 I	複数の薬剤を複数のルートで投与 1) 点眼：ピマリシン，アゾール系，キャンディン系など 2) 結膜下注射(重症例)：アゾール系など 3) 全身投与：アゾール系など ⇒第3章 II

フローチャート

アカントアメーバ角膜炎	角膜ヘルペス
1) 背景にコンタクトレンズ装用, 汚水の飛入 2) 非常に緩徐な発症 3) 充血, 眼痛が高度 4) 治療抵抗性 ⇒第 1 章 I 第 2 章Ⅲ-1	1) 健常者にもみられる再発性角膜炎 2) 基本的に片眼性 3) 発症誘因: 熱発, 精神的ストレス, 紫外線曝露, 免疫抑制など 4) 充血・視力低下はあるが眼痛は軽度 ⇒第 1 章 I
↓	↓
1) 病期進行を見分けることが肝要 ① 初期 i) 放射状角膜神経炎 ii) 偽樹枝状角膜炎 iii) 角膜上皮内・上皮下浸潤 ② 移行期/成長期 ③ 完成期 i) 輪状浸潤 ii) 円板状浸潤 2) 病期によらず高度の毛様充血 ⇒第 2 章Ⅲ-2	1) 3つの基本病型 ① 上皮型 i) 樹枝状角膜炎 ii) 地図状角膜炎 ② 実質型 i) 円板状角膜炎 ii) 壊死性角膜炎 ③ 内皮型 2) 角膜知覚低下 ⇒第 1 章Ⅱ-1a), 2 第 2 章Ⅳ
↓	↓
1) 直接検鏡 ① グラム染色 ② ギムザ染色 ③ ファンギフローラ Y [®] 染色 2) 分離培養: アカントアメーバ用寒天平板培地 塗布液として ① yeast extract glucose (YG) 液 ② 納豆上澄み液 ③ 大腸菌浮遊液 ⇒第 1 章Ⅲ-1, 2a)b)c) IV-3 Appendix I, VI	1) ウイルス分離培養 2) 蛍光抗体法 3) 免疫クロマトグラフィ法 4) polymerase chain reaction (PCR) 法 ⇒第 1 章Ⅲ-2d)e) IV-4, 5 Appendix II, III, VII, VIII
↓	↓
三者併用療法 ① 病巣搔爬(角膜搔爬) ② 抗真菌薬および消毒薬の点眼 ③ 抗真菌薬全身投与 ⇒第 3 章Ⅲ	1) 上皮型 アシクロビル眼軟膏 2) 実質型・内皮型 アシクロビル眼軟膏 + 副腎皮質ステロイド点眼薬 難治例ではアカントアメーバ鑑別も考慮 ⇒第 3 章Ⅳ

第1章 感染性角膜炎の診断

I 病歴(問診)

感染性角膜炎の診断および治療において、詳細な問診は必要不可欠である。発症の契機(外傷、コンタクトレンズ装用など)、発症の経過、再発性か否か、眼症状の程度が診断の一助となる。

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外傷があれば糸状菌を考慮する必要がある。

コンタクトレンズは感染性角膜炎の誘因として特に重要なので、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注意する¹⁾。2週間頻回交換ソフトコンタクトレンズや定期交換ソフトコンタクトレンズなど、コンタクトレンズケアを必要とするレンズ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²⁾。

フルオロキノロン系抗菌点眼薬長期連用下での細菌感染では、レンサ球菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)によるものが多い。副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)長期連用や免疫抑制薬投与患者では真菌感染(特に酵母菌)が疑われる。ストレスや過労が契機で発症すれば角膜ヘルペスを、海外旅行後に発症すれば当該地域の感染症も考慮しなければならない。

2) 発症の経過

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

3) 再発性か否か

細菌でも真菌でも適切な治療が不十分であれば、短い間隔で再発するようにみえることもあるが、完全に鎮静化した後、再発する角膜炎は単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)によるものと考えられる。

4) 自覚症状の程度

細菌性・真菌性の場合、軽症であれば異物感、重症であれば眼痛を訴える。アカントアメーバ角膜炎の眼痛は高度で、角膜ヘルペスの眼痛は軽度である。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。

II 臨床所見

1. 細隙灯顕微鏡所見

a) 上皮病変(樹枝状病変, 地図状病変, 星芒状病変)
角膜に樹枝状病変をみた場合、まず、これがHSVに

よる樹枝状角膜炎(dendritic keratitis)であるかどうかを見定めることが重要である。樹枝状角膜炎はHSVによるものにのみ使用する表現で、これは所見名であり、かつ診断名であるといえる。HSVによるもの以外は偽樹枝状角膜炎と呼んで区別し、両者の総称として樹枝状病変という用語が用いられる。

樹枝状病変の診断にあたっては、細隙灯顕微鏡検査による観察が重要なことはいまでもないが、非定型的な例も多く存在するので、問診で得られた情報やウイルス学的検査の結果を加味して総合的に診断する必要がある(図1)。

1) 樹枝状角膜炎(図2)の特徴

- ① 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。
- ② 上皮内浸潤の存在: 上皮欠損辺縁部上皮には顆粒状混濁を伴っており、あるいは混濁が明瞭でない場合でも少し隆起しており、樹枝状の上皮欠損全体が縁どられたような状態を呈する。
- ③ ある程度の幅がある。
- ④ 病変部以外の上皮は正常である。

2) 偽樹枝状を示す疾患の特徴

偽樹枝状病変を示す疾患はすべて上皮型角膜ヘルペスとの鑑別が必要だが、共通した特徴としては、

- ① 末端膨大部(terminal bulb)を認めず、先端が先細りとなっている。
- ② 上皮内浸潤を認めない。
- ③ 細いことが多い。

などが挙げられる。以下、個々の偽樹枝状病変の細隙灯顕微鏡所見について述べる。

i) 眼部带状疱疹

眼部带状疱疹に伴う偽樹枝状病変(図3)は、

- ① 小さく細い。
- ② 1つの中心から放射状に細い小さい枝が出る形態となることも多い(この場合、むしろ星芒状角膜炎と呼んだ方がよい)。

眼部带状疱疹の場合、特徴的な皮疹と神経痛を伴うため診断は容易だが、無疹性带状疱疹(zoster sine herpete)もあるので注意が必要である。

ii) Epithelial crack line

薬剤毒性角膜症によって生じる分岐のあるひび割れ状のラインであり³⁾(図4)、次のような特徴がある。

- ① 角膜中央やや下方に水平方向に生じる。
- ② 混濁を必ず伴っており、時に盛り上がり进行を認める。
- ③ 周囲に著明な点状表層角膜症(superficial punctate keratopathy: SPK)を認める。

これらを認めた場合は、点眼薬の使用状況を詳細に問

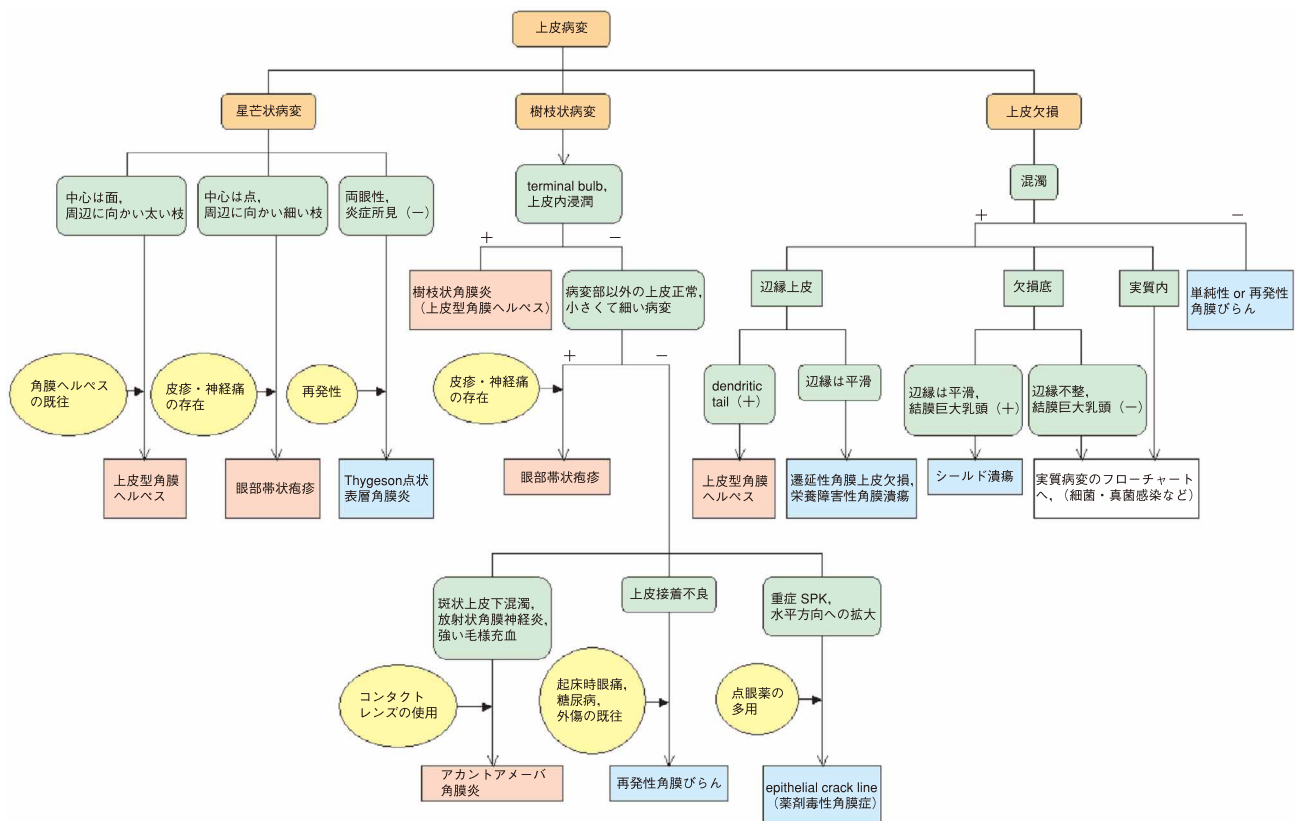


図 1 感染性角膜炎を主体とした上皮病変のフローチャート*。

●：細隙灯顕微鏡所見，●：問診・その他の所見，■：感染，■：非感染。

*：点状病変は含まない，SPK：点状表層角膜炎。

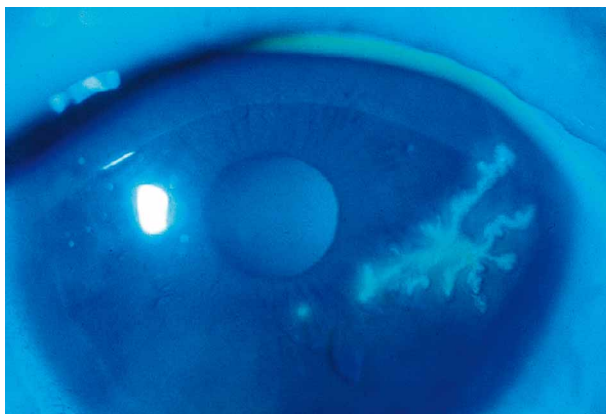


図 2 樹枝状角膜炎。

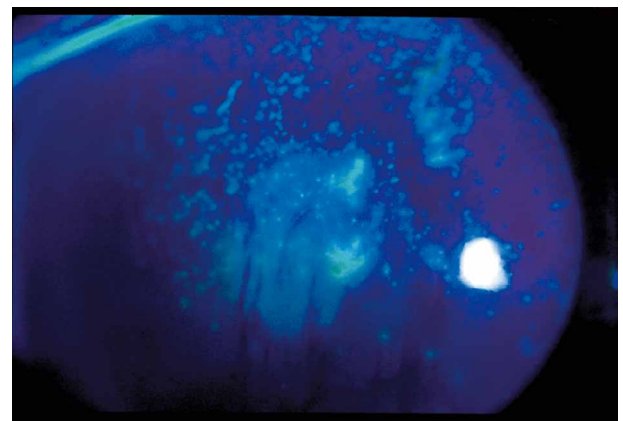


図 3 眼部帯状疱疹に伴う偽樹枝状角膜炎。

診する必要がある。

- iii) 再発性角膜びらん (recurrent corneal erosion : RCE)

上皮欠損治癒過程で偽樹枝状を呈することがあり (図 5)，次のような特徴がある。

- ① 樹枝状病変の周囲の上皮が接着不良のため，実質より浮いている。
- ② Meesmann 角膜上皮ジストロフィ，Reis-Bücklers 角膜ジストロフィ，格子状角膜ジストロフィなど

上皮接着不良を来す基礎疾患の所見が認められることがある。

そのほかに，起床時の強い眼痛の存在，糖尿病や角膜外傷の有無についての問診が診断上役立つ。

- iv) アcantアメーバ角膜炎

アcantアメーバ角膜炎による偽樹枝状角膜炎 (図 6) は最も特徴を捉えにくい，樹枝状病変が単独で認められることはまずなく，次のような所見を伴う。

- ① もろもろした不均一な点状・斑状・線状の上皮・

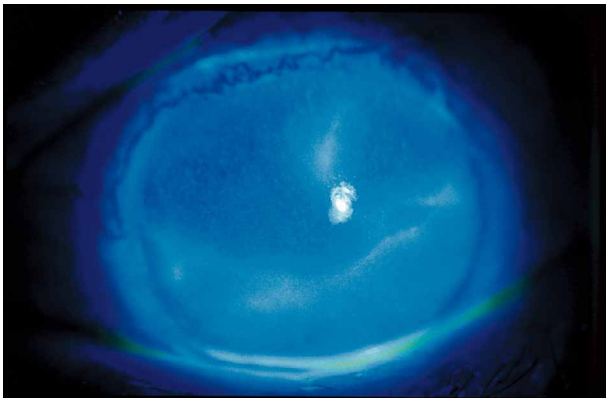


図 4 Epithelial crack line.

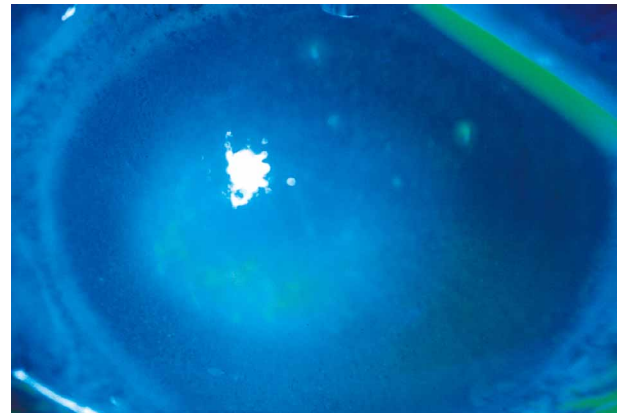


図 6 アカントアメーバ角膜炎に伴う偽樹枝状角膜炎.

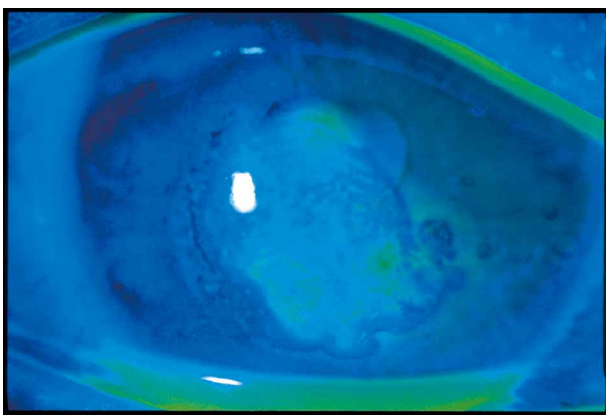


図 5 再発性角膜びらんに伴う偽樹枝状角膜炎.

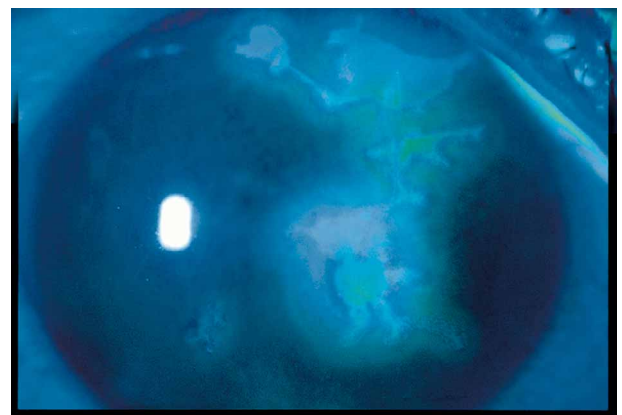


図 7 地図状角膜炎.

上皮下混濁.

② 放射状角膜神経炎(radial keratoneuritis)：周辺部の角膜神経に沿う浸潤.

③ 強い毛様充血.

眼痛、コンタクトレンズの使用、治療歴(角膜ヘルペスとして治療されているケースが非常に多い)などについての詳細な問診も、診断上、きわめて重要である.

3) 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, 図 7)の形をとるが、その場合も全体が縁ど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)があるので、診断上役立つ. 特徴と鑑別すべき疾患は以下のとおりである.

① 単純性角膜上皮欠損(単純性角膜びらん)(外傷, その他)：上皮欠損辺縁部や欠損部実質に混濁を認めない. これが再発性に生じれば再発性角膜びらんである(前述).

② 細菌・真菌感染に伴う角膜上皮欠損：実質の浸潤, 前房の炎症反応を認める.

③ 遷延性角膜上皮欠損・栄養障害性角膜潰瘍：典型

例は地図状ではなく、辺縁が平滑な楕円形となる. 辺縁の上皮は混濁して丸く隆起している.

④ シールド潰瘍：辺縁が平滑な楕円形で、上皮欠損部の底が均一に灰白色に混濁している. 上眼瞼結膜の巨大乳頭を認める.

4) 星芒状病変

樹枝状角膜炎が非常に小規模で発症した場合、樹枝状というより、星形と表現した方が合致する場合があります. HSV による星芒状角膜炎と鑑別を要するものは以下のとおりである.

① 眼部带状疱疹に伴う星芒状角膜炎：前述.

② Thygeson 点状表層角膜炎(Thygeson's superficial punctate keratitis, 図 8)：両眼性・再発性に星芒状の上皮混濁を発症する原因不明の疾患(ウイルス性が疑われている)である. 複数の星芒状の上皮混濁が散在性に認められ、病変部はフルオレセインにより染色される. 病変部以外の上皮は正常で、実質・内皮・前房に異常を認めず、充血も認められない.

b) 実質病変

感染性角膜炎を疑わせる実質病変に、浸潤, 膿瘍, 潰

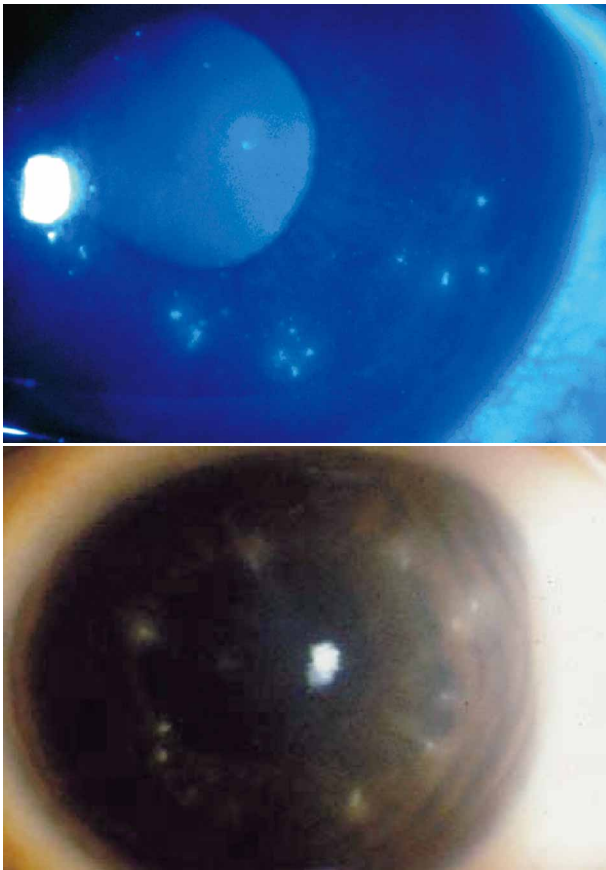


図 8 Thygeson 点状表層角膜炎。

瘍がある。浸潤は初期病変として重要であり，病原体が細菌あるいは真菌である場合には，進行とともに膿瘍や潰瘍へと進展する．原因は多様である(表 1)．

1) 定義

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．一般に，中央部に生じた場合は感染性，周辺部に生じた場合は非感染性のことが多い．

ii) 膿瘍

浸潤のうち，角膜内に侵入した細菌や真菌に対して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実質に欠損が生じた状態をいい，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．膿瘍では，角膜上皮と実質に欠損が生じる場合が多く，感染性角膜潰瘍とも呼ぶ．中央部の潰瘍は感染や神経麻痺(角膜知覚低下)に，周辺部の潰瘍は自己免疫疾患や感染アレルギーに起因することが多い．

表 1 角膜実質病変の原因疾患

感染	・細菌性角膜炎 ・真菌性角膜炎 ・アカントアメーバ角膜炎 ・角膜ヘルペス，眼部带状疱疹
免疫反応	・マイボーム腺炎角膜上皮症 ・ブドウ球菌アレルギー ・膠原病(関節リウマチなど) ・Mooren 潰瘍 ・Terrien 角膜変性 ・角膜実質炎 ・多目的用剤(MPS)アレルギー ・アデノウイルス結膜炎に伴う多発性角膜上皮浸潤 ・銭型角膜炎 ・diffuse lamellar keratitis : DLK

2) 細隙灯顕微鏡所見(主な臨床病型パターンを図 9 に示す)

i) 浸潤

上皮あるいは実質内の灰白色の微細な点状混濁の集合像として観察され，大きさや深さ，数は症例により異なる．表層レベルに生じた場合には，上皮欠損を伴うことがある．間接法(虹彩反帰法，強膜散乱法)を用いると，病変の活動性や分布を把握しやすい．単発性，多発性，びまん性，輪状などさまざまな形態をとる．

ii) 膿瘍

角膜実質内に軟性の濃厚な白色混濁として観察され，一般に，膿瘍上の角膜上皮は欠損する．形態としては，円形，類円形，弧状や輪状がある．細菌感染による角膜膿瘍のうち，グラム陽性球菌感染の場合は限局性の円形から類円形の膿瘍を，グラム陰性桿菌感染の場合は輪状膿瘍を呈しやすい．

iii) 潰瘍

角膜実質の不整な欠損とともに直上の上皮欠損が認められる．診断には，生体染色で潰瘍と思われる部位の上皮欠損の有無を確認する必要がある．色素の pooling や dellen などは潰瘍と紛らわしいことがあるので鑑別には注意する．

3) 鑑別フローチャート

鑑別診断の手順を図 10 に示す．

c) その他注意すべき所見

細菌性角膜炎，真菌性角膜炎に際しては，主要な病変として浸潤，膿瘍，潰瘍などを認めるだけでなく，充血，前房内細胞，前房蓄膿，角膜後面沈着物，角膜浮腫，角膜穿孔などの副次的所見が細隙灯顕微鏡にて観察され，診断・治療の上で重要なヒントとなる．もちろん，角膜ヘルペスでもこれらの所見は重要である．

以下に代表的な副次的所見の感染性角膜炎における特徴と診断・治療におけるポイントを述べる．細隙灯顕微鏡検査を行う前に眼瞼浮腫，眼瞼発赤，眼脂，流涙などの肉眼所見にも注意を払う必要があることはいうまでも

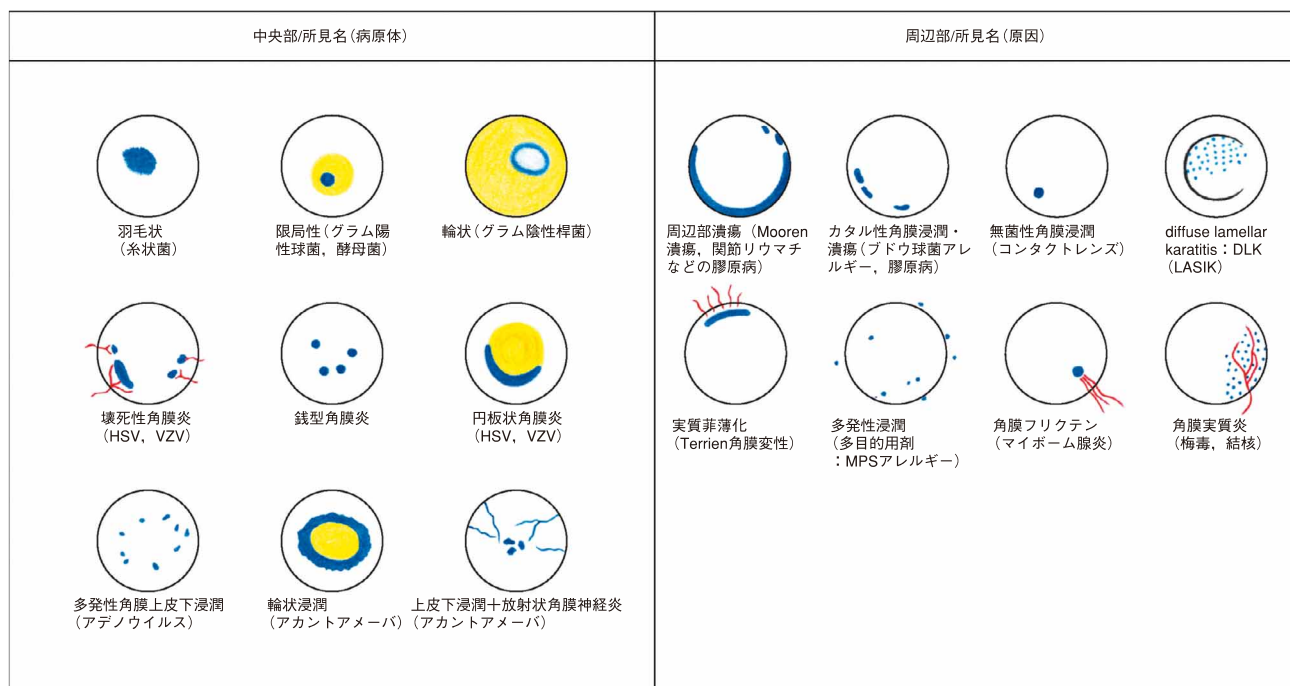


図 9 細隙灯顕微鏡所見のパターン。

●：浮腫，●：角膜浸潤，-：血管侵入。

HSV：単純ヘルペスウイルス，VZV：水痘帯状疱疹ウイルス，LASIK：laser *in situ* keratomileusis.

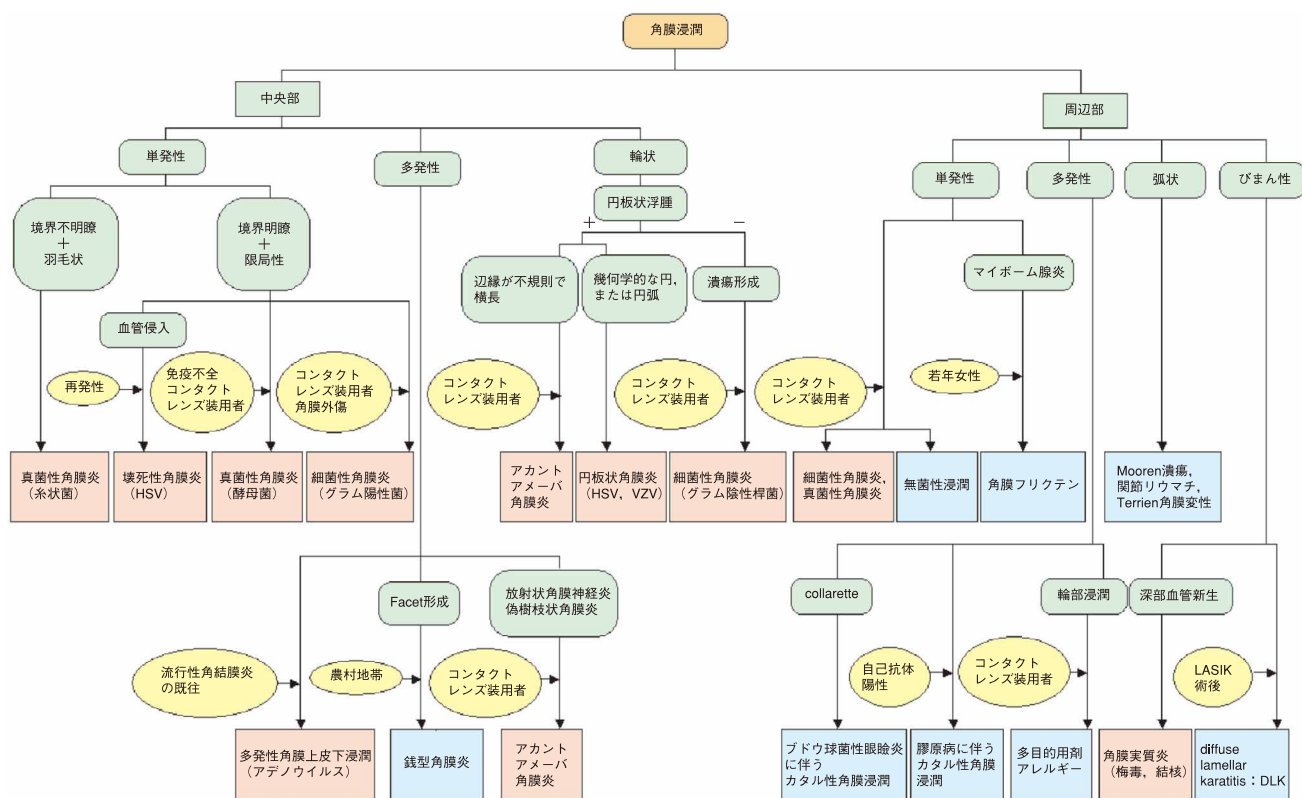


図 10 感染性角膜炎を主体とした実質病変のフローチャート。

●：細隙灯顕微鏡所見，●：問診・その他の所見，●：感染，●：非感染。

LASIK：laser *in situ* keratomileusis.



図 11 レンサ球菌による角膜炎で認められた前房蓄膿。

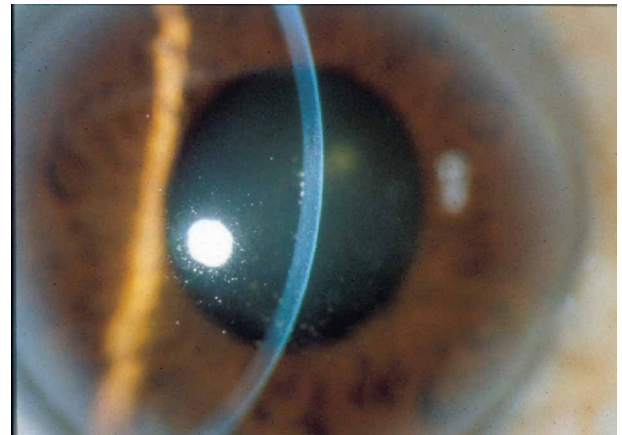


図 12 角膜後面沈着物(KPs)。

ない。

1) 充血

- ① 感染性角膜炎では原則的に充血を伴う。
- ② ただし、ステロイド点眼を投与されている場合は、角膜感染であるにもかかわらず、充血をまったく伴わない場合がある。
- ③ 球結膜充血と毛様充血(角膜に近い方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。
- ④ 重症化すると球結膜のみならず瞼結膜も充血する。
- ⑤ 治療に反応すれば軽快してくるため、治療効果判定の一つの指標となる。

2) 前房内細胞

- ① 角膜に浸潤性混濁があれば感染をまず疑うが、併せて、前房内細胞が認められれば感染症と考えてよい。逆に認められない場合には、感染症でない可能性を考慮する必要がある。例えばカタル性角膜浸潤・潰瘍では、感染源はマイボーム腺にあるため、前房内細胞は通常みられない。
- ② 多数の前房内細胞を認める場合には、虹彩後癒着を起こす可能性が高いので、瞳孔管理が必要である。
- ③ 前房内細胞の増減は、治療が奏効しているか否かを判断する一つの指標となる。
- ④ 治療とともに角膜浮腫が軽快してくると、前房内細胞がよくみえるようになるが、これを前房内細胞が増えたと判断してはならない。
- ⑤ 実質型角膜ヘルペスのうち、特に角膜ぶどう膜炎では多数の前房内細胞が認められる。

3) 前房蓄膿(図 11)

- ① 感染性角膜炎の重症例で認められる。
- ② 角膜炎で前房蓄膿を来す場合、多くは細菌、真菌感染であり、なかでも緑膿菌、レンサ球菌、糸状菌に多い。ヘルペス性の角膜ぶどう膜炎に伴う場合もある。

表 2 角膜後面沈着物を来す主な疾患

炎症性	非炎症性
・虹彩毛様体炎 ・内皮型拒絶反応 ・角膜内皮炎 ・実質型角膜ヘルペス ・細菌性角膜炎 ・真菌性角膜炎	・Fuchs 角膜内皮ジストロフィ ・偽落屑症候群 ・仮面症候群(眼内腫瘍)

- ③ 細菌性角膜炎、真菌性角膜炎で前房蓄膿を生じている場合でも、穿孔している例や糸状菌が Descemet 膜を破って進展している例を除いて、前房内は無菌である。
- ④ フィブリン反応を伴うと前房蓄膿は粘稠となり移動しにくくなる。逆に、アcantアメーバ角膜炎のようにフィブリン反応を伴わない場合には、移動しやすい。
- ⑤ 前房蓄膿の高さの変化は、前房内細胞数と同様に治療効果の目安となる。

4) 角膜後面沈着物(図 12)

角膜後面沈着物を来す主な疾患を表 2 に示す。

- ① 通常、角膜浸潤、膿瘍、潰瘍に一致した角膜後面に出現するが、炎症が強いときには、二次的に角膜下方にも沈着する。
- ② 感染性角膜炎に呼応する角膜後面沈着物は豚脂様を呈することが多い。
- ③ 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を生じる。これは、endothelial plaque と呼ばれ、前房ないし実質深層に菌糸が及んでいる可能性が考えられている。
- ④ 角膜後面沈着物も前房内細胞数や前房蓄膿に連動しており、炎症の鎮静化とともに数や大きさは減少し、色素塊に変化していく。

5) 角膜浮腫

角膜浮腫を来す主な疾患を表 3 に示す。

表 3 角膜浮腫(上皮+実質)を来す主な疾患

炎症性	非炎症性
・内皮型拒絶反応 ・角膜内皮炎 ・実質型角膜ヘルペス ・細菌性角膜炎 ・真菌性角膜炎	・水疱性角膜症 ・Fuchs 角膜内皮ジストロフィ ・内眼手術後 ・レーザー虹彩切開術後 ・偽落屑症候群 ・円錐角膜の急性水腫

- ① 感染性角膜炎による浮腫は、角膜内や前房内の炎症、角膜後面沈着物などの影響で内皮が機能不全を生じた結果起こるものであり、感染の鎮静化とともに軽減する。
 - ② しかし、感染が長期化あるいは重症化した場合には、内皮細胞数が著明に減少し、不可逆的な浮腫へと移行することもある。
 - ③ 角膜実質の感染病巣では、上皮と実質の両者に浮腫を生じる。
 - ④ 角膜混濁のない浮腫では、細菌、真菌感染は考えにくい。
 - ⑤ 実質型角膜ヘルペスや角膜内皮炎では、特に重要な所見であり、角膜後面沈着物を伴い、局所性の角膜浮腫(上皮+実質)として認められる。内皮炎では、実質内混濁を伴わない浮腫を呈するのが特徴である。
- 6) 角膜穿孔
- ① 感染性角膜炎が十分にコントロールされないと、角膜実質の融解が進行し、角膜穿孔を来すことがある。
 - ② 病原体に対する治療が奏効した場合でも、薬剤の毒性や炎症の遷延化などをベースに生じることもある。
 - ③ 外科的治療を考慮すべき重要な所見であり、特に感染性の穿孔では治療的角膜移植を行わざるを得ないケースが多い。

2. 角膜知覚検査

1) 検査方法

角膜知覚検査は感染性角膜炎の診療において必要不可欠で、特に角膜ヘルペスの診断には重要である。

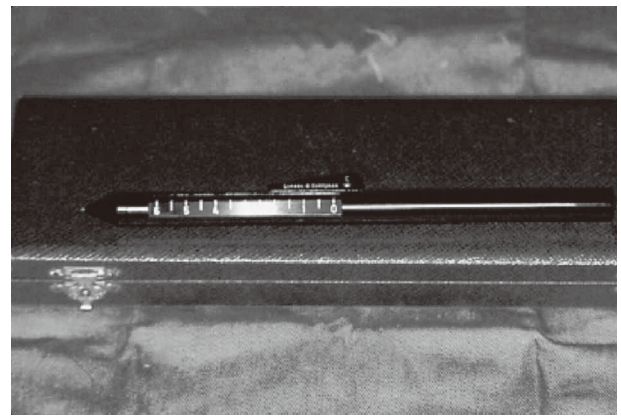


図 13 Cochet-Bonnet 型角膜知覚計。

一般的に角膜知覚を測定するには Cochet-Bonnet 型角膜知覚計(図 13)が広く用いられている。方法は、ナイロン糸の長さを 60~5 mm まで調節し、まず 60 mm の長さで角膜中央に垂直に当て、軽く屈曲させる。その後、5 mm ずつ短くしていき、患者が自覚的に感じるか、瞬目反射が出たときのナイロン糸の長さを知覚の値とする。ナイロン糸と毛圧圧迫値の関係を表 4 に示す。

2) 検査のポイント

- ① 一定の速度で角膜に近づける。
- ② 角膜の乾燥が測定結果に影響するため、検査中は適宜瞬目させる。
- ③ できれば細隙灯顕微鏡下で行うと、角膜中央の表面に垂直に接触させることが可能となる。

3) 角膜知覚低下を認める疾患

加齢により角膜知覚は低下するため、何 mm から異常と正確な規定はできないが、角膜ヘルペス、コンタクトレンズ装用などでは低下する。左右眼を比較することも重要である。

Ⅲ 塗抹検鏡

1. 検体採取

1) 準備(図 14)

i) 点眼麻酔薬

引き続き培養目的の擦過をすることが多いので、原則として防腐剤なしのものが望ましい。

表 4 ナイロン糸と毛圧圧迫値の関係

糸長 (mm)	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
毛力 (mg)	19	24	25	32	36	55	67	108	157	290	520	1,710
圧迫値 (g/mm ³)	1.47	1.86	1.94	2.48	2.79	4.26	5.19	8.37	12.17	22.48	40.3	132.5

(東レナイロン研究所で AS 3-A 型記録計にて測定)

使用ナイロン糸は東レナイロンモノフィラメントタイプ 100(ナイロン 6 号)0.6 号、標準直径 0.027 mm(断面積 S=0.0129)。

ii) 擦過用スパーテル

Kimura spatula(E1091R, Storz 社, 図 15)が標準器具である。スパーテル以外では滅菌済みの円刃刀, ゴルフ刀, ピンセット, 綿棒などを使用してもよい。

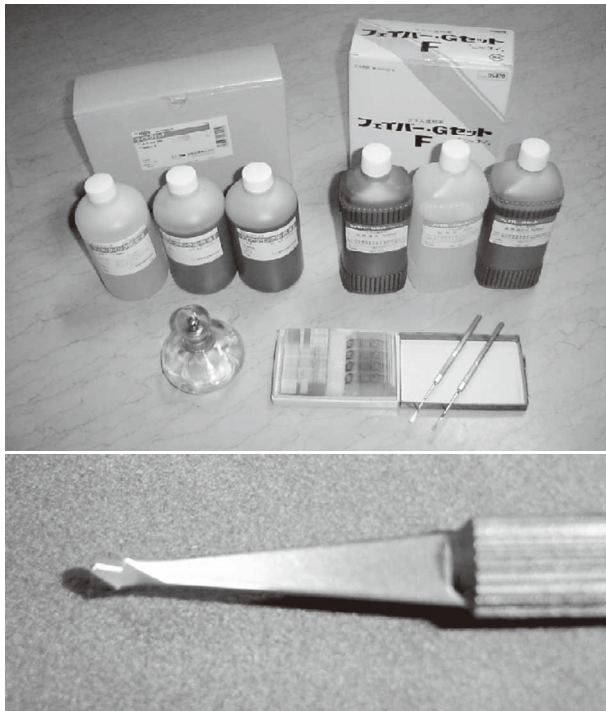


図 14 擦過塗抹標本セット。

上：前列左から，アルコールランプ，スライドガラス，スパーテル，後列左から，ディフ・クイック，フェイバー・G。下：ゴルフ刀。

iii) その他

スライドガラス，アルコールランプ，メタノールまたはエタノールを用意する。

2) 採取(擦過・塗抹・固定)の実際

スライドガラスの隅に患者氏名，日時などを書き，中央のサンプル塗抹部にダイヤモンドペンシルで丸印を書き入れる。もともと丸印の書いてあるスライドガラスも入手できる。擦過操作に先立ち，スパーテル先端を火炎滅菌するなど，滅菌済みの器具を用いる。Kimura spatula はプラチナ製であり，冷却が早い。必要に応じて点眼麻酔し，細隙灯顕微鏡下ないし肉眼で行う。擦過は開瞼器をかけて，潰瘍では底部よりも辺縁部を擦過する(図 16)。擦過物は，スパーテルの場合はスライドガラス上の丸印内に薄くのばす。綿棒の場合は，サンプル量が比較的多ければ転がすように塗抹し，少なければスタンプを押すようにする(図 17)が，角膜擦過物ではスタンプ法が適切である。スライドガラスは風乾した後で，固定はギムザ染色，グラム染色とも 2 分程度メタノールにつける(アルコール固定)。ただし，メタノールは毒性が強いいため，エタノール(5～10 分間浸漬)を使用することも可

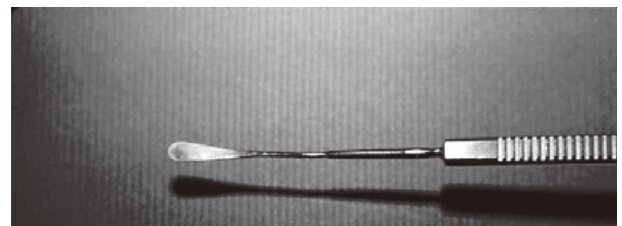
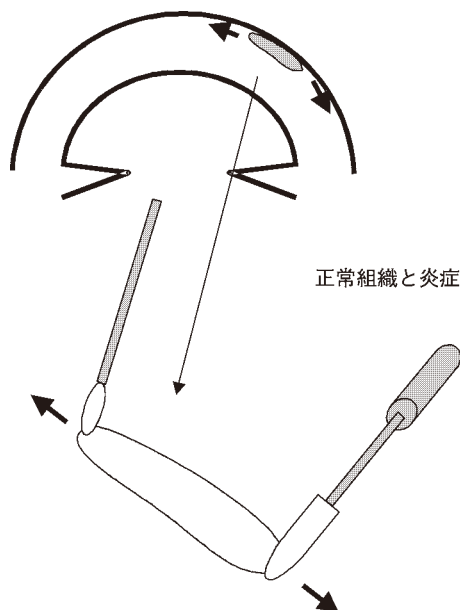
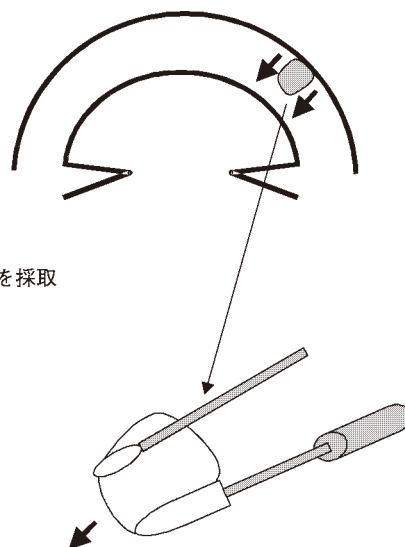


図 15 Kimura spatula.

病巣が水平方向に拡大している場合



病巣が垂直方向に拡大している場合



正常組織と炎症部の境界域を採取

図 16 病変部位の採取。

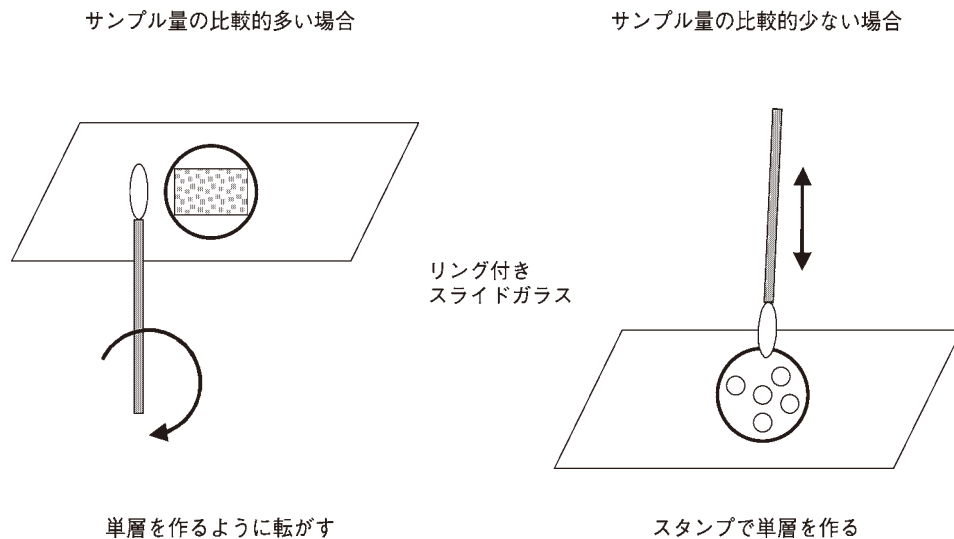


図 17 塗抹標本の作製法。

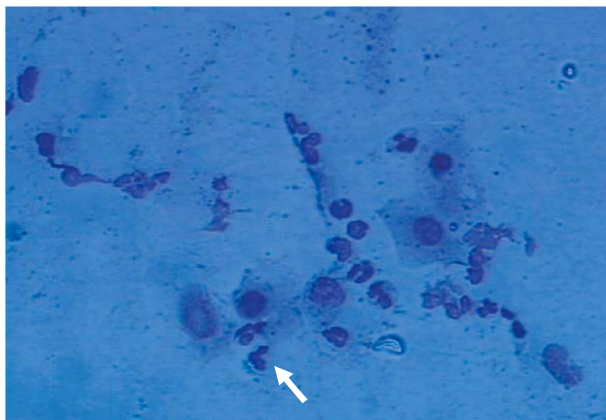


図 18 多核球(キムザ染色, ×200).

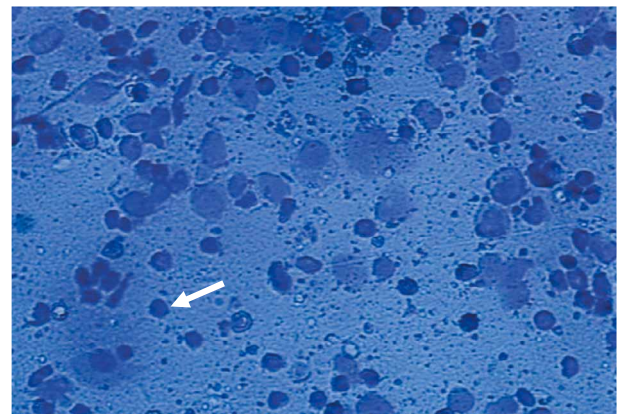


図 19 単核球(キムザ染色, ×200).

能である。グラム染色では火炎固定でもよい。その他、検鏡にあたっては撮影装置があれば望ましい。

なお、擦過操作はサンプリング目的だけでなく一種の触診ともいえる。潰瘍の付着分泌物を擦過除去して見直すと、病変本来の形状が分かり、細菌感染、真菌感染の鑑別などではかなり参考になる。

真菌など病原体が角膜実質内部に存在すると考えられる場合は、滅菌済みの尖刃などで実質の一部を切離する必要がある(角膜実質生検)。

2. 染色の種類と方法

a) ギムザ染色

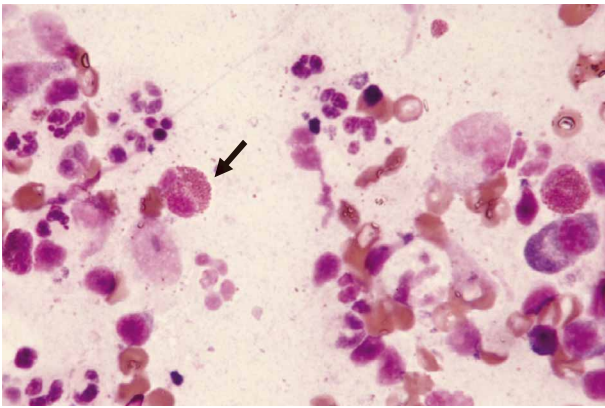
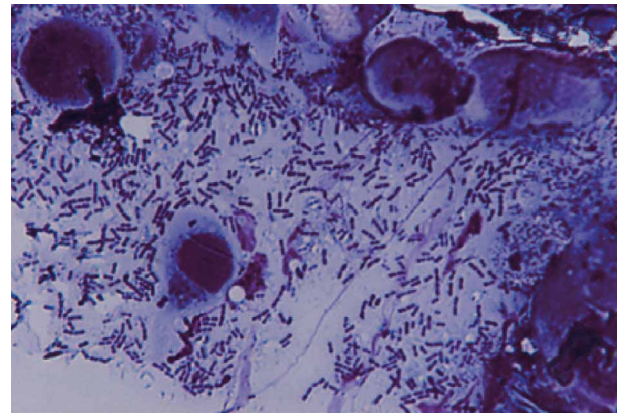
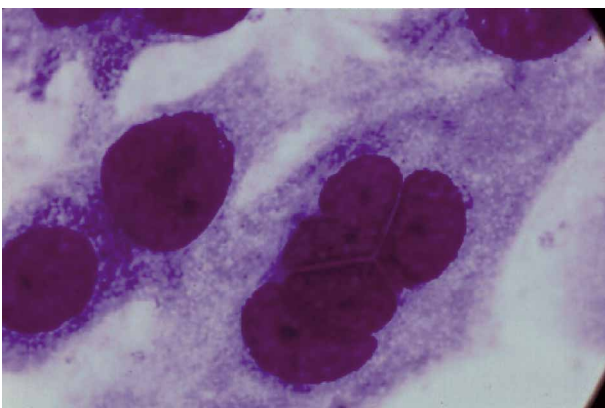
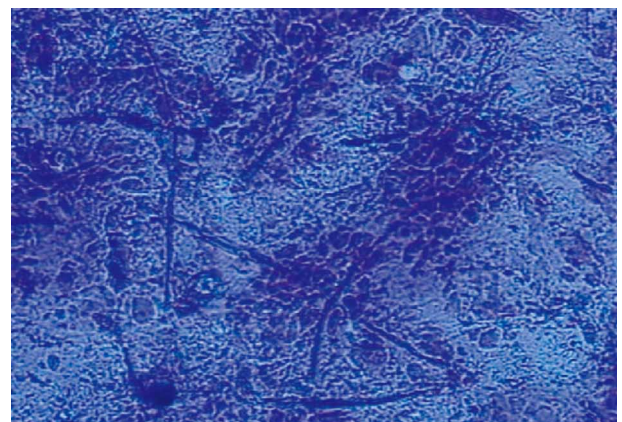
1) ギムザ染色とは

本染色は感染、非感染すべてを含んだ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。現在、この簡易迅速染色液セットであるディフ・クイック(図 14)もあり、15 秒でギムザ染色とほぼ等価の染色が得られる。具体的には固定液で 5 秒固定、続き I 液で 5 秒染色、水洗、II 液で 5 秒染色、水洗後に風乾する。

検鏡ではまず、弱拡大の対物 20, 40, 60 倍などのいずれかで概観する。ここでは多核球、単核球、好酸球などの炎症細胞の存在、角膜・結膜上皮細胞の状態を観察する。さらに強拡大の対物 100 倍にすれば、細菌自体やクラミジアの識別が可能である。ただし、細菌はこの染色ではすべてブルーに染まり、グラム陽性・陰性の区別はできない。

2) 所見例

多核球(図 18)は細菌、真菌、アカントアメーバなどの感染の際の主要炎症細胞であり、単核球(図 19)はウイルス感染の主要細胞である。また、好酸球(図 20)はアレルギー性角結膜疾患で見られる。角膜上皮細胞は、HSV あるいは水痘帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)感染時は複数の細胞融合することにより多核巨細胞(図 21)としてみられることがある。これは *in vivo* cell sheet 上でのウイルスによる細胞変性効果(cytopathic effect: CPE)である。微生物の染色像として細菌(図 22)と真菌(図 23)の検鏡例を示す。

図 20 好酸球(キムザ染色, $\times 200$).図 22 モラクセラ(キムザ染色, $\times 600$).図 21 多核巨細胞(キムザ染色, $\times 1,000$).図 23 フザリウム(キムザ染色, $\times 200$).

b) グラム染色

1) グラム染色とは

細菌, 真菌およびアカントアメーバ感染が疑われる場合に実施する。後二者は基本的にすべてグラム陽性に染まる。ギムザ染色(ディフ・クイック)に比べ, ターゲットは狭い。感染症専用の染色である。従来法のほか, 3分でできる簡便なフェイバー・G(図 14)がある。検鏡はギムザ染色のときと同様に, 弱拡大の対物 20, 40, 60 倍などから始め, 対物 100 倍まで拡大する。菌の大きさは多くのもので $1\mu\text{m}$ 前後なので, 対物 100 倍では大体 1 mm 前後に見える。炎症細胞のサイズはその 10~30 倍くらいである。

2) 所見例

図 24~28 に代表的なグラム染色検鏡像を示す。

肺炎球菌は, 球菌に分類されるが完全な球形ではなく, ランセット型という両端が尖った双球菌である。また, 肺炎球菌の多くは莢膜を産生するが, 莢膜はグラム染色では菌体周囲が白く抜けた状態として観察される(図 24)。他方, 黄色ブドウ球菌は正円形である。普通は菌が集簇して房状に見えるが, 1~2 個のみのことも多い(図 25)。緑膿菌は大小不揃いの小桿菌であり, その他に特徴的な

点はない(図 26)。モラクセラは, 通常みる細菌の中で最も大きいもので大双桿菌といわれる。端から端まで同じ太さの桿菌が 2 本つながった形が特徴的である(図 27)。

c) ファンギフローラ Y[®]染色

真菌・アカントアメーバについてはパーカーインク KOH 法が有用であったが, 現時点では入手が困難であり, これらに特異性の高い方法としてはファンギフローラ Y[®]染色が使用できる。ファンギフローラ Y[®]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, β 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, アカントアメーバの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, アカントアメーバのシストにそれぞれ相当する形態を持った青緑色蛍光像を認めた場合に, 陽性と判定する。採取後時間が経過した試料においても染色性は低下せず, 染色後の試料の保存性, 発色性も良好であり, 感度も高いという特徴がある。

詳細については Appendix を参照のこと。

d) 蛍光抗体法(HSV, VZV)

蛍光抗体法はウイルス抗原の直接的な証明法である。

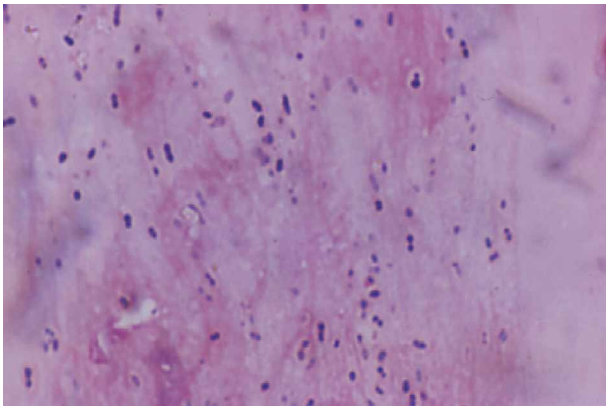


図 24 肺炎球菌(グラム陽性, ランセット型双球菌, ×1,000).

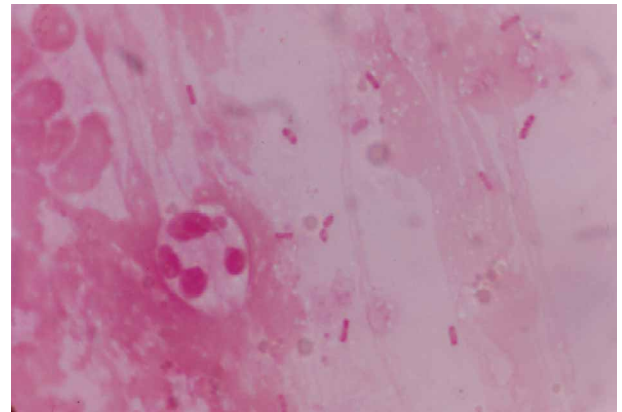


図 27 モラクセラ(グラム陰性, 大双桿菌, ×1,000).

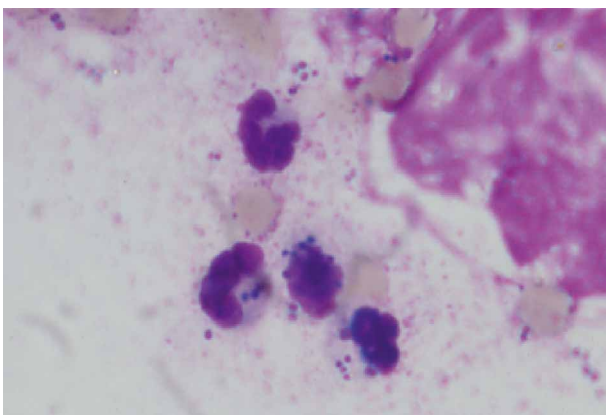


図 25 黄色ブドウ球菌(グラム陽性, 丸型房状, ×1,000).

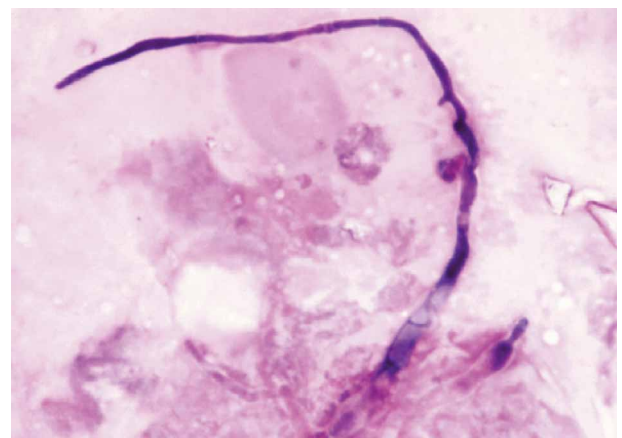


図 28 フザリウム(グラム陽性, ×1,000).

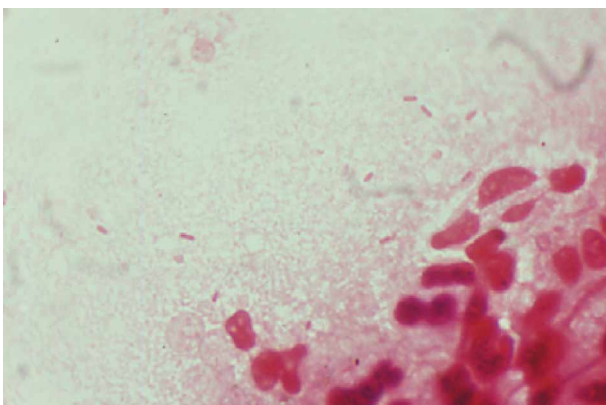


図 26 緑膿菌(グラム陰性, 小桿菌, ×1,000).

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。緑色の特異蛍光を発する感染細胞を認めれば陽性と判断できる。HSV および VZV のモノクローナル抗体により, 上皮型角膜ヘルペスや眼部帯状疱疹など感染性角膜炎の原因診断として用いられる。蛍光抗体法はウイルス分離に比べ, 迅速に結果が得られ, 感度, 特異性ともに高い。HSV については, 抗原

の型別確認ができる。偽蛍光や偽発色があるため, 陽性対照, 陰性対照を同時に用いる必要がある。蛍光は時間とともに褪色するため, 検鏡は速やかに行う。

詳細については Appendix を参照のこと。

e) 免疫クロマトグラフィ法(HSV)

免疫クロマトグラフィ法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。角膜上皮細胞中の HSV 抗原と着色粒子をラベルして可視化された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。特異性が 100% である一方, 感度は 60% 程度であるため, 陰性であっても HSV 感染を否定することはできない点に注意を要する⁴⁾。

詳細については Appendix を参照のこと。

IV 臨床検査

1. 細菌培養・感受性検査

1) 細菌検査依頼時の注意事項

検査依頼時に疑う菌名・菌群を明記すると選択培地が追加されるため検出率が向上する。また、培養検査では材料を 3~5 枚の培地に塗布するため、採取材料が極端に少ない場合は、目標菌群に優先順位を付記するとよい。

2) 起炎菌の判断

外眼部には多くの常在菌が存在するため、起炎菌を判断する場合は、塗抹検鏡結果と分離菌名の比較、分離菌名と炎症像の特徴の確認、分離菌名と薬剤治療効果(感受性スペクトル)などを考慮し、総合的に決定する。

3) 薬剤感受性試験結果の解釈

感染性角膜炎の起炎菌が、ある薬剤に「R: 耐性」と判定された場合でも、点眼薬の場合は濃度が非常に高いため効果が得られる場合もある。したがって、臨床的に明らかに効いている場合は当該点眼薬を継続してよい。しかし、角膜表面では起炎菌と薬剤との十分な接触時間が確保されないため、PAE(postantibiotic effect)を有するフルオロキノロン系抗菌点眼薬などでもさほどの治療効果が期待できないので、「R」と判定された薬剤をわざわざ新たに開始することは、ほかに方法がない場合を除いては避けた方がよい。

詳細については Appendix を参照のこと。

2. 真菌培養・感受性検査

真菌感染が疑われる感染性角膜炎の病巣部からサンプルを採取し、起炎菌を分離培養することによって真菌性角膜炎の確定診断が可能になる。サンプルは、潰瘍周辺部の正常角膜との境界部分を円刃刀で強めに擦過して角膜実質を採取する。角膜実質からサンプルを採取することが、真菌の検出率を上げるポイントである。得られたサンプルは 37℃ と室温で培養する。さらに感受性検査によって、分離培養できた真菌に有効な抗真菌薬を特定することが可能である。

詳細については Appendix を参照のこと。

3. アカントアメーバ培養

アカントアメーバの分離培養には、アカントアメーバ塩類溶液(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る。培地は冷蔵庫で 3 か月間保存できる。角膜擦過物あるいはコンタクトレンズ保存液などを塗布して 30℃ の暗所で培養すると、栄養体が 2~3 日目で見られ、5~7 日でシスト化する。アカントアメーバの同定は、ブリッジプレパレートと位相差顕微鏡を用いた生体観察か、BCB(brilliant cresyl blue)などを用いた染色標

本で行う。

詳細については Appendix を参照のこと。

4. ヘルペスウイルス培養

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ウイルスを回収する必要がある。角膜ヘルペス診断における HSV の分離は、感度が悪い、結果が出るのに日数を要する、培養細胞を用意する必要があるなどの欠点があり、日常的な臨床検査としては不向きな面があり、専門家以外を行う必要はない。しかし、眼科医としては少なくとも、ウイルス分離が陽性であれば角膜ヘルペスと確定診断でき、依然としてヘルペス診断のゴールド・スタンダードであることを理解しておいた方がよい。

詳細については Appendix を参照のこと。

5. Polymerase chain reaction(PCR)法

PCR 法は、少量の DNA から増幅反応により多量の DNA を得る方法である。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。また、細菌性角膜炎、真菌性角膜炎、アカントアメーバ角膜炎の診断に応用した報告もある⁵⁾⁶⁾。PCR 法ではまず、検体を 94℃ 前後の高温に供し DNA 二本鎖変性により一本鎖にする(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付着させる(annealing)。その後、再び温度を 72℃ 前後に上げて伸長反応を行う。従来法の PCR は、一定数の増幅サイクルの後の DNA の有無を確認する方法である。リアルタイム 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 法は、あくまで DNA の存在が証明されるのみであり、ウイルスであれば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、その評価に注意を要する。

詳細については Appendix を参照のこと。

6. 血清抗体価

細菌・ウイルスには多数の抗原エпит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。

一般にウイルス感染の初感染では、発症初期と発症 2 週後のペア血清を採取し、血清抗体価を比較して、4 倍以上の上昇で感染と判定するのが基本である。しかし、角膜ヘルペスの再発では抗体価はあまり変化しない。HSV の IgM 抗体価が上昇している場合には初感染が疑われる。成人では HSV および VZV の IgG 抗体保有率が高いため、IgG 抗体価が高いからといって診断的価値は低い。

詳細については Appendix を参照のこと。

第2章 感染性角膜炎の病態・病型

I 細菌性角膜炎：起炎菌による特徴と頻度

1. 起炎菌

主たる起炎菌は、肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌であり、その他にモラクセラ、セラチア、レンサ球菌、淋菌、嫌気性菌、非定型抗酸菌などが挙げられる。地域によって頻度の違いがみられるが、寒冷地ではブドウ球菌の頻度が増加し、一方、温暖地では緑膿菌の頻度が増加する傾向にある。

2. 誘因

角膜異物や突き眼などの外傷、コンタクトレンズ装用、既存の角結膜疾患（水疱性角膜症、兎眼、ドライアイなど）、眼瞼や涙道疾患（慢性涙嚢炎など）、副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）などがある。

3. 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。

4. 診断

確定診断には角膜の感染病巣を擦過して培養検査および塗抹検鏡が必要である。

培養には血液寒天培地、チョコレート寒天培地や輸送用培地（シードスワブ®やトランスワブ®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、ヘモフィルス属や淋菌が生えやすい。塗抹標本の染色はグラム染色が基本である。菌の染色性と形態から、ある程度起炎菌の推定が可能である。

5. グラム陽性菌（球菌・桿菌）

球菌には肺炎球菌、ブドウ球菌、レンサ球菌などがあり、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。慢性涙嚢炎の起炎菌としてもよく知られており、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29）が生体防御能の弱い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、重篤になりやすい。深部に進展し、穿孔することがある。

2) ブドウ球菌（図30）

ブドウ球菌は眼表面などいたるところに存在す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ールゼ陰性ブドウ球菌（coagulase-negative staphylococci：CNS）も状況により起炎菌となり得る。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、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が増加しているように、ブドウ球菌は耐性を獲得しやすく、治療上問題となる。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。マイボーム腺炎や眼瞼炎の有無もチェックする。

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）の常在菌叢をなすグラム陽性桿菌であるが、局所免疫低下など状況によっては角膜炎の起炎菌となり得る。コリネバクテリウムには耐性化を示す株があり、治療上注意を要する⁷⁾⁸⁾。

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。通常、結膜炎や角膜炎の起炎菌とはなりにくい。

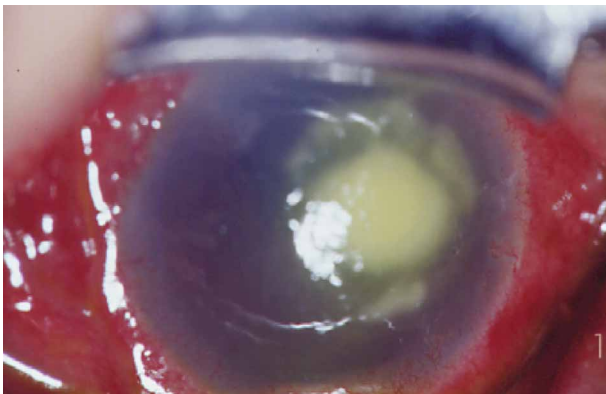


図 29 肺炎球菌による角膜炎.



図 30 黄色ブドウ球菌による角膜炎.

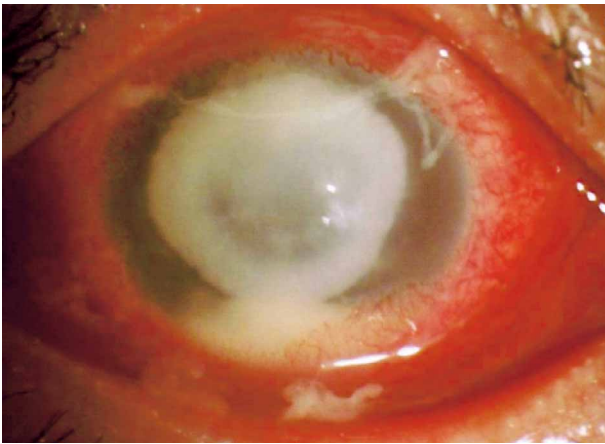


図 31 緑膿菌による角膜炎.

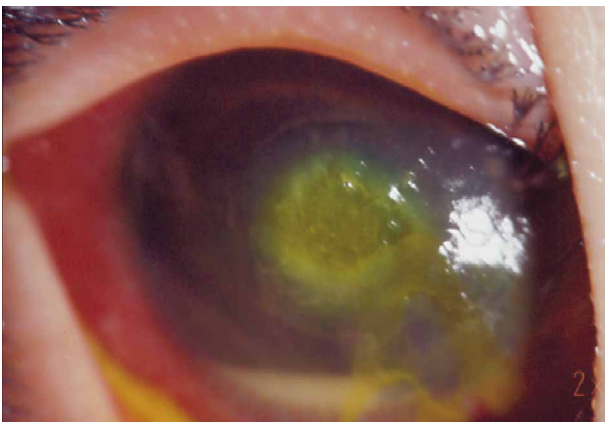


図 32 モラクセラによる角膜炎.

6. グラム陰性菌(球菌・桿菌)

1) 緑膿菌(図 31)

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、穿孔を来すことがある。

コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズの連続装用に関連した緑膿菌性角膜炎が多くみられる。また、最近、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が散見される。

2) モラクセラ(図 32)

モラクセラは大型のグラム陰性双桿菌であり、以前から眼角眼瞼結膜炎の起炎菌として知られているが、全身状態の不良例では中央に角膜炎を生じることがある。緑膿菌やモラクセラ以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌も角膜炎を惹起する。

3) セラチア

セラチアはグラム陰性の小(短)桿菌で、緑膿菌と同様に日和見感染菌とされている。消毒薬や多くの抗菌薬に抵抗を示すため、院内感染菌となりやすい。セラチアに



図 33 淋菌による角膜炎.

よる角膜炎は軽く浅い潰瘍から広範な膿瘍を示す重篤な潰瘍病変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。コンタクトレンズ装用に関連して角膜炎を生じることが多い。

4) 淋菌(図 33)

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。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突破でき、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穿孔を来すことがある。

7. 非定型抗酸菌、放線菌(ノカルジア)

1) 非定型抗酸菌

非定型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 *M. fortuitum* である。外傷、コンタクトレンズ装用、laser *in situ* keratomileusis (LASIK) などの前眼部手術後に関連して角膜炎が発症し、境界不明瞭な淡い浸潤巣を呈する。

2) 放線菌(ノカルジア)

ノカルジアは土壌中に生息する放線菌で、グラム染色にて菌糸様のグラム陽性桿菌像を呈する。外傷やコンタクトレンズ装用に関連して角膜炎を発症し、境界不明瞭な淡い浸潤巣を呈する。

II 真菌性角膜炎：起炎菌による特徴と頻度

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、時に全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菌の 2 つに分類される。真菌性角膜炎が疑われた場合における診断のポイントを図 34 に挙げる。

(既往歴・エピソード) 問診	抗菌点眼薬, 副腎皮質ステロイド点眼薬, 免疫抑制薬, 抗癌薬の使用		×	○
	植物による突き眼などの眼外傷		○	×
	基礎疾患	糖尿病, 白血病, 膠原病, 悪性腫瘍, AIDS	×	○
	角結膜疾患		×	○
臨床所見	細隙灯顕微鏡所見	角膜病巣	境界不鮮明な羽毛状 (白色～灰白色)	境界比較的鮮明な類円形 (カラーボタン様)
		その他の特徴	endothelial plaque 前房蓄膿	
		角膜上皮欠損	病巣より小さい	病巣と同等
		感染部位	中央～周辺部とさまざま	多くは角膜中央部
真菌学的所見	検鏡時	角膜融解, 病巣擦過	少ない 擦過すると硬い	多い 擦過すると軟らかい
	培養	コロニー	羽毛状 カビのイメージ	クリーム色の平滑なコロニー (細菌と類似)
			↓	↓
推定される原因真菌		糸状菌	酵母菌 (カンジダ)	
タイプ		いわゆる“農村型”	いわゆる“都市型”	

図 34 真菌性角膜炎が疑われた場合における診断のポイント。

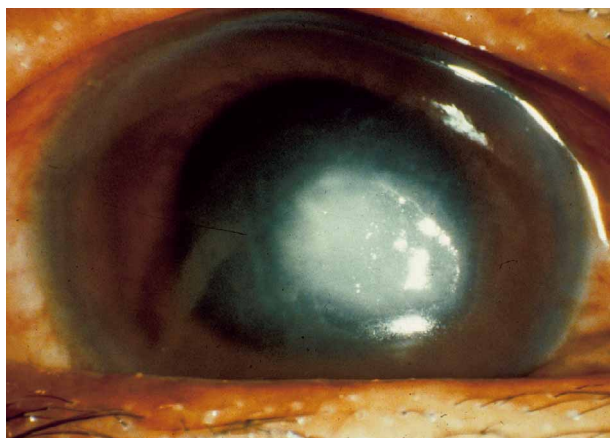


図 35 糸状菌による真菌性角膜炎。

1. 糸状菌

1) 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。

2) 起炎菌

Fusarium solani などを含めたフザリウム属が多く, アスペルギルス属, ペニシリウム属, アルテルナリア属が比較的頻度の高いものとして挙げられる。

3) 発症の背景

角膜への外傷が契機となっていることが多い。特には植物による突き眼や農作業中の眼外傷である。糸状菌は植物の表面や土壌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。糸状菌は発育が緩慢なことが多いので, 外傷から発症を自覚するまでにかかなりの時間が経過していることもある。

4) 臨床所見

白色ないし灰白色の境界不鮮明な病巣を呈することが多い (図 35)。これは 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 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。感染の初期においては, たとえ前房にまで感染が及んでいる状態でも角膜実質の層構造があまり破壊されないのも糸状菌の特徴である。治療にもかかわらず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ことも少なくない。

糸状菌の中には角膜上皮下のごく浅層の実質に局限して病巣を形成するものがある。これらの多くは進行がきわめて緩慢であり, また炎症反応に乏しいために, 遷延性上皮欠損や何らかの角膜沈着物と鑑別しにくいこともある。

2. 酵母菌

1) 分類

真菌のうち, 単細胞性の栄養体であるものを酵母状真菌 (yeast-like fungus: 以下, 酵母菌) と呼ぶ。酵母の外形は球形ないしは楕円形を示し, 直径は 3~4 μm 程度である。感染性角膜炎の起炎菌となり得る酵母菌のほとんどはカンジダ属である。

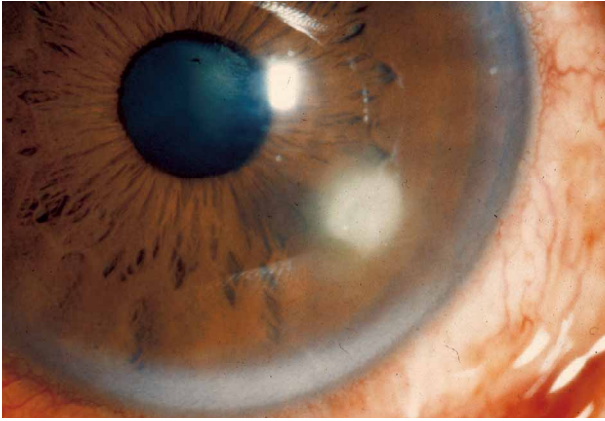


図 36 酵母菌による真菌性角膜炎.

2) 起炎菌

カンジダ属のうち、*Candida albicans* は代表菌種であり、角膜からの検出頻度も高い。最近、比較的病原性の低い *C. albicans* 以外のカンジダ属が起炎菌として多く検出されるようになった。この中には、*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* などが挙げられ、後者 2 つはアゾール系の抗真菌薬に比較的感受性が低い。

3) 発症の背景

カンジダ属は健常人の結膜嚢から数 % 程度の頻度で検出される。さらにコンタクトレンズ装用、抗菌点眼薬およびステロイド点眼の使用は、結膜嚢からの真菌検出率を高めると考えられている。したがって、上記のエピソードがある場合、カンジダが起炎菌である可能性を念頭に置く必要がある。

4) 臨床所見

病巣は境界が鮮明な円形を呈していることが多く(図 36)、角膜実質浅層に局限していることが多い。病巣の角膜実質の融解傾向は強い。細菌感染による病巣と似たところが多く、細菌学的な検査による鑑別が重要である。

III アカントアメーバ角膜炎：病態と病期、基本病変

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るが、近年、コンタクトレンズに関連した感染が増加している。アカントアメーバが感染する条件として、

- ① 角膜上皮の欠損.
- ② アカントアメーバが増殖する際に「栄養源」として必要な細菌の存在.
- ③ ステロイドなどによるアカントアメーバ増殖を阻止する免疫反応の抑制.

などがあり、これらが重なって初めて感染が成立する。

アカントアメーバの感染病理の特徴として、

- ① 栄養体とシストの形態があり、生育条件が悪化する

るとシスト化し、種々の薬物治療に抵抗する。

- ② 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。角膜深層への進展にはさらに時間を要する。

- ③ 感染の進行はきわめて緩徐である。

- ④ 経過中、炎症反応は一貫して高度であり、毛様充血や眼痛が著明である。

などがある。

2. 病期と基本病変

アカントアメーバ角膜炎では、緩徐に病変が進行するため、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、最初に石橋ら⁹⁾により初期—移行期—完成期と、次いで塩田ら¹⁰⁾により初期—成長期—完成期—消退期—瘢痕期と、本症の病期分類が報告されている。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。病期分類の詳細については個々の文献を参照されたい。

1) 初期

一般に感染から 1 か月以内の時期に相当する。

- ① 放射状角膜神経炎(radial keratoneuritis)：輪部から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。

- ② 偽樹枝状角膜炎(p. 473 を参照)。

- ③ 角膜上皮・上皮下混濁(点状、斑状、線状)。

2) 完成期

一般に感染から 1 か月以降の時期に相当する。時に豚脂様角膜後面沈着物、前房蓄膿を伴う。

- ① 輪状浸潤：角膜中央を中心とした横長楕円の形態をとる。上皮欠損を生じて輪状潰瘍となる場合もある。

- ② 円板状浸潤：角膜中央に大きな横長楕円の浮腫と混濁を呈する。上皮欠損を生じて円板状潰瘍となる場合もある。

IV 角膜ヘルペス：病型分類(病態、基本病変)

1. 上皮型角膜ヘルペス

1) 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単純ヘルペスウイルス(HSV)(多くは HSV-1, HSV-2 は少数)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。

2) 基本病変

i) 樹枝状角膜炎

樹枝状病変の先端部が拡大する terminal bulb がみられる。病変部に細胞浸潤がみられる。

ii) 地図状角膜炎

上皮型の重症型で、樹枝状病変が拡大し地図状病変を

示す。病変辺縁に terminal bulb を伴う樹枝状病変がみられる。

iii) 遷延性角膜上皮欠損

ウイルスによる直接的な感染病変ではなく、上皮型病変の二次的病変である。

3) 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¹¹⁾。

i) 確定診断

病巣部からの HSV の分離培養・同定による。

ii) 確定診断

Terminal bulb を持つ樹枝状あるいは地図状角膜炎、または蛍光抗体法によるウイルス抗原の証明による。

iii) 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、polymerase chain reaction (PCR) 法によるウイルス DNA の証明がある。

2. 実質型角膜ヘルペス

1) 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。

2) 基本病変

i) 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～中等大の角膜後面沈着物がみられる。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。

ii) 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。

iii) 栄養障害性潰瘍

ウイルスの直接的な病変ではなく、実質型病変の遷延化による二次的病変である。

3) 診断

以下の諸点を勘案して診断する。確定といえるのは①のみだが、実際には困難である。

- ① 病巣部からのウイルス分離培養・同定。
- ② 上皮型角膜ヘルペスの確実な既往。
- ③ 再発性。
- ④ 角膜知覚低下。
- ⑤ PCR 法によるウイルス DNA の証明。
- ⑥ ウイルスに対する血清抗体価の上昇(必須条件だが、これのみでは診断できない)。

3. 内皮型角膜ヘルペス(角膜内皮炎)

1) 病態

上皮型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(内皮炎)はそのどちらか、なお不明である。

2) 注記

角膜内皮炎は HSV だけでなく、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)やサイトメガロウイルス、ムンプスウイルスなどのウイルスによるもの、特発性の原因不明の場合もある。HSV 以外の原因による内皮炎の臨床所見は、HSV による内皮炎に類似する。

3) 基本病変

- ① 角膜周辺部に生じる角膜実質浮腫と、病巣部および病巣先端部に沿った角膜後面沈着物。
- ② 角膜上皮に樹枝状病変や、実質中に高度の細胞浸潤を認めない。
- ③ 前房に強い炎症を認めない。
- ④ 内皮細胞の高度減少。
- ⑤ 角膜輪部の炎症を伴う眼圧上昇。

4) 診断

- ① 前房からのウイルス分離培養・同定(現実にはきわめて困難である)。
- ② 前房水の PCR によるウイルス DNA の証明。
- ③ 上記の臨床所見。

V 眼部帯状疱疹：眼合併症

1. 病 態

帯状疱疹は VZV による感染症である。VZV の初感染は水痘であり、水痘罹患後にウイルスは三叉神経節、脊髄後根神経節に潜伏する。宿主の免疫能がウイルスの封じ込めに関与しており、免疫能が低下するなどなんらかの要因でウイルスが再活性化した場合、支配領域の皮膚節に有痛性の水疱を発症する。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ている¹²⁾。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)。

急性期は神経節から軸索を下ってきたウイルスによる感染症が主体であるが、皮疹の鎮静化以降にウイルスに対する免疫反応が関与する角膜実質の炎症がみられる場合があり、皮疹消退後の観察も必要である。

皮膚症状は欠くが、角膜炎、虹彩炎など眼部帯状疱疹に特徴的な眼合併症を有し、後記(診断)の基準に従って VZV 感染が証明されるものを zoster sine herpete と呼ぶ。

2. 眼 所 見

眼部帯状疱疹は HSV 感染症と異なり、多彩な眼合併症を生じるのが特徴である(表 5)。ここでは角膜炎を主体に解説する。

1) 偽樹枝状角膜炎

急性期に結膜炎とともに発症する。上皮表層の隆起し

表 5 眼部带状疱疹の眼合併症

眼合併症	病態・病名
三叉神経痛	前駆症状として三叉神経支配領域の皮膚の疼痛，知覚過敏が出現する。3 か月を経過しても神経痛が残存した場合には，疱疹後神経痛と呼ぶ
皮疹	三叉神経第一枝，第二枝領域の発赤，水疱疹，膿疱疹，痂皮を認める
結膜炎	充血，出血，乳頭，濾胞，偽膜などを生じる
強膜炎・上強膜炎	強膜の充血(全周，扇状)，時に結節性隆起を生じる
角膜炎	偽樹枝状角膜炎，びまん性角膜浮腫・内皮炎，多発性角膜上皮浸潤，円板状角膜炎などがみられる
虹彩炎	角膜後面沈着物(微細なもの，豚脂様)，前房中の細胞・フレア，瞳孔縁の結節，虹彩萎縮斑がみられる
緑内障	虹彩炎，線維柱帯炎に伴い眼圧が上昇する
その他(まれな病変)	動眼神経麻痺，全眼筋麻痺，網膜血管炎，視神経炎など



図 37 水痘带状疱疹ウイルスによる偽樹枝状角膜炎。

た病巣であり，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く，terminal bulb が認められないことより，HSV による樹枝状角膜炎とは区別される¹³⁾(図 37)。4～6 日で消退するが，実質炎へと進行することがある。

2) びまん性角膜浮腫・内皮炎

角膜内皮細胞障害によるびまん性の角膜浮腫であり，比較的早期に発症し一過性であることが多い。

3) 多発性角膜上皮浸潤

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であり，周辺角膜にみられることが多い。発症時期は 1 か月以内のこともあるが，それ以降の場合もある。

4) 円板状角膜炎

1～3 か月後に HSV によるものと同様の円板状角膜炎がみられることがある。慢性進行性の場合，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。

5) 強角膜炎

まれに，強膜炎に伴い，強膜病変部と接する輪部角膜

に炎症が波及することがある。角膜には浮腫，浸潤，血管新生がみられ，瞳孔縁まで病変が達すると視力は低下する。

3. 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 法によるウイルス DNA の証明¹⁴⁾などにより行う。

VI サイトメガロウイルス角膜内皮炎

(基本病型・診断)

角膜内皮炎は角膜内皮に特異的な炎症を生じる疾患であり，多くは HSV などの感染によって生じる。進行すると不可逆性の角膜内皮機能不全に至る重症疾患である。近年，アシクロビルによる治療に抵抗性で，原因不明の特発性角膜内皮炎と診断されてきた症例のなかに，サイトメガロウイルス(CMV)による角膜内皮炎があることが報告されている^{15)～18)}。本疾患は新しく認識された疾患概念である。CMV 角膜内皮炎の基本病型と診断について記載する。

1. 病 態

全身的な免疫機能不全のない中高年の男性に多いことが報告されている。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は明らかにされていない。

2. 特徴的所見

① 一般的に角膜内皮炎では角膜後面沈着物(keratic precipitates : KPs)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 KPs あるいはそれに類似した病巣(コイン・リージョン，coin-shaped lesion)を伴う頻度が高いとされる(図 38)。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

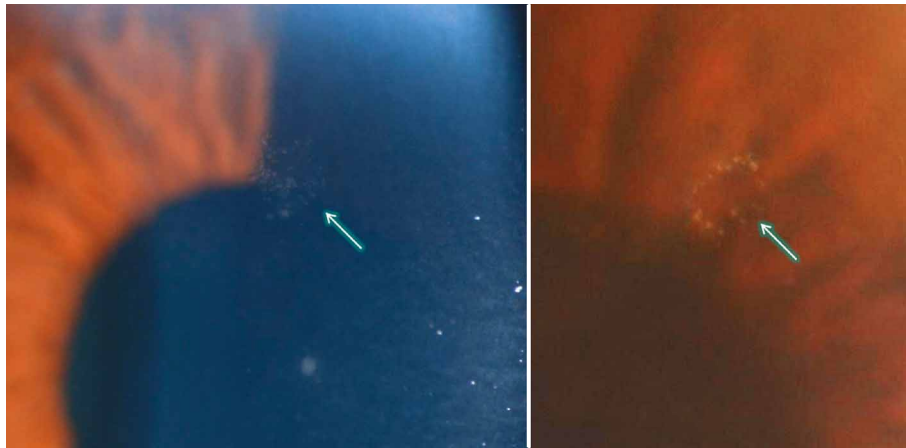


図 38 サイトメガロウイルス (CMV) 角膜内皮炎でみられるコイン・リージョン。
円形に配列する角膜後面沈着物 (KPs) あるいは KPs に類似した病変であり，細隙
灯頭微鏡では，円の内部にも KPs が密集する小判状(左)，あるいは内部は抜けた
環状(右)の病変として観察される。

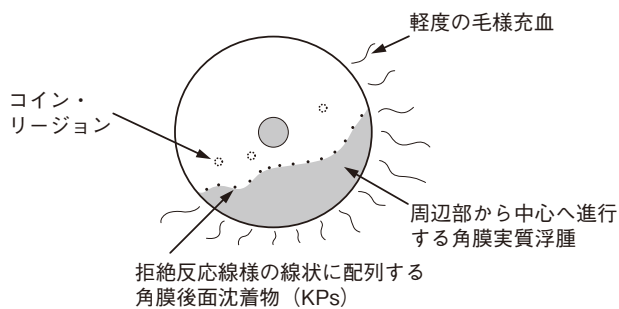


図 39 CMV 角膜内皮炎でみられる特徴的な臨床所見。

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 KPs 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，中央に向かって進行する角膜浮腫を認め，時に rejection line (拒絶反応線) 様の KPs を伴う(図 39)。

- ② 細胞浸潤や血管侵入を伴わない。
- ③ 角膜内皮細胞密度の減少を認め，進行すると角膜内皮機能不全に至る。

- ④ 再発性・慢性虹彩毛様体炎を伴うことが多い。
- ⑤ 眼圧上昇・続発緑内障を伴うことが多い。
- ⑥ 片眼性の症例が多いが，両眼性の場合もある。

3. 診 断

ウイルス分離培養の報告はなく，前房水を用いたウイルス DNA の証明が診断に有用である。PCR 法では，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ため，CMV DNA の証明とともに，HSV DNA および VZV DNA が陰性であることも確認することが必要である。また，抗 CMV 薬治療に対する反応も併せて，総合的に CMV 角膜内皮炎と診断する。

4. 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¹⁶⁾。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し複数回の角膜移植の既往を持つような症例では，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。

第 3 章 感染性角膜炎の治療

感染性角膜炎における薬物治療には、眼科において保険適用のない薬剤を用いる場合もあるが、臨床的には有用性が認められるため、患者に十分な説明を行うとともに、症状に注意しながら可能な薬剤を使用する。

I 細菌性角膜炎

1. 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。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(図 40)。

1) 起炎菌を同定できるまで、あるいは同定できないとき

病巣部から採取した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、ほとんどの症例で感染所見は軽快し、治癒に至る。しかし、検査結果を待つ間にも角膜炎は急速に進行し、また培養しても菌を検出できないことがある。このため、菌を同定する前から治療を開始する。

起炎菌を同定できるまで、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(表 6)。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、セフェム系、アミノグリコシド系から 2 剤の抗菌点眼薬を組み合わせる。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。実際の点眼の選択にあたっては表 7 を参照する。

徹底した治療と迅速な対応をするために、重症例は入院加療が望ましい。

細菌性か真菌性かが不明な場合には、所見が中等度までであればまず細菌性角膜炎の治療を行い、反応しない場合には真菌性角膜炎の治療を考慮する。重症感染症あるいは真菌感染の合併が強く疑われる場合には、抗真菌薬の局所投与と細菌性角膜炎の治療を並行して行う。

2) 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同じか、角膜所見と整合性があるかなどを考慮する。

例えば、病巣部擦過物の塗抹検鏡でグラム陽性球菌を認め、培養検査で黄色ブドウ球菌を検出すれば、黄色ブドウ球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、結膜の常在菌を検出している可能性もある(p.502 の図 45「外眼部常在菌」を参照)。患者背景、発症誘因および角膜所見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と考えて治療を進めていく。

検出された菌が起炎菌と考えられる場合には、薬剤感受性結果を確認する。原則的には感受性のある薬剤を第一選択とするが、初期治療で十分効果が認められている

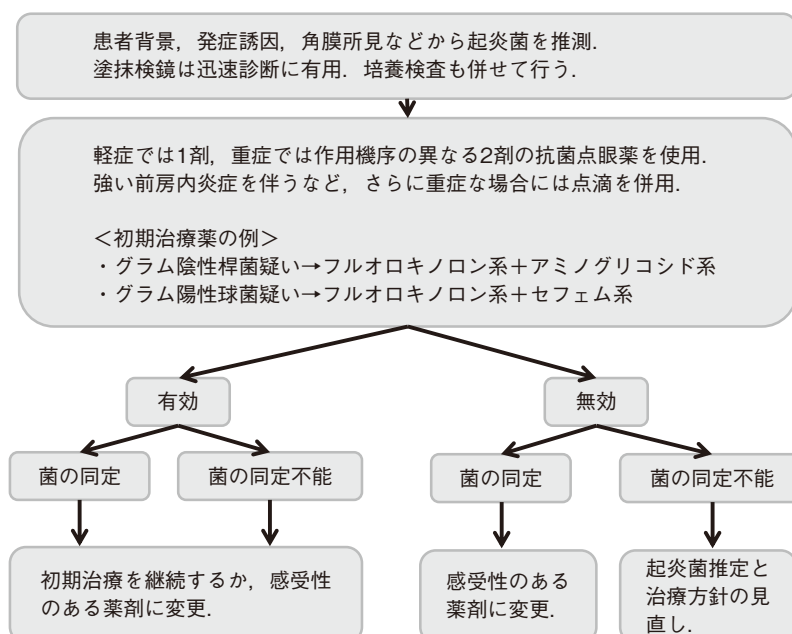


図 40 細菌性角膜炎の治療手順。

表 6 起炎菌の推測に有用な情報

角膜所見 (各原因菌に特徴的な所見の有無)	感染巣の形、深さ、数 角膜融解の程度など
患者背景 (易感染性患者かどうか)	年齢 全身疾患(糖尿病など)
局所要因 (局所免疫不全の有無) (角膜上皮障害の有無)	涙嚢炎、眼瞼異常、結膜疾患 発症までの局所使用薬 角膜疾患
発症誘因	外傷 手術(角膜移植、屈折矯正手術など) コンタクトレンズ装用

表 7 角膜感染症の主な起炎菌と薬剤選択

	ブドウ球菌群	レンサ球菌群	緑膿菌	ブドウ糖非発酵菌群	腸内細菌群
β -ラクタム系	◎	◎	△	△	△
フルオロキノロン系	◎	○	○	△	◎
アミノグリコシド系	○	×	◎	×	◎
マクロライド系	△	◎	△	△	○
テトラサイクリン系	◎	○	×	◎	△

◎：第一選択薬，○：有効，△：菌株により有効，×：無効。

注) 第四世代フルオロキノロン系は緑膿菌に対して効果が弱くなっている。

場合は投薬をそのまま継続することもある。

3) 多剤耐性菌

近年では細菌性角膜炎において、抗菌薬のほとんどに感受性を示さない多剤耐性菌を検出する頻度が増えている。検出される耐性菌としては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が最も多く、そのほかには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、多剤耐性緑膿菌などがある。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、既に使用しており効果が認め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の局所投与を試みてよい。医療用医薬品で軽快しない場合には、以下に記述する自家調整薬を使用する。

4) 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ずることが多く、局所免疫の低下や角膜上皮障害が誘因となる。副腎皮質ステロイド薬(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、角膜炎の発症に係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、コンタクトレンズ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。

また、前房炎症の強い症例では、瞳孔管理のため硫酸アトロピン点眼や散瞳薬点眼を使用する。

2. 薬物療法

1) 医療用医薬品

点眼薬あるいは眼軟膏として処方できる抗菌薬を表8に示す。

フルオロキノロン系は抗菌スペクトルが広いが、レンサ球菌にはやや弱い。ただし、いわゆる第四世代のフルオロキノロン系はレンサ球菌への効果が強くなっている。反面、緑膿菌に対する効果は弱くなっている。 β -ラクタム系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。バンコマイシン眼軟膏は、MRSA、MRSEが起炎菌と診断された感染症に保険適用がある。耐性菌の発現を防ぐため、これを遵守する必要がある。

2) 自家調整薬

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することによって、0.5~1%水溶液を調整して局所投与を行う。眼軟膏の形で自家調整することも可能である。ただし、自家調整薬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。

3. 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。

表 8 抗菌点眼薬と眼軟膏

	薬剤名	商品名
セフェム系	セフメノキシム	ベストロン点眼用 0.5%
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン	リフタマイシン点眼液 0.3%
	トブラマイシン	トブラシン点眼液 0.3%
	ジベカシン	パニマイシン点眼液 0.3%
	フラジオマイシン	点眼・点鼻用リンデロン A 液，ネオメドロール EE 軟膏に含有
マクロライド系	エリスロマイシン	エコリシン点眼液，エコリシン眼軟膏
クロラムフェニコール系	クロラムフェニコール	オフサロン点眼液
フルオロキノロン系	オフロキサシン	タリビッド点眼液 0.3%，タリビッド眼軟膏 0.3%
	ノフロキサシン	ノフロ点眼液 0.3%，バクシダール点眼液 0.3%
	ロメフロキサシン	ロメフロ点眼液 0.3%
	レボフロキサシン	クラビット点眼液 0.5%，クラビット点眼液 1.5%
	トスフロキサシン	トスフロ点眼液 0.3%，オゼックス点眼液 0.3%
	ガチフロキサシン*	ガチフロ点眼液 0.3%
	モキシフロキサシン*	ベガモックス点眼液 0.5%
ポリペプチド系	コリスチン	エコリシン点眼液，オフサロン点眼液に含有
グリコペプチド系	バンコマイシン	バンコマイシン眼軟膏 1%

注) バンコマイシン眼軟膏 1% は MRSA あるいは MRSE が起炎菌と診断された感染症に保険適用がある。

*：第四世代フルオロキノロン系。

1) 局所投与

i) 点眼薬

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 postantibiotic effect (PAE) (後述) 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。涙点プラグ挿入など涙点が閉鎖している症例では、薬剤が眼表面に高濃度で貯留するため、点眼の効果を得やすい反面、薬剤毒性を生ずるリスクが高まる。

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あとで、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う。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関してその効果が弱い¹⁹⁾。これらの薬剤は 2～3 時間ごとの投与で治療効果が期待できると考えられる。セフメノキシム、エリスロマイシン、クロラムフェニコールの点眼薬接触後の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) 眼軟膏

流涙が強い場合や小児などで投薬時に泣く場合などでは、眼軟膏を主体に治療を進める。重症例では頻回点眼に加えて、就寝前に眼軟膏を使用する。

iii) 結膜下注射

重症感染症、点眼のコンプライアンスが悪いときなどに行うが、点眼薬による治療が有効である場合には特に必要としない。

2) 全身投与

i) 点滴

起炎菌が不明で感染所見が重篤な場合には、抗菌スペクトルの広いセフェム系の点滴を開始する。起炎菌が判明すれば、薬剤感受性試験結果に基づき有効な抗菌薬を点滴投与する。

ii) 内服

細菌性角膜炎の治療において、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。治療後の再燃予防のため、あるいは何らかの理由で点滴や静脈注射の困難な症例において、局所投与に加えて併用する。ただし、細菌性眼瞼炎の合併を伴う場合には、セフェム系やテトラサイクリン系の内服が有用である。

4. 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。特にアミノグリコシド系は角膜上皮障害を生じやすい。

抗菌薬の全身投与では、投与開始前に肝・腎機能を評価し、投与中も定期的に血液検査を行う。

5. 治療効果が乏しいとき

1) 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(図 40)。また、細菌ではなく真菌による感染の可能性も考慮する。

2) 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く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を生じる。MRSA 角膜炎は日和見感染として発症し、カンジダによる真菌性角膜炎を併発することがある。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。

3) 患者のコンプライアンス

感染性角膜炎の治療は頻回点眼が必要であるが、患者のコンプライア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、処方どおりに正しく点眼しているかどうかをチェックする。

6. そ の 他

1) 消炎のための治療

細菌性角膜炎の治療でステロイドを使用することの可否については、意見が分かるところである。細菌性角膜炎の治療経過において、慎重にステロイドを使用すると瘢痕形成を抑制することができると考えられている。正確な所見を把握できる場合、あるいは起炎菌と薬剤感受性が判明しており、順調に快方に向かっていくときにはステロイドを使用してもよい。ただし、少量のステロイドを内服投与するか(具体的には、プレドニゾロンを 10 mg/日程度)、低濃度ステロイドの局所使用にとどめる。硫酸アトロピンを点眼すると消炎に有用である。非ステロイド性抗炎症薬や角膜保護薬はあまり有用ではない。

2) 角膜穿孔に至った場合

重篤な細菌性角膜炎で角膜穿孔を生じた場合には、内服による眼圧下降を図り、安静を保って感染症治療を続ける。やむを得ない場合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考慮する。

II 真菌性角膜炎

1. 薬物治療

眼科領域で使用される抗真菌薬には、ポリエン系、アゾール系、カンディン系、ピリミジン系の 4 つがある。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の形で臨床に用いられる。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。また、疾患の重篤性から、投与可能な薬剤を総動員することが望ましく、全身状態と薬剤の副作用に注意し

ながら、複数の薬剤を複数のルート(点眼、結膜下注射、全身投与)で使用するのが基本的な戦略である。本症が疑われた場合には、入院下に集中的な医療を行うことが推奨される。

1) 抗真菌薬の系統

i) ポリエン系

真菌細胞膜を直接障害して殺真菌的效果を発揮する。ピマリシンのほか、アムホテリシン B が含まれる。副作用が強いため投与法は局所に限られるが、フザリウム属に対する第一選択薬である。1% ピマリシン眼軟膏あるいは 5% 点眼薬の 1 日 6~8 回(眼軟膏製剤の方が眼刺激は少ない)、あるいはアムホテリシン B 0.05~0.2% 液を 1 時間間隔で使用する。

ii) 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、静真菌的效果を発揮する。薬剤の選択性が高いため、全身投与、大量投与が可能であり、臨床的に使いやすい。一般にアゾール系はカンジダ属にきわめて有効であり、ミコナゾールやイトラコナゾールはフザリウム属以外の糸状菌にも効果を示す。さらにポリコナゾールはフザリウム属にも効果が期待できる。

点眼として使用する場合には、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% 液を 1 時間ごとに行う。フルコナゾール 0.2% 液やミコナゾール 0.1% 液の結膜下注射は重症例に対して有用で、1 日 2 回まで可能である。ポリコナゾールは、フザリウム属を含めてこれまで抗真菌薬に抵抗性であった真菌に対する有効性を示す報告があり、高い濃度で点眼できる利点があるが、その分、副作用にも注意が必要である。全身投与として、① イトラコナゾール 1 回 50~100 mg を 1 日 1 回経口投与、② ポリコナゾール 初日 6 mg/kg, 2 日目以降 3~4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注、または初日 300(上限 400)mg, 2 日目以降 150 または 200(上限 300)mg を 1 日 2 回内服、③ フルコナゾール(あるいはホスフルコナゾール)1 回 200~400 mg を 1 日 1 回点滴静注または内服、④ ミコナゾール 1 回 200~400 mg を 1 日 2~3 回点滴静注、などを併用する。

iii) キンゲン系

真菌の細胞壁の主要成分である β -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 0.1~0.25% ミカファンギンナトリウム液を 1 時間ごとに使用するが、細胞毒性が低いため、結膜下注射や全身投与も可能である。カンジダ属をはじめ、フザリウム属を除く糸状菌にも広く効果を示すが、分子量が大きいため大量投与が必要であり、点眼液の角膜移行が悪いという難点がある。

iv) ピリミジン系

フルシトシンがこれに含まれる。真菌の DNA 合成を抑制することにより抗真菌効果を発揮するが、耐性化し

やすいほか、内服でしか投与できないため、最近では使用されることは少ない。

2) 菌種による投与戦略

酵母菌(カンジダ属)、フザリウム属、フザリウム属以外の糸状菌に分けて考えるのが実践的である。

i) 酵母菌の場合

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勧められる。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。

ii) 糸状菌の場合

フザリウム属を含む糸状菌にはポリエン系が第一選択である。フザリウム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、当初から点眼製剤として存在するピマリシンを加えた処方应考虑すべきである。自家調整が必要であるが、ポリコナゾールも効果が期待できる。

フザリウム属以外の糸状菌については、アゾール系のミコナゾールおよびミカファンギンナトリウムの点眼にイトラコナゾール内服を加えた処方に対応できる場合もある。

3) 薬剤の副作用とその対策

全身的には、悪心・嘔吐などの消化器症状(特にミコナゾールで高率)、肝・腎機能障害や血管炎があり、ポリコナゾールでは一過性の羞明・色視症・色覚異常・視力障害がある。眼局所では、頻回点眼に伴う角膜上皮障害、濾胞性結膜炎、眼瞼炎などがある。

肝・腎機能障害については、週 1~2 回の頻度で血液検査を行い、異常をチェックする。点滴に伴う血管炎がみられた場合には、1 日あたりの点滴静注の回数を減らすか、内服へ切り替える。角膜上皮障害が出現したときには、点眼回数を減らすか希釈して用いるなどの工夫を行う。ピマリシン点眼で眼刺激症状・充血・角膜上皮障害などの副作用がみられた場合には、ピマリシン眼軟膏や他の抗真菌薬への変更も考慮する。

2. 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、角膜の菲薄化があ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。アルテルナリア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。

3. 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。そこで、“改善”というよりも、むしろ“悪化なし”であれば

治療効果があると考え、焦らずにじっくりと効果を判断すべきである。上皮欠損面積の消長、病巣(膿瘍)の大きさ、前房蓄膿や角膜浮腫などの炎症反応の程度に着目して、少なくとも 1 週間は同じ治療を継続し、その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施行し、処方を見直すことも一つの方法である。

III アカントアメーバ角膜炎

1. 治療方針

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、本症の治療は大変困難である。

したがって治療には、少しでも効果があると考えられる方法を組み合わせて行うのが現実的であるが、診断が確定していない症例では、薬剤の副作用の問題などで、長期投与を続けることが困難な場合も多い。治療を成功させるためには、診断を確定させることが何よりも重要である。以下に、効果があるとされる病巣搔爬、局所治療、全身治療について述べる。

1) 病巣搔爬(角膜搔爬)

アカントアメーバに対して、現時点で最も効果がある治療法は角膜病巣部の搔爬である。これはアカントアメーバ角膜炎のどの時期でも効果がある。特に初期においては、アカントアメーバが角膜上皮内で増殖していると考えられるため、理想的な方法でもある。角膜上皮はいくら除去してもすぐに再生され、実質には混濁を残さない。しかし、躊躇していると実質内に寄生を始め、除去するのが困難となり、たとえ治癒してもかなりの混濁を残すこととなる。搔爬のメリットを列挙する。

- ① 搔爬されたものを検鏡することで診断ができる。
- ② 直接アカントアメーバを除去することで治療効果がある。
- ③ 角膜表面の老廃物を除去し薬剤の浸透をよくする。
- ④ 継続的に搔爬物内のアカントアメーバを観察することで、治療効果の判定ができる。

実際には開瞼器をかけ、表面麻酔を行い、顕微鏡で観察しながら行う。初期では中央部を中心に角膜上皮全層を搔爬する。アカントアメーバが寄生している場合には、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。それ以降の完成期に至るまでの病期では残っている上皮や融解した実質などを含めて、病巣部の 1~2 周り大きく搔爬するように心掛ける。搔爬は、上皮の再生具合などをみながら週に 2~3 回行い、角膜病変の治り具合なども考慮して回数を加減していく。

2) 局所投与

角膜搔爬の次に効果があるのは点眼薬による治療である。初期のアカントアメーバ角膜炎で点眼薬治療のみで治癒した症例の報告もある。アカントアメーバに特異的

表 9 アカントアメーバに点眼で効果があるとされている薬剤

薬剤	系統	濃度	刺激	入手	備考
フルコナゾール	トリアゾール系抗真菌薬	0.2%	(-)	○	点滴静注用をそのまま使用
ミコナゾール	イミダゾール系抗真菌薬	0.05~0.1%	(+)	○	点滴静注用を希釈して使用
ピマリシン	ポリエン系抗真菌薬	点眼 5% 軟膏 1%	(++)	◎	唯一の眼科用製剤
プロパミディン・イセチオネイト (propamidine isethionate)	抗原虫薬	0.1%	(+)	△	イギリスでプロレン®として市販されているものを個人輸入する
グルコン酸クロルヘキシジン	ビグアナイド系消毒薬	0.02~0.05%	(-)	○	マスキン®, ステリクロン®W 液などの市販品を使用
ポリヘキサメチレン・ビグアナイド (PHMB: polyhexamethylene biguanide)	ビグアナイド系消毒薬	0.02%	(+)	△	プールの消毒薬を使用

なものではなく、他の病原体に対して発売されているものを使用している。現在入手可能で、効果があるとされている点眼薬を表 9 に示す。これらの中から 2~3 種類を組み合わせ点眼するが、その際には副作用が少なく、使用経験のあるものを選ぶとよい。具体例を挙げると、フルコナゾール、ミコナゾール、グルコン酸クロルヘキシジン、プロパミディン・イセチオネイト（プロレン®）の中から病状により 2~3 種類を選択して、当初は 30 分間隔で順次点眼する。この投与間隔は病状が改善するに従って延ばしていく。改善がみられ点眼を中止するときには、副作用が強いものから中止する。

3) 全身投与

フルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギンナトリウム、フルシトシンなどの抗真菌薬は効果があるとされているが、全身投与では副作用が最も問題となる。しかも全身投与でどの程度の効果があるのかははっきりしない点もあるため、副作用が強ければ中止する。

2. 三者併用療法(病巣搔爬, 点眼薬, 全身投与)

上述した 3 種類の治療法を組み合わせたものが三者併用療法で、現時点ではアカントアメーバ角膜炎に対して最も効果がある。アカントアメーバ角膜炎と確定診断された場合、当初は週 2~3 回の病巣搔爬を行い、グルコン酸クロルヘキシジン、ミコナゾール(あるいはプロパミディン・イセチオネイト)、フルコナゾールを起きてから寝るまで 30 分ごとに点眼する。さらにイトラコナゾールを 150~200 mg (3~4 錠)、1 日 1 回朝食後 30 分で内服させる。これを行いながら病状をみて搔爬回数、点眼薬の種類と回数、内服量の加減を行う。

IV 角膜ヘルペス

1. 上皮型

アシクロビル(ゾビラックス®)眼軟膏(5 回/日)の投与が原則である。混合感染予防の目的で抗菌点眼薬を併用してもよい。投与期間は最長 3 週間を原則とし、上皮型の再発防止を目的とした継続投与は行うべきではない。

2. 実質型

1) 治療の原則

- ① ステロイド点眼により免疫反応を抑制する。
- ② 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、経過中に上皮型を発症することもある。
- ③ 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。

2) 具体的な実質型治療のポイント

- ① 重症例ではリン酸ベタメタゾン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。
- ② ステロイド点眼は状態をみながら月単位でゆっくりと減らしていく。
- ③ 重症の場合(角膜ぶどう膜炎や壊死性角膜炎など)や上皮欠損を伴っている場合は内服を使用する場合がある。
- ④ 必ずアシクロビル眼軟膏を併用する(5 回投与する必要はなく、回数はステロイド点眼の使用回数と同じかあるいはそれより少ない回数でよい)。上皮型と異なり、アシクロビル眼軟膏の使用がどうしても長期化するが、これはステロイド漸減療法を行う限り致し方ない。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。

3. 内皮型

その病態については一定の見解を得られていないが、内皮型は実質型に準じて治療すると考えておくとよい。

4. 副作用

1) 種類

- ① 下方中心の点状表層角膜症(28.6%)²⁰⁾。
- ② 下方の結膜上皮欠損。

表 10 眼部帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の全身投与

重症	アシクロビル	点滴静注	5 mg/kg/回, 1 日 3 回, 8 時間ごとに 1 時間以上かけて 7 日間
中等症	バラシクロビル塩酸塩	内服	1,000 mg/回, 1 日 3 回, 7 日間
	ファムシクロビル	内服	500 mg/回, 1 日 3 回, 7 日間

③ 眼瞼結膜炎.

2) 対策

- ① 軽度の場合：そのまま，あるいは減量(回数減少)して継続可能.
- ② 重度の場合：バラシクロビル塩酸塩内服 (1,000 mg, 分 2) への変更(ただし保険適用は単純疱疹にはあるが，角膜ヘルペスにはないことに留意が必要).
- ③ アシクロビルが効かない場合は，角膜を専門とする医師に紹介することが推奨される.

V 眼部帯状疱疹

1. 治療方針

発症早期からの抗ウイルス薬の全身投与と，眼合併症の種類と重症度に応じた適切なステロイド点眼が有用である．また，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．

現在，本邦で水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) に対して処方可能な抗ウイルス作用を有する薬剤はアシクロビルとペンシクロビルであるが，単純ヘルペスウイルス (HSV) に比べ VZV に対する抗ウイルス効果は低い．アシクロビルは眼軟膏で投与した場合，角膜から前房内への移行は速やかであるが，角膜炎のみならず眼局所に多彩な病変を呈する眼部帯状疱疹は全身投与の方が十分な薬剤の移行が期待できる．また VZV に対する抗ウイルス効果を期待した場合，高い血中濃度を得るためには，点滴静注による全身投与が最も確実である．経口投与としては，消化管からの吸収率が改善されたアシクロビルやペン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やファムシクロビルが用いられている．

2. 抗ウイルス薬の全身投与

発症早期から重症度に応じた点滴，内服による全身投与を行う．投与法は，皮疹の範囲や部位(鼻尖を含むか否か)などの重症度，宿主の免疫抑制状態(高齢者，基礎疾患)に応じて選択する．

重症例ではアシクロビルの点滴静注を行い，中等症にはバラシクロビル塩酸塩の内服²¹⁾，またはファムシクロビルの内服²²⁾を選択する(表 10)．十分に抗ウイルス作用を発揮させるためには，用法・用量を確実に守る．三叉神経第 1 枝領域の VZV は，全身の神経支配領域に比べ範囲は狭いが，眼合併症を伴う危険があることから，重症例に準じた治療を選択することが望ましい²³⁾．

3. 抗ウイルス薬全身投与の注意点

アシクロビルやペンシクロビルは，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 eGFR (推算腎糸球体濾過値) などに基づいて適切に減量投与することが，精神神経症状や急性腎不全などの副作用を回避するために必要である．

4. 眼局所の治療

眼周囲の皮疹以外に眼所見を認めない場合で，既にアシクロビルの全身投与が行われていれば，抗ウイルス薬による積極的な眼科的治療は必ずしも必要ではない．鼻尖，鼻背に皮疹を伴っている場合，皮疹が睫毛の内側および角膜上皮に接する場合には，アシクロビル眼軟膏を併用する．

偽樹枝状角膜炎には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 による角膜実質炎に比べ，高濃度のステロイド点眼が必要になる場合が多い．偽樹枝状角膜炎の病巣部の上皮細胞にはウイルス抗原が発現しているが，角膜実質炎や併発している虹彩炎，強膜炎の治療のためにステロイド点眼を用いても，上皮性病変が増悪することはない．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を残す場合もある．したがって，眼部帯状疱疹の角膜合併症には，上皮性病変を伴っていてもステロイド点眼を適切に用いて速やかな消炎を図ることが重要である．まれに皮疹が消失後，時間を経てから角膜炎の再燃がみられる場合があるが，短期間のステロイド点眼による治療で症状は軽快する．

VI 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，アカントアメーバなどがある．原因によってそれぞれ病態が異なり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は表層角膜切除，

治療的角膜移植などがある。また、原因のいかんにかかわらず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, 全層角膜移植)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、病巣搔爬で治療効果が不確実の場合、病巣部を病原体ごと除去してしまう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。感染巣ぎりぎりでの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、病変が鎮静化したら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。新鮮角膜で行う場合は、術後に感染が再燃していないことを確認後、ステロイド点眼を使用して炎症を抑える必要がある。

Appendix

I ファンギフローラ Y[®]染色

1. 方 法

ファンギフローラ Y[®]は、A 液(変性ヘマトキシリン)と B 液(スチルベンジルスルホン酸系蛍光染料と共染防止剤)から構成されている。

- ① 角膜生検材料をスライドガラスに付着させ、乾燥。
- ② エタノールを滴下し、乾燥。
- ③ A 液を滴下し、一面に広げ約 2 分間染色。
- ④ 流水で 30 秒間洗浄。
- ⑤ B 液を試料上に滴下し、5 分染色。
- ⑥ 水道水に約 20 回出し入れして洗浄。乾燥すれば⑨に準じてただちに検鏡判定可能である。
- 封入する場合、以下の処理を行う。
- ⑦ 100% エタノールに 2 回入れて脱水。
- ⑧ キシレンで透徹、封入。
- ⑨ 励起波長 395~425 nm (V 励起法)、または 330~380 nm (UV 励起法)の観察光を持つ蛍光顕微鏡で観察(400 倍および油浸 1,000 倍)。

2. 結果の判定

菌糸、酵母菌(図 41)、アカントアメーバのシスト(図 42)にそれぞれ相当する形態を持った青緑色蛍光像が、切除組織内に浸潤している病像を認めた場合に、陽性と判定する。陽性像あるいは陽性菌糸の形態および大きさは、菌種の推定のため重要である。起炎菌診断には臨床所見、経過、培養結果を併せて評価することが望ましい。

3. 利 点

- ① 感度が高く、真菌の菌糸およびアカントアメーバのシストを明瞭に検出することができる²⁴⁾。
- ② 染色操作後においても、菌体および切除組織の形態的特徴は良好に保存される²⁵⁾。
- ③ 通常の透過光によるヘマトキシリン染色像の観察と蛍光による観察の併施により、詳細な病理像の観察が可能である。
- ④ 採取後時間が経過した試料においても染色性は低下せず、染色後の試料の保存性(1 年以上)、発色性も良好である。

4. 注 意 点

- ① 試料は、27 ゲージ針などを用い、病巣部をごく少量一塊として採取することが望ましい。擦過塗抹標本は、角膜への浸潤性の判定が困難であるため推奨されない。
- ② セルロース性挟雑物は蛍光像として染色される。このため、標本採取時には綿棒などセルロースを含んだ器具は使用しない。
- ③ 細胞の融解が著しい場合、共染像を認める場合が

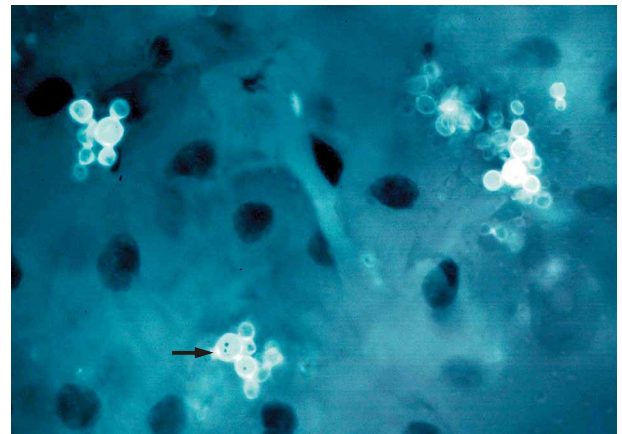


図 41 酵母菌のファンギフローラ Y[®]染色像(×1,000).
→: 酵母様真菌.



図 42 アカントアメーバのファンギフローラ Y[®]染色像(×1,000).

ある。

- ④ 抗真菌薬の使用により真菌形態が徐々に破壊され、切除標本から陽性像が検出されなくなる場合がある。このため、治療開始後採取した標本の染色結果の解釈には十分な注意が必要である。
- ⑤ 酵母菌であっても感染病巣部では菌糸状(仮性菌糸)に観察されることが多い(図 43)。

II 蛍光抗体法(HSV, VZV)

1. 単純ヘルペスウイルス(HSV)

1) 方法

ヘルペス(1・2 型)FA 試薬「生研」(デンカ生研、東京)を用いた場合を以下に示す。

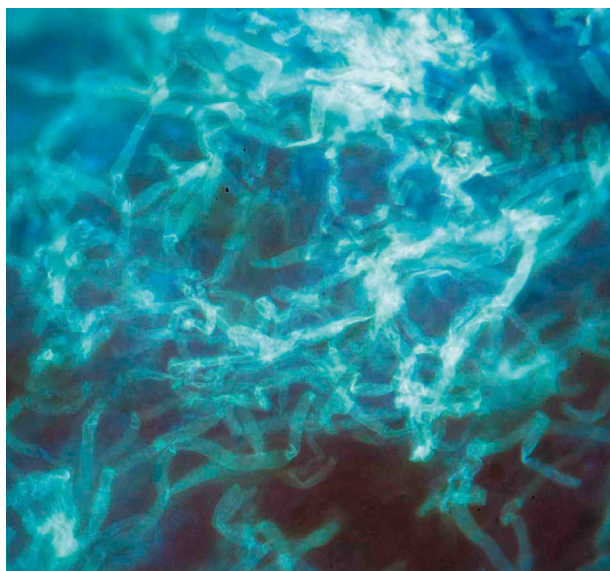


図 43 菌糸状に観察された酵母菌のファンギフローラ Y[®]染色像(×1,000).

- ① 角膜上皮擦過物(角膜生検材料)を無蛍光スライドガラスに塗抹し、冷風で乾燥.
- ② アセトンに 10 分間浸し、固定.
- ③ 蛍光(fluorescein isothiocyanate : FITC)標識抗 HSV-1 あるいは HSV-2 モノクローナル抗体(対比染色用のエバンスブルー含有)を試料上に滴下.
- ④ 湿潤箱に入れ、37℃で 15 分間反応させる.
- ⑤ 精製水で洗浄し、冷風で乾燥.
- ⑥ 封入液(グリセリンとリン酸緩衝液を 9:1 の割合で混和したもの)で封入.
- ⑦ 励起波長 525 nm をピークとする観察光(B 励起法)を持つ蛍光顕微鏡で観察.

2) 結果の判定

緑色の特異蛍光を発する HSV 感染細胞を認めれば陽性と判断できる(図 44). HSV 非感染細胞は赤色に染色される.

3) 利点

蛍光抗体法はウイルス分離に比べ、迅速に結果が得られる. また、感度、特異性ともに高い. モノクローナル抗体を利用し、HSV 抗原の型別確認ができる.

4) 注意点

偽蛍光や偽発色があるため、陽性対照、陰性対照を同時に用いる必要がある. 蛍光は時間とともに褪色するため、検鏡は速やかに行う.

2. 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)

眼部帯状疱疹眼局所からの検体採取およびウイルス分離が難しいため、皮膚の水疱内容の蛍光抗体法によるウイルス抗原の証明が診断に用いられている. 水疱内容を注射器で吸引し、スライドガラスに滴下したものを塗抹・乾燥し、固定後 FITC 標識抗 VZV モノクローナル抗体(VZV-FA「生研」)を用いる. 眼局所からは、偽樹枝

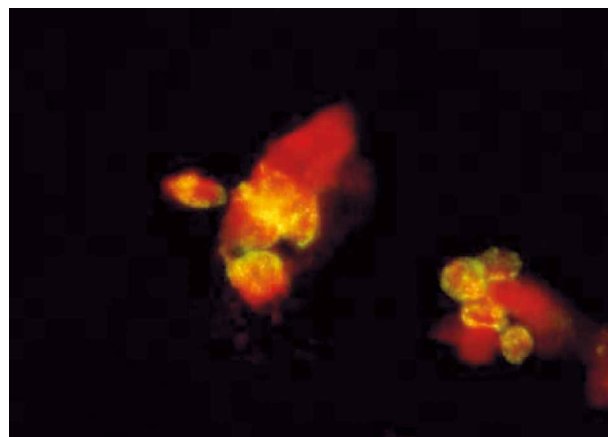


図 44 樹枝状角膜炎病巣擦過物の抗 HSV 蛍光標識抗体による染色標本の蛍光顕微鏡写真.

状角膜炎が発症したときのみ検体が採取可能であるが、検体量が少ないため、採取法に工夫が必要となる. Impression cytology から得られた検体に対し、VZV のモノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法も有用である²⁶⁾.

Ⅲ 免疫クロマトグラフィ法(HSV)

1) 方法

チェックメイト[®]ヘルペス アイ(わかもと製薬、東京)を用いた場合を以下に示す.

- ① 綿棒で採取した角膜上皮擦過物(角膜生検材料)をキット付属の検体抽出液に添加し、抽出.
- ② 反応シートに 3 滴(150 μl 相当)滴下し、15~30℃にて 15 分静置後に判定部を目視観察し、判定.

2) 結果の判定

判定部 C と S の両方に赤紫色のラインが出た場合を陽性、C のみにラインが出た場合を陰性.

3) 利点

特定の機器や技術を必要とせず、他のいずれの HSV 検査〔ウイルス分離、蛍光抗体法、polymerase chain reaction (PCR) 法〕よりも簡便・迅速に結果が得られる. モノクローナル抗体を利用し特異性が 100% である.

4) 注意点

陰性の場合でも HSV 感染を否定することはできない. 検査の精度を上げるためには角膜上皮細胞をできるだけ多く採取するために角膜擦過をしっかりと行う必要がある.

Ⅳ 細菌培養・感受性検査

1. 細菌検査依頼時の注意事項とは

角膜炎の起炎菌として一般細菌を標的とする場合には、臨床診断より疑われる目的対象菌群を明記し、検査室に伝える. 検査室ではその情報に基づいて選択培地を適時追加することにより、目的菌の検出時間および検出率を高めることが可能となる. 特にメチシリン耐性黄色

ブドウ球菌(MRSA)、緑膿菌、バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci: VRE)の検出用には、他の雑菌の発育を抑制し、目的菌を選択的に増殖させる選択分離培地を追加する。

また、培養検査では材料を 3～5 枚の培地に塗布するため採取材料が極端に少ない場合は、目標とする菌群や耐性菌に優先順位を付記するのも、検出率を高める工夫となる。

2. 一般細菌の培養方法

一般細菌の検出を目的とする場合、検査室では①血液寒天培地：主に溶連菌用、②チョコレート寒天培地：ヘモフィルス用、③デソキシコレート培地(DHL)またはマッコンキー培地：腸内細菌・ブドウ糖非発酵菌用、以上の 3 種類の培地を基本的に使用する。さらに、臨床コメントに応じて、④サブロー寒天培地：真菌用、⑤MSEY(マンニト食塩卵黄加培地)：黄色ブドウ球菌用、⑥MRSA スクリーン培地：MRSA 迅速検出用、⑦NAC(nalidixic acid cetrime agar)：緑膿菌用、⑧バンコマイシン添加エンテロコッカセル培地：VRE 用などの選択培地を加える。

角膜由来材料を上記の培地に画線培養後、①、②の培地は 5～10%、35℃炭酸ガス(CO₂)培養器へ、③、⑤～⑧の培地は通常の 35℃培養器(non-CO₂)へ、④の培地は 25℃培養器(non-CO₂)へ入れ、24～48 時間培養し適時観察する。

3. 起炎菌が検出されるまでの時間

自施設に検査室がある場合の菌種同定と薬剤感受性検査に要するおよその時間を表 11 に示す。緑膿菌や MRSA などの一般細菌では通常 1 日、カンジダ属で 1～2 日、嫌気性菌では 2～3 日で発育集落が得られる。治療効果判定を急ぐ患者では、直接検査室に培養結果を問い合わせることにより推定菌種の一次報告が得られる。また、糸状菌は初代分離に 2～4 週間を必要とする株もまれではない。

4. 検査結果の解釈

1) 起炎菌の判断

外眼部には図 45 に示すように多くの常在菌が存在する。このため検査結果より起炎菌を判断する場合は、

① 塗抹検鏡結果と同定菌種名の比較。

② 局所の炎症像の特徴。

③ 同定菌種名と薬剤治療効果。

などを考慮し決定する。

2) 薬剤感受性試験結果の解釈

日本国内の多くの検査室(検査会社)は、Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)により推奨されている CLSI 標準法に準拠して感受性試験を実施している。具体的には、微量液体希釈法とディスク拡散法のいずれかが用いられている。

表 11 細菌の塗抹、同定、感受性試験に要するおよその日数

	塗抹検査	菌発育	最終同定	薬剤感受性結果
一般細菌	15 分以内	1 日	2～3 日	3～4 日
嫌気性菌	15 分以内	2～3 日	5～7 日	5～7 日

i) 微量液体希釈法(CLSI: M100-S21)

ミューラーヒントン培地に良好に発育する菌については、96 穴のマイクロプレートを用いた微量液体希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、さらに CLSI の判定カテゴリー(下記 iv)参照)も併せて報告する。

ii) ディスク拡散法(CLSI: M100-S21)

栄養要求性の厳しい特殊な菌(ストレプトコッカス属、ヘモフィルス属など)については、微量液体希釈法による感受性試験の実施が困難であるため、手法であるディスク拡散法により阻止円直径を判定し、判定カテゴリーに準じて報告する。なお、薬剤ディスクは CLSI 標準法に準拠した市販ディスクを使用する。

iii) β-ラクタマーゼ試験

Haemophilus influenzae, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella(Branhamella) catarrhalis* および嫌気性グラム陰性桿菌については β-ラクタマーゼ試験を実施する。コロニーから直接実施する本試験で陽性ならば、感受性結果を待たずにペニシリン系の薬剤は使用できないと判断する。

iv) 判定カテゴリーとは

感受性結果は、MIC 値または阻止円直径から血中有効濃度に基づく臨床有用性を考慮し、表 12 に示したように S: 感受性, I: 中間, R: 耐性と判定される。感染性角膜炎の起炎菌が感受性判定で「S」と判定された場合は、その点眼薬による治療効果が期待できる。一方、「R」と判定された場合はその解釈が難しく、点眼薬が血中有効濃度よりはるかに高濃度で調整されているために効果がある場合もあるので、実際に臨床的に使用して効果が認められている場合は「R」と判定されたことを根拠に当薬剤を中止・変更する必要はない。一方、たとえ PAE(postantibiotic effect)の高い薬剤であっても角膜表面では起炎菌と薬剤との十分な接触時間が確保されないため、治療効果はさほど期待できないとの意見もあり、「R」と判定された薬剤をわざわざ新たに開始することは、ほかに方法がない場合を除いては避けた方がよい。現に Wilhelmus らは 0.3% シプロフロキサシン塩酸塩点眼薬による角膜炎治療効果と起炎菌の感受性結果との関係性を評価し、MIC が 1.0 μg/ml 以上を示す症例では半数で治療効果が得られなかったと報告している²⁷⁾が、逆に半数では効果があったということでもあり、この辺の解釈の難しさを示している。

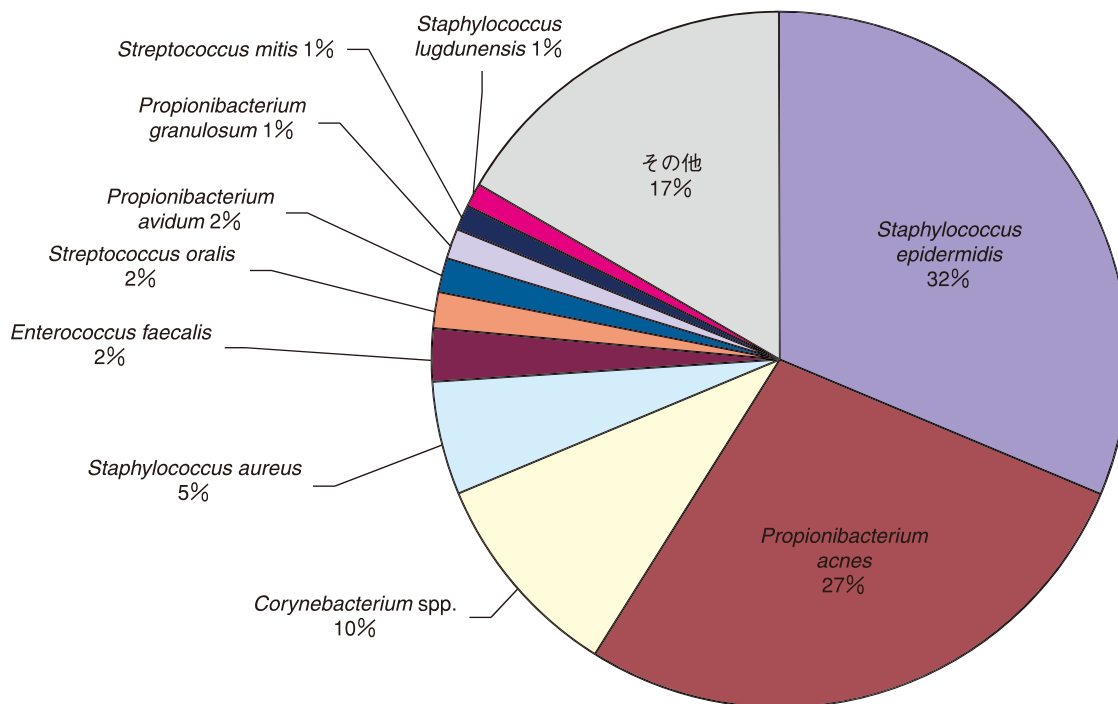


図 45 外眼部常在菌.

日本眼感染症学会の術前滅菌法に関する多施設共同研究において 60 歳以上の白内障術前患者の結膜から分離された細菌の内訳.

表 12 薬剤感受性試験結果の解釈 (CLSI 法)

感受性 S : susceptible	推奨される抗菌薬の投与量で臨床的有効性が期待できる
中間 I : intermediate	通常投与量では効果が低い(大量投与が必要). 抗菌薬移行性の良好な部位の感染症の場合には効果が期待される
耐性 R : resistant	臨床的有効性は期待できない
対象 (N/A, N/R)	治療薬として使用できない(適応外, 対象外)

v) 感受性スペクトル

感染性角膜炎患者の日常診療に際しては、主に臨床所見に基づき点眼薬を選択するが、推定起炎菌と用いる点眼薬の抗菌スペクトルは正しく認識しておく必要がある。また PAE を考慮した点眼薬の使用も重要である。治療効果は、外来患者では 2~3 日で判定し、適時点眼薬を変更する。抗菌力の強いフルオロキノロン系およびアミノグリコシド系抗菌薬の長期使用(1 週間以上)は真菌および腸球菌などの菌交代現象を誘発するため、全科的には避けるべきとされているが、なるべく混濁の少ない治療を目指す眼科においては感染性角膜炎に対する抗菌点眼薬治療を 1 週間で止めることは難しく、臨床経過をみながら薬剤の中止時期を決めていくことになるが、漫然とした長期使用がないように注意すべきである。

V 真菌培養・感受性検査

1. 方 法

① 点眼麻酔後、開瞼器をかける。

- ② 円刃刀またはゴルフ刀などでサンプルを採取する。
- ③ 培地シャーレの中心部に円刃刀を突き立てて直接接種する。
- ④ 得られたサンプルは培養とともに塗抹検鏡に供する。
- ⑤ 室温および 37℃ で培養する。
- ⑥ 培養した真菌はスライドカルチャーにて菌種を同定する。
- ⑦ 感受性検査キットを用い薬剤感受性検査を行う。

2. 結果の判定

1) 真菌培養

接種場所に一致して菌が生えてきた場合には病変部から分離されてきたと判断できるが、その他の部位に生えてきた場合には contamination と判断する。確定診断では、塗抹検鏡で角膜実質に真菌が感染していることが重要である。培養のみ陽性であるときには contamination の可能性があることに注意して判定する。塗抹検鏡と培養結果が一致したときには信頼性が高い。また、糸状菌

と酵母菌では、臨床所見に差がある²⁸⁾。糸状菌の中でも菌種によって病原性に差があり、角膜潰瘍の重症度や進行に差がある。したがって、臨床所見から培養結果をある程度推測することができ、臨床所見を踏まえて総合的に判断する。

2) スライドカルチャー

ガラスシャーレ、V 字型ガラス管、スライドガラス、カバーガラスを乾熱滅菌しておく。真菌培養用の平板寒天培地を滅菌メスで約 10 mm 幅の格子状に切り出す。そしてスライドガラス上に一片を置き、寒天培地の 4 辺に培養真菌を白金耳で接種し、カバーガラスで覆う。ガラスシャーレ内の V 字ガラス管の上にスライドガラスを置き、最後に少量の滅菌水をシャーレ内に注ぎ、真菌が生えた至適温度で培養する。真菌の発育状態を観察し、適当な時期にカバーガラスをピンセットでゆっくり剥がす。別のスライドガラス上にラクトフェノール・コトンプルーを滴下し、その上に菌糸が付着している面を下にして静かに置く。残ったスライドガラスは寒天を取り除き、ラクトフェノール・コトンプルーを滴下すればもう 1 枚標本ができる。カバーガラスの周辺にバルサムまたはネイルエナメルを塗り封入し、顕微鏡で観察する。

3) 感受性検査

酵母様真菌に関しては各種簡易キットが販売されているが、糸状菌に関してはまだ標準化は完全ではない²⁹⁾。感受性検査に用いた培地や培養条件により感受性結果が異なるため、感受性検査方法や培養条件が異なる場合には、検査結果を単純に比較検討できない。

3. 利 点

感染性角膜炎の病巣から直接サンプルを採取して真菌を培養することによって、真菌性角膜炎の確定診断を下すことができる。培養した真菌はスライドカルチャーすることにより、菌の形態を詳しく観察することができ、菌種を同定することも可能である。また、感受性検査を行うことによって適切な抗真菌薬の選択が可能である。

4. 注 意 点

サンプルの採取場所は瞳孔縁から離れた位置の角膜潰瘍の周辺部を選ぶ。瞳孔縁から離れている部位でサンプルを採取することで視力障害を残しにくい。潰瘍中心部は穿孔を起こしやすいので避ける。増殖力の旺盛な真菌は潰瘍周辺部の正常角膜との境界に多く存在するので、このような部分を狙って円刃刀を用い、強めに擦過して角膜実質を採取する。角膜実質からサンプルを採取することが真菌の検出率を上げるうえで重要である³⁰⁾。

また、得られたサンプルは培養とともに塗抹検鏡に供する。真菌性角膜炎の確定診断として、塗抹検鏡によって角膜実質に真菌が感染していることを確認しておくことが重要なポイントである。

さらに、培養はサブロー寒天培地、ポテトデキストロース寒天培地、抗菌薬添加普通寒天培地などを用い、

各培地それぞれ 2 枚を用意して室温と 37℃ で培養し、真菌の発育の有無を観察する。真菌用培地は一般的に細菌が発育しにくくなっている。真菌用の培地が準備できない場合には、細菌培養用の培地が代用可能である。室温と 37℃ で培養するのは、菌種により発育至適温度が異なるためである。発育速度は菌種によりばらつきがあるため、少なくとも 2 週間は培養する。

Ⅵ アカントアメーバ培養

1. 方 法

分離培養法の概略を図 46 に示す。

1) 分離用培地の作製

〈方法 1〉

i) 用意するもの

① アカントアメーバ塩類溶液(KCM)

(a) アカントアメーバ塩類溶液保存液の組成

KCl	0.4 g
CaCl ₂	3.0 g
MgSO ₄ ・7H ₂ O	1.0 g
DW(蒸留水)	1,000 ml

トリス緩衝液で pH 6.8~7.0 に調整後、オートクレーブで滅菌し、冷暗所保存する。使用時、この保存液を DW で 100 倍に希釈して用いる。

(b) アカントアメーバ塩類溶液の簡易処方

上記の KCM の代わりとなる簡易処方がある。生理食塩水 1 ml に DW 60 ml を加えて、オートクレーブで滅菌し、このまま用いる。

② Bacto agar, Difco

ii) 培地の作製

① 寒天平板の作製(1.5% NN 寒天培地) : Bacto agar, Difco 1.5 g を KCM 100 ml で溶解し、オートクレーブで滅菌する。約 60℃ に冷めたときに直径 60 mm のプラスチックシャーレに、厚さ約 5 mm に注入する。冷蔵庫(4℃)で約 3 か月間保存できる。

② 寒天平板の表面にガラス棒などで yeast extract glucose(YG)液を塗布する³¹⁾。室温で数時間~半日ほど乾燥させ、検査に用いる。

(a) YG 液

酵母エキス, Difco	0.5 g
グルコース	0.5~1.0 g
KCM	10 ml

(b) 納豆上澄み液

YG 液の代わりに、簡易処方として納豆上澄み液を用いることもできる³²⁾。

新鮮な納豆(挽き割納豆は不可)を 8~10 粒ほど小試験

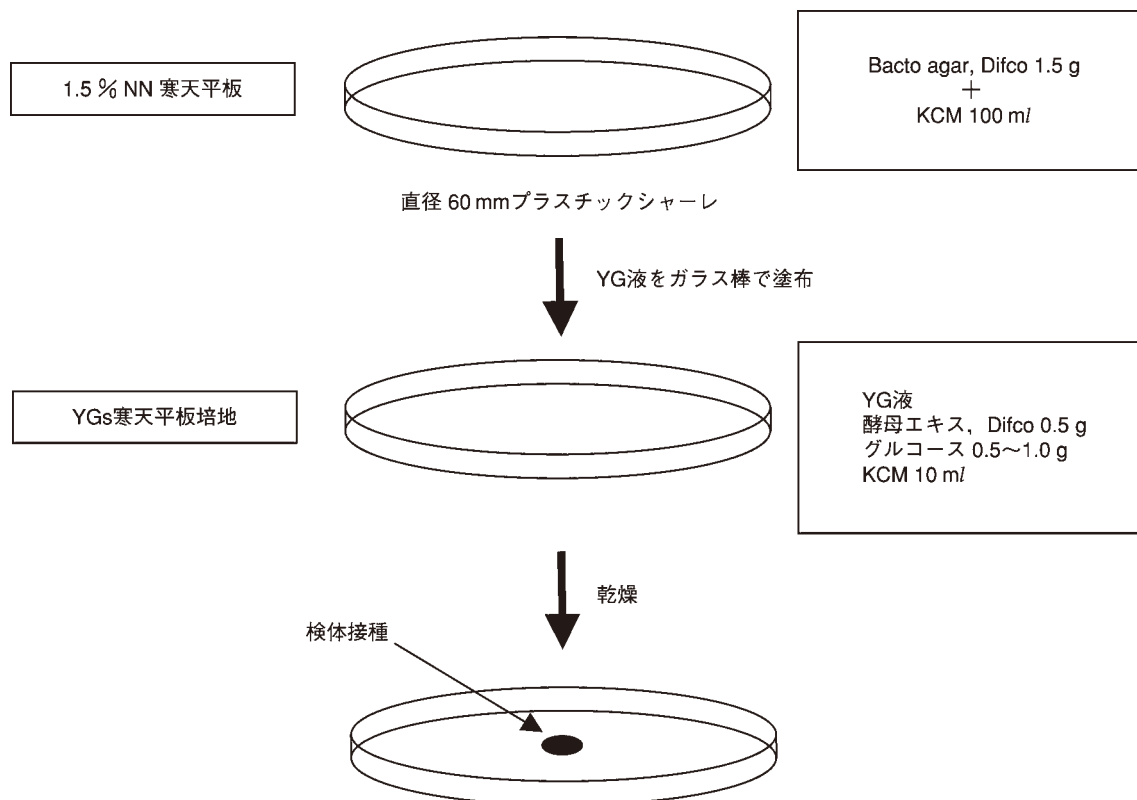


図 46 アカントアメーバの分離培養法.

KCM : アカントアメーバ塩類溶液, YG : yeast extract glucose.

管に入れ, KCM 10 ml を加える. これを静かに攪拌(倒立, 正位を繰り返す)し, 納豆の粘液がほぼ溶液中に溶解したら, 上澄みを別の容器に分注する. この上澄み液を YG 液の場合と同様に寒天平板に塗布し, 乾燥後使用する.

(c) 大腸菌浮遊液

通常の検査室では YG 液ではなく大腸菌浮遊液(後述)を用いている.

〈方法 2〉

i) 用意するもの

① アカントアメーバ塩類溶液

・アカントアメーバ保存液の組成

NaCl	12 g
KCl	0.35 g
CaCl ₂	0.3 g
MgSO ₄ ・7H ₂ O	0.4 g
Tris-HCl 100 mM(pH 6.8)	500 ml
DW(蒸留水)	1,000 ml

上記の成分を入れて溶解後, 121℃で 15 分間オートクレーブで滅菌する. 作製した保存液は, 冷蔵庫で保存する.

② PURIFIED AGAR

ii) 培地の作製

① 寒天平板(低栄養培地)の作製: ガラス瓶に寒天(PURIFIED AGAR)粉末 1.6 g を入れ, 精製水 99 ml に溶解し, 上記のアカントアメーバ保存液を 1 ml 加え, 121℃で 15 分間オートクレーブで滅菌する. 50℃程度に冷めてから, シャーレに流し入れ, 寒天が固まったら冷蔵庫でさらに 30 分程度固め, その後インキュベーターで 15 分ほど乾燥させる, 瓶のままであれば約 6 か月保存可能であるが, シャーレに分注した場合には 1 か月以内に使用する.

② 使用直前に寒天平板に大腸菌浮遊液 1 滴を滴下し, コンラージ棒で均等に広げ, 乾燥させる.

・大腸菌浮遊液の作製法

大腸菌(ATCC 株 25922)を血液寒天培地で一昼夜培養する. 精製水 10 ml にアカントアメーバ保存液 0.1 ml を加えた溶液を作製し, 平板に発育したコロニーの 1/2 を浮遊させ試験管にとる. 恒温槽(60℃)に試験管を入れ, 10 分間ごとにボルテックスをかけながら 60 分間加熱処理する. 試験管が冷めたら, チューブに 1 ml ずつ分注して密封し, 冷蔵庫で保存する.

2) 検体の採取と接種

i) 角膜擦過物

硬めのスパーテルや円刃刀などを用いて, 角膜病変部

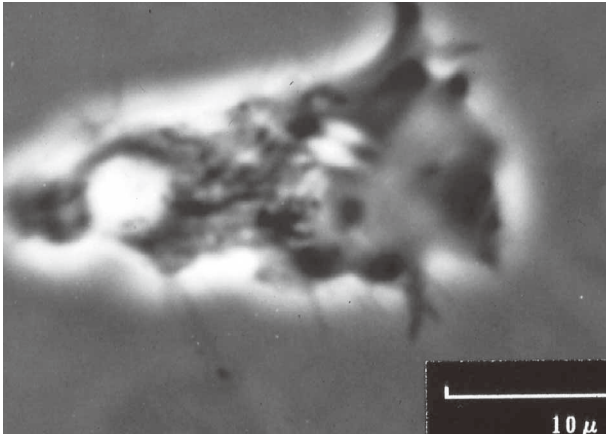


図 47 アカントアメーバの栄養体(位相差顕微鏡)。

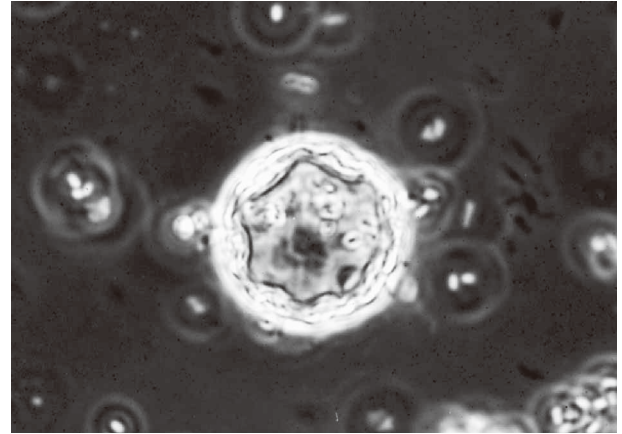


図 48 アカントアメーバのシスト(位相差顕微鏡)。

から擦過物を採取する。培地の中央に検体を置き、その上に KCM を 1 滴落とす。

外部機関に培養を依頼する場合には、採取した材料を直接濾紙片に取り、KCM を 1 滴落として室温で十分に乾燥させる。材料の周囲を鉛筆などでマークして、スクリーチューブなどに密封して郵送するとよい。

ii) コンタクトレンズ、コンタクトレンズ保存液

コンタクトレンズはレンズ表面を寒天平板に擦りつけるように塗りつけるか、レンズを拭き取った濾紙片を培地に直接置く。コンタクトレンズ保存液は遠心分離管に入れて 600 G で 7 分間遠心分離し、沈渣をマイクロピペットで滴下する。

3) 培養

30℃ の暗所で培養する。2～3 日目には栄養体がみられ、5～7 日目には大部分がシスト化する。

2. 結果の判定

1) 生体観察

平板上の適当なシスト集団上に KCM を 1 滴落とし、白金耳でシストをスライドガラス上にとる。薄いカバーガラスの小片を枕として材料の上にカバーガラスをかけ、ブリッジプレパラートを作製し、位相差顕微鏡で観察する。栄養体では棘状偽足と単核の胞状核を認める。シストは大きさ 10～20 μm で、内・外二重壁と内壁の形状が確認できればアカントアメーバ属と判定できる(図 47, 48)。

2) 簡易染色

いくつかの染色法があるが、細胞内構造の保存、二重壁の判別などの点から brilliant cresyl blue (BCB) 染色が簡便で観察しやすい。また、ギムザ染色でも観察可能である。

i) BCB 染色

① シスト浮遊液と KCM で調製した 0.1% BCB 染色液を等量混合する。

② ブリッジプレパラートを作製し、検鏡する。

3. 利 点

アカントアメーバの分離培養は、比較的感受性の高い病因診断法である。また、薬剤感受性を調べれば、治療薬の選択に関する情報を得ることができる。アカントアメーバの培養は難しくなく、培地さえ用意しておけば簡単に実施できる。培地は冷蔵庫で約 3 か月間保存できる。また、アカントアメーバの分離培養は、臨床検査業者に委託することも可能である。各業者から検体輸送用キットを取り寄せ、取り扱い説明書に従って検体を採取し、提出する。

4. 注 意 点

アカントアメーバ角膜炎の初期では検出できないことがある(偽陰性)。また、アカントアメーバは室内塵など日常生活環境下に高率に存在するので、検査器具や材料の汚染に十分注意する必要がある。

Ⅶ ヘルペスウイルス培養

1. 方 法

サンプルとしては、上皮型が疑われる場合は、上皮欠損部ではなく、その辺縁の上皮を MQA チップなどで擦りとり。実質型では涙液をサンプルとする。これらのサンプルを、直接培養細胞(Vero 細胞など)に接種するのが感度を上げる点からはよいが、冷凍保存しておき、後日接種を行うか、培養実施施設に送付することも可能である。

2. 結果の判定

サンプルを接種した細胞内でウイルスが増殖してくると、細胞に数日～1 週間で ballooning などの細胞変性効果(CPE)が出現してくる。CPE が拡大してきたら増殖したウイルスを回収・冷凍保存し、後日、蛍光抗体法・中和法などを用いてウイルスの種類を同定する。

3. 利 点

陽性であれば角膜ヘルペスと確定診断できるため、ヘルペス診断のゴールド・スタンダードである。また分離されたウイルスを用いて薬剤感受性や病原性を検討した

り、分子疫学的調査に用いることができる。

4. 注 意 点

以上 1~3 は HSV 分離の方法であり、VZV については眼局所からのウイルス分離は困難であり、臨床的な利用は難しい。HSV についても、感度が悪い、結果が出るのに日数を要する、培養細胞を用意する必要がある³³⁾³⁴⁾など、日常の臨床検査としては不向きな面がある。

VIII Polymerase chain reaction(PCR)法

1. PCR 法

PCR 法ではまず、検体を 94℃ 前後の高温に供し DNA 二本鎖変性により一本鎖にする。これを denaturation という。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付着させる。これを annealing という。再び温度を 72℃ 前後に上げて伸長反応(extension)を行う。

具体的な方法は、まず得られたサンプルから DNA を抽出し、マイクロチューブ中に抽出 DNA、2 種類のプライマー、デオキシヌクレオシド 3 リン酸(dNTP)、バッファー、MgCl₂、DNA ポリメラーゼ、H₂O を混合する。サーマルサイクラーを、例えば denaturation 94℃ 30 秒、annealing 58℃ 30 秒、extension 72℃ 60 秒、35 サイクルなどの条件に設定し、試薬と DNA の入ったチューブを反応させる。

また、nested PCR は、アウタープライマーとインナープライマーを使って 2 段階の PCR を行う方法で、より感度が優れる。

結果の判定は、設定したエンドポイントにおける PCR 産物をアガロースゲル(図 49)に電気泳動し、増幅産物が得られたかどうかを確認する。

2. リアルタイム PCR 法

上記の従来型 PCR 法に対して、リアルタイム PCR 法は、目的 PCR 増幅産物を 1 サイクルごとに経時的にモニタリングすることにより定量的な解析が可能で、眼科領域でも報告が行われている³⁵⁾。二本鎖 DNA に特異的に挿入して蛍光を発する色素である SYBR green I を用いるインターカレーター法と配列特異的オリゴヌクレオチドに蛍光物質を標識したプローブを用いる TaqMan 法がある。増幅された DNA 量に比例して得られる蛍光強度を検出することにより、初期鋳型 DNA を定量する。既知の初期鋳型コピー数から段階希釈したスタンダードサンプルにおける増幅曲線にて、閾値 PCR 産物量に達するサイクル数(threshold cycle : Ct 値)を算出して、初期鋳型量と Ct 値との直線関係を示す検量線を作成する。目的サンプルにおいても同様に Ct 値を算出して、検量線に当てはめることによって、目的サンプルの初期鋳型量絶対数を定量できる。また、内在コントロール遺伝子によるサンプル間の補正をすることにより、サンプル間の相対的比較定量を行うこともできる。

サイズ
マーカー
陰性
対照
患者
サンプル
陽性
対照



図 49 Polymerase chain reaction (PCR) 産物のアガロースゲル電気泳動。

患者涙液より抽出した DNA より、HSV-1 の UL-2 region に相当するバンド(342 bp)が得られた。

3. 利 点

PCR 法では、涙液、角膜上皮、前房水、硝子体のように採取できる検体が少量で、サンプル中のウイルス量が少ない場合でもウイルス DNA を増幅させることにより検出可能である。また、多数の病原体を短時間で検索することができる。また、本反応の鋳型となる DNA は、凍結させて長期保存できる。

4. 注 意 点

PCR 法ではあくまで DNA の存在が証明されるのみである。したがって、ウイルスであれば活動性ウイルスの存在を証明しているわけではないので、その評価に注意を要する。眼ヘルペス感染症研究会が提唱した上皮型ヘルペスの診断基準では、PCR 法によるウイルス DNA の証明は確定診断、確定診断項目ではなく、補助診断項目に挙げられている。少量の DNA が増幅されるため、検査環境を整え、contamination に注意する必要がある。

IX 血清抗体価

1. 方 法

1) 採取

発症初期および発症 2 週後の患者血液を 5 ml 程度採取し、血清を分離する。不可能な場合は発症 2 週後の血

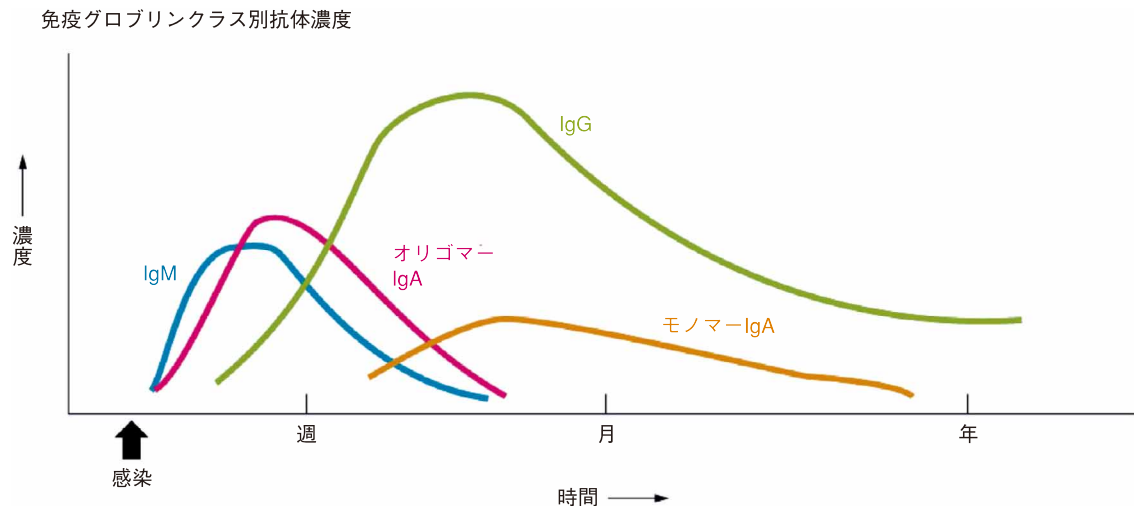


図 50 抗体応答.

清だけを採取する。

2) 検査依頼

測定方法を指定して、検査室あるいは検査会社に検査を依頼する。補体結合反応試験(CF 法)、中和試験、赤血球凝集阻止試験(HI 法)、蛍光抗体法(FA 法)、酵素抗体法(ELISA 法)が主に用いられる。CF 法は感度が低く、IgG 値を主に反映し、スクリーニングとして用いる。ウイルス特異的な IgG 抗体価や IgM 抗体価の測定には、HI 法や ELISA 法、FA 法を用いる。

3) 診断

ペア血清で CF 抗体価が 4 倍以上、その他の方法では 2 段階以上の抗体価の上昇を証明できれば、そのウイルスによる感染と診断する。

2. 結果の判定

1) 感染に伴う抗体応答の原則

感染時に産生される特異的抗体としては感染初期に IgM、それと同時期にオリゴマー IgA が産生され、感染 7～10 日後にピークとなり、その後 IgG が遅れて上昇し長期にわたり産生される(図 50)。

2) 初感染ヘルペスが疑わしい場合

発症 2 週後の血清において IgG 抗体価と IgM 抗体価を測定し、IgG 抗体価が上昇せず IgM 抗体価が上昇していれば、初感染ヘルペスであると診断できる。発症 4

日以内では、感染にもかかわらず抗体価が上昇していないこともある。

3) 眼部带状疱疹の場合

VZV の再活性化により起こるので、ペア血清を採取し、IgG 抗体価ないし CF 抗体価で 4 倍以上の上昇があれば診断できる。IgM 抗体価は上昇しない。成人における VZV 抗体の保有率は 60% 以上であり、ペア血清による抗体価上昇が証明できない場合は、診断価値は低い。

4) 角膜ヘルペスの場合

HSV の再活性化が原因であり、HSV 抗体の保有率は 60% 以上のため、抗体価の上昇によっても角膜炎の原因ウイルスとは判断できない。

3. 利 点

血清の採取のみで検査でき、角膜に対する侵襲がない。

4. 注 意 点

ウイルス性角膜炎が疑われる場合は、HSV 抗体価と VZV 抗体価を測定し、発症 2 週以後で抗体陰性であれば、原因ウイルスの可能性は否定してよい。IgM 抗体価が上昇している場合は、初感染と診断する。それ以外は、血清抗体価上昇を認めても、原因ウイルスと判定することはできない。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 大橋裕一, 木下 茂, 細谷比左志, 李 三榮, 荒木かおる, 切通 彰, 他：角膜上皮の新しい病態—epithelial crack line。臨眼 46：1539-1543, 1992.
- 4) Inoue Y, Shimomura Y, Fukuda M, Miyazaki D, Ohashi Y, Sasaki H, et al：Multicenter clinical study of the herpes simplex virus immunochromatographic assay kit for the diagnosis of herpetic epithelial keratitis. Br J Ophthalmol 2012；doi：10.1136/bjophthalmol-2012-302254.
- 5) Itahashi M, Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y：Detection and quantification of pathogenic bacteria and fungi using real-time polymerase chain reaction by cycling probe in patients with corneal ulcer. Arch Ophthalmol 128：535-540, 2010.
- 6) Ikeda Y, Miyazaki D, Yakura K, Kawaguchi A, Ishikura R, Inoue Y, et al：Assessment of real-time polymerase chain reaction detection of *Acanthamoeba* and prognosis determinants of *Acanthamoeba* keratitis. Ophthalmology 119：1111-1119, 2012.
- 7) 井上幸次, 大橋裕一, 秦野 寛, 下村嘉一, 坂本雅子, 岡本 豊：眼感染症薬剤感受性スタディグループ：前眼部・外眼部感染症における起炎菌判定—日本眼感染症学会による眼感染症起炎菌・薬剤感受性多施設調査(第一報)—。日眼会誌 115：801-813, 2011.
- 8) 秦野 寛, 井上幸次, 大橋裕一, 下村嘉一, 坂本雅子, 岡本 豊：眼感染症薬剤感受性スタディグループ：前眼部・外眼部感染症起炎菌の薬剤感受性—日本眼感染症学会による眼感染症起炎菌・薬剤感受性多施設調査(第二報)—。日眼会誌 115：814-824, 2011.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 下村嘉一(眼ヘルペス感染症研究会)：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.
- 12) 山秋 久, 柊木雅晴, 北川和子：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.
- 13) Uchida Y, Kaneko M, Hayashi K：Varicella dendritic keratitis. Am J Ophthalmol 89：259-262, 1980.
- 14) Yamamoto S, Pavan-Langston D, Kinoshita S, Nishida K, Shimomura Y, Tano Y：Detecting herpesvirus DNA in uveitis using the polymerase chain reaction. Br J Ophthalmol 80：465-468, 1996.
- 15) 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.
- 16) Suzuki T, Hara Y, Uno T, Ohashi Y：DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty. Cornea 26：370-372, 2007.
- 17) Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH, et al：Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. Ophthalmology 114：798-803, 2007.
- 18) Koizumi N, Suzuki T, Uno T, Chihara H, Shiraishi A, Hara Y, et al：Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. Ophthalmology 115：292-297, 2008.
- 19) 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.
- 20) 岡本茂樹, 石橋康久, 井上幸次, 内尾英一, 大橋裕一, 北川和子, 他：アシクロビル眼軟膏の副作用調査。臨眼 51：1112-1114, 1997.
- 21) 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—。臨床医薬 14：2867-2902, 1998.
- 22) 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。臨床医薬 12：4015-4045, 1996.
- 23) 渡辺大輔, 浅野喜造, 伊東秀記, 川井康つぐ, 川島眞, 下村嘉一, 他：ヘルペス感染症研究会(JHIF)帯状疱疹ワークショップ—帯状疱疹の診断・治療・予防のコンセンサス。臨床医薬 28：161-173, 2012.
- 24) 田原和子, 浅利誠志, 遠藤卓郎：Acanthamoeba 角膜炎または角膜真菌症の同時迅速診断法。JARMAM 7：37-44, 1995.
- 25) Shiraishi A, Kobayashi T, Hara Y, Yamaguchi M, Uno T, Ohashi Y：Rapid detection of *Acanthamoeba* cysts in frozen sections of corneal scrapings with Fungiflora Y. Br J Ophthalmol 93：1563-1565, 2009.
- 26) 荒木博子, 高野博子, 中川ひとみ, 中川裕子, 中川尚：Impression cytology による偽樹枝状角膜炎からの水痘-帯状ヘルペスウイルス抗原の検出。眼臨 86：1002-1005, 1992.
- 27) Wilhelmus KR, Abshire RL, Schlech BA：Influence of fluoroquinolone susceptibility on the therapeutic response of fluoroquinolone-treated bacterial keratitis. Arch Ophthalmol 121：1229-1233, 2003.

- 28) 塩田 洋：角膜真菌症の特徴. 眼科 30：231-236, 1988.
 - 29) 内田勝久, 山口英世：抗真菌薬の創薬における前臨床薬効評価の現状と課題. 真菌誌 45：83-91, 2004.
 - 30) 竹林 宏, 塩田 洋, 内藤 毅, 木内康仁, 三村康男：角膜真菌症の検討. 臨眼 51：33-36, 1997.
 - 31) Horikami H, Ishii K, Yamaura H, Ishibashi Y：Disinfection against *Acanthamoeba's* cyst from human keratitis. Zool Sci 9：1277, 1992.
 - 32) 石井圭一, 石橋康久：両生アcantアメーバによる角膜炎. 原生動物学雑誌 22：4-9, 1989.
 - 33) 井上幸次, 大橋裕一：検査のこつ ウイルス性外眼部疾患へのアプローチ 3—単純ヘルペスウイルス—. 眼紀 39：1938-1939, 1988.
 - 34) 森 康子, 西川憲清, 井上幸次, 桑山信也, 下村嘉一, 眞鍋禮三：ヘルペス性眼疾患におけるウイルス分離率について. 眼紀 42：822-825, 1991.
 - 35) Fukuda M, Deai T, Hibino T, Higaki S, Hayashi K, Shimomura Y：Quantitative analysis of herpes simplex virus genome in tears from patients with herpetic keratitis. Cornea 22 (Suppl 1)：S55-S60, 2003.
-