

ウイルス性結膜炎診療ガイドライン(2025年版)

ウイルス性結膜炎診療ガイドライン作成委員会[†]

緒 言

厚生労働省の感染症サーベイランスの報告数から推計すると、我が国では年間約70万～130万人が流行性角結膜炎(epidemic keratoconjunctivitis: EKC)に罹患すると考えられている。眼科における感染症の中では、きわめて多数の患者がみられる疾患である。EKCに加えて、咽頭結膜熱(pharyngoconjunctival fever: PCF)、急性出血性結膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis: AHC)の3疾患がいわゆるウイルス性結膜炎として臨床的に取り扱われる。ウイルス性結膜炎は市中感染だけでなく、院内感染の原因としても重要であり、2003年に「ウイルス性結膜炎診療ガイドライン」(ウイルス性結膜炎ガイドライン)がまとめられた。その後、2009年に「アデノウイルス院内感染対策ガイドライン」(院内感染ガイドライン)も制定された。

「ウイルス性結膜炎ガイドライン」では、疫学、鑑別診断、臨床像、検査、治療、院内感染対策、ウイルス性結膜炎の説明例の順に包括的に記載、解説されていた。これは日本眼科学会雑誌に掲載されるようになった最初の診療ガイドラインでもあった。また、「院内感染ガイドライン」はアデノウイルス(adenovirus: AdV)結膜炎のみを対象にして、感染防止と発症時の対策、臨床所見、診断法・検査法、治療法、消毒法および、Appendixとして事例報告が追加され、臨床における実際的な内容がまとめられていた。

「院内感染ガイドライン」からもすでに15年が経過し、

その間に次のいくつかの大きな変化が生じた。まずは、AdVの分類法が、中和法による血清型から遺伝子変異率による遺伝子型へ転換したことによって、AdV52以降に多数の新型が報告され、その中で我が国でもAdV54, 56, 85などの大きな流行が生じている。次に、診断法の変化である。分類法の変化に関連して、分離中和法から全ゲノムのPCR-sequence法が研究室レベルで広く行われるようになり、臨床現場でのイムノクロマト法によるAdV迅速抗原検出キット(抗原検出キット)では結膜擦過検体ではなく、ろ紙で採取した涙液検体への転換が起こった。さらに、ウイルス感染症への関心の高まりがある。周知のように、2019年末からの新型コロナウイルスの世界的な流行では、結膜からの感染経路や接触感染が大きな注目を集め、ウイルス感染症の中でも伝染性疾患であるウイルス性結膜炎、ならびに厚生労働省の感染症サーベイランスについても関心が高まってきた。その間に、2021年に日本眼感染症学会ワーキンググループでEKCの届出基準の改訂も行われた。

そこで、ウイルス性結膜炎全般の診療ガイドラインとして、広く眼科医に益するものとなることを目指し、AdV結膜炎を中心としつつ、エンテロウイルス(enterovirus)、ヘルペスウイルス(herpesvirus)による結膜炎についても含めた診療ガイドラインの改訂が作成委員会メンバーによって行われた。以前の診療ガイドラインと異なり、現在の診療ガイドラインは、科学的根拠に基づ

†：ウイルス性結膜炎診療ガイドライン作成委員会

委 員 長：内尾 英一(福岡大学医学部眼科学教室)

委 員：中川 尚(徳島診療所)

藤本 瞳人(国立感染症研究所)

佐々木香る(関西医科大学眼科学教室)

金子 久俊(ほばら眼科/福島県立医科大学眼科学教室)

北市 伸義(北海道医療大学病院眼科)

戸田良太郎(戸田眼科・皮ふ科/広島大学大学院医系科学研究科視覚病態学)

川村 朋子(福岡大学医学部眼科学教室)

外部評価委員：

井上 幸次(日野病院/鳥取大学医学部視覚病態学分野)

島崎 潤(赤坂島崎眼科/東京歯科大学眼科学教室)

転載問合先：日本眼感染症学会

〒567-0047 茨木市美穂ヶ丘3-6-302 日本眼科紀要会内

日本眼感染症学会事務局 E-mail : jaoi@triton.ocn.ne.jp

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

き、系統的な手法により作成された推奨を含む文章で、医療者と患者を支援する目的を持つものとされている。しかし、ウイルス性結膜炎に対する特異的な抗微生物薬ではなく、過去の論文、とりわけ無作為化比較試験(randomized controlled trial)は非常に限られている。本ガイドラインでは、ウイルス性結膜炎におけるこの初めての試みについて、作成委員会のメンバーが過去の論文のシステムティックレビューを行った。治療薬の総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために、最適と考えられる推奨を、厳格な合意のもと作成した(Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2020)。

「ウイルス性結膜炎診療ガイドライン(2025年版)」の内容はウイルス性結膜炎の臨床上の特徴や、現時点での検査、治療法の標準的なものを示しているだけでなく、院内感染を生じた際の社会的な対応についても記載しており、眼科臨床医はその内容をご理解くださることを作成委員会一同希望している。本ガイドラインが、ウイルス性結膜炎の診療に従事する医師やコメディカル、そして患者とその関係者の皆様のお役に立つことができれば望外の喜びである。

推奨と解説の読み方

ガイドライン全体を通じて

本診療ガイドラインでは、可能な限り Medical Information Network Distribution Service(Minds)形式に基づいたエビデンスレベルの高い推奨提示を目指し、クリニカルクエスチョン(clinical question : CQ)の形で取り上げ、システムティックレビュー(systematic review : SR)に基づいた推奨を提示した(後述参照)。

CQ

CQとは、本診療ガイドラインで取り上げる重要臨床課題に基づいて、疑問の形で表現したものである。本診療ガイドラインでは、主に治療に関する3項目を設定した。

推奨提示

推奨文は、CQに答える形で作成した。推奨文は、SRの結果をもとに、アウトカムに関するエビデンスの強さに加えて、益と害のバランスを参考にして作成した。

推奨の強さ

推奨の強さは、診療ガイドライン作成委員会によって決定された。原則として、以下の4つのカテゴリーで記載した。

- ・実施することを強く推奨・提案する
- ・実施することを弱く推奨・提案する
- ・実施しないことを弱く推奨・提案する
- ・実施しないことを強く推奨・提案する

CQに対するエビデンスの強さ

重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ
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

エビデンスレベルを記載

アウトカムごとに評価されたエビデンスの強さ(エビデンス総体)を統合して、CQに対するエビデンス総体の総括を提示した。

解説

CQをもとに、推奨提示に至った経過とサマリーを記載した。また、推奨作成に利用した論文の範囲も記載した。取り上げた論文は、原則として無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT)とした。

文献

SRに用いた引用文献を掲載した。

第1章 作成経過

項目	本文
作成方針	ウイルス性結膜炎の診療に関するすべての医療従事者、患者および関係者に対して、診断や治療に関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。作成にあたっては可能な限り Medical Information Network Distribution Service(Minds)に準拠し、診療ガイドライン作成の全過程を通じて不偏性、厳密性および作成過程の透明性に留意した。
使用上の注意	本診療ガイドラインは臨床現場における医療従事者の意思決定を支援するためであり、提示された推奨に従うよう強要するものではない。実際の判断は、医療施設の状況や医師の経験、患者の病態、価値観、コストなどを考慮し、主治医と患者が協働して決定すべきである。本診療ガイドラインの推奨は、それらに従って医療判断を行えば患者の転帰が必ず改善することを保証するものではない。また、本診療ガイドラインは医療訴訟等に使用される対象物ではなく、推奨を参考に臨床現場で医療行為に関する判断を行ったことで生じた結果に対して、本診療ガイドライン作成ワーキンググループは一切の責任を負うものではない。
利益相反の開示	<p>診療ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告対象は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態。 ・申告基準は以下の日本眼科学会の基準に準じた。 <p><カテゴリー></p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>E(Employee/利害に関係のある企業の従業員)：利害に関係のある企業の従業員である場合</p> <p>C(Consultant/利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている)：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> <p>P(Patent/特許権を有する、または特許を申請中)：研究者または研究者の所属する組織(大学、研究所、企業等)が特許権を有する場合、または特許を申請中の場合</p> <p>R(薬品・器材、役務提供に関連する企業から報酬等を受け取っている)：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、アドバイザリ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]</p> <p>N(No Commercial Relationship/上記カテゴリーのすべてに該当しない)：上記カテゴリーのすべてに該当しない場合</p> <p><クラス> I. 0円 II. 1円から50万円未満 III. 50万円から500万円 IV. 500万円超</p> <p>確認した結果、クラスII以上の申告された企業(五十音順)は次のとおりである。</p> <p>アツヴィ合同会社、興和株式会社、参天製薬株式会社、サンド株式会社、千寿製薬株式会社、第一三共株式会社、大鵬薬品株式会社、田辺三菱株式会社、中外製薬株式会社、日東メディック株式会社、バイエル薬品株式会社、ロートニッテン株式会社。</p>
作成資金	本診療ガイドライン作成にあたりすべてのメンバーは一切の報酬を受けていない。推奨の作成にあたり、日本眼感染症学会ならびに Minds の意向や利益は反映されていない。
組織編成	診療ガイドライン作成事務局、診療ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチームおよび外部評価委員の構成員は執筆者一覧に同じ。
作成工程	<p>準備</p> <p>第1回 診療ガイドライン作成会議：2022年3月22日(オンライン) 診療ガイドラインの定義、作成するうえでの注意事項の確認が行われた。</p> <p>2022年8月2日 Minds作成セミナーの受講を開始した。</p> <p>スコープ</p> <p>第2回 診療ガイドライン作成会議：2023年2月28日(オンライン) 診療ガイドライン作成グループにより作成されたスコープ草案をもとにディスカッションが行われた。</p> <p>第3回 診療ガイドライン作成会議：2023年9月28日(オンライン)ディスカッションが行われ、スコープの再確認が行われた。</p> <p>第4回 診療ガイドライン作成会議：2023年12月4日(オンライン)ディスカッションが行われ、スコープの改定が行われた。</p> <p>第5回 診療ガイドライン作成会議：2024年3月6日(オンライン)ディスカッションが行われ、スコープの最終確認が行われた。</p> <p>第6回 診療ガイドライン作成会議：2024年7月31日(オンライン) 外部評価委員の指摘を受け、ディスカッションが行われ、スコープの最終確認が行われた。</p>

項目	本文
作成工程	システムティックレビュー 第1回 診療ガイドライン作成会議：2022年3月22日（オンライン） 文献検索方法、検索データベース、データベースの採録期間などについてディスカッションが行われた。 2022年10月 文献検索・スクリーニングを開始した。 2023年1月 メーリングリストなどにてディスカッションが行われた。 第2回 診療ガイドライン作成会議：2023年2月28日（オンライン） 進捗報告、問題点に対してディスカッションが行われた。 2023年5月～8月 メーリングリストなどにてエビデンスの評価およびSRまとめが行われた。
	推奨作成 第2回 診療ガイドライン作成会議 2023年2月28日（オンライン）推奨草案についてディスカッションが行われた。 第3、4回診療ガイドライン作成会議 2023年9月28日、2023年12月4日（オンライン） ガイドライン作成グループにより作成された推奨草案をもとに、インフォーマルコンセンサス形成法により推奨が決定された。
	最終化 2024年4～10月 作成した診療ガイドライン案に対して、外部評価を行い、寄せられた意見をもとに改訂した。 2024年10月～2025年6月 日本眼科学会診療ガイドライン委員会による査読と改訂後、日本眼感染症学会理事長の承認を得て最終化した。
	公開

第2章 スコープ

I アデノウイルス(adenovirus: AdV) 結膜炎の定義、診断基準

1. 疾患名に関する歴史的背景

流行性角結膜炎(epidemic keratoconjunctivitis: EKC)は19世紀にその存在が知られ¹⁾、1930年代にはウイルスのような病原体との関連が報告されたが²⁾、AdVと直接的な病因が確定したのは1955年であった³⁾。我が国では1959年の日本眼科学会総会におけるシンポジウムにおいてepidemic keratoconjunctivitisを流行性角結膜炎とすることになった⁴⁾。典型的なEKCは急性濾胞性結膜炎、角膜上皮下混濁、耳前リンパ節症が揃ったときの臨床診断名とされた。当初、病原体はAdV8に限るとされたが、その後AdV19, 37によるものも報告された。一方、咽頭結膜熱(pharyngoconjunctival fever: PCF)はEKCに類似するが、3症状が揃った完全型はまれで、不全型が多く、結膜炎よりも上気道炎、咽頭炎などの全身症状が強い、夏かぜとしての所見を呈するのが特徴で、典型例はAdV3によるものとされた。しかし、これらの臨床所見による分類は年齢、アトピー性皮膚炎などの全身素因によっても影響され、ウイルス学的分類と相關しないことも多いことが次第に明らかになった。イムノクロマト法によるAdV迅速抗原検出キット(抗原検出キット)でウイルス学的検査が臨床現場でも広く普及するようになって以降は、これらをAdV結膜炎と包括的に捉えることが一般的になり、現在に至っている⁵⁾。

2. 定義

AdV結膜炎は「AdV感染による角結膜の炎症性疾患」と定義される。AdV感染の証明とともに、通常炎症所見として、眼脂、流涙、眼痛、異物感、咽頭痛、上気道炎などの眼局所および全身自覚症状、結膜充血、出血点、偽膜などの急性濾胞性結膜炎、びまん性表層角膜炎や多発性角膜上皮下浸潤などの角膜炎所見、そして耳前リンパ節腫脹・圧痛を含む他覚所見を認める場合にAdV結膜炎と診断する。

なおAdV結膜炎にはEKCとPCFの臨床病型がある。前述の臨床所見の特徴から分類が行われることもあるが、厚生労働省感染症サーベイランスの現行の届出基準⁶⁾ではEKCは「AdV D種の8, 37, 53, 54, 56, 64/19a型などによる眼感染症である」と定義されている。一方、PCFは「発熱・咽頭炎および結膜炎を主症状とする急性のウイルス感染症である」と定義されている。

3. 診断基準

AdV結膜炎を診断する場合には、その定義が示しているようにAdVが眼局所から検出され、かつウイルス感染に伴う結膜炎症所見およびその他の関連所見を有してい

表1 アデノウイルス(Adenovirus: AdV)結膜炎の診断基準

A. 微生物学的検査
1. AdV迅速抗原検出キットによるAdV抗原陽性
2. PCR法によるAdV遺伝子検出
B. 他覚所見
1. 急性濾胞性結膜炎
2. 結膜出血点
3. 結膜偽膜
4. 角膜のびまん性表層角膜炎ないし多発性角膜上皮下浸潤
C. 耳前リンパ節所見
腫脹ないし圧痛がある
D. 全身所見
発熱、咽頭痛、気管支炎のいずれか一つがある
E. 家族内感染
ある
確定診断
Aのいずれか一つを満たし、B-1を認める
臨床診断
B-1およびB-2があり、B-3、B-4、C、D、Eのいずれか一つが認められる

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

ることが必要となる。AdV感染の証明には、迅速診断法の抗原検出キットを用いた結膜拭い液または涙液におけるAdV抗原が陽性であること、あるいは同様の検体を用いたポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)法によりAdV遺伝子を検出したことのいずれかを示すことが必要であり、それによって診断は確定される。しかし、微生物学的検査を実施できない施設あるいは微生物学的検査が陰性であってもAdV結膜炎を強く疑う症例の存在もありうるので、ウイルス学的検査と相關が強い臨床所見が結膜出血点、結膜偽膜や家族内感染などであるという報告⁷⁾も併せて、臨床診断の基準についても下記のように定めることにした。

診断の根拠としてA:微生物学的検査、B:他覚所見、C:耳前リンパ節所見、D:全身所見、E:家族内感染を取り上げた。表1に診断基準を示す。確定診断はAのいずれか一つを満たし、BのうちB-1を認めるものである。臨床診断はAが行われないか陰性であっても、B-1とB-2がいずれもあり、さらにB-3ないし4、C、D、Eのいずれか一つが陽性であることを満たす症例である。

文 献

- 1) Fuchs E: Keratitis punctata superficialis. Wien Klin Wchnschr 2: 837-845, 1889.

- 2) Wright RE: Superficial punctate keratitis. Br J Ophthalmol 14: 257-291, 1930.
- 3) Jawetz E, Kimura SJ, Hanna L, Coleman VR, Thygeson P, Nicholas A: Studies on the etiology of epidemic keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 40: 200-209, 1955.
- 4) 三井幸彦, 杉浦清治, 大石省三: 流行性角結膜炎(EKC)を中心としたウイルス性眼疾患. 日眼会誌63: 3355-3423, 1959.
- 5) 内尾英一; ウィルス性結膜炎のガイドライン作成委員会: ウィルス性結膜炎のガイドライン 第1章 疫学. 日眼会誌107: 2-7, 2003.
- 6) 厚生労働省: 感染症法に基づく医師の届出でのお願い. 厚生労働省ホームページ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekakaku-kansenshou/kekakaku-kansenshou11/01.html (Accessed 2025年9月2日)
- 7) Aoki K, Kaneko H, Kitaichi N, Ohguchi T, Tagawa Y, Ohno S: Clinical features of adenoviral conjunctivitis at the early stage of infection. Jpn J Ophthalmol 55: 11-15, 2011.

II 疫 学

1. 疫学の概要

我が国では、1981年から感染症サーベイランス(感染症発生動向調査)が全国で継続的に実施されている^{1,2)}。多数の疾患が対象であるが、ウィルス性結膜炎に関連する主要な疾患は次の3種類である。EKC, PCF, 急性出血性結膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis: AHC)で、EKCとPCFがAdVにより、AHCはエンテロウイルス(enterovirus: EV)による。EV結膜炎に関しては、本ガイドライン内で別途記載されている。以下、主にEKCおよびPCFについて記載する。AdVには100を超える型が報告されているが、疾患との関連が明らかでない型も多い。疾患との関連が明らかで、臨床的に重要な型を表2に示す。

EKCは眼科定点(全国に約690施設)から、PCFは小児科定点(全国に約3,100施設)から報告され、これらの医療機関は患者定点と呼ばれる。患者定点のうち約10%程度から臨床検体を採取・収集する病原体定点が自治体により選定されている。EKC, PCFと診断した病原体定点からの患者検体は、地方衛生研究所などで検査され、型別結果が病原微生物検出情報(IASR)で公表されている²⁾。

AdVの検査には、臨床で実施可能なAdV迅速抗原検出キット(抗原検出キット)が使用可能である。これまで角結膜拭い液が抗原検出キットに使用されてきた。これに加えて結膜滲出液を含む涙液を用いた侵襲性の低い抗原検出キットも使用可能となった^{3,4)}。そのような状況を受け、EKCの届出基準が2021年に改正された。本項では、AdV性結膜炎の疫学について、我が国の状況を中心に述べる。

表2 AdVの種・型および疾患

種	主な型	主な疾患
A	12, 31	感染性胃腸炎
B1	3, 7	急性呼吸器感染症、咽頭結膜熱
B2	11	出血性膀胱炎
C	1, 2, 5, 6	急性呼吸器感染症
D	8, 37, 53, 54, 56, 64, 85	流行性角結膜炎
E	4	急性呼吸器感染症、結膜炎
F	40, 41	感染性胃腸炎
G	52	感染性胃腸炎

2. EKC

EKCは1889年に点状表層角膜炎として最初に報告され、1938年に流行性角結膜炎という名称が使われるようになった⁵⁾。当時は、典型的なEKCは急性濾胞性結膜炎、角膜上皮下混濁、耳前リンパ節症が揃ったときの臨床診断名とされ、AdV8による疾患に限られていた。続いて、D群(現在ではD種)の他の結膜炎起炎性ウイルスであるAdV19の(2012年にAdV64と再定義された)⁶⁾やAdV37によるEKCも報告された。AdV19pは1957年にサウジアラビアのトラコーマ患者から見つかったが、EKCを起こさない。AdV64は、中和反応ではAdV19であるが、ペントン領域が22型、ファイバー領域が37型である。

さらにAdV53, AdV54, AdV56およびAdV85(いずれもD種)がEKCを引き起こすことが報告され、感染症発生動向調査で検出報告されている。

EKCはepidemic keratoconjunctivitisの名称が示すとおり、epidemic(広い地域の急激な流行)を起こす。感染症発生動向調査におけるウイルス分離結果を表3に示す。EKCの主要な病原体(AdV)の型は、年により入れ替わる傾向がみられる。AdV54の検出が2015~2019年まで5年にわたって最も多かったが、2020年からの検出は少ない。しかし、2023年に再び検出が増加し、感染拡大に留意が必要な状況となった。感染症発生動向調査において流行する型の検出数が増減を繰り返している。

AdV8, AdV37, AdV54の臨床徴候の検討で、AdV53およびAdV56の感染によるよりも、有意に高頻度に角膜合併症を引き起こし、感染期間も長かったことが報告されている⁷⁾。このことは、AdVの型を正確に知ることが臨床的・疫学的に有意義であることを示唆する。EKCに関連するAdVの概要を表4にまとめた。

3. PCF

PCFの届出基準は、届出のために必要な臨床症状として発熱、咽頭発赤、結膜充血の3つすべてを満たすものとされている。AdV3が主要な病原体である。

AdVが発見された1954年のAdV3の小児および成人の8名への感染の報告で、小児4名と成人4名の臨床症状が記録されている。小児4名、成人4名のAdV3感染

表3 日本の感染症発生動向調査において流行性角結膜炎(EKC)患者から検出されたAdVの型(分離を含む)

型	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年
AdV1	—	3	1	—	—	—	1	—	—
AdV2	—	5	1	2	—	—	—	—	—
AdV3	41	45	55	36	29	2	—	—	56
AdV4	19	12	7	2	3	—	—	—	—
AdV5	—	1	—	—	—	—	—	—	—
AdV8	—	—	—	—	—	—	—	—	7
AdV37	34	15	18	17	25	16	25	30	23
AdV53	8	7	9	7	15	30	18	7	10
AdV54	91	90	72	106	49	7	—	—	41
AdV56	14	12	16	16	15	7	6	1-	24
AdV64(19a)	4	2	26	12	5	2	4	12	19
Total	211	192	205	198	141	64	54	49	180

(2024年4月作表)

表4 EKCに関連するAdV一覧

型	説明
AdV8	最初にEKC症例から分離された型である。日本では検出頻度が減少しているが、諸外国ではEKC患者からの検出頻度が高い
AdV19	1959年に分離され、EKCの型とされてきたが、標準株はEKCを引き起こさない。EKCを引き起こすのはAdV19の変異株(19a)で、2012年にAdV64と定義された
AdV64	AdV19を参照(組換え型)
AdV37	1979年に報告されたEKCを引き起こす型
AdV53	組換え型で、AdV-D22/H8として知られていたが、2009年にAdV53と定義された
AdV54	日本で発見された。血清学的にも新規のEKCを引き起こす型
AdV56	組換え型。AdV-15/29/H9とされたが、AdV56と定義された。成人ではEKCだが、乳幼児で致死的な全身感染症の報告がある
AdV85	日本で発見されたEKCを引き起こす組換え型。海外のEKC症例からも検出報告がみられる

表5 日本の感染症発生動向調査において咽頭結膜熱(PCF)患者から検出されたAdVの型(分離を含む)

型	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	Total
AdV1	29	70	65	58	58	23	19	16	25	363
AdV2	65	161	145	139	68	49	45	48	49	769
AdV3	142	185	163	155	125	20	—	1	248	1039
AdV4	48	46	12	17	7	1	—	1	—	132
AdV5	18	27	26	22	15	10	7	6	12	143
AdV6	—	16	—	9	—	2	4	3	3	37
AdVNT/その他*	8	—	25	—	6	4	3	7	19	72
Total	310	505	436	400	279	109	78	82	356	2555

*NT: not typed.

(2024年4月作表)

で、結膜炎は小児3名と成人(小児科医1名)でみられている。小児科医の結膜炎は重症とされているが発熱はなかった⁸⁾。不完全型はPCFとして報告されないので、PCF患者数には含まれていないが、PCF患者の周囲には不完全型PCFが存在する可能性がある。

近年のPCF患者からの検出件数は、AdV3(B種), AdV2, AdV1, AdV5(C種), AdV4(E種)の順に多い(表5)。

4. 日本におけるAdV結膜炎の季節性

EKCとPCFなどAdV結膜炎(AdV感染症)は一般に

夏型感染症と捉えられている。しかし、上気道炎の病原体としてのAdVは低温が適しているとの報告もある⁹⁾。日本におけるEKCとPCFの過去10年の月別(週別)患者数をグラフにするとPCFでは冬季のピークが、夏季のピークに加えて観察される。EKCは夏季に患者数のピークが現れる傾向がみられるが、年間を通じて患者が発生している(図1, 図2)。

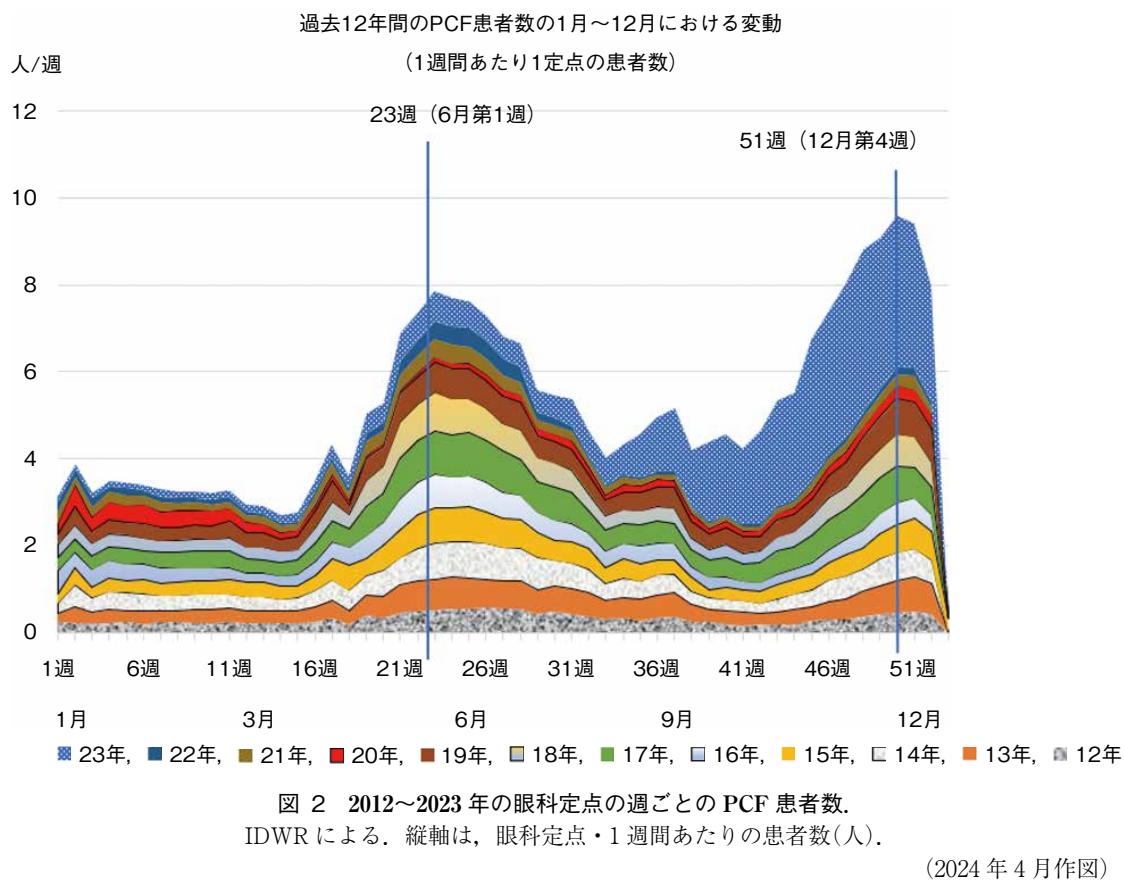
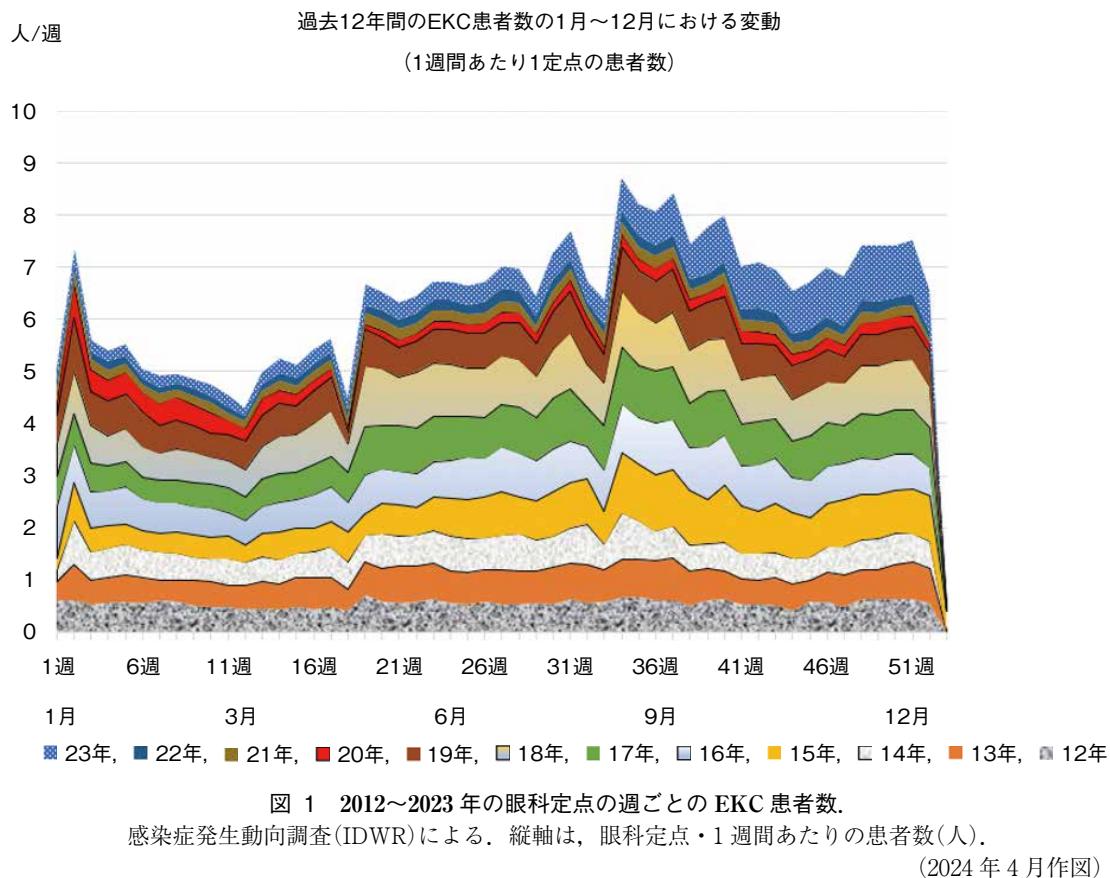


表 6 日本の感染症発生動向調査における PCF と EKC 患者の年間報告患者数

疾患	年	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
咽頭結膜熱	報告総数(人)	72,972	78,965	72,150	67,487	92,269	73,959	75,449	35,125	34,060	25,273	178,050
	定点あたり(人)	23.22	25.12	22.93	21.38	29.23	23.46	23.91	11.14	10.81	8.05	56.7
流行性角結膜炎	報告総数(人)	20,606	20,233	25,037	26,099	26,736	30,631	23,077	9,081	6,830	6,481	18,147
	定点あたり(人)	30.21	29.62	36.44	37.72	38.47	44.01	33.25	13.09	9.84	9.37	26.15

(2024年4月作表)

5. 新型コロナウイルス感染症(SARS-CoV2)流行時の AdV 流行状況

新型コロナウイルスは、他の感染症の流行に大きな影響を与えた。ある報告によると、AdV 呼吸器感染症患者が新型コロナウイルス・パンデミック前の 60.9%，AdV 胃腸炎患者は 13.5% と顕著な減少がみられた¹⁰⁾。

EKC および PCF も影響を受け、パンデミック前(2013～2019 年)と比較してパンデミック期(2020～2022 年)に顕著な患者数の減少がみられ、2023 年に回復した(表 6)。パンデミック期はパンデミック前と比べると定点あたり年間患者数が EKC は約 3 分の 1 に減少し(平均値 ± 標準偏差 : 34.8 ± 4.9 人から 11.5 ± 1.6 人)，PCF は約 2 分の 1 に減少した(23.3 ± 3.2 人から 11.0 ± 0.17 人)。しかしポストパンデミック期の 2023 年には PCF では通常の約 2 倍、EKC では通常に近い患者数が報告された。

かつてインフルエンザ H1N1 パンデミック時に EKC 患者数が 44.9% 減少したが、パンデミック後にパンデミック前と同様の流行がみられたことが報告されていた¹¹⁾。今回もパンデミック後の流行が多様な疾患で観察され EKC および PCF でも確認された。

6. 日本の EKC の特徴

世界的にみて、AdV8 が EKC の主要な病原体である。しかし、日本では 1997 年から AdV8 の検出が減少した¹²⁾。それに代わって、AdV8 と進化的に近縁の AdV54 が流行するようになった¹³⁾。AdV54 は海外からの報告がほとんどみられない。AdV53, AdV56 の検出も多い。AdV37 および AdV64(血清型としては AdV19)も日本で検出が続いている。日本で発見された AdV85 も EKC を引き起こすことが明らかになり¹⁴⁾¹⁵⁾、AdV53¹⁶⁾、AdV56¹⁷⁾などとともに EKC を引き起こす AdV として注意すべき型である。

日本の EKC は、AdV8 が少ないが、新型の AdV53, 54, 56, 64 および 85 が多い点が特徴である。しかし、疫学像は経年に変化し、時に大きな流行を起こすので、今後も注意深い観察が必要である。

文 献

- Yamadera S, Yamashita K, Akatsuka N, Kato N, Hashido M, Inouye S, et al: Adenovirus surveillance, 1982–1993, Japan: a report of the national epidemiological surveillance of infectious agents in Japan. Jpn

J Med Sci Biol 48 : 199–210, 1995.

- 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課: アデノウイルス感染症 2008～2020 年. 2022. p.67–86. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/adeno-pfc-m/adeno-pfc-iasrtpc/10290-494t.html> (Accessed 2025 年 9 月 2 日)
- Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, et al: Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis. J Med Virol 91 : 1030–1035, 2019.
- Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Hanaoka N, Fujimoto T, et al: Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral keratoconjunctivitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 257 : 815–820, 2019.
- 三井幸彦: 流行性角結膜炎の病原に就いて. ウイルス 7 : 63–68, 1957.
- Zhou X, Robinson CM, Rajaiya J, Dehghan S, Seto D, Jones MS, et al: Analysis of human adenovirus type 19 associated with epidemic keratoconjunctivitis and its reclassification as adenovirus type 64. Invest Ophthalmol Vis Sci 53 : 2804–2811, 2012.
- Aoki K, Gonzalez G, Hinokuma R, Yawata N, Tsutsumi M, Ohno S, et al: Assessment of clinical signs associated with adenoviral epidemic keratoconjunctivitis cases in southern Japan between 2011 and 2014. Diagn Microbiol Infect Dis 95 : 114885, 2019.
- Parrott RH, Rowe WP, Huebner RJ, Bernton HW, McCullough NB: Outbreak of febrile pharyngitis and conjunctivitis associated with type 3 adenoidal-pharyngeal-conjunctival virus infection. N Engl J Med 251 : 1087–1090, 1954.
- Price RHM, Graham C, Ramalingam S: Association between viral seasonality and meteorological factors. Sci Rep 9 : 929, 2019.
- Fukuda Y, Tsugawa T, Nagaoka Y, Ishii A, Nawa T, Togashi A, et al: Surveillance in hospitalized children with infectious diseases in Japan: Pre- and post-coronavirus disease 2019. J Infect Chemother 27 : 1639–1647, 2021.
- Kim HS, Choi HC, Cho B, Lee JY, Kwon MJ: Effect of the H1N1 influenza pandemic on the incidence of epidemic keratoconjunctivitis and on hygiene behavior: a cross-sectional study. PLoS One 6 : e23444, 2011.



図3 アデノウイルス(adenovirus:AdV)8による結膜炎²⁶⁾.

結膜炎第1病日。結膜の充血、浮腫と上瞼結膜の小点状出血。眼脂は漿液線維素性であまり目立たない。



図4 AdV8による結膜炎。

結膜炎第6病日。瞼結膜の滤胞形成があり、結膜の充血、浮腫、混濁がみられる。

- 12) Fujimoto T, Matsushima Y, Shimizu H, Ishimaru Y, Kano A, Nakajima E, et al : A molecular epidemiologic study of human adenovirus type 8 isolates causing epidemic keratoconjunctivitis in Kawasaki City, Japan in 2011. Jpn J Infect Dis 65:260-263, 2012.
- 13) Kaneko H, Suzutani T, Aoki K, Kitaichi N, Ishida S, Ishiko H, et al : Epidemiological and virological features of epidemic keratoconjunctivitis due to new human adenovirus type 54 in Japan. Br J Ophthalmol 95 : 32-36, 2011.
- 14) Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R, et al : Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. J Med Virol 90 : 881-889, 2018.
- 15) Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, et al : Five cases of epidemic keratoconjunctivitis due to human adenovirus type 85 in Fukushima, Japan. Jpn J Infect Dis 73 : 316-319, 2020.
- 16) Kaneko H, Aoki K, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N, Ishiko H, et al : Recombination analysis of intermediate human adenovirus type 53 in Japan by complete genome sequence. J Gen Virol 92 : 1251-1259, 2011.
- 17) Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, et al : Complete genome analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing epidemic keratoconjunctivitis in Japan. J Clin Microbiol 49 : 484-490, 2011.

III アデノウイルス結膜炎の臨床像 (鑑別診断を含む)

1. AdV結膜炎

AdVによる結膜炎に対して、従来、EKCとPCFの2つの臨床診断名が広く用いられてきた。この名称は原因

となるAdVの型も含めた定義であった¹⁾²⁾。しかしその後、結膜炎を起こすAdVには多くの型があり、その感染によって生じる結膜炎にも典型的なEKCやPCFだけでなく中間型とも呼ぶべきタイプがあり、炎症の程度や角膜合併症の頻度にも差があることが明らかとなった^{1)~5)}。

このような事実から、従来用いられてきた臨床像に基づいた臨床診断名よりも、「AdV結膜炎」という病因診断名のほうが、さまざまな臨床像を包括的に表す意味でより正確であるとの考えをもとに、前回(2003年)のガイドラインでは主に病因診断名(=AdV結膜炎)を用いて記述がなされている。今回の2025年版でも同様の立場をとるが、EKCやPCFという臨床診断名は、眼科医にとってAdV結膜炎の臨床像把握の拠り所となっていることも事実であり、従来の臨床診断名にも触れて記述する。

また本ガイドラインでは、EKC、PCFに代表される急性滤胞性結膜炎だけではなく、慢性型、乳幼児型などの特殊例や、AdVの全身感染との関連についても言及する。

1) 重症結膜炎に角膜上皮下浸潤を伴うタイプ(EKC)

(1) 臨床像の特徴

このタイプの結膜炎は、

①下瞼結膜から円蓋部にかけて滤胞が形成される「滤胞性結膜炎」

②発症から1週前後に起こる多発性角膜上皮下浸潤(multiple subepithelial corneal infiltrates: MSI)

③耳前リンパ節の腫脹・圧痛

の3つを大きな特徴とする。

(2) 角結膜所見と経過^{1)~7)}

感染から7~14日の潜伏期を経て、結膜の充血、流涙、眼瞼腫脹、異物感、眼脂などの症状で発症する。細菌性に比べると眼瞼腫脹が強く、眼脂は漿液線維素性で水っぽいため、一見すると「眼脂の少ない結膜炎」の様相を呈する(図3)。結膜炎は一般にまず片眼に発症し、数日をおいて他眼にも感染し両眼性となることが多い。両眼同時



図 5 AdV8 による結膜炎。
結膜炎第 13 病日。上下の瞼結膜に白色の偽膜形成がみられる。

発症は 1~2 割程度である⁸⁾⁹⁾。

瞼結膜、球結膜には強い充血がみられる。瞼結膜の濾胞は「濾胞性結膜炎」と診断する最も重要な所見であるが、結膜の充血と混濁が強いと濾胞の所見が取りにくいことがある(図 4)。初期には上瞼結膜に点状出血(小溢血点)がみられることがあり(図 3)、乳頭増殖もみられる。重症例では発病から数日を経て瞼結膜に偽膜が形成されることがある(図 5)(偽膜性結膜炎)。偽膜が形成されると、眼脂は粘液膿性に近い外観を呈する。

発病から 4~5 日を過ぎると、フルオレセインに染まる点状の上皮性角膜炎が生じ、周囲に軽微な上皮内浸潤を伴いながら、次第に点状~小円形の上皮下浸潤へと進展する(図 6、図 7)。これを MSI という。また、結膜の炎症が強い例や偽膜形成例では、落屑様の上皮性角膜炎や角膜上皮欠損を生ずることがある。また、角結膜以外の重要な所見として、耳前リンパ節の腫脹と圧痛がある。

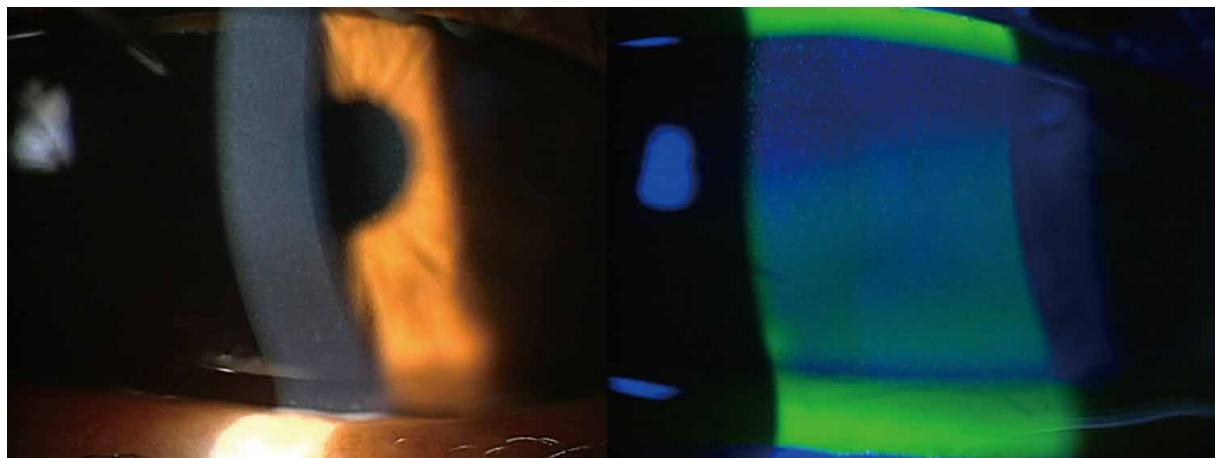


図 6 多発性角膜上皮下浸潤(multiple subepithelial corneal infiltrates : MSI)ステージⅡ(AdV53 第 4 病日)。
点状上皮性病変。フルオレセインに染まる。上皮下浸潤はまだ伴っていない。
AdV53 による結膜炎の第 4 病日。

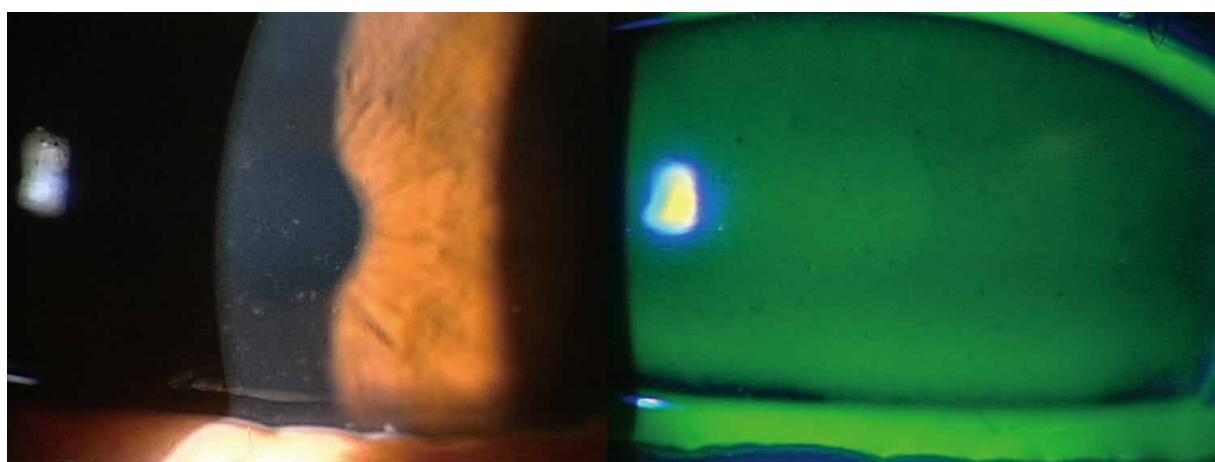


図 7 MSI ステージⅢ(AdV53 第 11 病日、図 4 と同一症例)。
点状上皮下浸潤が多数みられる。フルオレセインに染まる。

表7 EKCでみられるMSIの進展様式とステージ分類

ステージ	病日*	所見	特徴
0	2日	上皮性小水疱	大きさ25~30μm 細隙灯顕微鏡でようやく観察可能
I	4~5日頃	上皮性点状角膜炎(上皮表層)	点状隆起性病変、フルオレセイン染色で観察すると、グリーンの涙液フィルムの中に小さなダーク・スポットとして観察される
II	6~9日	上皮性点状角膜炎(上皮深層)(図6)	Iの病変が融合、上皮層の深層まで変化が及ぶ 大きめの点状表層角膜症のようにフルオレセインに染色される点状病変
III	7日以降~2週目	上皮下浸潤(図7)	IIの病変に加えて、上皮下に軽微な濁りを伴う病変
IV	3週~数か月	小円形上皮下混濁(図8)	フルオレセインに染まらない
V	数週~数か月	顆粒状、小円形上皮下混濁(図9)	フルオレセインに染まらない

*: 病日は発症日を0日としている。

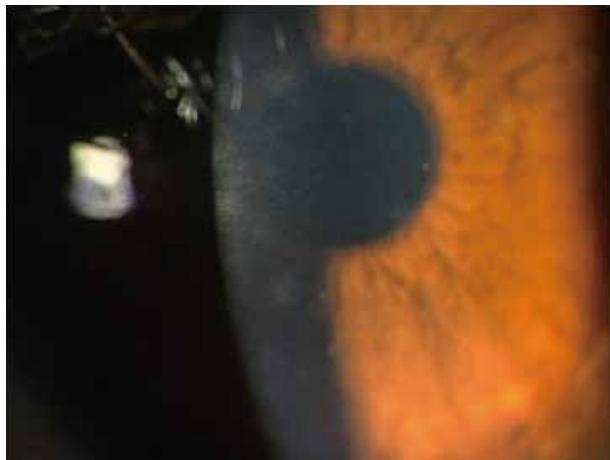


図8 MSIステージIV(AdV54 第20病日)。
淡い小円形の上皮下混濁がみられる。フルオレセインには染まらない。

MSIや耳前リンパ節腫脹は、必ずしも伴うとは限らない。原因となるAdVによって合併頻度に差がある。また、MSIが発症から1週前後で出現することからも分かるように、同時期にすべての所見が揃うわけではない。比較的炎症の強い滤胞性結膜炎でAdV結膜炎を疑い、経過中に典型的な所見が揃い、結果的にEKCであったという場合が多い。

結膜炎は、通常2~3週間程度で治癒する。しかし、偽膜形成例では眼瞼腫脹や結膜の充血、浮腫が遷延することがあり、炎症消退後に結膜に表在性の瘢痕が残ったり、高度の場合には結膜前垂を形成したりすることもある。MSIは副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)による適切な治療が施されないと小円形~斑状の上皮下混濁として数年以上にわたって残り、視力障害の原因となる。

(3) MSIの進展様式と病期分類

AdV結膜炎では、点状表層角膜症や角膜びらんなど種々の角膜病変を合併するが、発病から4~5日を経過して生じてくるMSIがEKCの最も特徴的な角膜病変である。この病変は、角膜実質の最表層において、AdV抗原に対する遅延型過敏反応が生じて起きた細胞浸潤であり、ウイ



図9 MSIステージIVまたはV。
(AdV54 結膜炎発症約6週。図6と同一症例) 濃い上皮下混濁が角膜全面に多数みられる。

ルスの増殖によるものではないと考えられている²⁾。

MSIは、結膜炎発症後4~5日頃に始まる点状の上皮性角膜炎から、徐々に進展して典型的な上皮下浸潤を形成する^{9)~11)}。この進展様式について病期分類が提唱されており¹¹⁾、ステロイド点眼による角膜炎の治療を行なう上で有用と考えられるため、表7と図6~9に病期別の所見をまとめた。それぞれの所見の出現時期や経過は、原因となるウイルスや症例によってやや異なるが、大まかには、点状の上皮性角膜炎 → 融合して大きめの上皮性角膜炎 → 上皮下(実質の最表層)の浸潤の合併 → 上皮下混濁の形成、という経過を辿る。病期分類のⅢ期以降が、いわゆるMSIに該当する所見である。

(4) 原因となるAdVの型と臨床像の特徴

EKCを起こすAdVはD種のAdV8, 19, 37とされていたが^{1)~3)5)}、2015年以降はAdV54が多く、そのほかAdV53, 56, 64, 85によるものも報告されている(Ⅱ医学の項参照)。近年流行が続いているAdV54は、発症初期の結膜炎は中等度のものが多く(図10)、また偽膜の合併率も低いが、MSIの合併頻度が70~80%程度と高く、結膜炎治癒後に上皮下混濁を残す例も多い¹²⁾¹³⁾。耳前リン

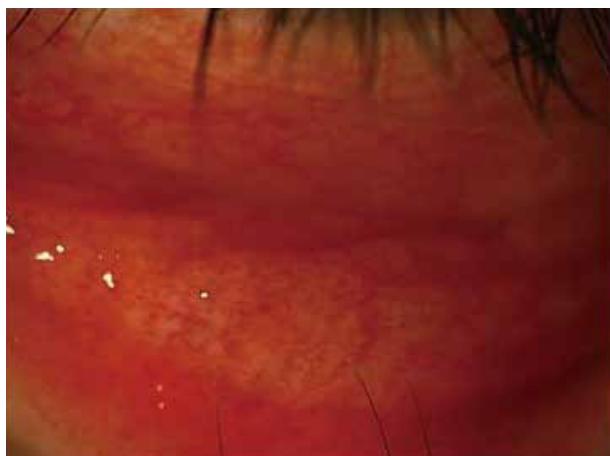


図 10 AdV54 による結膜炎。

結膜炎第3病日。瞼結膜に濾胞形成があり、充血、浮腫、混濁が強い。

図 11 AdV4 による結膜炎²⁶⁾。

結膜炎第4病日。AdV3 より炎症所見は強く、AdV8 よりも軽い。

パ節腫脹の合併は50%程度とされる。AdV85による結膜炎も2015年頃から報告がある。臨床像としては、結膜炎は重症で、眼瞼腫脹や結膜の点状出血、耳前リンパ節腫脹が70%前後の高頻度に認められている¹⁴⁾¹⁵⁾。点状上皮性角膜炎、MSIなどの角膜合併症も多く、典型的なEKCの臨床像を示す¹⁴⁾¹⁵⁾。

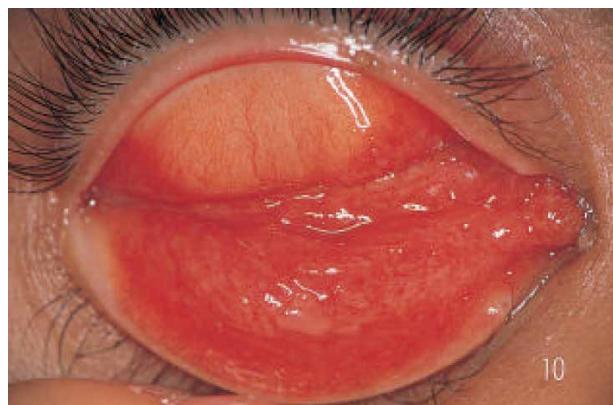
2018年にはAdV2による結膜炎の報告がある¹⁶⁾。症例数が少なく角膜合併症などの臨床像の詳細は不明であるが、発熱、咽頭痛などの全身症状ではなく、結膜炎は中等度から重症と報告されている。

AdV4感染でもEKCの臨床像を示すことがあるが、AdV8などD種によるものと比較すると結膜炎は軽度で(図11)(いわゆるマイルドEKC)、角膜炎の合併頻度も30%程度と低い³⁾。

2) 中等症から軽症の結膜炎に眼外症状を合併するタイプ(PCF)

(1) 臨床像の特徴

結膜炎の特徴は、

図 12 AdV3 による結膜炎²⁶⁾。

結膜炎第1病日。充血、濾胞がみられるが、所見はAdV8などのD種によるものよりも軽度である。咽頭炎と発熱を伴った症例。

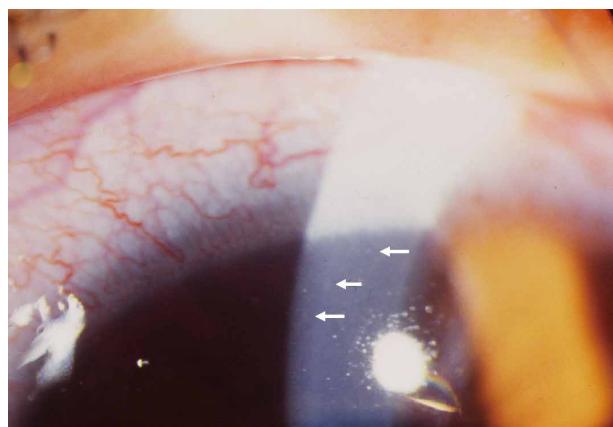


図 13 AdV3 結膜炎の角膜炎。

上方周辺部角膜の上皮内に、軽微な点状浸潤(矢印)がみられる。

①軽度～中等度の濾胞性結膜炎

②耳前リンパ節の腫脹・圧痛

③咽頭炎、発熱を代表とする眼外症状

である。PCFは小・中学生の年齢層に好発する。プール熱、夏かぜなどと呼ばれることがある。

(2) 角結膜所見

感染から3～5日の潜伏期の後、充血、漿液線維素性眼脂、流涙などの症状で発症する。眼瞼腫脹は比較的軽度である。瞼結膜には中等度の充血、濾胞形成がみられ、EKCの結膜所見と同様であるが、総じて軽度である(図12)。耳前リンパ節の腫脹、圧痛もみられる。結膜炎に咽頭痛と発熱を伴うものが典型例であるが、「咽頭炎と結膜炎」あるいは「発熱と結膜炎」などの不全型の場合も多い。発熱は39～40℃程度に達し、数日間稽留することが多い。一般に結膜の炎症は軽症で、1～2週間程度で治癒する。

PCFではEKCにみられるような角膜上皮下浸潤はみられない。しかし、上方角膜を中心に、上皮からわずかに上皮下に及ぶ点状角膜炎を起こすことがある⁶⁾⁹⁾(図13)。

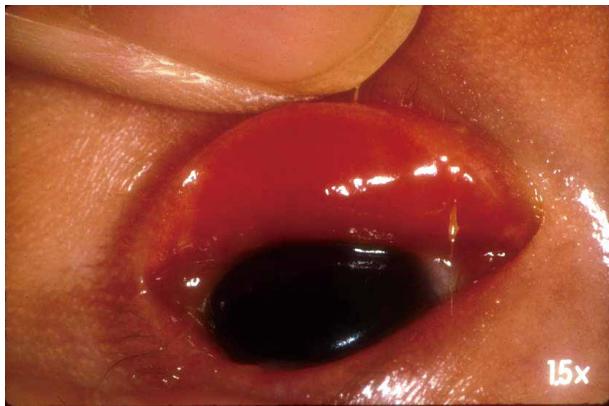


図 14 乳児の AdV 結膜炎。
充血と浮腫が強くビロード様を呈し、偽膜形成を認める。

この角膜炎は一過性で、1週間程度で消失するため、ステロイド点眼による治療は必要ない。

(3) 原因となる AdV の型

原因となる AdV は主に AdV3 で、ほかに AdV4, 7, 11などが報告されている。現在 PCF は、感染症サーベイランスの小児科定点でのみ対象疾患とされているため、PCF の結膜由来の AdV に関する近年の詳細なデータがない。

結膜炎に咽頭痛、発熱などの眼外症状を合併するものは、AdV3 で 80% 程度、AdV4 で 50% 程度と AdV3 が高頻度である。角膜合併症の頻度は AdV3 で約 10~40%，AdV4 で 50~60% 程度である³⁾。AdV4 は前述したように全身症状を伴わない中等症の結膜炎のみの症例からも検出される。したがって AdV4 の臨床像は、PCF から結膜炎単独例(いわゆるマイルド EKC)まで幅広く、結膜炎の程度や角膜炎の合併頻度は AdV8 と AdV3 の中間程度といえる(図 11)。

(4) 全身感染症として注意する点

ウイルスは腸管や泌尿器などでも増殖するため、プールの水がウイルスに汚染され、遊泳によって感染が媒介される危険がある。そのため、塩素などの消毒薬によるプールの管理が大切である。また、PCF 患者は結膜炎治癒後も約 1か月間は糞便中にウイルスを排出するといわれ、この間は基本的に遊泳禁止とするよう指導する⁷⁾。

3) 乳幼児型

乳幼児の AdV 結膜炎は成人と異なった病象を示す¹⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾。重篤な偽膜性結膜炎の形をとることが多く、半数以上に発熱、咽頭炎、気管支炎、中耳炎、下痢、嘔吐などの全身症状を伴うことが特徴である。

結膜炎は、眼瞼腫脹、充血、眼脂などの症状で発症する。結膜は強い充血と浮腫を認めるが、腺様組織が未発達なため濾胞形成は起こらない。また、耳前リンパ節の腫脹も生じない。線維素の析出能が高いため偽膜が形成されやすい(図 14)。

乳幼児では、MSI のような角膜炎の合併はないが、偽



図 15 AdV による慢性乳頭性結膜炎。
瞼結膜に軽度の充血と乳頭増殖がある。

膜性結膜炎で炎症が強いため、重症の上皮性角膜炎や角膜びらんを生じることがある。さらに、これに細菌感染が加わり、角膜潰瘍を起こすことがある。乳幼児では本人からの訴えがなく、眼瞼腫脹が強いと角結膜の診察が困難な場合があるが、角膜合併症を見落とさないよう DeMar 鈎で開瞼して診察する必要がある。角膜の淡い白濁や濃い浸潤性混濁を認めるときは、細菌感染を考えて対応する。偽膜は除去する(治療の項参照)。

4) AdV による慢性乳頭性結膜炎

AdV 結膜炎は原則的に急性濾胞性結膜炎の臨床像を示し、通常 2~3 週で治癒する。しかし、なかには長引いて慢性的に寛解増悪を繰り返す症例がある。このタイプは「乳頭性結膜炎」の臨床像を呈する。原因ウイルスとしては AdV3, 5, 7, 8, 19 などがあげられている^{7)(17)~19)}。

AdV 結膜炎の発症から 1 か月以上を経過して、異物感、眼脂などを訴える場合には AdV による慢性結膜炎の可能性を考える。瞼結膜には軽度の充血と乳頭増殖を認める(図 15)。時に中等度の乳頭増殖でビロード状を呈することがある。角膜には MSI が認められることもある²⁰⁾。

慢性期の結膜からのウイルスの検出は困難であるが、PCR で涙液から AdV 遺伝子が検出された報告がある¹⁹⁾。AdV は扁桃や咽頭の腺様組織に持続感染することが従来から知られており、結膜組織においても同様に持続感染が起こる場合があると考えられる。このような患者が、結膜炎の散発例や集団発生の際の感染源として関与している可能性が考えられる。

5) AdV による尿道炎、子宮頸管炎と結膜炎の関係について

AdV は結膜以外にもさまざまな器官に感染する。泌尿生殖器に関連した AdV 感染の報告として、AdV19, 37 による尿道炎、子宮頸管炎の報告があるが、仙台市における尿道炎の病因に関する報告では、非クラミジア性非淋菌性尿道炎の約 10% が AdV によるものであることが示されている²¹⁾。男性の尿道から女性の咽頭や子宮頸管に感染したと考えられる例があり、性的接触で伝播すると

表 8 結膜炎の臨床的特徴

	AdV (図 16, 図 17)	細菌 ^{注)} (図 16, 図 17)	EV (図 18)	HSV (図 19, 図 20)	クラミジア(成人) (図 21)	アレルギー ^{注)} (図 22, 図 23)
臨床病型	滤胞性	カタル性	滤胞性	滤胞性	滤胞性	カタル性 乳頭性
眼脂の性状	漿液線維素性	粘液膿性	漿液線維素性	粘液膿性	粘液膿性	粘液性
角膜ほか	上皮性角膜炎 EKC : MSI	-	上皮性角膜炎 球結膜下出血	樹枝状・地図状角膜炎	点状浸潤	VKC : 輪部腫脹 シールド潰瘍
眼瞼	-	-	-	眼瞼皮疹	-	- AKC : 皮膚炎
耳前リンパ節 腫脹・圧痛	+	-	+	+	+	-
全身症状	PCF : 咽頭痛・発熱	-	-	時に発熱 (初感染)	咽頭痛 尿道炎	- AKC : 皮膚炎

EV : エンテロウイルス, HSV : 単純ヘルペスウイルス, VKC : 春季カタル, AKC : アトピー性角結膜炎.

注)細菌の中で淋菌、髄膜炎菌は多量の膿性眼脂がみられる「化膿性結膜炎」を呈する(図 15).



図 16 細菌性結膜炎。

肺炎球菌による結膜炎。カタル性結膜炎と粘液膿性眼脂がみられる。



図 18 エンテロウイルス結膜炎(急性出血性結膜炎 : AHC).

EV70によるもの。球結膜に結膜下出血がみられる。

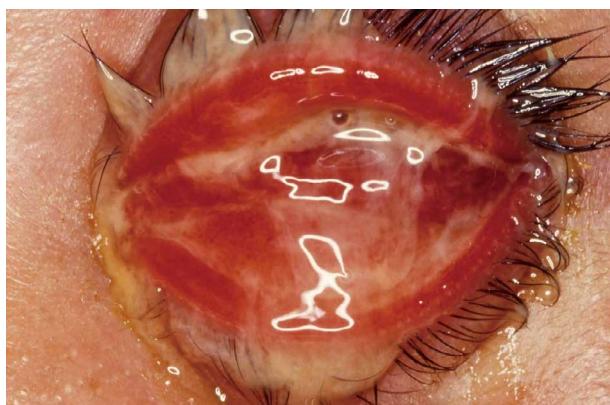


図 17 淋菌性結膜炎。

ビロード状の結膜の充血、浮腫と多量の黄色膿性眼脂がみられる。

推察されている²²⁾。興味深いことは、尿道炎から分離されている AdV は AdV37, 53, 56など、結膜炎患者から分離されるものと同じ型であり^{22)~25)}、これら AdV 尿道炎患者の半数近くが結膜炎を同時期に発症しているという点である²¹⁾。尿道と結膜の両方から AdV が証明(抗原あるいは分離)²³⁾²⁴⁾された例もある。これらの症例では尿道炎が先行する場合が多く、結膜の感染が尿道から伝播して起きている可能性を示唆している。AdV 結膜炎は原則として「眼から眼」の経路で伝播するが、尿道から眼に伝播する、すなわち性感染症を介しての感染経路も存在する可能性が考えられる。滤胞性結膜炎の患者で尿道炎症状を訴える場合に、クラミジアのみならず AdV の可能性も念頭に置いて診察することが必要である。

2. 結膜炎の鑑別診断について

AdV 結膜炎には前述したような臨床的特徴があり、典型的な EKC の臨床診断は難しくない。しかし、年齢、病



図 19 HSV 結膜炎.

軽度の濾胞形成、充血がある。AdV よりも軽症。瞼縁に皮疹のびらんがみられる。



図 22 アレルギー性結膜炎.

瞼結膜に充血と浮腫を認める。

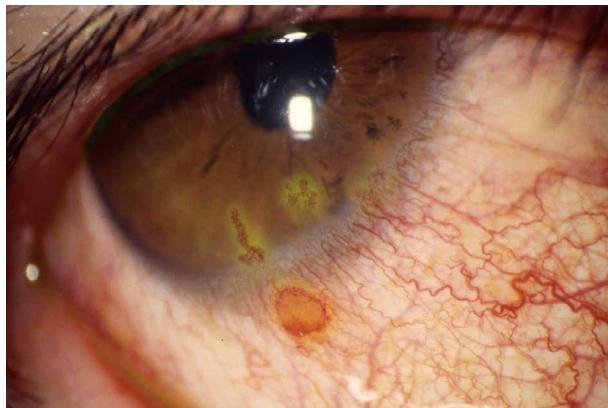


図 20 HSV 結膜炎の角膜併合症.

結膜炎に合併してみられた球結膜の地図状上皮欠損と樹枝状角膜炎(フルオレセインとローズベンガルの二重染色)。



図 23 春季カタル.

上瞼結膜に石垣状乳頭増殖がみられる。



図 21 クラミジア結膜炎(成人).

結膜炎第12病日。円蓋部を中心に大型の充実性の濾胞がみられる。

日、原因ウイルスなどによる所見のバリエーションから、診断が容易な場合ばかりではなく、他の感染性結膜炎や非感染性結膜炎との鑑別が必要になる。ここでは代表的な結膜炎の特徴をまとめ、臨床の現場で利用できる鑑別診断フローチャートをあげておく。なお、エンテロウイルス結膜炎、単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)結膜炎については、別項で詳しく述べられているので、それも参照していただきたい。

1) 結膜炎の臨床的特徴(表8、図16~図23)

代表的な感染性、非感染性の結膜炎の臨床所見をまとめた(乳幼児の場合を除く)。角膜、眼瞼、耳前リンパ節などの所見や全身症状は、必ずしもみられるとは限らない。また、発病から数日を経過して出現する場合もあり、複数回の診察で典型的所見が揃うこともある。

2) 結膜炎鑑別診断の実際

結膜炎を疑った際の鑑別診断を、診察の流れに即してフローチャートにまとめた(図24)。主要なポイントは以下のとおりである。

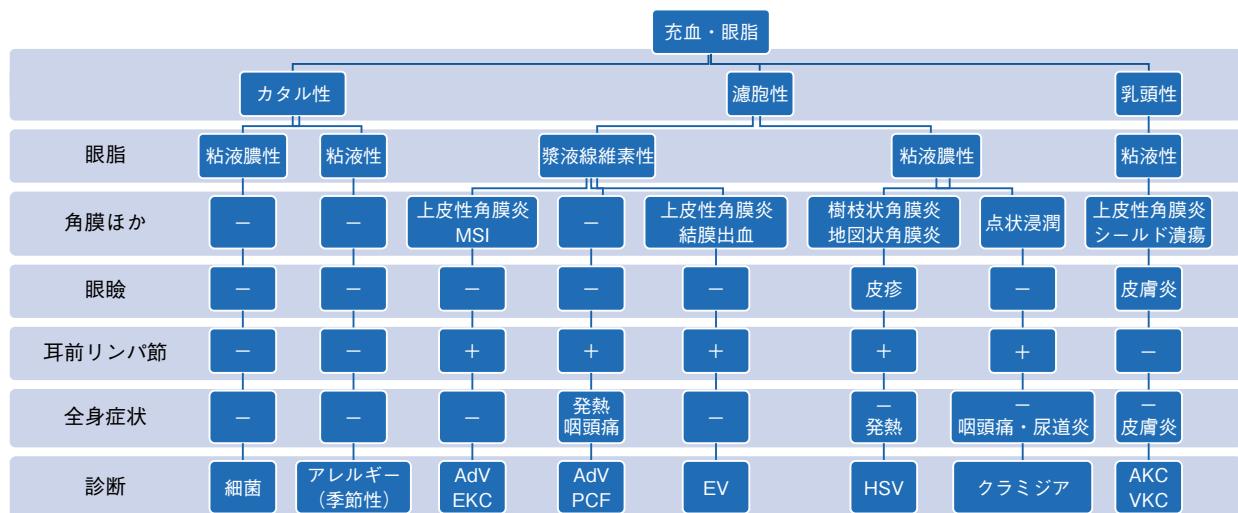


図 24 結膜炎鑑別診断のためのフローチャート。

- (1) 充血、眼脂、眼瞼腫脹、流涙などの所見から結膜炎と考えられた場合、結膜所見から臨床病型を判断する。それにはまず、瞼結膜の濾胞、乳頭の有無に注目する。濾胞も乳頭もなく、結膜の血管が拡張して浮腫状で水っぽい状態であれば、「カタル性」である。
- (2) 眼脂の肉眼的性状をみる。性状や色調から、漿液線維素性、粘液性、粘液濃性の3種類を区別する。
- (3) 角膜、眼瞼などの付随所見の有無をみる。観察にはフルオレセインによる染色が必須である。耳前リンパ節は正常でも軽度に触れることがあるため、腫脹に加えて圧痛がみられれば明らかに病的と判断する。
- (4) 咽頭痛、排尿時痛、発熱などの全身症状の合併がないか問診する。
- (5) 上記の所見を総合して、診断を決定する。

文 献

- 1) 三井幸彦：Adenovirus第8型と流行性角結膜炎の関係。日眼会誌 63 : 3356-3369, 1959.
- 2) 杉浦清治：流行性角結膜炎とAdenovirusとの関係並に点状表層角膜炎の本態に就て。日眼会誌 63 : 3370-3409, 1959.
- 3) 青木功喜, 加藤道夫, 大塚秀勇, 中園直樹, 石井慶蔵：アデノウイルス結膜炎の臨床的ならびに病原学的研究—Ad4とAd19感染を中心として—。日眼会誌 85 : 1066-1074, 1981.
- 4) 青木功喜, 中園直樹, Jong J. C. de, Wadell G : アデノウイルス(Ad37)角結膜炎の臨床像。臨眼 39 : 1241-1244, 1985.
- 5) 青木功喜, 加藤道夫, 大塚秀勇, 中園直樹, 石井慶蔵：新型ウイルス(Ad37)による角結膜炎の臨床疫学的ならびに病原学的研究。日眼会誌 89 : 294-298, 1985.
- 6) 三井幸彦：結膜。大塚任, 鹿野信一(編)：臨床眼科全書3。金原出版, 東京, 233-237, 1972.
- 7) 内田幸男, 金子行子：解説結膜の疾患。メディカル葵出版, 東京, 15-19, 1986.
- 8) 風見由花子, 鈴木真理, 風見宣生, 中川尚, 中川裕子, 高村悦子, 他：院内発生例を主としたアデノウイルス8型流行性角結膜炎の臨床像。眼臨 83 : 212-215, 1989.
- 9) Darougar S, Grey RHB, Thaker U, McSwiggan DA : Clinical and epidemiological features of adenovirus keratoconjunctivitis in London. Br J Ophthalmol 67 : 1-7, 1983.
- 10) Alvarenga L, Scarpi M, Mannis M : Viral conjunctivitis. Krachmer JH, Mannis M, Holland EJ : Cornea volume 1, Elsevier Mosby, Philadelphia, 629-634, 2005.
- 11) Tabery HM : Corneal epithelial changes due to adenovirus type 8 infection. A non-contact photomicrographic in vivo study in the human cornea. Acta Ophthalmol Scand 78 : 45-48, 2000.
- 12) Uemura T, Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Fujimoto T, et al : Clinical and virological analysis of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a regional ophthalmic clinic in Kyushu, Japan. Clin Ophthalmol 12 : 511-517, 2018.
- 13) Matsuura K, Terasaka Y, Uchio E, Saeki Y, Fujimoto T, Hanaoka N, et al : Human adenoviral type 54 keratoconjunctivitis accompanied by stellate keratitis and keratic precipitates : two cases. BMC Ophthalmol 19 : 7-11, 2019.
- 14) Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R, et al : Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. J Med Virol 90 : 881-889, 2018.
- 15) Kaneko H, Hanaoka N, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, Ikuta K, et al : Five cases of epidemic keratoconjunctivitis due to human adenovirus type 85 in Fukushima, Japan. J Infect Dis 73 : 316-319, 2020.

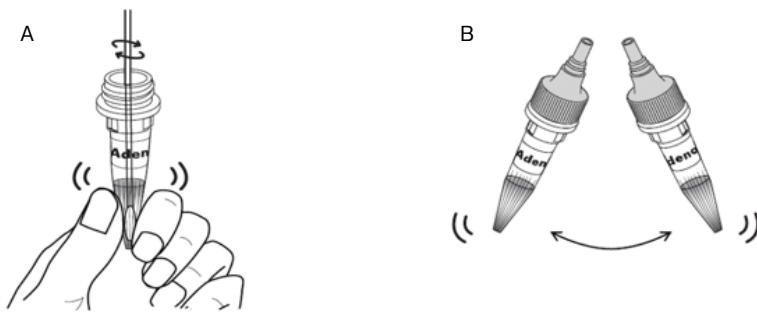


図 25 採取検体の抽出液チューブでの操作。

A : 柔らかいチューブであれば挟みこむように内壁に擦りつける。
B : キャップを閉め、数回チューブを振って混和する。

- 16) Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Tsukahara-Kawamura T, Kobayashi M, Nakagawa H, et al : Conjunctivitis due to the human adenovirus type 2 variant identified during epidemic keratoconjunctivitis surveillance in Japan. Jpn J Infect Dis 72 : 353-355, 2019.
- 17) Darougar S, Quinlan MP, Gibson JA, Jones BR : Epidemic keratoconjunctivitis and chronic papillary conjunctivitis in London due to adenovirus type 19. Br J Ophthalmol 61 : 76-85, 1977.
- 18) Petit TH, Holland GN : Chronic keratoconjunctivitis associated with ocular adenovirus infection. Am J Ophthalmol 88 : 748-751, 1979.
- 19) Kaye SB, Lloyd M, Williams H, Yuen C, Scott JA, O'Donnell N, et al : Evidence for persistence of adenovirus in the tear film a decade following conjunctivitis. J Med Virol 77 : 227-231, 2005.
- 20) 伊藤恵子, 松浦範子, 内尾英一, 青木功喜, 大野重昭 : 再発性角膜上皮下混濁 sine adenovirus の1例. 臨眼 54 : 1823-1828, 2000.
- 21) Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, et al : Male non-gonococcal urethritis : from microbiological etiologies to demographic and clinical features. Int J Urol 23 : 325-331, 2016.
- 22) 古林敬一, 廣井 聰, 川畠拓也 : 異性間性的接触によるアデノウイルス53型の伝播. 日性感染症会誌25 : 113-114, 2014.
- 23) Hiroi S, Furubayashi K, Kawahata T, Morikawa S, Kase T : A case of urethritis caused by human adenovirus type 56. Jpn J Infect Dis 65 : 273-274, 2012.
- 24) 古林敬一 : アデノウイルス尿道炎と思われる4例. 日性感染症会誌 22 : 116-117, 2011.
- 25) 望月清文, 堅田利彦, 大楠清文, 金子久俊 : 医療従事者に生じたアデノウイルス結膜炎の3例. 感染症誌 84 : 469-473, 2010.
- 26) 青木功喜, 井上幸次 ; ウィルス性結膜炎のガイドライン作成委員会 : ウィルス性結膜炎のガイドライン 第3章 臨床像. 日眼会誌 107 : 11-16, 2003.

IV アデノウイルス結膜炎の検査法

AdV 結膜炎の診断は、臨床所見のみでは得られない。一方で、強い感染力により、時に院内感染を引き起こすため、迅速かつ的確な診断が必要とされる。臨床的に AdV 結膜炎が疑われた患者の眼脂の塗抹標本をギムザ染色し、単核球が優位であればウイルス感染が疑われるため、AdV を含むウイルス性結膜炎を示唆する重要な補助診断法といえる。よって、積極的に行ってよい方法であり、比較的簡便かつ迅速に結果も得られる。病原体である AdV が同定されれば、確定診断が可能となる。そのため、検体を採取して、病原診断を実施する意義は大きい。

1. イムノクロマト法による AdV 迅速抗原検出キット

抗原抗体反応によるイムノクロマト法を用いた AdV 迅速抗原検出キット(抗原検出キット)は、迅速かつ簡便に AdV 抗原の同定が可能な唯一の検査法であり、臨床現場での AdV 結膜炎診断に欠かせない必須の検査である。抗原検出キットは常備しておくことが望ましい。AdV の型によって若干感度に差があるが、結膜炎を起こす型での AdV 抗原の検出が可能である。採取器具など検査に必要なものは、抗原検出キット内にパッケージ化されている。なお、取り扱い方法は抗原検出キットごとに異なる。

1) 検体採取

(1) 結膜擦過

現在発売されている抗原検出キットの多くは、検体として結膜擦過物が必要であり、付属の滅菌綿棒で瞼結膜を擦過し、検体を採取する。検体量の少ないことが検出感度低下の一因であるため、点眼麻酔を行い、少々痛みを伴うことを説明したうえで、瞼結膜を綿棒で数回強く擦過し採取する。点眼麻酔時は、感染の伝播を防ぐために点眼瓶の先端が皮膚や睫毛などに触れないよう十分に注意する。ディスポーザブルの点眼麻酔剤を使用するのもよい。検体採取した綿棒を抽出液の入ったチューブに入れ攪拌した後、内壁に十分に擦りつける。柔らかいチュー

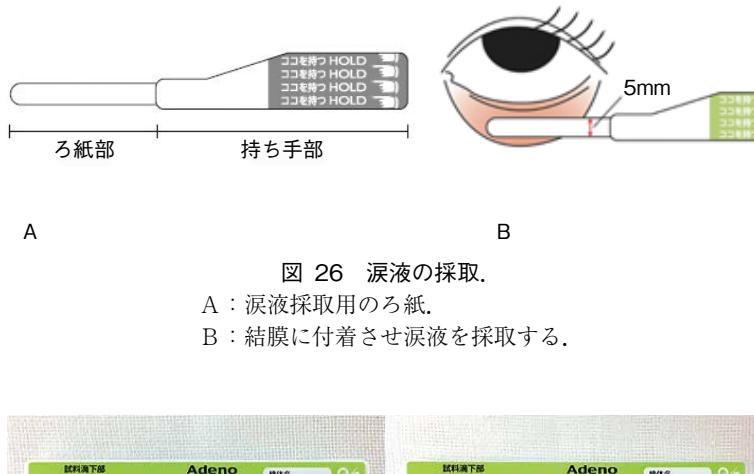


図 26 涙液の採取.
A : 涙液採取用のろ紙.
B : 結膜に付着させ涙液を採取する.

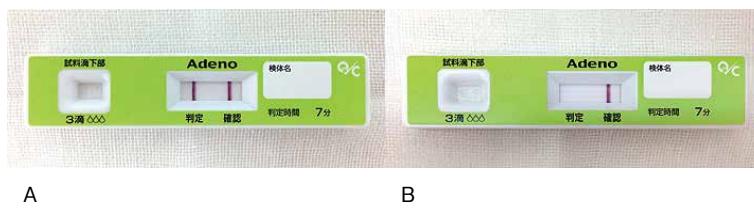


図 27 クイックチェイサー[®]Adeno 眼の結果.
A : ラインが 2 本出現で陽性.
B : 対照のみライン出現で陰性.



図 28 専用リーダーによる抗原検出キット陽性の判定.
抗原検出キット陽性のため、液晶画面に ADENO : + と表示されている。陰性の場合、ADENO : - と表示される。

の場合は、チューブの外から綿棒を挟み込み、回転させながら綿球部から液を絞り出すように綿棒を取り出す(図 25A). この操作によって、綿棒に付着しているウイルスを抽出液内へ十分に落とすことができる。さらに、キャップを閉め、数回チューブを振る(図 25B). これらの操作によって、陽性率の向上が期待できる。単に綿棒を抽出液に浸すだけでは、陽性率は上がらない。

(2) 涙液(結膜滲出液を含む)

近年、結膜滲出液を含む涙液のみでも AdV 抗原検出が

可能とされた^{1,2)}。下眼瞼を下方に引き、付属のろ紙を瞼結膜にあてて、涙液を採取する(図 26A, B)。ろ紙部の幅 5 mm × 5 mm の範囲が濡れていればよいとされているが、濡れの範囲の面積がより大きくなることを目標に採取する。結膜を擦る必要がないため、低侵襲で痛みを伴うことが少なく、小児例での採取にも有用である。基本的に点眼麻酔も不要である。涙液採取後、ろ紙部を抽出容器内に浸し、ちぎりとる。キャップを閉めた後、結膜擦過検体と同様にウイルス抗原を抽出液内へ落とすべく、チューブの外側からもみしごき、最後に数回チューブを振って混和する。2024年4月現在、涙液採取での検査が可能な抗原検出キットは、「クイックチェイサー[®]Adeno 眼」「クイックチェイサー[®] Auto Adeno 眼」「富士ドライケム IMMUNO AG カートリッジ Adeno OPH」の3キットである。

2) 抗原検出キット本体の取り扱い

現在発売されている多くの抗原検出キットはプレートタイプである。マニュアルに従い、試料滴下部に採取検体を数滴滴下し、液が展開していくのを確認後に静置し、結果が出るのを待つ。ステイックタイプは、検体抽出液にテストステイックを浸して判定に入る。判定時間は抗原検出キットによって異なり、5~15 分で判定が可能である。

3) 判定方法

(1) 目視

抗原検出キットの多くは目視判定である。滴下後に、2本のラインが確認できれば、判定時間が待たずに陽性判定ができる。しかし、判定時間を越えたのちに、ラ

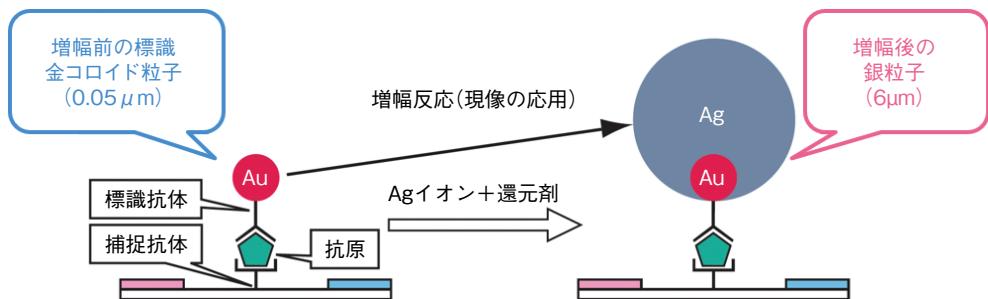


図 29 銀増幅の原理(ミズホメディーより提供).
銀イオンと還元剤を供給することにより、標識粒子が拡大され、抗原検出の感度が上昇する。



図 30 銀増幅抗原検出キットの機器判定(ミズホメディーより提供).
A : 抗原検出キット本体を機器に挿入する。
B : 検査結果が液晶画面に表示され、印刷される。

インが浮き出ることもあるので、各抗原検出キットのマニュアルに示された時間を確実に経過したのちに判定する。

(2) 専用リーダー

ラインが薄く目視では判断に迷う場合がある。専用リーダーを用いて陽性陰性を客観的に判定することのできる抗原検出キットが販売されている。「BDベリター™システム adeno」は、結果が液晶画面に表示される³⁾(図28)。「クイックチェイサー® Adeno 眼」は、判定が終了すると自動的に結果が印刷されるが、専用リーダーの購入が必要となる。

(3) 銀増幅による機器判定

近年、銀イオンと還元剤を供給することにより、標識粒子である金コロイドの周囲に銀を析出させ、標識粒子を約100倍に拡大することで、高感度に抗原検出できる抗原検出キットが発売された¹⁾²⁾(図29)。「クイックチェイサー Auto Adeno眼」「富士ドライケム IMMUNO AG カートリッジ Adeno OPH」は、滴下後にプレートを測定機器に挿入、15分後に判定結果が得られる(図30A, B)。目視判定はできず、測定機器の購入が必須である。現在、これらの銀増幅を用いた抗原検出キットが、最高の感度

を有するとされている。

4) 結果の解釈

特異性が、ほぼ100%であるため、陽性であればAdV感染と確定できる。近年、検出感度が上昇しているが、80%程度の検出感度である抗原検出キットがほとんどであり、陰性であってもAdV感染を完全には否定できない。抗原検出キットにより、感度や特異度に違いがある点に留意が必要である。

5) どれくらいの頻度で陽性になるのか?

抗原検出キットがなかなか陽性にならないという意見がある。感染性結膜炎診療に熟練した眼科医が採取した検体であっても、PCR法でAdV-デオキシリボ核酸(deoxyribonucleic acid: DNA)が検出できたのは約半数であった⁴⁾。さらに検出感度は80%程度であるため、PCR陽性検体がすべてAdV抗原陽性にはならない。また、AdV結膜炎を強く疑わない症例であっても、念のため抗原検査を実施することもある。このような点を考慮すると、抗原検出キットが陽性になるのは10~20%程度であり、多くは陰性の結果となる。しかし、抗原検出キット陽性であればAdV感染が確定できるので、抗原検出検査

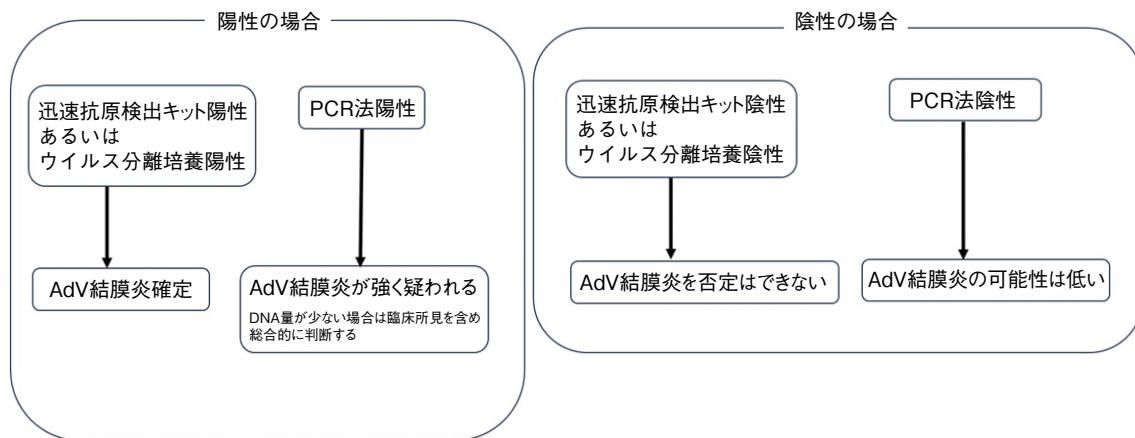


図 31 検査結果の解釈。
陽性と陰性の結果は、検査方法の違いで AdV 結膜炎診断における解釈が異なる。

を実施する意義は大きい。

2. ウィルス分離培養

培養細胞を用いて AdV を分離する方法である。ウイルス培養細胞に検体を接種し、細胞変性効果(cytopathic effect : CPE)出現の有無で判定する。同定まで数週間を要することもあるため、結果を病原診断の目的で臨床の場に還元することは困難である。また、設備や培養細胞が必要であるため、実施している専門機関へ依頼する。しかし、ウイルス検査の gold standard であり、生きたウイルスを分離できるため、病原体があることの確実な証明となる。

3. 遺伝子検査法

1) PCR 法

PCR 法は、配列特異的な 2 つの primer と DNA polymerase を用いて、ターゲットとした DNA 領域を数時間で数百万倍に増幅できる遺伝子検査法である。抗原検出キットよりも、高感度に AdV を同定することが可能であり、至急で検査すれば、当日あるいは翌日に結果が得られるため、比較的迅速である。抗原検出キットの結果が陰性の検体は、偽陰性である可能性があるため、より検出感度の高い PCR 法を実施することにより、陽性となることがある。抗原検出キット陽性検体は、通常 PCR 法でも陽性となる。

抗原検出キット残り液から DNA 調整することにより、PCR 法が可能であるが、機器や試薬が必要であるため、臨床現場での実施は難しい。そのため、検査機関に外注、あるいは実施している専門機関へ依頼する。その場合は、綿棒あるいはろ紙を入れたままチューブをビニール袋などに入れ、送付まで凍結保存しておく。各都道府県には感染症発生動向調査を実施している地方衛生研究所の中に、AdV 同定のための PCR 法を実施している施設もある。
(<https://www.chieiken.gr.jp/somu/meibo.html>)

2) 型決定

以前、AdV の型は血清型(serotype)として、培養ウイ

ルスを用いた中和反応で決定されていた。培養細胞に中和用抗血清と段階希釈したウイルスを接種し、CPE を完全に抑制した抗血清の型が、AdV の血清型と決定される。この方法は、培養ウイルスの CPE 出現の有無で判定するため、型決定まで時間を要する。また、入手可能な中和用抗血清の型が限られているため、すべての型の決定は困難であった。

しかし、遺伝子検査法の進展により、中和の遺伝子であるヘキソン領域の塩基配列から、血清型の同定が可能となった。さらに AdV のゲノム構造が明らかとなり、型間の組換えウイルスの存在が明らかになった。その結果、AdV1~51 は中和法による血清型(serotype)であったが、AdV52 以降は塩基配列から遺伝子型(genotype)として番号付け(numbering)されるようになった。現在は AdV ゲノムの可変領域であるペントン(penton)、ヘキソン(hexon)、ファイバー(fiber)の各領域の配列で、型を決定している。遺伝子検査法であれば、培養ウイルスは必要なく、PCR 法で陽性の検体からのウイルスゲノムを用いて型決定を行うことができる。

臨床現場においては、型の違いで感染対策の方針は大きく変わらないため、型決定についてあまり重要視されていない。しかし、型によって結膜炎の重症度や角膜合併症の頻度に差があるため、型を知ることは治療や経過観察を行ううえで参考になる。D 種の AdV は、重症の EKC を起こすことが多く、偽膜形成や MSI を起こす頻度が高い。これまで AdV8, AdV64(血清型では AdV19), AdV37 が EKC を起こすとされていたが、遺伝子型として番号付けされた AdV53, AdV54, AdV56 も EKC を起こすことが分かっている^{5)~7)}。特に AdV54 は日本での流行が続いている⁸⁾。近年、日本の EKC 患者から同定された AdV が、新しい AdV85 として報告された⁹⁾¹⁰⁾。一方、B 種や E 種の AdV は、中等症から軽症の結膜炎に眼外症状を合併する PCF を起こす。PCF では、感染後 1 か月程度は糞

便中にウイルスを排泄するとされており、症状消失後も感染対策に留意する必要がある。型を決定して、疫学情報を臨床の場に還元し、AdV結膜炎を監視することは重要であり、感染対策にも有用である。院内感染発症時は、型を含めた正確な病原体を特定して、感染対策をしていくことが必要である。

4. 各検査結果の解釈

抗原検出キットが陽性であればAdV感染と確定してよい。陰性の場合、AdV結膜炎を否定することはできない。PCR法で陽性であれば、AdV感染が強く疑われる。しかし、DNAの一部の存在を同定しただけであり、生きたウイルスの証明はしていない。また、PCR法の条件の違いで検出感度に差が生じる。ウイルスDNA量が少ない場合は注意が必要であり、臨床所見なども含めて総合的に判断する。ウイルス培養で分離同定ができるれば、AdV感染は確定できる。一方、ウイルス分離は検体が微量の場合や、増殖が遅い型(例えばAdV8やAdV54)は分離できず偽陰性となることがある。そのため分離の結果が陰性でもAdV感染を完全に否定はできない。AdV結膜炎における各検査結果の解釈について図31に示す。

文 献

- 1) 上野智弘, 川村朋子, 佐伯有祐, 七田祐子, 右田博敬, 内尾英一, 他: 結膜滲出液を含む涙液を用いたアデノウイルス検出増感キットの評価. 臨眼72: 481-486, 2018.
- 2) Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, et al: Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis. J Med Virol 91:1030-1035, 2019.
- 3) 中川 尚, 宮田和典, 木村泰朗, 篠田 宏, 大橋秀行, 栗田正幸, 他: 専用リーダーを用いた新しいアデノウイルス迅速診断法の臨床評価. あたらしい眼科32: 865-869, 2015.
- 4) Aoki K, Kaneko H, Kitaichi N, Ohguchi T, Tagawa Y, Ohno S: Clinical features of adenoviral conjunctivitis at the early stage of infection. Jpn J Ophthalmol 55: 11-15, 2011.
- 5) Ishiko H, Shimada Y, Konno T, Hayashi A, Ohguchi T, Tagawa Y, et al: Novel human adenovirus causing nosocomial epidemic keratoconjunctivitis. J Clin Microbiol 46: 2002-2008, 2008.
- 6) Aoki K, Ishiko H, Konno T, Shimada Y, Hayashi A, Kaneko H, et al: Epidemic keratoconjunctivitis due to the novel hexon-chimeric-intermediate 22,37/H8 human adenovirus. J Clin Microbiol 46: 3259-3269, 2008.
- 7) Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, et al: Complete genome analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing epidemic keratoconjunctivitis in Japan. J Clin Microbiol 49: 484-490, 2011.
- 8) Uemura T, Migita H, Ueno T, Tsukahara-

Kawamura T, Saeki Y, Fujimoto T, et al: Clinical and virological analysis of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a regional ophthalmic clinic in Kyushu, Japan. Clin Ophthalmol 19: 511-517, 2018.

- 9) Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R, et al: Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. J Med Virol 90: 881-889, 2018.
- 10) Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, et al: Five cases of epidemic keratoconjunctivitis due to human adenovirus type 85 in Fukushima, Japan. Jpn J Infect Dis 73: 316-319, 2020.

V アデノウイルス結膜炎の治療

現時点ではAdVに対する特異的な抗ウイルス薬はなく、AdV結膜炎の根本的治療(原因治療)はできない。治療の対象は、急性期の消炎とMSIの治療となる。2003年策定のウイルス性結膜炎ガイドライン¹⁾治療項目を参考に、新たなエビデンスを加える。

1. 薬物治療

1) ステロイド点眼・内服および非ステロイド消炎点眼

急性期炎症とMSI出現時に、ステロイド点眼の有効性が報告されている^{2)~5)}.

(1) 急性期消炎としてのステロイド点眼使用法

ステロイド点眼は、軽症の場合は必須ではないが、強い炎症に伴って、偽膜形成や糸状角膜炎、角膜上皮欠損を生じている場合や、早期の症状緩和目的に有用である。しかし、ステロイド点眼投与による緑内障、白内障の副作用に加え、ウイルスクリアランスの遅延が指摘されている^{6)~8)}。したがって、ウイルス増殖の盛んな急性期では、ステロイド点眼はヨード製剤との併用が望ましい^{3)9)~12)}。

(2) MSI出現時のステロイド点眼使用法

MSIは、角膜実質の最表層において、AdV抗原に対する遅延型過敏反応が生じて起きた細胞浸潤であり¹³⁾、ステロイド点眼が有用である。しかし、慢性期以降に出現するMSIではウイルス増殖の関与ではなく、重症例を除いてステロイド点眼使用時のヨード製剤点眼併用は必要ではない(図32)。

なお、AdV結膜炎において、偽膜により角膜びらんを生じるような高度の炎症の場合には、ステロイドの内服も考慮される。特に3歳以下の点眼が困難な症例には有効である¹⁴⁾。

一方、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)は、アラキドン酸経路においてプロスタグランジン産生を抑制し抗炎症作用はあるも

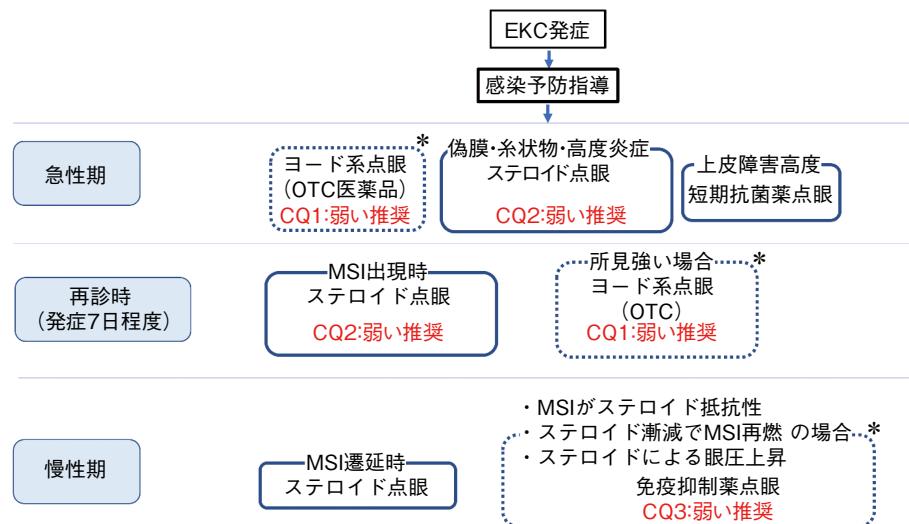


図 32 治療の一案。

治療の一案を示す。急性期には、まず感染予防に努める。上皮障害が高度の場合は抗菌薬点眼で二次感染予防を行い、高度の炎症の場合に限り、副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)点眼で消炎を図る。この際、ウイルス不活化を目的にヨード系点眼(over the counter: OTC 医薬品)を3日~1週間程度使用することも一つの選択肢となりうる。発症後7日程度の再診時、MSIが出現すればステロイド点眼を開始するが、重症の場合はヨード系点眼の併用(保険適用外使用)も考慮する。MSIに対しステロイド点眼を用いても長期に遷延化する場合、あるいは眼圧上昇を來した場合には、免疫抑制薬点眼(OTC 医薬品)を考慮する。慢性期 MSIの場合にはヨード系点眼は不要である。

のの、動物モデルを用いた検討ではウイルス量減少およびウイルス排出期間短縮に効果はない⁸⁾。

2) 抗菌薬点眼

ウイルス性結膜炎には本来抗菌薬点眼は無効であるため、病初期の高度の角膜上皮障害時に限り使用する。D種などの重症なEKCでは、ある頻度で細菌の重複感染がみられており、抗菌薬点眼が必要な場合もある¹⁵⁾。本邦におけるキノロン耐性コリネバクテリウムの急増という現状から、第一選択はセフメノキシム点眼が望ましい。アミノグリコシド系の点眼薬は、角膜上皮障害を生じやすく避けるべきである。なお、いずれの抗菌薬も適正使用を念頭に短期間投与とする。

3) 免疫抑制薬点眼(保険適用外)

非ステロイドの免疫抑制薬として代表的なものに、シクロスボリンとタクロリムス水和物(以下、タクロリムス)がある。いずれもカルシニューリンを阻害し、T細胞増殖に必要なinterleukin-2(IL-2)産生を抑制する。

(1) 0.05%, 0.5%, 1%および2%シクロスボリン点眼

MSIの急性期発症予防とその改善、さらに慢性期の遷延化に対し有効との報告がみられる^{16)~21)}。シクロスボリンの離脱不能例もあるが、ステロイドに比して中止後の再燃が少ないことも利点である²¹⁾。一方、動物モデルではMSIを抑制するものの、ウイルス力値が増加することも知られている²²⁾。

(2) タクロリムス点眼

シクロスボリンと同じく、慢性期のMSI遷延例に対してタクロリムス点眼はMSIの大きさと数を減少させ、視力予後改善につながる²³⁾。ステロイド抵抗性のMSIに対しても有効でステロイド漸減が期待できるとの報告がある^{24)~25)}。中止後のMSI再燃が報告されているが、ステロイド点眼より明らかに低率である²¹⁾²⁶⁾。副作用は17.8%で、灼熱感、発赤、異物感が主とされ、眼圧上昇を引き起こさないことは大きな利点である²⁵⁾²⁶⁾。

(3) 免疫抑制薬点眼の実際の使用法

シクロスボリン点眼およびタクロリムス点眼は、ステロイド抵抗性あるいはステロイド漸減にて再燃するMSI症例、またステロイド点眼にて眼圧上昇を來した症例に有効であり、使用を考慮する(図32)。

4) ヨード製剤

遊離したヨウ素が、微生物の表面蛋白質の酸化変性を来し、殺菌作用を發揮する。さらに、広い抗菌スペクトル、耐性の回避、バイオフィルムへの浸透性、低い細胞毒性や角膜に関する安全性も特徴である²⁷⁾²⁸⁾。ポビドンヨード(PVP-I)は、*in vitro* の検討で多くのAdVに対して1~5分で有効であり²⁹⁾。大規模二重遮蔽比較試験では、0.4%, 0.6%, 1%の各PVP-Iとデキサメサゾンの併用で検討され、ヒアルロン酸ナトリウム塩や人工涙液に比して、AdVのウイルス力値の低下が得られ、臨床所見の抑制や有症状期間の短縮に有効であると示され

表9 AdV結膜炎に対する薬剤のまとめ

薬剤	注意点	作用機序
ヨード製剤	PVP-I : 0.4%, 0.6%, 1% 抗ウイルス作用あり 低温保存、常温使用。 60秒以上の接触時間が必要 100倍希釈(0.1%)が殺菌力最大 臨床所見早期改善・MSI出現抑制 眼表面の使用不適応	遊離ヨウ素による微生物表面蛋白質酸化変性
	PVA-I : PVP-Iと同等の作用と安全性 ヨード系点眼(OTC医薬品)あり	
ステロイド点眼	急性期とMSIの抑制に有効 ウイルスクリアランス遅延 眼圧上昇など副作用あり	核内移行し、炎症関連遺伝子の発現調節による抗炎症作用と免疫抑制作用
免疫抑制薬 (カルシニューリン阻害薬)	1%および2%シクロスボリン点眼・ 0.03%タクロリムス点眼 いずれもステロイド抵抗性MSIに有効 しかしウイルス排出量増加の問題あり	T細胞のカルシニューリンと競合的に結合して活性化を阻害し、T細胞活性化やIL-2などのサイトカイン産生を抑制
抗菌薬点眼	本来不要であるが、上皮障害における二次感染予防として有効 ただし、アミノグリコシド系は回避	

PVP-I: ポビドンヨード、PVA-I: ヨウ素・ポリビニルアルコール、IL-2: interleukin-2.

た⁹⁾¹¹⁾¹²⁾³⁰⁾³¹⁾。たとえ来院時の1回のみの投与でも初期の症状抑制に有効であった³¹⁾。ただし、PVP-Iは眼粘膜使用には推奨されておらず、実際の治療では、同様の不活化効果を持つヨウ素・ポリビニルアルコール(PVA-I)の希釈液を用いる³²⁾³³⁾。In vitroの研究で、AdV-1, -2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -11, -37, -53, -54, -56, -64, -81および-85に対しての有効性が確認された³⁴⁾。EKC発症後1週の症例を対象とした検討でも、6倍希釈のPVA-I・0.1%フルオロメトロン点眼併用で、レボフロキサン水和物・0.1%フルオロメトロン点眼併用に比して、MSI発症を抑制する効果が示された⁶⁾。

(1) ヨード製剤の注意点

- ①ヨウ素はウイルスの表面蛋白質を攻撃し、不飽和炭素結合と反応して膜脂肪酸を不安定化するため、ヨード製剤は細胞外のウイルスに対しては強い効果を持つが、細胞内のウイルスには、有効ではない可能性がある³⁵⁾³⁶⁾。
- ②アレルギー性接触皮膚炎または刺激性接触皮膚炎を生じることがあり、ヨードアレルギーの場合には使用できない。
- ③PVP-Iは原液では不活化効果が減弱し、希釈したほうが効果が高いとされる³²⁾³⁷⁾。
- ④ヨード製剤の微生物不活化効力については、温度・濃度・時間が影響する。低温(4°C以下)で不活化効力が低下し、20倍希釈(0.01%)以上の濃度でほとんどの微生物に有効で、作用時間は長いほど(60秒以上)有効である³³⁾(表9)。

(2) ヨード製剤の実際の治療法

現在、本邦で入手可能なPVA-IであるPA・ヨード点眼・洗眼液は、生理食塩水で4~8倍に希釈し、使用する。角膜ヘルペスおよび洗眼殺菌を適応として眼表面に対する安全性、有効性が認められている。またPVA-Iは、OTC医薬品の点眼薬(サンヨード®点眼液)としても2022年に上市された。保険適用外であること、患者の全額負担であること、開封後3日以内の限定使用であること、さらに着色薬剤で刺激があることも伝え、患者と相談のうえ、投与を検討する(図32)。

5) 検証中の抗ウイルス薬

AdV角結膜炎に対し、種々の抗ウイルス薬の効果が検証されている³⁸⁾。このうち、有効性が推測されるものを以下にあげる。

(1) ガンシクロビル(ganciclovir: GCV)点眼

GCV 5'-三リン酸(triphosphate: TP)は強力なウイルスDNAポリメラーゼ阻害作用を有し、ウイルスのDNA複製を抑制する。in vitroの研究および動物への感染実験においても、GCVが有効であることが示されている^{39)~41)}。

(2) シドフォビル(cidofovir: CDV)点眼

エンドサイトーシス(endocytosis)のような機構で、細胞内酵素によって細胞内で二リン酸代謝物に変換され⁴²⁾、ウイルスのDNAポリメラーゼを阻害する。動物モデルや前臨床試験、第Ⅰ相、第Ⅱ相臨床試験で予防治療が有効であることが示されている^{43)~46)}。一方で、無作為化対照臨床試験や無作為化比較二重遮蔽試験において、臨床経

過改善に有意性はなかった⁴⁷⁾⁴⁸⁾という結果もある。また、CDV に耐性を示す変異株も報告されている⁴⁶⁾。加えて涙道狭窄、眼瞼、結膜炎症などの局所使用での副作用が動物実験で示されている⁴⁹⁾。

(3) トリフルリジン(trifluridine : TFT)点眼

米国では角膜ヘルペスに対する第一選択薬としてすでに使用されているチミジンの構造類似体である。In vitro の研究では、AdV8, 19, 13に対し、それぞれ10倍、1,000倍、5,000倍ウイルス量を減少させる力を有し、AdV8, 19の増殖抑制も認めた⁵⁰⁾。ヒト臨床試験や二重遮蔽臨床試験⁵¹⁾⁵²⁾で、治療期間の短縮は認められなかつたとする一方、AdV19のアウトブレイク時に投与された患者では4日以内の臨床所見完治を得たとされ⁵³⁾、また、EKC 発症後の継続するステロイド抵抗性のMSIに対する有効性も報告されている⁵⁴⁾。

(4) ファムシクロビル(famciclovir : FCV)

メチレンシクロプロパンスクレオシド類似体であり、幅広いウイルス〔ヒトサイトメガロウイルス(human cytomegalovirus : HCMV)，水痘帯状疱疹ウイルス(varicella zoster virus : VZV)，エプスタインバーウィルス(Epstein Barr virus : EBV)，ヒトヘルペスウイルス(human herpesvirus : HHV)-6A, HHV-6B, HHV-7, HHV-8など)〕に抗ウイルス活性を有し^{55)~57)}。特にAdVの強力な阻害薬である^{58)~60)}。毒性がないこと、忍容性の良さ、AdV5に対し特に作用が強いことが優位な点である⁵⁹⁾。臨床試験として経口投与による第一相Aおよび第I相B臨床試験が実施され、重篤な副作用はなく、第II相臨床試験の候補となっている。

その他、種々の抗ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus : HIV)薬、硫酸化シアリル脂質(NMS03)、イミダゾール誘導体(CTC-96)、核酸スクレオシドアナログであるリバビリン(グアノシンアナログ)やザルシタビン(ピリミジンアナログ)、N-クロロタウリンの有効性に関する研究が進められている^{61)~68)}。

2. 薬物以外の治療や対応

以下については、エビデンスレベルの高い研究やシステムティックレビューは存在しない。

1) 偽膜処理

EKCの高度炎症時や、リンパ装置の未発達な小児では偽膜形成を認める。組織学的検討によれば、偽膜はフィブリン、好中球、マクロファージ、リンパ球、樹状細胞を含む炎症産物であることが示されており、早期に消炎を図り、結膜の線維化や角化による癒着や瘢痕化を防ぐために除去する必要がある。偽膜剥離処理に際し、感染対策に十分配慮したうえで、無理に剥がすことのないよう留意する。

2) コンタクトレンズ装用中止

AdV 結膜炎による角結膜障害の悪化やウイルスの伝播を予防するために、コンタクトレンズの装用中止を指導

する。ウイルス排出期間を考慮して、発症後約2週間、つまり臨床所見治癒まで中止とする。その後は遷延化MSIの有無により決定する。

3) 治療的レーザー角膜切除術(phototherapeutic keratectomy : PTK)

慢性期の角膜混濁や浸潤に対し、PTK が選択されることがある、透明性と不整の改善に有効との報告がある^{69)~71)}が、まだ十分な検討はなされていない。

文 献

- 1) 井上幸次：治療(解説)。ウイルス性結膜炎のガイドライン作成委員会(編)：ウイルス性結膜炎のガイドライン。日眼会誌 107 : 24-26, 2003.
- 2) Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, et al : Topical pharmacologic interventions versus active control, placebo, or no treatment for epidemic keratoconjunctivitis : findings from a Cochrane Systematic Review. Am J Ophthalmol 240 : 265-275, 2022.
- 3) Labib BA, Minhas BK, Chigbu DI : Management of adenoviral keratoconjunctivitis : challenges and solutions. Clin Ophthalmol 14 : 837-852, 2020.
- 4) Chigbu DI, Labib BA : Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. Infect Drug Resist 11 : 981-993, 2018.
- 5) Asena L, Singar Ozdemir E, Burcu A, Ercan E, Colak M, et al : Comparison of clinical outcome with different treatment regimens in acute adenoviral keratoconjunctivitis. Eye(Lond) 31 : 781-787, 2017.
- 6) Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Inoue Y : Comparative study of topical regimen for adenoviral keratoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone with and without polyvinyl alcohol iodine. Jpn J Ophthalmol 65 : 107-114, 2021.
- 7) Romanowski EG, Roba LA, Wiley L, Araullo-Cruz T, Gordon YJ : The effects of corticosteroids on adenoviral replication. Arch Ophthalmol 114 : 581-585, 1996.
- 8) Gordon YJ, Araullo-cruz T, Romanowski EG : The effects of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on adenoviral replication. Arch Ophthalmol 116 : 900-905, 1998.
- 9) Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H, et al : Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops : a clinical prospective controlled randomized study. Acta Ophthalmologica 95 : e686-e692, 2017.
- 10) Clement C, Capriotti JA, Kumar M, Hobden JA, Foster TP, Bhattacharjee PS, et al : Clinical and antiviral efficacy of an ophthalmic formulation of dexamethasone povidone-iodine in a rabbit model of adenoviral keratoconjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 52 : 339-344, 2011.

- 11) Pinto RD, Lira RP, Abe RY, Zacchia RS, Felix JP, Pereira AV, et al : Dexamethasone/povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral conjunctivitis : a randomized clinical trial. *Curr Eye Res* 40 : 870-877, 2015.
- 12) Pepose JS, Ahuja A, Liu W, Narvekar A, Haque R : Randomized, controlled, phase 2 trial of povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 194 : 7-15, 2018.
- 13) 杉浦清治 : 流行性角結膜炎と Adenovirusとの関係並に点状表層角膜炎の本態に就て. *日眼会誌* 63 : 3370-3409, 1959.
- 14) Kim SY, Chang YK, Lee YC, Kim SY : Oral steroid therapy as an adjuvant treatment for severe epidemic keratoconjunctivitis in patients younger than 3 years. *Cornea* 34 : 182-187, 2015.
- 15) 渡辺洋一郎, 内尾英一, 伊藤典彦, 薄井紀夫, 中川尚, 井上幸次, 他 : アデノウイルス結膜炎患者結膜における細菌感染. *日眼会誌* 104 : 555-558, 2000.
- 16) Rafe A, Munawar T, Mansha M, Manzoor A : Comparison of topical steroid drops with cyclosporin eye drops in the treatment of corneal subepithelial infiltrates in epidemic keratoconjunctivitis. *Pak J Med Health Sci* 14 : 98-100, 2020.
- 17) Levinger E, Slomovic A, Sansanayudh W, Bahar I, Slomovic AR : Topical treatment with 1% cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 29 : 638-640, 2010.
- 18) Okumus S, Coskun E, Tatar MG, Kaydu E, Yayuspai R, Comez A, et al : Cyclosporine a 0.05% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis. *BMC Ophthalmol* 12 : 42, 2012.
- 19) Nagpal H, Kaur M : Use of topical cyclosporine A 0.05% in treatment of adenoviral keratoconjunctivitis-related subepithelial infiltrates. *IOSR J Dent Med Sci* 18 : 42-44, 2019.
- 20) Jeng BH, Holsclaw DS : Cyclosporine A 1% Eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 30 : 958-961, 2011.
- 21) Gouider D, Khalouli A, Maalej A, Yousfi MA, Ksiaa I, Bouguerra C, et al : Corticosteroids versus cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to epidemic keratoconjunctivitis : A prospective randomized double-blind study. *Cornea* 40 : 726-732, 2021.
- 22) Romanowski EG, Pless P, Yates KA, Gordon YJ : Topical cyclosporine A inhibits subepithelial immune infiltrates but also promotes viral shedding in experimental adenovirus models. *Cornea* 24 : 86-91, 2005.
- 23) Berisa Prado S, Riestra Ayora AC, Lisa Fernández C, Chacón Rodríguez M, Merayo-Lloves J, Alfonso Sánchez JF : Topical Tacrolimus for Corneal Subepithelial Infiltrates. Secondary to Adenoviral Keratoconjunctivitis. *Cornea* 36 : 1102-1105, 2017.
- 24) Ghanem RC, Vargas JF, Ghanem VC : Tacrolimus for the treatment of subepithelial infiltrates resistant to topical steroids after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 33 : 1210-1213, 2014.
- 25) Arici C, Mergen B : Late-term topical tacrolimus for subepithelial infiltrates resistant to topical steroids and ciclosporin secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 105 : 614-618, 2021.
- 26) Bhargava R, Kumar P : Comparison of the safety and efficacy of topical Tacrolimus(0.03%)versus dexamethasone(0.05%)for subepithelial infiltrates after adenoviral conjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 67 : 594-598, 2019.
- 27) Jiang J, Wu M, Shen T : The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the rabbit's cornea. *Cutan Ocul Toxicol* 28 : 119-24, 2009.
- 28) Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA : Povidone iodine in wound healing : a review of current concepts and practices. *Int J Surg* 44 : 260-268, 2017.
- 29) Yates KA, Shanks RMQ, Kowalski RP, Romanowski EG : The in vitro evaluation of povidone-iodine against multiple ocular adenoviral types. *J Ocul Pharmacol Ther* 35 : 132-136, 2019.
- 30) Ricciardelli G, Giannaccare G, Di Zazzo A, Coassin M, Scoria V, Romano MR, et al : Efficacy and tolerability of polyvinylpyrrolidone-iodine 0.6% treatment in adenoviral keratoconjunctivitis : a prospective randomized controlled study. *Eye (Lond)* 36 : 160-166, 2022.
- 31) Than T, Morettin CE, Harthan JS, Hartwick ATE, Huecker JB, Johnson SD, et al : Efficacy of a single administration of 5% povidone-iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 231 : 28-38, 2021.
- 32) Inoue Y, Usui M, Ohashi Y, Shiota H, Yamazaki T ; Preoperative disinfection study group : Preoperative disinfection of the conjunctival sac with antibiotics and iodine compounds : a prospective randomized multicenter study. *Jpn J Ophthalmol* 52 : 151-161, 2008.
- 33) 秦野 寛, 坂本雅子, 林 一夫, 神谷正剛 : ヨウ素・ポリビニルアルコール点眼液・洗眼液(PA・ヨード)の消毒活性における温度・濃度・時間の影響と保存安定性. *日眼会誌* 119 : 503-510, 2015.
- 34) Tsukahara-Kawamura T, Hanaoka N, Uchio E : Evaluation of anti-adenoviral effects of the polyvinyl alcohol iodine ophthalmic solution. *Jpn J Ophthalmol* 68 : 64-69, 2024.
- 35) Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, Riebesehl N, Steinmann J, Steinmann J, et al : Mechanisms of methods for hepatitis C virus inactivation. *Appl Environ Microbiol* 81 : 1616-1621, 2015.
- 36) Lepelletier D, Maillard JY, Pozzetto B, Simon A : Povidone iodine : properties, mechanisms of action, and role in infection control and *staphylococcus*

- aureus* decolonization. *Antimicrob Agents Chemother* 64 : e00682-20, 2020.
- 37) **Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL** : Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 15 : 635-639, 1982.
- 38) **Imparato R, Rosa N, De Bernardo M** : Antiviral drugs in adenovirus-induced keratoconjunctivitis. *Microorganisms* 10 : 2014, 2022.
- 39) **Ozen S, Ozer MA** : Ganciclovir ophthalmic gel treatment shortens the recovery time and prevents complications in the adenoviral eye infection. *Int Ophthalmol* 37 : 245-249, 2017.
- 40) **Ying B, Tollefson AE, Spencer JF, Balakrishnan L, Dewhurst S, Capella C, et al** : Ganciclovir inhibits human adenovirus replication and pathogenicity in permissive immunosuppressed Syrian hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 58 : 7171-7181, 2014.
- 41) **Huang J, Kadonosono K, Uchio E** : Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods. *Clin Ophthalmol* 8 : 315-320, 2014.
- 42) **De Clercq E, Holý A** : Acyclic nucleoside phosphonates : A key class of antiviral drugs. *Nat Rev Drug Discov* 4 : 928-940, 2005.
- 43) **Kaneko H, Mori S, Suzuki O, Iida T, Shigeta S, Abe M, et al** : The cotton rat model for adenovirus ocular infection : antiviral activity of cidofovir. *Antivir Res* 61 : 63-66, 2004.
- 44) **Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ** : Antiviral prophylaxis with twice daily topical cidofovir protects against challenge in the adenovirus type 5/New Zealand rabbit ocular model. *Antiviral Res* 52 : 275-280, 2001.
- 45) **Romanowski EG, Gordon YJ** : Efficacy of topical cidofovir on multiple adenoviral serotypes in the New Zealand rabbit ocular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 460-463, 2000.
- 46) **Romanowski EG, Gordon YJ, Araullo-Cruz T, Yates KA, Kinchington PR** : The antiviral resistance and replication of cidofovir-resistant adenovirus variants in the New Zealand White rabbit ocular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1812-1815, 2001.
- 47) **Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, Böhringer D, Cartsburg O, Roggendorf M, et al** : The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis : a controlled clinical pilot study. *Ophthalmology* 109 : 845-850, 2002.
- 48) **Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, Böhringer D, Cartsburg O, Roggendorf M, et al** : Topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis with 0.2% cidofovir and 1% cyclosporine : a controlled clinical pilot study. *Arch Ophthalmol* 119 : 1487-1491, 2001.
- 49) **Inoue H, Sonoda KH, Ishikawa M, Kadonosono K, Uchio E** : Clinical evaluation of local ocular toxicity in candidate anti-adenoviral agents in vivo. *Ophthalmologica* 223 : 233-238, 2009.
- 50) **Lennette DA, Eiferman RA** : Inhibition of adenovirus replication in vitro by trifluridine. *Arch Ophthalmol* 96 : 1662-1663, 1978.
- 51) **Little JM, Lorenzetti DW, Brown DC, Schweem HH, Jones BR, Kaufman HE** : Studies of adenovirus type 3 infection treated with methisazone and trifluorothymidine. *Proc Soc Exp Biol Med* 127 : 1028-1032, 1968.
- 52) **Ward JB, Siojo LG, Waller SG** : A prospective, masked clinical trial of trifluridine, dexamethasone, and artificial tears in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea* 12 : 216-221, 1993.
- 53) **Darougar S, Quinlan MP, Gibson JA, Jones BR** : Epidemic keratoconjunctivitis and chronic papillary conjunctivitis in London due to adenovirus type 19. *Br J Ophthalmol* 61 : 76-85, 1977.
- 54) **Kana JS** : Delayed trifluridine treatment of subepithelial corneal infiltrates. *Am J Ophthalmol* 113 : 212-214, 1992.
- 55) **Hussein ITM, Brooks J, Bowlin TL** : The discovery and development of filociclovir for the prevention and treatment of human cytomegalovirus-related disease. *Antivir Res* 176 : 104710, 2020.
- 56) **Kern ER, Kushner NL, Hartline CB, Williams-Aziz SL, Harden EA, Zhou S, et al** : In vitro activity and mechanism of action of methylenecyclopropane analogs of nucleosides against herpesvirus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 1039-1045, 2005.
- 57) **Prichard MN, Williams JD, Komazin-Meredith G, Khan AR, Price NB, Jefferson GM, et al** : Synthesis and antiviral activities of methylenecyclopropane analogs with 6-alkoxy and 6-alkylthio substitutions that exhibit broad-spectrum antiviral activity against human herpesviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 57 : 3518-3527, 2013.
- 58) **Hartline CB, Keith KA, Eagar J, Harden EA, Bowlin TL, Prichard MN** : A standardized approach to the evaluation of antivirals against DNA viruses : Orthopox-, adeno-, and herpesviruses. *Antivir Res* 159 : 104-112, 2018.
- 59) **Romanowski EG, Hussein ITM, Cardinale SC, Butler MM, Morin LR, Bowlin TL, et al** : Filociclovir is an active antiviral agent against ocular adenovirus isolates in vitro and in the Ad5/NZB rabbit ocular model. *Pharmaceuticals (Basel)* 14 : 294, 2021.
- 60) **Toth K, Hussein ITM, Tollefson AE, Ying B, Spencer JF, Eagar J, et al** : Filociclovir is a potent *in vitro* and *in vivo* inhibitor of human adenoviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 64 : e01299-20, 2020.

表 10 手洗い方法の選択(標準予防策)

流水と石鹼	アルコール擦式手指消毒剤
目に見えて汚れた場合	目に見えて汚れてはいない場合
湿性粘液物に触れた処置の手袋を外したあと	患者の健康な皮膚や物品に触れたあと

- 61) Kaneko H, Kato K, Mori S, Shigeta S : Antiviral activity of NMSO3 against adenovirus in vitro. *Antiviral Res* 52 : 281-288, 2001.
- 62) Uchio E, Fuchigami A, Kadono Sono K, Hayashi A, Ishiko H, Aoki K, et al : Antiadenoviral effect of anti-HIV agents in vitro in serotypes inducing keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 : 1319-1325, 2007.
- 63) Zarubalev VV, Slita AV, Sukhinin VP, Nosach LN, Dyachenko NS, Povnitsa OY, et al : Effect of 6-azacytidine on the course of experimental adenoviral infection in newborn Syrian hamsters. *J Chemother* 19 : 44-51, 2007.
- 64) Holzer S, Rzechorzek NJ, Short IR, Jenkyn-Bedford M, Pellegrini L, Kilkenny ML : Structural basis for inhibition of human primase by arabinofuranosyl nucleoside analogues fludarabine and vidarabine. *ACS Chem Biol* 14 : 1904-1912, 2019.
- 65) Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, Dumontet C : Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov* 12 : 447-64, 2013.
- 66) Uchio E, Inoue H, Kadono Sono K : Antadenoviral effects of N-chlorotaurine in vitro confirmed by quantitative polymerase chain reaction methods. *Clin Ophthalmol* 4 : 1325-1429, 2010.
- 67) Romanowski EG, Yates KA, Teuchner B, Nagl M, Irschick EU, Gordon YJ : N-chlorotaurine is an effective antiviral agent against adenovirus in vitro and in the Ad5/NZW rabbit ocular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 2021-2026, 2006.
- 68) Teuchner B, Nagl M, Schidlbauer A, Ishiko H, Dragosits E, Ulmer H, et al : Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in epidemic keratoconjunctivitis-a double-blind, randomized, phase-2 clinical trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 21 : 157-165, 2005.
- 69) Yamazaki ES, Ferraz CA, Hazarbassanov RM, Allemann N, Campos M : Phototherapeutic keratectomy for the treatment of corneal opacities after epidemic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 151 : 35-43, 2011.
- 70) Kepez Yildiz B, Urvasizoglu S, Yildirim Y, Agca A, K Besek N, Fazil K, et al : Changes in higher-order aberrations after phototherapeutic keratectomy for subepithelial corneal infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea* 36 : 1233-1236, 2017.
- 71) Elhamaky TR : Pentacam corneal densitometry-guided treatment of adenoviral corneal subepithelial infiltrates : a comparative study between tran-

sepithelial phototherapeutic keratectomy and topical tacrolimus. *Int Ophthalmol* 41 : 67-77, 2021.

VI 院内感染対策

1. 初動

1) 外来

院内感染防止のために最も重要なことは二次感染が起きる前に封じ込めることである。受付や視能訓練士、看護師が結膜充血、違和感や異物感などについて患者から聞き取りし、その情報を日頃からすぐに医師に伝える体制を構築しておくことが感染症に対する迅速な初動につながる。感染が疑われる患者には速やかに迅速診断キットなどで確定診断を試みる。

2) 病棟

病棟内で2人以上の患者が発生した場合、院内感染と判断して新規入院患者を制限する。すでに感染が拡大している状況であれば1週間以上を目安に病棟閉鎖措置をとる。患者にとっては院内で感染したうえに予定した手術や治療も受けられず、さらに家族への感染もあり得る状況となるため、医療者の不用意な発言や態度によって傷つき不信感を持つことがある。院内感染発生時における最も対応に留意すべき事象の一つであり、責任医師を決めて一元的な対応にあたる。

2. 感染拡大ルートの遮断

1) 医療者の手指

手指を介する感染経路が主体であるので、手洗いと手袋着用が重要である。普段から手洗いを励行することは感染症の標準予防策であり、AdVに限らず院内感染防止のための基本であることを認識しておく(表10)。手指はまず十分な流水で物理的にウイルスを除去し、消毒用エタノールや速乾性手指消毒薬を手指になじませ乾燥させる。さらに消毒、乾燥を繰り返すと効果的である。

ウイルス感染が疑われる患者に接する際はあらかじめディスポーザブルの手袋を使用する。

2) 診療器具

眼科用診察器具類(細隙灯顕微鏡、間接倒像鏡、非接触型レンズ、検眼枠、検眼レンズなど)は使用後に80%アルコールで清拭、接触型レンズ、開瞼器、眼圧計チップなど完全に眼球に接するものは十分な水洗後に80%アルコールに5分間浸漬する。診察室内のドアノブ、プラスチック製などの台、待合室の椅子や受付・会計窓口などは80%アルコールで清拭する。

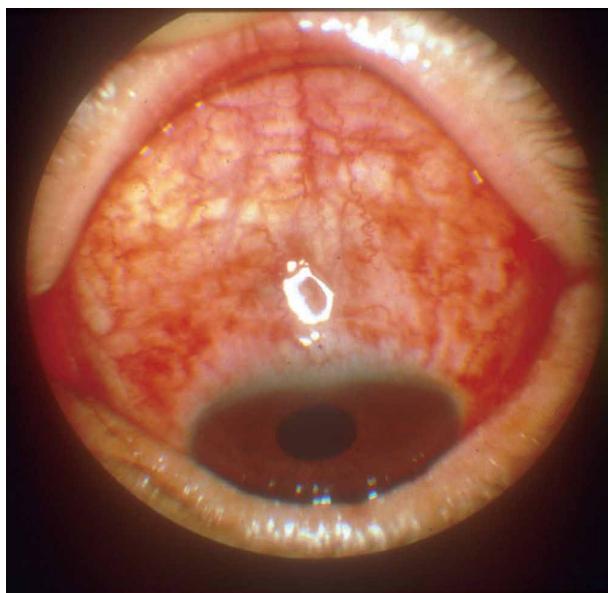


図 33 発症早期の EV 結膜炎。
球結膜に結膜下出血が広く散在している。

AdV は有機溶媒抵抗性であり、現在最も有効な消毒薬は 0.1% 次亜塩素酸ナトリウムとされる。ただし、皮膚障害や金属腐食性があるため手指および診療器具の消毒には用いることはできない。しかし、後述する次亜塩素酸ナトリウムを含む塩素系マルチパーパス消毒薬(multi-purpose disinfectant : MPD)を使用できる場合は、80% アルコールによる清拭を MPD による清拭に置き換えることができる。ただし、MPD を浸漬用消毒薬として使用することは行われていない。

3. 消毒法

次亜塩素酸ナトリウムは皮膚にも金属にも使えない。そのため臨床現場では 80% エタノール、もしくは塩化ベンザルコニウム添加エタノール剤(ウェルパス[®])による拭き取りが通常行われている。

一方、近年安全な MPD の導入が進んでいる。例えば Virkon[®](日本名「ルビスター[®]」)は、薬液中に一時的に次亜塩素酸が生成されるが、次亜塩素酸はリサイクルされ再び塩化ナトリウムとなり次亜塩素酸の原料に戻る。各種ウイルスおよび細菌の不活化に高い効果を示し、ヒトの眼感染症の原因となる AdV 型での有効性も確認されている¹⁾。MPD は天然シルク、銅、亜鉛以外のほぼすべての素材に安全に使用できる。

他のアルコール系では揮発性オゾン化アルコール(アルタント[®])では一定の効果が報告されている²⁾。

文 献

- 1) Hashizume M, Aoki K, Ohno S, Kitaichi N, Yawata N, Gonzalez G, et al: Disinfectant potential in inactivation of epidemic keratoconjunctivitis-related



図 34 球結膜下に広がった EV 結膜炎の出血。
発症後 3~5 日を経過するうちに、範囲が拡大して明らかになる。

adenovirus by potassium peroxymonosulfate. Eur J Ophthalmol 31: 379-384, 2021.

- 2) Hanaoka N, Nojiri N, Takahashi K, Yoshida E, Fujimoto T: Evaluation of the anti-adenoviral activity of altant, an ozonated alcohol disinfectant. Jpn J Infect Dis 73: 349-353, 2020.

VII エンテロウイルス(EV)結膜炎

1. 基礎

ピコルナウイルス科に属する EV は、1本鎖のプラス鎖 RNA とそれを囲む蛋白質で形成されており、エンベロープは持っていない。EV70 とコクサッキーウィルス A (coxsackievirus A : CA)24 変異株(CA24v)が AHC の原因である。塩基数は 7.5 kbp で、その配列について EV70 と CA24v では解明されている¹⁾。RNA ウィルスは変異速度が DNA ウィルスよりも速く、EV70 も変異を重ねた結果、すでに従来の細胞では分離培養できなくなっている。しかし分子疫学の進歩で遺伝子解析が診断面にも応用されている²⁾。

2. 臨床像

AHC は潜伏期が約 1 日で急激に発症する。両眼性が多く、片眼のみに発症した場合も翌日には両眼性となることが多い。耳前リンパ節は腫脹することもあるが、必発ではない。瞼結膜は充血と濾胞を強く認める。球結膜出血は AHC の 70~90% に出現する³⁾(図 33)。出血は斑状、点状や広範なものまでさまざままで、発症後 3~5 日で広がりをもった形になることが多い(図 34)。発症初期に点状角膜上皮びらんがみられることがあるが、AdV 結膜炎のような点状上皮下混濁を残すことはまれである。およそ 1 週間の経過で自然治癒に至る。

3. 鑑別診断(AdV 結膜炎との鑑別)

AdV 結膜炎や AHC は、急性、両眼性、流行性であることが特徴で、共通点も多い。AHC に類似した臨床像を呈するウイルス性結膜炎としては、AdV11 による結膜炎

がある。臨床的な鑑別は困難であり、病因ウイルスの確定のためには、ウイルス学的診断が必要である。AdV迅速抗原検出キットによる鑑別が必要である。AHCはほぼ両眼同時に急激に発症するのに対し、EKCでは片眼に発症後、やや遅れて他眼が発症する点は異なる。潜伏期間はAdV結膜炎よりも短い点が鑑別上重要である。ただし、AdV結膜炎でも1~2割程度は両眼同時発症である。

4. 検査法

EVに関する迅速病因診断キットは開発されていない。以下の検査はすべて研究機関か検査機関への依頼検査になる。

1) 抗原検査

結膜擦過物による蛍光抗体法でEV70抗原、CA24v抗原を検出する方法が報告されている⁴⁾が、実験室レベルでの検査である。

2) 遺伝子検査

Reverse transcription(RT)-PCR法を用いた方法が主に行われている。2パラメータ近隣結合法によってポリオウイルス(poliovirus)などピコルナウイルス(picornavirus)全体をカバーするVP4領域をターゲットとして、型鑑別から系統解析まで可能である⁵⁾。なおRT-PCR法では3病日以上からは陽性例が得られないため、ウイルスRNAの証明にも非常に短い適切な時期に検体を採取する必要がある⁶⁾。

3) ウィルス分離法

EV70は1984年にサウジアラビアでの分離報告を最後に通常の培養細胞での分離は不可能になっている。CA24vは培養細胞による分離は可能である。AHCは臨床経過が短く、ウイルスが急速に減少するため、発病後早期の検体のほうが成功率は高い。第3病日を過ぎると分離率は著しく低くなる。

4) 血清学的検査

EV70あるいはCA24vに対する血清中和抗体価を測定する。急性期と回復期(発症後10日~2週)のペア血清で、抗体価の4倍以上の上昇があればEV感染症と診断できる。ただし、中和抗体が上昇しない症例は一定数ある。EV70抗体は感染後7年目には検出できなくなる⁷⁾。

5. 治療

急性結膜炎として、AdV結膜炎と同様の対処を行えばよい。角膜点状上皮下混濁による視力低下はほとんどない。現在のところ、EVに対する特異的な治療薬は確立されておらず、AdV結膜炎に準じて感染予防の抗菌薬点眼を行うが、数日で臨床症状は改善するので不要な場合も少なくない。ステロイド点眼薬が必要な重症例もまれである。

文 献

- 1) Ishii K, et al(Eds) : Acute haemorrhagic conjunctivitis. University of Tokyo Press, Tokyo, 1989.

- 2) Harada K, Fujimoto T, Asato Y, Uchio E : Virological and epidemiological analysis of coxsackievirus A24 variant epidemic of acute hemorrhagic conjunctivitis in Okinawa, Japan, in 2011. Clin Ophthalmol 9 : 1085-1092, 2015.
- 3) Uchio E, Yamazaki K, Ishikawa H, Matsunaga I, Asato Y, Aoki K, et al : An epidemic of acute haemorrhagic conjunctivitis caused by enterovirus 70 in Okinawa, Japan, in 1994. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 237 : 568-572, 1999.
- 4) 中川 尚, 中川ひとみ, 渡辺真由美, 風見宣夫, 宮村紀久子, 稲田敏樹, 他 : 蛍光抗体法による急性出血性結膜炎の迅速診断. 眼臨 86 : 975-978, 1992.
- 5) Ishiko H, Shimada Y, Yonaha M, Hashimoto O, Hayashi A, Sakae K, et al : Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by use of the VP4 sequence. J Infect Dis 185 : 744-754, 2002.
- 6) Uchio E, Yamazaki K, Aoki K, Ohno S : Detection of enterovirus 70 by polymerase chain reaction in acute hemorrhagic conjunctivitis. Am J Ophthalmol 122 : 273-275, 1996.
- 7) Aoki K, Sawada H : Long-term observation of NT antibody after EV70 infection. Jpn J Ophthalmol 36 : 465-468, 1992.

VIII 単純ヘルペスウイルス(HSV)結膜炎

1. 基礎

ヘルペスウイルス科に属するHSVはエンベロープを持つDNAウイルスで、大きさは110 nmである。ゲノムの大きさは152 kbp(HSV-1), 153 kbp(HSV-2)である。エンベロープの糖蛋白質が宿主細胞のレセプターに吸着し、ウイルスが接着する¹⁾。このレセプターは特に神経系の細胞に多く含まれている。

この他に、水痘帯状疱疹ウイルスも結膜炎を起こす。HSVの増殖スピードはAdVよりも速く、分離の結果は比較的早く分かる。結膜よりも角膜に親和性が強いが、角膜に感染しても結膜に感染していないこともあり、またその逆もある。

2. 臨床像

HSVは角膜に比べて結膜への組織親和性が低く、増殖にくいため、結膜炎は多くない。HSVは中和抗体によって抑えられやすいため、HSV結膜炎は通常片眼性であり、軽症である(図35)。臨床的には急性滲胞性結膜炎を呈する(図36)。しかし、小児の初感染では重症となることがある。球結膜では結膜潰瘍を示すことがある。球結膜は扁平で多層化した結膜上皮層から成り立っているため、瞼結膜より潰瘍を示しやすい²⁾。夏に多くみられるが、理由は不明である。なお大半の症例はHSV-1によるが、HSV-2による症例も少数含まれている³⁾。HSV-2結膜炎はHSV-1結膜炎よりも再発率が高いという報告があるが、その理由は不明である。HSV結膜炎は、一般に

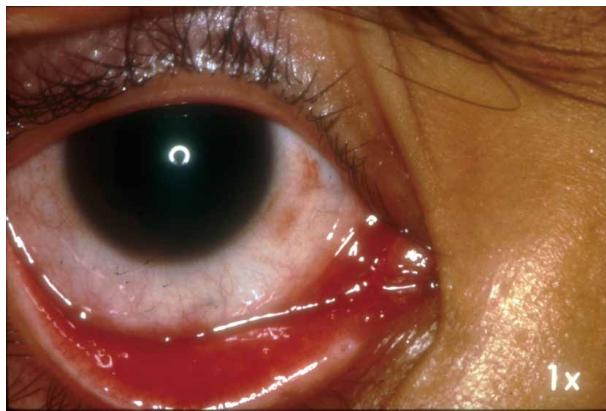


図 35 HSV 結膜炎の瞼結膜所見。

瞼結膜全体に中等度の充血があったが、皮疹は認められなかった。



図 36 HSV 結膜炎の結膜濾胞と点状出血。

瞼結膜に広く濾胞がみられ、詳細に観察すると上瞼結膜に点状出血が散在していた。

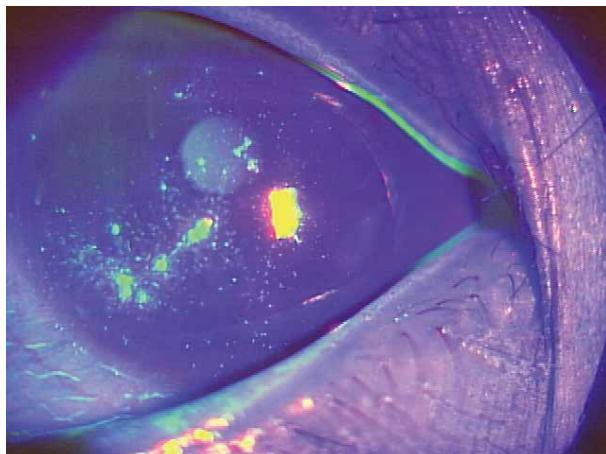


図 37 HSV 結膜炎の角膜上皮病変。

不規則な上皮病変の中に偽樹枝状病変を示すことがある。

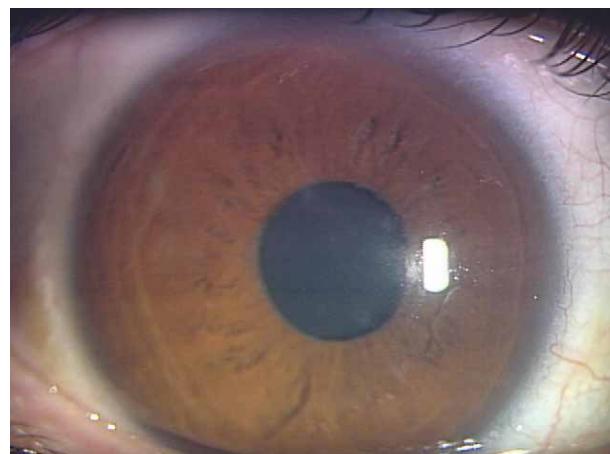


図 38 HSV 結膜炎の角膜上皮下混濁。

AdV 結膜炎と同様に多発性に上皮下混濁がみられる。

は見逃されていることが多い、AdV 迅速抗原検出キットで陰性の症例に一定数含まれていると考えられる。

3. 鑑別診断(AdV 結膜炎との鑑別)

結膜充血、流涙、眼脂などがみられるが、片眼性が多く、約7日と比較的短期間で軽快するため、AdV 結膜炎との鑑別は困難である。角膜上皮病変(図37)や急性症状軽快後に角膜上皮下混濁(図38)を伴うこともある。ただし、HSV角膜炎に特徴的な樹枝状角膜炎などを呈することはまれである。HSV結膜炎では眼瞼や皮膚に病変を合併することもあるため、皮膚所見に注意をすることも重要である。

4. 検査法

1) 抗原検査法

モノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法による迅速診断キット MicroTrak[®] は以前から広く使われている。これはHSV-1, 2の型同定も可能である。感度も良く、約30分で検査可能だが、蛍光抗体法共通の問題点として、特異蛍光の判定の難しさがある。2011年にヘルペス角膜炎の

迅速診断キットとして、イムノクロマト法のチェックメイトヘルペスアイ[®](わかもと製薬)が販売され、HSV角膜炎には一定の感度と有用性が報告されている⁴⁾。この検査迅速診断キットの保険適用はHSV角膜炎である。

HSVの結膜からの抗原検査法はあまり信頼できるものなく、臨床現場では、塗抹標本所見におけるリンパ球優位や巨細胞、核内封入体などの所見が診断上有用となる。

2) 遺伝子検査法

近年、多項目のウイルス、クラミジア、細菌、原虫を対象とした包括的で簡便ないわゆる strip PCR 法が臨床応用され、その有用性も報告されているが、今までHSVは角膜からは検出されているが、結膜からの検出は報告されていない⁴⁾。このように現状では、HSV結膜炎の病因診断に有用な方法は確立されておらず、PCR 法は有望な候補の一つである。しかし HSV は人体に潜伏感染しているため、結膜感染がなくても涙液中にウイルス DNA が検出される可能性もある。PCR 陽性が病因診断

に結びつくかどうかは、臨床所見や他の検査結果を含めて総合的に判断する必要がある。

3) ウィルス分離法

ウィルス分離は確定診断の標準法と位置づけられてきた。しかし迅速性に欠ける欠点があり、臨床的にはほとんど行われていない。Human embryonic lung(HEL), HeLa, Vero 細胞などが培養細胞として用いられる。

5. 治療

抗ヘルペス薬の有効性が推測されるが、実際には診断がほとんどできないので、AdV結膜炎として経過観察されているうちに自然治癒することが多い。一方、アシクロビルの局所投与が有効であったという報告もあるので、確定診断がつけば使用する選択肢はある⁵⁾。ただし、耐性株もまた報告されている⁶⁾。

文 献

1) 畑中正一(編)：ウイルス学。朝倉書店、東京、184-

- 188, 1997.
- 2) 青木功喜, 沢田春美：単純ヘルペス結膜炎の臨床像. 臨眼 43 : 139-142, 1989.
 - 3) Uchio E, Takeuchi S, Itoh N, Matsuura N, Ohno S, Aoki K : Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. Br J Ophthalmol 84 : 968-972, 2000.
 - 4) Nakano S, Sugita S, Tomaru Y, Hono A, Nakamuro T, Kubota T, et al : Establishment of multiplex solid-phase strip PCR test for detection of 24 ocular infectious disease pathogens. Invest Ophthalmol Vis Sci 58 : 1553-1559, 2017.
 - 5) Tabery HM : Herpes simplex virus in chronic relapsing keratoconjunctivitis. Acta Ophthalmol (Copenh) 72 : 265-266, 1994.
 - 6) Esra N, Hollhumer R : Herpes simplex virus-related conjunctivitis resistant to aciclovir : a case report and review of the literature. Cornea 40 : 1055-1058, 2021.

第3章 推奨

CQ1 アデノウイルス(adenovirus : AdV)結膜炎にヨード系点眼を使用すべきか。

推奨提示

理論的に有効性および安全は確認されているが、AdV結膜炎に対する症例集積についてはまだ十分なエビデンスがないため、弱く推奨する

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨・提案する

投票結果

「実施する」ことを弱く推奨・提案する5人/8人(62.5%)

「実施する」ことを強く推奨・提案する3人/8人(37.5%)

CQに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説

I. 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

現時点ではAdVに効果のある眼科領域の抗ウイルス薬は存在しない。一方、2022年9月に、本邦ではヨウ素・ポリビニルアルコール(PVA-I)点眼がover the counter(OTC)医薬品のヨード系点眼(サンヨード[®]点眼液)として発売された。PVA-Iは本邦でのみ眼表面使用に適応のある薬剤で、海外ではポビドンヨード(PVP-I)の眼表面への使用が一般的である¹⁾。PVA-I, PVP-IのAdVに対する消毒薬としての有効性は*in vitro*, *in vivo*^{2)~6)}とともに報告されている。OTC医薬品として今後の使用拡大が予想されるため、エビデンスをまとめる必要があった。

II. エビデンス評価

本CQに対し、医学中央雑誌、Cochrane、PubMed、Medlineで検索を行った結果、1篇のシステムティックレビュー(systematic review: SR)⁷⁾と8篇の無作為化比較試験(handomized controlled trial: RCT)^{1)4)6)9)~13)}が対象となったが、ドイツ語のため本文解読不可能な1篇¹³⁾は除外した。2022年に報告されたCochrane SR⁷⁾をもとに、ほかRCTについても概説する。Cochrane SR⁷⁾ではヨード製剤のRCT4篇⁴⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾が評価対象となり、PVP-IとPVA-Iの抗AdV作用について、急性期の使用に加えMSIの治療、予防効果について検討されている。

ヨード製剤に対する409眼のまとめ⁸⁾⁹⁾では、PVP-Iの濃度(0.6%, 5%)や投与方法の違いはあるが、流行性角結膜炎(epidemic keratoconjunctivitis : EKC)の急性期に

おけるヨード製剤の単独使用は、人工涙液や生理食塩水と比べ、急性期の自覚的症状、他覚的臨床所見を有意に改善し、1.0% PVP-Iに0.1%デキサメサゾン点眼の併用でも人工涙液や0.1%デキサメサゾン点眼単独使用に比べ、急性期の自覚症状、他覚所見を有意に改善している⁴⁾。さらに5% PVP-I点眼の来院時単回投与でも、人工涙液に比べ他覚的臨床所見が有意に改善した報告もある¹⁰⁾。一方で0.4% PVP-I点眼と0.1%デキサメサゾン点眼の併用では、人工涙液に比べて自覚的な罹病期間を短縮するものの、症状改善までの時間に差がないとの報告¹¹⁾や、PVA-I点眼と0.1%フルオロメトロン点眼の併用、0.1%フルオロメトロン点眼と1.5%レボフロキサシン点眼併用の両群では、急性期の症状緩和について差がないとの報告がされている⁶⁾。

急性期のAdV-DNA量をヨード製剤で減らせるかどうかについては、1.0% PVP-I点眼に0.1%デキサメサゾン点眼を併用した群で、人工涙液群や0.1%デキサメサゾン点眼単独使用群に比べ、治療早期にAdV-DNA量が低下した報告⁴⁾や、PVA-I点眼と0.1%フルオロメトロンの併用と0.1%フルオロメトロン点眼と1.5%レボフロキサシン点眼併用では、AdV-デオキシリボ核酸(deoxyribonucleic acid : DNA)の減少に時間的な差がなかったとの報告⁶⁾があるがいずれもreal-time ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction : PCR)法での結果である。一方、結膜擦過検体を直接的に抗AdV抗体で染色し、AdV感染細胞を検出する方法では、0.6% PVP-I点眼と0.1%デキサメサゾン点眼を併用した群とPVP-I点眼単独群のほうが、基剤点眼単独群よりも治療3日後のAdV感染細胞数が有意に少なかったと報告している¹²⁾。Real-time PCR法を用いたDNA量の比較では感染力のないAdV-DNAも検出されるため、差が出ない可能性が示唆されるが、*in vitro*ではウイルス感染率の低下が証明されている²⁾⁵⁾。

多発性角膜上皮下浸潤(multiple subepithelial corneal infiltrates : MSI)の発症頻度については、急性期における1.0% PVP-I点眼と0.1%デキサメサゾン点眼の併用は、人工涙液や0.1%デキサメサゾン点眼単独使用に比べ7日以内の角膜浸潤の発症頻度が低く⁴⁾、0.6% PVP-I点眼単独使用は、人工涙液に比べ、21日後のMSIの発症頻度が有意に低いことが報告されている⁸⁾。急性期症状が消失するまでの、5% PVP-I液での結膜囊の連日灌流洗浄は生理食塩水に比べ、3か月後のMSIの発症頻度も有意に低いとの報告もある⁹⁾。ヨード製剤と副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)点眼併用であっても(1.0% PVP-I点眼+0.1%デキサメサゾン点眼、0.033% PVA-I点眼+0.1%フルオロメトロン点眼)、人工涙液やステロイド単独

に比べ有意にMSIの発症頻度が低いことが報告されている^{4,6)}。ただしMSIの治療にヨード製剤が有効かどうかのエビデンスは得られなかった。

これらの報告はすべてRCTでエビデンスレベルとしては高いが、PVP-I, PVA-Iの濃度や使用方法・使用期間のばらつき、サンプル数の少なさや、ヨード製剤が着色薬剤であるために実行バイアスの潜在的なリスク、試験デザイン、参加者の選択、結果の測定および報告のばらつきなどにより、エビデンスの量と質が制限されたため、評価としては弱く推奨するにとどめることとなった。

III. 益と害のバランス評価

0.4% PVP-I点眼と0.1%デキサメサゾン点眼の併用で眼痛の報告¹¹⁾や5% PVP-Iの1回点眼での角膜障害の報告がある¹⁾。本邦で使用するヨード系点眼液、サンヨード[®]点眼薬は0.04% PVA-I点眼薬であり、*in vitro*では6倍希釈(0.033%)PVA-Iのほうが16倍希釈(0.063%)PVP-Iよりも細胞毒性が低い報告があるものの¹⁴⁾、角膜上皮障害の発症には注意が必要である。またヨード製剤の使用の際は刺激感が伴うこともあるので併せて注意喚起する。

現在本邦で使用できるPVA-I点眼はOTC医薬品であり、患者が費用を全額負担する。開封後3日以内の使用に限定されているため、3日を超えて使用する場合は再度患者本人が薬局に行き、購入する必要がある。医療者が患者にPVA-I点眼の使用を推奨するというのが本剤の使用手順である。

文 献

- 1) Shorter E, Whiteside M, Harthan J, Margolis MS, Hartwick AT, Johnson S, et al : Safety and tolerability of a one-time, in-office administration of 5% povidone-iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis : the reducing adenoviral patient infected days (RAPID) study. *Ocul Surf* 17 : 828-832, 2019.
- 2) Yates KA, Shanks RMQ, Kowalski RP, Romanowski EG : The *in vitro* evaluation of povidone-iodine against multiple ocular adenoviral types. *J Ocul Pharmacol Ther* 35 : 132-136, 2019.
- 3) 秦野 寛, 坂本雅子, 林 一夫, 神谷正剛 : ヨウ素入りポリビニルアルコール点眼・洗眼液(PA・ヨード)の消毒活性における温度・濃度・時間の影響と保存安定性. *日眼会誌* 119 : 503-510, 2015.
- 4) Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H, et al : Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops : a clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmologica* 95 : e686-e692, 2017.
- 5) Tsukahara-Kawamura T, Hanaoka N, Uchio, E : Evaluation of anti-adenoviral effects of the polyvinyl alcohol iodine ophthalmic solution. *Jpn J Ophthalmol* 68 : 64-69, 2024.
- 6) Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Inoue Y : Comparative study of topical regimen for adenoviral keratoconjunctivitis by 0.1% fluoromethalone with and without polyvinyl alcohol iodine. *Jpn J Ophthalmol* 65 : 107-114, 2021.
- 7) Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, et al : Topical pharmacologic interventions versus active control, placebo, or no treatment for epidemic keratoconjunctivitis : findings from a cochrane systematic review. *Am J Ophthalmol* 240 : 265-275, 2022.
- 8) Ricciardelli G, Giannaccare G, Di Zazzo A, Coassini M, Scorcia V, Romano MR, et al : Efficacy and tolerability of polyvinylpyrrolidone-iodine 0.6% treatment in adenoviral keratoconjunctivitis : a prospective randomized controlled study. *Eye (Lond)* 36 : 160-166, 2022.
- 9) Elwan S : Modified treatment for epidemic keratoconjunctivitis. *J Ophthalmic Clin Res* 7 : 070, 2020.
- 10) Than T, Morettin CE, Harthan JS, Hartwick ATE, Huecker JB, Johnson SD, et al : Efficacy of a single administration of 5% povidone-iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 231 : 28-38, 2021.
- 11) Pinto RDP, Lira RPC, Abe RY, Zacchia RS, Felix JP, Pereira AVF, et al : Dexamethasone/povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral conjunctivitis : a randomized clinical trial. *Curr Eye Res* 40 : 870-877, 2015.
- 12) Pepose JS, Ahuja A, Liu W, Narvekar A, Haque R : Randomized, controlled, phase 2 trial of povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 194 : 7-15, 2018.
- 13) Hutter H : Keratokonjunktivitis epidemica : Therapieergebnisse während einer epidemie [Epidemic keratoconjunctivitis : treatment results during an epidemic]. *Klin Monbl Augenheilkd* 197 : 214-217, 1990.
- 14) Shibata Y, Tanaka Y, Tomita T, Taogoshi T, Kimura Y, Chikama T, et al : Evaluation of corneal damage caused by iodine preparations using human corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol* 58 : 522-527, 2014.

CQ2 AdV結膜炎の急性期にステロイド点眼を使用すべきか。

推奨提示

AdV結膜炎の病因診断が確定している条件下で、重症例か、ヨード系点眼併用の条件付きで弱く推奨する

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨・提案する

投票結果

「実施する」ことを弱く推奨・提案する7人/8人(87.5%)
 「実施する」ことを強く推奨・提案する1人/8人(12.5%)

CQに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説**I. CQが重要な臨床課題である理由**

AdV結膜炎の急性期に局所ステロイド点眼を使用するか否かについては長く議論されてきた。局所ステロイド点眼を使用する目的は、急性期の強い炎症を抑制することで症状の緩和、改善を期待することである。一方で宿主の免疫応答を減弱化することでウイルスクリアランスを低下させウイルスゲノムの排泄を延長することが動物実験¹²⁾で報告され、さらにEKCとして届け出された症例の4.3%に単純ヘルペスウイルス結膜炎が含まれるとの報告³⁾もあることから、急性期の安易なステロイド点眼使用は避けるべきである。急性期の局所ステロイド点眼使用が、急性期を過ぎた後に続くMSIの発症予防や遷延化防止に関係するのかどうかについての臨床的な疑問もある。以上の論点を踏まえてエビデンスをまとめることが必要になった。

II. エビデンス評価

本CQに対し、医学中央雑誌、Cochrane、PubMed、Medlineで検索を行った結果、検索対象は2篇のSR⁴⁾⁵⁾と12篇のRCT^{6)~17)}が該当したが、ドイツ語のため本文解読不可能な2篇⁶⁾⁷⁾は除外した。2022年に報告されたCochrane SR⁴⁾と2023年に報告されたSR⁵⁾をもとに、ほかRCTについても概説する。

AdV結膜炎(急性滲胞性結膜炎)にステロイド点眼単剤と人工涙液を使用したSRとRCTは合計6篇報告されており^{4)5)8)~11)}、急性期の臨床症状について、デキサメサゾン点眼を用いた群が人工涙液群に比べ有意に自覚的臨床症状が改善したとする報告⁸⁾と、臨床所見、臨床症状に差がなかったとする報告⁹⁾¹⁰⁾が混在する。急性期の7日間のみの0.1%デキサメサゾン点眼使用は人工涙液と比べMSIの発症に差がないが⁹⁾、急性期に28日間1%プレドニゾロン点眼を使用した場合はMSIの発生率が減少することが報告されている¹¹⁾。

一方、デキサメサゾン点眼とPVP-I点眼を併用した報告ではPVP-I点眼単剤、デキサメサゾン点眼単剤、人工涙液単剤に比べデキサメサゾン点眼とPVP-I点眼の併用で、有意に偽膜を含む臨床所見が改善した⁹⁾¹²⁾。デキサメサゾン点眼とPVP-I点眼を併用した群では点状表層角膜炎の発症が有意に少なく⁹⁾、罹病期間が短縮する可能性¹³⁾、慢性期の合併症であるMSIを抑制する可能性⁴⁾⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾が示唆されている。局所ステロイド点眼により

臨床的にウイルスクリアランスが遅延しているかどうかについては、有用なRCTが存在しなかったが、培養細胞における蛍光抗体法ではウイルス感染細胞の消失が、デキサメサゾン点眼とPVP-I点眼を併用した群ではデキサメサゾン点眼単群、人工涙液群に比べ有意に早かったことが報告されている¹²⁾。

臨床所見として急性滲胞性結膜炎を呈するものには、AdV結膜炎のほかに単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus:HSV)結膜炎やクラミジア結膜炎などがあり¹⁸⁾、EKCとの鑑別が難しい場合もある。臨床診断だけで、誤ってHSV結膜炎に対しステロイド点眼を使用すると、ウイルスの再活性化を惹起し、樹枝状角膜炎を発症する場合がある¹⁹⁾²⁰⁾。したがって急性期における局所ステロイド点眼は、イムノクロマト法によるAdV迅速抗原検出キットやPCR検査などの微生物学的検査で結膜にAdVの存在が確定している症例に使用されるべきである。しかし、イムノクロマト法で偽陰性が生じる可能性があることを考慮すると、検査結果が陰性であっても慎重に使用することは許容されると考える。

以上の結果を踏まえ、急性期のAdV結膜炎に対するステロイド点眼の使用は、AdV結膜炎の病因診断が確定している条件下で、偽膜などを含む臨床症状が強い重症例や、PVP-I点眼あるいはPVA-I点眼などの併用下で推奨されるものと限定した。そのため、限定期的推奨とした。

III. 益と害のバランス評価

ステロイド点眼薬には、眼圧上昇²¹⁾、易感性、ステロイド白内障などの副作用の発現が知られている。そのため重症例かPVA-Iなどのヨード製剤との併用に限定して使用することが望ましい。また、PVP-Iとデキサメサゾン点眼の併用で眼痛が生じるとの報告があるため¹³⁾、PVA-I使用の際も注意が必要である。眼科医による十分な経過観察が可能であることを使用の条件とする。長期にわたるステロイド点眼薬の処方が必要な場合には定期的な眼圧測定を必要とする。ステロイド点眼薬は一般に安価であり、患者への経済的負担は少ない。

文 献

- 1) Romanowski EG, Roba LA, Wiley L, Araullo-Cruz T, Gordon YJ: The effects of corticosteroids on adenoviral replication. Arch Ophthalmol 114: 581-585, 1996.
- 2) Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ: Topical corticosteroids of limited potency promote adenovirus replication in the Ad5/NZW rabbit ocular model. Cornea 21: 289-291, 2002.
- 3) Uchio E, Takeuchi S, Itoh N, Matsuura N, Ohno S, Aoki K: Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. Br J Ophthalmol 84: 968-972, 2000.

- 4) Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, et al : Topical pharmacologic interventions versus active control, placebo, or no treatment for epidemic keratoconjunctivitis : findings from a cochrane systematic review. Am J Ophthalmol 240 : 265–275, 2022.
- 5) Liu P, Li G, Han M, Cheng X, Cui Y, Yang Q, et al : Efficacy and safety of ophthalmic preparations of glucocorticoids in patients with epidemic keratoconjunctivitis : a systematic review and meta-analysis. Ther Innov Regul Sci 57 : 476–483, 2023.
- 6) Trauzettel-Klosinski S, Sundmacher R, Wigand R : Die wirkung von steroiden bei keratoconjunctivitis epidemica. Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven Studie [The effects of topical steroids in epidemic keratoconjunctivitis]. Klin Monbl Augenheilkd 176 : 899–906, 1980.
- 7) Hutter H : Keratokonjunktivitis epidemica : Therapieergebnisse während einer epidemie [Epidemic keratoconjunctivitis : treatment results during an epidemic]. Klin Monbl Augenheilkd 197 : 214–217, 1990.
- 8) Wilkins MR, Khan S, Bunce C, Khawaja A, Siriwardena D, Larkin DF : A randomised placebo-controlled trial of topical steroid in presumed viralconjunctivitis. Br J Ophthalmol 95 : 1299–1303, 2011.
- 9) Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H, et al : Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops : a clinical prospective controlled randomized study. Acta Ophthalmologica 95 : e686-e692, 2017.
- 10) Ward JB, Siojo LG, Waller SG : A prospective, masked clinical trial of trifluridine, dexamethasone, and artificial tears in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. Cornea 12 : 216–221, 1993.
- 11) Laibson PR, Dhiri S, Oconer J, Ortolan G : Corneal infiltrates in epidemic keratoconjunctivitis. Response to double-blind corticosteroid therapy. Arch ophthalmol 84 : 36–40, 1970.
- 12) Pepose JS, Ahuja A, Liu W, Narvekar A, Haque R : Randomized, controlled, phase 2 trial of povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for treatment of adenoviral conjunctivitis. Am J Ophthalmol 194 : 7–15, 2018.
- 13) Pinto RD, Lira RP, Abe RY, Zacchia RS, Felix JP, Pereira AV, et al : Dexamethasone/povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral conjunctivitis : a randomized clinical trial. Curr Eye Res 40 : 870–877, 2015.
- 14) Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Inoue Y : Comparative study of topical regimen for adenoviral keratoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone with and without polyvinyl alcohol iodine. Jpn J Ophthalmol 65 : 107–114, 2021.
- 15) Cagini C, Mariniello M, Messina M, Muzi A, Balducci C, Moretti A, et al : The role of ozonized oil and a combination of tobramycin/dexamethasone eye drops in the treatment of viral conjunctivitis : a randomized clinical trial. Int Ophthalmol 40 : 3209–3215, 2020.
- 16) Bhargava R, Kumar P : Comparison of the safety and efficacy of topical tacrolimus(0.03%)versus dexamethasone(0.05%)for subepithelial infiltrates after adenoviral conjunctivitis. Indian J Ophthalmol 67 : 594–598, 2019.
- 17) Gouider D, Khalouli A, Maalej A, Yousfi MA, Ksiaa I, Bouguerra C, et al : Corticosteroids versus cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to epidemic keratoconjunctivitis : a prospective randomized double-blind study. Cornea 40 : 726–732, 2021.
- 18) Muto T, Imaizumi S, Kamoi K : Viral conjunctivitis. Viruses 15 : 676, 2023.
- 19) Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, Kurinji N, Dawson CR, Jones DB, et al : Herpetic eye disease study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology 101 : 1883–1895, 1994.
- 20) Keenan JD : Steroids in the Management of Infectious Keratitis. Cornea 42 : 1333–1339, 2023.
- 21) Miyazaki D, Shimizu D, Fukushima A, Ebihara N, Uchio E, Shoji J, et al : Reduced steroid-induced intraocular pressure elevation in tacrolimus-treated refractory allergic ocular diseases. Jpn J Ophthalmol 64 : 568–576, 2020.

CQ3 AdV 結膜炎のMSIに免疫抑制薬点眼は有効か。

推奨提示

MSIによる視力低下があり、かつステロイド点眼薬による眼圧上昇や中止による再燃などが認められる場合に弱く推奨・提案する。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨・提案する

投票結果

「実施する」ことを弱く推奨・提案する6人/8人(75%)

「実施する」ことを強く推奨・提案する2人/8人(25%)

CQに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説

I. CQが重要な臨床課題である理由

重要臨床課題：

MSIは、角膜実質表層において、AdV抗原に対して遅

延型過敏反応が生じた病態である¹⁾²⁾。角膜透明性改善を目的として、ステロイド点眼薬が使用されるが、ウイルスクリアランスの遅延、ステロイド点眼薬の長期投与による眼圧上昇、中止による再燃などの問題点がある。これらの問題点に加え、MSIによる視力低下や羞明などの臨床症状が生じている場合に、シクロスボリンやタクロリムス水和物(以下、タクロリムス)などの免疫抑制点眼薬の使用が有用であるかを明らかにすれば、治療の助けになることが期待される。

II. エビデンス評価

医学中央雑誌、PubMedおよびCochrane Libraryの検索で、MSIに対する免疫抑制薬の効果に関するSRは2篇³⁾⁴⁾、RCTは5篇^{1)5)~8)}であった。

評価に採用したSRにおけるステロイド点眼と免疫抑制薬点眼の比較では、急性期(発症2~6週)には両者ともに透明性が改善し、慢性期(6か月以降)における薬剤中止後の再燃率も同等であったが、視力の改善は免疫抑制薬のほうが良く、ステロイド点眼では副作用として眼圧上昇があった⁴⁾。また6か月以上続くMSIがあり、ステロイド抵抗性やステロイド点眼薬による眼圧上昇を生じた症例に対する検討では、対照群(治療なし)と比べ0.03%タクロリムス眼軟膏の使用により、矯正視力、角膜デンシトメトリー、角膜高次収差において有意な改善がみられた¹⁾。

薬剤使用6か月でMSIが完全消退した症例の割合は、タクロリムス点眼薬とデキサメサゾン点眼薬を比較した報告においてそれぞれ85%、75%であり⁶⁾、シクロスボリン点眼薬とフルオロメトロン点眼薬を比較した報告ではそれぞれ70%、47%⁵⁾であった。いずれの報告においても免疫抑制薬とステロイド点眼薬の両者ともMSIの改善には有効であり、差を認めなかった。

投薬中止後の再燃率については、過去のSRではシクロスボリンあるいはタクロリムスと、ステロイド点眼薬との間に有意な差はないという結論であったが、具体的にはそれぞれ、0.1%、7.5%、17.5%で、免疫抑制薬で低率な傾向がみられた^{3)~6)}。

現在のところ免疫抑制点眼薬の点眼回数、漸減方法および使用期間については有用なRCTが存在せず、十分なエビデンスがないものの、免疫抑制薬は、ステロイドと比較して同等の効果であり、眼圧上昇や投薬中止後におけるMSIの再発が少ないとから弱く推奨することとし、さらに、保険適用外使用かつ標準化されていない治療法であるため、限定的な推奨にとどめた。

III. 益と害のバランス評価

ステロイド点眼薬は、MSI発症後6週未満の急性期には有効性が高いが、6か月の連続使用で15.6%に眼圧上昇⁶⁾が生じている。免疫抑制点眼薬の副作用には、灼熱感、発赤、異物感がある⁵⁾⁶⁾。ステロイド抵抗性あるいはステロイド点眼の副作用により治療が困難な症例におい

ては、シクロスボリンやタクロリムスなどの免疫抑制点眼薬を使用することは有益である¹⁾。

報告された薬剤濃度は、シクロスボリン0.05%、0.5%，1%，タクロリムス0.03%であった^{1)~8)}。それぞれの最適な薬剤濃度や刺激感などのアドヒアランスは今後検討されるべきである。免疫抑制点眼薬は高額であり保険適用外使用であるため、MSIが長期間持続し視力低下を認める症例や、ステロイド点眼薬の中止により再燃し羞明などの症状で生活に支障を来す症例、ステロイド点眼薬の使用により眼圧上昇などの副作用を生じる症例など、ステロイド点眼薬と比較して有用性が明らかな場合に限り使用を検討し、安易な使用は避けるべきである。

文 献

- 1) Elhamaky TR : Pentacam corneal densitometry-guided treatment of adenoviral corneal subepithelial infiltrates : a comparative study between transepithelial phototherapeutic keratectomy and topical tacrolimus. Int Ophthalmol 41 : 67-77, 2021.
- 2) Okumus S, Coskun E, Tatar MG, Kaydu E, Yayuspaiyi R, Comez A, et al : Cyclosporine a 0.05% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis. BMC Ophthalmol 12 : 42, 2012.
- 3) Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, et al : Topical pharmacologic interventions versus active control, placebo, or no treatment for epidemic keratoconjunctivitis : findings from a Cochrane Systematic Review. Am J Ophthalmol 240 : 265-275, 2022.
- 4) Liu P, Li G, Han M, Cheng X, Cui Y, Yang Q, et al : Efficacy and safety of ophthalmic preparations of glucocorticoids in patients with epidemic keratoconjunctivitis : a systematic review and meta-analysis. Ther Innov Regul Sci 57 : 476-483, 2023.
- 5) Gouider D, Khalouli A, Maalej A, Yousfi MA, Ksiaa I, Bouguerra C, et al : Corticosteroids versus cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to epidemic keratoconjunctivitis : a prospective randomized double-blind study. Cornea 40 : 726-732, 2021.
- 6) Bhargava R, Kumar P : Comparison of the safety and efficacy of topical tacrolimus(0.03%)versus dexamethasone(0.05%)for subepithelial infiltrates after adenoviral conjunctivitis. Indian J Ophthalmol 67 : 594-598, 2019.
- 7) Hillenkamp J, Reinhart T, Ross RS, Böhringer D, Cartsburg O, Roggendorf M, et al : Topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis with 0.2% cidofovir and 1% cyclosporine : a controlled clinical pilot study. Arch Ophthalmol 119 : 1487-1491, 2001.
- 8) Hillenkamp J, Reinhart T, Ross RS, Böhringer D, Cartsburg O, Roggendorf M, et al : The effects

of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1%
as a topical treatment of acute adenoviral kerato-

conjunctivitis : a controlled clinical pilot study. Ophthalmology 109 : 845-850, 2002.
