

- 1 ウイルス性結膜炎診療ガイドライン(2005年版)
- 2
- 3 ウイルス性結膜炎診療ガイドライン作成委員会
- 4 委員長
- 5 内尾英一(福岡大学医学部眼科学教室)
- 6 委員
- 7 中川尚(徳島診療所)
- 8 藤本嗣人(国立感染症研究所)
- 9 佐々木香る(関西医科大学眼科学教室)
- 10 金子久俊(ほぼら眼科/福島県立医科大学眼科学教室)
- 11 北市伸義(北海道医療大学病院眼科)
- 12 戸田良太郎(戸田眼科・皮ふ科/広島大学大学院視覚病態学)
- 13 川村朋子(福岡大学医学部眼科学教室)
- 14 外部評価委員
- 15 井上幸次(日野病院/鳥取大学医学部視覚病態学分野)
- 16 島崎潤(赤坂島崎眼科/東京歯科大学眼科学教室))
- 17 転載問合せ先: 日本眼感染症学会
- 18 〒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
- 19 学会事務局
- 20 E-mail : jaoi@triton.ocn.ne.jp
- 21 利益相反:利益相反公表基準に該当なし

22 緒言

23 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、流行性角結膜炎
24 (epidemic keratoconjunctivitis: EKC)はわが国では年間約 70 万～130 万人が罹患
25 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
26 る疾患である。EKC に加えて、咽頭結膜熱(pharyngoconjunctival fever; PCF)、急性
27 出血性結膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis: AHC)の 3 疾患がいわゆるウイルス
28 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
29 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
30 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
31 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。

32 「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
33 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
34 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
35 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
36 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、消毒法及び、
37 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
38 た。

39 「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
40 な変化が生じた。まずは、AdV への分類法の転換であり、中和法による血清型から遺
41 伝子変異率による遺伝子型への転換によって、AdV52 以降に多数の新型が報告さ
42 れ、その中でわが国でも AdV54, 56, 85 などの大きな流行が生じている。次に、診断
43 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-
44 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
45 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
46 採取した涙液検体へという転換が起こった。さらに、ウイルス感染症への関心の高まり

47 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
48 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
49 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
50 も関心が高まってきた。その間に、2021 年に眼感染症学会ワーキンググループで流
51 行性角結膜炎の届出基準の改訂も行われた。

52 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
53 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、ヘルペスウイルスに
54 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
55 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
56 に基づき、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
57 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
58 薬は現時点ではなく、過去の論文、とりわけ無作為化比較試験 (randomized
59 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
60 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マティッ
61 クレビューをおこなった。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
62 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
63 作成した (Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2020)。

64 「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
65 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
66 内感染を生じた際の社会的な対応についても記載しているものであり、眼科臨床医は
67 その内容をご理解下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
68 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
69 にお役に立てることができれば望外の喜びである。

70 推奨と解説の読み方

71 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 Infor-

72 mation Network Distribution Service (Minds) 形式に基づいたエビデンスレベルの高い
73 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
74 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
75 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。

76

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。

77

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

78

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

79

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。

80

81

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。

82

文献

SR に用いた引用文献を掲載した。

83

84 第 1 章 作成経過

85 第 1 章 作成過程

| 項目 | 本文 |
|---------|---|
| 作成方針 | ウイルス性結膜炎の診療に関わ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 | 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。 <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。 ＜カテゴリー＞ 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) I (Personal Financial Interest/個人的な経済利益) : 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合 E |

| | |
|------|---|
| | <p>(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 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*</p> <p>* ,旅費支弁を受けている場合(*:報酬の対象としては,給与,旅費,知的財産権,ロイヤリティ,謝金,株式,ストックオプション,コンサルタント料,講演料,アドバイザーコミッティまたは調査会(Review panel)に関する委員に対する費用,などを含む)</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,カテゴリーII以上の申告された企業(五十音順)は次のとおりである. アッヴィ合同会社,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 | <p>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.</p> |
| 組織編成 | <p>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.</p> |
| 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> |
| <p>システムティックレビュー</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) 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。</p> <p>2022年10月 文献検索・スクリーニングを開始した。</p> <p>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。</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) 進捗報告、問題点に対してディスカッションが行われた。</p> <p>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。</p> |
| <p>推奨作成</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) 推奨草案についてディスカッションが行われた。</p> <p>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。</p> |
| <p>最終化</p> |
| <p>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。</p> <p>2014年10月～〇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。</p> |
| <p>公開</p> |

88 第2章 スコープ

89 I 定義, 診断基準

90 1. 疾患名に関する歴史的背景

91 流行性角結膜炎 (epidemic keratoconjunctivitis: EKC) は 19 世紀にその存在が知
92 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⁾, アデノウイ
93 ルス (Adenovirus: AdV) と直接的な病因が確定したのは 1955 年であった³⁾. わが国で
94 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 EKC を流行性角結
95 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, 角膜上皮混濁,
96 耳前リンパ節症が揃った時の臨床診断名とされた. 当初は AdV8 に限るとされたが,
97 その後 AdV 19, 37 によるものも報告された. 一方, 咽頭結膜熱 (pharyngoconjunctival
98 fever: PCF) は EKC に類似するが, 3 症状がそろった完全型はまれで, 不全型が多
99 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
100 呈するのが特徴で, 典型的には AdV3 によるものとされた. しかし, これらの臨床所見
101 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
102 的 분류と相関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
103 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
104 及するようになって以降は, これらを AdV 結膜炎と包括的にとらえることが一般的にな
105 り, 現在に至っている⁵⁾.

106 2. 定義

107 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
108 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
109 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
110 炎, びまん性表層角膜炎や多発性角膜上皮浸潤などの角膜炎所見, そして耳前リ
111 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.

112 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

113 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
114 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」
115 と定義されている。一方、PCF は「発熱・咽頭炎及び結膜炎を主症状とする急性のウイ
116 ルス感染症である」と定義されている。

117 3. 診断基準

118 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
119 検出され、かつウイルス感染に伴う結膜炎所見およびその他の関連所見を有してい
120 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
121 膜拭い液または涙液におけるアデノウイルス抗原が陽性であること、あるいは同様の
122 検体を用いた PCR 法による AdV 遺伝子を検出したこと、のいずれかを示すことが必
123 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
124 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
125 りうるので、ウイルス学的検査と相関が強いことが知られている臨床所見が結膜出血
126 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
127 ても下記のように定めることにした。

128 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
129 身所見, E:家族内感染をとりあげた。表 1 に診断基準を示す。確定診断は A のい
130 れかひとつを満たし、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
131 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
132 れかひとつが陽性であることを満たす症例である。

133

134 文献

135 1) **Fuchs E** :Keratitis punctata superficialis. Wien Klin Wchnschr 2:837-845,
136 1889.

137 2) **Wright RE** :Superficial punctate keratitis. Br J Ophthalmol 14:257-291,

- 138 1930.
- 139 3) **Jawetz E, Kimura SJ, Hanna L, Coleman VR, Thygeson P, Nicholas A**: Studies
140 on the etiology of epidemic keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 40: 200-
141 210, 1955.
- 142 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
143 性眼疾患. 日眼会誌 63:3355-3423, 1959.
- 144 5) **内尾英一**: ウイルス性結膜炎のガイドライン作成委員会【ウイルス性結膜炎の
145 ガイドライン】第 1 章 疫学. 日眼会誌 107:2-7, 2003.
- 146 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
147 ージ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kekkaku-kansenshou11/01.html
148
149
- 150 7) **Aoki K, Kaneko H, Kitaichi N, Ohguchi T, Tagawa Y, Ohno S**: Clinical
151 features of adenoviral conjunctivitis at the early stage of infection. Jpn J
152 Ophthalmol 55:11-15, 2011.

155 表 1. アデノウイルス結膜炎の診断基準

- 156 A. 微生物学的検査
- 157 1. AdV 迅速抗原検出キットによるアデノウイルス抗原陽性
- 158 2. PCR 法によるアデノウイルス遺伝子検出
- 159 B. 他覚所見
- 160 1. 急性濾胞性結膜炎
- 161 2. 結膜出血点
- 162 3. 結膜偽膜

163 4. 角膜のびまん性表層角膜炎ないし多発性角膜上皮浸潤
164 C. 耳前リンパ節所見
165 腫脹ないし圧痛がある
166 D. 全身所見
167 発熱, 咽頭痛, 気管支炎のいずれかひとつがある
168 E. 家族内感染
169 ある
170
171 確定診断
172 A のいずれかひとつを満たし, B-1 を認める
173 臨床診断
174 B-1 および B-2 があり, B-3, B-4, C, D, E のいずれかひとつが認められる
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185

186 II 疫学

187 1. 疫学の概要

188 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
189 続的に実施されている¹⁾²⁾。多数の疾患が対象であるが、ウイルス性結膜炎に関連す
190 る主要な疾患は次の3種類である。流行性角結膜炎(epidemic keratoconjunctivitis,
191 EKC)、咽頭結膜熱(pharngoconjunctival fever:PCF)、急性出血性結膜炎(acute
192 hemorrhagic conjunctivitis:AHC)で、EKCとPCFがアデノウイルス(adenovirus:AdV)
193 により、AHCはエンテロウイルスによる。エンテロウイルス結膜炎に関しては、本ガイド
194 ライン内で別に記載されている。以下、EKCおよびPCFについて主に記載する。AdV
195 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
196 患との関連が明らかで、臨床的に重要な型を表1に示す。

197 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
198 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%
199 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,
200 PCFと診断した病原体定点からの患者検体は、地方衛生研究所等で検査され、型別
201 結果が病原微生物検出情報(IASR)で公表されている²⁾。

202 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
203 使用可能である。これまで角結膜ぬぐい液が抗原検出キットに使用されてきた。これに
204 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
205 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。本稿では、
206 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。

207 2. 流行性角結膜炎(EKC)

208 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
209 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、
210 角膜上皮混濁、耳前リンパ節症が揃った時の臨床診断名とされ、AdV8による疾患

211 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
212 AdV19(2012 年に AdV64 と再定義された)⁶⁾や AdV37 による EKC も報告された.
213 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
214 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
215 領域が 37 型である.

216 さらに AdV53, AdV54, AdV56 および AdV85(いずれも D 種)が EKC を引き起こす
217 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.

218 EKC は Epidemic keratoconjunctivitis の名称が示すとおり, epidemic(広い地域の
219 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 2 に示す.
220 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
221 検出が 2015~2019 年まで 5 年に渡って最も多かったが, 2020 年からの検出は少な
222 い. しかし, 2023 年に再び検出が多く, 感染拡大に留意が必要な状況となった. 感染
223 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.

224 AdV8, AdV37, AdV54 の臨床徴候の検討で, AdV53 および AdV56 の感染によるよ
225 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
226 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
227 示唆する. EKC に関連する AdV の概要を表 3 にまとめた.

228 3. 咽頭結膜熱(PCF)

229 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
230 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.

231 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
232 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
233 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
234 重症とされているが発熱がなかった⁸⁾. PCF 患者数は, 不完全型は PCF として報告さ
235 れないので PCF 患者の周囲には不完全型 PCF が存在する可能性がある.

236 近年の PCF 患者からの検出件数は, AdV3(B種), AdV2, AdV1, AdV5(C 種),
237 AdV4(E 種)の順に多い(表 4).

238 4. 日本におけるアデノウイルス結膜炎の季節性

239 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.
240 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
241 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
242 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みら
243 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 および 2).

244 5. 新型コロナウイルス感染症流行時の AdV 流行状況

245 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. 一つの報告によ
246 ると, AdV 呼吸器感染症患者が新型コロナウイルス(SARS-CoV2)・パンデミック前の
247 60.9%, AdV 胃腸炎は 13.5%と顕著な減少がみられた¹⁰⁾.

248 EKC および PCF も影響を受け, パンデミック前(2012~2019 年)とパンデミック期
249 (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 5). パンデ
250 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
251 少し(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
252 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
253 約 2 倍, EKC では通常に近い患者数が報告された.

254 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
255 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
256 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.

257 6. 日本の EKC の特徴

258 世界的に見て, AdV8 が EKC の主要な病原体である. しかし, 日本では 1997 年から
259 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
260 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

261 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
262 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⁾,
263 AdV56¹⁷⁾などととも 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, 疫学像は経年的に変化し, 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。

264 文献

- 265 1) Yamadera S, Yamashita K, Akatsuka N, Kato N, Hashido M, Inouye S, et al:
266 Adenovirus surveillance, 1982-1993, Japan: a report of the national
267 epidemiological surveillance of infectious agents in Japan. Jpn J Med Sci Biol 48:
268 199-210, 1995.
- 269 2) 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
270 2008～2020年. 2022. p. 67-86. [https://www.niid.go.jp/niid/ja/adenopfc-](https://www.niid.go.jp/niid/ja/adenopfc-m/adenopfc-iasrtpc/10290-494t.html)
271 [m/adenopfc-iasrtpc/10290-494t.html](https://www.niid.go.jp/niid/ja/adenopfc-m/adenopfc-iasrtpc/10290-494t.html) (2023年11月27日 URL 確認)
- 272 3) Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, et
273 al: Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral
274 conjunctivitis. J Med Virol 91:1030-1035, 2019.
- 275 4) Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Hanaoka N, Fujimoto T,
276 et al: Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test
277 using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral
278 keratoconjunctivitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 257:815-820, 2019.
- 279 5) 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.
- 280 6) Zhou X, Robinson CM, Rajaiya J, Dehghan S, Seto D, Jones MS, et al: Analysis
281 of human adenovirus type 19 associated with epidemic keratoconjunctivitis and its

- 282 reclassification as adenovirus type 64. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:2804–2811,
283 2012.
- 284 7) **Aoki K, Gonzalez G, Hinokuma R, Yawata N, Tsutsumi M, Ohno S, et al :**
285 Assessment of clinical signs associated with adenoviral epidemic
286 keratoconjunctivitis cases in southern Japan between 2011 and 2014. *Diagn*
287 *Microbiol Infect Dis* 95:114885, 2019.
- 288 8) **Parrott RH, Rowe WP, Huebner RJ, Bernton HW, Mc Cullough Nb:** Outbreak of
289 febrile pharyngitis and conjunctivitis associated with type 3 adenoidal-pharyngeal-
290 conjunctival virus infection. *N Engl J Med* 251:1087–1090, 1954.
- 291 9) **Price RHM, Graham C, Ramalingam S:** Association between viral seasonality and
292 meteorological factors. *Sci Rep* 9:929, 2019.
- 293 10) **Fukuda Y, Tsugawa T, Nagaoka Y, Ishii A, Nawa T, Togashi A, et al :**
294 Surveillance in hospitalized children with infectious diseases in Japan: Pre- and
295 post-coronavirus disease 2019. *J Infect Chemother* 27: 1639–1647, 2021.
- 296 11) **Kim HS, Choi HC, Cho B, Lee JY, Kwon MJ:** Effect of the H1N1 influenza
297 pandemic on the incidence of epidemic keratoconjunctivitis and on hygiene
298 behavior: a cross-sectional study. *PLoS One* 6:e23444, 2011.
- 299 12) **Fujimoto T, Matsushima Y, Shimizu H, Ishimaru Y, Kano A, Nakajima E, et al:**
300 A molecular epidemiologic study of human adenovirus type 8 isolates causing
301 epidemic keratoconjunctivitis in Kawasaki City, Japan in 2011. *Jpn J Infect Dis*
302 65:260–263, 2012.
- 303 13) **Kaneko H, Suzutani T, Aoki K, Kitaichi N, Ishida S, Ishiko H, et al :**
304 Epidemiological and virological features of epidemic keratoconjunctivitis due to
305 new human adenovirus type 54 in Japan. *Br J Ophthalmol* 95 :32–36, 2011.
- 306 14) **Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R, et al:**

307 Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic
308 keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. J Med Virol 90:881-889, 2018.

309 15) Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, et
310 al: Five cases of epidemic keratoconjunctivitis due to human adenovirus type 85
311 in Fukushima, Japan. Jpn J Infect Dis 73:316-319, 2020.

312 16) Kaneko H, Aoki K, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N, Ishiko H, et al: Recombination
313 analysis of intermediate human adenovirus type 53 in Japan by complete genome
314 sequence. J Gen Virol 92: 1251-1259, 2011.

315 17) Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, et al: Complete
316 genome analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing
317 epidemic keratoconjunctivitis in Japan. J Clin Microbiol 49: 484-490, 2011.

318

319 図説

320 図 1. 2012～2023 年の眼科定点の週ごとの EKC 患者数

321 感染症発生動向調査 (IDWR) による。縦軸は、眼科定点・一週間あたりの患者数 (人)。

322 (2024 年 4 月作図)

323

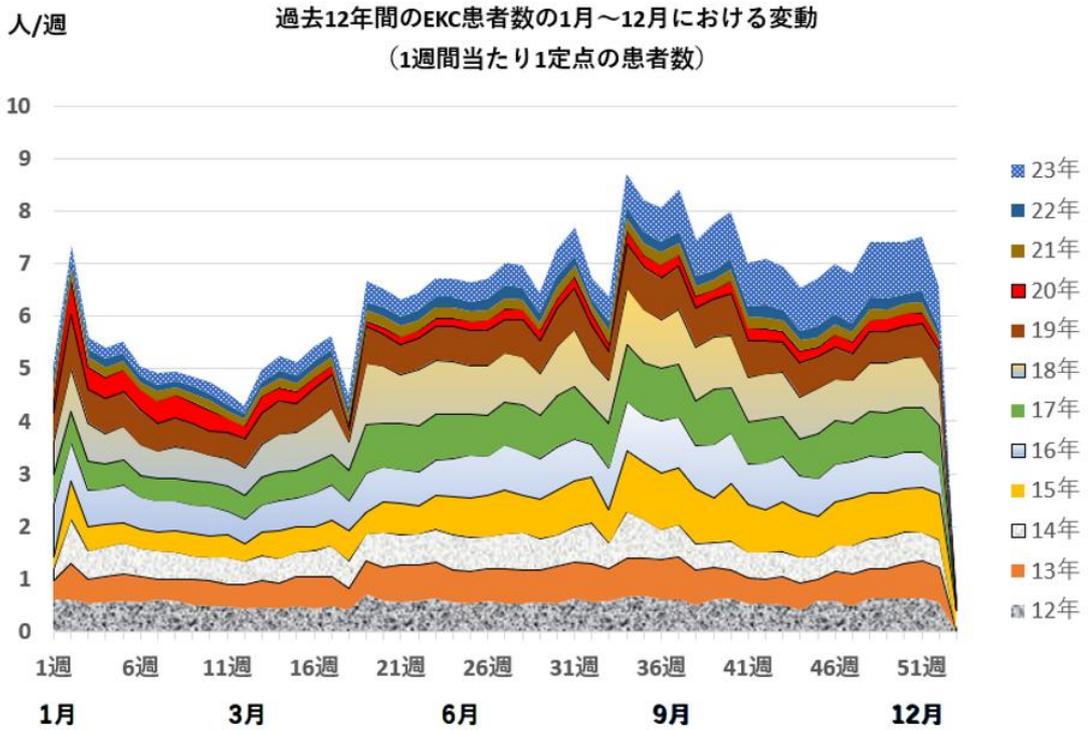
324 図 2. 2012～2023 年の眼科定点の週ごとの PCF 患者数

325 感染症発生動向調査 (IDWR) による。縦軸は、眼科定点・一週間あたりの患者数 (人)。

326 (2024 年 4 月作図)

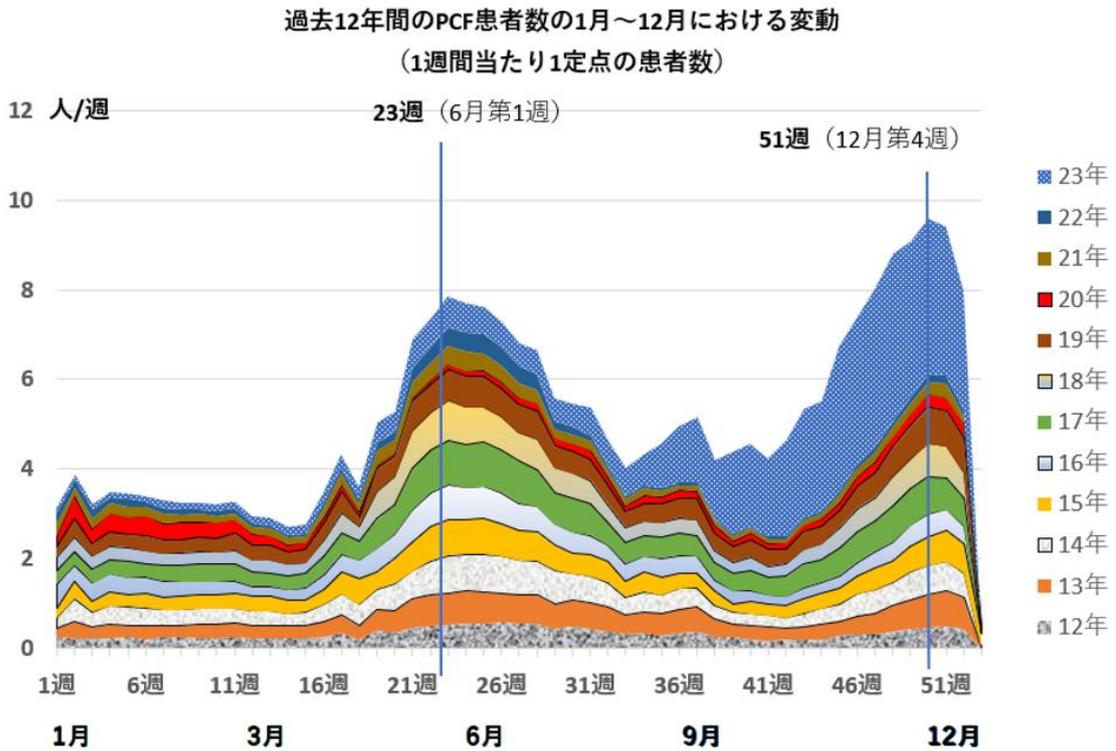
327 図

328 図 1.



329

330 図 2.



331

332

表

333

表 1. AdV の種・型および疾患

334

| 種 | 主な型 | 主な疾患 | |
|----|---------------------------|-----------------|-----|
| A | 12, 31 | 感染性胃腸炎 | 335 |
| B1 | 3, 7 | 急性呼吸器感染症, 咽頭結膜熱 | 336 |
| B2 | 11 | 出血性膀胱炎 | |
| C | 1, 2, 5, 6 | 急性呼吸器感染症 | 337 |
| D | 8, 37, 53, 54, 56, 64, 85 | 流行性角結膜炎 | 338 |
| E | 4 | 急性呼吸器感染症・結膜炎 | 339 |
| F | 40, 41 | 感染性胃腸炎 | 340 |
| G | 52 | 感染性胃腸炎 | 340 |
| | | | 341 |

342

343

表 2. 日本の感染症発生動向調査において EKC 患者から検出された AdV

344

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 |

345

346

(2024年4月作表)

347

348

349

350

351

352

表 3. 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。 |

353

354

表 4. 日本の感染症発生動向調査において PCF 患者から検出された AdV の

355

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)

356

(2024 年 4 月作表)

357

358

表 5. 日本の感染症発生動向調査における咽頭結膜熱と流行性角結膜炎患

359

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 |
| | 定点当たり (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 |
| | 定点当たり (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)

360 **Ⅲ 臨床像(含む鑑別診断)**

361 **1. アデノウイルス結膜炎**

362 アデノウイルス(adenovirus: AdV)による結膜炎に対して、従来、流行性角結膜炎
363 epidemic keratoconjunctivitis: EKC と咽頭結膜熱 pharyngoconjunctival fever: PCF
364 の二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
365 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
366 によって生じる結膜炎も典型的な EKC や PCF だけでなく中間型とも呼ぶべきタイプが
367 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)}。

368 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、「ア
369 デノウイルス結膜炎」という病因診断名の方が、さまざまな臨床像を包括的に表す意味
370 でより正確であるとの考えを基に、前回のガイドラインでは主に病因診断名(=AdV 結
371 膜炎)を用いて記述がなされている。今回の第3版でも同様の立場をとるが、EKC や
372 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
373 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。

374 また本ガイドラインでは、EKC, PCF に代表される急性濾胞性結膜炎だけではなく、
375 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。

376 **1) 重症結膜炎に角膜上皮浸潤を伴うタイプ(流行性角結膜炎 EKC)**

377 **(1) 臨床像の特徴**

378 このタイプの結膜炎は、

- 379 ・下瞼結膜から円蓋部にかけて濾胞が形成される「濾胞性結膜炎」
- 380 ・発症から1週間前後に起こる多発性角膜上皮浸潤(multiple subepithelial

381 corneal infiltrates: MSI)

- 382 ・耳前リンパ節の腫脹・圧痛

383 の三つを大きな特徴とする。

384 **(2) 角結膜所見と経過^{1)~7)}**

385 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
386 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
387 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 1)。結膜炎は一
388 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
389 同時発症は1～2割程度である⁸⁾⁹⁾。

390 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
391 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
392 とがある(図 2)。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
393 1)、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
394 ることがある(図 3)(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
395 観を呈する。

396 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、
397 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
398 展する(図 4, 5)。これを多発性角膜上皮浸潤(multiple subepithelial corneal
399 infiltrates: 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
400 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、
401 耳前リンパ節の腫脹と圧痛がある。

402 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
403 併頻度に差がある。また、MSIが発症から1週間前後に出現することからもわかるように、
404 同時期にすべての所見が揃うわけではない。比較的炎症の強い濾胞性結膜炎で
405 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だったという場合
406 が多い。

407 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
408 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、
409 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はステロイドによる適切な

410 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
411 力障害の原因となる。

412

413 (3)多発性角膜上皮浸潤(multiple subepithelial corneal infiltrates:MSI)の進展様
414 式と病期分類

415 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
416 が，発病から4～5日を経過して生じてくるMSIがEKCのもっとも特徴的な角膜病変
417 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
418 応が生じて起きた細胞浸潤であり，ウイルスの増殖はないと考えられている²⁾。

419 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
420 て典型的な上皮浸潤を形成する^{9)~11)}。この進展様式について病期分類が提唱さ
421 れており¹¹⁾，ステロイド点眼による角膜炎の治療を行う上で有用と考えられるため，表1
422 と図4～7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
423 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 →
424 融合して大きめの上皮性角膜炎 → 上皮(実質の最表層)の浸潤の合併 → 上
425 皮下混濁の形成 という経過をたどる。病期分類のⅢ期以降が，いわゆるMSIに該当
426 する所見である。

427

428 (4)原因となるAdVの型と臨床像の特徴

429 EKCを起こすAdVはD種のAdV 8, 19, 37とされていたが^{1)~3)5)}2015年以降は
430 AdV 54が多く，そのほかAdV 53, 56, 64, 85によるものも報告されている(Ⅱ 疫学の
431 項参照)。近年流行が続いているAdV 54は，発症初期の結膜炎は中等度のものが多
432 く(図8)，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
433 炎治癒後に上皮浸潤を残す例も多い¹²⁾¹³⁾。耳前リンパ節腫脹の合併は50%程度と
434 される。AdV 85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

435 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
436 められている¹⁴⁾¹⁵⁾。点状上皮性角膜炎、MSI などの角膜合併症の合併も多く、典型的
437 な EKC の臨床像を示す¹⁴⁾¹⁵⁾。

438 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
439 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はなく、結膜炎は中
440 等度から重症と報告されている。

441 AdV4 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
442 結膜炎は軽く(図 9)(いわゆるマイルド EKC)、角膜炎の合併頻度も 30%程度と低い
443 ³⁾。

444 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(咽頭結膜熱 445 PCF)

446 (1) 臨床像の特徴

447 結膜炎の特徴は、

- 448 ・軽度～中等度の濾胞性結膜炎
- 449 ・耳前リンパ節の腫脹・圧痛
- 450 ・咽頭炎、発熱を代表とする眼外症状

451 である。PCF は小・中学生の年齢層に後発する。プール熱、夏かぜなどによばれること
452 もある。

453 (2) 角結膜所見

454 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
455 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、
456 EKC の結膜所見と同様であるが、総じて軽度である(図 10)。耳前リンパ節の腫脹、圧
457 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」
458 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、
459 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。

460 PCF では EKC にみられるような角膜上皮浸潤はみられない。しかし、上方角膜を
461 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 11)。
462 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
463 要ない。

464

465 (3)原因となる AdV の型

466 原因となる AdV は主に AdV 3 で、ほかに AdV4, 7, 11 などが報告されている。現在
467 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
468 の結膜由来の AdV に関する近年の詳細なデータがない。

469 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、
470 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～
471 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
472 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
473 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
474 頻度は AdV8 と AdV3 の中間程度といえる(図 9)。

475

476 (4)全身感染症として注意する点

477 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、
478 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
479 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ヶ月間は糞便中にウイ
480 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⁾。

481

482 3) 乳幼児型¹⁾⁶⁾⁷⁾

483 乳幼児の AdV 結膜炎は成人と異なった病象を示す。重篤な偽膜性結膜炎の形をと
484 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

485 症状を伴うことが特徴である。
486 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
487 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
488 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 12)。
489 乳幼児では、MSI のような角膜炎の合併はないが、偽膜性結膜炎で炎症が強いため、
490 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
491 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
492 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デマル鉤で
493 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
494 菌感染を考えて対応する。偽膜は、除去する(治療の項参照)。

495

496 4) AdV による慢性乳頭性結膜炎

497 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週間で治癒
498 する。しかし、中に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
499 「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
500 挙げられている^{7)17)~19)}。

501 AdV 結膜炎の発症から1ヶ月以上を経過して、異物感、眼脂などを訴える場合には
502 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
503 る(図 13)。とき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
504 認められることもある²⁰⁾。

505 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
506 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
507 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
508 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
509 いる可能性が考えられる。

510

511

5) AdV による尿道炎, 子宮頸管炎と結膜炎の関係について

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

AdV は結膜以外にも様々な器官に感染する. 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ケースが多く, 結膜の感染が尿道炎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. 濾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.

526

2. 結膜炎の鑑別診断について

527

528

529

530

531

532

533

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挙げておく. 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.

534 1) 結膜炎の臨床的特徴(表 2, 図 14~20)

535 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).
536 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.
537 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そ
538 ろうこともある.

539

540 2) 結膜炎鑑別診断の実際

541 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
542 22). 主要なポイントは以下の通りである.

543 (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
544 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
545 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」
546 である.

547 (2) 眼脂の肉眼的性状をみる. 性状や色調から, 漿液線維索性, 粘液性, 粘液膿性の
548 三種類を区別する.

549 (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
550 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
551 痛がみられれば明らかに病的と判断する.

552 (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.

553 (5) 上記の所見を総合して, 診断を決定する.

554

555 文献

556 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-
557 3369, 1959.

558 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

- 559 に就て. 日眼会誌 63:3370-3409, 1959.
- 560 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
561 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
562 85:1066-1074, 1981.
- 563 4) 青木功喜, 中園直樹: アデノウイルス(Ad37)角結膜炎の臨床像. 臨眼 39:
564 1241-1244, 1985.
- 565 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
566 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,
567 1985.
- 568 6) 三井幸彦: 臨床眼科全書 3. 1 眼病各論 I 眼瞼 涙器 結膜. 金原出版, 東
569 京, 234-237
- 570 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,
571 1986.
- 572 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
573 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-
574 215, 1989.
- 575 9) Darougar S, Grey RHB, Thaker U, McSwiggan DA: Clinical and epidemiological
576 features of adenovirus keratoconjunctivitis in London. Br J Ophthalmol 67:1-7,
577 1983.
- 578 10) Alvarenga L, Scarpi M, Mannis M: Viral conjunctivitis, Krachmer JH, Mannis
579 M, Holland EJ: Cornea volume 1, Elsevier Mosby, Philadelphia, 629-634, 2005.
- 580 11) Tabery HM: Corneal epithelial changes due to adenovirus type 8 infection. Acta
581 Ophthalmol Scand 78: 45-48, 2000.
- 582 12) Uemura T, Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Fujimoto T, et
583 al : Clinical and virological analysis of epidemic keratoconjunctivitis caused by

- 584 adenovirus type 54 in a regional ophthalmic clinic in Kyushu, Japan. Clin
585 Ophthalmol 12 :511-517, 2018.
- 586 13) Matsuura K, Terasaka Y, Uchio E, Saeki Y, Fujimoto T, Hanaoka N, et al :
587 Human adenoviral type 54 keratoconjunctivitis accompanied by stellate keratitis
588 and keratic precipitates: two cases. BMC Ophthalmol 19: 7-11, 2019.
- 589 14) Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R,
590 et al: Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with
591 epidemic keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. J Med Virol 90: 881-889,
592 2018.
- 593 15) Kaneko H, Hanaoka N, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, Ikuta K, et al:
594 Five cases of epidemic keratoconjunctivitis due to human adenovirus type 85 in
595 Fukushima, Jpn J Infect Dis 73: 316-319, 2020.
- 596 16) Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Tsukahara-Kawamura T, Kobayashi M,
597 Nakagawa H, et al: Conjunctivitis due to the human adenovirus type 2 variant
598 identified during epidemic keratoconjunctivitis surveillance in Japan. Jpn J Infect
599 Dis 72: 353-355, 2019.
- 600 17) Darougar S, Quinlan MP, Gibson JA, Jones BR: Epidemic keratoconjunctivitis
601 and chronic papillary conjunctivitis in London due to adenovirus type 19. Br J
602 Ophthalmol 61: 76-85, 1977.
- 603 18) Petit TH, Holland GN: Chronic keratoconjunctivitis associated with ocular
604 adenovirus infection. Am J Ophthalmol 88:748-751, 1979.
- 605 19) Kaye SB, Lloyd M, Williams H, Yuen C, Scott JA, O'Donnell N, et al:
606 Evidence for persistence of adenovirus in the tear film a decade following
607 conjunctivitis. J Med Virol 77: 227-231, 2005.
- 608 20) 伊藤恵子, 松浦範子, 内尾英一, 青木功喜, 大野重昭:再発性角膜上皮混濁

- 609 sine adenovirus の一例. 臨眼 54:1823-1828, 2000.
- 610 21) Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, et al: Male non-
611 gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and
612 clinical features. Int J Urol 23:325-331, 2016.
- 613 22) 古林敬一, 廣井 聡, 川畑拓也: 異性間性的接触によるアデノウイルス 53 型の伝
614 播. 日性感染症会誌 25:113-114, 2014.
- 615 23) Hiroi S, Furubayashi K, Kawahata T, Morikawa S, Kase T: A case of urethritis
616 caused by human adenovirus type 56. Jpn J Infect Dis 65:273-274, 2012.
- 617 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,
618 2011.
- 619 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
620 結膜炎の3例. 感染症誌 84:469-473, 2010.
- 621 26) 青木功喜, 井上幸次: ウイルス性結膜炎のガイドライン作成委員会【ウイルス性結
622 膜炎のガイドライン】第3章 臨床像. 日眼会誌 107:11-16, 2003.

623

624 図説

625 図1 AdV8 による結膜炎²⁶⁾

626 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. 眼脂は漿液性であま
627 り目立たない.

628

629 図2 AdV8 による結膜炎

630 結膜炎第6病日. 瞼結膜の濾胞形成があり, 結膜の充血, 浮腫, 混濁がみられる.

631

632 図3 AdV8による結膜炎

633 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.

634

635 図4 MSIステージII (AdV53 第4病日)

636 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.

637 AdV53による結膜炎の第4病日.

638

639 図5 MSIステージIII (AdV53 第11病日. 図4と同一症例)

640 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.

641

642 図6 MSIステージIV (AdV54 第20病日)

643 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.

644

645 図7 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

646 例)濃い上皮下混濁が角膜全面に多数みられる.

647

648 図8 AdV54による結膜炎

649 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.

650

651 図9 AdV4による結膜炎²⁶⁾

652 結膜炎第4病日. AdV3より炎症所見は強く, AdV8よりも軽い.

653

654 図10 AdV3による結膜炎²⁶⁾

655 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

656 も軽度である. 咽頭炎と発熱を伴った症例.

657

658 図 11 AdV3 結膜炎の角膜炎

659 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。

660

661 図 12 乳児の AdV 結膜炎

662 充血と浮腫が強くビロード様を呈し、偽膜形成を認める。

663

664 図 13 AdV による慢性乳頭性結膜炎

665 瞼結膜に軽度の充血と乳頭増殖がある。

666

667 図 14 細菌性結膜炎

668 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。

669

670 図 15 淋菌性結膜炎

671 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。

672

673 図 16 エンテロウイルス結膜炎(急性出血性結膜炎AHC)

674 EV70 によるもの。球結膜に結膜下出血がみられる。

675

676 図 17 単純ヘルペスウイルス結膜炎

677 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。

678

679 図 18 単純ヘルペスウイルス結膜炎の角膜合併症

680 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。

681 (フルオレセインとローズベンガルの二重染色)

682

683 図 19 クラミジア結膜炎(成人)

684 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.

685

686 図 20 アレルギー性結膜炎

687 瞼結膜に充血と浮腫を認める.

688

689 図 21 春季カタル

690 上瞼結膜に石垣状乳頭増殖がみられる.

691

692 図 22 結膜炎鑑別診断のためのフローチャート

693

694

695

696

697

698

699

700

701



702



703

704

705



706



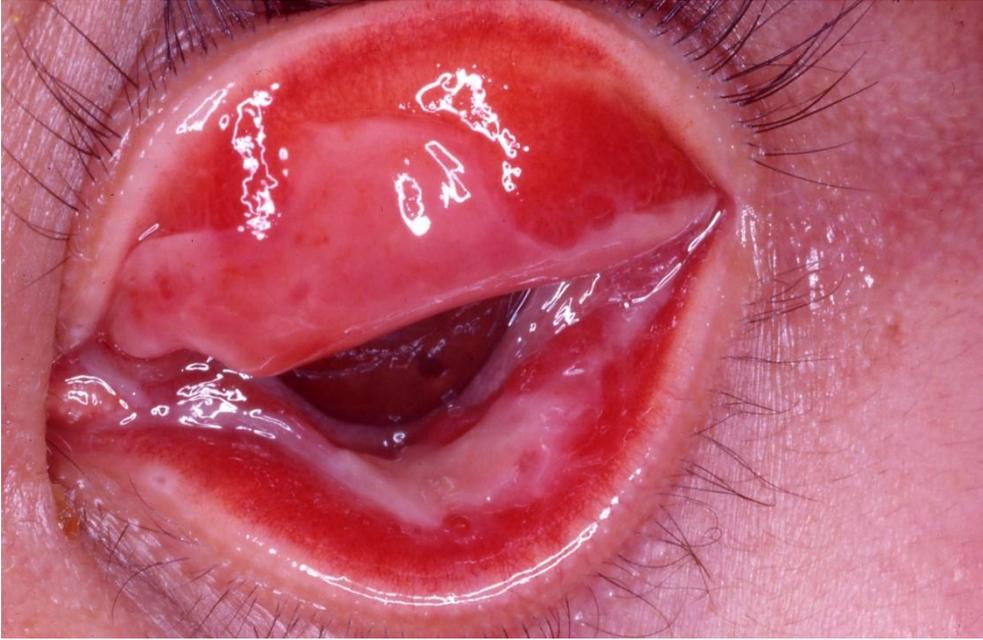
707

708



709

710

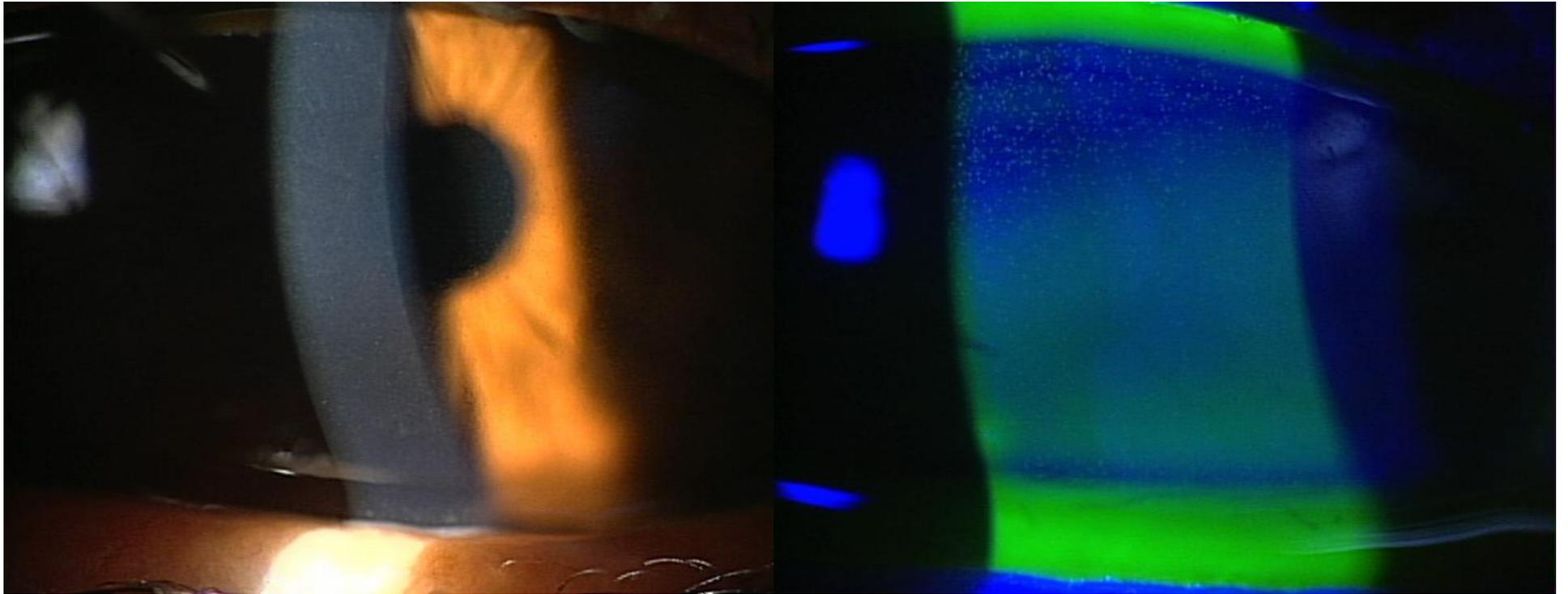


711

712

图 4

713



714

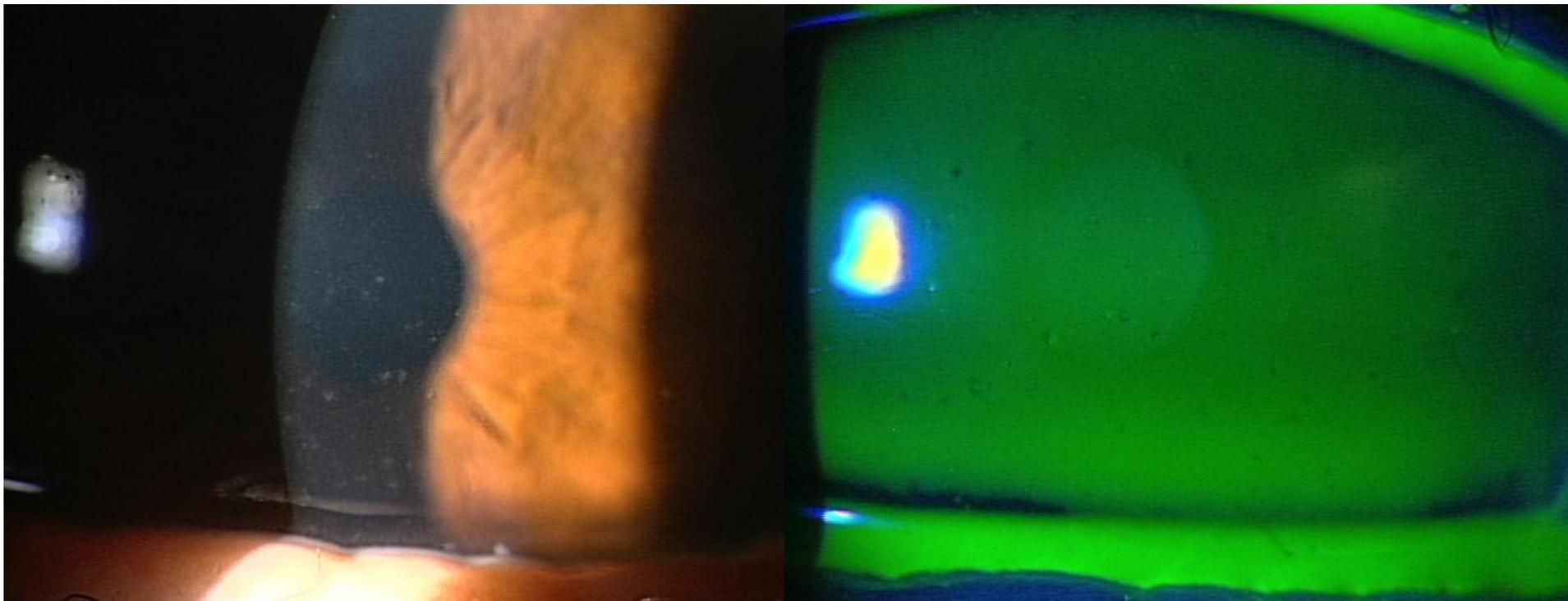
715

716

717

图 5

718

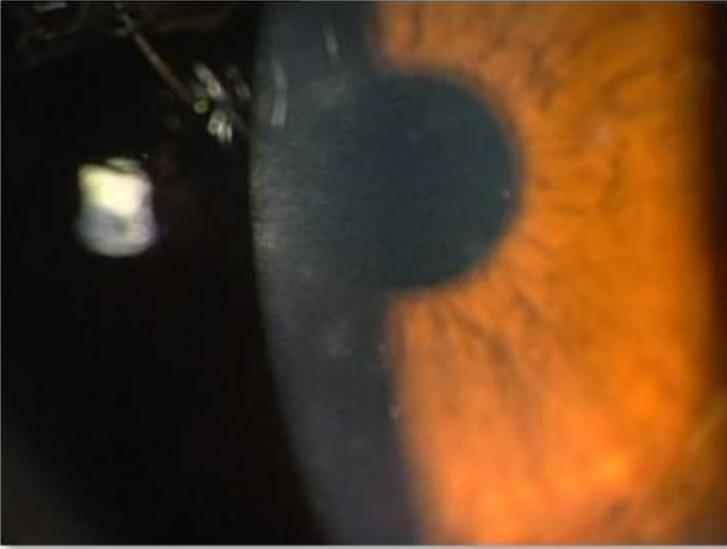


719

720

图 6

721



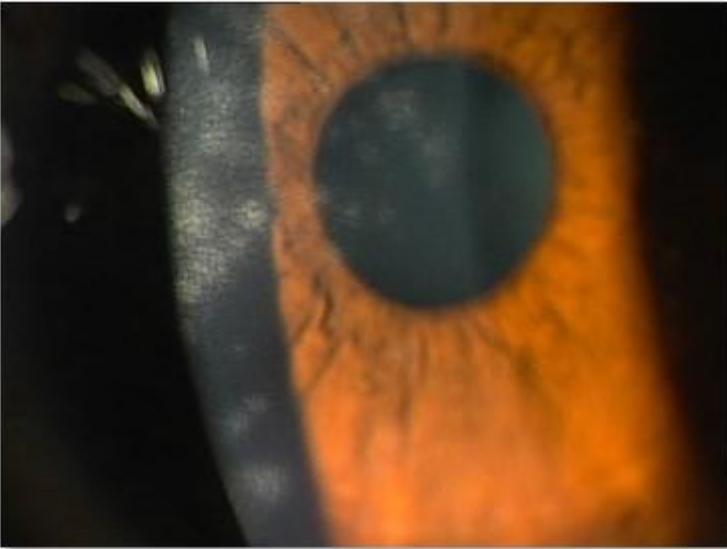
722

723

724

图 7

725



726

727

728

729

730

731

图 8

732



733

734

735

图 9

736

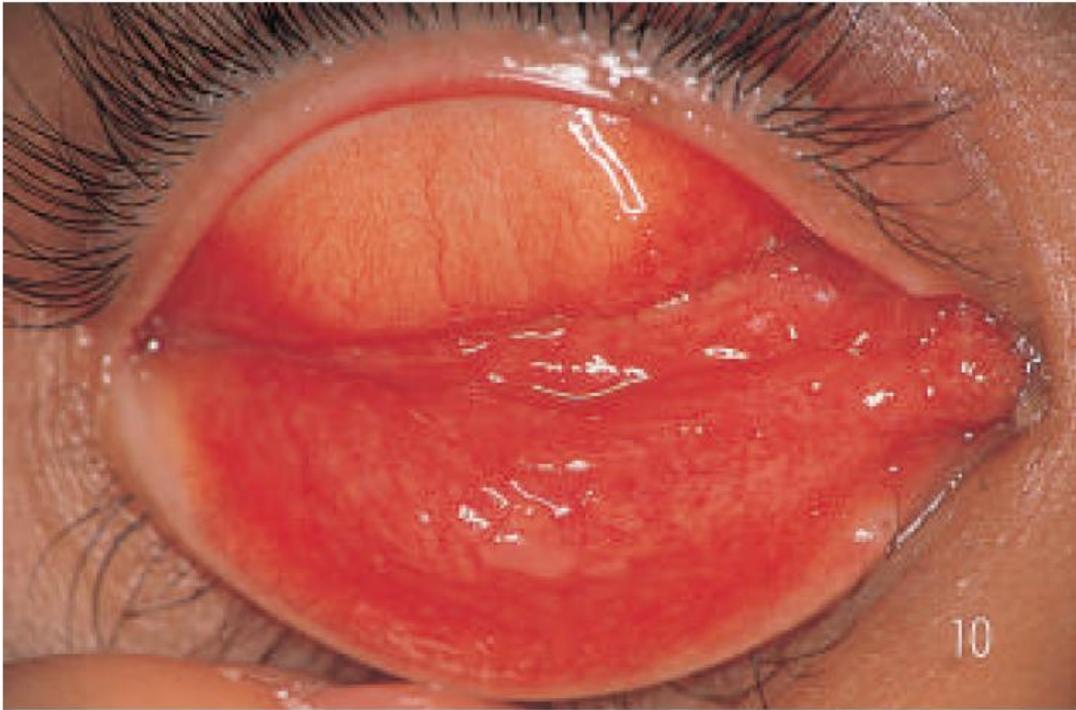


737

738

739

图 10

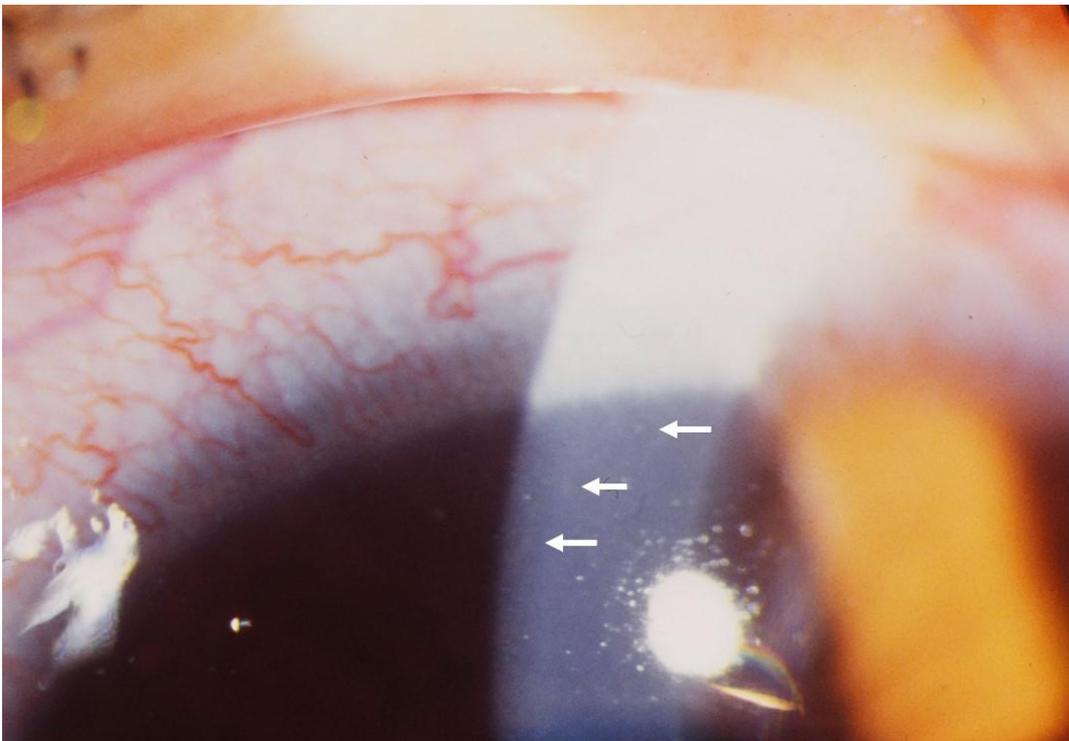


740

741

742

图 11



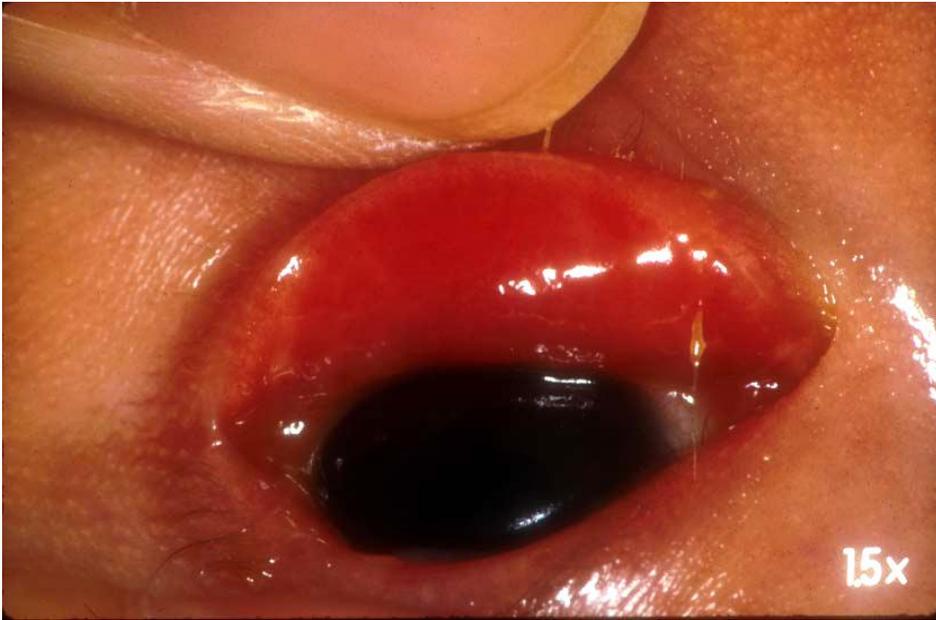
743

744

745

图 12

746



747

748

749

图 13

750



751

752

753

754

755

图 14



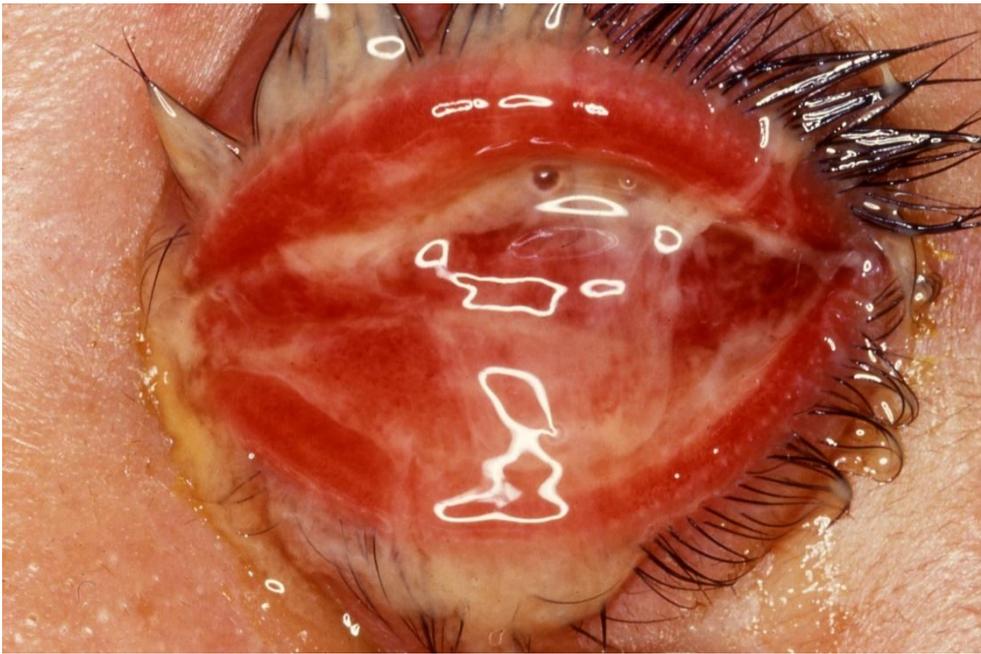
756

757

758

图 15

759



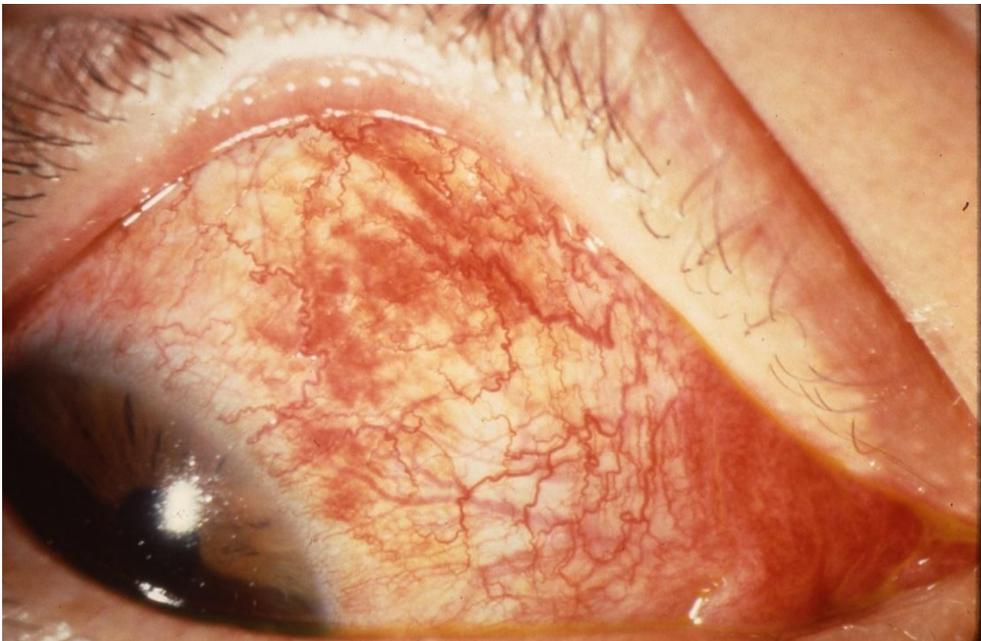
760

761

762

图 16

763



764

765

766

767

图 17



768

769

770

图 18



771

772

773

774

图 19

775



776

777

778

图 20



779

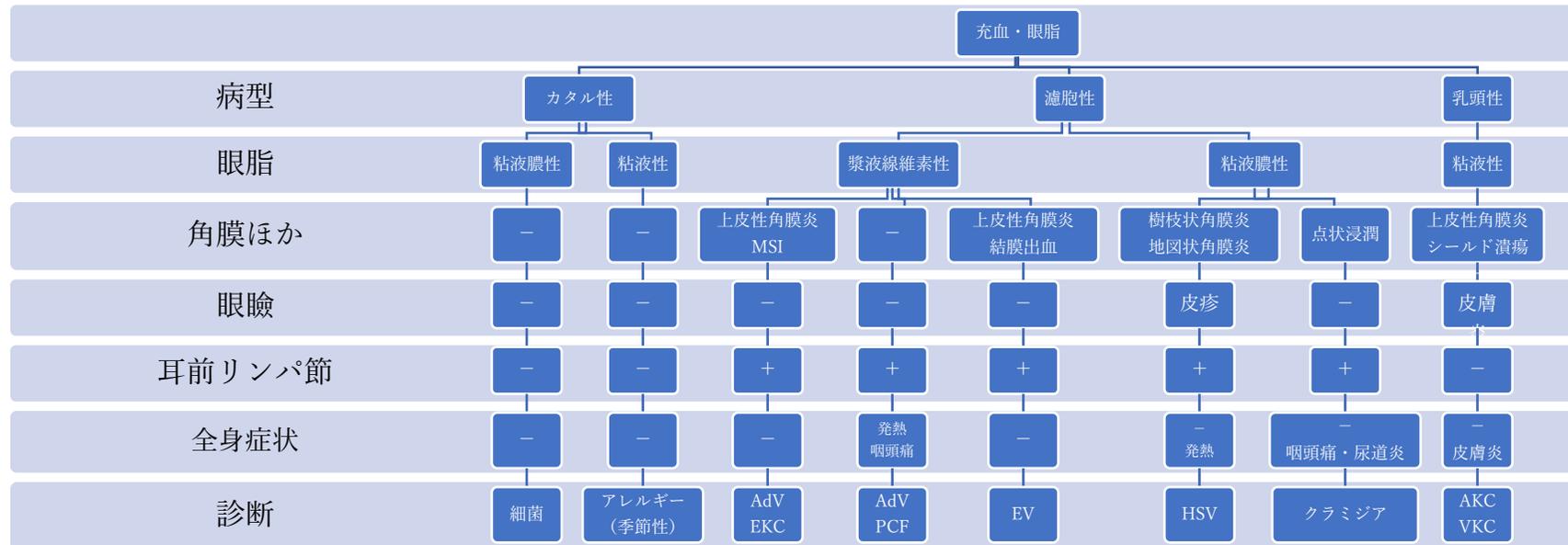
780

781

图 21



782



784

785 AdV:アデノウイルス EV:エンテロウイルス HSV:単純ヘルペスウイルス

786 EKC:流行性角結膜炎 PCF:咽頭結膜熱 VKC:春季カタル AKC:アトピー性角結膜炎

787 MSI:多発性角膜上皮浸潤

788

表

789

表1 EKC でみられる MSI の進展様式とステージ分類

790

| ステージ | 病日* | 所見 | 特徴 |
|------|------------|-----------------------------|---|
| 0 | 2 日 | 上皮性小水疱 | 大きさ 25~30 μ m 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 日~9 日 | 上皮性点状角膜炎 (上皮深層) (図 4) | I の病変が融合. 上皮層の深層まで変化 が及ぶ 大きめの SPK 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 | 上皮浸潤 (図 5) | 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~数ヶ月 | 小円形上皮浸潤 (図 6) | フルオレセインに染まらない |
| V | 数週~数ヶ月 | 顆粒状, 小円形上 皮下浸潤(図 7) | フルオレセインに染まらない |

791

*病日は発症日を 0 日としている.

792

793

794

795

796

表2 結膜炎の臨床的特徴

797

798

799

800

801

802

803

804

805

806

807

808

809

810

811

| | AdV | 細菌 注) (図 14, 15) | EV (図 16) | HSV (図 17, 18) | クラミジア(成人) (図 19) | アレルギー (図 20, 21) |
|-----------------|-------------------|---------------------|------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|
| 臨床病型 | 濾胞性 | カタル性 | 濾胞性 | 濾胞性 | 濾胞性 | 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 |

812 AdV:アデノウイルス EV:エンテロウイルス HSV:単純ヘルペスウイルス

813 EKC:流行性角結膜炎 PCF:咽頭結膜熱 VKC:春季カタル AKC:アトピー性角結膜炎

814 MSI:多発性角膜上皮浸潤

815 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)

816 IV 検査法

817 アデノウイルス(adenovirus, AdV)結膜炎の診断は、臨床所見のみでは得られない。一方、強
818 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
819 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
820 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ので、
821 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
822 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
823 い。

824 1. イムノクロマト法による AdV 迅速抗原検出キット

825 抗原抗体反応による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)は、迅速
826 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
827 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
828 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
829 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。取り扱い方法が抗原検出キットごとに
830 異なる。

831

832 1) 検体採取

833 (1) 結膜擦過

834 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
835 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
836 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
837 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
838 分に注意する。ディスプレイザブルの点眼麻酔剤を使用するのも良い。検体採取した綿棒を抽出液
839 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。柔らかいチューブの場合は、チュ
840 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

841 1a). 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
842 に、キャップを閉め、数回チューブを振る(図 1b)。これらの操作によって、陽性率の向上が期待で
843 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。

844

845 (2) 涙液(結膜滲出液を含む)

846 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
847 き、付属のろ紙を瞼結膜にあてて、涙液を採取する(図 2AB)。ろ紙部の幅 5mm×5mm の範囲が
848 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
849 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
850 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、ちぎり取る。キャップを閉め
851 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
852 き、最後に数回チューブ振って混和する。現在(2024 年 4 月)、涙液採取での検査が可能な抗原
853 検出キットは、「クイックチェイサー[®]アデノ眼」「クイック チェイサー[®]Auto Adeno 眼」「富士ドライケム
854 IMMUNO AG カートリッジ Adeno OPH」の 3 キットである。

855

856 2) 抗原検出キット本体の取り扱い

857 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
858 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
859 ックタイプは、検体抽出液にテストスティ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
860 って異なり、5～15 分で判定が可能である。

861

862 3) 判定方法

863 (1) 目視

864 抗原検出キットの多くは目視判定である。滴下後に、ラインが 2 本出れば陽性、1 本であれば
865 陰性である(図 3AB)。2 本のラインが確認できれば、判定時間を待たずに陽性判定ができる。しか

866 し、判定時間を越えたのちに、ラ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
867 された時間を確実に経過した後に判定する。

868

869 (2) 専用リーダー

870 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
871 することが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 TM adeno」は、結果が液晶
872 画面に表示される(図 4)³⁾。「クイックチェイサーアデノ眼」は、判定が終了すると自動的に結果が印
873 刷されるが、専用リーダーの購入が必要となる。

874

875 (3) 銀増幅による機器判定

876 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
877 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
878 (図 5)¹⁾²⁾。「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
879 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 6AB)。目視
880 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、
881 最高の感度とされている。

882

883 4) 結果の解釈

884 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
885 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
886 感染を完全に否定できない。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
887 である。

888

889 5) どれくらいの頻度で陽性になるのか？

890 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

891 科医が採取した検体であっても、PCR 法で AdV DNA が検出できたのは約半数であった⁴⁾。さらに
892 検出感度は 80%程度あるため、PCR 陽性検体が全て AdV 抗原陽性にはならない。また、AdV 結膜
893 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
894 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
895 検出キット陽性であれば AdV 感染が確定できるので、抗原検出検査を実施する意義は大きい。

896

897

898 2. ウイルス分離培養

899 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
900 効果(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
901 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
902 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
903 るため、病原体の確実な証明となる。

904

905 3. 遺伝子検査法

906 1)PCR 法

907 Polymerase chain reaction (PCR)法は、配列特異的な 2 つの primer と DNA polymerase を用
908 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
909 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
910 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
911 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
912 検出キット陽性検体は、通常 PCR 法でも陽性となる。

913 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
914 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
915 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、

916 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
917 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 :
918 //www.chieiken.gr.jp/somu/meibo.html](https://www.chieiken.gr.jp/somu/meibo.html))

919

920

921

2)型決定

922 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。
923 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、
924 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
925 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、全て型の決定は
926 困難であった。

927 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
928 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、型間の組み換えウイルスの存
929 在が明らかになった。その結果、AdV1～51 までは中和法による血清型 (serotype) であったが、
930 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。
931 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
932 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
933 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。

934 臨床現場において、型の違いで感染対策の方針は大きくは変わらないため、型決定について
935 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
936 め、型を知ることは治療や経過観察を行う上で参考になる。D 種の AdV は、重症の流行性角結膜
937 炎 (EKC) を起こすことが多く、偽膜形成や角膜上皮浸潤 (MSI) を起こす頻度が高い。これまでは
938 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
939 号付けされた AdV53、AdV54、AdV56 も EKC を起こす^{5)~7)}。特に AdV54 は日本での流行が続い
940 ており、重症例も多数報告されている⁸⁾。近年、日本の EKC 患者から同定された AdV が、新しい

941 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
942 を合併する咽頭結膜熱を起こす。咽頭結膜熱では、感染後1ヶ月程度は糞便中にウイルスを排泄
943 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
944 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
945 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。

946

947

948 4. 各検査結果の解釈

949 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
950 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
951 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
952 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、臨床所見等も含めて総合的
953 に判断する。ウイルス培養で分離同定ができれば、AdV感染は確定できる。一方、ウイルス分離は
954 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
955 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
956 検査結果の解釈について図7に示す。

957

958

959 文献

- 960 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:結膜滲出液を含む涙液を
961 用いたアデノウイルス検出増感キットの評価. 臨床眼科 72: 481-486, 2018.
- 962 2) Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, et al:
963 Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis. J
964 Med Virol 91:1030-1035, 2019.

- 965 3) 中川尚, 宮田和典, 木村泰朗, 箕田宏, 大橋秀行, 栗田正幸, 他: 専用リーダーを用いた新し
966 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.
- 967 4) Aoki K, Kaneko H, Kitaichi N, Ohguchi T, Tagawa Y, Ohno S: Clinical features of
968 adenoviral conjunctivitis at the early stage of infection. Jpn J Ophthalmol 55: 11-15, 2011.
- 969 5) Ishiko H, Shimada Y, Konno T, Hayashi A, Ohguchi T, Tagawa Y, et al: Novel human
970 adenovirus causing nosocomial epidemic keratoconjunctivitis. J Clin Microbiol 46:2002-
971 2008, 2008.
- 972 6) Aoki K, Ishiko H, Konno T, Shimada Y, Hayashi A, Kaneko H, et al: Epidemic
973 keratoconjunctivitis due to the novel hexon-chimeric-intermediate 22,37/H8 human
974 adenovirus. J Clin Microbiol 46:3259-3269, 2008.
- 975 7) Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, et al: Complete genome
976 analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing epidemic
977 keratoconjunctivitis in Japan. J Clin Microbiol 49:484-490, 2011.
- 978 8) Uemura T, Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Fujimoto T, et al: Clinical
979 and virological analysis of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a
980 regional ophthalmic clinic in Kyushu, Japan. Clin Ophthalmol 19: 511-517, 2018.
- 981 9) Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R, et al:
982 Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic keratoconjunctivitis
983 since 2015 in Japan. J Med Virol 90: 881-889, 2018.
- 984 10) Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, et al: Five cases
985 of epidemic keratoconjunctivitis due to human adenovirus type 85 in Fukushima, Japan. Jpn J
986 Infect Dis 73: 316-319, 2020.
- 987

988 図説

989 図 1 採取検体の抽出液チューブでの操作

990 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

991 b: キャップを閉め、数回チューブを振って混和する

992 図 2 涙液の採取

993 a: 涙液採取用の濾紙

994 b: 結膜に付着させ涙液を採取する

995

996 図 3 クイックチェイサーアデノ眼の結果

997 a: ラインが 2 本出現で陽性

998 b: コントロールのみライン出現で陰性

999

1000 図 4 専用リーダーによる抗原検出キット陽性の判定

1001 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:
1002 - と表示される。

1003

1004 図 5 銀増幅の原理 (株式会社ミズホメディーより提供)

1005 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。

1006 図 6 銀増幅抗原検出キットの機器判定 (株式会社ミズホメディーより提供)

1007 a: 抗原検出キット本体を機器に挿入する

1008 b: 検査結果が液晶画面に表示され印刷される

1009

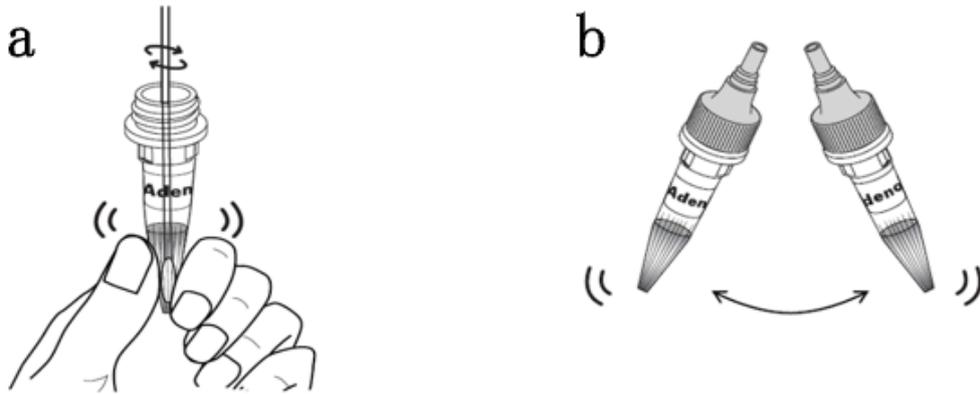
1010 図 7 検査結果の解釈

1011 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。

1012

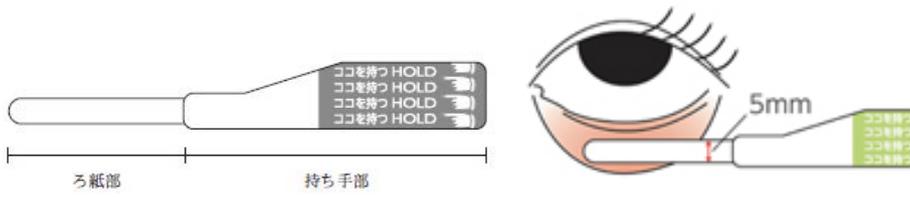
1013 ㊦

1014 ㊦ 1



1015

1016 ㊦ 2



1017

1018 a

1019 ㊦ 3

1020

1021

1022



1023

1024

a

b

1025

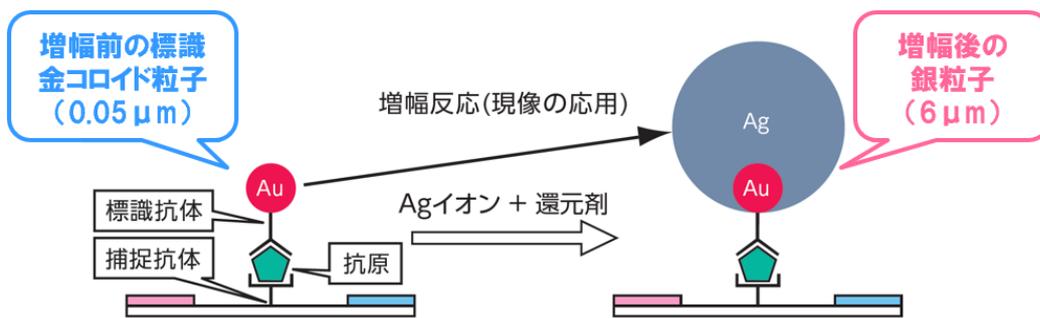
図 4



1026

1027

図 5



1028

1029

1030

図 6



a

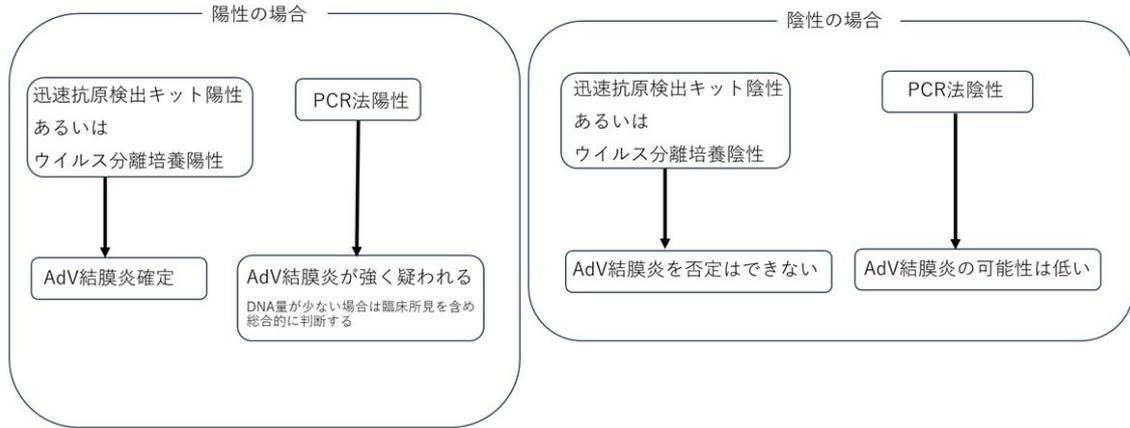


b

1031

1032

図 7



1033

1034

1035 V 治療

1036 現時点ではアデノウイルス(adenovirus:AdV)に対する特異的な抗ウイルス薬はなく、アデ
1037 ノウイルス結膜炎の根本的治療(原因治療)はできない。治療の対象は、急性期の消炎と多発性角
1038 膜上皮浸潤(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
1039 に、新たなエビデンスを加える。

1040

1041 1. 薬物治療

1042 1) ステロイド点眼・内服および非ステロイド消炎点眼

1043 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)}。

1044 急性期消炎としてのステロイド点眼使用法

1045 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、
1046 角膜上皮欠損を生じている場合、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
1047 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)}。従っ
1048 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)}。

1049 MSI出現時のステロイド点眼使用法

1050 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
1051 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
1052 関与はなく、重症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。

1053

1054 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
1055 テロイドの内服も考慮される。とくに3歳以下の点眼が困難な症例には有効である¹⁴⁾。

1056

1057 一方、NSAIDなど非ステロイド抗炎症薬は、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
1058 制し抗炎症作用はあるものの、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
1059 期間短縮に効果はない⁸⁾。

1060

1061

2) 抗菌薬点眼

1062

1063

1064

1065

1066

1067

1068

3) 免疫抑制薬点眼(保険適用外)

1069

1070

1071

1072

1073

1074

1075

1076

1077

1078

1079

1080

1081

1082

1083

1084

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のぞましい。アミノ配糖体系の点眼薬は、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。

非ステロイドの免疫抑制薬として代表的なものに、シクロスポリンと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IL-2産生を抑制する。

(1) 0.05%, 0.5%, 1%および2%シクロスポリン点眼

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性との報告がみられる^{16)~21)}。シクロスポ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、ウイルス力価が増加することも知られている²²⁾、

(2) タクロリムス点眼

シクロスポリンと同じく、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し、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⁾。

免疫抑制薬点眼の実際の使用法

1085 シクロスポ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
1086 る MSI 症例に対して、またステロイド点眼にて眼圧上昇の症例に有効であり、使用を考慮する。

1087

1088 4) ヨード製剤

1089 遊離したヨウ素が、微生物の表面蛋白の酸化変性を来し、殺菌作用を発揮する。さらに、広い
1090 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
1091 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
1092 であり²⁹⁾。大規模二重盲検比較試験では、0.4%、0.6%、1%の PVP-I はデキサメサゾンの併用で検
1093 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 のウイルス力価の低下が得られ、臨床
1094 所見の抑制や有症状期間の短縮に有効だと示された⁹⁾¹¹⁾¹²⁾³⁰⁾³¹⁾。たとえ来院時の 1 回のみ
1095 でも初期の症状抑制に有効であった³¹⁾。ただし、PVP-I は眼粘膜使用には不適用とされており、
1096 実際の治療では、同様の不活化効果を持つヨウ素・ポリビニールアルコール(PVA-I)の希釈液を
1097 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,
1098 -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 週間の症例を対象とした検討で
1099 も、6 倍希釈の PVA-I・0.1%フルオロメロン点眼併用で、レボフロキサシン・0.1%フルオロメロン点
1100 眼併用に比して、MSI 発症を抑制する効果が示された⁶⁾。

1101

1102 ヨード製剤の注意点

1103 ・ヨウ素はウイルスの表面タンパク質を攻撃し、不飽和炭素結合と反応して膜脂肪酸を不安定化する
1104 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
1105 効ではない可能性がある³⁵⁾³⁶⁾。

1106 ・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
1107 には使用できない。

1108 ・PVP-I は原液では不活化効果が減弱し、希釈した方が効果が高いとされる³²⁾³⁷⁾。

1109 ・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℃以下)で不
1110 活化効力低下し、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
1111 ほど(60 秒以上)有効である³³⁾。

1112

1113 ヨード製剤の実際の治療法

1114 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 倍～8 倍に希
1115 釈し、使用する。角膜ヘルペスおよび洗眼殺菌を適用として眼表面に対する安全性、有効性が認
1116 められている。また PVA-I は、OTC 医薬品の点眼(サンヨード®点眼液)としても 2022 年上市され
1117 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
1118 らに着色薬剤で刺激があることも伝え、患者と相談の上、投与を検討する。

1119

1120

1121

1122 5) 検証中の抗ウイルス薬

1123 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
1124 れるものを下記にあげる。

1125 (1) ガンシクロビル(GCV)点眼

1126 ガンシクロビル 5'-三リン酸(ganciclovir-TP)は強力なウイルス DNA ポリメラーゼ阻害作用を有し、
1127 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
1128 効であることが示されている^{39)~41)}。

1129

1130 (2) シドフォビル(CDV)点眼

1131 エンドサイトーシスのような機構で、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
1132 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 1 相、第 2 相臨床試験で予
1133 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ランダム化比較

1134 二重マスク試験において、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
1135 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、結膜炎などの局所使用での
1136 副作用が動物実験で示されている⁴⁹⁾。

1137

1138 (3)トリフルリジン(TFT)点眼

1139 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
1140 ある。In vitro の研究では、AdV8, 19, 13 に対し、それぞれ 10 倍、1000 倍、5000 倍ウイルス量の
1141 減少させる力を有し、AdV8, 19 の増殖抑制も認めた⁵⁰⁾。ヒト臨床研究や二重マスク臨床試験⁵¹⁾⁵²⁾
1142 で、治療期間の短縮は認められなかったとする一方、AdV19 のアウトブレイク時に投与された患者
1143 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
1144 MSI に対しての有効性も報告されている⁵⁴⁾。

1145

1146 (4)フィロシクロビル(FCV)

1147 メチレンシクロプロパンヌクレオシド類似体であり、幅広いウイルス(HCMV, VZV, EBV, HHV-6A,
1148 HHV-6B, HHV-7, HHV-8 等)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
1149 ^{58)~60)}。毒性がないこと、忍容性のよさ、AdV5 に対し特に作用が強いことが優位な点である⁵⁹⁾。臨
1150 床試験として経口投与による第一相 A および IB 臨床試験が実施され、重篤な副作用はなく、第 II
1151 相臨床試験の候補となっている。

1152

1153 その他、種々の抗 HIV 薬、硫酸化シアリル脂質(NMS03)、イミダゾール誘導体(CTC-96)、核酸ヌ
1154 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
1155 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)}。

1156

1157 2. 薬物以外の治療や対応

1158 以下については、大規模な study やシステマティックレビューは存在しない。

1159 **1) 偽膜処理**

1160 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
1161 て、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り、早期に消炎を
1162 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
1163 に際し、感染対策を十分配慮した上で、無理に剥がすことのないよう配慮する。

1164 **2) コンタクトレンズ装用中止**

1165 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、コンタクトレンズ装
1166 用中止を指導する。ウイルス排出期間を考慮して、発症約 2 週間、つまり臨床所見治癒まで中止と
1167 する。その後は遷延化 MSI の有無により決定する。

1168 **3) phototherapeutic keratectomy (PTK)**

1169 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り、透明性と不整の改善に有効と
1170 の報告がある^{69)~71)}が、まだ十分な検討はなされていない。

1171

1172

1173 文献

- 1174 1) **井上 幸次**:ウイルス性結膜炎のガイドライン作成委員会【ウイルス性結膜炎のガイドライン】第5
1175 章 治療(解説) 日眼会誌 107:24-26, 2003
- 1176 2) **Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, Kuo IC**: Topical pharmacologic
1177 interventions versus active control, placebo, or no treatment for epidemic
1178 keratoconjunctivitis: findings from a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol* 240:
1179 265-275, 2022
- 1180 3) **Labib BA, Minhas BK, Chigbu DI**: Management of Adenoviral Keratoconjunctivitis:
1181 Challenges and Solutions. *Clin Ophthalmol* 17:14:837-852, 2020.
- 1182 4) **Chigbu DI, Labib BA**: Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. *Infect*
1183 *Drug Resist* 11:981-993, 2018.
- 1184 5) **Asena L, Singar Ozdemir E, Burcu A, Ercan E, Colak M, Altinors DD**: Comparison of clinical
1185 outcome with different treatment regimens in acute adenoviral keratoconjunctivitis. *Eye* 31:
1186 781-787, 2017.
- 1187 6) **Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Inoue Y**: Comparative study of topical
1188 regimen for adenoviral keratoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone with and without
1189 polyvinyl alcohol iodine. *Jpn J Ophthalmol* 65:107-114, 2021.
- 1190 7) **Romanowski EG, Roba LA, Wiley L, Araullo-Cruz T, Gordon YJ**: The effects of
1191 corticosteroids on adenoviral replication. *Arch Ophthalmol* 114: 581-585, 1996.
- 1192 8) **Gordon YJ, Araullo-cruz T, Romanowski EG**: The effects of topical nonsteroidal anti-
1193 inflammatory drugs on adenoviral replication. *Arch Ophthalmol* 116:900-905, 1998.
- 1194 9) **Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H, et al**:
1195 Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1. 0% and
1196 dexamethasone 0. 1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. *Acta*
1197 *Ophthalmologica* 95:e686-692, 2017.

- 1198 10) **Clement C, Capriotti JA, Kumar M, Hobden JA, Foster TP, Bhattacharjee PS, et al**: Clinical
1199 and antiviral efficacy of an ophthalmic formulation of dexamethasone povidone-iodine in a
1200 rabbit model of adenoviral keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:339–344,
1201 2011.
- 1202 11) **Pinto RD, Lira RP, Abe RY, Zacchia RS, Felix JP, Pereira AV, et al**:
1203 Dexamethasone/povidone eye drops versus artificial tears for treatment of presumed viral
1204 conjunctivitis: a randomized clinical trial. *Curr Eye Res* 40:870–877, 2015.
- 1205 12) **Pepose JS, Ahuja A, Liu W, Narvekar A, Haque R**: Randomized, controlled, phase 2 trial of
1206 povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for treatment of adenoviral
1207 conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 194:7–15, 2018.
- 1208 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*
1209 *会誌* 63:3370–3409, 1959
- 1210 14) **Kim SY, Chang YK, Lee YC, Kim SY**: Oral steroid therapy as an adjuvant treatment for severe
1211 epidemic keratoconjunctivitis in patients younger than 3 years. *Cornea* 34:182–187, 2015.
- 1212 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
1213 患者結膜における細菌感染. *日眼会誌* 104: 555–558, 2000.
- 1214 16) **Rafe A, Munawar T, Mansha M, Manzoor A**: Comparison of topical steroid drops with
1215 cyclosporin eye drops in the treatment of corneal subepithelial infiltrates in epidemic
1216 keratoconjunctivitis. *Pak J Med Health Sci* 14:98–100, 2020.
- 1217 17) **Levinger E, Slomovic A, Sansanayudh W, Bahar I, Slomovic AR**: Topical treatment with 1%
1218 cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea*
1219 29:638–640, 2010.
- 1220 18) **Okumus S, Coskun E, Tatar MG, Kaydu E, Yayuspayi R, Comez A, et al**: Cyclosporine a 0.
1221 05% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis.
1222 *BMC Ophthalmol* 12:42, 2012.

- 1223 19) **Nagpal H, Kaur M**: Use of topical cyclosporine A 0.05% in treatment of adenoviral
1224 keratoconjunctivitis-related subepithelial infiltrates. *IOSR J Dent Med Sci* 18:42-44, 2019.
- 1225 20) **Jeng BH, Holsclaw DS**: Cyclosporine A 1% Eye drops for the Treatment of Subepithelial
1226 Infiltrates After Adenoviral Keratoconjunctivitis. *Cornea* 30:958-961, 2011.
- 1227 21) **Gouider D, Khallouli A, Maalej A, Yousfi MA, Ksiasa I, Bouguerra C**, et al: Corticosteroids
1228 versus cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to epidemic keratoconjunctivitis: A
1229 prospective randomized double-blind study. *Cornea* 40:726-732, 2021.
- 1230 22) **Romanowski EG, Pless P, Yates KA, Gordon YJ**: Topical cyclosporine A inhibits subepithelial
1231 immune infiltrates but also promotes viral shedding in experimental adenovirus models.
1232 *Cornea* 24:86-91, 2005.
- 1233 23) **Prado SB, Riestra Ayora AC, Fernández CL**: Topical Tacrolimus for Corneal Subepithelial
1234 Infiltrates. Secondary to Adenoviral Keratoconjunctivitis. *Cornea* 36:1102-1105, 2017.
- 1235 24) **Ghanem RC, Vargas JF, Ghanem VC**: Tacrolimus for the treatment of subepithelial infiltrates
1236 resistant to topical steroids after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 33:1210-1213,
1237 2014.
- 1238 25) **Arici C, Mergen B**: Late-term topical tacrolimus for subepithelial infiltrates resistant to
1239 topical steroids and ciclosporin secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol*
1240 105:614-618, 2021.
- 1241 26) **Bhargava R, Kumar P**: Comparison of the safety and efficacy of topical Tacrolimus (0.03%)
1242 versus dexamethasone (0.05%) for subepithelial infiltrates after adenoviral conjunctivitis.
1243 *Indian J Ophthalmol* 67:594-598, 2019.
- 1244 27) **Jiang J, Wu M, Shen T**: The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the
1245 rabbit's cornea. *Cutan Ocul Toxicol* 28: 119-24, 2009.
- 1246 28) **Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA**: Povidone iodine in
1247 wound healing: a review of current concepts and practices. *Int J Surg* 44:260-268, 2017.

- 1248 29) Yates KA, Shanks RMQ, Kowalski RP, Romanowski EG: The in vitro evaluation of povidone-
1249 iodine against multiple ocular adenoviral types. *J Ocul Pharmacol Ther* 35:132-136, 2019.
- 1250 30) Ricciardelli G, Giannaccare G, Di Zazzo A, Coassin M, Scorcio V, Romano MR, et al: Efficacy
1251 and tolerability of polyvinylpyrrolidone-iodine 0.6% treatment in adenoviral
1252 keratoconjunctivitis: a prospective randomized controlled study. *Eye (Lond)* 36:160-166,
1253 2021.
- 1254 31) Than T, Morettin CE, Harthan JS, Hartwick ATE, Huecker JB, Johnson SD, et al: Efficacy of
1255 a single administration of 5% povidone-iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis.
1256 *Am J Ophthalmol* 231:28-38, 2021.
- 1257 32) Inoue Y, Usui M, Ohashi Y, Shiota H, Yamazaki T: Preoperative disinfection study group.
1258 Preoperative disinfection of the conjunctival sac with antibiotics and iodine compounds: a
1259 prospective randomized multicenter study. *Jpn J Ophthalmol* 52:151-161, 2008.
- 1260 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・洗眼液 (PA・ヨー
1261 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.
- 1262 34) Tsukahara-Kawamura T, Hanaoka N, Uchio E: Evaluation of anti-adenoviral effects of the
1263 polyvinyl alcohol iodine ophthalmic solution. *Jpn J Ophthalmol* 68: 64-69, 2024.
- 1264 35) Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, Riebesehl N, Steinmann J, Steinmann J, et al: Mechanisms
1265 of methods for hepatitis C virus inactivation. *Appl Environ Microbiol* 81:1616-1621, 2015.
- 1266 36) Lepelletier D, Maillard JY, Pozzetto B, Simon A: Povidone iodine: properties, mechanisms of
1267 action, and role in infection control and staphylococcus aureus decolonization. *Antimicrob*
1268 *Agents Chemother* 64: e00682-20, 2020.
- 1269 37) Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL: Increased bactericidal activity of dilute preparations
1270 of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 15:635-9, 1982.
- 1271 38) Imparato R, Rosa N, De Bernardo La Losa M: Antiviral drugs in adenovirus-induced
1272 keratoconjunctivitis. *Microorganisms* 10:2014, 2022.

- 1273 39) **Ozen S, Ozer MA**: Ganciclovir ophthalmic gel treatment shortens the recovery time and
1274 prevents complications in the adenoviral eye infection. *Int Ophthalmol* 37:245–249, 2017.
- 1275 40) **Ying B, Tollefson AE, Spencer JF, Balakrishnan L, Dewhurst S, Capella C**, et al: Ganciclovir
1276 inhibits human adenovirus replication and pathogenicity in permissive immunosuppressed
1277 Syrian hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 58:7171–7181, 2014.
- 1278 41) **Huang J, Kadonosono K, Uchio E**: Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing
1279 keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods. *Clin Ophthalmol* 8:
1280 315–320, 2014.
- 1281 42) **De Clercq E, Holý A**: Acyclic nucleoside phosphonates: A key class of antiviral drugs. *Nat*
1282 *Rev Drug Discov* 4:928–940, 2005.
- 1283 43) **Kaneko H, Mori S, Suzuki O, Iida T, Shigeta S, Abe M**, et al: The cotton rat model for
1284 adenovirus ocular infection: Antiviral activity of cidofovir. *Antivir. Res* 61:63–66, 2003.
- 1285 44) **Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ**: Antiviral prophylaxis with twice daily topical cidofovir
1286 protects against challenge in the adenovirus type 5/New Zealand rabbit ocular model.
1287 *Antiviral Res* 52:275–280, 2001.
- 1288 45) **Romanowski EG, Gordon YJ**: Efficacy of topical cidofovir on multiple adenoviral serotypes in
1289 the New Zealand rabbit ocular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:460–463, 2000.
- 1290 46) **Romanowski EG, Gordon YJ, Araullo-Cruz T, Yates KA, Kinchington PR**: The antiviral
1291 resistance and replication of cidofovir-resistant adenovirus variants in the New Zealand White
1292 rabbit ocular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:1812–1815, 2001.
- 1293 47) **Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, Böhringer D, Carlsburg O, Roggendorf M**, et al: The
1294 effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical treatment of acute
1295 adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study. *Ophthalmology* 109:845–
1296 850, 2002.

- 1297 48) Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, Böhringer D, Carlsburg O, Roggendorf M, et al: Topical
1298 treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis with 0. 2% cidofovir and 1% cyclosporine: a
1299 controlled clinical pilot study. Arch Ophthalmol 119:1487–91, 2001.
- 1300 49) Inoue H, Sonoda K, Ishikawa M, Kadonosono K, Uchio E: Clinical evaluation of local ocular
1301 toxicity in candidate anti-adenoviral agents in vivo. Ophthalmologica 223: 233–238, 2009.
- 1302 50) Lennette DA, Eiferman RA: Inhibition of adenovirus replication in vitro by trifluridine. Arch
1303 Ophthalmol 96:1662–1663,1978.
- 1304 51) Little JM, Lorenzetti DW, Brown DC, Schweem HH, Jones BR, Kaufman HE: Studies of
1305 adenovirus type III infection. Treated with Methisazone and Trifluorothymidine. Exp Biol
1306 Med 127:1028–1032, 1968.
- 1307 52) Ward JB, Siojo LG, Waller SG: A prospective, masked clinical trial of trifluridine,
1308 dexamethasone, and artificial tears in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. Cornea
1309 12:216–221, 1993.
- 1310 53) Darougar S, Quinlan MP, Gibson JA, Jones BR: Epidemic keratoconjunctivitis and chronic
1311 papillary conjunctivitis in London due to adenovirus type 19. Br. J. Ophthalmol 61:76–85,
1312 1977.
- 1313 54) Kana JS: Delayed trifluridine treatment of subepithelial corneal infiltrates. Am J Ophthalmol
1314 113:212–214, 1992.
- 1315 55) Hussein ITM, Brooks J, Bowlin TL: The discovery and development of filociclovir for the
1316 prevention and treatment of human cytomegalovirus-related disease. Antivir Res 176:
1317 104710, 2020,
- 1318 56) Kern ER, Kushner NL, Hartline CB, Williams-Aziz SL, Harden EA, Zhou S, et al: In vitro
1319 activity and mechanism of action of methylenecyclopropane analogs of nucleosides against
1320 herpesvirus replication. Antimicrob. Agents Chemother 49:1039–1045, 2005.

- 1321 57) Prichard MN, Williams JD, Komazin-Meredith G, Khan AR, Price NB, Jefferson GM, et al:
1322 Synthesis and antiviral activities of methylenecyclopropane analogs with 6-alkoxy and 6-
1323 alkylthio substitutions that exhibit broad-spectrum antiviral activity against human
1324 herpesviruses. *Antimicrob. Agents Chemother* 57:3518–3527, 2013.
- 1325 58) Hartline CB, Keith KA, Eagar J, Harden EA, Bowlin TL, Prichard MN: A standardized
1326 approach to the evaluation of antivirals against DNA viruses: Orthopox-, adeno-, and
1327 herpesviruses. *Antivir Res* 159:104–112, 2018.
- 1328 59) Romanowski EG, Hussein ITM, Cardinale SC, Butler MM, Morin LR, Bowlin TL, et al:
1329 Filociclovir is an active antiviral agent against ocular adenovirus isolates in vitro and in the
1330 Ad5/NZW rabbit ocular model. *Pharmaceuticals* 14:294,2021.
- 1331 60) Toth K, Hussein ITM, Tollefson AE, Ying B, Spencer JF, Eagar J, et al: Filociclovir is a
1332 potent in vitro and in vivo inhibitor of human adenoviruses. *Antimicrob. Agents Chemother*
1333 64:e01299–20, 2020.
- 1334 61) Kaneko H, Kato K, Mori S, Shigeta S: Antiviral activity of NMSO3 against adenovirus in
1335 vitro. *Antivir Res* 52:281–288, 2001.
- 1336 62) Uchio E, Fuchigami A, Kadonosono K, Hayashi A, Ishiko H, Aoki K, et al: Anti-adenoviral
1337 effect of anti-HIV agents in vitro in serotypes inducing keratoconjunctivitis. *Graefes Arch*
1338 *Clin Exp Ophthalmol* 245:1319–1325, 2007.
- 1339 63) Zarubalev VV, Slita AV, Sukhinin VP, Nosach LN, Dyachenko NS, Povnitsa OY, et al: Effect
1340 of 6-azacytidine on the course of experimental adenoviral infection in newborn Syrian
1341 hamsters. *J Chemother* 19:44-51, 2007.
- 1342 64) Holzer S, Rzechorzek NJ, Short IR, Jenkyn-Bedford M, Pellegrini L, Kilkenny ML: Structural
1343 basis for inhibition of human primase by arabinofuranosyl nucleoside analogues fludarabine and
1344 vidarabine. *ACS Chem Biol* 14:1904–1912, 2019.

- 1345 65) **Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, Dumontet C**: Advances in the development of
1346 nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov* 12:
1347 447–64, 2013.
- 1348 66) **Uchio E, Inoue H, Kadonosono K**: Antiadenoviral effects of N-chlorotaurine in vitro confirmed
1349 by quantitative polymerase chain reaction methods. *Clin Ophthalmol.* 4:1325–9. 2010.
- 1350 67) **Romanowski EG, Yates KA, Teuchner B, Nagl M, Irschick EU, Gordon YJ**: N-chlorotaurine is
1351 an effective antiviral agent against adenovirus in vitro and in the Ad5/NZW rabbit ocular
1352 model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47:2021–6. 2006.
- 1353 68) **Teuchner B, Nagl M, Schidlbauer A, Ishiko H, Dragosits E, Ulmer H, et al**: Tolerability and
1354 efficacy of N-chlorotaurine in epidemic keratoconjunctivitis—a double-blind, randomized,
1355 phase-2 clinical trial. *J Ocul Pharmacol Ther.* 21:157–65. 2005.
- 1356 69) **Yamazaki ES, Ferraz CA, Hazarbassanov RM, Allemann N, Campos M**: Phototherapeutic
1357 keratectomy for the treatment of corneal opacities after epidemic keratoconjunctivitis. *Am J*
1358 *Ophthalmol* 151:35–43, 2011.
- 1359 70) **Kepez Yildiz B, Urvasizoglu S, Yildirim Y, Agca A, K Besek N, Fazil K, et al**: Changes in
1360 higher-order aberrations after phototherapeutic keratectomy for subepithelial corneal
1361 infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea* 36:1233–1236, 2017.
- 1362 71) **Elhamaky TR**: Pentacam corneal densitometry-guided treatment of adenoviral corneal
1363 subepithelial infiltrates: a comparative study between transepithelial phototherapeutic
1364 keratectomy and topical tacrolimus. *Int Ophthalmol.* 41:67–77, 2021.

1365

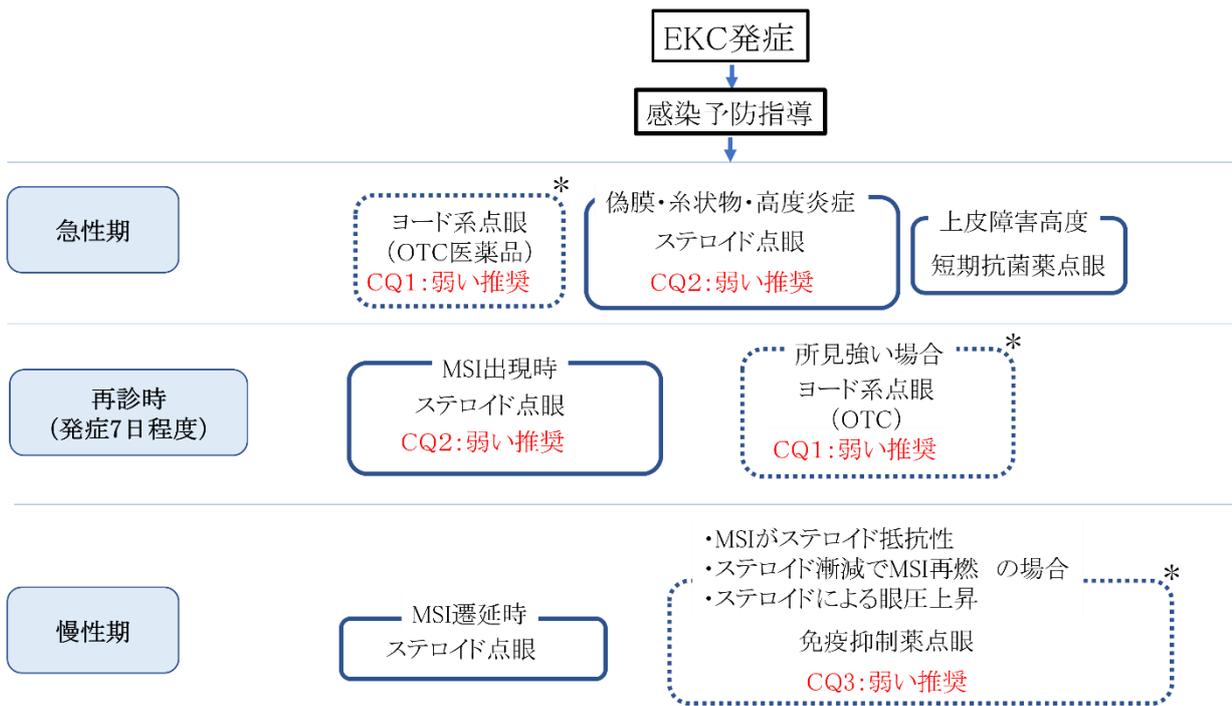
1366

1367

1368 図説:

1369 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
 1370 で二次感染予防を行い, 高度の炎症の場合に限り,ステロイド点眼で消炎を図る. この際, ウイルス
 1371 不活化を目的にヨード系点眼(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
 1372 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
 1373 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
 1374 期に遷延化する場合,あるいは眼圧上昇を来した場合には, 免疫抑制薬点眼(OTC 医薬品)を考
 1375 慮する. 慢性期 MSIの場合にはヨード系点眼は不要である.

1376 図:治療の一案



*ヨード系点眼による治療, 免疫抑制薬による治療は, CQ1, CQ3に記載された理由から弱い推奨であり, その使用は医師の裁量のため, 点線枠とした.

1377 表:アデノウイルス結膜炎に対する薬剤のまとめ

| | | |
|------------------------|---|--|
| 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秒以上接触時間必要 100倍希釈（0.1%）が殺菌力最大 臨床所見早期改善・SEI出現抑制 眼表面使用不適応 | 遊離ヨウ素による微生物表面蛋白酸化変性 |
| | 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%シクロスポリン点眼・ 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，アミノグリコシドは回避 | |

1378 AdV：アデノウイルス MSI：多発性角膜上皮浸潤

1379 PVP-I：ポビドンヨード PVA-I：ヨウ素・ポリビニルアルコール

1380 VI 院内感染対策

1381 1. 初動

1382 1) 外来

1383 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
1384 ある。受付や視能訓練士，看護師による結膜充血，違和感や異物感などの問診，その
1385 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
1386 初動につながる。感染が疑われる患者にはすみやかに迅速診断キット等で確定診断
1387 を試みる。

1388

1389 2) 病棟

1390 病棟内で二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
1391 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
1392 置をとる。患者にとっては院内で感染した上に予定した手術や治療も受けられず，さら
1393 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
1394 つき不信感を持つことがある。院内感染発生時におけるもっとも対応に留意すべき事
1395 象のひとつであり，責任医師を決めて一元的な対応にあたる。

1396 2. 感染拡大ルートの遮断

1397 1) 医療者の手指

1398 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
1399 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
1400 止のための基本であることを認識しておく(表)。手指はまず十分な流水で物理的にウ
1401 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
1402 る。さらに消毒，乾燥を繰り返すと効果的である。

1403 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
1404 使用する。

1405

2) 診療器具

1406

眼科用診察器具類(細隙灯顕微鏡, 間接倒像鏡, レンズなど)は使用後にアルコ

1407

ールで消毒, 接触型レンズや眼鏡枠などは十分な水洗後にアルコールで消毒, 診察

1408

室内の機器やドアノブ, 待合室の椅子や受付・会計窓口などは清拭する.

1409

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

1410

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

1411

用いることができない. 診療器具の消毒は水洗いしたのちに 80%エタノールに 10 分

1412

間以上浸漬する.

1413

1414

3. 消毒法

1415

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%

1416

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

1417

取りが通常行われている.

1418

一方, 近年安全な塩素系マルチパーパス消毒薬(MPD)の導入が進んでいる. 例え

1419

ば Virkon®(日本名「ルビスタ®」)は, 薬液中に一時的に次亜塩素酸が生成されるが,

1420

次亜塩素酸はリサイクルされて再び塩化ナトリウムとなり次亜塩素酸の原料に戻る. 各

1421

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

1422

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

1423

の素材に安全に使用できる.

1424

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

1425

が報告されている²⁾.

1426

1427 文献

- 1428 1) Hashizume M, Aoki K, Ohno S, Kitaichi N, Yawata N, Gonzalez G, et al:
1429 Disinfectant potential in inactivation of epidemic keratoconjunctivitis-related
1430 adenovirus by potassium peroxymonosulfate. Eur J Ophthalmol 31: 1-6, 2019
- 1431 2) Hanaoka N, Nojiri N, Takahashi K, Yoshida E, Fujimoto T: Evaluation of the
1432 Anti-Adenoviral Activity of ALTANT, an Ozonated Alcohol Disinfectant. Jpn J
1433 Infect Dis 73: 349-353, 2020

1434

1435

1436 表 手洗い方法の選択(標準予防策)

| 流水と石鹸 | 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後 | 患者の健康な皮膚や物品に触れた後 |

1437 VII エンテロウイルス結膜炎

1438 1. 基礎

1439 ピコルナウイルス科に属するエンテロウイルス(enterovirus:EV)は、1本のプラス
1440 鎖 RNA とそれを囲む蛋白質で形成されており、カプシドは持っていない。EV70 とコク
1441 サッキーウイルス A(coxsackievirus A:CA)24 変異株(CA24v)が急性出血性結膜炎
1442 (AHC)の原因である。塩基数は 7.5kbp で、その配列について EV70 と CA24v では
1443 解明されている¹⁾。RNA ウイルスは変異が DNA ウイルスよりも早く、EV70 は変異して
1444 既に組織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
1445 応用されている²⁾。

1446 2. 臨床像

1447 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
1448 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
1449 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
1450 する³⁾(図 1)。出血は斑状、点状や広範なものまでさまざまで、発症後 3~5 日で広
1451 りをもった形になることが多い(図 2)。発症初期に点状角膜上皮びらんが見られること
1452 もあるが、アデノウイルス(adenovirus:AdV)結膜炎のような点状上皮混濁を残すこと
1453 はまれである。およそ 1 週間の経過で自然治癒に至る。

1454 3. 鑑別診断(アデノウイルス結膜炎との鑑別)

1455 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
1456 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
1457 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
1458 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
1459 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
1460 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。

1461 **4. 検査法**

1462 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
1463 機関か検査機関への依頼検査になる。

1464 1) 抗原検査

1465 結膜擦過物による蛍光抗体法で EV70 抗原, コクサッキーウイルス A24 変異株
1466 (CA24v) 抗原を検出法が報告されている⁴⁾。実験室レベルでの検査である。

1467 2) 遺伝子検査

1468 RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction)法を用いた方法が主
1469 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などピコルナウイルス
1470 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
1471 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ので, ウイルス RNA
1472 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性がある⁶⁾。

1473 3) ウイルス分離法

1474 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
1475 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
1476 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方が成功率は高
1477 い。第 3 病日を過ぎると分離率は著しく低くなる。

1478 4) 血清学的検査

1479 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
1480 (発症後 10 日~2 週間)のペア血清で, 抗体価の 4 倍以上の上昇があればEV感染
1481 症と診断できる。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
1482 目には検出できなくなる⁷⁾。

1483 **5. 治療**

1484 急性結膜炎として, AdV 結膜炎と同様の対処を行えばいい。角膜点状上皮混濁に
1485 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

1486 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
1487 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
1488 る.

1489

1490 文献

- 1491 1) **Ishii K (Ed)** :Acute haemorrhagic conjunctivitis. University of Tokyo
1492 Press,Tokyo,1989.
- 1493 2) **Harada K, Fujimoto T, Asato Y, Uchio E**: Virological and epidemiological
1494 analysis of coxsackievirus A24 variant epidemic of acute hemorrhagic
1495 conjunctivitis in Okinawa, Japan, in 2011. Clin Ophthalmol 9: 1085–1092,
1496 2015.
- 1497 3) **Uchio E, Yamazaki K, Ishikawa H, Matsunaga I, Asato Y, Aoki K, et al**: An
1498 epidemic of acute haemorrhagic conjunctivitis caused by enterovirus 70 in
1499 Okinawa, Japan, in 1994. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 237: 568–572,
1500 1999.
- 1501 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
1502 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.
- 1503 5) **Ishiko H, Shimada Y, Yonaha M, Hashimoto O, Hayashi A, Sakae K, et al**:
1504 Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by
1505 use of the VP4 sequence. J Infect Dis 185: 744–754, 2002.
- 1506 6) **Uchio E, Yamazaki K, Aoki K, Ohno S**: Detection of enterovirus 70 in
1507 conjunctival swabs by polymerase chain reaction. Am J Ophthalmol 122: 273–
1508 274, 1996.
- 1509 7) **Aoki K, Sawada H**: Long-term observation of NT antibody after EV70infection.
1510 Jpn J Ophthalmol 36: 465–468, 1992.

1511

1512 図説

1513 図 1. 発症早期のEV結膜炎

1514 球結膜に結膜下出血が広く散在している.

1515

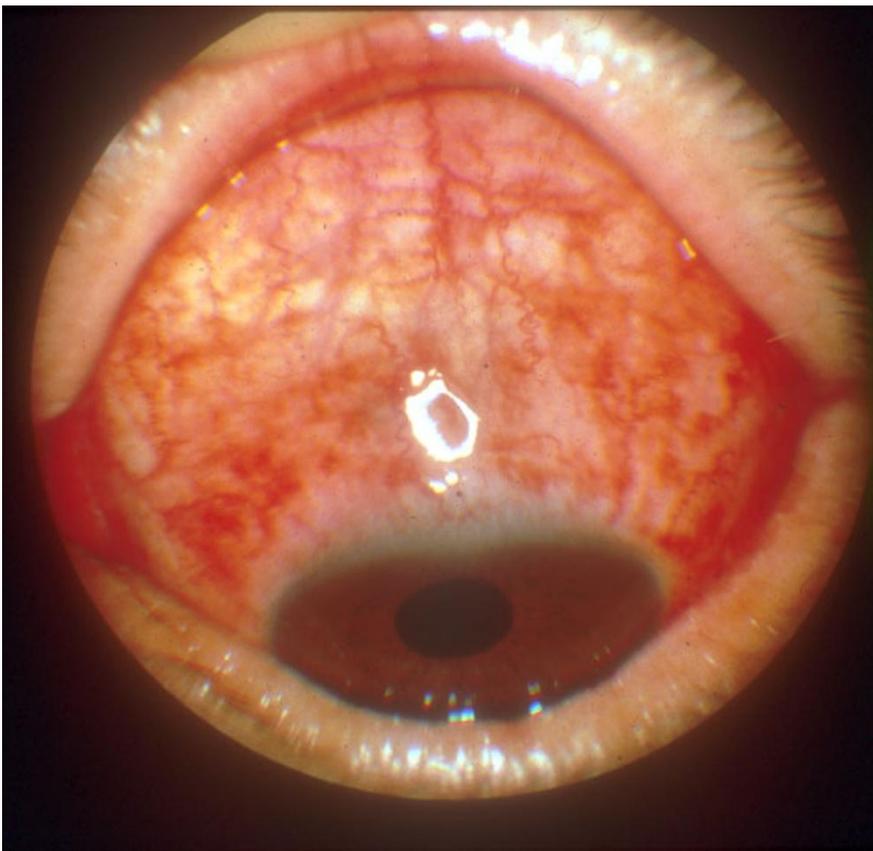
1516 図 2. 球結膜下に広がったEV結膜炎の出血

1517 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.

1518

1519 図

1520 図 1



1521

1522

图 2.



1523

1524 VIII 単純ヘルペスウイルス結膜炎

1525 1. 基礎

1526 ヘルペスウイルス科に属する単純ヘルペスウイルス(HSV)はエンベロープを持つ
1527 DNA ウイルスで、大きさは 110nm である。ゲノムの大きさは 152kbp (HSV-1), 153kbp
1528 (HSV-2) である。エンベロープの糖蛋白が宿主細胞のレセプターに吸着し、ウイルス
1529 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。

1530 この他に、水痘帯状疱疹ウイルスも結膜炎を起こす。HSV の増殖スピードはアデノウイ
1531 ルス(adenovirus: AdV)よりも早く、分離の結果は比較的早くわかる。結膜よりも角膜に
1532 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
1533 る。

1534 2. 臨床像

1535 HSV は角膜に比べて結膜への組織親和性が低く、増殖しにくいいため、結膜炎は
1536 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
1537 であり、軽症である(図 1)。臨床的には急性濾胞性結膜炎を呈する(図 2)。しかし、小
1538 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
1539 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
1540 すい²⁾。季節性は、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
1541 HSV-1 であるが、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
1542 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
1543 は、一般には見逃されていることが多く、AdV 迅速抗原検出キットで陰性の症例に一
1544 定数含まれていると考えられる。

1545 3. 鑑別診断(アデノウイルス結膜炎との鑑別)

1546 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
1547 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 3)や急性症
1548 状軽快後に角膜上皮混濁(図 4)を伴うこともある。ただ HSV 角膜炎に特徴的な樹

1549 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
1550 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。

1551 4. 検査法

1552 1) 抗原検査法

1553 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
1554 から広く使われている。これは HSV-1, 2 の型同定もできる。感度も良く、約 30 分で検
1555 査できるが、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(図
1556 5)。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
1557 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
1558 報告されている⁴⁾。この検査迅速診断キットの保険適応は HSV 角膜炎である。

1559 HSV の結膜からの抗原検査法はあまり信頼できるものがなく、臨床現場では、塗
1560 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
1561 なる。

1562 2) 遺伝子検査法

1563 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
1564 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、現在まで HSV
1565 は角膜からは検出されているが、結膜からは報告されていない⁴⁾。このように現状で
1566 は、HSV 結膜炎の病因診断法としては、PCR 法以外に方法がない。しかし HSV は人
1567 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
1568 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
1569 果を含めて総合的に判断する必要がある。

1570 3) ウイルス分離法

1571 ウイ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
1572 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),
1573 HeLa, Vero 細胞などが培養細胞として用いられる。

1574

5. 治療

1575

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、

1576

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。ただアシクロビルの局所

1577

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

1578

⁵⁾。ただ耐性株もまた報告されている ⁶⁾。

1579

文献

1580

1) 畑中正一(編): ウイルス学. 朝倉書店, 東京, 184—188,1997.

1581

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-

1582

142,1989.

1583

3) Uchio E, Takeuchi S, Itoh N, Matsuura N, Aoki K, Ohno S: Clinical and

1584

epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to

1585

that caused by herpes simplex virus type 1. Br J Ophthalmol 84: 968-972,

1586

2000.

1587

4) Nakano S, Sugita S, Tomaru Y, Hono A, Nakamuro T, Kubota T, et al:

1588

Establishment of multiplex solid-phase strip PCR test for detection of 24 ocular

1589

infectious disease pathogens. Invest Ophthalmol Vis Sci 58: 1553-1559, 2017.

1590

5) Tabery HM: Herpes simplex virus in chronic relapsing keratoconjunctivitis.

1591

Acta Ophthalmol (Copenh) 72: 265-266, 1994.

1592

6) Esra N, Hollhumer R: Herpes simplex virus-related conjunctivitis resistant to

1593

aciclovir: A Case Report and review of the literature. Cornea 40: 1055-1058,

1594

2020.

1595 図説

1596 図 1. HSV 結膜炎の瞼結膜所見

1597 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。

1598

1599 図 2. HSV 結膜炎の結膜濾胞と点状出血

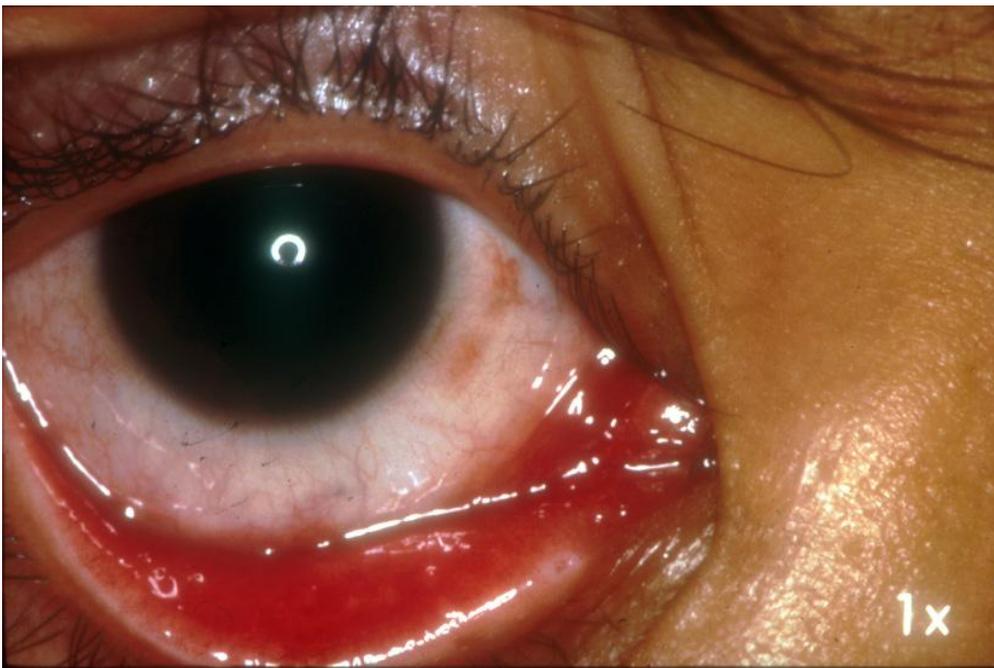
1600 瞼結膜に広く濾胞がみられ、詳細に観察すると上瞼結膜に点状出血が散在してい

1601 た。

1602

1603 図

1604 図 1.



1605

1606

図 2.



1607

1608

1609 IX 推奨

1610 CQ1 アデノウイルス結膜炎にヨード系点眼を使用すべきか.

1611

1612 推奨提示

1613 理論的に有効性および安全は確認されているが、アデノウイルス結膜炎に対する症例

1614 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

1615 推奨の強さ

1616 「実施する」ことを弱く推奨・提案する

1617 投票結果

1618 「実施する」ことを弱く推奨・提案する 5 人/ 8 人(62.5%)

1619 「実施する」ことを強く推奨・提案する 3 人/ 8 人(37.5%)

1620

1621 CQ に対するエビデンス強さ

1622 A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

1623

1624 解説

1625 I. CQ が重要な臨床課題である理由

1626 現時点ではアデノウイルス(Adenovirus:AdV)に効果のある眼科領域の抗ウイル
1627 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
1628 (PVA-I)点眼が Over The Counter(OTC 医薬品)・ヨード系点眼(サンヨード[®]点眼液)
1629 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
1630 ビドンヨード(PVP-I)の眼表面への使用が一般的である¹⁾. PVP-I, PVA-I の AdV に
1631 対する消毒薬としての有効性は *in vitro*, *in vivo*^{2)~6)}ともに報告されている. OTC 医薬
1632 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.

1633

1634 II. エビデンス評価

1635 本 CQ に対し, 医学中央雑誌 Cochrane, PubMed, Medline で検索をおこなった
1636 結果, 1 編のシステマティックレビュー (SR)⁷⁾と 9 編のランダム化比較試験 (RCT)¹⁾⁴⁾⁶⁾
1637 ^{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 編¹³⁾は除外した. 2022 年
1638 に報告された Cochrane SR⁷⁾をもとに, 他 RCT についても概説する. Cochrane SR⁷⁾に
1639 はヨード製剤の RCT4 編⁴⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾が評価対象となり, PVP-I と PVA-I の抗 AdV 作用につ
1640 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.

1641 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
1642 方法の違いはあるが, 流行性角結膜炎(EKC)の急性期におけるヨード製剤の単独使
1643 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
1644 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%
1645 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
1646 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
1647 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

1648 ン点眼の併用では、人工涙液にくらべて自覚的な罹病期間を短縮するものの、症状
1649 改善までの時間に差がない報告¹¹⁾や、PVA-I 点眼と 0.1%フルオロメトロン点眼の併
1650 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
1651 の症状緩和について差がないと報告されている⁶⁾。

1652 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-
1653 I 点眼に 0.1%デキサメサゾン点眼を併用した群が、人工涙液群や 0.1%デキサメサゾ
1654 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
1655 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
1656 ン点眼併用では、AdV-DNA の減少に時間的な差がなかった報告⁶⁾があるがいずれも
1657 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
1658 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
1659 た群と PVP-I 点眼単独群の方が、基剤点眼単独よりも治療 3 日後の AdV 感染細胞数
1660 が有意に少なかったと報告している¹²⁾。PCR 法を用いた DNA 量の比較では感染力の
1661 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
1662 イルス感染価の低下が証明されている²⁾⁵⁾。

1663 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
1664 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
1665 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、
1666 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
1667 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
1668 の MSI の発症頻度も有意に低い報告もある⁹⁾。ヨード製剤とステロイド点眼併用であっ
1669 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
1670 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
1671 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
1672 得られなかった。

1673 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
1674 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
1675 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
1676 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
1677 価としては弱く推奨するにとどめることとなった。

1678

1679 III. 益と害のバランス評価

1680 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
1681 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
1682 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
1683 方が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
1684 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
1685 もあるので併せて注意喚起する。

1686 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
1687 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
1688 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
1689 を推奨するというのが本剤の使用手順である。

1690

- 1691 1. Shorter E, Whiteside M, Harthan J, Margolis MS, Hartwick AT, Johnson S, et
1692 al: Safety and tolerability of a one-time, in-office administration of 5%
1693 povidone-iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis: The reducing
1694 adenoviral patient infected days (RAPID) study. *Ocul Surf* 17:828-832, 2019.
- 1695 2. Yates KA, Shanks RMQ, Kowalski RP, Romanowski EG: The *in vitro* evaluation
1696 of povidone-iodine against multiple ocular adenoviral types. *J Ocul Pharmacol*
1697 *Ther* 35:132-136, 2019.

- 1698 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・
1699 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.
1700 日眼会誌 119:503-510, 2015.
- 1701 4. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H,
1702 et al: Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of
1703 povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective
1704 controlled randomized study. *Acta Ophthalmologica* 95:e686-692, 2017.
- 1705 5. Tsukahara-Kawamura T, Hanaoka N, Uchio, E:Evaluation of anti-adenoviral
1706 effects of the polyvinyl alcohol iodine ophthalmic solution. *Japanese Journal of*
1707 *Ophthalmology* , 1-6 , 2023 . doi : 10.1007/s10384-023-01027-1,
1708 10.1007/s10384-023-01027-1
- 1709 6. Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Inoue Y:Comparative study
1710 of topical regimen for adenoviral kearoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone
1711 with and without polyvinyl alcohol iodine. *Jpn J Ophthalmol* 65:107-114, 2021.
- 1712 7. Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, et al: Topical
1713 pharmacologic interventions versus active control, placebo, or no treatment for
1714 epidemic keratoconjunctivitis: findings from a Cochrane Systematic Review. *Am*
1715 *J Ophthalmol* 240:265-275, 2022.
- 1716 8. Ricciardelli G, Giannaccare G, Di Zazzo A, Coassin M, Scordia V, Romano MR,
1717 et al:Efficacy and tolerability of polyvinylpyrrolidone-iodine 0.6% treatment in
1718 adenoviral keratoconjunctivitis: a Prospective Randomized Controlled Study.
1719 *Eye (Lond)* 36:160-166, 2022
- 1720 9. Elwan S:Modified treatment for epidemic keratoconjunctivitis. *J Ophthalmic Clin*
1721 *Res* 7:070, 2020.
- 1722 10. Than T, Morettin CE, Harthan JS, Hartwick ATE, Huecker JB, Johnson SD, et

- 1723 al:Efficacy of a single administration of 5% povidone-iodine in the treatment of
1724 adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 231:28-38, 2021.
- 1725 11. **Pinto RDP, Lira RPC, Abe RY, Zacchia RS, Felix JPF, Pereira AVF, et al:**
1726 Dexamethasone/povidone eye drops versus artificial tears for treatment of
1727 presumed viral conjunctivitis: a randomized clinical trial. *Curr Eye Res* 40:870-
1728 877, 2015.
- 1729 12. **Pepose JS, Ahuja A, Liu W, Narvekar A, Haque R:**Randomized, controlled,
1730 phase 2 trial of povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for
1731 treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 194:7-15, 2018.
- 1732 13. **Hutter H:**Keratokonjunktivitis epidemica: Therapieergebnisse während einer
1733 epidemie [Epidemic keratoconjunctivitis: treatment results during an epidemic].
1734 *Klin Monbl Augenheilkd.* 197:214-217, 1990. (ドイツ語)
- 1735 14. **Shibata Y, Tanaka Y, Tomita T, Taogoshi T, Kimura Y, Chikama T, et al:**
1736 Evaluation of corneal damage caused by iodine preparations using human corneal
1737 epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol* 58:522-527, 2014.

1738 CQ2 アデノウイルス結膜炎の急性期にステロイド点眼を使用すべきか。

1739

1740 **推奨提示**

1741 アデノウイルス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

1742 併用の条件付きで弱く推奨する

1743

1744 **推奨の強さ**

1745 「実施する」ことを弱く推奨・提案する

1746 **投票結果**

1747 「実施する」ことを弱く推奨・提案する 7 人/ 8 人(87.5%)

1748 「実施する」ことを強く推奨・提案する 1 人/ 8 人(12.5%)

1749

1750 **CQ に対するエビデンス強さ**

1751 A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

1752

1753 **解説**

1754 **I. CQ が重要な臨床課題である理由**

1755 アデノウイルス結膜炎(AdV 結膜炎)の急性期に局所ステロイド点眼を使用するか

1756 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

1757 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

1758 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が

1759 延長することが動物実験¹⁾²⁾で報告され，さらに流行性角結膜炎(EKC)として届け出

1760 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報告³⁾もあり，急性期

1761 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

1762 が，急性期を過ぎた後に続く多発性角膜上皮浸潤(MSI)の発症予防や遷延化防止

1763 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
1764 ンスをまとめることが必要になった。

1765

1766 II. エビデンス評価

1767 本 CQ に対し、医学中央雑誌、Cochrane, PubMed, Medline で検索をおこなった
1768 結果、検索対象は 2 編の SR⁴⁾⁵⁾と 12 編の RCT^{6)~17)}が該当したが、ドイツ語のため
1769 本文解読不可能な 2 編⁶⁾⁷⁾は除外した。2022 年に報告された Cochrane SR⁴⁾と 2023
1770 年に報告された SR⁵⁾をもとに、他 RCT についても概説する。

1771 AdV 結膜炎(急性濾胞性結膜炎)にステロイド点眼単剤と人工涙液を使用した SR
1772 と RCT は合計 6 編報告されおり^{4)5)8)~11)}、急性期の臨床症状について、デキサメサゾ
1773 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報告⁸⁾と、
1774 臨床所見、臨床症状に差がなかった報告⁹⁾¹⁰⁾が混在する。急性期の 7 日間のみの
1775 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
1776 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
1777 報告されている¹¹⁾。

1778 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、
1779 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
1780 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
1781 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
1782 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。
1783 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
1784 ては、有用な RCT が存在しなかったが、細胞培養蛍光抗体法ではウイルス感染細胞
1785 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
1786 独群、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⁾。

1787 臨床所見として急性濾胞性結膜炎を呈するものには、AdV 結膜炎の他に単純ヘル
1788 ルペスウイルス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
1789 ある。臨床診断だけで、誤って単純ヘルペスウイルス結膜炎に対しステロイド点眼を使
1790 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⁾。
1791 したがって急性期の局所ステロイド点眼は、免疫クロマト法による AdV 迅速抗原検出
1792 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
1793 に使用されるべきである。しかし、免疫クロマト法の偽陰性の可能性などを考慮すると、
1794 ステロイド点眼薬を注意して使用することはあると考える。

1795 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、
1796 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
1797 重症例や、PVP-I 点眼あるいはヨウ素・ポリビニルアルコール (PVA-I) 点眼などの併用
1798 下で推奨されるものと限定したため、限定的推奨とした。

1799 III. 益と害のバランス評価

1800 ステロイド点眼薬には、眼圧上昇²¹⁾、易感染性、ステロイド白内障などの副作
1801 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
1802 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の報
1803 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
1804 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
1805 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
1806 り、患者への経済的負担は少ない。

1807

1808 1. Romanowski EG, Roba LA, Wiley L, Araullo-Cruz T, Gordon YJ: The effects of
1809 corticosteroids on adenoviral replication. Arch Ophthalmol 114:581-585,
1810 1996.

- 1811 2. **Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ**: Topical corticosteroids of limited
1812 potency promote adenovirus replication in the Ad5/NZW rabbit ocular model.
1813 *Cornea* 21:289-291, 2002.
- 1814 3. **Uchio E, Takeuchi S, Itoh N, Matsuura N, Ohno S, Aoki K**: Clinical and
1815 epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to
1816 that caused by herpes simplex virus type 1. *Br J Ophthalmol* 84:968-972,
1817 2000.
- 1818 4. **Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, et al**: Topical
1819 pharmacologic interventions versus active control, placebo, or no treatment for
1820 epidemic keratoconjunctivitis: findings from a Cochrane Systematic Review. *Am*
1821 *J Ophthalmol* 240:265-275, 2022.
- 1822 5. **Liu P, Li G, Han M, Cheng X, Cui Y, Yang Q, et al**: Efficacy and safety of
1823 ophthalmic preparations of glucocorticoids in patients with epidemic
1824 keratoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Ther Innov Regul*
1825 *Sci* 57:476-483, 2023.
- 1826 6. **Trauzettel-Klosinski S, Sundmacher R, Wigand R**: Die Wirkung von Steroiden
1827 bei Keratoconjunctivitis epidemica. Ergebnisse einer kontrollierten
1828 prospektiven Studie [The effects of topical steroids in epidemic
1829 keratoconjunctivitis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 176:899-906, 1980. (ドイツ語)
- 1830 7. **Hutter H**: Keratokonjunktivitis epidemica: Therapieergebnisse während einer
1831 epidemie [Epidemic keratoconjunctivitis: treatment results during an epidemic].
1832 *Klin Monbl Augenheilkd*. 197:214-217, 1990. (ドイツ語)
- 1833 8. **Wilkins MR, Khan S, Bunce C, Khawaja A, Siriwardena D, Larkin DF**: A
1834 randomised placebo-controlled trial of topical steroid in presumed
1835 viral conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 95:1299-1303, 2011.

- 1836 9. **Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H,**
1837 et al: Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of
1838 povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective
1839 controlled randomized study. *Acta Ophthalmologica* 95:e686-692, 2017.
- 1840 10. **Ward JB, Siojo LG, Waller SG:** A prospective, masked clinical trial of
1841 trifluridine, dexamethasone, and artificial tears in the treatment of epidemic
1842 keratoconjunctivitis. *Cornea* 12:216-221, 1993.
- 1843 11. **Laibson PR, Dhiri S, Oconer J, Ortolan G:** Corneal infiltrates in epidemic
1844 keratoconjunctivitis: Response to double-blind corticosteroid therapy. *Archives*
1845 *of ophthalmology* 84:36-40, 1970.
- 1846 12. **PePOSE JS, Ahuja A, Liu W, Narvekar A, Haque R:** Randomized, controlled,
1847 phase 2 trial of povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for
1848 treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 194:7-15, 2018.
- 1849 13. **Pinto RDP, Lira RPC, Abe RY, Zacchia RS, Felix JPF, Pereira AVF, et al:**
1850 Dexamethasone/povidone eye drops versus artificial tears for treatment of
1851 presumed viral conjunctivitis: a randomized clinical trial. *Curr Eye Res* 40:870-
1852 877, 2015.
- 1853 14. **Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Inoue Y:** Comparative study of
1854 topical regimen for adenoviral keratoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone with
1855 and without polyvinyl alcohol iodine. *Jpn J Ophthalmol* 65:107-114, 2021.
- 1856 15. **Cagini C, Mariniello M, Messina M, Muzi A, Balducci C, Moretti A, et al:** The
1857 role of ozonized oil and a combination of tobramycin/dexamethasone eye drops in
1858 the treatment of viral conjunctivitis: a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol*
1859 40:3209-3215, 2020.

- 1860 16. **Bhargava R, Kumar P**: Comparison of the safety and efficacy of topical tacrolimus
1861 (0.03%) versus dexamethasone (0.05%) for subepithelial infiltrates after
1862 adenoviral conjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 67:594-598, 2019.
- 1863 17. **Gouider D, Khallouli A, Maalej A, Yousfi MA, Ksiao I, Bouguerra C**, et al:
1864 Corticosteroids versus cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to
1865 epidemic keratoconjunctivitis: A prospective randomized double-blind study.
1866 *Cornea* 40:726-732, 2021.
- 1867 18. **Muto T, Imaizumi S, Kamoi K**: Viral conjunctivitis. *Viruses* 15:676, 2023.
- 1868 19. **Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, Kurinji N, Dawson CR, Jones DB**, et al:
1869 Herpetic eye disease study. *Ophthalmology* 101:1883-1896, 1994.
- 1870 20. **Keenan JD**: Steroids in the Management of Infectious Keratitis. *Cornea* 42:
1871 1333-1339, 2023
- 1872 21. **Miyazaki D, Shimizu D, Fukushima A, Ebihara N, Uchio E, Shoji J**, et al:
1873 Reduced steroid-induced intraocular pressure elevation in tacrolimus-treated
1874 refractory allergic ocular diseases. *Jpn J Ophthalmol* 64: 568-576, 2020.

1875 CQ3 アデノウイルス結膜炎の多発性角膜上皮浸潤(multiple subepithelial
1876 corneal infiltrates : MSI)に免疫抑制薬点眼は有効か.

1877 **推奨提示**

1878 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
1879 どが認められる場合に弱く推奨・提案する.

1880

1881 **推奨の強さ**

1882 「実施する」ことを弱く推奨・提案する

1883

1884 **投票結果**

1885 「実施する」ことを弱く推奨・提案する 6 人/ 8 人(75%)

1886 「実施する」ことを強く推奨・提案する 2 人/ 8 人(25%)

1887

1888 **CQ に対するエビデンス強さ**

1889 A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

1890

1891 **解説**

1892 I. CQ が重要な臨床課題である理由

1893 重要臨床課題:

1894 多発性角膜上皮浸潤(MSI:multiple subepithelial corneal infiltrates)は, 角膜

1895 実質表層において, アデノウイルス抗原に対して遅延型遅延型過敏反応が生じた病

1896 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
1897 スゲノム検出の長期化、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
1898 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
1899 床症状が生じている場合に、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制点眼薬の使
1900 用が有用であるかを明らかにすることができれば、治療の助けになることが期待され
1901 る。

1902 II. エビデンス評価

1903 医学中央雑誌, PubMed および Cochrane Library の検索で, MSI に対する免疫
1904 抑制薬の効果に関する SR は 2 報³⁾⁴⁾, RCT は 5 編^{1)5)~8)}であった。

1905 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
1906 期(発症2週~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
1907 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が良く, ステロイド点
1908 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
1909 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
1910 (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, 角膜デンストメ
1911 リー, 角膜高次収差において有意な改善がみられた¹⁾。

1912 薬剤使用 6 か月間で MSI が完全消退した症例は, タクロリムス点眼薬とデキサメ
1913 サゾン点眼薬を比較した報告ではそれぞれ 85%, 75%であり⁶⁾, シクロスポリン点眼
1914 薬とフルオロメロン点眼薬を比較した報告ではそれぞれ 70%, 47%⁵⁾で, 免疫抑制薬
1915 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, 差がない結果であった。

1916 投薬中止後の再燃率については, 過去の SR ではシクロスポリンあるいはタクロリ
1917 ムスと, ステロイド点眼薬との間に有意な差がないという結論であったが, 具体的には
1918 それぞれ, 0.1%, 7.5%, 17.5%で, 免疫抑制薬で低率という結果であった^{3)~6)}。

1919 現在のところ免疫抑制点眼薬の点眼回数, 漸減方法及び使用期間については有

1920 用なランダム化比較試験が存在せず、十分なエビデンスがないものの、免疫抑制薬は、
1921 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
1922 が少ないことから弱く推奨することとし、さらに、保険適応外使用かつ標準化されてい
1923 ない治療法であるため、限定的な推奨にとどめた。

1924

1925 III. 益と害のバランス評価

1926 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
1927 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
1928 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
1929 り治療が困難な症例においては、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制点眼薬
1930 を使用することは有益である¹⁾。

1931 報告された薬剤濃度は、シクロスポリン 0.05%、0.5%、1%、タクロリムス 0.03%で
1932 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
1933 れるべきである。免疫抑制点眼薬は高額であり保険適応外使用であるが、MSI が長期
1934 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
1935 症状で生活に支障をきたす症例、ステロイド点眼薬の使用により眼圧上昇などの副作
1936 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
1937 を検討し、安易な使用は避けるべきである

1938

1939 1. **Elhamaky TR**:Pentacam corneal densitometry-guided treatment of adenoviral
1940 corneal subepithelial infiltrates: a comparative study between transepithelial
1941 phototherapeutic keratectomy and topical tacrolimus. Int Ophthalmol 41:67-
1942 77, 2021.

1943 2. **Okumus S, Coskun E, Tatar MG, Kaydu E, Yayuspayi R, Comez A, et al**:
1944 Cyclosporine a 0.05% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after

- 1945 epidemic keratoconjunctivitis. *BMC Ophthalmol* 12:1–6, 2012.
- 1946 3. **Liu SH, Hawkins BS, Ren M, Ng SM, Leslie L, Han G, et al:** Topical
1947 pharmacologic interventions versus active control, placebo, or no treatment for
1948 epidemic keratoconjunctivitis: findings from a Cochrane Systematic Review. *Am*
1949 *J Ophthalmol* 240:265–275, 2022.
- 1950 4. **Liu P, Li G, Han M, Cheng X, Cui Y, Yang Q, et al:** Efficacy and safety of
1951 ophthalmic preparations of glucocorticoids in patients with epidemic
1952 keratoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Ther Innov Regul*
1953 *Sci* 57:476–483, 2023
- 1954 5. **Gouider D, Khallouli A, Maalej A, Yousfi MA, Ksiao I, Bouguerra C, et al:**
1955 Corticosteroids versus cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to
1956 epidemic keratoconjunctivitis: A prospective randomized double-blind study.
1957 *Cornea* 40:726–732, 2021.
- 1958 6. **Bhargava R, Kumar P:** Comparison of the safety and efficacy of topical tacrolimus
1959 (0.03%) versus dexamethasone (0.05%) for subepithelial infiltrates after
1960 adenoviral conjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 67:594–598, 2019.
- 1961 7. **Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, Böhringer D, Carlsburg O, Roggendorf M,**
1962 **et al:** Topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis with 0.2%
1963 cidofovir and 1% cyclosporine: a controlled clinical pilot study. *Arch Ophthalmol*
1964 119:1487–91, 2001.
- 1965 8. **Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, Böhringer D, Carlsburg O, Roggendorf M,**
1966 **et al:** The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical
1967 treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot
1968 study. *Ophthalmology* 109:845–50, 2002.