

アcantアメーバ角膜炎の治療における低濃度ステロイド点眼の併用経験

佐々木香る*¹ 嶋 千絵子*² 大中恵里*¹ 高橋寛二*² 富田信一*³

*¹ JCHO星ヶ丘医療センター眼科 *² 関西医科大学眼科 *³ 玉川大学農学部

Low-dosage Application of Steroid Eye Drops in the Treatment of Acanthamoeba Keratitis

Kaoru Araki-Sasaki¹⁾, Chieko Shima²⁾, Eri Ohnaka¹⁾, Kanji Takahashi²⁾ and Shinichi Tomita³⁾

¹⁾ Department of Ophthalmology, JCHO Hoshigaoka Medical Center, ²⁾ Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, ³⁾ Faculty of Agriculture, Tamagawa University

緒言：アcantアメーバは自己の生存に不利な環境となった場合、栄養体がシスト化し治療に抵抗する。さらに、栄養体とシストの2形態間の変化や搔爬による侵襲は、炎症所見を修飾し治療効果判定を困難とする。一方、ステロイドは炎症抑制作用のほかに、シスト化抑制作用をもつ。これらを根拠として今回、低濃度ステロイドを併用したアcantアメーバ角膜炎(AK)の治療経過を報告する。**症例：**症例1は17歳、男性。発症後1カ月の完成期AK。症例2は30歳、男性。発症後3週間の移行期AK。症例3は45歳、男性。発症後1カ月の移行期AK。いずれも、抗アメーバ療法として、ピマリシン眼軟膏、クロルヘキシジン点眼、抗菌薬点眼、角膜搔爬を施行し、治療開始とともに、0.1%フルオロメトロン点眼を1日4回使用した。AKの確定診断は臨床所見と培養、塗抹検査で行い、角膜搔爬の回数はそれぞれ、4回、4回、2回であった。0.1%フルオロメトロン点眼の平均投与期間は40日間であった。3症例とも搔爬後の一過性炎症悪化や、治療途中の炎症再燃を認めず、疼痛も軽度に抑えられ、経時的に順調に治癒した。また、0.1%フルオロメトロン点眼中止後もAKの再燃を認めなかった。**考按：**適切な比較検討は困難であるが、ステロイド非使用で治療した経験に比して、0.1%フルオロメトロン点眼併用は、炎症の再燃なく、治療経過の推移が順調であり、途中悪化を認めなかった。**結論：**診断が確定しているAKにおいて、抗アメーバ療法に加え、低濃度ステロイドを一貫した濃度、回数で併用することは、シスト化や搔爬による一過性悪化を抑制することで、良好な経過を得た。さらなる症例の蓄積が必要である。

Purpose : Based on the anti-inflammatory effects and anti-encystment effects of steroid, we have applied topical steroid in low dosage for the treatment of acanthamoeba keratitis (AK). **Cases :** A 17-year-old male, a 30-year-old male and a 45-year-old male. All had definitive diagnosis of AK in middle stage. The topical steroid (0.1% fluorometholone four times a day) had been applied at the same time as the anti-amoebic treatment with topical natamycin, chlorhexidine and antibiotics. The cornea was scraped several times for removal of amoeba. The duration of steroid application was 40 days on average. None of these cases suffered temporary worsening after scraping, or rebound of the inflammation ; all recovered smoothly without pain. **Conclusion :** Low-dosage application of topical steroid with anti-amoebic therapy resulted in smoother recovery because of its anti-inflammatory and anti-encystment effects. More experiences and careful observations are needed.

(Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 36(2) : 253~261, 2019)

Key words : シスト, 栄養体, 感染性角膜炎, 角膜潰瘍, 角膜混濁. cyst, trophozoite, infectious keratitis, corneal ulcer, corneal opacity.

〔別刷請求先〕 佐々木香る : 〒573-8511 大阪府枚方市星丘4-8-1 JCHO星ヶ丘医療センター眼科

Reprint requests : Kaoru Araki-Sasaki, M.D., Ph.D., Department of Ophthalmology, Japan Community Health Care Organization Hoshigaoka Medical Center, 4-8-1 Hoshigaoka, Hirakata, Osaka 573-8511, JAPAN

はじめに

アカントアメーバは自己の生存に不利な環境となった場合、栄養体からシストへと形態を変化させ、治療に抵抗性となる。シストは栄養体に比して、種々の薬剤に対する感受性が低いことが報告されており^{1,2)}、これが難治の一因である。一般的にアカントアメーバの治療には角膜搔爬、つまり外科的除去という手技が必要となり、侵襲を加えつつ治療を行うことになる。もともとアカントアメーバそのものは、神経炎や強い毛様充血といった強い炎症所見を惹起することが知られており、これらが複雑に影響して、治療の経過途中、寛解、増悪を繰り返すため、治療効果の判定に悩むことが多い。

一方、炎症を制御する手段として、ステロイドの投与が一般的であるが、アカントアメーバ治療に対するステロイドの併用については、そのrisk-benefitに関して種々の見解がある。免疫システムを抑制することで、病原体の活動を活発化させることも懸念され、ステロイド投与による予後不良が報告されていたが³⁻⁵⁾、アカントアメーバに対する治療薬の変遷もあり、再検討が必要とされる場所である。2016年になり、196例という多数例のアカントアメーバ角膜炎の治療に関する多施設 study が報告され、抗アメーバ療法（ピグアナイド系+with or without プロレン）を施行したのち、ステロイド点眼を投与することは、予後に影響なく、むしろ患者の自覚症状や痛みを改善し、治療に有効であるという報告がなされた⁶⁾。

そこで、今回、アカントアメーバ治療において、抗アメーバ療法にステロイド点眼を併用した3例の臨床経過の推移を、ステロイド非併用の1例と比較して報告する。

I 方 法

角膜所見のグレイディングは、既報を参考に^{7,8)}、角膜浸潤の長径、濃さ、毛様充血の項目について表1のように分類した。+1と+2の間、また+2と+3の間と判定した所見はそれぞれ+1.5、+2.5と判定した。角膜所見の判定は角膜専門医2人によって写真とカルテ記載を参考に別々に判定し、照らし合わせた。なお、抗アメーバ療法として、北川らと同じく⁹⁾、ピマリシン眼軟膏1日2~4回、0.05%クロルヘキシ

ジン点眼（自家調整剤）×1時間ごと、キノロン点眼1日4回を基本とした。

II 症 例

ステロイド非併用症例：34歳、男性。

2週間頻回交換型ソフトコンタクトレンズ（以下、2W-FRSCL）使用。1カ月前に2W-FRSCL装用中、子供の手が右眼にあたり、充血と違和感が継続していた。2週間前に近医を受診し、角膜ヘルペスの診断の元にアシクロビル眼軟膏、抗菌薬を処方されるも改善なく、当科を紹介された。

初診時所見（図1）では、放射状神経炎を認め、塗抹鏡検にて好中球よりやや大きい球形のファンギフローラ Y 染色陽性所見を認めたため、アカントアメーバ角膜炎と判断した。初診時、角膜所見のグレイディングとして、浸潤の大きさ+2、浸潤の濃さ+2、毛様充血+2、合計+6と判断した。角膜搔爬は合計4回施行した。1回目の搔爬後、つまり治療開始12日目には浸潤も毛様充血も悪化し、合計+9と判定した。治療開始15日目には改善したものの、治療開始22日目には再び炎症が増強した。また、搔爬のたびに炎症の増強のため、強い疼痛を訴えた。その後、角膜所見のグレイディングは横ばいとなり、改善の傾向は認めにくく、治療開始49日目には再び混濁が増強した。経過とともに、次第に消炎傾向となり、最終的には治療開始120日目に治癒と判断し、すべての薬剤を中止した。その後、再燃は認めていない（表2）。

ステロイド併用症例1：17歳、男性。

2W-FRSCLを使用していた。1カ月前から右眼の充血が

表1 角膜所見のグレイディング

Grade	角膜浸潤・長径	角膜浸潤・濃さ	毛様充血（血管拡張）
0	所見なし	所見なし	所見なし
+1	2mm未満	わずかな混濁	数本
+2	2~4mm	1と3の間	多数
+3	4mm以上	瞳孔透視困難	多数びまん性

表2 ステロイド非併用症例の角膜所見のグレイディング推移

抗アメーバ療法開始後日数	0日（初診）	12日	15日	22日	37日	49日	92日	120日
搔爬	○	○	○	○				
充血	+2	+3	+3	+3	+2	+2.5	+1	0
浸潤大きさ	+2	+3	+1.5	+2	+2	+2	+2	+1
浸潤濃さ	+2	+3	+2	+2.5	+3	+3	+2	+1
合計	+6	+9	+6.5	+7.5	+7	+7.5	+5	+2

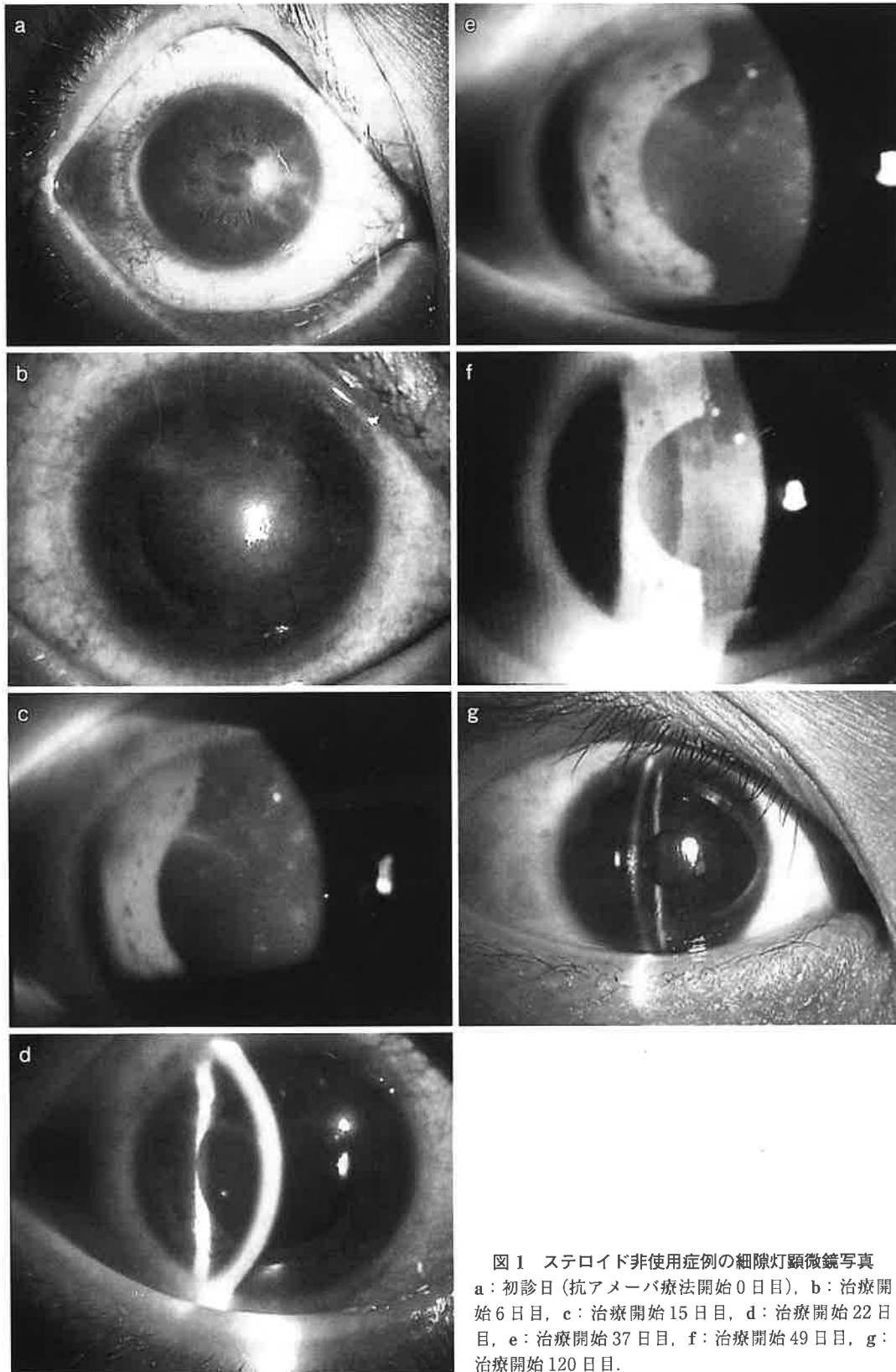


図1 ステロイド非使用症例の細隙灯顕微鏡写真
 a: 初診日 (抗アメーバ療法開始0日目), b: 治療開始6日目, c: 治療開始15日目, d: 治療開始22日目, e: 治療開始37日目, f: 治療開始49日目, g: 治療開始120日目.

出現し、抗菌薬およびステロイド点眼を処方されていた。3日前から痛みと霞視が増強し、近医にてアシクロビル眼軟膏を追加された。初診時所見(図2)では、上皮障害はなく、大きな円形の免疫輪を認めた。初診時の角膜所見のグレーディングとして、浸潤の大きさ+3、浸潤の濃さ+3、毛様充血+3、合計+9と判断した。学業の都合があり、掻爬を1カ月後に延期を希望されたため、抗ヘルペス加療を継続した。角膜混濁は改善するも、毛様充血は継続し、途中放射状神経炎を認めたため、アcantアメーバ角膜炎を強く疑った。初診1カ月後に、本人の同意を得て角膜掻爬を施行し、ファンギフローラY染色を用いた塗抹鏡検において、蛍光顕微鏡下で球形の陽性染色を認めたため、アcantアメーバ角膜炎と診断した。この時点での角膜所見は+5であった。抗アメーバ療法を開始し、掻爬翌日から0.1%フルオロメトロン点眼を1日2回で併用した。角膜掻爬は合計4回施行し、抗アメーバ療法開始後の角膜所見グレーディングは、12日後に+4、38日後に+3、75日後に+2と経時的に改善し、その後、軽度角膜混濁を残して治癒した。なお、掻爬後には、とくに疼痛が増強することはなかった。治療終了後も再燃は認めない(表3)。

ステロイド併用症例2:30歳、男性。

2W-FRSCLを使用していた。3週間前から右眼の充血、視力低下が出現し、近医で抗菌薬、ステロイド点眼、アシクロビル眼軟膏を処方されていたが治癒しないため、当科を紹介された。初診時所見(図3)では、毛様充血を伴う円板状の角膜浮腫、混濁を認め、フルオレセイン染色では偽樹枝状病変を疑う不整な線状陽性所見を認めた。角膜所見のグレーディングとして、浸潤の大きさ+3、浸潤の濃さ+3、毛様充血+2、合計+8と判断した。同日、角膜掻爬し、後日培養にてアcantアメーバ陽性の結果を得た。抗アメーバ療法を開始し、掻爬翌日から0.1%フルオロメトロン点眼を1日2回で併用した。角膜掻爬は合計4回施行し、抗アメーバ療法開始後の角膜所見グレーディングは、2日後に+9、6日後に+7、10日後に+5、14日後に+3、16日後は+2、24日後は+1.5、そして43日後には+1と軽度混濁を残して経時的に改善し、途中、疼痛の悪化は認めなかった。その後、治療終了後も再燃は認めない(表4)。

ステロイド併用症例3:45歳、男性。

2W-FRSCLを使用していた。1カ月前から左眼の充血、視力低下が出現し、近医で抗菌薬、ステロイド点眼を処方されていたが症状が悪化したため、当科を紹介された。初診時所見(図4)では、毛様充血を伴う免疫輪を呈した角膜浮腫、混濁を認め、フルオレセイン染色では、偽樹枝状病変は認めないものの上皮浮腫を認めた。角膜所見のグレーディングとして、浸潤の大きさ+3、浸潤の濃さ+3、毛様充血+2、合計+8と判断した。同日、角膜掻爬し、後日培養にてアcant

アメーバ陽性の結果を得た。抗アメーバ療法を開始し、掻爬翌日から0.1%フルオロメトロン点眼を1日2回で併用した。角膜掻爬は合計2回施行し、抗アメーバ療法開始後の角膜所見グレーディングは、2日後に+7.5、11日後に+6、10日後に+5、14日後に+3.5、24日後は+1.5、46日後は+1.5、そして81日後には+1と経時的に改善し、軽度混濁を残して治癒をした。掻爬後の疼痛は自製内であり、強い痛みは訴えなかった(表5)。

ステロイド非併用1例および併用3例の抗アメーバ療法開始後の角膜所見グレーディングの推移を図5に示す。非併用例では、寛解、増悪を繰り返しながら長期に炎症所見が継続する傾向にあるのに対して、併用例では速やかな消炎傾向を示した。

III 考 按

今回、アcantアメーバ治療初期から抗アメーバ療法にステロイド点眼を併用したところ、臨床経過の途中増悪なくスムーズで、最終的にも再燃を認めず、疼痛の悪化もなく、速やかな治癒過程を示した。今回は少数例の経験であり、Real-time PCRや塗抹鏡検で経時的なアメーバ数の推移を確認したわけではなく、また実際に使用したステロイドの力価によって脱シストが生じるかどうか不明であることなどから、この3例の臨床経過をもってステロイド使用の是非を結論づけるには不十分であると考えられる。しかしながら、少なくとも今回の経験において、ステロイド併用による再燃や悪化、副作用など不利な点は認めなかった。むしろ、角膜所見推移の印象として、臨床経過のグラフに示されるように再燃なく経時的に順調な改善を示し、従来のステロイド非使用の治療例と比較すると、治療経過において臨床所見の変化が把握しやすく、患者自身も疼痛が制御され、安定して治療を受けることができた。

あくまでも推測の域を出ないが、ステロイドの効果として、鎮痛・消炎以外に、その脱シスト作用を通じて、アcantアメーバを均一な栄養体に保ったまま治療できた可能性もありうると考える。2001年に、McClellanら¹⁰⁾は、ステロイドのアcantアメーバに対する作用として、脱シスト作用、栄養体増殖作用があることを報告している。従来、ステロイドはアcantアメーバ角膜炎を重症化させる可能性があるとして、Sternら⁴⁾は、アcantアメーバ角膜炎の治療にはステロイドは禁忌と述べている。しかし、当時に比してアcantアメーバシストに対する薬剤の感受性の報告が明らかとなり、ピマリシンあるいはクロルヘキシジンなどシストにも有効な薬剤が判明してきた¹¹⁾。さらに、2016年には196例のアcantアメーバ多施設studyにおいて、抗アメーバ療法を開始したのちのステロイド併用は、決して予後を悪化させないことが報告されている⁶⁾。実際には、現在の米国で

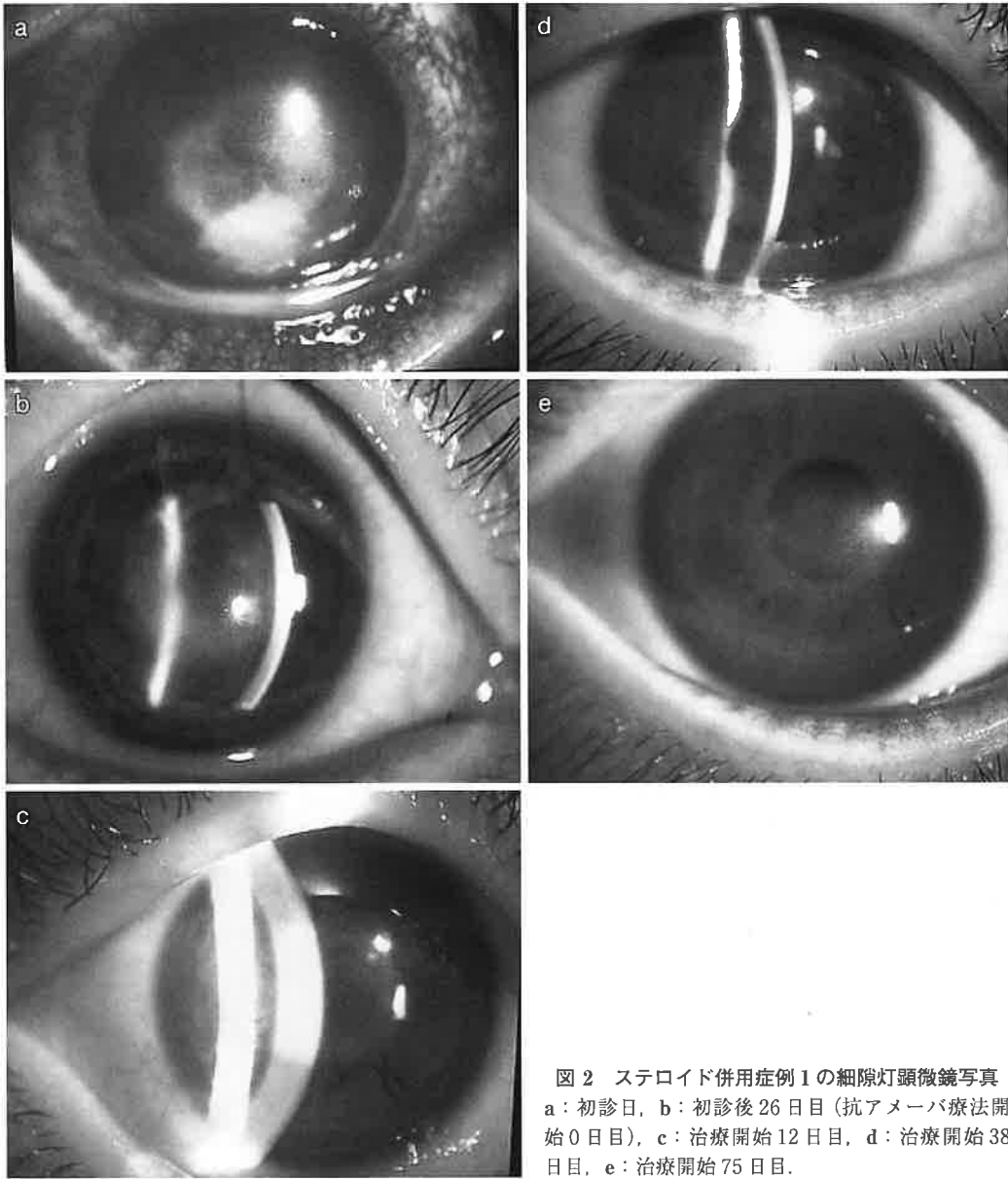


図2 ステロイド併用症例1の細隙灯頭微鏡写真
 a: 初診日, b: 初診後26日目(抗アメーバ療法開始0日目), c: 治療開始12日目, d: 治療開始38日目, e: 治療開始75日目.

表3 ステロイド併用症例1の角膜所見のグレーディング推移

抗アメーバ療法 開始後日数	(初診)		0日	12日	38日	75日	82日
搔爬		この間 抗ヘルペス療法 (アシクロビル眼軟膏 +ステロイド点眼)	○	○	○	○	
0.1% FLM点眼	×4		×2	→	→	→	中止
充血	+3		+2	+1	+1	0	0
浸潤大きさ	+3		+2	+2	+1	+1	+1
浸潤濃さ	+3		+1	+1	+1	+1	+1
合計	+9		+5	+4	+3	+2	+2

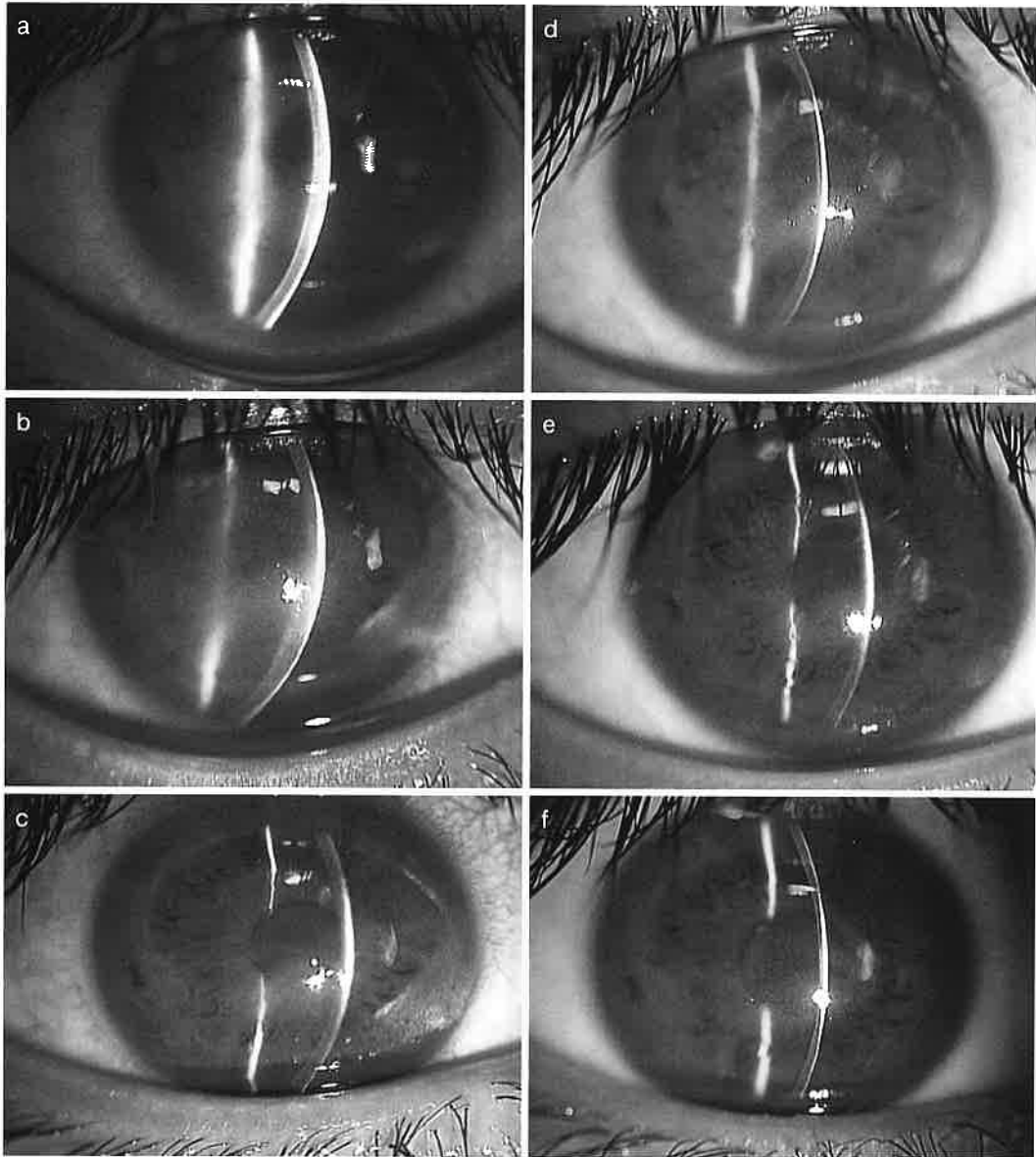


図3 ステロイド併用例2の細隙灯顕微鏡写真
 a: 初診日(抗アメーバ療法開始0日目), b: 治療開始6日目, c: 治療開始10日目, d: 治療開始16日目, e: 治療開始24日目, f: 治療開始43日目.

表4 ステロイド併用例2の角膜所見のグレーディング推移

抗アメーバ療法 開始後日数	0日 (初診)	2日	6日	10日	14日	16日	24日	43日
搔爬	○		○	○	○			
0.1% FLM 点眼	×2	→	→	→	→	→	×1→	中止
充血	+3	+3	+2	+2	+1	+0.5	0	+0
浸潤大きさ	+3	+3	+2.5	+1.5	+1	+1	+1	+0.5
浸潤濃さ	+2	+3	+2.5	+1.5	+1	+1	+0.5	+0.5
合計	+8	+9	+7	+5	+3	+2.5	+1.5	+1

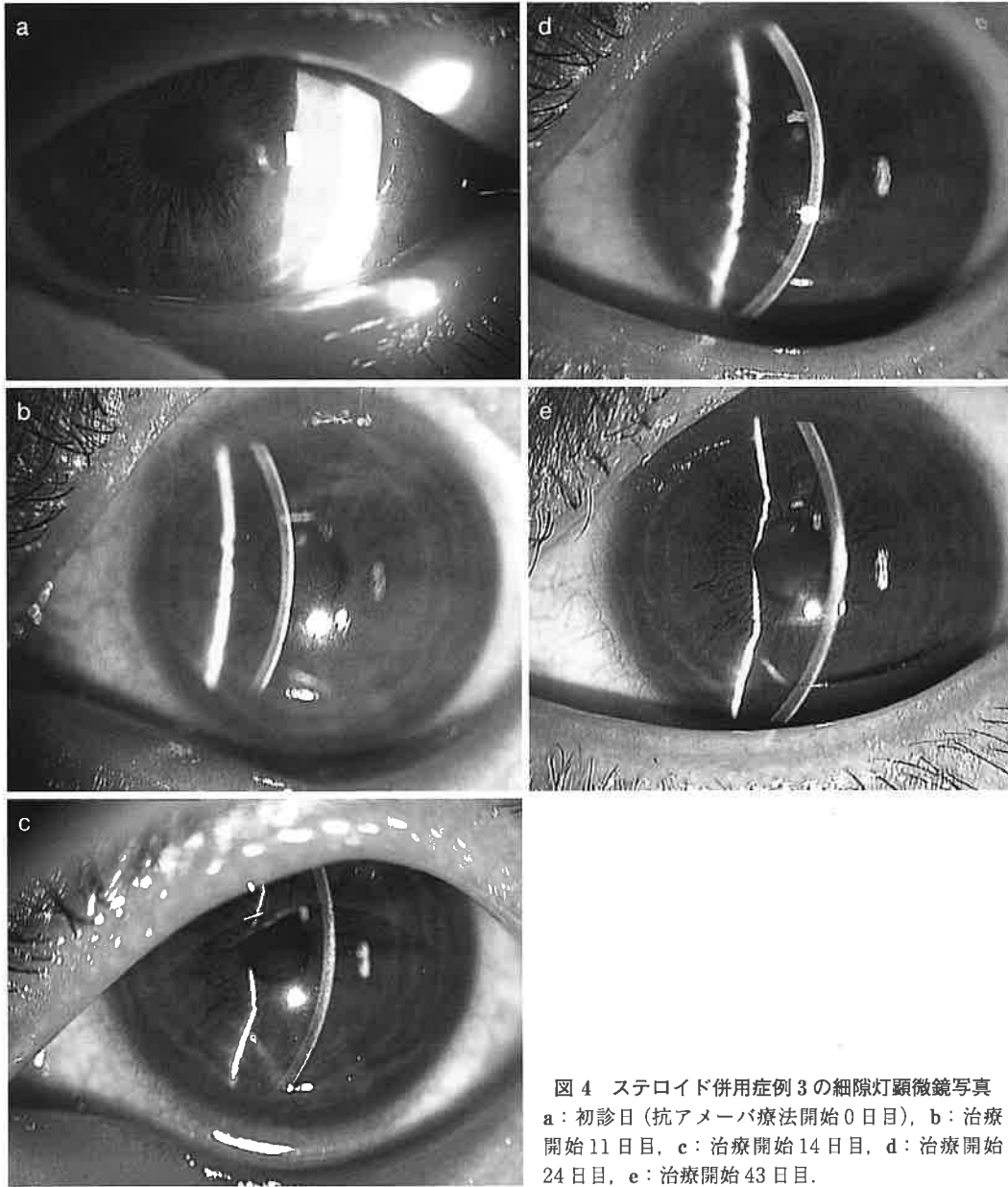


図4 ステロイド併用症例3の細隙灯顕微鏡写真
 a: 初診日(抗アメーバ療法開始0日目), b: 治療開始11日目, c: 治療開始14日目, d: 治療開始24日目, e: 治療開始43日目.

表5 ステロイド併用症例3の角膜所見のグレーディング推移

抗アメーバ療法開始後日数	0日(初診)	2日	11日	14日	24日	43日	81日
搔爬	○		○				
0.1% FLM 点眼	×2	→	→	→	→	中止	
充血	+3	+2.5	+1.5	+1	+0.5	+0.5	0
浸潤大きさ	+3	+2	+2	+1	+0.5	+0.5	+0.5
浸潤濃さ	+2	+3	+2.5	+1.5	+0.5	+0.5	+0.5
合計	+8	+7.5	+6	+3.5	+1.5	+1.5	+1



図5 角膜所見グレーディングの変化

縦軸はグレーディングの合計点、横軸は抗アメーバ療法開始日数を示す。症例1は、初診1カ月後から抗アメーバ療法を開始した。その他の症例は、初診日が抗アメーバ療法開始である。

アcantアモeba角膜炎の治療にステロイドを使用することは全体の37.8%にとどまっているが、適切に使用することは、決して予後不良ではないことが同論文で強調されている⁶⁾。

抗アメーバ療法の開始とともに、通常アメーバはシスト化する^{10,12,13)}が、ステロイドを投与することによってシスト化が抑制される、つまりシストと栄養体という不均一な集団の微生物を、できるだけ薬剤に対する反応性のよい栄養体という均一な集団として治療することは有効な手段と考える。ただし、McClellanら¹⁰⁾はデキサメサゾンを用いて実証しているが、今回使用したフルオロメトロンで、どの程度が脱シスト化したかは不明であり、単なる消炎効果であった可能性も否定できないため、今回の結果がステロイドの脱シスト作用によるものとは結論づけることはできない。ステロイドの力価による脱シスト作用、実際の臨床経過におけるアメーバの量と形態の推移、アメーバ角膜炎の病期による反応性の差など、さらなる *in vivo* および *in vitro* の研究が必要とされる。

ステロイドの併用については、いくつかの注意点もある。

まずは、栄養体に有効な抗微生物薬を十分量、投与することが前提である。今までの報告に基づいて、抗アメーバ療法として、クロルヘキシジン点眼およびピマリシン軟膏を使用した^{9,11)}。また、共生する細菌がアジュバントの役割をしてアメーバの活動を活性化するという報告^{14~17)}に基づいて、抗菌薬の併用も行った。

フルオロメトロンといえども、ステロイドの抗炎症所見は大きなものである。不必要に見かけ上の臨床所見を改善することがないように、低濃度のステロイドを用い、終始一定した回数を心がけた。また、アメーバがシスト化し、上皮からBowman膜へ侵入すると遷延化をきたすとされ¹⁸⁾、アメーバ確定前にステロイドを使用してしまうと、臨床所見をマス

クして確定診断の妨げとなるため、必ず臨床所見、塗抹鏡検、PCR、あるいは迅速性には欠けるが、培養などでアcantアモeba角膜炎であることが確定し、さらに抗アメーバ療法が開始されたのち、ステロイド点眼を使用すべきと思われる。

今回、3例とも移行期から完成期の症例であったが、速やかな臨床経過で改善を得ることができた。症例数が少ないこと、前向きな検討ではないため、観察間隔が症例ごとに不均一であること、また写真の撮影方法が一定でないことなど不確実な点が多いが、診療録記載と写真を照らし合わせ、複数の眼科医により角膜グレーディングを判断した。今後は、種々の施設でのさらなる症例の蓄積と、実際のアモeba DNA コピー数の推移、ステロイドの適正な濃度と回数などを検討する必要があると考える。

従来、アcantアモeba角膜炎の治療において禁忌とされているステロイドについて、適正な使用法を再検討する余地はあると思われる。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Lloyd D: Encystment in *Acanthamoeba castellanii*: a review. *Exp Parasitol* **145** (Suppl): S20-S27, 2014
- 2) Kilvington S, Lam A: Development of standardized methods for assessing biocidal efficacy of contact lens care solutions against *Acanthamoeba trophozoites* and cysts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**: 4527-4537, 2013
- 3) 森谷充雄, 子島良平, 森 洋斉ほか: アcantアモeba角膜炎に対する副腎皮質ステロイド薬投与の影響. *臨眼* **65**: 1827-1831, 2011
- 4) Stern GA, Buttross M: Use of corticosteroids in combination with antimicrobial drugs in the treatment of infectious corneal disease. *Ophthalmology* **98**: 847-853, 1991
- 5) Rabinovitch T, Weissman SS, Ostler HB et al: *Acanthamoeba keratitis*: clinical signs and analysis of outcome. *Rev Infect Dis* **13** (Suppl 5): S427, 1991
- 6) Carnt N, Robaei D, Watson SL et al: The impact of topical corticosteroids used in conjunction with anti-amoeba therapy on the outcome of *Acanthamoeba keratitis*. *Ophthalmology* **123**: 984-990, 2016
- 7) 大橋裕一, 秦野 寛: 細菌性結膜炎に対するガチフロキサシン点眼液の臨床第Ⅲ相試験(多施設無作為化二重盲検比較試験). *あたらしい眼科* **22**: 123-131, 2005
- 8) 大橋裕一, 秦野 寛: 0.3%ガチフロキサシン点眼液の多施設一般臨床試験. *あたらしい眼科* **22**: 1155-1161, 2005
- 9) Kitagawa K, Nakamura T, Takahashi N et al: A novel combination treatment of chlorhexidine gluconate, natamycin (pimaricin) and debridement for a *Acanthamoeba keratitis*. *Jpn J Ophthalmol* **47**: 616-617, 2003
- 10) McClellan K, Howard K, Niederkorn JY et al: Effect of

- steroids on Acanthamoeba cysts and trophozoites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42** : 2885-2893, 2001
- 11) Sunada A, Kimura K, Nishi I et al : *In vitro* evaluations of topical agents to treat Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* **121** : 2059-2065, 2014
 - 12) Holland EJ, Alul IH, Meisler DM et al : Subepithelial infiltrates in Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* **112** : 414-418, 1991
 - 13) Tomita S, Suzuki C, Wada H et al : Effects of lactoferrin on the viability and the encystment of Acanthamoeba trophozoites. *Biochem Cell Biol* **95** : 48-52, 2017
 - 14) Nakagawa H, Hattori T, Koike N et al : Number of bacteria and time of incubation with bacteria required for the development of Acanthamoeba keratitis. *Cornea* **36** : 353-357, 2017
 - 15) Nakagawa H, Hattori T, Koike N et al : Investigation of the role of bacteria in the development of Acanthamoeba keratitis. *Cornea* **34** : 1308-1315, 2015
 - 16) Iovieno A, Ledee DR, Miller D et al : Detection of bacterial endosymbionts in clinical acanthamoeba isolates. *Ophthalmology* **117** : 445-452, 2010
 - 17) Tu EY, Joslin CE, Nijm LM et al : Polymicrobial keratitis : Acanthamoeba and infectious crystalline keratopathy. *Am J Ophthalmol* **148** : 13-19, 2009
 - 18) Yokogawa H, Kobayashi A, Yamazaki N et al : Bowman's layer encystment in cases of persistent Acanthamoeba keratitis. *Clin Ophthalmol* **6** : 1245-1251, 2012

* * *