

免疫抑制点眼薬使用中に発症した角膜ヘルペス

東京女子医科大学眼科

ノタニ ヒロコ タカムラ エツコ サンノミヤ ヒトミ タジリ アキコ
能谷 紘子・高村 悦子・三宮 瞳・田尻 晶子
キマタ ナツコ シノザキ カズミ ホリ サダオ
木全奈都子・篠崎 和美・堀 貞夫

(受理 平成23年12月7日)

Herpetic Keratitis that Developed while Using Immunosuppressant Ophthalmic Solutions

Hiroko NOTANI, Etsuko TAKAMURA, Hitomi SANNOMIYA, Akiko TAJIRI,

Natsuko KIMATA, Kazumi SHINOZAKI and Sadao HORI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Purpose: To report 2 cases of severe atopic keratoconjunctivitis (AKC) complicated by dendritic keratitis while using immunosuppressant ophthalmic solutions. **Case 1:** A 27-year-old man with AKC developed herpes on the eyelid while on a treatment regimen of cyclosporine 0.1% ophthalmic solution and topical steroid. Oral valacyclovir and vidarabine ointment were prescribed, resulting in improvement of exanthema but aggravation of corneal opacity. The patient was referred to our clinic. An irregular corneal ulcer was observed in the right eye on first visit. We suspected herpetic keratitis, and cyclosporine 0.1% ophthalmic solution was discontinued and acyclovir eye ointment was prescribed. Herpes simplex virus type 1 was detected from the lesion. The dendritic lesion disappeared within two weeks. **Case 2:** A 49-year-old man was given tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% to treat AKC. Eye symptoms improved significantly within one month, however dendritic keratitis developed. Tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% was discontinued, and acyclovir eye ointment and antibiotic eye drops were administered. The corneal ulcer disappeared in two weeks and tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% was resumed. Detailed anamnesis revealed a past history of herpetic keratitis. **Conclusion:** When prescribing immunosuppressant ophthalmic solutions, it is imperative to take a detailed medical history paying special attention to the presence of atopic dermatitis and past histories of herpetic keratitis and complication of herpes in the ocular area.

Key Words: cyclosporine 0.1% ophthalmic solution, tacrolimus ophthalmic suspension 0.1%, herpetic keratitis, severe allergic conjunctival diseases

緒 言

免疫抑制薬のシクロスポリンとタクロリムスはいずれも T 細胞の細胞内伝達系において重要な役割を担うカルシニューリンを阻害し, T 細胞の増殖やサイトカイン産生を強力に抑制し, アレルギー炎症を抑える¹⁾. 眼科領域においては, 0.1% シクロスポリン点眼薬と 0.1% タクロリムス点眼薬が春季カタルの治療薬として認可されており, ステロイド点眼薬と同等またはそれ以上の効果が期待できる²⁾. 春季カタルやアトピー性角結膜炎などの重症アレルギー性

結膜疾患の治療には, 抗アレルギー点眼薬, ステロイド点眼薬に加え, 免疫抑制点眼薬が用いられるようになった^{1)~3)}. 0.1% シクロスポリン点眼薬は, 効果の発現は緩徐だが重篤な角結膜所見の改善が期待でき, また 0.1% タクロリムス点眼薬は高濃度ステロイド点眼薬と同等の効果を有する¹⁾. 一方, 免疫抑制点眼薬使用中には, 宿主の感染防御機構, なかでも T 細胞に対する抑制作用が起こるため, 細胞性免疫が抑制され, ウイルス感染症に対する感染防御機構が低下する可能性があると考えられている⁴⁾. ステロ

イド点眼薬は、副作用として単純ヘルペスウイルス1型の活性化を引き起こし、上皮性病変の再発の誘因となることが知られているが⁵⁾、免疫抑制点眼薬によっても感染症を発症する可能性はある。

今回、難治なアトピー性角結膜炎に対し、免疫抑制点眼薬による治療中に角膜ヘルペスを発症した症例を経験したので報告する。

症 例

1. 症例 1

患者：27歳，男性。

主訴：右眼霧視。

既往歴：アトピー性皮膚炎。

現病歴：2006年7月より右眼角膜びらんを伴う重症なアトピー性角結膜炎に対して0.1%シクロスポリン点眼1日3回，0.02%デキサメタゾン点眼1日2回，抗アレルギー薬点眼にて治療し，その後の経過は良好であった。2007年3月，皮膚科で両眼瞼ヘルペスと診断され，ビダラビン軟膏とバラシクロビル内服1日1,000mgで加療され皮膚所見は改善したものの，2週間後に右眼角膜混濁を自覚して当科を再診した。

再診時所見：視力は右眼(0.4)，左眼(1.2)。眼圧は右眼17mmHg，左眼17mmHgであり，右眼樹枝状角膜炎を認めた(Fig. 1)。

治療および経過：臨床所見から角膜ヘルペスを疑い，0.1%シクロスポリン点眼とステロイド薬点眼を中止し，病巣擦過のうえアシクロビル眼軟膏1日5回とレボフロキサシン点眼1日6回に切り替えバラシクロビル内服は継続した。その後病変部の角膜擦過物から，単純ヘルペスウイルス1型が分離同定され確定診断した。治療開始2週間後に樹枝状角膜炎が消失したため(Fig. 2)，アシクロビル眼軟膏を中止した。アレルギー性炎症は軽症だったため0.1%シクロスポリン点眼は再開せず，抗アレルギー薬点眼のみで経過良好であり，その後4年間角膜ヘルペスの再発はみられていない。

2. 症例 2

患者：49歳，男性。

主訴：右眼掻痒感，充血，眼脂。

既往歴：アトピー性皮膚炎，舌癌術後。

現病歴：2007年からアトピー性角結膜炎に対して，0.1%フルオロメトロン点眼薬と抗アレルギー点眼薬の併用で治療されていた。2009年10月，ステロイド薬(0.1%フルオロメトロン)点眼による高眼圧のため，0.1%フルオロメトロン点眼を中止し0.1%

シクロスポリン点眼1日3回に変更したが，アトピー性角結膜炎が悪化したため2010年1月当科初診となった。

初診時所見：視力は右眼1.25(矯正不能)，左眼0.7(1.25)。眼圧は右眼24mmHg，左眼21mmHgであったが，眼瞼腫脹のため両眼とも正確な測定が困難であった。上眼瞼結膜には充血，浮腫，巨大乳頭が著明であり，落屑様点状表層角膜炎を伴い，重症なアトピー性角結膜炎の所見を呈していた。中間透光体，眼底には異常を認めなかった。

治療および経過：角結膜炎に対して0.1%シクロスポリン点眼では効果が不十分と考え，免疫抑制点眼薬を0.1%タクロリムス点眼1日2回に変更した。またアトピー性眼瞼炎に対してプレドニゾロン眼軟膏1日1回眼瞼塗布を開始した。ステロイドレスポンダーの可能性もあり，ステロイド点眼薬は投与しなかった。1週間後には角結膜所見は改善し，その後は経過良好であったが，アレルギー炎症の再燃をおさえるため点眼は継続した。

2011年1月，右眼充血を主訴に再診したところ，瞳孔縁から耳側にかけて地図状角膜炎を認め，周辺部には樹枝状角膜炎も併発していた(Fig. 3)。角膜ヘルペスを疑い，0.1%タクロリムス点眼とプレドニゾロン眼軟膏を中止し，病巣擦過のうえ，アシクロビル眼軟膏1日5回とレボフロキサシン点眼1日3回に変更した。その後病変部の角膜擦過物から，単純ヘルペスウイルス1型が分離同定され確定診断した。

2週間後，角膜ヘルペスの上皮性病変は消失したため(Fig. 4)，アシクロビル眼軟膏を中止し，0.1%タクロリムス点眼と抗アレルギー薬点眼を再開し，現在まで角膜ヘルペスの再発はみられていない。その後の問診の結果，約20年前に角膜ヘルペスの既往があることがわかった。

考 察

アトピー性角結膜炎に対し，免疫抑制点眼薬使用中に角膜ヘルペスを発症した2例を経験した。いずれの症例も細隙灯顕微鏡所見で，上皮型角膜ヘルペスに特徴とされる典型的な樹枝状角膜炎の所見を呈していた。また，病巣部のウイルス学的検査により，単純ヘルペスウイルス1型が証明されたことから，角膜ヘルペスとして早期に確定診断がつき，的確な治療薬の選択を行うことができた。

症例1では，アトピー性角結膜炎に対して0.1%シクロスポリン点眼薬とステロイド点眼薬を使用中に眼瞼ヘルペスが発症し，角膜ヘルペスの再発が認

められたのはその1ヵ月後であった。

2006年から2年間に本邦で行われた0.1%シクロスポリン点眼薬使用例全例の調査⁹⁾によれば、2,647

例中38例(1.44%)に眼感染症を発症し、そのうち角膜ヘルペスの発症は8例(0.3%)と報告されている。また、免疫抑制点眼薬が治療薬として認可され

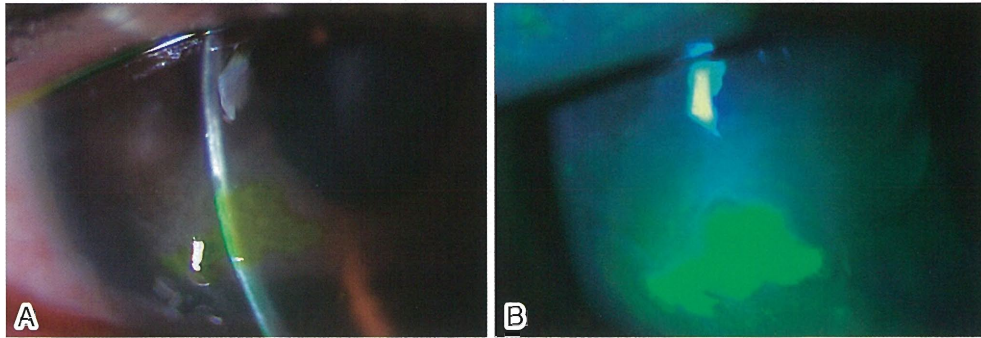


Fig. 1

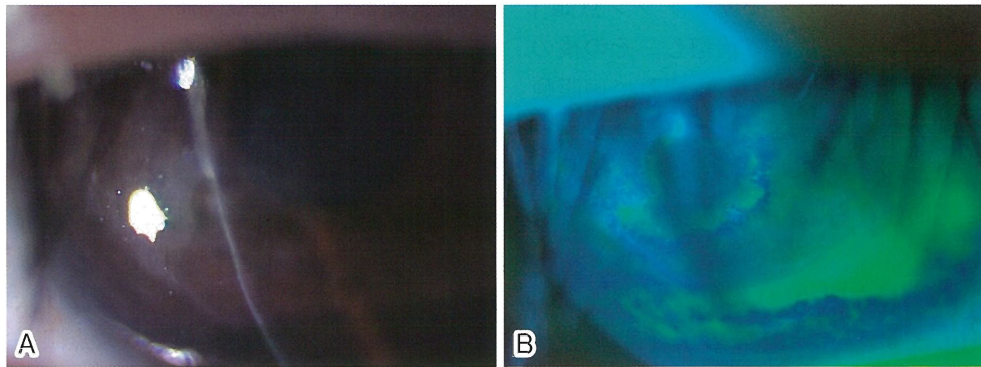


Fig. 2

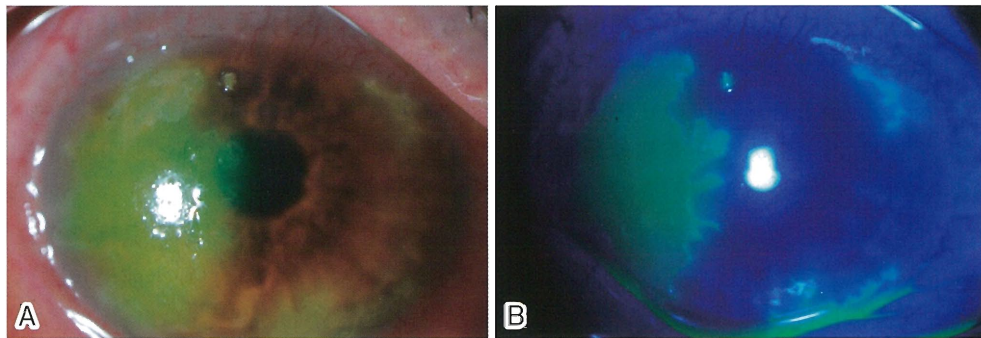


Fig. 3

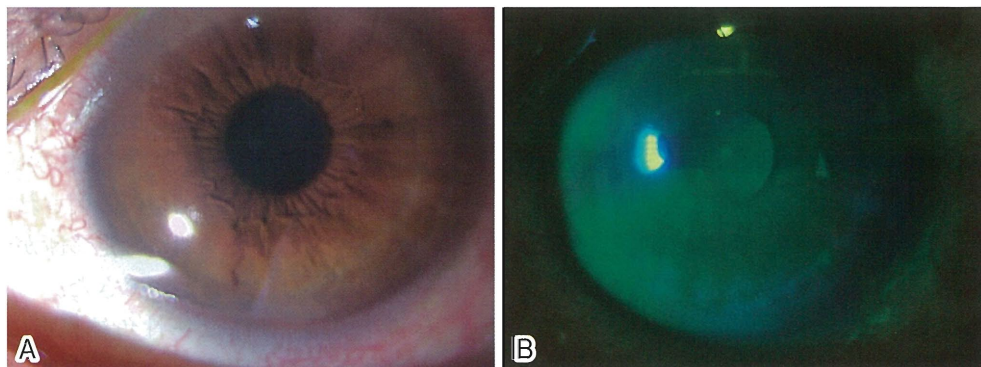


Fig. 4

る以前は、難治性アレルギー性結膜疾患に対し、0.05% シクロスポリン水溶性点眼薬など自家調剤のシクロスポリンが用いられていたが、感染症を含む重篤な合併症の報告はみられていない⁷⁾。米国では、0.05% シクロスポリン点眼薬 (Restasis[®]) はドライアイに対して用いられているが、877 例を対象とした臨床試験においても副作用として重篤な眼感染症の合併の報告はみられていない⁸⁾⁹⁾。これらの報告より、シクロスポリン点眼薬単独での眼感染症の副作用は多くはないと考えられる。

一方、アトピー性皮膚炎患者では、カボジ水痘様発疹症を発症するなど、単純ヘルペス感染症の重症化を伴いやすいことが報告されている¹⁰⁾。アトピー性皮膚炎患者では、眼瞼ヘルペスと同時に上皮型角膜ヘルペスを発症し、眼瞼ヘルペスの重症化に伴い樹枝状角膜炎の合併率が高くなる傾向がある^{11)~13)}。0.1% シクロスポリン点眼薬の全例調査⁶⁾においても、副作用としての眼感染症発現の要因として、アトピー性皮膚炎合併例が、合併していない症例の約2倍のリスクがあると報告されている。また、角膜ヘルペスの上皮性病変は、ステロイド点眼薬の使用により悪化することは以前からよく知られている⁵⁾が、症例1は、角膜ヘルペス発症時にステロイド点眼薬も併用していた。

したがって症例1においては、シクロスポリン点眼薬の使用のみが角膜ヘルペス発症の直接の誘因とは考えにくく、アトピー性皮膚炎に合併した眼瞼へ

ルペスや、ステロイド点眼薬の併用も樹枝状角膜炎の一因となった可能性が考えられる。

症例2は、ステロイドレスポンダーである可能性があったため、ステロイド点眼薬は併用せずに、0.1% タクロリムス点眼薬を使用中に地図状角膜炎と角膜周辺部の樹枝状角膜炎を発症した。したがって、症例2の角膜ヘルペスの発症には、ステロイド点眼薬は関与していない。症例1と異なり角膜ヘルペス発症時に明らかな眼瞼ヘルペスの合併は認められなかったが、角膜ヘルペスの既往がある症例であった。

0.1% タクロリムス点眼薬の使用調査では、56例と対象症例が少ないため、副作用の発症頻度をシクロスポリン点眼薬と比較することは難しいが、1例(1.2%)に角膜ヘルペスの発症が報告されている¹⁴⁾。免疫抑制点眼薬使用中に、ウイルス感染症に対する感染防御機構が低下する機序として、宿主の感染防御機構、なかでもT細胞に対する抑制作用が起こるため、細胞性免疫が抑制されると考えられている。タクロリムスは、T細胞からのサイトカインによる抑制効果がシクロスポリンに比べて強いと言われていたことから、効果がある反面副作用の危険性も高くなる可能性はある。また症例2で認められた角膜周辺部の上皮性病変や広範囲な潰瘍は、アトピー性皮膚炎患者の眼瞼ヘルペスに合併する病変や、免疫抑制状態の患者に発症した角膜ヘルペスの特徴的な病型として報告されている¹⁵⁾ことから、症例2においては眼局所の防御機構の低下が関与した可能性も否定できない。したがって、0.1% タクロリムス点眼薬使用中にはステロイド点眼薬と同様に、単剤で角膜局所での感染症の発現の可能性があり、角膜ヘルペスの再発には充分注意を払う必要があると考えられた。

今回の2症例とも、上皮性病変出現時に角膜ヘルペスを疑い、積極的に病因診断を行うと同時に免疫抑制点眼およびステロイド点眼を中止した。直ちに角膜ヘルペスに対する治療に切り替えたことで、14日間という通常の角膜ヘルペスと同様の期間で治癒させることができた。免疫抑制点眼薬使用中には定期的な経過観察を行い、角膜ヘルペスの早期発見に努め、角膜ヘルペス発症時には積極的な病因診断をしたうえで早期に治療を開始するよう心がけることが重要である。

また、免疫抑制点眼薬は、長期に使用することで重症アレルギー性結膜疾患の再燃を抑えられる。し

Fig. 1 Slit lamp photograph of the right eye in case 1
A: Dendritic keratitis is observed.

B: Fluorescein staining of the dendritic corneal lesion.

Fig. 2 Slit-lamp photograph in case 1 after 2 weeks of treatment with acyclovir eye ointment

A: The dendritic lesion subsided.

B: Fluorescein staining shows improvement of the lesion.

Fig. 3 Slit lamp photograph of the right eye in case 2
A: Geographic keratitis is observed in the temporal peripheral cornea and dendritic keratitis is observed in the nasal peripheral cornea.

B: Fluorescein staining shows the geographic and dendritic keratitis.

Fig. 4 Slit-lamp photograph in case 2 after 2 weeks of treatment

A: The herpetic keratitis has healed.

B: Fluorescein staining shows improvement of the lesion.

かし、2症例とも免疫抑制点眼薬の使用開始後それぞれ9ヵ月と12ヵ月に樹枝状角膜炎が発症しており、長期にわたり感染症の発症に注意を払うことが大切である。

結 論

免疫抑制点眼薬使用中に角膜ヘルペスを発症した2症例を経験した。免疫抑制点眼薬を用いる場合、アトピー性皮膚炎の有無、角膜ヘルペスの既往、眼瞼ヘルペスの合併に注意した問診および経過観察が必要であり、角膜ヘルペスが再発した場合には早期発見・早期治療が重要である。

文 献

- 1) 海老原伸行：抗アレルギー薬点眼の現在. あたらしい眼科 27：1371-1376, 2010
- 2) 高村悦子：眼感染アレルギーセミナー 感染症と生体防御 春季カタルに対する新しい治療戦略. あたらしい眼科 25：1391-1392, 2008
- 3) 高村悦子, 内尾栄一, 海老原伸行ほか：アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン (第2版). 日眼会誌 114：829-870, 2010
- 4) 庄司 純：日常臨床での点眼薬の特徴とコツ2 抗アレルギー薬 (免疫抑制薬を中心に). 眼科 51：133-142, 2009
- 5) 内田幸男：角膜ヘルペスの治療法. あたらしい眼科 10：899-905, 1993
- 6) 高村悦子, 内尾英一, 海老原伸行ほか：春季カタルに対するシクロスポリン点眼液 0.1% の全例調査. 日眼会誌 115：508-515, 2011
- 7) 原 祐子, 岡本茂樹, 大橋裕一：難治性アレルギー性結膜疾患に対する 0.05% シクロスポリン水溶性点眼薬の併用効果. あたらしい眼科 17：1009-1012, 2000
- 8) Stevenson D, Tauber J, Reis BL: Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. Ophthalmology 107: 967-974, 2000
- 9) Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK et al: Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. Ophthalmology 107: 631-639, 2000
- 10) 高村悦子, 高野博子, 根来和美ほか：アトピー性皮膚炎に伴う疱疹性湿疹発症時の角膜ヘルペス. 眼臨医報 86：1010-1013, 1992
- 11) 高村悦子, 高野博子, 中川ひとみほか：両眼性角膜ヘルペスの臨床像. 臨眼 43：200-201, 1989
- 12) 高村悦子, 野村圭子, 中川 尚ほか：アトピー性皮膚炎患者の角結膜病変. 日眼紀 48：1382-1386, 1997
- 13) 井上幸次：角膜ヘルペスが難治になるとき. 日眼紀 54：769-774, 2003
- 14) Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H et al: A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. J Ocul Pharmacol Ther 26: 165-174, 2010
- 15) 高野博子, 高村悦子, 内田幸男：腎移植後の拒絶反応時に見られた結膜ヘルペスの1例. あたらしい眼科 6：126-128, 1989