

—日本における競走馬医療の現状 (Ⅲ)—

競走馬の潰瘍性角膜炎について

黒田泰輔[†] (特)日本中央競馬会競走馬総合研究所臨床医学研究室主査)

1 はじめに

競走馬の診療で日常的に遭遇する眼疾患には精密検査や特別な治療を実施しなくても比較的短期間で治癒する症例が多い。しかし、重篤な場合は視力障害の原因となり、長期間の休養と治療を必要とすることから、決して軽視できない疾患である。日本中央競馬会 (JRA) を含めた国内の競馬主催団体は失明馬の出走を制限しており、眼疾患を治療し視力を維持することは、競走馬の価値を守るため、馬診療に従事する獣医師の重要な使命と考える。

2016年にJRA施設内で発症した競走馬の眼疾患511症例の内訳を図1に示した。眼疾患のうち97.5%は結膜炎や角膜炎といった外眼部疾患であり、水晶体やブドウ膜などに異常をきたす内眼部疾患は少数であった。これは競走や調教中に前方を走る馬が跳ね上げた砂粒などの異物により角結膜に外傷を負うためと考えられている。本稿では外眼部疾患の中でも競走馬に多発し、重篤化により失明に至る症例を認める潰瘍性角膜炎について紹介する。

2 馬角膜の構造

馬の角膜の組織断面図を図2に示した。成馬の角膜縦径は23~26.5mm、横径は29.7~34.0mmと横長で、厚みは中心部で平均0.89mmと報告されている [1, 2]。角膜は8~12層の細胞層からなる角膜上皮、膠原繊維で構成されている実質とデスメ膜、単層の細胞層からなる角膜内皮の4層構造である (涙液層を含むと5層)。

3 潰瘍性角膜炎の発症機序と重篤化

角膜炎は角膜が変性し、炎症反応があることと定義されるが、競走馬では角膜上皮や実質の欠損を伴う潰瘍性角膜炎が多発する。潰瘍性角膜炎の発症機序は、涙液や眼瞼の異常による角膜保護機能の喪失に起因する場合と、外傷や感染による過度の角膜上皮や実質欠損に起因する場合の2つに分類されている [3]。馬では前者が原

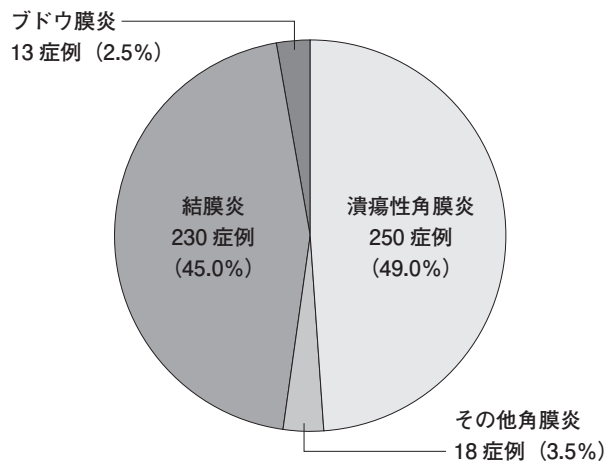


図1 2016年JRA施設内眼疾患内訳

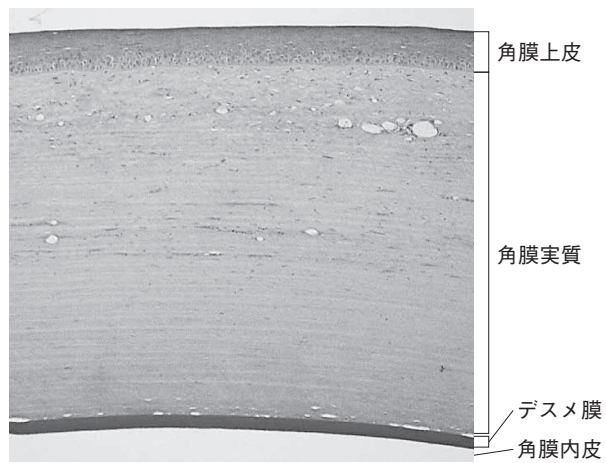


図2 馬角膜の組織断面図

因となる症例は少なく、外傷が原因となる症例が非常に多い。特に競走馬では前述のとおり砂粒などの異物が角膜に損傷を与えるため、競走後に図3のような点状の角膜上皮欠損を多く認める。JRAの診療所が治療した潰瘍性角膜炎の64.3%は競走後に発症しており、JRA競走に出走した馬の潰瘍性角膜炎の発症率は0.3%と報告されている [4]。

角膜上皮欠損は容易に発生するが、角膜上皮細胞は頻

[†] 連絡責任者: 黒田泰輔 (特)日本中央競馬会競走馬総合研究所臨床医学研究室)
〒329-0412 下野市柴1400-4 ☎0285-39-7429 (内2304) FAX 0285-40-1064
E-mail: Taisuke-Kuroda@jra.go.jp

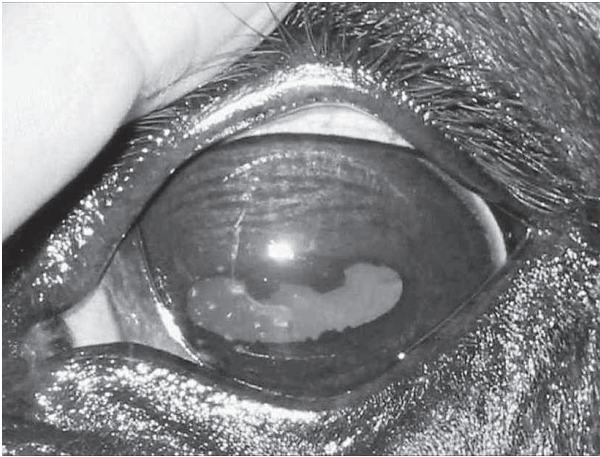


図3 出走直後にみられる点状の角膜上皮欠損像（フルオレセイン染色）

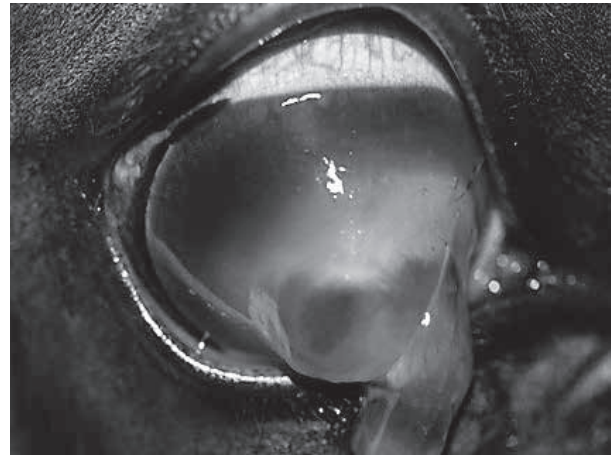


図4 第4病日 角膜穿孔症例

繁にターンオーバーしており、感染などの増悪因子のない軽度の角膜上皮欠損であれば数日で治癒する [5]。実際に、2016年にJRA施設内で発症した潰瘍性角膜炎250症例のうち約85%が1週間以内に治癒している。しかし、細菌や真菌による感染症例では非常に長期間の治療を要し、その治癒にはおおむね40日間を要する [4, 6]。健康な馬の角膜や結膜にはさまざまな細菌と真菌が常在しているが [7]、涙液層及び角膜上皮は病原体の侵入を防ぐバリアーとして機能している。しかし、潰瘍性角膜炎ではこれらが欠損するため、感染のリスクが増加する。

馬の潰瘍性角膜炎からは、非常に多種の細菌及び真菌が分離される。細菌では緑膿菌をはじめとする *Pseudomonas* 属、レンサ球菌属、ブドウ球菌属の感染が数多く報告されている [8, 9]。この傾向はJRAの症例も同様であり、分離された44菌種のうち約7割が上記3属であった (表1) [4]。真菌の分離率は地域性があり、米国フロリダなどの高温多湿地域で多い [5]。真菌では *Aspergillus* 属や *Fusarium* 属が多く分離されており [6, 10]、細菌との混合感染の報告もある [6, 11]。

馬の潰瘍性角膜炎の重篤化には、MMP (matrix metalloproteinase) やセリンプロテアーゼなどのタンパク質分解酵素が関係する [12]。しかし、MMPは正常な組織中にも発現し、角膜組織のターンオーバーに重要な生理学的役割を果たしている。また、涙液層にはタンパク質分解酵素を抑制する因子 (TIMP: tissue inhibitor of MMP) が存在し、正常組織の過度の分解を抑制している [13]。このバランスが崩れ、タンパク質分解酵素が優位になった場合、「溶解」と呼ばれる実質コラーゲンの病的な分解が始まる。この病的な過程は犬や猫を含めた多くの種に発生するが、最も顕著な進行を認める動物は馬である [14]。そのため、馬では発症から数日でデスメ膜瘤や角膜穿孔に至る症例も認める (図

表1 JRA潰瘍性角膜炎分離細菌一覧 (1997～2008年)

Organism	No. of isolates
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1
<i>Arthrimum</i> sp.	1
<i>Bacillus</i> sp.	1
<i>Corynebacterium</i> sp.	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Moraxella</i> sp.	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
<i>Pseudomonas putida</i>	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1
<i>Staphylococcus</i> sp.	2
<i>Staphylococcus xylosum</i>	3
<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	5
<i>Streptococcus</i> sp.	1
α -haemolytic <i>Streptococci</i>	2
Gram-positive cocci	2
Gram-positive rods	1
Gram-negative rods	1
Obligate aerobic gram-negative rods	1

4)。

微生物、炎症細胞、角膜上皮細胞、活性化した線維芽細胞はタンパク質分解酵素を産生する [15]。タンパク質分解酵素は、炎症細胞や角膜上皮細胞が産生する内因性と、微生物が産生する外因性に分類される。緑膿菌はMMPを産生し [16]、*Aspergillus* 属などの真菌はセリンプロテアーゼを産生する [17]。細菌や真菌が産生した酵素は、直接的または内因性タンパク質分解酵素の活性化という間接的な経路で角膜に影響を与える。

4 症 状

潰瘍性角膜炎を発症した馬は不快感を示し、羞明、眼

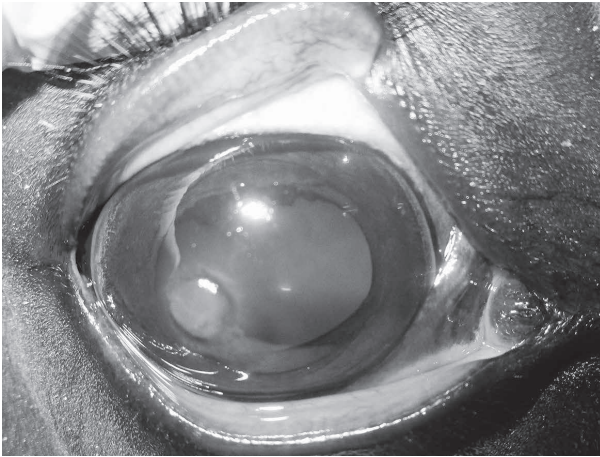


図5 真菌性角膜炎に認められる轍状の「溝」

眼腫脹，流涙，結膜の充血腫脹などが認められる。非感染性の潰瘍性角膜炎の場合は，黄色の混濁としてみられる細胞浸潤や血管新生はほとんど認められず，縮瞳や眼房蓄膿などのブドウ膜炎の症状もない，もしくは軽度である。

潰瘍性角膜炎に細菌感染が生じた細菌性角膜炎では，外貌上の症状は非感染性と同様に，眼眼腫脹，流涙，結膜の充血腫脹，眼脂などが認められるが，その程度が重症化している場合が多い。角膜の所見としては，細胞浸潤，実質における浮腫，角膜軟化，角膜溶解があり，縮瞳や眼房蓄膿などの重篤なブドウ膜炎の症状を多くの症例で認める [5]。分離菌と病態や症状との相関に関する研究は少ないが，*Streptococcus zooepidemicus* などのβ溶血性レンサ球菌による症例で重篤な角膜溶解を認めたことが報告されている [18]。また，緑膿菌などの *Pseudomonas* 属菌では角膜溶解の進行がきわめて速いことが示唆されている [11, 19]。

真菌性角膜炎（角膜真菌症）の臨床症状はいくつかあり，微小糜爛などの表在性，細菌性角膜炎と同様な実質の溶解を伴うもの，実質膿瘍，cake-frosting 様（白色で境界明瞭な隆起を持つ），円形轍状の「溝」の形成などがある（図5） [5, 6, 20]。溶解性の角膜炎は細菌性と同様に，細胞浸潤，角膜の浮腫，軟化，溶解，重篤なブドウ膜炎を認める [20]。

各潰瘍性角膜炎の特徴的な症状を説明したが，実際の症例における症状は多様で，非感染性，細菌性，真菌性角膜炎を症状のみで診断することは困難である。また，全身性の感染症では，体温，白血球数，炎症マーカーといった感染症の病態を反映する客観的指標があるが，潰瘍性角膜炎ではそのような指標は少ない。そのため，疾患の重症度，良化や悪化の傾向を把握するには角膜潰瘍部の微細な変化に加えて，外貌，眼眼，流涙，眼房など眼全体に対する注意深い観察が必要である。

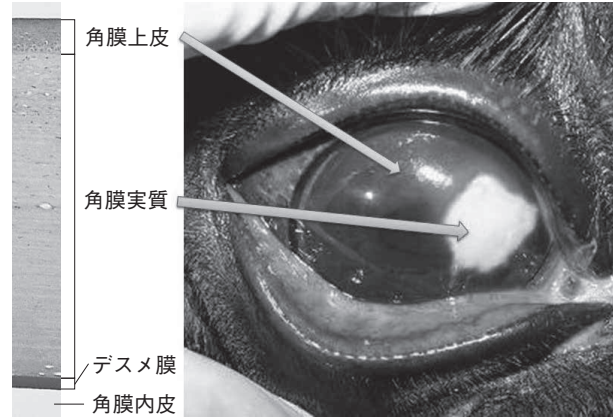


図6 潰瘍性角膜炎（フルオレセイン染色）

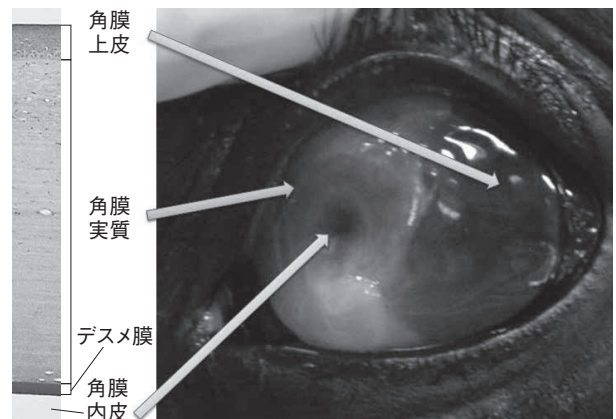


図7 デスメ膜瘤（フルオレセイン染色）

5 診 断

潰瘍性角膜炎を疑う症例に対しては角膜上皮や実質の欠損を診断するために，フルオレセイン染色試験を行う。親水性のフルオレセイン染色液は疎水性の角膜上皮とは結合せず，親水性の実質と結合するため，角膜上皮欠損時に図6のような染色像を認める。また，デスメ膜は疎水性であるために，デスメ膜瘤ではデスメ膜が染色されず実質のみ染色され，リング状の染色像となる（図7） [5]。このような深部潰瘍は角膜穿孔の危険性が高いため，外科手術を含めた適切な処置を早期に行う必要がある。

細菌性及び真菌性角膜炎の症状は多様であり，確定診断には微生物学的検査が必要である。その中でも細菌培養と薬剤感受性試験は，原因菌の同定と治療抗菌薬を選択するために有用な検査法である [5]。細菌培養の採取に際して，採材前の点眼麻酔薬の使用は，その後の培養検査に影響を及ぼす可能性があるため極力避け，必要に応じて鎮静や眼神経ブロックを実施する。滅菌綿棒もしくは滅菌メス刃の根元を用いて採材し，血液寒天培地上で好気及び嫌気培養を実施する。真菌性角膜炎を疑う症例では，クロラムフェニコールなどの抗菌薬を添加し

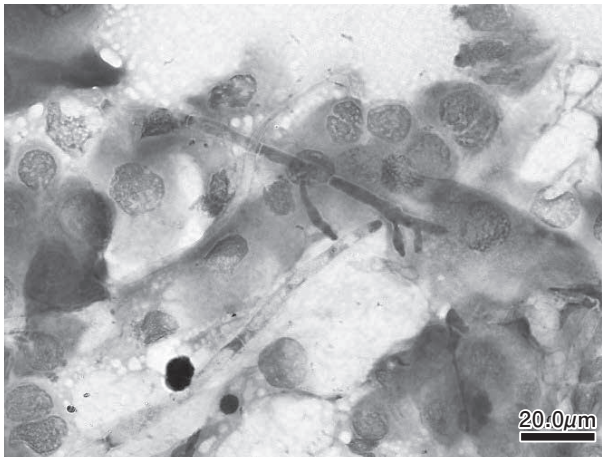


図8 *Aspergillus flavus* による真菌性角膜炎の細胞診（ギムザ染色）

たポテトデキストロース寒天培地もしくはサブロー寒天培地を用いる。

培養検査と薬物感受性試験は数日を要するため、急速に悪化する馬の潰瘍性角膜炎では、即時に病原菌を推定できる細胞診もあわせて行うことが望ましい [5]。細胞診のための採材は点眼麻酔下で実施され、滅菌メス刃の根元で組織を採材し、スライドガラスに塗布する。乾燥後にロマンフスキー型染色（Diff-Quik 染色など）及びグラム染色を行う。炎症細胞の浸潤、グラム陽性菌や陰性菌、真菌の菌糸や孢子（図8）を早期に診断することは効果的な治療法を選択する一助となる。特に、真菌培養は症例によっては1週間以上要することもあり、真菌性角膜炎に対する細胞診の有用性は高い。

6 治療法

(1) 抗菌薬点眼

非感染性角膜炎症例における抗菌薬点眼は、感染予防のために実施する。そのため、幅広い菌種に対応する広域スペクトルの抗菌薬点眼剤が選択されており、海外ではネオマイシン、ポリミキシンB、バシトラシンもしくはグラミシジンの3種混合薬の6～8時間ごとの点眼が推奨される [5]。しかし、上記点眼製剤は国内未発売のため、わが国ではグラム陽性菌や緑膿菌に感受性を示すエリスロマイシンとコリスチンの合剤（眼軟膏）、もしくは広域スペクトルのフルオロキノロン系抗菌薬、0.3%オフロキサシンや0.3%ロメフロキサシンが使用されている。

細菌性角膜炎では、病態改善のために積極的な抗菌薬点眼治療が求められる。原因菌は症例によって異なり、同じ細菌種であっても株によって抗菌薬の感受性は異なるため、抗菌薬の選択には各症例における培養検査と薬物感受性試験が必要である。しかし、馬の潰瘍性角膜炎は進行が速いため、薬物感受性試験の結果を待っている

表2 JRA 潰瘍性角膜炎分離菌薬剤感受性率（1997～2008年）

	ゲンタマイシン	トブラマイシン	セファロチン	テトラサイクリン	エリスロマイシン	クロラムフェニコール	コリスチン	オフロキサシン
すべての分離菌								
感受性率	87.1	88.2	51.6	53.8	53.3	66.7	51.7	94.4
緑膿菌								
感受性率	100	100	0	42.9	10.0	11.1	88.9	100
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>								
感受性率	80.0	0	83.3	60.0	100	100	0	100

間に重篤化する症例も見受けられる。そのため、各自の診療施設でこれまでに治療した症例における原因菌の分布と、その薬剤感受性（アンチバイオグラム）を把握し、細胞診や症状などを基に感染菌を推定して、確定診断前に悪化させない治療が必要である [5]。

JRAの主要な分離菌である緑膿菌と *Streptococcus zooepidemicus* 及び上記2菌種を含めたすべての分離菌に対する薬剤感受性率（CLSI基準）を表2に示した [4]。緑膿菌は分離した全株がアミノグリコシド系抗菌薬とフルオロキノロン系抗菌薬に感受性を示した。海外の報告にある主要な分離菌も同様の傾向であり、この2系統の抗菌薬が用いられている [11, 19]。近年、米国ではアミノグリコシド系抗菌薬に耐性の緑膿菌が増加しているが [21]、上記のようにJRAの角膜分離菌はすべて感受性のため、引き続き0.3%トブラマイシンを使用している。また、フルオロキノロン系抗菌薬の緑膿菌に対する *in vitro* の効果比較を行ったところ、1.5%レボフロキサシンが高い抗菌効果を有することが示されている [22]。

Streptococcus zooepidemicus はフルオロキノロン系抗菌薬及びクロラムフェニコールに感受性を示し、それらが推奨されている [5, 8]。また、第3世代フルオロキノロンである0.5%モキシフロキサシンは、オフロキサシンやロメフロキサシンと比較して、馬から分離した *Streptococcus zooepidemicus* 及びブドウ球菌に高い抗菌効果を有し、馬角膜への浸透性が高いことから臨床応用が進んでいる [22, 23]。

近年、JRAではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）などの多剤耐性菌による角膜炎が発生している [24]。MRSA以外にも、メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌や多剤耐性を示す *Acinetobacter baumannii* も認めている。Wadaら [4] は1997～2008年のJRAにおけるすべての分離菌に対する薬剤感受性率をオフロキサシンで94.4%、トブラマイシンで88.2%と示したが、2009～2015年にはそれぞれ51.9%

と48.1%まで低下した。これらの多剤耐性菌は、市販の点眼抗菌薬の多くに耐性を示し、症例も重篤なものが多いため、治療法についてはさらなる検討が必要である。

細菌性角膜炎は、2～6時間ごとに抗菌薬を点眼することが推奨されているが、急速な溶解を認める症例やデスメ膜瘤では1～2時間ごとの頻回点眼が必要とされる[5, 25]。頻回点眼は馬への負担と角膜に対する影響が大きいため、経眼瞼カテーテルを留置して点眼することが推奨されている[5]。

馬の細菌性角膜炎の抗菌薬に関する研究は培地上の効果など *in vitro* の報告が多く、臨床症例における抗菌薬の有効性に関する報告は少ない現状にある。そのため、原因菌に最適な抗菌薬と、原因菌抑制に必要な投与方法(点眼回数)は明確には示されておらず、その選択は獣医師の経験に委ねられている部分も多い。国内分離菌の薬剤感受性や臨床症例における有効性を検討し、競走馬群に適した抗菌薬投与方法の確立が求められている。

(2) 抗真菌薬点眼

おもに点眼として使用される抗真菌薬はポリエン系とアゾール系の抗真菌薬である。ポリエン系抗真菌薬5%ナタマイシン(ピマリシン)は、点眼薬として販売されている唯一の抗真菌薬である。ナタマイシンは糸状菌や酵母菌に対し広いスペクトルを持ち、馬から分離された *Aspergillus* 属及び *Fusarium* 属菌に対しておおむね感受性であった[26]。

アゾール系抗真菌薬は角膜浸透性が高いため、角膜深部の真菌感染に有効性が高い[27, 28]。なかでも1%ボリコナゾール(注射用製剤を調剤)は、他のアゾール系抗真菌薬やナタマイシンと比較して、馬の分離菌に対して最もスペクトルが広く、馬の真菌性角膜炎に適している[29]。しかし、JRAにおいてボリコナゾール耐性の *Mortierella wolfii* が分離され、1%ミコナゾール点眼が有効であった症例が報告されている[6]。また、10mg/kgのフルコナゾールや3～4mg/kgボリコナゾールの経口投与は眼房水や涙液に高い移行性を持つことから真菌性角膜炎に使用される[28, 30, 31]。

重篤な症例では抗真菌薬を2～4時間ごとに点眼することが推奨されるが[28]、高頻度の治療を開始すると、菌糸の大量死に起因する炎症反応によって臨床症状が悪化する可能性があり、注意が必要である[5]。

(3) タンパク質分解酵素阻害剤

角膜実質における潰瘍の進行を抑制するために、潰瘍性角膜炎ではタンパク質分解酵素阻害剤の使用が推奨される[5, 32]。タンパク質分解酵素阻害剤にはEDTA、テトラサイクリン系抗菌薬、N-アセチルシステイン、

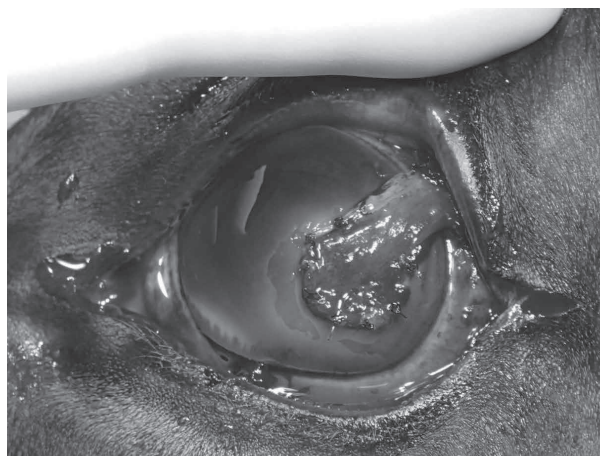


図9 角膜有茎皮弁術

自家血清などがある[32, 33]。その抑制効果は、0.2% EDTAで99.4%、0.1%ドキシサイクリンで96.3%、10% N-アセチルシステインで98.8%、馬血清で90%と報告されている。われわれは自家血清を中心に使用し、重篤な症例に対してはEDTAを使用または併用している。タンパク質分解酵素阻害剤は、重篤な症例で1～2時間ごと、軽度もしくは病態改善後の症例で4～6時間ごとの点眼が望ましい[32]。

(4) 疼痛管理

眼痛を抑制するために、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)フルニキシメグルミン1.1mg/kgの12時間ごとの経口もしくは静脈内投与が推奨される[5]。また、ブドウ膜炎を発症している馬に対しては、虹彩の後癒着と2次的な緑内障発生を防ぐために散瞳薬アトロピンの点眼を行う。重篤な角膜炎ではブドウ膜炎も重篤である場合が多く、6時間ごとの点眼が必要な症例もある。しかし、アトロピン点眼によって馬の消化管運動性が低下し、痙攣症状を示したとする報告もあり、頻回に使用する場合は注意が必要である[34]。

(5) 外科手術

潰瘍性角膜炎における外科手術は、潰瘍部を物理的に支持することにより穿孔と眼房水の漏出を防ぎ、眼球の球体と視力を維持するために行う。細菌性、真菌性角膜炎では、実質の半分以上の喪失(真菌性は1/3以上の喪失)、適切な治療に反応しない症例、デスメ膜瘤、角膜穿孔症例に対して外科手術を検討するべきである[5]。適応される術式は、結膜皮弁術、羊膜移植術、角膜移植術(全層、層状)などがある。JRAではおもに結膜有茎皮弁術を実施し、近年は羊膜移植術にも取り組んでいる。結膜有茎皮弁術は眼球結膜の一部を剝離し、角膜損傷部と縫合することにより、組織の癒合と血液の供給を促し、角膜穿孔を防ぐ手術法である(図9)。われ

われは2013～2016年に3頭の馬に結膜有莖皮弁術を実施し、全症例で視力を維持することに成功した。結膜有莖皮弁術は術後4～6週に皮弁の根元を切除し皮弁を縮小させるが、角膜に瘢痕が残存し視覚に影響を与えてしまうという問題点がある。一方、羊膜は移植による拒絶反応が少なく、また透明に近い素材であるため視覚への影響が軽度であることから、羊膜移植術は潰瘍部の大きい症例に使用されている [35]。

7 おわりに

経験の少ない若い獣医師にとって、重篤な潰瘍性角膜炎の診断と治療は容易ではない。著者自身も、悪化する症例に対応できず、重篤化させてしまった経験がある。体温や血液検査などの客観的指標が少ない潰瘍性角膜炎では、潰瘍の数mm単位の変化と、眼瞼、結膜、眼房に現れる症状を獣医師が主観的に評価し、それをもとに治療を選択しなければならない。そのため、治療の有効性を客観的に評価することが難しく、過去の診療記録から次の症例へ有効な情報を提供することも難しい。よって、この現状を改善するには、各種症状のスコア化や角膜の画像診断を用いて客観的な病態の評価系を確立すること、また、評価系に基づき治療薬の有効性を比較検討し、効果の高い治療法を確立することだと考える。もちろん、長い年月を要するものであるが、今後の競走馬医療を担う若い獣医師のためにも、早急に取り組んでいきたい。

参考文献

- [1] Andrew SE, Ramsey DT, Hauptman JG, Brooks DE : Density of corneal endothelial cells and corneal thickness in eyes of euthanized horses, *Am J Vet Res*, 62, 479-482 (2001)
- [2] Ramsey DT, Hauptman JG, Petersen-Jones SM : Corneal thickness, intraocular pressure, and optical corneal diameter in Rocky Mountain Horses with cornea globosa or clinically normal corneas, *Am J Vet Res*, 60, 1317-1321 (1999)
- [3] Maggs DJ, Miller PE, Ofri R : Cornea and Sclera, in *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, Maggs DJ ed, 175-202, SAUNDERS, St.Louis (2008)
- [4] Wada S, Hobo S, Niwa H : Ulcerative keratitis in thoroughbred racehorses in Japan from 1997 to 2008, *Vet Ophthalmol*, 13, 99-105 (2010)
- [5] Gilger B : Diseases and surgery of the cornea, in *Equine Ophthalmology 2nd edition*, Clode AB ed, 181-266, SAUNDERS, St.Louis (2010)
- [6] Wada S, Hobo S, Ode H, Niwa H, Moriyama H : Equine keratomycosis in Japan, *Vet Ophthalmol*, 16, 1-9 (2013)
- [7] Moore CP, Heller N, Majors LJ, Whitley RD, Burgess EC, Weber J : Prevalence of ocular microorganisms in hospitalized and stabled horses, *Am J Vet Res*, 49, 773-777 (1988)
- [8] Keller RL and Hendrix DV : Bacterial isolates and antimicrobial susceptibilities in equine bacterial ulcerative keratitis (1993-2004), *Equine Vet J*, 37, 207-211 (2005)
- [9] McLaughlin SA, Brightman AH, Helper LC, Manning JP, Tomes JE : Pathogenic bacteria and fungi associated with extraocular disease in the horse, *J Am Vet Med Assoc*, 182, 241-242 (1983)
- [10] Andrew SE, Nguyen A, Jones GL, Brooks DE : Seasonal effects on the aerobic bacterial and fungal conjunctival flora of normal thoroughbred brood mares in Florida, *Vet Ophthalmol*, 6, 45-50 (2003)
- [11] Moore CP, Fales WH, Whittington P, Bauer L : Bacterial and fungal isolates from Equidae with ulcerative keratitis, *J Am Vet Med Assoc*, 182, 600-603 (1983)
- [12] Ollivier FJ, Brooks DE, Van Setten GB, Schultz GS, Gelatt KN, Stevens GR, Blalock TD, Andrew SE, Komaromy AM, Lassaline ME, Kallberg ME, Cutler TJ : Profiles of matrix metalloproteinase activity in equine tear fluid during corneal healing in 10 horses with ulcerative keratitis, *Vet Ophthalmol*, 7, 397-405 (2004)
- [13] Hibbetts K, Hines B, Williams D : An overview of proteinase inhibitors, *J Vet Intern Med*, 13, 302-308 (1999)
- [14] Ollivier FJ : Medical and surgical management of melting corneal ulcers exhibiting hyperproteinase activity in the horse, *Clin Tech Equine Pract*, 4, 50-71 (2005)
- [15] Twining SS : Regulation of proteolytic activity in tissues, *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 29, 315-383 (1994)
- [16] Wang L, Pan Q, Xue Q, Cui J, Qi C : Evaluation of matrix metalloproteinase concentrations in precorneal tear film from dogs with *Pseudomonas aeruginosa*-associated keratitis, *Am J Vet Res*, 69, 1341-1345 (2008)
- [17] Zhu WS, Wojdyla K, Donlon K, Thomas PA, Eberle HI : Extracellular proteases of *Aspergillus flavus*, Fungal keratitis, proteases, and pathogenesis, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 13, 491-497 (1990)
- [18] Brooks DE, Andrew SE, Biros DJ, Denis HM, Cutler TJ, Strubbe DT, Gelatt KN : Ulcerative keratitis caused by beta-hemolytic *Streptococcus equi* in 11 horses, *Vet Ophthalmol*, 3, 121-125 (2000)
- [19] Sweeney CR, Irby NL : Topical treatment of *Pseudomonas* sp.-infected corneal ulcers in horses: 70 cases (1977-1994), *J Am Vet Med Assoc*, 209, 954-957 (1996)
- [20] Gaarder JE, Rebhun WC, Ball MA, Patten V, Shin S, Erb H : Clinical appearances, healing patterns, risk factors, and outcomes of horses with fungal keratitis: 53 cases (1978-1996), *J Am Vet Med Assoc*, 213, 105-112 (1998)
- [21] Sauer P, Andrew SE, Lassaline M, Gelatt KN, Denis HM : Changes in antibiotic resistance in equine bacterial ulcerative keratitis (1991-2000): 65 horses, *Vet Ophthalmol*, 6, 309-313 (2003)

- [22] 木下優太, 丹羽秀和, 片山芳也 : 各種ニューキノロン系抗菌点眼薬の細菌性角膜炎に対する効果, *ウマの科学*, 53, 104-105 (2016)
- [23] Clode AB, Davis JL, Salmon J, LaFevers H, Gilger BC : Aqueous humor and plasma concentrations of ciprofloxacin and moxifloxacin following topical ocular administration in ophthalmologically normal horses, *Am J Vet Res*, 71, 564-569 (2010)
- [24] Kuroda T, Kinoshita Y, Mizobe F, Ueno T, Kuwano A, Hatazoe T, Hobo S : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ulcerative keratitis in a thoroughbred racehorse, *J Equine Sci*, 26 (2015)
- [25] Roberts SM : Equine Ulcerative Keratitis, in *Veterinary Clinics of North America Equine Practice*, Nasisse MP ed, 537-555, SAUNDERS, St.Louis (1992)
- [26] Ledbetter EC, Patten VH, Scarlett JM, Vermeylen FM : In vitro susceptibility patterns of fungi associated with keratomycosis in horses of the northeastern United States: 68 cases (1987-2006), *J Am Vet Med Assoc*, 231, 1086-1091 (2007)
- [27] Ball MA, Rebhun WC, Trepanier L, Gaarder J, Schwark WS : Corneal concentrations and preliminary toxicological evaluation of an itraconazole/dimethyl sulphoxide ophthalmic ointment, *J Vet Pharmacol Ther*, 20, 100-104 (1997)
- [28] Clode AB, Davis JL, Salmon J, Michau TM, Gilger BC : Evaluation of concentration of voriconazole in aqueous humor after topical and oral administration in horses, *Am J Vet Res*, 67, 296-301 (2006)
- [29] Pearce JW, Giuliano EA, Moore CP : In vitro susceptibility patterns of *Aspergillus* and *Fusarium* species isolated from equine ulcerative keratomycosis cases in the midwestern and southern United States with inclusion of the new antifungal agent voriconazole, *Vet Ophthalmol*, 12, 318-324 (2009)
- [30] Latimer FG, Colitz CM, Campbell NB, Papich MG : Pharmacokinetics of fluconazole following intravenous and oral administration and body fluid concentrations of fluconazole following repeated oral dosing in horses, *Am J Vet Res*, 62, 1606-1611 (2001)
- [31] 田村周久, 岡野 篤, 黒田泰輔, 永田俊一 : サラブレッド種におけるポリコナゾール経口投与後の涙液中薬物動態について, *ウマの科学*, 51, 17-21 (2014)
- [32] Ollivier FJ, Gilger BC, Barrie KP, Kallberg ME, Plummer CE, O'Reilly S, Gelatt KN, Brooks DE : Proteinases of the cornea and preocular tear film, *Vet Ophthalmol*, 10, 199-206 (2007)
- [33] Ollivier FJ, Brooks DE, Kallberg ME, Komaromy AM, Lassaline ME, Andrew SE, Gelatt KN, Stevens GR, Blalock TD, van Setten GB, Schultz GS : Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis, *Am J Vet Res*, 64, 1081-1087 (2003)
- [34] Williams MM, Spiess BM, Pascoe PJ, O'Grady M : Systemic effects of topical and subconjunctival ophthalmic atropine in the horse, *Vet Ophthalmol*, 3, 193-199 (2000)
- [35] Plummer CE, Ollivier F, Kallberg M, Brooks D, Barrie K, Utter M, Gelatt K : The use of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction: a review and series of 58 equine clinical cases (2002-2008), *Vet Ophthalmol*, 12 Suppl 1, 17-24 (2009)