

ハードコンタクトレンズ装用者における *Scedosporium* 属による感染性角膜炎の1例

山本 雅*^{1,2} 重安千花*¹ 久須見有美*¹ 藤井かな*¹ 千葉知宏*³ 長濱清隆*³
菅間 博*³ 山田昌和*¹

*¹ 杏林大学医学部眼科学教室 *² 亀田総合病院眼科 *³ 杏林大学医学部病理学教室

A Case of Keratomycosis Caused by *Scedosporium* species with Hard Contact Lens Wear

Masashi Yamamoto^{1,2}, Chika Shigeyasu¹, Yumi Kusumi¹, Kanna Fujii¹, Tomohiro Chiba³, Kiyotaka Nagahama³, Hiroshi Kamma³ and Masakazu Yamada¹

¹ Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine, ² Department of Ophthalmology, Kameda Medical Center, ³ Department of Pathology, Kyorin University School of Medicine

Scedosporium 属による真菌性角膜炎に対し、ポリコナゾールをはじめとする複数の抗真菌薬の併用により、良好な治療経過を得ることができたので報告する。症例は67歳、女性。右眼の角膜ヘルペスと診断されたが改善がみられず、3日後に杏林大学病院を紹介受診した。ハードコンタクトレンズ装用以外に外傷歴などはなかった。初診時、右眼の視力は指数弁で、角膜中央に不整な円形潰瘍を認め、毛様充血、角膜浮腫、endothelial plaqueと前房蓄膿がみられた。比較的急速で高度な炎症所見がみられ、角膜擦過物の培養から *Scedosporium* 属を認めたため、ポリコナゾール点眼、ピマリシン眼軟膏を処方し、ポリコナゾール内服および結膜下注射、ミカファンギン点眼も併用した。約2カ月で毛様充血および角膜浮腫はほぼ消失し、角膜浸潤は中央部に集簇した。表層に限局した病巣は混濁がシート状の塊として剝離され、病理組織学的にも *Scedosporium* が確認された。12カ月目の現在、感染の再燃はみられず、矯正視力は(0.5)である。

We report a case of keratomycosis caused by *Scedosporium* that was successfully treated by several antifungal drugs, including voriconazole. The patient, a 67-year-old female diagnosed with herpetic keratitis in her right eye, was referred to our hospital. She wore hard contact lenses and had no history of trauma. On initial examination, visual acuity was counting fingers. Slit-lamp examination revealed a corneal ulcer with feathery margin, ciliary injection, corneal edema with endothelial plaque, and hypopyon. Microscopic culture of corneal scraping revealed *Scedosporium* species. The patient was treated with topical voriconazole and natamycin ointment, with the assistance of oral and subconjunctival injection of voriconazole and topical micafungin. At 2 months later, the ciliary injection and corneal edema had regressed. Since the focus was localized in the superficial epithelia, corneal scraping was performed. Pathological detection revealed that the detached tissue contained *Scedosporium* species. No recurrence has been seen in 12 months, and visual acuity has improved to 20/40.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 36(3) : 389~393, 2019]

Key words : 角膜真菌症, *Scedosporium*, ハードコンタクトレンズ, ポリコナゾール, 角膜搔爬, keratomycosis, *Scedosporium*, hard contact lens, voriconazole, cornea scrape.

はじめに

真菌性角膜炎は抗真菌薬に治療抵抗を示すことが多く、難治性眼感染症の一つであり、その起原菌としてわが国では *Candida* 属, *Fusarium* 属, *Aspergillus* 属などが報告されて

いる^{1,2)}。 *Scedosporium* 属は真菌性角膜炎の起原菌としてはまれであるが、眼科領域では角膜炎³⁾のほかに、ステロイド点眼に誘発された可能性のある難治性の慢性結膜炎⁴⁾、翼状片術後のステロイド点眼治療中の強膜炎⁵⁾、急性骨髄性白血

〔別刷請求先〕 山本 雅 : 〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部眼科学教室

Reprint requests : Masashi Yamamoto, M.D., Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, JAPAN

病治療中の眼内炎⁶⁾などの報告があり、免疫の関与が考察されている。また、全身的には肺炎、髄膜炎、関節炎、副鼻腔炎の報告⁷⁾がある。*Scedosporium*属は土壌中や汚染水・腐敗した野菜など環境中から単離することのできる糸状真菌の一種であり、*Scedosporium*角膜炎は他の真菌性角膜炎と同様に異物や植物などによる外傷が契機となって発症することが多い^{8,9)}。*Scedosporium*属感染症は*S. apiospermum*, *S. prolificans*の2種によるものが医学的に重要であり¹⁰⁾、治療に難渋することが知られている。今回、コンタクトレンズ (CL) 装用者に生じた*Scedosporium*属による真菌性角膜炎を経験し、良好な治療経過を得ることができたので報告する。

I 症 例

患者：67歳，女性。

主訴：右眼の眼痛，視力低下。

既往歴：高血圧，糖尿病およびその他免疫能低下をきたす疾患はなし。全身のおよび局所的に長期の抗菌薬およびステロイドの使用なし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：自宅で家庭菜園を行うも，外傷歴なし。

現病歴：2017年5月，常用していたハードコンタクトレンズ (HCL) を装用したところ右眼痛を自覚したため近医を受診した。角膜中央に小型の樹枝状潰瘍を認めたことから，角膜ヘルペスの診断で0.5%モキシフロキサシン点眼，3%アシクロビル眼軟膏を処方されたが，第3病日，眼痛は増悪し視力低下も自覚したため前医を再診した。角膜中央の病巣の拡大がみられたため，同日杏林大学医学部付属病院眼科を紹介受診した。

初診時所見：矯正視力は右眼指数弁，左眼0.04 (0.8×

−8.00D⊙cyl 1.00D Ax110°)。眼圧は右眼20mmHg，左眼14mmHgであった。細隙灯顕微鏡検査で右眼の角膜中央に円形・辺縁不整の角膜潰瘍を認め，その周囲を取り囲むように免疫輪が生じていた (図1)。周囲の角膜は浮腫状で，毛様充血，endothelial plaque，前房蓄膿がみられた。また，前眼部光干渉断層計 (anterior segment optical coherence tomography : AS-OCT) では角膜内皮面に高輝度の沈着物を認められた (図2)。HCLを45年前から装用していたが，使用法などには問題はなかった。また，発症時に使用していたHCLは8カ月前に作製したものであり，HCL表面に明らかな傷や付着物は認められなかった。当日の角膜病巣擦過物の検鏡 (グラム染色) では菌体は検出できなかった。

経過：急速な進行がみられたため緑膿菌などの細菌感染の可能性を考慮し，0.5%アルベカシン点眼，0.5%セフメノキシム点眼を開始した。しかしながら病巣の悪化を認め，第7病日，擦過物より糸状菌が分離培養されたため真菌性角膜炎と診断した。1%ポリコナゾール点眼および1%ピマリシン眼軟膏を開始し，0.5%アルベカシン点眼は継続し，0.5%セフメノキシム点眼は中止した。再度角膜擦過を行ったところ，糸状真菌を認め，初診日と第7病日に行った角膜擦過物の微生物学的検査の結果はいずれも*Scedosporium*属であった。

第11病日，AS-OCT上は角膜浸潤と浮腫の改善を認めたが，*Scedosporium*角膜炎が難治性であることを考慮し，ポリコナゾール400mg/日内服を開始した。さらに第14病日，第18病日にそれぞれ1%ポリコナゾールを結膜下注射し，その後病巣の縮小傾向がみられた。しかし，第36病日に結膜充血および前房蓄膿の再増悪を認めたため，0.1%ミカファンギン点眼を追加したところ，2週間後 (第50病日) には結膜充血，前房蓄膿はほぼ消退した (図3)。

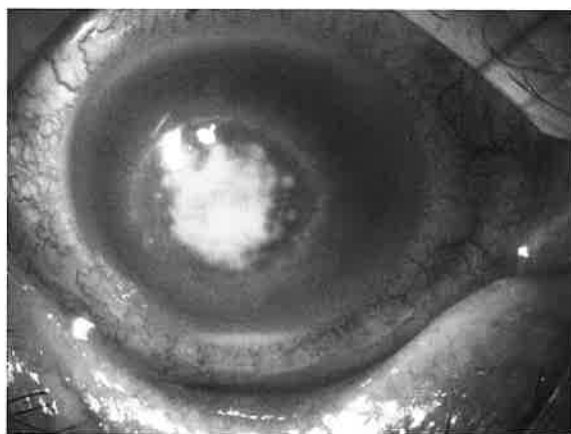


図1 初診時前眼部所見

角膜中央に辺縁不整な円形潰瘍を認め，その周囲に免疫輪が生じていた。周囲の角膜は浮腫状で毛様充血，endothelial plaque，前房蓄膿がみられた。

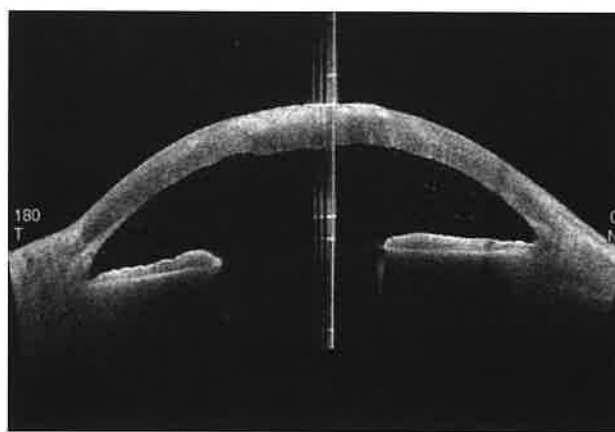


図2 初診時 AS-OCT 画像

角膜内皮面に高輝度の沈着物を認めた。

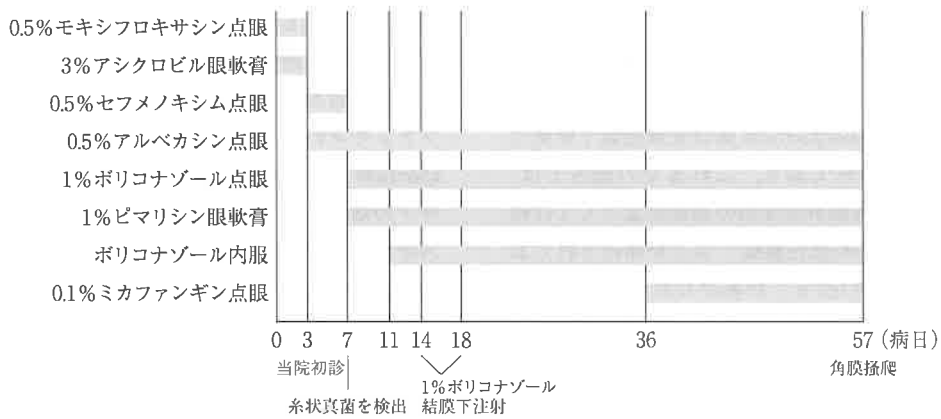


図3 治療経過

当院初診時からセフメノキシム点眼、アルベカシン点眼で加療を開始するも病巣の悪化があり、糸状真菌を検出したためポリコナゾール点眼、ピマリシン眼軟膏へ変更し、ポリコナゾール内服および結膜下注射も追加した。

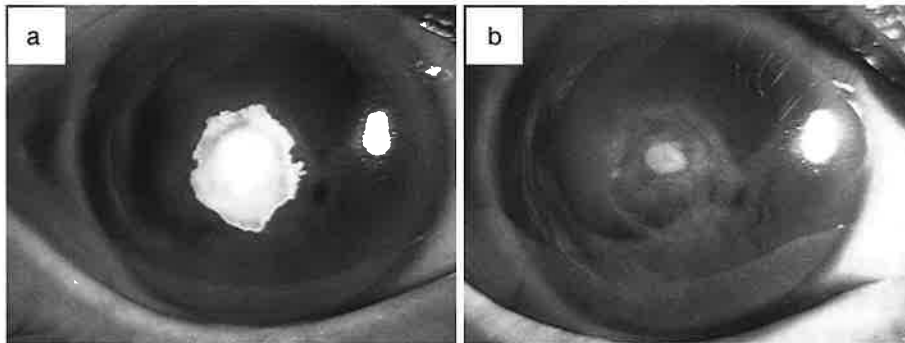


図4 角膜搔爬前(a)と後(b)の前眼部所見

鉗子で病変を把持したところ白色シート状の混濁が容易に除去できた。

抗真菌薬投与7週後(第57病日)、病巣は角膜中央の表層に限局し、薬剤沈着物が主体の角膜プラーク状の病巣とされたため角膜搔爬を試みたところ、シート状の白色塊が容易に剝離できた(図4)。搔爬した検体につき病理組織学的検査を施行したところ、壊死した角膜組織に多数の真菌塊が集簇、残存しているのが確認された。菌体はレモン型の分生子を有しており、その分枝は直角に近く、*Scedosporium* 属として矛盾しない所見であった(図5)。角膜の癒着化による扁平化は生じたものの、新たな感染兆候はみられず、抗真菌薬の点眼および内服は3カ月目で漸減後、中止した。発症から12カ月後の現在、感染の再燃はみられず、右眼視力は0.09(0.5×+5.00D⊖cyl-3.00D Ax135°)、右眼眼圧は10mmHgである。

II 考 按

Scedosporium 属は角膜炎の起因菌としてはまれである。米国南フロリダでの真菌性角膜炎の10年間にわたる報告では *Scedosporium* 属に起因した症例は125例中1例(0.8%)

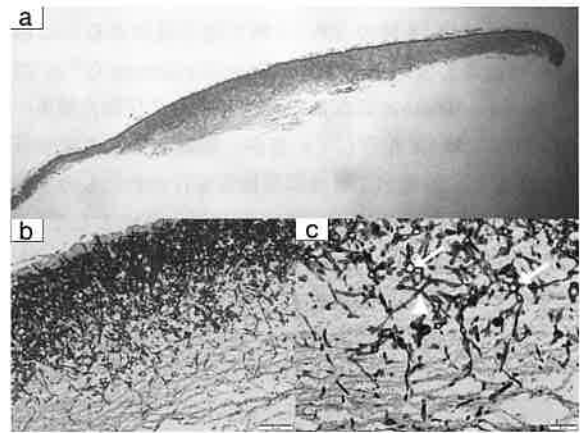


図5 角膜病理所見

a: Hematoxylin-eosin (HE) 染色×40(対物レンズ4×)、壊死した角膜プラーク表層に菌体を多数認める。b: Periodic acid Schiff (PAS) 染色×200(対物レンズ20×)、菌体は紫色に染色される。c: Grocott 染色×400(対物レンズ40×)、黒色に染色される菌体はレモン型の分生子を持ち(⇒)、分枝が直角に近い(▷)。組織学的に *Scedosporium* として矛盾しない。

のみであった³⁾。また、Chanderら¹¹⁾は北インドにおける角膜潰瘍730例のうち61例(8.4%)から真菌が検出され、そのうち1例(1.6%)が*Scedosporium*属によるものであったことを報告している。*Scedosporium*属は免疫能低下症例で多く発症することが知られており、これまでの報告では、*Scedosporium*属による角膜炎発症例の基礎疾患としては糖尿病⁸⁾や白血病¹²⁾、消化器の悪性腫瘍¹³⁾などが報告されており、その他、ステロイドの投与¹⁴⁾があげられる。発症の契機としては、異物や植物などの有機物による角膜外傷がもっとも多く⁸⁾、その他、小切開白内障手術⁹⁾、laser in situ keratomileusis 後^{8,15)}、CLの使用¹⁰⁾、翼状片手術時に併用したβ線照射による強膜壊死¹⁶⁾、ステロイドTenon嚢下注射¹⁷⁾、他臓器の感染巣からの播種¹⁸⁾などが報告されている。わが国では大串ら¹⁹⁾や高橋ら²⁰⁾によって報告されているが、いずれも外傷が契機となったものであった。本症例は基礎疾患や外傷の既往はなかったが、HCL着用者であった。今回CLおよびその保存液、保存ケースの培養検査を行っていないため感染経路に関しては明らかではないが、CLを介した感染である可能性が高いと考えている。

従来、*Scedosporium*属による真菌性角膜炎は治療に抵抗し、予後が不良であるとされてきた。Wuら⁸⁾は2002年に*S. apiospermum*感染の28症例の報告について検討を行っている。その結果、27例のうち眼球摘出に至ったものが6例(21%)、眼球内容除去術が行われたもの3例(11%)、眼球癆1例(4%)と眼球を温存できなかった症例が1/3以上、失明3例(11%)も含めるとおよそ半数が失明に至ったと報告している。一方、Ryngaら²¹⁾は2017年に*S. apiospermum*に起因した角膜炎22例の報告について検討を行っている。その結果18例のうち15例で視力温存あるいは回復が得られたとしている。また、Ramakrishnanら⁹⁾は2018年に*S. apiospermum*に起因した角膜炎および強角膜炎の自験例12例について報告しているが、眼球内容除去術が行われたもの2例、治療的全層角膜移植術が行われたもの1例を除く、9例で薬物治療によって治癒が得られたとしている。Wuらの報告とRyngaらやRamakrishnanらの報告で大きく異なっている点は、ポリコナゾールやフルコナゾールなどのトリアゾール系抗真菌薬の承認時期と使用の有無であると考えている。とくにWuらの報告ではポリコナゾールが1例も使用されていないのに対し、Ryngaらの報告では9例でポリコナゾールが使用されていた。また、Ramakrishnanらの報告では全例でポリコナゾールまたはフルコナゾールあるいはその両方が使用されていた。ポリコナゾールは2002年に米国食品医薬品局(FDA)で承認されたトリアゾール系抗真菌薬であり、わが国でも2005年に内服および静注用が承認されている。ポリコナゾール点眼液は自家調整が必要となるが、*Scedosporium*属についてはその他の糸状真菌に比

べ、比較的良好な感受性を示すことが報告されている^{2,22)}。本症例では経過中に角膜炎の増悪を一度認め、ミカファンギン点眼を追加して改善を得たが、*Scedosporium*属へのミカファンギンの感受性が低いことや²²⁾、掻爬した角膜に*Scedosporium*の菌体が残存していたことを考慮するとミカファンギンの効果というより、ポリコナゾールの点眼アドヒアランスが低下したことで角膜炎が増悪し、その後アドヒアランスが改善したことで結膜充血や前房蓄膿の改善が得られたのではないかと考えている。

*Scedosporium*属による真菌性角膜炎は難治性であるため、抗真菌薬点眼、内服に外科的治療の3者を併用することが好ましいとされている²³⁾。外科的治療の方法としては、病巣が角膜に眼局している間は病巣掻爬、表層角膜切除、治療的角膜移植^{8,21,24)}が報告されており、Ryngaら²¹⁾の報告では23例中5例が抗真菌薬に併用してこれらの外科的治療を行い良好な結果を得ている。さらに病巣が眼内に及べば、水晶体摘出²⁴⁾、硝子体手術²⁵⁾などで対処するが、その場合の視力予後は不良である。本症例では第3病日に提出した培養結果に基づき、比較的早期の第7病日には抗真菌薬による治療を開始することができた。真菌に対する薬剤感受性試験は当施設では施行できなかったものの、過去の文献に基づきポリコナゾールをはじめとした複数の抗真菌薬を選択することにより、臨床所見の改善が得られた。さらに角膜掻爬を併用したことにより、治癒を得ることができた。早期診断に基づく薬剤選択が本症例において予後良好の経過を得ることができたと考え、改めて早期診断の重要性を確認した。

HCL着用者に生じた*Scedosporium*属によるまれな真菌性角膜炎の1例を経験した。微生物学的検査の結果に基づく早期の診断と、ポリコナゾールをはじめとする複数の抗真菌薬の併用、病巣掻爬が奏効し、比較的良好な治療結果を得ることができた。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) 井上幸次, 大橋裕一, 鈴木 崇ほか: 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究 患者背景・臨床所見・治療・予後の現況. 日眼会誌 120: 5-16, 2016
- 2) 砂田淳子, 浅利誠志, 井上幸次ほか: 臨床研究 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究: 真菌の同定と薬剤感受性検査について. 日眼会誌 120: 17-27, 2016
- 3) Rosa RH Jr, Miller D, Alfonso EC et al: The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology* 101: 1005-1013, 1994
- 4) 沖田純子, 吉川 洋, 吉村 武ほか: *Scedosporium apiospermum*による真菌性結膜炎の1例. 臨眼 69: 1551-1555,

2015

- 5) 宮永久美子, 細谷友雅, 三村 治: 翼状片術後に *Scedosporium* による真菌性強膜炎を生じた1例. 眼科 58 : 893-898, 2016
- 6) 伊野田 悟, 佐藤幸裕, 新井悠介ほか: *Scedosporium prolificans* による両眼の内因性網膜下膿瘍の1例. 日眼会誌 119 : 632-639, 2015
- 7) Raj R, Frost AE : *Scedosporium apiospermum* fungemia in a lung transplant recipient. *Chest* 121 : 1714-1716, 2002
- 8) Wu Z, Ying H, Yie S et al : Fungal keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* : report of two cases and review of treatment. *Cornea* 21 : 519-523, 2002
- 9) Ramakrishnan S, Mandlik K, Sathe TS et al : Ocular infections caused by *Scedosporium apiospermum* : A case series. *Indian J Ophthalmol* 66 : 137-140, 2018
- 10) Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F et al : Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev* 21 : 157-197, 2008
- 11) Chander J, Sharma A : Prevalence of fungal corneal ulcers in northern India. *Infection* 22 : 207-209, 1994
- 12) Reinoso R, Carreño E, Hileeto D et al : Fatal disseminated *Scedosporium prolificans* infection initiated by ophthalmic involvement in a patient with acute myeloblastic leukemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76 : 375-378, 2013
- 13) Yoon S, Kim S, Lee KA et al : A case of *Scedosporium apiospermum* keratitis confirmed by a molecular genetic method. *Korean J Lab Med* 28 : 307-311, 2008
- 14) Thomas PA : Fungal infections of the cornea. *Eye* 17 : 852-862, 2003
- 15) Sridhar MS, Garg P, Bansal AK et al : Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 26 : 613-615, 2000
- 16) Moriarty AP, Crawford GJ, McAllister IL et al : Fungal corneal scleritis complicating beta-irradiation-induced scleral necrosis following pterygium excision. *Eye* 7 : 525-528, 1993
- 17) Ikewaki J, Imaizumi M, Nakamuro T et al : Peribulbar fungal abscess and endophthalmitis following posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide. *Acta Ophthalmologica* 87 : 102-104, 2009
- 18) Vagefi MR, Kim ET, Alvarado RG et al : Bilateral endogenous *Scedosporium prolificans* endophthalmitis after lung transplantation. *Am J Ophthalmol* 139 : 370-373, 2005
- 19) 大串淳子, 秦 堅, 西内貴子ほか: ピマリシンとミコナゾールの併用が有効であった *Scedosporium* 属による角膜真菌症の1例. 眼科 31 : 1547-1551, 1989
- 20) 高橋知子, 望月清文, 波多野正和ほか: *Scedosporium apiospermum* による角膜真菌症. あたらしい眼科 19 : 649-652, 2002
- 21) Rynga D, Capoor MR, Varshney S et al : *Scedosporium apiospermum*, an emerging pathogen in India : Case series and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 60 : 550-555, 2017
- 22) 佐々木香る, 砂田淳子, 浅利誠志ほか: ポリコナゾール眼局所投与の使用経験. あたらしい眼科 27 : 531-534, 2010
- 23) 石橋康久, 徳田和央, 宮永嘉隆: 角膜真菌症の2病型. 臨眼 51 : 1447-1452, 1997
- 24) Kepez Yildiz B, Hasanreisoglu M, Aktas Z et al : Fungal keratitis secondary to *Scedosporium apiospermum* infection and successful treatment with surgical and medical intervention. *Int Ophthalmol* 34 : 305-308, 2014
- 25) Roy R, Panigrahi PK, Pal SS et al : Post-traumatic endophthalmitis secondary to keratomycosis caused by *Scedosporium apiospermum*. *Ocul Immunol Inflamm* 24 : 107-109, 2016

* * *