

単純ヘルペスウイルスとメチシリン耐性ブドウ球菌の 混合感染による角膜炎の1例

森山 望^{*1} 春木智子^{*2} 清水由美子^{*2} 宮崎 大^{*2} 井上幸次^{*3}

^{*1} 鳥取県立中央病院眼科 ^{*2} 鳥取大学医学部視覚病態学 ^{*3} 日野病院組合日野病院

A Case of Keratitis Caused by a Mixed Infection of Herpes Simplex Virus and Methicillin-resistant *Staphylococcus*

Nozomi Moriyama¹⁾, Tomoko Haruki²⁾, Yumiko Shimizu²⁾, Dai Miyazaki²⁾ and Yoshitsugu Inoue³⁾

¹⁾ Department of Ophthalmology, Tottori Prefectural Central Hospital, ²⁾ Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, ³⁾ Hino Hospital

目的：単純ヘルペスウイルス (HSV) とメチシリン耐性菌による角膜炎に対し、多面的な検査を用い診断・治療を行った症例の報告。 **症例：**46歳、男性。アトピー性皮膚炎、左眼 HSV 角膜炎の既往あり。左眼の視力低下、眼痛にて前医を受診。角膜穿孔の可能性があり、鳥取大学医学部附属病院眼科に紹介受診となった。左眼に菲薄化を伴った角膜潰瘍と、樹枝状病変を認めたため、HSV と細菌の混合感染を疑い、バラシクロビル内服、アシクロビル眼軟膏、セフメノキシム点眼、セファゾリン点滴を開始した。Real-time PCR 検査で *mecA* 遺伝子、HSV-DNA が検出され、培養ではメチシリン耐性 *Staphylococcus haemolyticus* が陽性となったためバンコマイシン点滴と点眼 (0.5%) へ変更した。以後 real-time PCR を再検しながら各薬剤を漸減終了し、瘢痕治癒した。 **結論：**混合感染による角膜炎では多面的な検査が必要であり、とくに real-time PCR は診断、治療薬の減量・中止の判断や病態の推測に有用である。

Purpose : To report a case of keratitis caused by herpes simplex virus (HSV) and methicillin-resistant bacteria that was diagnosed and treated based on the results of multiple examinations. **Case report :** A 46-year-old male patient with atopic dermatitis and a history of HSV keratitis of his left eye visited a local clinic due to decreased vision and pain in his left eye. An impending corneal perforation was observed, so he was referred to our department for treatment. Upon examination, a corneal ulcer with thinning and dendritic lesions was observed in his left eye, and a mixed HSV/bacteria infection was suspected. Real-time PCR detected the *mecA* gene and HSV-DNA, and the culture was positive for methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*, so he was treated with valacyclovir, topical acyclovir, and vancomycin. Based on the findings of repeated real-time PCR tests, the drugs were gradually tapered off and the scar healed. **Conclusion :** In cases of keratitis caused by a mixed infection, real-time PCR is especially useful for the diagnosis, the decision of drug reduction and cessation, and the interpretation of the pathological state.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 40(4) : 552~555, 2023]

Key words : 混合感染, 単純ヘルペスウイルス, メチシリン耐性 *Staphylococcus haemolyticus*, real-time PCR, mixed infection, herpes simplex virus, methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*.

はじめに

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 角膜炎は樹枝状角膜炎や地図状角膜炎など、典型的な臨床像を示すことが多いが、混合感染を起こすと非典型的な臨床像や経過を示すことが多く、的確に診断し治療することが困難で

ある¹⁾。実臨床で、混合感染による角膜炎は一定数存在していると考えられるが、混合感染であることを明確に示した報告は多くはない¹⁻⁵⁾。今回筆者らは HSV とメチシリン耐性 *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) による混合感染角膜炎に対し、real-time PCR (polymerase chain reac-

[別刷請求先] 森山 望 : 〒680-0901 鳥取県鳥取市江津 730 鳥取県立中央病院眼科

Reprint requests : Nozomi Moriyama, Department of Ophthalmology, Tottori Prefectural Central Hospital, 730 Ezu, Tottori-shi, Tottori 680-0901, JAPAN

tion)を含む多面的な検査が診断、治療に有効であった1例を経験したので報告する。なお、本症例報告の執筆・投稿について患者の自由意思による同意を得た。

I 症 例

患者：46歳、男性。

主訴：左眼視力低下、眼痛、羞明。

既往歴：アトピー性皮膚炎、左眼HSV角膜炎、左眼裂孔原性網膜剝離に対して強膜バックリング術後、左眼白内障術後、両眼円錐角膜。数年前にハードコンタクトレンズ装用自己中断。

現病歴：2021年11月、1週間前からの左眼の視力低下と眼痛、羞明を訴え近医を受診した。左眼に角膜潰瘍を認め、角膜穿孔の可能性も考慮され、同日鳥取大学医学部附属病院眼科に紹介となった。

初診時所見：視力は右眼0.2 (0.6×sph-2.00D○cyl-6.00D Ax85°)、左眼0.07 (0.1×sph-2.00D)で、眼圧は右眼10mmHg、左眼9mmHgと左右差はなく、角膜知覚はCochet-Bonnet角膜知覚計にて右眼60mm、左眼は30mmであった。左眼結膜に毛様充血を認め、角膜下方に径5mm程度の円形上皮欠損と浸潤が認められ、菲薄化を伴っていた。形状解析では角膜炎による角膜浸潤部位に一致した限局性の菲薄化を認め、また形状的に突出せず、むしろ平坦化していたので、角膜炎による菲薄化が生じていると考えられた。菲薄部後面には少数の色素沈着を認め、前房細胞も認めた(図1)。前房蓄膿は認めなかった。また、フルオレセイン染色で円形上皮欠損から瞳孔縁に向かって伸びる樹枝状病変を認めた(図2)。円形上皮欠損の上縁は、下縁のように平滑ではなく、不整な境界を示していた。眼瞼結膜に明らかなアレギー所見は認めなかった。僚眼の右眼中央角膜はやや薄かったが、Vogt's striaeやFleischer ringは認めなかった。

経過：初診時所見より、HSVと細菌の混合感染による角膜炎を疑った。HSVに対してバラシクロビル1g/日内服、アシクロビル(ACV)眼軟膏1日5回を開始し、細菌に対しては穿孔の可能性を考慮して、薬剤毒性の要因のもっとも少ない生理食塩水溶解0.5%セフメノキシム点眼を1時間ごとで開始した。病因検索のために角膜下方の円形病変部を擦過し、各種検査に供した。塗抹検鏡ではグラム陽性球菌を多数認め、アカントアメーバや真菌は認めなかった。Real-time PCRではbacteria DNA (16s rDNA)が 1.9×10^4 copies/sample、メチシリン耐性遺伝子 *mecA* が 2.7×10^3 copies/sample、HSV-DNAが 1.2×10^6 copies/sampleであった。培養は *S. haemolyticus* が陽性であった。また、別の検体として樹枝状病変部を擦過しHSV-DNAと水痘帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)のDNAをreal-time PCRで検索したところ、HSV-DNAは 2.6×10^7 copies/

sampleであり、VZV-DNAは陰性だった。以上の結果から、初診時所見で判断したとおり、HSVと細菌による混合感染であったことが確定された。初診日の翌日から入院し、*S. haemolyticus*に対してセファゾリン点滴を追加したが、real-time PCRで *mecA* が検出され、入院2日目には感受性結果よりメチシリン耐性 *S. haemolyticus* であることが判明し(表1)、セフメノキシム点眼を自家調剤0.5%バンコマイシン点眼に、セファゾリン点滴をバンコマイシン点滴にそれぞれ切り替えた。このときすでに、樹枝状病変は消失していた。入院から1週間後に、病変部上縁を擦過しreal-time PCRを再検したところ、HSV-DNAは 1.3×10^6 copies/sampleと減少しているものの、依然高値であったため、バラシクロビル内服は継続とした。一方、*mecA* はわずかな陽性反応を示すのみだった。臨床所見でも上皮欠損は明らかに縮小しており(図3)、メチシリン耐性 *S. haemolyticus* に対しバンコマイシンが著効した結果と考え、バンコマイシン点滴を終了した。入院から2週間後には、上皮欠損はさらに縮小した。Real-time PCRでは、*mecA* は陰性化し、HSV-DNAは 6.6×10^4 copies/sampleと著減したため、バンコマイシン点眼を漸減し、バラシクロビル内服を終了した。入院から3週間後、上皮欠損はほぼ消失し(図4)、Real-time PCRはわずかにフルオレセイン染色で染まる線状の部位を擦過し行った。*mecA* は陰性化を維持していたが、一方、HSV-DNAは 1.1×10^3 copies/sampleと依然検出され、陰性化は確認できなかったため、ACV眼軟膏は終了せず、1日3回に減量し、入院から4週間後に退院となった。退院後は涙液を検体としてreal-time PCRを行い、HSV-DNAを測定した。退院から7日後は 3.4×10^3 copies/sample、21日後は 6.9×10^3 copies/sample、42日後は 2.4×10^3 copies/sampleと、数千コピーが3回連続で検出された。しかし、その間に上皮欠損の再発や新たな病巣出現はなかったため、無症候で涙液中にウイルスが検出されるsheddingの状態と判断し、退院から70日後、ACV眼軟膏を中止した。左眼視力は矯正視力0.4まで改善し、病巣部の菲薄化はあるものの癒痕化し、現在まで再発を認めていない。

II 考 按

アトピー性皮膚炎患者は、HSV角膜炎を発症しやすいことが知られている。要因として、HSVに対する細胞性免疫が低下していることや、湿疹のある皮膚ではHSVが増殖しやすく、手を介して拡散させている可能性が示唆されている⁶⁾。一般にアトピー性皮膚炎患者のHSV角膜炎は、両眼性でおもに上皮型であり、遷延しやすいという特徴があり、アトピー性皮膚炎患者では、角膜擦過物・涙液のHSV-DNA量が約47倍増大し、再発期間を短縮する可能性がある。



図1 初診時前眼部写真
菲薄化を伴った径5mm程度の浸潤を認める。

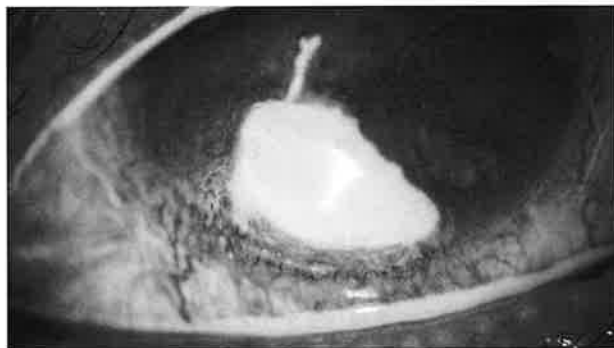


図2 初診時フルオレセイン染色写真
円形上皮欠損と瞳孔嚢に向かって伸びる樹枝状病変を認める。

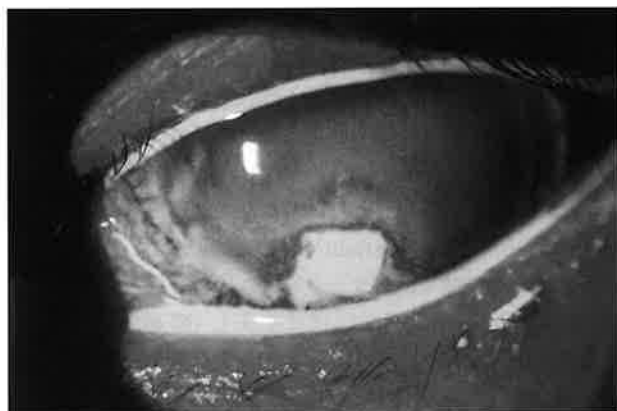


図3 初診1週後前眼部写真
上皮欠損の縮小を認める。



図4 初診3週後前眼部写真
上皮欠損の消失を認める。

表1 分離された *Staphylococcus haemolyticus* の
薬剤感受性

薬剤名	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	判定
セファゾリン	≥ 4	R
アルベカシン	≤ 1	S
ゲンタマイシン	≤ 0.5	S
クリンダマイシン	≥ 8	R
ミノサイクリン	≤ 0.5	S
バンコマイシン	1	S
テイコプラニン	4	S
レボフロキサシン	≥ 8	R
リネゾリド	2	S
ダプトマイシン	0.25	S

R: 耐性 (resistant)

S: 感受性 (susceptible)

ると報告されている⁷⁾。

また、アトピー性皮膚炎患者では、アトピー性皮膚炎をもたない患者に比べて、結膜嚢からの細菌の検出率が有意に高

く、とくに黄色ブドウ球菌の検出率が高い⁸⁾。このことからアトピー性皮膚炎患者はHSVと同様、細菌性角膜炎を起こしやすいと考えられる。しかし、今回の症例で病因となった *S. haemolyticus* については、アトピー性皮膚炎との関連について報告はなく、関連性は不明である。

S. haemolyticus はコアグラーゼ陰性ブドウ球菌 (coagulase negative staphylococci: CNS) の一種であり、一般的な皮膚常在菌で、ヒトの腋窩や会陰、鼠径部から分離される。ヒト血液培養から分離される CNS のなかでは、*Staphylococcus epidermidis* について2番目に多い⁹⁾。 *S. haemolyticus* はメチシリン耐性を含めた多剤耐性を早期に獲得し、近年では71%がメチシリン耐性と報告されている¹⁰⁾。 *S. haemolyticus* が角膜炎を起こす頻度は低く、スペインでは細菌性角膜炎の約1%程度と報告されている¹¹⁾。日本眼感染症学会の行った感染性角膜炎サーベイランスでも、261例中わずか1株の分離だった¹²⁾。 *S. haemolyticus* は角膜炎の起炎菌として頻度が低いために、角膜における病原性は不明である。しかし、本菌が CNS の一種であることから、単独で角

膜の melting や菲薄化を起こすとは考えにくい。今回の症例では、HSV との混合感染ゆえに穿孔も懸念される病態を示した可能性が考えられる。また、この患者はもともと円錐角膜であり、感染以前に円錐角膜による菲薄化がすでにあり、感染によってさらに菲薄化が増強した可能性も考えられる。

HSV は角膜を含む口腔顔面領域への一次感染に続いて、三叉神経節などに潜伏感染する。ストレスをきっかけに再活性化すると、上皮型、あるいは実質型角膜炎を引き起こす¹³⁾。HSV は VZV と異なり、潜伏感染の状態であっても個体によってはごく軽度の増殖が継続的・断続的に起こっており、無症候性にウイルスが眼表面から検出される shedding がある¹⁴⁾。このため HSV-DNA が検出されても角膜炎を引き起こすとは限らない。今回の症例では、アトピー性皮膚炎があったことや、臨床的に治癒したのちも shedding が継続したことを勘案すると、元々 shedding があったうえに細菌感染が生じ、それが誘因となって HSV による角膜炎が誘発された可能性が考えられた。本症例でもし定性的な PCR を使用していた場合は、つねに HSV の PCR は陽性になることから、他の原因で起こった角膜炎をすべてヘルペス性と誤診してしまう可能性が出てくる。Shedding のある HSV では量的な情報の得られる real-time PCR であってこそ有用であることをこの症例は示していると考えられる¹⁵⁾。

今回の症例では、real-time PCR を含む多面的な検査によって、HSV とメチシリン耐性 *S. haemolyticus* による混合感染角膜炎であることが明確となった。また、治療過程において、臨床所見では HSV 角膜炎に典型的な樹枝状病変は早期に消失したものの、定期的な real-time PCR により、HSV の残存、*S. haemolyticus* の消失を捉えることが可能であり、治療薬の減量・中止の判断や病態の推測に有用だった。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Yoshida M, Hariya T, Yokokura S et al : Diagnosing superinfection keratitis with multiplex polymerase chain reaction. *J Infect Chemother* **24** : 1004-1008, 2018
- 2) Porcar Plana CA, Muñoz JM, Roca JM et al : *Moraxella nonliquefaciens* superinfecting herpes simplex keratitis. *Eur J Ophthalmol* **32** : 24-27, 2022
- 3) 宮久保朋子, 戸所大輔, 横尾英明ほか : 実質型角膜ヘルペスの経過中に *Mycobacterium chelonae* による非定型抗酸菌感染を合併した 1 例. *日眼会誌* **125** : 136-141, 2021
- 4) Hsu HY, Tsai IL, Kuo LL et al : Herpetic keratouveitis mixed with bilateral *Pseudomonas* corneal ulcers in vitamin A deficiency. *J Formos Med Assoc* **114** : 184-187, 2015
- 5) 北川和子, 山村敏明, 佐々木一之 : 混合感染を伴うヘルペス性角膜炎の検討. *臨眼* **36** : 625-631, 1982
- 6) Inoue Y : Ocular infections in patients with atopic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* **42** : 55-69, 2002
- 7) 大松 寛, 宮崎 大, 清水由美子ほか : 単純ヘルペスウイルス角膜炎再発に関わる要因の評価. 第 126 回日本眼科学会総会, 2022
- 8) Nakata K, Inoue Y, Harada J et al : A high incidence of *Staphylococcus aureus* colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology* **107** : 2167-2171, 2000
- 9) Takeuchi F, Watanabe S, Baba T et al : Whole-genome sequencing of *Staphylococcus haemolyticus* uncovers the extreme plasticity of its genome and the evolution of human-colonizing staphylococcal species. *J Bacteriol* **187** : 7292-7308, 2005
- 10) Farrell DJ, Mendes RE, Bensaci M : *In vitro* activity of tedizolid against clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus haemolyticus* from Europe and the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* **93** : 85-88, 2019
- 11) Mediero S, Boto A, Spiess K et al : Clinical and microbiological profile of infectious keratitis in an area of Madrid, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **36** : 409-416, 2018
- 12) 日本眼感染症学会 : 感染性角膜炎サーベイランス. *日眼会誌* **110** : 961-972, 2006
- 13) Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S et al : Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res* **32** : 88-101, 2013
- 14) Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED et al : HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46** : 241-247, 2005
- 15) Kakimaru-Hasegawa A, Kuo CH, Komatsu N et al : Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of anterior segment of the eye. *Jpn J Ophthalmol* **52** : 24-31, 2008

* * *