

植物による角膜異物受傷7カ月後に発症した 真菌性角膜炎の1例

宮久保朋子*¹ 戸所大輔*¹ 楨村浩一*² 田村 俊*² 小森 綾*² 秋山英雄*¹

*¹ 群馬大学大学院医学系研究科眼科学教室 *² 帝京大学医真菌研究センター

A Case of Fungal Keratitis that Developed 7 Months after a Thorn Injury

Tomoko Miyakubo¹⁾, Daisuke Todokoro¹⁾, Koichi Makimura²⁾, Takashi Tamura²⁾, Aya Komori²⁾ and Hideo Akiyama¹⁾

¹⁾ Department of Ophthalmology, Gunma University Graduate School of Medicine, ²⁾ Institute of Medical Mycology, Teikyo University

目的：*Diaporthe* 属は植物や土壌に存在する糸状菌であり、眼感染症の報告は少ない。今回筆者らは、植物による眼外傷7カ月後に発症した真菌性角膜炎の症例を経験した。症例：78歳、男性。木の枝が左眼に当たり受傷し近医を受診した。左眼の角膜実質内に刺入した枝の欠片を除去し、抗菌薬点眼を開始したが、角膜浮腫が残存するため、群馬大学医学部附属病院（以下、当院）へ紹介され実質深層の角膜浮腫を認めたが、その後通院中断した。受傷7カ月後、左眼の視力低下が出現し、角膜後面沈着物を伴う角膜浸潤を認めた。前医にて抗菌薬点眼およびステロイド点眼で改善しないため、当院へ紹介された。真菌感染を疑いボリコナゾール点眼を開始したが徐々に羽毛状の角膜潰瘍を形成した。受傷10カ月目、角膜移植術を施行した。摘出角膜の病理検査にて糸状菌を認め、培養菌株のDNAシーケンスから *Diaporthe* 属と同定した。結論：植物による眼外傷の既往がある場合は受傷から半年経過後も真菌感染を考慮する必要がある。

Purpose : To report a case of fungal keratitis that developed 7 months after ocular trauma by a plant. **Case report :** A 78-year-old man visited an eye clinic due to ocular trauma to his left eye caused by a plant. A piece of the branch was removed, and he was treated with topical antibiotics and steroid eye drops. Seven months later, he visited another eye clinic complaining of blurred vision, and was subsequently referred to our clinic due to corneal infiltrates with keratic precipitates. Upon examination, he was diagnosed as a fungal infection and treated with voriconazole eye drops. However, a feather-like corneal ulcer gradually formed. At 10 months after the injury, penetrating keratoplasty was performed for treatment. Fungal keratitis was confirmed from the excised corneal specimen, and the cultured strain was identified as *Diaporthe* sp. based on ribosomal DNA sequencing. **Conclusions :** We should suspect a filamentous fungus as a pathogen even after a long time post initial injury.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 40(6):819~823, 2023]

Key words : 真菌性角膜炎, *Diaporthe* 属, 角膜移植術, 植物眼外傷, 角膜後面沈着物. fungal keratitis, *Diaporthe* species, penetrating keratoplasty, plant injury, keratic precipitates.

はじめに

糸状菌による真菌性角膜炎は植物による角結膜異物や眼外傷などが契機となることが多い¹⁾。わが国では糸状菌による感染性角膜炎の起因为としては *Fusarium* 属がもっとも多く、ついで *Alternaria* 属、*Aspergillus* 属などが多い²⁾。一方、*Diaporthe* 属は植物や土壌に存在する糸状菌であるが、

人体への感染報告は少なく、とくに眼感染症の報告はまれである。今回筆者らは、植物による眼外傷7カ月後に発症した *Diaporthe* 属による真菌性角膜炎の症例を経験したので報告する。

〔別刷請求先〕 宮久保朋子：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学大学院医学系研究科眼科学教室

Reprint requests : Tomoko Miyakubo, Department of Ophthalmology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, JAPAN

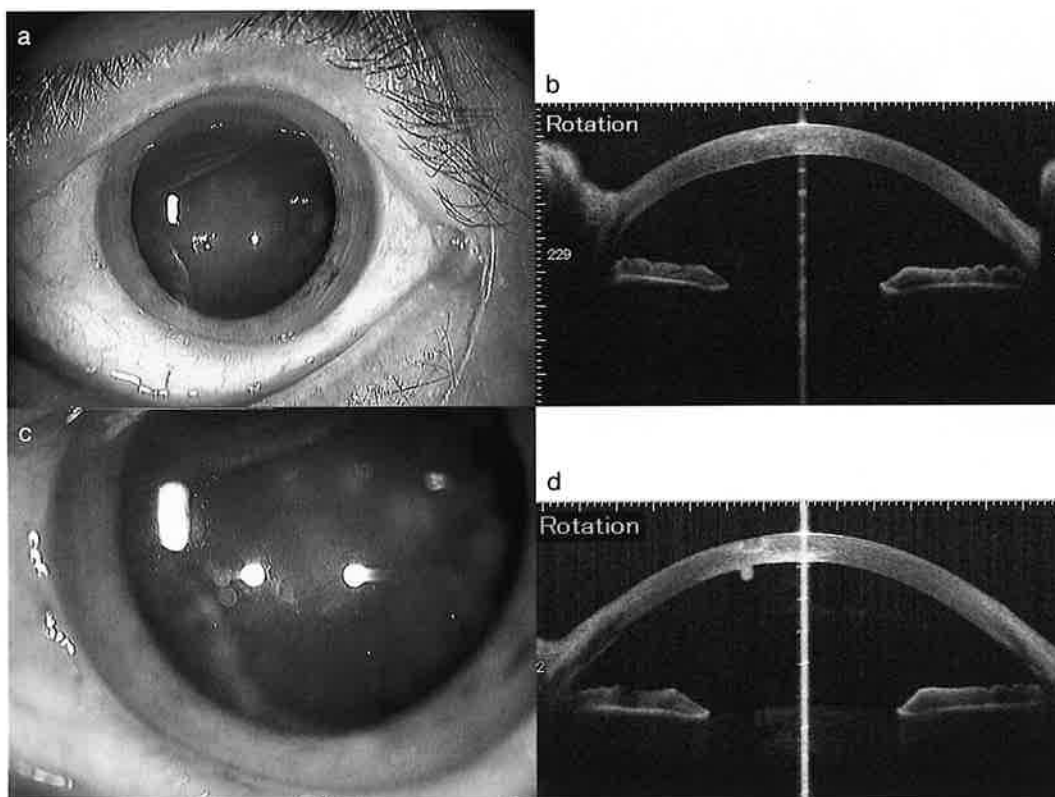


図1 初診時および再診時の前眼部写真と前眼部OCT画像

a: 左眼の初診時前眼部写真(受傷後10日)。結膜充血は乏しく、角膜中央の創部周辺に局限した角膜浮腫を認めた。b: 左眼の初診時前眼部OCT画像(受傷後10日)。角膜内に明らかな異物を認めない。c: 左眼の再診時前眼部写真(受傷後8ヵ月3日)。褐色の角膜病変および周辺角膜の実質浮腫を認めた。d: 左眼の再診時前眼部OCT画像(受傷後8ヵ月3日)。前房側へ突出する角膜後面沈着物(white deposits)を認めた。

I 症 例

患者: 78歳, 男性。

主訴: 左眼の充血, 眼痛。

既往歴: 心房細動, 高尿酸血症。

現病歴: 2020年3月X日, ツツジの剪定中に枝が左眼にあたり受傷した。X+4日目, 左眼の霧視を自覚したため近医Aを受診した。VD=0.8 (1.2), VS=0.4 (0.5)。左眼の角膜に刺入した植物の欠片を認め, 創部周囲に角膜浮腫を伴っていた。異物を除去し, 1.5%レボフロキサシン点眼を開始した。3月X+10日目, 角膜浮腫が持続するため群馬大学医学部附属病院(以下, 当院)を紹介受診した。

初診時所見: VD=0.8 (1.2), VS=0.4 (0.5)。右眼は特記事項なし。左眼は結膜充血なし, 角膜内に異物の残存を認めず, 創部の周囲に局限する角膜実質浮腫を認めた(図1a, b)。

初診後経過: 感染症が否定できないため, 前医Aで引き続き慎重な経過観察をすすめたが, その後自覚症状の改善とともに通院を自己中断した。同年10月(X+7ヵ月後), 左

眼の霧視が再度出現したため近医Bを受診した。左眼に白色の角膜後面沈着物を伴う角膜実質浸潤および角膜浮腫を認めた。角膜炎が疑われ, 1.5%レボフロキサシン点眼が開始された。4日後, 所見の改善・増悪がないため, 0.1%フルオロメトロン点眼が追加された。17日後, 角膜浮腫は持続し白色の角膜後面沈着物の増大を認めたため, 当院へ紹介された。

再診時所見: VD=(1.2), VS=(1.0)。右眼は特記事項なし。左眼に軽度の結膜充血, 3月に受傷した部位に褐色の角膜病変および周辺角膜の実質浮腫を認めた。角膜病変に一致して, 前房側へ突出する白色の角膜後面沈着物を認めた(図1c, d)。角膜内には明らかな異物の残存を認めなかった。

再診後経過: 過去の外傷部位に一致した角膜病変であることから真菌感染を疑った。前房水の培養検査を施行したが培養は陰性だった。0.1%フルオロメトロン点眼を中止し, レボフロキサシン点眼および1.0%ポリコナゾール点眼(自家調剤)各1日6回を開始した。

再診から24日後, VS=(1.2)。充血や前房炎症は乏しい



図2 褐色の角膜実質病変

再診から24日後の左眼の前眼部写真。角膜実質中層に褐色混濁を認めた。

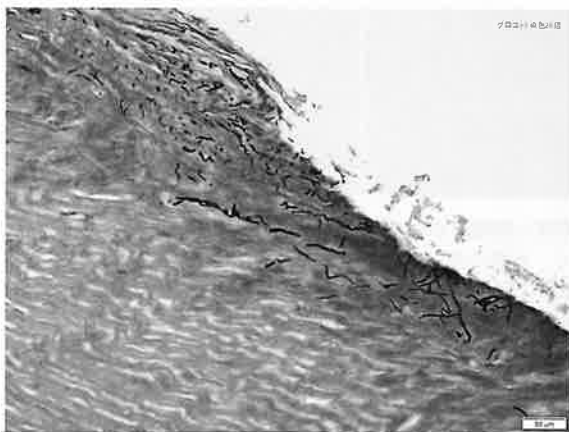


図4 摘出角膜の病理組織学所見 (200倍)

角膜実質内に真菌菌糸がみられる。写真上方が内皮側(グロコット染色)。

が白色の角膜後面沈着物は徐々に増大した。角膜実質中層に褐色混濁があり、緩徐な増大を認めたため、角膜実質中層まで角膜潰瘍掻爬術を施行した(図2)。再診から1カ月後、VS=(1.0)。白色の角膜後面沈着物は残存したが増悪なく、角膜浮腫は消退した。1カ月間の点眼治療および角膜掻爬術で角膜所見は改善したため、点眼治療を中止した。再診から2カ月後、VS=(1.0)。前房炎症が再燃し、角膜後面沈着物の増大と角膜実質浮腫が出現した(図3a)。角膜炎の再燃が疑われ、1.5%レボフロキサシン点眼を再開した。4日後、VS=10cm/n.d.。左眼の充血、角膜実質深層に羽毛状角膜病変を認めた。角膜擦過を行い、塗抹鏡検では細菌や真菌を認めず、培養検査を提出したがのちに菌の発育はみられなかった。眼外傷歴と角膜所見から真菌感染を強く疑い、1.0%ボリコナゾール点眼を再開した。さらに5日後、角膜擦過物の

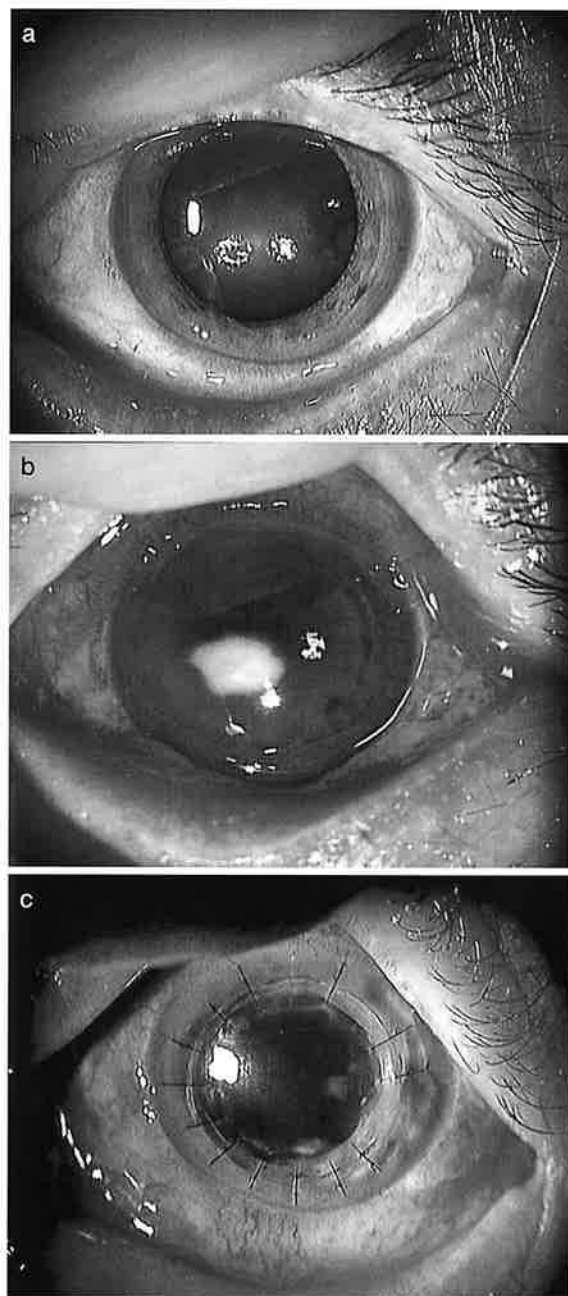


図3 角膜炎発症後の経過

a: 再診から2カ月後。前房炎症が再燃し、角膜後面沈着物の増大と角膜実質浮腫を認めた。b: aから9日後、左眼の充血と角膜実質深層に羽毛状角膜病変を認めた。c: 再診から2.5カ月後に角膜全層移植術を施行したが、術後6カ月時点で角膜移植後移植片機能不全のため、新鮮角膜で再度全層角膜移植術を施行した。

ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 検査において単純ヘルペスウイルス、带状疱疹ウイルス、アデノウイルス、クラミジア、アメーバ、淋菌はいずれも陰性だった。羽毛状角膜病変は増大傾向であり(図3b)、0.1%ミ

表 1 *Diaporthe* 属菌による角膜炎の既報との比較

	症例	発症契機	発症までの期間	菌種	抗真菌薬	手術
本症例	79 歳 男性	ツツジの枝で 受傷	8 カ月	<i>Diaporthe</i> spp.	VRCZ MCZ	全層角膜移植術
Mandell ら	63 歳 男性	バラの枝で 受傷	2 カ月	<i>Phomopsis</i> spp.	VRCZ AMPH-B	全層角膜移植術
Gajjar ら	48 歳 男性	翼状片手術	6 週間	<i>Phomopsis phoenicicola</i>	PMR FLCZ	なし
Ozawa ら	80 歳 男性	農業 翼状片術後 外傷歴なし	(7 年前に 翼状片術後)	<i>Diaporthe oculi</i>	VRCZ AMPH-B PMR	全層角膜移植術
	68 歳 男性	バラの枝で 角膜穿孔	1 日	<i>Diaporthe pseudooculi</i>	VRCZ AMPH-B PMR	なし

VRCZ：ポリコナゾール，MCZ：ミコナゾール，AMPH-B：アムホテリシン B，FRCZ：フルコナゾール，PMR：ピマリシン。

コナゾール点眼を追加した。

羽毛状角膜潰瘍の改善が乏しいため、受傷から 10 カ月後（再診から 2.5 カ月後）に保存角膜を使用した全層角膜移植術を施行した。摘出角膜の病理検査では、角膜実質深層に好中球・リンパ球浸潤を認め、Grocott 染色で真菌菌糸を認めた（図 4）。術後点眼としてガチフロキサシン、1.0% ポリコナゾール点眼各 1 日 6 回、0.1% フルオロメトロン点眼 1 日 3 回、1% アトロピン点眼 1 日 1 回を開始した。術後経過中に摘出角膜からの培養検査で糸状菌が発育したが、形態からは菌種同定に至らなかった。その後、分離真菌の内部転写スペーサー（internal transcribed spacer：ITS）領域のシーケンスから *Diaporthe* 属と同定された。本分離株の各種抗菌薬に対する最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）値はつぎのとおりである；ミカファンギン ≤ 0.015，カスポファンギン 1，アムホテリシン B 0.25，フルシトシン 4，フルコナゾール 2，イトラコナゾール 0.03，ポリコナゾール ≤ 0.015，ミコナゾール 0.5 μg/ml。

角膜移植術後 6 カ月時点で、視力回復のため新鮮角膜で再度全層角膜移植術を施行した（図 3c）。術後 15 カ月で、後囊下白内障が進行したため水晶体再建術を施行した。術後 16 カ月時点で VS=(0.4) だった。

Ⅱ 考 按

Diaporthe 属は植物寄生菌である。国内では果樹病の原因菌として多く報告され、人への感染報告は少ない。これまで分離された宿主ごとに命名されてきたため非常に多くの種を含んでおり、正確な分類上の位置関係はいまだに混乱している³⁾。本症例では分離真菌からの DNA シーケンスによって *Diaporthe* 属と同定された。基本的には ITS1/ITS4 解析

と宿主の種類から同定できるが、宿主はおもに果樹であって正確な菌種同定は困難だった。

筆者らの知る限りでは、*Diaporthe* 属菌の無性世代とされる *Phomopsis* 属の症例を含め、*Diaporthe* 属菌による角膜炎の既報は 4 例である⁴⁻⁶⁾。本菌による角膜炎の既報を表にまとめた（表 1）。発症の背景として植物による眼外傷歴と翼状片手術の既往が目立った。翼状片手術と真菌性角膜炎の関連については、翼状片術中に使用するマイトマイシン C などの細胞毒性をもつ薬剤が結膜や上強膜の組織、血管を破壊すること、また翼状片切除自体が保護組織や血管栄養を除去することにより、細菌や真菌感染のリスクが高くなる可能性がある⁶⁾。翼状片術後は眼表面の組織や血管構造を破壊し、また術後ステロイド点眼を使用するため、植物による外傷や植物に関連した生活歴がある場合には真菌感染症に注意を要する。

既報における本菌による角膜潰瘍発症までの期間は 4 例中 2 例が植物外傷受傷から 1.5 カ月後、2 カ月後と遅発性の発症だった。早期発症の 1 例は角膜穿孔で受傷し翌日発症した症例であり、もう 1 例は明らかな眼外傷歴がなかったが農業やガーデニング趣味といった植物に関連した生活歴と、糖尿病の既往があった⁶⁾。これらのことから植物による眼外傷歴のある角膜炎では、受傷から時間経過している場合も真菌感染を考慮する必要があると考えられた。

本症例では経過中、角膜所見が局所浮腫のみで充血や眼脂などの感染徴候に乏しく、また炎症所見がみられたことから経過中にフルオロメトロン点眼が使用された。既報でも角膜所見からヘルペス角膜炎が疑われ経過中にステロイド点眼を使用されている⁴⁾。*Diaporthe* 属菌は本来植物寄生菌であり、人への感染成立には翼状片手術による眼表面のバリア機能の

破壊, ステロイド点眼などによる眼局所の免疫抑制などが関与している可能性が考えられる. 本症例ではヘルペス性角膜炎との鑑別に角膜擦過物のPCRが有用だった.

既報での薬剤感受性について, Mandellらは*Phomopsis* spp. でアムホテリシンBとボリコナゾールに感受性を認めたことを報告した⁴⁾. また, Gajjarらは*Phomopsis phoenicicola*においてMICがフルコナゾール ≥ 256 , イトラコナゾール ≥ 256 , ピマリシン $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ だったことを報告した⁵⁾. 小澤らは*Diaporthe oculi*, *Diaporthe pseudooocli*ともにアムホテリシンB, ボリコナゾール, イトラコナゾール, ミカファンギンに感受性があったと報告している⁶⁾. 菌種や測定条件などが異なるため参考にとどまるが, 既報で感受性を認めたミカファンギン, アムホテリシンB, ボリコナゾールは本症例においても同様に感受性を示した. 糸状菌が疑われる症例ではピマリシン点眼・眼軟膏は第一選択であるが, 本症例では病巣が角膜深層であるためより眼移行性が高いボリコナゾール点眼を選択した. *Diaporthe*属は薬剤感受性試験の評価基準が確立していないため薬物治療の情報が少なく, 今後さらなる研究が必要である.

植物による突き目では真菌が角膜深層に播種されるため, 眼表面の創傷が治癒後, 角膜後面に飛び出したような角膜後面沈着物が出現することがある. 病巣が深層のため抗真菌薬治療が十分な効果を得られず, 予後不良なことが多い. これに対して, 前房側からの角膜後面沈着物の直接除去および前房洗浄が真菌感染の早期診断・早期治療に有用であったことが報告されている^{7,8)}. 本症例では再診時(受傷後約8カ月)に角膜後面に白色沈着物を認めたが, 非常に小さく外科的採取は困難であったと考えられる. しかし, 治療的角膜移植術を行うまで角膜擦過による塗抹鏡検・培養や前房水培養では原因菌を検出できず, 角膜プラークが増大した際に外科的採取を行うことで早期診断や感受性のある抗真菌薬による治療が行える可能性がある. 本症例では薬剤感受性を認めたボリコナゾールによる点眼治療を行ったにもかかわらず, 本症例では治療が奏効せず最終的に角膜移植術に至った. ボリコナ

ゾールは眼移行性が比較的高いが, 病巣が角膜深層にあったために十分な治療効果が得られなかったと考えられる. 北澤らは, 進行した真菌性角膜炎であっても, 前述の角膜プラーク除去および前房洗浄は前房内の菌体とフィブリンなどの炎症物を減らし治療に寄与する可能性を報告しており⁹⁾, 角膜プラークを伴う真菌性角膜炎では治療選択肢の一つとして検討されうる.

以上から, 植物による眼外傷の既往がある場合は受傷から経過後も真菌感染を考慮する必要があると考えられた. また, とくに植物性眼外傷の既往のある症例ではステロイド導入の際は慎重な検討と経過観察が必要と考えられた.

文 献

- 1) 日本眼感染症学会: 感染性角膜炎診療ガイドライン(第2版). 日眼会誌 **117**: 467-509, 2013
- 2) Inoue Y, Ohashi Y, Shimomura Y et al: Multicenter prospective observational study of fungal keratitis in Japan: analysis of culture-positive cases. *Jpn J Ophthalmol* **66**: 227-239, 2022
- 3) 兼松聡子: 果樹に寄生する*Phomopsis*属菌の分類. 果樹研報 **1**: 1-10, 2002
- 4) Mandell KJ, Colby KA: Penetrating keratoplasty for invasive fungal keratitis resulting from a thorn injury involving *Phomopsis* species. *Cornea* **28**: 1167-1169, 2009
- 5) Gajjar DU, Pal AK, Parmar TJ et al: Fungal scleral keratitis caused by *Phomopsis phoenicicola*. *J Clin Microbiol* **49**: 2365-2368, 2011
- 6) Ozawa K, Mochizuki K, Takagi D et al: Identification and antifungal sensitivity of two new species of *Diaporthe* isolated. *J Infect Chemother* **25**: 96-103, 2019
- 7) 北澤耕司, 近藤衣里, 外園千恵ほか: 外科的治療が奏功した真菌性角膜炎の1例. 日眼会誌 **120**: 630-645, 2016
- 8) 皆本 瑛, 近間泰一郎, 井之川宗右ほか: 角膜内皮移植後にみられた角膜後面白色塊から酵母様真菌が検出された1例. 日眼会誌 **125**: 452-458, 2021
- 9) Kitazawa K, Fukuoka H, Inatomi H et al: Safety of retrocorneal plaque aspiration for managing fungal keratitis. *Jpn J Ophthalmol* **64**: 228-233, 2020

* * *