

アトピー性角結膜炎におけるブドウ球菌の関与に関する検討

田淵今日子¹⁾, 稲田 紀子¹⁾, 庄司 純¹⁾, 澤 充¹⁾, 加藤 博司²⁾¹⁾日本大学医学部眼科学教室, ²⁾株式会社ヤトロン

要 約

目的：アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis, AD)に合併した春季カタル(vernal keratoconjunctivitis, VKC)およびアトピー性角結膜炎(atopic keratoconjunctivitis, AKC)症例において、結膜嚢内に常在するブドウ球菌ならびにブドウ球菌菌体外毒素の関連因子を検討する。

対象と方法：検討は、①結膜嚢内細菌検査、②血清中 staphylococcal enterotoxin A(SEA), staphylococcal enterotoxin B(SEB)特異的 IgE 抗体、③結膜嚢内細菌検査と涙液中 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体との関係の3項目について行った。結膜嚢内細菌検査は、AD に合併した VKC および AKC の急性増悪例、29 例 31 眼を対象として結膜嚢内細菌の分離培養を施行した。血清中 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体は、AD に合併した VKC および AKC 22 例を AD 群、AD の合併がないアレルギー性結膜炎症例 8 例を対照群とし、血清中の SEA および SEB 特異的 IgE 抗体を測定して比較検討した。さらに、結膜嚢内細菌検査と涙液中 SEA および SEB 特異的 IgE 抗体が同時に検査できた5例について、ブドウ球菌検出率と涙液 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体陽性率を検討した。

結果：結膜嚢内細菌培養結果は31眼中27眼(87.1%)が陽性となり、ブドウ球菌は27眼中21眼(77.8%)が陽性であった。血清中での SEA/SEB 特異的 IgE 抗体は AD 群で SEA のみ陽性が22例中2例、SEB のみ陽性が22例中2例、両者ともに陽性が22例中9例であった。また、対照群では全例で陰性であった。結膜嚢内細菌検査と涙液中 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体を比較した5例、全例において涙液中に SEA または SEB いずれかの特異的 IgE 抗体が検出されたが、細菌検査では菌陽性が5例中4例、うち3例に *Staphylococcus aureus* の検出があり、菌陰性は1例であった。

結論：AD 症例でのアレルギー性結膜疾患では黄色ブドウ球菌が増悪因子となる可能性が考えられ、その検討には結膜嚢内細菌検査と涙液 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体の両者で判断する必要がある。(日眼会誌 108 : 397-400, 2004)

キーワード：アトピー性角結膜炎, IgE 抗体, 黄色ブドウ球菌, ブドウ球菌エンテロトキシン A, ブドウ球菌エンテロトキシン B

The Relationship between *Staphylococcus Aureus* and Atopic KeratoconjunctivitisKyoko Tabuchi¹⁾, Noriko Inada¹⁾, Jun Shoji¹⁾, Mitsuru Sawa¹⁾ and Hiroshi Kato²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine²⁾Iatron Co., Inc.

Abstract

Purpose : To investigate the role of *Staphylococcus aureus* in patients with vernal keratoconjunctivitis (VKC) and atopic keratoconjunctivitis (AKC) complicated by atopic dermatitis (AD).

Subjects and Methods : Microbiological culture from the conjunctival sac of acute exacerbated patients with VKC and AKC complicated by AD was performed. The subjects were 29 patients (31 eyes) with VKC and AKC who showed acute exacerbated clinical symptoms of conjunctivitis. Antigen specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxin A (SEA) and staphylococcal enterotoxin B (SEB) in serum were also examined. In this study, the patients were divided into two groups : An AD group consisting of 22 patients with VKC and AKC complicated by AD, and a control group consisting of 8 patients with allergic conjunctivitis without AD. We also examined SEA/SEB specific IgE antibody in tears from the 5 patients who underwent bacteriological examinations of the conjunctival sac at the same time.

Results : Twenty-seven out of 31 eyes were gram-positive in the bacteriological culture from the conjunctival sac (87.1%). *Staphylococcus aureus* was detected in 21 out of the 27 eyes (77.8%). In the AD

group, 2 of the 22 cases were gram-positive for serum SEA specific IgE antibodies, 2 cases of the 22 cases were gram-positive for SEB specific IgE antibodies, and 9 cases were gram-positive for both SEA and SEB specific IgE antibodies. Serum SEA and SEB specific IgE antibodies were all gram-negative in the control group. Either SEA or SEB specific IgE antibody in tears was detected in all of the above 5 patients who underwent bacteriological examinations of the conjunctival sac, and 4 of the 5 were gram-positive. *Staphylococcus aureus* was isolated in 3 out of the 5 patients, and 1 case was gram-negative.

Conclusion : *Staphylococcus* is one of the exacerbating factors in VKC and AKC. It is important to evaluate both bacteriological examinations of the conjunctival sac and SEA/SEB specific IgE in tears. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 397-400, 2004)

Key words : Atopic keratoconjunctivitis, IgE antibody, *Staphylococcus aureus*, Staphylococcal enterotoxin A, Staphylococcal enterotoxin B

別刷請求先：173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部眼科学教室 茂田(田淵)今日子
(平成 15 年 5 月 27 日受付, 平成 16 年 1 月 26 日改訂受理)

Reprint requests to : Kyoko Shigeta, M. D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine.
30-1 Ooyaguchikami-machi, Itabasi-ku Tokyo 173-8610, Japan.

(Received May 27, 2003 and accepted in revised form January 26, 2004)

I 緒 言

アトピー性皮膚炎症例において、ブドウ球菌は皮疹部からの検出率が高く、アトピー性皮膚炎に合併しやすいとされる伝染性膿痂疹の原因菌として重要視されている。また、アトピー性皮膚炎ではブドウ球菌が産生する staphylococcal enterotoxin A (SEA) または staphylococcal enterotoxin B (SEB) などの菌体外毒素が、スーパー抗原としての作用を持ち増悪因子と考えられていることや、SEA および SEB に対する血清中 SEA および SEB 特異的 IgE 抗体が陽性を示す症例が存在することが指摘されている¹⁾²⁾。

一方、眼科領域では、アトピー性皮膚炎症例に生じるブドウ球菌感染症として、角膜潰瘍単独例³⁾、伝染性膿痂疹に生じた角膜潰瘍例⁴⁾、ハードコンタクトレンズを装着している円錐角膜症例に生じた角膜潰瘍例⁵⁾⁶⁾、網膜剥離術後症例に生じたバクテリア感染症例⁷⁾などが報告されている。しかし、アトピー性皮膚炎に合併するアレルギー性角結膜炎に対するブドウ球菌およびブドウ球菌の菌体外毒素の関与については、まだ十分な検討がなされていない。今回、アトピー性皮膚炎に合併した春季カタルおよびアトピー性角結膜炎症例において結膜嚢内に常在するブドウ球菌ならびにブドウ球菌菌体外毒素が、アレルギー反応に関与するか否か結膜嚢内細菌検査によるブドウ球菌検出率および血清、または涙液中の SEA および SEB 特異的 IgE 抗体陽性率について検討した。

II 対象および方法

1. 対 象

対象は、1999年1月から2002年8月までに日本大学板橋病院眼科外来を受診したアトピー性皮膚炎症例で、春季カタルまたはアトピー性角結膜炎を合併した29例である。検討項目は、①結膜嚢内細菌検査におけるブドウ球菌検出頻度、②SEA/SEB特異的IgE抗体陽性率、③結膜嚢内細菌検査と涙液中SEA/SEB特異的IgE抗体の比較であるが、対象期間および対象症例数は、各項目で異なるためそれぞれ各項目内に後述した。対象症例は各群の間に重複例が存在する。

2. 方 法

1) 結膜嚢内細菌検査におけるブドウ球菌検出頻度

対象は、1999年1月から2002年8月までにアトピー性皮膚炎を合併した春季カタル、またはアトピー性角結膜炎の結膜炎症状が急性増悪した29例31眼である。今回の診断に当たっては、アレルギー眼疾患調査研究班の診断基準に基づいて診断した⁸⁾。また、自覚的に眼脂が増強し、他覚的にトランタス斑、角膜上皮障害および充血の所見のいずれかが悪化したものを急性増悪とした。症例の内訳は、男性24例、女性5例、春季カタル7例、アトピー性角結膜炎22例で、年齢は22.8±11.0(平均

値±標準偏差)歳であった。27例は左右眼での比較で症状が強い片眼のみに施行し、2例は急性増悪を繰り返したため、時期を違えて2回検査を行った。検体は下眼瞼結膜嚢から輸送培地(シードスワブ2号[®])を用いて採取し、細菌分離培養検査を施行した。

2) SEA/SEB 特異的 IgE 抗体陽性率

対象は、2001年1月から2002年7月までに受診したアトピー性皮膚炎を合併した春季カタルまたはアトピー性角結膜炎症例22例で、これらの22例をアトピー群とした。対象症例の内訳は、アトピー群では男性18例、女性4例、春季カタル4例、アトピー性角結膜炎18例で、年齢は27.5±12.8歳であった。また対照群では男性4例、女性4例の計8例で、年齢は31.9±21.0歳であった。測定方法は、CAP-RAST[®]法またはAlaSTAT[®]法を用いて血清中の抗原特異的IgE抗体について検討した。検索した抗原特異的IgE抗体の項目は、ダニ、ハウスダスト、SEA、SEBであるが、ダニに関しては、コナヒョウヒダニまたはヤケヒョウヒダニのどちらか一方、または両者陽性の検体をダニ陽性とし、ハウスダストはハウスダスト1またはハウスダスト2のどちらか一方、または両者陽性の検体をハウスダスト陽性とした。対照は、ダニまたはハウスダスト特異的IgE抗体が陽性であったアレルギー性結膜炎8例で、これらの8例を対照群とした。

3) 結膜嚢内細菌検査と涙液中 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体の比較

春季カタルまたはアトピー性角結膜炎症例の中で結膜嚢内細菌検査と涙液中SEA/SEB特異的IgE抗体測定が同時に行えた5例について検討した。涙液中SEA/SEB特異的IgE抗体測定は、AlaSTAT-IMMULYZE[®]法(ヤترون-DPC)⁹⁾を用いて涙液SEAおよびSEB特異的IgE抗体を測定した。AlaSTAT-IMMULYZE[®]法(検出限界値0.10~100IU/ml)は、液状アレルギー試薬、アルカリホスファターゼ標識化ヒトIgE抗体と化学発光基質を用いて測定するアレルギー自動計測法である。

III 結 果

1. 結膜嚢内細菌検査におけるブドウ球菌検出頻度

培養結果は31眼中27眼(87.1%)が培養陽性となり、43株の細菌が検出され、陰性は31眼中4眼(12.9%)であった。検出菌の内訳を表1に示す。検出細菌は黄色ブドウ球菌が最も多く14眼であった。

複数の菌が検出された症例での検出菌を表2に示す。ブドウ球菌検出例での結果は、黄色ブドウ球菌と coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) が同一検体から分離された症例が3眼、methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出された症例が1眼であった(表2)。

表 1 結膜囊内細菌培養結果

ブドウ球菌群	21/31 眼
<i>Staphylococcus aureus</i>	14
MRSA	1
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	9
連鎖球菌群	9/31 眼
α - <i>Streptococcus</i>	6
<i>Streptococcus group C</i>	1
<i>Streptococcus group G</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Propionibacterium</i> 属	8/31 眼
<i>Corynebacterium</i>	2/31 眼
MRSA : methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (重複例あり)	

表 2 結膜囊内ブドウ球菌陽性検体の内訳

ブドウ球菌陽性検体	21 眼
<i>Staphylococcus aureus</i> のみ	2 眼
<i>Staphylococcus aureus</i> + CNS	3 眼
<i>Staphylococcus aureus</i> + その他	9 眼
CNS のみ	3 眼
CNS + その他	3 眼
MRSA	1 眼

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

2. SEA/SEB 特異的 IgE 抗体陽性率

血清での結果は、表 3 に示すようにダニ特異的 IgE 抗体陽性率ともにハウスダスト特異的 IgE 抗体陽性率はアトピー群と対照群との間に有意差はなかった。これに対して、アトピー群では SEA のみ陽性(9.1%)、SEB のみ陽性(9.1%)、SEA と SEB とともに陽性(40.9%)であったのに対し、対照群では SEA および SEB 特異的 IgE 抗体は全例で陰性であり、Fisher の直接確率によりアトピー群との間に有意差($p < 0.05$)があった。

3. 結膜囊内細菌検査と涙液中 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体の比較

涙液での測定結果は表 4 に示すように、アトピー群の 5 例 5 眼中の全例において SEA または SEB 特異的 IgE 抗体のいずれかが検出された。また、涙液中 SEA または SEB 特異的 IgE 抗体陽性、かつ結膜囊内から黄色ブドウ球菌が検出されたのは 5 眼中 3 眼であったが、涙液中 SEA または SEB 特異的 IgE 抗体陽性、かつ黄色ブドウ球菌陰性の症例が 2 眼あり、涙液 IgE 抗体と菌検出とは一致しない症例が存在した。

IV 考 按

アトピー性皮膚炎では、皮膚のバリア機能の低下、アレルギー炎症などのために常在細菌である黄色ブドウ球菌や連鎖球菌の菌量が増加しているとされ、菌量が 10^7 cfu/cm² 以下の場合には colonization という状態となり、感染症は発症せず 10^7 cfu/cm² 以上に増加すると感

表 3 抗原特異的 IgE 抗体陽性率(血清)

	AKC・VKC 22 例	AC 8 例
ダニ	21(95.5%)	8(100%)
ハウスダスト	21(95.5%)	7(87.5%)
SEA のみ	2(9.1%)	0
SEB のみ	2(9.1%)	0
SEA, SEB の両者	9(40.9%)	0
SEA : staphylococcal enterotoxin A SEB : staphylococcal enterotoxin B AKC : atopic keratoconjunctivitis VKC : vernal keratoconjunctivitis AC : allergic conjunctivitis (重複陽性例あり)		

表 4 涙液中特異的 IgE 抗体と結膜囊内細菌検査

症例	細菌培養結果	SEA	SEB
1 左眼	CNS・ α - <i>streptococcus</i>	-	+
2 左眼	<i>Staphylococcus aureus</i> ・CNS	-	+
3 右眼	<i>Staphylococcus aureus</i> ・ <i>Propionibacterium</i> 属	+	+
4 左眼	<i>Staphylococcus aureus</i> ・ α - <i>streptococcus</i>	+	+
5 左眼	菌陰性	-	+

染症を惹き起こすことが知られている¹⁰⁾。

一方、ブドウ球菌の菌体外毒素はスーパー抗原として作用しアレルギー反応を増悪させることや、菌体外毒素である SEA または SEB に対する IgE 抗体が産生されることにより病態を悪化させるという関係が明らかとなっている¹¹⁾。

今回、アトピー性皮膚炎に合併したアレルギー性結膜疾患において、皮膚病巣と同様にブドウ球菌が増悪因子となり得るか否かを検討する目的で、アトピー性皮膚炎症例における結膜囊内細菌叢を調査した。結果は、31 眼中 27 眼(87.1%)が培養陽性であり、39 株の細菌が検出された。以前、嘉村¹²⁾はアトピー性皮膚炎患者を対象として結膜囊内細菌叢を検討した結果、ブドウ球菌の陽性率が 65.4% であったことを報告し、野村ら¹³⁾は同様の検討で 54.6% であったと報告している。今回のブドウ球菌陽性率は 77.8% であり、既報よりも高頻度となったが、これはアレルギー症状の増悪期に採取した検体であったことが検出率の高い原因の 1 つであると考えられた。また、今回の結膜囊内細菌培養検査における検出菌は、従来の報告¹⁴⁾¹⁵⁾と同様にブドウ球菌属の中でも黄色ブドウ球菌が最も多く検出され、CNS と黄色ブドウ球菌が同一症例から分離された症例が 3 眼、多剤耐性を示す MRSA が検出された症例が 1 眼みられた。常在細菌叢の中から 2 種類のブドウ球菌が同時に検出されることや MRSA が検出されることは、アトピー性皮膚炎における皮膚常在細菌叢の変化の特徴であることが指摘されているが¹⁶⁾¹⁷⁾、結膜囊内にも同様の変化が生じてい

ることが考えられた。

アトピー性皮膚炎患者の血清中に、黄色ブドウ球菌の菌体外毒素である SEA および SEB に対する特異的 IgE 抗体が存在することが報告²¹⁾され、特異的 IgE 抗体を有する症例、すなわち、感作された症例では菌体外毒素の存在により I 型アレルギーが惹き起こされる可能性が指摘されている。今回、血清中 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体の検討では、アトピー性皮膚炎を合併した春季カタルおよびアトピー性角結膜炎であるアトピー群では、SEA 特異的 IgE 抗体または SEB 特異的 IgE 抗体の陽性率が 40~50% であったのに対し、アトピー性皮膚炎を有しないアレルギー性結膜炎症例である対照群ではすべて陰性であった。したがって、春季カタルおよびアトピー性角結膜炎では SEA/SEB 特異的 IgE 抗体の存在は重要な増悪因子である可能性が推定された。さらに、涙液中 IgE 抗体が測定可能であった 5 例ではすべての症例で SEA/SEB のいずれかが検出されたが、結膜囊内から菌が検出されない涙液 SEB 特異的 IgE 抗体陽性例も存在した。すなわち、涙液中に SEA/SEB 特異的 IgE 抗体が存在することは、アレルギー反応を増悪させる危険因子として重要な意味を持つと考えられる。しかし、結膜囊内からのブドウ球菌検出と特異的 IgE 抗体の存在との間に明らかな関係がみられなかった。Nakata ら¹⁵⁾は結膜囊内におけるブドウ球菌の存在とアトピー性角結膜炎の臨床像との間に有意な相関はみられなかったとの報告している。これらのことから、ブドウ球菌は菌自身の存在だけでなく SEA/SEB などの菌体外毒素産生株であるか否かの検討が重要であると考えられる。すなわち、菌体外毒素産生株の存在は、結膜囊内に SEA/SEB 特異的 IgE 抗体に対する抗原が存在することを意味するため、ブドウ球菌が春季カタル、アトピー性角結膜炎を増悪させる危険因子であるかを検討する際には、抗原である菌体外毒素産生株の存在と涙液 SEA/SEB 特異的 IgE 抗体の存在を検討する必要がある。また、今後の課題として、結膜囊内でのブドウ球菌菌体外毒素産生株の有無について簡易検査法の確立が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Mcfadden JP, Noble WC, Camp RDR : Superantigenic exotoxin-secreting of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. Br J Dermatol 128 : 631-632, 1993.
- 2) Tada J, Toy Y, Akiyama H, Arata J, Kato H : Presence of specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. Eur J Dermatol 6 : 552-554, 1996.
- 3) Kerr N, George A, Stern G : Bacterial keratitis associated with vernal keratoconjunctivitis. Cornea 11 : 355-359, 1992.
- 4) 佐藤敦子, 岩崎 隆, 庄司 純, 澤 充, 野口義久 : 伝染性膿痂疹に合併した角膜潰瘍の 1 例. 日眼会誌 102 : 395-398, 1998.
- 5) 西田幸二, 井上幸次, 中川やよい, 大橋裕一, 湯浅武之助, 木下 茂, 他 : 両眼に Acute Hydrops 様所見を呈した角膜感染症の 1 例. あたらしい眼科 7 : 263-266, 1990.
- 6) 遠藤純子, 崎元 暢, 嘉村由美, 庄司 純, 澤 充 : 急性水痘様所見を呈する細菌感染を生じた円錐角膜の 2 症例. 眼科 42 : 711-714, 2000.
- 7) 長崎健一, 角田和繁, 桂 弘, 秋山健一 : アトピー性皮膚炎に合併した網膜剥離の術後にバクテリウム感染を起こした 3 症例. 眼臨 87 : 2232-2235, 1993.
- 8) 日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班 : アレルギー性結膜炎の診断と治療のガイドライン. 日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班業績集, 9-11, 1995.
- 9) 北澤 実, 庄司 純, 稲田紀子, 澤 充, 加藤博司 : アレルギー性結膜炎患者における涙液中特異的 IgE 抗体の測定. 日眼会誌 107 : 578-582, 2003.
- 10) 秋山尚範, 多田譲治, 荒田次郎 : ブドウ球菌とアトピー性皮膚炎. アレルギー科 6 : 236-240, 1998.
- 11) 野村伊知郎, 齋藤博久, 赤澤 晃 : 細菌感染によるアレルギー反応とその機序. 臨床免疫 30 : 1512-1516, 1998.
- 12) 嘉村由美 : アトピー性皮膚炎と結膜囊内細菌叢—MRSA 眼感染症に関連して—. 日大医誌 57 : 182-184, 1998.
- 13) 野村圭子, 高村悦子, 坂野菊子 : アトピー性皮膚炎患者の角結膜所見. 眼紀 47 : 1043-1047, 1996.
- 14) 丸山勝彦, 藤田 聡, 熊倉重人, 白井正彦 : 手術前の外来患者における結膜囊内常在菌. あたらしい眼科 18 : 646-650, 2001.
- 15) Nakata K, Inoue Y, Harada J, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, et al : A high incidence of *Staphylococcus aureus* colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. Ophthalmology 107 : 2167-2171, 2000.
- 16) 加賀美潔 : アトピー性皮膚炎と細菌叢. 今村貞夫, 他(編) : 皮膚科 MOOK 1. 金原出版, 東京, 103-108, 1985.
- 17) 勝山雅子 : バリア障害 : 主にドライスキンと細菌について. MB Derma 27 : 17-22, 1999.