

感染性結膜炎の診断

朝霞台中央総合病院眼科

東京女子医科大学眼科

キマタ ナツコ
木全奈都子

(受理 平成23年11月8日)

Diagnosis of Infectious Conjunctivitis

Natsuko KIMATA

Department of Ophthalmology, Asakadai Central General Hospital

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Conjunctivitis is a disorder often seen in a daily outpatient clinic. Conjunctivitis may be acute or chronic, infectious or non-infectious. In order to prevent epidemic transmission, it is important to determine whether the conjunctivitis is infectious or non-infectious. However, an etiological diagnosis is not always easy.

We made an attempt to establish an etiological diagnosis of the various types of infectious conjunctivitis. Here, we reviewed the useful diagnostic techniques used particularly for adenovirus, herpes simplex virus, and chlamydia. For adenoviral conjunctivitis, the immunofluorescence test seemed to be useful for rapid diagnosis in the early stage. However, for herpes simplex conjunctivitis, it was difficult to detect antigens from the conjunctiva without epithelial lesions. Chlamydial infection in the epipharynx might present with chlamydial conjunctivitis. The incidence of serum antibodies against chlamydia trachomatis was significantly higher in chlamydial conjunctivitis than in healthy adults.

The important factors of differential diagnosis were clinical history, clinical findings and pathogen detection.

Key Words: infectious conjunctivitis, adenovirus, herpes simplex virus, chlamydia

はじめに

結膜炎は、眼科の外来診療で日常よく遭遇する疾患である。結膜炎の診断に最も大切なことは、その原因が感染性か非感染性かを判断し、とくにウイルス性の場合には流行の可能性を考え、家族や社会での感染伝播や院内感染の予防¹⁾²⁾に努めなくてはならないことである。しかし、実際には、結膜炎の原因をつきとめるのは容易ではなく経験的に治療を開始する場合も少なくない。

ここでは、感染性結膜炎の病因診断について著者らが臨床研究を行ってきた報告を中心に引用し、解説する。

1. 結膜炎の病因

結膜炎が感染性であるかどうかは、まずは非感染性のもの、とくに非感染性でもっとも多いアレル

ギー性結膜炎を除外することが必要である³⁾。

感染性が疑われる場合、臨床経過および臨床所見より細菌性かウイルス性かクラミジア性かの鑑別をすすめ⁴⁾⁵⁾、それぞれの病原体の検出方法で確定診断を行う。もっとも頻度の高い疾患は細菌性結膜炎であり、わが国における多施設共同研究の動向調査⁶⁾では、*Staphylococcus epidermidis* 19.3%、*Propionibacterium acnes* 14.4%、*Streptococcus* spp. 13.0%、*Staphylococcus aureus* 10.8%、*Corynebacterium* spp. 10.5%、*Haemophilus influenzae* 4.6% が主な検出菌である。次に、伝染性のウイルス性結膜炎は、感染拡大や院内感染を起こさないためにも結膜炎の原因として鑑別がもっとも重要であり¹⁾²⁾、患者が来院した時点で待合室や診察室を別に確保し患者および医療従事者の手指を介した感染が拡大しないようにする対策が必

要である。伝染性のウイルス性結膜炎はアジアに多く、夏季に発症頻度が高い疾患で、アデノウイルスによる流行性角結膜炎(EKC)と咽頭結膜熱(PCF)、エンテロウイルスおよびコクサッキーウイルスによる急性出血性結膜炎(AHC)の3疾患は厚生労働省の感染症サーベイランス事業の対象となっており、感染症情報センターの病原体情報は一般にも公開されている⁷⁾。臨床的にEKCと診断される濾胞性結膜炎のほとんどがアデノウイルスであるが、このなかに単純ヘルペスウイルスが約5%程度⁸⁾、さらにクラミジアが含まれる⁹⁾。また、クラミジアとともに淋菌も性感染症の増加に伴い念頭におくべき疾患である。

Table 1に感染性結膜炎の臨床経過と臨床所見および病原体検出による鑑別診断を示す。

2. 感染性結膜炎の臨床経過 (Table 1: Clinical course)

発症時の自覚症状は、感染性の結膜炎ではびまん性の充血と眼脂はほぼ必発である。病歴を問診していくポイントは、①発症および経過が急性か慢性か、②周囲での流行の有無と潜伏期間、③患者の年齢、④片眼か両眼か、両眼ならば発症までの期間、⑤眼脂の肉眼的性状、⑥熱発、上気道炎や上咽頭炎、性感染症、耳前リンパ節腫脹などの眼以外の全身症状の有無であり、結膜炎の原因を考える重要な手掛かりとなる。

クラミジアや淋菌では、性感染症を合併するため泌尿器科・婦人科への受診と全身治療を忘れてはならない¹⁰⁾。性器クラミジア感染症は女性優位で無症候性感染が多く、放置すれば流産、不妊症、母子感染の原因となるため、自覚症状がなくても合併症の検索を行う。また、クラミジア結膜炎患者ではとくに上咽頭炎の合併が多く、上気道炎症状を自覚している場合が多い¹¹⁾¹²⁾。著者らは、クラミジア結膜炎患者26例における眼外合併症について検討したところ、クラミジア陽性例は泌尿器科22%、婦人科60%、耳鼻科53%と、上咽頭にしばしばクラミジア感染を起こしていることを明らかにした¹²⁾。クラミジア感染症は一般に無症候性感染が多いが、自覚症状のみられたものは泌尿器科3例、婦人科3例、耳鼻科16例で、上気道炎症状を訴えた者は比較的多かった。したがって、クラミジア結膜炎では、上咽頭感染の合併を疑い耳鼻科での検査を行うことが重要である。

3. 感染性結膜炎の臨床所見 (Table 1: Clinical findings)

臨床所見では、結膜には充血、濾胞のほか乳頭、

出血、偽膜形成がみられる。濾胞性結膜炎の病因⁹⁾⁹⁾としてはアデノウイルスがもっとも多く、そのほかエンテロウイルス、単純ヘルペス、クラミジアがあげられ、結膜所見だけでは鑑別が困難な場合が多い。クラミジアでは、3週間を過ぎるころから下眼瞼の濾胞は大型、充実性で融合傾向を呈し堤防状になるが、発病初期の濾胞はほかの結膜炎と鑑別は困難である¹³⁾。

結膜以外の所見として眼瞼炎や眼瞼の皮疹、角膜所見の合併に注意して観察する。単純ヘルペスでは、眼瞼皮疹、角結膜の潰瘍性病変を伴うことが多い¹⁴⁾。クラミジア結膜炎では、発病初期に高率に輪部・角膜病変がみられ、上輪部浸潤、角膜上皮混濁は63%に観察され¹⁵⁾、これらの所見は発病初期の濾胞性結膜炎の重要な鑑別点となる。

4. 感染性結膜炎の病原体の検出 (Table 1: Laboratory diagnosis)

どの結膜炎においても共通して外来診療の中で迅速に行える検査として、眼脂や結膜擦過物の塗抹検査が有用である。白血球の種類と微生物の検出によって結膜炎の病因を推測することができる。その後、予想される病原体をターゲットとして分離培養や抗原検出や遺伝子診断などの特異的検査を行う。これらの病因診断は検査方法によっては数日を要する場合があり、初期治療を開始し、治療後の経過と検査結果を確認後、再度治療変更も考慮する。

1) 細菌性結膜炎

眼脂の塗抹標本では、多数の多核白血球がみられ、細菌を認めることが多い。さらに、細菌培養と検出菌種の同定、薬剤感受性について検査を行うが、これらの結果を待たずに治療開始となるため、起炎菌の動向や感受性の高い薬剤を知っておく必要がある⁶⁾。淋菌の場合は、塗抹標本からのグラム陰性双球菌の検出のほか、PCR法も検査センターへの外注が可能で有用である。淋菌は多剤耐性が多いため分離培養して薬剤感受性を知ることが重要であり、この場合淋菌は死滅しやすいため検査室と連携してすばやく行う¹⁰⁾¹⁶⁾。

2) ウイルス性結膜炎

ウイルス性結膜炎では、眼脂の塗抹標本は単核球(リンパ球)優位となる。抗原検出や遺伝子検出などのウイルス特異的検査はそれぞれの感度・特異度が異なるため、検査結果を正しく解釈して臨床所見を総合して病因診断を行う¹⁷⁾。

Table 1 Differential diagnosis of infectious conjunctivitis

| | Bacterial conjunctivitis | | | Viral conjunctivitis | | | Chlamydial conjunctivitis |
|----------------------|---|---|--|--|---|---|---|
| | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> | <i>S. aureus</i> | <i>N. gonorrhoea</i> | Adenovirus | Enterovirus | Herpes simplex virus | |
| Clinical course | acute/sub acute mucopurulent discharge child/infant (<i>influenzae</i>) both eyes respiratory infection | chronic mucopurulent discharge elderly both eyes | acute purulent discharge newborn/adult both eyes birth canal infection sexually transmitted disease | acute latent period 7-10 days watery-serous discharge all ages both eyes (4-5 days later) preauricular lymphadenopathy healing after 2-3 weeks pharyngitis fever | acute latent period 24 hours watery-serous discharge all ages both eyes (within a day) preauricular lymphadenopathy healing after 2 weeks | acute mucopurulent discharge child/infant one eye preauricular lymphadenopathy fever | acute/sub acute mucopurulent discharge newborn/adult one eye preauricular lymphadenopathy birth canal infection sexually transmitted disease pneumonia epipharyngitis |
| Clinical findings | catarrhal conjunctivitis pink eye blepharitis | pink eye corneal ulcer corneal perforation | follicular conjunctivitis pseudomembrane corneal erosion multiple subepithelial corneal infiltrate. MSI | follicular conjunctivitis subconjunctival hemorrhage | follicular conjunctivitis herpetic blepharitis keratitis | follicular conjunctivitis large, solid follicular pseudomembrane superior limbal infiltration | follicular conjunctivitis |
| Laboratory diagnosis | smear examination neutrophil>lymphocyte G (+) coccus (<i>pneumoniae</i>) G (-) bacillus (<i>influenzae</i>) culture | smear examination neutrophil>lymphocyte G (+) coccus culture | smear examination lymphocyte>neutrophil antigen detect immunochromatography fluorescent antibody gene detect isolation | smear examination lymphocyte>neutrophil antigen detect gene detect serum antibody titer | smear examination lymphocyte=neutrophil antigen detect fluorescent antibody PCR isolation | smear examination neutrophil>lymphocyte inclusion body antigen detect fluorescent antibody enzyme immunoassay gene detect | |

S. pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *N. gonorrhoea*: *Neisseria gonorrhoea*.

Table 2 Comparison of sensitivity and specificity of IF and ELISA and PCR for adenovirus detection

| | IF | ELISA | PCR |
|-------------|---------------|--------------|--------------|
| Sensitivity | 14/20 (70.0%) | 9/20 (45.0%) | 20/20 (100%) |
| Specificity | 8/8 (100%) | 8/8 (100%) | 7/8 (87.5%) |

IF: direct immunofluorescence test, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, PCR: polymerase chain reaction.

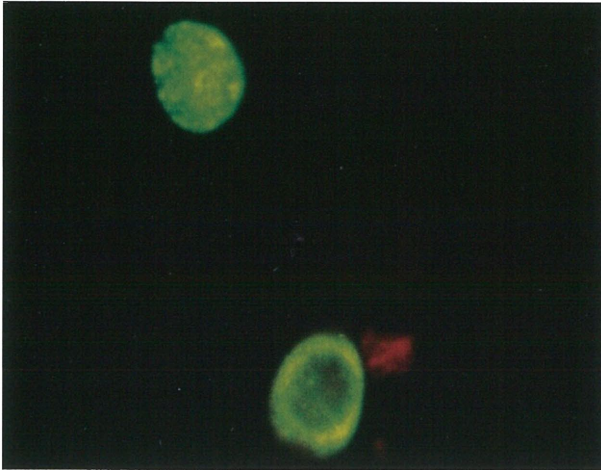


Figure The direct immunofluorescence test for rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis
Non-infected cells are stained in red. Apple-green granular fluorescent staining is seen in the infected cells ($\times 400$).

(1) アデノウイルス結膜炎（流行性角結膜炎：EKC, 咽頭結膜熱：PCF）

アデノウイルス結膜炎では、流行に注意しなくてはならないため、外来診療中に迅速でかつ確実な検査結果の得られるものが要求される。現在ほとんどの病院で使用されている検査に免疫クロマトグラフィ法¹⁸⁾の迅速診断キットがあり、外来中に約15分で抗原検出の有無を判定でき、特異性に優れているが、感度は約60%である。著者らが報告した蛍光抗体直接法¹⁹⁾は、感度は70.0%で、同時に行ったELISA法の45.0%と比較しても高く（Table 2）、とくに3日以内の検体で100%陽性であり、発症早期のアデノウイルス結膜炎の診断法として有用である（Figure）。また、ウイルス分離を基準とした陰性一致率（特異度）は100%、陽性的中率は100%、陰性的中率は57.1%であり（Table 3）、陰性であった場合には他の臨床経過や検査結果などを参考に注意して判断する必要があるが、陽性であった場合はアデノウイルス結膜炎と確定診断できる。約30分で結果を判定でき、迅速性と簡便性に優れてはいるものの

Table 3 Virus isolation and immunofluorescence test

| | Virus isolation | | Total |
|-------|-----------------|---|-------|
| | + | - | |
| IF | | | |
| + | 14 | 0 | 14 |
| - | 6 | 8 | 14 |
| Total | 20 | 8 | 28 |

IF: direct immunofluorescence test.

Positive conformity ratio (Sensitivity) = 14/20 (70.0%).

Negative coincidence rate (Specificity) = 8/8 (100%).

Positive predictive value (PPV) = 14/14 (100%).

Negative predictive value (NPV) = 8/14 (57.1%).

蛍光顕微鏡を有している施設でないと迅速に行えないといった問題点がある。

(2) エンテロウイルス結膜炎（急性出血性結膜炎：AHC）

エンテロウイルス結膜炎は、現在一般に利用できる迅速診断キットはなく、検査機関に依頼して抗原検出、遺伝子検出、血清抗体価の測定などを行う。

(3) 単純ヘルペス結膜炎

単純ヘルペス結膜炎は、眼脂の塗抹標本ではアデノウイルスのものより好中球の割合が多くみられる。ウイルス抗原は眼瞼の皮疹からの検出は容易である¹⁴⁾。当科で行った単純ヘルペス結膜炎患者20例のimpression標本の免疫染色と擦過標本の蛍光抗体法では²⁰⁾、皮疹からは100%、結膜上皮病変からは91%と高頻度であった。しかし、上皮病変以外の部位では球結膜で5.6%、瞼結膜で6.7%と低い検出率で、抗原検出法の有用性は低いと考えられた。したがって、皮疹がなくほかの急性濾胞性結膜炎との鑑別が困難な場合は、ほかの疾患を除外しウイルス分離やPCRを行うなどの方法を取り総合的に診断する必要がある。また、初感染の診断には血清の抗HSV抗体のIgG、IgM抗体の推移や相対的關係をみて判断するとよい²¹⁾。

3) クラミジア結膜炎

クラミジア結膜炎では、結膜上皮細胞も含まれるよう十分に結膜を擦過して検体を採取する。塗抹標本では、多核白血球優位で、結膜上皮細胞に封入体が見つければ確定診断できる。蛍光抗体法や酵素抗体法のキットを用いた抗原検出、遺伝子診断法が有用である¹⁰⁾¹³⁾²²⁾。補助診断として血清抗クラミジア抗体の測定も有用である²³⁾。著者らはクラミジア結膜炎（クラミジア群）26例を対象としELISA法により血清抗クラミジア抗体の陽性率を検討したところ、ク

ラミジア群では健常人(25.0%)に比べ高頻度に血清抗クラミジア抗体が検出(96.2%)されたことを報告した。とくにIgA抗体(80.8%)は健常人(14.3%)と比較し特異性が高く、クラミジア結膜炎の補助的診断法および活動性の指標となりうると考えられる。

おわりに

感染性結膜炎の診断について、実際の臨床の場でのどのような手順で検査を進めてゆけばよいだろうか。そのポイントを以下にまとめた。

1) 病歴の問診, 臨床所見, 眼脂の性状と塗抹検鏡は病因を診断する重要な手がかりになる。その後の病原体検出は, その病原体に特異的な検査であるため, ここで検査の方向性を定める。

2) 感染性結膜炎の頻度と伝染性から, 細菌とアデノウイルスをまず考えなくてはならない。細菌培養, アデノウイルス抗原の検出は必要最低限いつでも行えるようにしておくことよい。アデノウイルス抗原の迅速診断は, 3日以内の検出率のよい蛍光抗体法も有用である。

3) 淋菌, 単純ヘルペスウイルス, クラミジアについては, その頻度は少ないが, その可能性を念頭におき診察する必要がある。皮疹や上皮病変を伴わない単純ヘルペス結膜炎では, 抗原検出は困難で診断が難しく, ほかの検査所見と総合して鑑別診断する。クラミジア結膜炎では, 上咽頭感染の合併に注意する。

4) 病原体の検出においては, 病原体の種類や方法によって迅速性・簡便性・特異性・感度が異なり, 検査結果を正しく解釈する必要がある。

5) 治療開始後の臨床経過, 数日後に判定された検査結果から, 診断と治療の修正が必要なこともある。

謝 辞

稿を終えるにあたり, ご校閲を賜りました眼科学教室堀貞夫教授に深謝いたします。また, 研究に際しご指導いただいた高村悦子教授, 徳島診療所 中川尚先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) アデノウイルス結膜炎院内感染対策委員会: アデノウイルス結膜炎院内感染対策ガイドライン. 日眼会誌 **113**: 25-46, 2009
- 2) Pizziferri S, Ricca J: Medical management of the healthcare worker with conjunctivitis. *Insight* **28**: 94-98, 2003
- 3) 日本眼科アレルギー研究会: アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第2版). 第5章 診断と鑑別診断. 日眼会誌 **114**: 847-849, 2010
- 4) 秦野 寛, 高村悦子, 岡本茂樹ほか: 結膜炎が来

- た! 「専門医のための眼科診療クオリファイ2 結膜炎オールラウンド」(大橋裕一編), pp2-35, 中山書店, 東京(2010)
- 5) International ocular inflammation society: Infectious conjunctivitis. In *Blepharitis and Conjunctivitis. Guideline for Diagnosis and Treatment* (BenEzra D ed), pp89-108, Editorial Glosa, Barcelona (2006)
 - 6) 小早川信一郎, 井上幸次, 大橋裕一ほか: 細菌性結膜炎における検出菌・薬剤感受性に関する5年間の動向調査(多施設共同研究). *あたらしい眼科* **28**: 679-687, 2011
 - 7) 内尾英一: ウイルス性結膜炎のガイドライン. 第1章 疫学. 日眼会誌 **107**: 2-7, 2003
 - 8) Uchio E, Takeuchi S, Itoh N et al: Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. *Br J Ophthalmol* **84**: 968-972, 2000
 - 9) 野崎奈都子, 風見宣夫, 渡辺真由美ほか: 急性濾胞性結膜炎の病因検索. *眼臨医報* **86**: 979-982, 1992
 - 10) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン 2011. 眼と性感染症. 日性感染症会誌 **22**: 40-45, 2011
 - 11) 中川 尚, 内田幸男, 辻田直美ほか: 上咽頭クラミジア感染を合併した成人型封入体結膜炎の1例—上咽頭生検組織内のクラミジア抗原の証明—. *日眼会誌* **92**: 811-817, 1988
 - 12) 木全奈都子, 中川 尚, 荒木博子ほか: 成人型封入体結膜炎と上咽頭クラミジア感染. *臨眼* **49**: 443-445, 1995
 - 13) 木全奈都子: 一般外来. クラミジア結膜炎. 「眼科インストラクションコース6. 特集—眼感染症 ケース別まるごとマスター」(前田直之・黒坂大次郎編), pp50-55, メジカルビュー社, 東京(2006)
 - 14) 高村悦子: 単純ヘルペスウイルス(HSV)眼膜炎. 「眼科プラクティス28 眼感染症の謎を解く」(大橋裕一編), pp80-81, 文光堂, 東京(2009)
 - 15) 中川 尚, 中川裕子, 木全奈都子ほか: 成人型封入体結膜炎の輪部・角膜病変. *臨眼* **49**: 857-860, 1995
 - 16) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン 2011. 淋菌感染症. 日性感染症会誌 **22**: 52-59, 2011
 - 17) 中川 尚: ウイルス性結膜炎のガイドライン. 第4章 検査. 日眼会誌 **107**: 17-23, 2003
 - 18) Uchio E, Aoki K, Saitoh W et al: Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis on conjunctival swabs by 10-minute immunochromatography. *Ophthalmology* **104**: 1294-1299, 1997
 - 19) 木全奈都子: 蛍光抗体直接法によるアデノウイルス結膜炎の迅速診断法の検討. *東女医大誌* **67**: 1099-1105, 1997
 - 20) 竹森美穂, 中川 尚, 木全奈都子ほか: 単純ヘルペス結膜炎におけるウイルス抗原検出. *眼臨医報* **92**: 1073-1075, 1998
 - 21) 中川 尚, 木全奈都子, 荒木博子: 単純ヘルペスウイルス眼感染症患者の抗HSV IgM抗体. *眼臨医報* **92**: 1067-1069, 1998
 - 22) 木全奈都子, 中川 尚: 4. クラミジア. 「眼感染症クリニック」(白井正彦・大橋裕一・田川義継ほか編), pp175-177, 医学書院, 東京(2000)
 - 23) 野崎奈都子, 中川 尚, 渡辺真由美ほか: 成人型封入体結膜炎患者の血清抗クラミジア抗体. *臨眼* **47**: 353-356, 1993