

## 感染性角膜炎全国サーベイランス —分離菌・患者背景・治療の現況—

### 感染性角膜炎全国サーベイランス・スタディグループ

#### 要 約

**目 的**：感染性角膜炎の我が国における動向を把握する。

**方 法**：日本眼感染症学会の主導によるサーベイランスとして、全国の 24 施設に 2003 年に来院した感染性角膜炎(細菌・真菌・アcantアメーバもしくはその疑い)患者について、分離菌と患者背景・治療などについて調査した。

**結 果**：全症例 261 例中、角膜からの分離菌陽性は 113 例であった。分離菌全 133 株のうち、グラム陽性球菌 63 株、グラム陰性桿菌 42 株、グラム陽性桿菌 10 株、嫌気性菌 4 株、真菌 12 株、アcantアメーバ 2 株であった。年齢分布は 20 代と 60 代にピークを認める 2 峰性を

示し、特に 20 代においてコンタクトレンズ使用率が 89.8% と高かった。全身的な基礎疾患としては糖尿病(27 例)、アトピー性皮膚炎(10 例)が多かった。治療薬としてはレボフロキサシン点眼、セフメノキシム点眼、セフェム系の内服・点滴が多く使用されていた。

**結 論**：現在の我が国の感染性角膜炎は、起炎菌としてはグラム陽性菌が多く、またコンタクトレンズ使用に関連して低年齢化が顕著であった。(日眼会誌 110 : 961—972, 2006)

**キーワード**：感染性角膜炎、サーベイランス、グラム陽性球菌、コンタクトレンズ

## National Surveillance of Infectious Keratitis in Japan —Current Status of Isolates, Patient Background, and Treatment—

### Study Group of National Surveillance of Infectious Keratitis in Japan

#### Abstract

**Purpose** : To investigate the current status of infectious keratitis in Japan.

**Method** : Under the guidance of the Japanese Association for Ocular Infection, the patients with infectious keratitis caused by bacteria, fungi, or Acanthamoeba were surveyed at 24 facilities in Japan from January 1st, 2003, to December 31st, 2003, concerning isolates, patient background and treatment.

**Results** : From a total of 261 cases, 133 microorganisms were isolated from corneal foci of 113 cases. There were 63 Gram-positive cocci ; 42 Gram-negative bacilli ; 10 Gram-positive bacilli ; 4 anaerobic bacteria ; 12 fungi ; and 2 Acanthamoeba. Age distribution pattern demonstrated 2 peaks in the 20 s and in the 60 s. In the 20 s, the percentage of

contact lens users was very high (89.8%). Twenty-seven cases of diabetes mellitus and 10 cases of atopic dermatitis were reported as background systemic diseases. Levofloxacin eye drops, cefmenoxim eye drops, and oral or intravenous cefems were widely used as therapeutic drugs.

**Conclusion** : In connection with contact lens usage, the occurrence of infectious keratitis in younger patients is marked. Gram-positive cocci are the most frequent causative agents.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 961—972, 2006)

**Key words** : Infectious keratitis, Surveillance, Gram-positive cocci, Contact lens

別刷請求先：683-8504 米子市西町 36-1 鳥取大学医学部視覚病態学 井上 幸次

(平成 18 年 5 月 17 日受付, 平成 18 年 7 月 25 日改訂受理) E-mail : yoinoue@grape.med.tottori-u.ac.jp

Reprint requests to : Yoshitsugu Inoue, M. D. Division of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-cho, Yonago 683-8504, Japan

(Received May 17, 2006 and accepted in revised form July 25, 2006)

## I 緒 言

近年、ニューキノロン系を中心とした優れた抗菌点眼薬が臨床の場で広く使われるようになり、使用できる抗菌薬の種類が限られていた以前に比べて、はるかに効果的に感染性角膜炎を治療できるようになってきている。しかし、一方で抗菌薬に耐性を示す細菌や抗菌薬の無効な真菌・アcantアメーバによる感染の例も多く経験されるようになり、学会や学術誌での報告も増加している。また、角膜感染の契機として重要な位置を占めているコンタクトレンズ装用については、ハードコンタクトレンズ(HCL)からソフトコンタクトレンズ(SCL)へ、従来型 SCL からディスプレイソフトコンタクトレンズ(DSCL)や頻回交換ソフトコンタクトレンズ(FRSCL)へと急速に変化してきている状況が別にある。これらの様々な要因の変化に伴って、感染性角膜炎の様相も変化してきていると思われる。しかし、単独の施設による報告は多くなされているものの<sup>1)~8)</sup>、全国規模で多施設の状況を広くまとめたサーベイランスは行われていなかった。

今回、我が国の感染性角膜炎の動向を把握する目的で、日本眼感染症学会主導で、1年間の期間を定めて、協力いただける全国 24 施設(大学病院・一般病院・開業医を含む)について、細菌・真菌・アcantアメーバによる角膜炎に関してサーベイランスを行った。また、その際に角膜(一部は結膜)より分離された菌に対して、共通のプロトコルで通常の薬剤感受性と、点眼薬を直接作用させた際の増殖抑制効果について検討した。薬剤感受性については別報に譲り、本論文では分離菌の動向と、分離菌と患者背景・治療との関連についてまとめた。

## II 方 法

### 1. 概 要

2003年1月1日から12月31日の間に参加24施設(表1)に来院した細菌・真菌・アcantアメーバによると考えられる感染性角膜炎患者(菌が分離されていないが塗抹鏡検で診断されたものや、臨床所見からのみ診断された例を含む、入院・外来の別は問わない)全例について、その患者背景・治療に関して調査するとともに、角膜(一部結膜)から分離された菌について、患者・施設の同意の得られたものについて大阪大学医学部附属病院・臨床検査部感染微生物検査室に送付した。

### 2. チャートによる調査

各施設からの患者情報の収集についてはチャートに各項目を記載して、日本眼感染症学会へ送付してもらう方法をとった。次に挙げたものを項目とした。

- 1) 患者 ID とイニシャル
- 2) 年齢
- 3) 職業

表 1 感染性角膜炎全国サーベイランス協力施設一覧

大橋眼科
秋田大学
新潟大学
金沢医科大学
自治医科大学
東京医科大学
東京女子医科大学
東京女子医科大学第二病院(現東医療センター)
徳島診療所
東京医科歯科大学
慶應義塾大学
横浜市立大学
ルミネはたの眼科
京都府立医科大学
大阪大学
近畿大学
和歌山県立医科大学
鳥取大学
愛媛大学
幸塚眼科医院
徳島大学
熊本大学
宮田眼科病院
藤田眼科

注：大学はすべて各医学部附属病院眼科

- 4) 性別
- 5) 罹患眼
- 6) 重症度：特別の基準を設けず、主治医判定で軽症、中等症、重症に分類
- 7) 全身合併症
- 8) 眼科既往症
- 9) 眼科手術歴
- 10) コンタクトレンズに関する事項(使用歴、種類と名称、誤使用の有無、感染の因果関係の有無)
- 11) 感染の誘因(外傷、ステロイド点眼使用、その他)
- 12) 診断の根拠
- 13) 角膜よりの検出菌
- 14) 結膜よりの検出菌(施行した場合)
- 15) 発生から受診までの日数
- 16) 前医のある場合はその治療
- 17) 治療に用いた薬剤(全身・局所)
- 18) 治療に要した日数

### 3. 菌体の分離と送付

角膜あるいは結膜からの菌の分離については、特に方法の統一などは設けず、各施設の通常の方法に従って行うものとした。得られた菌については大阪大学医学部附属病院・臨床検査部感染微生物検査室に送付し、通常薬剤感受性検査と、抗菌点眼薬の短時間暴露の効果についての検討を行った(結果は別報で報告)。

### 4. 結果をまとめる際の分離菌の取り扱い

今回のサーベイランスのデータをまとめるにあたって

表 2 角膜よりの分離菌

	菌種	株数	株数計
グラム陽性球菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	17	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17	
	<i>Staphylococcus capitis</i>	2	
	その他のコアグラゼ陰性ブドウ球菌	4	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11	
	$\alpha$ -hemolytic <i>Streptococci</i>	6	
	$\beta$ -hemolytic <i>Streptococci</i>	2	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3	
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	63
グラム陰性桿菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	
	<i>Serratia marcescens</i>	5	
	<i>Moraxella</i> spp.	5	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	13	
	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	1	
	<i>Comamonas acidovorans</i>	2	
	<i>Ewingella Americana</i>	1	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	
	<i>Morganella morganii</i>	1	
	<i>Agrobacterium radiobacter</i>	1	
	<i>Bacillus</i> sp.	1	
	<i>Eikenella</i> sp.	1	
	その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌	1	42
グラム陽性桿菌	<i>Corynebacterium</i> spp.	10	10
嫌気性菌	<i>Propionibacterium</i> spp.	2	
	<i>Propionibacterium acnes</i>	1	
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	4
酵母菌	<i>Candida albicans</i>	6	
	<i>Candida parapsilosis</i>	1	
	<i>Candida famata</i>	1	
	<i>Candida</i> sp.	1	9
糸状菌	<i>Aspergillus</i> sp.	1	
	<i>Paecilomyces</i> sp.	1	
	<i>Acremonium</i> sp.	1	3
	アカントアメーバ	2	2

は、分離された株によってまとめる場合は分離菌と記載している。また症例によってまとめる場合は、便宜上、分離菌はすべて起炎菌として取り扱い、また鏡検のみ陽性の場合も起炎菌として取り扱っている。各症例の起炎菌を分類する際は、分離菌と鏡検の菌が不一致の場合は分離菌を優先させ、また複数菌が分離された例では、その菌がすべて同じカテゴリーであればそれとして扱い（例えば2つ分離されてどちらもグラム陽性球菌であればグラム陽性球菌例として扱う）、2つ以上のカテゴリーに入る場合は「その他」として扱っている。グラム陽性桿菌・嫌気性菌は「その他」に含めている。陰性例には菌分離を施行していない例も含まれている。

### III 結 果

#### 1. 概 要

全部で 263 例の症例が報告されたが、うち 2 例は臨床所見と治療経過から最終的に角膜ヘルペスと考えられた

ために除外し、計 261 例となった。内訳は男性 128 例、女性 133 例、右眼 132 例、左眼 118 例、両眼 11 例であった。

#### 2. 分 離 菌

角膜よりの菌の分離については、分離菌陽性は 113 例であり、うち 96 例では 1 株の分離、14 例では 2 株の分離、3 例では 3 株の分離であった。また分離菌陰性は 141 例であったが、うち 14 例では鏡検のみ陽性であった。菌分離が何らかの理由で施行できなかったものが 7 例あった。

分離菌の内訳を表 2 に示す。全 133 株のうち、グラム陽性球菌 63 株、グラム陰性桿菌 42 株、グラム陽性桿菌 10 株、嫌気性菌 4 株、真菌 12 株（うち酵母菌 9 株、糸状菌 3 株）、アカントアメーバ 2 株であった。

89 例では結膜よりの菌培養もなされており、うち菌が分離されたものは 17 例であった。その 17 例中 1 例では角膜からの菌の分離が施行されていなかったが、施行

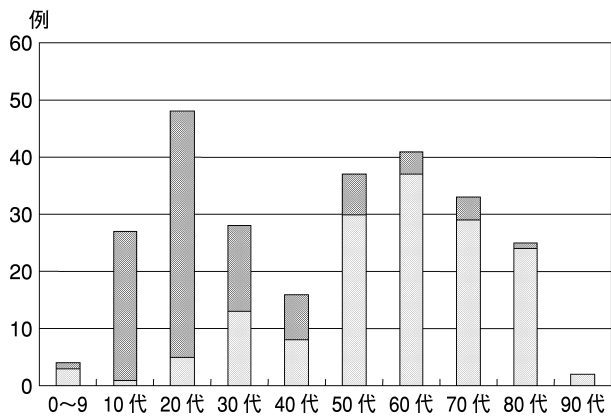


図 1 年齢分布と感染時のコンタクトレンズ使用.

■：コンタクトレンズ使用(+)  
□：コンタクトレンズ使用(-)

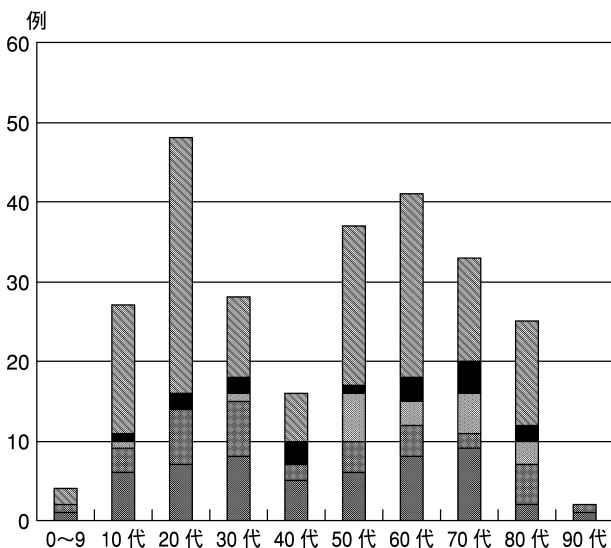


図 2 年齢別起炎菌.

▨：(-)  
■：真菌・アメーバ  
▤：その他  
■：グラム陰性桿菌  
■：グラム陽性球菌

された 16 例のうち 10 例で菌が分離されていた。この 10 例すべてにおいて角膜からの分離菌と結膜からの分離菌が一致していた。

### 3. 年 齢

261 例の年齢分布は図 1 に示すように 20 代と 60 代にピークを有する 2 峰性を示した。また、一方のピークである 20 代のコンタクトレンズ使用率が 89.8% であり、10 代のコンタクトレンズ使用率はそれよりさらに高く 96.3% であったが、もう一つのピークの 60 代では 9.8% と低かった。また、60 代以上のコンタクトレンズ使用者 9 例のうち 8 例は治療用コンタクトレンズ、1 例は無水晶体眼に対するブレスオー® であり、若年層に多い

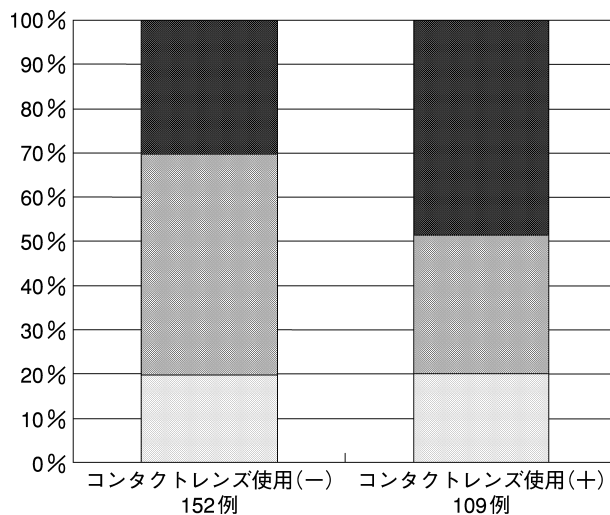


図 3 コンタクトレンズ装用と重症度.

■：軽症, ■：中等症, □：重症

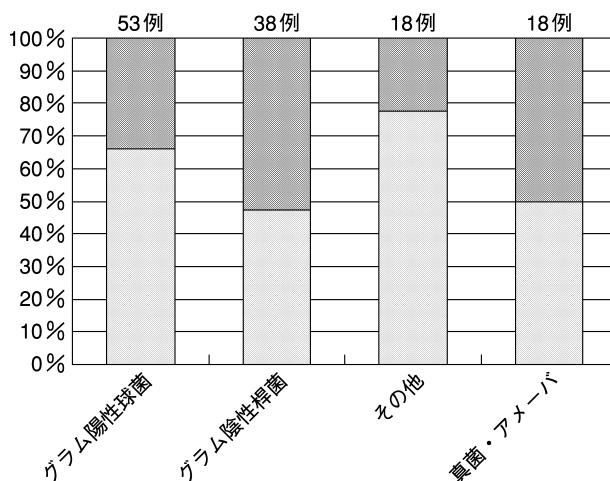


図 4 起炎菌とコンタクトレンズ装用.

■：コンタクトレンズ使用(+)  
□：コンタクトレンズ使用(-)

DSCL や FRSCCL とは顕著な相違を認めた。

図 2 に年齢別の起炎菌を示す。20 代で菌陰性が特に多く、20 代～30 代でグラム陰性桿菌が多い。

### 4. コンタクトレンズ装用

コンタクトレンズ使用例は 109 例(41.8%)であった。特に両眼発症の 11 例ではコンタクトレンズ装用者が 90.9%(10/11)と合わせて高率であった。

角膜炎の重症度とコンタクトレンズ装用の関係を見ると、コンタクトレンズ群で軽症例が多いのがわかる(図 3)。

起炎菌とコンタクトレンズ装用の関係について図 4 にまとめる。グラム陰性桿菌と真菌・アメーバについてはコンタクトレンズ装用者の割合が高いことがわかる(各々 52.6% : 20/38, 50.0% : 9/18)。

コンタクトレンズの種類と起炎菌について図 5 にまとめる。FRSCCL, 従来型の SCL ではグラム陰性桿菌が多

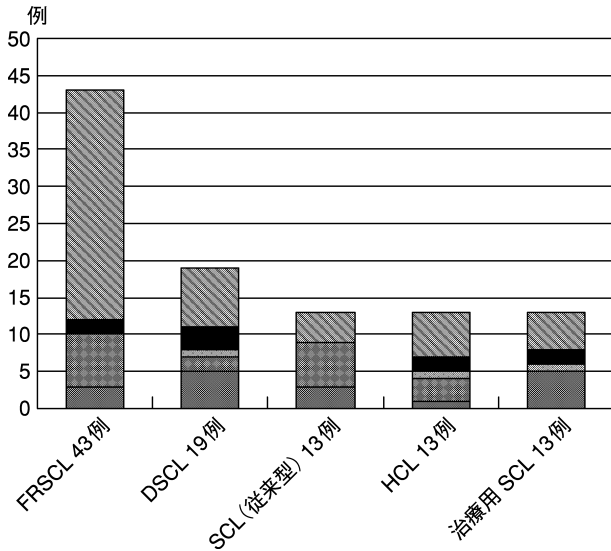


図 5 コンタクトレンズの種類と起炎菌.

- ▨ : (-)
- : 真菌・アメーバ
- : その他
- : グラム陰性桿菌
- : グラム陽性球菌

FRSCL : 頻回交換ソフトコンタクトレンズ, DSCL : ディスポーザブルソフトコンタクトレンズ, SCL : ソフトコンタクトレンズ, HCL : ハードコンタクトレンズ

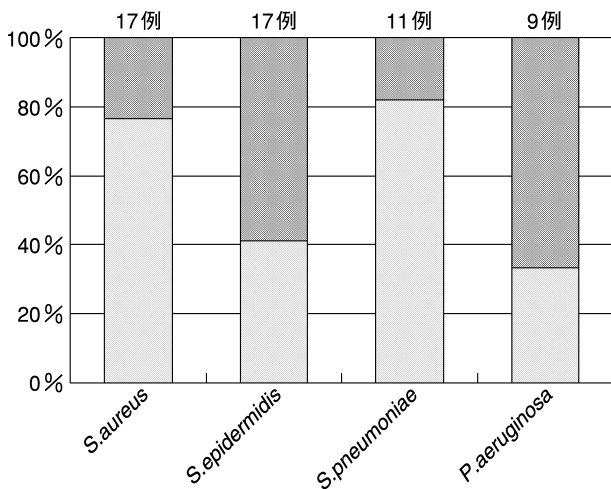


図 6 主要分離菌とコンタクトレンズ着用.

- : コンタクトレンズ使用 (+)
- : コンタクトレンズ使用 (-)

いのに比べて, DSCL, 治療用 SCL ではグラム陽性球菌が多かった。また, FRSCL では菌が検出されない例が多いことも特徴的であった。

主要な起炎菌についてコンタクトレンズの着用との関連をまとめたものを図 6 に示す。特に *S. epidermidis* で 58.8% (10/17), *P. aeruginosa* で 66.6% (6/9) とコンタクトレンズ着用者が多かった。この 2 菌種についてコンタクトレンズの種類を調べたところ, *S. epidermidis* で

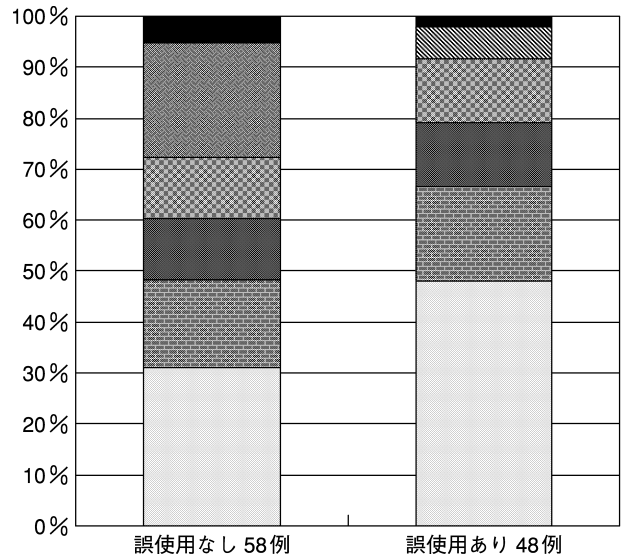


図 7 コンタクトレンズの種類と誤使用.

- : 不明
- ▨ : 治療用ソフトコンタクトレンズ
- ▨ : カラーソフトコンタクトレンズ
- ▨ : ハードコンタクトレンズ
- : ソフトコンタクトレンズ (従来型)
- ▨ : ディスポーザブルソフトコンタクトレンズ
- : 頻回交換ソフトコンタクトレンズ

DSCL が 50% (5/10) を占めていた。

コンタクトレンズ着用者 109 例の誤使用の有無については, 48 例 (44.0%) で誤使用が認められた。誤使用とコンタクトレンズの関係を見ると, FRSCL やカラーコンタクトレンズで誤使用が多く, 治療用コンタクトレンズでは誤使用は認められなかった (図 7)。

### 5. 全身疾患

全身の合併は 95 例 (36.4%) であり, 特に高齢者では種々の全身疾患を伴っていたが, 易感染と関連がある糖尿病については 27 例の合併が認められ, 表 3 に示すように分離菌としては *S. aureus* が最多であった。

また, 弱年での合併の多いアトピー性皮膚炎は 10 例に認められ, 菌が検出された 6 例はすべてグラム陽性球菌であり, うち 5 例が *S. aureus* によるものであった (表 3)。

### 6. 眼科疾患

眼科既往歴 110 例 (42.1%), 眼科手術歴 62 例 (23.8%) であった。特に関連の多い角膜移植後の 22 例について, 起炎菌を表 3 に示す。グラム陽性球菌と真菌 (特にカンジダ) の感染が多かった。

### 7. 感染誘因

コンタクトレンズは感染誘因として重要だが, それ以外に, 外傷が 45 例 (17.2%), ステロイド点眼使用が 41 例 (15.7%), その他の感染誘因が 30 例 (11.5%) に認められた。外傷例およびステロイド点眼使用例の起炎菌を表 3 に示した。外傷例の起炎菌は様々であったが, 真菌

表 3 患者背景と起炎菌

	糖尿病	アトピー性皮膚炎	角膜移植後	外傷	ステロイド点眼使用
グラム陽性球菌	6*	6 <sup>#</sup>	8	7	12
グラム陰性桿菌	3	0	1	5	0
その他の細菌	1	0	1	6	4
真菌・アメーバ	1	0	7 <sup>§</sup>	3 <sup>¶</sup>	9**
菌検出(-)	16	4	5	24	16
計	27	10	22	45	41

\*：うち 5 例 *S. aureus* (3 例 MRSA)    #：うち 5 例 *S. aureus* (1 例 MRSA)  
 §：うち 6 例はカンジダ    ¶：すべて糸状菌  
 \*\*：6 例カンジダ, 1 例糸状菌, 2 例アカントアメーバ

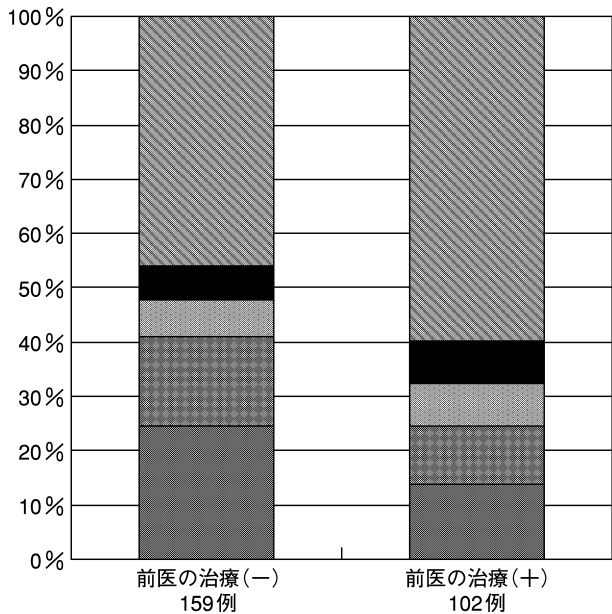


図 8 前医の治療の有無と菌検出・起炎菌。

■：(-)  
 ■：真菌・アメーバ  
 ■：その他  
 ■：グラム陰性桿菌  
 ■：グラム陽性球菌

の 3 例はいずれも糸状菌であった。ステロイド点眼使用例においてはグラム陽性球菌と真菌(特にカンジダ)が主体であり、グラム陰性桿菌は 1 例も認められなかった。ステロイド点眼使用例の多くにおいて感染予防にニューキノロン系点眼薬が使用されていた(78.0%：32/41)。

8. 前医の治療

図 8 のように前医にて治療のなされていた例が 102 例あったが、その起炎菌を調べてみると、前医の治療がなされていない 159 例と比較して、菌陰性率が高かった(45.9% に対して 59.8%)。また、グラム陽性菌の比率が、前医がないと 24.5%(39/159)とほぼ 4 分の 1 を占めていたが、前医があると 13.7%(14/102)と低かった。

9. 治療

治療薬としては抗菌点眼薬が広く使用されていたが、特にレボフロキサシン(88.1%：230/261)とセフメノキ

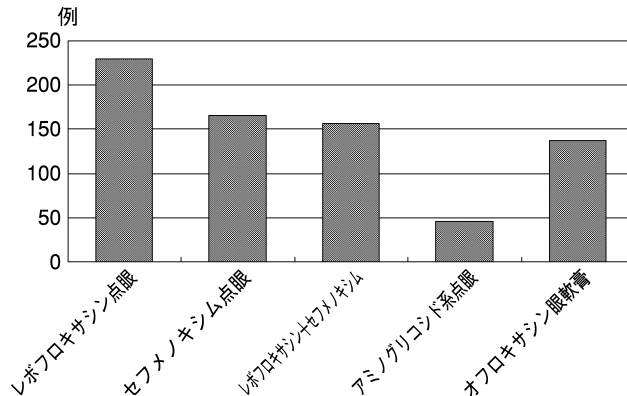


図 9 主用抗菌点眼薬の使用。

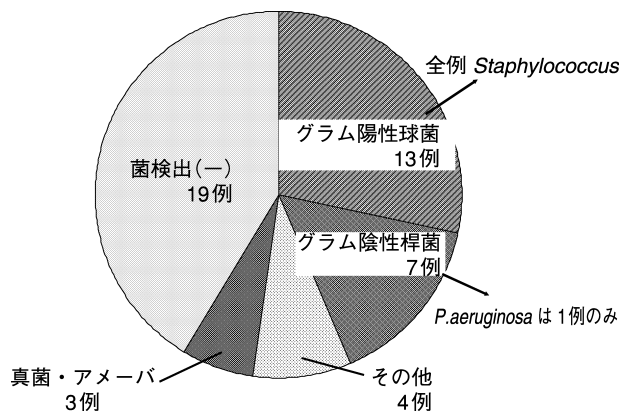


図 10 アミノグリコシド系点眼薬使用症例(46例)の起炎菌。

シム(63.6%：166/261)がよく使用されており、両者を併用している例も 60.2%(157/261)と多かった。それに比較してアミノグリコシド系点眼薬は 17.6%(46/261)と使用頻度は低かった。眼軟膏ではオフロキサシン眼軟膏がよく使用されていた(52.5%：137/261)(図 9)。アミノグリコシド系点眼薬使用例の内訳は 13 例がグラム陽性球菌でこれは全例 *Staphylococcus* であった。グラム陰性桿菌は 7 例と少なく、うち *P. aeruginosa* は 1 例のみであった(図 10)。

全身投与としてはセフェム系の内服(18.0%：47/261)と点滴(16.1%：42/261)およびカルバペネム系の点滴



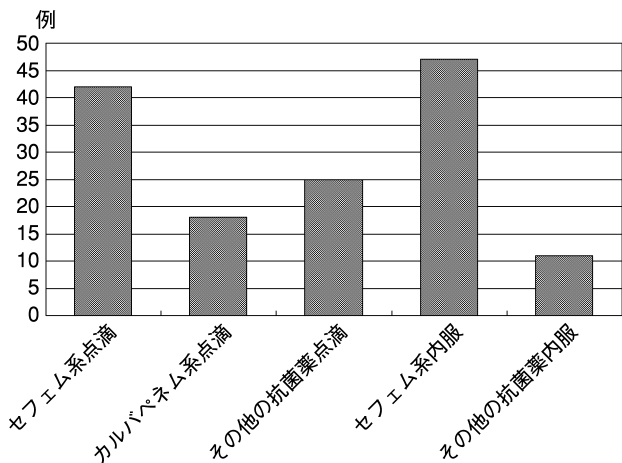


図 11 全身抗菌薬の使用.

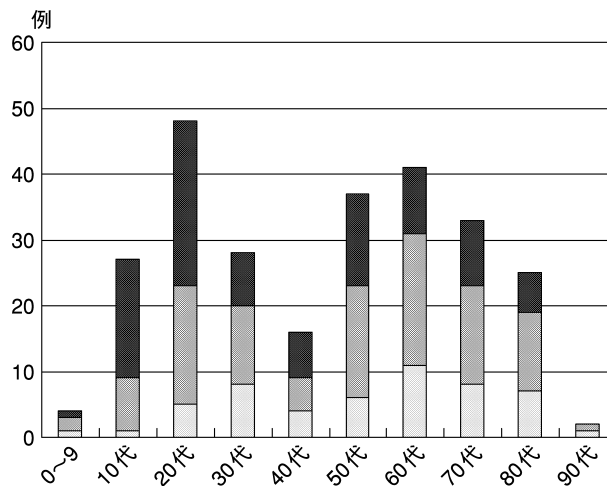


図 13 年齢別重症度.

■：軽症，■：中等症，□：重症

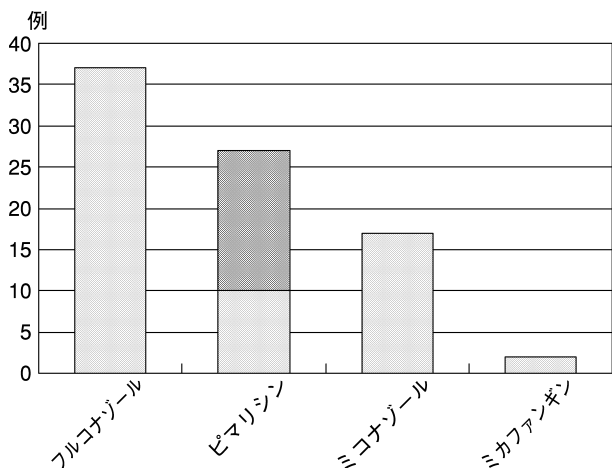


図 12 抗真菌薬の局所使用.

■：眼軟膏，□：点眼

(6.89% : 18/261)が多く使用されていた(図 11)。特にセフエム系点滴を使用した 42 例中、軽症はわずか 3 例で、多くは中等症以上であり(中等症 18 例、重症 21 例)、カルバペネム系点滴を使用した 18 例は軽症 3 例、中等症 4 例であり、重症例を中心に使用されていた(11 例)。

抗真菌薬は 51 例で使用されていた。全例で抗真菌薬の局所投与がなされ、点滴併用が 31 例、内服併用が 17 例であった。51 例中、真菌が検出された例は 14 例、アカントアメーバが検出された例は 6 例にすぎず、臨床的に真菌と考えられた例 3 例を加えても 23 例 45.1% と半数以下であった。残りは細菌のみ検出された 11 例、菌検出陰性の 17 例に使用されていた。薬剤の種類としてはフルコナゾールの使用が最も多かった。また、ピマリジンについては点眼よりも眼軟膏が多く使用されていた(図 12)。

10. 重症度・治療に要した日数

年齢別の重症度を図 13 に示す。20 代で軽症例が多い

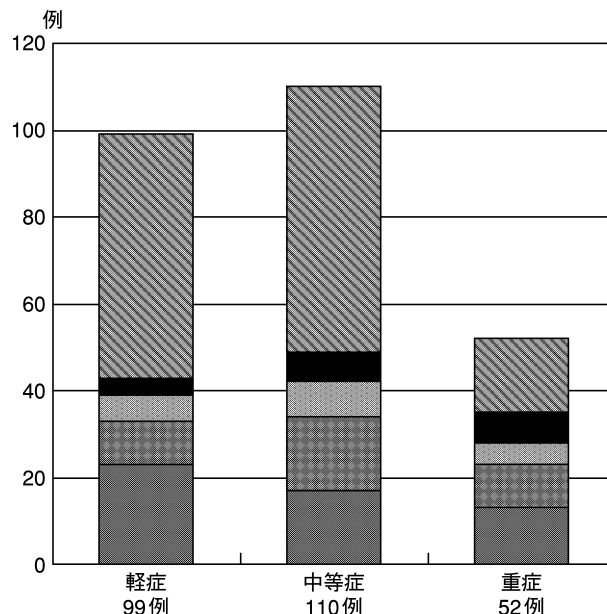


図 14 重症度と菌検出・起炎菌.

■：(-)  
 ■：真菌・アメーバ  
 ■：その他  
 ■：グラム陰性桿菌  
 ■：グラム陽性球菌

ことがわかる。

重症度と起炎菌の関係を図 14 に示す。重症になるにつれてグラム陽性球菌が減少している。また、重症例では菌の検出率が高いことがわかる。

治療に要した日数は 28.70 ± 41.28 日(平均値 ± 標準偏差、最短で 2 日、最長で 452 日)であった。図 15 は、治療に要した日数が不明確な 27 例を除いた全 234 例を 3 群に分け、起炎菌をみたものである。治療に日数を要するほど、菌検出率が高く、また、真菌・アメーバの割合が高くなる傾向を認めた。

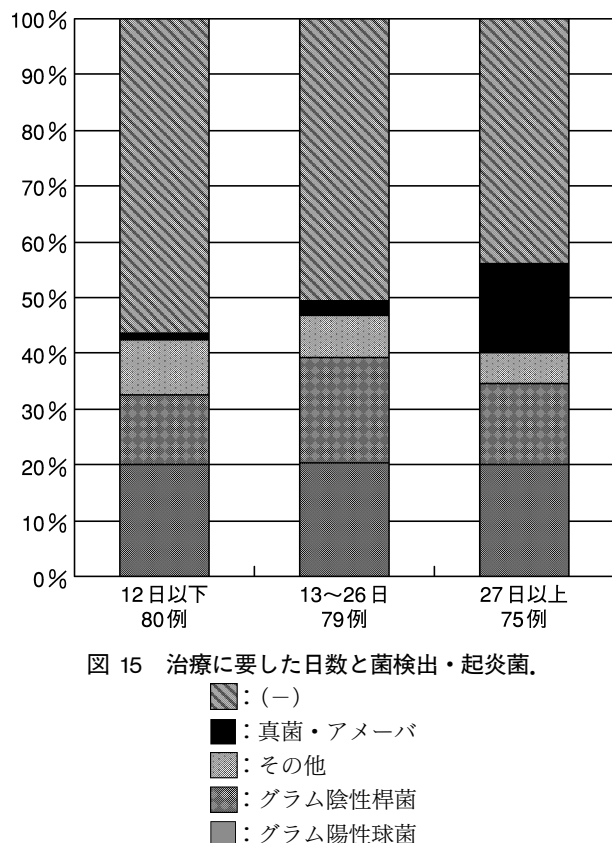


図 15 治療に要した日数と菌検出・起炎菌。

- : (-)
- : 真菌・アメーバ
- (light gray) : その他
- (dark gray) : グラム陰性桿菌
- (medium gray) : グラム陽性球菌

#### IV 考 按

我が国の感染性角膜炎の原因菌として 1940 年代には *Streptococcus pneumoniae* が 9 割以上を占めていたとされているが、局所ではマクロライド系、クロラムフェニコール系、全身的にはペニシリン系の薬剤が使用できるようになり、1960 年代には、これらの薬剤に抵抗性を示す *Pseudomonas aeruginosa* が、細菌性角膜炎の最大の原因菌として問題となった<sup>9)</sup>。しかし、これも、アミノグリコシド系点眼薬の開発などにより、その数は減少し、1980 年代以降の多くの報告では、グラム陰性桿菌よりもグラム陽性球菌が多く、特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* がかなりの割合を占めるようになってきているのが特徴である。しかし、グラム陰性桿菌の中では依然として *Pseudomonas aeruginosa* が多い。また、個々の報告では施設差や地域差があり、例えば熊本大学の報告では<sup>6)</sup>グラム陰性桿菌の方がグラム陽性球菌よりもやや多く、その中でも、*Pseudomonas aeruginosa* が最も多く、次いで、*Serratia marcescens* が続いている(ただ、この報告は 1977 年からの長期のまとめであり、後半ではグラム陽性球菌が増加している)。また、2000 年の大阪大学の報告<sup>7)</sup>では細菌 10 例に比して真菌 10 例・アcantアメーバ 5 例と、難治の特殊な例が集中する施設の特徴を示している。今回の調査はこのような施設や地域の差のなるべくない、我が国の感染性角膜炎の現状を調べる

ために行ったが、結果的に前述した 1980 年代以降の多くの報告にみられる傾向と大きな差はなく、この起炎菌動向は、ここ 20 年ほど変わっていないことが確かめられた。学会発表などの印象では真菌やアcantアメーバが激増しているように思われるが、実際にはやはり角膜感染症は圧倒的に細菌感染が多く、真菌・アcantアメーバは少数であった。特に今回は真菌の中でも最も治療に抵抗するフザリウムが一例もなかったが、全体の例数に対して真菌・アcantアメーバが少ないことから、真菌の中で本当にどの菌が多いかという内訳を本結果から云々することはできないと考えられる。真菌・アcantアメーバの感染について調査するためには、参加施設をさらに増やして真菌・アcantアメーバに絞って調査を行うべきであろうと考えられた。

海外の感染性角膜炎の起炎菌の報告では、我が国とかなり趣きを異にすることが多く、例えば、パラグアイでは真菌の比率が高く<sup>10)</sup>、さらにガーナ・南インドでは細菌よりも真菌の方が多<sup>11)</sup>、香港では *Pseudomonas aeruginosa* が多く<sup>12)</sup>、ニュージーランドではコアグラゼ陰性ブドウ球菌やモラクセラが多い<sup>13)</sup>など、その国の経済や医療の事情によってかなりの差を認める。また、米国で報告の多い屈折矯正手術に関係した感染<sup>14)</sup>は我が国では少なく、今回のサーベイランスでも 1 例も認められなかった。

コンタクトレンズは角膜の酸素不足、上皮の障害(分裂の減少、グリコーゲン枯渇、ジャンクションの障害などによる)、涙液への影響(涙液蒸散の増加、瞬目の減少、涙液の浸透圧の変化)、コンタクトレンズ下への異物の捕捉、微生物のレンズへの付着など、角膜感染のリスクを高める様々な要因をもっている<sup>15)</sup>。米国ではコンタクトレンズ関連の角膜感染症の割合は 1950 年、1960 年代は 0% であったものが、1970 年代には 32%、1980 年代には 52% と急速に増加している<sup>16)</sup>。しかし、我が国ではハードコンタクトレンズが主として使用されていたためか、1980 年代前半の報告では感染誘因としてコンタクトレンズの占める割合は低く、金沢医科大学の報告<sup>1)</sup>では 43 例中 4 例、徳島大学の報告<sup>3)</sup>では 76 例中 1 例、都会地の横浜市立大学の報告<sup>2)</sup>でも 153 例眼中 17 例と低率であった。しかし、90 年代の大阪大学の報告<sup>7)</sup>では 38 例中 11 例とその割合が増加している。今回は 261 例中 109 例がコンタクトレンズ使用者であり、角膜感染におけるコンタクトレンズの関与がますます顕著になってきていると考えられる。そしてこのコンタクトレンズ関連の感染の増加が、以前は角膜感染をあまり起こさなかった 20 代での角膜感染の数を増加させ、60 代にピークを 1 つ認める 1 峰性であった年齢分布<sup>17)</sup>を、2 峰性に行っていると考えられる。これは前述の米国の報告<sup>16)</sup>では、すでに 80 年代に 20 代の小さいピークを認めはじめていることに合致しており興味深い。今回のサーベイ



ランスではさらに 10 代での感染の増加も認められ、1 例を除いてすべてコンタクトレンズが誘因となっており、コンタクトレンズ装用者の低年齢化に伴い、今後若年者の感染が増加する可能性が懸念される。また通常、角膜感染症は片眼性の疾患であったが、今回のサーベイランスでは両眼例が 11 例もあり、その原因として 10 例でコンタクトレンズが誘因となっていることも憂慮すべき要因として注目される。

今回の結果では、コンタクトレンズの中で、DSCL や治療用コンタクトレンズの場合はグラム陽性球菌が多く、従来型や FRSCCL の場合はグラム陰性桿菌が多いという傾向が認められたが、これは、おそらく、入れたままのタイプのレンズでは結膜囊の常在菌である *S. epidermidis* などのグラム陽性球菌による感染のリスクが増え、外に取り出すタイプのレンズでは保存しているときに外部環境から持ち込まれるグラム陰性桿菌の感染が多いのではないかということが推察される。

今回のサーベイランスでは、どのタイプのコンタクトレンズが感染のリスクが高いかという事は不明だが、連続装用と終日装用を比較すると Dart ら<sup>18)</sup>は 6 倍、Shein ら<sup>19)</sup>は 10~15 倍、連続装用の方がリスクが高いと報告している。また、Poggio ら<sup>20)</sup>は 10,000 人あたりの角膜潰瘍の年間発生頻度を連続装用では 20.9 人、終日装用では 4.1 人としている。また、オランダの全国調査では<sup>21)</sup>、10,000 人あたりの発生率で RGP (rigid gas-permeable) レンズで 1.1、終日装用のソフトコンタクトレンズで 3.5、連続装用のソフトコンタクトレンズで 20.0 というデータが示されており、連続装用の頻度は Poggio らの結果と類似している。これはかなり信頼できるデータであると考えられ、連続装用は終日装用に比べて明らかに感染のリスクが高い。現在の我が国では、2~4 週使い捨ての FRSCCL と 1 日使い捨ての DSCL が主流となってきており、どちらも終日装用であって連続装用は減少していることから、感染のリスクは低くなってもよさそうに思われる。しかし、実際には、今回のサーベイランスでもコンタクトレンズ装用に伴う感染者の 44% に何らかのコンタクトレンズ誤使用が認められている。終日装用のはずが連続装用になったり、使い捨てのものを再使用したり、保存液を使用せず水道水保存を行ったりといった、いずれも感染につながる可能性のある誤った使用がなされており、角膜感染症の頻度を減らすためにはコンタクトレンズ使用者に対して正しい使用を指導していくことが極めて重要であることを示唆している。

本サーベイランスでは全身疾患について、糖尿病やアトピー性皮膚炎と関連している例が多かったが、特にアトピー性皮膚炎では *S. aureus* の感染例が多く、これは従来からいわれているようにアトピー性皮膚炎患者において、皮膚および結膜囊に *S. aureus* が高率に coloni-

zation している事実<sup>22)</sup>と関連していると考えられる。

今回のサーベイランスの参加施設は感染症の専門家が診療を行っているところが大部分であるが、それにもかかわらず、菌の分離は 261 例中 113 例 (43.3%) と半数に満たなかった。これは角膜感染症の病巣が小さいことや、角膜の場合、眼のレンズとして機能していることから極端に削ることができないことなどがやはり関連していると考えられるが、紹介されてきた時点ですでに抗菌治療が開始されている例が多いことも関与していると考えられる。現に、前医の治療がなされていない例と比較して、前医の治療がなされていた例では菌陰性率が高かった (45.9% に対して 59.8%) ことから、一旦治療が開始されると、それが奏功しなくても、菌の検出率が低下することを示している。しかし、北村ら<sup>8)</sup>も報告しているように、初期治療に反応しない場合に、治療方針の決定に際して何らかの形で細菌学的検査の結果が反映されることから、最初に診察がなされた施設で、治療開始前にサンプルを採取することが重要だといえる。米国では医療経済的な面から、細菌学的検査が必ずしも必要ではないという議論もあるようだが<sup>23)24)</sup>、米国と日本では保険診療の形態が根本的に異なり、また感染症に対する予防・治療の方針が大きく異なることから、米国での考え方をそのまま我が国へ持ち込むことはできない。良い悪いは別にして、我が国では、予防的な抗菌薬の使用が広く行われている反面、感染症を起こした際には耐性菌が検出される可能性が高く、耐性菌に対応していくためにはやはり細菌を分離培養して薬剤感受性を調べることが必須となってくる。

一方で、分離された菌がそのまま起炎菌かどうかについては色々と議論のあるところである。従来は嫌気性菌やコリネバクテリウムは分離されても起炎菌ではないとされていたが、近年の医療面の変化に伴って、病原性の低い菌でも条件が重なれば感染症を惹起する可能性が高くなっており、角膜においても *Propionibacterium acnes*<sup>25)</sup> やコリネバクテリウム<sup>26)27)</sup> が起炎菌と考えられる報告がなされている。また、眼表面でも弱毒菌がバイオフィルムを形成して感染症につながる場合もあることが報告されている<sup>27)</sup>。ただし、今回のサーベイランスで分離されたこれらの菌が果たしてすべて起炎菌であったかについては、一概に肯定も否定もできない。また、今回のサーベイランスでは、アシネトバクターが多数分離されているが、九州の特定の施設に偏在しており、我が国全般の傾向と考えにくいことや、複数菌検出例で認められている場合が多いこと、他の感染性角膜炎の報告ではあまり認められない菌であることから、これについても検出例すべてにおいて真の起炎菌であるかどうかは疑問である。

また、結膜からの分離菌を角膜感染の起炎菌と考えられるかということについても議論があるが、今回のサーベイランスで角膜と結膜の両方で菌が分離された 10 例

すべてにおいて角膜からの分離菌と結膜からの分離菌が一致していたことは、ある程度結膜からの分離菌も角膜起炎菌を推定する手がかりになることを示している。ただし、結膜には常在菌も多く存在することから、角膜炎の臨床所見や治療経過などを勘案して、結膜分離菌が角膜起炎菌と推定できるか判断すべきであろう。また、前述したように初診時での細菌培養が重要であることを考えると、施設などの諸事情で角膜よりの分離ができない状況でも、少なくとも結膜からの細菌培養を行えば何らかの有益な情報が得られる可能性があるといえる。

治療薬については、レボフロキサシン点眼とセフメノキシム点眼の併用が最も広く利用されており、広いスペクトラムでグラム陰性菌に強いレボフロキサシン点眼とグラム陽性菌に強いセフメノキシム点眼の併用は、MRSAを除くと、現状では初期治療として妥当な選択ではないかと考えられる。また、グラム陰性桿菌、特に *Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌の主体となっていた時代に、これをターゲットとして汎用されたアミノグリコシド系点眼薬は、その使用が減り、むしろ *Staphylococcus aureus* に対して使用されていたが、この事実は前述の組み合わせで対応できない MRSA 対策としての意味合いがあることや、グラム陰性桿菌に対してはニューキノロン系でかなり対応できていることを示していると思われる。ステロイド点眼が感染誘因になっている症例で1例もグラム陰性桿菌がなかったことと、それらの症例で予防的にニューキノロン系点眼薬が多く使用されていた点も、ニューキノロン系点眼薬のグラム陰性桿菌に対する高い有効性を示しているといえる。しかし、逆に従来ニューキノロン系点眼薬では、グラム陽性球菌に対する備えは不十分であることも示している。今回のサーベイランス全体でもグラム陽性球菌が起炎菌として半数近くを占めている現状も考えあわせると、サーベイランス以降、グラム陽性球菌により強い新しいニューキノロン系点眼薬が使用できるようになってきているとはいえ、ニューキノロン系点眼薬に頼りすぎている現状について、再考が必要な時期が来ていると思われる。

抗真菌薬については最近、新しい薬剤としてミカファンギンやボリコナゾールが使用できるようになり、治療薬の選択が拡大したが、大きな問題は真菌の感染が証明されていない例で使用されている例が多いことである。すなわち、真菌かもしれない、あるいは真菌の混合感染もあるかもしれない、という形で難治の症例に使用されていることが多いわけであり、取りも直さず、角膜真菌症の診断と治療が適切に行われていないことを示していると考えられる。また、唯一局所の抗真菌薬として市販されているピマリシンについて、点眼よりも眼軟膏が多く使用されていることは、ピマリシンの場合、眼軟膏の方が点眼よりも濃度が低いことによると考えられ、ピマリシンのコンプライアンスの悪さや、副作用の問題を反

映していると思われる。

今回のサーベイランスは最初の試みであり、参加施設の数も十分とはいえず、我が国の現状を 100% 反映しているとはいえない一面もあるが、コンタクトレンズ関連の感染増加による角膜感染症の低年齢化などの顕著な特徴を抽出できており、全国の角膜炎の起炎菌と薬剤感受性の大きな動向については把握できていると考えられる。また、調査の項目については、重症度についての基準が定められておらず主治医の判断のみで成されている点や、コンタクトレンズの誤使用の詳細や前房蓄膿の有無などの項目が設けられていない点など反省点が多々あり、これを今後改善して、同様な調査を定期的に行っていけば、我が国における角膜感染症の大きな流れがみえてくるのではないかと考えられる。

本研究は、日本眼感染症学会の研究費にて施行された。  
感染性角膜炎全国サーベイランス・スタディグループ

大橋 勉・青木功喜：大橋眼科，阿部 徹：秋田大学眼科学教室，笹川智幸：新潟大学大学院医歯薬総合研究科視覚病態学分野，北川和子：金沢医科大学感覚機能病態学，水流忠彦：自治医科大学医学部眼科学講座，熊倉重人：東京医科大学眼科学教室，高村悦子：東京女子医科大学医学部医学科眼科，亀井裕子：東京女子医科大学東医療センター眼科，中川尚：徳島診療所，佐々木秀次：東京医科歯科大学眼科，川島素子：慶應義塾大学医学部眼科学教室，西田朋美：横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学，秦野 寛：ルミネはたの眼科，日比野佐和子・外園千恵：京都府立医科大学眼科学教室，渡辺 仁：大阪大学大学院医学系研究科感覚器外科（眼科）学，妙中直子・福田昌彦：近畿大学医学部眼科学教室，加藤 格：和歌山県立医科大学医学部眼科学教室，三原悦子・井上幸次：鳥取大学医学部視覚病態学，宇野敏彦・大橋裕一：愛媛大学医学部眼科学教室，岡本茂樹：幸塚眼科医院，秦 聡・塩田 洋：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部視覚病態学分野，宮嶋聖也・松本光希：熊本大学大学院医学薬学研究部視機能病態学，子島良平・宮田和典：宮田眼科病院，藤田晋吾：藤田眼科，浅利誠志：大阪大学医学部附属病院感染制御部

Study Group of National Surveillance of Infectious Keratitis in Japan

Tsutomu Ohashi, Koki Aoki : Ohashi Eye Center, Tohru Abe : Department of Ophthalmology, Akita University, Tomoyuki Sasagawa : Division of Ophthalmology and Visual Science, Graduated School of Medical and Dental Science, Niigata University, Kazuko Kitagawa, Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University, Tadahiko Tsuru : Department of Ophthalmology, Jichi Medical University School of Medicine, Shigeto Kumakura : Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, Etsuko Takamura : Department of Ophthalmology,

Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Yuko Kamei : Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East, Hisashi Nakagawa : Tokushima Eye Clinic, Shuji Sasaki : Department of Ophthalmology & Visual Science, Tokyo Medical and Dental University, Motoko Kawashima : Keio University, School of Medicine, Tomomi Nishida : Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Ophthalmology and Visual Science, Hiroshi Hatano : Lumine Hatano Eye Clinic, Sawako Hibino, Chie Sotozono : Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Hitoshi Watanabe : Department of Ophthalmology and Visual Science, Osaka University Medical School, Naoko Taenaka, Masahiko Fukuda : Department of Ophthalmology, Kinki University School of Medicine, Tadashi Kato : Department of Ophthalmology, Wakayama Medical University School of Medicine, Etsuko Mihara, Yoshitsugu Inoue : Department of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, Toshihiko Uno, Yuichi Ohashi : Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Shigeki Okamoto : Kozuka Eye Center, So Hata, Hiroshi Shiota : Department of Ophthalmology and Visual Neuroscience, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Seiya Miyajima, Koki Matsumoto, : Department of Ophthalmology and Visual Science, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Ryohei Nejima, Kazunori Miyata : Miyata Eye Hospital, Shingo Fujita : Fujita Eye Infirmary, Seishi Asari : Department of Infection Control and Prevention, Osaka University Hospital

## 文 献

- 1) 北川和子, 都築春美, 佐々木一之 : 細菌性角膜炎感染症の検討. 眼紀 37 : 435—439, 1986.
- 2) 杉田美由紀, 田中直彦, 磯部 裕, 平原敦子, 三井啓司 : 細菌(真菌)性角膜炎の最近 7 年間の統計. 臨眼 41 : 629—633, 1987.
- 3) 兼松誠二, 楠島康平, 内藤 毅, 新田敬子, 塩田洋, 三村康男 : 最近 7 年間における細菌性角膜炎の検討. 眼紀 39 : 1743—1747, 1988.
- 4) 北川和子, 浅野浩一, 佐々木一之 : 最近 6 年間に経験した細菌性角膜炎. 眼科 34 : 1259—1265, 1992.
- 5) 狩野 廉, 川崎厚史, 細谷比左志, 切通 彰, 下村嘉一, 井上幸次 : 最近 5 年間の細菌性角膜炎. 眼紀 45 : 1318—1322, 1994.
- 6) 宮嶋聖也, 松本光希, 奥田聡哉, 武藤紋子, 根木昭 : 熊本大学における過去 20 年間の細菌性角膜炎の検討. 眼紀 15 : 223—226, 1998.
- 7) 三木篤也, 井上幸次, 大黒伸行, 前田直之, 渡辺仁, 桧垣史郎, 他 : 大阪大学眼科における角膜炎の最近の動向. あたらしい眼科 17 : 839—843, 2000.
- 8) 北村絵里, 河合正孝, 山田昌和 : 感染性角膜炎に対する細菌学的検査の意義. 眼紀 55 : 553—556, 2004.
- 9) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子 : 本邦における緑膿菌性角膜炎の統計的観察. 日眼会誌 71 : 1217—1224, 1967.
- 10) Laspina F, Samudio M, Cibils D, Ta CN, Farina N, Sanabria R, et al : Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers : a 13-year survey in Paraguay. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 242 : 204—209, 2004.
- 11) Leck AK, Thomas PA, Hagan M, Kaliamurthy J, Ackuaku E, John M, et al : Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis. Br J Ophthalmol 86 : 1211—1215, 2002.
- 12) Lam DSC, Houang E, Fan DSP, Lyon D, Seal D, Wong E : Incidence and risk factors for microbial keratitis in Hong Kong : comparison with Europe and North America. Eye 16 : 608—618, 2002.
- 13) Hall RC, McKellar MJ : Bacterial keratitis in Christchurch, New Zealand, 1997—2001. Clin and Experiment Ophthalmol 32 : 478—481, 2004.
- 14) Solomon R, Donnenfeld ED, Azar DT, Holland EJ, Palmon FR, Pflugfelder SC, et al : Infectious keratitis after laser in situ keratomileusis : results of an ASCRS survey. J Cataract Refract Surg 29 : 2001—2006, 2003.
- 15) Liesegang TJ : Contact lens-related microbial keratitis : Part II : Pathophysiology. Cornea 16 : 265—273, 1997.
- 16) Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ : Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. Arch Ophthalmol 111 : 1665—1671, 1993.
- 17) 金井 淳, 井川誠一郎 : 我が国のコンタクトレンズ装用による角膜感染症. 日コレ誌 40 : 1—6, 1998.
- 18) Dart JKG, Stapleton F, Minassian D : Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis. Lancet 338 : 650—653, 1991.
- 19) Schein OD, Glynn RJ, Poggio EC, Seddon JM, Kenyon KR : The relative risk of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses A case-control study. N Engl J Med 321 : 773—778, 1989.
- 20) Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD, Seddon JM, Shannon MJ, Scardino VA, et al : The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. N Engl J Med 321 : 779—783, 1989.
- 21) Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW, Beekhuis WH, Mulder PGH, Geerards AJM : Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its

- related morbidity. *Lancet* 354 : 181—185, 1999.
- 22) **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.
- 23) **McLeod SD, Kolaoudouz-Isfahani A, Rostamian K, Flowers CW, Lee PP, McDonnell PJ** : The role of smears, cultures, and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology* 103 : 23—28, 1996.
- 24) **Rodman RC, Spisak S, Sugar A, Meyer RF, Soong HK, Musch DC** : The utility of culturing corneal ulcers in a tertiary referral center versus a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology* 104 : 1897—1901, 1997.
- 25) **Underdahl JP, Florakis GJ, Braunstein RE, Johnson DA, Cheung P, Briggs J, et al** : *Propionibacterium acnes* as a cause of visually significant corneal ulcers. *Cornea* 19 : 451—454, 2000.
- 26) **Rubinfeld RS, Cohen EJ, Arentsen JJ, Laibson PR** : Diphtheroids as ocular pathogens. *Am J Ophthalmol* 108 : 251—254, 1989.
- 27) 柿丸晶子, 川口亜佐子, 三原悦子, 宮崎 大, 井上幸次 : レボフロキサシン耐性コリネバクテリウム縫合糸感染の1例. *あたらしい眼科* 21 : 801—804, 2004.
-