

## 感染性角膜炎全国サーベイランス分離菌における薬剤感受性と 市販点眼薬の postantibiotic effect の比較

砂田 淳子<sup>1)</sup>, 上田安希子<sup>1)</sup>, 井上 幸次<sup>2)</sup>, 大橋 裕一<sup>3)</sup>, 宇野 敏彦<sup>3)</sup>  
北川 和子<sup>4)</sup>, 秦野 寛<sup>5)</sup>, 塩田 洋<sup>6)</sup>, 浅利 誠志<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学医学部附属病院医療技術部, <sup>2)</sup>鳥取大学医学部視覚病態学

<sup>3)</sup>愛媛大学医学部眼科学教室, <sup>4)</sup>金沢医科大学感覚機能病態学(眼科学), <sup>5)</sup>ルミネはたの眼科

<sup>6)</sup>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, <sup>7)</sup>大阪大学医学部附属病院感染制御部

### 要 約

**目的:** 感染性角膜炎分離菌に対する minimum inhibitory concentration (MIC) と postantibiotic effect (PAE) を比較検討する。

**方法:** 2003 年 1~12 月の 1 年間に感染性角膜炎全国サーベイランスにて収集した臨床分離株 100 株の MIC を測定した。また、これらの菌を用い、PAE として市販抗菌点眼薬(9 剤)あるいは抗真菌薬(4 剤)との 4 分間接触後の postantibiotic bactericidal effect (PABE) 並びに postantibiotic fungicidal effect (PAFE) を測定した。

**結果:** 市販抗菌薬では、トブラマイシンおよび硫酸ミクロノマイシンで優れた PABE が確認されたが、他の点眼薬の PABE は菌種により差がみられ、特に *Serratia marcescens* に対しては多くの点眼薬が低い PABE を示した。メチシリン耐性および感受性ブドウ球菌

において PABE の差はみられなかった。また、ブドウ球菌群の MIC と PABE の間に相関はみられなかった。*Candida* 属に対する抗真菌薬の PAFE はすべて低かった。

**結論:** 菌種別に PABE/PAFE が異なり、通常の MIC とも相関しないことから、感染性角膜炎の薬剤選択にあたっては、MIC のみならず、菌種や実際の臨床効果、耐性菌誘導防止の観点など種々の要因を考慮すべきである。(日眼会誌 110: 973-983, 2006)

**キーワード:** Minimum inhibitory concentration (MIC), Postantibiotic effect (PAE), Postantibiotic bactericidal effect (PABE), Postantibiotic fungicidal effect (PAFE), 感染性角膜炎

## Comparison of Minimum Inhibitory Concentration and Postantibiotic Effect of Eyedrops on Isolates in National Surveillance of Infectious Keratitis in Japan

Atsuko Sunada<sup>1)</sup>, Akiko Ueda<sup>1)</sup>, Yoshitsugu Inoue<sup>2)</sup>, Yuichi Ohashi<sup>3)</sup>, Toshihiko Uno<sup>3)</sup>  
Kazuko Kitagawa<sup>4)</sup>, Hiroshi Hatano<sup>5)</sup>, Hiroshi Shiota<sup>6)</sup> and Seishi Asari<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medical Technology, Osaka University Hospital

<sup>2)</sup>Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University, <sup>5)</sup>Lumine Hatano Eye Clinic

<sup>6)</sup>Department of Ophthalmology and Visual Neuroscience, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School

<sup>7)</sup>Department of Infection Control and Prevention, Osaka University Hospital

### Abstract

**Purpose:** To determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and postantibiotic effect (PAE) of antibiotic eyedrops against various isolates from infectious keratitis samples.

**Method:** MIC and postantibiotic bactericidal effect

(PABE)/postantibiotic fungicidal effect (PAFE) after 4 min of exposure to nine antibacterial eyedrops or four antifungals were examined using 100 clinical isolates collected by the National Surveillance of Infectious Keratitis in Japan in 2003.

別紙請求先: 565-0781 吹田市山田丘 2-15 大阪大学医学部附属病院医療技術部 砂田 淳子

(平成 18 年 5 月 17 日受付, 平成 18 年 8 月 2 日改訂受理) E-mail: acchan@hp-lab.med.osaka-u.ac.jp

Reprint requests: Atsuko Sunada, M. T. Department of Medical Technology, Osaka University Hospital, 2-15 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan

(Received May 17, 2006 and accepted in revised form August 2, 2006)

**Result** : The PABEs of tobramycin and micronomicin sulfate showed better results than other drugs, and the other drugs demonstrated various PABEs depending on the bacterial strains ; in particular most drugs showed low PABE against *Serratia marcescens*. There were no significant differences between PABEs of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococci*. Also there was no statistical correlation between MIC and PABE of *Staphylococci*. All the antifungals demonstrated low PAFE against *Candida* spp.

**Conclusion** : PABE/PAFEs vary among species of microorganisms, and since they have no relation

with the usual MIC, various other factors, including species of isolates, actual clinical effects, and prevention of drug-resistance induction, should be considered in the selection of drugs.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 973—983, 2006)

**Key words** : Minimum inhibitory concentration (MIC), Postantibiotic effect (PAE), Postantibiotic bactericidal effect (PABE), Postantibiotic fungicidal effect (PAFE), Infectious keratitis

## I 緒 言

感染性角膜炎の起炎菌の動向を把握する上で、その薬剤感受性を知ることは非常に重要であるが、現在、抗菌薬投与の指標として微生物検査室で行われている感受性検査は敗血症や呼吸器感染症などに対する全身投与を考慮した最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)測定であり、実際に治療の主体となる点眼薬の特性を考慮した薬剤感受性検査は確立されていない。また、実際に市販されている点眼薬の濃度は2,500~10,000 µg/mlであり、MIC測定で用いている薬剤濃度(0.01~512 µg/ml)より約5~100万倍高濃度である。さらに、点眼された点眼薬は涙液で絶えず希釈され<sup>1)2)</sup>、結膜嚢内での点眼薬と起炎菌との接触時間は、通常MIC測定での被検菌と薬剤液との接触時間(18~24時間)に比べると非常に短くなる。

そこで今回、感染性角膜炎全国サーベイランスにおいて参加施設より分離・収集された菌を用いて、通常の薬剤感受性検査とともに、postantibiotic effect (PAE)を測定した。PAEとしては、臨床において市販点眼薬に菌が短時間接触する状況を想定して、これを *in vitro* で行う新しい方法化を開発し、通常のPAEが静菌効果を主としてみているのと異なり、殺菌効果の持続をみることになるため、postantibiotic bactericidal effect (PABE), postantibiotic fungicidal effect (PAFE)と名づけ、それぞれ興味ある知見を得たので報告する。

## II 対象と方法

### 1. 菌株の収集と保存

菌株は、2003年1月~12月に施行された感染性角膜炎サーベイランスに参加した24施設において分離され、送付の了承が得られ収集した133株のうち、分離頻度の低い菌および感受性測定困難な菌を除いた100株10菌種(表1)を対象とした。菌株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て再分離した後に、菌株

表1 使用菌種と菌株数

菌種	菌株数
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	16
<i>Staphylococcus</i> 属(上記以外)	6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7
<i>Streptococcus</i> 属(上記以外)	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌	14
<i>Serratia marcescens</i>	8
<i>Corynebacterium</i> 属	8
<i>Candida</i> 属	7
計	100

保存用多孔性ビーズ(マイクロバンク<sup>®</sup>)に接種し-80℃にて保存した。

### 2. 菌種同定および薬剤感受性測定

発育が良好な *Staphylococcus* 属、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群(glucose non-fermentative Gram negative bacteria : GNF-NB)および *Serratia marcescens* (*S. marcescens*)は、マイクロプレート(DADE社)を用いて微量液体希釈法による薬剤感受性測定を実施した。一方、発育が遅くマイクロプレートの使用が困難な *Streptococcus* 属、*Corynebacterium* 属は、ディスク法(センシディスク)により薬剤感受性測定を行った。また、酵母様真菌はマイクロプレート(極東製薬)およびEtest(アスカ純薬)を用い薬剤感受性測定を行った。

### 3. 使用点眼薬と調製方法

抗菌点眼薬は市販品を用いた(ロット番号は表2に記載)。スルベニシリンナトリウム(SBPC)、塩酸セフメノキシム(CMX)、トブラマイシン(TOB)、硫酸マイクロノマイシン(MCR)、クロラムフェニコール/コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム(CP/CL)、ラクトビオン酸エリスロマイシン/コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム(EM/CL)、レボフロキサシン(LVFX)およびガ

表 2 使用抗菌点眼薬

抗菌薬名	商品名	力価	pH	分子量	ロット番号	販売元	調製方法
スルベニシリンナトリウム	サルベリン®点眼用	10 mg	約 6.7	458.42	E 910/E 783	千寿製薬	点眼薬を使用
塩酸セフメノキシム	ベストロン®点眼用	5 mg	6.0~8.0	529.79	G 613/G 190	千寿製薬	点眼薬を使用
トブラマイシン	トブラシン®点眼液	3 mg	6.5~8.0	467.51	G 010	塩野義製薬	点眼薬を使用
硫酸ミクロノマイシン	サンテマイシン®点眼液	3 mg	6.8~7.8	708.77	SM 0301	参天製薬	点眼薬を使用
クロラムフェニコール/コリスチンメタンズルホン酸ナトリウム	オフサロン®点眼液	2.5 mg	6.0~8.0	323.13/ 1749.82	3 Y 92	わかもと製薬	点眼薬を使用
ラクトビオン酸エリスロマイシン/コリスチンメタンズルホン酸ナトリウム	エコリシン®点眼液	5 mg/ 5 mg	6.0~8.0	1092.22/ 1749.82	EC 0607/ ECS 0977	参天製薬	点眼薬を使用
レボフロキサシン	クラビット®点眼液	5 mg	6.2~6.8	370.38	CV 0531	参天製薬	点眼薬を使用
ガチフロキサシン水和物	ガチフロ®0.3%点眼液	3 mg	5.6~6.3	402.42	G 001	千寿製薬	点眼薬を使用
ピマリシン	ピマリシン®5%点眼液「センジュ」	5.0%	6.5~7.5	665.73	E 044	千寿製薬・武田薬品	点眼薬を使用
アムホテリシン B	ファンギゾン®	0.05%	7.2~8.0	924.08	FZV 2271	ブリistol・マイヤーズ	1 バイアルに注射用水 10 ml を加えて溶液が透明になるまでゆっくり振とう後, 5%ブドウ糖液で 10 倍希釈
ミコナゾール	フロリード®F 注	0.1%	5.0~7.0	306.27	A 871	持田製薬	点滴用剤を生理食塩水で 10 倍希釈
フルコナゾール	ジフルカン®静注液 0.1% [50 mg]	0.1%	2.9~4.9	416.13	392201	ファイザー製薬	注射薬をそのまま使用
ミカファンギンナトリウム	ファンガード®点滴用 75 mg 力価	0.1%	4.5~8.0	1292.26	0074	アステラス製薬	1 バイアルに生理食塩水 7.5 ml を加えて溶液が透明になるまでゆっくりと振とう後, 生理食塩水で 10 倍希釈

チフロキサシン水和物(GFLX)の 8 種である。一方、抗真菌薬は、市販品としてピマリシン(PMR)のみのため、アムホテリシン B(AMPH-B)、ミコナゾール(MCZ)、フルコナゾール(FLCZ)およびミカファンギンナトリウム(MCFG)の注射用製剤を用い、臨床的に広く使用されている方法に準じて表 2 のごとく自家調製した。

#### 4. 菌液の調製方法と PABE/PAFE の測定法

##### 1) 発育良好菌の菌液調製法

菌液は、凍結保存していた被検菌をブレインハートインヒュージョン寒天平板(BHI-AP)にて 18 時間培養後、濁度計(550 nm)を用い滅菌生理食塩水にてマックファーランド 0.5(OD:0.8)に調製した。

##### 2) 発育困難菌の菌液調製法

凍結保存していた被検菌を血液寒天培地にて 18~48 時間培養後、濁度計(550 nm)を用い滅菌生理食塩水にてマックファーランド 1.0(OD:1.6)に調製した。

##### 3) PABE/PAFE 測定法

調製後の菌液を滅菌小試験管に 10  $\mu$ l 分注、点眼薬を 1 滴(約 50  $\mu$ l)添加し軽く攪拌した。各薬剤の添加は、抗菌点眼薬および PMR は各点眼薬添付の点眼容器、その他の抗真菌薬は未使用の点眼容器を用いた。次に 4 分

表 3 postantibiotic bactericidal effect (PABE)/postantibiotic fungicidal effect (PAFE) 判定

発育抑制率	判定
0%	-
1~25%	±
26~50%	+
51~75%	2+
76~100%	3+

間室温にて静置後、滅菌生理食塩水を 10 ml 加え(約 200 倍希釈)よく攪拌した。さらに、滅菌生理食塩水にて 10 倍希釈した菌浮遊液 50  $\mu$ l をスパイラルシステム(細菌定量測定装置:グンゼ産業)を用い BHI-AP(発育困難菌は血液寒天培地)に定量的に塗布した。塗布後培地は、35°C で 24 時間(発育困難菌は炭酸ガス培養 48 時間)培養後、発育したコロニー数を数え、対照(点眼薬無添加)と比較しその発育阻止率を求めた。

##### 4) 抗菌点眼薬の PABE/PAFE 評価方法

抗菌点眼薬による発育抑制効果は、表 3 に示すよう

に-, ±, +, 2+, 3+の5段階に分けPABE/PAFE評価方法とした。また, 今回の測定法において点眼薬無添加対照が発育不良であった *Streptococcus* sp. 1 株と *Corynebacterium* sp. 1 株は評価の対象から除いた。

#### 5) 有意差検定

有意差検定は, Mann-Whitney 検定 (Stat Flex V 4.2) を用いて 0.05 以下を有意とした。

### III 結 果

#### 1. 各菌株・菌群に対する薬剤感受性

表 4 に薬剤感受性率を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の判定基準に基づき菌種および菌群別に示した。 *Staphylococcus* 属は感受性率がオキサシリンに対する感受性により大きく異なるために *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) のそれぞれを methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) および methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) および methicillin-sensitive *S. epidermidis* (MSSE) に分けて示した。また, 判定基準が定められていない AMPH-B, MCZ, MCFG は 1 µg/ml をブレイクポイントとし評価した。

1) *Staphylococcus* 属の 5 グループのすべてに 80% 以上の感受性率を示したのは硫酸アミカシン (AMK), 硫酸アルベカシン (ABK), 塩酸バンコマイシン (VCM), クロラムフェニコール (CP), スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST) の 5 薬剤であった。また, MRSA を除く 4 グループに対し, 80% 以上の感受性率を示したのは, エリスロマイシン (EM), 塩酸クリンダマイシン, 塩酸ミノサイクリン (MINO) であった。ホスホマイシンナトリウム (FOM) は MSSA, MRSE, MSSE に 90% 以上の感受性を示し, 硫酸ゲンタマイシン (GM) は MRSE, MSSE, その他の *Staphylococcus* 属に 100% の感受性を示した。セファゾリンナトリウム (CEZ), イミペネム (IPM) は MSSA, MSSE, その他の *Staphylococcus* 属に 100% の感受性を示したが, MRSA および MRSE は 100% 耐性であった。LVFX は MSSA, MRSE, その他の *Staphylococcus* 属に対し 80% 以上の感受性を示したが, MRSA は 100% 耐性であった。

2) *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), その他の *Streptococcus* 属および *Corynebacterium* 属に対して, 3 菌種ともに 80% 以上の感受性を示したのは, セフトレンナトリウム, パニペネム (PAPM), VCM の 3 薬剤であった。また, LVFX は *S. pneumoniae* に, ベンジルペニシリンカリウム (PCG) はその他の *Streptococcus* 属と *Corynebacterium* 属に, MINO は *Corynebacterium* 属に 80% 以上の感受性を示した。

3) *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) と

*Acinetobacter baumannii/haemolyticus* (*A. baumannii/haemolyticus*) に対し, TOB, GM, LVFX, ピペラシリンナトリウム (PIPC), セフトジジム (CAZ), アズトレオナム (AZT), IPM, AMK が 80% 以上の感受性を示した。また, MINO, ST は *A. baumannii/haemolyticus* に対し 100% の感受性を示した。 *Stenotrophomonas maltophilia* に対し, LVFX, MINO, ST が 100% の感受性を示した。

4) *S. marcescens* に対し, GM, LVFX, PIPC, CAZ, AZT, IPM, AMK, MINO, ST が 80% 以上の感受性を示した。

5) *Candida* 属に対し, フルシトシン (5-FC), FLCZ, AMPH-B, MCFG が 80% 以上の感受性を示した。

#### 2. 各菌株・菌群に対する抗菌点眼薬の PABE

1) *Staphylococcus* 属に対する各薬剤の PABE を図 1 に示した。TOB は 97.5%, MCR 80%, SBPC は 55% の株に対し 3+ の PABE を示した。CMX, CP/CL, EM/CL, LVFX, GFLX は 87.5% 以上の株に対し -~1+ の PABE を示した。

2) *Streptococcus* 属に対する各薬剤の PABE を図 2 に示した。SBPC, TOB, MCR はすべての株に対し, CMX は 50% の株に対し 3+ の PABE を示した。CP/CL, EM/CL, LVFX, GFLX は 66.7% 以上の株に対し -~1+ の PABE を示した。

3) *P. aeruginosa* に対する各薬剤の PABE を図 3 に示した。LVFX, GFLX はすべての株に対し, TOB, MCR は 87.5%, EM/CL は 75%, SBPC, CP/CL は 50% の株に対し 3+ の PABE を示した。CMX はすべての株に対し -~1+ の PABE を示した。

4) GNF-NB に対する各薬剤の PABE を図 4 に示した。TOB はすべて, SBPC は 92.9%, MCR は 71.4% の株に対し 3+ の PABE を示した。LVFX は 1+~2+ に 92.9%, GFLX は 1+ に 44.4%, 3+ に 33.3% の PABE を示した。CMX, CP/CL, EM/CL はすべての株に対し -~1+ の PABE を示した。

5) *S. marcescens* に対する各薬剤の PABE を図 5 に示した。MCR は 75%, GFLX は 66.7%, LVFX は 50% の株に対し 3+ の PABE を示した。SBPC は 50% の株に対し -~±, 残りの 50% の株に対し 2+~3+ の PABE を示した。CMX, TOB, CP/CL, EM/CL はすべての株に対し -~1+ の PABE を示した。

6) *Corynebacterium* 属に対する各薬剤の PABE を図 6 に示した。SBPC, TOB, MCR はすべての株に対し, LVFX は 57.1%, EM/CL は 42.9% の株に対し 3+ の PABE を示した。CMX は -~3+ に, CP/CL は ±~3+ に幅広い PABE を示した。GFLX は 33.3% の株に 3+ の PABE を示したが 66.7% の株に対し - の PABE を示した。

表 4 各菌種・菌群に対する薬剤感受性

菌株数	判定*	PCG	PIPC	CEZ	CAZ	CDTR	AZT	IPM	PAPM	AMK	ABK	TOB	GM	EM	CLDM	MINO	FOM	VCM	CP	ST	LVFX	5-FC	FLCZ	ITCZ	AMPH-B**	MCFG**	MCZ**	
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	S	0	0	0	0	0	0	0	0	80.0	100	0	60.0	0	20.0	20.0	0	100	80.0	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	20.0	0	0	0	0	80.0	0	0	20.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	100	0	100	0	0	0	100	0	0	0	0	40.0	100	80.0	0	100	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	S	36.4	0	100	0	0	0	0	0	90.1	100	0	63.6	81.8	90.9	100	100	100	90.9	100	90.9	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	9.1	0	0	0	0	9.1	0	0	0	9.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	63.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36.4	18.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	S	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	0	100	80.0	100	100	100	100	100	100	80.0	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20.0	0	0	0	0	0	0	20.0	0	0	0	0	0	0
	R	100	0	100	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	S	30.8	0	100	0	0	0	0	0	100	100	0	100	92.3	92.3	100	92.3	100	100	100	76.9	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	69.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7.7	7.7	0	7.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の <i>Staphylococcus</i> 属	S	66.7	0	100	0	0	0	0	0	100	100	0	100	83.3	83.3	100	33.3	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16.7	16.7	0	66.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S	28.6	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	28.6	71.4	14.3	0	100	71.4	85.7	0	0	0	0	0	0	0	0
	I	71.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28.6	0	0	0	0	0	14.3	0	0	0	0	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	71.4	28.6	57.1	0	0	28.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の <i>Streptococcus</i> 属	S	87.5	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	50.0	50.0	25.0	0	100	37.5	75.0	0	0	0	0	0	0	0	
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12.5	50.0	0	0	0	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50.0	37.5	25.0	0	0	50.0	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Corynebacterium</i> 属	S	87.5	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	62.5	37.5	100	0	100	75.0	62.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12.5	12.5	0	0	0	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25.0	50.0	0	0	0	25.0	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S	100	0	100	0	0	0	0	0	100	100	0	100	87.5	0	25.0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12.5	0	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50.0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>haemolyticus</i>	S	100	0	100	0	0	0	0	0	100	100	0	100	100	0	100	0	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	S	0	0	0	0	0	0	0	0	50.0	50.0	0	50.0	50.0	0	100	0	50.0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	100	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	S	87.5	0	87.5	0	0	0	0	0	100	100	0	75.0	100	0	87.5	25.0	25.0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	I	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12.5	37.5	62.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	0	0	100	12.5	12.5	0	0	0	0	0	0	25.0	0	0	37.5	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Candida</i> 属	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	85.7	42.9	0	0	0	0	
	S-DD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7 株	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<1.0 µg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	≥1.0 µg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\* : S : Susceptible, S-DD : Susceptible-dose dependent, I : Intermediate, R : Resistant  
 \*\* : Clinical and Laboratory Standards Institute にて判定基準が定められていない薬剤  
 薬剤名略号

PCG : ペンシリン系抗菌薬, PIPC : ペニシリン系抗菌薬, CEZ : セフトリアキソン, CAZ : セフトリオン系抗菌薬, CDTR : セフトリオン系抗菌薬, AZT : アズトレオナム, IPM : イミペネム, PAPM : パニペネム, AMK : 硫酸アモキシシリン, ABK : 硫酸アルベカシン, TOB : トブラマイシン, GM : 硫酸ゲンタマイシン, EM : エリスロマイシン, CLDM : 硫酸ミノサイクリン, MINO : 硫酸ミノサイクリン, FOM : ホスホマイシンナトリウム, VCM : 塩酸バンコマイシン, CP : クロラムフェニコール, ST : スルファメトキサゾール/トリメトプリム, LVFX : レボフロキサシン, 5-FC : フルシトシン, FLCZ : フルコナゾール, AMPH-B : アムホテリシン B, MCFG : ミカファンギンナトリウム, MCZ : ミコナゾール

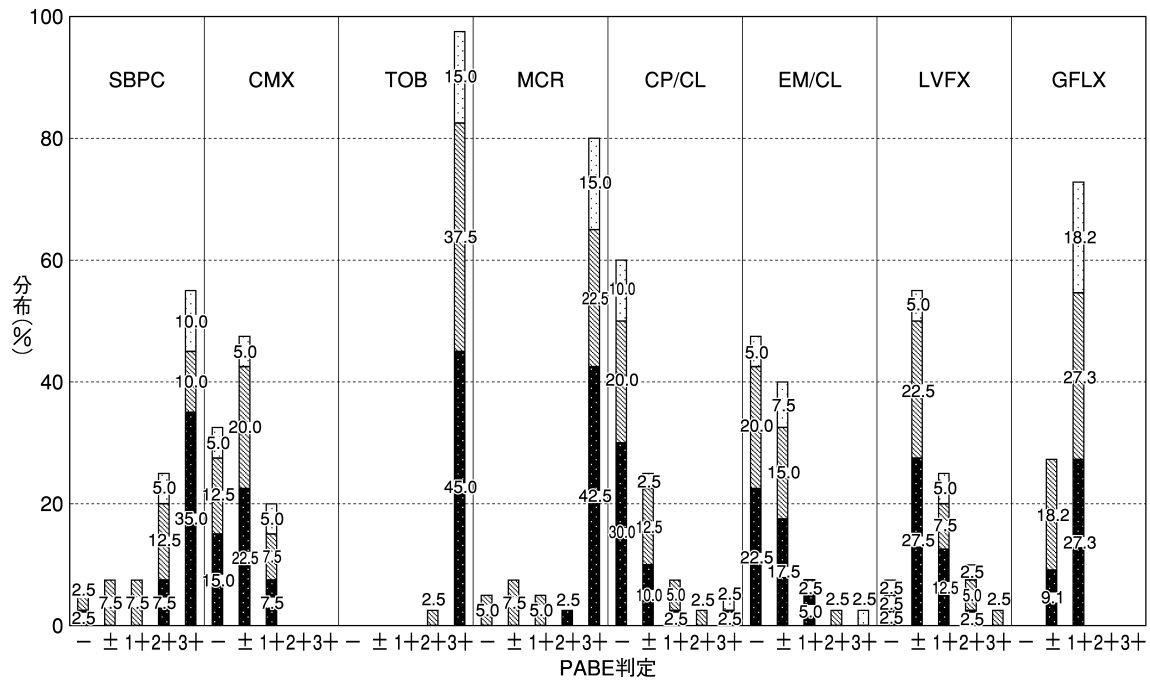


図 1 Staphylococcus 属に対する各薬剤の PABE の分布.

SBPC：スルベニシリンナトリウム，CMX：塩酸セフメノキシム，TOB：トブラマイシン，MCR：硫酸ミクロノマイシン，CP/CL：クロラムフェニコール/コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム，EM/CL：ラクチビオン酸エリスロマイシン/コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム，LVFX：レボフロキサシン，GFLX：ガチフロキサシン水和物

- ：その他の Staphylococcus 属
- ▨：Staphylococcus aureus
- ：Staphylococcus epidermidis

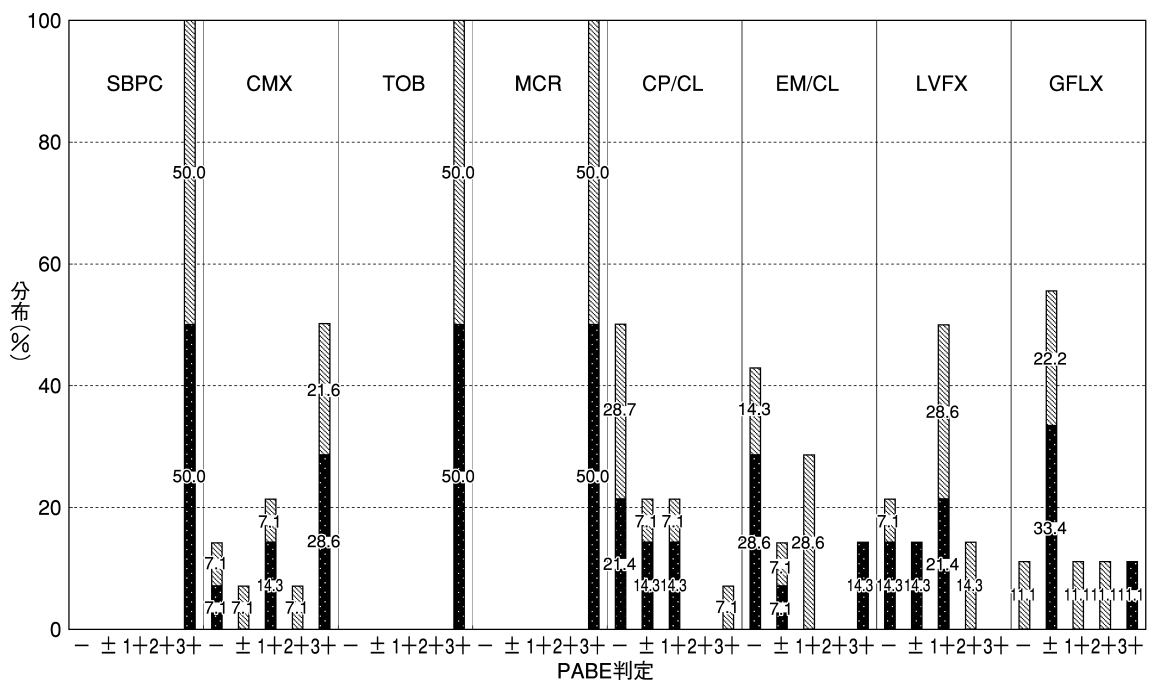


図 2 Streptococcus 属に対する各薬剤の PABE の分布.

- ▨：Streptococcus pneumoniae
- ：その他の Streptococcus 属

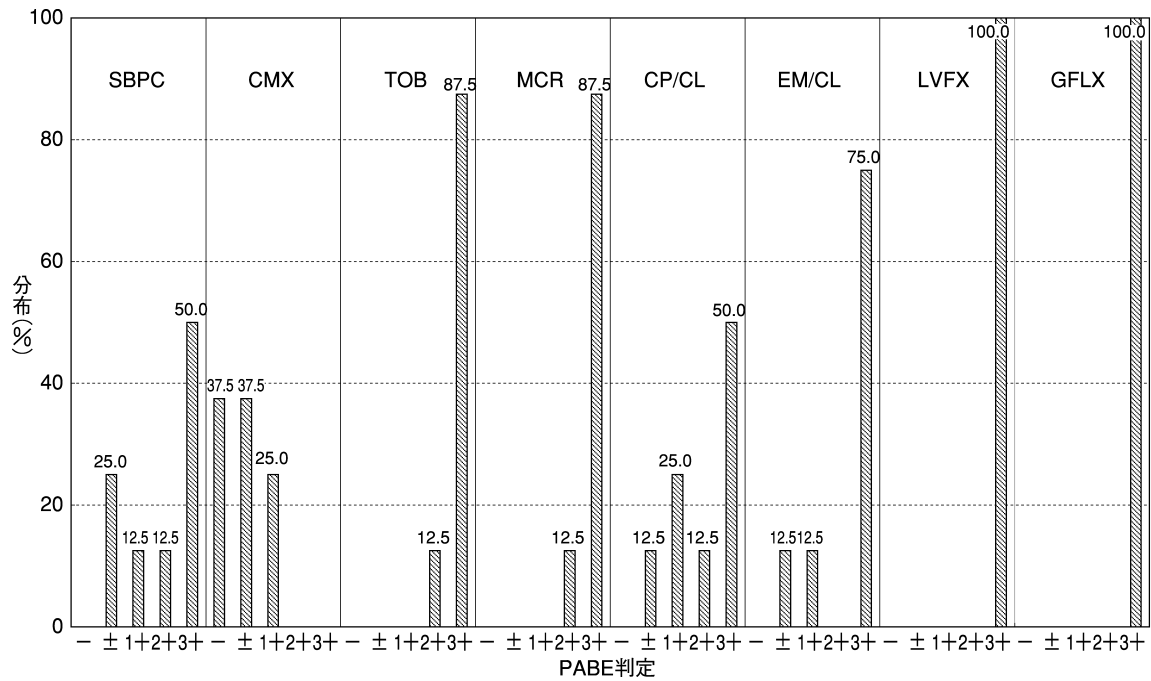


図 3 Pseudomonas aeruginosa に対する各薬剤の PABE の分布.

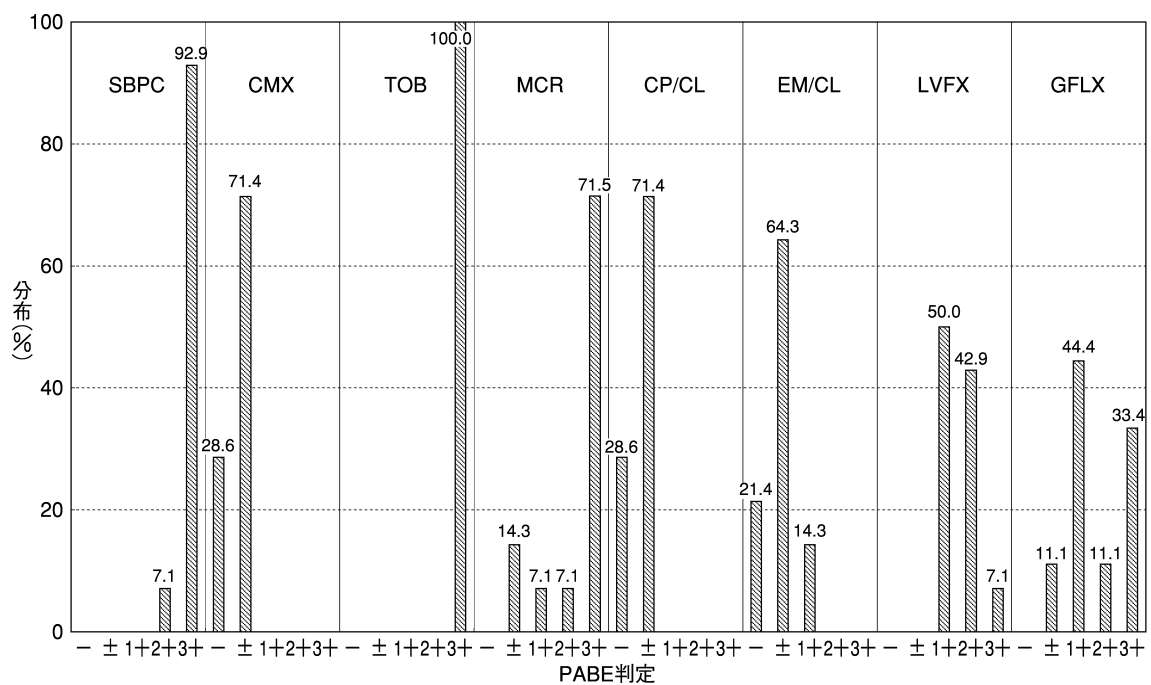


図 4 ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群に対する各薬剤の PABE の分布.

### 3. 抗真菌薬の PAFE

図 7 に示すように、MCFG は *Candida* 属の 57.1% の株に対し 1+~2+ の PAFE を示し、MCZ では 42.8% の株に対し 1+ の PAFE を示した。AMPH-B, FLCZ, PMR は各々 71.4% の株に対して -~± の弱い PAFE を示した。抗真菌薬においては *Candida* 属に対し 3+ の強い PAFE を示す薬剤は確認されなかった。

### 4. メチシリン感受性ブドウ球菌群(MSS)とメチシリン耐性ブドウ球菌群(MRS)に対する点眼薬の PABE

MSS 群と MRS 群に対する各点眼薬の PABE は、表 5 に示すように平均値±標準偏差に多少の差がみられた。しかし、両群における Mann-Whitney 検定の確率 p が 0.05 よりも高値が得られたことより点眼薬の PA-

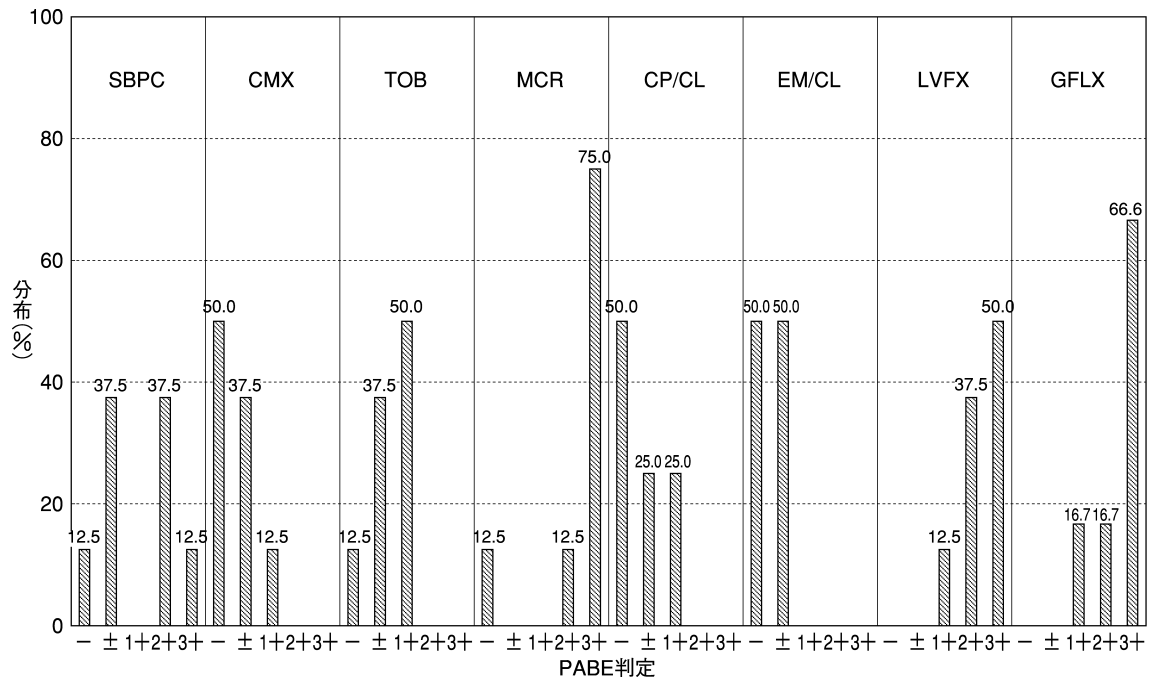


図 5 *Serratia marcescens* に対する各薬剤の PABE の分布.

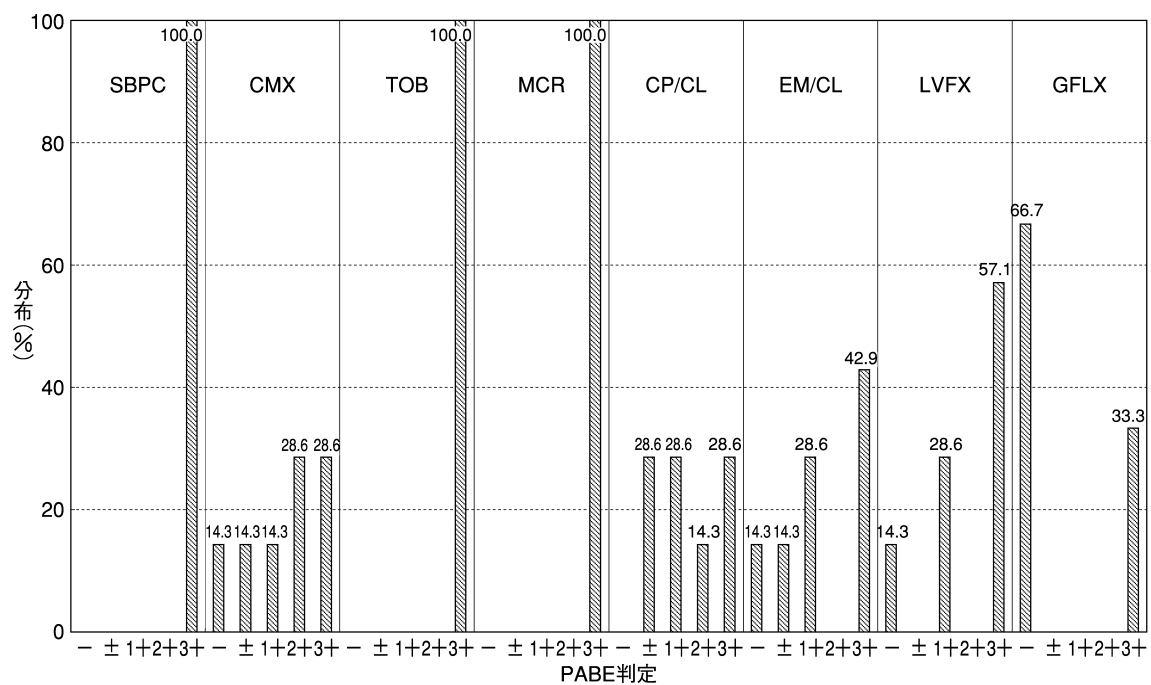


図 6 *Corynebacterium* 属に対する各薬剤の PABE の分布.

BE は、MSS と MRS において有意差はないと判定された。

5. ブドウ球菌群における MIC 薬剤感受性判定と PABE

MIC 値が低い薬剤ほど優れた PABE を示すか否かを確認するため、ブドウ球菌属において CLSI の判定で耐性(R)と判定される株と感受性(S)と判定される株の間

に PABE の差を認めるかを Mann-Whitney 法にて検定した。表 6 に示すように、R 群と S 群の間に PABE の有意差はないと判定された。

IV 考 按

*in vitro* における抗菌薬の PAE 測定は、通常 5~10 倍 MIC 濃度の薬剤を被検菌に一定時間(1~2 時間)接触



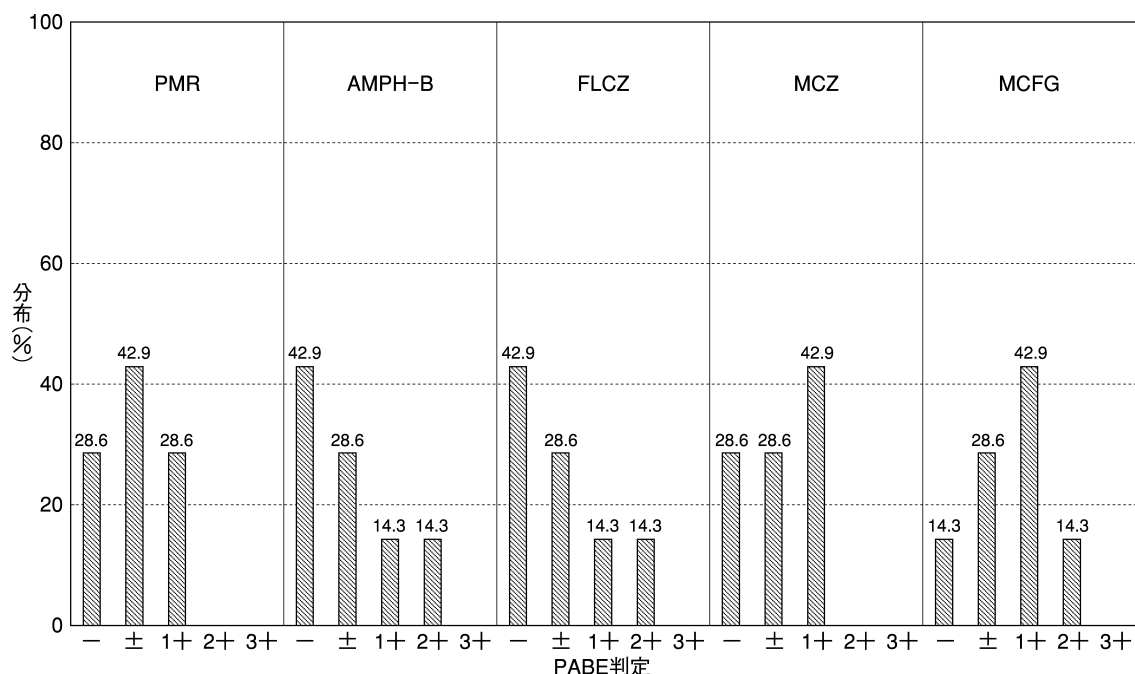


図 7 *Candida* 属に対する各薬剤の PABE の分布。  
PMR：ピマリシン

表 5 メチシリン感受性ブドウ球菌群およびメチシリン耐性ブドウ球菌群と PABE の関係

薬剤	項目名	菌株数	範囲	平均値±標準偏差	確率 p
SBPC	MSS	27	-10~99.2	64.97±32.83	0.194
	MRS	13	0.5~100	74.34±31.45	
CMX	MSS	27	-10~47.9	8.96±17.77	0.271
	MRS	13	-10~64	16.67±21.92	
TOB	MSS	27	88.3~100	98.23±3.31	0.748
	MRS	13	63.9~100	95.45±10.81	
MCR	MSS	27	-10~100	80.65±32.92	0.548
	MRS	13	-10~100	79.33±35.91	
CP/CL	MSS	27	-10~100	4.39±27.51	0.351
	MRS	13	-10~55.5	9.81±24.99	
EM/CL	MSS	27	-10~77.1	5.21±19.84	0.658
	MRS	13	-10~60.6	10.05±23.94	
LVFX	MSS	27	-10~82.1	22.48±20.44	0.292
	MRS	13	-10~64.5	28.33±20.53	
GFLX	MSS	9	5.9~43.3	30.21±11.65	0.346
	MRS	2	21.5~29.3	25.40±5.52	

MSS：メチシリン感受性ブドウ球菌群  
MRS：メチシリン耐性ブドウ球菌群

させ、その薬剤を除去した後に被検菌の発育が 1 log 増加するまでの時間から、対照(非薬剤接触菌)の 1 log 増加に要した時間を差し引いて値を求める<sup>3)</sup>。しかし、抗菌薬の原末より接触薬剤液を調製し、さらに被検菌と薬剤液を長時間接触させる通常の PAE 測定では点眼薬の

臨床効果を測定することはできない。そこで、我々は実験系を 2 点変更し実際の結膜囊内での点眼薬の作用を想定した PABE/PAFE 測定を試みた。1 点目は、市販点眼薬を用いたことである。市販点眼薬は添加物として界面活性剤や種々の緩衝液、防腐剤などを含み、原末にて

表 6 ブドウ球菌群の感受性と PABE の関係

薬剤	項目名	菌株数	範囲	平均値±標準偏差	確率 p
SBPC	ABPC : S(<0.25)	12	13~99.3	67.14±32.48	1.000
	ABPC : R(=>0.5)	28	-10~100	68.39±32.80	
CMX	CEZ : S(<8)	34	-10~47.9	9.7±17.20	0.281
	CEZ : R(=>16)	6	-10~64	21.52±28.37	
TOB	AMK : S(<16)	38	63.9~100	97.26±6.88	0.293
	AMK : R(=>32)	2	97.7~99.4	98.55±1.20	
MCR	AMK : S(<16)	38	-10~100	81.16±32.99	0.401
	AMK : R(=>32)	2	25.5~99.4	62.45±52.26	
CP/CL	CP : S(<8)	40	-10~100	6.15±26.52	*
EM/CL	EM : S(<0.5)	30	-10~77.1	8.27±20.51	0.209
	EM : R(=>4)	10	-10~60.6	2.32±23.22	
LVFX	LVFX : S(<2)	29	-10~82.1	26.69±21.14	0.289
	LVFX : R(=>4)	11	-10~45.6	18.30±17.76	
GFLX	LVFX : S(<2)	9	5.9~43.3	31.28±10.99	0.099
	LVFX : R(=>4)	2	19.7~21.5	20.60±1.27	

\* : 今回測定的全菌株が CP に感受性を示したため未比較

等力価に調製した薬液と微生物に対して作用が異なる可能性が考えられる。もう 1 点は、被検菌と点眼薬との接触時間を短時間に設定したことである。点眼薬の薬剤濃度は通常 MIC 測定に用いられている濃度の約 5~100 万倍という高濃度であるが、点眼後結膜嚢内で 2~3 倍に希釈され、さらに新たに分泌された涙液にて 1 分当たり約 8~15% またはそれ以上の希釈を受け<sup>1)2)</sup>短時間で薬剤有効濃度以下に希釈・流出する。以上の理由から、被検菌と点眼薬の接触時間を 4 分間とし、大量の生理食塩水による希釈法を用い、18~24 時間後に寒天平板上に発育したコロニー数を薬剤非接触菌と比較し、点眼薬の PABE/PAFE を測定した。

今回の実験結果より、市販点眼薬の PABE は菌種により大きく異なることが明らかとなった。菌種別に比較すると *S. marcescens* に対しては全薬剤ともに低い PABE を示した。一方、アミノ配糖体である TOB および MCR では菌種差なく平均して高い PABE を示した。SBPC も平均して高い PABE を示した。これらの点眼薬は最近臨床での使用が減少しており、今回の結果を踏まえ、少し見直されてよいと考えられた。一方、現在汎用されているニューキノロン系の 2 剤はグラム陰性菌に対しては良好な PABE を示したが、陽性菌については不良であり、グラム陽性菌が感染性角膜炎の主要起炎菌であることを考えると、ニューキノロン系に偏った薬剤選択は見直されてよい時期に来ているのではないかと考えられる。ただ、今回の系が臨床的な点眼の状況と全く同じとはいえず、他の study の結果も参考にしていくことも必要と考えられる。浅利ら<sup>4)</sup>は 1991 年に 1 分間お

よび 10 分間接触後の PAE を測定し *Staphylococcus* 属に対して薬剤感受性試験の判定結果に関係なく TOB>MCR>SBPC>オフロキサシンの順に PAE を認め、CMX および EM/CL ではほとんど PAE がいないかマイナスの値であったと我々と同様の報告をしている。また、Craig ら<sup>3)</sup>や Kadry ら<sup>5)</sup>は被検菌と薬剤との接触が 1~2 時間の PAE を測定し、アミノ配糖体系薬剤に関しては我々と同様の高い PAE を報告している。しかし、彼らはキノロン系薬、CP および EM に対してもアミノ配糖体同様に高い PAE を報告しており、この点において我々とは異なっており、これらの 3 薬剤は菌との短時間接触では作用点に結合できないため PAE が低くなるか、実験方法による差異と考えられる。

近年、眼科領域においても MRSA, MRSE, penicillin-intermediate *S. pneumoniae*, penicillin-resistant *S. pneumoniae* および multidrug-resistant *P. aeruginosa* などの多剤耐性菌が外眼部感染症の起炎菌として重要視されており<sup>6)</sup>、今回のサーベイランスでも前 3 者はかなりの頻度で分離された。今回の実験では MSS と MRS の両者間で点眼薬の PABE に差は認めなかった。この結果より、メチシリン耐性菌がたとえ分離されても、種々の抗菌点眼薬が効果を発揮する可能性を示唆している。しかしながら、これら耐性菌は不適切な抗菌薬の長期使用により増加しているため、1 症例毎に投薬前に正しく細菌検査を実施し感受性結果が得られた時点で、起炎菌に応じた抗菌薬に適時変更することが耐性菌の拡大防止につながると考えられる。

興味あることには、*Staphylococcus* 属において感受性

判定と PABE が相関していなかったが、このことは点眼薬による効果が奏効している過程で、分離菌の感受性検査で当該点眼薬に耐性ととの結果が出て、矛盾を来すケースが臨床上経験されることと合致していると考えられる。したがって、感受性検査に基づく判定で耐性と判明しても、臨床的に明らかに軽快しているときはその治療をそのまま続行してよいと考えられる。ただし、耐性菌のさらなる誘導には十分注意を払って長期の使用は避けるべきである。メチシリン耐性や感受性判定と PABE の関係からすると、抗菌点眼薬の選択に際しては、感受性測定検査よりも菌種同定検査の方が重要であることが示唆された。

今回の結果から、アミノ配糖体系薬は *in vitro* において単回短時間接触後の PABE は他の薬剤よりも優れているが、実際の治療時の結膜嚢内では組織移行に伴い希釈されるため、良好な PABE を期待するには、複数回の点眼が必要と思われる。また、角膜上皮においては、脂溶性の高い物質はその分子量に関係なく細胞質のリン脂質部を拡散していくことができるため透過性がよいが、抗菌点眼薬は水溶性のものが多いためその分子量によって透過性が大きく左右される。特に分子量が 100 以下のもの(今回使用の抗菌点眼薬にはない)は透過性がよく、分子量が増加するにつれ透過性は低下し、500 以上(今回使用した抗菌点眼薬では CMX, MCR, CL, EM)になるときわめて透過性が悪くなることに注意が必要である<sup>7)</sup>。ただ、角膜感染症の場合は多くは上皮欠損を伴っているため、水の含有量の高い角膜実質においては水溶性の高いほど透過性がよくなり、分子量の関与が減少する側面がある。福田ら<sup>8)</sup>は点眼後の抗菌薬の前房内移行を調べ、点眼後の房水内最高濃度値(AQCmax)を比較しているが、今回 PABE が良好であったアミノグリコシド系や SBPC の AQCmax が最も不良であることから、実際の治療選択において AQCmax のよいものを選ぶか、PABE のよいものを選ぶかについてジレンマのあるところである。

真菌については、Craig ら<sup>3)</sup>が抗真菌薬の *Candida* 属に対する 2 時間接触後の PAE 測定において AMPH-B で 3.1~10.6 時間と比較的高い PAE を報告している。しかし、我々の行った短時間接触後の PAFE は不良であった。真菌のエルゴステロールと結合することにより膜透過性障害を起こす AMPH-B も短時間の接触では真菌のエルゴステロールと結合できないため PAFE が低いと考えられる。また、わが国で認可されている角膜真菌症の局所治療薬は PMR のみであるが、PMR のコンプライアンスが悪いことや角膜真菌症の起炎菌種が多岐にわたることから、治療に限界が生じているため、今後は AMPH-B, FLCZ, MCZ および MCFG などの局所治療薬としての開発・導入を早急に進めていく必要があ

る。

以上のことより、日常診療の場で感染性角膜炎を疑う際は、抗菌薬投与前に塗沫・培養を行い、起炎菌を推定し、治療開始時の抗菌薬選択の参考にすべきである。そして、培養により起炎菌の結果が得られた後は最初の治療で良好な治療が得られていなければ速やかに最も有用なスペクトルを持つ薬剤に変更する必要がある。また、治療開始後、3 日間(ただし真菌ではもう少し長く経過をみた方がよい)で治療効果を認めない場合は、培養検査を行い起炎菌の再確認をすると同時に薬剤の変更を考慮すべきである。浅利<sup>9)10)</sup>は、同一点眼薬の長期間の投与によりその点眼薬に耐性の菌種が誘導されると報告している。また、高濃度抗菌薬である点眼薬が涙液で希釈され、鼻腔・口腔内に流れ出すことにより上気道で常在細菌に「薬剤耐性の場」を与えているともしており、可能な限り短期間で効果の得られる治療を選択すべきであると考ええる。

## 文 献

- 1) Chrai SS, Patton TF, Mehta A, Robinson JR : Lacrimal and instilled fluid dynamics in rabbit eyes. *J Pharm Sci* 62 : 1112-1114, 1973.
- 2) 福田正道 : 薬の涙液移行. 本田孔士(編) : 眼科診療プラクティス 11 眼科治療薬ガイド. 文光堂, 東京, 413-415, 1994.
- 3) Craig WA, Gudmundsson S : The postantibiotic effect. In : Lorian V (Ed) : *Antibiotics in Laboratory Medicine* 2nd ed. The Williams and Wilkins Co, Baltimore, 515-536, 1986.
- 4) 浅利誠志, 豊川真弘, 大橋裕一, 網野信行, 宮井潔 : 抗生物質点眼液の多剤耐性ブドウ球菌に対する Postantibiotic effect (PAE). *眼科* 33 : 1223-1229, 1991.
- 5) Kadry AA, Tawfik A-KF, Abu El-Asrar AA, Shibl AM : Elucidation of antibiotic effectiveness against *Staphylococcus epidermidis* during intraocular lens implantation. *Int J Antimicrob Agents* 18 : 55-59, 2001.
- 6) 脇舛耕一, 外園千恵, 清水有紀子, 稲富 勉, 佐野洋一郎, 西田幸二, 他 : 角膜移植術後の角膜感染症に関する検討. *日眼会誌* 108 : 354-358, 2004.
- 7) 新家 真 : 点眼薬の吸収と動態(眼内移行, 流出など). 本田孔士(編) : 眼科診療プラクティス 11 眼科治療薬ガイド. 文光堂, 東京, 387-392, 1994.
- 8) 福田正道, 佐々木一之 : あたらしい薬動学的指標 maximum concentration in the aqueous による汎用抗菌点眼薬の評価. *日眼会誌* 106 : 195-200, 2002.
- 9) 浅利誠志 : 耐性菌感染症. *臨眼* 57(増刊号) : 66-74, 2003.
- 10) 浅利誠志 : 多剤耐性菌の最近の動向について教えてください. *あたらしい眼科* 17(臨増) : 11-14, 2000.