

前眼部におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の 検出と鼻前庭保菌との関連

木村 直子, 外園 千恵, 東原 尚代, 稲富 勉, 横井 則彦, 木下 茂

京都府立医科大学眼科学教室

要 約

目的: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)保菌ハイリスク患者および MRSA 感染症発症患者を対象として前眼部 MRSA 検出と鼻前庭からの MRSA 検出の関連について検討した。

対象と方法: MRSA 保菌のハイリスク患者(35 例)および MRSA 感染症発症患者(4 例)を対象として, 前眼部(結膜嚢, 眼脂)と鼻前庭から検体を採取し細菌学的調査を行った。

結果: 前眼部 MRSA 保菌患者 7 名のうち 5 名(78%)で鼻前庭に MRSA を保菌しており, その保菌率は前眼部 MRSA 非保菌患者の鼻前庭 MRSA 保菌率 11%

と比べて有意に高かった($p < 0.01$)。前眼部および鼻前庭における MRSA 検出の有無に関する一致率は, Cohen's Kappa=0.626 と「良い一致率」であった。また前眼部 MRSA 感染症を発症した 4 例すべてで鼻前庭より MRSA を検出し, 前眼部 MRSA が陰性化した後も長期にわたって鼻前庭 MRSA が陽性であった。

結論: 前眼部と鼻前庭における MRSA 保菌について両者の強い関連性が示された。(日眼会誌 111: 504-508, 2007)

キーワード: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, 角膜感染症, 結膜炎, 鼻前庭, 保菌

The Relationship between Ocular Surface Infection or Colonization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* and Nasal Carriage

Naoko Kimura, Chie Sotozono, Hisayo Higashihara, Tsutomu Inatomi
Norihiro Yokoi and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Abstract

Purpose: To study the relationship between ocular surface colonization or infection and nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among patients at high risk of infection and those who have already been infected.

Subjects and Methods: We isolated MRSA from ocular surface and anterior nares in 35 patients at high risk of MRSA colonization and from 4 patients who had developed an active MRSA ocular infection in the conjunctiva.

Results: Of the 7 patients who were carriers of conjunctival MRSA, 5 patients (78%) were found to be carriers of MRSA in the anterior nares. This ratio of nasal carriers is very high compared to the

11% in 28 patients without MRSA in the conjunctiva. All 4 cases who had active infections of MRSA in the cornea or conjunctiva showed MRSA from the nares. Even after MRSA was negative in their eye lesions, MRSA colonization in their nares continued for a long time.

Conclusion: A significant relationship exists between MRSA in the ocular surface and MRSA found in the nares.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111: 504-508, 2007)

Key words: MRSA, Corneal infection, Conjunctivitis, Anterior nares, Colonization

別刷請求先: 602-8566 京都市上京区河原町通広小路 上る 梶井町 465 番地 京都府立医科大学眼科学教室 外園 千恵 (平成 18 年 8 月 29 日受付, 平成 19 年 1 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Chie Sotozono, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Kamigyoku, Kyoto city, Japan

(Received August 29, 2006 and accepted in revised form January 12, 2007)

I 緒 言

我が国では 1980 年代より、臨床材料から検出される細菌の中でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)の頻度が増加し、眼科領域でも 1980 年代後半より MRSA による眼感染症が報告されるようになった¹⁾。稲垣らは、京都府立医科大学附属病院眼科(以下、当科)において 1996 年から 2001 年の 6 年間に於ける細菌培養結果をレトロスペクティブに解析し、細菌陽性検体中に占めるブドウ球菌の割合は平均 58.3% で、その中でメチシリン耐性ブドウ球菌の占める割合は 1996 年の 43.8% から次第に増加して 2001 年には 86.4% に達したと報告している²⁾。

一般に黄色ブドウ球菌感染の感染経路としては、患者の体に付着していた菌からの内因性感染と他人から感染する外因性感染(交差感染)があるが、大部分が内因性感染である³⁾。そして内因性感染の感染源としては、鼻前庭が最も多い⁴⁾。以前より外科領域では、鼻前庭における黄色ブドウ球菌の保菌が術後感染症のリスクファクターとなることが指摘されていたが⁵⁾、1990 年代以降に MRSA による術後感染症が増加したことより、術前に MRSA を含む黄色ブドウ球菌の鼻腔内保菌に注意することが重要であるという認識が広まった。しかし、眼感染症患者の鼻前庭における MRSA の保菌については調べる限りにおいて報告がなく、これまでにあまり注目されていない。

そこで今回、前眼部と鼻前庭の MRSA 検出の関係について検討を行い、興味ある結果を得たので報告する。

II 対象と方法

1. 前眼部 MRSA 保菌ハイリスク群における前眼部と鼻前庭の細菌学的調査

当科で 1996 年から 2001 年までに行った細菌学的調査²⁾をもとに前眼部 MRSA 保菌率の高かった角膜上皮移植術後、癬癩性角結膜上皮症および過去に前眼部より MRSA あるいは MRSE(Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*)を検出した症例を MRSA 保菌ハイリスク群とし、2002 年 7 月から 2003 年 6 月の 1 年間に京都府立医科大学角膜専門外来を受診あるいは眼科入院した患者のうち、インフォームド・コンセントのもとに検体を採取できた 35 例において前眼部と鼻前庭の保菌を調査した。明らかな感染症発症例は 2. の対象症例とし、本検討には含んでいない。35 例の内訳は角膜上皮移植術後が 28 例、角膜上皮移植術を行っていない癬癩性角結膜上皮症(Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡など)が 4 例、これら以外の疾患で過去に前眼部より MRSA または MRSE を検出した既往のある症例が 3 例である。結膜囊擦過物あるいは連続装用した治療用ソフトコンタクトレンズを前眼部検体とし、一方でスワブ

を用いて両鼻前庭の鼻毛を軽く擦過し、鼻前庭検体とした。検体はまず血液培養用の液体培地(BIO MÉRIEUX 社、バクテアラート FN 培養ボトル[®])に入れ 1 日培養し、さらにこれをチョコレート寒天培地に移して 1 日培養したものから菌の検出を行った。細菌培養の結果に基づき、前眼部および鼻前庭の保菌の関連について χ^2 検定を用いて検討し、また Cohen's Kappa により前眼部 MRSA 保菌と鼻前庭 MRSA 保菌の一致率をみた。

2. 眼部 MRSA 感染症患者における前眼部と鼻前庭の細菌学的調査と経時的推移

2002 年 7 月から 2003 年 6 月の 1 年間に前眼部 MRSA 感染症を発症、あるいは診断された 4 例を対象とし、全例よりインフォームド・コンセントを得て本調査を実施した。症例は全層角膜移植術の抜糸後、治療的レーザー表層角膜切除術後、Stevens-Johnson 症候群に対する眼表面再建術後が各 1 例 1 眼、難治性結膜炎が 1 例 2 眼である。発症後定期的に結膜囊と両鼻前庭より検体を採取し、前眼部と鼻腔内保菌の経時的推移を検討した。治療用ソフトコンタクトレンズを連続装用している患者においては滅菌鑷子を用いてコンタクトレンズをはずし、これを培養に供して結膜囊の細菌検査とした。

III 結 果

1. 前眼部 MRSA 保菌ハイリスク群における前眼部と鼻前庭の細菌学的調査

前眼部 MRSA 保菌ハイリスク患者における前眼部のブドウ球菌陽性率は 43% (35 例中 15 例)であり、そのうち MRSA が 7 例 20%、MSSA(Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*)が 1 例 3%、CNS(coagulase-negative *Staphylococci*)が 7 例 20% であった。ブドウ球菌以外の細菌は 2 例 6% であり、細菌陰性症例は 18 例 51% であった。CNS を検出した 7 例のうち MRCNS (Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*)を 5 例に認めた(図 1 a)。一方、鼻前庭からは 30 例 86% にブドウ球菌を検出し、MRSA を 8 例 23% に検出した。その他には MSSA を 7 例 20%、CNS を 15 例 43%、ブドウ球菌以外の細菌を 1 例 3% に認め、細菌陰性症例は 4 例 11% であった。CNS は鼻前庭の常在菌であることから薬剤感受性試験は実施していない(図 1 b)。前眼部 MRSA 保菌例 7 例のうち鼻前庭 MRSA 陽性が 5 例 78%、MRSA 陰性が 2 例 22% であった。前眼部 MRSA 非保菌例 28 例のうち鼻前庭 MRSA 陽性は 3 例 11% であり、前眼部 MRSA 保菌例は非保菌例に比べて MRSA 陽性率が有意に高かった($p < 0.01$)。一方、鼻前庭で MRSA が陽性であった 8 例のうち前眼部 MRSA 陽性が 5 例、陰性が 3 例であった(表 1)。前眼部および鼻前庭からの MRSA 検出について Cohen's Kappa で $K = 0.626$ と「良い一致率」であった。

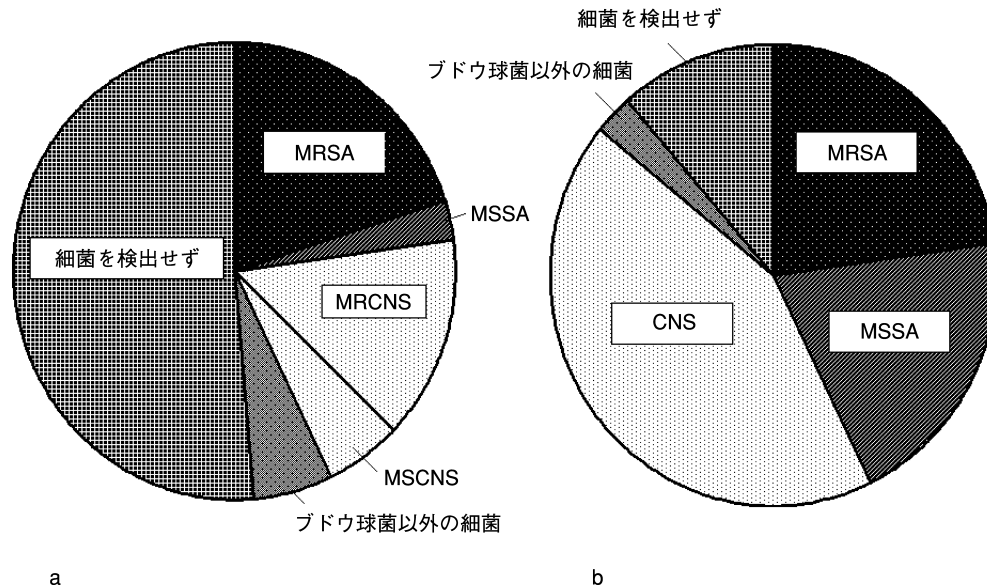


図 1 前眼部 MRSA 保菌ハイリスク群における前眼部および鼻前庭の細菌培養結果。

a : 前眼部；結膜囊擦過物，または治療用 SCL を検体とした。

b : 鼻前庭；滅菌スワブで鼻前庭を擦過し検体とした。

MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MSSA : Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

MRCNS : Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*

MSCNS : Methicillin-sensitive coagulase-negative *Staphylococci*

CNS : coagulase-negative *Staphylococci*

表 1 前眼部と鼻前庭の MRSA 保菌の関連

	前眼部 MRSA			
	陽性	陰性	合計	
鼻前庭 MRSA	陽性	5	3	8
	陰性	2	25	27
	合計	7	28	35

(例)

2. 眼部 MRSA 感染症患者における前眼部と鼻前庭の細菌学的調査と経時的推移

症例 1 : 59 歳女性。全層角膜移植術後 7 年に連続糸を抜糸したところ，抜糸後 2 日に角膜感染症を発症した。急激な眼痛，流涙で受診し，創間の感染巣と強い結膜充血，前房蓄膿を認めた(図 2 a)。1% アルベカシンおよびクロラムフェニコールの点眼を各 2 時間ごと，アルベカシン 200 mg/日の点滴を行い感染は速やかに軽快，治癒した。発症時に角膜感染巣および結膜囊より MRSA を検出したが，治療開始後 5 日には結膜囊培養が陰性となり，以後 1 か月の時点でも陰性であった。一方，発症後 5 か月の鼻前庭の培養で MRSA 陽性であり発症後 8 か月で陰性化した。

症例 2 : 70 歳女性。帯状角膜変性に対する治療的レーザー表層角膜切除術後 4 日に角膜感染症を発症した。瞳孔縁やや上方に感染巣を認め，この部の擦過物から MRSA を検出した。1% アルベカシンの点眼 6 回/日と

バンコマイシン 500 mg/日の点滴を行ったが，コントロール不良の糖尿病があり治療までに約 2 か月を要した。発症後 4 か月の鼻前庭の培養では MRSA 陽性であり，発症後 7 か月に陰性を確認した。

症例 3 : 25 歳女性。Stevens-Johnson 症候群に対して行った眼表面再建術(培養角膜上皮移植術+表層角膜移植術)後 30 日に，透明であった表層角膜移植片と宿主との間に感染巣が出現した。眼脂培養から MRSA を検出した。アルベカシンの点眼と点滴を行ったが，きわめて難治であり 8 か月後ようやく瘢痕治癒した。鼻前庭の培養では発症時から常に MRSA 陽性であった。

症例 4 : 15 歳男性。両先天白内障，先天無虹彩，右内反症を前医にて診断され，内反症の手術目的で当科に紹介された。右内反症手術の直前に右眼脂より MRSA を検出し，手術後にも両眼脂から MRSA を検出したため，0.5% アルベカシン点眼 4 回/日を開始した。アルベカシン点眼により眼脂は減量し，結膜囊培養が陰性になったが角膜びらんを生じたため点眼を休業した。点眼中止により角膜びらは速やかに治癒するが，同時に眼脂が増量した(図 2 b)。アルベカシンの点眼回数を減らして 1 回/日とし，オフロキサシン眼軟膏 2 回/日を併用したところ，角膜びらんを生じずに結膜囊および鼻前庭の MRSA が陰性となった。その後は児童福祉施設の診療所に転院したが，調査開始後 9 か月において鼻前庭 MRSA 陽性が確認された。



図 2 MRSA 感染症発症例.

- a : 全層角膜移植術の抜糸後 2 日に発症した角膜感染症
- b : 難治性結膜炎

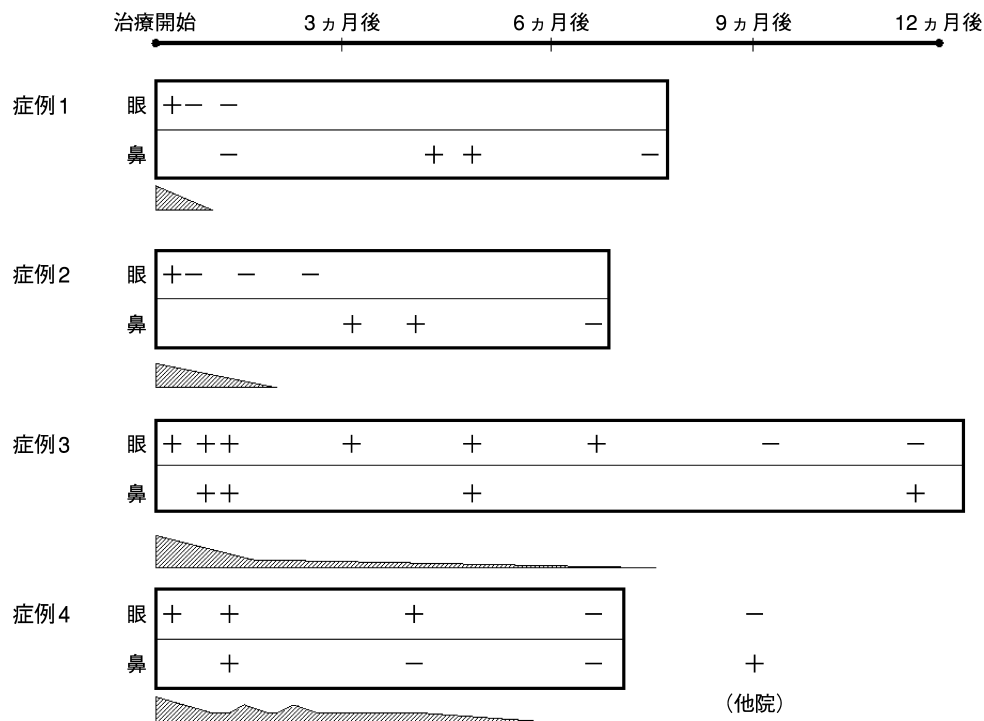


図 3 MRSA 前眼部感染症発症患者における MRSA 検出の時間的推移.

症例 1 : 全層角膜移植術後, 症例 2 : 治療的レーザー表層角膜切除術後, 症例 3 : 眼表面再建術後 (Stevens-Johnson 症候群), 症例 4 : 難治性結膜炎 (右眼の経過)

+ : MRSA 陽性, - : MRSA 陰性, ▒ : 感染所見

症例 1 から 4 の前眼部および鼻前庭における MRSA 検出の時間的推移を図 3 に示す.

全例において鼻前庭から MRSA を検出し, 前眼部で MRSA が陰性化した後も長期間鼻前庭 MRSA が陽性であった. 調査開始後 4 年までの経過は, 症例 1 と 2 が再発なく完治したのに対して, 症例 3 と 4 は鼻前庭から MRSA が持続して検出されるとともに, MRSA 結膜炎の再燃を繰り返した.

IV 考 按

前眼部 MRSA 保菌のハイリスク群と前眼部 MRSA 感染症患者を対象に, 前眼部と鼻前庭の細菌学的調査を行った. 前眼部 MRSA 保菌ハイリスク群では, 前眼部 MRSA 保菌患者の鼻前庭 MRSA 保菌率は 78% であり, 前眼部 MRSA 非保菌患者の鼻前庭 MRSA 保菌率 11% と比べると有意に高い保菌率であった ($p < 0.01$). この要因として前眼部から鼻腔への涙液を介した細菌の移動が考えられるが, 興味深いことに前眼部, 鼻前庭と

もに MRSA 陽性であった 5 症例のうち 3 例(すべて Stevens-Johnson 症候群)において涙点の自然閉鎖もしくは涙点プラグ挿入を認め、前眼部と鼻腔は連続していない状態であった。この事実より、前眼部と鼻前庭の MRSA 保菌状態には宿主側の因子が関与しており、涙液を介した細菌の移動はあまり関与していないことが推測された。また、前眼部 MRSA 感染症発症患者では、前眼部 MRSA 検出と同時に鼻前庭からも MRSA を検出し、前眼部の MRSA が治療により陰性化しても鼻前庭では陰性化せず、感染発症後長期間鼻前庭に MRSA を保菌しているという結果を得た。以前より我々は前眼部 MRSA 感染症患者において、感染が治癒し MRSA が検出されなくなっても、しばらくしてから再び無症候性に前眼部が MRSA 保菌状態になることを経験している。これらの結果から鼻前庭における MRSA 保菌が、再び前眼部に MRSA 保菌あるいは MRSA 感染症を生じるリスクファクターになる可能性があると考えられた。

1996 年に Kluytmans らは心臓外科手術の術前に鼻前庭を除菌することによって術後の創感染発症率が低下したことを報告し⁶⁾、以降多くの施設より外科手術前や ICU 患者に対して MRSA の鼻腔内除菌を行うことの有用性が報告された^{7)~10)}。しかし眼科領域においては、これまで鼻腔内 MRSA の保菌が眼感染症発症に及ぼす影響について検討されていない。MRSA 眼感染症として、結膜炎、角膜炎以外にも白内障術後眼内炎や網膜剥離術後バクテリア感染などの重篤な症例も報告されており¹¹⁾¹²⁾、術前の鼻腔内除菌がこれらの重篤な感染症を予防できるかどうかについて今後の検討を要する。

現在 MRSA の鼻腔内除菌にはムピロシンの鼻腔内塗布が一般的な方法となっている¹³⁾。しかしムピロシンは耐性を生じやすく、長期投与や除菌の必要性が少ない患者への投与は避けなければならない⁷⁾。我々は、強い免疫抑制を必要とする眼表面再建術の術前に、全例で鼻前庭の細菌培養を実施している。MRSA を検出した際にはムピロシンの鼻腔内塗布を行い MRSA の陰性化を確認してから手術を施行しているが、鼻腔内 MRSA の除菌を開始してからは術後早期の MRSA 感染症を経験していない。また 2002 年 7 月以降、MRSA 眼感染症患者あるいは保菌者において鼻前庭の培養検査を実施している。鼻前庭から MRSA を持続して検出する患者は、長期に結膜嚢より MRSA を検出する傾向があり、これを根治させることは困難である。軽度の結膜炎のみ、あるいは結膜嚢の保菌のみで症状のない場合には経過観察のみを行い、明らかな感染症状を呈するときにバンコマイシンあるいはアルベカシンの局所投与、全身投与を行っている。今後症例を増やすとともに、長期の調査を行い、鼻前庭 MRSA 保菌が眼感染症に及ぼす影響、鼻前庭 MRSA 保菌への対処法を明らかにしていきたい。

文 献

- 1) 嘉村由美：MRSA, MRSE. 眼科 33：1139—1144, 1991.
- 2) 稲垣香代子, 外園千恵, 佐野洋一郎, 稲富 勉, 横井則彦, 木下 茂, 他：眼科領域における MRSA 検出動向と臨床経過. あたらしい眼科 20：1129—1132, 2003.
- 3) 島田 馨, 村尾裕史, 三輪亮寿：MRSA 感染症と抗菌薬治療. ミット, 大阪, 74—75, 2002.
- 4) Mellissa DS, Andreas FW, Martha JB, Ronald NJ, Richard PW：Efficient detection and long-term persistence of the carriage of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 19：1123—1128, 1994.
- 5) Weinstein HJ：The relation between the nasal staphylococcal-carrier and the incidence of post-operative complications. N Engl J Med 260：1303—1308, 1959.
- 6) Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, et al：Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 17：780—785, 1996.
- 7) Casewell MW：The nose：an underestimated source of *Staphylococcus aureus* causing wound infection. J Hosp Infect 40：S 3—S 11, 1998.
- 8) Feng YC, Nina S, Timothy G, Stephanie DD, Marilyn MW, Ignazio RM：Staphylococcus aureus nasal colonization and association with infections in liver transplant recipients. Transplantation 65：1169—1172, 1998.
- 9) Yano M, Doki Y, Inoue M, Tsujinaka T, Shiozaki H, Monden M：Preoperative intranasal mupirocin ointment significantly reduces postoperative infection with *Staphylococcus aureus* in patients undergoing upper gastrointestinal surgery. Jpn J Surg 30：16—21, 2000.
- 10) 平松典子, 橋本 悟, 藤田直久, 影山京子, 芦田ひろみ, 木村彰夫, 他：ICU におけるメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)内因性感染発症に対するムピロシン鼻腔内塗布の効果. 麻酔 49：867—871, 2000.
- 11) 忍足和浩, 平形明人, 岡田アナベルあやめ, 樋田哲夫, 小田 仁, 三木大二郎, 他：白内障術後感染性眼内炎の硝子体手術成績. 日眼会誌 107：590—596, 2003.
- 12) Oshima Y, Ohji M, Inoue Y, Harada J, Motokura M, Saito Y, et al：Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections after scleral buckling procedures for retinal detachments associated with atopic dermatitis. Ophthalmology 106：142—147, 1999.
- 13) Kluytmans J：Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 40：S 25—S 29, 1998.