

外眼部感染症における検出菌とその薬剤感受性に 関する検討(1998~2006年)

堀 由起子¹⁾²⁾, 望月 清文¹⁾³⁾, 村瀬 寛紀¹⁾⁴⁾, 末松 寛之⁵⁾, 山岸 由佳⁶⁾, 三嶋 廣繁⁶⁾

¹⁾JA 岐阜厚生連中濃厚生病院眼科, ²⁾国民健康保険関ヶ原病院眼科, ³⁾岐阜大学大学院医学系研究科眼科学

⁴⁾岐阜県立下呂温泉病院眼科, ⁵⁾JA 岐阜厚生連中濃厚生病院検査科微生物検査室, ⁶⁾愛知医科大学感染制御学

要 約

目的: 外眼部感染症において検出される微生物とその薬剤感受性の現状ならびに耐性菌の変遷を把握し, 今後の治療に有益な情報を得る。

対象と方法: 1998年4月から2006年3月までの8年間に中濃厚生病院眼科外来を受診した外眼部感染症患者3,876名(男性1,809名, 女性2,067名, 年齢44.2±29.3: 平均値±標準偏差歳, レンジ: 0~99歳)を対象として, 結膜嚢内分泌物の培養, 同定ならびに薬剤感受性試験を同院検査室にて施行した。なお, 感受性試験の結果の判定は米国 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の基準に準じた。

結果: 全検体数は5,002検体で, そのうち培養陽性は3,447検体(検出率: 68.9%)であった。総分離株数は4,537株で, 検出菌は多い順に *Staphylococcus epidermidis* を含む coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) 1,706株(37.6%), *Corynebacterium* spp. 936株(20.6%), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 635株(14.0%), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 412株(9.1%) および *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 246株(5.4%) であった。CNS, *Corynebacterium* および *S. aureus* は全年齢を通じて, *H. influenzae* や *S. pneumoniae* は6歳以下の小児および冬から春にかけて多く検出された。耐性菌の検出頻度は, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant

Staphylococcus aureus: MRSA) 128株, ペニシリン低感受性 (penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*: PISP) および抵抗性肺炎球菌 (penicillin-resistant *S. pneumoniae*: PRSP) 166株, 2000年以降βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR) 192株, βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性アモキシシリン・クラブラン酸耐性インフルエンザ菌 (β-lactamase-positive amoxicillin/clavulanic-acid-resistant *Haemophilus influenzae*: BLPACR) 6株であった。*S. pneumoniae* と(耐性の概念が一般化した2000年以降の)*H. influenzae* については耐性菌が半数以上を占めていた。*H. influenzae* では, セフォタキシム (CTX) およびレボフロキサシンに高感受性を示した。*S. pneumoniae* ではCTXの耐性化はほとんどみられなかった。

結論: 年齢ならびに季節で検出菌に特徴を有し, 外眼部感染症の治療に際しては各施設の薬剤感受性パターンに応じた薬物の使用を考慮すべきであろう。(日眼会誌 113: 583—595, 2009)

キーワード: 外眼部感染症, 結膜炎, 検出菌, 薬剤感受性

An Eight-year Review of Sensitivity to Antimicrobials against Isolated Microorganisms from Ocular Infections

Yukiko Hori¹⁾²⁾, Kiyofumi Mochizuki¹⁾³⁾, Hiroki Murase¹⁾⁴⁾, Hiroyuki Suematsu⁵⁾
Yuka Yamagishi⁶⁾ and Hiroshige Mikamo⁶⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, JA Gifu Koseiren Chuno General Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, National Health Insurance Sekigahara Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine

⁴⁾Department of Ophthalmology, Gifu Prefectural Gero Hot Spring Hospital

⁵⁾Department of Clinical Laboratory, JA Gifu Koseiren Chuno General Hospital

⁶⁾Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University

Abstract

Objective: To obtain data beneficial for future treatment by observing the circumstances relating to microorganisms isolated in external ocular infections and drug sensitivity, along with changes in drug-

resistant bacteria.

Subjects and Methods: For an eight-year period from April 1998 to March 2006, the cultivation and identification of secretions from conjunctival sac and

別刷請求先: 501-1194 岐阜市柳戸1-1 岐阜大学医学部眼科学教室 望月 清文

(平成20年7月2日受付, 平成20年11月20日改訂受理) E-mail: mochi-gif@umin.ac.jp

Reprint requests to: Kiyofumi Mochizuki, M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu-shi 501-1194, Japan

(Received July 2, 2008 and accepted in revised form November 20, 2008)

drug sensitivity tests were conducted at JA Gifu Koseiren Chuno General Hospital involving 3,876 patients (1,809 males and 2,067 females; average age: 44.2 ± 29.3 years old, ranging from 0-99 years old) diagnosed with external ocular infections by the Department of Ophthalmology. Sensitivity test results were evaluated based on the US CLSI standards.

Results: Of the 5,002 samples, 3,447 tested positive for cultures (isolation rate: 68.9%). A total of 4,537 strains were isolated. In descending order, the microorganisms isolated were 1,706 strains of coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), including *Staphylococcus epidermidis* (37.6%), 936 strains of *Corynebacterium* spp. (20.6%), 635 strains of *Staphylococcus aureus* (14.0%), 412 strains of *Haemophilus influenzae* (9.1%), and 246 strains of *Streptococcus pneumoniae* (5.4%). CNS, *Corynebacterium* and *S. aureus* were isolated in relatively large numbers in patients of all ages. *H. influenzae* and *S. pneumoniae*

were common in children six and under and from winter to spring. At the sametime, resistant bacteria (PRSP or PISP: 166 strains; 2000 onward, BLNAR: 192 strains; and BLPACR: 6 strains) were detected more frequently than sensitive bacteria. *H. influenzae* was hypersensitive to cefotaxime (CTX) and levofloxacin. Almost no toleration of CTX was observed in *S. pneumoniae*.

Discussion and Conclusion: There are distinctions in the isolated bacteria according to age and season, and the use of drugs that are appropriate to the antibiograms of each facility should be considered.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113: 583-595, 2009)

Key words: External ocular infection, Conjunctivitis, Bacterial, Drug sensitivity

I 緒 言

結膜炎に代表される外眼部感染症では、一般にその予後が良好であることから、原因微生物の同定を行うことなく抗菌薬の点眼治療が開始される。そのため、大学病院を含め一施設で外眼部感染症患者1,000例以上を対象とした検出結果について検討した報告は多くはない^{1)~3)}。宮尾ら¹⁾は、新潟大学眼感染症クリニック(1982~1991年)において2,176例を対象として検出菌を検討した結果、検出菌の割合は、グラム陽性球菌46.9%、グラム陽性桿菌15.3%、グラム陰性桿菌15.3%、グラム陰性球菌2.4%、嫌気性菌17.6%および真菌2.5%で、グラム陽性球菌ではコアグラールゼ陰性ブドウ球菌(coagulase-negative *Staphylococcus*: CNS)が最も多く検出されたと報告した。また、浅野ら²⁾は、金沢医科大学眼科外来(1989~1993年)において1,412眼を対象に検討し、検出菌の割合はグラム陽性球菌62.0%、グラム陽性桿菌22.3%およびグラム陰性菌15.7%であったと報告した。一方、坂本ら³⁾は大阪大学(1993~1996年)で外眼部感染症の疑い例から採取した1,378検体を対象に検討を行い、検出菌の割合はグラム陽性球菌54.2%、グラム陽性桿菌11.6%、グラム陰性桿菌23.1%、グラム陰性球菌1.6%および嫌気性菌9.5%であった。

また、感染症治療では宿命ともいえる薬剤耐性菌の増加が近年ますます懸念されてきている。特に外眼部感染症でも高頻度で認められるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)やβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR)などに対しては、医療関連感染(院内感染)への危機管理が必要である⁴⁾。こうした観点から、原因菌の動向および薬剤耐性化率を定期的

に検討することは重要と考えられる。

今回、中濃厚生病院眼科を受診した外眼部感染症患者から採取した結膜嚢内分泌物について、検出菌の頻度、年齢や気候の関与、またその薬剤感受性ならびにその耐性化の状況などを検討したので報告する。

II 実験方法

1. 対 象

1998年4月~2006年3月までの8年間に中濃厚生病院眼科を受診し、結膜炎、角膜炎、麦粒腫、眼瞼炎および涙嚢炎などの外眼部感染症により眼脂を認めた症例を本試験の対象とした。なお、今回1週間以内の短期入院の院内紹介患者は外来患者として扱った。また、今回の検討では、介護老人保健施設や特別養護老人ホームなど老人施設からの患者は入院患者として扱うこととした。

2. 原因微生物検出法

患者から同意を得た後、滅菌綿棒にて下眼瞼結膜を擦過して結膜嚢内分泌物(眼脂)を採取した。検体保存輸送用培地(シードスワブ1号[®], 栄研)に検体を保存し、羊血液寒天培地、チョコレート寒天培地を用いて35~37°C、5%炭酸ガス培養器にて分離培養を行った。採取した検体の一部は塗抹検査に供し、まずアクリジンオレンジによる蛍光染色後、陽性であればグラム染色を追加した。なお、流行性角結膜炎が疑われる症例では同時にアデノウイルス抗原検出キット(アデノチェック[®])を用いて検索を施行した。角膜潰瘍(角膜炎)の症例では、場合により角膜擦過物の細菌培養あるいは単純ヘルペスウイルス抗原検索を同時に行った。

3. 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験に使用した抗菌薬は、アンピシリン(ABPC)、ピペラシリン(PIPC)、セファクロル(CCL)、セフメタゾール(CMZ)、セフカピン(CFPN)、セフォ

タキシム (CTX), セフォゾプラン (CZOP), アミカシン (AMK), イミペネム (IPM), レボフロキサシン (LVFX), ミノサイクリン (MINO), バンコマイシン (VCM), エリスロマイシン (EM), ホスホマイシン (FOM) の 14 剤である。ただし, 2000 年 7 月までは LVFX ではなく オフロキサシン (OFLX) を用いていた。MRSA に関しては場合によりアルベカシン (ABK), クロラムフェニコール (CP) を用いた。耐性菌の判定は, 米国 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 基準に準拠した。

なお, 原因微生物の同定ならびに感受性試験はすべて中濃厚生検査室にて行われた。

Ⅲ 結 果

外眼部感染症 3,876 例 (男性 1,809 例, 女性 2,067 例) から 5,002 検体が得られた。

患者の年齢は 44.2 ± 29.3 : 平均値 \pm 標準偏差歳で, 年齢範囲は 0~99 歳であった。5 歳以下は約 20% であり, 61 歳以上が約 40% を占めた。眼疾患として結膜炎が 81.0% と最も多く, 次いで角膜炎 10.9%, 麦粒腫 2.5% および眼瞼炎 2.4% などであった。背景因子では, 糖尿病が 5.6%, 呼吸器系疾患 (上気道炎, 鼻炎など) が 4.8%, 鼻涙管閉塞症が 3.4%, 流行性角結膜炎が 3.3%, 先天性鼻涙管閉塞が 1.8% および帯状疱疹・単純ヘルペスが 1.0% にそれぞれみられた。誘因として, 外傷 (角膜異物, 突き目など) が 8.9%, コンタクトレンズ装用が 6.0% (うちソフトコンタクトレンズ: SCL 4.2% ならびにハードコンタクトレンズ: HCL 1.8%), 睫毛乱生症が 1.2% および眼瞼内反症が 0.3% にそれぞれ認められた。

1. 原因微生物の検出率およびその内訳

全検体 (5,002 検体) のうち, 培養陽性は 3,447 検体で, 検出率は 68.9% であった。検出された菌数は, 1 種類のみが 2,497 検体 (72.4%), 2 種類が 810 検体 (23.5%), 3 種類が 140 検体 (4.1%) で, 総分離株数は 4,537 株であった。検出された菌種は 72 種類で, その内訳は細菌 63 種および真菌 9 種であった。

主な検出微生物を表 1 に示す。表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*: *S. epidermidis*) を含めた CNS が最も多く 37% を占め, 次いでコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium* spp.), メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: MSSA), β ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌 (β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*: BLNAS), BLNAR, ペニシリン低感受性肺炎球菌 (penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*: PISP) あるいはペニシリン抵抗性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP), MRSA などの順であった。

表 1 中濃厚生検査室における主要検出菌

菌種	株数 (%)
CNS (<i>S. epidermidis</i> , etc.)	1,675 (36.9)
<i>Corynebacterium</i> spp.	936 (20.6)
MSSA	507 (11.2)
BLNAS	214 (4.7)
BLNAR	192 (4.2)
PISP & PRSP	166 (3.7)
MRSA	128 (2.8)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	98 (2.2)
<i>Streptococcus</i> spp.	98 (2.2)
PSSP	80 (1.8)
α - <i>Streptococcus</i>	56 (1.2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (1.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33 (0.7)
<i>Candida</i> spp.	32 (0.7)
MRCNS	31 (0.7)
総株数 (4,537 株)	

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*

BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*

PISP: penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*

PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

PSSP: penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*

MRCNS: methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*

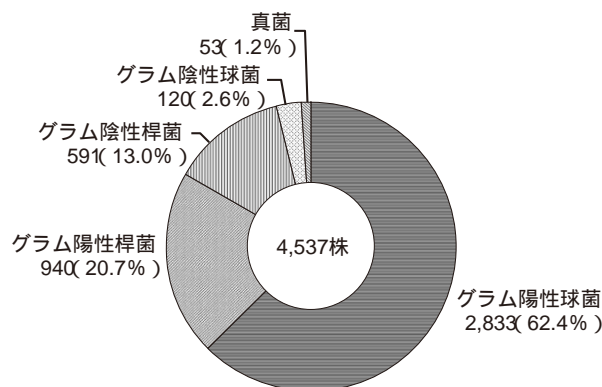


図 1 検出微生物の内訳。
単位: 株数 (%)。

検出された微生物をグラム染色性により分類すると, グラム陽性球菌が最も多く 62.4% を占め, 次いでグラム陽性桿菌 20.7%, グラム陰性桿菌 13.0%, グラム陰性球菌 2.6% の順であった (図 1)。グラム陽性球菌 2,833 株では, 表皮ブドウ球菌を含めた CNS (MRCNS を含む) が最も多く 60.2%, 次いで黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*: *S. aureus*) が 22.4%, 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*: *S. pneumoniae*) が 8.7%, α -*Streptococcus* が 2.0% を占めた (図 2)。一方, グラ

△陰性桿菌 591 株では、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae* : *H. influenzae*) が 68.7% と最も多く、次いで *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) が 5.9%, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) が 4.9% の順であった(図 3)。

2. 年齢別の検討

各年齢層における検出菌の頻度を比較したところ、CNS (36.9%), コリネバクテリウム属 (20.6%) および MRSA を含む黄色ブドウ球菌 (14.0%) は全年齢を通じ

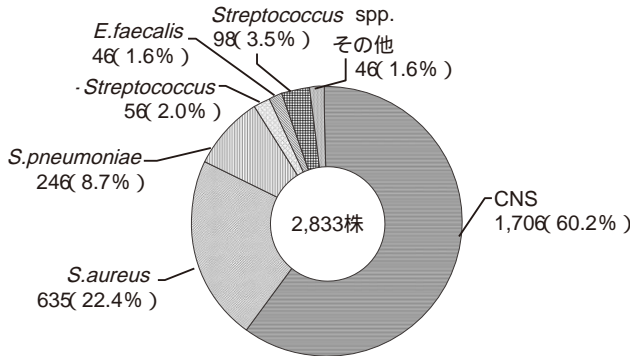


図 2 グラム陽性球菌の内訳。単位：株数(%)。

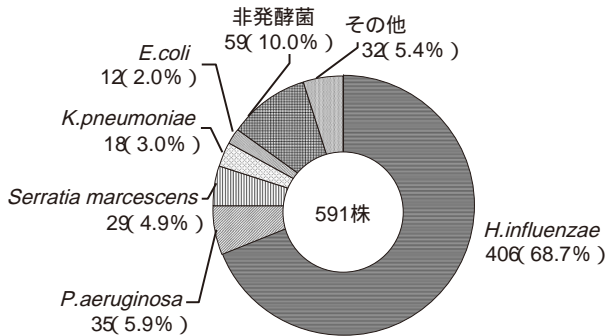


図 3 グラム陰性桿菌の内訳。単位：株数(%)。

て比較的高頻度で検出された。CNS は 13~39 歳 (53.8%), コリネバクテリウム属は 60 歳以上 (26.9%) および MRSA を含む黄色ブドウ球菌は 7~12 歳 (27.5%) で最も多く検出された(表 2)。6 歳以下の小児では BLNAR を含むインフルエンザ菌、ペニシリン低感受性あるいは抵抗性を含む肺炎球菌および *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*) が多くみられた。

乳幼児について、秋葉らの報告⁵⁾と同様の検討を行った。すなわち、4 歳未満の乳幼児 465 例(男児 232 例, 女児 233 例, 月齢 10.2±8.5: 平均値±標準偏差, 総株数 677 株)を対象に、6 か月未満の症例からの 286 株, 6 か月以上 12 か月未満からの 138 株, 12 か月以上 24 か月未満からの 204 株および 24 か月以上 48 か月未満からの 49 株について検討した(表 3)。その結果、6 か月未満ではグラム陽性菌が多かった (77.6%)。なかでも CNS が最も多く、次いでコリネバクテリウム属, MRSA を含む黄色ブドウ球菌の順であった。MRSA は全月齢を通じて検出された (1.4~4.1%)。肺炎球菌は 6 か月未満および 24 か月未満に多くみられ, 全対象月齢で PISP あるいは PRSP などの耐性菌が過半数を占めていた。月齢が進むにつれインフルエンザ菌や *B. catarrhalis* などのグラム陰性菌の割合が増加した。24 か月未満ではグラム陰性菌が 55.9% に達し, そのうちインフルエンザ菌は 77.2% を占めた。インフルエンザ菌も肺炎球菌と同様, 全月齢を通じて約半数が耐性菌であった。

肺炎球菌およびインフルエンザ菌において年齢別にさらに詳細にその分布をみると, 両菌とも 0 歳から 90 代まで幅広い年齢層に検出された。肺炎球菌は 1 歳以下に最も多く次いで 61~80 歳の高齢者に多く検出され, さらに 21~40 歳にも多くみられた。また, 各年齢層でほぼ半数以上が耐性菌であった(図 4)。インフルエンザ菌には 1 歳以下に最も多く, 次いで 61~80 歳の高齢者に多く検出された。肺炎球菌と同じく, 分離株の半数以上が 2001 年以降は BLNAR 株であった(図 5)。また, β

表 2 各年齢層における検出菌の頻度

年齢	CNS	<i>Corynebacterium</i> spp.	MSSA	MRSA	BLNAS	BLNAR or BLPACR	PSSP	PISP or PRSP	<i>Branhamella catarrhalis</i>	その他	総株数
全例	1,675 (36.9%)	936 (20.6%)	507 (11.2%)	128 (2.8%)	214 (4.7%)	198 (4.4%)	80 (1.8%)	166 (3.7%)	98 (2.2%)	535 (11.8%)	4,537
60 歳以上	923 (38.5%)	645 (26.9%)	252 (10.5%)	76 (3.2%)	43 (1.8%)	43 (1.8%)	16 (0.7%)	37 (1.5%)	22 (0.9%)	340 (14.2%)	2,397
40~59 歳	255 (46.9%)	117 (21.5%)	79 (14.5%)	8 (1.5%)	20 (3.7%)	9 (1.7%)	9 (1.7%)	6 (1.1%)	7 (1.3%)	34 (6.3%)	544
13~39 歳	296 (53.8%)	66 (12.0%)	66 (12.0%)	10 (1.8%)	11 (2.0%)	15 (2.7%)	14 (2.5%)	27 (4.9%)	2 (0.4%)	43 (7.8%)	550
7~12 歳	32 (35.2%)	12 (13.2%)	22 (24.2%)	3 (3.3%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	5 (5.5%)	3 (3.3%)	9 (9.9%)	91
1~6 歳	77 (14.9%)	36 (6.9%)	47 (9.1%)	21 (4.1%)	100 (19.3%)	93 (18.0%)	18 (3.5%)	52 (10.0%)	31 (6.0%)	43 (8.3%)	518
0 歳	92 (21.1%)	60 (13.7%)	41 (9.4%)	10 (2.3%)	37 (8.5%)	37 (8.5%)	22 (5.0%)	39 (8.9%)	33 (7.6%)	66 (15.1%)	437

BLPACR : β-lactamase-positive amoxicillin/clavulanic-acid-resistant *Haemophilus influenzae*

表 3 乳幼児の検出菌(48 か月未満)

	6 か月未満	12 か月未満	24 か月未満	48 か月未満	総株数(%)
グラム陽性菌					
CNS(MRCNS を含む)	76(26.6)	16(11.6)	17(8.3)	9(18.4)	118(17.4)
<i>Corynebacterium</i> spp.	41(14.3)	19(13.8)	12(5.9)	7(14.3)	79(11.7)
MSSA	30(10.5)	11(8.0)	10(4.9)	0(0)	51(7.5)
MRSA	8(2.8)	2(1.4)	4(2.0)	2(4.1)	16(2.4)
PSSP	15(5.2)	7(5.1)	4(2.0)	0(0)	26(3.8)
PISP & PRSP	20(7.0)	16(11.6)	29(14.2)	4(8.2)	69(10.2)
α - <i>Streptococcus</i>	3(1.0)	3(2.2)	6(2.9)	2(4.1)	14(2.1)
<i>Streptococcus</i> spp.	29(10.1)	4(2.9)	6(2.9)	4(8.2)	43(6.4)
その他	0(0)	0(0)	1(0.5)	1(2.0)	2(0.3)
グラム陰性菌					
BLNAS	16(5.6)	17(12.3)	45(22.1)	8(16.3)	86(12.7)
BLNAR & BLPACR	17(5.9)	20(14.5)	43(21.1)	10(20.4)	90(13.3)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	14(4.9)	18(13.0)	22(10.8)	2(4.1)	56(8.3)
<i>Moraxella</i> spp.	2(0.7)	1(0.7)	3(1.5)	0(0)	6(0.9)
その他	5(1.7)	3(2.2)	1(0.5)	0(0)	9(1.3)
真菌	10(3.5)	1(0.7)	1(0.5)	0(0)	12(1.8)
	286	138	204	49	677

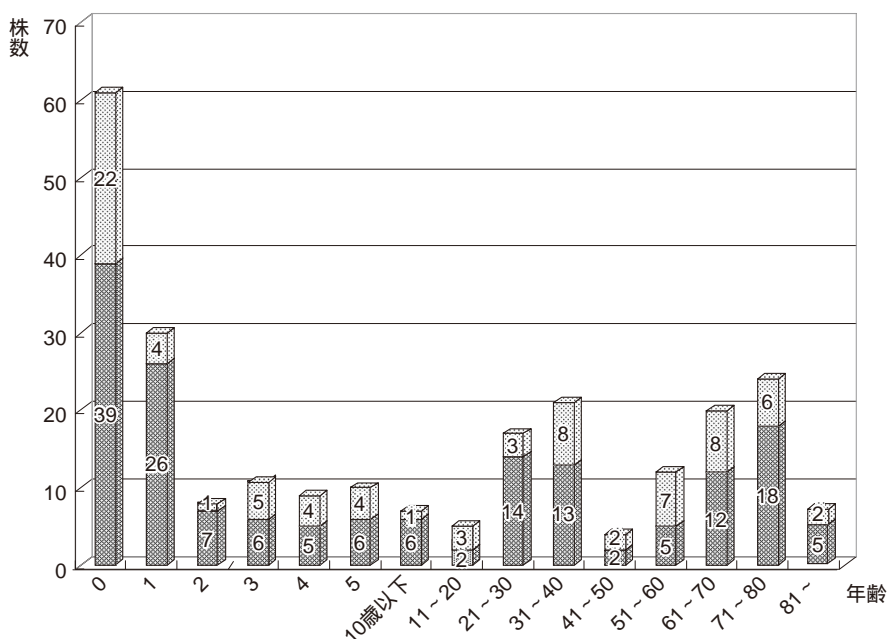


図 4 肺炎球菌の年齢別分離株数。
 □: PSSP, ▨: PISP & PRSP.

ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性アモキシシリン・クラブラン酸耐性インフルエンザ菌 (β -lactamase-positive amoxicillin/clavulanic-acid-resistant *Haemophilus influenzae*: BLPACR) が全年齢層で見られ、全体で 6 株検出された。

3. 主要検出菌 (CNS, 黄色ブドウ球菌, インフルエンザ菌および肺炎球菌)

1) 季節別推移

耐性菌を含めた CNS, 黄色ブドウ球菌, インフルエンザ菌および肺炎球菌の月別検出株数を検討した結果

(表 4) では, CNS および黄色ブドウ球菌は気温が高い 8 月に最も多く検出された (それぞれ 15.6% および 13.5%). インフルエンザ菌は 1 月が最も多く 13.8%, また肺炎球菌は 3 月および 4 月 (ともに 13.0%) が最多で, 両菌ともに初冬から春にかけて多い傾向がみられた. 一方, インフルエンザ菌では 8 月 (9.2%) に急増がみられた. なお, 関市の過去 8 年間の月別平均気温および降水量は関市ホームページ (<http://www.city.seki.gifu.jp/>) 内にある交通防災課の資料に基づいた.

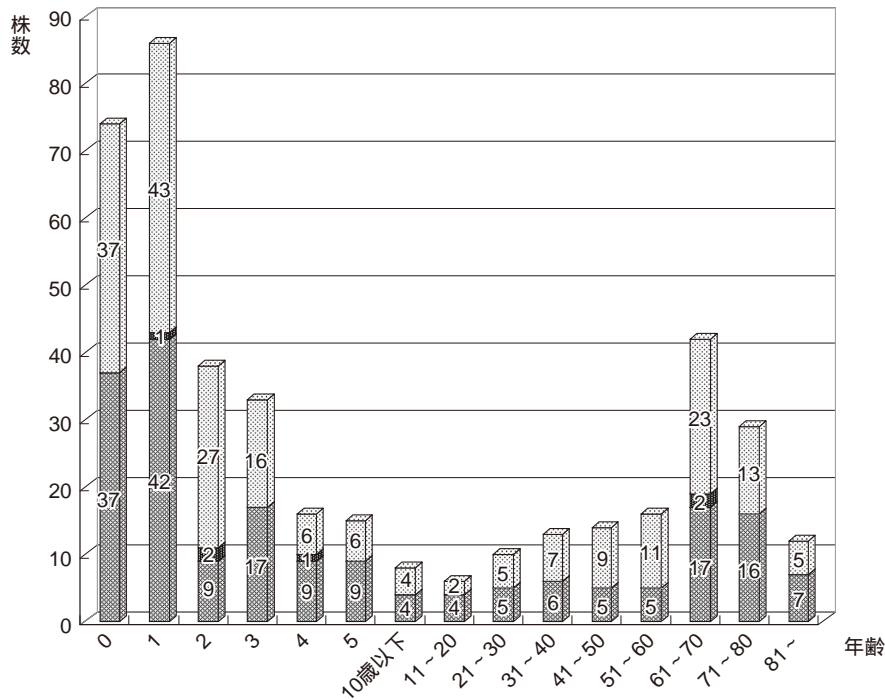


図 5 インフルエンザ菌の年齢別分離株数.
 □ : BLNAS, ▨ : BLPACR, ▩ : BLNAR.

表 4 過去 8 年間の主要原因菌の月別検出株数と関市の平均気温および降水量

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	総株数
CNS	75 (4.4)	82 (4.8)	114 (6.7)	135 (7.9)	110 (6.5)	149 (8.7)	214 (12.6)	266 (15.6)	205 (12.0)	171 (10.0)	92 (5.4)	92 (5.4)	1,705
<i>S. aureus</i>	36 (5.7)	25 (3.9)	39 (6.1)	60 (9.4)	43 (6.8)	48 (7.6)	66 (10.4)	86 (13.5)	72 (11.3)	77 (12.1)	42 (6.6)	41 (6.5)	635
<i>H. influenzae</i>	57 (13.8)	31 (7.5)	40 (9.7)	50 (12.1)	45 (10.9)	36 (8.7)	23 (5.6)	38 (9.2)	14 (3.4)	14 (3.4)	29 (7.0)	35 (8.5)	412
BLNAS	31(10) (14.5)	13(3) (6.1)	22(6) (10.3)	28(15) (13.1)	20(9) (9.3)	17(10) (7.9)	14(13) (6.5)	20(9) (9.3)	6(6) (2.8)	6(4) (2.8)	17(9) (7.9)	20(15) (9.3)	214
BLNAR	24 (12.5)	18 (9.4)	18 (9.4)	19 (9.9)	24 (12.5)	19 (9.9)	9 (4.7)	18 (9.4)	8 (4.2)	8 (4.2)	12 (6.3)	15 (7.8)	192
BLPACR	2 (33.3)	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	6
<i>S. pneumoniae</i>	24 (9.8)	21 (8.5)	32 (13.0)	32 (13.0)	24 (9.8)	23 (9.3)	21 (8.5)	11 (4.5)	11 (4.5)	7 (2.8)	18 (7.3)	22 (8.9)	246
PSSP	9 (11.3)	5 (6.3)	9 (11.3)	6 (7.5)	14 (17.5)	9 (11.3)	9 (11.3)	3 (3.8)	6 (7.5)	1 (1.3)	3 (3.8)	6 (7.5)	80
PISP & PRSP	15 (9.0)	16 (9.6)	23 (13.9)	26 (15.7)	10 (6.0)	14 (8.4)	12 (7.2)	8 (4.8)	5 (3.0)	6 (3.6)	15 (9.0)	16 (9.6)	166
関市													
平均気温(°C)	2.9	3.9	7.3	14.3	18.9	22.7	26.8	27.2	24.0	17.5	11.0	5.1	
平均降水量(mm)	81.8	58.4	110.9	163.4	192.8	205.1	183.5	203.5	303.3	182.7	87.5	60.9	

CNS には *S. epidermidis* および MRCNS, *S. aureus* には MRSA を含む
 下の () 内は%, BLNAS の横 () 内は 1998 年および 1999 年までの株数

2) 年度別推移(表5)

過去 8 年間に CNS は 28~41% を, 黄色ブドウ球菌 (MSSA) は 9~17% を占めていた. MRSA は 3% 前後で増加傾向はなかった. また, 黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は約 20% であった. インフルエンザ菌は耐性菌を含めて 5~20% であるが, 耐性菌の疾患概念

(BLNAR あるいは BLPACR など) が確立されてきた 2001 年以降において耐性菌がインフルエンザ菌の 70~80% を占め, 感受性菌よりも多いことが明らかとなった. 肺炎球菌では年度によって検出率に変動があり耐性菌を含めて 2% 後半から 8% であった. 1998 年のみ感受性菌が 63% であったが, 翌 1999 年以降では耐性菌が

表 5 主要検出菌の年度別推移

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	総株数(%)
CNS	89(27.8)	205(36.6)	196(40.9)	274(38.2)	223(39.1)	261(35.1)	256(40.1)	171(33.7)	1,675(36.9)
MRCNS	—	—	—	—	—	3(0.4)	19(3.0)	9(1.8)	31(0.7)
MSSA	53(16.6)	58(10.4)	43(9.0)	72(10.0)	67(11.7)	77(10.3)	77(12.1)	60(11.8)	507(11.2)
MRSA	4(1.3)	19(3.4)	12(2.5)	22(3.1)	23(4.0)	18(2.4)	18(2.8)	12(2.4)	128(2.8)
BLNAS	64(20.0)	60(10.7)	28(5.8)	14(2.0)	7(1.2)	22(3.0)	8(1.3)	11(2.2)	214(4.7)
BLNAR	—	—	15(3.1)	38(5.3)	39(6.8)	50(6.7)	22(3.4)	28(5.5)	192(4.2)
PSSP	17(5.3)	12(2.1)	11(2.3)	15(2.1)	14(2.5)	4(0.5)	1(0.2)	6(1.2)	80(1.8)
PISP & PRSP	10(3.1)	16(2.9)	28(5.8)	40(5.6)	32(5.6)	15(2.0)	15(2.4)	10(2.0)	166(3.7)
総株数	320	560	479	717	571	744	638	508	4,537

表 6 主な検出菌の各抗菌薬に対する耐性化率(%)

	CTX	PIPC	AMK	OFLX	LVFX	VCM	ABK	CP	IPM
CNS	30.7 (513/1,673)	79.6 (1,333/1,674)	10.4 (167/1,603)	38.2 (132/346)	34.4 (456/1,326)	—	—	—	—
MSSA	4.5 (23/507)	77.5 (393/507)	9.9 (48/483)	8.9 (11/124)	7.8 (30/383)	—	—	—	—
MRSA	98.4 (126/128)	100 (128/128)	71.4 (90/126)	60.9 (14/23)	67.3 (70/104)	0 (0/76)	0 (0/18)	7.1 (2/28)	—
BLNAS	0 (0/214)	21.0 (45/214)	41.7 (5/12)	0 (0/122)	0 (0/81)	—	—	—	—
BLNAR	0 (0/192)	2.1 (4/192)	100 (16/16)	—	0 (0/191)	—	—	—	—
PSSP	0 (0/80)	5.1 (4/79)	100 (9/9)	66.7 (20/30)	60.4 (29/48)	—	—	—	—
PISP & PRSP	0 (0/166)	75.9 (126/166)	100 (19/19)	100 (29/29)	88.1 (119/135)	—	—	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	90.9 (30/33)	5.9 (2/34)	8.8 (3/34)	0 (0/11)	13.0 (3/23)	—	—	—	0 (0/33)

CTX：セフトキシム、PIPC：ピペラシリン、AMK：アミカシン、OFLX：オフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、VCM：バンコマイシン、ABK：アルベカシン、CP：クロラムフェニコール、IPM：イミペネム。

6割以上を占めた。

3) 薬剤の耐性化率

主要検出菌の AMK, PIPC, CTX, OFLX および LVFX に対する耐性率を表 6 に示す。CNS は PIPC に対して高度耐性、CTX, OFLX および LVFX に対して中等度耐性であった。MRSA に対しては 5 種類の抗菌薬ともに耐性化率は高かったが、VCM および ABK では 0% であった。MRSA に有効といわれる CP において 7% で耐性菌がみられた。BLNAR を含むインフルエンザ菌では、CTX および LVFX の耐性化率は 0% であった。肺炎球菌では、PISP および PRSP を含め CTX の耐性化率は 0% であったが、LVFX に対してペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-sensitive *S. pneumoniae* : PSSP) では 60% が耐性で、PISP および PRSP では 90% 近くが耐性であった。*P. aeruginosa* では IPM の耐性化率は 0% であったが、LVFX および AMK に対して軽度耐性化がみられた (それぞれ 13.0% および 8.8%)。

年度別において、CNS では OFLX への耐性化が著明であった (表 7)。一方、LVFX に対しては 30% 台で

あった。CTX, PIPC および AMK に対する耐性率はそれぞれ 30% 台、80% 前後および 10% 前後であり、検討した薬剤 5 種すべてに耐性化がみられた。黄色ブドウ球菌 (MSSA) では CTX および PIPC で耐性化率の減少傾向が、逆に OFLX と LVFX では増大傾向がそれぞれみられた。MRSA に関しては OFLX および LVFX を含め各薬剤で高い耐性化率を示した。BLNAR を含むインフルエンザ菌では、全年度で CTX および LVFX への耐性化率は 0% であった。一方、BLNAR は 2001 年以降 AMK に対し 100% 耐性であった。肺炎球菌では、PISP および PRSP を含め全年度で CTX への耐性化率は 0% であった。LVFX では PSSP で 60% 前後、PISP および PRSP で 90% 前後の耐性化率を示した。

4. コンタクトレンズ装用者の検討 (表 8)

コンタクトレンズ装用者 121 例 (男性 34 例、女性 87 例、年齢 29.7±13.0 : 平均値±標準偏差歳、レンジ 14~79 歳、SCL 83 例、HCL 38 例) で菌が検出された。総株数は 149 株で、グラム陽性菌が 87.2% と多く、なかでも CNS が約 54% を占めていた。次にコリネバクテリウム属、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌を含む連鎖球菌の順

表 7 主要検出菌の耐性化率の推移(%)

		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
CNS	CTX	16.6	20.0	31.1	28.5	35.5	38.2	32.1	30.7
	PIPC	75.8	78.5	82.5	77.3	81.9	85.5	76.8	76.1
	AMK	3.1	10.4	11.1	10.0	10.2	14.9	8.7	9.8
	OFLX	24.2	39.7	45.7	—	—	—	—	—
	LVFX	—	—	27.1	37.2	34.1	38.2	31.4	31.1
MSSA	CTX	29.5	11.3	2.6	1.4	1.4	0	0	0
	PIPC	81.8	85.5	84.2	75.7	82.9	81.1	66.7	67.2
	AMK	28.6	12.3	5.6	7.2	6.0	12.5	4.0	10.3
	OFLX	2.3	9.7	22.2	—	—	—	—	—
	LVFX	—	—	5.0	7.1	8.6	9.5	5.1	10.9
MRSA	CTX	100	93.8	100	95.2	100	100	100	100
	PIPC	100	100	100	100	100	100	100	100
	AMK	100	75.0	80.0	71.4	51.9	93.8	76.2	58.3
	OFLX	66.7	62.5	50.0	—	—	—	—	—
	LVFX	—	—	20.0	52.4	85.7	70.6	71.4	58.3
BLNAS	CTX	0	0	0	0	0	0	0	0
	PIPC	35.6	32.8	18.8	0	0	5.3	0	12.5
	AMK	100	33.3	—	0	50.0	0	—	—
	OFLX	0	0	0	—	—	—	—	—
	LVFX	—	—	0	0	0	0	0	0
BLNAR(BLPACR)	CTX	—	—	0	0	0	0	0	0
	PIPC	—	—	20.0	2.8	4.8	0	0	0
	AMK	—	—	—	100	100	100	100	100
	LVFX	—	—	0	0	0	0	0	0
	CTX	0	0	0	0	0	0	0	0
PSSP	PIPC	16.7	0	11.1	5.0	0	0	0	0
	AMK	—	100	—	100	—	100	—	100
	OFLX	80	57.1	66.7	—	—	—	—	—
	LVFX	—	—	66.7	80.0	62.5	50.0	0	50.0
	CTX	0	0	0	0	0	0	0	0
PISP & PRSP	PIPC	100	100	100	90.0	65.9	70.6	10.0	50.0
	AMK	—	—	—	100	100	100	100	100
	OFLX	80	57.1	66.7	—	—	—	—	—
	LVFX	—	—	90.0	100	78.0	94.1	80.0	85.7

表 8 コンタクトレンズ着用者における検出菌

		HCL	SCL	総株数(%)	p 値	
グラム陽性菌	CNS(<i>S. epidermidis</i>)	21	59	80(53.7)	0.4435*	
	<i>Corynebacterium</i> spp.	7	14	21(14.1)	0.8761*	
	MSSA	3	8	11(7.4)	> 0.9999	
	MRSA	0	1	1(0.7)	> 0.9999	
	PSSP	2	1	3(2.0)	0.2084	
	PISP & PRSP	3	4	7(4.7)	0.4217	
	α - <i>Streptococcus</i>	2	1	3(2.0)	0.2084	
	<i>Streptococcus</i> spp.	1	3	4(2.7)	> 0.9999	
	グラム陰性菌	BLNAS	2	1	3(2.0)	0.2084
	BLNAR & BLPACR	0	2	2(1.3)	> 0.9999	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	7	8(5.4)	0.4371		
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	2(1.3)	0.5048		
その他	1	3	4(2.7)	> 0.9999		
		44	105	149		

HCL : ハードコンタクトレンズ, SCL : ソフトコンタクトレンズ.

* : χ^2 検定, 他は Fisher's exact test.

表 9 外来あるいは入院による主要検出菌

菌種	株数 (%)		p 値
	外来	入院	
CNS (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	1,604 (36.8)	71 (40.3)	0.3839*
MRCNS	27 (0.6)	4 (2.3)	0.0305
<i>Corynebacterium</i> spp.	886 (20.3)	48 (27.3)	0.0327*
MSSA	485 (11.1)	22 (12.5)	0.6579*
MRSA	118 (2.7)	10 (5.7)	0.0355*
BLNAS	214 (4.9)	—	0.0004
BLNAR	191 (4.4)	1 (0.6)	0.0067
PSSP	79 (1.8)	1 (0.6)	0.3738
PISP & PRSP	166 (3.8)	—	0.0030
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (0.1)	4 (2.3)	< 0.0001
<i>Streptococcus</i> spp.	97 (2.2)	1 (0.6)	0.1848
α - <i>Streptococcus</i>	53 (1.2)	3 (1.7)	0.4789
<i>Branhamella catarrhalis</i>	94 (2.2)	4 (2.3)	0.7917
<i>Serratia marcescens</i>	20 (0.5)	2 (1.1)	0.2095
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (1.1)	—	0.2619
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29 (0.7)	4 (2.3)	0.0373
総株数	4,357	176	

* : χ^2 検定, 他は Fisher's exact test.

であった。グラム陰性菌では緑膿菌が最も多く 42% を占めていた。また、HCL と SCL との間で検出菌に統計学的な有意差はなかった。なお、コンタクトレンズ装用者 121 例中 2 例はアcantアメーバによる角膜炎であった。また、コンタクトレンズに起因した真菌性角膜炎は今回の検討ではみられなかった。

5. 外来・入院患者による検討(表 9)

外来患者 2,677 例(男性 1,242 例, 女性 1,435 例, 年齢 44.9 ± 30.7 : 平均値 \pm 標準偏差歳, レンジ 0~99 歳)から, 4,357 株が検出された。その内訳は *S. epidermidis* およびメチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*: MRCNS) を含めた CNS が 1,631 株 (37.4%) と最も多く, 次のコリネバクテリウム属 886 株 (20.3%), MRSA を含めた黄色ブドウ球菌 603 株 (13.8%), BLNAR など耐性菌を含めたインフルエンザ菌 405 株 (9.3%), PISP および PRSP を含めた肺炎球菌 245 株 (5.6%) などであった。一方, 入院患者 113 例(男性 54 例, 女性 59 例, 年齢 72.8 ± 13.3 : 平均値 \pm 標準偏差歳, レンジ 1~99 歳)から, 176 株が検出された。CNS, コリネバクテリウム属および黄色ブドウ球菌(MSSA)では, 入院患者と外来患者とでそれぞれ同様の検出率であった。これに対し MRCNS, MRSA, *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) および *P. aeruginosa* では, 外来患者(それぞれ 0.6%, 2.7%, 0.1% および 0.7% に検出)に比し入院患者(それぞれ 2.3%, 5.7%, 2.3% および 2.3% に検出)で高い検出率を示した。統計学的(χ^2 検定あるいは Fisher's exact test)にはそれぞれ $p=0.0305$, $p=0.0355$, $p<0.0001$ および $p=0.0373$ で有

意差を認めた。肺炎球菌やインフルエンザ菌は, 入院患者(それぞれ 0.6%, 0.6%)では逆に外来患者(それぞれ 5.6%, 9.3%)に比べ低い検出率で, 統計学的 (Fisher's exact test) にそれぞれ $p=0.0010$ および $p<0.0001$ で有意差を認めた。

IV 考 按

大学病院を含む一施設で外眼部感染症患者 1,000 例以上を対象とした検出結果を検討した報告^{1)~3)}において, 検出菌の割合は今回の結果とほぼ同様であったことから, 施設間で大きな差異はないことが示唆された。しかし, 宮尾らの報告¹⁾と今回の結果を比較すると, 当院では, グラム陽性球菌では α -*Streptococcus* が少なく肺炎球菌が多い傾向が, グラム陰性桿菌では非発酵菌が少なくインフルエンザ菌が多い傾向が認められた。この原因として, 地域差あるいは大学病院と市中病院の患者層の違いなどが考えられた。

最近では, 多施設における全国規模の調査も行われるようになってきている。例えば感染性角膜炎全国サーベイランスでは, 全国 24 施設の角膜炎患者 261 例を対象に起炎菌などの検討を行い, 分離菌 133 株中の菌の割合は, グラム陽性球菌 47%, グラム陽性桿菌 7%, グラム陰性桿菌 31%, 嫌気性菌 3% および真菌 9% であったという⁶⁾。それぞれの主な分離菌の内訳をみるとグラム陽性球菌では黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 肺炎球菌の順で, グラム陰性桿菌では *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* の順でそれぞれ多かった。このサーベイランス⁶⁾では同時に結膜からの菌培養も施行され培養陽性であった 10 例すべてで角膜からの分離菌と一致していたとい

う。また、松本ら⁷⁾が全国 16 施設の細菌性結膜炎患者 266 例を対象に行った多施設共同研究では、グラム陽性球菌 59%，グラム陽性桿菌 8%，グラム陰性桿菌 22% および嫌気性菌 10% の割合で菌が検出された。本報での結果（グラム陽性球菌 62.4%，グラム陽性桿菌 20.7%，グラム陰性桿菌 13.0% およびグラム陰性球菌 2.6%）と比較するとグラム染色の結果に若干の違いが生じているが、これは対象疾患あるいは対象とした年齢構成などの違いによると思われる。

眼脂を認めた入院患者 338 例を対象として検討した藤らの報告⁸⁾では、グラム陽性球菌 61.0%，グラム陽性桿菌 22.0%，グラム陰性桿菌 14.7% およびグラム陰性球菌 2.3% の割合で菌が分離され、MRSA, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* の頻度が高かった。その要因として、対象患者が高齢者（平均年齢 80 歳以上）であったこと、および病院環境の影響を挙げている⁸⁾。本報では入院患者の平均年齢は約 73 歳で外来患者（45 歳）に比し高く、CNS, コリネバクテリウム属および黄色ブドウ球菌（MSSA）が全体の 8 割を占め、入院患者では MRCNS, MRSA, *S. agalactiae* および *P. aeruginosa* などが外来患者に比し高い検出率であった。藤らの報告⁸⁾同様、入院患者では MRSA, MRCNS および *P. aeruginosa* などの耐性菌や非発酵菌の検出率が高くなる傾向がみられた。今日の高齢化社会および療養型病床などの増加を考慮すると、眼脂が感染源となり全身あるいは他の入院患者への感染が拡大する危険性もあり、入院患者特に高齢者や長期入院患者の眼脂の訴えには十分に留意する必要があると考えた。

西原ら⁹⁾は細菌性結膜炎における検出菌の年齢分布を 1 歳未満、1~6 歳、7~12 歳、13~39 歳、40~59 歳、60 歳以上の 6 グループに分け検討した。その結果インフルエンザ菌、肺炎球菌、*Streptococcus* spp., *B. catarrhalis* および *Pseudomonas* spp. が幼少児期に多く検出され、CNS, コリネバクテリウム属および黄色ブドウ球菌は各年齢でほぼ均等に検出されたという。本報でもほぼ同様の傾向がみられた。水本ら¹⁰⁾は乳幼児の細菌性結膜炎の検出菌について検討し、インフルエンザ菌が 1 歳未満では 36%，1 歳以上 3 歳未満では 81% と両群間に差がみられたという。1 歳未満では 1 歳以上の幼児と比較して免疫機構が未完成で涙道機能も完成されていないことから感染症に対する抵抗力が不十分と考えられるという¹⁰⁾。秋葉ら⁵⁾は 4 歳未満の乳幼児細菌性結膜炎を月齢別に検討し、生後 6 か月以下では肺炎球菌や黄色ブドウ球菌などグラム陽性菌が半数を占め、月齢が進むにつれインフルエンザ菌などのグラム陰性菌が増加したと報告し、その原因として生後 6 か月までは母胎からの免疫で感染が防御されているので成人の検出菌と類似するのではないかと考察した。本報でも 6 か月未満ではグラム陽性菌（77.6%）が多く、その内訳は CNS, コリネバク

テリウム属および MRSA を含む黄色ブドウ球菌および肺炎球菌などであった。また、月齢の経過とともにインフルエンザ菌が増加する傾向がみられ、12 か月未満で約 27%，48 か月未満で約 37% がインフルエンザ菌であった。一方、Tarabishy ら¹¹⁾は入院中の乳幼児細菌性結膜炎を検討したところ、CNS が最も多く次いで *viridans Streptococcus*, 黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、*P. aeruginosa* の順であった。彼ら¹¹⁾によれば検出菌は年齢によって異なり、生後 28 日未満では CNS および *viridans Streptococcus* が、生後 28 日以上では黄色ブドウ球菌やインフルエンザ菌が多かったという。また、入院日数が 2 日以上ではグラム陰性菌、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌および MRSA の検出率が高かったが、インフルエンザ菌では入院 2 日未満で検出率が高かったという。これらの結果から乳幼児においても耐性菌に留意し、抗菌点眼薬の投与前に結膜嚢内分泌物培養を行う必要があるとしている¹¹⁾。

前述の感染性角膜炎全国サーベイランスでは、コンタクトレンズ装用者では表皮ブドウ球菌および *P. aeruginosa* がコンタクトレンズ非装用者に比し多く、また頻回交換 SCL や従来型 SCL ではグラム陰性桿菌が、デイスポーザブル SCL や治療用 SCL ではグラム陽性球菌が多かったという⁶⁾。本報では、表皮ブドウ球菌を含めた CNS が約半数を占め、*P. aeruginosa* の検出率も高かった。SCL の詳細な内訳が不明なため、SCL の違いによる検出菌の検討はできなかったが、HCL と SCL では検出菌に関して統計学的に有意差はみられなかった。

宮永ら¹²⁾は結膜常在菌叢の季節による変動を検討し、表皮ブドウ球菌は年間を通じ偏りなく検出され、黄色ブドウ球菌は 9 月および 10 月に最も少なかったことを報告している。平松ら¹³⁾は白内障手術前患者を対象に結膜嚢内常在菌の季節性について検討した。その結果、秋に細菌検出率が高く、冬季に低かったという。CNS やコリネバクテリウム属を除く病原細菌に関しては季節による検出率の有意差はみられなかったが、冬季に病原細菌の検出率が高かったのも、冬が術後眼内炎のリスクの一つとした。松本ら⁷⁾は 2 月にグラム陽性桿菌が少なく、嫌気性菌が多かったという。また、冬季に多いとされるインフルエンザ菌が 5 月、11 月や 8 月にも検出され季節による変化はみられなかったという。本報では CNS および黄色ブドウ球菌は夏季に、インフルエンザ菌や肺炎球菌は冬季から春季にかけて多いという季節変動がみられた。また、松本ら⁷⁾と同様に 8 月にインフルエンザ菌の急増がみられた。宮永ら¹²⁾はインフルエンザ菌が気温 21~30℃、湿度 71~80% の高温多湿の状態でも多く検出されると報告している。関市の平均気温が 8 月に最も高くしかも降水量が 7 月にいったん減少後 8 月に増加していることから、このような気象条件がインフルエンザ菌増減の要因の一つになっていることが推察された。

主要検出菌の年度別変化では、MRSA, BLNAR, BLPACR, PISP および PRSP など耐性菌は全年度で検出され(インフルエンザ菌に関しては概念が一般化した 2000 年以降), 特に肺炎球菌およびインフルエンザ菌では耐性菌の占める割合は約 6 割以上を占め, 著しく耐性化が進んでいることが判明した. また, 黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は約 20% で, 全体としては薬剤耐性菌の検出率に大きな変動傾向は認められなかった.

肺炎球菌およびインフルエンザ菌は, 肺炎, 細菌性中耳炎, 髄膜炎などの原因菌として重要であるが, 両菌の薬剤耐性化が近年問題となっている^{14)~16)}. 肺炎球菌は角膜炎の主要な起因菌の一つとして重要視されており¹⁷⁾, 角膜炎における近年の肺炎球菌検出率は台湾では 4.0%¹⁸⁾, ニューゼalandでは 14.4%¹⁹⁾およびインドでは 9.7%¹⁹⁾とされ, 我が国の 8.3%⁶⁾はほぼ中間的な値といえる. 肺炎球菌は本来ペニシリンに感受性の高い菌であるが, ペニシリン非感受性株の増加が現在問題となっている. ペニシリンの最小発育阻止濃度が 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下, 0.125~1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上をそれぞれ PSSP, PISP および PRSP と判定し¹⁷⁾²⁰⁾, 通常は PISP および PRSP をまとめてペニシリン耐性肺炎球菌と呼ぶ. 今回の検討では KB ディスク法を用いたので PSSP とペニシリン耐性肺炎球菌(PISP および PRSP)の識別のみを行った. 一方, インフルエンザ菌は β -ラクタマーゼ産生性やアンピシリンへの耐性の有無などに基づいて, 4 つのタイプに大別される¹⁴⁾. 従来インフルエンザ菌に対してアンピシリンが標準的な治療薬として用いられてきたが, 1970 年代前半に米国において β -ラクタマーゼを産生しアンピシリンに耐性を示す BLPAR (β -lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*) と呼ばれる株が報告された¹⁴⁾²¹⁾. 1990 年代に入り, ペニシリン結合蛋白質 (penicillin-binding protein) に変異を来し, β -ラクタマーゼを産生せずアンピシリンに耐性を獲得した BLNAR と呼ばれる株が出現した. この株はペニシリン系だけでなくセフェム系抗菌薬にも耐性を示し, 近年, 各科領域でその急増が問題となっている¹⁴⁾²¹⁾. 欧米では BLPAR 株が高頻度に分離されるのに対して, 我が国では BLNAR 株が圧倒的に多いとされる. これは, 欧米ではペニシリン系薬が, 我が国ではセフェム系薬が好まれるという第一選択薬の違いを反映していると考えられている¹⁴⁾²¹⁾. 本報において, 肺炎球菌では 1998 年を除き半数以上を耐性菌が占め, 全体で 246 株中 166 株 (67.5%) が耐性菌であった. インフルエンザ菌においても 2001 年以降 239 株中 177 株 (74.1%) が耐性菌であった. よって, 眼科領域においてもペニシリン耐性肺炎球菌および BLNAR 株の増加が顕著になっていることが推察される. 大石ら²⁰⁾は眼感染症における肺炎球菌の耐性化率について検討し, その 29.2% が PRSP で, 年齢別では 1 歳未満の乳幼児と 60

歳以上の高齢者で大半を占めていたという. 本報でも, 肺炎球菌では 1 歳以下に最も多く 61~80 歳の高齢者にも多く検出され, 各年齢層のほぼ半数以上が耐性菌であった (図 4). また, 当院での特徴として 21~40 歳にも多くみられた. インフルエンザ菌でも同様に 1 歳以下に最も多く, 次いで 61~80 歳の高齢者に多く検出された. 両菌とも濾過胞感染症の重要な原因菌の一つ²²⁾であり, 特に高齢者においては注意を要すると考えられる.

薬剤別に検討した結果から, CNS では AMK, PIPC, CTX, OFLX および LVFX の 5 薬剤に対して耐性がみられた. 最も耐性化率が低かった薬剤は AMK (10.4%) で, 8 年間を通して耐性化率に大きな変動はみられなかった. CNS の多剤耐性の傾向は他報告²⁾と同様であった. また, 宮尾ら¹⁾は AMK への耐性発現率が 5.3% と低いことを報告しており, 本報では若干高値を示すものの同様の傾向と思われた. 藤ら²³⁾は入院患者の眼脂から分離された CNS に対する OFLX への薬剤耐性化率は 63.1% と報告し, 本報の 38.2% に比して高い値であった. 一方, 櫻井ら²⁴⁾は内眼手術術前患者の結膜囊から分離された CNS の LVFX に対する薬剤耐性化率は 24.8% であったと報告し, 本報の 34.4% に比して低い値であった. MSSA では全体的には PIPC を除き 4~10% の耐性化率であった. 年度別ではフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性化率の増加がみられた反面, CTX への耐性化率が 2003 年以降 0% であったことが注目される. また, 前述した櫻井ら²⁴⁾は黄色ブドウ球菌 (MSSA 単独かは不明) に対する LVFX への薬剤耐性化率は 13.0% と報告している. 本報では LVFX への耐性化率が MSSA で 7.8% であったので櫻井らとほぼ同様の傾向であったが, 小川ら²⁵⁾は介護の必要な高齢者から検出された黄色ブドウ球菌では LVFX への耐性率は 36.4% と報告しているのを考えると, 生活環境なども十分考慮する必要があると思われた. MRSA は PIPC に対しては 100%, CTX に対してもほぼ 100% 耐性であった. AMK, OFLX および LVFX に対しても 60% 以上の耐性化率であった. 年度による変遷ではほぼ同様の傾向だったが, LVFX では上市当初 20% であったが翌年には 50% を超えていた. VCM および ABK では耐性化率は 0% であったが, CP に対しては 7% が耐性で, MRSA による眼感染症に対して CP を頻用した場合に耐性化率の増加が危惧される. BLNAS では CTX, OFLX および LVFX とも感受性は良好であった. PIPC および AMK では年度によって変動がみられた. BLNAR でも CTX, OFLX および LVFX への感受性は良好であった. PSSP, PISP および PRSP とも CTX への感受性は非常に良好であった. しかしながら AMK に対してこれら肺炎球菌は 100% 耐性であった. PIPC に対しては PSSP では 5%, PISP および PRSP では 76% が耐性であった. OFLX に対しては PSSP では

67%, PISP および PRSP では 100% が耐性であった。LVFX に対しても同様な傾向を示し, PSSP では 60%, PISP および PRSP では 88% が耐性であった。小林ら²⁶⁾の検査機関における LVFX に対する PSSP の耐性化率は 0~2.0%, PRSP では 0% であったので, 関市における肺炎球菌の LVFX に対する耐性化が非常に進んでおり, 場合によって確実な抗菌力を期待できないことが示唆された。P. aeruginosa の耐性化率は CTX, AMK および LVFX に対してそれぞれ 91%, 8.8% および 13.0% であったが, IPM への感受性は良好であった。前述の小林ら²⁶⁾は LVFX への P. aeruginosa の耐性化率を 2~12% と報告しており本報とほぼ同様の結果であった。

本報における各種薬剤の感受性結果から, 外眼部感染症に対する薬剤の選択を考えてみる。点眼薬として使用されているミクロマイシン(MCR), スルベニシリンおよびセフメノキシム(CMX)の感受性を, 試験薬の都合上から, それぞれ薬理的に類似した AMK, PIPC および CTX の結果を参考にすると, 外眼部感染症の治療において肺炎球菌には CMX を, インフルエンザ菌には LVFX あるいは CMX を選択することが望ましいと考えられる。ところで, 近年臨床に導入されたフルオロキノロン系抗菌点眼薬のトシル酸トスフロキサシン(TFLX)は肺炎球菌に対する抗菌作用が LVFX より優れているという²⁷⁾。また, 岐阜県下で行われた感受性サーベイランスにおいて, 肺炎球菌に対する MIC₉₀ は TFLX および LVFX でそれぞれ 0.39 μg/ml および 1.56 μg/ml であり, TFLX がより強い抗菌活性を示した¹⁵⁾。TFLX 点眼薬は我が国で初めて新生児や乳幼児を含む小児患者に対する用法・用量が記載された薬剤である。今回の検討で 5 歳未満の患児は全体の 19% を占めており, TFLX は強い抗菌活性と小児への安全性から小児も含めた肺炎球菌による眼感染症にその効果が期待される。本報の結果から P. aeruginosa あるいは MSSA に対しては MCR あるいはフルオロキノロン系薬剤の効果が期待されるが, 難治症例ではカルバペネム系薬剤の投与も考慮する必要がある。MRSA 感染症においては, 結膜炎では CP をまず選択し, 角膜炎などでは VCM あるいは ABK の使用を考えるのが妥当であろう。CNS は常在微生物叢であるため一般に病原性をもたないが, 白内障術後眼内炎の起因菌となりうる。市販されている抗菌点眼薬にはほとんどが耐性であるので, 臨床では, VCM が選択されることになるであろう。ただし, 近年上市されたりネゾリドは, 内服のみで眼内移行性が良好である²⁸⁾ため, 今後 CNS を含めて眼感染症治療において効果が期待される。

以上の検討から, 当院の外眼部感染症患者の検出菌には経年的に大きな変動は認められなかったが, 抗菌薬に対する耐性化が著しく進んでいることが示された。外眼

部感染症では, 原因菌を同定する前から抗菌薬の投与を開始することが一般的であるが, 今回の検討でも明らかのように年齢や季節によって優位な原因菌は異なることから, それらを考慮して抗菌薬を選択すべきであろう。また, 感受性の低下した薬剤を漠然と長期に使用し続けることがその薬剤に対する耐性の獲得につながっていた事実を反省する必要がある。今後は耐性化を助長しないため抗菌薬の適正な用法と用量を守ることがきわめて重要と思われる。

抗菌薬に感受性か耐性かを各地域または病院ごとに調査した各細菌の一覧表(アンチバイオグラム)を定期的に作成するのが望ましく, それが適切な抗菌薬選択や投与を行う重要な資料になるであろう。

文 献

- 1) 宮尾益也, 本山まり子, 阿部達也, 笹川智幸, 大石正夫: 新潟大学眼感染症クリニックにおける検出菌と薬剤感受性検査の成績(1982-1991年). 眼紀 44: 1577-1583, 1993.
- 2) 浅野浩一, 村山禎一郎, 北川和子, 佐々木一之, 早瀬 満: 外眼部感染症分離菌とその薬剤感受性(1989年~1993年). 眼科 41: 1035-1042, 1999.
- 3) 坂本雅子, 弘田和枝: 外眼部感染症 1,378 症例における検出菌分布. 医学検査 52: 247-252, 2003.
- 4) 浅利誠志: 眼感染症クライシス—世界の感染症と薬剤耐性菌—. あたらしい眼科 24: 77-79, 2007.
- 5) 秋葉真理子, 秋葉 純: 乳幼児細菌性の検出菌と薬剤感受性の検討. あたらしい眼科 18: 929-931, 2001.
- 6) 感染性角膜炎全国サーベイランス・スタディグループ: 感染性角膜炎全国サーベイランス—分離菌・患者背景・治療の現状—. 日眼会誌 110: 961-972, 2006.
- 7) 松本治恵, 井上幸次, 大橋裕一, 臼井正彦, COI 細菌性結膜炎検出菌スタディグループ: 多施設共同による細菌性結膜炎における検出菌動向調査. あたらしい眼科 24: 647-654, 2007.
- 8) 藤 紀彦, 鈴木 亨, 田原昭彦: 入院患者の眼脂培養による細菌検査. 臨眼 56: 489-492, 2002.
- 9) 西原 勝, 井上慎三, 松村香代子: 細菌性結膜炎における検出菌の年齢分布. あたらしい眼科 7: 1039-1042, 1990.
- 10) 水本博之, 五十嵐弘昌, 秋葉 純, 吉田晃敏, 銭丸達也: 乳幼児における細菌性結膜炎の検出菌について. 眼紀 44: 1373-1376, 1993.
- 11) Tarabishy AB, Hall GS, Procop GW, Jeng BH: Bacterial culture isolates from hospitalized pediatric patients with conjunctivitis. Am J Ophthalmol 142: 678-680, 2006.
- 12) 宮永嘉隆, 奥野広子: 結膜嚢内常在細菌叢. 眼科 33: 1077-1083, 1991.
- 13) 平松 類, 星 兵仁, 川島千鶴子, 小出良平: 結膜嚢内常在菌の季節・年齢性. 眼科手術 20: 413-416, 2007.

- 14) 三鴨廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友, 佐伯浩和, 澤村治樹, 三輪まゆみ, 他: 岐阜県下におけるインフルエンザ菌の疫学解析 2003 年. Jpn J Antibiotics 58: 290—302, 2005.
- 15) 石郷潮美, 玉舎輝彦, 松原茂規, 末松寛之, 澤村治樹, 松川洋子, 他: 岐阜県下における肺炎球菌の検出状況と各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiotics 53: 652—659, 2000.
- 16) 三鴨廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友, 澤村治樹, 石郷潮美, 末松寛之, 他: 岐阜県下における肺炎球菌の疫学解析 (2002 年). Jpn J Antibiotics 57: 172—186, 2004.
- 17) 宮本仁志: ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP). あたらしい眼科 24: 913—914, 2007.
- 18) Fong CF, Tseng CH, Hu FR, Wang IJ, Chen WL, Hou YC: Clinical characteristics of microbial keratitis in a university hospital in Taiwan. Am J Ophthalmol 137: 329—336, 2004.
- 19) Hall RC, McKellar MJ: Bacterial keratitis in Christchurch, New Zealand, 1997—2001. Clin Experiment Ophthalmol 32: 478—481, 2004.
- 20) 大石正夫, 宮尾益也, 阿部達也: ペニシリン耐性肺炎球菌による眼科感染症の検討. あたらしい眼科 17: 451—454, 2000.
- 21) 山崎勝利: β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR). あたらしい眼科 24: 1053—1054, 2007.
- 22) Mandelbaum S, Forster RD, Gelender H, Culbertson W: Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs. Ophthalmology 92: 964—972, 1985.
- 23) 藤 紀彦, 田原昭彦: 眼脂培養による細菌の薬剤感受性. 臨眼 57: 439—443, 2003.
- 24) 櫻井美晴, 林 康司, 尾羽澤 実, 春畑裕二, 秋山邦彦, 細田ひろみ, 他: 内眼手術術前患者の結膜囊細菌叢のレボフロキサシン耐性率. あたらしい眼科 22: 97—100, 2005.
- 25) 小川巧美, 小林 博, 沖波 聡: 要介護度と結膜囊内細菌. 眼紀 53: 707—711, 2002.
- 26) 小林寅喆, 松崎 薫, 志藤久美子, 天野綾子, 長谷川美幸, 佐藤弓枝: 細菌性眼感染症患者より分離された各種新鮮臨床分離株の Levofloxacin 感受性動向について. あたらしい眼科 23: 237—243, 2006.
- 27) Fukuda Y, Takahata M, Mitsuyama J: Pharmacodynamic evaluation of tosufloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* model simulating serum concentration. J Infect Chemother 12: 1—8, 2006.
- 28) Prydal JI, Jenkins DR, Lovering A, Watts A: The pharmacokinetics of linezolid in the non-inflamed human eye. Br J Ophthalmol 89: 1418—1419, 2005.