

術後抗菌薬点眼による菌検出の陽性率，薬剤感受性への影響

新垣 淑邦¹⁾²⁾，早川 和久¹⁾，森 文彦²⁾，小島 正裕²⁾
 昌原 英隆²⁾，松下 知弘²⁾，森 洋斎²⁾，江口秀一郎²⁾

¹⁾琉球大学医学部高次機能医科学講座視覚機能制御学分野，²⁾江口眼科病院

要 約

目的：抗菌薬の点眼方法が異なる2群において，点眼前後における結膜囊細菌培養の陽性率および検出菌の薬剤感受性を比較検討した。

対象と方法：術後のガチフロキサシン(GFLX)点眼方法によって，白内障手術予定患者をA群(8回/日を2日間，以後4回/日を12日間)，B群(4回/日を28日間)に分けた。両群において点眼開始前，点眼中また点眼終了後に，結膜囊細菌培養検査およびGFLXとレボフロキサシン(LVFX)に対する感受性検査を施行した。

結果：点眼開始前，終了後のいずれにおいても，培養の陽性率は両群間で有意差を認めなかった。点眼終了

後に，A群の1株がLVFX耐性，B群の1株がGFLX，LVFX両方に耐性を示した。

結論：点眼薬使用法により結膜囊細菌培養の陽性率に有意差はなかった。比較的短期間の使用でも点眼終了後に耐性菌が認められており，周術期の抗菌薬の使用には薬剤耐性への十分な配慮を要すると考えられた。(日眼会誌 113 : 906—912, 2009)

キーワード：白内障手術，術後感染症，周術期抗菌薬点眼方法，検出陽性率，耐性菌

Perioperative Antibiotics Effectiveness on Conjunctival Flora and Microbial Sensitivity

Yoshikuni Arakaki¹⁾²⁾，Kazuhisa Hayakawa¹⁾，Fumihiko Mori²⁾，Masahiro Kojima²⁾
 Hidetaka Masahara²⁾，Tomohiro Matsushita²⁾，Yosai Mori²⁾ and Shuichiro Eguchi²⁾

¹⁾Department of Clinical Neuroscience, Visual Function and Science, University of the Ryukyus Faculty of Medicine

²⁾Eguchi Eye Hospital

Abstract

Purpose : To compare the affect upon bacterial flora found in the conjunctival sacs and the microbial sensitivity of a gatifloxacin (GFLX) ophthalmic solution prospectively with two instillation method groups.

Methods : In one group (group A) GFLX solution was instilled postoperatively eight times/day for 2 days and subsequently four times/day for 12 days. In the other group (group B) the solution was instilled four times/day for 28 days. We investigated bacterial flora in the conjunctival sacs of patients who were to undergo cataract surgery, and tested for microbial sensitivity.

Results : There was no significant difference in the detection rate of bacterial flora in the conjuncti-

val sacs. One bacterial isolate resistant to LVFX was identified in group A, and one resistant to GFLX and LVFX in group B.

Conclusion : There is a possibility that the application of topical antibiotics may have little influence on positive culture. However, the occurrence of a resistance to GFLX indicates that the aimless use of antibiotics should be avoided during ophthalmic perioperative periods.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 906—912, 2009)

Key words : Cataract surgery, Postoperative infection, Perioperative antibiotics, Detection rate of bacterial flora, Drug resistance

別刷請求先：903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原 207 琉球大学医学部高次機能医科学講座視覚機能制御学分野

新垣 淑邦 E-mail : yoshikuni-arakaki@earth.ocn.ne.jp

(平成 20 年 7 月 28 日受付，平成 21 年 4 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to : Yoshikuni Arakaki, M.D. Department of Clinical Neuroscience, Visual Function and Science, University of the Ryukyus Faculty of Medicine, 207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa-ken 903-0215, Japan

(Received July 28, 2008 and accepted in revised form April 20, 2009)

I 緒 言

手術手技の向上に伴う適応症例の拡大により、白内障手術、眼内レンズ挿入術の手術数は増加している。術後眼内炎の発症率は、2,000 例に 1 例程度であり¹⁾、頻度は低いものの一度発症すれば重篤な視機能障害を来す。術後眼内炎の原因菌として、黄色ブドウ球菌、coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)、腸球菌などが高頻度に報告されており²⁾、その原因菌の構成は結膜囊、眼瞼の常在菌とほぼ一致している³⁾⁴⁾。したがって、ポピドンヨードによる術前消毒⁵⁾以外は客観的な証明はされていないものの、結膜囊の常在菌を減少させることは感染予防において重要である。

このような観点から、眼表面の常在菌を減少させる目的で周術期に抗菌点眼薬が使用されているが⁶⁾⁷⁾、その中でもキノロン系抗菌点眼薬は広範なスペクトルを有し、組織透過性が高く有効な眼内濃度が得られることから多く使用されている⁸⁾⁹⁾。白内障周術期、特に術後抗菌点眼薬の使用方法に関しては明らかなガイドラインがなく、国内外でもその使用方法が大きく異なっているのが現状である^{7)10)~13)}。抗菌薬の点眼方法として通常我が国では、術後に 1 日 4 回、2~3 か月間を継続することが多い¹³⁾。海外では耐性菌の発生予防のため、術後に 1 日 4~8 回、1 週間の使用をしている (O'Brien PT: フルオロキノロン系抗菌点眼薬の周術期ならびに外眼部感染症の臨床応用について。Ocular Surgery News Europe/Asia-Pacific Edition, 2005)。

一方、眼感染症や日常の眼科診療における抗菌薬の汎用に伴い、耐性菌の出現が問題となっている^{14)~16)}。第四世代キノロン系抗菌薬であるガチフロキサシン (以下、GFLX) は、DNA gyrase および topoisomerase IV の両方に対し同程度に阻害活性を示すことが知られており¹⁷⁾、従来のキノロン系に比べ耐性菌が出現しにくいことが期待される。

今回、白内障手術後の抗菌点眼薬として使用した GFLX の点眼前、点眼中および点眼終了後の菌の陽性率や耐性菌の出現率が、白内障手術後における抗菌点眼薬の点眼方法で異なるかどうかを比較検討した。

II 方 法

1. 対 象

ヘルシンキ宣言に基づき、研究内容を説明し、自由意志による口頭同意が得られた患者のみを対象とした。対象者は江口眼科病院で 2005 年 3 月から 5 月の間に、白内障手術を施行した 40 歳以上の 41 例 41 眼 (男性 17 例、女性 24 例) である。以下の患者は対象から除外した。

- ① 術前からぶどう膜炎や外眼部の炎症を併発する者。
- ② 副腎皮質ステロイド点眼薬使用中の者。
- ③ 糖尿病網膜症を有する者。

④ 点眼開始日 (術前日) の 1 週間以内に他の抗菌薬投与 (全身投与および点眼を含む局所投与) を受けた者。

⑤ 術中合併症があった者。

⑥ 術後の経過により抗菌薬や副腎皮質ステロイド薬の点眼回数を増やす必要があった者。

⑦ 重篤な全身合併症を併発するなどの理由で担当医が本試験への参加に支障があると判断した者。

なお、本試験は江口眼科病院倫理委員会の承認を得て行われた。

2. 使用点眼薬

GFLX 点眼薬 (1 ml 中に GFLX として 3 mg を含有する水性点眼液) を用いた。

3. 群分けと投与方法

術後 GFLX の点眼方法により、A 群、B 群に分類し、無作為に振り分けした。両群とも、GFLX を術前日に 1 日 4 回点眼し、手術当日は、手術前に 2 回、手術終了した直後に 1 回の計 3 回点眼した。また両群とも術翌日より GFLX 点眼を開始した。A 群では、GFLX を術翌日と術後 2 日は 1 日 8 回点眼し、術後 3 日から 1 日 4 回点眼とし術後 14 日に点眼終了した。それに対し B 群は、GFLX を術翌日から 1 日 4 回点眼開始し、術後 28 日に点眼終了した。

4. 細菌検査

両群ともに GFLX 点眼状況により以下の時点で細菌検査を実施した。① 点眼前: 手術の約 30 日前、② 点眼中: 術後 GFLX 点眼終了前、③ 点眼終了後: 術後 GFLX 点眼終了後 2~4 週。

検体採取は下眼瞼結膜囊を滅菌綿棒で擦過し、ただちにシードチューブ[®] (栄研化学) 中輸送培地に綿棒を浸漬して保存した。その後、三菱化学 BCL 社にて直接分離培養・細菌同定検査を行った。培養条件が 40~48 時間の好気条件下ではヒツジ血液寒天培地 M 58 (栄研化学)、CLED 寒天培地 (日本ビオメリュー) を用いた。同様に 40~48 時間の 10% CO₂ 条件下ではチョコレート II 寒天培地 (日本バクトン・ディッキンソン)、また 60~72 時間の嫌気条件下ではアネロコロニアウサギ血液寒天培地 (日本バクトン・ディッキンソン) を使用した。分離された細菌に対し日本化学療法学会標準法 (寒天希釈) で minimum inhibitory concentration (以下、MIC) を求めた。

5. 手 術

手術野の消毒にはポピドンヨード液 (イソジン[®]) を用いた。皮膚は原液を含ませたガーゼで擦過し、結膜囊は 16 倍希釈液で軽く圧迫を加えながら洗浄した。全例上側の強角膜切開で超音波乳化吸引術、眼内レンズ挿入術を施行した。術中使用する灌流液にエビネフリンを混入した balanced salt solution (BSS) を用いたが、抗菌薬の添加は行わなかった。術終了時には創口を結膜で被覆したが、抗菌薬の結膜下注射は使用しなかった。

表 1 細菌培養検査の陽性率

	A 群	B 群	p 値*
GFLX 点眼前培養検査陽性眼数	13/21 眼	11/20 眼	
細菌培養陽性率	61.9%	55%	>0.999
GFLX 点眼中培養検査陽性眼数	1/20 眼	2/20 眼	
細菌培養陽性率	5% [#]	10% [#]	>0.999
p 値 [#]	0.0023	0.0039	
GFLX 点眼終了後培養検査陽性眼数	5/19 眼	9/19 眼	
細菌培養陽性率	26.3% [#]	47.4% [#]	0.313
p 値 [#]	0.0143	0.6547	

GFLX：ガチフロキサシン，*：Fisher の直接確率法 $p < 0.05$ ，#：Wilcoxon 順位検定 $p < 0.05$ 。

6. 併用薬剤

通常の白内障手術前後に使用する薬剤(5% 塩酸フェニレフリン, 0.5% トロピカミド+0.5% 塩酸フェニレフリン, 0.1% リン酸ベタメタゾンナトリウム, 0.1% フルオロメトロン, 0.1% ジクロフェナクナトリウム)を使用した。手術前から使用していた抗菌点眼薬や副腎皮質ステロイド点眼薬以外の点眼薬は、術後使用中としたが必要に応じ再開した。点滴でフルモキセフナトリウム 1g を術当日 2 回, 術翌日 1 回, 内服でセフジニル 300 mg/分 3 を術翌日から 3 日間使用して抗菌薬の全身投与を施行した。その他に手術に必要な消毒薬, 点眼または局所麻酔薬, 輸液などは使用した。

7. 評価方法

GFLX 点眼前と点眼中, 点眼終了後における検出菌の陽性率を算出した。薬剤感受性は MIC で評価し, 特に Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines (M 100-S 15) で薬剤への感受性の基準が示されているブドウ球菌属について, GFLX とレボフロキサシン(以下, LVFX)の MIC がそれぞれ $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下, $1 \mu\text{g/ml}$ 以下を感性, $1 \mu\text{g/ml}$, $2 \mu\text{g/ml}$ を中間, $2 \mu\text{g/ml}$, $4 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とした。

統計解析には, 2 群間での頻度の比較は Fisher の直接確率計算法, 各群内での比較は Wilcoxon の順位検定を用いて, $p < 0.05$ を有意とした。

III 結 果

1. 症例の内訳

総症例数は 41 例 41 眼で, A 群は 21 例 21 眼(男性: 7 例 7 眼, 女性: 14 例 14 眼), B 群は 20 例 20 眼(男性: 10 例 10 眼, 女性: 10 例 10 眼)であった。うち GFLX 点眼中止後の時点で脱落症例が 3 眼あり(点眼期間違反 2 眼, 点眼回数の変更が必要であった 1 眼), それらを除く A 群 19 眼(男性 6 眼, 女性 13 眼), B 群 19 眼(男性 9 眼, 女性 10 眼)を細菌検出の陽性率評価対象例とした。

2. 細菌培養検査陽性率(表 1)

GFLX の各点眼状況における細菌培養検査陽性率を示す。点眼前では A 群 61.9% (13/21 眼), B 群 55% (11/20 眼)であった。GFLX 点眼中での検査陽性率は, A 群が 5% (1/20 眼), B 群が 10% (2/20 眼)であった。GFLX 点眼終了後での陽性率は, A 群 26.3% (5/19 眼), B 群 47.4% (9/19 眼)であった。この結果から点眼前, 点眼中, 点眼終了後それぞれの時点における培養検査陽性率は, 両群間で有意差を認めなかった(点眼前 $p > 0.999$, 点眼中 $p > 0.999$, 点眼終了後 $p = 0.313$)。また各群において GFLX 点眼前と比較して, 点眼中の培養検査陽性率は有意に減少した。点眼終了後は A 群では有意に減少していたが($p = 0.0143$), B 群では有意差はなかった($p = 0.6547$)。

3. 検出菌別陽性株数

点眼開始前に培養検査が陽性であった A 群 13 眼から 19 株, B 群 11 眼から 17 株の計 36 株が検出された。両群において点眼開始前に検出された菌の内訳を図 1 に示す。グラム陽性菌が 34 株(A 群 17 株, B 群 17 株), グラム陰性菌の 2 株はいずれも A 群で検出された。両群で, *Corynebacterium species*(以下 *Corynebacterium sp.*) が最も多く 12 株(33%)検出され, coagulase-negative *Staphylococcus*(以下 CNS)が 10 株(28%), *Propionibacterium acnes*(以下 *P. acnes*)が 6 株(17%)と続いた。

陽性率評価対象例における GFLX の点眼前, 点眼中, 点眼終了後の菌種別検出株数を表 2 に示す。点眼前には A 群 11 眼, B 群 12 眼からともに各 15 株が検出された。A 群では *Corynebacterium sp.* が 40% (6/15 株)と最も多く, 次に *Staphylococcus epidermidis*(以下 *S. epidermidis*)20% (3/15 株), *Staphylococcus aureus* 13.3% (2/15 株)と続いた。B 群では多い順に *P. acnes* が 33.3% (5 株/15 株), *Corynebacterium sp.* 26.7% (4/15 株), *S. epidermidis* 20% (3/15 株)が検出された。点眼中には, A 群 1 眼で *P. acnes* 1 株, B 群 2 眼において *P. acnes* と *Corynebacterium sp.* がそれぞれ 1 株ずつ検出されたのみであった。点眼終了後において, A 群 5 眼から 7 株,

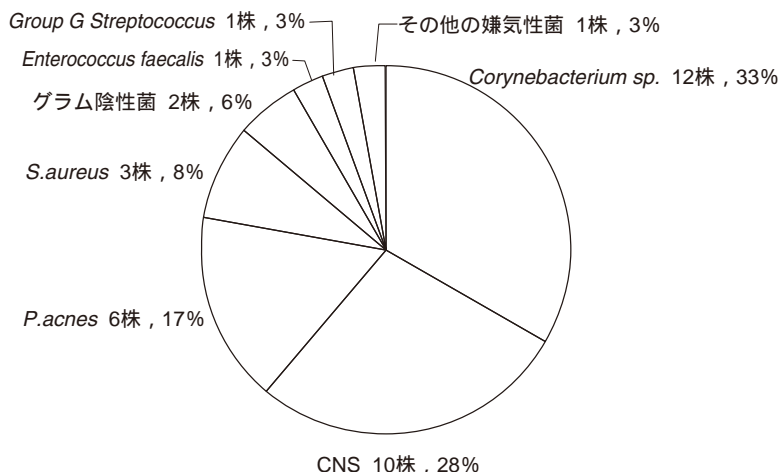


図 1 GFLX 点眼前検出菌.

Corynebacterium sp. : *Corynebacterium species.*

CNS (coagulase-negative *Staphylococcus*) の内訳 : *Staphylococcus epidermidis* 7 菌種, *Staphylococcus capitis* 2 菌種, その他 1 菌種.

P. acnes : *Propionibacterium acnes*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*.

グラム陰性菌の内訳 : *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*.

表 2 GFLX 点眼前, 点眼中, 終了後の菌種別の検出株の内訳(脱落症例除外)

	A 群			B 群		
	点眼前	点眼中	点眼終了後	点眼前	点眼中	点眼終了後
<i>S. epidermidis</i>	3(20%)	0(—)	2(28.6%)	3(20%)	0(—)	3(27.3%)
その他の CNS	1(6.7%)	0(—)	0(—)	1(6.7%)	0(—)	0(—)
<i>S. aureus</i>	2(13.3%)	0(—)	0(—)	0(—)	0(—)	0(—)
Group G <i>Streptococcus</i>	1(6.7%)	0(—)	0(—)	0(—)	0(—)	0(—)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0(—)	0(—)	0(—)	1(6.7%)	0(—)	0(—)
<i>Corynebacterium sp.</i>	6(40%)	0(—)	3(42.9%)	4(26.7%)	1(50%)	1(9.1%)
<i>P. acnes</i>	0(—)	1(100%)	2(28.6%)	5(33.3%)	1(50%)	7(63.6%)
その他の嫌気性桿菌	0(—)	0(—)	0(—)	1(6.7%)	0(—)	0(—)
GNR	2(13.3%)	0(—)	0(—)	0(—)	0(—)	0(—)
計	15(100%)	1(100%)	7(100%)	15(100%)	2(100%)	11(100%)

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*, GNR : gram-negative rod.

表 3 検出された *Staphylococcus* 属の MIC ($\mu\text{g/ml}$)

症例	菌種	点眼前		点眼終了後	
		GFLX	LVFX	GFLX	LVFX
A 群	A 1 <i>S. epidermidis</i>	0.78	3.13	1.56	3.13
	A 5 <i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	1.56	6.25
	A 8 <i>S. capitis</i>	0.1	0.2	—	—
	A 16 <i>S. epidermidis</i>	0.1	0.2	—	—
	A 18 <i>S. aureus</i>	0.05	0.1	—	—
	A 19 <i>S. aureus</i>	0.1	0.2	—	—
	B 群	B 5 <i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	—
B 9 <i>S. epidermidis</i>		0.1	0.2	—	—
B 17 other CNS		0.1	0.2	—	—
B 19 <i>S. epidermidis</i>		0.2	0.39	—	—
B 1 <i>S. epidermidis</i>		—	—	3.13	25
B 3 <i>S. epidermidis</i>		—	—	0.78	3.13
B 10 <i>S. epidermidis</i>		—	—	1.56	3.13

MIC : minimum inhibitory concentration.

B 群 9 眼から 11 株が検出された。A 群では *Corynebacterium sp.* 42.9% (3/7 株) に続き *S. epidermidis*, *P. acnes* がそれぞれ 28.6% (2/7 株) であった。B 群では *P. acnes* が 63.6% (7/11 株) と最も多く検出され, *S. epidermidis* 27.3% (3/11 株), *Corynebacterium sp.* 9.1% (1/11 株) と続いた。

4. 検出菌の薬剤感受性

GFLX の点眼前と点眼終了後に検出された菌のうち *Staphylococcus* 属の MIC を表 3 に示した。点眼前には A 群で 6 菌種, B 群で 4 菌種検出されたが, いずれも GFLX, LVFX ともに感受性を示した。点眼終了後では, A 群で検出された 2 菌株のうち 1 株に LVFX 耐性の出現がみられた。また B 群では, 点眼前には検出されなかった症例で 3 菌株が検出され, そのうち 1 株は LVFX のみならず GFLX にも耐性を示した。

IV 考 按

点眼前の結膜嚢培養陽性率は、A 群 60%、B 群 55% で両群に有意差はみられなかった。これは両群ともに過去の報告の 80.7%¹⁵⁾、73.4%¹⁸⁾、72.0%¹⁹⁾と比較してやや低値となった。報告によって培養陽性率が異なる理由としては、採取方法、菌の採取時の環境(気温、湿度)、また使用した培地の相違などが考えられる。

今回、GFLX 点眼中は両群とも有意に陽性率が減少した。これまで術前 2 または 7 日間の GFLX 点眼により、手術前滅菌化率が 74.1%¹⁸⁾、74.3%¹⁹⁾であると報告されている。比較は難しいが、GFLX はその点眼中においても菌陽性率を減少化するのに有効であると考えられた。また 2 種の点眼方法で、GFLX 点眼中での菌陽性率はそれぞれ 5%、10% で両群間に有意差はみられなかった。検出された菌種の内訳は A 群では 1 例で *P. acnes* 1 眼、B 群では 2 例で *P. acnes* 1 眼、*Corynebacterium sp.* 1 眼であり、両群で *P. acnes* が認められた。このことは感受性の高いオフロキサシンを点眼投与しても眼瞼や結膜嚢の *P. acnes* は減少せず、それぞれ 5%、10% の頻度で検出された報告と同様な結果となった²⁰⁾。*P. acnes* は脂腺、毛根など皮膚の深部に存在し、術前の消毒洗眼後にも検出されると報告されている¹²⁾。今回の研究では、点眼中とはいえ検体採取時の眼瞼翻転の操作によって、マイボーム腺または結膜円蓋部に存在する *P. acnes* が結膜表面に出現した可能性が考えられた。

GFLX 点眼終了後での菌陽性率は A 群 26.3% (5/19 眼)、B 群 47.4% (9/19 眼) であり有意差は認めなかった。その検出菌の内訳についても、*P. acnes* の比率が A 群 28.6% に比較して B 群 63.6% と高かったが有意差は認めなかった。*P. acnes* は術後 2~9 か月に慢性虹彩毛様体炎として発症する遅発性の白内障術後眼内炎の起炎菌である。水晶体嚢内は抗菌薬が嚢内に到達しづらく、酸素分圧も低いため、術中に眼内に侵入した嫌気性菌である *P. acnes* がこの部位で潜伏増殖することがその発症機序として考えられている²¹⁾。今回の研究において、点眼終了後 2~4 週は A 群で術後 4~6 週、B 群で術後 6~8 週の時期にあたる。術後の検体採取時期の相違も、陽性率や菌の分布に影響する可能性が考えられた。

今回、GFLX 点眼の開始前と終了後に検出された菌で、薬剤感受性を検討できたのは、その判定基準が示されている菌種の中では、*S. epidermidis* のみであった。A 群において点眼開始前に 2 症例で検出された *S. epidermidis* の薬剤感受性は GFLX、LVFX とともに中間であった。そのうち 1 つの菌株は点眼終了後に GFLX に対する感受性が中間を示し不変であったが、LVFX に対しては耐性を示した。細菌の薬剤への耐性獲得のメカニズムには、① 分解・修飾による基材の不活化、② 作

用点の変異、③ 菌体膜の透過性変化が知られている²²⁾。キノロン系においては主に抗菌薬の標的酵素である DNA gyrase と topoisomerase IV の変化と薬剤の細胞内透過の低下、排出の亢進が明らかにされている²³⁾。LVFX は第三世代キノロン系抗菌薬であり、従来のキノロン系抗菌薬から発展して DNA gyrase と topoisomerase IV の両酵素を同程度に阻害するため、標的酵素の変異により MIC が上昇するのを軽減し、耐性が起こりにくいとされている。一方 GFLX は第四世代といわれるさらに新しい同系の抗菌薬であり、LVFX 以上に強力に両酵素を阻害するため、より耐性化を生じにくいと考えられている。今回、LVFX に耐性を示す菌株が GFLX への耐性を獲得しえなかった理由として考えられた。

耐性獲得には至らなかったが、A 群における 2 週間の点眼終了後に GFLX の MIC 上昇がみられたことは、抗菌薬に対して感受性低下を引き起こす点眼期間という点に関して注目すべきである。それは第四世代キノロン系抗菌薬であるトスフロキサシンを用いて、50 µg/ml 5 分間、25 µg/ml 5 分間、25 µg/ml 30 分間、12.5 µg/ml 30 分間、12.5 µg/ml 1 時間という高濃度短時間処理を行った結果、表皮ブドウ球菌に対する MIC が上昇した報告²²⁾と矛盾しない。また細菌は通常 20~30 分に 1 回、細胞分裂を繰り返しており、その過程で一定の頻度で遺伝子変異を発生する。これは耐性獲得メカニズムで阻止しがたいものであるが、このことから比較的短期間である点眼薬の使用でも十分に耐性化の出現に注意を要することが示唆された。さらに B 群において点眼終了後に耐性菌が検出されたことは、点眼薬を長期使用すると実際に比較的新しい抗菌薬に対しても耐性が起こることが明らかになった。キノロン耐性の獲得について CNS と同じ *Staphylococcus* 属のブドウ球菌では、topoisomerase IV の遺伝子の変異の後に DNA gyrase の遺伝子の変異が高頻度に起こることが報告されている²⁴⁾。そのため菌は一段階では耐性化を起こしにくく、感受性の低下した状態が先駆すると考えられる。また、LVFX を 3 か月以上点眼している患者の結膜嚢では使用していない患者と比較して、キノロン系抗菌薬に対する耐性株の分離が有意に高かったことが報告されている²⁵⁾。これらのことから長期の点眼薬の使用は、ブドウ球菌のキノロン抗菌薬への感受性を低下させ、耐性化を誘発することが推測される。今回の結果でも同様な機序によってブドウ球菌は GFLX に対する耐性を獲得したと考えられた。今回の研究で CLSI の薬剤感受性の判定基準がないため、点眼前と終了後の両方で検出された A 群の *Corynebacterium sp.* の 2 菌株、B 群の *P. acnes* の 5 菌株に対しては、点眼前後での MIC を比較検討した。その結果では、4 菌種で *Staphylococcus* 属の CNS と同様に点眼終了後に MIC が上昇するものがみられた。先にも述べたが、

キノロン耐性の獲得に topoisomerase IV と DNA gyrase の遺伝子変異が必要であり、本研究でもブドウ球菌以外の他の細菌についても同様に、そのことが関与していると考えられた。そのことから日常診療や眼感染症での抗菌薬の汎用、また我が国での白内障手術後の抗菌薬点眼の平均期間が 1.8 か月¹³⁾という現状において、結膜または眼瞼周囲の常在菌には、薬剤感受性が低下、耐性を獲得した菌が多く存在するものと思われる。実際に A 群、B 群とも点眼終了後に LVFX 耐性菌が出現しているのは、自然耐性菌が点眼終了後に出現したことによるものと考えられた。LVFX が、起炎菌が特定できない眼感染症の診療において広域抗菌薬の第一選択薬として多用されていること、また周術期でのルーチン化した使用方法、角結膜疾患に対する長期使用なども耐性菌出現の原因として推測された。また LVFX を含むニューキノロン系に対して、経年的に薬剤耐性菌が増加したとする報告²⁶⁾もあり、使用開始されてからの期間が長いことも影響しているのではないかと考えられた。従来の抗菌薬はもちろん、新しい抗菌薬への耐性菌の出現や増加の抑制を意識した抗菌薬の使用法が望まれる。

今回の結果より、抗菌力に優れ耐性を獲得しづらいといわれる第四世代キノロン系抗菌薬ですら、白内障手術後の点眼方法、期間によっては耐性菌が出現することが推測された。臨床においてどの程度の期間の抗菌薬点眼薬の使用なら耐性が抑制できるかという報告はない。浅利が提唱する一定期間ごとに異なる抗菌薬をサイクリングさせるサイクリング療法は、耐性を誘導しない有効な抗菌薬の使用法と考えられる²⁷⁾。またキノロン系抗菌薬は感受性が低下した株に対して、頻回投与で濃度を上げてもその殺菌性が増強しない²²⁾ことから、新世代の抗菌薬を高濃度で使用し漸減しないことで感受性低下を引き起こすことのないようにすることも重要である。耐性菌の対策として周術期における抗菌薬の投与回数、期間など適切な使用方法をさらに検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 大鹿哲郎：白内障術後眼内炎：発症頻度と危険因子。あたらしい眼科 22：871—873, 2005.
- 2) 秦野 寛：白内障手術後眼内炎：起炎菌と臨床病型。あたらしい眼科 22：875—879, 2005.
- 3) Hara J, Yasuda F, Higashitsutsumi M：Preoperative disinfection of the conjunctival sac in cataract surgery. *Ophthalmologica* 211(S 1)：62—67, 1997.
- 4) 鈴木 崇：結膜嚢内細菌。眼科手術 19：329—331, 2006.
- 5) Ciulla TA, Starr MB, Masket S：Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery：an evidence-based update. *Ophthalmology* 109：13—24, 2002.

- 6) Chaudhry NA, Flynn HW, Murray TG, Tabandeh H, Mello HO Jr, Miller D：Emerging ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Ophthalmol* 128：509—510, 1999.
- 7) 青沼秀実：浜松医科大学とその関連病院における白内障手術後眼内炎。臨眼 53：815—818, 1999.
- 8) Hanioglu-Kargi S, Basci N, Soyal H：The penetration of ofloxacin into human aqueous humor given by various routes. *Eur J Ophthalmol* 8：33—36, 1998.
- 9) Kobayakawa S, Tochukubo T, Tsuji A：Penetration of levofloxacin into human aqueous humor. *Ophthalmic Res* 35：97—101, 2003.
- 10) Lundstrom M, Wejde G, Stenevi U, Thorburn W, Montan P：Endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology* 114：866—870, 2007.
- 11) Jensen MK, Fiscella RG, Crandall AS, Moshirfar M, Mooney B, Wallin T, et al：A retrospective study of Endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 139：141—148, 2005.
- 12) Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW, et al：ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery—Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 32：407—410, 2006.
- 13) 佐藤正樹, 大鹿哲郎, 木下 茂：2005 年日本眼内レンズ屈折手術学会会員アンケート。IOL & RS 20：269—289, 2006.
- 14) 藤 紀彦, 田原昭彦：眼脂培養によるキノロン耐性菌の検討。臨眼 58：1177—1180, 2004.
- 15) 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：内眼手術前患者の結膜嚢細胞叢のレボフロキサシン耐性率。あたらしい眼科 22：97—100, 2005.
- 16) Recchia FM, Busbee BG, Pearlman RB, Carvalho-Recchia CA, Ho AC：Changing trends in the microbiologic aspects of postcataract endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 123：341—346, 2005.
- 17) Takei M, Fukuda H, Kishii R, Hosaka M：Target preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 45：3544—3547, 2001.
- 18) 大橋裕一, 秦野 寛, 張野正誉, 細谷比左志, 日下俊次, 壇上眞次, 他：ガチフロキサシン点眼液の眼科周術期の無菌化療法。あたらしい眼科 22：267—271, 2005.
- 19) 矢口智恵美, 佐々木 香, 子島良平, 宮井尊史, 大谷伸一郎, 丸山葉子, 他：ガチフロキサシンおよびレボフロキサシンの点眼による白内障周術期の減菌効果。あたらしい眼科 23：499—503, 2006.
- 20) 原 二郎：抗菌剤予防投与の臨床評価。眼内手術後感染症の予防と治療。ファーマインターナショナル：22—29, 1992.
- 21) 原 二郎：Propionibacterium acnes による白内障術後眼内炎。あたらしい眼科 15：1215—1220, 1998.

- 22) 宮永嘉隆, 山田 尚, 塩田 洋: 耐性菌感染症とその緊急具体策, 3. 対策編, 7) 眼科. 化学療法領域 16(S-2): 278—287, 2000.
 - 23) 平井敬二: キノロン耐性小さな菌の大きな適応. *Mebio* 14: 56—65, 1997.
 - 24) Ferrero L, Cameron B, Crouzet J: Analysis of *gyrA* and *griA* mutation in stepwise-selected ciprofloxacin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1554—1558, 1995.
 - 25) 奥村直毅, 橋田正継, 小嶋健太郎, 卜部公章, 町田照代: Levofloxacin 長期点眼の結膜嚢常在細菌叢への影響. *あたらしい眼科* 21: 1531—1534, 2004.
 - 26) 橋本直子, 白石 敦, 樺澤みさと, 畑野一秀, 大橋裕一: 手術患者における眼瞼皮膚常在菌と薬剤耐性(4年間の傾向). *あたらしい眼科* 22: 1267—1271, 2005.
 - 27) 浅利誠志: 白内障手術眼内炎 ABC III 治療抗菌薬の使い方. *眼科手術* 19: 365—370, 2006.
-