

濾過胞関連感染症の視力予後にかかる因子

大浦 淳史¹⁾, 狩野 廉²⁾, 桑山 泰明²⁾

¹⁾星ヶ丘厚生年金病院眼科, ²⁾大阪厚生年金病院眼科

要

目的：濾過胞関連感染症の視力予後に影響を与える因子を調べる。

対象と方法：2004年5月から2007年7月までに大阪厚生年金病院を受診したすべての濾過胞関連感染症患者をレトロスペクティブに調査し、解析にはU検定とFisherの直接法を使用した。

結果：濾過胞関連感染症はのべ31眼あり、2段階以上の視力低下を来たしたのは7眼(22.6%)であった。視力低下に影響を与える因子は濾過胞感染既往あり($p=0.022$)、感染発症時に房水漏出なし($p=0.0056$)、無水

約

晶体($p=0.045$)、無硝子体($p=0.00070$)、起因菌がレンサ球菌属($p=0.029$)、消炎までの期間が長い($p=0.014$)であった。

結論：濾過胞関連感染症では、感染発症時に房水漏出がない、濾過胞感染既往がある、水晶体がない、硝子体がない症例は視力低下を来しやすい。(日眼会誌114:598-603, 2010)

キーワード：視力予後、視力低下、線維柱帯切除術、濾過胞関連感染症、房水漏出

Risk Factors for Visual Outcome after Bleb-related Infection

Atsushi Oura¹⁾, Kiyoshi Kano²⁾ and Yasuaki Kuwayama²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Osaka Koseinenkin Hospital

Abstract

Purpose : To investigate risk factors for visual impairment following bleb-related infection after trabeculectomy with mitomycin C.

Methods : We retrospectively reviewed 31 cases of bleb-related infection at Osaka Koseinenkin hospital from 2004 to 2007.

Results : Twelve cases of blebitis and 19 cases of bleb-related endophthalmitis were studied. According to the stage of infection, each patient was continued to be treated following a previously decided treatment strategy. Fifteen patients underwent pars plana vitrectomy. Two patients with blebitis progressed to endophthalmitis. Visual acuity in seven eyes (22.6%) decreased by two or more lines following infection. Risk factors for visual impairments following bleb-

related infections were recurrence of infection ($p=0.022$), negative Seidel tests ($p=0.0056$), aphakia ($p=0.045$), avitreous ($p=0.00070$), positive *Streptococcus* species ($p=0.029$), and prolonged inflammation ($p=0.014$).

Conclusions : Recurrence of infection, negative Seidel tests, aphakia and avitreous are risk factors for visual impairment following bleb-related infection after trabeculectomy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 598-603, 2010)

Key words : Visual prognosis, Visual impairment, Trabeculectomy, Bleb-related infections, Bleb leak

I 緒 言

線維柱帯切除術(トラベクレクトミー、以下レクトミー)は緑内障に対する観血手術の中では最も高い眼圧下降効果が得られるという点で優れた術式である。原発開放隅

角緑内障(POAG)の初期治療として、点眼薬、アルゴンレーザー線維柱帯形成術、レクトミーを比べた無作為化試験では、長期で最も良い眼圧下降と視野の維持が得られたのはレクトミーであった¹⁾。また最近、長期にわたる無作為化多施設共同研究の結果としてPOAGの初期

別刷請求先：573-8511 枚方市星丘4-8-1 星ヶ丘厚生年金病院眼科 大浦 淳史 E-mail : atti-osk@umin.ac.jp
(平成21年8月7日受付、平成22年2月15日改訂受理)

Reprint requests to : Atsushi Oura, M.D. Department of Ophthalmology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital, 4-8-1 Hoshigaoka, Hirakata-shi 573-8511, Japan

(Received August 7, 2009 and accepted in revised form February 15, 2010)

治療にはレクトミーが最も視野障害の進行を抑える²⁾という結果が得られ、レクトミーの有効性が示された。

しかしレクトミーには濾過胞縮小に伴う眼圧再上昇や、低眼圧黄斑症による視力低下など、依然として解決しなければならない問題も多い。特に濾過胞関連感染症は、視機能に不可逆的な障害を残すリスクが高い重篤な術後合併症である。白内障術後感染症が 0.01~0.1% であることと比較して、代謝拮抗薬を使用した濾過手術後の濾過胞関連感染症は 1.1~5.4%³⁾⁴⁾ と桁違いに多く、また視力予後も悪い^{5)~7)}ため、万一発症した場合はその治療が非常に重要となる。

濾過胞関連感染症の中でも、炎症が濾過胞に限局する

濾過胞炎の場合は比較的視力予後が良く、眼内炎に進行した症例では視力予後が悪いと報告されている^{5)~7)}が、どのような症例で眼内炎にまで進行するのか、どのような症例で視力予後が悪いのか、その詳細は明らかではない。そこで今回 2004 年から 2007 年までに大阪厚生年金病院を受診した濾過胞関連感染症患者の治療経過を調査し、その視力予後と視力予後に影響を与える因子を検討したので報告する。

II 対象および方法

2004 年 5 月から 2007 年 7 月までに大阪厚生年金病院を受診したすべての濾過胞関連感染症患者の治療経過をレトロスペクティブに調査した。病期判定を図 1 に、培養部位と初期治療を表 1 に示す。これは現在日本緑内障学会が実施している「濾過胞感染発生率と治療に関する多施設共同研究」と同様のものである。

感染発症後の経過中最終視力を感染後視力とした。感染後視力が感染前視力と比較して 2 段階以上の視力低下を來したものを見下し例とし、年齢、性別、糖尿病の有無、緑内障病型、濾過手術後期間、濾過胞感染既往の有無、発症自覚から受診までの時間、病期、感染発症時房水漏出の有無、水晶体の有無、硝子体の有無、起因菌、消炎までの期間、初期治療により悪化したかどうかについて、視力低下との関連を検討した。検定は連続変数については Mann Whitney の U 検定を使用し、他は Fisher の直接法を用いた。菌の培養条件は 5% 羊血液寒天培養とチョコレート培地を使用し、5% 炭酸ガス培養を施行した。嫌気性培養は GAM 寒天培地を使用した。

III 結 果

濾過胞関連感染症はのべ 31 眼あった。25 例 25 眼で、調査期間内に再発したものが 6 眼あった。調査期間以前に感染既往のあったものが 4 眼あるため、濾過胞関連感染症の既往(再発例)はのべ 10 眼(32%)あった。年齢は

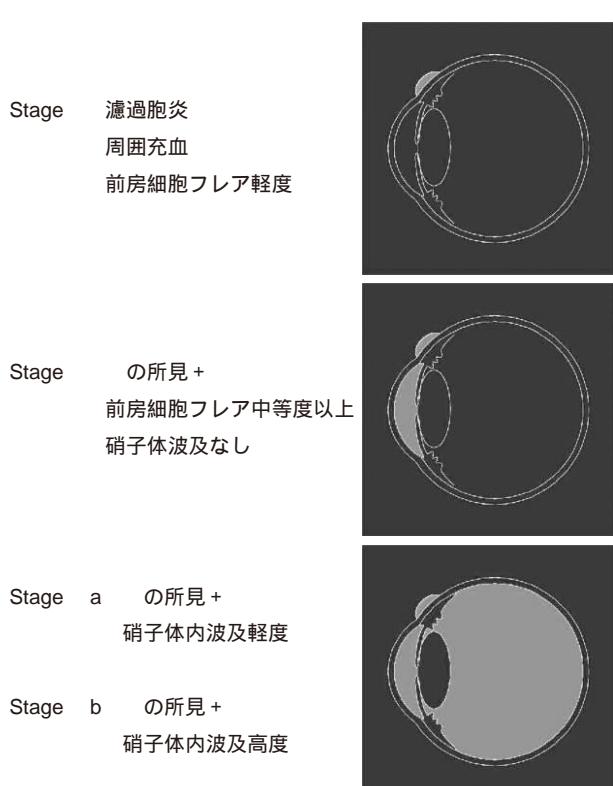


図 1 病期分類。

表 1 培養部位と治療法

Stage I	濾過胞滲出液を培養 レボフロキサシン、セフメノキシム頻回点眼、オフロキサシン就寝時眼軟膏 バンコマイシン+セフタジム結膜下注射
Stage II	前房水を培養 レボフロキサシン、セフメノキシム頻回点眼、オフロキサシン就寝時眼軟膏 バンコマイシン+セフタジム前房内注射
Stage IIIa	硝子体液を培養 レボフロキサシン、セフメノキシム頻回点眼、オフロキサシン就寝時眼軟膏 バンコマイシン+セフタジム硝子体注射 抗菌薬全身投与
Stage IIIb	硝子体液を培養 レボフロキサシン、セフメノキシム頻回点眼、オフロキサシン就寝時眼軟膏 硝子体手術 抗菌薬全身および局所投与

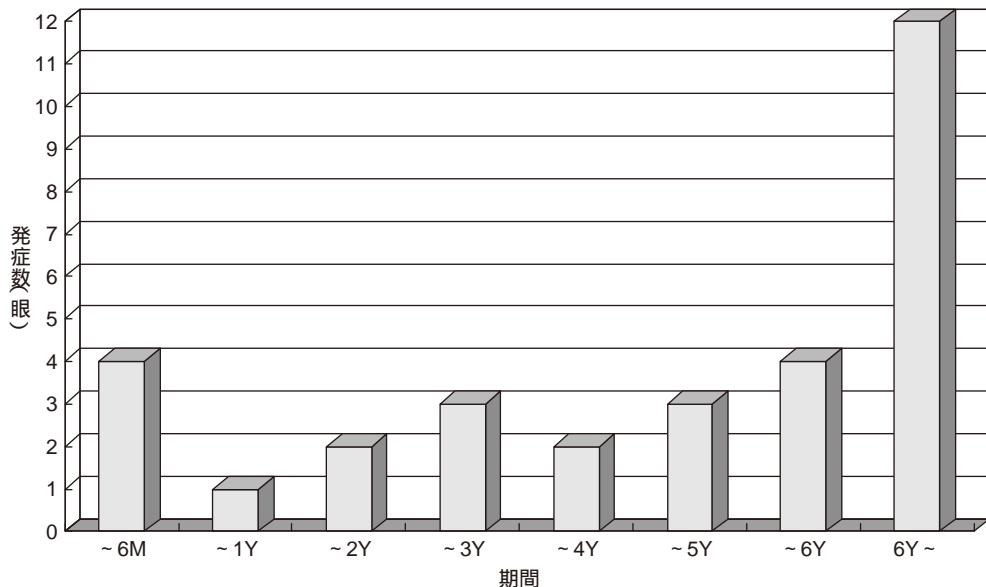


図2 手術から感染発症までの期間。

緑内障手術を受けてから感染を発症するまでの期間は 6.7 ± 7.1 年(平均値±標準偏差)であり、特に発症率に有意差はみられなかった。

64.2 ± 12.6 (35~86)歳〔平均値±標準偏差(範囲)〕であり、男性は16眼、女性は15眼であった。糖尿病の既往は4眼(13%)であった。緑内障病型は、原発開放隅角緑内障が18眼、続発緑内障が7眼、発達緑内障が1眼、不明が5眼であった。濾過胞は全例上方に位置し、全例限局した無血管な濾過胞であった。感染を発症し受診したときに房水漏出があったものは23眼、なかつたものは8眼(26%)であった。濾過手術から感染発症までの期間は、 79.4 ± 90.3 (2~480)か月であった。術後1か月以内の発症はなかつた(図2)。病期はStage I(濾過胞炎)が12眼、Stage II(前房内波及)が11眼、Stage III(硝子体内波及)が8眼であった(表2)。有水晶体眼は5眼あり、24眼は眼内レンズ眼であり、2眼は無水晶体眼であった。無硝子体眼は6眼であった。

起因菌は16眼で検出された。Stage Iにより検出される菌が異なる傾向にあった。Stage Iでは*Corynebacterium*や*Staphylococcus epidermidis*などの結膜常在菌が多くかった。Stage II~IIIではレンサ球菌属が最も多かった。*Streptococcus pneumoniae*は2眼で検出され、すべてペニシリン低感受性肺炎球菌であった。*Viridans Streptococcus*は4眼で、すべてStage IIIに検出され、感受性テストでは全例でレボフロキサシン、パンコマイシンに低感受性であった。発症後受診日から消炎までの期間は平均 27.2 ± 28.0 (3~120)日であった(表2)。初期治療で治癒したものは23眼であった(Stage I:10眼、II:6眼、III:7眼)。初期治療では治癒せずStage Iから感染が悪化して硝子体手術を施行したものが2眼(17%)、Stage IIから感染が悪化して硝子体手術を施行したものが5眼(46%)であった。Stage IIIで硝子体注射を施行した

1眼は感染が悪化して硝子体手術となった。Stage IIIで初期治療に硝子体手術を施行した7眼はすべて初回の手術で感染がコントロールされた。

濾過胞関連感染症を発症して2段階以上の視力低下を来たしたものは7眼(22.6%)であった。その内訳はStage Iが1眼、Stage IIが4眼、Stage IIIが2眼であった。感染後の視力変化を図3に示す。視力低下を来たした原因是眼球瘻が2眼、水疱性角膜症が2眼、網膜剥離後が1眼、低眼圧黄斑症が1眼、原因不明が1眼であった。

視力低下と、年齢、性別、糖尿病の有無、緑内障病型、濾過手術後期間、発症自覚から受診までの時間、病期については有意な関連はなかつた。濾過胞関連感染が初発であった21眼中2眼(9.5%)に視力低下がみられたのに対して、10眼の再発例では5眼(50%)が視力低下した($p=0.022$)。感染発症時の房水漏出のある23眼では2眼(8.6%)が視力低下したのに対して、漏出のない8眼では5眼(63%)が視力低下した($p=0.0056$)。5眼の有水晶体眼では1眼も視力低下がなかつたのに対して、2眼の無水晶体眼では2眼とも視力低下した($p=0.045$)。25眼の有硝子体眼では2眼(8%)が視力低下したが、6眼の無硝子体眼では5眼(83%)が視力低下した($p=0.00070$)。起因菌ではレンサ球菌属が有意に視力低下を起こした($p=0.029$)。消炎までの期間が長いほど視力予後が悪かった($p=0.014$)。初期治療に反応せず悪化し硝子体手術を要した症例は75%に2段階以上の視力低下みられた($p=0.000036$)。

IV 考 按

視力低下の要因としては感染発症時房水漏出の有無、

表 2 症例

Stage		水晶体	硝子体	房水漏出	再発例	点眼	結膜下注	前房注	硝子体注	硝子体手術	初期治療しないに	視力低下	起因菌	消炎(日)数
47 M	I	あり	あり	+	-	+					-	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
41 M	I	あり	あり	+	-	+	+				-	-	<i>Corynebacterium</i>	7
70 F	I	IOL	あり	+	-	+	+				-	-	培養なし	20
73 M	I	IOL	あり	+	-	+					-	-	培養なし	14
51 M	I	IOL	あり	+	-	+	+				-	-	<i>Haemophilus influenzae</i>	4
78 M	I	IOL	あり	+	-	+	+				-	-	<i>Staphylococcus aureus</i>	7
58 M	I	IOL	あり	+	-	+	+	+			-	-	検出されず	20
73 M	I	IOL	あり	+	+	+	+				-	-	培養なし	7
35 M	I	IOL	あり	+	+	+	+				-	-	<i>Staphylococcus aureus</i>	4
76 M	I	IOL	あり	+	+	+	+				-	-	<i>Corynebacterium</i>	7
62 F	I	IOL	あり	+	-	+	+			+	+	-	検出されず	7
69 M	I	IOL	あり	-	+	+	+			+	+	+ (水疱性角膜症)	検出されず	60
60 M	II	あり	あり	+	-	+		+			-	-	検出されず	7
69 F	II	あり	あり	+	-	+		+			-	-	検出されず	3
68 F	II	IOL	あり	+	-	+		+			-	-	検出されず	60
69 M	II	IOL	あり	+	-	+	+				-	-	<i>Morganella morganii</i>	8
57 F	II	IOL	あり	+	-	+		+			-	-	<i>Staphylococcus aureus</i>	7
86 M	II	IOL	あり	-	-	+		+			-	-	検出されず	50
57 F	II	IOL	あり	+	-	+		+	+	+	-	-	検出されず	30
72 F	II	IOL	あり	-	+	+		+	+	+	+ (水疱性角膜症)	<i>Enterococcus faecalis</i>	30	
60 F	II	IOL	なし	-	-	+		+	+	+	+ (低眼圧黄斑症)	検出されず	90	
65 F	II	なし	なし	+	+	+		+	+	+	+ (原因不明)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	
59 F	II	なし	なし	-	+	+		+	+	+	+ (網膜剥離後)	<i>GroupB Streptococcus</i>	30	
68 M	IIIa	IOL 縫着	なし	+	-	+		+	+	+	+ (眼球瘻)	<i>Viridans Streptococcus</i>	60	
54 M	IIIb	あり	あり	+	-	+		+	-		-	-	<i>Viridans Streptococcus</i>	30
81 F	IIIb	IOL	あり	-	-	+		+	-		-	-	検出されず	50
75 M	IIIb	IOL	あり	-	-	+		+	-		-	-	検出されず	14
73 F	IIIb	IOL	あり	+	-	+		+	-		-	-	<i>Viridans Streptococcus</i>	40
63 F	IIIb	IOL	あり	+	+	+		+	-		-	-	<i>Viridans Streptococcus</i>	20
39 F	IIIb	IOL	なし	+	+	+		+	-		-	-	検出されず	120
82 F	IIIb	IOL	なし	-	+	+		+	-		+ (眼球瘻)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30	

IOL：眼内レンズ。

濾過胞関連感染既往の有無、水晶体の有無、硝子体の有無、消炎までの期間、初期治療により悪化したかどうか、起因菌が有意であった。

通常、房水漏出は濾過胞関連感染発症の危険因子の一つと考えられているが、今回受診時に房水漏出がないと視力予後が悪いという結果であった。そもそも濾過胞関連感染症は細菌が濾過胞内に侵入し増殖することによって引き起こされる。菲薄化した濾過胞の結膜は正常な組織構造をもたず、感染防御のバリア機能が低下していると考えられる。逆に結膜にこのような破綻のない濾過胞が感染を起こす事態は考えにくく、濾過胞に感染が成立したという時点で、既に過去のいずれかの時期に結膜が破綻したことがあると考えるのが自然である。よって、濾過胞感染を起こしているのに、房水漏出がないということは、結膜が破綻したあと被覆されたり膿や滲出物が瘻孔を閉鎖したか、もしくは結膜は破綻しているが、房水産生が低下して房水漏出が検出できなかったか

のいずれかの可能性がある。我々は毛様体に炎症が波及し房水産生が低下していた症例が一部にあるのではないかと考える。事実、来院時房水漏出は認められなかったのに、濾過胞感染が治癒したあとで房水漏出を来た例が1眼あった。房水産生能は臨床的に測定することは困難であるが、このように状況証拠として房水産生能の低下が疑われるときは毛様体に炎症があることを示唆し、細菌感染が毛様体にまで及んでいる可能性がある。一方、房水漏出があるということは、房水産生が十分あり、濾過胞内圧が高いことを示している。これはさらに後房から前房、前房から濾過胞への房水の圧勾配が保たれていて、細菌に対する水流のバリアとして機能しているのではないかと考えられた。房水産生が低下している場合、この圧勾配が壊れ、感染の硝子体内波及を促進する可能性がある。

無水晶体眼や無硝子体眼では感染進行のバリアとなるべき水晶体や硝子体がないので感染が進行しやすく、視

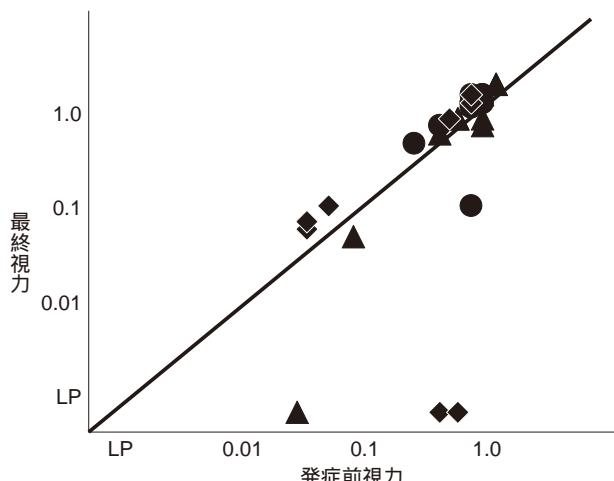


図 3 感染後の視力変化.

2段階以上の視力低下を来したものは7眼(22.6%)であり、内訳は眼球痺が2眼、水疱性角膜症が2眼、低眼圧黄斑症が1眼、網膜剥離後が1眼、原因不明が1眼であった。LP:光覚弁。●:Stage I, ▲:Stage II, ◆:Stage III。

力低下しやすいと考えられた。一般に細菌性眼内炎治療において、硝子体が細菌の増殖にとって最適の培地である⁸⁾ので硝子体をできるだけ減らすべきという理論と、眼内レンズを除去して前房と硝子体腔に交通をつくり眼内を前房化させて菌の wash out を図るべきという理論があり、無水晶体眼や無硝子体眼では感染治療が効果を発揮しやすいのではないかと考えられるが、今回の結果はこれらに相反している。しかし、どちらの理論も白内障術後眼内炎の治療経験から導き出されたものであり、白内障術後眼内炎では菌は直接硝子体内に移植されるため上記の処置が重要になると思われる。ところが晩期の濾過胞関連感染症では感染の基点は濾過胞であり、菌は濾過胞から虹彩、毛様体、網膜と徐々に侵入していくかねばならない。その際、水晶体があればそれが物理的なバリアとなり、硝子体があればそこが炎症の場となり、菌の侵入を遅らせ、感染発見を容易にし、硝子体切除などの治療を効果的なものにしているのではないかと考えられた。

再発例や、消炎期間が長い例、初期治療に反応しなかった例には、水疱性角膜症や Descemet 皺壁のため視力低下を來した例が含まれ、遷延化した炎症により、角膜内皮や網膜に対する障害が強く、視力低下を來したと考えられた。

Stage II では前房水、Stage III では硝子体液を培養しているのでコンタミネーションの可能性は低い。よって、今回検出された Stage II, Stage III の菌は起因菌の可能性が高く、レンサ球菌属では治療に抵抗し進行が速く予後も悪いといえる。一般に白内障術後の眼内炎ではグラム陽性菌、なかでもブドウ球菌が起因菌の大半を占

めのに対し、濾過胞関連感染症ではより予後の悪いレンサ球菌属が多く、グラム陰性菌も多いと報告されている⁷⁾。この傾向を踏まえ、また眼毒性の観点から現在の初期治療のプロトコールが組まれたのであるが、今回の結果はそれでもまだ、培養菌の感受性テストにおいても、視力予後からも、レンサ球菌属に対しては不十分であることを示している。今後はより強くレンサ球菌属をターゲットにした抗菌薬の開発が必要と考えられた。

今回の研究では、一見 Stage III より軽症にみえる Stage II の悪化率が最も高く、Stage II については今回の初期治療では対応できていないという印象を受けた。Stage II の初期治療法である前房内注射は抗菌薬を直接前房内に高濃度で届けることができる反面、前房内の細菌を硝子体腔へ押し出す可能性も否定できない。濾過手術後それも濾過胞からの漏出を伴った眼では注入した抗菌薬が十分な時間前房内に留まらない可能性もある。房水の圧勾配を考慮すると、Stage II ではまず前房から前房水を採取し、その後硝子体注射を施行するのがより良いかもしれない。

Stage IIIでも早期の硝子体手術により比較的視力がよく保たれることも着目すべき点である。これらの症例では全例で感染はコントロールされ、術後の視力低下を来たしたのはわずか1眼であった。文献的には The Endophthalmitis Vitrectomy Study Group による白内障術後眼内炎の報告において硝子体手術の効果が疑問視されて以来、濾過胞関連感染症に対しても硝子体手術は減少し硝子体注射が増加している⁶⁾。しかし、白内障術後の早期眼内炎と濾過胞関連感染症では起因菌が異なるため、同等に論じることはできない⁵⁾。我々は今回の結果からも硝子体手術が感染の進展抑止の切り札として最も効果的であると考える。また当院では全例に濾過胞温存硝子体手術を施行し、さらに2006年からは全例に25ゲージシステムを使用した濾過胞温存硝子体手術を施行している。25ゲージシステムでは結膜切開の必要がないので炎症の惹起が少なく、結膜の瘢痕化も起こりにくいため濾過胞を維持しやすい。このように硝子体手術も以前より低侵襲で行えるようになっているので、Stage IIIはもちろんのこと、Stage IIも上記の悪化因子をもつ症例や、初期治療に反応が悪い症例はすみやかに硝子体手術の施行を検討すべきである。

濾過胞関連感染症の過去の報告では、1969～1984年に調査した Mandelbaum らは 36 眼のうち、14 眼(39%)が光覚なしになり、33 眼(91%)で視力低下したと報告している⁷⁾。1985～1995 年に調査した Ciulla らは 27 眼のうち光覚なしになったのは 3 眼(11%)であり、13 眼(48%)で視力低下したと報告した⁵⁾。1989～2001 年に調査した Busbee らは 42 眼のうち、光覚なしになったのは 15 眼(35%)、5 段階以上の視力低下が 27 眼(64%)と報告している⁶⁾。これらの報告は Stage III にあたる眼

内炎の治療結果であるが、今回の Stage III の治療結果はこれらに比べて非常に良好であった。Mandelbaum らの報告⁷⁾では、ゲンタマイシンと第 1 世代セフェムを使用しており、薬剤耐性菌のため十分な治療効果を示さなかつたと考えられる。Ciulla らはバンコマイシンとアミカシンを使用するようになり⁵⁾、治療効果は改善された。Busbee らの報告⁶⁾では、治療者により治療が異なり、治療方針が統一されていない報告となっている。我々は、よりレンサ球菌をターゲットとした抗菌薬を使用し、さらに治療方針を固定したマニュアルを作成し異なる治療者でも一定の治療が迅速に行えるようなシステムを構築していたので、今回の報告では視力予後が良かったのではないかと考えられる。

以上のように、濾過胞関連感染症による視力低下を防ぐためには、従来の薬物治療では効果の出にくいレンサ球菌属が感染している可能性があることを念頭に置き、感染発症時に房水漏出がない、濾過胞関連感染既往歴がある、水晶体がない、硝子体がない症例に対しては、より積極的な治療が重要であると思われた。

文 献

- 1) Migdal C, Gregory W, Hitchings R : Long-term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open-angle glaucoma. Ophthalmology 101 : 1651—1656, 1994.
- 2) Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM,

Janz NK : CIGTS Study Investigators : Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. Ophthalmology 116 : 200—207, 2009.

- 3) Mochizuki K, Jikihara S, Yamamoto T, Kitazawa Y : Incidence of delayed onset infection after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C or 5-fluorouracil treatment. Br J Ophthalmol 81 : 877—883, 1997.
- 4) DeBry PW, Perkins TW, Heatley G, Kaufman P, Brumback LC : Incidence of late-onset bleb-related complications following trabeculectomy with mitomycin. Arch Ophthalmol 120 : 297—300, 2002.
- 5) Ciulla TA, Beck AD, Topping TM, Baker AS : Blebitis, early endophthalmitis, and late endophthalmitis after glaucoma-filtering surgery. Ophthalmology 104 : 986—995, 1997.
- 6) Busbee BG, Recchia FM, Kaiser R, Nagra P, Rosenblatt B, Pearlman RB : Bleb-associated endophthalmitis. Clinical characteristics and visual outcomes. Ophthalmology 111 : 1495—1503, 2004.
- 7) Mandelbaum S, Forster RK, Gelender H, Culbertson W : Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs. Ophthalmology 92 : 964—972, 1985.
- 8) 秦野 寛, 佐々木隆敏, 田中直彦 : 緑膿菌性眼内炎の実験的研究—硝子体内接種による病像, 眼内生菌数, ERG. 日眼会誌 92 : 1758—1764, 1988.