

## 前眼部・外眼部感染症起炎菌の薬剤感受性

—日本眼感染症学会による眼感染症起炎菌・薬剤感受性多施設調査(第二報)—

秦野 寛<sup>1)</sup>, 井上 幸次<sup>2)</sup>, 大橋 裕一<sup>3)</sup>, 下村 嘉一<sup>4)</sup>, 坂本 雅子<sup>5)</sup>  
岡本 豊<sup>5)</sup>; 眼感染症薬剤感受性スタディグループ<sup>1)</sup>ルミネはたの眼科, <sup>2)</sup>鳥取大学医学部視覚病態学, <sup>3)</sup>愛媛大学医学部視機能外科学<sup>4)</sup>近畿大学医学部眼科学, <sup>5)</sup>一般財団法人阪大微生物病研究会臨床検査部

## 要 約

**目的:** 前眼部・外眼部感染症からの起炎菌について, その薬剤感受性調査を 2007 年 9 月から 2008 年 8 月の間に, 全国規模で実施した。

**対象と方法:** 別報の起炎菌・推定起炎菌判定基準により選定した起炎菌について, 現在日本で使用されている主要抗菌点眼薬(6 系統 10 種類)について最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration)を測定して, 薬剤感受性の現状分析を行った。

**結果:** 起炎菌全 281 株全体としてセフメノキシム(CMX)が最も高度感受性で, 次いでフルオロキノロン系薬剤であった。さらに, 各主要菌種別に同様の感受性分析を行った。ブドウ球菌属, レンサ球菌属には概ねフ

ルオロキノロン系薬剤が高度感受性で, インフルエンザ菌にはフルオロキノロン系が例外なく高度感受性であった。コリネバクテリウムには CMX が, アクネ菌にはエリスロマイシンがそれぞれ高度感受性であった。

**結論:** 前眼部・外眼部感染症起炎菌に対して CMX, フルオロキノロン系薬剤は一般的に良好な感受性を有している。(日眼会誌 115: 814—824, 2011)

**キーワード:** 前眼部・外眼部感染症, 抗菌薬, 薬剤感受性, 最小発育阻止濃度(MIC), フルオロキノロン系薬剤

Drug Sensitivity of Causative Agents in Ocular Infection  
of External Adnexa and Anterior Segments—Multicenter Study of Causative Agents and Drug Sensitivity of Ocular Infection  
by the Japanese Association for Ocular Infection Part IIHiroshi Hatano<sup>1)</sup>, Yoshitsugu Inoue<sup>2)</sup>, Yuichi Ohashi<sup>3)</sup>, Yoshikazu Shimomura<sup>4)</sup>, Masako Sakamoto<sup>5)</sup>  
and Yutaka Okamoto<sup>5)</sup>; Drug Sensitivity for Ocular Infection Study Group<sup>1)</sup>Hatano Eye Clinic<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, Kinki University Faculty of Medicine<sup>5)</sup>Laboratory Diagnostic Service Section, The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

## Abstract

**Purpose:** To report the drug sensitivity of causative agents produced by ocular infection of external adnexa and anterior segments investigated by the nationwide survey conducted by Japanese Association for Ocular Infection between September, 2007 and August, 2008.

**Subjects and Methods:** Among all strains isolated, causative and presumed causative agents were selected according to the criteria described, and drug sensitivity tests were conducted by minimum inhibitory concentrations(MIC) with 10 kinds of antimicrobial agents including 5 fluoroquinolones.

**Results:** Among 281 causative isolates, cefmenoxime(CMX) showed the highest sensitivity, followed by fluoroquinolones. Staphylococci and Streptococci

were more sensitive to fluoroquinolones when compared to the others. *Haemophilus influenzae* was very sensitive to all fluoroquinolones. *Corynebacterium* spp. and *Propionibacterium acnes* were most sensitive to CMX and erythromycin respectively.

**Conclusion:** CMX and fluoroquinolones showed generally good sensitivity among causative pathogens of ocular infection.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115: 814—824, 2011)

**Key words:** External eye infections, Antimicrobial agents, Drug sensitivity, Minimum inhibitory concentration(MIC), Fluoroquinolones

別刷請求先: 251-0052 藤沢市藤沢 438-1 JR 藤沢駅ビル・ルミネ 7F ルミネはたの眼科 秦野 寛

(平成 22 年 10 月 7 日受付, 平成 23 年 3 月 15 日改訂受理) E-mail: hrsh@ha-ta-no.jp

Reprint requests to: Hiroshi Hatano, M. D. Hatano Eye Clinic, 438-1 Fujisawa, Fujisawa-shi, Kanagawa-ken 251-0052, Japan

(Received October 7, 2010 and accepted in revised form March 15, 2011)

## I 緒 言

近年、強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを持つ抗菌薬が開発されてきた一方で、こうした抗菌薬に対する耐性菌の増加が報告されている。1961年に英国で初報告後、日本では1980年代に初めて報告されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)<sup>1)</sup>に対してバンコマイシン(VCM)が広く使用されているが、最近ではVCM耐性のvancomycin-resistant *S. aureus*(VRSA)の出現も報告されている。さらに肺炎球菌<sup>2)</sup>やインフルエンザ菌<sup>3)</sup>などの新たな耐性菌の出現も報告されており、これらによる感染症の難治化が懸念されていることは周知の事実である。眼科領域でもMRSAなどの耐性菌による結膜炎<sup>4)</sup>をはじめとして、涙嚢炎、角膜炎、眼内炎<sup>5)</sup>などが報告されている。

耐性菌感染症をコントロールするには薬剤感受性の最新情報が不可欠である。そのためには定期的な眼疾患別の起炎菌とその薬剤感受性の把握を行い、抗菌薬の適正使用を図る必要がある。

我々は現在我が国で主に商品として入手できる抗菌点眼薬の適正使用の指標を得るため、全国多施設研究を実施した。分離検出された菌についてその感受性をみるのが一般的に行われているが、本来臨床的に重要なのは、検出菌ではなく、起炎菌である。そこで今回は前眼部・外眼部感染症からの検出菌を分析し、起炎菌判定基準を用いて判定した起炎菌株について薬剤感受性を検討したので報告する。なお、起炎菌判定については本研究第一報にて詳細に記述されている。

## II 実験方法

対象は、全国18の試験参加施設において、2007年9月22日から2008年8月25日の間に、前眼部・外眼部感染症疑いで受診した患者(抗菌薬の投与症例を含む)である。症例は478例(男性191人、女性287人)、平均年齢は59歳(0歳~97歳)である。疾患別では結膜炎306例、角膜炎86例、麦粒腫・化膿性霰粒腫(眼瞼炎を含む)41例、涙嚢炎(涙小管炎を含む)43例であった。2例は後眼部の感染であったため対象から除外した。分離された株は全部で909株あったが、真菌を除いた890株の細菌について検討した。

対象患者に本調査の説明のうえ、文書同意を取得した後、対象患者の感染部位から、綿棒による擦過により2種類の検体を採取した。1種類は塗抹検鏡用にリング付きスライドガラスに塗抹し、メチルアルコールで固定した。また、もう1種類は分離培養のため、輸送用培地(ANA ポート微研<sup>®</sup>)に検体を保管し、輸送や保存期間の影響を受けないようにするために凍結保存した。2種類の検体を一般財団法人阪大微生物病研究会へ輸送し、検鏡ならびに好気性・嫌気性培養を実施し、菌の分離・

同定を行った。なお、本研究については参加施設を一括して中央倫理審査を行った。

外眼部感染症の起炎菌判定基準を設け、起炎菌と判定された対象菌に対しモキシフロキサシン(MFLX)、ガチフロキサシン(GFLX)、トスフロキサシン(TFLX)、レボフロキサシン(LVFX)、ノルフロキサシン(NFLX)、ミクロノマイシン硫酸塩(MCR)、セフメノキシム塩酸塩(CMX)、エリスロマイシン(EM)、クロラムフェニコール(CP)、バンコマイシン(VCM)の10剤の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)を測定した。

MIC測定の際の菌液調製は、非選択寒天培地に被検菌株を一夜培養し、滅菌生理食塩水でMcFarland 1に懸濁して行った。さらに、滅菌生理食塩水で10倍希釈し、接種用菌液とした。測定は微量液体希釈法で行った。薬剤含有Muller Hinton培地の入った96穴プレートの各ウェルに接種用菌液0.0025 ml接種し、これにより最終接種菌量は $5 \times 10^4$  cfu(colony forming unit)/ウェルになった。プレートは $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 、16~24時間培養したが、培地、培養条件は菌種により異なった。判定は、薬剤を含まない対照ウェルの菌発育を確認したうえで、菌の発育を認めない最小濃度のウェルの薬剤濃度をMICと判定した。

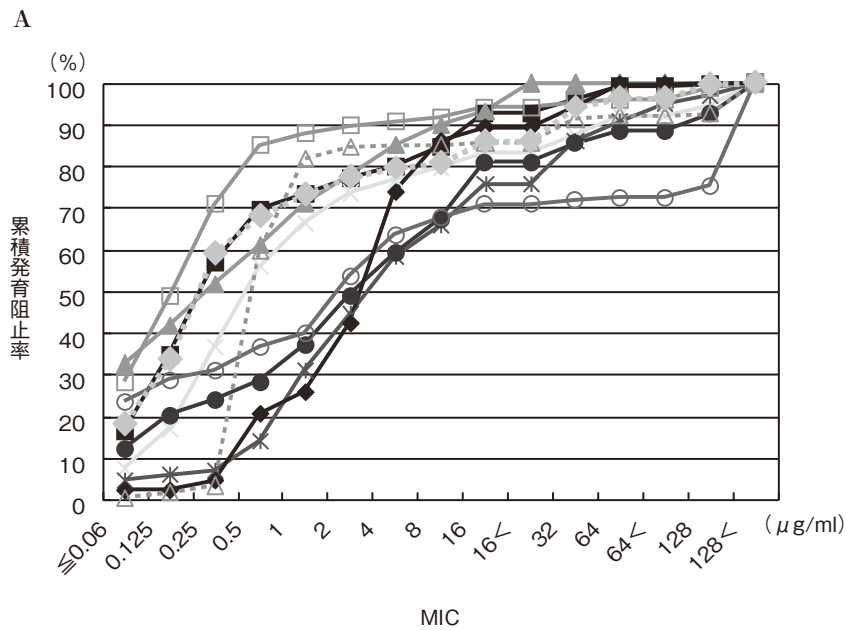
MICの結果は累積発育阻止率曲線としてまとめ、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>を求めて、薬剤間の差異を検討した。

## III 結 果

今回対象となった476例の前眼部・外眼部感染症症例から890株の菌が分離(増菌培養も含む)された。これらの分離菌に対し、第一報にて記述されたごとく、前眼部・外眼部感染症の起炎菌判定基準を設け、起炎菌ならびに推定起炎菌を判定した。全分離株890株中、起炎菌と判定された菌が167株(18.8%)、推定起炎菌と判定された菌が134株(15.1%)であった。詳しい菌種については第一報にて報告している。これら301株のうち、発育不良などにより感受性検査が適切に行えない菌を除いた281株について感受性検査を行った。

次に、今回分離された起炎菌について、薬剤感受性の結果を示す。図1~8に累積発育阻止率とMIC range、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>を示しているが、本文ではすべての薬剤感受性比較はMIC<sub>90</sub>を基準に記載する。まずはじめに、起炎菌ならびに推定起炎菌と判定された全菌株(合計281株)に対する累積発育阻止率とMICを図1に示す。全菌株に対する薬剤感受性を比べるとMIC<sub>90</sub>値はCMXが4  $\mu\text{g/ml}$ で最も低く、次いでTFLXの8、GFLXの16、MFLX、VCM、CPの32  $\mu\text{g/ml}$ の順で感受性が高い結果であった。

次に、主要な菌種別についてみる。黄色ブドウ球菌のうち、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA)



## B

	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MFLX	≤0.06~128	8	32
GFLX	≤0.06~128<	4	16
TFLX	≤0.06~16<	4	8
LVFX	≤0.06~128<	16	64
NFLX	≤0.06~128<	32	64
MCR	≤0.06~128<	16	128
CMX	≤0.06~128<	0.5	4
EM	≤0.06~128<	128<	128<
CP	≤0.06~128	8	32
VCM	≤0.06~128<	1	32

図 1 起炎菌 281 菌株に対する累積発育阻止率曲線(A)と MIC(B).

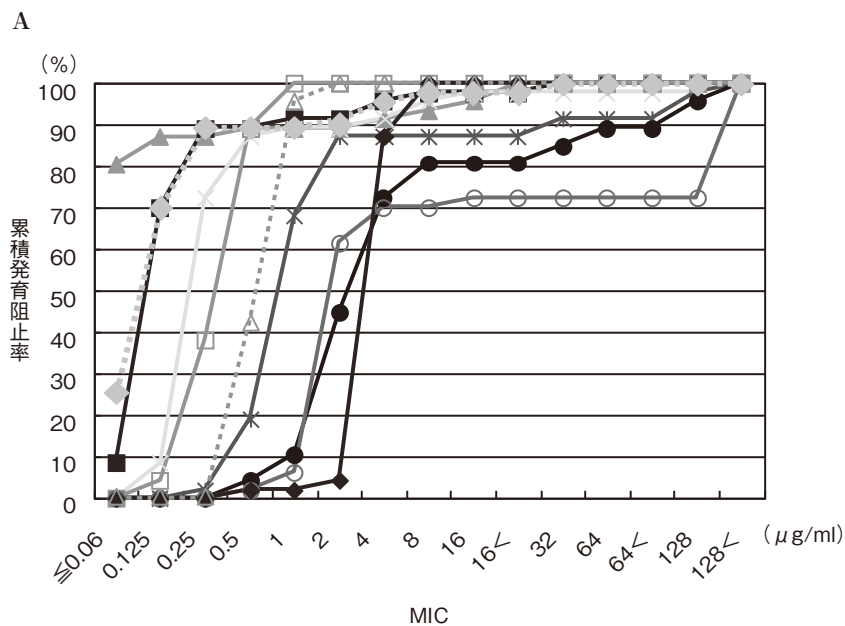
◆◆: MFLX (モキシフロキサシン), ■: GFLX (ガチフロキサシン), ▲: TFLX (トスフロキサシン), ✕: LVFX (レボフロキサシン), ✖: NFLX (ノルフロキサシン), ●: MCR (マイクロノマイシン硫酸塩), □: CMX (セフメノキシム塩酸塩), ○: EM (エリスロマイシン), ◆: CP (クロラムフェニコール), ▲: VCM (バンコマイシン).

MIC: minimum inhibitory concentration.

47 株(図 2)の MIC<sub>90</sub>は CMX, VCM, GFLX が 1 μg/ml, 次いで MFLX が 2, TFLX, LVFX が 4 μg/ml の順で感受性が高い結果であった. 一方, MRSA 12 株(図 3)に対しては, フルオロキノロン系を含めて多くの薬剤の累積発育阻止率曲線が右側にシフトしており, 耐性傾向を認める中, MIC<sub>90</sub>は VCM: 2, 次いで CP: 8 μg/ml で, 他剤に比べ低い MIC 値であった. 肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*) 7 株(図 4)においては TFLX が 0.25 μg/ml で最も低く, 次いで CMX, VCM, MFLX, GFLX が 0.5 μg/ml であった. インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*) 14 株(図 5)では MFLX, GFLX, TFLX, LVFX のフルオロキノロン系の薬剤が 0.06 μg/ml 以下ときわめて低い MIC 値を示し, 対照的に

MRSA に有用な VCM はこのインフルエンザ菌では 32 μg/ml と高い MIC 値を示した.

次に, 特定菌ではなく, 一般に常在菌と称される菌種についての結果をみる. まず, 今回最も多く起炎菌と判定されたコリネバクテリウム属(*Corynebacterium spp.*) 87 株(図 6)では, CMX: 0.25, VCM: 1 μg/ml, 次いで, TFLX: 16, MFLX, GFLX: 32 μg/ml の順であった. MCR は MIC<sub>90</sub> 128 μg/ml であったが, 累積発育阻止率のカーブは左方に位置しており, MIC<sub>50</sub>は 1 μg/ml と 3 番目に低い値を示しており, 多くの株は感受性を示すと考えられた. アクネ菌(*Propionibacterium acnes*) 35 株(図 7)では MIC<sub>90</sub>は EM: 0.125 μg/ml が最も低く, 次いで CMX: 0.25 μg/ml, 次いで VCM, MFLX,



B

	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MFLX	≤0.06~32	0.25	2
GFLX	≤0.06~32	0.25	1
TFLX	≤0.06~16<	≤0.06	4
LVFX	0.125~128<	0.5	4
NFLX	0.25~128<	2	32
MCR	0.5~128<	8	128
CMX	0.125~1	0.5	1
EM	0.5~128<	128<	128<
CP	0.5~8	4	8
VCM	0.5~2	1	1

図 2 Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 47 株に対する累積発育阻止率曲線(A)と MIC (B).

◆◆：MFLX(モキシフロキサシン), ■■：GFLX(ガチフロキサシン), ▲▲：TFLX(トスフロキサシン), ××：LVFX(レボフロキサシン), ※※：NFLX(ノルフロキサシン), ●●：MCR(マイクロマイシン硫酸塩), □□：CMX(セフメノキシム塩酸塩), ○○：EM(エリスロマイシン), ◆◆：CP(クロラムフェニコール), ▲▲：VCM(バンコマイシン).

MIC：minimum inhibitory concentration.

GFLX, LVFX；0.5 μg/mlであった。また、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 9 株 (図 8) では MFLX, GFLX が 4 μg/ml で MIC<sub>90</sub>値が最も低く、次いで LVFX；8, CMX, TFLX；16 μg/mlであった。

#### IV 考 按

感染症への対応では効率的な治療と耐性菌の発生抑制の両面が重要である。そのための基礎資料として、病巣からの分離検出菌の中から真の起炎菌を適切に判定し、抗菌薬の適正使用を目指す必要がある。近年、感染症の対応にあたっては薬剤の有効性と安全性の両面を基礎とした最終的な有用性を評価するために、PK/PD(phar-

macokinetics/pharmacodynamics)を考慮することが重要とされている<sup>6)</sup>。医療現場でも「抗菌薬 PK/PD チェックシート」を用い、処方内容・起炎菌・MICなどを確認して処方提案などを行う取り組みが行われており、処方内容の変化や多剤耐性緑膿菌の検出頻度の減少などが報告されている<sup>7)</sup>。

今回の調査での主な検出菌は、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、アクネ菌、コリネバクテリウム、インフルエンザ菌などであった。関連文献として、前眼部・外眼部感染症から分離された検出菌の他の報告をみても、坂本ら<sup>8)</sup>は結膜炎を主とした1,378症例を対象とした細菌培養結果について報告している。その全



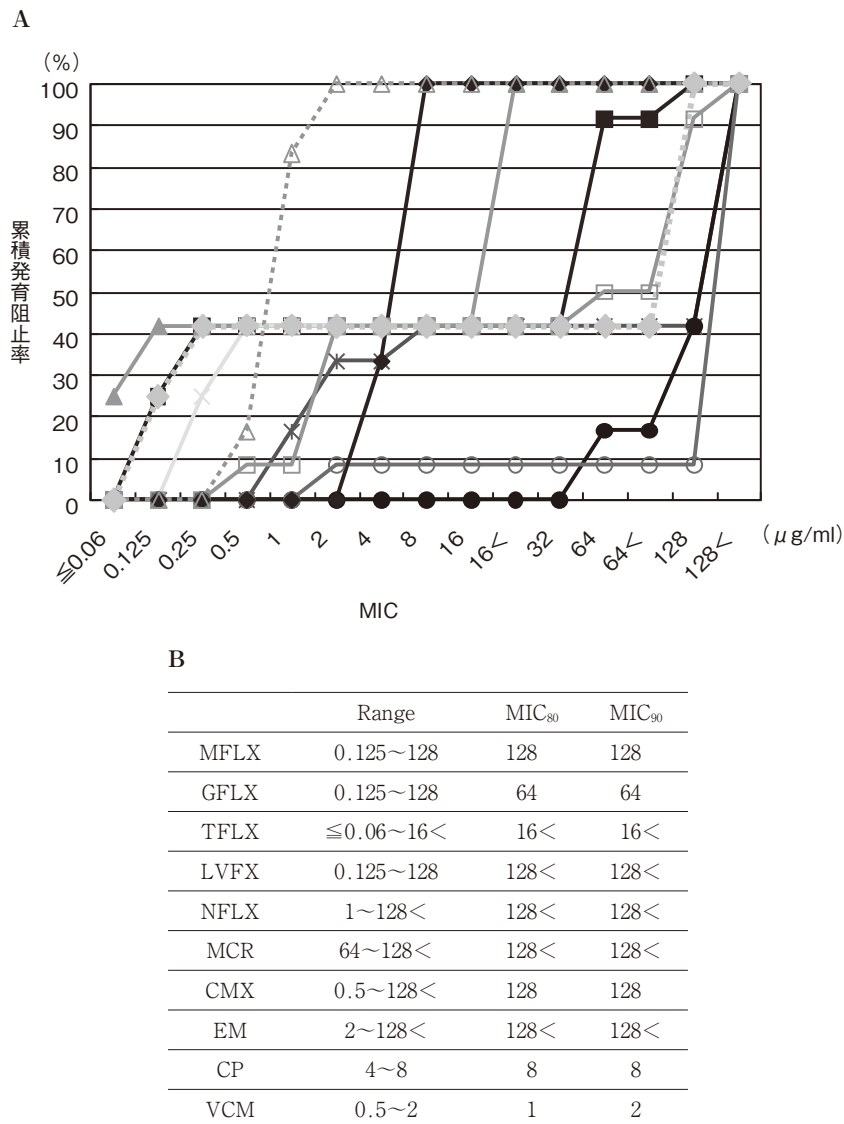


図 3 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 12 株に対する累積発育阻止率曲線(A)と MIC(B).

◆: MFLX(モキシフロキサシン), ■: GFLX(ガチフロキサシン), ▲: TFLX(トスフロキサシン), ×: LVFX(レボフロキサシン), \* : NFLX(ノルフロキサシン), ●: MCR(マイクロマイシン硫酸塩), □: CMX(セフメノキシム塩酸塩), ○: EM(エリスロマイシン), ◆: CP(クロラムフェニコール), △: VCM(バンコマイシン).

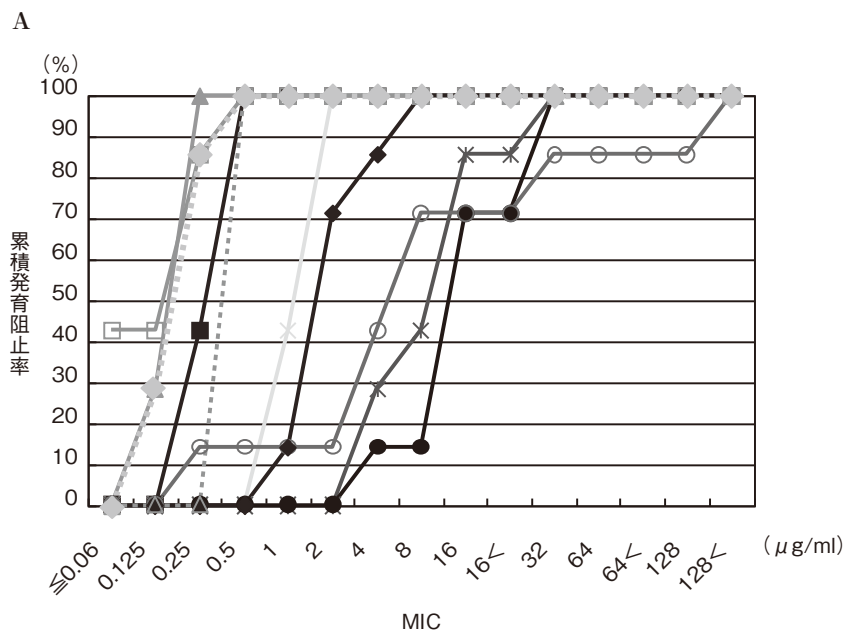
MIC: minimum inhibitory concentration.

検出菌中、最多は表皮ブドウ球菌、次いで黄色ブドウ球菌、アクネ菌であった。MRSA は全検出菌の 1.4% であり、その他グラム陽性球菌は肺炎球菌、グラム陽性桿菌はコリネバクテリウムが検出された。これら検出菌はあくまで分離されたものであり、今回の我々の調査研究のように一定の判定基準によった起炎菌か否かの検証はなされていない。改めて、今回の研究の意義は、単なる検出菌ではなく、あくまでも起炎菌として判定された細菌種の薬剤感受性傾向をみた点である。

今回の調査で起炎菌と判定された全菌株に対する薬剤感受性は、検査に用いた点眼剤として利用しうる抗菌薬のうちで CMX, VCM, 各種キノロン系抗菌薬の感

受性が全般に高い傾向がみられた(図 1)。他方、古典的なマクロライド系の EM, アミノ配糖体系の MCR, また CP などには低い感受性が観察された。ただしこの傾向は菌種間で株数が大幅に異なった状況での累積成績なので、それなりの見方が必要である。以下に、改めて各菌種について各系統薬剤の感受性を検討してみたい。

まず、MSSA (47 株) ではフルオロキノロン系薬剤群と CMX, VCM が高い感受性を示した(図 2)。黄色ブドウ球菌は外眼部感染症の主要起炎菌であり CMX は従来から第 1 選択治療薬として使用されることの多いセフェム系抗菌薬の一つである。今回、MSSA に対する MIC<sub>90</sub> では CMX, VCM, GFLX が 1 μg/ml と最も良好であるが、



B

	Range	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
MFLX	0.125~0.5	0.25	0.5
GFLX	0.125~0.5	0.5	0.5
TFLX	0.125~0.25	0.25	0.25
LVFX	1~2	2	2
NFLX	4~32	16	32
MCR	4~32	32	32
CMX	≤0.06~0.5	0.25	0.5
EM	0.25~128<	32	128<
CP	1~8	4	8
VCM	0.5	0.5	0.5

図 4 *Streptococcus pneumoniae* 7 株に対する累積発育阻止率曲線(A)と MIC(B).

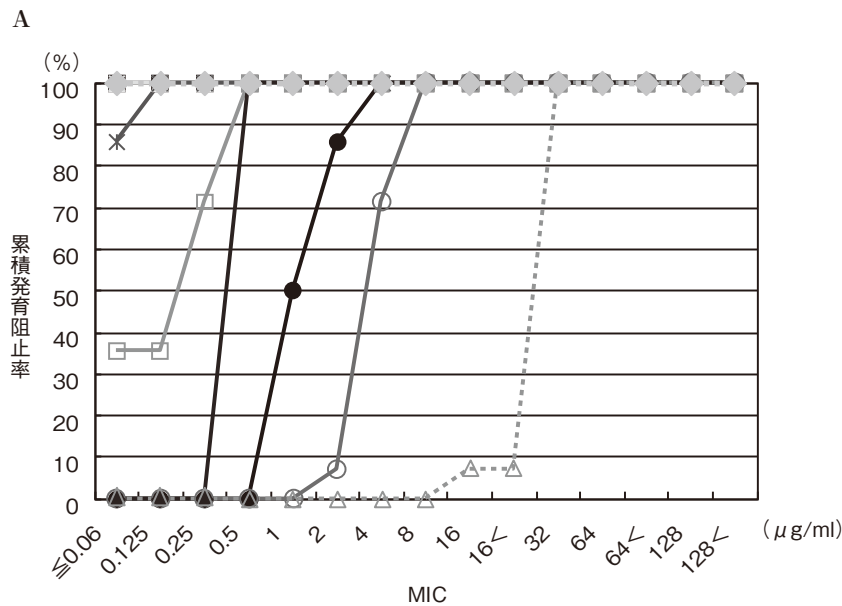
◆◆: MFLX (モキシフロキサシン), ■: GFLX (ガチフロキサシン), ▲: TFLX (トスフロキサシン), ✕: LVFX (レボフロキサシン), ✖: NFLX (ノルフロキサシン), ●: MCR (マイクロノマイシン硫酸塩), □: CMX (セフメノキシム塩酸塩), ○: EM (エリスロマイシン), ◆: CP (クロラムフェニコール), ▲: VCM (バンコマイシン).

MIC: minimum inhibitory concentration.

MIC<sub>80</sub>では TFLX 0.06 以下, MFLX, GFLX が 0.25 μg/ml の順となっている. フルオロキノロン系薬剤は優れた抗菌作用をもつ抗菌薬として汎用されているが, 残念ながらブドウ球菌に対する耐性率は増加している. 今回の結果では MIC<sub>90</sub>が NFLX の 32, LVFX の 4 μg/ml, MIC<sub>80</sub>が NFLX の 2, LVFX の 0.5 μg/ml と程度の差はあるが MSSA においてさえ耐性傾向が指摘できる. この 2 剤以外のフルオロキノロン系薬剤も今後の耐性化に注意は必要で, 万全の薬剤でないことを念頭におく必要がある<sup>9)</sup>.

ここで MRSA の結果について考察したい. MRSA 12 株(図 3)に対しては, フルオロキノロン系薬剤を含めて多くの薬剤の累積発育阻止率曲線が右側にシフトして抵

抗性を認める中, MIC<sub>90</sub>は VCM が 2 μg/ml, 次いで CP が 8 μg/ml で, 他剤に比べ高い感受性を認めた. MRSA 眼感染症が報告され始めた 1989 年頃は前眼部・外眼部感染症の報告が多く, フルオロキノロン系薬剤の局所療法で治癒する例が多かった. しかし, 最近では白内障術後眼内炎<sup>5)</sup>などの重篤例も報告されており, その耐性傾向は問題である. 米国で眼内炎から分離された MSSA と MRSA について薬剤感受性を比べた成績<sup>10)</sup>では, ともに全株が VCM に感受性であった. MSSA では検査薬はすべて感受性であったが, MRSA では第 4 世代フルオロキノロン系薬剤である MFLX, GFLX とともに 38% 耐性であったと報告されている. MRSA に対するフルオロキノロン系薬剤の効果には限界があるとの認識



## B

	Range	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
MFLX	≤0.06	≤0.06	≤0.06
GFLX	≤0.06	≤0.06	≤0.06
TFLX	≤0.06	≤0.06	≤0.06
LVFX	≤0.06	≤0.06	≤0.06
NFLX	≤0.06~0.125	≤0.06	0.125
MCR	1~4	2	4
CMX	≤0.06~0.5	0.5	0.5
EM	2~8	8	8
CP	0.5	0.5	0.5
VCM	16~32	32	32

図5 *Haemophilus influenzae* 14株に対する累積発育阻止率曲線(A)とMIC(B).

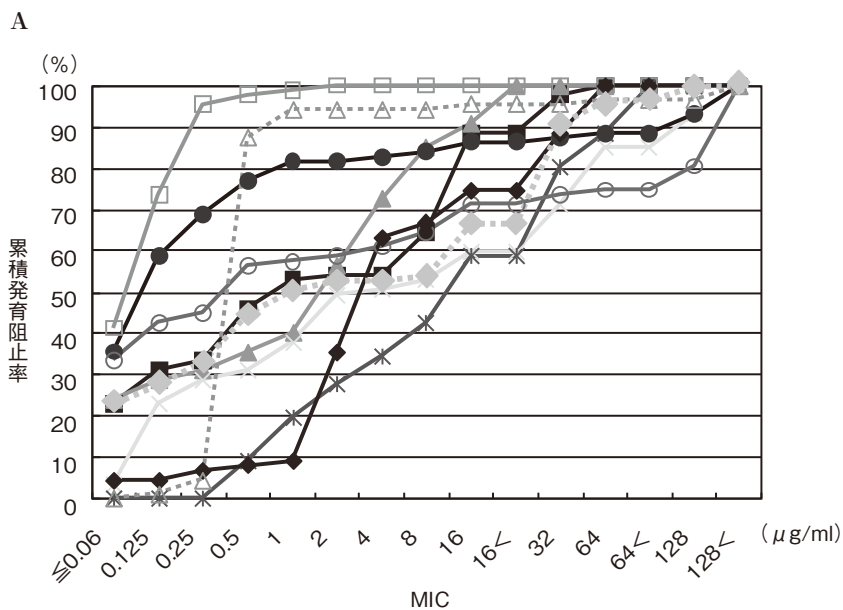
◆◆: MFLX(モキシフロキサシン), ■■: GFLX(ガチフロキサシン), ▲▲: TFLX(トスフロキサシン), ××: LVFX(レボフロキサシン), \*:\* : NFLX(ノルフロキサシン), ●●: MCR(マイクロノマイシン硫酸塩), □□: CMX(セフメノキシム塩酸塩), ○○: EM(エリスロマイシン), ●●: CP(クロラムフェニコール), △△: VCM(バンコマイシン).

MIC: minimum inhibitory concentration.

は必要である。最近、特効薬であるVCMの眼軟膏が製剤化されたが、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)も既に報告されており、その使用は慎重に考慮される必要があると考えられる。表皮ブドウ球菌(9株)ではフルオロキノロン系薬剤がMIC<sub>90</sub> 4~16 μg/mlと、薬剤間に感受性の幅がみられるものの、他の薬剤に比べれば全般に高い感受性を示したといえる。一方、1株ではあるがVCMで32 μg/mlを示したものがあり(図8)、病原性の低い表皮ブドウ球菌とはいえ、今後このような菌が増加してくる可能性もあり、この点からもVCMの眼軟膏の濫用は慎むべきであると考えられる。

肺炎球菌に対する感受性の報告では、MFLXのMIC<sub>90</sub>が0.25 μg/mlで、CMXの0.5 μg/mlとほぼ同等の活

性を示すことが示されている<sup>11)</sup>。今回の調査でも、肺炎球菌(7株)に対してフルオロキノロン系薬剤ならびにCMX、VCMが高い感受性を示しており(図4)、ほぼ同様のMIC<sub>90</sub>が得られた。フルオロキノロン系薬剤の中でみると、いわゆる第4世代フルオロキノロン系薬剤であるMFLXとGFLXはdual inhibitionから耐性化しにくいという利点があると考えられる。米国の報告<sup>12)</sup>では肺炎球菌(1,276株)の64%がペニシリン(PC)にsensitive, 17% intermediate, 19% resistantであり、約20%がPRSP(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*)である。PC耐性株はセファロスポリン系、マクロライド系、クリンダマイシン(CLDM)、テトラサイクリン(TC)、スルファメトキサゾール・トリメトプリムにも耐性傾向で



B

	Range	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
MFLX	≤0.06~128	32	32
GFLX	≤0.06~64	16	32
TFLX	≤0.06~16<	8	16
LVFX	≤0.06~128<	64	128
NFLX	0.5~64<	32	64<
MCR	≤0.06~128<	1	128
CMX	≤0.06~2	0.25	0.25
EM	≤0.06~128<	128	128<
CP	≤0.06~64	32	64
VCM	0.125~128<	0.5	1

図 6 *Corynebacterium* spp. 87 株に対する累積発育阻止率曲線(A)と MIC(B).

◆◆: MFLX (モキシフロキサシン), ■: GFLX (ガチフロキサシン), ▲: TFLX (トスフロキサシン), ✕: LVFX (レボフロキサシン), ✖: NFLX (ノルフロキサシン), ●: MCR (マイクロノマイシン硫酸塩), □: CMX (セフメノキシム塩酸塩), ○: EM (エリスロマイシン), ◆: CP (クロラムフェニコール), ▲: VCM (バンコマイシン).

MIC: minimum inhibitory concentration.

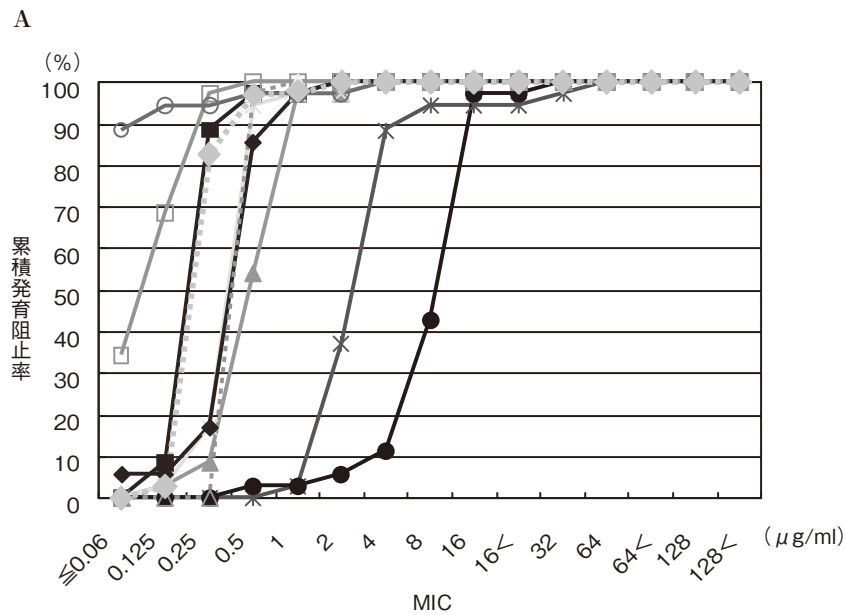
あったが、フルオロキノロン系, VCM, リファンピシンには耐性はなかったと報告している。

インフルエンザ菌に関してはフルオロキノロン系薬剤がきわめて高い感受性を示した(図5)。これまでもフルオロキノロン系薬剤のインフルエンザ菌に対するMIC<sub>90</sub>は0.06 μg/ml以下と報告されている<sup>11)</sup>。インフルエンザ菌は近年、各種β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性化が問題となっている<sup>3)</sup>が、フルオロキノロン系薬剤にはほとんど耐性傾向はみられていない。

アクネ菌ではEMが最も良好な感受性を示し、CMXが次であった。他方MCRは、嫌気性菌がアミノ配糖体薬に耐性であるとの原則どおり、他剤より明らかに低感受性を示した。全般にフルオロキノロン系薬剤はEM、

CMXに次ぐ良好な感受性がみられた(図7)。またSmithら<sup>13)</sup>によれば、最近のβ-ラクタム系薬剤とフルオロキノロン系薬剤などについて、眼科分離株に対する感受性を検討しているが、ともに良好な感受性であると報告している。今回調べた薬剤中ではEMが最も感受性が良好であったが、他領域ではアクネ菌に対して何が高感受性であろうか。皮膚科からの報告<sup>14)</sup>ではEM、アンピシリン、CLDM、ミノサイクリン(MINO)、ナジフロキサシン、セファレキシン、ドキシサクリン、オフロキサシン、TCについて比較した結果、EMが感受性で最も優れ、MINOが耐性化率0で優れていたとしている。したがって、アクネ菌の治療ではEMが第一選択剤としてよいと思われる。





## B

	Range	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
MFLX	0.125~2	0.25	0.5
GFLX	0.125~2	0.25	0.5
TFLX	0.125~4	1	1
LVFX	0.125~4	0.5	0.5
NFLX	1~64	4	8
MCR	0.5~32	16	16
CMX	≤0.06~0.5	0.25	0.25
EM	≤0.06~4	≤0.06	0.125
CP	≤0.06~2	0.5	1
VCM	0.5~1	0.5	0.5

図 7 *Propionibacterium acnes* 35 株に対する累積発育阻止率曲線(A)と MIC(B).

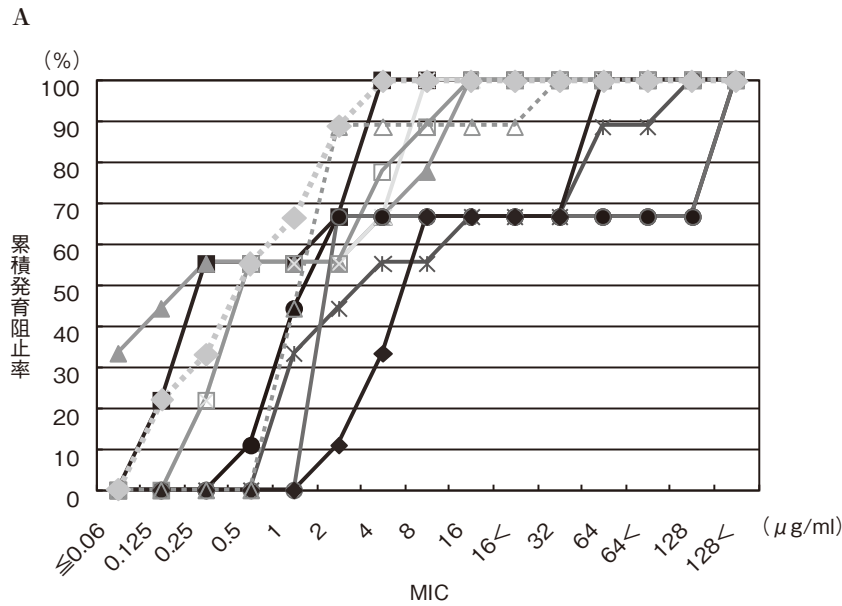
◆◆: MFLX (モキシフロキサシン), ■: GFLX (ガチフロキサシン), ▲: TFLX (トスフロキサシン), ×: LVFX (レボフロキサシン), \* : NFLX (ノルフロキサシン), ●: MCR (マイクロノマイシン硫酸塩), □: CMX (セフメノキシム塩酸塩), ○: EM (エリスロマイシン), ◆: CP (クロラムフェニコール), ▲: VCM (バンコマイシン).

MIC: minimum inhibitory concentration.

コリネバクテリウムは最近、角膜感染症の起炎菌となること<sup>15)16)</sup>や菌自体が結石を生じる事例<sup>17)</sup>なども報告されてきている。本菌は従来考えられてきたような単なる常在の雑菌ではなくて、今回の起炎菌判定からも起炎菌として前眼部・外眼部感染症と関係していることがさらに明らかとなった。本菌の MIC<sub>90</sub>は、CMX で 0.25 µg/ml、フルオロキノロン系薬剤で 16~128 µg/ml と報告されている<sup>11)</sup>が、本研究でも、CMX の MIC<sub>90</sub>が 0.25 µg/ml と高い感受性が得られ、フルオロキノロン系薬剤で 16~128 µg/ml と耐性傾向がみられたのは同様の傾向であった(図 6)。最近、Eguchi ら<sup>18)</sup>により本菌の菌種による病原性の差やキノロン耐性機構に関する分子生物学的解析の詳細が報告されている。一方、MCR も本研究

ではコリネバクテリウムに良好な感受性を示した。したがって、本菌にはセフェム系の CMX や、MCR などのアミノ配糖体系が有力選択肢の一つとなるだろうと考えられる。

米国での Ocular Tracking Resistance in U.S. Today (TRUST)<sup>19)</sup>の 2008 年版では、眼科分離株 *S. aureus* 197 株、*S. pneumoniae* 809 株、*H. influenzae* 388 株について調べたシプロフロキサシン(CFLX)、GFLX、LVFX、MFLX、PC、アジスロマイシン、トブラマイシン、トリメトプリム、ポリミキシン B に対する感受性検査結果が報告されている。フルオロキノロン群では各薬剤とも MSSA、MRSA に対し同傾向で、MSSA の感受性が 79.9%~81.1%、MRSA では 15.2% である。*S. pn-*



B

	Range	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
MFLX	0.125~4	2	4
GFLX	0.125~4	4	4
TFLX	≤0.06~16	16	16
LVFX	0.125~8	8	8
NFLX	1~128	64	128
MCR	0.5~128<	128<	128<
CMX	0.25~16	8	16
EM	2~128<	128<	128<
CP	2~64	64	64
VCM	1~32	2	32

図 8 *Staphylococcus epidermidis* 9 株に対する累積発育阻止率曲線(A)と MIC(B).

◆◆: MFLX(モキシフロキサシン), ■: GFLX(ガチフロキサシン), ▲: TFLX(トスフロキサシン), ✕: LVFX(レボフロキサシン), ✕: NFLX(ノルフロキサシン), ●: MCR(マイクロノマイシン硫酸塩), □: CMX(セフメノキシム塩酸塩), ○: EM(エリスロマイシン), ◆: CP(クロラムフェニコール), △: VCM(バンコマイシン).

MIC : minimum inhibitory concentration.

*eumoniae* は GFLX, LVFX, MFLX に対し 100% の株が感受性で, CFLX のみ 89.8% と低い. *H. influenzae* はトリメトプリムを唯一例外として, その他では 100% の感受性がみられている. この結果をみると, 今回の我々のデータと共通して用いた GFLX, LVFX, MFLX に関して日米比較すると MSSA, MRSA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* とも同傾向の感受性と考えられる.

前眼部・外眼部感染症では起炎菌を同定する以前に抗菌薬の投与を開始する, いわゆる empiric therapy が一般的である. 実際の臨床では, 感染部位や年齢, あるいは季節によっても起炎菌の傾向が異なることを考慮して抗菌薬を選択しているが, 安易なパターン化した処方方を繰り返したり, 感受性の低下した薬剤を長期使用したり

することが耐性化につながる可能性があるため, 今後は抗菌薬の適正な選択とその用法, 用量を守ることがきわめて重要と考えられる.

一般論として, 抗菌力の弱い薬剤を長期投与すると耐性菌が生じやすいことから, できるだけ投与期間は必要最低限にすることが合理的である<sup>20)</sup>. また突然変異抑制濃度(mutant prevention concentration : MPC)の低い抗菌薬, つまり強い抗菌力のものが耐性化を抑えられられるため<sup>21)</sup>, これらを総合して抗菌薬の投与目的を益最大, 不利益最小にするためには, 短期・強力戦略(short and strong strategy)は意味あると考えられる. その前提として, 今回の第一報, 第二報調査のように, 起炎菌と薬剤感受性の最新動向を定期的に把握・分析し, 抗菌

薬の合理的使用を図ることが重要であると考えられる。

#### 眼感染症薬剤感受性スタディグループ

安里良盛(医療法人水晶会安里眼科), 阿部 徹(阿部眼科), 生駒尚秀(いこま眼科医院), 井上 康(医療法人眼科康誠会井上眼科), 井上幸次(鳥取大学医学部視覚病態学), 魚谷 純(魚谷眼科医院), 江口秀一郎(江口眼科病院), 大橋 勉(医療法人社団大橋眼科), 大橋秀行(大橋眼科), 大橋裕一(愛媛大学医学部眼科), 岡本茂樹(医療法人幸友会岡本眼科クリニック), 岡本 豊(一般財団法人阪大微生物病研究会臨床検査部), 木村 亘(医療法人社団ひかり会木村眼科内科病院), 坂本雅子(一般財団法人阪大微生物病研究会臨床検査部), 佐々木香る(出田眼科病院), 庄司 純(庄司眼科医院), 中川 尚(医療法人社団馨風会徳島診療所), 秦野 寛(ルミネはたの眼科), 稗田 牧(バプテスト眼科クリニック), 松本治恵(松本眼科), 宮田和典(医療法人明和会宮田眼科病院), 安間哲史(安間眼科)

利益相反：井上幸次(カテゴリー F：参天製薬), 大橋裕一(カテゴリー F：参天製薬), 下村嘉一(カテゴリー F：参天製薬), 眼感染症薬剤感受性スタディグループ(カテゴリー F：日本アルコン)

#### 文 献

- 1) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 佐々木有宇子, 川上小夜子：本邦で分離されたゲンタマイシン耐性黄色ブドウ球菌について. 第1編 臨床検査材料からのゲンタマイシン耐性菌の分離頻度と薬剤感受性ならびにファージ型について. *Chemotherapy* 30 : 86—95, 1982.
- 2) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳：臨床材料から分離した肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)に対する経口β-ラクタム系薬の抗菌力について. *日治療会誌* 43 : 531—538, 1995.
- 3) Powell M, Yeo SF, Seymour A, Yuan M, Williams JD : Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* from England and Scotland in 1991. *J Antimicrob Chemother* 29 : 547—554, 1992.
- 4) 大橋秀行：高齢者の結膜嚢内 MRSA 保菌者と MRSA 結膜炎. *あたらしい眼科* 17 : 191—195, 2000.
- 5) 米良明子, 大庭啓介, 雨宮次生：白内障術後の MRSA 眼内炎の臨床経過—治癒例と非治癒例の比較. *臨眼* 53 : 1979—1984, 1999.
- 6) 森田邦彦：PK/PD からみた抗菌薬適正使用の実例. *月刊薬事* 45—51, 2004.
- 7) 小笠原康雄, 大野公一, 播野俊江, 船原弘子, 後藤千栄, 長崎信浩, 他：病棟薬剤師による「抗菌薬 PK/PD チェックシート」を活用した抗菌薬適正使用への取り組み. *環境感染誌* 123 : 112—123, 2008.
- 8) 坂本雅子, 弘田和枝：外眼部感染症 1378 症例における検出菌分布. *医学検査* 52 : 247—252, 2003.
- 9) 青山繁樹, 下田幸紀, 北川和子, 佐々木一之：外眼部分離菌とその薬剤感受性(1994 年～1996 年). *眼科* 41 : 1149—1155, 1999.
- 10) Major JC Jr, Engelbert M, Flynn HW Jr, Miller D, Smiddy WE, Davis JL : *Staphylococcus aureus* endophthalmitis : antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 149 : 278—283, 2010.
- 11) 渡邊雅一, 石塚啓司, 池元敏雄：モキシフロキサシン点眼液(ベガモックス™点眼液 0.5%)の薬理学的特性および臨床効果. *日薬理誌* 129 : 375—385, 2007.
- 12) Thornsberry C, Ogilvie PT, Holley HP Jr, Sahn DF : Survey of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents : a prospective U. S. study. *Antimicrob Agents Chemother* 43 : 2612—2623, 1999.
- 13) Smith MA, Alperstein P, France K, Vellozzi EM, Isenberg HD : Susceptibility testing of *Propionibacterium acnes* comparing agar dilution with E test. *J Clin Microbiol* 34 : 1024—1026, 1996.
- 14) Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S : Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 9 : 25—28, 1999.
- 15) 福田耕大, 前田郁世, 池田欣史, 宮崎 大, 井上幸次, 江口 洋, 他：コリネバクテリウムが起炎菌と考えられた感染性角膜炎の 1 例. *あたらしい眼科* 26 : 1105—1107, 2007.
- 16) Suzuki T, Iihara H, Uno T, Hara Y, Ohkusu K, Hata H, et al : Suture-related keratitis caused by *Corynebacterium macginleyi*. *J Clin Microbiol* 45 : 3833—3836, 2007.
- 17) Mihara E, Shimizu M, Touge C, Inoue Y : Case of a large, movable bacterial concretion with biofilm formation on the ocular surface. *Cornea* 23 : 513—515, 2004.
- 18) Eguchi H, Kuwahara T, Miyamoto T, Nakayama-Imaohji H, Ichimura M, Hayashi T, et al : High-level fluoroquinolone resistance in ophthalmic clinical isolates belonging to the species *Corynebacterium macginleyi*. *J Clin Microbiol* 46 : 527—532, 2008.
- 19) Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, et al : Ocular TRUST : nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol* 145 : 951—958, 2008.
- 20) 「抗菌薬使用のガイドライン」作成委員会：I-2 抗菌薬選択の注意事項. 日本感染症学会, 日本化学療法学会(編)：抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画, 東京, 6—9, 2005.
- 21) 戸塚恭一：体内動態からみた抗菌薬の特徴と使い方. *診断と治療* 90 : 2147—2151, 2002.