

宮本 龍郎¹⁾大木弥栄子¹⁾香留 崇²⁾矢野 雅彦¹⁾

1) 徳島赤十字病院 眼科

2) 国立病院機構高知病院 眼科

要 旨

眼表面には多くの常在菌が存在し、これらは角結膜感染症や眼内手術後の感染症の原因と考えられており、結膜嚢内細菌叢の検索はきわめて重要である。今回徳島赤十字病院眼科で2005年4月から2006年9月までの18ヶ月間に施行された眼科手術497例669眼を対象に結膜嚢内細菌叢を検索した。498眼(74.4%)に菌が検出され、総株数は536株であった。表皮ぶどう球菌を代表とする Coagulase negative *Staphylococcus* (以下 CNS と略) が385株 (71.6%) と最も多く認められ、*Sthaphylococcus aureus* が30株 (5.6%) 認められた。これらのうちメチシリン抵抗性株は188株 (34.9%) 認められ、キノロン系抗菌薬 (オフロキサシン; OFLX) に対して75.5%と高い耐性を認めた。アルベカシン(ABK)耐性のメチシリン抵抗性株が3株検出されており、耐性菌の増加により術後感染症の頻発が懸念され、抗菌薬の使用に十分注意を払う必要がある。

キーワード：結膜嚢内常在菌叢, CNS, メチシリン抵抗性, オフロキサシン, アルベカシン

はじめに

眼球内は無菌状態であるのに対し、眼表面とりわけ結膜嚢内には皮膚と同じく常在細菌叢が形成され、侵入した病原菌の排除・増殖の抑制に寄与している。しかし白内障手術などの眼科手術が盛んに行われる昨今、結膜嚢内細菌叢が眼科手術後の術後感染症の原因となることが考えられている¹⁾。特に術後眼内炎は点眼・内服・手術治療を施行しても、失明にいたる危険性が高い重篤な合併症である。そこで日本眼感染症学会では、術後眼内炎を予防する上で白内障手術前に眼局所への抗菌薬投与による眼瞼皮膚・結膜嚢の無菌化を推奨している²⁾。また、最近前眼部における多剤耐性菌の報告が数多く見受けられるようになり³⁾、眼科手術前における結膜嚢細菌叢と薬剤感受性を症例に応じて把握することが術後感染症の予防に重要である。

今回2005年4月から2006年9月までの18ヶ月間の間に行われた眼科手術患者を対象に結膜嚢内細菌ならびにその薬剤感受性について検索したので報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は2005年4月から2006年9月までに当院で施行された白内障手術や硝子体手術などの内眼手術ならびに網膜剥離に対する網膜復位術、緑内障手術、涙嚢鼻腔吻合術(再手術を含む)497例669眼である。検体採取は術眼のみで、片眼手術の場合結膜嚢培養は片眼のみであり、両眼手術を施行された方は両眼に結膜嚢培養を施行した。

2. 抗菌点眼薬の使用

術前2日前よりOFLX (ofloxacin; タリビット[®]) 点眼液ならびにCMX (cefmenoxime; ベストロン[®]) 点眼液を1日4回点眼した。術前の結膜嚢培養の薬剤感受性結果で上記点眼液に耐性が認められた場合はTOB (tobramycin; トブラシン[®]) 点眼液を使用するか、ABK (albekacin; ハベカシン[®]) を生理食塩水で16.5倍に希釈し点眼液として1日4回使用した。

3. 結膜嚢細菌検査方法

検体採取は抗菌点眼薬開始3ヵ月～1週間前に行った。採取方法は、Brain-Heart-infusion ブイヨン液で

結膜嚢を洗浄し、その洗浄液を血液寒天培地に無菌的に塗布した。それを37度で24時間培養し、出現した有意菌と思われるコロニーを釣菌した。検出された細菌の抗菌剤感受性検査はOFLX, NFLX (norfloxacin; ノフロ®), TOB, CMX, SBPC (sulbenicillin; サルペリン®), についてKirby-Bauer法で行った。またメチシリン耐性菌はMPIPC (oxacyllin) を検出薬として用い、阻止円がMRSAの場合10mm以下, MRCNSの場合17mm以下のものとした。メチシリン耐性菌では上記薬剤に加え, ABKとVCM (vancomycin) についても耐性を検討した。

結 果

1. 同定細菌の種類と頻度

結膜嚢培養を行った664眼のうち498眼(74.4%)で菌が検出され、同定細菌数は536株であった(図1, 表1)。グラム陽性球菌が435株(81.2%)で、そのほとんどは表皮ぶどう球菌をはじめとするcoagulase negative *Staphylococcus* (以下CNS)で385株(71.6%)であり、

表1 その他菌種19株の検出菌

分類	検出菌	菌株数
グラム陽性球菌	<i>Enterococcus faecillis</i>	2
	MSSA	1
グラム陽性桿菌	<i>Bacillus</i> 属	1
グラム陰性桿菌	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
	<i>Klebsiella</i> 属	2
	<i>Citrobacter koseri</i>	2
	<i>Serratia</i> 属	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
	<i>Aeromonas hydrophilia</i>	1
	<i>Proteus</i> 属	1
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
真菌	<i>Candida albicans</i>	1
	その他	1
	不明	1
計		19

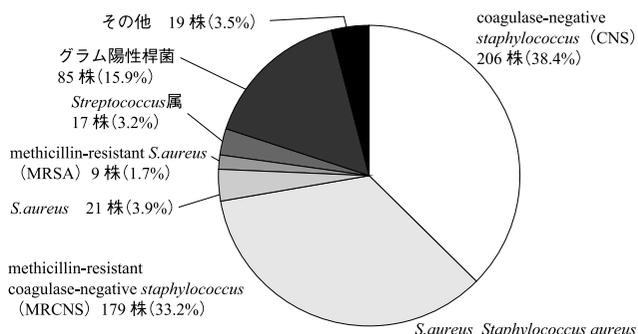


図1 培養検出細菌の株数および頻度

そのうち methicillin-resistant CNS (以下MRCNS)は179株(33.2%)であった。*Staphylococcus aureus*は30株(5.6%)で、そのうち9株(1.7%)は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下MRSA)であった。グラム陽性桿菌は *Bacillus* と併せ86株(16.0%)同定された。

2. 各同定細菌の薬剤耐性率

CNS206株の薬剤耐性率(図2)は、キノロン系薬剤であるOFLXに対しては14.2%, NFLXに対しては13.7%と、TOB(6.9%), CMX(1.0%), SBPC(2.4%)と比し耐性率が高い傾向を示していた。一方MRCNS179株での薬剤耐性率(図3)はOFLXに対しては76.0%, TOBに対しては55.9%, CMX, SBPCに至っては100%の耐性率であった。*Staphylococcus aureus*21株における薬剤耐性率(図4)はOFLXに対して9.1%, TOBに対して18.2%, SBPCに対して14.3%, NFLX, CMX に対しての耐性株は認められなかった。しかしMRSA9株での薬剤耐性率はOFLX, TOB共に63.6%, CMX, SBPCに至っては100%の耐性率であった(図5)。*Corynebacterium*属を含むグラム陽性桿菌85株の薬剤耐性率(図6)は、OFLX

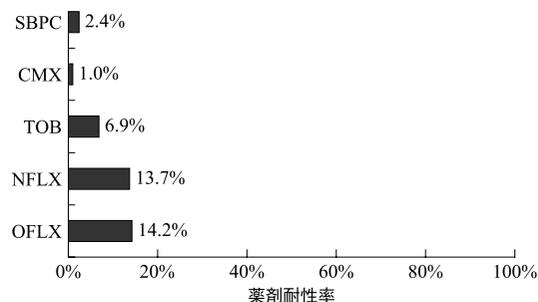


図2 CNSの薬剤耐性率

に対して48.2%，NFLX に対して44.7%，TOB に対して22.4%，SBPC に対して3.5%であった。CMX に対しての耐性株は認められなかった。

3. 当院で採用されている抗菌薬の薬剤耐性

現在当院で採用されている抗菌薬 OFLX ならびに CMX 毎にみた薬剤耐性は，OFLX において（図7）CNS に14.1%の耐性が，*Staphylococcus aureus* には9.5%の耐性が認められたが，MRCNS には76%，MRSA には66.7%の耐性であった。グラム陽性桿菌に対しては48.2%の耐性であった。一方 CMX においては（図8）

MRCNS ならびに MRSA には全て耐性を示していたが，非メチシリン菌にはほとんど耐性を認めなかった。

4. ABK 耐性菌

また ABK 耐性の MRCNS は3例3株認められた。検出された平均年齢は80.0歳であった。いずれの症例も術後感染症は認められなかった。患者背景としては3名とも高齢女性であり，認知症が3例中2例認められた。糖尿病はいずれも認められなかった（表2）。VCM に対する耐性菌は認められなかった。

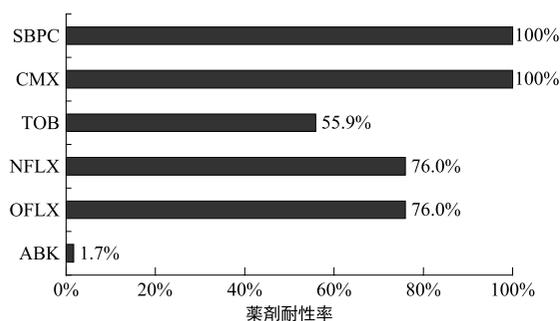


図3 MRCNSの薬剤耐性率

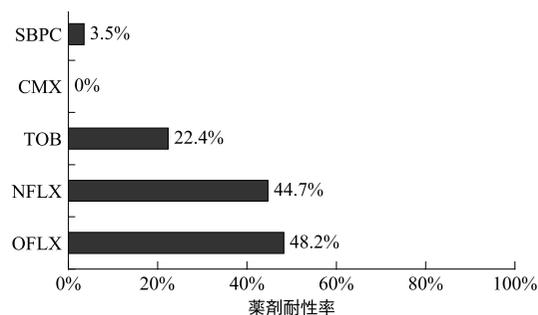


図6 グラム陽性桿菌の薬剤耐性率

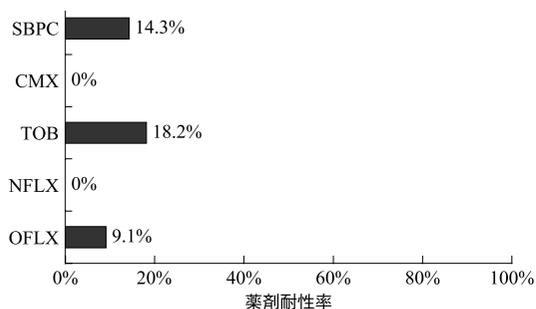


図4 S.aureusの薬剤耐性率

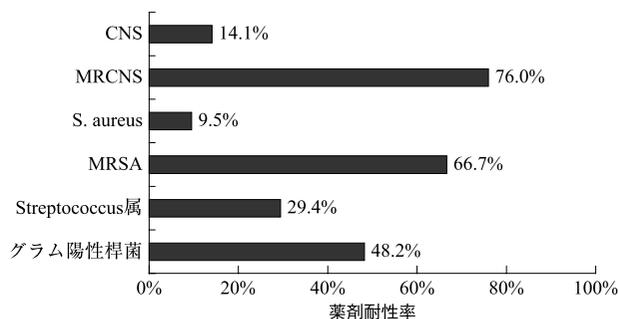


図7 OFLXに対する各菌種の薬剤耐性率

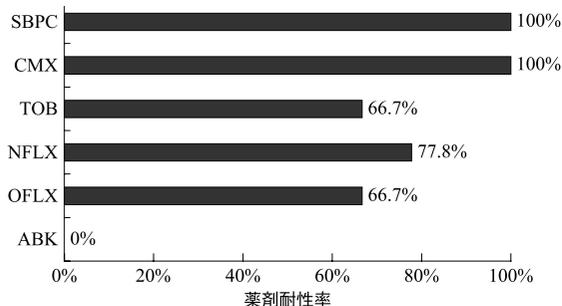


図5 MRSAの薬剤耐性率

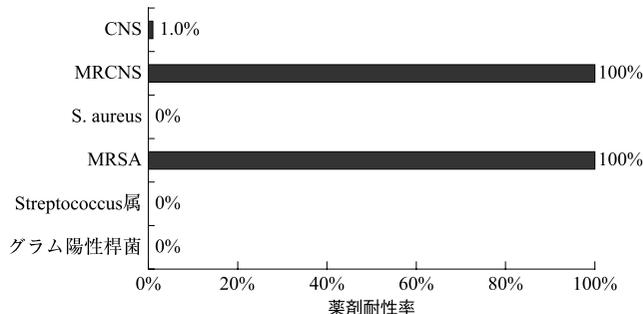


図8 CMXに対する各菌種の薬剤耐性率

表2 ABK 耐性 MRCNS 3名の臨床状態

年齢	性別	検出菌	全身合併症
73歳	女性	MRCNS	全身合併症特になし
79歳	女性	MRCNS	心筋梗塞（ステント留置後） 認知症
87歳	女性	MRCNS	肺高血圧症 認知症

考 察

眼科手術は手術手技や手術機械の進歩により安全性が向上しているものの、術後感染症の代表である術後眼内炎は0.1%程度報告されている。しかも術後眼内炎の起炎菌の82%が遺伝子解析によって結膜や眼周囲の常在菌と一致するという報告されており⁴⁾、眼科手術前に結膜囊細菌叢の検索を行いその薬剤感受性を同定することは術後感染症予防につながると考えられる。

今回の検討で当院における菌の検出率は74.2%で、大橋の63.5%¹⁾、菅井らの78.4%⁵⁾、丸山らの53.1%⁶⁾などと比較し高い検出率である。他施設ではほとんど結膜囊内細菌叢を滅菌綿棒による結膜囊の擦過による採取を行っているが、当院ではBrain-Heart ブイヨン液で結膜囊を洗浄しながら結膜囊内細菌叢を採取している。この操作の際に睫毛や眼瞼皮膚の常在菌を同時に採取したため、高い検出率につながった可能性がある。

分離された菌株の結果より、約80%がグラム陽性球菌であった。そのうち表皮どう球菌を主としたCNSが全検出菌の70%を超えており、大橋の63%¹⁾、菅井らの57.4%⁵⁾、丸山らの39.3%⁶⁾と比較し高い検出率を示していた。CNSは眼感染症の検出菌として最も頻度が高く、白内障術後の術後早発型眼内炎の起炎菌として代表的な菌種である⁷⁾。したがって、CNSの薬剤感受性を検索し、使用抗菌点眼薬を選択することは術後感染症の防止を考える上で非常に重要であると考えられた。CNSにおいては、当院で採用されているOFLX点眼液、CMX点眼液にほとんど耐性を示していなかったが、MRCNSにおいてはOFLXにおける耐性率は76%、CMXにおける耐性率は100%であり、MRCNSの3/4以上は上記点眼では無効であるという結果であった。MRSAにおいてもMRCNSと同様に既存の点眼薬に耐性を示す例が多かった。当院では、術前の結膜囊培養でMRSAならびにMRCNSが

同定され多剤に耐性のある場合、ABK点滴を生理食塩水で16.5倍に希釈し、術前点眼により滅菌化を図っている。しかしABK点眼は角結膜上皮障害を惹起する上に、ABK耐性のMRCNSが検出されている。今回ABK耐性菌が検出された症例で、術後感染症を引き起こしたものは1例も認めなかったが、今後ABK点眼の頻回使用によりABK耐性菌が増加する懸念がある。ABK耐性菌を保有していた3例の患者背景は、全員70歳以上の高齢者でうち2例は認知症を認めていた。全身合併症として1例は軽度の肺高血圧症でもう1例は心筋梗塞で治療中であったが、糖尿病は全例認めなかった（表2）。大橋はMRSA結膜炎80例において、MRSAにおけるクロラムフェニコール（CP）の耐性率が4%と非常に低く、結膜炎の治療成績においてもCP点眼薬（コリマイC；CPとコリスチンメタンシルホン酸ナトリウムとの合剤）のみで81.3%の症例で治癒が得られていると報告している³⁾。CPが局所投与ならびに全身投与の頻度が最近かなり低いことがMRSAに対する高感受性を示していると考えられる。

グラム陽性球菌に次いで多く同定されたのが、グラム陽性桿菌であった。結膜囊から同定されるグラム陰性桿菌の中で多く検出されるのが*Corynebacterium*である。*Corynebacterium*はヒトの皮膚、粘膜、腸内に存在する病原性の低い常在菌で、多剤耐性*Corynebacterium*による縫合糸感染症の報告が最近散見されるようになってきた^{8,9)}。今回同定された*Corynebacterium*のうち半数近くがキノロン耐性株であった。薬剤の耐性率は薬剤の使用頻度の増加に伴い上昇すると考えられ、キノロン系抗菌薬の長期にわたる投与は注意を要すると思われた。

当科における結膜囊常在細菌叢ならびに薬剤感受性検査はKirby-Bauer法を用いている。この際用いられる薬剤感受性ディスクは10-30μgである。一方点眼薬は高濃度であり、例えばOFLX点眼は3000μg/mlである。従ってディスク法で耐性を示しても抗菌薬が奏

功する可能性があると考えられる。今回アルベカシン耐性 MRCNS が同定された症例において、術前滅菌法は ABK を使用したが術後感染症は生じなかった。

今回の結果より結膜嚢内細菌叢において多剤耐性菌が高頻度に出現している結果となった。抗菌薬の汎用により多くの耐性菌が出現していることにつながっており、眼感染症ならびに眼科手術時における抗菌薬の使い方に十分配慮することが必要である。加えて適切な抗菌薬選択を行うには、結膜嚢内細菌叢ならびに薬剤感受性検査が重要であることを再認識すべきと考えられた。

文 献

- 1) 大橋秀行, 福田昌彦, 大鳥利文: 高齢者1000眼の結膜嚢内常在菌. あたらしい眼科 15:105-108, 1998
- 2) 北野周作: 白内障手術: 戦略のたてかた-白内障術前無菌法-. 眼科手術 8:717-719, 1995
- 3) 大橋秀行: 高齢者の MRSA 結膜炎80例の臨床的検討. 眼科 43:403-406, 2001
- 4) Speaker MG, Milch FA, Shah MK et al: Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis Ophthalmology 98:639-650, 1991
- 5) 菅井哲也, 井上愼三, 松村香代子, 他: 術前結膜嚢細菌培養と1濃度ディスク法による抗菌剤耐性の評価. 日本眼科紀要 48:730-735, 1997
- 6) 丸山勝彦, 藤田 聡, 熊倉重人, 他: 手術前の外来患者における結膜嚢内常在菌. あたらしい眼科 18:646-650, 2001
- 7) 秦野 寛: 白内障術後眼内炎: 起炎菌と臨床病型. あたらしい眼科 22:875-879, 2005
- 8) 大竹雄一郎, 谷野富彦, 山田昌和, 他: 線維柱帯切除術後の結膜縫合糸における細菌付着. あたらしい眼科 18:677-680, 2001
- 9) 柿丸晶子, 川口亜佐子, 三原悦子, 他: レボフロキサシン耐性コリネバクテリウム縫合糸感染の1例. あたらしい眼科 21:801-804, 2004

Conjunctival Sac Bacterial Flora and Sensitivity to Drugs in Patients Scheduled for Ophthalmic Surgery at Our Hospital

Tatsuro MIYAMOTO¹⁾, Yaeko OHGI¹⁾, Takashi KATOME²⁾, Masahiko YANO¹⁾

1) Division of Ophthalmology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Ophthalmology, National Hospital Organization Kochi National Hospital

Many bacteria are found on eye surface (indigenous microbial flora). These bacteria are thought to be responsible for keratoconjunctival infection or infection after endophthalmic surgery. It is quite important to explore bacterial flora in the conjunctival sac. The present study was undertaken to investigate the conjunctival sac bacterial flora in the 669 eyes of 497 patients who underwent ophthalmic surgery at the Department of Ophthalmology of Tokushima Red Cross Hospital during the 18-month period from April 2005 to September 2006. Bacteria were isolated from 498 eyes (74.4%), with a total number of isolated strains being 536. The number of isolated strains was greatest (385 strains, 71.6%) for Coagulase negative Staphylococcus (CNS; such as Staphylococcus epidermidis) and second greatest for Staphylococcus aureus (30 strains, 5.6%). Of these strains isolated, there were 188 methicillin-resistant strains (34.9%), which had a high resistance (75.5%) to quinolones (such as ofloxacin, OFLX). Four strains were resistant to arbekacin (ABK) and methicillin. An increase in drug-resistant strains can elevate the incidence of postoperative infection. Adequate care is needed when using antimicrobial agents for these cases.

Key words: conjunctival sac bacterial flora, CNS, methicillin-resistance, ofloxacin, arbekacin

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 12:25-30, 2007
