

In Vitro 薬剤感受性検査によるトスフロキサシン単剤投与有効性の検証

佐伯有祐*1 宮崎 大*1 井上幸次*1 藤原弘光*2 谷本綾子*2 岡崎俊朗*2

*1 鳥取大学医学部視覚病態学教室 *2 鳥取大学医学部附属病院検査部

Verification by *In Vitro* Antibacterial Activity of Effectiveness of Tosufloxacin Alone

Yusuke Saeki¹⁾, Dai Miyazaki¹⁾, Yoshitsugu Inoue¹⁾, Hiromitsu Fujiwara²⁾, Ayako Tanimoto²⁾ and Toshiro Okazaki²⁾

¹⁾ Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, ²⁾ Division of Clinical Laboratory, Clinical Facilities, Tottori University Hospital

細菌性角膜炎などの重症外眼部感染症に対する点眼治療としてニューキノロン系点眼と cefmenoxim (CMX) 点眼の併用療法が広く行われているが、最近によりグラム陽性球菌に対する効果が増強された新しいニューキノロン系点眼が使用できるようになり、単剤投与による治療も可能ではないかと思われる。そこで今回、その点を *in vitro* の薬剤感受性検査で検証した。鳥取大学医学部附属病院にて分離された細菌 72 株を用いて、levofloxacin (LVFX), tosufloxacin (TFLX), gatifloxacin (GFLX), moxifloxacin (MFLX), および CMX の MIC (最小発育阻止濃度) を測定したところ、全株に対する MIC₈₀ (μg/ml) は LVFX >16, TFLX 4, GFLX 8, MFLX >16, CMX >16 であった。また 5 株の主要菌 (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*) を用いて TFLX 単剤の場合と LVFX と CMX を混合した場合 (LVFX+CMX) の postantibiotic effect (PAE) および postantibiotic bactericidal effect (PABE) を測定したところ *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* に対して TFLX は LVFX+CMX よりも PAE が延長していた。また PABE の測定では、5 つの主要菌すべてに対して TFLX は LVFX+CMX と同等あるいはそれ以上の殺菌率を示した。PAE, PABE の結果から、TFLX 点眼が従来の LVFX と CMX の点眼併用に比肩する治療となりうる可能性が示された。

Various antibiotic eyedrops have been used for treating bacterial ocular infection. The combination of fluoroquinolone and cefmenoxim (CMX) ophthalmic solutions in particular has been widely used against severe infectious diseases such as bacterial keratitis. Novel fluoroquinolone ophthalmic solutions with improved antibacterial activity against gram-positive cocci have recently become available, so it has been thought that use of a fluoroquinolone ophthalmic solution alone is sufficient for treating bacterial keratitis. In the present study we verified this point on the basis of *in vitro* antibacterial activity. First, we determined the minimum inhibitory concentration (MIC) of levofloxacin (LVFX), tosufloxacin (TFLX), gatifloxacin (GFLX), moxifloxacin (MFLX), and CMX against 72 clinical isolates collected from patients with eye infection at Tottori University Hospital. It was found that the MIC₈₀ (μg/ml) against all 72 isolates was 16 or more with LVFX, 4 with TFLX, 8 with GFLX, 16 or more with MFLX and 16 or more in CMX. We then examined *in vitro* the postantibiotic effect (PAE) and the postantibiotic bactericidal effect (PABE) of TFLX alone and the combination of LVFX with CMX (LVFX+CMX) against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Haemophilus influenzae*. The PAE of TFLX against *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, and *H. influenzae* was longer than that of LVFX+CMX. The PABE of TFLX against the 5 isolates was equal or superior to those of LVFX+CMX. Our results indicate that treatment of bacterial keratitis with TFLX is possibly compatible with that by LVFX+CMX.

(Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 26(10) : 1393~1399, 2009)

Key words : トスフロキサシン (TFLX), 最小発育阻止濃度 (MIC), postantibiotic effect (PAE), postantibiotic bactericidal effect (PABE). tosufloxacin (TFLX), minimum inhibitory concentration (MIC), postantibiotic effect (PAE), postantibiotic bactericidal effect (PABE).

〔別刷請求先〕 井上幸次 : 〒683-8504 米子市西町 36-1 鳥取大学医学部視覚病態学教室

Reprint requests : Yoshitsugu Inoue, M.D., Division of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishimachi, Yonago-shi 683-8504, JAPAN

はじめに

現在、多くの抗菌点眼薬が外眼部感染症治療に対し使用されているが、ニューキノロン系抗菌点眼薬がそのなかで中核的な役割を担っている。ニューキノロン系抗菌点眼薬は強い抗菌力を持ち、抗菌スペクトルも広く妥当な選択であると考えられる。一方、外眼部感染症の起炎菌としては、グラム陰性菌よりも、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌のほうが多い^{1,2)}が、従来のニューキノロン系抗菌点眼薬はセフェム系抗菌点眼薬に比べて、グラム陽性菌に対する抗菌力が劣ることが報告されている³⁾。そのため、細菌性角膜炎などの比較的重症の外眼部感染症には、ニューキノロン系抗菌点眼薬とセフェム系抗菌点眼薬を併用する処方従来から広く使用されていた¹⁾。

近年、tosufloxacin (TFLX), moxifloxacin (MFLX), gatifloxacin (GFLX) などの新しいタイプのニューキノロン系点眼薬が開発され臨床的に使用されているが、それらのなかでも TFLX はグラム陰性菌、嫌気性菌に対する抗菌力を保持したまま、グラム陽性菌に対する抗菌力が増強されており⁴⁾、セフェム系抗菌点眼薬の併用を行わなくても単独で使用できる可能性を有している。そのことが立証されれば TFLX 単独点眼が角膜炎などの重症外眼部感染症に対する新たな治療法となり、点眼本数の減少によるコンプライアンスの向上ならびに医療費の削減が期待できる。しかし、実際の臨床例で点眼薬の優劣を検証することはかなり困難であり、倫理的問題を伴う。

そこで今回筆者らは、*in vitro* の手法を用い、眼感染症患者由来の臨床分離株を用いて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することにより、TFLX の抗菌力を他のニューキノロン系抗菌点眼薬 GFLX, MFLX, levofloxacin (LVFX), およびセフェム系抗菌点眼薬 cefmenoxim (CMX) の抗菌力と比較し、さらに TFLX 単独での抗菌力と、従来から汎用されている LVFX と CMX の併用した場合の抗菌力を臨床現場における点眼使用により近い指標である postantibiotic effect (PAE) ならびに postantibiotic bactericidal effect (PABE) を測定することにより比較し、検討したので報告する。

I 対象および方法

1. 菌株の収集と保存

菌株は2006年6月1日から2007年5月31日までの間に鳥取大学医学部附属病院（以下、当院）眼科を受診した前眼部・外眼部感染症患者の結膜囊・角膜・涙嚢など感染局所より分離された72菌株を対象とした。菌の分離、同定、保存は当院検査部で行い-80℃にて保存した。

2. 薬剤感受性測定

当院検査部にて保存されていた上記72菌株にて、ニュー

キノロン系抗菌薬 (TFLX, LVFX, GFLX, MFLX) と CMX に対する MIC を測定した。

TFLX は富山化学工業株式会社にて、LVFX, GFLX, MFLX, CMX は神戸天然物化学株式会社にて合成されたものを使用した。

薬剤感受性測定は CLSI M11-A6, CLSI M7-A7 および CLSI M100-S17 に準じた微量液体希釈法で実施した。

3. PAE 測定

1. で使用した臨床分離菌のうち *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* 各1菌株について TFLX 単独と LVFX+CMX 併用の PAE を測定した。

測定方法は、羊血液寒天培地 M58 (栄研化学) またはチョコレート寒天培地 (BBL) にて *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* 各菌株を培養後、滅菌生理食塩液を用いて懸濁し、McFarland 0.5 (約 10^8 CFU/ml) に調製して被検菌液とした。TFLX, LVFX+CMX を 5, 8, $200\times$ MIC 濃度となるよう滅菌生理食塩液にて調製した後、被検菌液を混和し、5MIC は 60 分、8MIC は 30 分および 200 MIC は 2 分間静置した。静置後、 10μ l を採取し、測定培地 10 ml に接種し混和した後、 $12,000\times g$ で 10 分間遠心分離し菌体を沈殿させ、上清を除去して測定培地 10 ml を添加し再懸濁した。測定培地は薬剤感受性測定時と同様、*S. aureus*, *S. epidermidis* および *P. aeruginosa* は Mueller Hinton broth, *S. pneumoniae* は 5% ウマ溶血液添加 Mueller Hinton broth, *H. influenzae* は HTM プロスを用いた。再懸濁後ただちに 50μ l を採取し、滅菌生理食塩液を用いて 10 倍希釈系列を作製し ($n=2$, 同一の再懸濁液より希釈)、 50μ l ずつ羊血液寒天培地 M58 またはチョコレート寒天培地に塗抹した。再懸濁液は引き続き 35℃ で静置培養し、1 時間ごとに 12 時間後まで上記同様に行った。対象として薬剤不含有の滅菌生理食塩液を用いて同様に操作を行った。35℃, 16~24 時間好気培養後、発育したコロニー数を計測し、2 枚の平板に発育したコロニー数を平均して 1 ml 当たりの生菌数 (CFU/ml) を求めた。PAE は薬物処理後の菌が $1\log_{10}$ 増殖するのに要した時間から、薬物無処理対照の菌が $1\log_{10}$ 増殖するのに要した時間を差し引いた値とした。

4. PABE 測定

3. で使用した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* 各1菌株に対する TFLX 単独と LVFX+CMX 併用、オゼックス® 点眼液 (0.3%), クラビット® 点眼液 (0.5%), ベストロン® 点眼液 (0.5%), クラビット® 点眼液 (0.5%) + ベストロン® 点眼液 (0.5%) 併用の PABE を測定した。測定方法は、羊血液寒天培地 M58 ま

たはチョコレート寒天培地にて18時間培養後、滅菌生理食塩液にてMcFarland 0.5 (約 10^8 CFU/ml) に調製し接種菌液とした。

調製後の菌液を滅菌小試験管に $10\mu\text{l}$ 分注し、TFLX, LVFX+CMXを各 $200\times\text{MIC}$, $100\times\text{MIC}$, $10\times\text{MIC}$ に調製したもの、あるいは各種点眼液を原液のまま $50\mu\text{l}$ 加え軽く攪拌した。4分間室温にて静置後、滅菌生理食塩液を 10ml 加え(約200倍希釈)よく攪拌した。さらに、滅菌生理食塩液を用いて10倍希釈系列を作製し($n=2$, 同一の被験液より希釈), $50\mu\text{l}$ ずつ寒天平板培地に塗抹した。塗布後培地は、 35°C で24時間好気培養後、発育したコロニーを計測し求めた2枚の平板の平均コロニー数より 1ml 当たりの生菌数(CFU/ml)を求めた。対象(薬剤無添加)と比較し殺菌率(実測値%)を求めPABE(%)とした。

II 結 果

当院で前眼部・外眼部感染症患者より分離された72株の菌種を図1に示した。ブドウ球菌が半数を占めており、なかでもMRSAが17株と最も多かった。またその他の細菌のなかではCorynebacterium属がやはり17株と最も多く検出された。

当院で分離された72株に対するMIC分布を図2に示した。MIC₈₀($\mu\text{g/ml}$)でみるとLVFX>16, TFLX 4, GFLX 8, MFLX>16, CMX>16との結果であった。

S. aureus, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*各1菌株に対するTFLX単独とLVFX+CMX併用のPAEの値を図3に示した。*S. aureus*に対しては5MIC 60分曝露, 8MIC 30分曝露ではTFLXのPAEのほうが短い, 200MIC, 2分間曝露のPAEは, TFLXが1.82時間, LVFX+CMXは1.76時間とTFLXがやや良好であった(図3A)。*S. epidermidis*に対しては5MIC 60分

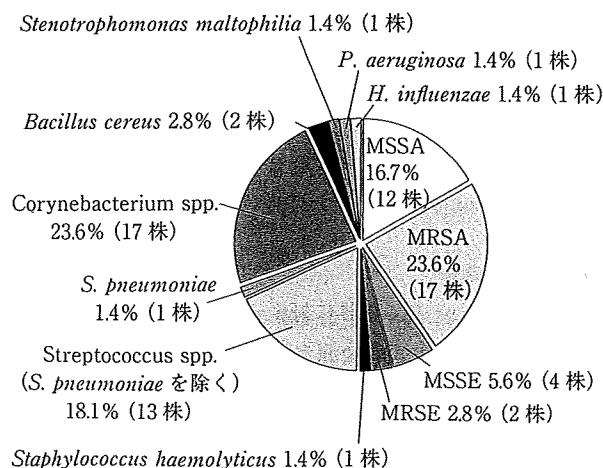
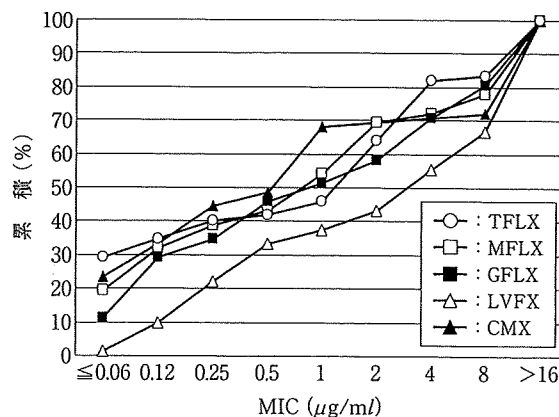


図1 分離菌(72株)の菌種と菌株数

曝露ではTFLXのほうがやや短いPAEを示したが, 8MIC 30分曝露, 200MIC 2分曝露では, TFLXが2倍またはそれ以上のPAEを示した(図3B)。*S. pneumoniae*に対してはいずれの条件においてもTFLXのほうがLVFX+CMXよりも短いPAEを示した(図3C)。*P. aeruginosa*に対してはTFLXがいずれの条件でもLVFX+CMXよりも著明に良好なPAEを示した(図3D)。*H. influenzae*については5MIC, 8MICのLVFX+CMXのPAEが負の値を示しており, CMX, LVFX, TFLX+CMXのPAE測定も追加して行った。CMXの*H. influenzae*に対するPAEは5MIC, 8MIC, 200MICすべての濃度で負の値を示しており, 200MICにおいてTFLXのPAEが0.24時間なのに対しTFLX+CMXが0.08時間とPAEが短縮していた。なお, LVFXと併用した場合においてもLVFXのPAEが0.69時間なのに対しLVFX+CMXが0.60時間とPAEが短縮していた(図3E)。

S. aureus, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*各1菌株に対するTFLX単独とLVFX+CMX併用のPABEの値を図4に示した。*S. aureus*に対するPABEは設定した3つの条件すべてにおいてTFLXがLVFX+CMXよりも良好な発育阻止率を示した(図4A)。*S. epidermidis*に対してはPABEはTFLX, LVFX+CMXともに不良であった。*S. pneumoniae*に対しては10MIC, 100MICでは両者とも不良であったが, 200MICではTFLXが37.5%, LVFX+CMXは16.7%とTFLXが2倍以上良好なPABEを呈した(図4C)。*P. aeruginosa*に対しては条件に



TFLX : tosufoxacina
MLFX : moxifloxacina
GFLX : gatifloxacina
LVFX : levofloxacina
CMX : cefmenoxime

抗菌薬	MIC ₈₀ ($\mu\text{g/ml}$)
TFLX	4
MFLX	>16
GFLX	8
LVFX	>16
CMX	>16

図2 分離菌(72株)の薬剤感受性分布

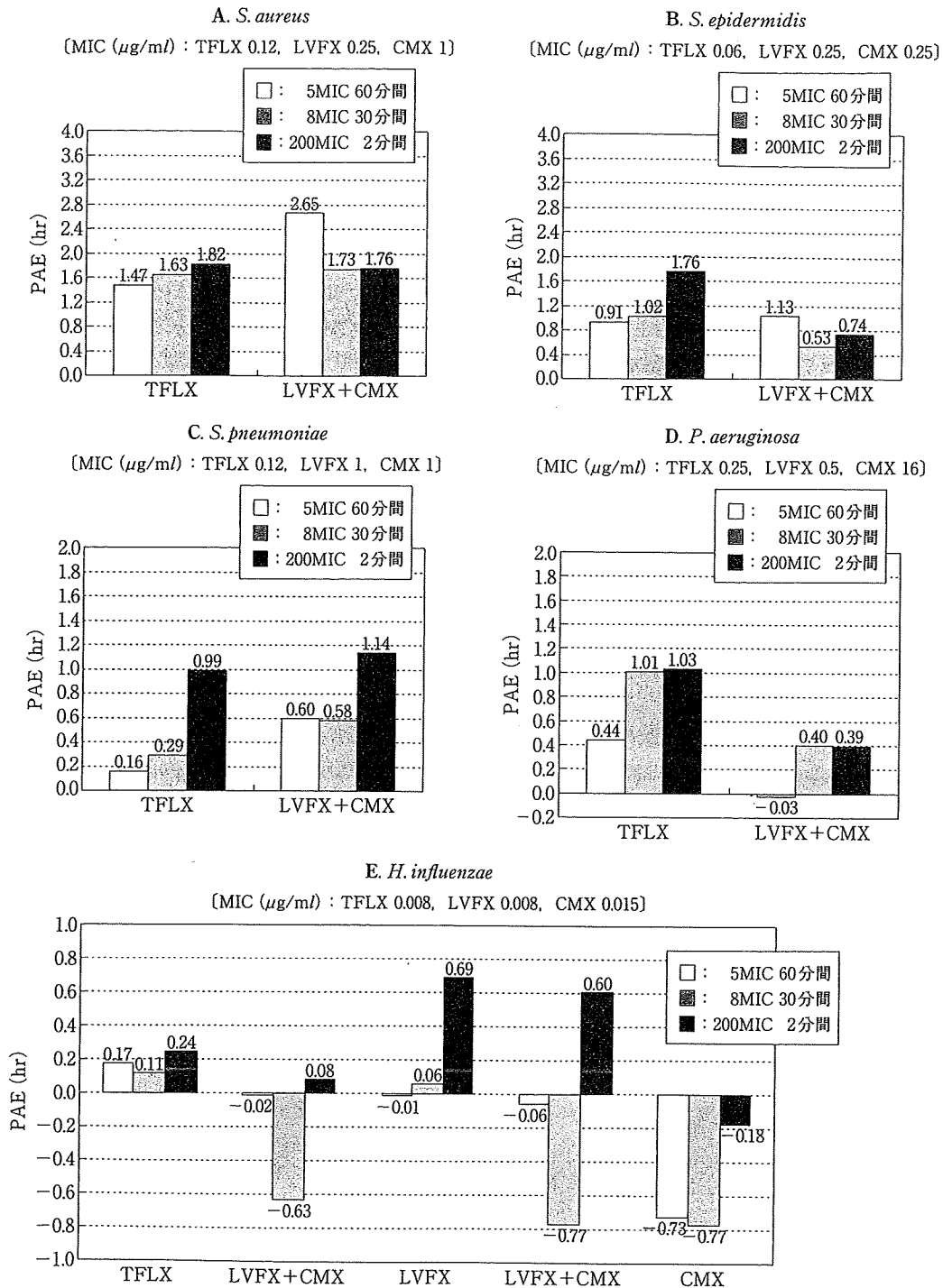


図3 各臨床分離株に対するPAE

よってばらつくものの200MICではTFLXが65.0%, LVFX+CMXは66.7%でありほぼ同等であった(図4D)。*H. influenzae*に対しては10MIC, 100MICではTFLXのほうが良好であり, 200MICではTFLXが28.6%, LVFX+CMXも28.6%と同等の値であった(図4E)。

S. aureus, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*各1菌株に対するオゼックス®点眼液, クラビット®点眼液, ベストロン®点眼液, クラビット®点眼液+ベストロン®点眼液併用のPABEを図5に示した。*S. aureus*に対するPABEはオゼックス®点眼液が45.0%, クラビット®点眼液+ベストロン®点眼液併用が26.7%であり(図5A), *S. epidermidis*に対してはオゼックス®点眼液が

98)

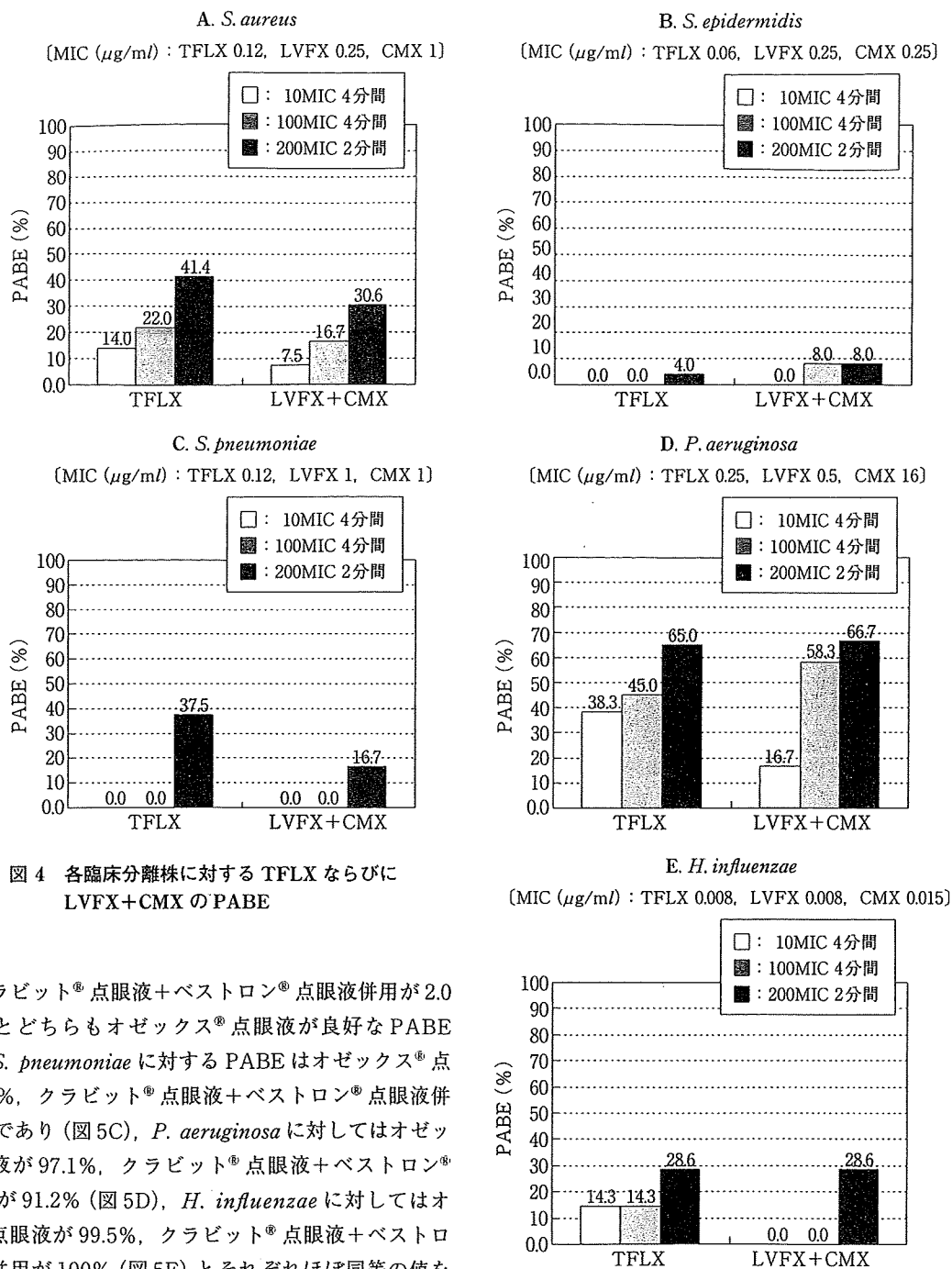


図4 各臨床分離株に対する TFLX ならびに LVFX+CMX の PABE

16.0%, クラビット®点眼液+ベストロン®点眼液併用が2.0% (図5B) とどちらもオゼックス®点眼液が良好なPABEを示した. *S. pneumoniae* に対するPABEはオゼックス®点眼液が60.3%, クラビット®点眼液+ベストロン®点眼液併用が64.3%であり (図5C), *P. aeruginosa* に対してはオゼックス®点眼液が97.1%, クラビット®点眼液+ベストロン®点眼液併用が91.2% (図5D), *H. influenzae* に対してはオゼックス®点眼液が99.5%, クラビット®点眼液+ベストロン®点眼液併用が100% (図5E) とそれぞれほぼ同等の値を示した.

III 考 按

ニューキノロン系抗菌点眼薬は優れた抗菌力ならびに広い抗菌スペクトルを有し, 眼感染症治療の中核を担っていることは言うまでもないが, 現在国内で使用されているニューキノロン系抗菌点眼薬は多種にわたり, それぞれの抗菌力を比較検討することは非常に有用であると考えられる. そこでまず, 眼科由来の臨床分離株に対する各ニューキノロン系抗菌

点眼薬 MIC を測定したところ TFLX は薬剤感受性分布において MFLX, GFLX 同様 LVFX に比較して良好な分布を示した. ニューキノロン系抗菌薬は Staphylococcus 属, Streptococcus 属などのグラム陽性菌に対し効果が不十分という報告^{3,5)}があるが, TFLX は構造式の一部をジフルオロフェニル基に変更することによりグラム陽性球菌に対する抗菌力を強めた薬剤であり, このことによりグラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌に対しても強力な抗菌力を有してお

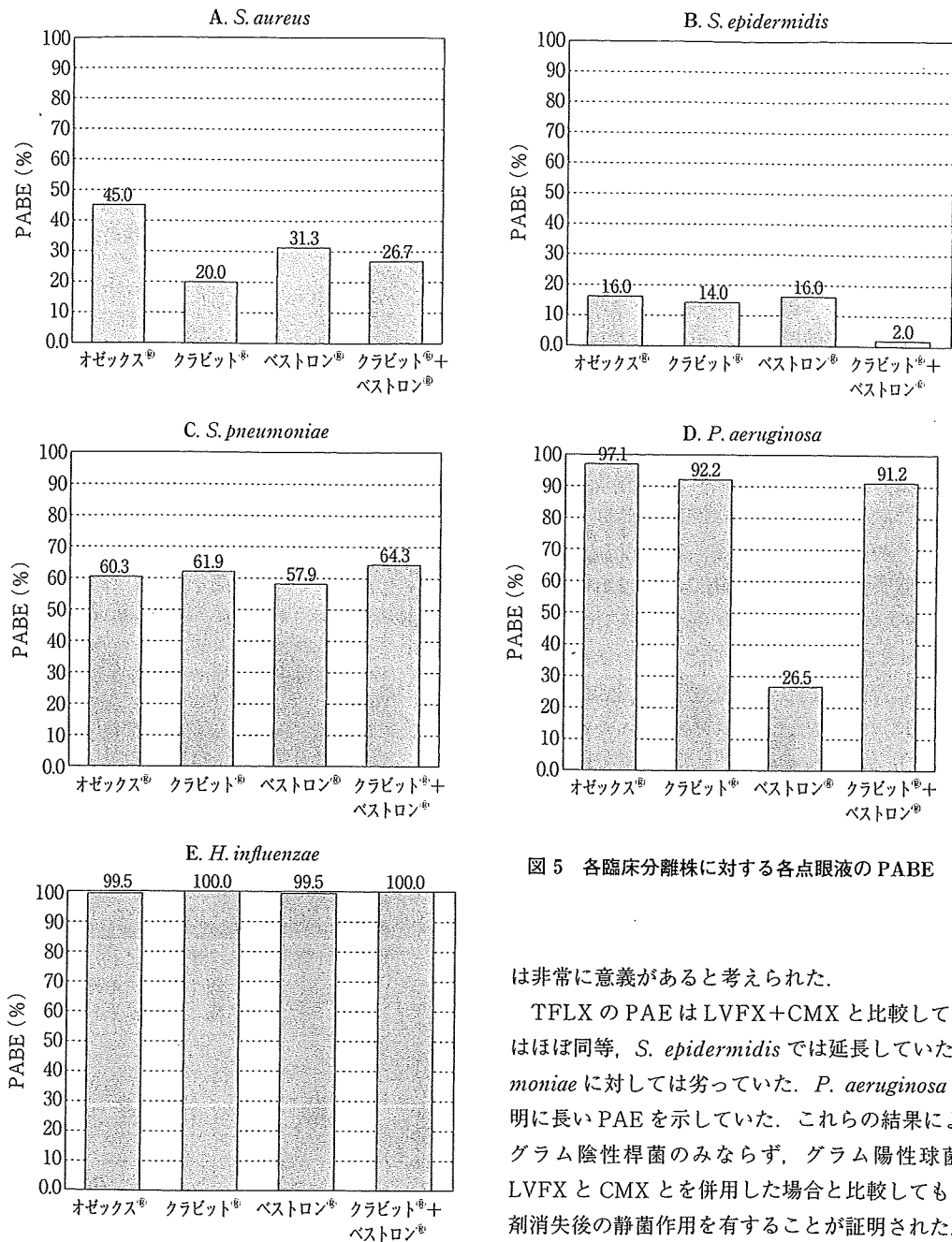


図5 各臨床分離株に対する各点眼液のPABE

は非常に意義があると考えられた。

TFLXのPAEはLVFX+CMXと比較して*S. aureus*ではほぼ同等、*S. epidermidis*では延長していたが、*S. pneumoniae*に対しては劣っていた。*P. aeruginosa*に対しては著明に長いPAEを示していた。これらの結果によりTFLXはグラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性球菌に対してもLVFXとCMXとを併用した場合と比較しても同等以上の薬剤消失後の静菌作用を有することが証明された。*S. pneumoniae*についてはCMXの良好な殺菌力を反映してLVFX+CMXのPAEが非常に良い結果を示していると考えられ、その意味で経験的に行われているレボフロキサシンとセフメノキシムの併用がこの菌に関しては決して誤っていないことを示していると思われる。CMXの*H. influenzae*に対するPAEは驚くべきことに負の値を示しており、TFLX、LVFXと併用した場合においてもPAEを短縮した。これまでもCMXの*P. aeruginosa*、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)に対するPAEが負の値を示す論文^{6,7)}が認められ、その理由としてCMXは細胞壁合成に干渉し細胞分裂を阻害することで静菌作用を有するため、菌との短時間接触では作用

り、今回の結果でも良好な値を示している。

つぎに筆者らは、PAEを測定することによりそれぞれの抗菌薬を比較検討した。PAEは薬剤消失後の静菌作用持続時間の指標であり、点眼薬が高濃度で菌に作用し結膜囊内において短時間で希釈されることを考えると、眼感染症領域における点眼薬の効果判定に有用であり、これまで多くの論文にて報告されてきた^{6,7)}が、2剤併用下でのPAEを測定した報告は筆者らが検索した限りでは認められず、新しいニューキノロン系抗菌薬であるTFLX単剤とこれまで臨床で処方されてきたLVFX+CMX併用のPAEを比較検討すること

点に結合できず低いPAE値を呈することが推測されている。しかし、負の値となることについては何か他の作用機序が働いている可能性があり、今後の検討、実験の蓄積を要すると考えられた。また、他剤との併用においてもPAEを短縮したことから多剤併用投与が場合によっては感染治癒の弊害となる可能性を有すると推測された。たとえば*H. influenzae*がよく分離される小児の結膜炎にLVFX+CMXの併用を選択するようなことはしてはならないであろう。

つぎに筆者らは、近年抗菌薬の新しい指標として考案されたPABEを測定することにより比較、検討を行った。PABEは、薬剤の短時間の殺菌力と薬剤消失後の持続効果の両方を加味した指標として用いられており、点眼薬の臨床効果に最も近い手法として砂田らによって報告されたものである⁶⁾。

TFLXのPABEはLVFX+CMXと比較して、今回の5種類の菌に対して濃度を問わずほぼ同等またはそれ以上の値であり、実際に市販されているオゼックス[®]点眼液においてもクラビット[®]点眼液+ベストロン[®]点眼液と比較して同様の結果が得られた。特に*S. aureus*, *S. epidermidis*についてはオゼックス[®]点眼液単独のほうが明らかに良好な発育阻止率を示した。また今回の結果より200MIC, 100MIC, 10MICの各種薬剤と比べ、実際に使用されている抗菌点眼薬のほうが明らかに良好なPABE値を呈した。なお、CMXの*H. influenzae*に対するPAEは負の値であったが、ベストロン[®]点眼液の*H. influenzae*に対するPABEは99.5%、クラビット[®]点眼液+ベストロン[®]点眼液も100%と良好であり、抗菌力を考える際に、指標によってまったく異なる結果が得られることに注意する必要があると思われた。

一方、*Staphylococcus*属に対してはオゼックス[®]点眼液、クラビット[®]点眼液、ベストロン[®]点眼液いずれもPABE値が比較的低い傾向が認められた。これは砂田らの報告の結果と一致しており⁶⁾、これまで臨床的に処方されてきたクラ

ビット[®]点眼液とベストロン[®]点眼液の併用においても良好な値は得られておらず、ブドウ球菌感染においてはアミノグリコシド系など別系統の点眼液の使用が見直されるべきかと思われた。

今回の結果より*in vitro*においてTFLXは、PAE、PABEのどちらの指標においてもLVFX+CMXと比較し同等以上の値が認められ、TFLX単剤点眼が従来のLVFXとCMXの点眼併用に比肩する治療となりうる可能性が示された。しかし、今回は種々の方法を試みたため各種1菌株での測定であり、株数を増やしてさらなる検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 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・治療の現況—。日眼会誌 110：961-972, 2006
- 2) 東堤 稔：眼感染症起炎菌—最近の動向—。あたらしい眼科 17：181-190, 2000
- 3) 宮永嘉隆：5. 眼科領域/局所療法。キノロン系薬剤の使い方 (嶋田甚五郎 編著), p140-155, 医薬ジャーナル社, 1989
- 4) 神山朋子, 杉浦陽子, 久田晴美ほか：新規ニューキノロン系抗菌点眼薬トシル酸トスフロキサシン点眼液の薬効評価 (1) —細菌学的評価—。あたらしい眼科 23(別巻)：3-11, 2006
- 5) 内田幸夫：Lomefloxacin (NY-198) 点眼液の細菌性外眼部感染症に対する臨床効果の研究—多施設二重盲検法による臨床第三相試験—。眼紀 42：59-70, 1991
- 6) 砂田淳子, 上田安希子, 井上幸次ほか：感染性角膜炎全国サーベイランス分離菌における薬剤感受性と市販点眼薬の postantibiotic effect の比較。日眼会誌 110：973-983, 2006
- 7) 浅利誠志, 豊川真弘, 大橋裕一ほか：抗生物質点眼液の多剤耐性ブドウ球菌に対する postantibiotic effect (PAE)。眼科 33：1223-1229, 1991

* * *



総説

コンタクトレンズ関連角膜炎の診断と治療

井上 幸次

〔要 約〕

近年増加しているコンタクトレンズ (CL) 関連角膜炎については、CL 装用状況に関する詳細な問診や細隙灯顕微鏡検査の特徴 (緑膿菌での輪状膿瘍、アカントアメーバ角膜炎での放射状角膜炎や横長楕円の円板状浸潤など)、そして角膜炎の塗抹検鏡・培養の結果から適切な

抗微生物薬を選択して使用することが重要である。細菌性ではニューキノロン系点眼とセフトロキサム点眼の併用がよく使用されているが、アミノグリコシド系点眼の使用が見直されてよい。アカントアメーバ角膜炎では薬物治療の効果が低く、病巣掻爬が重要である。

はじめに

近年、コンタクトレンズ (CL) に関連して生じる角膜炎が増加しており、特に CL 装用者の若年化もあいまって、10-20 代での増加が顕著である¹⁾。本稿では、2007 年に公表された感染性角膜炎診療ガイドラインに記載されている基本的な事項も含めて²⁾、CL 関連角膜炎の診断と治療について概説したい。

I. 病歴 (問診)

CL 装用者が目の不調を訴えて来院した際に、特に充血・異物感・乾燥感に加えて、眼痛・眼脂・視力低下を認めるか問診することが重要である。後 3 者が揃って認められる場合は感染が強く疑われる。また、感染を起こす患者はレンズケアに問題があることが多いので、その使用について詳細に問診する必要がある。具体的には商品名、装用日数・時間 (誤用の有無)、CL の洗浄の有無、CL のこすり洗いの有無、CL レンズケースの定期交換の有無、消毒の種類と multipurpose solution (MPS) の商品

名、水道水使用の有無、CL 装用時の手洗いの有無、などについて問診する。その患者にレンズケアの重要性を認識させ、今後の予防に資する点からもこれらの問診は重要である。

また、CL の種類は起炎菌を推定するのにある程度役にたつ、定期交換や従来型の CL ではグラム陰性桿菌の感染が、使い捨ての CL ではグラム陽性球菌の感染が多く認められる¹⁾。

II. 臨床所見

1) 基本的所見

細隙灯顕微鏡検査を行う前に眼瞼浮腫・眼瞼発赤・眼脂・流涙などの肉眼所見にも注意を払う必要がある。CL 装用者がアデノウイルス結膜炎に罹患するケースもあるわけなので、そちらがより疑われれば先にアデノウイルス抗原検出免疫クロマトグラフィー法を行うべきであろう。

細隙灯顕微鏡検査ではまず角膜における感染病巣をしっかりと把握する。細菌性・真菌性角膜炎では感染した部位に浸潤・膿瘍・潰瘍を生じる。アカントアメーバについては、初期は点状・斑状・線状の

上皮混濁あるいは上皮下混濁のみで明確な病巣がわかりにくいのが特徴といえる。

感染の場合、角膜病巣に目を奪われがちだが、充血・前房内細胞・前房蓄膿・角膜後面沈着物・角膜浮腫・角膜穿孔などの副次的所見が、診断や重症度の判定・治療の有効性の判定の上で重要である。

2) 非感染性の浸潤との鑑別診断

CL 装用者には、感染性でない非感染性の浸潤が生じるので、その鑑別は重要である。原因としては、CL による機械的な刺激や酸素不足、MPS アレルギーが言われている。非感染性の浸潤はより小さく(通常直径 1 mm 以下)、境界がより明瞭で、周辺部に近く(最周辺部の小混濁の多発は MPS アレルギーを疑わせる)、前房細胞や角膜後面沈物は伴わず、上皮欠損も伴わないかあっても小さいのが特徴である^{3),4)}。ただ、そのような病巣であっても軽い感染を生じている可能性は否定できないので、通常は CL を中止するとともに、抗菌薬点眼を処方する。感染が否定できない状況でいきなりステロイド点眼を処方するのは危険である。

3) 起炎菌による臨床所見の特徴

グラム陽性球菌では円形の限局性膿瘍となる。典型例は黄色ブドウ球菌によるものである。肺炎球菌によるものではより重症となり、前房蓄膿を伴うこともある。また、潰瘍病変が生体防御能の弱い中央方向へ移動することがあり、匍行性角膜潰瘍と言われている。ただ、通常の角膜感染症では代表的な起炎菌であるが、CL 関連角膜感染症の起炎菌としては肺炎球菌は少ない。

グラム陰性桿菌の代表である緑膿菌による感染では、輪状膿瘍となるのが特徴である。また、その周囲の角膜がスリガラス状混濁を呈するのが特徴である(図 1)。

ただ、このような起炎菌による臨床的な特徴はあくまで典型例の場合であり、臨床の現場ではそうではない場合が非常に多いことを理解しておく必要がある。たとえば緑膿菌感染でも限局性膿瘍を示すことがある。また、CL は臨床所見を著しく修飾する。たとえば通常の外傷性ではあまり認められない多発性の病巣や両眼性の感染が CL に関連した感染では普通に認められる。

真菌は CL 関連角膜感染症の起炎菌として頻度は低いが、治療が細菌と異なってくるため、角膜真菌

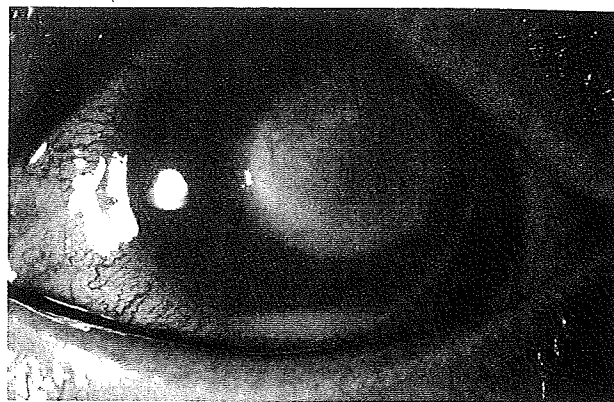


図 1 緑膿菌による CL 関連角膜感染症
輪状膿瘍と前房蓄膿を認める。

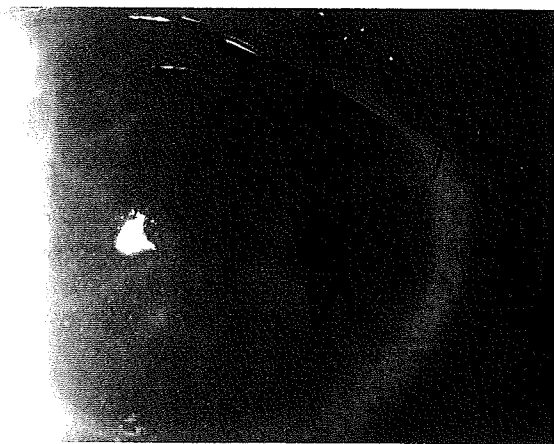


図 2 アカントアメーバ角膜炎に認められる
放射状角膜神経炎

周辺部角膜から中央部角膜に向かう放射状の屈曲する線状の浸潤を複数認める。

症の特徴とされている堅い盛り上がった病巣や hyphate ulcer (菌糸の伸張により辺縁がギザギザと不整になった潰瘍)、endothelial plaque (角膜内皮面に認められる円板状の大きな付着物) など糸状菌に特徴的とされている所見に注意して鑑別をする必要がある。また、酵母菌の病巣についてはむしろブドウ球菌に似ていることを知っておく必要がある。

アカントアメーバ角膜炎の臨床所見は上記の細菌性や真菌性とは大きく異なり、初期は上皮の不整と混濁や偽樹枝状角膜炎の状態を呈し、単なる上皮障害や角膜ヘルペスとの鑑別が難しい。このような初期例において鑑別上もっとも役立つのが放射状角膜神経炎(radial keratoneuritis)であり、角膜中央ばかりに気をとられずに、周辺部角膜をよく観察することが重要である(図 2)。また、アカントアメー

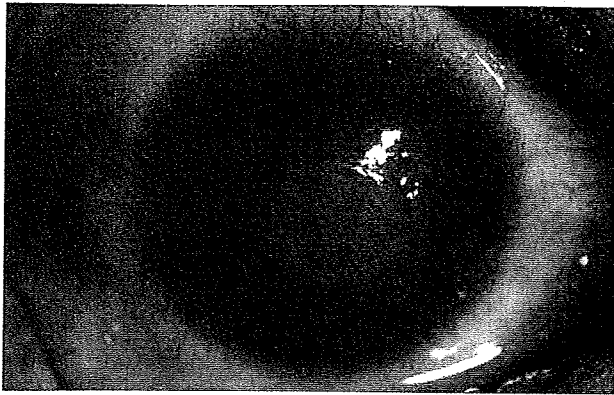


図3 アカントアメーバ角膜炎による円板状浸潤
粗糙で境界不整な横長楕円の円板状浸潤を認める。
この例では中央の上皮が欠損しており、円板状潰瘍といえる。

バ角膜炎では初期の段階から強い毛様充血と輪部浮腫を認めることも特徴である。アカントアメーバ角膜炎は進行すると円板状・輪状の浸潤・潰瘍を呈するが、角膜ヘルペスの時の円板状角膜炎では境界が比較的明瞭で性状が均一な正円となるのに比較して、アカントアメーバ角膜炎では境界不整で性状が粗糙な横長楕円を呈する(図3)。

III. 塗抹検鏡

上述したように、CLは感染の病態を修飾するので、臨床所見で起炎菌が推測できる例はむしろ少数であり、実際には病巣を擦過して起炎菌を同定することがきわめて重要である。

塗抹検鏡については、感染性角膜炎診療ガイドラインにその方法や注意事項が詳しく述べられている²⁾が、ただ、ガイドラインに記載された方法が唯一の方法ではないので、その施設に応じたやり方を工夫していけばよいと思われる。たとえば、ガイドラインでは擦過に、Kimura spatulaを推奨しているが、自分が使いやすい器具であればスパテルでも、27ゲージ針でもよい。また、採取したサンプルの塗抹にあたって、サンプル量が比較的多ければ転がすように塗抹し、少なければスタンプを押すようにすると書かれているが、角膜炎の場合、多くはサンプル量が十分でなく、スタンプ法をせざるをえない。

アカントアメーバ・真菌については、パーカーインク KOH法が基本とされているが、現在パーカーインクは入手困難なため、ファンギフローラ Y[®] 染

色が役立つ。この方が検鏡に不慣れな検者でもアカントアメーバ・真菌と判定しやすい。

IV. 培養検査

細菌や真菌の培養は通常の検査施設で行なわれているが、アカントアメーバについてはごく一部の検査施設でしか施行されておらず、アカントアメーバの培養として他の培養と別に特別に依頼する必要がある。

培養検査を提出するにあたっての注意事項を列記する。

- ① 培養は穿孔しているなどの特殊な事情がある場合を除いて必ず角膜病巣擦過物を検体とする。
- ② 依頼時に疑う菌名・菌群を明記し、目標菌群に優先順位を付記する。これによって、材料をどの培地に優先的に塗布するか、あるいは選択培地を追加するかどうかについて検査施設で考慮できるため、培養の検出率が向上する。
- ③ 検体採取にあたって綿棒を使用する場合は、細い脱脂綿棒(ダクロン)を使用する。これは、脂肪酸を含むものは菌の増殖を阻害するからである。
- ④ 輸送培地をすぐその日のうちに検査施設に輸送できない場合は4-8℃にて保存する。温度があがると輸送培地の中で菌が増殖することによって、採取した状態とは異なる菌量となり、起炎菌が増殖の遅い菌の場合、起炎菌でない雑菌が増えて、それを拾うことになってしまうからである。
- ⑤ 角膜炎のように検体量が少ない疾患では、輸送培地への綿棒の抜き差しで検体のロスがあるので、時間をおかずに検査室で培養してもらえば、乾燥防止に0.5 ml程度生食を入れただけの滅菌チューブにサンプルを採取した綿棒を入れた状態で検査室へ送る方が輸送培地よりもむしろ検出率が上がる。

起炎菌については、外眼部には多くの常在菌が存在するため、塗抹検鏡の結果と分離菌名の比較、分離菌名と炎症像の特徴の確認、分離菌名と薬剤治療効果(感受性スペクトル)などを考慮し、総合的に決定する必要がある。

薬剤感受性については、一般に minimum inhibitory concentration (MIC) によって判定され

るが、R (resistant;耐性) と判定された場合でも、点眼薬の場合は濃度が非常に高いため効果が得られる場合もあることを知っておく必要がある。

V. 治療

1) 細菌性角膜炎

治療方針としては、「起炎菌を同定できるまで、あるいは同定できないときには、患者背景、発症誘因および角膜所見に基づいて起炎菌を推測し、治療計画を立てる。起炎菌を推測できない場合には、角膜炎の主な原因菌を網羅できるようにニューキノロン系とβ-ラクタム系を併用する」と感染性角膜炎診療ガイドラインに記載されている²⁾。これが確かに基本であるが、この原則にはニューキノロン系としてレボフロキサシン点眼、そしてその前身としてオフロキサシン点眼が主として使用されていたことが寄与している。つまり、これらの点眼についてはレンサ球菌に対する効果についての懸念があり、セフメノキシム点眼を併用する治療が行われてきたという歴史的背景があるのである。しかし、現在はトスフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシンなどレンサ球菌を含めたグラム陽性球菌により強い新しいニューキノロン系点眼が使用できるようになってきており、必ずしもβ-ラクタム系併用を必要としないと考えられる。あるいは新しい組み合わせの治療があってもよいといえる。たとえばセフメノキシムよりも後述するアミノグリコシド系点眼の方がよい場合もあるだろう。

細菌性角膜炎に抗菌点眼薬を使用する場合、1時間1回点眼が原則である。夜間は点眼がしにくいいため眼前に抗菌眼軟膏を塗布する。また、前房蓄膿を伴うような重症例では、抗菌薬の点滴静注を併用する(グラム陽性菌ならセフェム系、グラム陰性桿菌ならカルバペネム系)。内服の併用はあまり意味がない。

感染性角膜炎における耐性菌で最大の問題はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)であり、上述のニューキノロン系とβ-ラクタム系の両方が効かない。その場合、バンコマイシンがやはり有効であり、点眼や眼軟膏⁵⁾として用いることができる。ただ、保険適用のない使用方法であることに留意が必要である。

ガイドラインでは「アミノグリコシド系はレンサ球菌には無効である」となっており²⁾、確かにMICでみるとその通りであるが、点眼薬をそのまま菌液と4分間混ぜて短時間の殺菌力とその後の静菌作用の持続をみる postantibiotic bactericidal effect (PABE) という指標でみると、レンサ球菌にも効果があるとの報告がある⁶⁾。現在の前眼部・外眼部感染症の治療があまりにニューキノロン系に偏りすぎていることから、アミノグリコシド系点眼の強い殺菌力と静菌作用の持続力は見直されてよいと思われる。

細菌性角膜炎におけるステロイド点眼の使用は、確実に抗菌薬が効いている場合は、治療途中から使用することによって、治療を早め、瘢痕をより軽くするのに役立つ。もし使用するならベタメタゾン点眼のような強いものを使用した方がよい。それがためられる症例では逆にステロイド点眼は使用すべきではないであろう。また、感染性角膜炎で最初からステロイド点眼を使用するのは論外である。

それ以外に瞳孔管理のためのミドリンP[®]点眼、アトロピン点眼を使用する。非ステロイド系抗炎症薬点眼やヒアルロン酸点眼の使用は感染性角膜炎においては意味がない。

2) 真菌性角膜炎

真菌性角膜炎に対する眼局所用の医療用医薬品としては、ポリエン系のピマリシン点眼液・眼軟膏しかないが、自家調整の形ながら、アゾール系、キャンディン系の薬剤を用いることができる。特にアゾール系で新しく使用できるようになったポリコナゾールが、フザリウムに対する有効性や1%という高濃度で点眼可能でしかも上皮障害も少ないことから有用である⁷⁾。

3) アカントアメーバ角膜炎

石橋らが提唱している3者併用療法⁸⁾、すなわち病巣搔爬と抗アメーバ作用のある薬剤の局所投与と抗真菌薬の全身投与の3つを組み合わせる方法が広く行われている。抗アメーバ作用のある薬剤としては抗真菌薬のフルコナゾール、ミコナゾール、ポリコナゾール、ピマリシンが使用されているが、シストには効果がなく、ビグアナイド系消毒薬のクロルヘキシジンや polyhexamethylene biguanide (PHMB) の点眼併用が必要である。

病巣搔爬を行うポイントを列挙する。

- ① 異常と思われる部分も含めてその周囲の一見正常なところを含めて搔爬する。
- ② 中央により多くアメーバがいるので、それを周辺に押し広げるように搔爬するのではなく、周辺から中央へ向かってかき寄せるように搔爬する。
- ③ 上皮にまだ限局している段階では上皮の搔爬でよいが、実質に進展している場合は実質も搔爬する。

現状ではアcantアミーバに対する薬物治療には限界があり、病巣搔爬を治療の中心におかざるをえない。

おわりに

CL 関連角膜感染症は健康な若い人に突然生じ、その人の社会的な activity に大きく影響する。それだけに我々眼科医の適切な対応が強く望まれる疾患である。今後 CL 装用者のますますの低年齢化に伴い、更に増加していくことも危惧され、予防も含めて我々眼科医の果たすべき責務は大きい。

[文 献]

- 1) 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一分離菌・患者背景・治療の現況一. 日眼会誌 110:961-972, 2006.
- 2) 日本眼感染症学会 感染性角膜炎診療ガイドライン作成委員会：感染性角膜炎診療ガイドライン. 日眼会誌 111:769-809, 2007.
- 3) Stein RM, Clinch TE, Cohen EJ, et al: Infected vs sterile corneal infiltrates in contact lens wearers. Am J Ophthalmol 105:632-636, 1988.
- 4) Robboy MW, Comstock TL, Kalsow CM: Contact lens-associated corneal infiltrates. Eye & Contact lens 29:146-154, 2003.
- 5) 外園千恵：バンコマイシンの自家調整眼軟膏の調整法と使用法について教えてください. あたらしい眼科 17 (臨増):46-48, 2000.
- 6) 砂田淳子, 上田安希子, 井上幸次, 他：感染性角膜炎全国サーベイランス分離菌における薬剤感受性と市販点眼薬の postantibiotic effect の比較. 日眼会誌 110:973-983, 2006.
- 7) 小松直樹, 堅野比呂子, 宮崎大, 他：ポリコナゾール点眼が奏効した *Fusarium solani* による非定型的な角膜真菌症の 1 例. あたらしい眼科 24:499-501, 2007.
- 8) Ishibashi Y, Matsumoto Y, Kabata T, et al: Oral itraconazole and topical miconazole with debridement for Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol 109:121-126, 1990.

●学術

コンタクトレンズ関連角膜炎感染症の実態と疫学

福田 昌彦

〔要 約〕

コンタクトレンズ関連角膜炎感染症全国調査の途中経過を報告する。初診時矯正視力は0.1未満が約半数、細菌検査では緑膿菌を中心としたグラム陰性桿菌とアカントアメーバが多く、検出部位は角膜病巣部とCLケースが多かった。レンズタイプでは2週間頻回交換SCLが多く、処方は、一般眼科とCL量販店隣接眼科が多かった。CLの洗浄を毎日しないのは約半数、CLの消毒を毎日しないのは約4割、こすり洗いを毎日しないのは約7割、レンズケース交換をほとんどあるいは全くしないのは約3割、定期検査をほとんどあるいは全く受けないのは約3割であった。CLの装用期間については2週間頻回交換SCL、1日SCLでは約半数が決められた期間より長期に装用していた。CL装用は危険を伴うものであり、使用期間、消毒、保管方法の遵守をさらに啓発することが必要であると考えられた。

は約7割、レンズケース交換をほとんどあるいは全くしないのは約3割、定期検査をほとんどあるいは全く受けないのは約3割であった。CLの装用期間については2週間頻回交換SCL、1日SCLでは約半数が決められた期間より長期に装用していた。CL装用は危険を伴うものであり、使用期間、消毒、保管方法の遵守をさらに啓発することが必要であると考えられた。

はじめに

コンタクトレンズ(CL)装用における角膜障害は軽症の点状表層角膜炎、3-9 staining, smile mark pattern, epithelial splitting など様々なものがある。特に感染症は最も重篤で高度の視力低下の原因となる。先に行われた角膜炎感染症全国サーベイランスでも特に若年層のCL装用が大きくクローズアップされた¹⁾。CL装用による角膜炎感染症は、眼科医としても、CLユーザーとしても、絶対に避けたい合併症である。CL装用に伴う角膜炎感染症はCL装用に伴う角膜上皮障害や涙液異常などによるホストの易感染状態に、CL自体の微生物汚染が加わって発症すると考えられている²⁾。原因菌は、従来、緑膿菌に代表されるグラム陰性桿菌が最も多かったが、近年マルチパーパスソリューション(MPS)の普及とともにアカントアメーバ角膜炎が急増してい

る^{3,4)}。このような感染症急増の原因は、CLの不適切な取り扱いや定期検査の不備にあることは明白である⁵⁾。また、従来の煮沸消毒にかわり台頭してきたMPSの消毒力が関係していることも推測される。このような状況から、日本コンタクトレンズ学会と日本眼感染症学会は共同でCL関連角膜炎感染症全国調査を平成19年4月から行っている。今回その調査結果の途中経過を中心に述べる。

I. CL関連角膜炎感染症全国調査

平成19年2月14日付けで、すべての日本眼科学会専門医制度認定施設に対し調査協力の可否について問い合わせを行い、全国224施設から参加承諾を得た。各施設の担当医あてに症例入力画面(担当医に依頼する調査内容と患者用アンケート)を送付した。期間は平成19年4月から平成20年3月までの1年間であったが、その後1年間延長された。対象

福田 昌彦：近畿大学医学部眼科学教室、コンタクトレンズ関連角膜炎感染症全国調査委員会
コンタクトレンズ関連角膜炎感染症全国調査委員会：

石橋康久・稲葉昌丸・井上幸次・植田喜一・宇野敏彦・江口 洋・大橋裕一・下村嘉一・外園千恵・
田川義継・近間泰一郎・福田昌彦

はCL装用が原因と考えられる角膜感染症で入院治療を要した症例、回答方法は年4回のホームページ書き込みだった。

II. 調査内容

担当医への調査内容は、年齢、性別、左右、自覚症状、初診時視力、臨床所見、治療薬(点眼、眼軟膏、結膜下注射、内服、点滴)、塗抹検鏡、分離培養、検出菌、外科的治療の有無、3ヶ月後の転帰、3ヶ月後の視力である。患者へのアンケートはCLの商品名、種類、装用方法、処方された施設、購入先、週あたりの装用日数、装用時間、週あたりの洗浄回数、こすり洗いの有無、レンズケースの交換頻度、定期検査の頻度、取り扱い説明書の有無、週あたりの消毒の頻度、消毒の種類、装用方法遵守の程度、1日ディスポーザブルソフトコンタクトレンズ(SCL)の使用期間、2週間頻回交換SCLの使用期間、定期交換(1, 3ヶ月)SCLの使用期間等である。

III. 対象症例

現在まだ調査中ではあるが、途中経過の結果を示す。今回の検討期間は平成19年4月～平成20年8月中旬、症例数は233例、年齢は9～90歳(平均28歳)、性別は女性104例、男性129例だった。

IV. 左右、自覚症状

右眼が103例、左眼が104例、両眼が26例、自覚症状は眼痛が206例(88%)、充血が198例(85%)、視力低下が156例(67%)、流涙が97例(42%)、異物感が90例(39%)、眼脂が66例(28%)、その他が8例(3%)だった。

左右差はなく、両眼例は約1割、自覚症状としては眼痛、充血、視力低下を多く認めた。

V. 初診時視力、前眼部所見

初診時矯正視力(両眼症例は悪いほうの視力)は、光覚弁～手動弁が43例(18%)、指数弁～0.03が51例(22%)、0.04～0.06が9例(4%)、0.07～0.09が6例(3%)、0.1～0.3が35例(15%)、0.4～0.6が27例(12%)、0.7以上が40例(17%)、記載なしが22例(9%)だった。前眼部所見(複数回答可)としては毛様充血が213例(91%)、角膜浸潤が

176例(76%)、前房内細胞が162例(70%)、角膜浮腫が146例(63%)、角膜潰瘍が136例(58%)、デスメ膜皺壁が81例(35%)、角膜膿瘍が57例(24%)、前房蓄膿が62例(27%)、角膜後面沈着物が59例(25%)、放射状角膜神経炎が54例(23%)、円板状浸潤が40例(17%)、輪状浸潤が37例(16%)だった。

初診時視力は約5割が0.1未満であり重症例が多かった。前眼部所見では毛様充血、角膜浸潤、前房内細胞、角膜浮腫、角膜潰瘍を多く認めた。

VI. 治療薬

点眼、眼軟膏の使用例数(複数回答可)では、オフロキサシン眼軟膏が134例(58%)、レボフロキサシン点眼が116例(50%)、セフメノキシム点眼が103例(44%)、アミノグリコシド系点眼が88例(38%)、ガチフロキサシン点眼が70例(30%)、アゾール系(自家調整)が62例(27%)、消毒薬点眼(自家調整)が62例(27%)、ピマリシン点眼、眼軟膏が40例(17%)、モキシフロキサシン点眼が20例(9%)、ミカファンギン点眼(自家調整)が19例(8%)、その他の抗菌薬(抗生物質)が43例(18%)だった。全身投与、結膜下注射ではセフェム系静注が72例(31%)、アゾール系静注、内服が42例(18%)、カルバペネム系静注が36例(15%)、その他の抗菌薬(抗生物質)内服が26例(11%)、その他の抗菌薬(抗生物質)静注が24例(10%)、その他の抗真菌薬の静注、内服が21例(9%)、アミノグリコシド系結膜下注射が20例(9%)、その他の抗菌薬(抗生物質)結膜下注射が7例(3%)だった。

オフロキサシン眼軟膏、レボフロキサシン点眼、セフメノキシム点眼が多く使用されていた。

VII. 細菌検査

塗抹検鏡が行われたのは181例(78%)であった。結果は表1に示す。微生物が検出された部位は角膜病巣、結膜嚢、眼脂、CL、CLケース、その他に分類した。また、検出された微生物種はグラム陽性球菌、グラム陽性桿菌、グラム陰性球菌、グラム陰性桿菌、糸状真菌、アカントアメーバに分類した。微生物が検出された頻度は角膜病巣、CLケース、CLの順に多かった。最も多く検出された微生物はアカ

表1 塗抹検鏡 (181/233, 78%)

菌種	G+球菌 24	G+桿菌 16	G-球菌 9	G-桿菌 44	糸状菌 3	アカントアメーバ 44
角膜病巣	14	13	4	25	1	40
結膜囊	2	1	0	1	0	0
眼脂	1	0	0	4	0	0
CL	2	0	1	3	0	5
CL ケース	8	6	4	22	2	7
その他	0	0	0	0	0	0

眼科プラクティス 第28巻「眼感染症の謎をとく」(印刷中) から引用

表2 分離培養 (218/233, 94%), 検出率 (144/218, 66%), 主要な菌のまとめ

菌種	黄色ブドウ球菌 7	表皮ブドウ球菌 11	コリネバクテリウム 13	緑膿菌 58	セラチア 18	その他のG-桿菌 24	アスペルギルス 1	アカントアメーバ 35
角膜病巣	3	4	6	47	3	4	0	32
結膜囊	1	2	4	1	1	0	0	0
眼脂	0	1	1	7	1	0	0	0
CL	2	2	1	8	2	6	0	0
CL ケース	1	2	4	26	12	21	1	17
その他	0	1	0	2	0	0	0	1

眼科プラクティス 第28巻「眼感染症の謎をとく」(印刷中) から引用

ントアメーバが44検体とグラム陰性桿菌が44検体であった。この2種も角膜病巣、CL ケースから多く検出された。分離培養が行われたのは218例(94%)で微生物が検出されたのは144例で検出率は66%であった。結果は表2に示す。微生物種は黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、コリネバクテリウム、緑膿菌、セラチア、その他のグラム陰性桿菌、アスペルギルス、アカントアメーバに分類された。多く検出されたのは緑膿菌が58株、アカントアメーバが35株、その他のグラム陰性桿菌が24株、セラチアが18株などだった。

微生物が多く検出された部位は角膜病巣、CL ケースだった。グラム陰性桿菌(緑膿菌)とアカントアメーバが多かった。アカントアメーバが塗抹検鏡あるいは分離培養で確認されたのは全部で55例(24%)だった。

VIII. 外科的治療, 3ヶ月後の転帰, 治癒までの期間

外科的治療を行ったものは角膜搔爬が82例(35%), 角膜移植が2例(1%)だった。3ヶ月の転帰は、治療中が71例(30%), 転院が38例(16%), 治癒が99例(42%), 記載なしが25例(11%)だった。治癒までの期間は1週間以内が2例(1%),

1~2週間が17例(7%), 2週間から1ヶ月が17例(7%), 1~2ヶ月が26例(11%), 2ヶ月~が30例(13%), 記載なしが141例(61%)だった。

症例は入院を要した重症例であるため1ヶ月以上の治療を要したものが56例(24%)だった。

IX. 3ヶ月後の矯正視力

1.0以上が85例(36%), 0.7~0.9が37例(16%), 0.4~0.6が30例(13%), 0.1~0.3が16例(7%), 0.07~0.09が0例(0%), 0.04~0.06が4例(2%), 指数弁~0.03が12例(5%), 光覚弁~手動弁が3例(1%), 0が1例(0.4%) 記載なしが45例(19%)だった(図1)。0.1未満に限ってみると20例(9%)だった。

コンタクトレンズによる角膜感染症の重症例では

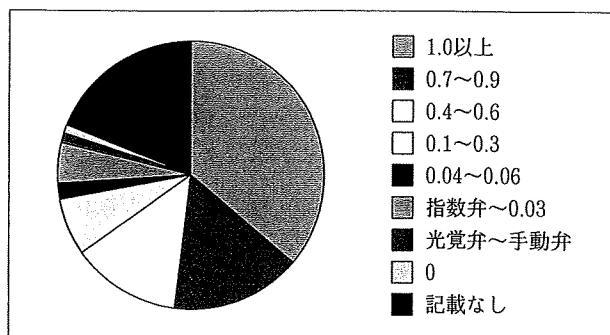


図1 3ヶ月後の矯正視力

明に至る高度の視力障害が発生することが確認された。

X. 使用レンズタイプ

2週間頻回交換 SCL が 127 例 (54%)、定期交換 (1, 3 ヶ月) SCL が 39 例 (17%)、1 日ディスプレイ SCL が 16 例 (7%)、カラー CL が 11 例 (5%)、ガス透過性ハード CL が 7 例 (3%)、従来型 SCL が 7 例 (3%)、1 週間連続装用 SCL が 4 例 (2%)、ポリメチルメタクリレート (PMMA) 素材ハード CL が 3 例 (1%)、オルソケラトロロジーレンズが 2 例 (1%)、不明が 17 例 (7%) だった (図 2)。

2 週間タイプが半数以上であり、その他はすべてのレンズタイプに発症していた。また、海外での報告があるように夜間に装用するタイプのオルソケラトロロジーレンズでも発症が認められた。

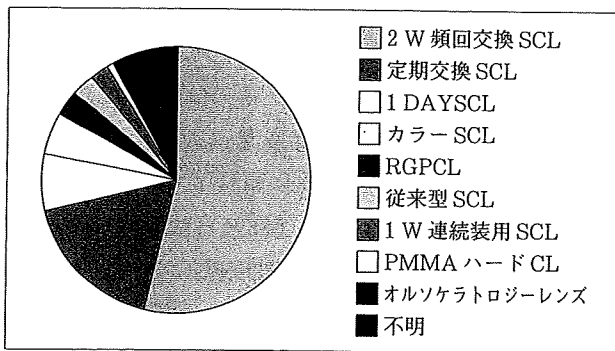


図 2 使用レンズタイプ

XI. CL 処方を受けた施設、購入先、取り扱い説明書

処方を受けた施設は、一般眼科が 94 例 (40%)、CL 量販店隣接眼科が 65 例 (28%)、眼鏡店内眼科が 29 例 (12%)、医師の処方なしが 9 例 (4%)、その他が 5 例 (2%)、一般病院、大学病院が 6 例 (3%)、記載なしが 25 例 (11%) だった。購入先は、眼科施設に併設する販売店が 117 例 (50%)、CL 量販店が 55 例 (24%)、眼鏡店が 20 例 (9%)、その他が 10 例 (4%)、インターネットが 7 例 (3%)、外国で購入が 2 例 (1%)、記載なしが 22 例 (9%) であった (図 3)。また、取り扱い説明書をもったが 165 例 (71%)、もらわなかったが 27 例 (12%)、記載なしが 41 例 (18%) だった。

処方を受けた施設、実際の購入先では、予想に反し一般眼科と眼科併設販売店が 40 から 50% であり、

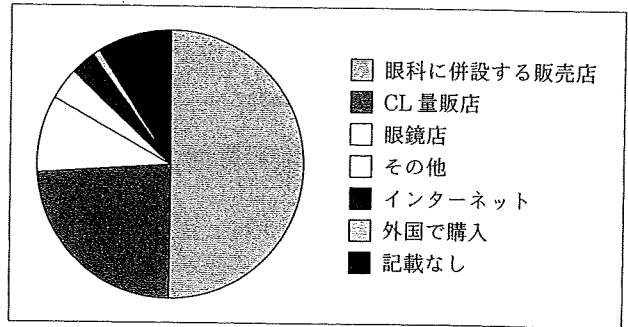


図 3 CL の購入先

CL 量販店は 1/4 程度だった。医師の処方なし、インターネット、外国での購入も若干名認めた。また、取り扱い説明書をもらわなかった人も約 10% に認めた。

XII. CL 装用時間、装用日数

装用時間は、8~16 時間が 104 例 (45%)、16 時間以上が 77 例 (33%)、不規則が 14 例 (6%)、4~8 時間が 10 例 (4%)、その他が 3 例 (1%)、記載なしが 25 例 (11%) だった。

装用日数は、毎日が 168 例 (72%)、不規則が 15 例 (6%)、週 5 日が 11 例 (5%)、週 6 日が 8 例 (3%)、週 3~4 日が 5 例 (2%)、週 1~2 日が 4 例 (2%)、記載なしが 22 例 (9%) だった。

XIII. CL 装用スケジュールの遵守

装用スケジュールについては、守っていたが 43 例 (18%)、ほぼ守っていたが 79 例 (34%)、ほとんど守っていなかったが 50 例 (21%)、全く守っていなかったが 8 例 (3%)、記載なしが 53 例 (23%) だった (図 4)。レンズタイプ別にみると、終日装用レンズを終日が 114 例、終日装用レンズを連続が 56 例、連続装用レンズを終日が 21 例、連続装用レンズを連続が 11 例、記載なしが 31 例 (13%) だった。

装用スケジュールをほとんどあるいは全く守って

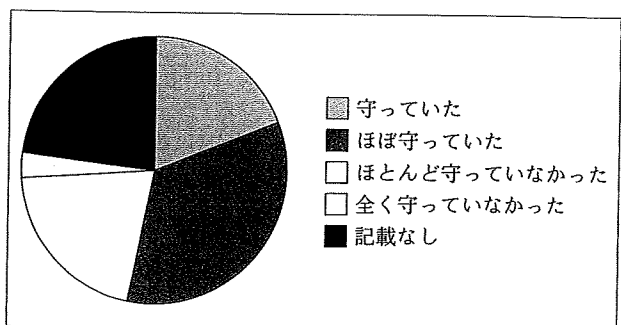


図 4 CL 装用スケジュールの遵守

いなかったのは1/4であり、終日装用レンズを連続装用しているケースも見られた。

XIV. レンズタイプ別の装用期間

2週間頻回交換 SCL (127例) の使用期間は、2週間以内が46例 (36%)、2~3週間が32例 (25%)、3週間~1ヶ月が21例 (17%)、1ヶ月を超えたが15例 (12%)、記載なしが13例 (10%) だった (図5)。1日 SCL (16例) の使用期間は、1日が6例 (38%)、2~3日が4例 (25%)、1~2週間が1例 (6%)、2週間~1ヶ月が2例 (13%)、1ヶ月を超えたが1例 (6%)、記載なしが2例 (13%) だった (図6)。定期交換 (1, 3ヶ月) SCL (39例) の使用期間は、決められた期間以内が26例 (67%)、超過した期間が1週間以内1例 (3%)、1~2週間が4例 (10%)、2週間~1ヶ月が2例 (5%)、1ヶ月

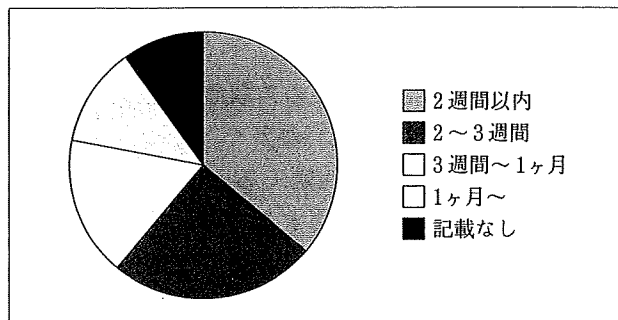


図5 2週間頻回交換 SCL の使用期間

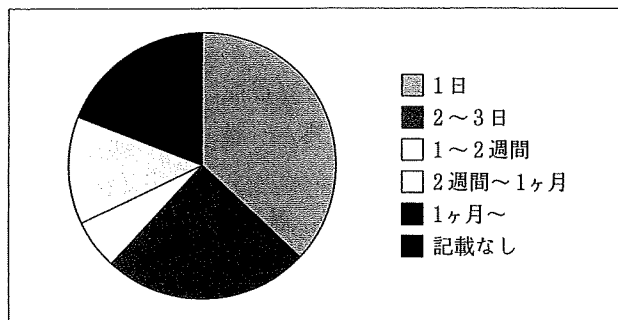


図6 1日 SCL の使用期間

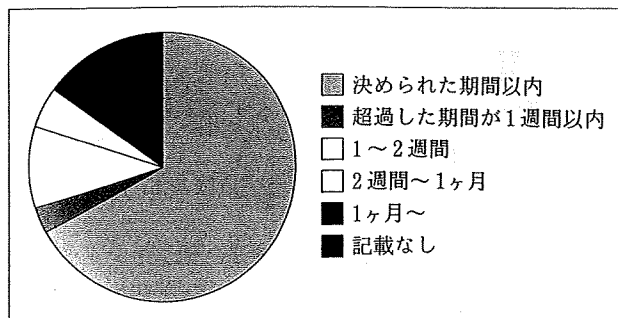


図7 定期交換 SCL の使用期間

月を超えたが4例 (10%)、記載なしが2例 (5%) だった (図7)。

2週間レンズ, 1日レンズでは約半数, 定期交換 (1, 3ヶ月) SCL では約1/4が決められた期間より長期に装用していた。

XV. 消毒薬

使用していた消毒薬あるいは保存薬は, MPS が126例 (54%)、過酸化水素が10例 (4%)、煮沸が1例 (0.4%)、記載なしが96例 (41%) であり MPS が過半数だった。回答が得られなかったものも MPS が大勢を占めていると推測された。

XVI. CL の洗浄, 消毒, こすり洗い

CLの洗浄に関しては, 毎日が87例 (37%)、時々が32例 (14%)、週2~3回が23例 (10%)、週4~6回が20例 (9%)、ほとんどしないが18例 (8%)、全くしないが9例 (4%)、その他が8例 (3%)、記載なしが36例 (15%) だった (図8)。CLの消毒に関しては, 毎日が69例 (30%)、時々が20例 (8%)、全くしないが18例 (8%)、ほとんどしないが13例 (6%)、週4~6が13例 (6%)、週2~3が14例 (6%)、その他が5例 (2%)、記載なしが81例 (34%) だった (図9)。CLのこすり洗いは, 毎日が43例 (18%)、ほとんどしないが37例 (16%)、

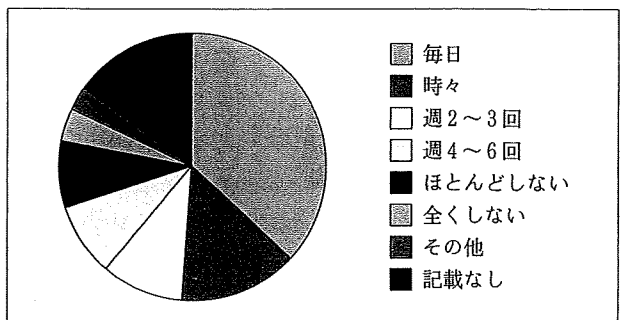


図8 CL の洗浄

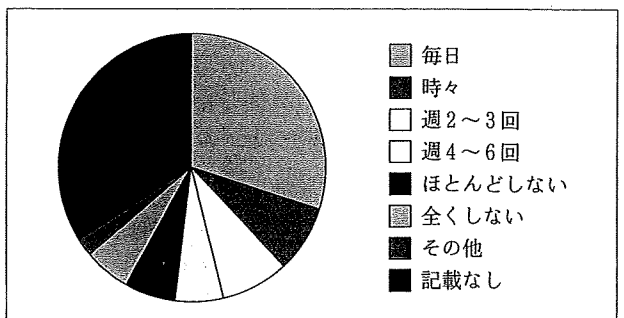


図9 CL の消毒

時々が37例(16%), 全くしないが36例(15%), 週2~3回が18例(8%), 週4~6回が19例(8%), その他が7例(3%), 記載なしが37例(16%)だった。

CLの洗浄を毎日しないのは約半数, CLの消毒を毎日しないのは約4割, こすり洗いを毎日しないのは約7割だった。

XVII. レンズケース交換, CLの定期検査

レンズケース交換は, 3ヶ月以内が46例(20%), 6ヶ月以内が20例(9%), 不定期が43例(18%), ほとんどしないが43例(18%), 全くしないが32例(14%), その他が12例(5%), 記載なし37例(16%)だった(図10)。CLの定期検査は, 1ヶ月が2例(1%), 3ヶ月が53例(23%), 6ヶ月が36例(15%), 1年が10例(4%), 不定期が31例(13%), ほとんど受けないが28例(12%), 全く受けないが42例(18%), その他が2例(1%), 記載なしが29例(12%)だった(図11)。

レンズケース交換をほとんどあるいは全くしないのは約3割, 定期検査をほとんどあるいは全く受けないのは約3割だった。

おわりに

入院治療を要した症例の初診時視力は0.1未満が

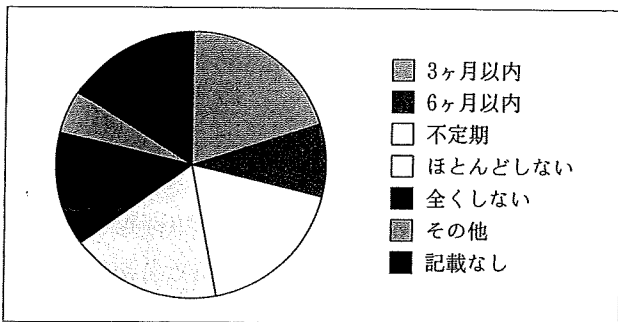


図10 レンズケース交換

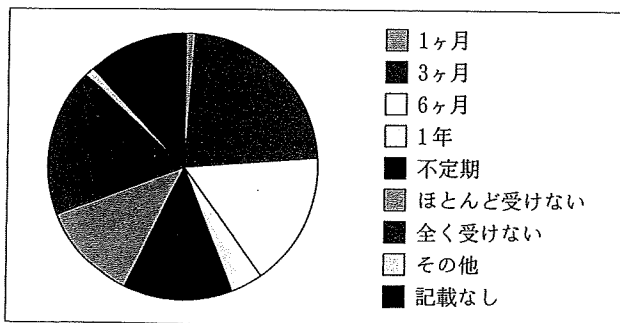


図11 CLの定期検査

約半数と重症例が多かった。点眼薬, 眼軟膏はオフロキサシン眼軟膏, レボフロキサシン点眼, セフメノキシム点眼, アミノグリコシド系点眼がよく使われていた。細菌検査では緑膿菌を中心としたグラム陰性桿菌とアカントアメーバが多く検出された。検出部位は角膜病巣部とCLケースが多かった。

レンズタイプでは2週間頻回交換SCLが多かった。CLの処方を受けたのは一般眼科とCL量販店隣接眼科が多く, 購入先は眼科施設に併設する販売店, CL量販店が多かった。CLの洗浄を毎日しないのは約半数, CLの消毒を毎日しないのは約4割, こすり洗いを毎日しないのは約7割だった。レンズケース交換をほとんどあるいは全くしないのは約3割, 定期検査をほとんどあるいは全く受けないのは約3割だった。CLの装用期間については2週間頻回交換SCL, 1日SCLでは約半数, 定期交換(1, 3ヶ月)SCLでは約1/4が決められた期間より長期に装用していた。

CL装用に関連する重症の角膜感染症はグラム陰性桿菌とアカントアメーバが多く, 特にアカントアメーバの急増が大きな問題であると考えられた。CLの扱い, 定期検査に関する意識は非常に低いことが明らかとなった。CLは医師の定期検査が必要な高度管理医療機器であり, 危険を伴うものであり, 使用期間, 消毒, 保管方法の遵守を啓発することが必要であると考えられた。

本研究は厚生労働科学研究費補助金の助成を受けた(課題番号 H20-新興-一般-016)。

【文 献】

- 1) 感染性角膜炎全国サーベイランス・スタディーグループ: 感染性角膜炎全国サーベイランス一分離菌・患者背景・治療の現況一. 日眼会誌 110: 961-972, 2006.
- 2) 大橋裕一, 鈴木 崇, 原 祐子, 他: コンタクトレンズ関連細菌性角膜炎の発症メカニズム. 日コレ誌 48: 60-67, 2006.
- 3) Nagington J, Watson PG, Playfair TJ, et al: Amoebic infection of the eye. Lancet 2: 1537-1540, 1974.
- 4) 石橋康久: アカントアメーバ角膜炎 37 自験例の分析. 眼科: 173, 2003.
- 5) 糸井素純, 植田喜一, 岡野憲二, 他: インターネットによるコンタクトレンズ眼障害のアンケート調査. 日コレ誌 50: 111-121, 2008.

「感染性角膜炎診療ガイドライン」の ポイントと補足

The Essence of "Guidelines for the Clinical Management of Infectious Keratitis"

井上幸次*

はじめに

感染症には、ホストと微生物の両者が関係しており、さらに医療環境をはじめとしたさまざまな環境下で、千変万化の様相を呈する。感染性角膜炎もしかりであり、その診療はどうしてもケース・バイ・ケースの対応ということになりがちである。しかしながら、それだけに、基本的な診断・治療の方針を定めたガイドラインの策定が待たれていたのも事実であり、2007年の10月ようやく感染性角膜炎のガイドラインが日本眼科学会雑誌に掲載された¹⁾。もちろん、このガイドラインに書かれていることがすべてではなく、あくまで感染性角膜炎診療のベースラインにすぎないと、ガイドラインの巻頭言にも述べられている。本稿では、このガイドラインのポイントを示すとともに、その後の感染性角膜炎診療の変化も踏まえ、私見もまじえて補足的な解説を行いたい。

第1章 感染性角膜炎の診断

I 病歴 (問診)

角膜感染症においても問診が重要なのは言うまでもない。特に何が感染のきっかけになったかを知ることは重要である。ガイドラインはその辺のポイントについて簡単にまとめているが、コンタクトレンズ (CL) の重要性についてはそれほど述べられておらず、その種類・使用期間・使用方法について詳細に問診するとだけある。実際には商品名、装用日数・時間 (誤用がなかったか)、

CLの洗浄をしていたか、CLのこすり洗いをしていたか、CLレンズケースの定期交換をしていたか、消毒の種類 (特にMPS (multipurpose solution) の商品名)、水道水の使用はなかったか、CL装用時に手洗いをしてきたか、などについて問診し、問診がそのまま患者教育になるようにするのも一つの姿勢ではないかと思われる。

II 臨床所見

1. 細隙灯顕微鏡所見

a. 上皮病変 (樹枝状病変, 地図状病変, 星芒状病変)

角膜に樹枝状病変をみた場合、まず、これが単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) による樹枝状角膜炎 (dendritic keratitis) であるかどうかを見定めることが重要である。樹枝状角膜炎の特徴として、末端膨大部 (terminal bulb) の存在、上皮内浸潤の存在、ある程度の幅があること、病変部以外の上皮は正常であることがポイントとなる。

偽樹枝状病変を示す疾患として、眼部帯状疱疹、薬剤毒性角膜炎 (epithelial crack line)、再発性角膜びらん (recurrent corneal erosion : RCE)、アカントアメーバ角膜炎が重要である。

地図状角膜炎は樹枝状角膜炎よりも鑑別がむずかしく、外傷などによる単純性角膜上皮欠損 (単純性角膜びらん)、細菌・真菌感染に伴う角膜上皮欠損、遷延性角膜上皮欠損、栄養障害性角膜潰瘍、Shield潰瘍などとの

* Yoshitsugu Inoue : 鳥取大学医学部視覚病態学教室

〔別刷請求先〕 井上幸次 : 〒683-8504 米子市西町 86 番地 鳥取大学医学部視覚病態学教室

鑑別が必要である。

星芒状角膜炎は樹枝状角膜炎が非常に小規模で発症し、星形と表現したほうが合致する病変を呈したもので、眼部帯状疱疹に伴う星芒状角膜炎、Thygeson 点状表層角膜炎 (Thygeson's superficial punctate keratitis) などとの鑑別を要する。

b. 実質病変

感染性角膜炎を疑わせる実質病変に、浸潤、膿瘍、潰瘍がある。

浸潤は角膜上皮あるいは実質に生じる好中球やリンパ球を主体とする細胞集積像の総称であり、角膜炎における代表的臨床所見の一つである。一般に、中央部に生じた場合は感染性、周辺部に生じた場合は非感染性のことが多い。

膿瘍は角膜内に侵入した細菌や真菌に対して主として好中球が集簇したものである。炎症細胞内に含まれる蛋白質分解酵素や活性酸素などにより組織破壊が生じる。治癒後には通常、組織の非薄化が生じる。

潰瘍は角膜上皮全層および実質に欠損が生じた状態をいい、多くは浸潤から発展する。典型的な感染症のパターンでは、好中球やリンパ球を主体とした炎症細胞の集積を角膜実質内に伴う。中央部の潰瘍は感染や神経麻痺に、周辺部の潰瘍は自己免疫疾患や感染アレルギーに起因することが多い。

このようにガイドラインにはこの3つの定義がわかりやすく述べられているが、この3つは排他的な概念ではなく、それぞれ重なりあうところがある。ガイドラインにはないが、3つの関係を図1に示してみた。膿瘍は浸潤に包含されるといってよいが、図1aのような場合は膿瘍ではあるが盛り上がっているため潰瘍という言い方はそぐわない。図1bは膿瘍であり、かつ潰瘍といえる。図1cは感染ではなく Mooren 潰瘍の写真だが、この場合は潰瘍でかつ浸潤だが膿瘍とは言いがたい。また、図1dの栄養障害性角膜潰瘍は潰瘍ではあるが浸潤や膿瘍とは言いがたい。このような名称をしっかりと使い分けることは病態の理解にも役立つ。たとえば、浸潤や膿瘍とは言いがたい栄養障害性角膜潰瘍の場合、感染ではないという考えがその名称を選んだ判断に含まれているのである。

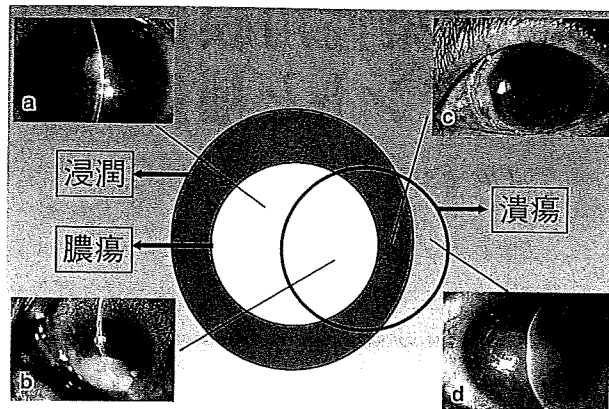


図1 浸潤・膿瘍・潰瘍の3つの関係

膿瘍は浸潤に包含される。潰瘍はこの2つと少しずれがある。

a: 細菌性角膜炎: 膿瘍ではあるが潰瘍とは言いがたい。

b: 細菌性角膜炎: 膿瘍であり、かつ潰瘍といえる。この例ではその後に穿孔を起こした。

c: Mooren 潰瘍: 潰瘍でかつ浸潤だが、膿瘍とは言いがたい。

d: 栄養障害性角膜潰瘍: 潰瘍ではあるが浸潤や膿瘍とは言いがたい。

c. その他注意すべき所見

感染の場合、角膜病巣に目を奪われがちだが、充血・前房内細胞・前房蓄膿・角膜後面沈着物・角膜浮腫・角膜穿孔などの副次的所見が細隙灯顕微鏡にて観察され、診断・治療のうえで重要なヒントとなる。もちろん、角膜ヘルペスでもこれらの所見は重要である。

細隙灯顕微鏡検査を行う前に眼瞼浮腫・眼瞼発赤・眼脂・流涙などの肉眼所見にも注意を払う必要があることは言うまでもない。

2. 角膜知覚検査

角膜知覚検査は Cochet-Bonnet 型角膜知覚計という安価な機器を用いて、臨床の現場で簡単に行えるにもかかわらず、その重要性が等閑視されている。古典的な方法ではあるが、特に角膜ヘルペスの診断において必要不可欠である。その意味で、ガイドラインにしっかりと記載されたことの意義は大きい。

III 塗抹検鏡

角膜感染症の診断において、塗抹検鏡は非常に重要だが、実際に自分で塗抹検鏡を行って診断を行っている眼