

学位論文

Changes in the preoperative ocular surface flora with
an increase in patient age: A surveillance analysis of
bacterial diversity and resistance to fluoroquinolone

(眼科手術前における眼表面細菌叢の加齢による変化：
細菌の多様性とフルオロキノロン耐性の調査)

指導教授名

庄司 信行 (北里大学医学部眼科学)

申請者氏名

向坂 俊裕

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

論文要旨

背景 内眼手術後に生じる術後眼内炎は眼表面細菌叢の細菌が原因となりやすい。フルオロキノロン系抗菌薬が術後眼内炎の予防を目的として使用されることが多いが、宿主の加齢にともなう眼表面細菌叢やフルオロキノロン耐性の変化はあまり解析されていない。

対象と方法 2018年8月から2020年12月に宮田眼科病院で眼科手術を予定し、眼表面感染症を認めなかった20歳以上の症例5,490例8,923眼(70.0±13.7歳)から分離された9,894株を対象とした。分離株数、分離細菌の種類、各分離細菌の分離株数、各分離細菌のレボフロキサシン(LVFX)耐性について宿主年齢との関連を統計学的に解析した。

結果 分離株数の年齢推移：1眼あたりの分離株数は宿主の10歳の加齢毎に1.018倍に増加した($p < 0.0001$)。

各分離細菌の分離株数の年齢推移：*Staphylococcus epidermidis*は73歳まで10歳の加齢毎に1.118倍と増加したが($p < 0.0001$)、83歳以上では0.758倍と減少した($p = 0.0019$)。*Staphylococcus aureus*は70歳まで有意な変化を認めなかったが($p = 0.1949$)、71歳以上では10歳の加齢毎に1.392倍と増加した($p < 0.0001$)。*Enterococcus faecalis*は78歳まで10歳の加齢毎に2.400倍と増加したが($p < 0.0001$)、79歳以上では有意な変化は示さなかった($p = 0.3340$)。*Corynebacterium*属は78歳まで10歳の加齢毎に1.388倍($p < 0.0001$)、79歳以降では1.217倍と増加し続けた($p < 0.0001$)。*Cutibacterium acnes*は78歳まで10歳の加齢毎に1.042倍とほとんど変化しなかったが($p = 0.2930$)、79歳以上では0.794倍と減少の傾向を示した($p = 0.0762$)。

各分離細菌のLVFX耐性の年齢推移：メチシリン感受性*S. epidermidis*のLVFX耐性は10歳の加齢毎に1.204倍と上昇したが($p < 0.0001$)、メチシリン耐性*S. epidermidis*は有意な変化を示さなかった($p = 0.3107$)。メチシリン感受性*S. aureus*は加齢にともなう有意な変化を示さなかったが($p = 0.6242$)、メチシリン耐性*S. aureus*は10歳の加齢毎に1.192倍と有意に上昇した($p = 0.0266$)。*Corynebacterium*属は10歳の加齢毎に1.087倍と有意に上昇した($p < 0.0001$)。*C. acnes*は加齢にともなう有意な変化を示さなかった($p = 0.1519$)。

結論 眼表面細菌叢は宿主の加齢とともに分離株数が徐々に増加するが、菌種によって加齢の影響は異なっていた。多くの細菌は加齢にともないLVFXに対する耐性が上昇しており、高齢者において内眼手術前に眼表面細菌叢を把握することは術後眼内炎の予防と治療の上で重要である。

目次

1. 序論.....	1
2. 対象と方法.....	1
2-1. 対象.....	1
2-2. 方法.....	2
2-2-1. 細菌学的検査のための検体採取の方法.....	2
2-2-2. 細菌学的検査.....	2
2-2-3. 評価項目.....	2
2-2-4. 統計解析.....	2
2-3. 倫理関連情報.....	3
3. 結果.....	3
3-1. 加齢にともなう分離株数の推移.....	3
3-2. 各細菌の加齢にともなう分離株数の推移.....	3
3-3. 各細菌の加齢にともなう LVFX 耐性率の推移.....	4
4. 考察.....	4
4-1. 当研究の意義.....	4

4-2. 加齢にともなう分離株数の推移	5
4-3. 各細菌の加齢にともなう分離株数の推移	5
4-4. 各細菌の加齢にともなう LVFX 耐性率の推移.....	6
4-5. 研究の限界.....	7
5. 総括.....	7
6. 今後の課題	7
7. 謝辞.....	8
8. 引用文献.....	8
9. 業績目録.....	12
9-1. 原著.....	12
9-2. 著書.....	13
9-3. 総説・講座.....	14
9-4. 症例・臨床治験・その他.....	14
9-5. 学会発表.....	15
10. 図表.....	18

1. 序論

眼表面には複数種類の細菌が常在している。主な常在菌は *Staphylococcus epidermidis* などのグラム陽性球菌 (gram-positive cocci, GPCs)、*Corynebacterium* 属や *Cutibacterium acnes* などのグラム陽性桿菌であり¹⁻⁷、これら眼表面常在菌は内眼手術の重篤な術後合併症のひとつである術後眼内炎の起因菌となることが知られている^{8, 9}。

薬剤耐性微生物の増加は人類の脅威となる重要課題のひとつで、薬剤耐性 (antimicrobial resistance, AMR) に関するサーベイランスはこの課題の克服にとって重要である¹⁰。2015年5月の世界保健総会で AMR に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することとなった。これを受けて本邦では2016年4月に AMR 対策アクションプランが策定され、厚生労働省が中心となり、「適切な抗菌薬」を「必要な場合に限り」、「適切な量と期間」使用することの徹底を求めている。

現在、人口の高齢化が問題とされており^{11, 12}、眼科領域でも以前に比較してより高齢の患者が増加している。感染性角膜炎より分離された GPCs は宿主の加齢とともにフルオロキノロン耐性が上昇することが報告されている¹³。眼表面の常在菌は年齢の違いにより構成する細菌や抗菌薬耐性が変化することが予想され、重篤な術後眼内炎を避けるためにも眼表面細菌叢を把握することは重要である。しかし、眼科手術前の眼表面細菌叢の加齢にともなう変化はほとんど解析されてこなかった。

当研究では宿主年齢と眼表面細菌叢の関連を明らかにするため、眼科手術前の成人の眼表面から分離された細菌の分離株数、菌種およびレボフロキサシン (levofloxacin, LVFX) 耐性について宿主年齢との関連性を統計学的に解析した。

2. 対象と方法

2-1. 対象

対象は、2018年8月から2020年12月において宮田眼科病院で眼科手術を予定し、眼感染症を認めなかった20歳以上の症例とした。

2-2. 方法

2-2-1. 細菌学的検査のための検体採取の方法

眼表面に明らかな感染症がないことを眼科医が細隙灯顕微鏡を用いた診察で確認した後、手術を予定している眼の角結膜を防腐剤無添加のオキシブプロカイン塩酸塩点眼液 0.4% の点眼により麻酔し、結膜嚢を綿棒で擦過して検体を採取した。

2-2-2. 細菌学的検査

細菌の分離、菌種の同定、薬剤感受性の判定は財団法人阪大微生物病研究会に依頼した。好気性培養と嫌気性培養を行った。好気性培養は TSA II 5% ヒツジ血液寒天培地 (日本ベクトン・ディッキンソン)、Drygalski 改良培地 (極東製薬工業) を用い、36.5°C、5% 二酸化炭素中で 24~48 時間行った。嫌気性培養はコロンビア 5% ヒツジ血液寒天培地 (日本ベクトン・ディッキンソン) を用いて 36.5°C、24~120 時間行った。直接培養で菌が分離できなかった検体は 36.5°C で 1~2 週間の増菌培養を追加した。

LVFX の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) は薬剤感受性プレート (栄研化学) を用いて測定した。LVFX 濃度は 0.25 µg/mL より 125 µg/mL までの 10 段階で判定した¹⁴。Clinical and Laboratory Standards Institute の基準^{15,16}に従い、*Staphylococcus* 属と *Corynebacterium* 属は LVFX 4 µg/mL 以上、*Enterococcus faecalis* と *C. acnes* は 8 µg/mL 以上を耐性と判定し耐性率を計算した。

2-2-3. 評価項目

年代別の分離細菌の種類と株数、年齢による分離株数の推移、主な分離菌株の年齢による分離株数および LVFX 耐性率の推移を解析した。

2-2-4. 統計解析

年齢による分離株数と LVFX 耐性率の推移は、一般化線形モデル (generalized linear model, GLM) をもちいて統計解析した。グラフの作成には、一般化加法モデル (generalized additive model, GAM) を利用した。GLM と GAM の解析には SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc. Cary, NC) を使用した。95% 信頼区間 (confidence intervals, CI) は、ブートストラップ法をもちい数値を予測して算出した。

2-3. 倫理関連情報

宮田眼科病院の倫理委員会の承認（CS-288_012）後、ヘルシンキ宣言に基づいて本研究を実施した。すべての症例は、採取時に書面による分離株の取り扱いに関する同意を取得したうえでエントリーした。

3. 結果

3-1. 加齢にともなう分離株数の推移

5,490 例の 8,923 眼から 9,894 株が分離された。宿主の平均年齢は 70.0 ± 13.7 歳であった。表 1 に年代別の分離株を示した。宿主年齢により 20 代（20～29 歳）、30 代（30～39 歳）、40 代（40～49 歳）、50 代（50～59 歳）、60 代（60～69 歳）、70 代（70～79 歳）、80 代以上（80～歳）に大別した。1 種類以上の菌が分離された割合は 20 代で 73.7%、30 代で 58.9%、40 代で 53.4%、50 代 45.8%、60 代 39.5%、70 代 31.6%、80 代以上で 25.0%であった。1 眼あたりの分離株数は 10 歳の加齢毎に 1.018 倍と、加齢により徐々にではあるが有意に増加していた（95%CI 1.01～1.020, $p < 0.0001$, 図 1）。

3-2. 各細菌の加齢にともなう分離株数の推移

表 2 に各年代における各細菌の分離株数をまとめた。*Corynebacterium* 属（31.7%）、*S. epidermidis*（31.0%）の 2 種が 30%以上をしめていた。次いで、*C. acnes*（7.5%）、*Staphylococcus aureus*（6.1%）、*E. faecalis*（5.8%）、*Staphylococcus lugdunensis*（3.9%）であった。 α -*Streptococcus* 属は 3%未満であった。

S. epidermidis は、20 代以上のどの年代においても 1 眼あたり 0.1 株をこえる頻度で分離された。*S. aureus*、*S. lugdunensis*、*Corynebacterium* 属、*C. acnes* は 20 代では 1 眼あたり 0.1 株未満の比率で分離され、加齢とともに増加の傾向を示した。*E. faecalis* は 50 歳未満の宿主からは分離さなかったが、70 歳以上で 1 眼あたり 0.1 株の比率で分離された。

S. epidermidis の 1 眼あたりの分離株数は 73 歳まで 10 歳の加齢毎に 1.118 倍と有意に増加したが（ $p < 0.0001$ ）、以降は徐々に減少し 83 歳以上で 0.758 倍と有意に減少した（ $p = 0.0019$ 、図 2a）。一方、*S. aureus* は 70 歳まで有意な変化を示さなかったが、71 歳以上では 10 歳の加齢毎に 1.392 倍と有意に増加した（ $p = 0.0029$ 、図 2b）。*S. lugdunensis*

は 20 歳から 65 歳にかけて 10 歳の加齢毎に 1.710 倍と増加した ($p=0.0029$) が、66 歳以上では 1.036 倍と有意な変化はなかった ($p=0.6775$, 図 2c)。 *E. faecalis* は 78 歳まで 10 歳の加齢毎に 2.400 倍と有意に増加したが ($P<0.0001$, 図 2d)、79 歳以上では 0.885 倍と減少の傾向を示した ($p=0.3340$, 図 2d)。 *Corynebacterium* 属は 79 歳まで 10 歳の加齢毎に 1.388 倍 ($p<0.0001$)、79 歳以上でも 1.217 倍と有意に増加続けた ($p<0.0001$, 図 2e)。 *C. acnes* は 78 歳まで 10 歳の加齢毎に 1.042 倍 ($p=0.2930$) と有意な変化を示さず、79 歳以降も 0.794 倍と減少の傾向を示したが有意な変化ではなかった ($p=0.0762$, 図 2f)。

3-3. 各細菌の加齢にともなう LVFX 耐性率の推移

メチシリン感受性 *S. epidermidis* (methicillin-sensitive *Staphylococcus epidermidis*, MSSE) は 10 歳の加齢毎に 1.204 倍と有意に上昇した ($p<0.0001$, 図 3a) が、メチシリン耐性 *S. epidermidis* (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE) は有意な変化を示さなかった(図 3b)。対称的にメチシリン感受性 *S. aureus* (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) は有意な変化を示さなかったが(図 3c)、メチシリン耐性 *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) は 10 歳の加齢毎に 1.1192 倍と有意に上昇した ($p=0.0266$, 図 3d)。 *Corynebacterium* 属は 10 歳の加齢毎に 1.087 倍と有意に上昇した ($p<0.0001$, 図 3e)。 *C. acnes* は加齢にともなう変化を認めなかった(図 3f)。図として呈示はしていないが、*S. lugdunensis* と *E. faecalis* も加齢にともなう有意な変化を示さなかった。

4. 考察

4-1. 当研究の意義

本研究では眼科手術前の成人眼表面より分離された 9,894 株の細菌を対象として、各分離細菌について 1 眼あたりの分離株数と LVFX 耐性率の加齢による推移を解析した。外来で検体を採取したため、主に市中で獲得された細菌を対象としている。分離細菌の種類は既報^{5,7,13}と同様で、*Corynebacterium* 属と *S. epidermidis*、*C. acnes* が主な眼表面の分離細菌であった。

既報^{6,17,18}にならって明らかな眼感染症がある症例は除外した。直近に抗菌薬投与がある症例を除外することで抗菌薬の眼表面に対する影響を排除した報告^{5,19}もあるが、報

告によって除外基準が異なる。くわえて我々は過去に抗菌薬の眼局所投与により眼表面細菌叢は6ヶ月にわたって変化が持続することを報告した²⁰。検体採取に先立つ6ヶ月間の抗菌薬の投与歴を追跡することは困難なうえ、後ろ向き研究のため確認することができなかった。よって本研究では一部の患者で直近に抗菌薬が使用されていた可能性が否定できないが、5,000例をこえる症例を対象としており日常診療で対象とする眼科患者の眼表面細菌叢の実態を反映していると考ええる。

4-2. 加齢にともなう分離株数の推移

5,490例から分離した9,894株について、多数のデータを統計解析できるGLMにより宿主の加齢とともに眼表面の分離株数が徐々に増加することを明らかにした。これまでの研究では若年者群と高齢者群の2者を比較する研究が多く、Rubioら⁴は、白内障術前の患者を3~74歳と75~96歳の2群に分けて比較し、高齢者群で眼表面の分離株数が多いことを報告している。同様の結果は他の文献でも確認されている^{3,7,18,19}。本研究は、この高齢者の眼表面における分離細菌の増加が徐々に進行していることを明らかにした点で新規性があり、菌種によってその加齢による推移の様式が異なることも見いだした。また、高齢者で白内障手術における術後眼内炎のリスクが高くなる²¹ことを説明する結果であると考えている。

高齢者では、細菌と結合するToll-like 2受容体の発現が角膜上皮細胞で増加していることが報告されている²²。加齢とともに眼表面の細菌が増加することが原因のひとつと考えられる。高齢者に多い基礎疾患²³やドライアイ^{24,25}が眼表面の分離株数の増加に影響した可能性も考えられるが、ドライアイ治療を受けている群とコントロール群の眼表面細菌叢を比較した文献²⁶では差異がなかったと報告されているため、さらに検討を加える必要がある。

4-3. 各細菌の加齢にともなう分離株数の推移

*Streptococcus pneumoniae*をのぞく*Streptococcus*属が、本研究ではわずかにしか分離されなかったが、3%以上分離したと報告する論文^{4,7,19}が複数ある。*Streptococcus*属は複数の抗菌薬に感受性を示す^{27,28}ため直近の抗菌薬投与の影響を完全に否定することはできないが、同様に多くの抗菌薬に感受性を示す*S. lugdunensis*²⁹が全分離株の3.9% (386株)をしめているため抗菌薬投与の影響は考えにくい。*Streptococcus*属の浸淫分布は人口密度に影響されると報告されており³⁰、地域の人口密度に影響された可

能性がある。

本研究において眼表面よりもっとも多く分離された *S. epidermidis* の 1 眼あたりの分離株数は、20~70 代にかけて増加したが 70 代以上では減少した。一方、*S. aureus* は 20~70 代で有意な変化がなかったが、70 代以上では増加した。*S. epidermidis* は *S. aureus* の増殖を阻害する^{31,32} ため、対称的な分離株数の変化が生じたと推察される。

E. faecalis は 40 代以下では分離されなかったが、50 代以上では加齢により 1 眼あたりの分離株数が増加した。高齢者では *E. faecalis* が眼表面より高い割合で分離される¹⁹ ことや *E. faecalis* による術後眼内炎が多い³³ ことが報告されている。*E. faecalis* は多剤耐性を示すため、術後眼内炎を予防するうえでも高齢者の術前における細菌学的解析は重要と考える。糖尿病患者では眼表面における *E. faecalis* の分離が多くなると報告されている⁶。糖尿病の有病率は、アジア人では 50 代以上³⁴、米国では 65 歳以上³⁵ で増加する。眼表面において *E. faecalis* が増加するリスク因子や機序に関してさらなる検討が必要である。

Corynebacterium 属は加齢にともない分離されやすくなる¹⁹ ことが知られていたが、本研究でも加齢によって徐々に 1 眼あたりの分離株数が増加していった。この増加は、高齢者において *Corynebacterium* 属による眼感染症が増加する³⁶ 要因のひとつと考える。

C. acnes の 1 眼あたりの分離株数は 20 代から 70 代までほとんど変化を認めなかったが、80 代以降は減少の傾向にあった。マイボーム腺の分泌物であるマイバムの分泌が加齢によって減少する³⁷ ことが知られているが、マイボーム腺との関連を指摘されている。*C. acnes* もともに減少した可能性がある。

4-4. 各細菌の加齢にともなう LVFX 耐性率の推移

MSSE、MRSA と *Corynebacterium* 属は加齢とともに LVFX 耐性率が上昇したが、MRSE と MSSA は有意な変化を示さなかった。加齢による LVFX 耐性率の推移が菌種によって異なる原因は、ほとんど解析されていない。

LVFX を含むフルオロキノロン系抗菌薬は、DNA ジャイレースとトポイソメラーゼIVを阻害することによって抗菌作用を発揮する。フルオロキノロンに耐性を示す細菌はこの DNA ジャイレースとトポイソメラーゼIVをコードする遺伝子に変異を有するが、*Corynebacterium* 属はトポイソメラーゼIV遺伝子を持たず^{38,39}、DNA ジャイレース遺伝子の変異のみで容易にフルオロキノロン耐性を獲得できる⁴⁰ ため LVFX 耐性を獲得しやすかったと推察される。

C. acnes の LVFX 耐性率は加齢にともなう上昇の傾向を認めたが、有意ではなかった。周術期に LVFX を 1 ヶ月間点眼した後も *C. acnes* の LVFX 感受性に有意な変化が生じないことが報告されており²⁰、眼表面の *C. acnes* は LVFX 耐性を獲得しにくいと考える。

4-5. 研究の限界

当研究の限界は、第一に単一施設における臨床研究であることである。特に畜産業の盛んな地域の宿主を対象としており、家畜や家畜の飼料に使用される抗菌薬の影響を受けている可能性があるうえにその程度も不明である。地理的に異なる地域からのデータと比較して眼表面細菌叢の加齢による変化を判断する必要がある。第二に検体を採取する前に既往歴、抗菌薬の投与歴の確認していないことである。第三に LVFX の MIC しかなし解析しなかったことである。眼科治療に使用される他の抗菌薬についても解析が必要である。

5. 総括

眼表面から分離される細菌の種類は加齢とともに徐々に増加する。1 眼あたりの分離株数は加齢にもなって徐々に変化するが、菌種によって加齢の影響は異なる。LVFX 耐性率も菌種ごとに加齢の影響が異なり、中でも MSSE、MRSA と *Corynebacterium* 属は加齢とともに LVFX 耐性率が上昇していた。高齢者の眼表面細菌叢を把握することは眼科手術後の重篤な合併症である術後眼内炎の予防と治療において重要である。

6. 今後の課題

本研究は単一施設における臨床研究であり、眼表面細菌叢と宿主年齢の関連の普遍性には国内のみならず海外のデータとの比較検討が必要である。具体的には *E. faecalis* の分離株数が加齢によって増加する原因が、生活習慣の違いによるものか、人種の違いによるものかについて海外移住者等を対象とした解析などである。

7. 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究全般にわたり多大な指導をいただきました庄司信行先生（北里大学眼科学教室・主任教授）に深く感謝いたします。本研究の遂行に多大なご協力とご助言を頂いた、宮田和典先生（宮田眼科病院）、岩崎琢也先生（宮田眼科病院）、小野喬（宮田眼科病院、現東京大学）、上田晃史先生（宮田眼科病院）、子島良平（宮田眼科病院）、森洋斉（宮田眼科病院）、野口ゆかり氏（宮田眼科病院）、八木彰子氏（宮田眼科病院）、統計解析を行った古川敏仁氏（株式会社バイオスタティスティカル リサーチ）、細菌学的解析を行った佐々木裕美氏（財団法人大阪大学微生物病研究会）に深く感謝します。

8. 引用文献

1. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates D, Garoutte A, Miller D, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5408–13.
2. Ozkan J, Nielsen S, Diez-Vives C, Coroneo M, Thomas T, Willcox M. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome. *Sci Rep* 2017;7:9880.
3. Singer TR, Isenberg SJ, Apt L. Conjunctival anaerobic and aerobic bacterial flora in pediatric versus adult subjects. *Br J Ophthalmol* 1988;72:448–51.
4. Rubio EF. Influence of age on conjunctival bacteria of patients undergoing cataract surgery. *Eye (Lond)* 2006;20:447–54.
5. Hori Y, Maeda N, Sakamoto M, Inoue T, Tano Y. Fluoroquinolone-resistant bacteria and methicillin-resistant staphylococci from normal preoperative conjunctiva. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:711–2.
6. Fernández-Rubio ME, Rebolledo-Lara L, Martínez-García M, Alarcón-Tomás M, Cortés-Valdés C. The conjunctival bacterial pattern of diabetics undergoing cataract surgery. *Eye (Lond)* 2010;24:825–34.
7. Fernández-Rubio ME, Cuesta-Rodríguez T, Urcelay-Segura JL, Cortés-Valdés C. Pathogenic conjunctival bacteria associated with systemic co-morbidities of patients undergoing cataract surgery. *Eye (Lond)* 2013;27:915–23.
8. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external

- bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:639–49; discussion 650.
9. Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, Miller JM, Wilson LA. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357–61.
 10. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (Accessed 15 November 2022)
 11. Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature* 2008;451:716–9.
 12. Beard JR, Bloom DE. Towards a comprehensive public health response to population ageing. *Lancet* 2015;385:658–61.
 13. Ueda K, Iwasaki T, Ono T, Lee J, Nejima R, Mori Y, et al. Age factor in the fluoroquinolone susceptibility of gram-positive cocci isolates from bacterial keratitis cases between 2008 and 2016. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:3351–7.
 14. Tou N, Nejima R, Ikeda Y, Hori Y, Araki-Sasaki K, Miyata K, et al. Clinical utility of antimicrobial susceptibility measurement plate covering formulated concentrations of various ophthalmic antimicrobial drugs. *Clin Ophthalmol* 2016;10:2251–7.
 15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement. CLSI document M100–S20. Wayne, PA 2010
 16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria. CLSI document M45 3rd. Wayne, PA 2015
 17. Miño de Kasper H, Koss MJ, He L, Blumenkranz MS, Ta CN. Antibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria. *Am J Ophthalmol* 2005;139:730–3.
 18. Hsu HY, Lind JT, Tseng L, Miller D (2013) Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the Midwest: *Am J Ophthalmol* 2013;155: 36-44. [http://doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.024](http://doi:10.1016/j.ajo.2012.06.024).

19. Hoshi S, Hashida M, Urabe K. Risk factors for aerobic bacterial conjunctival flora in preoperative cataract patients. *Eye (Lond.)* 30:1439–46.
<https://doi.org/10.1038/eye.2016.143>
20. Ono T, Nejima R, Iwasaki T, Mori Y, Noguchi Y, Yagi A, et al. Long-term effects of cataract surgery with topical levofloxacin on ocular bacterial flora. *J Cataract Refract Surg* 2017;43:1129–34.
21. West ES, Behrens A, McDonnell PJ, Tielsch JM, Schein OD. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology* 2005;112:1388–94.
22. Di Zazzo A, De Piano M, Coassin M, Mori T, Balzamino BO, Micera A. Ocular surface toll like receptors in ageing. *BMC Ophthalmol* 2022;22:185.
23. Zafar S, Dun C, Srikumaran D, Wang P, Schein OD, Makary M, Woreta F. Endophthalmitis rates among Medicare beneficiaries undergoing cataract surgery between 2011-2019. *Ophthalmology* 2022;129:250–7.
24. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122:369–73.
25. Kitazawa K, Inomata T, Shih K, Hughes JWB, Bozza N, Tomioka Y, et al. Impact of aging on the pathophysiology of dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2022;25:108–18.
26. Hori Y, Maeda N, Sakamoto M, Koh S, Inoue T, Tano Y. Bacteriologic profile of the conjunctiva in the patients with dry eye. *Am J Ophthalmol* 2008;146:729–34.
27. Kuriyan AE, Weiss KD, Flynn HW, Smiddy WE, Berrocal AM, Albin TA, Miller D. Endophthalmitis caused by streptococcal species: clinical settings, microbiology, management, and outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014;157:774–80.
28. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:264–301.
29. Heilbronner S, Foster TJ. *Staphylococcus lugdunensis*: a skin commensal with invasive pathogenic potential. *Clin Microbiol Rev* 2021;34:e00205–20.
30. Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M, Staum-Kaltoft M, Hammerum AM, Jasir A. Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. *J Clin Microbiol* 2008;46:79–86.

31. Otto M, Echner H, Welter W, Götz F. Pheromone cross-inhibition between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 2001;69:1957-60.
32. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010;465:346-9.
33. Kuriyan A, Sridhar J, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Albini TA, Berrocal AM, et al. Endophthalmitis caused by *Enterococcus faecalis*: clinical features, antibiotic sensitivities, and outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1018-23.
34. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al: The DECODA study group. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:1770-80.
35. Caspersen CJ, Thomas GD, Boseman LA, Beckles GLA, Albright AL. Aging, diabetes, and the public health system in the United States. *Am J Public Health* 2012;102:1482-97.
36. Eguchi H, Kuwahara T, Miyamoto T, Nakayama-Imaohji H, Ichimura M, Hayashi T, Shiota H. High-level fluoroquinolone resistance in ophthalmic clinical isolates belonging to the species *Corynebacterium macginleyi*. *J Clin Microbiol* 2008;46:527-32.
37. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 2006;25:651-5.
38. Schmutz E, Hennig S, Li SM, Heide L . Identification of a topoisomerase IV in actinobacteria: purification and characterization of ParYR and GyrBR from the coumermycin A1 producer *Streptomyces rishiriensis* DSM 40489. *Microbiology (Reading)* 2004;150:641-7.
39. Sierra JM, Martinez-Martinez L, Vázquez F, Giralt E, Vila J. Relationship between mutations in the *gyrA* gene and quinolone resistance in clinical isolates of *Corynebacterium striatum* and *Corynebacterium amycolatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1714-9.
40. Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data, 2nd ed. CLSI, Wayne, PA 2006

9. 業績目録

9-1. 原著

1. Sakisaka T, Iwasaki T, Ono T, Ueda K, Nejima R, Mori Y, Noguchi Y, Yagi A, Shoji N, Miyata K: Changes in the preoperative ocular surface flora with an increase in patient age: A surveillance analysis of bacterial diversity and resistance to fluoroquinolone. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, doi: 10.1007/s00417-023-06121-1, 2023
2. Ono T, Sakisaka T, Takada K, Tokuda S, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Miyai T, Miyata K: Long-term effect of using hard contact lenses on corneal endothelial cell density and morphology in ophthalmologically healthy individuals in Japan. *Sci Rep*, 13: 7649. doi: 10.1038/s41598-023-34756-x, 2023
3. 小野 喬, 高田 慶太, 徳田 祥太, 向坂 俊裕, 森 洋斉, 子島 良平, 岩崎 琢也, 宮田 和典: フーリエ解析による全層角膜移植術後 10 年間の視機能の変化. *視覚の科学*, 43: 62~69, 2022
4. Sakisaka T, Minami K, Takada K, Mori Y, Miyata K: Functional visual acuity after implantation of diffractive extended depth-of-focus intraocular lenses using an echelett optics. *BMC Ophthalmol*, 21:418, doi: 10.1186/s12886-021-02189-7, 2021
5. 向坂 俊裕, 本坊 正人, 森 洋斉, 南 慶一郎, 加藤 聡, 宮田 和典: 疎水性アクリル Vivinex 製 1 ピース眼内レンズにおける後発白内障抑制効果の検討. *IOL & RS*, 35: 119~124, 2021
6. Omoto T, Sakisaka T, Toyono T, Yoshida J, Shirakawa R, Miyai T, Yamagami S, Usui T: Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Failed Penetrating Keratoplasty: Influence of the Graft-Host Junction on the Graft Survival Rate. *Cornea*, 37: 462~465, 2018
7. Ono T, Iida M, Sakisaka T, Minami K, Miyata K: Effect of laser peripheral iridotomy using argon and neodymium-YAG lasers on corneal endothelial cell density: 7-year longitudinal evaluation. *Jpn J Ophthalmol*, 62: 216~220, 2018
8. Aixinjueluo W, Usui T, Miyai T, Toyono T, Sakisaka T, Yamagami S: Accelerated transepithelial corneal cross-linking for progressive keratoconus: a prospective

- study of 12 months. *Br J Ophthalmol*, 101: 1244~1249, 2017
9. Taketani Y, Kitamoto K, Sakisaka T, Kimakura M, Toyono T, Yamagami S, Amano S, Kuroda M, Moore T, Usui T, Ouchi Y: Repair of the TGFBI gene in human corneal keratocytes derived from a granular corneal dystrophy patient via CRISPR/Cas9-induced homology-directed repair. *Sci Rep*, 7: 16713. doi: 10.1038/s41598-017-16308-2, 2017
 10. 井上 賢治, 塩川 美菜子, 比嘉 利沙子, 向坂 俊裕, 石田 恭子, 富田 剛司. 臨床報告 リバズジル点眼薬の1滴点眼による結膜充血. *臨床眼科*, 71: 103~108, 2017
 11. Amano S, Kashiwabuchi K, Sakisaka T, Inoue K, Toda I, Tsubota K: Efficacy of Hyperopic Photorefractive Keratectomy Simultaneously Performed with Phototherapeutic Keratectomy for Decreasing Hyperopic Shift. *Cornea*, 35: 1069~1072, 2016
 12. Hasegawa Y, Nejima R, Mori Y, Sakisaka T, Minami K, Miyata K, Oshika T: Risk factors for corneal endothelial cell loss by cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Clin Ophthalmol*, 30: 1685~1689, 2016
 13. Sakata R, Sakisaka T, Matsuo H, Miyata K, Aihara M: Effect of Travoprost and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug on Diurnal Intraocular Pressure in Normal Subjects with Low-Teen Baseline Intraocular Pressure. *J Ocul Pharmacol Ther*, 32: 365~70, 2016
 14. Sakata R, Sakisaka T, Matsuo H, Miyata K, Aihara M: Time Course of Prostaglandin Analog-related Conjunctival Hyperemia and the Effect of a Nonsteroidal Anti-inflammatory Ophthalmic Solution. *J Glaucoma*, 25: e204~208, 2016
 15. 宮田 和典, 向坂 俊裕, 森 洋齊, 中原 正彰, 長井 信幸: Foldable アクリル製眼内レンズ NY-60 挿入眼で続発した遅発性眼内炎. *あたらしい眼科*, 30: 1323~1326, 2013
 16. 大友 一義, 相原 一, 坂田 礼, 向坂 俊裕, 松尾 寛, 宮田 和典: 日本人健常眼に対する塩化ベンザルコニウム非含有トラボプロスト無作為単盲検長期点眼試験による眼圧下降効果の検討. *眼科臨床紀要*, 4: 831~837, 2011

9-2. 著書

1. 向坂俊裕: 指導の仕方 (宮田眼科病院式), スタンダード白内障手術; 宮田和典, 神

谷和孝, 大鹿哲郎, 黒坂大次郎, 佐々木洋, 柴 琢也, 根岸一乃, 前田直之, 松島博之;
メジカルビュー, 東京, 250-3, 2023

9-3. 総説・講座

1. 宮田 和典, 森 洋斉, 子島 良平, 小野 喬, 岩崎 琢也, 望月 學, 貝田 智子, 片岡 康志, 石山 惣介, 飯田 将元, 大谷 伸一郎, 中原 正彰, 小溝 崇史, 齊之平 真弓, 加賀谷 文絵, 花谷 淳子, 中村 ヤス子, 本坊 正人, 尾方 美由紀, 徳永 忠俊, 長井 信幸, 野口 ゆかり, 丸山 葉子, 高田 慶太, 八木 悠輔, 徳田 祥太, 上之 瑞代, 刑部 安弘, 南 慶一郎, 八木 彰子, 相原 一, 加藤 聡, 宮井 尊史, 白矢 智靖, 向坂 俊裕, 大鹿 哲郎, 加治 優一, 平岡 孝浩, 三橋 俊文, 長谷川 優実, 増田 綾美, 林 寺 健, 村上 智哉, 清水 公也, 庄司 信行, 神谷 和孝, 五十嵐 章史, 花木 秀明, 浅利 誠志, 大橋 裕一, 井上 幸次, 松島 博之, 天野 史郎, 富所 敦男, 宮永 将, 宮田 章, 佐々木 香る, 寺田 裕紀子, 古川 敏仁: 前眼部手術の sustainability を考える 今日のデータを明日のために(総説). 日本眼科学会雑誌, 121: 249~291, 2017
2. 白井 智彦(東京大学医学部附属病院 眼科), 山上 聡, 豊野 哲也, 竹溪 友佳子, 福田 玲奈, 向坂 俊裕, 横尾 誠一, 中村 あずさ, 島 伸行, 天野 史郎, 相原 一, 黒田 雅彦, 大野 慎一郎, 竹内 洋文, 田原 耕平, 小野寺 理彩子, 尾池 雄一, 宮田 敬士, 東光 佳, 吹上 知穂, 大内 靖夫: 角膜の透明性を守るために (解説). 日本眼科学会雑誌, 120: 246~262. 2016

9-4. 症例・臨床治験・その他

1. 横川 知弘, 子島 良平, 小野 喬, 向坂 俊裕, 長井 信幸, 森 洋斉, 岩崎 琢也, 宮田 和典: ホモ接合型顆粒状角膜ジストロフィ 2 型に対し治療的レーザー角膜切除術と角膜電気分解術の複数回併用により良好な視力を維持した 1 例. 日本眼科学会雑誌, 125: 1067~1074, 2021
2. 向坂 俊裕, 本庄 恵: 【症状や訴え, 写真, 検査結果で疾患を推理する! Dr.探偵! 疾患スクープ】推理と答え. 眼科ケア, 19: 558~560, 2017
3. 向坂 俊裕, 本庄 恵: 【症状や訴え, 写真, 検査結果で疾患を推理する! Dr.探偵! 疾患スクープ】調査依頼. 眼科ケア, 19: 489, 2017
4. 向坂 俊裕, 寺田 裕紀子, 森 洋斉, 子島 良平, 八木 彰子, 中原 正彰, 宮田 和典: *Gemella haemolysans* が検出された白内障術後遅発性眼内炎の 1 例. あたらしい眼科, 31: 281~284, 2014

5. 田邊 樹郎, 向坂 俊裕, 寺尾 亮, 蕪城 俊克: 網膜表面にフィブリンによる増殖組織を認めた白内障術後眼内炎の1例. 眼科手術, 26: 480~484, 2013
6. 向坂 俊裕, 天野 史郎: 屈折矯正の新しい流れ ; 屈折矯正手術(角膜編) ; Conventional LASIK の実際. あたらしい眼科, 28 (357 臨増) : 106~108, 2011
7. 向坂 俊裕, 一戸 能磨, 宮澤 健太郎, 深津 徹, 岸田 由起子, 田村 浩一: 多発性骨髄腫の経過観察中に, 心不全の急激な進行により死亡した71歳男性. 通信医学, 61: 247~252, 2009

9-5. 学会発表

1. 福田達也, 小野喬, 向坂俊裕, 森洋斉, 子島良平, 宮井尊史, 岩崎琢也, 宮田和典: 100歳以上の患者における白内障手術の特徴と予後. 第62回日本白内障学会総会, 2023 (一般講演)
2. 小野喬, 上田晃史, 向坂俊裕, 子島良平, 森洋斉, 岩崎琢也, 宮田和典: 細菌性角膜炎における *Staphylococcus epidermidis* の抗菌感受性の年齢別検討. フォーサム, 2023 (一般講演)
3. 向坂俊裕, 小野喬, 森洋斉, 子島良平, 岩崎琢也, 宮田和典, 庄司信行: 眼表面の表皮ブドウ球菌のレボフロキサシン耐性率と宿主年齢の相関. 第127回日本眼科学会総会, 2023 (一般講演)
4. 小野喬, 向坂俊裕, 森洋斉, 子島良平, 岩崎琢也, 宮田和典: ハードコンタクトレンズ長期使用が正常日本人の角膜内皮細胞に与える影響. 第76回日本臨床眼科学会, 2022 (一般講演)
5. 木下雄人, 子島良平, 向坂俊裕, 岩崎琢也, 大谷伸一郎, 宮田和典, 垣淵正男: 結膜アミロイドーシスの2例. 第92回九州眼科学会, 2022 (一般講演)
6. 子島良平, 向坂俊裕, 上田晃史, 小野喬, 野口ゆかり, 八木彰子, 岩崎琢也, 宮田和典: 結膜囊常在菌の薬剤感受性の年次推移についての検討. フォーサム, 2021 (一般講演)
7. 向坂俊裕, 南慶一郎, 高田慶太, 森洋斉, 宮田和典: 回折型焦点深度拡張型眼内レンズ挿入眼における視機能. 第36回JSCRS学術総会, 2021 (一般講演)
8. 向坂俊裕, 上田晃史, 小野喬, 子島良平, 森洋斉, 岩崎琢也, 宮田和典: 細菌性角膜炎で分離された *Staphylococcus epidermidis* のレボフロキサシン感受性. 第125回日本眼科学会, 2021 (一般講演)
9. 向坂俊裕, 貝田智子, 徳永忠俊, 南慶一郎, 宮田和典: 眼内レンズ挿入後における屈

- 折刺激に対する他覚屈折値の微動. 第 55 回日本眼光学学会総会, 2019 (一般講演)
10. 向坂俊裕, 本坊正人, 森洋斉, 南慶一郎, 加藤聡, 宮田和典: 後面の細胞接着性を増強したシャープエッジ眼内レンズの後発白内障抑制効果の検討. 第 58 回日本白内障学会総会, 2019 (一般講演)
 11. 飯田将元, 小野喬, 小溝崇史, 向坂俊裕, 徳永忠俊, 南慶一郎, 宮田和典: レーザー虹彩切開術後 8 年間の角膜内皮細胞密度の経過. 第 40 回日本眼科手術学会, 2017 (一般講演)
 12. 子島良平, 森洋斉, 向坂俊裕, 長谷川優実, 南慶一郎, 宮田和典: 時間短縮型角膜クロスリンクの水疱性角膜症に対する有効性の検討. 第 38 回角膜カンファレンス, 2014 (一般講演)
 13. 森洋斉, 子島良平, 向坂俊裕, 長谷川優実, 宮田和典: 全層角膜移植後に発病した *Abiotrophia defectiva* 角膜潰瘍の 1 症例. 第 38 回角膜カンファレンス, 2014 (一般講演)
 14. 長谷川優実, 子島良平, 森洋斉, 向坂俊裕, 宮田和典: 偽落屑症候群を有する白内障患者の術後角膜内皮細胞減少率. 第 38 回角膜カンファレンス, 2014 (一般講演)
 15. 向坂俊裕, 森洋斉, 松永次郎, 片岡康志, 八木彰子, 宮田和典, 沼賀二郎: 網膜静脈分枝閉塞症に対するベバシズマブ硝子体注射とネパフェナク点眼併用治療の検討. 第 67 回日本臨床眼科学会, 2013 (一般講演)
 16. 松永次郎, 南慶一郎, 向坂俊裕, 丸山葉子, 本坊正人, 宮田和典: アクリソフ®眼内レンズにおける表面散乱の長期加速劣化による評価. 第 28 回 JSCRS 学術総会, 2013 (一般講演)
 17. 向坂俊裕, 森洋斉, 小溝崇史, 子島良平, 南慶一郎, 宮田和典: 過去 5 年間に発病した白内障術後眼内炎の検討. 第 83 回九州眼科学会, 2013 (一般講演)
 18. 寺田裕紀子, 小溝崇史, 向坂俊裕, 宮田和典, 望月學: 九州南部におけるぶどう膜の統計. 第 83 回九州眼科学会, 2013 (一般講演)
 19. 小溝崇史, 子島良平, 寺田裕紀子, 向坂俊裕, 南慶一郎, 宮田和典: 角膜クロスリンクが有効であった水疱性角膜症の 2 例. 第 83 回九州眼科学会, 2013 (一般講演)
 20. 小溝崇史, 森洋斉, 向坂俊裕, 八木悠輔, 高田慶太, 南慶一郎, 宮田和典: 高度乱視症例に対するトーリック眼内レンズの術後成績. 第 36 回日本眼科手術学会, 2013 (一般講演)
 21. 向坂俊裕, 森洋斉, 長井信幸, 子島良平, 南慶一郎, 宮田和典: Boston Keratoprosthesis 移植後の増殖組織と瞳孔偏位を来した 1 例. 第 36 回日本眼科手術学会, 2013 (一般講演)

22. 松永次郎, 南慶一郎, 向坂俊裕, 丸山葉子, 本坊正人, 宮田和典: 加速経年変化による改良型アクリソフ®眼内レンズの表面散乱強度の検討. 第 66 回日本臨床眼科学会, 2012 (一般講演)
23. 森洋斉, 寺田裕紀子, 向坂俊裕, 南慶一郎, 宮田和典: フェムトセカンドレーザーによる乱視矯正角膜切開術の検討. 第 27 回 JSCRS 学術総会, 2012 (一般講演)
24. 向坂俊裕, 森洋斉, 南慶一郎, 宮田和典: 小切開アクリル製眼内レンズで続発した遅発性眼内炎の検討. 第 27 回 JSCRS 学術総会, 2012 (一般講演)
25. 松尾寛, 向坂俊裕, 坂田礼, 大神かおり, 宮田和典: 健常人における点眼アドヒアランスの検討: 自己申告と薬液残量からみた点眼率の一致性. 第 65 回日本臨床眼科学会, 2011 (一般講演)
26. 向坂俊裕, 坂田礼, 松尾寛, 大島博美, 宮田和典, 相原一: プロスタグランジン系点眼薬の眼圧下降に対する非ステロイド系抗炎症薬の影響. 第 65 回日本臨床眼科学会, 2011 (一般講演)
27. 坂田礼, 向坂俊裕, 松尾寛, 宮田和典, 相原一: トラボプロスト長期点眼による結膜充血の変化と眼圧下降効果の相関. 第 22 回日本緑内障学会, 2011 (一般講演)

10. 図表

表 1 年代別の分離細菌の数

	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80歳～	合計
症例数 (例)	48	103	165	421	1,378	2,113	1,262	5,490
眼数 (眼)	76	163	232	603	2,152	3,533	2,164	8,923
分離細菌の数 (株)	30	94	151	487	2,112	4,031	2,989	9,894

Reproduced with permission from Springer Nature (Springer Nature の許可をえて転載)

表 2 年代別の各細菌の分離株数

	合計 (%)	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80歳～
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,063 (31.0)	12	38	64	174	734	1,273	768
MSSE	1,881 (19.0)	8	21	47	119	463	765	458
MRSE	1,182 (11.9)	4	17	17	55	271	508	310
<i>Staphylococcus aureus</i>	601 (6.07)	3	16	16	39	121	222	184
MSSA	522 (5.28)	3	15	13	33	109	201	148
MRSA	79 (0.80)	0	1	3	6	12	21	36
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	386 (3.90)	0	3	6	24	90	162	101
<i>Enterococcus faecalis</i>	570 (5.76)	0	0	0	13	77	271	209
<i>Corynebacterium</i> 属	3,139 (31.7)	2	14	28	133	636	1,276	1,050
<i>Cutibacterium acnes</i>	742 (7.50)	8	11	17	45	198	289	174
その他	1,393 (14.1)	5	12	20	59	255	539	503
合計	9,894 (100)	30	94	151	487	2,111	4,032	2,989

MSSE: methicillin-sensitive *Staphylococcus epidermidis*

MRSE: methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Reproduced with permission from Springer Nature (Springer Nature の許可をえて転載)

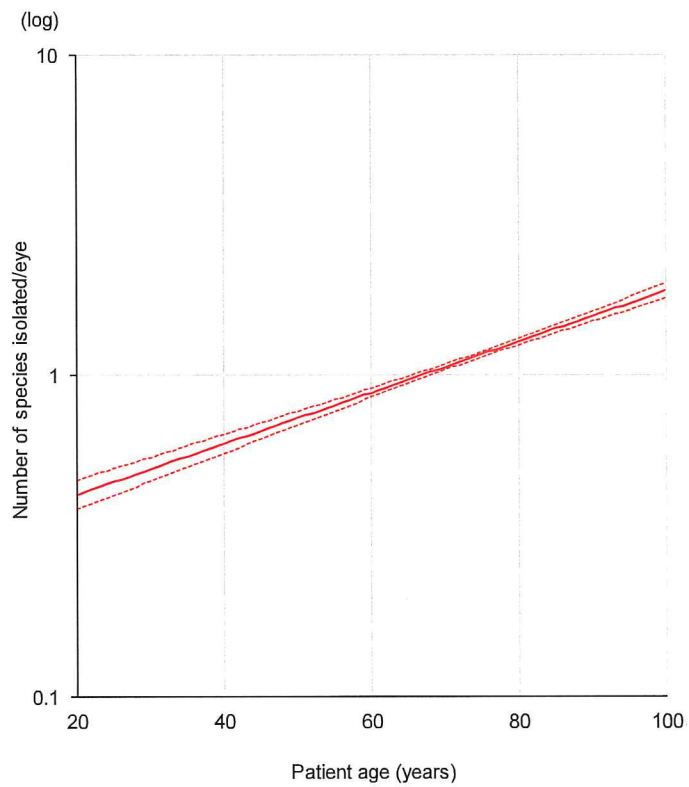


図 1 宿主年齢と 1 眼あたりの分離株数

実線：平均、点線：95%信頼区間 (confidence interval, CI)

分離株数は 10 歳の加齢毎に 1.018 倍と有意に増加した (95%CI 1.016~1.020, $p < 0.0001$)。

Reproduced with permission from Springer Nature (Springer Nature の許可をえて転載)

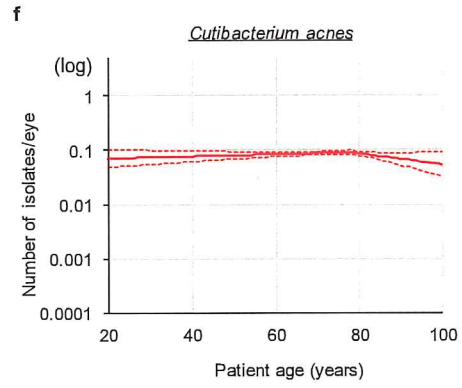
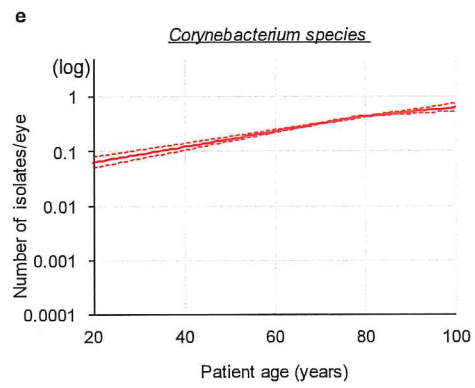
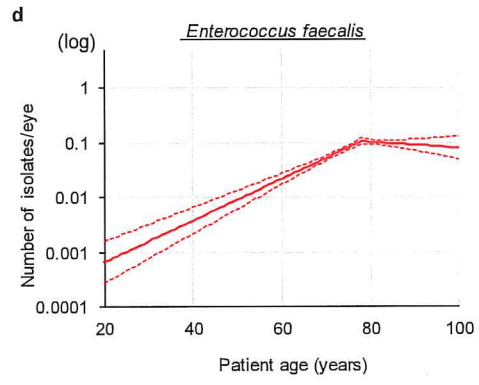
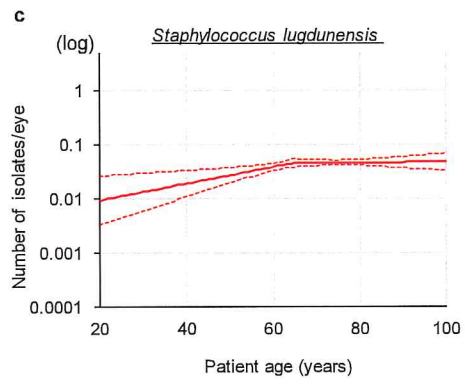
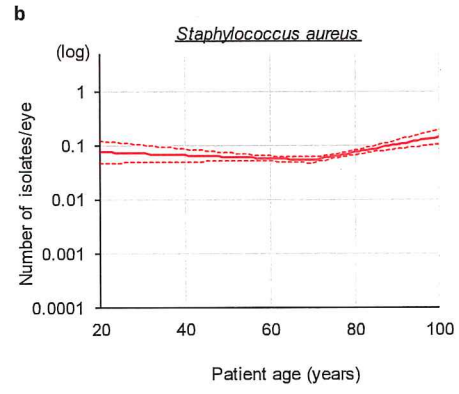
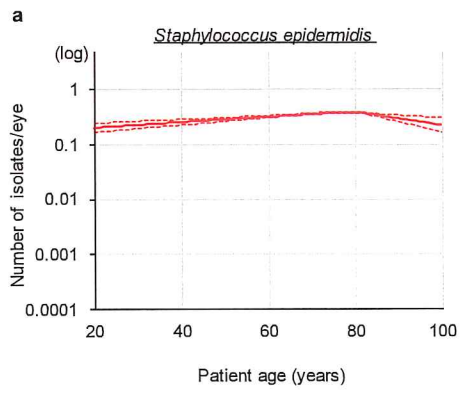


図 2 宿主年齢と各細菌の 1 眼あたりの分離株数

実線：平均、点線：95%信頼区間 (confidence interval, CI)

- a. *Staphylococcus epidermidis* は 20 歳から 73 歳にかけて 10 歳の加齢毎に 1.118 倍と有意に増加したが (95%CI 1.075~1.163, $p < 0.0001$)、83 歳以上では逆に 0.758 倍と有意に減少した (95%CI 0.636~0.902, $p = 0.0019$)。
- b. *Staphylococcus aureus* は 20 歳から 70 歳までは 10 歳の加齢毎に 0.932 倍と有意な変化は示さなかったが (95%CI 0.837~1.037, $p = 0.1949$)、71 歳以上では 1.392 倍と有意に増加した (95%CI 1.222~1.586, $p < 0.0001$)。
- c. *Staphylococcus lugdunensis* は 20 歳から 65 歳にかけて 10 歳の加齢毎に 1.710 倍と有意に増加したが (95%CI 2.033~2.833, $p = 0.0029$)、66 歳以上では 1.036 倍と有意な変化は示さなかった (95%CI 0.682~1.113, $p = 0.6775$)。
- d. *Enterococcus faecalis* は 20 歳から 78 歳まで 10 歳の加齢毎に 2.400 倍と有意に増加した (95%CI 1.201~2.434, $p < 0.0001$) が、79 歳以上では 0.885 倍と有意な変化を示さなかった (95%CI 0.876~1.225, $p = 0.3340$)。
- e. *Corynebacterium* 属は 20 歳から 78 歳にかけて 10 歳の加齢毎に 1.388 倍 (95%CI 1.328~1.450, $p < 0.0001$)、79 歳以上では 1.217 倍と有意に増加しつづけた (95%CI 1.112~1.332, $p < 0.0001$)。
- f. *Cutibacterium acnes* は 20 歳から 78 歳にかけては 10 歳の加齢毎に 1.042 倍と有意な変化を示さなかったが (95%CI 0.96~1.125, $p = 0.2930$)、79 歳以上では 0.794 倍と減少の傾向にあった (95%CI 0.614~1.025, $p = 0.0762$)。

Reproduced with permission from Springer Nature (Springer Nature の許可をえて転載)

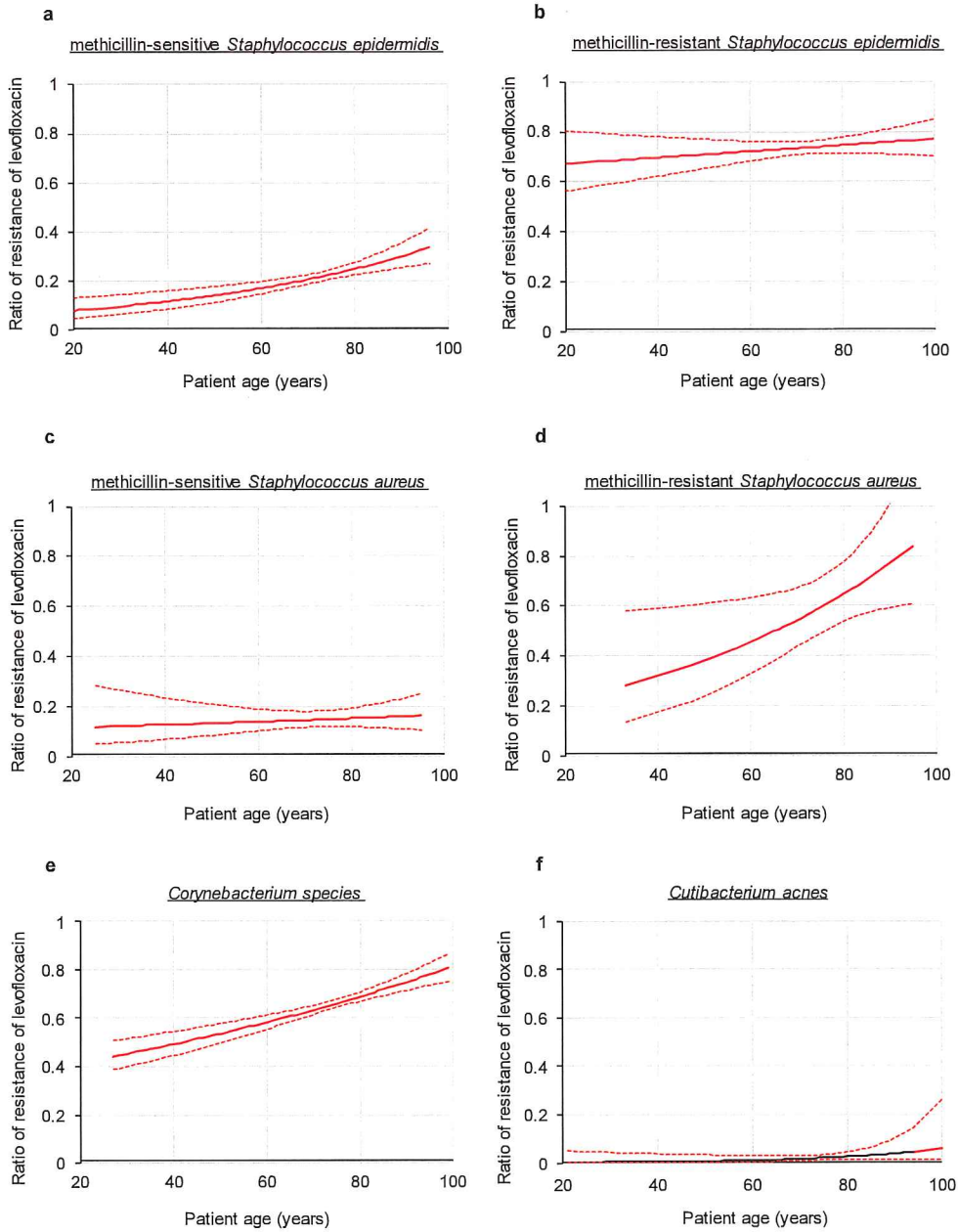


図 3 宿主年齢と各細菌の levofloxacin (LVFX) 耐性率

実線：平均、点線：95%信頼区間 (confidence interval, CI)

- a. メチシリン感受性 *Staphylococcus epidermidis* の LVFX 耐性率は 10 歳の加齢毎に 1.204 倍と有意に上昇した (95%CI 1.103~1.315, $p < 0.0001$)。
- b. メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* の LVFX 耐性率は 10 歳の加齢毎に 1.017 倍と有意な変化を示さなかった (95%CI 0.948~1.051, $p = 0.3107$)。
- c. メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* の LVFX 耐性率は 10 歳の加齢毎に 1.044 倍と有意な変化を示さなかった (95%CI 0.789~1.240, $p = 0.6242$)。
- d. メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* の LVFX 耐性率は 10 歳の加齢毎に 1.192 倍と有意に上昇した (95%CI 1.020~1.391, $p = 0.0266$)。
- e. *Corynebacterium* 属の LVFX 耐性率は 10 歳の加齢毎に 1.087 倍と有意に上昇した (95%CI 1.057~1.117, $p < 0.0001$)。
- f. *Cutibacterium acnes* の LVFX 耐性率は 10 歳の加齢毎に 1.527 倍と有意な変化は示さなかった (95%CI 0.856~2.724, $p = 0.1519$)。

Reproduced with permission from Springer Nature (Springer Nature の許可をえて転載)