

学位論文要旨

氏名 大谷 伸一郎



論文題目

「プロスタグランディン関連緑内障点眼薬の長期使用患者における
眼表面常在細菌叢の特徴」

指導教授承認印

大谷伸一郎



背景

現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は、眼圧を下降させることであり、その手段としてプロスタグランディン関連薬に代表される薬物点眼療法、線維柱帯切除術に代表される手術療法が用いられている。一般に、手術療法は、薬物点眼療法など、他の治療法によっても十分な眼圧下降が得られない症例が適応とされ、初期の治療としては薬物点眼療法が選択されることが多い。緑内障治療の最終目的は生涯にわたる視機能の維持であることから、結果的に多くの症例で、緑内障点眼薬の長期投与が行われている。

緑内障点眼薬の長期投与により、角膜や結膜などの眼表面は、点眼剤の主剤や防腐剤等の作用を繰り返し受けることとなるが、常在細菌叢への影響については、ほとんど検討されていない。今回、緑内障点眼薬のひとつであるプロスタグランディン関連緑内障点眼薬の長期使用による眼表面常在細菌叢への影響を検討した。

方法

対象は1年間以上、プロスタグランディン関連緑内障点眼薬を単剤で継続している患者63例63眼および健康成人ボランティア44名44眼。健康成人群の選択基準は、医療用および一般用の点眼薬を使用しておらず、試験3か月以内に抗菌薬の全身投与のないこととした。検体は、下方結膜嚢円蓋部の擦過により採取し、各種抗菌薬に対して薬剤感受性検査を行った。

結果

1. 症例の内訳

緑内障点眼薬を継続していた症例は合計63名63眼。そのうち36眼は0.005% ラタノプロスト (キサラン; Pfizer. 以下 Xa 群) を、27眼は0.004% トラボプロスト (トラバタンズ; Alcon. 以下 Tz 群) を用いていた。

Xa 群、Tz 群の平均年齢はそれぞれ 68.4 ± 14.2 歳、 70.7 ± 12.7 歳。健康成人群は合計44眼、平均

年齢 47.9±7.0 歳であった (p<0.05)。

2. 全症例における検出菌の内訳

緑内障点眼を行っていた 63 眼における菌検出率は 90.5% (57/63 眼) であり、菌検出株数は、79 株であった。検出菌の内訳は、好気性グラム陽性球菌である *S. aureus* (6 株 8%)、*S. epidermidis* (32 株 41%)、*S. epidermidis* 以外の Coagulase-negative Staphylococci (以下 CNS ; 4 株 5%)、*Streptococcus* spp. (1 株 1%)、好気性グラム陽性桿菌である *Corynebacterium* spp. (3 株 4%)、グラム陰性菌 (3 株 4%)、通性嫌気性菌 である *P. acnes* (29 株 33%)、であった。

一方、健康成人群 44 眼の菌検出率は 84.1% (37/44 眼) であり、検出株数は 59 株、内訳は *S. epidermidis* (50.8%) CNS (6.8%)、*Corynebacterium* spp. (5.1%)、*P. acnes* (35.6%) であり、*S. aureus* とグラム陰性菌は検出されなかった。

3. Xa 群と Tz 群の検出菌の比較

菌検出率は Xa 群 88.9% (46 株)、Tz 群 92.6% (33 株) であり、両群間に有意差は無かった。両群ともに *S. epidermidis* (40%) が最も多く、*P. acnes*、*S. aureus*、CNS がそれに続いた。

S. epidermidis の内訳は、Xa 群は MSSE 4 株、MRSE 15 株、Tz 群はそれぞれ 10 株、3 株、健康成人群はそれぞれ 20 株、10 株であり、Xa 群の MRSE 頻度が Tz 群、健康成人群に比べ有意に高かった。また Tz 群と健康成人群に有意差はなかった。

S. epidermidis における各種抗菌剤の MIC50、MIC90 は、レボフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、セフトラジウム、セフメノキシム、トブラマイシン、エリスロマイシンにおいて Xa 群が Tz 群、健康成人群に比べ有意に高かった。また Tz 群と健康成人群に有意差はなかった。また各種抗菌薬の薬剤感受性率は、レボフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、セフトラジウム、トブラマイシンにおいて Xa 群が Tz 群、健康成人群に比べ有意に低かった。

3 種以上の抗生物質に対する耐性を示す多重耐性表皮ブドウ球菌の頻度は、Xa 群では 68%

(13/19 株)、Tz 群では 23% (3/13 株)、健常対照群では 27% (8/30 株) であった。健常対照群と比較して、Xa 群は、多剤耐性 *S. epidermidis* 分離株数が有意に高かった ($P < 0.05$)。

結論

本研究により、プロスタグランジン関連緑内障点眼薬の長期使用は、眼表面常在細菌の耐性化に影響を与える可能性が示唆された。特に、MRSE 検出の頻度は、Xa 群では Tz 群よりも増加した。この傾向は、緑内障治療のように、点眼薬の長期間連続投与が行われる場合、制御不能な感染を招きうる耐性菌株が出現する可能性があることを念頭に対応する必要がある。