

特集◎眼感染症の治療 —最近のトピックス—

細菌感染症

コリネバクテリウム感染症
「キノロン耐性との関係」長谷川麻里子¹⁾・江口 洋²⁾

1) 兵庫県立塚口病院眼科

2) 徳島大学病院眼科

Key words : *Corynebacterium*, コリネバクテリウム, 塗抹・検鏡, キノロン耐性

はじめに

コリネバクテリウム属の中で古くから知られていた種に、*Corynebacterium diphtheliae* (ジフテリア菌)がある。上気道粘膜に感染し、ジフテリア毒素によって患者が死亡することもあるため、かつてはジフテリア菌を分離する臨床的な意義が大いにあった。しかし、先進国ではジフテリアアトキソイドが開発され、1970年代以降にジフテリア菌を積極的に分離する臨床的な意義は減少した。人の皮膚・粘膜に常在しているコリネバクテリウムがあることも知られているため、その後は臨床検体からコリネバクテリウムが分離されても検体汚染と判断されるようになった。現在も、眼材料から分離されても「グラム陽性桿菌」との報告だけのことや、雑菌扱いで報告されないこともある。したがって、これまで臨床眼科医にとっては、コリネバクテリウムを眼感染症の起炎菌として認識しにくい状況であった。

しかし近年、コリネバクテリウムが起炎菌である眼感染症の症例報告が相次いでおり^{1)~4)}、日本ではキノロン耐性コリネバクテリウムの存

在が問題視されるようになった¹⁾²⁾⁵⁾。一方、西欧諸国では、従来の報告⁶⁾⁷⁾はもとより、比較的最近の報告⁸⁾⁹⁾でもキノロン耐性コリネバクテリウムの分離頻度は高くないようである。これは、コリネバクテリウムの遺伝学的特徴⁵⁾を基に、わが国でのキノロン偏重の眼科診療が招いた結果といえる。今後は、眼材料から分離されるコリネバクテリウムの疫学動向を、キノロン耐性率と合わせて注視していく必要がある。

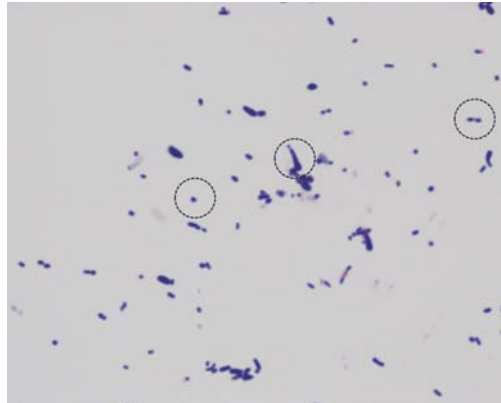
I コリネバクテリウムの細菌学的特徴

1. 形態

コリネバクテリウムの大きさは $0.3\sim 0.8\times 1\sim 8\mu\text{m}$ と、ばらつきがある。純培養のコロニー染色をしても、大きさや形態はまちまちである(図1)。臨床検体では、検鏡で柵状・輪状・ローマ字のI, N, T, V, W, Y字型などを呈する(図2a, b)。

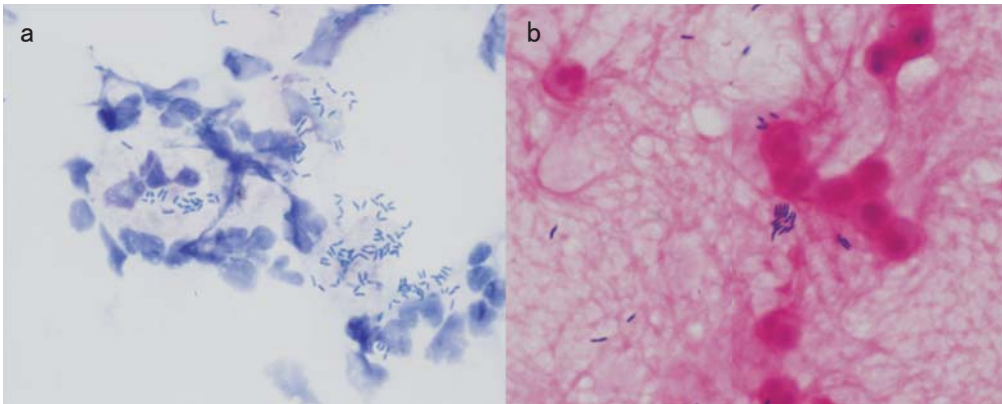
2. 培養

コリネバクテリウムには、脂質要求性が高い株が多く、液体培地に不飽和脂肪酸を混和して培養する場合、その終濃度の違いで速やかに



純培養だが、球菌様、こん棒状、双球菌様の形態を示す（丸点線）。

図1 コロニーのグラム染色像（×1,000）



a：角膜擦過物のギムザ染色像（×1,000）。ハの字，I，N字型の桿菌を認める。

b：眼脂のグラム染色像（×1,000）。ハの字，I字型，柵状のグラム陽性桿菌を認める。

図2 コリネバクテリウムの塗抹像

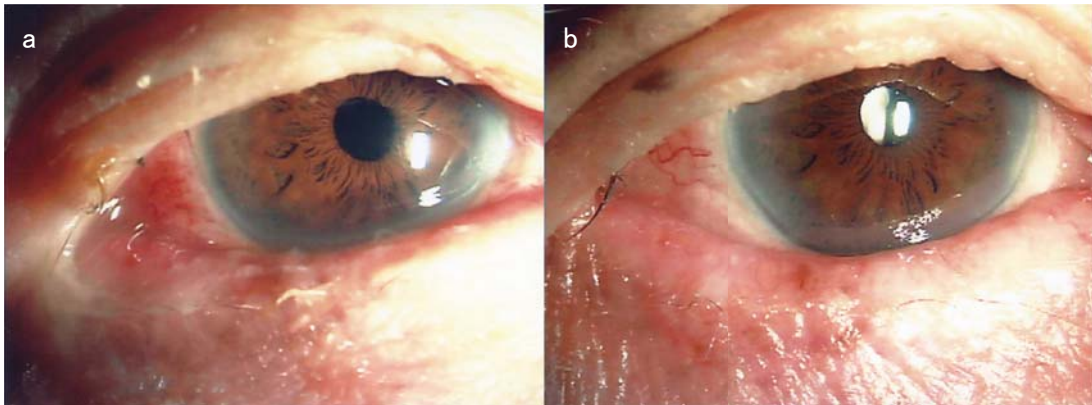
増殖したり培養陰性になったりする。このことは、涙液にはマイボーム腺由来の不飽和脂肪酸が存在するため、コリネバクテリウムが眼表面での常在に好都合であることや、その一方で、眼内は増殖に至適な脂質濃度ではないため、コリネバクテリウムによる眼内炎が少ないことを説明していると考えられる。非選択性寒天培地上で培養する場合は、最低でも72時間は観察するのが望ましい。48時間以内だと、無色～白色で直径1ミリにも満たない微細なコロニーを

形成していることがあり、見逃され易い。37度好気培養だけでなく、室温や炭酸ガス培養を併用すると検出率は高くなる。

II 症例提示

1. 症例1：培養陽性の慢性結膜炎症例 (図3a)

94歳の男性。数年前に白内障手術を受け、その当時からキノロン点眼薬を継続使用してい



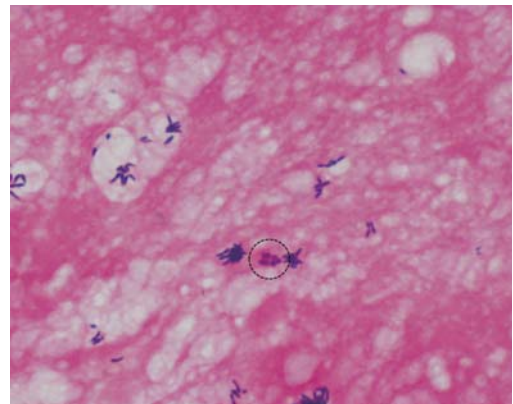
a：治療前。結膜充血と粘液膿性の眼脂がある。
b：治療後。所見は改善している。

図3 コリネバクテリウム結膜炎

た。3カ月前から持続する目の違和感と充血・眼脂を訴えており、著明な結膜充血と、粘液膿性の黄白色眼脂があった。眼脂の塗抹像では、グラム陽性桿菌を貪食する多核白血球があり、その培養でキノロン耐性コリネバクテリウムが分離された。薬剤感受性試験の結果を参考に、キノロン点眼薬を中止しセフェム系点眼薬に変更したところ、所見と症状は1週間で軽快した(図3b)。臨床経過・抗菌薬使用歴・眼脂の塗抹像・培養の結果・治療に対する反応から、本症例はキノロン耐性コリネバクテリウム結膜炎と診断した。

2. 症例2：培養でコリネバクテリウム陰性の慢性結膜炎

74歳の女性。2カ月前から持続する片眼の充血と眼脂を訴えて受診した。キノロン点眼薬が数年間継続処方されていた。眼脂の塗抹像では、多数のグラム陽性桿菌を確認した(図4)が、受託検査機関へ依頼した眼脂培養では「表皮ブドウ球菌」のみの報告であった。塗抹標本を詳細に観察すると、わずかにグラム陽性球菌が確認できたが(図4)、多数検出されるグラム陽性桿菌による炎症と診断するのが妥当と考えた。キノロン点眼薬を中止しセフェム系点眼薬に変更したところ、1週間で症状と所見は軽



多数のグラム陽性桿菌の中に、わずかにグラム陽性球菌が存在している(丸点線)。

図4 眼脂のグラム染色像(×1,000)

快した。臨床経過・抗菌薬使用歴・眼脂の塗抹像・治療に対する反応から、本症例はグラム陽性桿菌であるコリネバクテリウムによる結膜炎であったと判断した。培養結果と臨床診断の乖離の原因は、スワブ型の輸送培地を用いて眼脂を採取し受託検査機関に提出するまで、室温で1日保管していたが、常在菌であるグラム陽性球菌(おそらく表皮ブドウ球菌)が採取時に輸送培地内に混入し、輸送培地内で増殖し、受

表1 コリネバクテリウム眼科臨床分離株の薬剤感受性

抗菌薬	最大 MIC*	最小 MIC*	感受性率 (%)
レボフロキサシン	>32	0.064	25
ガチフロキサシン	>32	0.016	40
モキシフロキサシン	>32	0.016	40
クロラムフェニコール	>256	2	55
ゲンタマイシン	16	0.064	95
トブラマイシン	32	0.064	90
イミペネム	0.08	0.016	100
セフトリアキソン	0.5	0.125	100
バンコマイシン	0.125	1	100

* MIC : minimum inhibitory concentration (μg/mL), 最小発育阻止濃度
角結膜炎 20 例から分離されたコリネバクテリウムの MIC と感受性。
判定は E-test にて実施した。

託検査機関に到着した際、検体内での優位菌になっていたと推察される。

III 診 断

眼脂・角膜など眼表面由来の検体を塗抹・鏡検することが重要である。1,000 倍で柵状・輪状・ローマ字の I, N, T, V, W, Y 字型などを呈するグラム陽性桿菌が見えた場合、それらは概ねコリネバクテリウムだと考えて良い。多核白血球による貪食像があれば、なお診断に有用である。前述の症例 2 のように、培養結果だけで判定すると診断に至らないこともある。培養結果は塗抹像を後押しできるものかどうかの参考資料、および薬剤選択の判断材料と考えるのが良い。

IV 治 療 法

キノロン薬は、細菌の増殖に関わる 2 つの酵素である、DNA ジャイレースとトポイソメレース IV を阻害することで抗菌作用を発揮する。そのため、それら 2 つの酵素のアミノ酸変異が高度キノロン耐性を誘導する。コリネバクテリ

ウムにはトポイソメレース IV が存在しない¹⁰⁾ため、DNA ジャイレースの変異だけで高度キノロン耐性になると考えられている。キノロン薬の投与によって、日本人高齢者の眼表面から分離されるコリネバクテリウムの過半数が高度キノロン耐性を示している⁵⁾ため、コリネバクテリウム眼感染症にキノロン点眼薬は推奨されない。本邦での臨床分離株の感受性率 (表 1)¹¹⁾から判断すると、セフェム系かアミノグリコシド系が良い。角膜炎で全身投与を併用する場合は、カルバペネム系やグリコペプチド系が良い。

V トピ ッ ク

人の眼表面に常在するコリネバクテリウムの最優位菌種は *Corynebacterium macginleyi* (*C. macginleyi*) である⁶⁾⁷⁾といわれてきたため、コリネバクテリウム眼感染症は、*C. macginleyi* が最優位の起炎菌種であると考えられている。しかし、筆者らの施設で炎症眼と非炎症眼の眼表面から分離されたコリネバクテリウムの種を比較したところ、*C. macginleyi* が分離される頻度は、非炎症眼のほうが有意に高かった (未発表データ)。*C. macginleyi* が眼感染症の最優

位の起炎菌種かどうかは未解決と考えておくべきであろう。人の眼表面組織に親和性がある、新たなコリネバクテリウムの種が存在する可能性があり、今後の研究課題である。

文 献

- 1) Fukumoto A, Sotozono C, Hieda O et al : Infectious keratitis caused by fluoroquinolone-resistant *Corynebacterium*. *Jpn J Ophthalmol* **55** : 579-580, 2011.
- 2) Suzuki T, Iihara H, Uno T et al : Suture-related keratitis caused by *Corynebacterium macginleyi*. *J Clin Microbiol* **45** : 3833-3836, 2007.
- 3) Garg P, Chaurasia S, Vaddavalli PK et al : Microbial keratitis after LASIK. *J Refract Surg* **26** : 209-216, 2010.
- 4) 稲田耕大, 前田郁世, 池田欣史 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, 2009.
- 5) Eguchi H, Kuwahara T, Miyamoto T et al : High-level fluoroquinolone resistance in ophthalmic clinical isolates belonging to the species *Corynebacterium macginleyi*. *J Clin Microbiol* **46** : 527-532, 2008.
- 6) Funke GM, Pagano-Niederer, W Bernauer : *Corynebacterium macginleyi* has to date been isolated exclusively from conjunctival swabs. *J Clin Microbiol* **36** : 3670-3673, 1998.
- 7) Jousseaume AM, G Funke, F Jousseaume et al : *Corynebacterium macginleyi* : a conjunctiva specific pathogen. *Br J Ophthalmol* **84** : 1420-1422, 2000.
- 8) Espínola M, Somodevilla A, Domingo D et al : Antibiotic susceptibility of *Corynebacterium macginleyi* strains causing conjunctivitis. *Rev Esp Quimioter* **23** : 196-200, 2010 (Spanish).
- 9) Alsuwaidi AR, Wiebe D, Burdz T et al : *Corynebacterium macginleyi* conjunctivitis in Canada. *J Clin Microbiol* **48** : 3788-3790, 2010.
- 10) Schmutz E, Hennig S, Li SM et al : Identification of a topoisomerase IV in actinobacteria : purification and characterization of ParYR and GyrBR from the coumermycin A1 producer *Streptomyces rishiriensis* DSM 40489. *Microbiology* **150** : 641-647, 2004.
- 11) Eguchi H : Ocular infections caused by *Corynebacterium* species. Silpi Basak ed, *Infection control*, Chapter 4, pp.75-82, InTech, Rijeka, 2013.

* * *