

小児眼感染症の 診断と治療

ここが
ポイント!



共催：第43回日本小児感染症学会総会・学術大会／
大塚製薬株式会社

2011年10月30日(日)

岡山コンベンションセンター D会場



座長

たはらクリニック 院長／山口大学小児科 臨床教授

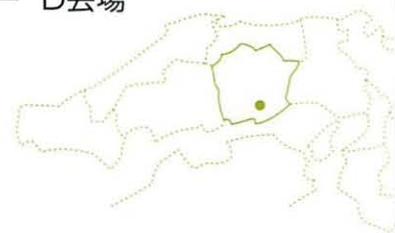
田原 卓浩



演者

北海道大学大学院 医学研究科医学専攻
炎症眼科学講座教授

大野 重昭



*記載されている薬剤の使用
にあたっては、各添付文書を
ご参照ください。



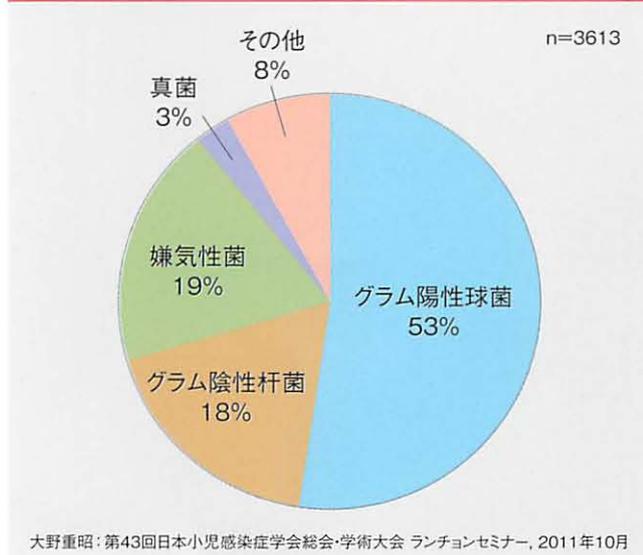
はじめに

眼感染症は、外眼に発症するものと内眼に発症するものの二つに大きく分けられる。外から直接見ることができないぶどう膜炎や内眼炎など内眼の疾患は、早期に眼科医へご紹介いただきたいが、眼瞼炎や涙囊炎、結膜炎、角膜炎などの外眼部の感染症は、小児科医でも診療され

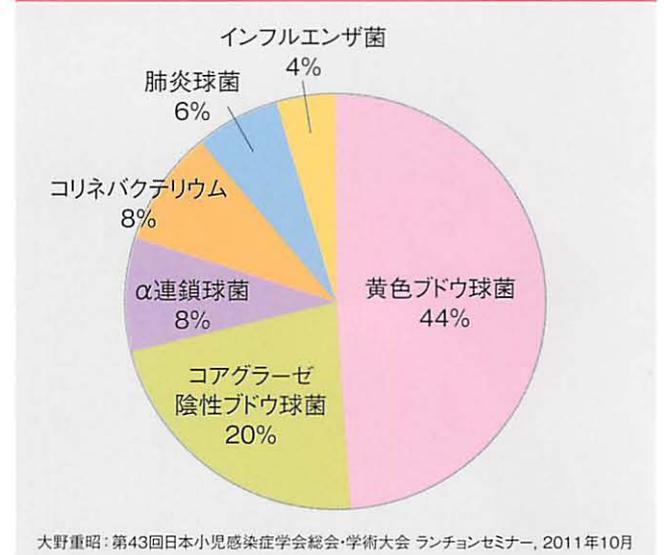
ていることと思う。

外眼部の感染症の起因为、グラム陽性球菌が半分以上を占める(図1)。とくに眼瞼炎や涙囊炎では、グラム陽性菌の比率が高い(図2)。

■ 図1 外眼部感染症の起因为菌



■ 図2 眼瞼炎の起因为菌



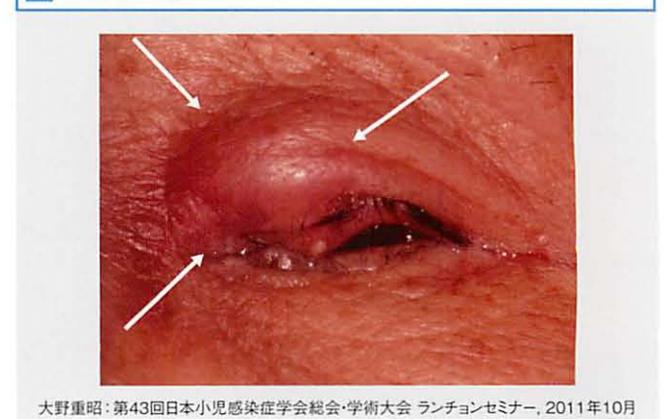
麦粒腫の診断と治療

眼瞼の感染症の代表的なものに麦粒腫がある。

麦粒腫は、瞼の縁にある皮脂腺の一つであるマイボーム腺の感染症で、瞼が赤く腫れるほか、触ると圧痛があるのが特徴である。図3は、一部膿を持った症例である。

早期からの抗菌薬の点眼ではほぼ治癒する。抗菌内服薬や、外科的に排膿の必要がある症例は稀である。ただ、多くの患児は、上瞼、下瞼、また別の眼と何度も繰り返すので要注意である。

■ 図3 麦粒腫





霰粒腫の診断と治療

霰粒腫も麦粒腫と同様に眼瞼が赤く腫れる疾患である(図4)。霰粒腫は、マイボーム腺脂肪組織に対する慢性肉芽腫性炎症である。触れると、コロコロとしたしこりを感じるが、麦粒腫のような圧痛はない。

治療は、感染症ではないので抗菌薬は使わず、肉芽腫を切開し、中の組織を取り出すという外科的処置になる。肉芽腫が小さく、眼科的な支障がない場合は、処置を急ぐ必要はない。

患児が乳幼児で、圧痛をうまく訴えられず、麦粒腫か霰粒腫かがわかりにくい場合は、麦粒腫と考えて抗菌薬を点眼しても良いだろう。反応しなければ、霰粒腫であるし、また、霰粒腫も化膿性霰粒腫という感染を伴う時期があるからである。

■ 図4 霰粒腫



大野重昭: 第43回日本小児感染症学会総会・学術大会 ランチョンセミナー, 2011年10月



涙囊炎の診断と治療

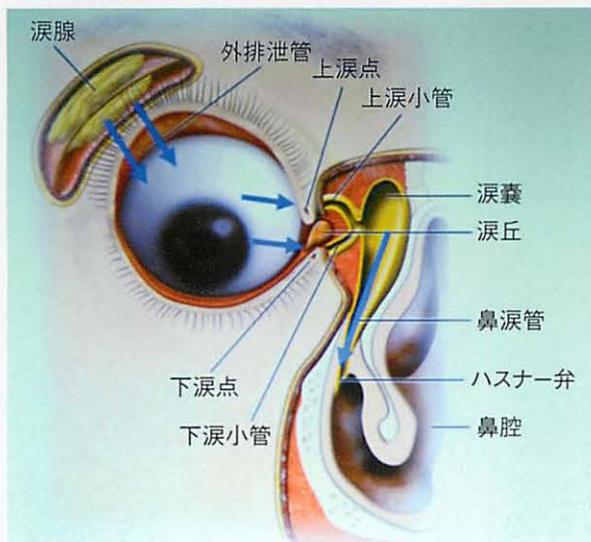
図5は右眼の涙道の模式図である。涙腺から産生された涙液が眼を潤し、やがて上瞼の目頭から吸収・排出されて涙囊にためられ、一定量が静かに下鼻道に流れ、呼吸によって蒸発する。これが涙液の正常な流れである。しかし、涙囊が感染や炎症を起こし、腫れて詰まると涙囊炎となる(図6)。

乳児は、先天的に鼻涙管の下鼻道開口部が狭窄・閉塞していることがある。しかし、生後12カ月頃までには自然

に開通するので、それまでは、親御さんに1日に2~3回、目頭のあたりを静かに下の方向に向かってマッサージを繰り返すよう指導する。目やにが増えた場合は、感染が考えられるので、抗菌薬を点眼する。

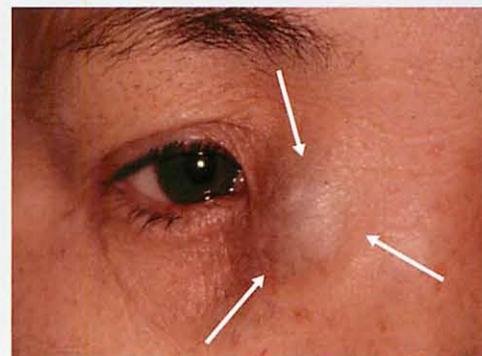
自然治癒しない場合は、涙道ブジーや鼻涙管チューブ留置などの外科的処置を行う必要があるので、生後6~8カ月でまだ開通しない場合は眼科医に紹介する。

■ 図5 涙道



大野重昭: 第43回日本小児感染症学会総会・学術大会 ランチョンセミナー, 2011年10月

■ 図6 涙囊炎



大野重昭: 第43回日本小児感染症学会総会・学術大会 ランチョンセミナー, 2011年10月



感染性結膜炎の診断と治療

感染性結膜炎は、外眼部の感染症の85%を占める頻度の高い疾患である。細菌のほか、ウイルス、ときにクラミジアが原因となる。

治療は、いずれも抗菌薬の点眼が奏効する。

■細菌性結膜炎

細菌の場合は、やはりグラム陽性菌が多いが、グラム陰性菌のインフルエンザ菌(*H. influenzae*)なども見られる。発熱、咽頭炎などの風邪症状とともに眼症状も現れた場合、特に乳幼児では*H. influenzae*による結膜炎であることが多い(図7)。*H. influenzae*による結膜炎は、球結膜(白眼)にはあまり症状は現れないが、眼瞼結膜に充血や浮腫などの炎症症状が現れる。

6歳以降になると、肺炎球菌やその他のレンサ球菌、黄色ブドウ球菌、コリネバクテリウムなどによる結膜炎も増えてくる。レンサ球菌による結膜炎は、球結膜、眼瞼結膜ともに充血が著明である(図8)。

■ウイルス性結膜炎

ウイルス性結膜炎は、「はやり目」とも呼ばれ、感染力が強い。

図9はエンテロウイルス70(EV70)による急性出血性結膜炎である。瞼をきちんと上げないとよく見えないが、見逃すと感染を広げる危険がある。

コクサッキーA24の亜型による急性出血性結膜炎も、流行の多発が見られるので注意が必要である(図10)。

最も手強いのはアデノウイルスである。アデノウイルスの場合、結膜だけではなく角膜にもにごりが出るので、角結膜炎と呼ばれる(図11)。

なお、点眼時に点眼瓶がウイルスに冒され、感染源となることも多い。アデノウイルス結膜炎患者が使用中の点眼液の70%がアデノウイルス陽性という報告もある(Uchio E. et al.: Am J Ophthalmol, 134, 618-619, 2002)。したがって、片目に結膜炎を起こしているとき、予防的にもう片側の眼にも点眼したり、同じ点眼薬を兄弟で共有したりすることは避けるよう指導する。

なお、咽頭結膜熱(プール熱)の予防については、2009年、日本眼科医会学校保健部が、表1のような見解を出している。

■クラミジア結膜炎

クラミジア結膜炎については、*Chlamydia trachomatis*によるトラコーマは日本を含め先進国には存在しない。しかし、性感染症としてのクラミジア結膜炎は、未だに毎年300万人の新患(アメリカ)が出ている。特に生後4週以内に発症する急性結膜炎である新生児眼炎(*ophthalmia neonatorum*)、クラミジアの産道感染による封入体結膜炎(図12)には注意が必要である。

■ 図7 *H. influenzae*による結膜炎



大野重昭：第43回日本小児感染症学会総会・学術大会
ランチョンセミナー，2011年10月

■ 図8 レンサ球菌による結膜炎



大野重昭：第43回日本小児感染症学会総会・学術大会
ランチョンセミナー，2011年10月

■ 図9 Enterovirus 70による急性出血性結膜炎



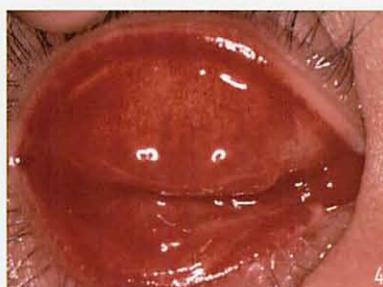
大野重昭：第43回日本小児感染症学会総会・学術大会
ランチョンセミナー，2011年10月

■ 図10 Coxsackievirus A24 亜型による急性出血性結膜炎



大野重昭：第43回日本小児感染症学会総会・学術大会ランチョンセミナー，2011年10月

■ 図11 HAdV8による流行性角結膜炎



大野重昭：第43回日本小児感染症学会総会・学術大会ランチョンセミナー，2011年10月

■ 図12 クラミジアによる封入体結膜炎



大野重昭：第43回日本小児感染症学会総会・学術大会ランチョンセミナー，2011年10月

■ 表1 水泳後の洗眼

1. プールにはゴーグル使用が望ましい
2. プール後の水道水洗眼は行ってもよいが積極的に推奨するものではない
3. 児童生徒の体質によっては、学校指導医の指導のもと、プール後に防腐剤無添加の人工涙液の点眼や、簡単に水道水で目のまわりを洗うなどの対応も必要である

(2009年 日本眼科医学会学校保健部)



感染性角膜炎の診断と治療

感染性角膜炎は、細菌だけではなく真菌、ウイルス、さらに原虫感染も原因となる。

特に注意を払いたいのは、原虫感染であるアcantアメーバ角膜炎である(図13)。ソフトコンタクトレンズ装用者に多く、所見に比して激しい眼痛があり、進行すると角膜が濁って、視力障害が起こる。

治療には抗菌薬、抗真菌薬、消毒剤など、いろいろなものを使うが、いろいろなものを使うのは根本治療が確定していないからである。予後も不良で、瘢痕化すると、角膜移植が必要となる場合もある。

小児でもコンタクトレンズの装用率が年々高まっている。また、おしゃれ用のカラーコンタクトレンズの貸し借りで、ア

cantアメーバが伝播する例もある。激しい眼痛を訴える患児がいたら、早期に眼科医にご紹介いただきたい。

■ 図13 ソフトコンタクトレンズ装用例



大野重昭：第43回日本小児感染症学会総会・学術大会 ランチョンセミナー，2011年10月



小児外眼部感染症の治療

外眼部感染症治療には、主にニューキノロン系の抗菌点眼薬を使う。ニューキノロン系抗菌薬は、好気性のグラム陰性菌には効果的だが、グラム陽性菌への抗菌力は薬剤によって差がある。

トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液(オゼックス[®])

点眼液0.3%)は、グラム陰性菌はもちろん、グラム陽性菌、黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌にも効果を示すほか(図14)、ニューキノロン系抗菌点眼液で初めて、小児に対する治験を行っており、また、点眼液で初めて、プラセボ対象遮蔽比較試験で有用性が確認された薬剤である。

図15は、細菌性外眼部感染症に対する効果を見たものだが、全体で有効以上が94%以上であり、疾患別でも高い有効率が得られている。

また、短時間で殺菌作用を発揮することも示されている(図16)。

さらに、PAE(post antibiotic effect)が長いのも特徴である(図17)。PAEとは、抗菌薬が微生物に短時間作用した後、血中や組織内で有効濃度以下になっても微生物の増殖を抑制できる期間を示したもので、PAEが長いほど臨床効果が高いことになる。

乳幼児、新生児を含めた小児で効果が高いのも興味深い(表2)。トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液は、

数あるニューキノロン系抗菌薬で、乳幼児、新生児を含む小児で治験を行って、その有効性と安全性が証明されている唯一の薬といえる。

小児の外眼感染症の場合、1日3~6回点眼するが、患児が暴れたり、嫌がったりする場合は、眠っている間に点眼する。それでかなり確実なコンプライアンスが得られる。それでもうまくいかない場合は、滞留時間の長い眼軟膏を使うのも良いだろう。あるいは点眼薬と眼軟膏の両方が必要な場合もある。ただ、眼軟膏は視力的に霞むので、発育段階の乳幼児に頻回に使うことはあまり勧められない。

なお、眼科領域でも薬剤耐性菌が増えているので(図18)、抗菌薬の使用は、必要な期間に留めるようにする。

図14 標準株に対する抗菌力(in vitro)

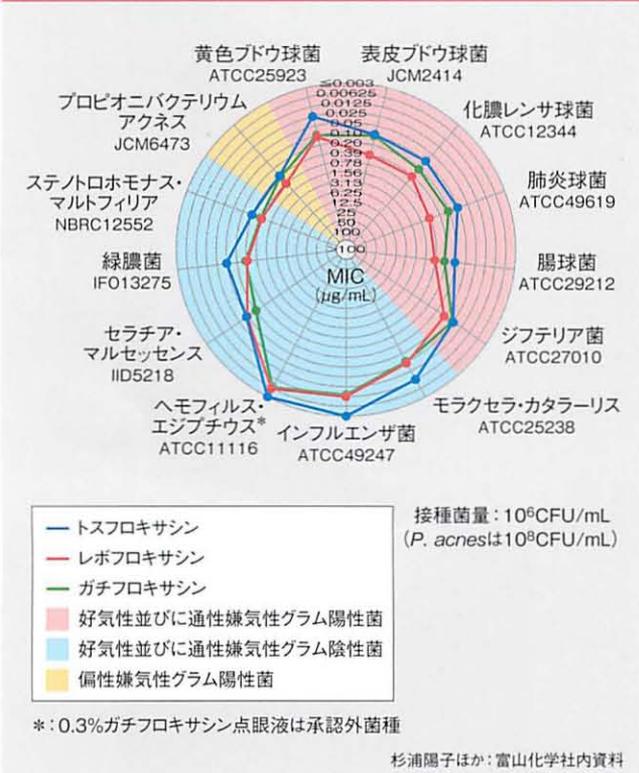


図15 細菌性外眼部感染症に対する効果

対象: 細菌性外眼部感染症患者304例
投与方法: オゼックス点眼液0.3%を1回1滴、1日3回投与(ただし角膜炎・角膜潰瘍については1日3~6回)
投与期間: 14日間
効果判定: 日本眼感染症学会制定の評価基準に準拠し、著効、有効、無効の3段階又は判定不能で評価

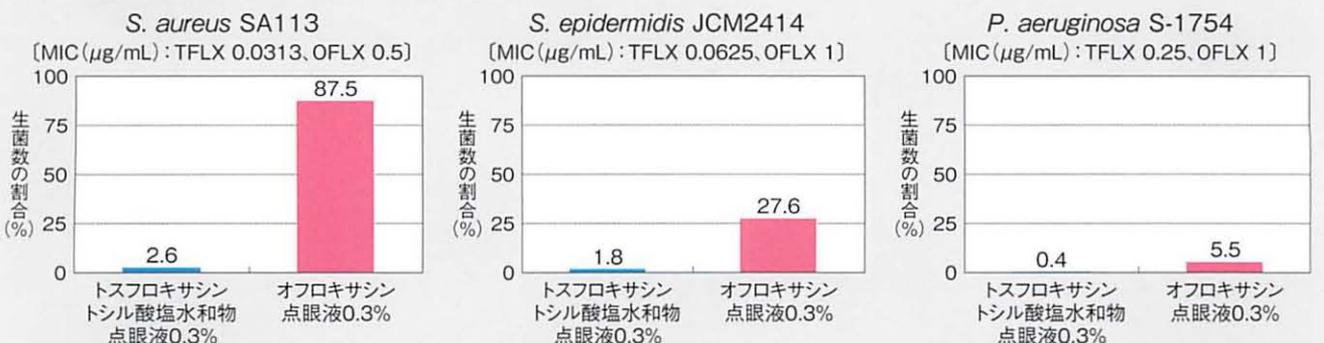


注意: 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。」です。

北野周作ほか: あたらしい眼科, 23(別巻), 68-80 2006
北野周作ほか: あたらしい眼科, 23(別巻), 95-110 2006
北野周作ほか: あたらしい眼科, 23(別巻), 118-129 2006

図16 短時間作用時の殺菌作用(in vitro)

方法: トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液0.3%又はオフロキサシン点眼液0.3%の原液99容に菌液1容(約10⁸CFU/mL)を加え、37°Cで5分間培養後、薬液を除去し生菌数を測定した。
評価: 滅菌生理食塩液処理の生菌数を100とした時の割合で算出した。

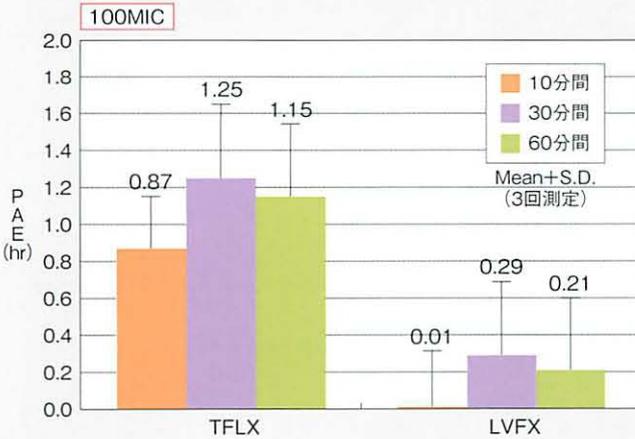


神山朋子ほか: あたらしい眼科, 23(別巻), 3-11 2006

図17 PAE: Post antibiotic effect (in vitro)

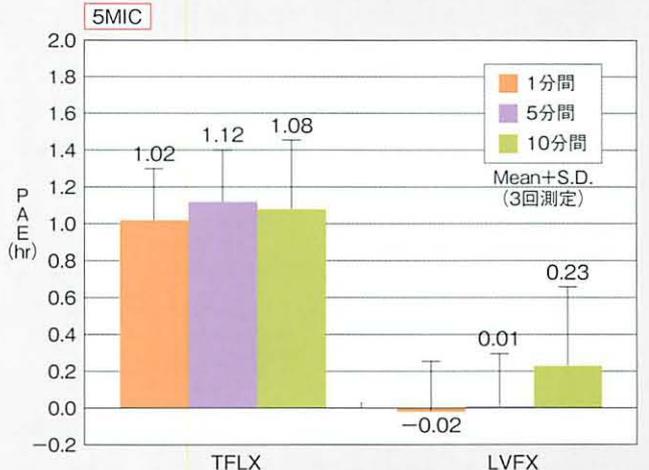
方法: *S. epidermidis*に各薬剤をMICの100倍濃度を10、30、60分間作用させPAEを測定した。

S. epidermidis JCM2414
[MIC (μg/mL) : TFLX 0.05, LVFX 0.2]



方法: *P. aeruginosa*に各薬剤をMICの5倍濃度を1、5、10分間作用させPAEを測定した。

P. aeruginosa S-1754
[MIC (μg/mL) : TFLX 0.2, LVFX 0.78]



神山朋子ほか: あたらしい眼科, 23 (別巻), 3-11 2006

表2 小児(乳幼児、新生児を含む)の細菌性外眼部感染症に対する効果

対象: 正期産新生児から11歳以下[ただし、早産児は胎生9カ月(36週)以上でかつ低出生体重時は1,500g以上]の細菌性眼感染症患者53例

投与方法: オゼックス点眼液0.3%を1回1滴、1日3回、14日間(8日目に臨床症状が消失した場合は点眼終了)

効果判定: 臨床症状の推移(主症状の消失)と細菌学的効果(起原因菌の消失)の組み合わせで著効、有効、無効を判定する日本眼感染症学会の評価基準に基づいた。

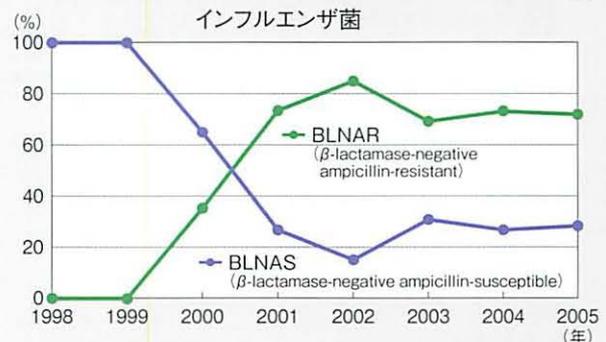
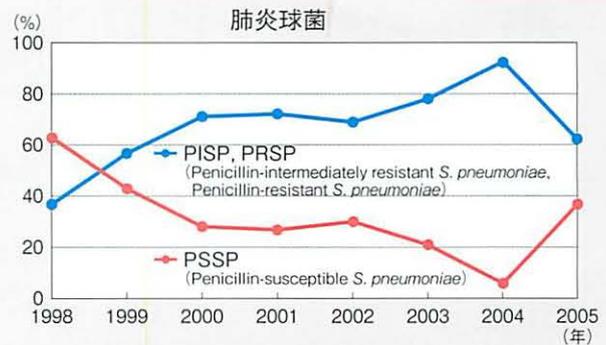
疾患名	臨床効果				著効率* (%)	有効率* (%)
	著効	有効	無効	合計		
結膜炎	29	11	1	41	70.7	97.6
麦粒腫	5	1	0	6	—	—
瞼板腺炎	0	1	0	1	—	—
涙囊炎	1	4	0	5	—	—
合計	35	17	1	53	66.0	98.1

*: 麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎は症例数が10例未満である為記載していない。

注意: 小児においては、成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合があることから、経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意すること。

北野周作ほか: あたらしい眼科, 23 (別巻), 118-129 2006

図18 眼から分離された薬剤耐性肺炎球菌、インフルエンザ菌の出現頻度



Hori Y, et al. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 113 (5) 583-595, 2009 (表5より作成)



小児眼感染症まとめ

赤くなる、腫れるなど、眼に異常を訴える患児が来院した場合は、早期に感染症を疑うべきである。特に結膜炎、麦粒腫など細菌感染が疑われる場合は、ニューキノロンの抗菌点眼薬を使用する。4~5日間で効果が現れれば、

点眼薬を漸減あるいは中止する。逆に、不変あるいは悪化した場合には、眼科医にご紹介いただきたい。

小児科医と眼科医の緊密な診療連携が、小児眼感染症の早期治癒には不可欠である。

処方せん医薬品
注意—医師等の処方せんにより
使用すること

オゼックス®点眼液0.3%の概要

OZEX® ophthalmic solution 0.3%

規制区分	処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること	日本標準商品分類番号	87 1319
貯法	室温保存	承認番号	21800AMZ10003
使用期限	製造後3年(外箱等に表示。使用期限内であっても開封後は速やかに使用すること。)	薬価収載	2006年4月
		販売開始	2006年5月

[禁忌(次の患者には投与しないこと)]
本剤の成分及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状等	1. 組成・性状	構造式:
	2. 有効成分に関する理化学的知見	分子式: C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₂ O ₅ · C ₇ H ₇ O ₂ S · H ₂ O 分子量: 594.56 性状: 白色〜微黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。 メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。 融点: 約254℃(分解)

効能・効果	<適応菌種> トスフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、ミクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、シュードモナス属、緑膿菌、パークホルデリア・セバシア、	ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌
	<適応症> 眼結膜炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼科手術期の無菌化療法	

用法・用量	通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。 なお、疾患、症状により適宜増量する。	認し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2. 小児においては、成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合があることから、経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意すること。 3. 小児における増量投与については、その安全性は確立されていない。
	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確	

使用上の注意	1. 副作用 承認時までの臨床試験で、総症例数620例(成人539例、小児81例(乳幼児62例、新生児11例を含む))のうち、副作用は成人15例(2.42%)に認められ、発現件数は16件であった。主な副作用は、眼刺激6件(0.97%)、点状角膜炎等の角膜障害4件(0.65%)であった。 (1)重大な副作用 ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	種類/頻度 0.5~1%未満 0.1~0.5%未満 頻度不明 過剰症 眼 眼刺激、点状角膜炎等の角膜障害 眼痛、眼瞼皮膚炎、霧視、眼の充血、眼痛痒症、霰粒腫 異物感、角膜沈着物、結膜炎(結膜充血・浮腫等)
	2. 適用上の注意 (1)点眼用のみ使用すること。 (2)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。 (3)原則として配合変化が認められる点眼液との併用は避けること((取扱以上の注意)の項参照)。 3. その他の注意 本剤の有効成分がソフトコンタクトレンズに付着し、レンズが白濁すると報告がある。	

臨床成績	1. 疾患別臨床効果 外眼感染症の患者304例を対象に実施した本剤の第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験の各疾患別臨床効果は下表のとおりであった。	菌種 有効率*(有効以上)
	2. 適応菌種別臨床効果 上記症例より分離された適応菌種別臨床効果は下表のとおりであった。	コリネバクテリウム属 98.7%(77/78) エンテロバクター属 100%(1/1) セラチア属 100%(4/4) インフルエンザ菌 100%(35/35) シュードモナス属 100%(3/3) 緑膿菌 100%(3/3) ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア 66.7%(2/3) アシネトバクター属 100%(2/2) アクネ菌 86.8%(79/91)

取扱上の注意	●主な点眼液との配合変化 本剤1mLと配合薬剤1mLをガラス管に入れ、ミキサーで10秒間混合し、外観変化を観察	配合変化なし トブラシン点眼液、サンテマイシン点眼液、ザジテン点眼液、ムコゾーム点眼液、カタリン点眼液、ミドリンP、レスキュア点眼液、サンコバ点眼液
	配合変化あり** リンデロン液、ニフラン点眼液、ジクロード点眼液、プロナック点眼液、点眼・点鼻用リンデロンA液、エコリシン点眼液、リザベン点眼液、インタール点眼液、タチオン点眼液、ミドリンM、キサラタン点眼液、チモプトール0.25%、チモプトールXE0.5%、トルゾプト点眼液1%、ミケラン点眼液2%、リズモンTG点眼液0.5%、フラビタン点眼液	*3: 混合直後または室温で1時間放置後に外観変化(白濁)が認められたもの。白濁は、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡が、他の点眼液中のエデド酸、クエン酸、リン酸などにより影響をうけ、有効成分が析出するためと推測された。

◇本剤の詳細については、添付文書をご参照ください。また、「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。