

原著

恵寿総合病院における ESBL 産生菌の臨床的特徴と薬剤感受性について

樋上拓哉¹⁾ 川村研二²⁾ 窪亜紀³⁾ 宮本幸恵³⁾ 橘 宏典⁴⁾

¹⁾ 恵寿総合病院 研修医 ²⁾ 同泌尿器科 ³⁾ 同臨床検査細菌室 ⁴⁾ 金沢医科大学 泌尿生殖器治療学

【要約】

2013年12月から2015年4月までに恵寿総合病院泌尿器科において尿路感染症と診断され、尿からESBL産生菌が分離された21例（入院患者6名、外来患者9名、施設入所患者6名）を対象とし、その臨床的特徴と薬剤感受性について検討した。

分離されたESBL産生菌のうち20例（95.2%）は*Escherichia coli*であり1例（4.8%）が*Proteus penneri*であった。

入院患者のうち30日以上入院している患者は4例（19%）であり、施設入所患者と30日以上入院している患者の合計は10例（47.6%）であった。基礎疾患として前立腺肥大や尿路結石など尿路の器質的異常が認められる例が7例（33.3%）であった。尿路カテーテル留置もしくは自己導尿例は9例（42.8%）であった。また糖尿病が5例（23.8%）にみられた。過去に広域抗菌薬を使用した例は17例（81%）であった。またいずれの危険因子も有さない若年女性1例を認めた。

薬剤感受性に関してはアミカシン、メロペネム、イミペネム/シラスタチンが100%の感受性を示した。その他にセフメタゾール、ピペラシリン/タゾバクタムも90%以上の感受性を示した。

ESBL産生菌は増加傾向にあり、外来患者でも一定の保菌率があることが予想される。薬剤感受性を把握しておくことは経験的治療を行う上で重要であると考えた。

Key Words : 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL), 薬剤感受性, 尿路感染症

【はじめに】

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) は第3・4世代セファロスポリン系薬やモノバクタムおよびピペラシリンを分解する酵素である。セフトリアキソンやセフトジジムなどの第3世代セフェム系に対して耐性であり、カルバペネムやセファマイシンに対して感受性であった株に対して、クラブラン酸を加えた抗菌薬に感受性であった場合にESBL産生菌と判定する。ESBL産生菌は広範囲のβ-ラクタム系薬に耐性を有する。またニューキノロン系など他系統抗菌薬にも同時耐性を示すことも多く、高度薬剤耐性菌として注目されている¹⁾²⁾。

我々はESBL産生菌が単純性尿路感染症よりもカ

テーテル留置例や自己導尿例などの複雑性尿路感染症において高率に分離されること、急性単純性膀胱炎の3.2%にESBL産生大腸菌が分離されることを報告した³⁾。

今回当院において尿路からESBL産生菌が検出された外来、入院、施設入所症例の臨床的特徴と、各種抗菌薬に対する薬剤感受性について検討したので報告する。

【対象と方法】

2013年12月から2015年4月までに恵寿総合病院泌尿器科において尿路感染症と診断され、尿からESBL産生菌が分離された21例（入院患者6名、外来患者9名、施設入所患者6名）を対象とした。

性別，入院歴，施設入所歴，基礎疾患，糖尿病，尿路カテーテルや導尿の有無，過去の広域抗菌薬の使用歴について検討した。

また入院患者のうち入院 2 日以内の尿培養にて ESBL 産生菌が検出された例は市中感染例に含めることとした。

広域抗菌薬は第 3・4 世代セファロスポリン系薬，βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬，ニューキノロン薬，アミノグリコシド系薬と定義した。

薬剤感受性 (%) は感性 (S) / (感性 (S) + 中間 (I) + 耐性 (R)) × 100 とした。

【結果】

1. ESBL 産生菌検出例の臨床的特徴

ESBL 産生菌検出例 21 例の内訳は，男性 8 例 (38.1%)，女性 13 例 (61.9%) であり，平均年齢は 75.1 (範囲：18～95) 歳であった。菌種については，20 例 (95.2%) は *Escherichia coli* であり，1 例 (4.8%) で *Proteus penneri* であった。

今回検討した全ての症例について，外来患者は 9 例 (42.8%)，施設入所患者は 6 例 (28.6%) であった。入院症例は 6 例 (28.6%) であり 30 日以上入院している患者は 4 例 (19%) であった。30 日以上入院している患者と施設入所患者と合計すると 10 例 (47.6%) であった。

基礎疾患として前立腺肥大や尿路結石など尿路の器質的異常が認められる例が 7 例 (33.3%) あり，尿路カテーテル留置は 5 例 (23.8%)，導尿例は 4 例 (19%) であった。また糖尿病を 5 例 (23.8%) に認めた。

過去に広域抗菌薬を使用していた例は 17 例 (81%) であった。

入院歴や抗生剤投与歴，基礎疾患のない 18 歳女性の急性単純性膀胱炎に ESBL 産生菌が検出された。

2. ESBL 産生菌の薬剤感受性

ESBL 産生大腸菌の薬剤感受性について示した (図 1)。21 例のうち 1 例は *Proteus penneri* であり除外した。アミカシン，メロペネム，イミペネム/シラスタチンが 100% の薬剤感受性を示した。またセフメ

タゾール，ピペラシリン/タゾバクタムも 90% 以上の感受性を示し，ホスホマイシンが 73.7%，ゲンタマイシンが 81% の感受性を示した。一方レボフロキサシンは 33.3%，ST 合剤は 38.1% の感受性であった。

【考察】

過去の報告では ESBL 産生菌の感染の危険因子として，長期入院や施設入所，過去の抗菌薬の使用，カテーテル留置，自己導尿，尿路の器質的異常，糖尿病などが挙げられている³⁻⁵⁾。今回の検討においても，これらの因子が ESBL 産生菌分離の危険因子となることが再確認された。

ESBL 産生菌による院内感染は以前より問題視されてきた。しかし近年，院内感染のみならず入院歴や抗菌薬の投与歴のない外来患者からの分離頻度が高いことも報告されている。本邦では石井らが食用鶏などの家畜から ESBL 産生菌の検出例が多いことを報告し，ESBL 産生菌が生態系を汚染している可能性を示唆している⁶⁾。また現在では 10% 以上の健常人が腸管内に ESBL 産生菌を保菌しており，ESBL 産生菌が常在菌化している可能性がある⁷⁾。今回我々も，入院歴，抗菌薬投与歴，基礎疾患を認めない 18 歳女性から ESBL 産生菌を検出した。今後は基礎疾患のない健常人における単純性尿路感染症においても，ESBL 産生菌を想定した抗菌薬を選択しなければならぬ時代が来るかもしれない。また ESBL 産生菌だけではなく，キノロン耐性大腸菌などによる尿路感染症も臨床現場で問題になることがあり³⁾，正しい抗菌薬を選択するためにも抗菌薬投与の前に必ず尿培養を提出しておくことが重要である。

今回の検討において ESBL 産生菌の薬剤感受性はアミカシン，メロペネム，イミペネム/シラスタチンが 100% の感受性があり治療の第一選択となりうることが示唆された。サンフォード感染症治療ガイドによると ESBL 産生菌に対する第一選択薬はカルバペネム系抗菌薬であり⁸⁾，実際に使用されることが多い。しかし今後増加するであろう ESBL 産生菌に対してカルバペネム系抗菌薬を使用し続けることは新

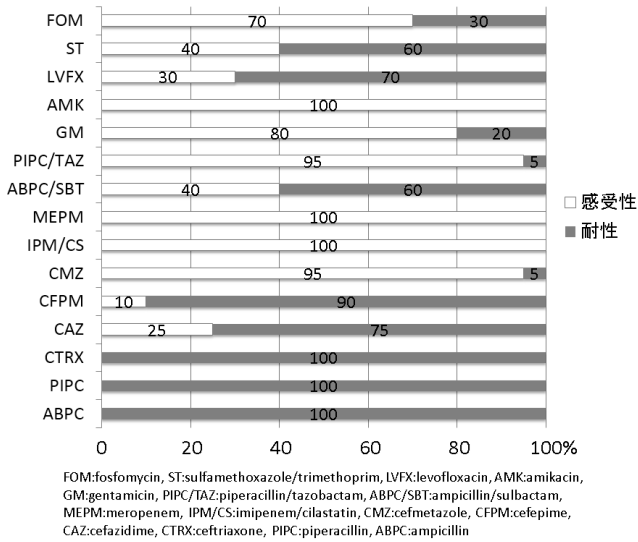


図1 ESBL 産生大腸菌の薬剤感受性 (n=20)

たな耐性菌の問題を生むことにもなりかねない。Doiらは ESBL 産生腸内細菌による腎盂腎炎に対しセフメタゾールが有用である可能性を報告している⁹⁾。今回の検討においてもセフメタゾールは 90%以上の感受性を示しており、ESBL 産生菌に対して第一選択薬となりうると考えた。またピペラシリン/タゾバクタムも 90%以上の感受性を示しており ESBL 産生菌に対して有用な抗菌薬であると考えた。

【結語】

過去の抗菌薬の使用,カテーテル留置,自己導尿,尿路の器質的異常,糖尿病が ESBL 産生菌の危険因子として挙げられる可能性が確認された。これらの危険因子をもつ尿路感染症患者では, ESBL 産生菌に有効な抗菌薬を選択する必要がある。また市中感染例も増加していくと考えられ, ESBL 産生菌に対する薬剤感受性を把握しておくことは非常に重要である。

【文献】

1) 石井良和 : ESBL 産生菌. 日本臨床 70 : 256-261, 2012
 2) 真智俊彦, 宮本幸恵 : βラクタム剤の作用と耐性機序 (ESBL を含む). 恵寿医誌 1 : 4-7, 2012
 3) 川村研二, 窪亜紀, 古木幸二, 他 : 恵寿総合病院における 2013 年度の大腸菌薬剤感受性について. 恵寿医誌 3 : 58-61, 2015

4) 吉川晃司, 森武潤, 鈴木鑑, 他 : 尿路由来基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討. 日化療会誌 62 : 198-203, 2014
 5) 林貴大, 萩谷英大 : Extended-spectrum β-lactamase 産生大腸菌菌血症の特徴・リスクファクターの検討. 津山中病医誌 27 : 59-64, 2013
 6) 石井良和 : 家畜および食肉から分離される ESBL 産生菌. Chemical Times 216 : 9-12, 2010
 7) 石井良和 : 常在菌化する ESBL 産生腸内細菌科細菌. 第 30 回日本環境感染学会総会・学術集会, シンポジウム 9, 2015
 8) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eilopoulos GM, et al (戸塚恭一, 橋本正良 監修) : 日本語版 Sanford 感染症治療ガイド, 第 43 版, 2014, 127, ライフ・サイエンス出版, 東京
 9) Doi A, Shimada T, Harada S, et al : The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Int J Infect Dis 17:e159-163, 2013