

原著

急性単純性膀胱炎の分離菌と薬剤感受性に関する検討

圓山尚¹⁾ 宮本幸恵²⁾ 川端舞香²⁾ 窪亜紀²⁾ 谷内正人²⁾ 川村研二³⁾

¹⁾恵寿総合病院 臨床研修医 ²⁾恵寿総合病院 臨床検査課 ³⁾恵寿総合病院 泌尿器科

【要約】

2016年4月から12月に恵寿総合病院の泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎の分離菌と薬剤感受性について検討した。

グラム陰性桿菌では、*Escherichia coli* (*E. coli*) 16例(61.5%)、*ESBL-producing Escherichia coli* (*ESBL-E. coli*) 2例(7.7%)、*Klebsiella pneumoniae* 3例(11.5%)、*Klebsiella oxytoca* 1例(3.8%)が分離された。グラム陽性球菌は、*Staphylococcus* 属 2例(7.7%)、*Streptococcus agalactiae* 1例(3.8%)、*Enterococcus faecalis* 1例(3.8%)が分離された。

E. coli に対する薬剤感受性はペニシリン系の ABPC 87.5%、PIPC 87.5%、セフェム系第一世代の CCL 93.8%、CEZ 93.8%、セフェム系第二世代の CTM 100%、アミノグリコシド系の GM 93.8%、AMK 100%、キノロン系の LVFX 75.0%であった。*ESBL-E. coli* の薬剤感受性は TAZ/PIPC 100%、CMZ 100%、FMOX 100%、IPM/CS 100%、GM 100%、AMK 100%、LVFX 0%であった。

Cefaclor (CCL) 750mg 3日間投与による臨床効果は、有効率 26例中 21例 (80.8%) であった。

急性単純性膀胱炎の分離菌として *ESBL-E. coli* とキノロン耐性 *E. coli* が高率であり、薬剤耐性菌の動向を把握するための定期的なサーベイランスが必要であると考えた。

Key Words : 急性単純性膀胱炎, *ESBL-producing Escherichia coli*, キノロン耐性 *Escherichia coli*

【はじめに】

急性単純性膀胱炎の原因は直腸常在菌による上行性感染であり、分離菌は大腸菌が70%以上である¹⁾。大腸菌の薬剤感受性は概ね良好ではあるが、セフェム系薬、キノロン系薬において10%前後の耐性を認めると報告されている¹⁻³⁾。近年ではキノロン耐性株及び基質特異性拡張型βラクタマーゼ(extended-spectrum β-lactamase : ESBL)産生株の割合が増加している^{4,5)}。我々は2013年度に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²⁾。

今回、2016年の急性単純性膀胱炎の分離菌と薬剤感受性に関する検討を行ったので報告する。

【対象と方法】

対象は2016年4月から12月に恵寿総合病院の泌尿器科を受診した尿路に基礎疾患を有しない急性単純性膀胱炎患者で、女性26例(年齢中央値68.5歳、範囲36-90歳)を対象とした。尿培養で10⁴ colony-forming units/mL以上の菌数を示した尿中分離株を対象として、分離菌の薬剤感受性を検討した。薬剤感受性は微量液体希釈法を用い、S(susceptible), I(intermediate), R(resistant)で判定した。薬剤感受性率(%)は{S/(S+I+R)} x100とした。

また、年齢を60歳以上(年齢中央値72歳、範囲61-90歳)と59歳以下(年齢中央値49歳、範囲36-52歳)に区分して大腸菌の薬剤感受性について比較した。薬剤感受性率の比較はMann-Whitney U

test で行い $P < 0.05$ を有意とした。

急性膀胱炎の治療としては、cefactor (CCL) を1日 750mg3日間投与とした。治療効果は7日後来院時に臨床症状で判定した。臨床効果の判定は、有効：全ての臨床症状が消失，または程度が感染前の状態まで改善，無効：いずれかの臨床症状が残存，感染症前の状態まで改善していない症状が残存，または治癒判定でいったん消失した症状が増悪，または抗菌薬の変更，追加投与を行った症例とした⁶⁾。

【結果】

1. 急性膀胱炎の分離菌の種類 (表1)

全例単独菌分離であり，複数菌分離は認めなかった。グラム陰性桿菌では，*Escherichia coli* (*E. coli*) 16例(61.5%)，*ESBL-producing Escherichia coli*

(*ESBL-E. coli*) 2例(7.7%)，*Klebsiella pneumoniae* 3例(11.5%)，*Klebsiella oxytoca* 1例(3.8%)が分離された。グラム陽性球菌は，*Staphylococcus* 属 2例(7.7%)，*Streptococcus agalactiae* 1例(3.8%)，*Enterococcus faecalis* 1例(3.8%)が分離された。年齢別では，60歳以上，59歳以下ともに *E. coli* の分離頻度が約60%で，*ESBL-E. coli* が各1例ずつ分離された。

2. 薬剤感受性 (表2)

E. coli に対する薬剤感受性はペニシリン系の ABPC 87.5%， PIPC 87.5%，セフェム系第一世代の CCL 93.8%， CEZ 93.8%，セフェム系第二世代の CTM 100%，アミノグリコシド系の GM 93.8%，AMK 100%，キノロン系の LVFX 75.0%であった。*Klebsiella* 属に対する薬剤感受性はペニシリン系の

表1 急性膀胱炎の分離菌の種類

菌種	全症例		60歳以上		59歳以下	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>E. coli</i>	16	61.5	11	61.1	5	62.5
<i>ESBL-E. coli</i>	2	7.7	1	5.6	1	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	11.5	2	11.1	1	12.5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	3.8	1	5.6	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3.8	1	5.6	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	3.8	1	5.6	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	3.8	1	5.6	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	3.8	0	0	1	12.5
合計	26	100.0	18	100	8	100

表2 分離菌の薬剤感受性率(%)

分離菌	n	ABPC	SBT/ABPC	PIPC	TAZ/PIPC	CCL	CEZ	CTM	CTX	CTRX	CAZ	CFPM
<i>E. coli</i>	16	87.5	87.5	87.5	100	93.8	93.8	100	100	100	100	100
<i>Klebsiella</i> 属	4	0	75.0	25.0	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>ESBL-E. coli</i>	2	0	0	0	100	0	0	0	0	0	100	50.0

分離菌	n	CMZ	FMOX	IPM/GS	MEPM	AZT	SBT/CPZ	GM	AMK	MINO	LVFX	ST	FOM
<i>E. coli</i>	16	100	100	100	100	100	100	93.8	100	100	75.0	93.8	87.5
<i>Klebsiella</i> 属	4	100	100	100	100	100	100	100	100	75.0	100	100	0
<i>ESBL-E. coli</i>	2	100	100	100	100	50.0	100	100	100	100	0	50.0	50.0

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CCL: cefactor, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef, IPM/GS: imipenem/cilastatin sodium, MEPM: meropenem, AZT: aztreonam, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, GM: gentamycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomycin

表3 年齢区分による大腸菌の薬剤感受性率(%)

年齢区分	年齢区分	n	ABPC	SBT/ABPC	PIPC	TAZ/PIPC	CCL	CEZ	CTM	CTX	CTRX	CAZ	CFPM	CMZ
年齢区分	60歳以上	11	81.8	81.8	81.8	100	90.9	90.9	100	100	100	100	100	100
	59歳以下	5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Mann-Whitney U-test			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

年齢区分	年齢区分	n	FMOX	IPM/GS	MEPM	AZT	SBT/CPZ	GM	AMK	MINO	LVFX	ST	FOM
年齢区分	60歳以上	11	100	100	100	100	100	90.9	100	100	72.7	90.9	90.9
	59歳以下	5	100	100	100	100	100	100	100	100	80.0	100	80.0
Mann-Whitney U test			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CCL: cefactor, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef, IPM/GS: imipenem/cilastatin sodium, MEPM: meropenem, AZT: aztreonam, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, GM: gentamycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomycin, ns: not significant

ABPC 0%, PIPC 25.0%, セフェム系第一世代の CCL 100%, CEZ 100%, セフェム系第二世代の CTM 100%, アミノグリコシド系抗菌薬の GM 100%, AMK 100%, キノロン系抗菌薬 LVFX 100% であった。ESBL-*E. coli*の薬剤感受性はペニシリン系の ABPC 0%, PIPC 0%, TAZ/PIPC 100%, セフェム系第一世代の CCL 0%, CEZ 0%, セフェム系第二世代の CTM 0%, セファマイシン系の CMZ 100%, FMOX 100%, カルバペネム系の IPM/CS 100%, MEPM 100%, アミノグリコシド系抗菌薬の GM 100%, AMK 100%, キノロン系抗菌薬 LVFX 0% であった。

3. 年齢区分による大腸菌の薬剤感受性 (表 3)

60 歳以上で 59 歳以下に比べて薬剤感受性が低かった薬剤は、ABPC, SBT/ABPC, PIPC, CCL, CEZ, GM, LVFX, ST であったが、統計学的に有意差は認めなかった。60 歳以上で 59 歳以下に比べて薬剤感受性が高かった薬剤は FOM であったが、統計学的に有意差は認めなかった。

4. CCL 750mg 3 日間投与による臨床効果

有効率は 26 例中 21 例 (80.8%) であった。無効例は 5 例であり、全例 *E. coli* が分離された。内訳は、ESBL-*E. coli* が分離された 2 例 (29 歳, 90 歳), *E. coli* の CCL 耐性であった 1 例 (72 歳), *E. coli* の CCL 感受性があったが臨床効果無効であった 2 例 (67 歳, 69 歳) であった。

追加治療として ESBL-*E. coli* が分離された 1 例 (29 歳) は、faropenem 600mg 6 日間内服, AMK 200mg, CMZ 1g 投与で ESBL-*E. coli* は陰性化した。ESBL-*E. coli* が分離されたもう 1 例 (90 歳) は faropenem 600mg 5 日間内服で ESBL-*E. coli* は陰性化した。その後の半年間で *E. coli* 陽性が 3 回継続した。*E. coli* の CCL 耐性の 1 例は CTM3 日間追加投与で治癒となった。*E. coli* の CCL 感受性であったが臨床効果が無効であった 2 例も各々 CTM3 日間, 5 日間追加投与で治癒となった。

【考察】

急性単純性膀胱炎の分離菌は *E. coli* が約 70%, その他 *Proteus mirabilis* や *Klebsiella* 属などを含

めグラム陰性桿菌が約 80~85% を占め、グラム陽性球菌は約 15~20% に検出され、*Staphylococcus* 属, *Streptococcus* 属, *Enterococcus* 属などが分離されると報告されている¹⁾。今回の急性膀胱炎の分離菌の種類と頻度は上記とほぼ同様であり *E. coli* の分離頻度は 69.2% であった。

近年では *E. coli* を中心とするグラム陰性桿菌におけるキノロン耐性株および ESBL 産生株の割合が増加する傾向にある¹⁻⁵⁾。今回の検討でも ESBL-*E. coli* が 2 例 (7.7%) に分離され、*E. coli* のキノロン耐性率は 25% と高率であった。「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015」¹⁾ において急性単純性膀胱炎に対する初期化学療法として推奨されているキノロン系抗菌薬を今回の 26 例に投与した場合、ESBL-*E. coli* 2 例とキノロン耐性 *E. coli* 4 例が無効となり、有効率は 26 例中 20 例 76.9% と予測される。

「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015」¹⁾ では、閉経後の女性では *E. coli* はキノロン耐性率が高いため、第一選択としてはセフェム系薬または beta lactamase inhibitor (BLI) 配合ペニシリン系薬も推奨されている。大槻ら³⁾ は、*E. coli* の LVFX 非感受性率は、40 歳以下 6.1%, 60 歳以上 19.7% (p<0.05) と、有意に 60 歳以上での非感受性率が高く、キノロン耐性も考慮すると経口セフェム薬も第一選択として積極的に使用していくべきと報告している。今回の検討ではセフェム系第 1 世代の CCL 750mg 3 日間投与を行ったが、有効率は 26 例中 21 例 (80.8%) であった。無効例の分離菌は全例 *E. coli* であり、ESBL-*E. coli* 2 例と CCL 耐性の *E. coli* 1 例が含まれていた。今回の症例にキノロン系薬剤投与を仮定した場合の有効率 76.9% と比較しても、今回の治療の有効率は遜色なく、CCL 750mg 3 日間投与は急性単純性膀胱炎の治療に有効であると考えた。

現時点で ESBL 産生菌の割合が年々増加していることが大きな問題であり、我々は、2013 年度に急性単純性膀胱炎の 3.2% に ESBL-*E. coli* が分離されることを報告した。今回 2016 年の急性単純性膀胱炎の ESBL-*E. coli* 分離率は 7.7% であった。ESBL-*E. coli* が分離された 2 例中 1 例は 20 歳台の既往症のない健常人であり、ESBL 産生菌が市中感染の起炎

菌であることを示唆している^{4,5)}。ガイドラインでは急性単純性膀胱炎において、初回抗菌薬投与前の尿培養は必須とはされていないが¹⁾、今後も定期的な急性膀胱炎の起炎菌サーベイランスが必要であり、耐性菌の動向を把握したエンピリック治療が急性膀胱炎治療には必須である。

【結語】

急性単純性膀胱炎の分離菌として ESBL-*E. coli* とキノロン耐性 *E. coli* が高率であった。CCL 750mg3 日間投与の有効率は約 80%であり、急性膀胱炎の有効な治療法と考えたが、薬剤耐性菌の動向を把握するための定期的なサーベイランスが必要であり、初回抗菌薬投与前の尿培養検査の必要性が増していると考えた。

【文献】

- 1) 山本新吾, 石川清仁, 速見浩士, 他: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—. 日化療会誌 64: 1-30, 2016
- 2) 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. 恵寿病医誌 3 : 58-61, 2015
- 3) 大槻英男, 藤尾圭, 平田武志, 他: 年齢により区分した急性単純性膀胱炎の分離菌と薬剤感受性の検討. 日化療会誌 64: 791-795, 2016
- 4) 山口哲央, 石井良和: 感染症対策 update—ひろげない, ふやさない, もらわない 国内外・院内外の耐性菌事情. 内科 118 : 861-866, 2016
- 5) 樋上拓哉, 川村研二, 窪亜紀, 他: 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. 恵寿病医誌 4 : 14-16, 2016
- 6) 荒川創一, 石川清仁, 清田浩, 他: 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第 2 版—ガイドラインの改訂にあたって. 日化療会誌 64: 479-493, 2016