

原著

## 恵寿総合病院における 2019 年度の 尿路感染分離菌頻度と大腸菌の薬剤耐性について

酒井順<sup>1)</sup> 川村研二<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 臨床研修医 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 泌尿器科

### 【要約】

【はじめに】当院における2019年度の尿路感染症分離菌頻度と分離された大腸菌の薬剤耐性について検討したので報告する。

【対象と方法】2019年4月から2020年3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た患者群144例の尿から分離された細菌の頻度、薬剤耐性、薬剤感受性について集計した。

【結果】総症例数は144例、そのうち複数菌感染は43例、総分離菌数は219株であった。単純性尿路感染症において、大腸菌の占める割合は72%と高かったが、複雑性尿路感染症や尿道カテーテル留置例などリスク因子のある群では大腸菌の割合は著しく低下した。分離された大腸菌のうち、Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase(ESBL)産生菌の頻度は、単純性尿路感染症で9.7%、リスク因子群では37.2%であった。レボフロキサシン(LVFX)耐性の頻度は、単純性尿路感染症で19.4%、リスク因子群では55.8%であった。sulfamethoxazole-trimethoprim(ST)合剤耐性の頻度は、単純性尿路感染症で6.5%、リスク因子群では44.2%であった。セフメタゾール(CMZ)、フルモキシセフ(FMOX)、メロペネム(MEPM)、タゾバクタム/ピペラシリン(PIPC/TAZ)、アミカシン(AMK)はそれぞれの耐性菌に対して感受性が80%以上であった。

【結語】2013年度の恵寿総合病院におけるESBL産生菌の分離頻度は、単純性尿路感染症群で3.2%、リスク因子群で11.1-20.0%であった。それに対して2019年度のESBL産生菌の分離頻度は、単純性尿路感染症群で9.7%、リスク因子群で37.2%と明らかに増加傾向であった。地域における薬剤感受性を経時的に把握することは、感染症に対して経験的治療を行う上で非常に重要と考える。

Key Words : 大腸菌, Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase(ESBL), 薬剤感受性

### 【はじめに】

病院感染対策において病院内の分離菌の検出頻度と薬剤感受性の傾向を把握することは重要である。近年尿路感染症におけるフルオロキノロン耐性 *E.coli* の増加や Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)産生菌の出現が臨床上的問題となっている。ESBLは、カルバペネムとセファマイシン以外のすべての $\beta$ -ラクタム抗生物質に対する耐性を付与する<sup>1)</sup>。さらに、ESBLをコードするプラスミドは、アミノグリコシドやフルオロキノロンなどの抗生物質に

対する耐性遺伝子を頻繁に保持している<sup>2)3)</sup>。これらの多剤耐性菌による感染症は、治療の選択肢が限られているため、死亡率の増加を伴うことが多い<sup>4)6)</sup>。

また、ESBL産生グラム陰性菌による環境、動物、および食品の汚染も近年問題となっている。ESBL産生菌は下水<sup>7)</sup>や野生のカモメ<sup>8)</sup>、家畜動物<sup>9)</sup>、流通している食用鶏肉<sup>10)</sup>からも検出された。またスペインで発生したESBL産生 *Klebsiella pneumoniae* による食中毒の院内発生によって、食物がESBL産生細科の感染経路となることが示唆された<sup>11)</sup>。食品生

表 1 患者背景毎の分離菌検出頻度

	単純性尿路感染症 (外来)	複雑性尿路感染症 (外来)	自己導尿 (外来)	尿道カテーテル留置 (外来)	複雑性尿路感染症 (入院)	尿道カテーテル留置 (入院)	尿道カテーテル留置 (施設)	導尿 (入院)	合計
<i>E. coli</i>	28	6	10	0	2	4	1	4	55
<i>E. coli</i> (ESBL)	3	4	2	0	5	2	1	2	19
<i>Klebsiella</i> 属	5	4	2	1	2	1	1	2	18
<i>Proteus</i> 属	1	0	2	0	0	0	2	1	6
<i>Morganella morganii</i>	0	0	0	0	0	0	4	0	4
<i>Pseudomonas</i> 属	0	3	1	2	1	5	6	2	20
<i>Serratia</i> 属	0	0	0	1	1	0	0	0	2
<i>Enterobacter</i> 属	0	2	2	1	0	0	0	1	6
<i>Citrobacter</i> 属	2	2	3	0	1	1	3	1	13
<i>Providencia</i> 属	0	0	0	0	0	0	3	0	3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Enterococcus</i> 属	1	7	2	0	3	7	3	4	27
<i>Staphylococcus</i> 属	0	2	2	1	2	0	1	1	9
M RSE ※1	0	0	1	0	1	1	0	0	3
M RSA ※2	0	1	0	3	1	2	2	0	9
<i>Streptococcus</i> 属	3	2	2	0	0	0	4	0	11
<i>Corynebacterium</i> 属	0	1	2	1	1	1	3	0	9
<i>Candida</i> 属	0	0	1	0	0	3	0	0	4
合計	43	34	32	11	20	27	34	18	219

※1 methicillin-resistant *S. epidermidis*, ※2 methicillin-resistant *S. aureus*

産動物における抗菌剤の豊富な使用は、耐性菌産生と密接に関連しているため、米国食品医薬品局では、家畜へのセファロスピンの使用制限が提案されている<sup>12)</sup>。

ESBL 産生菌による院内感染及び市中感染を予防するためには、耐性菌のリスクがある患者を早期に認識し、適切な経験的治療をおこなうことが必要である。薬剤感受性には地域性があるため、それぞれの地域ごとに最新の薬剤感受性を把握することが重要である。今回、当院泌尿器科における 2019 年度の尿路感染分離菌頻度と分離された大腸菌の薬剤耐性について検討したので報告する。

### 【対象と方法】

2019 年 4 月から 2020 年 3 月までに患寿総合病院泌尿器科を受診し、尿路感染症と診断された患者の尿から分離された細菌の頻度、薬剤耐性、薬剤感受性について患者背景毎に集計した。患者背景は、単純性尿路感染症(外来)、複雑性尿路感染症(外来、入院)、導尿(外来、入院)、尿道カテーテル留置(外来、入院、施設)の 8 種類に分類した。本研究における複雑性尿路感染症は、基礎疾患はあるが、自己導尿や尿道カテーテル留置はされていない症例として定義した。複雑性尿路感染症、自己導尿、尿道カテーテル留置例をリスク因子群として検討した。薬剤耐性率(%)は耐性/(感性+中間+耐性)×100 とした。薬剤

感受性率(%)は感性/(感性+中間+耐性)×100 とした。

倫理的配慮：今回の研究では、特定の個人を識別することができる個人情報を用いておらず、患者から個別の同意取得はしていない。ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。この研究は、患寿総合病院倫理委員会の承認を得て行った(審査番号 2019-10-7 号)。

### 【結果】

#### 1.患者背景

総症例数は 144 例で、年齢分布は 17-94 歳、中央値は 74 歳であった。144 症例のうち、複数菌感染は 43 例であった。総分離菌数は 219 株であった。

#### 2.患者背景毎の尿培養分離菌

患者背景毎の尿培養分離菌の検出頻度について、表 1 及び図 1 に示した。単純性尿路感染症では、大腸菌の占める割合は 72%と高かったが、その他の場合では大腸菌の割合は著しく低下し、緑膿菌や腸球菌、methicillin - resistant *staphylococcus aureus* (MRSA)、腸内細菌の割合が増加した。緑膿菌は、尿道カテーテル留置例(72 株)で 18.1%、非留置例(147 株)で 4.8%検出された。また *Morganella morganii* (*M. morganii*)は、施設入所中の尿道カテーテル留置例でのみ検出され、その頻度は 11.8%であった。

#### 3.薬剤耐性を持つ大腸菌の分離頻度と感受性

大腸菌は単純性尿路感染症で 31 株、背景にリス

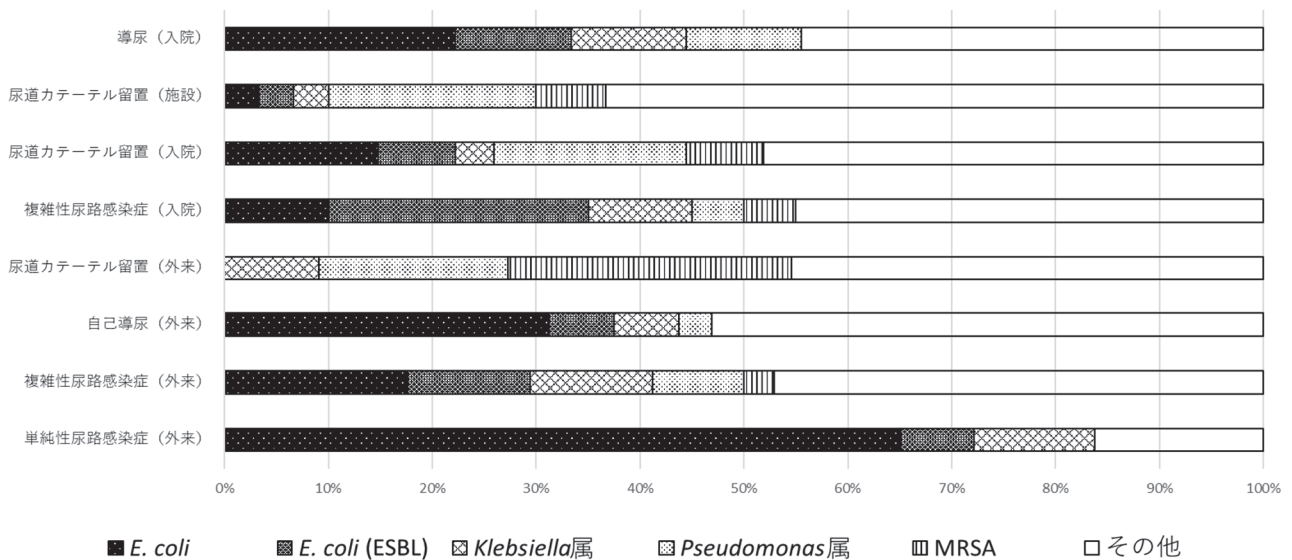


図1 患者背景毎の分離菌検出頻度

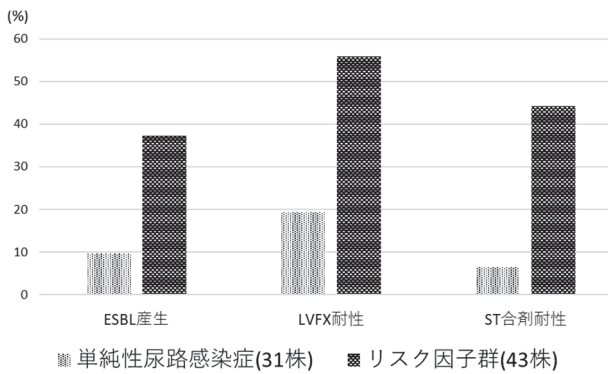


図2 薬剤耐性をもつ大腸菌の分離頻度

ク因子がある尿路感染症で 43 株分離された。複雑性尿路感染症、自己導尿、尿道カテーテル留置例をリスク因子群として検討した。単純性尿路感染症群とリスク因子群について、薬剤耐性大腸菌の割合について比較した(図 2)。Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase(ESBL)産生菌の頻度は、単純性尿路感染症で 9.7%、リスク因子群では 37.2%であった。レボフロキサシン(LVFX)耐性の頻度は、単純性尿路感染症で 19.4%、リスク因子群では 55.8%であった。sulfamethoxazole-trimethoprim(ST)合剤耐性の頻度は、単純性尿路感染症で 6.5%、リスク因子群では 44.2%であった。

次にそれぞれの薬剤耐性大腸菌(ESBL 産生大腸菌、LVFX 耐性大腸菌、ST 合剤耐性大腸菌)における薬剤感受性について図 3 に示した。セフメタゾー

ル(CMZ)、フルモキシセフ(FMOX)、メロペネム(MEPM)、タゾバクタム/ピペラシリン(PIPC/TAZ)、アミカシン(AMK)はそれぞれの耐性菌に対して感受性が 80%以上であった。ゲンタマイシン(GM)及びホスホマイシン(FOM)はそれぞれの耐性菌に対して感受性が 70%以上であった。一方ペニシリン系やセファロsporin系、キノロン系、ST 合剤の感受性は、それぞれの耐性菌に対して 50%未満であった。

【考察】

1.患者背景毎の尿培養分離菌頻度について

単純性膀胱炎では分離菌の半数以上を大腸菌が占めるのに対し、複雑性膀胱炎では分離菌が多岐にわたる<sup>13)</sup>。表 1 に示した通り、当院でも複雑性尿路感染症は単純性尿路感染症と比較して多彩な細菌が分離された。Japan Nosocomial Infection Surveillance(JANIS)の報告では、カテーテル関連尿路感染症(CAUTI)における緑膿菌の頻度は 8.1-20.2%であった。当院でも尿道カテーテル留置例の緑膿菌の頻度は 18.1%と尿道カテーテル非留置例と比較して高かった。以上より CAUTI において日和見感染の頻度が上昇することが再確認された。*M. morgani* は施設のカテーテル留置例でのみ 11.8%の頻度で分離されたことから、施設の院内感染の原因となっている可能性が示唆された。*M. morgani*

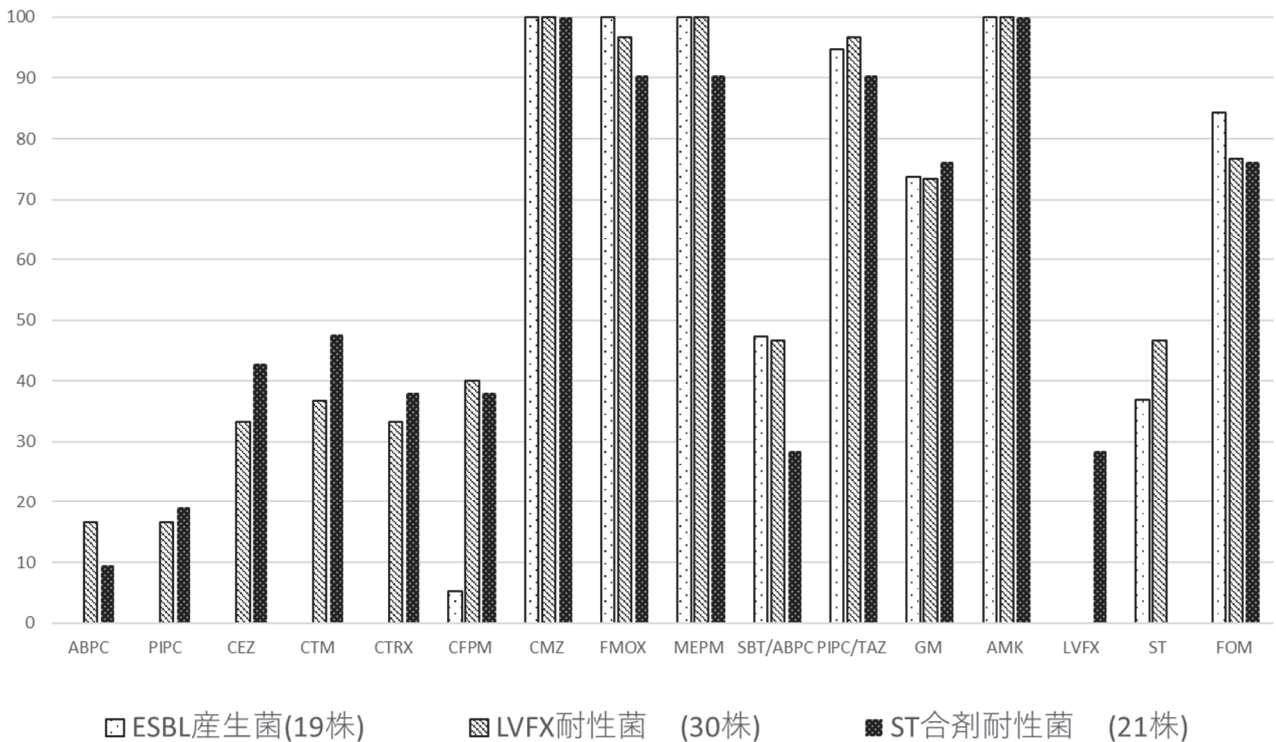


図3 各耐性菌の薬剤感受性

は院内感染の稀な原因として知られるグラム陰性桿菌であり、AmpCβラクタマーゼ産生によって、アンピシリンや第1第2世代セファロスポリンに自然耐性をもつ<sup>14)</sup>。それに加えて、遺伝子変異によって本来感受性のある抗菌薬に対して耐性をもつ可能性がある<sup>15)</sup>。本調査で分離された *M. morganii* 4株のうち、1株のみST合剤に対して耐性を獲得していた。2019年度に当院で分離された *M. morganii* の薬剤感受性は、第3第4世代セファロスポリン系やキノロン系に対して良好であったが、今後それらの薬剤に耐性を獲得する可能性がある。薬剤耐性の推移を観察するために、今後もサーベイランスを続けていくことが重要と考えた。

### 2. 薬剤耐性を持つ大腸菌の分離頻度

2013年度の恵寿総合病院におけるESBL産生菌の分離頻度は、単純性尿路感染症群で3.2%、リスク因子群で11.1-20.0%であった<sup>16)</sup>。それに対して2019年度のESBL産生菌の分離頻度は、単純性尿路感染症群で9.7%、リスク因子群で37.2%と明らかに増加傾向であった。以上より院内だけでなく、市中での保菌者も増加傾向にあることが示唆された。

JANISのデータにおいても、第3世代セファロスポリン耐性大腸菌の頻度は年々増加傾向である。市中でのESBL産生大腸菌保菌増加の原因としては抗菌薬投与や非衛生地域への渡航に加えて、食用鶏の汚染などが挙げられている<sup>17)</sup>。またリスク因子群の薬剤耐性大腸菌の割合は、単純性尿路感染症群と比較して、ESBL産生大腸菌で約4倍、LVFX耐性大腸菌で約2.5倍、ST合剤耐性大腸菌で約7倍であった。以上より長期臥床や尿道カテーテル留置、導尿操作は大腸菌のあらゆる薬剤耐性化の危険因子であることが再確認された。

### 3. 薬剤耐性を持つ大腸菌の薬剤感受性

本調査で分離されたESBL産生大腸菌に対して80%以上の感受性を示した薬剤は、CMZ、FMOX、MEPM、PIPC/TAZ、AMKであった。サンフォード感染症治療ガイドによると、ESBL産生菌への第1選択はカルバペネム系抗菌薬である<sup>18)19)</sup>。PIPC/TAZはin vitroでは感受性を示すものの、重症患者においては死亡率が上昇するという報告もある<sup>19)</sup>。キノロン系は感受性があれば治療に使用可能であるが、本調査で分離されたESBL産生大腸菌の

LVFX 耐性の割合は 100%であった。CMZ は ESBL 産生菌に対して、MEPM に代わる抗菌薬として使用できる可能性が示唆されている<sup>20)21)</sup>。CMZ の利点としては MEPM に比べて、コストが少ないことやカルバペネム系抗菌薬に対する耐性菌獲得のリスクが小さいことが挙げられる<sup>20)21)</sup>。不必要な耐性菌増加を抑制するためには、日常診療において適切な経験的治療をすることが必要であり、そのためにはサーベイランスを定期的に行うことが重要である。

本論文の限界としては、院内全ての尿路感染症を網羅できていない点が挙げられる。泌尿器科を受診していない尿路感染は含まれていないため、重症例や耐性菌について過大評価している可能性が考えられる。

#### 【結語】

第3世代セファロsporin系やLVFX, ST合剤に耐性を持つ大腸菌の頻度は、院内だけでなく外来患者でも増加傾向である。薬剤感受性を把握することは、感染症に対して経験的治療を行う上で非常に重要と考える。

#### 【文献】

1) Pitout JD, Laupland KB: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 8: 159-166, 2008

2) Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al.: Influx of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 42: 925-934, 2006

3) Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al.: Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 42: 1089-1094, 2004

4) Schwaber MJ, Carmeli Y: Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in

Enterobacteriaceae bacteraemia a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 60: 913-920, 2007

5) Anderson DJ, Engemann JJ, Harrell LJ, et al.: Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 50: 1715-1720, 2006

6) Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al.: Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 1987-1994, 2007

7) Korzeniewska E, Harnisz M: Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae in municipal sewage and their emission to the environment. *J Environ Manage* Oct: 904-911, 2013

8) Simões RR, Poirel L, Da Costa PM, et al.: Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 16: 110-112, 2010

9) Reist M, Geser N, Hächler H, et al.: ESBL-producing Enterobacteriaceae occurrence, risk factors for fecal carriage and strain traits in the Swiss slaughter cattle population younger than 2 years sampled at abattoir level. *PLoS One* 8:8-9, 2013

10) Doi Y, Paterson DL, Egea P, et al.: Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* 16: 33-34, 2010

11) Calbo E, Freixas N, Xercavins M, et al.: Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis* 52: 743-744, 2011

- 12)Schmidt CW FDA proposes to ban cephalosporins from livestock feed. *Environ Health Perspect* 120: 106-107, 2012
- 13)Matsumoto T, R Hamasuna, K Ishikawa, et al.: Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan (2008). *Int J Antimicrob Agents* 37: 210-218, 2011
- 14)Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr: Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 103: 51-59, 1997
- 15)Hui Liu, Junmin Zhu, Qiwen Hu, et al.: *Morganella morganii*, a non-negligent opportunistic pathogen. *International journal of infectious diseases* 50: 10-17, 2016
- 16)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
- 17)山本詩織, 朝倉宏, 五十君静信: 基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌に関わる最近の動向とその拡散に関する考察～食品汚染実態とその危害性について～. *食品衛生学雑誌* 58: 1-11, 2017
- 18)Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eilopoulos GM, et al (戸塚恭一, 橋本正良 監修): 日本語版サンプォード感染症治療ガイド, 第 43 版, 2014, 127, ライフ・サイエンス出版, 東京
- 19)Tamma PD, Han JH, Rock C, et al.: Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 60: 1319-1325, 2015
- 20)Takahiko Fukuchi, Kentaro Iwata, Saori Kobayashi, et al.: cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. *BMC infect Dis* 16: 427, 2016
- 21)豊岡達志, 川村研二, 井上慎也, 他: 基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌直腸スワブ陽性患者における cefmetazole (CMZ)と amikacin sulfate (AMK)併用投与による経直腸的前立腺生検の感染予防効果. *恵寿病医誌* 8: 32-37, 2020