

原著

## 急性単純性膀胱炎における ESBL 産生菌の分離頻度の年次変化

北野可那子<sup>1)</sup> 川村研二<sup>2)</sup> 古木孝二<sup>1)</sup> 窪亜紀<sup>1)</sup> 谷内正人<sup>1)</sup> 尾田真一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 臨床検査課 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 泌尿器科

### 【要旨】

【はじめに】基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) 産生菌がいつから急性単純性膀胱炎 (急性膀胱炎) で分離され増加傾向を示すようになったのかを明らかにするために、当院での約 20 年間の急性膀胱炎の起炎菌について検討した。

【対象と方法】2000 年 1 月～2020 年 6 月まで急性膀胱炎と診断された女性患者 1246 例 (平均年齢 63.2 歳) を対象とした。

【結果】1246 例 (のべ患者数 2711 例) から 2986 株が分離された。ESBL 産生菌による急性膀胱炎と診断した患者は、54 例 (のべ患者数 63 例) , 2986 株のうち ESBL 産生菌は 63 株 (2.1%) であり、菌種は *Escherichia coli* (*E. coli*) ESBL が 61 株, *Proteus vulgaris* ESBL が 1 株, *Providencia rettgeri* ESBL が 1 株分離された。2004 年に初めて ESBL 産生菌が分離され、総分離菌に占める ESBL 産生菌の割合は 2004 年, 2005 年, 2006 年にそれぞれ, 0.9%, 0.8%, 0.5%であったが, 2018, 2019, 2020 年にそれぞれ 3.6%, 4.8%, 3.4%と増加した。

【結語】2004 年に最初に急性膀胱炎で *E. coli* ESBL が分離され、以降急性膀胱炎での ESBL 産生菌の分離頻度が上昇していた。ESBL 産生菌の菌種としては *E. coli* が 63 株中 61 株と大多数を占めた。

Key Words : ESBL 産生菌, 急性単純性膀胱炎, *Escherichia coli*

### 【はじめに】

基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) 産生菌の報告は、1983 年にヨーロッパで第 3 世代セフェム系薬剤に耐性を示した *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* が初めてで<sup>1)</sup>、以降世界的に臨床検体で分離されるようになってきている<sup>2)3)</sup>。我々は、ESBL 産生菌が急性膀胱炎の約 3～7%に分離されることを報告した<sup>4)9)</sup>。ESBL は第 3・4 世代セファロsporin 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り<sup>1)2)</sup>、ESBL の β-ラクタマーゼは伝達性のプラスミド上に存在し、グラム陰性桿菌に容易に伝播するため、感染は院内だけではなく、市中・家畜・食品・自然環境でも問題になっている<sup>10)11)</sup>。

急性膀胱炎の原因は直腸常在菌による上行性感染

である。本邦では、ESBL 産生菌は健常人の糞便からも 5～10%前後検出される<sup>5,12-14)</sup>。我々は、外来通院患者でも、12～29 ヶ月の長期間にわたり直腸内に ESBL 産生菌を保有していることを報告した<sup>14)</sup>。

今回、本邦において ESBL 産生菌がいつから急性膀胱炎で分離され増加傾向を示すようになったのかを明らかにするために、当院での約 20 年間の急性膀胱炎の起炎菌について検討した。

### 【対象と方法】

2000 年 1 月～2020 年 6 月まで恵寿総合病院泌尿器科で急性膀胱炎と診断され、抗菌薬投与前に尿培養が提出された女性患者 1246 例 (平均年齢 63.2 歳, 標準偏差 18.9 歳) を対象とした。尿培養で 10<sup>4</sup> colony-forming units/mL 以上の菌数を示した尿中

\*筆頭著者は北野可那子, 川村研二であり, 共著である。

分離株を対象として、尿路感染分離菌の種類と頻度を年毎に比較検討した。急性膀胱炎は再燃・再感染することのある疾患であり、急性膀胱炎治癒判定後に再燃・再感染した患者についても集計した。ESBL産生菌陽性患者について急性膀胱炎罹患前の1年間の抗菌薬投与の有無、糖尿病の有無について集計した。

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。ESBL産生確認試験は、cefpodoxime(CPX)とESBL-CPX/clavulanic acid(CVA)‘栄研’、ceftazidime(CAZ)とESBL-CAZ/CVA‘栄研’、cefotaxime(CTX)とESBL-CTX/CVA‘栄研’、cefpirome(CPR)とESBL-CPR/CVA‘栄研’を用い、完全に菌の発育が阻止されている阻止円直径を計測・比較し、単独薬剤ディスクの阻止円直径とクラブラン酸(CVA)を添加含有した薬剤ディスクの阻止円直径に5mm以上の差が認められた場合、ESBL産生菌と判定した。

この研究は恵寿総合病院・倫理委員会の承認のもとに行われた(審査番号2016-23-3号, 2019-10-7号)。

## 【結果】

1246例(のべ患者数2711例)から2986株が分離された。単独菌感染が2449例, 2菌種感染は249例, 3菌種感染は13例であった。急性膀胱炎罹患回数は1回686例, 2回233例, 3回133例, 4回82例, 5回27例, 6回27例, 7回以上58例であった。表1に急性膀胱炎の年次別分離菌の種類を示した。*E. coli*の分離頻度は47.5%~69.3%であり、年毎に分離頻度に一定の傾向は認めなかった。*E. coli*以外の尿路感染分離菌として、*Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*属が上位を占めた。

ESBL産生菌による急性膀胱炎と診断した患者は、54例(のべ患者数63例)、急性膀胱炎を複数回罹患した患者は6例(2回3例, 3回3例)であった。総分離細菌2986株のうちESBL産生菌は63株(2.1%)であり、菌種は*E. coli* ESBLが61株、

*Proteus vulgaris* ESBLが1株, *Providencia rettgeri* ESBLが1株分離された。また、*E. coli* AmpCが4株分離された。

ESBL産生菌の全分離菌に占める割合の年次変化を表1と図1に示した。2004年にESBL産生菌が初めて分離され、以降2008年を除く全ての年で分離された。

ESBL産生菌は徐々に増加傾向にあり、ESBL産生菌の全分離菌に占める割合は、2004年, 2005年, 2006年にそれぞれ0.9%, 0.8%, 0.5%であったが、2018, 2019, 2020年にそれぞれ3.6%, 4.8%, 3.4%と増加した。図2にESBL産生菌陽性患者と急性膀胱炎患者の平均年齢の年次変化について示した。急性膀胱炎の平均年齢は、2000年, 2001年はそれぞれ54.5歳, 59.4歳であったが、2019年, 2020年には、68.6歳, 70.2歳と高齢化の傾向を認めた。ESBL産生菌陽性患者の平均年齢には、一定の傾向は認めなかった。

ESBL産生菌による急性膀胱炎患者で、罹患前の1年間の抗菌薬投与の有無について検討したが、抗菌薬を投与されたのは63例中18例(28.6%)であり、投与理由は急性膀胱炎治療10例, 手術4例, ESBL産生菌による急性膀胱炎治療4例であった。抗菌薬の種類はセフェム系6例, ペニシリン系1例, フルオロキノロン系1例, フルオロキノロンとセフェム系の併用3例, カルバペネム系3例, カルバペネム系とアミノグルコシド系の併用2例, 不明2例であった。ESBL産生菌による急性膀胱炎において糖尿病で治療中の患者は63例中6例(9.5%)であった。

## 【考察】

今回の検討で明らかとなったことは、2003年以前は、ESBL産生菌による急性膀胱炎を認めず、2004年に初めて急性膀胱炎の起炎菌としてESBL産生菌が分離され、2020年まで徐々に分離頻度が増加したことである。

日本でのESBL産生菌の報告は、1995年石井らの報告<sup>2)</sup>が最初であり、βラクタム系抗菌薬で治療された患者の尿から分離されたToho1型(CTX-M

表1 急性膀胱炎の年次別分離菌の種類、ESBL産生菌分離菌数と患者平均年齢

菌種	2000年~ 2020年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年
<i>Escherichia coli</i>	(%)	59.4	54.1	60.0	61.5	65.4	65.4	60.3	52.0	57.9	58.2	53.6	53.9	65.2	69.3	66.7	66.0	56.8	54.7	56.9	54.8	47.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(%)	8.9	18.8	12.3	6.3	11.8	10.2	13.6	15.4	9.4	11.1	9.3	12.2	8.0	5.8	6.2	2.4	5.0	5.7	8.6	10.3	6.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(%)	6.9	9.4	5.4	6.2	9.4	5.5	3.9	2.3	4.4	6.5	7.7	8.3	10.7	5.3	10.5	9.6	8.5	8.5	5.6	7.5	10.2
<i>Enterococcus species</i>	(%)	6.6	9.4	16.2	4.6	8.3	14.5	6.3	7.6	8.2	7.2	8.2	5.6	2.7	3.2	3.1	4.8	5.0	8.0	5.6	4.1	11.9
<i>Streptococcus species</i>	(%)	4.7	3.1	2.7	4.6	4.2	3.6	4.7	10.3	10.7	7.8	8.2	8.9	5.4	3.7	0.0	1.4	0.0	1.4	2.5	2.7	8.5
<i>Citrobacter species</i>	(%)	2.0	0.0	8.1	6.2	4.2	2.7	0.8	2.9	3.1	1.3	2.7	1.1	0.9	1.1	1.9	1.4	0.5	1.9	2.0	1.4	5.1
<b><i>Escherichia coli</i> ESBL</b>	(%)	<b>2.0</b>	0.0	0.0	0.0	<b>0.9</b>	<b>0.8</b>	<b>0.5</b>	<b>1.7</b>	0.0	<b>2.0</b>	<b>0.5</b>	<b>2.2</b>	<b>0.9</b>	<b>2.6</b>	<b>1.2</b>	<b>4.8</b>	<b>4.5</b>	<b>1.9</b>	<b>3.6</b>	<b>4.8</b>	<b>3.4</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	(%)	1.9	0.0	0.0	3.1	2.1	0.9	2.4	2.3	1.3	1.3	1.1	2.2	0.9	1.6	3.1	2.4	3.5	1.9	1.0	1.4	0.0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(%)	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	4.3	3.8	4.0	3.3	7.1	6.2	5.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	(%)	1.7	0.0	2.7	1.5	1.0	0.9	2.4	1.6	1.7	2.5	2.2	1.7	1.8	2.1	0.0	1.0	1.5	4.2	0.5	2.1	0.0
<i>Enterobacter species</i>	(%)	1.4	0.0	0.0	1.5	1.0	1.8	3.1	1.6	2.3	0.6	2.7	1.1	2.7	2.1	1.9	0.0	1.5	0.5	1.0	0.0	0.0
<i>Staphylococcus species</i>	(%)	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.9	6.0	4.2	3.0	2.1	1.7
GNR	(%)	0.9	0.0	0.0	0.0	1.0	0.9	0.0	1.1	1.3	0.0	2.7	1.7	0.9	1.6	0.0	0.0	0.5	1.4	1.5	1.4	0.0
<i>Morganella morganii</i>	(%)	0.5	0.0	0.0	0.0	1.0	0.9	0.0	0.0	0.6	1.3	0.5	0.6	0.0	0.5	0.0	0.0	1.5	0.5	0.0	1.4	0.0
<i>Escherichia coli</i> AmpC	(%)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.5	0.9	0.0	0.0	0.0
MRSA	(%)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
MRS	(%)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<b><i>Proteus vulgaris</i> ESBL</b>	(%)	<b>0.03</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<b><i>Providencia rettgeri</i> ESBL</b>	(%)	<b>0.03</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	<b>0.5</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	<b>0.5</b>	0.0	0.0	0.0	0.0
分離菌数		2986	32	37	65	96	110	127	184	175	159	183	180	112	189	162	209	199	212	197	146	59
ESBL産生菌分離菌数		63	0	0	0	0	1	1	3	0	3	2	4	1	5	2	10	10	4	7	7	2
平均年齢 (歳)		63.2	54.5	59.4	59.0	60.5	57.4	59.9	57.5	57.3	60.6	63.0	60.3	67.3	67.6	65.3	68.8	66.9	68.2	66.6	68.6	70.2
ESBL産生菌陽性患者 の平均年齢 (歳)						64.0	35.0	77.0	58.3		64.7	57.0	70.0	65.0	72.6	81.5	71.7	73.4	67.0	66.7	54.7	80.0

ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase GNR: Gram negative rods AmpC: AmpC beta-lactamase MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRS: methicillin-resistant *Staphylococci*  
 グラム陽性球菌は網掛け、ESBL産生菌が検出された割合は外枠と網掛け太字で示した。

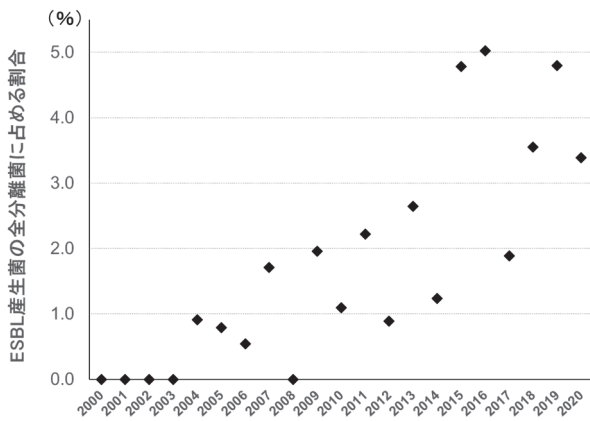


図1 ESBL産生菌の分離頻度の年次変化

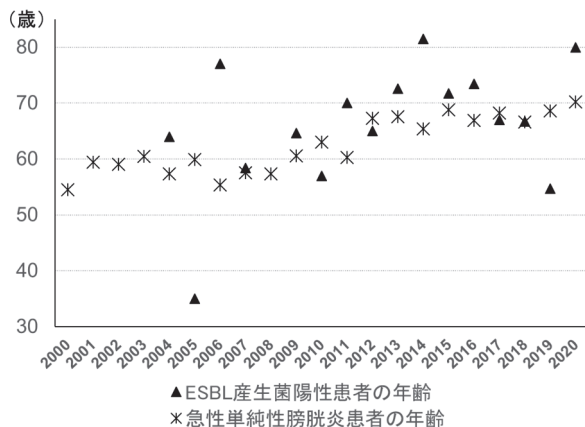


図2 ESBL産生菌陽性患者と急性単純性膀胱炎患者の平均年齢の年次変化

型)  $\beta$ ラクタマーゼ産生 *E. coli*であった。石井ら<sup>15)</sup>は、健常人の糞便中のESBL産生菌の検出頻度は2008年以降に増加し、現在では10%以上の健常人の腸管内にESBL産生菌が常在菌化していると報告している。堀ら<sup>16)</sup>はESBL産生菌の尿路感染症の検討において、2005年～2006年にESBL産生菌による単純性尿路感染症2例を報告している。今回の検討と上記の報告から考えて、日本では2004～2005年に健常人にESBL産生菌による急性膀胱炎が発生するようになり、2008～2010年以降その発生頻度が増加してきた可能性が高いと推測した。

ではなぜ、ESBL産生菌が尿路基礎疾患のない急性膀胱炎の起炎菌として増加しているのであろうか。急性膀胱炎の原因は直腸常在菌による上行性感染であり腸管内のESBL産生菌の保菌が重要である。ESBL産生菌の直腸内分離頻度は、我々の検討<sup>9)10)</sup>では外来通院患者で9.8%、吉川ら<sup>13)</sup>は外来患者で

5.1%、栄養管理室職員で8.3%であり、健常人もESBL産生菌を直腸内に保菌している。タイ・エジプトでは健常人の腸管内ESBL産生菌の保菌率が60%以上と報告されている<sup>17)</sup>。健常人における直腸内のESBL産生菌の常在保有頻度の増加が、急性膀胱炎でESBL産生菌感染が増加している原因と考えられる。

健常人の直腸内に常在する理由として山本ら<sup>10)</sup>は、家畜や鶏肉等の食肉を介した伝播が寄与していると想定している。ESBL産生菌陽性率はニワトリで約6割、ペットで約4割、ウシが約2割、ブタが約1割と報告されている<sup>10)</sup>。

食品を介したヒトでのESBL産生菌感染の成立には、食品由来のトリ型等のESBL産生菌のヒトへの直接伝播のほか、ヒト体内に侵入したトリ型等のESBL産生菌からヒト腸内細菌へ耐性遺伝子の伝播が生じ、新たなESBL産生菌が出現する可能性が考えられる<sup>10)</sup>。浦野ら<sup>18)</sup>は、都市河川の中流域～下流域でCTX-M-1遺伝子を持つESBL産生菌を検出したことを報告している。都市河川の中流域～下流域では、河川水の5割以上を水再生センターからの放出再生水が占めているため、再生水が多剤耐性菌繁殖の一因と成っている可能性が高いと推測している<sup>18)</sup>。現時点で、ペット、家畜、食品、自然環境からESBL産生菌が検出されており、自然界に常在菌化したESBL産生菌が存在している<sup>10)18)19)</sup>。

ESBL産生菌の検出頻度は、医療現場、自然界において上昇傾向にあるが、自然界に広がってしまった耐性菌に対する具体的な対応策は示されていないのが現状である<sup>19)</sup>。泌尿器科診療で重要なことは、ESBL産生菌が自然界に拡散している現状を認識して、健常人においてもESBL産生菌が起炎菌の感染症が生じることを念頭に置いて診療・治療を行うことである。今後、ESBL産生菌が市中に拡散するメカニズムを解明することで、ESBL産生菌感染を制御できる可能性がある<sup>10)19)</sup>。

今回の検討で、当院における急性膀胱炎の罹患年齢は高齢化していたが、ESBL産生菌陽性患者の罹患年齢には一定の傾向は認めなかった。高齢化によりESBL産生菌保有頻度が上昇するかは明らかでは

ないが、急性膀胱炎において、ESBL 産生菌の検出頻度が漸増している一因として、当院での急性膀胱炎罹患年齢の高齢化も否定はできない。

ESBL 産生菌による急性膀胱炎患者で、罹患前1年以内に約3割の患者に抗菌薬が投与されていた。抗菌薬投与によりESBL産生菌直腸内保有率が上昇すると報告されているが<sup>20)</sup>、今回の抗菌薬投与は急性膀胱炎治療・手術感染予防等のために必要な投与であった。薬剤耐性菌の増加を抑制するために、臨床においては必要最小限の適切な抗菌薬投与を心掛けるべきと考えられる。

本研究の限界は、泌尿器科に受診した患者を対象とした検討であり、家庭医・内科等で治療された患者は含まれず、ESBL産生菌検出頻度が高く見積もられている可能性がある。また、2000年～2002年は対象患者数が他の年より少ないこともESBL産生菌検出頻度を算出する上で問題がある。今後さらなるデータの収集と検証が必要である。

#### 【結語】

2004年に最初に急性膀胱炎で *E. coli* ESBL が分離され、以降急性膀胱炎でのESBL産生菌の分離頻度が上昇していた。ESBL産生菌の菌種としては *E. coli* が63株中61株と大多数を占めた。

#### 【文献】

- 1)Knothe H, Shah P, Krcmery V, et al.: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11: 315-317, 1983
- 2)Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, et al. :Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2269-2275, 1995
- 3)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
- 4)窪重紀, 川端舞香, 川村研二, 他: 男性外来患者

における基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌の直腸内長期間保菌について. *恵寿病医誌* 7: 21-26, 2019

- 5)川村研二: 外来患者と長期入院患者におけるESBL産生菌の直腸内保有率と危険因子. *泌尿器外科* 29: 1769-1773, 2016
- 6)川村研二, 窪重紀, 古木孝二, 他: 恵寿総合病院における2011年度の尿路感染分離菌頻度と薬剤感受性. *恵寿病医誌* 1: 50-52, 2012
- 7)川村研二, 窪重紀, 古木孝二, 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
- 8)樋上拓哉, 川村研二, 窪重紀, 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
- 9)圓山尚, 宮本幸恵, 川端舞香, 他: 急性単純性膀胱炎の分離菌と薬剤感受性に関する検討. *恵寿病医誌* 5: 34-37, 2017
- 10)山本詩織, 朝倉宏, 五十君静信: 基質特異性拡張型β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～. *食衛誌* 58: 1-11, 2017
- 11)浦野直人, 石田真巳, 岡井公彦, 他: 水圏環境における多剤耐性菌の繁殖度調査. *科学・技術研究* 8: 12-22, 2019
- 12)川村研二: 前立腺生検における細菌培養による予防的抗菌薬の検討. *泌尿器外科* 26: 169-172, 2013
- 13)吉川耕平, 長川隼也, 園田美代子, 他: 糞便中におけるESBLとMBL産生腸内細菌科菌の検出状況. *日臨微生物誌* 24: 9-16, 2014
- 14)窪重紀, 川端舞香, 川村研二, 他: 男性外来患者における基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌の直腸内長期間保菌について. *恵寿病医誌* 7: 21-26, 2019
- 15)石井良和: 常在化する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: 158, 2015
- 16)堀淳一, 山口聡, 小山内裕昭, 他: Extended-spectrum β lactamase(ESBL)産生大腸菌による尿路感染症の臨床的検討. *泌尿紀要* 53: 777-782, 2007

17)Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, et al.: Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. Clin Microbiol Rev 26: 744–758, 2013

18)浦野直人, 石田真巳, 岡井公彦, 他: 水圏環境における多剤耐性菌の繁殖度調査. 科学・技術研究 8: 12-22, 2019

19)石井良和: 特集2 基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌. Ignazzo 12: 7-10, 2016 (<https://www.bdj.co.jp/safety/articles/ignazzo/vol12/hkdqj200000uctrm.html>)

20)Kantele A, Lääveri T, Mero S, et al.: Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing nterobacteriaceae. Clin Infect Dis 60: 837-846, 2015