

女性急性単純性膀胱炎における尿培養分離菌 および抗菌薬感受性の検討

尾張 拓也¹, 山本 与毅¹, 溝渕真一郎¹, 伊丹 祥隆¹
中濱 智則¹, 松本 吉弘¹, 山田 薫², 百瀬 均¹

¹独立行政法人地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター泌尿器科

²医療法人星丘会泌尿器科山田クリニック

CAUSATIVE BACTERIAL STRAINS AND SENSITIVITY TO ANTIMICROBIAL AGENTS IN FEMALE ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

Takuya OWARI¹, Tomoki YAMAMOTO¹, Shinichiro MIZOBUCHI¹, Yosataka ITAMI¹,
Tomonori NAKAHAMA¹, Yoshihiro MATSUMOTO¹, Kaoru YAMADA² and Hitoshi MOMOSE¹

¹The Department of Urology, Japan Community Health-care Organization Hoshigaoka Medical Center

²Yamada Clinic

Recently, wide spreading of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* is a serious problem in the treatment of urinary tract infection. To investigate the causative bacterial strains of female acute uncomplicated cystitis (AUC) in the community and their sensitivity to antimicrobial agents, we retrospectively reviewed the medical records of 215 female AUC patients treated at our clinics from April 2014 to June 2015. Two hundred and nineteen strains were isolated as the causative bacteria from the patients' urine samples, including *E. coli* of 179 strains (82%) followed by *Klebsiella pneumoniae* (5.5%). One hundred and forty five strains (81%) of the isolated *E. coli* were sensitive to levofloxacin, whereas 32 strains (17.9%) were levofloxacin-resistant. To fosfomycin, the isolated *E. coli* showed the highest sensitivity (93.9%) among all antimicrobial agents tested. In univariate analysis, factors associated with levofloxacin-resistant *E. coli* included two or more episodes of cystitis within the past year and levofloxacin use at the latest episode of cystitis. In multivariate analysis, two or more episodes of cystitis within the past year were found to be associated with levofloxacin resistance ($p = 0.004$). To prevent the increasing prevalence of infections caused by antibiotic-resistant bacteria, it is important to confirm the sensitivity of the causative agents for optimal antimicrobial therapy. The community-based surveillance data should be collected and considered when selecting empirical antimicrobial agents.

(Hinyokika Kyo 63 : 189-193, 2017 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_63_5_189)

Key words : Acute uncomplicated cystitis, Levofloxacin-resistant *Escherichia coli*, Antimicrobial resistance

緒 言

急性単純性膀胱炎 (acute uncomplicated cystitis: AUC) は最も頻度の高い尿路感染症の1つであり、女性の約60%が経験するとされる疾患である¹⁾。その起因菌の大半を *Escherichia coli* (*E. coli*) が占めるが、2000年以前の報告ではフルオロキノロン耐性 *E. coli* はほとんど認められなかったのに対し、近年尿路感染症におけるフルオロキノロン耐性 *E. coli* の増加や多剤耐性菌である extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生株の出現が臨床上問題となっている²⁾。AUC に対しては初診時に経験則にしたがって抗菌薬の処方を行うことが一般的であり、耐性菌出現の制御を行うためにも、最新の薬剤感受性情報を把握しておくことは重要である³⁾。

今回われわれは当院周辺地域における女性 AUC 患

者の尿中分離菌、各種抗菌薬に対する感受性、およびレボフロキサシン (LVFX) 耐性 *E. coli* 出現のリスク因子について検討を行った。

対 象

2014年4月から2015年6月までに当科および泌尿器科山田クリニックで診断・治療を行った16歳以上の女性 AUC 患者を対象とした。AUC の診断は、頻尿や排尿時痛、下腹部痛などの自覚症状を有し、発症時期が受診から数日以内で比較的明瞭であり、さらに抗菌薬投与前の尿沈渣で WBC ≥ 5 /high-power field (hpf) の膿尿を認め、後日判明した尿一般細菌培養結果で $\geq 10^3$ colony-forming units (CFU)/ml の細菌尿を認めるものとした。細菌尿の有意な菌数については、EAU guideline 2015年度版における女性単純性膀胱炎の診断基準に準じた⁴⁾。

なお排尿障害や下部尿路症状を来す他疾患を合併するものは、対象から除外した。また、糖尿病患者、ステロイドおよび免疫抑制剤使用中の患者、悪性腫瘍に罹患している患者など、尿路感染の発症や治療経過に影響を及ぼす可能性のある疾患を合併する患者も除外した。また、観察期間中に複数回の罹患があった症例に関しては、観察期間内の最終の罹患分のみを解析対象とした。

方 法

受診時年齢、合併症、過去1年間の膀胱炎既往歴とそれに使用された抗菌薬の種類、受診時に初回治療として選択された抗菌薬の種類、尿培養検査における分離菌と各種抗菌薬に対する感受性について、診療録を用いて後方視的に調査した。なお、検尿および細菌培養の検体には、原則として自然排尿での中間尿を用いた。感受性検査は Microscan Walk-Away システム (Beckman Coulter 社) による微量液体培地希釈法を行い、その対象抗菌薬には ampicillin (ABPC), cefcapene (CFPN), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST), levofloxacin (LVFX), fosfomycin (FOM), minocycline (MINO) を用いた。各薬剤に対する感受性結果は The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁵⁾ の定めたブレイクポイントに基づいて計算し、その薬剤感受性結果を基に susceptible (S), intermediate (I), resistant (R) に分類した。

さらに原因菌として *E. coli* を認めた症例については薬剤感受性検査の結果に基づいて LVFX 耐性菌症例と LVFX 感受性菌症例の2群に分け、LVFX 耐性 *E. coli* 出現のリスク因子について検討を行った。検討項目は、年齢、過去1年間の膀胱炎の罹患回数と複数回の罹患歴がある症例での前回罹患時に使用された抗菌薬の種類とした。リスク因子の統計処理には Fishers' s exact test および logistic regression analysis を用い、P 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。なお、本研究は当院の臨床研究審査委員会の承認を得たものである。

結 果

1. 患者背景

総症例数は215症例 (患者重複なし) で、年齢分布は17~93歳、中央値は41歳であった。過去1年間の膀胱炎の既往については、既往を有さない症例が163例 (76%), 1回のものが41例 (19%), 2回以上の既往を有する症例を11例 (5%) に認めた。初回治療に用いられた抗菌薬については、67%に第3世代セファロスポリン系、17%に LVFX, 12%に Faropenem (FRPM), 2%に FOM が使用されていた (Table 1)。

2. 尿培養分離菌と薬剤感受性

215症例から219株が分離され、*E. coli* が179株

Table 1. Patient demographics

	Number (total = 215)	%
Age (years)		
Median	41 (range 17-93)	
Mean $\pm$ SD	45.2 $\pm$ 18.2	
16-29	31	14
30-49	55	56
50-69	73	34
≥ 70	56	26
Episode of cystitis within 1 year		
0	163	76
1	41	19
≥ 2	11	5
Primary therapy for cystitis		
Third generation cephalosporin	145	67
LVFX	36	17
FRPM	25	12
FOM	5	2
MINO	3	1
ST	1	0.5

(82%) と最も高頻度であった。次いで *Klebsiella pneumoniae* が12株 (5.5%), 以下, *Streptococcus agalactiae* (3.2%), *Enterococcus faecalis* (2.3%), *Proteus mirabilis* (2.3%), *Staphylococcus aureus* (1.8%), *Coagulase-negative staphylococci* (CNS) (1.8%), *Citrobacter diversus* (1.4%) の順であった。

全分離菌219株に対する薬剤感受性検査の結果では、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬である CFPN の感受性率が82.2%であり、フルオロキノロン系抗菌薬である LVFX に対する感受性率も、83.1%とほぼ同等であった。他の系列に分類される ST, FOM に対する感受性率も、それぞれ83.0, 84.5%と同様の数値を示した。なお、感受性率が最も高い抗菌薬は MINO であり、88.1%であった。一方、耐性率が高い抗菌薬は ABPC, ST, LVFX であり、それぞれ 36.5, 16.9, 16.0%であった。

尿培養で分離された *E. coli* 179株に対する薬剤感受性結果を Fig. 1 に示す。CFPN に対する感受性率は 83.2%であり、耐性率は10.6%であった。LVFX に対する感受性率は81% (145株), 耐性率は17.9% (32株) であり、LVFX 耐性 *E. coli* は全分離菌の14.6%を占める結果であった。ST も同様に感受性率83.2%, 耐性率が16.9%と耐性率が高かった。一方で、感受性率が最も高かったのは FOM であり、感受性率 93.9%, 耐性率3.4%であった。なお、ESBL 産生 *E. coli* は2株に認められた。1年間に2回以上の膀胱炎既往のある患者11例では全例で原因菌が *E. coli* であり、10例 (91%) で LVFX 耐性 *E. coli* を、1例で ESBL 産生 *E. coli* を認めた。一方で、過去1年間に膀

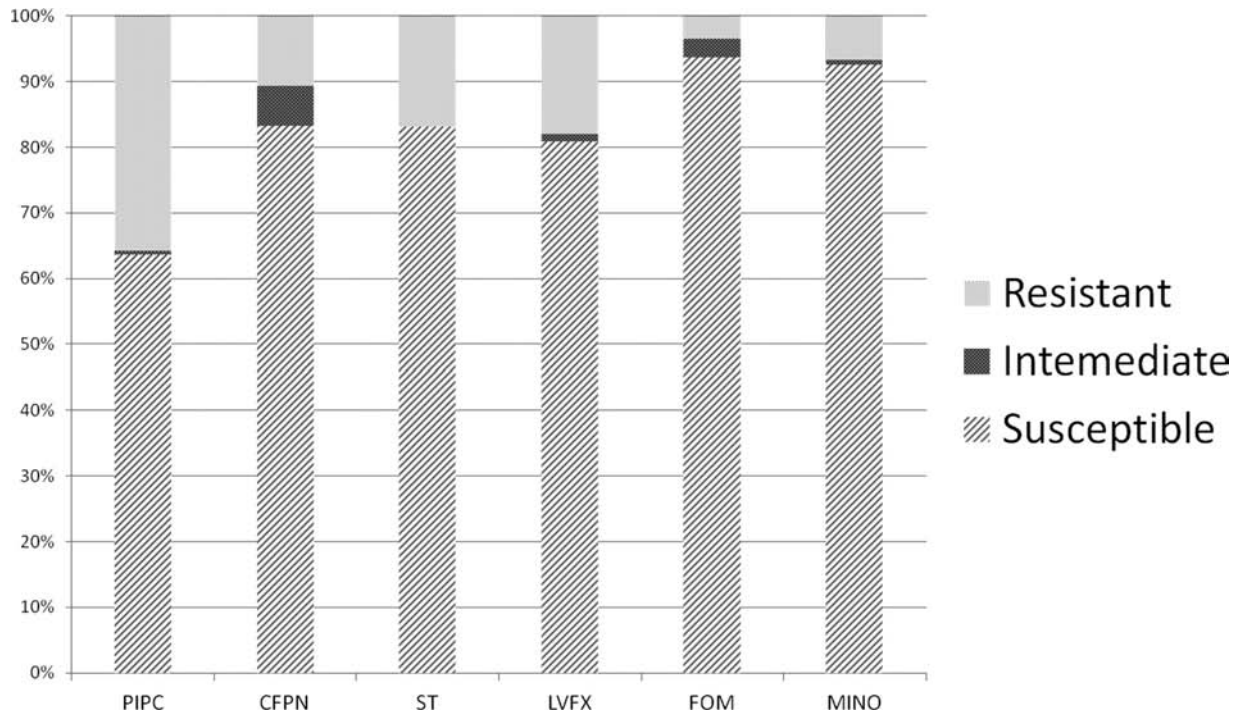


Fig. 1. Antimicrobial susceptibilities of *E. coli* isolated from patients with acute uncomplicated cystitis.

膀胱炎の既往を有さない163例では原因菌の79.8%が *E. coli* であり, そのうち LVFX 耐性 *E. coli* は13.4%であった。

3. LVFX 耐性 *E. coli* 出現のリスク因子の検討

分離された *E. coli* (179株) を LVFX 感受性群 (145株) と耐性群 (32株) の2群に分け, その背景因子について検討を行った (Table 2)。単変量解析では過去1年間に2回以上の膀胱炎既往があるもの ($P < 0.001$), 前回の膀胱炎罹患時に LVFX を使用したもの ($P = 0.004$) に有意差を認めた。一般的な閉経年齢とされる50歳をカットオフ値として解析を行ったところ, 年齢では有意な差を認めなかった ($P = 0.054$)。Logistic 回帰分析による多変量解析では, 過

去1年間に2回以上の膀胱炎既往があるもののみが有意なリスク因子として示された ($P = 0.004$)。

考 察

女性の AUC は性活動期から閉経後女性までが罹患する頻度の高い尿路感染症であり, 外来診療においてしばしば遭遇する疾患である。AUC の治療に関して, 2001年に日本感染症学会と日本化学療法学会が出版した「抗菌薬使用の手引き」では第一選択としてニューキノロン薬が推奨され, 第二選択としては ST もしくは経口セファロスポリン系が推奨された⁶⁾。また, 「日本感染症学会・日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」⁷⁾ においても第一選択はフルオ

Table 2. Risk factors for detection of levofloxacin-resistant *E. coli*

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age (years)				
<50	1.000			
≥50	2.593 (1.053-6.383)	0.054	2.01 (0.763-5.306)	0.157
Episode of cystitis within 1 year				
0	1.000			
1	0.817 (0.257-2.591)	0.950	—	—
≥2	63.33 (7.641-525.0)	<0.001	111.34 (4.483-2,765.3)	0.004
Antibacterial agents used at the last episode of cystitis				
None	1.000			
LVFX	8.867 (2.539-30.97)	0.004	2.96 (0.591-14.848)	0.186
Others	1.705 (0.645-4.504)	0.416	—	—

ロキノロン系であり、第二選択として経口セファロスポリン系が推奨されていた。このように本邦におけるAUCの治療は、フルオロキノロン系が中心となってきたが、近年各調査においてフルオロキノロン耐性 *E. coli* の増加が報告されている。石井らは2003～2004年の調査でフルオロキノロン耐性 *E. coli* の頻度を5.7%と報告している⁸⁾。その後 Matsumoto らは2008年の調査において LVFX 耐性 *E. coli* の頻度を8.2%と報告しており⁹⁾、さらに Hayami らは2009～2010年の調査においてその割合を12.3%と報告している³⁾。この傾向は諸外国でも同様であり、Kahlmeter らはヨーロッパにおける ciprofloxacin 耐性 *E. coli* の割合を2000年には1.1%であったのに対し、2008年の調査では3.9%と増加傾向にあると報告している¹⁰⁾。Schito らはヨーロッパにおける2003～2006年の多施設調査で、ciprofloxacin 耐性 *E. coli* の割合を8.1%と報告している¹¹⁾。2014年から2015年にかけて行ったわれわれの調査では本邦での報告例と同様の傾向にあり、全分離菌における LVFX 耐性 *E. coli* の割合は14.6%に及んでいた。今回われわれの施設における過去のデータとの直接比較を行っていないため断言はできないが、前述した報告とあわせると、調査対象地域は異なるものの、本邦での耐性率は経時的に増加傾向にあり、LVFX 耐性 *E. coli* の割合は10%を超えていると考えたほうがよいと思われる。

フルオロキノロン耐性 *E. coli* 感染のリスク因子としては、「1年間に2回以上の膀胱炎既往」、「1カ月以内にキノロン系抗菌薬の使用歴がある」¹²⁾、「50歳以上」、「1年以内に ciprofloxacin の使用歴がある」¹³⁾ などが報告されており、複数回の膀胱炎罹患や高齢に伴う他の感染症の罹患に際してフルオロキノロン系抗菌薬が投与される機会が増えることが、本薬剤に対する耐性獲得に関連している可能性が指摘されている^{12,13)}。本研究においても LVFX 耐性菌出現のリスク因子について検討を行った。その結果、単変量解析では過去1年間に2回以上の膀胱炎の既往、前回の膀胱炎罹患時における LVFX の使用歴に有意差を認めたが、多変量解析では Matsumoto ら¹²⁾の報告と同様に「過去1年間に2回以上の膀胱炎既往がある」が有意なリスク因子となった。今後、フルオロキノロン耐性菌の増加を抑制するためには、これらの患者背景を考慮しつつ、初回治療としての empiric therapy を行うことが望ましいと考えられた。

フルオロキノロン耐性 *E. coli* の増加傾向をうけ、EAU guideline 2015では第一選択として FOM, nitrofurantoin, pivmecillinam を推奨しており、フルオロキノロン系はコスト面および耐性菌の観点から第一選択にはならないとしている⁴⁾。Infectious Diseases society of America (IDSA) guideline でも FOM, ST, nitro-

furantoin, pivmecillinam を第一選択として推奨しており、フルオロキノロン系は耐性菌誘導の観点から第二選択に温存すべきとしている¹⁴⁾。本邦においては nitrofurantoin および pivmecillinam は認可されていないため、諸外国とは事情が異なるが、本邦においても2014年に「日本感染症学会・日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド2014」が改訂され、第一選択はフルオロキノロン系で変わらないものの、キノロン耐性菌および ESBL 産生の誘導を避けるためにも、キノロン系抗菌薬、第3世代セフェム系を常に第一選択とするのは控えるべきと記載されている¹⁵⁾。さらに、本邦では新たに「JAID/JSC 感染症ガイドライン2015—尿路感染症・男性性器感染症」が発表され、特に高齢女性ではキノロン耐性率が高いため、第一選択として推奨せず、セフェム系もしくは BLI 配合ペニシリン系薬を推奨するとしている¹⁶⁾。

今回のわれわれの研究において、*E. coli* に対する感受性が最も優れている薬剤は FOM であった。FOM は体内で代謝されることなく腎排泄され、高い尿中薬剤濃度が素早い殺菌作用を示すことで、尿路感染症治療に有効でありかつ耐性菌が生じにくいとされる^{17,18)}。また、FOM の殺菌作用機序である細胞壁合成阻害点が他の抗菌薬の阻害作用点と異なるために交差耐性が生じにくいことや、FOM の菌体内への輸送経路の1つである L- α -グリセロリン酸輸送系が尿中などの嫌気性環境で活性が上がることなど¹⁹⁾も、FOM 耐性株が出現しにくい理由であると考えられている。各国の調査でも *E. coli* に対する FOM の in vivo での耐性率は低く、0～1.2%と報告されており^{10,11)}、本邦における急性単純性膀胱炎患者461名を対象とした報告でも、FOM の感受性率は100%と報告されている³⁾。一方、本研究においては FOM が使用された症例は5例(2.3%)のみであり、また國島らの173例のAUCに関する臨床検討においても、抗菌薬の使用頻度はセフェム系71%、フルオロキノロン系27%に対して FOM 使用例はなく²⁰⁾、わが国の臨床現場でのAUCに対するFOMの使用頻度は低いのが現状であると思われる。JAID/JSC 感染症治療ガイド2014では新たに「原因菌としてグラム陰性菌が強く疑われる際はセフェム系、FOM, FRPM などを選択」との文言が加わっており¹⁵⁾、第二選択の薬剤となっていることから、今後本邦においてもAUCに対するFOMの使用機会が増加する可能性がある。

一方で、フルオロキノロンに対する耐性株が増加しつつあるように、有効な抗菌薬を頻用することが耐性菌の出現を促進することは避けられない dilemma であり、FOM などの現在耐性率の低い薬剤についても同様の経過をたどることが危惧される。不必要な耐性菌の増加を抑制するには、日常臨床において適切な

empiric therapy を行うことが重要であり, そのためには起炎菌に関する surveillance を定期的に行い, 常に最新の情報を医療現場が共有することが必要である.

結 語

急性単純性膀胱炎治療において LVFX 耐性 *E. coli* の増加が臨床問題となっており, 当地域でも全分離菌の14.6%を占める結果となった. 定期的な surveillance によって各地域での耐性菌の現状を把握し, 適切な抗菌薬の選択を行う必要があると考えられる.

文 献

- Hooton TM, Besser R, Foxman B, et al.: Acute uncomplicated cystitis an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* **39**: 75-80, 2004
- 村谷哲郎: 尿路感染症分離菌における抗菌薬に対する耐性菌の状況と耐性化防止の方法について. 治療の領域 **25**: 29-39, 2009
- Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, et al.: Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese Surveillance Committee during 2009 and 2010: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus saprophyticus*. *J Infect Chemother* **19**: 393-403, 2013
- Grabe M, Bartoletti R, Johansen BTE, et al.: Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2015: pp 14-16, 2015
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twenty-First Informational Supplement. Vol 31. M100-S21, Pennsylvania: CLSI, 2011
- 松本哲郎: 尿路感染症. 日本感染症学会・日本化学療法学会編. 抗菌薬使用手引き, pp 76-82, 協和企画, 東京, 2001
- 清田 浩, 荒川創一, 石川清仁, ほか: 尿路・性器感染症: JAID/JSC 感染症治療ガイド2011, JAID/JSC 感染症治療委員会, 日本感染症学会・日本化学療法学会. pp 152-169, ライフサイエンス出版, 東京, 2012
- 石井健夫, 川村研二, 相原衣江, ほか: 尿路感染症分離菌における薬剤感受性の検討. 金沢医大誌 **29**: 227-234, 2004
- Matsumoto T, Hamasuna R, Ishikawa K, 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
- Kahlmeter G and Poulsen HO: Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO · SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* **39**: 45-51, 2012
- Schito GC, Naber KG, Botto H, et al.: The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* **34**: 407-413, 2009
- Matsumoto T, Hamasuna R, Ishikawa K, et al.: Sensitivities of major causative organisms isolated from patients with acute uncomplicated cystitis against various antibacterial agents: results of subanalysis based on the presence of menopause. *J Infect Chemother* **18**: 597-607, 2012
- Arsalan H, Azap OK, ErgÖnül O, et al.: Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* **56**: 914-918, 2005
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.: International clinical practice guideline for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* **52**: 103-120, 2011
- 清田 浩, 荒川創一, 山本新吾, ほか: 尿路感染症: JAID/JSC 感染症治療ガイド2014, JAID/JSC 感染症治療作成委員会, 日本感染症学会・日本化学療法学会. pp 203-206, ライフサイエンス出版, 東京, 2014
- 山本新吾, 石川清仁, 速水浩士, ほか: 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—. 感染症誌 **90**: 1-30, 2016
- Matsumoto T, Nakahama C, Tomono K, et al.: Clinical effects of 2 days of treatment by fosfomycin calcium for acute uncomplicated cystitis in women. *J Infect Chemother* **17**: 80-86, 2011
- Schito GC: Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* **22**: 79-83, 2003
- 小原康治: ホスホマイシン耐性の獲得, ホスホマイシン—新たな展望—, 泉 孝英, 橋本 一, 林 泉編. pp 95-98, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 國島康晴, 佐藤俊介, 山下重矢: 急性単純性膀胱炎の臨床的検討. 感染症誌 **89**: 579-582, 2015

(Received on October 11, 2016)

(Accepted on January 19, 2017)