

Extended-spectrum β lactamase (ESBL) 産生 大腸菌による尿路感染症の臨床的検討

堀 淳一¹, 山口 聡¹, 小山内裕昭¹, 杵渕 貴洋²
宇佐美和男², 高橋 尚志³, 石井 良和⁴

¹北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科, ²北海道社会事業協会富良野病院臨床検査科

³高橋内科医院, ⁴東邦大学医学部微生物・感染症学講座

CLINICAL STUDY OF THE URINARY TRACT INFECTIONS DUE TO *ESCHERICHIA COLI* HARBORING EXTENDED-SPECTRUM β LACTAMASE

Junichi HORI¹, Satoshi YAMAGUCHI¹, Hiroaki OSANAI¹, Takahiro KINEBUCHI²,
Kazuo USAMI², Naoshi TAKAHASHI³ and Yoshikazu ISHII⁴

¹The Department of Urology, Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital

²The Department of Clinical Laboratory, Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital

³Takahashi Internal Medical Clinic

⁴The Department of Microbiology and Infectious Disease, Toho University School of Medicine

Multiple drug resistance is one of the problems associated with the treatment of urinary tract infection. Urine bacterial culture confirmed extended-spectrum β lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in 56 patients in the Department of Urology, Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital. The mean age of the patients was 83 years, and the male-to-female ratio was 1 : 2. The source of infection was cystitis in 51 patients and pyelonephritis in 5 patients. The most common underlying disease was neurogenic bladder in 42 patients, and a urinary tract catheter had been placed in 33 patients. Before the detection of ESBL-producing *E. coli*, common bacteria included *E. coli*, *Enterococcus*, and *Pseudomonas*. ESBL-producing *E. coli* were sensitive to the following antibiotics: carbapenem; cephamycin; aminoglycoside; and synthesized penicillin. ESBL-producing *E. coli* are resistant to multiple drugs. The use of urinary tract catheterization and antibiotics for asymptomatic urinary tract infection should be kept to a minimum.

(Hinyokika Kiyo 53 : 777-782, 2007)

Key words : ESBL, *E. coli*, UTI, Nosocomial infection, Multi-drug resistance bacteria

緒 言

尿路感染症の起炎菌のうち、最も頻度が高いのが大腸菌であり、次いで腸球菌、緑膿菌、セラチア属などが上位を占めている。治療には経口のセフェム系、ニューキノロン系やペニシリン系抗菌薬が使用され、発熱などを伴う重症例には第2～4世代セフェム系、広域性ペニシリンやカルバペネム系の注射薬が使用されることが多い。しかし、最近では薬剤耐性菌、すなわちニューキノロン耐性菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や多剤耐性緑膿菌 (MDRP) などの出現が問題となっている。大腸菌においても、第3・4世代セフェム系抗菌薬に耐性を示す基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (Extended spectrum β lactamase; ESBL) 産生菌が分離されるようになり、今後、とくに院内感染の点からも重要と考えられる。今回われわれは、当院で分離された ESBL 産生大腸菌が関与す

る尿路感染症症例について、臨床的検討を行ったので報告する。

対 象 ・ 方 法

対象は、2005年4月1日～2006年3月31日までに北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科において、尿細菌培養検査によりESBL産生大腸菌が検出された56例である。尿路感染症の定義として、尿沈渣において白血球数が5個以上認められ、かつ尿中細菌数が 10^4 CFU/ml以上を満たす症例とした¹⁾。CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) が提示している、ESBL産生の確認方法の要約を示すと、ペニシリン系抗菌薬に耐性かつcefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), cefpodoxime (CPDX), ceftriaxone (CTRX), aztreonam (AZT) のいずれかのMICが $2 \mu\text{g/ml}$ 以上の場合、ESBL産生菌を疑い、クラブラン酸 (CVA) 添加試験へと移行する。CTXもしくは

CAZ の単剤と、CVA を添加したものが、単剤と比較して MIC 値が8倍以上低下した場合に、ESBL 産生菌と判定される。実際には、簡易試験紙テスト法（シカベータ（関東化学））が有用であるため^{2,3)}、今回はこれを使用して ESBL 産生の有無を確認した。このキットは、テストストリップにコロニーを塗りつけ、15分以内に赤色に染まれば陽性と判定される³⁾。標準的なディスク法と比較して、感度95.5%、特異度98.1%と精度が高く、迅速な ESBL 判定に適した方法と考えられている³⁾。また、ESBL 産生大腸菌が検出された場合、ESBL 産生大腸菌検出前に検出された細菌とその際投与された抗菌薬および ESBL 産生大腸菌に対する治療とその治療効果について検討した。

結 果

検討期間中、尿路感染症として、延べ1,429菌株が

検出され、その内訳は大腸菌386株（28.6%）、腸球菌238株（16.7%）、緑膿菌152株（10.7%）が主なものであった。そのうち、ESBL 産生大腸菌は全大腸菌の

Table 1. Characteristics of 56 patients with urinary tract infection by *E. coli*-ESBL

平均年齢	83歳（48-99歳）
性 別	男18例/女38例
単純性/複雑性	2 例/54例
膀胱炎/腎盂腎炎	51例/ 5 例
尿路カテーテル留置例/非留置例	33例/21例
外来/入院・入所	17例/39例
病 院	21 例
老人保健施設など	18 例
基礎疾患・病態	
神経因性膀胱	42 例
ADL 障害（脳血管疾患，心疾患，整形外科的疾患など）	12 例

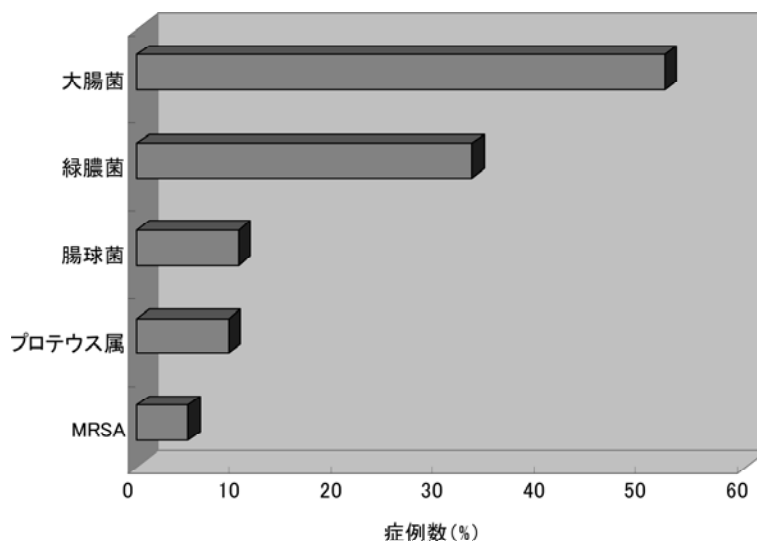


Fig. 1. The result of urine culture prior to the appearance of *Escherichia coli* (*E. coli*) harboring ESBL (*E. coli*-ESBL).

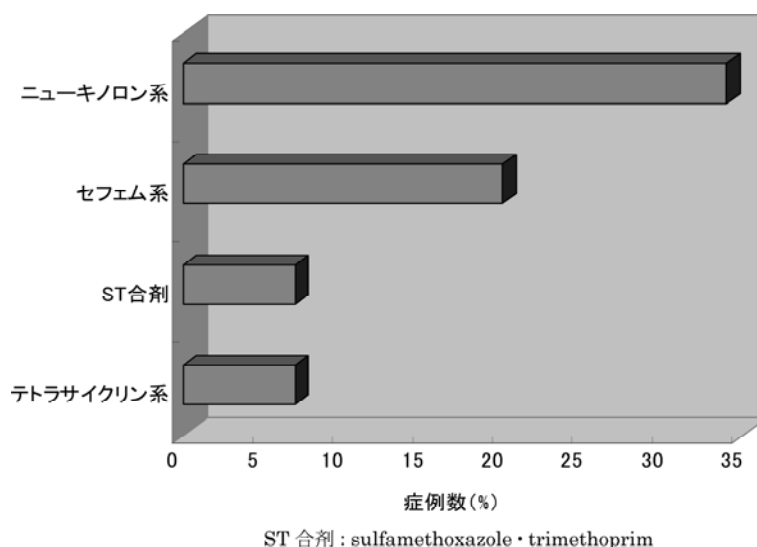


Fig. 2. Antibiotics that we used before detecting *E. coli*-ESBL.

14.5% (56株) を占めていた。

ESBL 産生大腸菌が検出された56例の患者背景を Table 1 に示す。男女比は約1:2で、複雑性尿路感染症が96%を占めていた。感染部位としては、膀胱炎が91%であり、尿路内への何らかのカテーテル留置症例が59%であった。入院患者または老人保健施設入所者が多く、全体の70%であった。全大腸菌（尿路感染症）における外来/入院別の ESBL 産生菌検出率は、それぞれ外来6.8%, 入院43.8%, 老人保健施設41.9%であった。なお、病棟別、月別の ESBL 産生大腸菌検出率も調査したが、一定の特徴を示さなかった。基礎疾患や病態としては、神経因性膀胱や脳血管障害、心疾患や整形外科的疾患を中心とした ADL 障害が多く、両者を有していない症例は3例にすぎなかつ

た。

ESBL 産生大腸菌が検出される以前の尿細菌培養検査の結果を Fig. 1 に示す。大腸菌、緑膿菌と腸球菌が多く、これらで全体の92%を占めていた。その治療として使用された抗菌薬を Fig. 2 に示す。ニューキノロン系抗菌薬が最も多く34%に使用され、次いでセフェム系、ST 合剤の順であった。注射薬は、腎盂腎炎症例が5例のみであったため14%の使用にとどまった。また、ESBL 産生大腸菌と同時に分離された細菌について、腸球菌が16例、緑膿菌が9例、プロテウス属が3例と、これら3種の菌が多かった。

ESBL 産生大腸菌の抗菌薬感受性率を、Fig. 3 に示す。これは、CLSI に準拠した微量液体希釈法にて行った。カルバペネム系では IPM/CS と MEPM で

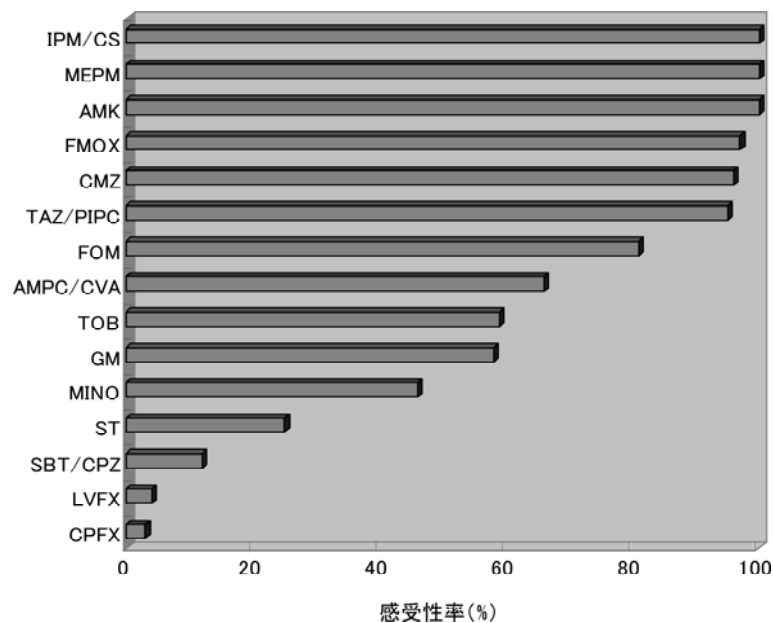


Fig. 3. Antibiotic susceptibility for *E. coli*-ESBL in our cases.

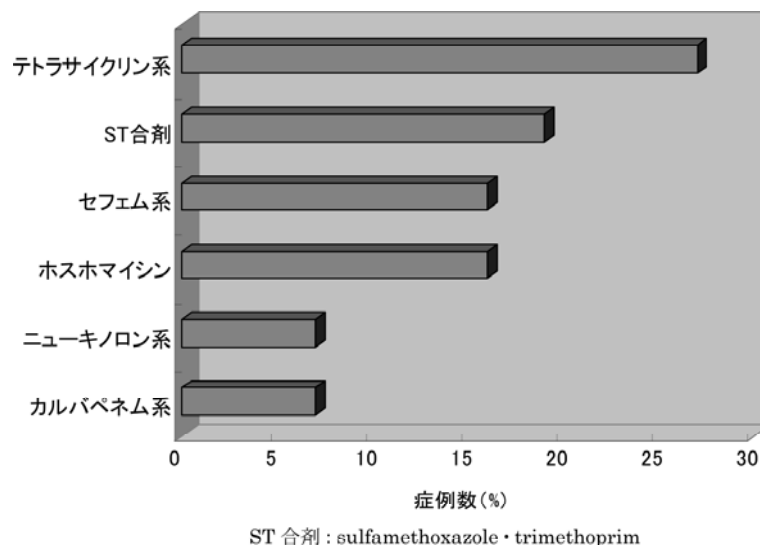


Fig. 4. The selection of the antibiotics for the treatment of *E. coli*-ESBL.

100%, アミノグリコシド系では AMK で100%, オキサセフェム系では FMOX で97%, セファマイシン系では CMZ で96%, また, β ラクタマーゼ阻害剤配合合成ペニシリン系では, TAZ/PIPC で95%, ホスホマイシンで81%と高い感受性率を示した. 一方, ニューキノロン系の感受性はほとんどなく, テトラサイクリン系や ST 合剤の感受性もそれぞれ46, 25%であった.

ESBL 産生大腸菌に対する抗菌薬の治療状況では, 41例 (71%) に何らかの抗菌薬が投与されていた. その内訳ではテトラサイクリン系が最も多く使用され, ST 合剤, セフェム系やホスホマイシンが続いて投与される傾向であった (Fig. 4). ESBL 産生大腸菌に対して感受性の高いカルバペネム系抗菌薬の使用は, 腎盂腎炎を合併した4例 (7%) に限られていた. これらの抗菌薬治療の治療効果は, 27%で ESBL 産生大腸菌が消失していたが, 68%では菌の残存を認めていた. 菌が消失した症例においても, その後4例で多剤耐性菌 (MRSA 3例, MDRP 1例) の出現をみた.

特別養護老人施設において検出された ESBL 産生大腸菌18例において, パルスフィールドゲル電気泳動を行いこれらの起源を調査したところ, Fig. 5 に示すように group A と group B の異なる2系統の大腸菌が検出されており, これらによる院内感染のアウトブレイクの可能性が示唆された.

考 察

尿路感染症は, 院内感染の約40%を占めるとされ, これらの多くは, 尿路留置カテーテルを主とする, いわゆる尿路異物挿入により引き起こされていると考えられている⁴⁾. 尿路カテーテル留置による複雑性尿路感染症は, 人工呼吸器関連肺炎や血管内留置カテーテル関連感染症と並び, 院内感染対策の上で非常に重要と思われる⁴⁾.

今回われわれが検討した ESBL とは, 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼと呼ばれ, 肺炎桿菌や大腸菌などが保有する伝達性プラスミド上にコードされている, クラスA型 β ラクタマーゼ産生遺伝子が突然変異を起こしたものである. その結果, 分解可能な薬剤の種類が広がり, 第3または第4世代セフェム系をも分解する能力を獲得した β ラクタマーゼを示す⁵⁾. ESBL 産生菌は, 1980年代, ヨーロッパにおいて肺炎桿菌で報告され⁵⁾, 本邦では1995年の石井らの報告⁵⁾が最初と思われる. ESBL産生菌検出の頻度は, 大腸菌の0.2%, 肺炎桿菌の0.4%程度と考えられ⁶⁾, 健康な人の糞便からも2%前後検出されている. したがって, 通常 ESBL 産生菌を保菌していても健康上の問題は発生しにくいと考えられている⁵⁾. しかし, その発生源としては, 尿由来が約40%, 続いて膿などの分泌物や喀痰から ESBL 産生菌が検出されており, 泌

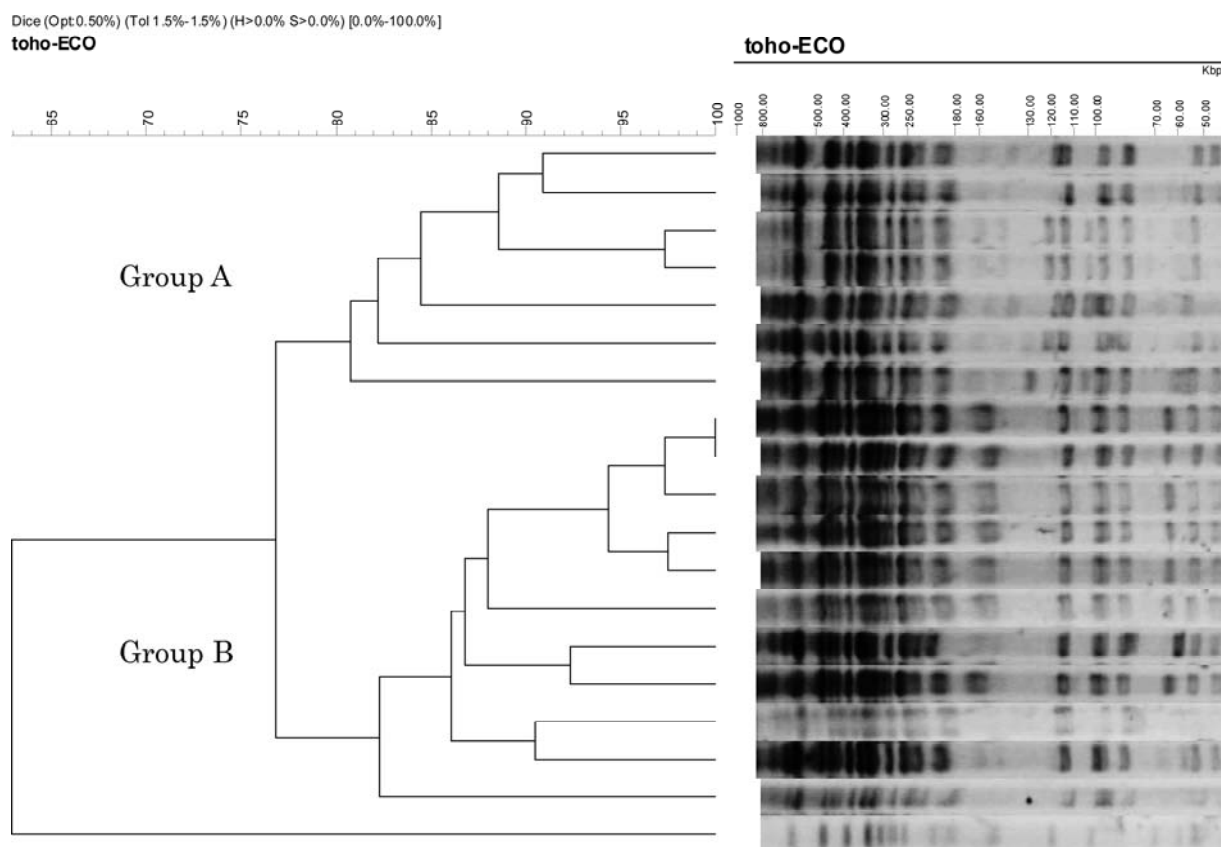


Fig. 5. Xba I restriction pattern of chromosomal DNAs from *Escherichia coli*.

尿器疾患や慢性呼吸器疾患で長期にわたり第3世代セフェム系抗菌薬を使用している患者に対して、特に注意が必要である⁵⁾。また、腸管出血性大腸菌でのESBL産生の報告もあり、病原性を持つ菌がESBL産生菌となることで、治療に対する抗菌薬の選択域が狭まることも危惧される⁴⁾。

当院で経験したESBL産生大腸菌による尿路感染症56例においては、腎盂腎炎が5例(7%)であり、敗血症など重症感染症に至った例は存在しなかった。本邦での報告例を見ても、伊藤らがESBL産生大腸菌による急性腎盂腎炎症例を報告しているが、敗血症にまでは至らずTAZ/PIPCの経静脈的投与で軽快していた⁶⁾。当院での薬剤感受性をみると(Fig. 3)、注射薬ではカルバペネム系、セファマイシン系、オキサセフェム系やアミノグリコシド系に対して抗菌力が保たれている^{6, 7)}。しかし、最近の海外の報告によると、肺炎桿菌が産生するクラスA型カルバペネマーゼ(メタロβラクタマーゼ)の報告が相次いでいる^{8, 9)}。これは、カルバペネム系抗菌薬が効かないことを意味しており、今後さわめて憂慮すべき問題と思われる。本邦ではまだ報告はないものの、カルバペネム系抗菌薬の過剰使用は、今後さらなる耐性菌の出現を促す可能性があり、注意すべきであろう。もう1つの問題として、ESBL産生大腸菌に対する効果的な経口抗菌薬が少ないことが挙げられる¹⁰⁾。大腸菌に対して本来感受性があると推定されるβラクタム系以外の抗菌薬である、ニューキノロン系やST合剤にも耐性化を示すことが主な理由と考えられる。ペネム系(FRPM)に対して感受性を示す報告があるものの⁷⁾、われわれの検討ではホスホマイシンで82%、ミノマイシンで46%の感受性を示しており、これらが使用する価値の幾分高い薬剤ではないかと考えられた。当初、われわれのESBL産生菌に対する知識不足により、empiric therapyとしてニューキノロン系、セフェム系やST合剤が選択されることもあり、反省すべき点であった。しかしESBL産生大腸菌に対し、比較的感受性の高いテトラサイクリン系やホスホマイシンにしても、決め手にはなりにくい印象である。

ESBL産生菌による尿路感染症の危険因子として、経静脈的抗菌薬投与の既往、第2世代セフェム系経口薬使用の既往、尿路カテーテル留置の状態、細菌感染症の既往や過去12カ月以内での入院歴¹¹⁻¹³⁾などが挙げられている。今回の検討でも、セフェム系抗菌薬の先行使用(55%)、尿路カテーテル留置症例(59%)、細菌感染症の既往(100%)、入院入所患者(69%)であり、前述の危険因子を満たしている症例が多いと思われた。

CDCが示す尿路感染症に対する治療指針では、症候性尿路感染症に対しては尿路の低圧化(ドレナ-

ジ)と抗菌薬の全身投与を行うことが推奨されている¹⁴⁾。一方、無症候性尿路感染症は、原則治療は行わず、さらに除菌目的のむやみな抗菌薬治療は耐性菌の出現を助長するため、控えるべきであるとも述べられている¹⁴⁾。とくに尿道カテーテル留置症例における尿路感染症予防に関して、CDCのガイドラインで強く推奨されている項目は、1)正しい尿道カテーテルの挿入法や管理法を徹底する、2)尿道カテーテルの適応を必要最小限とする、3)手洗いを励行し、尿道カテーテル挿入は無菌的に行う、4)閉鎖式回路で無菌状態を保ち、尿採取の際も無菌操作で行う、5)尿流閉塞を予防する、である¹⁴⁾。ESBLは、プラスミドの一種のF因子により他の大腸菌に接合して移動したり、また形質転換により菌種を超えて急速に伝播したりする可能性があるため、接触感染予防対策が重要と考えられ¹⁵⁾、尿道留置カテーテルの取り扱い是非常に重要と思われる。根本的には尿道留置カテーテルの使用症例を減らすことが感染制御の核心であり、絶対適応例にのみ必要最小期間使用することが重要である⁴⁾。しかし、老人保健施設などの長期入院管理を要する患者の中には、やむなく尿道カテーテルを留置せざるを得ない患者が存在することもまた事実であり、頭を悩まされる。幸いESBL産生大腸菌による重症感染症はまだ稀であるが、その伝播形式はMRSAやMDRPと同様と考えられる。欧米ではすでに、カルバペネム系にも耐性を示す菌株が検出されており、MRSAやMDRPに準じた対策をとることを考慮すべきであろう。院内および関連する老健施設においては、現在当院の感染制御チームの協力により、その感染対策について尿道カテーテルの取り扱い方法、処置ごとの手洗い励行など接触感染対策を中心に、CDCのガイドラインに沿った指導を行っているところである。

結 語

ESBL産生大腸菌による尿路感染症56例の臨床的検討を行った。患者背景として、複雑性膀胱炎症例が多く、尿路カテーテル留置患者が59%を占めていた。ESBL産生大腸菌は、ニューキノロン系、セフェム系に耐性を示すが重症に至る症例は少ないため、無症候性尿路感染症に対しては抗菌薬の過剰な使用を控え、尿道カテーテル留置症例を極力減らすことが重要と思われる。症候性尿路感染症については、薬剤感受性を踏まえた慎重な薬剤選択が必要と考えられた。

また、院内感染対策として、接触感染予防を中心にCDCのガイドラインに準じた指導の徹底が必要であり、病院としてもこういった耐性菌に対する対策を、早急に検討する必要がある。

本論文の要旨は、第369回日本泌尿器科学会北海道地方会(2006年10月14日札幌市)において発表した。

文 献

- 1) 尿路感染症臨床試験ガイドライン1998年2月 [第1版]: 日本泌尿器科学会尿路感染症臨床試験ガイドライン作成委員会編
- 2) 本間康夫, 吉井裕子, 北村亘子: ESBLs とメタロ- β ラクタマーゼの簡易検査試薬「シカベータテスト」の検討. 新潟臨衛検技師会誌 **44**: 194, 2004
- 3) Colodner R, Reznik B, Gal B, et al.: Evaluation of a novel kit for the rapid detection of extended-spectrum β -lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **25**: 49-51, 2006
- 4) 泌尿器科領域における重症・難治性感染症とその対策. 臨泌 **59**: 1019-1023, 2005
- 5) ESBL 産生菌. Idsc.Tokyo-eiken.go.jp/epid/2005/tbkj 2610.html
- 6) 伊藤重彦, 中村司朗, 村谷哲郎, ほか: Tazobactam/piperacillin が有効であった ESBL 産生大腸菌による急性腎盂腎炎の1例. 日化療会誌 **51**: 347-351, 2003
- 7) 高橋康一, 村谷哲郎, 飯原清隆, ほか: 尿路感染症より分離される抗菌薬耐性菌(ニューキノロンおよびセフェム耐性菌)の治療. 西日泌尿 **64**: 295-301, 2002
- 8) David LP: Resistance in Gram-Negative Bacteria: enterobacteriaceae. Am J Med **119**: 520-528, 2006
- 9) 石井良和: 薬剤耐性機構の up-to-date: β ラクタム系薬分解酵素群. 化療の領域 **21**: 29-36, 2005
- 10) Muratani T and Matsumoto T: Urinary tract infection caused by fluoroquinolone and cephem resistant enterobacteriaceae. Int J Antimicrobial Agents **285**: S10-S13, 2006
- 11) Esther C, Veronica R, Mariona X, et al.: Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harboring extended-spectrum β -lactamases. J Antimicrob Chemother **57**: 780-783, 2006
- 12) Pena C, Gudiol C, Saballs M, et al.: Risk factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalized patients. Clin Microbiol Infect **12**: 279-284, 2006
- 13) Sujata MB, Paul GA, William AC, et al.: Outcomes evaluation of patients with ESBL and non-ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diag Microbiol Infect Dis **54**: 231-236, 2006
- 14) Wong ES and Hooton TM: Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. Am J Infect Control **11**: 28-36, 1983
- 15) 北澤彩子, 今井康晴, 吉池文明, ほか: 長野市民病院における基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ(ESBLs)産生菌検出症例の臨床的検討. 信州医誌 **53**: 257-259, 2005

(Received on December 27, 2006)

(Accepted on May 6, 2007)