

【市販後調査】

尿路感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する感受性

松本 哲朗¹⁾・濱砂 良一¹⁾・石川 清仁²⁾・高橋 聡³⁾・安田 満⁴⁾・速見 浩士⁵⁾
 田中 一志⁶⁾・清田 浩⁷⁾・村谷 哲郎⁸⁾・門田 晃一⁹⁾・荒川 創一¹⁰⁾・山本 新吾¹¹⁾

¹⁾ 産業医科大学泌尿器科*

²⁾ 藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

³⁾ 札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

⁴⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科医科学専攻病態制御学講座泌尿器科学分野

⁵⁾ 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院血液浄化療法部

⁶⁾ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座腎泌尿器科学分野

⁷⁾ 東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

(現 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科)

⁸⁾ 株式会社キューリン検査部

⁹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

(現 あらき腎・泌尿器科クリニック)

¹⁰⁾ 神戸大学医学部附属病院感染制御部

¹¹⁾ 兵庫医科大学泌尿器科学教室

(平成 22 年 3 月 29 日受付・平成 22 年 5 月 27 日受理)

今回、われわれは、急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎患者の患者背景調査ならびに、当該患者から得られた尿検体から菌を分離培養することにより、各疾患別の原因菌の種類・分布と各種抗菌薬に対する感受性を検討するとともに、キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子を検討した。

その結果、急性単純性膀胱炎患者 1,317 例から 1,699 株が分離され、主な原因菌として *Escherichia coli* (58.9%), *Enterococcus faecalis* (13.4%), *Streptococcus agalactiae* (4.6%), *Klebsiella pneumoniae* (3.6%), *Staphylococcus epidermidis* (3.4%) が検出された。一方、複雑性膀胱炎患者 643 例から 880 株が分離され、主な原因菌として *E. coli* (34.7%), *E. faecalis* (19.9%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.9%), *K. pneumoniae* (4.9%), *S. agalactiae* (4.5%) が検出された。

急性単純性膀胱炎由来の *E. coli* のフルオロキノロン系薬 (FQs)、セフェム系薬 (CEPs) に対する感性率はいずれも 90% 以上であった。一方、複雑性膀胱炎由来の *E. coli* の FQs に対する感性率は 67.5~86.9% で STFX に対して最も高い感性率を示した。また、CEPs に対する感性率は 83.9~88.5% であった。キノロン耐性大腸菌 (LVFX の MIC が 4 μg/mL 以上) が検出されるリスク因子を検討した結果、有意差が認められた項目は、1 年以内の膀胱炎の罹患回数が 2 回以上の症例 ($p < 0.0001$)、今回の膀胱炎に対してキノロン薬が無効であった症例 ($p < 0.0001$)、複雑性膀胱炎の症例 ($p = 0.0009$)、1 カ月以内にキノロン薬の投与歴のある症例 ($p = 0.0054$)、75 歳以上の症例 ($p = 0.0251$) の 5 項目であった。本調査では疾患名が明確な患者から分離された菌株を対象 (クリニカルレベル) に実施した結果、尿路感染症で最も発症頻度が高い膀胱炎の原因菌の種類や分布、抗菌薬の感受性は、疾患名・患者背景の違いにより大きく異なることが示された。抗菌薬の適正使用には、原因菌の抗菌薬に対する感受性を確認し、抗菌薬を使用することが重要であるが、エンピリック・セラピーを行う際には、患者背景等を十分考慮し、適切な抗菌薬を選択することが重要と考えられた。

Key words: urinary tract infection, antimicrobial susceptibility, surveillance

本邦では抗菌薬の感受性調査が数多く実施され、その調査結果は、感染症治療における適切な抗菌薬を選択するための重要な情報として医療機関で広く活用されている¹⁻⁵⁾。

しかしながら、感受性調査の多くは医療機関の検査科に集積された菌株を対象(ラボラトリーレベル)としていることから、疾患名等の患者背景ごとの耐性状況について詳細な検討が困難である。したがって、プロスペクティブに疾患名等の患者背景が明確な菌株を集積(クリニカルレベル)することはきわめて重要と考える。

現在、尿路感染症領域においてはキノロン耐性大腸菌が増加し、臨床において問題となっているが^{2,3)}、疾患名等の患者背景ごとの耐性状況や耐性菌が検出されるリスク因子が明らかになれば、抗菌薬を適正に使用するためのさらに重要な情報が得られると考える。

今回、われわれは、急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎患者の患者背景調査を実施するとともに、当該患者から得られた尿検体から菌を分離培養し、各疾患別の原因菌の種類・分布と各種抗菌薬に対する感受性を検討した。さらに、キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子を検討したので報告する。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成16年12月20日厚生労働省令第171号)」を遵守し、特定使用成績調査として実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

2008年1月から12月の1年間に全国294施設を受診した排尿痛、頻尿、下腹部痛などの自覚症状を有する下記条件を満たす急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎患者を対象とした。

選択基準は、UTI薬効評価基準(第4版暫定案)⁶⁾に準拠し、急性単純性膀胱炎の場合は女性かつ尿路に基礎疾患を有さず、膿尿が尿試験紙法で+、尿沈渣鏡検法で5 WBCs/hpf以上、フローサイトメトリー法・計算盤法で10 WBCs/mm³以上のいずれかを満たし、10³ CFU/mL以上の細菌尿を有する患者とした。また、複雑性膀胱炎の場合は尿路に基礎疾患を有し、膿尿が尿試験紙法で+、または尿沈渣鏡検法で5 WBCs/hpf以上、フローサイトメトリー法・計算盤法で10 WBCs/mm³以上のいずれかを満たし、10⁴ CFU/mL以上(ただし、女性の場合には10⁵ CFU/mL以上)の細菌尿を有する患者とした。

なお、すでに抗菌薬が投与され、症状・所見の改善が認められている患者、尿路にカテーテルを留置している患者(ただし、体内留置カテーテル、自己導尿は非留置として採用)、細菌学的検査で *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp. など明らかに疾患に関与しない菌種のみが分離された症例は除外した。

また、同一症例が重複して登録された場合は、尿検体採取日の早い症例を採用した。

2. 調査方法

1) 細菌学的検査

(1) 尿検体の採取

調査担当医師は、急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎患者から採取した尿検体をウリカルト E[®] (Orion Diagnostica 製)に塗布し、尿検体採取日に細菌学的検査集中検査機関(三菱化学メディエンス株式会社)へ送付した。なお、尿検体は、UTI薬効評価基準(第4版暫定案)⁶⁾に準拠し、中間尿またはカテーテル尿を用いた。

(2) 細菌の分離同定、菌数計測、最小発育阻止濃度(MIC)測定

細菌学的検査集中検査機関は、医療機関より送付されたウリカルト E[®]を37°Cで16~24時間培養後、細菌の分離同定、菌数計測を実施した。

また、各分離菌株に対するMIC測定薬剤は、levofloxacin (LVFX), sitafloxacin (STFX), ciprofloxacin (CPF), tosufloxacin (TFLX), cefcapene pivoxil (CFPN), cefdinir (CFDN)の6薬剤とした。

なお、MIC測定は、CLSI M7-A7, 2006, CLSI M100-S17, 2007, CLSI M45-A, 2006に準じた微量液体希釈法に従い、所定の抗菌薬6薬剤を含有したフローズンプレート(栄研化学社製)を用い測定した。

*Staphylococcus aureus*が検出された場合は、上記薬剤以外にoxacillin (MPIP)のMICをCLSI M7-A7, 2006に準じた微量液体希釈法にて実施し、CLSI M100-S17, 2007に従いMRSAとMSSAに分類した。

(3) 大腸菌のキノロン耐性決定領域(QRDR)遺伝子解析

細菌学的検査集中検査機関はLVFXのMIC値が0.5 μg/mL以上の大腸菌について *gyrA* および *parC* の塩基配列をPCR法で決定し、キノロン耐性に主に関与するアミノ酸変異(GyrA Ser83, Asp87)(ParC Ser80, Glu84)を検索した。

2) 患者背景の調査

調査担当医師は尿検体採取日に尿検体採取患者の下記項目を調査した。

(1) 患者背景

性別(女性の場合は閉経の有無)、年齢、入院・外来区分

(2) 膀胱炎の病態・病歴

感染症診断名(急性単純性膀胱炎・複雑性膀胱炎)、膀胱炎発症日、1年以内の膀胱炎の罹患回数、尿路の基礎疾患の有無と内容、膀胱炎発症前1カ月以内の尿路の手術歴の有無と内容、カテーテル留置の有無、自己導尿の有無、全身性基礎疾患の有無と内容、自覚症状の有無と程度

(3) 抗菌薬の投与状況

今回の膀胱炎発症から尿検体採取日までに膀胱炎の治療のために使用された抗菌薬の有無・種類とその臨床効

果(症状改善・改善傾向, 症状不変・悪化), 今回の膀胱炎発症前1カ月以内に使用された抗菌薬(呼吸器感染症などの治療目的で使用された抗菌薬も含む)の有無と種類

3. 評価方法

1) 各種抗菌薬に対する感受性の検討

各抗菌薬のブレイクポイントは, CLSIの定めるMICブレイクポイントに準じて算出し, 感性を示した菌株の割合を感性率とした⁷⁾。なお, CLSIに記載のない薬剤に関しては, 類似薬のブレイクポイントを参考に設定し検討した(Table 1)。

2) 大腸菌のキノロン耐性決定領域(QRDR)遺伝子解析

LVFXのMIC値が $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上の大腸菌のアミノ酸変異数とLVFXおよびSTFXのMICの関係を検討した。

Table 1. Antibacterial agent breakpoints referencing CLSI 2008

Antibacterial agent	Susceptible	Intermediate	Resistant
LVFX	≤ 2	4	≥ 8
STFX	≤ 1	2	≥ 4
CPFX	≤ 1	2	≥ 4
TFLX	≤ 1	2	≥ 4
CFPN	≤ 1	2	≥ 4
CFDN	≤ 1	2	≥ 4

STFX, TFLX, and CFPN do not have CLSI breakpoints, so values for similar drugs were used.

3) キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子の検討

LVFXのMIC値が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上の大腸菌をキノロン耐性大腸菌と定義し, キノロン耐性大腸菌が検出された症例とLVFXのMIC値が $2 \mu\text{g/mL}$ 以下の大腸菌が検出された症例の患者背景を比較し, キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子を検討した。

4. 統計解析

患者背景の検定には, Fisherの直接確率計算法, 対応のないt検定を用い, キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子の検定には, Fisherの直接確率計算法およびロジスティック回帰分析を用い検討した⁸⁾。

II. 成績

1. 症例の構成

解析対象症例の症例構成をFig. 1に示す。

調査期間内に全国294施設から登録された症例は2,518例(急性単純性膀胱炎1,466例, 複雑性膀胱炎1,052例)であった。そのうち, 調査票未回収例3例, 菌数不足例272例, 自覚症状なし例114例, 対象外疾患症例62例, 膿尿なし例55例, すでに抗菌薬が投与され症状・所見の改善が認められた症例21例, 疾患に関与しない菌種のみ検出例13例, 尿路カテーテル留置例12例, 重複症例6例の計558例を除く, 1,960例(急性単純性膀胱炎1,317例, 複雑性膀胱炎643例)を解析対象とした。

2. 患者背景

解析対象1,960例について急性単純性膀胱炎と複雑性膀胱炎で層別した患者背景をTable 2に示す。検討した11項目すべてに有意差が認められた。急性単純性膀胱炎は全例女性であるが, 複雑性膀胱炎の女性の割合は45.6%であった。また, 急性単純性膀胱炎における閉経後

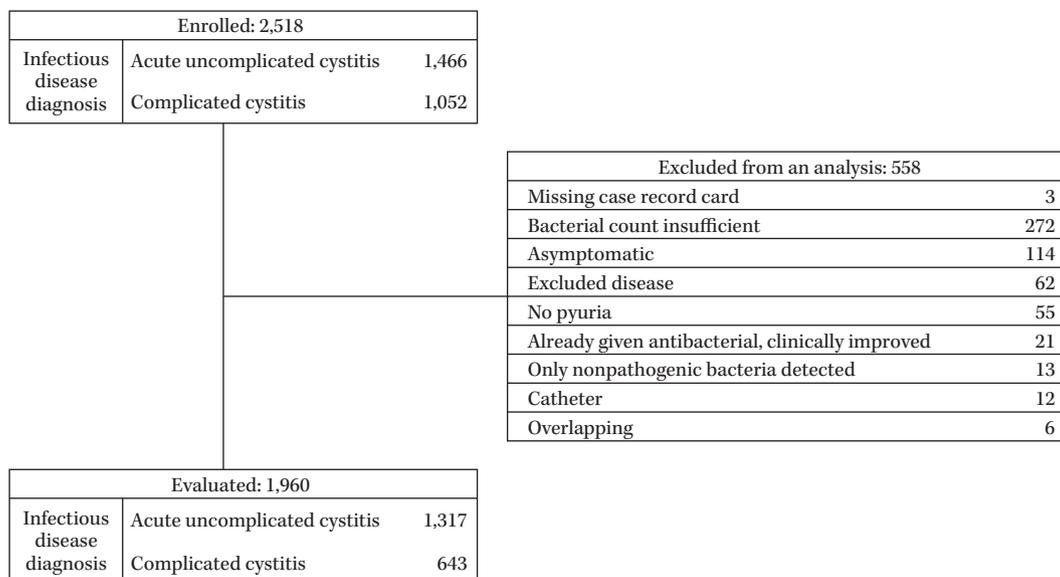


Fig. 1. Subjects disposition.

Table 2. Subject summaries

Parameters	Diagnosis	Acute uncomplicated cystitis		Complicated cystitis	
		N	%	N	%
Gender	Male	0	0.0	350	54.4
	Female	1,317	100.0	293	45.6
	Premenopausal	618	46.9	16	2.5
	Postmenopausal	670	50.9	273	42.5
	Unknown	29	2.2	4	0.6
Age (year)	< 65	900	68.3	112	17.4
	≥ 65 < 75	199	15.1	185	28.8
	≥ 75	218	16.6	346	53.8
	Mean ± SD	51.2 ± 20.7		73.1 ± 12.4	
Inpatient/outpatient	Inpatient	5	0.4	30	4.7
	Outpatient	1,312	99.6	613	95.3
Cystitis episodes per year	None	944	71.7	231	35.9
	1	216	16.4	141	21.9
	≥ 2	134	10.2	250	38.9
	Unknown	23	1.7	21	3.3
Urinary tract surgery within last month	No	1,317	100.0	635	98.8
	Yes	0	0.0	8	1.2
	Unknown	0	0.0	0	0.0
Systemic underlying disease	No	1,129	85.7	309	48.1
	Yes	173	13.1	322	50.1
	Diabetes	46	3.5	118	18.4
	Malignancy during current treatment	10	0.8	69	10.7
	Cerebrovascular disease requiring referral	5	0.4	37	5.8
	Disease during corticosteroid or immunosuppressant therapy	7	0.5	17	2.6
	Others	118	9.0	131	20.4
	Unknown	15	1.1	12	1.9
Catheter	No	1,317	100.0	625	97.2
	Yes	0	0.0	18	2.8
Self-catheterization	No	1,317	100.0	498	77.4
	Yes	0	0.0	145	22.6
Antibacterial agents used previously (used only for this cystitis)	No	1,301	98.8	608	94.6
	Yes	12	0.9	34	5.3
	Quinolones	7	0.5	19	3.0
	Nonquinolones	5	0.4	15	2.3
	Unknown	4	0.3	1	0.2
Antibacterial agents used within 1 month	No	1,240	94.2	555	86.3
	Yes	39	3.0	75	11.7
	Quinolones	14	1.1	19	3.0
	Nonquinolones	25	1.9	56	8.7
	Unknown	38	2.9	13	2.0

P = < 0.001 in all cases.

の割合は 50.9%，複雑性膀胱炎では 93.2% であった。平均年齢 (mean ± SD) は急性単純性膀胱炎で 51.2 ± 20.7

歳，複雑性膀胱炎で 73.1 ± 12.4 歳であり，75 歳以上の後期高齢者の割合はおのおの 16.6%，53.8% であった。入院

Table 3. Causative organism isolated in cystitis

Organism	Acute uncomplicated cystitis (Cases: 1,317)		Complicated cystitis (Cases: 643)	
	Isolates	(%)	Isolates	(%)
<i>Escherichia coli</i>	1,000	58.9	305	34.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	61	3.6	43	4.9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	0.3	16	1.8
<i>Citrobacter freundii</i>	15	0.9	13	1.5
<i>Citrobacter koseri</i>	16	0.9	11	1.3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13	0.8	16	1.8
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	0.2	7	0.8
<i>Proteus mirabilis</i>	27	1.6	21	2.4
<i>Morganella morganii</i>	9	0.5	11	1.3
<i>Serratia marcescens</i>	4	0.2	19	2.2
Other Enterobacteriaceae	13	0.8	20	2.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.1	43	4.9
Other glucose-nonfermentative rods	16	0.9	20	2.3
Subtotal	1,184	69.7	545	61.9
MSSA	15	0.9	16	1.8
MRSA	3	0.2	14	1.6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	57	3.4	23	2.6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	25	1.5	0	0
Other CNS	52	3.1	26	3.0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	78	4.6	40	4.5
Other streptococci	33	1.9	19	2.2
<i>Enterococcus faecalis</i>	228	13.4	175	19.9
Other enterococci	18	1.1	17	1.9
Other cocci	6	0.4	5	0.6
Subtotal	515	30.3	335	38.1
Total	1,699	100	880	100

の割合は急性単純性膀胱炎で0.4%、複雑性膀胱炎で4.7%であった。1年以内の膀胱炎の罹患回数は、急性単純性膀胱炎では、0回が71.7%、1回が16.4%、2回以上が10.2%であったのに対し、複雑性膀胱炎では、0回が35.9%、1回が21.9%、2回以上が38.9%であった。1カ月以内の尿路の手術歴ありの割合は、複雑性膀胱炎で1.2%であった。体内留置カテーテルならびに自己導尿の症例は、急性単純性膀胱炎では認められなかったが、複雑性膀胱炎ではおのおの2.8%、22.6%であった。また、全身性基礎疾患を有する割合は、急性単純性膀胱炎で13.1%、複雑性膀胱炎で50.1%であった。今回の膀胱炎に対する前治療抗菌薬ありの割合は、単純性膀胱炎で0.9%、複雑性膀胱炎で5.3%であった。1カ月以内の抗菌薬使用の割合は、急性単純性膀胱炎で3.0%、複雑性膀胱炎で11.7%であった。

3. 原因菌の種類

原因菌の種類を Table 3 に示す。急性単純性膀胱炎患者 1,317 例、複雑性膀胱炎患者 643 例から分離された原因菌はおのおの 1,699 株、880 株であった。

急性単純性膀胱炎の主な原因菌は、*Escherichia coli* (58.9%)、*Enterococcus faecalis* (13.4%)、*Streptococcus agalactiae* (4.6%)、*Klebsiella pneumoniae* (3.6%)、*Staphylococcus epidermidis* (3.4%) であった。一方、複雑性膀胱炎

の主な原因菌は、*E. coli* (34.7%)、*E. faecalis* (19.9%)、*Pseudomonas aeruginosa* (4.9%)、*K. pneumoniae* (4.9%)、*S. agalactiae* (4.5%) であった。また、グラム陰性菌とグラム陽性菌の検出頻度は、急性単純性膀胱炎でおのおの 69.7% (1,184 株)、30.3% (515 株)、複雑性膀胱炎でおのおの 61.9% (545 株)、38.1% (335 株) であった。

4. 各種抗菌薬に対する感受性

急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎患者から分離された 2,579 株について疾患別、主な菌種別に各種抗菌薬の MIC 分布、MIC₅₀、MIC₉₀、および CLSI の定める MIC ブレイクポイントに準じた感性率を Table 4~6 に示す。

1) 全菌種 (2,579 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された 1,699 株のフルオロキノロン系薬 (FQs) に対する感性率は、LVFX 90.3%、STFX 97.7%、CPFX 87.9%、TFLX 89.6% であり、いずれの薬剤も高い感性率を示した。また、FQs の MIC₅₀ はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ で、MIC₉₀ は 0.25~2 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方、セフェム系薬 (CEPs) に対する感性率は CFPN 75.1%、CFDN 76.4% であった。CEPs の MIC₅₀ は 0.25~0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ は 8~128 $\mu\text{g/mL}$ であった。

複雑性膀胱炎患者から分離された 880 株の FQs に対する感性率は、LVFX 72.2%、STFX 87.4%、CPFX

Table 4. Susceptibility of 2,579 clinical isolates

Diagnosis (isolates)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			Susceptibility (%)		
		range	50%	90%	Susceptible	Resistant	
Acute uncomplicated cystitis	ALL (1,699)	LVFX	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	2	90.3	7.9
		STFX	$\leq 0.06 - 16$	≤ 0.06	0.25	97.7	0.6
		CPFX	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	2	87.9	9.8
		TFLX	$\leq 0.06 - 32$	≤ 0.06	2	89.6	9.4
		CFPN	$\leq 0.06 - > 128$	0.5	128	75.1	20.3
		CFDN	$\leq 0.06 - > 128$	0.25	8	76.4	19.5
	Gram-negative (1,184)	LVFX	$\leq 0.06 - 128$	≤ 0.06	1	91.3	7.7
		STFX	$\leq 0.06 - 16$	≤ 0.06	0.12	97.5	0.5
		CPFX	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	1	91.0	8.5
		TFLX	$\leq 0.06 - 32$	≤ 0.06	1	90.6	8.6
		CFPN	$\leq 0.06 - > 128$	0.5	1	91.6	6.3
		CFDN	$\leq 0.06 - > 128$	0.25	2	89.2	10.0
	Gram-positive (515)	LVFX	$\leq 0.06 - > 128$	1	4	88.1	8.3
		STFX	$\leq 0.06 - 8$	0.12	0.25	98.2	0.8
		CPFX	0.12 - > 128	1	8	80.5	12.8
		TFLX	$\leq 0.06 - 32$	0.25	4	87.4	11.3
		CFPN	$\leq 0.06 - > 128$	4	> 128	37.2	52.6
		CFDN	$\leq 0.06 - > 128$	2	8	47.1	41.6
Complicated cystitis	ALL (880)	LVFX	$\leq 0.06 - > 128$	0.5	32	72.2	23.5
		STFX	$\leq 0.06 - 128$	0.12	2	87.4	5.3
		CPFX	$\leq 0.06 - > 128$	0.5	32	67.2	27.7
		TFLX	$\leq 0.06 - 32$	0.25	32	70.7	27.6
		CFPN	$\leq 0.06 - > 128$	1	> 128	56.1	37.4
		CFDN	$\leq 0.06 - > 128$	0.5	128	56.9	37.0
	Gram-negative (545)	LVFX	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	16	74.3	22.0
		STFX	$\leq 0.06 - 16$	≤ 0.06	2	88.4	5.5
		CPFX	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	32	72.8	25.1
		TFLX	$\leq 0.06 - 32$	≤ 0.06	32	71.7	26.4
		CFPN	$\leq 0.06 - > 128$	0.5	32	73.4	19.8
		CFDN	$\leq 0.06 - > 128$	0.25	> 128	71.2	25.5
	Gram-positive (335)	LVFX	0.12 - > 128	1	64	68.7	26.0
		STFX	$\leq 0.06 - 128$	0.12	2	85.7	5.1
		CPFX	0.12 - > 128	1	64	57.9	31.9
		TFLX	$\leq 0.06 - 32$	0.5	32	69.0	29.6
		CFPN	$\leq 0.06 - > 128$	128	> 128	28.1	66.0
		CFDN	$\leq 0.06 - > 128$	4	64	33.7	55.8

67.2%, TFLX 70.7% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は 0.12~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ は 2~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 56.1%, CFDN 56.9% であった。CEPs の MIC₅₀ は 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ は 128~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 4)。

2) グラム陰性菌 (1,729 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離されたグラム陰性菌 1,184 株の FQs に対する感性率は, LVFX 91.3%, STFX 97.5%, CPFX 91.0%, TFLX 90.6% であり, いずれの薬剤も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ で, MIC₉₀ は 0.12~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 91.6%, CFDN 89.2% と FQs と同様に高い感性率であった。CEPs の MIC₅₀ は 0.25~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ は 1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

複雑性膀胱炎患者から分離されたグラム陰性菌 545 株の FQs に対する感性率は, LVFX 74.3%, STFX 88.4%, CPFX 72.8%, TFLX 71.7% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ は 2~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 73.4%, CFDN 71.2% であった。CEPs の MIC₅₀ は 0.25~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ は 32~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 4)。

(1) *Escherichia coli* (1,305 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された *E. coli* 1,000 株の FQs に対する感性率は, LVFX 90.6%, STFX 97.2%, CPFX 90.5%, TFLX 90.2% であり, いずれの薬剤も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ で, MIC₉₀ は 0.25~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 92.5%, CFDN 93.2% と FQs と同様に高い感性率であった。CEPs の MIC₅₀ は

Table 5. Susceptibility distribution of clinical Gram-negative bacteria isolates

Bacterial strain	Diagnosis (Isolates)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)													50%	90%	Susceptibility (%)
			≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128			
<i>Escherichia coli</i>	Acute uncomplicated cystitis (1,000)	LVFX	760	14	48	68	15	1	7	15	60	8	3	1	0	≤ 0.06	1	90.6
		STFX	858	41	6	5	62	23	3	1	1	0	0	0	0	≤ 0.06	0.25	97.2
		CPFX	769	40	62	23	11	1	2	6	8	62	11	4	1	≤ 0.06	1	90.5
		TFLX	780	37	63	15	7	4	2	9	0	83	0	0	0	≤ 0.06	1	90.2
		CFPN	2	5	226	571	121	22	14	9	5	6	3	7	9	0.5	1	92.5
		CFDN	5	181	506	225	15	1	7	15	8	8	9	12	8	0.25	0.5	93.2
	Complicated cystitis (305)	LVFX	166	7	16	12	5	1	10	23	40	20	5	0	0	≤ 0.06	16	67.9
		STFX	195	10	3	7	50	26	13	1	0	0	0	0	0	≤ 0.06	2	86.9
		CPFX	172	12	14	3	5	0	2	12	10	42	24	8	1	≤ 0.06	64	67.5
		TFLX	177	11	12	4	2	1	4	12	1	81	0	0	0	≤ 0.06	32	67.5
		CFPN	5	10	65	122	54	21	5	4	3	3	3	5	5	0.5	2	83.9
		CFDN	8	53	120	67	22	7	1	0	4	2	8	4	9	0.25	2	88.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Acute uncomplicated cystitis (61)	LVFX	52	7	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.12	100
		STFX	60	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	≤ 0.06	100
		CPFX	58	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	≤ 0.06	100
		TFLX	60	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	≤ 0.06	100
		CFPN	0	1	21	34	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	96.7
		CFDN	19	36	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.12	100
	Complicated cystitis (43)	LVFX	34	3	1	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.5	97.7
		STFX	38	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.12	100
		CPFX	36	2	1	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.25	97.7
		TFLX	36	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.25	97.7
		CFPN	1	0	13	18	6	4	1	0	0	0	0	0	0	0.5	2	88.4
		CFDN	13	17	7	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.5	100
<i>Proteus mirabilis</i>	Acute uncomplicated cystitis (27)	LVFX	24	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	1	96.3
		STFX	24	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.5	100
		CPFX	24	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	1	92.6
		TFLX	6	18	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0.12	8	88.9
		CFPN	20	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	≤ 0.06	0.12	96.3
		CFDN	16	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	≤ 0.06	0.25	96.3
	Complicated cystitis (21)	LVFX	12	0	0	1	2	5	0	1	0	0	0	0	0	≤ 0.06	2	95.2
		STFX	12	1	3	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.5	100
		CPFX	12	0	0	3	2	3	0	1	0	0	0	0	0	≤ 0.06	2	81.0
		TFLX	4	8	0	0	1	1	3	3	0	1	0	0	0	0.12	8	61.9
		CFPN	17	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	≤ 0.06	0.12	95.2
		CFDN	17	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	≤ 0.06	0.12	90.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Complicated cystitis (43)	LVFX	1	0	6	12	2	4	4	2	4	3	2	1	2	2	64	58.1
		STFX	9	9	6	3	3	4	5	2	2	0	0	0	0	0.25	4	69.8
		CPFX	7	6	7	4	3	2	1	3	4	3	1	0	2	0.5	32	62.8
		TFLX	1	7	10	5	3	2	2	1	0	12	0	0	0	0.5	32	60.5
		CFPN	0	0	0	0	0	0	1	4	8	13	6	6	5	32	>128	0.0
		CFDN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	40	>128	>128	0.0
<i>Serratia marcescens</i>	Complicated cystitis (19)	LVFX	3	2	4	1	3	3	1	0	0	0	1	1	0.5	128	84.2	
		STFX	5	5	4	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0.12	8	89.5
		CPFX	5	4	0	1	4	2	1	0	0	0	1	0	1	0.5	64	73.7
		TFLX	3	3	3	1	3	3	1	0	0	2	0	0	0	0.5	32	68.4
		CFPN	0	0	0	2	5	4	4	2	1	0	0	0	1	2	16	36.8
		CFDN	0	0	0	0	0	1	4	2	1	2	1	2	6	32	>128	0.0

0.25~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{90} は0.5~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

複雑性膀胱炎患者から分離された *E. coli* 305 株の FQs に対する感性率は, LVFX 67.9%, STFX 86.9%, CPFX 67.5%, TFLX 67.5% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC_{50} はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{90} は2~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 83.9%, CFDN 88.5% であり, STFX と同

様の感性率であった。CEPs の MIC_{50} は0.25~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{90} はいずれも2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 5)。

(2) *Klebsiella pneumoniae* (104 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された *K. pneumoniae* 61 株の FQs に対する感性率はいずれも100% であり, MIC_{50} はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{90} は ≤ 0.06 ~0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また, CEPs である CFPN, CFDN

Table 6. Susceptibility distribution of clinical Gram-positive bacteria isolates

Bacterial strain	Diagnosis (isolates)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													50%	90%	Susceptibility (%)
			≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128			
<i>Enterococcus faecalis</i>	Acute uncomplicated cystitis (228)	LVFX	0	0	0	16	188	17	0	0	2	3	1	1	0	1	2	96.9
		STFX	25	178	18	0	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0.12	0.25	98.2
		CPFX	0	0	0	19	185	17	0	0	0	5	1	1	0	1	2	89.5
		TFLX	0	8	149	64	0	0	1	1	0	5	0	0	0	0.25	0.5	96.9
		CFPN	0	0	1	0	1	3	2	4	5	3	14	57	138	>128	>128	0.9
		CFDN	0	1	0	0	7	52	102	51	13	0	0	1	1	4	8	3.5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Complicated cystitis (175)	LVFX	0	0	0	18	104	21	0	0	1	16	14	1	0	1	32	81.7
		STFX	17	101	25	1	1	27	3	0	0	0	0	0	0	0.12	2	82.9
		CPFX	0	0	0	17	105	21	0	0	1	17	13	0	1	1	32	69.7
		TFLX	0	9	80	53	1	0	0	1	0	31	0	0	0	0.25	32	81.7
		CFPN	0	0	0	0	1	1	1	4	0	2	6	36	124	>128	>128	0.6
		CFDN	0	0	0	1	5	27	67	36	15	9	8	3	4	4	32	3.4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Acute uncomplicated cystitis (78)	LVFX	0	0	0	37	25	0	0	0	0	16	0	0	0	1	32	79.5
		STFX	61	1	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.5	100
		CPFX	0	0	0	35	26	1	0	0	0	16	0	0	0	1	32	78.2
		TFLX	0	10	46	6	0	0	0	1	14	1	0	0	0	0.25	16	79.5
		CFPN	78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	≤ 0.06	100
		CFDN	78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	≤ 0.06	100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Complicated cystitis (40)	LVFX	0	0	0	16	8	0	0	0	0	16	0	0	0	1	32	60.0
		STFX	23	1	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.5	100
		CPFX	0	0	0	15	8	1	0	0	0	16	0	0	0	1	32	57.5
		TFLX	0	1	19	4	0	0	0	3	13	0	0	0	0	0.5	16	60.0
		CFPN	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	≤ 0.06	100
		CFDN	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	≤ 0.06	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Acute uncomplicated cystitis (57)	LVFX	0	24	8	2	0	3	11	4	2	1	0	1	1	0.25	8	64.9
		STFX	36	10	8	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	0.25	96.5
		CPFX	0	23	9	1	1	2	9	3	5	0	3	1	0	0.25	16	59.6
		TFLX	33	0	1	0	0	4	9	6	0	4	0	0	0	≤ 0.06	8	59.6
		CFPN	0	5	20	6	3	8	11	4	0	0	0	0	0	0.5	4	59.6
		CFDN	27	3	2	3	4	5	10	3	0	0	0	0	0	0.12	4	68.4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Complicated cystitis (23)	LVFX	0	5	3	0	1	2	7	3	2	0	0	0	0	4	8	47.8
		STFX	10	7	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.25	100
		CPFX	0	5	3	0	0	2	6	1	3	1	1	1	0	4	32	34.8
		TFLX	8	0	0	1	0	2	7	3	0	2	0	0	0	4	8	39.1
		CFPN	0	4	6	1	0	4	7	1	0	0	0	0	0	2	4	47.8
		CFDN	12	0	0	0	0	8	2	1	0	0	0	0	0	≤ 0.06	4	52.2

に対する感性率もおのおの 96.7%, 100% と高く, MIC_{50} , MIC_{90} はいずれも 0.12~0.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。

複雑性膀胱炎患者から分離された *K. pneumoniae* 43 株の FQs に対する感性率は LVFX 97.7%, STFX 100%, CPFX 97.7%, TFLX 97.7% であり, いずれの薬剤も高い感性率を示した。また, FQs の MIC_{50} はいずれも ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$, MIC_{90} は 0.12~0.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 88.4%, CFDN 100% と高く, MIC_{50} は 0.12~0.5 $\mu\text{g/mL}$, MIC_{90} は 0.5~2 $\mu\text{g/mL}$ であった (Table 5)。

(3) *Proteus mirabilis* (48 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された *P. mirabilis* 27 株の FQs に対する感性率は, LVFX 96.3%, STFX 100%, CPFX 92.6%, TFLX 88.9% であり, いずれの薬剤も高い感性率を示した。また, FQs の MIC_{50} は ≤ 0.06 ~0.12 $\mu\text{g/mL}$ で, MIC_{90} は 0.5~8 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方,

CEPs に対する感性率はいずれの薬剤も 96.3% と FQs と同様に高く, MIC_{50} はいずれも ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$, MIC_{90} は 0.12~0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。

複雑性膀胱炎患者から分離された *P. mirabilis* 21 株の FQs に対する感性率は, LVFX 95.2%, STFX 100%, CPFX 81.0%, TFLX 61.9% であり, STFX の感性率が最も高かった。また, FQs の MIC_{50} は ≤ 0.06 ~0.12 $\mu\text{g/mL}$ で, MIC_{90} は 0.5~8 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 95.2%, CFDN 90.5% と高く, いずれも MIC_{50} は ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$, MIC_{90} は 0.12 $\mu\text{g/mL}$ であった (Table 5)。

(4) *Pseudomonas aeruginosa* (44 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された *P. aeruginosa* は 1 株であった。FQs の MIC は LVFX 4 $\mu\text{g/mL}$, STFX 1 $\mu\text{g/mL}$, CPFX 2 $\mu\text{g/mL}$, TFLX 2 $\mu\text{g/mL}$ であった。複雑性膀胱炎患者から分離された *P. aeruginosa* 43 株

の FQs に対する感性率は LVFX 58.1%, STFX 69.8%, CPFX 62.8%, TFLX 60.5% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は 0.25~2 μg/mL, MIC₉₀ は 4~64 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率はいずれの薬剤も 0.0% であった (Table 5)。

(5) *Serratia marcescens* (23 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された *S. marcescens* 4 株の FQs に対する感性率は, LVFX 100%, STFX 100%, CPFX 100%, TFLX 100% であり, いずれの薬剤も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は ≤0.12~0.25 μg/mL で, MIC₉₀ は 0.25~1 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 50.0%, CFDN 0.0% であった。CEPs の MIC₅₀ は 1~8 μg/mL, MIC₉₀ は 16~128 μg/mL であった。複雑性膀胱炎患者から分離された *S. marcescens* 19 株の FQs に対する感性率は, LVFX 84.2%, STFX 89.5%, CPFX 73.7%, TFLX 68.4% であり STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は 0.12~0.5 μg/mL で, MIC₉₀ は 8~128 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 36.8%, CFDN 0.0% であった。CEPs の MIC₅₀ は 2~32 μg/mL で, MIC₉₀ は 16~>128 μg/mL であった (Table 5)。

3) グラム陽性菌 (850 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離されたグラム陽性菌 515 株の FQs に対する感性率は, LVFX 88.1%, STFX 98.2%, CPFX 80.5%, TFLX 87.4% であり, いずれの薬剤も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ はいずれも 0.12~1 μg/mL で, MIC₉₀ は 0.25~8 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 37.2%, CFDN 47.1% であった。CEPs の MIC₅₀ は 2~4 μg/mL, MIC₉₀ は 8~>128 μg/mL であった。

複雑性膀胱炎患者から分離されたグラム陽性菌 335 株の FQs に対する感性率は, LVFX 68.7%, STFX 85.7%, CPFX 57.9%, TFLX 69.0% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は 0.12~1 μg/mL, MIC₉₀ は 2~64 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 28.1%, CFDN 33.7% であった。CEPs の MIC₅₀ は 4~128 μg/mL, MIC₉₀ は 64~>128 μg/mL であった (Table 4)。

(1) *Enterococcus faecalis* (403 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された *E. faecalis* 228 株の FQs に対する感性率は, LVFX 96.9%, STFX 98.2%, CPFX 89.5%, TFLX 96.9% であり, いずれの薬剤も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は 0.12~1 μg/mL で, MIC₉₀ は 0.25~2 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 0.9%, CFDN 3.5% であった。CEPs の MIC₅₀ は 4~>128 μg/mL, MIC₉₀ は 8~>128 μg/mL であった。

複雑性膀胱炎患者から分離された *E. faecalis* 175 株の FQs に対する感性率は, LVFX 81.7%, STFX 82.9%,

CPFX 69.7%, TFLX 81.7% であった。また, FQs の MIC₅₀ は 0.12~1 μg/mL, MIC₉₀ は 2~32 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率は CFPN 0.6%, CFDN 3.4% であった。CEPs の MIC₅₀ は 4~>128 μg/mL, MIC₉₀ は 32~>128 μg/mL であった (Table 6)。

(2) *Streptococcus agalactiae* (118 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された *S. agalactiae* 78 株の FQs に対する感性率は, LVFX 79.5%, STFX 100%, CPFX 78.2%, TFLX 79.5% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は ≤0.06~1 μg/mL で, MIC₉₀ は 0.5~32 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率はいずれの薬剤も 100% と高く, MIC₅₀, MIC₉₀ はいずれも ≤0.06 μg/mL であった。

複雑性膀胱炎患者から分離された *S. agalactiae* 40 株の FQs に対する感性率は, LVFX 60.0%, STFX 100%, CPFX 57.5%, TFLX 60.0% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は ≤0.06~1 μg/mL, MIC₉₀ は 0.5~32 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率はいずれの薬剤も 100% であり, MIC₅₀, MIC₉₀ はいずれも ≤0.06 μg/mL であった (Table 6)。

(3) *Staphylococcus epidermidis* (80 株)

急性単純性膀胱炎患者から分離された *S. epidermidis* 57 株の FQs に対する感性率は, LVFX 64.9%, STFX 96.5%, CPFX 59.6%, TFLX 59.6% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は ≤0.06~0.25 μg/mL で, MIC₉₀ は 0.25~16 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率は, CFPN 59.6%, CFDN 68.4% であり, MIC₅₀ は 0.12~0.5 μg/mL, MIC₉₀ はいずれも 4 μg/mL であった。

複雑性膀胱炎患者から分離された *S. epidermidis* 23 株の FQs に対する感性率は, LVFX 47.8%, STFX 100%, CPFX 34.8%, TFLX 39.1% であり, STFX が最も高い感性率を示した。また, FQs の MIC₅₀ は 0.12~4 μg/mL, MIC₉₀ は 0.25~32 μg/mL であった。一方, CEPs に対する感性率は, CFPN 47.8%, CFDN 52.2% であり, MIC₅₀ は ≤0.06~2 μg/mL, MIC₉₀ はいずれも 4 μg/mL であった (Table 6)。

5. 大腸菌のキノロン耐性決定領域 (QRDR) 遺伝子解析

LVFX の MIC 値が 0.5 μg/mL 以上の大腸菌 294 株についてキノロン耐性に主に関与するアミノ酸変異 (GyrA Ser83, Asp87) (ParC Ser80, Glu84) を検索した結果, LVFX 感性株 (MIC 0.5~≤2 μg/mL) 102 株中 100 株にアミノ酸変異が認められ, 1カ所変異株が 77 株, 2カ所変異株が 19 株, 3カ所変異株が 4 株であった。一方, LVFX 耐性株 (MIC ≥4 μg/mL) 192 株では全株にアミノ酸変異が認められ, うち 3カ所以上の変異を有する株が 189 株認められた (Fig. 2)。また, この 294 株の大腸菌について STFX の MIC 値とアミノ酸変異の関係を検討し

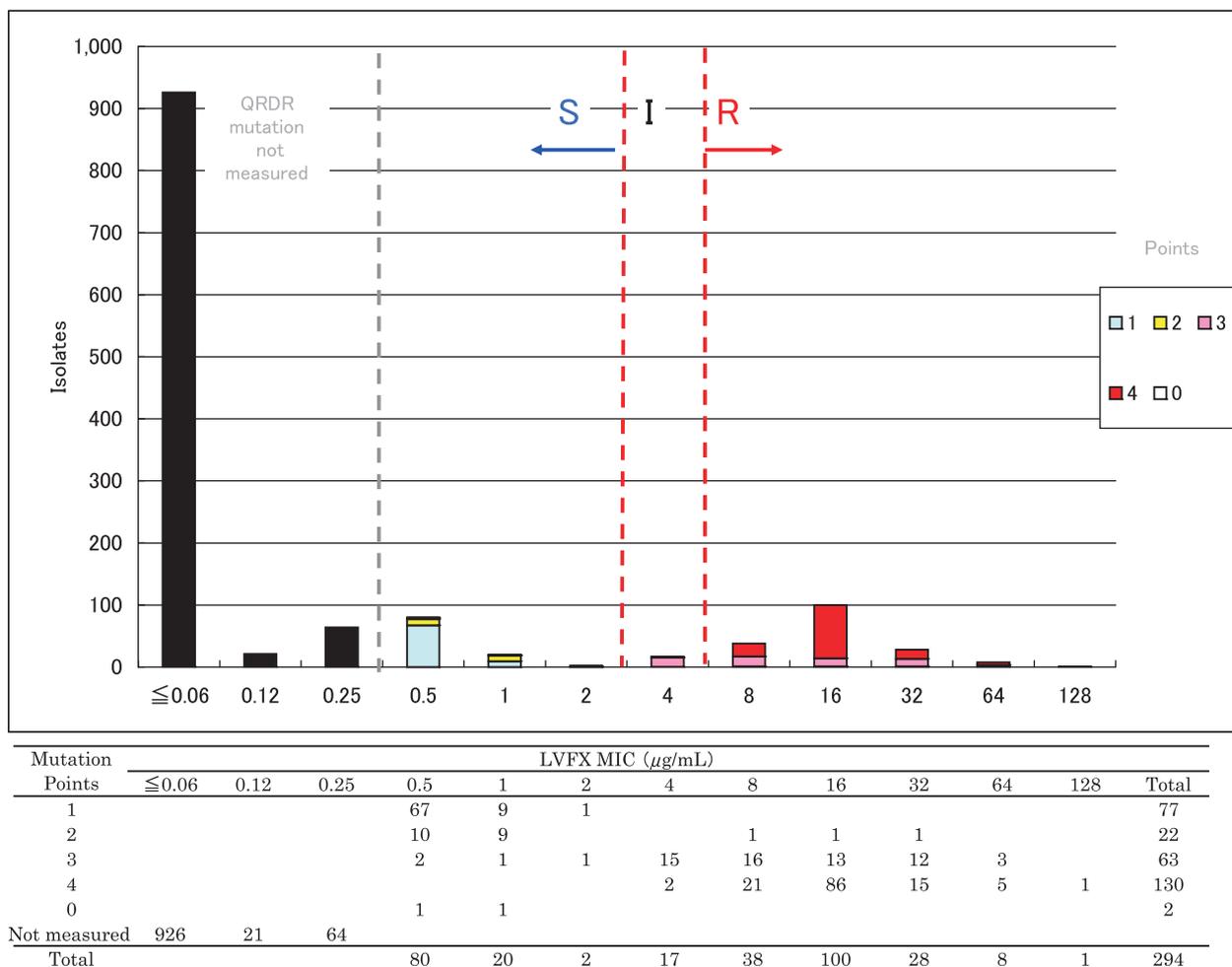


Fig. 2. Relationship between MIC of LVFX and QRDR mutations in target enzymes of *E. coli*.

た。アミノ酸変異が認められた 292 株のうち STFX 感性株 (MIC $\leq 1.0 \mu\text{g/mL}$) は 224 株 (76.7%) で、3 カ所以上の変異を有する 193 株のうち STFX 感性株は 127 株 (65.8%) であった (Fig. 3)。

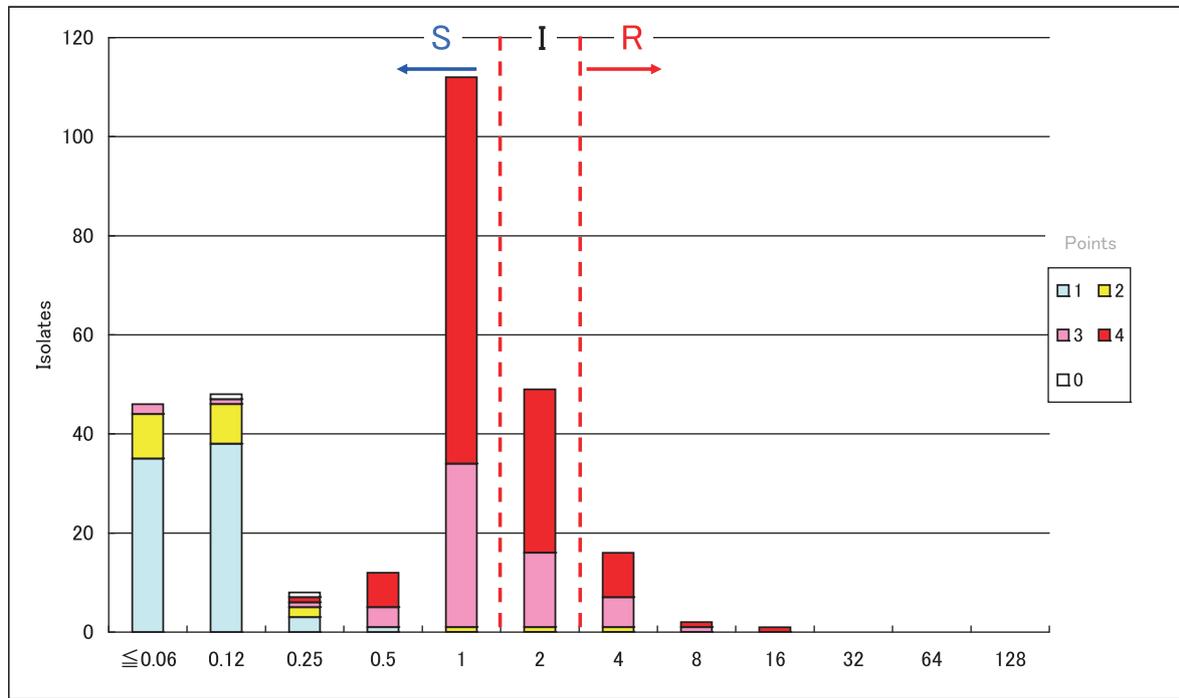
6. キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子

解析対象症例 1,960 例のうち大腸菌が検出された 1,305 例 (急性単純性膀胱炎 1,000 例, 複雑性膀胱炎 305 例) について, キノロン耐性大腸菌 (LVFX の MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$) が検出された 192 例と LVFX の MIC 値が $2 \mu\text{g/mL}$ 以下の大腸菌が検出された 1,113 例の患者背景を比較し, キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子をロジスティック回帰分析を用い検討した。

その結果, キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子として検出された項目は, 1 年以内の膀胱炎の罹患回数が 2 回以上の症例 ($p < 0.0001$), 今回の膀胱炎に対してキノロン薬が無効であった症例 ($p < 0.0001$), 複雑性膀胱炎の症例 ($p = 0.0009$), 1 カ月以内にキノロン薬の投与歴のある症例 ($p = 0.0054$), 75 歳以上の症例 ($p = 0.0251$) の 5 項目であった (Table 7)。

III. 考 察

抗菌薬の適正使用には, 原因菌の抗菌薬に対する感受性を確認し, 適切な薬剤を選択することが重要である。一方, 細菌感染症の急性病態は進行が早く, 実際の診療においては, 原因菌が確定する前に治療を開始せざるをえないケースも多いと考えられる。したがって, 当該感染症における疾患等の患者背景別の原因菌の分布や薬剤感受性動向を把握することはきわめて重要である。今回, われわれは, UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案)⁶⁾ に該当する排尿痛等の自覚症状を有する急性単純性膀胱炎, 複雑性膀胱炎患者を対象とし, 当該患者の尿検体から菌を分離培養することにより, 疾患別の原因菌の分布と LVFX, STFX, CPF, TFLX, CFPN, CFDN の 6 薬剤の薬剤感受性を検討した。また, 尿路感染症領域においてはキノロン耐性菌の増加が臨床上問題となっているため^{2,3)}, キノロン耐性大腸菌 (LVFX の MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$) が検出されるリスク因子についてロジスティック回帰分析を用い検討した。その結果, 急性単純性膀胱炎患者 1,317 例から 1,699 株が分離され, 主な原因菌として *E. coli* (58.9%), *E. faecalis* (13.4%), *S. agalactiae* (4.6%),



Mutation Points	STFX MIC ($\mu\text{g/mL}$)											Total	
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64		128
1	35	38	3	1									77
2	9	8	2		1	1	1						22
3	2	1	1	4	33	15	6	1					63
4			1	7	78	33	9	1	1				130
0		1	1										2
Total	46	48	8	12	112	49	16	2	1				294

Fig. 3. Relationship between MIC of STFX and QRDR mutations in target enzymes of *E. coli*.

K. pneumoniae (3.6%), *S. epidermidis* (3.4%) が検出された。一方、複雑性膀胱炎患者 643 例から 880 株が分離され、主な原因菌として *E. coli* (34.7%), *E. faecalis* (19.9%), *P. aeruginosa* (4.9%), *K. pneumoniae* (4.9%), *S. agalactiae* (4.5%) が検出された。グラム陰性菌とグラム陽性菌の分離比率は、急性単純性膀胱炎で 7 : 3、複雑性膀胱炎で 6 : 4 であった。

これまでの研究によると急性単純性膀胱炎から検出される大腸菌の分離頻度は 70~80% と報告されているが⁹⁻¹²⁾、本調査ではやや分離頻度が低く、グラム陰性菌の分離頻度が 70% 程度となった。一方、複雑性膀胱炎の原因菌の分布については諸家の報告と同様であり、腸球菌、緑膿菌などさまざまな細菌が原因菌となることが確認された¹³⁻¹⁵⁾。

本邦では膀胱炎に対する経口抗菌薬として FQs 系薬では LVFX, CPFX, TFLX, CEPs 系薬では CFPN, CFDN が常用されており、これら 5 薬剤で全体の使用量の約 7 割を占めている。また、2008 年には既存の FQs 系薬耐性菌に対して高い抗菌活性を有する STFX の臨床使用が可能となった¹⁶⁾。このような抗菌薬の使用実態から薬剤感受性の検討薬剤として 6 薬剤を選択した。

その結果、急性単純性膀胱炎患者から分離された全

1,699 株の FQs 系薬, CEPs 系薬に対する感性率はおのおの 89.6~97.7%, 75.1~76.4% であり, FQs 系薬の高い抗菌活性が示された。これは、今回急性単純性膀胱炎患者から分離された菌の 13.4% を腸球菌が占めており, CEPs 系薬の腸球菌に対する抗菌活性の低さが要因であると考えられた。一方、臨床ではキノロン耐性大腸菌が問題となっているが、急性単純性膀胱炎患者から分離された大腸菌の FQs 系薬に対する感性率は 90.2~97.2% であり, CEPs 系薬の感性率 92.5~93.2% と同様であった。日本感染症学会と日本化学療法学会による「抗菌薬使用のガイドライン」¹⁷⁾では、急性単純性膀胱炎の薬剤として FQs 系薬と CEPs 系薬が推奨されているが、今回の検討結果から、急性単純性膀胱炎における FQs 系薬の使用は適正であると考えられた。複雑性膀胱炎患者から分離された全 880 株の FQs 系薬, CEPs 系薬に対する感性率はおのおの 67.2~87.4%, 56.1~56.9% であり, FQs 系薬の高い感受性が示されたが, STFX (87.4%) を除いた FQs 系薬に対する感性率は 67.2~72.2% であった。複雑性膀胱炎患者から分離された大腸菌の FQs 系薬に対する感性率は, LVFX 67.9%, STFX 86.9%, CPFX 67.5%, TFLX 67.5% と STFX 以外の感性率は、急性単純性膀胱炎の値に比べ 20% 以上低い値であった。一方、

Table 7. Risk factor in quinolone-resistant *Escherichia coli* detection

Parameters	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	Statistical test	OR	95%CI	P
Diagnosis	Acute uncomplicated cystitis	(ref)		(ref)		0.0009
	Complicated cystitis	4.230	3.027-5.912		2.014	1.331-3.048
Gender	Male	(ref)		(ref)		·
	Female (premenopausal)	0.332	0.187-0.590		·	·
	Female (postmenopausal)	0.781	0.467-1.304		·	·
Age (years)	< 65	(ref)		(ref)		0.0251
	≥ 65 < 75	1.647	1.048-2.589		0.957	0.578-1.584
	≥ 75	3.439	2.389-4.949		1.691	1.093-2.618
Inpatient/outpatient	Inpatient	(ref)		(ref)		·
	Outpatient	0.492	0.176-1.371		·	·
Cystitis episodes per year	None	(ref)		(ref)		< 0.0001
	1	1.857	1.183-2.914		1.395	0.859-2.266
	≥ 2	6.443	4.408-9.418		3.841	2.476-5.959
Urinary tract surgery within last month	No	(ref)		(ref)		·
	Yes	6.057	0.377-97.295		·	·
Systemic underlying disease	No	(ref)		(ref)		·
	Yes	1.808	1.265-2.584		·	·
Catheter	No	(ref)		(ref)		·
	Yes	6.070	0.849-43.376		·	·
Self-catheterization	No	(ref)		(ref)		·
	Yes	4.586	2.596-8.102		·	·
Antibacterial agents used previously (used only for this cystitis)	No	(ref)		(ref)		< 0.0001
	Quinolones	18.047	5.677-57.367		15.199	4.353-53.070
	Nonquinolones	6.563	1.879-22.927		2.851	0.707-11.503
Antibacterial agents used within 1 month	No	(ref)		(ref)		0.0054
	Quinolones	12.477	4.125-37.741		5.214	1.550-17.534
	Nonquinolones	4.541	2.483-8.308		2.013	1.012-4.006

CEPs系薬に対する感性率は、CFPN 83.9%、CFDN 88.5%とSTFXと同様の感性率であった。本調査では、LVFXのMIC値が0.5 µg/mL以上の大腸菌294株についてQRDRのアミノ酸変異の有無を検討したが、292株にアミノ酸変異が認められた。STFXはアミノ酸変異が認められた292株に対して224株(76.7%)が感性株(STFXのMIC ≤ 1.0 µg/mL)であった。また、3カ所以上の変異を有する193株に対しても127株(65.8%)がSTFX感性株であり、STFXは既存のFQs系薬耐性大腸菌に対して高い抗菌活性を保持していることが確認された。複雑性膀胱炎の原因菌は多岐にわたっており、エンピリック・セラピーを行う場合には、抗菌スペクトルの広さからFQs系薬は適した薬剤と考えられたが、大腸菌が原因菌と考えられる場合には、STFXやCEPs系薬の選択が重要になると考えられた。

また、キノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子を検討した結果、「1年以内の膀胱炎の罹患回数が2回以上の症例」、「今回の膀胱炎に対してキノロン薬が無効で

あった症例」、「複雑性膀胱炎の症例」、「1カ月以内にキノロン薬の投与歴のある症例」、「75歳以上の症例」の5項目が検出された。これまでの研究では、高齢者、キノロン薬の投与歴がある症例、男性、入院症例がキノロン耐性大腸菌が検出されるリスク因子になると報告されているが^{18,19)}、同様の結果が得られたものとする。本調査では解析対象症例1,960例中1,305例(急性単純性膀胱炎1,000例、複雑性膀胱炎305例)から大腸菌が検出されたが、今回リスク因子として検出された5項目をすべて有さない764例における大腸菌の感性率は、LVFX 93.8%、STFX 98.3%、CPFX 93.7%、TFLX 93.3%、CFPN 93.3%、CFDN 93.6%と高い値であった。

これまでの感受性調査の多くは、医療機関の検査科に集積された菌株を対象(ラボラトリーレベル)としており、疾患との関連性について不明な点があった。本調査では疾患名が明確な患者から分離された菌株を対象(クリニカルレベル)に実施した結果、尿路感染症で最も発症頻度が高い膀胱炎の原因菌の種類や分布、抗菌薬の感

受性は、疾患名・患者背景の違いにより大きく異なることが示された。抗菌薬の適正使用には、原因菌の抗菌薬に対する感受性を確認し、抗菌薬を使用することが重要であるが、エンピリック・セラピーを行う際には、患者背景等を十分考慮し、適切な抗菌薬を選択することが重要と考えられた。

謝 辞

本調査にご協力賜り、貴重な情報をご提供いただきました下記施設の先生方に深謝いたします（敬称略）。

NTT 東日本札幌病院：伊藤直樹，酒井茂，宮本慎太郎，北海道社会保険病院：広瀬崇興，砂押研一，札幌医科大学付属病院：舛森直哉，加藤隆一，医療法人社団元町泌尿器科：西村昌宏，医療法人社団きよた泌尿器科クリニック：尾田寿朗，医療法人社団伸孝会ていね泌尿器科：鈴木伸和，社会福祉法人恩賜財団済生会支部北海道済生会小樽病院：堀田浩貴，医療法人社団にしん泌尿器科クリニック：佐藤隆志，医療法人社団苦小牧泌尿器科・循環器内科：林謙治，市立室蘭総合病院：宮尾則臣，砂川市立病院：柳瀬雅裕，京田有樹，新海信雄，武居史泰，社会福祉法人北海道社会事業協会帯広病院：國島康晴，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター：吉川和行，神山佳展，阿部優子，武弓俊一，宮城社会保険病院：稲葉康雄，NTT 東日本東北病院：及川克彦，医療法人寶樹会仙塩総合病院：佐藤信，医療法人将道会総合南東北病院：人見浩，医療法人社団三浦泌尿器科医院：三浦尚人，なみおか腎・泌尿器科クリニック：高橋信好，やぎはし腎泌尿器科医院：八木橋勇治，青森県立中央病院：川口俊明，小笠原賢，弘前大学医学部附属病院：神村典孝，逢坂医院：逢坂宇一，葛外科・脳神経外科クリニック：佐々木千恵子，社団医療法人赤坂病院：赤坂俊幸，船木廣英，医療法人楽山会せいてつ記念病院：高田亮，後藤泌尿器科皮膚科医院：後藤康樹，医療法人社団清風会清和病院：藤枝信夫，独立行政法人労働者健康福祉機構秋田労災病院：加藤哲夫，山口邦雄，JA 秋田県厚生農業協同組合連合会由利組合総合病院：北島正一，山形市立病院済生館：鈴木仁，鈴木クリニック：鈴木泰宏，三條クリニック：三條康典，ばばクリニック：馬場恵一，うめだ腎泌尿器科：梅田弘幸，福島県厚生農業協同組合連合会塙厚生病院：渡辺一弘，財団法人ときわ会いわき泌尿器科病院：新村浩明，渡邊良太，医療法人社団日新会入澤病院：菊地悦啓，三央医院：高橋美郎，財団法人聖路加国際病院：村石修，服部一紀，駿河台日本大学病院：川田望，平方仁，山口健哉，五十嵐匠，東京通信病院：田島惇，竹島雄太，能勢頼人，東京慈恵会医科大学付属病院：穎川晋，佐々木裕，木村高弘，スバル医院：中村憲司，医療法人社団健創会八重洲街診療所：藤澤民，医療法人社団石川記念会新宿石川病院：三木誠，医療法人社団智嵩会新宿さくらクリニック：澤村正之，柴山泌尿器科・内科クリニック：柴山太郎，社会福祉法人同愛

記念病院財団同愛記念病院：平野美和，医療法人社団真瑛会かみじょうクリニック：上條利幸，医療法人財団荻窪病院：大橋正和，花輪靖雅，医療法人社団翔生会楠医院：板倉宏尚，荻窪駅前クリニック：吉田正林，長谷川クリニック：長谷川倫男，東邦大学医療センター大橋病院：黒田加奈美，三浦一陽，中島耕一，竹内康晴，澤田喜友，医療法人社団松和会池上総合病院：田中元章，医療法人社団和誠会大脇病院：田島政晴，齋藤豊彦，東海大学医学部付属東京病院：星野英章，河村好章，医療法人社団健腎会小川クリニック：小川肇，医療法人社団遠坂とおさかクリニック：遠坂顕，医療法人社団三宝会川村クリニック：川村健二，医療法人社団潤明会鈴木クリニック：鈴木明，東京慈恵会医科大学附属第三病院：池本庸，梅津清和，面野寛，成岡健人，医療法人社団翔和仁誠会国領駅前クリニック：永富裕，医療法人社団小針会小針クリニック：小針俊彦，医療法人社団徳洲会東京西徳洲会病院：古賀祥嗣，近藤由紀子，医療法人社団長尽会長久保病院：大槻英男，たかなしクリニック：高梨勝男，日野市立病院：青木清一，医療法人社団春光会相川泌尿器科医院：相川英男，あいおいクリニック：村田方見，社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷佐倉市民病院：大西哲郎，医療法人社団徳仁会おおあみ泌尿器科：鈴木文夫，帝京大学ちば総合医療センター：古谷雄三，小島聡子，稲原昌彦，わたべクリニック：渡部良夫，柏市立柏病院：鈴木理仁，医療法人社団大塚医院：大塚薫，あらい医院：新井隆広，草加市立病院：鎌田成芳，岡田洋平，牛村病院：秋間秀一，埼玉医療生活協同組合羽生総合病院：小野昌哉，いわほりクリニック：岩堀泰司，医療法人壽鶴会菅野病院：濱寄公久，医療法人入間川病院：宮田和豊，医療法人本庄福島病院本庄総合病院：橋本勝善，昭和大学藤が丘病院：佐々木春明，太田道也，麻生太行，青木慶一郎，矢嶋孝敏，医療法人社団寿会板垣胃腸科外科医院：村上麗子，恩賜財団済生会横浜市南部病院：深澤潔，川上稔史，加藤聡彦，社会保険横浜中央病院：岸本裕一，医療法人光伸会増田泌尿器科：増田光伸，横浜東口鳥居クリニック：鳥居毅，山越泌尿器クリニック：山越昌成，帝京大学医学部附属溝口病院：関根英明，大矢和宏，兵地信彦，永淵富夫，池田春樹，医療法人社団新ゆり武内クリニック：武内宏之，社会福祉法人日本医療伝道会総合病院衣笠病院：池田滋，社団法人全国社会保険協会連合会社会保険相模野病院：藤城貴教，わたなべ泌尿器科クリニック：渡辺聡，社会医療法人社団三思会東名厚木病院：宇都宮拓治，医療法人社団洋和会相武台メディカルクリニック：工藤治，東海大学医学部付属病院：臼井幸男，医療法人社団吉邑クリニック：吉邑貞夫，医療法人山口クリニック：山口哲，独立行政法人国立病院機構水戸医療センター：飯沼昌宏，市村靖，医療法人長崎病院：笠原敏男，医療法人社団田中皮ふ泌尿器科クリニック：田中成美，国立大学法人群馬

大学医学部附属病院：鈴木和浩，伊藤一人，柴田康博，松井博，小池秀和，羽鳥基明，山本巧，曲友弘，くりた医院：栗田誠，医療法人社団林クリニック：林信義，富岡地域医療事務組合公立富岡総合病院：町田昌巳，牧野武雄，小林大志朗，塩野昭彦，国立大学法人新潟大学医歯学総合病院：高橋公太，伊佐早悦子，せきぐち医院：関口浩，新潟県厚生農業協同組合連合会刈羽郡総合病院：羽入修吾，まえざわクリニック：前澤浩明，財団法人山梨厚生会山梨厚生病院：滝花義男，うちやま泌尿器・腎クリニック：内山秀行，せき泌尿器科クリニック：関聡，紺谷泌尿器科クリニック：紺谷和彦，国立大学法人信州大学医学部附属病院：川上雅子，西澤理，井川靖彦，石塚修，加藤晴朗，栗崎功己，井上博夫，杵渕芳明，田辺智明，市野みどり，小川輝之，医療法人信節会渡辺医院：渡邊節男，長野赤十字病院：天野俊康，竹前克朗，今尾哲也，医療法人三沢クリニック：三沢一道，藤田保健衛生大学病院：星長清隆，白木良一，早川邦弘，日下守，佐々木ひと美，丸山高広，加藤康人，杉山大樹，佐藤乃理子，糠谷拓尚，引地克，藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院：永野哲郎，竹中政史，山田医院：山田健司，なだか山クリニック：赤堀将史，泌尿器科川原医院：川原昌巳，南医療生活協同組合総合病院南生協病院：伊藤徹，医療法人嘉新会千田クリニック：千田八朗，医療法人田中会西尾病院：西尾芳孝，豊川市民病院：津ヶ谷正行，伊藤尊一郎，岡田真介，濱川隆，医療法人社団エーユーシーあおきクリニック：青木圭司，本村クリニック：本村文一，医療法人社団慶心会置塩泌尿器科クリニック：置塩則彦，医療法人社団金子医院：金子佳雄，掛川市立総合病院：蟹本雄右，山田徹，菅原崇，医療法人社団福壽会みつはし医院：川田和秀，医療法人社団天成会天野医院：天野滋，国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院：大園誠一郎，牛山知己，麦谷荘一，栗田豊，古瀬洋，高山達也，大塚篤史，永田仁夫，今西武志，松本力哉，甲斐文丈，伊藤寿樹，岐阜県総合医療センター：高橋義人，多田晃司，谷口光宏，中根慶太，岐阜市民病院：竹内敏視，坂義人，多田晃司，高田俊彦，岐阜赤十字病院：藤広茂，菅原崇，永井真吾，岐阜県厚生農業協同組合連合会西美濃厚生病院：岡野学，大垣市民病院：藤本佳則，米田尚生，社会医療法人厚生会木沢記念病院：石原哲，岐阜県厚生農業協同組合連合会中濃厚生病院：斉藤昭弘，玉木正義，総合病院中津川市民病院：田中利幸，総合病院高山赤十字病院：柚原一哉，亀井信吾，加藤卓，社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院：今田直樹，医療法人明生会賀茂病院：上田陽彦，藤澤明生，井上医院：井上亘，ぬくい泌尿器科医院：温井雅紀，社会保険滋賀病院：坂野祐司，西川全海，あん医院：安昌徳，にしぶち医院：西淵繁夫，石川県立中央病院：島村正喜，中嶋孝夫，小堀善友，川口昌平，医療法人社団中島医院：中島啓雄，杉田玄白記念公立小浜病院：鈴木裕志，塩山

力也，岩堀病院：岩堀嘉郎，こいずみクリニック：小泉久志，おおた内科クリニック：太田英樹，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター：岡聖次，安永豊，東田章，原田泰規，福田聡子，大阪厚生年金病院：藤本宜正，片山欽三，大阪市立総合医療センター：杉本俊門，坂本亘，金卓，上川禎則，石井啓一，浅井利大，黒木慶和，葉山琢磨，大阪赤十字病院：西村一男，光森健二，川西博晃，西川信之，仲島義治，堤尚史，公立大学法人大阪市立大学医学部附属病院：川嶋秀紀，医療法人育和会育和会記念病院：山本晋史，浅田診療所：浅田洋造，おおにし泌尿器科クリニック：大西規夫，河島医院：河島長義，医療法人ばばやクリニック：馬場谷勝廣，喜多診療所：喜多芳彦，関西医科大学附属枚方病院：松田公志，河源，三島崇生，谷口久哲，渡邊仁人，増田朋子，日浦義仁，大口尚基，久保クリニック：久保信二，泌尿器科くろだクリニック：黒田秀也，亀岡クリニック：亀岡博，みやお泌尿器科クリニック：宮尾洋志，医療法人真由会かねはらクリニック：鈴木俊明，医療法人慶水会都田泌尿器科：都田慶一，池上医院：池上雅久，医療法人徳洲会松原徳洲会病院：松浦健，上田勉，医療法人春秋会城山病院：木山賢，妻谷クリニック：妻谷憲一，近畿大学医学部附属病院：植村天受，辻秀憲，石井徳味，梅川徹，野澤昌弘，田中基幹，林泰司，南高文，上田泌尿器科：上田真，片岡泌尿器科クリニック：片岡喜代徳，医療法人良秀会高石藤井病院：杉山高秀，奈良県立奈良病院：三馬省二，鳥本一匡，岡本クリニック：岡本新司，近畿大学医学部奈良病院：国方聖司，上島成也，吉岡伸浩，きわもと泌尿器科クリニック：際本宏，医療法人桂会平尾病院：平尾周也，中西クリニック：中西淳，医療法人松柏会堀止西クリニック：中野匡，公立大学法人和歌山県立医科大学附属病院：原勲，稲垣武，柑本康夫，新谷寧世，松村永秀，南方良仁，藤井令央奈，射場昭典，西澤哲，倉本朋未，南方良章，公立那賀病院：山内敏樹，社団法人日本海員掖済会神戸掖済会病院：宮崎治郎，地独神戸市民病院機構神戸市立医療センター西市民病院：中村一郎，阪本祐一，安藤慎，国立大学法人神戸大学医学部附属病院：藤澤正人，中野雄造，安福富彦，独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院：山崎浩，いまにし泌尿器科：今西治，原泌尿器科病院：岡伸俊，医療法人中野泌尿器科：中野康治，志田クリニック：志田健太郎，明石市立市民病院：山下真寿男，李勝，重村克巳，医療法人社団新日鐵広畑病院：藤井明，兵庫医科大学病院：島博基，野島道生，近藤幸幸，丸山琢雄，樋口喜英，上田康生，鈴木透，公立学校共済組合近畿中央病院：本多正人，室崎伸和，新井浩樹，山中和明，県立広島病院：中原満，広島赤十字・原爆病院：宮崎徳義，猪川栄興，三好邦和，筒井顕郎，国立大学法人広島大学病院：甲田俊太郎，小林加直，もみじクリニック：山本理哉，こけはら泌尿器科クリニック：苔原修，医療法人泌尿器科福

鳥クリニック：福島雅之，医療法人栄仁会平山クリニック：平山嗣，石井皮膚科泌尿器科医院：石井洋二，独立行政法人国立病院機構岡山医療センター：津島知靖，新良治，瀬野祐子，大石智子，国立大学法人岡山大学病院：渡邊豊彦，和田耕一郎，石井亜矢乃，総合病院岡山赤十字病院：大橋輝久，竹中皇，村尾航，総合病院岡山市立市民病院：津川昌也，医療法人平島クリニック：宇埜智，医療法人エーユーシーあらかき腎・泌尿器科クリニック：荒木徹，香川県立中央病院：武田克治，眞鍋大輔，能勢宏幸，杉本盛人，安元泌尿器科・皮膚科クリニック：安元章浩，総合病院坂出市立病院：桑田善弘，皮ふ泌尿器科空本クリニック：空本慎慈，医療法人宇都宮皮膚泌尿器科：宇都宮正登，徳島県厚生農業協同組合連合会麻植協同病院：橋本寛文，医療法人武智ひ泌尿器科内科：武智伸介，松山赤十字病院：藤井元廣，公立学校共済組合四国中央病院：瀧川浩，新谷晃理，医療法人順天会放射線第一病院：寺戸隆，松本充司，山本志雄泌尿器科：山本志雄，社会福祉法人恩賜財団済生会支部福岡県済生会福岡総合病院：濱口益光，安達巧未，医療法人原三信病院：山口秋人，野村博之，国立大学法人九州大学病院：内藤誠二，関成人，江藤正俊，横溝晃，立神勝則，黒岩顕太郎，多田靖弘，猪口淳一，高橋良輔，堀幹史，平田晃，国家公務員共済組合連合会浜の町病院：小藤秀嗣，山崎武成，平賀紀行，おおた内科・泌尿器科クリニック：大田純一郎，かんざき泌尿器科：神崎仁徳，かわの医院：河野博巳，医療法人啓林堂クリニック：鐘ヶ江重宏，医療法人西南泌尿器科クリニック：持田蔵，医療法人かじクリニック：加治慎一，医療法人社団邦生会高山病院：高山一生，志岐精治，中島のおよ，尾本徹男，医療法人豊資会加野病院：加野資典，藤澤保仁，医療法人社団水光会宗像水光会総合病院：稲富久人，医療法人財団池友会福岡新水巻病院：高橋康一，医療法人かわい泌尿器科クリニック：川井修一，医療法人西村泌尿器科：西村敬史，医療法人泌尿器科いとうクリニック：伊東健治，にしひ泌尿器科皮ふ科クリニック：西昇平，医療法人百武医院：百武宏幸，社会医療法人陽明会小波瀬病院：実藤健，田川市立病院：石田浩三，医療法人想医会泌尿器科 C.U.クリニック：江本純，なかなかみ泌尿器科：中並正之，医療法人皮膚科泌尿器科三原医院：三原典，医療法人おかべ泌尿器科皮フ科クリニック：岡部勉，公立八女総合病院：土谷純一，医療法人祥杏会おもろまちメディカルセンター：城間和郎，医療法人翔南会翔南病院：新井浩仁，医療法人ゆした泌尿器科クリニック：湯下芳明，医療法人 TA 会原口医院：原口哲，佐世保市立総合病院：古川正隆，独立行政法人労働者健康福祉機構長崎労災病院：丸田耕一，医療法人信愛会黒木医院：古賀成彦，佐賀県立病院好生館：徳田倫章，狩野武洋，尾畑紘史，国立大学法人佐賀大学医学部附属病院：魚住二郎，藤山千里，徳田雄治，佐藤勇司，西村和重，中島啓二，金子新，富

山裕介，医療法人多聞会東九州泌尿器科：原岡正志，医療法人杵築泌尿器科クリニック：福永良和，医療法人社団英山会平山泌尿器科医院：石松隆志，独立行政法人国立病院機構熊本医療センター：菊川浩明，陣内良映，瀬下博志，土岐直隆，山口隆大，熊本赤十字病院：池田和義，福井秀幸，今西彩，医療法人社団田中泌尿器科外科医院：田中淳一郎，医療法人寺崎会てらさきクリニック：寺崎博，医療法人静風会八木クリニック：八木静男，医療法人厚貴会今村泌尿器科：今村厚志，川原泌尿器科：川原元司，独立行政法人国立病院機構鹿兒島医療センター：仮屋知，千代丸剛，米澤智一，吉野裕史，公益財団法人昭和会今給黎総合病院：中目康彦，国立大学法人鹿兒島大学医学部・歯学部附属病院：中川昌之，山田保俊，森勝久，独立行政法人国立病院機構指宿病院：恒吉研吾，石原知明，垂水市立医療センター垂水中央病院：吉富孝之，有馬隆司，医療法人木蓮会島田泌尿器科医院：島田剛，医療法人真和会川原腎・泌尿器科クリニック：川原和也，出水総合医療センター：河野幸弘，杉田智，日高英雄，社会福祉法人恩賜財団済生会川内病院：有馬隆司，宮元一隆，小林市立病院：田中一郎，医療法人養気会池井病院：高橋尚也，医療法人社団福生会ふくだ泌尿器科：福田聡一郎，国立大学法人宮崎大学医学部附属病院：濱砂良一，医療法人十全会みのだ泌尿器科医院：薬師寺和道

文 献

- 1) Yamaguchi K, Ohno A: the Levofloxacin Surveillance Group: Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from 1994 to 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 135-43
- 2) 熊本悦明，塚本泰司，松川雅則，国島康晴，広瀬崇興，茂田士郎，他：尿路感染症分離菌に対する経口ならびに注射用抗菌薬の抗菌力比較（第26報2004年）その1. 感受性について。 *Jpn J Antibiot* 2006; 59: 177-200
- 3) 山口恵三，古谷信彦，岩田守弘，渡邊直樹，上原信之，保嶋 実，他：呼吸器および尿路由来の臨床分離株に対する gatifloxacin の抗菌力（2004年度）。 *日治療会誌* 2005; 53: 627-40
- 4) 山口恵三，大野 章，石井良和，館田一博：レボフロキサシンサーベイランスグループ：2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn J Antibiot* 2006; 59: 428-51
- 5) 山口恵三，大野 章，石井良和，館田一博：レボフロキサシンサーベイランスグループ：2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn J Antibiot* 2009; 62: 346-70
- 6) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会：UTI薬効評価基準（第4版暫定案）。 *日治療会誌* 1997; 45: 203-47
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility

- testing; Fifteenth Informational Supplement, Approved Standard M100-S18. CLSI28: 2008
- 8) Joseph L. Fleiss: Statistical methods for rates and proportions, 2nd ed. John Wiley and Sons, New York, NY, 1981
 - 9) 石井建夫, 川村研二, 相原衣江, 徳永亨介, 鈴木孝治: 尿路感染症分離菌における薬剤感受性の検討。金医大誌 2004; 29: 227-34
 - 10) 石原 哲, 出口 隆, 篠田育男, 根笹信一, 米田尚生, 林 秀治, 他: 急性単純性膀胱炎に対する cefdinir の有効性および安全性。日化療会誌 2003; 51: 750-7
 - 11) 安田 満: 尿路感染症における抗菌薬。内科 2008; 102: 878-83
 - 12) 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状況と耐性化防止の方法について。化学療法の領域 2009; 25: 29-39
 - 13) 河田幸道, 石原 哲, 松井 隆, 津川昌也, 松本哲朗, 渡邊邦友, 他: 複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 81-91
 - 14) 河田幸道, 安田 満, 田中一志, 門田晃一, 赤坂聡一郎, 江頭稔久, 他: 複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin の用量比較試験。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 92-102
 - 15) 松本哲朗, 安田 満, 荒川創一, 門田晃一, 村谷哲郎, 堀 誠治: 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin 500 mg 1 日 1 回投与の臨床効果。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 34-46
 - 16) 神田裕子, 黒坂勇一, 藤川香津子, 千葉めぐみ, 山近伸一郎, 奥村 亮, 他: Sitafloxacin の細菌学的効果。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 1-17
 - 17) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編: 抗菌薬使用のガイドライン 2005, 協和企画, 2005
 - 18) 甲田雅一, 松島 常, 橋口淳子, 高橋寿久: 尿路から分離したフルオロキノロン耐性 *Escherichia coli* に関する調査結果。泌尿器外科 2009; 22: 71-7
 - 19) Arslan H, Azap O K, Ergonul O, Timurkaynak F: Urinary Tract Infection Study Group: Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 914-8

Sensitivity of major causative urinary tract infection bacteria to various antimicrobial agents

Tetsuro Matsumoto¹⁾, Ryoichi Hamasuna¹⁾, Kiyohito Ishikawa²⁾, Satoshi Takahashi³⁾, Mitsuru Yasuda⁴⁾, Hiroshi Hayami⁵⁾, Kazushi Tanaka⁶⁾, Hiroshi Kiyota⁷⁾, Tetsuro Muratani⁸⁾, Koichi Monden⁹⁾, Soichi Arakawa¹⁰⁾ and Shingo Yamamoto¹¹⁾

¹⁾ Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

²⁾ Department of Urology, Fujita Health University

³⁾ Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

⁴⁾ Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

⁵⁾ Blood Purification Center, Kagoshima University Hospital

⁶⁾ Division of Urology, Department of Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

⁷⁾ Department of Urology, Jikei University School of Medicine

(Present: Department of Urology, Jikei University Aoto Hospital)

⁸⁾ Kyurin Medical Laboratory

⁹⁾ Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences (Present: Araki Urological Clinic)

¹⁰⁾ Department of Infection Control and Prevention, Kobe University Hospital

¹¹⁾ Department of Urology, Hyogo College of Medicine

We studied causative bacteria type and distribution by disease and sensitivity to antimicrobial agents, and risk factors for detecting quinolone-resistant *Escherichia coli* in case of acute uncomplicated cystitis or complicated cystitis and urine-sample bacteria isolation and cultivation.

We isolated 1,699 strains from 1,317 subjects with acute uncomplicated cystitis, including *E. coli* (58.9%), *Enterococcus faecalis* (13.4%), *Streptococcus agalactiae* (4.6%), *Klebsiella pneumoniae* (3.6%), and *Staphylococcus epidermidis* (3.4%). We also isolated 880 from 643 with complicated cystitis, including *E. coli* (34.7%), *E. faecalis* (19.9%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.9%), *K. pneumoniae* (4.9%), and *S. agalactiae* (4.5%).

The sensitivity of *E. coli* isolated from acute uncomplicated cystitis for fluoroquinolone (FQs) and cephem (CEPs) agents was $\geq 90\%$. The sensitivity of *E. coli* isolated from complicated cystitis for FQs was 67.5–86.9%, showing the highest sensitivity for STFX. The sensitivity for CEPs was 83.9–88.5%. A study of risk factors for detecting quinolone-resistant *E. coli* (MIC of LVFX $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$), significant differences were observed for cases involving the following 5 items: ≥ 2 cystitis episodes within 1 year ($p < 0.0001$), a quinolone agent was ineffective against cystitis ($p < 0.0001$), complicated cystitis ($p = 0.0009$), a history of quinolone treatment within 1 month ($p = 0.0054$), and subjects 75 years or older ($p = 0.0251$). Our study of bacterial strains isolated from those with definite clinical disease diagnosis, showed cystitis-causing bacteria type and distribution with the highest incidence among urinary tract infections. Antimicrobial sensitivity varied greatly with the disease and subject. It is thus important to confirm the antimicrobial sensitivity of causative bacteria to maximize antimicrobial agent effectiveness. Appropriate antimicrobial agents must also be selected by carefully considering subject summaries and other factors in empiric therapy.