

【原著・臨床】

尿路由来基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討

吉川 晃司^{1,3)}・森武 潤²⁾・鈴木 鑑²⁾・吉良慎一郎²⁾
 小出 晴久²⁾・清田 浩²⁾・堀 誠治³⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター感染制御部*

²⁾ 同 泌尿器科

³⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御部

(平成 25 年 11 月 19 日受付・平成 26 年 1 月 10 日受理)

近年、尿路感染症において高い頻度で基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生大腸菌が検出され、治療への影響が懸念されている。尿路由来 ESBL 産生大腸菌の検出状況を調べ、薬剤感受性を検討した。対象は 2010 年 3 月から 2012 年 6 月に当院で尿路から検出された ESBL 産生大腸菌で、ESBL 産生大腸菌検出例 41 例の患者背景を検討し、ESBL 産生大腸菌 41 株の ESBL 遺伝子型、抗菌薬 17 薬剤に対する MIC 値を測定した。ESBL 産生大腸菌検出例は中央値 76 歳で、市中感染・院内感染の別は 46.3% が市中感染であった。基礎疾患は糖尿病が市中感染例の 21.1%、院内感染例の 31.8% にみられた。市中感染例のなかで 90 日以内の入院歴が 42.1%、介護施設入所歴が 21.1%、維持血液透析が 10.5%、尿路カテーテル使用が 31.6% に認められた。ESBL 遺伝子型は全例が CTX-M 型で、CTX-M-9 グループ産生株が 31 株 (75.6%) と最も多く、うち 14 株が市中感染であった。CTX-M-1 グループ産生株は 6 株中 2 株が、CTX-M-2 グループ産生株は 4 株中 3 株が市中感染であった。ESBL 産生大腸菌の市中での蔓延を裏付ける結果であり、継続的な調査による監視が必要と考えられる。

薬剤感受性成績は、尿路感染症に高頻度で使用される levofloxacin, ciprofloxacin の耐性率が 73.2%、78.0% であった。それに対し meropenem, doripenem の MIC 値はすべての株で $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ を示し、検討薬剤のなかで最も低く、感性率 100% であった。 β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬のなかでは tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) が MIC₅₀, MIC₉₀ ともに最も低く、カルバペネム系薬同様に感性率 100% であった。Latamoxef, flomoxef, cefmetazole, faropenem および amikacin は MIC₅₀ 0.12~2 $\mu\text{g/mL}$, MIC₉₀ 0.25~4 $\mu\text{g/mL}$, 感性率 100% で、TAZ/PIPC とほぼ同等か、それ以上の成績であった。Sitafloxacin の抗菌活性は強く、MIC₅₀ 1 $\mu\text{g/mL}$, MIC₉₀ 2 $\mu\text{g/mL}$ であり LVFX より 16 および 8 倍強かったが、感性率は 73.2% であった。カルバペネム系薬や本検討で高い感性率を示した抗菌薬の薬剤感受性成績の動向に今後も注意を払う必要があると考える。

Key words: extended-spectrum β -lactamase, *Escherichia coli*, minimal inhibitory concentration, urinary tract infection

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) は第 3・第 4 世代セファロスポリン系薬やモノバクタム系薬を分解する酵素であり、それゆえ ESBL 産生菌は広範囲の β -ラクタム系薬に耐性を有する¹⁾。ESBL 産生菌は世界各国に拡散し、院内感染例²⁾はもとより、米国や欧州では市中感染例の増加が問題になっている³⁻⁷⁾。

大腸菌は市中感染例、院内感染例ともに尿路感染症の主要な原因菌である^{2,8,9)}が、近年、尿路感染症において高い頻度で ESBL 産生大腸菌が検出され、初期治療への影響が懸念されている^{4,6,7,10)}。

そこでわれわれは当院で尿路から ESBL 産生大腸菌が検

出された症例の患者背景を調べ、ESBL の遺伝子型を解析した。さらに各種抗菌薬に対する薬剤感受性を測定し、ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に対する抗菌薬治療について検討した。

I. 材料と方法

1. ESBL 産生大腸菌検出例の患者背景

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター (以下当院) は病床数 356 床を有し地域医療の中核となる急性期病院である。2010 年 3 月から 2012 年 6 月までの 2 年 3 カ月間に当院で尿路から ESBL 産生大腸菌が検出され菌株が保存できた 41 例を対象とし、性別、年齢分布、尿中白血

*東京都葛飾区青戸 6-41-2

球数, 菌量, 市中感染・院内感染の別, 尿路感染症診断名, 基礎疾患, 尿路カテーテルの有無および医療関連感染の要素について検討した。市中感染・院内感染の別は外来および入院 48 時間未満に採取された培養検査で診断された症例を市中感染, 入院 48 時間以降に採取された培養検査で診断された症例を院内感染とした。

2. ESBL 産生大腸菌株の ESBL 遺伝子型および薬剤感受性

次に ESBL 産生大腸菌 41 株を対象とし, ESBL 産生と判定された菌株について, ESBL 遺伝子型および各種抗菌薬に対する薬剤感受性 (MIC 測定) を三菱化学メディエンス株式会社 CLS 検査部にて測定した。

ESBL 遺伝子型は Dallenne らの方法¹¹⁾に準じた multiplex PCR 法により測定し, 遺伝子型グループに分類した。薬剤感受性検査 (MIC 測定) は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法¹²⁾で行った。ESBL 産生の判定は CLSI¹²⁾に従い, ceftazidime (CAZ) あるいは cefotaxime (CTX) 単独の MIC 値が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり, CAZ 単独と CAZ および clavulanic acid (CVA) 併用 (CVA/CAZ) の MIC 値の差が 3 管 (8 倍) 以上の株, または CTX 単独と CTX および CVA 併用 (CVA/CTX) の MIC 値の差が 3 管 (8 倍) 以上の株を ESBL 産生株とした。測定薬剤は, オキサセファマイシン系薬 2 剤: latamoxef (LMOX), flomoxef (FMOX), セファマイシン系薬 1 剤: cefmetazole (CMZ), カルバペネム系薬 3 剤: imipenem (IPM), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), ペネム系薬 1 剤: faropenem (FRPM), β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬 4 剤: sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), キノロン系薬 3 剤: levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), sitafloxacin (STFX), アミノグリコシド系薬 3 剤: gentamicin (GM), amikacin (AMK) および tobramycin (TOB) の 17 薬剤とし, それらの薬剤の MIC 値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) を調べ, MIC₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$), MIC₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$), 感性率 (%) および耐性率 (%) を算出した。なお腸内細菌に対する breakpoint が CLSI 基準¹²⁾に設定されていない薬剤については, FMOX は LMOX, FRPM は山口らの論文¹³⁾を参考に cefpodoxime (CPDX), SBT/CPZ はその主薬である cefoperazone (CPZ), STFX は CPFX の breakpoint の値を用いた。各種抗菌薬に対する MIC₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) および感性率 (%) を遺伝子型グループ, 市中感染・院内感染の別ごとに解析し, 遺伝子型グループと薬剤感受性成績および市中感染・院内感染の別と薬剤感受性成績の関連性について検討した。

II. 結 果

1. ESBL 産生大腸菌検出例の患者背景

ESBL 産生大腸菌検出例 41 例の内訳は, 男性 10 例

(24.4%), 女性 31 例 (75.6%), 平均年齢 66.8 ± 26.0 歳, 中央値 76 歳であった。60 歳以上の症例が 32 例 (78.0%) を占めたが, 10 歳未満の症例が 4 例 (9.8%) にみられた。

尿中白血球数は尿沈渣の鏡検で白血球数が 1 視野 10 個以上の膿尿を認めた症例が 37 例 (90.2%), 10 個未満の症例が 4 例 (9.8%) であった。菌量は尿定量培養で 10^4 CFU/mL 以上の細菌尿を認めた症例が 35 例 (85.4%), 10^4 CFU/mL 未満の症例が 6 例 (14.6%) であった。

市中感染・院内感染の別は市中感染 19 例 (46.3%), 院内感染 22 例 (53.7%) で, 市中感染例が約半数を占めた (Table 1)。尿路感染症診断名は, 市中感染例では無熱性尿路感染症が最も多く 9 例, 院内感染例では有熱性尿路感染症が最も多く 8 例であった。基礎疾患は, 糖尿病が市中感染例の 4 例 (21.1%), 院内感染例の 7 例 (31.8%) にみられた。尿路カテーテルの使用は市中感染例の 6 例 (31.6%), 院内感染例の 16 例 (72.7%) にみられた。市中感染例における医療関連感染の要素は, 90 日以内の入院歴が 8 例 (42.1%), 介護施設入所歴が 4 例 (21.1%), 維持血液透析が 2 例 (10.5%) に認められた。市中感染例のなかで医療関連感染の要素や尿路カテーテル使用などの危険因子が確認できない症例が 4 例 (21.1%) みられた。

2. ESBL 産生大腸菌株の ESBL 遺伝子型および薬剤感受性

ESBL 産生大腸菌 41 株の ESBL 遺伝子型は, 全例が CTX-M 型であった (Table 2)。なお, CTX-M 型遺伝子が検出された 41 株のうち 20 株は TEM 型遺伝子同時保有株であった。いずれも CAZ に比較して CTX に高度耐性であったため, CTX-M 型と同時産生していたのは TEM-1 または TEM-2 と推察された。CTX-M-9 グループ産生株が 31 株 (75.6%) と最も多く, 市中感染 14 株, 院内感染 17 株であった。市中感染 14 株のうち 10 株に入院歴または介護施設入所歴を認めた。CTX-M-1 グループ産生株は 6 株 (14.6%) で 4 株が院内感染であった。CTX-M-2 グループ産生株は 4 株 (9.8%) で, うち 3 株が市中感染で持ち込みが疑われた。この 3 株の検出例はすべてに介護施設入所歴がみられたが, 異なる介護施設であった。

ESBL 産生大腸菌 41 株の各種抗菌薬に対する薬剤感受性 (MIC 測定) を Table 3 に示す。MIC₅₀, MIC₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) は, MEPM, DRPM, IPM, FMOX, LMOX, FRPM が良好な感受性を示し, それぞれ MEPM: ≤ 0.06 , ≤ 0.06 , DRPM: ≤ 0.06 , ≤ 0.06 , IPM: 0.12, 0.12, FMOX: 0.12, 0.25, LMOX: 0.25, 0.5, FRPM: 1, 1 であった。次に STFX, CMZ, TAZ/PIPC, AMK の MIC₅₀, MIC₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) が低く, それぞれ STFX: 1, 2, CMZ: 1, 4, TAZ/PIPC: 2, 4, AMK: 2, 4 であった。感性率 (%) は LMOX, FMOX, CMZ, IPM, MEPM, DRPM, FRPM, TAZ/PIPC, AMK が 100%, SBT/CPZ 92.7%, STFX 73.2% であった。LVFX, CPFX は MIC₅₀,

Table 1. Clinical characteristics of patients from whom extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* were isolated from urine

Characteristics	Community-acquired (n = 19)	Hospital-acquired (n = 22)
Diagnosis		
Symptomatic urinary tract infection		
febrile	4 (21.1)	8 (36.4)
afebrile	9 (47.3)	5 (22.7)
Asymptomatic urinary tract infection	4 (21.1)	7 (31.8)
Colonization	2 (10.5)	2 (9.1)
Underlying disease		
General		
Diabetes mellitus	4 (21.1)	7 (31.8)
Urinary tract		
Chronic renal failure	2 (10.5)	1 (4.5)
Benign prostatic hypertrophy	3 (15.8)	0 (0.0)
Urolithiasis	1 (5.3)	0 (0.0)
Complication		
Neurological disease	5 (26.3)	10 (45.5)
Orthopedics disease	2 (10.5)	8 (36.4)
Malignancy	1 (5.3)	3 (13.6)
Others	2 (10.5)	2 (9.1)
Urinary catheter use		
Yes	6 (31.6)	16 (72.7)
Health care-associated factor		
Previous hospitalization within 90 days	8 (42.1)	—
Residence in long-term care facility	4 (21.1)	—
Hemodialysis	2 (10.5)	—

Table 2. Genotypes of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* isolated from urine

Genotypes	No. (%)	Community-acquired	Hospital-acquired
CTX-M-9 group	31 (75.6)	14	17
CTX-M-1 group	6 (14.6)	2	4
CTX-M-2 group	4 (9.8)	3	1
Total	41 (100.0)	19	22

MIC₉₀ (μ g/mL)ともに高値を示し、それぞれ LVFX : 16, 16, CPFX : 32, 64 で、耐性率は LVFX 73.2%, CPFX 78.0% であった。

遺伝子型グループと薬剤感受性成績、および市中感染・院内感染の別と薬剤感受性成績の間に関連性は認められなかった。

III. 考 察

当院で検出された尿路由来 ESBL 産生大腸菌は、市中感染が 46.3% と約半数を占めた。当院は地域医療の中核となる急性期病院として、多数の医療機関や介護施設から紹介患者、転院例を受け入れており、その影響を受けているものと考えられる。ESBL 産生菌は米国や欧州では院内感染だけではなく、市中感染の尿路感染症や菌血症の主要な原因菌として懸念されている³⁻⁷⁾。本邦では Chong らが 2003~11 年における外来患者の ESBL 検出率を調べ、検出率が年々増加し、2011 年では外来で検出される大腸菌の 14.3% が ESBL 産生株であったと報告

している¹⁴⁾。また小野寺ら¹⁵⁾は ESBL 産生菌検出例のなかで外来例が占める割合を 2 つの病院で比較し、一般病院 2.3% に対して大学病院 21.9% と施設間での違いを報告している。わが国において ESBL 産生菌の市中での蔓延を裏付ける結果であり、今後さらに拡大が進むことが危惧される。

ESBL 産生大腸菌の ESBL 遺伝子型は、CTX-M-9 グループ産生株が最も多く 31 株 (75.6%) を占め、2002~3 年にわが国の臨床材料から検出された ESBL 産生大腸菌について検討した Suzuki らの報告¹⁶⁾と同様の傾向がみられた。介護施設入所歴や尿路カテーテル使用は過去の報告で ESBL 産生菌の市中感染例の危険因子としてあげられている^{3,5,6)}。今回の検討で、CTX-M-2 グループ産生株の 4 株中 3 株に介護施設入所歴が認められたが、それらの介護施設はすべて異なり、同施設間でのアウトブレイクは示唆されなかった。ESBL 産生大腸菌の市中感染例を対象とした 2009~10 年の米国の調査で、入院歴、

Table 3. Susceptibility of ESBL producing *E.coli* isolated from urine (41 strains)

Antimicrobials	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					%	Breakpoint*	%	Breakpoint*
	MIC range		MIC ₅₀	MIC ₉₀					
latamoxef	≤ 0.06	-	1	0.25	0.5	100.0	≤ 8	0.0	≥ 64
flomoxef	≤ 0.06	-	1	0.12	0.25	100.0	$\leq 8^{**}$	0.0	$\geq 64^{**}$
cefmetazole	0.5	-	16	1	4	100.0	≤ 16	0.0	≥ 64
imipenem	0.12	-	0.25	0.12	0.12	100.0	≤ 1	0.0	≥ 4
meropenem	≤ 0.06		≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100.0	≤ 1	0.0	≥ 4
doripenem	≤ 0.06		≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100.0	≤ 1	0.0	≥ 4
faropenem	0.25	-	2	1	1	100.0	$\leq 2^{***}$	0.0	$\geq 8^{***}$
sulbactam/ampicillin	4	-	64	32	64	24.4	≤ 8	53.7	≥ 32
clavulanic acid/amoxicillin	4	-	32	16	16	46.3	≤ 8	2.4	≥ 32
tazobactam/piperacillin	1	-	8	2	4	100.0	≤ 16	0.0	≥ 128
sulbactam/cefoperazone	1	-	32	8	16	92.7	$\leq 16^{\#}$	0.0	$\geq 64^{\#}$
levofloxacin	≤ 0.06	-	32	16	16	24.4	≤ 2	73.2	≥ 8
ciprofloxacin	≤ 0.06	-	128	32	64	22.0	≤ 1	78.0	≥ 4
sitafloxacin	≤ 0.06	-	2	1	2	73.2	$\leq 1^{\#\#}$	0.0	$\geq 4^{\#\#}$
gentamicin	0.25	-	>128	1	128	61.0	≤ 4	39.0	≥ 16
amikacin	0.5	-	8	2	4	100.0	≤ 16	0.0	≥ 64
tobramycin	0.5	-	32	1	16	65.9	≤ 4	17.1	≥ 16

*: CLSI, **: Using breakpoint of latamoxef, ***: Using breakpoint of cefpodoxime, #: Using breakpoint of cefoperazone, ##: Using breakpoint of ciprofloxacin

介護施設入所歴，在宅注射，維持透析および在宅での創傷治療などの医療関連感染に関する危険因子がない症例が全体の 36.8% を占めていることが報告された⁷⁾。われわれの検討でも，入院歴や介護施設入所歴および尿路カテーテル使用などの危険因子が確認できない市中感染例が 4 例みられた。ESBL 産生菌検出例の増加や市中への蔓延により，今後このような症例もわが国で増加する可能性があり，継続的なサーベイランスによる監視が必要と思われる。

尿路感染症の初期治療ではキノロン系薬やセフェム系薬， β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬が推奨される^{8,17)}が，ESBL 産生菌検出例の増加により無効例がみられ，菌血症例では死亡率増加も報告されている¹⁸⁾。

本研究では尿路感染症に高頻度で使用される LVFX, CPFY の薬剤感受性は MIC₅₀, MIC₉₀ ともに高値を示し，耐性率は LVFX 73.2%, CPFY 78.0% であった。したがって，入院歴，介護施設入所歴，維持透析などの ESBL 産生菌検出の危険因子を有する症例の尿路感染症に経口抗菌薬を使用する際は，抗菌薬投与前の尿培養検査と薬剤感受性検査に基づいた経口抗菌薬への変更を念頭に置いておくべきである。

MEPM, DRPM の MIC 値はすべての株で $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ を示し，今回検討した抗菌薬のなかで最も低く，感性率 100% であった。ESBL 産生大腸菌による市中感染の菌血症の死亡率を検討した研究で，初期治療にカルバペネム系薬を使用した例は最も低率であった³⁾。これらの過去の報告から ESBL 産生菌検出例特に重症例に注射薬を使用する際は，これまでの推奨^{4,19)}と同じくカルバペネ

ム系薬が第一選択薬であると考えられる。しかし，ESBL 産生菌の増加により，カルバペネム系薬使用例の増加が懸念され，適切な代替薬が望まれる。

TAZ/PIPC の MIC₅₀, MIC₉₀ は β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬のなかでは最も低く，カルバペネム系薬同様に感性率 100% であった。本剤は inoculum effect により菌量が多い場合は MIC 値が上昇し臨床的に治療抵抗性となりえることが指摘されている²⁰⁾。オキサセファマイシン系薬の LMOX, FMOX²¹⁾，セファマイシン系薬の CMZ²¹⁾，ペネム系薬の FRPM^{22,23)} は β -ラクタム系薬であるが ESBL に対して安定性が高く，ESBL 産生菌に対する治療薬の候補としてあげられている。またキノロン系薬の STFX は既存のキノロン系薬に耐性化した変異酵素の活性も強く阻害し，キノロン耐性 ESBL 産生大腸菌に対し，高い抗菌活性を示す^{23,24)}。アミノグリコシド系薬は β -ラクタム系薬と耐性機序が異なり，尿路系特に腎への移行に優れることから ESBL 産生菌による尿路感染症の治療の選択肢の一つとして考えられ，なかでも AMK が ESBL 産生菌に対し感性率が高いことが報告されている^{4,21)}。本検討においても同様で，AMK の MIC₉₀ はアミノグリコシド系薬のなかでは最も低く，感性率 100% であった。

今回の検討結果からは，ESBL 産生大腸菌に対して経口薬では LVFX, CPFY は耐性率が高く，ESBL 産生大腸菌による尿路感染症の治療薬としては FRPM が選択肢となりうると考えられた。主に有熱性尿路感染症に用いられる注射薬のなかでは，カルバペネム系薬の他に TAZ/PIPC, LMOX, FMOX, CMZ, AMK が良好な薬

剤感受性成績を示した。今回検討していないが、経口薬では ESBL 産生大腸菌に対して fosfomycin (FOM) が比較的高い感性率を有することが報告されている^{21, 23)}。ESBL 産生大腸菌の治療薬としては、作用機序の異なる ST 合剤も選択肢になりえる可能性がある薬剤であるが、当院でのルーチン検査の結果では感受性率 53.4% と低かった (未発表)。ESBL 産生大腸菌に対する継続的な調査を行い、カルバペネム系薬や今回の検討で高い感性率を示した抗菌薬および FOM の薬剤感受性成績の動向に今後も注意を払う必要があると考える。

なお、本論文の要旨は、第 86 回日本感染症学会総会 (2012 年, 長崎), 第 61 回日本化学療法学会総会 (2013 年, 横浜), 第 28 回国際化学療法学会 (2013 年, 横浜) にて発表した。

利益相反自己申告: 著者 堀誠治は第一三共株式会社から資金援助を受けている。

文 献

- Bush K, Jacoby G A: Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969-76
- Sievert D M, Ricks P, Edwards J R, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 1-14
- Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández J R, Ruíz M, Peña C, et al: Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 40-8
- Pitout J D: Infections with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70: 313-33
- Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout J D, Quentin C, Calbo E S, et al: A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 682-90
- Pitout J D, Laupland K B: Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-66
- Doi Y, Park Y S, Rivera J I, Adams-Haduch J M, Hingwe A, Sordillo E M, et al: Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 641-8
- Sobel J D, Kaye D: Urinary tract infections. In Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7th ed., Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2010; 957-85
- 吉川晃司, 岡田秀雄, 長谷川俊男, 櫻井 馨, 川口良人, 小野寺昭一: Urosepsis 症例の臨床的特徴と治療成績—市中感染例と病院感染例の比較—. *慈恵医大誌* 2010; 125: 121-7
- Muratani T, Matsumoto T: Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: S10-3
- Dallenne C, Da Costa A, Decré D, Favier C, Arlet G: Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 490-5
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard—ninth edition; M07-A9. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2012
- 山口征啓, 村谷哲郎, 大久保孔平, 松本哲朗: Extended-spectrum β -lactamase 産生 *Escherichia coli* による敗血症患者の背景および治療効果に関する検討。 *日化療会誌* 2009; 57: 502-7
- Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, et al: Community spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*: a long-term study in Japan. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1038-43
- 小野寺直人, 山田友紀, 櫻井 滋, 鈴木啓二郎, 諏訪部章: 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌の分離状況—異なる 2 施設の分離状況の特徴とその要因分析—. *日化療会誌* 2012; 60: 553-9
- Suzuki S, Shibata N, Yamane K, Wachino J, Ito K, Arakawa Y: Change in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 72-9
- 清田 浩, 荒川創一, 石川清仁, 尾内一信, 中村匡宏, 蓮井正史, 他: 尿路・性器感染症。JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011, ライフサイエンス, 東京, 2012; 152-69
- Peralta G, Sánchez M B, Garrido J C, De Benito I, Cano M E, Martínez-Martínez L, et al: Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 855-63
- Paterson D L: Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-3
- Thomson K S, Moland E S: Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3548-54
- 村谷哲郎, 小林とも子, 後藤令子, 和田明子, 有馬純徳, 大隈雅紀, 他: 基質特異性拡張型 β -lactamase 産生 *Escherichia coli* に対する各種抗菌薬の抗菌力。 *日化療会誌* 2004; 52: 556-67
- Mushtaq S, Hope R, Warner M, Livermore D M: Activity of faropenem against cephalosporin-resistant

- Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 1025-30
- 23) Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Uehara S, 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 2013; 19: 393-403
- 24) Yokota S, Sato T, Okubo T, Ohkoshi Y, Okabayashi T, Kuwahara O, et al: Prevalence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* O25: H4-ST131 (CTX-M-15-nonproducing) strains isolated in Japan. Chemotherapy 2012; 58: 52-9

Prevalence and drug-susceptibilities of extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* strains isolated from urine

Koji Yoshikawa^{1,3)}, Jun Moritake²⁾, Kan Suzuki²⁾, Shin-ichiro Kira²⁾, Haruhisa Koide²⁾, Hiroshi Kiyota²⁾ and Seiji Hori³⁾

¹⁾ Department of Infectious Disease and Infection Control, The Jikei University Katsushika Medical Center, 6-41-2 Aoto, Katsushika-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Urology, The Jikei University Katsushika Medical Center

³⁾ Department of Infectious Disease and Infection Control, Jikei University School of Medicine

We investigated the prevalence, drug susceptibilities of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* isolated from urine and genotyping of ESBL, in order to clarify the strategies against urinary tract infection (UTIs) caused by ESBL producing *E. coli*. ESBL producing *E. coli* were isolated from 41 patients in The Jikei University Katsushika Medical Center from March 2010 to June 2012. Their median age was 76 years. Community-acquired infection cases numbered 19 (46.3%). Forty-one strains of ESBL producing *E. coli* were employed. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of 17 antimicrobials, i.e., latamoxef (LMOX), flomoxef (FMOX), cefmetazole (CMZ), imipenem (IPM), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), faropenem (FRPM), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), sitafloxacin (STFX), gentamicin (GM), amikacin (AMK) and tobramycin (TOB), against these strains were measured using the broth microdilution method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). In addition, genotyping of ESBLs was determined using PCR. As for genotyping of ESBLs, the CTX-M-9 group, the CTX-M-1 group and the CTX-M-2 group comprised 31 strains (75.6%), 6 (14.6%) and 4 (9.8%), respectively. All strains were sensitive to MEPM, DRPM, IPM, TAZ/PIPC, LMOX, FMOX, CMZ, FRPM and AMK. Seventy-three percent of these strains was sensitive to STFX. However, 73.2% of these strains was LVFX-resistant. These results indicated that members of the ESBL producing *E. coli* family were frequently LVFX-resistant. Therefore, in the future we should pay attention to the choice of antimicrobials for UTIs caused by ESBL producing *E. coli* with continuous investigation of their drug-susceptibilities.