

【原著・臨床】

年齢により区分した急性単純性膀胱炎の分離菌と薬剤感受性の検討

大槻 英男・藤尾 圭・平田 武志・村尾 航・上原 慎也

我孫子東邦病院泌尿器科*

(平成 28 年 4 月 20 日受付・平成 28 年 7 月 4 日受理)

目的：我孫子東邦病院における 2012 年～2014 年の急性単純性膀胱炎の各菌種分離頻度と薬剤感受性の推移、および年齢による抗菌薬感受性の差異を検討する。

対象と方法：上記期間において急性膀胱炎症状を示し、 10^4 cfu/mL 以上の菌数を示した尿中分離菌株を対象とし、患者背景、分離菌の薬剤感受性を検討した。さらに、年齢に分けて分離菌および薬剤感受性の差異を検討した。

結果：観察期間中 304 菌株が分離され、内訳は *Escherichia coli* 74.0%、*Enterococcus* 属 7.6%、*Citrobacter* 属 4.6%、*Klebsiella* 属と *Streptococcus* 属 3.0%、*Proteus* 属 2.6%、*Staphylococcus* 属 2.3% と続いた。分離菌全体での抗菌薬感受性率は、cefcapepene pivoxil (CFPN-PI) 83.2%、cefazolin 79.9%、cefepime 88.2%、meropenem 98%、tazobactam/piperacillin 98%、gentamicin 81.3%、levofloxacin (LVFX) 84.9% であった。年齢で区分すると、40 歳以下 (n=55) では *E. coli* の分離頻度は 60.0% でグラム陰性桿菌が 63.6%、グラム陽性球菌が 36.4% であった。一方、60 歳以上 (n=176) では *E. coli* の分離頻度は 75.0% でグラム陰性桿菌が 87.5% を占めた。LVFX 非感受性率 (菌全体) は、40 歳以下 9.1%、60 歳以上 15.9% と高齢で高くなる傾向を示した ($p=0.176$)。 *E. coli* のみに限定して比較すると、非感受性率は 40 歳以下 6.1%、60 歳以上 19.7% ($p<0.05$) と、有意に 60 歳以上での非感受性率が高かった。その他の経口抗菌薬である CFPN-PI, amoxicillin, minocycline, sulfamethoxazole-trimethoprim では *E. coli* への感受性率に有意差はみられなかった。

考察：2012 年～2014 年の急性単純性膀胱炎における尿中分離菌の頻度、薬剤感受性に大きな変化はみられなかった。キノロン耐性 *E. coli* が約 2 割にみられたが、明らかな増加傾向は認めなかった。60 歳以上でのキノロン耐性率が上昇しており、キノロン系薬投与量の累積の影響が考えられた。急性単純性膀胱炎に対しガイドラインに則った治療が望ましいが、キノロン耐性も考慮すると、経口セフェム薬も第一選択として積極的に使用していくべきと考えられる。特に、高齢者でグラム陰性桿菌が膀胱炎の原因菌と推定される場合には、キノロン系を避けた投薬が望ましいと考えられる。

Key words: acute uncomplicated cystitis, menopause, antimicrobials, *Escherichia coli*

尿路感染症は最も一般的な細菌感染症の一つである。急性単純性膀胱炎は、頻尿、排尿痛、残尿感などの症状とともに、膿尿、細菌尿を証明することで診断され、患者の多くは性的活動期の女性とされている。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014¹⁾によると、治療としての抗菌薬の第一選択はキノロン系であるが、グラム陰性桿菌におけるキノロン耐性、extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生誘導を避けるためキノロン系もしくは第三世代セフェム系薬を常に第一選択とすることは控えるべきとされている。一方、高齢女性の膀胱炎では、*Escherichia coli* におけるキノロン系薬の耐性率が高いため、セフェム系薬を第一選択として推奨していることから¹⁾、年齢により区分した抗菌薬感受性を検討することは有用である。ま

た、地域ごとにおける膀胱炎原因菌の分離頻度やその傾向、感受性の経時的変化を評価することで、より効果的で適切な抗菌薬使用が可能になると思われる。そこで今回、我孫子東邦病院における単純性膀胱炎における尿中分離菌の菌別分離状況と薬剤感受性の推移、および年齢による原因菌の分布や薬剤感受性の差異について検討を行った。

I. 対象と方法

1. 対象

2012 年 1 月～2014 年 12 月までの 3 年間に我孫子東邦病院において、臨床的に基礎疾患のない急性単純性膀胱炎と診断された女性で、中間尿から 10^4 cfu/mL 以上の菌数を示した分離菌を解析の対象とし、後ろ向きに検討し

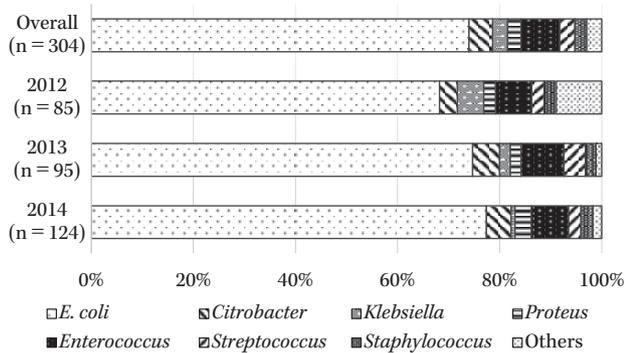


Fig. 1. Details of isolated organisms between 2012 and 2014.

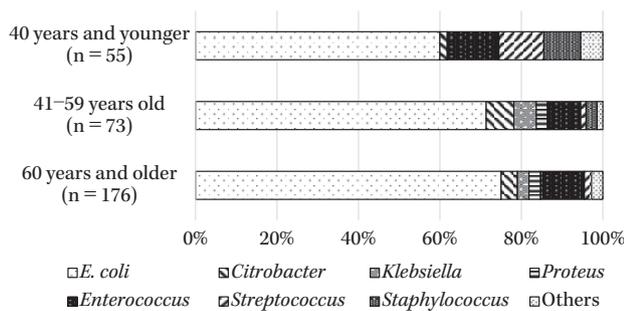


Fig. 2. Isolated organisms according to age.

た。同一患者では同じ感染エピソードでの培養検査は、初回結果のみを集計対象とした。年齢の区分としては、40歳以下、41～59歳、60歳以上の3群に分類した。

2. 方法

薬剤感受性検査は微量液体希釈法を用い、S(susceptible), I(intermediate), R(resistant)で判定した。統計学的検討はMann-Whitney's U testにて検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3. 倫理的配慮

本試験は医療法人社団太公会我孫子東邦病院倫理委員会により審査・承認された(承認番号201501)。

II. 結 果

対象となったのは304例で、その年齢は15歳から91歳(平均58.5歳)であった。内訳として、60歳代が最多で30%を占め、次いで70歳代21%、50歳代14%と続いた。

菌別分布の年次変遷をFig. 1に示す。*E. coli*が74.0%と最多で、*Enterococcus*属7.6%、*Citrobacter*属4.6%と続いた。各年の総分離菌株数は、2012年85株、2013年95株、2014年124株であった。検討期間における菌別分布に明らかな変化は認めなかった。ESBL産生菌はすべて*E. coli*(計10株)で、全体の3.3%、*E. coli*の4.4%で分離された。

年齢で区分した分離菌をFig. 2に示す。60歳以上(n=

Table 1. Insusceptibility rates for antimicrobials

	antimicrobials	Overall (%) (n = 304)	<i>E. coli</i> (%) (n = 225)
oral	AMPC	36.5	33.8
	CFPN-PI	16.8	8.9
	MINO	16.4	8.0
	ST	22.4	15.6
	LVFX	15.1	17.8
intravenous	PIPC	32.9	28.4
	CTR	12.2	4.4
	MEPM	2.0	0.0
	TAZ/PIPC	2.0	1.3
	AMK	10.9	0.0
	FOM	19.1	0.9

AMPC: amoxicillin, CFPN-PI: cefcapene pivoxil, MINO: minocycline, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, LVFX: levofloxacin, PIPC: piperacillin, CTR: ceftriaxone, MEPM: meropenem, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, AMK: amikacin, FOM: fosfomicin

176)では*E. coli*75.0%、*Enterococcus*属10.8%、*Citrobacter*属4.0%と続き、グラム陰性桿菌が87.5%を占めた。一方、40歳以下(n=55)では、*E. coli*が60.0%で*Enterococcus*属12.7%、*Streptococcus*属11.0%と続いた。*Staphylococcus saprophyticus*が7.3%を占め、グラム陰性桿菌の割合は63.6%であった。

分離菌に対する抗菌薬非感受性率をTable 1に示す。分離菌全体での抗菌薬非感受性率は、cefcape pivoxil(CFPN-PI)16.8%、cefazolin(CEZ)20.1%、cefepime(CFPM)11.8%、meropenem(MEPM)2.0%、tazobactam/piperacillin(TAZ/PIPC)2.0%、gentamicin(GM)18.7%、levofloxacin(LVFX)15.1%であった。*E. coli*の抗菌薬非感受性率は、CFPN-PI8.9%、MEPM0%、TAZ/PIPC1.3%、LVFX17.8%であった。2012年から2014年における各抗菌薬感受性率の年次変遷についても検討したが、耐性率の上昇などの変化は特にみられなかった。

年齢区分ごとに対する代表的な経口抗菌薬5種の薬剤非感受性を検討した(Table 2)。菌全体での検討で40歳以下と60歳以上とを比較すると、有意差は認めないもののamoxicillin(AMPC)($p=0.069$)とLVFX($p=0.176$)において60歳以上のほうが非感受性率が高い傾向があった。しかしながら、CFPN-PIにおいては40歳以下のほうが60歳以上に比較して非感受性率が高い傾向がみられた($p=0.095$)。一方、菌全体で40歳以下と41～59歳を比較すると、CFPN-PIは41～59歳群において有意に非感受性率が低かった($p < 0.05$)。

*E. coli*に限定して検討を行うと、CFPN-PIの非感受性率は40歳以下15.2%、60歳以上で5.3%と60歳以上で低い傾向を示したが、両群間で有意差はみられなかった

Table 2. Differences in insusceptibility rates for oral antimicrobials according to age

Overall	antimicrobials	40 years and younger (%) * (n = 55)	41-59 years old (%) ** (n = 73)	60 years and older (%) *** (n = 176)	* vs. ** P	* vs. *** P
	AMPC	23.6	37.0	36.9	ns	ns
	CFPN-PI	27.3	7.5	17.0	<0.05	ns
	MINO	20.0	13.7	20.5	ns	ns
	ST	27.3	18.3	25.6	ns	ns
	LVFX	9.1	13.7	15.9	ns	ns
<i>E. coli</i>	antimicrobials	40 years and younger (%) * (n = 33)	41-59 years old (%) ** (n = 52)	60 years and older (%) *** (n = 132)	* vs. ** P	* vs. *** P
	AMPC	24.2	30.8	35.6	ns	ns
	CFPN-PI	15.2	9.6	5.3	ns	ns
	MINO	3.0	5.8	11.4	ns	ns
	ST	9.1	13.5	18.2	ns	ns
	LVFX	6.1	15.4	19.7	ns	<0.05

AMPC: amoxicillin, CFPN-PI: cefcapene pivoxil, MINO: minocycline, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, LVFX: levofloxacin
ns: not significant

($p=0.149$)。ところが、LVFX の非感受性率に関しては、40 歳以下 6.1%、60 歳以上 19.7% と、有意に 60 歳以上での非感受性率の上昇を認めた($p<0.05$)。その他の経口抗菌薬ならびに 40 歳以下と 41~59 歳群との比較では感受性率に有意差はみられなかった。

III. 考 察

近年、キノロン系薬に対する耐性率の上昇が指摘されている。本検討においても 60 歳以上の女性から分離された *E. coli* のキノロン系薬に対する非感受性率の有意な上昇が示され、急性単純性膀胱炎における第一選択としてキノロン系薬を必ずしも使用すべきでないことが示された。

急性単純性膀胱炎の原因菌は、*E. coli* が最多、次いで *Enterococcus faecalis* が多く分離されることから、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014¹⁾ では上記 2 菌種を想定した抗菌薬であるキノロン系薬を推奨している。しかし、*E. coli* のキノロン系薬に対する耐性化は徐々に進行していることや、ESBL 産生誘導を避けるためにもキノロン系もしくは第三世代セフェムを常に第一選択とすることは控えるべきとされている。したがって、primary care における膀胱炎の治療は、画一的なものでは治療にいたらない可能性も考えられ、今回の尿路分離菌のサーベイランスを行うにいたった。

本検討の対象は 304 例でその平均年齢は 58.5 歳で、半数以上が 60 歳以上であった。急性単純性膀胱炎は性的活動期の女性に多いとされるが、本検討では地域の人口分布によるものか高齢者が多い患者集団となった。

当初、閉経前後での分離菌の検討を行うため、40 歳以下を閉経前、60 歳以上を閉経後と分類して検討を行っていた。海外の統計によると 40 歳前の閉経率は 1%、60 歳以上での有月経率は 1% とされる²⁾。本邦女性の閉経年齢については、37 歳以下での閉経率は 0%、59 歳以上での有月経率は 0% と報告されており³⁾、40 歳以下を閉経

前群、60 歳以上を閉経後群とする分類は妥当性を欠くものではないと思われる。しかしながら、閉経に関しては厳密に問診して分類したわけではないことや、41~59 歳という閉経が進行しつつある年代の患者群も検討に加えることで、年代別での起因菌の分布や薬剤感受性の相違も検討できるものと考え、3 つの年代に区分して検討を行うこととした。

閉経前後における急性単純性膀胱炎の全国サーベイランス⁴⁾によると、閉経前群では *E. coli* の分離頻度は 65.0%、グラム陰性桿菌は 71.1% である一方、閉経後においては *E. coli* が 61.5%、グラム陰性桿菌が 75.6% であり、閉経後にグラム陰性桿菌の分離頻度が高い傾向を示し、閉経前女性ではグラム陽性菌の分離頻度が比較的高いと報告されている。本検討でも 40 歳以下 (閉経前) では *E. coli* の分離頻度は 60%、グラム陰性桿菌 65% 程度とサーベイランスとほぼ同様の結果であった。しかしながら、本検討の 60 歳以上の起因菌ではグラム陰性桿菌が 87.5% と、サーベイランスより高かった。この原因として地域差によるものや、60 歳以上群の平均年齢が 70.4 歳と高齢であることも一因と考えられた。

S. saprophyticus は若い性的活動性のある女性に多いと報告されている⁵⁾。日本における急性単純性膀胱炎サーベイランスでも、閉経前女性の 8.4% に *S. saprophyticus* が同定され、閉経後と比較して有意に高い分離頻度であったと報告されている⁶⁾。当院でも 40 歳以下の急性単純性膀胱炎の 7.1% に *S. saprophyticus* が同定されており、分離頻度としてサーベイランスと同等と考えられた。

分離菌全体の抗菌薬に対する感受性としては、ペニシリン系薬は 70% 未満と低かったが、セフェム系は 80% 台と比較的高く、MEPM, TAZ/PIPC は 98% と高い感受性率を示した。*E. coli* の感受性率としてはセフェム系 90% 以上、MEPM, TAZ/PIPC, amikacin (AMK), fosfomicin (FOM) は 100% に近い感受性を示したものの、

LVFX は 82.2% とやや低い傾向がみられた。年次変遷としては 2012 年 82.8%, 2013 年 83.1%, 2014 年 81.3% と明らかな上昇傾向は認めなかった。一方, CFPN-PI の感受性率は菌全体では 83.2%, *E. coli* では 91.1% と高くなることから, 鏡検所見を参考にして原因菌が桿菌と考えられる場合にはセフェム系を選択すべきかも知れない。

閉経前後における急性単純性膀胱炎の全国サーベイランス⁴⁾では, 閉経後の急性単純性膀胱炎患者においてキノロン耐性率が有意に上昇したと報告している。キノロン耐性のリスクとして, 1 年に 2 回以上の膀胱炎のエピソード, 膀胱炎で以前に抗菌薬治療歴, 最近一カ月以内のキノロン系薬使用を挙げている。当院で分離された *E. coli* に関しても, 60 歳以上(閉経群)において有意な非感受性率の上昇がみられており, サーベイランスと矛盾しない結果であった。

一方, CFPN-PI に関しては, 40 歳以下と比較して 60 歳以上で感受性率が高い傾向があったことから, 高齢の女性で鏡見所見で桿菌が考えられる場合にはセフェム系薬を選択すべきであろう。また, 若年女性であれば比較的グラム陽性菌の頻度も高いことも考慮すると, セフェム系よりはキノロン系を選択すべきかもしれない。*S. saprophyticus* はキノロン系とアミノグリコシド系に 100% 感性と報告されている⁶⁾。当院で分離された *S. saprophyticus* もキノロン系とアミノグリコシド系に 100% 感受性があったことから, 若い女性の急性単純性膀胱炎にそれらを使用する選択肢もあると思われた。

急性膀胱炎の治療における抗菌薬の選択においては, 尿沈査による球菌・桿菌の判定に加え, 患者の年齢など

も考慮した抗菌薬選択が望ましいと考える。

謝 辞

本研究に協力していただいた我孫子東邦病院臨床検査部依田伸一氏に深謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 清田 浩, 荒川創一, 山本新吾, 石川清仁, 田中一志, 中村匡宏, 他：尿路感染症, A 膀胱炎。JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, ライフサイエンス出版, 東京, 2014; 203-6
- 2) Conway G S: Premature ovarian failure. Br Med Bull 2000; 56: 643-9
- 3) 玉田太朗, 岩崎寛和：本邦女性の閉経年齢。日産婦誌 1995; 47: 947-52
- 4) Matsumoto T, Hamasuna R, Ishikawa K, Takahashi S, Yasuda M, Hayami H, 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 2012; 18: 597-607
- 5) Raz R, Colodner R, Kunin C M: Who are you—Staphylococcus saprophyticus? Clin Infect Dis 2005; 40: 896-8
- 6) 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

Survey of isolated bacteria and antimicrobial susceptibility in patients with acute uncomplicated cystitis according to age

Hideo Otsuki, Kei Fujio, Takeshi Hirata,
Wataru Murao and Shinya Uehara

Department of Urology, Abiko Toho Hospital, 1851-1 Abiko, Abiko city, Chiba, Japan

Purpose:

The purpose of this study was to investigate the frequency of isolated bacteria, transitions in antimicrobial susceptibility, and differences in antimicrobial susceptibility according to age in patients with acute uncomplicated cystitis between 2012 and 2014 at Abiko Toho Hospital.

Samples and Methods:

Isolated bacteria samples causing acute uncomplicated cystitis and present in urine samples at a level of more than 10^4 cfu/mL were examined. The background of the host and the antimicrobial susceptibility of the isolated bacteria were investigated.

Results:

A total of 304 bacteria samples were isolated (*E. coli*, 74.0%; *Enterococcus*, 7.6%; *Citrobacter*, 4.6%; *Klebsiella* and *Streptococcus*, 3.0%; *Proteus*, 2.6%; and *Staphylococcus*, 2.3%). The antimicrobial susceptibility was as follows: cefcapene pivoxil(CFPN-PI), 83.2%; cefazolin(CEZ), 79.9%; cefepime(CFPM), 88.2%; meropenem(MEPM), 98%; tazobactam/piperacillin(TAZ/PIPC), 98%; gentamicin(GM), 81.3%; and levofloxacin(LVFX), 84.9%. In the patients aged 40 years and younger (n=55), *E. coli*, gram-negative rods, and gram-positive cocci were identified in 60.0%, 63.6%, and 36.4%, respectively. In patients aged 60 years and older (n=176), *E. coli* and gram-negative rods were identified in 75.0% and 87.5%, respectively. The insusceptibility rate of LVFX for all isolated bacteria was 9.1% among patients aged 40 years and younger and 15.9% among patients aged 60 years and older ($P=0.176$). The insusceptibility rate of LVFX in *E. coli* was significantly higher in patients aged 60 years and above (6.1% in patients aged 40 years and younger and 19.7% in patients aged 60 years and older, $P<0.05$). No difference in susceptibility between the age groups was seen for CFPN-PI, amoxicillin(AMPC), minocycline(MINO), and sulfamethoxazole-trimethoprim(ST).

Conclusion:

The frequency and antimicrobial susceptibility of isolated bacteria from patients with acute uncomplicated cystitis did not show any obvious changes between 2012 and 2014 at Abiko Toho Hospital. Quinolone-resistant *E. coli* was identified in about 20% of cases, but did not increase during the study period. An increase in quinolone-resistance was found among the elderly; possibly because of the accumulation of fluoroquinolone agents. Prescriptions should be given according to treatment guidelines; however, oral cephalosporin antimicrobials are desirable, especially in elderly women with acute uncomplicated cystitis caused by gram-negative rods, considering the increase in quinolone resistance.