

## 【原著・臨床】

## 2002年度尿中分離菌の各種抗菌薬に対する感受性

石川 清仁・早川 敏・宮川真三郎・名出 頼男・星長 清隆

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科\*

(平成15年6月30日受付・平成15年8月20日受理)

2002年に藤田保健衛生大学泌尿器科の外来および入院患者の尿中より分離された尿路病原性を有する12菌種1,582株(全2,278株中)を対象に、日本化学療法学会推奨微量液体希釈法で各種抗菌薬に対する感受性を調べた。*Staphylococcus aureus*と*Staphylococcus epidermidis*は半数がmethicillin耐性であった。*Enterococcus faecalis*が16.3%(372株)と高頻度に分離された。腸球菌属では菌種によって感受性が著しく異なり、*Enterococcus faecium*がもっとも高い耐性を獲得していた。グラム陰性桿菌は1,151株(50.5%)を占め、過半数以上が*Escherichia coli*であった。そのうち15%がキノロン系薬耐性株であり、25株(4.4%)でESBL産生株が疑われた。ESBL産生株の80%にキノロン系薬との交叉耐性を認めた。*Klebsiella pneumoniae*はすべての抗菌薬に90%以上の感性を示した。抗緑膿菌薬に対する*Pseudomonas aeruginosa*の感受性解析の結果、多剤耐性化は進んでおらず、すべての抗菌薬で感性株の分離頻度が上昇していた。*Proteus*属は菌種により耐性を示す抗菌薬が異なった。*Serratia marcescens*でも多剤耐性株やESBL産生株は存在しなかった。グラム陽性球菌では腸球菌属の分離頻度の増加と耐性化傾向が、グラム陰性桿菌ではESBL産生株の増加とキノロン系薬との交叉耐性が最近の問題点といえる。

**Key words:** 尿中分離株, 薬剤感受性, ESBL, キノロン耐性

臨床医が感染症治療を施すうえで各種分離菌の抗菌薬に対する最新の感受性動向を把握することは抗菌薬の適正使用につながり、投与期間の短縮は耐性菌の出現を防ぎ、エンペリックセラピーの遂行へと導く。特に泌尿器科領域において尿中より分離される頻度の高いグラム陰性桿菌では、近年基質拡張型β-ラクタマーゼ(以下、ESBLと略す)産生菌の分離頻度の増加が問題になりつつある<sup>1,2)</sup>。さらに当院では過去にバンコマイシン耐性腸球菌(以下、VREと略す)が分離された経緯もあり<sup>3)</sup>、現在も便以外から分離された腸球菌に対してはvancomycin(VCM)に対する感受性試験を行い、院内感染防止に努めている。前述した2つの代表的耐性菌に限らず、大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌のキノロン系薬耐性の増加も地域差が生じつつも進行しているとの報告が多い<sup>2,4)</sup>。

そこでわれわれは2002年度に尿中から分離されたすべての菌株のうち、尿路病原性を保有すると考えられている代表的な12菌種について各種抗菌薬に対する感受性を調べ、最近の耐性獲得状況と臨床における問題点を検討した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

対象は2002年1月から12月までの1年間に藤田保健衛生大学病院泌尿器科を受診した外来患者、および尿路感染症のため入院した患者の尿中から分離された5,429株のうち、尿沈渣所見で白血球が10個/hpf以上

かつ尿培養検査でグラム陽性菌は $10^5$  CFU/mL以上、グラム陰性菌は $10^4$  CFU/mL以上を尿路感染症起炎菌と定義し、その条件にあてはまった2,278株を対象とした。そのうち尿路病原性が明らかとされている12菌種が同定された1,582株につき感受性を検討した。対象となった12菌種はmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 80株, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* 73株, *Staphylococcus epidermidis* 34株, *Enterococcus faecalis* 372株, *Enterococcus faecium* 34株, *Enterococcus avium* 39株, *Escherichia coli* 574株, *Klebsiella pneumoniae* 115株, *Pseudomonas aeruginosa* 146株, *Proteus mirabilis* 47株, *Proteus vulgaris* 38株, *Serratia marcescens* 30株であった。

### 2. 検討抗菌薬

試験抗菌薬としては、methicillin(MPIPC:日本未販売)、ampicillin(ABPC:明治製薬)、sulbactam/ampicillin(SBT/ABPC:ファイザー製薬)、piperacillin(PIPIC:三共・富山化学)、tazobactam/piperacillin(TAZ/PIPIC:富山化学)、cefazolin(CEZ:藤沢薬品)、cefotiam(CTM:武田薬品)、sulbactam/cefoperazone(SBT/CPZ:ファイザー製薬)、ceftazidime(CAZ:グラクソ・スミスクライン)、cefpime(CPR:中外製薬)、cefprozil(CZOP:武田薬品)、flomoxef(FMOX:塩野義製薬)、cefepime/proxetil(CPDX/PR:三共)、

\*愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

cefdinir (CFDN: 藤沢薬品), aztreonam (AZT: エーザイ), imipenem/cilastatin (IPM/CS: 万有製薬), amikacin (AMK: 明治製薬), arbekacin (ABK: 明治製薬), gentamicin (GM: シェーリング・プラウ), minocycline (MINO: 日本レダリー), erythromycin (EM: 大日本製薬), clindamycin (CLDM: 住友製薬), levofloxacin (LVFX: 第一製薬), VCM (塩野義製薬), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST: 塩野義製薬) を用い、菌種ごとに適応抗菌薬を考慮し検討した。

### 3. 抗菌薬感受性試験

抗菌薬感受性試験は日本化学療法学会推奨微量液体希釈法<sup>5)</sup>にもとづき MIC を測定した。また、NCCLS (M 100-S 12, January 2002) の基準にしたがい、感性 (susceptible)・中間 (intermittent)・耐性 (resistant) を判定した。

### 4. ESBL 産生菌について

ESBL 産生菌の判定に関しては CPDX が耐性と判定された全菌株を対象に clavulanic acid (CVA)/CPDX に対するマイクロプレート法での検討を行い、感受性が 3 管以上回復したものを ESBL 産生菌と定義した。検査室レベルの検討のため PCR 法を用いた耐性遺伝子の検討は行っていない。また、前述の条件を満たしながらも FMOX の MIC が 2 µg/mL 以上の株は class C 型 β-ラクタマーゼ (AmpC) の存在が否定できないため除外した。

## II. 結 果

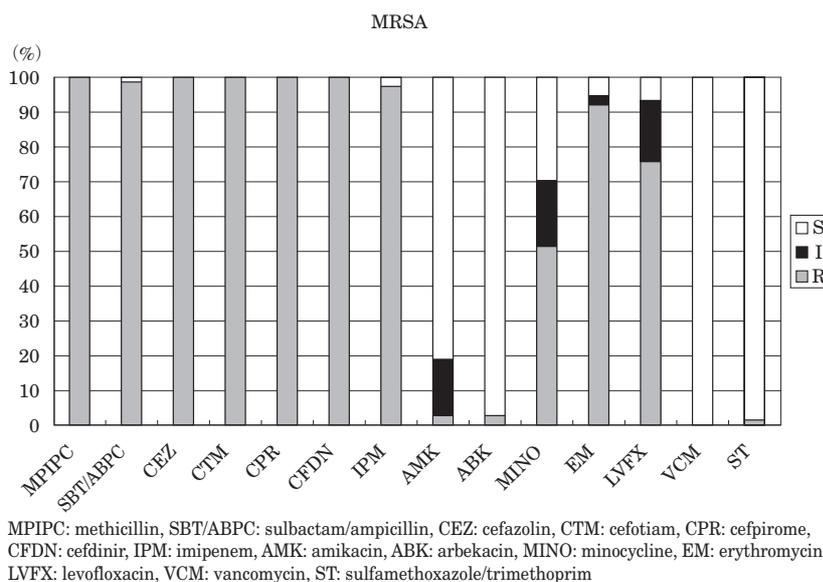
### 1. 2002 年度尿中分離菌種の割合

2002 年度に尿路感染症の代表的な起炎菌として尿中から分離された 2,278 株のうち、外来患者からは 1,892 株、入院患者からは 386 株が同定された (Table 1)。

全分離株の分離頻度はグラム陰性桿菌が 1,151 株で 50.5% を占め、その内訳は過半数以上が大腸菌で、緑膿菌、シトロバクター・エンテロバクター属、クレブジエラ属、プロテウス属の順で分離された。*S. marcescens* の分離頻度は 30 株 (1.3%) と予想より少ない結果であった。また、最近の傾向としてグラム陽性球菌の増加が

Table 1. Urinary isolates of 2,278 strains of uropathogenic species obtained in 2002 from in- and outpatients at Fujita Health University Hospital

| Bacteria                         | All   | Inpatient | Outpatient |
|----------------------------------|-------|-----------|------------|
| <i>Citrobacter /Enterobacter</i> | 119   | 92        | 27         |
| <i>E. coli</i>                   | 574   | 504       | 70         |
| <i>Klebsiella</i> sp.            | 115   | 90        | 25         |
| <i>Proteus</i> sp.               | 112   | 100       | 12         |
| <i>Serratia</i> sp.              | 30    | 28        | 2          |
| <i>P. aeruginosa</i>             | 146   | 107       | 39         |
| <i>Morganera</i> sp.             | 54    | 46        | 8          |
| <i>Nisseria</i> sp.              | 32    | 31        | 1          |
| <i>E. faecalis</i>               | 372   | 296       | 76         |
| Other enterococci                | 77    | 54        | 23         |
| MRSA                             | 80    | 59        | 21         |
| MSSA                             | 73    | 63        | 10         |
| <i>S. epidermidis</i>            | 34    | 26        | 8          |
| Other staphylococcus             | 61    | 59        | 2          |
| streptococci                     | 305   | 258       | 47         |
| Fungus                           | 93    | 78        | 15         |
| Total                            | 2,278 | 386       | 1,892      |



MIPIC: methicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CPR: cefpirome, CFDN: cefdinir, IPM: imipenem, AMK: amikacin, ABK: arbekacin, MINO: minocycline, EM: erythromycin, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim

Fig. 1. Susceptibility distribution of 80 urinary isolates of MRSA and 73 of MSSA. Drug-susceptibility is shown susceptible as [S], intermittent [I] and resistant [R] based on National Committee for Clinical Laboratory Standards (M 100-S 12).

Table 2-1. Susceptibility distribution of 1,582 strains of uropathogenic species obtained in 2002 at Fujita Health University Hospital: MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

| Bacteria              | Antibacterial agents | Range     | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
|-----------------------|----------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| MRSA                  | SBT/ABPC             | <1-32<    | 16                | 32                |
|                       | CEZ                  | 2-32<     | 32<               | 32<               |
|                       | CTM                  | 2-32<     | 32<               | 32<               |
|                       | CPR                  | 2-32<     | 32                | 32<               |
|                       | CFDN                 | 1-16<     | 16<               | 16<               |
|                       | IPM/CS               | <0.03-16< | 16                | 16<               |
|                       | AMK                  | 2-32<     | 8                 | 32                |
|                       | ABK                  | <0.5-16<  | <0.5              | 2                 |
|                       | MINO                 | <0.5-16<  | 8                 | 16                |
|                       | EM                   | <0.25-16< | 16<               | 16<               |
|                       | LVFX                 | <0.5-16<  | 8                 | 16<               |
|                       | VCM                  | <0.5-4    | 1                 | 2                 |
|                       | ST                   | <2.5-80<  | <2.5              | 5                 |
| MSSA                  | SBT/ABPC             | <1-4      | <1                | 2                 |
|                       | CEZ                  | <0.5-4    | <0.5              | 2                 |
|                       | CTM                  | <0.5-2    | 2                 | 2                 |
|                       | CPR                  | <0.5-4    | 1                 | 1                 |
|                       | CFDN                 | <0.03-4   | 0.5               | 0.5               |
|                       | IPM/CS               | <0.03-0.5 | <0.03             | 0.5               |
|                       | AMK                  | <1-32     | 2                 | 4                 |
|                       | ABK                  | <0.5-16   | <0.5              | 1                 |
|                       | MINO                 | <0.5-16   | <0.5              | <0.5              |
|                       | EM                   | <0.25-16< | 0.5               | 16<               |
|                       | LVFX                 | <0.5-16<  | <0.5              | 1                 |
|                       | VCM                  | <0.5-4    | 1                 | 1                 |
|                       | ST                   | <2.5-80<  | <2.5              | 5                 |
| <i>S. epidermidis</i> | MPIPC                | <0.25-8<  | 0.25              | 8<                |
|                       | SBT/ABPC             | <1-4      | <1                | 4                 |
|                       | CEZ                  | <0.5-4    | <0.5              | 4                 |
|                       | CTM                  | <0.5-2    | <0.5              | 2                 |
|                       | CPR                  | <0.5-8    | <0.5              | 2                 |
|                       | CFDN                 | <0.03-16< | 0.5               | 4                 |
|                       | IPM/CS               | <0.03-4   | <0.03             | 0.5               |
|                       | AMK                  | <1-32     | 2                 | 8                 |
|                       | ABK                  | <0.5-2    | <0.5              | 2                 |
|                       | MINO                 | <0.5-16   | <0.5              | 1                 |
|                       | EM                   | <0.25-16< | <0.25             | 16<               |
|                       | CLDM                 | <0.25-16< | <0.25             | <0.25             |
|                       | LVFX                 | <0.5-16<  | <0.5              | 16<               |
|                       | VCM                  | 1-4       | 2                 | 2                 |
|                       | ST                   | <2.5-80<  | 5                 | 80<               |
| <i>E. faecalis</i>    | ABPC                 | <0.13-16< | 4                 | 4                 |
|                       | CPR                  | <0.13-32< | 8                 | 32                |
|                       | CZOP                 | <0.5-32<  | 8                 | 32                |
|                       | IPM/CS               | <0.5-16<  | 2                 | 4                 |
|                       | MINO                 | 1-16<     | 8                 | 16                |
|                       | LVFX                 | <1-16<    | 2                 | 16<               |
|                       | VCM                  | <1-4      | <1                | 2                 |
|                       | ST                   | <5-80<    | <5                | 80<               |

SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CPR: cefpirome, CFDN: cefdinir, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AMK: amikacin, ABK: arbekacin, MINO: minocycline, EM: erythromycin, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, MPIPC: methicillin, CLDM: clindamycin, ABPC: ampicillin, CZOP: ceftiofuran

Table 2-2. Susceptibility distribution of 1,582 strains of uropathogenic species obtained in 2002 at Fujita Health University Hospital: MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

| Bacteria             | Antibacterial agents | Range        | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
|----------------------|----------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| <i>E. faecium</i>    | ABPC                 | <0.13 – 16<  | 16<               | 16<               |
|                      | CPR                  | <0.5 – 32<   | 32<               | 32<               |
|                      | CZOP                 | <0.5 – 32<   | 32<               | 32<               |
|                      | IPM/CS               | <0.03 – 16<  | 16<               | 16<               |
|                      | MINO                 | <0.5 – 16    | 16                | 16                |
|                      | LVFX                 | 1 – 16<      | 16                | 16<               |
|                      | VCM                  | <1 – 4       | <1                | <1                |
|                      | ST                   | <5 – 80<     | 10                | 80<               |
| <i>E. avium</i>      | ABPC                 | <0.1 – 12.5< | 8                 | 12.5<             |
|                      | CPR                  | <0.5 – 32<   | 16                | 32<               |
|                      | CZOP                 | <0.5 – 32<   | 32<               | 32<               |
|                      | IPM/CS               | <0.03 – 16<  | 0.5               | 32<               |
|                      | MINO                 | <0.5 – 16    | 8                 | 8                 |
|                      | LVFX                 | 1 – 16<      | 2                 | 4                 |
|                      | VCM                  | <1 – 4       | <1                | <1                |
|                      | ST                   | <5 – 80<     | 5                 | 80<               |
| <i>E. coli</i>       | ABPC                 | <0.5 – 32<   | 4                 | 32<               |
|                      | PIPC                 | <0.5 – 32<   | 2                 | 32<               |
|                      | CEZ                  | <0.5 – 32<   | 2                 | 16                |
|                      | CTM                  | <0.5 – 32<   | <0.5              | <0.5              |
|                      | CAZ                  | <0.5 – 32    | <0.5              | 2                 |
|                      | CPR                  | <0.5 – 32<   | <0.5              | <0.5              |
|                      | FMOX                 | <0.5 – 32<   | <0.5              | <0.5              |
|                      | CPDX                 | <0.5 – 16<   | <0.5              | 2                 |
|                      | AZT                  | <0.5 – 32    | <0.5              | <0.5              |
|                      | IPM/CS               | <0.5 – 16<   | <0.5              | <0.5              |
|                      | GM                   | <0.5 – 16<   | <0.5              | 2                 |
|                      | MINO                 | <0.5 – 16<   | <0.5              | 16                |
|                      | LVFX                 | <0.5 – 16<   | <0.5              | 8                 |
|                      | ST                   | <2.5 – 80<   | <2.5              | 80<               |
| <i>K. pneumoniae</i> | ABPC                 | 2 – 32<      | 32                | 32<               |
|                      | PIPC                 | <0.5 – 32<   | 4                 | 16                |
|                      | CEZ                  | <0.5 – 32<   | 2                 | 4                 |
|                      | CTM                  | <0.5 – 32    | <0.5              | 2                 |
|                      | CAZ                  | <0.5 – 32<   | <0.5              | <0.5              |
|                      | CPR                  | <0.5 – 16    | <0.5              | <0.5              |
|                      | FMOX                 | <0.5 – 32    | <0.5              | <0.5              |
|                      | CPDX                 | <0.5 – 16<   | <0.5              | 1                 |
|                      | AZT                  | <0.5 – 8     | <0.5              | <0.5              |
|                      | IPM/CS               | <0.5 – 1     | <0.5              | <0.5              |
|                      | GM                   | <0.5 – 16    | <0.5              | <0.5              |
|                      | MINO                 | 1 – 16<      | 2                 | 8                 |
|                      | LVFX                 | <0.5 – 2     | <0.5              | 1                 |
|                      | ST                   | <2.5 – 80<   | 5                 | 80<               |
| <i>P. aeruginosa</i> | PIPC                 | <1 – 64<     | 4                 | 64<               |
|                      | CFS                  | <0.5 – 32<   | 4                 | 32<               |
|                      | CAZ                  | <0.5 – 32<   | 4                 | 8                 |
|                      | CZOP                 | <0.5 – 32<   | 1                 | 16                |
|                      | AZT                  | <0.5 – 32<   | 4                 | 32                |

CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CPR: cefpirome, IPM/CS: imipenem/cilastatin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, ABPC: ampicillin, CZOP: ceftazidime, PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, FMOX: flomoxef, CPDX: cefpodoxime, AZT: aztreonam, GM: gentamicin, CFS: cefsulodin

Table 2-3. Susceptibility distribution of 1,582 strains of uropathogenic species obtained in 2002 at Fujita Health University Hospital: MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

| Bacteria             | Antibacterial agents | Range      | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
|----------------------|----------------------|------------|-------------------|-------------------|
| <i>P. aeruginosa</i> | IPM/CS               | <0.5-16    | <0.5              | 4                 |
|                      | AMK                  | <0.5-32<   | 4                 | 16                |
|                      | GM                   | <0.13-16<  | 1                 | 8                 |
|                      | MINO                 | 2-8<       | 8<                | 8<                |
|                      | LVFX                 | <0.5-2     | 1                 | 16<               |
|                      | ST                   | <2.5-80<   | 80<               | 80<               |
| <i>P. mirabilis</i>  | ABPC                 | <0.5-32<   | 2                 | 32<               |
|                      | PIPC                 | <0.5-32<   | <0.5              | 32                |
|                      | CEZ                  | 2-32<      | 4                 | 32<               |
|                      | CTM                  | <0.5-32<   | <0.5              | 32<               |
|                      | CAZ                  | <0.5-2     | <0.5              | <0.5              |
|                      | CPR                  | <0.5-32<   | <0.5              | 4                 |
|                      | FMOX                 | <0.5-4     | <0.5              | <0.5              |
|                      | CPDX                 | <0.5-16<   | <0.5              | 8                 |
|                      | AZT                  | <0.5-32    | <0.5              | <0.5              |
|                      | IPM/CS               | <0.5-8     | 1                 | 4                 |
|                      | GM                   | <0.5-8     | <0.5              | 2                 |
|                      | MINO                 | 2-16<      | <16               | <16               |
|                      | LVFX                 | <0.5-16<   | <0.5              | 2                 |
| <i>P. vulgaris</i>   | ABPC                 | 2-32<      | 32<               | 32<               |
|                      | PIPC                 | <0.5-32<   | <0.5              | <0.5              |
|                      | CEZ                  | 4-32<      | 32<               | 32<               |
|                      | CTM                  | <0.5-32<   | 4                 | 32<               |
|                      | CAZ                  | <0.5-2     | <0.5              | <0.5              |
|                      | CPR                  | <0.5-2     | <0.5              | 2                 |
|                      | FMOX                 | <0.5-2     | <0.5              | <0.5              |
|                      | CPDX                 | <0.5-4     | <0.5              | <0.5              |
|                      | AZT                  | <0.5-<0.5  | <0.5              | <0.5              |
|                      | IPM/CS               | <0.5-4     | <0.5              | 4                 |
|                      | GM                   | <0.5-2     | <0.5              | 1                 |
|                      | MINO                 | 1-16       | 8                 | 16                |
|                      | LVFX                 | <0.5-<0.52 | <0.5              | <0.5              |
| <i>S. marcescens</i> | ABPC                 | 8-32<      | 32<               | 32<               |
|                      | PIPC                 | <0.5-32<   | 2                 | 4                 |
|                      | CEZ                  | 32<-32<    | 32<               | 32<               |
|                      | CTM                  | 4-32<      | 16                | 32<               |
|                      | CAZ                  | <0.5-8     | <0.5              | 2                 |
|                      | CPR                  | <0.5-8     | 2                 | 2                 |
|                      | FMOX                 | <0.5-32<   | <0.5              | <0.5              |
|                      | CPDX                 | <0.5-8     | 1                 | 4                 |
|                      | AZT                  | <0.5-1     | <0.5              | <0.5              |
|                      | IPM/CS               | 1-16<      | 4                 | 4                 |
|                      | GM                   | <0.5-1     | <0.5              | <0.5              |
|                      | MINO                 | 1-16<      | 4                 | 8                 |
|                      | LVFX                 | <0.5-8     | <0.5              | 1                 |

CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CPR: cefpirome, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AMK: amikacin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, FMOX: flomoxef, CPDX: cefpodoxime, AZT: aztreonam, GM: gentamicin

めだち、特に *E. faecalis* は 372 株 (16.3%) と大腸菌に次いで高頻度に分離されており、その他の腸球菌も 77 株 (3.4%) と増加傾向にあった。黄色ブドウ球菌はメチシリン耐性と感受性が同程度に検出されていた。

外来と入院患者から分離された株の比較では、尿路感染が原因で入院となった患者の多くは複雑性尿路感染症であり、また術後の尿路感染症も含まれるため分離菌種に差が生じた。入院患者由来株は外来患者由来株に比べ、大腸菌の比率は減少し、緑膿菌や腸球菌、ブドウ球菌の比率が増加した。今回の検討は大学病院の中央検査部から分離された株について行ったため、複雑性尿路感染を合併した外来患者の割合は他の施設での検討より多いと推測され、市中病院や開業医で同様の検討が行われたらこの傾向はさらに顕著になるものと考えられた。また、入院患者からの検体数が外来患者のそれに比べ著しく少ないため、感受性に関する検討は双方の株を分けずに行った。

## 2. 2002 年度分離菌種別各種抗菌薬に対する感受性

次に 2002 年に分離された菌種別の各種抗菌薬に対する MIC (Table 2) と感受性を示す。Methicillin-resistant *S. aureus* (以下, MRSA) (Fig. 1) では AMK, ABK, VCM, ST に感受性を示した。β-ラクタム系薬には 90% 以上、キノロン系薬には 75% 以上の耐性化を獲得していた。これに対し methicillin-susceptible *S. aureus* (以下, MSSA) ではほとんどすべての抗菌薬で感受性が保たれていた。同属の *S. epidermidis* でもメチシリンに対する耐性化は約半数におよんでおり、メチシリン耐性株

ではβ-ラクタム系薬やキノロン系薬にも耐性を示した。黄色ブドウ球菌同様 ABK, MINO, VCM にはほぼ 100% 感受性であった。β-ラクタム系薬間に交叉耐性が認められた。

*E. faecalis* (Fig. 2) では ABPC, IPM/CS, VCM でほぼ 100% の感受性を、CPR, CZOP など第 4 世代セフェム系薬にも 60% 以上で感受性を示した。MINO は中間が 30% 存在するが、それまで含めれば 50% 以上の感受性を示した。*E. faecium* は耐性化が進んでおり 8 薬中 VCM のみが 100% 感受性、ABPC, IPM/CS, MINO および LVFX が約 30% の感受性を示すだけであった。*E. avium* は *E. faecium* に比べれば感受性株の割合が多く、VCM には 100% 感受性、IPM/CS にも 85% 感受性、ABPC には 70% が、LVFX には 50% 以上が感受性で、ST は 100% 耐性であった。また、*van* 遺伝子保有 VCM 耐性腸球菌は検出されなかった。

*E. coli* (Fig. 3) ではペニシリン系薬、ST 合剤で 20~30% の耐性を認めた。また、最近の傾向としてキノロン系薬に対する感受性が 85% まで落ちた。CPDX に耐性を示したものは 44 株 (7.7%) で、そのうち CVA 添加により感受性が 3 管以上改善し、FMOX の MIC から AmpC の存在が否定的であった 25 株で ESBL 産生株が疑われた。検出された患者の入院：外来比は 6：19 で全体の 70：504 より入院患者からの検出頻度が高かった。ESBL 産生が疑われた 25 株に対する各種抗菌薬の感受性は CPR に 48% 耐性、CAZ, FMOX, IPM/CS には全株感受性、そして LVFX には耐性 19 株、中間 1 株、

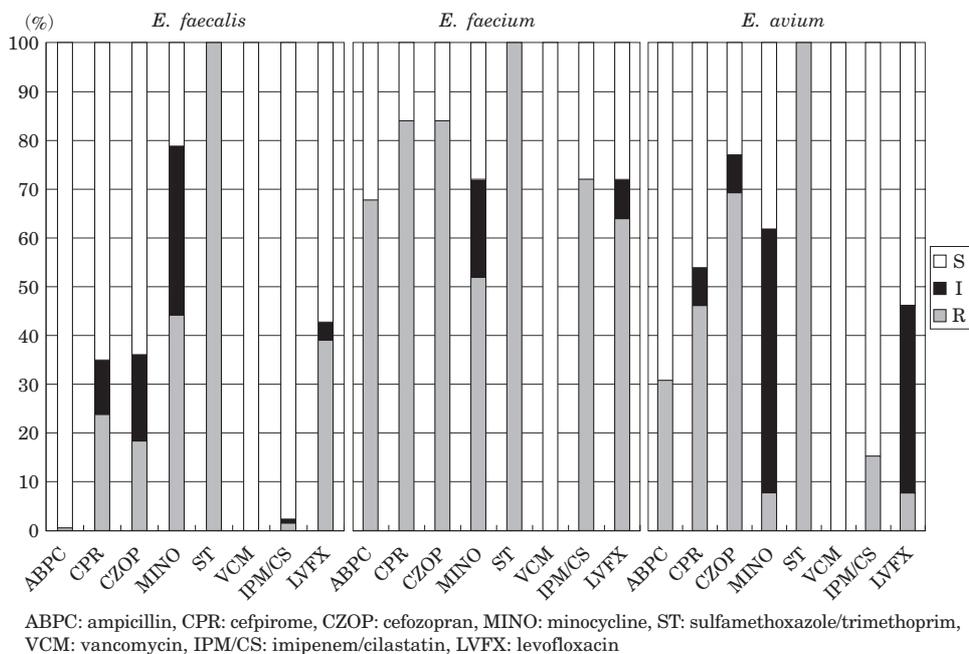


Fig. 2. Susceptibility distribution of 372 urinary isolates of *Enterococcus faecalis*, 34 of *Enterococcus faecium*, and 39 of *Enterococcus avium*. Drug-susceptibility is shown susceptible as [S], intermittent [I] and resistant [R] based on National Committee for Clinical Laboratory Standards (M 100-S 12).

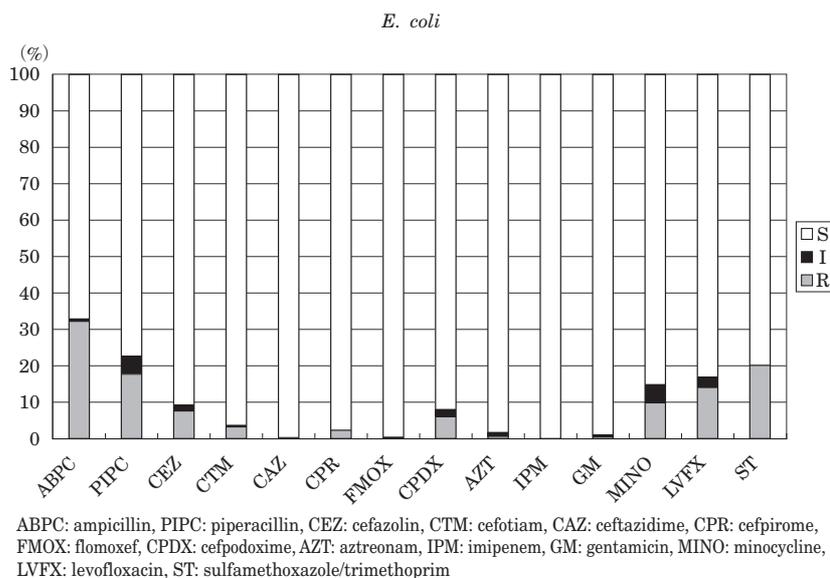


Fig. 3. Susceptibility distribution of 574 urinary isolates of *Escherichia coli*. Drug-susceptibility is shown susceptible as [S], intermittent [I] and resistant [R] based on National Committee for Clinical Laboratory Standards (M 100-S 12).

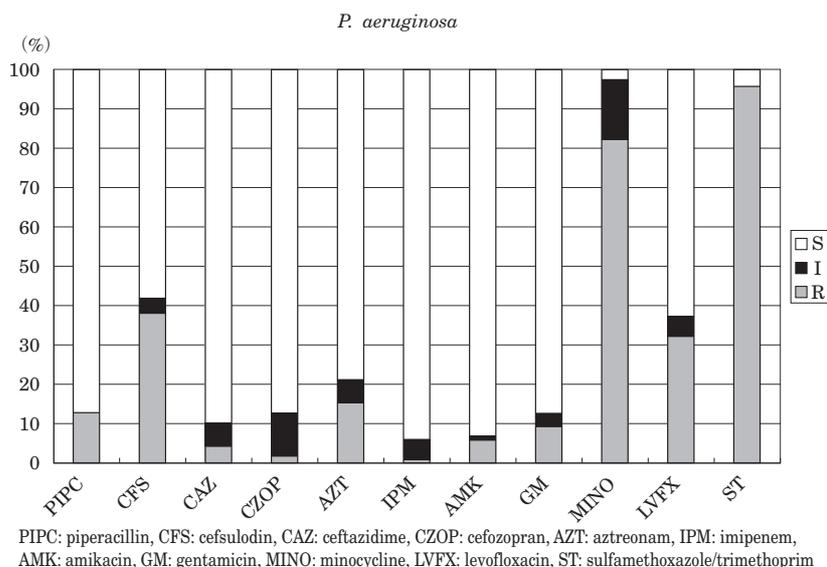


Fig. 4. Susceptibility distribution of 146 urinary isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Drug-susceptibility is shown susceptible as [S], intermittent [I] and resistant [R] based on National Committee for Clinical Laboratory Standards (M 100-S 12).

感性5株という結果であった。ESBL産生株のうちLVFXに耐性を示した19株の入院：外来比は6：13で、交叉耐性を検討するとABPC, PIPC, CEZ, STがすべて耐性, AZTには耐性1株, 中間7株, 感性11株, GMには耐性1株, 中間3株, 感性15株, MINOには耐性15株, 感性4株で, CAZ, FMOX, IPM/CSには全株感性であった。

*K. pneumoniae* では大腸菌に比べて感性株の割合が多い傾向であった。CPDXに耐性を示したものは95株中6株で, そのうち3株にESBL産生株が疑われた。

これらの株は同時にCEZ, MINO, STにも耐性で, CAZ, CPR, AZT, IPM/CS, LVFXには感性であった。

*P. aeruginosa* (Fig. 4)ではMINO, STに耐性, CFS, LVFXに対しても40%に耐性を示した。これに対し, ペニシリン系薬・第3世代以降のセフェム系薬・カルバペネム系薬は強い抗菌活性を示した。*P. aeruginosa*でLVFXに対し耐性を示した38株の検討では入院：外来比は5：33で全体の39：107より外来患者からの検出頻度が高かった。交叉耐性の検討ではMINO, STがほぼ全株で耐性, CAZには耐性1株, 中間6株, 感性

31株, AZTには耐性14株, 中間1株, 感性23株, GMには耐性10株, 中間4株, 感性24株で, IPM/CSには中間が4株存在した。IPM/CS, LVFX, AMKの3薬剤に耐性を示した株を多剤耐性緑膿菌 (multi-drugs resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP) と定義すると1株 (0.7%) のみ存在した。

*P. mirabilis* ではMINOにのみ高度耐性を示した。また, 同じ *Proteus* 属でも *P. vulgaris* ではABPC, CEZに高度耐性, CTM, MINOに中等度耐性を示した。*Proteus* 属112株のうち, CPDXに耐性を示したものは8株, 中間が2株で, そのうち9株にESBL産生株が疑われた。この9株でLVFXに耐性を示した株は1株だけであった。

*S. marcescens* ではABPC, CEZに高度耐性, CTMに中等度耐性とその感受性パターンは *P. vulgaris* に酷似していた。院内感染で問題となる多剤耐性獲得株やESBL産生を疑う株は存在しなかった。

### III. 考 察

近年, MRSA, 多剤耐性緑膿菌, ESBL産生菌などの薬剤耐性菌の増加は各科領域におよんでおり, 尿路感染症でも例外とはいえない。また, 今回の検討においてもキノロン系薬耐性大腸菌が分離され, これまで感受性の高かった抗菌薬にも耐性化が認められるようになった。われわれはこのような耐性菌の出現には, 菌種間に差はあるものの抗菌薬の使用法が深くかかわってきていることを報告している<sup>6)</sup>。抗菌薬の適正な選択には, 患者の病状から感染症の種類と起炎菌を推定する必要がある。起炎菌は各医療機関, 年次により異なり, さらに同じ菌種であっても分離材料によって感受性に差が見られる。医療機関ごとで起炎菌や薬剤感受性の推移を検討することは重要である。そこでわれわれは2002年の分離菌種と薬剤感受性を検討し, さらに最近問題になりつつある新たな耐性化を菌種ごとに考察した。

近年, MRSAの治療に際しβ-ラクタム系薬とグリコペプチド系薬を併用した場合, 拮抗作用によりVCMの感受性が低下するβ-lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA: BIVRが検出されるとの報告がある<sup>7)</sup>。VREやVCM耐性MRSA (VRSA) が保有する遺伝子以外にもVCMの感受性を変化させる要因があることに気をつけなくてはならない。

腸球菌はセフェム系薬やアミノグリコシド系薬に対し染色体上にコードされた自然耐性をもつ。また, ペニシリン系薬とマクロライド系薬には抗菌薬の暴露を契機とした獲得耐性やペニシリナーゼ産生プラスミドによる耐性伝播も確認されている<sup>8)</sup>。また, フルオロキノロン系薬に対するDNA gyrase (*gyrA*) 遺伝子の変異の役割も解明されつつある<sup>9)</sup>。さらにグリコペプチド系薬にも高度VCM耐性遺伝子 (*vanA*・*vanB*) のプラスミドによる接合伝達<sup>10,11)</sup>, さらに染色体上に備わっている軽

度VCM耐性遺伝子 (*vanC*) の自然耐性獲得も明らかになってきた<sup>12)</sup>。また, これらの耐性遺伝子は属を超えて伝播することも知られている<sup>13,14)</sup>。尿路感染症の起炎菌として増加の傾向にあり, 検出時には注意が必要な菌種である。

CVAは染色体上のAmpCの産生を誘導するため, *C. freundii* などの菌種で通常のESBL確認試験を行うとESBLは阻害してもAmpCが誘導され, CAZ, CTX, CPDXなどは単剤と比べて阻止円径が縮小したり, 明らかな差が認められなかったりする場合がある。今回の検討ではFMOXのMICが2μg/mL以上の株はAmpCの存在が否定できないため除外したが, AmpCおよびESBL同時産生株のESBL確認試験には注意が必要である。

今回の検討で大腸菌の15%にキノロン系薬耐性株を認めた。近年, 新しい耐性獲得機序として肺炎桿菌および大腸菌でプラスミド性キノロン耐性遺伝子 (*qnr*) の存在が明らかにされてきた。日本でも検出率は低いものの肺炎桿菌においてプラスミド性キノロン耐性遺伝子の存在が確認され, *qnr* 遺伝子の形質転換による野生株やキノロン低感受性株への導入が認められた<sup>16)</sup>。プラスミドによるキノロン耐性遺伝子の伝播はグラム陰性桿菌の耐性化を急速に広める脅威となる可能性を秘めている。

緑膿菌感染症学調査研究会 (PER 2001) の報告<sup>17)</sup>では多剤耐性緑膿菌の検出率は全国平均で2.84%, 中部地区で0.81%という結果であった。われわれの検討でも1株 (0.7%) であり, その検出頻度は低いものであった。

最後に, 耐性化を獲得したMRSA, 腸球菌, 緑膿菌, セラチアが起炎菌の場合, 感受性のない抗菌薬を投与しても尿所見の改善が見られ, 見かけ上の治癒と判断されることがある。特に自己導尿やカテーテル留置患者で観察されるケースが多い。このような複雑性慢性尿路感染症患者にはあらかじめ尿培養にて起炎菌を同定しておき, 症状出現時に備えておくことも臨床家にとって大切である。

### 文 献

- 1) Yagi T, Kurokawa N, Shibata N, et al.: A preliminary survey of extended β-spectrum-lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. FEMS Microbiol. Lett. 184: 53~56, 2000
- 2) 高橋康一, 村谷哲郎, 飯原清隆, 他: 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
- 3) Ishikawa K, Hayakawa S, Katayama T, et al.: Epidermiological study of vancomycin-resistant enterococcus isolated from a single medical university hospital in Japan. J. Infect. Chemother. 7: 163~168, 2001
- 4) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に

- に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌力—。日化療会誌 51: 209~232, 2003
- 5) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
  - 6) 石川清仁, 宮川真三郎, 田中利幸, 他: 過去 10 年間に検出された尿中分離株のニューキノロン薬に対する感受性の年次推移。日泌会雑誌 92 総会特集号: 220, 2001
  - 7) 花木秀明, 山口禎男:  $\beta$ -ラクタム薬誘導性バンコマイシン耐性 MRSA 株の疫学調査。感染症誌 77 (7): 499~504, 2003
  - 8) Giard J C, Hartke A, Flahaut S, et al.: Starvation-induced multiresistance in *Enterococcus faecalis* JH 2-2. Curr. Microbiol. 32: 246~271, 1996
  - 9) Tankovic J, Mahjoubi F, Courvalin P, et al.: Development of Fluoroquinolone Resistance in *Enterococcus faecalis* and Role of Mutations in the DNA Gyrase *gyrA* Gene. Antimicrob. Agents Chemother. 40: 2558~2561, 1996
  - 10) Heaton M P, Handwerker S: Conjugative mobilization of a vancomycin resistance plasmid by a *Enterococcus faecium* Sex pheromone response plasmid. Microbial drug resist. 1: 177~183, 1995
  - 11) Quintiliani R-Jr, Evert S, Courvalin P: The vanB gene confers various levels of self-transferable resistance to vancomycin in enterococci. J. Infect. Dis. 167: 1220~1223, 1993
  - 12) Park I S, Lin C H, Walsh C T: Bacterial resistance to vancomycin: Overproduction, purification, and characterization of VanC 2 from *Enterococcus casseliflavus* as a D-Ala-D-Ser ligase. Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 10040~10044, 1997
  - 13) Noble W C, Virani Z, Cree R G A: Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol. Lett. 93: 195~198, 1992
  - 14) Biavasco F, Giovanetti E, Miele A, et al.: In vitro conjugative transfer of VanA vancomycin resistance between Enterococci and Listeriae of different species. Eur. J. Microbiol. Infect. Dis. 15: 50~59, 1996
  - 15) Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, et al.: Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. Antimicrob. Agent Chemother. 39: 2269~2275, 1995
  - 16) 赤坂高明, 田中真由美, 佐藤謙一, 他: プラスミド性キノロン耐性遺伝子 (*qnr*) の分離。日化療会誌 51 (S-A): 92, 2003
  - 17) 辻 明良, 小林寅詰, 小栗豊子, 他: 近年分離された緑膿菌の抗菌薬感受性。日化療会誌 51 (S-A): 99, 2003

## Survey of susceptibility of urinary isolates of bacterial species to antibacterial agents in 2002

Kiyohito Ishikawa, Satoshi Hayakawa, Shinzaburo Miyokawa,  
Yorio Naide and Kiyotaka Hoshinaga

Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University,  
1-98 Dengakugakubo Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi, Japan

Based on the solution-dilution MICs recommended by the Japan Society of Chemotherapy, we assessed the activity of antibacterial agents against urinary isolates of 1,582 strains of 12 uropathogenic species obtained in 2002 from outpatients and patients hospitalized at Fujita Health University Hospital. Methicillin-resistant strains accounted for 50% of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. The most common species isolated was *Enterococcus faecalis* (16.3%). Much difference existed in resistance to antibacterial agents between enterococcal species, *Enterococcus faecium* being the most resistant. *Escherichia coli* accounted for over 50% of the 1,151 gram-negative bacillus strains. The proportion of new quinolons (NQ)-resistant *E. coli* strains was 15%, and these 25 strains (4.4%) were suspected of producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL). ESBL-producing strains with NQ-resistance accounted for 80%. Over 90% of *Klebsiella pneumoniae* was susceptible to all agents. The distribution of antipseudomonal agent activity against *Pseudomonas aeruginosa* indicated a decrease in the number of multiresistant strains and an increase in strains susceptible to all agents. Some difference existed in resistance to antibacterial agents between *Proteus* species. No ESBL-producing or multiresistant strains were isolated among *Serratia marcescens*. Our results suggest problems in which enterococcal species with resistance increase in gram-positive cocci and ESBL-producing and NQ-resistant strains are detected in gram-negative bacilli.