

【総説】

耐性菌を念頭においた尿路感染への抗菌薬の使用

—感染制御からの取り組み—

中嶋 一彦¹⁾・竹末 芳生²⁾・一木 薫¹⁾・植田 貴史¹⁾
土井田明弘¹⁾・和田 恭直¹⁾・土田 敏恵¹⁾¹⁾ 兵庫医科大学感染制御部*²⁾ 同 感染制御学

(平成 26 年 11 月 12 日受付・平成 28 年 1 月 7 日受理)

尿路感染症の原因菌の耐性化増加が指摘されており、特に extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌とカルバペネム耐性腸内細菌科が問題となっている。ESBL 産生菌に対してはカルバペネム系薬が有効であるが、ESBL 産生菌に対し、すべての症例にカルバペネム系薬を使用することはカルバペネム系薬の使用を増加させ、緑膿菌などの耐性化を高める危険性を有する。カルバペネム系薬の過度の使用を避けるために、ESBL 産生菌に対し、カルバペネム系薬以外の代替薬が考慮される。ESBL 産生菌の感受性試験ではオキサセフェム/セファマイシン系が有効であるとされる。われわれは (a) 軽症から中等症の感染症、(b) エムピリックにカルバペネム系薬以外の抗菌薬が使用され、経過が良好なため継続して使用、(c) カルバペネム系薬の長期使用のための代替薬として使用する条件でオキサセフェム、セファマイシン、タゾバクタム/ピペラシリンの使用を行っている。尿路感染 29 例に対しての、代替使用を含めた全有効率はカルバペネム系薬が 100%、タゾバクタム/ピペラシリンは 62.5%、オキサセフェム/セファマイシンでは 72.2%、ニューキノロン系薬 66.7% であった。重症例では治療効果から選択することは適切ではないが、ESBL 産生菌はニューキノロン系薬に対する耐性率も高いことが報告されていることもあり、軽症例に対する治療の選択肢の一つとして考慮される。さらに、近年カルバペネム系薬に耐性を有するカルバペネム耐性腸内細菌科の出現が世界的に問題になってきており、日本でもアウトブレイク事例も生じている。当院にてもカルバペネム耐性腸内細菌科細菌によるアウトブレイクや感染症例を経験しており、本症例ではセプシスを生じ、トブラマイシンとホスホマイシンの併用治療を行った。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌は便や尿を介して伝播することも多く、他の患者への伝播を防ぐことが必要である。これらの耐性グラム陰性腸内細菌科の感染対策には抗菌薬に加え伝播防止の面からも注意が必要である。

Key words: ESBL-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, urinary tract infection

尿路感染症は最も頻度の高い感染症の一つであり、外来患者、入院患者ともに治療を行う機会も多い。近年、尿路感染症の原因菌として多い *Escherichia coli* などの腸内細菌科の耐性化が指摘されているほか¹⁾、院内伝播によるアウトブレイクも問題となっている。また、治療に際して抗菌薬の適正使用の面からも注意を要する。本稿では尿路感染の原因となる extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌とカルバペネム耐性腸内細菌科 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE) の治療と感染制御について述べる。

I. ESBL 産生菌への対策

ESBL 産生 *E. coli* の増加は世界的な傾向として報告さ

れており、米国では ESBL 産生 *E. coli* による尿路感染の割合は 1,000 入院あたり 2000 年では 0.51 人であったのに対し、2009 年では 1.81 人、ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* では 0.45 人から 1.31 人へ増加している²⁾。われわれの施設を含む阪神地区の 11 の中規模以上の病院での、グラム陰性耐性菌の検出頻度の検討では、ESBL 産生菌は 1,000 床あたり 9.8 株検出されている。また全菌株に占める分離頻度は外来では 4.3%、入院では 3.1% であった (Table 1) (阪神 ICT 活動研究会)。病床数が約 900 人規模のわれわれの施設でも、2008 年以降 ESBL 産生菌の新規発生数が増加し、月あたりの検出数は 2006 年に 2.6

*兵庫県西宮市武庫川町 1-1

Table 1. Detection frequency of resistant bacteria in the Hanshin area

	The number of strains in the total Gram negative rod bacteria (%)			Number of strains/1,000 beds
	Outpatient	Inpatient	total	
ESBL producing Gram negative rod bacteria	378 (4.3%)	441 (3.1%)	819 (7.4%)	9.8
MBL producing Gram negative rod bacteria	19 (0.4%)	55 (0.4%)	74 (0.8%)	1.2
<i>P. aeruginosa</i> with resistance to two or more antibiotics	58 (0.7%)	265 (1.8%)	323 (2.5%)	5.9
MDRP	11 (0.1%)	42 (0.3%)	54 (0.4%)	0.9
<i>A. baumannii</i> with resistance to two or more antibiotics	1 (0.01%)	12 (0.08%)	13 (0.09%)	0.3
MDRA	0	0	0	0

ESBL, extended-spectrum β -lactamase; MBL, metallo- β -lactamase; MDRP, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MDRA, multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

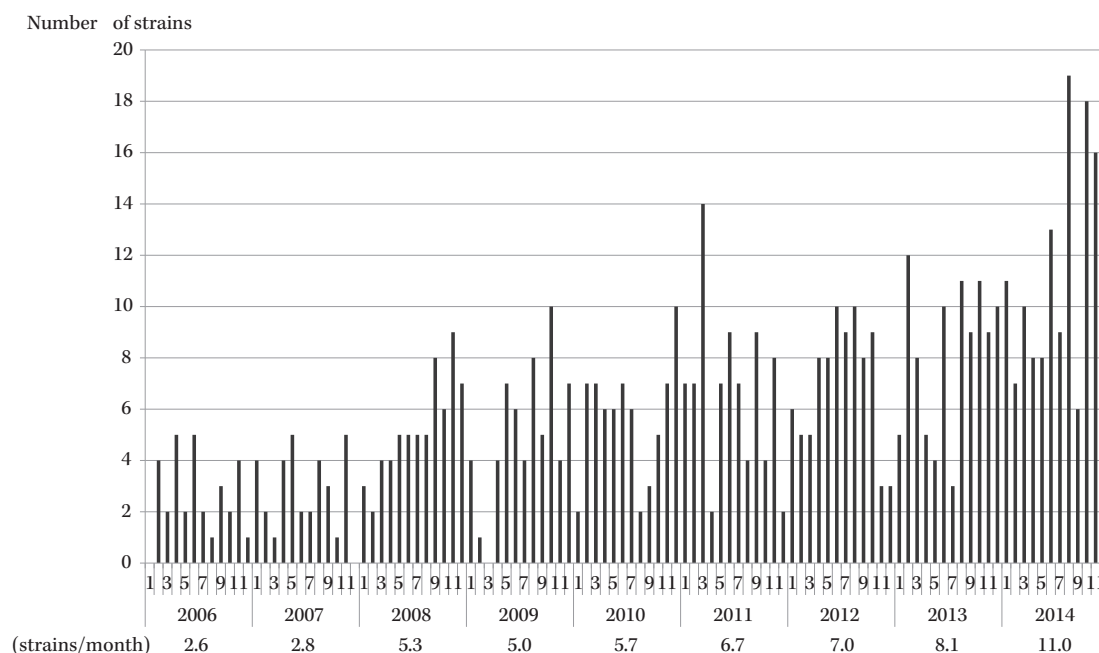


Fig. 1. The number of ESBL-producing bacteria in the Hospital of Hyogo College of Medicine.

人/月であったものが、2009年には5.0人/月、2013年では7.8人/月と増加しており (Fig. 1)、院内伝播だけでなく家庭内や市中における伝播の結果、病院へ持ち込まれるものも原因の一つであると考えられる。

ESBL産生腸内細菌科による尿路感染への影響を示した報告では、治療成績をESBL非産生菌と比較すると、死亡率は8.3%と4.4%で統計的には有意差は認められないが、入院期間は 7.9 ± 5.2 日から 16.3 ± 9.3 日へ有意な延長 ($p=0.001$) がみられ、抗菌薬のコストも 252.8 ± 269.2 ドルに対し 615.1 ± 423.5 ドル ($p=0.014$) とESBL産生菌による感染症はデメリットをもたらすことが示されている³⁾。ESBL産生菌に対する治療薬としては、カルバペネム系薬が有効である。しかし、ESBL産生菌による感染症すべてをカルバペネム系薬で治療することは、カルバペネム系薬の過度の使用をもたらす、緑膿菌などの耐性化のリスクを伴う。使用量を減らす観点から、可能であれば代替薬の使用が望まれる。しかし、日本における尿路

感染の原因菌となる *E.coli* のニューキノロン系薬に対する耐性率は25%程度であり⁴⁾、ESBL産生菌は非産生菌と比較しニューキノロン系薬への耐性率が高いとの報告もなされている⁵⁾。阪神地区の調査でも全検体におけるESBL産生菌に対するレボフロキサシンの耐性は62.8%に及んでいた (阪神 ICT 研究会)。一方、タゾバクタム/ピペラシリンは感受性試験では感受性を示すことがある。尿路感染での治療終了直後の治療成功率は、タゾバクタム/ピペラシリンで96.4%、カルバペネム系薬は89.3%が治療成功であったとする報告もある⁶⁾。しかし、ESBL産生菌への β -ラクタマーゼ阻害薬の活性はスルバクタムでは低く、タゾバクタム/ピペラシリンも接種菌量を 10^5 /mLから 10^7 /mLに増加させることにより、最小発育阻止濃度は高値となる。また、ESBL産生菌の感受性試験では、オキサセフェムやセファマイシン系薬も感受性と報告される。ESBL産生菌による腎盂腎炎のセフメタゾールとカルバペネム系薬と比較した研究では、治療

Table 2. Comparison of the effectiveness of the carbapenem antibiotics and non-carbapenem antibiotics

Antimicrobial agent	All infective diseases	Urinary tract infection
Carbapenems	63/65 (96.9%)	14/14 (100%)
Non-carbapenems	55/81 (67.9%)	16/23 (69.6%)
p-value	p<0.001	p=0.002
Oxacephem/Cephamycin drugs	27/39 (69.2%)	8/11 (72.7%)
Tazobactam/Piperacillin	24/35 (68.6%)	5/8 (62.5%)
Fluoroquinolones	3/6 (50.0%)	1/2 (50.0%)
Aminoglycosides	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Fluoroquinolone and Aminoglycoside combination therapy	5/5 (100%)	1/1 (100%)
Total efficacy	118/146 (80.8%)	30/37 (81.1%)

4週間後の治療効果はセフメタゾールで9/10例(90%),カルバペネム系薬で12/12例(100%),細菌学的効果はセフメタゾールでは5/7例(71.4%),カルバペネム系薬では6/7例(85.7%)との報告はあるが⁷⁾,オキサセフェム,セファマイシン系薬による効果のエビデンスは多いわけではない。

II. 当院におけるESBL産生菌対策

これらのことから,当施設でもESBL産生菌に対する治療薬の位置づけの検討を行った。菌血症,播種性血管凝固症候群を伴う症例,血圧低下などを伴うものは重症とし,軽症から中等症は発熱,血液検査所見にて白血球数の増加などは認めるが,菌血症を伴わず血圧の変動や臓器障害を生じていない症例として治療を行った。重症感染症のESBL産生菌感染症に対してはカルバペネム系薬を選択した。代替薬としてタゾバクタム/ピペラシリン,ニューキノロン系薬,オキサセフェム/セファマイシン系薬を(a)軽症から中等症の感染症,(b)エムピリックにカルバペネム系薬以外の抗菌薬が使用され,経過が良好なため継続して使用,(c)カルバペネム系薬の長期使用によりstep-downとして使用する条件で使い,有効性を検討した。当院でのESBL産生*E.coli*の感受性菌の割合はセフメタゾール79.7%,フロモキシセフ94.6%,タゾバクタム/ピペラシリンの最小発育阻止濃度は1μg/mL13.3%,2μg/mL26.7%,4μg/mL40.0%,8μg/mL20.0%であった。尿路感染37例に対してカルバペネム系薬14/37例(37.8%),タゾバクタム/ピペラシリン8/37例(21.6%),オキサセフェム/セファマイシン系薬11/37例(29.7%),ニューキノロン系薬2/37例(5.4%),アミノグリコシド系薬1/29例(3.4%)が選択されていた。各抗菌薬の有効率はカルバペネム系薬が14/14例(100%),タゾバクタム/ピペラシリン5/8例(62.5%),オキサセフェム/セファマイシン8/11例(72.7%),ニューキノロン系薬2/3例(66.7%),アミノグリコシド系薬1/1例(100%),タゾバクタム/ピペラシリンとアミノグリコシド系薬の併用3/3例(100%),オキサセフェムとアミノグリコシド系薬の併用1/1例(100%),ニューキノロン系薬とアミノグ

リコシド系薬の併用1/1例(100%)であった(Table 2)。カルバペネム系薬とカルバペネム系薬以外の抗菌薬による有効性の比較では,有意にカルバペネム系薬が高い結果であった(p=0.002)。これらのことより,重症例の治療ではカルバペネム系薬を選択することが適切である。しかし,軽症から中等例,長期使用が必要な例では治療経過が良好な場合は,カルバペネム系薬以外の抗菌薬を代替薬として用いることも可能であると考えられた。

III. カルバペネム耐性腸内細菌科への対策

カルバペネム耐性腸内細菌科の広がりも世界的に問題になってきており,米国においては最近10年間で,カルバペネム耐性*Klebsiella pneumoniae*による感染症は1.6%から10.4%に増加していることが示されており,尿路感染に関しても米国では1,000入院あたり2000年では0人であったものが,2009年には0.51人となった²⁾。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)もこの事態を重視し,2013年CREによる感染の拡大に対応が必要であることを警告している⁸⁾。また,2014年に日本においても院内感染が生じていたことが報告され,2014年9月よりCRE感染症は全数報告が必要な感染症として保健所への届出を行うこととなった。日本におけるCREはIMP型が多いとされ⁹⁾,KPC型やNDM-1型,OXA-48の産生株などが多い海外とは違いがある。

CREは糞便中から検出されることも多く,便や尿を介して院内伝播を生じることが問題である。当院でもIMP型の遺伝子を有するカルバペネム耐性*E.coli*によるアウトブレイクを経験しており,遺伝子パターンからも同一菌株が尿や糞便を介して13名の患者に伝播した事例であった。このうちの1例は大動脈弁狭窄症,狭心症により大動脈弁置換術後の術後管理を行っていた患者に,メタロβ-ラクタマーゼおよびESBLの両方を産生する*E.coli*による尿路感染,sepsisを生じた症例であった。検出菌に対しトブラマイシンの投与により治療を行い,治癒をみた。ニューキノロン系薬やアミノグリコシド系薬などにも耐性を有するCREに対しては,日本でも使用が承認されたチゲサイクリンや,コリスチンの使用が考慮

されるが、チゲサイクリンは多剤耐性アシネトバクター属や CRE による手術部位感染、皮膚軟部組織感染症、腹腔内感染に対して適応を有しているものの、菌血症や尿路感染には適応はない。しかし、チゲサイクリンの耐性グラム陰性菌に対する尿路感染症の治療成績としては、14 例の症例集積のうち 11 例 (78.6%) で有効であり、細菌学的効果も 12/14 例 (85.7%) で改善がみられたと報告¹⁰⁾されている。一方、チゲサイクリンは他の抗菌薬より効果が劣る可能性を米国 Food and Drug Administration (FDA) は注意を明記している。われわれの経験した症例では、尿路感染に対してはアミノグリコシド系薬とホスホマイシンの併用を選択した。菌血症を含む治療成績の集積報告ではチゲサイクリンとゲンタマイシンの併用で 50%、チゲサイクリンとコリスチンの併用で 64%、カルバペネム系薬とコリスチンの併用にて 67%、コリスチン単独では 57%、チゲサイクリン単独では 80% であったとしているが、併用療法と単独療法のいずれの生存率が高いかは報告により差があり¹¹⁾、治療法に関して明確なエビデンスは示されていない。

IV. おわりに

ESBL 産生菌および CRE は糞便や尿を介して院内伝播することが多い。われわれの施設では耐性菌を 3 つのレベルに分類し、ESBL 産生菌をレベル 2 とし、接触予防策は必須であるが、必ずしも個室への隔離は必要としない。しかし、大量排菌している際には個室への隔離を考慮している。これに対し CRE は最も厳重な対応が必要なレベル 3 に分類し、検出後はただちに感染制御部が介入し、徹底的な接触予防策、個室への隔離を行うべき耐性菌として警戒している。グラム陰性耐性腸内細菌科の感染対策には抗菌薬適正使用に加え、伝播防止のための対策を強化する必要がある。

なお、本総説内容は、第 62 回総会シンポジウム 10 で発表されたものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Dielubanza E J, Schaeffer A J: Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am* 2011; 95: 27-41
- 2) Zilberberg M D, Shorr A F: Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000-2009. *In-*

- fect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 940-6
- 3) Yang Y S, Ku C H, Lin J C, Shang S T, Chiu C H, Yeh K M, et al: Impact of Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 194-9
- 4) Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, et al: The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 126-38
- 5) Arslan H, Azap O K, Ergönül 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
- 6) Naber K G, Savov O, Salmen H C: Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 95-103
- 7) Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T: The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e159-63
- 8) Centers for Disease Control and Prevention: Press Release, Action needed now to halt spread of deadly bacteria, [internet], CDC, 2013 March 5, Available from: http://www.cdc.gov/media/releases/2013/p0305_deadly_bacteria.html
- 9) 厚生労働省：「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」の結果について、厚生労働省ホームページ、平成 23 年 1 月 21 日
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/cyousa_kekka_110121.html
- 10) Brust K, Evans A, Plemmons R: Tigecycline in treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacillus urinary tract infections: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2606-10
- 11) Falagas M E, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis P I, Tansarli G S: Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 654-63

The use of antibiotics to urinary tract infection in consideration of the drug resistant bacteria

—The effort from infection control—

Kazuhiko Nakajima, Yoshio Takesue, Kaoru Ichiki, Takashi Ueda,
Akihiro Doita, Yasunao Wada and Toshie Tsuchida

Department of Infection Prevention and Control, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawacho, Nishinomiya, Hyogo, Japan

We report herein on the increase in urinary tract infections by resistant bacteria, and focus on the extended spectrum of beta-lactamase-producing bacteria (ESBLs) and carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE). Carbapenem is effective in the treatment of ESBLs; however, excessive usage of carbapenem carries the risk of developing carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. In order to avoid excessive use of carbapenems, it is necessary to consider the use of alternative drugs. Although alternatives have shown activity against ESBLs *in vitro*, the actual efficacy in clinical practice remains controversial, especially with cephamycin/oxacephem. Alternatives to carbapenems were indicated in patients: (a) with mild to moderate severity (without evidence of severe sepsis); (b) in whom isolates were susceptible to empirically used alternatives, and a favorable clinical course was obtained; and additionally (c) alternatives were used in patients with prolonged carbapenem use for ESBLs therapy. Twenty-nine patients with urinary tract infection caused by ESBLs were treated. Clinical success rates were 100% using carbapenems, 62.5% with tazobactam/piperacillin, 72.2% with oxacephem/cephamycin, and 66.7% with new quinolone. Although the use of these alternatives is not appropriate in severe cases, they should be a treatment option in mild cases. The emergence of CRE is a global topic, and we experienced an outbreak and infective case of CRE at our hospital. In this case, we treated urosepsis with tobramycin and fosfomycin. In many cases, CRE is able to spread through facilities or urine, therefore it is important to prevent transmission to other patients.