

# 第1章

## 感染症

### (1) 高齢者施設における尿路感染症と多剤耐性（ESBL 産生）大腸菌

抗菌薬の頻用による薬剤耐性菌の増加が各種病原細菌層に広がり、新しい抗菌薬の使用拡大に伴って多剤耐性菌の爆発的な拡散が懸念されている<sup>1)</sup>。一般的な病原細菌としてはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が有名であり病院や社会における耐性菌対策の指標ともされているが<sup>2)</sup>、最近では、この数年間にグラム陰性腸内細菌の間で extended spectrum  $\beta$ -lactamase（ESBL）産生菌の急速な増加が報告され<sup>3-5)</sup>、高齢者施設での拡散が問題視されている<sup>6)</sup>。

筆者は前任の介護老人保健施設（老健）において2006年末近くに尿路感染症から初めてESBL産生菌と推定される多剤耐性大腸菌を経験したが<sup>7)</sup>、異動後今回の施設で同様の耐性菌が続けて検出されたのを機に、複雑性尿路感染症と診断される症例のほぼすべてに尿の細菌培養を行ってESBL産生大腸菌の頻度を調べ、また、大阪大学大学院保健学科との共同研究で入所者ほぼ全員について糞便中ESBL産生大腸菌のスクリーニングを行い、尿路感染への関連性を調査した。結果は学会誌に報告したが<sup>8)</sup>、その後の経過を含め、改めて紹介する。

1) 尿路感染における病原細菌の探索：2009年8月から2010年7月までの12カ月間に尿路感染症を起こした入所高齢者40人（男性5人、女性35人）から尿を採取し、臨床検査センター（三菱油化メディエンス/尼崎市医師会検査事業部）に依頼して細菌培養・薬剤感受性試験を行い、ESBL産生大腸菌を特定した。また、薬剤感受性試験の結果に基づいて適切と判断される抗菌薬を処方し、治療効果を確認した。

上記12カ月間に検出された病原細菌総計56株中 *Escherichia coli* は24株、うちESBL産生菌14株、それ以外のレボフロキサシン (LVFX) 耐性菌2株であった。*E. coli* 以外の合計は32株で、内訳は *Enterococcus faecalis* 10株、同 *avium* 1株、*Klebsiella pneumoniae* 5株、*Providencia* sp 4株、*Morganella morganii* 2株、*Alcaligenes* sp 1株、*Proteus mirabilis* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株、*Streptococcus haemolyticus* ( $\beta$ 1株、D型1株)、*Staphylococcus aureus* 1株、MRSA 2株、*Staphylococcus lugdunensis* 1株 であった。2例では治療前の検査で好気性病原細菌は検出されなかった。

2) ESBL産生大腸菌の検出頻度と薬剤耐性: 尿路感染症の臨床診断直後(抗菌薬投与前)に尿の細菌培養を行った症例30例中9例(30.0%)にESBL産生大腸菌を検出した。これに何らかの抗菌薬投与後の細菌培養で(菌交替によって)検出されたものを加えると、検査した全症例40例中14例(35.0%)であり、検出された全大腸菌のうちESBL産生菌は14/24(58.3%)の高頻度であった(図表1)。すべてのESBL産生大腸菌

図表1 抗菌薬に耐性のある大腸菌 (ESBL) の検出頻度

★2009年8月から翌年7月までの12カ月間に尿路感染症を起こした入所高齢者40人(男性5人、女性35人)から尿を採取、尼崎市医師会臨床検査センター(三菱油化メディエンス)に依頼して細菌培養・薬剤感受性検査を行い、ESBL産生大腸菌を含む好気性病原細菌を特定した。

発熱、強い尿臭、あるいは混濁で尿路感染症が考えられて、抗菌薬投与前に尿の細菌培養を行った症例:

30例中9例(30.0%)にESBL産生大腸菌を検出

何らかの抗菌薬投与後の細菌培養で検出されたものを加えると:**検査した全症例40例中では14例(35.0%)**

検出された全大腸菌のうちESBLは**14/24(58.3%)**の高頻度であった。

★大阪大学保健学科で行った糞便中のESBL産生大腸菌の調査では、検査対象144人のうち33サンプル(22.9%)にESBL表現型およびCTX-M遺伝子が検出された。(山本章. 日本老年医学雑誌 2012;48: 530-537)

は培地上セフメタゾール (CMZ) 以外のセフェムに耐性があり、またすべての株が LVFX に耐性があった。幸いなことに、多くの株はミノマイシン (MINO)、ホスホマイシン (FOM)、ST 合剤 (ST) に感受性があり、耐性株はそれぞれ 3/13、1/13、5/13 (1 例は感受性不明) のみであった。カルバペネム・イミペネムにはすべての株が感受性あり、また  $\beta$ -lactamase 阻害薬配合剤に対する耐性も一部の株に限られていた。

3) 糞便中 ESBL 産生大腸菌保有者の頻度とそのタイプ: 2010 年 3 月下旬から 6 月中旬の間、大阪大学保健学科生体情報科学研究室において、入所者定員 150 名中 144 名について、糞便を 2mg/L cefotaxime 含有マッコンキー寒天培地上で 24 時間培養した後、clavulanate と cephalosporin によるダブルディスク法で ESBL の存在を確認し、抽出した DNA を用いて PCR 法による CTX-M 遺伝子の検出と、遺伝子型判定を行った<sup>9,10)</sup>。

検査対象 144 人のうち 33 人、うち大腸菌は 31 人 (21.5%) に ESBL 表現型が検出された。これらの 31 株のうち 1 株のみが multilocus sequence typing (ST) 38、phylogenetic type D であり、残りの 30 株はすべて ST131、phylogenetic type B2 で、うち 10 株が CTX-M-1、20 株が CTM-X-9 であった (仁木真理江, 山本容正, 他. 第 26 回環境感染学会で報告)<sup>9,10)</sup>。

31 名の内訳は男性 9 名、女性 22 名で、入所者全員の男女比とはほぼ同じであった。これら ESBL 陽性者のうち 2009 年 8 月から 2010 年 7 月までの 12 カ月の間に尿路感染症を起こして病原細菌の検査を行った症例を調べたところ、男性は 1 名のみで、尿中からは ESBL 産生大腸菌は検出されず、これに対して女性は 9 名で、そのうち 8 名が尿中 ESBL 産生大腸菌陽性であった。12 カ月の間に尿路感染症の折に尿から ESBL 産生大腸菌が検出された人々 14 名のうち糞便検査を行い得たものは 11 名であったが、そのうち 8 名は糞便中 ESBL 産生大腸菌陽性であった。残りの (陰性の) 3 名はいずれも糞便検査の行われる少し前に尿路感染に対して感受性のある抗菌薬が使われていて、尿中の ESBL 産生菌も消滅していた。なお、大阪大学の研究室で尿と糞便の両者を調べた症例では、大腸菌の phylogenetic type は 1 例を除いてすべて同一であった (図表 2)<sup>9)</sup>。

**図表 2** 尿路感染症を起こした入所高齢者の尿ならびに糞便から検出された ESBL 大腸菌

patient #	Sex <sup>a</sup>	Stool				Urine			Agreement between stool and urine
		ESBL	CTX-M genotype	Phylogenetic type	UTI <sup>b</sup>	ESBL	CTX-M genotype	Phylogenetic type	
33	F	+	1	B2	Yes	+	1	B2	Yes
134	F	+	4		Yes	+	1		No
138	F	+	4	B2	Yes	+	4	B2	Yes
124	F	+	1	B2	Yes	+	1	B2	Yes
127	F	+	4	B2	Yes	+	4	B2	Yes
157	F	+	4	B2	Yes	+	4	B2	Yes
126	M	+	4		Yes	-			
10	M	+	1		Yes				
82	F	+	1		Yes				
149	F	+	4	D	No	+	4	D	Yes
114	M	+	1		No	-			
121	F	+	4		No	-			

a: F, female; M, male

b: UTI, urinary tract infection

下3名(#149, 114, 121)は尿路感染症なし

Niki M et al. Infection 2011; 39:467-471. のTable1 より改変

4) ESBL 産生大腸菌保菌者についてのリスクファクターの解析: 当施設には2、3、4の3つのフロアがあり、各フロアでの糞便中 ESBL 産生菌の検出頻度には (2F) 19.6%、(3F) 35.4%、(4F) 12.5%と大きな違いが見られた。これら3つのフロアのうち4Fは認知症専門棟であり、身体的な病気がなく認知症のために在宅から直接、あるいは他の老健から入所して来た人々が多い。これに対して2F・3Fには脳卒中だけでなく、感染症罹患歴など身体的にハンディを持つ人々が多く、中には肺炎や尿路感染症のために複数回、急性期あるいは療養型病院と施設を行き来している人々が多かった。

各フロア間での入所前2年以内の感染症による入院歴と糞便中 ESBL 産生菌の検出頻度、ならびに入所中直近1年以内の抗菌薬服用歴との関連性を見ると、感染症での入院歴のない人々については2、3、4F間での ESBL 産生菌の検出頻度に有意差はなかったが、感染症歴のある人、これに加えて入所中に抗菌薬を使用した人々についてみると、(4F) 1/10、(2F) 6/19、(3F) 9/12と、3Fで ESBL 保菌者の頻度が有意に高かった。入所前の感染症歴をみると、2Fに比べて3Fに入所している ESBL 産生菌保菌者の方が

入所前に腎盂腎炎、胆嚢炎、下腿潰瘍、骨化膿症など複数の重症化膿性疾患に罹っていた。ただし、入院中に使われた抗菌薬の種類は不明である。入所者全員をまとめて糞便中 ESBL 大腸菌の存在に関するリスクファクターの解析を行った結果、化膿性疾患の既往と共に、糖尿病が高い有意差を持っていることが明らかになった（図表3）。

5) 新入所者についての糞便中 ESBL 産生大腸菌保菌者の検索: 糞便中の ESBL 産生大腸菌の表現型スクリーニングを2010年8月以降2011年1月まで6カ月間の新しい入所者に実施し、転入所してきた元の病院/高齢者施設ならびに感染症の既往と糞便中 ESBL 産生大腸菌の存在との関係について検索を行った。その結果、新入所者60名中8名(13.3%)が陽性であった。これらのうち病院からの転入者は32人中陽性者7人で21.9%、老人施設または家庭からのものは28人中バルーンカテーテル留置で通院中の1人のみであった。

図表3 入所高齢者の糞便中 ESBL 産生菌(大腸菌)獲得のリスクファクター

		単変量解析		多変量解析	
		OR(95% CI)	P value	OR(95% CI)	P value
性別	男	1.12(0.48~2.62)	0.79	1.08(0.41~2.88)	0.88
	女	1			
年齢	≥81	0.81(0.35~1.91)	0.64	0.85(0.32~2.27)	0.75
	≤80	1			
感染症による処置 (入所前2年以内)	あり	4.78(2.08~11.02) <sup>a</sup>	<0.0001 <sup>a</sup>	3.53(1.30~9.62)	0.01
	なし	1		1	
抗生剤服用	あり	1.79(0.80~4.03) <sup>a</sup>	0.16 <sup>a</sup>	1.1(0.43~2.86)	0.84
	なし	1		1	
糖尿病	あり	2.78(1.11~7.00) <sup>a</sup>	0.03 <sup>a</sup>	3.13(1.04~9.43)	0.04
	なし	1		1	
要介護度	重度	4.51(1.27~16.10) <sup>a</sup>	0.02 <sup>a</sup>	2.62(0.60~11.53)	0.20
	軽度	1		1	
尿路感染	あり	4.3(1.66~11.13) <sup>a</sup>	0.003 <sup>a</sup>	2.4(0.81~7.12)	0.12
	なし	1		1	
入院歴 (入所前1年以内)	あり	3.15(1.36~7.31) <sup>a</sup>	0.008 <sup>a</sup>	1.13(0.41~3.12)	0.81
	なし	1		1	
おむつ	着用	2.61(1.13~6.02) <sup>a</sup>	0.025 <sup>a</sup>	1.2(0.43~3.36)	0.73
	なし	1		1	

a: 性別と年齢で補正

(仁木真理江、山本容正他、第26回日本環境感染学会で報告)