

松山赤十字病院における ESBL 産生 *Escherichia coli* の検出状況と臨床背景

西山 政孝* 谷松 智子 高野 英樹
森山 保則 清家 康子 松井 完治
横田 英介

要 旨

松山赤十字病院における 2012 年度の ESBL 産生 *E. coli* の検出状況と臨床背景を検討した。由来材料は尿が 53.4% で最も多かった。由来材料別に外来、持込み、持込み以外患者の内訳を検討したところ、外来および持込み患者が 118 例中 92 例と多くを占めた。LVFX 感受性率は 60~79 歳が 16%、80 歳以上が 13% と低かった。原疾患は外来、入院患者ともに泌尿器疾患、消化器疾患が多く、基礎疾患保有率は外来患者で 41.9%、入院患者では 64.5% であった。敗血症の血中侵入経路は尿路からが 50% であった。検出から 1 ヶ月以内の死亡例は入院患者 76 例中 2 例 (2.6%) に認め、うち 1 例が ESBL 産生 *E. coli* に起因するものであった。

はじめに

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) は第 3 世代セファロスポリンおよびモノバクタムを分解する酵素でプラスミド上にコードされている。ESBL は主に *Klebsiella pneumoniae* の染色体性 β -lactamase と遺伝的に極めて近縁の SHV・TEM 型および *Klebsiella oxytoca* や *Kluyvera georgiana* の染色体性 β -lactamase に近縁の CTX-M 型が知られる¹⁾。1980~1990 年代には検出される ESBL 産生菌の大部分が SHV

や TEM 型であったが、近年では CTX-M 型が主流になっている。CTX-M 型産生菌は SHV や TEM 型とは異なり、院内だけでなく市中からも検出されているが、その拡散理由は明らかになっていない²⁾。

今回、我々は ESBL 産生 *Escherichia coli* の市中での拡散状況と松山赤十字病院への持込み状況の把握を目的に当院における ESBL 産生 *E. coli* の検出状況と臨床背景について検討したので報告する。

対象および検討内容

対象は 2012 年 4 月から 2013 年 3 月の間に当院にて ESBL 産生 *E. coli* を検出した患者 107 例およびその分離株とした。検討内容は由来材料と検出患者、ESBL 産生 *E. coli* の検出率、年齢別にみた Levofloxacin 感受性率、検出患者の原疾患および基礎疾患、敗血症の血中侵入経路、検出から 1 ヶ月以内の死亡率とした。なお、ESBL 産生菌の判定は Double-disk test を用い、Clavulanic acid とその周りに配置した Ceftazidime, Cefataxime, Ceftriaxone, Cefpodoxime, Aztreonam のいずれかのディスクの間に阻止円の増強が認められた株とした。

*松山赤十字病院 検査部

結 果

1. ESBL 産生 *E. coli* の由来材料と検出患者の内訳 (Table 1)

ESBL 産生 *E. coli* を検出した患者 118 例 (1 材料につき 1 患者) を対象に由来材料と検出患者の内訳を検討した。由来材料は尿が 63 例 (53.4%) と最も多く、次いで便が 15 例 (12.7%)、喀痰 12 例、創部膿が 10 例の順であった。また、由来材料別にみた外来患者、持込み患者 (入院から 2 日以内に検出)、持込み以外患者 (入院 2 日以降に検出) の内訳は尿が 31 例、19 例、13 例、便が 10 例、4 例、1 例、喀痰が 1 例、5 例、6 例であり、外来および持込み患者が 118 例中 92 例 (78.0%) と多くを占めた。

Table 1 由来材料別にみた検出患者の内訳

検出患者	由来材料							計	
	尿	便	喀痰	創部膿	血液	穿刺液	その他		
外来患者	31	10	1	3	0	0	3	48	
入院患者	持込み	19	4	5	3	6	2	5	44
	持込み以外	13	1	6	4	2	0	0	26
計	63	15	12	10	8	2	8	118	

2. ESBL 産生 *E. coli* の検出率 (Table 2)

外来患者では創部膿が 27.3% (11 株中 3 株) と最も高く、次いで尿が 12.3% (253 株中 31 株)、便が 11.4% (88 株中 10 株) の順であった。また、入院患者では創部膿が 17.5% (40 株中 7 株) と最も高く、次いで尿が 14.7% (217 株中 32 株)、喀痰が 12.5% (88 株中 11 株)、血液が 11.0% (73 株中 8 株) の順であった。

Table 2 材料別にみた ESBL 産生 *E. coli* の検出率 (%)

	尿	喀痰	血液	便	創部膿	穿刺液	その他	合計
外来	12.3	4.5	0.0	11.4	27.3	0.0	17.6	12.1
入院	14.7	12.5	11.0	10.9	17.5	6.1	14.7	13.2

3. 年齢別にみた LVFX 感受性率 (Fig. 1)

107 株 (1 患者 1 株) を対象に年齢別に LVFX 感受性率を検討した。感受性率は 0~19 歳が 52%、20~39 歳が 22%、40~59 歳が 100%、60~79 歳が 16%、80 歳以上が 13% で、40~59 歳を除いて高齢になるほど低い傾向にあった。

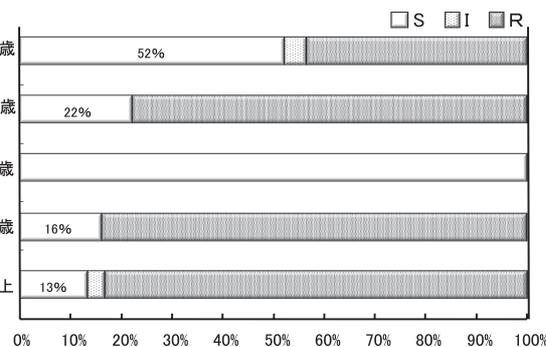


Fig. 1 年齢別にみた ESBL 産生 *E. coli* の LVFX 感受性率

4. 検出患者の原疾患 (Fig. 2)

外来患者では 31 例中、泌尿器疾患が 16 例 (51.6%) と最も多く、次いで、消化器疾患が 7 例 (22.6%) であった。また、入院患者では 76 例中、泌尿器疾患が 29 例 (38.2%) と最も多く、消化器疾患が 16 例 (21.1%)、呼吸器疾患が 15 例 (19.7%) の順であった。

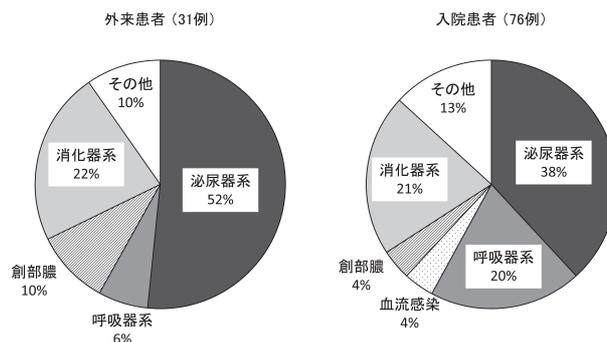


Fig. 2 ESBL 産生 *E. coli* 検出患者の原疾患

5. 検出患者の基礎疾患 (Table 3)

基礎疾患を有する患者は外来患者で 31 例中 13 例 (41.9%)、入院患者では 76 例中 49 名 (64.5%) であった。基礎疾患の内訳は外来患者がのべ 16 疾患で糖尿病、関節リウマチ、悪性腫瘍、脳血管障害

が各々2例であった。一方、入院患者ではのべ80疾患で糖尿病、腎臓疾患が各々14例と最も多く、次いで高血圧が11例、脳血管障害が8例の順であった。

Table 3 ESBL 産生 *E. coli* 検出患者の基礎疾患

	糖尿病	関節リウマチ	高血圧	悪性腫瘍	血液疾患	呼吸器疾患
外来患者	2	2	1	2	0	1
入院患者	14	5	11	5	1	2

	心臓疾患	腎臓疾患	脳血管障害	その他	なし
外来患者	0	0	2	6	18
入院患者	6	14	8	14	27

6. 敗血症の血中侵入経路

敗血症患者は8例で、そのうち尿路から血中への侵入が4例(50%)、消化管からが2例(25%)、呼吸器と創部からが各々1例であった。

7. 検出から1ヶ月以内の死亡率

検出から1ヶ月以内に死亡した患者は入院患者76例中2例(2.6%)に認めた。1例は66歳女性で、基礎疾患に糖尿病、腎不全、脳梗塞を有していた。原疾患は感染性心内膜炎で、ESBL 産生 *E. coli* は尿から検出され、入院後7日目に死亡した。もう1例は82歳男性で、基礎疾患に関節リウマチ、悪性腫瘍を有していた。原疾患は腹部大動脈瘤ステント術後、敗血症性ショックで、ESBL 産生 *E. coli* は静脈血液から検出され、入院後5日目に死亡した。

考 察

耐性菌は抗菌薬投与中・後の患者から検出され、抗菌薬の適正使用により耐性菌の出現を制御できるものと考えられてきた。しかし、現在では医療機関に受診歴のない患者での市中 MRSA や CTX-M 型 ESBL 産生菌の検出により³⁾、抗菌薬投与の問題のみならず、環境および食品や家畜を含めた感染制御対策が急務となっている。今回、我々は ESBL 産生 *E. coli* の当院への持込み状況および検出患者の臨床背景について検討した。

由来材料は尿が53.4%と最も多く、次いで便が12.7%となっており、岸ら⁴⁾の報告(尿47.1%、便が13.7%)と一致した。由来材料ごとに外来、持込み、持込み患者の内訳をみたところ、外来および

持込み患者が78.0%と多くを占めていた。また、外来・入院患者の検出率(ESBL 産生 *E. coli*/*E. coli*)をみても外来患者(12.1%)と入院患者(13.2%)に差がなかったことから、本菌が既に市中に拡散・蔓延していることを確認した。この原因として肉用鶏(broiler)の汚染が最も考えられているが^{2), 5), 6)}、鶏肉由来株と臨床株とで CTX-M の遺伝子型が異なるという報告もあり^{7), 8)}、現在のところ解明には至っていない。いずれにせよ、学生(健康人)の糞便調査においても ESBL 産生 *E. coli* が検出されていることから⁵⁾、何らかの汚染食品の経口摂取により市中に拡散したことは間違いない。

年齢別 LVFX 感受性率は0~19歳が52%であったが、高齢者で更に耐性化(60~79歳:16%, 80歳以上:13%)を認め、野竹ら⁹⁾の報告(フルオロキノロン耐性が80%)と一致していた。ESBL 産生 *E. coli* で LVFX 耐性化が進んだ原因として服部ら¹⁰⁾は LVFX 耐性株の多い血清型 O25:H4 の蔓延(尿路感染症で増加)をあげ、松下ら¹¹⁾は鶏肉のフルオロキノロン耐性株による汚染を指摘している。今回の検討で LVFX に耐性化を認めた原因も加齢に従って汚染鶏肉摂取の機会が増すことやフルオロキノロン薬への接触機会が増すことに起因しているとも考えられた。

原疾患の検討では外来・入院患者ともに泌尿器疾患(外来51.6%, 入院38.2%)、消化器疾患(外来22.6%, 入院21.1%)が多く、吉田³⁾の報告と一致していた。また、基礎疾患の保有率は外来患者では41.9%と高くはなく、内訳は糖尿病、関節リウマチ、悪性腫瘍、脳血管障害と分散しており特徴的な傾向はなかった。一方、入院患者では64.5%に基礎疾患を認め、内訳は糖尿病、腎臓疾患が多くなっていた。原疾患、基礎疾患から考察すると、ESBL 産生 *E. coli* は既に健康人の腸管内に定着しており、しばしば尿路感染症や腸炎を発症した際に検出されるパターンと入院患者への外科的処置や尿道留置カテーテルの挿入、長期入院により検出されるパターン^{3), 12)}があるものと考えられた。敗血症の血中侵入経路は尿路からの侵入が50%、消化管からが25%と多くを占め、Ortegaら¹³⁾の調査と同様の成績であった。検出から1ヶ月以内の死亡患者は2例

(2.6%)で、1例は感染性心内膜炎患者の尿から検出しており死亡原因とは考えられなかった。他の1例は82歳男性で、基礎疾患に関節リウマチ、悪性腫瘍を有し、腹部大動脈瘤ステント術後、敗血症性ショックで入院後5日目に死亡しており、ESBL産生 *E. coli* による敗血症の死亡率は12.5% (1例/8例)であった。

今回の検討によってESBL産生 *E. coli* を既に保有した健常人の感染症発症や、感染症以外の患者 (ESBL産生 *E. coli* は保菌) によって医療機関にその多くが持込まれていることを確認した。ESBL産生 *E. coli* の市中拡散、そして院内への流入は感染制御チームにとってアウトブレイクの発見 (発生源や発生時期) を遅らせる危険因子と言える。従って、今後の感染防止対策は院内で検出頻度の高い尿、便 (オムツ) の取り扱いに注意を払うことに留まらず、各医療機関の連携による感染制御の充実や行政による環境、食品・家畜中の薬剤耐性菌の監視と予防がより重要になってくるものと考えられた。

文 献

- 1) 荒川宜親：広域β-ラクタム薬耐性に関与するβ-ラクタマーゼの特徴と遺伝的相関。日本臨床微生物学雑誌 **13**：150-161, 2003.
- 2) 石原ともえほか：市販鶏肉および市中病院外来患者におけるESBL産生菌の検出状況。日本食品微生物学会雑誌 **28**：123-127, 2011.
- 3) 吉田 敦：ESBLs (基質拡張型β-ラクタマーゼ) 産生菌感染症。日本内科学会雑誌 **96**：2471-2475, 2007.
- 4) 岸 亮子ほか：島根県の医療機関で分離された基質拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌の遺伝子型別。島根県保健環境研究所報 **50**：66-69, 2008.
- 5) 石井良和：家畜および食肉から分離されるESBL産生菌。THE CHEMICAL TIMES **216**：9-12, 2010.
- 6) 江藤麻希, 石井良和：食肉を汚染する抗菌薬耐性菌。モダンメディア **55**：179-183, 2009.
- 7) 下島優香子ほか：食肉からの基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の検出。東京都健康安全研究センター研究年報 **62**：145-150, 2011.
- 8) 石畝 史ほか：福井県における人および鶏肉由来基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌の分子疫学的解析。日本獣医公衆衛生学雑誌 **63**：883-887, 2010.
- 9) 野竹重幸ほか：わが国の医療機関における臨床分離細菌の多剤耐性化の現状とその対策 (3) 市中病院における多剤耐性菌の現状-当センターの現状-。化学療法の領域 **27**：1610-1629, 2011.
- 10) 服部達也ほか：尿路感染症由来基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌における多剤耐性化傾向とCTX-M-27の増加。日本臨床微生物学雑誌 **21**：150-161, 2011.
- 11) 松下 秀ほか：食品由来大腸菌におけるフルオロキノロン系薬剤耐性菌および基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌の動向。モダンメディア **54**：202-209, 2008.
- 12) 石井良和：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌の新展開～耐性菌は健常人からも分離される～。化学療法の領域 **26**：1677-1683, 2010.
- 13) Ortega, M., et al.: Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: Predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. J Antimicrob. Chemother., **63**：568-574, 2009.

The isolations of Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and its clinical backgrounds in Matsuyama Red Cross Hospital

Masataka NISHIYAMA*, Satoko TANIMATSU, Hideki TAKANO, Yasunori MORIYAMA,
Yasuko SEIKE, Kanzi MATSUI and Eisuke YOKOTA

*Department of Medical Laboratory, Matsuyama Red Cross Hospital

We examined the isolations of ESBL producing *Escherichia coli* and patients' clinical backgrounds in fiscal 2012 in Matsuyama Red Cross Hospital. Urine occupied 53.4% in the origin specimens, and it was the most. When we examined about the places where the specimens were collected (in the ward, in the outpatient clinic or in the patients' houses), 92 specimens out of 118 were collected in the outpatient clinic and in the patients' houses. As for the LVFX sensitivity rate, it was low in both 60–70 years old and no less than over 80 years with 16% and 13% respectively. Most of the outpatients and the inpatients had urologic diseases or digestive system diseases primarily. 41.9% of the outpatients and 64.5% of the inpatients had underlying diseases. ESBL producing *E. coli* often got into the blood through the urine tract, and 50% of sepsis caused by it had this pathway of entry. The number of patients who died within one month after ESBL producing *E. coli* was isolated was 2 out of 76 inpatients, and one of them originated in ESBL producing *E. coli*.