



2015年7月15日放送

「泌尿器科領域における耐性菌感染症」

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 泌尿器科教授
清田 浩

はじめに

泌尿器科領域の感染症といたしますと、膀胱炎、腎盂腎炎といった尿路感染症、淋菌あるいはクラミジア感染症といった性感染症などがあります。これらのうち、尿路感染症の代表的な原因菌である大腸菌、性感染症のなかで代表的な原因菌である淋菌の薬剤耐性化が問題となっておりますので、これらについてご紹介していきたいと思えます。

現在、世界的に病原菌の薬剤耐性化が深刻化していて、昨年 WHO は初めて薬剤耐性菌の蔓延防止のための報告を発表しました。その報告には、現在問題となる7つの重要な病原菌(表1)が取り上げられていて、今回お話しする大腸菌と淋菌が含まれています。

表1. WHOが警告した7つの重要な薬剤耐性菌

菌種	薬剤耐性
大腸菌	第三世代セファロスポリン耐性、キノロン耐性
肺炎桿菌	第三世代セファロスポリン耐性、カルバペネム耐性
黄色ブドウ球菌	メチシリン耐性
肺炎球菌	ペニシリン耐性
サルモネラ(チフス菌以外)	キノロン耐性
赤痢菌	キノロン耐性
淋菌	第三世代セファロスポリン低感受性

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf

大腸菌の薬剤耐性化

まず大腸菌の薬剤耐性化についてお話しいたします。

尿路感染症は尿路に基礎疾患のない急性単純性尿路感染症と尿路に基礎疾患のある慢性複雑性尿路感染症がありますが、大腸菌はいずれも最も多い原因菌です。急性単純性尿路感染

表2. 急性単純性膀胱炎と慢性複雑性膀胱炎の原因菌

		急性単純性膀胱炎 (n=387)*	慢性複雑性膀胱炎 (n=667)**
グラム陰性菌	大腸菌	77.8	34.5
	クレブシエラ属	3.4	6.4
	プロテウス属	1.6	3.3
グラム陽性菌	コアグラージェ陰性ブドウ球菌	7.0	8.1
	腸球菌	2.8	19.8
その他		7.4	27.9

(%)

*: Matsumoto T, et al: Internat J Antimicrob Agen; 2011
**; Hayami H, et al: J Infect Chemother; 2013

症では約 80%が、慢性複雑性尿路感染症では約 35%が大腸菌によるものですが（表 2）、今まで慢性複雑性尿路感染症の原因となる大腸菌には薬剤耐性菌は比較的多い一方で急性単純性尿路感染症の原因となる大腸菌には薬剤耐性菌がほとんどないとされてきました。日常診療でよく見かける急性単純性膀胱炎では原因菌の多くが薬剤耐性のない大腸菌であったため、セフェム系抗菌薬あるいはキノロン系抗菌薬を投与すれば簡単に治癒した時代であったわけですが、近年、このような急性単純性膀胱炎でも今まで使用してきたこのような抗菌薬が効かない症例が増えております。

WHO が問題としている薬剤耐性大腸菌、これにはキノロン耐性とセファロスポリン耐性の 2 種類があります。セファロスポリン耐性は基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ、英語で Extended spectrum β -lactamase、略して ESBL という酵素を産生することによる薬剤耐性を指します。ESBL はペニシリン、第一世代、第二世代、そして第三世代セファロスポリン系抗菌薬までも分解するため、ピペラシリン、セファゾリン、セフォチアム、セフトチジムなど尿路感染症に良く使用されてきた抗菌薬は効きません。ESBL に分解されない抗菌薬にはカルバペネム系抗菌薬がありますが、セファロスポリン系抗菌薬の中で例外的に ESBL に分解されないものとしてはセファロスポリン系抗菌薬の中でオキサセフェム系抗菌薬といわれるセフメタゾール、フロモキシセフがあります。また、内服の抗菌薬ではペネム系抗菌薬といわれる範疇に入るファロペネムがあります。さらに別系統のフォスフォマイシンも有効であることが多いようです（表

表3. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase; ESBL) 産生菌で無効/有効な抗菌薬

	系統	抗菌薬
無効な抗菌薬	ペニシリン	アンピシリン、ピペラシリン
	第一世代セファロスポリン	セファゾリン
	第二世代セファロスポリン	セフォチアム
	第三世代セファロスポリン	セフトチジム、セフトリアキソン
有効な抗菌薬	オキサセフェム	セフメタゾール、フロモキシセフ
	カルバペネム	メロペネム、ドリペネム
	β -ラクタマーゼ配合剤	タゾバクタム/ピペラシリン
	その他	ファロペネム、フォスフォマイシン

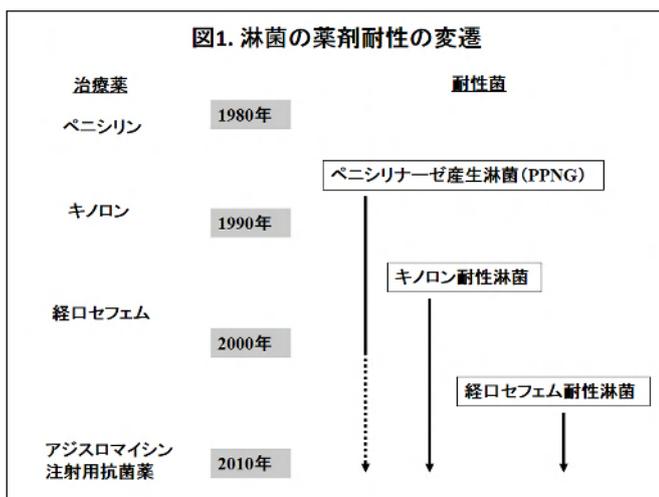
3)。この ESBL 産生大腸菌は全大腸菌の中の 10%程度を占めるという報告が多く、今までは入院患者さんに発症する院内感染が多かったのですが、最近では外来患者さんにも同様の頻度で見られるようになり、完全に市中に広がっています。したがって、尿路感染症の患者さんに対してペニシリンやセファロスポリンを投与するに当たっては 10%程度に ESBL 産生大腸菌はいるんだという意識で投与する必要があり、治療される患者さんにもその可能性があることを説明する必要があります。

一方、キノロン耐性大腸菌は現在、全大腸菌の中で約 20%程度の頻度で見られます。キノロンと言っても代表的なキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシンあるいはシプロフロキサシンに耐性であることを指します。キノロン系抗菌薬は細菌の中の DNA ジャイレースという酵素を攻撃して殺菌しますが、この標的となる DNA ジャイレースが変異してキノロン系抗菌薬に攻撃されにくくなるために耐性となることがわかっています。尿路感染症の患者さんにキノロン系抗菌薬を投与する際にはこのように 20 程度キノロン系抗菌薬が効かない大腸菌が存在するということを説明する必要があります。

このような薬剤耐性大腸菌の状況を考えますと、尿路感染症を治療する前に尿の培養検査をおこない、原因菌の種類と薬剤感受性検査を行っておくことが大変重要です。初期治療薬が無効であった場合、次の抗菌薬を選択する際の決め手となるからです。今までは尿の培養検査をおこなわずに治療してもこれらのような薬剤耐性菌は少なかったため容易に治癒に至りましたが、これからはそうはいかなくなっています。今のところ、ESBL 産生大腸菌であると同時にキノロン耐性大腸菌であることは比較的少なく、キノロン系抗菌薬が無効のときにはセファロスポリン系抗菌薬に変更すると有効である、あるいはその逆であることが多いのですが、両者に耐性であるということがあります。このときには先に述べましたファロペネムあるいはフォスフォマイシンを選択するとよろしいと思います。ファロペネムは薬剤感受性検査の対象外の薬剤ですので、果たして有効なのかどうか判断しにくいのですが、尿の培養検査で ESBL 産生大腸菌という検査結果が出た場合には有効性が期待できます。注射薬ではカルバペネム系抗菌薬が有効ですが、安易な使用はカルバペネム耐性菌の発現を助長しますので控えるべきです。カルバペネム以外としては先に述べましたセフメタゾール、フロモキシセフといったオキサセフェム系抗菌薬がありますし、ESBL を阻害する薬剤を配合したペニシリン系抗菌薬であるタゾバクタム/ピペラシリン（商品名はゾシン）が有効です。

淋菌の薬剤耐性

さて、次に WHO が重要視した淋菌の薬剤耐性についてお話ししたいと思います。淋菌の耐性化は 1980 年代から始まり、その耐性獲得速度は早いことが知られています。1980 年代までにはペニシリンが使用されていましたが、ペニシリンを分解するペニシリナーゼを産生するペニシリン耐性菌が世界的に蔓延しました。丁度その時期に登場したキノロン系抗菌薬が淋菌のみならずクラミジアにも効果があったことからキノロン系抗菌薬が汎用されるようになりました。ところが 1990 年代になりますと間もなく淋菌はキノロン系抗菌薬にも耐性を獲得し、現在では 80%ほどキノロン耐性菌となっています。この時点でキノロン耐性菌には経口セフェムが有効であったため 2000 年代になり経口セフェムが汎用されるようになりました。ところが間もなく経口セフェムに対する耐性菌が徐々に出現し、現在では約 20%程度の淋菌が経口セフェム耐性となっております（図 1）。



淋菌感染症は性感染症ですから、患者さんの性質から 95%以上の有効性がないと推奨

薬となりません。したがって現時点では今までに使用してきた経口抗菌薬は推奨されず注射用抗菌薬しか推奨されておりません。推奨される注射用抗菌薬はセフトリアキソン、セフォジジム、そしてスペクチノマイシンの3剤です。いずれも1回のみの投与、すなわち単回投与が可能です。最近内服薬で淋菌感染症に適応をとったアジスロマイシンの有効性はわが国では約90%で、米国ではすでにアジスロマイシン高度耐性淋菌が出現しているためわが国では推奨薬にはなっておりません。

ここで注射薬3剤の違いについて触れておきます。淋菌感染症ではオーラルセックスにより性器の淋菌感染症の約30%に咽頭感染を併発しているとの報告されております。淋菌が咽頭感染しても無症状のことがほとんどですので、淋菌感染症蔓延の温床となっています。先に述べました3つの注射用抗菌薬ではセフトリアキソンのみが単回療法で淋菌の咽頭感染に有効です。セフォジジムでは複数回の投与が必要ですし、スペクチノマイシンは無効です。したがって、淋菌感染症治療の第一選択薬はセフトリアキソンということになります(表4)。

表4. 淋菌感染症に対する推奨治療薬
JAIID(日本感染症学会)/JSC(日本化学療法学会)感染症治療ガイド2014

	抗菌薬	投与量、投与方法	咽頭感染に対する効果
第一選択薬	セフトリアキソン	1g、単回静注	有効
第二選択薬	セフォジジム	1g、単回静注	複数回の投与が必要
	スペクチノマイシン	2g、単回筋注	無効

セフトリアキソン耐性淋菌

さて、現在問題となっているのはセフトリアキソン耐性淋菌です。わが国では2009年に京都でセフトリアキソン耐性淋菌が発見され世界中の話題となりました。幸いわが国ではそれ以降セフトリアキソン耐性淋菌は報告されていませんが、淋菌のセフトリアキソンに対する耐性傾向が徐々に進みつつあります。セフトリアキソンの投与量と投与方法はわが国では1g単回静注ですが、米国やヨーロッパでは250mg単回筋注がとられているため、米国やヨーロッパではセフトリアキソンが無効な淋菌感染症が増加しつつあり、そのため米国あるいはヨーロッパではセフトリアキソンとアジスロマイシンの単回併用療法がガイドラインで推奨されております。わが国では今後どうなるのか。徐々にではありますがセフトリアキソンが無効の淋菌感染症が出てくるのではないかと予想されます。そのときにわが国では欧米と同様にアジスロマイシン併用とするのか、あるいはセフトリアキソン単回ではなく複数回投与となるのか予断を許さない状況です。

以上、泌尿器科領域における耐性菌感染症の現状と問題点についてお話いたしました。