



2015年12月30日放送

「ESBL 産生菌感染症をどう治療するか」

国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター長
大曲 貴夫

ESBL 産生菌

ESBLとはExtended-spectrum β -lactamaseの略であり、この酵素を産生する菌をESBL産生菌と呼びます。ESBLは β -ラクタマーゼを分類するAmblerの分類では、クラスAあるいはクラスDに属しBush-Jacoby-Medeirosの分類ではグループ2に属します。一般的にESBLは、ペニシリン系・第一世代・第二世代・第三世代・第四世代セフェム系薬およびモノバクタム系薬耐性に関係し、これらの抗菌薬を分解する酵素です。ESBLを産生するのは主に腸内細菌科のグラム陰性桿菌、具体的にはE. coli, Klebsiella, Proteus などです。クラブラン酸などの一部の β -ラクタマーゼ阻害剤によって阻害を受けるという特徴も有しています。

ESBL産生菌ですが、従来は医療関連感染の原因菌と考えられてきました。しかし過去10年間に日本の医療機関で検出されるESBL産生菌の検出頻度が急速に高まっています。一般医療機関等でのESBL産生菌の出現頻度を推し量るには、第3世代セファロスポリン耐性菌の出現頻度が参考になります。厚生労働省の院内感染サーベイランスであるJANISの統計によれば、第3世代セファロスポリン耐性の大腸菌の検出率は近年では15%前後まで急速に増高しています。多くのESBL産生菌は第3世代セファロスポリン耐性を示すため、第3世代セファロスポリン耐性の大腸菌の多くはESBL産生菌と推測されます。

院内だけでなく市中でも問題

ESBL産生菌は従来は医療関連感染の原因菌として問題となっていました。例えば2000年頃にはESBL産生 *Klebsiella Pneumonia* による院内感染の報告などが散見され

ます。しかし近年では市中感染症の原因菌としても認識されるようになってきています。特に腎盂腎炎や膀胱炎などの尿路感染でその傾向が顕著です。これは市中の大腸菌で ESBL 産生菌が増加しており、腎盂腎炎や膀胱炎などの尿路感染では大腸菌感染症の頻度が高いためと考えられています。

ESBL産生菌感染症は院内だけでなく 市中でも問題

- 従来は医療関連感染の原因菌
- 近年市中発症・非医療関連感染症の原因菌として認識
(主に尿路感染)

Antimicrob Agents Chemother. 2015 Jan 12. pii: AAC.04821-14.
Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(5):641-8.
Clin Infect Dis. 2010 Jan 1;50(1):40-8.

ESBL 産生菌感染症に用いる抗菌薬

ESBL 産生菌治療のレジメンとして、過去より良く用いられており、その効果についての知見が最も多く蓄積しているのはカルバペネム系抗菌薬です。しかし世界的な耐性菌の問題、特にカルバペネマーゼ産生菌の問題が日本を含めた各

ESBL産生菌感染症に用いる抗菌薬

Carbapenems

Clin Infect Dis.,39(1): p. 31.
Antimicrob Agents Chemother,47(11): p. 3442.
Antimicrob Agents Chemother., 48(12): p. 4574.

国で徐々に大きな問題となるなかで、カルバペネムのみに依存することへの反省も生まれてきています。特に近年、市中感染症特に尿路感染症で ESBL 産生大腸菌による感染症の問題が顕在化してからは、このような議論が活発化しています。過去には大腸菌以外の ESBL 産生菌による重篤な感染症が主に院内で問題となっており、どうしてもカルバペネム系薬を使用せざるを得ない状況でした。しかし近年では大腸菌による尿路感染症が多く、これらの多くは軽症から中等症で、カルバペネム系抗菌薬を必ずしも使わずとも治癒することが良く経験されています。このような事例を経験するなかで、全てカルバペネム系抗菌薬を用いる事が抗菌薬適正使用・医療資源の適正使用の観点から適切かどうかについて医療現場から疑問が生じることは当然なことです。また長期の治療が必要となった場合に、現実的には内服薬治療を検討せねばならず、それに対してどのような抗菌薬を選択すべきかなどの課題もあります。抗菌薬の効果を最大限に引き出して患者に好ましい効果をもたらし、一方で耐性菌の増加を防いで有用な治療レジメンをど

のように確保していくか、この両者の観点からの検討が必要です。

カルバペネム系抗菌薬以外でESBL産生菌感染症に用いる抗菌薬としては、Piperacillin-tazobactam があげられます。尿路感染症、大腸菌感染症患者を中心とした検討では、臨床的効果はカルバペネムと同等との報告があります。一方で免疫不全者、肺炎・カテーテル関連血流患者等のESBL産生菌感染症患者を対象とした場合、カルバペネムと比較し死亡リスクが高いとの報告もあります。またCefmetazole、Flomoxefは、大腸菌による腎盂腎炎患者を中心に症例集積研究などでその効果が報告されてきています。更なる治療実績の集積が期待されているところです。内服薬治療としては、アモキシシリン・クラブラン酸や、ホスホマイシンの使用が挙げられます。ホスホマイシンの効果は欧州を中心に報告されていますが、日本で用いられているホスホマイシンと欧州のそれでは構成成分が違うことに留意しておく必要があります。

エンピリックセラピー

ESBL産生菌感染症のエンピリックセラピーの選択の場合に、検討すべきは2点あります。第一には当該患者のESBL産生菌感染症のリスク

ESBL産生菌感染症に用いる抗菌薬

Piperacillin-tazobactam

非免疫不全、軽-中等症、尿路・胆道感染症に適

- 臨床的効果はカルバペネムと同等との報告
 - 患者の多くは尿路感染、大腸菌感染症が大多数
 - カルバペネム群がより重症であった
 - Clin Infect Dis. 2012 Jan 15;54(2):167-74.
- カルバペネムと比較し死亡リスクが高いとの報告
 - 患者の半数近くが免疫不全者、肺炎・カテーテル関連血流患者が主
 - 尿路感染は20%前後と少ない
 - Clin Infect Dis. 2015 Jan 13. pii: civ003.

ESBL産生菌感染症に用いる抗菌薬

Cefmetazole

- 全て腎盂腎炎例
- 10例中9例が大腸菌感染症
- 4週間後の臨床的治癒 9/10例、4週間後の細菌学的治癒 71.4%

土井ら Int J Infect Dis. 2013 Mar;17(3):e159-63.

ESBL産生菌感染症に用いる抗菌薬

Flomoxef

- 血液培養からESBL産生大腸菌が検出された連続10名
- septic shock 3例, severe sepsis 4例, sepsis 2例, non-sepsis 1例
- 尿路感染 6例, primary sepsis 3例, 胆管炎 1例
- 粗死亡率40%
- 14日以内の死亡率20%
 - Flomoxef群 1/6例
 - Imipenem群 1/2例

日本化学療法学会雑誌 57巻6号 Page:502-507

ESBL産生菌感染症に用いる抗菌薬

Fosfomycin

- fosfomycin tromethamineの膀胱炎における有用性

Arch Intern Med. 2008;168(17):1897-1902

- 日本で使用されるのはfosfomycin calcium

です。これらは、従来の疫学的検討結果によって判明したリスク因子を元に、当該患者がそのリスク因子を有しているかどうかによってある程度判断することが出来ます。現在では市中で医療への曝露がなくとも ESBL 産生菌感染症のリスクがあることはわかってきていますが、これに加えて最近の抗菌薬使用・侵襲的医療行為を受けた・最近の入院歴があるなどの要因があるとリスクは更に上がり、入院中で過去に抗菌薬を使用していたり集中治療室に入ったなどしていれば更にリスクは高まることが知られています。第二に検討すべきは重症度です。重症であれば最初に選択される治療が ESBL 産生菌をカバーしていない場合に、治療不良の原因となる可能性が高くなります。よって安全に治療を行うために重症の状況で ESBL 産生菌への治療効果が十分に示されている薬剤を元に治療を行います。中等症－軽症の場合には、非カルバペネム系抗菌薬を使用するばかりでなく、内服薬などの選択を検討することが必要です。実際のエンピリックセラピーの選択は両者の兼ね合いにて決まります。

エンピリックセラピーですが、尿路感染症は大腸菌による感染症の頻度が高く、ESBL 産生菌感染症による感染である可能性は高いです。治療については前にお話しましたように非カルバペネム系抗菌薬でも治療可能なことが分かってきています。また同じ ESBL 産生菌感染症でも尿路感染症は他臓器の感染症よりも予後がよく、尿路感染であれば、エンピリックセラピーが不適合でも感受性試験結果が判明してから適切な治療を行えば予後は変わりません。よって尿路感染の事例であれば、もちろんカルバペネム系抗菌薬でも効果はありますが、抗菌薬適正使用の観点から今後は非カルバペネム系抗菌薬である Cefmetazole、Flomoxef 等を使用していくことが考えられます。また、その他の臓器感染で ESBL 産生菌の関与を考慮すべきなのは、やはり院内で発生する感染症の場合でしょう。この場合は、院内での ESBL 産生菌の発生率や患者個人の保菌状態から ESBL 産生菌感染症のリスクがあり、患者の重症度が高い場合には、ESBL 産生菌感染症に対する適切な治療開始の遅れによる治療不良のリスクを避けるためにカルバペネム抗菌薬を使用することは考えられるでしょう。ただしこの場合でも、検出された原因微生物の種類とその感受性試験結果を踏まえて、可能な際には ESBL 産生菌感染症に十分な効果が認められ、なおかつカルバペネム系抗菌薬よりも狭域の抗菌薬への変更を常に考慮すべきです。

definitive therapy

ESBL 産生菌感染症の definitive therapy の場合検討すべきは、これまでに検討され

た臓器感染毎での各薬剤での治療成績と、重症度です。尿路感染症であればCefmetazole、Flomoxef 等の使用が考えられます。内服薬であれば、感受性があればアモキシシリン・クラバン酸の使用が考えられます。キノロン系の抗菌薬は尿路感染症の治療では有効性が高いです。ESBL 産生菌感染症であっても原因菌がキノロン感受性であれば使用が望まれますが、実際には ESBL 産生菌はキノロン系抗菌薬に耐性であることが多く、使用不可能

ESBL産生菌感染症に用いる抗菌薬

Amoxicillin/clavulanate

- 膀胱炎の治療成功率： 93%

Arch Intern Med 2008; 168:1897-902.

- ESBL産生大腸菌による血流感染症（尿路感染症・胆道感染症が大多数）においてカルバペネム系抗菌薬と比較し治療成績に有意差なし（静注）

Clin Infect Dis. 2012 Jan 15;54(2):167-74.

であることが多いです。尿路以外の臓器の感染症では、一般に患者背景は複雑であり、感染は重篤です。具体例としては *Klebsiella pneumonia* による肺炎等が挙げられます。ESBL 産生菌感染症の治療成績は免疫不全者で不良であることもわかっています。よって ESBL 産生菌感染症と判明した場合は、原則としてはカルバペネム系抗菌薬にて治療を行うのが一般的です。もちろん軽症である場合や、患者の状態が落ち着いて内服薬での治療を検討できる段階まできている場合には、感受性試験の結果を踏まえて感受性を有する薬剤への変更を検討して良いでしょうし、内服薬であればアモキシシリン・クラバン酸等への変更を検討して良いでしょう。

1. Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. A preliminary survey of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. *FEMS Microbiol Lett* 2000;184:53-6.
2. Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-99). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:193-8.
3. Ishii Y, Alba J, Kimura S, Shiroto K, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics using Etest against clinical isolates from 60 medical centres in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:296-301.
4. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.