ESBL 産生大腸菌血流感染に対する抗菌薬の有効性評価

菅原隆文,* 村上礼隆, 植竹宣江, 開 浩一

Evaluation of Antibiotics for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia coli*

Takafumi Sugawara,* Noritaka Murakami, Nobue Uetake, and Kouichi Hiraki

Department of Pharmacy, Hiroshima City Hospital Hiroshima Citizens Hospital;
7-33 Motomachi, Naka-ku, Hiroshima 730-8518, Japan.

(Received November 23, 2014; Accepted March 2, 2015)

Recently, extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* has been more frequently isolated from blood specimens than in the past. In this study we investigated a panel of therapeutic agents used to treat 37 patients with ESBL-producing *E. coli* bacteremia. Antimicrobial agents administered as definitive therapy displayed higher efficacy rates than when empiric therapy was administered (efficacy rates, 95.7% vs. 62.5%). The success rate of carbapenem was 95.8% (23/24) in patients with ESBL-producing *E. coli* bacteremia. In addition, the success rate of cefmetazole against ESBL-producing *E. coli* sensitive to this drug was 87.5% (7/8). In conclusion, patients at high risk of infection due to ESBL-producing *E. coli* should be empirically treated with carbapenem antibiotics. In addition, cefmetazole may be a treatment option for patients with ESBL-producing *E. coli* bacteremia.

Key words—extended-spectrum β -lactamase; sepsis; *Escherichia coli*; carbapenem antibiotic; cefmetazole

緒 言

近年、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended spectrum β -lactamase; ESBL) 産生大腸菌、ESBL 産生肺炎桿菌などの検出頻度が高まっていることが指摘されており、¹⁾ 広島市立広島市民病院 (以下、当院) においても、その検出頻度は年々増加してきている。ESBL 産生大腸菌の検査材料別分離数は尿路由来株が多いとの報告²⁾があるが、血液検体からの検出も経験する。さらに、ESBL 産生菌による敗血症の致死率は高く、³⁾ その治療に使用される抗菌薬の有効性は患者転帰に大きく影響すると考えられる。一方、重症敗血症では病態認識から抗菌薬投与までの時間が短いほど死亡率が低い傾向が認められており、⁴⁾ 抗菌薬の投与は患者状態に応じて、起因菌が不明の早期から開始する必要がある。そのため、臨床現場では ESBL 産生菌が起因菌で

あると同定される前に治療が開始されるため、一般的に ESBL 産生菌に抗菌活性の高いとされるカルバペネム系抗菌薬が投与されていない場合もある。また、ESBL 産生菌に対する抗菌薬はカルバペネム系抗菌薬以外にもタゾバクタム/ピペラシリンや一部のセフェム系抗菌薬 (セファマイシン系抗菌薬等) も抗菌力を示すとされている。⁵⁾ 当院では、薬剤感受性検査で最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) 値が break point MIC 未満であり、感性和報告されている ESBL 産生大腸菌による血流感染症に対して、カルバペネム系抗菌薬以外にもセファマイシン系抗菌薬のセフメタゾール (cefmetazole; CMZ) が選択される症例を経験する。CMZ については、ESBL 産生大腸菌に対して感受性を有することが多い⁵⁾とされているが、*in vivo* での有効性は尿路感染症に対する報告⁶⁾はあるが、血流感染症に対する報告はみられない。そこで今回、血液培養検査より ESBL 産生大腸菌が検出された患者を対象に、その治療薬と患者背景について調査し、ESBL 産生大腸菌血流感染症に対する抗菌薬の治療効果の現状評価を行ったので報告する。

地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院薬剤部

*e-mail: t.as@city-hosp.naka.hiroshima.jp

方 法

1. 対象 2009年3月–2014年3月に当院において、血液培養検査より ESBL 産生大腸菌が検出され、抗菌薬治療が開始された 38 例のうち、治療開始 2 日目に転院となった 1 例を除いた 37 例を対象とした。

2. 調査内容 対象の 37 例の患者背景・転帰、治療薬として選択された抗菌薬の有効性、ESBL 産生大腸菌の各抗菌薬に対する MIC 値について診療録情報を後方視的に調査した。

3. 有効性評価 有効性の評価は治療後、血液培養検査より菌の陰性化が確認された症例を有効と評価した。また、治療後血液培養検査を実施していなかった場合、主治医の診療録に抗菌薬投与が有効であったとの旨があり、抗菌薬の変更・追加を行うことなく治療を終了した場合を有効と評価した。全身状態の悪化、臨床検査値悪化により薬剤変更が行われた症例については無効と評価した。なお、抗菌薬投与期間が 3 日未満の場合は抗菌薬の有効性評価は判定不能とし、Table 2 に indeterminate と表記した。抗菌薬の有効率については、判定不能症例を除き、有効+無効の症例に対する有効症例の割合とした。

4. 統計解析 2 群間比較については Fisher's exact test を用いて統計解析を行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。なお、統計解析は Stat Mate ver.4.01 で行った。

5. 倫理的配慮 本研究は、広島市立広島市民病院倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し行った(受付番号: 24-92)。

結 果

1. 患者背景 対象の 37 例の患者背景を Table 1 に示す。尿路感染を契機に血流感染を発症したと推定される症例が 18 例、胆管炎由来による症例が 5 例となっていた。尿路感染由来の症例で 3 例が尿管ステント留置を、胆管炎由来の症例で 3 例が内視鏡的逆行性胆管膵管造影による採石処置、2 例が胆管ステント留置の処置が行われていた。

2. 抗菌薬と有効性 全 37 例に対する抗菌薬の有効率を Table 2 に示す。全 37 例とも、初期治療として投与された抗菌薬は ESBL 産生大腸菌と

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	n=37
Age, mean years (range)	76 (16–95)
Gender, male/female	20/17
Sepsis	34 (91.9%)
Hospitalization	14 (37.8%)
Central venous catheter	6 (16.2%)
Urethral catheter	6 (16.2%)
Cancer chemotherapy ^a	3 (8.1%)
Recent surgery ^b	5 (13.5%)
Underlying source of infection	
UTI ^c	18 (48.6%)
Cholangitis	5 (13.5%)
CRBSI ^d	1 (2.7%)
PTCD ^e	1 (2.7%)
Unknown	12 (32.4%)

^a Cancer chemotherapy of the past three months, ^b Surgical history of the past three months, ^c UTI: urinary tract infection, ^d CRBSI: catheter related blood stream infection, ^e PTCD: percutaneous transhepatic cholangial drainage.

Table 2. The Efficacy Rate of Antibiotics for ESBL Producing *Escherichia coli* Bacteremia

a) Efficacy rate of empirical therapy

Antibiotics	Effective	Ineffective	Indeterminate	Efficacy rate (%)
Sulbactam/Ampicillin	2		3	100.0
Tazobactam/Piperacillin			1	
Cefazolin		2		0
Cefmetazole	3	1	2	75.0
Ceftriaxone	2	1	3	66.7
Sulbactam/Cefoperazone	2	1	1	66.7
Ceftazidime			1	
Cefozopran		1		0
Cefepime		3	1	0
Imipenem/Cilastatin	1			100.0
Meropenem	5		1	100.0
total	15	9	13	62.5

b) Efficacy rate of definitive therapy

Antibiotics	Effective	Ineffective	Efficacy rate (%)
Cefmetazole	4		100.0
Imipenem/Cilastatin	1		100.0
Meropenem	16	1	94.1
total	21	1	95.5

Fig. 1. The Efficacy Rate of Antibiotics for ESBL Producing *Escherichia coli* Bacteremia

同定される前の経験的治療薬として開始された抗菌薬（以下，empirical therapy）であった。Empirical therapy として投与された抗菌薬の有効率を Table 2(a)に示す。Empirical therapy として投与された抗菌薬が無効であった9例及び判定不能であった13例の計22例について，薬剤感受性に応じた抗菌薬（以下，definitive therapy）に変更後の有効率を Table 2(b)に示す。Empirical therapy の有効率62.5%に対して，definitive therapy の有効率は95.5%と高い結果となった（ $p < 0.01$, Fisher's exact test）。また，empirical therapy 又は definitive therapy として投与されたカルバペネム系抗菌薬〔メロペネム（meropenem; MEPM）又はイミペネム/シラスタチン（imipenem/cilastatin; IMP/CS）〕，CMZ の有効率はそれぞれ95.8%，87.5%と有意差はみられなかった（ $p > 0.999$, Fisher's exact test, Fig. 1）。

なお，definitive therapy として投与されたMEPMが無効であった1症例は，IMP/CSに変更し9日間の投与にて改善を得た。治療後，全37例の転帰は軽快し，退院又は転院となった。

3. ESBL 産生大腸菌の抗菌薬に対する MIC 値
37 症例から同定された ESBL 産生大腸菌の抗菌薬に対する MIC 値を Table 3 に示す。一部 MIC 値を測定していない抗菌薬があるが，MEPM, IMP/CS 及び CMZ では，すべての株において，それぞれの break point MIC⁷⁾ である $1 \mu\text{g/mL}$ 及び $16 \mu\text{g/mL}$ 未満であった。

考 察

ESBL 産生大腸菌の分離検体は尿路検体からの検出が多いと報告されている。²⁾ 今回の ESBL 産生大腸菌血流感染症を生じた37例のうち，尿路感染を

Table 3. Susceptibility of ESBL Producing *Escherichia coli* to Antibiotics

	MIC ($\mu\text{g/mL}$)										
	<0.5	<1	<4	4	8	<16	16	>16	32	>32	64
Ampicillin									37		
Tazobactam/Piperacillin						36					1
Cefazolin								37			
Cefmetazole		37									
Sulbactam/Cefoperazone			13	3		8			5	8	
Ceftazidime		6		14	4		5	8			
Imipenem/Cilastatin	37										
Meropenem	37										

契機に発症した症例が18例と約半数を占めた。尿路閉塞を伴う腎盂腎炎などでは迅速なドレナージ術と適切な抗菌薬投与が重要である。重症敗血症では病態認識から抗菌薬投与までの時間が短いほど死亡率が低い傾向⁴⁾が認められており，菌種同定前に empirical therapy が開始されることが多い。今回われわれが検討した37例では，すべて起因菌が不明である段階での抗菌薬を開始した empirical therapy としての投与であった。そのため，empirical therapy としてカルバペネム系抗菌薬が投与された例はわずか6例であった。特に外来患者が23例と半数以上を占めており，腎盂腎炎などに対して empirical therapy として投与されることの多いセフトリアキソンの投与が多かった。過去にわれわれは，尿路感染症における ESBL 産生大腸菌検出リスクについて抗菌薬使用歴のある症例，糖尿病既往症例においてその発現リスクが高まることを報告した。⁸⁾ 今回の結果では，尿路感染を契機とする ESBL 産生大腸菌血流感染症発症例が最も多かったため，このようなリスクのある症例では外来患者においても，

empirical therapy の段階から ESBL 産生菌を念頭に置いた抗菌薬選択が望まれると考えられた。

今回の 37 症例に対する empirical therapy の有効率 62.5% に対し、起因菌が判明したのちに definitive therapy として開始した抗菌薬の有効率は 95.5% と有意に高く、ESBL 産生大腸菌血流感染症において、血液培養検査と薬剤感受性を考慮した抗菌薬選択はその治療の成否に重要な役割を担うと考えられた。一般的に ESBL 産生菌に対する抗菌薬ではカルバペネム系抗菌薬が有効であるとされる。⁹⁾ 今回の 37 例の ESBL 産生大腸菌の抗菌薬に対する MIC 値についても、カルバペネム系抗菌薬の MEPM, IMP/CS では全例 break point MIC 値未満であった。今回、MEPM 又は IMP/CS の投与が行われた 24 例のうち 23 例に有効性を認め、ESBL 産生大腸菌血流感染症に対する抗菌薬はカルバペネム系抗菌薬を選択するべきと考えられた。また、カルバペネム系抗菌薬は、その広域スペクトラムから起因菌不明の段階での empirical therapy として大変重要な役割を担う薬剤である。しかし、薬剤耐性菌発現のリスクを低減するためには、起因菌に対する感受性に応じたより狭域スペクトラムの抗菌薬を適正使用することが重要である。ESBL 産生菌はセファロスポリン系抗菌薬に耐性であると知られているが、オキサセフェム系のフロモキシセフやセファマイシン系の CMZ は *in vitro* での感受性を示すことが報告されている。⁵⁾ 今回われわれが報告した菌種においても、CMZ に対する MIC 値は全例 break point MIC 未満であった。オキサセフェム系のフロモキシセフについては、ESBL 産生大腸菌敗血症患者に対する有用性の報告¹⁰⁾がある。一方で、セファマイシン系の CMZ は、*in vivo* での有効性は尿路感染症に対する報告⁶⁾があるが、血流感染症に対する報告はみられない。今回われわれの結果では少数例ではあるが、CMZ による治療により 8 例中 7 例が軽快した。無効であった 1 例では、CMZ の投与期間が 3 日と短期間であり、ESBL 産生大腸菌血流感染症が再燃し、再度 CMZ を投与し、7 日間投与にて症状の軽快を認め治療を終えている。以後、再感染は生じていない。CMZ は ESBL 産生大腸菌血流感染症に対する治療選択肢の 1 つとなる可能性があるが、今回の結果では少数例での結果であり、現段階では、ESBL 産生大腸菌血流感染症

に対する治療薬として CMZ を積極的に推奨することはできない。今後は症例数を増やし、ESBL 産生大腸菌血流感染症に対する CMZ の有効性と安全性を評価していく必要があると考えている。

今回の結果では、本来 ESBL 産生菌に対して感受性の乏しい抗菌薬 (Sulbactam / Ampicillin, Ceftriaxone 等) で有効性を認める例が複数みられた。これらの症例で症状の改善を認めた明確な理由是不明であるが、腎盂腎炎や胆管炎に対する処置や血流感染症を生じさせた原因の改善に伴い症状の改善を得た可能性も考えられる。しかし、ESBL 産生菌血流感染症は致死率の高い疾患であるため、これらの処置施行と併せて、早期に有効性が期待できるカルバペネム系抗菌薬の投与を考慮する必要があると考えられた。

以上の結果から、ESBL 産生大腸菌血流感染症に対する empirical therapy での有効率は低く、薬剤感受性検査結果に応じた抗菌薬の選択を早期に行う必要性があると考えられた。ESBL 産生大腸菌血流感染症に対する抗菌薬はカルバペネム系抗菌薬の有効性が高い結果となった。また、CMZ 投与により改善を認めた症例が複数みられたが、その有効性については今後更なる検討が必要であると考えられた。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Yoshida I., Yamaguchi T., Itoh Y., Tachibana M., Takahashi C., Kaku M., Kanemitsu K., Okada M., Horikawa Y., Shiotani J., Kino H., Ono Y., Baba H., Matsuo S., Asari S., Toyokawa M., Matsuoka K., Kusano N., Nose M., Murase M., Miyamoto H., Saikawa T., Hiramatsu K., Kohno S., Yanagihara K., Yamane N., Nakasone I., Maki H., Yamano Y., *Jpn. J. Antibiot.*, **63**, 457-479 (2010).
- 2) Muratani T., *Kagakuryouhou no Ryouiki.*, **27**, 1602-1608 (2011).
- 3) Ramphal R., Ambrose P. G., *Clin. Infect. Dis.*, **42** (Suppl. 4), S164-S172 (2006).
- 4) Gaieski D. F., Mikkelsen M. E., Band R. A., Pines J. M., Massone R., Furia F. F., Shofer F. S., Goyal M., *Crit. Care Med.*, **38**, 1045-1053 (2010).
- 5) Muratani T., Kobayashi T., Gotoh R., Wada

- A., Arima S., Ohkuma M., Yakushiji H., Odahara Y., Shigetaka M., Ohkubo K., Yamada Y., Matsumoto T., *Jpn. J. Chemother.*, **52**, 556–567 (2004).
- 6) Doi A., Shimada T., Harada S., Iwata K., Kamiya T., *Int. J. Infect. Dis.*, **17**, 159–163 (2013).
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement,” CLSI, Wayne, 2012, pp. 44–49.
- 8) Sugawara T., Murakami N., Uetake N., Matsumoto S., Miyamori S., Kimura K., Hiraki K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **49**, 153–156 (2013).
- 9) Paterson D. L., Ko W. C., Von Gottberg A., Mohapatra S., Casellas J. M., Goossens H., Mulazimoglu L., Trenholme G., Klugman K. P., Bonomo R. A., Rice L. B., Wagener M. M., McCormack J. G., Yu V. L., *Clin. Infect. Dis.*, **39**, 31–37 (2004).
- 10) Yamaguchi Y., Muratani T., Okubo K., Matsumoto T., *Jpn. J. Chemother.*, **57**, 502–507 (2009).