



2013年9月11日放送

「ESBL 産生 G(-) 菌による感染症の治療と対策」

京都大学病院 感染制御部准教授
高倉 俊二

ESBL とは何か？

ESBL は、Extended-spectrum beta-lactamase、つまり基質特異性拡張型 β ラクタマーゼのことをいいます。そもそもペニシリン分解酵素であった TEM 型あるいは SHV 型 β ラクタマーゼが、アミノ酸変異によって基質特異性が拡張、すなわち、分解できる β ラクタマーゼの範囲が拡大し、セファロスポリン系全体に耐性を示すようになった β ラクタマーゼのことです。

β ラクタマーゼには様々な分類がありますが、おおざっぱにグループ分けすると、ESBL、AmpC、メタロ β ラクタマーゼ、KPC などがあります。ESBL には先ほどの TEM や SHV、OXA などの亜型が含まれますが、昨今では CTX-M 型が多数を占めることがわかっています。

ESBL 産生菌の特徴としてセファロスポリン系薬の全てには耐性ですが、カルバペネム系やセファマイシン系を基本的には分解せず、クラブラン酸などの β ラクタマーゼ阻害剤によって阻害されるということが挙げられます。このことは細菌検査上の ESBL 産生菌の検出にも極めて重要で、セファロスポリンに対する MIC の高い株に対し、その感受性がクラブラン酸の添加によって回復するものが検査上の ESBL 産生菌とされます。大腸菌、Klebsiella pneumoniae、Klebsiella oxytoca、Proteus mirabilis の 4 菌種がこのような検査によって ESBL 産生菌と決定されます。しかし、それ以外の腸内細菌科グラム陰性桿菌においても同様の感受性特性を示す場合は、ESBL を保有している可能性があり、治療薬の選択に注意を要します。

日本では 2000 年頃より ESBL 産生株が増加し、近年では院内感染のみならず、市中感染例も増加傾向が認められています。

我々が京滋地区で調査しているデータでも、2003 年までは大腸菌で 1.5%程度でしたが、2007 年に 5%、2009 年には 10%まで増加しました。同じ時期に Klebsiella pneumoniae

では0.5%程度から2.5%に増加しています。欧米では従来 *Klebsiella pneumoniae* の ESBL 産生菌が多かったのですが、近年では日本同様、CTX-M-型の大腸菌が増加し、現在、世界的に見ても CTX-M-型が主な ESBL となっています。

ESBL 産生菌感染症の問題とは

これら ESBL 産生菌の増加の何が問題かという点、大腸菌や *Klebsiella*、*Proteus* といった菌種は、尿路感染、胆道感染における日常的に遭遇する感染症の主要な原因菌である、そして、それらは第2、第3世代セファロsporin薬が通常感受性と想定される菌種である、ということです。そして ESBL 産生菌の増加、特に市中感染としての ESBL 産生菌感染症の増加は救急を含む外来での敗血症治療における抗菌薬の選択に大きな影響を与えます。市中感染の経験的治療で ESBL 産生菌のカバーを積極的に考えざるをえなくなると、カルバペネム系抗菌薬の使用量が多くなるからです。

つまり、ESBL 産生菌感染症の診療においては、

1. それを疑わずにセフェム系抗菌薬を選択することで死亡率が上昇する危険、そして
 2. それを疑ってカルバペネム系薬の使用が増加することによる間接的な合併症、CD 腸炎、MRSA 感染、カンジダ血症、耐性緑膿菌、耐性アシネトバクター感染などによる院内死亡率の上昇する危険、
- という2つの危険性を生じさせてしまうのです。

ESBL 産生菌感染症の治療

では、ESBL 産生菌感染症の診療はどのように考えていくべきなのでしょう。

ESBL 産生菌は腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌です。したがって、尿路系・胆道系・呼吸器系感染症が主です。院内で発症する感染症としては、消化器系の術後感染や血管内カテーテル感染を起こすこともしばしばあります。

治療薬としては、カルバペネム系薬が第一選択であることは数々の臨床研究報告から明らかにされています。ではグラム陰性桿菌感染症治療では ESBL 産生菌を疑って、第一選択すべてをカルバペネムに変更すればよいのか、という話になります。患者の背景、状態などリスク因子をうまく抽出し、起因菌が ESBL 産生菌であることを正確に予測できればよいでしょうが、市中感染例も増加している中、その方針は現実的ではありません。過去に ESBL 産生菌の検出歴のある例、病院・病棟で ESBL 産生菌の検出例の多い場合、呼吸不全や循環不全・敗血症性ショックなどの重症か否か、によって経験的治療として ESBL 産生菌のカバーを考慮することになります。

ですが、先ほど述べた危険性を考えた場合、ESBL 産生菌感染症を疑う全ての症例にカルバペネム系薬を選択するというのではなく、どのような症例で、どのような「カルバペネム以外の薬剤」での治療が可能かということも同時に追求していかなければならないのです。

カルバペネム系薬以外の ESBL 産生菌感染症治療薬

カルバペネム系薬以外の治療薬の選択肢には、感受性のある β ラクタム薬と、非 β ラクタム系薬の中で感受性のある薬剤があります。これらは、感染フォーカスがコントロール可能な中等症までの例、初期治療にて改善傾向を示した後の治療などにおいては第二選択として活用することができます。

Amoxicillin/clavulan 酸や piperacillin/tazobactam といった β ラクタマーゼ阻害剤の配合剤は、もっともよく臨床的に検討されているという意味では第二選択薬ということができます。実際に、ESBL 産生菌のうち 90%以上は PIPC/TAZ に感受性です。

また、大腸菌や Klebsiella でいうと、95%では、オキサセフェム系薬の flomoxef、またはセファマイシン系薬の cefmetazole に感受性です。少数例でながら国内外から臨床的に検討した報告があり、中等症までの感染症や尿路感染症であれば、これらの薬剤もカルバペネム系薬と同等の効果を有します。しがたって、重症例で初期治療がカルバペネム系薬であったとしても、急性期を越えた後はこれらに変更することも可能だと考えられます。

アミノグリコシド系薬に対する感受性も概ね 95%以上は感受性です。実際に、とくにアミノグリコシドの効果的な尿路感染症においてはセファロスポリンとの併用することで ESBL 産生菌のカバーを行うことができます。キノロン系薬や ST 合剤は感受性率こそ低いものの、内服治療が可能という点で貴重な薬剤です。感受性が確認できた場合には、たとえば腎盂腎炎での点滴治療後にキノロン系薬や ST 合剤へのスイッチも検討の余地があります。

そして、これらの代替薬を積極的に治療に用いていかない限り、我々のグラム陰性桿菌感染症治療は行き詰まってしまうでしょう。また、ESBL 産生菌感染症のリスクのみならず、それによる死亡リスクまでも考え合わせた上で、初期治療におけるカルバペネム使用対象を絞っていくという考え方も益々必要になってきます。

院内感染対策の重要性

ESBL 産生菌検出のリスクファクターとしては、長期入院、重症、高齢、長期にわたる人工呼吸器管理、尿道カテーテルや中心静脈カテーテルの長期留置、広域抗菌薬やバンコマイシンの使用などがあります。ESBL 産生菌は市中感染症が増加してきているとはいえ、院内でのクローン性の伝播も起こります。

そして、これらリスクファクターは MRSA や VRE など様々な耐性菌感染症に共通するものですから、MRSA と同様の接触感染に対する対策と、抗菌薬曝露を抑制する対策の両者が重要ということになります。したがって、ESBL 産生菌の検出された患者に対しては、標準予防策に加え、接触予防策を行います。個室管理が理想的ですが、個室が確保できなくとも、厳重な手指衛生、手袋やエプロン着用、血圧計などの個別化などを行う必要があります。

先にのべたように、ESBL 産生菌感染症の治療薬としてカルバペネム系薬以外を活用することも重要ですが、広く感染症診療全体をフォーカス・起因菌の正確な診断に基づいて、抗菌薬投与、選択、投与期間を可能な限り削減・短縮していく方向に舵を取ることもまた、ESBL 産生菌の抑制につながる重要な院内感染対策になるのです。

カルバペネム耐性クレブシエラ、多剤耐性アシネトバクター、MDRP などの感染事例が世界的に増加している現在、感染症に対する抗菌薬治療の考え方を見直す時期にきています。ESBL 産生菌感染症に対するこれからの我々の診療は、そのための試金石だといってもよいでしょう。