

原 著

培養で検出された大腸菌における ESBL 産生大腸菌陽性に関する予測因子の検討

漆谷 友紀子¹⁾、中村 嗣²⁾³⁾、増野 純二³⁾⁴⁾、今田 敏宏⁴⁾、菊池 清⁵⁾、徳家 敦夫⁶⁾、
妹尾 千賀子⁶⁾、久良木 隆繁⁶⁾、三浦 聖高⁶⁾、山之内 智志⁶⁾、並河 哲志⁶⁾、尾原 清司⁶⁾、
越崎 雅行⁶⁾、南 憲明⁶⁾、山上 育子⁶⁾、狩野 京子⁶⁾、山根 麗華⁶⁾、尾添 大助⁶⁾、
横手 克樹⁶⁾、森山 史就⁶⁾、領家 敬子⁶⁾、武田 典子⁶⁾、高橋 亮太⁶⁾、和久利 美帆⁶⁾、
杉谷 孝⁶⁾、森本 剛³⁾⁷⁾

- 1) 島根県立中央病院 地域医療科
- 2) 島根県立中央病院 感染症科
- 3) 島根県立中央病院 臨床教育・研修支援センター
- 4) 島根県立中央病院 総合診療科
- 5) 島根県立中央病院 小児科
- 6) 島根県立中央病院 ICT
- 7) 兵庫医科大学 臨床疫学

Predictive factors for ESBL-producing *Escherichia coli*

Yukiko URUSHIDANI¹⁾, Tsukasa NAKAMURA²⁾³⁾, Jyunji MASHINO³⁾⁴⁾, Toshihiro IMADA⁴⁾,
Kiyoshi KIKUCHI⁵⁾, Atsuo TOKKA⁶⁾, Chikako SENOO⁶⁾, Takashige KURAKI⁶⁾, Kiyotaka MIURA⁶⁾,
Satoshi YAMANOUCHI⁶⁾, Satoshi NABIKA⁶⁾, Seiji OBARA⁶⁾, Masayuki KOSHIZAKI⁶⁾,
Noriaki MINAMI⁶⁾, Ikuko YAMAGAMI⁶⁾, Kyouko KARINO⁶⁾, Reika YAMANE⁶⁾, Daisuke OZOE⁶⁾,
Katsuki YOKOTE⁶⁾, Fuminori MORIYAMA⁶⁾, Keiko RYOUKE⁶⁾, Noriko TAKEDA⁶⁾, Ryouta TAKAHASHI⁶⁾,
Miho WAKURI⁶⁾, Takashi SUGITANI⁶⁾ and Takeshi MORIMOTO³⁾⁷⁾

- 1) Department of Community medicine, Shimane Prefectural Central Hospital
- 2) Department of Infectious Diseases, Shimane Prefectural Central Hospital
- 3) Clinical education and research center, Shimane Prefectural Central Hospital
- 4) Department of General Medicine, Shimane Prefectural Central Hospital
- 5) Department of Pediatrics, Shimane Prefectural Central Hospital
- 6) Infection Control Team, Shimane Prefectural Central Hospital
- 7) Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine

概 要：

【目的】ESBL 産生大腸菌の市中感染が拡大しており、その対応が必要となっている。今回我々は、治療方針を早期に決定するために大腸菌陽性患者における ESBL 産生大腸菌と関連する予測因子を検討した。【方法】島根県立中央病院にて、2015 年 7 月から 2016 年 1 月の期間に

培養検査で大腸菌が検出された患者を対象とした。患者情報、検体検査のデータを抽出し、多変量ロジスティックモデルを用いて予測因子を検討した。【結果】研究対象は 850 名で、女性は 542 名 (63.8%) で、年齢の中央値は 68 歳だった。単変量解析では、ESBL 産生大腸菌は女性や高齢 (75 歳以上) に多く、血液・尿で陽性、泌尿器科・ER 受診、WBC 増多、CRP 高値をみとめた。多変量ロジスティックモデルの結果、救急受診 (Odds ratio : 2.4 [95% Confidential Interval : 1.6-3.7])、高齢者 (特に 75 歳以上 : 1.7 [1.1-2.7])、CRP 高値 (CRP ≥ 5 : 1.7 [1.1-2.6])、性別 (女性 : 1.7 [1.1-2.6])、白血球高値 (WBC $\geq 11,000$: 1.5 [1.0-2.3]) の関連が示唆された。【結論】大腸菌陽性患者における ESBL 産生大腸菌の予測因子としては、高齢者、女性、血液検査で炎症反応高値が重要であると考えられる。

索引用語 :

ESBL 産生大腸菌、予測因子

Abstract :

【Background】 The community-acquired infection of ESBL-producing *Escherichia coli* (*E. coli*) are spreading. We examined the predictors associated with infections of the ESBL-producing *E. coli* to expedite the treatment against the conditions due to such microorganism. 【Method】 Between July 2015 and January 2016, all patients in whom *E. coli* has been detected from the culture were collected. The clinical and laboratory data including the culture test from the Integrated Intelligent Management System (IIMS) database of Shimane Prefectural Central Hospital in Japan, were retrospectively retrieved. We constructed multivariate logistic regression models to determine the predictors associated with positive of ESBL-producing *E. coli*. 【Result】 There were 850 patients. 542 were female (63.8%). Median age were 68 years. We found patients with ESBL-producing *E. coli* was more among women and elderly (over 75 years), positive in the blood culture and urine culture, urology or ER visit, elevated WBC, and elevated CRP by univariate analysis. Multivariate logistic regression model showed ER visit (Odds ratio : 2.4 [95% Confidential Interval : 1.6-3.7]), elderly over 75 years (1.7 [1.1-2.7]), CRP over 5 mg/dL (1.7 [1.1-2.6]), female (1.7 [1.1-2.6]), WBC over 11,000/ μ L (1.5 [1.0-2.3]) were associated with ESBL-producing *E. coli*. 【Conclusion】 We found the important predictive factors suggesting infections of ESBL-producing *E. coli* were elderly, female, and elevated inflammatory response.

Key words :

ESBL-producing *E. coli*, Predictive factors

【はじめに】

近年、Extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生大腸菌が市中感染(尿路感染症や血流感染)の原因菌として全国的に増加傾向である¹⁾。出雲地区では特に2015年10月頃から特に増加が顕著となり、それ以降も増加傾向が続いている。内訳としては、当院で継続的に診療を受けている患者ではなく、初診外来や救急外来を受診する患者に多くみられる。そもそも ESBL とは、本来ペニシリン系抗菌薬を分解する能力をもつ酵素が遺伝子変異に伴う基質特異性拡大によってセファロスポリン系抗菌薬も分解可能となったものであり、この ESBL 産生に関連する遺伝子は細胞内のプラスミドと呼ばれる遺伝子上に存在するといわれている。昨今の感染拡大の状況から、耐性遺伝子がプラスミドを介して異菌種間で伝播している可能性も指摘されている²⁾。ESBL 産生大腸菌の場合、ESBL 非産生大腸菌とは抗菌薬の感受性が異なるため、治療開始早期から適切な抗菌薬を投与することが望ましく、大腸菌陽性と分かった段階で、ESBL 産生大腸菌による感染を考慮するか否かで抗生剤の選択が大きく異なる。

今回我々は、治療方針の決定や感染拡大の予防を目的として、受診時の患者情報や検査結果を用いて大腸菌陽性患者における ESBL 産生大腸菌を示唆する予測因子についての検討をおこなった。

【対象と方法】

2015年7月から2016年1月の期間に、島根県立中央病院にて培養検査で大腸菌が検出された患者を対象とした。

島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) により、患者情報、検体検査を抽出した。患者情報に関しては、年齢、性別、入院の有無、受診診療科、各種検体(血液、尿、便)培養からの ESBL 産生大腸菌検出の有無を抽出した。検体検査に関しては、血球数(白血球数 [WBC]、ヘモグロビン [Hb]、血小板数 [Plt])、生化学(総蛋白 [TP]、アルブミン [Alb]、総ビリルビン [T-bil]、アルカリフォスファターゼ [ALP]、aspartic aminotransferase [AST]、alanine aminotransferase [ALT]、lactate dehydrogenase [LDH]、urea nitrogen [UN]、Creatinine [Cr])、電解質(sodium [Na]、potassium [K])、CRP (C-reactive protein) のデータを抽出した。単変量解析に関しては、二元値に関してはカイ 2 乗検定または Fisher 検定で、連続値に関しては t-検定または Wilcoxon の順位和検定でおこなった。単変量解析で統計的に有意 ($p < 0.05$) な関連を認めた項目で初診時に得られるデータに関して多変量ロジスティックモデルに導入し、漸減法を使って予測因子を検討した。連続値に関しては簡便に結果を判断するために二元値化を行った。年齢に関しては後期高齢者の 75 歳でカットオフし、炎症反応に関する項目(白血球数および CRP) にはは平均値でカットオフを行い、その他の検体検査値は基準値上限をカットオフ値とした。

なお、本研究は島根県立中央病院臨床研究・治験審査委員会(中臨 R15-065)の承認を受けて実施した。

【結果】

研究期間中の患者数は 850 名で、女性は 542 名 (63.8%)、年齢の中央値は 68 歳であった。ESBL 産生大腸菌は 178 名 (20.9%) で検出された。ESBL 産生大腸菌が検出された培養検体は血液培養が 124 例 (14.6%)、尿培養が 369 例 (43.4%)、便培養が 178 例 (20.9%) であった。受診診療科に関しては、泌尿器科が 66 例 (7.8%)、内科系(精神神経科 1 名を含む)が 293 例 (34.5%)、外科系(泌尿器科を除く)が 93 例 (10.9%)、救急が 191 例 (22.5%)、産婦人

科・小児科が 207 例 (24.4%) であった。検体検査では炎症反応の上昇をみとめた (表 1)。

単変量解析では、 $p < 0.05$ となった項目は女性、年齢、血液・尿・便からの検体検出、救急・内科・婦人科小児科・泌尿器科受診、WBC 増多、CRP 高値、Alb 低値、BUN 高値であった (表 2)。

多変量解析に関しては、救急受診 (2.4 [1.6-3.7])、高齢者 (特に 75 歳以上: 1.7 [1.1-2.7])、性別 (女性: 1.7 [1.1-2.6])、CRP 高値 (CRP ≥ 5 mg/dL: 1.7 [1.1-2.6])、白血球高値 (WBC $\geq 11,000/\mu\text{L}$: 1.5 [1.0-2.3]) が抽出された (表 3)。

【考察】

今回の研究では大腸菌感染の中での ESBL 産生大腸菌の予測因子を明らかにするという目的のもと、培養検査で大腸菌が検出された患者を対象とした。結果として、高齢者、救急外来受診患者、女性、血液検査での白血球高値・CRP 高値が予測因子であるという結果を得た。

予測因子としてあげられた項目の中で、時間外の外来受診含めた救急外来受診は市中での感染の影響を示唆する結果と考えられる。また、泌尿器科受診・白血球高値・CRP 高値は尿路感染症等における炎症反応を示唆する結果と考えられる。女性に関しては尿路感染をきたしやすい患者層として示されたものとする。

過去の研究には、ESBL 産生大腸菌が検出された患者のうち、35%以上は市中からの患者だったという報告³⁾や、外来で検出される大腸菌のうち 14.3%が ESBL 産生菌であったとの結果報告がある⁴⁾。本検討では、大腸菌中の ESBL の割合は特に 2015 年 10 月頃から急増しており、研究期間中でのピークは 40%前後と過去の研究結果と同等あるいはそれ以上の ESBL 感染の増加を示唆する結果となった。また、ESBL 産生大腸菌による尿路・腹腔内感染症が増加傾向にある⁵⁾との指摘があるが、本検討でも ESBL 産生菌は血液・尿検体陽性は多い一方で便検体陽性は少なく、ESBL 産生大腸菌は腸管外感染の原因菌となっていることが示唆された。ESBL 産生菌の市中感染の危険因子として、介護施設入所歴や尿路カテーテル使用が挙げられた報告がある⁶⁾。一方で 60 歳以上の高齢者では、施設入所者と自宅生活者での ESBL 産生大腸菌の保有率に有意な差はないという報告もあるが⁷⁾、今回は高齢者の住環境については検討しておらず、また過去の報告で ESBL 産生大腸菌の市中感染の独立した危険因子と指摘されている、抗生剤内服の先行の有無についても研究していない。しかし、炎症反応に関しては、先行研究では明らかにはされていなかったが、今回の研究では ESBL 産生大腸菌では炎症反応が ESBL 非産生菌に比して高いことが示され、ESBL 大腸菌による感染症がより重症化しやすい可能性が示唆されたと考えられる。

以上の結果から、初診時などで通常の診療内容から得られるデータで ESBL 産生大腸菌を同定できれば、特に抗菌薬の使用の選択などの診療上の決断支援に役立つと考えられる⁸⁾⁹⁾。予測因子の測定だけでは忙しい診療現場での判断に時間をとられる可能性があるが、IIMS などの統合情報システム環境下では、自動的にリスク因子を抽出して臨床医に素早く還元できると考えられ、抗菌薬適正使用などの診療面、診断の遅れを防ぐなど医療安全の面からも有用と考えられる。また、救急搬送件数や近隣医療施設や介護施設などからの転院状況が病院ごとに異なることも推察され、病院毎の事情に応じて項目を検討するなどの応用も可能と考える¹⁰⁾。さらに、統合情報システムを利用することによって、データの自動的な取り込み・解析を行うことにより、自動的に予測因子をアップデートできると考えられ、常に新しい情報で決断支援に資すると思われる。

本研究は ESBL 産生菌による尿路感染を含めた市中での感染の増加を示唆する結果となったが、ESBL 産生菌を予測する因子をさらに追及するには、尿路感染における ESBL 産生大腸菌を推定する予測モデルを設定するなどの研究がさらに必要になると考えられる。

【結語】

ESBL 産生大腸菌の予測因子としては、高齢者、女性、血液検査で炎症反応高値が重要である。

【謝辞】

データ抽出にあたり協力いただいた、医療秘書 永見仁美さん、診療情報主任 内谷隆之さんに謝意を表す。

【文 献】

- 1) 野作信幸, 木村朝基, 吉嶋邦晃, 他: 当院における基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況~2005年から2014年について~. 市立室蘭総合病院医誌, 2015; 40(1): 36-41
- 2) 三好そよ美, 根々山清, 森田幸, 他: 当院における ESBL 産生菌の検出状況と遺伝子型について. 医学検査, 2014; 63(6): 714-718
- 3) Yohei Doi, Yoon Soo Park, Jesabel I. Rivera, et al: Community-Associated Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infection in the United States. Clinical Infectious Diseases, 2013; 56(5): 641-648
- 4) Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, et al: Community spread of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*: a long-term study in Japan. J Med Microbiol, 2013; 62: 1038-43
- 5) 夏目聖子, 中矢秀雄, 佐野みゆき, 他: 当院における血液培養からの ESBL 産生腸内細菌の検出状況について. 医学検査, 2014; 63: 11-17
- 6) 吉川晃司, 森武潤, 鈴木鑑, 他: 尿路由来基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性. 日本化学療法学会雑誌, 2014; 62(2): 198-202
- 7) Andreas Blom, Jonas Ahl, Fredrik Mansson, et al: The prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a nursing home setting compared with elderly living at home: a cross-sectional comparison. BMC Infectious Diseases, 2016; 16: 111
- 8) Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE, Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. Clin Infect Dis, 2015; 60(9): 1319.
- 9) Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis, 2001; 32(8): 1162
- 10) 野村秀和, 鎌倉明美, 棚村一彦, 他: 中規模施設 4 病院の尿、血液由来からの ESBL 産生菌検出状況. 医学検査, 2014; 63(2): 146-152

表 1. 患者特性 (Patient Characteristics)

Variable	all (n=850) no (%) or mean±sd or median [IQR]
Female	542 (63.8)
Age, year	68 [30-82]
ESBL-producing <i>E. coli</i>	178 (20.9)
Admission	349 (41.1)
Sample Region	
Blood	124 (14.6)
Urine	369 (43.4)
Stool	268 (31.5)
Department	
Urology	66 (7.8)
Medicine	293 (34.5)
Surgery	93 (10.9)
Emergency Room (ER)	191 (22.5)
Gynecology or Pediatrics (Gyne/Pedi)	207 (24.4)
Laboratory Data	
WBC, / μ L	10,621 \pm 5,566
Hb, g/dL	11.7 \pm 2.4
Plt, $\times 10^4$ / μ L	22.2 \pm 10.5
Total protein, g/dL	6.4 \pm 0.9
Albumin, g/dL	3.2 \pm 0.8
Total bilirubin, mg/dL	1.6 \pm 3.1
ALP, U/L	516 \pm 424
AST, U/L	45 \pm 107
ALT, U/L	32 \pm 66
LDH, U/L	270 \pm 147
BUN, mg/dL	20.2 \pm 18.2
Cr, mg/dL	0.8 \pm 0.8
Na, mmol/L	137.8 \pm 4.5
K, mmol/L	4.1 \pm 0.7
CRP, mg/dL	6.54 \pm 7.08

表 2. ESBL 同定に関する単変量解析 (Univariate correlation for ESBL)

Variable	ESBL-producing <i>E. coli</i> (n=178) no (%) or mean±sd or median [IQR]	ESBL not-producing <i>E. coli</i> (n=672) no (%) or mean±sd or median [IQR]	p-value
Female	127 (71.4)	415 (61.8)	0.018
Age, year	68±28	53±32	<0.0001
Admission	63 (35.4)	286 (42.6)	0.084
Sample Region			
Blood	61 (34.3)	63 (9.4)	<0.001
Urine	114 (64.0)	255 (38.0)	<0.001
Stool	22 (12.4)	246 (36.6)	<0.001
Department			
Urology	22 (12.4)	44 (6.6)	0.010
Medicine	46 (25.8)	247 (36.8)	0.006
Surgery	17 (9.6)	76 (11.3)	0.504
ER	71 (40.0)	120 (17.9)	<0.001
Gyne/Pedi	22 (12.4)	185 (27.5)	<0.001
Laboratory Data			
WBC, / μ L	11,851±5544	10,286±5,530	0.0036
Hb, g/dL	11.7±1.9	11.8±2.5	0.6585
Plt, $\times 10^4$ / μ L	20.7±9.3	22.6±10.8	0.0519
Total protein, g/dL	6.4±0.9	6.4±0.9	0.8773
Albumin, g/dL	3.0±0.7	3.3±0.8	0.0011
Total bilirubin,mg/dL	1.2±2.4	1.7±3.3	0.1155
ALP, U/L	412±278	538±44	0.0513
AST, U/L	38±42	48±119	0.3730
ALT, U/L	29±39	33±72	0.4862
LDH, U/L	256±88	275±160	0.1979
BUN, mg/dL	23.8±17.4	19.1±18.3	0.0082
Cr, mg/dL	0.9±0.6	0.8±0.8	0.1918
Na, mmol/L	136.9±5.1	138.0±4.3	0.0117
K, mmol/L	4.0±0.6	4.2±0.7	0.0383
CRP, mg/dL	9.54±8.52	5.67±6.36	<0.0001

表 3. ESBL 同定に関する多変量解析 (Multivariate correlation for ESBL)

	Odds Ratio	[95% Confidential Interval]	<i>p</i> -value
ER visit	2.4	[1.6-3.7]	0.000
Age \geq 75 year	1.7	[1.1-2.7]	0.013
Female	1.7	[1.1-2.6]	0.021
C-reactive protein \geq 5 mg/dL	1.7	[1.1-2.6]	0.022
White blood cell count \geq 11,000/ μ L	1.5	[1.0-2.3]	0.048