

〈原 著〉

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌感染症における 経験的治療の有効性評価

読 者 章俊^{1,2,3)}・前田 真之⁴⁾・川島 渉^{1,5)}
渡辺 裕貴^{1,5)}・中村 久子^{2,6)}・福岡 絵美²⁾
橋本 裕子^{1,2)}・木村 聡^{2,3,6)}・峯村 純子^{1,5)}

Clinical Factors Influencing the Efficacy of the Treatment of Infections due to ESBL-producing Bacteria

Akitoshi TAKUMA^{1,2,3)}, Masayuki MAEDA⁴⁾, Ayumu KAWASHIMA^{1,5)},
Hirotaka WATANABE^{1,5)}, Hisako NAKAMURA^{2,6)}, Emi FUKUOKA²⁾,
Hiroko HASHIMOTO^{1,2)}, Satoshi KIMURA^{2,3,6)} and Atsuko MINEMURA^{1,5)}

¹⁾Department of Pharmacy Services, Showa University Northern Yokohama Hospital,

²⁾Infection Control and Prevention Unit, Showa University Northern Yokohama Hospital,

³⁾Department of Laboratory Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital,

⁴⁾Division of Infection Control Sciences, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University,

⁵⁾Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University,

⁶⁾Central Clinical Laboratory, Showa University Northern Yokohama Hospital

(2017年10月20日受付・2018年3月27日受理)

要 旨

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生菌はカルバペネム系薬以外にフロモキシセフやセフメタゾールにも *in vitro* では感性を示すが、実際の治療効果のエビデンスは少ない。今回著者らは昭和大学横浜市北部病院での ESBL 産生菌の検出状況を調査し、ESBL 産生菌感染症の有効性に関わる因子について検討した。

2008年4月から2016年3月までの間に、ESBL産生菌が起因菌と判断され治療された患者132例のうち、経験的治療として抗菌薬治療が3日以上行われた128例を対象とし、患者個別の背景や治療内容、有効性を評価した。有効群において尿路感染症とカルバペネム系薬の投与が有意に多く、呼吸器感染症が有意に少なかった。多変量解析ではカルバペネム系薬の投与が有効性に関連する因子であった (オッズ比 : 3.73, 95% 信頼区間 : 1.34-10.35, $p=0.012$)。

広域スペクトルをもつカルバペネム系薬は、基礎疾患やフォーカスを選ばず安定した治療効果が期待できる。ESBL産生菌による感染症が疑われる場合には、第一選択薬としてカルバペネム系薬を選択する必要がある。しかし、抗菌薬選択圧の問題を鑑みると、ESBL産生菌の関与が否定された場合や治療の経過が良好な場合には、カルバペネム系薬の投与の中止や他剤への変更を行う必要がある。

Key words : 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ, 抗菌化学療法, カルバペネム系薬, 臨床の有効性

序 文

近年様々な耐性菌の出現や微生物の薬剤耐性化が世界的な問題となっている。抗菌薬使用量の増加と耐性菌の発生には一定の相関があることが示されており¹⁾、既存

¹⁾昭和大学横浜市北部病院薬局, ²⁾昭和大学横浜市北部病院感染管理室, ³⁾昭和大学横浜市北部病院臨床病理診断科, ⁴⁾昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門, ⁵⁾昭和大学薬学部病院薬剤学講座, ⁶⁾昭和大学横浜市北部病院臨床病理検査室

の薬剤を有効活用するとともに耐性菌を抑制していくことが課題となっている。2016年に本邦の薬剤耐性対策アクションプランが厚生労働省によりとりまとめられ、重要な薬剤耐性遺伝子の一つとして基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase: ESBL) に関する情報収集と分析を推進することが挙げられている²⁾。

ESBL産生菌は、遺伝子変異によりペニシリン系薬に加えて第3世代・第4世代セファロスポリン系薬までも分解可能な、class AあるいはDに属するβ-ラクタマーゼを産生するグラム陰性桿菌の総称である³⁾。ESBL産生遺伝子はプラスミド上にコードされ、同菌種間のみならず異なる菌種間でも伝達されるため各種病原細菌への拡大が危惧されている⁴⁾。菌種としては主に *Klebsiella pneumoniae* と *Escherichia coli* を中心に *Serratia marcescens*、*Proteus mirabilis* にも広がっている^{4,5)}。

ESBL産生菌による重症感染症の治療にはカルバペネム系薬の投与が推奨されているが⁶⁾、ESBL産生菌感染症全例に投与することは、過剰使用につながる。そこでカルバペネム系薬以外の抗菌薬が注目され、その臨床効果について様々な検証がなされている。in vitro で感性を示すセフトメゾール (CMZ) とフロモキシセフ (FMOX)、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) は AmpC の過剰産生といった並存する耐性機構、あるいは inoculum effect により臨床効果を認めない場合がある^{7,8)}。一方で、特定の感染症において CMZ、FMOX とカルバペネム系薬とで有効性には差がないとの報告もみられる⁹⁾。

昭和大学横浜市北部病院(689床、23診療科、以下「当院」)では経年的にESBL産生菌の検出が増加しており、その治療マネジメントを困難なものとしている。そこで当院においてESBL産生菌感染症と診断され治療された患者を対象に、経験的治療として投与された抗菌薬の有効性を後方視的に検証した。さらに臨床効果と患者背景の関連を併せて検討したので報告する。

材料と方法

1. 対象

2008年4月から2016年3月までの間に、当院でESBL産生菌が検出され主治医により起因菌と判断された患者132例のうち、ESBL産生菌と判明していない時点で経験的治療として抗菌薬投与が3日以上行われた症例128例を対象とした。また、経験的治療で選択された抗菌薬に関しては、薬剤感受性検査でsusceptibleと判定されたものを対象とした。同一患者から複数回ESBL産生菌が検出された症例も、前回の抗菌薬投与から1ヶ月以上経過し、それぞれが起因菌と判断された症例に関しては、別症例としてカウントした。

2. 調査項目

128例の患者背景(年齢、性別)、検出菌とその薬剤感受性、経験的治療で選択された抗菌薬、抗菌薬の投与期間、呼吸回数・精神状態の変化・収縮期血圧を評価項目としたQuick sepsis related organ failure assessment (qSOFA)¹⁰⁾、ICU入室の有無、基礎疾患、入院期間、転帰について診療録から後方視的に調査した。qSOFAは一般病棟、ICUを問わず、後ろ向きに収集可能な重症度の評価指標として今回の調査項目に加えた。

3. 有効性の評価

臨床効果の指標として、主治医による臨床所見改善の記録がある症例、または症状増悪のない抗菌薬投与終了症例を有効群とした。他剤への変更(de-escalationを除く)、または全身状態の増悪や死亡症例を無効群とした。

4. ESBL 確認試験

Clinical and Laboratory Standards Instituteの基準に基づき¹¹⁾、2008年4月から2015年5月までは微量液体希釈法によりMICをマイクロスキャンNegシリーズ(SIEMENS社)で測定した。Ceftazidime (CAZ)、cefotaxime (CTX)、CAZ/Clavulanate (CVA)、CTX/CVAの感受性を測定し、CVA併用した時のMICが単独薬剤のMICより3管以上減少したものをESBL産生株とした。2015年6月から2016年3月まではAmpC/ESBL鑑別ディスク(関東化学)を用いたディスク法により、CVAの添加により阻止円径が5mm以上拡大したものをESBL産生株とした。

5. 統計解析

連続変数の解析はMann-WhitneyのU検定、カテゴリ変数の解析は χ^2 検定またはFisherの直接確率検定を適用した。有効性に関連する因子を探索するために、有効性の有無を従属変数としたステップワイズ法による多重ロジスティック回帰分析を行った。その際、単変量解析で有意確率20%未満となった因子を共変量として選択した。いずれも有意水準5%未満を統計学的に有意とした。統計ソフトはIBM SPSS Statistics 23〔日本IBM(株)〕を用いた。

6. 倫理的配慮

本研究は昭和大学横浜市北部病院倫理委員会の承認(承認番号1508-08)を得て行った。

結 果

1. 患者背景

対象の128例のうち、有効群が100例で無効群が28例であった。各群の患者背景を表1に示した(表1)。なお、同一患者からESBL産生菌が検出された症例は3例であった。年齢・性別・基礎疾患には両群間で有意な差は認められなかった。また重症度の指標としてqSOFAとICU入室の有無を比較したが、両群において

表1 患者背景

	全体 (n=128)	無効 (n=28)	有効 (n=100)	p-value
年齢 (歳)	81.5 (71-89.5)	81.5 (76-89.5)	81.5 (71-86.75)	0.545
性別 (男性)	59 (46.1%)	11 (39.3%)	48 (48.0%)	0.414
qSOFA (No./total)	52/111 (46.8%)	11/23 (47.8%)	41/88 (46.6%)	0.916
ICU 入室症例	17 (13.3%)	3 (10.7%)	14 (14.0%)	0.763
基礎疾患				
糖尿病	28 (21.9%)	7 (25.0%)	21 (21.0%)	0.651
慢性腎不全	12 (9.4%)	3 (10.7%)	9 (9.0%)	0.724
慢性心不全	24 (18.8%)	7 (25.0%)	17 (17.0%)	0.338
脳梗塞	15 (11.7%)	2 (7.1%)	13 (13.0%)	0.52
悪性腫瘍	62 (48.4%)	11 (39.3%)	51 (51.0%)	0.273
感染症の種類				
尿路感染	53 (41.4%)	6 (21.4%)	47 (47.0%)	0.015
呼吸器感染	30 (23.4%)	12 (42.9%)	18 (18.0%)	0.006
腹腔内感染	11 (8.6%)	4 (14.3%)	7 (7.0%)	0.255
胆道感染	9 (7.0%)	1 (3.6%)	8 (8.0%)	0.683
血流感染	19 (14.8%)	2 (7.1%)	17 (17.0%)	0.243
その他	6 (4.7%)	3 (10.7%)	3 (3.0%)	0.118
起因菌				
<i>Escherichia coli</i>	93 (72.7%)	19 (67.9%)	74 (74.0%)	0.519
<i>Klebsiella species</i>	13 (9.4%)	4 (14.3%)	9 (9.0%)	0.479
<i>Proteus mirabilis</i>	21 (16.4%)	5 (17.9%)	16 (16.0%)	0.779
Polymicrobial infection	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	>0.99
抗菌薬投与期間 (日)	8.3 (4-17.75)	7.5 (4-11.75)	9 (6-17.75)	0.113
経験的治療で選択された抗菌薬				
カルバペネム系薬	62 (48.4%)	7 (25.0%)	55 (55.0%)	
その他の薬剤	66 (51.6%)	21 (75.0%)	45 (45.0%)	0.005
-セフメタゾール	35 (27.3%)	8 (28.6%)	27 (27.0%)	—
-タゾバクタム/ピペラシリン	8 (6.3%)	0	8 (8.0%)	—
-キノロン系薬	6 (4.7%)	2 (7.1%)	4 (4.0%)	—
-スルバクタム/アンピシリン	8 (6.3%)	7 (25%)	1 (1.0%)	—
-スルバクタム/セフォペラゾン	3 (2.3%)	0	3 (3.0%)	—
-フロモキシセフ	2 (1.6%)	2 (7.1%)	0	—
-ホスホマイシンナトリウム	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	—
-セフェピム	1 (0.8%)	1 (3.6%)	0	—
-ミノサイクリン	1 (0.8%)	1 (3.6%)	0	—
-ゲンタマイシン	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	—

数値は n (%), 中央値 (interquartile range) で示した

表2 多変量解析にて有効性に関連した因子

	AOR	95%CI	p-value
カルバペネム投与*	3.73	1.34-10.35	0.012
感染症の種類			
呼吸器感染	0.39	0.12-1.24	0.11
尿路感染	2.39	0.69-8.27	0.171
その他	0.36	0.06-2.37	0.288
抗菌薬投与期間*	1.01	0.98-1.04	0.578

AOR, adjusted odds ratio ; CI, confidence interval
 Hosmer-Lemeshow test : P=0.755, 判別的中率=79.7%
 *経験的治療で選択された薬剤

有意な差はなかった。

感染症の種類としては尿路 41.4% (53/128), 起因菌は *E.coli* が 72.7% (93/128) とその大半を占めた。有効

群でカルバペネム系薬の投与と尿路感染症が有意に多く、呼吸器感染症は有意に少なかった。なお、評価対象例において感受性の無い薬剤を投与された症例はなかった。

2. 有効性に影響する因子の探索

単変量解析で有意確率が 20% 未満であった、カルバペネム系薬の投与、呼吸器感染症、尿路感染症、その他の感染症、投与期間を共変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果、カルバペネム系薬の投与 [オッズ比 (AOR) : 3.73, 95% 信頼区間 (CI) : 1.34-10.35, p=0.012] が有効性に関連する因子であった (表 2)。

考 察

2013 年、「病原微生物の薬剤耐性問題：人類への脅威」が主要 8 カ国首脳会議において共同声明として発表さ

れ¹²⁾、微生物の薬剤耐性化は世界的な脅威となっている¹³⁾。中でも ESBL などの酵素産生菌を中心としてグラム陰性桿菌の耐性化が進行している。本邦においても、ESBL 産生菌の検出率は年々増加しており、2000 年から 10 年間で約 50 倍に増加したとの報告がある¹⁴⁾。米国では SHV や TEM 型の ESBL が流行しており¹⁵⁾、CMZ あるいは FMOX は承認されていない。そのため、カルバペネム系薬は ESBL 産生菌による重症感染症に対して最も有効な薬剤とされている¹⁶⁾。本邦でも重症の ESBL 産生菌感染症にはカルバペネム系薬の投与が推奨されているが¹⁷⁾、本邦の ESBL は CTX-M 型が主であり¹⁸⁾、また、CMZ あるいは FMOX といったカルバペネム系薬以外の抗菌薬の有効性もいくつか報告されている^{19,20)}。しかしながら、今までの報告は特定の疾患に絞った検討であり、起因菌や感染症のフォーカスが明らかでない経験的治療における抗菌薬の有効性については明確とはなっていない。そこで本研究では経験的治療抗菌薬における ESBL 産生菌感染症の有効性に関連する因子の探索を行った。

本研究では、有効群において尿路感染症とカルバペネム系薬の投与が有意に多く、呼吸器感染症が有意に少なかった。今回検討した 128 例はすべて経験的治療抗菌薬としての抗菌薬を調査したが、尿路感染症においては、経験的治療抗菌薬が不適切であっても予後とは関連が少ないことが報告されている²¹⁾。また、適切なソースコントロールが実施されることにより感染症のコントロールができることが、有効群で尿路感染症が多い要因と考えられる。一方、有効群において呼吸器感染症が有意に少なかったが、これは ESBL 産生菌による院内肺炎に重症例が多いことが要因と考えられる。このような重症例では、カルバペネム系薬の投与で治療失敗が少ないことが報告されていることから²²⁾、ESBL 産生菌の関与が疑われる重症例では、カルバペネム系薬が適応となると考えられる。

多変量解析では、カルバペネム系薬の投与が有効性に関連する因子であった。ESBL 産生菌感染症治療におけるカルバペネム系薬とカルバペネム系薬以外の治療の有効性の比較についてはいくつかの報告があり、CMZ と FMOX はカルバペネム系薬と有効性に差がないと報告されている²³⁾。しかしながら ESBL に対して安定とされる TAZ/PIPC では、特に重症例においてカルバペネム系薬に対して治療効果が劣ることが報告されている²⁴⁾。今回、TAZ/PIPC を投与した 8 例全例が有効であった。TAZ/PIPC は、カルバペネム系薬とほぼ同等の抗菌スペクトルを有するため、TAZ/PIPC の有効性に関連した可能性が考えられる。しかし、症例数が少ないことと、inoculum effect による有効性の低下が報告されており⁸⁾、今後さらなる検討が必要である。広域スペクトルをもつ

カルバペネム系薬は基礎疾患やフォーカスを選ばず、安定した治療効果が期待できることから²⁵⁾、経験的治療におけるカルバペネム系薬以外の代替薬選択は慎重に行う必要があると考えられる。

本研究の限界として、経験的治療に着目して検証したため、標的治療に関しては検討していない。そして ESBL 産生菌の遺伝子型に関しては、調査・比較を行っていないため遺伝子型の違いによる有効性への関与は検証できていない。また、患者個人の腎機能の評価と投与量の関係も検証できていないため、用量不足での治療失敗への関与については今後検証の余地がある。さらに症例数が限られているため、感染症の種類・重症度を層別に解析することはできなかった。

本研究では、ESBL 産生菌感染症に対してはカルバペネム系薬の投与が有効性に関連する因子であった。しかし、カルバペネム系薬を多用することは、耐性菌選択圧を助長する可能性があるため、治療の定期的な評価を実施し、ESBL 産生菌の関与が否定された場合や治療の経過が良好な場合には、カルバペネム系薬の投与の中止や他剤への変更を行う必要がある。

利益相反自己申告：前田真之は杏林製薬株式会社から受託研究費を受けている。

文 献

- 1) Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005 Feb 12-18; 365(9459): 579-87.
- 2) 厚生労働省：薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020 : <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900-000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 3) Bush K, Jacoby GA: Update functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969-76.
- 4) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 神田 誠, 他: 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot* 2009; 62: 346-70.
- 5) 宇賀神和久, 火石あゆみ, 阿南晃子, 新井祐司, 中村久子, 丸茂健治, 他: 一大学病院における ESBL 産生菌の分離背景. *環境感染誌* 2011; 26(4): 228-33.
- 6) Paterson DL, Bonomo RA: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-86.
- 7) Queenan AM, Foleno B, Gownley C, Wira E, Bush K: Effects of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 269-75.
- 8) Wu N, Chen BY, Tian SF, Chu YZ: The inoculum effect of antibiotics against CTX-M-extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014; 13: 45.
- 9) Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T: The effi-

- cacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. *Int Infect Dis* 2013; 17: e159-63.
- 10) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, *et al.*: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
 - 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement: CLSI, Wayne, Pennsylvania. 2008, p. M100-S18.
 - 12) G-SCIENCE ACADEMIES STATEMENTS 2013. Drug Resistance in Infectious Agents-A Global Threat to Humanity.
 - 13) Perez F, Adachi J, Bonomo RA: Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 335-9.
 - 14) Nakamura T, Komatsu M, Yamasaki K, Fukuda S, Miyamoto Y, Higuchi T, *et al.*: Epidemiology of *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Proteus mirabilis* strains producing extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples in the Kinki Region of Japan. *Am J Clin Pathol* 2012; 137(4): 620-6.
 - 15) Paterson DL, Bonomo RA: Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct; 18(4): 657-86.
 - 16) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, *et al.*: Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Dec; 48(12): 4574-81.
 - 17) JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, 日本感染症学会・日本化学療法学会.
 - 18) Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, Imajo S, Ishiguro M, Matsuzawa H: Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Oct; 39(10): 2269-75.
 - 19) Lee CH, Su LH, Tang YF, Liu JW: Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1074-7.
 - 20) Yang CC, Li SH, Chuang FR, Chen CH, Lee CH, Chen JB, *et al.*: Discrepancy between effects of carbapenems and flomoxef in treating nosocomial hemodialysis access-related bacteremia secondary to extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in patients on maintenance hemodialysis. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 206.
 - 21) To KK, Lo WU, Chan JF, Tse H, Cheng VC, Ho PL: Clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia in an area with high endemicity. *Int J Infect Dis* 2013 Feb; 17(2): e120-4. doi: 10.1016/j.ijid.2012.09.008. Epub 2012 Oct 23.
 - 22) Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, *et al.*: Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 Nov; 47(11): 3442-7.
 - 23) Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Komori T, Fujita N, Hayashi A, *et al.*: Multicenter retrospective study of cefmetazole and flomoxef for treatment of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 Sep; 59(9): 5107-13. doi: 10.1128/AAC.00701-15. Epub 2015 Jun 22.
 - 24) Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, *et al.*: Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015 May 1; 60(9): 1319-25. doi: 10.1093/cid/civ003. Epub 2015 Jan 13.
 - 25) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, *et al.*: Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 1; 39(1): 31-7. Epub 2004 Jun 8.

〔連絡先〕 〒224-8503 神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央 35-1
 昭和大学横浜市北部病院薬局 諮問章俊
 E-mail: a-takuma@cmed.showa-u.ac.jp〕

Clinical Factors Influencing the Efficacy of the Treatment of Infections due to ESBL-producing Bacteria

Akitoshi TAKUMA^{1,2,3}), Masayuki MAEDA⁴), Ayumu KAWASHIMA^{1,5}),
HirotaKa WATANABE^{1,5}), Hisako NAKAMURA^{2,6}), Emi FUKUOKA²),
Hiroko HASHIMOTO^{1,2}), Satoshi KIMURA^{2,3,6}) and Atsuko MINEMURA^{1,5})

¹) *Department of Pharmacy Services, Showa University Northern Yokohama Hospital,*

²) *Infection Control and Prevention Unit, Showa University Northern Yokohama Hospital,*

³) *Department of Laboratory Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital,*

⁴) *Division of Infection Control Sciences, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University,*

⁵) *Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University,*

⁶) *Central Clinical Laboratory, Showa University Northern Yokohama Hospital*

Abstract

An important issue that is related to infection control is the spread of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria. Although, in addition to carbapenems, cefmetazole and floximef have been shown to be effective against the hydrolyzing activity of ESBL *in vitro* studies, the clinical studies that have evaluated their role against infection and pathogenicity caused by these organisms are few. Therefore, we evaluated the status of the isolation of ESBL-producing bacteria in Showa University Northern Yokohama Hospital and the factors associated with the efficacy of the treatment for the infections these organisms cause.

Between April 2008 and March 2016, ESBL-producing bacteria were isolated from 132 patients. A total of 128 patients were treated with antimicrobial agents for more than 3 days. No significant differences in the 30-day mortality rates were observed between the responsive group and the non-responsive group. On the one hand, in the responsive group, there were significantly more number of urinary tract infections and patients who used carbapenems. On the other hand, in the responsive group, the number of respiratory tract infection cases was significantly low. Multivariate analysis confirmed the use of carbapenems as being significantly associated with the efficacy of treatment (odds ratio, 3.73; 95% confidence interval, 1.34-10.35; $P = 0.012$).

Carbapenems are recognized as the first-line drug for infections with ESBL-producing bacteria. However, the usage of carbapenems should be well controlled. It is necessary to de-escalate their use when ESBL-producing bacteria are identified as non-causative pathogen.

Key words: extended-spectrum β -lactamase (ESBL), infection disease chemotherapy, carbapenem, clinical efficacy