

ヒトに常在する腸内細菌科細菌

Published online: 2005.01.11

はじめに

大腸菌、肺炎桿菌など、グラム陰性菌である腸内細菌科細菌の一部は、ヒトの腸管や上気道などに常在します。多くの場合、これらの常在する腸内細菌科細菌は無害ですが、病院感染などにより尿路感染、呼吸器感染、血流感染、手術部位感染などを起因することがあり、肺炎や敗血症などに進展して死因となることもあります。

1960年代初頭から腸内細菌科細菌におけるプラスミド性のβ-ラクタマーゼ産生が報告されていましたが1)2)、1980年代半ば以降、欧米、特に早くから広域セファロスポリンの普及した欧州においては、プラスミド性の基質拡張型

β-ラクタマーゼ (extended-spectrum beta-lactamases: ESBL)を産生して第三世代セフェム薬に耐性を示す肺炎桿菌や大腸菌など腸内細菌科細菌(ESBL-producing *Enterobacteriaceae*)が広く拡散しました3)4)。日本においても外国のESBLと近縁または同種のESBLを産生して広域セファロスポリンなどに耐性を示す肺炎桿菌、大腸菌など腸内細菌科細菌が検出されていますが5)6)、欧米ほどの拡散は認められていません7)。また、肺炎桿菌や大腸菌がプラスミド性のAmpC β-ラクタマーゼを産生して広域セファロスポリンとセファマイシンに耐性を示す場合も国内外で報告されています4)8)。これらの耐性にβ-ラクタム阻害剤耐性、アミノグリコシド耐性、カルバペネム耐性、フルオロキノロン耐性などをもち耐性機構が複合し多剤耐性を拡大する場合があります3)。

世界的な調査(SENTRY、1997-98年)では、ESBL phenotype(セフトラジウム、セフトリアキ

ソネ、またはアズトレオナムのMICが2μg/mL以上)が、肺炎桿菌の5%(カナダ)、8%(米)、45%(ラテンアメリカ)、23%(欧州)、25%(アジア・太平洋)で検出され、同じく大腸菌の4%(カナダ)、3%(米)、9%(ラテンアメリカ)、5%(欧州)、8%(アジア・太平洋)で検出されています9)。アジアの調査(SENTRY、1998-99年)によると中国本土の病院や日本の一部の病院などでESBL産生の肺炎桿菌が高頻度に検出されています10)。ESBLの検出頻度は国により、また施設により大きく異なると言われていています3)。

Klebsiella pneumoniae と *Klebsiella oxytoca*

Klebsiella pneumoniae(肺炎桿菌)は広く自然界に存在し、またヒトの鼻咽喉・腸管常在菌です。市井でもアルコール中毒者などにおいて肺炎を起因する場合がありますが、通常健康人には無害です。しかし、しばしば病院感染としての尿路感染、呼吸器感染、血流感染、手術部位感染を起因し、肺炎、敗血症をもたらす場合があります。また新生児においては髄膜炎を起因することもあります。また*Klebsiella oxytoca*も同様の病院感染起因菌として検出されています11)。

肺炎桿菌は本来的に多くの抗菌薬に感受性を示しますが、欧州では1983年にプラスミド性の広域セファロスポリン耐性を示す肺炎桿菌の臨床分離が報告され12)、さらにその背景であるESBLが複数同定され13)14)、その後前述のように多剤耐性を示す肺炎桿菌が欧米などで拡散し問題となっています。日本においては欧米ほどには肺炎桿菌における多剤耐性が拡散していませんが、ESBLは特定施設にお

いて高頻度に検出されることがあり、また通常の薬剤感受性検査では見逃される場合も多いことに注意が必要と思われます。

肺炎桿菌は入院患者の糞便、咽喉および医療従事者の手指などから検出され、しばしば尿路カテーテル、気管切開チューブ、その他の器具などに関連して病院感染を起因します(11)15)。

Escherichia coli

Escherichia coli(大腸菌)はヒトおよび動物の腸管常在菌であり、糞便汚染を通じて水系にも存在します。病原性大腸菌である場合を除き、腸管に存在しても無害ですが、外傷感染などを起因することもあります。また、しばしば病院感染としての尿路感染、呼吸器感染、血流感染、手術部位感染を起因し、肺炎、敗血症、髄膜炎、腹膜炎などをもたらす場合があります。病院感染起因菌として検出される頻度は黄色ブドウ球菌、緑膿菌などと同様に高く、代表的な病院感染起因菌のひとつといえます。

大腸菌は本来的には多くの抗菌薬に感受性を示しますが、欧州では1987年にESLBを産生する大腸菌の臨床分離が報告され(16)、さらにESBLが複数同定され(14)17)、その後前述のように多剤耐性を示す大腸菌が欧米などで拡散し問題となっています。日本においては欧米ほどには大腸菌における多剤耐性が拡散していませんが、前述の肺炎桿菌と同様にESBLの存在可能性について注意が必要と思われます。

大腸菌は糞便のみならず医療従事者の手指などからも検出され、しばしば手術、尿路カテーテル、血管カテーテル、その他の器具などに関連して病院感染を起因します。

Enterobacter cloacae と *Enterobacter aerogenes*

Enterobacter cloacae, *Enterobacter aerogenes* などのエンテロバクターはヒトの腸管常在菌で通常は無害ですが、しばしば病院感染としての呼吸器感染、手術部位感染、尿路感染、血流感染を起因し、肺炎、腹腔内感染、心内膜炎、髄膜炎などをもたらす場合があります。

Enterobacter cloacae と *Enterobacter*

aerogenes は染色体性の AmpC -ラクタマーゼ産生によりアンピシリン、第一、第二世代のセファロスポリンに本来的な耐性を示し、AmpC -ラクタマーゼの過剰産生と薬剤透過性の低下やカルバペネム加水分解非メタロ -ラクタマーゼの産生により広域セファロスポリンとカルバペネムに多剤耐性を示すことがあります。またプラスミド性の耐性遺伝子の獲得などにより多剤耐性を拡大することもあります(18)。

エンテロバクターで汚染された器具、薬剤、水、医療従事者の手指などを介した感染伝播も報告されていますが(19)、感染の多くは内因的に発生すると言われています。

Citrobacter freundii

Citrobacter freundii は広く自然界に存在し、またヒトの腸管常在菌でもあります。平素無害ですが、しばしば尿路感染、呼吸器感染、手術部位感染、血流感染を起因し、新生児においては髄膜炎をもたらすこともあります(20)。染色体性の AmpC -ラクタマーゼ産生によりアンピシリン、第一、第二世代のセファロスポリンに本来的な耐性を示します(4)。

Proteus mirabilis と *Proteus vulgaris*

Proteus mirabilis と *Proteus vulgaris* は広く自然界に存在し、またヒトの腸管常在菌でもあります。平素無害ですがウレアーゼを産生し、しばしば病院感染としての尿路感染を起因し、上行感染して腎盂腎炎をもたらすこともあります。また呼吸器感染、創傷感染を起因することもあります(21)。*Proteus mirabilis* は本来的には多くの抗菌薬に感受性を示しますが、欧米ではESBLなどの -ラクタマーゼを産生して広域セファロスポリンなどに耐性を示す場合が報告されています。また *Proteus vulgaris* は本来的にセファロスポリナーゼを産生してセファロスポリンに耐性を示しますが、 -ラクタマーゼ阻害剤には感受性を示します(4)。

Providencia stuartii と *Morganella morganii*

Providencia stuartii と *Morganella morganii* は平素無害ですがウレアーゼを産生し、しばしば病院感染としての尿路感染を起因します(22)。どちらも染色体性の AmpC -ラクタマーゼ産生によりアンピシリン、第一、第二世代の

セファロスポリンに本来的な耐性を示します 4)。

病院感染予防策

大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターなど前述の腸内細菌科細菌は、ヒトの腸管、上気道などに常在し、すべての患者の糞便と気道分泌物が潜在的な感染源であり、それらで汚染された環境が感染源となる可能性もあります。内因性感染も多いため抗菌薬の使用法が重要な要素となりますが、同一の多剤耐性菌株が病棟内に蔓延して集団感染を発生させることもあり(23)、接触伝播する病院感染起因菌としての注意も必要です。

これらの病院内に常に広く存在する腸内細菌科細菌の伝播を防止するためには、器具・薬剤や医療従事者の手指など様々な伝播経路について対策を行うことが必要であり、つまり標準予防策を中心とする基本的な感染予防策を広く日常的に確立することが必要と思われます(24)。

消毒薬感受性

腸内細菌科細菌においてはあまり、特に注意すべき消毒薬抵抗性は報告されていません。通常選択する消毒薬を用いて必要な消毒を行います。ただし、*Enterobacter cloacae* はクロルヘキシジンに対して腸球菌よりも低い感受性を示すことが報告されています(25)(26)。*Klebsiella oxytoca* が 0.02%ホルマリン + 0.02%glyoxal + 0.01%グルタール混合液に対して抵抗性を示すことも報告されていますが(27)(28)、このような低濃度のアルデヒド系消毒薬は日本の医療機関においてほとんど使用されていません。

おわりに

ヒトに常在する腸内細菌科細菌による病院感染を防止するためには、抗菌薬の適切な使用に加えて、糞便や気道分泌物などに対する標準予防策を中心とする基本的な感染予防策を広く日常的に確立することが必要と思われます。

なお、腸内細菌科細菌に属する *Serratia* spp. (セラチア)は、通常ヒトに常在しません。セラチアについては、[Y's Letter No.1「セラチアによる病院感染について」](#)を参照下さい。感染性胃腸炎を起因する腸内細菌科細菌については、

[Y's Letter No. 20「細菌による感染性胃腸炎について」](#)および[Y's Letter No.4「腸管出血性大腸菌\(O157 など\)について」](#)を参照下さい。

<参考文献>

この Y's Letter を Y's Square (<http://www.yoshida-pharm.com/>) でインターネット閲覧されている方は、以下の参考文献の一部について、PubMed(要約)、Full text(全文)、Y's Square 内の紹介記事へのリンク(無料サイトのみ掲載)が利用できます。

- 1) Mitsuhashi S, Harada K, Hashimoto H: Multiple resistance of enteric bacteria and transmission of drug-resistance to other strain by mixed cultivation. Jap J Exp Med 1960; 3: 179-184.
- 2) Datta N, Kontomichalou P: Penicillinase synthesis controlled by infectious R factor in Enterobacteriaceae. Nature 1965; 208: 239-244.
- 3) Bradford PA: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-951. [[PubMed](#)]
- 4) Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr: Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. Am J Med 1997; 103: 51-59. [[PubMed](#)]
- 5) 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; 39: 2269-2275. [[Full text](#)]
- 6) 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: 53-56. [[PubMed](#)]
- 7) Arakawa Y, Ike Y, Nagasawa M, Shibata N, Doi Y, Shibayama K, Yagi T, Kurata T: Trends in Antimicrobial-Drug Resistance in Japan. Emerging Infectious Diseases 2000; 6: 572-575. [[Full text](#)]
- 8) Horii T, Arakawa Y, Ohta M, Ichiyama S, Wacharotayankun R, Kato N: Plasmid-mediated AmpC-type beta-lactamase isolated from *Klebsiella pneumoniae* confers resistance to broad-spectrum beta-lactams, including moxalactam. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 984-990. [[PubMed](#)]
- 9) Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N: Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. Clin Infect Dis 2001; 32 Suppl 2: S94-103. [[Full text](#)]
- 10) Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN; the Sentry APAC Study Group: 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:

- 193-198. [\[PubMed\]](#)
- 11) Podschun R, Ullmann U: Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 589-603. [\[Full text\]](#)
- 12) nothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Serratia marcescens. Infection 1983; 11: 315-317. [\[PubMed\]](#)
- 13) Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B: Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 302-307. [\[PubMed\]](#)
- 14) Sougakoff W, Goussard S, Gerbaud G, Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to third-generation cephalosporins caused by point mutations in TEM-type penicillinase genes. Rev Infect Dis 1988; 10: 879-884. [\[PubMed\]](#)
- 15) Ransjo U, Good Z, Jalakas K, Kuhn I, Siggelkow I, Aberg B, Anjou E: An outbreak of Klebsiella oxytoca septicemias associated with the use of invasive blood pressure monitoring equipment. Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36: 289-291. [\[PubMed\]](#)
- 16) Bauernfeind A, Horl G: Novel R-factor borne beta-lactamase of Escherichia coli conferring resistance to cephalosporins. Infection 1987; 15: 257-259. [\[PubMed\]](#)
- 17) Barthelemy M, Peduzzi J, Ben Yaghlane H, Labia R: Single amino acid substitution between SHV-1 beta-lactamase and cefotaxime-hydrolyzing SHV-2 enzyme. FEBS Lett 1988; 231: 217-220. [\[PubMed\]](#)
- 18) Sanders WE Jr, Sanders CC: Enterobacter spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 220-241. [\[Full text\]](#)
- 19) Verweij PE, Van Belkum A, Melchers WJ, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF: Interrepeat fingerprinting of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacter cloacae isolated during an outbreak in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 25-29. [\[PubMed\]](#)
- 20) Lipsky BA, Hook EW 3rd, Smith AA, Plorde JJ: Citrobacter infections in humans: experience at the Seattle Veterans Administration Medical Center and a review of the literature. Rev Infect Dis 1980; 2: 746-760. [\[PubMed\]](#)
- 21) Rozalski A, Sidorczyk Z, Kotelko K: Potential virulence factors of Proteus bacilli. Microbiol Mol Biol Rev 1997; 61: 65-89. [\[Full text\]](#)
- 22) Nicolle LE: Resistant pathogens in urinary tract infections. J Am Geriatr Soc 2002; 50(7 Suppl): S230-235. [\[PubMed\]](#)
- 23) Lucet C, Chevret S, Decre D, et al: Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis 1996; 2: 430-436. [\[紹介記事\]](#) [\[PubMed\]](#)
- 24) 小林寛伊、大久保憲、吉田俊介. 病院感染対策のポイント. 協和企画, 東京, 2002. [\[全文\]](#)
- 25) Wade JJ, Desai N, Casewell MW: Hygienic hand disinfection for the removal of epidemic vancomycin-resistant Enterococcus faecium and gentamicin-resistant Enterobacter cloacae. J Hosp Infect 1991; 18: 211-218. [\[PubMed\]](#)
- 26) Kjolen H, Andersen BM: Handwashing and disinfection of heavily contaminated hands--effective or ineffective? J Hosp Infect 1992; 21: 61-71. [\[PubMed\]](#)
- 27) Reiss I, Borkhardt A, Fussel R, et al: Disinfectant contaminated with Klebsiella oxytoca as a source of sepsis in babies. Lancet 2000; 356: 310. [\[紹介記事\]](#) [\[PubMed\]](#)
- 28) Gebel J, Sonntag HG, Werner HP, Vacata V, Exner M, Kistemann T: The higher disinfectant resistance of nosocomial isolates of Klebsiella oxytoca: how reliable are indicator organisms in disinfectant testing? J Hosp Infect 2002; 50: 309-311. [\[PubMed\]](#)