

[原 著]

外来患者におけるキノロン系薬の使用量・使用期間と  
尿路系由来 *Escherichia coli* の levofloxacin 耐性率に関する検討

佐村 優<sup>1)</sup>・柳田季洋<sup>2)</sup>・廣瀬直樹<sup>1)</sup>・倉田武徳<sup>1)</sup>・石井淳一<sup>1)</sup>  
南雲史雄<sup>1)</sup>・腰岡 桜<sup>1)</sup>・内田仁樹<sup>1)</sup>・山本隼也<sup>1)</sup>・井上純樹<sup>1)</sup>  
関根寿一<sup>1)</sup>・國香則文<sup>3)</sup>・國島広之<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 医療法人社団緑成会横浜総合病院薬剤科

<sup>2)</sup> 医療法人社団緑成会横浜総合病院検査科

<sup>3)</sup> 医療法人社団緑成会横浜総合病院内科

<sup>4)</sup> 聖マリアンナ医科大学感染症学講座

(平成 28 年 12 月 8 日受付, 平成 29 年 2 月 21 日受理)

近年, *Escherichia coli* における levofloxacin (LVFX) 耐性率は増加傾向であるため, 各施設の動向, 要因探索は重要である。一般的に, 耐性菌と抗菌薬使用には密接な関係があるが, 外来患者における経口キノロン系薬の使用量と *E. coli* 耐性率の関連性を検討した報告は少ない。そこで, 本研究では, 外来患者を対象に当院でのキノロン系薬の使用量, 使用期間と尿路系由来の *E. coli* における LVFX 耐性率を検証した。なお, 抗菌薬の使用量の指標には Antimicrobial use density (AUD), 使用期間の指標には Days of therapy (DOT) を使用した。当院での 2008 年 4 月～2016 年 3 月の尿路系由来の *E. coli* における LVFX 耐性率とキノロン系薬の AUD, DOT の関連性を 3 か月ごとに集計して検討したところ, それぞれで有意な相関は認めなかった ( $R=0.21$ ,  $p=0.27$ ,  $R=-0.08$ ,  $p=0.78$ )。一方, 2012 年 4 月～2016 年 3 月の Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生株の割合と LVFX 耐性率との関連性についての検討では, 有意な相関を認めた ( $R=0.64$ ,  $p<0.01$ )。本検討結果から, 当院の外来の尿路系由来における *E. coli* の LVFX 耐性率には, キノロン系薬の使用量, 期間の関連性よりも, ESBL 産生株の割合が高く関与していることが示唆された。

**Key words:** キノロン系薬, 使用量, 使用期間, ESBL, *E. coli* 耐性率

## 1. 序文

近年, 薬剤耐性菌が臨床現場に及ぼす影響は大きくなってきており, その影響は医療施設内だけに留まらず, 市中においても拡大しつつある<sup>1)</sup>。この傾向は, *Escherichia coli* (*E. coli*) においても同様であり, 2007 年～2013 年の尿路系由来の薬剤感受性に関する安藤

らの検討では, キノロン系薬である levofloxacin (LVFX) において, 薬剤感受率が 80.3% から 73.3% に低下と報告している<sup>2)</sup>。また, このような薬剤耐性菌の発生状況は, 地域あるいは施設によって異なるため, 定期的に自施設における発生状況とその要因を評価する必要がある。

キノロン系薬は, Pharmacokinetics (PK) /Pharmacodynamics (PD) の観点から, Area under the blood concentration-time curve (AUC) /MIC に分類されている抗菌薬であり, 一回量を増やすことで, 有効性の向上と耐性化の防止が期待できると考えられている<sup>3)</sup>。そのため, LVFX 錠, ciprofloxacin (CPFX) 注では, 添付文書の改訂が行われ, 海外と同様の用法・用量に変更となった<sup>4)5)</sup>。

著者連絡先: (〒225-0025) 神奈川県横浜市青葉区鉄町 2201-5  
医療法人社団緑成会横浜総合病院薬剤科  
佐村 優  
TEL: 045-902-0001 (内線 7100)  
FAX: 045-902-0389  
E-mail: m.samura@hotmail.co.jp

一般的に、耐性菌と抗菌薬の使用には密接な関係があるが、外来患者におけるキノロン系薬の使用量、使用期間と *E. coli* 耐性率の関連性を検討した報告は限られている<sup>6)7)</sup>。そこで、本研究では、外来患者におけるキノロン系薬の使用量、使用期間が *E. coli* の LVFX 耐性率に与える影響、LVFX の使用量、使用期間が *E. coli* の LVFX 耐性率に与える影響について検証した。

## II. 対象と方法

横浜総合病院（以下、当院）において、2008 年 4 月～2016 年 3 月における外来のキノロン系薬の使用量、使用期間と尿路系由来の *E. coli* における LVFX 耐性率を調査し、これらの関連性について、1～4 の手順で後方視的に検討した。なお、全ての微生物検査、薬剤感受性試験については、当院の外部委託先である保健科学研究所が実施した。

### 1. キノロン系薬の使用量、使用期間に関する調査、検討

当院採用の経口キノロン系薬である LVFX, garenoxacin mesilate (GRNX), sitafloxacin (STFX) を対象薬とし、レセプト情報から、投与量、投与回数、投与日数を収集して、抗菌薬使用量 (g) と抗菌薬延べ使用日数 (日) を算出した。次に、抗菌薬使用量の指標として、Antimicrobial use density (AUD) を使用し、式 1 より算出した。なお、標準使用量 (Defined daily dose : DDD) については、World Health Organization (WHO) の設定した値に準じて<sup>8)</sup>、LVFX : 0.5 g, STFX : 0.1 g を使用し、設定のない GRNX は、国内添付文書の標準用量<sup>9)</sup>から 0.4 g と設定した。また、外来延べ患者数はレセプト情報から抽出した。抗菌薬の使用期間の指標としては、Days of therapy (DOT) を使用し、式 2 より算出した。なお、AUD, DOT とも 1 か月ごとに算出した。

$$\text{AUD (DDD/1000 outpatients)} = [\text{抗菌薬使用量 (g)} \times 1000] / [\text{DDD (g)} \times \text{外来延べ患者数}] \quad (\text{式 1})$$

$$\text{DOT (days/1000 outpatients)} = [\text{抗菌薬延べ使用日数} \times 1000] / [\text{外来延べ患者数}] \quad (\text{式 2})$$

AUD, DOT の推移については、2008 年 4 月～2016 年 3 月の期間で、キノロン系薬全体、LVFX, LVFX 以外の抗菌薬 (GRNX, STFX の合計) で検討し、年度ごとに平均値で比較した。

### 2. *E. coli* の LVFX 耐性率に関する調査、検討

当院の外来診療で採取された尿路系培養検体について、*E. coli* の LVFX における薬剤感受性試験結果を収集した。また、薬剤感受性試験結果は、Clinical and

Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S20 の判定基準に従い、MIC 4  $\mu\text{g/mL}$  以上を LVFX 耐性株とし、耐性率については、2008 年 4 月～2016 年 3 月の期間で、年度ごとに比較した。なお、同一患者からの検体は除外した。

### 3. キノロン系薬の使用量、使用期間と *E. coli* における LVFX 耐性率の関連性に関する検討

2008 年 4 月～2016 年 3 月におけるキノロン系薬の使用量、使用期間、外来患者の *E. coli* における LVFX 耐性率を 3 か月ごとに収集し、キノロン系薬の使用量、使用期間と *E. coli* における LVFX 耐性率の関連性を検討した。

### 4. ESBL 産生株の割合と LVFX 耐性率、キノロン系薬の使用量、使用期間との関連性に関する検討

Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生株の判定を開始した 2012 年度からの ESBL 産生株数、*E. coli* に占める割合、ESBL 産生株における LVFX 耐性率について調査した。また、2012 年 4 月～2016 年 3 月における ESBL 産生株の割合、LVFX 耐性率、キノロン系薬の使用量、使用期間を 3 か月ごとに収集し、ESBL 産生株の割合と LVFX 耐性率の関連性、ESBL 産生株の割合とキノロン系薬の使用量、使用期間との関連性についても検討した。なお、同一患者からの検体は除外した。

### 5. 統計解析

量的データは正規性、分散性を考慮の上、Steel-Dwass test を用いて比較し、名義尺度は Fisher's exact test を使用して holm 法で補正した。また、相関性については Spearman product-moment correlation coefficient を使用し、統計学的有意性は  $p < 0.05$  で有意差ありと判断した。

## III. 結果

### 1. キノロン系薬の使用量、使用期間に関する調査、検討

2008～2015 年度の 8 年間ににおけるキノロン系薬全体、LVFX, LVFX 以外のキノロン系薬の月平均 AUD, DOT を Fig. 1～3 に示す。キノロン系薬全体では、AUD が 2009 年度以降に増加し、2010～2015 年度では、2008 年度よりも有意に増加した。また、DOT は 2011 年度で増加傾向にあり、2015 年度よりも有意に増加した。LVFX では、AUD が 2009 年度以降に増加し、2009 年度以降では 2008 年度よりも有意に増加した。また、DOT は、2009 年で他年度よりも増加傾向にあり、2010 年度、2015 年度よりも有意

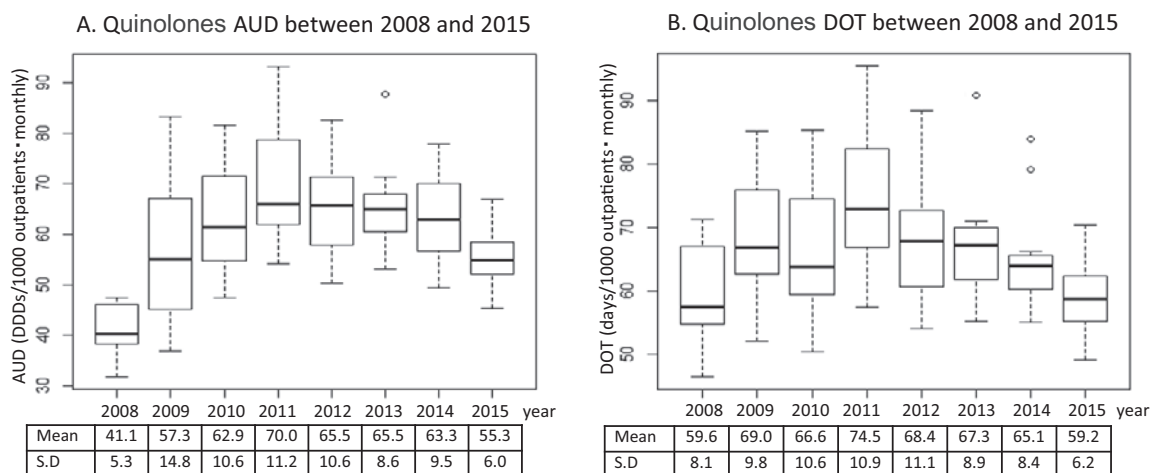


Fig. 1. Monthly AUD and DOT of quinolones between 2008 and 2015

(A) AUD of quinolones between 2008 and 2015, (B) DOT of quinolones between 2008 and 2015

Data of AUD and DOT of quinolones were collected yearly between April 1 and March 31 of the following year, which were established monthly.

We compared these data every years using Steel-Dwass test.

Statistical significance (A); 2008 vs. 2010, 2015:  $p < 0.01$ , 2008 vs. 2011, 2012, 2013, 2014:  $p < 0.001$

Statistical significance (B); 2011 vs. 2015,  $p = 0.03$

AUD: antimicrobial use density, DOT: days of therapy, Quinolones: levofloxacin, garenoxacin mesilate, and sitafloxacin, S.D: standard deviation

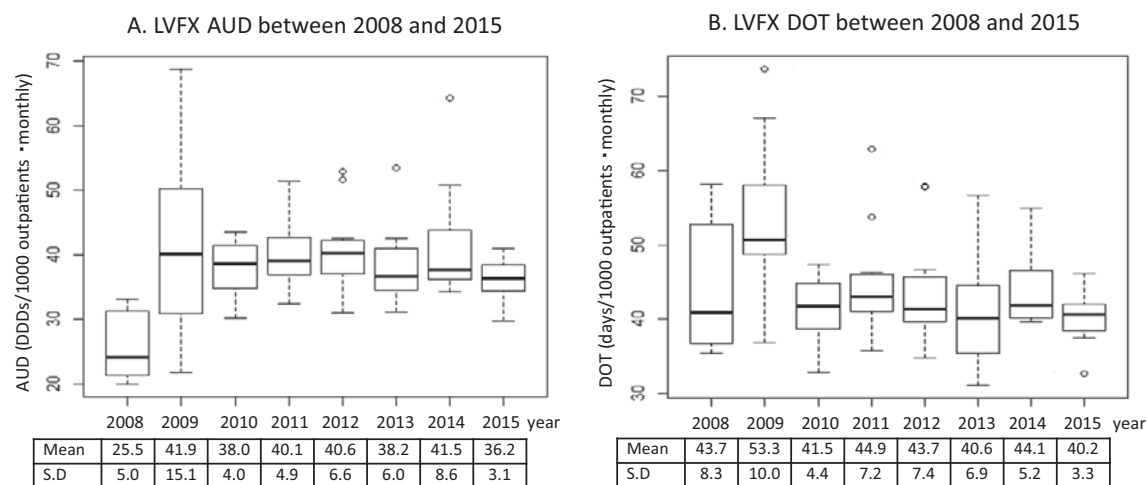


Fig. 2. Monthly AUD and DOT of LVFX between 2008 and 2015

(A) AUD of LVFX between 2008 and 2015, (B) DOT of LVFX between 2008 and 2015

Data of AUD and DOT of LVFX were collected yearly between April 1 and March 31 of the following year, which were established monthly.

We compared these data every years using Steel-Dwass test.

Statistical significance (A); 2008 vs. 2009:  $p < 0.05$ , 2008 vs. 2010, 2012, 2013, 2014, 2015:  $p < 0.01$ , 2008 vs. 2011:  $p < 0.001$

Statistical significance (B); 2009 vs. 2010:  $p = 0.03$ , 2009 vs. 2015:  $p = 0.02$

AUD: antimicrobial use density, DOT: days of therapy, LVFX: levofloxacin, S.D: standard deviation

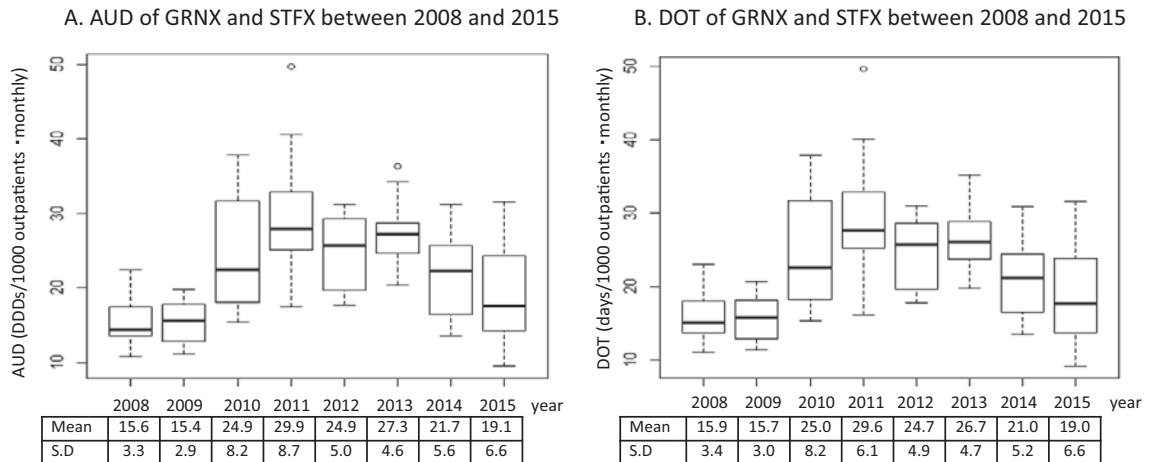


Fig. 3. Monthly AUD and DOT of GRNX and STFX between 2008 and 2015

(A) AUD of GRNX and STFX between 2008 and 2015, (B) DOT of GRNX and STFX between 2008 and 2015

Data of AUD and DOT of GRNX and STFX were collected yearly between April 1 and March 31 of the following year, which were established monthly. We compared these data every years using Steel-Dwass test.

Statistical significance (A); 2008 vs. 2010, 2009 vs. 2010:  $p < 0.05$ , 2008 vs. 2011, 2012, 2013, 2009 vs. 2011, 2012:  $p < 0.01$ , 2009 vs. 2013:  $p < 0.001$

Statistical significance (B); 2009 vs. 2010:  $p < 0.05$ , 2008 vs. 2011, 2012, 2013, 2009 vs. 2011, 2012:  $p < 0.01$ , 2009 vs. 2013:  $p < 0.001$

AUD: Antimicrobial use density, DOT: Days of therapy; GRNX: garenoxacin mesilate, STFX: sitafloxacin, S.D: standard deviation

Table 1. The rate of LVFX resistance of *E. coli* between 2008 and 2015 and ESBL-producing *E. coli* between 2012 and 2015 yearly

| Year* | Number of samples | LVFX resistance of <i>E. coli</i> |          | ESBL-producing <i>E. coli</i> |          |
|-------|-------------------|-----------------------------------|----------|-------------------------------|----------|
|       |                   | Number                            | Rate (%) | Number                        | Rate (%) |
| 2008  | 155               | 18                                | 11.6     | —                             | —        |
| 2009  | 188               | 29                                | 15.4     | —                             | —        |
| 2010  | 147               | 24                                | 16.3     | —                             | —        |
| 2011  | 177               | 25                                | 14.1     | —                             | —        |
| 2012  | 162               | 28                                | 17.3     | 15                            | 9.3      |
| 2013  | 203               | 46                                | 22.7     | 19                            | 9.4      |
| 2014  | 194               | 52                                | 26.8     | 20                            | 10.3     |
| 2015  | 240               | 71                                | 29.6     | 39                            | 16.3     |

\*Data of the rate of LVFX resistance of *E. coli* and ESBL-producing *E. coli* were collected yearly between April 1 and March 31 of the following year.

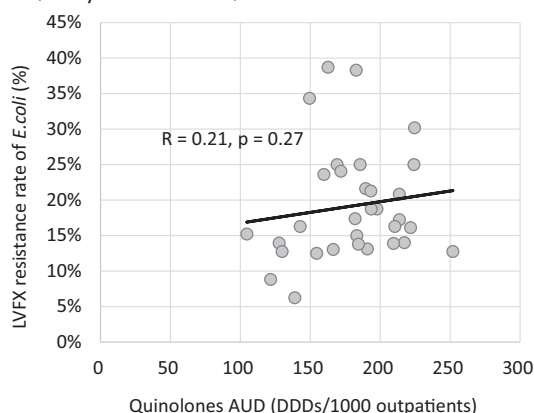
LVFX: levofloxacin, ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

に増加した。LVFX 以外のキノロン系薬では、AUD、DOTとも2010年度以降、増加傾向であり、AUDは2010～2013年度で、2008年度、2009年度よりも有意に増加した。また、DOTは、2010年度以降で増加傾向であり、2011～2013年度では、2008年度、2009年度よりも有意に増加した。

## 2. *E. coli* の LVFX 耐性率に関する調査、検討

*E. coli* における年度別の LVFX 耐性率を Table 1に示す。2008年度は11.6%であったが、その後徐々に上昇し、2014年度では26.8%と2008年度に比べて有意に上昇し ( $p=0.01$ )、2015年度では29.6%と2008、2009、2011年度に比べて有意に上昇した ( $p < 0.001$ 、

A. Relationship between the rate of LVFX resistance of *E. coli* and quinolones AUD between 2008 and 2015 (every three months)



B. Relationship between the rate of LVFX resistance of *E. coli* and quinolones DOT between 2008 and 2015 (every three months)

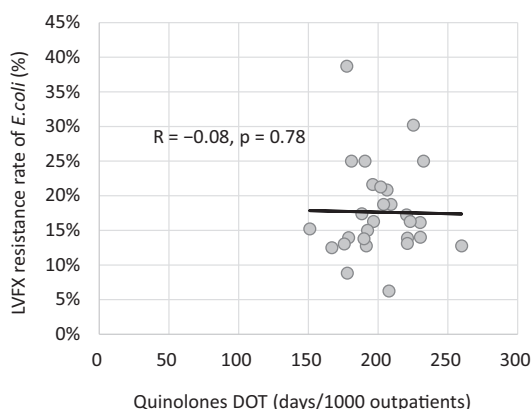


Fig. 4. Relationship between the rate of LVFX resistance of *E. coli* and quinolones AUD and DOT between 2008 and 2015 (every three months)

(A) Correlation between the rate of LVFX resistance of *E. coli* and quinolones AUD, (B) Correlation between the rate of LVFX resistance of *E. coli* and DOT

The data of the rate of LVFX resistance of *E. coli* and quinolones AUD and DOT were collected every three months between April 1, 2008 and March 31, 2016.

We calculated the sum of AUD and DOT every three months and evaluated the correlation between the rate of LVFX resistance of *E. coli* and quinolones AUD and DOT using spearman product-moment correlation coefficient.

Quinolones: levofloxacin, garenoxacin mesilate, and sitafloxacin; LVFX: levofloxacin; AUD: antimicrobial use density; DOT: days of therapy

$p=0.01$ ,  $p<0.01$ ).

### 3. キノロン系薬の使用量, 使用期間と *E. coli* における LVFX 耐性率の関連性に関する検討

2008～2015 年度におけるキノロン系薬の AUD, DOT と *E. coli* の LVFX 耐性率の関連性を Fig. 4 に示す。AUD, DOT と *E. coli* における LVFX 耐性率に相関は認めなかった。

### 4. ESBL 産生株の割合と LVFX 耐性率, キノロン系薬の使用量, 使用期間との関連性に関する検討

2012～2015 年度における ESBL 産生株の割合は, 判定を開始した 2012 年度以降で 9.3% (15/162 株), 9.4% (19/203 株), 10.3% (20/194 株), 16.3% (39/240 株) と徐々に増加傾向であり, ESBL 産生株における LVFX 耐性率は, それぞれ 86.7% (13/15 株), 73.7% (14/19 株), 80.0% (16/20 株), 89.7% (35/39 株) であった。次に, 2012～2015 年度における ESBL 産生株の割合と *E. coli* の LVFX 耐性率との関連性を Fig. 5 に示す。ESBL 産生株の割合, LVFX 耐性率には有意な相関を認めた ( $R=0.64$ ,  $p<0.01$ )。一方, 2012～

2015 年度におけるキノロン系薬の AUD, DOT と *E. coli* における ESBL 産生株の割合に相関は認めなかった (Fig. 6)。

## IV. 考察

尿路系由来の *E. coli* は, 尿路感染症において, 最も頻度の高い原因菌である<sup>10)</sup>。日本感染症学会/日本化学療法学会策定の尿路感染症に関する感染症治療ガイドライン 2015 では, キノロン系薬が単純性, 複雑性尿路感染症においても第一または第二選択薬として推奨されているが, 同時に *E. coli* におけるキノロン系薬の耐性率の上昇, 地域差, 施設間の差に関する注意喚起もされている<sup>10)</sup>。今回, 我々は, 外来患者におけるキノロン系薬の使用量, 使用期間と *E. coli* の LVFX 耐性率を中心に検討した。キノロン系薬のうち, LVFX では, AUD のみ 2009 年度以降で大きく変化していたが, この要因には, 2009 年 6 月に行われた LVFX の添付文書の改訂 (1 回 100 mg 1 日 3 回から 1 回 500 mg 1 日 1 回に変更) に伴い, 1 回量当たりの投与量が増加したことが大きく影響していると

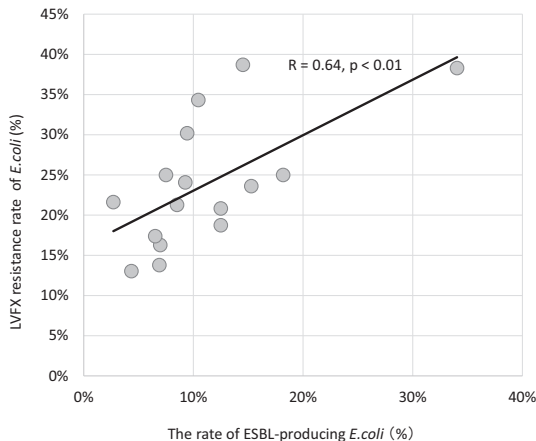


Fig. 5. Relationship between the rate of LVFX resistance and ESBL-producing *E. coli* between 2012 and 2015 (every three months)

The data of the rate of LVFX resistance and ESBL-producing *E. coli* were collected every three months between April 1, 2012 and March 31, 2016.

We evaluated the correlation between the rates of ESBL-producing *E. coli* and LVFX resistance using spearman product-moment correlation coefficient.

LVFX: levofloxacin, ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

考えられた。また、LVFX 以外のキノロン系薬では、AUD、DOT とも同様の变化であったことから、使用患者数の増加が考えられた。これらの要因から、キノロン系薬の AUD、DOT は 2009 年度以降に変動したと考えられる。当院におけるキノロン系薬の AUD については、外来患者数と住民数という算出方法の違いはあるが、年間使用量から 1 日あたりを算出した場合の値は 0.15~0.19 であり、村木らが行った Japan Antimicrobial Consumption Surveillance (JACS) の報告の 10 分の 1 程度であった<sup>11)</sup>。

*E. coli* における LVFX 耐性率については、LVFX の添付文書改訂後の用量の適正化の影響は受けず、年々上昇傾向であったが、最も高かった 2015 年度における厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 JANIS の結果は 38% であり<sup>12)</sup>、全国的な変化の可能性が高いと考える。今回の我々の検討結果では、キノロン系薬の使用量、使用期間と LVFX 耐性率の間に有意な相関性を認めなかった。しかし、他の期間よりも明らかに高い AUD であった 252 (DDD/1000 outpatients) を異常値として除外すると、有意性はない

ものの相関係数は  $R=0.21$  から  $R=0.28$  に上昇すること、欧州、米国における先行研究では、外来患者におけるキノロン系薬の使用量と耐性率に相関性を認めており<sup>5)6)</sup>、韓国における検討でも、キノロン系薬の販売量と耐性率の変化に同じような傾向が認められていることから<sup>13)</sup>、キノロン系薬の使用量が LVFX 耐性率に関与する可能性については、留意する必要がある。キノロン系薬の耐性に関するリスク因子については、男性、閉経後の女性、高齢者、キノロン系薬の使用歴、入院歴、尿路感染症の既往歴、複雑性尿路感染症などと言われている<sup>7)10)14)</sup>。本研究では、抗菌薬の使用量、使用期間と LVFX 耐性率との関連性を中心に検討し、LVFX 耐性のリスク因子の関与については、評価していないため、これらの因子が結果に影響した可能性も考えられた。

本研究で、*E. coli* における LVFX 耐性率が増加した要因の一つとして、LVFX 耐性率と正の相関を認めた ESBL 産生株の増加が考えられた。ESBL 産生株における LVFX 耐性率は 70% 程度と言われているが<sup>10)</sup>、本研究における検討では、83.9% (78/93 株) と先行研究よりも高い傾向であり、ESBL 産生株の割合が年々増加していたことが、LVFX 耐性率の増加に繋がったと考えられた。一方、今回の検討では、キノロン系薬の AUD、DOT と *E. coli* における ESBL 産生株の割合の関連性も検証したが、相関は認めなかった。一般的に、ESBL 産生株は、男性、抗菌薬の使用歴（ペニシリン系、セファロsporin 系、キノロン系薬、sulfamethoxazole-trimethoprim など）、介護ケア関連などのような背景で増加すると考えられている<sup>15)~17)</sup>。今回の検討では、キノロン系薬の AUD、DOT と ESBL 産生株の割合との関連性しか検討しておらず、これらの患者背景、キノロン系薬以外の抗菌薬の使用量が評価できていないことが本研究の限界点として考えられた。また、ESBL 産生株の *E. coli* については、近年、国内外で流行し、高率でキノロン系薬の耐性を獲得する CTX-M-型で血清型 O25 : H4 および Multilocus Sequence Typing (MLST) が ST131 である特定クローンが国内でも拡がり、その大部分がキノロン系薬の耐性であるといった報告もあるが<sup>18)</sup>、本研究では、遺伝子的な評価は行っていないため、その点についても本研究の限界点と考える。

2016 年 4 月に発出された薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : AMR) 対策のアクションプランでは、2020 年の成果指標として、キノロン系薬耐性の目標値は 20% 以下とされている<sup>1)</sup>。今回の検討結果から、当院では、ESBL 産生株の抑制が重要になると考えら

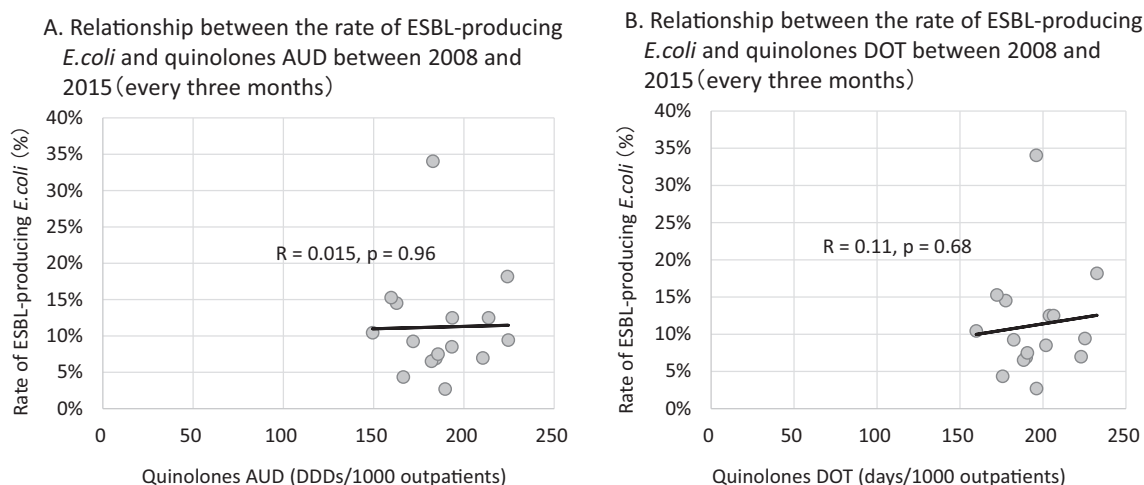


Fig. 6. Relationship between the rate of ESBL-producing *E. coli* and quinolones AUD and DOT between 2012 and 2015 (every three months)

(A) Correlation between the rate of ESBL-producing *E. coli* and quinolones AUD, (B) Correlation between the rate of ESBL-producing *E. coli* and DOT

The data of the rate of ESBL-producing *E. coli* and quinolones AUD and DOT were collected every three months between April 1, 2012 and March 31, 2016.

We calculated the sum of AUD and DOT every three months and evaluated the correlation between the rate of ESBL-producing *E. coli* and quinolones AUD and DOT using spearman product-moment correlation coefficient.

Quinolones: levofloxacin, garenoxacin mesilate, and sitafloxacin; ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; AUD: antimicrobial use density; DOT: days of therapy

れる。小野寺らは、自施設における ESBL 産生株数と第 3, 第 4 世代セファロsporin 系薬の AUD を検討しており、相関性を認めたと報告している<sup>19)</sup>。今回は、*E. coli* におけるキノロン系薬の使用量、使用期間と LVFX 耐性率、ESBL 産生株との関連性を中心に検討し、ESBL 産生株の重要性を特定したため、今後は、その原因となり得る抗菌薬の使用量、使用期間を含めて、総合的に評価する必要がある。本研究では、2015 年度のキノロン系薬における AUD, DOT は、それ以前の年度よりも減少していたが、ESBL 産生株の割合、LVFX 耐性率は上昇していた。一方、Aldeyab らは、*E. coli* における ESBL 産生株の割合と CPFx の AUD, ESBL 産生株と感受性の関連性を検討し、継続的な AUD の低下により、ESBL 産生株の割合が低下し、感受性も回復したと報告している<sup>20)</sup>。本研究では、キノロン系薬における AUD, DOT の低下が 2015 年度のみであったこと、低下度合いもそれほど大きくなかったことが影響している可能性も考えられた。

近年、重要性が高まっている Antimicrobial stewardship においては、日々、薬剤耐性菌を分離、同定

している臨床微生物検査技師と、専門的な教育を受けた薬剤師が連携して活動することが求められており、薬剤耐性の動向に加えて、その背景や要因を評価することも極めて重要である。本研究は単施設における検討という課題はあるが、今回の結果から、当院の外来の尿路系由来における *E. coli* の LVFX 耐性率には、キノロン系薬の使用量、期間の関連性よりも、ESBL 産生株の割合が高く関与していることが示唆された。また、本研究結果と先行研究を含めた考察から、ESBL 産生株の割合、LVFX 耐性 *E. coli* の割合を低下させるには、PK/PD 理論に基づく用法・用量の適正化、キノロン系抗菌薬の使用量の評価のみでは不十分であり、セファロsporin 系、キノロン系を中心とした抗菌薬における不適切な使用を回避することが、抗菌薬適正使用の推進に繋がっていく可能性があると考えられた。

なお、本論文の要旨は第 27 回日本臨床微生物学会総会 (2016 年 仙台) において発表し、座長および編集委員推薦を受けたものである。

利益相反：申告すべき利益相反なし

## 文 献

- 1) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020. 厚生労働省 (平成 28 年 4 月 5 日) <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> (2016 年 11 月 28 日アクセス).
- 2) 安藤 隆, 吉川晃司, 出雲正治, 他. 2015. 尿中分離菌の各種抗菌薬に対する感受性の経年的推移. 日臨微誌 25: 26-32.
- 3) 神田裕子, 千葉めぐみ, 井上和恵, 他. 2009. In vitro 血中濃度シミュレーションモデルを用いた *Streptococcus pneumoniae* および *Escherichia coli* 耐性化防止のための levofloxacin の至適投与法の検討. 日化療会誌 57: 221-226.
- 4) 第一三共株式会社. クラビット錠 250mg, 500mg, クラビット細粒 10% 添付文書 (2015 年 8 月改訂, 第 11 版).
- 5) 富士フイルムファーマ株式会社. シプロキシサン注 200 mg, 400mg 添付文書 (2016 年 7 月改訂, 第 28 版).
- 6) Goossens, H., M. Ferech, S.R. Vander, et al. 2005. Out-patient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 365: 579-587.
- 7) Johnson, L., A. Sabel, W.J. Burman, et al. 2008. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. Am. J. Med. 121: 876-884.
- 8) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology : ATC/DDD Index 2016. [http://www.whoc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whoc.no/atc_ddd_index/) (2016 年 11 月 28 日アクセス).
- 9) アステラス製薬株式会社, ジェニナック錠 200mg 添付文書 (2015 年 4 月改訂, 第 15 版).
- 10) 山本新吾, 石川清仁, 速見浩士, 他. 2015. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 —尿路感染症・男性性器感染症—. 日化療会誌 64: 1-30.
- 11) Muraki, Y., T. Yagi, Y. Tsuji, et al. 2016. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). J. Glob. Antimicrob. Resist. 7: 19-23.
- 12) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業. 院内感染対策サーベイランス公開情報検査部門 2015 年報 (1 月～12 月). [http://www.nih-janis.jp/report/open\\_report/2015/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_201500\(clsi2012\).pdf](http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2015/3/1/ken_Open_Report_201500(clsi2012).pdf) (2016 年 12 月 2 日 アクセス).
- 13) Jang, W.H., D.H. Yoo, S.W. Park. 2011. Prevalence of and risk factors for levofloxacin-resistant *E. coli* isolated from outpatients with urinary tract infection. Korean. J. Urol. 52: 554-559.
- 14) Arslan, H., O.K. Azap, O. Ergönül, et al. 2005. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J. Antimicrob. Chemother. 56: 914-918.
- 15) Calbo, E., V. Romani, M. Xercavins, et al. 2006. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. J. Antimicrob. Chemother. 57: 780-783.
- 16) Kang, C., M.Y. Wi, Y.M. Lee, et al. 2012. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. J. Clin. Microbiol. 50: 312-317.
- 17) Talan, D.A., A. Krishnadasan, F.M. Abrahamian, et al. 2008. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. Clin. Infect. Dis. 47: 1150-1158.
- 18) Matsumura, Y., M. Yamamoto, M. Nagao, et al. 2013. Association of fluoroquinolone resistance, virulence genes, and *incF* plasmids with extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 (ST131) and ST405 clonal groups. Antimicrob. Agents. Chemother. 57: 4736-4742.
- 19) 小野寺直人, 山田友紀, 櫻井 滋, 他. 2012. 基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の分離状況—異なる 2 施設の分離状況の特徴とその要因分析—. 日化療会誌 60: 553-559.
- 20) Aldeyab, M.A., S Harbarth, N Vernaz, et al. 2012. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary health-care settings. Br. J. Clin. Pharmacol. 74: 171-179.

## Evaluation of the association of quinolone prescriptions and duration of administration with the rate of levofloxacin resistance of *Escherichia coli* in urine

Masaru Samura<sup>1)</sup>, Toshihiro Yanagida<sup>2)</sup>, Naoki Hirose<sup>1)</sup>, Takenori Kurata<sup>1)</sup>, Junichi Ishii<sup>1)</sup>,  
Fumio Nagumo<sup>1)</sup>, Sakura Koshioka<sup>1)</sup>, Masaki Uchida<sup>1)</sup>, Shunya Yamamoto<sup>1)</sup>, Junki Inoue<sup>1)</sup>,  
Hisakazu Sekine<sup>1)</sup>, Norifumi Kunika<sup>3)</sup>, Hiroyuki Kunishima<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, Yokohama General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, Yokohama General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Internal Medicine, Yokohama General Hospital

<sup>4)</sup>Department of Infectious Diseases, St.Marianna University School of Medicine Hospital

Recently, the rate of levofloxacin (LVFX) resistance of *Escherichia coli* (*E. coli*) has increased. Therefore, it is important to study the rate of LVFX resistance of *E. coli* and to evaluate potential risk factors and predispositions for resistance at our hospital. Although there is a general association between resistant bacteria and antimicrobial use in general, reports evaluating this association for outpatient use of quinolones are few. In this study, we examined the correlation of quinolones use, measured by antimicrobial use density (AUD), and days of therapy (DOT) with the rate of LVFX resistance of *E. coli* in urine samples collected at our hospital. There was no significant correlation of quinolones AUD or DOT with the rate of LVFX resistance of *E. coli* collected every three months between April 1, 2008 and March 31, 2016 ( $R=0.21$ ,  $p=0.27$ ;  $R=-0.08$ ,  $p=0.78$ , respectively). However, we found a significant correlation between the rate of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *E. coli* and the rate of LVFX resistance in urine samples collected every three months between April 1, 2012 and March 31, 2016 ( $R=0.64$ ,  $p<0.01$ ). Our results suggest that the rate of ESBL-producing *E. coli* in the urine, rather than the quinolones AUD and DOT, is a risk factor for LVFX resistance at our hospital.