

## 原著

Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 産生 *Escherichia coli* による尿路感染症を反復した乳児例正田 哲雄<sup>1)</sup> 磯崎 淳<sup>1)</sup>

**要旨** 生来健康な生後3カ月の女児。発熱を主訴に救急外来を受診し、血液検査にて末梢白血球数の上昇、尿検査にて膿尿を認め、尿路感染症と診断して入院した。セフトキシムとアンピシリンで加療を開始したが、入院時の尿培養（カテーテル尿）から extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生 *Escherichia coli* (遺伝子型：CTX-M-1 グループ) が分離され、感受性を参考にファロペネムへ変更し退院した。後日に施行した排尿時膀胱尿道造影検査では、右に Grade III の膀胱尿管逆流を認め、ST 合剤の予防内服を開始した。その後、2回の再発を認め、11カ月時に外科手術を余儀なくされた。ESBL 産生菌は院内感染原因菌として注目されていたが、市中感染の起炎菌としての報告も増加しており、小児においても報告が散見される。乳児尿路感染症では膀胱尿管逆流を合併することが多く、ESBL 産生菌をはじめとする多剤耐性菌の増加により、その後の外科治療を必要とする症例が増える可能性があり、臨床的な重要性は高い。今後の分離増加やその対策に注意が必要と考えられる。

## はじめに

近年、extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生菌が院内感染のみならず市中感染症の起炎菌としても増加傾向にあり、抗菌薬の前投与歴のない乳幼児においても報告が散見される。しかし、小児では副作用や剤形から利用できる抗菌薬が限られているため、成人以上に多剤耐性菌の影響を受けやすく深刻な問題である。今回、われわれは ESBL 産生菌による尿路感染症を繰り返し、外科手術を余儀なくされた乳児例を経験した。

## 1. 症例提示

**症例**：0歳3カ月、女児。

**主訴**：発熱。

**現病歴**：2007年10月20日の夕から発熱し、近医にてセフジニルの処方を受け帰宅した。その後も解熱せず、翌21日に当院救急外来を受診した。血液検査で炎症反応の上昇、尿検査で膿尿を認めたため、尿路感染症の診断で入院した。

**出生歴・既往歴**：在胎38週4日、産院にて経膣分娩で出生。出生体重は2,785g。仮死は認めず5日で退院した。抗菌薬投与歴なし。主たる栄養は母乳だが適宜人工乳を追加していた。

**Key words**：ESBL, 尿路感染症, 膀胱尿管逆流

1) 横浜市立みなと赤十字病院小児科

〔〒231-8682 横浜市中区新山下3-12-1〕

表 1 入院時検査所見

<血算>		<生化学>		<感染・免疫学的検査>	
WBC	17,000/ $\mu$ l	TP	6.1 g/dl	CRP	3.4 mg/dl
neutrophil	75.7%	T-bil	0.8 mg/dl	IgG	315 mg/dl
lymphocyte	16.3%	AST	25 IU/l	IgA	12 mg/dl
monocyte	4.8%	ALT	29 IU/l	IgM	26 mg/dl
basophil	0.0%	CK	69 U/l	<尿検査>	
eosinophil	0.0%	BUN	1.7 mg/dl	比重	1.005
RBC	$411 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cr	0.20 mg/dl	pH	6.5
Hb	11.4 g/dl	Na	132 mEq/l	潜血	(+/-)
Ht	33.6%	K	4.6 mEq/l	WBC	(2+)
Plt	$36.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	100 mEq/l	沈渣 RBC	1~4/HPF
		Glu	109 mg/dl	WBC	10~19/HPF

表 2 微生物学的検査所見

尿培養： <i>Escherichia coli</i> $10^4$ cfu/ml					
血液培養：陰性					
MIC ( $\mu$ g/ml)			MIC ( $\mu$ g/ml)		
ABPC	>16	R	CEZ	>16	R
PIPC	>64	R	CCL	>16	R
TAZ/PIPC	<16	S	CTM	>16	R
AZT	>16	R	CMZ	<16	S
IPM/CS	<4	S	CAZ	>16	R
MEPM	<4	S	CTX	>32	R
FRPM	<1	S	CPR	>16	R
GM	<16	S	CZOP	>16	R
AMK	<4	S	FMOX	<8	S
MINO	<4	S	FOM	<4	S
LVFX	<2	S	ST	>2	R

S : susceptible R : resistant

家族歴：特記すべき事項なし。

入院時身体所見：体重 5 kg、体温 38.9°C、血圧 90/62 mmHg、心拍数 120/分、呼吸数 30/分。意識は清明で、大泉門は平坦。咽頭に発赤や白苔はなし。頸部リンパ節の腫脹なし。胸腹部に異常を認めなかった。外陰部に異常なし。皮膚に発疹を認めなかった。

入院時検査所見：末梢血白血球数 17,000/ $\mu$ l、CRP 3.4 mg/dl と炎症反応が上昇していた。尿一般検査では白血球反応 2+、沈渣では白血球を 10~19 個/HPF 認めた(表 1)。後日、入院時のカテーテル尿から *Escherichia coli* が  $10^4$  cfu/ml 単独で分離された。微量液体希釈法を用いて測定した

薬剤最小発育阻止濃度 (MIC) を表 2 に示す。第三世代セフェム系抗菌薬まで広く耐性を示す一方で、セファマイシンには感受性を示す点から、ESBL を考慮し遺伝子検査 (PCR-RFLP 法) を施行した。その結果、本菌株は CTX-M-1 グループに属する ESBL を産生していることが判明した。参考のため検査した本人と父母の便から ESBL 産生 *E. coli* は分離されなかった。

入院後経過(図)：入院後、経験的にセフォタキシム 150 mg/kg/日 分 3 とアンピシリン 150 mg/kg/日 分 3 の投与を開始した。2 日後には解熱傾向が得られ尿所見も改善した。入院時のカテーテル尿からグラム陰性桿菌が推定され、その後、*E. coli* が分離された。精査にて CTX-M-1 型 ESBL 産生菌と判明したため、薬剤感受性を参考にファロペネム 15 mg/kg/日 分 3 の内服へ変更した。解熱も維持され、尿所見も著変なく入院 9 日後に退院した。退院後に施行した排尿時膀胱尿道造影検査では、右に Grade III の膀胱尿管逆流 (VUR) を認めた。ファロペネムによる下痢を認めていたため以後姑息的に ST 合剤の予防内服を開始したが、8 カ月時、9 カ月時に尿路感染症を繰り返し入院加療した。いずれも発熱と不機嫌を主訴に来院し、尿検査では明らかな膿尿を認め、尿培養からは ESBL 産生 *E. coli* が分離されたため、11 カ月時に外科手術を余儀なくされた。術後は再発を認めず経過している。

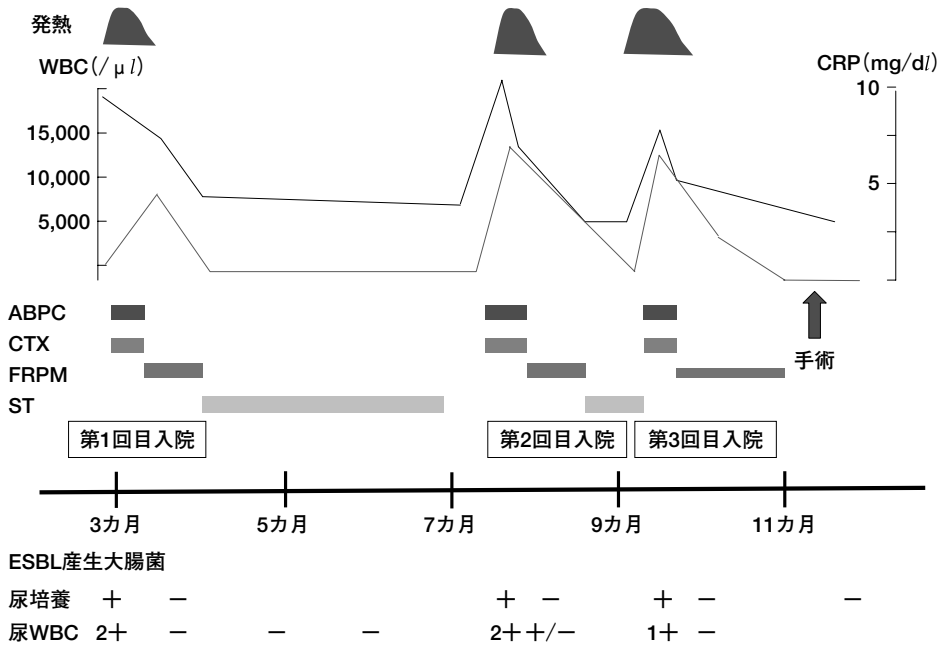


図 臨床経過

II. 考 察

ESBL は extended-spectrum  $\beta$ -lactamase の略称であり, Ambler の分類では, クラス A もしくは D に属し, Bush-Jacoby-Medeiros の分類ではグループ 2 に属する (表 3). 一般的にはペニシリン系, 第一~第四世代までのセファロスポリン系薬およびモノバクタム系薬を加水分解し,  $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤によってその活性阻害を受ける  $\beta$ ラクタマーゼを指す<sup>1)</sup>. ディスク法で検査した場合, セフポドキシム, セフトラジジム, セフトキサシム, セフトリアキソン, アズトレオナムのディスク阻止円径が縮小したときに ESBL 産生菌の存在が疑われる. さらにこれらの縮小した阻止円径が,  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤で改善されたときに強く示唆される. ESBL はプラスミド型のペニシリナーゼであり, 遺伝子 (塩基配列) の相同性に基づいた系統発生的根拠によって分類される. その遺伝子は PCR で検出可能であり, 欧米では TEM 型 (TEM: Tem Nova; 最初の患者名), SHV 型 (SHV: Sulfhydryl Variable; 一価の SH 基を有する) が多いとされ, わが国では CTX-M 型 (CTX:

表 3  $\beta$ ラクタマーゼの分類

Bush らの分類	Ambler の分類	分解されやすい抗菌薬
1	C	セファロスポリン系
2a	A	ペニシリン系
2b	A	ペニシリン系, セファロスポリン系
2be	A	ペニシリン系, セファロスポリン系, モノバクタム系
2br	A	ペニシリン系
2c	A	ペニシリン系, カルペニシリン
2d	D	ペニシリン系, クロキサシリン
2e	A	セファロスポリン系
2f	A	ペニシリン系, セファロスポリン系, カルバペネム系
3	B	カルバペネム系を含むほとんどの $\beta$ ラクタム系
4	未確定	ペニシリン系

cefotaxime; CTX をよく分解する) の検出頻度が高いとされる. ESBL がコードする遺伝子はプラスミド上にあり同菌種間だけでなく異菌種間にも伝達されて耐性の蔓延を招いている. 本症例のように感染源が特定されない場合も多いが, ESBL はヒトだけでなく, 家畜や環境からも分離されて

おり、市中においても感染の機会は少なくない<sup>2)</sup>。

近年、国内外で ESBL 産生菌が尿路感染症における起炎菌としても増加傾向にある。海外では Ena ら<sup>3)</sup>が、ESBL 産生 *E. coli* は尿培養において 1999 年の 0.2% から 2004 年は 5.5% に増加したと報告している。また Calbo ら<sup>4)</sup>は、ESBL 産生 *E. coli* による尿路感染症について市中感染と院内感染を比較している。尿路感染症で尿から分離された ESBL 産生 *E. coli* のうち、市中感染の占める割合が 2000 年の 50% から 2003 年には 79.5% に増加し、ESBL の種類としては TEM (60%)、SHV (16%)、CTX-M (24%) と報告し、加えて第二世代セファロスポリンの事前曝露が ESBL 産生 *E. coli* の危険因子だったとしている。一方、わが国でも Muratani ら<sup>5)</sup>が ESBL 産生 *E. coli* の検査材料別分離数の年次推移を示し、年々増加傾向にあり、特に尿路由来株での分離が約半数を占めるとしている。また、わが国における ESBL 産生大腸菌の分離頻度は、全国 100 施設を対象としたサーベイランスでは 1.3% と報告されている<sup>6)</sup>。国内での分離頻度が海外よりも少ない理由として、感染対策が適切に行われたためというより、ESBL に対する認識や検査体制が不十分であったこと、これまでカルバペネムなどの広域抗菌薬が不適切に使用され、結果的に ESBL 蔓延の一助になった可能性があげられる。ESBL 産生菌の分離頻度がやや少ない半面、国内ではカルバペネムをも分解するメタロβラクタマーゼ産生菌の分離増加が問題となっている。

わが国における小児 ESBL 産生菌感染症の報告も散見されるが、尿路感染症の論文報告は少なく、反復例は検索し得なかった。本症例では、本来耐性である初期の抗菌薬が臨床的に奏効した。その後の再発時も血液培養陰性の非菌血症例であったため、カルバペネム系抗菌薬は温存し、あえて同様の抗菌薬を経静脈的に投与したが、いずれも奏効した。腎・尿路のような濃縮される臓器の感染症の場合、重症例でなければ ESBL 産生菌といえども安易にカルバペネム系抗菌薬を使用することなく初期治療が可能であることが示唆された。一方、長期の血管確保は困難であり、経口抗菌薬への変更を必要とした。薬剤感受性のみなら

ず、小児に利用しやすいドライシロップがある点を加味し、治療的な経口抗菌薬としてファロペネムを選択した。Mushtaq ら<sup>7)</sup>は *in vitro* ではあるが、その効果について CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌に対しても有効性が高いと報告している。今後、有用な選択肢の一つだが、下痢をきたしやすく予防内服継続が困難な点と、適正使用がなされないとさらなる耐性化へ進展する懸念があるため慎重な使用が求められる。

小児では尿路感染症を契機に先天性尿路奇形がみつかる場合が多く、なかでも VUR の頻度が高い<sup>8)</sup>。しかし、乳幼児の VUR は数年の経過観察の後に一定の割合で自然消失する。そのため、有効性について議論の余地はあるが、解剖学的な理由での反復感染の予防、もしくは常在している同じ菌による再感染の予防のための抗菌薬投与は初期管理の基本とされる。わが国ではセファクロル、ノフロキサシン、ST 合剤の使用が広く使用されてきた<sup>9)</sup>。しかし、それらは ESBL 産生菌に対しては全く無効である可能性が高く、現在のところ小児に利用できる内服抗菌薬での予防は期待できない。

ESBL 産生菌はプラスミドを經由して、尿路感染症の起炎菌として頻度の高い他の腸内細菌にも拡散していく。今後 ESBL 産生菌が拡大すると、尿路感染症の初期治療薬として従来使用されてきたセファロスポリンでは治療できない症例が増加することが懸念される。また、本症例のように予防内服を行っていても breakthrough infection を起こし、外科的修復の適応となる症例が増加することが考えられる<sup>10)</sup>。このように自然に消失することが期待される VUR において、より侵襲的な治療を必要とする症例の増加が危惧される。従来の弱毒耐性菌とは異なり *E. coli* などの高い virulence を保ちつつ、耐性化されたという点で ESBL 産生菌の臨床的重要性は高い。しかし、その認識は十分とはいえず、知識不足や検査体制の問題から報告されていない例も多いとされる。今後の分離増加が予想されるため、抗菌薬の使用や院内感染対策にはさらなる注意が必要である。

謝辞：ESBL の解析をしていただいた北里大学医

学部微生物・寄生虫学の岡本了一先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 石井良和：感染症学総論 薬剤耐性化と対策 薬剤耐性化 ESBL とその産生菌. 日本臨牀 65 : 448-452, 2007
- 2) Ahmed AM, et al : The first characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Salmonella* in Japan. J Antimicrob Chemother 54 : 283-284, 2004
- 3) Ena J, et al : Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Urology 68 : 1169-1174, 2006
- 4) Calbo E, et al : Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 57 : 780-783, 2006
- 5) Muratani T, et al : Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents 28 (Suppl 1) : S10, 2006
- 6) Ishii Y, et al : Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics using Etest against clinical isolates from 60 medical centres in Japan. Int J Antimicrob Agents 25 : 296-301, 2005
- 7) Mushtaq S, et al : Activity of faropenem against cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 59 : 1025-1030, 2007
- 8) 五十嵐隆：小児腎疾患の臨床. 診断と治療社, 東京, 2006, 207-219
- 9) 津村直幹, 他：細菌感染症 抗菌薬の予防投与. 小児科診療 68 : 2423-2429, 2005
- 10) Elder JS : Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux. Curr Opin Urol 10 : 579-585, 2000

---

### A pediatric case of recurrent urinary tract infection caused by extended-spectrum $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli*

Tetsuo SHODA, Atsushi ISOZAKI

*Department of Pediatrics, Yokohama City Minato Red Cross Hospital*

A previously well-growing 3-month-old girl had a sudden onset of high fever and visited our emergency department. We diagnosed her condition as urinary tract infection (UTI) by pyuria. The initial administration of antibiotics was continued for several days and then changed to Faropenem (FRPM) based on antimicrobial susceptibility, because the Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* (CTX-M-1) was singly isolated from her urine culture.

The voiding cystourethrogram (VCUG) revealed grade III right vesicoureteral reflux (VUR), so we began prophylactic Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) administration. After the first episode of UTI, she repeated UTI twice in a short period despite the prophylaxis. We had no choice but to perform surgery on the VUR when she was only 11 months of age.

Whereas ESBL-producing organisms have been recognized as a cause of nosocomial infection, reports of community acquired infection have been increasing, including pediatric cases. Infants with UTI often complicate with VUR, increasing the prevalence of multi drug resistant bacteria including ESBL-producing organisms. This may increase the necessity of surgical procedure in infancy. Physicians should pay attention to the prevalence of these resistant organisms and take appropriate measures promptly.

(受付：2010年2月26日, 受理：2010年3月23日)