

原著

Extended-spectrum β -lactamase 産生菌による
尿路感染症の臨床的解析古瀬 昭 夫¹⁾ 永野 幸 治¹⁾ 駒 木 智¹⁾
持 永 華 江¹⁾ 齋 藤 未 央¹⁾

要旨 Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌による感染症の蔓延が問題となっている。われわれは、単一施設における ESBL 産生菌による urinary tract infection (UTI) の発生状況と基礎疾患の有無について解析した。当科で経験した ESBL 産生菌による UTI は 25 症例、検出された ESBL 産生菌は 30 株であった。30 株の内訳は、*Escherichia coli* 28 株、*Klebsiella pneumoniae* 2 株であった。先天性腎・尿路奇形の基礎疾患の検索を行ったところ 14 例 (56%) に vesicoureteral reflux (VUR) や水腎症を認めた。12 例 (48%) が抗菌薬の予防投与中であった。ESBL 産生菌検出時は、抗菌薬の中止・変更、手術などへの治療法の早めの変更が必要と思われた。

はじめに

1983 年に Knoth ら¹⁾により、第 3 世代セフェム系薬などに耐性を示す基質拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生菌が初めて報告され、その後、ESBL 産生菌による感染症の蔓延が問題となっている。わが国でも 2002 年に全国的なサーベイランスが行われ、*Escherichia coli* 1.9%、*Klebsiella pneumoniae* 1.3%、*Proteus mirabilis* 8.3% が ESBL 産生菌であったと報告されている²⁾。その後、ESBL 産生 *E. coli* の検出頻度は 3.3% に増加している^{3,4)}。臨床検体での泌尿器由来株が多いこと⁵⁾、院内感染の原因菌として問題視されるのみでなく、市中感染の報告も増加している⁶⁾。小児科領域でも増加傾向にある^{7~10)}こと、さらに臨床検体だけでなく健常人や食肉動物、河川などからも分離され、身近な感染

源となっていることなどの問題点がある。

一方、膀胱尿管逆流症 (vesicoureteral reflux : VUR) をはじめとする先天性腎・尿路奇形における尿路感染症 (urinary tract infection : UTI) において、抗菌薬の予防投与が行われており¹¹⁾、菌交代現象をはじめとする腸内細菌叢に対する抗菌薬の長期投与の影響に関しては、議論のあるところである^{12,13)}。ところで、VUR の保存的療法に関しては、近年 ESBL 産生 *E. coli* や *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌による UTI が問題になってきている^{7~13)}。

われわれは、単一施設における ESBL 産生菌による UTI の発生状況と基礎疾患の有無について解析した。

Key words : ESBL 産生菌, 尿路感染症, 先天性腎尿路奇形, 予防投与

1) 熊本中央病院小児科

〔〒 861-8520 熊本市東区長嶺南 2-1-1 (熊本赤十字病院小児科)〕

表 基礎疾患

VUR (2, 3)*癍痕を伴う	1 例
VUR (3, 5)+右腎低形成+腎機能低下	1
VUR (5, 0)+左腎低形成	1
VUR (0, 4)+急性巣状細菌性腎炎	1
VUR (4, 5)	1
VUR (4, 0)+左腎回転異常	1
両側完全重複尿管+右異所性尿管瘤 +右水腎・水尿管症+VUR (2, 0)	1
高位鎖肛+人工肛門+異所性尿管+ +VUR+自己導尿	1
水腎症	6

VUR* (2, 3) の意味=() 内に左右の VUR の程度を 5 段階で示す。

I. 対象と方法

1. 対象

平成 13 年 4 月～20 年 6 月まで、当科で経験した ESBL 産生菌による UTI 発症症例について、後方視的に臨床的解析を行った。

2. 方法

ESBL 産生菌の検出方法は、米国臨床検査標準化委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) による全自動細菌検査装置 (Walk Away) で、MIC 法とディスク拡散法による大腸菌、クレブシエラ、プロテウスを対象としたスクリーニング試験および確認試験によった。MIC 法は、CAZ, CTX, CTRX, AZT の $2\mu\text{g/ml}$ 以上か CPDX $8\mu\text{g/ml}$ 以上の感受性パターンによるスクリーニングを行い、次に、 β -ラクタム単剤とクラバン酸 ($4\mu\text{g/ml}$) との合剤の MIC 値に 3 管以上差があることを確認した。ESBL 産生菌の ESBL 遺伝子解析は行っていない。

臨床的解析は、次にあげる項目について解析した。ESBL 産生菌による UTI 診断時の年齢、性別、診断時の主訴、診断時の白血球尿所見、ESBL 産生菌の種類、基礎疾患の有無 (先天性腎・尿路奇形の種類は VUR, 水腎症, 膀胱憩室, 尿管瘤, 重複腎盂・尿管, 水尿管症, 神経因性膀胱, 膀胱機能不全など)、予後、対応。

II. 結果

1. 対象

ESBL 産生菌による UTI は 25 名で、30 回のエピソードがみられ、30 株が分離された。この期間内の UTI は 220 例で、うち 30 例 (13.6%) が ESBL 産生菌による UTI であった。これら 30 例の年次推移は、平成 13 年度 4 例、14 年度 3 例、15 年度 4 例、16 年度 4 例、17 年度 5 例、18 年度 5 例、19 年度 4 例、20 年度 1 例であった。

年齢と性別分布は男児 16 例、女児 9 例で男児に多く、年齢は 1 カ月～9 歳に分布し、0～1 歳の男児例が 12 例と最も多かった。中央値は 1 歳、平均年齢は 1 歳 4 カ月であった。診断時の主訴は、 38.5°C 以上の発熱を全例に認めた。

診断時の白血球の尿所見は、異常を認めなかった 2 例と検査ができなかった 1 例、定性反応だけ (1+) ～ (2+) を呈し、沈渣が検査できていない 3 例の計 6 例を除いた全例に 1 視野 10～20 個以上の白血球尿を認めた。

2. 検出菌の内訳

ESBL 産生 *Escherichia coli* 28 株、ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* 2 株であった。 β -ラクタマーゼの分類では、クラス A・ペニシリナーゼ変異型産生大腸菌が多かった。

3. 基礎疾患の内訳

表に示したように先天性腎・尿路奇形を 56% (14/25) に認め、その内訳は、VUR を伴った複雑尿路奇形 8 例と水腎・水尿管症 6 例であった。

4. 予防投与に関する検討

25 例中 12 例 (48%) が、抗菌薬の予防投与中であった。基礎疾患との関係は、VUR の 8 例中 7 例、水腎症の 6 例中 2 例と、白血球尿かつ UTI で VUR の疑いがあるも検査未施行で投与例が 3 例であった。すなわち、予防投与 12 例中はっきりした基礎疾患を認めた例は 9 例であった。抗菌薬の種類は、CCL が 10 例、ST 合剤が 2 例であった。投与量は、CCL が 10 mg/kg/日 、ST 合剤が $2\sim 3\text{ mg/kg/日}$ 、投与期間は 1～6 カ月であった。12 例中 5 例が反復性の UTI を起こし、うち 4 例は VUR と複雑腎・尿路奇形を有していた。これら 12 例に対する対応は、抗菌薬を変更して予防投与

の継続を行った例が5例、手術へ変更した例が4例、中止した例が3例であった。

III. 考 察

近年、小児科領域でも ESBL 産生菌による UTI の報告例をみるようになった⁷⁻¹⁰⁾。ESBL 産生菌とは、ペニシリン系薬を対象に分解していたβ-ラクタマーゼが突然変異によってその対象を第3世代セフェム系やモノバクタム系薬まで拡大し分解するようになったものである。この ESBL 産生菌の耐性遺伝子はプラスミド上に存在し、菌どうしで簡単に伝達されるため院内感染の原因となり、アウトブレイクを起こす恐れが問題となっている。

一方、腎・尿路奇形、特に VUR に起因する UTI に対する抗菌薬の予防投与に関しては、議論のあるところである¹¹⁻¹³⁾。長期の抗菌薬の使用に関しては、腸内細菌叢の変化と抗菌薬の耐性獲得があげられる。われわれは、VUR に対する予防投与は症例を選択して行っているが、予防投与観察期間中に break through infection (BTI) の発症に注意しながら経過を追っている。BTI を認めた場合は、可能な限り、手術への切り替えや、抗菌薬の変更を行っている。

今回の検討では、ESBL 産生菌による UTI 例のなかで、抗菌薬予防投与が25例中12例(48%)を占めていた。文献的には、ESBL 産生菌による UTI のリスクファクターとして、抗菌薬の予防投与や尿路カテーテルの留置や高度の先天性腎・尿路奇形などの基礎疾患があげられている。成人領域では、ESBL 産生大腸菌による感染症患者の93%が UTI であり、危険因子として、年齢が60歳以上、女性、糖尿病、再発性 UTI、過去に尿路の侵襲的手技を受けた既往歴、感染症歴、セファロスポリン系・フルオロキノロン系薬剤投与歴などがあげられている¹⁴⁾。

次に、基礎疾患は25例中14例(56%)にみられていた。この頻度は、一般的な小児の UTI における腎・尿路奇形の存在率30~40%¹⁵⁾と比較して高い結果であった。しかも、VUR の内訳は1例を除いて、7例は3度以上を呈していた。このことから、高度 VUR 例で BTI をコントロールでき

ない例は、早めに手術に切り替えたほうが望ましいとの従来の考え方を支持する結果であった¹⁶⁾。高度の VUR をはじめとする腎・尿路奇形を有する児に予防投与を行う場合、BTI の有無を正確に判断し、BTI 時のリスクファクターとしての ESBL 産生菌によるものでないかどうかを見極める必要があると思われた。

一方、これらの腎・尿路奇形を有しない半数の症例からも ESBL 産生菌を分離でき、小児科領域でも思ったより拡がりがあることが推測された。ESBL 産生菌による感染症は、院内感染の原因となり、アウトブレイクを起こす可能性が高いので、十分注意する必要があると思われる。

本論文の要旨は、第40回日本小児感染症学会(2008年11月、名古屋市)、第44回日本小児腎臓病学会(2009年6月、東京)、第53回日本腎臓学会学術総会(2010年6月、神戸市)において発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Knoth H, et al : Transferable resistance to cefotaxime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11 : 315-317, 1983
- 2) Ishii Y, et al : Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics using E test against clinical isolates from 60 medical centers in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 25 : 296-301, 2005
- 3) 石井良和 : ESBL とその産生菌。日本臨牀 65 : 448-452, 2007
- 4) 山口恵三, 他 : 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn J Antibiot* 59 : 428-451, 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) Topaloglu R, et al : Risk factors in community acquired urinary tract infections caused by ESBL-

- producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 25 : 919-925, 2010
- 7) 秋場伴晴, 他 : CTX-M-9 型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌による尿路感染症の 1 小児例. *小児科臨床* 58 : 843-845, 2005
 - 8) 伊藤尚志, 他 : ESBL 産生大腸菌による尿路感染症の 1 乳児例. *小児感染免疫* 19 : 235-238, 2007
 - 9) 正田哲雄, 他 : Extended-spectrum β -lactamase 産生 *Escherichia coli* による尿路感染症を反復した乳児例. *小児感染免疫* 22 : 205-209, 2010
 - 10) 日々野聡, 他 : Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生大腸菌が分離された上部尿路感染症の乳児 4 例. *感染症誌* 85 : 481-487, 2011
 - 11) Elder J, et al : Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 157 : 1846-1851, 1997
 - 12) Pennesi M, et al : Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized controlled trial. *Pediatrics* 121 : e1489-1493, 2008
 - 13) Conway HP, et al : Recurrent urinary tract infections in children risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 298 : 179-186, 2007
 - 14) Rodriguez-Bano J, et al : Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 168 : 1897-1902, 2008
 - 15) Khoury A, et al : Reflux and megaureter. *Campbell-Walsh Urology* (Wein AJ, et al eds). Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007, 3423-3481
 - 16) 古瀬昭夫, 他 : VUR における保存的療法は可能か? *日腎誌* 47 : 332, 2005

Clinical analysis of childhood urinary tract infection due to extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Akio FURUSE, Koji NAGANO, Satoshi KOMAKI, Hanae MOCHINAGA, Mio SAITOU

Department of Pediatrics, Kumamoto Chuo Hospital

Twenty five pediatric cases of urinary tract infection, due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing bacteria were retrospectively evaluated concerning to clinical pictures, urinary abnormalities, presence of underlying disease such as congenital anomalies of the kidney urinary tract (CAKUT) and prognosis. From 25 cases, 30 specimens of ESBL-producing bacteria were identified. They include 28 *Escherichia coli* and 2 *Klebsiella pneumoniae* isolates. Twelve cases were treated with prophylactic antibiotics and 14 cases showed CAKUT including vesicoureteral reflux (VUR) and hydro-nephrosis. Our data suggest that if we have a chance to detect the cases of UTI due to ESBL-producing bacteria, we should consider changing and/or stopping prophylactic antibiotics and select the operation for the underlying disease such as VUR.

(受付 : 2012 年 10 月 11 日, 受理 : 2013 年 8 月 5 日)

* * *