第 54 回 日本小児感染症学会

シンポジウム：院内感染対策で問題となる薬剤耐性菌の小児での現況

基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ産生菌の過去を知り，こどもたちの未来に備える

手　塚　宜　行[1)]

はじめに

基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ（extended-spectrum β-lactamase；ESBL）は，ペニシリン，セファロスポリン，モノバクタムなどほとんどのβラクタム系抗菌薬を分解する酵素である[1)]．そのため ESBL 産生菌ではカルバペネムやセファマイシンを除くすべてのβラクタム系抗菌薬に対する耐性を持つことになる[1)]．さらに，ESBL をコードするプラスミドは，スルホンアミドやアミノグリコシド，フルオロキノロンなど他のクラスの抗菌薬に対する薬剤耐性遺伝子も併せ持つことが多い．それにより，ESBL 産生菌による感染症に対する治療選択肢は限られており，死亡率の上昇と関連していることが知られている[2)]．

ESBL 産生菌による感染症は世界中で蔓延していることが明らかになっているが[3)]，世界や国単位での小児に特化したデータは極めて限られている．本稿では，ESBL とその同定方法，世界と日本における小児の疫学，治療薬選択について概説する．

Ⅰ．ベータラクタマーゼ

ベータラクタマーゼは，βラクタム環の加水分解によりβラクタム系抗菌薬を不活化する．腸内細菌目細菌のβラクタム系抗菌薬に対する獲得耐性は，主にβラクタマーゼの産生によるものであることが多い．これらは染色体性にも，プラスミド上にも存在し，特にプラスミドは獲得性ベータラクタマーゼとして問題になっている．

Ⅱ．古典的ベータラクタマーゼ

グラム陰性菌で最初に発見されたプラスミド媒介性ベータラクタマーゼは TEM-1 で，1960 年代初頭に報告された[4)]．TEM-1 はペニシリナーゼで，大腸菌の単一株で発見され，プラスミドとトランスポゾン（細胞内でゲノム上の位置を転移することができる塩基配列）を介して他の細菌（腸内細菌目細菌や緑膿菌，インフルエンザ菌，淋菌など）へ拡散した．その後 TEM-1 に似た酵素が発見され，TEM-2 と名付けられた．同様に低頻度ではあるが，SHV-1 が大腸菌や肺炎桿菌で発見された．これらは古くから知られている酵素であるため，「古典的」ベータラクタマーゼといわれている．

古典的ベータラクタマーゼであるペニシリンやセファゾリンなど狭域スペクトラムのセファロスポリンを加水分解するが，セフォタキシムやセフトリアキソン，セフタジジム，セフェピムなど，オキシイミノ側鎖を持つセファロスポリンは加水分解することができない．そのためこれらの薬剤が治療薬として用いられることが多くなった．

1）岐阜大学大学院医学系研究科感染症寄附講座 〔〒 501-1113 岐阜市柳戸 1-1〕

Ⅲ．基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ（ESBL）

その後，多くのβラクタム系抗菌薬が開発され，臨床現場で使用されるのに伴い，新たな耐性を引き起こすベータラクタマーゼが発見されてきた．それは，「古典的」ベータラクタマーゼより分解できる基質が増えたことから，「基質特異性拡張型」ベータラクタマーゼと呼ばれた．

初期は TEM 型や SHV 型から派生したものが多く，TEM 型で 90 種類以上，SHV 型で 25 種類以上がみつかっている[5]．1980 年代後半に CTX-M（Munich で発見された CefoTaXimase）がドイツから最初に報告された[6]．同時期に他の地域でも CTX-M 型酵素が同定され[7]，いくつかの国では CTX-M 型 ESBL 産生菌によるアウトブレイクが発生した．2000 年初頭以降は，CTX-M 型が最多の ESBL であると認識されている．例えば，2013 ～ 2017 年のヨーロッパでの ESBL 産生腸内細菌目細菌のサーベイランスでは，TEM 型 ESBL は ESBL 産生大腸菌と肺炎桿菌の 1％未満，SHV 型 ESBL は 3.1 ～ 17.0％であった[8]．これら以外の ESBL として，OXA や PER，VEB，GES なども報告されているが，頻度としてはさらにまれである．そのため，ここでは主に CTX-M について述べる．

初期の CTX-M はセフォタキシムとセフトリアキソンを効率的に加水分解したことから，セフォタキシマーゼと呼ばれた．一部にはセフォタキシムよりセフタジジムの活性が高いものも存在する．この違いは突然変異により生じるのではなく，CTX-M の由来である *Kluyvera* 属の染色体上にあったベータラクタマーゼ遺伝子の違いによるとされ[9～11]，配列相同性に基づいて，CTX-M-1，CTX-M-2，CTX-M-8，CTX-M-9，CTX-M-25 の 5 つのグループに分類されている[12]．

Ⅳ．ESBL の疫学

1．世界の疫学

ESBL を産生する腸内細菌目細菌は世界中で報告されている[1]．医療機関の患者検体からの報告に加え，現在は市中感染の原因としても報告されるようになってきた[13]．それに伴い ESBL 産生腸内細菌目細菌は増加の一途をたどり，公衆衛生上の脅威としてあげられるようになった．

ESBL 産生腸内細菌目細菌の割合は菌種ごと，医療機関ごと，地域ごと，国ごとに異なる．中東や東南アジア，メキシコでは ESBL を産生する大腸菌の割合が高く，50％以上になると推定されている[3]．東欧やアジア，オセアニア，アフリカ，メキシコ，ラテンアメリカでは ESBL を産生する肺炎桿菌の割合が高い．また，流行している ESBL 遺伝子型も国によって異なることが明らかになっている[12]．

小児も ESBL 産生腸内細菌目細菌の影響を受けていることが明らかになっている[14]．例えば，米国の観察研究では，小児の検体における ESBL 産生グラム陰性桿菌の分離株の頻度が，1999 ～ 2001 年は 0.28％だったのに対し，2010 ～ 2011 年は 0.92％に増加したことが報告されている[15]．

2．日本の疫学

日本でも ESBL 産生腸内細菌目細菌は確実に増加してきている．薬剤耐性（AMR）ワンヘルス動向調査年次報告書 2022 のデータを参照し，ESBL 産生のスクリーニングとして CTX の耐性で経年的な変化をみてみると，2015 年の CTX 耐性大腸菌は 24.5％，肺炎桿菌は 8.0％であったが，2021 年の CTX 耐性大腸菌は 28.3％，肺炎桿菌は 11.0％と，着実にその割合が増加してきていることがわかる（**図 1**）[16]．

日本でも小児への ESBL 産生腸内細菌目細菌の影響が報告されている．西の報告では，鹿児島県内の小児の便から検出された大腸菌の ESBL 遺伝子検出頻度は，2003 ～ 2006 年は 1％程度であったが，2013 年には 10.7％，2016 年には 8.7％，2018 年は 10.7％と，経年的に増加傾向を示していた[17]．また，山口らの神奈川県のこども病院の報告では，2015 年の ESBL 産生大腸菌は 14.4％，肺炎桿菌は 7.6％であったが，2018 年には ESBL 産生大腸菌は 16.7％，肺炎桿菌は 26.1％と，こちらも経年的な増加傾向を示していた[18]．また，大腸菌や肺炎桿菌以外でもプロテウス属での ESBL 産生菌の割合が 23.1％であったことも併せて報告されている．サーベイランスとして報告されること

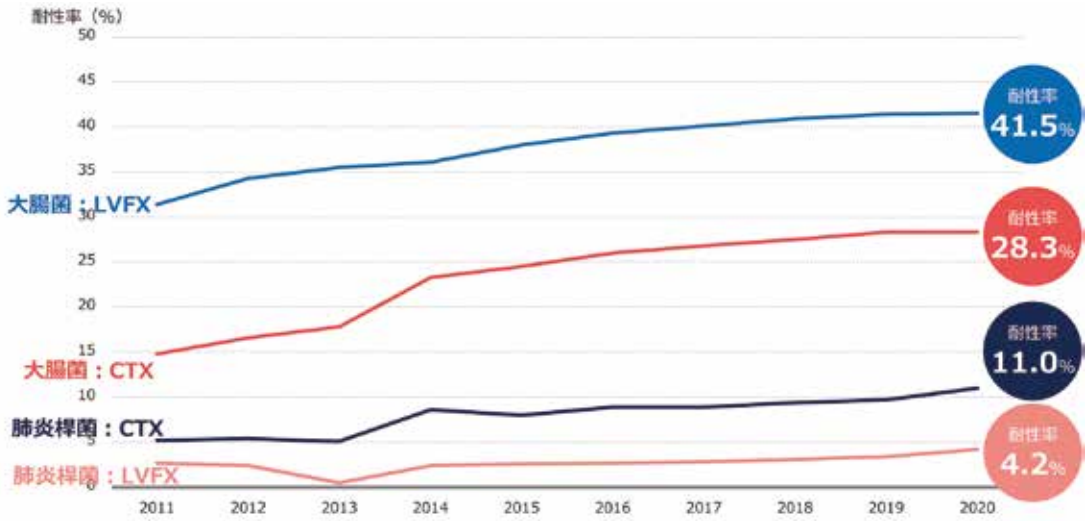

図 1　日本における大腸菌と肺炎桿菌の第 3 世代セファロスポリン耐性率の経年的変化
（https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000881537.pdf より著者作成）

薬剤名	MIC	
ABPC	≧32	R
PIPC	≧128	R
ABPC/SBT	≧32	R
PIPC/TAZ	≦16	S
CEZ	≧8	R
CMZ	≦16	S
CTX	≧4	R
CAZ	≧16	R
CFPM	≧16	R
MEPM	≦1	S
AZT	≧16	R

● **大腸菌・肺炎桿菌**なのに
- ABPC/SBT、CEZ、**CTX**に耐性あり
- **AMPC/CVA**、PIPC/TAZ、**CMZ**は感性
- MEPMは感性

●**ESBL産生**を疑う

図 2　薬剤感受性試験結果からの ESBL 産生の疑い方（大腸菌・肺炎桿菌の例）

の多い大腸菌や肺炎桿菌以外の腸内細菌目細菌においても，ESBL を産生する割合の増加が懸念される．

V．ESBL の同定方法

日本では Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）に準拠している医療機関が多いと思われるため，ここでは CLSI での ESBL 産生大腸菌と肺炎桿菌に対する検査を取り上げる．

ESBL に対する検査にはスクリーニングと確認検査があり，いずれにもディスク拡散法と微量液体希釈法がある[19]．日本の医療機関の現状に即して考えると，微量液体希釈法でのセフポドキシムの MIC が 4 μg/mL 以上，セフタジジムやアズトレオナム，セフォタキシム，セフトリアキソンの MIC が 1 μg/mL 以上でスクリーニング陽性（ESBL 産生の疑い）と判断され（**図 2**），確認試験としてセフタジジム（もしくはセフォタキシム）のディス

クよりも，セフタジジム（もしくはセフォタキシム）にクラブラン酸が加えられたディスクの方が5mm以上大きな阻止円ができていれば陽性と判定する（ディスク拡散法；**図3**）[19]．

臨床現場では特殊な場合を除き，全自動微生物同定感受性分析装置による微量液体希釈法でのスクリーニングからディスク拡散法による確認試験を行っている施設が多いものと思われる．しかし，すべての医療機関がこの基準で検査を実施できているわけではない．例えば，この微量液体希釈法でのスクリーニング基準は，以前の推奨よりもより低濃度でのスクリーニングになっている（このブレイクポイントの根拠が十分であるかどうかは議論の余地がある[20]）．もし，古い基準で微量液体希釈法でのスクリーニングが行われていた場合は，スクリーニング検査が陰性であると判定され，ESBL産生の確認試験は実施されていないことが想定される．自施設でどのような基準でスクリーニングされ，確認検査が実施されているか，そのプロセスを確認することが重要である．

ESBL遺伝子をポリメラーゼ連鎖反応で確認する方法もある．しかし，対象としているESBL遺伝子しか確認できないため，陰性だった場合にESBL産生がない，ということの証明にはならない．そのためESBLの確認試験で陽性であると判明している場合に，遺伝子型の評価のために遺伝子検査を用いる．

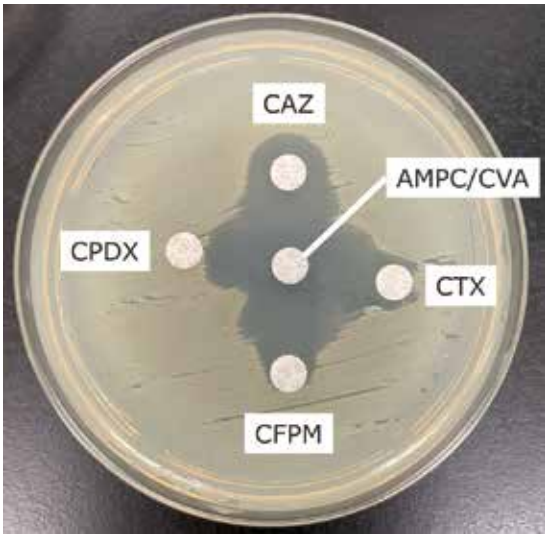

図3　クラブラン酸を用いたディスク拡散法での ESBL産生確認試験（大腸菌の例）
AMPC/CVAと各ディスクの阻止円のうち，中央にあるAMPC/CVAから遠い側にできているのが本来の阻止円（例えばCPDXとCTXではまったく阻止円が形成されない）．各ディスクの遠い側と比べて，AMPC/CVAに近い側では阻止円が大きくなっている（開大している）ことがわかる（正確な判定方法はCLSIやEUCASTを参照のこと）．

VI．ESBL産生菌への治療戦略

ESBL産生菌に対する治療の第一選択はメロペネムであるが，非重症であればセフメタゾールが検討される．

ESBLを産生する肺炎桿菌の菌血症に対して，*in vitro*で活性のある抗菌薬を使用した場合の死亡率が14.1％であったのに対し，使用しなかった場合の死亡率は63.6％と，極めて高かったことが報告されている[21]．さらに，この研究ではカルバペネムを使用されていた場合の14日以内死亡が3.7％であったのに対し，キノロンでは36.3％，セファロスポリンでは40.0％，βラクタム/βラクタマーゼ阻害薬の合剤では50.0％であった．また，セフトリアキソン耐性の大腸菌と肺炎桿菌による菌血症に対するピペラシリン/タゾバクタムとメロペネムのランダム化比較試験では，メロペネム投与群の30日以内死亡が3.7％であったのに対し，*in vitro*で感性であったピペラシリン/タゾバクタムでは12.3％であった．これはセフェピムでも同様で，感性であっても治療失敗につながる可能性が高い[22]．これらに代表される臨床研究より，ESBL産生菌による菌血症に対するもっともスタンダードの治療薬はメロペネムである（イミペネムとメロペネムには有効性に明確な差はない）．また，日本では発売されていないが，エルタペネムも特に外来治療で有用な選択肢である．

セファマイシンとオキサセフェムは*in vitro*でESBLに対する活性を持つ．成人ではESBL産生腸内細菌目細菌による菌血症に対して，セフメタゾールはカルバペネムと非劣勢であることが報告されており[23]，小児でもESBL産生菌による腎盂腎炎でのセフメタゾールの有効性が報告されている[24]．セフトロザン/タゾバクタムも同様に*in vitro*

でESBLに対する活性を持ち，成人でのESBL産生菌による腹腔内感染症ではセフトロザン/タゾバクタムとメトロニダゾール併用群とメロペネムの比較において，臨床的治癒率に有意差はなかったと報告されている[25]．ホスホマイシンも*in vitro*でESBLに対する活性を持ち，特に静注での研究が進められているところである[26]．

おわりに

薬剤耐性は世界中で深刻な問題で，その中でもESBL産生腸内細菌目細菌は，院内感染に限らず，市中感染でも問題になってきている．ESBL産生腸内細菌目細菌による重篤な感染症に対してはカルバペネムが用いられるが，そうでない場合には抗菌薬適正使用の立場からセフメタゾールも検討される．ESBL産生腸内細菌目細菌により適切に立ち向かっていくために，日本での小児に特化したESBL産生腸内細菌目細菌のサーベイランスシステムが構築され，さらに日本の小児に特化したESBL産生腸内細菌目細菌の治療に関する臨床研究が進んでいくことを切に願う．

文　献

1) Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA：Extended-spectrum β-lactamases：an update on their characteristics, epidemiology and detection. JAC Antimicrob Resist 3：dlab092, 2021
2) Shamsrizi P, Gladstone BP, Carrara E, et al：Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria-producing extended-spectrum beta-lactamases：a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 10：e030266, 2020
3) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019：a systematic analysis. Lancet 399：629-655, 2022
4) Datta N, Kontomichalou P：Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. Nature 208：239-241, 1965
5) Bradford PA：Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century：characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 14：933-951, 2001
6) Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S：A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of Escherichia coli. Infection 18：294-298, 1990
7) Bonnet R：Growing group of extended-spectrum beta-lactamases：the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 48：1-14, 2004
8) Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, et al：Longitudinal analysis of ESBL and carbapenemase carriage among Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa isolates collected in Europe as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring（INFORM）global surveillance programme, 2013-17. J Antimicrob Chemother 75：1165-1173, 2020
9) Lartigue MF, Poirel L, Aubert D, et al：In vitro analysis of ISEcp1B-mediated mobilization of naturally occurring beta-lactamase gene blaCTX-M of Kluyvera ascorbata. Antimicrob Agents Chemother 50：1282-1286, 2006
10) Olson AB, Silverman M, Boyd DA, et al：Identification of a progenitor of the CTX-M-9 group of extended-spectrum beta-lactamases from Kluyvera georgiana isolated in Guyana. Antimicrob Agents Chemother 49：2112-2115, 2005
11) Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, et al：Beta-lactamases of Kluyvera ascorbata, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. Antimicrob Agents Chemother 46：3045-3049, 2002
12) Cantón R, Coque TM：The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol 9：466-475, 2006
13) Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, et al：Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases（ESBLs）in the community. J Antimicrob Chemother 56：52-59, 2005
14) Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK：Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children：old foe, emerging threat. Clin Infect Dis 60：1389-1397, 2015
15) Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, et al：Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing

and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children：Trends in the United States, 1999-2011. J Pediatric Infect Dis Soc 3：320-328, 2014
16) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会：薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2022．（https：//www.mhlw.go.jp/content/10900000/001098994.pdf）．
17) 西順一郎：小児腸管内における ESBL 遺伝子と大腸菌病原遺伝子の水平伝播の実態解明．（https：//kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-17K10118/17K10118seika.pdf）．
18) 山口直紀，市川雄一、山下　恵，他：当センターの基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌分離状況．こども医療センター医学誌 49：9-13, 2020
19) Table 3A. Tests for Extended-Spectrum β-Lactamases in Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Escherichia coli, and Proteus mirabilis. Clinical and Laboratory Standards Institute.（http：//em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED33：2023&sbssok=CLSI%20M100%20ED33：2023%20TABLE%203A&format=HTML#CLSI%20M100%20ED33：2023%20TABLE%203Ahttp：//em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx）．
20) Thomson KS：Lowering of third generation cephalosporin breakpoints. Clin Infect Dis 57：1663-1664, 2013
21) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al：Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia：implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 39：31-37, 2004
22) Lee NY, Lee CC, Huang WH, et al：Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae：MIC matters. Clin Infect Dis 56：488-495, 2013
23) Fukuchi T, Iwata K, Kobayashi S, et al：Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. BMC Infect Dis 16：427, 2016
24) Araki K, Fukuoka K, Higuchi H, et al：Cefmetazole for extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in pediatric pyelonephritis. Pediatr Int 61：572-577, 2019
25) Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al：Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance：Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial（ASPECT-cIAI）. Clin Infect Dis 60：1462-1471, 2015
26) Kaye KS, Rice LB, Dane AL, et al：Fosfomycin for Injection（ZTI-01）Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis：ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. Clin Infect Dis 69：2045-2056, 2019

＊　　＊　　＊