

## 症例報告 CTX-M-3型 Extended-spectrum $\beta$ lactamase 産生大腸菌による上部尿路感染症の乳児例

昭和大学医学部小児科学講座

玉井 哲郎 松橋 一彦

阿部 祥英\* 水野 克己

昭和大学大学院保健医療学研究科

福地 邦彦

抄録：症例は月齢9の男児である。発熱を主訴に当院を紹介され、上部尿路感染症の診断で ceftazidime の投与が開始された。尿培養検査で CTX-M-3 型 Extended-spectrum  $\beta$  lactamase (ESBL) 産生 *Escherichia coli* が分離され、抗菌薬を感性的のある cefmetazole に変更後、fosfomycin の経口投与へ切り替えた。ESBL 産生 *Escherichia coli* による上部尿路感染症に対しては一般的にはカルバペネム系が推奨されるが、cefmetazole や fosfomycin が代替薬になり得る可能性がある。

キーワード：上部尿路感染症，基質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ (ESBL)，大腸菌，双胎

### 序 文

Extended-spectrum  $\beta$  lactamase (ESBL) はペニシリン系，セファロスポリン系とモノバクタム系抗菌薬を加水分解し， $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤により，その活性阻害を受ける $\beta$ ラクタマーゼである<sup>1)</sup>。ESBL 産生 *Escherichia coli* (*E. coli*) は多剤耐性であり，プラスミド上の ESBL 産生遺伝子が同種菌種だけでなく異種菌種にも伝播するため，院内感染だけでなく，上部尿路感染症 (upper urinary tract infection; UUTI) の市中感染例の増加にも関与している<sup>2)</sup>。ESBL 産生菌の感染症に対する抗菌薬はカルバペネム系抗菌薬が第1選択薬として推奨されているが，成人領域では ESBL 産生菌による腎盂腎炎に対して非カルバペネム系抗菌薬である cefmetazole (CMZ) の有効性が報告されている<sup>3)</sup>。小児においてもカルバペネム系抗菌薬に対する耐性獲得が懸念されるが，非カルバペネム系抗菌薬の有用性について検討の材料になる ESBL 産生 *E. coli* による小児 UUTI の報告は少ない。

今回，CTX-M-3 型 ESBL 産生 *E. coli* による UUTI に罹患した乳児例を経験した。ESBL 産生 *E. coli* に

\*責任著者

よる小児 UUTI に対して使用した抗菌薬の有用性に関しても検討したので報告する。

### 症 例 呈 示

症例：月齢9，男児。

主訴：発熱。

家族歴：本児の入院前に二卵性双生児第1子の姉が ESBL 産生 *E. coli* による UUTI のため他院で10日間入院した。排尿時膀胱尿道造影検査で膀胱尿管逆流現象は認めなかった。

既往歴：特記すべき事項なし。

出生歴：二卵性双胎第2子。在胎35週，体重2,285g，身長44cm，帝王切開で出生。インド共和国で出生後，NICUに入院歴あり。

現病歴：入院日の3日前から39℃の発熱が出現し，解熱薬で対応していた。入院2日前に近医を受診し，経過観察された。その後も発熱が持続し，入院同日に近医を再診した。血液検査で炎症反応が高値であったため，当科を紹介されて入院した。

入院時現症：体重6,770g (-1.82SD)，身長69.5cm (-0.88SD)，体温38.9℃，脈拍数160回/分，呼吸数33回/分，収縮期血圧92mmHg，活気あり，

表 1 入院時検査所見

血液検査 (血球算定)		血液検査 (生化学)		尿検査		培養検査	
WBC	13,700 / $\mu$ l	BUN	8.0 mg/dl	比重	1.010	尿	<i>E. coli</i> (ESBL 産生)
分節核球	1.0 %	Cr	0.22 mg/dl	蛋白	-		$5 \times 10^4$ cfu/ml
桿状核球	65.0 %	AST	46 IU/l	糖	-		
リンパ球	25.0 %	ALT	23 IU/l	ケトン体	-	血液	陰性
単球	8.0 %	Na	135.8 mEq/l	潜血反応	1+		
異型リンパ球	1.0 %	K	4.7 mEq/l	亜硝酸塩	-	便	未検査
RBC	$438 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	103.8 mEq/l	白血球反応	2+		
Hb	11.3 g/dl	glucose	111 mg/dl				
Ht	33.9 %	CRP	17.06 mg/dl	尿沈渣	未検査		
血小板	$34.0 \times 10^4$ / $\mu$ l	Procalcitonin	5.59 ng/ml				

大泉門は平坦，軟，眼球結膜の充血なし，頸部リンパ節は触知せず，咽頭発赤なし，胸部聴診で呼吸音清，心雑音なし，リズムは整，腹部は平坦，軟，末梢冷感なし。

入院時検査所見：血液一般検査，生化学検査，尿一般定性検査，細菌培養検査を表 1 に示す。血液一般検査で末梢白血球数  $13,700$  / $\mu$ l，CRP  $17.06$  mg/dl，Procalcitonin  $5.59$  ng/ml と炎症反応が認められた。尿一般定性検査では白血球反応 2+，潜血反応 1+ であった。入院時のカテーテル尿から ESBL 産生 *E. coli* が  $5 \times 10^4$  cfu/ml で分離され，血液培養は陰性だった。ESBL 遺伝子型は CTX-M-3 型が同定された<sup>2)</sup>。

胸腹部 X 線検査：異常所見なし。

腎臓超音波検査：異常所見なし。

入院後経過：発熱および入院時の血液と尿定性検査から上部尿路感染症と暫定診断し，初期治療として ceftazidime (CAZ,  $100$  mg/kg/日) の投与を開始した。入院翌日に解熱し，血液検査で白血球数および CRP 値の改善を認めた。入院第 5 病日，入院時に採取した尿培養検査検体から ESBL 産生菌 *E. coli* が分離され，CAZ を抗菌薬感受性 (表 2) のある cefmetazole (CMZ,  $100$  mg/kg/日) に変更した。白血球尿は入院第 6 病日に消失し，CAZ と CMZ は臨床的に有効と判断した。入院第 15 病日から 17 病日まで抗菌薬の静脈内投与から ESBL 産生 *E. coli* に感性のある fosfomycin (FOM, ドライシロップ,  $120$  mg/kg/日) の経口投与に切り替え，抗菌薬治療を終了した。入院第 10 病日に行った尿培養検査では菌は検出されず，同日の排尿時膀胱尿道造影検査では膀胱尿管逆流現象を認めなかった。入院第

表 2 尿から分離された *Escherichia coli* の抗菌薬感受性

抗菌薬 <sup>1)</sup>	MIC <sup>2)</sup> ( $\mu$ g/ml)	判定
ABPC	> 16	R
PIPC	> 64	R
CEZ	> 16	R
CTM	> 16	R
CTX	> 32	R
CAZ	> 16	R
CPR	> 16	R
CCL	> 16	R
CPDX	> 4	R
CMZ	$\leq 4$	S
FMOX	$\leq 8$	S
IPM/CS	$\leq 1$	S
AZT	> 16	R
CFPN-P	> 1	R
C/S	32	I
GM	> 8	R
AMK	8	S
MINO	> 8	R
LVFX	> 4	R
ST	> 2	R
FOM	$\leq 4$	S
A/C	> 16	R

1) ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: ceftazidime, CTM: cefotiam, CTX: cefotaxime, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, CCL: cefaclor, CPDX: cefpodoxime, CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AZT: aztreonam, CFPN-P: cefcapene pivoxil, C/S: cefoperazone/sulbactam, GM: gentamicin, AMK: amikacin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomycin, A/C: amoxicillin/clavulanate

2) MIC: minimum inhibitory concentration, S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

11 病日に行った腎シンチグラフィーで欠損像は認めなかった。入院第 13 病日に退院し、その後再発は認めていない。

### 考察と結語

本症例は CTX-M-3 型 ESBL 産生 *E. coli* が分離された UUTI の乳児であったが、抗菌薬は CAZ から CMZ と FOM への de-escalation が可能であった。また、本症例の姉も ESBL 産生 *E. coli* による UUTI のため、同時期に他院で入院加療された。

われわれの調べた限りでは、ESBL 産生 *E. coli* による UUTI の双生児例の報告はない。本児および同胞が ESBL 産生菌を保菌していたかは不明であったが、両者とも周産期に双胎児、早産、低出生体重児のため、インド共和国の NICU に入院歴があった。他院に入院した第 1 子（姉）の ESBL 産生 *E. coli* 菌株の遺伝子型の解析ができず、本症例との間に水平感染があったかどうかは不明であるが、インド共和国内では *E. coli* による UTI の原因菌のうち、34.42% が ESBL 産生菌であったと報告されている<sup>4)</sup>。小児における ESBL 産生菌による UUTI のリスク因子は抗菌薬の先行使用、過去 3 か月以内の入院歴、尿路カテーテル留置<sup>5)</sup>、1 歳未満、繰り返す尿路感染症<sup>6)</sup> が挙げられている。本児はインド共和国で NICU への入院歴があり、ESBL 産生菌を保菌するリスクが上昇していた可能性があった。

ESBL 遺伝子型は地域性が認められ、欧米では TEM- 型や SHV- 型が多いが<sup>7)</sup>、本邦では CTX-M 型が分離されることが多く、小児尿路感染症の市中感染症が増加している<sup>1,8-11)</sup>。本邦やインドでは CTX-M-15 型の頻度が高い<sup>12)</sup>。本症例では尿培養検査から CTX-M-3 型 ESBL 産生 *E. coli* が分離され、抗菌薬は CAZ から CMZ と FOM への de-escalation が可能であった。われわれは CTX-M-14 型のほか、CTX-M-3 型 ESBL 産生 *E. coli* による上部尿路感染症の症例を報告している<sup>2)</sup>。また、CTX-M-3 型 ESBL 産生 *E. coli* による urosepsis の患児において、抗菌薬を CTX から CMZ に de-escalation しえた経験がある<sup>8)</sup>。しかし、CTX-M 型と抗菌薬感受性や臨床的重症度との間に関連性があるかは不明であり、今後の症例の蓄積が待たれる。

ESBL 産生 *E. coli* に対する抗菌薬治療はカルバペネム系が推奨されている<sup>13)</sup>。しかし、全ての小児

UUTI に対して一律にカルバペネム系抗菌薬を使用することは耐性菌出現の観点から望ましくはない。当科では自施設における検討を根拠に単純性 UUTI に対する初期抗菌薬は CEZ を使用しているが、urosepsis が疑われる際、複雑性 UUTI や反復する UUTI に対しては CAZ を初期治療薬として使用し、ESBL 産生 *E. coli* が分離された既往のある症例には CMZ (100 mg/kg/日) を選択肢に加えている。なお、本症例から分離された菌は CAZ に感受性がなかった。しかし、実際に投与された CAZ の投与後翌日に患児は解熱しており、臨床効果判定上は有用と考えられた。抗菌薬の尿中濃度が抗菌薬感受生検査で判明した最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration, MIC) よりも高かった可能性や輸液療法による利尿促進が有効率の上昇に寄与した可能性がある<sup>14)</sup>。成人の検討では CMZ や FOM がカルバペネム系の代替薬としての可能性が示唆されている<sup>3,15)</sup>。また、ESBL 産生菌による小児 UUTI の抗菌薬治療において、カルバペネム使用群と非使用群では予後に有意差がないという報告もある<sup>16)</sup>。われわれの検索した限りでは、本邦において、ESBL 産生 *E. coli* による小児 UUTI への抗菌薬治療としてセファマイシン系抗菌薬の有効性に関する検討はわれわれの施設以外ではなされていない<sup>8,11)</sup>。今後、本症例と同様の治療がなされる症例の蓄積により、ESBL 産生 *E. coli* による小児 UUTI に対して使用される非カルバペネム系抗菌薬の有用性が明らかになる可能性がある。

謝辞 本症例で分離された ESBL 産生 *E. coli* の解析に関してご支援をいただきました昭和大学病院臨床病理検査部の宇賀神和久氏に深謝します。

### 利益相反

開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Anti-microb Agents Chemother.* 1995;39:1211-1233.
- 2) 日比野 聡, 福地邦彦, 阿部祥英, ほか. Extended-spectrum beta 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.* 2011;85:481-487.
- 3) Doi A, Shimada T, Harada S, *et al.* The efficacy

- of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis.* 2013; 17:e159-e163.
- 4) Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007;6:4. (accessed 2018 Mar 1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1852324/>
  - 5) Topaloglu R, Er I, Dogan BG, *et al.* Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:919-925.
  - 6) Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, *et al.* Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int.* 2012;54:858-862.
  - 7) Jacoby GA, Carreras I. Activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:858-862.
  - 8) 松橋一彦, 阿部祥英, 福地邦彦, ほか. Extended-spectrum beta lactamase (ESBL) 産生大腸菌による urosepsis の乳児例. 日小児救急医学会誌. 2015;14:371-374.
  - 9) 秋場伴晴, 池田博行, 金井雅代, ほか. CTX-M-9 型 beta-ラクタマーゼ産生大腸菌による尿路感染症の 1 小児例. 小児臨. 2005;58:843-846.
  - 10) 正田哲雄, 磯崎 淳. Extended-spectrum beta-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. 2010;22:205-209.
  - 11) Abe Y, Inan-Erdogan I, Fukuchi K, *et al.* Efficacy of non-carbapenem antibiotics for pediatric patients with first febrile urinary tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother.* 2017;23:517-522.
  - 12) Sidjabat HE, Paterson DL. Multidrug-resistant *Escherichia coli* in Asia: epidemiology and management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:575-591.
  - 13) Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:159-166.
  - 14) 本廣 孝, 田中耕一, 古賀達彦, ほか. 小児科領域における Ceftazidime の基礎的・臨床的検討. *Jpn J Antibiot.* 1984;37:537-553.
  - 15) Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, *et al.* Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:43-50.
  - 16) Lee B, Kang SY, Kang HM, *et al.* Outcome of antimicrobial therapy of pediatric urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Infect Chemother.* 2013;45:415-421.

AN INFANT WITH UPPER URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY CTX-M-3  
EXTENDED-SPECTRUM  $\beta$  LACTAMASE-PRODUCING *ESCHERICHIA COLI*

Tetsuro TAMAI, Kazuhiko MATSUHASHI,  
Yoshifusa ABE and Katsumi MIZUNO

Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

Kunihiko FUKUCHI

Graduate School, Showa University School of Health Sciences

**Abstract** — A 9 month-old boy, referred to our hospital for fever, was diagnosed with upper urinary tract infection and started on intravenous ceftazidime. The antibiotic was switched to intravenous cefmetazole following isolation of CTX-M-3 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* from urine culture and antimicrobial susceptibility testing and switched again to oral fosfomycin. Carbapenem antibiotics are generally recommended for upper urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*, but cefmetazole and fosfomycin are potentially effective alternatives.

**Key words:** upper urinary tract infection, extended-spectrum  $\beta$  lactamase-producing (ESBL), *Escherichia coli*, twin infant

〔受付：5月17日，受理：5月30日，2018〕