

小児科診療 UP-to-DATE

2019年11月26日放送

基質拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌による尿路感染症患者の増加

松江赤十字病院 第一小児科部
堀江 昭好

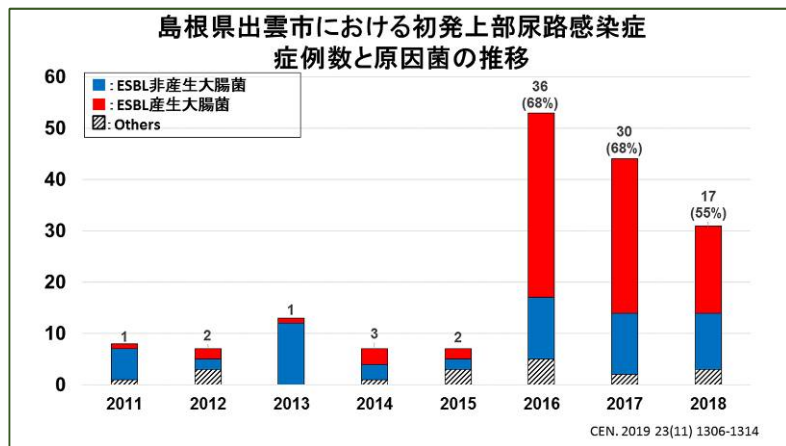
尿路病原性大腸菌

尿路感染症は科を問わず、一般診療の中でも頻りに診療される疾患だと思います。小児科領域でも、細菌感染症の一つとして重要な疾患と考えられています。特に低年齢の小児の場合、成人と違い症状を自分で訴えることができないため、診断が遅れやすく、重症化する症例もあり注意が必要です。本邦の小児例の報告では6ヵ月未満の男児に多く、膀胱尿管逆流や先天性腎尿路異常を伴う症例が多い、という特徴がありますが、原因菌は成人と同様に大腸菌が最多です。

基質拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の拡大

近年、日本のみでなく世界中で各種抗菌薬に対する耐性菌の出現が問題となっています。特にグラム陰性桿菌における基質拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌による感染症は、1980年代に報告されて以降、世界的に拡大しています。

このESBL産生菌はセファロスポリン系、モノバクタム系の幅広い抗菌薬に耐性を示します。更にESBL産生菌の耐性遺伝子の伝達形式はプラスミド性であるため、接合伝達により同種のみでなく他の菌種にも伝播することから大きな問題となっています。

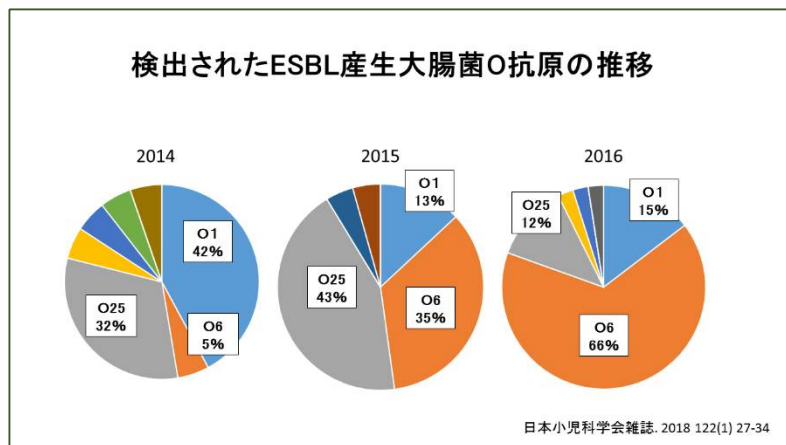


かつては ESBL 産生菌の感染症は院内感染で問題となることがほとんどでしたが、現在では市中感染の原因菌として重要になっています。世界的にも 2008 年以前は市中の大腸菌における ESBL 産生菌の割合は 10%未満と低いものでしたが、この 10 年で大幅に増加しています。特にアジア地域での報告が増えています。

2014 年以降、私が勤務している地域において小児の上部尿路感染症が増加傾向となりました。原因菌を調べると、これまでの報告と同様に大腸菌が最も多いのですが、中でも ESBL 産生大腸菌が 68%と高率に検出されました。

ESBL 産生大腸菌による尿路感染症の増加

感染症の拡大においては、宿主の因子、病原体の因子、環境因子などが関与すると考えられています。



これまで ESBL 産生大腸菌による尿路感染症は、尿路感染症の反復の既往がある、膀胱尿管逆流が指摘されている、抗菌薬の予防内服が行われている、医療機関に入院歴がある、などがリスクとして報告されています。しかし当院では、尿路感染症の既往のない、初発の尿路感染症において ESBL 産生菌の検出数が急激に増加しました。

病原体の因子に変化がないか、島根県の環境衛生研究所にご協力いただき、2017 年に初発の上部尿路感染症患者さんから検出された ESBL 産生大腸菌の解析を行いました。

ESBL 産生遺伝子は、世界的にも最も拡大している CTX-M 型 (CTX-M-9 グループの CTX-M-27[88%]、CTX-M-14[12%]) を保有していました。

大腸菌の O 抗原に関しては、尿路感染症との関連に様々な意見がありますが、これまでの報告では尿路感染症から検出された大腸菌において、O4、O6、O8、O75 などの抗原を持つ大腸菌が多いと言われています。今回の解析でも 80%以上の菌株が O6 抗原を有していました。当院で便中から検出された ESBL 産生大腸菌の抗原を経時的にみると、尿路感染症の増加した 2016 年に向けて O6 抗原の割合が増加していることがわかりました。

ESBL産生大腸菌における尿路病原因子の検出

尿路病原性大腸菌関連因子

接合因子	Type 1 fimbriae (Type1線毛)	<i>fimH</i>	+
	P fimbriae (P線毛)	<i>papC</i>	+
	S fimbriae (S線毛)	<i>sfaC/D</i>	-
毒素	α -hemolysin (ヘモリジン)	<i>hlyA</i>	+
	cytotoxic necrotizing factor type 1 (CNF1)	<i>cnf-1</i>	-
血清型	group II capsule (莢膜 K抗原)	<i>kpsMTII</i>	-
	aerobactin (エアロバクチン)	<i>iucD</i>	+
	uropathogenic specific protein (USP)	<i>usp</i>	+

島根県保健環境科学研究所

また尿路感染を起こす大腸菌においては、接合因子や毒素など多くの病原因子が関与している

とされています。特に尿路上皮への接着因子が重要とされますが、今回の解析でも複数の病原因子を保有することが確認されました。

以上のように、O6 抗原や複数の尿路病原因子を持つ大腸菌が、世界中で拡大している CTX-M 型の ESBL 産生遺伝子を獲得したと考えました。

環境因子として、従来 ESBL 産生菌は発展途上国などの上下水道の普及が不十分な地域で水を介して広がるのが主な原因とされてきました。しかし、現在は発展途上国でなくても ESBL 産生菌は拡大しています。その原因として環境のみでなく、我々に身近な様々なもの（食物、伴侶動物）における ESBL 産生菌の検出率が増加しています。また健常なヒトを介しても ESBL 産生菌は広がり、旅行者などを介しての国を超えての拡大も重要と考えられています。今後も日本の国際化に伴い、物やヒトの交流は進んでいくものと考えられるため、当地域で発生したような ESBL 産生大腸菌の拡大は、他の地域でも起こる可能性は十分にあると考えます。

ESBL産生大腸菌の拡大に関与しているもの

<ul style="list-style-type: none"> • 環境 <ul style="list-style-type: none"> 水 野生の鳥 • 食物 <ul style="list-style-type: none"> 食肉(鶏・牛・羊・豚) 海産物 野菜 	<ul style="list-style-type: none"> • 動物 <ul style="list-style-type: none"> 鶏、牛、羊、豚 犬、猫、馬(伴侶動物) • ヒト(旅行者など)
---	---

Gras LM et al. Attributable sources of community-acquired carriage of Escherichia coli containing β-lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. Lancet Planet Health 2019; 3: 357-369

ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に対する治療

当院では、尿のグラム染色でグラム陰性桿菌を認めた小児尿路感染症の患者さんに対して、一般的な教科書にあるようにセフトキサシム(CTX)もしくはセフトリアキソン(CTRX)で治療を開始していました。しかし、ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に対する CTX もしくは CTRX による治療効果を後方視的に調べてみると、治療効果不十分と判定されて抗菌薬の変更を必要とした症例数の増加や、抗菌薬治療開始から解熱に要するまでの時間が有意に長くなるなどの変化を認めました。

これまで ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に関して、腎障害の頻度や腎膿瘍の形成が増えたという報告はありませんが、有効な治療の遅れや、発熱期間が長いことは腎機能障害のリスクにつながるとされています。また尿路感染症の治療では、腎

当院での尿路感染症に対するCTX or CTRXによる治療効果

	ESBL非産生大腸菌	ESBL産生大腸菌
症例数	21	16
解熱時間(hr)	24.2 ± 13.7	49.5 ± 39.6
抗菌薬の変更	0例	4例
菌血症(%)	5.8	10.7

(2016年)

排泄型の抗菌薬の場合、尿中の抗菌薬の濃度が十分に上昇するため、薬剤感受性検査で高濃度を必要とする抗菌薬でも治療可能であるというご意見もあります。しかし冒頭でも述べたように、

小児の尿路感染症は診断が遅れると菌血症などの重症感染症が併発している場合もあり、初期治療の抗菌薬の選択は重要と考えます。

ESBL 産生菌による感染症に対しては、以前からカルバペネム系抗菌薬による治療が有効とされますが、安易な使用は更なる耐性菌の出現が危惧されています。そこで、当院では細菌検査室で作成しているアンチバイオグラムを参考にして抗菌薬を選択しました。カルバペネム以外にも有効と考えられる抗菌薬が複数認められ、現在、当院ではフロモキシセフ、セフメタゾールといったセファマイシン系を第一選択薬として使用しています。セファマイシン系に変更後、抗菌薬の変更を必要とする症例は減少して、治療開始から解熱までに要する時間も、従来の ESBL 非産生大腸菌の症例と同程度に短縮されています。他にも ESBL 産生大腸菌に対して、アミノグリコシド系などの抗菌薬が有効であったという報告があります。

	2014	2015	2016	2017	2018
n	3	2	36	30	17
Antibiotic susceptibility (%)					
ABPC	0	0	0	0	0
PIP	0	0	0	0	0
TAZ/PIPC	75	100	100	100	100
SBT/ABPC	25	60	88.6	93.3	90
CTR	0	0	0	0	0
CFPM	0	0	0	0	0
CMZ	91.7	100	100	100	100
IPM	100	100	100	100	100
MEPM	100	100	100	100	100
AMK	100	100	100	100	100
LVFX	50	100	97.1	96.7	95
ST	58.3	0	8.6	20	5

LSIメディアエンス研究室

対策

ESBL 産生大腸菌の蔓延に対する医療機関での対策としては、基本的なことですが、手洗いなどの接触感染予防策の徹底が必要です。

恐らく各病院の感染対策チームや細菌検査室などで、院内外での耐性菌についてデータの収集を行っていると思います。各施設周辺の耐性菌の推移について注視していくことも大切です。そして ESBL 産生大腸菌による感染症の増加を認めた場合、治療に際して安易なカルバペネム系の抗菌薬の使用は控えるべきであり、各施設でのアンチバイオグラムに注意を払うことで、有効な対応が可能と考えます。

また尿路感染症以外の診療の場面においても注意が必要です。近年、抗菌薬の適正使用について様々な活動がされていますが、肺炎に対して抗菌薬を使用した前後で便中の ESBL 産生菌が増加したとの報告もあることから、一般診療の場面においても適切な抗菌薬の使用が求められます。

そのためにも、地域の医療機関や人々とも情報共有していくことが大切です。

以上、私達が経験した ESBL 産生大腸菌による尿路感染症の増加について、お話をさせて頂きま

<ul style="list-style-type: none"> • 接触感染予防策の徹底 • 各施設周辺の耐性菌の発生状況の把握 • 適切な抗菌薬の選択 (各施設のアンチバイオグラムを参照) • 抗菌薬の適正使用 • 情報共有

した。皆さんの日常診療の一助になれば幸いです。

最後に遺伝子検査などを行っていただいた島根県環境衛生研究所の方々、アンチバイオグラムの作成を行っていただいた LSI メディエンスの方々に深謝いたします。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>