

【原著・臨床】

Tazobactam/piperacillin が有効であった ESBL 産生大腸菌による
急性腎盂腎炎の 1 症例伊藤 重彦¹⁾・中村 司朗¹⁾・村谷 哲郎²⁾・松本 哲朗²⁾¹⁾北九州市立八幡病院外科*²⁾産業医科大学泌尿器科

(平成 15 年 5 月 6 日受付・平成 15 年 6 月 2 日受理)

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) が有効であった基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生 *Escherichia coli* による急性腎盂腎炎を経験した。症例は 63 歳、男性で、平成 14 年 7 月 30 日、転落事故による胸部外傷で入院した。血気胸に対して胸腔ドレナージが、多発肋骨骨折による疼痛管理で硬膜外チューブが挿入された。また感染予防目的で入院直後から 7 日間 cefazolin が投与された。尿道カテーテルを留置した翌日 (入院 12 日目) に 38.8℃ の発熱を認め、その後も悪寒戦慄を伴う弛張熱が続いた。入院 16 日目の血液および尿検体から ESBL 産生大腸菌が分離されたため、ESBL 産生大腸菌による急性腎盂腎炎の診断でただちに TAZ/PIPC (2.5 g 1 日 2 回) を 6 日間投与したところ速やかに解熱した。TAZ/PIPC 中止 1 週間目より急性腎盂腎炎が再発したため、さらに TAZ/PIPC (2.5 g 1 日 2 回) を 10 日間投与した。起炎菌の保有する β -lactamase の塩基配列を決定したところ、UOE-2 (CTX-M-14) 型 ESBL および TEM-1 を産生する大腸菌であった。TAZ/PIPC は ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に有用であった。今後 ESBL 産生菌の分離頻度は増加すると考えられ、ESBL 産生菌による感染症の可能性を常に考慮しておくことが重要である。

Key words: ESBL, 尿路感染症, 敗血症, 耐性菌感染, extended spectrum β -lactamase

一般に尿路感染症とは、膀胱炎と腎盂腎炎のことをいい、その治療は、泌尿器科に限らず、各科で対応の必要な疾患である。その病態は、軽症のものから尿路敗血症に代表される重症のものまで存在する。多くの場合抗菌薬の投与により軽快するが、適切な抗菌薬が適切な期間使用されないと早期の再発を認めたり、治癒が遅れたために腎瘢痕の形成から、腎萎縮に至る症例も認められたりするため、注意が必要な疾患でもある。そのほとんどは上行性感染であり、起炎菌は自己の腸管内の細菌に由来する。起炎菌でもっとも頻度が高いのは *Escherichia coli* であり、腸球菌属、緑膿菌、セラチア属などの腸内細菌科の菌種が上位を占める¹⁾。腸球菌属や緑膿菌に有効な抗菌薬は限られており、また耐性株も多く、適切な抗菌薬の選択が重要であるが、*E. coli* は、ペニシリン系に耐性を示す株は存在するが、第 2 世代以降のセフェム系、キノロン系薬が有効であり、その治療は容易であった。しかしながら、近年 *E. coli* において、キノロン耐性株の増加、第 2 世代以降のセファロsporin 系薬にも耐性を示す基質特異性拡張型 β -lactamase (ESBL) 産生菌の分離も報告されている²⁾。北九州市内では、UOE-2 型 (CTX-M-14) ESBL 産生 *E. coli* が 1999 年に分離され、その後増加傾向にあることが報告されている³⁾。今回われわれは尿道カテーテル留置を契機に ESBL 産生 *E. coli* による尿路感染症を経験したので、その臨床経過とその起炎菌の細菌学的検討結果について報告する。

I. 対象および方法

1. 症例

63 歳、男性。48 歳時に胃全摘術を受けている。最近 1 年間は椎間板ヘルニアに対し月 1 回のビタミン剤の局注療法を受けていた。糖尿病、喘息、高血圧などはなく常用する内服薬もなかった。平成 14 年 7 月 30 日、自宅屋根で作業中に転落し、救急車にて北九州市立八幡病院救命センターへ搬送された。来院時意識清明でショック症状はなかった。多発肋骨骨折 (右 2~9 肋骨)、血気胸、腰椎横突起骨折、右腸骨骨折の診断で入院となった。入院後の治療は主に増悪する血気胸と肋骨骨折による胸痛対策であった。入院 12 日目の 8 月 10 日に 38.8℃ の発熱を認めたがインドメタシン坐剤 50 mg を 2 回投与することで解熱した。13 日より悪寒戦慄をともなう弛張熱を認めた。インドメタシン坐剤を頻用するも解熱傾向ないために膿胸、血流感染や尿路感染を疑い細菌学的検索を行った。

2. 使用菌株の同定および感受性測定

Rec 1847 は、2002 年 8 月 14 日に血液から、Rec 2132 は、8 月 29 日に尿から分離された *E. coli* 2 株であり、その他に、北九州市立八幡病院で 2002 年 2 月および 10 月に分離された UOE-2 産生 *E. coli* である Rec 1446 と

*福岡県北九州市八幡東区西本町 4-18-1

Rec 2002 を使用した。菌株の同定は、Vitek system を用い、ルチンの感受性測定は、MIC 2000 を用いて微量液体希釈法にて実施した。詳細な感受性測定は、NCCLS に準じ⁴⁾、寒天平板希釈法で実施した。

3. β -lactamase の同定

各種 ESBL に対して作成した primer (UOE-2: gTgACAAgAgAgTgCAACgg, ggCTCTCTgCgTTCTg-TTgC, TEM:TAAgAgAATTATgCAGTgCTgCC, ggTC-TgACAgTTACCAATgC) を用いて、スクリーニング後、Sequece 用 primer (UOE-2: AAAAAACACACgTg-gAATTTAgg, ATCTgATCCTTCAACTCAGC, TEM: CCgCTCATgATACAATAACCC, ATATgAgTAAACTT-ggTCTgACAg) を用いて増幅した PCR product を用いて、ABI 377 sequencer で塩基配列を決定をした。

4. パルスフィールドゲル電気泳動

E. coli 4 株の染色体 DNA を Smith らの方法に準じて処理後⁵⁾、Not I および Xba I で切断し、パルスフィールド電気泳動装置 (Bio-Rad Cheff Mapper) を用いて泳動し、そのパターンを比較した。泳動条件は 200 V, pulse time は、initial time 3 sec, final time 60 sec, 14 °C で、22 h 泳動した。

II. 結 果

1. 臨床経過

1) 多発外傷に対する治療経過

多発外傷に対してはベット上安静に加え、血気胸と肋骨骨折に対する除痛治療を中心に行った。血気胸に対しては感染予防のために、入院直後から cefazolin (CEZ) 2 g 1 日 2 回を 7 日間点滴静注した。入院 4 日目の胸部レントゲン写真で血気胸の増悪を認めため、8 月 2 日から 8 月 14 日まで胸腔内持続吸引ドレナージによる治療を行った。胸腔ドレン留置期間中の排液性状に異常はな

く、感染を示唆する所見はなかった。多発肋骨骨折による呼吸時胸痛が強いこと、無気肺など肺合併症を予防する目的で、8 月 8 日から硬膜外チューブ留置下に鎮痛剤投与を行った。弛張熱発生時点で、感染の原因検索のため 8 月 16 日に硬膜外チューブを抜去したが、挿入部局所の感染を疑う発赤はなく、チューブ先端の細菌培養も菌陰性であった。

2) 尿路感染および抗菌薬治療経過

入院後治療経過および細菌学的検索結果を Fig. 1 に示す。外傷による疼痛や硬膜外チューブからの鎮痛剤投与の影響によると思われる排尿困難に対して 8 月 8 日に 1 回導尿を実施し、8 月 9 日から 14 日まで 6 日間 14 Fr のフォーリカテテルを留置した。胸部レントゲン上膿胸の所見はなく、カテテル留置後の弛張熱であることから、尿路感染症または血流感染を強く疑い尿および血液の細菌学的検索を行った。8 月 14 日に採取した血液および尿検体から *E. coli* が分離され、ルチン検査の薬剤感受性の結果は、piperacillin (PIPC) >64, CEZ >16, cefotaxime (CTX) >32, cefmetazole 4, aztreonam 16 μ g/mL であり、ESBL 産生株であることが疑われた。Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は ESBL 産生 *E. coli* には有効であると考え、TAZ/PIPC 2.5 g 1 日 2 回点滴静注を開始した。投与 5 日目で解熱、悪寒、戦慄消失し、6 日間の投与で終了した。その後 1 週間は平熱で経過したが、TAZ/PIPC 中止 7 日目から再び発熱した。異なる起炎菌による腎盂腎炎と考え、抗菌スペクトルの広い ciprofloxacin (CPFX) 200 mg 1 日 3 回の経口投与を 2 日間行ったが、解熱傾向なく、CPFX 300 mg 1 日 2 回の点滴静注へ変更し、3 日間投与を行った。8 月 29 日の尿培養の結果、前回と同様の薬剤感受性パターンを示す *E. coli* が分離され、この株は levofloxacin

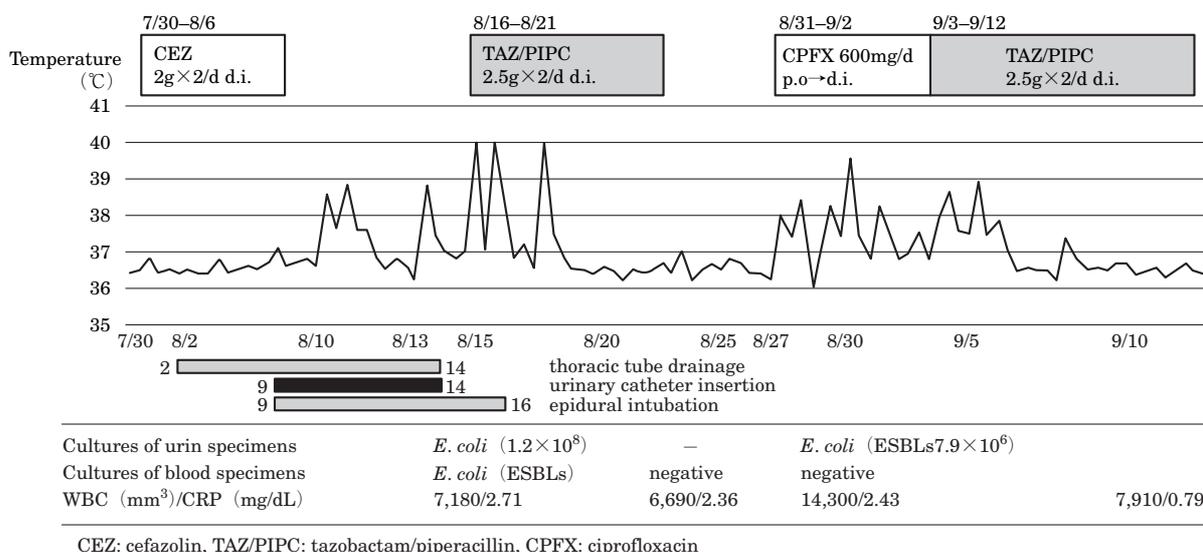


Fig. 1. Clinical course of the patient with acute pyelonephritis caused by ESBL producing *Escherichia coli*.

*Indomethacin suppository 50 mg

Table 1. MICs of antimicrobials for *Escherichia coli* isolates from patient with pyelonephritis

Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$) for		Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$) for	
	Rec 1847	Rec 2132		Rec 1847	Rec 2132
Piperacillin	256	256	Faropenem	1	1
Piperacillin /tazobactam (1/4)	4/1	4/1	Imipenem	0.125	0.125
Ampicillin	>256	>256	Cefpodoxime	256	256
Ampicillin /sulbactam (1/1)	32/32	32/32	Cefpodoxime + clavulanic acid*	1	1
Amoxicillin	>256	>256	Trimethoprim /sulfamethoxazole	>16 />304	>16 />304
Amoxicillin /clavulanic acid (2/1)	16/8	16/8	Levofloxacin	32	16
Cefazolin	>256	>256	Ciprofloxacin	32	32
Cefotiam	64	64	Fosfomycin	0.5	0.5
Cefotaxime	64	64	Tetracycline	2	2
Ceftrazidime	2	2	Minocycline	1	1
Cefpirome	32	32	Gentamicin	2	2
Cefmetazole	4	2	Amikacin	0.5	0.5
Flomoxef	0.125	0.125	Isepamicin	0.5	0.5
Aztreonam	8	8			

*4 $\mu\text{g/mL}$ of clavulanic acid added

の MIC が $>16 \mu\text{g/mL}$ であったため、9月3日より TAZ/PIPC 2.5 g 1日2回点滴静注投与へ変更した。投与3日目で解熱、悪寒、戦慄消失した。10日間の連投後、白血球数、CRP、尿沈渣とも正常化し、9月18日に退院した。

2. 細菌学的検討

1) 薬剤感受性

血液および尿から分離された *E. coli* の寒天平板希釈法による感受性測定結果を Table 1 に示す。Cefpodoxime の MIC は $256 \mu\text{g/mL}$ に対して、 β -lactamase 阻害薬である clavulanic acid (CVA) $4 \mu\text{g/mL}$ 添加により、MIC は $1 \mu\text{g/mL}$ まで低下しており、ESBL 産生株であることが確認された。経過中に使用された CEZ, TAZ/PIPC, CPFIX の MIC はそれぞれ >256 , 4 , $32 \mu\text{g/mL}$ であった。Ceftazidime の MIC は、 $2 \mu\text{g/mL}$, CTX の MIC は、 $64 \mu\text{g/mL}$ であり、典型的な CTX-M type β -lactamase の感受性パターンを示した。

2) β -lactamase の同定

PCR によるスクリーニングにより、UOE-2 (CTX-M-14) type β -lactamase の primer および TEM type β -lactamase の primer で増幅が認められた。UOE-2 type および TEM type の Sequence 用 primer を用いて、PCR 産物を得、塩基配列を決定したところ、UOE-2 type および TEM-1 と 100% 一致した。

3) DNA 切断パターンの比較

経過中に分離された *E. coli* 2 株の *Xba* I による DNA

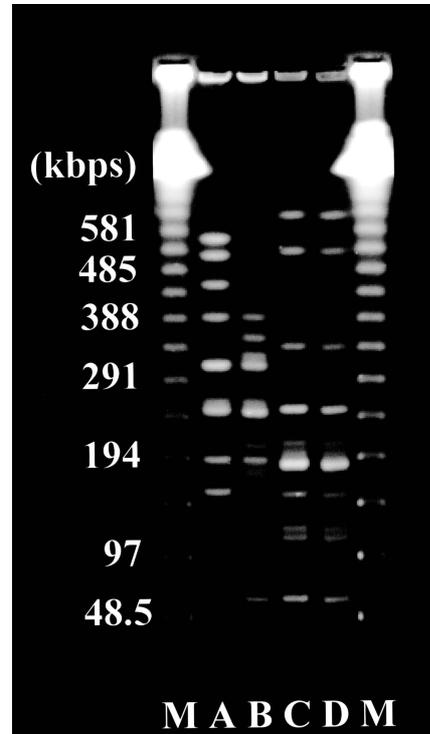


Fig. 2. *Xba* I restriction patterns of chromosomal DNAs from UOE-2 producing *Escherichia coli* isolates. M, λ DNA ladders; A, Rec 1446; B, Rec 2002; C, Rec 1847 from blood; D, Rec 2132 from urine.

切断パターンを Fig. 2 に示す。今回分離された 2 株は、まったく同一のパターンを示し、同一株による再発であることが示された。異なった時期に市立八幡病院で分離された UOE-2 保有 *E. coli* 2 株のパターンは明らかに異なっていた。Not I による切断も行ったが、対象となる 2 株は、電気泳動によりバンドは認められなかった。

III. 考 察

近年、欧米では肺炎桿菌や *E. coli* における ESBL 産生菌の分離頻度が高く、院内感染菌として問題となっている。Winokur らは、血流感染、呼吸器感染、創感染、尿路感染患者から分離される ESBL 産生肺炎桿菌、*E. coli* の頻度はそれぞれ 4.9~45.4%、3.3~8.5% と報告している⁹⁾。隣国である韓国においてもその頻度は、肺炎桿菌で 20%、*E. coli* で 5% と報告されている^{7,8)}。Yagi らは国内 196 施設から 1 年間分離された *E. coli* 16805 株のうちの 28 株 (0.2%)、肺炎桿菌 9,794 株のうちの 41 株 (0.4%) が ESBL 産生菌で、genotype としては *E. coli* では Toho-1、肺炎桿菌では SHV-12 が多かったと報告している²⁾。2001 年 10 月から 2002 年 7 月までの北九州、山口地区 213 施設 2,815 株の調査では ESBL 産生 *E. coli* は 2.8% に達していた⁹⁾。また本邦の ESBL 産生菌は定着菌としての分離が多く、重症感染症の起炎菌としての報告は少ない。自験例は白血球数や CRP など血液所見の異常は軽度であったが、発熱と悪寒戦慄を伴う急性腎盂腎炎であり、血液より ESBL 産生が疑われる *E. coli* が分離された。ESBL 産生株に有効な抗菌薬としては、キノロン系、アミノ配糖体系などの β -lactam 系以外の薬剤やセフェマイシン系、ペネム系、カルバペネム系薬がある。また、 β -lactamase 阻害薬、sulbactam、TAZ との合剤も選択肢となる。今回 ESBL 産生株と考え、TAZ/PIPC を選択したが、結果的に MIC は 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、適切な選択であった。本症例は、TAZ/PIPC の投与で解熱、軽快したが、投与終了 7 日後に同一菌株により再発した。この原因としては、TAZ/PIPC の投与により症状は消失したものの初回の投与期間は 6 日間と短く、ESBL 産生 *E. coli* が残存してしまったためと思われる。再発時には、TAZ/PIPC を 10 日間投与したことでその後再発は認めなかった。単純性、複雑性を問わず腎盂腎炎の治療は解熱まで、アミノ配糖体または β -lactam 系の注射薬を使用し、解熱後は、薬剤感受性試験の結果に応じて、セフェム系やニューキノロン系の経口薬を 7~14 日間程度投与することが推奨されている¹⁰⁾。自験例の ESBL 産生 *E. coli* は経口薬として、セフェム系が使用できず、fluoroquinolone 高度耐性株であった。 β -lactamase 阻害薬との合剤である sultamicillin、amoxicillin/CVA および trimethoprim/sufamethoxazole の MIC は 32/32、16/8 および >16/>304 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と低感受性を示したが、faropenem および fosfomicin の MIC は 1 およ

び 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、これら 2 薬が、解熱後の使用に適した経口抗菌薬と考えられた。本症例は、易感染性の基礎疾患や尿路の器質的、機能的異常がないことから、感染経路は、バルーンカテーテルを尿道に留置したことを契機に短期間に逆行性に発症したと考えられた。UOE-2 type β -lactamase は、北九州地区ではもっとも頻度の高い ESBL であるが、北九州市立八幡病院では、2002 年 2 月に小児科の外来患者の便より初めて分離され、本症例以後 2002 年 10 月に外科外来患者の膿より分離されただけであった。今回、周囲に ESBL 保菌患者がおらず、医原性である可能性が否定的であることから、本症例は自己の腸管内に ESBL 産生菌が存在していた可能性が高い。

今後 ESBL 産生菌の分離頻度は増加すると考えられ、ESBL 産生菌を早期に検出できるシステムを確立し、その分離状況を把握しておくことは重要である。また、重症尿路感染症の治療に際しては、ESBL 産生菌による感染症の可能性を考慮した抗菌薬の選択が必要となると考えられた。

文 献

- 1) 村谷哲郎, 松本哲朗: 尿路感染症. 医学と新薬 47: 211~218, 2002
- 2) Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, et al.: A preliminary survey of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. FEMS Microbiol Lett 184: 53~56, 2000
- 3) Muratani T, Takahashi K, Matsumoto T: Prevalence of UOE-2 (which is TOHO-2 like a novel β -lactamase) Producing *Escherichia coli* in Fukuoka, Japan. Abstr C 2-2231, p. 147. In Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Chicago, USA, 2001
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards: M 7-A 5, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-fifth edition (2000), M 100-S 11, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 12th Informational Supplement. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2002
- 5) Smith C L, Cantor C R: Purification, specific fragmentation, and separation of large DNA molecules. Methods Enzymol. 155: 449~467, 1987
- 6) Winokur P L, Canton R, Casellas J M, et al.: Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americans, and the Western Pacific region. Clin Infect Dis 32 suppl 2: S 94~103, 2001
- 7) Pai H: The characteristics of extended-spectrum β -lactamases in Korean isolates of *Enterobacteriaceae*. Yonsei Medical Journal. 39: 514~519, 1998
- 8) Pai H, Kim J, Kwon Y, et al.: Characterization of

- extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Korea. Korean J Infect Dis. 29: 93~103, 1997
- 9) 村谷哲郎, 小林とも子, 山田陽司, 他: 北九州近隣地区における基質特異性拡張型 β -lactamase (ESBL) 産生 *Escherichia coli* の分離状況について。日本感染症学会総会抄録, 2003
- 10) 松本哲朗: 尿路感染症。抗菌薬使用の手引き (日本感染症学会, 日本化学療法学会編), p.76~82, 協和企画, 東京, 2001

A case of acute pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* eliminated by tazobactam/piperacillin

Shigehiko Ito¹⁾, Shiro Nakamura¹⁾, Tetsuro Muratani²⁾
and Tetsuro Matsumoto²⁾

¹⁾Department of Surgery, Kitakyushu Municipal Yahata Hospital, 4-18-1 Nishi-honmachi, Yahatahigashi-ku, Kitakyushu, Japan

²⁾Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

A 63-year-old man with a history of severe acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing isolate was admitted hospital July 30, 2002, with blunt thoracic injury. His history and family history were unremarkable. He underwent indwelling thoracic tube drainage for hemopneumothorax, and epidural intubation for a rib fracture pain. He was given cefazolin for antimicrobial prophylaxis. On hospital day 12, he had a temperature of 38.8°C after urinary catheter insertion. He developed a persistent fever with chills. *Escherichia coli* were isolated in cultures of blood and urine specimens on August 14, 2002. The result of antibiotic susceptibility against isolates predicted the presence of ESBL producing strain. He was Immediately treated for 6 days with tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) (0.3 g/2 g×2/day) iunder a diagnosis of acute pyelonephritis. TAZ/PIPC was effective, but 7 days after treatment was stopped, he underwent a relapse. He was treated for 10 days again. With TAZ/PIPC, resolved the urinary tract infection. He was discharged September 18, 2002. The results of PCR and Sequence showed that ESBL was UOE-2 (CT-XM-14). Results of DNA restriction fragment length polymorphism by pulse field gel electrophoresis showed that the 2 isolates, one from the first infection, and the other from the relapse, were the same clone. TAZ/PIPC is effective for treating urinary tract infections with ESBL producing *E. coli*. The occurrence of infections caused by ESBL-producing strains thus require consideration in such cases.