

【原著・臨床】

当院小児科における基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の検出状況齋藤 義弘¹⁾・坂本 和美²⁾・吉川 晃司³⁾・清田 浩⁴⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科*²⁾ 同 中央検査部³⁾ 同 感染制御部⁴⁾ 同 泌尿器科

(平成 29 年 9 月 12 日受付・平成 29 年 9 月 25 日受理)

日本でも基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) 産生菌による市中感染症が増加傾向にあり、病院内感染だけに留まらなくなってきている。小児科領域でも ESBL 産生菌による尿路感染症の報告が増加してきているが、小児における疫学情報は十分ではない。今回われわれは東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科において ESBL 産生菌の検出状況を調査した。2012 年 1 月から 2016 年 12 月までの 5 年間に小児科から培養目的で提出された検体から ESBL 産生菌が 81 例の患者から 83 株検出された。年次推移では 2015 年以降の増加が著しかった。菌種別では *Escherichia coli* (*E. coli*) が 92.7% と最も多く、検査材料別では糞便、尿からの検出率がそれぞれ 3.4% (68/2,001), 0.9% (10/1,154) であった。ESBL 産生菌が検出された患者 81 例の年齢分布は日齢 3 から 21 歳 (年齢中央値: 2 歳 4 カ月) で、6 歳未満の乳幼児が多くを占めていた。ESBL 産生菌による感染症例は 6 例で、5 例が上部尿路感染症、1 例が虫垂炎に合併した菌血症で、すべて *E. coli* が原因菌であった。対象期間中に当科で経験した *E. coli* による上部尿路感染症は 44 例で ESBL 産生 *E. coli* の占める割合は 11.4% (5/44) であった。ESBL 産生菌は小児医療においても感染症の原因菌になりうるとともに、市中の乳幼児の腸管内に存在していることが明らかとなった。医療関連リスクがない小児外来患者であっても ESBL 産生菌を念頭においた適切な抗菌薬の使用と院内伝播防止のための標準予防策および接触予防策の徹底が重要である。

Key words: extended-spectrum β -lactamase (ESBL), *Escherichia coli*, urinary tract infection, child, carrier

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) は、第 3、第 4 世代セファロスポリン系薬やモノバクタム系薬を分解する酵素である。*Escherichia coli* (*E. coli*)、*Klebsiella* 属、*Proteus mirabilis* などの腸内細菌科細菌が ESBL を産生するが、ESBL 産生遺伝子は多くの場合プラスミド上に存在し、菌種を超えて伝播する可能性があるため感染対策上重要である¹⁾。また ESBL 産生菌は尿路感染症、胆道感染症、血流感染症、腹腔内感染症、呼吸器感染症などを引き起こすが、市中における検出が増加しており、病院内感染だけに留まらなくなってきている¹⁻³⁾。近年、本邦の小児科領域においても ESBL 産生菌による尿路感染症例の報告が増加している⁴⁻⁶⁾が、小児における疫学情報は十分ではない。今回われわれは、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科における ESBL 産生菌の検出状況について検討したので報告する。

I. 材料と方法

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター (以下当院と略す) は病床数 365 床を有する地域の中核となる急性期病院である。2012 年 1 月から 2016 年 12 月までの 5 年間に当院小児科から微生物検査室に培養検査を目的に提出された検体より ESBL 産生菌が検出された患者を対象とし、ESBL 産生菌の年次別、年齢別の検出株数、検査材料別の ESBL 産生菌の検出率、ESBL 産生菌が検出された患者の臨床的背景 (入院・外来診療、過去の入院歴、基礎疾患、過去 3 カ月以内の抗菌薬の使用履歴、最終診断名) について後方視的に調査を行った。なお同一患者で複数回検出された症例は、初回の株を検討対象とした。また、本調査は東京慈恵会医科大学の倫理委員会の許可を得て行った。

菌名同定ならびに薬剤感受性試験は当院微生物学検査

Table 1. Annual change in the prevalence of ESBL-producing isolates

Organism	No. of ESBL-producing isolates					
	2012	2013	2014	2015	2016	Total (%)
<i>E. coli</i>	10	9	7	15	36	77 (92.7%)
<i>K. oxytoca</i>	0	0	1	0	2	3 (3.6%)
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	0	1	1	3 (3.6%)
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0	0	0 (0%)
Total	11	9	8	16	39	83 (100%)

Table 2. Prevalence of ESBL-producing bacteria in pediatric stool samples

Year	No. of total stool samples	No. of patients	No. of ESBL-producing isolates (detection rate, %)
2012	541	408	9 (2.2)
2013	400	339	6 (1.8)
2014	401	322	7 (2.2)
2015	626	496	8 (1.6)
2016	548	436	38 (8.7)
Total	2,516	2,001	68 (3.4)

Table 3. Prevalence of ESBL-producing bacteria in pediatric urine samples

Year	No. of total urine samples	No. of patients	No. of ESBL-producing isolates (detection rate, %)
2012	259	208	2 (1.0)
2013	209	190	0 (0)
2014	278	255	1 (0.3)
2015	342	285	7 (2.5)
2016	253	216	0 (0)
Total	1,341	1,154	10 (0.9)

室にて日常業務で使用している全自動分析装置 MicroScan WalkAway 96 Plus (ベックマン・コールター) により得られた検査結果を使用した。また ESBL 産生の確認にはシカベータテスト (関東化学) と Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準じた Double Disc Synergy test (DDST) を用いた。なお、2016 年 4 月以降便検体に対してはスクリーニング用の培地として chromID™ ESBL 培地 (シスメックス) とクロモアガー mSuper CARBA/ESBL 分画培地 (関東化学) を併用した。薬剤感受性検査に供した薬剤は以下のとおりである。

ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), cefmetazole (CMZ), cefaclor (CCL), flomoxef (FMOX), cefepime (CFPM), ceftriaxone (CTRX), aztreonam (AZT), imipenem (IPM), meropenem (MEPM), gentamicin (GM), amikacin (AMK),

Table 4. Antibiogram of ESBL-producing *E. coli* isolates

Drug	Susceptible rate (%)	Drug	Susceptible rate (%)
ampicillin	0/77 (0%)	ceftriaxone	0/57 (0%)
piperacillin	0/77 (0%)	aztreonam	0/77 (0%)
cefazolin	0/77 (0%)	imipenem	77/77 (100%)
cefotiam	0/77 (0%)	meropenem	57/57 (100%)
cefotaxime	0/77 (0%)	gentamicin	62/77 (81%)
ceftazidime	0/77 (0%)	amikacin	76/77 (99%)
cefmetazole	76/77 (99%)	levofloxacin	34/77 (44%)
cefaclor	0/77 (0%)	minocycline	64/77 (83%)
flomoxef	76/77 (99%)	fosfomicin	72/77 (94%)
cefepime	0/57 (0%)	sulfamethoxazole/trimethoprim	36/77 (47%)

levofloxacin (LVFX), minocycline (MINO), fosfomicin (FOM), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST)

II. 結 果

対象期間中に小児科から提出された各検体の総数ならびに患者数は、糞便が 2,516 検体 2,001 例、尿が 1,341 検体 1,154 例、血液が 2,549 検体 2,205 例、鼻腔拭い液が 2,509 検体 2,212 例、咽頭拭い液 2,264 検体 2,006 例であった。ESBL 産生菌は 81 例から 83 株 (便から ESBL 産生の *E. coli* と *Klebsiella pneumoniae* が同時に検出された症例が 2 例あった。) が検出された。菌種別では、*E. coli* が 77 株 (92.7%) と最も多く、*Klebsiella oxytoca* が 3 株 (3.6%)、*K. pneumoniae* が 3 株 (3.6%) であった。83 株の ESBL 産生菌の年次推移は、2012 年 11 株、2013 年 9 株、2014 年 8 株、2015 年 16 株、2016 年 39 株で、2015 年以降の増加が著しかった (Table 1)。

1. ESBL 産生菌の検査材料別検出株数とその検出率

ESBL 産生菌 83 株のうち、糞便から 68 株、尿から 10 株、血液から 1 株、気道から 4 株 (鼻腔 2 株、咽頭 2 株) が検出された。当科における糞便、尿検体からの ESBL 産生菌の検出率はそれぞれ 3.4% (2,001 例中 68 株)、0.9% (1,154 例中 10 株) であった (Tables 2, 3)。

2. ESBL 産生大腸菌の薬剤感受性

今回の検討で最も検出数が多かった *E. coli* 77 株の各種抗菌薬に対する薬剤感受性を Table 4 に示す。対象期間中、各抗菌薬に対する感受性率に大きな変動は認められなかった。100% の感受性を認めた抗菌薬は、IPM、MEPM のみであった。CMZ と FMOX に耐性を示した 1

株は ESBL と AmpC 型 β -ラクタマーゼの両方を産生する株であった。

3. ESBL 産生菌が検出された 81 例の患者の臨床的背景

年齢は日齢 3 日から 21 歳 (年齢中央値: 2 歳 4 カ月) で男 51 名, 女 30 名であった。また年齢群別検出状況では, 1 歳未満が 21 名 (25.9%), 1 歳~6 歳未満が 46 名 (56.8%) で乳幼児からの検出が多かった (Table 5)。外来, 入院別患者内訳は, 外来患者が 25 名, 入院患者が 56 名で, 56 名の入院患者のうち入院当日に採取した検体から ESBL 産生菌が検出されたのは 48 名 (85.7%) であった。ESBL 産生菌が検出された 81 名の患者のうち, 検出以前に入院歴があった者は 22 名 (27.2%) で残りの 59 名には入院歴はなかった。過去 3 カ月以内の抗菌薬の投与歴については明らかにできなかった。

4. ESBL 産生菌による感染症例

最終的に ESBL 産生菌による感染症と診断された症例は 6 例で, 5 例が上部尿路感染症, 1 例が虫垂炎に合併した菌血症で, すべて *E. coli* が原因菌であった (Table 6)。いずれもカルバペネム系薬を使用せずとも CMZ で全例軽快していた。なお対象期間中当科で経験した *E. coli* による上部尿路感染症 44 例のうち ESBL 産生 *E. coli* が原因の上部尿路感染症は 5 例 (11.4%) であった (Table 7)。

III. 考 察

本邦では, 1993 年に Ishii らによって臨床材料から ESBL を産生する *E. coli* が初めて分離され報告された⁷⁾。その後, 2000 年を過ぎた頃から *E. coli* を中心に ESBL

産生菌の占める割合が上昇し, 市中でも分離される頻度が高くなってきた^{2,8)}。2012 年に実施された臨床分離株 (成人例を含む) を対象とした全国規模の薬剤感受性調査では, 腸内細菌科に属する菌種の 6.2% が ESBL を産生し, なかでも大腸菌における ESBL 産生菌は 17.1% と過去の同様な調査成績と比較し分離頻度が上昇していることが報告されている⁹⁾。小児科領域では, 2007 年頃から ESBL 産生菌による尿路感染症の報告^{10,11)}が散見されるようになり, 最近の小児の上部尿路感染症においては原因菌として検出された *E. coli* の 10~21%, *K. pneumoniae* の 12.5~20% が ESBL 産生菌であったとの報告がある^{5,6)}。当院の上部尿路感染症において *E. coli* に占める ESBL 産生菌の割合は 11.4% であり他施設からの報告と一致していた。ESBL 産生菌による小児尿路感染症発症のリスク因子として, 尿路感染症の既往, 膀胱尿管逆流症 (vesicoureteral reflex: VUR) の存在, 30 日以内の抗菌薬使用歴などが知られている¹²⁾が, 今回の検討でリスク因子のない感染症例が 3 例あり, リスク因子のない症例でも ESBL 産生菌が起因菌になりうることに留意すべきである。

成人を対象とした市中での ESBL 産生菌の腸管内病原体保有頻度は調査対象により異なるが, 3.1~7.5% の範囲で報告がある^{13~15)}。一方, 小児を対象とした調査では, 入院患者の糞便中の ESBL 産生菌の保菌率が 12% であったという長野県こども病院からの報告がある¹⁶⁾が, 市中での報告は検索した限りではなかった。当科における ESBL 産生菌の糞便検体からの検出率は 3.4% で成人での報告と同様の範囲内であった。今回の検討では, ESBL 産生菌は発熱や消化器症状を有する外来および入院患者の便から検出されているため無症候性腸管内病原体保有とは言い切れないが, 少なくとも ESBL 産生菌が小児, 特に乳幼児の腸管内に存在していることが明らかとなった。小児科領域で ESBL 産生菌が市中で増えている理由ははっきり特定されていないが, 院内伝播以外の伝播経路が存在すると考えられる。母体からの垂直感染¹⁷⁾や鶏肉などの食肉を介した ESBL 産生菌の感染¹⁸⁾の可能性を示唆する報告もあり, 今後市中における検出頻度がさらに増すことが予測される。また市中から病院内への持ち込み例が今後増加する可能性が考えられる。

Table 5. The age composition of patients with ESBL-producing bacteria isolates

Year	No. of ESBL-producing isolates			
	<1 year	1-5 years	6-11 years	≥12 years
2012	3	4	3	0
2013	1	4	3	1
2014	3	3	1	1
2015	5	9	0	2
2016	9	26	2	1
Total	21 (25.9%)	46 (56.8%)	9 (11.1%)	5 (6.2%)

Table 6. Infection cases caused by ESBL-producing bacteria

Case No.	Year	Age	Gender	Infection	ESBL-producing bacteria	Complication	Therapy
1	2012	4 m	F	complicated UTI	<i>E. coli</i>	bilateral VUR (post ope) hydronephrosis	CMZ
2	2013	14 y	F	appendicitis	<i>E. coli</i>	bacteremia	appendectomy + CMZ
3	2015	2 m	M	initial UTI	<i>E. coli</i>	none	CTX → CMZ
4	2015	6 m	M	initial UTI	<i>E. coli</i>	VUR (-)	CTX → CMZ
5	2015	2 m	M	initial UTI	<i>E. coli</i>	VUR (-)	CTX → FOM
6	2016	3 m	M	second UTI	<i>E. coli</i>	VUR (-)	CMZ

Table 7. Prevalence of ESBL-producing *E. coli* in pediatric urinary tract infections

Year	No. of UTI cases	<i>E. coli</i>	ESBL-producing <i>E. coli</i>
2012	13	11	1
2013	13	12	0
2014	6	3	0
2015	14	11	3
2016	7	7	1
Total	53	44/53 (83.0%)	5/44 (11.4%)

最後に、本検討の限界は、単一施設の後方視的検討結果であり、ESBL 産生菌の頻度やアンチバイオグラムの結果は施設ごとに異なることが予想される。しかし今回の検討から ESBL 産生菌は小児医療においても日常的に検出されると考えられる。特に上部尿路感染症の児に対しては *E. coli* に占める ESBL 産生菌の占める割合が 10% 前後であることや、ESBL 産生菌の腸管内病原体保有者が市中で増加していることなどを考慮すると、医療関連感染のリスクがない小児外来患者であっても ESBL 産生菌が起因菌として関与する可能性を念頭においた適切な抗菌薬の使用と院内伝播防止のための標準予防策および接触予防策の徹底が重要であると考えられた。

利益相反自己申告：共著者の一人である清田浩は第一三共株式会社、アステラス製薬株式会社、富山化学工業株式会社、および大正富山医薬品株式会社より奨学寄附金の供与を受けている。

文 献

- Falagas M E, Karageorgopoulos D E: Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009; 73: 345-54
- Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, et al: Community spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*: a long-term study in Japan. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1038-43
- 吉川晃司, 森武 潤, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩, 他: 尿路由来基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討。日治療誌 2014; 62: 198-203
- 日比野聡, 福地邦彦, 阿部祥英, 星野顕宏, 櫻井俊輔, 三川武志, 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 2011; 85: 481-7
- 永田裕子, 古瀬昭夫, 入江慎二, 加納恭子, 河崎達弥, 澤田貴彰, 他: ESBL (Extended-spectrum β -lactamase) 産生菌と ESBL 非産生菌による上部尿路感染症の臨床的解析。日兒腎誌 2015; 28: 37-41
- 藤城尚純, 西村直子, 鬼頭周大, 春田一憲, 小澤 慶, 川口将宏, 他: 最近 7 年間の小児上部尿路感染症における起因菌と薬剤感受性。小児感染免疫 2017; 29: 9-15
- Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, Imajo S, Ishiguro M, Matsuzawa H: Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A β -lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2269-75
- Nakamura T, Komatsu M, Yamasaki K, Fukuda S, Miyamoto Y, Higuchi T, et al: Epidemiology of *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Proteus mirabilis* strains producing extended-spectrum β -lactamases from clinical samples in the Kinki region of Japan. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 620-6
- 山口恵三, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 渡邊直樹, 品川雅明, 他: Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2012 年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2014; 67: 73-107
- 秋場伴晴, 池田博行, 金井雅代, 笹 真一, 鳥谷部美弥, 坂本美千代, 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。小児臨 2005; 58: 843-5
- 伊藤尚志, 野々山勝人, 渡邊智子, 佐伯敏亮, 砂川慶介, 石井正浩: ESBL 産生大腸菌による尿路感染症の乳児例。小児感染免疫 2007; 19: 235-8
- Flokas M E, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E: Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016; 73: 547-57
- Luvansharav U O, Hirai I, Niki M, Nakata A, Yoshinaga A, Moriyama T, et al: Prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthy adult people in Japan. *J Infect Chemother* 2011; 17: 722-5
- 仁木真理江, 平井 到, 山本容正: 医療系学生における基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生腸内細菌保菌率。環境感染誌 2011; 26: 154-6
- 那須良次, 佐古真一, 矢野朋文, 小坂紀子: Rectal swab 法による直腸内薬剤耐性大腸菌サーベイランス—2009 年~2013 年のキノロン耐性大腸菌, ESBL 産生大腸菌—。感染症誌 2015; 89: 583-7
- Minami K, Shoji Y, Kasai M, Ogiso Y, Nakamura T, Kawakami Y, et al: Proportion of rectal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in the inpatients of a pediatric tertiary care hospital in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 548-50
- 永江世佳, 青木宏明, 泉 明延, 松岡知奈, 小西晶子, 井上桃子, 他: 当院 3 年間の膿細菌培養における基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌検出率の推移。関東産婦誌 2016; 53: 661-5
- 山本詩織, 朝倉 宏, 五十君静信: 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌に関わる最近の動向とその拡散に関する考察—食品汚染実態とその危害性について—。食衛誌 2017; 58: 1-11

Prevalence of extended-spectrum β -lactamase ESBL-producing bacteria in the pediatric setting

Yoshihiro Saito¹⁾, Kazumi Sakamoto²⁾, Koji Yoshikawa³⁾ and Hiroshi Kiyota⁴⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, The Jikei University Katsushika Medical Center, 6-41-2 Aoto, Katsushika-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Central Clinical Laboratory, The Jikei University Katsushika Medical Center

³⁾ Department of Infectious Disease and Infection Control, The Jikei University Katsushika Medical Center

⁴⁾ Department of Urology, The Jikei University Katsushika Medical Center

Infection caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria has been increasing and spreading to the community in Japan. Recently, reports on urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria have also increased in the pediatric population, but epidemiological information is not sufficient. We investigated the prevalence of ESBL-producing bacteria in the Department of Pediatrics in the Jikei University Katsushika Medical Center from January 2012 to December 2016. Eighty-three samples of ESBL-producing strains (81 patients) were isolated from specimens submitted for identification of bacteria in this 5-year period. The increase in the annual trend after 2015 was remarkable. *Escherichia coli* (*E. coli*) (92.7%) was the most common isolate in our hospital. The detection rates of ESBL-producing strains in fecal and urine cultured samples were 3.4% (68/2,001) and 0.9% (10/1,154), respectively. The age distribution of 81 patients with ESBL-producing bacteria detected was 3 to 21 years old (median age: 2 years 4 months), with the majority comprising young children under 6 years. In 6 infection cases with ESBL-producing bacteria, 5 cases were upper urinary tract infections. One case was bacteremia complicated with appendicitis, all of them were caused by *E. coli*. Upper urinary tract infection with *E. coli* experienced in this study period comprised 44 cases, and the proportion of ESBL-producing *E. coli* was 11.4% (5/44). Our results suggest that ESBL-producing bacteria can be a causative bacterium for infectious diseases even in the pediatric population and exist in the intestinal tract in young children. Even for children in the outpatient environment with no medical-related risks, it is important to use appropriate antibiotics against ESBL-producing bacteria and make effort to prevent nosocomial infection through taking to standard and contact precautions in the pediatric care setting.