

腸内細菌科細菌による小児有熱性尿路感染症の薬剤感受性の 10年間の推移

¹⁾ 千葉市立海浜病院小児科, ²⁾ 同 感染症内科, ³⁾ 同 臨床検査科
寺中さやか¹⁾ 阿部 克昭¹⁾²⁾ 静野 健一³⁾ 寺井 勝¹⁾

(令和元年9月20日受付)

(令和2年3月3日受理)

Key words: urinary tract infection, antimicrobial susceptibility, Enterobacteriaceae, extended-spectrum β -lactamase (ESBL), AmpC

要 旨

2009年から2018年までの10年間に当院小児科において有熱性尿路感染症の診断で入院した患者320名・339例の尿より分離された腸内細菌科細菌341株を対象とし抗菌薬感受性を調査した。入院時の年齢は日齢11~14歳9カ月(中央値:日齢174), 男児195例, 女児144例であった。菌株は*Escherichia coli*が297株(87.1%)で大半を占めた。extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌は16株(4.7%)であり, すべて*E. coli*であった。CTX耐性率は2014年までは2~4%と低値で安定していたが, 2015年以降耐性株が増加し, 直近2年は10%以上を占めた。LVFX耐性率も近年上昇傾向をみとめ2018年は13%を超えた。一方でCMZは感性率90%以上を保っていた。TAZ/PIPCの感性率は2010年以降95%以上, MEPMの感性率は全期間100%であった。

小児における腸内細菌科細菌の抗菌薬耐性化は現時点では成人と比較すると深刻ではないといえるが, ESBL産生菌やAmpC過剰産生菌など多剤耐性菌の増加傾向をみとめており, 今後も継続して抗菌薬感受性の推移を監視することが必要と考えられた。

[感染症誌 94:310~316, 2020]

序 文

尿路感染症(urinary tract infection: UTI)は小児期の感染症において頻度の高い疾患である。中でも有熱性尿路感染症(febrile urinary tract infection: fUTI)は上部尿路に感染が及んでいる病態であり, 小児ではurosepsisなどの重症化を容易にきたし, 腎癬痕形成のリスクが高いことから感染早期からの適切な抗菌薬による初期治療が望まれる¹⁾。

基礎疾患のない初発UTI患者における原因菌は, 国内外を問わず*E. coli*が約80%を占め, 次いでEnterococcus属が10%, 残りを他の腸内細菌が占める²⁾³⁾。

UTIと診断した時点での原因菌についての情報は, グラム染色での染色性と形態のみだが, 腸内細菌科細菌かそれ以外の菌であるかは目視で概ね推測できる。原因菌の9割を占める腸内細菌科細菌のアンチバイオグラムを参照できれば, 多くのUTI症例で初期治療

時の抗菌薬が適切に選択できる。

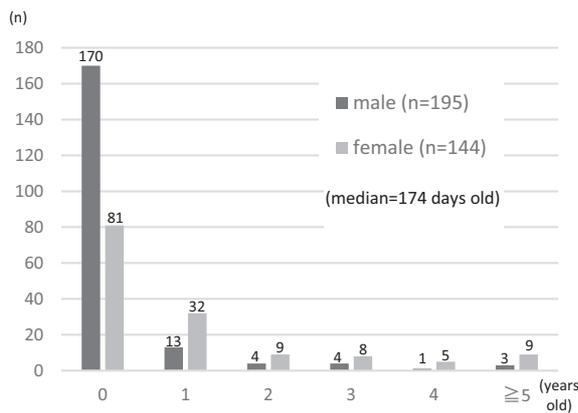
また小児のfUTIにおいても, 成人と同様に原因菌としてESBL産生菌やAmpC過剰産生菌などの多剤耐性菌の増加が報告され, 問題となっている⁴⁾⁵⁾。そこで当施設におけるfUTI原因菌の抗菌薬感受性ならびに多剤耐性菌の分離件数の年次推移を検討した。

対象と方法

2009年1月から2018年12月までに当院小児科においてfUTIと診断された入院患者のうち, 原因菌が腸内細菌科細菌である症例を対象とした。患者は320名・339例(15名は2回罹患, 2名は3回罹患)であり, 年齢・性別・膀胱尿管逆流症(vesicoureteral reflux: VUR)などの尿路基礎疾患・入院歴の有無, 原因菌および抗菌薬感受性などについて後方視的に検討した。

尿検体の採取法は多くの乳幼児では外尿道口を消毒した後に, 無菌的操作でカテーテルを挿入して採尿し, 自律排尿が可能な年長児では中間尿を検体として用い

Fig. 1 Sex and age of patients



たが、一部パック尿による採尿も行った。fUTI の診断は、カテーテル尿で 10^4 /mL 以上、中間尿・パック尿で 10^5 /mL 以上の細菌尿を呈しており、発熱をみとめ、症状や臨床経過から他の疾患を除外できたものとした。

対象患者より 341 株の腸内細菌科が分離された (2 例で 2 菌同時分離)。分離された腸内細菌科細菌は微量液体希釈法により、10 種の抗菌薬 [ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ), cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefotaxime (CTX), meropenem (MEPM), levofloxacin (LVFX), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST), cefaclor (CCL)] の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を測定し、米国臨床検査標準委員会 (CLSI) に従い感受性の判定を行った。CCL・CMZ は 2014 年 1 月から測定を開始した。

ペニシリンナーゼ及びセファロスポリンナーゼの検出はシカベータテスト I ミニを用い、続いて ESBL 及び AmpC の検出にはそれぞれシカベータテストミニ CVA、シカベータテストミニ C (いずれも関東化学) を用いた。シカベータテストで判定困難な例や抗菌薬感受性検査結果との乖離がある場合には、MAST-DISCSTMID (Mast Group Ltd.) によるディスク法で各種 β ラクターマーゼ産生性を確認した。MEPM 感受性かつ CTX 耐性を示す分離菌のうち、ESBL 産生菌を除外したものを AmpC 過剰産生菌と推測した。

統計学的検討には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

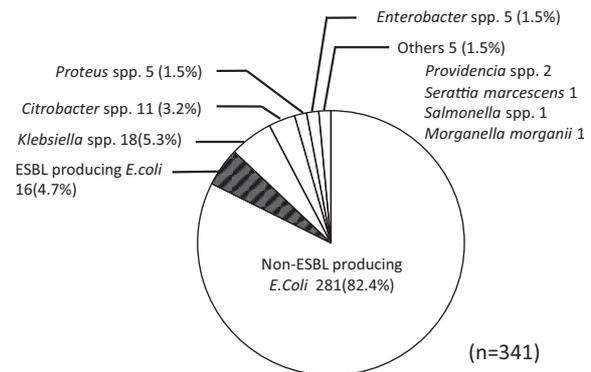
本検討は千葉県立海浜病院倫理審査委員会の許可を得て行った (第 2019-13)。

結 果

1. 対象の内訳

339 例の入院時の年齢は日齢 11~14 歳 9 カ月 (中央値: 日齢 174)、男児 195 例・女児 144 例であった。

Fig. 2 The details of Enterobacteriaceae strains isolated from urine specimens of patients admitted for fUTI



(Fig. 1). 0 歳 251 例 (74.0%)、1 歳 45 例 (13.3%)、2 歳 13 例 (3.9%) と、2 歳以下の症例が 9 割以上を占めた。

採尿法はカテーテルでの採尿が 203 例 (59.9%)、中間尿 20 例 (5.9%)、パック尿 116 例 (34.2%) であった。

2. 尿路の基礎疾患ならびに入院歴

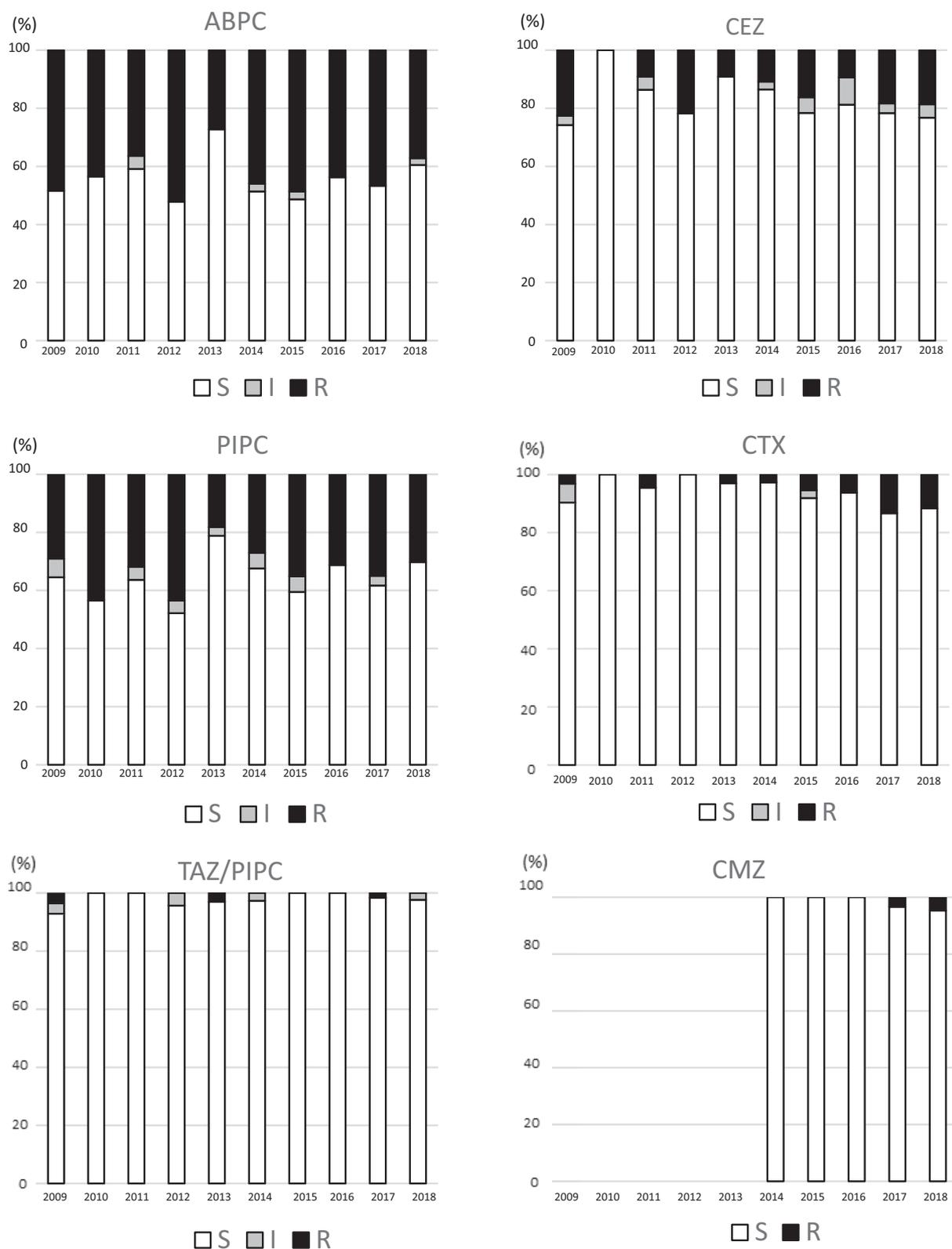
当院では米国小児科学会などのガイドライン⁶⁾に基づき、fUTI の再発例、腎臓超音波検査にて水腎症や腎癥痕をみとめた症例、臨床経過が非典型的で難治性の症例の場合に排尿時膀胱尿道造影 (voiding cystourethrogram: VCUG) を施行している。320 名のうち 241 名 (75.3%) に対し VCUG を行い、そのうち 84 名 (34.9%) に VUR をみとめた。International Reflux Study Group による国際分類での内訳は grade I 7 名、II 19 名、III 21 名、IV 19 名、V 17 名、grade 不明 1 名であった。VUR 以外の尿路基礎疾患は、重複腎盂尿管 4 例、腎盂尿管移行部狭窄症 2 例、後部尿道弁 2 例、その他 9 例であった (同一患者で複数疾患の重複あり)。尿路の基礎疾患をもつ患者は 107 名、VCUG を施行し尿路の基礎疾患がないことが確認できた患者は 149 名、VCUG が未施行であり尿路の基礎疾患の有無が不明であるものが 64 名であった。

入院歴の有無の内訳は、fUTI の初回の入院以前に入院歴のない患者が 286 名 (89.3%)、入院歴のある患者が 34 名 (10.6%) であった。入院回数は 2~20 回 (中央値 2 回) で、2 回目が 25 名、3 回目が 4 名であった。

3. 分離菌と抗菌薬感受性について

341 株の腸内細菌科細菌の内訳は E. coli が 297 株 (87.1%)、Klebsiella 属 18 株 (5.3%)、Citrobacter 属 11 株 (3.2%)、Proteus 属 5 株 (1.5%)、Enterobacter 属 5 株 (1.5%)、その他 5 株 (1.5%) であった。ESBL 産

Fig. 3 Annual change in susceptibility to parenteral antimicrobial agents

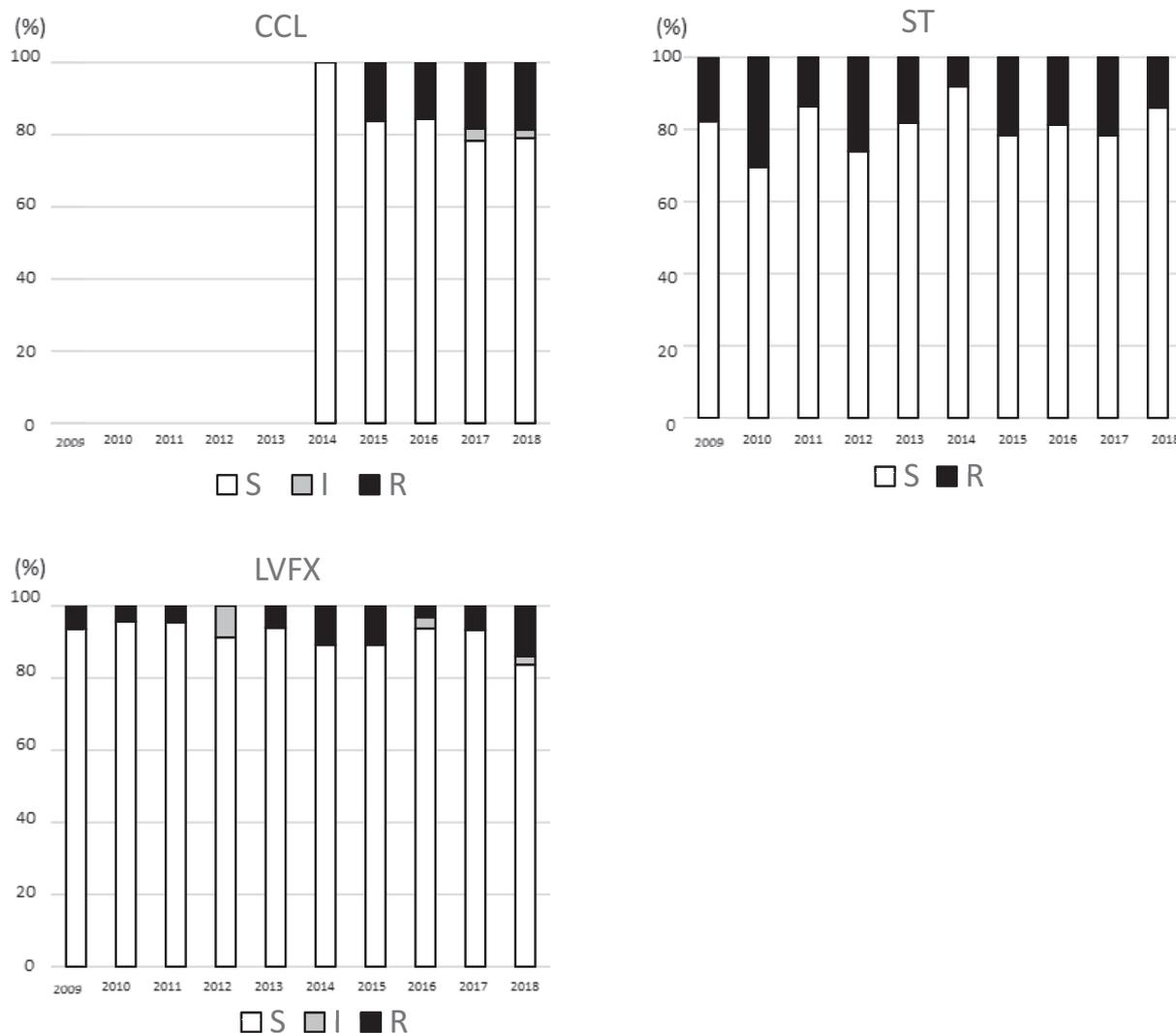


生菌が16株(4.7%)から分離され、菌種はすべて *E. coli* であった (Fig. 2).

分離された腸内細菌科細菌の各抗菌薬の感受性結果

を年毎に示した (Fig. 3, 4). 感受性結果は感性 (susceptible : S), 中間耐性 (intermediate : I), 耐性 (resistant : R) に分類し、百分率積み上げ棒グラフで表

Fig. 4 Annual change in susceptibility to oral antimicrobial agents



した。

ABPC, CEZ, PIPC は観察期間中の年次によりそれぞれ 27.3~52.2%, 0~22.6%, 18.2~43.4%, 全観察期間平均ではそれぞれ 43.1%, 14.4%, 32.0% が耐性であった。

CTX 耐性率は 2014 年までは 2~4% と低値で安定していたが、2015 年以降耐性株が増加傾向であり、2017 年には 13.3%, 2018 年には 11.6% を占めた。全期間を通じ CMZ は感受性率 90% 以上、TAZ/PIPC は 95% 以上、MEPM は 100% であった。MEPM の MIC は 2009 年に MIC ≤ 0.25 μg/mL が 3 株、それ以外の株はすべて MIC = 1 μg/mL であった。

CCL, ST 合剤の耐性率は観察期間中それぞれ 0~18.6%, 8.1~30.4%, 全観察期間平均で 16.5%, 18.6% であり、耐性率の経年的な増加傾向はみとめなかった。一方で LVFX の耐性率は、2014 年・2015 年は 10% 以上であり、2016 年は 3.1% と測定開始の 2009 年と

同等まで改善したものの、その後は増加傾向で 2018 年は 13.9% であった。

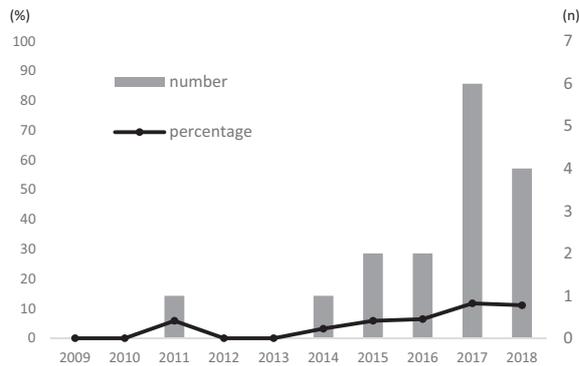
4. ESBL 産生菌および AmpC 過剰産生菌の分離状況

ESBL 産生菌は 16 株分離された。同一患者からの複数回の分離はみとめなかった。菌種はすべて *E.coli* であった。年次ごとの ESBL 産生菌の分離件数および *E.coli* に占める ESBL 産生菌の割合は共に 2014 年以降増加傾向を示し、ESBL 産生菌の割合は 2017 年以降は 10% を超えた (Fig. 5)。AmpC 過剰産生菌は 3 名より 2013 年、2015 年、2017 年、2018 年に 1 株ずつ、計 4 株分離された (同一の患児から 2 回分離)。菌種は *Citrobacter* 属 2 例、*Proteus* 属 1 例、*Morganella* 属 1 例であった。

5. 尿路の基礎疾患および入院歴の有無での比較

尿路の基礎疾患や入院歴による原因菌の比較を行うために、尿路の基礎疾患および入院歴の有無が明らか

Fig. 5 The number of ESBL producing *E.coli* and the percentage of ESBL producing *E.coli* to total *E.coli*



な患者 256 名の初回入院時の検体を対象に検討を行った。

尿路の基礎疾患をもつ患者からは 108 株 (2 株同時分離 1 名)、基礎疾患のない患者からは 149 株の腸内細菌科細菌が分離された。尿路の基礎疾患のある患者は *E.coli* 以外の腸内細菌科細菌の分離率が有意に高かった ($p < 0.01$)。AmpC 過剰産生菌の分離率および ESBL 産生菌の分離率に差はみとめなかった ($p = 0.31, 0.09$) が、AmpC 過剰産生菌は基礎疾患のある群からのみ 2 株 (1.9%) 分離された。

入院歴のある患者から分離された 31 株 (2 菌同時分離 1 名) および入院歴のない患者から分離された 226 株では *E.coli* 以外の腸内細菌科細菌の分離率および AmpC 過剰産生菌・ESBL の分離率に差はみとめなかった ($p = 0.82, 0.52, 0.60$)。

考 察

UTI は新生児・乳児期は男児に多く、1 歳以降は女児の方が多。また乳児の罹患率が高く、男児では約 80%、女児も約 50% を乳児が占めていると報告されている⁷⁾。本検討でも乳児期は男児が、1 歳以降は女児が多くなっており、腸内細菌科細菌に限定した検討ではあるものの、過去の UTI の報告と同様の年齢構成比となっていた。

UTI の診断において乳幼児のカテーテル尿での有意菌数は 5×10^4 /mL とされている⁸⁾が、わが国では他の所見と合わせ 10^4 /mL 以上を用いることが多く、本検討でもこれを採用した。中間尿では、成人女性の腎盂腎炎における検討より 10^5 /mL 以上が有意とされている⁹⁾ため、本検討でもこれを採用した。バック尿を用いた尿培養はコンタミネーションが多く推奨されていないが、乳幼児ではカテーテルによる採尿が困難である場合など、やむを得ずバック尿による採尿をする場合も少なくない。本検討でもバック尿採尿で 10^5 /mL 以上の細菌尿を呈し、臨床所見や症状より感染臓器と

して尿路以外が除外できたものは fUTI と診断した。

本検討では 2015 年以降 CTX 耐性株が増加傾向を示した。ESBL 産生菌に感性である CMZ, TAZ/PIPC, MEPM では耐性率の悪化はみられていないことから、CTX 耐性化の一因として ESBL 産生菌の増加が考えられた。成人では 2000 年ころより ESBL 産生菌による感染例の増加が報告されている¹⁰⁾が、近年小児においても、島根県での ESBL 産生菌による乳幼児 fUTI の急増¹¹⁾など報告が散見される。感染例増加に大きな関与が疑われるのが、経口第 3 世代セフェムである。これらの薬は腸管吸収率が低く腸管内を通過する割合が大きいので腸管内で第 3 世代セフェム感性菌を殺菌する結果、第 3 世代セフェムに耐性である ESBL 産生菌を選択し、伝播の機会が増加すると考えられる。また、ESBL 関連遺伝子の多くは高い伝達性を有するプラスミド上に存在するため、細菌間を容易に伝播する¹²⁾。そのため ESBL 産生菌の保菌者と接することで、抗菌薬投与機会の少ない小児においても保菌者が増加していると推察される。経口抗菌薬の選択に当たっては、治療対象に有効であるかだけでなく、常在細菌叢に与える影響についても考慮すべきであろう。

また、本検討では近年 LVFX 耐性株も増加傾向を示した。LVFX を含むフルオロキノロンは長らく小児には適応がなかったが、2010 年からトスフロキサシン (TFLX) の小児用細粒が発売され、中耳炎や気道感染症の治療などに使用されている。TFLX に対して高い MIC を示す *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* の検出が報告されており¹³⁾、腸内細菌科細菌においても、今後注意が必要である。当院ではキノロン系抗菌薬は可及的に使用せず、本検討中キノロン系抗菌薬を使用した症例は退院時に TFLX 内服に変更した ESBL 産生菌が原因菌の 1 例のみであった。

しかしながら CTX, LVFX 耐性率は、成人では小児と比し非常に高い。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業のデータによると全国の 2018 年入院検体より分離された *E.coli* の CTX 耐性率は 27.5%、LVFX 耐性率は 40.8% と報告されている¹⁴⁾。今回の調査では小児における腸内細菌科細菌の耐性化は成人と比較すると現時点では深刻でないとはいえ、今後も耐性化が進んでいく懸念があり、注意が必要である。

本検討では尿路の基礎疾患のある患者では *E.coli* 以外の分離菌の割合は高く、AmpC 過剰産生菌は基礎疾患のある患者のみから分離された。*E.coli* 以外の分離菌や AmpC 過剰産生菌が分離された場合は尿路の基礎疾患を有することを念頭に治療に臨む必要がある。ESBL 産生菌の分離率は、本検討では尿路の基礎疾患の有無や入院歴の有無による差はみられなかつ

た。これは前述したように ESBL 関連遺伝子は伝播が容易なこと、第3世代セフェムが非入院患者にも多用されていることなどから、ESBL 産生菌がすでに市中にも定着しているためと考えられた。また、Tenneyらは UTI にて入院が耐性獲得のリスク因子のひとつであると報告している¹⁶⁾が、本調査では入院歴による耐性菌や分離菌に差異がみとめられなかった。これは小児では入院期間が短く広域抗菌薬の使用や耐性菌保菌者との接触機会も限定的なためと考えられた。

本検討では調査対象を腸内細菌科細菌に限定したが、今後は腸内細菌科細菌以外の原因菌も対象に加え、小児尿路感染全体の抗菌薬感受性や耐性菌の推移について調査を行い、より適切な抗菌薬治療の選択に役立てていきたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M : Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol.* 2003 ; 18 (2) : 115-8.
- 2) 古市宗弘, 荒川明里, 濱畑裕子, 薄井摩稚子, 下山田素子, 山田 恵, 他 : 過去 10 年間に経験した尿路感染症の臨床的検討. *日小児会誌* 2013 ; 117 (7) : 1093-7.
- 3) 池宮城雅子, 遠山章子, 高里良宏, 河野美緒, 富田瑞枝, 真路展彰, 他 : 有熱性尿路感染症の臨床的検討からみた欧米の報告との背景の違い : 尿路感染症の治療は経口抗菌薬でいいのか? *小児科臨床* 2012 ; 65 (10) : 2233-6.
- 4) 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 (3) : 325-8.
- 5) 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 (5) : 481-7.
- 6) Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management : Urinary tract infection : clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatr.* 2011 ; 128 (3) : 595-610.
- 7) 木全貴久, 辻 章志, 金子一成 : 小児尿路感染症に関する最近の考え方. *日小児腎臓病会誌* 2014 ; 27 (2) : 105-16.
- 8) Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M : Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr.* 1994 ; 124 (4) : 513-9.
- 9) Kass EH, Finland M : Asymptomatic infections of the urinary tract. *J Urol.* 2002 ; 168 (2) : 420-4.
- 10) Shigemura K, Tanaka K, Adachi M, Yamashita M, Arakawa S, Fujisawa M : Chronological change of antibiotic use and antibiotic resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *J Infect Chemother.* 2011 ; 17 (5) : 646-51.
- 11) 堀江昭好, 小池大輔, 平出智裕, 末光香恵, 成相昭吉, 北村律子, 他 : 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の増加. *日小児会誌* 2018 ; 122 (1) : 27-34.
- 12) 古瀬昭夫, 永野幸治, 駒木 智, 持永華江, 斎藤未央 : Extended-spectrum β -lactamase 産生菌による尿路感染症の臨床的解析. *小児感染免疫* 2013 ; 25 : 403-6.
- 13) 渡辺 彰, 岩田 敏, 坂田 宏, 佐藤吉壮, 鈴木賢二, 宮下修行, 他 : 小児感染症分離株における感受性サーベイランス. *日治療会誌* 2018 ; 66 (3) : 341-50.
- 14) “公開情報 2018 年 1 月～12 月年報” 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業公開情報 [Internet]. [cited 2019 Dec. 22]; Available from : https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2018/3/2/zen_Open_Report_201800.pdf.
- 15) Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH : Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections : A systematic literature review. *Saudi Pharm J.* 2018 ; 26 (5) : 678-84.

Annual Change in the Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Strains Isolated from Urine Specimens of Children Admitted to Chiba Kaihin Municipal Hospital for Febrile Urinary Tract Infection between 2009 and 2018

Sayaka TERANAKA¹⁾, Katsuaki ABE¹⁾²⁾, Kenichi SHIZUNO³⁾ & Masaru TERAJ¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, ²⁾Department of Infectious Disease and ³⁾Department of Clinical Laboratory, Chiba Kaihin Municipal Hospital

We analyzed 341 Enterobacteriaceae strains isolated from 339 urine specimens collected from 320 children admitted to our hospital for febrile urinary tract infection between 2009 and 2018. The annual change in antimicrobial susceptibility was investigated. Patients' ages ranged from 11 days to 14 years and 9 months (median 174 days).

Resistance rates to cefotaxime and levofloxacin have gradually increased in the past few years, which suggests that continuing the surveillance of antimicrobial resistance is necessary.