

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生肺炎桿菌による 難治性の膀胱炎を発症した犬の1例

嶋田 恵理子¹⁾, 宮本 忠¹⁾☆, 木村 唯¹⁾, 角本 舞¹⁾, 鳩谷 晋吾²⁾

1) みやもと動物病院 (〒753-0851 山口県山口市黒川 2265-8)

2) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科

(〒598-8531 大阪府泉佐野市りんくう往来北 1-58)

☆連絡責任者: 宮本 忠 (みやもと動物病院)

〒753-0851 山口県山口市黒川 2265-8 TEL・FAX 083-932-4622

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生肺炎桿菌による 難治性の膀胱炎を発症した犬の1例

嶋田 恵理子¹⁾, 宮本 忠^{1)☆}, 木村 唯¹⁾, 角本 舞¹⁾, 鳩谷 晋吾²⁾

1) みやもと動物病院 (〒753-0851 山口県山口市黒川 2265-8)

2) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科

(〒598-8531 大阪府泉佐野市りんくう往来北 1-58)

☆連絡責任者: 宮本 忠 (みやもと動物病院)

〒753-0851 山口県山口市黒川 2265-8 TEL・FAX 083-932-4622

Intractable Cystitis Infected with Extended-spectrum β -lactamase- producing *Klebsiella Pneumoniae* in a Dog

Eriko SHIMADA¹⁾, Tadashi MIYAMOTO¹⁾, Yui KIMURA¹⁾, Mai KAKUMOTO¹⁾, Shingo HATOYA²⁾

¹⁾ Miyamoto Animal Hospital, 2265-8 Kurokawa, Yamaguchi-shi, Yamaguchi 753-0851, Japan

²⁾ Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University,
1-58 Rinku Ourai kita, Izumisano-shi, Osaka 598-8531, Japan

(Received 14 March 2012 / Accepted 10 June 2012)

SUMMARY : Extended-spectrum β -lactamase(ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae*, a bacterium newly resistant to many kinds of β -lactams, has caused serious problems in humans, but no canine data on ESBL-producing *K. pneumoniae* are available in Japan. A ten-year-old, castrated Shih Tzu was suffering from intractable cystitis infected with ESBL-producing *K. pneumoniae* after removal of urinary bladder stones. Administration of doxycycline, amoxicillin-clavulanic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole, or amikacin was not very effective, but oral administration of faropenem, a penem antibiotic, was effective. The dog made a complete recovery. We need to take precautions against the future prevalence of ESBL-producing bacteria in hospitals.

KEY WORDS :cystitis, extended-spectrum β -lactamase, *Klebsiella pneumoniae*

(J Anim Clin Med. 22 (1)21-25, 2013)

要約 : 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生肺炎桿菌は多くの β -ラクタム系薬が無効な新たな耐性菌として人で問題になっているが、我が国ではこれまで犬において分離報告例がない。今回、10歳齢、去勢雄のシーズーが膀胱結石の摘出手術後にESBL産生肺炎桿菌の感染による難治性の膀胱炎を呈した。本症例はドキシサイクリン、クラブラン酸アモキシシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アミカシンの投与では完治させることができなかったが、ペネム系抗菌薬であるファロペネムの経口投与にて完治させることができた。ESBL産生菌が広がらないように動物病院においてESBL産生菌の存在に留意する必要があると考えられる。

キーワード : 膀胱炎, 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ, 肺炎桿菌

(動物臨床医学 22(1)21-25, 2013)

はじめに

肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) は腸内細菌科細菌の一種で、人では日和見感染症や院内感染の原因とし

て問題になることが多く、尿路感染症や肺炎、時に敗血症を引き起こす[1]。獣医領域では、牛の乳房炎、馬の子宮炎、犬の肺炎および尿路感染症の原因菌として知られている[2, 3]。

肺炎桿菌は通常 β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬やセファロスポリン系薬などの β -ラクタム系薬およびフルオロキノロン系薬に感受性で[4, 5], これら薬剤が一般に治療に用いられている。人では, 肺炎桿菌において, 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の分離頻度が2000年以降増加しつつあり, 多くの β -ラクタム系薬が無効な新たな耐性菌として問題になっている[6-9]。ESBLではペニシリナーゼの構造遺伝子に変異し, β -ラクタマーゼは第三世代セファロスポリン系薬やモノバクタム系薬をも加水分解する[9]。ESBL産生菌はセファマイシン系薬やカルバペネム系薬を除き, ほとんどのペニシリン系薬やセファロスポリン系薬に耐性を示す点で問題となる[9]。犬においてはこれまで Ma ら[10]の中国での分離報告があるが, 臨床経過を報告したものはない。

ファロペネム (FRPM) は, 日本において新規に作製された経口性ペネム系抗菌薬であり, 細菌の細胞壁合成におけるペニシリン結合性蛋白を阻害すると共に, β -ラクタマーゼを阻害する[11]。さらに, ESBL に対しても親和性が高く, 人において ESBL 産生菌に対しても有効な抗菌活性を示すとされている[11, 12]。

今回, 膀胱結石の摘出手術後に ESBL 産生肺炎桿菌の感染により難治性の膀胱炎を呈した犬の1例に遭遇し, FRPM の投与にて治癒することができたので報告する。

症 例

症例はシーザー, 去勢雄, 10歳齢, 体重5.8kg。血尿を主訴に来院し, 検査にて多数の膀胱結石が認められたため, 開腹による膀胱結石 (シュウ酸カルシウム) 摘出術を行った。術前検査では, 軽度の ALT の上昇が認められた (Table 1)。術後, セフジニル 8.5mg/kg, PO, BID, 塩化リゾチーム 2.5mg/kg, PO, BID, トラネキサム酸 10mg/kg, PO, BID の投与を行い, 体調が良好で尿中に細菌を認めなかったため, 術後3日目に退院とした。退院後も同様の投薬を行っていたが, 術後18日目の尿中に細菌が認められたため, 細菌の分離・同定, 薬剤感受性検査および ESBL 検査を日本医学臨床検査研究所に依頼した。薬剤感受性検査は, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のドキュメントの基準 (M100-S19) に準拠した微量液体希釈法により最小発育阻止濃度を VITEK2 オリジナル感受性カード (AST-N173) (bio Mérieux S.A., France) で測定した。ESBL の検出には CLSI が推奨するスクリーニング試験と表現型確認試験 (M100-S19) を行った (Table 2) [7]。術後18日目の尿からメチシリン耐性 *Staphylococcus intermedius* group (MRSIG) と ESBL 産生肺炎桿菌が検出された。分離された ESBL 産生肺炎桿菌の薬剤感受性試験成績を Table 3 に示した。MRSIG はテトラサイ

Table 1 症例の血液・尿検査所見の推移

	手術前	術後3日目	術後18日目	術後25日目	術後69日目	術後93日目	術後112日目	術後125日目	術後136日目	術後162日目
血液検査										
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	7.84	6.42	7.08	6.57	7.44	7.34	7.44	7.32	6.49	6.06
Hb (g/dl)	18.2	14.8	16.0	14.9	17.1	16.5	17.0	16.5	14.3	13.4
PCV (%)	51	41	46	42	46	48	45	45	40	38
WBC ($/\mu\text{l}$)	7,700	12,600	21,100	13,400	12,600	8,500	9,600	8,800	12,200	7,700
BUN (mg/dl)	10.7	9.1	14.7	14.7	15.2	15.0	14.7	25.0	6.1	9.3
Cre (mg/dl)	0.5	0.6	0.7	0.6	0.9	0.5	0.7	0.5	0.7	0.7
ALT (IU/l)	107	17	80	263	79	59	38	42	35	27
AST (IU/l)	19	26	19	23	24	19	15	24	15	20
ALP (IU/l)	298	435	433	1170	824	385	291	278	154	193
TBil (mg/dl)	0.2	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4
Glu (mg/dl)	96	99	98	107	88	98	99	94	98	99
尿検査										
Bil	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pro	—	2+	±	—	+	—	+	±	+	+
Ket	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
pH	5	5	5	5	7	7	7	6	7	5
OB	—	3+	+	+	2+	—	2+	—	2+	—
USG	1.030	1.035	1.018	1.026	1.034	1.026	1.044	1.034	1.039	1.040
細菌	—	—	$\geq 10^5\text{CFU/ml}$	$\geq 10^5\text{CFU/ml}$	$\geq 10^5\text{CFU/ml}$	—	$\geq 10^5\text{CFU/ml}$	—	$\geq 10^5\text{CFU/ml}$	—

クリン系抗菌薬に感受性を示したため、ドキシサイクリン (DOXY) 10mg/kg, PO, BID の投与を行ったが、投与1週間後(術後25日目)に肝酵素値の上昇が認められたため DOXY の投与を中止した。この時点で、尿から MRSIG は認められなくなったが、ESBL 産生肺炎桿菌が検出されたため、クラブラン酸アモキシシリン (C/AMP) 10mg/kg, PO, BID を20日間投与した。投与後、尿から細菌が認められず良好に経過していたが、術後69日目に、元気・食欲などの全身状態は良好であったが血尿を再発し、再度尿から ESBL 産生肺炎桿菌が検出された。術後72日目からスルファメトキサゾール (SMX: 15mg/kg)・トリメトプリム (TMP: 4mg/kg), PO, BID を21日間投与した。術後93日目の尿培養検

査で細菌を認めなかったため休薬とした。術後112日目に、全身状態は良好であったが再度血尿となり、尿から ESBL 産生肺炎桿菌が検出された。ESBL 産生肺炎桿菌は SMX/TMP (ST) に耐性であったため、術後118日目から通院にてアミカシン (AMK) 10mg/kg, IM, SID を7日間投与した。投与後尿から細菌は認められなくなり、尿の状態は良好であったが、術後136日目に、再び血尿がみられ、ESBL 産生肺炎桿菌が再度検出された。CLSI のドキュメントの基準 (M100-S18) に準拠したディスク法で FRPM の薬剤感受性検査を行ったところ、感受性であったため、術後142日目から FRPM 5mg/kg, PO, TID を30日間投与した。投与中副作用は認められず、術後162日目の尿検査にて細菌が認め

Table 2 本研究で用いた基質特異性拡張型 β - ラクターマーゼ (ESBL) のスクリーニング試験と表現型確認試験

試験	スクリーニング試験		表現型確認試験
試験法	微量液体希釈法		ディスク拡散法
結果判定	セフトジジム	最小発育阻止濃度 $\geq 2\mu\text{g/ml}$	セフトジジム
	セフトリアキソン	最小発育阻止濃度 $\geq 2\mu\text{g/ml}$	セフトジジム / クラブラン酸
	アズトレオナム	最小発育阻止濃度 $\geq 2\mu\text{g/ml}$	セフトジジム
			セフトジジム / クラブラン酸
			セフトキシム
			セフトキシム / クラブラン酸
			クラブラン酸配合ディスクの阻止円径が抗菌薬単独のものと比較して、5mm以上拡張が認められれば ESBL 産生株とする

Table 3 分離された基質特異性拡張型 β - ラクターマーゼ産生肺炎桿菌の薬剤感受性試験成績

系統	抗菌薬名	術後18日目	術後25日目	術後69日目	術後112日目	術後136日目
ペニシリン系	アンピシリン (ABPC)	R ¹⁾ $\geq 32^{2)}$	R ≥ 32	R ≥ 32	R ≥ 32	R ≥ 32
ペニシリン系	ピペラシリン (PIPC)	R ≥ 128	R ≥ 128	R ≥ 128	R ≥ 128	R ≥ 128
ペニシリン系	クラブラン酸・アモキシシリン (C/AMP)	I 16	I 16	I 16	R ≥ 32	R ≥ 32
第一世代セファロスポリン系	セファゾリン (CEZ)	R ≥ 64	R ≥ 64	R ≥ 64	R ≥ 64	R ≥ 64
第二世代セファロスポリン系	セフトチアム (CTM)	R 32	R 32	R 32	R 32	R 32
第三世代セファロスポリン系	セフトジジム (CAZ)	R 4	R 4	R 4	R 4	R 4
第三世代セファロスポリン系	セフトリアキソン (CTRX)	R ≥ 64	R ≥ 64	R ≥ 64	R ≥ 64	R ≥ 64
第四世代セファロスポリン系	セフエピム (CFPM)	R 2	R 4	R 2	R 2	R 2
セファマイシン系	セフメタゾール (CMZ)	S 4	S ≤ 1	S ≤ 1	S ≤ 1	S ≤ 1
オキサセフェム系	ラタモキシセフ (LMOX)	S ≤ 4	S ≤ 4	S ≤ 4	S ≤ 4	S ≤ 4
テトラサイクリン系	ミノサイクリン (MINO)	I 8	S 4	I 8	I 8	I 8
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン (GM)	S ≤ 1	S ≤ 1	S ≤ 1	S ≤ 1	S ≤ 1
アミノグリコシド系	アミカシン (AMK)	S ≤ 2	S ≤ 2	S ≤ 2	S ≤ 2	S ≤ 2
フルオロキノロン系	レボフロキサシン (LVFX)	R ≥ 8	R ≥ 8	R ≥ 8	R ≥ 8	R ≥ 8
ホスホマイシン系	ホスホマイシン (FOM)	R ≤ 16	R ≥ 256	R ≥ 256	R ≥ 256	R ≥ 256
ST合剤	スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST)	R 80	S 40	S 40	R 80	R 80
モノバクタム系	アズトレオナム (AZT)	R 16	R 32	R 16	R 32	R 32
カルバペネム系	メロペネム (MEPM)	S ≤ 0.25	S ≤ 0.25	S ≤ 0.25	S ≤ 0.25	S ≤ 0.25

1) S: 感受性, I: 中間, R: 耐性

2) 最小発育阻止濃度 (MIC) ($\mu\text{g/ml}$)

られなくなった。以後、休薬後も再発せず、現在、投薬中止後8カ月になるがこの間尿から細菌は分離されていない。

考 察

β -ラクタム系薬は殺菌的抗菌薬であることから小動物臨床において最も汎用されている[13]。したがって、 β -ラクタム系薬に耐性を示すESBL産生菌は抗菌薬治療において大きな問題となる。ESBLの検査法としては、クラブラン酸による活性阻害を指標とする表現型を基にする方法と、PCRとシーケンス解析を組み合わせた遺伝子的方法が用いられている[7]。ESBLについてはCLSIが推奨するスクリーニング試験と確認試験、ESBL検出用Etestまたはdouble disk synergy testで検出が可能であるとされている[7]。ESBLのCLSI法による検出では、その感度と特異度は94%、98%以上と信頼度が高く、現在最も広く利用されている[6-8, 14]。本症例から分離された肺炎桿菌はCLSI法による表現型の検査からESBL産生菌であることが示された。

本分離菌はほとんどのペニシリン系薬やセファロスポリン系薬に耐性で、フルオロキノロン系薬のレボフロキサシンにも耐性を示した。

ESBL産生菌に対して*in vitro*で感受性となることが多い薬剤は、① β -ラクタム系薬/ β -ラクタマーゼ阻害薬、②セファマイシン系薬、③第四世代セファロスポリン系薬、④カルバペネム系薬とされている[15]。しかし、人由来のESBL産生菌に対しては、①は有効例の報告は少なく、②は無効となることも多く、③は④に比べ肺炎治療で有効率が劣るとの報告があり、④のカルバペネム系薬が最も信頼のおける有効な薬剤であるとされている[15]。一方、カルバペネム系抗菌薬の過剰使用は、今後さらなる耐性菌の出現を促す可能性があり、注意するべきであるとされ[15]、当院においても、カルバペネム系抗菌薬を使用していない。

本症例において、当初MRSIGにも感染していたため、まずDOXYを投与したが、肝障害を発症したため、投薬を中止した。その後、C/AMP、STを投与したが、投与中は改善するものの、投与中止後に再発した。さらに、本症例から分離されたESBL産生肺炎桿菌はアミノグリコシド系薬に感受性であったため、通院にてAMKの投与を行ったが、投与中は改善するものの投与中止後に再発した。そこで、経口抗菌薬であるFRPMを投与した。人では、FRPMはESBLに対しては安定であるが、腸内細菌科に対する抗菌力は強くないため、使用する際には最大投与量が必要である[6]とされており、本症例も人での投与量を参考に用いた。FRPMは人の複雑性尿路感染症に対する有効率は90.6%であり、副作用は軽度の下痢が3.8%の症例でみられたとの報告

がある[16]。本症例において、副作用がみられずに難治性の膀胱炎を治癒することができ、FRPMは有効であったと考えられた。しかしながら、FRPMは犬では承認されておらず、また、使用することで新たな耐性菌を生み出す可能性があるため、他の抗菌薬に感受性を示す場合はできるだけFRPMの使用を避けるべきであると考ええる。

ESBL産生菌は人において院内感染の原因菌として知られている[9]ことから、本症例においても、手術および入院後に分離された点に注目した。しかしながら、本症例以外に、当院でこの1年間にESBL産生もしくは第三世代セファロスポリン系薬耐性肺炎桿菌が分離された症例はなかった。なお、本症例の飼い主は医療従事者であり、また、本症例においてESBL産生肺炎桿菌は退院後に分離されたことから、院外での感染も否定できないと考えられた。今後、ESBL産生菌が分離された場合、その感染源や感染経路について詳細に検討する必要があると考えられる。

ESBL産生遺伝子は、その多くが伝達性プラスミド上に存在し、腸内細菌科を中心として多種のグラム陰性桿菌の間で拡散・伝播している[9]。日本において、これまでESBL産生肺炎桿菌が犬や猫から分離されたという報告はないが、犬や猫においても存在している可能性があり、人への感染も危惧される[10]。分離された肺炎桿菌の感受性が第三世代セファロスポリン系薬に耐性を示した場合はESBLの確認試験を行い、ESBL産生菌が広がらないように動物病院において対策を行う必要があると考える。

引 用 文 献

- 1) Podschun R, Ullmann U : *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens : epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*, 11, 589-603 (1998)
- 2) Roberts DE, McClain HM, Hansen DS, Currin P, Howerth EW : An outbreak of *Klebsiella pneumoniae* infection in dogs with severe enteritis and septicemia. *J Vet Diagn Invest*, 12, 168-173 (2000)
- 3) Locatelli C, Scaccabarozzi L, Pisoni G, Moroni P : CTX-M1 ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* isolated from cases of bovine mastitis. *J Clin Microbiol*, 48, 3822-3823 (2010)
- 4) 中村竜也, 小松 方 : Extended spectrum β -lactamase 産生 *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の各種抗菌薬に対する薬剤感受性について. *Jpn J Antibiot*, 58, 1-10 (2005)
- 5) 嶋田恵理子, 宮本 忠, 鳩谷晋吾 : 犬猫における

- 臨床材料からのグラム陰性菌の検出状況と薬剤感受性. 日獣会誌, 64, 879-884 (2011)
- 6) 村谷哲郎: 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌. 最新医学, 64, 416-425 (2009)
 - 7) 石井良和: 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌, AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生菌, メタロ β -ラクタマーゼ産生菌. 臨床と微生物, 36, 615-622 (2009)
 - 8) 長野則之, 長野由紀子: わが国の医療機関における臨床分離細菌の多剤耐性化の現状とその対応 (1) 多剤耐性アシネトバクターや ESBL 産生菌の検出について. 化学療法の領域, 27, 1592-1601 (2011)
 - 9) 矢野寿一: わが国の大学 (教育) 病院における感染症への対応 (1) ESBL を中心に. 化学療法の領域, 27, 1633-1638 (2011)
 - 10) Ma J, Zeng Z, Chen Z, Xu X, Wang X, Deng Y, et al: High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr*, *aac(6')-Ib-cr*, and *qepA* among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and food-producing animals. *Antimicrob Agents Chemother*, 53, 519-524 (2009)
 - 11) 石黒正路, 西原達郎, 田中里枝: 新規経口性ペネム β -ラクタム抗菌薬: ファロムの創製. 薬学雑誌, 121, 915-927 (2001)
 - 12) 小林寅喆, 中川直子, 卜部恵理子, 松崎 薫, 佐藤弓枝, 砂川慶介: ファロペネムおよび経口抗菌薬の各種臨床分離株に対する抗菌活性の比較. 化学療法の領域, 23, 75-88 (2007)
 - 13) Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L: β -lactam resistance and β -lactamases in bacteria of animal origin. *Vet Microbiol*, 121, 197-214 (2007)
 - 14) Ho PL, Chow KH, Yuen KY, Ng WS, Chau PY: Comparison of a novel, inhibitor-potentiated disc-diffusion test with other methods for the detection of extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*, 42, 49-54 (1998)
 - 15) 八木哲也: 腸内細菌科, 感染症診療の基礎と臨床 ~耐性菌の制御に向けて~ (飯沼由嗣, 舘田一博編), 第1版, 324-327, 医薬ジャーナル社, 大阪 (2010)
 - 16) 村谷哲郎, 飯原清隆, 西村武久, 稲富久人, 藤本直浩, 小林とも子ほか: 前立腺肥大症または神経因性膀胱を基礎疾患とする尿路感染症患者に対するファロペネム 1回 300mg, 1日3回, 7日間投与とレボフロキサシン 1回 100mg, 1日3回, 7日間投与との臨床効果に関する比較試験. 感染症学雑誌, 76, 928-938 (2002)