

プラスミド性AmpC β -lactamase産生*Escherichia coli*による 腰椎化膿性椎体炎の一例

洛和会音羽病院 感染症科

堀田 亘馬・井村 春樹・井藤 英之・伊藤 貴優

京都橋大学 健康科学部 臨床検査学科

中村 竜也

【要旨】

ADL自立した79歳女性が、来院9日前からの発熱、倦怠感を主訴に受診し、腰椎椎体炎、椎間板炎、硬膜外膿瘍、腸腰筋膿瘍、椎体周囲膿瘍の診断でメロペネム（MEPM）、バンコマイシン（VCM）で加療を開始した。血液培養、尿培養から同定された*E. coli*の耐性機序に関して遺伝子検査を外部へ依頼し、CIT型遺伝子陽性のプラスミド性AmpC β ラクタマーゼ産生*Escherichia coli* (*E. coli*) と同定され、セフェピム（CFPM）での加療を継続する方針とした。プラスミド性AmpC β ラクタマーゼ産生菌に関して若干の文献的考察を加えて報告する。

Key words : プラスミド性AmpC、 β -lactamase、化膿性椎体炎

【症 例】

症例：79歳女性

主訴：発熱、腰痛

現病歴：

ADL自立した方。

来院9日前に自宅で転倒し、同時期より発熱した。同日近医整形外科を受診し、待機的に腰椎MRIを撮像する予定であった。その後も発熱の改善なく、来院5日前にかかりつけの内科を受診。アモキシシリンの内服が開始された。解熱剤も内服していたが発熱が遷延し、腰痛と倦怠感が強くなったため来院当日救急外来を受診。

ROS-) 頻尿、排尿時痛、残尿感、悪寒戦慄

既往歴：糖尿病、高血圧症

内服歴：グリメピリド 3mg 1錠 1日1回朝食後、ピオグリタゾン 15mg 1錠 1日1回朝食後、アムロジピン 5mg 1錠 1日1回朝食後

嗜好歴：飲酒なし、喫煙なし

身体所見：身長 150cm、体重 62.9kg

血圧 104/59mmHg、脈拍 90bpm、呼吸数 28回/分、体温 37.7度、SpO₂ 96%（室内気）

検査所見：

WBC 24500/ μ L（Neut 93.2%、Ly 4.3%、Ba 0.3%、Mo 2.2%、Eo 0.0%）、Hb 11.1g/dL、Ht 32.5%、Plt 5.4万/ μ L、TP 5.4g/dL、Alb 1.7g/dL、AST 36U/L、ALT 20U/L、LDH 486U/L、ALP 254U/L、 γ GTP 42U/L、血糖 407mg/dL、BUN 44.8mg/dL、Cre 1.29mg/dL、Na 133mEq/L、K 4.7mEq/L、Cl 98mEq/L、CRP 26.51mg/dL

尿検査：pH 5.5、白血球 (-)、蛋白 (\pm)、糖 (2+)尿沈渣：赤血球 5-9/HPF、白血球 5-9/HPF、細菌 (\pm)

腹部造影CT：腰椎周囲、両側腸腰筋に低吸収域を認める

腰椎MRI：

L1、L2椎体炎、L1/2椎間板炎、少量硬膜外膿瘍、椎体前部膿瘍、両側腸腰筋膿瘍を示唆する所見を認める



図1 造影CT：両側腸腰筋膿瘍性病変を認める



図2 造影CT：椎体前部に膿瘍性病変を認める

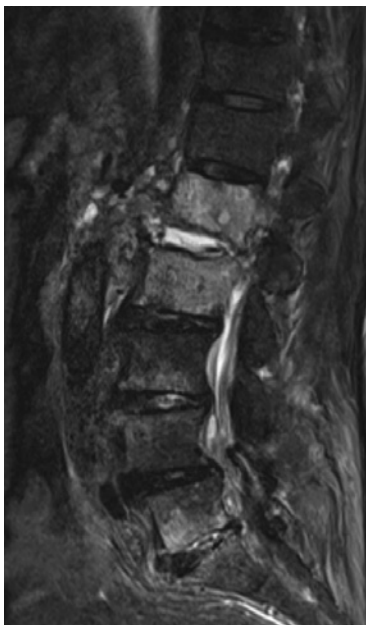


図3 腰椎MRI：L1、L2椎体炎、L1/2椎間板炎、硬膜外膿瘍、椎体前部膿瘍を示唆する所見を認める

【経 過】

上記検査所見などからL1、2椎体炎、L1/2椎間板炎、硬膜外膿瘍、両側腸腰筋膿瘍、椎体周囲膿瘍と診断し、入院後にショックとなったため敗血症性ショックと診断し、補液や昇圧剤を開始した。抗菌薬はメロペネム（MEPM）、バンコマイシン（VCM）を選択した。また、椎体炎・椎間板炎・硬膜外膿瘍に対する外科的ドレナージの適応に関して整形外科へコンサルテーション、また両側腸腰筋膿瘍に対する外科的ドレナージの適応に関して放射線科へコンサルテーションを行ったが、いずれも保存的加療の方針となった。

入院時に採取した血液培養、尿培養から*Escherichia coli*（以下、*E. coli*）が同定され、最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration：以下、MIC）および抗菌薬感受性結果は以下の通りであった。

表1 *E. coli*薬剤感受性結果

ABPC	>16	R
CEZ	>16	R
CTR	>2	R
CAZ	>8	R
CFPM	≤2	S
CPDX	>4	R
CDTR	>2	R
CMZ	≤16	S
FMOX	32	I
MEPM	≤0.12	S
AZT	≤4	S
A/S	16	I
C/T	≤2	S
P/T	≤8	S
GM	≤4	S
AMK	≤16	S
MINO	≤4	S
LVFX	0.25	S
ST	≤2	S
FOM	≤4	S
CL	≤1	S

第3世代セファロsporin系抗菌薬に耐性を示していたがクラブラン酸にも耐性を示しており、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（extended-spectrum β-lactamase：以下、

ESBL) 産生試験は陰性であった。耐性機序の同定目的に外部の検査機関に遺伝子検査を委託し、CIT型遺伝子陽性のプラスミド性AmpC β ラクタマーゼ産生の*E. coli*と同定された。抗菌薬は、MEPM 1g 8時間毎を6日間投与したのち、その結果をもってセフェピム (CFPM) 2g 8時間毎へと変更した。6週間経過時点では膿瘍は縮小傾向であったが残存していたため、画像検査でフォローアップしながら治療期間を決定する方針としている。

【考 察】

β ラクタマーゼは、特にグラム陰性桿菌が β ラクタム系薬に対して耐性をもつ主な原因となっている。 β ラクタマーゼはAmblerの分類によりclass A～Dの4つに分けられ、AmpC β ラクタマーゼはclass Cに属する。

AmpC β ラクタマーゼはペニシリン系薬、セフェム系薬(セファマイシン系、オキサセフェム系を含む)、モノバクタム系薬を分解できる酵素であり、一部のグラム陰性桿菌が染色体上にAmpC β ラクタマーゼを保有している。通常、AmpCをコードする*ampC*遺伝子はその近傍に存在する制御遺伝子 (*ampD*、*ampR*) によって強く制御を受けているが、 β ラクタム系抗菌薬への曝露により容易にAmpCが誘導され、非常に多くの酵素を出せるようになる。*ampC*遺伝子は、*Citrobacter freundii* (*C. freundii*)、*Morganella morganii* (*M. morganii*)、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*)、*Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) といった腸内細菌目細菌や、*Pseudomonas*属等のグラム陽性桿菌が染色体性に有している遺伝子である¹⁾。

一方、*E. coli*は、AmpCの制御遺伝子である*ampR*が存在しないため、抗菌薬による誘導は受けないとされるが、プロモーターやアテニューエーター遺伝子で制御されているため、AmpC産生量は臨床ではほぼ無視できるとされる。しかしながら、1980年代後半になり大腸菌であっても*ampC*遺伝子がプラスミドを介してAmpC β -ラクタマーゼ活性を発現するケースが出現し始めた²⁾。以来、世界中でプラスミド性のAmpC β -ラクタマーゼが増加しており、米国では2016年から2019年で1.3%から3.42%まで増加しているという報告もある³⁾。

プラスミド性のAmpC β ラクタマーゼをコードする遺伝子は6つのグループに分類される¹⁾。

表2 プラスミド性のAmpC β ラクタマーゼをコードする遺伝子とその由来の細菌

遺伝子名	由来
ACC	<i>Hafnia alvei</i>
FOX	不明
MOX (CMY含む)	不明
DHA	<i>Morganella morganii</i>
CIT (LAT含む)	<i>Citrobacter freundii</i>
EBC (ACT、MIR含む)	<i>Enterobacter cloacae</i>

プラスミド性AmpCの中で最も同定されている遺伝子は特にアジアで増加傾向であるCMY-2であり、次にDHA-1と報告されている。*E. coli*の中ではCIT型 (CMY-2) が最多とされ、*Klebsiella spp.*の中ではDHA型が最多であるように、細菌によっても頻度が異なる²⁾。

海外の報告では、プラスミド性AmpC β ラクタマーゼをもつ*E. coli*は、FOX型やDHA型、CIT型の報告がある^{1) 4)}。日本において、特に近畿地方における優位なプラスミド性AmpC β ラクタマーゼ酵素はCIT型であり、以下DHA型、MOX型であったという報告がある⁵⁾。また、プラスミド性AmpCの種類によって死亡率が異なり、CMY-2型よりもDHA-1型のほうが死亡率が高いとされる。

現状では、通常AmpC β ラクタマーゼが発現しない*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)、*E. coli*、*Salmonella spp.*がプラスミドを介した*ampC*遺伝子を獲得した場合、遺伝子変異を同定することでしかプラスミド性AmpC β ラクタマーゼの過剰産生を同定できない。

また、これらのプラスミド媒介酵素を保有する*K. pneumoniae*による院内感染のアウトブレイクが報告されている⁶⁾。特に、入院後に集中治療室あるいは術後に検出されるケースや、白血病や固形腫瘍、肝移植・腎移植を行った後の免疫不全状態で検出されるケースが多い⁴⁾。一方、市中発症のリスクとして高齢、糖尿病、施設入所、尿道カテーテルの使用が報告されている³⁾。

なお、プラスミド性AmpC β ラクタマーゼをもつ*E. coli*あるいは*K. pneumoniae*を、非プラスミド性AmpC β ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌と比較し治療反応性を吟味した試験が報告されている。この試験では治療開始72時間後と7日後において、プラスミド性AmpC β ラクタマーゼ群が治療反応が不良であることを示した (72時間後：53%

vs 90% (p=0.003)、7日後：70% vs 97% (p=0.012))。なお、治療開始30日後では臨床的アウトカムに有意差は生じなかった87% vs 97% (p=0.35)⁷⁾。これらの結果をふまえ、プラスミド性AmpC β ラクタマーゼをもつ細菌による感染症に対しての初期抗菌薬選択が、治療初期の治療反応性が不良であることに関連することが示唆されている。

本例では、血液培養や尿培養から検出された*E. coli*はセファマイシン系やクラブラン酸にも耐性を示し、ESBL試験は陰性であった一方、セフェピムやカルバペネムには感受性を示し、CIT型遺伝子陽性のプラスミド性AmpC β ラクタマーゼ産生*E. coli*が同定された。本患者は糖尿病の治療中であり、市中発症のプラスミド性AmpC β ラクタマーゼをもつリスクが高いと考えられた。当初、敗血症性ショックを呈した症例に対してGNR感染症としてMEPMを選択していたが、耐性機序が判明したのちにCFPMへと抗菌薬の適正化を行うことができた。

通常AmpC β ラクタマーゼを保有しない*E. coli*であっても、感受性結果などからプラスミド性AmpC β ラクタマーゼ酵素による影響が疑われた場合は遺伝子検査などによる同定を検討し、適切な抗菌薬選択や、伝播を防ぐために感染対策を行う必要がある。

【参考文献】

1) Pérez-Pérez FJ, et al. Detection of plasmid-mediated

AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 40 (6) : 2153-62, 2002

2) Payne DJ, et al. Characterization of the plasmid mediated beta-lactamase BIL-1. *J Antimicrob Chemother.* 30 (2) : 119-27, 1992

3) Rodríguez-Guerrero E, et al. Systematic Review of Plasmid AmpC Type Resistances in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and Preliminary Proposal of a Simplified Screening Method for ampC. *Microorganisms.* 10 (3) : 611, 2022

4) Philippon A, et al. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 46 (1) : 1-11, 2002

5) 山崎勝利ら. 2011年に臨床材料から分離したプラスミド性AmpC β -lactamase産生腸内細菌の調査. *日本臨床微生物学雑誌.* 23 (3) : 20-8, 2013

6) Nadjar D, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing transferable AmpC-type beta-lactamase (ACC-1) originating from *Hafnia alvei*. *FEMS Microbiol Lett.* 187 (1) : 35-40, 2000

7) Park YS, et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents.* 34 (1) : 38-43, 2009