

[症 例 報 告]

OXA-181 産生 *Escherichia coli* による急性胆管炎の一例

田口裕大¹⁾・澤井恭兵¹⁾・菅野のぞみ¹⁾・工藤礼子¹⁾・高橋俊司¹⁾

村井太一²⁾・児玉文宏³⁾・永坂 敦³⁾・坂本裕美子⁴⁾

¹⁾ 市立札幌病院検査部

²⁾ 市立札幌病院消化器内科

³⁾ 市立札幌病院感染症内科

⁴⁾ 札幌市衛生研究所

(令和3年5月10日受付, 令和3年9月2日受理)

今回, OXA-181 カルバペネマーゼ産生 *Escherichia coli* による急性胆管炎を経験した。患者は80代女性。ガイドラインに基づく適正な重症度評価とソースコントロールにより, 抗菌薬の投与を最小限に抑えて治療に至ることができた。OXA-48-like カルバペネマーゼ産生菌は, *Klebsiella pneumoniae* や *E. coli* に多く, 急性胆管炎の原因菌の上位菌種と一致する。そのため OXA-48-like カルバペネマーゼ産生遺伝子の拡散に伴い, 本酵素を産生する菌による急性胆管炎症例も増加することが予想される。

OXA-181 カルバペネマーゼはペニシリン系, カルバペネム系に対しては分解活性を持つ。しかし広域セファロスポリンは分解しないとされ, ESBL の同時産生がなければ, これらを治療の選択肢に加えられる可能性がある。しかし, 本症例の分離株は MIC 値や表現型のキットを用いても, ESBL 産生性を判断できなかった。酵素活性に基づく, 治療に有益な報告を行うためには, 検査室で行える遺伝子検査を充実させる必要があると考えられた。

Key words: 抗菌薬適正使用, OXA-48-like カルバペネマーゼ, OXA-181 カルバペネマーゼ, Carbapenemase producing Enterobacterales, 急性胆管炎

序 文

カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (Carbapenemase producing Enterobacterales: 以下 CPE) の増加が, 世界的な懸念事項となっている。多様な遺伝子型の CPE が世界中で報告されているが, 主に KPC 型, NDM 型, OXA-48-like 型, IMP 型, VIM 型の5種が大部分を占めている。わが国では IMP 型のメタロβラクタマーゼ (MBL) の報告が多く国内型カルバペネマーゼと表現されるが, 海外型カルバペネマーゼに分類される他の4種に関しても, 渡航歴のない患者からの検出が散見されている¹⁾。2020年9月, Infectious Diseases Society of America (米国感染症学会) より薬剤耐性グラム陰性桿菌感染症の治療に関するガイダンスが公開された²⁾。

急性胆管炎は, 胆管内の細菌増殖と, 細菌やエンドトキシンが血流内に逆流するような胆管内圧の上昇の2つの要因から起こる急性炎症である。腸内細菌目細菌が主要な原因菌であるが, CPE による急性胆管炎は未だ稀である。

今回我々は, 血液培養と胆汁から, OXA-48-like 型の一つである OXA-181 型カルバペネマーゼ産生 *Escherichia coli* が分離された急性胆管炎の症例を経験し, 検査上の課題について考察する機会を得たため報告する。

症 例

患者: 80代女性

海外渡航歴: タイ, シンガポール (15年前)

既往歴: 上室性期外収縮頻発, 難聴, 慢性関節リウマチ, 尿路感染症 (ESBL 産生 *E. coli*)

現病歴: 入院前日, 昼から体調不良を訴えていた。夜間に胸苦, 嘔気出現し他院を受診したところ, 血液検査で肝機能障害を認め, 当院に紹介入院となった。

入院時身体所見: 血圧 100/61 mmHg, 心拍数 76 bpm, 体温 37.2℃, 腹部: 平坦, 軟, 圧痛 (-), 反跳痛 (-), 筋性防御 (-), 眼球黄染 (+), 便: 血便 (-), 黒色便 (-)

入院時検査所見: 血液検査では肝胆道系酵素が上昇しており, CRP も軽度上昇していた (Table 1)。

経過: 入院当日, 超音波検査で胆泥による急性胆管炎が疑われ, 絶食, 補液に加え, 血液培養2セット採取後にスルバクタム・アンピシリン (SBT/ABPC) 1.5 g×3/day が開始された。入院2日目の朝, 血液培養が2セット全て陽性となり, グラム染色で腸内細菌様のグラム陰性桿菌が観察された。MALDI biotyper (ブルカー・ジャパン, 日本) を用いて *E. coli* と当日中に同定された。さらに, 血液培養ボトルの培養液が

著者連絡先: (〒060-8604) 北海道札幌市中央区北11条西13丁目1-1
市立札幌病院検査部
田口裕大
TEL: 011-726-2211
FAX: 011-726-9547
E-mail: yudai.taguchi@city.sapporo.jp

ら集菌を行い、直接 VITEK2 (バイオメリュー・ジャパン、日本) による薬剤感受性試験³⁾を開始したところ、同日夕方までに、セフトリアキソン (CTRX)、セフェピム (CFPM) の MIC がそれぞれ 8 µg/ml、2 µg/ml と判定された。これらの結果は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定める ESBL のスクリーニング基準を満たしていたため、

Table 1. Laboratory findings on admission

<Biochemistry>		<Serology>	
T-Bill	3.3 mg/dl	CRP	2.48 mg/dl
γ-GTP	156 U/l		
ALP	526 U/l	<Hematology>	
AST	724 U/l	WBC	6.1 × 10 ³ /µl
ALT	341 U/l	RBC	4.06 × 10 ⁶ /µl
LDH	655 U/l	Hgb	13.0 g/dl
ChE	262 U/l	Ht	39.4 %
Alb	4.0 g/dl	Plt	120 × 10 ³ /µl
TP	6.6 g/dl		
Na	140 mEq/l	<Coagulation>	
K	4.2 mEq/l	PT-INR	0.94
Cl	108 mEq/l	APTT	27 s
Ca	8.8 mg/dl		
BUN	15.1 mg/dl		
Cre	1.0 mg/dl		

Underlined part: Items involved as part of TG18 severity assessment criteria for acute cholangitis.

細菌検査室から主治医に、ESBL 産生菌の可能性があることを連絡した。この際、抗菌薬がセフトメタゾール (CMZ) 1 g × 2/day に変更された。また同日、超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasonography : EUS)、内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP) にて、総胆管内に胆泥を認めたため、内視鏡的乳頭括約筋切開術 (Endoscopic sphincterotomy : EST) およびバルーン採石が行われた。内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (Endoscopic nasobiliary drainage : ENBD) を留置して、採取された胆汁も培養検査に提出された。入院 3 日目、血液培養からの *E. coli* の薬剤感受性が判明した (Table 2 : VITEK2 AST-N228 カード)。薬剤感受性試験の途中経過から、ESBL 産生を疑っていたため、血培陽性当日から MASTDISCS Combi AmpC & ESBL ID Set (MD-A/E, MAST group, UK) による確認試験を行っていたが、AmpC、ESBL ともに否定的であった (Figure 1)。さらにイミペネム (IPM/CS) の MIC が 2 µg/ml、メロベネム (MEPM) が 1 µg/ml と高値であったため、カルバペネマーゼ産生菌の可能性を主治医に伝え、modified Carbapenem inactivation method (mCIM) を追加で行った。その際、投与抗菌薬が、MEPM 1 g の 4 時間持続投与 (prolonged infusion) × 2/day に変更された。また、胆汁培養からも *E. coli* が検出された。入院 4 日目、血液培養、胆汁から分離された *E. coli* はどちらも mCIM 陽性となった。その結果からカルバペネマーゼ産生菌として、個室隔離等の接触感染予防策が開始された。同日、病態改善していたため、

Table 2. Results of antimicrobial susceptibility test

Antibiotic	VITEK2 AST-N228		BD Phoenix NMIC/ID-208		BD Phoenix NMIC-440		Etest	
Ampicillin	≥ 32	R	≥ 32	R	≥ 32	R		
Piperacillin	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R		
Sulbactam/Ampicillin	≥ 32/16	R	≥ 32/16	R	≥ 32/16	R		
Tazobactam/Piperacillin	≥ 128/4	R	≥ 128/4	R	≥ 128/4	R		
Tazobactam/Ceftolozane					≥ 8/4	R		
Cefazolin	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 32	R		
Cefmetazole	≥ 64	R	32	I	≥ 64	R		
Ceftriaxone	16	R		ND	8	R		
Cefotaxime		ND	≥ 8	R	32	R		
Ceftazidime	4	S	4	S	2	S		
Cefepime	2	S	16	R	8	SDD		
Latamoxef		ND	≥ 64	R	≥ 64	R		
Aztreonam	4	S	4	S	4	S		
Imipenem	2	I	4	R	4	R		
Meropenem	1	S	4	R	2	I		
Amikacin	≤ 2	S	≤ 8	S	≤ 4	S		
Gentamicin		ND	≤ 2	S	≤ 2	S		
Tobramycin	≤ 1	S		ND		ND		
Minocycline		ND	8	I	4	S		
Levofloxacin	≥ 8	R	≥ 8	R	≥ 8	R		
Ciprofloxacin	≥ 4	R	≥ 4	R	≥ 8	R		
Sulfamethoxazole-Trimethoprim	> 4/76	R	> 4/76	R	> 4/76	R		
Colistin					≤ 1	I	0.5	I
Tigecycline *							1	R

Antimicrobial susceptibility was interpreted following CLSI breakpoints (M100-ED30) except tigecycline.

* To interpret tigecycline susceptibility, we used EUCAST breakpoints (Version 10.0).

Table 3. Clinical laboratory reports and clinical side reactions

Day	Clinical laboratory report	Clinical side reaction
Day 1 (Admission)		Blood cultures were collected. Administration of SBT/ABPC was started.
Day 2	The <i>E. coli</i> suspected of producing ESBL was detected from blood cultures.	SBT/ABPC 1.5 g×3/day → CMZ 1 g×2/day
Day 3	The <i>E. coli</i> didn't produce ESBL, but was suspected of producing some kind of carbapenemase.	CMZ 1 g×2/day → MEPM 1 g×2/day
Day 4	Because positive result was obtained by mCIM, the <i>E. coli</i> was reported as CPE.	Administration of MEPM was continued.
Day 5		Administration of MEPM was completed.
Day 6 (Discharge)		

SBT/ABPC: Sulbactam/Ampicillin, CMZ: Cefmetazole, MEPM: Meropenem, CPE: Carbapenemase producing Enterobacterales

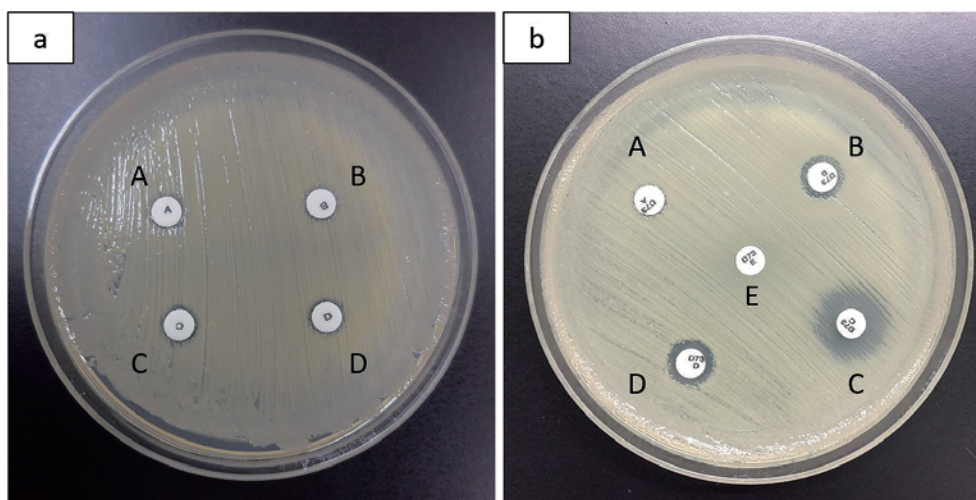


Figure 1. Result of MASTDISCS Combi AmpC & ESBL ID Set and MASTDISCS Combi Carba plus

a. MASTDISCS Combi AmpC & ESBL ID Set

b. MASTDISCS Combi Carba plus

In the image "b", none of discs B, C, D showed a zone difference ≥ 5 mm compared with discs A (there was slight growth around the disc C). And disc E showed a zone inhibition ≤ 10 mm. These results indicate OXA-48 carbapenemase production when interpreted according to the manufacturer's instructions.

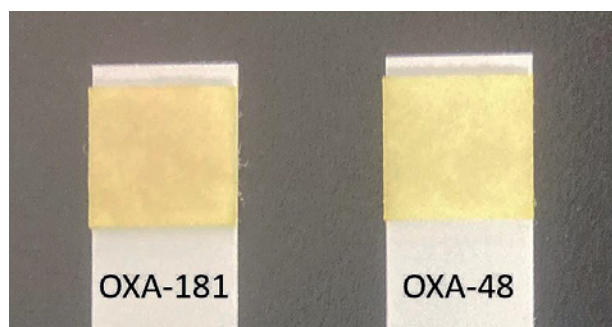


Figure 2. Result of Cica-Beta-Test I

Cica-Beta I test yielded negative results in OXA-181 producing *E. coli* strain and OXA-48 producing *K. pneumoniae* strain (NCTC 13442).

ENBDは抜去された。抜去翌日まで再閉塞による病態悪化を認めなかったため、MEPMは中止された。その後も病態は著変なく、入院6日目に退院となった。

分離菌がmCIM陽性で、VITEK2の結果がIPM/CSのMICが2 µg/ml, CMZのMICが64 µg/ml以上となり、5類感染症の届け出基準を満たしていたため、札幌市衛生研究所で遺伝子検査を実施した。その結果OXA-48-likeカルバペネマーゼ産生菌であることが判明した。後日、国立感染症研究所による詳細な遺伝子解析の結果、OXA-181型カルバペネマーゼ産生 *E. coli* でMLST typeは、ST167であることが判明した。OXA-181遺伝子はIncX3プラスミド上に存在していた。

院内においてもMASTDISCS Combi Carba plus (MD-

Carba, MAST group, UK) を追加検査として実施した。このキットでは、ファロペネム (FRPM) を含むディスク A と、ディスク B (FRPM 10 µg+MBL 阻害剤)、ディスク C (FRPM 10 µg+KPC 阻害剤)、ディスク D (FRPM 10 µg+AmpC 阻害剤)、およびディスク E(テモシリ 30 µg+MBL 阻害剤) の阻止円を測定してカルバペネマーゼの遺伝子型を鑑別する。本症例の分離株では阻止円の外見に違いはあるものの、ディスク B, C, D の阻止円径とディスク A の阻止円径で 5 mm 以上の差がついたものはなかった。その上で、ディスク E の阻止円径が 10 mm 以下となり、添付文書上は OXA-48 カルバペネマーゼと判定される結果となった (Figure 1)。さらに機器更新で VITEK2 の後に導入された BD Phoenix M50 (日本ベクトン・ディッキンソン, 日本) を用いて保存菌株の薬剤感受性試験を行った (Table 2)。Phoenix 用薬剤感受性パネルの NMIC-440 にはカルバペネマーゼ産生が疑われた場合に Ambler 分類を判定する CPO (carbapenemase-producing organism) detect test という機能がついており、今回の菌株では「クラス D カルバペネマーゼ」と判定された。

また、ESBL の共産生を調べるため、シカベータテスト I (関東化学, 日本) を行った。方法は添付文書に従い、テストスリップに基質である HMRZ-86 を滴下後、白金耳を用いてコロニーを塗布した。15 分後、色調の変化を観察した。対照として OXA-48 産生の標準菌株 *K. pneumoniae* (NCTC 13442) にも同様の手順で行った。どちらにおいても HMRZ-86 が分解されたことを示すテストスリップの赤変は認められなかった (Figure 2)。

考 察

The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) によって行われた分子的手法を用いたサーベイランスでは、OXA-48-like カルバペネマーゼが世界の腸内細菌目細菌が産生する中で KPC に次いで 2 番目に多いカルバペネマーゼであることが示されている⁴⁾。OXA-48-like カルバペネマーゼは、特に *Klebsiella pneumoniae* の産生株が最も多く、*E. coli* がそれに続く⁵⁾。この 2 菌種は急性胆管炎の原因菌の上位菌種と一致する。したがって、OXA-48-like カルバペネマーゼ産生遺伝子の拡散が進むほど、本酵素を産生する菌を原因とする急性胆管炎の頻度も増加すると思われる。OXA-48-like カルバペネマーゼ産生菌を含め、CPE に対して有効な抗菌薬に関する研究はいくつもがあるが、CPE による胆管炎に焦点を当てたものは筆者が検索し得た限りでは Tagashira らの 1 報⁶⁾のみであり、知見を集積していくことが適正な治療、特に抗菌薬適正使用 (Antimicrobial stewardship: 以下, AS) につながると考える。また、今回の症例を通じて感じた臨床検査を実際の治療に活用するための課題についても考察する。

今回の症例を「急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018 (以下, TG18)」における重症度判定基準に照らすと、「重症」の基準である循環障害、意識障害、呼吸機能障害は観察されず、また腎機能障害、肝機能障害、血液凝固異常の指標として、それぞれ数値基準が設定されているクレアチニン (>2.0 mg/dl)、PT-INR (>1.5)、血小板 (<10 万/µl) も全て該当

しなかった。加えて、「中等症」の基準である白血球 (>12,000 または <4,000/µl)、総ビリルビン (≥5 mg/dl)、アルブミン (健常値下限×0.73 g/dl) も全て該当しなかったため、軽症 (Grade 1) に分類された⁷⁾。アルブミンの健常値下限は、「臨床検査のガイドライン JSLM2018」に従い、4.1 g/dl として計算した。

TG18 では急性胆管炎の治療方針もまとめられている。閉塞した胆道のドレナージ (ソースコントロール) が治療の中心であり、初期抗菌薬の投与は、緊急ではなく待機的なドレナージを可能にする。ソースコントロール後、最適な抗菌薬による標的治療を重症度に限らず 4~7 日間行うことが推奨され、胆石や腫瘍などで閉塞が続く場合にはそれらが解消するまで継続すべきとされている⁸⁾。TG18 で推奨されている初期投与の抗菌薬は、現段階では CPE を考慮に含めていないため、CPE 保有のリスクが高い患者においては速やかなソースコントロールが必須であると考えられた。

本症例では入院 2 日目から ENBD が留置されドレナージが行われた。その後、投与された CMZ は耐性、MEPM に関しては VITEK2 では感性、BD Phoenix では耐性であったが (Table 1)、MEPM で 2 日間治療された後、抗菌薬治療は終了した。原因菌が CPE であることが判明していたにも関わらず MEPM が選択された理由としては、ドレナージ後に病態が改善していたことに加えて、CPE 治療薬の選択肢が限られていることが挙げられる。

UpToDate では OXA-48-like カルバペネマーゼ産生菌に対する抗菌薬の第一選択は、セフトジジム・アビバクタム (CAZ/AVI) をはじめとする新規 β-ラクタム系薬、第二選択はコリスチン (CL) に他の薬剤を組み合わせた併用療法となっている⁹⁾。IDSA が公開した AMR ガイダンスでも、OXA-48-like カルバペネマーゼ産生菌への第一選択は CAZ/AVI となっている。代替薬はセフィデロコル (CFDC) で、合併症のない腹腔内感染症に対してはさらにチゲサイクリン (TGC) またはエラバサイクリン (ERV) も選択肢となる。また本ガイダンスでは、CRE による感染症の治療に CL を使用しないことが推奨されている²⁾。この根拠として、腎毒性の問題と、CLSI が、臨床的な有効性および薬剤感受性試験の精度に関する懸念から、CL の「感性」カテゴリを撤廃したことが挙げられている¹⁰⁾。

推奨されている抗菌薬のうち、当院で使用可能だったのは TGC のみであった。TGC は、CLSI では腸内細菌目細菌に対する薬剤感受性のブレイクポイントは設定されていないが、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) では設定されている。本症例の分離株の TGC に対する MIC は 1 µg/ml で、EUCAST の基準では「耐性」と判定された。TGC の薬剤感受性試験には EUCAST に準拠した微量液体希釈法やディスク拡散法ではなく Etest (バイオメリュー・ジャパン, 日本) を用いた。現在、国内では薬剤感受性試験用パネルに TGC を搭載している自動分析器が限られるため、TGC の MIC 測定には Etest を用いることが一般的である。しかし Etest は微量液体希釈法に比べて TGC の MIC が高値を示すという報告がある¹¹⁾。TGC は、わが国における CRE 治療の数少ない選択肢の 1 つであり、検査結果が治療方針に直接影響を及ぼす可能性が高い。また

EUCAST では TGC の微量液体希釈法を行う際には、検査時に薬剤感受性用培地を調整する必要があるとされている。以上のことから、TGC においてはディスク拡散法が最も利用しやすいと考えられた。

MEPM は、カルバペネマーゼ産生菌に対する単剤治療では複数の抗菌薬の併用療法に比べ治療失敗の可能性が高いとされる¹²⁾¹³⁾、国内の感染症診療において日常的に使用されている抗菌薬である。今回、MEPM の投与は 1 g を 4 時間かけて持続投与する方法 (prolonged infusion) で行われた。持続投与では投与量が同じ場合でも、通常の間欠投与に比べて Time above MIC が長く得られるというメリットがある。既に併用療法では CPE 感染症においても、予後の改善が示されている¹⁴⁾。単剤治療における有効性は不明だが、抗菌薬の選択肢が限られた中で、少しでも治療効果を得るためにこの投与方法が選択された。持続投与の効果はこの症例のみから評価することはできないが、結果として再燃は起こらず患者は治癒した。耐性菌が検出された際は、先述のとおり選択肢が少なく、また初期投与抗菌薬ではカバーされていない可能性が高いため、通常の菌による感染症に比べて、患者の重症度評価とソースコントロールがより重要になると考えられた。また本症例の標的治療の期間は 2 日間で、ガイドラインで推奨されている 4~7 日間に比べて短かったが、本症例の患者は急性胆管炎が治癒しても、再燃や別の感染症で同じ耐性因子を持つ菌を治療する可能性があったため、抗菌薬への曝露を最小限とし耐性菌の選択圧を抑えられたことは、「有効性を最大限にし、合併症を最小限にする」という AS の基本原則にもつながると考えられた。

急性胆管炎の治療において内視鏡は不可欠だが、内視鏡を介した薬剤耐性菌の院内伝播も世界中で問題となっている¹⁵⁾。リアルタイムに耐性菌保菌の有無を判断することは不可能であるため、院内伝播を防ぐためには、日常的な洗浄・消毒が適切に行われているかを評価することが重要である。その評価には定期的な培養検査が必要であり、欧州のガイドラインでは、3 か月を超えない間隔での定期培養が推奨されている¹⁶⁾。国内における CPE の発生が散発的である現状では、定期培養による消毒の管理が最も有効な対策だと考え、本症例以後、当院でも毎月の培養検査を開始した。さらに、内視鏡の使用頻度が高い消化器内科においては、ハイリスクとされる¹⁷⁾「海外で医療を受けた患者」を対象として、便培養での CPE スクリーニングを開始した。

OXA-181 は、OXA-48 の 4 つのアミノ酸が置換された亜型であり、OXA-48-like カルバペネマーゼの中では OXA-48 に次いで 2 番目に頻度が高い。インド亜大陸が蔓延地域となっており、インド、ナイジェリア、中東地域への渡航歴が OXA-181 産生菌感染のリスクファクターであるとされている⁵⁾。わが国においては Kayama らが 2010 年にインドのムンバイの病院での治療後に帰国した患者から分離された OXA-181 産生 *K. pneumoniae* に関して報告している¹⁸⁾。当院で分離された *E. coli* に関して、本症例は 15 年前にタイ、シンガポールへの渡航歴を有するが、それ以降は国内感染の可能性が示唆された。Kayama らが報告した分離株の OXA-181 遺伝子はプラスミドではなく染色体上に存在していたが、本症例では IncX3 プラスミド上に存在していた。

IncX3 プラスミドは、ColE2 型、IncN1 型、IncT 型と共に、OXA-181 遺伝子を保持する主要なプラスミドに含まれている。また、IncX3 は NDM 遺伝子との関連⁵⁾も知られている。さらにカナダにおける調査¹⁹⁾で、2011 年から 2014 年にかけて収集された 35 株の OXA-181 産生菌に関して、*K. pneumoniae* では大部分の株 ColE2 型プラスミド上に、*E. coli* では IncX3 型プラスミド上に OXA-181 遺伝子を保有していたという報告もあり、*E. coli* のカルバペネマーゼ獲得との関連性が示唆されている。また、近年 *E. coli* のハイリスククローンとして ST131 や ST410 が注視されているが、本症例で分離された ST167 においても NDM や OXA-181 など IncX3 型プラスミド上に保持した株が報告されており²⁰⁾、今後の動向を注視すべきと考えられた。

OXA-181 も含め、OXA-48 like カルバペネマーゼはペニシリン系、カルバペネム系に対しては分解活性を持つが、Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefepime などの広域セファロスポリンは分解活性を持たない⁵⁾。しかし多くの場合は ESBL を同時に産生するため、後者の薬剤にも耐性である。International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) が行ったサーベイランスでは OXA-48-like カルバペネマーゼ陽性株では 86% (115 株/134 株) が ESBL 産生遺伝子、AmpC 産生遺伝子、またはその両方を保有していたと報告されている²¹⁾。一方で ESBL 非産生株では、セファロスポリン系による単剤治療での成功例¹²⁾も報告されている。さらにマウスを用いた実験では、大腿部および腹膜炎モデルのいずれにおいても、OXA-48-like カルバペネマーゼ陽性、ESBL 陰性の腸内細菌に対するカルバペネムの有効性は MIC が感性の範囲内であっても、セフトジジムよりも明らかに劣っていたという報告もある¹³⁾。このように、OXA-48 like カルバペネマーゼは *in vitro* での分解活性が大部分明らかになっており、ESBL 産生の有無が正しく判断できれば既存の広域セファロスポリン系でも治療できる可能性がある。先述のとおり、OXA-48-like カルバペネマーゼ産生菌に対して国内で使用できる抗菌薬は限られている。このような状況下で、OXA-48 like カルバペネマーゼ産生菌に対して、ESBL 同時産生の有無を評価し、広域セファロスポリン系薬を治療の選択肢に加えることは患者にとって有益であると考えられる。

本症例において、MD-Carba の結果から OXA-48-like カルバペネマーゼ産生菌である可能性が高いと考え、また VITEK2 では CTRX が耐性と判定されており、BD Phoenix では CTX, CTRX, CFPM の MIC が耐性であったため ESBL の共産生を疑った。しかし MD-A/E, MD-Carba の結果からは ESBL 産生の有無を判断できなかった (Figure 1)。

Ohsaki らは、MD-Carba を用いた検討で OXA-48 like カルバペネマーゼ産生菌を ESBL 産生遺伝子保有の有無に関わらず良好に鑑別できたと報告している²²⁾。本症例分離株の結果においても、OXA-48 like カルバペネマーゼ産生を正確に判定できた。逆説的ではあるが、ESBL 共産生の有無が阻止円に反映されないという意味でも本症例の結果と一致していた。

また MD-Carba の判定において、ディスク C の阻止円径は他のディスクと同等であるが、阻止円内の発育が他のディスクに比べて薄くなり、ディスク C に含まれる KPC 阻害剤

の影響が他に比べ強く作用していることが示唆された。西田らが行った MD-Carba の検討では、MOX 型の AmpC 産生遺伝子を持つ *K. pneumoniae* 1 株ディスク C のみにおいて阻止円の拡大を認め、KPC の偽陽性となったことが報告されている²³⁾。本症例の分離株は、遺伝子解析により既知のプラスミド性 AmpC の産生遺伝子を保有していないことが確認されており、*E. coli* が保有する染色体性 AmpC に類似の作用が働いた可能性もあるが、詳細は不明である。

ESBL 共産生の有無を調べるための別法として、シカベータテスト I を行った。シカベータテスト I は、発色性セファロsporin である HMRZ-86 を基質とした β ラクターマーゼの検査試薬である。HMRZ-86 は 7 位の側鎖に carboxypropyloxyimino 基があることで、TEM-1 などのペニシリナーゼには分解されないが、ESBL やメタロ β ラクターマーゼでは容易に分解されるという性質を持っている。今回の OXA-181 産生株と、OXA-48 産生 *K. pneumoniae* (NCTC 13442)、どちらの株も陰性 (HMRZ-86 非分解) であった (Figure 2)。この結果から、シカベータテストでは OXA-48-like カルバペネマーゼ産生株における ESBL 共産生を検出できる可能性が示唆されたが、共産生株を用いた検証が必要である。

本症例では、国立感染症研究所での遺伝子解析によって、主要な ESBL, AmpC の産生遺伝子の保有は否定された。2017 年から、5 類感染症である「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」の届け出があった際に、地方衛生研究所での遺伝子解析も開始されているが、届け出から菌株の解析結果が出るまでに時間を要するため、これらの結果を治療に活用することができなかった。

MIC 値と表現型を利用したキットの結果を組み合わせても、ESBL 共産生を判断できず、一方で行政検査による遺伝子解析は ESBL 産生遺伝子を検出できるものの時間を要する。そのため、OXA-48 like カルバペネマーゼ産生菌に対する適正な抗菌薬の選択には遺伝子検査を行う環境を検査室内に準備する必要があると考えられた。昨今の SARS-CoV-2 の流行により、遺伝子機器は検査室に急速に普及しつつある。耐性菌の遺伝子検査に関しては、Verigene システム (日立ハイテク、日本) や Filmarray (バイオメリュー・ジャパン) など、カルバペネマーゼや ESBL の遺伝子を同時に検出できる製品が体外診断用医薬品として承認されている。しかし、現在それらの保険適用は血液培養からの検出菌に限定されており、また試薬も高価であるため、重症例に対して選択的に行わざるを得ないのが現状である。治療の選択肢が限られている中で、酵素の情報を治療に活用していくために、今後さらに検査の適用要件が拡大され、試薬も低コスト化されることで、より多くの症例で使用可能な環境が整っていくことが重要であると考えられる。

謝辞：本症例を報告するにあたり、多くのご助言を賜り、菌株解析を実施いただいた札幌市衛生研究所および国立感染症研究所薬剤耐性研究センター 1 室の皆様へ深謝申し上げます。

利益相反：申告すべき利益相反はなし

文 献

- 1) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 国立感染症研究所感染症疫学センター, 全国地方衛生研究所. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 病原体サーベイランスにおける海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株, 2017~2018 年. 国立感染症研究所.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-iasrd/9125-475d02.html> 2021 年 5 月 9 日現在.
- 2) Tamma, PD, SL Aitken, RA Bonomo, et al. 2020. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections.
- 3) Ling, T. K., Z. K. Liu, A. F. Cheng. 2003. Evaluation of the VITEK 2 system for rapid direct identification and susceptibility testing of gram-negative bacilli from positive blood cultures. *J. Clin. Microbiol.* 41: 4705-4707.
- 4) Karlowsky, JA, SH Lob, KM Kazmierczak, et al. 2017. In vitro activity of imipenem against carbapenemase-positive Enterobacteriaceae isolates collected by the SMART global surveillance program from 2008 to 2014. *J. Clin. Microbiol.* 55: 1638-1649.
- 5) Pitout, JDD, MM Kock, K-A Strydom, et al. 2019. The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. *Clin. Microbiol. Rev.* 33: 1-48.
- 6) Tagashira, Y, N Sakamoto, T Isogai, et al. 2017. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 23: 740-747.
- 7) Kiriya, S, K Kozaka, T Takada, et al. 2018. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 25: 17-30.
- 8) Gomi, H, JS Solomkin, D Schlossberg, et al. 2018. Tokyo Guidelines: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 25: 3-16.
- 9) Quale, J., D. Spelman. Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. In: UpToDate, (TW Post, ed.), UpToDate, Waltham, MA.
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli?search=Carbapenemase&source=search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=default&display_rank=1#H1136483527 2021 年 4 月 26 日現在.
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. In: CLSI Document M100-ED30. (Clinical and Laboratory Standards Institute, ed.), Wayne, PA.
- 11) Cohen Stuart, J., J.W. Mouton, B.M.W. Diederens, et al. 2010. Evaluation of Etest To Determine Tigecycline MICs for Enterobacter Species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 2746-2747.
- 12) Stewart, A., P. Harris, A. Henderson, et al. 2018. Treatment of infections by OXA-48-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 62: e01195-18.
- 13) Tzouveleakis, LS, A Markogiannakis, E Piperaki, et al. 2014.

- Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin. Microbiol. Infect. 20: 862-872.
- 14) Sheu, CC, YT Chang, SY Lin, et al. 2019. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. Front. Microbiol. 10: 80.
 - 15) Smith, ZL, A Dua, K Saeian, et al. 2017. A novel protocol obviates endoscope sampling for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: experience of a center with a prior outbreak. Dig. Dis. Sci. 62: 3100-3109.
 - 16) Beilenhoff, U, CS Neumann, JF Rey, et al. 2007. ESGE-ESGENA guideline for quality assurance in reprocessing: microbiological surveillance testing in endoscopy. Endoscopy 39: 175-181.
 - 17) 早川佳代子, 守山祐樹, 井手 聡, 他. 2019. 医療機関における海外からの高度耐性菌の持ち込み対策に関するガイドランス. 国際感染症センター.
<http://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf>
2021年5月9日現在.
 - 18) Kayama, S, Y Koba, N Shigemoto, et al. 2015. Imipenem-susceptible, meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-181 in Japan. Antimicrob. Agents Chemother. 59: 1379-1380.
 - 19) Mataseje, LF, DA Boyd, J Fuller, et al. 2018. Characterization of OXA-48-like carbapenemase producers in Canada, 2011-14. J. Antimicrob. Chemother. 73: 626-633.
 - 20) Garcia-Fernandez, A, L Villa, G Bibbolino, et al. 2020. Novel insights and features of the NDM-5-producing *Escherichia coli* sequence type 167 high-risk clone. mSphere 5: e00269-20.
 - 21) de Jonge, BL, JA Karlowsky, KM Kazmierczak, et al. 2016. In vitro susceptibility to ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012 to 2014). Antimicrob. Agents Chemother. 60: 3163-3169.
 - 22) Ohsaki, Y, R Kubo, J Hobson, et al. 2018. MASTDISCS combi Carba plus, a simple method for discriminating carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, including OXA-48-type producers. Microbiol. Immunol. 62: 60-65.
 - 23) 西田全子, 楠木まり, 大沼健一郎, 他. 2020. カルバペナーゼ鑑別ディスク MASTDISCS combi Carba plus の有用性に関する検討. 日臨微誌 30: 127-134.

A case of acute cholangitis due to OXA-181 carbapenemase-producing *Escherichia coli*

Yudai Taguchi¹⁾, Kyohei Sawai¹⁾, Nozomi Kanno¹⁾, Reiko Kudo¹⁾, Shunji Takahashi¹⁾, Taichi Murai²⁾,
Fumihiro Kodama³⁾, Atsushi Nagasaka³⁾, Yumiko Sakamoto⁴⁾

¹⁾Department of Laboratory, Sapporo City General Hospital

²⁾Department of Gastroenterology, Sapporo City General Hospital

³⁾Department of Infectious Diseases, Sapporo City General Hospital

⁴⁾Sapporo City Institute of Public Health

We report the case of acute cholangitis due to OXA-181 carbapenemase-producing *Escherichia coli*. Because of appropriate severity assessment based on the guideline and source control, the patient was cured with minimal exposure to antibiotics. *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* are the most common OXA-48 like carbapenemase producers and causal microorganisms of acute cholangitis. Therefore, it is predicted the more OXA-48 like carbapenemase encoding genes are diffused, the more acute cholangitis cases caused by OXA-48 like carbapenemase producers. OXA-48 like carbapenemase is known to hydrolyze penicillins and carbapenems, but not the extended spectrum cephalosporins. Hence, it is possible that extended spectrum cephalosporins are efficacy against OXA-48 like carbapenemase producers, in the absence of ESBL coproduction. However, we couldn't confirm ESBL production of the OXA-181 carbapenemase-producing strain from the phenotypes. In order to provide therapeutically useful reports based on carbapenemase activity, we suggest enhancing the genetic test that is performed in the laboratory.