

原著

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌による有熱性
尿路感染症新生児・早期乳児へのフロモキシセフの有用性成相昭吉¹⁾ 堀江昭好¹⁾ 平出智裕¹⁾
小池大輔¹⁾ 加藤文英²⁾

要旨 2016年4月から5月にかけて1歳未満の有熱性尿路感染症(febrile urinary tract infection: FUTI)症例を9例経験し、8例は基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(extended-spectrum β -lactamase: ESBL)産生大腸菌が原因菌であった。6月以降、カテーテル採取尿で膿尿を認め、グラム染色でグラム陰性桿菌(GNR)を認めたFUTI小児例への初期抗菌薬をフロモキシセフ(flomoxef: FMOX)とし(100mg/kg/day, 分3で8時間ごと点滴静注)、ESBL産生大腸菌が検出された血液培養陰性症例にはアメリカ小児科学会の推奨する最短期間である7日間投与することにした。

今回、2016年6月から2017年5月までに38°C以上の発熱を主訴に受診し入院となった日齢7~89の新生児・早期乳児で、白血球数・CRP値から細菌感染症を疑い、カテーテル採取尿で膿尿・GNRを認めFUTIと診断し、ESBL産生大腸菌が検出された11例を対象に、FMOXの有用性を検討した。

日齢は平均53日、受診病日は9例が第1病日、2例は第2病日であった。血液培養陽性例を2例認めた。FMOX初回投与後、体温が37.5°C未満に解熱するまでの時間は平均10.7時間で、全例3回目のFMOX投与前には解熱していた。血液培養陽性2例においても初回投与後7時間以内に解熱していた。

FMOXは、ESBL産生大腸菌によるFUTI新生児・早期乳児例への有用なカルバペネム系薬代替抗菌薬の一つになる。

はじめに

筆頭著者は2016年4月に当科に着任し、直後の2か月間に有熱性尿路感染症(febrile urinary tract infection: FUTI)9例を経験した。いずれも1歳未満で、8例のカテーテル採取尿から基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(extended-spectrum β -lactamase: ESBL)産生大腸菌が検出された。ESBL産生大腸菌によるFUTI小児例の多い地域であること

を認識した。

ESBL産生大腸菌にはカルバペネム系薬が有効である。しかし、使用の増加は緑膿菌などの耐性化を高める危険性を有することから、カルバペネム系薬代替抗菌薬を選定する必要があると考えた。

選択理由は不明だが、着任以前、当科では急性肺炎乳幼児例やFUTI症例にフロモキシセフ(FMOX)が使用され、ESBL産生大腸菌によるFUTI症例に有用であったことを伝え聞いた。また、

Key words : 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌, 新生児・早期乳児, 有熱性尿路感染症, フロモキシセフ, カルバペネム系薬代替抗菌薬

1) 島根県立中央病院小児科 2) 同 新生児科

連絡先: 成相昭吉 〒693-8555 出雲市姫原4-1-1 島根県立中央病院小児科

FMOX はカルバペネム系薬代替抗菌薬として ESBL 産生大腸菌による FUTI に有用性の高いことが報告されていた¹⁾。

そこで、2016 年 6 月以降、膿尿を認め尿グラム染色でグラム陰性桿菌が認められた FUTI 小児例には ESBL 産生大腸菌の関与を想定し、FMOX を初期抗菌薬として選択することにした。100mg/kg/日、8 時間毎分 3、点滴静注で治療を開始し、ESBL 産生大腸菌が原因菌と特定された場合、アメリカ小児科学会が推奨する最短治療期間の 7 日間投与し終了することにした²⁾。

すでに、当科において 2016 年 6 月以降に FMOX を投与した ESBL 産生大腸菌による FUTI 小児 23 例（入院時月齢中央値 4 か月）における FMOX の有用性については堀江ら³⁾が報告した。FMOX 投与開始から 37.5°C 未満に解熱するまでに要した時間は 18.8±14.6 時間で、cefotaxime または ceftriaxone (CTRX) 投与例の 50.8±37.8 時間に比べ 32 時間短かった³⁾。

近年、日齢 7~89 の病巣症状のない発熱を認める新生児・早期乳児の重症細菌感染症 (serious bacterial infection : SBI) では、FUTI の頻度もっとも高いことが報告されている⁴⁾。最多の原因菌は大腸菌で、通常、アンピシリン耐性率が高いためセフェム系抗菌薬が選択される⁵⁾。そのため、日齢 7~89 の ESBL 産生大腸菌による FUTI 新生児・早期乳児例への FMOX の有用性に関する報告はない。

今回、日齢 7~89 の ESBL 産生大腸菌による FUTI 新生児・早期乳児例を対象に、カルバペネム系薬代替抗菌薬としての FMOX の有用性について検討した。

I. 方 法

期間は、ESBL 産生大腸菌による FUTI 小児例に FMOX を選択し始めた 2016 年 6 月から 2017 年 5 月までの 1 年間とした。

当科では、日齢 89 までの新生児・早期乳児が発熱を主訴に受診した場合、精査・加療を目的に入院対応としている。今回の検討の対象は、発熱を主訴に当科または救急科を受診し入院となった日齢 7~89 の新生児・早期乳児のうち、白血球数・

CRP 値から SBI が疑われ、カテーテル採取尿沈渣で白血球数が 10~/HPF の膿尿とともに尿グラム染色でグラム陰性桿菌を認め FUTI と診断され、FMOX で加療が開始され、尿から ESBL 産生大腸菌が $\geq 10^4$ CFU/mL 検出された症例とした。FMOX は 100mg/kg/日、8 時間毎に分 3 で 30 分点滴静注した。

大腸菌の菌種同定は VITEK2 (システミック・ビューメトリー)GN 同定カードを用いて行った。薬剤感受性は、最小発育阻止濃度 (MIC) を微量液体希釈法で調べ (LSI メディエンス)、米国臨床検査標準化委員会の基準に従い評価した。なお、FMOX は調査対象抗菌薬に含まれておらず、検出された ESBL 産生大腸菌について FMOX の MIC は確認できていない。CTRX 耐性株を ESBL 産生菌と想定し、AmpC/ESBL 鑑別ディスク (関東化学株式会社) を用いて ESBL 産生性を確認したうえで、ESBL 産生大腸菌と特定した。

電子カルテ診療録から、日齢・性別、白血球数・CRP 値・プロカルシトニン (PCT) 値、血液培養結果、FMOX 投与開始から 37.5°C 未満に解熱するまでに要した時間 (FMOX 投与開始から 37.5°C 未満が 24 時間続いた際の最初の検温までの時間) を調べた。なお、小児病棟での体温測定は 0 時、6 時、12 時、18 時の 4 検である。

また、FMOX 投与開始から 37.5°C 未満に解熱するまでに要した時間を、同期間に入院した日齢 90~23 か月齢の ESBL 産生大腸菌による FUTI 乳幼児例と比較した。2 群間の差の検討は、t 検定および χ^2 検定により行い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

本研究は、鳥根県立中央病院倫理委員会の承認を得て行った (中倫 R16-069)。

II. 結 果

症例の詳細を表 1 に示す。11 例認め、日齢は 24~79 で平均 53 ± 19 、すべて男児であった。周産期に異常のない満期産児で、基礎疾患を認めていなかった。

受診病日は 9 例が発熱を認めた当日の第 1 病日、2 例は第 2 病日であった。受診時、3 例は全身状態良好であったが、3 例では不機嫌を、3 例では哺乳

表1 症例の詳細

No	日齢	入院 病日	全身状態	白血球数 (/ μ L)	CRP (mg/dL)	PCT (ng/mL)	血液 培養	解熱まで の時間	腎エコー 腎盂拡大	膀胱造影 VUR	1か月以内 の再燃
1	24	2	良好	15,000	4.8	1.1	-	12	-	-	+
2	28	1	不機嫌	14,500	11.7	48.5	-	11	+	+	+
3	30	1	多呼吸	14,300	10.1	16.1	+	7	-	-	-
4	44	1	不機嫌	6,700	6.1	4.8	-	10	-	-	-
5	55	1	哺乳不良	7,900	0.9	0.6	-	16	-	-	-
6	57	1	哺乳不良	9,200	8.4	10.0	-	9	-	-	-
7	60	1	哺乳不良	7,100	0.6	0.2	-	15	+	+	-
8	61	1	良好	15,000	1.8	0.1	-	6	-	-	-
9	71	1	四肢冷感	171,000	3.9	6.6	-	10	-	-	-
10	76	1	不機嫌	23,000	10.3	1.9	-	16	-	-	-
11	79	2	良好	19,000	9.1	0.8	+	6	+	-	-
平均	53	1.2		13,500	6.2	8.3		10.7			
\pm SD	\pm 19	\pm 0.4		\pm 5,300	\pm 4.0	\pm 14.3		\pm 3.7			

日齢順に症例番号を付けた。症例3・症例11は、血液培養からもESBL産生大腸菌が検出された。FMOX投与開始後、37.5°C未満に解熱するまでの時間は、最短6時間、最長16時間であった。

不良を、1例では四肢冷感を、1例では多呼吸を認めていた。

入院時の血液検査所見の平均値は、白血球数が $13,500 \pm 5,300/\mu\text{L}$ 、CRP値が $6.2 \pm 4.0\text{mg/dL}$ 、PCT値が $8.3 \pm 14.3\text{ng/mL}$ であった。血液培養でESBL産生大腸菌が検出された症例を2例認めた(症例3と症例11)。

FMOX初回投与後、体温が37.5°C未満に解熱するまでの時間は 10.7 ± 3.7 時間で、最短6時間、最長16時間であった。全例3回目のFMOX投与までに解熱していた。血液培養陽性2例では、症例3が7時間、症例11が6時間であった。

血液培養陽性2例のFMOX投与期間は10日と14日で、入院期間はそれぞれ11日、15日であった。他の9例はFMOXの投与を7日間で終了し、入院期間は8日であった。

入院中に行った腹部超音波検査(USG)で腎盂拡大を認めたのは3例であった。退院後、全例に排尿時膀胱尿道造影(VCUG)を施行した。膀胱尿管逆流現象(VUR)を認めたのは2例で、いずれもUSGで腎盂拡大を認めていた。

また、退院後1か月以内のESBL産生大腸菌によるFUTIの再発を2例に認めた。このうち1例はVURを認めた症例であった。

同期間にESBL産生大腸菌によるFUTIで入院した日齢90~23か月齢の乳幼児22例と、FMOX投与開始から37.5°C未満に解熱するまでに要した時間を比較した(表2)。

22例は、平均月齢 7.7 ± 5.8 か月($P < 0.01$)、13例が男児であった($P < 0.05$)。発熱を認めた日を第1病日とした入院病日は 3.1 ± 1.7 日(1~7日)と遅かった($P < 0.01$)。入院時の血液検査所見の平均値は、白血球数が $19,900 \pm 6,000/\mu\text{L}$ 、CRP値が $11.4 \pm 4.9\text{mg/dL}$ といずれも高く($P < 0.01$)、PCT値は $4.3 \pm 5.7\text{ng/mL}$ と低かった(NS)。血液培養でESBL産生大腸菌が検出された症例が3例あった(NS)。腹部USGを実施した21例中6例に腎盂拡大を認め(NS)、退院後VCUGを施行した12例中3例にVURを認めた(NS)。1か月以内の再燃は1例で(NS)、VURを認めていた。

22例におけるFMOX投与開始から37.5°C未満に解熱するまでに要した時間は 28.5 ± 13.9 時間(最短12時間、最長56時間)で、日齢7~89の11例に比べ約18時間長かった($P < 0.001$)。また、血液培養陽性であった3例では、第3病日に入院した4か月齢乳児が24時間、第4病日に入院した5か月乳児2例では16時間と44時間であった。

これら22例を第1または第2病日に入院した8

表2 日齢7~89 新生児・早期乳児と日齢90~月齢23 乳幼児における FMOX の効果発現時間の相違

	今回検討した 日齢7~89の11例	同期間に経験した 日齢90~月齢23の22例
年齢	53±19日	7.7±5.8か月
男児例*	11(100%)	13(59%)
入院病日*	1.2±0.4	3.1±1.7
白血球数(/ μ L)*	13,500±5,300	19,900±6,000
CRP(mg/dL)*	6.2±4.0	11.4±4.9
PCT(ng/mL)	8.3±14.3	4.3±5.7
血液培養陽性例	2(18%)	3(14%)
1か月以内の再燃	2(18%)	1(5%)
解熱までに要した時間**	10.7±3.7	28.5±13.9

* : P<0.01, ** : P<0.001

FMOX 投与開始後に 37.5°C未滿に至るまでの時間が日齢7~89の11例では平均10.7時間で、日齢90~月齢23の22例の平均28.5時間に比べ、約18時間短かった。入院病日は前者が約2日早く、白血球数、CRP値も前者が有意に低かった。

表3 日齢90~月齢23の乳幼児22例における入院病日の違いによる FMOX の効果発現時間の相違

	第1~2病日に入院した8例	第3病日以降に入院した14例
月齢(か月)	6.0±4.5	8.7±6.4
男児例	6(75%)	7(50%)
入院病日	1.4±0.5	4.1±1.2
白血球数(/ μ L)	18,900±6,100	20,400±6,000
CRP(mg/dL)	7.2±2.4	13.8±4.2
PCT(ng/mL)	4.3±5.7	4.3±5.7
解熱までに要した時間	19.4±7.2	33.7±14.2

FMOX 投与開始後に 37.5°C未滿に至るまでの時間は、第1~2病日入院の8例が平均19.4時間、第3病日以降入院の14例が平均33.7時間で、前者が約14時間早かった。CRP値も前者が低値であった。

例と第3病日以降に入院した14例に分け、白血球数、CRP値、PCT値、FMOX投与開始から37.5°C未滿に解熱するまでに要した時間を比較した(表3)。症例数が少ないため2群間の差の検討は行えていないが、第1または第2病日で入院となった群は第3病日以降に入院した群に比べ、月齢が2.7か月若く、入院病日が2.7日早く、CRP値は約1/2の低値で、解熱までに要した時間は約14時間早い19.4±7.2時間であった。

III. 考 察

当科では2016年以降、ESBL産生大腸菌によるFUTI小児例の入院が増加し、カルバペネム系薬代替抗菌薬としてFMOXを選択してきた。今回、日

齢7~89のESBL産生大腸菌によるFUTI新生児・早期乳児例におけるFMOXの有用性について検討した。その結果、FMOX投与開始から37.5°C未滿に解熱するまでに要した時間は10.7±3.7時間で、全例3回目のFMOX投与までに解熱していた。FMOXの臨床効果は著効であった。血液培養が陽性であった2例においても6時間と7時間で解熱していた。

これに対し、同期間に入院となった日齢90~23か月齢のESBL産生大腸菌によるFUTI乳幼児22例では、解熱までに要した時間は28.5±13.9時間であった。FMOXは有効であったが、日齢7~89の新生児・早期乳児例と比べ解熱するまでに18時間長く要していた。

日齢7~89の新生児・早期乳児例が38°C以上の発熱を認めた場合には養育者の受診行動が早く、当科では精査・加療を目的に原則入院対応としていることを反映していると思われるが、日齢7~89の新生児・早期乳児例は、日齢90~23か月齢の乳幼児例に比べ、入院病日が有意に早かった。また、炎症反応の程度を示唆する白血球数とCRP値が有意に低値であった。

これらのことから、日齢7~89の新生児・早期乳児例は、病巣での炎症がまだ進展していない早い病日に入院となり、発症後早期にFMOXの投与が開始されたことによってFMOXは著効性を示したと推測された。

症例数が少なく差の検討は行えていないが、日齢90~23か月齢の乳幼児22例を、第1または第2病日に入院した8例と第3病日以降に入院した14例に分けて比較したところ、前者は月齢が2.7か月若く、入院病日が2.7日早く、CRP値は1/2で、解熱までに要した時間は14時間早かった。月齢の差は、月齢が幼若な症例では養育者の受診行動が早く、診療所においても血液検査が早い段階で実施されることを反映していると考えられるが、やはりこの結果は、FMOXは発症後早期に投与が開始されるほど著効性を示し、有用性の高いことを示唆していると考えられた。

血液培養陽性例においても、日齢7~89の新生児・早期乳児の2例は第1病日と第2病日に入院し、それぞれ7時間と6時間で解熱したのに対し、日齢90~23か月齢の乳幼児3例は第3病日または第4病日に入院し、解熱までに16時間、24時間、44時間要していた。この相違もFUTI発症後、早期に投与するほどFMOXは臨床効果の発現が早いことを示唆していると考えられた。

今回の検討では、FMOXを投与した日齢7~89の新生児・早期乳児に有害事象は認めなかった。投与期間は、アメリカ小児科学会が2か月齢から24か月齢の乳幼児FUTIに推奨している投与期間の最短の7日間を選択し²⁾、血液培養陰性であれば7日間の投与で終了した。経口抗菌薬への切り替えはせず、8日間の入院で退院とした。血液培養陽性であった2例は、1例が10日間、もう1例が14日間の投与を行い、それぞれ11日と15日の入院期

間であった。

1か月以内にESBL産生大腸菌によるFUTIの再燃を認めたのは2例、18%であった。FUTI小児例の約1/3に再発を認めることが報告されており⁶⁾、大差はないと考えられた。

ところで、筆者らが細菌培養検査の結果報告からESBL産生大腸菌と認識する過程は、まずGNRが $\geq 10^4$ CFU/mL確認されたら報告を受け、次いで大腸菌であったことが伝えられ、さらに薬剤感受性成績でCTRが耐性の「R」と報告を受けたところでESBL産生菌と想定し、最終的にはAmpC/ESBL鑑別ディスクを用いてESBL産生性と特定された報告を受け確認している。しかし、この過程で、分離されたESBL産生大腸菌について、FMOXの薬剤感受性は調べていない。

吉川らの報告では⁷⁾、ESBL産生大腸菌のFMOX感性率はカルバペネム系薬同様に100%であった。この*in vitro*の成績からFMOXのESBL産生大腸菌によるFUTI小児例への有用性が期待されていた。今回の検討に先立ち、まず当科の堀江³⁾がその有用性を明らかにした。そして今回、日齢7~89のESBL産生大腸菌によるFUTI新生児・早期乳児例に限定して検討を行ったところ、あらためてFMOXの有用性の高いことが明らかになった。これらのことから、FMOXは、ESBL産生大腸菌によるFUTI新生児・早期乳児へのカルバペネム系薬代替抗菌薬の極めて有効な選択肢の一つになると考えられた。

国内ではFUTI小児例からのESBL産生大腸菌の検出が、基礎疾患の有無にかかわらず増加していることも報告されている^{5,8)}。そのような状況の中で、FUTI小児例からのESBL産生大腸菌の検出頻度が高い地域においては、カルバペネム系薬代替抗菌薬を選定しておくことが大切と思われる。

国外では、6か月齢から24か月齢までのESBL産生大腸菌によるFUTI乳幼児例にアミカシン(AMK)が有用であったことも報告されている⁹⁾。日齢7~89の新生児・早期乳児を含め、ESBL産生大腸菌によるFUTI小児例への初期抗菌薬として効果が期待されるFMOXやAMK以外のカルバペネム系薬代替抗菌薬についても、今後、その有用性を明らかにしていく必要がある。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 中嶋和彦, 他: 耐性菌を念頭においた尿路感染症への抗菌薬の使用—感染制御からの取り組み—. 日本化学療法学会雑誌 64 : 513-517, 2016
- 2) 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. *Pediatrics* 128 : 595-610, 2011
- 3) 堀江昭好, 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. 日本小児科学会雑誌 122 : 27-34, 2018
- 4) Greenhow TL, et al : The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 33 : 595-599, 2014
- 5) 藤代尚純, 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 29 : 9-15, 2017
- 6) 平岡政弘: 小児尿路感染症の外来診療マスターブック, 医学書院, 東京, 2003, 141
- 7) 吉川晃司, 他: 尿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. 日本化学療法学会雑誌 62 : 198-203, 2014
- 8) 木全貴久, 他: 小児尿路感染症に関する最近の考え方. 日本小児腎臓学会雑誌 27 : 105-116, 2014
- 9) Polat M, et al : Amikacin monotherapy for treatment of febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *Pediatr Infect Dis J* 37 : 378-379, 2018

Efficacy of flomoxef monotherapy as first-line treatment for febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in young infants

Akiyoshi NARIAI¹⁾, Akiyoshi HORIE¹⁾, Tomohiro HIRADE¹⁾, Daisuke KOIKE¹⁾,
Fumihide KATO²⁾

1) *Department of Pediatrics, Shimane Central Prefectural Hospital*

2) *Department of Neonatology, Shimane Central Prefectural Hospital*

Eight febrile young infants without source were admitted to this hospital between April and May 2016. Their illness were diagnosed with febrile urinary tract infections (FUTIs) caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-producing *E.coli*).

In order to investigate alternative agents to carbapenems for treatment of FUTIs caused by ESBL-producing *E.coli*, flomoxef (FMOX) monotherapy has been selected as first-line treatment since June 2016. The total course of monotherapy for nonbacteremic FUTIs is 7 days with the minimal duration for FUTIs being in accordance with the 2011 recommendation of the American Academy of Pediatrics.

This study investigated the outcome of FMOX monotherapy for FUTIs caused by ESBL-producing *E.coli* in 11 young infants including 2 bacteremic FUTIs patients admitted from June 2016 to May 2017. The diagnosis of FUTIs was made based on the presence of both pyuria and a positive monomicrobial urine culture ($\geq 10,000$ colony-forming units/mL for urine obtained by a catheter).

Fever was resolved in all the patients within 24 hours, with the mean time to alleviation of 10.7 hours. Fever in the 2 patients with bacteremic FUTIs was resolved within 7 hours.

The results of this study suggest that FMOX could be a reasonable alternative agent to carbapenems for treating both nonbacteremic and bacteremic FUTIs caused by ESBL-producing *E.coli* in young infants.

Key words: extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, young infants, febrile urinary tract infections, flomoxef, alternative agents to carbapenems

(受付：2018年9月3日，受理：2018年12月6日)

* * *