

## 原著

小児市中尿路感染症に対する  
セフメタゾールの臨床的有効性に関する検討船木 慎太郎<sup>1)</sup> 松原 啓太<sup>1)</sup> 佐藤 友紀<sup>1)</sup>  
下 藪 広行<sup>1)</sup> 岡野 里香<sup>1)</sup>

**要旨** 広域抗菌薬である第3世代セフェム系薬は小児の市中尿路感染症に対する初期抗菌薬として多用されるが、近年、抗菌薬適正使用が推進されていること、市中における基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌が増加していることから、漫然とした使用は望ましくない。今回我々は、市中尿路感染症に対し第3世代セフェム系薬のセフォタキシム (CTX) とセファマイシン系薬のセフメタゾール (CMZ) の臨床的有効性を後方視的に比較した。対象は2016年1月～2019年12月に当院で入院加療を行った189例である。起因菌は *Escherichia coli* が168例で、そのうち34例 (20.2%) がESBL産生菌であった。全ての症例を対象とした場合、CMZ投与群 (n=144) とCTX投与群 (n=45) で年齢、性別、重症度などの患者背景と有効率に有意差はなかった。起因菌がESBL産生菌の場合、有効率はCMZ投与群92.6% (25/27) に対しCTX投与群57.1% (4/7) でCMZ投与群が有意に高かった (p=0.048)。本研究ではCMZはCTXと比較し一般的な小児の市中尿路感染症について非劣性であり、ESBL産生菌感染症に対して有効性が高いことが示された。以上から軽症～中等症の小児の市中尿路感染症ではCMZを初期抗菌薬として選択できる可能性が示唆された。

## はじめに

尿路感染症 (urinary tract infection ; UTI) は呼吸器感染症と並び小児の市中感染症に占める割合が高い。本邦では、UTIの起因菌として腸内細菌科細菌が多く、広域抗菌薬である第3世代セフェム系薬が初期抗菌薬として選択されることが多い<sup>1,2)</sup>。しかし、昨今は国全体を挙げて抗菌薬適正使用が進められており<sup>3)</sup>、漫然とした広域抗菌薬の使用は望ましくない。また、市中でも基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase ; ESBL) を産生する腸内細菌科細菌

による感染症の増加が指摘されており<sup>4,5)</sup>、ESBL産生菌の分離頻度が極端に高い場合は初めからそれを起因菌と想定した治療が求められる。抗菌薬適正使用を考慮すると、重症例以外も含まれる市中UTIに、ESBL産生菌に対する第一選択薬とされるカルバペネム系薬<sup>6)</sup>を第一選択薬として使用することは望ましくない。成人ではESBL産生菌による市中UTIに対してセファマイシン系薬に分類されるセフメタゾール (CMZ) の有効性が報告されているが<sup>7)</sup>、小児ではまだ報告が少なく明らかになっていない。今回我々は、小児の市中UTIについて、及び起因菌がESBL産生菌の場合

**Key words** : 尿路感染症, extended-spectrum β-lactamase 産生菌, empiric therapy, セフメタゾール, セフォタキシム

1) 広島市立舟入市民病院小児科

連絡先: 船木慎太郎 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 広島大学病院小児科

について、第3世代セフェム系薬であるセフォキシム (CTX) と CMZ, それぞれの臨床的有効性を後方視的に比較検討した。

### I. 対象と方法

対象は2016年1月～2019年12月に広島市立舟入市民病院小児科で入院加療を行った16歳未満

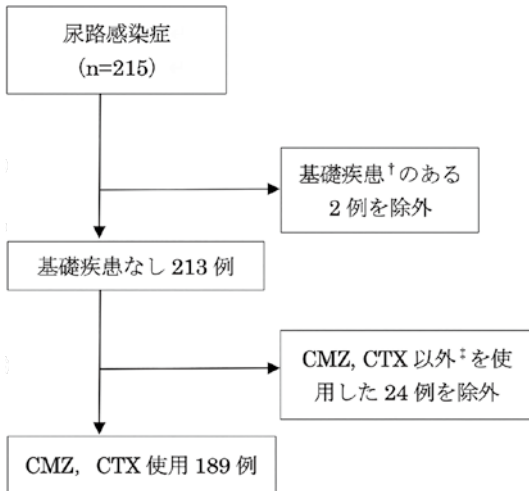


図1 評価対象患者の構成

†：重複尿管が2例

‡：フロモキシムが11例，セフトリアキソンが4例，アンピシリンが3例，セファゾリンが3例，メロペネムが1例，テビペネムピボキシムが1例，タゾバクタム/ピペラシリンが1例

で受診前に抗菌薬を投与されていない上部UTIの初回感染215例中，治療開始時点で重複尿管を基礎疾患に持つことが判明していた2例を除く213例のうち，CMZまたはCTXを初期治療に使用した189例である(図1)。男女比は134:55であり，年齢中央値は3か月(四分位値:2~8か月，以下代表値は中央値，四分位値を示す)であった(図2)。6か月未満の男児例が最も多く，年齢分布に関して既出の報告とほぼ同様であった<sup>8)</sup>。

UTIの診断は当院受診時に，①37.5°C以上の発熱がある，②尿路以外の明らかな感染症の原因がない，③一般検尿で5個/HPF以上の膿尿を認める，④カテーテル尿の培養検査で $10^4$ /mL以上，中間尿またはバッグ尿で $10^5$ /mL以上の細菌が検出される，以上①~④のすべてを満たした症例とした。バッグ尿の採取は，外陰部の汚れを取り除いたのち，ポビドンヨードで皮膚消毒を行い施行した。初回抗菌薬投与から解熱までの日数を発熱期間，抗菌薬開始後3日(72時間)以内に解熱したものを有効例とした。解熱の定義は解熱剤を使用せず，体温37.5°C未満が持続した状態を指し，解熱剤を使用した例に関しては最終の使用後6時間以上を経過していることを条件にした。発熱期間は6時間(0.25日)単位で計測した。ESBL産生菌の判定は第3世代セフェム系薬耐性を示した腸内細菌科細菌に対しAmpC/ESBL鑑別ディスク(関東化学株式会社，東京)を用いて行った。

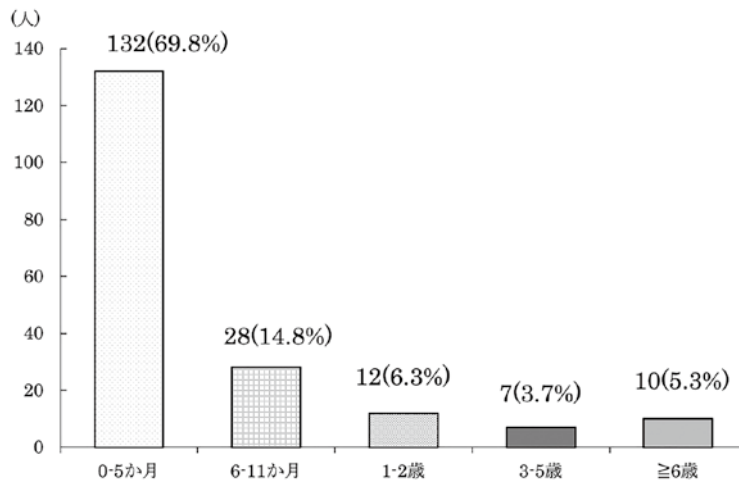


図2 評価対象患者の年齢分布

表1 評価対象患者の背景

	CMZ 投与群 (n=144)	CTX 投与群 (n=45)	p 値
月齢中央値 (四分範囲)	3 か月 (2~7 か月)	3 か月 (2~8 か月)	0.699
男:女	105:39	29:16	0.275
体温中央値 (°C) (四分範囲)	38.6 (37.9~39.2)	38.8 (38.0~39.6)	0.129
重症度 (中等症:軽症)	118:26	36:9	0.769
白血球中央値 (/ $\mu$ L) (四分範囲)	18,450 (14,350~22,750)	19,300 (14,700~24,800)	0.281
CRP 中央値 (mg/dL) (四分範囲)	5.37 (2.66~7.99)	6.39 (3.67~11.01)	0.076
AFBN 症例	6 (4.2%)	4 (8.9%)	0.253
起因菌			0.684
ESBL 非産生 <i>E. coli</i>	102 例	32 例	
ESBL 産生 <i>E. coli</i>	27 例	7 例	
その他	15 例 <sup>†</sup>	6 例 <sup>‡</sup>	

各項目に関して CMZ 投与群, CTX 投与群間で有意差はなかった。

<sup>†</sup>: *Klebsiella pneumoniae* 5 例, *Enterococcus faecalis* 4 例, *Citrobacter* 属菌 2 例, *Enterobacter aerogenes* 1 例, *Enterobacter cloacae* 1 例, *Klebsiella oxytoca* 1 例, Group B *streptococcus* 1 例

<sup>‡</sup>: *K pneumoniae* 3 例, *E. faecalis* 2 例, Coagulase-negative *Staphylococcus* 1 例

重症度は日本化学療法学会の重症度判定基準をもとに評価した<sup>9)</sup>。なお、この判定基準では UTI の重症の基準がないため、重症例は全身状態が不良で体温以外のバイタルサインに異常を認めた症例とした。重症急性巣状細菌性腎炎 (acute focal bacterial nephritis; AFBN) 症例は有効な抗菌薬を投与しても一般的な UTI と比して解熱まで時間がかかることが多いため、有効性の判定に及ぼす影響も考慮し、比較する両群でその割合を検討した。AFBN の診断は、抗菌薬を開始後 3 日以上解熱しない症例で造影 CT 検査を行い、造影された腎に楔形の欠損像を認めたものとした。なお当院では、CMZ と CTX の選択に関して特に基準を設けず、主治医の判断に委ねており、2016 年は CTX 使用例が 44.2%、CMZ 使用例が 55.8% であったが、その後、当院に感染症専門医が赴任し UTI に第 2 世代セフェム系薬以下の抗菌薬の初期選択を推奨したところ、2019 年は CTX 使用例が 12.2%、CMZ 使用例が 87.8% と CMZ が多く選択されている。尿塗抹グラム染色を行うか否かも主治医の判断であり、全例行われていない。また、排尿時膀胱尿道造影検査を行うか否かについても主治医の判断としているが、後日検査で膀胱尿管逆流が判明した症例に関して、ESBL 産生菌が起

因菌である割合や有効性に関して膀胱尿管逆流がない症例と差はなかった。以上を基にして CMZ と CTX それぞれの有効性を対象全体、および起因菌が ESBL 産生菌か ESBL 産生菌以外の菌の場合に分けて後方視的に比較検討した。統計学的検討は  $\chi^2$  検定 (数値が 5 以下の場合は Fischer の正確確率検定で補正を行った) 及び Mann-Whitney U 検定を、R x64 3.5.0 statistical software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行い、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。また、本研究は広島市立舟入市民病院倫理審査委員会 (承認番号 30-10) により承認され、ヘルシンキ宣言に基づいて実施した。

## II. 結 果

対象の分布を表 1 に示す。CMZ が 144 例、CTX が 45 例に使用されていた。CMZ 投与群の起因菌は ESBL 非産生の *Escherichia coli* が 102 例、ESBL 産生の *E. coli* が 27 例、その他 15 例であった。CTX 投与群の起因菌は ESBL 非産生の *E. coli* が 32 例、ESBL 産生の *E. coli* が 7 例、その他 6 例であった。本研究では *E. coli* 以外に ESBL 産生菌は分離されなかった。CMZ 投与群と CTX 投与群では患者背景、重症度、AFBN の頻度、起因

表2 CMZとCTXに対する起因菌の感受性

		MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
		$\leq 1$	2	4	$\geq 8$
CMZ	ESBL 非産生 <i>Escherichia coli</i>	129	2	0	3
	ESBL 産生 <i>E. coli</i>	32	1	1	0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	0	0	0
	<i>Enterococcus faecalis</i>	–	–	–	–
	<i>Citrobacter</i> 属菌	1	0	0	1
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	0	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	0
	Group B <i>streptococcus</i>	–	–	–	–
	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	0	0	1	0
CTX	ESBL 非産生 <i>E. coli</i>	134	0	0	0
	ESBL 産生 <i>E. coli</i>	0	0	0	34
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	0	0	0
	<i>Enterococcus faecalis</i>	–	–	–	–
	<i>Citrobacter</i> 属菌	2	0	0	0
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	0	0
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	0
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	0
	Group B <i>streptococcus</i>	1	0	0	0
	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	–	–	–	–

菌の分類に有意差を認めなかった。全起因菌のうちCMZとCTXの両薬剤に自然耐性を示す菌の割合は5.3% (10/189)であった(表2)。

発熱期間の中央値(四分範囲)はCMZ投与群が0.75日(0.5~1.5日),CTX投与群が1日(0.75~1.75日)で有意差を認めなかった(図3a)。有効率に関してはCMZ投与群が93.8%(135/144),CTX投与群が84.4%(38/45)でCTXの有効率が低かったが、有意差はなかった(図4a)。

起因菌がESBL産生菌以外の菌であったのはCMZ投与群117例とCTX投与群38例で、発熱期間の中央値(四分範囲)はそれぞれ0.75日(0.5~1.5日)と1.0日(0.75~1.75日),有効率は110/117例(94.0%)と34/38例(89.5%)で、ともに両群間に有意差はなかった(図3b,図4b)。CMZが無効であった7例の起因菌は,*E. coli*が5例,*Enterococcus faecalis*が1例,*Citrobacter*属菌が1例であり,そのうち*E. coli*の1例と*E. faecalis*がAFBNであった。CTXが無効であった4例の

起因菌は,*E. coli*が3例,*Klebsiella pneumoniae*が1例であり,*E. coli*の2例がAFBNであった。

起因菌がESBL産生菌であったのはCMZ投与群27例とCTX投与群7例であり,年次ごとに見ると増加傾向であった(図5)。発熱期間の中央値(四分範囲)はそれぞれ0.75日(0~1.5日)と1.25日(0.75~4.0日),有効率は92.6%(25/27)と57.1%(4/7)であり,発熱期間に有意差はなかったが,有効率はCMZ投与群が有意に高かった(図3c,図4c)。CMZが無効であった2例及びCTXが無効であった3例については,いずれもAFBNではなく,また後日に実施した検査でも尿路奇形は認めなかった。

### III. 考 察

CTXなどの第3世代セフェム系薬は広域抗菌薬であり,特にグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示すことから,様々な市中感染症のempiric therapyとして多用されてきた。特に小児のUTIに関

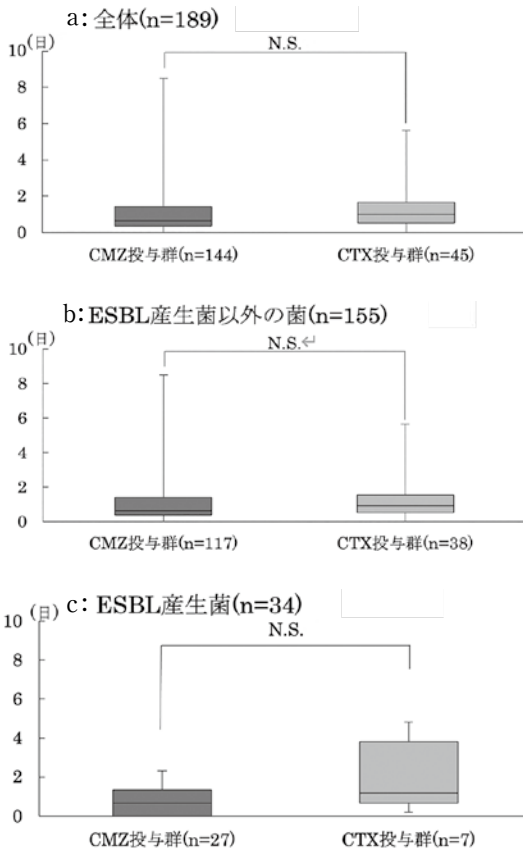


図3 投与抗菌薬別の発熱期間の比較

Mann-Whitney U 検定で解析を行い、両群で発熱期間に有意差は認められなかった。

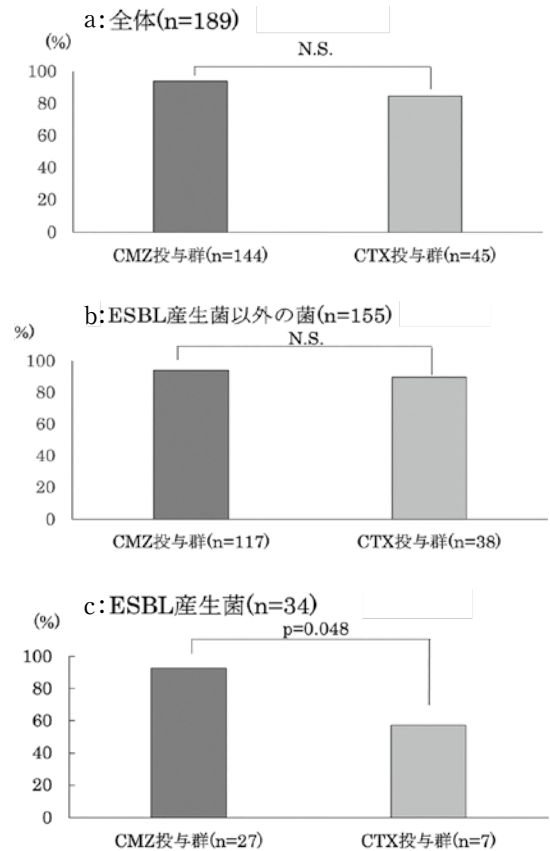


図4 投与抗菌薬別に見た臨床的有効性の比較

$\chi^2$  検定で解析を行った。臨床的有効性は全体、ESBL産生菌以外の菌では有意差はなかったが、ESBL産生菌ではCMZ投与群が有意差をもって高かった。

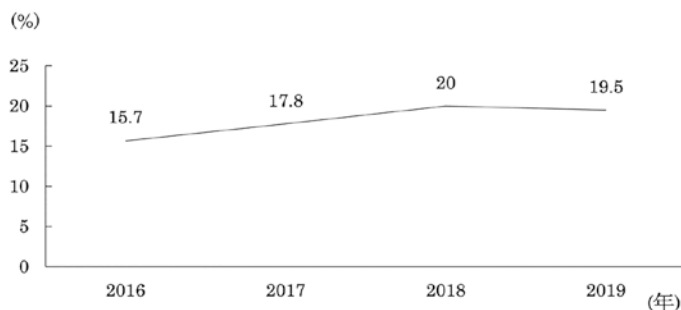


図5 本検討で分離された *E. coli* に占める ESBL 産生菌の割合の年次推移

しては、起因菌の多くをグラム陰性桿菌が占めることから、以前より第3世代セフェム系薬が第一選択薬として使用されることが多かった<sup>3,4)</sup>。しかし、昨今は現在以上の耐性菌増加を防止するため

抗菌薬の適正使用が強く推奨されており<sup>3)</sup>、可能な限りより狭域な抗菌薬の使用が望ましいとされる。また、日本で分離される ESBL 産生菌の多くは *in vitro* では第2世代セフェム系薬に分類され

るセファマイシン系薬のCMZに感受性を示す<sup>10)</sup>。以上の理由から今回我々は、CMZがCTXに代わり、小児の市中UTIの第一選択薬となり得るかについて比較検討を行った。

症例全例を対象とした場合、発熱期間に有意差はなく、小児の市中UTIのempiric therapyに使用する抗菌薬としてCMZはCTXに対して非劣性であった。

次に、第3世代セフェム系薬に耐性を示すESBL産生菌による市中感染症が近年増加していること、成人ではCMZがESBL産生菌感染症の一部に有効とする報告<sup>7)</sup>があることから、ESBL産生菌を起因とする症例についてCMZとCTXの有効性を比較した。

ESBL産生菌は1980年代にヨーロッパで初めて報告され、2000年代に入り日本でも検出されるようになった。日本における全年齢の臨床分離株を対象とした薬剤感受性サーベイランスの結果、UTIについては2006年に*E. coli*の4.3%がESBL産生菌だったのに対し<sup>4)</sup>、2012年は17.1%まで増加している<sup>5)</sup>。本検討でも*E. coli*におけるESBL産生菌の比率は2016年、2017年、2018年、2019年でそれぞれ15.7%、17.8%、20.0%、19.5%と徐々に増加傾向にある(図5)。

ESBL産生菌の検出率がある程度増加しても多くの症例で第3世代セフェム系薬が臨床的に有効であることから、UTIに対する第一選択薬であるというCTXのポジションは変わらないとの報告もある<sup>11)</sup>。実際に本検討でもCTXで治療可能であったESBL産生菌によるUTIは57.1%と半数以上であった。腎排泄型であるセフェム系薬は尿中の薬物濃度がESBL産生菌の最小発育阻止濃度よりも高くなることがその理由と考えられている。しかし、セフェム系薬はペニシリン系薬に比べて静菌性に働くため、殺菌性の強い抗菌薬と比較しその効果が不十分となる可能性が高く、そのことは本検討の結果からも伺われる。また、第3世代セフェム系薬の使用はESBL産生菌を誘導しやすいという報告もあり<sup>12)</sup>、第3世代セフェム系薬の多用は更なるESBL産生菌の分離率の増加につながる恐れもある。一般に市中感染症で耐性率が高い抗菌薬をempiric therapyに用いるのは適切で

はないが、現在ESBL産生菌に最も有効であるカルバペネム系薬を重症例の少ない小児市中UTIの第一選択薬にすることもまた不適切な使用である。より狭域でありながらESBL産生菌に有効な抗菌薬が求められる状況になっている。

本研究では、いずれの比較でも発熱期間に有意差は認めなかったが、CMZの有効率はUTI全体で93.8%、ESBL産生菌以外の菌によるUTIで94.0%とCTXに対して非劣性であり、ESBL産生の*E. coli*によるUTIでは有意に高かった。CMZは*in vitro*ではESBLに加水分解されず安定であることから<sup>10)</sup>、これまでもESBL産生菌に有効な抗菌薬として注目されていた。成人ではDoiらがESBL産生菌による腎盂腎炎22例に関してCMZとカルバペネム系薬の有効性を比較し、4週後の臨床的、細菌学的な治癒率に差はなかったと報告<sup>7)</sup>しており、小児ではKatsutaらがESBL産生菌によるUTIに関して、CMZはカルバペネム系薬と同じく有効であると報告<sup>11)</sup>しており、またHorieらもESBL産生菌によるUTIに関してCTXとCMZを比較し、発熱期間はCMZ投与群で有意に短いことを報告<sup>13)</sup>している。Katsutaらは対象数が少ないことを問題としていたが、本研究では症例数を増やした上で同様の結果が得られ、Horieらの報告の発熱期間の短縮に加え有効率もCMZ投与群が有意に高いことを示すことができた。小児科領域では他にCMZの有効性についての報告は検索した範囲ではなく、CMZはCTXに代わり小児の市中UTIに対してempiricに使用できる可能性が示された。

本検討の限界として次の四つが挙げられる。第一に前方視的検討ではないこと。第二にCTX投与群が少なく、特に起因菌がESBL産生菌の群においては特に少なく、Fisherの正確確率検定を使用しなければならなかったこと。第三に一部の症例でカテーテル採尿ができていないためコンタミネーションを起こした症例が含まれている可能性があること。第四に本検討の対象に含まれなかったため、重症例でのCMZの有効性が検討できていないこと。また、CMZのみを使用することはAmpCなどの新たな耐性発現のリスクにつながることも懸念される。今後は適正使用の点からも

ESBL の分離率が高くない場合には、同じ第 2 世代セフェム系薬に分類されるセフォチアムや第 1 世代セフェム系薬など、CMZ 以上に狭域の抗菌薬についての検討も望まれる。さらに、今後 ESBL 産生菌による UTI が増加していく可能性を考えると *in vitro* で有効とされるホスホマイシンや以前に成相らが本誌で報告しているフロモキシセフ<sup>14)</sup>についても更なる臨床的有効性を検討するなど、治療薬の選択の幅を広げる必要がある。

以上のような限界はあるものの、今回の検討で小児の市中 UTI における empiric therapy に CMZ が使用できる可能性が示唆された。特に ESBL 産生菌が起因菌の場合でも CTX より高い有効率を認めていることは、全身状態が良好で体温以外のバイタルが安定している軽症～中等症の症例ではカルバペネム系薬を使用することなく治療が可能であることを示しており有意義と考える。

## 結 語

CMZ は小児の市中 UTI において、ESBL 産生菌の分離にかかわらず第一選択薬の一つとなり得る。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示項目はありません。

## 文 献

- 1) 大友義之：小児科診断・治療指針改訂第 2 版。中山書店，東京，2017，761
- 2) 清水マリ子：尿路感染症。小児科診療 69 (増刊)：715-718，2006
- 3) 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス。日本環境感染学会誌 32 (5)：1-38，2017
- 4) メロペン特別調査 (全国感受性調査) 研究会：Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2006 年臨床分離株の感受性サーベイランス。The Japanese Journal of Antibiotics 60：24-57，2007
- 5) メロペン特定使用成績調査 (全国感受性) 研究会：Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2012 年臨床分離株の感受性サーベイランス。The Japanese Journal of Antibiotics 67：73-107，2014
- 6) 山本新吾，他：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015。日本化学療法学会雑誌 64：1-30，2016
- 7) Doi, A et al：The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Int J Infect Dis 17: e159-e163, 2013
- 8) 成田 敦：当院における小児尿路感染症の臨床的および細菌学的検討。小児感染免疫 21：223-229，2009
- 9) 砂川慶介，他：日本化学療法学会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日本化学療法学会雑誌 51：144-151，2003
- 10) 村谷哲郎，他：基質特異性拡張型  $\beta$ -lactamase 産生 *Escherichia coli* に対する各種抗菌薬の抗菌力。日本化学療法学会雑誌 52：556-567，2004
- 11) Katsuta T, et al：Treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. Pediatr Infect Dis J 32：417-419, 2013
- 12) 安原晶子，他：広島県東部 8 施設における基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の検出状況とその要因に関する検討。医療薬学 38：1-8，2012
- 13) Horie A, et al：Increased community-acquired upper urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children and the efficacy of flomoxef and cefmetazole. Clin Exp Nephrol 23：1306-1314, 2019
- 14) 成相昭吉，他：基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生大腸菌による有熱性尿を感染症新生児・早期乳児へのフロモキシセフの有用性。小児感染免疫 31：33-39，2019

---

Study of the clinical efficacy of cefmetazole  
for community-acquired pediatric urinary tract infection

Shintaro FUNAKI<sup>1)</sup>, Keita MATSUBARA<sup>1)</sup>, Tomoki SATO<sup>1)</sup>,  
Hiroyuki SHIMOZONO<sup>1)</sup>, Rika OKANO<sup>1)</sup>

1) *Hiroshima City Funairi Citizens Hospital*

Community-acquired urinary tract infection (UTI) in children has been treated with third-generation cephem, but now the use of broad-spectrum antibacterials is not recommended because they induce resistant bacteria, for example extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing bacteria. Actually ESBL-producing bacteria is increasing even in community-acquired UTI. This study compared the efficacy of cefotaxime (CTX) and cefmetazole (CMZ) for UTI, retrospectively. The subjects consisted of 189 patients, who were admitted to this hospital with UTI from January 2016 to December 2019. *Escherichia coli* was the main pathogen recovered from 168 patients, 34 of which produced ESBL. There was no significant difference between the CMZ (n=144) and CTX administration group (n=45) regarding the background of the patients and the causative bacteria. Children with UTI caused by ESBL-producing bacteria, had an effective rate of 92.6% or 25/27 in the CMZ group, which was significantly higher than that in the CTX group (57.1%, 4/7) (p=0.048). It was suggested that CMZ can be used as one of the first-line drugs for community-acquired pediatric UTI, except for severe cases.

**Key words:** urinary tract infection, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria, empiric therapy, cefmetazole, cefotaxime

(受付：2020年5月19日，受理：2020年11月30日，受付No. 932)

\* \* \*