

原著

小児市中尿路感染症に対するセファゾリンと
セフトキシムの有効性の比較福井 貞弘^{1,2)} 日馬 由貴^{1,2)} 上村 克徳^{1,2)} 毎原 敏郎²⁾

要旨 小児尿路感染症 (UTIs) に対する経験的抗菌薬治療としてセフトキシム (CTX) はよく使用される。しかし、大腸菌に対するセファゾリン (CEZ) の感受性がよい地域では CEZ が使用できる可能性がある。そこで、大腸菌に対する CEZ の感受性がよい当院において、CEZ と CTX の有効性を比較した。2018 年 1 月～2021 年 7 月に当院で UTIs と診断され、入院治療を行った生後 2 か月～36 か月の症例を対象とし、経験的治療として CEZ を使用した群、CTX を使用した群に分類した。主要評価項目は入院から解熱までの時間とした。CEZ 群 25 例、CTX 群 23 例を対象とした。背景因子で 2 群間に有意差はなかった。解熱までの時間の中央値 (四分位範囲) は CEZ 群で 17 (10～42) 時間、CTX 群で 26 (8.5～43) 時間であり、有意差はなかった ($p=0.716$)。大腸菌への感受性がよい地域における小児の UTIs の経験的治療として、CEZ は CTX と遜色ない効果があった。

緒言

尿路感染症 (urinary tract infections; UTIs) は小児でもっとも頻度が高い細菌感染症の一つである¹⁾。小児 UTIs では治療の遅れが腎瘢痕化につながり、高血圧、腎不全へと発展することが知られている。そのため、早期に診断し、速やかな抗菌薬治療を行う必要がある²⁾。小児 UTIs では腸内細菌科のグラム陰性桿菌が原因となることが多く、基礎疾患のない小児では原因菌の約 80% が大腸菌である。したがって、大腸菌を標的とした抗菌薬を選択する必要がある³⁾。本邦では、経験的抗菌薬治療としてセフトキシム (CTX) が使用されることが多いが⁴⁾、薬剤耐性菌増加に対する

抗菌薬適正使用の観点からは、なるべく狭域の抗菌薬使用が望まれる⁵⁾。セファゾリン (CEZ) は第 1 世代セファロスポリン系薬であり、抗菌スペクトルが CTX より狭域である。当院のアンチバイオグラムでは 2020 年における大腸菌の CEZ 感受性割合は 91% であり、経験的抗菌薬治療の選択肢として十分な感受性があった。当科では、UTIs の経験的治療として慣習的に CTX を選択することが多かったが、近年は CEZ を選択することが多くなった。

現在までに CEZ とその他の抗菌薬の臨床効果を直接比較した研究は少なく、小児 UTIs の経験的治療における CEZ と CTX の臨床効果の比較は、抗菌薬適正使用において重要なテーマである

Key words : 小児, 尿路感染症, セファゾリン, セフトキシム, 抗菌薬適正使用

1) 兵庫県立尼崎総合医療センター小児総合診療科 2) 同 小児科

連絡先: 日馬由貴 〒660-8550 尼崎市東難波町二丁目 17 番 77 号 兵庫県立尼崎総合医療センター小児総合診療科

と考えられた。そこで、当科の入院患者データを用いて、後方視的な検証を行った。

I. 対象と方法

1. 研究デザインと対象患者

電子カルテを利用した、単施設における過去起点コホート研究である。2018年1月1日～2021年7月31日に兵庫県立尼崎総合医療センターを受診し、UTIsの診断で入院治療を行った生後2か月～36か月の小児を対象とした。UTIsの診断は米国小児科学会のガイドライン2016⁶⁾を参考に、入院時に発熱があり、尿中白血球が陽性で、かつカテーテルで採取した尿で単一菌が 10^4 CFU/mL以上検出された症例と定義した。他に感染巣が疑われるなどUTIsの診断が曖昧な症例、重篤な神経疾患や循環器疾患を基礎疾患に持つ症例、入院前2週以内にUTIsを発症した症例、入院後に転院した症例は除外した。残った症例のうち、CEZとCTXを経験的治療に使用した症例を解析した。

2. 評価項目

主要評価項目は入院から解熱までの時間とし、副次評価項目は入院日数とした。解熱は、体温が 37.5°C 未満となり、退院まで 37.5°C 未満が持続している状態と定義した。

3. 患者背景

患者背景として、性別、受診時の月齢、発熱から受診までの日数、菌血症の有無、過去のUTIs既往の有無、膀胱尿管逆流の有無、尿培養から検出された細菌、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌検出の有無を調査した。また、血液検査所見として診断時の白血球数、血清C-reactive protein (CRP)値を調査した。

4. 統計学的解析

2値変数は割合を用い、連続変数は中央値と四分位範囲を用いて要約値を記載した。2値変数の検定にはFisher正確確率検定を、連続変数の検定にはMann-Whitney U検定を行った。両側検定でp値が0.05未満であった場合を統計学的有意差ありと判断した。解析にはR version 4.0を用いた。

5. 感度分析

主要評価項目、副次評価項目への影響が考慮される、ESBL産生菌感染症、急性巣状細菌性腎炎

(AFBN)を除外して同様の解析を行った。

6. 倫理

本研究は、兵庫県立尼崎総合医療センター倫理委員会の承認(受付番号3-111)を受けて行った。患者同意は院内掲示とホームページ掲載を用いてオプトアウト方式で取得した。

II. 結果

84例が対象となり、除外基準に従って30例が除外された。残った54例のうち、経験的治療としてCEZ、CTX以外が使用された6例が除外され、CEZが使用された25例、CTXが使用されていた23例、計48例が解析対象となった(図1)。解析対象48例の患者背景、尿検査所見、血液検査所見を表1に、尿培養検査で検出された菌を表2に示す。患者背景、尿検査所見、血液検査所見において、2群間で有意差は認めなかった。検出された菌は、CEZ群のうち23例(92%)、CTX群のうち20例(87%)が*Escherichia coli*であった。その他、CEZ群では*Enterobacter cloacae*が1例、*Klebsiella aerogenes*が1例検出され、CTX群では*Klebsiella pneumoniae*が2例、*Citrobacter species*が1例検出された。ESBL産生菌は全例*E. coli*であり、CEZ群の*E. coli*のうち3例、CTX群の*E. coli*のうち2例に認められた。*E. coli*におけるCEZ、CTX耐性はESBL産生菌のみであり、CEZ、CTX感受性割合は、両者とも88%であった(図2)。ESBL産生菌が原因菌の場合は、臨床的に有効であったCTX群1例を除いて抗菌薬の変更を必要とした。*E. coli*以外の細菌が検出された5例にESBL産生菌はなく、CEZへの感受性のない菌は2例(いずれもCEZ群)、CEZとCTX両方に感受性がない菌は1例(CTX群)に認められた。この3例は、検査上は抗菌薬に耐性であったが、臨床経過としては速やかな解熱が得られた。また、菌血症を合併した2例では、CEZ、CTXに耐性の菌はみられず、経過は良好であった。

CEZの用量は全例で体重あたり100mg/日であり、CTXの用量は体重あたり100mg/日が3例(13.0%)、120mg/日が3例(13.0%)、200mg/日が1例(4.3%)、300mg/日が1例(4.3%)であった。主要評価項目である抗菌薬投与後の解熱まで

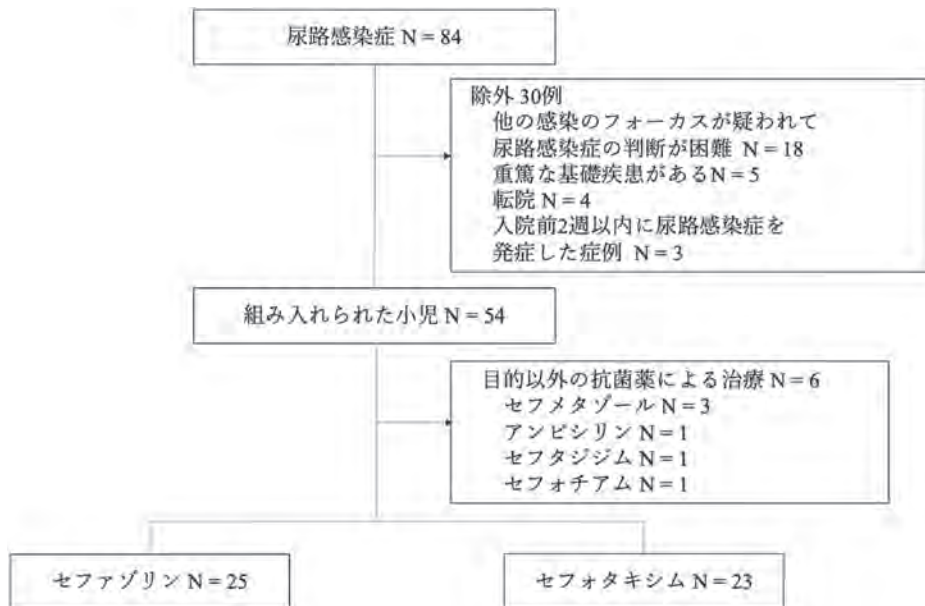


図1 患者の選択フロー

表1 患者背景

項目	セファゾリン	セフォタキシム	p 値
	(n=25)	(n=23)	
男児 (%)	18 (72.0)	15 (65.2)	0.758
日齢 (四分位範囲)	130 (84~204)	96 (82.5~216)	0.496
受診までの日数 (四分位範囲)	2 (1~3)	1 (1~2)	0.078
AFBN の合併 (%)	0	2 (8.7)	0.224
菌血症合併 (%)	0	2 (8.7)	0.224
過去の尿路感染既往 (%)	3 (12.0)	2 (8.7)	1.000
VUR の合併 (%)	1 (4.0)	3 (13.0)	0.338
尿検査			
尿中白血球反応陽性 (%)	25 (100)	23 (100)	1.000
亜硝酸塩陽性 (%)	18 (72.0)	13 (56.5)	0.367
血液検査			
白血球数 (x10 ⁹ /L) (四分位範囲)	17.8 (15.0~20.4)	17.3 (12.6~21.0)	0.740
好中球割合 (%) (四分位範囲)	55.5 (49.0~66.2)	56.4 (50.3~65.9)	0.675
CRP 値 (mg/dL) (四分位範囲)	4.97 (3.8~8.5)	3.96 (2.0~3.0)	0.390

CRP : C 反応性蛋白, AFBN : 急性巣状細菌性腎炎

の時間を図3に示す。CEZ 群の解熱時間中央値 (四分位範囲) は 17 (10~42) 時間, CTX 群 26 (8.5~43) 時間であり, 両者に有意差は認めなかった ($p=0.716$)。副次評価項目である入院期間 (四分位範囲) は, CEZ 群で 5.0 (5.0~6.0) 日, CTX

群で 7.0 (5.5~8.0) 日であり, 両者に有意差を認めた ($p=0.029$)。ESBL 産生菌が検出された 5 症例のうち 4 例は途中で抗菌薬が変更された。これらの症例は, 解熱までの期間, 入院期間ともに長い傾向があった。1 例は, 臨床的に改善したため

表2 両群で検出された細菌

検出菌	セファゾリン	セフォタキシム	p 値
	(n=25)	(n=23)	
<i>Escherichia coli</i> (%)	23 (92)	20 (87)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (%)	0 (0)	2 (9)	
<i>Citrobacter</i> species (%)	0 (0)	1 (4)	
<i>Enterobacter cloacae</i> (%)	1 (4)	0 (0)	
<i>Klebsiella aerogenes</i> (%)	1 (4)	0 (0)	
ESBL 産生菌 (%)	3 (12)	2 (9)	1.000

ESBL：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ
ESBL 産生菌は、すべて *E. coli* であった。

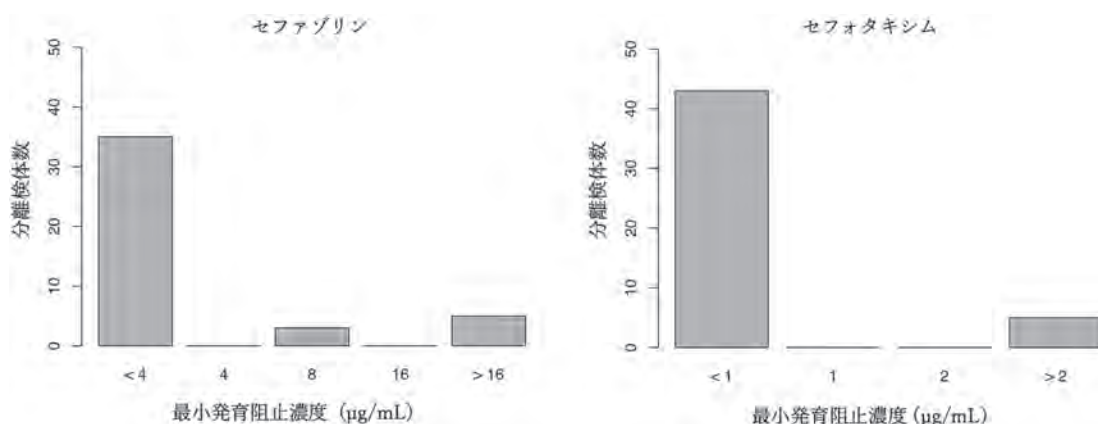


図2 検出した大腸菌における最小発育阻止濃度の分布

感受性を判定するブレイクポイントはClinical & Laboratory Standards Instituteに準拠し、セファゾリンは腸内細菌群における非複雑性尿路感染症の $\leq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、セフォタキシムは $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。

感受性のある抗菌薬への変更が行われなかった(表3)。両群ともに、有害事象のため治療が中止となった症例は存在せず、投与後にアレルギーを発症した症例も存在しなかった。感度分析としてESBL産生菌感染症、AFBNを除外して解析を行ったが、除外前と解析結果は変わらなかった。

III. 考 察

今回の単施設過去起点コホート研究では、経験的治療としてCEZ群とCTX群の2群間で解熱までの日数に統計学的な有意差は認めなかったものの、入院期間はCEZ群の方が短い傾向にあった。

主要評価項目である解熱までの時間は、CEZ群で中央値17時間、CTX群で中央値26時間であ

り、CEZ群の方がCTX群よりも解熱までの時間は中央値で9時間短かった。有意差がないため、CTXとCEZの優劣について述べることはできないが、この結果から、CTXがCEZと比較して優れているとはいえないことが明らかになった。既報では、第1世代セファロスポリン単剤が使用された場合、AFBNを伴わない上部尿路感染症の解熱までの日数は平均1.3日(31.2時間)であったと報告されており⁷⁾、また、CTXを含めた第3・4世代セファロスポリン系薬が使用された既報では解熱までの日数は平均1.5日(36時間)で、どちらの研究も本研究より解熱までに要する時間が長い傾向があった⁸⁾。これらの研究では本研究よりも腎泌尿器に基礎疾患を有する児が多く含まれ

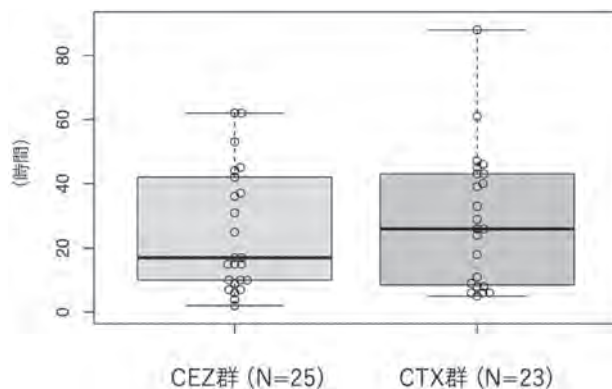


図3 セファゾリン群とセフォタキシム群における入院から解熱までの時間の比較
箱ひげ図の太線は中央値、箱の上端は第三四分位点、箱の下端が第一四分位点、上下の横線はそれぞれ10、90パーセンタイルを示している。

表3 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌が検出された5症例の詳細

日齢	変更前抗菌薬	変更後抗菌薬	変更までの日数	解熱までの日数	入院日数
112	セファゾリン	ゲンタマイシン	2	3	10
114	セファゾリン	セフメタゾール	1	3	9
135	セファゾリン	セフメタゾール	3	4	11
192	セフォタキシム	セフメタゾール	4	1	9
79	セフォタキシム	変更なし	-	2	5

日齢112の症例は、ゲンタマイシン単剤で治療が行われた。また、日齢79の症例は、セフォタキシムで臨床症状が改善していたため、ESBL産生菌に感受性のある抗菌薬への変更が行われなかった。

ており、解熱までの期間に差が生じた原因であると考えられる⁹⁾。

副次評価項目である入院期間に関してはCEZ群で有意に短い傾向にあったが、これはCTX群23例中14例(60.9%)でCTXからCEZへのde-escalationが行われていたことが主な原因であり、薬剤の効果による差ではないと考えられた。また、CTX群にはAFBNが2例含まれていた。AFBNは抗菌薬への反応性が悪いことが知られており^{10~12)}、AFBNにより静注抗菌薬の投与期間が長くなった可能性があったが、感度分析を行っても解析結果は変わらなかった。

小児UTIsに対するCEZの効果については、過去にAbeらが75例のうち63例(84%)で臨床的改善を認めたと報告している¹³⁾。また、成人では

Hobbsらが、CEZの腎盂腎炎に対する効果がセフトリアキソンに非劣勢であったことを報告している¹⁴⁾。UTIsの経験的治療としてCEZが使用しにくい理由はCEZ耐性への懸念だと思われるが、今回の検討では、感受性がない菌であっても速やかに解熱している症例が5例中2例(40%)存在した。これは、UTIsの場合は感染部位である尿路へ抗菌薬が高い濃度で移行するためと考えられる。ChenらはCEZに感受性のない小児UTIsでも治療奏功率は78%と高かったことを報告している¹⁵⁾。ただし、ESBL産生菌の多い地域ではCMZを経験的治療として検討した報告もあり¹⁶⁾、地域の耐性状況にかかわらずCEZが経験的抗菌薬として使用できるかについては、さらなる研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界が存在する。第1に、本研究は *E. coli* に対する CEZ の感受性率が 90% を超えている施設における単施設研究である。したがって、本研究結果を他施設に応用できるかどうかは不明である。外的妥当性については今後、多施設による検証を行う必要がある。第2に、本研究は過去起点コホート研究であり、調査期間は 3 年 7 か月と長い。そのため、退院に対する方針などは調査期間中に少し変更されている可能性がある。検討された症例数も少ないため、本研究結果をパイロット研究としてさらなる研究を行う必要があるだろう。

結 論

重篤な基礎疾患を持たない児の小児市中 UTIs では、CEZ と CTX で臨床効果に有意な差はみられなかった。院内のアンチバイオグラムで CEZ の大腸菌に対する感受性が良好ならば、経験的治療として CEZ を選択してもよいと考えられた。

利益相反：著者に開示すべき利益相反はない。また、本論文に関する助成、経済的支援は受けていない。

文 献

- 1) Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L : Urinary tract infections in children : an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open* : 3, 2019
- 2) Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, et al : Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood : 27 year follow up. *BMJ* 299 : 703-706, 1989
- 3) 船木慎太郎, 松原啓太, 佐藤友紀, 他 : 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. *小児感染免疫* 33 : 7-14, 2021
- 4) Ohnishi T, Mishima Y, Naito T, et al : Clinical features and treatment strategies of febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children : a multicenter retrospective observational study in Japan. *Int J Infect Dis* 125 : 97-102, 2022
- 5) Kusama Y, Ishiwada N : Measures Against Anti-microbial Resistance in Children in Japan: Current Status and Future Prospects. *Pediatr Infect Dis J* 41 : e383-e387, 2022
- 6) Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline : The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics* 138 : 20163026, 2016
- 7) 富家俊弥, 阿部祥英, 星野顕宏, 他 : 小児急性上部尿路感染症の初期治療におけるセファゾリンの有効性と原因菌に対する抗菌薬感受性に関する検討. *感染症学雑誌* 84 : 269-275, 2010
- 8) 星野 直, 石和田稔彦, 阿部克昭, 他 : 小児尿路感染症に関する臨床的・細菌学的検討. *感染症学雑誌* 81 : 6-11, 2007
- 9) Bachur R : Nonresponders : prolonged fever among infants with urinary tract infections. *Pediatrics* 105 : E59, 2000
- 10) Cheng CH, Tsau YK, Lin TY : Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia. *Pediatrics* 117 : 84-89, 2006
- 11) Cheng CH, Tsau YK, Lin TY : Is acute lobar nephronia the midpoint in the spectrum of upper urinary tract infections between acute pyelonephritis and renal abscess? *J Pediatr* 156 : 82-86, 2010
- 12) Chen WL, Huang IF, Wang JL, et al : Comparison of acute lobar nephronia and acute pyelonephritis in children : a single-center clinical analysis in southern Taiwan. *Pediatr Neonatol* 56 : 176-182, 2015
- 13) Abe Y, Wakabayashi H, Ogawa Y, et al : Validation of Cefazolin as Initial Antibiotic for First Upper Urinary Tract Infection in Children. *Glob Pediatr Health* 3 : 2333794x15625297, 2016
- 14) Hobbs AL, Shea KM, Daley MJ, et al : Are first-generation cephalosporins obsolete? A retrospective, non-inferiority, cohort study comparing empirical therapy with cefazolin versus ceftriaxone for acute pyelonephritis in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 71 : 1665-1671, 2016
- 15) Chen PC, Chang LY, Lu CY, et al : Drug susceptibility and treatment response of common urinary tract infection pathogens in children. *J*

Microbiol Immunol Infect 47 : 478-483, 2014

16) 古市宗弘, 荒川明里, 濱畑裕子, 他 : 過去 10 年

間に経験した尿路感染症の臨床的検討, 日本小児科学会雑誌 117 : 1093-1097, 2013

Comparison between the efficacy of cefazolin and cefotaxime for pediatric urinary tract infection

Sadahiro FUKUI^{1,2)}, Yoshiki KUSAMA^{1,2)}, Katsunori KAMIMURA^{1,2)}, Toshiro MAIHARA²⁾

- 1) *Division of General Pediatrics, Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Amagasaki Medical Center*
- 2) *Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Amagasaki Medical Center*

Cefotaxime is generally used in the empiric treatment of community-acquired urinary tract infections (UTIs). Cefazolin can also be used as a possible alternative agent in regions where *Escherichia coli* is susceptible. Herein, we compared the efficacy of cefotaxime and cefazolin in our hospital, where the susceptibility of *E. coli* to cefazolin is higher than 90% in the antibiogram. We included pediatric patients, aged 2–36 months, who were hospitalized due to UTIs from January 2018 to July 2021. Patients were classified into those who received cefazolin and those who received cefotaxime. The main outcome was the time between the hospitalization and defervescence. In this study, 25 and 23 patients received cefazolin and cefotaxime, respectively. There were no significant differences in the background factors between the two groups. The time from treatment initiation to defervescence was 17 hours (quartile range: 10-42) in the cefazolin group and 26 hours (8.5-43) in the cefotaxime group; the difference was not significant ($p=0.716$). The efficacy of cefazolin was not significantly inferior to that of cefotaxime. Cefazolin may be an acceptable agent for empiric treatment of UTIs in regions where *E. coli* susceptibility to cefazolin is high in children aged 2-36 months.

Key words : pediatric, urinary tract infection, cefazolin, cefotaxime, antimicrobial stewardship

(受付 : 2022 年 11 月 17 日, 受理 : 2023 年 2 月 8 日, 受付 No. 1019)

* * *