

## 【短 報】

## Neonatal intensive care unit における血液由来のグラム陰性桿菌の薬剤感受性

坂 田 宏

旭川厚生病院小児科\*

(平成 17 年 7 月 25 日受付・平成 17 年 9 月 7 日受理)

1998 年から 2004 年までに当院 NICU において、生後 4 日目以降に発症した菌血症の原因菌であるグラム陰性桿菌 11 株について薬剤感受性を測定した。菌種は *Acinetobacter* spp. 3 株, *Enterobacter cloacae* 2 株, *Ralstonia pickettii* 2 株, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* が 1 株であった。感受性率が 80% 以上であったのは ciprofloxacin, imipenem, meropenem の 3 薬剤であり, ciprofloxacin は *P. aeruginosa* 以外に感受性を示し, meropenem と imipenem は *R. pickettii* 以外に感受性を示した。

**Key words:** gram-negative bacilli, bacteremia, neonatal intensive care unit, susceptibility

新生児の細菌感染症は、一般的に出生後 3 日以内に発症する早発型とそれ以降に発症する遅発型に分けられる。早発型は子宮内感染か産道感染が大きな原因であり、代表として *Streptococcus agalactiae* や *Escherichia coli* による敗血症や肺炎があげられる。遅発型は出生後に獲得した微生物が原因となることが多く、そのほとんどは早発型とは異なり、グラム陰性桿菌 (gram-negative bacillus, GNB) や methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) である。適正に抗菌薬療法を行うためには、原因菌の抗菌薬に対する感受性は重要な情報であるが、わが国では、*E. coli* を除けば新生児の感染症から分離された GNB の感受性に関する報告はきわめて少ない。そこで、当院 NICU において生後 4 日目以降に発症した遅発型の細菌感染症の児の血液から分離された GNB の薬剤感受性を検討したので報告する。

1998 年から 2004 年までの 7 年間に当院 NICU に入院中に発症した児 1,347 名中、細菌感染症を疑って血液培養を行い、その結果菌が分離された児は 27 名であった。生後 3 日以内に発症した早発型は 4 名から 4 株、4 日目以降に発症した遅発型は 23 名で 24 株が分離された。23 名の診断は 19 名が敗血症、2 名が髄膜炎、1 名が肺炎、1 名が脳膿瘍であった。

遅発型から分離された菌の内訳は gram-positive coccus (GPC) は coagulase negative *Staphylococcus* が 5 株、*S. aureus* が 4 株 (MRSA は 2 株)、*S. agalactiae* が 2 株、*Enterococcus* spp. が 1 株であった。GNB は 11 名の患者から 12 株が検出された。これらの株は凍結乾燥して保存しておいたが、今回の検討にあたって *E. coli* 1 株が育成できず、結局 11 株について抗菌薬感受性試験を行った。

Table 1 に遅発型の患者の概要と検出された菌種を示した。1 名を除いて、出生体重が 1,500 g 未満のいわゆる極低出生体重児であった。10 名は敗血症であり、*Proteus mirabilis* が検出された児は脳膿瘍であった。敗血症の 10 名は発症する前に何らかの先行する抗菌薬投与があった。*Acinetobacter baumannii* の 1 例は死亡時に検出されたので、治療として抗菌薬の投与を行っていない。*Enterobacter cloacae* の 1 例は、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を 12 日間投与したが改善が認められないまま、他の原因で死亡にいたった。他の 8 名は治癒した。

これらの菌株について、ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), gentamicin (GM), amikacin (AMK), arbekacin (ABK), biapenem (BIPM), IPM, panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), ciprofloxacin (CPFX), fosfomycin (FOM) の 14 薬剤に対する薬剤感受性試験を日本化学療法学会が定めた微量液体希釈法<sup>1)</sup>に準じて行った。

抗菌薬感受性試験の成績を Table 2 に示した。*Acinetobacter* spp. 3 株の中では carbapenem 系抗菌薬が 4 薬剤とも 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下で、検討した抗菌薬の中では優れた抗菌力を示していた。Aminoglycoside 系薬剤にも感受性は認められたが、cephem 系や penicillin 系薬剤には感受性が低い傾向であった。*Enterobacter cloacae* 2 株では carbapenem 系の中の BIPM と MEPM, aminoglycoside 系の中の GM, CPFX の感受性が優れていた。*Ralstonia pickettii* 2 株は carbapenem 系抗菌薬を含めて多くの薬剤で感受性が悪く、CPFX のみが 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満であっ

\*北海道旭川市 1 条通 24

Table 1. Profiles of patients with late-onset neonatal bacteremia and pathogenic organisms

patient No	organisms	year	diagnosis	gestational age (weeks)	birth weight (g)	onset (days)	prior antibiotics (days)	treatment (days)
1	<i>Burkholderia cepacia</i>	1998	sepsis	28.6	1,358	8	FMOX 6	IPM/CS 11
2	<i>Enterobacter cloacae</i>	1999	sepsis	24.1	660	12	FMOX 4	IPM/CS 25
3	<i>Ralstonia pickettii</i>	1999	sepsis	25.3	704	10	CZON 6	IPM/CS 11
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1999	sepsis	31.4	1,450	7	FMOX 4	IPM/CS 8
5	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2001	sepsis	23.6	580	7	CTX + ABPC 4	IPM/CS 7 MEPM 8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
6	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2003	sepsis	24.6	756	6	CTX + ABPC 4	IPM/CS 15
7	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2003	sepsis	23.7	430	63	CTX + ABPC 7, IPM/CS 23	death on onset day
8	<i>Ralstonia pickettii</i>	2003	sepsis	26.3	740	9	CTX + ABPC 5	IPM/CS 9
9	<i>Enterobacter cloacae</i>	2004	sepsis	23.0	480	4	CTX + ABPC 3	IPM/CS 12
10	<i>Proteus mirabilis</i>	2004	brain abscess	37.1	2,684	4	none	MEPM 37

FMOX: flomoxef, CZON: cefzonam, CTX: cefotaxime, ABPC: ampicillin, IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, MEPM: meropenem

た。*Burkholderia cepacia* は carbapenem 系の 4 薬剤の抗菌力が優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* は BIPM, *Proteus mirabilis* では CPMX と MEPM の抗菌力が優れていた。NCCLS による breakpoint の基準<sup>2</sup>から、感受性菌の頻度を求めると、CPMX, IPM, MEPM の 3 薬剤が 80% を超えていた。

近年、多くの抗菌薬に耐性を示すグラム陰性桿菌による感染症が問題になっている。グラム陰性桿菌では抗菌薬を分解する酵素を産生することが耐性化の主要な機序とされている。その代表として  $\beta$ -lactamase があげられるが、最近では CTX や CAZ の cephem 系薬剤も分解する拡大基質型  $\beta$ -lactamase (Extended spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL) 産生菌や carbapenem 系抗菌薬を分解する metallo  $\beta$ -lactamase を産生する菌が増加し、これらの菌によって実際に重篤な感染症を呈する小児例<sup>3,4</sup>が認められるうえに、NICU 内で多発したという報告<sup>5,6</sup>も少なくない。今回の目的は抗菌薬の感受性を明らかにすることであり、耐性機序の検討は行っていないが、cephem 系の感受性が低い *E. cloacae* は ESBL 産生株、cephem 系および carbapenem 系ともに感受性が低い *R. pickettii* は metallo  $\beta$ -lactamase 産生株の可能性があるとされる。また、今回検討した菌はいずれも散発的に発症した敗血症の原因菌であり、outbreak と思われる背景はなかった。

わが国の NICU における敗血症の原因菌に関する報告

をみると、日本赤十字社医療センターの *Serratia* spp.<sup>7</sup>、総合太田病院の *Enterobacter* spp.<sup>8</sup>、関西医大病院の *Pseudomonas* spp.<sup>9</sup> など、各施設に特有の GNB による例が数多く認められる。しかし、検出された菌のうち多剤耐性菌がどの程度を占めているかを検討した報告は少ない。インドでは Jain ら<sup>10</sup> は新生児敗血症の児から得られた GNB を解析し、*E. coli* の 63.6% は ESBL を産生しており、ESBL 産生株の 80.9%、ESBL 非産生株でも 33.3% が CTX に耐性を示したといったきわめて高い頻度を報告している。このような耐性菌が認められる背景には、先行する抗菌薬によって常在細菌叢の感受性菌が減少し、耐性菌が選択されている可能性がある。今回の検討でも、ほとんどの例で、 $\beta$ -lactam 系抗菌薬が先行投与されていた。

新生児期の敗血症や肺炎などの重症細菌感染症の初期治療には ABPC と GM の併用や ABPC と CTX の併用が一般に行われている。これは、原因菌として *S. agalactiae* や *E. coli* を想定している。遅発型はさまざまな菌が原因になる可能性があり、抗菌薬に耐性を示すことも *S. agalactiae* や *E. coli* に比べて少なくないため、初期治療にどのような薬剤を選択するか、難しい問題である。

今回の検討から、多剤に耐性を有した GNB の感染症に対して抗菌薬の選択を考える。測定した薬剤の中で新生児に適応があって、用法・用量が確立している薬剤は CAZ, AMK, ABK の 3 薬剤にすぎない。さらに、経験的

Table 2. Minimal inhibitory concentrations ( µg/mL ) to 14 antimicrobial agents in pathogenic organisms

patient No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	susceptibility rate (%) <sup>*</sup>
organisms	Burkholderia cepacia	Enterobacter cloacae	Ralstonia pickettii	Pseudomonas aeruginosa	Acinetobacter lwoffii	Klebsiella pneumoniae	Acinetobacter baumannii	Acinetobacter baumannii	Enterobacter cloacae	Proteus mirabilis	
ampicillin	> 16	< 2	> 16	> 16	> 16	> 16	> 16	> 16	> 16	< 2	18.2
piperacillin	2	2	> 128	8	16	32	16	16	32	1	63.6
ceftazidime	1	1	16	4	4	1	8	8	32	1	72.7
cefotaxime	> 32	1	4	> 32	4	2	32	32	> 32	1	63.6
subactam/cefoperazone*	1	1	128	32	2	4	1	16	32	1	
biapenem*	0.25	0.25	32	0.5	0.25	0.25	0.25	> 32	0.25	2	
imipenem	0.25	0.5	16	1	0.25	0.25	0.25	16	0.5	2	81.8
meropenem	0.25	0.25	> 32	1	0.25	0.25	0.25	> 32	0.25	0.25	81.8
panipenem*	0.25	0.25	> 32	16	0.25	0.25	0.25	> 32	0.5	4	
fosfomycin*	> 128	16	> 32	> 128	128	32	> 128	> 128	64	4	
gentamicin	4	0.25	16	> 32	1	0.25	1	> 32	0.25	1	72.7
arbekacin*	4	0.5	> 32	16	1	0.5	1	> 32	0.5	2	
amikacin	4	2	> 32	32	2	1	2	> 32	1	8	72.7
ciprofloxacin	1	0.06	0.5	> 8	0.125	0.5	0.125	0.25	0.06	0.06	90.9

\* : no criteria of MIC breakpoint in NCCLS

に使用され、ある程度新生児領域で評価されている薬剤としては ABPC, CTX, GM 程度であり、わが国では新生児に使用が可能な薬剤がきわめて少ないのが現状である。したがって、上記の 6 薬剤から抗菌薬を選択せざるをえないが、ESBL 産生菌では *in vivo* で感受性があるとされた cephem 系薬剤を投与しても、54% の患者で治療が奏効しなかったとする報告<sup>11</sup>も認められる。今回の検討で最も GNB に良好な成績を示した CPMX は小児では軟骨への影響が懸念されるため使用は困難である。CPMX に次いで良好な成績を示した carbapenem 系薬剤では MEPM, BIPM, PAMP/betamipron は前述のごとく、わが国では新生児領域での有効性・安全性を評価されておらず、適応を有していない。IPM/CS も同様に新生児の適応はもっていないものの、母子化学療法研究会で新生児領域の詳細な検討<sup>12</sup>が行われて、新生児の推奨される投与量などが明らかにされているが、髄膜炎には禁忌となっている。著者の成績で示すように GNB の重篤な感染症を発症するのは低出生体重児がほとんどであり、低出生体重児に成人・小児と同じ投与量・投与間隔で有効性・安全性に問題がないか不明であり、今後臨床試験をへて carbapenem 系薬剤が一つでも新生児の適応が得られることを期待する。

しかし、実際の臨床では当院や前述の各施設の成績<sup>6-8</sup>)から、細菌感染症を疑った際には、GNB に加えて MRSA や CNS にも考慮した抗菌薬の選択をすべきである。当院では、遅発型感染症を疑った場合、新生児領域の適応はないが、GNB に加えて *S. aureus* などの GPC にもある程度の抗菌力を有する IPM/CS を第一選択としている。MRSA による感染が疑われる時には、vancomycin と IPM/CS の併用で開始して、菌が判明した時点で単剤に変更する投与方法を行っている。

なお、本論文の要旨は第 53 回日本化学療法学会(2005 年、東京)にて報告した。

#### 謝 辞

当院 NICU において新生児医療に携わっている白井勝、高瀬雅史、梶野真弓、小久保雅代、岡本年男はじめとする小児科医師および NICU スタッフの皆様へ深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告：微量液体希釈法による MIC 測定法(日本化学療法学会標準法)の一部修正。Chemotherapy 41: 184 ~ 189, 1993
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Approved Standard M7-A5. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically 5th ed. NCCLS, Villanova, Pennsylvania, 2000
- 3) Lee N Y, Yan J J, Lee H C, et al: Clinical experiences of bacteremia caused by metallo-beta-lactamase-producing gram-negative organisms. J Microbiol Im-

- munol Infect 37: 343 ~ 349, 2004
- 4) Kim Y K, Pai H, Lee H J, et al: Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 46: 1481 ~ 1491, 2002
  - 5) Conte M P, Venditti M, Chiarini F, et al: Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreaks during a third generation cephalosporin restriction policy. J Chemother 17: 66 ~ 73, 2005
  - 6) Gupta A, Della-Latta P, Todd B, et al: Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. Infect Control Hosp Epidemiol 25: 210 ~ 215, 2004
  - 7) 川上 義, 与田仁志, 中島やよひ, 他: 当院 NICU における敗血症発症率 最近 10 年間 (1991 ~ 2000 年) の頻度の変遷。小児感染免疫 14: 116 ~ 120, 2002
  - 8) 佐藤吉壮: 小児への投与計画(新生児を含め)。化学療法の領域 19: 571 ~ 582, 2003
  - 9) 辻 章志, 木下 洋, 緒方 肇, 他: 関西医科大学病院 NICU における敗血症起因菌の 23 年間の推移。新生児誌 39: 1 ~ 4, 2003
  - 10) Jain A, Roy I, Gupta M K, et al: Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. J Med Microbiol 52: 421 ~ 425, 2003
  - 11) Paterson D L, Ko W C, Von Gottberg A, et al: Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 39: 2206 ~ 2212, 2001
  - 12) 藤井良知, 坂田 宏, 印鑰史衛, 他: 新生児・未熟児における imipenem/cilastatin sodium の薬動力学並びに臨床的検討。Jpn J Antibiotics 42: 953 ~ 972, 1989

## Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacillus causing late-onset neonatal bacteremia in a neonatal intensive care unit

Hiroshi Sakata

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24 Asahikawa, Hokkaido, Japan

Between 1998 and 2004, we studied the minimal inhibitory concentration (MICs) of 11 strains of Gram-negative bacilli isolated from blood in patients with late-onset neonatal bacteremia in a neonatal intensive care unit. Pathogenic organisms were 3 in *Acinetobacter* spp., 2 in *Enterobacter cloacae*, 2 in *Ralstonia pickettii*, and 1 each in *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Proteus mirabilis*.

The susceptibility of ciprofloxacin, imipenem, and meropenem to these organisms exceeded 80%. Ciprofloxacin was not susceptible to *P. aeruginosa*, and imipenem and meropenem were not susceptible to *R. pickettii*.