

## 小児マイコプラズマ肺炎患者における トスフロキサシン・トシル酸塩内服後の急性腎障害

<sup>1)</sup> 博慈会記念総合病院小児科, <sup>2)</sup> 帝京大学医学部小児科, <sup>3)</sup> 小山小児科・耳鼻咽喉科医院

田島 剛<sup>1)2)</sup> 宮下 英将<sup>1)</sup> 三重野孝太郎<sup>1)2)</sup> 佐藤 恭弘<sup>2)</sup>  
澁谷 義彬<sup>2)</sup> 小山 哲<sup>3)</sup> 飯塚 雄俊<sup>1)</sup>

(平成 30 年 12 月 21 日受付)

(令和元年 5 月 15 日受理)

Key words: acute kidney injury, antimicrobials, tosufloxacin tosilate, *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, child

### 要 旨

重篤な感染症に罹患した小児が、急性腎障害を示すことはまれではない。しかし、マイコプラズマ肺炎で急性腎障害を認める症例は稀である。

我々は、マイコプラズマ肺炎患者において高度な腎障害を呈する児を経験した。この症例を契機に、マイコプラズマ肺炎患者の腎障害に着目し、投与されていた抗菌薬との関係を後方視的に診療録より調べた。マイコプラズマ肺炎の診断は、臨床症状、胸部単純 X 線写真像、およびペア血清による血清学的な抗体上昇で行った。

2015 年 4 月から 2016 年 3 月までに上記の診断基準に従って、博慈会記念総合病院小児科を受診した 230 例のマイコプラズマ肺炎患者について血清クレアチニン値を調査した。患者の年齢は 8 カ月から 15 歳までで、男女比は 1 : 1.05 (男児 112 例, 女児 118 例) であった。前投薬の有無の検討では、抗菌薬の前投薬なし 88 名,  $\beta$ ラクタム薬 63 名, マクロライド系薬 43 名, ニューキノロン系薬 33 名, そしてテトラサイクリン系薬が 3 名であった。

血清クレアチニン値を検討した 230 名中トスフロキサシン・トシル酸塩を投与されていた 32 名中 4 名 (12.5%) のみが AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016 に示されている Acute Kidney Injury Network の判断基準の一つである血清クレアチニン値が基準値の 2 倍を超えていた。抗菌薬投与なし群,  $\beta$ ラクタム薬群, マクロライド系薬群, テトラサイクリン系薬群の患児では、異常変動を疑う基準値の 1.5 倍を超える症例はいなかった。なお、日本人小児の血清クレアチニン値の基準値は Uemura らの報告によった。トスフロキサシン・トシル酸塩小児用細粒は、2009 年に承認され、2017 年に小児マイコプラズマ肺炎の適応が拡大された。しかし世界的にはニューキノロン系薬は小児に適応が少なく、使用経験が少ない。今回の検討から、トスフロキサシン・トシル酸塩の使用には腎機能への注意が必要であると考えられた。

〔感染症誌 93 : 643~648, 2019〕

### 序 文

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は、急激な腎機能の低下によって起こる病態であり、小児の AKI では年齢によってその原因疾患が異なることが大きな特徴である。新生児期では腎虚血や先天性腎尿路奇形、乳幼児期では溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) が主な原因で、学童期以降

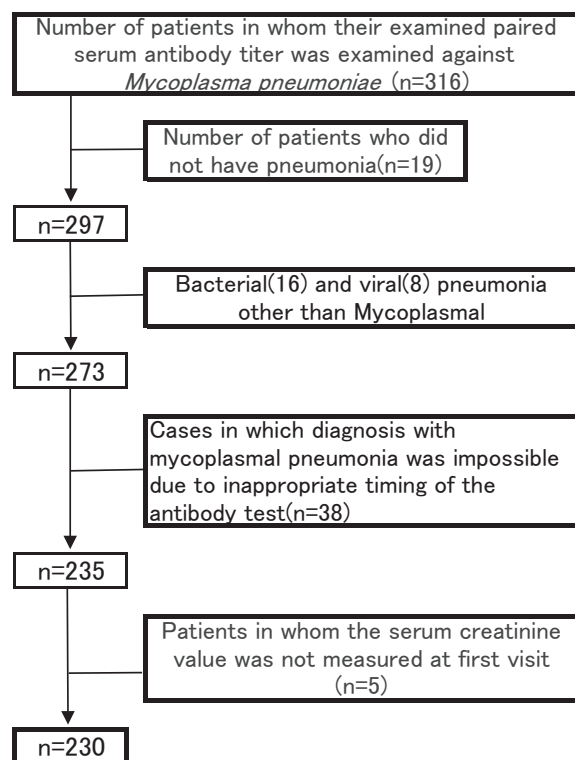
には腎炎による AKI も重要である<sup>1)</sup>。重篤な感染症に罹患した小児が、AKI を示すことは稀ではない。また脱水を来し易い胃腸炎患者では、軽度から重篤な AKI を認めることがある。しかし、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae* : M.pn) 肺炎患者で AKI を認めることは稀である。薬剤性の AKI を経験することも小児では少ない。

血清クレアチニン値の異常な変動は、AKI に気づく鋭敏な指標の一つである。

別刷請求先 : (〒123-0864) 東京都足立区鹿浜 5-11-1

博慈会記念総合病院小児科 田島 剛

令和元年 9 月 20 日

Fig. 1 Recruitment diagram of children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

我々は、2015年から2016年のM.pn肺炎流行期に、血清クレアチニン値がUemuraら<sup>2)</sup>の報告にある基準値の2倍以上になる症例を経験した。この症例における高血清クレアチニン値がどのような病態で引き起こされたのか明らかにするため、同シーズン中にM.pn肺炎と血清学的に確定診断された症例の初診時の血清クレアチニン値を、血清クレアチニン値の基準値と比較し、原因について診療録をもとに検討したので報告する。

#### 対象と方法

症例は、博慈会記念総合病院小児科を受診した0歳から15歳までの小児において、2015年4月から2016年3月までにM.pnに対する抗体価をペアで測定した全症例316例について診療録をもとに検討した。M.pn肺炎の診断は、臨床症状、胸部単純X線写真上の浸潤影、および補体結合反応法、粒子凝集反応法の両方またはいずれか一方で、4倍以上の抗体価の上昇を認めることで行った。Fig. 1に示す通り、肺炎以外で抗体測定を行った症例、明らかに他の原因微生物による肺炎症例、抗体反応でペア血清4倍以上の上昇が証明できなかった症例などを除き、M.pn肺炎と診断できた症例は235例であった。そのうち、初診時に血清クレアチニン値を測定していなかった5例を除き、230例について初診時の血清クレアチニン値を検討した(Fig. 1)。日本人小児の血清クレアチニン値の基準値

Table 1 Number of patients who had been pre-scribed antimicrobials before visiting this hospital

| Antimicrobials      |                     | No of Pts |
|---------------------|---------------------|-----------|
| None                |                     | 88        |
| β-lactams (63)      | amoxicillin         | 5         |
|                     | cefaclor            | 1         |
|                     | cefditoren pivoxil  | 31        |
|                     | cefdinir            | 1         |
|                     | cefixim             | 1         |
|                     | cefcape pivoxil     | 17        |
|                     | cefprozime proxetil | 2         |
|                     | tebipenem pivoxil   | 4         |
|                     | ceftriaxone         | 1         |
|                     | azithromycin        | 13        |
| Macrolides (43)     | clarithromycin      | 28        |
|                     | erythromycin        | 1         |
|                     | roxithromycin       | 1         |
| New quinolones (33) | norfloxacin         | 1         |
|                     | tosufloxacin        | 32        |
| Tetracyclines       | minocycline         | 3         |
| Total               |                     | 230       |

はUemuraらの報告によった。受診以前に投与されていた抗菌薬は問診時に聴取し、診療録にて確認を行った。血清クレアチニン値は自院にある(株)ビー・エム・エル総合研究所のブランチャラボにて測定した。尿検査については自院の検査室にて行われた。

研究については、博慈会記念総合病院の倫理委員会の審査を受けて認可されている(博慈会倫理-14)。

#### 成 績

##### 1. 患者背景

患者の年齢は8カ月から15歳までで、男女比は1:1.05(男児112例、女児118例)であった。

##### 2. 抗菌薬前投与の有無と種類

自院を受診したときに抗菌薬を投与されていなかった児は88名(男児41名、女児47名)であった。βラクタム薬が投与されていた児は63名(男児30名、女児33名)、マクロライド系薬は43名(男児25名、女児18名)、ニューキノロン系薬は33名(男児14名、女児19名)、テトラサイクリン系薬は3名であった。受診前に投与されていた個々の抗菌薬および人数はTable 1に示す。

##### 3. 血清クレアチニン値の検討

検討された男児112例、女児118例について、男女を分けて血清クレアチニン値を年齢別にプロットしFig. 2, 3に示す。Fig. 3に白丸で示した4名の血清クレアチニン値が他の患者と比較して明らかに高値であることが見て取れる(Fig. 2, 3)。血清クレアチニン値が、基準値の2倍を超えて有意に上昇していた4例について症例概要をTableに示す。4例はすべて、トスフロキサシン・トシル酸塩(TFLX)が投与されて

Fig. 2 Correlations between Serum Creatinine Level and age in male children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (n = 112)

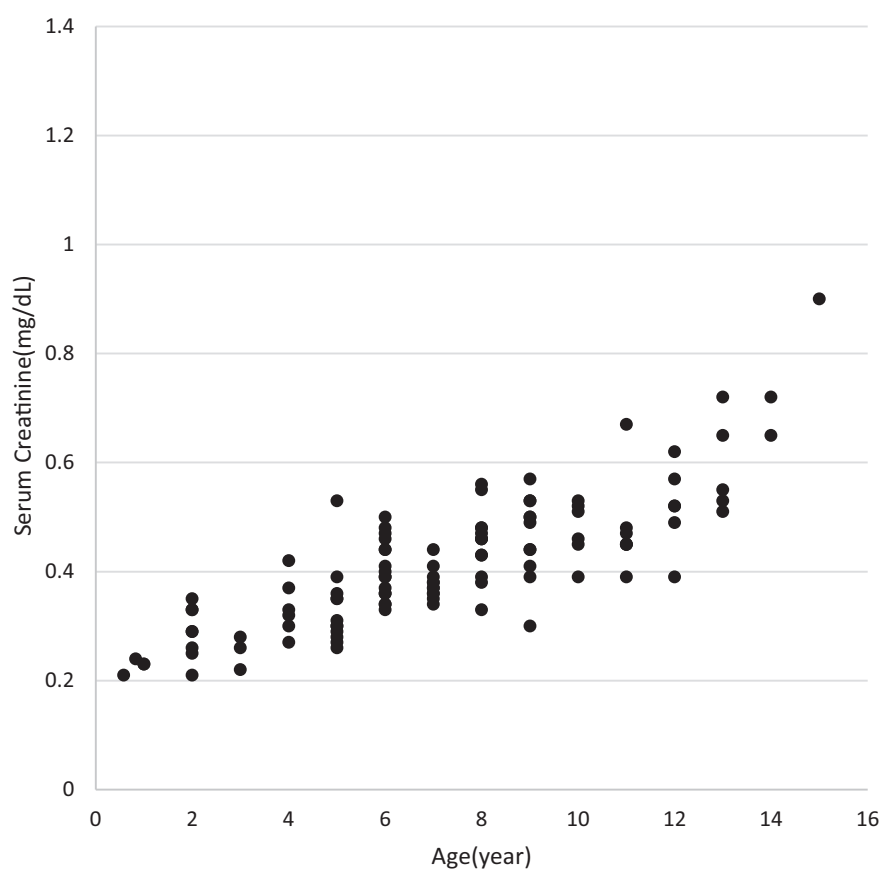


Fig. 3 Correlations between Serum Creatinine Level and age in female children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (n = 118)

○: White circles indicate those cases in whom the serum creatinine level were found to have more than twice the reference value.

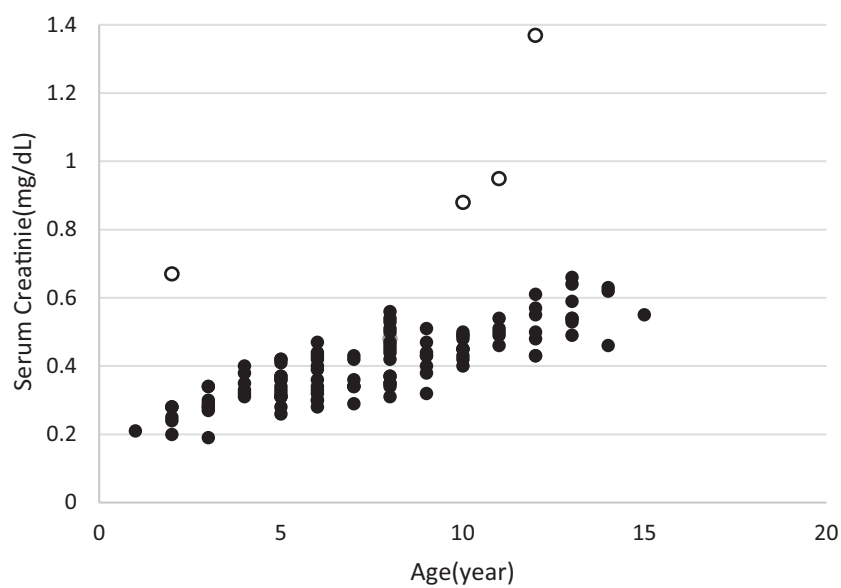


Table 2 Summary of 4 cases in which the serum creatinine level was high after TFLX administration

| Case No. | Age (year) | Body weight (kg) | Sex    | Dose mg/day         | Duration | Cr (mg/dL) | Age-appropriate reference value of Cr (mg/dL) | Cr after treatment (mg/dL) | BUN (mg/dL) | Vomiting   |
|----------|------------|------------------|--------|---------------------|----------|------------|-----------------------------------------------|----------------------------|-------------|------------|
| 1        | 11         | 29               | female | 150mg Tab 2 tablets | 1day     | 0.95       | 0.45                                          | 0.45                       | 14.0        | recognized |
| 2        | 10         | 31               | female | 360mg granule       | 1day     | 0.88       | 0.41                                          | 0.48                       | 15.5        | no record  |
| 3        | 2          | 14               | female | 165mg granule       | 3days    | 0.67       | 0.24                                          | 0.25                       | 18.3        | no record  |
| 4        | 12         | 45               | female | 150mg Tab 3 tablets | 3days    | 1.37       | 0.52                                          | 0.54                       | 24.5        | recognized |

TFLX: tosylloxacin tosilate, Cr: creatinine, BUN: blood urea nitrogen

いる症例であった。症例1, 4は小児に適応のない TFLX150mg 錠の処方であったが、4例とも投与量はほぼ12mg/kg/dayであった。投与期間は1日ないし3日であった。加療後のM.pn肺炎の経過は他の患児と比較して、解熱までの期間、咳嗽の改善において差は認めなかった。症例4では特に腎障害が強く、受診時尿検査で蛋白(1+)、潜血(1+)、赤血球数1~4/HF、白血球数1~4/HF、硝子円柱1~9/WF、顆粒円柱1~9/WF、TFLX特有の針状の薬剤結晶を認め異常は顕著であった。同症例は血液尿素窒素も高値であった。入院6日目に血清クレアチニン値は0.73mg/dLと基準値の1.5倍以内に回復したが、尿硝子円柱10~29/WF、薬剤結晶を認めた。治療開始13日目には0.54mg/dLまで回復していた。症例4を含めて、腎障害に対しては輸液以外に特異的な治療を行わずに4~6日後には改善していた。

### 考 察

薬剤性腎障害の診療ガイドライン<sup>3)</sup>によれば腎障害の発生機序は、①中毒性腎障害および、②アレルギー機序による急性間質性腎炎(過敏性腎障害)、③薬剤による電解質異常、腎血流量減少などを介した間接毒性、および、④薬剤による結晶形成、結石形成による尿路閉塞性腎障害に分類できる。

血清クレアチニン値はAKIの診断に重要な指標であるが、小児では年齢によって基準値が大きく変化するため、一見異常に気付かれないことがあるので注意が必要である。AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016<sup>1)</sup>では、直近の血清クレアチニン値の最低値を基準値として、その1.5倍以上への変動をAKIの指標の一つと考えている。また基準値の2倍以上への変動では、溶血性尿毒症症候群診療ガイドライン<sup>4)</sup>によれば、血液透析療法が行える施設へ搬送を考える高度なAKIの指標としている。しかし、急性疾患で受診する小児の血清クレアチニン値の基準値が判明していることは少ない。このため、Uemuraら<sup>2)</sup>によって報告された日本人小児の年齢・性別による血清クレアチ

ニン値の50パーセンタイル値を、基礎値の代わりに値として基準値として利用している。

今回私たちは、M.pn肺炎の診断でTFLXによる治療中に高度の腎障害を認めた症例と遭遇した。患児が示した腎障害が患者に特異的な異常であるのか、治療薬剤の影響なのか明らかにする目的で、M.pn肺炎の患者を対象として調査を行った。同一疾患の患者を解析することで、罹患疾患によるバイアスを排除できると考えた。本解析で230例のM.pn肺炎患者のうち、高度なAKIを認めた症例はTFLXが投与されていた4症例に限られていた。M.pn肺炎の患児を治療する際にルチーンに尿の検査を行うことになっていなかったため、急性期に尿の検査が行われたのは食思不振が強く補液の必要が強かった入院した2例のみであった。1例は明らかな異常を認めていなかったが、連続しての再検査が行われていなかったため、後に異常があった可能性を否定できない。本文中に記載した1例(症例4)では、TFLX投与終了後6日目になっても尿中硝子円柱を20~29/WFと多数認め、薬剤結晶も認められ硝子円柱の数は入院後の方が増加していた。また、小児の血清クレアチニン値の基準値は年齢・性別によって変化するため、外来診療中に異常に気付かれないことがある。血清クレアチニン値が高値であった他の2例は外来での診療であり、今回の解析で高値に気づかれた症例であった。幸いなことに、2名とも治療終了時にはクレアチニン値は基準範囲に回復していた。

TFLX細粒の小児に対する安全性は堀ら<sup>5)</sup>によって報告されているが、他の抗菌薬と比較して安全性は劣らないことが述べられている。この中で、TFLXのAUCおよびC<sub>max</sub>と個別の副作用発現率との関係について、ロジスティック回帰分析を行い、AUCとの関係では口渴および尿円柱、C<sub>max</sub>との関係では悪心、口渴、尿円柱および食欲不振における副作用のp値が<0.05であったと述べられている。このことから、TFLXの血中濃度が上昇している場合には腹部症状

が起こりやすいと考えられる。同時に血中濃度が高い状況では尿中濃度も高くなり尿細管中で結晶化しやすくなり、AKIを起こす可能性が高いと推測される。TFLXによる小児のAKIは、調べた範囲で2例の報告<sup>6)7)</sup>があり、いずれも腹痛・嘔吐を認めている。これらの腹部症状が、TFLXによる直接的な副作用であるのか、腎障害に伴って起きた症状であるのかは明らかではない。2例の既報のうち1例では尿沈渣に特徴のある針状結晶を認めており、腎障害を想起するきっかけとなる可能性がある。また、症例報告の2例は6歳と9歳であり、我々の経験した症例はそれぞれ2, 10, 11, 12歳と年長児に多い傾向がみられた。この理由として、抗菌薬の投与量を計算する際に、体重をもとに算出するため年長の小児ほど抗菌薬の血中濃度が高くなる傾向があることと関係がある可能性を挙げられる。今後症例を集積して検討するべきではないかと考える。TFLX内服中に腹痛・嘔吐が出現した際にはTFLXによる副作用も考慮する必要があると考えられた。尿中溶解度の低いニューキノロン系薬、サルファ剤では薬剤の結晶による閉塞性尿細管障害が知られている。今回の検討において、TFLX投与例のみにAKIが発生したことにこの点が関与していると考ええる。

TFLX小児用細粒は、小児の肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽に対して適応を有して2009年に承認され、2017年に小児のM.pn肺炎に適応が拡大された。インフルエンザ菌に対して高い有効性を示すことから、わが国の小児呼吸器感染症診療ガイドライン<sup>8)</sup>に示されている。小児用キノロン薬適正使用推進委員会による小児感染症分離株における感受性サーベイランスの結果、インフルエンザ菌に対するTFLXの感受性はMIC<sub>90</sub>で0.06以下から0.125μg/dLの範囲にあり、大変良好であった<sup>9)</sup>。我が国のインフルエンザ菌は、ペニシリン系薬、セフェム系薬に対する感受性が約70%耐性となっていることが示されている。李野<sup>10)</sup>によれば、小児急性中耳炎から分離された細菌に占めるインフルエンザ菌の割合は56.5%に上り、2番目の分離頻度であった肺炎球菌(26.0%)の2倍以上であったと報告されている。この二つの事象から、小児呼吸器感染症診療におけるTFLXの使用頻度はますます増える可能性が高いと思われる。このような現状において、あまり認知されていないTFLXの副作用について、十分な知見を集め安全な使用法を確立することが重要と考える。マクロライド耐性M.pnは近年減少傾向を認めると学会等で報告されている。同時に、マクロライド耐性M.pn肺炎に対してTFLXの解熱効果はクラリスロマイシンと同等であったとIshiguroら<sup>11)</sup>が報告しており、M.pn肺炎を対象にTFLXを投与す

る必要性は乏しくなっていると考ええる。

Antimicrobial Resistance (AMR) 対策が急務とされるわが国において、適正に抗菌薬を使用することは当然の義務であるが、薬剤による副作用にも十分な注意が必要であり、今回報告した腎障害についてもTFLXを投与する際には必ず念頭に置いておくべきと考えられた。

利益相反自己申告：田島 剛はMeiji Seika ファルマ(株)、MSD(株)、ジャパンワクチン(株)、塩野義製薬(株)より講演料を受けている。田島 剛はデンカ生研(株)より研究費を受けている。

#### 文 献

- 1) AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会(編)：AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 日腎会誌 2017; 59(4)：419—533.
- 2) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, *et al.* : Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 694—9.
- 3) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会：薬剤性腎障害診療ガイドライン2016. 日腎会誌 2016; 58: 477—555.
- 4) 五十嵐隆編：溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京医学社, 東京, 2014.
- 5) 堀 誠治, 入交昭一郎, 小井戸則彦, 砂川慶介：Tosufloxacin 細粒10%の小児臨床試験における安全性の検討. 日化療会誌 2010; 58(S-2)：78—88.
- 6) 稲垣清剛, 種村陽子, 蜂須賀靖宏, 岩堀 瞳, 石川真悠子, 杉山宗平, 他：尿沈渣中にトスフロキサシン結晶およびその円柱が出現した1例. 医学検査 2007; 56: 626.
- 7) 松村真理子, 池内由果, 吉澤千景, 須永康夫, 田代雅彦, 小林靖子, 他：トスフロキサシン・トシル酸塩水和物(オゼックス®)の過量投与中に発症した腎障害の一例. 小児感染免疫 2013; 25: 145—9.
- 8) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017(第1版). 協和企画, 東京, 2016.
- 9) 小児用キノロン適正使用推進委員会(委員長：渡辺 彰)：小児感染症分離株における感受性サーベイランス. 日化療会誌 2018; 66(3)：341—50.
- 10) 李野恵理子, 諸角美由紀, 生方公子, 田島 剛, 岩田 敏：PCV13普及後の小児急性中耳炎に関する疫学的検討. 日耳鼻 2018; 121: 887—98.
- 11) Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, Ariga T, Kikuta H, Togashi T, *et al.* : Therapeutic efficacy of azithromycin, clarithromycin, minocycline and tosufloxacin against macrolide-resistant and macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. PLoS One 2017; 12(3)：e0173635. Published online 2017 Mar 13. doi: 10.1371/journal.pone.0173635. PMID: PMC5348022.

Acute Kidney Injury after Administration of Tosufloxacin Tosilate in Children  
with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia

Takeshi TAJIMA<sup>1)2)</sup>, Hideaki MIYASHITA<sup>1)</sup>, Kotaro MIENO<sup>1)2)</sup>, Yasuhiro SATO<sup>2)</sup>,  
Yoshiaki SHIBUYA<sup>2)</sup>, Satoshi KOYAMA<sup>3)</sup> & Taketoshi IITSUKA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Hakujikai Memorial Hospital, <sup>2)</sup>Department of Pediatrics,  
Teikyo University School of Medicine, <sup>3)</sup>Koyama Pediatrics and Otolaryngology Clinic

It is not uncommon for children with severe infectious diseases to show acute kidney injury, but it is rare for these patients to have *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.

After experiencing a child who had acute kidney injury with *M. pneumoniae* pneumonia, this study focused on renal dysfunction in patients with this infection and investigated retrospectively from medical records, the relationship of this condition with antimicrobial drug treatment. The diagnosis of *M. pneumoniae* pneumonia was made from clinical symptoms, chest X-ray photographs and serologic antibody rise in paired sera.

Based on the diagnostic criteria described above, 230 patients with *M. pneumoniae* pneumonia, who had visited the Department of Pediatrics, Hakujikai Memorial Hospital, Adachi-ku, Tokyo from April 2015 to March 2016, were investigated for their serum creatinine levels. The patients ranged in age from 8 months to 15 years, and the male-female ratio was 1 : 1.05 (112 boys and 118 girls). Eighty eight children were not receiving antimicrobial agents when they visited this hospital. However, 63 patients received  $\beta$ -lactams, 43 macrolides, 33 new quinolones, and 3 tetracyclines.

Only 4 of the 230 patients received tosufloxacin tosylate, and they were found to have more than twice the reference value of the serum creatinine level based on the criteria of the Acute Kidney Injury (AKI) Practice Guidelines 2016. Uemura et al showed the reference serum creatine levels of Japanese children. None of the cases exceeding 1.5 times the reference serum creatinine levels were suspected of abnormal variability in the groups of children without antibiotic administration,  $\beta$ -lactams, macrolides, or tetracyclines. Among the new quinolone drugs, tosufloxacin tosylate was administrated to 32 patients. In 2009, tosufloxacin tosylate fine granules was approved in Japan for pediatric patients, and in 2017, the indication was expanded to children with *M. pneumoniae* pneumonia. However, new quinolone drugs are rarely prescribed for children worldwide, and experience of their use is small. Therefore, it is thought by this study that attention to renal function is necessary for the use of new quinolone drugs.