

原著

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*

成田 敦¹⁾ 西村 直子¹⁾ 新川 泰子¹⁾ 鈴木 道雄¹⁾
山本 康人¹⁾ 小山 慎郎¹⁾ 尾崎 隆男¹⁾

要旨 2004年1月～2006年12月に尿路感染症で52例が入院した。男女比は27/25、平均年齢は1.9±2.6歳で、VURを27%に認めた。44例から48菌株が分離され、*E. coli*が65%と最も多かった。*E. coli*はセフェム系抗菌薬にすべて感受性であったが、ABPC/SBT, ABPC, FRPMにはそれぞれ15%, 39%, 73%が耐性であり、2006年の分離株の60%がβラクタマーゼ産生株であった。

はじめに

小児尿路感染症 (urinary tract infection : UTI) は、小児期の感染症のなかで頻度が高く、膀胱尿管逆流症 (vesicoureteral reflux : VUR) などの基礎疾患を有することも少なくない。特に腎尿路系が発達過程にある乳幼児では、UTIの繰り返しにより腎機能障害をきたすことがあるため、早期の診断と適切な治療が重要である。UTIの確定診断には尿細菌培養を用いるが、採尿法や診断前の抗菌薬投与などによる影響を受けやすく、その確定診断はしばしば困難となる。UTIの主な起病菌は*E. coli*であり^{1,2)}、その経験的治療には第2, 3世代セフェム系抗菌薬が推奨されている。しかし近年、基質拡張型βラクタマーゼ (extended spectrum β-lactamase : ESBL) 産生株が小児UTIにおいて報告されており³⁻⁵⁾、*E. coli*の薬剤耐性化が問題となっている。

今回われわれは小児期UTIの現状を把握するた

め、臨床的にUTIと診断された入院例について、臨床的および細菌学的検討を行った。

I. 対象と方法

2004年1月～2006年12月の3年間に、UTIの診断にて入院治療した48名・52例(4名は2回罹患)を対象に、年齢、性別、入院前抗菌薬投与の有無、起病菌、VURおよびその他の尿路奇形の有無などについて後方視的に検討した。尿検体の採取法には、乳幼児ではカテーテル採取、自律排尿が可能な年齢では中間尿を用いたが、一部ではバック尿も用いた。UTIの診断は、細菌尿(≥10³/ml)または膿尿(≥10 WBC/μl)のいずれかを呈し、他疾患を除外できたものとした。さらに有意な細菌尿(≥10⁵/ml)かつ膿尿を呈したものをUTI確定群、それ以外をUTI疑診群に分けて検討した。

分離された*E. coli*および*E. faecalis*について、微量液体希釈法により16種の抗菌薬〔oxacillin (MPIPC), ampicillin (ABPC), ampicillin/sulbactam

* A clinical and bacteriological study of pediatric urinary tract infection in a hospital

Key words : 尿路感染症, 膀胱尿管逆流症, 大腸菌, βラクタマーゼ, 抗菌薬感受性

1) 江南厚生病院こども医療センター Atsushi Narita, Naoko Nishimura, Yasuko Arakawa, Michio Suzuki, Yasuto Yamamoto, Norio Koyama, Takao Ozaki
〔〒483-8704 江南市高屋町大松原137〕

(ABPC/SBT), ceftriaxone (CTRX), ceftazidime (CZOP), cefmetazole (CMZ), cefdinir (CFDN), cefditoren (CDTR), faropenem (FRPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), clarithromycin (CAM), minocycline (MINO), vancomycin (VCM), fosfomycin (FOM), norfloxacin (NFLX) の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) を測定した。なお、検討された時期により一部の薬剤の MIC が測定されていない。感受性の判定は米国臨床検査標準委員会 (CLSI) に従った。2006 年の調査では、分離された *E. coli* 株についてセフィナーゼディスク (日本ベクトン・ディッキンソン) による β ラクタマーゼ産生試験を行った。統計学的解析として、2 群間比較を χ^2 検定、Fisher の直接確率検定および *t* 検定を用いて行った。

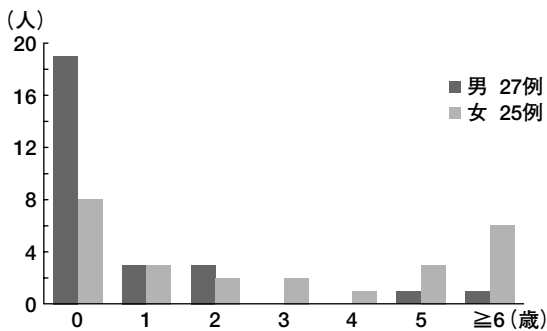


図 1 年齢別患者数と性差 (n=52)

II. 結 果

1. 対象の内訳

対象となった 52 例は平均年齢が 1.9 ± 2.6 歳 (1 カ月～9 歳)、男児 27 例、女児 25 例であった (図 1)。検査に用いた採尿法はカテーテル採取、パック採取、中間尿採取がそれぞれ 29 例、12 例、11 例であった (表 1)。主訴は発熱、嘔吐、腹痛などであったが、発熱 ($\geq 37.5^\circ\text{C}$) は全例に認められた。UTI 確定群は 16 例、UTI 疑診群は 36 例であり、確定群は疑診群よりも平均年齢が低かった ($p=0.03$)。疑診群の診断は細菌尿 ($\geq 10^3/\text{ml}$) のみ 19 例、膿尿 ($\geq 10 \text{ WBC}/\mu\text{l}$) のみ 8 例、細菌尿かつ膿尿 9 例であった。入院前の抗菌薬投与が、確定群に 3 例、疑診群に 10 例で認められたが、両群間で有意差を認めなかった ($p=0.49$)。

2. 基礎疾患

尿路系基礎疾患を伴う複雑性 UTI は 22 例、伴わない単純性 UTI は 30 例であった (表 1)。表には示していないが、複雑性と単純性の男女比は、複雑性が男児 7 例、女児 15 例、単純性が男児 20 例、女児 10 例であり、複雑性における女児の比率が高かった ($p=0.01$)。基礎疾患を有する 22 例 (1 例重複) の内訳は VUR が最多で 14 例 (grade III 以上 13 例)、多発性嚢胞腎、髄膜瘤、尿管狭窄が各 2 例、尿管瘤、重複尿管 (VUR grade II と重複)、膀胱陰瘻が各 1 例であった (図 2)。VUR の合併率は 26.9% (14/52) であり、UTI 確定群 25.0% (4/16) と UTI 疑診群 27.8% (10/36) との間で有意差を認めなかった ($p=0.83$) (表 1)。

表 1 UTI 患児 52 例の確定群・疑診群別内訳

	確定群 (n=16)	疑診群 (n=36)	
年齢 (歳)	0.9 ± 1.5	2.6 ± 2.7	$p=0.03$
男/女	7/9	20/16	N. S.*
採尿法: カテーテル採取	12 (75.0%)	17 (47.2%)	N. S.
パック採取	2 (12.5%)	10 (27.8%)	N. S.
中間尿採取	2 (12.5%)	9 (25.0%)	N. S.
入院前抗菌薬投与あり	3 (18.8%)	10 (27.8%)	N. S.
菌分離	16 (100%)	28 (77.8%)	—
VUR 合併	4 (25.0%)	10 (27.8%)	N. S.
複雑性 UTI/単純性 UTI	7/9	15/21	N. S.

*N. S. : not significant

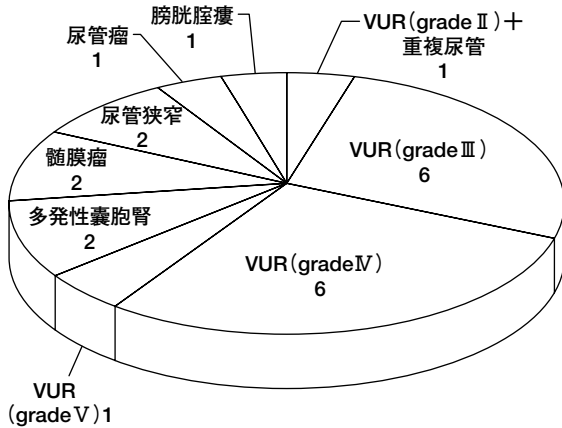


図 2 尿路系基礎疾患を認めた 22 例の内訳

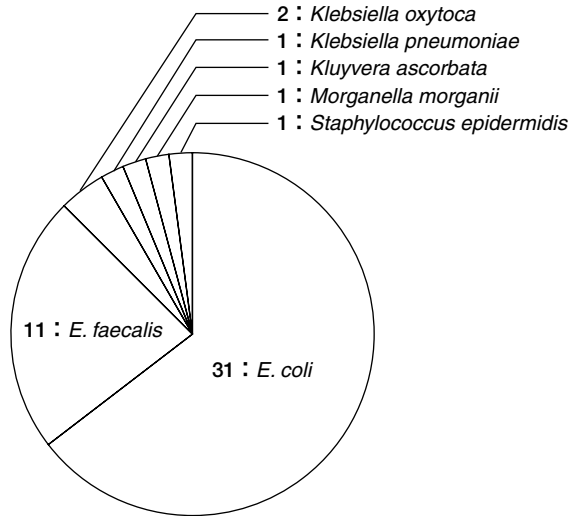


図 3 分離菌株の内訳 (n=48)

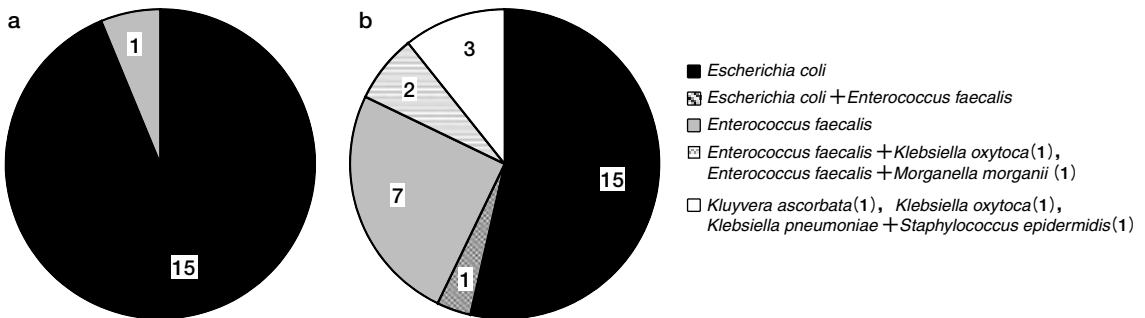


図 4 UTI 確定群・疑診群別分離菌株の内訳

a : UTI 確定群 (n=16) b : UTI 疑診群 (n=28)

3. 分離菌

44 例 (84.6%) の尿検体から 48 株の細菌が分離された (4 例で 2 株同時分離)。分離菌の内訳は *E. coli* 31 株 (64.6%), *E. faecalis* 11 株 (22.9%), *Klebsiella oxytoca* 2 株 (4.2%), *Klebsiella pneumoniae*, *Kluyvera ascorbata*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus epidermidis* 各 1 株 (2.1%) の順であった (図 3)。UTI 確定群では全例で単一分離であり、93.8% (15/16) が *E. coli* であった。1 例では血液培養からも *E. coli* が分離されたが、薬剤感受性パターンも同じであり尿検体からの分離株と同一と考えた。一方、UTI 疑診群では 28 例 (77.8%) から 32 株が分離され、14.3% (4/28) は 2 株同時分離であった (図 4)。UTI 確定群は UTI 疑診群

よりも *E. coli* の比率が高かった ($p=0.007$)。図に示していないが、単純性と複雑性 UTI 患者の *E. coli* 分離率は、それぞれ 72.0% (18/25) と 63.2% (12/19) であり、両群間で違いを認めなかった ($p=0.53$)。

4. 抗菌薬感受性

分離された *E. coli* 株と *E. faecalis* 株の MIC 分布を表 2, 3 にまとめた。*E. coli* はセフェム系抗菌薬の多くに感受性であったが、ABPC/SBT, ABPC, FRPM はそれぞれ 14.8%, 38.7%, 72.7% が耐性であった。一方、*E. faecalis* はセフェム系抗菌薬に耐性であるが、ペニシリン系抗菌薬および VCM に高い感受性を呈した。

表 2 分離された *E. coli* 株の MIC 分布

抗菌薬 (株数)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										耐性*率 (%)	
	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
MPIPC (22)							22					100
ABPC (31)					5	5	9	1	9	2		39
ABPC/SBT (27)			1		13	6	3	3	1			15
CTRX (26)			25				1					0
CZOP (31)			30		1							0
CMZ (31)			17	11	1		1			1		3
CFDN (22)	12	7	1		1	1						9
CDTR (22)	13	4	3	1		1						9
FRPM (22)		1	5	15	1							73
PAPM (22)			22									0
MEPM (31)			31									0
CAM (22)							22					100
MINO (26)			6	4	11	2	2		1			12
VCM (22)									22			100
FOM (26)				14	8	4						0
NFLX (22)			17	1					4			18

*Intermediate + Resistant

表 3 分離された *E. faecalis* 株の MIC 分布

抗菌薬 (株数)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										耐性*率 (%)	
	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
MPIPC (10)							10					0
ABPC (10)				4	6							0
ABPC/SBT (8)			1	5	2							0
CTRX (6)										6		100
CZOP (10)							8	2				100
CMZ (8)										8		100
CFDN (6)						6						100
CDTR (6)						6						100
FRPM (6)				2	2	2						67
PAPM (5)				5								0
MEPM (10)					2	6	2					20
CAM (6)		2					4					100
MINO (10)			3				1	4	2			70
VCM (10)				6	4							0
FOM (8)									8			100
NFLX (6)						4	2					33

*Intermediate + Resistant

5. β ラクタマーゼ産生試験

2006年の調査で分離された *E. coli* の60% (6/10) が β ラクタマーゼ産生株であった。

6. 反復例 (4名・8例) の検討

UTIを反復した4名はすべて女兒でそのうち3名に尿路系基礎疾患を認めた。確定群と疑診群は

それぞれ3例、5例であり、疑診群の診断は細菌尿のみが2例、膿尿のみが3例であった。細菌尿を呈した5例の分離菌は *E. coli* 3株、*E. faecalis* 2株で、いずれも単一分離された。初回UTIで分離された *E. coli* 2株はペニシリン系、セフェム系抗菌薬に感受性であったが、予防内服投与後の罹

患により分離された1株はABPC/SBT, ABPCだけでなくCFDN, CDTR, FRPMにも耐性であった。

III. 考 察

小児期におけるUTIは比較的頻度の高い疾患であるが、特に腎尿路系が発達過程にある乳児に多い疾患である¹⁾。本検討でも男女ともに0歳児に最も多く、特に男児では27例のうち19例(70.4%)が0歳児であった。その理由として、男児に先天性尿路奇形が多いことや、生理的な包茎の存在があげられる。特に排尿障害を伴う包茎は、上部尿路への閉塞性病変としての関与が示唆されている。割礼を施行されていない男児がUTI発症のリスクが高いとの報告もあり⁶⁾、診察時に包茎の有無を観察することはUTI診断の一助となると思われる。一方、幼児期以降ではUTIの発症頻度は女児に多く、本検討においても、幼児期には女児の割合が高かった。その理由として、尿道の距離が短く細菌が尿路系に侵入しやすいことが考えられている。また、複雑性UTIは一般に男児に多いとされるが、本検討では女児に有意に多かった。その理由は不明であり、今後も症例数を増やし検討していきたい。

小児のUTIの診断時には採尿法が問題となる。米国の小児UTIのガイドラインでは、診断基準が採尿法と菌量によって示されており^{7,8)}、UTIの診断がほぼ確実(>99%)となるのは恥骨上穿刺による採尿でグラム陰性桿菌を認めるか、グラム陽性球菌であれば数千(/ml)より多く認めた場合とされている。わが国では恥骨上穿刺は通常行われず、パック尿が広く用いられている。山口ら⁹⁾のアンケート調査では、乳幼児のUTI診断時にReflux Nephropathyフォーラム幹事施設32施設の78%がパック尿で採尿していた。パックによる採取法は簡便で侵襲性はないものの、診断基準が明確でないうえにcontaminationが89.2%と多く、診断上支障となることが少なくない²⁾。パック尿を使用した場合は慎重に診療にあたる必要がある。一方、カテーテル採取尿においても、採尿のタイミングや診断前の抗菌薬投与などの影響によって、臨床的に強くUTIを疑われながら診断基準を満たさないことも経験する。米国の小児UTIのガイド

ラインでは、カテーテル採取尿で 10^3 /ml以上の細菌尿を認めた場合をUTI疑いとしている。本検討では、他疾患を除外でき、 10^3 /ml以上の細菌尿または膿尿を認めた症例をすべてUTIと診断し、さらに対象をUTI確定群とUTI疑診群に分けて検討した。UTI確定群の平均年齢がUTI疑診群に比べて有意に低かった理由として、乳児は年長児よりも比較的病初期に入院するため、入院前の抗菌薬投与が少ないこと、年長児では中間尿採取であるためにcontaminationが含まれやすいことなどが考えられた。

今回の検討で、尿培養が陰性であった疑診群の中にも、VURなどの基礎疾患を有する場合が少なくないことが示され、疑診群も確定群と同等に基礎疾患を有する可能性を念頭に置く必要があると思われる。当科では基礎疾患の精査手段として腹部エコー、静脈性腎盂造影、排尿時膀胱尿道造影(voiding cystourethrography: VCG)などを行っている。エコーは簡便で非侵襲的な検査であるが、VURの診断においてVCGを基準とした場合に感度が10%と低く¹⁰⁾、スクリーニング検査としては不十分と思われる。一方、VCGはVURを形態学的に評価するのに適しており、米国小児UTIのガイドラインでも発熱を呈したUTI患者全例に行うことが推奨されているが、性腺に対する放射線の被曝量が多い問題がある。Predaら¹¹⁾は、腎瘢痕の危険因子となるgrade III以上のVURの診断において、DMSA腎シンチグラフィーは感度が96%と高く有用であったと報告している。近年、尿中IL-8や血清プロカルシトニンがVURの診断マーカーになる可能性が報告されており^{12,13)}、今後これら非侵襲性の検査手段の活用も期待されている。

小児UTIの起因菌のほとんどはグラム陰性桿菌であり、このうち*E. coli*の占める割合が最も多く75~90%弱と報告されている¹⁾。本検討では、UTI確定群からの分離菌の93.8%が*E. coli*であったが、UTI疑診群では*E. coli*は53.6%と低く、*E. faecalis*が25.0%と高かった。UTI疑診群で*E. faecalis*の割合が高かった理由として、*E. faecalis*の増殖速度が*E. coli*に比べ遅いため採尿時の菌量が少なく、その結果疑診群に含まれた可能性が考えられる。複雑性UTIでは*E. coli*以外の起因菌

が問題となる。確定群と疑診群の間で複雑性の割合に差がなかったが、*E. coli* 以外の菌が分離された14例中13例が疑診群であった。また、通常複数菌の分離はcontaminationを疑うが、2種同時分離の4例はすべて疑診群であった。以上より、UTI疑診群の分離菌の一部に、contaminationが含まれた可能性は否定できない。

E. coli においてペニシリナーゼ産生による耐性化が進んでおり、ESBL産生株も欧米に比べて分離頻度は低いものの小児科領域で報告されている³⁻⁵⁾。本検討では、分離された*E. coli*のABPC耐性率は38.7% (12/31)であり、また2006年に分離された*E. coli*の10株中6株がβラクタマーゼ産生株であった。本検討における治療抗菌薬は第3, 4世代セフェムが33例〔cefotaxime (CTX) 27例, CTRX 3例, cefpirome (CPR) 3例〕, ペニシリン系が9例〔asposicillin (ASPC) 8例, ABPC/SBT 1例〕, 第2世代セフェムが9例〔CMZ 7例, cefotiam (CTM) 2例〕, MEPMが1例であり、全例が抗菌薬にすばやく反応し治癒した。乳幼児の尿路感染症に対する静注抗菌薬の経験的治療として、第2, 3世代のセフェムが推奨されている。星野ら¹⁴⁾は、第2世代セフェムと第3, 4世代セフェム使用例の間で、治療効果に差がないことを報告している。本検討でも分離株の中心である*E. coli*は、セフェム系抗菌薬に良好な感受性を示した。ESBL産生株は分離されなかったが、CTRXに対するMICが8μg/mlであった株を1株認めており、今後の薬剤耐性化の動向に注意が必要と思われる。一方、分離された*E. faecalis*株はセフェム系抗菌薬にすべて耐性であるが、ペニシリン系抗菌薬には高い感受性を示した。*E. coli*と*E. faecalis*では抗菌薬の感受性が大きく異なっているため、可能な限り治療前に尿を直接鏡検して桿菌か球菌の判別を行うべきと思われる。UTIの治療にあたって、尿培養による起菌菌の同定に努めるとともに、薬剤感受性成績に基づいた抗菌薬治療の選択が必要である。

現在、わが国における小児UTIの診断および治療方法は施設間でさまざまである。また、抗菌薬の予防投与の可否についても議論されており^{15,16)}、定まった見解が示されていない。ガイドラインの

確立による小児UTI診療の標準化が望まれる。

本論文の要旨は、第40回日本小児感染症学会総会(2008年11月,名古屋)において発表した。

謝辞:本研究に協力していただいた当院臨床検査技術科の安田直子先生,中根一匡先生,舟橋恵二先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Elder JS: Urinary tract infection. Nelson textbook of pediatrics, 18th ed (Kliegman RM, et al eds.). Saunders, Philadelphia, 2007, 2223-2228
- 2) 竹本康二, 他: 尿細菌培養検査における採尿法の検討. 医学検査 52: 1157-1160, 2003
- 3) 伊藤尚志, 他: ESBL産生大腸菌による尿路感染症の乳児例. 小児感染免疫 19: 235-238, 2007
- 4) 秋葉伴春, 他: CTX-M-9型βラクタマーゼ産生大腸菌による尿路感染症の1小児例. 小児科臨床 58: 843-846, 2005
- 5) 伊藤重彦, 他: Tazobactam/piperacillinが有効であったESBL産生大腸菌による急性腎盂腎炎の1例. 日化療会誌 51: 347-351, 2003
- 6) Zorc JJ, et al: Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. Pediatrics 116: 644-648, 2005
- 7) American Academy of Pediatrics: Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 103: 843-852, 1999
- 8) American Academy of Pediatrics: Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 105: 141, 2000
- 9) 山口孝則, 他: 小児尿路感染と予防投薬に関するアンケート調査報告. 日児腎誌 20: 123-130, 2007
- 10) Hoberman A, et al: Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med 348: 195-202, 2003
- 11) Preda I, et al: Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. J Pediatr 151: 581-584, 2007

- 12) Galanakis E, et al : Urine interleukin-8 as a marker of vesicoureteral reflux in infants. *Pediatrics* 117 : e863-e867, 2006
- 13) Leroy S, et al : Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. *Pediatrics* 115 : e706-e709, 2005
- 14) 星野 直, 他 : 小児尿路感染症に関する臨床的・細菌学的検討. *感染症誌* 81 : 6-11, 2007
- 15) Montini G, et al : Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled noninferiority trial. *Pediatrics* 122 : 1064-1071, 2008
- 16) Cheng C, et al : Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 122 : 1212-1217, 2008

(受付 : 2009 年 3 月 24 日, 受理 : 2009 年 6 月 30 日)

* * *