

原著

乳幼児の発熱性尿路感染症における
腎尿路超音波検査の有用性に関する検討加藤 耕 治¹⁾ 原 紳 也¹⁾

要旨 【背景】近年米国小児科学会などは、初発の乳幼児の発熱性尿路感染症に対し、初期検査として腎尿路超音波検査（RUS：renal ultrasonography）を用いるよう推奨しているが、その有用性については議論の残るところである。

【方法】2004年1月～2013年10月までに、初発の発熱性尿路感染症の診断で入院した月齢0～36カ月の乳幼児を対象とし、RUSの有用性に関して後方視的に検討した。期間中初期検査にRUSを用い、異常例に対してVCUGを行った。

【結果】RUS異常あり群（A群）20例、RUS異常なし群（N群）42例の計62例について検討した。再発率はA群が45%（9/20）であったのに対し、N群は9.5%（4/42）であった。手術率はA群が25%（5/20）であったのに対し、N群は2.4%（1/42）であった。N群は有意に再発率が低く（ $p=0.003$ ）、手術率も低かった（ $p=0.011$ ）。

【結論】乳幼児の発熱性尿路感染症に対してRUSを初期検査に用いるプロトコールは、再発予測という点において有用であった。今後は長期的な腎機能予後を含めたさらなる検討が望まれる。

I. 背 景

乳幼児の発熱性尿路感染症（fUTI：febrile urinary tract infection）に対しては、腎尿路超音波検査（RUS：renal ultrasonography）やVCUG（voiding cystourethrography）、DMSA（Tc-99m dimercaptosuccinic acid）シンチグラフィなどを組み合わせ、膀胱尿管逆流（VUR：vesicoureteral reflex）などの先天性腎尿路奇形（CAKUT：congenital anomalies of the kidney and urinary tract）や腎瘢痕の有無を検索するのが一般的である。その主な目的は、将来的なfUTIの再発や腎

障害のリスクを明らかにすることにある。1999年に米国小児科学会（AAP：American Academy of Pediatrics）は、fUTIと診断した乳幼児にはVCUGとDMSAシンチグラフィを行い、VURや腎瘢痕を有する症例には抗菌薬の予防内服（以下、予防内服）を行うよう推奨するガイドラインを発表した¹⁾。日本を含めて世界的に全例を対象とした積極的な放射線画像診断が行われていたが、その意義や予防内服の有用性に関して否定的な報告が続いた^{2,3)}。それらを受けて2011年に改訂されたAAPガイドライン（以下、AAP2011）では、初回のfUTI後には一律にRUSを行うよう推奨し

Key words：尿路感染症，超音波検査，再発率，初期検査，VCUG

1) トヨタ記念病院小児科

〔〒471-8513 豊田市平和町1-1〕

ており、VCUGの適応に関してはRUS異常例などに限定された⁴⁾。しかし、RUSは低侵襲で簡便であるという利点がある一方で、VURや腎癬痕の検出感度が低いという欠点もあるため、AAP2011に従って実際に管理を行うことが有用なのか否かはいまだ議論が残る。

今回われわれは、RUSを初期検査に使用するアプローチの有用性について検討した。

II. 対象と方法

対象は2004年1月～2013年10月の間に入院した、初発のfUTI患者(0～36カ月)である。

fUTIの診断は、カテーテル尿の培養で 5×10^4 colony forming unit/ml以上の細菌を検出し、他に発熱の原因となる明らかな所見のない場合とした。培養で2種類の菌が検出された場合は、合計で 1×10^5 colony forming unit/ml以上の細菌を検出した場合に診断した。38.0°C以上の腋窩温を発熱ありとした。fUTIの再発にも、同様の定義を用いた。重症心身障害児例、肛門直腸奇形を有する例、神経因性膀胱などの神経疾患を有する例、12カ月以上の追跡が得られなかった例、RUSの結果が不明な例は対象から除外した。

対象症例をRUS異常あり群(A群)とRUS異常なし群(N群)に分け、追跡期間中のfUTIの再発や手術の有無に関し、電子診療録の情報を基に後方視的に比較検討した。

当院でのfUTI症例の管理は、検討期間中を通じて原則として以下のように行った。

①入院中に全例にRUSを行った。

②RUS異常例や、主治医が必要と判断した例に限定してVCUGを施行し、国際分類に従いVUR gradeを評価した⁵⁾。

③VCUGで高度(grade III～V)のVURを認めた症例や、fUTIを複数回再発した症例には予防内服を行った。

④予防内服例には半年から1年ごとにVCUGを再検し、VUR grade II以下に改善したり、トイレトレーニングが完了した時点で予防内服を終了した。

⑤予防内服中の再発(breakthrough UTI)例、年長児の再発例や年長児になっても高度VURが

改善しない例には、手術療法を提示した。

入院中のRUSは小児科主治医が行い、SFU-grade⁶⁾(図1)に準じて5段階(グレード0～4)に分類した。グレード0～1をRUS異常なし、グレード2以上の腎盂・腎杯の拡張、水尿管や明らかな腎形成異常がある場合にRUS異常ありとした。

統計学的検討にはIBM® SPSS® Statistics 22を使用した。検定は2群間の中央値の比較にはMann-Whitney U検定を、陽性率の比較にはFisherの正確検定を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

なお、本検討を行うにあたり、当院の倫理委員会で審査を受け承認を得た(倫理委員会承認番号:1405-5)。

III. 結果

1. 患者背景

期間中に初発のfUTIと診断した0～36カ月の患者は93例で、除外基準から31例を除いた62例を検討対象とした(図2)。RUS異常あり群(A群)が20例、RUS異常なし群(N群)が42例であった。月齢の中央値(IQR: interquartile range)はA群が3カ月(2～5カ月)、N群が4カ月(3～9カ月)で、両群とも男児が多かった(表1)。

2. 検査結果と臨床経過

原因菌は、A群で*Escherichia coli* 75% (15/20)、*Enterococcus faecalis* 20% (4/20)、*E. faecalis*+*Klebsiella oxytoca* 5.0% (1/20)の順であった。N群では*E. coli* 83% (35/42)、*E. faecalis* 9.5% (4/42)、*E. coli*+*E. faecalis* 7.1% (3/42)で、*K. oxytoca*、*Proteus mirabilis*、*Klebsiella pneumoniae*がそれぞれ2.4% (1/42)であった。

入院時の白血球数、CRP値は両群間で有意な差を認めなかった。全例で入院同日中に抗菌薬投与が開始され、入院後の有熱期間の中央値は両群ともに1日であった。追跡期間のIQRはA群で26カ月(18～34カ月)、N群で18カ月(13～36カ月)であった(表1)。

3. 初発時RUSの結果

入院時および入院中に行ったRUSの結果は表2に示す通りである。N群はグレード0が35例、グ

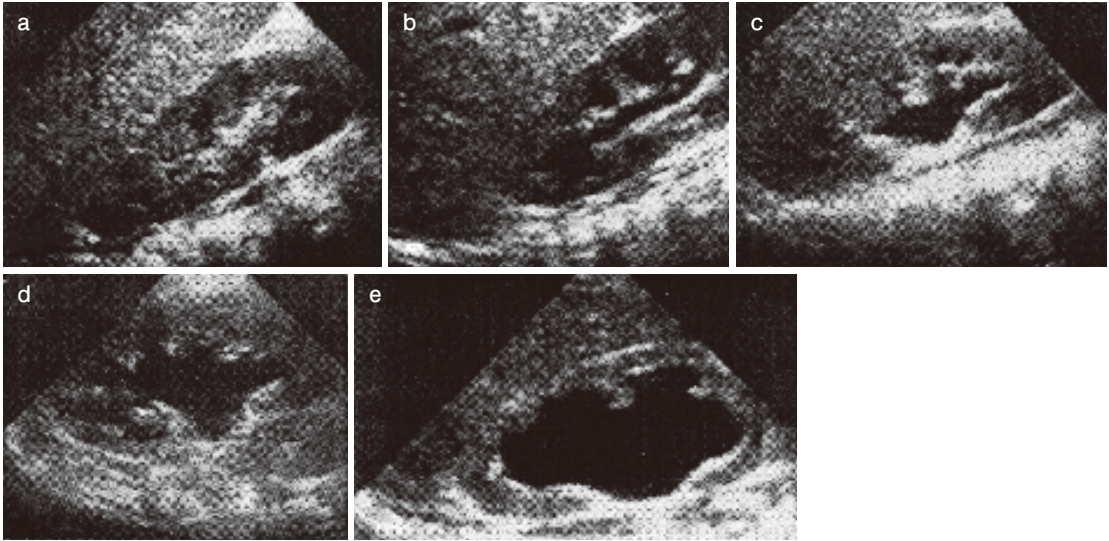


図 1 RUS における腎盂拡張のグレード分類

RUS の結果を基に、以下のように腎盂拡張を分類した。

- a: グレード 0: 拡張なし. b: グレード 1: 腎盂拡張のみがみられ, 腎杯の拡張を認めない.
- c: グレード 2: 腎盂拡張に加え, 拡張した腎杯が数個観察される. d: グレード 3: すべての腎杯が拡張.
- e: グレード 4: 実質の菲薄化を認める.

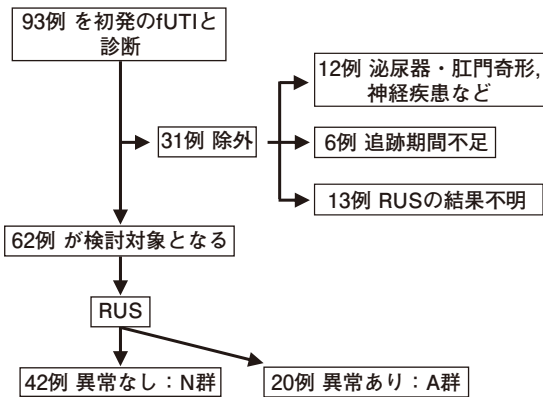


図 2 乳幼児の fUTI 例における検討対象導入アルゴリズム

グレード 1 が 7 例であった。A 群はグレード 2 が 9 例, グレード 3~4 が 5 例, 水尿管を伴う腎盂・尿管の拡張例が 5 例, 水尿管のみが 1 例であった。A 群のうち 2 例は, 胎児エコーで腎盂拡張が指摘されていた。

4. VCUG の結果と予防内服

初発の fUTI に対する抗菌薬治療後, A 群の 20 例中 19 例 (同意の得られなかった 1 例は除く) に

表 1 RUS 異常の有無と臨床像

	N 群	A 群	p 値
症例数	42	20	
男児 (%)	78	65	0.254
月齢 (カ月)	4 (3~9)	3 (2~5)	0.122
初診時白血球数 (/μl)	18,200 (15,000~21,800)	15,700 (14,100~19,100)	0.188
初診時 CRP (mg/dl)	7.2 (3.9~10.2)	6.9 (4.6~13.5)	0.609
起炎菌: <i>E. coli</i> * (%)	76	75	0.438
入院後発熱期間 (日)	1 (1~2)	1 (1~2)	0.208
観察期間 (カ月)	18 (13~36)	26 (18~34)	0.309

N 群: RUS 異常なし, A 群: RUS 異常あり
*E. coli**: *E. coli* 以外にも有意菌が培養された場合は除く。

月齢, 初診時白血球数, CRP, 入院後発熱期間は中央値 (四分位範囲) を示す。

表 2 水腎 grade と VUR・再発率・手術率

Group	N 群 (n=42)		A 群 (n=20)		
	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3~4	尿管管 (±水腎)
RUS 所見					
症例数	35	7	9	5	6
高度 VUR*	67% (2/3)	0% (0/4)	38% (3/8)	60% (3/5)	50% (3/6)
再発率	8.6% (3/35)	14% (1/7)	0% (0/9)	100% (5/5)	67% (4/6)
手術率	2.9% (1/35)	0% (0/7)	0% (0/9)	60% (3/5)	33% (2/6)

A 群 (RUS 異常あり) のなかでも, グレード 3~4 もしくは尿管管を認めた症例で再発率・手術率が高かった。

N 群 (RUS 異常なし) で高度 VUR を認めたのは, 急性巣状細菌性腎炎 1 例 (VUR grade IV), 再発例 1 例 (VUR grade III) であった。

高度 VUR*: VUCG を施行した症例のうち, VUR grade III~V の症例の割合を示す。

対して VUCG を行った。結果の内訳は, VUR なしが 8 例 (42%), VUR grade I が 0 例, grade II が 2 例 (11%), grade III が 4 例 (21%), grade IV が 2 例 (11%), grade V が 3 例 (16%) であった。

N 群のうち初発時に VUCG を行ったのは, 42 例中 4 例 (9.5%) であった。1 例は抗菌薬治療開始後も解熱せず, 造影 CT で楔状の造影欠損域を認め, 急性巣状細菌性腎炎と診断した症例である。残りの 3 例は, RUS ではグレード 1 の腎盂拡張のみであったが, fUTI の反復を疑うエピソードの存在や, 保護者の希望などの理由で VUCG を行った。急性巣状細菌性腎炎の 1 例で grade IV の VUR を認めたが, 他の 3 例には VUR はなかった。

初発時の VUCG で grade III~V の VUR を認めた 10 例中 9 例 (A 群 8 例, N 群 1 例, 同意の得られなかった A 群 1 例は除く) に予防内服を行った。

5. 再発率と手術率

A 群では, 20 例中 9 例 (45%) に fUTI が再発した。一方 N 群では, 再発は 42 例中 4 例 (9.5%) であり, A 群のほうが有意に再発率が高かった ($p=0.003$, オッズ比 7.77, 95%CI 2.00~30.2)。再発例は全例が fUTI 初発から 8 カ月以内に再発した。また観察期間中に手術が行われたのは, A 群の 5 例 (25%) に対し, N 群では 1 例 (2.4%) であり, 手術率も A 群のほうが有意に高かった ($p=0.011$, オッズ比 13.6, 95%CI 1.47~126) (表 3)。

表 2 に RUS のグレードごとの再発率・手術率を示す。いずれも RUS でグレード 3~4 の腎盂・腎

表 3 RUS 異常の有無と再発率・手術率

	N 群 (n=42)	A 群 (n=20)	オッズ比 (95%CI)	p 値
再発	4 (9.5%)	9 (45%)	7.77 (2.00~30.2)	0.003
手術	1 (2.4%)	5 (25%)	13.6 (1.47~126)	0.011

95%CI: 95%信頼区間

A 群 (RUS 異常あり) のほうが N 群 (RUS 異常なし) に比較して, 有意に再発率・手術率が高かった。

杯の拡張, もしくは尿管管を伴う症例で高い割合を示した。

次に, 今回の検討で VUCG を行った 26 例の結果を, 症例ごとに RUS の所見と再発の有無とを併せて図 3 に示す。VUCG は初発時に行った 23 例 (A 群 19 例, N 群 4 例) に加え, N 群で再発した 3 例にも再発時に行った。RUS のグレードが高い症例では高度 VUR を認める割合が高かったが, VUR なしでも再発する例が多くあった。VUR の grade ごとの再発率は, VUR なしで 33% (4/12), 軽度 VUR (grade I~II) で 33% (1/3), 高度 VUR (grade III~V) で 73% (8/11) であった。

A 群で再発した 9 例のうち, 6 例は breakthrough UTI であった。Breakthrough UTI を起こした 6 例のうち 4 例は, その後も breakthrough UTI を反復したために手術となった。予防内服を行っていない状況で再発した A 群の 3 例は, いずれも初回の VUCG で VUR を認めていなかった。そのうち 1 例は泌尿器科へ紹介し, 内視鏡検査で後部尿道弁と診断され手術が行われた。

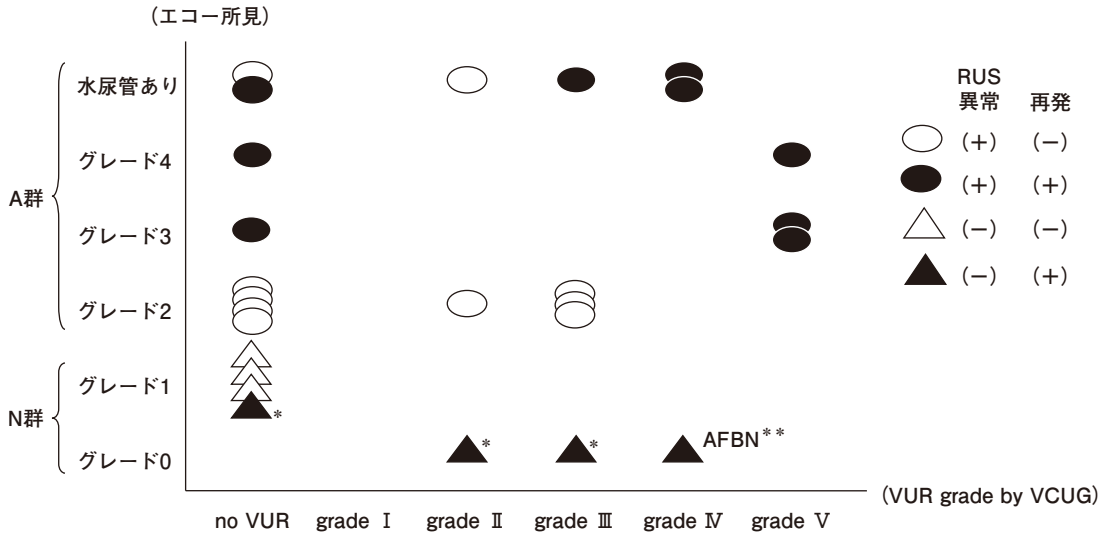


図 3 RUS と初回 VCUG の結果の関連, 再発の有無

全 62 例中 26 例に VCUG を行った。23 例は初発時に、N 群で再発した 3 例 (▲*) は再発時にそれぞれ初回 VCUG を行っており、その結果と RUS、再発との関連を示す。RUS でグレード 3 以上もしくは水尿管を認めた症例は、VUR grade によらず再発例が多かった。
AFBN** : 急性巣状細菌性腎炎

N 群で再発した 4 例のうち 1 例は、急性巣状細菌性腎炎の精査で高度 VUR を認め、予防内服をしていた症例であった。再発時に手術も考慮されたが、保護者は予防内服の継続を希望され、その後の再発はない。N 群で再発した残りの 3 例のうち 1 例は、手術を行った症例である。再発時に行った VCUG では軽度 VUR (grade II) のみであったが、再発例のため予防内服を行った。予防内服中は 2 回目の再発を起こさなかったが、5 歳になり予防内服を終了したところ再発したため、手術を行った。

IV. 考 案

乳幼児の初発の fUTI に対するガイドラインは複数存在するが、いずれも RUS や VCUG, DMSA シンチグラフィなどの画像検査を組み合わせ、腎機能障害のハイリスク例を抽出して腎機能予後の改善を目的としている^{4,7,8)}。全症例にすべての検査をすることは、被曝や医療資源の適正使用の問題を含むため、どのような症例に対して、どのようなプロトコルで検査を行えばよいのかという点が議論となる。近年 RUS は、AAP2011⁴⁾や

NICE (National Institute of Clinical Excellence) ガイドライン⁷⁾などで初期検査として推奨されている一方で、VCUG の適応は限定される傾向にある。VCUG, DMSA シンチグラフィや RUS を行ったうえで、どのガイドラインに従えば VUR や UTI 再発の検出感度が高くなるかという検討は以前にも報告されている⁹⁾。しかし、RUS を初期検査とする AAP2011 の検査プロトコルの長期的な予後報告はなく、腎機能予後が守られるかどうかは明らかでない。

今回有用性を検討した RUS は簡便で低侵襲であるものの、VUR や腎瘢痕の検出に関して、特異度は高いが感度は低いことが知られている。各種検査が施行された 2 歳以下の 300 例の検討では、RUS の VUR 検出感度は 27.3%、特異度は 91.4%、RUS の腎瘢痕検出感度は 26.7%、特異度は 89.8% と報告されている¹⁰⁾。その感度の低さから、RUS を初期検査に適用すると大半の VUR を見逃してしまうため、以前は多くのガイドラインで一律に VCUG を行い VUR を検索することが推奨されていた。

しかし、RUS を初期検査に用いることで軽度の

VURを見逃す危険性は高いが、それよりも不要なVCUGを回避できる利点のほうが上回ると指摘されるようになってきている。RUSはgrade I～IIIのVURを除けば、grade IV～VのVURや腎盂尿管移行部狭窄を含むCAKUTの検出に関して、感度97%、特異度94%と優れていたと報告されている¹¹⁾。またSalorらは、慢性腎臓病の誘因としてUTIの関与が考えられた全例において、RUSで確認できる有意な所見を認めたと報告し、RUSで異常を認めないようなVUR単独で慢性腎臓病を引き起こす可能性は低いと指摘している¹²⁾。軽度VUR症例の再発リスクや腎機能予後は予防内服なしでもVURを有さない症例と同等という報告もあるため²³⁾、全例にVCUGを行うのではなく、RUSを用いて適応を限定する傾向になっている。

今回の検討でも、N群のなかに検索されていない軽度VUR症例が潜んでいる可能性は高いが、N群の再発率はA群に比較して有意に低く、手術も少なかった。初期検査にRUSを利用するAAP2011推奨のアプローチで管理を行った結果、再発率や手術率を指標とすると、RUSは初期検査として有用と考えられた。ただし、N群のなかにも高度VUR症例や手術となった症例があったように、RUSで異常がなかった場合にもフォローアップや再発時の精査は必要である。

今回の検討では、グレード2以上の腎盂・尿管の拡張をRUS異常と定義しVCUGを行ったが、グレード2の再発率は0% (0/9)であった。ただしグレード2を認めた9例のうち、VCUGを行った8例中3例は高度VURを有したために予防内服を行っていた。グレード1は経過観察のみでも再発予後は良好であると示され、グレード3以上は抗菌薬予防内服を行っても再発率は高く、手術が必要となる症例も多かった。グレード2を、グレード1同様に経過観察のみでも再発予後が良好な一群と考えるのか、抗菌薬予防内服が奏効した一群と考え今後もVCUGを積極的に行うべきなのかは、今後の検討課題である。また、今回は非排尿時のRUS所見を用いて検討を行ったが、排尿時のRUS所見を用いることでさらに検出感度が上がる可能性も考えられる。

RUS以外の初期検査として、DMSAシンチグ

ラフィを用いるTop Down Approach⁸⁾が知られているが、本検討における結果とRUSの簡便性・低侵襲性を併せて考えれば、AAP2011の推奨するアプローチはより合理的と思われる。Top Down ApproachではVURや腎癬痕の検出感度は高いが、AAP2011に従う場合に比較して経済的コストは1.8倍、被曝量は15倍になる⁹⁾。RUSでも再発リスク例を抽出可能であることを考えると、初発時から全例に放射線学的検査を行う必要性には疑問が残る。またDMSAシンチグラフィのみで初期検査を行う場合、後部尿道弁などのCAKUTを見逃す恐れも考えられる。

今回の検討は、単一施設での後方視的検討である点、小児科担当医がRUSを行っているために検者間差が否定できない点で解釈上の注意が必要である。また、本検討ではVCUGとDMSAシンチグラフィを全例には行っていないため、VURや腎癬痕の有病率を比較検討することはできない。

AAP2011の発行以降、2014年にEuropean Association of Urology/European Society for Pediatric Urologyからもガイドライン¹³⁾が発行され、女児と乳児には放射線学的検査を行うよう推奨された。また、軽度VURに対する予防内服の有用性も報告されている¹⁴⁾。今後は、RUSで指摘困難な軽度のVURを検出する必要があるのか、欧米諸国とは疫学の異なるわが国において、欧米と同様のアプローチでよいのか、それらも踏まえたうえで長期的な腎機能予後も含めたさらなるRUSの有用性に関する検討が望まれる。

V. 結 語

乳幼児のfUTI症例に関して臨床的検討を行った結果、RUSで異常を認めた症例は有意に再発率と手術率が高く、RUSは初期検査として有用と考えられた。ただし、RUSを初期検査に使用するプロトコルは腎癬痕の存在などが検索されていないため、長期的な腎機能予後についてさらなる検討が必要である。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 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
- 2) Roussey-Kesler G, et al : Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux : results from a prospective randomized study. *J Urol* 179 : 674-679, 2008
- 3) Montini G, et al : IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 122 : 1064-1071, 2008
- 4) Finnell SM, et al : Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* 128 : e749-770, 2011
- 5) Lebowitz RL, et al : International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 15 : 105-109, 1985
- 6) Fernbach SK, et al : Ultrasound grading of hydronephrosis : introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 23 : 478-480, 1993
- 7) The National Institute for Health and Clinical Excellence : Urinary tract infection in children : NICE2007, 2007
- 8) Preda I, et al : Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 151 : 581-584, 2007
- 9) La Scola C, et al : Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants : yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 131 : e665-671, 2013
- 10) Montini G, et al : Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children : data from Italian Renal Infection Study 1. *Pediatrics* 123 : e239-246, 2009
- 11) Ismaili K, et al : Characteristics of first urinary tract infection with fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 30 : 371-374, 2011
- 12) Salo J, et al : Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 128 : 840-847, 2011
- 13) Stein R, et al : Urinary tract infection in children : EAU/ESPU Guidelines. *Eur Urol* 67 : 546-558, 2015
- 14) Hoberman A, et al : Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 370 : 2367-2376, 2014

**Usefulness of renal ultrasonography in children with
the first febrile urinary tract infection (fUTI)**

Koji KATO, Shinya HARA

Department of Pediatrics, Toyota Memorial Hospital

Background : Although the American Academy of Pediatrics currently recommends renal ultrasonography (RUS) for screening renal abnormalities in children with febrile urinary tract infection (fUTI), there is a lack of consensus regarding its usefulness.

Objectives : To assess the usefulness of RUS as a first-line examination in the management of children with the first fUTI.

Methods : In this retrospective study, children with the first fUTI were diagnosed at 36 months of age or younger, and admitted to hospital between January 2004 and October 2013. When children with fUTI had abnormal RUS findings, voiding cystourethrography was evaluated, and when it detected high grade vesicoureteric reflux, antimicrobial prophylaxis was used to prevent recurrences. Primary outcomes were recurrences of fUTI or surgical treatment required.

Results : Of the 62 children included in this study, 46 (74%) were males. The median age at the first diagnosis was 4 months. RUS was normal in 42 children (Group N), while being abnormal in 20 (Group A). Of the children who performed voiding cystourethrography in Group A, 9 had high grade vesicoureteric reflux. The occurrence of recurring of fUTI was significantly higher in Group A than in Group N (45% vs 9.5%, $p=0.003$). The need for surgical treatment also was higher in Group A than in Group N (25% vs 2.4%, $p=0.011$).

Conclusion : The investigative approach of RUS use as a first-line examination is beneficial. Further studies will be necessary to assess the long-term outcome of renal function.

(受付 : 2015 年 1 月 20 日, 受理 : 2015 年 5 月 20 日)

* * *