

## 日本小児感染症学会若手会員研修会第6回瀬戸内セミナー

## 尿路感染症～急性期治療，その後に

グループワーク：グループC

齊 間 陽 子<sup>1)</sup> 齊 間 貴 大<sup>2)</sup> 稲 村 憲 一<sup>3)</sup>大 野 茜 子<sup>4)</sup> 苔 口 知 樹<sup>5)</sup> 手 東 真 理<sup>6)</sup>

チューター

阿 部 淳<sup>7)</sup> 田 中 敏 博<sup>8)</sup>

**要約** 上部尿路感染症の診療では，急性期治療のみならず，腎瘢痕による長期的な糸球体濾過量低下，蛋白尿，高血圧を伴う逆流性腎症をいかにして防ぐかという点が重要である。膀胱尿管逆流症は腎瘢痕形成の重要な危険因子である。その診断のための排尿時膀胱尿道造影をいつどんな症例に対して行うか，診断された場合の抗菌薬の予防内服や逆流防止手術の適応について，アメリカ小児科学会やイギリスなどからガイドラインが出されている。しかし，見解は統一されていないため，ガイドラインの根拠を知り，適切に利用する必要がある。早期治療介入を行うことで，腎瘢痕形成を低減できる可能性がある。すべての症例で腎瘢痕を防ぐことは困難であり，腎瘢痕形成をしたのちに適切に経過観察を行うことが勧められる。急性期治療後の腎予後に関して，さらにデータを蓄積していく必要がある。

## はじめに

尿路感染症 (urinary tract infection: UTI) は，小児において気道感染症に次いで2番目に多い感染症である<sup>1)</sup>。発熱性UTIの頻度は男児で約1%，女児で約3～5%<sup>2,3)</sup>であり，罹患率が高いため，検査の感度特異度を知り，適切に診断する必要がある<sup>4)</sup>(表1)。UTIの起病菌は *Escherichia coli* (*E. coli*) が約80%と最も多い<sup>5)</sup>が，*Enterococcus* 属感染の場合は尿路奇形の検索を行うことが推奨される。尿路感染症と診断した場合は，尿培養の検体採取後に抗菌薬を投与することが重要である。

表1 各尿検査のUTIに対する感度，特異度

検査項目	感度 (%)	特異度 (%)
① 白血球エステラーゼ反応	83	78
② 亜硝酸塩反応	53	98
③ 膿尿 (5 WBCs/HPF 以上)	73	81
④ 尿中細菌	81	83
① or ②	93	72
① or ② or ③ or ④	99.8	70

(文献4)より引用)

**Key words**：上部尿路感染症，膀胱尿管逆流症，予防内服，腎瘢痕，長期管理

- 1) 稲荷山医療福祉センター小児科 2) 長野赤十字病院小児科 3) 川崎医科大学附属病院小児科  
4) 兵庫県立淡路医療センター小児科 5) 愛媛県立中央病院小児科 6) 愛媛県立中央病院小児科  
7) 唐津赤十字病院小児科 8) JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科

全身状態がよければ、抗菌薬投与は、経口でも経静脈と同等の効果が得られるという報告<sup>6)</sup>がある。

### I. UTI 後の合併症

UTI 後の合併症として重要なものは、将来の腎機能低下と高血圧のリスクとなる腎瘢痕形成である<sup>7,8)</sup>。腎瘢痕形成は尿路感染症発症後の慢性期（多くは発症6カ月以降）の Tc-99m DMSA (dimercaptosuccinic acid) シンチグラフィの取り込み欠損像をもって定義される<sup>9~11)</sup>。先天性の腎泌尿器基礎疾患をもたない初回 UTI 後小児での腎瘢痕形成頻度は 15%<sup>9,10)</sup>と報告されている。

初回 UTI 後の腎瘢痕形成の危険因子として VUR があげられる。Shaikh らの報告<sup>9,10)</sup>によると、VUR Grade I~II において腎瘢痕形成の相対危険度 (odds ratio: OR) は 2 倍、Grade III は 3 倍、Grade IV~V においては 22 倍に上がる。また、VUR は上部尿路感染症の再発の危険因子であり、特に再発回数が 3 回以上になると腎瘢痕形成の OR も 2 倍にあがることも知られている<sup>11)</sup>。その他にも、超音波検査で腎泌尿器の器質的異常がある、CRP  $\geq$  4 mg/dl、39°C 以上の発熱、*E. coli* 以外の起因菌、好中球割合 > 60% なども危険因子となる<sup>9)</sup>。

腎瘢痕形成を予防する手段として、早期治療があげられる。24 時間以内に抗菌薬治療を開始できれば、急性期 DMSA シンチグラフィ取り込み欠損発生率<sup>12)</sup>や、慢性期 DMSA シンチグラフィ取り込み欠損発生率を下げられたという報告<sup>13)</sup>もある。しかし発熱 24 時間以内に治療介入した群と、発熱 5 日以降に治療介入した群を比較して 1 年後の腎瘢痕形成率に差がなかったとの報告<sup>14)</sup>もある。

VUR に対しての治療として逆流防止術があげられる。膀胱の内側から尿管を膀胱壁のなかに埋め込むコーエン法やポリタノ・デッドベター法や、膀胱の外側から尿管を膀胱壁のなかに埋め込む膀胱外再建法やリッチ・グレゴアール法といった手術療法が主流であった。近年、Deflux 注入療法といった手術以外での膀胱鏡を用いた治療方法も行われている。

### II. UTI に対する画像検査

VUR を検出するための検査には、腹部超音波検査 (renal and bladder ultrasonography: RBUS) や、逆行性排尿時膀胱尿道造影 (voiding cystourethrography: VCUG) がある。各画像検査の実施時期については、アメリカ小児科学会 (American Academy of Pediatrics: AAP) ガイドライン (AAP2011)<sup>4)</sup>では、DMSA シンチグラフィは UTI の再発症例に実施するべきであるとし、VCUG は RBUS で水腎症・腎瘢痕・高度 VUR・閉塞性尿路疾患が示唆された例に実施するべきであるとしており、腎瘢痕や VUR を診断することよりも被曝や処置の侵襲を避けることに重きを置いている。一方、イギリスの小児尿路感染症ガイドライン (National institute for Health and Clinical Excellence: NICE2007)<sup>15)</sup>では、初回 UTI であっても、非典型的な経過であった場合 (全身状態不良、尿量減少を認める、腹腔内もしくは膀胱に腫瘤を認める、血清クレアチニン値の上昇、敗血症の合併、抗菌薬治療開始後 48 時間の時点で治療効果に乏しい、起因菌が *E. coli* 以外) には、DMSA シンチグラフィや VCUG の施行を推奨しており、AAP 2011 よりも画像検査実施の閾値は低くなっている (表 2)。

AAP 2011 では VCUG の適応を判定するスクリーニング検査として RBUS を推奨しているが、AAP 2011 の発表後、腎臓膀胱超音波検査のスクリーニング検査としての精度を検討した報告が散見され<sup>16~19)</sup>、いずれの報告も VUR を含む尿路奇形の有無を予測するスクリーニング検査として RBUS は有用でないという結論であった。

### III. UTI 後の長期管理

治療介入後に VUR を認めた場合、長期的なフォローアップが必要である。尿路感染症後に VCUG で VUR は 30~40% に認められ、VUR に伴う腎障害は逆流性腎症といわれる。糸球体障害が発生する機序には、残存ネフロンへの過負荷、つまり残存糸球体への hyper filtration 説がある。これは、腎瘢痕のためにネフロンの数が減少しているところに、思春期近くなり身体が発育し、蛋白

表 2 画像検査におけるガイドラインの比較

ガイドライン (年)	対象	各検査が推奨される対象		
		腎臓膀胱超音波	VCUG	DMSA
AAP (2011) <sup>4)</sup>	2カ月～2歳の初発発熱性尿路感染症	全員	超音波検査で水腎症や瘢痕、他の高度のVURの徴候がみられたとき	尿路感染症の再発時
NICE (2007) <sup>15)</sup>	16歳未満の小児の初発発熱性尿路感染症	6カ月未満または、非典型的な経過や尿路感染症の再発時	6カ月以上で非典型的な経過の際や尿路感染症の再発時	3歳未満で非典型的な経過か再発時

表 3 AAP, NICE ガイドラインに対する後ろ向き検討のまとめ

著者 発表年	デザイン	症例数	主な結果	考察
Narchi ら 2015 <sup>22)</sup>	後ろ向き検討 NICE と AAP について検討	43 例 2～24 カ月	NICE : grade II 以上の VUR のうち 63%を見逃された AAP : grade II 以上の VUR のうち 56%を見逃された	各ガイドラインの限界を 理解したうえで用いたほ うがよい
Ristola ら 2015 <sup>23)</sup>	後ろ向き検討 AAP について検討	394 例 2～24 カ月	高度 VUR 36 例中 6 例が見逃された VUR のなかった 134 例中 82 例で VCUG の施行を回避できた	AAP は 2～24 カ月の画像 診断の指針としてよいと 考えられる
Ristola ら 2015 <sup>24)</sup>	後ろ向き検討 NICE について検討	672 例 3 歳以下	VUR 125 例中 59 例が見逃された	NICE は推奨することはで きない

摂取量も増加し、相対的に残存ネフロンへの過負荷がかかると考えられている。逆流性腎症の長期的な合併症として、高血圧・腎不全、妊娠中の腎機能異常があげられる。VUR が消失した後も蛋白尿や高血圧が増悪するものがあり、末期腎不全に移行する場合もあることから、注意が必要である。一方、長期的な腎障害の予測については、診断時 GFR 低下、両側 VUR と腎瘢痕、蛋白尿、高血圧などが報告されているが、進行阻止のための内科的治療は確立していない。また進行を予測する因子も検討されており、GFR は有用ではあるものの、正常範囲であっても予後を保証する因子とはいえず、シスタチン C や尿蛋白を含め総合的に予後予測を行う必要がある<sup>20)</sup>。アメリカ泌尿器科学会 (American Urological Association : AUA) のガイドライン (AUA2010)<sup>21)</sup>によると、血圧、腎エコーでの腎のサイズ、身長・体重測定を行い、成長障害が起きていないかの確認が必要であるとしている。

#### IV. 考 察

われわれは、現在主として使用されている AAP2011 と NICE2007 を主体に、UTI の急性期治療後の長期管理について再検討した。UTI 患者に対する DMSA シンチグラフィや VCUG の施行時期についてこれまで多くの議論がなされてきたが、いまだに適切な施行時期は明らかではない。

AAP2011 は、初回発熱性 UTI に対して全例に VCUG を施行することに対して否定的であり、そのことは多くの議論を呼んだ。Narchi らは 2～24 カ月の 43 例に対して検討を行い、AAP2011 では grade II 以上の VUR のうち 56%が見逃されたとし、ガイドラインの限界を知ったうえで運用したほうがよいとしている<sup>22)</sup>。Ristola らは 2～24 カ月の 394 例に対して検討を行い、AAP2011 では高度 VUR 36 例中 6 例が見逃されたが、VUR のなかった 134 例中 82 例で VCUG の施行を回避できたことから、ガイドラインは有用であるとしている<sup>23)</sup>

## (表 3).

AAP2011 はルーチンでの VCUG に否定的な立場をとっている根拠として、high-grade の VUR を同定することや VUR を治療する有益性が不明確であることと、抗菌薬の予防投与の効果が不明確であることをあげている。VUR を有する患者への抗菌薬の予防投与は、UTI の再発を減少させるが腎瘢痕形成を予防することができなかったと報告<sup>25)</sup>された。一方で再発予防が十分ではなかった報告<sup>26)</sup>もある。また、抗菌薬の長期投与による耐性菌の出現も認める問題点も報告されており<sup>25)</sup>、Cheng ら<sup>27)</sup>は、セファロスポリン系の予防内服を行うと再発は有意に減少するが、セファロスポリン系は耐性菌が多いため使用には注意がいるとしている。ST 合剤に関する有用であるという報告<sup>28)</sup>もあるが、Cheng ら<sup>27)</sup>の検討では再発を減少させなかったため、抗菌薬の選択や使用の対象に関する検討が必要である。また、VUR に対する逆流防止手術の効果については検討が十分になされておらず、有益性が不明確であり<sup>29,30)</sup>、AAP 2011 の記載に矛盾しない。

以上から DMSA シンチグラフィと VCUG の施行時期について、AAP2011 に対しては多くの議論があるが、反論するための十分なエビデンスはなく、ガイドラインの限界を知ったうえで運用することが望ましいと考えられた。

UTI の管理に関してわれわれができ得ることとして、早期治療介入は限定的かもしれないが腎瘢痕を減らす可能性があるため、UTI 罹患後発熱時の家族への早期受診指導は重要である。また、成人期での腎機能低下も多く報告されており、治療後の長期的なフォローアップも重要である。しかし、現在長期フォローアップに関する確立されたものはなく、成人領域との連携を行い、腎機能異常への早期介入ができるような体制を整えていくことが必要と考える。また、UTI 後の腎予後について背景を統一した症例の蓄積による臨床研究が必要である。

## 結 語

UTI 後の腎瘢痕形成を防ぐためには、早期治療介入が望ましい。腎瘢痕形成の危険因子として

VUR が最も重要である。DMSA や VCUG の実施時期に関しては、各ガイドラインが参考になるものの、腎瘢痕や VUR の検出限界を知ったうえで運用していく必要がある。また UTI 後の長期腎予後に関する症例の蓄積が必要である。

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) Hoberman A, et al : Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 123 : 17-23, 1993
- 2) Saadeh SA, Mattoo TK : Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 26 : 1967-1976, 2011
- 3) Marild S, Jodal U : Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 87 : 549-552, 1998
- 4) Finnell SM, et al : Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children, 2 to 24 Months. *Guideline : Pediatrics* 128 : e749-770, 2011
- 5) Edlin RS, et al : Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 190 : 222-227, 2013
- 6) Strohmeier Y, et al : Antibiotics for acute pyelonephritis in children (Review). *The Cochrane Library Issue* 7, 2014
- 7) Jacobson SH, et al : Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood : 27 year follow up. *BMJ* 299 (16) : 703-706, 1989
- 8) Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC) : Evidence-based care guideline for medical management of first urinary tract infection for children 12 years of age or less. *Guideline* 7 : 1-23, 2006
- 9) Shaikh N, et al : Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 168(10) : 893, 2014
- 10) Shaikh N, et al : Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection : a systematic

- review. *Pediatrics* 126 (6) : 1084, 2010
- 11) Mir S, et al : Risk factors for renal scarring in children with primary vesicoureteral reflux disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 24 (1) : 54-59, 2013
  - 12) Hiraoka M, et al : Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 18 : 115-118, 2013
  - 13) Oh MM, et al : The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr* 171 : 565-570, 2012
  - 14) Ian K, et al : Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring : data from the Italian renal infection study trials. *Pediatrics* ; 122 : 486-490, 2008
  - 15) National Institute for Health and Clinical Excellence : Urinary tract infection in children. CG54. NICE, London, 2007
  - 16) Logvinenko T, et al : Predictive value of specific ultrasound findings when used as a screening test for abnormalities on VCUG. *J Pediatr Urol* 11 (4) : 176. e1-7, 2015
  - 17) Bush NC, et al : Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI. *J Pediatr Urol* 11(3) : 126. e1-7, 2015
  - 18) Nelson CP, et al : Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics* 133 (3) : e394-403, 2014
  - 19) Trisha M, et al : Incidence of abnormal imaging and recurrent pyelonephritis after first febrile urinary tract infection in children 2 to 24 months old. *J Urol* 190 : 1505-1510, 2013
  - 20) 坂井清英, 他 : 一側腎に高度癥痕/対側に軽度腎癥痕を認める VUR 症例の予後. 第 22 回逆流性腎症フォーラム. 2014, 25-27
  - 21) Craig A, et al : Summary of AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol* 184 : 1134-1144, 2010
  - 22) Narchi H, et al : Renal tract abnormalities missed in a historical cohort of young children with UTI if the NICE and AAP imaging guidelines were applied. *Apr 21. pii : S1477-5131 (15) 00112-6*, 2015
  - 23) Ristola MT, et al : Consequences of following the new American Academy of Pediatrics guidelines for imaging children with urinary tract infection. *Scand J Urol* 7 : 1-5, 2015
  - 24) Ristola MT, et al : NICE Guidelines cannot be recommended for imaging studies in children younger than 3 years with urinary tract infection. *Eur J Pediatr Surg* 25 : 414-420, 2015
  - 25) RIVUR Trial Investigators, et al : Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflex. *N Engl J Med* 370 : 2367-2376, 2014
  - 26) Roussey-Kesler G, et al : Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflex : results from a prospective randomized study. *J Urol* 179 : 674-679, 2007
  - 27) Cheng CH, 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
  - 28) Craig JC, et al : Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 361 : 1748-1759, 2014
  - 29) Holmdahla G, et al : The Swedish reflux trial in children : II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol* 184 : 280-285, 2010
  - 30) Joda U, et al : Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 21 : 785-792, 2006

\* \* \*