

原著

最近7年間の小児上部尿路感染症における
起因菌と薬剤感受性

藤城尚純¹⁾ 西村直子¹⁾ 鬼頭周大¹⁾ 春田一憲¹⁾
小澤慶¹⁾ 川口将宏¹⁾ 野口智靖¹⁾ 後藤研誠¹⁾
竹本康二¹⁾ 尾崎隆男¹⁾

要旨 2008年4月～2015年3月の7年間に、上部尿路感染症により97例の小児(年齢15～15歳5カ月)が入院し、うち9例は反復入院であった。初回入院時の年齢中央値は5カ月で、男児51名、女児37名であった。77%が膿尿を呈し、45%にvesicoureteral refluxを認めた。分離菌97株のうち、*Escherichia coli*が70%と最も多く、*Enterococcus faecalis* 13%、*Klebsiella pneumoniae* 5%の順であった。*E. coli*の43%がampicillinに耐性を示し、25%がcefditorenまたはcefdinirに耐性を示した。また、*E. coli*の10%、*K. pneumoniae*の20%がextended spectrum β -lactamase (ESBL)産生菌であった。ESBL産生菌が分離された8例のうち、4例は尿路に基礎疾患のない初発例であり、残る4例は基礎疾患を有していた。2004～2006年にわれわれが行った調査成績と比較して、セフェム系経口抗菌薬の耐性率が上昇した。また、前回の調査にはなかったESBL産生菌が認められ、起因菌の抗菌薬耐性化傾向が示唆された。

はじめに

上部尿路感染症(urinary tract infection: UTI)は小児期の一般的な感染症であり、8歳までに男児の2%が、女児の7～8%が罹患するといわれている¹⁾。症状が非特異的でありながらしばしば重症化し敗血症に至ることや、腎瘢痕化による不可逆的な腎機能障害をきたすことがあることから、早期の診断と適切な治療が重要である。UTIにおける起因菌の多くは*Escherichia coli*をはじめとしたグラム陰性桿菌であるが、ペニシリンへの耐性化が進んでおり、近年ではextended spectrum β -lactamase (ESBL)産生菌の増加が問題となっている^{2～4)}。

今回われわれは、小児期上部UTIにおける起因菌と薬剤感受性の動向を把握するために、上部UTI入院例について検討を行った。

I. 対象と方法

2008年4月～2015年3月の7年間に、上部UTIの診断で当センターに入院治療した88名・97例(9名は2回罹患)を対象に、年齢、性別、膀胱尿管逆流症(vesicoureteral reflex: VUR)およびその他の尿路奇形の有無、起因菌および薬剤感受性などについて後方視的に検討を行った。尿検体の採取方法は、乳幼児ではカテーテル採取、自立排尿が可能な年齢では中間尿を用いたが、一部ではバッグ尿も用いた。UTIの診断は、細菌尿

Key words : 尿路感染症, *Escherichia coli*, ESBL, 薬剤感受性

1) 江南厚生病院こども医療センター

〔〒483-8704 江南市高屋町大松原137〕

($\geq 10^5$ /ml) を呈し、他の疾患を除外できたものとした。

分離された細菌について、微量液体希釈法により 16 種の抗菌薬 [ampicillin (ABPC), ampicillin/sulbactam (ABPC/SBT), piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ), cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefdinir (CFDN), cefditoren (CDTR), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), cefzopran (CZOP), faropenem (FRPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), minocycline (MINO), vancomycin (VCM), fosfomycin (FOM)] の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を測定した。なお、菌種や検討された時期により MIC を測定された薬剤は異なる。感受性の判定は米国臨床検査標準委員会 (CLSI) に従い、intermediate と resistant を示したものを耐性株として検討した。ESBL 産生の確認にはシカペータテスト[®] (関東化学)、およびクラブラン酸配合ディスクを用いたディスク拡散法で ESBL 表現型確認試験を行った。統計学的検討は Mann-Whitney の U 検定および χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

本調査は当院臨床研究審査委員会の許可を得て行った (27-0121213)。

II. 結 果

1. 臨床的検討

初回入院時の年齢中央値は 5 カ月 (最小値～最大値: 日齢 15～15 歳 5 カ月), 男児 51 名, 女児 37 名であった (図 1)。1 歳未満児が 65 名 (74%) と最も多く, うち 74% (48 名) を 6 カ月未満児が占めた。全例が 38.5°C 以上の発熱を呈し, 入院時の血液検査所見は白血球 3,800～36,000/ μ l (中央値 17,800), CRP 0.0～26.8 mg/dl (中央値 5.7) とさまざまであった。採尿法はカテーテル採尿, 中間尿, バッグ尿がそれぞれ 88 例, 5 例, 4 例であり, 膿尿 (>5 WBC/HPF) を 75 例 (77%) で認めた。膿尿を認めた群では, 年齢中央値 5 カ月, 男児 44 例 (59%), 抗菌薬前投薬あり 6 例 (8%), 基礎疾患あり 43 例 (57%) であり, 膿尿を認めなかった群では, 年齢中央値 6 カ月, 男児 13 例 (59%), 抗菌薬前投薬あり 2 例 (9%), 基礎疾患

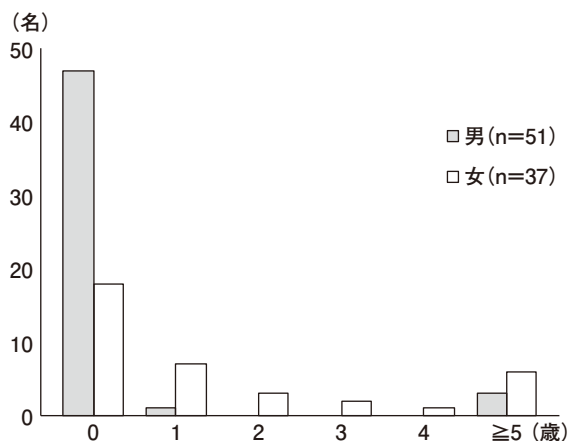


図 1 初回入院時の年齢別患者数 (n=88)

あり 14 例 (64%) であった。膿尿を認めた群と認めなかった群との間に年齢, 性別, 抗菌薬前投薬の有無, 基礎疾患の有無に違いはなかった。腹部超音波検査を全例で行い, 18 名 (20%) で水腎症を認めた (grade I 11 名, II 4 名, III 1 名, IV 2 名)。また排尿時膀胱尿道造影 (voiding cystourethrography: VCUG) を施行した 80 名のうち, 35 名 (44%) に VUR を認めた (grade I 2 名, II 6 名, III 15 名, IV 7 名, V 5 名)。VUR 以外の尿路基礎疾患は, 重複腎盂尿管, 二分脊椎, クラリーノ症候群がそれぞれ 1 名であった。クラリーノ症候群は, 仙骨奇形, 仙骨前部腫瘤, 直腸肛門奇形を 3 徴とする先天性疾患であり, 本症例では VUR と神経因性膀胱を合併していた。

治療は, CTX 72 例 (74%), CTRX 13 例 (13%), CMZ 6 例 (6%), PIPC 2 例 (2%), PIPC/TAZ 2 例 (2%), MEPM 1 例 (1%), PAPM/BP 1 例 (1%) で開始し, 臨床経過や培養検査結果を参考に 19 例 (20%) で薬剤変更を行った。1 例が *E. coli* による菌血症を合併したが, 全例薬剤投与に反応し治癒した。

2. 分離菌および抗菌薬感受性

97 株の細菌が分離され, 複数菌種の同時分離はなかった。分離菌の内訳は, *E. coli* 68 株 (70%), *Enterococcus faecalis* 13 株 (13%), *Klebsiella pneumoniae* 5 株 (5%), *Klebsiella oxytoca* 2 株 (2%), *Enterobacter aerogenes* 2 株 (2%) の順であった (図 2)。

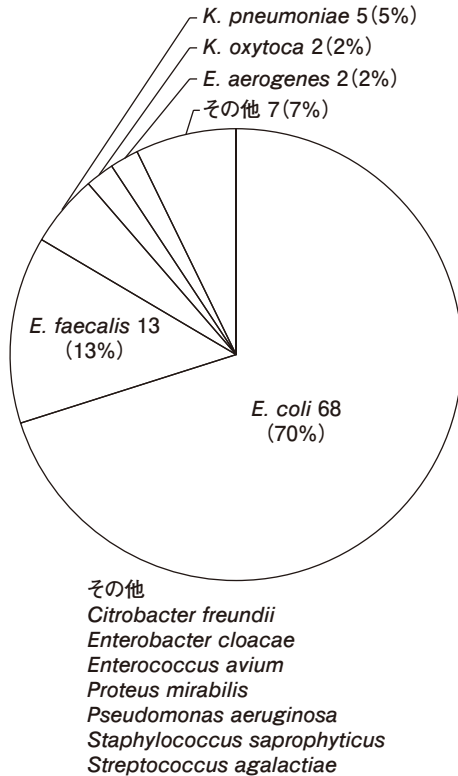


図 2 分離菌株の内訳 (n=97)

分離された *E. coli* と *E. faecalis* の MIC 分布を表 1, 2 にまとめた. *E. coli* は ABPC, CFDN, CDTR に対して, それぞれ 43%, 26%, 21% が耐性であった. CTX, CTRX に対しても 8%, 11% が耐性であった. カルバペネム系の経静脈薬に対して耐性を示した株はなかった. *E. faecalis* はセフェム系抗菌薬に耐性であったが, ペニシリン系抗菌薬への感受性は保たれていた.

3. ESBL 産生菌分離例 (n=8) の検討

8 株の ESBL 産生菌 (*E. coli* 7 株, *K. pneumoniae* 1 株) が分離された. 症例の概要を表 3 に示す. 2014 年に 5 株と多く分離された. 年齢中央値は 5 カ月で男女比は 5:3 であった. 4 例は尿路系基礎疾患のない初発例であり, 残る 4 例は基礎疾患を有していた. 基礎疾患のある 4 例のうち, 3 例に上部 UTI の既往があり, 2 例で抗菌薬の予防投与が行われていた. ESBL 産生菌分離例では, 年齢中央値 5 カ月, 男児 5 例 (63%), 抗菌薬前投薬あり 2 例 (25%), 基礎疾患あり 4 例 (50%),

再発 3 例 (38%) であり, ESBL 非産生菌分離例では, 年齢中央値 5 カ月, 男児 52 例 (58%), 抗菌薬前投薬あり 6 例 (7%), 基礎疾患あり 53 例 (60%), 再発 6 例 (7%) であった. ESBL 産生菌分離例と非産生菌分離例の比較では, 年齢, 性別, 抗菌薬前投薬の有無, 基礎疾患の有無に違いはなかったが, 再発例の割合が産生菌分離例で有意に高かった ($p=0.02$). ESBL 産生菌の MIC 分布を示す (表 4). PIPC/TAZ やカルバペネム系抗菌薬に対する感受性は良好であった.

III. 考 察

UTI の診断には, カテーテルまたは中間尿採取で得られた尿培養で, 有意な菌数の細菌を証明することが必要である. 乳幼児におけるカテーテル尿の有意菌数は $\geq 5 \times 10^4/\text{ml}$ とされるが⁵⁾, わが国でこの基準値が用いられることは少なく, $\geq 10^4/\text{ml}$ が便宜的に用いられることが多い⁶⁾. 中間尿の場合, $\geq 10^5/\text{ml}$ が有意とされる⁷⁾. バッグ尿を用いた尿培養はコンタミネーションが増えるため推奨されていない^{8,9)}. 本検討では疑診例を除外するため, $\geq 10^5/\text{ml}$ を証明できた症例のみを対象とした. 4 例のバッグ尿を含むが, 前医で抗菌薬投与前に採尿された検体であり, 尿路以外の熱源を示唆する症状や所見を認めず, 治療への反応性も尿培養結果と矛盾しなかったことから, 上部 UTI と診断した. 熱源不明の乳幼児, 特に 1 歳未満の男児においては, 正確な診断のためには抗菌薬投与前にカテーテル尿による尿培養検査を行うことが重要である.

2011 年米国小児科学会 (AAP) ガイドライン¹⁰⁾ では, コンタミネーションや無症候性細菌尿の可能性を考え, 白血球尿 (>5 WBC/HPF) の存在を診断の必須条件としているが, 膿尿を認めない上部 UTI の存在も以前から報告¹¹⁾ されており, 英国の NICE ガイドライン¹²⁾ でも, 「膿尿が認められなくても UTI は除外できない」と記載されている. 本検討で上部 UTI の 23% は膿尿を認めず, 膿尿を認めた群との間に年齢, 性別, 抗菌薬前投薬の有無, 基礎疾患の有無に違いはなかった. 膿尿の出現率と起因菌種に相関があり, 特に *E. coli* による UTI では膿尿の出現率が高いとの報告¹³⁾

表 1 分離された *E. coli* の MIC 分布 (n=68)

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	
ABPC (68)	1				4	24	10	1	28		43
ABPC/SBT (54)		1			25	6	7	10	4	1	28
PIPC/TAZ (53)				21	15	3		14			0
CEZ (13)						11	1		1		100
CMZ (54)			32	14	3	3			1	1	4
CFDN (53)	24	11	3	1	1	13					26
CDTR (67)	23	15	2	13	4	10					21
CTX (13)							12			1	8
CTRX (55)			48	1					2	4	11
FRPM (30)		1	13	16							53
PAPM (39)			39								0
MEPM (29)			16	13							0
MINO (61)			20	18	15	2	3	2	1		10
VCM (54)									54		100
FOM (53)				39	8	4	1	1			2

*Intermediate + resistant

表 2 分離された *E. faecalis* の MIC 分布 (n=13)

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	
ABPC (13)			1	9	3						0
ABPC/SBT (12)			4	7		1					0
PIPC/TAZ (9)				1	5	3					0
CEZ (2)								1	1		100
CMZ (11)										11	100
CFDN (13)					5	8					100
CDTR (11)						11					100
CTRX (11)									2	9	100
FRPM (2)				2							100
PAPM (9)			4	3	2						0
MEPM (2)				1		1					0
MINO (12)			2				2	6	2		83
VCM (13)				9	4						0
FOM (13)								7	6		100

*Intermediate + resistant

表 3 ESBL 産生菌分離例 (n=8)

入院年	性別	年齢	UTI 既往	発症前 予防内服	分離菌	基礎疾患	治療	
1	2009	男	5カ月	+	-	<i>E. coli</i>	VUR (grade II)	PAPM/BP
2	2009	男	2カ月	-	CCL	<i>K. pneumoniae</i>	二分脊椎, 間欠導尿	CTX
3	2012	男	3カ月	-	-	<i>E. coli</i>	-	CTX→FMOX
4	2014	女	1歳5カ月	-	-	<i>E. coli</i>	-	CTX
5	2014	女	6歳	+	-	<i>E. coli</i>	クラリーノ症候群	CTX→CMZ
6	2014	女	6カ月	-	-	<i>E. coli</i>	-	CTX→PIPC/TAZ
7	2014	男	2カ月	-	-	<i>E. coli</i>	-	CTX→CMZ
8	2014	男	5カ月	+	CPDX	<i>E. coli</i>	VUR (grade III)	PIPC/TAZ

cefactor : CCL, cefpodoxime : CPDX, flomoxef : FMOX

表 4 ESBL 産生菌の MIC 分布 (n=8)

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	
ABPC (7)									8		100
ABPC/SBT (8)						1	2	2	2	1	63
PIPC/TAZ (6)				2	2			2			0
CEZ (1)									1		100
CMZ (8)			2	5					1		13
CFDN (7)						7					100
CDTR (8)						8					100
CTX (1)										1	100
CTRX (8)				1					2	5	88
CZOP (3)									1	2	100
FRPM (3)			1	2							67
PAPM (6)			6								0
MEPM (3)			2	1							0
MINO (7)			2	1	2	1		1			14
VCM (7)									7		100
FOM (8)				2	1	1	1	2	1		38

*Intermediate + resistant

がある。本検討でも *E. coli* による上部 UTI の 85% が膿尿を呈していたのに対して、他菌種による上部 UTI では 59% と低率であった ($p < 0.01$)。膿尿のない上部 UTI の存在に留意すべきであると考えられた。

小児 UTI の起因菌は、*E. coli* が 70~80% を占め、次いで *Enterococcus* 属、*Klebsiella* 属といわれている。本検討においても同様の結果であっ

た。小児 UTI の起因菌の多くを占めるグラム陰性桿菌において、薬剤耐性化が問題となっており、特に ESBL 産生による多剤耐性化が懸念されている^{2~4)}。*E. coli* の薬剤耐性率を 2004~2006 年に当センターで行った調査成績 (n=52)¹⁴⁾ と比較すると、ABPC に対しては 39% から 43% と大きな変化はなかったものの、CFDN や CDTR に対してはともに 9% から 21%、CTRX に対しては 0% から

11%と増加傾向にあった。また、前回の調査では認めなかったESBL産生株が、今回の調査では*E. coli*の10%、*K. pneumoniae*の20%を占め、薬剤耐性化傾向が示唆された。*E. faecalis*の薬剤耐性率に変化はなく、ペニシリン系抗菌薬への感受性は保たれていた。

わが国における成人例も含めた臨床分離株を対象とした感受性サーベイランスでESBL産生株が増加傾向にあることが示されており^{15,16)}、2012年の報告では*E. coli*の17.1%、*K. pneumoniae*の5.0%を占めていた。小児例を対象とした調査成績は少なく、他施設からの小児UTIに関する最近の報告⁴⁾では、*E. coli*の21%、*K. pneumoniae*の12.5%がESBL産生株であった。ESBL産生株の分離頻度の違いには施設間のアンチバイオグラムや患者背景の違いが関与しており、本検討で*K. pneumoniae*のESBL産生株の分離頻度が高かったのは、検討された株数が少なかったことも一因と思われる。ESBL産生菌によるUTI発症の危険因子として、1歳未満や高いUTI再発率が指摘されている¹⁷⁾。本検討において、ESBL産生菌分離例と非産生菌分離例の比較では年齢の中央値に差はなかったものの、再発例の割合はESBL産生菌による症例で高く、UTIの既往のある患児では注意が必要と考えられた。

小児UTIにおいては、初発のUTIを疑った場合は*E. coli*を標的とし、第1～3世代セフェム系薬を選択する⁶⁾。当センターでは多くが第3世代セフェム系薬で治療を開始し、分離株の抗菌薬感受性を参考に適切な抗菌薬への変更を行っている。本検討においてABPCや第2世代セフェム系薬への耐性化が示されており、初期抗菌薬の選択は妥当であると考えられる。またESBL産生菌による症例でも、第3世代セフェム系薬での治療が臨床的に奏効していた例が多く、敗血症などで重症に至った例はなかった。他の臓器に比べ、尿路においてはより高い抗菌薬濃度を得られることが、感受性の乏しい第3世代セフェム系薬が臨床的に奏効した一因と考えられた。ESBL産生菌による菌血症に至った尿路感染症に対して第3世代セフェム系薬を初期治療として投与した場合でも、後に有効な抗菌薬投与を行っていれば有熱期間や予後

に差がなかったとする報告もある^{18,19)}。

これまでわが国における小児UTIの診断や治療方法は施設間でさまざまであったが、JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015⁶⁾において小児期を含むUTIの診療指針が示された。小児UTIの診療が標準化されることで起因菌の薬剤感受性にどのような影響を及ぼすのか、今後の動向に注目していきたい。

本論文の要旨は、第119回日本小児科学会学術集会(2016年5月、札幌)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岩田泰先生、中根一匡先生、舟橋恵二先生に深謝いたします。

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) 木全貴久, 他: 小児尿路感染症に関する最近の考え方. 日児腎誌 27: 105-116, 2014
- 2) 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
- 3) 日比野 聡, 他: Extended-spectrum β lactamase (ESBL)産生大腸菌が分離された上部尿路感染症の乳児4例. 感染症誌 85: 481-487, 2011
- 4) 永田裕子, 他: ESBL (Extended-spectrum β -lactamase)産生菌とESBL非産生菌による上部尿路感染症の臨床的解析. 日児腎誌 28: 37-42, 2015
- 5) Hoberman A, et al: Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. J Pediatr 124: 513-519, 1994
- 6) 山本新吾, 他: JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015 尿路感染症・男性性器感染症. 感染症誌 90: 1-30, 2016
- 7) Shaikh N, et al: Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis. UpToDate (Post TW ed). Waltham, MA (Literature review current through: Nov 2016. This topic last updated: Aug 25, 2016)

- 8) 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
- 9) Etoubleau C, et al: Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection : a paired comparison of urine cultures. J Pediatr 154 : 803-806, 2009
- 10) Subcommittee on urinary tract infection, steering committee on quality improvement and management : Urinary tract infection : clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 128 : 595-610, 2011
- 11) 木全貴久, 他:膿尿を認めない上部尿路感染症患者の臨床的特徴に関する検討. 日児腎誌 22 : 91-96, 2009
- 12) National Collaborating Centre for Women's and Children's health, Urinary tract infection in children. : Diagnosis, treatment and long term management, 2007
- 13) Shaikh N, et al : Association between uropatho-
- gen and pyuria. Pediatrics 138 : e20160087, 2016
- 14) 成田 敦, 他: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. 小児感染免疫 21 : 223-229, 2009
- 15) 山口恵三, 他: Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2006 年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 60 : 344-377, 2007
- 16) 山口恵三, 他: Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2012 年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 67 : 73-107, 2014
- 17) Kizilca O, et al : Risk factors of community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. Pediatr Int 54 : 858-862, 2012
- 18) Tratselas A, et al : Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in children. Pediatr Infect Dis J 30 : 707-710, 2011
- 19) Katsuta T, et al : Treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in children. Pediatr Infect Dis J 32 : 417-419, 2013

Causative strains and antimicrobial susceptibility profiles in pediatric upper urinary tract infections during the past 7 years

Naozumi FUJISHIRO¹⁾, Naoko NISHIMURA¹⁾, Shuta KITO¹⁾, Kazunori HARUTA¹⁾,
Kei KOZAWA¹⁾, Masahiro KAWAGUCHI¹⁾, Tomoyasu NOGUCHI¹⁾,
Kensei GOTOH¹⁾, Koji TAKEMOTO¹⁾, Takao OZAKI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Konan Kosei Hospital*

Ninety seven children were admitted to this hospital with upper urinary tract infections from April 2008 to March 2015. Among them, 9 had repeated hospitalization. The 88 remaining children comprised 51 boys and 37 girls, with a median age at initial admission of 5 months (15 days-15 years and 5 months). Pyuria and vesicoureteral reflux was noted in 77% and 45% of the children, respectively. *Escherichia coli* was the most common isolate, accounting for 70% of all of the 97 strains isolated, followed by *Enterococcus faecalis* (13%) and *Klebsiella pneumoniae* (5%). Among the *E. coli* strains, 43% and 25% demonstrated resistance to ampicillin and ceftiofen or cefdinir, respectively. Furthermore, 10% of *E. coli* strains and 20% of *K. pneumoniae* strains produced extended spectrum beta lactamase (ESBL). Among 8 patients from whom ESBL-producing strains were isolated, 4 had their first episode and no underlying urinary tract diseases, while the remaining 4 had underlying diseases. When comparing results of this surveillance with those from a previous one by these authors during 2004-2006, resistance to oral cephem antimicrobials had increased. In addition, ESBL-producing strains were detected this time, although they were not found previously. These findings suggest a trend of increased antimicrobial resistance among causative strains.

(受付: 2016年9月12日, 受理: 2017年1月30日)