

— 原 著 —

仙台市立病院に入院した初発有熱性尿路感染症 100 例の検討

高橋 俊成, 新妻 創, 西尾 利之
 鈴木 力生, 守谷 充司, 新田 恩
 北村 太郎, 高柳 勝, 藤原 幾磨
 大浦 敏博

要旨: 有熱性尿路感染症 (febrile urinary tract infection: fUTI) は膀胱尿管逆流症 (vesicoureteral reflux: VUR) を原因とする頻度が高い。我々は 2014 年 11 月から 2018 年 10 月までに当科に入院した初発 fUTI 患者 100 例における VUR 合併例の特徴について後方視的に検討した。

抽出された fUTI 100 例 (男児 63, 女児 37) 中 94 例に排尿時膀胱尿道造影検査を施行し 34 例 (36%) に逆流を認め、内 15 例は高度の逆流であった。

現在各国のガイドラインでは画像検査の適応に対して統一した見解はない。当院では今回得られた結果をもとに今後は ① 1 歳以上の年長児, ② 腹部超音波検査で異常を認めた例, ③ fUTI 反復例, ④ 非大腸菌による fUTI の 4 条件のいずれか一つでも満たす患児に対して VCUG を行うことで、不要な検査を減らすことができると考えられた。

緒 言

有熱性尿路感染症 (febrile urinary tract infection: fUTI) は男児で 1-2%, 女児で 2-8% に発症する腎間質への細菌感染症である。乳児期の発熱の約 5% を占め、特に 3 ヶ月未満の乳児では 10% に菌血症を合併する¹⁾。

また、fUTI では膀胱尿管逆流症 (vesicoureteral reflux: VUR) や閉塞性尿路異常などの先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT) を合併する頻度が高く、その発見の契機となることが多い。特に VUR は fUTI を発症した乳幼児の約 30-50% に合併し腎瘢痕・高血圧症・慢性腎不全のリスクファクターとなるため、VUR の検索は重要である²⁾。

仙台市立病院では小児急性期疾患を多数受け入れている。初発 fUTI 患者は年間約 30 例診療しており、そのほぼ全例に解熱後に逆行性膀胱尿道造影 (Voiding Cystourethrography: VCUG) を施行

し、VUR の有無・重症度を確認することで将来的な腎機能低下のリスクを評価している。

今回我々は当科に入院した fUTI の患者における VUR 合併例の特徴について検討した。

対象と方法

2014 年 11 月から 2018 年 10 月までに当科に入院した CAKUT を指摘されていない初発の fUTI について検討した。fUTI は発熱と炎症反応の上昇に加え、① 尿中に 10 の 4 乗 CFU/ml 以上の有意菌、② 単一菌で 10 の 3 乗 CFU/ml 以上の有意菌、③ 画像検査で腎実質の炎症所見のいずれかを認めた場合と定義した。

対象症例は、検索用語「尿路感染症」「腎盂腎炎」「急性巣状細菌性腎炎」を用いて診療録から後方視的に抽出し、抽出した患児のうち当院初診以前に CAKUT の指摘を受けていた児を除外した患児について、年齢、性別、尿培養検査、腹部超音波検査、VUR の有無・重症度について検討した。

統計解析はエクセル統計ソフトウェアバージョン 3.00 によって行い解析方法は結果文中に記載

した。

結 果

100例のfUTIが抽出され、男児63人(63%)、女児37人(37%)と男児が多数を占めた。年齢別に見ると3ヶ月未満が36人(36%)、3ヶ月以上6ヶ月未満が23人(23%)、6ヶ月以上1歳未満が23人(23%)、1歳以上が18人(18%)であった(図1)。97例で起因菌が検出され、感受性良好な大腸菌が76例(78.3%)と大部分を占め、以下腸球菌8例(8.2%)、ESBL産生大腸菌7例(7.2%)、クレブシエラ属5例(5.2%)、エンテロバクター属1例(1.0%)であった。91例に腹部超音波検査を施行し、17例(18.6%)に水腎症を

認め、2例(2.2%)に水腎症に加えて水尿管症を認めた。また、5例(5.5%)に腎低形成を認めた(図2)。94例にVCUGを施行し34例(36%)に逆流を認め、内15例はVUR III度以上の高度の逆流であった(図3)。水腎症+水尿管症例と腎低形成例では全例にVURを認め、VURがない水腎症例では全例でSFU(The Society for Fetal Urology)分類でgrade 1の軽度水腎症であった。

非VUR群とVUR群についてカイ二乗検定を用いて検討したところ、年齢において1歳以上で有意にVURが多く($P < 0.05$)、起因菌・腹部超音波検査異常では有意差が得られなかった(表1)。非VUR群とVURI-II度の軽度VUR群、VUR III度以上の高度VUR群でカイ二乗検定を

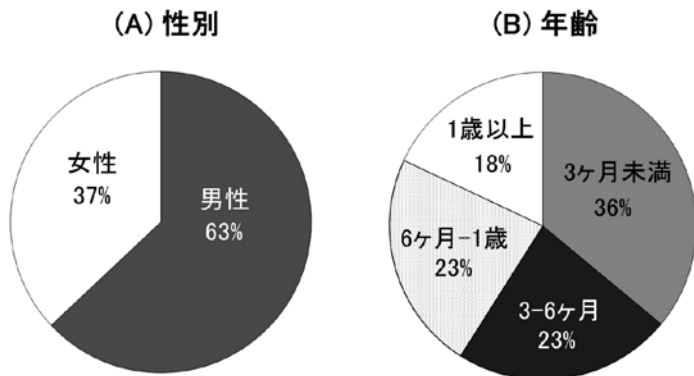


図1. 初発fUTI児の年齢・性別

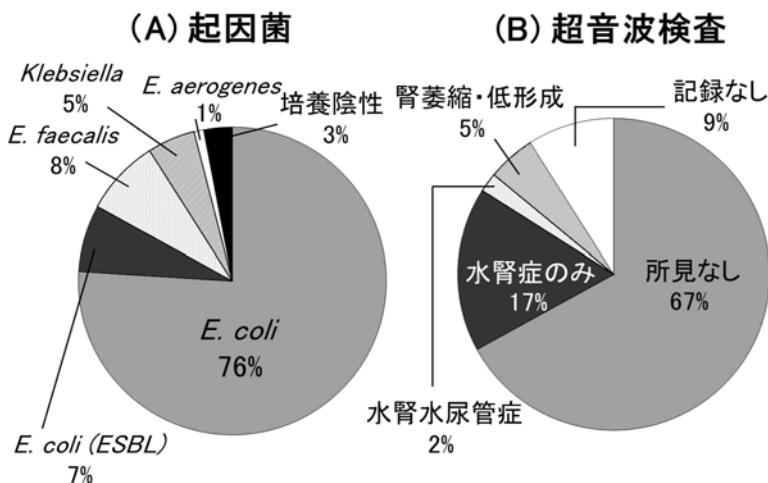


図2. 初発fUTI児の起因菌・超音波検査結果

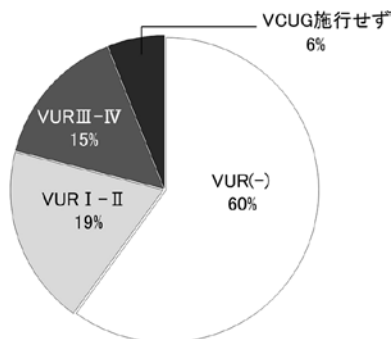


図3. 初発fUTI児のVCUG結果

表1. fUTI児のVUR (-)群・VUR (+)群の比較

		VUR (-)	VUR (+)
人数		60	34
年齢	1歳未満	54 (90%)	25 (74%)
	1歳以上	6 (10%)	9 (26%)*
起因菌	E. coli	45 (75%)	24 (71%)
	E. coli 以外	13 (21%)	9 (26%)
	培養陰性	2 (3.3%)	1 (3.0%)
超音波検査	所見なし	42 (70%)	22 (65%)
	所見あり	11 (18%)	11 (32%)
	検査未実施	7 (12%)	1 (3.0%)

(* $p < 0.05$)

用いて比較検討したところ、非VUR群と軽度VUR群で年齢に有意差が得られ、非VUR群と高度VUR群で腹部超音波検査異常の有無で有意差が得られた ($p < 0.01$) (表2)。

考 察

小児診療の中でUTIはよく遭遇する細菌感染症であり、その大きな原因であるVURは小児腎・泌尿器科領域において重要な疾患である。VURは解剖学的あるいは機能的な異常が原因で、尿管膀胱移行部の逆流防止機構が未熟な、あるいは破綻した結果、膀胱に溜まった尿が尿管から腎盂腎杯あるいは腎内に逆流する現象であり、小児のおよそ1% (0.4-1.8%) に発生すると推定されているが正確な頻度は明らかになっていない。

VUR症例の一部では先天性の腎障害を有し、また一部では尿路感染や高圧排尿を伴い後天的な腎実質障害が発生し、逆流性腎症 (reflux nephropathy: RN) と呼ばれている。

VURに関連した出生後の後天性腎瘢痕は腎実質に細菌が侵入し腎尿管細胞に細菌が付着することで免疫応答を誘発し、サイトカインやスーパーオキシドあるいは毒性代謝産物が放出されることにより腎組織に炎症を引き起こし障害を与え、この炎症反応が腎髄質へ及び不可逆的な腎瘢痕を形成すると考えられている⁴⁾。

RNは小児期の末期腎不全の原疾患の5-6%を

表2. fUTI児のVUR (-)群・軽度VUR群・高度VUR群での比較

		VUR (-)	VUR I-II	VUR III-IV
人数		60	19	15
年齢	1歳未満	54 (90%)	12 (63%)	13 (87%)
	1歳以上	6 (10%)	7 (37%)**	2 (13%)
起因菌	E. coli	45 (75%)	15 (79%)	9 (60%)
	E. coli 以外	13 (21%)	4 (21%)	5 (33%)
	培養陰性	2 (3.3%)	0	1 (6.7%)
超音波検査	所見なし	42 (70%)	17 (89%)	5 (33%)
	所見あり	11 (18%)	1 (5.3%)	10 (67%)**
	検査未実施	7 (12%)	1 (5.3%)	0

(** $p < 0.01$)

占め^{5,6)}, VUR を早期発見し fUTI の発症・反復を予防することで将来的な腎機能低下を阻止することが重要である。

VCUG は VUR 診断の標準的な画像診断法であり, 国際分類による grade の評価のみならず, VUR の原因となる下部尿路異常の診断が可能であるため VUR 診断管理において最も重要な検査である。1999 年の米国小児科学会 (American Academy of Pediatric : AAP) のガイドライン⁷⁾ では 2 ヶ月から 2 歳までの fUTI 症例には全例に VCUG を行うことを推奨していたが, 一方で VCUG は放射線被曝と小児尿道にカテーテル操作を行い, 排尿を強制することから侵襲的検査と考えられており, 近年ではこの考え方に変化が見られている。2007 年の英国保健省 (National Institute for Health and Clinical Excellence : NICE) のガイドライン⁸⁾ や 2011 年の AAP ガイドライン⁹⁾ では初回の fUTI 全例に VCUG を行うことを推奨していない。しかし, VUR は fUTI を発症した乳幼児の約 30-50% に合併するため初回の fUTI 全例に VCUG を行うことを否定する明らかなエビデンスは存在しない。

本検討では CAKUT の指摘のない初発 fUTI 患者はほぼ全例に対して VCUG を施行し, 36% と既報と同程度に VUR の合併を認め, 特に 1 歳以上の年長児・腹部超音波検査で異常を認めた児で VUR 合併率が高かった。この結果からは初発の fUTI 全例に対して VCUG を施行し VUR の検索を行うことは有用であると考えられるが, 一方で grade I-II の VUR は発見年齢や片側・両側に関わらず 5 年間で 80% が消失するという報告や, 乳児 VUR の 1-4 年間の自然消失率は 50% で grade I-III で 71%, grade IV-V で 28% が自然消失¹⁰⁾, 軽度の VUR ではその後の腎瘢痕の進展はないという報告もある¹¹⁾。

また, 腎機能予後は VUR の有無よりも腎実質病変の有無により規定されるという考え方から, 急性期に腎シンチグラフィを行って異常所見が見られた場合にのみ VCUG を施行することで不必要な VCUG を減らすことができるとする意見もある¹²⁾。しかし, 本邦の小児医療においては

fUTI の乳幼児の大多数が腎シンチグラフィを実施できない二次医療施設で診療されている。また, 高価な腎シンチグラフィを一律施行した場合に医療費の増加が予測されることもあり, 一般的な検査手順にはなりにくく, 現在画像検査に関して統一した見解は得られていない。

腹部超音波検査は侵襲が低く簡便に繰り返し行える検査であり, 感度 18-46%, 特異度 76-88%, 陽性予測値 24-66%, 陰性予測値 71-83% と VUR の診断精度は低いが高度 VUR に関して陰性予測値は高いと報告されている¹³⁾。また, 下部尿路の異常は尿路感染症の危険因子であり VUR の診断には不十分であるが必須の検査である。本検討でも grade III 以上の VUR では腹部超音波検査で有意に異常所見を認めていた。

本検討から VUR のリスクになりうる所見としては ① 1 歳以上の年長児であること, ② 腹部超音波検査で異常が見られることが挙げられ, AAP ガイドライン・NICE ガイドラインと総合して ③ 大腸菌以外の起因菌・④ fUTI を反復した症例のいずれかを満たした場合に VCUG を行うことで過剰な VCUG を防ぎつつ高度 VUR による逆流性腎症の見逃しを防ぐことができると考えられた。

本研究の限界として, サンプルサイズが少ないことと既に CAKUT の指摘がある児が除かれていることで実際よりも VUR 合併率が低いことが考えられるが, CAKUT の指摘がある児については fUTI 合併時に VCUG 施行の対象となるため大きな影響はないと考えられた。

結 語

当院に入院した初発 fUTI 100 例から VUR 合併のリスクについて検討した。現在各国のガイドラインで VCUG の適応に対して統一した見解は得られていない。当科では初回上部 UTI に対して原則全例に VCUG を施行していたが本検討を踏まえて今後は ① 1 歳以上の年長児, ② 腹部超音波検査で異常を認めた例, ③ fUTI 反復例, ④ 非大腸菌による fUTI の 4 条件のいずれか一つでも満たす患児に対して VCUG を行うことで不要な

検査を減らすことができると考えられた。

文 献

- 1) 日本小児腎臓病学会：小児腎臓病学 第2版, pp. 333-336, 2017
- 2) 日本小児泌尿器科学会 学術委員会：小児膀胱尿管逆流診療手引き 2016
- 3) Peters C et al. : Vesicoureteral Reflux Associated Renal Damage : Congenital Reflux Nephropathy and Acquired Renal Scarring. *J Urol* **184** : 265-273, 2010
- 4) NAPRTCS Annual Transplant Report, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, Boston, Mass, USA, 2010
- 5) 日本小児腎移植臨床統計小委員会：本邦における小児腎移植：原因疾患に関する検討. *移植* **44** : 69-78, 2009
- 6) American Academy of Pediatrics. Quality Improvement. Subcommittee Tract Infection: Practice parameter : the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* **103** : 843-852, 1999
- 7) National Institute for Health and Clinical Excellence : Urinary tract infection in children. diagnosis, treatment and long term management, 2007
- 8) American Academy of Pediatrics. 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
- 9) Peters CA et al. : Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *Journal of Urology* **184** : 1134-1144, 2010
- 10) Tseng MH et al. : Does a Normal DMSA Obviate the Performance of Voiding Cystourethrography in Evaluation of Young Children after Their First Urinary Tract Infection? *Journal of Pediatrics* **150** : 96-99, 2007
- 11) Hardy RD et al. : DMSA renal scans and the top-down approach to urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* **27** : 476-477, 2008
- 12) Bayram MT et al. : Place of Ultrasonography in Predicting Vesicoureteral Reflux in Patients With Mild Renal Scarring. *Urology* **83** : 904-908, 2014