

# 小児の尿路感染症について

神奈川県立こども医療センター泌尿器科

山 崎 雄 一 郎

## はじめに

小児の尿路感染は日常的に遭遇する感染性疾患だがその診断・治療に関して、いままで標準的とされてきた診療方針に近年疑問が投げかけられている。問題視すべきポイントは以下の5点である。

乳幼児尿路感染に対する初期診断・初期治療の方法。尿路奇形の画像診断。尿路奇形を合併する際の治療。膀胱尿管逆流症（VUR）に対する治療方針と予防的抗菌薬投与の是非。小児の排尿障害。本稿ではそれぞれについて最近の知見を踏まえて述べる。

## 1. 乳幼児尿路感染:初期診断・初期治療の方法

乳幼児尿路感染の初期診断・治療については1999年に米国小児科学会（AAP）がPractice Parameterと称してrecommendationを出している<sup>1)</sup>。それによれば乳幼児（2M-2y）の重篤な不明熱で抗菌薬投与を行う場合は尿の培養検査が必要であり、尿のサンプルは恥骨上穿刺もしくはカテーテルにより採尿すべきであるとしている。比較的軽症の不明熱で抗菌薬投与をすぐに考えない場合は上記の方法以外に採尿バッグなどで採尿し、尿沈渣で尿路感染が疑われる場合に上記の方法で採尿し直し培養検査を行って診断すべきとしている。しかし筆者が1997年に東京小児科医会の協力の下に行った実地小児科医に対するアンケート調査では、尿路感染を診断する際の採尿法については男女児とも採尿バッグ使用が92%であり尿路感染の診断を目的として行う尿検査としては尿沈渣（88%）が最も多く、尿培養を施行するとした回答（複数回答可）は60%であった<sup>2)</sup>。尿路感染の正確な診断は

その定義からもカテーテル採尿による培養検査でなされるべきである。しかしながら実地での診断において採尿法と尿検査はより簡便である必要がある。英国から出された実地医家むけのガイドラインともいえるNICE clinical guideline（2007）では、採尿方法としてclean catchを推奨している<sup>3)</sup>。排尿が自立していない乳幼児で中間尿のようなclean catchによる尿採取は不可能といえる。会陰を清浄化しておこなう採尿バッグ法においても集尿後の放置時間、包茎の有無などさまざまな要素が診断を不確実なものにする。実際バッグ尿でのcontamination比率は36.8%という報告もある<sup>4)</sup>。結局尿路感染を強く疑う場合はカテーテル採尿での培養検査が必要なことに変わりはない。尿検査で培養結果が出る前の初期診断においては白血球エラスターゼ法陽性、尿沈渣での膿尿、そして検鏡での細菌尿が重要な所見であるが、NICE guidelineでは特に細菌尿を重視しており、膿尿がなくても細菌尿があれば尿路感染と診断して対応すべきであるとしている<sup>3)</sup>。

乳幼児尿路感染の初期治療に関してAAPのrecommendationでは重篤な尿路感染が疑われ、経口摂取が困難な場合は初期治療としてセフェムもしくはABPCの非経口投与を推奨している<sup>1)</sup>。通常24～48時間で症状が軽快するため経口摂取可能となった段階で引き続き7～14日間の抗菌薬（ST合剤もしくはセフェム）の経口投与継続を推奨している。NICE guidelineでは急性腎盂腎炎を疑う場合はセフェム系抗菌薬の7～10日間継続投与を推奨している<sup>3)</sup>。いずれにしても症状軽快後の抗菌薬継続投与が最短でも7日間は必要という点で一致している。

## 2. 尿路奇形の画像診断

1990年代まで小児、とりわけ乳児の尿路感染症では感染消失後の尿路画像診断は必須と考えられ、われわれ小児泌尿器科医も排尿時膀胱造影（VCUG）を中心とした画像診断の重要性をことあるごとに強調してきた。1999年のAAPのrecommendationにおいても、尿路感染に対する抗菌薬治療終了後に画像診断が終了するまで予防的抗菌薬投与の継続が推奨されている<sup>1)</sup>。それは小児の尿路感染では膀胱尿管逆流症（VUR）をはじめとする尿路奇形を合併することが多いためである。1才未満の乳児では発熱を伴う尿路感染児の50%以上にVURが認められるといわれる。現在、尿路感染後に一般的に行われる画像診断は腹部エコー、VCUG、DMSA腎シンチグラムの3つでありそれぞれの特徴を理解する必要がある。

### ●腹部エコー：

腎・膀胱を中心とする尿路全体の形態評価が可能である。それにより水腎症、低形成腎、重複腎盂尿管、巨大尿管症、尿管瘤などの尿路奇形の診断が出来る。排泄性腎盂造影（IVP）に比べより安全で侵襲が少なくコストも安い。しかしVURの診断・スクリーニングは困難であり、腎のサイズや腎瘢痕の評価も参考所見にとどまる。

### ●排尿時膀胱尿道造影（VCUG）：

VURの診断における標準的画像検査である。造影剤使用が普及しているが放射性標識物質（RI）を使ったVCUG（RNC）は被爆量を少なくできる。ただしVCUGはVURの診断だけのために施行するわけではなく、後部尿道弁をはじめとする下部尿路異常の診断がより重要ともいえる。したがって排尿時撮影・斜位撮影による後部尿道を中心とした下部尿路全体の描出が必須である。正確な描出には造影剤を使用し4～5Frの細径カテーテルを留置したまま行うcyclic VCUGが必要である。

### ●DMSA腎シンチグラム：

急性期（発症後1ヶ月以内）の施行で腎実質感染の診断、保存期（治癒後4ヶ月以降）の施行で腎瘢痕の評価ができる。摂取率から分腎機能の評価も可能であり、腎瘢痕の評価方法としては現在の標準検査法といえる。

これらの画像検査は先天性尿路奇形を診断する上でそれぞれが重要な役割を持っている。ただし尿路感染後に一律行うかどうかは2000年代に入り異論が出てきている。2007年に出されたNICE guidelineではこれらの画像診断の適応を表1・2のようにまとめている<sup>3)</sup>。この表でもっとも注目すべきはVCUGの適応が極めて制限されていることである。このガイドラインが臨床の場でどの程度利用されているかは不明であるが、少なくとも小児の尿路感染後のVCUG施行は当然といったこれまでの考え方に大きな疑問を投げかけている。尿路感染後にVURを見逃すな、反復尿路感染で腎瘢痕を作らないためにも先ずVCUGを行わなければならないという考え方（bottom-upアプローチ）に対して、近年でできたのが、DMSA腎シンチグラムを最初に行おう（top-downアプローチ）という考え方である。つまり逆流の有無は問題ではなく、尿路感染後の腎実質障害を見逃してはならないという考え方である。現時点でどちらが正しい、間違っていると論評することはできないが、後述す

表1：6ヶ月未満児の尿路感染(UTI)に対する画像診断の適応(NICE guideline(3)より改編)

| 画像診断法                 | 治療後48時間以内に軽快したUTI | 重篤もしくは治療抵抗性UTI | 反復UTI |
|-----------------------|-------------------|----------------|-------|
| 腹部エコー(急性期)            | なし                | 必要             | 必要    |
| 腹部エコー(感染消退後)          | 必要                | なし             | なし    |
| DMSA腎シンチグラム(消退後4-6ヶ月) | なし                | 必要             | 必要    |
| VCUG                  | なし                | 必要             | 必要    |

表2：6ヶ月～3才児の尿路感染(UTI)に対する画像診断の適応(NICE guideline(3)より改編)

| 画像診断法                 | 治療後48時間以内に軽快したUTI | 重篤もしくは治療抵抗性UTI | 反復UTI |
|-----------------------|-------------------|----------------|-------|
| 腹部エコー(急性期)            | なし                | 必要             | なし    |
| 腹部エコー(感染消退後)          | なし                | なし             | 必要    |
| DMSA腎シンチグラム(消退後4-6ヶ月) | なし                | 必要             | 必要    |
| VCUG                  | なし                | なし             | なし    |

るVURに対する予防的抗菌薬投与の是非とともに今後検証しなければならない重要な問題である。

### 3. 尿路奇形を合併する際の治療

先天性尿路奇形の代表疾患は表3のようになるが、大きく上部尿路奇形と下部尿路奇形にわけられる。この中で小児の尿路感染との関連がもっとも深いのはいうまでもなくVURである。VURの治

表3：小児にみられる代表的な先天性尿路奇形

|        |  |
|--------|--|
| 上部尿路奇形 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 腎盂尿管移行部狭窄症</li> <li>● 巨大尿管症</li> <li>● 膀胱尿管逆流症</li> <li>● 尿管異所開口</li> <li>● 尿管瘤・異所性尿管瘤</li> </ul> |
| 下部尿路奇形 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 膀胱外反・総排泄腔外反症</li> <li>● プルーン・ベリー症候群</li> <li>● 後部尿道弁</li> <li>● 前部尿道弁</li> </ul>                  |

療方針に関しては次項に述べるが、VUR同様、日常しばしば遭遇する尿路奇形が腎盂尿管移行部狭窄症（UPJO）である。腎盂尿管移行部狭窄症は水腎症をきたす上部尿路奇形の代表疾患である。胎児エコー検査やスクリーニングで発見されることが多くVURのように尿路感染を伴う頻度は高くない。これに対して比較的にまれな疾患ではあるが、後部尿道弁は下部尿路奇形の代表疾患であり、難治性尿路感染を来たしやすく長期的に腎機能や膀胱機能に影響を及ぼす可能性があり見落としはならない疾患といえる。

#### ● 腎盂尿管移行部狭窄症：

先天性水腎症の最多原因である。ただし形態的に高度の水腎症であっても腎機能が明らかに低下しているとは少なく、また中等度や軽度の水腎症では経過中に形態の改善を来すことが少なくない。したがって極めて高度な水腎症であっても、新生児期に腎瘻増設などの緊急処置を要することはまれである。VURを伴う可能性が10%以上あり、VCUGによりVURの有無を早期に調べることは尿路感染のリスクを考える上で妥当とされてきた。高度な水腎症を呈する場合は、生後1カ月を目安に<sup>99m</sup>Tc-MAG3もしくは<sup>99m</sup>Tc-DTPAを用いたラ

シックス負荷レノグラムを施行する。これにより分腎機能（片側例では対側との相対値を算出する）を評価し、ラシックス負荷後のRIの排泄時間を測定する。水腎側の分腎機能が低下している場合や排泄時間が著しく延長している場合は外科的な狭窄解除を考慮するが、先天性水腎症のnatural historyが十分にはわかっていないことが無症状例に対する治療方針の決定を難しくしている。

#### ● 後部尿道弁：

先天的に男児の尿道閉塞を来す病態であり、高度の場合は胎児期に羊水過少を来し肺低形成を伴う。新生児期には両側の水腎水尿管症として診断されることが多く、診断はVCUGによる尿道所見が基本となる。後部尿道の拡張、膀胱頸部の肥厚、尿道膜様部のcut off陰影が3主徴である。尿道の閉塞に伴い二次的にVURや膀胱壁の変形を合併することが多い。新生児用内視鏡の進歩した現在、初期治療の基本は内視鏡下切開による閉塞解除である。しかしながら高度な閉塞で腎機能が低下した児では、より低圧での尿のドレナージを期待して膀胱皮膚瘻を作成することも考える。水腎水尿管症や二次性VURを合併した場合は抗菌薬の予防投与を新生児期より行う。将来的に腎不全や難治性の尿失禁を来す可能性があり長期的な尿路管理を要する。

### 4. 膀胱尿管逆流症（VUR）に対する治療方針と予防的抗菌薬投与の是非

1997年に米国泌尿器科学会（AUA）は小児VURの治療ガイドラインを発表した<sup>5)</sup>。このガイドラインは1965～1994年までに発表された論文を分析して作成されたものである。これによれば国際分類Grade IV以下のVURの初期治療は予防的抗菌薬投与である。Grade Vに関しては自然治癒が低いとの観点から年長児では初期治療での外科手術が推奨されている。Gradeの他に、年齢、男女別、両側・片側の違い、腎瘻痕の有無により方針は細かく規定されているがいずれにしても初期治療の基本はすべてにおいて予防的抗菌薬投与である。これは現在の本邦の多くの施設の治療方針に近いと思われる。ところがこの10年の間にこのガイドラインを大きく揺るがすような事態が生じてきている。

そのポイントを整理すると以下の3点となる。反復尿路感染予防に予防的抗菌薬投与が有効というエビデンスはない。VURを治療することが腎瘢痕・腎障害の予防に有効というエビデンスはない。外科治療において内視鏡的注入治療が日本以外の諸外国では高頻度に行われるようになった。このなかで と は2000年代に入りRandomized Control Trials (RCTs)によりエビデンスの高いデータが蓄積されはじめたことで明らかにされてきたものである。これらをまとめたものがコクランライブラリーのシステマティックレビューである<sup>6,7)</sup>。ただし現時点で評価に耐えるRCTsスタディが十分にあるわけではなくVURの治療に関してこれが正しいと言い切れるものはない。反復尿路感染に予防投与が有効ではないという報告においてもGrade IV-Vといった高度のVURを除外しており、われわれ小児泌尿器科医が臨床の現場で直面することも達とは違うという印象はぬぐいきれない<sup>8)</sup>。外科治療が腎瘢痕予防に無効といわれても、有熱性尿路感染の予防についてはエビデンスが認められており、日常臨床で多くの医療者が実感していることでもある。内視鏡治療は近々本邦でも導入されるが本当に外科治療の必要な高度VURに対する成績は低く、不適切な外科治療を増やす怖れもある。私の考えはいきなり現在の治療方針を変えるのではなく、軽度のVUR、腎瘢痕をもたないVURといった特定のグループを対象に最近のEBMに基づく治療方針を取り入れ、その妥当性を検証し始めることである。

## 5. 小児の排尿障害とは何か

小児にみられる原発性VURは尿管と膀胱の接合部の先天的形態異常によるものと考えられてきた。しかしこの10年間にもっとも注目されてきたことはVURおよび反復尿路感染と小児の排尿障害(dysfunctional voiding)の関連性である。その契機となったのはKoffらにより1998年に出されたDysfunctional elimination syndromes (DES)という概念である<sup>9)</sup>。これは原発性VURで反復尿路感染をきたして外科治療を受けたこどもに高頻度に尿失禁、排尿回数の減少、便秘を伴っていたことからDESと命名された。そしてこの頃から排

尿習慣と排便習慣の改善をはかることがVURと尿路感染の治療に有効であるという考え方が小児泌尿器科医の間で急速に広まりだし、前述したNICE clinical guideline (2007)にも小児の反復尿路感染では確認すべき事項としてDESが記載されている<sup>3)</sup>。小児の排尿障害は蓄尿時に排尿筋の過活動を伴うことで生じる頻尿や切迫性尿失禁と、排尿時に尿道括約筋の弛緩障害を伴うために生じる排尿困難や残尿といった下部尿路症状に分類されるが、いずれも便秘や便失禁といった排便症状をともないやすい。これらの小児は明らかな神経因性膀胱といえるような神経障害を伴わず、トイレトレーニングの前後からこのような症状が顕在化してくる。治療としてはまず2~3時間ごとの定時排尿の訓練が重要で、それとともに水分・食物繊維の摂取を促し毎日排便がみられるように生活習慣を改善する。さらには排尿筋の緊張を軽減するための抗コリン薬投与や、骨盤底筋をコントロールするバイオフィードバック治療が考慮される。

## おわりに

乳幼児尿路感染の正確な診断には適切な採尿方法と培養検査が必要である。初期の抗菌薬治療は7~14日間継続されるべきであるが、その後の予防的抗菌薬投与や尿路画像診断の必要性については今後Randomized Control Trialsにより検証される必要がある。基本的に尿路感染治療のendpointは尿路奇形の是正ではなく腎障害の予防であり、その面からVCUGよりもDMSA腎シンチグラムを最初に施行するtop-downアプローチという新しい考え方も出てきている。そして排尿が自立した年長児の尿路感染・VURの治療においては排尿習慣・排便習慣の管理が重要ということをお忘れはならない。

## 【参考文献】

- 1) Practice parameter:the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics. 1999 Apr ;103(4 pt 1):843-52
- 2) 山崎雄一郎, 家後理枝, 鈴木万里, 他 : 乳児尿路感染の初期診断・治療の実際. 日本小児科学会誌 1999 ; 103 (7) : 735-742
- 3) Urinary tract infection in children:diagnosis, treatment and long-term management. National Institute for Health and Clinical Excellence. August 2007
- 4) Li PS, Ma LC, Wong SN:Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? J Paediatr Child Health. 2002; Aug;38(4):377
- 5) Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, et al : Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol. 1997 May ;157(5):1846-51.
- 6) Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC :Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children (Review) The Cochrane Library 2008, Issue 2
- 7) Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC:Interventions for primary vesicoureteric reflux (Review) The Cochrane Library 2008,Issue 2
- 8) Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis:a multicenter, randomized, controlled study. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Pediatrics. 2006 Mar ;117(3):626-32
- 9) Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR.:The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J Urol. 1998 Sep ;160 (3 Pt 2):1019-22