

原 著

小児尿路感染症において先天性腎尿路異常が臨床像に与える影響

小児科・新生児科

三浦美子 高野智子 宮崎真 小村 檀
村山 歩 桂木慎一 髭野亮太 根来彩子
辻 真之介 丸山朋子 小川加奈 西浦博史
白石 淳 小垣滋豊

The influence of congenital anomalies of the kidney and urinary tract on clinical features
of pediatric urinary tract infections

Yoshiko Miura, Tomoko Takano, Makoto Miyazaki, Dan Komura, Ayumi Murayama,
Shinichi Katsuragi, Ryota Higeno, Ayako Negoro, Shinnosuke Tsuji, Tomoko Maruyama,
Kana Ogawa, Hiroshi Nishiura, Jun Shiraishi, Shigetoyo Kogaki

Abstract

Background: It has been reported that pediatric patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are at high risk for urinary tract infections and that *Escherichia coli* (*E. coli*) is less prominent as a causative pathogen of urinary tract infections (UTIs) in pediatric patients with CAKUT.

Aims: We investigated the influence of the presence of CAKUT and the severity of CAKUT on clinical characteristics of upper UTIs.

Methods: Retrospective analysis was performed on 97 children with upper UTIs admitted to our hospital during March 2013 to April 2019. Those children were classified into two groups according to the presence of CAKUT. Age, gender, past history of UTIs, number of recurrences during the course of illness, white blood cell count and serum level of c-reactive protein at admission, species of causative bacteria and antibacterial agent used, time from admission to alleviation of fever, antimicrobial use were compared between the two groups. Furthermore, children with CAKUT were classified into two groups according to the severity of CAKUT. The same categories were also compared among the latter 2 groups with CAKUT and the group without CAKUT.

Results: Among 97 children with upper UTIs, 53 had CAKUT while 44 children did not. There were significant differences in past history of UTIs and number of recurrences.

Among 53 children with CAKUT and upper UTIs, 23 had severe CAKUT while 30 children had mild CAKUT. Children with severe CAKUT showed significant differences in past history of UTIs, number of recurrences, antimicrobial use before admission, white blood cell count, species of causative bacteria (*E. coli* or non-*E. coli*).

Conclusion: Children with severe CAKUT were associated with recurrent upper UTIs and non-*E. coli* UTIs. We need proper diagnosis and assessment of CAKUT in children with upper UTIs.

Key words : Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, Urinary tract infection, *Escherichia coli*, Children

要 旨

過去5年間の小児上部尿路感染症97例に対し先天性腎尿路異常の有無・重症度と臨床像の関連を後方視的に検討した。先天性腎尿路異常があると尿路感染の再発・再発回数は多かったが、この結果は重症度の高い先天性腎尿路異常において有意であり、かつ大腸菌以外の原因菌が有意に多かった。

以上から、小児上部尿路感染症では先天性腎尿路異常の存在と重症度を評価し、重症例では尿路感染の再発と大腸菌以外の原因菌に留意する必要がある。

序 言

身体所見から原因を特定できない乳幼児の発熱のうち約5%が尿路感染症(UTI: urinary tract infection)と報告されている¹⁾。UTIの有病率は、男児で1-2%、女児で3-5%であるが、1歳未満の乳児では男児に多く、女児でも乳児例が多いが1歳以降は女児の方が男児より多い。先天性腎尿路異常(CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract)は、腎低形成・無形成、膀胱尿管逆流(VUR: vesicoureteral reflux)、腎盂尿管移行部狭窄や尿管膀胱移行部狭窄による水腎症、多嚢胞性異形成腎、後部尿道弁など、腎尿路系の形態異常の総称である。CAKUTは500出生に1人程度見られる比較的高頻度な疾患であるが、重症度はさまざまである。UTIの発症や病態とCAKUTの関係についてはこれまでもいくつかの報告があり、CAKUTを有する児は、UTIを発症する頻度が高く、その特徴としてUTIの再発が多く、UTIの原因菌が大腸菌以外である可能性が高いとされている^{2),3)}。当センターは地域の2次救急医療機関であり、24時間患者受け入れを行っている。その中でUTIによる入院は2018年度では全入院の1.9%を占めており、繰り返しの入院も経験する。今回、当センターにおける上部尿路感染症入院例の現状とCAKUTの影響を検討した。

方 法

2013年3月から2019年4月までに当センター小児科に入院した症例から、電子カルテ検索システムを用い「尿路感染症」の病名がついた症例を抽出した。そのうち熱源が不明で尿所見で白血球尿を認め、尿培養で菌検出のある症例97例を対象として検討した。対象症例をCAKUT有群(水腎症、VUR、片腎、膀胱形態異常、重複腎盂尿管、腎萎縮)とCAKUT無群とに分類した。さらに、CAKUTを有する症例を水腎症Grade II以上またはVUR Grade III以上の症例を重症CAKUT群、それ以下の症例を軽症CAKUT群と分類した。CAKUTの診断については、当センターでの腹部エコー所見および問診で聴取した他施設での排尿時膀胱造影(voiding cystourethrography: VCUG)の結果から判断した。各群の血液検査結果、原因菌、使用抗菌薬、解熱期間、尿路感染症の既往などの臨床的特徴について診療録を用いて

後方視的に検討し、各群間を比較した。なお統計学的検討には3群の比較検定にはKruskal-Wallis検定およびPearson検定を用い、各群間についてはWilcoxonの順位検定およびFisherの正確確率検定を用い、いずれも有意水準を5%未満とした。

結 果

検討対象とした97例中、CAKUT有群が53例、CAKUT無群が44例であった。CAKUT症例の病変の内訳(重複あり)は、水腎症48例、VUR11例、膀胱奇形1例、重複腎盂尿管1例、腎萎縮1例、片腎1例であった。両群間で年齢、性別、入院までの抗菌薬投与、入院時の白血球数、CRPについては差がなく、尿路感染の既往と尿路感染症の再発回数についてはCAKUT有群でCAKUT無群に比較して有意に多い結果となった(表1)。原因菌に関しては両群ともに大腸菌が多く、ESBL産生大腸菌の割合も両群に差を認めなかった。治療薬や、解熱までの期間についても両群に差はなかった。なお、今回の対象での予防内服は全例がスルファメトキサゾールトリメトプリム(ST合剤)であった。

次に、CAKUT有群を重症CAKUT群23例(水腎症15例、VUR9例、膀胱奇形1例、重複腎盂尿管1例、腎萎縮1例)と軽症CAKUT群30例(水腎症33例、VUR2例、片腎1例)(内訳は重複あり)に分けて、重症CAKUT群、軽症CAKUT群、CAKUT無群とを比較検討した。年齢、性別、入院時のCRPについては各群間に差はなかったが、白血球数については、重症CAKUT群が軽症CAKUT群とCAKUT無群に比較して有意に多かった(表2)。尿路感染症の既往と再発回数は、重症CAKUT群で他の2群より有意に多く、入院までの抗菌薬投与については、重症CAKUT群はCAKUT無群より有意に多かったが、軽症CAKUT群との間には差がなかった。原因菌に関しては、重症CAKUT群では他の2群と比較し大腸菌が有意に少なく、大腸菌以外の原因菌が有意に多かった。CAKUTの重症度により治療抗菌薬の使用に違いはなく、解熱までの期間についても差がなかった。

考 察

CAKUTを有する児は、尿路感染症を起こしやすく、再発することが多いとされており²⁾、VURについてはVUR I～III度よりIV～V度で尿路感染症の再発が多く、再発は複数回との報告がある⁴⁾。今回の検討においては、CAKUTを有する児で尿路感染症の再発は多かったが、これは水腎症Grade II以上またはVUR Grade III以上の重症度の高いCAKUTを有する児の尿路感染症の再発が多かったことによっており、軽症CAKUTの児の尿路感染症再発は必ずしも多くはないことが示唆された。

渡邊らは高度VUR群(VUR grade IV以上)18例で非高

表 1. 臨床的特徴の比較 (CAKUT 有群, CAKUT 無群間)

年齢, WBC, CRP, 再発回数と解熱までの日数は中央値 (最小-最大) で表記.
CTX: Cefotaxime, MEPM: Meropenem

	CAKUT 有群 (N=53)	CAKUT 無群 (N=44)	p 値
年齢 [歳]	0.36 (0-7.36)	0.44 (0.01-13.41)	0.264
性別 (男:女)	39: 14	28: 16	0.291
尿路感染の既往 (有:無)	14: 39	3: 41	0.0115*
再発回数 [回]	0 (0-12)	0 (0-1)	0.0093*
予防内服	1	1	0.894
入院までの抗菌薬投与	5	1	0.145
血液検査			
WBC [$10^3/\mu\text{L}$]	17.7 (5.5-32.4)	15.7 (3.1-35.4)	0.243
CRP [mg/dl]	5.6 (0.19-17.43)	5.7 (0.17-14.29)	0.638
原因菌 (重複あり)			
E.Coli	32	31	0.3
ESBL 産生大腸菌	7	5	0.784
E.Coli 以外	21	13	0.3
Klebsiella	7	1	0.051
Enterococcus faecalis	5	2	0.37
その他	3	4	0.516
治療			
CTX	43	35	0.845
MEPM	1	1	0.894
その他の抗菌薬	9	8	0.877
解熱までの期間 [日]	1 (0-4)	2 (0-5)	0.687

表 2. 臨床的特徴の比較 (重症 CAKUT 群, 軽症 CAKUT 群間, CAKUT 無群)

年齢, WBC, CRP, 再発回数と解熱までの日数は中央値 (最小-最大) で表記.
CTX: Cefotaxime, MEPM: Meropenem

	重症 CAKUT 群 (N=23)	軽症 CAKUT 群 (N=30)	CAKUT 無群 (N=44)	p 値
年齢 [歳]	0.27 (0.049-1.59)	0.54 (0-13.4)	0.41 (0.027-7.36)	0.0539
性別 (男:女)	19: 4	20: 10	28: 16	0.264
尿路感染の既往 (有:無)	10: 13	4: 26	3: 41	0.0007*
再発回数 [回]	1 (0-12)	0 (0-3)	0 (0-1)	0.0006*
予防内服	1	0	1	0.539
入院までの抗菌薬投与	4	1	1	0.0377*
血液検査				
WBC [$10^3/\mu\text{L}$]	19.9 (11.0-31.6)	16.3 (5.5-32.4)	15.7 (3.1-35.4)	0.0302*
CRP [mg/dl]	4.75 (0.32-15.33)	5.65 (0.19-17.43)	5.78 (0.17-14.29)	0.882
原因菌 (重複あり)				
E.Coli	10	22	31	0.0457*
ESBL 産生大腸菌	4	3	5	0.694
E.Coli 以外	13	8	13	0.0457*
Klebsiella	4	3	1	0.0935
Enterococcus faecalis	3	2	2	0.452
その他	2	1	4	0.612
治療				
CTX	17	26	35	0.501
MEPM	1	0	1	0.539
その他の抗菌薬	5	4	8	0.719
解熱までの期間 [日]	2 (0-4)	1 (0-3)	2 (0-5)	0.286

度 VUR 群 150 例と比較して有意に大腸菌以外が起因菌である割合が多かったと報告している⁵⁾。または村田らは非大腸菌が超音波検査で高度水腎症を認めた場合に有意に多かったと報告しており²⁾、Friedman らは非大腸菌が CAKUT を有する場合に有意に多かったと報告している³⁾。今回の検討でも、重症 CAKUT 例では原因菌として大腸菌以外の菌が多い結果であり、これについては、高度 VUR と高度水腎症について原因菌が大腸菌以外であることが有意に多いという従来の報告と合致した。

CAKUT の中でも多くを占める VUR に対する予防内服に関しては、2014 年に米国 19 施設において生後 2-71 か月の grade I - V の VUR 600 例をスルファメトキサゾールトリメトプリム (ST 合剤) 予防内服群と非内服群に分けて行ったランダム化比較試験 (RIVUR trial) がある。ST 合剤内服群の方が非内服群に比べ尿路感染症の再発率は低いが、耐性株の出現は有意に多いという結果であった⁶⁾。Cheng らの報告では、VUR を有する児で予防内服として ST 合剤を処方された例ではセファロsporin 系薬剤の感受性は保たれた一方で、セファロsporin 系薬剤を処方された例では ESBL 産生菌による尿路感染症の頻度が有意に高く、ST 合剤とセファロsporin 系薬剤に耐性をもつ菌の検出率も増加していた⁷⁾。今回の検討では、いずれの群においても ESBL 産生菌の割合は多くなかった。これについては従来の報告を踏まえると、今回の対象での予防内服が全例 ST 合剤であり、耐性菌が誘導されにくかったことが要因として考えられた。

今回の検討の結果からは、上部尿路感染症例において重症度の高い CAKUT 有する例では、原因菌が大腸菌以外であることも念頭において抗菌薬治療を検討する必要がある、尿路感染症を再発する可能性を考慮して ST 合剤等の予防内服を考慮することが適切であると考えられた。

結 語

小児の上部尿路感染症では、CAKUT の存在とその重症度を評価することが重要であり、Grade II 以上の水腎症または

Grade III 以上の VUR がある場合には、尿路感染症の反復に注意し、原因菌が大腸菌以外である可能性に留意する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 木全貴久, 磯崎夕佳, 木野 稔, 金子一成: 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
- 2) 木全貴久, 辻 章志, 金子一成: 小児尿路感染症に関する最近の考え方. 日児腎誌 27: 35-46, 2014
- 3) Palacios Loro ML, Segura Ramirez DK, Ordoñez Álvarez FA, Santos Rodriguez F: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician. *An Pediatr (Barc)* 83: 442.e1-442. e5, 2015
- 4) 山川 聡, 上村 治, 永井琢人, 日比喜子, 山崎靖人, 山本雅紀, 中野 優, 笠原克明, 谷風三郎, 吉野 薫, 渡邊仁人: 一次性膀胱尿管逆流症 425 症例における grade 別の breakthrough infection の検討. 日児腎誌 24: 19-26, 2010
- 5) 渡邊常樹, 池田裕一, 小林久志, 渡邊佳孝, 村田俊輔, 丸山真理, 布山正貴, 本多貴実子, 斎藤 陽: 多施設における小児初発尿路感染症の検討～高度 VUR 合併例について～. 日児腎誌 30: 25-29, 2017
- 6) RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, et al.: Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 370: 2367-2376, 2014
- 7) Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ, Chiu CH, Lin TY: Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infection in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 122: 1212-1217, 2008