◆総 説◆

尿路感染症の急性期治療法

宮田 曠

要 旨

尿路感染症はごく限られた「腎盂腎炎惹起性大腸菌」と呼ばれる菌株の感染により発症する。これらの菌株では pathogenicity island と呼ばれる複数の毒素遺伝子群をコードする染色体領域が存在する。なかでも、腎尿路粘膜細胞に特異レセプターを持つP-線毛と RTX toxin family に属する α -ヘモリジンは尿路感染症の発症因子として重要である。腸管内に常在する非病原性大腸菌が病原性を獲得したり・消失して、腎盂腎炎惹起性大腸菌や腸管病原性大腸菌と変化するのには phage あるいはそれと同等の蛋白質の関与が想定される。

小児の初回尿路感染症は基礎疾患の合併を認めない限り抗生剤の治療に比較的良好に反応する。しかし、若年者では反復し易く、治癒後も十分な経過観察が必要である。尿路感染症は基礎疾患の合併症と考えるべきもので、抗生剤の予防投与は発症原因を十分に解析して実施すべきものと推察された。

序 言

与えられた論文のテーマは「尿路感染症の急性期治療法」である。しかし、このテーマについて論文検索を实

施すると、毎年50以上の文献がリストアップされ、新しい抗生剤が開発されると急激に多くなる。これは「尿路感染症の急性期治療法」には確立されたものが無いことの裏返しと考える。また、腎尿路は一般細菌にとって生育に適した環境では無いため、身体他の部分における一般細菌感染症のように膿瘍を形成することも少なく、人でも動物でも実験的に腎盂腎炎を作成しようと単純に細菌を膀胱内に挿入しても発症し難い。

本論分では、小児尿路感染症の最も多い原因菌である大腸菌の腎障害機序について筆者らの研究成績と文献の資料を加えて記載し、教室での臨床結果を紹介する。

大腸菌の腎盂腎炎惹起性因子

大腸菌は菌体・膜・線毛・鞭毛などの抗原型からO：, K：, H：, F：など血清型により分類されているが、本来は腸管常在菌で病原性を持たない。しかし、腸管病原性大腸菌では特定の血清型が知られているが、尿路感染症から分離された大腸菌も同様に、O：1, O：2, O：4, O：6, O：7, O：25, O：50, O：75やK：1, K：2, K：12, K：13, K：20, K：51など、ある特定の血清型を示すものが多い¹⁾。大腸菌のO：抗原はエンドトキシンとしてよく知られており、中でもグルコサミンと脂肪酸からなるリピッドAはシュワルツマン反応惹起物質である。しかし、これらの諸抗原の病原作用については、特定のO：抗原で好中球の活性酸素産生刺激が強く²⁾K：抗原には好中球の食菌能や血清の opsonin 効果や antibody specific bacteriolysis などに抵抗性を示す³⁾などの報告を認めるが、腎

近畿大学医学部 小児科

(〒589 大阪府大阪狭山市大野東377-2)

Treatment for the acute pyelonephritis of infants and children.

—Etiologic agents of *Escherichia coli* and clinical observation—

Hiroshi Miyata

Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine

Key words : *Escherichia coli*
pyelonephritis
hemolysin
pathogenicity island

や腸管に特異的な病原作用の証明にはならない。

最近、大腸菌の病原作用として、腎尿路粘膜細胞に特異レセプターを持つ線毛 (P-線毛⁴⁾) が発見され、腎盂腎炎惹起性因子として注目をあびている。今日ではその DNA 構造や分子構造も判明し、接着性部分は PapG と呼ばれる線毛の先端部分にある⁵⁾ことも判明している。しかし、PapG を持つ大腸菌は健常者の10数%もの腸管から検出され、そのレセプターの立体構造の違いから PapG にも3種類が判明しており (図1)⁶⁾、各種赤血球膜への結合様式から、線毛は Type I から Type IV の4種類に分類⁶⁾されている。P-線毛 (Pap) 以外にも、腎尿路粘膜細胞、腸管粘膜細胞や血管内皮細胞などに特異レセプターを有する大腸菌の接着因子として、type I-線毛、S-線毛、F-線毛 (Prs)、M-線毛、G-線毛、Dr-線毛のほか、非線毛性接着因子 (AFA I, AFA III) など^{7,8)}が知られ、腎盂腎炎、腸炎、菌血症や髄膜炎などの惹起性因子が判明している。これらの接着因子は互いに近似した蛋白構造を持ち、近似したセプタ

ー構造 (図2) に接着する。

一方、ある種の大腸菌は培養上澄が赤血球を溶血させたり、大腸菌体そのものが赤血球を溶血させることがあり、前者はアルファ溶血、後者はベータ溶血と呼ばれ多くのヘモリジンが知られている (図3)。これらのうち、今日では α -ヘモリジンとベロトキシンが最も良く研究されている。 α -ヘモリジンはC, A, B, Dの4つの蛋白⁹⁾から構成されており、 α -ヘモリジン産生株としては血清型でO:2, O:4, O:6, O:18, O:25, O:75, K:5を示す株や種々の線毛を有する株、血清の opsonin 効果に抵抗性株、cytotoxic necrotizing factor 産生株などが挙げられている (図4)。 α -ヘモリジンの遺伝子には9つのアミノ酸をコードする一定の領域 (L/I/F-X-G-G-X-G-N/D-D-X) が反復して認められる。 α -ヘモリジンは赤血球レセプターに接着すると細胞を Ca^{2+} 依存性に破壊する蛋白で、赤血球だけでなく腎尿細管細胞や白血球などにも障害性を示す。この同じアミノ酸配列反復領域を持ち、細胞を

図1 P-線毛とレセプターの種類

P線毛のレセプターは血液型のP1と同じ構造で、細胞のGalα1-4GalにP線毛の先端部にあるPapGで結合する。しかし、そのレセプターの結合部はセラミドの立体構造の違いから、Galα1-4Galβ1-4Glcβ1-1Cer, GalNAcβ1-3Galα1-4Galβ1-4Glcβ1-1Cer, GalNAcα1-3GalNAcβ1-3Galα1-4Galβ1-4Glcβ1-1Cerの3種類があり、PapGもPapG_{J96}, PapG_{AD110}, PrsG_{J96}の3種類がある。

図2 Dr-群接着因子とそのレセプター結合部位

AFA-I, AFA-III, F1845はDr-血液型物質 (Dr-blood group: Cromer antigen; decay-accelerating factor) と図の位置で結合する。

The different hemolysins of *Escherichia coli*

α-hemolysin:	Smith (1963) obtained free from bacterial cells in culture filtrates
β-hemolysin:	Smith (1963) not be separated from bacterial cells
τ (or γ)-hemolysin:	Walton and Smith (1969) isolated from nalidixic acid-resistant mutant
HLY1:	DeBoy et al (1980)
HLY2:	heat labile activity
Enterohemolysins:	Beutin et al (1988) Levine (1987) belonged to human enteropathogenic (EPC) strains
VT1 (Shiga toxin)	Beutin et al (1989)
VT2 VT2 vha	Beutin and Montenegro (1990)
VT2 vpb	Scotland et al (1990)
VT2 vp₁	
VT2 vp₂	
Intracellular hemolysin	Wagner et al (1988)

図3 大腸菌の産生する各種ヘモリジン

ヘモリジンと呼ばれ赤血球を破壊する大腸菌毒素は数多く認められる。毒素として菌体外に分泌され作用するものをα-溶血、菌体外に分泌されないで作用するものをβ-溶血と呼ぶ。

図4 大腸菌の α -ヘモリジンの構造と毒素産生菌株

大腸菌の α -ヘモリジンは毒素蛋白 (Hly A), Hly A を活性化する Hly C, 毒素を内膜から外膜へ移動させる translocator 蛋白 (Hly B と Hly D) から成り, それぞれの蛋白をコードする遺伝子はアミノ末端に近いほうから, *hly C*, *hly A*, *hly B*, *hly D* と並んでいる。これらの遺伝子群とは別な領域から造られる Tol C 蛋白が CABD complex に作用して菌体外へ分泌される。

α -ヘモリジン産生株としては血清型で O : 2, O : 4, O : 6, O : 18, O : 25, O : 75, K : 5 を示す株や種々の線毛を有する株, 血清の opsonin 効果に抵抗性株, cytotoxic necrotizing factor 産生株などが挙げられている。

Ca²⁺依存性に破壊する蛋白毒素は大腸菌だけでなく, その他の多くのグラム陰性細菌も産生しており, RTX toxins¹⁰⁾と総称される。RTX toxins はヒトや動物の各種細胞に障害を与えることが知られており¹¹⁾病態を理解するのに役立っている。RTX toxins の構造は, アミノ末端にレセプターと結合するための宿主細胞特異性部分があり, 続いて毒素本体があり, 毒素活性化 (acylation) を受ける部分, Ca²⁺結合部, 分泌に関与する translocator 部へと続く (図5) と考えられている。

筆者らは尿路感染症患者尿から分離した大腸菌から α -ヘモリジンを抽出・精製して尿細管細胞の増殖に与える影響を調べたところ, α -ヘモリジンの dose-dependent に尿細管細胞増殖を抑制した (図6) が, メサンギウム細胞にはなんら影響は与えなかった¹²⁾ことを確認している。また, 本症を惹起し易い O : 6 抗原ではある一定濃度で尿細管細胞増殖を抑制する¹²⁾ことも確認し

た。また, 教室の各種尿路感染症から分離された大腸菌の表現型と臨床病型を比較すると, α -ヘモリジン産生性大腸菌が上部急性尿路感染症から多く分離されており, このような株は P-線毛や尿路感染症で多く検出される特異 O : 血清型 (O : 1, O : 2, O : 4, O : 6, O : 25, O : 75) を示す株が多かった (図7)。今日では大腸菌の尿細管細胞障害性因子として, この他に cytotoxic necrotizing factor や aerobactin¹³⁾なども挙げられている。このように, 腎盂腎炎の発症にはごく限られた特定の大腸菌の感染によるのであり, これらの菌株の毒素が直接に腎尿細管細胞や宿主の細菌感染症防御機能に影響を与えると考えられる。

近年, このような菌株では複数の毒素遺伝子群をコードする染色体領域が存在することが知られ, この領域を pathogenicity island¹⁴⁾と呼び, 菌体染色体の中で特定の毒素表現型を提示するための「様々な長さの・最も大

Bacterium	Toxin gene	Amino acids	Apparent gene product size (kDa) ^a	Number of glycine-rich repeats	pI ^b	Cell type and host specificity
<i>Escherichia coli</i>	<i>hlyA</i>	1,023	110	13	6.1	Broad
<i>Pasteurella hemolytica</i>	<i>lktA</i>	953	105	8	6.27	Ruminant leukocytes
<i>Pasteurella hemolytica-like</i>	<i>pllktA</i>	947	105	13	5.49	Bovine and porcine leukocytes
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	<i>apxIA</i>	1,023	105	13	5.4	Broad
	<i>apxIIA</i>	956	103	8	5.27	Porcine monocytes and macrophages ^c
<i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i>	<i>apxIIIA</i>	1,052	120	13	5.5	Porcine leukocytes ^d
	<i>aaltA</i>	1,055	114 ^b	14	9.7	Human PMNs and monocytes
<i>Actinobacillus suis</i>	<i>ashA</i>	960	105	8	5.6	Porcine leukocytes
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>cyaA</i>	1,706	200	41	4.4	Broad
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>pvxA</i>	?	?	?	?	Broad
<i>Morganella morganii</i>	<i>mmxA</i>	?	?	?	?	Broad
<i>Escherichia coli</i> (EHEC)	<i>ehxA</i>	?	~116 ^e	13 ^f	?	?
<i>Escherichia coli</i> (EAggEC)	<i>eagxA</i>	?	120	?	?	?

^a: Experimentally determined values.

^b: Predicted values, based on the amino acid sequence deduced from the reported gene sequence.

^c: Weak hemolytic activity observed.

^d: No hemolytic activity observed.

^e: M.Bauer and R. Welch, unpublished data.

^f: R.H.Hall and J.G.Xu, personal communication.

Welch RA, Bauer ME, Kent AD, Leeds JA, Moayeri M, Regassa LB, and Swenson DL:
 Battling Against Host PhagoCytes: The Wherefore of the RTX Family of Toxins?
 Infectious Agents and Disease 4:254-272, 1995

図5 RTX Toxin Family の構造と種類

RTX Toxin Family の構造はα-ヘモリジンと同じくC, A, B, Dの蛋白から成り、9つのアミノ酸をコードする一定の領域(L/I/F-X-G-G-X-G-N/D-D-X)が反復して認められ、アミノ末端にレセプターと結合するための宿主細胞特異性部分があり、続いて毒素本体があり、毒素活性化(acylation)を受ける部分、Ca²⁺結合部、分泌に参与する translocator 部へと続くと想定されている。

RTX Toxin Family の toxin は大腸菌だけでなく、その他の多くのグラム陰性細菌も産生しており、ヒトや動物の各種細胞に障害を与える。

図6 MTT 色素摂取量でみた腎尿管細胞の増殖に対する α -hemolysinの影響
 α -ヘモリジンは20 hemolysin unit/mlの濃度以上で培養尿管細胞の増殖を dose-dependent に抑制した。

	APN or RPN	Controls	
	69/145	22/145	
Numbers of various antigen positive strains			
	58/69	7/22	
α -hemolysin,PAP and PN-O	6	0	P < 0.02
α -hemolysin and PAP	12	0	P < 0.001
α -hemolysin and PN-O	14	1	P < 0.005
PAP and K-1	5	0	P < 0.05
PAP and PN-O	6	1	P < 0.1
PN-O	5	1	P < 0.2
α -hemolysin	6	2	P < 0.3
PAP	4	2	P < 0.4
Numbers of various antigen negative strains			
	11/69	15/22	

acute pyelonephritis (APN)
 recurrent pyelonephritis (RPN)

pyelonephrito-pathogenic O-antigen (PN-O)
 pyelonephritis associated P-pilli (PAP)

図7 尿路感染症の臨床病型と大腸菌の表現型
 α -ヘモリジン産生性大腸菌が上部急性尿路感染症から多く分離され、このような株はP-線毛や尿路感染症で多く検出される特異O：血清型 (O：1, O：2, O：4, O：6, O：25, O：75) を示す株が多かった。

Structure of the pathogenic islands of the *E. coli* wild-type strain J96 and mutant strain J96-M1.

Blum G, Falbo V, Caprioli A, Hacker J: Gene clusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type 1, Pres-fimbriae and α -hemolysin from the pathogenicity island II of the uropathogenic *Escherichia coli* strain J96. FEMS Microbiol Letter 126:189-196, 1995

Groisman EA, et al.: Cell 87:791-794, 1996

Location of Selected Pathogenicity Islands and Phages of Gram-Negative Bacteria.

図8 各種菌種の Pathogenicity islands とグラム陰性細菌の phage

複数の毒素遺伝子群をコードする染色体領域を pathogenicity island¹⁴⁾と呼び、菌体染色体の中で特定の毒素表現型を提示するための「様々な長さの・最も大きな集団」として認められている。腎盂腎炎惹起性大腸菌の pathogenicity island である PAI-1 と同じ部位に、腸管病原性大腸菌の pathogenicity island (LEE) があり、2つの島は selenocysteine-specific tRNA をコードしている *selC* 遺伝子の下流の同じ塩基対で認められる。*selC* は retronphage ϕ R73 に対して同じ挿入部位を提供している。

きな集団」として認められている。興味あることは、腎盂腎炎惹起性大腸菌で同定される pathogenicity island である PAI-1 と同じ部位に、腸管病原性大腸菌で認められる腸管上皮細胞に付着し消滅させる作用を調節する染色体部分の pathogenicity island (LEE) があり、2つの島は selenocysteine-specific tRNA をコードしている *selC* 遺伝子の下流の同じ塩基対で認められている。また、大腸菌の PAI-1 と LEE にコードされた遺伝子

は明らかに異なっているにもかかわらず、*selC* が retronphage ϕ R73 に対して同じ挿入部位を提供しているので、二つの島も phage を介するような機構によって獲得されるのではないかと推論されている(図8)¹⁴⁾。

一方、グラム陰性細菌が毒素蛋白質を細胞外へ放出するには、少なくとも3つの異なった機構が存在することが知られている。奏功分子に特定のシグナル決定基が認

Russel M: Phage Assembly; A Paradigm for Bacterial Virulence Factor Export?. Science 265:612-614, 1994

図9 グラム陰性菌の Type II or IIIの分泌機序

TypeIIならびに TypeIII分泌では奏功分子に特定のシグナル決定基が認められない。TypeII機構では12から14の異なった蛋白質が、TypeIII機構では13以上の異なった蛋白質が必要である。この2つの放出機構の構成要素には、filamentous phage と呼ばれる1つの特徴的な基本的形態蛋白質 (pIV) に相当する蛋白質が共通して存在していること以外は、互いに無関係である。この filamentous phage は構造上にも形態的にも線毛と似ており、皮膜蛋白質として存在し、感染された細菌を殺すことなく増殖・分裂して、線毛と同様に細菌から放出される。

められない分泌機構は TypeIIならびに TypeIII分泌と呼ばれている。TypeIIならびに TypeIII分泌は複雑であり、TypeII機構では12から14の異なった蛋白質が、TypeIII機構では13以上の異なった蛋白質が必要である。この2つの放出機構の構成要素には、filamentous phage¹⁵⁾と呼ばれる1つの特徴的な基本的形態蛋白質 (pIV) に相当する蛋白質が共通して存在していること以外は、互いに無関係である。TypeIII分泌作用機構は動物や植物病原菌に広く認められ、*Yersinia*, *Erwinia*, *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Shigella* や *Salmonella* で病原因子分泌の機構として認められている。この filamentous phage は構造上にも形態的にも線毛と似ており、皮膜蛋白質として存在し、感染された細菌を殺すことなく増殖・分裂して、線毛と同様に細菌から放出される (図9)¹⁵⁾ことが知られている。

このように、今日では腸管内に常在する非病原性大腸菌が病原性を獲得したり・消失して、腎盂腎炎惹起性大腸菌や腸管病原性大腸菌と変化するのは phage, あるいはそれと同等の蛋白質が関与しているものと考えられる。

小児尿路感染症の臨床像

尿路感染症の治療法は抗生剤の開発とともに変遷するので、本論文では1982～1992年の当科での臨床像を中心に記載し、原因菌種や抗生剤感受性については1994～1996年の結果も比較して記載する。

1982～1992年の当科での尿路感染症を病型別にみると急性腎盂腎炎では圧倒的に大腸菌が多く占めており¹⁶⁾ (図10-A), 前述した大腸菌の毒素と腎との関係を示す所見と一致する。しかし、反復型や慢性型ではその他の菌種が増加している。発症機序の違いを示唆する所見で、その治療法も異なるのは当然である。尿路感染症に合併した基礎疾患をみると奇形を認めた例が約半数を占めており、逆に奇形の発見動機も尿路感染症例が約半数を占め (図11), 尿路感染症における画像診断の重要性がうかがわれ、治療に当たって泌尿器科医との連携の重要性が示唆される。

病型別に尿から分離された菌株の薬剤の感受性は初回感染の急性腎盂腎炎 (APN) では、ほとんどの薬剤に感受性が認められ、抗生剤の大多数が腎から排泄される

図10 病型別にみた起炎菌種

当科での尿路感染症を病型別にみると、1982～1992年の急性腎盂腎炎では圧倒的に大腸菌が多く占めていた。しかし、反復型や慢性型ではその他の菌種が増加している(A)。

1994～1996年の APN では大腸菌の頻度が大きく減少している(B)。これは1982～1992年の病型分類には、問診で既往歴の無い初回例のみを APN としたのに、1994～1996年の病型分類では既往歴の有無に関係なく急性の上部尿路感染症としたためである。小児の初回の APN では大腸菌の占める割合は60～90%といわれる。

ことを考慮すると、どの薬剤を使用しても効果が期待される (図12)¹⁶⁾。通常、セフェム系薬を1～2週間投与する¹⁷⁾ことを推奨する報告が多い。しかし、このような長期間の加療は症状の軽快後に患者の非協力のため不完全な治療結果に終わることが多いので、時間依存性抗菌剤であるアミノ配当体系薬の1日1回注射法を勧める報

告も成人領域では認められる。一方、反復型 (RPN) では (APN) に比べてやや薬剤抵抗性が増加しているが、APN と同様におおむねセフェム系薬剤が有効である。膀胱炎 (AC) と慢性腎盂腎炎 (CPN) の薬剤感受性も前記の結果に類似しているが、後者では抗生剤の治療よりも、基礎疾患の治療を実施しないかぎり尿路感染

(A) Underline diseases of urinary tract infections.

1982 - 1992 (78 cases)

		age of years old												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10 <	
signs and symptoms of UTI														
fever	20 cases (58 %)	9	2	2	2	2	1			1		1		
vomitting	5 cases (15 %)	2	1	1	1									
pollakysuria	1 cases (3 %)				1									
chance proteinuria and/or hematuria	6 cases (18 %)				2				1			1	2	
familial hlistry	3 cases (9 %)								1		2			
abdominal distension	3 cases (9 %)		2								1			
small stature	1 cases (3 %)									1				
pale face	1 cases (3 %)			1										
multiple anomalies	1 cases (3 %)	1												
failure to thrive	1 cases (3 %)	1												
1985 - 1987 (42 cases)														

1985 - 1987 (42 cases)

(B) Signs and symptoms at the discovery of urinary anomalies

図11 尿路感染症の合併症と尿路奇形の発見動機

尿路感染症に合併した基礎疾患は奇形が約半数を占めていた(A)。逆に奇形の発見動機の約半数が尿路感染症例であった(B)。

症は改善しない。

尿路感染症の治療による38℃以上の発熱期間は、単純性尿路感染症では適切な治療でほぼ3日で解熱を認めるが、Behr ら¹⁹⁾は成人例で希に4日間発熱の持続した例もあると報告している。基礎疾患を持った例では感受性薬剤を使用しても発熱期間は長くなる。

一方、白血球尿（男児は5個/HPF以上、女児は10

個/HPF以上）の持続日数は発熱期間より数日長い（図13）¹⁹⁾。

症状改善後に予防投薬を実施しなかった場合の観察期間中における発熱性尿路感染症の頻度と年齢の間には逆相関が観察され加齢とともに減少し、若年者ほど再発し易い。また、症状改善後に再発するまでの期間（週数）と再発回数との間にも逆相関を認め、症状改善後の

Antibiotic sensitivities of the pathogens from various urinary tract infections.

図12 病型別にみた尿中細菌の薬剤感受性 (1982～1992年)

1982～1992年の病型別に尿から分離された菌株の薬剤の感受性は初回感染の急性腎盂腎炎 (APN) では、ほとんどの薬剤に感受性が認められ、抗生剤の大多数が腎から排泄されることを考慮すると、どの薬剤を使用しても効果が期待される。

早期に再発するものが多かった (図14)¹⁵⁾。若年者ほど症状改善後早期に反復感染症に罹患しやすく、十分な経過観察が必要と推察された。

1994～1996年では上記とは病型分類を少し変更し、治療法にも症状改善後に予防投薬を実施するなど変更があるため、単純に比較できないが、抗生剤の変遷とともに、本症の治療薬選択も変わるので、ad libitum な情報として解析した。病型分類を APN は既往歴の有無に関係なく急性の上部尿路感染症とし、RPN は当科で加療

して症状の改善後に感染の反復した例で、後者の多くの症例が抗生剤の予防投与を受けながらも再感染に罹患している。1994～1996年の APN では大腸菌の頻度が大きく減少していた (図10-B)。これは1982～1992年の病型分類には、問診で既往歴の無い初回例のみを APN としたのに、1994～1996年の病型分類では既往歴の有無に関係なく急性の上部尿路感染症としたためである。初回の APN では大腸菌の占める割合は60～90¹⁶⁾と推察される。抗生剤感受性は APN では先の結果と同様に比較的

1988 - 1990 (48 cases)

(A) The febrile period of patients with UTIs

1988 - 1990 (48 cases)

(B) The excretion period of pyuria in patients with UTIs

図13 尿路感染症の発熱期間(A)と膿尿排泄期間(B)

尿路感染症の治療による38℃以上の発熱期間は、単純性尿路感染症では適切な治療でほぼ3日で解熱を認める。基礎疾患を持った例では感受性薬剤を使用しても発熱期間は長くなる(A)。

一方、白血球尿（男児は5個/HPF以上、女児は10個/HPF以上）の持続日数は発熱期間より数日長い(B)。

多くの薬剤に感受性が認められ、小児期の APN はセフェム系薬でコントロールされやすいことが推察される。しかし、RPN の抗生剤感受性は抗生剤の予防投与が実施された結果、多くの薬剤に抵抗株が増加していた (図15)。抗生剤の予防投与は再発回数を減少させるなど肯

定的な報告が増加しているが、このような負の一面もあり、発症原因を十分に解析して実施すべきものと推察された。

(A) Relation between the frequency and the febrile UTI

(B) The interval period from the last treatment to the onset of re-infection of UTI

図14 発熱性尿路感染症の罹患回数と年齢(A)ならびに再発までの期間と再発回数(B)

症状改善後に予防投薬を実施しなかった場合の観察期間中における発熱性尿路感染症の頻度と年齢の間には年齢と逆相関が観察され、若年者ほど再発しやすい(A)。

症状改善後に再発するまでの期間(週数)と再発回数との間にも逆相関を認め、症状改善後の早期に再発するものが多い(B)。

結 論

腸管内に常在する非病原性大腸菌が病原性を獲得したり・消失して、腎盂腎炎惹起性大腸菌や腸管病原性大腸菌と変化するのには phage, あるいはそれと同等の蛋白質が関与しているものと推察され、尿路感染症はごく限られた「腎盂腎炎惹起性大腸菌」と呼ばれる菌株の感染により発症する。

小児の初回尿路感染症は合併する基礎疾患を認めない

1) ABPC	9) AZT	15) EM
2) PIPC	10) CVA/AMPC	16) MINO
3) ABPC/MCIPC	11) IPM	17) CLDM
4) CEZ	12) ABK	18) OFLX
5) CTM	13) AMK	19) FOM
6) CZX	14) VCM	20) CP
7) CMZ		21) ST
8) FMOX		

Antibiotic sensitivities of the pathogens from various urinary tract infections.

1994 - 1996

図15 病型別にみた尿中細菌の薬剤感受性 (1994~1996年)

1994~1996年の抗生剤感受性は APN では1982~1992年の結果と同様に比較的多くの薬剤に感受性が認められ、小児期の APN はセフェム系薬でコントロールされやすいことが推察される。しかし、抗生剤の予防投与が実施された RPN の抗生剤感受性は悪く、多くの薬剤に抵抗株が増加していた。

限り抗生剤の治療に比較的良好な反応をする。しかし、若年者では反復し易く、治癒後も十分な経過観察が必要である。尿路感染症は基礎疾患の合併症と考えるべきもので、抗生剤の予防投与は発症原因を十分に解析して実施すべきものと推察された。

文 献

- 1) Burns, MW, Burns, JL., Krieger, JN.: Pediatric urinary tract infection. *Ped Clin North Amer.*, 34 : 1111-1120, 1987.
- 2) Miyata, H, Moriguchi, N., Kinoshita, T., Kataoka, S., Kanazaki, M., Maki, S.: The chemoluminescence response of human polymorphonuclear leukocytes to *Escherichia coli* O and K antigen. *Acta Paediatr* 82 : 132-136, 1993.
- 3) Wilfert, CM.: *Escherichia coli* meningitis : K1 antigen and virulence. *Ann Rev Med.*, 29 : 129-136, 1978.
- 4) Väisänen, V., Elo, J., Tallgren, G., Sütönen, A., Mäkelä, PH., Svanborg-Edén, C., Kälenius, G., Swenson, ST., Hultberg, H., Korhonen, T.: Mannose-resistant haemagglutination and P antigen recognition are characteristic of *Escherichia coli* causing primary pyelonephritis. *Lancet*, II : 1366-1369, 1981.
- 5) Miyata, H., Kataoka, S., Moriguchi, N., Yamamoto, T., Michibata, I., Kobayashi, T., Maki, S.: Production and characterization of monoclonal antibodies against pyelonephritis-associated P-pili of *Escherichia coli*. *Pediatr Nephrol.*, 8 : 270-274, 1994.
- 6) Strömberg, S., Nyholm, P-G., Pascher, I., Normark, S.: Saccharide orientation at the cell surface affects glycolipid receptor function. *Proc Nat Acad Sci USA.*, 88 : 9340-9344, 1991.
- 7) Zhang, L., Foxman, B., Tallman, P., Cladera, E., Bouguenec, CL., Marrs, CF.: Distribution of *drb* genes coding for Dr binding adhesins among uropathogenic and fecal *Escherichia coli* isolates and identification of new subtypes. *Infec Immun.*, 65 : 2011-2018, 1997.
- 8) Nowicki, B., Labigne, A., Moseley, S., Hull, R., Hull, S., Moulds, J.: The Dr hemagglutinin, afimbrial adhesins AFA-I and AFA-III, and F1845 fimbriae of uropathogenic and diarrhea-associated *Escherichia coli* belong to a family of hemagglutinins with Dr receptor recognition. *Infec Immun.*, 58 : 279-281, 1990.
- 9) Strathdee, CA., Lo, RYC.: Cloning, nucleotide sequence, and characterization of genes encoding the secretion function of the *Pasteurella haemolytica* leukotoxin determinant. *J Bact.*, 171 : 916-928, 1989.
- 10) Forestier, E., Welch, RA.: Identification of RTX toxin target cell specificity domains by use of hybrid genes. *Infec Immun.*, 59 : 4212-4220, 1991.
- 11) Welch, RA., Bauer, ME., Kent, AD., Leeds, JA., Moayeri, M., Regassa, LB., Swenson, DL.: Battling against host phagocytes : The wherefore of the RTX family of toxins ? *Infec Agent Dis.*, 4 : 254-272, 1995.
- 12) Miyata, H., Isokawa, S., Yamamoto, T., Moriguchi, N., Yoshioka, K.: Influence for cultured tubular or mesangial cell-growth ability by various kinds of toxins from *Escherichia coli*. 8th Int Cong Nutr Metabol Renal Dis. (Naples) 1996, 10.
- 13) Blum, G., Falbo, V., Caprioli, A., Hacker, J.: Gene clusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type 1, Prs-fimbriae and α -hemolysin from the pathogenicity island II of the uropathogenic *Escherichia coli* strain J96. *FEMS Microbiol Letter.*, 126 : 189-196, 1995.
- 14) Groisman, EA., Ochmant, H.: Pathogenicity islands : Bacterial evolution in quantum leaps. *Cell.* 87 : 791-794, 1996.
- 15) Russel, M.: Phage assembly : A paradigm for bacterial virulence factor export? *Science.* 256 : 612-614, 1994.
- 16) 宮田 曠, 松井 甲三, 石渡 淳一, 森口 直彦, 山本 隆, 高岡 将, 金崎 光治, 道旗 巖, 片岡 知, 木下 智弘, 牧 淳 : 小児尿路感染症の予後因子についての検討—逆流性腎症の成因解析を目的として—. *日本小児科学会雑誌* 97 : 1836-1845, 1993.
- 17) Brun, P : Mariani-Kurkdjian P. Treatment of urinary tract infection in children. *Arch Pediatr.*, 3 : 81-84, 1996.
- 18) Behr, MA., Drumond, R., Libman, MD., Delaney, JS., Dylewski, JS.: Fever duration in hospitalized acute pyelonephritis patients. *Am J Med.*, 101 : 277-280, 1996
- 19) 高丘 将, 宮田 曠, 松井 甲三, 森口 直彦, 片岡 知, 牧 淳 : 小児尿路感染症の臨床像について. 第23回日本小児感染症学会 (金沢市) 1991, 10.