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～

渡邊 常樹¹・池田 裕一¹・小林 久志²・渡邊 佳孝³・村田 俊輔²
丸山 真理²・布山 正貴¹・本多貴実子³・齋藤 陽²

(受付日：平成 28 年 12 月 2 日 採用日：平成 29 年 1 月 17 日)

要 旨

近年の尿路感染症(UTI)のガイドラインでは排尿時膀胱尿道造影(VCUG)の適応が限定される傾向にあり、高度の膀胱尿管逆流(VUR)症例の見逃しが懸念される。そこで、3施設のUTI症例から高度VUR症例の臨床的特徴を明らかにし、VCUGを施行すべき症例を検討した。

2004年4月から2013年3月に昭和大学藤が丘病院、同横浜市北部病院、聖マリアンナ医科大学病院の各小児科に初回有熱性UTIとして入院し、VCUGを施行した168例を対象とした。grade IV以上のVURを認めた症例を高度VUR群、それ以外を非高度VUR群に分類し比較検討した。

59例(35.1%)にVURを認め、そのうち高度VURは18例(10.7%)であった。両群間の患者背景に有意差を認めなかった。高度VUR群では、超音波検査で異常所見を認めた症例が有意に多く($p<0.05$)、起因菌でも、*E. coli*以外が有意に多かった($p<0.05$)。

初発UTIにおいて超音波検査で異常所見があり、起因菌が*E. coli*以外の症例は高度VUR合併を念頭にVCUGの施行を考慮する必要がある。

序 言

膀胱尿管逆流症(VUR)は、小児の有熱性尿路感染症(UTI)の30-50%に合併し¹⁾²⁾、その中でVUR grade IV以上の症例はUTIを繰り返す可能性が高く³⁾、逆流性腎症

のリスクファクターと考えられている⁴⁾。そのため高度VURを見逃さないことが重要であり、診断には排尿時膀胱尿道造影(VCUG)が標準的な検査である。しかし、近年発表された欧米のガイドラインではVCUGの適応が限定される傾向がある⁴⁾⁵⁾。そこで今回我々は、3施設、9年間の初回有熱性UTI症例から、高度VUR症例の臨床的特徴を明らかにし、VCUGによる高度VURの診断が必要な症例の特徴について後方視的に検討したので報告する。

対象と方法

2004年4月から2013年3月に昭和大学藤が丘病院、同横浜市北部病院、聖マリアンナ医科大学病院の各小児科に初発有熱性UTIで入院し、VCUGを施行した168例(男児121例、女児47例)を対象とした。UTIの診断は、カテーテル尿、クリーンキャッチ、中間尿での細菌定量培養が 1×10^5 CFU/ml以上であった症例とした。有熱性UTIのうちgrade IV以上の高度VURを認めた症例を高度VUR群、VURを認めなかった症例も含めgrade III以下の症例を非高度VUR群に分類した。各群の患者背景、起因菌、臨床経過、画像所見について診療録を用いて後方視的に検討し、両群を比較した。なおVURの診断、grade判定は各施設の主治医が行い、DMSA(dimer-captosuccinic acid)シンチグラムの診断は各施設の放射線科医が行った。また統計学的検討には χ^2 検定を用い、有意水準を5%未満とした。

今回の研究は、昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の承認を得た(No.2015127)。

Key words: 尿路感染症 / 膀胱尿管逆流 / 起因菌 / 超音波検査 / 排尿時膀胱尿道造影

¹ 昭和大学藤が丘病院小児科、² 聖マリアンナ医科大学病院小児科、³ 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター
連絡著者：〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘1-30
昭和大学藤が丘病院小児科 池田裕一

E-mail: hiro31@me.com

doi.org/10.3165/jjpn.oa.2016.0109

表 1 患者背景

	高度 VUR 群 (n=18)	非高度 VUR 群 (n=150)	p 値
性別	男 13, 女 5	男 108, 女 42	n.s.
UTI 発症時月齢(か月)	3.0	3.5	
(中央値)	(1.0-13.0)	(0.3-109)	n.s.
超音波施行例(%)	18(100)	148(98.6)	n.s.
急性期 DMSA 施行例(%)	7(38.9)	52(34.7)	n.s.

表 2 起因菌別症例数

	高度 VUR 群 n=18	非高度 VUR 群 n=150	p 値
<i>E. coli</i> (%)	9(50)	134(89.3)	} <0.01
<i>E. coli</i> 以外 (%)	9(50)	16(10.7)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	6	
<i>Klebsiella</i>	3	4	
<i>Group B Streptococcus</i>	1	0	
<i>H. parainfluenzae</i>	0	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	2	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1	
<i>Fermenter species</i>	0	2	

表 3 解熱までの期間

	高度 VUR 群 n=18	非高度 VUR 群 n=150	p 値
24 時間以内 (%)	10(55.6)	112(74.7)	n.s.
24 時間以上 (%)	8(44.4)	38(25.3)	

結 果

対象症例の 168 例のうち 59 例(35.1%)に VUR を認めた。VUR が両側の場合は、重症側の grade をその症例の VUR grade として採用した。grade の内訳は、grade I 7 例, grade II 11 例, grade III 23 例, grade IV 15 例, grade V 3 例であり, grade IV 以上の VUR を認めた 18 例(10.7%)を高度 VUR 群とした。各群の患者背景を表 1 に示した。性別, UTI 発症時月齢, 腹部超音波検査施行の有無, 急性期 DMSA シンチグラム施行の有無について, 両群間に有意差は認めなかった。

次に, 起因菌については, 高度 VUR 群 18 例で *E. coli* が 9 例(50%), *Enterococcus faecalis* などの *E. coli* 以外は 9 例(50%)に認めた。一方で非高度 VUR 群 150 例では *E. coli* が 134 例(89.3%), *E. coli* 以外は 16 例(10.7%)であり, 非高度 VUR 群に比較して高度 VUR 群では有意に *E. coli* 以外の割合が多かった($p<0.01$) (表 2)。

治療開始から解熱までの期間については, 24 時間以上の症例は高度 VUR 群で 18 例中 8 例(44.4%)であったの

に対し, 非高度 VUR 群では 150 例中 38 例(25.3%)で, 両群間に有意差は認めなかった(表 3)。

超音波検査は 166 例で施行し, 水腎症や尿管拡張など異常所見を認めた症例は, 高度 VUR 群 18 例中 14 例(77.8%), 非高度 VUR 群 148 例中 51 例(34.5%)で高度 VUR 群では非高度 VUR 群に比較して, 有意に異常所見を呈する割合が多かった($p<0.01$) (表 4)。

急性期 DMSA シンチグラムについては, 施行症例は高度 VUR 群 18 例中 7 例(38.9%), 非高度 VUR 群 150 例中で 53 例(35.3%)であった。集積低下を認めた症例は高度 VUR 群 7 例中 5 例(71.4%), 非高度 VUR 群 53 例中 23 例(43.4%)であり, 両群間に有意差は認めなかった(表 5)。

次に表 6 のように, 腹部超音波検査で異常所見あり, または異常所見がなくても起因菌が非 *E. coli* の症例を陽性, 腹部超音波検査で異常所見がなく起因菌が *E. coli* の症例を陰性とする, 陽性は 79 例でそのうち 16 例に高度 VUR を認めた。陰性は 87 例であり, そのうち非高度 VUR の症例は 85 例であった。特異度は 57.4%であ

表4 超音波検査所見

	高度 VUR 群 n=18	非高度 VUR 群 n=148	p 値
所見あり (%)	14 (77.8)	51 (34.5)	<0.01
水腎症 SFU1	3	28	
水腎症 SFU2	4	10	
水腎症 SFU3	3	5	
水腎症 SFU4	2	1	
その他	尿管拡張 1 矮小腎 1	尿管拡張 4 矮小腎 2 尿管遺残 1	
所見なし (%)	4 (22.2)	97 (65.5)	

表5 急性期 DMSA 所見

	高度 VUR 群 n=7	非高度 VUR 群 n=53	p 値
集積異常あり (%)	5 (71.4)	23 (43.4)	n.s.
異常所見なし (%)	2 (28.6)	30 (56.6)	

表6 腹部超音波検査(US)と起因菌による VUR のスクリーニング

	高度 VUR 群	非高度 VUR 群	合計
US 所見(+)または US 所見(-)+非 <i>E. coli</i>	14+2=16	51+12=63	79
US 所見(-)+ <i>E. coli</i>	2	85	87
合計	18	148	166

感度 88.9%, 特異度 57.4%, 陰性的中率 97.7%

るが、感度は 88.9%, 陰性的中率は 97.7%であった。

考 察

VUR は小児の有熱性 UTI の主要な原因のひとつである。VUR の診断において、VCUG は標準的な検査法だが、近年の欧米のガイドラインでは、VCUG の適応が限定される傾向にある⁴⁾⁵⁾。限定されている主な理由としては、初回 UTI 時に VCUG を施行しても高度 VUR を発見する可能性は 6%と低いこと⁴⁾、さらに軽症 VUR を診断しても、抗菌薬の予防投与による再発効果に有意差がなく、年齢とともに自然消失する可能性が高いこと⁴⁾、VCUG を施行するためには尿道カテーテルを挿入しなければならず尿道損傷のリスクを伴い、また放射線被曝の問題があること⁵⁾、などが挙げられている。しかし、2014 年に RCT による VUR に対する持続的少量抗菌薬予防投与 (CAP) の有用性が報告された⁶⁾。この報告では VUR 症例を早期に発見し CAP を行うことで再発を予防できる可能性を示唆しており、初回の UTI 患児でも

VUR 症例を診断する重要性が再認識されつつある。

井上ら⁷⁾ は、初発有熱性 UTI 患児に急性期 DMSA と腹部超音波検査を組み合わせると、高度 VUR のスクリーニングが感度 100%, 陰性的中率 100%であり、37%の患児の VCUG を避けることができたと報告している。しかし、DMSA シンチグラムは高額な検査法であり、かつ急性期に施行できる施設が限られる問題点がある。

一方で、腹部超音波検査や尿培養検査は簡便で非侵襲的であり、さらに UTI 初期診療を行う多くの施設において施行可能である。今回の検討では、腹部超音波検査は 166 例 (98.8%) とほぼ全例に施行されていた。腹部超音波所見で異常所見を認めた症例は、高度 VUR 群で 77.8% (14/18 例) であり非高度 VUR 群の 34.5% (51/148 例) に比べ有意に高率であった。しかし、高度 VUR 群においても 4 例で異常所見がなく、腹部超音波検査で異常を認めた症例に限定して VCUG を施行した場合はこれらの高度 VUR 症例を見逃す可能性がある。Vachvanichsanong ら⁸⁾ は、超音波検査で水腎症を認めた症例の

88.2%に VUR を認めた一方で、VUR grade IV では水腎症合併率 33.3%，VUR grade V で 52.6%と、高度 VUR 症例でも約半数が水腎症を認めず、水腎症は高度 VUR のスクリーニングには適さないと報告している。また家後ら⁹⁾も、超音波所見による SFU (Society of Fetal Urology) grade 1 以上の水腎症で VUR をスクリーニングした際、感度 41.7%，特異度 75.7%であり、VUR のスクリーニングは超音波検査のみでは不十分と報告している。しかし超音波の施行方法として腎盂拡張を評価するときに膀胱を圧迫する、あるいは排尿するという要素が加わると超音波検査の感度が高くなる可能性も同時に示唆している⁹⁾。自験例では後方視的検討のため腹部超音波検査の施行条件が統一されていないが、適切な条件設定を行うことで、異常所見の検出率を向上させる可能性がある。しかし、腹部超音波検査所見の有無のみで VCUG の適応を決めることには限界があると考えた。

次に、尿培養検査について注目してみると、高度 VUR 群では *E. coli* 以外が 50.0%であったのに対し、非高度 VUR 群では *E. coli* 以外が 10.7%のみであり、高度 VUR 群で *E. coli* 以外の起因菌が有意に多かった。山田ら¹⁰⁾は、生後 12 か月未満の UTI の起因菌について、高度 VUR 群 (VUR grade IV 以上) では *E. coli* が 7 例中 1 例のみ (14.3%) であったのに対し、非高度 VUR 群 (VUR なしまたは grade III 以下) では 74 例中 52 例 (70.3%) と多く、高度 VUR 症例では *E. coli* 以外の起因菌が多いと報告している。牛嶋ら¹¹⁾も、VUR の合併が非 *E. coli* 群では 80.0%に認めたのに対し、*E. coli* 群では 17.4%のみであり、起因菌が *E. coli* 以外では、*E. coli* 例に比し VUR の合併が有意に高かったと報告している。

今回の検討から、高度 VUR 症例においては腹部超音波検査で異常所見があり、かつ起因菌が非 *E. coli* である割合が有意に高かった。VCUG の施行が限定されつつある現状においても、これら 2 項目が陽性の初発 UTI 症例では、高度 VUR の存在を念頭において、UTI の再発や再燃などがみられた際は時機を逸せずに VCUG を行い、高度 VUR の診断を行う必要があると考えた。

結 語

初発 UTI において、腹部超音波の異常所見に加えて起因菌が *E. coli* 以外の症例は高度 VUR 合併を念頭において慎重に経過観察する必要がある。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Elder JS, Peters CA, Arant BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V: Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol 1997; 157: 1846-1851.
- 2) Dick PT, Feldman W: Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. J Pediatr 1996; 128: 15-22.
- 3) Sungchan P, Sang HC, Chunwoo L, Jong WK, Kun SK: Bacterial pathogens in first febrile urinary tract infection affect breakthrough infection in infants with vesicoureteral reflux treated with prophylactic antibiotics. Urology 2013; 81: 1342-1345.
- 4) Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB: 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 2011; 128: 595-610.
- 5) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK): Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, London, RCOG Press: 2007.
- 6) RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA: Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med 2014; 370: 2367-2376.
- 7) 井上由香, 平野大志, 遠藤 周, 西崎直人, 藤永周一郎, 大友義之, 清水俊明: 急性期 DMSA シンチグラフィと腹部超音波検査を組み合わせることにより、不必要な VCUG を回避することは可能か? 日児腎誌 2011; 24: 8-12.
- 8) Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A: Characteristics of primary vesico-ureteral reflux in Thai children. Pediatr Int 2008; 50: 363-366.
- 9) 家後理枝, 鈴木万里, 山崎雄一郎, 東間 紘: 乳児尿路感染症における腎エコーでの VUR スクリーニングの有用性. 日児泌誌 2000; 9: 161-164.
- 10) 山田哲史, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏, 井田博幸: 2 次救急病院における生後 12 か月未満児の有熱性尿路感染症の現状について. 小児診療 2012; 75: 497-502.
- 11) 牛嶋克実, 岩城利彦, 樋口真知子, 伊藤 翠, 渡津めぐみ, 小出若登, 牧 兼正, 坂 京子: *E. coli* 以外を起炎菌とした 1 歳未満の初発有熱性尿路感染症の検討. 日児腎誌 2013; 26: 167.

A multicenter study of initial urinary tract infection in children: concurrent severe vesicoureteral reflux

Tsuneki Watanabe¹, Hirokazu Ikeda¹, Hisashi Kobayashi², Yoshitaka Watanabe³
Shunsuke Murata², Mari Maruyama², Masaki Fuyama¹, Kimiko Honda³, Akira Saito²

¹ Department of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital

² Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Hospital

³ Department of Pediatrics, Showa University Northern Yokohama Hospital

Indications for voiding cystourethrography (VCUG) tend to be limited in recent management guidelines for urinary tract infection (UTI), causing a concern that patients with severe vesicoureteral reflux (VUR) may be overlooked. We elucidated the clinical characteristics of patients with severe VUR among UTI patients at 3 institutions and examined patients indicated for VCUG. The subjects were 168 patients who were hospitalized in the Department of Pediatrics of Showa University Fujigaoka Hospital, Showa University Northern Yokohama Hospital, and St. Marianna University Hospital for initial febrile UTI and underwent VCUG between April 2004 and March 2013. We compared the patients by classifying them into the severe (grade IV or higher VUR) and non-severe VUR groups. VUR was found in 59 patients (35.1%), of whom 18 had severe VUR. No significant difference in the baseline characteristics of the patients were found between the two groups. In the severe VUR group, abnormal ultrasonographic findings ($p<0.05$) and bacteria other than *Escherichia coli* as causative bacteria were significantly more prevalent ($p<0.05$). VCUG should be considered in patients with initial UTI with abnormal ultrasonographic findings and whose UTI is not caused by *E. coli*, with the possibility of concurrent severe VUR in mind.

Key words: urinary tract infection, vesicoureteral reflux, causative bacteria, ultrasonography, voiding cystourethrography