

# 小児科診療 UP-to-DATE

2016年11月2日放送

## 尿路感染症の再発予防に抗菌薬の予防投与は有効か

慶應義塾大学 小児科  
専任講師 新庄 正宜

本日は、尿路感染症の再発予防のための抗菌薬の考え方についてお話しいたします。結論から申しますと、膀胱尿管逆流のある患者さんには予防投与は有用です。しかし、予防投与中に発症した尿路感染症は、耐性菌によるものが多い点を考慮すべきです。また、逆流症のない患者さんには通常予防投与は行いません。

日常診療では、発熱以外の症状がなく、診察上も特記すべき点がない乳児に遭遇します。このような患者さんの中に、尿路感染症が隠れています。疑った場合には、まずは尿検査をおこなうのが一般的です。尿中白血球の増加で尿路感染症を強く疑います。導尿により、同様の所見と、尿中グラム染色で細菌が検出されれば、ほぼ確実です。こうした発熱性の尿路感染の症例においては、30~50%と高率に膀胱尿管逆流症、以下VURを認めます。

VURとは、膀胱内に貯留した尿が尿管あるいは腎盂まで逆流することと定義されます。通常われわれが遭遇するのは原発性のVURです。膀胱尿管接合部の弁機構の異常や、その他の先天異常によるものです。逆流の程度は、グレードIからVまであります。グレードIは尿管への逆流にとどまるもので、グレードVは高度の腎盂・腎杯・尿管の拡張を伴うものです。グレードが高くなるにつれ、腎障害の可能性も高くなり、自然治癒も期待できません。一方で、グレードIあるいはII、すなわち尿管あるいは腎盂までの逆流で、腎盂の変形を伴わない場合、4、5歳までに約80%が自然消失するといわれています。最近では、逆流だけで腎障害を起こすわけではないとされていますが、逆流性腎症を引き起こす最大の危険因子は尿路感染とされています。

VUR の治療と管理の目的は、発熱性尿路感染症の再発を減少させ、それが引き金となって生じる腎障害を防止することです。その方法として、抗菌薬予防投与と逆流防止術があり、本日は前者についてお話しします。

予防投与では、ST 合剤もしくはセファクロルが使用されることが多いと思います。日本にある抗菌薬の中で、セフィキシム、セフチブテン、セフロキシムはヨーロッパで使用されています。

従来行われてきた予防投与ですが、2000 年以降、その有効性が乏しいとする論文がでてきました。2007 年の英国の国立医療技術評価機構 (NICE) のガイドラインでは、初回の尿路感染症後に、ルーチンに開始すべきではないとしています。2011 年の米国小児科学会のガイドラインも、予防投与に積極的ではありません。

一方で、2010 年の米国泌尿器科学会のガイドラインでは、以下の患者さんに予防投与が推奨されています。1 つ目は、VUR を有し、発熱性尿路感染症の既往がある 1 歳未満の児です。2 つ目は、発熱性尿路感染症の既往はなくても、スクリーニングで見つかったグレード III ~ V の VUR を有する 1 歳未満の児です。3 つめは、あらゆるグレードの VUR に加えて膀胱直腸障害を有する 1 歳以上の児、です。また、2012 年の欧州泌尿器科学会のガイドラインでは、VUR を有する 1 歳未満の児と、グレード III ~ IV の VUR を有する 1 ~ 5 歳の児に対して推奨されています。

コクラン共同計画は、2010 年 11 月までの論文でメタ解析を行い、2011 年に予防投与の効果を報告しています。これによりますと、予防投与は発熱性尿路感染症の再発を 32% 減少させるとしています。

2 年前の 2014 年、米国の全 19 施設におけるランダム化比較試験、通称 RIVUR スタディーの結果が報告されました。VUR に対する予防投与の有効性を評価するための大規模研究で、New England Journal of Medicine に掲載されています。

対象症例は、初回または 2 回目の尿路感染症後にグレード I ~ IV の VUR と診断された生後 2 カ月から 71 カ月の児です。彼らを ST 合剤による予防投与群とプラセボ群に分けています。1 次評価項目として再発性尿路感染症の有無とし、両群を 2 年間追跡しました。

症例は年齢中央値が 12 カ月、性別が女児 92 % です。VUR のグレードのうちわけは、グレード I が 11 %、グレード II が 42 %、グレード III が 38 %、グレード IV が 8 % で、症例の 90% 以上が初回尿路感染症後の登録でした。

症例は年齢中央値が 12 カ月、性別が女児 92 % です。VUR のグレードのうちわけは、グレード I が 11 %、グレード II が 42 %、グレード III が 38 %、グレード IV が 8 % で、症例の 90% 以上が初回尿路感染症後の登録でした。

2016年11月2日(水) ラジオNIKKEI 「小児科診療 UP-to-DATE」  
「尿路感染症の再発予防に抗菌薬の予防投与は有効か」 新庄正宜

### 尿路感染症～VUR～腎障害

- 1) 乳幼児の発熱→尿白血球→尿培養で診断
- 2) 発熱性尿路感染の3-5割で、膀胱尿管逆流 (VUR)
- 3) グレードの低いVUR (I ~ V) では8割が自然治癒
- 4) グレードの高いVURは自然治癒が期待できない
- 5) VUR+尿路感染→ 逆流性腎症の引き金に  
→ 抗菌薬予防投与の必要性

VUR; vesicoureteral reflux  
1

2016年11月2日(水) ラジオNIKKEI 「小児科診療 UP-to-DATE」  
「尿路感染症の再発予防に抗菌薬の予防投与は有効か」 新庄正宜

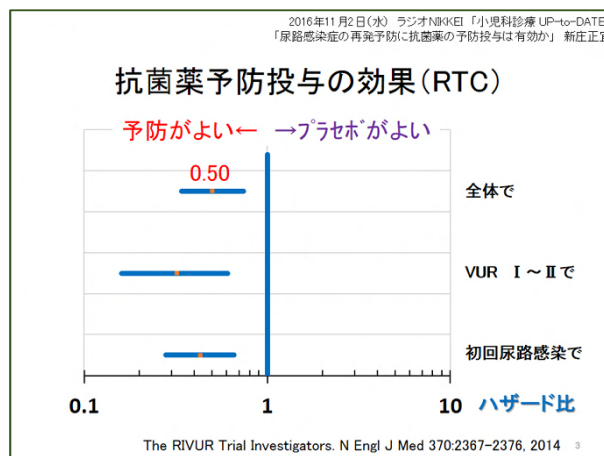
### VURのある児への抗菌薬予防投与 抗菌薬例

日本	ST合剤
その他(欧)	セファクロル
	セフィキシム
	セフチブテン
	セフロキシム

2

結果、再発性尿路感染症は、予防投与群で 302 例中 39 例の 13%、プラセボ群で 305 例中 72 例の 25%に認めました。両群には有意差を認めました。つまり、予防投与によって、発熱性尿路感染症の再発頻度が 25%から 13%と約半分、ハザード比で 0.5 にできることが示されました。

2 歳未満、2 歳以上を別々に解析しても、有意な効果が認められました。また、グレード I と II の場合、初回の尿路感染症の場合や、膀胱直腸障害がある場合に、予防投与の効果が有意に高いことが示されました。



有害事象は、両群間に有意差を認めませんでした。服薬アドヒアランスに関して、1 年以上または 1 年 6 か月以上継続可能であった症例は、それぞれ 85 %、77 %でした。

一方、グレード III と IV の場合、過去に 1 回尿路感染の既往がある場合、膀胱直腸障害がない場合、これらいずれの場合においても有意な効果は示せませんでした。また、予防投与を行った群と行っていない群において、腎瘢痕の割合はいずれも 10%程度で、有意差を認めませんでした。

ST 合剤耐性の再発性尿路感染症は、予防投与群で 38 例中 26 例の 68%、プラセボ群で 69 例中 17 例の 25%に認めました。つまり、ST 合剤の予防投与によって、ST 合剤耐性の尿路感染症が 25%から 70%と、3 倍弱に増加することが示されました。

予防投与を行った場合、再発時に耐性菌が多いことは、2008 年のチェン (Cheng) らによる台湾からの報告でも明確に示されています。この報告では、ST 合剤で予防投与した患者さんが尿路感染症を再発した場合には、セファロスポリン系薬剤の感受性が保たれました、一方、セファロスポリン系のセファレキシシンやセファクロルで予防投与した患者さんが再発した場合には、ST 合剤の感受性まで低下していました。

また、RIVUR スタディーにおける対象は、先に述べたように女兒が 92%と圧倒的多数をしめている点にも注意が必要です。

さて、この RIVUR スタディーを含めてメタ解析した 2015 年のベッサ (Bessa) らの論文では、VUR に対する予防投与の有効性をグレード I と II の群、グレード III と IV の群の 2 群に分けて検討しています。その結果、いずれの群においても、予防投与が有効であることが示されました。

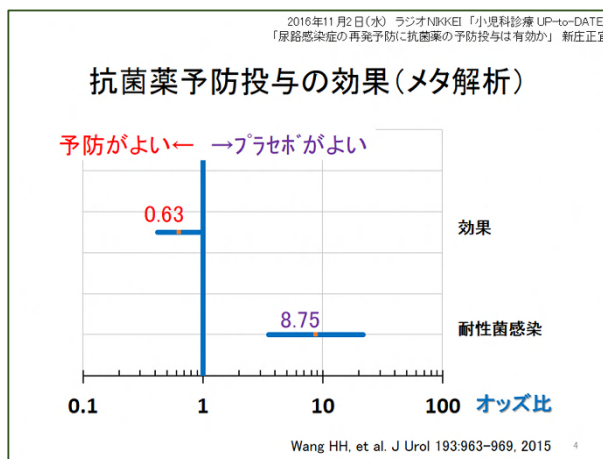
また、同様にメタ解析した 2015 年のワン (Wang) らの論文では、予防投与は無治療あるいはプラセボに比

べて尿路感染症の再発をオッズ比で 0.63、すなわち 37%減少させると結論づけています。一方で、耐性菌による尿路感染は 8.75 倍おこりやすいと計算しています。腎瘢痕の有意な減少や抗菌薬関連の副作用の増加はありませんでした。

RIVUR スタディーの延長としておこなわれた 2016 年のネルソンらの論文では、予防投与群における再発性尿路感染症は、初めの 6 カ月では 96%が耐性菌によるものですが、1 年たつと 4 割程度に減少していることが示されました。

まとめです。膀胱尿管逆流のある患者さんへの予防投与は、尿路感染症の再発頻度を減少させる効果があると考えるのが一般的です。ただし、以下の 3 点を考慮すべきであると考えます。1. 予防投与中に発症した尿路感染症では、耐性菌の頻度が増加します。2. 予防投与による腎臓の瘢痕化防止効果は示されていません。3. すべての患者さんに有効であることは示されていません。

以上になります。



2016年11月2日(水) ラジオNIKKEI 「小児科診療 UP-to-DATE」  
「尿路感染症の再発予防に抗菌薬の予防投与は有効か」 新庄正宜

### VURのある児への抗菌薬予防投与 まとめ

- 1)再発頻度を減少させる効果あり
- 2)予防投与中の再発は、耐性菌頻度が増加
- 3)腎臓の瘢痕化防止効果は不明
- 4)すべての患者さんに有効とはいえない

5

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>