

## 【原著・臨床】

## 小児尿路感染症における抗菌薬の適正使用

—予防的抗菌薬の適応—

杉多 良文<sup>1)</sup>・谷風 三郎<sup>1)</sup>・荒川 創一<sup>2)</sup>・守殿 貞夫<sup>2)</sup><sup>1)</sup>兵庫県立こども病院泌尿器科\*<sup>2)</sup>神戸大学大学院医学系研究科器管治療医学講座腎泌尿器科学分野

(平成13年6月11日受付・平成13年7月3日受理)

小児尿路感染症の多くは尿路奇形に合併するものである。従来では尿路感染症の精査により発見される尿路奇形が多かったが、胎児超音波検査の普及により、尿路奇形が胎児期に発見されるようになり、出生直後から尿路感染症の予防や手術適応などを含めた泌尿器科的管理が必要になる機会が増加している。特に閉塞性尿路疾患である腎盂尿管移行部狭窄症や尿管膀胱移行部狭窄症に対して、保存的治療を選択した場合予防的抗菌薬の投与が必要なのか、また投与をいつまで続けるのか論議のあるところである。当院では出生前診断の腎盂尿管移行部狭窄症68例中9例(13%)に、尿管膀胱移行部狭窄症14例中6例(43%)に出生後に尿路感染症を認めたことから、尿管膀胱移行部狭窄症に関しては予防的抗菌薬の投与を行っている。また、1997年にAmerican Urological Associationは膀胱尿管逆流症の治療のガイドラインを発表したが、このガイドラインによると保存的治療を選択した場合、予防的抗菌薬の投与が中心となる。近年、この予防的抗菌薬の種類・期間などに関して新たな検討が行われるようになってきた。今回出生前診断された閉塞性尿路疾患と尿路感染症の発症などにつき報告するとともに、小児尿路感染症の抗菌薬の適正使用に関して文献的考察を加えたので報告する。

**Key words:** 小児尿路感染症, 尿路奇形, 予防投薬, antibiotic prophylaxis

近年、evidence based medicineの重要性が認識されるようになり、小児尿路感染症の抗菌薬の使用に関しても、新たな検討が行われるようになってきた。特に胎児超音波検査の普及により、尿路奇形が出生前に発見されるようになり、小児泌尿器科医が出生後ただちに精査・診断・治療を行う機会が増加している。1970年代からの小児再発性尿路感染症に対する予防的抗菌薬の投与という概念は、出生前診断された尿路奇形に対しても、出生後の尿路感染症を予防するために抗菌薬を投与するという考えをもたらした。今回われわれは出生前診断された閉塞性尿路奇形を有する患児の出生後の尿路感染症の有無につき検討し、予防的抗菌薬の適正使用に関して文献的考察を加えたので報告する。

## I. 対 象

出生前診断された閉塞性尿路奇形を有する患児82例(腎盂尿管移行部狭窄症による水腎症68例、膀胱尿管移行部狭窄症による水腎水尿管症14例)に出生後の尿路感染症の有無につき検討した。全例予防的抗菌薬の投与は行わなかった。尿路感染症の定義は尿路感染症に起因する頻尿などの膀胱炎症状または発熱などの腎盂腎炎症状を有し、膿尿(尿沈渣にて白血球数 $\geq 5$  WBCs/HPF)および細菌尿(原則として $\geq 10^4$  CFU/mL)を認めることとした。腎盂尿管移行部狭窄症や膀胱尿管移行部狭窄

症の診断は超音波検査、利尿レノグラム、排尿時膀胱尿道造影にて行った。

## II. 結 果

観察期間は6か月から14年(平均:3年11か月)で、出生前診断された水腎症68例中9例に、水腎水尿管症14例中6例に尿路感染症が生じた。

## III. 考 察

小児における治験の難しさなどから小児尿路感染症に対してはempiricalな治療が行われてきた。しかし、近年evidence based medicineへの転換のためのcontrolled randomized studyが行われるようになってきた。たとえば、2歳までの小児の初発の尿路感染症に対して経口抗菌薬を投与した群と入院で経静脈的に抗菌薬を投与した群では、短期成績である解熱までの日数や尿培養の陰性化、長期成績である腎瘢痕の新生や尿路感染症の再発に関しては統計学的にまったく差がなく、入院の必要はないということが明らかとなった<sup>1)</sup>。

American Urological Associationは小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)の治療ガイドラインを発表した<sup>2)</sup>が、このガイドラインによると、自然治癒を待つ場合の保存的治療は抗菌薬の予防投与が中心である。この抗菌薬の予防投与は1970年代に始められた。Lohrらは3歳か

ら13歳の少なくとも3回の細菌尿の既往がある女児に対して、nitrofurantoinを投与した時期とplaceboを投与した時期を比較すると、nitrofurantoinを投与した時期に細菌尿の既往が明らかに少ないことを報告した<sup>3)</sup>。またSmellieらは排泄性腎盂造影と排尿時膀胱尿道造影で尿路に異常を認めない2歳から12歳の47人に対して、尿路感染症の治療後、sulfamethoxazole-trimethoprim (ST)あるいはnitrofurantoinを予防投薬した群と予防投薬しなかった群を比較したところ、予防投薬群に明らかに尿路感染症の再発が少ないことを確認した<sup>4)</sup>。これらの報告などから予防投薬の重要性が認識されるようになり、VURに対して尿路感染症予防のための抗菌薬の投与が行われるようになった。近年抗菌薬の種類や投与期間に関しての検討がはじめられ、nalidixic acid (NA)、ST、cefixime (CFIX)、cephalexin (CEX)を服用後のVUR患児における尿中の各薬剤の*Escherichia coli*に対するgrowth inhibitionを比較したところ、STやCFIXが服用24時間後も効果が強かったと報告された<sup>5)</sup>。またVUR患児に平均33か月予防投薬し、その後休薬し、平均41か月の尿路感染症や腎臓痕の新生に関して、retrospective studyを行ったところ、尿路感染症や腎臓痕の新生に関しては予防投薬していた時期と予防投薬していない時期で差を認めなかったと報告されており<sup>6)</sup>、予防投薬の投与期間に関してはさらなる検討が必要であると考えられる。

一方出生前診断された水腎症をはじめとする他の尿路奇形に対して、予防抗菌薬の投与が必要かについてはいまだ検討は行われていない。出生前診断された水腎症に対して抗菌薬を予防投与するという意見はRansleyら<sup>7)</sup>、Cartwrightら<sup>8)</sup>、Hulbertら<sup>9)</sup>が述べており、予防投薬した場合、それぞれ98例中1例、41例中1例、20例中3例に尿路感染を認めたのに対し、予防投薬しないFreedmanら<sup>10)</sup>、Thorupら<sup>11)</sup>、Misraら<sup>12)</sup>の観察例ではそれぞれ139例中6例、28例中0例、30例中0例に尿路感染を認めている。当院では予防投薬せずに68例中9例に尿路感染を認めており、これらを総合すると予防投薬するグループでは159例中5例(3.1%)に、予防投薬しないグループでは265例中15例(5.7%)に尿路感染を認めたことになるが、有意差がなく、出生前診断された水腎症に関しては、尿路感染症を予防するための抗菌薬の投与は現時点では有用ではないと思われる。また同様に、出生前診断された水腎水尿管症に関しては、尿路感染症を中心に検討した報告はなく、予防投薬を行うというKeatingら<sup>13)</sup>やBaskinら<sup>14)</sup>の報告があるが、予防投薬を行わないというRickwoodら<sup>15)</sup>の報告もあり、いまだ論議のあるところである。また投与期間に関してもKeatingらは予防投薬を尿管の拡張が消失するまで行うとしているが、Baskinらは男児においてはトイレトレーニングが終了するまで続け、女児に

おいては男児よりも長く投与するという意見を述べている。当院では14例中6例に尿路感染を認めたことから、出生前診断された水腎水尿管症に対しては抗菌薬の予防投薬を行っている。投与期間に関しては1歳までとしている。

以上のことから尿路奇形を有する患児に対する抗菌薬の予防投与の必要性、予防投薬としての適切な薬剤・投与期間などを明らかにするためには、controlled randomized studyによるさまざまな検討が不可欠で、今後の課題であると考えられる。

## 文 献

- 1) Hoberman A, Wald E R, Hickey R W, et al.: Oral versus initial therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 104: 79~86, 1999
- 2) Elder J S, Peters C A, Arant Jr B S, et al.: Report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. American Urological Association, inc., Blatimore, 1997
- 3) Lohr J A, Nunley D H, Howards S S, et al.: Prevention of urinary tract infections in girls. *Pediatrics* 59: 562~565, 1977
- 4) Smellie J M, Katz G, Grneberg R N: Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection. *Lancet* II: 175~178, 1978
- 5) Pomeranz A, El-Khayam A, Korzets Z, et al.: A bioassay evaluation of the urinary antibacterial efficacy of low dose prophylactic antibiotics in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 164: 1070~1073, 2000
- 6) Thompson H, Pugach J L, Naseer S, et al.: Renal Consequences of vesicoureteral reflux for patients off prophylactic antibiotics. Section on Urology Program of American Academy of Pediatrics: Abstract 55, 2000
- 7) Ransley P G, Dhillon H K, Gordon I, et al.: The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 144: 584~587, 1990
- 8) Cartwright P C, Duckett J W, Keating M A, et al.: Managing apparent ureteropelvic junction obstruction in the newborn. *J Urol* 148: 1224~1228, 1992
- 9) Hulbert W C, Rabinowitz R: Prenatal daignosis of duplex system hydronephrosis: Effect on renal salvage. *Urology* 51 (Suppl 5 A): 23~26, 1998
- 10) Freedman E R, Rickwood A M K: Prenatally diagnosed pelviureteric junction obstruction: A benign condition? *J Pediatr Surg* 29: 769~772, 1994
- 11) Thorup J, Lentz K, Rabol A, et al.: Follow-up prenataly diagnosed unilateral hydronephrosis. *Pediatr Surg Int* 11: 18~21, 1995
- 12) Misra D, Kempsey S T, Hird M F: Are patients with antenatally diagnosed hydronephrosis being over-investigated and overtreated? *Eur J Pediatr Surg* 9: 303~306, 1998
- 13) Keating M A, Escala J, Snyder III H M, et al.: Changing concepts in management of primary obstructive megaureter. *J Urol* 142: 636~640, 1989
- 14) Baskin L S, Zderic S A, Snyder H M, et al.: Primary

- dilated megaureter: Long-term followup. *J Urol* 152: 618~621, 1994
- 15) Rickwood A M K, Jee L D, Williams M P L, et al.: Natural history of obstructed and pseudo-obstructed megaureters detected by prenatal ultrasonography. *Br J Urol* 70: 322~325, 1992

## Proper use of antibiotic prophylaxis in children with malformative uropathy

Yoshifumi Sugita<sup>1</sup>, Saburo Tanikaze<sup>1</sup>, Soichi Arakawa<sup>2</sup>  
and Sadao Kamidono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Kobe Children's Hospital, 1-1-1, Takakuradai, Suma-ku, Kobe 654-0081, Japan

<sup>2</sup>Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Upper urinary tract infections produce adverse renal consequences. Antibiotic prophylaxis prevents urinary tract infections; however, the appropriate indications for antibiotic prophylaxis are not well defined. Convincing evidence regarding the benefit of antibiotic prophylaxis in infants antenatally diagnosed as having hydronephrosis or hydroureteronephrosis has not yet been documented. We reviewed the medical records of patients who were antenatally diagnosed as having obstructive uropathy, or who experienced episodes of urinary tract infections after birth. Nine of 68 patients with hydronephrosis had urinary tract infections, while six of 14 patients with hydroureteronephrosis had urinary tract infections. We conclude that infants with hydroureteronephrosis are likely to have urinary tract infections, and antibiotic prophylaxis may be warranted.