

臨床懇話会

第 497 回東京医科大学臨床懇話会

短期間に再燃を繰り返し、根治手術に至った 緑膿菌による急性巣状細菌性腎炎

Acute focal bacterial nephritis due to *Pseudomonas aeruginosa* that led to
radical surgery after repeated relapses in a short period of time

司 会：長尾 竜兵 臨床講師
担 当：東京医科大学小児科・思春期科学分野 武 義基
関連診療科：東京医科大学病院消化器外科・小児外科 四柳 聡子
東京医科大学病院感染症科 渡邊 裕介

はじめに

長尾（司会）：今日は第 497 回臨床懇話会にご参加いただき、ありがとうございます。司会を務めさせていただきます小児科・思春期科の長尾竜兵です。

今回は、当科で経験した短期間に再燃を繰り返した急性巣状細菌性腎炎を提示させていただきます。後ほど症例提示でも触れますが、小児の尿路感染症では大腸菌が原因となることがほとんどですが、本症例では緑膿菌が原因菌であったということが特徴的であったと言えます。また、再燃を繰り返してしまった原因として、重度の膀胱尿管逆流があったということでも特徴的だと言えます。

緑膿菌の治療に関しては感染症科、膀胱尿管逆流の治療に関しては消化器外科・小児外科の先生方にお力添えをいただきました。今日は、当科から症例提示をさせていただき、緑膿菌の治療に関しては感染症科、膀胱尿管逆流の手術に関しては消化器外科・小児外科の先生からコメントをいただきたいと思います。

学生も参加しているということですので、基礎的なことになってしまいますが、小児の尿路感染症について、どんな特徴があって、こういった治療があるかなども紹介させていただければと思います。

それでは、早速ですが、当科より診断に至るまでの経緯を提示させていただきたいと思います。

それでは、武先生、よろしくお願いいたします。

武（小児科・思春期科）：よろしくお願いいたします。東京医科大学病院小児科の武です。

では、今回、短期間に 3 回の発症を繰り返し、根治手術に至った 6 歳の急性巣状細菌性腎炎（AFBN）の一例について、小児科の観点から、まず発表していきたいと思います。

今回は、学生さんにも向けた発表ということで、まず、小児の尿路感染症について、大まかにですが説明していきます。

定義としては、通常は無菌である尿路から有意な細菌が検出されることで、分類は上部、下部、無症候性細菌尿です。今回は上部尿路感染症（UTI）についてメインにお話しさせていただきます。

小児では、尿路感染症は熱源不明の熱の原因として非常に重要です。大人なら詳しい所見を自分と言えますが、小児では自分の所見をうまく伝えられないこと、また、非特徴的な症状しか呈さないことが多いため、発見が遅れることがあり、治療開始が遅れると重症化、腎機能予後の悪化につながるからです。

尿路感染症の診断ですが、尿検査では、沈渣で白

血球数が10/HPF以上、尿グラム染色での菌の存在の証明、尿培養で菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上などです。

UTIの患者では、超音波で腎臓や膀胱の形態、サイズの評価、また、必要なら排尿時膀胱造影で逆流や尿管、膀胱、尿道の形態・機能の評価、UTI発症6カ月以降で腎瘢痕評価などを行います。

治療ですが、腎盂腎炎では、菌がわからない場合は、初期はセフェム系の抗生剤静注、解熱が得られたら、菌の種類や感受性を評価した上で内服への切り替えを行い、トータルで7日から14日間の投与を行います。

発熱4日目から腎瘢痕を生じる危険性が上がるため、発熱3日目までの治療開始が望ましいです。

AFBNの場合、トータルで3週間の抗生剤投与が必要となります。

予後ですが、適切な抗生剤を使用した場合は24時間以内に無菌尿となり、90%は48時間以内に解熱し良好と言えます。

しかし、尿路感染の再発を繰り返すと、将来、高血圧や腎機能の低下を生じるリスクとなり、再発リスクがないかの評価も重要となります。

以上が一般的な小児の尿路感染症の大まかな概要ですが、以降は症例について触れていきます。

症例提示

症例は6歳の女児です。

2020年10月25日より発熱、腹痛、経口摂取不良を認め、前医でアデノウイルス、A群β溶連菌の迅速検査を施行されましたが陰性で帰宅。

その後、10回以上の嘔吐を認め再診した際、尿ケトン体が4+と、高度の脱水を指摘されたため、当科を紹介受診し、経口摂取不良とCRP高値のため、精査加療目的で入院となりました。

既往歴、家族歴で特記事項はなく、この児は、尿路感染の既往だったり不明熱の指摘も今までありませんでした。

入院時の身体所見では、発熱、腹痛、腹部圧痛、嘔吐があり、尿路感染というより、最初は胃腸炎が疑われておりました。

入院時の血液検査所見ですが、白血球が2万4,600と高値、好中球85.5%、CRP13.6と、炎症値の上昇を認めておりました。

また、脱水所見も認めておりました。

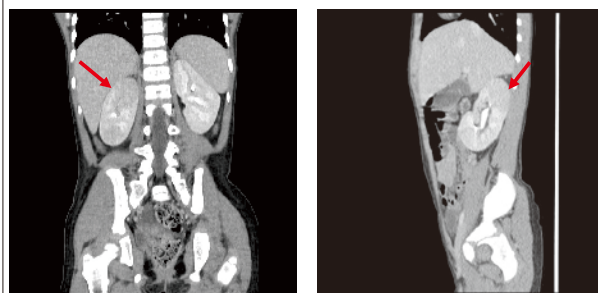
凝固異常やプロカルシトニンが18.3と高度上昇

を示しており、血液検査所見からは重症の細菌感染症が疑われておりました。

尿所見では、白血球や亜硝酸の出現はなく、明らかな尿路感染は疑われませんでした。

便の検査では、病原性のある細菌やウイルスは検出されませんでした。

腹部造影CT検査(第2病日)



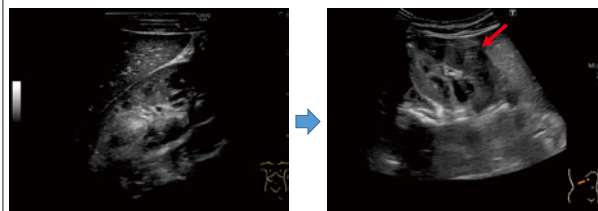
右腎に巣状の造影効果の低下あり

画像検査です。熱源精査のため第2病日に行った造影CT検査では、消化管の異常はなく、右腎に巣状の造影効果の低下があり、AFBNの診断となりました。

腹部エコー検査

(第1病日)

(第8病日)



明らかな変化なし
膿瘍なし

右腎上部実質に輝度低下あり
膿瘍なし

腹部エコー検査では、第1病日では、明らかな腎実質異常は認めませんでしたが、後に行った第8病日のエコー所見では、右腎上部実質に輝度の低下を認めておりました。

また、どちらとも膿瘍の所見はありませんでした。入院後の経過です。

当初、尿検査で異常はなく、また、この年齢での初発の尿路感染というのが非常に稀であり、腹痛や嘔吐がメインであったため、胃腸炎を疑い、抗生剤はセフメタゾールにて加療を開始しました。

そのため、入院時の尿培養は提出していませんでした。

第 2 病日に熱源精査のために造影 CT を施行し、初めて AFBN の診断となり、抗生剤をセフトラキソンに変更し、速やかに解熱・炎症反応の改善を認めました。

また、そのときの CVA、背中の叩打痛は陽性でした。

2 週間のセフトラキソンの投与を行い、再発熱なく経過し退院となりました。

退院後、内服でセファクロル 1 週間で加療継続としておりましたが、退院 7 日目の内服中に再発熱を来し、当科再診となりました。

採血検査で CRP が 14.6 と上昇を認め、また、尿培養から緑膿菌が検出され、緑膿菌による AFBN の再燃と診断し再入院となりました。

小児科としては、経過は以上です。

長尾：武先生、ありがとうございました。

— 尿路感染と緑膿菌 —

ここまででご質問などは大丈夫でしょうか。チャットでご質問いただければ、こちらから武先生に聞いてみますが。学生の皆さんも大丈夫でしょうか。

では、自分のほうから 1 つ質問なんですけれども、武先生がおっしゃるとおり、6 歳での初発というのはなかなか珍しいと思うんですが、今までこのお子さんは、例えば熱があった場合にとりあえず抗生剤を飲みましょうということで抗生剤を出されて、自然と熱が下がったとか、尿路感染を疑わせるようなエピソードというのは、武先生が聞いた限りでは、あったのでしょうか。

武：ご質問ありがとうございます。

この児なんですけれども、もともと海外のほうにしばらく住んでいたために、小さいころから海外の、特にアメリカのほうだったので、病院を受診するという風習があまりなく、抗生剤とかも特に飲むこともなく、不明熱もないような形で経過していたので、よくわからないけれども抗生剤が投与されていたとか、そういった経過はない児でありました。

不明熱としてはなく、今回が初めての不明熱という形でした。

長尾：武先生、ありがとうございます。

小児科で緑膿菌による尿路感染症、AFBN を経験することはあまり経験上多くないことですので、ここで小児科としては感染症科にどのような抗生剤の

治療をしたほうがいいのかということをコンサルトしました。

それについて、緑膿菌の菌の特徴とか、あと、治療の際の抗生剤の選択で気をつけるべきことなどを、感染症科の渡邊先生よりお話をいただければと思います。

それでは、渡邊先生、よろしくお願いいたします。

渡邊（感染症科）：よろしくお願いいたします。感染制御部の渡邊です。

今回は緑膿菌の尿路感染症ということで、当科もかわらせていただいて、緑膿菌の尿路感染症のマネジメントに関して、今回は説明させていただければと思います。よろしくお願いいたします。

本日は学生の方もいらっしゃるということで、一般的なところからご説明したいと思います。

まず、感染症の診療の原則です。

感染症診療をする上では、この感染症の三角形を考えるとというのが非常に重要になってきます。どのような原因微生物がどのような感染症を生じ、どのように治療をするかということで、治療を組み立てていきます。

今回は、原因微生物に関しての検討になります。

原因微生物ですけれども、一般の細菌感染症を考える上では、グラム陽性球菌と陰性桿菌を押さえる必要があります。

グラム陽性球菌と陰性桿菌、これはともに院内でも重要な原因菌になってきます。今回は尿路感染症ということで、グラム陰性桿菌がメインになってきます。

グラム陰性桿菌は、市中感染と院内感染に分けて考えるとよいと思います。

市中感染では、大腸菌、克雷ブシエラ、そしてプロテウス、頭文字を取って PEK と呼ばれたりします。これらの菌を押さえる必要があります。

一方、院内感染では、上記 3 菌種に加えて、セラチア、シトロバクター、エンテロバクター、今回の緑膿菌、そしてアシネトバクター、頭文字を取って SPACE と呼ばれたりすることがあります。これらの菌で分類をして、診療を進めていきます。

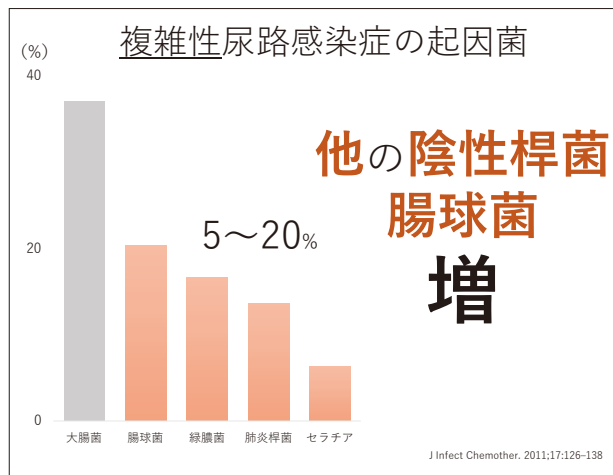
それでは、尿路感染症の起因菌について見ていきましょう。

まず、単純性の尿路感染症の起因菌です。

尿路感染症は、単純性と複雑性に分かれます。尿路の解剖学的もしくは機能的な異常があるのが複雑

性と分類されます。ないものが単純性です。

単純性の尿路感染症の起因菌はお示したとおり、大腸菌がメインです。約 86% という報告があります。



一方、複雑性の尿路感染症では、大腸菌が最も多いものの、その割合としては 40% 弱まで下がります。一方、腸球菌や緑膿菌、肺炎桿菌、セラチアなどの割合が上がってきており、これらが 5~20% 程度と報告されています。

つまり、複雑性の尿路感染症を診療する場合は、大腸菌以外のグラム陰性桿菌や腸球菌などをターゲットに診療を組み立てていく必要があるというふうに考えられます。

それでは、緑膿菌について見ていきましょう。

大きく分けた特徴ですけれども、好気性のグラム陰性桿菌というふうに言われています。血液培養ボトルなどでは好気ボトルにのみ発育するというのが特徴です。

また、水回りの環境を好みます。この水回りという言葉が院内感染症を見る上ではかなり重要なポイントになってくると思います。

また、治療は、抗緑膿菌活性を持つ薬剤で治療が必要です。このため、抗菌薬の選択肢がそもそも狭いということが特徴になります。

こちらは当院の病棟の水道を撮影したものですけれども、こういったところに潜んでいることがあります。よく見ますと、水滴がついていたり、排水口のところに菌がかなり付着している場合があります。ここからアウトブレイクなどの報告もされています。

こちらはベッドサイドの写真です。左側が膀胱内

の留置カテーテル、右側がドレーンになります。こちらも水回りという表現になります。尿路感染症を起こす場合は、尿道カテーテルに緑膿菌が付着していたり、もしくはドレーンなどに付着していると、逆行性に緑膿菌の感染症を起こし得る可能性があるというふうに考えられます。

それでは、緑膿菌の問題点を見ていきましょう。大きく分けて 3 つあります。

1 つ目が院内の感染症を生じやすいということ、2 つ目が抗菌薬に耐性化を獲得しやすいということ、3 つ目が予後が悪いということです。それぞれ見ていきます。

院内感染症での緑膿菌の頻度		
感染症	起因菌の割合 (%)	起因菌の順位
肺炎	12.7	2
尿路感染症	10.8	4
手術部位感染症	6.4	5
菌血症	4.0	7

N Engl J Med 2014;370:1198-1208

緑膿菌は院内感染症を生じやすい

まず、院内感染症で緑膿菌がどのぐらいの割合で出てきているのかをお示しいたします。

院内感染症で多く報告されているのは、肺炎や尿路感染症、また、手術部位感染症、菌血症などが挙げられていますが、緑膿菌の院内での尿路感染の割合は 10.8%、菌の順位としては 4 番目に多い菌というふうに報告されています。このことから、緑膿菌は院内感染症を生じやすいことがわかると思います。

次に、緑膿菌が感染症を起こすリスクを感染症別に見ていきましょう。

尿路感染症に関してリスク因子として大きく挙げられているのは、膀胱内人工物という表現になっています。つまり、膀胱内の留置カテーテル、尿道カテーテルというのがここに当てはまります。

次に、耐性化に関して説明いたします。

こちらは細かく覚える必要は全くないとは思いますが、このように多くの耐性機序が報告されています。つまり、このように多くの耐性機序があることで、抗菌薬にそれだけ耐性を獲得しやすいというふうに言われております。

特に緑膿菌の場合だと、抗菌薬の曝露があると、抗菌薬に耐性をどんどん獲得していくということを臨床上でもよく経験するところです。

耐性緑膿菌の菌血症のリスク

多剤耐性緑膿菌

キノロン 5.8倍

ピペラシリン/タゾバクタム 2.8倍

カルバペネム耐性緑膿菌

カルバペネム 4.7倍

キノロン 2.8倍

ピペラシリン/タゾバクタム 2.4倍

Clin Infect Dis. 2020;71:S386-393

では、耐性を獲得した緑膿菌がどのような菌血症を起こすかというリスクをお示しいたします。

多剤耐性緑膿菌の場合は、先行してキノロン系の抗菌薬が使われていると 5.8 倍、ピペラシリン/タゾバクタムが使われていると 2.8 倍と報告されています。

また、カルバペネムに耐性を獲得している緑膿菌に関しては、カルバペネムを使っていると 4.7 倍、キノロンを使うと 2.8 倍、ピペラシリン/タゾバクタムを使うと 2.4 倍と報告されています。

これらのことから、広域抗菌薬やキノロン系の抗菌薬を使うと、耐性の緑膿菌が獲得しやすいということがわかります。

次に、緑膿菌による尿路感染症の死亡率を見ていきましょう。

緑膿菌による尿路感染症の死亡率は 5.9% という報告があります。これを多く感じるか少なく感じるか、皆さん、いかがでしょうか。

では、その緑膿菌が菌血症を起こした場合、どのくらいの死亡率があるのでしょうか。15.8% と報告されています。ここまで来ると、かなり死亡率が高いというふうに思っただけなのではないかと思えます。

それでは、多剤耐性緑膿菌が菌血症を起こした場合の 30 日間以内での死亡率はどのほどでしょうか。一気に跳ね上がり 40% と報告されています。

これらのことから、そもそも緑膿菌による感染症を起こさせないこと、また、耐性化を獲得させないことが感染症のマネジメント上、重要になってくる

ことがわかると思います。

最後に、本症例の評価と治療薬選択に関してご説明します。

緑膿菌による小児の尿路感染症のリスクをお示しいたします。

以前の報告では、先行抗菌薬や尿路感染後の予防的抗菌薬、また、尿路の異常などが報告されています。この尿路の異常というのは超音波での異常であったり、膀胱尿管造影での逆流を認めるなどが含まれています。

本症例に関しては、先行抗菌薬と尿路の異常というのが当てはまると思います。つまり、本症例は緑膿菌による尿路感染症を起こし得る可能性を十分秘めていた症例というふうに考えられます。

では、尿路感染症が再発する場合の原因菌を見ていきましょう。

膀胱尿管逆流症の小児を集めた 45 例の検討になりますけれども、起因菌として最も多いのは、やはり大腸菌が約半数、53% と報告されています。

一方、緑膿菌に関しても 11.1% と報告されており、10 人に 1 人ぐらいは緑膿菌が再発性の尿路感染症の原因になることがあり得るというふうに報告されています。

ただ、再発の原因菌となることはありますが、緑膿菌が特異的に尿路感染症を起こしやすいかというと、それに関してはわかっておりません。

それでは、抗菌薬選択に関してご説明します。

抗菌薬の選択に関してですが、基本的なところというと、まず、感受性があれば、できるだけ狭いβ-ラクタム系の抗菌薬から使用するというのが基本になります。

上にお示ししている 3 つの系統の抗菌薬は、緑膿菌によく使われる抗菌薬です。抗緑膿菌活性をもつβ-ラクタム薬、アミノグリコシド、キノロン、この 3 薬剤が大きく軸になると思います。

本症例での緑膿菌の感受性をお示しいたします。

表の一番左が薬剤、真ん中が最小発育阻止濃度、つまり、抗菌薬が、どのくらいの濃度があれば菌の発育を抑制できるかという指標になります。一番右に判定と書いてありますが、感受性があるかないかを示しています。S はセンシティブの略で、感受性ありということになります。

この表を見ますと、抗菌薬の初回の選択としては、ピペラシリンやセフトジジム、セフェピムなどが選

択肢として挙げられます。

本症例は、ピペラシリン後にセフェピムに変更して治療していたと思いますが、その後の経過を見てみましょう。

セフェピムで治療中に検出された緑膿菌の感受性です。

こちらは外陰部の培養になりますけれども、お示したように、最小発育阻止濃度がかなり上がっております。そして、セフトジジムはR、そのほかのものもIで、これは中間ですね。基本的には、これは治療に用いることはできません。このようにβ-ラクタム薬の曝露によって、抗菌薬に耐性を獲得した可能性があると考えられます。

まとめ

- 複雑性尿路感染症では大腸菌以外のグラム陰性桿菌や腸球菌も考慮する
- 緑膿菌は院内尿路感染症を生じやすく、不要な尿道留置カテーテルを避ける
- 緑膿菌は耐性化しやすく、予後不良になる為、狭域な抗緑膿菌薬から治療を開始する

まとめです。

複雑性の尿路感染症では、大腸菌以外のグラム陰性桿菌や腸球菌も考慮する必要があります。

また、緑膿菌は、院内の尿路感染症を生じやすく、不要な尿道留置カテーテルなどは避ける必要があります。

また、耐性化しやすく、予後不良になることがあります。できるだけ狭域な抗緑膿菌薬から治療を開始することが重要です。

以上です。ありがとうございました。

長尾：渡邊先生、ありがとうございました。

渡邊先生の発表につきまして、何かご質問がある方はいらっしゃるでしょうか。

では、私のほうから1つ質問をよろしいですか。先ほどスライドで、小児の場合、再発性の尿路感染症の10分の1が緑膿菌というふうにあったんですが、経歴上になってしまうんですが、そこまで緑膿菌の尿路感染症を経験したことがないんですが、初発の場合の緑膿菌が原因になっている割合とかをご存じであれば教えていただきたいんですが。

渡邊：ありがとうございます。

初発の割合は、申しわけございません、ちょっと持ち合わせていないんですけれども、小児では、なかなか、初回で緑膿菌が出るということはないと思います。

もしかしたら、本症例に関しては、最初は大腸菌による尿路感染症が生じて、抗菌薬の曝露があって、その後に緑膿菌が選択されたという可能性も秘めているのではないかと思います。

また、成人では、しばしば、病院の受診歴や入院歴、抗菌薬曝露歴がある人では、そこまで珍しくないと思います。

長尾：わかりました。ありがとうございます。

AFBN 再発と手術までの経過

本症例は、その後、治療、検査を行って、治療経過で尿路感染症、AFBNを繰り返したために、最終的には手術を行っています。その手術までの経過、診断後の検査、治療経過、手術までの経過をもう一度提示させていただきたいと思います。

それでは、手術までの経過を、武先生、よろしくお願いいたします。

武：再入院後の経過からお話しさせていただきます。

改めて確認ですが、2020年10月28日から11月11日まで、急性巣状細菌性腎炎の診断で入院し、セフトキシムナトリウムによる治療を2週間行い、退院となっていました。

退院後よりセファクロルを7日間内服していましたが、退院7日後より40℃の発熱が見られたため再診。採血検査でCRPが14.6と上昇を認め、また、尿培養から緑膿菌を検出し、緑膿菌によるAFBNの再燃の診断で、精査加療目的に入院となりました。

小児では、尿路感染症のリスクファクターとして、膀胱尿管逆流（VUR）が非常に重要で、腎盂腎炎を発症した患児は25～40%でVURを認めると言われています。

また、上部UTI再発例、臨床経過が非典型例、超音波での異常所見がある場合、膀胱尿管逆流を合併している可能性が高く、排尿時膀胱造影の膀胱尿管逆流の精査が必要となります。

膀胱尿管逆流のアルゴリズムをお示しします。

本症は、再発もあり、尿管逆流評価などを含めて、画像診断の精査を2回目の入院では行っていきまし

た。

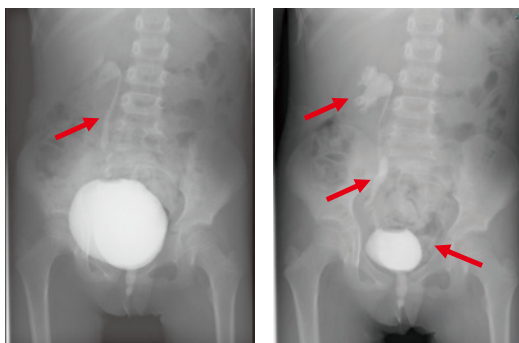
腹部エコーでは、1 回目の入院時と比べ、明らかな異常は認められませんでした。

造影 CT では、1 回目、2 回目、いずれも右腎に複数の巣状の造影不良域がありました。

膿瘍形成はなく、ただ、右の尿管拡張を認めておりました。

尿管逆流ですけれども、排尿時膀胱造影検査を行い、グレードを評価します。図に示しますように、国際分類ではグレードを I から V までで分類し、それぞれ図のような逆流時の所見を認めます。

排尿時膀胱尿道造影（2回目時撮影）



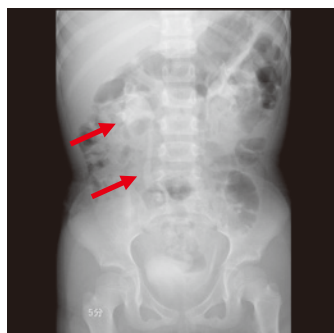
排尿時に右 II-III度、左 I 度の尿管逆流あり

本児のほうにまいます。

2 回目の入院時に施行した排尿時膀胱造影検査の所見です。

排尿時に右にグレード II から III、左に I 度の尿管逆流の所見を認めました。

静脈性腎盂造影検査(IVP) 2回目時撮影

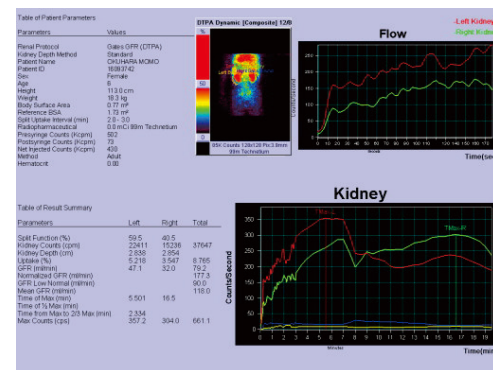


右腎盂拡張及び、右尿管拡張所見あり

静脈性腎盂造影検査の所見です。

右腎盂拡張及び右尿管拡張が見られました。

腎動態シンチグラフィ



右腎やや小さく、血流の軽度遅延あり

腎動態シンチグラフィの所見です。

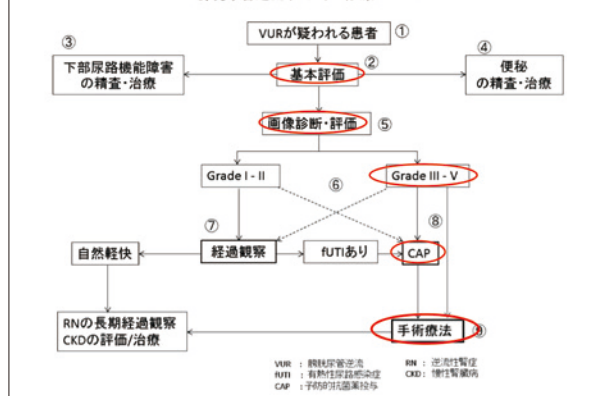
右腎がやや小さく、血流の軽度遅延の所見が見られました。

1 回目の再入院後の入院後経過です。

AFBN 加療後の再燃で入院。後に尿培養から緑膿菌を検出しました。感染症科に相談し、ピペラシリンにて加療を開始しましたが、投与 16 日目後に血球減少、発熱と発疹が出現し、薬剤性の副反応を疑いセフェピムに変更し、あわせて 25 日間の抗生剤の経静脈的投与を行いました。

また、グレード III の排尿時膀胱逆流を認めていたため、退院後より ST 合剤による予防内服を行いました。しかし、退院 3 日後に再発熱を認め、再受診し、造影 CT 検査で右腎臓に同様の所見と、尿培養で再度、緑膿菌を認め、2 回目の再燃と判断し、再入院となりました。

I. 膀胱尿管逆流(VUR)の診療アルゴリズム



改めて尿管逆流のアルゴリズムを示します。

予防内服を行った上で再燃を認めており、今後の治療方針として手術療法が選択肢として挙がりました。

長尾：武先生、ありがとうございます。

ここまでの発表でご質問とかは大丈夫でしょうか。

繰り返しになりますが、本症例では、画像検査により、左にⅠ度、右にⅡ度からⅢ度の膀胱尿管逆流が見つかり、アルゴリズムにのっとり、予防的な抗生剤治療を行ったんですけれども、その後も再発を繰り返したために、消化器外科・小児外科の先生にコンサルトさせてもらって、手術ということになっています。

膀胱尿管逆流症に対する外科的治療

具体的な手術の内容ですね、膀胱尿管逆流症の手術適応や、実際の手術、どんなものがあるって、今回どんなものを行ったのかについて、消化器外科・小児外科の四柳先生からお話をいただきたいと思います。

それでは、四柳先生、よろしくお願いいたします。

四柳（消化器外科・小児外科）：よろしくお願いいたします。消化器外科・小児外科の四柳と申します。今回は、膀胱尿管逆流症（VUR）の外科的治療に関して説明してまいります。

膀胱尿管逆流症に関しては、先ほど武先生からご説明がありましたので省略させていただきます。

手術適応

1. Breakthrough UTI症例、UTIコントロール不良症例
2. Grade V のVUR
3. 腎機能低下例（発見時もしくは観察期間中）
4. CAP対象年齢以降の年長児の繰り返すUTI症例
5. 下部尿路機能障害を伴う高度VUR

VUR の手術適応に関しましては、次の5つがガイドライン上、定められています。

1、Breakthrough UTI 症例、UTI コントロール不良症例。2、Grade V 以上の VUR。3、腎機能低下例。4、予防的抗菌薬投与対象年齢以降の年長児の繰り返す UTI 症例。5、下部尿路機能障害を伴う高度 VUR。

以上が手術適応と決められています。

では、外科的治療にどのようなものがあるかと申

しますと、次の4つがあります。

開放手術、内視鏡的注入療法、腹腔鏡手術、ロボット手術。

今回は、当院で行われている開放手術と内視鏡的注入療法について説明してまいります。

手術方法を説明する前に、膀胱の逆流防止機構に関して説明させていただきます。

膀胱の逆流防止機構ですけれども、尿管は膀胱壁に対して斜めに入り込んでいるような状況ですので、尿がたまって充満した際には、粘膜下にある尿管の部分、膀胱の内側から圧迫されるために、本来であれば膀胱から尿が尿管のほうへ逆流するのが防がれる仕組みになっております。

一方で、膀胱尿管逆流症がある場合にはどうなっているかと申しますと、正常であれば、壁内尿管が長い状況になりますけれども、VUR の児に関していうと、壁内尿管が十分に形成されていない状況になります。

ですので、尿で膀胱が充満した際に、膀胱内に尿がたまって、尿管内腔が十分に閉鎖しないために逆流が起きってしまうという仕組みになります。

外科的治療では、破綻している逆流防止機構の部分を治療する形になります。

まず、開放手術です。

原理としては、粘膜下のトンネルを尿管径の5倍以上にすることで良好な逆流防止機能を得る仕組みになります。分類としては、膀胱内からアプローチする手術法、膀胱外からアプローチする手術法があります。

中でもよく行われている膀胱内手術法の一つ、Cohen 法に関して、今回説明させていただきます。

恥骨上横切開で皮切を行います。続いて、腹直筋を左右に分けて、膀胱前面を露出していきます。

膀胱を開けたところで、逆流しているほうの尿管を尿管口の部分から剥離して、粘膜下の尿管を剥離して牽引していきます。次に患側尿道口から対側の尿管口の上側に向けて粘膜下トンネルを作成し、剥離した尿管を、この粘膜下トンネルを通して新しく尿管口を作成するという形になります。

こうすることによって、膀胱充満時には、この粘膜下トンネル部分で尿管が押されるために逆流を防止できるという仕組みになっております。

これは実際の手術所見になります。

尿管口にカテーテルを挿入し、尿管口を剥離して

牽引しています。約 5 cm 程度牽引する形になります。

ちょうど対側尿管口の上の部分に向けて、粘膜下にトンネルを作成します。作成した粘膜下トンネルの中に、先ほど牽引した尿管を通していきます。最終的には、こちらを新尿管口として縫合固定する形になります。

開放手術の成功率としては、95～99% と非常に高い改善率となっております。

術後の合併症としましては、尿管拡張や閉塞、逆流の残存、対側尿管への逆流や術後の尿路感染などが挙げられます。

次に、内視鏡的注入療法です。

先ほどの開放手術は、手術時間が大体 2～3 時間で、入院期間も 2～3 週間を要するのに比べ、こちらの内視鏡的注入療法は、手術時間が片方であれば 15～30 分程度、入院期間も大体 3～4 日と非常に低侵襲であり、現在では外科的治療の第一選択として推奨されております。

適応としては、グレード II～IV の VUR が保険適用となっております。

原理は、膨隆剤を注入することにより、膀胱尿管移行部に膨隆を形成することで後壁を補強、粘膜下トンネルを延長すると同時に弁を形成し、逆流を防止する仕組みになっています。

膨隆剤を注入する場所や注入量によって、STING 法、HIT 法という方法があります。

まず、STING 法です。

先ほどもお示ししたとおり、VUR のお子さんは逆流しやすい状況となっておりますので、逆流尿管の尿管口のちょうど 6 時方向に当たる部分に膨隆剤を注入して、もともとホール状になっている尿管口を三日月状にして逆流を防ぐという仕組みになります。

こちらが実際の手術所見になります。

ちょっと光ってわかりにくいですが、こちらが尿管口で、その尿管口粘膜下の 6 時方向にちょうど膨隆剤を注入しているところです。

このように三日月状にして逆流を防止するような仕組みになります。

次に、HIT 法です。

先ほどは尿管口の粘膜下だったんですが、こちらは膀胱壁内の尿管の粘膜下に注入剤を注入する形になります。

方法としては、尿管口に還流液で水压をかけて少し尿管口を拡大して、膀胱鏡自身を少し尿管の中に挿入し、その状態で膀胱壁内の尿管の粘膜下に膨隆剤を注入し、尿管の内腔を狭めることで逆流を防ぐ方法になります。

STING 法は尿管口の粘膜下、HIT 法は膀胱壁内の尿管の粘膜下という形になります。奏効率を上げるために、これらの方法を組み合わせるやり方もあります。

内視鏡的注入療法の手術の成功率としては、74% の逆流消失率ということで、先ほどの開放手術よりもやや劣る成績になります。

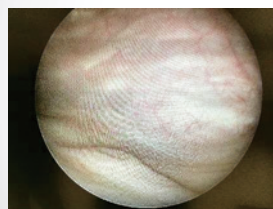
ですので、1 回の注入だけで終わることは少なく、グレードの高い症例になればなるほど、2 回、3 回、注入療法を繰り返すケースもあります。

また、術後の合併症として、膨隆剤は現在、デフラックスというものを使っておりますけれども、大体 18% 体積が減少してしまうようなことがあるので、術後は膀胱造影を 3 カ月後、1 年後と確認しながら、逆流の消失率を確認していきます。

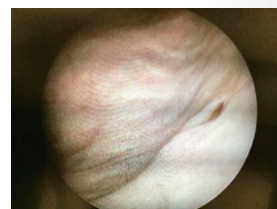
今回の症例ですけれども、排尿時に右側に III 度の VUR、わかりにくいですが、左側に I 度の VUR を認めました。

先ほどの経過にもあるように、この症例では、Breakthrough UTI、UTI のコントロール不良症例に当たり、また、腎機能低下、あとは予防的抗菌薬投与対象年齢以降の年長児ということで、手術適応ということで、今回手術を行いました。

膀胱鏡下逆流防止術



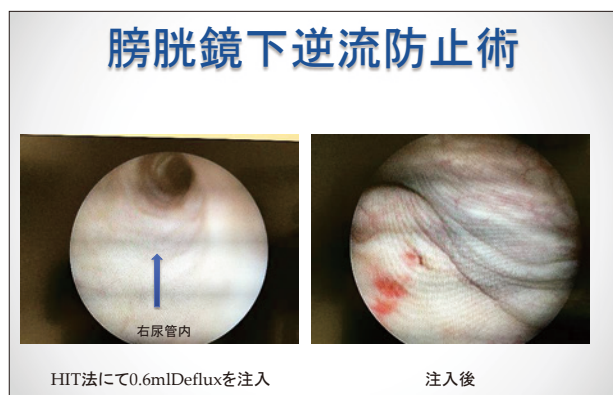
右尿管口：噴火口状



左尿管口：ホール状

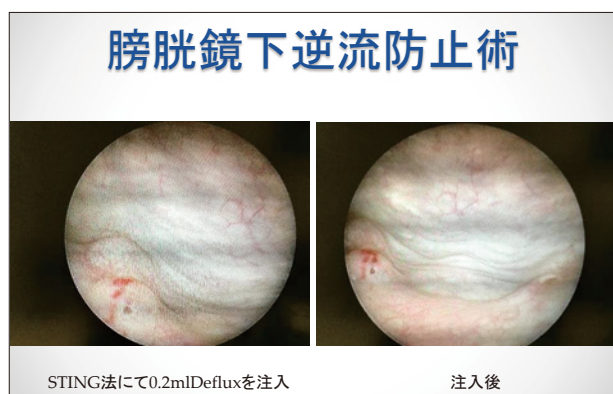
膀胱鏡下逆流防止術を行いました。これが実際の手術の所見で、右側の尿管口に関しては噴火口状になっております。本来、尿管口が正常であれば、いわゆるスリット状に見えるということになります。左の尿管口はホール状です。

左の VUR に関しては I 度だったので、今回は治療を行わないという方針で、右側だけ治療を行っております。



まず、HIT 法で注入剤を注入しております。右の尿管口、尿管内に膀胱鏡を挿入している画像になりますが、先ほど申したように、膀胱壁内の尿管の粘膜下 6 時方向に膨隆剤を 0.6 cc 注入しております。

右が注入後の所見になります。



さらに奏効率を上げるために、HIT 法に加えて、今回は STING 法でも膨隆剤を注入いたしました。

こちらが注入したところの所見になります。尿管口の粘膜下に膨隆剤を注入しております。

右が注入後の所見です。

今後の管理としましては、術後 3 カ月で膀胱造影を行い、VUR の改善状態を確認してまいります。造影の結果、VUR が I 度であれば、基本的には経過観察を行い、体積減少ということがありますので、さらに 1 年後に膀胱造影を行い、状況を確認します。

VUR が II 度以上あった場合には、基本的には再手術を考えております。

以上になります。

長尾：四柳先生、ありがとうございます。

四柳先生の発表につきまして、何かご質問などがありますでしょうか。

自分のほうから 1 つ、よろしいですか。内視鏡的な方法だと、大体 7 割の方がよくなるということなんですけれども、例えば年齢だとか、原因菌、術中所見とかで、何か予後不良因子というか、こういうことには気をつけていますとか、あと、先生方にお渡しする前に内科的なアプローチとして僕たちが気をつけるべきことがあれば教えていただければと思うんですが。

四柳：年齢的なことで言いますと、もともと VUR 自身が低いグレードのものであれば、I 度とかであれば自然消失率が 80% ぐらいあると考えられるので、術後の奏効率に関しても、低い年齢の場合には、成長とともに改善する可能性というのは高いと思います。どちらかというと、やはりグレードによる奏効率の違いがあるかと思います。

今までの症例では、原因菌によって術後の VUR の消失率が大きく変わるというようなイメージはあまりないです。

長尾：尿路感染症が、CRP が高くて、炎症所見が高いと治りにくいとか、そういうことはあまりないんでしょうか。

四柳：その部分に関しては、まだ尿路感染の再発率に関して、大きく変わらないというような、ガイドライン等は出てはいません。

長尾：わかりました。ありがとうございます。四柳先生、ありがとうございました。

術後経過と総括

それでは、手術が終わった後の今後の内科的な予定とか、腎予後ですね、あと、今回の症例を経験した上での考察につきまして、最後に武先生にまとめてもらいたと思います。

武先生、よろしくお願いします。

武：では、改めて、3 回目の入院後の経過を説明させていただきます。

造影 CT にて同様の右腎臓造影効果の低下を認め、尿培養で再度、緑膿菌を認めたため、セフェピムにて加療を開始しました。

その後、手術適応と判断し、入院中に膀胱鏡下逆流防止術を施行しました。術後 2 日間はセフェピム投与を行い、術後経過も問題なく、術後 3 日目に退

院となりました。

退院後より、予防内服としてレボフロキサシンを 2 週間投与しており、その後は現在まで再燃なく経過しております。

今後の術後 3 カ月目に排尿時膀胱造影での逆流の評価を行い、発症 6 カ月後に静態シンチグラフィーで腎瘢痕の有無を評価していく予定です。

考察です。

ちょっと渡邊先生の発表とかぶってしまうところがあるんですけども、再発時の原因菌に関してですけれども、本症例は緑膿菌による AFBN ですが、AFBN は尿管逆流の頻度が高く、本症例も逆流を認めておりました。そのため、複雑型尿路感染症でした。

単純型尿路感染症の起炎菌が、80% が大腸菌に対し、複雑型尿路感染症の原因菌は大腸菌 30～40%、腸球菌 20%、緑膿菌 20% であるため、緑膿菌による AFBN の頻度は比較的高いと考えられました。

考察 2 です。

本児では、手術後 2 週間、レボフロキサシンの予防内服を行いましたが、本来、膀胱鏡下逆流防止術を行った児では、予防内服を数カ月単位行うということです。

ただ、本児は緑膿菌の起因であり、一般的な予防内服薬であるセファクロルや ST 合剤などでは、実際、再発しており、再発を予防できないと判断しました。

また、小児では、レボフロキサシンは、使用が本来は 15 歳以下の子はあまり使いづらい形がありまして、内服では、緑膿菌ぐらいしか抗生剤が効きづらいということもあり、両親に説明、了承を得た上で、2 週間の短期間使用となっております。

本児の予後に関してですけれども、AFBN 発症後 6 カ月以内の腎シンチグラフィーで腎瘢痕を認めたのは 6 例中 4 例で、うち 3 例は腎萎縮まで進行した。尿路感染症の 3 回以上の反復は腎瘢痕が存在した。AFBN の予後に関して、再発の回数よりも急性期の CRP 最高値が腎瘢痕、腎予後と関係する可能性が高い。VUR グレードは腎障害との強い関連があるという報告がありました。

本症例は 3 回以上の反復であり、また、CRP の最高値がそれぞれ、初回時が 13.6、2 回目の再発時が 14.6 であったため、腎瘢痕を来す可能性が非常

に高いと考えられます。

そのため、発症半年後に静態シンチグラフィーにて腎瘢痕の有無を今後評価していく予定です。

結語です。

緑膿菌が原因菌となった AFBN の 1 例を経験しました。AFBN の再発率は低いんですが、再発例では VUR の合併が多いこと、繰り返す再発例では腎瘢痕を来しやすく、予防投与中の再発も散見されるため、VUR 合併例では根治的治療を行うことが腎瘢痕化の予防に重要であると考えました。

以上です。

長尾：武先生、ありがとうございます。

発表を通して質問などがありましたらお願いします。

では、自分のほうから。今回、臨床的には、一番初めにお聞きしたんですけれども、初回の尿路感染症で、それが短期間に繰り返したという形をとっているんですけれども、実際に検査を行って見たら、右に III 度の逆流、左に I 度の逆流があつて、もしかしたら、これまでも何度か起こしていたのかもしれませんが、そういった気づかれない尿路感染症は、論文上とかも結構あるんでしょうか。先生が読んだ限りであれば、教えていただきたい。例えば、熱が出なくて繰り返しているとか。抗生剤もアメリカであまり出さないから飲んでいなかったということなんですけれども、先生が今回の症例をどうふうに考えているか教えていただければと思います。

武：まず、最初の質問ですけれども、気づかれない尿路感染症が実際にあるのかということなんですけれども、恐らく少し前ぐらいまでですと、とりあえず抗生剤を出しておこうという治療が実際にかなりあったとされているので、そういった中に実は隠れて、尿路感染症による発熱があつたけれども、よくわからないので、とりあえずセフェム系を出しておいたというのでかなり治ってしまうことがあるので……。

この子に関しては、実際に海外でほとんど病院を受診していなかった。保険の影響で、お金がかかってしまうので、ほとんど受診していなかったということなので、この子に関しては違うとは思いますが、ほかの子たちに関しては、そういった尿路感染の診断をされていないで治療されてしまった症例が、実は多々いるのではないかというのは思い

ます。

もう1つのご質問が、この子が急に尿路感染症を起こしてしまった1つの理由として、便秘が少しあるのかなというのも少し考えておりまして、この子は、もともと活発的でよく遊ぶ子だったんですけれども、今、コロナのご時世の影響で、かなり外出しないだったりとか動かないという児が増えていて、実際に便秘の子が外来を通して増えているなという印象はあります。

膀胱逆流の大きな原因の一つとなる要因として、便秘がありまして、便がたまっていて膀胱が圧排されると、その分、逆流を来しやすくなるので、この子も確かに、中等度の便秘はあったので、そちらも入院中に同時に治療を行いました。

あと、この子は排尿時のみ逆流があったので、膀胱内の圧がかなり高くなると逆流を起こすということなので、もしかしたら便秘が少し、今回急に、この年で発症した尿管逆流によるAFBNに関連しているのかなとは思っております。

長尾：ありがとうございます。

もう1個、質問をよろしいですか。こういった症例を小児科で経験すると、尿路感染症を繰り返したりする場合、免疫不全の存在を疑ってしまうんですけれども、この子についてはどのような検査を行って、どのような結果だったか教えていただけますか。

武：3回も繰り返していたこともあり、入院中に好中球の殺菌能、貪食能、あとは免疫グロブリンであるIgG、IgA、IgMだったり、そちらのほうの検査を行ったんですけれども、一応全て正常範囲内でしたので、免疫不全によって繰り返したというのは考えづらいと思っています。

長尾：ありがとうございます。

ご質問のほうは大丈夫ですか。

では、ご質問はないようですので、お時間になりましたので、第497回臨床懇話会を終わらせていただきますと思います。ご参加いただきありがとうございます。

(土田明彦編集委員査読)