

小児科診療 Controversy 発刊にあたって

1990年代に始まったコクランレビューの流れを受けて、エビデンスに基づく医療が世界的に重要視されるようになり、2000年代に入ると様々な疾患に対する診療ガイドラインが続々と刊行されました。小児科領域も例外ではなく、EBM 普及推進事業（Minds）のホームページに掲載されている小児関連のガイドラインの数は今や88にもものぼります（2022年7月時点）。その結果、専門家に頼らずとも、多くの疾患や病態に対して標準的診療が行えるようになりました。

一方で、ガイドラインで取り上げられていない臨床的疑問や課題にも日常診療においてはたびたび直面します。そういった場合、私たちは迷いながらも最善と思える対応をしています。ただ真摯に診療に取り組んでいる臨床医ほどこのような“正解のない対応”をよしとせず、ストレスが溜まります。

本書は「小児科診療において結論の出ていない論争・論点について専門家に解説してもらう」という意図で企画されました。すなわち「ガイドラインの隙間を埋める」をコンセプトに、「ガイドラインには取り上げられていないが臨床の現場で遭遇する疑問」についてエキスパートはどのように対処しているのか、その秘策を伝授してもらうという趣旨で、小児科の様々なサブスペシャリティ領域で議論となっている話題、いわゆる controversy について解説いただきました。

本書で取り上げた controversy なテーマは日本小児科学会に属する分科会の評議員や理事にお願いして、分野ごとに5〜6個ずつあげてもらいました。同時にそれぞれのテーマにふさわしいエキスパートを執筆者として推薦頂きました。その結果、17の分野から89のホットな controversy がリストアップされました。執筆にあたっては各 controversy の冒頭に“My Answer”として簡単に回答を述べた後、本文を、“Controversy をひも解く”、“Reasons for My Answer”、“My Proposal”という見出しに分け、限られたエビデンスに加えてエキスパートオピニオンを織りまぜて解説いただきました。さらにスペースの許す限り、“NOTE”による補足や参考文献も列挙していただきました。

本書は各項目とも数ページで完結しています。したがってどこから読んでも、また短時間でも1つのトピックスを読み切れます。読者諸兄が本書を読破して小児科医としての臨床能力を高めて頂ければ、監修者としては望外の喜びです。また学会の主催や企画を担当される立場の先生におかれましては、本書に掲載された controversy がシンポジウムやワークショップのテーマとしても活用できるものと思っております。ぜひ、ご検討ください。

最後になりましたが、各サブスペシャリティ領域の編集作業を快くお引き受けくださった分科会の評議員や理事の先生方、またエビデンスの乏しいテーマについて丁寧かつわかりやすく解説くださった執筆者の先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

“正解のない未解決の課題”に遭遇しながら、日々、子どもたちの診療にあたっている小児科の先生方にとって、エビデンスに基づいた結論が出るまで、本書が診療の一助となることを祈念して上梓のご挨拶の言葉とさせていただきます。

2022 年夏

関西医科大学小児科学講座
金子一成

Controversy
Point
67

膀胱尿管逆流の乳幼児に予防的抗菌薬の内服は必要か？

金子一成



国際分類グレードIII以上のVURの乳幼児（2歳未満）には、ST合剤の少量予防内服を1年間行う。

Controversy をひも解く ▶

尿路感染症（urinary tract infection: UTI）は、腎から尿道に至る尿路で発生する感染症の総称で、細菌、ウイルス、真菌のすべてが原因となるが、狭義には細菌によるものを指す。小児においてはよくみられる疾患で、8歳までに女児の7～8%、男児の2%が罹患する。特に1歳未満の乳児の罹患率が高く、男児で約80%、女児でも約50%のUTIが乳児期に発症する。罹患率の性差に関しては解剖学的理由、すなわち女児は尿道が太く短く、膀胱まで直線的であるために細菌の侵入が容易である一方、男児は尿道が長く、また括約筋部の生理的狭窄が細菌の上行を困難にしているためと考えられている。このような理由から女児の罹患率が男児のそれよりも約10倍高い。ただし新生児・乳児期（1歳未満）は男児の罹患率が約5倍多い。

UTIは上部UTI、下部UTI、および無症候性細菌尿に大別される。すなわち急性腎盂腎炎、急性巣状細菌性腎炎、腎膿瘍など、腎実質で炎症が生じるものを上部UTIと呼び、膀胱炎や尿道炎など、膀胱あるいは尿道に局限した感染症を下部UTIと呼ぶ。下部UTIや無症候性細菌尿では腎障害をきたすことはないが、上部UTIは腎実質の炎症を伴い腎の瘢痕化を残し、恒久的な腎機能障害を招くことがあるため臨床で、長期的管理が必要とされる。

上部UTIを起こした乳幼児は、30～40%に膀胱尿管逆流（vesicoureteral reflux: VUR）を合併するため¹⁾、排尿時膀胱尿道造影（voiding cystourethrography: VCUG）を行ってVURの有無、およびその重症度を評価することが推奨されてきた **図1**。VURは、解剖学的あるいは機能的な異常が原因で、尿管膀胱移行部の逆流防止機構の未熟性や破綻の結果、膀胱に溜まった尿が尿管から腎盂腎杯あるいは腎内へ逆流する現象である。VURを有する乳幼児は、上部UTIを反復するリスクが高いこと²⁾、特にVURの程度が強いほど、その傾向が強いこと²⁾、そして上部UTIの反復は、不可逆性の腎実質障害である腎瘢痕を生じること³⁾から、高度VURを有する小児に対しては上部UTIの再発予防を目的として、内科的治療（少量の抗菌薬の長期予防内服、continuous antibiotic prophylaxis: CAP）または、外科的治療（逆流防止手術）が行われる。

しかしVURは、乳児期には1%前後にも認められる現象で、8歳までに70%は自然消失する³⁾。特にVURの程度が軽症で、発症年齢が低年齢であるほど、自然治癒が期待できる

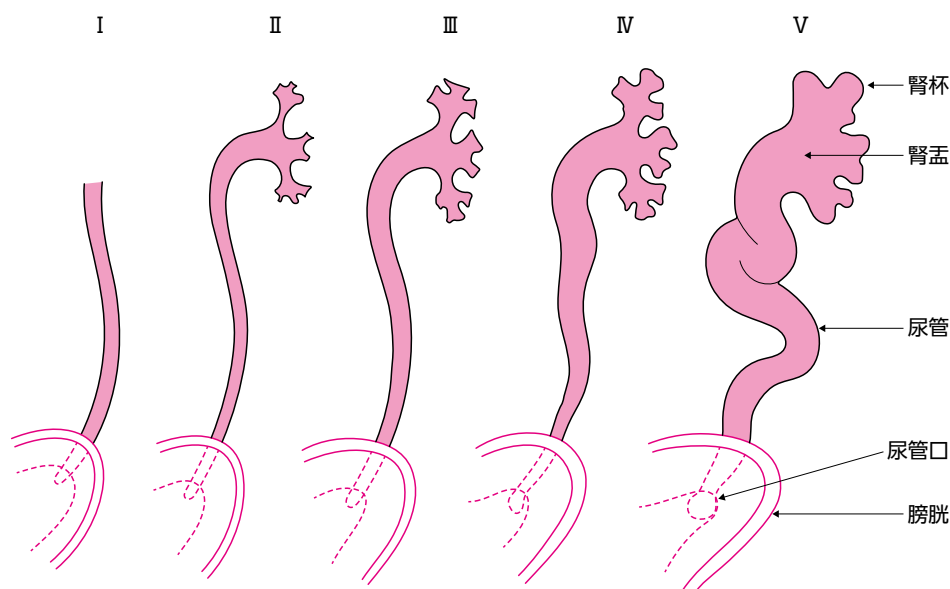


図1 排尿時膀胱尿道造影による VUR グレードの国際分類 (VUR の重症度)

グレード I：膀胱からの造影剤の逆流があるも、尿管のみ造影。

グレード II：尿管、腎盂、腎杯が造影されるものの、それらの拡張は認めない。

グレード III：尿管、腎盂、腎杯が拡張を伴って造影されるものの、尿管の屈曲蛇行を認めない。

グレード IV：グレード III の所見に加えて尿管の屈曲蛇行を認め、腎杯の鈍化を認める。

グレード V：グレード III の所見に加えて著明な尿管の屈曲蛇行と著明な腎杯の鈍化を認める。

ことから、自然治癒の可能性が高い 2 歳頃までは、積極的に外科的治療を行わず、内科的治療 (CAP) を行うことが優先されてきた³⁾。ところが 2006 年頃から上部 UTI の再発予防における CAP の有効性に疑問を呈する報告が相次いだ⁴⁾。一方でこれらの臨床試験では対照群へのプラセボ投与がないことや、偽陽性率・偽陰性率ともに高いバッグ尿による尿検体を採用しているといった問題点も指摘され、VUR を有する乳幼児に対する CAP の意義について controversy が巻き起こった⁴⁾。

Reasons for My Answer

VUR を有する乳幼児への CAP の有用性に関する議論に終止符を打つべく米国で実施された The RIVUR (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux) trial は、プラセボ投与対照群を設定した多施設無作為化二重盲検試験で、その結果が 2014 年に発表された⁵⁾。それによると初回 UTI 後に VUR と診断された生後 2 か月～71 か月の小児において、ST (sulfamethoxazole-trimethoprim) 合剤による 2 年間の CAP が UTI の再発率を半減させる (27.4% から 14.8% へ) ことが示された。しかし腎瘢痕の新生抑制効果は認めなかったこと、対象の 90% 以上が女兒であること、耐性菌が増えたこと、グレード V の VUR、水腎症・尿管瘤・尿道弁、その他の泌尿器疾患を合併した患者は検討対象から除外されていることに注意が必要である。

以上を踏まえて最近のコクランレビューでは、「CAP は VUR の乳幼児の上部 UTI の再発リスクを有意に軽減するが、耐性菌の増加リスクを勘案してその適応や CAP の期間を決めるべきである」としている⁶⁾。

My Proposal ▶

筆者の考える CAP の適応について 表 1 にまとめた。上部 UTI の再発リスクの高い 2 歳頃までの乳幼児に対しては、高度 VUR が重要な再発リスクであることを考慮して、国際分類グレードⅢ以上の VUR を認めた場合には CAP を行うが、VUR を認めないか、グレードⅠまたはⅡであれば CAP は行っていない。なお上部 UTI を初めて起こした乳幼児に対して、VUR の検索を目的として VCUG を行うかどうかについては議論のあるところではあるが（最近、侵襲的画像検査である VCUG の対象を制限する考え方が提唱されている⁷⁾）、少なくとも VUR を確認するまでは CAP は不要である。

CAP に用いられる抗菌薬の選択にあたっては、腸内細菌への感受性や耐性菌を生じにくいことなどを勘案する。実際にはセフェム系、ペニシリン系、ST 合剤が用いられている。近年の欧米における CAP の有用性を検討する臨床試験においては、主に ST 合剤が用いられ、筆者ももっぱら少量の ST 合剤（トリメトプリムとして 2mg/kg/回を就寝前に 1 回内服）を用いている。この理由としては ST 合剤による CAP が腸内細菌叢の異常（dysbiosis）を招く可能性は低く、大腸菌を始めとする UTI の主要な起因菌の増殖を選択的に抑制することを筆者自身が確認できたからである⁸⁾。

安全性について、ST 合剤は血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群が重大な副作用として添付文書にも記載され、血液検査などによる十分な観察が必要とされているため、生後 2 か月未満では投与を避けるべきである⁴⁾。一方で、セフェム系（特に古い世代のセフェム系）は、我が国で長年用いられてきた実績があり、安全性は担保されているため、乳児期早期から使用可能である。用量としては通常の 1 日量の 1/3 から 1/6 量を就寝前に 1 回内服とする 表 1。ただしセフェム系抗菌薬は、基質特異性拡張型 β ラクターゼ（extended spectrum β -lactamases: ESBL）産生性腸内細菌による UTI のリスクを高め

表 1 上部尿路感染症を発症した乳幼児に対する CAP の適応（私案）（下線は筆者の行っている CAP の適応と方法）

CAP の対象（トイレトレーニング終了前：3 歳まで）
• 初回の上部 UTI 後の VCUG で VUR なし⇒ CAP はしない • 初回の上部 UTI 後の VCUG で VUR グレードⅠ，Ⅱ⇒ CAP はしない • 初回の上部 UTI 後の VCUG で VUR グレードⅢ以上⇒ CAP を行う
CAP に用いる抗菌薬の投与量と投与方法
• *¹ ST 合剤経口 1 回（トリメトプリムとして）2mg/kg，1 日 1 回（就寝前） • *² セファクロル 経口 1 回 5～10mg/kg，1 日 1 回（就寝前）
CAP の中止時期
• 1 年経過した時点 • トイレトレーニングが完了した時点 • VCUG で VUR の自然消失（またはグレードⅠ，Ⅱへのダウングレード）が確認された時点 • CAP が無効と判断された（上部 UTI の再発）時点（⇒外科的治療を考慮）

CAP: continuous antibiotic prophylaxis, VCUG: voiding cystourethrography,

VUR: vesicoureteral reflux

*¹ 我が国で処方可能な ST 合剤（散剤）：ダイフェン®配合顆粒，バクタ®配合顆粒，バクトラミン®配合顆粒

*² 我が国で処方可能なセファクロル（散剤）：ケフラール®，セファクロル®

ることが報告されているため、注意が必要である。ペニシリン系も出生後2か月未満でも投与可能な薬剤とされ、用量は通常の1日量の1/3量を就寝前に1回内服する。

CAPの中止時期についてコンセンサスはないが、いくつかの選択肢が考えられる **表1**。すなわち、CAPの開始から1年経過した時点、トイレトレーニングが完了した時点、あるいは1年ごとにVCUGを行ってVURの自然消失（またはグレードI、IIへのダウングレード）が確認された時点、などが挙げられる。筆者は、初回の上部UTIの治療後数か月以内に再発が多いこと³⁾、2年間投与すると耐性菌が増加すること⁵⁾、そして1年以内にCAPを中止すると再発が有意に多いこと⁹⁾から、1年間でいったんCAPを終了することになっている。その他、CAPを行っていたにもかかわらず、上部UTIを再発した症例に対してはCAPを無効と判断し、外科的治療を検討している。



NOTE

年長児の上部UTI

排尿自立以降の年長児（3～4歳以降）になってから上部UTIを発症する症例は、新生児・乳児期に上部UTIを発症する症例と異なり、VURよりも機能性排尿排便障害（bladder and bowel dysfunction: BBD）が関与している可能性が高い。BBDは近年、小児泌尿器科領域で注目されている疾患概念で¹⁰⁾、臨床的には遺尿、夜尿、頻尿、切迫排尿、切迫性尿失禁などの下部尿路症状（lower urinary tract symptoms: LUTS）と排便異常（遺糞、便秘）を呈する。診断基準についてコンセンサスは得られていないが、LUTSや排便に関する症状を問診で確認して診断する。BBDもVURと同様に、反復性UTIのリスクとなるため、問診で特徴的な症状や徴候の有無を確認することが重要である。BBDに対して、排尿習慣の指導（定時排尿、二段排尿）などの行動療法や便秘のコントロールを積極的に行うと、反復性UTIの回数が減るとの報告があるため、併存する場合にはCAPよりもそれらの治療を優先する。

また年長児においてIII度以上の高度VURを認めた場合、年齢的に自然治癒の可能性が低いこと、また低侵襲手術（内視鏡下逆流防止術）が普及していることから、積極的に外科的治療を考慮する。2011年から保険適応が認められた内視鏡下逆流防止術は、Deflux[®]と呼ばれる注入材を内視鏡的に膀胱粘膜下に注入する治療で、近年、高い治療成績（I～II度のVURであれば1回の注入療法で約80%、V度の高度VURでも約50%の症例でVURが消失し、2～3回の再注入で85%の成功率）を上げている。

文献

- 1) Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. Lancet. 2020; 395: 1659–68.
- 2) 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.
- 3) American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics. 1999; 103: 843–52.
- 4) 新村文男. 小児膀胱尿管逆流（VUR）診療手引き 2016. V. 治療. 1. 内科的・保存的治療. 日本小児泌尿器科学会

う^{11, 12, 14)}。PICU やそれに相当する専門医療体制で行うことが望ましく、特に鎮静薬を使用する場合は、PICU または小児の経験がある ICU に限定する^{11, 12, 14)}。開始1時間以内に効果が不十分な場合は、回復困難な病態の悪化をきたすリスクがあるため、迅速に気管挿管人工呼吸へ移行する¹⁴⁾。

一度気管挿管を開始しても、病態が改善すれば、気管挿管を抜管し、必要に応じてNPPVを活用し、徐々に人工呼吸器からの離脱も可能である。このように、NPPVと気管挿管人工呼吸を相補的に使用して最適な人工呼吸管理に努め、チーム医療のスキルを高め、さらなるNPPVの有効性の報告やEBMの蓄積につなげることが求められる。



NOTE

小児の急性呼吸不全に対するNPPVの課題

小児の急性呼吸不全では、人的物的不足、導入のタイミングや機器の選定や条件に関する報告が少なく、成人に比べてNPPV効果を上げることが難しい。

たとえば、近年の人工呼吸器は、bilevel PAP専用器のようにNPPV用にリーク代償が可能で、さらにbilevel PAP専用器よりも小児用にトリガーや換気量や圧、吸気時間を調整できるようになってきたが、成人に比べると設定条件は限られ、また、院内に機種が常備していないこともある。可能な人工呼吸器、年齢や体格に応じたインターフェイスは限られている。小児で厳密な調整を要するNPPVの加温加湿器については成人でようやく機器が推進されてきた。

また、NPPVのケアと小児のケアに専門性と経験を有する医師と他の職種（看護師、理学療法士、臨床工学技士など）も十分ではない¹⁴⁾。たとえば、熟練していないスタッフが、インターフェイス周囲のエアリークを防ぐためにベルトをきつく締めることがある。そうすると、異物が顔に接触することへの不快が成人より強く、皮膚損傷しやすい小児では、不穏になり、褥瘡が発生し、結局はNPPVを中断して気管挿管を要する。それよりは、小児の協調性を高めるために、場合によっては両親を指導してインターフェイスを手で鼻に当てたり、快適さや心理的安定を得るケアに参画してもらうことも現実的である。

気管挿管人工呼吸の医師や多職種への教育は充実しているが、小児の急性呼吸不全に対するNPPVのトレーニングを、より厳密に、システム化して行うことが求められる。そして、小児科医、集中治療医、救急医、麻酔医が、外来、一般病棟、ICU、術場において、同じ患者の呼吸管理を最適にするというコンセプトを共有する。経験のある医師が他の医師やスタッフと協働し、チーム医療の熟練をはかる。

今後、NPPVを有効に使用できなかった要因は、患者の病態によるもので、医師やスタッフのトレーニング不足に影響されないようにできるかが課題である。

Controversy
Point
87

新型コロナウイルス感染症拡大、そしてアフターコロナの時代に子どもの心身の健康に何が起こる？

石崎優子



新型コロナウイルス感染症による自粛下で増加した不登校、児童虐待、摂食障害、身体不活動の起立性調節障害など今子どもたちの心と身体に起こっている問題が、10年後、20年後の若年成人の健康課題となる。

Controversy をひも解く ▶

新型コロナウイルス感染症拡大により、海外では都市封鎖、日本国内では特別措置法に基づく2020年4月から5月にかけての緊急事態宣言下の休校となった。とはいえ、実質上、緊急事態宣言前後の3～6月に一斉休校が行われており、宣言があけても人数や時間の制限、分散登校による登校再開であった。そしてその後も外出の自粛、学校行事の縮小、クラスターが発生した学校での休校もしくはオンライン授業などが続いている。その間に児童虐待が増加¹⁾、令和2年度の不登校と自殺は過去最多となった²⁾。全国の小児科標榜施設を対象とした日本小児科学会のアンケート調査でも、小児科を受診する子どもの虐待と不登校が増加している³⁾ 表1。

では、自粛生活は子どもたちの生活にどのように影響したのか。都市封鎖、休校、自粛生活による運動不足や、偏った食事、菓子類や糖分の多い飲料の過剰摂取により、肥満や便秘が起こる。そしてそれは往々にして子どもたちの置かれている家庭環境を反映している。すなわち学校から切り離された際、家庭が子どもの食事内容や運動習慣に気配りできるか否かにかかっており、家庭の基盤が脆弱な場合にはより苦しい状況になる。一方で、自宅にいて運動量が減ったことで摂取したカロリーを消費できないと思い込み、食事量を減らす子ども

表1 COVID-19 と子どもたち（日本小児科学会社会保険委員会/情報管理委員会³⁾）

2020年4月～10月の 小児の虐待対応件数	回答数	全回答に 占める割合	2020年4月～10月の 不登校を主訴に来院した患者数	回答数	全回答に 占める割合
増加	68	10.5%	増加	170	26.3%
減少	23	3.6%	減少	14	2.2%
不変	347	53.7%	不変	231	35.8%
不明	150	23.2%	不明	173	26.8%
未回答	58	9.0%	未回答	58	9.0%
総計	646	100.0%	総計	646	100.0%