

## 尿路性敗血症

石原 哲・出口 隆

岐阜大学医学部臓器病態学講座泌尿器病態学分野\*

(平成 15 年 5 月 26 日受付・平成 15 年 6 月 30 日受理)

尿路性敗血症は尿路感染症のなかでもっとも重篤で生命を脅かす危険性のある感染状態である。本論文では、泌尿器科領域における菌血症・敗血症の特殊性として、尿路性器を侵入門戸とする菌血症の頻度は高いこと、治療戦略として、除ける尿路の基礎疾患は除くことが第一義的であるが、強力な抗菌薬を第一選択とすること、特にカルバペネム系薬剤の適正な使用が薦められることなどについて自験例の解析をまじえ考察を行った。

**Key words:** 尿路性敗血症, 難治性尿路感染症, 敗血症, 菌血症

抗菌薬が進歩した現在でも複雑な病態や易感染性宿主の増加により、敗血症の治療はいまも重要な問題であり、泌尿器科領域も例外ではない。尿路感染症のもっとも重症化した病態の代表が尿路性敗血症であり、生命を脅かす可能性のある感染状態として、適切な抗菌薬療法を含む迅速な対応が必要であるが、一般には他の敗血症に比し容易に発症しやすいものの、治療に対する応答性は高く、予後は比較的良好と思われる。自験例の解析をまじえながら、尿路性敗血症の考察を行ったので報告する。なお、自験例の内容の一部は既報である<sup>1)</sup>。

### I. 尿路性敗血症の疾患概念

尿路性敗血症という言葉の初出は正確には不明であったが、1960年代には泌尿器科領域での菌血症の特殊性が論じられており、1970年代になると urosepsis という用語がしばしば見出されるようになる。1972年には iatrogenic urosepsis と題した総説が見られ<sup>2)</sup>、その要素として閉塞性尿路疾患、宿主側の全身状態の他に、無分別な予防的抗菌薬の使用による耐性菌など、今日でも共通の注意点が論じられている。

敗血症 (sepsis) やこの類縁病態の定義は、一般には1992年に Bone らの委員会が提唱した定義が受けいられている<sup>3)</sup>。すなわち、敗血症は感染による全身反応、つまり感染の集合と SIRS (systemic inflammatory response syndrome) の集合の交わりで、具体的には、体温が 38° 以上または 36° 未満、脈拍 90/m 以上、呼吸数 20/m 以上または PaCO<sub>2</sub> が 32 mmHg 未満、末梢血白血球数 12,000 以上か 4,000 未満、のいずれかの条件の 2 つ以上を満たす状態と定義される。なお、菌血症 (bacteremia) は単に菌が血液に存在した状態を意味する。

尿路性敗血症の定義については、尿路感染症に関連した敗血症のみに限定する考えもあるが、尿路に対する操作後に発症したものを含むことが一般的である。尿路の

状態から閉塞性と非閉塞性に、また、非医原性と医原性に区分され、他の領域と比較して泌尿器科領域では医原性が高頻度である。

### II. 尿路性器由来菌血症・敗血症の易発症性

尿路性器から細菌が侵入する頻度が高い、というデータは数多い。この理由として、腎杯と前立腺部尿道では他の部分と異なり、解剖学的構造により粘膜下から直接静脈に流入しやすいという特徴があげられている。尿路に対する操作による菌血症・敗血症としては膀胱鏡、尿道カテーテルの留置・抜去、尿管ステントの留置など、手術では経尿道的前立腺切除術、経皮的腎結石摘出術、体外衝撃波結石破砕術などでの報告があり、40% で菌血症、15% で敗血症を発症したという高い数字の集計報告がある。

菌血症が危惧される他科領域疾患では、尿路操作に対する予防的抗菌薬の投与がガイドラインとして出されていることは注意しておく必要がある。たとえば American Heart Association では細菌性心内膜炎の防止のために前立腺手術・膀胱鏡・尿道拡張時に抗菌薬の使用を薦めており<sup>4)</sup>、また、最近では American Urological Association と American Academy of Orthopaedic Surgeons が共同で、置換された関節をもつ患者が泌尿器科としての手術や操作を受ける際に、菌血症から血行性感染をきたさないよう、予防的抗菌薬を使用する条件についての advisory statement を公表した<sup>5)</sup>。限られた整形外科疾患が対象であるが、尿路に対する手術や操作が医原性の菌血症をきたしやすいことと、この予防の責任を泌尿器科医が負うべきである点を読みとるべきであろう。

### III. 尿路性敗血症の病態

以下では当科での検討をふまえて述べる。1988年からの14年間に当科で経験した血液培養陽性例は71例83回あり、41例で尿路性器感染が原疾患と考えられ、

\*岐阜県岐阜市司町 40



とづいた検討ではカルバペネム系薬の評価がなされつつあり<sup>7)</sup>、結論としては、当初からカルバペネム系薬などの強力な抗菌薬を選択すべきである、ということになる。

カルバペネム系抗菌薬の抗菌力は周知のようにたいへん優れており、当教室の尿路由来株に対する IPM の *in vitro* の成績でも<sup>6)</sup>、通常のグラム陰性桿菌はほぼ全株感性、尿路感染症でしばしば問題となる *Enterococcus faecalis* の耐性率は 5%、*Pseudomonas aeruginosa* は 10% であった。弱点としては、MRSA、MRSE、*Enterococcus faecium* と、*Burkholderia cepacia*、*Alcaligenes xylosoxydans*、*Stenotrophomonas maltophilia* などの NFGNR であろう。このうち MRSA や耐性緑膿菌などは院内感染の要素が強いので、その対策を念頭に置いておく必要がある。

その他の治療を簡単に述べる。グラム陰性菌による敗血症では、菌からのエンドトキシンが血中を巡り、サイトカイン類を活性化して臓器障害を起こすとされる。このためこれをブロックする方法として、エンドトキシンやサイトカイン類の放出抑制、拮抗、吸着が模索されてきた。エンドトキシンに対する拮抗としては、endotoxin synthesis inhibitor、antiendotoxin vaccination、bactericidal permeability increasing protein などが現在検討中であり、吸着ではポリミキシン B 固定化繊維による吸着カラム (Toraymixin) がわが国で開発され臨床で使用されており、LPS binding protein などが検討中である。サイトカイン類に対する拮抗や抗体は臨床で無効の報告が多く、全体として体外循環による血液浄化法を除けば、臨床応用は難しいというのが現状である。なお、エンドトキシンが抗菌薬による殺菌時に血中に放出される量は抗菌薬の種類により差がある。総括するとカルバペネム系薬の多くなどでエンドトキシンの放出が少ない。この点も抗菌薬を選択する上で考慮に入れた方がよく、カルバペネム系薬を第一選択とすることに利すると思われる。

## V. ま と め

今後の期待される展望として、現時点で評価の定まっていない対エンドトキシン対策で有用なものが現れる可能性があり、また、院内感染対策のノウハウの蓄積と、今回は論じなかったが菌の迅速診断の進歩などから、より有効な抗菌療法が行われることが期待される。一方で、

医療経済的な制限が感染症の診断・治療にどう影響するか、懸念材料がないわけではない。

尿路性敗血症は起こしやすいが、御しやすい。泌尿器科医には、尿路に対する効果的な処置により、他の領域にない打開策が得られる利点がある一方で、細菌と抗菌の知識が問われている領域である。

## 文 献

- 1) 石原 哲, 出口 隆: 当教室における血液培養陽性例 12 年間の検討。泌尿器外科 14: 651~654, 2001
- 2) Altmeyer B, Faul P: Iatrogenic urosepsis. Causes and consequences. Int Urol Nephrol 4: 143~151, 1972
- 3) Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Chest 101: 1644~1655, 1992
- 4) Dajani A S, Taubert K A, Wilson W, et al.: Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. Clin Infect Dis 25: 1448~1458, 1997
- 5) American Urological Association, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Antibiotic prophylaxis for urological patients with total joint replacements. J Urol 169: 1796~1797, 2003
- 6) Ishihara S, Yamada T, Yokoi S, et al.: Antimicrobial activity of imipenem against isolates from complicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 19: 565~569, 2002
- 7) Bochud P Y, Glauser M P, Calandra T, et al.: Antibiotics in sepsis. Intensive Care Med. 27 (Suppl 1): S 33~S 48, 2001
- 8) Opal S M, Gluck T: Endotoxin as a drug target. Crit Care Med. 31 (Suppl 1): S 57~S 64, 2003
- 9) Clemmesen O, Agger P, Krarup T, et al.: Urological septicemia. A retrospective study. Scand J Urol Nephrol. 13: 313~317, 1979
- 10) Krieger J N, Kaiser D L, Wenzel R P, et al.: Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. J Infect Dis. 148: 57~62, 1983
- 11) 金子裕憲, 中内浩二, 稲松孝思: 高齢者 Urosepsis の臨床的検討。日本老年医学誌 32: 101~104, 1995
- 12) Ackermann R J, Monroe P W: Bacteremic urinary tract infection in older people. J Am Geriatr Soc. 44: 927~933, 1996
- 13) 清水俊明, 竹山 康, 横尾彰文: Urosepsis 症例の背景因子と臨床経過。感染症誌 73: 652~657, 1999

## Urosepsis

Satoshi Ishihara and Takashi Deguchi

Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu, Japan

Urosepsis is a severe life-threatening condition derived from urinary or genital tract infections. Reviewing the literature and analyzing uroseptic patients, we concluded that (1) bacteremia and sepsis are common during urological surgery or maneuvers; (2) the first treatment step for uroseptic patients is elimination of underlying urological diseases or devices, if any; and (3) empiric use of antimicrobial drugs with strong antibiotic activity, such as carbapenems, is justified for critical cases.