

## 【原著・臨床】

## 尿路結石による尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎症例の検討

松山 佳樹<sup>1)</sup>・高橋 聡<sup>2)</sup>・栗村雄一郎<sup>1)</sup>・市原 浩司<sup>2)</sup>・橋本 次朗<sup>2)</sup>・田口 圭介<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 王子総合病院泌尿器科<sup>2)</sup> 札幌医科大学医学部泌尿器科\*

(平成 25 年 4 月 1 日受付・平成 25 年 4 月 8 日受理)

各施設における急性腎盂腎炎原因菌の薬剤感受性パターンを把握することは、初期治療の抗菌薬選択において重要である。そこで、当院における尿路結石による尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎で、ドレナージによる改善が期待できるような水腎症を呈した重症症例における原因菌分布および原因菌の抗菌薬感受性について検討した。2008 年から 2011 年の間に尿路結石による尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎と診断した症例で、尿路のドレナージ術を要すると判断した 43 例を対象とし、患者背景、臨床経過・転帰、原因菌分布とその抗菌薬感受性を調査した。年齢の中央値は 65 歳(36~89 歳)、男女比は 20:23、結石部位は左側が 16 例、右側が 24 例、両側が 3 例であった。結石の長径の中央値は 9 mm(2~40 mm)であった。41 例に Double-J (D-J) スtent、1 例に腎瘻、1 例に腎瘻と D-J スtent を留置した。経過中に死亡例は認めなかった。30 例で原因菌が同定され、*Escherichia coli* を 15 株と最も多く認めた。そのなかでキノロン耐性株は 1 株(7%)、ESBL 産生株を 1 株(7%) 認めた。当科の検討では、原因菌としては *E. coli* が大部分を占め、ガイドラインの推奨抗菌薬の感受性は良好であり、キノロン耐性株は 1 例(7%)のみで認めた。したがって、初期治療におけるガイドラインの推奨抗菌薬選択は妥当であると考えられた。

**Key words:** pyelonephritis, urolithiasis, antimicrobial susceptibility, urinary obstruction

尿路結石による尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎は複雑性尿路感染症に分類され、しばしば、重症化し、時に集中治療が必要となる。そのため、このような重症例においては、適切な抗菌薬投与および迅速なドレナージ術が重要な対応である<sup>1)</sup>。

2011 年に日本感染症学会と日本化学療法学会から JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011 が発刊され、複雑性腎盂腎炎の急性増悪やウロセプシスに対して第 3・4 世代セフェム、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン、キノロン、カルバペネム系薬の投与が推奨されている<sup>2)</sup>。尿路結石による尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎の原因菌分布とその薬剤感受性パターンを知ることは、初期治療として投与する抗菌薬選択の裏付けとなり、推奨抗菌薬の妥当性の評価となる。

### I. 対象と方法

対象は、2008 年から 2011 年の間に王子総合病院泌尿器科で、尿路結石による尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎と診断され、背部痛、嘔吐(もしくは嘔気)、血清クレアチニン値の上昇、などに基いて、泌尿器科医師が尿路のドレナージ術を必要と判断した 43 症例を対象とした。各症例について医療記録を調査し、患者背景、臨床経過・転帰、原因菌の薬剤感受性を retrospective に解析した。結石部位は、腎実質内結石を(R1)、腎盂腎杯結石(R2)、腎盂尿管移行部結石(R3)、上部尿路結石(U1)、中部尿

路結石(U2)、下部尿路結石(U3)と分類<sup>3)</sup>した。培養は血液(静脈血)(2セット)および尿を検体とした。抗菌薬感受性については CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)の定める基準<sup>4,5)</sup>に従って検討した。検討した抗菌薬はガイドライン<sup>2)</sup>で推奨されている第 3・4 世代セフェム系、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系、キノロン系、カルバペネム系薬および、アミノグリコシド系、第 2 世代セフェム系、ペニシリン系とした。具体的には、amoxicillin (AMPC)、piperacillin (PIPC)、sultamicillin (SBTPC)、cefazolin (CEZ)、cefmetazole (CMZ)、ceftriaxone (CTRX)、ceftazidime (CAZ)、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)、cefepime (CFPM)、meropenem (MEPM)、gentamicin (GM)、amikacin (AMK)、minocycline (MINO)、ciprofloxacin (CPFX)、levofloxacin (LVFX)、sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) について検討した。

Disseminated intravascular coagulation (DIC) は急性期 DIC 診断基準<sup>6)</sup>を満たすものと定義し、Shock vital は昇圧剤を使用した症例と定義した。Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) は、①体温>38℃あるいは<36℃、②心拍数>90、③呼吸数>20 回/分あるいは PaCO<sub>2</sub><32 mmHg、④>12,000/mm<sup>2</sup>あるいは

\*北海道札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

Table 1. Bacterial strains isolated from the patients with acute complicated pyelonephritis with urinary obstruction due to urolithiasis

Gram positive bacteria	No. of strains (%)	Gram negative bacteria	No. of strains (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (12)	<i>Escherichia coli</i>	15 (45)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (6)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (6)
CNS	1 (3)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (3)	<i>Proteus mirabilis</i>	2 (6)
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (3)	<i>Klebsiella</i> spp.	1 (3)
		<i>Citrobacter freundii</i>	1 (3)
		<i>Morganella morganii</i>	1 (3)
total	9 (27)		24 (73)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus* spp.

<4,000/mm<sup>2</sup>あるいは幼若球数>10%の4項目のうち2項目以上が該当する場合との定義<sup>7)</sup>に従った。

## II. 結 果

年齢の中央値は65歳(範囲:36~89歳),男女の比率は男性20例,女性23例であった。結石の局在は右が27例(R3:6例,U1:11例,U2:5例,U3:5例),左が19例(R3:10例,U1:4例,U2:0例,U3:4例,不明1例)であり,両側に局在した3例を含む。結石の大きさは,右は中央値9mm(範囲:3.5~30.0mm),左は中央値9mm(範囲:2.0~40.0mm)であった。ドレナージ方法は41例がDouble-Jステント(以降D-Jステント)留置,1例が腎瘻造設,1例がD-Jステントと腎瘻造設であった。

ドレナージを行う前の採血結果は白血球数が $12,862 \pm 6,936/\mu\text{L}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差,正常値:3,500~9,100),CRPが $15.7 \pm 11.7 \text{ mg/dL}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差,正常値<0.3),Crが $1.8 \pm 1.2 \text{ mg/dL}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差,正常値:0.47~0.79)であった。臨床経過としては,DICと診断した症例は9例(21%),shock vitalの状態となった症例は2例(5%),SIRSの基準を満たした症例は30例(70%)であった。転帰としては,死亡例は認めず,全例軽快し退院となった。

原因菌は,前医にてすでに抗菌薬が投与されたために培養結果が陰性だった10症例,原因菌不明だった3症例を除き,30症例で判明した(Table 1)。原因菌の耐性化としては,*E. coli*の15株中,1株がキノロン耐性で,1株がESBL産生であった。*Pseudomonas aeruginosa* 2株中1株が多剤耐性緑膿菌(multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*:MDRP)であった。*Staphylococcus aureus*の4株中,1株がmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)であった。

初期治療として使用した抗菌薬は第3世代セフェムが5例(12%),第4世代セフェムが13例(30%), $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンが1例(2%),キノロン(静注用)が1例(2%),カルバペネムが19例(44%),その他が4例(9%)であった。また,初期治療として用いた抗菌薬が,原因菌に対して耐性であった症例を3例

(いずれも,D-Jステント留置)認めたが,いずれの症例も軽快し,退院となった。1例目はMDRPが原因菌の症例で,cefazopran(CZOP):1g1日2回の投与にて投与後6日目に解熱し,LFVX:500mg1日1回の投与に変更した。LVFX投与後2日目に軽快したため原因菌が判明する前に退院となった。3週間後に再燃し,比較的感受性のあったtobramycin(TOB,MIC:2 $\mu\text{g/mL}$ )を60mg1日2回の投与にて軽快した。2例目は*Enterococcus faecalis*が原因菌の症例で,CFPM:1g1日2回の投与にて投与後2日目には解熱し,5日目にLVFX:500mg1日1回の投与に変更した。LVFX投与後4日目に軽快にて退院となった。原因菌の薬剤感受性試験にてCFPMに耐性であったが,LVFXには感受性を有していた。3例目はMRSAが原因菌の症例で,MEPM:0.5g1日3回投与にて治療を開始し,投与後から4日目に解熱し,投与後5日目にLVFX:500mg1日1回投与に変更,原因菌が判明する前に退院となった。その後の再発は認めていない。原因菌はMEPMとLVFXに耐性を示した。

分離された*E. coli*の抗菌薬感受性は,AMPCとPIPCの感受性が低いものの,他の抗菌薬については,概ね良好な感受性を示していた(Table 2)。

## III. 考 察

上部尿路の閉塞に起因する急性腎盂腎炎はしばしば重篤化し,DICやsevere sepsisの状態となりうる<sup>1)</sup>。急性複雑性腎盂腎炎による敗血症患者の死亡率は約2%<sup>8)</sup>と報告されており,泌尿器科領域の感染症としては重篤な転帰となる可能性のある疾患と考えられる。尿路閉塞の原因として尿路結石の頻度は高く<sup>9)</sup>,泌尿器科医のみならず救急医療の現場においても,比較的経験する機会が多い。重篤な転帰となりえることから,適切な抗菌薬を選択し,迅速に治療をすることは重要と考えられる。ただ,施設によって原因菌の耐性化傾向は異なり,ガイドラインでも当該施設における原因菌分布調査を推奨している<sup>2)</sup>。

本検討における原因菌の割合については他の報告<sup>10~12)</sup>と同様にグラム陰性桿菌の割合が高く,なかでも*E. coli*が分離される割合が高かった。*E. coli*は尿路感染症の主要な原因菌であるが,近年,尿路感染症におけるキノロ

Table 2. Minimum inhibitory concentration (MIC) and susceptibility rates in *Escherichia coli* strains isolated clinically

Antimicrobials	MIC break point	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility rate (%)
		Range	MIC 50	MIC 90	
AMPC	8	$\leq 2$ – $\geq 32$	$\leq 2$	$\geq 32$	53.8
PIPC	16	$\leq 4$ – $\geq 128$	$\leq 4$	$\geq 128$	69.2
SBTPC	8	$\leq 2$ – $\geq 32$	$\leq 2$	8	91.6
CEZ	8	$\leq 4$ –32	$\leq 4$	8	92.3
CMZ	16	$\leq 1$ –16	$\leq 1$	4	92.3
CTRX	8	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$	92.3
CAZ	8	$\leq 4$ –2	$\leq 4$	$\leq 4$	92.3
TAZ/PIPC	16	$\leq 4$ –16	$\leq 4$	$\leq 4$	100
CFPM	8	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$	92.3
MEPM	4	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	100
GM	4	$\leq 1$ –2	$\leq 1$	$\leq 1$	100
AMK	16	$\leq 2$ –8	$\leq 2$	4	100
MINO	4	$\leq 1$ – $\geq 16$	$\leq 1$	$\leq 1$	92.3
CPFX	1	$\leq 0.25$ – $\geq 4$	$\leq 0.25$	0.5	92.3
LVFX	2	$\leq 0.12$ – $\geq 8$	$\leq 0.12$	1	92.3
ST	40	$\leq 20$	$\leq 20$	$\leq 20$	100

AMPC: amoxicillin, PIPC: piperacillin, SBTPC: sultamicillin, CEZ: cefazolin, CMZ: cefmetazole, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CFPM: cefepime, MEPM: meropenem, GM: gentamicin, AMK: amikacin, MINO: minocycline, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

ン耐性が問題となっている<sup>13,14</sup>。複雑性尿路感染症におけるキノロン耐性 *E. coli* の割合は施設間にて異なる (25.0%~32.5%)<sup>11,15</sup> ため、キノロン系薬投与の選択は慎重にすべきであるとされている。当院においては、キノロン耐性 *E. coli* は、7% (1/15 株) と他の施設からの報告より低い分離頻度であった。そのため、当院においては、現状ではキノロン系薬を初期治療として選択することも可能である。しかし、使用状況によっては、耐性化を誘導する危険性があるため、その選択においては慎重に判断すべきであろう。また、尿路感染症の原因菌において ESBL 産生 *E. coli* は 2.6~5.5% と報告<sup>16,17</sup> されている。本検討では 1 例 (7%) のみに認め、過去の報告と比較して大きく異なることはなかったが、今後の動向には注意が必要と考えられる。

本検討において分離された *E. coli* は、ガイドライン<sup>2</sup> で推奨されている抗菌薬についての感受性は良好であった。Takahashi らの報告<sup>11</sup> では急性複雑性腎盂腎炎において第 4 世代セフェム系薬の臨床的な治療成功率はカルバペネム系に比べてもほぼ同等 (96.0% vs 97.3%) であることが示されている。この検討では、キノロン耐性 *E. coli* を 24 株中 6 株 (25%) に認めたが、CFPM と MEPM に対する感受性は当院と同様に良好であった。このように、キノロン耐性 *E. coli* の分離頻度には施設間で相違があるものの、第 3 もしくは第 4 世代セフェム系薬とカルバペネム系薬については、概ね良好な感受性を示すことが明らかとなった。これらの薬剤は、重症例など場合によっては第 1 選択として、また、他の抗菌薬で軽快しない場合の第 2 選択として、有用であると考えられる。今

後の薬剤感受性についても経時的な確認は必要ではあるが、当院における使用方法としては、セファロスポリン系薬は全般的に有効であると考えられることから、第 3 もしくは第 4 世代セフェム系薬とカルバペネム系薬以外の抗菌薬についても初期治療としての投与を考慮すべきと考えている。当院での本疾患における原因菌の多くは腸内細菌属であり、ガイドライン<sup>2</sup> で推奨されている抗菌薬を選択することは妥当であると考えられる。

複雑性尿路感染症診療においては、抗菌薬選択が重要ではあるが、尿路閉塞を伴った症例では迅速なドレナージも同じく重要とされている<sup>1</sup>。ドレナージ術が必要な症例の選択についてはさまざまな検討が行われている<sup>1,18,19</sup> が一定の結論は出ていない。本検討ではドレナージ術を施行した症例のみを対象としたため、比較的重症例を対象とした検討になったと思われるが、死亡例を認めなかった。初期治療として用いた抗菌薬に、結果として感受性を示さない原因菌が分離された症例においても比較的良好な経過を示したことから推測すると、積極的なドレナージが良好な転帰に大いに関連している可能性は高い。

結論として、当院における尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎の治療として、ガイドラインで推奨された抗菌薬選択は妥当と考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Matsui Y, Terai A: Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol*

- 2005; 173: 458-62
- 2) 清田 浩, 荒川創一, 石川清仁, 尾内一信, 中村匡宏, 蓮井正史, 他: 尿路・性器感染症。JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2011; 152-69
  - 3) 序論。日本泌尿器科学会・日本 Endourology・ESWL 学会・日本尿路結石症学会 編, 尿路結石症診療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2002; 9-11
  - 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. M2-A9 (M100-S17), CLSI, Wayne, PA
  - 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. M7-A8 (M100-S19), CLSI, Wayne, PA
  - 6) 丸藤 哲: 急性期 DIC 診断基準。臨床医 2005; 31: 1664-8
  - 7) Bone R C, Balk R A, Cerra F B, Dellinger R P, Fein A M, Knaus W A, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644-55
  - 8) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74
  - 9) Chen S S, Chen K K, Lin A T, Chang Y H, Wu H H, Hsu T H, et al: Complicated urinary tract infection: analysis of 179 patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1998; 61: 651-6
  - 10) 宮本慎太郎, 高橋 聡, 田沼 康, 高木良雄: 急性腎盂腎炎を合併した尿路結石症症例の臨床経過。泌尿器外科 2005; 18: 349-52
  - 11) Takahashi S, Kurimura Y, Takeyama K, Hashimoto K, Miyamoto S, Ichihara K, et al: Efficacy of treatment with carbapenems and third-generation cephalosporins for patients with febrile complicated pyelonephritis. J Infect Chemother 2009; 15: 390-5
  - 12) Matsumoto T, Hamasuna R, Ishikawa K, Takahashi S, Yasuda M, Hayami H, et al: Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan (2008). Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 210-8
  - 13) Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Table V: Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. J Urol 1995; 153: 117-20
  - 14) Huotari K, Tarkka E, Valtonen V, Kolho E: Incidence and risk factors for nosocomial infections caused by fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 492-5
  - 15) 松本哲朗, 濱砂良一, 石川清仁, 高橋 聡, 安田 満, 速見浩士, 他: 尿路感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する感受性。日化療会誌 2010; 58: 466-82
  - 16) Yumuk Z, Afacan G, Nicolas-Chanoine M H, Sotto A, Lavigne J P: Turkey: a further country by community acquired *Escherichia coli* clone 25-ST131 producing CTX-M-15. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 284-8
  - 17) Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezaqua Mdel M, Amador C: Epidemiology of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Urology 2006; 68: 1169-74
  - 18) 新垣義孝, 仲村信之: 上部尿結石の救急—急性結石性腎盂腎炎 230 例の検討—。日臨救医誌 1999; 2: 333-7
  - 19) Schaeffer A J, Schaeffer E M: Kidney Infections. In Wein A J, Kavoussi L R, Novick A C, Partin A W, Peters C A (eds.), Campbell-Walsh Urology, 9<sup>th</sup> ed., vol. 1. Saunders, Philadelphia, 2007; 265-87

## Clinical studies on acute pyelonephritis caused by urolithiasis at Oji General Hospital

Yoshiki Hiyama<sup>1)</sup>, Satoshi Takahashi<sup>2)</sup>, Yuichiro Kurimura<sup>1)</sup>,  
Kohji Ichihara<sup>2)</sup>, Jiro Hashimoto<sup>2)</sup> and Keisuke Taguchi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, Oji General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine, S1 W16, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

It is important to know in advance the antimicrobial susceptibility patterns of causative pathogens for patients with severe acute complicated pyelonephritis when we treat such severe urinary tract infections. The purpose of this study was to clarify the causative pathogens for acute pyelonephritis with urinary obstruction due to urinary tract stones and their antimicrobial susceptibilities. In the period from 2008 to 2011, 43 patients diagnosed as having acute pyelonephritis with urinary obstruction due to urinary tract stones were included in this study, and urinary drainage was commonly necessary for the patients. In this study, medical records were reviewed and the data were analyzed retrospectively. The median age of the subjects was 65 years (range: 36 to 89) and the number of female patients was 23. Urinary tract stones were located in the left side in 16 cases, the right side in 24 and both sides in 3. The median size of the urinary tract stones was 9 (2 to 40) mm. As drainage, a ureteral stent (Double-J stent) was inserted in 41 patients, nephrostomy was constructed in 1 and both were done in 1. No patients died of the disease. Pathogens were isolated in 30 of the 43 cases and *Escherichia coli*, isolated from 15 cases, was predominant among them. There was 1 (7%) strain that was quinolone resistant, and 1 with extended-spectrum beta-lactamase production. In our study, the recommended treatment regimen in the Japanese guidelines was feasible for the patients with acute pyelonephritis with urinary obstruction due to urinary tract stones.