

# 自己導尿患者の尿監視培養の有用性と 無症候性細菌尿の病的意義

桧山 佳樹<sup>1)</sup>・橋本 次朗<sup>2)</sup>・高橋 聡<sup>3)</sup>・堀田 裕<sup>4)</sup>・松川 雅則<sup>5)</sup>・舂森 直哉<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 札幌医科大学医学部泌尿器科学講座\*

<sup>2)</sup> ていね泌尿器科

<sup>3)</sup> 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

<sup>4)</sup> 旭川赤十字病院泌尿器科

<sup>5)</sup> 滝川市立病院泌尿器科

受付日：2020年7月6日 受理日：2020年11月20日

清潔間欠自己導尿（CIC）中の患者における監視培養がCIC管理の中で、どのような意義があるかを検討した。

対象は2013年3月1日から2014年10月31日までの間で、泌尿器科外来へ継続的に通院し、CICを行っている患者とした。診療録および問診より患者背景を調査し、定期受診時に監視培養を行った。発熱や下部尿路症状を有さず、 $10^3$  CFU/mL以上の細菌を認めた場合を無症候性細菌尿（ASB）ありとした。調査開始時およびその後、半年ごとに監視培養を行った。観察期間中の症候性尿路感染症（sUTI）は、 $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱あるいは下部尿路症状を有し、細菌定量で $10^3$  CFU/mL以上と定義した。

73症例を組み入れた。観察期間の中央値は13.5カ月であった。観察経過中に新たに認めた症例を含めて62症例（85%）にASBを認めた。分離された細菌は、グラム陰性菌が多く、菌種としては *Escherichia coli* を多く認めた。組み入れ時の監視培養と6カ月後の監視培養の結果が完全一致した割合は33.9%であった。6カ月後と12カ月後の一致率は40.3%であった。そのうち *E. coli*—*E. coli* で合致した割合は57.5%であった。合致した *E. coli* においてキノロン耐性の有無はすべて合致していた。

観察期間中に尿路感染症を発症した症例は22例33事象であり、0.45事象/人年であった。原因菌が判明した21事象において直近の監視培養が陽性であった事象が11事象であった。尿路感染症の原因菌と監視培養の分離菌が同一であった事象が6事象であり、そのうち *E. coli* は5事象であった。

間欠導尿中の患者における監視培養で *E. coli* が分離された場合、薬剤耐性傾向は維持したまま、継続して分離される可能性があった。監視培養は感染制御やsUTI発症時における抗菌薬選択に寄与すると考えられた。

**Key words:** clean intermittent catheterization, asymptomatic bacteriuria, surveillance culture, urinary tract infection, drug resistant bacterium

## はじめに

前立腺肥大症などの膀胱出口部閉塞や脳梗塞・脊髄損傷による神経因性膀胱が原因で自排尿が困難な場合、尿道カテーテル留置や清潔間欠自己導尿

（Clean intermittent catheterization : CIC）が必要となり<sup>1,2)</sup>、CICを行っている患者の23%から69%に無症候性細菌尿（Asymptomatic bacteriuria : ASB）を認めると報告されている<sup>3)</sup>。IDSA (the Infectious Diseases Society of America) のガイドライ

\*北海道札幌市中央区南1条西16丁目

Table 1. Background characteristics of patients

Number of patients		73
Sex	male	41
	female	32
Catheterized period at entry, years, median (range)		7.5 (0.3-40.0)
Number of patients with asymptomatic bacteriuria at entry (%)		52 (71)
Number of patients with asymptomatic bacteriuria during the study (%)		62 (85)
Concomitant diseases	spinal cord injury	10
	pelvic surgery	28
	diabetes mellitus	2
	others	33
Observation period, months, median (range)		13.5 (2.3-14.3)

ン<sup>4)</sup>によれば、泌尿器科処置前と妊婦を除いて ASB の治療は不要とされている。Cai らは治療を受けた ASB を有する女性は治療を受けなかった群に比べてむしろ有意に尿路感染症を発症したと報告している (hazard risk : 4.36, P = 0.003)<sup>5)</sup>。CIC 中の患者においても、ASB の治療は尿路感染症の予防とはならないとされている<sup>6)</sup>。そのため、無症候患者における監視培養は推奨されていない<sup>4,7)</sup>。しかし、これは治療の必要性の評価を前提としたものであり、CIC 中の患者における監視培養の意義についての評価は十分になされていない。

そこでわれわれは、CIC 中の患者における監視培養が、CIC 管理の中でどのような意義があるか検討した。

## I. 材料と方法

対象は 2013 年 3 月 1 日から 2014 年 10 月 31 日までの間で、泌尿器科外来へ継続的に通院し、CIC を行っている患者とした。ナイトバルーンカテーテルを使用している症例や回腸新膀胱を有する症例は除外した。前向きに調査を行い対象患者には十分な説明を行い、同意を得た。診療録および問診より患者背景を調査し、約 1 カ月ごとの定期受診とした。調査開始時、および 6 カ月後、12 カ月後の定期受診時に監視培養を行った。発熱や下部尿路症状を有さず、 $10^3$  CFU/mL 以上の細菌を認めた場合、ASB ありとした。観察期間中の症候性尿路感染症 (symptomatic urinary tract infection : sUTI) は、38°C 以上の発熱あるいは下部尿路症状を有し、細菌定量で  $10^3$  CFU/mL 以上と定義した。細菌数測定にはウロメディウム<sup>®</sup> (日水製薬, 東京, 日本) を使用した。菌種同定および薬剤感受性は Siemens 社製マイクロスキャン WalkAway 96 Plus<sup>®</sup> (Beckman

Coulter, CA, U.S.) を使用した。主要評価項目は ASB の有無別における sUTI 発症率の差、副次評価項目は監視培養の結果から予測可能な項目 (尿路感染発症時の原因菌や薬剤耐性傾向の予測など) を検討することである。統計学的手法には  $\chi^2$  検定と Student t 検定を用いた。本研究は札幌医科大学の臨床研究審査委員会の承認 (24-174) を得て行った。

## II. 結果

73 症例を組み入れた。観察期間の中央値は 13.5 カ月 (2.3 カ月から 14.3 カ月) であった。患者背景を Table 1 に示す。6 カ月時または 12 カ月時の監視培養提出者はそれぞれ 62 例、57 例であった。組み入れ時は 52 症例 (71%) に、観察経過中に新たに ASB を認めた 10 症例を合わせると計 62 症例 (85%) に ASB を認めた。組み入れ時および監視培養時に分離した菌種と株数を Table 2 に示す。グラム陰性菌が多く、菌種としては *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* を多く認めた。グラム陽性菌としては *Streptococcus agalactiae* や *Enterococcus faecalis* が多かった。組み入れ時の監視培養と 6 カ月後の監視培養の結果が完全一致した割合は 33.9% であった。6 カ月後と 12 カ月後の一致率は 40.3% であった。合致した培養結果のうち、陰性-陰性であったものが 17.5% であり、*E. coli*-*E. coli*、*K. pneumoniae*-*K. pneumoniae* がそれぞれ 57.5%、15.0% であった。*E. coli*-*E. coli* で合致した 23 培養では、すべての培養結果においてキノロン耐性の有無が一致していた。

観察期間中に尿路感染症を発症した症例は 22 例 33 事象であり、0.45 事象/人年であった。原因菌を Table 3 に示す。sUTI 発症の危険因子を検討したが、有意なものは認めなかった (Table 4)。本研究

Table 2. The isolated strains

At entry	n	Six months after entry	n	Twelve months after entry	n
Gram-negative	44	Gram-negative	27	Gram-negative	31
<i>Escherichia coli</i>	25	<i>Escherichia coli</i>	9	<i>Escherichia coli</i>	21
ESBL-producing strain	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	ESBL-producing strain	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	<i>Serratia</i> sp.	3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	<i>Burkholderia</i> sp.	1	<i>Citrobacter freundii</i>	2
<i>Serratia</i> sp.	3	<i>Citrobacter freundii</i>	1	<i>Enterobacter</i> sp.	2
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	<i>Enterobacter</i> spp.	1		
<i>Prevotella bivia</i>	1	<i>Achromobacter</i> sp.	1		
Gram-positive	25	Gram-positive	20	Gram-positive	12
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8	<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	<i>Enterococcus faecalis</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	<i>Enterococcus faecalis</i>	5	<i>Staphylococcus</i> spp.	3
<i>Corynebacterium</i> sp.	3	<i>Staphylococcus</i> spp.	4	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2
<i>Bifidobacterium</i> sp.	2	MRSA	1	<i>Lactococcus</i> sp.	1
MSSA	2	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	MRSA	1
MRSA	1	others	3	others	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1				
others	4				

ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Prevalence of pathogens causing urinary tract infection

	The number of strains	(%)
<i>Escherichia coli</i>	12	57.1
(ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> )	(2)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	9.5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	4.8
<i>Proteus vulgaris</i>	1	4.8
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	1	4.8
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	4.8
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	4.8
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	4.8

ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

では、ASBはsUTI発症の危険因子ではなかった。エントリー時から6カ月の間に16例においてsUTI発症を認め、前後の監視培養は3例で一致していた。2例がどちらも陰性、1例がどちらも *Serratia* sp. であった。6カ月から12カ月の間に6例においてsUTI発症を認め、前後の監視培養は2例で一致していた。1例がどちらも陰性、1例がどちらも *E. coli* であった。*E. coli* における薬剤感受性の変化は認めなかった。

原因菌が判明した21事象において、直近の監視培養が陽性であった事象は11事象であった。尿路感染症の原因菌と直近の監視培養で分離された細菌

が同一であった事象は6事象であった。*E. coli* が5事象であり、そのうちExtended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生菌を2事象、キノロン耐性菌を1事象に認めた。それらは直近の監視培養時における感受性と同じ感受性結果を示していた。

### III. 考察

下部尿路機能障害患者においては、sUTIは重要な合併症の一つである。1年間の観察で約40%の症例がsUTIを発症し<sup>8)</sup>、特にCIC施行中の患者においては1.7~1.8/人年程度<sup>9,10)</sup>の発症率と報告されている。sUTIは時に敗血症などの重症感染症を引き起こし、生存にも影響する<sup>11)</sup>。したがって、CIC施行中の患者においてsUTIを予防するための管理は重要である。Clarkらは、監視培養がリスク評価、sUTI発症時の抗菌薬選択、適切な管理に与える影響を検討している<sup>12)</sup>。過去2年間に2回以上の尿培養検査を施行した神経因性下部尿路機能障害患者81例(うち脊髄損傷39例)において、sUTI原因菌と監視培養結果の一致率は、菌種では55.8%、感受性ではciprofloxacin 77.3%、sulfamethoxazole-trimethoprim 75%であった。一致した菌種は *E. coli* が28% (38/135) と他のグラム陰性桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa* や *K. pneumoniae*) より高頻度であった。*E. coli* とキノロン耐性の結果は本研究

Table 4. Risk factors for sUTI

		Prevalence of sUTI	P value	
Asymptomatic bacteriuria	positive	19/62 (31%)	0.706	※
	negative	4/11 (36%)		
Sex	male	13/41	0.697	※
	female	10/32		
Age			0.425	†
Catheterization period			0.497	†
Observation period			0.114	†
Number of catheterizations per a day			0.487	†

※ : chi-squared test, † : Student t test

と同様であった。このことは感染制御を考慮するうえで、特に監視培養で薬剤耐性 *E. coli* が分離された患者の尿を扱う時には、接触予防策の徹底が必要であることを示唆している。

*E. coli* で的一致率が高かった原因であるが、*E. coli* は膀胱の尿路上皮細胞に対して、強い炎症反応を起こさずに、接着、侵入、増殖、上皮細胞からの放出を繰り返す、intracellular bacterial communities (IBC) を形成することが報告されている<sup>13)</sup>。この機構は、反復性の sUTI や持続的な *E. coli* の分離における機序の一つともされており、本研究においても *E. coli* が持続して分離される割合が高かったことの原因と考えられる。また、低病原性の *E. coli* を膀胱内へ定着させることで、反復する sUTI の予防が可能であったとする報告もある<sup>14)</sup>。このように *E. coli* は膀胱粘膜に定着し、さらに他の細菌の定着を防御する可能性がある。このことも、本研究において *E. coli* が最も分離される割合が高かった原因の一つと推測される。

本研究では、監視培養にて *E. coli* が分離された患者においては、sUTI 発症時も *E. coli* が分離される傾向にあることが示された。また、薬剤感受性については Clark らの報告<sup>12)</sup>と同様、本研究においても高い割合で一致した。さらに、Clark らの報告では薬剤感受性が改善した割合は *E. coli* で 5% と低く、本研究でもそのような症例は認めなかった。このことから監視培養にて *E. coli* が分離された患者が sUTI を発症した際は、過去に行われた薬剤感受性試験の結果を参考に抗菌薬を選択することが可能であった。以上より監視培養は抗菌薬適正使用に貢献できると考える。

本研究では sUTI 発症の危険因子を明らかにする

ことはできなかったが、過去の報告によると、高圧蓄尿、二次性膀胱尿管逆流症、尿路結石、ASB<sup>11, 15, 16)</sup> が報告されている。本研究においては、過去の報告より sUTI の発症が低いため (0.45 事象/人年)、危険因子を同定できなかった可能性がある。過去の報告では、ASB は sUTI の危険因子とされているので、監視培養で ASB を認めた患者に対しては、手技の確認や導尿回数の調節などの管理を行うことが望ましい可能性がある。

監視培養の適切な頻度を検討した報告は少なく、監視培養の有用性を検討した過去の報告<sup>12, 17)</sup>では年 1 回の監視培養としていた。sUTI の危険因子を有する患者においては本研究のように半年ごとにも妥当と考えられる。

本研究の限界点として調査時期と発表時期に解離があり、耐性菌の保有率については現時点と異なっている可能性がある。また、登録症例数についても過去の有用性を検討した報告<sup>12, 16)</sup>に比べて少数である。

#### おわりに

CIC 中患者における監視培養で *E. coli* が分離された場合、薬剤耐性傾向は維持したまま、継続して分離される可能性があった。監視培養は感染制御や sUTI 発症時における抗菌薬選択に寄与すると考えられた。

利益相反自己申告：松山佳樹、橋本次朗、堀田 裕、松川雅則、舛森直哉は申告すべきものなし。高橋 聡は第一三共株式会社および MSD 株式会社から講演料、アボットジャパン株式会社より受託研究費、株式会社シノテストから奨学寄付金を受けている。

## 文献

- 1) Feneley R C, Hopley I B, Wells P N: Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda. *J Med Eng Technol* 2015; 39: 459-70
- 2) Di Benedetto P: Clean intermittent self-catheterization in neuro-urology. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; 47: 651-9
- 3) Bakke A, Digranes A: Bacteriuria in patients treated with clean intermittent catheterization. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 577-82
- 4) Nicolle L E, Gupta K, Bradley S F, Colgan R, DeMuri G P, Drekonja D, et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e83-110
- 5) Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Lanzafame P, Caciagli P, et al: Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1655-61
- 6) Nicolle L E: Urinary tract infections in patients with spinal injuries. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16: 390
- 7) Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings S E, Wagenlehner F, et al: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology. Arnheim, 2018
- 8) Manack A, Motsko S P, Haag-Molkenteller C, Dmochowski R R, Goehring E L Jr, Nguyen-Khoa B A, et al: Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 395-401
- 9) Waites K B, Canupp K C, DeVivo M J: Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 691-5
- 10) Vapnek J M, Maynard F M, Kim J: A prospective randomized trial of the LoFric hydrophilic coated catheter versus conventional plastic catheter for clean intermittent catheterization. *J Urol* 2003; 169: 994-8
- 11) Wyndaele J J, Brauner A, Geerlings S E, Bela K, Peter T, Bjerklund-Johanson T E: Clean intermittent catheterization and urinary tract infection: review and guide for future research. *BJU Int* 2012; 110: E910-7
- 12) Clark R, Welk B: The ability of prior urinary cultures results to predict future culture results in neurogenic bladder patients. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 2645-50
- 13) O'Brien V P, Hannan T J, Nielsen H V, Hultgren S J: Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* 2016; 4: 10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012
- 14) Hull R, Rudy D, Donovan W, Svanborg C, Wieser I, Stewart C, et al: Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *J Urol* 2000; 163: 872-7
- 15) Cardenas D D, Hooton T M: Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 272-80
- 16) D'Hondt F, Everaert K: Urinary tract infections in patients with spinal cord injuries. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 544-51
- 17) Skelton F, Grigoryan L, Holmes S A, Poon I O, Trautner B: Routine urine testing at the spinal cord injury annual evaluation leads to unnecessary antibiotic use: A pilot study and future directions. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99: 219-25

## Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in patients with practicing clean intermittent self-catheterization

Yoshiki Hiyama<sup>1)</sup>, Jiro Hashimoto<sup>2)</sup>, Satoshi Takahashi<sup>3)</sup>,  
Hiroshi Hotta<sup>4)</sup>, Masanori Matsukawa<sup>5)</sup> and Naoya Masumori<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine, South 1, West 16 Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

<sup>2)</sup> Teine Urologic Clinic

<sup>3)</sup> Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>4)</sup> Department of Urology, Japanese Red Cross Asahikawa Hospital

<sup>5)</sup> Department of Urology, Takikawa Municipal Hospital

The usefulness of prior urinary cultures in patients with intermittent self-introduction practicing clean intermittent catheterization (CIC) has not yet been evaluated sufficiently. Therefore, we examined the significance of prior culture in patients practicing CIC.

Patients who undertook CIC between March 1, 2013 and October 31, 2014 were enrolled in the study. Data on the patient background characteristics were collected from their medical charts and through interviews. Screening urine cultures were performed at entry and every six months thereafter. Symptomatic urinary tract infections (SUTI) during the observation period were defined by the occurrence of fever (more than 38°C) or lower urinary tract symptoms and urine culture showing more than 10<sup>3</sup> CFU/mL bacteria.

A total of 73 patients were enrolled. The median observation period was 13.5 months. Asymptomatic bacteriuria was observed in 62 cases (85%), including in some cases during the course of observation. Many gram-negative bacteria were isolated, and in most cases, the isolated organism was *Escherichia coli*. The complete concordance rates between the results of cultures performed at entry and at 6 months after entry was 33.9%. The complete concordance rate between the results of cultures at 6 months and at 12 months after entry was 40.3%. The prevalence of *E. coli* and *E. coli* was 57.5%. There were no differences in the susceptibility to fluoroquinolones between these *E. coli* strains.

There were 22 events of urinary tract infection in 33 patients during the observation period, corresponding to 0.45 event/person-year. The causative organism was identified in 21 events, and the latest screening culture was positive in 11 events. In 6 events, the causative pathogens isolated were identical to those isolated at the latest screening. In 5 of the 6 events, *E. coli* strains were isolated.

If screening in patients practicing CIC reveals *E. coli*. The same *E. coli* strains tend to be detected continuously and to maintain its drug resistance pattern. Our findings indicate that prior urinary cultures might contribute to infection control and appropriate selection of antimicrobial agents in patients with SUTI.