

6

尿路感染症

はじめに

尿路感染症は一般的な感染症であり、本来無菌である尿路に病原微生物が侵入したために惹起される。尿路感染症は感染臓器により膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎などに分類される。それぞれ急性、慢性炎症がある。基礎疾患の有無により複雑性、単純性に分類される。

1 緩和ケアを受けている患者の尿路感染症の特徴

緩和ケアを受けている患者における尿路感染症を取り扱う場合、抵抗力が低下している患者背景を理解しておく必要がある。一般に高齢者が多く、基礎疾患の治療歴が長く、十分な栄養がとれず低栄養状態が続いていることも多い。化学療法や放射線治療による直接の骨髄抑制や、がん治療や緩和医療として長期にステロイドが投与されている場合は免疫抑制状態が基礎にあることが多く、感染のリスクが高いと推定される¹⁾。高齢者であれば尿路感染症に罹患しやすい身体的背景があり、敗血症にもなりやすい。高齢者の敗血症の致死率は10～30%とされ重篤になりやすい²⁾。抵抗力の低下した高齢終末期がん患者を含めて、緩和ケアを受けている患者では、しばしば易感染状態にあり、尿路感染に限らず広い範囲の感染症を合併しやすい^{1,3)}。緩和ケアを受けている患者の尿路感染症による死亡リスクを減らすためには感染を予防し、早期に診断し適切に治療する必要がある。

1. 病態生理

病態による一般的分類では、尿路基礎疾患の有無により単純性と複雑性に分類される。単純性尿路感染症は尿路に基礎疾患がない状態で発症する尿路感染である。緩和ケアの対象になる症例では易感染状態による単純性尿路感染症に罹患するリスクも高い。

複雑性尿路感染症は尿路に基礎疾患があり、解剖学的構造あるいは機能の異常を背景に尿流の障害がある状態や、感染防御機構が破綻した患者に生ずる尿路感染症である。腫瘍による尿路閉塞があれば尿が停滞し感染が生じやすい。骨盤内臓器の尿路外腫瘍が浸潤し、尿路と交通すれば本来無菌である尿路に細菌が流入する機会も増加しうる。

緩和ケアを受けている患者では膀胱留置カテーテル、尿管ステントカテーテル、腎ろうなどがしばしば挿入されているが、このようなカテーテルに起因する複雑性尿路感染も生じやすい。複雑性尿路感染症の治療は尿路の基礎疾患の治療が感染制御において重要である。ところが緩和ケアを必要とする患者では、尿路の解剖学的構造に異常を来す悪性腫瘍などの基礎疾患の治療そのものが困難な場合が少なくない。さらに緩和ケアにおける複雑性尿路感染症では治療歴の長さから耐性菌も多

く、治療困難な場合も多い。

2. 原因菌（病因）

尿路感染症の多くは、外尿道口から侵入した細菌が尿路を逆行性に感染し、炎症を起こす「上行性感染」による^{3,4)}。特に女性は尿路感染症に罹患しやすい。血行性感染は黄色ブドウ球菌など特定の細菌や真菌によるものが知られている。尿道カテーテルが留置されている患者や、先に尿路感染症の治療が行われた患者では、*Candida* 属の菌が起炎菌である可能性がある。

単純性尿路感染症の起炎菌は大腸菌が全体の75～90%を占める。単純性尿路感染症の5～15%でその他の菌が検出される。複雑性尿路感染症では単純性尿路感染症と異なり、多種の細菌が原因菌となりうる、感染徴候を欠く無症候性細菌尿も観察される。薬剤耐性菌の分離頻度も高い。大腸菌、腸球菌、緑膿菌が3大原因菌であるが、その他のグラム陰性菌、表皮ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)なども分離される。

3. 病態の評価

緩和ケアを受けている患者は鎮痛薬やステロイドの投与により症状がマスクされていることがある。病状により侵襲的検査などは制限されることも少なくないが、適切な治療を行うための情報を得るために侵襲の少ない検査を行い、感染臓器を特定し、原因菌を同定する必要がある。病原微生物もこれまでの治療歴により耐性傾向の微生物が原因になっていることがある。

無症候性細菌尿は尿に一定量(10^5 /mL)の細菌が存在するにもかかわらず、前述の尿路感染症に特異的な症状を示さない状態である。無症候性細菌尿は緩和ケアを受けている患者のみならず、健常女性、糖尿病患者でもしばしば観察され、神経因性膀胱や前立腺肥大症などの機能的または閉塞性の尿路疾患でも観察される⁵⁾。尿道留置カテーテルを長期間留置されている患者では例外なく無症候性細菌尿が認められる⁶⁾。一般的にみられる無症候性細菌尿は治療を必要とする病状を呈さないことが多い。多くの場合、積極的な細菌学的スクリーニングも抗菌薬による治療も推奨されない⁷⁾。尿路に侵襲的手術を受けている状態の患者や、膀胱尿管逆流を有する小児でなければ通常臨床では無症候性細菌尿の病的意義は少ない。

一方、抗がん剤投与により重度の免疫抑制状態にある患者では、積極的な細菌学的スクリーニングと治療が必要である。膿尿が明らかであり、発熱や疼痛などの尿路感染による臨床症状がある場合は empiric な抗菌薬治療が行われる。ただし、緩和ケアを受けている終末期がん患者では、患者の予測される予後、抗菌薬投与、投与経路、侵襲的インターベンションの可否や意義を主治医と緩和ケアに関わるチームで十分に検討し、感染症の治療を目指すか症状緩和がゴールなのか、治療方針を話し合う必要がある⁸⁾。

4. 症状と検査

1 症 状

典型的な急性尿路感染症の症状としては、急性膀胱炎では頻尿、尿意切迫感、排尿終末時痛などが観察される。急性単純性腎盂腎炎では悪寒、発熱、感染側の腰背部叩打痛、嘔気、嘔吐などが観察される。高齢者では、急性腎盂腎炎が発生しても尿路の異常を疑わせるような症状に乏しいこともあり、せん妄や敗血症の原因を精査して初めてさまざまな尿路感染が明らかになることがあるので観察に注意を要する。複雑性尿路感染症では基礎疾患の症状に加え、膀胱炎、腎盂腎炎それぞれにおいて、単純性と同様の症状がみられるが、無症状に近いものから、強い症状を呈するものまで幅が広い。

2 尿検査

臨床症状で尿路感染を疑われた場合、検尿を実施する。尿沈渣あるいは非遠心尿の計算盤鏡検で前者では5 WBCs/400 倍視野以上、後者では10 WBCs/ μ L 以上を有意の膿尿と判定する。末梢血血液一般検査、CRP 定量を行っておく。

尿培養は 10^4 CFU/mL 以上であれば有意な細菌尿と判定する。基礎疾患の有無や尿路閉塞の診断には腹部超音波検査、仰臥位腹部単純撮影、X 線 CT などが必要である。これらの各種画像診断は重度の上部尿路感染である気腫性腎盂腎炎、膿腎症などの診断にも有用である。

3 検体の採取（図 1）

適切な尿検体を採取することは培養検査のうえで重要である。清潔に中間尿を採取することは非侵襲的であり、カテーテル挿入による逆行性感染のリスクも発生しない。男性女性ともに衛生的に中間尿を採取する注意が必要である。患者自身が疾病のために排尿できない場合や、採取した中間尿の汚染が疑われる場合には、清潔操作下で導尿が実施される。尿道周囲の細菌叢による偽陽性を防止するためには、導尿カテーテル尿の最初の数 mL は検査に提出しない。

膀胱留置カテーテルが留置され閉鎖式集尿バッグに接続されている場合には、無菌操作でポートから採取する。長期に留置したカテーテルは細菌がバイオフィーム^{*}を形成しているため、カテーテルから流出した尿は検体として適切でない場合がある。そのため、新しいカテーテルに交換した後に検体を採取するほうがよい。

5. 治療の解説

抗菌薬の多くは腎排泄型であり、尿中濃度も高いレベルで推移するため、主に原因菌の薬剤感受性と安全性が抗菌薬選択の基準となる⁹⁾。表 1~4 に各尿路感染症の治療に使用される代表的抗菌薬の用法用量を記載した。ただし緩和ケアを受けている患者の背景は多彩であり、腎機能や全身状態に応じて用法用量に工夫が必要である。

*：バイオフィーム

微生物が自身の産生する粘液とともに作る膜状の集合体。多糖類・フィブロネクチン・ビトロネクチンなどから形成され、抗生物質やリンパ球の菌への接近を妨げ、難治性感染症の原因となる。

図1 検体の採取

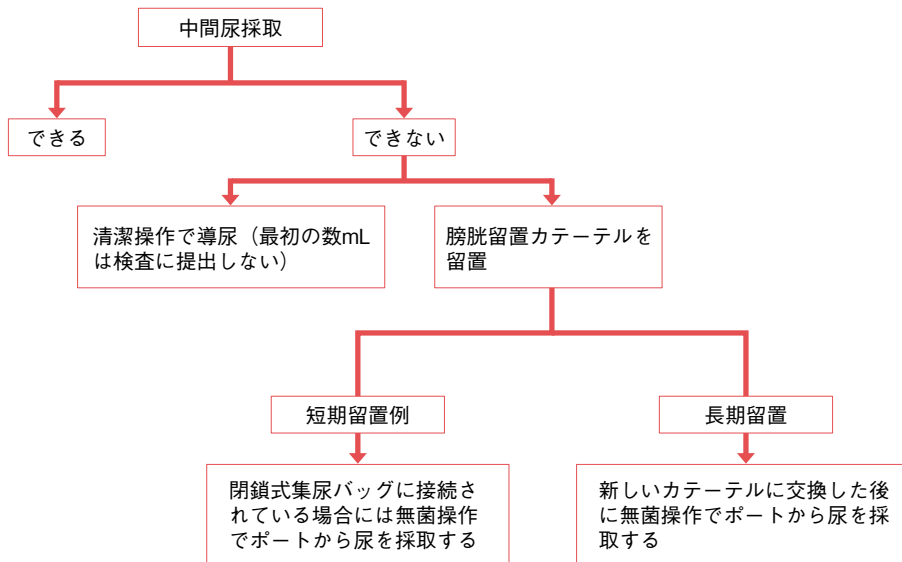


表1 急性単純性膀胱炎で推奨される治療薬

	一般名（略語）	投与経路	用量/回	回数/日	期間
第一選択	レボフロキサシン（LVFX）	経口	500 mg	1 回	3 日間 ^{注1)}
	シプロフロキサシン（CPFX）	経口	200 mg	2～3 回	3 日間 ^{注1)}
	トスフロキサシン（TFLX）	経口	150 mg	2 回	3 日間 ^{注1)}
第二選択	セファクロル（CCL）	経口	250 mg	3 回	7 日間
	セフジニル（CFDN）	経口	100 mg	3 回	5～7 日間
	セフカペン ピボキシル（CFPN-PI）	経口	100 mg	3 回	5～7 日間
	セフポドキシム プロキセチル（CPDX-PR）	経口	100 mg	2 回	5～7 日間
	ホスホマイシン（FOM）	経口	1 g	3 回	2 日間 ^{注2)}
	ファロペネム（FRPM）	経口	200 mg	3 回	7 日間 ^{注2)}

注1) グラム陽性球菌が疑われる場合、または検出されている場合。

注2) Extended-spectrum β -lactamase（ESBL）産生菌が疑われる場合、または検出されている場合。

〔JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編。JAID/JSC 感染症治療ガイド2014，ライフサイエンス出版，2014；p204¹²⁾より引用改変〕

1 単純性尿路感染症

1) 急性単純性膀胱炎の治療（表1）

急性単純性膀胱炎では，治療方法はニューキノロン系薬ならば3日間，経口セフェム系薬は7日間投与が勧められる¹⁰⁾。高齢者および *Staphylococcus saprophyticus* 分離症例では1週間投与を考慮する。症状と膿尿の消失をもって投薬終了の目安とする⁹⁾。

2) 急性単純性腎盂腎炎の治療（表2）

中等症までは経口薬で治癒可能である。第一選択はニューキノロン系薬である。

表 2 急性単純性腎盂腎炎で推奨される治療薬

軽症・中等症 ^{注1)}					
	一般名（略語）	投与経路	用量/回	回数/日	期間
第一選択	レボフロキサシン（LVFX）	経口	500 mg	1 回	7～14 日間
	シプロフロキサシン（CPFX）	経口	200 mg	3 回	7～14 日間
	トスフロキサシン（TFLX）	経口	150 mg	3 回	7～14 日間
	シタフロキサシン（STFX）	経口	100 mg	2 回	7～14 日間
第二選択	セフジトレン ピボキシル（CDTR-PI）	経口	200 mg	3 回	14 日間
	セフカペン ピボキシル（CFPN-PI）	経口	150 mg	3 回	14 日間
	セフボドキシム プロキセチル（CPDX-PR）	経口	200 mg	2 回	14 日間

重症 ^{注1)・注2)}				
	一般名（略語）	投与経路	用量/回	回数/日
第一選択	セフォチアム（CTM）	点滴静注	1～2 g	3～4 回 ^{注3)}
	セフトリアキソン（CTRX）	点滴静注	1～2 g	1～2 回
	セフトアジジム（CAZ）	点滴静注	1～2 g	3 回 ^{注3)}
第二選択	アミカシン（AMK）	筋注または点滴静注	200～400 mg	1 回
	パズフロキサシン（PZFX）	点滴静注	1,000 mg	2 回 ^{注4)}
	タゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）	点滴静注	4.5 g	3 回
	メロベネム（MEPM）	点滴静注	1 g	3 回

注 1) empiric therapy で 3 日間無効ならば、尿培養・薬剤感受性試験により definitive therapy に切り替える。

注 2) 解熱など症状寛解後 24 時間をめどに経口抗菌薬に切り替え、合計で 14 日間投与する。

注 3) 2 g・3 回/日以上は保険適用外。

注 4) 保険適用は敗血症合併例に限る。

[JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, ライフサイエンス出版, 2014; pp207-8¹²⁾ より引用改変]

新経口セフェム系薬の選択も可能である。一般に急性単純性腎盂腎炎への抗菌薬投与は 7～14 日間とされているが¹¹⁾、ニューキノロン系薬投与により速やかに臨床症状が改善する場合は 7 日間の投与で治療を終える。

重症例では第一、第二世代までのセフェム系薬あるいは β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬の静脈内投与を第一選択とする。アミノグリコシド系薬の併用も考慮に値する。解熱後に経口ニューキノロン系薬か新経口セフェム系薬に切り替える。症状および膿尿、細菌尿消失、末梢白血球数の正常化をもって終了の目安とする⁹⁾。

単純性尿路感染症の場合、急性膀胱炎は 1～2 日、腎盂腎炎では 3～5 日以内に臨床症状の改善を認めるが、臨床現場で症状の改善を認めず抗菌薬治療が無効と判断された場合には、尿細菌培養と薬剤感受性をもとに薬剤を変更する。尿路系基礎疾患が存在し複雑性尿路感染症になっていないか鑑別が必要である。ステロイドの長期投与例や糖尿病合併例では重症化しやすいので、注意が必要である。

2 複雑性尿路感染症（カテーテル非留置症例）

前立腺肥大症，前立腺がん，膀胱がん，神経因性膀胱，尿道狭窄，膀胱結石などの尿路系基礎疾患，糖尿病，ステロイド，抗がん剤投与による全身性感染防御の低下により複雑性膀胱炎を起こしやすく，再発・再燃を繰り返しやすい。

1) 複雑性膀胱炎の治療

複雑性膀胱炎では基礎疾患の管理が必要であり，抗菌薬治療はむしろ補助的である。基礎疾患の治療により緩和ケアの質が向上する場合は，患者負担に配慮のうえ基礎疾患の治療を行う。尿閉に合併した感染は膀胱留置カテーテルなど尿閉の治療を行いつつ感染の制御を行う。新経口セフェム系薬や経口キノロン系薬など抗菌スペクトラムが広く抗菌力に優れている薬剤を選択し，薬剤感受性検査成績の判明後はその結果に基づいて薬剤選択を行う¹²⁾。

2) 複雑性腎盂腎炎の治療（表 3）

上部尿路閉塞に尿路感染が合併する場合は，尿路閉塞の解除を行わない限り感染の制御は困難である。放置すれば重症化することがあるので，抗菌薬投与のみならず泌尿器科医に相談し，水腎症，膿瘍形成，ガス産生などを早急に診断してドレナージ*など泌尿器科的処置を行い尿路閉塞の解除に努める¹²⁾。

3) ウロゼプシス（尿路性敗血症）（表 4）

ウロゼプシスは尿路感染症により生じた敗血症と定義されることが多いが，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。腎杯と前立腺部尿道では粘膜下から細菌が直接静脈に流入しやすいという解剖学的特徴があることから，ウロゼプシスは尿路留置カテーテルに関連したものが多い。ウロゼプシスでは尿流の停滞を解除しなければ治癒に至らない場合がある¹²⁾。腹部超音波検査や腹部 CT 検査で水腎症，膿瘍形成，ガス産生などが観察される場合，尿管ステントの留置や経皮的腎ろう造設などの泌尿器科的ドレナージが早急に必要である¹²⁾。

*：ドレナージ

体内に貯留した血液，尿，浸出液，膿などを体外に導く方法。

まとめ

緩和ケアを受けている患者の場合，発熱などの臨床症状が顕著であっても，それが尿路感染に起因するものか，腫瘍に起因するものか判定することはしばしば困難である。緩和ケア領域の患者に対する抗菌薬投与の是非は議論の対象となる¹³⁻¹⁶⁾。緩和ケアで感染が確定した症例に抗菌薬を投与するか否か決定する場合，症状緩和ができるか否かが指標となる。症状緩和の視点では，終末期がん患者であっても抗菌薬投与は尿路感染症の治療に有用である^{13,17,18)}。

健常者の尿路感染症においては豊富なエビデンスに立脚した検査方法³⁾，推定される病原微生物，推奨される治療薬^{8,9,12)}が知られている。緩和ケアを受けている患者では，長い闘病歴，栄養状態の悪化，ステロイドの投与などの影響があるばかりか，終末期の倫理的要件が加われば，症例背景が大変複雑になる。すなわち，特定臨床条件の患者群に分類することが困難であるため，緩和ケアを受けている患者の尿路感染症に特徴的な分離菌や特有の治療に関する質の高いエビデンスは不十分で

表 3 複雑性腎盂腎炎で推奨される治療薬

軽症・中等症 ^{注1)}					
	一般名 (略語)	投与経路	用量/回	回数/日	期間
第一選択	レボフロキサシン (LVFX)	経口	500 mg	1 回	7~14 日間
	シプロフロキサシン (CPFX)	経口	200 mg	3 回	7~14 日間
	トスフロキサシン (TFLX)	経口	150 mg	3 回	7~14 日間
	シタフロキサシン (STFX)	経口	100 mg	2 回	7~14 日間
第二選択	セフジトレン ピボキシル (CDTR-PI)	経口	200 mg	3 回	14 日間
	セフカペン ピボキシル (CFPN-PI)	経口	150 mg	3 回	14 日間
	セフボドキシム プロキセチル (CPDX-PR)	経口	200 mg	2 回	14 日間

重症 ^{注1)・注2)}				
	一般名 (略語)	投与経路	用量/回	回数/日
第一選択	セフトアジジム (CAZ)	点滴静注	1~2 g	3 回 ^{注3)}
	セフトリアキソン (CTRX)	点滴静注	1~2 g	1~2 回
	タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC)	点滴静注	4.5 g	3 回
第二選択	アミカシン (AMK)	筋注または点滴静注	200 mg	1 回
	バズフロキサシン (PZFX)	点滴静注	1,000 mg	2 回 ^{注4)}
	セフェビム (CFPM)	点滴静注	1~2 g	3 回
	イミペネム/シラスタチン (IPM/CS)	点滴静注	0.5~1 g	2~3 回
	メロペネム (MEPM)	点滴静注	0.5~1 g	2~3 回
	ドリベネム (DRPM)	点滴静注	0.5 g	2~3 回

注 1) empiric therapy で 3 日間無効ならば、尿培養・薬剤感受性試験により definitive therapy に切り替える。

注 2) 解熱など症状寛解後 24 時間をめどに経口抗菌薬に切り替え、合計で 14 日間投与する。

注 3) 2 g・3 回/日以上は保険適用外。

注 4) 保険適用は敗血症合併症例に限定される。

[JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, ライフサイエンス出版, 2014; pp210-1¹²⁾ より引用改変]

表 4 ウロゼブシスの治療において推奨される治療薬

一般名 (略語)	投与経路	用量/回	回数/日
セフトアジジム (CAZ)	点滴静注	1~2 g	3 回 ^{注1)}
メロペネム (MEPM)	点滴静注	1 g	3 回
ドリベネム (DRPM)	点滴静注	0.5~1 g	2~3 回 ^{注2)}
イミペネム/シラスタチン (IPM/CS)	点滴静注	0.5 g	4 回
タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC)	点滴静注	4.5 g	3 回
バズフロキサシン (PZFX)	点滴静注	1,000 mg	2 回
シプロフロキサシン (CPFX)	点滴静注	300 mg	2 回

注 1) 2 g・3 回/日投与は保険適用外。

注 2) 重症度に応じて 2 回よりも 3 回が推奨される。

[JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, ライフサイエンス出版, 2014; p212¹²⁾ より引用改変]

ある。したがって、緩和ケア医療の現場で尿路感染症の検査・治療を実施するにあたっては、検査と侵襲的治療の意義とゴールを主治医と緩和ケアに関わるチームで十分に検討し、患者の意思を尊重したうえで実施することが望ましい。

(蜂矢隆彦)

【文 献】

- 1) Homsy J, Walsh D, Panta R, et al. Infectious complications of advanced cancer. *Support Care Cancer* 2000; 8: 487-92
- 2) Nicolle LE. Urinary tract infection in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 99-109
- 3) 高齢者の尿路感染症. 単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症. 松本哲也, 満田年宏, 清田 浩 訳. CUMITECH 2C 尿路感染症検査ガイドライン, 東京, 医歯薬出版, 2010; pp11-3
- 4) Barnett BJ, Stephens DS. Urinary tract infection: an overview. *Am J Med Sci* 1997; 314: 245-9
- 5) Nicole LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643-54
- 6) Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J infect dis* 1982; 146: 719-23
- 7) Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, et al. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982; 248: 454-8
- 8) 緩和ケアにおける感染症診療のポイント. 倉井華子, 沖中敬二, 岸田直樹, 他 編. 大曲貴夫 監. がん患者の感染症診療マニュアル改訂2版, 東京, 南山堂, 2012; p66
- 9) 2-4. 内科系感染症. 尿路感染症—急性単純性腎盂腎炎・膀胱炎. 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. 抗菌薬使用のガイドライン, 東京, 協和企画, 2005; pp138-40
- 10) Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58
- 11) Stamm EW. Urinary tract infections, pyelonephritis, and prostatitis. *Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill Professional, 2007; pp1820-7
- 12) 尿路感染症, 性器感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編. JAID/JSC 感染症治療ガイド2014, 東京, ライフサイエンス出版, 2014; pp203-19
- 13) Vitetta L, Kenner D, Sali A. Bacterial infections in terminally ill hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 326-34
- 14) Pereira J, Watanabe S, Wolch G. A retrospective review of the frequency of infections and patterns of antibiotic utilization on a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 374-81
- 15) Oneschuk D, Fainsinger R, Demoissac D. Antibiotic use in the last week of life in three different palliative care settings. *J Palliat Care* 2002; 18: 25-8
- 16) Nagy-Agren S, Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 64-70
- 17) White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, et al. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 438-43
- 18) Clayton J, Fardell B, Hutton-Potts J, et al. Parenteral antibiotics in a palliative care unit: prospective analysis of current practice. *Palliat Med* 2003; 17: 44-8