

## 結石にもなる尿路感染症

### 2 結石内細菌に対する抗菌剤の効果について

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

竹内 秀雄, 岡田 裕作, 吉田 修

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

小西 平, 友吉唯夫

科学技術研究所

中原 正 城

## URINARY TRACT INFECTION ASSOCIATED WITH URINARY CALCULI

### 2. EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON BACTERIA WITHIN INFECTED STONES

Hideo TAKEUCHI, Yusaku OKADA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

Taira KONISHI and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science*

Seiki NAKAHARA

*From Institute of Science and Technology, INC*

We investigated the effect of antimicrobial agents against bacteria within infected stones. Cefmetazole (CMZ) was found to have equally strong activities against gram-positive and gram-negative bacteria isolated from the stones. In addition, CMZ was excreted in the urine from the affected kidney in high concentrations and was penetrated into the stone to some extent in vitro. However, preoperative administration of CMZ did not so significantly eradicate bacteria within the stones.

Stones may function as a sanctuary for organisms and may attenuate the effects of antibiotics against them. Therefore, to treat urinary tract infection associated with urinary calculi, complete extirpation is necessary.

In recent years, ultrasonic and other types of stone crushing methods are in wide use. CMZ or other effective antibiotics may become useful for the perioperative management of infected urinary stones.

(Acta Urol. Jpn. 35: 755-761, 1989)

**Key words:** Urinary calculi, Urinary tract infection, Stone culture, Antibiotics

### 緒 言

尿路結石には尿路感染を伴うこともおおく、治療上種々の問題がある。すなわち尿路感染を治療せんとし、種々の抗菌剤を投与するが、一時的な効果は認められるものの完治せしめることは困難なことも多い。これは結石の表面だけでなく結石内にも細菌が生存しているためと推測される<sup>1-5)</sup>。われわれはこれまで結石内の細菌培養を行い、感染結石には高頻度に、代謝結

石にもいくらか結石内細菌を分離した<sup>1,2)</sup>。そこで結石内の細菌に対する抗菌剤の効果、結石内外より得られた細菌の薬剤感受性、抗菌剤の分腎排泄、抗菌剤の結石内浸透性、結石手術と抗菌剤併用による尿路感染の治療成績などについて検討した。

### 対象および方法

前報<sup>6)</sup>にて対象とした症例のうち膿尿±以上、細菌尿 10<sup>4</sup>/ml を満たす症例について、術前抗生剤の有無

Table 1. Isolated bacteria from urine and stone in infection stone cases

Case	Urine		Stone culture	
	Pyuria	Culture	Surface	Inside
Control				
1	+ 3	Corynebacterium	—	—
2	+ 3	S.saprophyticus	S.saprophyticus	S.saprophyticus
3	+ 3	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
4	+ 3	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
5	+ 3	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
6	+ 3	E.coli	K.pneumoniae	K.pneumoniae
7	+ 3	K.pneumoniae	K.pneumoniae	K.pneumoniae
8	+ 3	S.marcescens P.rettgeri	P.rettgeri	P.rettgeri
9	+ 1	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
10	+ 1	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
11	+ 3	S.aureus	S.saprophyticus	S.saprophyticus
12	+ 1	P.mirabilis	P.rettgeri	P.rettgeri
13	+ 2	S.saprophyticus	S.saprophyticus	S.saprophyticus
14	+ 2	S.liquefaciens	P.mirabilis	P.mirabilis
15	+ 3	Ps.aeruginosa	Ps.aeruginosa	Ps.aeruginosa
16	+ 3	E.coli P.mirabilis	E.coli P.mirabilis	E.coli P.mirabilis
17	+ 1	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
CMZ treated				
18	+ 3	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
19	+ 3	P.mirabilis E.coli	P.mirabilis	P.mirabilis E.coli
20	+ 3	S.epidermidis	—	—
21	+ 1	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
22	+ 3	P.mirabilis	—	—
23	+ 3	E.coli	E.coli	E.coli
24	+ 3	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
25	+ 1	S.epidermidis E.faecalis	—	—
26	+ 1	S.epidermidis Ps.aeruginosa	S.marcescens	S.marcescens
27	+ 1	E.coli	E.coli	E.coli
28	+ 1	E.coli	A.anitratus	A.anitratus
29	+ 1	M.morganii S.epidermidis	—	—
30	+ 3	H.influenzae	—	—
Other antibiotics treated				
31	+ 3	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis
32	+ 1	S.saprophyticus	S.saprophyticus	S.saprophyticus
33	+ 3	Ps.aeruginosa	Ps.aeruginosa P.rettgeri	Ps.aeruginosa P.rettgeri
34	+ 1	P.vulgaris	P.vulgaris	P.vulgaris
35	+ 3	Ps.aeruginosa A.anitratus	Ps.aeruginosa	Ps.aeruginosa
36	+ 3	E.coli	E.coli P.mirabilis	P.mirabilis
37	+ 3	P.mirabilis	P.mirabilis	P.mirabilis

Table 2. Isolated bacteria from urine and stone in metabolic stones

Case	Urine		Stone culture	
	Pyuria	Culture	Surface	Inside
Control				
1	+ -	E. coli E. faecalis	E. coli	E. coli
2	+ 2	E. coli	-	-
3	+ 1	St. sp	-	-
4	+ 2	S. aureus	-	-
5	+ 2	S. saprophyticus	S. saprophyticus	S. saprophyticus
6	+ 3	E. coli	E. coli	E. coli
7	+ -	St. pneumoniae	-	-
8	+ 1	Flavobacterium A. lwoffii	-	-
9	+ 1	E. faecalis	-	-
10	+ 3	Ps. aeruginosa	Ps. aeruginosa	Ps. aeruginosa
11	+ 3	E. coli	E. coli	E. coli
12	+ 3	Ps. aeruginosa	Ps. aeruginosa	Ps. aeruginosa
CMZ treated				
13	+ 2	E. coli	-	-
14	+ 1	S. saprophyticus	-	S. saprophyticus
15	+ 2	E. faecalis	-	-
16	+ 3	S. epidermidis	-	-
17	+ 1	E. cloacae S. marcescens	E. cloacae	E. cloacae
18	+ 2	S. marcescens	S. marcescens	S. marcescens
19	+ 1	S. epidermidis	S. epidermidis	S. epidermidis
Other antibiotics treated				
20	+ 3	Ps. aeruginosa E. cloacae	E. coli	E. coli
21	+ 1	S. epidermidis	-	-
22	+ 2	S. epidermidis	-	-

により1群無投与群, 2群 Cefmetazole (CMZ) 投与群, 3群その他の薬剤投与群に分け集計し, 結石表面および内部の細菌培養結果について検討した. CMZは術前5日間2g 2回投与した. CMZ投与を選んだ理由は *P. mirabilis* に対し強い感受性があるためである. 他の薬剤はおもに経口剤で sulfamethoxazole-trimetoprim (ST), nalidixic acid (NA), fosfomycin (FSM), ampicillin (ABPC), minocycline (MINO), piperidic acid (PPA), norfloxacin (NFLX) などで投与方法も一定でない.

結石内外よりの分離細菌の薬剤感受性には最小発育阻止濃度を調べた. これは日本化学療法学会標準法<sup>7)</sup>によった. 薬剤としては cefmetazole (CMZ), cefazolin (CEZ), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), piperacillin (PIPC) を選んだ.

薬剤の分腎排泄には CMZ 2g を静注し, 両側尿管にカテーテルを留置し, 2時間蓄尿して尿中濃度を調

べた.

薬剤の結石内浸透実験は吉田ら<sup>8)</sup>の方法で行った. すなわち 1mg/ml の CMZ 溶液中に予め得られた結石標本を4時間浸し, 取り出した後, 切断し, 破片内の CMZ 含量を測定した.

CMZ の測定は *M. luteus* ATCC 9341 を用いた bioassay によった.

結石摘除, 抗菌剤投与による尿路感染治療成績は退院時に判定した. 術後の抗菌剤投与は薬剤の種類, 投与期間はとくに規定しなかった. 退院時の投薬は一部の例で経口剤が投与されたが, これを含め集計した. 効果判定は UTI の薬効評価基準<sup>9)</sup>に準じた.

## 結 果

1. 結石表面および内面の細菌に対する抗菌剤の効果  
対象症例は感染結石37例, 代謝結石22例で, 無投与群, 抗菌剤投与群の尿培養, 結石培養の結果は Ta-

ble 1, 2, 3 のとおりである。感染結石無投与群では尿培養と結石培養で菌種の不一致が一部にみられるが、症例1以外すべて結石培養陽性であった。この症例1は *Corynebacterium* が尿中にみられたものである。これに対し CMZ 投与群は13例中5例が結石培養陰性で、CMZ の効果が推察された。 ( $0.1 > P > 0.05$ )。結石培養陰性例の術前尿培養は *S. epidermidis* 1例, *P. mirabilis* 1例, *S. epidermidis* と *E. faecalis* の1例, *M. morgani* と *S. epidermidis* の1例, *H. influenza* 1例であった。*H. influenza* はあまり尿中より分離されず、問題があるかも

Table 3. Effect of antibiotics on viability of bacteria on the surface of the stones and inside of the stones

Positive Culture Antibiotics	Inf. stone		Met. stone	
	Surface	Inside	Surface	Inside
Control	16/17	16/17	6/12	6/12
CMZ treated	8/13*	8/13*	3/7	4/7
Other antibiotics treated	7/7	7/7	1/3	1/3

\*0.05 < P < 0.10

Table 4. Minimum inhibitory concentration

		(10 <sup>8</sup> CFU/ml) (μg/ml)				
		CMZ	CEZ	CZX	LMOX	PIPC
<i>P. mirabilis</i> (n=29)	MIC <sub>50</sub>	1.56	6.25	≤0.10	0.20	0.78
	MIC <sub>80</sub>	3.13	6.25	≤0.10	0.39	0.78
<i>P. indole</i> (+) (n=12)	MIC <sub>50</sub>	1.56	100	≤0.10	0.10	0.78
	MIC <sub>80</sub>	3.13	100	≤0.10	0.39	3.13
<i>E. coli</i> (n=21)	MIC <sub>50</sub>	0.78	3.13	≤0.10	0.10	0.78
	MIC <sub>80</sub>	1.56	6.25	0.10	0.39	1.56
Staphylococcus sp. (n=19)	MIC <sub>50</sub>	1.56	0.78	1.56	12.5	1.56
	MIC <sub>80</sub>	3.13	1.56	25	25	3.13
<i>P. aeruginosa</i> (n=10)	MIC <sub>50</sub>	>100	>100	50	25	6.25
	MIC <sub>80</sub>	>100	>100	100	50	12.5

しれないが、他はまず CMZ 投与により陰性化したものと思われる。

他の経口抗菌剤投与では全例陽性であった。

代謝結石では無投与群で12例中6例しか結石培養陽性がみられず、CMZ 投与でも7例中3例陽性で差がなく、他の抗菌剤でも同様であった。

2 分離細菌の薬剤感受性

結石よりの、おもな分離細菌の薬剤感受性は Table 4 のごとくである。*P. mirabilis*, *P. indole*(+) は CEZ 以外比較的感受性があり、*E. coli* はすべてよく *Staphylococcus* は CZX, LMOX 以外で感受性があり、*Ps. aeruginosa* は PIPC に中等度の感受性がみられた。結石内外のそれぞれの分離細菌の MIC はほとんど差がなく、同一株と考えられた。

3. CMZ の分腎排泄

腎結石6例の CMZ 2g 静注後の血中濃度は24~368 μg/ml で、分腎尿の濃度は Fig. 1 のとおりである。疾患腎の尿中濃度は284~2060 μg/ml であり、健側腎のそれと比べすべて低かった。CMZ 1g および2g 静注の尿中排泄、血中濃度、尿中回収率を示すと Table 5 のとおりである。尿中濃度は疾患腎で約10

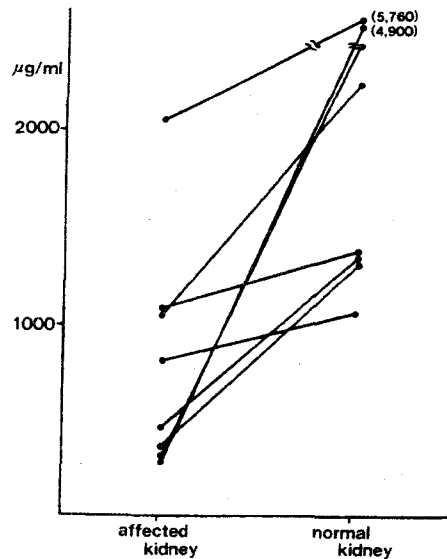


Fig. 1. Urinary concentration of CMZ

分の1であり、尿量の減少により回収率はさらに悪く、きわめて効率が悪いことがわかる。

4. CMZ の結石内移行

Table 5. Concentration of serum and urine after intravenous administration of 1 g or 2 g CMZ

(Case 1) CMZ 1 g	CMZ concentration $\mu\text{g/ml}$ (ml)		Recovery mg(%)	
	2hr	4hr	2hr	4hr
Urine				
Affected kidney	860(40)	400(15)	34.4(3.4)	6.0(0.6)
Normal kidney	970(500)	1780(130)	485(48.5)	231(23.1)
Serum	44.0	57.0		
(Case 2) CMZ 2 g				
Urine				
Affected kidney	315(55)	230(80)	17.3(0.9)	18.4(0.9)
Normal kidney	2450(220)	1700(360)	539(27.0)	612(30.6)
Serum	50.0	17.5		

6例の感染結石において、各結石片の中心部よりの隔たりを考慮して、結石内濃度を図示すると、Fig. 2のとおりである。中心部に近いほど薬剤含量も減り、中心部ではほとんど認められないものもみられた。比較的小さい結石で外層、内層を区別せず調べてみると、Table 6のごとくで、結石成分により多少含有量が異なるようであった。すなわち struvite はやや少なく、carbonate apatite で多くみられた。calcium oxalate では微量のものから比較的多いものまでみられた。

5. 治療成績 (Table 7)

腎摘症例を除き、評価しえた症例は30例で、感染結石20例、代謝結石10例であった。結石摘除、抗菌剤投与にて膿尿消失、細菌陰性化は21例に認められたが、細菌尿の存続は Pseudomonas 3, Klebsiella 1, Serratia 1 の5例にみられ、膿尿は9例にみられた。細菌尿存続の例は対側に結石をもつ例、VUR、カテーテル留置などいずれも基礎疾患を持つ例であった。

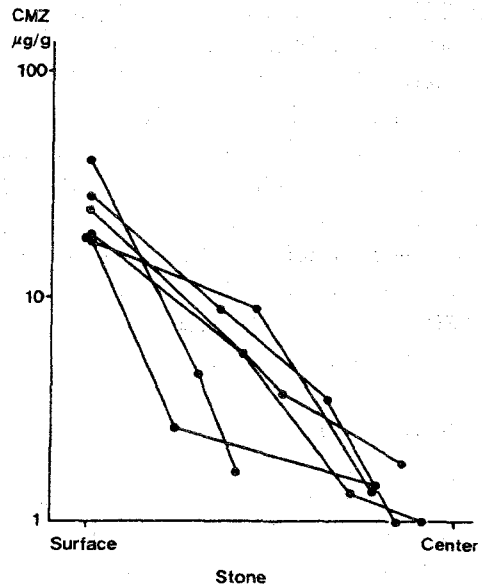


Fig. 2. Distribution of CMZ into the stone

Table 6. CMZ concentration of the stones ( $\mu\text{g/mg}$ )

struvite	18.5, 25.0
struvite+carbonate apatite	44.8, 34.1
carbonate apatite	79.8, 40.8, 89.5
calcium oxalate	15.6, 42.6, 38.4, 106, 5.8
uric acid	55.1
cystine	22.3

考 察

感染をともなった尿路結石の内部の細菌に対する抗菌剤の効果についての報告はあまりみられない。Nemoy and Stamey<sup>3)</sup> は術前抗菌剤の投与にて腎盂尿は培養陰性でも結石内に多数の細菌を見いだしてお

り、Fowler<sup>5)</sup> は摘出した結石を抗菌剤の溶液に浸して調べたところ、結石表面は殺菌されるが内部は細菌が生存していたと報告している。われわれは CMZ を中心にしてその効果を検討したが、感染結石においてある程度の効果がみられた。対照の無投与群では Corynebacterium の例のほかはすべて結石内より細

Table 7. Results of treatment for urinary tract infections associated with urinary calculi

Pyuria Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria	
Eliminated	21	1	3	25
Decreased			2	2
Replaced		1	2	3
Unchanged				
Efficacy on pyuria	21	2	7	30
Excellent	21			
Moderate	7			
Poor	2			

菌が分離された。Corynebacterium は培養条件がやや問題で、厳密に調べれば分離されたかもしれない。感染結石と Corynebacterium の関係も報告されており<sup>9)</sup>、結石内より分離されても不思議ではない。したがって、尿路感染がある（膿尿があり、尿中に細菌が分離された）感染結石ではほぼ全例結石内にも細菌があるものと考えてよいと思われる。ところがCMZ投与群では結石培養の陰性例もみられ、効果があったものと推察される。前報で検討したとおり、感染結石で尿培養陰性のものや結石培養陰性のものも見られ、これは以前に抗菌剤の投与を受けていたものと思われる。

代謝結石では対照と差がなく、効果を認めなかった。

全体でみると抗菌剤の効果はわずかしは見られないと言わざるをえない。その理由として結石内に十分に抗菌剤が到達しないためと推察された。CMZのMICを見るかぎりもっと効果があると考えられるが、実際にはさほどでない。これは抗菌剤が疾患腎にわずかし排泄されないためであろう。しかし、尿中濃度はMICを見ても十分に効果のみられる濃度である。したがって、少なくとも結石表面の細菌は死滅してもよいものであるが、これもみられない。何か防御の機序があるかと推察される。また分腎排泄の違いは腎内局所においてもあるものと推察される。すなわち、部分的な水腎症や機能障害のみられる場合には部分的に抗菌剤の排泄も異なり、その部に相当する結石表面の細菌は生存しうるかもしれない。結石内の抗菌剤の浸透はこれまでほとんど報告がなく評価しにくい。結石内の水分量を考えると、ある程度浸透している。しかし、この実験の設定条件はCMZ 1mg/ml、4時間浸透と正常腎の尿中排泄の条件に近く、疾患腎には実際排泄も少なく、したがって結石内にはごくわずかし

浸透していないものと推察される。

結石を伴った尿路感染が難治性であるのは以上の理由によると考えられる。これは結石摘除と抗菌剤投与の併用にて初めて治癒したことからもうなづける。しかし結石の遺残や基礎疾患の存続する例では感染は治癒しなかった。このことは結石が感染結石の場合その基礎疾患を探しだし、これを治癒改善せしめることができなければ、ただ一時的に軽快しても必ず尿路感染はぶり返し、結石も再発するであろう。

近年結石破碎の新しい治療法が一般的になってきているが、この場合結石内の細菌は破碎とともに飛び出し術前に適切な抗菌剤の投与のない場合には菌血症の危険性がある。実際に発熱を来す例も多くみられ<sup>10)</sup>、これらの予防には術前後抗菌剤投与が必要であろう。

## 結 語

結石をともなった尿路感染症において結石内の細菌に対する抗菌剤の効果を検討した。

1. 感染結石では抗生剤CMZがある程度効果がみられたが、代謝結石では効果は不明であった。
2. 結石内細菌に対する抗菌剤のMICと尿中排泄および結石内浸透性より考え、より効果があつてしかるべきと思われたが、実際はそうでなく、種々の要因が推察された。
3. 結石を除去し抗菌剤を使用すれば尿路感染は高率に治癒した。

本研究にご協力頂いた島田市民病院、京都市民病院、滋賀成人病センター、京都桂病院、大阪赤十字病院、神戸市民病院、公立豊岡病院、倉敷中央病院の諸先生に感謝の意を表します。

本論文の要旨の一部は The 14th International Congress of Chemotherapy において発表した。

## 文 献

- 1) 吉田 修, 桐山菅夫, 岡田謙一郎, 岡田裕作, 渡辺 決, 三品輝男, 内田 陸, 渡辺康介, 友吉唯夫, 高山秀則, 竹内秀雄, 中川清秀, 上山秀麿, 平竹康祐, 古澤太郎, 海法裕男, 林 正, 臼井通: 感染をともなう尿路結石の細菌学的研究. 泌尿紀要 **30**: 191-198, 1984
- 2) 竹内秀雄, 小西 平, 高山秀則, 友吉唯夫, 岡田裕作, 桐山菅夫, 吉田 修: 感染結石における結石内細菌と結石構築について. 泌尿紀要 **30**: 479-487, 1984
- 3) Nemoy NJ and Stamey TA: Surgical, bacterial and biochemical management of "Infection stones". JAMA **215**: 1470-1476, 1971
- 4) Thompson RB and Stamey TA: Bacteriology of infected stones. Urology **2**: 627-633, 1973
- 5) Fowler Jr JE: Bacteriology of branched renal calculi and accompanying urinary tract infection. J Urol **131**: 213-215, 1984
- 6) 竹内秀雄, 岡田裕作, 吉田 修, 新井 豊, 友吉唯夫: 結石にともなう尿路感染症, 1 尿路感染の意義について. 泌尿紀要 **35**: 749-754, 1989
- 7) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について: Chemotherapy **29**: 76-79, 1981
- 8) UTI 薬効評価基準 (第3版): Chemotherapy **34**: 409-440, 1986
- 9) Soriano F, Ponte C, Santamaria M, Aguado JM, Wilhelmi I, Vela R and Cifuentes Delatte L: Corynebacterium group D as a cause of alkaline-encrusted cystitis: report of four cases and characterization of the organisms. J Clin Microbiol **21**: 788-792, 1985
- 10) 竹内秀雄, 上田 眞, 野々村光生, 飛田取一, 大石賢二, 東 義人, 岡田裕作, 川村寿一, 吉田修: 経皮的腎碎石術 (PNL) および経尿道的尿管碎石術 (TUL) にみられる発熱について. 泌尿紀要 **33**: 1357-1363, 1987  
(1988年12月8日迅速掲載受付)