

尿路感染発症における尿流停滞の意義

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

荒川 創一, 中田 勝久, 守殿 貞夫

THE ROLE OF STAGNANCY OF URINARY FLOW IN CAUSING URINARY TRACT INFECTION

Soichi Arakawa, Katsuhisa Nakata and Sadao Kamidono

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

A basic and clinical study was made on the significance of stagnancy of urinary flow as a factor causing urinary tract infections. A bacterial solution was inoculated into the bladder of untreated and diabetic mice with model ascending pyelonephritis. The longer the external urethral opening was clamped, the lower became the value of ID₅₀, thus showing infection easily caused by urinary stagnancy in the bladder.

Patients who had UTI within 6 months after prostatic operation were divided into two groups, one with residual urine and the other without residual urine. Then, the type of the causative organism, and the severity of pyuria and bacteriuria were determined. In the former, there were slightly more patients with infection caused by plural bacteria. However, no other differences were observed.

The administration of cephem antibiotics revealed no differences in effectiveness between the two groups.

In conclusion, stagnancy of urinary flow has been considered a factor easily causing infection. However, so far as residual urine is concerned, it is not an interactable factor in treatment.

(Acta Urol. Jpn. 37: 957-962, 1991)

Key words: Stagnancy of urinary flow, Causative factor of UTI, Experimental pyelonephritis, Post prostatectomy infection, Residual urine

緒 言

尿路感染症は、尿路局所に細菌が定着、増殖し、炎症が惹起されることにより成立する。この成立には、細菌側の付着などいわゆる病原性因子が重要である一方、宿主側の条件すなわち細菌の増殖を受け入れる環境も大きな因子となる。著者らは、宿主の易感染因子のひとつと考えられる尿流停滞が尿路感染症発症あるいは抗菌化学療法に対しどのような影響を及ぼしているかを基礎的ならびに臨床的に検討したので報告する。

対象および方法

(I) 基礎的検討

(1) 実験動物

Jcl-ICR 系-雌ラット 4 週齢, 体重 18~20 g を使用した。

(2) 糖尿病マウスの作成

上記マウスに川端ら¹⁾の方法により streptozotocin

150 mg/kg を静注し、実験的糖尿病マウスを作成した。

(3) 菌接種と、接種後の外尿道口クランプ時間

被検菌株の各種濃度に調整した菌液を作成し、外尿道口から、鈍針を用い経尿道的に膀胱内に菌接種し、外尿道口を特製のクレンメで 5 時間クランプ、1 時間クランプ、およびクランプなしの 3 群に分け、ID₅₀ (50% のマウスに感染をおこす菌数) 値を比較検討した。マウスは菌接種 7 日目に屠殺し、無菌的に摘出した腎割面を寒天培地にスタンプし、菌回収をおこない、ID₅₀ 値を算定した。これら検討を、無処置マウスと糖尿病マウスの両者について行った。

(II) 臨床的検討

(1) 対象

6 カ月以内 (大多数は 3 カ月以内) に前立腺肥大症に対する手術 (経尿道的前立腺切除術) をうけ、尿路感染症 (以下 UTI) を有する患者。すなわち、尿中細菌が 10⁴ CFU/ml 以上、尿中白血球数が 5 コ/hpf

接種菌	ID ₅₀ (CFU/マウス)										N/D 比
	無処置マウス (N)					糖尿病マウス (D)					
	10 ⁹	10 ⁷	10 ⁵	10 ³	10 ¹	10 ⁹	10 ⁷	10 ⁵	10 ³	10 ¹	
E. faecalis 569	4.9×10 ⁶					6.4×10 ⁴					108
E. faecalis 6325	8.9×10 ⁶					1.6×10 ⁶					5.6
E. faecalis 16148	4.9×10 ⁶					2.2×10 ⁴					223
E. coli P-5101	4.9×10 ⁷					1.4×10 ⁷					3.5
P. aeruginosa 12	2.7×10 ⁷					6.4×10 ⁴					442

Fig. 1. 無処置および糖尿病マウスにおける ID₅₀ 値—外尿道口クランプせず—

接種菌	ID ₅₀ (CFU/マウス)										N/D 比
	無処置マウス (N)					糖尿病マウス (D)					
	10 ⁹	10 ⁷	10 ⁵	10 ³	10 ¹	10 ⁹	10 ⁷	10 ⁵	10 ³	10 ¹	
E. faecalis 569	2.6×10 ⁶					6.4×10 ²					299
E. faecalis 6325	3.9×10 ⁶					5.5×10 ²					0.8
E. faecalis 16148	1.7×10 ⁶					4.8×10 ²					354
E. coli P-5101	1.4×10 ⁷					7.9×10 ⁴					1.8
P. aeruginosa 12	1.7×10 ⁶					3.5×10 ²					486

Fig. 2. 無処置および糖尿病マウスにおける ID₅₀ 値 —外尿道口1時間クランプ—

接種菌	ID ₅₀ (CFU/マウス)										N/D 比
	無処置マウス (N)					糖尿病マウス (D)					
	10 ⁹	10 ⁷	10 ⁵	10 ³	10 ¹	10 ⁹	10 ⁷	10 ⁵	10 ³	10 ¹	
E. faecalis 569	5.0×10 ⁴					3.4×10 ²					147
E. faecalis 6325	1.0×10 ⁵					7.9×10 ⁴					1.3
E. faecalis 16148	2.1×10 ⁴					4.4×10 ¹					447
E. coli P-5101	2.9×10 ⁶					2.0×10 ⁵					15
P. aeruginosa 12	3.1×10 ⁴					1.8×10 ¹					1,722

Fig. 3. 無処置および糖尿病マウスにおける ID₅₀ 値 —外尿道口5時間クランプ—

(沈渣, 強拡大) 以上かつカテーテル非留置のものを対象とした. これらを満たす複雑性尿路感染症58例につき, 「残尿あり」と「残尿なし」の2群に分け, 起炎菌種, 菌数と膿尿の分布および薬効について比較することにより, 残尿すなわち尿流停滞の感染病態および薬効に及ぼす影響について検討した. これら58例は, 経口セフェム剤の比較試験²⁻⁴⁾の中から pick up されたものであり, 残尿あり, なし両群間の投与抗菌薬に片寄りはなく, 実験的に比較できる対象である.

結 果

(I) 基礎的検討

(1) 外尿道口クランプ時間別の糖尿病マウスと無処置マウスの ID₅₀ 値 (Fig. 1~3)

膀胱内菌接種後, 外尿道口をクランプしないモデルで, 糖尿病マウスの感染性をみると, ID₅₀ 値は無処置マウスに比し明らかに低く, 易感染性であることが示された. 外尿道口1時間クランプ, 5時間クランプ実験モデルにおける両者の ID₅₀ 値の比をみても, ほぼ同様の傾向であり, 糖尿病マウスでの易感染性が示された. 特に P. aeruginosa では E. coli に比し糖尿病マウスと無処置マウスの ID₅₀ 値の比は大きくなっており, 糖尿病マウスにおいて弱毒菌感染の起こりやすいことが示唆されている.

接種菌	ID ₅₀ (CFU/マウス)												クランプ時間によるID ₅₀ 値の比		
	no clamp				1 hr clamp				5 hr clamp				no/1h	1h/5h	no/5h
	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹	10 ¹⁰	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹	10 ¹⁰	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹	10 ¹⁰			
<i>E. faecalis</i> 569	4.9×10 ⁸				2.6×10 ⁸				5.0×10 ⁸				2.2	44	98
<i>E. faecalis</i> 6235	8.9×10 ⁸				3.9×10 ⁸				1.0×10 ⁹				23	3.9	89
<i>E. faecalis</i> 16148	4.9×10 ⁸				1.7×10 ⁸				2.1×10 ⁸				39	8	233
<i>E. coli</i> P-5101	4.9×10 ⁸				1.4×10 ⁹				2.9×10 ⁸				3.5	4.8	17
<i>P. aeruginosa</i> 12	2.7×10 ⁸				1.7×10 ⁸				3.1×10 ⁸				16	55	871

Fig. 4. 外尿道口クランプ時間別の ID₅₀ 値 —無処置マウス—

接種菌	ID ₅₀ (CFU/マウス)												クランプ時間によるID ₅₀ 値の比		
	no clamp				1 hr clamp				5 hr clamp				no/1h	1h/5h	no/5h
	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹	10 ¹⁰	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹	10 ¹⁰	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹	10 ¹⁰			
<i>E. faecalis</i> 569	6.4×10 ⁸				8.7×10 ⁸				3.4×10 ⁹				7.4	26	118
<i>E. faecalis</i> 6235	1.6×10 ⁹				5.5×10 ⁸				7.9×10 ⁸				2.9	7	20
<i>E. faecalis</i> 16148	2.2×10 ⁹				4.8×10 ⁸				4.4×10 ⁸				49	11	500
<i>E. coli</i> P-5101	1.4×10 ⁹				7.9×10 ⁸				2.0×10 ⁹				1.8	40	70
<i>P. aeruginosa</i> 12	6.4×10 ⁸				5.3×10 ⁸				1.8×10 ⁹				1.8	194	3556

Fig. 5. 外尿道口クランプ時間別の ID₅₀ 値 —糖尿病マウス—

(2) 外尿道口クランプ時間による感染性の差 (Fig. 4, 5)

菌液接種後の外尿道口のクランプ時間による ID₅₀ 値の差をそれらの比で見ると無処置マウス, 糖尿病マウスいずれにおいてもクランプ時間が長くなるにつれ, 明らかに ID₅₀ 値が低下すなわち易感染となっており, その比は1.8~3, 556であった。とくに *P. aeruginosa* 次いで *E. faecalis* でその比が大きくなっている。

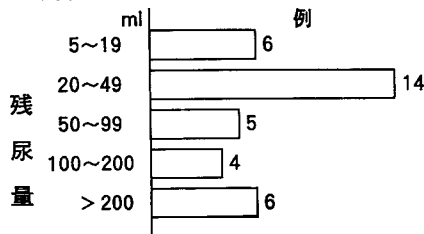
(II) 臨床的検討

(1) 残尿あり群 (残尿 ≥ 5 ml; 35例) における残尿量の分布 (Fig. 6) は, 20~49 ml, >200 ml, 5~19 ml の順で多かった。残尿なし (<5 ml) は23例であった。

(2) 起炎菌の分布 (Table 1, 2)

残尿あり群, なし群の両群とも, いわゆる弱毒菌が多く分離されていた。とくに残尿あり群で複数菌感染

I. 残尿あり (n = 35)



II. 残尿なし (n = 23)
残尿量 < 5ml

Fig. 6. 残尿量の分布

がやや多いこと, および延べ起炎菌分布でグラム陽性菌の比率がやや高く, より日和見感染の傾向が強いことをうかがわせた。

Table 1. 起炎菌分布

	I 残尿あり	II 残尿なし
GPC	18 (38%)	9 (31%)
GNR	29 (62%)	20 (69%)
計	47	29

GPC: グラム陽性球菌
GNR: グラム陰性桿菌

Table 2. 起炎菌分布

	I 残尿あり	II 残尿なし
S. aureus	1	
GPC S. epidermidis	4	2
E. faecalis	4	3
	26%	22%
E. coli	3	1
C. freundii	1	
K. pneumoniae	1	
K. ozonae	1	
GNR E. cloacae	4	1
E. aerogenes		1
S. marcescens	2	5
P. mirabilis		2
P. aeruginosa	3	2
A. calcoaceticus		1
	43%	57%
2種 GPC+GPC	2	1
GPC+GNR	4	1
GNR+GNR	4	1
	31%	22%
3種 GPC+GPC+GNR		1
GPC+GNR+GNR	1	
GNR+GNR+GNR		1
計	35	23

GPC: グラム陽性球菌, GNR: グラム陰性桿菌

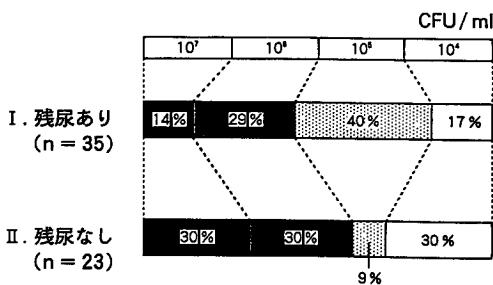


Fig. 7. 細菌尿の分布

(3) 細菌尿, 膿尿 (Fig. 7, 8)

抗菌薬投与開始前の細菌尿と膿尿の分布にはいずれも両群間で特別な差異は認めなかった。膿尿は両群ともに全例で10コ/hpf以上であった。

(4) 薬効

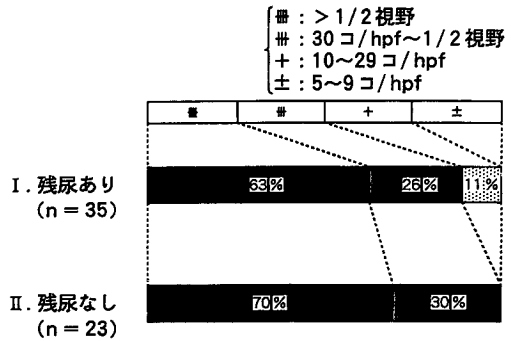


Fig. 8. 膿尿の分布

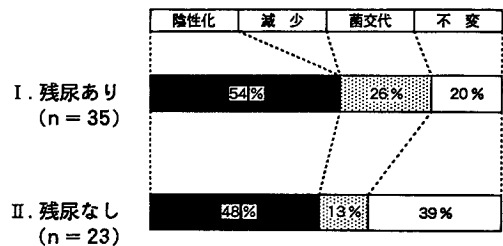


Fig. 9. 細菌尿に対する効果

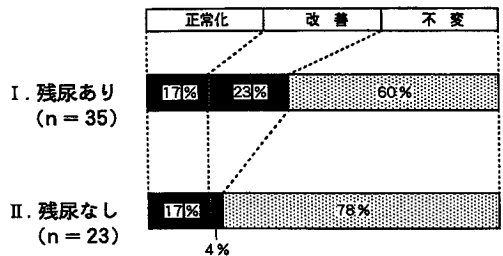


Fig. 10. 膿尿に対する効果

全例で、経口セフェム剤が常用量で5日間投与されている。以下の成績は、UTI 薬効評価基準(第3版)⁹⁾に従い判定されたものである。

i) 細菌尿に対する効果 (Fig. 9)

細菌尿不変の割合は残尿あり群で20%、なし群で39%と後者でやや高くなっている。

ii) 膿尿に対する効果 (Fig. 10)

膿尿正常化の割合は両群同等であったが、不変のものは残尿あり群で60%、なし群で78%と後者が高かった。

iii) 総合臨床効果 (Fig. 11)

著効率は、残尿あり群で17%、なし群で9%、有効率(著効および有効の占める割合)は、同じく57%、53%といずれもやや残尿あり群が高かった。

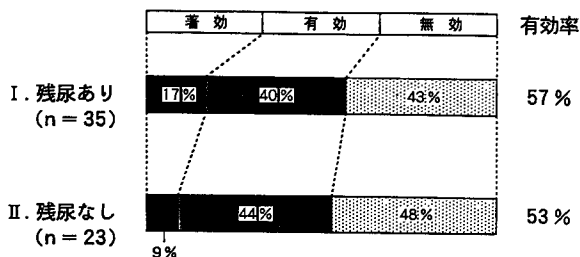


Fig. 11. 総合臨床効果

考 察

尿路感染症の発症に関する因子は宿主側の因子と、細菌側の因子とに分けて考えることができる。その場合、急性単純性膀胱炎では大多数において比較的強い病原性を有する E. coli が起炎菌であり、感染は宿主側の誘引すなわち性交、寒冷、尿意の我慢などに関連して成立するといえる。一方、複雑性 UTI の場合、宿主側の易感染因子として尿流停滞、留置カテーテルなどが挙げられ、さらに尿路そのものに基礎疾患を欠く場合にも、全身的な感染防御能の障害された状態として糖尿病、悪性腫瘍、顆粒球減少症などいわゆる compromised host といわれる感染閾値の低下したものが挙げられる。

今回著者らは、これら易感染因子として尿流停滞をとりあげ、マウスを用いて基礎的に検討し、さらに臨床的検討としては前立腺術後の UTI について残尿「あり」および「なし」に群別して、その両群間の感染病態と薬効に差異があるか否かを集計した。その結果、マウス感染実験モデルにおいて、外尿道口クランプ時間を長くすることにより、より少ない菌数で上行性腎盂腎炎が成立し、尿流停滞が感染発症に影響することが示された。これら実験は、糖尿病マウスでもおこなったが、同様の成績が得られた。マウスは生理的に膀胱尿管逆流 (VUR) をおこすことから、外尿道口クランプをしなくても腎盂腎炎は成立していたが、クランプを施すことにより膀胱内に停滞した細菌尿が腎盂腎炎の惹起をより容易にしたものと解釈され、Nishi ら⁶⁾の成績と類似したものである。

臨床的検討では、残尿あり群、残尿なし群別に、その UTI の起炎菌種、膿尿、細菌尿の程度および薬剤治療効果について比較した。その結果、残尿あり群でやや複数菌感染が多かったが、その他については両群間で差はなく、薬効はむしろ残尿あり群にやや良好であった。すなわち、残尿は易感染因子といえるが、いったん感染を起こしたもののなかで残尿あり、なしに

層別にみてもそれらの感染症の病態に明確な差は認めないという結果といえ、さらにこれら両群の UTI の薬効の比較から、残尿の存在は必ずしも難治因子とはなっていないことが示されている。

以上の基礎および臨床的成績を総合すると、残尿は感染発症には促進因子であるが、いったん起こった感染には難治要因とならず、むしろ残尿中の抗菌薬が感染症治療に何らかの形で関与するのではないかと考えられる。

これら「残尿」が下部尿路の尿流停滞であるのに対し、水腎症など上部尿路のそれでは患側の分腎機能の低下をとめない、そのため抗菌薬の病巣への排泄が悪く、難治化する可能性が考えられる。すなわち、尿流停滞は尿路感染発症の重要な因子であり、その停滞部位により抗菌化学療法に対し難治因子となりうることに留意すべきといえる。

結 語

尿路感染発症の因子としての尿流停滞の意義について、基礎的および臨床的に検討し以下の結論を得た。

(1) 無処置および糖尿病マウスの上行性腎盂腎炎モデルにおいて、膀胱内菌液接種後外尿道口クランプ時間が長くなるほどその ID₅₀ 値は低下し、膀胱内尿停滞による易感染化が示された。

(2) 前立腺術後 6 ヶ月以内におこった UTI について、残尿あり、残尿なしの 2 群に分け、その起炎菌種の内訳、膿尿、細菌尿の程度につき検討したところ、前者で複数菌感染がやや多かったが、その他の項目で差は認められなかった。

(3) 上記 2 群にセフェム系抗菌薬を投与しその薬効を比較したところ、両群に差は認められなかった。

以上の結果から、尿流停滞は易感染因子と考えられたが、治療上は残尿という因子に限って言えば難治因子とはなっていないことが明らかとなった。

文 献

- 1) 川端 岳, 荒川創一, 守殿貞夫: *Enterococcus faecalis* の病原性に関する研究—無処置および糖尿病マウスにおける尿路感染実験—. *Chemotherapy* **36**: 617-631, 1988
- 2) 守殿貞夫, 荒川創一, 藤井 明, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Cefaclor 持続性製剤 (S6472) および通常製剤の臨床評価—Cephalexin を対照薬とした二重盲検比較試験—. *Jpn J Antibiot* **38**: 2735-2769, 1985
- 3) 荒川創一, 藤井 明, 守殿貞夫, ほか: 複雑性尿路感染症に対する cefixime と Cephalexin 複粒の二重盲検法による比較試験. *西日泌尿* **48**: 645-674, 1986
- 4) 尾形信雄, 熊澤浄一, 久志本俊郎, ほか: 複雑性尿路感染症に対する CS-807 と Cephalexin 複粒の二重盲検法による比較試験. *西日泌尿* **50**: 2077-2098, 1988
- 5) 大越正秋 (UTI 研究会代表): *UTI 薬効基準* (第3版). *Chemotherapy* **34**: 408-441, 1986
- 6) Nishi T and Tsuchiya K: Experimental urinary tract infection with *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Infect Immun* **22**: 508-515, 1978

(Received on June 5, 1991)
(Accepted on June 8, 1991)