

腎移植症例における尿路感染症の検討

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

栗山 学, 永井 司, 宇野 裕巳

西田 泰幸, 石原 哲, 小林 克寿

高橋 義人, 斉藤 昭弘, 河田 幸道

URINARY TRACT INFECTIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Manabu Kuriyama, Tsukasa Nagai, Hiromi Uno,
Yasuyuki Nishida, Satoshi Ishihara, Katsutoshi Kobayashi,
Yoshito Takahashi, Akihiro Saito and Yukimichi Kawada

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Clinical significance of urinary tract infections (UTI) after kidney transplantation was studied in 57 cases. Of these patients, the UTI occurred in 63% of cases during follow-up after transplantation. Although the bacteriuria were observed more frequently in living-related donor (LD) group at pre-operation, cadaveric donor (CD) group showed significantly higher frequency in bacteriuria and UTI after transplantation. The initial UTI occurred within 4 weeks after transplantation in 86% of cases. The significant risk factors in the occurrence of UTI were presence of bacteriuria in post-operation, CD group, mismatch numbers in HLA, amount of steroid, and ages of donor and recipient. Of the bacteria isolated, about half were pathogens in UTI, which was a 2 times higher risk compared with the time of chronic hemodialysis. Gram negative rods were found to be major pathogen in UTI cases. The effect of UTI on graft survival was not obvious. However, of the patients who have bacteriuria at operation, 52% were found to have bacteriuria due to the same strain during follow-up. Therefore, bacteriological examination of urine at transplantation must be done carefully.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1173-1179, 1991)

Key words: Kidney transplantation, Urinary tract infection, Graft survival, Risk factor

緒 言

腎移植症例の細菌尿は、もっとも頻りに観察される術後合併症であるが、その臨床的意義については一定の知見に乏しいのが現状である。しかし、腎移植後の敗血症の60%は尿路を侵入門戸としているとの報告¹⁾もあり、無視することのできない合併症でもある。また、腎糸球体と streptococcal antigen との cross reaction の関連から拒絶反応と *E. faecalis* による尿路感染症 (UTI) との相関を述べている論文も散見されている²⁻⁴⁾。

今回、当科で経験し、3ヵ月以上経過した腎移植症例を用いて、手術前後の尿所見を検討し UTI 発症の risk factor について若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1978年以降当科で経験した腎移植症例は、64例であり、このうち、機能発現を認めなかった術後3ヵ月以内の7例を除いた57例を対象とした。全体の3, 5, 10年生着率は、おのおの80, 66, 66%であった。これらの症例のドナーソース、組織適合試験、免疫抑制法、尿道カテーテル留置期間、抗菌剤の予防投与期間、拒絶反応の有無、生着期間と術前、移植後の尿所見を検討した。

採尿法は中間尿採取であり、尿路感染症の診断は、複雑性尿路感染症の国際診断基準に従い、尿路症状のない場合 10^5 CFU/ml 以上の細菌尿を UTI と判断した。

Table 1. Patients' characteristics

Type CyA	LD -	LD +	CD -	CD +	Total	Statistical analysis
No. of cases	14	23	6	14	57	
Cause of ESRD						
Others than CGN	0	3	0	1	4	N.S.
Pre-XPL						
Bacteriuria	5	15	2	1	23	p<0.01
UTI	2	3	0	0	5	N.S.
Strains isolated (No in UTI)						
GPC	2	11(1)	0	1	14(1)	GPC vs GNR
S. epidermidis	2	5			7	
Staphylococcus sp.		2		1	3	
S. agalactiae		1			1	
E. faecalis		3(1)			3(1)	
GNR	4(1)	5(4)	2	0	11(6)	N.S.
E. coli	3(1)	1(1)	2		6(2)	(N.S.)
K. pneumoniae		1(1)			1(1)	
P. cepacia		1(1)			1(1)	
NFGNR	1(1)	1(1)			2(2)	
GPR		1			1	
Candida		1			1	
Total	6(2)	17(5)	2	1	26(7)	

Table 2. Bacteriuria after kidney transplantation

Type	LD	CD	Total	Statistics
No. of cases	37	20	57	
1st bacteriuria (N)	30(81%)	20(100)	50	p<0.10
POD (days)	26.1±46.9	16.9±12.4	22.4±37.2	N.S.
(range)	(3-210)	(4-41)	(3-210)	
PSL (mg)	48.9±24.7	56.±33.9	51.8±28.6	N.S.
CyA (mg/kg)	7.8±2.8	6.6±2.3		N.S.
Count in log	3.2±2.3	5.4±1.8		p<0.001
1st UTI (N)	18(48%)	18(90)	36	p<0.001
POD (days)	12.±7.9	19.2±11.8	15.9±10.5	p<0.10
(range)	(3-35)	(4-41)	(3-41)	
PSL (mg)	51.3±18.8	46.7±29.7	48.9±24.6	N.S.
CyA (mg/kg)	8.2±2.4	6.8±2.1		N.S.
Count in log	5.4±1.6	6.2±1.5		p<0.10
Pos. symptom	0	1	1	N.S.
>5 in WBC	6(33%)	9(50)		N.S.
Symptomatic UTI	3	3	6	N.S.
Site	Graft, Bladder Prostate	Proper Kidney Graft, Bladder		
Complications to UTI	10	5	15	N.S.

結 果

症例を生体腎移植 (LD)・死体腎移植 (CD), サイクロスポリン使用の有無別に, 移植前の所見を Ta-

ble 1 に示した. LD 群 (37例) に術前細菌尿保有者が有意に高頻度である以外, 原疾患・UTI の有無について各群に差を認めなかった. また, グラム陽性球菌 (GPC)・グラム陰性桿菌 (GNR) の分布にも差

Table 3. Various factors affecting the occurrence of UTI after kidney transplantation

Statistics	Factors	UTI (+)	UTI (-)
		36 (63%)	21 (37%)
p<0.001	Post XPL bacteriuria	36	14
p<0.002	Type; LD:CD	18:18	19:2
p<0.10	Age;	35.5±9.25	31.0±8.53
	Donor age; ≥40	9	27
N.S.	Sex; M:F	24:12	16:5
	Primary dis.; Non CGN	3	1
	HLA miss class I	1.9±1.10	1.57±0.75
	class II	0.84±0.58	0.81±0.40
	Pre XPL; bacteriuria	16	7
	; UTI	4	1
	Urethral catheter	6.8±3.63	6.3±2.26
	Prophyl. antibiotics	8.3±10.82	9.3±10.62
	Graft; loss	6	4
	Symptomatic infection	5	1
	Urological disorder	9	2
	Other infection factors	6	1
	No. of CyA used	21	16
	Rejection: AAR	1	0
	. AR	13	9
	: CR	7	4

はなかった。しかし、有意ではなかったが、CD 群では 20 例中 3 例に細菌尿を認めたのみであり、UTI 症例がなかったことは特徴的であった。

術後の細菌尿は 50 例 (88%) に観察され、術前と逆に症例数・菌数とも CD 群で有意であった。とくに、CD 群の細菌数の平均値は 10^5 CFU/ml を越えた UTI レベルであった。一方、UTI は、36 例 (63%) に認められ、やはり CD 群の頻度が有意に高かった。発症時期は、全例術後 42 日以内の早期であり、86% の症例は 4 週以内であった。さらに、26 例 (72%) は、UTI の再発を認めていた。初回 UTI 症例のうち、5 ケ/hpf 以上の有意の膿尿は 15 例 (42%)。尿路症状を伴ったのは 1 例のみであり、2/3 の症例では治療が行なわれなかった。なお、経過中に症候性の尿路・性器感染症を発症したのは 6 例のみであり、罹患部位は、移植腎 2・固有腎 1・膀胱 2・前立腺 1 であった (Table 2)。

UTI の有無で種々の risk factor の意義を検討した (Table 3)。有意であったのは、術後の菌数にかかわらずの細菌尿の有無と LD・CD の移植のタイプのみであり、10% 以下の有意の傾向ありといえるのは、ドナー・レシピエントの年齢のみであった。性差・原疾患・HLA・尿道カテーテル留置期間・抗菌剤の予防投与期間・サイクロスポリン投与の有無・拒絶

反応の有無などは相関を示さなかった。これらの risk factor の相関度の程度を、 ϕ 係数で表わすと Fig. 1 のようになり、関連の高い順に、術後の細菌尿・CD 群・HLA class I ミスマッチ>2・プレドニン大量投与群・レシピント/ドナーの年齢>40 歳となった。

経過中に検出された細菌数は 296 株であり、このうち 157 株が UTI 原因菌と診断された。初回に分離され菌種は *E. faecalis*・*S. epidermidis* が多く、初回の UTI 原因菌としても約 1/4 は *E. faecalis* であった。複数菌が分離されたのは、初回分離菌では 13 例 (26%)、初回 UTI の 11 例 (31%) であった。全体では、*E. faecalis*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *klebsiella* 属の順で分離率が高く、UTI を生じた細菌数・症例数・UTI 率とも有意に GNR の方が多いことが判明した (Table 4)。

グラフト予後を、術後出来た細菌尿の有無で検討した (Fig. 2)。術後細菌尿のない 7 症例は、生着率 100% であり、細菌尿ありの群に比して有意に優れていた。これらの症例は、すべて最近の LD 群であった。UTI の有無は生着率に影響を及ぼさなかった一方、さらに、*E. faecalis*・*Streptococcus* 属による細菌尿/UTI の有無でも差を認めなかった。

移植前に細菌尿を認めた 23 例のうち 12 例 (52%) では同一菌種による細菌尿を生じ、さらに 10 例では

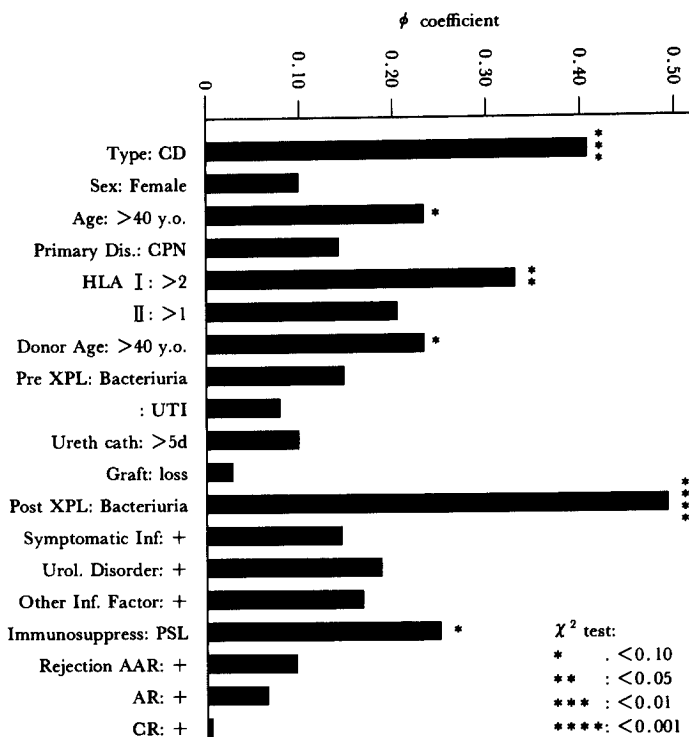


Fig. 1. φ coefficient of various factors in UTI occurrence after kidney transplantation

Table 4. Bacteria appearing after kidney transplantation

Bacteria	First occurrence		No. detected	
	bacteriuria (>5 of WBC)	UTI	strains (UTI, %)	cases
<i>S. aureus</i>	1		11(4, 36)	6(3, 50)
<i>S. epidermidis</i>	13(3)	5(2)	45(11, 24)	26(8, 31)
<i>Staphylococcus</i> sp.	2(1)	1(1)	4(2, 50)	4(2, 50)
<i>S. agalactiae</i>	1		3(1, 33)	3(1, 33)
<i>E. faecalis</i>	14(3)	11(3)	50(24, 48)	28(15, 54)
other GPC	6(1)	1	26(8, 31)	18(5, 28)
GPC subtotal	37(8)	18(6)	139(50, 36)	87(34, 39)
<i>E. coli</i>	6(4)	6(4)	45(27, 60)	13(8, 62)
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1	3(2, 67)	3(2, 67)
<i>Klebsiella</i> sp.	5(2)	5(4)	32(23, 72)	16(10, 63)
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1	12(5, 42)	9(5, 56)
<i>S. marcescens</i>	2(1)	2(1)	5(5, 100)	5(5, 100)
<i>Proteus</i> sp.			3(2, 67)	3(2, 67)
<i>P. aeruginosa</i>	1(1)	2(1)	11(8, 72)	9(8, 88)
<i>P. cepacia</i>	3(1)	2(1)	8(5, 63)	3(2, 67)
<i>A. calcoaceticus</i>	1	2	7(5, 71)	4(4, 100)
NFGNR	5(1)	5(1)	16(13, 81)	9(9, 100)
other GNR	4(1)	4(3)	14(11, 79)	14(11, 79)
GNR subtotal	29(11)	30(15)	157(107, 68)	89(67, 75)
Total	66(19)	48(21)	296(157, 53)	176(101, 57)

There was no statistical difference between GPC and GNR in WBC numbers at the first occurrence. High significant differences ($p < 0.001$) were observed between these groups in UTI rates both numbers of strain and cases.

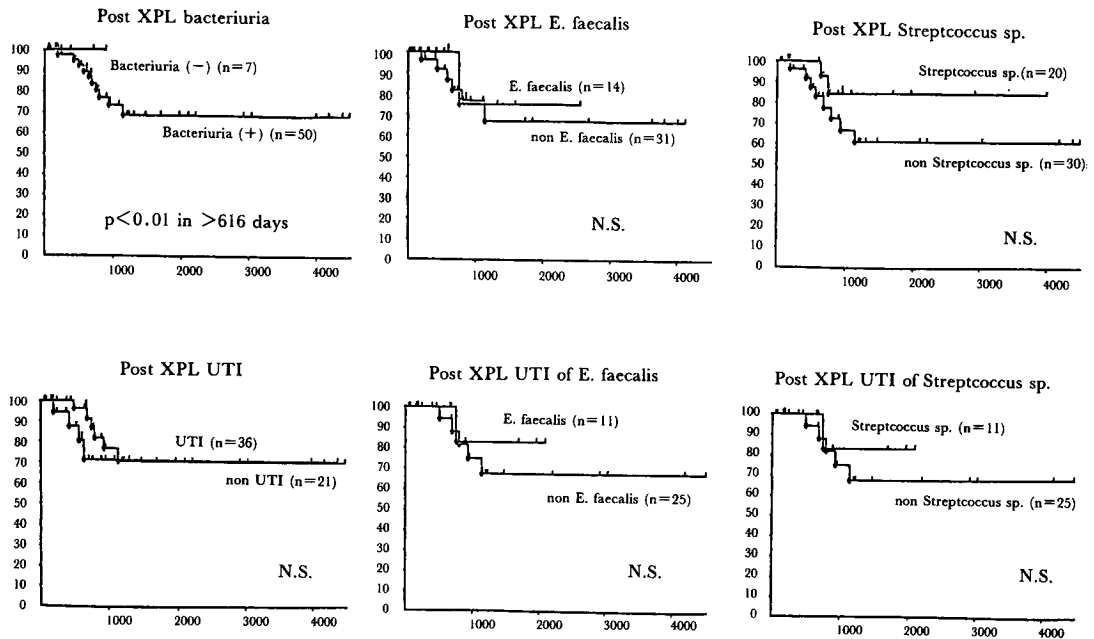


Fig. 2. Graft survival rates in kidney transplantation according to post-operative bacteriuria and UTI

Table 5. Cases having the same bacteria after kidney transplantation in 23 cases with bacteriuria before operation

#	Type	CyA	Sex	Preoperation			Time appearing the same strains					UTI occurrence (POD)
				WBC (/HPF)	bacteria (CFU/ml)	count (log)	POD	PSL (mg)	CyA (mg/kg)	other strain	count (log)	
1	LD	—	F	10-15	<i>E. coli</i> , <i>S. epid.</i>	1	19	30	—	—	5	19
2	LD	—	M	1-2	<i>E. coli</i>	1	18	30	—	—	2	14
3	LD	—	M	2-3	NFGNR	7	8	90	—	—	7	8
4	LD	—	F	?	<i>E. coli</i>	5	15	35	—	—	5	7
5	CD	—	F	washing	<i>E. coli</i>	3	10	100	—	—	7	10
6	LD	+	M	5-10	<i>E. faecalis</i>	3	8	40	12	—	5	8
7	LD	+	M	#	<i>P. cepacia</i> , NFGNR, <i>K. pneumoniae</i>	7	7	50	8	—	7	7
8	LD	+	M	5	<i>E. faecalis</i>	7	10	50	10	+	5	7
9	LD	+	M	washing	<i>E. faecalis</i>	4	9	50	8	—	7	4
10	LD	+	F	<5	<i>Candida</i>	2	5	50	6	—	2	11
11	LD	+	M	10-15	<i>S. epidermidis</i>	1	16	22.5	7	+	2	none
12	LD	+	M	30	<i>Strept. sp.</i>	1	15	40	10	—	1	none

UTI を発症した。いずれも、抗菌剤投与終了後に発症しており、*E. coli*, *E. faecalis* による症例が比較的多く観察された (Table 5)。

考 察

UTI は、腎移植後にもっとも頻回に経験する合併症であるが、臨床症状、膿尿を伴った症例の少ない⁵⁾ことから、腎機能への影響については治療の必要性につ

いて一定の見解の乏しいのが現状である。

腎移植後の UTI の発症頻度は、報告者によって異なり、41~85%程度と報告されている^{1,3,4-10)}。田辺らの本邦症例の唯一の検討⁴⁾でも65%の発症頻度と外国と同様の結果であった。また、免疫抑制剤としてサイクロスポリンを使用するようになってからも UTI の頻度はさほど減少していないとの報告^{4,9)}が多い。また、腎移植後の UTI の特徴として、術後早期に発

症することも指摘されている^{1,3-5,7,10)}。今回の検討でも、細菌尿は88%, 10⁵ CFU/ml 以上の細菌尿であった UTI を63%の症例に認めており、サイクロスポリンの使用によっても UTI の頻度は減少しなかった。また、術後4週以内に UTI 症例の86%が発症しており、他の報告やわれわれの以前の報告¹¹⁾と一致していた。

一方、当科で検討した138例の慢性透析患者の尿所見では、415検体の尿から564細菌が検出され、このうち73%は GPC であった。しかし、UTI の原因菌は146細菌 (25.6%) であり、GNR の頻度が有意に高値であった¹²⁾。腎移植後の細菌尿のうちで有意な菌数を示し UTI と診断されたのは157/296菌種 (53%) であり、腎移植後は、透析時に比して、約2倍の UTI 発症率であるということもできた。

UTI 発症のリスクファクターとして、腎盂腎炎・多発性嚢胞腎・糖尿病などの原疾患の関与を Ramsey ら⁵⁾、Belitsky ら⁶⁾、Cuvelier ら⁷⁾ が挙げているが、Prat ら¹⁰⁾は原疾患には関係がないと述べている。また、女性患者はリスクが高いとの報告^{8,7)}もあり、田辺ら⁴⁾は、CD 群・カテーテル留置期間・サイクロスポリンのトラフレベルと UTI 発症との関連を報告している。著者らの検討結果では、リスクファクターとして有意であったのは、術後の細菌尿の有無と移植のタイプのみであり、10%以下の有意の傾向ありといえるのは、ドナー・レシピエントの年齢のみであった。換言すれば CD 群では、初回の細菌尿即 UTI ということもできた。さらに症例が増せば、HLA class II ミスマッチ>1, 尿路系合併症の存在、肝障害・糖尿病などの他のファクターの存在なども関連を示すようになってくるものと考えられた。いずれにしても正確なリスクファクターを同定するには、まとまった症例数が必要であり全国規模での検討が望まれる。

分離菌種は、従来から *E. coli* が大多数を占めるとの報告^{1,5,9)}が多いが、*E. faecalis*³⁾、*Klebsiella*⁸⁾、*Enterobacter*^{4,8)}、*Indole (+) Proteus*⁸⁾、*S. marcescens*⁴⁾、*Enterococcus*⁴⁾ なども高い分離率である。*E. faecalis* や *S. epidermidis* などの GPC の分離率も増えており、当科でも分離率のトップは *E. faecalis* であった。しかし、全体でみると細菌数・症例数とも GNR と GPC の比は、2:1であり、移植後の UTI の原因菌は GNR が主体であることは以前と同様であろうと思われた。

移植後の UTI と拒絶反応、生着率におよぼす影響について、First ら²⁾ はドナー由来の *streptococ-*

cus antigen が human tissue antibody と cross reaction を生じて hyperacute rejection を生じた例を報告しており、Byrd ら³⁾と田辺ら⁴⁾は、*E. faecalis* 感染と急性拒絶反応とに有意の相関を認めている。さらに、Rubin ら¹⁾は、移植後早期の UTI は、術前から存在していた UTI の持込みか尿管・膀胱新吻合の巧拙が関与しており、UTI 症例の88%が antibody-coated bacteria (ACB) 陽性であるため、移植腎にも感染が存在していると述べている。しかし、Cuvelier ら⁷⁾は、術後3カ月以降の晩期の UTI の有無は、生着率にも生存率にも影響せず、治療の必要性は低いと報告している。今回の検討では、術後細菌尿のない症例は、生着率100%であり、細菌尿ありの群に比して有意に優れていた。しかし、これらの症例はすべて最近の LD 群であり、プレドニオン量・移植のタイプの影響が加味されている可能性も否定できず UTI の移植腎予後へ与える影響は明らかにできなかった。しかし、移植前に細菌尿を認めた症例のうち52%では同一菌種による細菌尿を生じ、さらにその82%では UTI を発症した。いずれも、抗菌剤投与終了後に発症しており、この原因としては、レシピエント固有の尿路感染症または常在細菌叢の再燃の可能性も示唆していた。このため、術前の尿路の細菌学的検討を行なうことで、移植後の UTI 原因菌を推測できる症例があることが窺われた。

結 語

57例の腎移植症例を用いて、UTI の実態と臨床的意義について検討した。移植後の細菌尿は88%, UTI は63%の症例で観察され、CD 群で有意に細菌尿・UTI が高頻度であった。86%の症例で術後4週以内に発症していたが、半数以上は膿尿を認めず、1例のみが症候性であった。UTI 発症のリスクファクターで有意なものは、術後の細菌尿の存在・CD・HLA ミスマッチ数・ステロイド量・患者およびドナーの年齢であった。また、症例数・分離率とも有意にグラム陰性桿菌の頻度が高かった。現時点では、UTI の有無が移植腎の生着に及ぼす影響は明確ではなかったが、術前細菌尿を有する患者の52%では、同一菌種による細菌尿を認めており、術前の尿の細菌学的検討の重要性が示唆された。

本論文の要旨は、日本泌尿器科学会中部総会・第40回記念大会ミニシンポジウム：腎移植における基礎的臨床的検討において発表した。

文 献

- 1) Rubin RH, Fang LST, Cosimi AB, et al.: Usefulness of the antibody-coated bacteria assay in the management of urinary tract infection in the renal transplant patient. *Transplantation* 27: 18-20, 1979
- 2) First MR, Linnemann Jr CC, Munda R, et al.: Transmitted streptococcal infection and hyperacute rejection. *Transplantation* 24: 400-404, 1977
- 3) Byrd LH, Tapia L, Cheigh JS, et al.: Association between streptococcus faecalis urinary infections and graft rejection in kidney transplantation. *Lancet* Dec 2: 1167-1169, 1978
- 4) 田辺一成, 高橋公太, 東間 紘, ほか: Cyclosporin と腎移植後尿路感染症. *日泌尿会誌* 79: 246-253, 1988
- 5) Ramsey DE, Finch WT and Birtch AG: Urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 114: 1022-1025, 1979
- 6) Belitsky P, Lannon SG, MacDonald AS, et al. Urinary tract infections (UTI) after kidney transplantation. *Transplantation Proc* 14: 696-699, 1982
- 7) Cuvelier R, Pirson Y, Alexandre GP, et al.: Late urinary tract infection after transplantation: Prevalence, predisposition and morbidity. *Nephron* 40: 76-78, 1985
- 8) Prat V, Horcickova, Mantousoic K, et al.: Urinary tract infection in renal transplant patients. *Infection* 13: 207-211, 1985
- 9) Hansen BL, Rohr N, Svendsen V, et al.: Bacterial urinary tract infection in cyclosporin-A immunosuppressed renal transplant recipients. *Scand J Infect Dis* 20: 425-427, 1988
- 10) Stuby Y, Kaiser W, Grafinger P, et al.: Urinary tract infection after renal transplantation under conventional therapy and cyclosporine. *Transplantation Proc* 21: 2110-2111, 1989
- 11) 永井 司, 栗山 学, 河田幸道: 腎移植患者における術後早期尿路感染症. *腫瘍と感染* 3: 239-243, 1990
- 12) 石原 哲, 小林 覚, 前田真一, ほか: 血液透析患者の膿尿, 細菌尿所見について. *日本透析療法会誌* (印刷中)
- 13) Hoy WE, Kissel SM, Freeman RB, et al.: Altered patterns of posttransplant urinary tract infections associated with perioperative antibiotics and curtailed catheterization. *Am J Kidney Dis* 6: 212-216, 1985

(Received on March 1, 1991)

(Accepted on April 22, 1991)