

菌血症を呈した尿路感染症の治療経過の検討

野藤 誓亮¹, 桧山 佳樹¹, 田中 俊明¹
高橋 聡², 舩森 直哉¹

¹札幌医科大学医学部泌尿器科学講座, ²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

CLINICAL OUTCOME OF PATIENTS WITH BACTEREMIA CAUSED BY URINARY TRACT INFECTION

Seisuke NOFUJI¹, Yoshiki HIYAMA¹, Toshiaki TANAKA¹,
Satoshi TAKAHASHI² and Naoya MASUMORI¹

¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

²The Department of Infection Control and Laboratory Medicine,
Sapporo Medical University School of Medicine

Although bacteremia is often concomitant with severe urinary tract infection (UTI), the treatment outcome has not been well studied. The aim of this study was to verify treatment outcome in patients with bacteremia caused by UTI. We also assessed the efficacy of sequential oral antibiotics. According to a retrospective chart review of patients treated in the Sapporo Medical University Hospital from 2013 to 2016, bacteremia caused by UTI was observed in 59 patients. Intravenous antibiotics were sequentially converted to oral agents in 48 patients. Of them, 14 patients had recurrence after initial treatment. There was no significant difference in recurrence rate between events with and without conversion to oral antibiotics. Use of a steroid or immunosuppressant was significantly associated with recurrence of bacteremia caused by UTI. In patients with recurrence of UTI, treatment period was significantly long. In patients with bacteremia caused by UTI, antibiotic agents can be converted to a culture-directed oral antibiotic safely. However, we should notice the high risk of recurrence in patients treated with a steroid or immunosuppressant.

(Hinyokika Kyo 66 : 141-145, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_5_141)

Key words : Bacteremia, Urinary tract infection

緒 言

有熱性尿路感染症ではしばしば菌血症を呈する。入院を要した尿路感染症の15%程度に菌血症を認めたとの報告がある¹⁾。菌血症は重症化の危険因子であり^{1,2)}、適切な抗菌薬治療に加え、昇圧剤投与などの集中治療を要することがある。有熱性尿路感染症の治療戦略として、まず広域抗菌薬の点滴投与を行い、採血所見や発熱などの臨床症状の改善を得たのちに、培養の薬剤感受性結果にしたがって de-escalation を行うことが一般的である³⁾。不十分な治療により再発例、難治例が発生すると考えられるが、適切な治療期間については確立されていない。また有熱性尿路感染症においては、臨床症状の改善に伴い、経口抗菌薬へ変更することが一般的であるが、菌血症発症例における経口抗菌薬への切り替えと点滴による抗菌薬継続との有効性を比較した研究や、経口抗菌薬への切り替えの安全性、治療後再発の予測因子に関する報告は調べた限りで認めない。今回われわれは、菌血症を呈した尿路感染症患者の治療経過につき後方視的に検証し、治療

経過に影響する因子について検討した。

対 象 と 方 法

2013年1月～2016年12月に、札幌医科大学附属病院泌尿器科で加療した、菌血症を呈した尿路感染症59症例を対象とした。各症例の診療記録、採血および細菌学的検査結果を調査し、年齢・性別、糖尿病や尿路基礎疾患の有無などの患者背景や、抗菌薬の内服への切り替え、起因菌の種類と再発の関連性について後方視的に解析した。BT 37.5℃以上の発熱に加え、膿尿や10³ CFU/ml以上の尿中菌数を有する細菌尿、または排尿時痛などの排尿症状を伴った場合に、有熱性尿路感染症と診断した。経験的治療開始後、培養結果が判明した後に de-escalation を行い、解熱が得られた後に、感受性にあった経口抗菌薬があれば切り替えを行った。基本的に点滴と合わせて2週間の抗菌薬投与を行ったが、治療中に発熱の再燃や炎症反応の上昇がみられた場合は、改善が得られるまで追加で抗菌薬投与を行った。培養検査は、血液培養2セットおよび尿を検体として提出した。培養結果で検出された細菌が

複数ある場合は、血液培養と尿培養の一致したものを起因菌と考えた。抗菌薬感受性については Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定める基準に従った⁴⁾。Disseminated intravascular coagulation (DIC) の診断には急性期 DIC 診断基準を用いた⁵⁾。再発の定義は、治療終了後30日以内の有熱性尿路感染症の発症とした。軽快は、解熱および自覚症状の改善とした。

統計解析は、t 検定および Fisher's exact test で 2 群間比較を行い、統計ソフトとして EZR[®] を用いた⁶⁾。p 値 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

本研究は、札幌医科大学付属病院臨床研究審査委員会承認を受けた（承認番号：312-138）。

結 果

59例のうち男性は50例（84.7%）であった。年齢は

中央値 70 歳（39～94 歳）、糖尿病合併事象は 9 例（15.3%）、腸管利用尿路変向術後が23例（39.0%）、腎瘻や尿管ステント、膀胱留置カテーテルなどのカテーテル留置中が14例（23.7%）あった。カテーテル留置例は治療前に交換を行った。DIC と診断されたのは 6 例（10.2%）で、その全例にトロンボモジュリンが投与された。また、昇圧剤を使用したのが 6 例（10.2%）であった。尿路閉塞の合併は13例（22.0%）にみられ、その全例に尿路ドレナージを行った。

診断時の採血結果では、平均値で白血球 1,385/mm³（1,100～28,000）、CRP 8.286 mg/dl（0.11～30.99）、Cr 1.18 mg/dl（0.61～6.77）であった。

血液培養の結果では、菌血症を呈した尿路感染症59例で63菌種が検出された。グラム陰性桿菌では *Escherichia coli* (*E. coli*) が27例で、そのうち extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌が 3 例含まれた。

Table 1. Backgrounds and causative bacteria

Bacteremia caused by urinary tract infection, n = 59		Causative bacteria	
Age	70 (39-94)	Gram positive bacteria	20 (%)
Sex			
Male	50 (84.7%)	<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (%)
Female	9 (15.3%)	<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (%)
Focus			
Kidney/Bladder	54 (91.5%)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (%)
Prostate/Epididymis	5 (8.5%)	Other gram-positive strains	2 (%)
Indwelling catheter	14 (23.7%)		
DM	9 (15.3%)	Gram negative bacteria	43 (%)
Urological malignancies	44 (74.6%)	<i>Escherichia coli</i>	27 (%)
Urinary diversion	30 (50.8%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (%)
Occlusion of urinary tract	13 (22.0%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (%)
		Other gram-negative strains	2 (%)

Table 2. Administration of antibiotics switched from intravenously to orally

First antibiotic agent	Intravenous antibiotic therapy	Oral antibiotic therapy	
	Total intravenous administration days to oral administration (median 5, range 1-38)		
TAZ/PIPC (n = 33)	5 (1-12)	LVFX	19
MEPM (n = 9)	5 (4-38)	CFPN-PI	15
TEIC + MEPM (n = 2)	15 (3-17)	AMPC	5
TEIC (2)	9 and 12	ST	3
CZOP (n = 4)	5 (4-5)	STFX	2
CFPM (n = 1)	5	CPDX-PR	1
CTM (n = 1)	3	CFDN	1
LVFX (n = 1)	5	CDTR-PI	1
CPFX (n = 1)	3	FRPM	1

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, MEPM: meropenem, TEIC: teicoplanin, CZOP: cefozopran, CFPM: cefepime, CTM: cefotiam, LVFX: levofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, CFPN-PI: cefcapene pivoxil, AMPC: amoxicillin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, STFX: sitafloxacin, CPDX-PR: cefpodoxime proxetil, CFDN: cefdinir, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, FRPM: faropenem.

また, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) は 8 例で, *Klebsiella pneumoniae* は 6 例で認めた. グラム陽性球菌では, *Staphylococcus aureus* 8 例で, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が 6 例含まれ, そのうち 1 例で感染性心内膜炎を発症した. *Enterococcus faecalis* が 6 例, *Staphylococcus epidermidis* が 4 例で, そのうち methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) を 1 例に認めた (Table 1).

菌血症を呈した尿路感染症59例のうち, 経口抗菌薬へ切り替えを行ったのは48例 (81.4%), 点滴投与のみで治療したのは11例 (18.6%) であった. 経口抗菌薬への切替えまでの中央値は 5 日目 (範囲: 1 ~ 36 日目) で, 抗菌薬の全投与期間は中央値14日間 (範囲: 6 ~ 50日間) であった. 初期治療としての抗菌薬選択は tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) が最も多く 33 例で, meropenem (MEPM) が 9 例, teicoplanin (TEIC) が 2 例, MEPM と TEIC の併用が 2 例, 第 4 世代セフェム系抗菌薬が10例であった. 全症例で薬剤感受性試験が行われたが, 初期投与抗菌薬に対する感受性試験が含まれたものは36例にとどまり, 31例で薬剤感受性ありと判断された. 変更後の内服抗菌薬としては, levofloxacin (LVFX) が最も多く 19 例であった. cefcapene pivoxil (CFPN-PI) を含む新経口セフェム薬が 3 例, amoxicillin (AMPC) が 5 例, sulfamethoxazole-torimethoprim (ST) が 3 例, sitafloxacin (STFX) が 2 例, faropenem (FRPM) が 1 例であった (Table 2).

59例のうち, 14例 (23.7%) に尿路感染症の再発を認めた. 14症例のうち, 9 例が治療前と同様の菌種だった. 再発症例に関しては, 後治療により全例軽快し, 感染症による死亡はなかった. また, 菌血症を認めなかった. 経口抗菌薬へ切り替えを行った後に再発を来した事象は 1 / 11例 (9%), 点滴投与のみで治療した後に再発を来した事象は 13/48 例 (27.1%) であった. 統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.269$).

菌血症を呈した尿路感染症の治療後再発の危険因子について検討したが, 糖尿病などの基礎疾患, カテーテル留置, 尿路閉塞の合併の有無は, 再発との関連を認めなかった (Table 3). ただし, 再発症例では内服変更までの期間と抗菌薬総投与期間が有意に長かった. また, ステロイド/免疫抑制剤を内服中の症例では, 有意に再発が多かった. ESBL 産生菌や MRSA などの耐性菌は, 有意な危険因子ではなかった.

考 察

有熱性尿路感染症における菌血症の意義には議論がある. 腎盂腎炎や urosepsis においては治療成功率や死亡率に影響を与えなかったとの報告がある一方

Table 3. Risk factors of recurrences

	Recurrence		<i>p</i> value
	(+) n=14	(-) n=45	
Age	68.0 ± 7.0	69.6 ± 11.0	0.618
Blood test			
WBC (/mm ³)	9,564 ± 4,336	11,951 ± 5,534	0.146
CRP (mg/dl)	6.3 ± 6.7	8.9 ± 7.9	0.283
Period to decline of fever (day)	2.9 ± 2.0	3.0 ± 2.8	0.905
Time to switching to oral agents (day)	10.0 ± 10.4	5.7 ± 3.5	0.035
Treatment period (day)	22.1 ± 13.1	15.7 ± 6.2	0.0136
Conversion to oral agents			
(+)	13	35	0.269
(-)	1	10	
Gender			
Male	14	36	0.0979
Female	0	9	
Urological malignancies			
(+)	11	33	1
(-)	0	12	
DM			
(+)	2	7	1
(-)	12	38	
DIC			
(+)	1	5	1
(-)	13	40	
Vasopressor use			
(+)	1	5	1
(-)	13	40	
Obstruction of urinary tract			
(+)	10	3	1
(-)	35	11	
Indwelling catheter			
(+)	6	8	0.075
(-)	8	37	
ESBL producing <i>E. coli</i>			
(+)	2	1	0.137
(-)	44	12	
MRSA			
(+)	1	5	1
(-)	13	40	
Steroid/Immunosuppressant			
(+)	2	2	0.0236
(-)	12	43	
Cancer chemotherapy			
(+)	1	4	1
(-)	13	41	

で^{7,8)}, 高い死亡率を有するとの研究もある⁹⁾. 尿路感染症において菌血症が発症する機序として, まず尿路組織の破壊により血管内への細菌流入が起き, これにより重篤な炎症を来し血管透過性を亢進させ, 全

身状態の悪化を招くと考えられている^{10,11)}。菌血症に対して適切な抗菌薬治療が重要であると考えられるが、過去に Khasawneh らが、菌血症に対する de-escalation について、入院期間を長期にせず死亡率も上昇させなかったと報告している (odds ratio 0.71, 95% CI 0.47~1.05)¹²⁾。今回われわれは、後ろ向きではあるが、経口抗菌薬への切り替えに注目し再発への影響について検討を行った。

経口薬は食事や併用薬剤の影響を受け、注射薬に比べ血中濃度が不安定と考えられる。内服抗菌薬は濃縮され尿中に排泄されると考えられるが、その bioavailability はキノロン系では85~92%と高いものの¹³⁾、第三世代セフェム系では14~50%と第1世代セフェム系に比べ低く¹⁴⁾、菌血症に対する効果は不十分である可能性がある。Bioavailability が低い抗菌薬では再発率が上昇するとの報告¹⁵⁾もある。しかし本検討においては、経口抗菌薬への切り替えそのものでは再発率の上昇は認めず、また薬剤間での差も認めなかった。初期治療が適切に行われていれば、培養結果に応じた適切な抗菌薬への切り替えは、bioavailability に関わらず尿路感染症による菌血症において有効と考えられた。ただし、ステロイドや免疫抑制剤を使用している症例では有意に再発が多く、投与経路や投与期間の検討が必要と思われる。

本検討では、基本的に JAID/JSC 感染症ガイドラインで推奨される14日間の抗菌薬投与を行った³⁾。バイタルサインの安定や感染兆候の消失が得られた症例では、この投与期間は妥当と思われる。また、経口抗菌薬への切り替え時期であるが、本研究においては中央値5日間であり、菌血症における経口抗菌薬への変更の有効性を検討した報告^{15,16)}においても平均値が4~5日であった。これらの検討では経口抗菌薬への切り替えは治療失敗の危険因子ではなかった。Akhoulfi ら¹⁷⁾は経口抗菌薬への切り替えのタイミングについて、バイタルサインの安定、解熱、食事摂取の回復、他の感染兆候の消失を条件として提案している。実臨床においては患者の状態を把握しつつ、5日間程度の静脈投与を行い、状態が安定すれば経口抗菌薬への切り替えを考慮することは妥当と思われる。ただし、再発症例では経口抗菌薬への切り替えまでの期間や総治療期間が長かった。これらの原因として、MRSA や ESBL 産生菌などの割合が高く、感染性心内膜炎を続発した症例も含まれたことが考えられた。

一般的に有熱性尿路感染症の治療成功率は、90%以上との報告が多い¹⁸⁻²¹⁾。本検討ではやや再発率が高かったが、菌血症という重症感染を対象としており、また、複雑性感染症がほとんどで、患者背景の違いが影響したものと考えられる。Tabibian らによると、菌血症を呈する尿路感染症において起因菌としては

E. coli が最も多く分離され、*P. aeruginosa* がそれに続くとされている²²⁾。本検討でも同様であったが、MRSA の検出率がやや高く、これも複雑性感染症の割合が多かったことが影響していたと考えられた。

以上より、菌血症症例においても、経口抗菌薬への切り替えは安全に行うことができると考えられる。しかし、MRSA や ESBL 産生菌など抗菌薬の長期投与となる症例への対応は今後の課題で、抗菌薬の選択や投与方法などに十分な注意を要すると考えられた。

結 語

菌血症を呈した尿路感染症症例について検討した。経口抗菌薬への切り替えは再発リスクを上昇させなかった。ステロイドや免疫抑制剤の使用が再発のリスク因子であった。また、再発例では抗菌薬の長期投与が多く、その中には耐性菌が含まれ、抗菌薬の選択や投与方法に注意を要する。

文 献

- 1) Bahagon Y, Raveh D, Schlesinger Y, et al.: Prevalence and predictive features of bacteremic urinary tract infection in emergency department patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **26**: 349-352, 2007
- 2) Rebelo M, Pereira B, Lima J, et al.: Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with bacteraemia admitted to an Internal Medicine ward. *Int Arch Med* **4**: 33, 2011
- 3) 山本新吾, 石川清仁, 速見浩士, ほか: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2015—尿路感染症・男性性器感染症—. *日化療会誌* **64**: 1-30, 2016
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing, nineteenth informational supplement. M7-A8 (M100-S19), CLSI, Wayne, PA
- 5) 丸藤 哲: 急性期 DIC 診断基準. *臨床医* **31**: 1664-1668, 2005
- 6) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* **48**: 452-458, 2013
- 7) Artero A, Esparcia A, Eiros JM, et al.: Effect of bacteremia in elderly patients with urinary tract infection. *Am J Med Sci* **352**: 267-271, 2016
- 8) Artero A, Inglada L, Gomez-Belda A, et al.: The clinical impact of bacteremia on outcomes in elderly patients with pyelonephritis or urinary sepsis: a prospective multicenter study. *PLoS ONE* **13**: e0191066, 2018
- 9) Tal S, Guller V, Levi S, et al.: Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect* **50**: 296-305, 2005
- 10) 堀 淳一, 山口 聡, 渡邊成樹, ほか: 重症尿路感染症に対するエンドトキシン吸着療法の検討. *日泌尿会誌* **99**: 578-583, 2008

- 11) Shiegemura K, Tanaka K, Osawa K, et al. : Clinical factors associated with shock in bacteremic UTI. *Int Urol Nephrol* **45** : 653-657, 2013
 - 12) Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, et al. : Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections : potential opportunities and effect on outcome. *Infection* **42** : 829-834, 2014
 - 13) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, et al. : Phase I Study of Levofloxacin, (S)-(-)-Ofloxacin. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* **23** : 515-520, 1992
 - 14) 西 圭史 : 抗生物質の基本知識. *日臨麻会誌* **37** : 687-694, 2017
 - 15) Kutob LF, Justo JA, Bookstaver PB, et al. : Effectiveness of oral antibiotics for definitive therapy of Gram-negative bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* **48** : 498-503, 2016
 - 16) Rieger KL, Bosso JA, MacVane SH, et al. : Intravenous-only or intravenous transitioned to oral antimicrobials for enterobacteriaceae-associated bacteremic urinary tract infection. *Pharmacotherapy* **37** : 1479-1483, 2017
 - 17) Akhloufi H, Hulscher M, Melles DC, et al. : Development of operationalized intravenous to oral antibiotic switch criteria. *J Antimicrob Chemother* **72** : 543-546, 2017
 - 18) Johnson JR and Russo TA : Acute Pyelonephritis in Adults. *N Eng J Med* **378** : 48-59, 2018
 - 19) van der Starre WE, van Dissel JT and van Nieuwkoop C : Treatment duration of febrile urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep* **13** : 571-578, 2011
 - 20) van Nieukoop C, van't Woult JW, Assendelft WJJ, et al. : Treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial) : a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). *BMC Infect Dis* **9** : 131, 2009
 - 21) Sandberg T, Skoog G, Bornefalk-Hermansson A, et al. : Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis : a randomized, open-label and double-blind placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* **380** : 484-490, 2012
 - 22) Tabibian J, Gornbein J, Heidari A, et al. : Uropathogens and Host Characteristics. *J Clin Microbiol* **46** : 3980-3986, 2008
- (Received on November 25, 2019)
(Accepted on February 13, 2020)