



2012年12月5日放送

「尿路感染症」

産業医科大学 泌尿器科学教授
松本 哲朗

はじめに

感染症の分野では、抗菌薬に対する耐性菌の話題が大きな問題点であり、耐性菌を増やさないための感染制御と適正な抗菌薬の使用が必要です。抗菌薬は、使用すれば必ず耐性菌が出現し、増加していきます。新規抗菌薬の開発と耐性菌の増加は、永遠に続く「いたちごっこ」でしょう。しかし、近年、抗菌薬の開発は世界的に鈍化していますので、現在ある抗菌薬を上手に使用することが重要な観点となります。

一方、尿路感染症に対する抗菌薬の使用法に関するエビデンスは、意外に少なく、ガイドラインの作成に困難を来しています。このような観点から、尿路感染症の研究者は、自らがエビデンスの構築に関わるべきであると考えています。我々は、全国的な組織として、UTI 共同研究会を作って、多施設共同研究を積極的に行い、エビデンスの構築に寄与しようと考えております。このような成果の中から、最近の話題をいくつか紹介させていただきます。

尿路感染症起炎菌の薬剤感受性

まず、尿路病原菌の抗菌薬耐性の問題です。尿路病原菌においても、耐性菌は増加傾向にあり、特に、キノロン耐性大腸菌には強い関心が集まっています。そこで、我々は全国組織で、尿路感染症起炎菌の薬剤感受性調査を行いました。

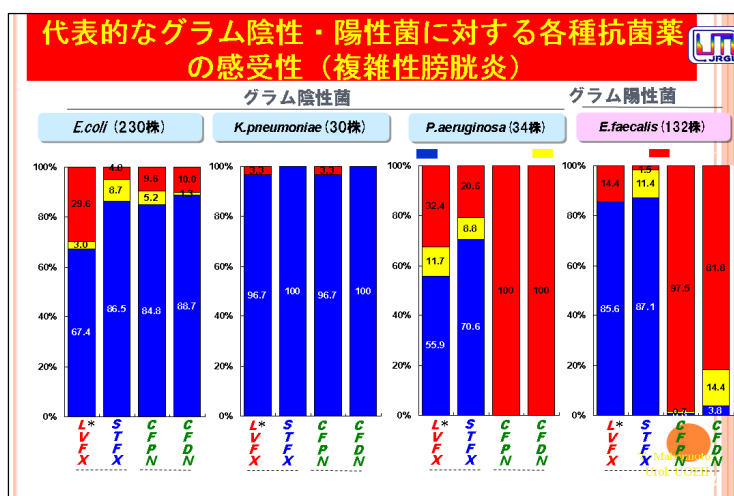
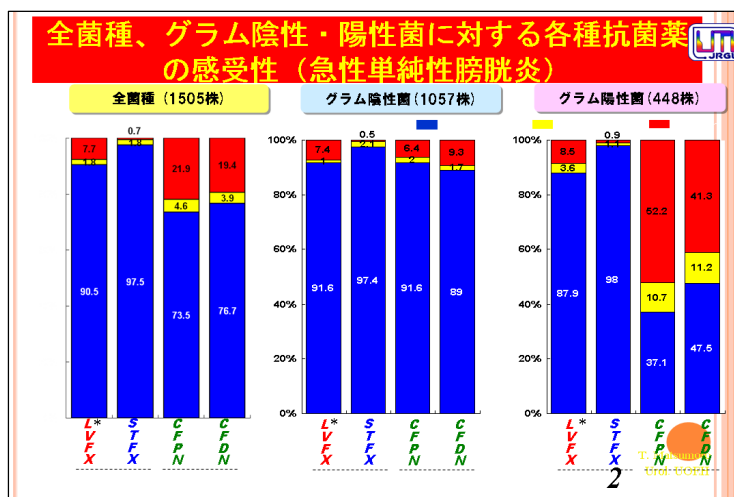
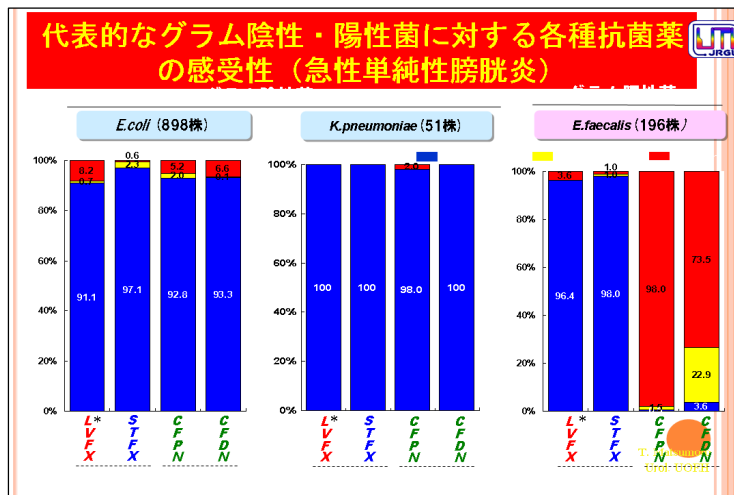
UTI 共同研究会を中心に、全国調査として、急性単純性膀胱炎と複雑性膀胱炎の起炎菌における、経口抗菌薬、特に、ニューキノロン系薬と第3世代経口セフェム系薬に対する感受性調査を行いました。その理由としては、我が国では、尿路感染症の治療薬としては、そのほとんどが、ニューキノロン系か経口セフェム薬であるという事実から、これらの薬剤について検討した訳です。

その結果、急性単純性膀胱炎の起炎菌における大腸菌では、約8%がレボフロキサシ

ン (LVFX) 耐性で、シタフロキサシン (STFX) 耐性は1%以下です。また、セフカペン (CFPN) およびセフジニル (CFDN) 耐性は、約6%と耐性率は低い結果でした。*K. pneumoniae*については、全ての薬剤に耐性はほとんどありませんが、腸球菌に対して、第3世代セフェム系薬が感受性がないことは、重要なこと

と思われる。急性単純性膀胱炎から分離された全菌種になると、LVFX 耐性は約8%、STFX 耐性は1%以下、セフェム耐性は19~21%と高いことから、ニューキノロン系薬の優位性が示されております。

一方、複雑性膀胱炎からの分離大腸菌では、約30%のLVFX 耐性であり、約5%がSTFX 耐性でした。セフェム系薬には、約10%の耐性であり、複雑性膀胱炎由来の大腸菌のみに限れば、セフェム系薬の感受性が優れていると考えられます。しかし、緑膿菌と腸球菌においては、圧倒的にニューキノロン系薬が優れています。従って、複雑性膀胱炎から得られた全菌種で見ますと、23%がLVFX 耐性で、5%がSTFX 耐性ですが、約40%がセフェム系薬耐性と考えられます。従って、起炎菌が判明する前の初期治療には、キ

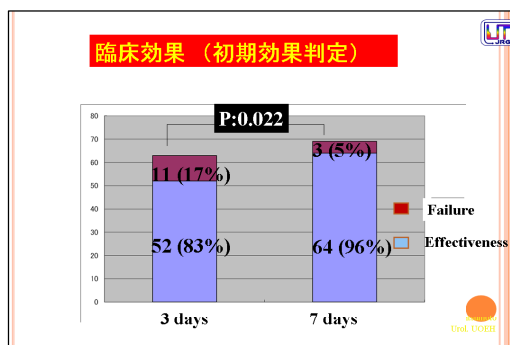
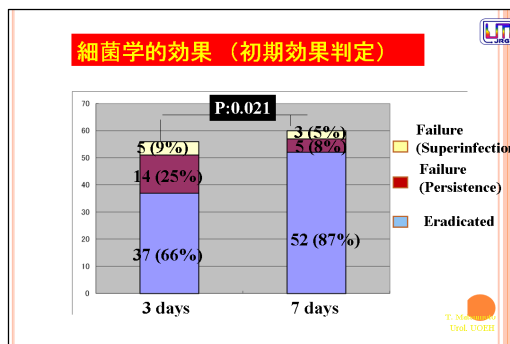
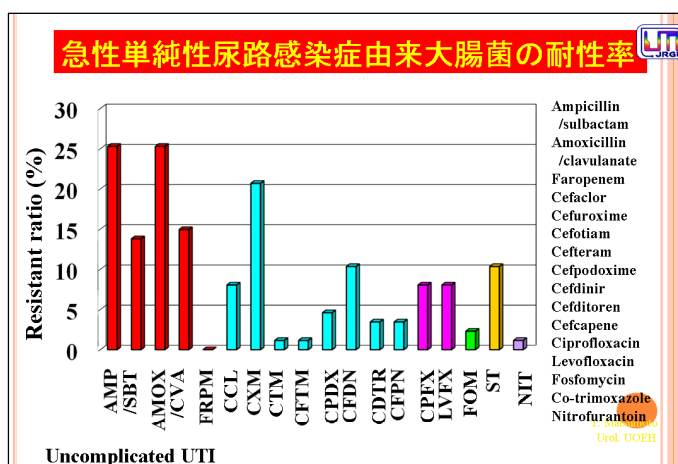
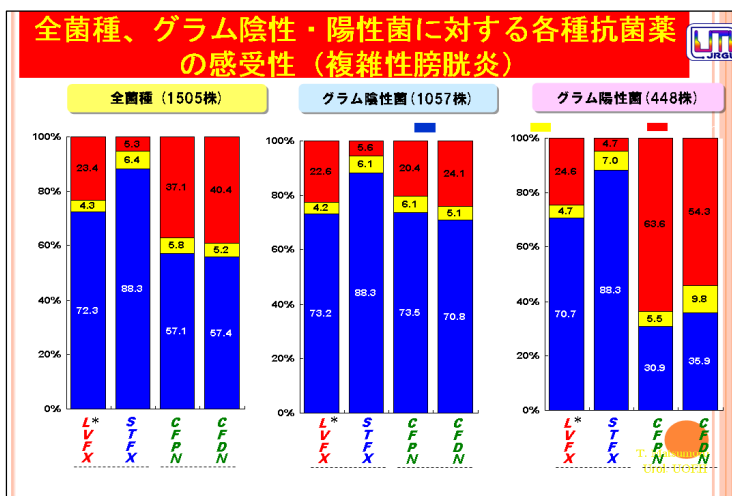


ノン系薬の方が優れていると思われ、中でも STFX の耐性率の低さが有用と思われました。

また、ニューキノロン系薬やセフェム系以外の薬剤に関する感受性調査の結果をみると、ファロペネム、 fosfomicin、 ST 合剤、 nitrofurantoin などの薬剤においては、急性単純性膀胱炎由来の大腸菌に対して耐性率が低いことが判明しています。従って、我が国で主に用いられているニューキノロン系や経口セフェム系薬以外の薬剤も治療に用いることにより、ニューキノロン系やセフェム系薬の耐性菌増加を防止することが必要と思われます。

ファロペネムの有効性

そこで、我々は、ファロペネムの急性単純性膀胱炎に対する有効性と適正な投与期間を検討するため、他施設共同の比較試験を行いました。ファロペネムは、ベータラクタム系薬に属しますので、急性単純性膀胱炎に対する投与期間は、7 日間が適当と思われませんが、急性単純性膀胱炎由来の大腸菌に対する抗菌力が優れているところから、3 日間の投与期間でも、治療可能ではないかとの仮説を立て、3 日間と7 日間の投与期間で検討しました。ファロペネムの投与量は、1 回 200 mg です。その結果、細菌学的にも、臨床的にも

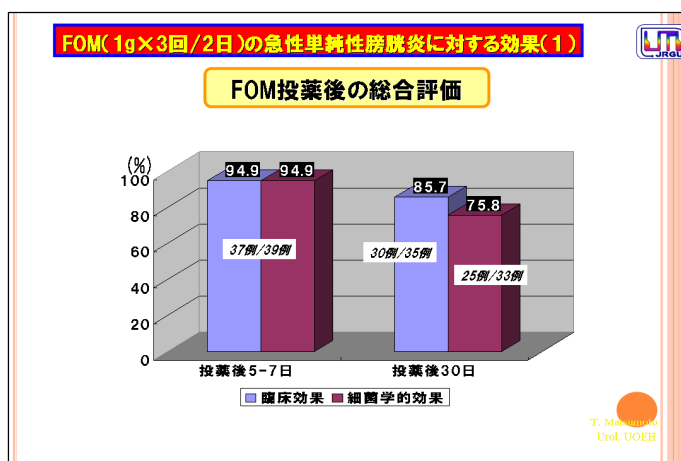
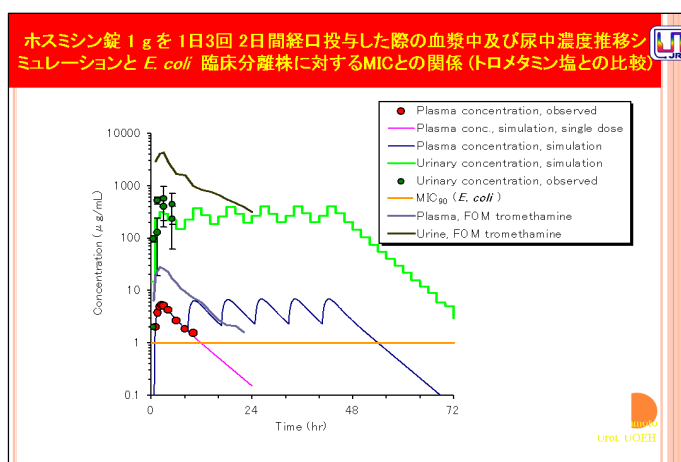


優位差をもって、7日間投与が3日間投与に比して有効であることが確認され、ファロペネムは急性単純性膀胱炎治療に優れているが、その投与期間は7日間であるべきことが確認されました。

フォスフォマイシンの効果

さらに、急性単純性膀胱炎由来の大腸菌に耐性菌の頻度が低いフォスフォマイシンについても検討しました。欧米では、急性単純性膀胱炎の治療に、フォスフォマイシン・トロメタモールの単回投与が推奨されています。しかしながら、我が国では、フォスフォマイシン・トロメタモールは発売されておらず、使用することができません。わが国で発売されているものは、フォスフォマイシン・Caであり、フォスフォマイシン・トロメタモールと比較すると、血中半減期が短く、単回投与では治療不可能と思われます。

そこで、フォスフォマイシン・トロメタモール、1回3g、単回投与の血中・尿中濃度と同程度の濃度を得るための投与方法として、1回1g、1日3回、2日間投与方法を検討することとしました。血中・尿中濃度をシミュレーションしてみますと、1回1g、1日3回、2日間投与は、フォスフォマイシン・トロメタモールの3g、単回投与の濃度を凌駕することが判明しました。そこで、フォスフォマイシン・Caの2日間投与方法の急性単純性膀胱炎に対する治療効果を検討しました。その結果、細菌学的にも、臨床効果においても、極めて高い有効率が得られました。従って、フォスフォマイシン・Caの1回1g、1日3回、2日間投与方法も急性単純性膀胱炎の治療に用いることができることが確認されました。



急性単純性膀胱炎に対する適正な治療法

以上のような結果から、急性単純性膀胱炎に対する適正な治療法としては、LVFXの1回500mg、1日1回、3日間投与、第2～第3世代経口セフェム系薬の1回100～300mg、

1日3回、7日間投与、 fosfomicin・Ca の1回1g、1日3回、2日間投与、フ
 アロペネムの1回200mg、1日3
 回、7日間投与などが考えられま
 す。これらの薬剤の他にも、ST
 合剤やニトロフラントインなど
 の薬剤も適正な投与法を検討し
 てみる必要があると思われま
 す。このような治療法のバラエティ
 を増やすことにより、耐性菌の
 増加防止を考える必要があると
 思われます。

急性単純性膀胱炎における投与レジメ			
Patient	Antimicrobial	Dose	Duration
Healthy, Young, Women			
	LVFX	500mg x 1	3 days
	Oral cephalosporins (CCL, CTM, CDTR, CFPN)	100-300mg x 3	7 days
	FOM-Ca	1g x 3	2 days
	Faropenem	200mg x 3	7 days
Elder women			
	LVFX	500mg x 1	3 days

尿路感染症の再発予防

一方、尿路感染症は、繰り返すことが多い感染症であることも知られております。こ
 のような、繰り返す尿路感染症の再発予防に対して、種々の検討が行われてきました。
 閉経期以後の女性に対するエストロゲンの局所使用、乳酸菌などのプロバイオティクス
 の局所使用、飲むワクチンの使用
 などが行われ、その有効性も示さ
 れております。また、欧米で、よ
 く用いられているクランベリー
 の使用も有効であるとの報告が
 あります。そこで、我々は、クラン
 ベリー果汁飲料の再発性尿路
 感染症に対する予防効果を検討
 することとしました。クランベリ
 ー果汁を同じ味と色のプラセボ
 と比較する臨床試験を実施しま
 した。対象は、尿路感染症の複数
 回の既往を有し、抗菌薬の治療を
 完了した外来患者です。クランベ
 リー果汁とプラセボは、1回1本、
 1日1回、24週間飲用し、その間
 の尿路感染症発症の有無を検討
 しました。

- 繰り返すUTIの予防法(抗菌薬を除く)
1. 閉経後の女性におけるエストロゲンの局所投与
 2. クランベリー製品
 3. 乳酸菌などのプロバイオティクス
 4. 免疫(ワクチン)
 5. その他

その結果、全体としては、有意
 差を示すことはできませんでし



たが、50 歳以上の女性に対しては、有意に再発予防効果があることが判明しました。また、この再発予防効果は、8 週間以上飲用した人に顕著であることが分かりました。このことから、尿路感染症を繰り返す 50 歳以上の女性には、クランベリー果汁の引用は、尿路感染症の予防に有用であると思われました。クランベリーの作用機序として、プロアントシアニンの細菌に対する凝集効果とキト酸の尿酸性化によることが基礎的に判明しており、この作用を増強するための工夫も行われており、さらなる効果が期待されています。

以上のように、尿路感染症治療には、適正な薬剤選択と投与量、投与期間の設定が必要であり、治療薬選択の幅を広げる努力が必要であり、幅を広げることにより、薬剤耐性菌の増加に歯止めをかけることが大事であることを述べました。また、繰り返しやすい尿路感染症に対しては、抗菌薬以外のものを使用する予防法も検討する必要があることを述べさせて頂きました。