

単純性尿路感染 (Clinical Practice)(Uncomplicated Urinary Tract Infection)

NEJM March15,2012

著者：Thomas M. Hooton, M.D.マイアミ大学内科、ミラー医科大学

西伊豆早朝カンファランス H24.3

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

NEJM、March15, 2012 の総説 (Clinical Practice) が「単純性尿路感染」でした。こういうコモンな疾患を世界のトップジャーナルが扱ってくれると超嬉しく(つくづく自分の語彙力の少なさがいやになる)、読んでいてワクワクします。今回、読んでみて小生、大変なショックを受けましたのでまとめてみました。

なお、単純性尿路感染というのは、健康、閉経前、非妊娠女性の UTI(膀胱炎と腎盂腎炎)のことです。それ以外の UTI は複雑性尿路感染というそうです。治療がだいぶ異なるので二つに分けるのです。

今まで、小生、膀胱炎というと E.coli 狙いでケフレックスやクラビットを出していたのですが、この総説によると、それをやるのは二流のやぶ医者だと言うのです。

2010 年に IDSA (Infectious Diseases Society of America) の単純性急性膀胱炎、腎盂腎炎のガイドラインが改定され、「抗菌薬の環境への悪作用 (ecologic adverse effect)」が大変重視されるようになりました。

感受性のみを重視するのではなく抗菌剤のもつ環境への「collateral damage」を常に考えよというのです。蠅を殺すのに迎撃ミサイル(フルオロキノロン、ベータラクタム)を使うと余りに環境への collateral damage が大きいので、蠅たたき(バクタ、フォスミシン)にしておけというのです。安上がりでよく効くというのです。

しかし不幸にも(ここに underscore、下線を引きたいと思います。仲田) 米国でも膀胱炎に対して一番よく使われているのはフルオロキノロンなのだそうです。

具体的には膀胱炎では、日本のバクタ(TMP80mg,SMX400mg)だと2錠を1日2回、3日使用(合計1002円)、フォスミシンだと3g1回のみ(409.8円)です。他には Nitrofurantoin とか Pivmecillinam という E.coli によく効く薬も勧めているのですが日本にはありません。

小生、バクタというと何か副作用の多い怖い薬かと思って使ったことがありませんでした。また、フォスミシンを膀胱炎に使うなんて今まで考えたこともありませんでした。

膀胱炎にフルオロキノロン(クラビット、シプロキササン)やベータラクタムは、そりゃ効

くけど、あくまでも第2選択であり、最初からこれを使うのは医者として二流だよというのです。読み終わって、しばらく立ち直れませんでした。

現在、バクタに対しては E.coli も耐性菌が増えているのですが、こと、膀胱炎に関しては極めて効果的であり耐性化率 30%の地域であっても治癒率はなんと 85%に達するというのです。

たまたま今、同時並行で岩田健太郎先生の「悪魔が来たりて感染症(中外医学社)」という本を読んでいるのですが、その 32 ページに(岩田先生、引用お許し下さい)

「私の外来では、月に 1 回もキノロンを処方することがない。ニューキノロンは外来診療では一般に不要である。咽頭炎にはペニシリン G だし、尿路感染では多くの場合バクタ、軟部組織感染症ならセファレキシン、場合によってはクリンダマイシンとかオーグメンチンなどである。ニューキノロンを「使わなければいけない」必然性の高い症例は稀である」とのことで、やっぱりバクタなのです。

もし、膀胱炎に対し第1選択のバクタやフォスミシンが使えない場合は、この NEJM 総説では、第2選択としてフルオロキノロンのシプロキサ 250 mg を 2 回/日 3 日(日本国内は 200 mg 錠 2 回/日 3 日とすると 638.4 円)あるいはクラビット 500 mg 1 回/日 3 日(1547.1 円)あるいはベータラクタム系(オーグメンチン、セフゾン、ケフラール、パナン)を 3 日から 7 日間(ケフラール 3 錠 3 日とすると 513 円)などを推奨しています。しかしこれら第2選択薬は環境への副作用が大きいので可能なら膀胱炎に使うなどのことです。

一方、腎盂腎炎に関しては、話は別です。米国では合併症がなければ腎盂腎炎治療は外来で経口薬で治療します。腎盂腎炎の外来治療にはフルオロキノロンを使うのだそうで、シプロキサ 500 mg 経口 2 回/日か経口 1g/回/日を 7 日、あるいはクラビット経口 750 mg/回/日を 5 日間です。それかバクタを日本製(TMP80mg, SMX400mg)なら 2 錠を 2 回/日 14 日間です。

一方、合併症があるような腎盂腎炎では、静注剤を 10 日から 14 日間使用します。これには下記のいずれかを使えとのことです。

シプロキサ、クラビット、ロセフィン、マキシピーム、ゾシン、メロペン、チエナム、フィニバックス、GM+AMPC

UTI は腸、膣の病原菌が尿道周辺粘膜で colonize して上行して膀胱炎を起こします。特に若い女性の場合は性交渉が一番の原因になります。

女性の UTI の年間頻度は何と 12% だそうで、最大のピーク年齢は 15 歳から 34 歳、女性の 5 割は 32 歳までに UTI を経験するそうです。

一旦、膀胱炎を経験すると女性の自己診断能力は大変高く、正解率 85 から 95% です。だ

から反復性膀胱炎を起こす女性では前もって抗菌剤を与えておけば自己診断で内服させても良いとのことでした。

マウスの実験だと E.coli を接種すると尿路上皮内細胞の中に入り込み静止 reservoir となるのだそうです。

しかし、膀胱炎からなぜ腎盂腎炎が起こるのかは判っていません。膀胱炎を治療しなくても腎盂腎炎を起こすのは稀なのだそうです。腎盂腎炎の頻度は膀胱炎 28 例に 1 例位です。

UTI の起因菌の 75 から 90% は E.coli です。この E.coli って便の中にいる普通の E.coli じゃなくて、尿路病原性大腸菌 (UPEC: Uropathogenic E.coli) と言って大腸菌の亜群 (subset) ですが、大便の正常細菌叢です。

UPEC をネットで調べたら下記の会社が出てきました。

<http://www.unitika.co.jp/upec/>

(ユニチカ設備技術株式会社、プラントエンジニアリングの会社でした)

UPEC 以外の尿路感染の起因菌には Klebsiella pneumoniae、Staph.saprophyticus、Enterococcus faecalis、Str.agalactiae がありますが、Enterococcus faecalis と Streptococcus agalactiae はコンタミのことが多いそうです。

UTI のリスク因子としては、性交渉、殺精子剤、UTI 既往、1 年以内にセックスパートナーを替えた、一親等に尿路感染病歴 (+) などがあるそうです。なぜ、殺精子剤 (これが塗られたコンドームもあるそうです) が UTI のリスクになるのかというと膈内の正常細菌叢が変化してしまう為だそうです。

その他、民間でよく言われているのは、性交渉後すぐ排尿する、排尿を我慢しない、水分を自由に摂る、会陰を拭くときは前から後へ、きつい下着を着けない、膈洗浄を避けるなどが言われていますが、いずれも実証されていません。

しかし、実行しても害は少ないので、勧めてもいいだろうとのことでした。

クランベリー (こけもも) ジュースは尿路病原菌の尿道上皮接着を防ぐと言われますが、その効果は確認できなかったそうです。

<http://allabout.co.jp/gm/gc/298550/>

(膀胱炎予防にクランベリー)

また、ちょっと面白かったのは、通販や薬局で売られている D-マンノース (mannose) です。

<http://www.suplinx.com/shop/goods/goods.aspx?goods=071-02811>

(トイレが近くて困る女性に D マンノース)

この NEJM 総説によると、尿路感染は E.coli 上の type1 pili にある FimH adhesin により尿路上皮の mannosylated receptor に、E.coli が接着することによります。理論上 mannoside は接着を阻害します。

D-mannose は adhesion blocker です。しかし臨床試験は行われていないとのこと。

膀胱炎の症状は排尿困難 ± 頻尿・尿意切迫・恥骨上痛・血尿です。

腎盂腎炎の症状は 38 度以上発熱、悪寒、横腹痛、CVA 圧痛、吐気、嘔吐です。

CVA 圧痛は腎盂腎炎を示唆する唯一の理学所見だそうです。

注意すべきは腎盂腎炎は膀胱炎症状を伴うことがあることです。

また、膀胱炎で起こる「排尿困難」は、尿道炎や膣炎でも起こりえます。

もし排尿困難を見た時、膣刺激症状や、帯下がなければ膀胱炎の可能性が高いとのこと。このあたり、今まで厳密に症状の違いを考えたことがなかったので、なるほどなです。

尿試験紙の白血球 esterase と亜硝酸塩両者が陽性なら UTI 感度 75%、特異度 82% だそうです、そんなに信頼のできる試験だったんだあと改めて見直しました。

尿細菌数の 10 の 5 乗というのは膀胱炎診断に感度が低いそうです。

検査室では、普通尿細菌数 10 の 4 乗以下は検出できないのだそうで、培養結果が「陰性」であっても注意せよとのこと。

驚いたのは性交渉後、バクタ 1 錠内服などの予防投与は、反復性 UTI を起こす人には有効だそうです。

NEJM、単純性尿路感染の最重要点は以下の 44 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

最重要点

1. 女性 UTI 年間頻度は 12%。
2. 女性の UTI 頻度のピークは 15 歳から 34 歳
3. 女性は 32 歳までに最低半数は UTI を経験する。
4. 若い女性の膀胱炎は半年以内に 25% が再発。
5. 腎盂腎炎の頻度は膀胱炎 28 例に 1 例の割合。

6. 単純性尿路感染とは健康、閉経前、非妊娠女性の UTI のこと。
7. それ以外は複雑性尿路感染で長期の広域抗菌剤を必要とする。

8. 腸、膣（性交後）病原菌が尿道周辺粘膜で colonize して上行。
9. 腎盂腎炎成立の機序ははっきりしない。
10. 膀胱炎を治療しなくても腎盂腎炎を起こすのは稀。

11. 無症候性細菌尿を治療しなくても腎盂腎炎を起こすのは稀。
12. 単純性尿路感染の主起因菌は尿路病原性大腸菌（UPEC）。
13. UPEC は大便内の正常細菌叢としてある。
14. マウスに UPEC を接種すると尿路上皮内で静止リザーバーとなる。
15. UTI リスク因子は性交、殺精子剤、UTI 既往、1 年以内に sex 相手替えた等。

16. 一親等に尿路感染病歴(+)もリスク因子、CXCR1（IL8 受容体）低発現。
17. UTI に無関係なのは性交前後排尿、酒、尿頻度、尿我慢、入浴、下着、BMI。
18. 起因菌は E.coli が 75 から 90% である。
19. その他 Klebsiella pn、Staph.saproph、Enteroc.faec、Str.agalac。
20. Enterococcus faec と Str.agalac はコンタミのことが多い。

21. 膀胱炎症状は排尿困難 ± 頻尿・尿意切迫・恥骨上痛・血尿
22. 腎盂腎炎症状は 38 度以上発熱、悪寒、横腹痛、CVA 圧痛、吐気、嘔吐。
23. 腎盂腎炎は膀胱炎症状を伴うことあり。
24. 排尿困難は尿道炎や膣炎でもある。
25. 排尿困難で膣刺激症状や帯下がなければ膀胱炎の可能性高い。

26. CVA 圧痛は腎盂腎炎を示唆する唯一の理学所見である。
27. 尿試験紙で白血球 esterase と亜硝酸塩陽性なら UTI 感度 75%、特異度 82%。
28. 膀胱炎では尿培養は必ずしも要らない（結果出る前に治る）。
29. 腎盂腎炎では尿培養は全例にやれ。
30. 尿細菌数 10 の 5 乗/ml は膀胱炎診断に感度低い。

31. 検査室で尿細菌数 10 の 4 乗以下は検出できない（培養「陰性」に注意）。
32. 膀胱炎に帯下、膣刺激症状ある時は培養出るまで治療始めるな。
33. 2010 IDSA ガイドラインは抗菌剤の環境への悪作用を重視。
34. 単純性膀胱炎の第一選択はバクタ 2T2 回/日 3 日か fosfomicin 3g1 回。
35. バクタは耐性菌増加にも関わらず膀胱炎で極めて効果的、安価。

36. フルオロキノロン、ベータラクタムは環境への悪影響大、二流の治療！
37. 腎盂腎炎の経口薬はシプロキサシン 7 日かクラビット 5 日かバクタ 14 日。
38. ベータラクタム 10 日から 14 日でもよいがフルオロキノロンに劣る。
39. 腎盂腎炎入院治療は下記静注薬のどれかを 10 日から 14 日。
40. シプロキサシン、クラビット、セフトリアキソン、ゾシメドリン、メイナム、フィボキサミン、GM+AMPC

- 41. 1 カ月経っての再発性膀胱炎は第 1 選択薬を。
- 42. 初回バクタ使用してる時は再発時、耐性ができたかも。
- 43. 膀胱炎経験した女性の自己診断は正確である (85%から 95%正確)
- 44. 性交渉後バクタ 1T1 回内服などの予防投与は有効である。

.....

単純性尿路感染 (Uncomplicated Urinary Tract Infection)

NEJM March15,2012 西伊豆早朝カンファランス H24.3

著者 : Thomas M. Hooton, M.D.マイアミ大学内科、ミラー医科大学

症例

30 歳女性、2 日前よりの排尿困難 (dysuria)、尿意切迫(urinary urgency)、頻尿。発熱、悪寒、背部痛、膣刺激感 (vaginal irritation)、帯下(vaginal discharge)等はない。1 カ月前にもこの患者は膀胱炎疑いで受診しバクタ (trimethoprim-sulfamethoxazole) の処方により軽快した。これ以外には患者は健康であるが過去 1 年間で 3 回の膀胱炎のエピソードがあった。この患者に対するあなたの治療方針は？

1 . The Clinical Problem

a. 頻度

尿路感染は米国の外来では最もコモンな細菌感染であり 2007 年には 860 万人 (84%は女性) が受診した。女性の自己申告による尿路感染の年間頻度は 12%であり 32 歳までには少なくとも半数の女性は 1 回の尿路感染を経験する。

女子大学生で新たな避妊を始めた群で膀胱炎の頻度は 0.70 回/人/年であったが閉経後女性では 0.07 回/人/年であった。

若い健康女性では、膀胱炎は最初のエピソードに続き 6 カ月以内に 25%が再発する。過去複数回エピソードがある場合は頻度は更に多くなる。

急性単純性腎盂腎炎 (acute uncomplicated pyelonephritis) は膀胱炎ほど多くはなく膀胱炎 28 例に腎盂腎炎 1 例位の割りあいである。

ピークの年間頻度は 15 歳から 34 歳で女性 1 万人あたり 25 例である。

b. 分類

健康かつ閉経前で妊娠していない女性で、かつ尿路異常のない患者の急性膀胱炎や急性腎盂腎炎を単純性 (uncomplicated) 尿路感染といいそれ以外を複雑性 (complicated) 尿路感染と分類する。

このように分類する理由は複雑性尿路感染の場合、より broad spectrum かつ長期間の治療が必要で治療が異なるからである。

しかしこの分類法は、複雑性尿路感染の多様性 (diversity) を考慮していないし、短期の治療で済む尿路感染を複雑性と誤分類する可能性もある。

尿路感染患者を多層に分類するヨーロッパ分類もあるが実際には使用されていない。

c. 病因

健康女性の単純性尿路感染成立は複雑である。腸、あるいは腔の病原菌 (性交渉での直接の接種) により始まるが尿道周辺粘膜で colonize し尿道を上行して膀胱、時には尿管を上行して腎臓に達する。

腎盂腎炎に至る機序ははっきりしない。女性で膀胱炎を治療しなくても腎盂腎炎を起こすのは稀である。また男女の無症候性細菌尿を治療しなくても腎盂腎炎を起こすのは稀である。

尿路病原性大腸菌 (Uropathogenic E.coli: UPEC) は単純性尿路感染の主な病原菌であり腸管外の病原性大腸菌で毒性が強い特殊な亜群 (subset) である。

その毒性や適合因子としては、線毛 (fimbriae), 鞭毛 (flagella), adhesin, siderophores, 毒素、polysaccharide coating などにより防御をかいくぐって、宿主を損傷し炎症反応を起こす。しかし尿路症状を起こす引き金はよくわかっていない。

健康女性の反復性膀胱炎の大部分は、3分の2までは初回感染と同じ菌株であり再感染と考えられる。尿路病原性株は大便内の flora として永続し尿路再感染を起こす。マウスの実験では E.coli を接種すると尿路上皮に侵入して抗菌剤による排除に抵抗し静止上皮内貯蔵庫 (quiescent epithelial reservoirs) となる。

ヒトでも同様のことが起こるというエビデンスは少ないが、膀胱炎の女性の尿内で剥脱した細胞の中に細菌の biofilm 様の集合が見られる。

d. リスク因子

孤発性あるいは反復性の単純性尿路感染 (膀胱炎、腎盂腎炎) のリスク因子としては性行為、殺精子剤 (spermicides), 尿路感染の既往、一年以内に sex partner を替えた、一親等 (本人、親、子) に尿路感染の病歴 (+) などがある。

ケースコントロールスタディの結果では、反復性尿路感染と関係がない因子は以下の通りである。性行為前後の排尿、1日当たりアルコール消費量、排尿頻度、排尿を我慢する (delayed voiding habits) 会陰部を拭くパターン、タンポン使用、会陰洗浄 (douching) 入浴、下着の種類、BMI などがある。

しかし、これらのゼロ所見のいくつかは、反復性尿路感染の後で行動を変えたかかもしれず誤分類かもしれない。

一親等、あるいはそれ以上の家系で反復性尿路感染の女性が複数見つかることがあり遺伝子的傾向があるかもしれない。

腎盂腎炎を起こしやすい児の家系に急性腎盂腎炎の家族性集積が見られ、女性や女兒に IL8 receptor である CXCR1 の低発現、そして血液型抗原の非分泌型や P1 表現系の過剰発現が見られる。

e. 微生物学

女性では E.coli が単純性尿路感染（膀胱炎、腎盂腎炎）の原因の 75 から 90%を占める。残りは、腸内細菌の *Klebsiella pneumoniae*、グラム陽性菌の *Staphylococcus saprophyticus*、*Enterococcus faecalis*、*Streptococcus agalactiae* (Group B streptococcus)等による。

しかし単純性尿路感染で後者二つの *Enterococcus faecalis* と *Streptococcus agalactiae* は排尿後検体のコンタミのことが多い。

2. Strategies and Evidence

a. 診断

膀胱炎の症状は普通、排尿困難で、それに頻尿、尿意切迫、恥骨上の痛み、血尿があったりなかったりする。

腎盂腎炎の症状は 38 度以上の発熱、悪寒、側腹部痛み、CVA 圧痛、吐気、嘔吐でありこれに膀胱炎症状があったりなかったりする。

排尿困難は尿道炎や膣炎でもよく見られる。

しかし、膣刺激症状や帯下がなくて、症状が突然、重症で始まり、頻尿、尿意切迫、血尿がある時は膀胱炎の可能性が高い。

女性で尿路のどんな症状でもあれば膀胱炎の可能性は 50%以上である。

膣刺激症状、帯下がなくて排尿困難、頻尿があれば膀胱炎の可能性は 90%以上である。

CVA 圧痛は腎盂腎炎を示唆する唯一の理学所見である。

膿尿や細菌尿の評価で良く行われるのは尿試験紙（dipsticks）で白血球 esterase（白血球から放出される酵素）を検出、あるいは亜硝酸塩（nitrites）を検出する。ある種の細菌は nitrate (硝酸塩)を nitrite (亜硝酸塩)に変換するからである。

白血球 esterase と亜硝酸塩 (nitrites) が存在すれば UTI の可能性は感度 75%、特異度 82%である。

しかし病歴から UTI が強く疑われる場合、尿試験紙法はあまり信頼できない。

尿試験紙法が陰性であっても感染を否定はできない。

尿培養は細菌尿、細菌感受性の確認の為にやられるが、腎盂腎炎では全例に行うべきである。膀胱炎では患者の病歴が信頼できれば、尿培養は必ずしも必要ではない。培養結果が出るのは遅れるからだ。

膀胱炎患者での排尿検体と膀胱穿刺検体による比較では従来のクライテリア、すなわち細菌数が 10^5 乗/ml は膀胱炎として感度が低い。

30 から 50%の膀胱炎女性ではコロニー数は 10^2 乗から 10^4 乗であった。

しかしほとんどの検査室では、排尿検体で細菌数 10^4 乗/ml 以下は検出できない。だから培養結果が陰性 (no growth) という報告は解釈に注意が必要である。

患者の症状から膀胱炎の診断が確実であれば精査しなくても治療は可能である。しかし、膀胱炎に膣刺激症状や帯下を伴う場合は、尿培養結果が出るまで治療を遅らせた方が合理的である。

b. 治療

急性単純性膀胱炎は良性疾患でありランダムコントロール試験では女性の 25 から 42%は早期回復が見込まれ腎盂腎炎への進展はわずかである。

しかし膀胱炎はそれなりに病的状態であり抗菌剤がルーチンに処方され、その目的は症状の早期回復である。

尿路病原性大腸菌 (UPEC : uropathogenic strains of E.coli) の耐性菌が増加してから処方の選択は複雑になってきた。

最近の大規模国際研究では、 amoxicillin (サワシリン) 耐性は 20%以上、 trimethoprim-sulfamethoxazole (バクタ) も同様の数値である。

フルオロキノロン、経口セファロsporin、 amoxicillin-clavulanate (オージェメンチン) に対する耐性は 10%以下であるが、フルオロキノロンに対する耐性菌は増えつつある。

耐性菌が最も少ないのは nitrofurantoin (日本未発売)、 fosfomycin、 mecillinam (pivmecillinam は prodrug、いずれも日本未発売) である。

ESBL (extended spectrum beta lactamase) の E.coli が世界的に増加している。この多くはフルオロキノロンや trimethoprim-sulfamethoxazole (バクタ) にも耐性である。限られたデータではあるが fosfomycin、 nitrofurantoin、 amoxicillin-clavulanate は vitro、臨床でも活性がある。

最近アップデートされた IDSA (Infectious Diseases Society of America) のガイドラインでは治療開始に当たり環境への副作用 (adverse effects of antimicrobial agents) を考慮することを強調している。

いわゆる collateral damage である。

コミュニティでの耐性菌化率の thresholds が提案されている。

例えば trimethoprim-sulfamethoxazole で 20%、フルオロキノロンで 10%である。しかしこのようなデータはほとんどない。

病院の antibiogram で示されるのは、入院患者の培養結果や、合併症のある患者からのものであり単純性尿路感染の耐性菌化率を過大に評価している可能性もある。

c. 膀胱炎の治療

1) 単純性膀胱炎の第一選択 (first-line therapy) は以下の通りである。

- TMP-SMX (バクタ、バクトラミン TMP160mg-SMX800mg)

2 回/日、3 日間

3 日間投与での効果は 93% (90-100%)

(日本のバクタは 1 錠あたりこの半量の dose、TMP80mg-SMX400mg、青木眞先生の本ではバクタ 2 錠を 1 日 2 回 3 日を推奨)

TMP-SMX に対する耐性菌増加にも関わらずこの薬は極めて効果的であり安価である。耐性化率 30% の地域であっても治癒率は 85% に達する。

- Fosfomycin trometamol 3g 1 回

(日本国内 : ホスミシン 250 mg、500 mg/錠、青木眞先生の本ではホスミシン 3g1 回を推奨)

単回投与での効果は 91%、バクタやフルオロキノロンより効果は劣るが環境への副作用が少ない。

- Nitrofurantoin 100mg 2 回/日を 5 日間 (日本にない)

5 日投与での効果は 93% (84 から 95%) で環境への副作用も少ない。

- Pivmecillinam 400 mg 2 回/日を 3 日から 7 日

3 日から 7 日の処方では効果 73% (55 から 82%)。環境への副作用が少ない。

短期治療 (short-course regimens、単回投与または 5 日間まで) は長期処方と同じ位効果的であるし副作用も少なく推奨される。

単純性膀胱炎が良性かつ頻度も高いことからガイドラインでは、薬効と環境への副作用 (ecologic adverse effects) に同等の比重を置いている。

抗菌剤選択は患者のアレルギー、コンプライアンス、入手の容易さ、ローカルの治療パターン、耐性化率、コストなどから個別化すべきである。

もし第一選択が以上の理由で使えない場合、フルオロキノロンやベータラクタム系は合理的な選択肢ではある。

しかし環境への副作用を考慮し、フルオロキノロンやベータラクタム使用は最小限にすべきである。不幸なことに米国のサーベイでは、外来で使用される最も多い抗菌剤はフルオロキノロンである。

耐性菌が増加しつつあること、膀胱炎が良性であることから抗菌剤を使用しない方法にも興味を持たれている。NSAID の使用や抗菌剤治療を遅らせることなどがあるが一般的ではない。

2) 膀胱炎治療の第2選択

・フルオロキノロン

臨床的効果は90% (85 から 98%) だが環境への副作用大！
可能なら膀胱炎には使わない。

Ciprofloxacin 250mg 2回/日、3日間

(日本はシプロキササン 100 mg、200 mg/錠)

Levofloxacin (クラビット) 250mg/500 mg 1回/日 3日間

・ベータラクタム系 (オーグメンチン、セフゾン、ケフラルール、パナン)

3日から7日間

効果は89% (79%から98%)

静注のベータラクタム系に比べれば環境への副作用は少ない。

d. 腎盂腎炎の外来治療

急性単純性腎盂腎炎のほとんどのエピソードは現在外来治療が主流である。

尿培養と感受性治療をまず行う。

腎盂腎炎を入院させるのは、重症の場合、血行動態が不安定、合併症 (糖尿病、腎結石、妊娠)、経口治療が無理な時、コンプライアンスが悪そうな時などである。

エンピリカル治療は広域かつ進展を防ぐため速やかに開始する。

急性単純性腎盂腎炎の経口抗菌剤で推奨されているのはフルオロキノロンのみである。もし耐性菌の懸念があるときは培養結果が出るまで1またはそれ以上の抗菌剤を非経口的に投与する。

1) 経口抗菌剤による腎盂腎炎のエンピリカル治療

- ・ Ciprofloxacin 500 mgを経口 2 回/日 or 経口 1g/回/日 7 日間

(Ciprofloxacin:日本国内はシプロキササン 100、200 mg/錠)

500 mg 2 回/日、7 日で臨床効果は 96% (初回は静注することもある)

- ・ Levofloxacin (クラビット) 経口 750 mg/回/日、5 日間

(Levofloxacin : 日本国内はクラビット 250、500 mg/錠)

Levofloxacin 750 mg/回/日、5 日で効果は 86%、

Ciprofloxacin 500mg 経口 2 回/日または静注で効果 81%

Ciprofloxacin、Levofloxacin 共に環境への悪作用あり。

両者の副作用は吐気、嘔吐、下痢、頭痛、眠気、不眠。

- ・ TMP-SMX(バクタ)160 mg-800 mg 経口で 2 回/日 14 日間

(日本国内のバクタは TMP80mg,SMX400mg)

臨床効果は 83%、もし起因菌が感受性のある E.coli であれば効果は 92%、感受性が無い場合は 35%。耐性菌が多いため失敗率が高い。世界の多くの地域で E.coli 耐性率は 20% を超える。

フルオロキノロンよりも環境に対する悪作用が少ない。

FDA と IDSA ガイドラインでは 14 日投与しか認められていない。

女性で解熱が早ければ 7 日から 10 日投与でも有効。

副作用：吐気、嘔吐、食欲不振、発疹、じんましん、血液的合併症、光過敏性

- ・ 経口ベータラクタム製剤 10 日から 14 日

データは限られているが効果は TMP-SMX や fluoroquinolones に劣るので、他の処方が使えないときだけとせよ。

経口ベータラクタム製剤は非経口投与に比べれば環境への悪作用は少ない。

副作用：下痢、吐気、嘔吐、発疹、じんましん。

e. 急性単純性腎盂腎炎のエンピリカルな入院治療

以下の治療で環境への悪影響は大きい。抗菌剤開始前に尿培養を行うこと。

重症患者では入院時エコーか CT で合併症の有無を確認しておく。

抗菌剤開始 48 時間から 72 時間経っても症状が悪化する場合は画像診断を行う。

入院患者では血液培養はしばしば陽性だが、bacteremia があってもなくても治療結果は同様である。尿培養の結果により早期に経口抗菌剤 (ふうふうフルオロキノロン) に変更する。

急性単純性腎盂腎炎の入院患者では、抗菌剤は以下のいずれかを 10 日から 14 日間続ける。

- ・ Ciprofloxacin 400 mg 静注 2 回/日
（日本国内は静注用シプロキサソ 200 mg/150ml、300 mg/150ml）
- ・ Levofloxacin 500 から 750 mg 静注 1 回/日
（日本国内は静注用クラビットは 500mg/20ml または 500mg/100ml）
- ・ Ceftriaxone 1 から 2g 静注
（日本国内はロセフィン 0.5g、1g）
- ・ Cefepime 1g 静注 2 回/日
（日本国内はマキシピーム 0.5g、1g）
- ・ Piperacillin-tazobactam 3.375g 静注 6 時間毎
（日本国内はゾシン 2.25g、4.5g）
- ・ Meropenem 500mg 静注 8 時間毎
（日本国内：メロペン 0.25g、0.5g）
- ・ Imipenem-cilastatin 500mg 静注 6 または 8 時間毎
（日本国内：チエナム 0.25g、0.5g）
- ・ Doripenem 500mg 静注 8 時間毎
（日本国内：フィニバックス 0.25g、0.5g）
- ・ Ertapenem 1g 1 日 1 回
（日本国内未発売）
- ・ Gentamycin 5-7 mg/kg 静注 1 日 1 回 ± アンピシリン 1-2g 静注 6 時間毎

f. 反復性膀胱炎

単純性膀胱炎に対する抗菌剤を使用開始して 1, 2 週経っても尿路症状が継続あるいは再発する場合は、耐性菌によるか稀に再発である。

この場合は、尿培養を行い、治療はより広域の抗菌剤、例えばフルオロキノロンを使用する。

膀胱炎治療が成功して最低 1 カ月以上経ってからの膀胱炎再発では、第 1 選択の薬剤の短期治療（日本ならバクタ 2 錠 2 回/日 3 日間か、フォスミシン 3g 1 回）を再度行うべきである。

再発が 6 カ月以内の場合、とくに TMP-SMX(バクタ)が最初使われたのであれば耐性が出てくる可能性があるため、その他の第 1 選択薬にすべきである。

反復性膀胱炎の長期目標は抗菌剤曝露を出来るだけ減らして QOL を保つことである。

g. 反復性の単純性急性膀胱炎の治療

抗菌剤を使用しない膀胱炎の予防法としては、性交渉を減らす、避妊に殺精子剤を使用している場合は他の方法にする、殺精子剤（殺精子剤をコートしたコンドームもある）はとくに diaphragm(ペッサリー)と併用すると尿路感染のリスクが高くなる。腔内正常細菌叢が変化するためである。その他、民間で言われているのは、性交渉後すぐ排尿する、排尿を我慢しない、水分を自由に摂取、会陰を拭くときは前から後へ、きつい下着を着けない、腔洗浄を避ける、などが言われているが実証されていない。しかし実行しても害は少ないので試してもよいかもしれない。

Cranberry juice は尿路病原菌の尿道上皮接着を防ぐと言われるが、その効果は確認できなかった。

局所エストロゲンは腔細菌叢を正常にして反復性尿路感染を減らせると言われる。経口エストロゲンは無効である。

尿路感染は E.coli 上の type1 pili にある FimH adhesin により尿路上皮の mannosylated receptor に、E.coli が接着することによる。理論上 mannoside は接着を阻害する。D-mannose は adhesion blocker であり通販や OTC で販売されているが臨床試験は行われていない。

・自己治療のために

単純性急性膀胱炎の第1選択の薬（バクタ、フォスミシン）を症状が始まったときの為に処方してあげる。一度膀胱炎に罹患した女性の自己診断は正確である（85 から 90%正しい）。抗菌剤予防投与は効果的で再発リスクが 95%減る。ただし、予防投与は、過去1年間に膀胱炎を3回以上、過去半年以内に2回以上繰り返した患者に限るべきである（そのうち1回は培養で確認済みであること）。

・性交渉後の抗菌剤予防投与

性交渉後出来るだけ早く次のいずれかを予防的に1回だけ内服する。

TMP80mgSMX400 mg（日本のバクタ）1回

反復性膀胱炎はこれで 0.3 回/人/年、プラセボで 3.6/人/年

フルオロキノロンも極めて有効だが勧められない。

Cephalexin(ケフレックス 250 mg)1回

Nitrofurantoin、50 から 100 mg 1回

・持続的抗菌剤予防

下記の薬を就寝時内服する。

TMP40mgSMX200mg（日本のバクタの半量）週3回でも可

Cephalexin (ケフレックス)125 から 250 mg 1 回眠前
Fosfomycin (フォスミシン) 3g10 日毎
Nitrofurantoin 50 から 100 mg

h. 単純性膀胱炎、腎盂腎炎の後のフォローアップ

単純性膀胱炎、腎盂腎炎治療終了後の尿培養は、症状が収まっていれば不要である。しかし、妊婦では持続性の無症候性細菌尿は治療すべきであるので尿培養が必要である。

反復性の単純性膀胱炎、腎盂腎炎の婦人ではエコーや CT で調べても余りうるところはないのでルーチンの検査は勧められない。

しかし持続性血尿や、同一菌株による膀胱炎の多発、早期再発例では行うべきである。

腎盂腎炎が重症、抗菌剤開始後 48 時間から 72 時間経っても熱がおさまらない場合、結石、膿瘍、閉塞などを疑って精査すべきである。

腎盂腎炎を 2 回以上繰り返すときも画像診断が必要である。

3 . 結論

さて冒頭の症例

症例

30 歳女性、2 日前よりの排尿困難 (dysuria)、尿意切迫(urinary urgency)、頻尿。発熱、悪寒、背部痛、膣刺激感 (vaginal irritation)、帯下(vaginal discharge)等はない。1 カ月前にもこの患者は膀胱炎疑いで受診しバクタ (trimethoprim-sulfamethoxazole) の処方により軽快した。これ以外には患者は健康であるが過去 1 年間で 3 回の膀胱炎のエピソードがあった。この患者に対するあなたの治療方針は？

この患者は反復性の膀胱炎である。アレルギーがなければ筆者ならバクタ (TMP-SMX) 3 日間を投与する。安価かつ効果的であり、また私のコミュニティでは耐性化率が高くないからだ。もし耐性化率が高ければ Nitrofurantoin を 5 日間使用する。以前、バクタを使用していると耐性になっているかもしれない。

また尿路の鎮痛の為に排尿困難が消失するまで phenazopyridine 必要に応じ 3 回/日までを処方する (OTC で手に入る)。ふつう抗菌剤使用後数時間で排尿困難は消失する。

非薬物的使用として、余り根拠はないが殺精子剤を避ける、性交渉後すぐ排尿、水を自由に飲ませるなど、害が少ないので勧めてもよい。

再発が続くようなら、自己診断、抗菌剤自己投与、性交渉後の予防抗菌剤内服を勧めても良い。

.....

最重要点

1. 女性 UTI 年間頻度は 12%。
2. 女性の UTI 頻度のピークは 15 歳から 34 歳
3. 女性は 32 歳までに最低半数は UTI を経験する。
4. 若い女性の膀胱炎は半年以内に 25% が再発。
5. 腎盂腎炎の頻度は膀胱炎 28 例に 1 例の割合。

6. 単純性尿路感染とは健康、閉経前、非妊娠女性の UTI のこと。
7. それ以外は複雑性尿路感染で長期の広域抗菌剤を必要とする。
8. 腸、膣（性交後）病原菌が尿道周辺粘膜で colonize して上行。
9. 腎盂腎炎成立の機序ははっきりしない。
10. 膀胱炎を治療しなくても腎盂腎炎を起こすのは稀。

11. 無症候性細菌尿を治療しなくても腎盂腎炎を起こすのは稀。
12. 単純性尿路感染の主起因菌は尿路病原性大腸菌（UPEC）。
13. UPEC は大便内の正常細菌叢としてある。
14. マウスに UPEC を接種すると尿路上皮内で静止リザーバーとなる。
15. UTI リスク因子は性交、殺精子剤、UTI 既往、1 年以内に sex 相手替えた等。

16. 一親等に尿路感染病歴(+)もリスク因子、CXCR1（IL8 受容体）低発現。
17. UTI に無関係なのは性交前後排尿、酒、尿頻度、尿我慢、入浴、下着、BMI。
18. 起因菌は E.coli が 75 から 90% である。
19. その他 Klebsiella pn、Staph.saproph、Enteroc.faec、Str.agalac。
20. Enterococcus faec と Str.agalac はコンタミのことが多い。

21. 膀胱炎症状は排尿困難 ± 頻尿・尿意切迫・恥骨上痛・血尿
22. 腎盂腎炎症状は 38 度以上発熱、悪寒、横腹痛、CVA 圧痛、吐気、嘔吐。
23. 腎盂腎炎は膀胱炎症状を伴うことあり。
24. 排尿困難は尿道炎や膣炎でもある。
25. 排尿困難で膣刺激症状や帯下がなければ膀胱炎の可能性高い。

26. CVA 圧痛は腎盂腎炎を示唆する唯一の理学所見である。
27. 尿試験紙で白血球 esterase と亜硝酸塩陽性なら UTI 感度 75%、特異度 82%。
28. 膀胱炎では尿培養は必ずしも要らない（結果出る前に治る）。
29. 腎盂腎炎では尿培養は全例にやれ。
30. 尿細菌数 10 の 5 乗/ml は膀胱炎診断に感度低い。

31. 検査室で尿細菌数 10^4 以下は検出できない（培養「陰性」に注意）。
32. 膀胱炎に帯下、膣刺激症状ある時は培養出るまで治療始めるな。
33. 2010 IDSA ガイドラインは抗菌剤の環境への悪作用を重視。
34. 単純性膀胱炎の第一選択はバクタ 2T2 回/日 3 日か fosfomicin 3g1 回。
35. バクタは耐性菌増加にも関わらず膀胱炎で極めて効果的、安価。

36. フルオロキノロン、ベータラクタムは環境への悪影響大、二流の治療！
37. 腎盂腎炎の経口薬はシプロキサシン 7 日かクラビット 5 日かバクタ 14 日。
38. ベータラクタム 10 日から 14 日でもよいがフルオロキノロンに劣る。
39. 腎盂腎炎入院治療は下記静注薬のどれかを 10 日から 14 日。
40. シプロキサシン、クラビット、セフトリアキソン、ゾシメドリン、メロペナム、チキサム、フィロックス、GM+AMPC

41. 1 カ月経っての再発性膀胱炎は第 1 選択薬を。
42. 初回バクタ使用してる時は再発時、耐性ができたかも。
43. 膀胱炎経験した女性の自己診断は正確である（85%から 95%正確）
44. 性交渉後バクタ 1T1 回内服などの予防投与は有効である。