



尿路感染症の診断と治療 - 尿検査を絡めた知見 -

松本 哲朗

産業医科大学 泌尿器科学：北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1（〒807-8555）

Key Words 尿路感染症，尿検査，膿尿，細菌尿

尿路感染症は頻度の高い極めて普遍的な感染症であり，尿検査は基本的な検査として診断・治療には欠かせない。

尿路感染症の分類

尿路感染症は尿路に起こった非特異的な炎症であり，その分類は単純性と複雑性に大きく分類される。単純性尿路感染症は，性的活動期，即ち，閉経以前の女性の疾患であり，単純性膀胱炎や腎盂腎炎に分類される。一方，複雑性尿路感染症は，尿路ないし

全身性に基礎疾患を有する症例における尿路感染症である。基礎疾患としては，尿路奇形，尿路結石，尿路腫瘍，尿路異物，神経因性膀胱などの尿路基礎疾患に加えて，糖尿病や腎機能障害などがあげられる。尿路感染症の分離菌も，単純性と複雑性で大きく異なる。単純性では，その多くが *Escherichia coli* であるが，複雑性では，*E. coli* に加え *Pseudomonas aeruginosa* や *Enterococcus faecalis*，その他のグラム陰性・陽性菌が分離され，尿培養を行わないと起炎菌の推定は困難である（図1）。

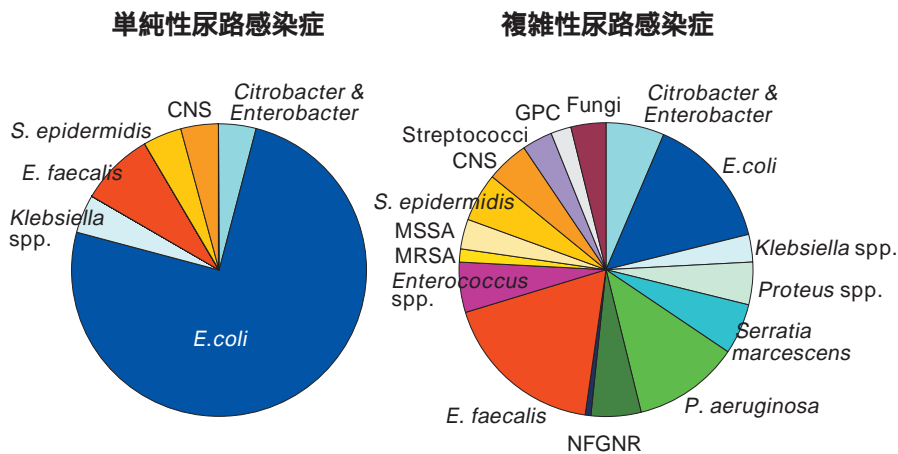


図1．尿路感染症の分離菌

尿路感染症の発症起序

細菌は尿路上皮に付着・定着し、その場で増殖、組織へ侵入し、炎症を惹起する。尿路感染症の原因になりやすいグラム陰性桿菌は、細菌の表面に線毛 (Fimbriae) という線維性蛋白構造を有している。この線毛は先端に付着素 (Adhesin) を有しており、尿路上皮に存在するレセプターと特異的に結合し、感染発症に参与している。単純性尿路感染症の原因となる *E. coli* には、数種類の線毛があることが知られている。マンノース感受性 (MS) 線毛とマンノース抵抗性 (MR) 線毛に区別されるが、MS 線毛である Type1 線毛は大腸菌に広く分布し、マンノース残基をレセプターとしている。一方、MR 線毛である P 線毛は糖脂質をレセプターとしている。P 線毛に対するレセプターは、腎盂や腎尿管に存在し、単純性腎盂腎炎の原因となる (表 1)。また、細菌の多くは、留置カテーテル、結石などの異物や粘膜の癒痕組織などに付着し、増殖する際に Glycocalyx と呼ばれる蛋白を産生する。細菌は Glycocalyx の膜に覆われ、細菌塊を作り生息する。この状態を Biofilm と呼び、難治性、再発性尿路感染症の原因となる。Biofilm 内の細菌は分裂速度が遅く、分裂時に作用する抗菌薬は作用しにくい。また、Glycocalyx の膜は、各種の抗菌薬や抗体、補体、白血球などの生体側防御因子の透過を阻害し、生体の種々の防御因子からも細菌を防御する。複雑性尿路感染症の多くは、この Biofilm が関与し、Biofilm 形

成の素地となるカテーテルや結石などの異物を取り除かなければ尿路感染症を治癒させることができない。

尿路感染症の診断

尿路感染症は、症状と尿所見により診断されるので、尿検査は極めて重要な検査法となる。尿検査には、テストテープ法、遠沈尿を用いた鏡検法、無遠心尿を用いて血球計算版で計数する方法、フローサイトメトリーを用いた方法などがあり、尿の定量培養を用いた細菌尿の検査なども行われている。それぞれの検査法に利点・欠点があるが、スクリーニング検査としては、迅速でかつ安価な方法が求められる。スクリーニング検査法として、テストテープ法が簡便で迅速、しかも安価である。テストテープには、白血球検査としての白血球エステラーゼ、および細菌尿検査法としての亜硝酸塩があるが、この方法の感度、特異度は 70 ~ 80 % 程度で、偽陰性があり、見逃すことがありうる。また、フローサイトメトリーを用いた自動測定器にはいくつかの種類があり、その性能は迅速かつ正確ではあるが、測定に要する費用の問題がある。現在でも、細菌尿については定量培養、白血球については遠沈尿を用いた鏡検法がゴールドスタンダードである。しかし、白血球の測定は、無遠心尿を用いた血球計算盤法が正確であることが報告されている。いずれにしても、それぞれの検査法の利点・欠点を踏まえて使用する必要がある (表 2)。

表 1 . 大腸菌の細菌線毛

Fimbriae	Adhesin gene	Receptor
Type 1 fimbriae	<i>fimH</i>	Mannose-oligosaccharide Uroplakin a,b
P fimbriae	<i>papG</i>	Gal (1-4) Gal moiety
	Class ; <i>papG1A2</i>	Toll like receptor
	Class ; <i>papGj96</i>	
	Class ; <i>prsG1A2</i>	
S fimbriae	<i>sfaS</i>	-sialyl1-2,3- -galactose

表2. 尿路感染症の診断

膿尿	細菌尿
1. Dip stick法 (白血球エステラーゼ, 検出感度; 25cells/μL, 基準; ±)	1. Dip stick法 (亜硝酸塩, 検出感度; 約10 ⁵ cfu/mL, 感度)
2. 沈渣鏡検法 (わが国ではスタンダード, 基準; 5cells/HPF)	2. 沈渣鏡検法 (感度)
3. 無遠心直接鏡検法 (沈渣鏡検法より正確, 血球計算盤(コバスライド), 基準; 10cells/μL)	3. 定量培養法 (ゴールドスタンダード, 基準; 一般的には10 ⁵ cfu/mL, しかし見直しが必要)
4. フローサイトメトリーを用いた自動測定法 (細菌尿も検査可能, 基準; 検討中)	4. 無遠心直接鏡検法 (血球計算盤(コバスライド), 検出感度; 約10 ⁵ cfu/mL)
	5. フローサイトメトリーを用いた自動測定法 (検出感度; 10 ⁴ cfu/mL)

尿路感染症診断における留意点

尿検査は、尿路感染症診断に欠かせない極めて有用な検査であるが、以下の点に留意する必要がある。

1. 採尿時、汚染を排除しているか？

外尿道口の周囲には、細菌や白血球の汚染が多く、これらをできる限り排除した採尿法により尿検体を得なければならない。特に、女性では膣からの分泌物や帯下などの汚染が付き物であり、注意が必要である。男性の場合、中間尿での採尿が必要であるが、女性ではカテーテル尿が理想的である。しかし、全ての症例で行うことは不可能であり、必要な症例に対してカテーテル採尿を行うべきである。尿検査結果を判定する際、採尿時の汚染の有無を念頭に置いて理解しなければならない。女性の場合、膿尿、細菌尿の検査結果が悩ましい場合には、カテーテル尿により再検が必要である。

2. 尿検体の保存・取り扱いが適切か？

尿を室温で長時間放置すると、細菌が増殖し、細

菌尿の判定に問題が生じる。また、白血球も、時間と共に尿中で破壊が進み、判定が困難となる。したがって、尿検体は可及的速やかに検査しなければならない。また、検体の輸送や搬送には時間を掛けない努力が必要であり、搬送途中での汚染も排除しなければならない。

3. 尿の性状(pH、濃縮度、服用薬剤の影響など)は？

尿中の白血球や細菌はpHや濃縮度などに影響されて、その形態を変化させる。したがって、尿の性状を念頭に置いて検査を行う必要がある。特に、尿沈渣鏡検時には注意が必要である。また、服用薬剤や嗜好品、サプリメントなどの中にはテストテープ法に影響を及ぼすものがあるため、必要に応じてこれらの服用状況を患者より聴取する必要がある。

以上のように、尿検査に影響する諸要因を念頭に置いて検査結果を判断し、鵜呑みにしない努力が必要である。また、尿路感染症の診断は、尿検査のみで行うのではなく、症状・所見および他の検査成績を参考として診断すべきものである。(表3)

表3 . 尿路感染症の診断

尿検査；細菌尿・膿尿
極めて有用な検査法である。
しかし，
1. 採尿時，汚染を排除しているか？
2. 尿検体の保存・取り扱いは適切か？
3. 尿の性状 (PH, 濃縮度, 服用薬剤の影響など) は？
4. それぞれの検査法の精度や限界は？
・これらの要素を考慮して，検査データを読み， 鵜呑みにしない。
・尿検査のみで診断してはならない。

膿尿・細菌尿の考え方

膿尿は，尿路感染症の診断に欠かせない要素であるが，抗菌薬の効果判定には必ずしも有用ではない。即ち，抗菌薬は細菌に対する薬剤であり，炎症を治療するものではない。したがって，細菌尿が消失していれば抗菌薬の効果があったとすべきである。また，膿尿は，細菌感染のみならず尿路結石，尿路腫瘍，尿路異物などでも出現し，持続する。したがって，尿路感染症の治癒が得られていないとして，長期の抗菌薬投与を行わないよう気をつける必要がある。また，細菌尿については，尿の定量培養が定着し広く行われ，尿中菌数が尿路感染症の診断基準ともなっている。以前は，尿中菌数 10^5 cfu/mL が基準として用いられていたが，現在では， 10^3 cfu/mL または 10^4 cfu/mL など用いられるようになった。即ち，急性単純性膀胱炎では症状と膿尿を伴えば 10^3 cfu/mL を基準とする案や，複雑性尿路感染症では 10^4 cfu/mL を基準とするような案が提案され，広く用いられるようになっている。しかし，このような基準は，先述の採尿時の汚染の有無や尿検体の取り扱いなどに影響されるので，基準の設定には困難を伴う。

単純性膀胱炎の診断と治療

急性単純性膀胱炎の診断は，頻尿，排尿痛，尿混濁，残尿感，膀胱部不快感などの症状とともに，膿尿，細菌尿を証明することにより行われる。細菌尿は $\geq 10^3$ cfu/mL，膿尿は無遠心尿を用いた計算盤法で ≥ 10 cells/mm³ が基準となっている。沈渣法でも ≥ 10 cells/HPF が基準である。急性膀胱炎の分離菌は *E. coli* が 70 ~ 95 % を占める。その他，*Staphylococcus saprophyticus* が 5 ~ 20 % に分離される。また，時々，*Proteus mirabilis* や *Klebsiella* spp.，または *Enterococcus* spp. などの細菌が分離されている。急性単純性膀胱炎から分離される *E. coli* の薬剤感受性は，多くの薬剤に対して良好であり，抗菌薬の選択に困難は少ない。急性膀胱炎から分離された *E. coli* に対する各種薬剤の抗菌力では，levofloxacin を含むニューキノロン系薬剤が最も強い抗菌力を有している。次いで，ニューオーラルセフェム系薬剤が優れている。このような薬剤は，より効果的で短期間の治療方法が検討され，いくつかのエビデンスも示されている。

急性膀胱炎の抗菌薬療法は，短期間の投与で充分と思われる。急性膀胱炎の薬剤選択を考える場合，抗菌薬の抗菌スペクトル，投与回数と関係する薬剤の体内動態，起炎菌の耐性の状況，尿中濃度の持続時間，便や腔内常在細菌叢に対する影響，副作用，コストの問題などを考慮して薬剤選択を行うべきで

ある。急性膀胱炎の治療期間として、単回療法、3日間投与法、7日間投与法などが考えられ、検討されてきた。ほとんどの薬剤について、単回投与は3～7日間投与法に比し、効果が不十分であることが知られている。また、3日間投与法と7日間投与法の比較では、ニューキノロン系薬剤とST合剤では差がなく、β-ラクタム系薬剤では、7日間投与法が優れているとされている。

欧米では、ST合剤やSulfonamideなどの薬剤が急性単純性膀胱炎の第一選択薬として推奨されている。わが国では、このような薬剤には使用制限があり、第二選択の薬剤となる。ペニシリン系薬剤や第1世代セフェム系薬剤は、膣や腸内に残存した*E. coli*による早急な再感染が起こることが指摘されている。一方、ニューキノロン系薬剤やニューオーラルセフェム系薬剤は、急性膀胱炎に対して良好な効果が示されている。ニューキノロン系薬剤の3日間投与法が最も勧められ、セフェム系薬剤では7日間投与法が勧められる(表4)。

単純性腎盂腎炎の診断と治療

単純性腎盂腎炎は、性的活動期の女性に多い疾患で、発熱、全身倦怠感などの全身感染所見に加え、腎部痛、腎部圧痛、肋骨・脊椎角部圧痛(CVA tenderness)などの症状・所見がみられる。検査所見としては、検尿により膿尿と細菌尿の出現がみられる。血液検査により、白血球増多、CRP上昇、血沈亢進などの炎症所見もみられる。診断は、症状と尿所見により行われる。尿所見では、膿尿は無遠心尿法で ≥ 10 cells/mm³、または沈渣法で ≥ 10 cells/HPFが基準となり、細菌尿は $\geq 10^4$ cfu/mLが基準として用いられている。菌血症や敗血症の可能性がある場合は、血液培養検査が必要となる。また、ショック症状を伴うことがあり、血行動態にも注意が必要である。

単純性腎盂腎炎の起炎菌は*E. coli*が主体であり、その他*Klebsiella pneumoniae*や*Proteus mirabilis*などのグラム陰性桿菌が多い。グラム陽性球菌は*S. saprophyticus*や*E. faecalis*などが時々分離される。*E. coli*や*K.pneumoniae*は、薬剤感受性が良好であり、

表4．単純性尿路感染症の初期化学療法

疾患	選択薬剤	投与期間	投与終了目安 (自覚症状の消失+)
急性単純性膀胱炎	経口 ニューキノロン系薬剤	3日間	膿尿消失
	新経口セフェム系薬剤	7日間	
	ペニシリン系薬剤 + BLI	7日間	
妊婦の場合 高齢者, <i>S. sapro.</i>	新経口セフェム系薬剤	3日間	
	ニューキノロン系薬剤	3～7日間	
急性単純性腎盂腎炎	経口 ニューキノロン系薬剤	7～14日間	
	新経口セフェム系薬剤	14日間	
	注射 第1、第2世代 セフェム系薬剤 ペニシリン系薬剤 ± アミノグリコシド系薬剤 (注射 経口ニュー キノロン系薬剤も選択肢)	解熱後に経口薬 に切り替え。 全体で14日間。	末梢白血球正常化, CRP値減衰

セフェム系，ニューキノロン系，アミノ配糖体系薬剤などに高い感受性を有している。しかし，グラム陽性菌の場合，感受性が劣ることがあるので，治療において抗菌薬の選択に注意を要する。

単純性腎盂腎炎では，多くの場合画像診断を必要としないが，再発・再燃例，治療無効例，治癒遅延例などでは，超音波検査，排泄性腎盂造影，CTなどの画像診断が必要となる。また，高齢者や小児例，感染抵抗性減弱例などには，複雑性腎盂腎炎の基礎疾患となる尿路系疾患の診断のため，画像診断が必要となる。また，単純性腎盂腎炎の治癒後，腎瘢痕を生じ，腎機能障害の原因となることもあるので，フォローアップ時のCTなども必要となることがある。また，気腫性腎盂腎炎や膿腎症，腎膿瘍などのより激烈で死亡率が高く，早急な泌尿器科的処置を要する疾患の診断や鑑別に必要である。

単純性腎盂腎炎の治療は，重症例では入院を要し，注射薬が使用される。また，軽症例では，経口薬のみを用いた外来治療も可能である。このような急性腎盂腎炎の治療に関するスタンドは少なく，問題点の一つである。急性腎盂腎炎の治療の目標は，腎内および血中の細菌の完全除去とともに，腎盂腎炎に伴うDIC，ARDS，腎膿瘍，腎周囲膿瘍などの感染の拡大や，全身への影響の防止である。また，治療に導くための再発防止も含まれる。単純性腎盂腎炎においては，薬剤の腎組織への移行と治療期間の短縮を考慮に入れた，アミノ配糖体系とニューキノロン系薬剤を使用したSwitch therapyが勧められ，医療経済的にも優れているとされている。また，単純性腎盂腎炎では，一般的に再発・再燃などによる治療失敗が起こりうる。この理由の一つに，腎実質への薬剤の移行が不十分な場合があることが指摘されている。また，尿中や血中の薬剤濃度が，腎実質の薬剤濃度を正確に反映しないことも指摘されている。抗菌薬の中で，アミノ配糖体系は，腎感染により通常より腎内薬剤濃度が上昇し，長時間にわたって持続することが知られている。一方，ペニシリン系やセフェム系などのβ-ラクタム系薬剤は，腎内から急速に排泄され，数時間後には完全に検出できなくなるとされている。ニューキノロン系薬剤は，アミノ配糖体系薬剤に次いで腎内に長時間留まることが知

られている。これらのことから，腎盂腎炎の治療には，アミノ配糖体系やニューキノロン系薬剤を用いることが有利であると考えられる。

アミノ配糖体系や注射用ニューキノロン系薬剤を用いたSwitch therapyも試みられており，良い方法と思われる。また，ペニシリン系薬剤やST合剤を使用した場合，治療期間は14日間とされていたが，アミノ配糖体系やニューキノロン系薬剤を使用することにより治療期間の短縮を行うことができ，Switch therapyはコストの軽減や耐性菌抑制にも有用な方法として考えられている。しかしながら，これらの薬剤においては，腎機能障害という副作用に充分気をつけておく必要があり，アミノ配糖体系は1日1回投与が勧められる。一方，妊娠中の女性には，アミノ配糖体系やニューキノロン系薬剤の安全性に問題があるため，セフェム系の薬剤が勧められる。欧米では，妊婦に対する治療法としては，Ceftriaxonの1日1回投与と，それに引き続くCephalexinの投与が勧められている(表4)。

複雑性尿路感染症

尿路や全身に基礎疾患を有するため尿路感染症を起こしやすくなり，尿路感染症を起こすものを複雑性尿路感染症という。複雑性尿路感染症のうち，腎に感染が至り，腎盂腎炎を起こしたものを複雑性腎盂腎炎という。基礎疾患に基づく腎機能障害に加え，感染に伴う腎機能障害が重なることになる。多くの場合，難治性であるばかりでなく再発性であり，再発を重ねることにより腎機能障害が増悪する。複雑性腎盂腎炎の起炎菌は多岐にわたり，培養検査を行わない限り推定困難な場合が多い。しかし，*E. faecalis*，*E. coli*，*P. aeruginosa*などが分離されることが多く，これらの菌種に対する薬剤を中心に抗菌薬選択を行う。培養・感受性検査結果の判明後は，これに従った薬剤へ変更しなければならない。複雑性尿路感染症の治療に関するエビデンスはほとんどない。起炎菌は多岐にわたり，抗菌薬に耐性を示す細菌も多く分離されることが原因であり，尿路および全身的な基礎疾患の病態が症例により大きく異なるためである。抗菌薬の使用にあ

たっては、薬剤の種類、投与回数、投与期間などについて症例ごとの十分な検討が必要である。

診断は、主に尿所見によりなされる。膿尿と細菌尿の存在を尿所見により検討する。尿の細菌培養と感受性検査は必須であり、治療においては感受性を有する薬剤を選択しなければならない。症状を欠く場合は抗菌薬の適応とならない。症状を有する急性増悪時に抗菌薬の投与がなされる。複雑性尿路感染においては、尿路における基礎疾患の正確な把握と、適切な尿路管理が必要であり、抗菌薬治療はむしろ補助的となる。十分な泌尿器科的な精密検査を行ない、尿路基礎疾患の把握を行なう。

複雑性腎盂腎炎では、起炎菌は、グラム陰性菌からグラム陽性菌まで幅広く分離される。頻回の抗菌薬治療により、各種抗菌薬に耐性を示す菌が分離されることも多い。グラム陽性菌の中では *Enterococcus* spp. が多くを占め、*Staphylococcus* spp. も分離される。グラム陰性菌では *E. coli* をはじめ、*Klebsiella* spp. , *Citrobacter* spp. , *Enterobacter* spp. , *Serratia* spp. , *Proteus* spp. などの腸内細菌および *P. aeruginosa* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌も分離される。カテーテル留置例では、*E. coli* の頻度はさらに減少し、*E. faecalis* や *P. aeruginosa* の増加がみられている。

超音波検査は、腎の局所的・全体的腫大、水腎症の有無、腎実質の血流障害、腎実質や被膜下または

腎周囲の膿瘍形成などを捉えることができ、有用な検査法の一つである。CTが最も良い検査法となるが、単純CTより造影CTの方が診断的価値は高い。楔状・放射状の病変を捉え、感染と炎症の範囲を知ることができ、膿瘍形成、ガス産生、腎の癒痕・萎縮の有無などを確認できる。また、腎の形態的異常、腎周囲への炎症の拡大を知ることができる。水腎症、膿瘍形成、ガス産生などを早急に、しかも的確に診断し、必要に応じて泌尿器科的処置を行い、腎機能の保持に努めなければならない。

複雑性腎盂腎炎は、尿路奇型、尿路腫瘍、尿路結石、神経因性膀胱、膀胱尿管逆流 (VUR)、腎機能障害、カテーテル留置時など種々の尿路基礎疾患の存在で起こりうる。複雑性腎盂腎炎においても、発熱を生じる急性増悪時には、十分な抗菌薬治療を要する。起炎菌の決定は、培養感受性成績によるが、起炎菌判明前、抗菌スペクトルが広く抗菌力に優れているカルバペネム系や、第3～4世代セフェム系薬剤を投与する。解熱が得られた時点で、ニューキノロン系やセフェム系薬剤などの経口抗菌薬に変更する(表5, 6)。当然、薬剤感受性検査成績が判明したら、それに基づいて薬剤選択を行なう。治療効果の判定は、膿尿、細菌尿の消長を治療終了1週間後に行い効果の判定とし、約1ヶ月後に治癒判定を行うことが望ましい。

表5 . 複雑性膀胱炎に対する抗菌薬化学療法 (経口)

ニューキノロン系薬剤 セフェム系薬剤 -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬剤
いずれかを7～14日間 (抗菌薬使用のガイドライン, 2005)

表6 . 複雑性腎盂腎炎に対する抗菌薬化学療法

1. 病態や推定される原因菌の幅により、第2世代～第3世代セフェム系薬剤、-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬剤、アミノグリコシド系薬剤などを使い分ける。
2. 38 以上の有熱例では注射用抗菌薬で治療を開始し3～5日間投与の時点で、解熱等、症状寛解が得られたら経口薬に切り替える(尿培養の結果すなわち菌種と薬剤感受性を確認して、経口ニューキノロン系薬剤、新経口セフェム系薬剤、経口-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬剤を選択)。通常、計2週間投薬が区切りとなる。日和見感染菌では3～4週間の投薬を要する。

(抗菌薬使用のガイドライン, 2005)

参考文献

- 1) 山口恵三 編. 感染症. 第4版. 東京 : 日本医事新報社 ; 2006. 147-154 (専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ, 12)
- 2) 松本哲朗. 上部・下部尿路感染症診断・治療のEBM. 化学療法の領域. 2007 ; 23 (5) : 761-764.
- 3) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. 抗菌薬使用のガイドライン. 東京 : 共和企画 ; 2005. 267p.

Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infection

Tetsuro MATSUMOTO

Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health
1-1, Iseigaoka, Yahata-nishi-ku, Kitakyushu 807-8555

Key Words UTI, Urinalysis, Pyuria, Bacteriuria
