

シンポジウム 6: 尿路性器感染症; Next 10 Years ~泌尿器科感染症の原因菌と、適切な抗菌薬を検討する~

薬剤耐性菌を考慮した複雑性尿路感染症の治療戦略

労働者健康安全機構中国労災病院腎泌尿器外科

小林加直*・井開拓実・重松慶紀

(受付日: 2023 年 1 月 8 日)

抄録:

複雑性尿路感染症は、尿路や全身に基礎疾患を有する尿路感染症である。原因菌は、大腸菌を主とするグラム陰性菌からグラム陽性菌まで多岐にわたり、薬剤耐性菌が分離されることが多い。

近年、大腸菌における第3世代セファロスポリン系及びフルオロキノロン系抗菌薬への耐性率は増加傾向にある。第3世代セファロスポリン系抗菌薬への耐性率の増加は ESBL 産生菌の増加を反映していると考えられる。日本では、大腸菌、肺炎桿菌におけるカルバペネム系抗菌薬への耐性率は低い水準に留まっているが、世界各国で腸内細菌科細菌におけるカルバペネム系抗菌薬への耐性率の増加が問題となっている。

複雑性尿路感染症に対する治療は、広域抗菌薬を選択し、治療開始3日後を目安に効果判定を行い、培養検査の薬剤感受性試験に基づき薬剤変更を行うのが基本である。適切な薬剤選択にあたり、各施設や地域における薬剤感受性パターンを認識しておくことも重要である。腎盂腎炎では、カルバペネム系抗菌薬の温存は重要であるが、重症例においてはその限りではない。一方で、重症ではない腎盂腎炎については、他の広域抗菌薬（タゾバクタム / ピペラシリン; TAZ/PIPC, タゾバクタム / セフトロザン; TAZ/CTLZ など）の選択も可能である。本発表では、複雑性尿路感染症に対する治療法のエビデンスを紹介しながら、薬剤耐性菌を考慮した複雑性尿路感染症の治療戦略を述べる。

(西日泌尿. 85: 159-163, 2023)

キーワード: 複雑性尿路感染症, 薬剤耐性菌, カルバペネム温存, 治療戦略

はじめに

複雑性尿路感染症は、尿路や全身に基礎疾患を有する尿路感染症である。原因菌は、大腸菌を主とするグラム陰性菌からグラム陽性菌まで多岐にわたり、薬剤耐性菌も分離されることが多い¹⁾。近年、大腸菌などの腸内細菌科細菌における第3世代セファロスポリン系及びフルオロキノロン系抗菌薬への耐性率が増加傾向にある²⁾。複雑性腎盂腎炎の重症例においては、カルバペネムなどの広域抗菌薬が選択されることも多いが、世界的には腸内細菌科細菌のカルバペネムへの耐性化が深刻な問題となってきた³⁾。その対策として、カルバペネムの使用抑制は喫緊の課題と言える。

薬剤耐性の現状と原因菌サーベイランス

耐性菌に対する新規抗生物質の研究開発における WHO のプライオリティーリストでは、極めて重要 (critical) な優先度の高い細菌として、*Acinetobacter baumannii* (カルバペネム耐性), *Pseudomonas aeruginosa* (カルバペネム耐性), *Enterobacteriaceae* (カルバペネム耐性, 第3世代セファロスポリン耐性) が挙げられている³⁾。日本では、大腸菌、肺炎桿菌など腸内細菌科細菌におけるカルバペネム系抗菌薬への耐性率が1%未満と低い水準に留まっているものの⁴⁾、世界ではカルバペネム系抗菌薬への耐性率増加が問題となっていることを示している。また、大腸菌の第3世代セファロスポリン系抗菌薬への耐性は ESBL 産生菌を反映していると考えられ、フルオロキノロン系抗菌薬への耐性率とともに増加傾向にある。全世界における ESBL の発現頻度としては、東南アジアが最多であり、日本を含む

* 〒737-0193 広島県呉市広多賀谷1-5-1
TEL 0823-72-7171, FAX 0823-74-0371
E-mail kanaosandy@yahoo.co.jp

西太平洋地域が2番目に多い⁵⁾。

複雑性尿路感染症の国内大規模サーベイランスとしては、日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会による三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスがある。2015年に実施された報告では、複雑性尿路感染症の主な分離菌としては、グラム陰性菌が70.4%と最多を占める。キノロン耐性菌の分離頻度は、緑膿菌や腸球菌で14～15%と減少傾向にあるも、大腸菌では38.5%と増加傾向(**Fig. 1**)であった。ESBL産生菌については、腸内細菌科細菌の代表的な大腸菌と肺炎桿菌における分離頻度は増加傾向にあった¹⁾(**Fig. 2**)。

複雑性尿路感染症の治療原則と推奨抗菌薬

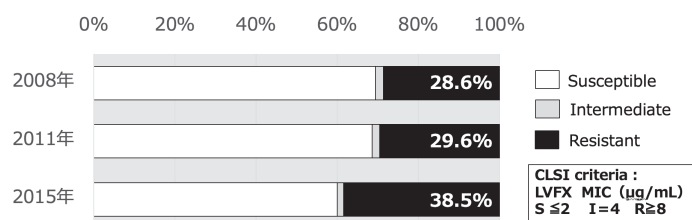
複雑性尿路感染症の治療原則として、抗菌薬加療と並行し基礎疾患への治療(血糖管理、尿路カテーテルの抜去・交換など)が重要である。特に尿路閉塞のドレナージは、泌尿器科医として積極的に実施すべき治療であることは言うまでもない。

複雑性尿路感染症の原因菌の多様性と耐性プロフィールを考慮した場合、抗菌薬開始前の尿培養検査は必須であり、敗血症を疑う際には血液培養検査も行う必要がある。治療開始時には、各施設のアンチバイオグラムを参

考にしながら耐性菌も意識した広域抗菌薬の選択(empiric therapy)とならざるを得ない。主治医は、培養検査を提出後、塗沫(グラム染色)、菌名、薬剤感受性・耐性菌の順に結果を知り、その情報に従ってdefinitive therapyに移行することとなる。

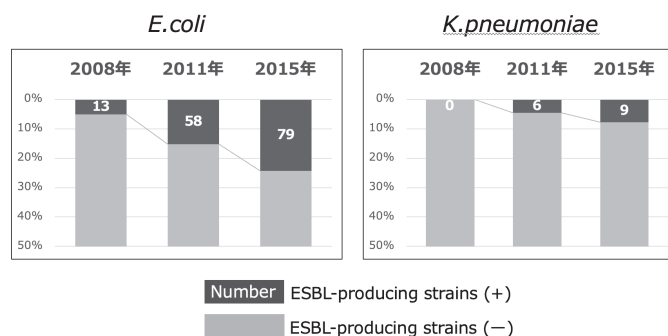
複雑性尿路感染症の各疾患の推奨抗菌薬と治療期間の詳細については、JAID/JSC感染症治療ガイド2019⁶⁾を参考にしていきたい。複雑性膀胱炎の難治性感染症では、注射薬による入院加療も考慮され、治療期間が最大14日間まで設定されているのが特徴である。複雑性腎盂腎炎(軽症～中等症)では、地域の単純性尿路感染症分離*E. coli*のキノロン耐性率が20%以上の場合、および6カ月以内の抗菌薬投与歴がある場合は、第二選択薬(セフェム系)を推奨している⁶⁾。複雑性腎盂腎炎(重症)やカテーテル関連尿路感染症では、現状ほぼ全ての広域抗菌薬が選択肢となっている。ただし、JAID/JSC感染症治療ガイドは近く改訂版を発刊予定で、推奨抗菌薬や治療期間においては最新のエビデンスをアップデートしていく必要がある。

薬剤耐性菌を考慮した 複雑性尿路感染症の治療戦略



1) Kobayashi, K. et al.: J. Infect. Chemother. 26(5): 418-428, 2020.より引用改変

Fig. 1 キノロン耐性大腸菌の分離頻度



1) Kobayashi, K. et al.: J. Infect. Chemother. 26(5): 418-428, 2020.より引用改変

Fig. 2 ESBL産生菌の分離頻度

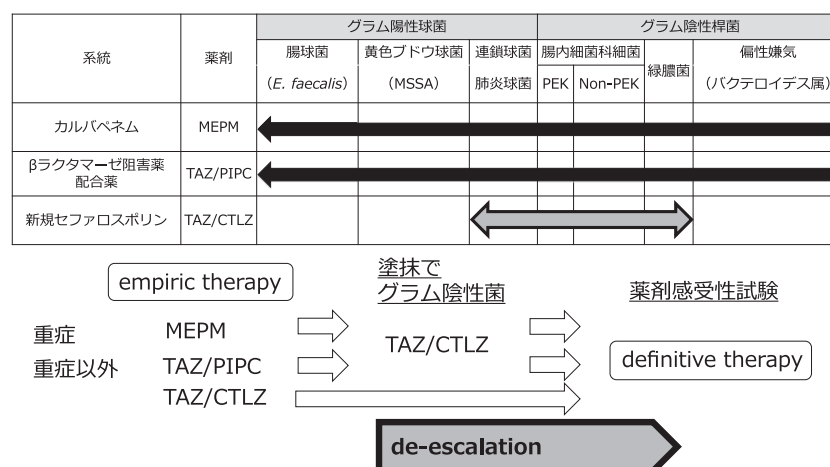


Fig. 3 薬剤耐性菌を考慮した複雑性尿路感染症の治療戦略

培養検体を提出してから、早ければ当日に塗抹の結果（グラム陰性桿菌など）が判明する。しかし、菌名については1日後、薬剤感受性や耐性菌の情報はさらに1～2日後の判明となる。ショックバイタル、血小板低値、乳酸値上昇、免疫低下状態など重症の複雑性尿路感染症を示唆する場合には、抗菌薬を開始時には正解がわかっていないものの、外すことは避けたいところである。超広域であるカルバペネム系抗菌薬の選択が増える理由と言える。しかし、Systematic review/meta-analysis（観察研究）では、ESBL産生菌菌血症において、TAZ/PIPCとカルバペネムの死亡率に有意差がないとの報告もある⁷⁾。ESBL産生菌増加の背景で、カルバペネム温存療法が望まれるなか、重症例（菌血症）に果たしてカルバペネム温存が可能かどうかを解決するべくMERINO trialが行われた。本研究は、ESBL産生の腸内細菌科細菌において、カルバペネム以外を使って比較した世界初のRCTである。本研究の結果では、CTRX耐性（ESBL産生）の*E. coli*または*K. pneumoniae*菌血症で、30日間の全死亡率においてTAZ/PIPCのMEPMに対する非劣性は証明できなかった⁸⁾。すなわち、ESBL産生菌血症の治療にはTAZ/PIPCは使用しない方が良いと言える。しかし、半数以上を占める尿路感染症に限れば非劣性の差は小さく、菌血症でない尿路感染症には、TAZ/PIPCが有効である可能性は十分残っている。現在、ESBL産生腸内細菌科細菌の血流感染症において、TAZ/CTLZとMEPMの非劣性試験（RCT）であるMERINO-3（2024年12月試験終了予定）が進行中であり⁹⁾、解析結果が待たれるところである。複雑性尿路感染症の治療において、TAZ/CTLZとTAZ/PIPCを比較したメタアナリシスでは、臨床的治癒率

（TAZ/CTLZ 92 % vs TAZ/PIPC 78 %）、微生物学的除菌率（TAZ/CTLZ 83 % vs TAZ/PIPC 63 %）ともにTAZ/CTLZの有用性を示唆する結果であった¹⁰⁾。

上記を踏まえ、薬剤耐性菌を考慮した複雑性尿路感染症の治療戦略（Fig. 3）を提案する。ショックバイタルや血小板低値など重症例であれば、カルバペネムの使用も許容されるが、重症以外ではカルバペネムの温存を考慮する。Empiric therapyを開始してからは、塗抹の結果を早く知ることが鍵となる。グラム陰性桿菌と判明した場合には、耐性グラム陰性菌（ESBL産生菌・AmpC産生菌・耐性緑膿菌）に有効なTAZ/CTLZも治療の選択肢となり得る。すなわち、耐性菌をカバーしながら、抗菌スペクトラムの狭域化であるde-escalationを可能としている。塗抹から治療最適化を目指す戦略は、さらなるカルバペネムの使用抑制に貢献すると考えられる。

終 わ り に

複雑性尿路感染症では、原因菌の多様性や耐性菌を考慮する必要がある。重症例ではカルバペネムの選択も許容されるが、塗抹結果を把握した時点で、より早期のde-escalationが可能となる。カルバペネムの使用抑制のためには、細菌検査室との連携が欠かせない。

文 献

- 1) Kobayashi, K. et al.: The third national Japanese antimicrobial susceptibility pattern surveillance program: Bacterial isolates from complicated urinary tract infection patients. *J. Infect. Chemother.* **26**: 418-428, 2020.
- 2) 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス（JA-

- NIS) <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html>
- 3) Tacconelli, E. et al.: Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* **18**: 318-327, 2018.
 - 4) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会編: 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2020. 厚生労働省健康局結核感染症課, 2020.
 - 5) Woerther, P. L. et al.: Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin. Microbiol. Rev.* **26**: 744-758, 2013.
 - 6) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編: JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
 - 7) Muhammed, M. et al.: Comparison between carbapenems and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in the treatment for bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect. Dis.* **4**: ofx099, 2017.
 - 8) Harris, P. N. A. et al.: Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA.* **320**: 984-994, 2018.
 - 9) Stewart, A. G. et al.: Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for definitive treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing Enterobacteriales (“MERINO-3”): study protocol for a multicentre, open-label randomised non-inferiority trial. *Trials.* **22**: 301, 2021.
 - 10) Saeed, M. W. et al.: A meta-analysis on clinical outcomes of ceftolozane versus piperacillin in combination with tazobactam in patients with complicated urinary tract infections. *Biomed. Res. Int.* 1639114, 2022.

TREATMENT STRATEGIES FOR COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS IN CONSIDERATION OF DRUG-RESISTANT BACTERIA

KANAOKOBAYASHI, TAKUMI IKAI AND YOSHINORI SHIGEMATSU

Department of Urology, Japan Organization of Occupational Health and Safety,
Chugoku Rosai Hospital, Hiroshima, Japan

Abstract :

Complicated urinary tract infections (cUTIs) are urinary tract infections with underlying urinary tract or systemic disease. The causative organisms range from gram-negative, mainly *E. coli*, to gram-positive bacteria and drug-resistant bacteria are often isolated.

In recent years, the rate of resistance to third-generation cephalosporins and fluoroquinolones in *E. coli* has been increasing. The increase in the resistance rate to third-generation cephalosporins may reflect the increase in the number of ESBL-producing bacteria. In Japan, the resistance rates to carbapenems in *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* remain low, but the increasing resistance rates to carbapenems in *Enterobacteriaceae* have become a worldwide problem.

Treatment of cUTIs is based on the selection of a broad-spectrum antimicrobial agent, evaluation of efficacy after 3 days of treatment, and drug modification based on culture tests for drug sensitivity. It is also important to be aware of drug susceptibility patterns at each facility and region in order to select appropriate drugs. Carbapenem-sparing is important for pyelonephritis, but not in severe cases. On the other hand, for less severe pyelonephritis, other broad-spectrum antimicrobial agents (tazobactam/piperacillin; TAZ/PIPC, tazobactam/ceftolozane; TAZ/CTLZ, etc.) can be selected. We herein discuss treatment strategies for cUTIs in consideration of drug-resistant organisms while introducing some evidence of treatment for cUTIs.

(Nishihon J. Urol. **85**: 159-163, 2023)

key words : complicated urinary tract infections, drug-resistant bacteria, carbapenems, treatment strategies
