維持血液透析患者における膿尿および尿細菌培養所見の検討

中 井 靖¹ 影 林 頼 明¹ 松 本 吉 弘¹ 福 井 真 二¹
柏 井 浩 希² 北 内 誉 敬² 塩 田 隆 子³ 望 月 祐 司³
三 馬 省 二¹

¹奈良県総合医療センター泌尿器科 ²柏井クリニック ³済生会奈良病院泌尿器科

キーワード：尿路感染，膿尿，尿培養，無症候性血液透析患者

〈要旨〉

【目的】尿路感染症症状のない無症候性透析患者の尿所見を検討した。【方法】3か月以上血液透析を行っている患者で明らかな尿路感染症症状のない患者54名を対象とし，尿沈渣および一般細菌培養の所見を検討した。対象の平均年齢は65.1歳，平均透析期間は46.4月で，糖尿病性腎症が原疾患の患者は23例であった。【結果】沈渣で白血球数が5/HPF以上の膿尿患者は20例（37.0%）で，菌数が $10^4 \times \text{CFU/mL}$ 以上の細菌尿症例は19例（35.2%）であった。膿尿症例20例のうち，細菌尿は9例（45.0%）で認められた。膿尿のある患者と膿尿のない患者における細菌尿の陽性率に差は認められなかった（ $p=0.256$ ）。38例で52菌種が分離された。*Staphylococcus*属が12例（23.0%）と最多で，*Streptococcus agalactiae*と*Enterococcus faecalis*が8例（15.4%），*Escherichia coli*は5例（9.6%）であった。また，多剤耐性菌は認められなかった。【結語】透析患者の尿路感染症に対しては，これらの所見を参考にして，治療方針を考慮するべきであると考えられた。

Urinalysis and urinary bacterial culture in patients on maintenance hemodialysis

Yasushi Nakai¹, Yoriaki Kagebayashi¹, Yoshihiro Matsumoto¹, Shinji Fukui¹, Hiroki Kashiwai²,
Takanori Kitauchi², Takako Shiota³, Yuuji Mochizuki³, Shoji Samma¹

¹Department of Urology, Nara Prefecture Central Medical Center Nara Hospital, ²Kashiwai Clinic,

³Department of Urology, Saiseikai Nara Hospital

Key words : urinary tract infection, urinalysis, urinary bacterial culture, asymptomatic hemodialysis patients
〈Abstract〉

【Objectives】Urinary tract infection is one of the causes of mortality in hemodialysis patients. It is important to clarify aspects of urinalysis and urinary bacterial culture in such patients. This study was conducted to investigate urinalysis and urinary bacterial culture in patients on maintenance hemodialysis. 【Methods】The subjects were 33 men and 21 women with a mean duration of dialysis of 46.4 ± 41.1 months and mean age of 65.1 ± 13.4 years. The number of patients with diabetes mellitus was 23. None of the patients had symptoms of urinary tract infection. We evaluated urinalysis, colony forming units and species of bacterium, and sensitivity to antibiotics. 【Results】Pyuria was observed in 20 (37.0%) out of 54 samples. Thirty-eight patients (70.4%) showed bacteria in their urine. More than $10^4/\text{mL}$ colony forming units were observed in 19 patients (35.2%). Nine of 20 patients with pyuria and 10 of 34 patients without pyuria showed more than $10^4/\text{mL}$ colony forming units. The difference in the rates of colony forming units of more than $10^4/\text{mL}$ between patients with and without pyuria was not significant ($p=0.256$). Fifty-two species of bacteria were detected in 38 patients. *Staphylococcus spp.* were detected in 12 patients (23.0%). *Streptococcus agalactiae* and *Enterococcus faecalis* were each detected in 8 patients (15.4%). *Escherichia coli* was detected in 5 patients (9.6%). Gram-positive cocci constituted about 70% of the total in both men and women. There were no bacteria showing resistance to carbapenem antibiotics. No multi-

drug-resistant bacterial species (e.g., methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*) were detected. 【Conclusion】 A therapeutic strategy for urinary tract infection in patients on hemodialysis should be decided by considering these findings.

緒 言

尿路感染症は、血液透析患者において罹患しやすい重要な疾患の一つで、死亡の原因ともなりうる¹⁻³⁾。Chavers らは、感染症で入院した血液透析患者 12 万人中に尿路感染症患者が 6,000 人 (5%) で、うち 500 人 (8.5%) が尿路感染症で死亡したと報告している。このことから、尿路感染は維持透析患者において把握しておくべき病態と考えられる。維持透析患者に尿路感染がocこりやすい原因として、(1) 尿量減少により尿路洗浄能が低下している、(2) 免疫能の低下による易感染性である、(3) 糖尿病患者は易感染性であり、神経因性膀胱も加わる、(4) 尿量減少や代謝異常に伴う尿路結石の合併が感染の原因となるなどが考えられている⁴⁾。

1990 年前後には尿路感染症状のない維持透析患者に対する尿沈渣検査、尿細菌培養についての報告があったが、2000 年以降は同様の報告は極めてまれで、また、細菌の種類や、抗生剤の感受性や耐性についての報告もほとんどない⁴⁻⁷⁾。近年、糖尿病患者の増加や、維持透析患者の生命予後の改善や、抗生物質の使用頻度の増加などを考慮すると、1990 年から約 20 年以上が経過した現在、以前の結果と比較して、多剤耐性菌の増加、菌種の変化などが予測される。今回われわれは、尿路感染症状のない維持透析患者の尿沈渣検査および尿培養を行い、維持透析患者の尿路感染について検討を行った。

I. 対象および方法

当院を含む 3 施設において、3 か月以上維持血液透析中で、尿路感染症状のない末期腎不全患者に対して、本研究について説明を行い、同意が得られた 54 例 (男 33 例、女 21 例) を対象とした。腎不全の原因疾患は糖尿病性腎症患者が 23 例、嚢胞性疾患が 4 例、腎炎が 27 例であった。平均年齢は 65.1 (±13.4) 歳、平均透析期間は 46.4 (±41.1) か月であった。54 例中、泌尿器疾患がある患者は 6 例 (11.1%)、免疫抑制剤内服患者は 2 例 (3.7%) であった。尿路にカテーテルが留置されている患者や無尿の患者は除外した。採尿方法は、男女ともに早朝中間尿を滅菌コップで採取し、滅

菌スピッツで持参してもらった。女性は外陰部清拭後に採尿するように指示した。対象者はすべて午前の透析患者とし、3 時間以内に検体を提出し、尿沈渣検査および尿培養を行った。尿検体を攪拌後二分し、一方を 1,500 rpm で 5 分間遠心分離し、沈渣を 400 倍視野で検鏡した。白血球の個数は、0~4 個/HPF、5~9 個/HPF、10~29 個/HPF、30~49 個/HPF、50~99 個/HPF、100 個以上/HPF と分類し、5 個/HPF 以上を膿尿とした。残りの尿検体で、一般細菌培養を行った。菌数が $10^4 \times \text{CFU/mL}$ 以上を細菌尿と定義した¹²⁾。分離された菌種に対しては薬剤感受性を調べた。薬剤感受性は自動菌種同定・薬剤感受性測定システム Vitek 2 を用い、Clinical and Laboratory Standards Institute のブレイクポイントに従った。尿中白血球数が細菌尿の診断に有用であるかについては ROC 曲線を作製し検討した。一日尿量は非透析日に各患者に測定記録を依頼した。なお、本研究は奈良県総合医療センター (旧奈良県立奈良病院) の倫理委員会の承認を得て行われた。

有意差検定は Chi-square 検定、Mann-Whitney 検定、およびロジスティック解析を用いた。有意水準は両側 5% とした。

II. 結 果

膿尿患者は 54 例中 20 例 (37.0%) であった。1 日尿量は 300 mL 以上が 9 例 (16.7%)、300 mL 以下が 45 (83.3%) であった。尿中に細菌が検出された患者は 38 例 (70.4%) であり、菌数が $10^4 \times \text{CFU/mL}$ 以上の細菌尿は 19 例 (35.2%) に認められた。一方、膿尿が認められた 20 例中の 17 例 (85.0%) で尿中に細菌が検出され、細菌尿は 9 例 (45.0%) に認められた。また、膿尿のない 34 例中の 21 例 (61.8%) で尿中に細菌が検出され、10 例 (29.1%) で細菌尿が認められた。尿中に細菌が認められる患者は膿尿が認められた患者群のほうが有意に多かったが ($p=0.009$)、細菌尿については、有意な差は認められなかった ($p=0.256$) (表 1)。5 個/HPF 以上 ($n=5$)、10 個/HPF 以上 ($n=10$)、50 個/HPF 以上 ($n=1$)、100 個/以上 ($n=4$) の各症例について細菌尿の有無につき ROC 曲線を作成したところ、AUC 0.59 であった (図 1)。

次に、膿尿および細菌尿が認められる患者における

図1 ROC plots of a stratified level of pyuria for bacteriuria. The area under the curve (AUC) was 0.59.

以下の因子について単変量解析により検討した。年齢、透析歴、性別、糖尿病の有無、免疫抑制剤の有無、尿路疾患の有無、尿路感染症の既往、1日尿量が300 mL/日以上 of いずれの因子においても、有意な差は認められなかった(表1)。

菌種は、38例で52菌種が分離された(表2)。Staphylococcus属が12例(23.0%)と最多で、次いでStreptococcus agalactiaeとEnterococcus faecalisが8例(15.4%)、Escherichia coli (E. coli)が5例(9.6%)であった。男性、女性ともにグラム陽性菌、特にグラム陽性球菌が約70%を占めていた。

薬剤感受性検査において、メチシリン耐性ブドウ球菌、多剤耐性緑膿菌、バンコマイシン耐性腸球菌、多剤耐性アシネバクター、多剤耐性大腸菌などの多剤耐性菌はいずれも認められなかった。また、カルバペネム系抗生剤に耐性を示した菌も存在しなかった。38例のうち20例にクラリスロマイシン耐性菌が認められ、Enterococcus属が認められた症例を除いた31例のうち、7例でセファクロルおよび塩酸セフカペンピボキシルに対する耐性が認められた。

Ⅲ. 考 察

透析患者においては、膿尿が尿路感染のよい指標にはならないという報告^{5,8,9)}や、逆に膿尿が尿路感染の指標になるとの報告もあり^{10~12)}、一定の見解はない。Vijら¹²⁾は、尿中白血球数を5個/HPF以上、10個/HPF以上、50個/HPF以上、100個/以上の分類で尿路感染のROC曲線を作成したところ、AUC=0.73と

なり膿尿が維持透析患者の尿路感染の指標になると述べている。今回のわれわれの検討におけるAUCは0.59であり、透析患者における膿尿は細菌尿の指標としない結果であった。尿路感染症の診断は一般的には、細菌尿に何らかの症状や所見を加えて総合的に判断するものであるため、透析患者において、膿尿の有無は尿路感染症の診断には有用ではないと考えられた。膿尿の意義において報告により差異がある原因としては尿量のばらつきが考えられる。末期腎不全患者では、腎障害や膀胱などの粘膜異常などから感染とは無関係な白血球塊が形成されること¹¹⁾、尿量が少なくなることにより膿尿を示しやすくなること⁸⁾などの理由から、透析患者の尿は感染がない状態でも膿尿を呈することが多くなる。この現象は尿量が減少すればさらにおこりやすくなると考えられる。石原ら⁶⁾は膿尿に関して、尿量による分析を行い、尿量が400 mL/日以下において、膿尿患者が増加して、尿量が減少すれば膿尿を示しやすくなることを報告している。さらに、Mortazaviら¹¹⁾は尿量300 mL/日以上 of 透析患者においては、膿尿は尿路感染の指標となると報告している。このように1日尿量が300から400 mL/日以上 of 透析患者では膿尿が尿路感染の指標になる可能性が示されている。今回のわれわれの対象群は、尿量300 mL/日以上 of 患者が9例(16.7%)と少なかったことが、膿尿が尿路感染の指標にならない結果につながった可能性が考えられた。

透析患者における尿細菌培養で検出された菌種についての報告は少ない。石原ら⁷⁾は透析患者における尿培養の菌種について、一般の尿路感染で検出される傾向と異なり、E. coliをはじめとするグラム陰性菌よりもグラム陽性菌の検出頻度が高かったと報告しており、グラム陽性球菌が全体の2/3を占めたと報告している。われわれの今回の検討においても同様の結果となった。すなわち、約70%がグラム陽性球菌であり、E. coliの割合は少なかった。1995年の石原らの報告⁷⁾から約20年が経過した現在においても菌種に変化はなく、これらの所見は透析患者における特徴である可能性が考えられた。

Meilandら¹³⁾はCKDのstage別にE. coli感染について検討しているが、腎機能が低下することによりE. coliの感染が増加することはないと報告している。以上より、透析患者では、グラム陽性球菌が増殖しやすい環境が存在し、E. coli感染については非腎機能低下患者と変わらない状態であると考えられる。透析患者における尿路感染に対する抗生剤の選択においては、グラム陽性球菌感染の頻度が高いことを考慮すべ

表 1 Univariate analysis of factors to predict bacteriuria and pyuria

	Univariate analysis		
	Odds ratio	95%IC	p-value
Age (≥ 65 years/ < 65 years)	1.029	0.974-1.087	0.305
HD duration (≥ 40 months/ < 40 months)	1.016	0.989-1.044	0.246
Sex (Male vs. Female)	0.541	0.105-2.784	0.462
Diabetes mellitus	1.208	0.137-4.606	0.782
Immunosuppressant	0.615	0.018-21.015	0.366
Urologic disease	2.291	0.380-13.826	0.340
Past history of urinary tract infection	2.980	0.316-28.077	0.462
Urine volume/day (≥ 300 mL/ < 300 mL)	0.517	0.096-2.796	0.442

HD : hemodialysis

表 2 Isolated bacterial species in urine samples

	Total n = 52	Male n = 31	Female n = 21
<i>Staphylococcus</i> spp.	12	6	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8	6	2
α - <i>streptococcus</i>	3	2	1
<i>Bacillus</i> sp.	1	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	4	4
<i>Enterococcus</i> spp.	4	3	1
Gram positive bacterium (%)	38 (73)	23 (74)	15 (71)
<i>Escherichia coli</i>	5	2	3
<i>Klebsiella</i> sp.	1	0	1
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1	0
<i>Morganella morganii</i>	1	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	2	0
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0	1
Other gram negative rods	2	1	1
Gram negative bacterium (%)	14 (27)	8 (26)	6 (29)

きであると思われた。なお、本研究においては、尿量の少ない患者が多く、2種類以上の細菌が同定されている患者が認められた。これは、雑菌の混入を考慮すべき症例と考えられ、正確な維持透析患者の尿細菌培養を表していない可能性があるが、この点は本研究の限界と考えられる。

非透析糖尿病患者においては、感染防御能の低下のみならず、末梢神経障害による神経因性膀胱、カテーテルの使用などの原因により無症候性の細菌尿が健常人と比較して多くなると報告されている^{14,15)}。しかし、透析患者における無症候性の細菌尿が糖尿病患者に多く認められるという報告は、われわれが調べた限りでは認められなかった。石原ら⁶⁾は、無症候性の透析患者において、糖尿病群と非糖尿病群では尿路感染において差が認められなかったと報告しており、今回のわれわれの検討においても、この2群に差は認められず、透析患者における尿量の減少などが、より無症候性細

菌尿の出現因子である可能性が示唆された。

薬剤感受性については、クラリスロマイシン耐性菌が多く認められ、また第一世代経口セフェムや第三世代経口セフェムに対する耐性菌も多数認められた。このことは、透析患者への上気道感染や微熱などに対して、経口セフェム剤やクラリスロマイシンの安易な投与が行われている可能性が示唆されるが、今回の対象の患者に対して過去の抗生剤投与については検討していない。この点は、今後の課題と考えられた。今回の尿培養、薬剤感受性検査においては、メチシリン耐性ブドウ球菌や多剤耐性緑膿菌などの多剤耐性菌は認められず、また広域なスペクトラムをもつカルバペネム系抗生剤に耐性を示した菌種は存在しなかった。以上をまとめると、透析患者における尿路感染症においては、(1) グラム陽性球菌が多い、(2) いわゆる多剤耐性菌は少ない、(3) 複数の抗生剤に耐性を示すことがあるが、カルバペネム系など抗生剤には感受性が高い

ことが示された。したがって、その治療はこれらの点を考慮した抗生剤選択に基づいて進めることが、よりの確な抗生剤選択につながる可能性が示唆された。

尿培養検査を行った透析患者について、その後の尿路感染症発症や、発症時の起因菌について検討した報告はない。しかし、透析患者において尿路感染症は死因となる重要な疾患であり、尿路に常在する細菌が原因となる可能性がある。透析患者の尿培養所見は尿路感染症を発症した際の、有用な情報となる可能性がある。

結 語

無症候性の維持血液透析患者における、膿尿、尿培養所見について検討した。膿尿は尿路感染の指標とはならず、菌種はグラム陽性球菌が70%を占めた。経口セフェム剤、クラリスロマイシンに耐性を示す細菌が多かったが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、多剤耐性緑膿菌などの多剤耐性菌は認められなかった。

文献

- 1) Lees JA, Falk RM, Stone WJ, McDougal WS. Pyocystitis, pyonephrosis and perinephric abscess in end stage renal disease. J Urol 1985; 134: 716-9.
- 2) Raymond R. Symptomatic Urinary tract infections in patients on maintenance hemodialysis. Nephron 1984; 37: 82-4.
- 3) Chavers BM, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Infection-related hospitalization rates in pediatric versus adult patients with end-stage renal disease in the United States. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 952-9.
- 4) Chaudhry A, Stone W, Breyer JA. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1993; 21: 180-3.
- 5) Eisinger RP, Asghar F, Kolasa C, Weinstein MP. Does pyuria indicate infection in asymptomatic dialysis patients? Clin Nephrol 1997; 47: 50-1.
- 6) 石原哲, 小林覚, 前田真一, 他. 血液透析患者の膿尿・細菌尿 1. 膿尿・細菌尿の頻度について. 透析会誌 1991; 24: 1291-5.
- 7) 石原哲, 小林覚, 前田真一, 他. 血液透析患者の膿尿・細菌尿 2. 分離菌種について. 透析会誌 1995; 28: 31-7.
- 8) Saitoh H, Nakamura K, Hida M, Satoh T. Urinary tract infection in oliguric patients with chronic renal failure. J Urol 1985; 133: 990-3.
- 9) Hyodo T, Yoshida K, Sakai T, Baba S. Asymptomatic hyperleukocyturia in hemodialysis patients analyzed by the automated urinary flow cytometer. Ther Apher Dial 2005; 9: 402-6.
- 10) Cabaluna CC, Gary NE, Eisinger RP. Urinalysis in patients on chronic hemodialysis. Urology 1977; 10: 103-4.
- 11) Mortazavi M, Seyrafi S, Shahidi S, Abadpour Z, Shahbazi F. Pyuria as a screening test for detection of urinary tract infection in patients on long-term hemodialysis. Iran J Kidney Dis 2011; 5: 50-2.
- 12) Vij R, Nataraj S, Peixoto AJ. Diagnostic utility of urinalysis in detecting urinary tract infection in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract 2009; 113: c281-5.
- 13) Meiland R, Stolk R, Geerlings S, et al. Association between *Escherichia coli* bacteriuria and renal function in women. Arch Intern Med 2007; 167: 253-7.
- 14) Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. Am J Med 2002; 113: 80-4.
- 15) Karunajeewa H, McGeachie D, Stuccio G, Stingemore N, Davis WA, Davis TM. Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalisation with urinary tract infection in diabetic adults: The Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2005; 48: 1288-91.