

表 題 腎移植後の尿路感染症の発症に寄与する因子の解析

論文の区分 論文博士

著 者 名 清水 俊洋

所 属 地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 腎臓外科学

2020年10月14日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学

職名・氏名 教授 藤村 哲也

目 次

1. はじめに	
1-1. 研究の背景	4
1-2. 研究の目的	6
2. 対象と方法	
2-1. 対象患者と研究デザイン	7
2-2. 尿路感染症の定義	7
2-3. 腎移植手術前の膀胱機能評価	8
2-4. 免疫抑制薬と周術期管理	9
2-5. 腎移植手術手技	10
2-6. 統計学的分析	10
3. 結果	
3-1. 対象患者の背景	12
3-2. 腎移植後フォーリーカテーテル再留置、膀胱容量 150 ml 未満、腎移植 1 ヶ月 後の血清アルブミン値 4.0g/dl 未満は尿路感染症発症の予測因子である	15

3-3. 腎移植後の初回の尿路感染症は術後 1 年以内に発症しやすい……………	16
3-4. 腎移植後の尿路感染症の起炎菌は大腸菌が最も多い……………	16
4. 考察……………	17
5. おわりに……………	23
6. 引用文献……………	24
7. 図表……………	29
謝辞……………	38

1. はじめに

1-1. 研究の背景

慢性腎臓病ステージ G5 の患者に対する腎移植は、最も効果的で有益な腎代替療法であり、透析療法の継続と比較して生存率の改善と生活の質が向上すると期待される [1]。一方で、腎移植後の免疫抑制治療中は、種々の感染症を来すことが知られており、とりわけ尿路感染症は、拒絶反応発症の契機になるとの報告がある [2]。また、腎移植後の尿路感染症は腎機能を増悪させ、それによりグラフト喪失を引き起こすばかりか、死亡率を増加させるとの報告もある [3]。従って、腎移植後の尿路感染症の早期診断と適切な治療を含めた泌尿器系の管理は、グラフトの生着率を向上させるために重要である。

腎移植後の尿路感染症の発症に関係する予測因子は、文献によって発生頻度や発症原因が異なっており、一定の見解が得られていない [2] [4] [5]。まず Wu X らは、腎移植後の尿路感染症に関する 17 本の文献をまとめたメタ解析を報告している。その結果、女性、高齢レシピエント、長期間のフォーリーカテーテル留置、腎移植後の急性拒絶反応の既往、献腎移植患者が腎移植後の尿路感染症発症に関わるリスクファクターであると示している [4]。次に Gotebiewska JE らは、腎移植後 2 年間に

尿路感染症を発症した症例に注目している。尿路感染症発症の予測因子として、導入免疫抑制薬として抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの使用、腎移植前の尿路感染症の既往を挙げている [5]。さらに、グラフトの腎機能低下により尿路感染症発症のリスクが高まるだけでなく、尿路感染症を発症した場合には、腎機能は完全に回復することが困難になると報告している。これらの様々な報告において、尿路感染症発症の予測因子が異なる理由は、使用される導入免疫抑制薬および維持免疫抑制薬の種類の違いや、周術期の予防的抗生物質の種類や投与期間を含めた術後管理の違い、さらに尿路感染症の定義の違い等によるものと考えられる。また、尿路感染症発症のリスクファクターのみに言及している報告が多く、腎移植後の尿路感染症発症の予防や、尿路感染症を発症した場合の治療方法などを含めた術後管理について検討している報告は、現時点で調べる限り見当たらない。腎移植後の尿路感染症の予測因子を解明し術後管理方法を検討することは、腎移植後患者のグラフトを守りQOLの向上につながると考えられ、臨床学的に重要であると考えた。

1-2. 研究の目的

この研究の目的は、腎移植後に発症する尿路感染症の予測因子となりうる基礎疾患や患者の状況を解明し、尿路感染症の原因となる起炎菌を明らかにすることで、尿路感染症発症を予防するために適切な腎移植後管理について検討するものである。

2. 対象と方法

2-1. 対象患者と研究デザイン

この研究は、2013年1月から2018年12月まで自治医科大学附属病院で腎移植手術を施行された18歳以上の182人を対象に、後ろ向きコホート研究を行ったものである。観察期間は、腎移植手術後から2020年1月1日までとした。腎移植後の尿路感染症発症の有無を主要なアウトカムとし、尿路感染症(Urinary Tract Infection: UTI)を発症したUTI群と、尿路感染症を発症しなかった非UTI群の2群に分類し比較検討した。

2-2. 尿路感染症の定義

排尿時違和感や排尿時痛、頻尿症状、残尿感、発熱を含めた泌尿器系症状を有し、かつ尿培養検査で起炎菌が検出された場合に尿路感染症と定義した。尿培養検査で陽性と判断した基準は、細菌数 10^5 個/ml以上とした。排尿時違和感や発熱等の症状があったとしても、尿培養検査が陰性である場合や、尿培養検査が陽性である一方で排尿症状等の異常がない場合は、尿路感染症との診断から除外した。

膀胱炎症状を伴わない白血球尿で、尿培養陰性の尿中白血球増多状態を無症候性白血球尿と定義し、無症候性白血球尿は尿路感染症の診断から除外した。また、細菌性感染症のみに限定し、ウイルス性感染症は除外した。

2-3. 腎移植手術前の膀胱機能評価

生体腎移植手術の場合、術前に尿路の精査を目的に膀胱造影検査を施行した。膀胱造影検査では、膀胱内に造影剤を注入開始し、初めて尿意を感じる膀胱容量(初発尿意容量)と、造影剤注入によって尿意が非常に強くそれ以上注入困難となる膀胱容量(最大尿意容量)、さらに排尿後の残尿量を併せて調査した。残尿量は、レントゲン画像上に残存した造影剤の有無によって視覚的に判断した。最大尿意容量の評価をするにあたり、諸家の報告に従った [6]。つまり、初発尿意は通常約 150 ml 前後で発生することが多いため、最大尿意容量を 150 ml をカットオフ値として、最大尿意容量が 150 ml 未満と 150 ml 以上の 2 群に分類し、尿路感染症の発症との関連性について比較検討した。最大尿意容量が 150 ml 未満であることは、膀胱萎縮を含めた膀胱機能障害を有する可能性があるかと判断した。

2-4. 免疫抑制薬と周術期管理

導入免疫抑制療法として、タクロリムス水和物、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロン、バシリキシマブを使用した。タクロリムス水和物は手術前より 0.1mg/kg/day で開始し、手術後はトラフ値 5-8ng/ml となるように調節した。ミコフェノール酸モフェチルは、手術前 20mg/kg/day で開始し、術後は 30mg/kg/day へ増量、術後 3 ヶ月後にかけて漸減した。メチルプレドニゾロンは、ABO 血液型適合腎移植患者には 5 日間、ABO 血液型不適合腎移植患者には 6 日間の点滴静注投与を行い、その後は内服薬に変更継続あるいはエベロリムス 1.5mg/day 内服とした。また、バシリキシマブ 1 日 1 回 20mg の点滴静注投与を手術時と術後 4 日目に行った。

周術期の抗生物質は、手術時にセファゾリンナトリウム水和物 (1 g) を単回のみ投与した。ニューモシスチス肺炎予防のため、腎移植後半年間スルファメトキサゾール・トリメプリーム 1 日 1 回 1g を週に 3 日間の内服投与を行った。また、サイトメガロウイルス抗体 (CMV-IgG 抗体) 陽性のドナーから腎臓を受け取った CMV-IgG 抗体陰性の腎移植患者は、CMV 発症予防のためにバルガンシクロビル 1 日 1 回 450mg を週 3 日間の内服投与を術後半年間行った。

手術中に留置したフォーリーカテーテルは、手術後 5 日後あるいは 6 日後に抜去した。しかし、排尿障害によって自排尿が困難な場合には、フォーリーカテーテル

留置の継続あるいは間欠的自己導尿を施行した。

2-5. 腎移植手術手技

全ての腎移植手術は、全身麻酔で行った。体位は仰臥位、ドナーより採取された腎臓は左右どちらかの腸骨窩に移植した。皮膚切開法は、下腹部 Gibson 切開、あるいは傍腹直筋切開とし、切開長はともに 15-20cm とした。ドナー腎の腎静脈はレシピエントの外腸骨静脈と端側吻合、腎動脈はレシピエントの内腸骨動脈と端々吻合するか外腸骨動脈と端側吻合した。膀胱尿管吻合は、膀胱外アプローチである Lich-Gregoir 法により行い、膀胱尿管逆流予防のために粘膜下トンネルを作製した。萎縮膀胱で膀胱粘膜や膀胱筋層が菲薄化して組織が脆弱な場合には、術者の判断で尿管ステントを留置した。

2-6. 統計学的分析

統計分析は、統計ソフト EZR および JMP[®]を使用した [7]。連続変数が正規分布に従う場合は平均値を、正規分布に従わない場合は中央値を使用し、t 検定あるいはマンホイットニーU 検定によって分析した。2 群間の比率の比較はフィッシャーの

正確検定を使用した。腎移植後の初回尿路感染症発症までの期間(UTI フリーサバイバル)は、カプラン・マイヤー曲線を使用し評価した。尿路感染症発症の予測因子を提示するために、後述する検討因子について単変量解析を行い、その中で有意であった因子を Cox 比例ハザードモデルを用いた重回帰分析とステップワイズ法による順位相関係数算出を施行した。検討した因子は、女性、腎移植施行年齢、BMI、慢性腎不全の原疾患、維持免疫抑制薬の種類、ABO 血液型不適合の割合、腎移植前の透析の有無と透析の種類、腎移植前の透析施行期間、腎移植後血清クレアチニン値、腎移植 1 ヶ月後の血清アルブミン値、腎移植 1 ヶ月後のヘモグロビン値、移植腎廃絶 (death censored)の有無、Death with functioning graft の有無、拒絶反応の有無、腎移植後入院期間、糖尿病の有無、神経疾患の有無、腎移植時尿管ステント留置の有無、腎移植後フォーリーカテーテル再留置(間欠的自己導尿を含む)の有無、腎移植前の無症候性白血球尿の有無、腎移植後 1 ヶ月以内の無症候性白血球尿の有無、残尿の有無、自己腎への膀胱尿管逆流の有無、最大尿意容量、前立腺容量を検討した。ステップワイズ法により算出された項目については、カプラン・マイヤー曲線を使用しログランク検定を施行した。p 値は 0.05 以下を有意とした。

3. 結果

3-1. 対象患者の背景

2013年1月から2018年12月まで腎移植手術を受けた182人のうち、163名が適格であると判断し、背景因子を比較検討した(表 1)。すなわち、膀胱造影検査を施行されていない献腎移植患者14名と、膀胱造影検査を施行したものの膀胱尿管逆流が検査早期に著明に出現したため膀胱への造影剤注入を中止し最大尿意容量を測定できなかった5名の合計19名を除外した。

観察期間中に尿路感染症を発症したUTI群は41名(25.2%)、尿路感染症を発症しなかった非UTI群は122名(74.8%)であった。観察期間は、腎移植手術を施行した日から2020年1月1日までであり、中央値は1393日(最短29日、最長2534日)であった。

UTI群の中で発熱症状を伴った患者は22名(53.6%)であり、その中の1名は気腫性膀胱炎を発症した。UTI群の中で観察期間中に2回以上の尿路感染症を繰り返した患者は14名(34.1%)で、尿路感染症を2回発症した患者数は4名、3回発症した患者数は5名であった。尿路感染症を最も多く繰り返したのは7回で1名にみられた。

女性の比率について、UTI 群は 56.1%であったのに対し、非 UTI 群は 34.4%であり、UTI 群に有意に高かった ($p=0.017$)。腎移植手術時の平均年齢は、UTI 群は 52.4 ± 14.4 歳、非 UTI 群は 45.9 ± 13.3 歳で、UTI 群で年齢が有意に高かった ($p=0.008$)。透析期間の中央値は、UTI 群 944 日、非 UTI 群 472 日であり、UTI 群で長いと判明した ($p=0.014$)。腎移植手術後 1 ヶ月間に無症候性白血球尿が認められた患者数は、UTI 群 34 名 (82.9%) に対し非 UTI 群は 67 名 (54.9%) であり、フィッシャーの正確検定で有意とされた ($p=0.001$)。一方で、糖尿病の有無についての検討では、UTI 群 33 名 (27.0%) に対し非 UTI 群 10 名 (24.4%) であり有意差を認めなかった。

腎機能について、腎移植後 1 ヶ月・3 ヶ月・6 ヶ月・12 ヶ月の血清クレアチニン値を両群で比較した。両群ともいずれの時期においても、血清クレアチニン値の中央値は 1.1-1.2 mg/ml であり有意差は認められなかった。

ABO 血液型不適合腎移植の人数についての検討では、UTI 群 35 名 (28.7%) に対し非 UTI 群 14 名 (34.1%) であり有意差を認めなかった。また維持免疫抑制薬の種類についても UTI 群と非 UTI 群の比較において有意差を認めなかった。以上より、免疫抑制プロトコールによる差異はないことが判明した。

術前検査で施行した膀胱造影検査で、自己腎への膀胱尿管逆流は腎移植手術後の尿路感染症発症とは関係ないと判明した。その一方で最大尿意容量が 150 ml 未満の人数は UTI 群で 15 名 (36.6%)、非 UTI 群で 22 名 (18.0%) であり、最大尿意

容量が少ないと尿路感染症発症の原因になると判明した ($p=0.018$)。

腎移植手術後に排尿障害によってフォーリーカテーテル再留置(間欠的自己導尿を含む)が必要であった患者は、UTI群4名(9.6%)であったのに対し、非UTI群は0名であった ($p=0.003$)。その4名の内1名は女性であった。4名の慢性腎不全の原疾患について、4名中3名が糖尿病性腎症、1名は婦人科疾患に対する放射線治療による尿管狭窄を原因とした腎後性腎不全であった。4名中1名の自排尿は少量のみ可能であったが、多量の残尿を認める排尿障害のため間欠的自己導尿を施行、残りの3名はフォーリーカテーテル再留置を行った。フォーリーカテーテル再留置となった患者に対して、カテーテル抜去を目的として薬物療法を施行し、何度もカテーテルフリーを試みたが、十分な自排尿を得ることができなかった。

栄養状態を反映する血清アルブミン値について、腎移植後1ヵ月の数値(平均値)を比較したところ、UTI群 4.02 ± 0.52 g/dl、非UTI群 4.30 ± 0.36 g/dl でありUTI群で有意に低かった ($p < 0.001$)。尿路感染症発症に関連する血清アルブミン値のカットオフ値を、ROC 曲線(receiver operating characteristic curve)とその曲線下面積AUC(area under the curve)によって評価した。カットオフ算出には Youden index(感度+特異度-1)を用いたところ、4.0g/dl がカットオフ値であると判明した(図 1)。AUC値は 0.65、感度は 0.47、特異度は 0.77 であった。

3-2. 腎移植後フォーリーカテーテル再留置、膀胱容量 150 ml 未満、腎移植 1 ヶ月後の血清アルブミン値 4.0g/dl 未満は尿路感染症発症の予測因子である

UTI 群と非 UTI 群を比較し、性差(女性)、腎移植時年齢、透析期間、腎移植時の尿管ステント留置の有無、腎移植後フォーリーカテーテル再留置、腎移植後 1 ヶ月の無症候性白血球尿の出現、最大尿意容量、腎移植後 1 ヶ月の血清アルブミン値の項目で有意差が認められた。これらの項目を Cox 比例ハザードモデルを用いた重回帰分析とステップワイズ法による順位相関係数算出を施行したところ、フォーリーカテーテル再留置を要した患者、最大尿意容量が 150 ml 未満であった患者、腎移植後の血清アルブミン値が低い患者が尿路感染症発症と関係があると判明した(表 2)。

これら 3 項目について、カプラン・マイヤー曲線を使用し検討した。フォーリーカテーテルについて、再留置群と非再留置群をログランク検定を施行し有意差を認めた($p < 0.001$) (図 2)。最大尿意容量について、150 ml 以上の群と 150 ml 未満の群をログランク検定を施行し有意差を認めた($p = 0.005$) (図 3)。腎移植 1 ヶ月後の血清アルブミン値について、ROC 曲線で得られたカットオフ値の 4.0 g/dl を用い、4.0g/dl 以上の群と 4.0 g/dl 未満の群をログランク検定を施行したところ有意差を認めた($p = 0.013$) (図 4)。

3-3. 腎移植後の初回の尿路感染症は術後 1 年以内に発症しやすい

腎移植後に初めて尿路感染症を発症するまでの期間について、UTI 群の約 60%が腎移植後 1 年以内に発症していた。また、その内 36.6%が 1 ヶ月以内に初回の尿路感染症を発症した。腎移植後に初回の尿路感染症を発症 (UTI フリーサバイバル) するまでの中央値は 189 日であった (図 5)。

3-4. 腎移植後の尿路感染症の起炎菌は大腸菌が最も多い

尿培養検査によって合計 83 株の起炎菌を同定した (表 3)。UTI 群の患者 41 名のうち、15 名 (36.6%) で複数の菌体が検出された。最も多く同定された菌体は大腸菌 (56.6%) であり、その次がエンテロコッカス属菌 (15.6%)、さらにクレブシエラ属菌 (12.0%) と続いた。多剤耐性菌の ESBL 産生菌や AmpC 産生菌は併せて 12 名 (29.2%) から検出された。

4. 考察

本研究において、腎移植後の尿路感染症の発症に関わる予測因子と起炎菌について分析し、尿路感染症発症を予防する為に必要な検査や治療を含めた適切な腎移植後管理について検討した。

UTI 群と非 UTI 群の2群の比較検討において尿路感染症発症に関係のある項目は、女性、腎移植時の年齢、透析年数、腎移植時の尿管ステント留置の有無、フォーリーカテーテル再留置、腎移植後 1 ヶ月間の無症候性白血球尿の有無、最大尿意容量、腎移植 1 ヶ月後の血清アルブミン値であった。

女性が尿路感染症を起こしやすい理由は、尿道が男性より短く、尿道口が膣や肛門の近くにあるなどの解剖学的な原因があると考えられた [4]。腎移植実施年齢について、高齢者が尿路感染症になりやすいと判明した。その理由として、膀胱萎縮に伴う機能障害や免疫機能の低下などがその原因として考えられた [4]。また、透析年数が長いほど尿路感染症のリスクが高まると判明した。透析年数が長い患者の膀胱は萎縮し小さく、膀胱粘膜や膀胱筋層が菲薄化していることが多い。この膀胱の組織変化によって、蓄尿障害や排尿障害を含む膀胱機能障害を引き起こすと考えられた。

腎移植手術時に留置する尿管ステントと尿路感染症との関連性については、様々な文献報告がされている。尿管ステントは手術後の尿路感染症とは関係ないとの

報告がある一方で、尿路感染症発症を引き起こすとの報告もある [8] [9] [10]。萎縮膀胱や膀胱筋層が菲薄化など膀胱組織の構造変化を伴う場合は、術後の尿漏や尿管吻合部狭窄などの合併症の予防に尿管ステント留置を必要とすることがあるが、その多くのケースが長期透析患者である。つまり尿管ステント自体が尿路感染症の原因となるよりは、尿管ステントを必要とする患者の膀胱機能障害や膀胱組織異常によって尿路感染症を引き起こす可能性が高くなると考えられた。

腎移植後 1 か月以内に出現した無症候性白血球尿は、本研究で尿路感染症の予測因子であると考えられた。無症候性白血球尿の治療の必要性については議論の余地がある。本研究では、膀胱炎症状を伴わない白血球尿で、尿培養陰性の尿中白血球増多状態を無症候性白血球尿と定義した。諸家の報告では、無症候性細菌尿、つまり尿中に細菌がいるものの臨床症状を伴わない状態を含んでいる可能性があるが、治療を施行しても尿路感染症の発症を抑制しなかったとの文献報告がある一方、その治療がその後の症候性尿路感染症の予防に有益であったとの報告もある [11] [12] [13]。本研究では腎移植後の無症候性白血球尿の存在は尿路感染症を発症するリスクになるとの結果となった。腎移植後で免疫抑制薬を使用している状況や、慢性腎不全の原疾患が糖尿病性腎症であった場合、さらに長期透析に伴う術後の排尿障害などを伴う場合で無症候性白血球尿を伴うケースでは、尿路感染症に注意が必要である。

尿路感染症発症と腎機能との関連性についての研究で、腎移植後1年以内に尿路感染症を発症した場合、グラフトの腎機能が低下したとの報告がある [14]。本研究では、腎移植後1年以内の腎機能は尿路感染症と関連はみられなかった。しかし、腎移植後の尿路感染症発症によって腎機能低下し、その後に腎機能が完全には改善しなかったとの文献報告もあり、長期的なフォローアップが必要である [5]。

UTI 群と非 UTI 群の両群の比較検討において有意差を認めた項目について Cox 比例ハザードモデルを用いた重回帰分析を行った。その結果、腎移植後フォーリーカテーテル再留置(間欠的自己導尿を含む)を必要とした患者と、最大尿意容量が 150 ml 未満の患者に、腎移植後の尿路感染症を発症する可能性が高くなることが判明した。また、腎移植1ヵ月後の血清アルブミン値が低い患者に尿路感染症発症の可能性があると判明した。血清アルブミン値については、ROC 曲線によりカットオフ値を解析し、その値は血清アルブミン値 4.0g/dl であると判明した。

長期間にわたるフォーリーカテーテル留置は利益よりもリスクが高いことが多く、永続的なフォーリーカテーテル留置の必要性について、常に批判的に考慮されるべきである [15]。また、長期間のフォーリーカテーテル留置を行っている腎移植後患者の約 60%が尿路感染症を発症しており、術後の尿路感染症発症を減らすため早期のフォーリーカテーテル除去を推奨している報告もある [16]。長期にわたるフォーリーカテーテル留置を行っている場合、膀胱機能検査を適宜実施し、フォーリーカテーテル

抜去が可能か検討する必要がある。ある文献では、膀胱容量の小さい患者には行動療法および薬物療法が効果的であることが報告されている [6]。これらの治療法は、最大尿意容量が小さい患者、すなわち蓄尿障害のある患者に対しても効果があると思われる。以上をまとめると、排尿機能障害と蓄尿障害のある患者が尿路感染症を発症しやすいと考えられる。そして、腎移植後の尿路感染症を予防するために、尿流量検査、排尿後残尿検査、尿流動態検査などの膀胱機能検査を適宜行い、排尿機能障害や蓄尿障害の有無を確認する必要があると考える。

本研究では、腎移植後の血清アルブミン値 4.0g/dl 未満の群で尿路感染症発症が高まるとの結果となった。血清アルブミン値と尿路感染症発症の関連性について様々な報告がされている。尿路感染症の因果関係について、血清アルブミン値が低下すると、免疫グロブリン合成が不十分になり、免疫能が低くなる可能性があるとの報告がある [17]。尿路感染症発症のリスクとなる血清アルブミン値(カットオフ値)については、議論の余地がある。いくつかの文献報告では、血清アルブミン値 3.5g/dl をカットオフ値としており、尿路感染症との関係を予測するのに有用であるとしている [18] [19]。本研究では、ROC 曲線によって血清アルブミン値のカットオフ値を解析した。その結果、血清アルブミン値 4.0g/dl が尿路感染症発症のカットオフ値であると判明した。血清アルブミン値については、年齢、運動量、ADL などが交絡因子となる可能性があり、本研究では腎移植時年齢がステップワイズ法による順位相関で棄却されているが、

他の因子については検証できていない。また、AUC は 0.65 と小さく、血清アルブミン値のみで尿路感染症の発症を予測するのは限られている可能性が示唆された。腎移植後患者が高齢者である場合、元々カロリー摂取量が少ないなどの理由で、手術後の必要栄養量を満たす十分なカロリーを摂取できず、栄養状態が不安定となる可能性がある。手術後の高齢患者に対する経口栄養剤が、手術後の合併症の軽減と感染症発症率の低下に効果的であったとしている報告もある [20]。術後の栄養状態を血清アルブミン値のみで推定するのは困難であるが、術後の食事摂取が不十分な高齢患者などの場合においては、経口栄養剤が効果的である可能性が示唆された。

UTI 群の患者の 36.6%が、1 ヶ月以内に初回の尿路感染症を発症した(図 5)。また 1 年以内に約 60%の患者が、初回の尿路感染症を起こしている。尿路感染症を発症する時期については、いくつかの文献報告がされている。腎移植後 20 日以内が最も多いとする報告や、腎移植後半年以内とする報告がある [14] [21]。これらの文献報告は、本研究と概ね同じ結果となっている。つまり、尿路感染症は腎移植後の初めの半年以内に起こりやすく、特に腎移植後 1 ヶ月の間に発症しやすいため注意が必要である。

尿路感染症の原因菌は、グラム陰性桿菌やグラム陽性球菌を含め様々であり、尿路感染症は単純尿路感染症と複雑性尿路感染症に分類される。基礎疾患のない女性や子供の患者に発症する尿路感染症を単純性尿路感染症と定義し、長期間

のフォーリーカテーテルを留置している患者、尿路異常のある患者、免疫抑制状態の患者など、合併症を有する患者に発症する尿路感染症を複雑性尿路感染症と分類する [22]。尿路感染症の原因菌で最も多い菌種は、単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症ともに大腸菌であり、複雑性尿路感染症においては大腸菌の次に多い原因菌はエンテロкокカス属菌、その次はクレブシエラ属菌であった。本研究では、腎移植後の免疫抑制療法を施行している患者が対象であり、尿路感染症発症の予測因子として長期間のフォーリーカテーテルを留置している患者であることが判明している。さらに、本研究の尿路感染症の原因菌として大腸菌が最も多く、エンテロкокカス属菌、クレブシエラ属菌の順に多く検出され、先述の複雑性尿路感染症の原因菌の出現頻度と一致した [22]。以上より、腎移植後の患者が尿路感染症を発症した場合は、複雑性尿路感染症の患者として抗生物質選択を含めた治療戦略を立てる必要がある。

5. おわりに

腎移植後の初回の尿路感染症は、移植手術後1ヵ月以内に発症する頻度が高い。腎移植後にフォーリーカテーテル再留置を要する場合や、膀胱容量が150 ml未満の場合、腎移植後の血清アルブミン値が4.0g/dl未満など、これらの項目を満たす患者には尿路感染症発症に注意が必要である。腎移植後の尿路感染症は、排尿障害や蓄尿障害などの膀胱機能障害を有する患者に発症しやすく、尿路感染症発症の予防のため、尿流量検査、排尿後残尿検査、尿流動態検査などの膀胱機能検査を行うことは重要である。腎移植後に尿路感染症を発症した場合は、複雑性尿路感染症として抗生物質選択を含めた治療方針を立てるべきである。

6. 引用文献

1. Rosselli D, Rueda JD, Diaz CE. Cost-Effectiveness of Kidney Transplantation Compared with Chronic Dialysis in End-Stage Renal Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(4):733-738.
2. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005;19:230-235.
3. Pelle G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, Arlet G, Rondeau E, Vandewalle A. Acute graft pyelonephritis representing risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant.* 2007;7:899-907.
4. Wu X, Dong Y, Liu Y, Li Y, Sun Y, Wang J, Wang S. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *American Journal of Infection Control.* 44(2016)1261-8.
5. Gotebiewska JE, Debska SA, Rutkowski B. et al. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant* 2014;28:1263-1270.

6. Goode PS, Burgio KL, Locher JL, Umlauf MG, Lloyd K, Roth DL. Urodynamic Changes Associated with Behavioral and Drug Treatment of Urge Incontinence in Older Women. *JAGS* 50:808–816,2002
7. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transpl.* 2013; 48: 452–8.
8. Kirnap M, Boyvat F, Torgay A, Moray G, Yildirim S, Haberal M. Incidence of Urinary Complications With Double J Stents in Kidney Transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation* (2019) 1:148–152.
9. Lee JH, Muthukumar T, Kim J, Aull MJ, Watkins A, Kapur S, Hartono C. Antibiotic prophylaxis for ureteral stent removal after kidney transplantation. *Clinical Transplantation.* 2019;33:e13491. <https://doi.org/10.1111/ctr.13491>.
10. Visser IJ, Staaïj JP, Muthusamy A, Willicombe M, Lafranca JA, Dor FJ. Timing of Ureteric Stent Removal and Occurrence of Urological Complications after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2019,8,689;doi:10.3390/jcm8050689.
11. Bohn BC, Athans V, Kovacs CS, Stephany BR, Spinner ML. Impact of asymptomatic bacteriuria incidence and management post-kidney transplantation. *Clinical Transplantation.* 2019;33:e13583. <https://doi.org/10.1111/ctr.13583>.

12. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue2. Art.No.:CD011357.

DOI:10.1002/14651858.CD011357.pub2.
13. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND. Urinary Tract Infections in the First Year Post-Kidney Transplantation: Potential Benefits of Treating Asymptomatic Bacteriuria. *Transplantation Proceedings*,49,2070–2075 (2017)
14. Ooms L, Ijzermans J, Voor A, Betjes M, Vos M, Terkivatan T. Urinary Tract Infections After Kidney Transplantation: A Risk Factor analysis of 417 Patients. *Ann Transplant*,2017;22:402–408
15. Kranz J, Schmidt S, Wagenlehner F, Schneidewind L. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Deutsches Arzteblatt International* 2020; 117:83–8.
16. Ness D, Olsburgh J. UTI in kidney transplant. *World Journal of Urology* 2019 April. <http://doi.org/10.1007/s00345-019-02742-6>
17. Yang T, Liu S, Hu J, Wang L, Jiang H. The Evaluation of Risk Factors for Postoperative Infectious Complications after Percutaneous Nephrolithotomy.

BioMed Research International; Volume 2017, Article ID 4832051, 7 pages.

<http://dx.doi.org/10.1155/2017/4832051>

18. Valdez OR, Sifuentes OJ, Morales BL, Ayala PH, Dehesa LE, Alberu J, Correa RR. Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study. *International Journal of Infectious Diseases* 15(2011): e188–e196
19. Ukogu CO, Jacobs S, Ranson WA, Somani S, Vargas L, Lee NJ, Capua JD, Kim JS, Vig KS, Cho SK. Preoperative Nutritional Status as a Risk Factor for Major Postoperative Complications Following Anterior Lumbar Interbody Fusion. *Global Spine Journal* 2018;Vol8(7):662–667
20. Liu M, Yang J, Yu X, Hang X, Vaidya S, Huang F, Xiang Z. The role of perioperative oral nutritional supplementation in elderly patients after hip surgery. *Clinical Interventions in Aging* 2015;10:849–858
21. Gan VH, Shoskes D. UTI in renal transplant patients. *Urogenital Infections and Inflammations. German Medical Science GMS Publishing House*;2017–.DOI:10.5680/lhuiu000012.

22. Flores MA, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May; 13(5):269–284. Doi:10.1038/nrmicro3432.

7. 図 表

表1. 腎移植後に尿路感染症を発症した群 (UTI 群) と発症しなかった群
(非 UTI 群) の臨床学的特徴

項目	非 UTI 群 (n=122)	UTI 群 (n=41)	p 値
女性, n (%)	42 (34.4)	23 (56.1)	0.017
腎移植施行年齢, 平均値±SD	45.9±13.1	52.4±14.4	0.008
BMI (kg/m ²), 平均値±SD	22.7±3.8	23.3±5.2	0.421
慢性腎不全の原疾患, n (%)			0.639
慢性糸球体腎炎	25 (20.5)	12 (29.2)	
糖尿病性腎症	32 (26.2)	10 (24.4)	
IgA 腎症	26 (21.3)	6 (14.6)	
維持免疫抑制薬, n (%)			0.699
Tac-ER, MMF, MP	103 (84.4)	37 (90.2)	
Tac-ER, MMF, EVR	18 (14.8)	4 (9.8)	
Tac-ER, MP, EVR	1 (0.8)	0	
ABO 血液型不適合, n (%)	35 (28.7)	14 (34.1)	0.557
透析種類, n (%)			0.612
血液透析	75 (61.5)	27 (65.9)	
腹膜透析	17 (13.9)	8 (19.5)	
血液透析+腹膜透析	10 (8.2)	2 (4.9)	
透析導入前	20 (16.4)	4 (9.7)	
透析施行期間(日), 中央値 (IQR)	472 (114-944)	944 (366-1541)	0.014
腎移植後血清クレアチニン値 (mg/ml), 中央値 (IQR)			
1 ヶ月後	1.19 (0.99-1.53)	1.14 (0.83-1.38)	0.194
3 ヶ月後	1.18 (0.98-1.52)	1.15 (0.89-1.36)	0.278
6 ヶ月後	1.21 (0.99-1.52)	1.18 (0.87-1.53)	0.608
12 ヶ月後	1.19 (0.95-1.44)	1.15 (0.84-1.64)	0.573
腎移植 1 ヶ月後血清アルブミン値 (g/dl), 平均値±SD	4.30±0.36	4.02±0.52	<0.001

腎移植 1 ヶ月後ヘモグロビン値 (g/dl), 平均値±SD	11.5±1.2	11.2±1.4	0.21
移植腎廃絶 (death censored), n (%)	3 (2.4)	4 (9.7)	0.067
Death with functioning graft, n (%)	3 (2.4)	4 (9.7)	0.067
拒絶反応既往, n (%)	18 (14.7)	8 (19.5)	0.468
腎移植手術後入院期間 (日), 中央値 (IQR)	9 (9-10)	10 (9-14)	0.071
糖尿病既往, n (%)	33 (27.0)	10 (24.4)	0.839
神経疾患既往, n (%)	9 (7.4)	3 (7.3)	1
腎移植手術時尿管ステント留置, n (%)	8 (6.5)	7 (17.3)	0.059
フォーリーカテーテル再留置(間欠的 自己導尿を含む) , n (%)	0	4 (9.6)	0.003
腎移植手術前の無症候性白血球尿, n (%)	32 (58.2)	5 (38.5)	0.23
腎移植後 1 ヶ月以内の 無症候性白血球尿, n (%)	67 (54.9)	34 (82.9)	0.001
残尿あり, n (%)	8 (6.5)	6 (14.6)	0.119
自己腎への膀胱尿管逆流, n (%)	14 (11.5)	8 (19.5)	0.196
最大尿意容量 (ml), n (%)			0.018
≥150	100 (82.0)	26 (63.4)	
<150	22 (18.0)	15 (36.6)	
前立腺容量 (ml), 平均値±SD	26.9±11.4	25.3±8.8	0.585

BMI: body mass index; Tac-ER: tacrolimus hydrate; MMF: mycophenolate mofetil; MP: methylprednisolone; EVR: everolimus; SD: standard deviation; IQR: interquartile range

表 2. 腎移植後の尿路感染症発症に関わる予測因子についての

Cox 比例ハザードモデルを用いた重回帰分析

予測因子	ステップ ワイズ法前			ステップ ワイズ法後		
	HR	95% CI	p 値	HR	95% CI	p 値
女性	1.441	0.732-2.834	0.29			
腎移植施行年齢	1.008	0.981-1.035	0.553			
透析施行期間	1	0.999-1	0.437			
フォーリーカテーテル再 留置(間欠的自己導尿を 含む)	3.894	1.159-13.08	0.027	5.341	1.816-15.71	0.005
腎移植後 1 ヶ月以内の 無症候性白血球尿	1.915	0.784-4.675	0.153			
最大尿意容量 (<150 ml)	1.64	0.708-3.797	0.248	2.335	1.214-4.49	0.011
腎移植 1 ヶ月後 血清アルブミン値	0.371	0.164-0.835	0.016	0.274	0.132-0.569	<0.001

HR: hazard ratio; CI: confidence interval

表 3. 腎移植後に尿路感染症を発症した 41 人(合計 83 株)の

尿培養検査より検出された病原菌の種類

原因菌	N	(%)
大腸菌 ^a	47	56.6
エンテロкокカス属菌 ^b	13	15.6
クレブシエラ属菌 ^c	10	12.0
緑膿菌	5	6.0
シトロバクター属菌 ^d	4	4.9
その他 ^e	4	4.9

^a 多剤耐性菌の ESBL(extended-spectrum β -lactamase)産生菌 11 株と AmpC 産生菌 1 株を含む

^b *Enterococcus faecalis* (n=11), *Enterococcus faecium* (n=1), *Enterococcus aerogenes* (n=1)

^c *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Klebsiella oxytoca* (n=5)

^d *Citrobacter freundii* (n=2), *Citrobacter braakii* (n=1), *Citrobacter diversus* (n=1)

^e *Enterobacter cloacae* (n=2), *Group B Streptococcus* (n=1), *Staphylococcus epidermidis* (n=1)

図 1. UTI 群における血清アルブミン値 ROC 曲線

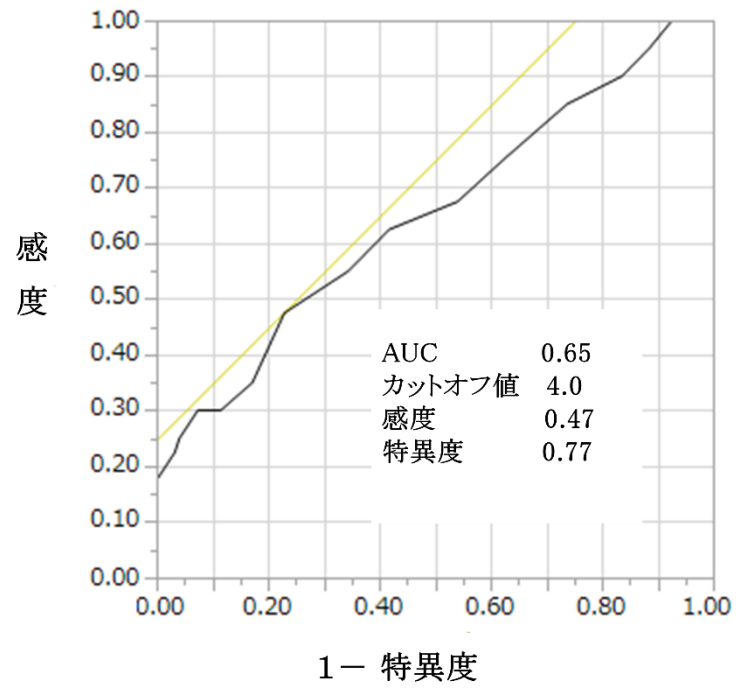


図 2. 腎移植後フォーリーカテーテル再留置群と非再留置群の比較

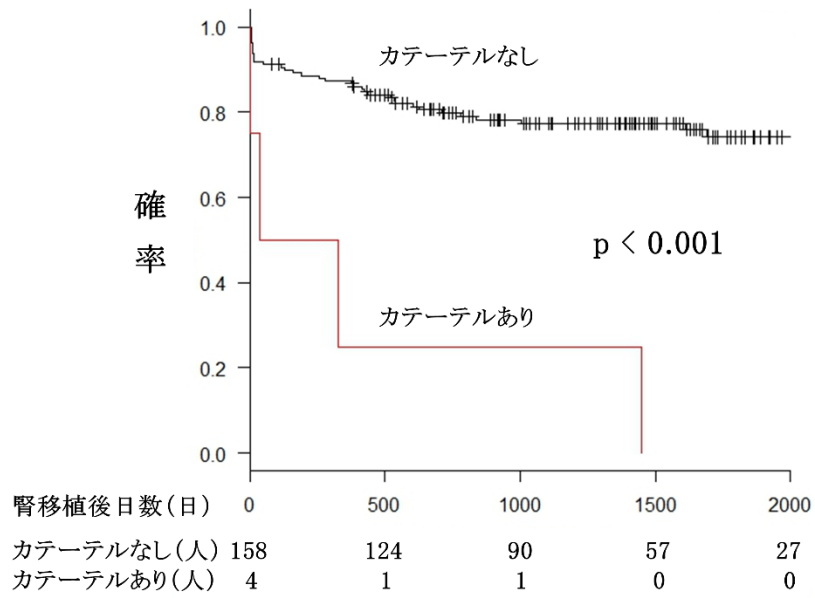


図 3. 最大尿意容量 150 ml 以上の群と 150 ml 未満の群の比較

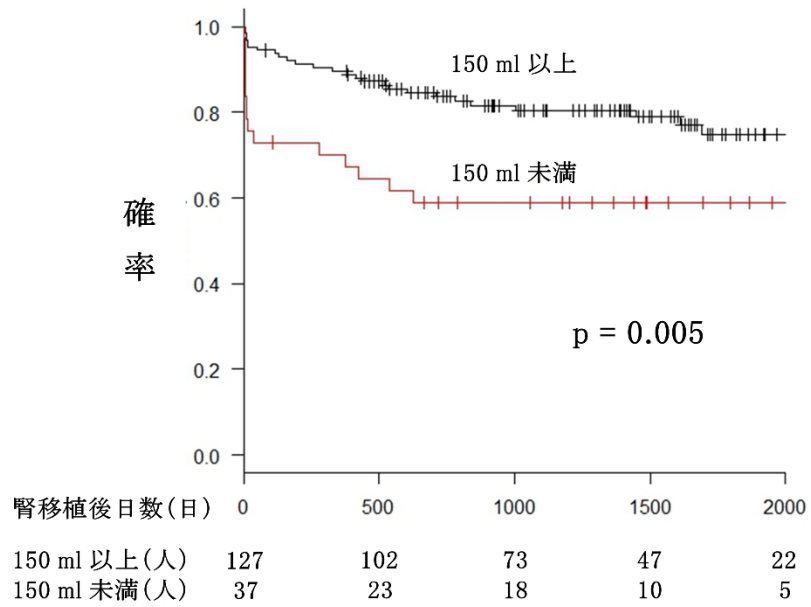


図 4. 腎移植 1 ヶ月後の血清アルブミン値 4.0 g/dl 以上の群と
4.0 g/dl 未満の群の比較

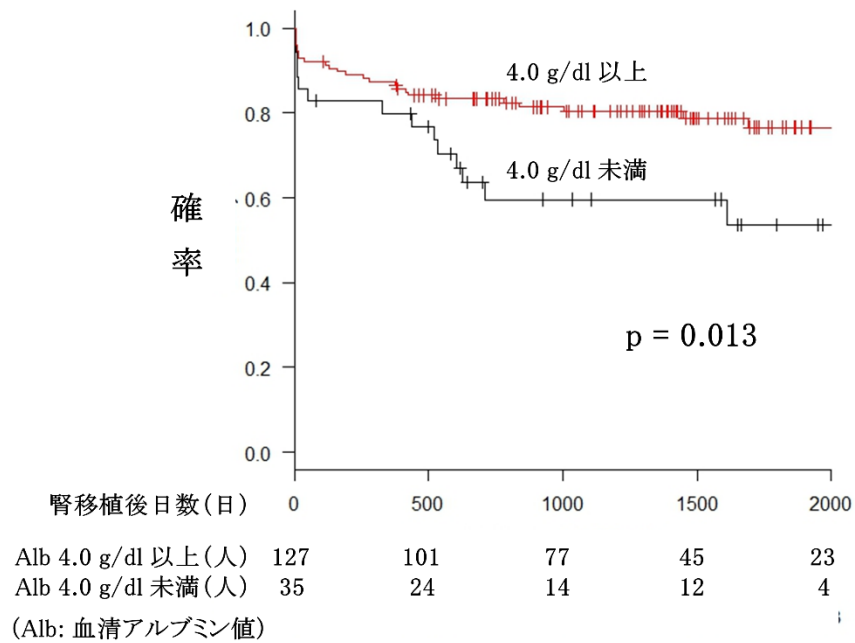
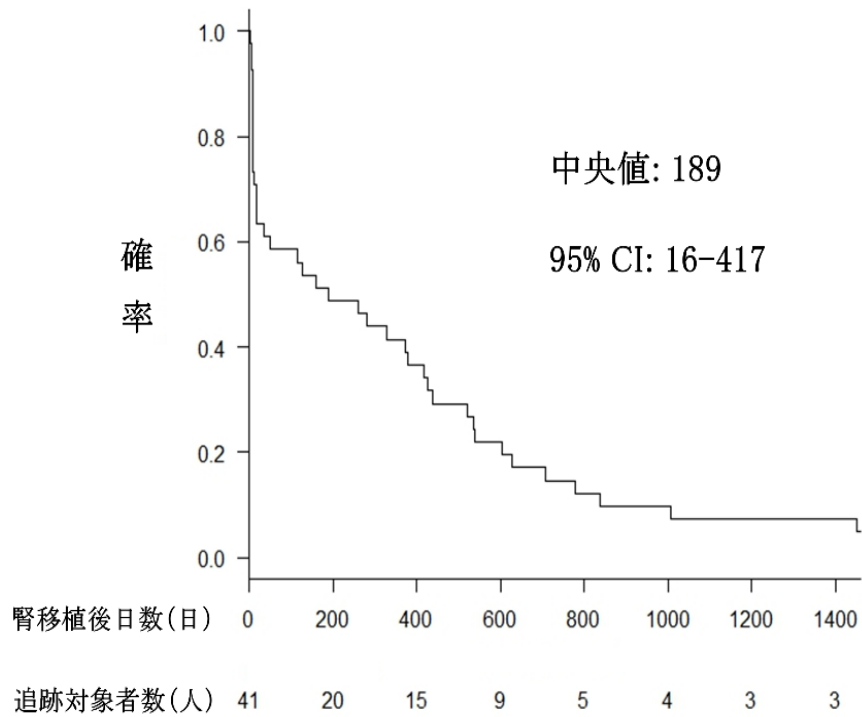


図 5. UTI 群における腎移植後の初回の尿路感染症発症までの日数
(UTI フリーサバイバル)



謝 辞

本研究の遂行および論文作成にあたり、多大なる御指導、御支援、御協力を賜りました自治医科大学大学院地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学教授の藤村哲也先生、自治医科大学大学院地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 腎臓外科学名誉教授の八木澤隆先生、同教授の岩見大基先生に深謝致します。論文作成、統計解析において、貴重な御助言、御支援を賜りました自治医科大学大学院地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学講師の杉原亨先生、同講師の亀井潤先生に深謝致します。本研究の遂行にあたり、御協力いただきました自治医科大学大学院地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 腎臓外科学助教の久保太郎先生、自治医科大学大学院地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学助教の木下善隆先生に深謝いたします。