

【原著・臨床】

産婦人科領域の尿路感染症における抗菌薬の適正使用

三 嶋 廣 繁・玉 舎 輝 彦

岐阜大学医学部産科婦人科*

(平成 13 年 6 月 11 日受付・平成 13 年 7 月 3 日受理)

産婦人科領域においても尿路感染症の占める割合は高い。主として外来患者で見られる急性期の感染症は、経口ペニシリン、経口セフェム、あるいはニューキノロン薬で容易に治癒するものが多い。しかしながら、産婦人科領域では、妊娠および授乳中といった周産期、閉経後女性などのホルモン環境などに特徴がある。産婦人科領域においても、尿路感染症の主な原因菌は *Escherichia coli* などの好気性グラム陰性桿菌である。女性の尿路感染症は、性器感染症の場合と同様、ほとんどが上行性感染であることから、細菌性膣症と深い関係があり、腔内細菌叢を知ることが重要であることが理解できる。また、流・早産と感染症の関係が明らかにされてきており、妊娠中の尿路感染症と流・早産についても報告がある。妊娠中および授乳中の女性におこった尿路感染症の治療にあたっての第一選択薬は、臨床効果に安全性を考慮するとβ-ラクタム系抗菌薬になる。担癌患者の尿路感染症では、*Enterococcus* 属、*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterobacter* 属、*Citobacter* 属などの検出頻度が増加しているため、治療にあたっては、これらの菌種も考慮する必要がある。閉経後の女性では、性活動性により、尿路感染症の発症頻度は明らかに異なる。この原因として、閉経後女性ではエストロゲン（特にエストラジオール）の低下により、腔内細菌叢が変化していることが考えられる。腔内細菌叢では、特に、*Lactobacillus* 属の菌量の減少が尿路感染症の発症頻度に関係している。閉経後の女性における尿路感染症の治療にあたっては、何らかの形でホルモン補充療法を付加することが、治癒を早め、再発を防ぐ。*Chlamydia trachomatis* は、近年、若年層を中心として増加傾向にある STD であるが、膀胱炎症状を主訴として来院しながら、尿沈渣などの検査所見からは尿路感染症の診断がつかないため精査すると *C. trachomatis* の関与する尿道症候群であることが判明したというような症例も増加しており注意すべきである。

Key words: bacterial vaginosis, estrogen, hormone replacement therapy, *Chlamydia trachomatis*

産婦人科領域における尿路感染症の発症にあたっては、腔内細菌叢を考える必要がある。女性性器感染症は、虫垂炎、結核、担癌患者の腸管などからの Bacterial translocation を除けば、ほとんどが、腔からの上行性感染によっておこる。解剖学的に、尿道口と腔は近いため、尿路感染症においても、腔からの上行性感染が重要になる¹⁾。

女性に特有の状態である妊娠中においても同様である。妊娠中では、腔内の細菌の異常増殖、すなわち細菌性膣症から、上行性感染により、絨毛膜羊膜炎がおこり、最悪の場合には、胎児障害が引き起こされる²⁾。

産婦人科領域の尿路感染症の特徴としては、細菌性膣症が先行している場合が多いこと、上行性感染が原因となることが多いことがあげられる³⁾。

I. 産婦人科領域の尿路感染症の特徴

われわれの施設における、妊娠中の単純性尿路感染症における原因菌分布の年次推移を Table 1 に示した。非妊娠時と比較しても大差はない。また、最近 10 年間では、著明な変化は認められず、*Escherichia coli* が 70% 程度、グラム陽性球菌が 15% 程度を占めていることが

理解できる。

女性の尿路感染症を考えるにあたっては、腔内細菌叢が重要であるが、Table 2 に、成熟期女性の腔内細菌叢を示した。常在範囲には、かなりばらつきがあるが、尿路感染症をきたす細菌のほとんどが、腔内細菌叢を構成

Table 1. Causative bacteria in uncomplicated urinary tract infection in pregnancy

Bacteria	1990	1995	2000
<i>Escherichia coli</i>	72.0	74.0	74.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4.0	3.5	3.8
<i>Proteus mirabilis</i>	3.5	2.4	2.2
Other Gram negative bacilli	2.0	5.1	3.5
GNR subtotal	81.5	85.0	83.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10.0	9.8	9.5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2.0	2.5	3.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	3.0	2.0	2.5
Other Gram positive cocci	3.5	0.7	1.5
gram positive cocci subtotal	18.5	15.0	16.5
Total (strains)	100 (276)	100 (265)	100 (298)

*岐阜県岐阜市司町 40

Table 2. Normal vaginal bacterial flora

Bacteria		Range (%)	
Aerobes	gram positive cocci	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	34-92
		<i>Staphylococcus aureus</i>	1-32
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	6-22
		<i>Streptococcus</i> species	14-36
		<i>Enterococcus</i> species	5-35
	gram positive bacilli	<i>Gardnerella vaginalis</i>	2-58
		<i>Lactobacillus</i> species	45-88
	gram negative bacilli	<i>Escherichia coli</i>	20-28
		Others	2-10
	Anaerobes	gram positive cocci	<i>Peptostreptococcus</i> species
gram positive bacilli		<i>Eubacterium</i> species	0-7
		<i>Bifidobacterium</i> species	8-10
		<i>Clostridium</i> species	4-17
gram negative bacilli		<i>Prevotella bivia</i>	34
		<i>Bacteroides fragilis</i>	0-13
		<i>Bacteroides</i> species	18
		<i>Fusobacterium</i> species	7-19

Table 3. *Lactobacillus* species isolated from vaginal specimens from Japanese women with or without bacterial vaginosis

Bacteria	65 without bacterial vaginosis		63 with bacterial vaginosis	
	Test strains	Strong	Weak	Negative
<i>Lactobacillus crispatus</i>	34	34	0	0
<i>Lactobacillus fermentum</i>	4	1	1	2
<i>Lactobacillus gasseri</i>	14	6	8	0
<i>Lactobacillus plantarum</i>	2	0	0	2
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	6	2	4	0
Unidentified	5			
Total	65	43	13	4

Table 4. Hydrogen peroxide production by lactobacilli isolated from Japanese women without bacterial vaginosis

Bacteria	65 without bacterial vaginosis		63 with bacterial vaginosis	
	Test strains	Strong	Weak	Negative
<i>Lactobacillus crispatus</i>	34	34	0	0
<i>Lactobacillus fermentum</i>	4	1	1	2
<i>Lactobacillus gasseri</i>	14	6	8	0
<i>Lactobacillus plantarum</i>	2	0	0	2
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	6	2	4	0
Total	60	43	13	4

する細菌であることが理解できる^{3,4)}。

女性の腔内には、多数の細菌が常在しているが、それらが増殖しないのは、腔内に棲息する *Lactobacillus* 属が、腔上皮中のグリコーゲンを分解して乳酸を産生し、腔内を pH 4.0~4.5 程度の酸性に保っているためである。これが、いわゆる腔の自浄作用である。しかも、*Lactobacillus* 属は、人種により優位な属がちがっていることが、明らかになってきた。Table 3 に示したように、健常日本人女性では、*Lactobacillus acidophilus* 菌は検出されず、*Lactobacillus crispatus* や *Lactobacil-*

Table 5. Causative bacteria in complicated urinary tract infection in in-patients with gynecological cancer

Bacteria	1990	1995	2000
<i>Escherichia coli</i>	25.0	15.0	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5.0	6.5	4.8
<i>Citrobacter</i> species	2.0	4.0	6.0
<i>Enterobacter</i> species	3.5	4.5	6.5
<i>Proteus mirabilis</i>	5.0	3.0	1.0
<i>Proteus</i> species	7.5	4.5	2.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9.6	10.5	15.5
NF-GNR	10.5	12.5	8.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.5	3.5	2.5
CNS	8.5	12.7	15.5
<i>Streptococcus</i> species	3.7	4.8	5.2
<i>Enterococcus</i> species	12.5	15.5	18.7
Others	1.7	3.0	1.3
Total (strains)	100 (164)	100 (165)	100 (172)

lus gasseri が優位を占めている。また、当然のことながら、細菌性膣症患者では、*Lactobacillus* 属の検出はきわめて低くなっている。

Lactobacillus 属の存在により、腔内が酸性に保たれているが、Table 4 に示したように、*Lactobacillus crispatus* は、過酸化水素産生能が高く、腔内を酸性に保つには適している。したがって、細菌性膣症などを、*Lactobacillus* 属で治療するには、*L. crispatus* を選択するのがよいことがわかる。

Table 5 に入院中の担癌患者の複雑尿路感染症における原因菌の年次推移を示した。担癌患者では、単純性尿路感染症の場合と違って、*E. coli* の占める割合が10%強まで減少し、その代わりに、*Enterococcus* 属 *Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属、*Pseudomonas aeruginosa*、などが原因となっている場合が多くなっている。

II. 妊娠中の抗菌薬選択の原則

妊娠中の薬剤投与の原則論を以下に示した。

1. 投薬による母体利益が胎児への危険性を上回る。
2. 妊娠初期〔器官発生～形成期（臨界期）には投薬を回避する。
3. 催奇形性のない薬剤を用いる。
4. 単剤で、必要最低量を用いる。
5. 新生児の薬剤中毒、離脱状況を観察する。

一般的に、薬剤は、必要量をなるべく短期間投与する、投与量、期間ともに必要最小限にするべきという意見も多くある。もちろんその通りではあるが、期間の方は、治療目標を達成した時点で投与を中止すればよいのですからわかりやすい。これに対して、投与量は、有効でなければ治療期間が長引くだけで意味がないと考えられる。つまり、投与量まで最小限にこだわる必要はない。また、薬剤は、できるだけ単剤で投与する。これは、不要な薬の投与をしないためと、万が一、先天異常児が娩出された場合に、因果関係が検討しやすいためである。しかしながら、どのような薬剤を選択するかは、もっとも難しい問題である。薬剤の添付文書に記載されている妊娠婦や授乳婦に対する投与の注意は、データにもとづき、理由、注意対象期間、措置を組み合わせで記載されているので、実際は、これに準拠して処方せざるを得ない。薬剤の大部分には、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」と記載されているが、一般的には、抗菌薬でも、 β -ラクタム系抗菌薬は、催奇形性はきわめて少ないと考えてもよいと思われる。

妊娠初期には、薬剤投与により、胎児死亡、催奇形が、

妊娠中期には、胎児発育抑制が、妊娠末期には、新生児への影響がみられることがある。特に、妊娠初期の、器官発生から形成期にあたる、いわゆる臨界期には、投薬を回避するのが望ましいと思われる。しかしながら、実際の臨床では、特に、尿路感染症の場合には、抗菌薬を投与しないわけにはいかない。不幸にして起こった妊娠中の尿路感染症の場合、ペニシリン、セフェムなどの β -ラクタム系抗菌薬を選択するのがよいと考えられる。薬剤感受性にも注意を払わなければならないことは言うまでもない。

女性の尿路感染症には、細菌性膣症が先行している場合が多いことは前述したが、細菌性膣症の治療の基本は局所療法であり、現在、日本において、保険適応のある局所療法剤は、クロラムフェニコール膣剤のみである。しかし、実際には、婦人科医は、クロラムフェニコール膣錠の他に、メトロニダゾール膣錠・内服錠、アンピシリン内服、クリンダマイシン内服・クリーム(自家製)、*Lactobacillus* 属によるいわゆるプロバイオティックスなど、さまざまな治療を行っている。特に、*Lactobacillus* 属を用いたプロバイオティックス的な治療は、妊娠中の治療の基本となる可能性を秘めている。

III. 適正使用

産婦人科領域においても、尿路感染症の治療にあたっては、基礎疾患を検索することは忘れてはならない。特に、再発性のもの、経過の長いものでは注意する。基礎疾患として重要なものは、神経因性膀胱、膀胱憩室、尿道狭窄などであり、いずれも残尿をもたらす、難治性の原因となる。神経因性膀胱や子宮などの悪性腫瘍の術後などの多量の残尿を伴った尿路感染症は、抗菌薬投与の

Table 6. Normal vaginal flora by age

Bacteria		16-18 years	19-37 years	50-61 years	pregnant
		104	180	80	150
Aerobes	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	36	48	32	46
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	8	6	8
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	20	30	3	20
	<i>Streptococcus</i> species	8	10	3	15
	<i>Enterococcus</i> species	12	32	5	22
	Others	12	11	2	8
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	12	20	3	4
	<i>Lactobacillus</i> species	104	180	8	150
	<i>Escherichia coli</i>	6	18	10	5
	Others	122	201	62	102
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus</i> species	36	86	16	33
	<i>Eubacterium</i> species	4	2	0	0
	<i>Bifidobacterium</i> species	4	8	0	4
	<i>Clostridium</i> species	2	3	0	0
	<i>Prevotella</i> species	36	60	8	32
	<i>Bacteroides fragilis</i>	8	14	2	5
	<i>Bacteroides</i> species	11	24	3	8
	<i>Fusobacterium</i> species	1	5	0	0

Table 7. Vaginal flora in perimenopausal women

Bacteria		50-61 years	post-treatment with estriol estriol 1 mg/day, p.o., 28 days
		80	
Aerobes	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32	28
	<i>Staphylococcus aureus</i>	6	4
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	3
	<i>Streptococcus</i> species	3	5
	<i>Enterococcus</i> species	5	7
	Others	2	3
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	3	3
	<i>Lactobacillus</i> species	8	17
	<i>Escherichia coli</i>	10	16
	Others	62	78
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus</i> species	16	30
	<i>Prevotella</i> species	8	14
	<i>Bacteroides fragilis</i>	2	4
	<i>Bacteroides</i> species	3	6
	<i>Fusobacterium</i> species	0	0

みで治癒せしめることは不可能であるため、問欠自己導尿法などにより残尿を減らすことが必要となる。残尿が、50~100 mL程度であれば、膀胱の収縮力を高める臭化ジスチグミンや塩化バタネコールなどを併用することも有効である。

IV. 閉経後の尿路感染症の特徴と抗菌薬療法

閉経後女性の尿路感染症を考える場合も、性成熟期の場合と同様、腔内細菌叢を知ることが重要になる。Table 6に示したように、思春期、性成熟期では、*Lactobacillus* 属を筆頭に、好気性菌、嫌気性菌が、高頻度に検出されるが、閉経期になると、*Lactobacillus* 属の検出頻度は極端に減少し、同時に、好気性菌、嫌気性菌の検出頻度も減少する⁴⁾。閉経期の女性では、腔の自浄作用が低くなっているため、これを高めるためにも、ホルモン補充療法が必要になる。ホルモン補充療法には、ホルモン作用の強いエストラジオール、エストラジオールにプロゲステロンを併用したもの、エストラジオールの代謝産物であるホルモン作用のきわめて弱いエストリオール経口・経腔投与)、漢方薬などがある。

ホルモン補充療法として、エストリオールを経口投与すると、*Lactobacillus* 属の増加とともに、その他の好気性菌、嫌気性菌などの検出細菌も増加する (Table 7)。

以上より、閉経後の尿路感染症の抗菌薬療法の注意点をまとめると、萎縮性膀胱炎が認められる場合には、原則的には、クロラムフェニコール腔剤やエストリオールなどを用いて治療する。可能であれば、ホルモン補充療法の併用を考慮するなどがある。しかしながら、実際には、*Lactobacillus* 属によるプロバイオティクス治療は、エストラジオールのレベルが低下しているために *Lactobacillus* 属の定着は困難であることが問題となっている。

V. 尿路感染症と羊水感染・流早産との関係

われわれは、これまでに、尿路感染症から羊水感染症にいたったと判定された症例を10例経験している。これらの症例の妊娠8か月時に施行した腔内細菌のスクリーニング検査では、*Lactobacillus* 属の減少とともに、好気性菌、嫌気性菌の増殖が認められている⁵⁾。しかしながら、いずれの症例においても、妊娠8か月の時点では、細菌性腔症の診断基準を満たしていなかったため、特に治療は施行されておらず、これが早産につながったと考えられる。したがって、妊娠中の尿路感染症の診断と治療は、妊婦管理の上で重要である。

VI. 尿道症候群における

Chlamydia trachomatis の関与

尿道症候群は、膀胱炎症状があるものの、有意の細菌尿を認めないもので、その原因として、物理的なものと、*Chlamydia trachomatis*、*Ureaplasma* 属、*Mycoplasma* 属に代表される微生物によるものなどがあげられる。最近、*C. trachomatis* 感染症が、女性で増加しているが、それとともに臨床の現場では、尿道症候群と診断される症例が増加している⁶⁾。

以下に、われわれが経験した症例を示す。

26歳の女性で、排尿時痛と帯下を主訴に来院され、有意の細菌尿を認めず、*C. trachomatis* のPCR法が陽性であったため、尿道症候群と診断された。抗菌薬は、cefdinir から clarithromycin に変更して治療した。

尿道症候群の治療にあたっては、マクロライド系抗菌薬を使用するのも一法である。一般的には、妊娠の可能性が完全に否定できれば、複数菌感染も考慮して、フルオロキノロン系抗菌薬も有効であると考えられる。

文 献

- 1) 三嶋廣繁, 玉舎輝彦: 感染症診断へのアプローチ 各

- 論 8. 性器感染症。臨床検査 42 (11): 1385~1390, 1998
- 2) 三鴨廣繁: Preterm labor, preterm PROM における病原微生物, 特に嫌気性菌の意義に関する研究。日産婦誌 50 (8): 556~568, 1998
- 3) 三鴨廣繁, 伊藤邦彦, 玉舎輝彦: 尿症状。臨床婦人科産科 48 (4): 392~393, 1994
- 4) Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, et al.: Studies on the clinical implications of anaerobes, especially *Prevotella bivia*, in obstetrics and gynecology. J. Infect. Chemother. 4: 177~187, 1998
- 5) Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, et al.: Bacterial isolates from patients with either preterm rupture of the fetal membranes and patients with preterm labor. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 7: 190~194, 1999
- 6) Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, et al.: Adequate levofloxacin treatment schedules for uterine cervicitis caused by *Chlamydia trachomatis*. Chemotherapy 46: 150~152, 2000

Appropriate use of antimicrobial agents in urinary tract infection in obstetrics and gynecology

Hiroshige Mikamo and Teruhiko Tamaya

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan

Beta lactams are basic to treating urinary tract infection in obstetrics and gynecology, especially during in pregnancy. Vaginal flora is highly associated with urinary tract infection. Since *Lactobacillus* species protect against abnormal growth of other bacteria, they may be useful against bacterial vaginosis. Hormone replacement therapy is important perimenopausal therapy for urinary tract infection. The urethral syndrome caused by *Chlamydia trachomatis* is increasing.

上記の司会の言葉を含めた6編の「病態別にみた尿路感染症における抗菌薬の適正使用」の特集は平成13年4月15日に開催された第89回日本泌尿器科学会総会(守殿貞夫会長)シンポジウム3で発表されたものである。演者がすべて日本化学療法学会会員であることから申し出により、その論文を編集委員会において審議し内容、投稿規定に鑑み、これを本学会誌に掲載するに足る論文であると判断した。