

高齢患者の腎盂腎炎における抗菌薬選択に対する医師による グラム染色の有用性について

鈴木陶磨¹⁾、太田龍一²⁾

要 旨：背景：腎盂腎炎の診断では尿細菌培養がゴールドスタンダードだが、時間を要する。時間のかからない医師によるグラム染色、起因菌推定に基づく抗菌薬選択の有用性を調査した。方法：過去6か月に、入院時/中に腎盂腎炎と診断された65歳以上の入院患者で、実際に用いた抗菌薬とJAID/JSC感染症治療ガイドライン2015をもとに選択した抗菌薬の、起因菌に対する感受性とコストを調査した。結果：感受性は、実際に使用した薬剤で77%、セフトラジジム（CAZ）使用と仮定した場合が52%、セフトリアキソン（CTRX）で70%、タゾバクタム・ピペラシリン（TAZ/PIPC）で93%、コストは、実際に使用した薬剤では15347.6円、CAZ使用で17872.9円、CTRXで12869.7円、TAZ/PIPCで46095.2円であった。結論：尿培養結果が出る前のグラム染色で抗菌薬を選択すると、感受性はガイドライン推奨のCAZ、CTRXより高く、コストはTAZ/PIPC、CAZより低くなる可能性が示唆された。腎盂腎炎ではグラム染色を行い推定した起因菌に感受性を有する抗菌薬を選択すべきと考える。

キーワード：グラム染色；腎盂腎炎；抗菌薬

（雲南市立病院医学雑誌 2021；17(1)：印刷中

はじめに

腎盂腎炎は高齢入院患者において頻度の高い疾患でありながら、診断及び起因菌の確定には数日間かかる尿培養が必要である。それに対して、グラム染色は尿を採取してすぐに結果を知ることが出来る。今までの研究では、感染症のガイドラインに基づいて選択されたエンピリックな抗菌薬と比較して、グラム染色の結果に基づいて選択された抗菌薬は、尿細菌培養結果による起因菌への有効性では有意な差はないものの、抗菌薬のコストは有意に低かったとした報告がある³⁾。また、36ヶ月以下の小児の腎盂腎炎患者において、膿尿をもとに腎盂腎炎と診断した場合とグラム染色に基づいて腎盂腎炎と診断した場合で、診断の正確性に差がないことが示されており、グラム染色に基づいた

抗菌薬投与開始は、より適切な治療の選択枝となることが示されている⁴⁾。

一方で地域病院の高齢入院患者において腎盂腎炎の診断に医師によるグラム染色がどの程度有用かを検討した研究はない。医師が速やかに実施したグラム染色に基づき抗菌薬を投与した場合と、細菌検査の結果なしでガイドラインに基づいてエンピリックに投与した場合とで、尿培養の結果判明した起因菌に対する感受性に差がなく、投与した抗菌薬のコストが削減出来れば、医療費削減に繋がるとともに、耐性菌の増加に歯止めをかけることに貢献することが出来る⁵⁾と考える。本研究では、地域病院の高齢入院患者について腎盂腎炎の診断にグラム染色がどの程度有用かを検討し、今後のグラム染色の普及の必要性について考案した。

1) 島根大学医学部医学科、2)雲南市立病院内科

著者連絡先：鈴木陶磨 島根大学医学部医学科 [〒693-0021 島根県出雲市塩冶町 89-1]

E-mail: hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp

責任著者連絡先：太田龍一 雲南市立病院地域内科 [〒699-1221 雲南市大東町飯田 96-1]

E-Mail: ryuichiohta0120@gmail.com

電話：0854-47-7500/ FAX：0854-47-7501

（受付日：2020年10月17日、受理日：2021年2月18日）

対象と方法

対象者は、雲南市立病院に入院した 65 歳以上の患者で、入院時または入院中に総合診療医により腎盂腎炎と診断された者とした。研究場所は雲南市立病院とした。雲南市立病院は島根県雲南市にある病床数 281 床の病院で、医師数 25 人、診療科 15 科、1 日平均外来患者数 395 人、入院患者数 183 人の病院である。雲南市は、島根県の東部に位置する人口 37,638 人(2020 年 2 月時点、島根県で 6 番目)の市である。

研究手法は、横断研究で、測定項目として、各患者の年齢、性別、腎盂腎炎患者に対する医師による尿グラム染色実施の結果(膿尿の有無、グラム陰性、陽性、桿菌、球菌など)、尿細菌培養結果(グラム陽性・陰性、球菌・桿菌、菌の種類と抗菌薬感受性)、尿道カテーテル留置の有無、入院前の生活場所、入院 3 ヶ月前までの入院歴、実際に投与された抗菌薬とそのコストに関する情報を当院の電子カルテから収集した。また、各症例の治療開始時点で、JAID (Japanese association for Infectious Diseases) /JSC (Japanese society of chemotherapy) 感染症治療ガイドライン 2015-腎盂腎炎・男性性器感染症²⁾ で推奨されている抗菌薬をエンピリックに使用したと仮定した場合の、尿培養結果に基づく起病菌に対する感受性、並びに、同コストを仮想計算した。具体的には、各症例で、ガイドライン上急性単純性腎盂腎炎の重症例に対して第一選択薬とされていたセフトラジジム(以下:CAZ 静注)1 回 1g,1 日 3 回、セフトリアキソン(以下:CTRX) 静注 1 回 1g,1 日 2 回及び第二選択とされていたタゾバクタム・ピペラシリン(以下:TAZ/PIPC) 静注 1 回 4.5g,1 日 3 回で治療開始し、途中変更せず、実際の抗菌薬の使用期間と同期間一律に使用し続けたと仮定しコストを算出した。実際の使用抗菌薬では、培養結果判明や臨床上的無効判断などで変更になった場合はその変更に応じてコストを計算した。薬価は原則先発品の値を採用した。研究期間は、2019 年 9 月~2020 年 2 月までの 4 ヶ月間とした。統計処理は、カイ二乗検定を行い、統計学的有意水準を 0.05 とした。

倫理的規約:

当院では、入院患者全例に対して、患者データの臨床研究や教育での使用に関して包括同意書を得ている。また、外来患者の検査データに関しても同様に、院内掲示板で研究・教育での使用への理解、協力を求める提示を行い、研究・教育への参加を希望しない場合の問い合わせ先も明示した。また本研究は雲南市立病院臨床倫理委員会の承認を得ている。

結 果

・ 背景データ

対象者は 30 名であった。年齢は平均 87.8 歳で、標準偏差は 7.00 であった。性別に関しては、男性 60% であった。腎盂腎炎発症時に尿道カテーテルを留置されていた患者が 9 名であった。入院前に自宅で生活し

ていた患者は 22 名であった。今回の入院時以前 3 カ

表 1 収集した基本データ

変数		N=30
年齢		87.8 歳 (7.0)
性別(男性の割合)		60%
尿道カテーテルが留置されていた患者		9
入院前自宅で生活していた患者		22
今回の入院日から直近三カ月以内の入院のあった患者		6
膿尿の有無		30
グラム染色結果	GNR	27
	GPC	9
	GPR	3
尿培養結果	GNR	26
	GPC	17
	GPR	1
抗菌薬コスト	実際の治療	15347.6 円
	CAZ	17872.9 円
	CTRX	12869.7 円
	TAZ/PIPC	46095.2 円
抗菌薬への感受性	実際の治療	77%
	CAZ	52%
	CTRX	70%
	TAZ/PIPC	93%

月以内での入院があった患者は 6 名であった。全員が膿尿を呈しており、グラム染色の結果、グラム陰性桿菌(gram negative rod 以下 GNR)が見られた患者の割合が 90%、グラム陽性球菌(gram positive cone 以下 GPC)が 31%、グラム陽性桿菌(gram positive 以下 GPR)が 10%であった。尿培養の結果は、GNR86%、GPC56%、GPR4%であった。尿培養の結果が判明するまでの間、グラム染色をもとに投与した抗菌薬はセフトラジジム(以下:CMZ)18 名、TAZ/PIPC 3 名、バンコマイシン(以下:VCM)3 名、CAZ 2 名、セフトリアキソン(以下:CTM)1 名、セフトラジジム(以下:CTX)1 名、スルバクタム・アンピシリン 1 名、ミノサイクリン 1 名であった。

・ グラム染色の感度特異度、グラム陰性桿菌

グラム染色の感度・特異度はグラム陰性桿菌に対して感度 91.3%、特異度 75.0%、グラム陽性球菌に対しては感度 31.3%、特異度 18.2%であった。グラム陽性桿菌に対しては検体が少なく算出していない(表 1)。

・ 感受性の比較

起病菌に対する感受性は実際に使用した薬剤で 77%、ガイドラインに基づいて CAZ を使用したと仮定した場合が 52%、CTRX が 70%、TAZ/PIPC が 93% であった(表 1)。

・ コスト

抗菌薬のコストは、実際に使用した抗菌薬でかかったコストが各平均で 15347.6 円、CAZ を使用したと仮定した場合が 17872.9 円、CTRX が 12869.7 円、

TAZ/PIPC が 46095.2 円であった (表 2)。CAZ を使
 表 2 抗菌薬コスト

各抗菌薬との比較	平均	95%信頼区間	P 値
セフトラジム	2525.3	-1.6 - 5052.3	0.05
セフトリアキソン	-2478.1	-4906.7 - 49.5	0.046
タゾバクタム/ ピペラシリン	30727.7	26368.4 - 35126.9	0.000

ったと仮定した場合、2525.3 円のコストアップになり (P-value 0.05)、CTRX を使ったと仮定した場合 2478.1 円のコストダウンになり (P-value 0.046)、TAZ/PIPC を使ったと仮定した場合、30727.7 円のコストアップにつながるという結果であった (P-value 0.00)。

考 察

本研究では腎盂腎炎を発症した高齢入院患者に対して、医師によるグラム染色に基づき治療を行った場合とガイドラインに沿って治療開始したと仮定した場合において、起因菌への抗菌薬の感受性と抗菌薬のコストを比較した。感受性については実際の治療で用いた抗菌薬がガイドラインで推奨されている CAZ や CTRX より感受性が高い傾向が見られた。抗菌薬のコストについても実際の治療で用いた抗菌薬がガイドラインで推奨されている CAZ や TAZ/PIPC よりも安価であることが分かった。

実際に使用した抗菌薬は腸球菌や緑膿菌などに感受性がないことが多く、TAZ/PIPC に比べると感受性が低かった。一方で、実際に使用した抗菌薬は ESBL 産生の E.coli に対して感受性があることが多く、CAZ や CTRX に比べ感受性が高い結果になったと考えられる。これは、当院での先行研究において、腎盂腎炎において頻度の高い起因菌である大腸菌に対して感受性が 99%であった CMZ が、この先行研究⁵⁾を参考に 30 名中 18 名という高割合の症例に使用されていたためであったと考えられる。TAZ/PIPC は大腸菌に加え、緑膿菌もカバーしており、今回の検証でも高い感受性を示したが、高いコストや耐性菌出現抑制の観点から全例に投与することは好ましいとは言えない。今回のようにグラム染色の結果に基づき、緑膿菌が疑われる際にのみ TAZ/PIPC を投与することで感受性確保とコスト削減を両立出来ると考える。

抗菌薬のコストについては、実際に使用した抗菌薬は CAZ や TAZ/PIPC に比べ安く、CTRX に比べて高い結果となった。特に TAZ/PIPC とのコストの差が大きい結果となった。TAZ/PIPC は主に緑膿菌感染を疑う時に投与されているが、臨床経過や過去の感染歴から緑膿菌感染を疑う場合でも、グラム染色で緑膿菌感染の可能性が低いことが推定出来れば、TAZ/PIPC の無駄な投与を減らし、抗菌薬コストを抑えることが出来ると考える⁶⁾。また、現在はグラム染色を感染源特

定や起因菌推定のために行うことが中心であるが、菌消失までグラム染色を毎日習慣的に行うことで、菌量の増加・減少を経時的にチェックすることが出来る。それにより、今までは体温や全身症状のみを基準としていた抗菌薬の効果判定について、グラム染色による菌量の増減をもとに判定することで、菌量減少がなければより早い段階で効果がないことが判定でき、菌量減少があればこれまでの一律 14 日間の投与という基準⁸⁾ではなくより早期の抗菌薬の終了が可能となる可能性があるなど、コストの削減につながる可能性もある。

現状日本全体として医師によるグラム染色は普及しているとは言い難い状況にあり、今後多くの医師がグラム染色を行うことで知見が積み重ねられ、多くの発見と向上が見られて行くと考えられる。本研究は実際に当院で行った治療とガイドラインに基づく治療を比較しており、実際に他院で実際に行われている治療とどこまで同一性があるかは明確ではない。また、対象患者数が 30 名と比較的少数であったことから、より多くの患者についてデータを解析することでより質の高いデータが得られると考える。さらに、抗菌薬のコスト面での検討では、薬価が先発品と後発品とで大きく異なり、各施設での抗菌薬の採用状況にも左右されるため、一律の評価はできない側面もある。

ま と め

グラム染色の結果に基づいて選択した抗菌薬によって治療した実際の結果とガイドラインに基づく抗菌薬で治療開始した場合を比較した結果、グラム染色に基づいて行った実際の治療が、感受性についてはガイドラインで推奨されている CAZ や CTRX に比べ高く、コストについては TAZ/PIPC や CAZ に比べ低かった。この結果より、腎盂腎炎を疑った際には尿培養の結果が出る前に医師が自らグラム染色を行って起因菌を推定し、それに基づき選択した抗菌薬で治療を行うことが重要であると考えられる。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Cantey JB, Gaviria-AC, McElvania TE, et al. Lack of clinical utility of urine gram stain for suspected urinary tract infection in pediatric patients. J Clin Microbiol. 2015;53:1282-1285.
- 2) Japanese Association for Infectious Disease/Japanese Society of Chemotherapy; JAID/JSC Guide/Guidelines to Clinical Management of Infectious Disease Preparing Committee; Urinary tract infection/male genital infection working group, Yamamoto S, Ishikawa K, Hayami H, et al. JAID/JSC Guidelines for Clinical Management of Infectious Disease 2015 - Urinary tract infection/male genital infection. J Infect

Chemother 2017;23:733-751. doi:
10.1016/j.jiac.2017.02.002. Epub 2017 Oct 12.
PMID: 28923302.

3) Taniguchi T, Tsuha S, Shiiki S, et al. Gram-stain-based antimicrobial selection reduces cost and overuse compared with Japanese guidelines. *BMC infect. Dis.* 2015;15:458, DOI 10.1186/s 1287-015-1203-6

4) Yodoshi T, Matsushima M, Taniguchi T, et al. Utility of point-of-care Gram stain by physicians for urinary tract infection in children ≤ 36 months. *Medicine.* 2019 ;98:e15101

5) 板倉大輔、太田龍一、笠芳紀、他. 雲南市立病院に

おける細菌感受性の現状：後ろ向きコホート研究. 雲南市立病院誌 2017;14 :3-10

6) 永川貴、太田龍一、笠芳紀、他. 加療前後の尿グラム染色で適切な抗菌薬を選択できた腎盂腎炎の1例. 雲南市立病院誌. 2017;14:41-46

7) 山本剛. グラム染色を用いた感染症診療支援について. *臨床微生物.* 201525:265-276.

8) Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et. al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA.* 2000;283:1583-1590.

Effectiveness of general physicians' point-of-care Gram stain for the treatment of pyelonephritis of older people

Toma Suzuki¹⁾, Ryuichi Ota²⁾

Abstract:

Background: Although urine culture is considered as the golden standard in diagnosing pyelonephritis, it takes time. The purpose of the study was to inquire about the effectiveness of Gram stain by general physicians in the course of initial care. **Method:** Subjects were patients aged 65 years or older who were diagnosed as pyelonephritis at or during hospitalization in the past 5 years. The susceptibility of the antibiotics used in the actual treatment based on the Gram stain compared with that recommended in JAID/ JSC infection treatment guidelines 2015, and the cost of both antibiotics were calculated. **Results:** The susceptibility to the causative organism was 70% by the antibiotics actually used, 52% by Ceftazidime (CAZ) , 70% by Ceftriaxone (CTRX), and 93% by Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC), which are recommended in guideline. Though mean cost of the antibiotics used actually was 15347.6 yen, it was 17872.9 yen when using CAZ, 12869.7 yen when using CTRX, and 46095.2 yen when using TAZ/ PIPC. **Conclusion:** The susceptibility of the antibiotics used in the actual treatment to the causative organism based on the Gram stain was superior to that of CAZ and CTRX which are recommended in the guidelines. The cost of actually used drugs was lower than that of TAZ/ PIPC and CAZ. It is important in treatment of patients with pyelonephritis for doctors to perform gram staining themselves to estimate the causative organism before urine culture results are obtained and treat with the selected antibiotic based on that.

Key words: Gram stain; pyelonephritis; antibiotics

1) Shimane University Medical School, 2) Department of surgery, Unnan City Hospital

First author: Toma Suzuki, Shimane University Medical School 89-1 Enya-cho Izumo, Shimane 693-0021, JAPAN]

E-mail: hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp

Corresponding author: Ryuichi Ota, Department of internal medicine, Unnan City Hospital [96-1 Daito-cho Iida, Unnan, Shimane 699-1221, JAPAN]

E-Mail : ryuichiohta0120@gmail.com

Telephone: 0854-43-2390 / Fax: 0854-43-2398