

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 早期に認められる症状および検査異常

診断は臨床症状と検査結果により行う。急性腎盂腎炎の臨床症状は悪寒・戦慄を伴う高熱、患側の側腹部痛、肋骨脊椎角部叩打痛、悪心・嘔吐などがあり、全身症状が強い。検尿にて膿尿、細菌尿、血尿を認め、腎実質への感染の波及時には沈渣にて白血球円柱が認められる。血液検査では好中球を主体とした白血球増加、CRP 高値などの炎症反応を認める。

免疫抑制作用を有する薬剤を使用中の患者においては、来院時毎の検尿と血算・CRP 等の血液検査を行うべきである。

慢性腎盂腎炎は急性増悪期には急性腎盂腎炎と同様の症状を呈するが、慢性期には微熱、全身倦怠感、食欲不振、腰痛、体重減少など非特異的で軽微である。腎盂・腎杯に形態学的異常を認める場合もある。腎障害を来した症例では尿細管障害による多尿、夜間多尿、尿濃縮能低下などや高血圧を合併することが多い。

#### (2) 副作用の好発時期

被疑薬使用開始直後より発症しうる。免疫能の低下が主たる原因であるので、使用薬剤の免疫能に与える影響が最も出る時期が好発時期であるといえる。

#### (3) 患者側のリスク因子

女性、尿流障害をきたす尿路基礎疾患（尿路結石、膀胱尿管逆流、水腎症、神経因性膀胱、尿管奇形、留置膀胱カテーテルなど）、水分摂取量が少ない、過労などがリスク因子として挙げられる。

### 2. 副作用の概要

腎盂腎炎は腎盂、腎杯系および腎実質の感染症である。臨床経過から、急性腎盂腎炎と慢性腎盂腎炎に分類される。また尿流障害をきたす尿路基礎疾患（尿路結石、膀胱尿管逆流、水腎症、神経因性膀胱、尿管奇形、留置膀胱カテーテルなど）がある複雑性とそれらのない単純性に分類される。急性腎盂腎炎は単純性、慢性腎盂腎炎は複雑性のことが多い。急性単純性腎盂腎炎は性的活動期にある女性に多い。急性腎盂腎炎は急性発症の活動性化膿性炎症であり、致死性の敗血症に至る可能性がある。

免疫抑制薬、抗がん剤、インフリキシマブ・エタネルセプトなどの抗 TNF  $\alpha$  生物学的製剤などの使用時には特に注意を要する。慢性腎盂腎炎は腎不全

に進行し透析導入の原因となりうる（透析導入原因疾患の8位、0.8%）。

### （1）自覚症状

急性腎盂腎炎は悪寒・戦慄を伴う高熱、患側の側腹部痛、肋骨脊椎角部叩打痛、悪心・嘔吐などがあり、全身症状が強い。

慢性腎盂腎炎は急性増悪期には急性腎盂腎炎と同様の症状を呈するが、慢性期には微熱、全身倦怠感、食欲不振、腰痛、体重減少など非特異的で軽微である。腎盂・腎杯に形態学的異常を認める場合もある。腎障害を来した症例では尿細管障害による多尿、夜間多尿、尿濃縮能低下などや高血圧を合併することが多い。

### （2）臨床検査値

検尿では膿尿、細菌尿、血尿を認める。

（腎実質への感染の波及時には、沈渣にて白血球円柱が認められる。

血液検査では、白血球増加（好中球主体）、CRP 高値などを認める。

## 3. 治療方法

### 予防

まず尿道から膀胱への細菌の侵入を防ぐために、陰部の清潔を保つ（入浴、シャワー浴）。水分を多めに摂取（1500 mL 以上）と尿を膀胱にあまり溜めないうちの排尿を勧める。過労を避け、規則正しい生活と十分な睡眠を取るよう指導する。

### 治療<sup>1)</sup>

治療上可能な場合は被疑薬を中止する。中止後の治療の基本は水分摂取や点滴などの水分負荷と安静による尿量増加と適切な抗菌薬の投与である。抗菌薬を使用する前に中間尿培養や血液培養と感受性検査を行う。それらの結果がでるまでは、想定される起炎菌への感受性、腎・尿路への移行性、腎毒性、患者の腎機能などを考慮して薬剤の種類・用量を選択する。初期治療薬が適切であれば3-5日で解熱し症状改善が認められる。3日経過しても症状の改善傾向がみられない場合には抗菌薬を変更する。起炎菌判明後は感受性に基づいて抗菌薬を変更する。

起炎菌の80%以上が大腸菌である。セフェム系、ニューキノロン系の薬剤を使用する。治療（薬剤の投与期間）の基本は14日間である。症状が軽症で全身状態がよく、経口摂取可能な場合は外来治療が可能である。水分摂取（1,500 mL/日以上）と安静を励行する。

臨床症状が強く、菌血症が疑われる場合は、入院安静治療の適応である。

補液と抗菌薬静注が基本である。原因菌の感受性により、2 剤以上の抗菌薬が必要になる場合も多い。また敗血症、多臓器不全などがおきれば ICU 管理下での治療が必要になる。

## 予後

多くは治療に反応するが、患者の全身状態によっては敗血症に至り死亡することもある。

## 4. 典型的症例概要

### [典型的症例]<sup>2)</sup>

【年齢・性別】50 歳代 女性

【主訴】発熱、腰痛、悪寒戦慄

【基礎疾患】関節リウマチ

### 【使用薬剤】

#### 処方

- 1) プレドニゾロン錠 5mg 1 錠  
ファモチジン錠 20mg 1 錠  
分 1、朝食後
- 2) セレコキシブ錠 100mg 4 錠  
レバミピド錠 100mg 2 錠  
分 2、朝夕食後
- 3) メトトレキサートカプセル 2mg 2 カプセル  
分 2、朝夕食後、週 1 日
- 4) メトトレキサートカプセル 2mg 1 カプセル  
分 1、朝食後 週 1 日
- 5) 葉酸錠 5mg 1 錠  
分 1、朝食後、週 1 回
- 6) イソニアジド錠 100mg 3 錠  
分 3、毎食後

#### 注射

インフリキシマブ 150mg + 生食 250mL 2 時間以上かけて静注

処方 1) クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg 2 錠  
アセトアミノフェン 200mg 1 錠

インフリキシマブ点滴静注 30 分前投与

## 【現病歴】

5年前から左手第Ⅲ指近位指節間（PIP）関節が腫脹し近医（整形外科）にて保存治療をしていた。平成XX年2月から両手のPIP関節、中手指節間（MP）関節が腫脹し、両側足趾痛もあった。ニュースで見た、抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤による治療を希望してA病院整形外科に9月28日初診。初診時検査ではリウマチ因子RF32 U/mL、CRP 2.4 mg/dL、CH50 57.5 U/mLといずれも高値であった。10月5日より上記1)～5)の処方開始。それと同時にインフリキシマブ投与に向けて、感染症などの治療前検査実施。ツベルクリン検査は15 mmx15 mmと強陽性であった。患者が小学校6年の時、母親が肺結核に罹患したことが判明する。胸部レントゲン写真と胸部CTにては肺病変は発見されなかった。 $\beta$ -Dグルカンは陰性、KL-6も224 U/mLと正常であった。また、腰椎と大腿骨頸部の骨密度はいずれもYAM（若年成人平均値）の100%以上であった。10月20日外来にてインフリキシマブ150 mgの初回投与が行われた。直後のinfusion reactionなどの副作用は観察されなかった。関節痛は改善しつつあったが、10月29日夜に悪寒戦慄と共に38.8℃の発熱あり、腰痛、排尿後痛もあった。A病院整形外科の主治医に電話連絡をしたところ、近くの内科医受診を指示される。近医受診したところ、これらの症状と検尿所見より腎盂腎炎と診断され、シプロキサシン200mg、3錠、分3、毎食後が処方される。3日間にて症状消失。11月2日A病院腎臓内科を整形外科よりの紹介で初診。CRP 9.3 mg/dLといまだ上昇しており検尿にて潜血（+）、尿沈渣にてWBC 3-5 /Fであったが尿培養では起炎菌同定できなかった。尿路感染は過去20年以上の間経験ないとのことだった。初回より2週後に投与すべきインフリキシマブ投与は延期し、初回より3週目の11月9日に実施された。この際CRP 1.2 mg/dLであり尿所見も全く正常であった。また両手関節痛および腫脹はほぼ改善しており、患者もインフリキシマブ投与継続を強く希望していた。11月25日に再度悪寒、戦慄と39℃の発熱があった。翌日A病院腎臓内科受診した。

## 【検査結果】

11月25日の検査結果は以下の通りであった。

検尿：蛋白定性（±）、潜血（+）、糖定性（-）

尿沈渣：RBC 10-20 /F、WBC 30-50 /F、細菌（+++）

CRP 6.5 mg/dL、RF 14 U/mL

中間尿培養 大腸菌  $10^6$ と陽性、結核菌培養は陰性

腹部超音波検査：腎臓には画像学的には異常所見はない

## 【治療】

尿培養にて検出された大腸菌の抗菌薬耐性試験にてレボフロキサシンの感受性が良好であったためレボフロキサシン錠 500mg 1錠、分1、朝食後にて5日間治療した。2日目より症状は消失し解熱した。内科主治医と整形外科主治医とが相談しそれ以降のインフリキシマブ投与は中止することとなった。当分現在使用中の経口薬にて治療することとした。

## 5. 引用文献・参考資料

- 1) 上田志朗：腎盂腎炎（急性、慢性）「今日の治療指針 2010」医学書院 p501-502、2010
- 2) 抗 TNF  $\alpha$  モノクローナル抗体は感染症を誘発する 「薬剤性腎障害 ケーススタディ」南江堂 富野康日己ら編集 p169-172、2010