# 腎盂腎炎は抗菌薬7日間で治癒するか

Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women.

Cees van Nieuwkoop .BMC Medicine. 2017 15:70 https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0835-3

国立病院機構東京医療センター 総合内科 作成者 PGY4 久野 貴弘 監修者 スタッフ 山田 康博

## 症例

55歳女性

主訴 発熱、腰痛

#### 現病歴

来院1週間前頃から排尿時痛を認めており、来院3日前から調子が悪く38.6度の発熱があり、腰痛を認めた。その後も改善なかったために当院受診した。

バイタルサイン HR 91 BP 135/75 BT 38.0 RR 20 spO2 98%(Room air)

既往歴・内服薬 特記事項なし

# 症例

CVA叩打痛は右側陽性であり、膿尿を認め尿グラム染色ではGNR陽性であった。腎盂腎炎の診断とした。

CTRXによる抗菌薬加療開始から2日目には解熱し、食事摂取もできており経過は良好に推移した。本人は元気そうだし、歩いているし、退院希望も認めた。

確かに、今後は外来で見ることができそう。

抗生剤投与の量は、腎盂腎炎として14日もしてもらわなくてはいけないのだろうか。

抗生剤の内服による副作用が生じたり、コストがかかるだけではないだろうか。

一般的に腎盂腎炎は抗生剤治療期間は14日間と言われているのは知っているし、よく治療反応性がよくて全身状態が良ければ、10日間から14日間でも良いと言われていることも聞いた気がする。

Up to dateで昔調べた時もそのような記載だったような気がするが、曖昧な書き方をしてあった。

尿路感染症の治療期間は、14日間必要なのだろうか

## EBMの5つのStep

Step1:疑問の定式化

Step2:情報収集

Step3:情報の批判的吟味

Step4:情報の患者への応用

Step5: Step1-4のフィードバック

# Step1 疑問の定式化

P:Patient 腎盂腎炎の患者

I:intervention 抗菌薬治療期間7日間

C:comparison 抗菌薬治療期間14日間

O:Outcome 治癒率の差

## EBMの5つのStep

Step1:疑問の定式化

Step2:情報収集

Step3:情報の批判的吟味

Step4:情報の患者への応用

Step5: Step1-4のフィードバック

## 二次文献

## Up to date

Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women

In the setting of fluoroquinolone hypersensitivity or known resistance, other acceptable choices include <u>trimethoprim-sulfamethoxazole</u> (160/800 mg [one double-strength tablet] twice-daily) or an oral beta-lactam, if the uropathogen is known to be susceptible. If either of these agents is used in the absence of susceptibility data, an initial intravenous dose of a long-acting parenteral antimicrobial should be administered (such as <u>ceftriaxone</u> or a consolidated 24 hour dose of an aminoglycoside). Patients unable to tolerate these agents (due to hypersensitivity and/or resistance) may be treated with <u>aztreonam</u> (1 g IV every 8 to 12 hours). (See <u>"Dosing and administration of parenteral aminoglycosides", section on 'Gentamicin and tobramycin dosing in adults'.)</u>

Subsequent therapy should be guided by susceptibility data. Appropriate options include oral <u>ciprofloxacin</u>, oral <u>levofloxacin</u> or oral <u>trimethoprim-sulfamethoxazole</u> [76-78]. Ciprofloxacin in a seven-day regimen or levofloxacin in a five- to seven-day regimen can be used in most patients with mild to moderate disease who have a rapid response to treatment. The duration of treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole approved by the United States Food and Drug administration is 14 days, but clinical experience suggests that 7 to 10 days is effective in women who have a rapid response to treatment [7].

## Up to date

- ・感受性がわかり次第、トリメトプリム スルファメトキサゾール、シプロフロキサシン、レボフロキサシンの経口で治療できる。
- ・米国食品医薬品局によって承認されたトリメトプリム スルファメトキサゾールによる治療期間は14日間であるが、臨床的経験から、治療に対する反応が良い女性では7~10日が有効であることが示唆されている

## 二次文献

## Dynamed

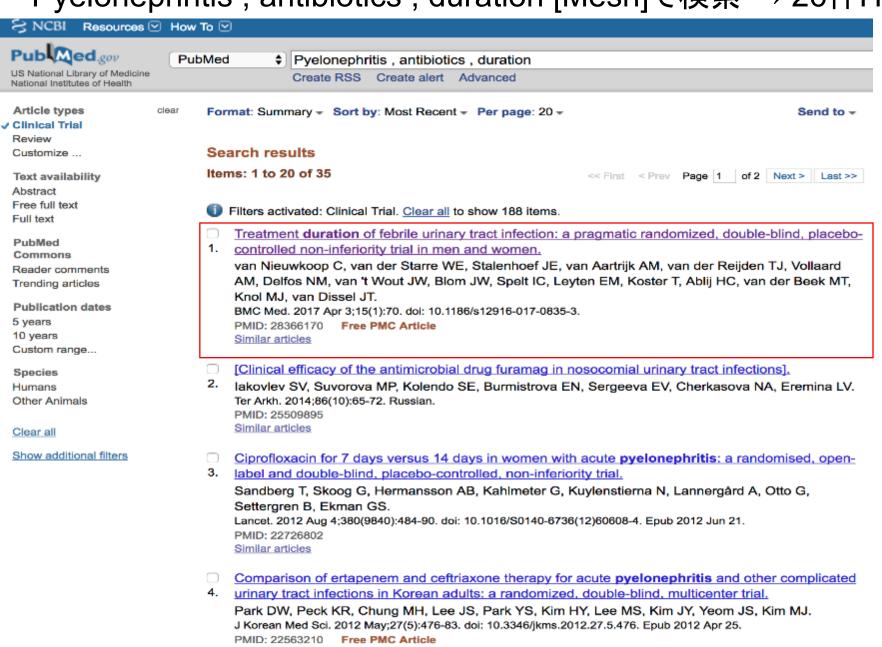
- ciprofloxacin for 7 days may be as effective as 14 days for clinical cure of acute pyelonephritis in women (level 2 [mid-level] evidence)
  - based on randomized trial without intention-to-treat analysis
  - 248 women ≥ 18 years old (median age 46 years) with preliminary diagnosis of acute pyelonephritis were randomized to ciprofloxacin 500 mg orally twice daily for 7 days vs. 14 days
  - first week of treatment was open-label, 7-day treatment group had placebo during second week
  - 92 women (37%) excluded from per-protocol analysis
    - 69 women excluded for incorrect initial diagnosis, missing pretreatment urine culture, nonsignificant bacteriuria or growth of > 2 bacterial species on culture, resistance to ciprofloxacin, or initial treatment with other antibiotic
    - 23 women excluded for loss to follow-up or other protocol violations
  - clinical cure was defined as complete resolution of symptoms during treatment with no recurrence of symptoms or signs of urinary tract infection during follow-up
  - clinical failure rates and symptomatic recurrence rates were not separately reported

## Dynamed

・シプロフロキサシンによる7日間の治療は、女性における急性 腎盂腎炎に対しては14日間と同様に有効かもしれない。

Lancet 2012 Aug 4;380(9840):484

#### Pyelonephritis , antibiotics , duration [Mesh]で検索 → 26件Hit



Similar articles

## 「発熱性尿路感染症の治療期間」

## Treatment duration of febrile urinary tract infection:

a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women.

Cees van Nieuwkoop .BMC Medicine. 2017 15:70

## 背景

抗菌薬治療期間をなるべく短くすることは、腸内細菌の耐性化を防ぎ、 患者にも生物学的な環境にも有益に働く。

Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. J Clin Investig. 2014;124(10):4212-8.

いくつかの無作為試験では抗菌薬治療期間は5~7日間の治療期間での有効性が示されているが、これは合併症のない非妊娠の若年女性でのみ報告されている。

Sandberg T. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open labeland double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9840):484-90.

## 背景

一方で複雑性尿路感染症に対する最適な治療は依然として結論が出ていない。

そこで、治療期間が7日間での抗菌薬加療の有効性と安全性が、治療期間が14日間と比較して同等のものかどうかの多施設RCTを行なった。

## 方法

デザイン: 多施設(大学病院1施設、総合病院6施設

プライマリーヘルスケアセンター32施設) RCT

期間: 2008年11月から2013年5月 追跡期間:84日間

評価者:治験資格を持つ看護師または治験担当医

治療介入

介入群: CPFX治療 7日間 + 偽薬

対照群: CPFX治療 14日間

先にガイドラインに沿ってβラクタム±アミノグリコシドが使用されていた場合、試験に同意得られたらCPFXへ変更

## 方法

#### Primary outcome

- 治療開始後10~18日間(short term)のclinical cure

#### Secondary outcome

- ・治療開始後10~18日後(short term)のbacteriological cure
- ■治療開始後70~84日後(cumulative)のclinical cure
- •全死亡率
- -副作用
- 尿路感染症の再発率

#### 方法

評価者が直接患者の家を訪問して、臨床・微生物学的データを集める。 (診療医から、訪問前にあらかじめ通知されてから)

## 方法

治癒基準

#### Clinical cure

治療終了後に発熱がなく、尿路感染症の症状を認めない

#### Bacteriologic cure

- •白血球尿の消失
- 尿培養が女性 10<sup>4</sup> CFU/mL, 男性で10<sup>3</sup> CFU/mL未満

- Inclusion criteria
- 1)18歳以上の患者
- 2) 尿路感染症(UTI)を示唆する1つ以上の誘発症状(排尿障害、頻度、緊急性、会陰痛、恥骨上痛、CVA 叩打痛、側腹部痛)
- 3) 摂氏38.2° C(耳、直腸)または38.0° C(腋窩)以上の測定温度 および/または 過去24時間で悪寒戦慄の病歴
- 4) 白血球エステラーゼ試験で示されるような陽性硝酸塩試験および/または白血球尿症、または遠心分離した沈降物中の高倍率場あたり5以上の白血球の存在。
- Excluison criteria
- 1)フルオロキノロンアレルギー
- 2)妊娠または授乳期
- 3)多発性囊胞腎疾患
- 4) 恒常的な腎代替療法
- 5)腎臓移植の病歴
- 6)登録国外の居住地
- 7) オランダ語の話すことができない、
- 8) 書面によるインフォームドコンセントがない。

The study sample size was calculated on the basis of a clinical cure rate of 10 percentage points lower at short-term follow-up in the 7-day treatment arm with the assumption of a 90% clinical cure rate in patients treated for 14 days [11, 12]. We adopted 10% as the margin of non-inferiority as suggested previously [13]. As we were only interested in non-inferiority and not in equivalence, the sample size calculation was based on a one-tailed alpha of 0.05. Assuming a non-inferiority margin of 0.10, 1-tailed alpha of 0.05, and a power of 0.90, the required sample size per group was 200. This implies that the 90% confidence interval of a two-tailed  $\chi^2$  test should not cross the predefined risk difference of 10% lower clinical cure rate, or equivalently, the one-sided P value is less than the 0.05 significance level [14]. Interim analyses were done after randomization of 100 and 200 patients. After the second interim analysis, there was no reason to stop the trial for safety reasons. However, the principal investigators, who obviously were still blinded with respect to treatment allocation, noted that the overall cure rate was 92%. This is comparable with the results of a recently published similar trial in women comparing 73 to 83 patients treated over 7 or 14 days, respectively [8]. As we had indeed included a larger sample size of 200 patients, we estimated that our study would likely have already met the criteria for non-inferiority while still having a power of 0.80 with a type 1 error of 0.05. As we were confronted with an almost empty budget and a dropping inclusion rate after almost 5 years of participation, we considered continuation of the trial was no longer realistic and thus we decided to stop the trial at this point.

以前の研究から、尿路感染症の治癒率は抗生剤治療期間14日間でおよそ90% と見積もられている

非劣性マージンを0.1と推定して、片側α値を0.05、power値を0.90と設定したところ、必要サンプルサイズは各群で200人づつであった。

研究プロトコルは倫理研究委員会に承認されている。 インフォームドコンセントは本人、または彼らの代理者によって得られている。

→倫理的配慮はされている。



157名除外

357 patients assessed for eligibility

200 patients randomized

157 Excluded

- 32 ciprofloxacin-resistant uropathogen
- 13 underlying chronic bacterial prostatitis
- 25 treating physician advised against randomization
- 5 presence of renal abscess
- 3 ciprofloxacin intolerance
- 2 unable to take oral medication
- 22 agreed to be followed, but not randomized
- 31 lost to follow-up prior to randomization
- 24 other\*

7日間治療群 97名

97 Assigned for 7 days antibiotic treatment

95 Received trial medication as assigned

2 Refused to take trial medication

1 Lost to follow-up

94 Included for Intention-to treat analysis

ITT解析 94名

- 2 Discontinued trial medication
  - 1 stopped beacuse of side effects
  - 1 was incompliant

92 Included for Per-protocol analysis

\_\_\_14日間治療群 103名

103 Assigned for 14 days antibiotic treatment

- 100 Received trial medication as assigned
- 1 was treated otherwise because of persistent symptoms
- 1 started too late with trial medication
- 1 did not use trial medication because of diarrhea

100 assessable for Intention-to treat analysis

ITT解析 100名

7 Discontinued trial medication

- 5 premature stop, side effects
- 1 was incompliant
- 1 was treated otherwise because of treatment failure

93 Included for Per-protocol analysis

Table 1 Baseline characteristics of 357 patients with febrile urinary tract infection

#### 背景

	Randomized (n = 200)		
	Antibiotic treatment for 7 days (n = 97)	Antibiotic treatment for 14 days (n = 103)	
Age (years)	60 (48-72)	61 (40-73)	
Male sex	44 (45%)	42 (41%)	
Body mass index (kg/m², mean, SD)	26.3 (5.2)	25.8 (4.5)	
Urologic history			
Indwelling urinary catheter	3 (3%)	2 (296)	
Urinary tract disorder*	28 (29%)	28 (27%)	
Recurrent UTI <sup>b</sup>	19 (20%)	19/100 (19%)	
Comorbidity			
Diabetes mellitus	12 (12%)	17 (17%)	
Malignancy	3 (3%)	5 (5%)	
Heart failure	12 (12%)	6 (6%)	
Cerebrovascular disease	5 (5%)	5 (5%)	
Chronic renal insufficiency	3 (3%)	2 (2%)	
COPD	10 (10%)	11 (11%)	
Immunocompromised	3 (3%)	8 (8%)	
Signs and symptoms at presentation			
Presentation at emergency department	59 (61%)	68 (66%)	
Antibiotic pretreatment	23 (24%)	29 (28%)	
Fever duration, hours	30 (15-48)	36 (20-60)	
Dysuria	82/95 (86%)	78/102 (77%)	
Flank pain	57/96 (59%)	67/102 (66%)	
Suprapubic pain	51/96 (53%)	48/100 (48%)	
Perineal pain	4/96 (4%)	7/98 (7%)	
Shaking chills within previous 24 hours	63/97 (65%)	60/101 (59%)	
Temperature > 38 °C	66 (68%)	76 (74%)	
Systolic blood pressure (mm Hg, mean, SD)	132 (19)	132 (22)	
Pulse rate (beats/minute)	93 (17)	94 (19)	
Outpatient treatment	45 (46%)	45 (4496)	
Positive urine culture	69 (71%)	68 (66%)	
Positive blood culture	20/88 (23%)	15/98 (15%)	
Positive urine and/or blood culture	75 (77%)	70 (68%)	
Initial intravenous dose(s) of antibiotics	48 (50%)	55 (53%)	

Data presented as number (%) or median (IQR)

COPD chronic obstructive pulmonary disease, UTI urinary tract infection

Any functional or anatomical abnormality of urinary tract except urinary catheter

Three or more LITIs in past 12 months or two or more LITIs in past 6 months

Table 2 Urine culture results at entry<sup>a</sup>

	Randomized		Not randomized	
	Antibiotic treatment for 7 days	Antibiotic treatment for 14 days		
Escherichia coli	65 (68%)	65 (59%)	85 (51%)	
Klebsiella spp.	2 (2%)	4 (4%)	13 (8%)	
Proteus spp.	1 (1%)	6 (5%)	6 (4%)	
Pseudomonas aeruginosa	-	-	2 (1%)	
Enterococcus spp.	1 (1%)	-	8 (5%)	
Staphylococcus spp.	-	-	1 (1%)	
Other <sup>b</sup>	3 (3%)	3 (3%)	8 (5%)	
None or contaminated culture	22 (23%)	32 (29%)	45 (27%)	

Data presented as number (%). Urine culture performed in antibiotic treatment for 7 days: 91 (94%), antibiotic treatment 14 days: 100 (97%), non-randomized: 150 (96%)

7日群では91名(94%), 14日群では100名(94%), not randomized群では150名(96%)で尿培養結果を得た。

両群尿培養結果に明らかな違いはない

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Some patients had multiple isolates; antibiotic treatment 7 days: n = 6, antibiotic treatment 14 days: n = 10, not randomized n = 17

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Antibiotic treatment 7 days: Proteus mirabilis (n = 1), Citrobacter sedlakii (n = 1), Citrobacter koseri (n = 1), Candida spp. (n = 2); Antibiotic treatment 14 days: Morganella morganii (n = 1), β-hemolytic streptococci (n = 2); Not randomized: Serratia marcescens (n = 1), β-hemolytic streptococci group B (n = 1), Enterobacter cloacae (n = 1), Streptococcus bovis (n = 1), Citrobacter koseri (n = 1), Morganella morganii (n = 1), Proteus mirabilis (n = 1), β-hemolytic streptococci (n = 1)

**Table 3** Clinical and bacteriologic outcomes in the intention-to-treat and per-protocol population

	Randomized		Difference (90% CI)	Non-inferiority	Not randomized
	Antibiotic treatment for 7 days	Antibiotic treatment for 14 days		test P value	population
Intention-to-treat population	(n = 94)	(n = 99)			
Short-term efficacy <sup>a</sup>	(n=94) <mark>臨床治癒率</mark>	(n = 99)			(n = 119)
Clinical cure <sup>b</sup>	85 (90.4%)	94 (94.9%)	-4.5% (-10.7 to 1.7)	0.072	101 (84.9%)
Bacteriologic cure <sup>c</sup>	86/93 (92.5%)	89/92 (96.7%)	-4.3% (-9.7 to 1.2)	0.041	94/109 (86.2%)
Cumulative efficacy <sup>d</sup>	(n = 94)	(n = 94)			(n = 116)
Clinical cure <sup>b</sup>	87 (92.6%)	86 (91.5%)	1.1% (-5.5 to 7.6)	0.005	88 (75.9%)
Per-protocol population	(n = 92)	(n = 92)			
Short-term efficacy <sup>a</sup>	(n = 92)	(n = 92)			NA
Clinical cure <sup>b</sup>	83 (90.2%)	87 (94.6%)	-4.3% (-10.8 to 2.1)	0.073	
Bacteriologic cure <sup>c</sup>	84/91 (92.3%)	83/86 (96.5%)	-4.2% (-9.9 to 1.4)	0.045	
Cumulative efficacy <sup>d</sup>	(n = 92)	(n = 87)			
Clinical cure <sup>b</sup>	85 (92.4%)	79 (90.8%)	1.6% (-5.3 to 8.4)	0.005	

Data presented as number (%), unless otherwise indicated. NA: not applicable

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Short-term efficacy: endpoints assessed at 10- to 18-days post-treatment visit

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Clinical cure: being alive with absence of fever and resolution of UTI symptoms through post-treatment visit with no additional antimicrobial therapy for a relapse of UTI prescribed

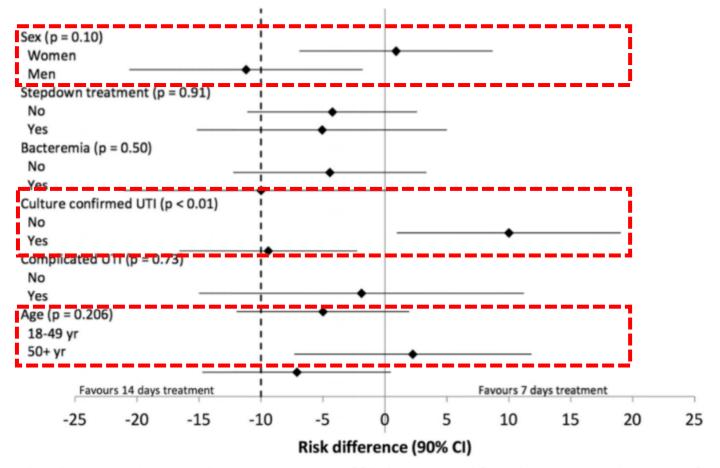
 $<sup>^{\</sup>circ}$ Bacteriologic cure: elimination of study entry uropathogen or pathogen growth <  $10^4$  CFU/mL (women) or < $10^3$  CFU/mL (men) combined with disappearance of leucocyturia

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup>Cumulative efficacy: endpoint assessed at 70- to 84-days post-treatment visit

Table 3

Primary outcome

治療開始後10~18日間short term clinical cureに関して、7日間群と14日間群の比率には非劣性は証明されなかった (Non-inferiority P value = 0.072, [90%CI -10.7 to -1.7])



**Fig. 2** Difference in clinical cure rates (10- to 18-days post-treatment) of febrile UTI treated for 7 days versus 14 days in specific subgroups. Stepdown treatment implies initial empiric intravenous antibiotic treatment. *UTI* urinary tract infection; *CI* confidence interval. *P* values represent test for interaction. Data presented from intention to treat analysis

## サブグループ解析 女性・尿培養陰性・18-49歳ではShort termの臨床治癒率は非劣性 であった

Table A. Difference in outcome measure of 7 days antimicrobial treatment for febrile UTI versus 14 days in men and women.

	Difference (90% CI)		
	Men	Women	
Short-term efficacy			
Clinical cure	-11.2 % (-20.6 to -1.8 ), p = 0.417 <sup>-</sup>	0.9 % (-6.9 to 8.7), p = 0.011	
Bacteriologic cure	-4.0 % (-13.2 to 5.3), p = 0.140	-4.2 % (-10.7 to 2.2 ), p = 0.070	
Cumulative efficacy			
Clinical cure	0.9 % (-8.6 to 10.3), p = 0.029	1.1 % (-7.9 to 10.1), p = 0.021	

Short term efficacy represents 10- to 18-days post-treatment of febrile UTI

Cumulative efficacy represents 70- to 84-days post-treatment of febile UTI

Clinical cure is defined as absence of UTI symptoms and fever without any additional antibiotic treatment

p values represent test for non-inferiority

xp value for superiority = 0.025

Short termの臨床治癒率 男性 劣性あり 女性 非劣性 Cumulative(70~84日後)の臨床治癒率 男女ともに非劣性

## 結論

女性の場合は、腎盂腎炎の短期的臨床治癒率はβ-lactum系を最初に 静脈内投与されていた場合を含めて、7日間群は14日間群に非劣性で あった

男性の場合は、7日間群の方は腎盂腎炎の短期的臨床治癒率に劣性を認めた

長期的臨床治癒率は、男女共に7日間群は14日間群に非劣性であった

## EBMの5つのStep

Step1:疑問の定式化

Step2:情報収集

Step3:情報の批判的吟味

Step4:情報の患者への応用

Step5: Step1-4のフィードバック

# Step3:情報の批判的吟味

- 論文のPICOは何か
- ② ランダム割り付けされているか
- ③ Baselineは同等か
- ④ 全ての患者がoutcomeに反映されているか
- ⑤ マスキング(盲検化)されているか
- ⑥ 症例数は十分か

## 論文のPICO

P(Patient) 急性腎盂腎炎の患者

I(intervention) CPFXによる治療7日間

C(comparison) CPFXによる治療14日間

O(Outcome) 治療後10~18日の臨床治癒率

# Step3:情報の批判的吟味

- ① 論文のPICOは何か
- ② ランダム割り付けされているか
  - →コンピュータによるブロック法でランダム化されている〇 (この時点で治療期間と性別に関して、層別化されている)
- ③ Baselineは同等か
  - →同等
- ④ 全ての患者がoutcomeに反映されているか
  - →脱落者は少ない。ITT解析+per-protocol解析されている。 ○

# Step3:情報の批判的吟味

- ⑤ マスキング(盲検化)されているか
  - →患者には盲検されている。

- 0
- →ランダム化したデータベースにアクセス出来るのは
  - 特定の薬剤師のみ

 $\circ$ 

→Outcome評価者については記載なし

X

X

- ⑥ 症例数は十分か
  - →サンプルサイズの症例数に達しなかった

#### 外的妥当性

- ①研究患者は自身の患者と似ていたか
- ②治療の利益は、副作用に見合うか
- ③治療の利益は、コストに見合うか

#### ①研究患者は自身の患者と似ていたか

P(Patient)

腎盂腎炎の患者

I(intervention)

抗生剤投与7日間

C(comparison)

抗生剤投与14日間

O(Outcome)

治癒率の差

P(Patient)

発熱性尿路感染症の患者

I(intervention)

CPFX投与7日間

C(comparison)

CPFX投与14日間

O(Outcome)

Short termの臨床治癒率

年齢はほぼ同様 exclusion criteriaには該当しない 使用した抗生剤が異なっている

②治療の利益は、副作用に見合うか → ○

抗菌薬による加療期間が長くなれば、その分副作用や耐性菌のリスクは増える。

治療期間の短縮で、そのリスクの減少につながる。

## 薬価

③治療の利益は、コストに見合うか CPFX使用の場合 500-700mg経口 12時間ごと 400mg静注射 12時間ごと で計算

内服:200mg 85円

点滴:400mg 2314円

7日間の差で、 最大で 16198 円 最小で 1487.5円





②治療の利益は、副作用に見合うか → ○

抗菌薬による加療期間が長くなれば、その分副作用や耐性菌のリスクは増える。

治療期間の短縮で、そのリスクの減少につながる。

抗生剤の種類はシプロフロキサシンで投与されており、本症例で使用 した抗菌薬とは異なる。

抗菌薬は原因菌に対する感受性を認めていれば、種類による違いは少ないと考える。

急性単純性腎盂腎炎と考えられる症例であり、患者の全身状態が良好であれば、7日間で投与終了してもよかったかもしれない。

CPFXが使用されており、本症例で使用した抗菌薬とは異なる

CPFXを選択した理由はオランダでの感受性と、内服の bioavailabilityが高いことを根拠としている

E.Coli, Enterobacter のCPFXの感受性はオランダでは良好であったが、適応する場合には各地域のantibiogramを参照する必要がある

(補 当院での*E.Coliの*LVFX感受性は80%)

7日間投与でも良いとするか、10日間以上の投与とするかは、メリット・デメリットを患者と相談して決定する必要があるだろう

# Take home message

- ・女性の腎盂腎炎で経過良好であれば、抗菌薬加療期間は7日間で 良い可能性がある
- ・腎盂腎炎の加療期間は10日間から14日間の治療期間と決めつけるのではなく、性別、患者背景、全身状態を考えて考慮するべきである