<原 著>

高齢者再発性尿路感染症に対する抗菌剤少量長期予防投与の検討

鳥羽 研二 原田 信行 井上 剛輔
折茂 肇 島田 馨¹⁾ 佐賀 宗彦²⁾
澤田 皓史²⁾ 星野 忠義³⁾ 大畑 信子³⁾

<要 約> 高齢者再発性尿路感染症に対する抗菌剤少量長期予防投与療法を評価するため、過去12カ月に尿培養で証明された尿路感染症歴を1回以上有する20名の女性入院患者を対象に検討を行った。対象症例を無作為に2群に分け、一方にはNorfloxacin 200mgを1日1回投与し(投与群)、他方は顕性尿路感染症発現時以外は抗菌剤を投与せず(非投与群)、6カ月間観察した。その後4カ月の休薬期間を経て、両群を入れ替え同様に6カ月の試験を行った。終了後も最低4カ月間観察を続けた。尿培養、尿沈渣、血液所見を定期的に施行し、2群間の差を検討した。尿細菌 $\geq 10^4$ /mI、膿尿 >5 /HPF、炎症所見陽性により定義された顕性尿路感染症の発現頻度は、予防投与群では0.267/patient・yearであったのに対し、非投与群では2.97/patient・yearで、両群間には χ^2 検定にて有意差を認めた($p<0.01$)。予防投薬中止後の顕性尿路感染症発現の有無をKaplan-Meier法にて予後検定を行うと、4カ月まで予防投薬の効果持続が認められた。一方細菌学的には、予防投与群においても、半数以上に細菌尿の持続を認めた。最小発育阻止濃度から耐性菌の出現頻度を検討したところ、予防投与後4~6カ月に耐性菌が急増し、休薬後4カ月で消失した。これらの所見から、最適な予防投薬期間や休薬期間を設定する必要性が示唆された。

Key words : 尿路感染症, 再発性, 予防投与, 老年者

はじめに

老年者において、尿路感染症罹患率が増加することが知られている¹⁾。又老年者尿路感染症は一般に難治性、再発性で、菌血症の合併率も高いことが指摘されており^{2)~4)}、再発予防、急性増悪の予防は極めて重要な課題と考えられるが、本邦における長期的な予防療法と予後を観察した研究は少ない。女性における再発性尿路感染症に対する少量抗菌剤の長期予防投与の試みは、Nitrofurantoin⁵⁾やTrimetprim-sulfamethoxazole⁶⁾⁷⁾においてなされており、患者1人あたりの1年間における尿路感染症の感染回数の減少を認めている。

Nitrofurantoinは副作用頻度がやや高いこと⁸⁾、Trimetprim-sulfamethoxazoleは今回対象となった

患者に対し、過去数年にわたって間歇的に使用されており、耐性菌の出現も認められているため、ピリドンカルボン酸製剤の1つであるNorfloxacin(NFLX)を薬剤として選択した。再発予防投与における未解決の問題点に、薬剤投与期間はどう位必要で、投与後どの位の休薬が可能であるかということが挙げられる。そこで本研究においては、高齢者女性の再発性尿路感染症に対する抗菌剤の少量長期投与の有効性と安全性を検定するとともに適切な投薬期間と予防投与後の休薬可能期間も合わせて検討した。

対 象

脳血管障害を有する65歳以上の女性入院患者を対象とした。糖尿病、悪性腫瘍、膠原病、肝障害、腎障害を合併する症例は対象より除外した。過去1年間に尿培養にて 10^4 /mI以上の尿細菌が検出され、同時に有意の膿尿(>5 /HPF)、発熱 $>37.5^\circ\text{C}$)およびCRP陽性によって記録された尿路感染症急性増悪歴を有するものを選択し、更に尿培養により分離された菌がNFLX感受性(最少発育阻止濃度 $\leq 25\mu\text{g}/\text{mI}$)のものを対象とした。試験開始時の対象症例は20例、68~96歳、平

K. Toba, N. Harada, G. Inoue, H. Orimo : 東京大学
医学部老年病学教室

- 1) K. Shimada : 同 医科学研究所感染症免疫内科
 - 2) M. Saga, T. Sawada : 社会保険中央総合病院内科
 - 3) N. Ohata : 慈誠会病院内科
- 受付日 : 1989. 1. 24 採用日 : 1991. 3. 6

表 1 症例一覧表

No.	患者名	年齢	基礎疾患	UTI の頻度 回/年	病巣部位	初回発作	リハビリ テーション	合併症	カテーテル 留置	採尿法
1	O. S.	83	脳出血	2	内頸動脈系右	36年10月	無	変形性膝関節症 完全房室ブロック	無	カテーテル尿
2	I. Y.	97	脳動脈硬化症	2	頸		無	貧血虚血性心疾患 呼吸不全, 心不全	膀胱留置	カテーテル尿
3	H. H.	80	脳出血	1	内頸動脈系右	58年12月	有 59.3~ 62.7	胸部大動脈瘤 裂ロヘルニア キリアジチ症候群	無	カテーテル尿
4	H. S.	84	脳便塞	2	椎骨脳底動脈系	60年6月	有 61.10~	高血圧	膀胱留置	カテーテル尿
5	I. M.	75	脳便塞	3	内頸動脈系	58年11月	有 58.12~		無	カテーテル尿
6	O. F.	70	脳出血	4	内頸動脈系	56年1月	無	高血圧, 骨粗鬆症	無	カテーテル尿
7	Y. B.	74	脳便塞	3	内頸動脈系	62年1月	有 62.1~	狭心症	膀胱留置	カテーテル尿
8	O. Y.	83	脳便塞	4	内頸動脈系	55年7月	有 55.7~ 62.8	虚血性心疾患 白内障	無	カテーテル尿
9	A. T.	87	脳便塞	6	内頸動脈系	61年4月	無	高血圧 腹部大動脈瘤	膀胱留置	カテーテル尿
10	A. T.	91	脳便塞	4	内頸動脈系	61年6月	無	尿路結石	無	カテーテル尿
11	K. K.	69	脳便塞	2	内頸動脈系	59年3月	有 59.8~	虚血性心疾患	無	カテーテル尿
12	I. M.	85	脳動脈硬化症	2			有 60.7~ 62.7	高血圧 虚血性心疾患	無	カテーテル尿
13	M. T.	75	脳便塞	2	内頸動脈系	55年4月	無	心房細動	無	カテーテル尿
14	K. T.	82	脳便塞	1	内頸動脈系	56年4月	有 58.12~	自律神経失調症 白内障, 期外収縮	無	カテーテル尿
15	T. T.	90	脳便塞	3	内頸動脈系		有 61.6~ 62.7	老人性痴呆, 不整脈 貧血, 腎炎, 肺線維症	無	カテーテル尿
16	M. T.	80	脳便塞	3	内頸動脈系	59年4月	有 59.6~	神経因性膀胱 骨粗鬆症, 高血圧	膀胱留置	カテーテル尿
17	K. K.	83	脳便塞	2	内頸動脈系	61年11月	有	完全房室ブロック 尿路結石	無	カテーテル尿
18	O. S.	85	脳便塞	4	内頸動脈系	59年12月	有	高血圧	無	カテーテル尿
19	N. M.	76	脳便塞	2	内頸動脈系	59年8月	有	高血圧 骨粗鬆症	無	カテーテル尿
20	I. H.	82	脳動脈硬化症	2		不明	無	高血圧 骨粗鬆症	膀胱留置	カテーテル尿

均81.4歳であり, 過去12カ月の顕性尿路感染症の平均回数は2.6回である. 全症例一覧を表1に示す. 5症例は神経因性膀胱のため留置カテーテルを施行した. 又, 残尿量は未測定である.

試験方法

対象患者を無作為に予防投与群と無投与群観察群とに分け, 6カ月を1クールとし, 4カ月の休薬期間をおき, クロスオーバー法にて行った(表2). 予防投与群はNFLX 200mgを1日1回原則として夕食後に投

表2 試験計画

	前 半		後 半	
I 群 (n=10)	投与	休薬	非 投 与	
II 群 (n=10)	非 投 与		投与	休薬
	← 24週 →		← 12週 →	
	← 24週 →		← 12週 →	

与した。尿路感染症急性増悪の定義は、尿細菌 $\geq 10^4$ /ml, 膿尿 >5 /HPF, 発熱 $\geq 37.5^\circ\text{C}$, かつCRP陽性を満たし, 他臓器の感染症を除外出来るものとした。急性増悪時には, 両群ともNFLX 600mg/日を投与し, 無効な症例には菌感受性の抗生物質を投与し, CRPが陰性化すればもとの群に戻し, 無効な症例は脱落とした。

観察項目

尿：沈渣 (1/2週及び発熱時), 培養 (1/2週及び発熱時), Antibody coated bacterta (ACB テスト) (終了3ヵ月後)

血液生化学, 血算, 血沈, CRP (1/月, 及び発熱時) 検査方法

尿培養は尿簡易培養培地 (Uricult; Orion Diagnostica) を用い, MIC は平板法を用いた。血算は自動血球計数装置, 血清生化学はオートアナライザーを用い, CRP は毛細管沈降法を用いた。ACB テストは抗ヒトグロブリン蛍光抗体 (ヘキストジャパン) を用い鏡検した。

結 果

(1) 試験の遂行状況及び脱落

20症例中の前半10ヵ月, 後半10ヵ月の計20ヵ月のクロスオーバー法を完遂出来た症例は前半投与群6例, 後半投与群6例, 計12例である。半期10ヵ月のみ行い得た症例は8例で, このうち2症例は軽快退院, 1例は家族の利便を考慮して転院となったものである。急性増悪は20人中13人のべ21回認められるが, NFLX 単独 (8回) 又は他の抗生剤併用 (13回) にて軽快し, 急性増悪の為の脱落はなかった。

(2) 急性増悪予防効果

急性増悪発現症例はNFLX 投与群では17例中2例 (11.8%), 非投与群では16例中11例 (68.8%) であり, χ^2 検定において両群間に有意差を認めた ($p<0.05$)。急性増悪発現延べ回数は投与群では, 2/90M (回/延べ

図1 顕性尿路感染症陰性率の推移

観察月数) で, 年間発現頻度は0.267/patient・yearであったが, 非投与群においてはそれぞれ21/85M, 2.97/patient・yearで, 両群間には χ^2 検定により有意差が認められた ($p<0.01$)。非投与群の年間発現率は, 試験開始前12ヵ月の観察の尿路感染症急性増悪発現頻度2.6/patient・yearとほぼ一致していた。急性増悪の積算予防効果を図1に示す。Symptomatic UTI-free rateは, 試験開始から尿路感染症急性増悪を一度もおこしていない患者数を各群の全体数で除したものである。投与群では開始後10週及び12週に各1症例の急性増悪を観察したのみで, 16症例中14症例は24週間急性増悪を予防し得たのに対し, 非投与群ではほぼ一定の割合で急性増悪の発現を観察し, 10週目に半数が急性増悪をおこした。両群間のSymptomatic UTI-free rateをKaplan-Meier法にて予後検定を行ったところ, 第2週以降24週にいたる全ての観察期間において有意の差を認めた (2~10週: $p<0.05$, 12~24週: $p<0.001$, 図1)。投与群では16症例中半数の8例は投与後24週, 残りの半数は投与後56週迄, 急性増悪の有無を観察し, 急性増悪予防効果が, NFLX 休薬後どの位の期間持続するかを検討した (図2)。休薬後, 6~16週において, 投与群と非投与群の間に, 急性増悪発現率の有意差を認め, 半数が急性増悪を起こす期間は, 投与群で休薬後22週だったのに対し, 非投与群は僅かに6週であった。

(3) 尿細菌の変遷

試験開始時の尿分離細菌及びNFLXの最少発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g}/\text{dl}$) を表3に示す。II群 (前半非投与群) の *S. marcescens* を除き, $\text{MIC} \leq 3.13$ のNFLX高感受性細菌が大多数を占めていた。0~80週迄のI群 (前半投与, 後半非投与) 及びII群 (前半非投与,

図2 休業後の顕性尿路感染症陰性率の推移

表3 試験開始時の分離細菌一覧
投与前

菌 種 名	MIC (μg/ml)
<i>E. coli</i>	0.025
<i>E. coli</i>	0.05
<i>E. coli</i>	0.05
<i>E. coli</i>	0.05
<i>E. coli</i>	0.10
<i>E. coli</i>	0.10
<i>E. coli</i>	0.20
<i>P. aeruginosa</i>	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	0.78
<i>C. diversus</i>	0.05
<i>C. diversus</i>	0.05
<i>C. diversus</i>	0.10
<i>C. diversus</i>	0.10
<i>E. faecalis</i>	1.56
<i>E. faecalis</i>	3.13
<i>P. mirabilis</i>	0.025
<i>Kluyvera</i> sp.	0.05
<i>M. morgani</i>	0.05
<i>C. amalonaticus</i>	0.20
<i>S. marcescens</i>	25

図3 尿細菌陽性率の推移

後半非投与)の尿細菌陽性率(尿細菌 $\geq 10^4/\text{ml}$)を図3に示す。投与群に於いて、尿細菌陽性者は50~60%を示し、少量予防投与による除菌効果は半数以下にとどまった。膀胱留置カテーテル使用者は5例あり、全例細菌陽性であった。非投与群は80%以上が菌陽性であった。投与群に於いて、尿細菌培養の消失($\leq 10^3/$

ml)を認めた症例で、経過中に再び細菌尿($\geq 10^4/\text{ml}$)が認められた症例の起因菌種により、別の菌による感染(reinfection)か同一菌種による感染(relapse)かを検討したところ、reinfectionのべ19回、relapse 5回であった。relapse 5回中4回はreinfectionを伴っており、MIC増大を伴う耐性菌種によるrelapseと判定されたものは1例のみであった。

NFLX投与による耐性菌の出現率の変化を図4に示す。投与群では投与開始後より、18週迄、概ね30%以下の出現率であったが、18週以後漸増し24週目には、半数以上の菌が耐性菌であった。同期間における非投

図4 耐性菌出現率の推移

与群の耐性菌出現率は5%以下であり、NFLX 以外の影響は少ないと思われた。投与群において、休薬後の耐性菌率の変化は、休薬後12週以降急速に耐性菌が消失した。耐性菌出現率より、休薬必要期間は4カ月以上と考えられた。

(4) ACB テスト：投与終了3カ月後実施したACBテストは全例陽性であった。

(5) 副作用及び臨床検査値

本剤投与中に発現した副作用は3例で、その内訳は便秘2例、上腹部不快感1例であった。いずれの症状も軽微であり、緩下剤または消化剤投与にて消失し、投与継続可能であった。又臨床検査値の異常は2例にGTPの上昇を認めたが、いずれも急性増悪期と一致しており、併用抗生剤(LMOX, PIPC)中止と共に改善した。その他の尿血液所見には本剤によると思われる異常は認められなかった。本剤投与期間中の、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロールを検討したところ、総蛋白、総コレステロールには、変動を認めなかったが、アルブミンは増加し、12, 16, 24週には投与前値に比し高値の傾向($p < 0.1$)を認めた(図5)。

考 察

再発性尿路感染症の予防に抗菌剤の少量予防投与が試みられており^{5)~7)}、Trimetprim-sulfamethoxazole は良好な成績を示している⁶⁾⁷⁾。薬剤選択の基準として、①分離菌に感受性が高くかつ耐性獲得が少ない事、②腸内細菌に影響が少ないこと、③副作用発現率が低

図5 投与群の血清アルブミン濃度の変化

いことなどが挙げられる。本研究においては、NFLX を選択したが、①の要素は試験開始時の菌培養MIC及び、NFLX の同菌種の耐性獲得率は大腸菌においてきわめて少なく、緑膿菌においても5%以下という成績により⁹⁾、満足する薬剤と考えられる。②の要素については、本剤長期投与の成績が少なく今回の検討課題であった。4カ月以降耐性菌発現率の増加が観察されたことは、本剤の投与期間を4カ月以内に限定することが有利かつ必要であることを示唆する。今回の投与群に於いて、急性増悪率が極めて低率におさえられたことは、病原性のある菌種の耐性獲得が少ないことを示唆する。投与群の投与期間における分離菌は同一菌再感染(relapse)でなく他菌再感染(reinfection)が多数であったことから、耐性獲得率は低いと考えられる。③の要素である副作用の発現は、本剤の11,260例の症例報告中、61歳以上に3,672例投与され、副作用発現症例は57例(1.55%)であり、主たるものは消化

表 4 臨床検査値の推移

	投与前	1 カ月目	2 カ月目	3 カ月目	4 カ月目	5 カ月目	6 カ月目	投与後
赤血球 × 10 ⁴ /mm ³	352±55	362±52	369±34	355±42	363±49	349±45	352±49	373±32
白血球 /mm ³	5590±1890	5060±1605	4975±1600	5470±1851	5658±1913	5013±1332	5027±1782	5230±2390
Stab. %	5.3±4.7	4.5±3.3	3.6±3.5	5.3±4.4	3.8±4.0	3.3±2.2	5.1±4.4	2.5±1.3
Seg. %	54.7±12.0	53.4±13.9	55.8±9.1	53.7±11.2	53.0±11.2	54.8±11.7	54.8±10.4	55.1±10.6
好酸球 %	3.6±3.4	4.3±4.1	4.1±3.6	3.2±2.6	3.7±2.6	4.4±4.3	4.7±3.3	4.6±2.7
リンパ球 %	32.3±12.1	32.5±11.6	32.7±11.7	33.8±11.7	34.1±9.9	32.9±10.5	32.6±8.8	35.2±10.7
血小坂数 × 10 ⁴ /mm ³	20.5±5.2	20.6±4.1	19.8±5.0	20.4±4.9	21.3±4.7	19.8±4.6	19.4±3.7	20.8±3.9
GOT U	20.1±14.0	17.6±4.5	16.5±4.8	23.9±3.7	15.8±3.5	13.9±4.4	13.3±4.7	16.4±3.0
GPT U	15.5±2.4	10.1±5.8	10.3±6.5	14.8±2.9	8.7±4.1	10.3±5.3	7.5±3.2	7.9±2.6
Al-P U	8.81±2.44	8.76±2.39	9.64±2.57	9.00±3.37	8.59±4.14	8.57±2.93	8.81±3.52	9.48±3.86
総ビリルビン mg/dl	0.52±0.52	0.51±0.15	0.47±0.23	0.40±0.18	0.41±0.18	0.41±0.11	0.46±0.18	0.44±0.13
総タンパク g/dl	0.48±0.72	6.63±0.79	6.63±0.87	6.48±0.71	6.74±0.74	6.71±0.69	6.64±0.57	7.24±0.76
アルブミン g/dl	3.78±0.53	3.85±0.55	3.29±0.60	3.95±0.48	3.89±0.52	3.96±0.46	3.86±0.35	4.30±0.15
BUN mg/dl	19.5±6.3	20.1±5.4	20.4±6.1	22.9±8.1	20.7±5.9	19.6±6.2	21.3±5.5	20.4±5.8
血清クレアチニン mg/dl	0.84±0.29	0.81±0.29	0.76±0.30	0.80±0.34	0.76±0.22	0.80±0.15	0.76±0.16	0.68±0.17
血 沈 mm/hr	19.5±11.8	19.6±10.2	17.8±13.4	20.0±15.1	15.5±8.7	19.0±12.6	19.6±13.4	18.0±9.8

mean±S.D.

器症状であることより⁹⁾、副作用発現率は高齢者においても低いと予想された。本研究においては20例中3例(15%)に副作用が認められたが、いずれも軽微な消化器症状であった。

再発性尿路感染症に対する予防投与は、chemoprophylaxisと呼ばれ、通常はACB test陰性、尿路障害の少ない症例が選択されるが、高齢者では臨床的にUTI再発が最も頻繁に認められたのは、カテーテル使用例や、神経因性膀胱合併例などの、基礎疾患を有する一群であろう。この様な一群に対し、single-dose therapyを行うことは菌交代をもたらし、有効でないという批判がある¹⁰⁾¹²⁾。しかしながら今回のsingle-dose therapyの成績から、増悪時に抗菌剤を投与する通常の方法(conventional therapy)に比し多くの利

点が見えられた。第一にconventional therapyを行って観察した過去12カ月で、平均2回以上の急性増悪を認め、chemoprophylaxisにより急性増悪頻度は、10分の1以下になったこと、第二にchemoprophylaxisにより栄養状態の改善が認められたことが挙げられる。後者は、急性増悪頻度が減少した事による栄養消費の減少、経口摂取増加が一因と思われる。

抗菌剤予防投与における未解決の問題点には、至適投与期間および許容休薬期間の設定の2点が挙げられる。至適投与期間に関しては定説はなく、多くの研究では6カ月投与されている^{6)~8)11)12)}。至適投与期間を検討するには除菌、急性増悪予防といった作用面と同時に副作用も検討されなければならない。副作用の発現は、投与後2~4週の比較的早期に認められており、

特に至適投与期間を制限する因子とは思われなかった。急性増悪予防の面でみても、投与後半に再発症例が出現するという特徴はみられず、以上の検討からは6ヵ月迄は患者の利益が不利益を上回ると考えられる。細菌学的に見ると、除菌率は2~24週で概ね40~50%で、効果の減弱を観察していないが、耐性菌出現率は18週より増加が認められた。これらの成績を考慮すると、至適投与期間は4~5ヵ月と考えられる。許容休業期間に関し、6ヵ月投薬してその後の再発を検討した2つの成績によると、休業後の再発はしばしば観察され⁵⁾¹²⁾、3ヵ月以内に再発する症例は、過去12ヵ月間の観察期にもUTIの頻度が高く¹²⁾、このような症例には2年間の長期投与が試みられている¹⁵⁾。許容休業期間は症例ごとに再発する迄の期間が異なるため、一率に決定することは困難であるが、今回休業後16週迄は急性増悪率が低く、非投与対象群に比し有意差が認められたこと、及び細菌学的にみても、12~16週で、耐性菌が著明に減少していることを考え合わせると3~4ヵ月の休業期間が適当と考えられる。

今回の試験において除菌率は投与群において50%以下であった。ACB test 陽性における single-dose therapy の除菌成績は40~50%とされており¹²⁾、除菌効果だけみると、このような対象例に対して有効といえない。除菌効果に関し、抗菌剤に対する反応性が分かれることに関しては、膀胱留置カテーテルの影響が一因子として考えられる。膀胱留置カテーテル使用者5例は全例除菌不可能だったのに対し、膀胱留置カテーテル使用者を除く除菌率は70%であり、予防投与はカテーテル非使用者に限定すべきと考えられる。尿流障害のない症例で除菌が出来なかった背景因子として、今後宿主の免疫能を含めた全身的因子についても検討する必要があると考えられる。

稿を終えるにあたり、御校閲を頂いた中内浩二都老人医療センター泌尿器科部長に深謝致します。

文 献

- 1) Yoshikawa TT: Unique aspects of urinary tract infection in the geriatric population. *Gerontology* 30 : 339—344, 1988.
- 2) Esposito AL, Gleckman RA, Crams S, Crowley M, McCabe F, Drapkin MS: Community-

acquired bacteremia in the elderly: Analysis of one hundred consecutive episodes. *J Am Geriatr Soc* 28 : 315—319, 1980.

- 3) Madden JW, Croker JR, Beynon GPJ: Sepsicemia in the elderly. *Postgrad Med J* 57 : 502—506, 1981.
- 4) Winsor ACM: Bacteremia in a geriatric unit. *Gerontology* 29 : 125—130, 1983.
- 5) Ronald AR, Harding GKM: Urinary infection prophylaxis in women. *Ann Intern Med* 9 : 268—270, 1981.
- 6) Harding GKM, Ronald AR: A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *New Engl J Med* 291 : 597—601, 1974.
- 7) Harding GKM, Buckward FJ, Marrie TJ, Thompson L, Light RB, Ronald AR: Prophylaxis of recurrent urinary tract infection in female patients: Efficacy of low-dose, thrice weekly therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Am Med Assoc* 242 : 1975—1977, 1979.
- 8) Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A: Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 69 : 733—738, 1980.
- 9) Norfloxacin 副作用集計。杏林製薬社内資料, 1988.
- 10) Rubin RH, Fang LST, Jones SR, Munford RS, Slepach JM, Varga PA, Onheiber L, Hall CL, Tolkoff-Rubin NE: Single dose amoxicillin therapy for urinary tract infection: Multicenter trial using antibody-coated bacteriuria localization technique. *J Am Med Assoc* 244 : 561—564, 1980.
- 11) Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, Martin D, Gregory D, McKevitt M, Truck M, Holmes KK: Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: A double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* 92 : 770—775, 1980.
- 12) 橋本 一: 最近の耐性菌対策と新キノロン剤の臨床, 第1版, ライフ・サイエンス, 東京, 1988, p15—26.

Abstract

Long-Term Single Dose Chemoprophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infection in Elderly Female Subjects

Kenji Toba*, Nobuyuki Harada*, Gosuke Inoue*, Hajime Orimo*,
Kaoru Shimada**, Munehiko Saga[#], Terufumi Sawada[#],
Tadayoshi Hoshino^{##} and Nobuko Ohata^{##}

To evaluate the efficacy of the single dose chemoprophylaxis of recurrent urinary tract infection (UTI) in the elderly, 20 female inpatients (mean age 81.4) who had one or more culture documented UTIs in the past 12 months were studied. They were randomly assigned to be treated for 6 months either with chemoprophylaxis (200 mg of norfloxacin) or conventional therapy (without any antimicrobials except when overt UTI occurred). After a 4 months of washout period, the protocols were exchanged with each other and next 6 months of trial was carried out. All cases were followed at least 4 months after the discontinuance of the chemoprophylaxis.

The difference of efficacy between the two modalities was evaluated by periodical examinations of urine cultures, urinalysis and inflammatory markers. During chemo-prophylaxis, the frequency of the symptomatic UTI (bacteriuria $>10^4$ /ml, pyuria >5 /HPF, CRP $>+$) was 0.267/patient·year which was significantly lower than during conventional therapy (2.97/patient·year, $p<0.01$). This prophylactic effect remained 4 months after the discontinuance of the drug. On the other hand, bacteriuria was persistent in more than half of patients with chemoprophylaxis. Minimal inhibitory concentration of norfloxacin for separated bacteria revealed that the resistant species steeply increased from 4 to 6 months after the beginning of chemoprophylaxis. These species disappeared 4 months after the drug was discontinued. Optimal durations of chemoprophylaxis and drug-holidays were discussed.

key words: *urinary tract infection, recurrent, chemoprophylaxis, elderly*
(Jpn J Geriat 28: 611—618, 1991)

* Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo

** Department of Infections Diseases and Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo

[#] Department of Internal Medicine, Shakaihoken-Chuo-Sogo Hospital

^{##} Department of Internal Medicine, Jisei-kai Hospital