

## 外来および入院症例における複雑性尿路感染症の比較検討

河田 幸道・清水 保夫・蟹本 雄右・村中 幸二  
磯松 幸成・秋野 裕信・岡野 学・米田 尚生  
福井医科大学泌尿器科学教室

(昭和 61 年 5 月 26 日受付)

外来および入院症例における複雑性尿路感染症の特徴を、経口  $\beta$ -lactam 剤投与症例 366 例（外来症例 247 例，入院症例 119 例）について比較検討した。

外来および入院症例の背景因子を比較した成績では，入院症例においては外来症例に比べ，高齢者が多く，また男性が多いこと，UTI 疾患病態群では第 1，第 2，第 5 群が多く，また悪性腫瘍を基礎疾患とする症例が多いこと，原因菌分布では *E. coli* や *Klebsiella*, *P. mirabilis* などの頻度が低く，逆に *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌などの頻度が高いこと，また  $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度も高く，原因菌に対する MIC も耐性側に偏っていることなどの特徴が認められた。

これらの背景因子を反映して，入院症例に対する経口  $\beta$ -lactam 剤の治療効果は外来症例に比べ明らかに低かったが，UTI 疾患病態群分布と原因菌分布の偏りが最も強く影響していると思われる，また入院症例においては菌交代の頻度が高いことも影響していると考えられた。

これらの成績から，経口  $\beta$ -lactam 剤を複雑性尿路感染症に用いる場合には，外来症例を主たる対象とした方がよいと思われた。また複雑性尿路感染症に対する薬効を評価する際には，対象が外来症例であるか入院症例であるかを勘案することも重要と考えられた。

複雑性尿路感染症には，膀胱の単独菌感染例のように，化学療法によく反応するものから，留置カテーテルに伴う複数菌感染例のようにきわめて難治なものまで，各種の病態が含まれる。このように，各種の病態が混在した複雑性尿路感染症に対する化学療法剤の効果を，一律に論じることは不適當であるため，UTI 薬効評価基準<sup>1,2)</sup>では，複雑性尿路感染症の病態を 6 群に分け，層別して薬効を検討することになっている。

一方，複雑性尿路感染症に対しては，注射剤のみならず内服剤も常用されるが，新しく開発された化学療法剤の複雑性尿路感染症に対する効果をみると，有効率は注射剤でも内服剤でもあまり差を認めず，あたかも，内服剤の臨床効果が注射剤のそれと同等であるかのような印象を受ける。

一般には注射剤の方が抗菌力も強く，また吸収も良好であることから，注射剤の臨床効果が内服剤より高いと考えられるにもかかわらず，総合有効率ではあまり差が認められない理由としては，注射剤の適応となる複雑性尿路感染症と，内服剤の適応となる複雑性尿路感染症の病態の相違が考えられ，具体的に最も相違する点としては，注射剤の対象となる症例はほとんどすべてが入院症例であるのに対し，内服剤の対象となる症例は大部分が

外来症例であることである。

そこで，外来，入院の複雑性尿路感染症それぞれに対する化学療法の効果を比較するとともに，その病態の相違を検討した。

### I. 対象および方法

対象とした症例は，内服剤である sultamicillin (SB TPC) と cefadroxil (CDX)，および T-2588 と CDX の 2 つの比較試験<sup>3,4)</sup>における 3 種類の薬剤についての臨床効果が検討された複雑性尿路感染症 366 例である。

これらの症例は，いずれも UTI 薬効評価基準の患者条件を満足した症例であるが，その内訳は外来症例が 247 例，入院症例が 119 例である。これらの症例に対して，SBTPC，T-2588 または CDX のいずれかの薬剤が 5 日間投与されているが，その投与方法は，SBTPC では 1 回 375 mg を 1 日 3 回（1 日量 1,125 mg），T-2588 では 1 回 100 mg を 1 日 3 回（1 日量 300 mg），CDX では 1 回 250 mg を 1 日 3 回（1 日量 750 mg）である。

UTI 薬効評価基準により判定した各薬剤の臨床効果を，外来症例と入院症例の間で比較するとともに，外来，入院症例の背景因子を比較することにより，それぞれの特徴を明確にした。

統計的解析には，ノンパラメトリック法に基づいて，

YATES の修正を用いた  $\chi^2$  検査法, WILCOXON の順位検定法を用いたが, 危険率は両側危険率を採用し, 危険率 5% 以下を有意水準とした。

## II. 成績

### 1. 検討症例の内訳

検討対象とした 366 例中, 外来症例は 247 例 (67.5%), 入院症例は 119 例 (32.5%) であった。また投与薬剤の内訳は, SBTPC 投与例が 113 例 (30.9%), T-2588 投与例が 72 例 (19.7%), CDX 投与例が 181 例 (49.5%) であった。

これらの症例の UTI 疾患病態群および投与薬剤別の内訳を Table 1 に示したが, 全体に占める外来症例の比率は, 最も高い SBTPC 投与群で 72.6%, 最も低い T-2588 投与群で 62.5% とほぼ一定しており, 外来および入院症例における投与薬剤の分布に関して差を認めないことから, 外来および入院症例に対する臨床効果を, 投与薬剤に関係なく全体として比較することも可能と考えられた。

しかし, これを UTI 疾患病態群毎にみた場合, 第 1 群および第 5 群では, 投与薬剤の分布が外来症例と入院症例とで異なっていることから, 投与薬剤に関係なく, 外来および入院症例に対する臨床効果を, UTI 疾患病態群毎に層別比較することは適当でないと考えられた。

### 2. 背景因子の比較

臨床効果に影響を与える可能性のある各種患者背景因子を, 外来および入院症例の間で比較した (Table 2)。

まず年齢では, 入院症例において有意に高齢層に偏っており, 年齢分布のピークはともに 70 歳代に認められるが, 70 歳以上の症例が占める頻度は, 外来症例の 44.9% に対し, 入院症例では 61.3% になっている。

また性別では, 入院症例における男性の比率が有意に高く, さらに UTI 疾患病態群の分布は, 入院症例において第 1, 第 2, 第 5 群の頻度が高く, 逆に第 3, 第 4 群の頻度が低くなっており, カテーテル留置症例は, 外来症例の 12.6% に対し入院症例では 33.6%, 混合感染の頻度も外来症例の 31.2% に対し入院症例では 48.7% と, いずれも入院症例において有意に高くなっている。また前治療の既往を持つ症例も入院症例において有意に多かった。

しかし, 感染部位, 膿尿の程度, 有症状症例の頻度に関しては, 外来症例と入院症例の間で差を認めなかった。

基礎疾患の種類は Table 3 に示したが, 全体としての分布に有意差がみられ, 入院症例においては膀胱腫瘍, 前立腺癌などの悪性腫瘍の頻度が高く, 逆に外来症例では神経因性膀胱, 前立腺肥大症などの良性疾患の占める頻度が高かった。

尿中分離細菌は Table 4 に示したが, グラム陽性球菌

Table 1 Patients studied

| Type of infection       | Status                  | No. of patients treated with |            |            | Total     | $\chi^2$ test |        |          |
|-------------------------|-------------------------|------------------------------|------------|------------|-----------|---------------|--------|----------|
|                         |                         | SBTPC                        | T-2588     | CDX        |           |               |        |          |
| Monomicrobial infection | Group 1                 | Outpatient                   | 5          | 0          | 7         | 12            | P<0.05 |          |
|                         |                         | Inpatient                    | 1          | 5          | 10        |               |        |          |
|                         | Group 2                 | Outpatient                   | 1          | 0          | 3         | 4             | N.S.   |          |
|                         |                         | Inpatient                    | 1          | 2          | 6         |               |        |          |
|                         | Group 3                 | Outpatient                   | 9          | 6          | 10        | 25            | N.S.   |          |
|                         |                         | Inpatient                    | 2          | 0          | 1         |               |        |          |
|                         | Group 4                 | Outpatient                   | 38         | 25         | 66        | 129           | N.S.   |          |
|                         |                         | Inpatient                    | 9          | 7          | 17        |               |        |          |
|                         | Sub total               | Outpatient                   | 53 (31.2)  | 31 (18.2)  | 86 (50.6) | 170           | N.S.   |          |
|                         |                         | Inpatient                    | 13 (21.3)  | 14 (23.0)  | 34 (55.7) |               |        |          |
|                         | Polymicrobial infection | Group 5                      | Outpatient | 10         | 4         | 5             | 19     | P=0.0986 |
|                         |                         |                              | Inpatient  | 8          | 2         | 14            |        |          |
| Group 6                 |                         | Outpatient                   | 19         | 10         | 29        | 58            | N.S.   |          |
|                         |                         | Inpatient                    | 10         | 11         | 13        |               |        |          |
| Sub total               |                         | Outpatient                   | 29 (37.7)  | 14 (18.2)  | 34 (44.2) | 77            | N.S.   |          |
|                         |                         | Inpatient                    | 18 (31.0)  | 13 (22.4)  | 27 (46.6) |               |        |          |
| Total                   | Outpatient              | 82 (33.2)                    | 45 (18.2)  | 120 (48.6) | 247       | N.S.          |        |          |
|                         | Inpatient               | 31 (26.1)                    | 27 (22.7)  | 61 (51.3)  |           |               |        |          |

Table 2 Background characteristics

| Item                  | Category | Outpatient<br>No. of pts.(%) | Inpatient<br>No. of pts.(%) | Statistical<br>significance |
|-----------------------|----------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Age                   | 20~29    | 5 ( 2.0)                     | 1 ( 0.8)                    | P<0.01                      |
|                       | 30~39    | 9 ( 3.6)                     | 2 ( 1.7)                    |                             |
|                       | 40~49    | 13 ( 5.3)                    | 5 ( 4.2)                    |                             |
|                       | 50~59    | 39 (15.8)                    | 16 (13.4)                   |                             |
|                       | 60~69    | 70 (28.3)                    | 22 (18.5)                   |                             |
|                       | 70~79    | 77 (31.2)                    | 48 (40.3)                   |                             |
|                       | 80~      | 34 (13.8)                    | 25 (21.0)                   |                             |
| Sex                   | Male     | 155 (62.8)                   | 94 (79.0)                   | P<0.01                      |
|                       | Female   | 92 (37.2)                    | 25 (21.0)                   |                             |
| Type of infection     | Group 1  | 12 ( 4.9)                    | 16 (13.4)                   | P<0.01                      |
|                       | Group 2  | 4 ( 1.6)                     | 9 ( 7.6)                    |                             |
|                       | Group 3  | 25 (10.1)                    | 3 ( 2.5)                    |                             |
|                       | Group 4  | 129 (52.2)                   | 33 (27.7)                   |                             |
|                       | Group 5  | 19 ( 7.7)                    | 24 (20.2)                   |                             |
|                       | Group 6  | 58 (23.5)                    | 34 (28.6)                   |                             |
| Site of infection     | Kidney   | 51 (20.6)                    | 15 (12.6)                   | N.S.                        |
|                       | Bladder  | 196 (79.4)                   | 104 (87.4)                  |                             |
| Grade of pyuria       | ±        | 16 ( 6.5)                    | 4 ( 3.4)                    | N.S.                        |
|                       | +        | 50 (20.2)                    | 32 (26.9)                   |                             |
|                       | +        | 91 (36.8)                    | 50 (42.0)                   |                             |
|                       | ##       | 90 (36.4)                    | 33 (27.7)                   |                             |
| Symptoms              | +        | 119 (48.2)                   | 56 (47.1)                   | N.S.                        |
|                       | -        | 87 (35.2)                    | 42 (35.3)                   |                             |
|                       | Unknown  | 41 (16.6)                    | 21 (17.6)                   |                             |
| Pre-treatment         | +        | 57 (23.1)                    | 50 (42.0)                   | P<0.01                      |
|                       | -        | 190 (76.9)                   | 69 (58.0)                   |                             |
| Total No. of patients |          | 247                          | 119                         |                             |

Table 3 Underlying diseases

| Underlying disease       | Outpatient<br>No. of pts.(%) | Inpatient<br>No. of pts.(%) |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Renal and ureteral tumor | 1 ( 0.3)                     | 0                           |
| Bladder tumor            | 15 ( 5.2)                    | 22 (15.2)                   |
| Prostate cancer          | 16 ( 5.6)                    | 24 (16.6)                   |
| Sub total                | 32 (11.1)                    | 46 (31.7)                   |
| Hydronephrosis and VUR   | 20 ( 7.0)                    | 3 ( 2.1)                    |
| Urolithiasis             | 30 (10.5)                    | 10 ( 6.9)                   |
| Neurogenic bladder       | 80 (27.9)                    | 24 (16.6)                   |
| BPH                      | 65 (22.6)                    | 27 (18.6)                   |
| Bladder neck sclerosis   | 2 ( 0.7)                     | 2 ( 1.4)                    |
| Urethral stricture       | 17 ( 5.9)                    | 11 ( 7.6)                   |
| Others                   | 41 (14.3)                    | 22 (15.2)                   |
| Sub total                | 255 (88.9)                   | 99 (68.3)                   |
| Total                    | 287                          | 145                         |

 $\chi^2$  test : P<0.01

(GPC) とグラム陰性桿菌 (GNR) の比率に関しては、外来症例と入院症例の間で差を認めず、また GPC の菌種の内訳についても差を認めなかった。しかし、GNR の菌種の内訳では有意差がみられ、入院症例においては *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) などの頻度が外来症例に比べ高かった。逆に外来症例では、*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* などの頻度が入院症例より高く、全体としては単純性尿路感染症においてみられる原因菌分布に若干近い分布を示していた。

外来症例と入院症例の原因菌分布を UTI 疾患病態群毎に比較すると (Table 5), 第 1 群, 第 2 群, 第 5 群のカテーテル留置例またはカテーテル留置の影響を受けやすい疾患病態群では有意差を認めないが, 第 6 群では原因菌分布に有意の偏りが認められ, また第 3 群, 第 4 群でも分布が異なる傾向を示した。

Table 4 Organisms isolated from urine

| Organisms                  | Outpatient<br>No. of str.(%) | Inpatient<br>No. of str.(%) | $\chi^2$ test |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------|
| <i>S. aureus</i>           | 12 ( 3.5)                    | 6 ( 3.0)                    | N.S.          |
| <i>S. epidermidis</i>      | 14 ( 4.1)                    | 6 ( 3.0)                    |               |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 10 ( 2.9)                    | 4 ( 2.0)                    |               |
| <i>E. faecalis</i>         | 45 (13.1)                    | 33 (16.4)                   |               |
| <i>Streptococcus</i> spp.  | 8 ( 2.3)                     | 0 ( 0 )                     |               |
| Other GPC                  | 3 ( 0.9)                     | 1 ( 0.5)                    |               |
| Sub total of GPC           | 92 (26.7)                    | 50 (24.9)                   |               |
| <i>E. coli</i>             | 84 (24.4)                    | 13 ( 6.5)                   | P<0.01        |
| <i>Citrobacter</i> spp.    | 6 ( 1.7)                     | 10 ( 5.0)                   |               |
| <i>K. pneumoniae</i>       | 24 ( 7.0)                    | 7 ( 3.5)                    |               |
| <i>Klebsiella</i> spp.     | 7 ( 2.0)                     | 5 ( 2.5)                    |               |
| <i>Enterobacter</i> spp.   | 8 ( 2.3)                     | 15 ( 7.5)                   |               |
| <i>Hafnia</i> spp.         | 3 ( 0.9)                     | 1 ( 0.5)                    |               |
| <i>Serratia</i> spp.       | 35 (10.2)                    | 27 (13.4)                   |               |
| <i>P. mirabilis</i>        | 17 ( 4.9)                    | 5 ( 2.5)                    |               |
| <i>P. vulgaris</i>         | 0 ( 0 )                      | 4 ( 2.0)                    |               |
| <i>P. rettigeri</i>        | 2 ( 0.6)                     | 4 ( 2.0)                    |               |
| <i>M. morgani</i>          | 5 ( 1.5)                     | 6 ( 3.0)                    |               |
| <i>P. aeruginosa</i>       | 27 ( 7.8)                    | 17 ( 8.5)                   |               |
| <i>Pseudomonas</i> spp.    | 13 ( 3.8)                    | 11 ( 5.5)                   |               |
| <i>X. maltophilia</i>      | 1 ( 0.3)                     | 4 ( 2.0)                    |               |
| <i>Acinetobacter</i> spp.  | 8 ( 2.3)                     | 6 ( 3.0)                    |               |
| <i>Alcaligenes</i> spp.    | 2 ( 0.6)                     | 3 ( 1.5)                    |               |
| <i>Flavobacterium</i> spp. | 4 ( 1.2)                     | 5 ( 2.5)                    |               |
| <i>Achromobacter</i> spp.  | 1 ( 0.3)                     | 2 ( 1.0)                    |               |
| Other NF-GNR               | 2 ( 0.6)                     | 4 ( 2.0)                    |               |
| Other GNR                  | 3 ( 0.9)                     | 2 ( 1.0)                    |               |
| Sub total of GNR           | 252 (73.3)                   | 151 (75.1)                  |               |
| Total No. of str.          | 344                          | 201                         |               |

さらに、 $\beta$ -lactamase 産生能について比較すると (Table 6), 入院症例では外来症例に比べ、 $\beta$ -lactamase 産生株の頻度が有意に高かった。

原因菌に対する各薬剤の MIC は Fig. 1 に示したが、SBTPC では外来症例より分離された菌株に対する MIC が、入院症例由来のそれより有意にすぐれており、その差は平均 2.1 管であった。T-2525 では外来症例由来株に対する MIC が平均 1.2 管すぐれていたが、その分布に関して両者間に有意差を認めなかった。また CDX の MIC は、外来症例由来株に対して有意にすぐれており、平均 2.1 管の差が認められた。

### 3. 臨床効果

#### i. 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準により判定した総合臨床効果は、Table 7 のように、SBTPC, T-2588, CDX のいずれも、外来症例に対する効果が入院症例に対するよりも有意

にすぐれており、全体としてみた場合、著効率 ( $P < 0.01$ ), 著効を含めた有効率 ( $P < 0.01$ ) とともに外来症例において有意に高かった。

UTI 疾患病態群毎の比較は、病態群によっては投与薬剤の分布が異なっており、全体として比較することは不適當と考えられたので、CDX 投与例についてのみ検討したが、Table 8 のように、第 1 群から第 5 群までは外来症例と入院症例に対する効果に有意差が認められないが、第 6 群では外来症例に対する効果が入院症例に対するより有意にすぐれていた。

また単独菌感染例全体 ( $P < 0.05$ ), 複数菌感染例全体 ( $P < 0.01$ ) としてみた場合には、いずれも外来症例に対する効果が有意にすぐれており、留置カテーテルの有無により層別比較した場合には、カテーテル留置症例では有意差を認めないが、カテーテル非留置症例では外来症例に対する効果が有意にすぐれていた ( $P < 0.01$ )。

Table 5 Infecting organisms classified by the type of infection

| Organisms                | Group 1 |      | Group 2 |    | Group 3  |    | Group 4  |    | Group 5 |    | Group 6 |    | Total  |     |
|--------------------------|---------|------|---------|----|----------|----|----------|----|---------|----|---------|----|--------|-----|
|                          | Out*    | In** | Out     | In | Out      | In | Out      | In | Out     | In | Out     | In | Out    | In  |
| <i>Staphylococcus</i>    |         | 2    |         | 1  | 4        |    | 6        | 4  | 5       | 3  | 21      | 6  | 36     | 16  |
| <i>E. faecalis</i>       | 1       | 1    |         | 1  |          |    | 11       | 3  | 7       | 10 | 26      | 18 | 45     | 33  |
| Other GPC                |         |      |         |    |          |    | 2        | 1  | 1       |    | 8       |    | 11     | 1   |
| Sub total of GPC         | 1       | 3    | 0       | 2  | 4        | 0  | 19       | 8  | 13      | 13 | 55      | 24 | 92     | 50  |
| <i>E. coli</i>           |         |      |         | 1  | 12       | 1  | 58       | 6  | 1       | 1  | 13      | 4  | 84     | 13  |
| <i>Klebsiella</i>        | 2       | 2    |         | 1  | 2        |    | 11       | 2  | 2       | 3  | 14      | 4  | 31     | 12  |
| <i>P. mirabilis</i>      |         | 2    |         |    | 3        |    | 4        |    |         |    | 10      | 3  | 17     | 5   |
| <i>Citrobacter</i>       | 2       |      |         |    | 1        |    | 2        | 3  | 1       | 4  |         | 3  | 6      | 10  |
| <i>Enterobacter</i>      |         | 2    |         |    |          | 1  | 4        | 3  |         | 4  | 4       | 5  | 8      | 15  |
| <i>Serratia</i>          | 6       | 2    | 1       | 1  |          |    | 16       | 7  | 8       | 9  | 4       | 8  | 35     | 27  |
| Indole(+) <i>Proteus</i> |         | 1    |         |    |          |    | 1        |    | 3       | 7  | 3       | 6  | 7      | 14  |
| <i>P. aeruginosa</i>     |         | 1    | 1       | 1  | 2        |    | 9        | 2  | 6       | 9  | 9       | 4  | 27     | 17  |
| NF-GNR                   | 1       | 3    | 2       | 2  | 1        | 1  | 3        | 2  | 7       | 14 | 17      | 13 | 31     | 35  |
| Other GNR                |         |      |         | 1  |          |    | 2        |    | 2       | 1  | 2       | 1  | 6      | 3   |
| Sub total of GNR         | 11      | 13   | 4       | 7  | 21       | 3  | 110      | 25 | 30      | 52 | 76      | 51 | 252    | 151 |
| Total                    | 12      | 16   | 4       | 9  | 25       | 3  | 129      | 33 | 43      | 65 | 131     | 75 | 344    | 201 |
| $\chi^2$ test            | N.S.    |      | N.S.    |    | P=0.0691 |    | P=0.0853 |    | N.S.    |    | P<0.01  |    | P<0.01 |     |

\* Out : Isolated from outpatient.

\*\* In : Isolated from inpatient.

Table 6  $\beta$ -Lactamase producibility of the infecting organisms

| Isolated from | No. of str. | $\beta$ -Lactamase activity |            |            | WILCOXON<br>rank sum test |
|---------------|-------------|-----------------------------|------------|------------|---------------------------|
|               |             | High (%)                    | Low (%)    | Non (%)    |                           |
| Outpatient    | 292         | 61 (21.0)                   | 107 (36.6) | 124 (42.5) | P<0.01                    |
| Inpatient     | 180         | 63 (35.0)                   | 60 (33.3)  | 57 (31.7)  |                           |

Table 7 Overall clinical efficacies

| Treated with | Status     | No. of pts. | Overall clinical efficacy |                  |      | WILCOXON<br>rank sum test |
|--------------|------------|-------------|---------------------------|------------------|------|---------------------------|
|              |            |             | Excellent (%)             | Moderate (cum.%) | Poor |                           |
| SBTPC        | Outpatient | 82          | 31 (37.8)                 | 29 (73.2)        | 22   | P<0.05                    |
|              | Inpatient  | 31          | 4 (12.9)                  | 15 (61.3)        | 12   |                           |
| T-2588       | Outpatient | 45          | 13 (28.9)                 | 17 (66.7)        | 15   | P<0.01                    |
|              | Inpatient  | 27          | 2 (7.4)                   | 8 (37.0)         | 17   |                           |
| CDX          | Outpatient | 120         | 40 (33.3)                 | 25 (54.2)        | 55   | P<0.01                    |
|              | Inpatient  | 61          | 7 (11.5)                  | 8 (24.6)         | 46   |                           |
| Total        | Outpatient | 247         | 84 (34.0)                 | 71 (62.8)        | 92   | P<0.01                    |
|              | Inpatient  | 119         | 13 (10.9)                 | 31 (37.0)        | 75   |                           |

Fig.1 MICs for infecting organisms

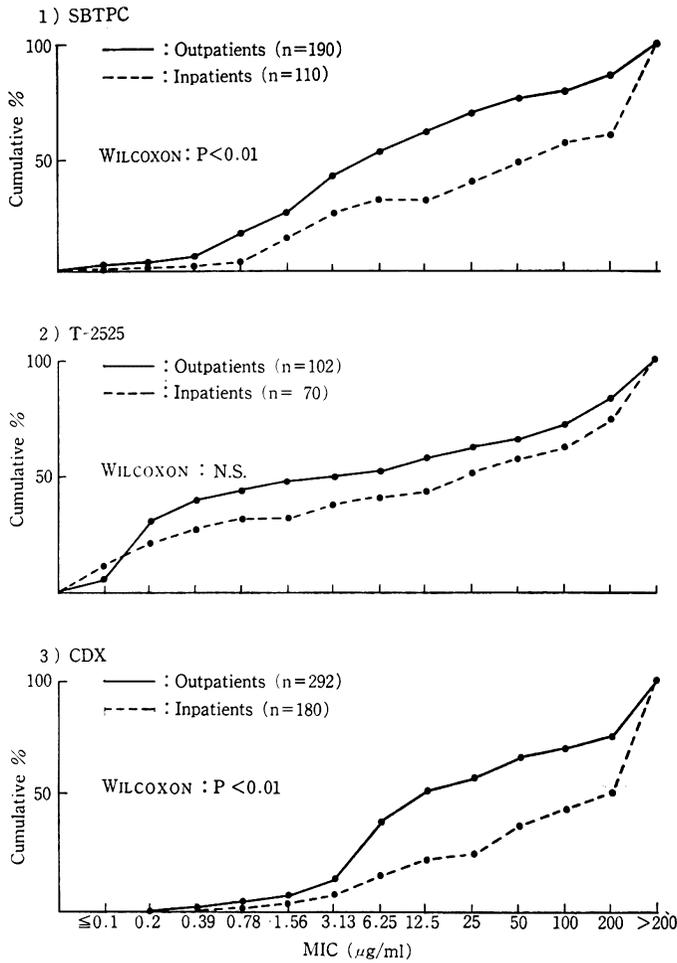


Table 8 Overall clinical efficacy of CDX related to the type of infection

| Type of infection | Status     | No. of pts. | Overall clinical efficacy |                  |      | WILCOXON rank sum test |
|-------------------|------------|-------------|---------------------------|------------------|------|------------------------|
|                   |            |             | Excellent (%)             | Moderate (cum.%) | Poor |                        |
| Group 1           | Outpatient | 7           | 0 ( 0 )                   | 1 ( 14.3)        | 6    | N.S.                   |
|                   | Inpatient  | 10          | 1 ( 10.0)                 | 2 ( 30.0)        | 7    |                        |
| Group 2           | Outpatient | 3           | 1 ( 33.3)                 | 0 ( 33.3)        | 2    | N.S.                   |
|                   | Inpatient  | 6           | 0 ( 0 )                   | 2 ( 33.3)        | 4    |                        |
| Group 3           | Outpatient | 10          | 5 ( 50.0)                 | 2 ( 70.0)        | 3    | N.S.                   |
|                   | Inpatient  | 1           | 1 (100 )                  | 0 (100 )         | 0    |                        |
| Group 4           | Outpatient | 66          | 27 ( 40.9)                | 16 ( 65.2)       | 23   | N.S.                   |
|                   | Inpatient  | 17          | 5 ( 29.4)                 | 2 ( 41.2)        | 10   |                        |
| Group 5           | Outpatient | 5           | 0 ( 0 )                   | 0 ( 0 )          | 5    | N.S.                   |
|                   | Inpatient  | 14          | 0 ( 0 )                   | 0 ( 0 )          | 14   |                        |
| Group 6           | Outpatient | 13          | 7 ( 24.1)                 | 6 ( 44.8)        | 16   | P < 0.05               |
|                   | Inpatient  | 13          | 0 ( 0 )                   | 2 ( 15.4)        | 11   |                        |

膿尿に対する効果は Table 9 のように、SBTPC 投与例では差を認めないが、T-2588 および CDX 投与例では、いずれも外来症例に対する効果が有意にすぐれており、全体としてみた場合にも、正常化率 ( $P < 0.01$ )、正常化を含めた改善率 ( $P < 0.01$ ) とともに外来症例において有意に高かった。

細菌尿に対する効果は Table 10 のように、いずれの薬剤でも外来症例に対する効果が入院症例に対するより高く、SBTPC 投与例では傾向差、T-2588 と CDX 投与例では有意差が認められた。全体としてみた場合、陰性化率は外来症例において有意に高く ( $P < 0.01$ )、逆に菌交代率 ( $P < 0.01$ ) と不変率 ( $P < 0.01$ ) はともに入院症

例において有意に高かった。

菌交代例の頻度をカテーテル留置症例と非留置症例とに分けて検討すると (Table 11)、カテーテル留置症例における菌交代の頻度は外来症例と入院症例の間で有意差を認めないが、カテーテル非留置症例では、入院症例における菌交代の頻度が外来症例より有意に高かった。

膿尿に対する効果と細菌尿に対する効果との関係は、Table 12 のように、細菌尿が陰性化または減少した症例における膿尿に対する効果は、外来症例において有意にすぐれていたが、菌交代例および細菌尿不変例においては、外来症例と入院症例の間で、膿尿効果に関して有意差を認めなかった。

Table 9 Effect on pyuria

| Treated with | Status     | No. of pts. | Effect on pyuria |                  |           | WILCOXON rank sum test |
|--------------|------------|-------------|------------------|------------------|-----------|------------------------|
|              |            |             | Cleared (%)      | Decreased(cum.%) | Unchanged |                        |
| SBTPC        | Outpatient | 82          | 37 (45.1)        | 9 (56.1)         | 36        | N.S.                   |
|              | Inpatient  | 31          | 9 (29.0)         | 8 (54.8)         | 14        |                        |
| T-2588       | Outpatient | 45          | 22 (48.8)        | 9 (68.9)         | 14        | $P < 0.01$             |
|              | Inpatient  | 27          | 7 (25.9)         | 1 (29.6)         | 19        |                        |
| CDX          | Outpatient | 120         | 51 (42.5)        | 12 (52.5)        | 57        | $P < 0.05$             |
|              | Inpatient  | 61          | 16 (26.2)        | 6 (36.1)         | 39        |                        |
| Total        | Outpatient | 247         | 110 (44.5)       | 30 (56.7)        | 107       | $P < 0.01$             |
|              | Inpatient  | 119         | 32 (26.9)        | 15 (39.5)        | 72        |                        |

Table 10 Effect on bacteriuria

| Treated with | Status     | No. of pts. | Effect on bacteriuria |              |             |              | WILCOXON rank sum test |
|--------------|------------|-------------|-----------------------|--------------|-------------|--------------|------------------------|
|              |            |             | Eliminated(%)         | Decreased(%) | Replaced(%) | Unchanged(%) |                        |
| SBTPC        | Outpatient | 82          | 51 (62.2)             | 3 (3.7)      | 9 (11.0)    | 19 (23.2)    | $P = 0.0886$           |
|              | Inpatient  | 31          | 12 (38.7)             | 1 (3.2)      | 11 (35.5)   | 7 (22.6)     |                        |
| T-2588       | Outpatient | 45          | 22 (48.9)             | 1 (2.2)      | 10 (22.2)   | 12 (26.7)    | $P < 0.05$             |
|              | Inpatient  | 27          | 5 (18.5)              | 1 (3.7)      | 11 (40.7)   | 10 (37.0)    |                        |
| CDX          | Outpatient | 120         | 55 (45.8)             | 2 (1.7)      | 23 (19.2)   | 40 (33.3)    | $P < 0.01$             |
|              | Inpatient  | 61          | 12 (19.7)             | 1 (1.6)      | 13 (21.3)   | 35 (57.4)    |                        |
| Total        | Outpatient | 247         | 128 (51.8)            | 6 (2.4)      | 42 (17.0)   | 71 (28.7)    | $P < 0.01$             |
|              | Inpatient  | 119         | 29 (24.4)             | 3 (2.5)      | 35 (29.4)   | 52 (43.7)    |                        |

Table 11 Incidence of replacement

| Catheter    | Status     | No. of pts. | Replaced(%) | Not replaced | $\chi^2$ test |
|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|---------------|
| Indwelt     | Outpatient | 31          | 8 (25.8)    | 23           | N.S.          |
|             | Inpatient  | 40          | 12 (30.0)   | 28           |               |
| Not indwelt | Outpatient | 216         | 34 (15.7)   | 182          | $P < 0.05$    |
|             | Inpatient  | 79          | 23 (29.1)   | 56           |               |
| Total       | Outpatient | 247         | 42 (17.0)   | 205          | $P < 0.01$    |
|             | Inpatient  | 119         | 35 (29.4)   | 84           |               |

次に細菌学的効果は、Table 13 のように、SBTPC および T-2588 投与例では、外来症例と入院症例の間で細菌消失率に差を認めなかったが、CDX 投与例では外来症例の細菌消失率が入院症例のそれより有意に高く、このため全体としての細菌消失率も、外来症例において有意に高かった。

細菌消失率に関して有意差の認められた CDX 投与例について、MIC と細菌学的効果との関係を検討すると

(Table 14)、外来症例、入院症例のいずれにおいても、 $MIC \leq 25 \mu\text{g/ml}$  以下の株の消失率が、 $MIC \geq 50 \mu\text{g/ml}$  の株のそれより高かったが、 $MIC \leq 25 \mu\text{g/ml}$  および  $MIC \geq 50 \mu\text{g/ml}$  のそれぞれについて、外来症例と入院症例の間で細菌消失率を比較した場合には、いずれにおいても差を認めなかった。

投与後出現細菌を認めた症例の頻度は、Table 15 のように入院症例において有意に高く、また出現菌種の内訳

Table 12 Effects on pyuria related to those on bacteriuria

| Bacteriuria            | Status     | No. of pts. | Pyuria     |                  |           | WILCOXON rank sum test |
|------------------------|------------|-------------|------------|------------------|-----------|------------------------|
|                        |            |             | Cleared(%) | Decreased(cum.%) | Unchanged |                        |
| Eliminated + Decreased | Outpatient | 134         | 87 (64.9)  | 14 (75.4)        | 33        | P<0.05                 |
|                        | Inpatient  | 32          | 13 (40.6)  | 7 (62.5)         | 12        |                        |
| Replaced               | Outpatient | 42          | 14 (33.3)  | 7 (50.0)         | 21        | N.S.                   |
|                        | Inpatient  | 35          | 8 (22.9)   | 4 (34.3)         | 23        |                        |
| Unchanged              | Outpatient | 71          | 9 (12.7)   | 9 (25.4)         | 53        | N.S.                   |
|                        | Inpatient  | 52          | 11 (21.2)  | 4 (28.8)         | 37        |                        |

Table 13 Bacteriological responses

| Treated with | Status     | No. of str. | Bacteriological response |           | $\chi^2$ test |
|--------------|------------|-------------|--------------------------|-----------|---------------|
|              |            |             | Eradicated(%)            | Persisted |               |
| SBTPC        | Outpatient | 119         | 97 (81.5)                | 22        | N.S.          |
|              | Inpatient  | 55          | 45 (81.8)                | 10        |               |
| T-2588       | Outpatient | 62          | 47 (75.8)                | 15        | N.S.          |
|              | Inpatient  | 44          | 31 (70.5)                | 13        |               |
| CDX          | Outpatient | 163         | 116 (71.2)               | 47        | P<0.05        |
|              | Inpatient  | 102         | 57 (55.9)                | 45        |               |
| Total        | Outpatient | 344         | 260 (75.6)               | 84        | P<0.05        |
|              | Inpatient  | 201         | 133 (66.2)               | 68        |               |

Table 14 Relation between MIC and bacteriological response in patients treated with CDX

| Status                   | $MIC \leq 25$  |           | $MIC \geq 50$ |           | Statistical significance |
|--------------------------|----------------|-----------|---------------|-----------|--------------------------|
|                          | Eradicated (%) | Persisted | Eradicated(%) | Persisted |                          |
| Outpatient               | 61 (83.6)      | 12        | 36 (56.3)     | 28        | P<0.01                   |
| Inpatient                | 24 (75.0)      | 8         | 31 (49.2)     | 32        | P<0.05                   |
| Statistical significance | N.S.           |           | N.S.          |           |                          |

Table 15 Strains appearing after treatment

| Isolates                                     | Outpatient    | Inpatient     | $\chi^2$ test |
|--|---------------|---------------|---------------|
| GPC  | 22 (19.5)     | 13 (14.8)     | P=0.0928      |
| GNR  | 86 (76.1)     | 64 (72.7)     |               |
| Fungi  | 5 (4.4)       | 11 (12.5)     |               |
| Total  | 113           | 88            |               |
| Patients with strains appearing after treat. | 77/247 (31.2) | 57/119 (47.9) | P<0.01        |

では、外来症例ではグラム陽性球菌の頻度が高く、また入院症例では真菌の出現頻度が高い傾向を示した。

### III. 考 察

今回の検討の結果、入院症例に合併した複雑性尿路感染症に対する化学療法の効果は、外来症例の複雑性尿路感染症に対する効果よりも明らかに低いことが判明した。

その原因として、外来、入院症例の背景因子の検討成績でみられたように、入院症例では男性の高齢者が多く、UTI 疾患病態群では第1、第2、第5群の頻度が高いこと、基礎疾患としては悪性腫瘍が多いこと、前治療の既往をもつ症例が多く、また原因菌分布では、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, NF-GNR などの頻度が高く、さらに  $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度も高く、MIC が一般に高いことなどが影響しているものと考えられる。

このうち、年齢、性別、基礎疾患の種類は相互に関係があり、年齢および性別は、ともに基礎疾患の種類により影響を受けているものと思われる。また、既往の治療、原因菌分布、 $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度、MIC 分布も相互に関連があり、原因菌分布は既往の治療に用いた薬剤の抗菌スペクトラムが及ばない部分の菌種に偏る傾向を示し、これらの菌種は一般に  $\beta$ -lactamase 産生菌である可能性が高く、したがって  $\beta$ -lactam 剤の MIC も、高くなるものと推定される。

これらの背景因子のうち、薬効に最も大きく影響するものは UTI 疾患病態群であり、一般に第1群、第2群、第5群、第6群に対する薬効は低いとされている<sup>9)</sup>。今回の検討では、入院症例における第1群、第2群、第5群の占める割合が高かったことから、このことが入院症例における全体としての有効率を低下させた一因と考えられる。

事実、CDX 投与例における群別有効率は、第1群が7例中23.5%、第2群が9例中33.3%、第5群が19例中有効例なし、第6群が42例中35.7%と、第3群の11例中72.7%、第4群の83例中57.5%に比べ著しく低くなっており、また、SBTPC 投与例ではこれほど著明な差は認めないが、T-2588 投与例では、第1群、第2群、第5群の有効率が著明に低く、このように有効率の低い疾患病態群が入院症例に多いことが、入院症例全体としての有効率を低下させた大きな理由であることは間違いない。

しかし、たとえば CDX 投与例にみられたように、同疾患病態群内で外来症例と入院症例に対する効果を比較した場合、第6群では入院症例に対する効果が外来症例に対するより有意に低くなっている。また CDX 投与例について、外来症例と入院症例における UTI 疾患病

態群分布の偏りを修正して、どちらも同じ分布をしたものとして修正有効率を算定すると、外来症例の120例では47.6%と有効率は低下し、逆に入院症例の61例では33.0%と上昇するが、なお入院症例における有効率が低い傾向を示している ( $P=0.0850$ )。

さらに CDX 投与例だけでなく、SBTPC 投与例、T-2588 投与例も含めて、全体としての UTI 疾患病態群の偏りを補正してその有効率を算定した場合、修正有効率は外来症例の247例では59.6%と、実際に得られた有効率の62.8%より若干低下し、また入院症例では119例中44.0%と、実測有効率の37.0%より若干上昇し、両者の差は縮まるものの、この間にはなお有意差が認められる ( $P<0.01$ )。

これらのことから、外来および入院症例における UTI 疾患病態群分布の偏りが、それぞれに対する臨床効果に影響したことは間違いないが、入院症例に対する臨床効果が低い理由は、UTI 疾患病態群分布の偏りのみが原因ではないと考えられた。

そこで総合臨床効果判定の指標のひとつとした細菌尿に対する効果についてみると、いずれの薬剤においても入院症例における細菌尿効果が外来症例よりも低く、SBTPC では傾向差、T-2588 と CDX では有意差を示しており、これが総合臨床効果に反映したものであると思われる。しかし、細菌尿の陰性化率では各薬剤とも、入院症例において有意に低いにもかかわらず、細菌尿の不変率が入院症例において有意に高いのは CDX 投与例のみであり、SBTPC と T-2588 投与例においては、細菌尿の不変率に関して外来症例と入院症例の間で有意差を認めていない。これは、SBTPC および T-2588 投与例においては、入院症例における菌交代率が有意に高く、陰性化と菌交代を合わせた頻度に関しては、外来症例と入院症例の間で差が認められないためであり、また CDX 投与例においては、菌交代率には有意差を認めず、入院症例において細菌尿陰性化率が低いことが、そのまま細菌尿不変率の高いことに反映した結果と考えられる。

この成績は細菌学的効果において、SBTPC と T-2588 投与例では、外来症例と入院症例の細菌消失率に関して有意差が認められず、CDX 投与例では入院症例の細菌消失率が、外来症例のそれより有意に低かったとの成績とよく一致するものである。この場合 CDX 投与例においては、外来症例、入院症例のいずれにおいても、 $MIC \leq 25 \mu\text{g/ml}$  の株の消失率は、 $MIC \geq 50 \mu\text{g/ml}$  の株の消失率より有意に高いが、 $MIC \leq 25 \mu\text{g/ml}$  の株の消失率を外来、入院症例間で比較した場合には有意差を認めず、同様に  $MIC \geq 50 \mu\text{g/ml}$  の株の消失率に関しても有意差を認めないことから、入院症例全体としての

細菌消失率が低かった理由は、入院症例からの分離菌は、MIC が 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の株が 95 株中 63 株 (66.3%) と、外来症例の 137 株中 64 株 (46.7%) に比べ有意に多かったこと ( $P < 0.01$ )、すなわち、入院症例からの分離菌の MIC は、外来症例のそれより有意に耐性側に偏っていることが原因と考えられる。

一方、総合臨床効果判定の他の指標である膿尿に対する効果も、入院症例において有意に低かったが、細菌尿効果毎に膿尿効果を比較すると、菌交代例および細菌尿不変例における膿尿効果は外来症例と入院症例の間で差を認めず、細菌尿が陰性化または減少した症例においては、外来症例における膿尿効果がすぐれてはいるものの、これは膿尿正常化率が高いためであり、総合臨床効果に影響する正常化+改善率では差を認めていない。したがって、入院症例における膿尿効果は、細菌尿効果が低いことに伴って低くなったものと考えられる。

これらのことから、入院症例において総合臨床効果が低いことのもうひとつの理由として、細菌尿効果が低いことが挙げられ、その原因の一部として、入院症例からの分離菌の MIC がより耐性側に偏っており、このため細菌陰性化率が低いことが挙げられるが、これは、同一疾患病態群内でも、外来症例と入院症例の原因菌分布に偏りがあることで説明されよう。また他の原因として、入院症例においては菌交代率が高いことも挙げられ、これは入院症例におけるカテーテル留置症例の頻度が高いことにも原因があるが、カテーテル非留置症例でも、入院症例では菌交代率が高く、この理由は必ずしも明確ではない。

原因菌の  $\beta$ -lactamase 産生能も、 $\beta$ -lactam 剤では臨床効果に影響を与える因子として重要であり、今回の検討では入院症例由来株において  $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度が有意に高かったが、今回の検討薬剤はいずれも  $\beta$ -lactam 剤であることから、これが各薬剤の MIC に反映して、間接的に臨床効果に影響を与えた可能性は充分考えられる。なお、 $\beta$ -lactamase 産生株の頻度を菌種毎に、外来症例と入院症例の間で比較すると、同一菌種であればその頻度に差が認められないことから、入院症例において  $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度が高かった理由は、外来症例と入院症例の原因菌分布の偏りに影響されたためと思われる。

これ以外にも臨床効果に影響を与える可能性のある背景因子として、年齢、性別、基礎疾患の種類などに関して差が認められたが、これらの因子は相互に関連性を持ち、最終的には UTI 疾患病態群分布や原因菌分布に影

響して、間接的に臨床効果に影響を与えたものと思われる。しかし、これらの諸因子が臨床効果に影響する程度については、今後、多変量解析などを用いて解析を行なう必要があろう。

いずれにしろ今回の成績から、同じ複雑性尿路感染症であっても、外来症例と入院症例とでは背景因子、薬効の面からかなりの相違が認められることが明らかとなったが、背景因子と薬効との関連性のすべてが解明されたわけではないので、複雑性尿路感染症に対する薬効を評価する際には、対象が外来症例であるか入院症例であるかを考慮する必要がある、また比較試験などに際しては、外来症例と入院症例の比率についての異同性は、背景因子の検討項目として必須であると思われる。

また、経口  $\beta$ -lactam 剤を複雑性尿路感染症に用いる場合には、外来症例に対して用いた時に、より高い臨床効果を示すことから、外来症例を主たる対象とすべきであろう。今回の検討薬剤はいずれも  $\beta$ -lactam 剤であったが、今後、いわゆる新キノロン剤についても、同様の傾向がみられるか否かについて検討を行なう必要があると思われる。

また今回の検討では、薬剤が投与された時点で外来または入院症例に分類したが、外来症例の中には比較的最近まで入院していた症例もあり、このような症例では、外来症例としてより入院症例としての特徴をより強くもっているとも考えられ、逆に全く入院の既往のない症例に発生した複雑性尿路感染症は、原因菌分布などの点で、より単純性尿路感染症に近い特徴を持つとも考えられるので、今後、このような点についても検討を行いたいと考えている。

#### 文 献

- 1) UTI 研究会 (代表: 大越正秋, 河村信夫): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 2) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺. *Chemotherapy* 28: 1351~1358, 1980
- 3) 河田幸道, 他 (13 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Sultamicillin と Cefadroxil の比較検討. *Chemotherapy* 33 (S-2): 685~708, 1985
- 4) 河田幸道, 他 (28 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する T-2588 と Cefadroxil の比較検討. *Chemotherapy* (投稿中)
- 5) 河田幸道, 西浦常雄: 複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について. *日泌尿会誌* 70: 523~533, 1979

## CHARACTERISTICS OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS IN OUTPATIENTS AND INPATIENTS

YUKIMICHI KAWADA, YASUO SHIMIZU, YUSUKE KANIMOTO,  
KOJI MURANAKA, YUKISHIGE ISOMATSU, HIRONOBU AKINO,  
MANABU OKANO and HISAO KOMEDA

Department of Urology, Fukui Medical School

Complicated urinary tract infection (UTI) in outpatients and that in inpatients were compared in terms of background characteristics of the patients and clinical efficacy of chemotherapy with oral  $\beta$ -lactam antibiotics. A total of 366 patients with complicated UTI (247 outpatients and 119 inpatients) were treated with 1,125 mg of sultamicillin, 300 mg of T-2588 or 750 mg of cefadroxil a day in 3 divided doses for 5 days by oral administration. All patients had pyuria of at least 5 WBCs per high power field, bacteriuria of at least  $10^4$  bacteria per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. Overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor based on the combination of changes in pyuria and bacteriuria.

Complicated UTI in inpatients were shown to have following characteristics when compared to that in outpatients; patients with higher age and male patients were prevalent, as a type of infection, Group 1, 2 and 5 which are regarded to be difficult to treat were more frequent, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* and glucose non-fermenting gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa* were isolated more frequently as an infecting organism,  $\beta$ -lactamase producing bacteria were prevalent, MICs of sultamicillin, T-2525 and cefadroxil for infecting organisms were generally higher.

Due to these differences in background factors between outpatients and inpatients with complicated UTI, clinical efficacy of chemotherapy with oral  $\beta$ -lactam antibiotics was significantly lower in complicated UTI in inpatients than that in outpatients.

From the results obtained in this study, distinction between outpatients and inpatients seemed to be important as a background factor in the evaluation of clinical efficacy of chemotherapy on complicated UTI.