

難治性複雑性尿路感染症に対する azithromycin と ofloxacin の併用効果に関する検討

小野 憲昭¹⁾・渡辺 豊彦・竹中 皇・櫻本 耕司
林 俊秀・畠 和宏・公文 裕巳・大森 弘之²⁾
岡山大学医学部泌尿器科*

近 藤 捷 嘉・大 橋 輝 久
岡山赤十字病院泌尿器科

難 波 克 一
岡山市立市民病院泌尿器科

赤 枝 輝 明
津山中央病院泌尿器科

片 山 泰 弘
玉野市立市民病院泌尿器科

朝 日 俊 彦
香川県立中央病院泌尿器科

津 川 昌 也[#]
福山市市民病院泌尿器科

早 田 俊 司
鳥取市立病院泌尿器科

那 須 良 次[#]
十全総合病院泌尿器科

武 田 和 久³⁾
岡山大学医学部公衆衛生学

¹⁾執筆者, ²⁾治験総括医師, ³⁾コントローラー

*現: 岡山大学泌尿器科

(平成6年11月18日受付・平成6年12月14日受理)

尿路のバイオフィルム感染症に対する治療法を検討する目的で、カテーテル留置難治性複雑性尿路感染症を対象として、azithromycin (AZM)、ofloxacin (OFLX) の併用療法と、OFLX の単独療法の有効性及び安全性を比較検討した。対象は尿道カテーテル（膀胱瘻を含む）留置複雑性尿路感染症で、投与開始7日前に留置カテーテルを交換し抗菌剤を投与することなく観察、同時に症例を登録した。投与開始日に留置カテーテルを交換した。薬剤投与は併用群: AZM 500 mg×1回/日, 3日間, OFLX 200 mg×3回/日, 7日間, 単独群: OFLX 200 mg×3回/日, 7日間とし、8日目に再度カテーテルを交換した。観察項目として、薬剤投与前後の尿沈渣・培養、臨床検査に加え、カテーテル表面の電顕的観察を行った。総症例37例中、解析対象症例は併用群15例、単独群17例であった。有効率は主治医判定で併用群66.7%、単独群47.1%、UTI薬効評価基準（第3版）にもとづく総合臨床効果判定で併用群60.0%、単独群41.2%であり、また細菌尿の陰性化は併用群53.3%、単独群35.3%にみられた。細菌学的効果に関しては、消失率は併用群91.2%、単独群68.8%であった。併用群の1例に軽度の胃部不快感を認めた以外に問題となる随伴症状、臨床検査値の異常変動は認められなかった。電顕観察によるバイオフィルム形成阻止効果でも併用群が優れている傾向がみられた。以上より、カテーテル留置

難治性複雑性尿路感染症に対し AZM, OFLX の併用療法は有用な治療法であることが示唆された。

Key words: 難治性複雑性尿路感染症, azithromycin, ofloxacin, バイオフィーム, 併用療法

近年, カテーテル留置症例あるいは感染結石を伴う場合などの慢性複雑性尿路感染症において, その難治化には細菌バイオフィーム形成が関与すると考えられている^{1,2)}。これら尿路のバイオフィーム感染症に対する治療法を検討する目的で, カテーテル留置難治性複雑性尿路感染症を対象として, 新規のマクロライド系抗生物質である azithromycin(AZM) とキノロン剤である ofloxacin (OFLX) の併用療法の有用性を, OFLX 単独療法と比較検討した。

I. 試験方法

1. 試験期間, および対象

本試験は, AZM 臨床試験の後期第II相試験のひとつとして, 1993年2月から1993年5月の間に, 岡山大学, およびその関連8施設で構成する研究会(治験総括医師: 岡山大学医学部泌尿器科教室 大森弘之)で, GCP を遵守して実施した。

対象は尿道カテーテルあるいは膀胱瘻を留置する難治性複雑性尿路感染症患者で, 前治療として1か月以内にキノロン剤を使用されていない患者とした。年齢は16歳以上80歳未満, 性別および入院・外来は不問とし, 投与前膿尿5コ/hpf以上, 投与前菌数 10^4 cfu/ml以上とした。対象患者には, 試験開始前に試験内容を説明し, 自由意志による同意を得た。

2. 試験薬剤および割付け

試験薬剤は AZM 錠 250 mg (力価)/錠, OFLX 錠 100 mg (力価)/錠を使用した。なお, AZM 錠はファイザー製薬株式会社より, OFLX 錠は第一製薬株式会社より提供を受けた。本試験のコントローラーは武田和久(岡山大学医学部公衆衛生学教室)が担当し, 薬剤割付けは FAX 登録による無作為割付けとした。

3. 投与量および投与方法

投与量, 投与方法は, 併用群に対しては AZM 1回 500 mg, 1日1回, 3日間, OFLX 1回 200 mg, 1日3回, 7日間とし, 単独群に対しては OFLX 1回 200 mg, 1日3回, 7日間とした。

4. 試験方法およびカテーテルの取り扱い

具体的な試験方法としては, まず投与開始7日前に留置カテーテルを交換し, 抗菌剤を投与することなく観察, 同時に症例登録を FAX にて行い, 併用群か単独群かの指示をコントローラーより受けた。投与開始日に, 尿沈渣・尿培養の後, 再度カテーテルを交換し, 朝から投薬を開始, 8日目に尿沈渣・尿培養の後, 再度カテーテルを交換することとした。なお, カテーテルの材質はすべてオールシリコンに限定した。

尿中細菌数は投与開始日, 8日目に Dip slide 法(ウリカルト E)により24時間培養後各施設で測定し, また菌の分離, 菌種の同定, および MIC 測定はファイザー製薬株式会社新薬開発センター細菌研究室において行った。

投与開始日, および8日目に抜去したカテーテルは, 先端よりバルーン部の直上付近まで約2cmを切断し, 固定剤入り容器に入れて岡山大学泌尿器科へ郵送し, カテーテル表面の電顕的観察を行った (Fig. 1)。

5. 評価ならびに評価基準

臨床効果判定は, 主治医判定および UTI 薬効評価基準(第3版)³⁾に準じて行った。また, カテーテル表面の電顕的観察により, バイオフィーム形成の有無の検討を行い, 薬剤によるバイオフィーム形成阻止効果の検討を行った。まず抜去したカテーテル表面の電顕的観察により, バイオフィーム形成を, 「付着なし」「わずかに付着がみられる」「バイオフィームあり」「バイオフィームの著明形成」の4段階に分け, さらにこのうち, 「付着なし」「わずかに付着がみられる」をバイオフィーム形成なし, 「バイオフィームあり」「バイオフィームの著明形成」をバイオフィーム形成ありとして評価した。

6. 安全性

原則として, 投与開始日および8日目に下記の臨床検査を行い, あわせて随伴症状の有無を確認した。臨床検査値の異常変動の判定は, 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」に準ずることとした。

- (1) 血液検査: 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球分類, 血小板数
- (2) 肝機能検査: S-GOT, S-GPT, ALP, LDH, γ -GTP, LAP, ビリルビン (総・直接)
- (3) 腎機能検査: BUN, 血清クレアチニン
- (4) 尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣
- (5) その他: 血清電解質, 血清リン脂質, 赤血球沈降速度 (1時間値), CRP

7. 解析方法

解析方法として, 主にノンパラメトリック法を用い, 検定の有意水準は両側5%未満とした。

II. 結 果

1. 対象症例

総登録症例は併用群18例, 単独群19例の計37例であった。投与前菌陰性あるいは真菌の検出された除外例

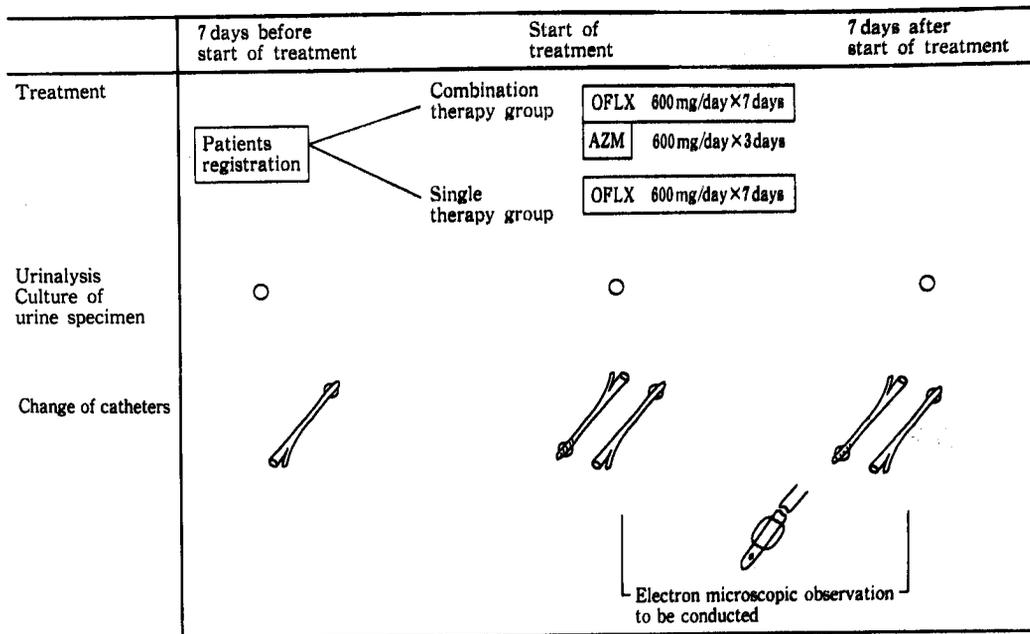


Fig. 1. Schedule for comparative study of co-administration of azithromycin (AZM) and ofloxacin (OFLX) in refractory urinary tract infections.

Table 1. Background characteristics of the patients

Characteristic	Treatment group		Statistical test ^{a)}
	AZM+OFLX	OFLX	
Sex	male	8	χ^2 : NS
	female	7	
Age (yr)	~29	2	χ^2 : NS
	30~39	0	
	40~49	1	
	50~59	0	
	60~69	2	
	70~79	10	
	80~	0	
	mean±SE (range)	64.2±18.8 (19~78)	67.2±14.0 (44~88)
Diagnosis	cystitis	14	χ^2 : NS
	pyelonephritis	1	
Underlying disease	neurogenic bladder dysfunction (NBD)	12	χ^2 : NS
	NBD & vesical calculus	1	
	NBD & vesicoureteral reflux	1	
	prostatic hyperplasia	1	
	urethral tumor	1	
Type of infection (UTI grouping)	group 1	3	χ^2 : NS
	group 5	12	

^{a)} χ^2 : chi-square test, NS: not significant
AZM: azithromycin, OFLX: ofloxacin

4例と、副作用のため投与を中止した脱落例1例を除き、併用群15例、単独群17例を有効性の解析対象例とした。また、安全性は登録症例全例を対象とした。

解析対象例の患者背景をTable 1に示す。性別は男18例、女14例、年齢は両群とも70歳台がもっとも多

く、平均は併用群64.2歳、単独群67.2歳で両群間に有意差を認めなかった。

基礎疾患は両群ともほとんどが神経因性膀胱であり、併用群の1例に膀胱尿管逆流症の合併をみた。また、疾患病態群別では、第5群すなわち複数菌感染症が両群あ

わせて 23 例 (71.9%) であった。

2. 臨床効果

主治医判定では、併用群で著効 3 例、有効 7 例、無効 5 例であり、有効率は 66.7% (10/15)、単独群では、著効 4 例、有効 4 例、無効 9 例であり、有効率は 47.1% (8/17) であった (Table 2)。両群間に有意差はないものの、併用群の有効率が高い成績であった。

UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準じた臨床効果判定では、総合臨床効果は、併用群で、著効 3 例、有効 6 例、無効 6 例であり、有効率は 60.0% (9/15)、単独群では、著効 4 例、有効 3 例、無効 10 例であり、有効率は 41.2% (7/17) であった (Table 3)。両群間に有意差はないものの、併用群の有効率が優れていた。また、細菌尿に対する効果では、細菌尿の陰性化は、併用群で 53.3%、単独群で 35.3% にみられ、両群間に有意差はないものの、やはり併用群の方が高い成績であった。

また、疾患病態群別総合臨床効果をみると、第 5 群すなわち複数菌感染例において、併用群で、著効 2 例、有効 6 例、無効 4 例であり、有効率は 66.7% (8/12)、単独群では、著効 2 例、有効 2 例、無効 7 例であり、有効

率は 36.4% (4/11) と、併用群の方が優れていた (Table 4)。

細菌学的効果では、併用群では投与前に尿中より分離された 34 株中 31 株が消失し、菌消失率は 91.2%、単独群では 32 株中 22 株が消失し、菌消失率は 68.8% であり、併用群で有意に高い成績であった。

グラム陽性菌では、併用群で 10 株全株が除菌されたのに対し、単独群では 10 株中 *Staphylococcus aureus* 2 株を含め、4 株が存続した。グラム陰性菌では、併用群では 24 株中 21 株が除菌され、*Serratia marcescens* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株が存続した。単独群では 22 株中 16 株が除菌されたものの、*P. aeruginosa* 5 株中 3 株を含め 6 株が存続した (Table 5)。

投与後出現菌は、併用群で 5 株、単独群で 6 株を認め、両群間に有意差はみられなかった (Table 6)。

3. バイオフィーム形成阻止効果

薬剤投与前の電顕像で、バイオフィーム形成のみられたものは併用群 12 例、単独群 13 例であった。

薬剤投与後、明らかなバイオフィームの形成がみられなかったものの割合を、「バイオフィーム形成阻止率」

Table 2. Clinical efficacy as assessed by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%) ^{a)}	Statistical test ^{b)}
AZM+OFLX	15	3	7	5	66.7	χ^2 : NS
OFLX	17	4	4	9	47.1	

^{a)} Efficacy rate : excellent+good/no. of patients×100

^{b)} χ^2 : chi-square test, NS: not significant

AZM: azithromycin, OFLX: ofloxacin

Table 3. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
	Treatment group					
Eliminated	AZM+OFLX		3	3	2	8 (53.3)
	OFLX		4	0	2	6 (35.3)
Decreased	AZM+OFLX		0	0	0	0
	OFLX		0	0	0	0
Replaced	AZM+OFLX		0	1	3	4 (26.7)
	OFLX		1	0	3	4 (23.5)
Unchanged	AZM+OFLX		0	0	3	3 (20.0)
	OFLX		1	0	6	7 (41.2)
Effect on pyuria	AZM+OFLX		3	4	8	total no. 15 of patients 17
	OFLX		6	0	11	
Excellent	AZM+OFLX		3 (20.0)	AZM+OFLX		Efficacy rate 9/15 (60.0%)
	OFLX		4 (23.5)			
Moderate	AZM+OFLX		6 (40.0)	Effect on pyuria		Statistical test ^{a)} W: NS
	OFLX		3 (17.6)			
Poor	AZM+OFLX		6 (40.0)			
	OFLX		10 (58.8)			

^{a)} W: Wilcoxon test, NS: not significant

AZM: azithromycin, OFLX: ofloxacin

Table 4. Overall clinical efficacy of treatment according to type of infection

Type of infection	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test ^{a)}
Group 1	AZM+OFLX	3	1	0	2	33.3	χ^2 : NS
	OFLX	6	2	1	3	50.0	
Group 5	AZM+OFLX	12	2	6	4	66.7	χ^2 : NS
	OFLX	11	2	2	7	36.4	
Total	AZM+OFLX	15	3	6	6	60.0	χ^2 : NS
	OFLX	17	4	3	10	41.2	

^{a)} χ^2 : chi-square test, NS: not significant

AZM: azithromycin, OFLX: ofloxacin

Table 5. Bacteriological response to treatment

Isolate	AZM+OFLX			OFLX			Statistical test ^{a)}	
	no. of strains	eradicated (%)	persisted	no. of strains	eradicated (%)	persisted		
GPB ^{b)}	<i>S. aureus</i>	2	2 (100)	2	0	2	χ^2 : p=0.031	
	<i>E. faecalis</i>	8	8 (100)	7	6 (85.7)	1		
	others			1	7	1		
	sub-total	10	10 (100)		10	6 (60)		4
GNB ^{c)}	<i>E. coli</i>	3	3 (100)	3	3 (100)		χ^2 : p=0.031	
	<i>Klebsiella</i> spp.	4	4 (100)	2	2 (100)			
	<i>Citrobacter</i> spp.	1	1 (100)	1	0	1		
	<i>Enterobacter</i> spp.	2	2 (100)	1	1 (100)			
	<i>S. marcescens</i>	4	2 (50)	2	1 (100)			
	<i>Serratia</i>			1	0	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (66.7)	1	5	2 (40)		3
	others	7	7 (100)		8	7 (87.5)		1
sub-total	24	21 (87.5)	3	22	16 (72.7)	6		
Total	34	31 (91.2)	3	32	22 (68.8)	10		

^{a)} χ^2 : chi-square test

^{b)} GPB: gram-positive bacteria

^{c)} GNB: gram-negative bacteria

AZM: azithromycin, OFLX: ofloxacin

Table 6. Strains^{a)} appearing after treatment

Isolate	Treatment group		Statistical test ^{b)}	
	AZM+OFLX	OFLX		
GPB ^{c)}	<i>S. aureus</i>	1	1	χ^2 : NS
	<i>S. epidermidis</i>			
	<i>E. faecalis</i>		1	
	sub-total	1	2	
GNB ^{d)}	<i>E. coli</i>	1		χ^2 : NS
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	
	<i>A. faecalis</i>		1	
	sub-total	4	3	
Fungi			1	
Total	5	6		
No. of patients in whom strains appeared/total no. of patients	5/15 (33.3%)	6/17 (35.3%)		χ^2 : NS

^{a)} Regardless of bacterial count

^{b)} χ^2 : chi-square test, NS: not significant

^{c)} GPB: gram-positive bacteria

^{d)} GNB: gram-negative bacterian

AZM: azithromycin, OFLX: ofloxacin

と呼ぶとすると、これには、投与前にバイオフィーム形成のみられていたものに対する効果としての形成阻止と、投与前にバイオフィーム形成のみられていなかったものに対する効果としての形成予防が含まれる。併用群では形成阻止が12例中9例、形成予防が3例中3例にみられ、両者を合わせた形成阻止率は15例中12例、80.0%であった。単独群では形成阻止が13例中5例、形成予防が4例中3例にみられ、形成阻止率は17例中8例、47.1%であり、併用群で優れた成績であった (Table 7)。

Fig. 2 に、投与前後でバイオフィームが著明形成から形成なしとなった併用群の1例の電顕写真を示した。

4. 副作用、臨床検査値の異常変動

副作用に関しては、併用群で、内服開始2日後に軽度の胃部不快感を認め、投与を中止した1例があるが、症状は投与中止後消失した。また、臨床検査値の異常変動はいずれの群でも見られなかった。

III. 考 案

尿路へのカテーテル留置において尿路感染は必発であり、カテーテル表面を観察すると細菌バイオフィームの形成が見られる。また、感染結石の形成に伴う尿路感染症も同様の病態であり⁴⁾、これらのバイオフィーム形成こそがその難治性の本体と考えられている⁵⁾。したがって、現時点では、カテーテルの抜去あるいは結石の完全除去を行わない限り、感染の持続は避けられない。

最近、呼吸器科領域における慢性下気道感染症においては、マクロライド少量長期投与の有用性が臨床的に確立されてきており、バイオフィーム感染症に対する新しい治療法として注目をあびている^{6,7)}。すなわち、マクロライド剤が、バイオフィームの除去、あるいは産生防止に効果を示すとされている。

今回、尿路のバイオフィーム感染症の治療法を検討する目的で、尿路感染症には単独ではその有効性を発揮しがたいマクロライド剤の効果をも、尿路感染症治療におい

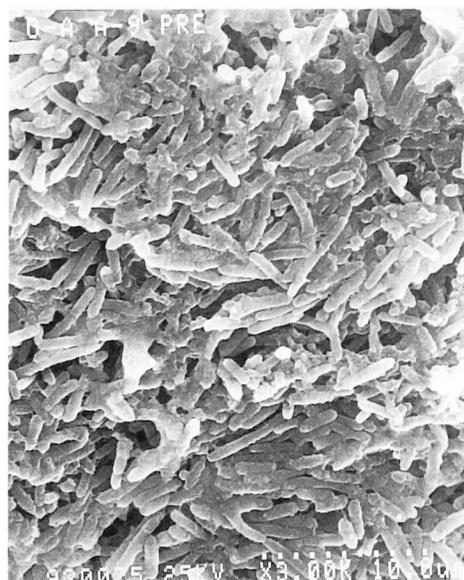
Table 7. Inhibition of biofilm formation^{a)}

Treatment group	Post-dosing		Biofilm detected		Biofilm undetected	Inhibition rate of biofilm formation	Statistical test ^{b)}
	Pre-dosing		unchanged	reduced			
AZM+OFLX	Biofilm detected	12	3	0	9	12/15 (80.0%)	χ^2 : NS (P=0.076)
	Biofilm undetected	3	0		3		
OFLX	Biofilm detected	13	5	3	5	8/17	
	Biofilm undetected	4	1		3	(47.1%)	

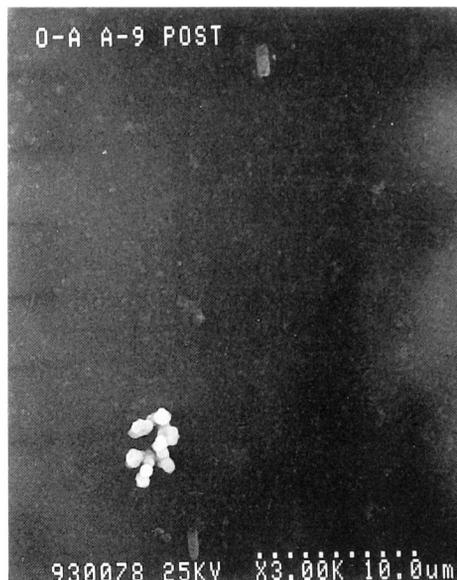
^{a)} "Inhibition" is defined as biofilm formation being inhibited or prophylactically prevented by the treatment

^{b)} χ^2 : chi-square test, NS: not significant

AZM: azithromycin, OFLX: ofloxacin



Pre-treatment



Post-treatment

Fig. 2. Electron microscopic presentation of inhibited biofilm formation in a patient of the combined therapy group.

て優れた薬剤のひとつである OFLX と併用して検討した。対象としては、緑膿菌、セラチア属などを原因菌として多く含み、代表的な尿路のバイオフィーム感染症であるカテーテル留置難治性複雑性尿路感染症とした。

その結果、AZM と OFLX の併用群は、OFLX の単独群と比べ、細菌学的効果では併用群 91.2%、単独群 68.8% の菌消失率であり有意な差を認め、また、主治医判定の有効率は併用群 66.7%、単独群 47.1%、および UTI 薬効評価基準 (第 3 版) にもとづく総合臨床効果判定の有効率は併用群 60.0%、単独群 41.2% の結果で、いずれも併用群が優れた成績であった。長期のカテーテル留置症例であることから、膿尿に対する効果にはあまり差を認めなかったが、細菌尿に対する効果でも、やはり併用群の方がやや高い成績であった。また、安全性においては、重篤な副作用、臨床検査値の異常変動を認めなかった。

一般に、カテーテル留置例の複雑性尿路感染症に対する抗菌剤の併用に関してはさまざまな報告があり、松本ら⁹⁾はアミノ配糖体と β ラクタム剤の併用が優れた効果を示したとしている。また、藤田⁹⁾は今回の我々の検討と同様にキノロン剤とマクロライド剤の併用効果について ciprofloxacin (CPFX)、clarithromycin (CAM) の 2 週間投与にて検討しているが、治療前分離菌の消失率は高いものの、投与後に交代菌の出現、特に多剤耐性菌の出現を多数例に認めたと報告し、カテーテル留置例に対する抗菌剤の投与そのものに問題があるとしている。今回の我々の検討でも、若干の交代菌は出現したが、投与後の細菌尿の陰性化例も多く、特に併用群では 53.3% (8/15) が陰性化しており、単独群 35.3% (6/17) より優れる成績であった。投与薬剤のちがいが、あるいは留置および投与期間の差もあろうが、単独群との差が認められたことはカテーテル留置例における今後の化学療法を考える上で興味深い。

また、カテーテル留置例での化学療法効果を検討する際には、尿の細菌学的効果ばかりでなく、カテーテルそのものの観察あるいは培養が必要と考えられる¹⁰⁾ことから、本試験においては、従来の細菌学的検討に加え、抜去後のカテーテル表面の電顕的観察を行い、細菌バイオフィームの変化を直接判定した。その結果、バイオフィーム形成阻止率も、症例数が少なく有意差はないもの

の、併用群において単独群に比し明らかに優れていた ($P=0.076$)。これは、マクロライド剤である AZM が尿路に形成されるバイオフィームに対し、なんらかの抑制効果を持つことを示唆するものであり、*in vitro* 実験を含めさらに検討する必要があるものと考えられた。

IV. 結 論

以上より、カテーテル留置難治性複雑性尿路感染症に対し、AZM と OFLX の併用療法は有効な方法のひとつであると考えられ、また安全性にも問題は認められず、尿路のバイオフィーム感染症に対する治療法全般を検討していくうえでも意義深いものであると考えられた。

文 献

- 1) 公文裕巳: 複雑性尿路感染症と biofilm disease. 化学療法の領域 8: 245~252, 1992
- 2) Nickel J C, Ruseska I, Wright J B, Costerton J W: Tobramycin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* cells growing as a biofilm on urinary catheter material. *Antimicrob Agent Chemother* 27: 619~629, 1985
- 3) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 4) Nickel J C, Olson M, McLean S K, Grant S K, Costerton J W: An etiological study of infected urinary stone genesis in an animal model. *Brit. J. Urol.* 59: 21~30, 1987
- 5) 公文裕巳: カテーテル留置複雑性尿路感染症の病態と治療学. 化学療法の領域 6: 267~273, 1990
- 6) 澤木政好, 三笠桂一: 慢性下気道感染症におけるエリスロマイシン長期投与方法. 化学療法の領域 6: 257~265, 1990
- 7) 武田博明, 大垣憲隆, 菊地直美, 小林宏行, 明石敏: びまん性汎気管支炎に対するマクロライド作用の検討—緑膿菌 biofilm に対するクラリスロマイシンの影響—. *感染症誌* 66: 1454~1461, 1992
- 8) 松本哲朗, 他: カテーテル留置複雑性尿路感染症に対する Isepacin と Piperacillin の併用の試み. *西日泌尿* 53: 361~368, 1991
- 9) 藤田公生: カテーテル留置例に対する抗菌剤投与. *西日泌尿* 55: 1694~1697, 1993
- 10) 公文裕巳, 光畑律子, 的野由夏, 宇壁 智, 西谷嘉夫, 小野憲昭, 津川昌也, 大森弘之: 尿定量培養の意義と各種培養法の検討—留置カテーテルの影響—. *臨床微生物学会雑誌* 1: 264~267, 1991

A study on the combined use of azithromycin and ofloxacin in refractory complicated urinary tract infection

Noriaki Ono, Toyohiko Watanabe, Tadasu Takenaka,
Koushi Sakuramoto, Toshihide Hayashi, Kazuhiro Hata,
Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University Medical School (Director: Prof. Ohmori H),
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Katsuyoshi Kondo and Teruhisa Ohashi
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

Katsuichi Namba
Department of Urology, Okayama City Hospital

Teruaki Akaeda
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

Yasuhiro Katayama
Department of Urology, Tamano Municipal Hospital

Toshihiko Asahi
Department of Urology, Kagawa Prefectural Hospital

Masaya Tsugawa
Department of Urology, Fukuyama Municipal Hospital

Syunji Hayata
Department of Urology, Tottori City Hospital

Yoshitsugu Nasu
Department of Urology, Juzen General Hospital

Kazuhisa Takeda
Department of Public Health, Okayama University Medical School

The efficacy and safety of combined therapy including azithromycin (AZM) and ofloxacin (OFLX) and single therapy with OFLX were compared in patients with refractory complicated urinary tract infection (UTI) caused by catheters, to assess these methods of treating biofilm infection of the urinary tract. The subjects were patients with UTI who were treated with urethral catheter (including cystostomy). Seven days before the start of administration, the indwelling catheter was changed, and the course was observed without administration of any antimicrobial drug. Patients were registered at the time of this observation. The combined therapy group was given AZM at a single daily dose of 500 mg for 3 days and OFLX at a dose of 200 mg three times a day for 7 days. The single therapy group was given OFLX at a dose of 200 mg three times a day for 7 days. Eight days after the start of administration, the catheter was changed again. Urinary sediment and culture, and clinical tests were performed before and after the administration of drugs, and the surface of the catheter was observed by electron microscopy. Fifteen of the 37 patients were assigned to the combined therapy group and 17 to the single therapy group. The efficacy rates were 66.7% and 47.1% in the respective groups, as evaluated by the attending doctor. According to the criteria of the Japanese UTI committee, overall clinical efficacy was 60.0% in the combined therapy group and 41.2% in the single therapy group. The urine became negative for bacteria in 53.3% of the patients in the combined therapy group and 35.3% of those in the single therapy group. The bacteriological eradication rate was 91.2%

in the combined therapy group and 68.8% in the single therapy group. There were no associated side effects or abnormal changes in clinical laboratory test values except for discomfort in the stomach of one patient in the combined therapy group. The inhibitory effect on biofilm formation as determined by electron microscopy tended to be superior in the combined therapy group. These results suggest that combined therapy with AZM and OFLX is an effective method of treating refractory complicated UTI in patients with a catheter.