

【原著・臨床】

超高齢者の尿路感染症における抗菌薬の適正使用

清田 浩¹⁾・小野寺昭一¹⁾・大石 幸彦¹⁾・和田 高士²⁾¹⁾東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室*²⁾同 健康医学センター

(平成13年6月11日受付・平成13年7月3日受理)

超高齢者の尿路感染症における抗菌薬の適正使用法を明らかにする目的で、85歳以上の超高齢者の尿路感染症がより若年者の尿路感染症と比べて病態そして抗菌化学療法に対する有効性と安全性について異なるかどうかを以下の2項目について調査した。(1)2001年1月から3月に泌尿器科外来を受診した85歳以上の超高齢者80例(男性69例,女性11例,平均87歳)について細菌尿の頻度を調査した。細菌尿はさらに症候性尿路感染症,無症候性尿路感染症,定着の3種類に分類し,同時期に当院健康管理センターの人間ドックを受診した849例を対照に比較検討した。その結果,男性では無症候性尿路感染症の頻度が加齢とともに増加する傾向を認めたと,女性ではその傾向はなかった。男性4例に症候性の複雑性尿路感染症が,女性2例に急性単純性膀胱炎があったが,いずれも抗菌化学療法が有効であった。(2)超高齢者における抗菌薬の副作用発現頻度を明らかにする目的で, tosufloxacin tosilate (TFLX) および imipenem/cilastatin (IPM/CS) の1987年~1996年に行われた使用成績調査における年齢別投与量・投与期間と副作用発現頻度について検討した。その結果, 超高齢者の多くに対し各抗菌薬は常用量が投与されていたにもかかわらず, 副作用の発現頻度は若年者と同様に低頻度で, その臨床効果も著しく低くはなかった。以上より, 超高齢者の尿路感染症に対しても若年者と同様に常用量の抗菌薬を投与することによって安全に, しかも良好な治療効果を得ることが期待できると考えられた。

Key words: oldest-old, urinary tract infection, antimicrobial chemotherapy

21世紀を迎え,日本は未曾有の高齢化社会に突入しつつある。このような高齢化社会では,糖尿病をはじめとする各種成人病,そして前立腺癌などの高齢者特有の悪性疾患を基礎疾患とするいわゆる immunocompromised hostが増加し, opportunistic infection などのように感染症もますます多様化することが予想される。

一方,20世紀において感染症治療に革命的な進歩をもたらした各種抗菌薬の出現は,その開発治験の段階での対象者が80歳未満に限定されていたため,これから迎える高齢者社会における感染症のなかで,特に超高齢者の感染症治療の参考となるデータの蓄積が皆無という実情である。また,今日本邦における保険医療制度の破綻は,いままでに漫然と行われてきた保険医療制度での診療の見直しを余儀なくしており,さらにこのような漫然と行われてきた抗菌化学療法による耐性菌の増加ともあいまって,感染症についても evidence にもとづいた必要最小限の抗菌化学療法の設定が急務となっている。

加齢に伴って腎機能が低下するため,高齢者に対して抗菌化学療法を行うと抗菌薬の尿中排泄能が低下し,抗菌薬の血中濃度の低下が遷延することが知られている。このため,高齢者の抗菌化学療法に関する研究のほとんどが,いかに血中に抗菌薬を蓄積させることなく抗菌薬の副作用を抑えるかと

いった抗菌薬の体内動態についてのものではあった。これらの研究結果からは,高齢者の抗菌化学療法での副作用の発現を抑制することは可能であるが,肝心の抗菌化学療法の感染症に対する有効性までは保証できない。

以上のような理由により,本稿では過去にほとんどデータのなかった85歳以上の超高齢者の尿路感染症に注目し,その病態を明らかにするとともに,それらに対する抗菌薬の適正使用はいかにすべきかについても検討を加えた。

I. 対象と方法

1. 超高齢者と若年者の細菌尿の比較

超高齢者の尿路感染症が若年者のそれらに比べ発症頻度が高いのか,そして難治性なのかを明らかにする目的で,平成13年1月~3月に当院泌尿器科を受診した3,196例中,85歳以上の超高齢者80例(2.5%)について,細菌尿の有無とそれらに対する抗菌化学療法の臨床効果を調査した。対象となった超高齢者は,男性69例,女性11例で,年齢は85~94歳(平均87歳)であった。これらの症例の基礎疾患の内訳は,男性では前立腺肥大症29例,前立腺癌22例,膀胱癌10例,神経因性膀胱5例,その他の基礎疾患5例,そして基礎疾患のないものが5例であった。一方,女性では,膀胱癌3例,神経因性膀胱1例,尿管結石1例,そして基礎疾

患のないものが6例であった。

当院泌尿器科に受診した84歳以下の患者は多様で、尿の定量培養を一部の患者にしか行っていないため、本研究の対照としては不適であった。したがって、同時期に当院の健康医学センターを人間ドックのために受診した849例(全例が84歳以下で、男性676例、女性173例)を対照とした。超高齢者および対照となった人間ドック受診者の年齢・性別分布をFig. 1に示す。

これらの症例について、中間尿(一部の女性の超高齢者については導尿により得た尿)を検体として検尿、尿沈渣、そして尿の定量培養を行った。尿の定量培養はdip slide¹法を用い、 10^5 cfu/mL以上の細菌尿を有意の細菌尿とした。また、尿沈渣では、10個白血球/HPF以上を有意の膿尿とした。そして、有意の細菌尿を、有意の膿尿のない場合に定着(colonization)、尿路症状がなく有意の膿尿がある場合を無症候性尿路感染症(asymptomatic urinary tract infection; 無症候性-UTI)、尿路症状があり有意の膿尿がある場合を症候性尿路感染症(symptomatic urinary tract infection; 症候性-UTI)と定義した。そして、年齢・性別の細菌尿の頻度、菌種分布を比較した。また、超高齢者の症候性尿路感染症については、行われた抗菌化学療法の内容とそのUTI薬効評価基準(第4版暫定案)²に準じた臨床効果について調査した。

2. Tosufloxacin tosilate (TFLX) および imipenem/cilastatin (IPM/CS) の市販後調査の解析

1990年から1996年に行われたTFLX(富山化学およびダイナボット)および1987年から1993年に行われたIPM/CS(万有製薬)の使用成績調査^{3,4)}のなかで、尿路感染症を対象に得られたデータをもとに以下の解析を行った。TFLXに関して市販後調査が行われたのは2,589例であり、これらのうち、高齢者を70~84歳と85歳以上の超高齢者の2群に、また69歳以下の症例は10歳ごとに分けた。一方、IPM/CSに関して市販後調査が行われたのは1,234例であり、これらを0~15歳の小児群、16~84歳の成人群そして85歳以上の超高齢者群の3群に分けた。そして、各薬剤について、年齢別に1日投与量、投与期間、有効率、そして副作用発現率を比較した。これらの結果をもとに、超高齢者で上記の検討項目に差があるかを検討した。

II. 結 果

1. 超高齢者と若年者の細菌尿の比較

人間ドック受診者および85歳以上の超高齢者において有意の細菌尿が検出されたものはそれぞれ34例(4.3%)、12例(15.0%)であった。人間ドック受診者はすべてが尿路症状がなく、したがって症候性UTIの症例はなかった。男性の年齢別細菌尿の分布をFig. 2に示す。男性では、人間ドック受診者すなわち84歳以下には無症候性UTIはなく、85歳以上の超高齢者で2.9%

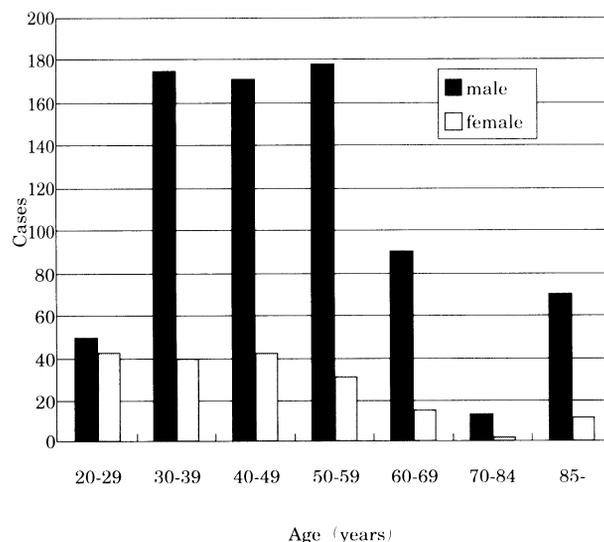


Fig. 1. Gender and age distribution.

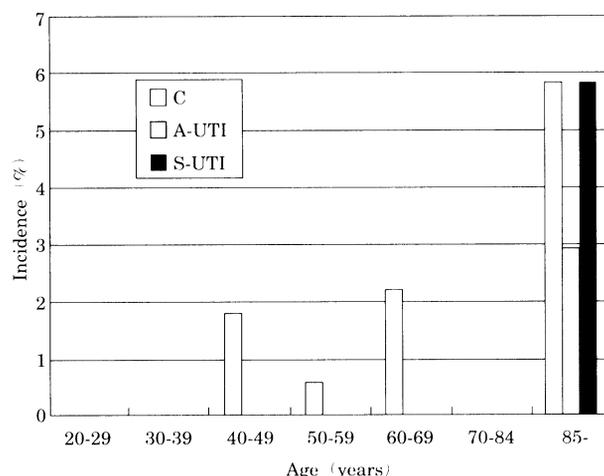


Fig. 2. Incidence of colonization, asymptomatic urinary tract infection (A-UTI) and symptomatic urinary tract infection (S-UTI) in men by age.

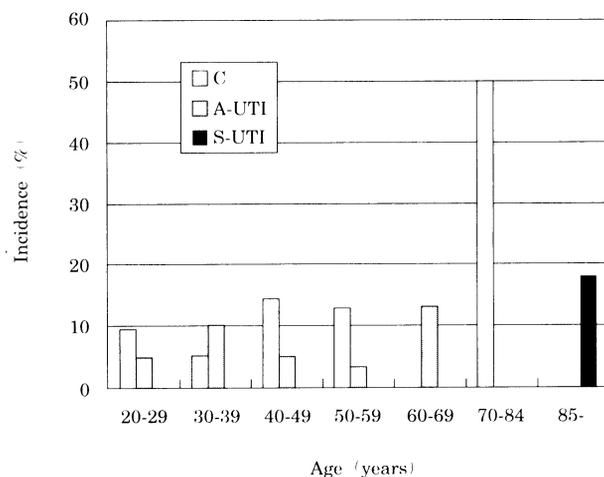


Fig. 3. Incidence of colonization, asymptomatic urinary tract infection (A-UTI) and symptomatic urinary tract infection (S-UTI) in women by age.

Table 1. Clinical isolates from urinary tract in each category of bacteriuria

	C ≤ 84 yrs	C ≥ 85 yrs	A-UTI ≤ 84 yrs	A-UTI ≥ 85 yrs	S-UTI ≥ 85 yrs
<i>S. aureus</i>	0		3.4	0	0
CNS	23.9		24.1	0	0
streptococci	13	25	17.2	0	0
<i>E. faecalis</i>	23.9	25	24.1	18.2	12.5
<i>E. coli</i>	15.2	25	27.6	27.3	37.5
<i>K. pneumoniae</i>	2.2	25	0	0	0
<i>M. Morganii</i>	0		0	9.1	0
<i>P. mirabilis</i>	0		0	9.1	12.5
<i>C. freundii</i>	0		0	9.1	12.5
<i>Acinetobacter</i>	6.5		0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	6.5		0	27.3	25
YLO	8.7		3.4	0	0

C: colonization

A-UTI: asymptomatic urinary tract infection

S-UTI: symptomatic urinary tract infection

(%)

Table 2. Symptomatic urinary tract infection in super elderly

Case	Underlying disease	UTI	Pathogen	Tx	Daily dose	Duration (days)	Response	Side effect
86, M	CRF	CCC	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	TFLX	450 mg	14	E	(-)
85, M	Pca	CCC	<i>E. coli</i>	LVFX	300 mg	7	E	(-)
87, M	BPH	CCC	<i>E. faecalis</i>	TFLX	300 mg	14	E	(-)
85, M	US	CCC	<i>E. coli</i>	TFLX	300 mg	7	E	(-)
87, F	(-)	ASC	<i>E. coli</i>	TFLX	450 mg	7	G	(-)
91, F	(-)	ASC	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	none				

TFLX: tosufloxacin, LVFX: levofloxacin, CCC: chronic complicated cystitis, ASC: acute symptomatic cystitis, E: excellent, G: good

に無症候性 UTI を認めた。また、定着は 84 歳以下では 5.8% であったのに対し、40 歳代で 1.8%、50 歳代で 0.6%、そして 60 歳代で 2.2% に認められたが、70~84 歳では認められなかった。これに対し、男性の超高齢者では 5.8% に定着が認められた。男性の超高齢者での症候性 UTI は 5.8% であった。

一方、女性では (Fig. 3 参照)、84 歳以下の各年齢層にある程度の定着あるいは無症候性 UTI を認めたが、超高齢者の細菌尿はすべて症候性 UTI であった。

84 歳以下と超高齢者に分けた定着、無症候性 UTI、そして症候性 UTI の分離菌の分布を Table 1 に示した。*Enterococcus faecalis* は各群に一樣に認められたが、超高齢者では coagulase negative Staphylococci あるいは YLO が認められず、その一方で *Escherichia coli* 以外の弱毒グラム陰性菌 (GNR) を高頻度に認めた。

超高齢者では、6 例に症候性 UTI を認めた (Table 2)。男性は 4 例あり、いずれも慢性複雑性膀胱炎であったのに対し、女性は 2 例で、いずれも急性単純性膀胱炎であった。これらの症例のうち 4 例に TFLX が、そして 1 例に levofloxacin が 7 ないし 14 日間投与され

たが、いずれも著効あるいは有効という良好な結果が得られ、副作用も認められなかった。なお、定着あるいは無症候性 UTI のある超高齢者に対しては抗菌化学療法は行われなかったが、経過中に症候性 UTI となった症例、あるいは腎機能が増悪した症例はなかった。

2. TFLX および IPM/CS の市販後調査の解析

TFLX の使用成績調査対象症例の年齢別分布 (Fig. 4) は、20 歳代から 84 歳以下の年齢に多く分布しているが、87 例の超高齢者が含まれていた。TFLX の年齢別 1 日投与量は、50 歳代以下では常用量の 450 mg/日あるいは 600 mg/日がほとんどを占めるのに対し、60 歳代以上になると常用量以下の 300 mg/日の症例がやや多くなっていた (Fig. 5)。これとは対照的に、TFLX の投与期間は高齢になるに従い長期間になる傾向を認めた (Fig. 6)。これらの投与方法による TFLX の UTI に対する年齢別有効率は Fig. 7 に示すように高齢になるにしたがってやや低くなる傾向を認めた。一方、TFLX の年齢別の副作用発現率は、全般的に低く、特に超高齢者は 15 歳以下の小児と同様に副作用の発現した症例はなかった (Fig. 8)。

IPM/CS の市販後調査対象症例 (Fig. 9) では 83 例

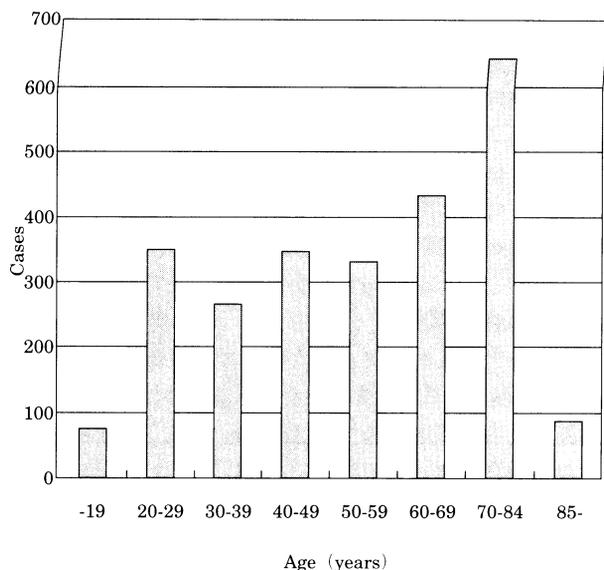


Fig. 4. Distribution by age in post marketing surveillance of tosfloxacin tosilate.

の超高齢者が含まれていた。この調査における IPM/CS の年齢別 1 日投与量 (Fig. 10), 投与期間 (Fig. 11), は各年齢層の間で差はなく, UTI に対する年齢別の有効率は超高齢者でやや低い傾向が, また副作用発現率は超高齢者でやや高い傾向があったが, 大きな差はなかった (Fig. 12)。

III. 考 察

高齢者の抗菌化学療法の特異性を論ずる最大の根拠には, 加齢による腎機能の低下が挙げられてきた。加齢と腎機能との関係を表す計算式には, いくつかのものが知られている。Cockcroft ら⁹⁾の計算式にしたがえば, クレアチニン・クリアランス (Ccr) = (140 - 年齢 (歳)) × 体重 (kg) / 72 × 血清クレアチニン値であり, この計算式では, 同じ 72 kg の体重で, 同じ 1.0 mg/mL の血清クレアチニン値の 20 歳と 85 歳のヒトを比べると, 20 歳では Ccr が 120 mL/min であるのに対し, 85 歳では Ccr が 48 mL/min となり, 超高齢者は成人の半分以下に腎機能が低下することになる。このように高齢者では腎機能の低下により, 感染症に対して投与される腎排泄

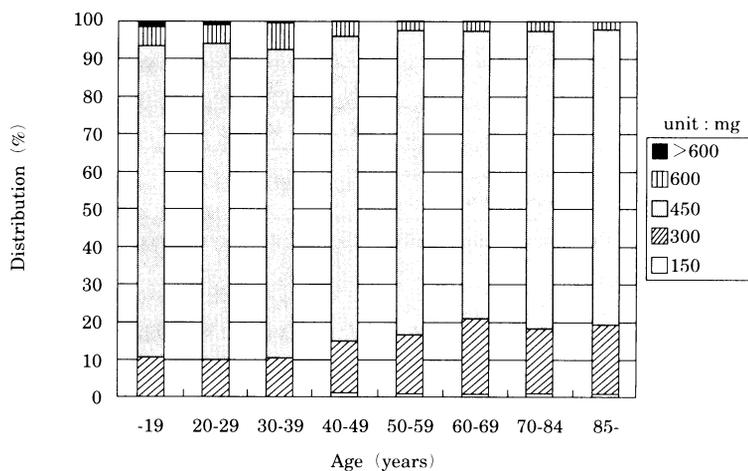


Fig. 5. Daily dose of tosfloxacin tosilate by age.

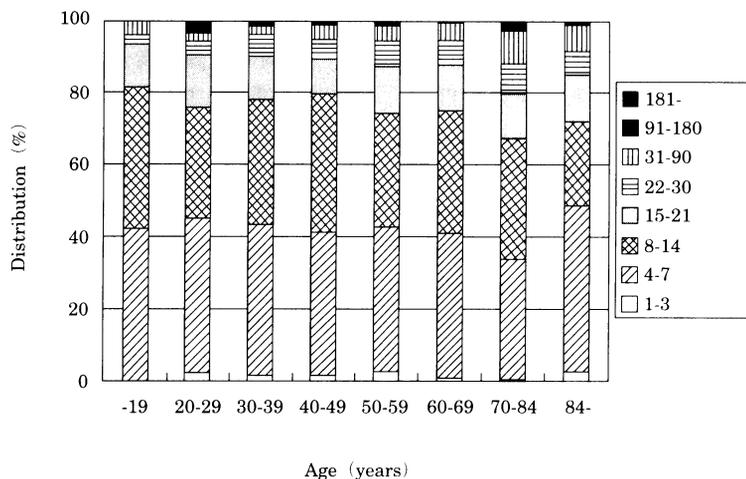


Fig. 6. Duration (days) of treatment with tosfloxacin tosilate by age.

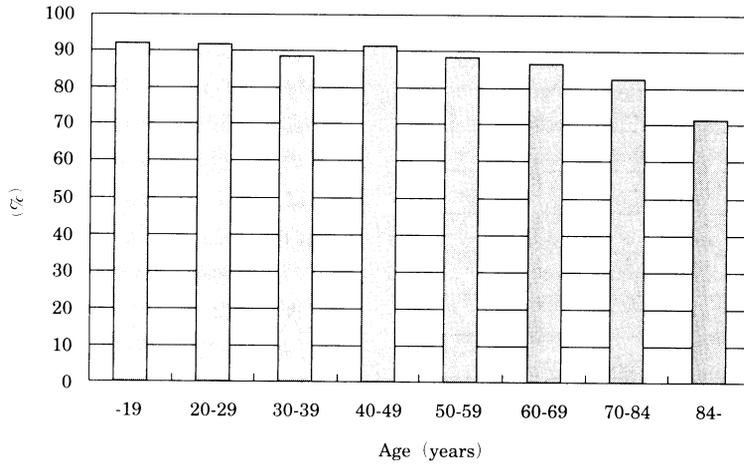


Fig. 7. Clinical efficacy of tosuflouxacin tosilate by age.

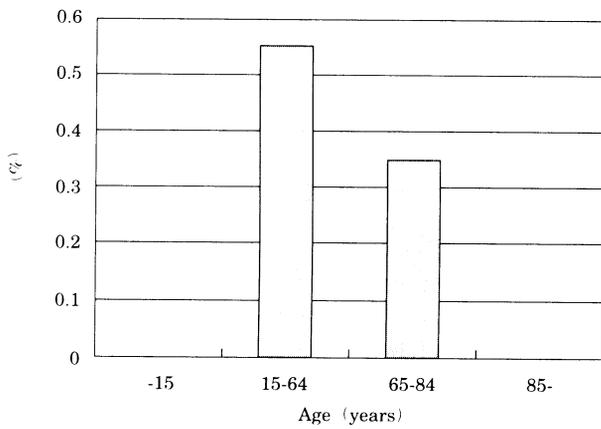


Fig. 8. Incidence of side effects caused by tosuflouxacin tosilate by age.

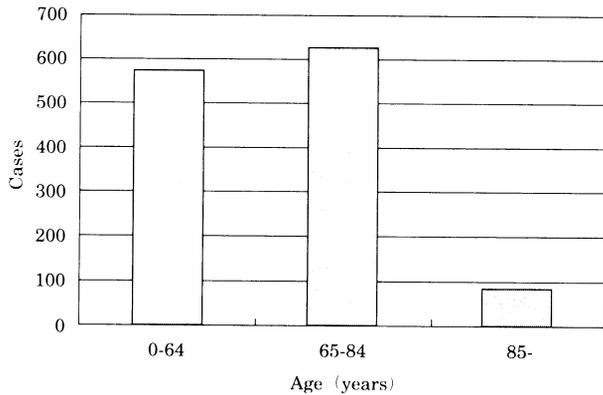


Fig. 9. Distribution by age in post marketing surveillance of imipenem/cilastatin.

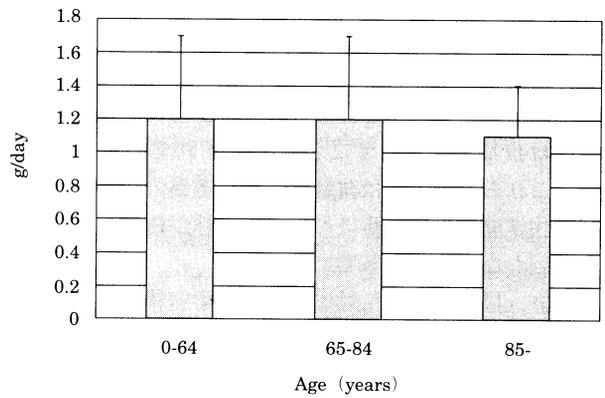


Fig. 10. Daily dose of imipenem/cilastatin by age.

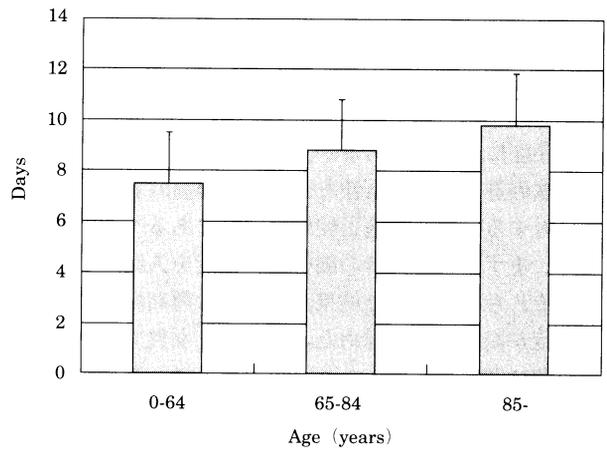


Fig. 11. Duration of treatment with imipenem/cilastatin by age.

型の抗菌薬は、腎からの抗菌薬の排泄が低下し、血中で抗菌薬が蓄積される。このため、成人に対する抗菌薬の常用量の投与では、高齢者では抗菌薬の副作用の発現頻度が高くなることが予想される。このような観点から、高齢者に対する適正な抗菌薬の投与計画に関する研究が

多く報告されてきた⁶⁻¹⁵⁾。これらの報告はいずれも血中の抗菌薬の濃度が高くならず一定に保たれるのを目的としており、1日あるいは1回の投与量を減らすか、投与間隔を延長するといったことが発想の原点となっている。事実、gentamicinなどのアミノ配糖体では腎機能

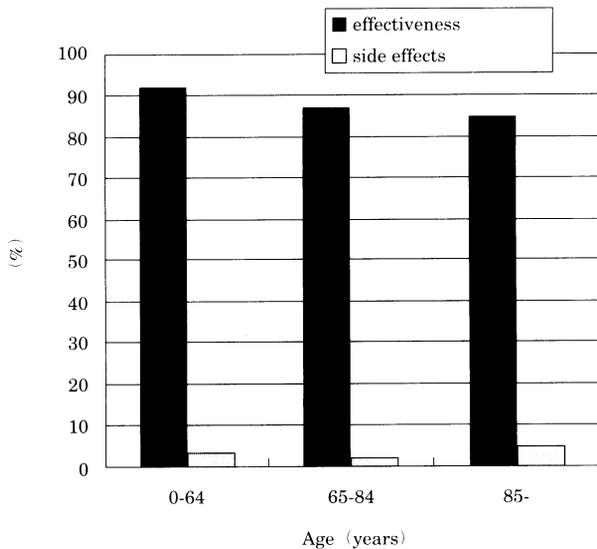


Fig. 12. Clinical efficacy and incidence of side effects of imipenem/cilastatin by age.

低下症例ではさらなる腎障害の発現が特に危惧され、実際には投与量を減らすことが推奨されている^{6,7)}。しかし、これらの報告では減量された抗菌薬の投与方法による抗菌化学療法の感染症に対する有効性が確保されるという保証がないことも事実である。

一方、尿路感染症に対する抗菌化学療法では、感染巣が尿路にあるため、腎排泄型の抗菌薬が選択され、かつその有効性は投与される抗菌薬の血中濃度以外にその尿中濃度が尿路感染症が治癒に至るための重要な因子となる。このことを勘案すると、高齢者における尿路感染症に対する抗菌化学療法で、投与される抗菌薬の副作用の発現を避けるために抗菌薬の投与量を減量した場合、当然抗菌薬の尿中濃度も低下することになり、その有効性が低下することが予想される。

本研究では、超高齢者を85歳以上と規定し、その尿路感染症に特殊性があるか、そしてそれに対する抗菌化学療法の有効性と安全性を調査し、超高齢者の尿路感染症に対する抗菌薬の適正使用はいかにあるべきかを考察した。まず、超高齢者の細菌尿の頻度を人間ドック受診者のそれらと比較した結果、男性では超高齢者で細菌尿の頻度が高い傾向を認めた。しかし、女性ではそのような傾向は認められなかった。このことは、男性では高齢になるに従い、前立腺肥大症あるいは前立腺癌といった前立腺疾患が増加し、それに伴う下部尿路閉塞により残尿量が増加することが要因となることが推察された。本研究の対象となった超高齢者では、細菌尿が存在しても症候性UTIでない限り抗菌化学療法は行われておらず、さらに抗菌化学療法による除菌が行われなくても長期的に腎機能障害などの臓器障害がなかったことから、症候性UTIのみ治療する必要があり、他の無症候性UTIあるいは定着に対して抗菌化学療法は不要であると考え

られた。また、今回対象となった超高齢者の症候性UTI 6例中5例に対しニュー・キノロン薬による抗菌化学療法が行われたが、いずれも有効以上で、しかも副作用がなく安全であると考えられた。一方、TFLXおよびIPM/CSの尿路感染症症例を対象とした市販後調査の結果からは、多くの超高齢者に対してもそれより若年の症例同様の投与量、投与期間の治療が行われていたが、超高齢者の尿路感染症に対する有効率はより若年者のそれらと大きな差はなく、しかも副作用は少なかった。したがって、超高齢者の尿路感染症については、通常の成人の尿路感染症に対する治療と同様に行えばよいと考えられた。

一方、本研究の問題点は、超高齢者の細菌尿の調査を行うにあたって、人間ドック受診者を対照としなければならなかったことである。本来、このような研究では同一の母集団について解析すべきであるが、人間ドック受診者の最高年齢が84歳と超高齢者が存在しなかったこと、さらに泌尿器科外来受診者では84歳以下では多くの症例で尿路症状がない限り尿の定量培養が行われておらず、超高齢者の細菌尿の対照になり得なかったためである。また、対象となった超高齢者は、大学病院への通院が可能なごく一部の超高齢者であり、他に多くの通院が不可能な超高齢者が存在するであろうため、今回対象となった超高齢者は、超高齢者のなかの一部にすぎないと考えられることである。したがって、今後、超高齢者の尿路感染症の実態を明らかにするためには、同一の母集団を対象とした調査が必要であると考えられた。

文 献

- 1) McAllister T A: Urinary tract infections in Scottish rural general practice: A postal study using dipslides. *J Int Med Res* 2: 400~408, 1974
- 2) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会(泌尿器系委員会: 委員長 河田幸道): UTI薬効評価基準(第4版暫定案)。*日化療誌* 45: 203~248, 1997
- 3) トシル酸トスフロキサシン錠使用成績調査, 1990~1996
- 4) チエナム®点滴用使用成績調査, 1987~1993
- 5) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31~41, 1976
- 6) Bauer L A, Blouin R A: Influence of age on amikacin pharmacokinetics in patients without renal disease. Comparison with gentamicin and tobramycin. *Eur J Clin Pharmacol* 24: 639~642, 1983
- 7) Morike K, Schwab M, Klotz U: Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Drugs Aging* 10: 259~277, 1997
- 8) Sjovall J, Alvan G, Huitfeldt B: Intra- and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxicillin and ampicillin to elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 21: 171~181, 1986
- 9) Borin M T, Peters G R, Smith T C: Pharma-

- cokinetics and dose proportionally of cefmetazole in healthy young and elderly volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1944~1948, 1990
- 10) Veyssier P, Bryskier A, Modai J, et al.: Pharmacokinetics of cefmenoxime in the aged subject (60 to 90 years of age) after an intravenous injection of 1 g. *Pathol Biol* 34: 1081~1083, 1986
- 11) Vlasses P H, Bastion W A, Behal R, et al.: Ceftazidime dosing in the elderly: economic implications. *Ann Pharmacother* 27: 967~971, 1993
- 12) Shirgo M A, Norris S: Ceftazidime in the elderly: appropriateness of twice-daily dosing. *DOCP* 25: 284~288, 1991
- 13) Pietroski N A, Graziani A L, Lawson L A, et al.: Steady-state pharmacokinetics of intramuscular imipenem-cilastatin in elderly patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 972~975, 1991
- 14) Ljungberg B, Nilsson-Ehle I: Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1437~1440, 1992
- 15) Weinstein M P, Deeter R G, Swanson K A, et al.: Crossover assessment of serum bactericidal activity and pharmacokinetics of ciprofloxacin alone and in combination in healthy elderly volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2352~2358, 1991

Appropriate antimicrobial chemotherapy against urinary tract infections in elderly patients

Hiroshi Kiyota¹⁾, Shoichi Onodera¹⁾, Yukihiro Ohishi¹⁾
and Takashi Wada²⁾

¹⁾Department of Urology and ²⁾Medical Check-up Center, Jikei University, School of Medicine, 3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

We studied the incidence of bacteriuria and the clinical response to and side effects from antimicrobial chemotherapy against symptomatic urinary tract infection in patients 85 years or older to determine appropriate antimicrobial chemotherapy against such infection. (1) The incidence of bacteriuria was screened in 80 patients who visited the Department of Urology and 849 healthy people who visited the Health Control Center of Jikei University School of Medicine for physical check-ups, between January and March 2001. Bacteriuria cases were classified into 3 groups: symptomatic urinary tract infection, asymptomatic urinary tract infection, and colonization. In men, the incidence of asymptomatic urinary tract infection rose with advancing age. In women, however, the incidence of bacteriuria did not change with age. (2) The incidence of side effects from tosyluloxacin tosylate and imipenem/cilastatin in elderly patients was taken from the post marketing surveillance database. No significant differences were seen in the effectiveness and incidence of side effects between elderly and younger patients. These results indicated that antimicrobial chemotherapy for urinary tract infection in elderly patients need not differ from that in younger patients.