

尿路感染症の難治化，再発化に關与する背景因子の分析

—多変量解析による重回帰分析での検討—

札幌医科大学医学部泌尿器科学教室

横尾 彰文 熊本 悦明 広瀬 崇興

(平成6年3月8日受付)

(平成6年4月11日受理)

Key words: intractable urinary tract infection, multiple regression analysis, urinary catheter, residual urine, hypoalbuminemia

要 旨

Compromised host や尿路に基礎疾患を有する complicated host の増加と共に尿路感染症の難治化，再発化に關与する因子も複雑多岐にわたり，これら因子を的確に診断することは今後ますます重要な問題となっている。

そこで当科入院複雑性尿路感染症190症例を対象に治療効果に影響を及ぼす因子を尿路局所病態 (complicated 因子) と全身性易感染性病態 (compromised 因子) の両面から多変量解析による重回帰分析で分析し，さらにその結果得られた因子により実際の治療上，どの程度難治化，再発化となるかを検討した。

性別の他，complicated 因子として，水腎症の有無，留置カテーテルの有無，残尿量，compromised 因子として，年齢，血清クリアチニン値，末梢血好中球およびリンパ球数，糖尿病の有無，1週間以内の大手術の有無，栄養状態の指標となる血清アルブミン値を多変量解析で分析した。その結果，尿路感染症の難治化に最も關与する因子は complicated 因子では留置カテーテル，50ml 以上の残尿，compromised 因子では，3g/dl 未満の低アルブミン血症であり，これらの因子により，治療効果は有意に低下した。また同様に再発性因子としても重要であることが確認された。さらにこれらの因子を持つ宿主では尿路感染症の起炎菌が耐性菌である場合が多く，細菌側因子からみても難治性となっていることが示唆された。

序 文

感染症は宿主の感染防御機構と微生物の持つ病原性因子との複雑な相互作用の結果として成立するものである。

近年，抗菌薬の進歩と使用頻度の増大に伴う起炎菌の変遷，compromised host の増加，基礎疾患の複雑多様化に伴い，感染症の様相は変貌した¹⁾。この傾向は尿路感染症においても例外ではなく，

尿路に基礎疾患を有する複雑性 (complicated) 尿路感染症症例や免疫能の低下した (compromised) 尿路感染症症例を治療する機会は増加しつつあり，特にここ数年，complicated 尿路感染症症例の中で compromised 状態を呈している症例は増加しており，最近3年間の当科入院症例でみると尿道留置カテーテル症例の27%が compromised 宿主であった。このように複雑性尿路感染症症例は全身性易感染性病態が重なってさらに難治性となる場合が多く，また一時的に治療に反応しても，治療中止後に再発する頻度が高い²⁾。したがって，

別刷請求先：(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学泌尿器科学教室

横尾 彰文

平成6年7月20日

難治性再発性複雑性尿路感染症症例の治療に際しては、抗菌化学療法と同時に難治性、再発性の原因となる宿主側因子 (complicated および compromised 因子) の改善が重要となることは今更言うまでもない。

しかし、尿路感染症の難治化、再発化に関係するこれら因子は複雑多岐にわたり、すべてを改善することは必ずしも容易ではない。したがって、これら因子の中で、なにが最も難治化、再発化に影響しているかを的確に診断することは臨床上重要な問題となる。

そこで、今回我々は種々の complicated および compromised 因子のうち最も治療効果に影響を及ぼすと考えられる因子を多変量解析による重回帰分析で分析し、さらにその結果得られた因子により実際の治療上、どの程度尿路感染症が難治化、再発化となるかを検討した。

材料と方法

I. 宿主側因子の分析

1. 対象

1991年1月から1993年6月までに当科に入院し、UTI薬効評価基準(第3版)³⁾に従い、 10^4 CFU/ml以上の細菌尿および5コ/hpf以上の膿尿を有した複雑性尿路感染症190症例を対象とした。治療薬剤は原則として起炎菌に対して感受性を有する抗菌薬を用いた。男性147例、女性43例、年齢は6歳から89歳(平均60.5歳)で、カテーテル非留置例は116例、留置例は74例であった。尿路の基礎疾患は腎細胞癌、膀胱癌、前立腺癌などの悪性腫瘍が109例、前立腺肥大症、神経因性膀胱などの良性疾患が81例であった。また、全身性易感染性病態としては、進行性尿路癌で、かつ低アルブミン血症を呈した低栄養状態が25例、骨盤内全摘出術や腸管を用いた尿路変更術直後が6例、高度の腎不全が2例、重症糖尿病は1例であり、高度の白血球数減少患者は認めなかった。

2. 臨床効果の判定

UTI薬効評価基準(第3版)に準じ、これら患者に起炎菌に対して感受性を有する抗菌薬を投与後5日目での臨床効果を判定し、著効例および有効例を合わせた総合有効率で評価した。

3. 多変量解析による分析

総合有効率に影響を及ぼすと予想される complicated および compromised 因子に関して、多変量解析による重回帰分析を行った。性別の他、complicated 因子としては水腎症の有無、留置カテーテルの有無、カテーテル非留置例では残尿量とし、compromised 因子としては年齢、血清クリアチニン値、末梢血好中球数、末梢血リンパ球数、糖尿病の有無、1週間以内の大手術の有無、また栄養状態の指標となる血清アルブミン値とした。

4. 臨床効果(総合有効率)による分析

(1) 留置カテーテルの有無、残尿量による比較
カテーテル留置症例および非留置症例では残尿量により5ml未満、5mlから19ml、20mlから49ml、50mlから99ml、100ml以上と5群に分類して、総合有効率を比較した。有意差検定はKruskal-Wallis検定を用いた。

(2) 血清アルブミン値による比較

血清アルブミン値が測定されていた186例を対象に、3g/dl以上と3g/dl未満の症例に分類して、総合有効率を比較した。有意差検定はKruskal-Wallis検定を用いた。

5. 再発率での分析

(1) 留置カテーテルの有無、残尿量による比較
カテーテル留置症例および非留置例では残尿量を50ml未満と50ml以上の症例に分類して抗菌薬治療終了後1週間目での再発率を比較した。再発の判定⁴⁾は細菌尿のみを指標とし、判定時の尿中細菌数が 10^4 CFU/ml以上を示した症例を再発とした。有意差検定は χ^2 検定を用いた。

(2) 血清アルブミン値による比較

臨床的に問題となることの多い緑膿菌性複雑性尿路感染症症例を対象とし、1988年1月から1993年3月までに入院し、血清アルブミン値が測定されていた68例を3g/dl以上と3g/dl未満の症例に分類して、再発としての急性増悪による発熱頻度を一カ月当たりの平均回数で評価し、比較した。経過観察期間は1カ月から10カ月(平均3.5カ月)であった。有意差検定はt検定を用いた。

II. 細菌側因子の分析

1. 起炎菌の抗菌薬感受性の検討

(1) 対象菌種

1990年1月から1993年3月までに当科に入院した尿路感染症症例由来の尿路分離菌のうち、*Escherichia coli* (*E. coli*) 202株、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 48株、*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 23株、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 15株、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 49株、*Citrobacter* spp. 21株、*Enterobacter* spp. 30株、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 42株、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 48株、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 88株を対象とした。

(2) MIC の測定

上記菌種に対して、泌尿器科領域で使用頻度の高い代表的な抗菌薬のMICを測定した。対象とした抗菌薬はpenicilin系としてampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), cephem系として第一世代cefazolin (CEZ), 第二世代cefmetazole (CMZ), 第三世代latamoxef (LMOX), quinolone carboxylic acid系としてofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX)である。MICの

測定はダイナテック社MIC2000システムにより接種菌量 10^5 CFU/mlにて行った⁵⁾。

感受性の評価は各菌種においてMICが50もしくは $64\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示す株比率で検討した。

2. 尿路局所病態別の抗菌薬感受性の検討

上記の菌種のうち、治療上、特に難渋する事多い*P. aeruginosa* 49株と*S. aureus* 42株に対するPIPCとOFLXのMIC分布を尿路局所病態別に検討した。尿路局所病態は既に報告⁶⁾しているように尿路に基礎疾患のない単純性のI群、尿路に基礎疾患のある複雑性のII群、留置カテーテルのある複雑性のIII群に分類した。

成 績

I. 宿主側因子の分析

1. 多変量解析での分析 (Fig. 1)

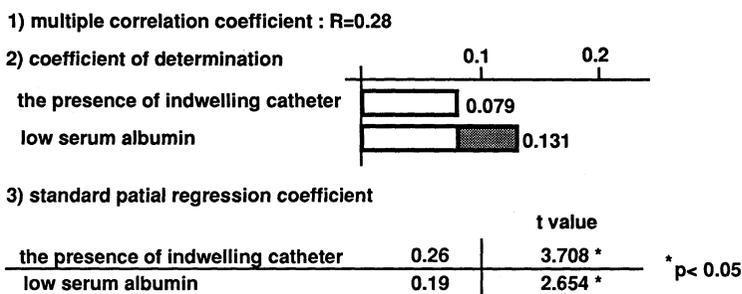
総合有効率に対する有意の寄与因子を寄与率と共にまとめてFig. 1に示した。

(1) 全190症例での検討

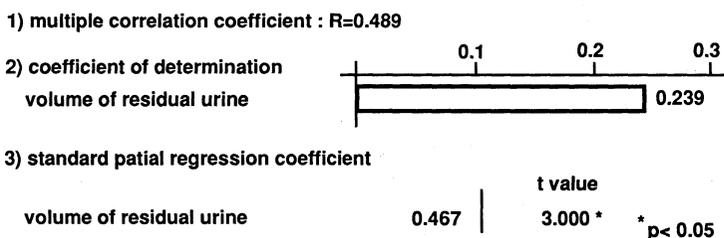
重回帰式により算出された予測値と実測値との相関を示す重相関係数(R)は0.28と説明率はあま

Fig. 1 Coefficient of determination and standard partial regression coefficient of each item.

1. all patients (190 cases)



2. patients without indwelling catheter (116 cases)



り高くないが、有意の寄与因子は高い順に留置カテーテルの有無、血清アルブミン値であり、これらが総合有効率に最も影響していることが推測された。さらにデータを標準化した後の重回帰式における各因子の係数であり因子の重みを示す標準偏回帰係数は留置カテーテルの有無が0.26、血清アルブミン値が0.19で、その有意性を示すt値(偏回帰係数/標準偏差)はどちらも2以上の有意なものであり、総合有効率を説明する最も重要な因子であることが示された。

(2) カテーテル非留置116症例での検討

重相関係数(R)は0.489で、有意の寄与因子は残尿量のみであり、これがカテーテル非留置症例の場合には最も総合有効率に影響していることが推測された。さらに標準偏回帰係数は0.467で、その有意性を示すt値は2以上の有意なものであり、従って、残尿量がカテーテル非留置例の場合、総合有効率を説明する最も重要な因子であることが示された。今回の検討では高度の腎不全、重症糖尿病、高度な白血球数減少症例は少なく、これらに関連した因子は選択されなかった。

2. 臨床効果 (総合有効率) での分析

さて、推計学的に分析された有意な寄与因子、すなわち留置カテーテルの有無、残尿量および血清アルブミン値により実際の治療上、どの程度尿路感染症は難治性となるのかを次に検討した。

(1) 留置カテーテルの有無、残尿量による比較 (Fig. 2)

UTI薬効評価基準により判定した5日目の総合有効率を Fig. 2 に示したが、カテーテル留置74症例では著効が4.1% (3/74)、有効が40.5% (30/74)、総合有効率44.6% (33/74)であった。

一方、カテーテル非留置116例では著効が23.3% (27/116)、有効が42.2% (49/116)、総合有効率は65.5% (76/116)であり、カテーテル留置例に比し、有意に高値であった。しかし、残尿量により細分類した5群間で詳細に検討すると、カテーテル非留置症例中、残尿量が20~49mlの群と50~99mlの群間でのみ総合有効率に有意差 (p<0.01) が認められた。そこで、残尿量が50ml未満を示す75例と50ml以上を示す41例で総合有効率を比較するとそれぞれ85.3% (64/75)、29.3% (12/41)

Fig. 2 The influence of the indwelling catheter and the volume of residual urine on the overall clinical efficacy in cases with complicated urinary tract infections.

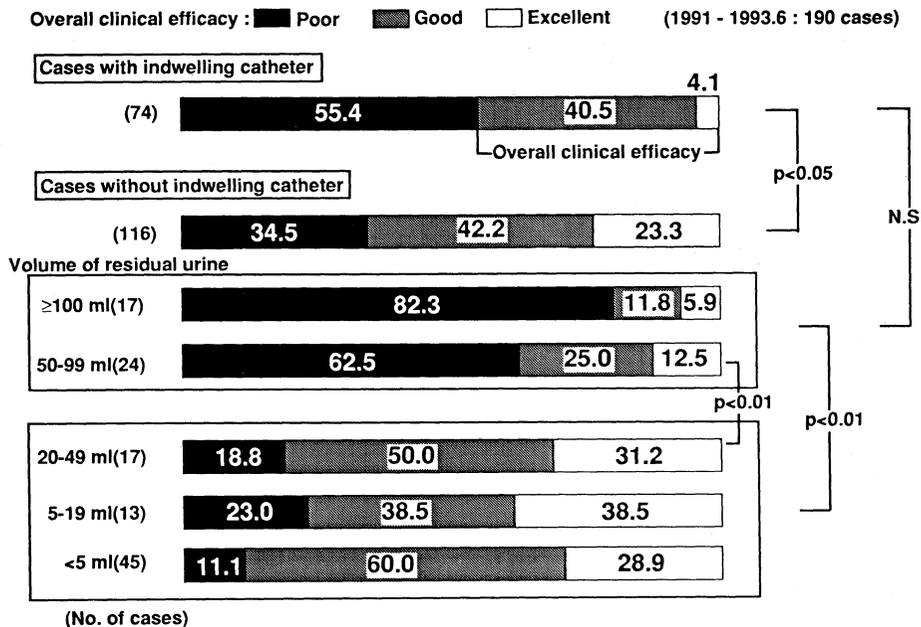


Fig. 3 The influence of the serum albumin on the overall clinical efficacy in cases with complicated urinary tract infections.

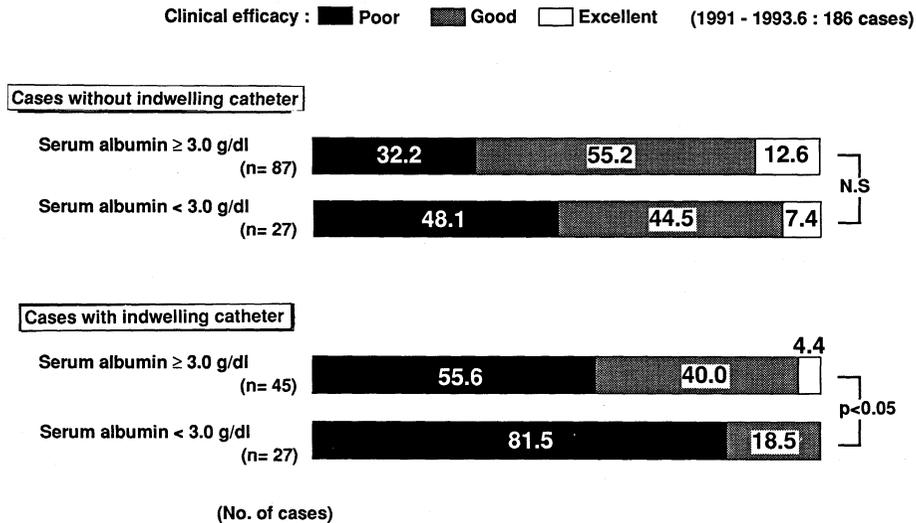
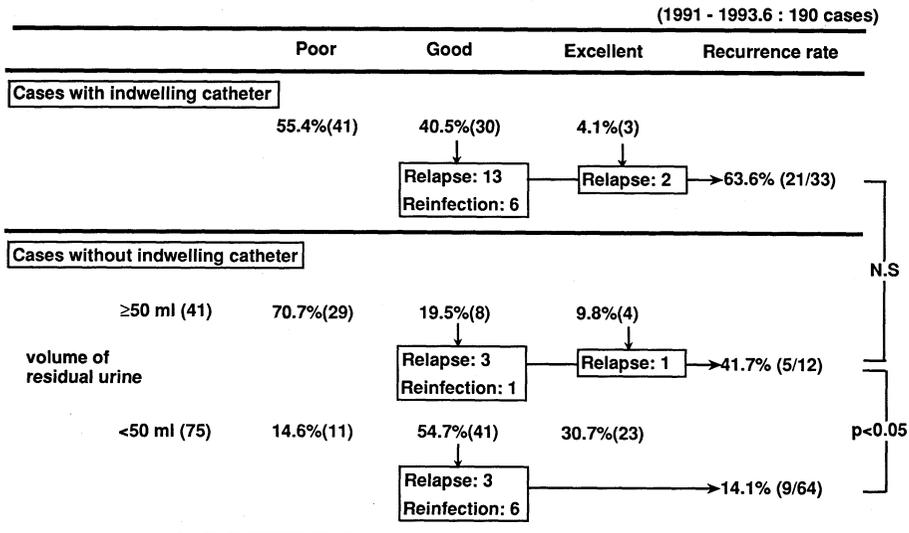


Table 1 The influence of the indwelling catheter and the volume of residual urine on the recurrence rate in cases with complicated urinary tract infections.



であり、残尿量が50ml以上を示す症例では50ml未満の症例に比し、有意に低下し、カテーテル留置症例と同等の難治性を示した。

なお、残尿量が50ml以上で抗菌薬投与を受けた41症例は術前に尿路感染症をできるだけ抑えておく必要性のあった症例や自己導尿指導や尿道内留

置カテーテル (intraurethral catheter) 挿入直前の症例であった。

(2) 血清アルブミン値による比較 (Fig. 3)

5日目での総合有効率を Fig. 3 に示したが、カテーテル非留置114例では血清アルブミン値が3g/dl以上の症例が57.8%(59/87), 3g/dl未満の症

例が51.9% (14/27), と両群間に有意差を認めなかった。

しかし, カテーテル留置72例では総合有効率はそれぞれ44.4% (20/45), 18.5% (5/27) で血清アルブミン値が3g/dl 未満の症例の総合有効率は有意に低下した。

3. 再発率での分析

(1) 留置カテーテルの有無, 残尿量による比較 (Table 1)

カテーテル留置74例において休薬1週間後に再発の認められた症例は抗菌薬治療に反応した33例中21例 (63.6%) であった。

Fig. 4 The influence of the serum albumin on the recurrence rate as indicated by high fever up in cases with *P. aeruginosa*-induced complicated urinary tract infections.

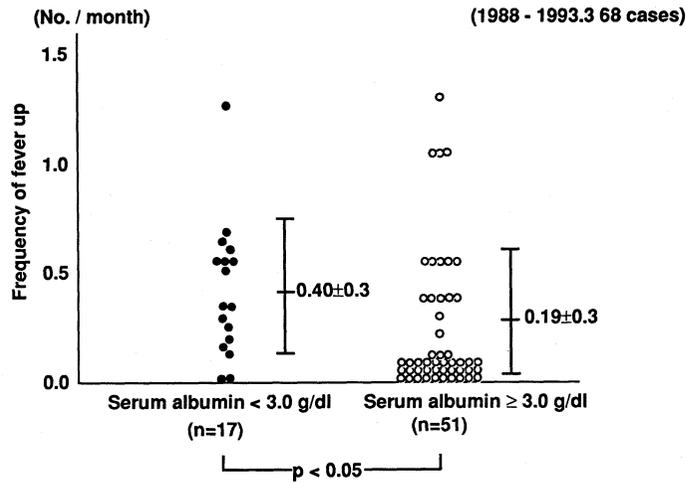


Table 2 Drug susceptibility of clinical isolates.

Clinical isolates	No. of strains	Percentage of highly resistant strains (highly resistant strains: MIC ≥ 50 or 64 µg/ml)						
		penicillins		cephems			quinolones	
		ABPC	PIPC	1st CEZ	2nd CMZ	3rd LMOX	OFLX	NFLX
<i>E.coli</i>	202	10	4	37	1	0	0	0
<i>K.pneumoniae</i>	48	2	2	51	7	0	0	0
<i>P.mirabilis</i>	23	4	4	40	0	0	0	0
<i>S.marcescens</i>	15	47	27	80	47	27	17	27
<i>P.aeruginosa</i>	49	96	15	100	100	35	31	33
<i>Citrobacter</i> spp.	21	5	0	48	14	10	0	0
<i>Enterobacter</i> spp.	30	17	3	97	53	13	0	0
<i>S.aureus</i>	42	21	45	95	31	57	40	62
<i>S.epidermidis</i>	48	4	0	65	8	31	10	29
<i>E.faecalis</i>	88	1	1	75	100	100	14	24

■ : Antibiotic to which more than 40% of the strains were highly resistant.

一方、カテーテル非留置116例において残尿量が50ml以上の41例では抗菌薬治療に反応した12例中5例(41.7%)に再発が認められ、残尿量が50ml未満の14.1%に比し、有意に高率であり、カテーテル留置症例とほぼ同程度の再発率を示した。

また再発のうち、カテーテル留置症例と残尿量が50ml以上の症例では再燃の比率が高い傾向が認められた。

(2) 血清アルブミン値による比較 (Fig. 4)

血清アルブミン値が3g/dl以上であった51例の発熱頻度は0.19±0.3回/月であった。一方、3g/dl

未満であった17例では0.40±0.3回/月と、再発としての発熱頻度は有意に高値であった。

II. 細菌側因子の分析

1. 起炎菌の抗菌薬感受性の検討 (Table 2)

尿路分離菌のなかで各種抗菌薬に高度耐性(MIC≥50もしくは64μg/ml)を示す割合をまとめたのがTable 2である。斜線で示した40%以上の高度耐性株率を複数認める菌株は *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis* であった。

2. 尿路局所病態別の抗菌薬感受性の検討 (Fig. 5~6)

Fig. 5 MIC distribution of PIPC/OFLX to *P. aeruginosa*.

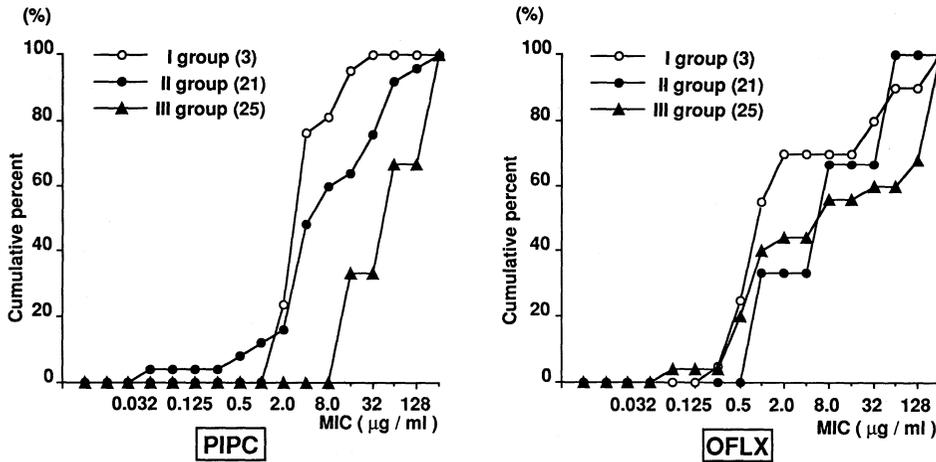
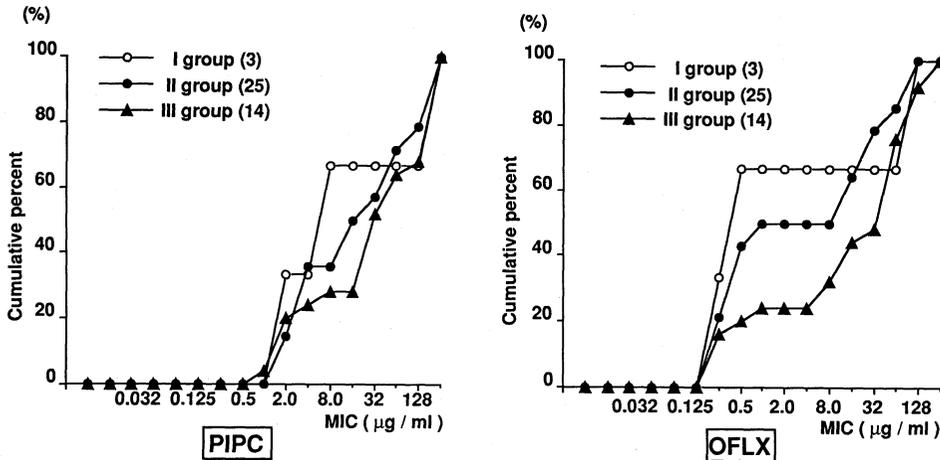


Fig. 6 MIC distribution of PIPC/OFLX to *S. aureus*.



同一菌種でも分離された尿路の病態により抗菌薬感受性に差が認められる場合がある。そこで、臨床上問題となることの多い *P. aeruginosa* と *S. aureus* に対する PIPC と OFLX の MIC 分布を尿路局所病態別に検討した。

その結果、*P. aeruginosa*, *S. aureus* 共に尿路局所病態が I 群, II 群, III 群と複雑になるに従い、抗菌薬感受性は低下する傾向が認められた。

考 察

I. 宿主側因子の分析

尿路感染症は感染部位が尿路粘膜に囲まれた 1 管腔臓器内のエピソードであるため、腎排泄型の抗菌薬では高い尿中濃度が維持され、一般的には他臓器に比し、作用しやすい。

しかし、尿路に基礎疾患を有する complicated 尿路感染症においては、高い尿中抗菌薬濃度の存在にもかかわらず、難治性もしくは容易に再発しやすい²⁾ことは周知のところである。これは抗菌力および体内動態の特性に加え、宿主の complicated ならびに compromised 因子によって抗菌薬の効果が大きく影響を受けるためである。

今回の我々の分析では、留置カテーテルの存在が抗菌薬の効果に大きく影響し、尿路感染症を最も難治化する因子であり、次に栄養の指標となる血清アルブミン値であった。また、非留置症例においては残尿量が最も難治化する因子であった。

(1) 難治性要因一留置カテーテル

正常膀胱粘膜は 3 層の移行上皮細胞よりなり、その表面は Tamm-Horsfall protein を主成分とする酸性ムコ多糖物質 (mucopolysaccharide) に覆われ、その親水作用により細菌の膀胱粘膜への付着を防御している⁷⁾。カテーテル留置に伴う機械的損傷や非特異的炎症反応により膀胱粘膜上皮細胞の剝離、脱落が起こると、細菌の付着が容易となる⁸⁾。また菌種によっては付着因子として働く MR/K hemagglutinin を産生しカテーテル表面への付着を有利にしている⁹⁾。さらに近年、カテーテル留置症例の難治性の主原因としてカテーテル表面に形成される細菌 biofilm¹⁰⁾が注目されてきた。biofilm は本来、細菌が固体表面に付着して特有の細菌叢を形成し、その棲息圏を維持、拡

大するために菌自身が産生する exopolysaccharide matrix (glycocalyx) からなる膜¹¹⁾で、その中に菌体自身が包埋され、尿中に存在する抗菌薬の菌体への到達が阻害されると共に好中球を含む生体の免疫反応も低下し¹²⁾、完全な除菌は非常に困難となる。尿路に進入した細菌はこのように障害を受けた粘膜上皮の他、カテーテル表面にも付着、定着し、短時間で biofilm を形成し、抗菌薬や生体防御機構に対する抵抗性を獲得し、難治性感染となると考えられた。

(2) 難治性要因一残尿

感染の成立には細菌の増殖速度と量が重要な因子となることは間違いない。残尿中細菌増殖と排尿による排菌との相互関係に関して、O'Grady ら¹³⁾は動力的に分析し、膀胱容量を 300ml、膀胱内に侵入した細菌数を 10^7 CFU/ml 以上、細菌の倍加時間を 20 分とした場合、毎時間の排尿にても残尿量が 30ml では膀胱内総菌数は増加することを示した。さらに Shand ら¹⁴⁾は臨床的に 10ml ほどの少量の残尿でさえ、感染の除去が困難になると報告している。膀胱内には局所抗体や粘膜細胞が産生する有機酸を主体とした局所感染防御機構が存在する¹⁵⁾が、この機構は残尿の存在により容易に破壊され¹⁵⁾、感染症を難治化すると考えられる。

一方、残尿の存在は抗菌薬投与時に高い尿中濃度が蔓延し、むしろ有利に働くとする考え¹⁶⁾がある。しかし、膀胱尿中抗菌薬濃度は不均一であり¹⁷⁾、しかも尿流停滞の存在する尿路粘膜表面に biofilm を形成すること¹⁸⁾より効果的に作用しているとは考えづらい。この点に関して、我々は基礎的に膀胱内抗菌薬濃度をコンピューター制御で経時的にシミュレート¹⁹⁾させ、残尿の影響を検討した。その結果、残尿量が 10ml の場合には除菌できた抗菌薬濃度でも残尿を 60ml に増やすと除菌できず、難治性となることを確認している (データ未発表)。従って、残尿の存在、特に今回の我々の検討では 50ml 以上の場合には総菌数の増加、局所感染防御機構の障害、biofilm による抗菌薬に対する抵抗性の獲得などにより、感染症が難治化すると考えられた。

(3) 難治性要因一血清アルブミン値

低アルブミン血症を呈する低栄養状態が感染症の病像や経過に悪影響を及ぼすことはよく知られており、敗血症に対する抗菌薬の効果の低下²⁰⁾、尿路感染症の持続²¹⁾などの報告を認める。これは低栄養により Fibronectin 産生能の低下²²⁾、好中球、マクロファージの貪食能低下²³⁾、抗体産生能の低下²³⁾など免疫能の低下が引き起こされるためとされている。今回の我々の検討ではカテーテル非留置例では有意差はないものの、血清アルブミン値が3.0g/dl 未満の症例で総合有効率は低下し、またカテーテル留置例では有意の低下が認められた。カテーテル留置という complicated 因子に低アルブミン血症という compromised 因子が重なって、感染症の難治化が増幅された結果と推察された。

(4) 再発性要因—留置カテーテル、残尿

留置カテーテルおよび50ml 以上の残尿の存在は難治のみならず再発性因子となっていた。これは前述したが、カテーテル表面や尿流停滞の存在する粘膜表面に biofilm が形成され、その内で細菌が分裂、増殖するため²⁴⁾と考えられた。従って、留置カテーテル症例や残尿が50ml 以上の症例ではこのことを反映して再燃が多くなると推察された。

(5) 再発性要因—血清アルブミン値

留置カテーテル、50ml 以上の残尿同様に、3g/dl 未満の低アルブミン血症も再発性因子となっていた。やはり、低栄養の伴う免疫能の低下が関与していると考えられた。

II. 細菌側因子の分析

(1) 起炎菌の抗菌薬感受性

尿路感染症の起炎菌分布は尿路病態の違いにより大きく異なることが知られており²⁵⁾、I群、II群、III群と尿路局所病態が複雑になるに従い、*P. aeruginosa*, *Serratia*, *Citobacter* spp. などのグラム陰性弱毒性桿菌や *S. aureus*, *E. faecalis* といったグラム陽性球菌の頻度が増加する。今回の検討から、これら菌種は複数の抗菌薬に高度耐性を示しており、complicated 尿路感染症症例ではこれら多剤耐性菌が選択されて分離増加していると考えられた。

(2) 尿路局所病態別の抗菌薬感受性

次に大きな臨床上的の問題点は同じ菌種であっても、分離された尿路病態の複雑性の違いにより、同じ抗菌薬に対する感受性に差があることである。臨床的に問題になることの多い *P. aeruginosa*, *S. aureus* で検討したが、尿路病態が複雑になるに従い、感受性は低下傾向を示した。従って、complicated 尿路感染症症例では宿主側因子のみならず、細菌側因子から見ても難治性となることが考えられた。

以上尿路感染症を難治化、再発化する因子を推計学的、臨床的に分析した結果、宿主側因子として、complicated 因子では留置カテーテルの存在、50ml 以上の残尿の存在、compromised 因子では3g/dl 未満の低アルブミン血症の存在が最も重要な難治性、再発性因子であり、さらにこれら因子を持つ症例では起炎菌が薬剤耐性菌である可能性が高く、細菌側因子から見ても難治性となることが示唆された。従って、治療に際してはこれら因子の診断と除去を最優先する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 河田幸道：複雑性尿路感染症における原因菌の変遷とその対策。臨泌，41：931—939，1987。
- 2) 河田幸道，熊本悦明，斎藤 功，大越正秋，名出頼男，久住治男，吉田 修，石神囊次，大森弘之，黒川一男，百瀬俊郎，熊沢淨一，江藤耕作，大井好忠，出口浩一，近藤正照：緑膿菌性複雑性尿路感染症に対する化学療法剤の薬効評価に必要な投薬期間と投薬後の経過に関する検討。Chemotherapy, 33：337—346，1985。
- 3) UTI 研究会（代表：大越正秋，川村信夫）：UTI（尿路感染症）薬効評価基準（第3版）。Chemotherapy, 28：321—341，1980。
- 4) 河田幸道，西浦常雄，田原達雄：尿路感染症の再発に関する臨床的研究。日泌尿会誌，71：132—142，1980。
- 5) 藤井元広，榊果夫，中野忠実，畑地康助，仁平寛巳：MIC2000システムと日本化学療法学会基準法による最小発育阻止濃度（MIC）測定値の比較検討。Chemotherapy, 29：1424，1981。
- 6) 熊本悦明，広瀬崇興，酒井 茂：日和見感染の実態とその対策—尿路感染症—。医学と薬学，13：740—746，1985。
- 7) Kalish, M.J., Jensen, J. & Uhering, D.T.: Bladder mucin: A scanning electron micros-

- copy study in experimental study. *J. Urol.*, 128: 1060—1063, 1982.
- 8) Vardi, Y., Meschulam, T., Obedianj, N., Merzbach, D. & Sobel, J.D.: *In vivo* adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to rat bladder epithelium. *Proc.Soc. Exp. Biol. Med.*, 172: 449—456, 1983.
 - 9) Warren, J.W.: Catheter-associated urinary tract infection. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1: 823—854, 1987.
 - 10) Costerton, J.W.: The etiology and persistence of cryptic bacterial infections. A hypothesis. *Rev. Infect. Dis.*, 6(Suppl. 6): 608—616, 1984.
 - 11) Costerton, J.W., Irvin, T.R. & Cheng, K.J.: The bacterial glycocalyx in nature and disease. *Ann. Rev. Microbiol.*, 35: 299—324, 1981.
 - 12) Jensen, E.T.: Human polymorphonuclear leukocyte response to *Pseudomonas aeruginosa* grown in biofilms. *Infect. Immun.*, 58: 2383—2385, 1990.
 - 13) O'Grady, F. & Cattell, W.R.: Kinetics of urinary tract infection. II. Bladder. *Brit. J. Urol.*, 38: 156—162, 1966.
 - 14) Shand, D.G., O'Grady, F., Nimmon, C.C. & Cattell, W.R.: Relation between residual urine volume and response to treatment of urinary infection. *Lancet*, 1: 1305—1306, 1970.
 - 15) Kunin, C.M.: *Detection, Prevention and Management of Urinary Tract Infections*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 187.
 - 16) 荒井創一, 田中勝久, 守殿貞夫: 尿路感染症における尿流停滞の意義. *日尿紀要*, 37: 957—962, 1991.
 - 17) Reeves, D.S., Thomas, A.L. & Wise, R.: Lack of homogeneity of bladder urine. *Lancet*, 1: 1258—1260, 1974.
 - 18) 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.
 - 19) 広瀬崇興, 田仲紀明, 西村昌弘: 治療学としての抗菌薬投与法—尿路感染カテーテル非留置例—. *クリニカ*, 17: 143—148, 1990.
 - 20) 島田 馨: よくみられる免疫機能低下状態と感染症—老年者の感染症の病態—. *Medicina*, 22: 2002—2005, 1985.
 - 21) 鳥羽研二, 須藤紀子, 大内尉義, 梁 京, 福地義之助, 折茂 肇, 原田信行, 鷲田一博, 星野忠義, 大畑信子: 老年者尿路感染症の予後と宿主免疫能. *日老医誌*, 30: 487—495, 1993.
 - 22) Chandram, R.K.: Mucosal immune response in malnutrition. *Ann. New York Acad. Sci.*, 409: 345—352, 1983.
 - 23) Dionigi, R.: Immunological factors in nutritional assesment. *Proc.Nutr. Soc.*, 41: 355—371, 1982.
 - 24) 小林宏行: 病原体の産生するglycocalyxと化学療法. *化学療法の領域*, 8: 227—234, 1992.
 - 25) 熊本悦明, 広瀬崇興: 尿路感染症. *現代医療*, 17: 1693—1698, 1985.

Study on Intractable Factors in Urinary Tract Infections —Multiple Regression Analysis—

Akifumi YOKOO, Yoshiaki KUMAMOTO & Takaoki HIROSE
Department of Urology, Sapporo Medical University, School of Medicine

Intractable complicated urinary tract infections (UTI) are caused by host and/or bacterial factors which predispose to persistent infections and recurrent infections. It is still unknown what kind of factors are responsible for the intractable complicated UTI. With the increase of compromised host or cases with complicated UTI, the factors involved in intractable and recurrent UTI are diversified. Accurate diagnosis of the factors affecting the therapeutic effect will have more importance.

The factors affecting the therapeutic effect was subjected to multiple regression analysis from both aspects of underlying diseases in the urinary tract (complicated factors) and systemic conditions (compromised factors) in one hundred and ninety patients of complicated UTI admitted to our clinic.

Sex, presence or absence of hydronephrosis and indwelling catheter and volume of residual urine as complicated factors and age, serum creatine value, peripheral neutrophil count, peripheral lymphocyte count, diabetic or not, whether the patient underwent major operation within 1 week or not, and serum albumin value, an indicator of malnutrition, as compromised factors were analyzed by multiple regression analysis.

The presence of indwelling catheter, residual urine more than 50 ml and hypoalbuminemia less than 3 g/dl were the most determinant of the clinical efficacy in cases with complicated UTI. Interestingly, presence of residual urine more than 50 ml is considered an equally intractable factor with the presence of indwelling catheter. These factors proved to be important also as recurrent factors. In the host with these factors, UTI are often caused by resistant bacteria and indicated to be intractable also bacteriologically.