

1968 年神戸大学泌尿器科・尿路感染症の起因菌と薬剤耐性について

(特に Furadantin を中心として)

原 信 二

神戸大学泌尿器科

(昭和 44 年 12 月 1 日受付)

私達の教室における過去 6 年間の統計では、ほぼ全外来患者の約 1/3 が尿路感染症である (表 1)。このほか、腫瘍、結石、狭窄その他尿路疾患で続発する尿路感染症を加えればその % はさらに増加することであろう。このように尿路感染症が泌尿器科疾患の中で占める割合は大きい。いつぼう、各種化学療法剤の普及に伴って感染菌の変遷が目立っている。1950 年代には尿路感染症の起因菌の約半数はブドウ菌を主とする球菌であったが、1960 年代に入ると漸次大腸菌を主とするグラム陰性菌が大半を占めるようになった。それと同時に耐性菌の出現、菌交代現象、副作用、paradoxical healing による後遺症の発生が起つており、ますます尿路感染症の治療は複雑さを加えて来た。いつぼう、治療に際して、宿主側のいろいろな因子を考慮に入れなければならないのは当然のことであるが、使用する抗生剤の抗菌力、吸収、排泄など薬剤の特長をつかみ、さらに宿主の起因菌、薬剤感受性をもとにして適正な抗生剤の使用が必要である。

私達は 1968 年神戸大学泌尿器科外来を訪れた原発性尿路感染症、続発性尿路感染症から分離した菌の薬剤感受性の検索を行なったので報告する。

検査方法

外来患者尿から分離した菌種 243 株について感受性試験、およびその中からセレクトした菌種について KM, CER, AB-PC, TC, Ft に対する最小発育阻止濃度を検討した。

感受性試験は栄研「ディスク」を用いた。最小発育阻止濃度は日本化学療法学会で定められた基準に従った。感受性ディスクの使用抗生剤は、次のとおり略記す

る。

Penicillin G (PC-G), Streptomycin (SM), Methylphenylisoxazolyl penicillin (MPI-PC), Erythromycin (EM), Chloramphenicol (CP), Kanamycin (KM), Tetracycline (TC), Nalidixic acid (Na), Cephaloridin (CER), Aminobenzyl penicillin (AB-PC), Furadantin (Ft)。

検査成績

1. 起因菌の種別

本学泌尿器科において 1968 年に泌尿器科外来を訪れた患者から分離した菌を、単純な尿路感染症と、原疾患に器質的、機能的な疾患を持ち、合併症として尿路感染症を起こした複雑な尿路感染症に分け検討した。

表 2 1968 年神戸大外来尿路感染症患者から分離した菌種別

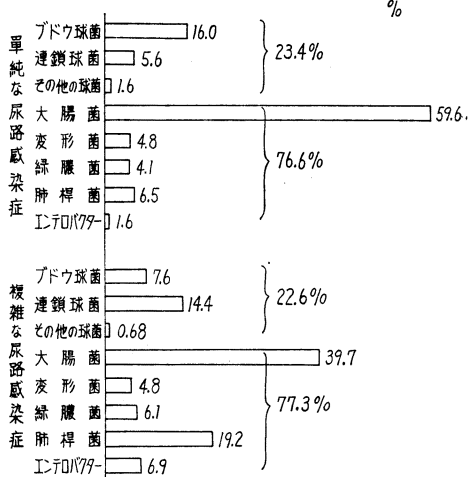


表 1 神戸大学泌尿器科外来患者統計 (1963~1968)

		1963	1964	1965	1966	1967	1968
外来患者総数		1533	1517	1628	2452	2215	2294
尿路感染症例		540 (35.4%)	565 (37.8%)	463 (27.4%)	633 (25.8%)	641 (28.9%)	551 (24.0%)
部位別	上部尿路感染症例	98 (18.1%)	127 (22.5%)	126 (27.2%)	70 (11.0%)	107 (16.6%)	104 (18.8%)
	下部尿路感染症例	442 (81.9%)	438 (77.5%)	337 (72.8%)	563 (88.9%)	534 (83.3%)	447 (81.1%)

表 3 1968 年神戸大外来尿路感染症分離菌の感受性試験

(ディスク法)

菌 別		全耐性	7 剤耐性	6 剤耐性	5 剤耐性	4 剤耐性	3 剤耐性	2 剤耐性	1 剤耐性	全感性	合計
単路 感 染 症	グラム陽性菌					6	4	4	1	19	34
	グラム陰性菌		1	2	3	8	7	21	17	32	91
	小 計		1	2	3	14	11	30	18	51	125
複路 感 染 症	グラム陽性菌				1	4	9	10	4	9	37
	グラム陰性菌	7	5	17	6	10	15	7	7	17	81
	小 計	7	5	17	7	14	24	17	11	16	118
合 計		7	6	19	10	28	35	47	29	67	243

グラム陽性菌：SM, CP, TC, KM, CER, PC-G, MPI-PC, EM

グラム陰性菌：SM, CP, TC, KM, CER, AB-PC, Na, Ft

表 4 1968 年神戸大入院術後尿路感染症分離菌の感受性試験

(ディスク法)

	全耐性	8 剤耐性	7 剤耐性	6 剤耐性	5 剤耐性	4 剤耐性	3 剤耐性	2 剤耐性	1 剤耐性	全感性	合計
グラム陰性菌	1	8	11	15	10	4	12	10	3	4	77
グラム陽性菌				1		1	2	4	1		9
合 計	1	8	11	16	10	5	14	14	4	4	86

グラム陰性菌：SM, CP, TC, KM, CER, AB-PC, CL, Na, Ft

グラム陽性菌：PC-G, EM, SP, CP, TC, KM, CER

単純な尿路感染症では分離菌が 1 種のものが 111 例、2 種以上の混合感染が 5 例であるに対して、複雑な尿路感染症では 1 種のものが 101 例、2 種以上の混合感染が 14 例と混合感染症例の増加が目立つ。

次に起因菌別に検討すると、単純な尿路感染症ではグラム陰性菌が 76.6%、グラム陽性菌が 23.4% とその比率は 3.27 : 1 である。

複雑な尿路感染症ではグラム陰性菌が 77.3%、グラム陽性菌が 22.6% とその比率は 3.42 : 1 である。やや複雑な尿路感染症のほうがグラム陰性菌の占める % がやや高い傾向を示したが、大差を認めなかった。

さらに詳細に菌別に分けると表 2 に示す結果である。単純な尿路感染症のうち、グラム陰性菌感染症の中では大腸菌によるものが 59.6% と圧倒的に多いのが目立つ。グラム陰性菌の中ではブ球菌による感染がやはり目立つ。

いつぼう、複雑な尿路感染症のうち、グラム陰性菌感染のうち、グラム陰性菌感染症では大腸菌によるものが 39.7% と、単純な尿路感染症に比し減少し、それにひきかえ、肺桿菌 (19.2%)、*Enterobacter* (6.9%) の増加が目立つ。

グラム陽性菌では連鎖球菌による尿路感染症がブ球菌による感染症に代わって増加しているのが注目される。

2. 各種抗生剤に対する感受性

1968 年本学泌尿器科外来で尿路から分離した菌 243 株について各種抗生剤に対する感受性をディスク法によつて調べた。その結果は表 3 に示す。

単純な尿路感染症では全抗生剤に感性を示したものがグラム陽性菌では 19 株、55.8%、グラム陰性菌では 32 株、35.2%、全体では 51 株 40.8% と割合に感性株は多かつた。しかし、複雑な尿路感染症ではグラム陰性菌では 9 株 31.0%、グラム陰性菌ではわずか 7 株 8.6% と感性株は少なかつた。

また、全部の薬剤に耐性を示したものが 7 株、8.6%、7 剤の抗生剤に耐性を示したものが 5 株、6.2%、6 剤の抗生剤に耐性を示したものが 17 株 20.9% と、複雑なグラム陰性菌による尿路感染症に対する治療が極めて困難であることを裏付けるものである。

いつぼう、1968 年本学泌尿器科入院患者で術後尿路感染を起こした症例から分離した菌 86 株について各種抗生剤に対する感受性をも検討した。その結果は表 4 に示す。

グラム陽性菌の株数が少ないため断定することはできないが、グラム陽性菌ではおおむね 2 剤、3 剤耐性の株が多く、感受性は比較的良好であるが、グラム陰性菌では 8 剤、7 剤、6 剤、5 剤の重剤耐性を示すものが 45 株、全体の 52.3% でその半数以上に重剤耐性株が見られた。

表 5 1968 年神戸大外来尿路感染症分離菌の感受性試験
単純な尿路感染症 (ディスク法)

グ陽 ラ性 ム菌	抗菌剤	S M	C P	T C	K M	C E R	PC-G	MPI-PC	E M
	感受性株 %	24 70.6	27 79.4	28 82.3	28 82.3	33 97.1	30 88.2	32 94.1	30 88.2
グ陰 ラ性 ム菌	抗菌剤	S M	C P	T C	K M	C E R	AB-PC	Na	Ft
	感受性株 %	60 65.9	57 62.6	78 85.7	84 92.3	88 96.7	73 80.2	89 97.8	87 95.6

複雑な尿路感染症

グ陽 ラ性 ム菌	抗菌剤	S M	C P	T C	K M	C E R	PC-G	MPI-PC	E M
	感受性株 %	16 43.2	27 72.9	28 75.6	29 78.4	32 86.5	29 78.4	30 81.1	29 78.4
グ陰 ラ性 ム菌	抗菌剤	S M	C P	T C	K M	C E R	AB-PC	Na	Ft
	感受性株 %	35 43.2	37 45.7	57 70.4	73 90.1	77 95.0	62 76.5	76 93.8	78 96.2

次にグラム陰陽性菌に対する常用抗菌剤に対する感受性を検討した。結果は表 5 に示す。単純な尿路感染症および複雑な尿路感染症より分離した菌に対する各種抗菌剤の感受性は表 5 に示す。

グラム陽性菌においては CER, MPI-PC, PC-G, EM, KM, TC, SM の順に耐性率が高くなっているが、一般に感性状態は良好で 70% 以上の感性を認めた。

グラム陰性菌においては Na, Ft, CER, KM がほぼ 90% 以上の良好な感性を示したが、CP, SM は 65.9%, 62.9% と耐性率が高くなっている。

いつぼう、複雑な尿路感染症より分離した菌に対する各種抗菌剤の感受性は当然のことながら、単純な尿路感染症から分離した菌に対する感受性よりも不良であった。

とくにグラム陰性菌に対してはその傾向は著明であった。すなわち SH, CP, TC の感性率は 43.2%, 45.7%, 70.4% とグラム陰性菌に対するそれよりも悪かった。しかし或る種の抗菌剤、グラム陽性菌に対する CER, MPI-PC, グラム陰性菌に対する KM, CER, Na, Ft では感性率は高かった。

3. Furadantin (Ft) の感受性 (特にグラム陰性菌に対する)

1969 年外来の尿路感染症から分離したグラム陰性菌 172 株 (単純な尿路感染症から分離したもの 91 株、複雑な尿路感染症より分離したもの 81 株) に対する Ft の感受性をディスク法にて検討した。

172 株中 Ft に感受性を認めたもの 165 株、95.9%

と感受性は極めて良好であつた。さらに詳細に検討すると単純な尿路感染症から分離した菌では 91 株中 87 株 95.6%, 複雑な尿路感染症から分離した菌では 81 株中 78 株 96.2% と、耐性菌の多く認められる複雑な尿路感染症分離菌に対しても極めて良好な感受性態度を示した。

単純な尿路感染症分離菌に対する各種薬剤の感受性と比較すると Na, CER について Ft が、複雑な尿路感染症分離菌に対する各種薬剤の感受性との比較は Ft が 1 番感受性がよく、次いで CER, Na の順であつた。しかし、両群においてその感性率の差は誤差範囲程度のもので考えられるので感性率はほぼ同程度のものである。

次に 1968 年外来の尿路感染症から分離した菌について各種抗菌剤に対する最小発育阻止濃度を Ft のそれと比較検討した。

1. 黄色ブドウ球菌に対する感受性

16 株において Ft と他の抗菌剤に対する感受性比較を行なつた。結果は表 6 に示す。

各種抗菌剤のブドウ球菌に対する感受性は CER が最もよく、そのすべてが 0.19 mcg/ml 以下であり、MCI-PC は 0.78~0.19 mcg/ml, KM では 1.56 mcg/ml をピークとして 3.12~0.09 mcg/ml の間にあり、CER, MCI-PC, KM には耐性株は認められなかつた。いつぼう、AB-PC は 100~0.09 mcg/ml, TC は ≥ 100 ~0.09 mcg/ml

表 6 尿路感染症分離 *Staph. aureus* に対する CER, MCI-PC, AB-PC, TC, KM, Ft の抗菌力

(16 株)

MIC (mcg/ml)	CER	MCI- PC	AB- PC	T C	K M	Ft
>100				3		
100			2	1		
50			1	2		
25			1	1		1
12.5						7
6.25			5			3
3.12			1	6	1	5
1.56				1	10	
0.78		5			2	
0.39		7	1			
0.19	10		1		1	
0.09	6	4	4	2	2	

ml の間に広く分布しており、AB-PC では 4 株、TC では 7 株に耐性株が認められた。

いつぼう、Ft では 12.5~3.12 mcg/ml の間に分布しており、AB-PC, TC は高濃度の部分と低濃度の 2 つの部分に分布しているに対して、Ft はやや高濃度の部分にかたまつて分布しているのを認めた。

2. 大腸菌に対する感受性

大腸菌 16 株において Ft (Ft は 28 株) Ft と他の抗生剤に対する感受性比較を行なつた。結果は表 7 に示す。

KM が 6.25~1.56 mcg/ml, CER が 3.12~25 mcg/ml と割合に感受性は良好であるが、AB-PC, KM は $\geq 100 \sim 1.56$ mcg/ml と広く分布しているのを認めた。Ft は 3.12~25 mcg/ml と中等度濃度の部分に分布しているのを認めた。

表 7 尿路感染症分離大腸菌に対する CER, KM, AB-PC, TC, Ft の抗菌力 (CER, KM, AB-PC, TC 16 株, Ft 28 株)

MIC (mcg/ml)	CER	KM	AB-PC	TC	Ft
>100			1	11	
100			1	1	
50	3		1	1	9
25			3		11
12.5	7	6	7		6
6.25	6	6	2	2	2
3.12		4	1	1	
1.56					

表 8 尿路感染症分離変形菌に対する KM, AB-PC, CER, Ft の抗菌力 (16 株)

MIC(mcg/ml)	KM	AB-PC	CER	Ft
>100	3	3	5	8
100		1	1	6
50			1	1
25	3	1	2	1
12.5	2	1	3	
6.25	5	3	4	
3.12	3	6		
1.56		1		

表 9 尿路感染症分離 *Enterobacter* に対する CER, Ft の抗菌力 (11 株)

MIC(mcg/ml)	CER	Ft	MIC(mcg/ml)	CER	Ft
>100	9		25		2
100	2	2	12.5		1
50		6			

3. 変形菌に対する感受性

16 株において Ft と他抗生剤に対する感受性比較を行なつた。結果は表 8 に示す。

KM, AB-PC, CER はほぼ高濃度の部分と低濃度の部分に分かれて分布しているに対し、Ft は 25~>100 mcg/ml に 1 つの集団として分布している。

4. *Enterobacter* に対する感受性

11 株に対する CER との感受性比較は表 9 に示す。高濃度株もない代りに低濃度株も認めなかつた。CER の感受性よりやや良好である結果を得た。

考 按

化学療法剤の普及に伴なう起因菌の変遷については既によくの人々の報告がある。これらの報告の一致した結論は各種抗生剤に耐性をしめすグラム陰性菌の増加、とくに緑膿菌、変形菌、肺桿菌等のいわゆる弱毒菌による感染の増加である。

私達の 1968 年の外来の尿路感染症、入院の尿路感染症から分離した菌においてもその傾向は見られた。とくに膀胱腫瘍、前立腺肥大症、前立腺癌その他器質的、機能的尿路疾患に合併する複雑な尿路感染症においては、肺桿菌、変形菌、緑膿菌の占める % はかなり高いものであつた。グラム陰性菌の増加して来た原因を考えて見ると、各種抗生物質の普及、個体側の諸因子が考えられる。

耐性球菌には合成 PC をはじめとする一連の新しい抗生物質の使用により、ほぼ解決することができたが、グラム陰性菌に対しては、現在の抗生剤に対して抵抗性を示すものが多く、また耐性の獲得の傾向が強いことが原因とも考える。

次に尿路感染症起因菌の感受性の問題であるが、すでに尿路分離菌の各種抗生剤に対する抗菌力は多くの人々により報告されている。これらを要約すると、グラム陽性菌に対しては PC, CER, Ft, KM が、グラム陰性菌に対しては Ft, Na, KM, CER, CL などは感性状態は良好であるが SM, CP, TC は漸次耐性率が増加し、現在においては半数において耐性株が認められるとされている。

私達の成績では単純な尿路感染症から分離したグラム陽性菌、陰性菌に対しては、私達の調べ得た SM, CP, TC, KM, CER, PC-G, MPI-PC, EM の感受性は割合に良好で、ほぼ 70% 以上の感性率を示した。CER>MPI-PC>EM>KM=TC>CP>SM の順に、またグラム陰性菌に対する私達の調べ得た SM, CP, TC, KM, CER, AB-PC, Na, Ft の感受性は SM, CP を除いてほぼ 80% 以上の感性率を示した。抗菌力は Na>CER>Ft>TC>AB-PC>SM>CP の順であつた。

複雑な尿路感染症から分離したグラム陽性菌、陰性菌に対する各種抗生剤の感受性は、グラム陽性菌に対して

は良好であるが、グラム陰性菌に対しては Ft, Na, CER, KM を除いてかなり悪かった。TC の感性率は 70.4% とまずまずの成績であるが CP は 45.7%, SM は 43.2% と不良で諸家の報告にはほぼ一致していた。いつぼう、Ft の各種菌に対する抗菌力はすでに発表されている。SCHNIERSON に依ればすべての菌に対して 90% 以上の感受性を示すと報告されている。

グラム陰性菌に対するの感受性をディスク法によつて調べた私達の成績でも 172 株中、耐性を示したものはわずか 7 株、約 4% の極めて良好な感性態度を示した。

また、寒天平板稀釈法で調べたブ球菌、大腸菌、変形菌、腸球菌に対する Ft の感受性分布は TC よりやや劣る程度であるが、他の抗生物質と異なり、著るしい低濃度で阻止される株もない代わりに、高濃度耐性株も認められなかつた。

以上の成績から、さらに Ft の尿中排泄率が極めて高い点、耐性菌の出現が極めて少ない点から考えて、今後ますます尿路感染症の治療に Ft の利用価値が高いと考える。

結 語

1) 最近の尿路感染症の起因菌の変遷について考察するため、1968 年外来尿路感染症分離菌の菌種を調べたところ、大腸菌、肺桿菌、変形菌、緑膿菌を主とするグ

ラム陰性菌がその大半を占めた。

2) 1968 年外来および入院患者から分離した菌の感性態度をディスク法、寒天平板稀釈法によつて調べた。グラム陽性菌に対しては、CER, MPI-PC, PC-G, EM が、グラム陰性菌に対しては CER, Na, Ft, KM が良好な感性態度を示した。

3) Ft の感性状態をグラム陰性菌を中心として調べたところ、CER, Na とほぼ同様、耐性菌も少なく、極めて良好な感受性を示した

文 献

- 1) 市川篤二, 黒川一男: 日泌尿会誌 41: 84, 1950
- 2) 占部慎二: 皮と泌 23: 357, 1961
- 3) 山本忠次郎, 鳴海敏夫ほか: 日泌尿会誌 58: 268, 1967
- 4) 大越正秋ほか: 治療 46: 953, 1964
- 5) 大越正秋ほか: 医人 14: 516, 1965
- 6) 西浦常雄ほか: 泌尿紀要 10: 41, 1965
- 7) 石神襄次: 第 17 回日本医学会総会学術講演集 II: 176, 1967
- 8) 牧野昌彦: 泌尿紀要 14: 351, 1968
- 9) SCHEIERSON, S. S.: Antibiot. & Chemoth. 6: 212, 1965
- 10) NESBIT, R. E. L. & YOUNG, J. E.: Obst. & Gyne. 10: 89, 1957
- 11) SEBATTEN, W. E. & PERSKY, L.: Am. J. Surg. 86: 720, 1953

ON THE PATHOGENIC BACTERIA AND THEIR DRUG RESISTANCE OF THE URINARY TRACT INFECTIONS IN THE CLINIC OF UROLOGY, UNIVERSITY OF KOBE IN 1968

—With Special Reference on Furadantin—

SHINJI HARA

Clinic of Urology, University of Kobe

1) For the purpose of investigating the recent transference of pathogenic bacteria of the urinary tract infections, the study was carried out on the species isolated from the outpatients of urinary tract infections in 1968. It was clarified that Gram-negative bacteria were encountered mostly, *i.e.* *Escherichia coli*, *Bacillus pneumoniae*, *Bacillus proteus* and *Bacillus pyocyaneus*.

2) The sensitivity was examined by disk method and agar plate dilution method on the bacteria isolated from both out- and in-patients in 1968.

As the result, CER, MPI-PC, PC-G and EM demonstrated a good susceptibility to Gram-positive bacteria, while CER, Na, Ft and KM to Gram-negative bacteria.

3) The Ft sensitivity was examined with special reference on Gram-negative bacteria. The result revealed that this drug showed a quite excellent sensitivity to those bacteria almost equally to CET and Na, besides there encountered scarcely no resistant bacteria.