

最近のグラム陰性桿菌に関する統計

大越正秋・河村信夫・岡田敬司

東海大学泌尿器科学教室

田崎 寛

慶応義塾大学泌尿器科学教室

(昭和51年7月5日受付)

はじめに

著者の1人 大越は第19回日本医学会総会の際行なわれた「感染症の化学療法」なるシンポジウムのなかで「グラム陰性桿菌感染症の化学療法」の題を与えられた。そこでこの機会に全国主要施設に年次別の検出菌株数の統計を頂くようお願いした。それとともに慶応義塾大学病院泌尿器科において得られた菌についても調査した。

これらの結果について以下述べることにする。全国的に協力頂いた機関は次に掲げるとおりで、心から御礼申し上げる次第である。なお菌株の蒐集期間は、1970～1974年の5年間である。

GNB 調査協力機関

- 札幌大学泌尿器科 岩手医大細菌
- 新潟大学中検 新潟大学眼科
- 東大医科研内科 慈恵大学第3内科
- 東京大学泌尿器科 東京大学中検
- 千葉大学泌尿器科 東京歯大外科
- 慶応義塾大学中検 順天堂大学臨床病理
- 慶応義塾大学外科 東邦大学泌尿器科
- 昭和大学小児科 関通病院泌尿器科
- 関通病院微生物検査科 横浜市大外科
- 横浜市大泌尿科 岐阜大学泌尿器科
- 川崎井田病院外科 関西医大第1内科
- 大阪市大第2外科 神戸社保中央病院
- 泉北病院内科 岡山大学皮膚科
- 神戸大学泌尿器科 岡山大学泌尿器科
- 徳島大学泌尿器科 九州大学泌尿器科
- 徳島大学内科

I. 全国集計

表記の各施設から頂いた菌種の統計は、臨床教室のものも、中央検査室のものもまじっており、前者のうちにも起炎菌だけにしぼってあるものもあり、検出菌総てを含んでいるものもあるというわけであり、中検からのものは当然検出菌の総てであろうし、1人の患者から出た同じ菌が何回も数えられていることもやむを得ない。

このように不揃いの data をまとめることは、その結果がゆがめられることは明らかであるが、大体の傾向を

察知しようという目的で、ある程度のひずみを覚悟の上で統計の結果を述べることにする。

Fig.1 は近年各臓器の感染症の起炎菌としてグラム陰性桿菌 (以下, GNB) がふえたといわれているので、全国から送られてきた菌種別の数をもととして、1970年以降 (これ以前のデータは少なかった) の GNB が総検出菌中に占める率を、年とともに追って見たもので、それとともに東大と九大の泌尿器科の統計も並べてみた。泌尿器科患者から得られた株 (12,867株) と、それ以外の患者材料からの株 (22,076株) とに分けて、GNBの占める比率をしらべると、前者では1970年は別として大体80%前後に安定しており、後者では1970年の約60%から上昇傾向にあるといえそうである。

菌株別分類につき、1970～1971の2年間 (以後、前期と称す) と1973～1974の2年間 (以後、後期と称す) とで比較したのが Table 1 であって、それをわかりやすくグラフ化したのが Fig.2 である。

菌種別にみるとやはり E. coli の比率が大きく、その他では Klebsiella, Pseudomonas などが多く、 Proteus

Fig. 1 Ratio of isolation of Gram-negative bacteria in Japan

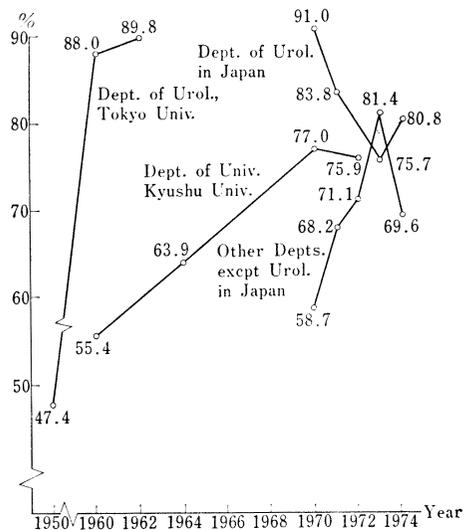
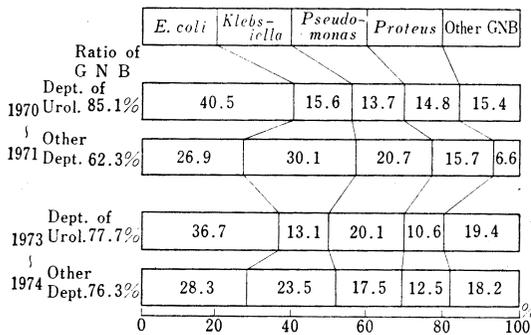


Table 1 Distribution of Gram-negative bacteria isolated in Japan

	Source of bacteria	Number or percent	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Proteus</i>	G N B	Total	Cocci & others	Grand total
1970	Urology Dept.	n %	2,114 40.5	811 15.6	712 13.7	774 14.8	803 15.4	5,214 85.1	910 14.9	6,124
	Other Dept.	n %	2,416 26.9	2,697 30.1	1,860 20.7	1,408 15.7	593 6.6	8,974 62.3	5,420 37.7	14,394
1971	Total	n %	4,530 31.9	3,508 24.7	2,572 18.1	2,182 15.4	1,396 9.8	14,188 69.2	6,330 30.8	20,518
	Urology Dept.	n %	1,447 36.7	517 13.1	792 20.1	418 10.6	765 19.4	3,939 77.7	1,130 22.3	5,069
1973	Other Dept.	n %	1,661 28.3	1,378 23.5	1,023 17.5	731 12.5	1,068 18.2	5,861 76.3	1,820 23.7	7,681
	Total	n %	3,108 31.7	1,895 19.3	1,815 18.5	1,149 11.7	1,833 18.7	9,800 76.9	2,950 23.1	12,750
1974	Urology Dept.	n %	1,447 36.7	517 13.1	792 20.1	418 10.6	765 19.4	3,939 77.7	1,130 22.3	5,069
	Other Dept.	n %	1,661 28.3	1,378 23.5	1,023 17.5	731 12.5	1,068 18.2	5,861 76.3	1,820 23.7	7,681
1974	Total	n %	3,108 31.7	1,895 19.3	1,815 18.5	1,149 11.7	1,833 18.7	9,800 76.9	2,950 23.1	12,750

Fig. 2 Distribution of Gram-negative bacteria isolated in Japan



群がこれについている。

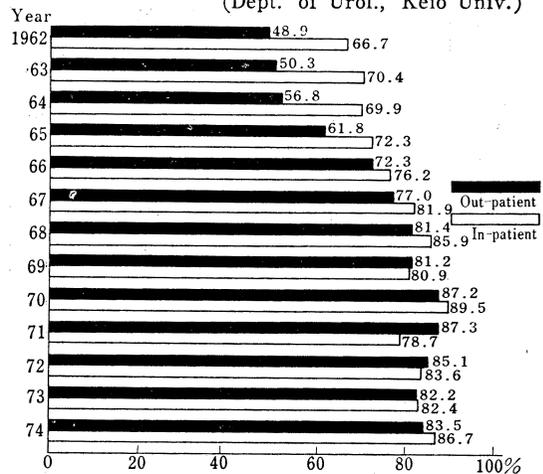
この Fig.2 を一見していえることは、泌尿器科由来菌では、その他の施設からの由来菌に比し、*E. coli* の占める比率が大きく、*Klebsiella* についてはその逆であるということであり、これはこの項の冒頭に述べた事情を考慮に入れても事実とみてよいのではなからうか。

II. 慶応大学泌尿器科で得られた菌の集計

当科において検出された起炎菌のうち GNB の占める比率を 1962 年以来年次別にしらべたのが Fig.3 で、外来患者由来菌と入院患者由来菌に分けてみると、1962 年には前者で約 50%，後者で約 70% の率であったが、漸次その率が上昇し、かつ両者の差が縮まり、1968 年以降は横這い状態がかつ両者に差がみられないで、1974 年にはともに 85%，前後となっている。

1970 年以降については詳細な統計があるので以下この数字をもとにして述べる。この統計における検出菌は、いずれも定量培養で  $10^6/ml$  (少数例で  $10^4/ml$ ) 以

Fig. 3 Isolation rate of Gram-negative bacteria (Dept. of Urol., Keio Univ.)



上の数を得られたものだけとし、同じ菌種については何回検出されても、同一患者 1 株を原則としたが、著るしく対抗菌剤感受性パターンが違っているものと、年度の異なるものとは別に算入した。

1. GNB の分類

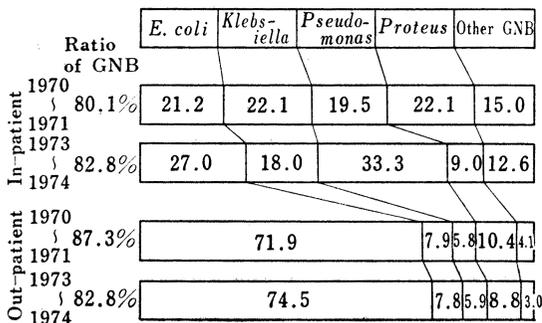
慶大泌尿器科で得られた GNB では、全国集計の場合と同じく、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* 群の 4 菌種が多く、それらの合計により 80% が占められているので、この 4 菌種を中心にして以下統計してみることとする。詳細の数字は Table 2, 3 に示し、以下これをもとにして作図したものについて検討してみる。

GNB のうちそれら 4 菌種の検出率を % をもって示したものが、Fig.4 であって、なおこれらを外来患者由来、入院患者由来別、および年次別に示している。

Table 2 Distribution of Gram-negative bacteria isolated from out-patients  
Dept. of Urol., Keio Univ.

		<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	<i>Proteus</i>	Other GNB	GNB Total	Cocci & others	Grand total
1970	n	54(M) 246(F) 300	19 26 45	23 29	23 41	11 21	130 436	37 64	167 500
	%	68.8	10.3	6.7	9.4	4.8	87.2	12.8	
1971	n	58 359	19 8 27	16 24	27 54	11 17	131 481	31 70	162 551
	%	74.6	5.6	5.0	11.2	3.5	87.3	12.7	
1970 & 1971	n	112 659	38 34 72	39 53	50 95	22 38	261 917	68 134	329 1,051
	%	71.9	7.9	5.8	10.4	4.1	87.3	12.7	
1972	n	59 333	16 16 32	19 34	28 58	17 27	139 486	46 85	185 571
	%	68.5	6.6	7.4	11.9	5.6	85.1	14.9	
1973	n	49 305	17 13 30	18 25	22 33	8 12	114 405	48 88	162 493
	%	75.3	7.4	6.2	8.2	3.0	82.2	17.8	
1974	n	54 287	19 13 32	17 22	19 37	8 12	117 390	42 77	159 457
	%	73.6	8.2	5.6	9.5	3.1	83.5	16.5	
1973 & 1974	n	103 592	36 26 62	35 47	41 70	16 24	231 795	90 165	321 960
	%	74.5	7.8	5.9	8.8	3.0	82.8	17.2	
Total	n	274 1,584	90 76 166	93 136	119 223	55 89	631 2,198	204 384	835 2,582
	%	72.1	7.5	6.2	10.1	4.1	85.1	14.9	
Percent of male & female	Male	43.4	14.3	14.7	18.9	8.7	75.6	24.4	
	Female	83.6	4.9	2.7	6.5	2.2	89.7	10.3	

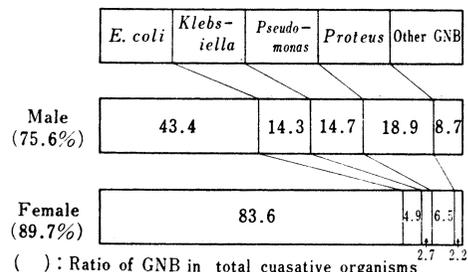
Fig. 4 Distribution of gram-negative bacteria  
(Dept. of Urol., Keio Univ.)



まず外来と入院の別に分けてみて、著るしく目立つことは、*E. coli* の占める率が前者で70%余、後者が20%余と後者に比し、前者が約3倍多いことである。

入院患者由来株について、前期と後期とを比較してみると、*E. coli* と *Klebsiella* との和 (A群) は *Pseudo-*

Fig. 5 Distribution of Gram-negative bacteria in male and female of out-patients  
(Dept. of Urol., Keio Univ.)



*monas* と *Proteus* 群の和 (B群) と大体同じで、後期では前期に比しA群の中では *E. coli* がふえ、B群のなかでは *Pseudomonas* がふえている。

外来患者由来株では年次的変化につき特別のことはみられない。

Fig. 5 は外来患者由来株を男女別に分けてみたもの

Table 3 Distribution of Gram-negative bacteria isolated from in-patients

		Dept. of Urol., Keio Univ.							
		<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	<i>Proteus</i>	other GNB	GNB Total	Cocci & others	Grand total
1970	n	3	5	4	2	3	17	2	19
	%	17.6	29.4	23.5	11.8	17.6	89.5	10.5	
1971	n	21	20	18	23	14	96	26	122
	%	21.9	20.8	18.8	24.0	14.6	78.7	21.3	
1970 +	n	24	25	22	25	17	113	28	141
	1971	%	21.2	22.1	19.5	22.1	15.0	80.1	19.9
1972	n	37	32	45	30	34	178	35	213
	%	20.8	18.0	25.3	16.9	19.1	83.6	16.4	
1973	n	15	13	20	11	11	70	15	85
	%	21.4	18.6	28.6	15.7	15.7	82.4	17.6	
1974	n	15	7	17	10	3	52	8	60
	%	28.8	13.5	32.7	19.2	5.8	86.7	13.3	
1973 +	n	30	20	37	10	14	111	23	134
	1974	%	27.0	18.0	33.3	9.0	12.6	82.8	17.2
Total	n	91	77	104	65	65	402	86	488
	%	22.6	19.2	25.9	16.2	16.2	82.4	17.6	

で、GNB の占める率が、男性で 76%、女性で約 90% と、女性において多く、菌種別では *E. coli* の占める率が女性で 83.6% と、男性の 43.4% の約 2 倍と多い。これは女性の外来患者には急性単純性膀胱炎が多く、この起炎菌の大部分が、本菌であることによる。その他では *Proteus* 群が男女とも *E. coli* について多いが、この大部分は *Proteus mirabilis* で、*Proteus* 属全体で 223 株(男性由来 119 株、女性由来 104 株)で、うち *Proteus mirabilis* は男女それぞれ、59 株と 81 株で、比率にすると 49.6% と 77.9% となり、女性に断然多くみられ、この大部分は急性単純性膀胱炎の起炎菌である。これは外来患者の特有な傾向である。

2. GNB の感受性の変化

上記の菌株の大部分のものについては、諸種抗菌剤に対するディスク感受性が検査してあるので、そのうち得られた菌株の数が多い *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* の 4 種について、入院患者由来と外来患者由来とに分けて比較し、またさらに前期と後期とに別々にまとめた比較も行なってみた。なお、ディスク感受性(+)と(++)とを併せて感受性ありとして、ABPC(Ampicillin), CBPC(Cantamicin), KM(Kana-

mycin), SM(Streptomycin), CL(Colistin), CP(Chloramphenicol), TC(Tetracycline), NA(Nalidixic acid), SI(Sulfa drug), の 11 薬剤について得られた結果をヒストグラム化したのが Fig.6~15 である。なお ABPC と CBPC と CER をあわせて  $\beta$ -lactam 抗生剤とよぶことにする。

1. *E. coli*

a. 前期と後期の比較 (Fig.6)

Fig.6 Susceptibility of *E. coli* classified by year groups (Dept. of Urol., Keio Univ.)

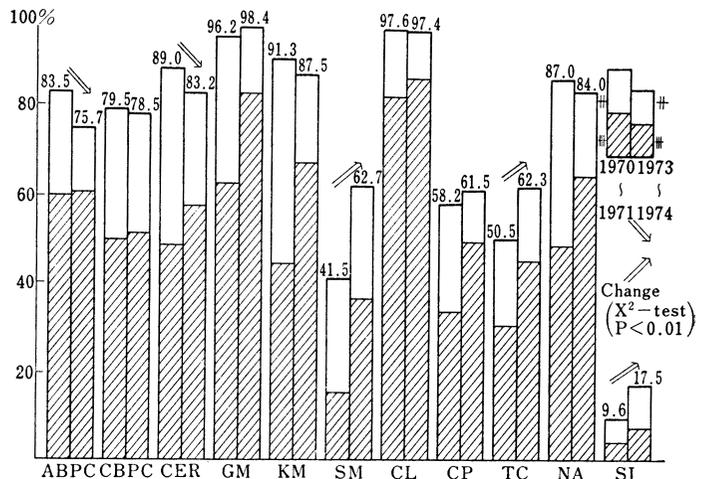
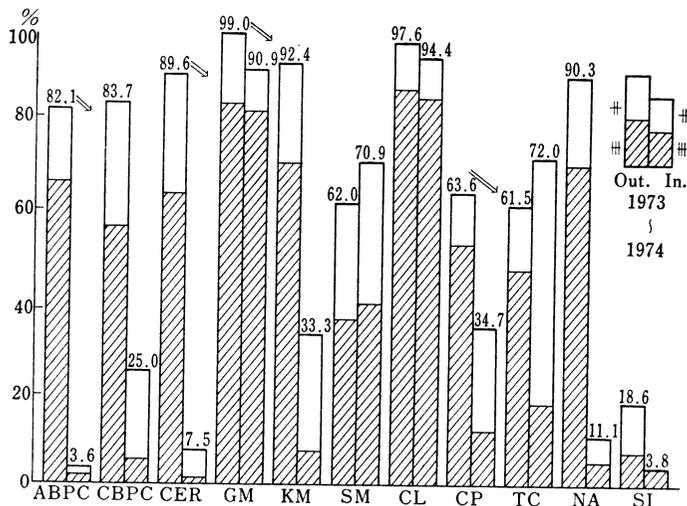


Fig. 7 Susceptibility of *E. coli* isolated from out- and in-patients (Dept. of Urol., Keio Univ.)



両群間における感受性に大きな差異は認められないが、SM, TC, SI の3薬剤に対しては後期群のほうに感受性の増大が認められ、いっぽう ABPC と CER に対しては、逆の傾向がみられる (いずれも  $P < 0.01$  で有意差)。

b. 入院患者由来と外来患者由来との比較 (Fig. 7)

この両者間には、感受性に大きな差異が認められる。すなわち最近の傾向をみるために、1973~1974 年間に集められ、かつディスク感受性が検査されてある、外来患者由来約 600 株、入院患者由来約 50 株についてしらべてみると、外来患者由来菌株は、入院のそれに比し一般に感受性が高い。これは前者が急性単純性感染症由来のものが大部分であるに対し、後者は慢性複雑性感染症に由来していることにより当然考えられることである。この傾向は、 $\beta$ -lactam 抗生剤においてことに明らかで、

その他 NA, GM, KM, CP などにおいてもその差は有意である。なお、1970~1974 年間の入院患者全体の数字ならびにパーセントは Table 4 のとおりである。

c. 抗菌剤に対する感受性の共通性

なお上記 11 種の抗菌剤に対する感受性の態度を通観してみると、1つの共通性があることが目につく。そこで各々の共通性により別け、かつそれを外来患者由来株と入院患者由来株に分類して比率をもって示したのが Fig. 8 である。

i. 大部分の抗菌剤に感受性 (ディスク++) のある群

ほとんど全部の抗菌別にディスク++ (ごく一部に Sulfa 剤などに++のものも含む) のものが目立ち、外来、入院それぞれ 37.9% と 14.1% となる (Fig. 8 の左上)。

ii. いわゆる多剤耐性の群

SM, CP, TC, Sulfa の4剤に耐性 (ディスク, 陰性)

Fig. 8 Classification and comparison of *E. coli* by its susceptibility to 11 antimicrobial agents (620 strains obtained from out-patients and 92 strains from in-patients) (Dept. of Urol., Keio Univ.)

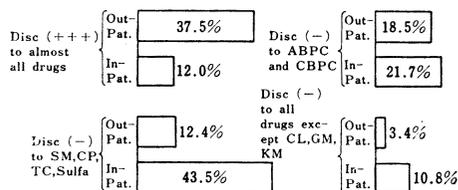


Table 4 Susceptibility of *E. coli* isolated from in-patients (1970-1974)

(Dept. of Urol., Keio Univ.)

Disc		ABPC	CBPC	CER	GM	KM	SM	CL	CP	TC	NA	SI	Total
+++	n	30	23	23	63	42	11	64	27	20	41	3	347
	%	34.1	27.7	26.7	73.3	48.3	15.7	82.1	32.1	22.7	47.7	4.4	38.4
++	n	15	18	35	20	24	18	13	14	17	20	4	198
	%	17.1	21.7	40.7	23.3	27.6	25.7	16.7	16.7	19.3	23.3	5.9	21.9
+	n	2	1	11	2	4	19	0	6	30	9	3	87
	%	2.3	1.2	12.8	2.3	4.6	27.1	0	7.1	34.1	10.5	4.4	9.6
-	n	41	41	17	1	17	22	1	37	21	16	58	272
	%	46.6	49.4	19.8	1.2	19.5	31.4	1.3	44.1	23.9	18.6	85.3	30.1
Total		88	83	86	86	87	70	78	84	88	86	68	904

のものがいわゆる多剤耐性といわれているがこれに属するものは、Fig. 8 の左下に示してあり、外来、入院、それぞれ 12.4% と 43.5% で、入院患者由来株に半数近く認められる。

### iii. ペニシリン系 2 剤に耐性の群

ABPC と CBPC とに揃ってディスク陰性のもも目についたので、これを拾ってみると、Fig. 8 中右上のとおりで、外来、入院それぞれ 18.5% と 21.7% で大体同じ比率といえよう。

### iv. CL, GM, KM 以外の抗菌剤に耐性の群

11 種抗菌剤中表記 3 剤を除く他の抗菌剤、すなわち、 $\beta$ -lactam 抗生剤、SM, CP, TC, Sulfa の 4 剤、および NA にディスク陰性のもも 1 つの傾向として認められ、外来、入院それぞれ 3.4% と 10.8% となっている。

## 2. *Klebsiella*

### a. 前期と後期の比較 (Fig. 9)

両群間における感受性に大きな差異は認められないが、SM については有意の差をもって、後期における感受性の増大が認められる。なお、外来患者由来菌だけに限って、11 抗菌剤全部につき、前期と後期を比較してみると  $P < 0.05$  で後期のほうが高くなっている。

### b. 入院患者由来と外来患者との比較 (Fig. 10)

両者間に大きな差はない。 $\beta$ -lactam 抗生剤および KM に対して入院患者由来株の感受性が外来のそれより、やや低いが有意の差ではない。ただし KM の場合ディスク感受性の一、十、卅の総てを考慮に入ると  $P < 0.05$  をもって差ありといえる。

## 3. *Pseudomonas*

### a. 前期と後期の比較 (Fig. 11)

両群間に大きな差は認められないが、SM, TC, CP に対する感受性が後期において増大している (SM と TC では  $P < 0.01$ )。

### b. 入院患者由来と外来患者との比較 (Fig. 12)

両者間に大きな差はない。しかし KM と SM に対して入院患者由来株の感受性が外来のそれに比してやや低い傾向が認められる。

なお入院患者由来菌 (1970~1974) についての各種薬

Fig. 9 Susceptibility of *Klebsiella* classified by year groups (Dept. of Urol., Keio Univ.)

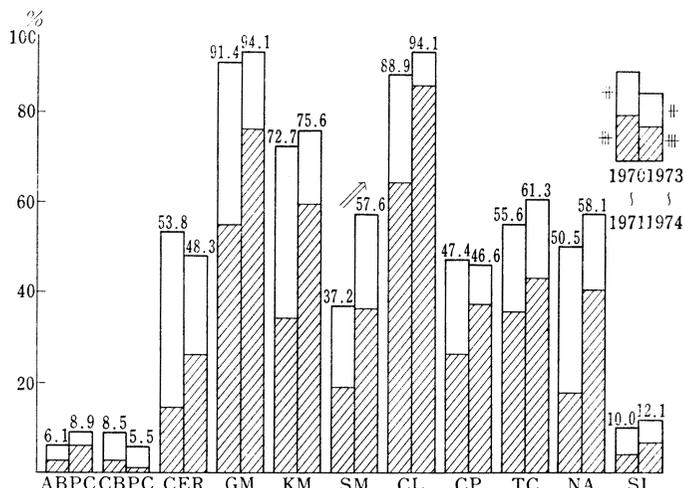
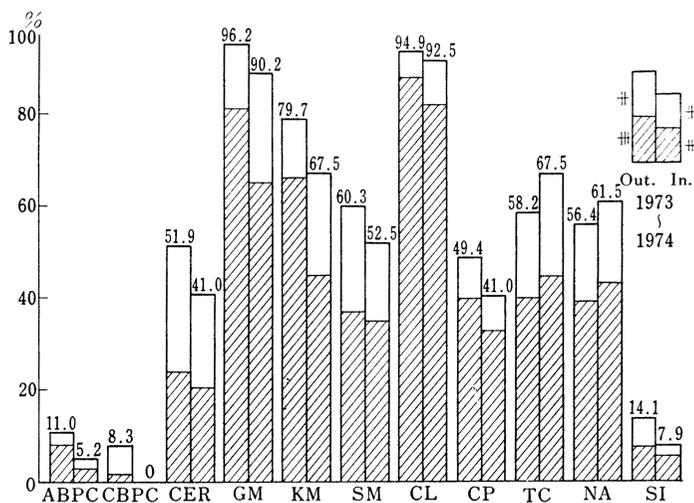


Fig. 10 Susceptibility of *Klebsiella* isolated from out- and in-patients (Dept. of Urol., Keio Univ.)



剤感受性の調査結果は Table 5 のとおりで、これを Aminoglycoside 系薬剤およびコリスチンの群と、TC, CP, NA, SI 群と、 $\beta$ -lactam 剤の 3 群に分けて図示したのが Fig. 13 である。TC と SM に対する感受性が案外よい点が目につく程度で、あとは予想されたとおりである。

またこの菌株と同じ条件の *E. coli* 菌株と感受性を比較したのが Fig. 14 で、GM, CL 以外は大きな差が認められる。

## 4. *Proteus* 群

### a. 前期と後期の比較 (Fig. 15)

両群間に差が認められ全部の薬剤に対する感受性を総

Fig. 11 Susceptibility of *Pseudomonas* classified by year groups (Dept. of Urol., Keio Univ.)

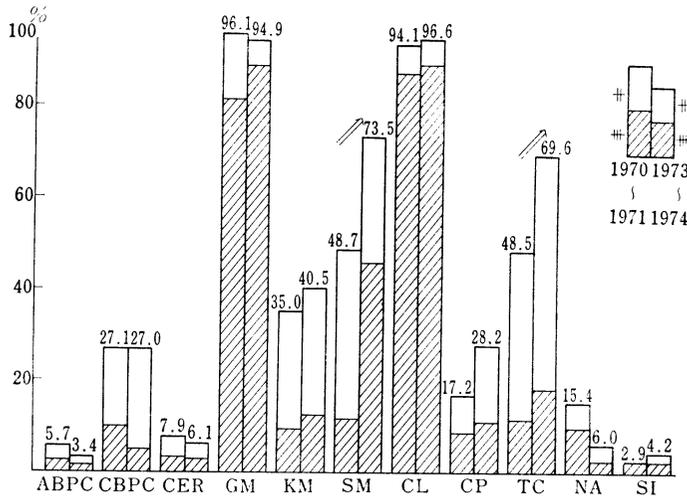


Fig. 12 Susceptibility of *Pseudomonas* isolated from out- and in-patients (Dept. of Urol., Keio Univ.)

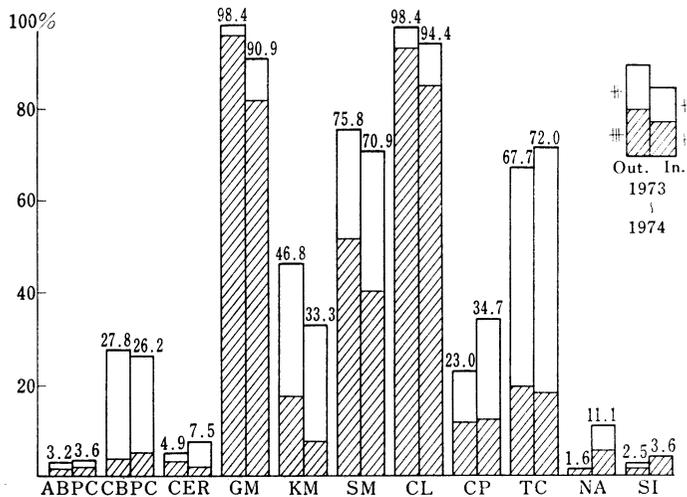


Table 5. Susceptibility of *Pseudomonas* isolated from in-patients (1970-1974) (Dept. of Urol., Keio Univ.)

Disc		ABPC	CBPC	CER	GM	KM	SM	CL	CP	TC	NA	SI	Total
+++	n	0	6	2	155	13	77	162	20	35	5	3	478
	%	0	4.1	1.2	93.9	7.4	45.3	91.0	11.1	19.6	2.8	1.8	25.4
++	n	6	30	1	7	49	36	8	21	81	5	2	246
	%	3.5	20.5	0.6	4.2	27.8	21.2	4.5	11.7	45.3	2.8	1.2	13.1
+	n	2	49	2	2	81	8	2	50	41	38	2	277
	%	1.2	33.6	1.2	1.2	46.0	4.7	1.1	27.8	22.9	21.6	1.2	14.7
-	n	162	61	168	1	33	49	6	89	22	128	161	880
	%	95.3	41.8	97.1	0.6	18.8	28.8	3.4	49.4	12.3	72.7	95.8	46.8
Total		170	146	173	165	176	170	178	180	179	176	168	1,881

合して  $P < 0.01$  の有意差をもって、後期において増大している。その差の少ないのは GM, CL, NA, SI の 4 種だけで、 $\beta$ -lactam 抗生剤において増大傾向が強くと、ABPC, CBPC, KM では  $P < 0.01$ , SM と CP では  $P < 0.05$  で有意差が認められる。

b. 入院患者由来と外来患者由来の比較 (Fig.16)

両者間に大きな差はないが、 $\beta$ -lactam 抗生剤と CP, TC に対する感受性が入院患者由来株において低下していることが認められる。

しかしいずれも有意差ではない。ただし、CP については、ディスク感受性の一、十、廿、卅の全部を考慮に入れると  $P < 0.05$  で差ありということになる。

5. 小 括

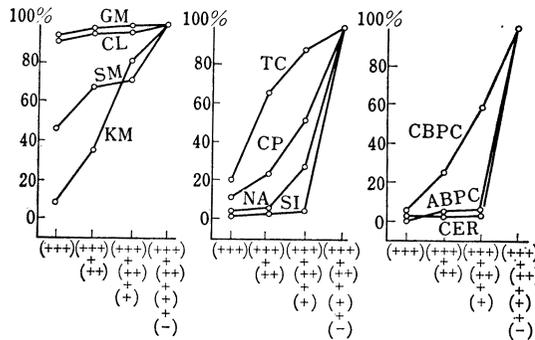
以上の成績をとりまとめたのが Table 6 であって表中矢印は感受性の増大(↑)または低下(↓)を示し、矢印 2 本は  $P < 0.01$  で有意差のものを表わしている。総てを通じて、GM, KM, CL と SI は大きな差を認めていない。

a. 前期と後期の比較

後期群のほうが、感受性が増大しているものが多く、薬剤では SM, 菌種では *E. coli* と *Proteus* 群にその傾向が強い。ただし *E. coli* の ABPC と CER に対する感受性だけは逆に低下している。

b. 入院患者由来と外来患者由来との比較

Fig. 13 Accumulation curve of susceptibility ratio of *Pseudomonas* isolated from in-patients (Dept. of Urol., Keio Univ.)



GM, CL, SI の 3 剤を除けば、入院患者由来群において、感受性が低くなっているが *E. coli* 以外においてその差が有無でない。

考 案

尿路感染症の起炎菌の菌種別に関する統計は枚挙にいとまないほど報告があり、いずれも近年 GNB の占める率が高くなっており、そのうち *E. coli* が多い点で一致している。ことに感染症を Uncomplicated と Complicated に分けてみると前者において、*E. coli* が多い傾向が強いことも共通的に認められており、このことについて古くは COLEMAN & TAYLOR<sup>1)</sup>(1949) の論文があり、かれらのデータによると Uncomplicated で 49/60 (81.7

%)、Complicated で 7/40 (17.5%) と大きな差を示している。日本の例をとれば、河田ら<sup>2)</sup>(1968) の論文では、前者と後者のそれぞれの率が膀胱炎では 49.1% と 16.1%、腎盂腎炎では、44.4% と 16.4% となっている。われわれの統計では起炎菌を外来患者由来と入院患者由来というふうに分けているが、大体、前者が Uncomplicated、後者が Complicated に当り、それぞれ、74.5% と 19.7% (1973, 4 年) となっている (ただしこれは GNB だけのなかの%)。

外来と入院と分けた大川<sup>3)</sup> の論文でも、前者 67.6%、後者 34.7% (1972) と大きなひらきをみせている (球菌などを含む菌株数に対する%)。

この傾向は *E. coli* についてばかりでなく、他の細菌についてもいえることであって、抗菌剤の選択やその投与量やその方法をきめるにあたり、必ず考慮しなければならないことである。

この GNB の増加の原因は、抗菌剤の使用頻度が高いことであるといわれており、一般に認められていたが、Medical Tribune<sup>4)</sup> 誌が伝える、米国政府が組織した「グラム陰性桿菌に関する特別研究グループ」(COOPER<sup>4)</sup>) を委員長とする委員会) が 3 カ月にわたって調査した結果によれば、GNB の増加の原因には相互に関連する複数因子があり、そのなかで抗生物質の果たしている役割りを正確に解明することはできないとし、GNB がふえ、またその菌血症がふえたことは、老令者の占める割合がふえ重症者も生き

Fig. 14 Comparison of susceptibility of *E. coli* and *Pseudomonas* isolated from in-patients (Dept. of Urol., Keio Univ.) (1970-1974)

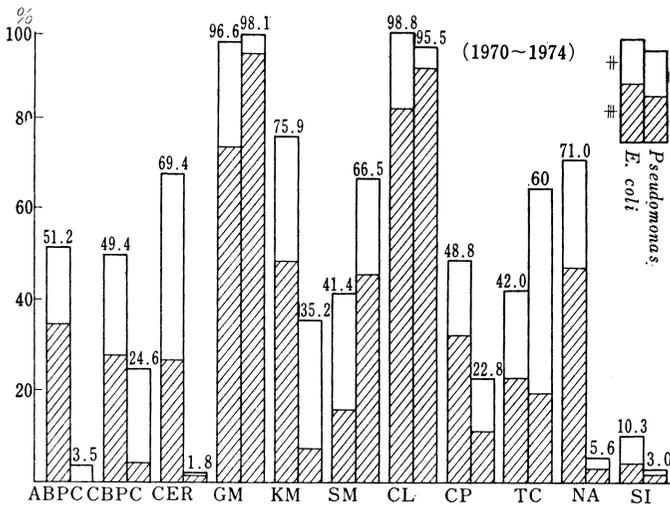


Fig. 15 Susceptibility of *Proteus* classified by year groups (Dept. of Urol., Keio Univ.)

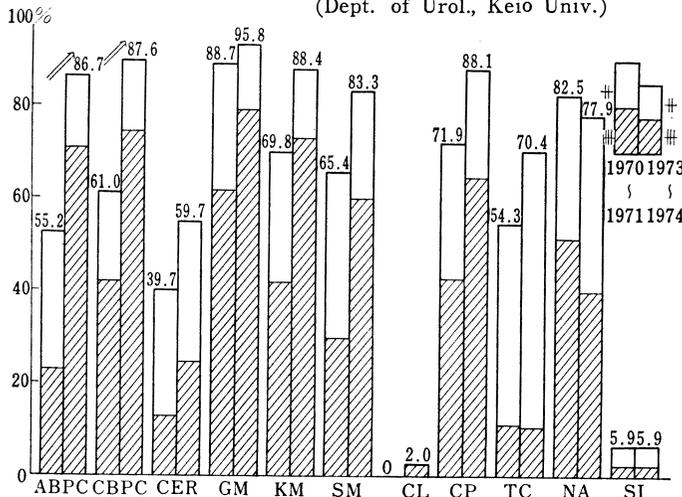
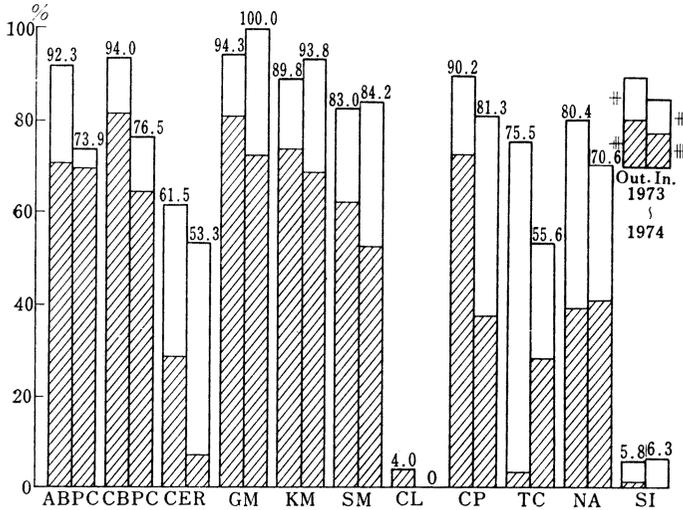


Fig. 16 Susceptibility of *Proteus* isolated from out- and in-patients (Dept. of Urol., Keio Univ.)



長らえるようになり、免疫抑制剤や副腎ホルモン剤の使用がふえ、糖尿病や癌の増加したこと、カテーテルその他複雑な機械類の使用頻度が高くなったことなどに大いに関係ありとしている。

MGH の MCCABE<sup>4)</sup> は「抗生物質の使用頻度がましたら菌血症がふえたという考えからすると、この時期に同時に自動車台数もふえているので、抗生物質が自動車の売上げを伸ばす原因であるということになる」という意

味の皮肉な意見を述べている。このことはわが国でもあてはまるかどうかを調べてみると、藤井<sup>5)</sup> の調査によるわが国内におけるペニシリン系薬剤の総生産量(トン)と、われわれが調査したわが国における乗用自動車(軽4輪を含む)の生産台数の年次的増加の推移のカーブを併記したのが Fig.17 であって、ともに大体平行して上昇しており、MCCABE<sup>4)</sup> の皮肉のとおりに見える。

GNB のなかの *E. coli* につぐ菌種としては、いずれの論文でも *Pseudomonas*, *Klebsiella* および *Proteus* の3菌種が多いことになっている。ただし、その頻度順位は各報告でまちまちであり、数%から20%以上におよんでいる。

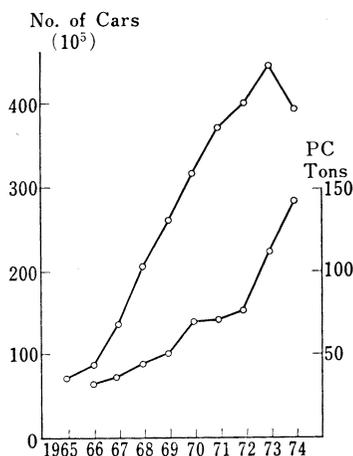
われわれの統計では上記のとおり、これら3菌種は男性では女性に比して多くみられ (Complicated case が多いから)、それぞれ男性で15%前後、女性で5%前後であった。

いっぽう、年の経過とともに細菌の抗菌剤に対する感受性の低下するということが一般に認められており、その原因として、その抗菌剤の使用頻度が高いことがあげられている。このことは著者の1人 大越<sup>6)</sup> が1971年主張し警告を発したのであったが、藤井も第24回日本化

Table 6 Tendency of susceptibility of the organisms against eleven antimicrobial agents (Comparison between out- and in-patients and 1970-1971 group and 1973-1974 group)

	ABPC	CBPC	CER	GM	KM	SM	CL	CP	TC	NA	SI
Decrease of susceptibility of organisms isolated from in-patients in comparison with those from out-patients	<i>E. coli</i>	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓		↓↓		↓↓	
	<i>Klebsiella</i>	↓	↓	↓		↓		↓			↓
	<i>Pseudomonas</i>					↓					
	<i>Proteus</i>	↓	↓	↓				↓	↓		
Increase of susceptibility of organisms isolated in 1973-1974 group in comparison with those in 1970-1971 group	<i>E. coli</i>	↓↓		↓↓					↑↑		↑↑
	<i>Klebsiella</i>					↑					
	<i>Pseudomonas</i>							↑	↑↑		
	<i>Proteus</i>	↑↑	↑↑	↑↑		↑		↑	↑		
	↑↑ or ↓↓	Increase or decrease with significance				↑ or ↓	Increase or decrease without significance				

Fig. 17 Yearly production of motorcars (exclusive of lorry) and penicillins in Japan



学療法学会総会において、その会長演説のなかでこの点を強く主張し、医師の抗菌剤の乱用をいましめている。

そこでこの点につき考えてみるために、まず文献上の成績をしらべてみた。それには菌株数が最も多く、感受性の変動が大きい *E. coli* を選んでも年次変化を調査した。

Table 7 はわれわれが文献上集めた主な抗菌剤に対する *E. coli* についての数なのであって、石部<sup>7)</sup>らの報告を除いては、全体として感受性の低下の傾向が認められ、ことに↓印をつけたものは20%以上の差のあるものである。なお岐阜大宇と東邦大学の数字は、上記した

理由で送付頂いたカードから、われわれが集計算出した成績である。

石部ら<sup>7)</sup>の成績だけは、Table 7 中他の成績と違って感受性増大の傾向を示しており、かれらだけが感受性の判定を  $\mu\text{g/ml}$  で行なっているのであるが、このことが他と逆の方向の成績と関係しているとは思われない。

われわれの成績では薬剤の種類によって、傾向が違っており、ABPC と CER では感受性が低下の、SM, TC, SI では増加の方向にむいている。これら薬剤の使用頻度を考えてみると、いちおうの説明がつくと思われる。

なおわれわれの成績において他の細菌についてみると、*Klebsiella* は SM に、*Pseudomonas* は SM と TC に対して感受性の増大傾向を認め、これも上述の理屈にあってはいるが、*Proteus* は使用頻度の高いと思われる、ABPC, CBPC, CER に対してだけ増大しており、逆の現象となっている。

なお SpGAAD *et al.*<sup>11)</sup> (1974) の 1964~1972 年の間の調査結果によれば、男性の泌尿器科患者の病室における1日の抗菌剤使用量の減少と、腸内細菌の耐性菌頻度の減少と、サルファ剤、TC, SM, CP では大体に平行しているが、ABPC だけは使用量の増加にもかかわらず、耐性菌頻度は下降しているという結果になっている。

BULGER *et al.*<sup>12)</sup> も入院患者につき1患者1株という条件で1959年なかばから1968年までの10年間の *E. coli* と *Klebsiella-Enterobacter* の7剤のディスク感受性をしらべて発表しているが、やはり耐性菌株の頻度が、ほぼ毎年低下しているという成績になっている。

Table 7. Yearly change of susceptibility of *E. coli* in Japan (gathered from literature)

Authors	Year	KM	SM	TC	CP	CER	ABPC	Source of isolation	Suscept. by disc
SUGIMURA <sup>8)</sup> <i>et al.</i>	1963-65	91.8	39.7	54.5 ↓	56.1 ↓	—	—	Out- and in-patients	+++ & ++
	1966-69	88.4	30.8	33.3 ↓	33.5 ↓	83.4	69.3		
MOMOSE <sup>9)</sup> <i>et al.</i>	1964-65	82.8	35.6	50.1	52.7	—	—	Out-Patients	+++ & ++
	1969-70	91.2	24.7	35.8	44.4	64.2	59.3		
ISHIBE <sup>7)</sup> <i>et al.</i>	1967	58.1 ↑	17.2	6.9 ↑	11.5 ↑	18.5 ↑	12.5	Out- and in-patients	Suscept. by MIC
	1970	84.9 ↑	13.8	27.2 ↑	29.0 ↑	63.3 ↑	16.0		
HAKAMADA <sup>10)</sup>	1967	73.9	51.3	24.3	30.4	75.7	55.0	Out- and in-patients	+++ & ++
	1970	64.5	41.9	30.1	35.3	59.1	54.0		
Dept. of Urol., Gifu Univ.	1972	98.2	—	85.3 ↓	81.7 ↓	94.6	82.5	Out-patients	+++ & ++
	1973	93.1	—	41.3 ↓	47.2 ↓	90.4	67.2		
Dept. of Urol., Toho Univ.	1971-72	98.9	44.1	36.9	39.5	77.7 ↓	—	Out- and in-patients	+++ & ++
	1973-74	84.7	44.9	40.8	35.6	52.8 ↓	—		

↑ & ↓ : Increase or decrease of susceptibility of organisms isolated in 6 Depts. of Urol. in Japan

そしてこの低下率は両菌とも SM と TC につき入院患者 1 日あたりの消費量に相関しているという。またかれら<sup>13)</sup>は過去において、ブドウ球菌につき同様のことがみられたと述べている。

入院患者由来菌のほうが外来患者由来菌より薬剤感受性が低いことは一般に認められていることであって、BRUMFITT & REEVE<sup>14)</sup> (1969) も外来患者由来菌と入院患者由来菌と比較し、前者に *E. coli* が多いことを述べ、かつ全体として前者の薬剤感受性が後者に比し高いことを述べている。

われわれの成績でも、この傾向が認められ、ことに *E. coli* においては、その差が  $P < 0.001$  をもって有意であることは前述したとおりである。

これは入院患者では、慢性、複雑性の感染症が多く、外来患者では急性、単純性のものが多い（大部分は女子急性単純性膀胱炎）ことから考えれば当然のことといえよう。

大川<sup>3)</sup>ら (1974) の成績によれば、外来患者由来菌株のなかでも単純性感染症患者からの菌 (*E. coli* および *St. aureus*) のほうが、複雑性のそれより感受性が高いことを示している。

#### ま と め

1. 近年グラム陰性桿菌 (GNB) の検出率が高くなってきたが、1970 年頃から横ばい状態となり、大体全体の 80% 前後となっている。GNB の内訳では *E. coli* が多く *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* 群がこれにつづいており、泌尿器科患者由来菌ではことに *E. coli* が多く、それ以外の科の患者由来菌では *Klebsiella* が多い傾向がみられる。

2. 慶応義塾大学泌尿器科で尿路感染症患者から検出された起炎菌 (1 患者 1 株を原則) につき、1970~1971 年 (前期) と 1973~1974 年 (後期) と分け、また外来患者由来菌と入院患者由来菌別に、統計的観察を行なった結果は次のとおりである。

a. GNB の占める率は約 80%、外来患者では *E. coli* が 70% 以上を占め、入院患者では *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* 他の GNB がそれぞれ大体 20% 前後となっており、後期では *Pseudomonas* がふえている。

b. GNB の感受性の変化をディスク感受性 (卅) および (卅) を合わせて感受性ありとして、11 種類の抗菌剤について調べてみると、後期で感受性の増大している傾向がみられ、ことに薬剤では SM、菌種では *E. coli* と *Proteus* 群においてその差は有意である。ただし *E. coli* の ABPC と CER に対する感受性だけは逆に低下している (これも有意差)。入院患者と外来患者との比較で

は、GM, CL, SI の 3 剤を除けば感受性がいずれも前者において低い傾向がみられるが、*E. coli* を除いてはその差が有意でない。

3. 一般に抗菌剤の使用頻度が高いとそれに対する細菌の感受性が低下するといわれており、それは理論的にも、統計的にも事実であろうが、なかには統計的にこれに反する成績も示されており、理論的に考えても患者側の要因 (老令、重症例、抗免疫療法など) も、起炎菌の感受性の変動に影響を与えるものと考えられる。

この論文に発表した成績の一部は、1975 年ロンドンで開催された第 9 回国際化学療法学会において発表<sup>15)</sup>した。その際の数字を一部訂正した部分があることをお断りしておく。

#### 文 献

- 1) COLEMAN, P. N.: Coliform infection of the urinary tract. *J. Clin. Path.* 2: 134~137, 1949
- 2) 河田幸道, 田原達雄, 水谷栄之, 宮村隆三, 西浦常雄: 最近 4 年間における尿路分離菌の統計的観察. *Chemotherapy* 16: 69~80, 1968
- 3) 大川光夫, 島村正喜, 平野章治, 神田静人, 山岸高由: 尿路感染症の細菌学的検討, II, 尿中分離菌の薬剤感受性について. *泌尿紀要* 20: 435~442, 1974
- 4) *Medical Tribune*, p. 3, 1975, 1, 2, 抗生物質とグラム陰性菌
- 5) 藤井良知: 私信による
- 6) 大越正秋: 化学療法法の役割. *治療* 54: 1~5, 1972
- 7) 石部知行, 白石恒雄, 佐々木健一郎, 確井亜, 仁平寛己, 小田サキ子: 尿路感染症に関する研究, III, 尿中細菌の薬剤感受性について. *西日泌尿* 34: 1~6, 1972
- 8) 杉村克治, 中山宗文, 吉田キヨ: 非特異性尿路感染症の細菌学的検索 (第 2 報) (付 Gentamicin の尿路感染症への応用). *泌尿紀要* 16: 287, 297, 1970
- 9) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 橋橋勝利, 日高正昭: 尿路感染分離菌の年次的変遷. *皮と泌* 29: 827, 832, 1967
- 10) 袴田隆義: 尿路感染症に関する臨床的研究, 第 1 編, 細菌学的検索. *泌尿紀要* 18: 283~296, 1972
- 11) SØGAARD, H.; C. ZIMMERMAN-NIELSEN & K. SIBONI: Antibiotic-resistant Gram-negative bacilli in a urological ward for male patients during a nine-year period: Relationship to antibiotic consumption. *J. Infect. Dis.* 130: 646~650, 1974
- 12) BULGER, R. J.; E. LARSON & J. C. SHERRIS: Decreased incidences of resistance to antimicrobial agents among *Escherichia coli* and *Klebsiella-Enterobacter*. *Ann. Int. Med.* 72: 65~71, 1970
- 13) BULGER, R. J. & J. C. SHERRIS: Decreased inci-

- dence of antibiotic resistance among *Staphylococcus aureus*. A study in a university hospital over a 9 year period. Ann. Intern. Med. 69 : 1099~1108, 1968
- 14) BRUMFITT, W. & D. S. REEVES : Recent developments in the treatment of urinary tract infection. J. Infec. Dis. 120 : 61~68, 1961
- 15) OHKOSHI, M. & Y. UEDA : The recent trend of clinical Gram-negative bacillary isolation in Japan. Chemotherapy (Basel) 1: 143~149, 1976

## STATISTICAL ANALYSIS ON THE TENDENCY OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA CLINICALLY ISOLATED IN RECENT YEARS

MASAAKI OHKOSHI, NOBUO KAWAMURA and KEIJI OKADA  
Department of Urology, Tokai University  
HIROSHI TAZAKI  
Department of Urology, Keio University

The overall incidence of gram-negative bacilli (GNB) response for human infections in Japan is on the increase. This trend was confirmed by data obtained through questionnaires sent to 31 medical institutions and reports from a few urological departments of university hospitals.

However, the incidence (about 80%) of GNB responsible for urinary tract infections (UTI) has shown no increase since 1970.

Of these causative GNB, the most frequent is *E. coli* particularly in the urological field, followed by *Klebsiella*, *Pseudomonas* and *Proteus* group.

A study by disc method of the susceptibility of GNB isolated from patients in the urological service at Keio University to 11 different antimicrobial agents gave the following findings.

GNB isolated from out-patients were more sensitive than those from in-patients to various agents.

This trend was found to apply to *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* and *Pseudomonas* strains, with the former two organisms the most prominent. Antimicrobial agents that proved more active against isolates from out-patients than against those from in-patients were typically  $\beta$ -lactam antibiotics, which were followed by kanamycin, nalidixic acid showed this trend only against *E. coli* strains.

A further analysis, which the susceptibility of organisms isolated in 1970 and 1971 was compared with that of organisms isolated in 1973 and 1974, revealed that the isolates were generally more susceptible.

This tendency was pronounced in the *Proteus* group, which showed increased susceptibility to 7 of the 11 agents tested.

The agents that showed increased activity against the isolates were streptomycin and tetracyclines. Chloramphenicol followed after two agents.

It would follow the susceptibility of an organism is enhanced with decreasing chance of its contact with particular antimicrobial agents.