

外来患者尿由来大腸菌の多剤耐性分布

福島修司・斎藤清・山崎彰
横浜市立市民病院泌尿器科

鈴木充・鈴木佳子
横浜市立市民病院検査科

(昭和 53 年 9 月 22 日受付)

大腸菌はいろいろの感染症の原因菌となるが、ことに尿路感染症ではその起炎菌となる比率が極めて高くなっている。

泌尿器科外来では急性膀胱炎をその大部分とする尿路感染症に遭遇する機会が多く、したがって大腸菌を原因菌と考えて治療することが多くなっている。一般に単純性尿路感染症は多くの化学療法剤のそれぞれによく適応して、比較的早くに治癒すると言われている。ところが、まれに耐性大腸菌により発症した症例に遭遇すると投薬治療にもかかわらず、症状の軽減までにも多くの日数が経過してしまうことがある。本来ならば、起炎菌を分離同定し、さらに薬剤感受性試験をも行って、その結果から最も優れた薬剤が選択投与されるべきかもしれないが、実際には検査結果を待つてから治療を開始するわけにはいかない。そこで、必然的に最近の薬剤感受性の傾向を念頭において患者の治療にあたることになる。このような観点から、私共は外来患者の尿から検出された細菌とその薬剤感受性について集計し、すでに報告^{1,2)}したところであるが、今回その中の大腸菌の多剤耐性分布について集計して報告する。

対象と方法

対象としたのは昭和 49 年 10 月から昭和 52 年 9 月までの 3 年間に私共泌尿器科にはじめて受診した患者で、未治療と思われた症例を選んだ。この対象となった患者から検体の採取は女性では導尿により、男性では中間尿によった。

尿の培養に使用した培地は 5% 羊血液寒天、DHL 寒天で、感受性試験には感受性培地を使用した。薬剤感受性試験には 1 濃度 Disc (昭和) を用いた。多剤耐性の分布については次の 9 種薬剤について集計した。すなわち、

ampicillin (ABPC), tetracycline (TC),
kanamycin (KM), cephaloridine (CER),
streptomycin (SM), colistin (CL),
nitrofurantoin (FT), nalidixic acid (NA),
gentamicin (GM)

の 9 種類で、(−) と判定されたものを耐性として集計し

た。

結果 (Table 1, 2)

対象となった症例は 7 才から 71 才までの範囲に分布したが、大部分は 20 才から 40 才代まで、男性は少なく、ほとんどが女性であった。疾患もほとんどが急性単純性膀胱炎で、それとわずかに腎盂腎炎が加わっていた。

1. 1 剤耐性

9 種薬剤それぞれに耐性株が出現しているが、CL, GM は極めて少ない。これに対し SM は毎年目立って多く、ABPC, TC も比較的多くなっている。全株数に対し、1 剤耐性の占める率は昭和 49 年 10 月から昭和 50 年 9 月までの I 期で 27.22%, 昭和 50 年 10 月から昭和 51 年 9 月までの II 期で 24.27%, 昭和 51 年 10 月から昭和 52 年 9 月までの III 期で 19.49% と、わずかながら年を逐つて減少している。

2. 2 剤耐性

薬剤の組合せとしては 15 種類が出現していて、そのなかで SM, TC の組合せが多くなっていた。ABPC, SM と ABPC, CER の組合せもやや多くみられた。

全株数に対して 2 剤耐性の占める率は I 期が 12.03%, II 期が 13.11%, III 期が 14.41% と少しづつ増加している。

3. 3 剤耐性

17 種類の薬剤組合せが出現し、そのなかで ABPC, CER, SM の組合せが多くなっている。

全株数に対する 3 剤耐性の比率はやはり I 期から順次並べると 8.86%, 9.22%, 3.39% となっていて、III 期には極めて低い比率となっている。

4. 4 剤耐性

薬剤組合せとして 11 種が出現している。これらのなかで ABPC, TC, CER, SM の組合せが多くみられた。

全株数に対して 4 剤耐性株の占める比率は I 期が 5.70%, II 期が 4.85%, III 期が 3.39% と株数が少ないが比率は順次低下している。

5. 5 剤耐性

7 種類の薬剤組合せが出現したが、それらのなかで目

Table 1 Actually observed combinations of drug resistance expressed in *E. coli* (1974. 10~1977. 9)

Single drug			ABPC	TC	KM	CER	SM	CL	FT	NA	GM	Total		Frequencies of isolation				
I (1974. 10~1975. 9)	3	8	3		25	1		2		1		43		22.27%				
II (1975. 10~1976. 9)	7	6	1	2	26	1	2		5			50		24.27%				
III (1976. 10~1977. 9)	7	3		2	8	1		2				23		19.49%				
2 drugs	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	TC	TC	TC	KM	CER	CER	SM	SM	SM	CL	Total	Frequencies of isolation		
	CER	SM	CL	NA	SM	CL	FT	NA	SM	SM	NA	CL	FT	NA	FT			
I		4	1	1	7	1		1			1		2	1		19	12.03%	
II	4	2	1	1	6	4		2	1	1		5				27	13.11%	
III	7	1		1	2	1	1	1	1	1		2				17	14.41%	
3 drugs	ABCP	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	TC	TC	TC	TC	TC	KM	KM	CER	SM	Total	Frequencies of isolation
	TC	TC	TC	KM	CER	CER	SM	KM	CER	CL	SM	SM	CER	SM	SM	NA	GM	
CER	SM	FT	CER	CL	SM	FT	SM	FT	SM	FT	GM	SM	NA	GM	FT	GM		
I			1	1		2		3		1	1	1	1	1	2	14		8.86%
II	1				1	6	1		1	2	4		1	1	1	19		9.22%
III		1				3										4		3.39%
4 drugs	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	TC	TC	KM	KM	KM				Total	Frequencies of isolation	
	TC	TC	TC	KM	KM	KM	CER	KM	KM	CER	SM	CER						
KM	CER	SM	FT	SM	NA	GM	FT	SM	FT	SM	FT	GM						
I	1	2		1				1	2	1	1					9	5.70%	
II	3	3		1			1	1								10	4.85%	
III	4				1											4	3.39%	
5 drugs	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	ABPC	KM								Total	Frequencies of isolation		
	TC	TC	TC	TC	CER	CER	CER											
KM	KM	CER	CER	CER	SM	SM	FT											
CER	CER	SM	SM	FT	FT	FT	FT											
I	1	1			1	1	1								4	2.53%		
II	1		1	1	1	1									5	2.43%		
III															0	0		
6 drugs	ABPC KM CER SM FT GM													Total	Frequencies of isolation			
I															0			
II															1		0.49%	
III															0			

Table 2 Annual frequencies of single drug resistant and multiple drug resistant strains of *E. coli* isolated from urine specimens

	I		II		III	
	No.	%	No.	%	No.	%
9 drugs sensitive	69	43.67	94	45.63	70	59.32
1 drug resistant	43	27.22	50	24.27	23	19.49
2 drugs R.	19	12.03	27	13.11	17	14.41
3 drugs R.	14	8.86	19	9.22	4	3.39
4 drugs R.	9	5.70	10	4.85	4	3.39
5 drugs R.	4	2.53	5	2.43		
6 drugs R.			1	0.49		
total strains	158		206		118	

(Drugs tested ; ABPC, TC, KM, CER, SM, CL, FT, NA, GM)

立って多い組合せとなったものはなかった。

全株数に対する比率は極めて低く、I期が2.53%，II期は2.43%で、III期では0であった。

6. 6剤耐性

1種類の薬剤組合せがみられただけで、それもII期だけであった。II期では全株数に対して0.49%となっていた。

7. 全薬剤感性

9種全薬剤に対し(+)以上の感受性を示したものを集計した。I期では158株中69株43.67%に、II期では206株中94株45.63%に、III期では118株中70株59.32%になっていて年々その比率は増加している。

8. 高頻度な耐性薬剤組合せ (Table 3)

個々の薬剤あるいは薬剤組合せのなかで、高率に耐性を示したものをあげるとつぎのようである。まず1剤だけについて全株数のなかで目立って多く耐性を示したものはSMで、I期での出現率は67.4%で、II期も65.2%，III期では45.8%となっていて、それでも少しづつ低下してきている。TCもその出現率は高く、I期から順に並べると34.8%，31.3%，22.9%となっていて、これもわずかに比率は低下している。これに反し、ABPCはI期が22.5%，II期が35.7%，III期では50.0%とちょうど半数に耐性となっていて、SMよりも高率となり、耐性株が年々増加している。

つぎに2剤以上に耐性を示したもののなかで、2種薬剤組合せで耐性出現率の高いものはTC, SMがI期で43.5%，II期で35.5%，III期で24.0%と年を遂って低下している。ABPC, SMはI期が26.1%，II期が38.7%，III期が36.0%と比率が上下している。ABPC, CERはI期が15.2%，II期が37.1%，III期が52.0%

Table 3 Frequent types of combinations of drug resistance in *E. coli*

	1 drug	total	I		II		III	
			No.	%	No.	%	No.	%
ABPC		20	22.5		40	35.7	24	50.0
TC		31	34.8		35	31.3	11	22.9
SM		60	67.4		73	65.2	22	45.8
2 drugs	total	46			62		25	
TC, SM		20	43.5		22	35.5	6	24.0
ABPC, SM		12	26.1		24	38.7	9	36.0
ABPC, CER		7	15.2		23	37.1	13	52.0
3 drugs	total	27			35		8	
ABPC, CER, SM		4	14.8		17	48.6	6	75.0
4 drugs	total	13			16		4	
ABPC, TC, CER, SM		3	23.1		7	43.8	3	75.0

と年を遂って増加していることがわかった。

3剤以上に耐性を示したものの中では、ABPC, CER, SMの耐性出現率がI期では4株14.8%，II期で17株48.6%，III期で6株75.0%となっていて、やはり年を遂って高率となっている。

考 察

今回の集計は女子の急性単純性膀胱炎をその大部分とした単純性尿路感染症であり、それから検出された大腸菌に対しての感受性ディスクの結果を示したものであるが、外来患者からの尿から検出される菌種はやはり大腸菌が大部分であり、グラム陽性菌は極めて少なくなっている。このような傾向はすでに1960年代に入ると現れていて、後藤ら³が最近の本邦での報告を一覧表にしていて、それが示されている。また単純性の尿路感染症では複雑性のものに比し、大腸菌の検出が高いことも多くの報告⁴にあり、私共の集計結果もそれらと一致するところである。

大腸菌の薬剤感受性についてもすでに多くの報告⁴があり、最近では感受性の低下の傾向があるとされている。しかし、石部ら⁵はそれに反して感受性増大の傾向を示しているが、私共のところでもI期からII期には感受性の低下があったが、II期からIII期にかけては感受性の増大となっている²。

個々の薬剤についてみると、大越ら⁴はABPC, CERが感受性の低下となっていることを述べているが、私共のところでもABPCはI期84.13%からIII期81.70%とやや低下傾向がみられている。またSM, TCなどは

反対に増加の方向にあるのが、他の報告⁶⁾でも、私共の集計²⁾でも現れている。すなわち、SMについてI期40.00%からII期42.48%，III期61.06%へと増大し、TCも57.22%，69.19%，80.66%へと感受性率が上昇してきている。

つぎに外来患者由来株と入院患者由来株との比較では、外来患者からのものが感受性が一率に高いとされている⁷⁾。私共の集計では入院患者からの大腸菌検出が36株と少なかったので、ここには表示しないが、やはり入院患者からのものは感受性株が少なく、多剤耐性化の傾向が強かった。

9種全薬剤に感受性のみられた比率が、耐性を示したものよりも高く、それも年を遂って高くなっているが、BLACKの報告⁸⁾でも4種薬剤についての耐性化率で、4年経過後で感受性の増大があったと記載されている。また青河の報告⁹⁾でも1964年から3年間は感受性株の占める率が高くなっている。

多剤耐性株のなかで、私共の集計では1剤耐性の占める率が最も高かったが、OTAYAらの報告¹⁰⁾では4剤耐性が最も高率となっており、青河の報告では1剤耐性の占める率が高い年が多くなっているが、年によっては2剤あるいは4剤耐性のほうが高率となっているなど変動している。

薬剤耐性の組合せとして青河はSM, TC, CPの3剤耐性株が常に主役を演じていると述べているが、OTAYAらの集計でも、それらにSulfamethoxazoleを加えた4剤が耐性率の高いことが示されている。私共ではCPをその使用頻度の低下から集計には加えなかつたが、しかし、SM, TCの2剤が耐性株の多くを占め、I期では43.5%と極めて高い比率となっていた。ところが、年々その比率は低下しているのに対し、ABPC, CERは年を遂って増大し、II期、III期ではSM, TCの占める率よりも高くなり、III期では13株と少ないが、52.0%を占めていることがわかった。このように従来から言われているSM, TCの耐性の比率が高かったものが、使用頻度の増大のためと思われるABPC, CERへと耐性化が変ってきたものと思われた。

つぎに耐性化の少ないものをみるとまずCLがあげられる。すなわち、I期で単剤耐性1株、2剤耐性がABPC, TC, SM, FTとの各1株、3剤耐性としてTC, SMとの1株で、合計6株と少なく、またII期では単剤1株、2剤でABPCとの1株、3剤耐性でABPC, CERとの1株およびTC, SMとで2株と計5株となり、III期においては1株も耐性を示したものはない。そしてさらにいざれの期においても4剤以上の組合せとなって出現したことなかった。

東福寺らの集計¹¹⁾ではFTがCLよりも多剤耐性の比率が低く、最も低率であったと述べられているが、私共の集計ではFTはCLよりも耐性株は多くなっていた。

さらに耐性株の少ない薬剤としてはGMがある。すなわちI期でみると2剤耐性ではなく、3剤耐性が2株、2種組合せがあるほか単剤および4, 5, 6剤耐性各1株づつで合計しても6株だけであった。またII期では3剤および4剤耐性株が各1株あるだけで、III期には耐性を示した株はCL同様みられなかった。

以上のGM, CLとくらべると耐性株は多くなってくるが、比較的耐性化の少ない薬剤としてNAがあげられる。I期から順にみてみると、単独では2株、2剤耐性で4株、3剤で2株、4剤ではなく、5剤耐性株が1株あり、II期では単剤が5株、2剤が2株、3, 4剤ではなく、5剤耐性が3株であり、III期では単剤2株、2剤3株、3剤ではなく、4剤に1株だけとなつていて、1~2剤の耐性株のほうが、4剤以上の耐性化より多くなっている。

青河はNA耐性菌と他剤と交叉耐性をみていて、1~3剤耐性は少なく、4剤以上耐性が大部分であると述べているが、私共の結果は異なった成績となっていた。

ま と め

昭和49年10月から昭和52年9月までの3年間に外来患者尿から検出された大腸菌の多剤耐性分布を報告した。

1剤耐性薬剤で最も頻度の高かったのはSMであった。ついでTCで、いざれも出現率は徐々に減少している。これに反し、ABPCは年々増加している。

2剤耐性薬剤で最も多かったのはSM, TCで、3剤ではABPC, CER, SMであった。4剤ではABPC, TC, CER, SMの組合せが最も多かった。

耐性株の少ない薬剤としてGM, CLがあげられる。

9種全薬剤に感受性のみられたものが、全株数のなかで最も比率が高く、この比率は年々増加していた。

(本論文の要旨は第26回日本化学療法学会総会で発表した。)

文 献

- 1) 福島修司, 石塚栄一, 岩本晃明, 鈴木充: 尿由来大腸菌の感受性分布。西日泌尿 38: 857~861, 1976
- 2) 福島修司, 斎藤清, 山崎彰, 岩本晃明, 鈴木充, 鈴木佳子: 尿中検出菌とその薬剤感受性について(年次的変遷, 第2報)。西日泌尿 40: 669~674, 1978
- 3) 後藤俊弘, 池村紘一郎, 野辺崇, 角田和之: 尿路分離菌とその薬剤感受性について。松江市立病院における過去5年間の臨床統計。西日泌尿 39: 276~285, 1977

- 4) 大越正秋, 河村信夫, 岡田敬司, 田崎 寛: 最近のグラム陰性桿菌に関する統計。Chemotherapy 25: 480~491, 1977
- 5) 石部知行, 白石恒雄, 佐々木健一郎, 離井 亜, 仁平寛巳, 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
- 6) BULGER, R. J. ; E. LARSON & J. C. SHERRIS ; Decreased incidences of resistance to antimicrobial agents, observations in a University Hospital over a 10-year period. Ann. Int. Med. 72: 65~71, 1970
- 7) 小林章男: 診療科外来。入院別にみた尿路分離菌と薬剤感受性。医学のあゆみ 72: 402~406, 1970
- 8) BLACK, W. A. & L. A. HATCH : Increasing sensitivity rates of urinary gram-negative bacilli to antimicrobials. J. Urol. 110: 336~338, 1973
- 9) 青河寛次: 大腸菌の耐性分布と Nalidixic acid の臨床意義。Jap. J. Antibiotics 21: 19~24, 1968
- 10) OTAYA, H. ; S. MACHIHARA, M. YOSHIMURA & M. YAMAMOTO : Sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* to antibiotics. VII. J. Antibiotics 27: 709~721, 1974
- 11) 東福寺英之, 吉沢一太: 尿路感染症の起因菌およびその薬剤耐性分布ーとくにグラム陰性桿菌を中心としてー。臨泌 24: 561~571, 1970

MULTIPLE DRUG RESISTANCE OF *ESCHERICHIA COLI* ISOLATED FROM URINARY SPECIMENS OF HOSPITAL OUT-PATIENTS

SHUJI FUKUSHIMA, KIYOSHI SAITO and AKIRA YAMAZAKI

Department of Urology, Yokohama Municipal Hospital

MITSURU SUZUKI and KEIKO SUZUKI

Central Clinical Laboratories, Yokohama Municipal Hospital

The present paper reported the isolation and characterization of drug resistant *E. coli* from the urinary materials of the hospital out-patient, from October 1974 to September 1977. *E. coli* strains isolated from urinary specimens during the above period were examined for sensitivity against 9 drugs such as ampicillin, tetracycline, kanamycin, cephaloridine, streptomycin, colistin, nitrofurantoin, nalidixic acid, and gentamicin. *E. coli* strains resistant to streptomycin were most frequently isolated and followed by resistant strains to tetracycline and ampicillin. Though streptomycin-resistant *E. coli* appeared most frequent among the tested drugs, isolation frequency of such *E. coli* strains tend to decrease from year to year during the period. Conversely, *E. coli* resistant to ampicillin seemed to increase gradually. The most frequently isolated double-resistant *E. coli* appeared to be resistant to streptomycin and tetracycline. Simultaneously and similarly most frequent triple resistance were the resistant strains to ampicillin, cephaloridine, and streptomycin. The resistance to ampicillin, tetracycline, cephaloridine, and streptomycin simultaneously was most frequently isolated pattern of quadruple resistance among various combinations. *E. coli* strains that showed no significant resistance to any of the above nine drugs were most frequently isolated among all resistance patterns and such strains seemed to increase gradually.