

# 尿路感染症由来菌の $\beta$ -lactamase 産生能に関する検討

—Disk 法による  $\beta$ -lactamase の判定と薬剤感受性について—

水 野 全 裕

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

(昭和 61 年 7 月 2 日受付)

尿路感染症由来菌の  $\beta$ -lactamase 検出を chromogenic disk である Nitrocefin disk, pH disk である Penicillin G disk および Cefazolin disk の 3 種 disk で行ない、各種  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対する薬剤感受性との関係について検討した。

1) 3 種 disk の検出感度を比較すると、Nitrocefin disk の感度が最も高く、Penicillin G disk と Cefazolin disk の感度はほぼ同程度であった。

2) 個々の菌株の  $\beta$ -lactamase 産生性を、3 種 disk の判定結果に基づいて 5 群ないし 3 群に分け、各種薬剤の *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Serratia* に対する MIC 分布との相関性について検討した。菌種および薬剤によっては、pH disk の基質特異性を反映して 5 群間の MIC 分布に差を認めるものの、全般的には以下の 3 群判定のほうが MIC 分布とより明確な相関性を示した。

3) 3 群判定は、3 種 disk ともに陰性の株を negative, Nitrocefin disk のみ陽性の株を low, Nitrocefin disk が陽性で pH disk の少なくとも一方が陽性の株を high とした。

4) 3 群判定に基づいて、岡山大学附属病院における最近の尿路感染症由来菌 766 株の  $\beta$ -lactamase 産生性を検討したところ、78.2% が  $\beta$ -lactamase 産生株 (high 31.5%, low 46.7%) であり、現在の尿路感染症起炎菌の大多数は  $\beta$ -lactamase 産生株と考えられた。

5) 3 群判定の結果と通常 1 濃度 disk による各種薬剤の感受性率との間にも *K. pneumoniae* を除く菌種において明らかな相関性を認めた。

以上の成績より、 $\beta$ -lactamase 産生性の disk 法による判定法は簡便かつ迅速であるのみならず、 $\beta$ -lactamase 産生量を反映して薬剤感受性との相関を認めることから、日常の尿路感染症治療に有用な検査法であると考えられた。

$\beta$ -lactam 系抗生物質は、高い安全性と優れた抗菌力ため現在の抗菌性化学療法剤の主流を占めている。近、その使用量の増加に伴って耐性菌の増加が問題となっており、薬剤不活化酵素である  $\beta$ -lactamase に対する研究が盛んに行なわれている。今回、著者は  $\beta$ -lactamase の検出を日常の尿路感染症治療に活用することを目的として、尿路感染症由来菌の  $\beta$ -lactamase 産生能各種 disk 法にて判定し、 $\beta$ -lactam 剤に対する薬剤感受性との相関について解析を行ない、その有用性について検討した。

## I. 材料と方法

### 1. 使用菌株

昭和 58 年 4 月から昭和 59 年 10 月までに岡山大学附属病院において分離された、尿中新鮮分離株 766 株を対象とした。菌種別の分離株数は *E. coli* が最も多く

315 株で、次いで *P. aeruginosa* 132 株, *Serratia* 67 株, *K. pneumoniae* 56 株の順であった (Table 1)。

### 2. $\beta$ -lactamase 検出法

$\beta$ -lactamase の検出は chromogenic disk である Nitrocefin disk と pH disk を併用した。

Nitrocefin disk は phosphate buffer (0.05 M, pH 7.0) と dimethyl sulfoxide の混液 (19:1) に Nitrocefin (家田化学) を 250  $\mu$ g/ml の濃度に溶解し、その 30  $\mu$ l を直径 8 mm 厚さ 0.7 mm の disk (東洋製作所) に滴下し作製した。

pH disk の基質としては Penicillin G (PCG, 1,595 U/mg 力価, 明治製菓) と Cefazolin (CEZ, 934  $\mu$ g/mg 力価, 藤沢薬品工業) を用いた。各基質を 15% ならびにブロムクレゾールパープルを 0.1% 含有した水溶液を pH 7.2 に調整し、その 30  $\mu$ l を前述の disk に滴下

Table 1 766 strains isolated from UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. aureus</i>	3
<i>E. faecalis</i>	36
<i>E. coli</i>	315
<i>Citrobacter</i> spp.	23
<i>K. pneumoniae</i>	56
<i>K. oxytoca</i>	12
<i>Enterobacter</i> spp.	16
<i>Serratia</i> spp.	67
<i>P. mirabilis</i>	27
Indole(+) <i>Proteus</i>	38
<i>P. aeruginosa</i>	132
Other NF-GNR	41
Total	766

して PCG disk と CEZ disk を作製した。なお、各 disk ともに使用時に作製し、湿潤した状態で使用した。

disk による判定は各 disk の表面に菌を直接塗布し 15 分以内に変色したものを陽性、変色しなかったものを陰性と判定し、個々の菌株の  $\beta$ -lactamase 産生性は 3 種 disk の判定結果に基づき 5 群ないし 3 群に分けて検討した。

3. 薬剤感受性の評価

薬剤感受性 test としては、Ampicillin (ABPC, 911  $\mu$ g/mg 力価)、Piperacillin (PIPC, 917  $\mu$ g/mg 力価)、Cephaloridine (CER, 979  $\mu$ g/mg 力価)、CEZ, Cefmetazole (CMZ, 950  $\mu$ g/mg 力価)、Cefoperazone (CPZ, 957  $\mu$ g/mg 力価) の 6 種  $\beta$ -lactam 剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従い、変法ミューラー・ヒントン培地 (ニッスイ) を用いた寒天平板希釈法で、接種菌数  $10^6$  CFU/ml で測定し、さらに昭和薬品化学工業の細菌感受性試験用 1 濃度 disk を用いて ABPC, PIPC, CER, CEZ, CMZ, CPZ, Latamoxef (LMOX) に対する薬剤感受性の評価を行なった。

II. 成績

1. 各 disk の感度

使用 disk の感度は、Nitrocefin disk が最も高く、PCG disk と CEZ disk ではその特異性は若干異なったが、ほぼ同程度の感度を示した。

2. disk 法による  $\beta$ -lactamase の判定結果と MIC の関係

各 disk の判定結果により、3 種 disk ともに陰性の株を第 1 群、Nitrocefin disk のみ陽性の株を第 2 群、Nitrocefin と PCG disk の陽性の株を第 3 群、Nitrocefin と CEZ disk の陽性の株を第 4 群、3 種 disk ともに陽性の株を第 5 群とした場合の、主な菌種における  $\beta$ -lactamase の disk 法による判定と各種  $\beta$ -lactam 剤の

MIC 累積百分率曲線の関係を Fig. 1~10 に示した。

*E. coli* 294 株では、penicillin 系薬剤においては各群の MIC 分布に著明な差が認められ、第 1 群が最も低い MIC 分布を示し、次いで第 2 群、第 3 群の順に高い分布となり、第 4 群と第 5 群はほぼ同程度で最も高い MIC 分布を示していた。一方、cephem 系の薬剤においては、CMZ では各群の MIC 分布にほとんど差がみられなかったが、その他の薬剤では penicillin 系薬剤と比べて各群間の差は少ないものの、ほぼ同様な傾向が認められた。pH disk である PCG disk と CEZ disk の比較では、第 3 群と第 4 群はいずれも Nitrocefin disk が陽性でかつ PCG disk もしくは CEZ disk のいずれか一方が陽性の株であるが、全般的に PCG disk が陽性の第 4 群の方が高い MIC 分布を示し、特に penicillin 系薬剤ではその傾向は顕著であった (Fig. 1~6)。

*P. aeruginosa* 29 株は、PIPC と CPZ 以外の薬剤に対しては  $\beta$ -lactamase 産生のかんにかかわらず、ほとんどが MIC 100  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株であった。PIPC では第 1 群が最も低い MIC 分布を示し、次いで第 2

Fig. 1 MIC distribution of ABPC against *E. coli*

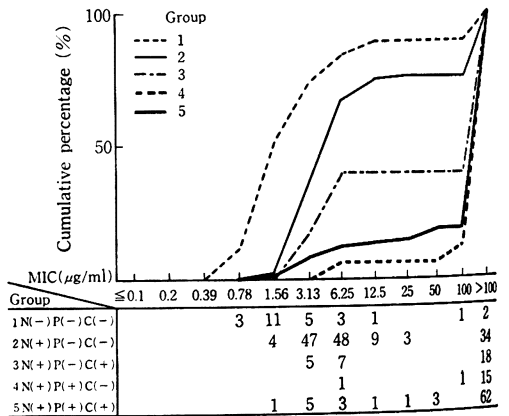


Fig. 2 MIC distribution of PIPC against *E. coli*

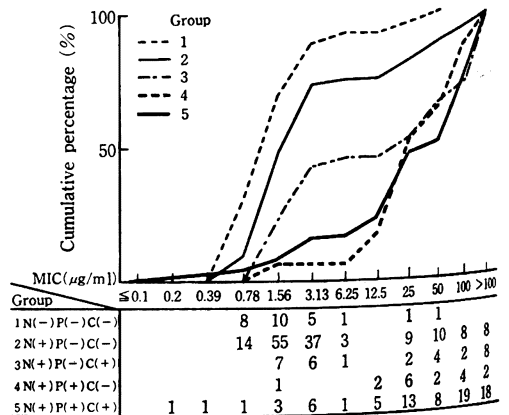


Fig. 3 MIC distribution of CER against *E. coli*

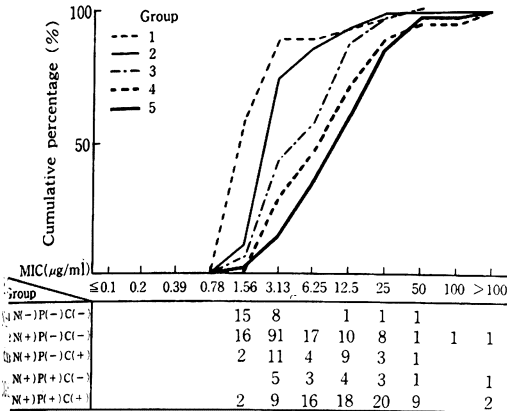


Fig. 6 MIC distribution of CPZ against *E. coli*

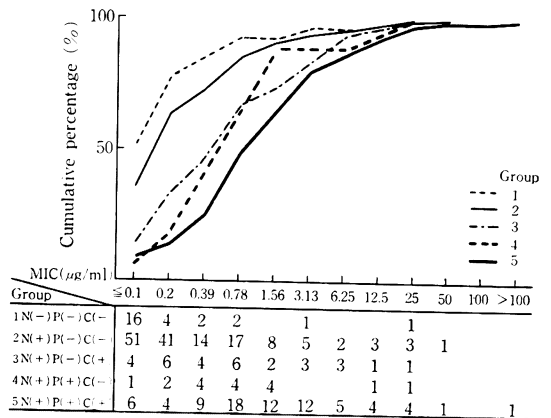


Fig. 4 MIC distribution of CEZ against *E. coli*

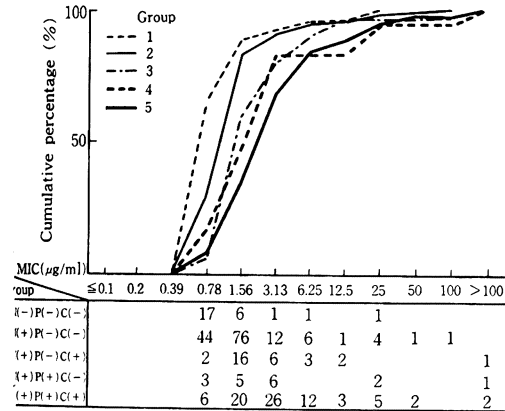


Fig. 7 MIC distribution of PIPC against *P. aeruginosa*

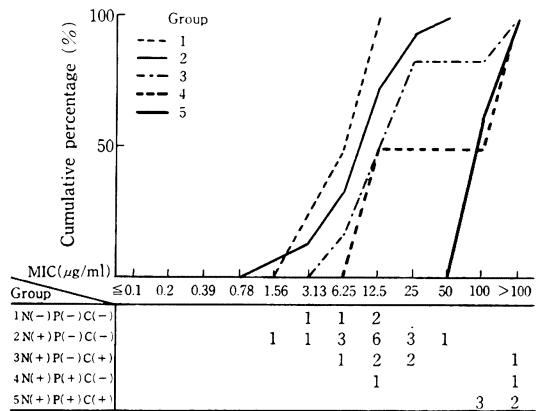


Fig. 5 MIC distribution of CMZ against *E. coli*

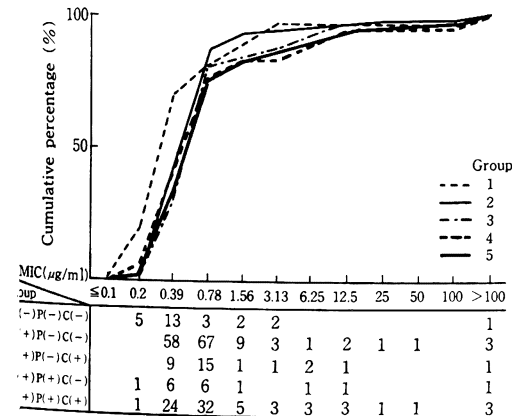
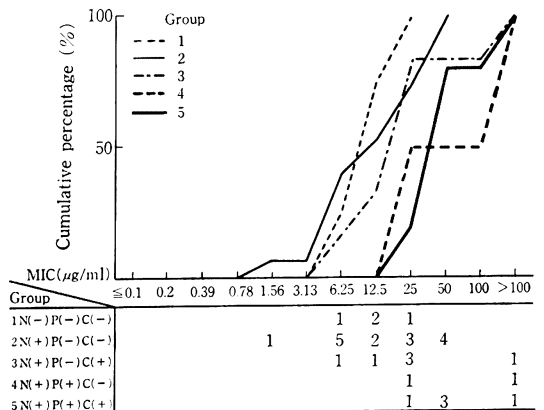


Fig. 8 MIC distribution of CPZ against *P. aeruginosa*



、第3群、第4群、第5群の順に高い MIC 分布を示した。CPZ においても、PIPC とほぼ同様の傾向を認め、各群間の差はやや不明瞭で、第1群と第2群、第3群と第5群はほぼ同程度の MIC 分布を示した。pH sk 間の比較では、*E. coli* の場合と同様に PCG disk 陽性の第4群の方が CEZ disk 陽性の第3群よりも高

い MIC 分布を示し、感受性分布とより高い相関が認められた (Fig.7, 8)。

*Serratia* は、今回 MIC 測定を行なった株には Nitrocefin disk 陰性の株は含まれていなかったが、*Serratia*

Fig. 9 MIC distribution of PIPC against *Serratia*

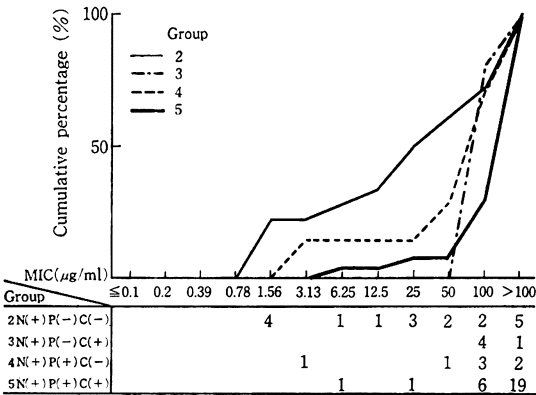
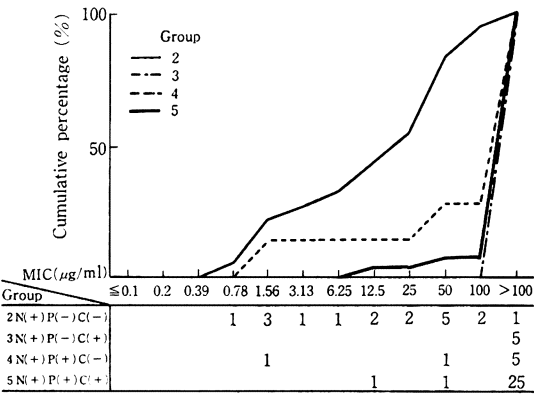


Fig. 10 MIC distribution of CPZ against *Serratia*



でも *P. aeruginosa* と同様に PIPC, CPZ 以外の薬剤には  $\beta$ -lactamase 産生のかんにかかわらず、ほとんどが高度耐性株であった。PIPC と CPZ では、やはり  $\beta$ -lactamase の disk 法による判定と MIC 分布の間に相関を認めたが、pH disk 間の比較では、*E. coli*, *P. aeruginosa* の場合とは逆に CEZ disk が陽性の第3群の方が PCG disk 陽性の第4群よりも高い MIC 分布を示し、感受性分布とより高い相関を認めた (Fig. 9, 10)。

以上のように、 $\beta$ -lactamase の5群判定の結果と各薬剤の MIC 分布との関係を見ると、菌種および薬剤によって若干の特性はみられるものの、全般的に第1群が最も低い MIC 分布を示し、次いで第2群が低く、第5群が最も高い MIC 分布を示しており、第3群と第4群は第2群と第5群の中間の分布で、どちらかといえば第5群に近い分布を示していた。この結果をふまえて、各 disk の判定を総合的に判断し、3種 disk とも陰性の第1群を  $\beta$ -lactamase 陰性株 (negative), chromogenic disk である Nitrocefin disk のみ陽性の第2群を  $\beta$ -lactamase 低度産生株 (low), Nitrocefin disk が陽性で pH disk の少なくとも一方が陽性の第3, 4, 5群を  $\beta$ -lac-

tamase 高度産生株 (high) とした場合の  $\beta$ -lactamase 判定と MIC 分布の関係について検討した (Fig. 11~20)。

*E. coli* においては、penicillin 系薬剤では negative, low, high の3群間の MIC 分布に明らかな差がみられ、disk の判定と薬剤感受性との間に明らかな相関が認められた。一方、cephem 系薬剤においても、CMZ を

Fig. 11 MIC distribution of ABPC against *E. coli*

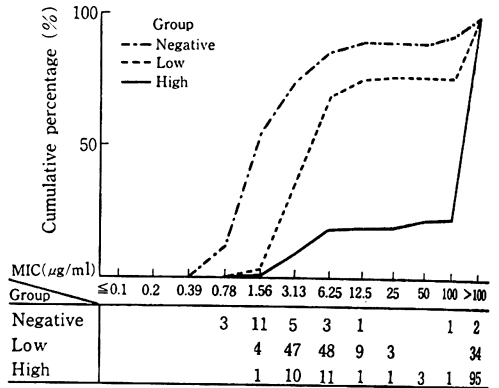


Fig. 12 MIC distribution of PIPC against *E. coli*

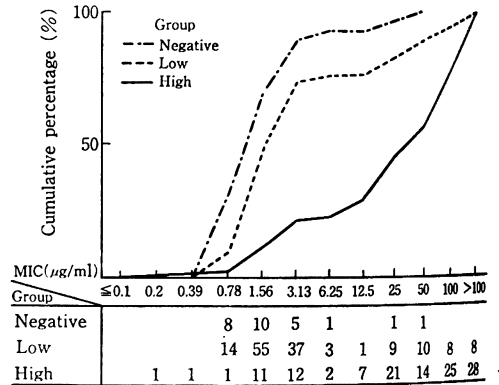
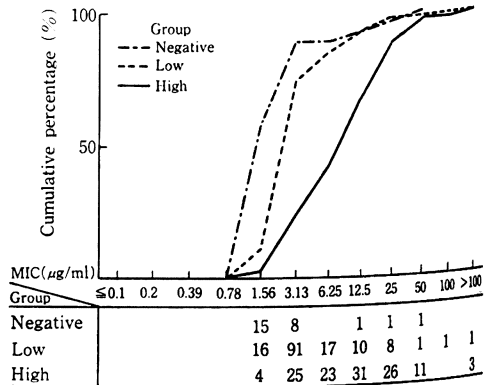


Fig. 13 MIC distribution of CER against *E. coli*



除く薬剤では penicillin 系薬剤ほど明らかではないが、3群間の MIC 分布に差が認められた (Fig. 11~16)。 *P. aeruginosa* においては、CPZ で negative と low 間の差がやや不明瞭ではあったが、やはり *E. coli* の場合と同様に  $\beta$ -lactamase の disk 判定と薬剤感受性との間に相関が認められた (Fig. 17, 18)。 *Serratia* は negative 株がなかったが、PIPC と CPZ において、high 株

の約 90% は MIC が 100  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株であり、low 株の MIC 分布と比べて明らかに高い分布を示した (Fig. 19, 20)。

以上のように  $\beta$ -lactamase の 3群判定の結果と MIC 分布との間に相関が認められたため、以下の検討では  $\beta$ -lactamase の disk 法による判定は negative, low, high の 3群に判定した。

Fig. 14 MIC distribution of CEZ against *E. coli*

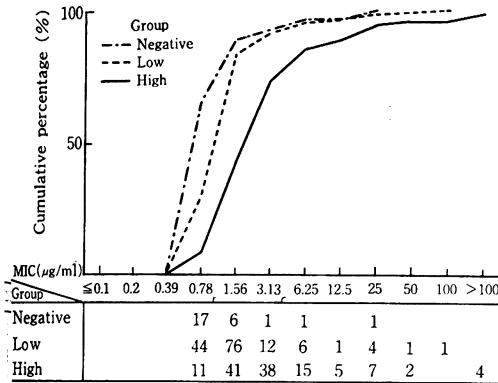


Fig. 15 MIC distribution of CMZ against *E. coli*

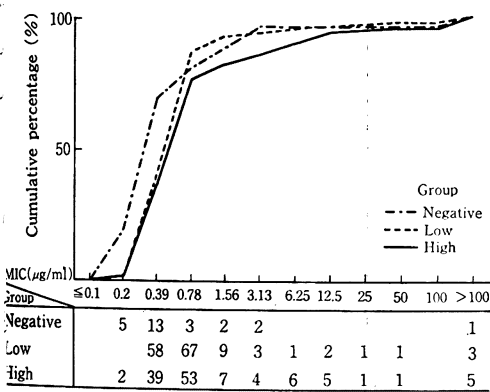


Fig. 16 MIC distribution of CPZ against *E. coli*

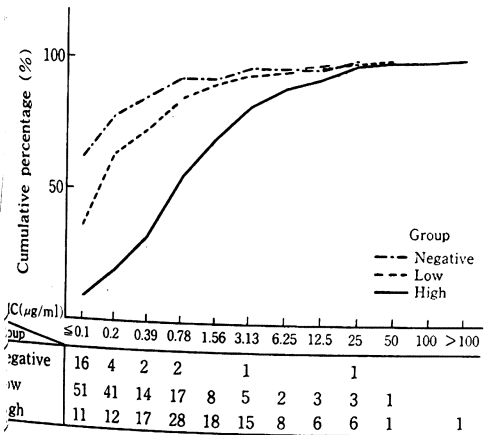


Fig. 17 MIC distribution of PIPC against *P. aeruginosa*

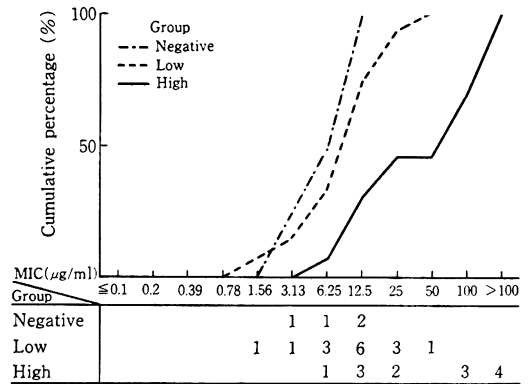


Fig. 18 MIC distribution of CPZ against *P. aeruginosa*

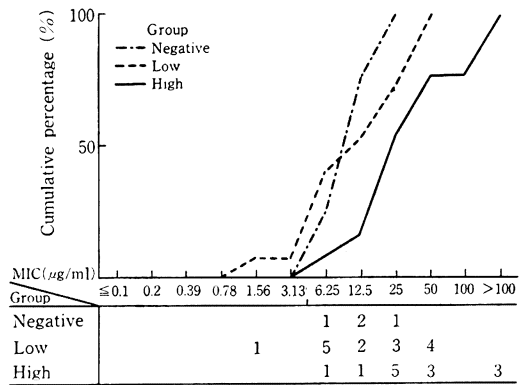


Fig. 19 MIC distribution of PIPC against *Serratia*

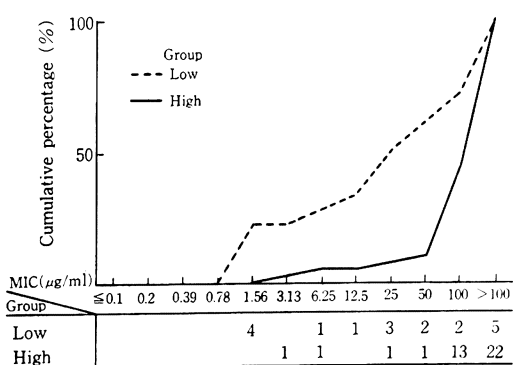


Fig. 20 MIC distribution of CPZ against *Serratia*

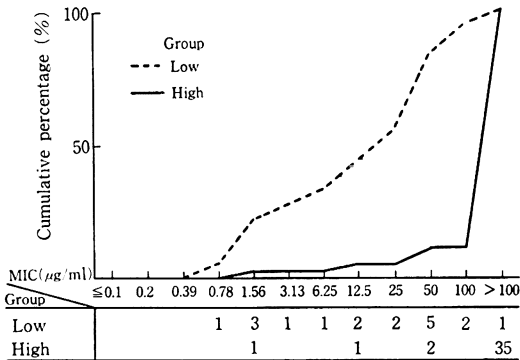
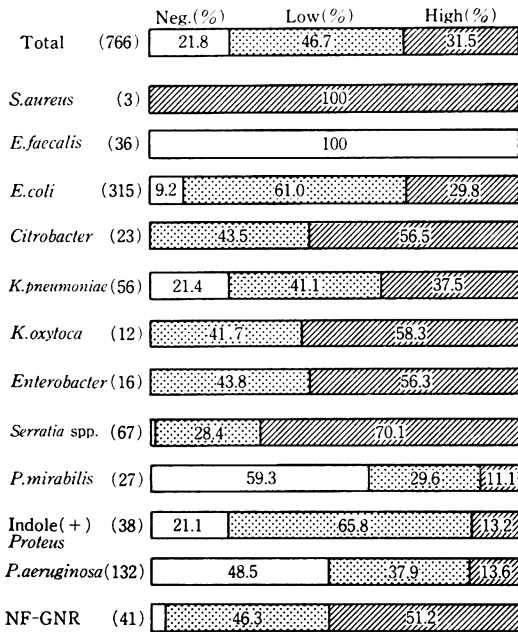


Fig. 21  $\beta$ -lactamase production of 766 strains isolated from UTI



3.  $\beta$ -lactamase の判定結果

岡山大学附属病院において分離された、最近の尿中分離株 766 株における  $\beta$ -lactamase の disk 判定の結果は、全体では negative 株が 21.8%, low 株が 46.7%, high 株が 31.5% であった。各菌種ごとにみると、*P. aeruginosa*, *P. mirabilis* では、negative 株がそれぞれ 48.5%, 59.3% と多くみられ、*E. faecalis* は 36 株すべてが negative 株であった。その他の菌種では  $\beta$ -lactamase positive 株が多数を占め、なかでも *Serratia* では high 株が 70.1% と多数を占めていた (Fig. 21)。

4.  $\beta$ -lactamase の disk 法による判定と disk 感受性

1 濃度 disk 法による感受性検査の結果により卍と卍を感受性株、+と-を耐性株として各薬剤に対する感受

Fig. 22  $\beta$ -lactamase production and disk-sensitivity (*E. coli*)

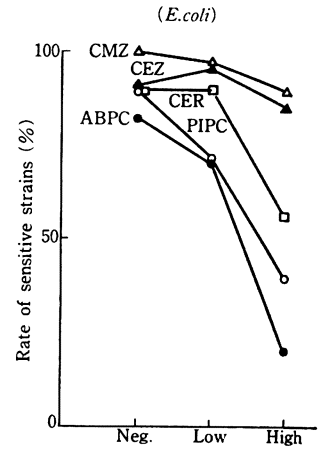
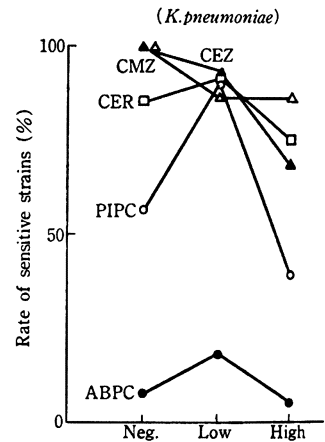


Fig. 23  $\beta$ -lactamase production and disk-sensitivity (*K. pneumoniae*)



性率と  $\beta$ -lactamase 産生能の disk 法による判定との関係について検討した。

*E. coli* では CMZ と CEZ を除いて両者間に相関を認め、特に ABPC と PIPC では明らかな相関がみられた (Fig. 22)。一方、*K. pneumoniae* ではいずれの薬剤においても両者間に相関は認められなかった (Fig. 23)。*Serratia* では negative 株はなく、low 株と high 株の間では PIPC と CPZ においては明らかな感受性率の差がみられるが、その他の薬剤に対してはすべて耐性であった (Fig. 24)。*P. aeruginosa* でも *Serratia* の場合と同様に、PIPC と CPZ で  $\beta$ -lactamase の disk 法による判定と薬剤感受性率の間に相関を認め、その他の薬剤に対してはほとんどが耐性であった (Fig. 25)。

Fig. 24  $\beta$ -lactamase production and disk-sensitivity

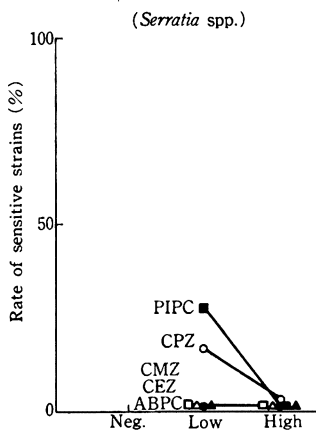


Fig. 25  $\beta$ -lactamase production and disk-sensitivity

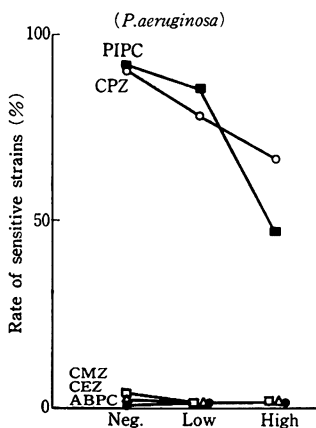
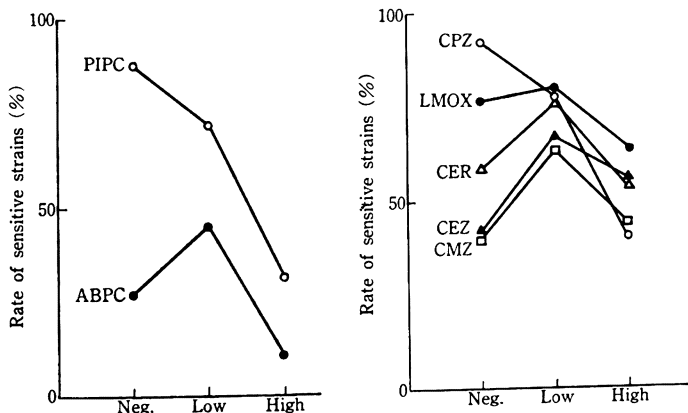


Fig. 26  $\beta$ -lactamase production and disk-sensitivity

(Total strains from 497 cases)



さらに、菌種同定前における  $\beta$ -lactamase 検出の意義をみるために、全菌種を総合してみると、全体的に  $\beta$ -lactamase の disk 法による判定と感受性率の相関はやや低いようであるが、PIPIC と CPZ では明らかな相関を認め、LMOX では  $\beta$ -lactamase のいかにかわからず比較的高い感受性率を示していた (Fig. 26)。

III. 考 察

$\beta$ -lactam 系抗生物質の作用機序は、細菌の細胞壁合成障害であり、人体への影響が他の抗菌性化学療法剤に比べて少なく、安全性が高いため現在の抗菌性化学療法剤の主流となっている。しかし、一方では使用量の増加に伴って耐性株が増加し、感染症治療の大きな問題点となっている。 $\beta$ -lactam 系抗生物質に対する耐性機構にはいくつかの機序が知られているが、そのなかでも  $\beta$ -lactamase による薬剤の不活化は臨床重要である。

$\beta$ -lactamase の検出法にはヨウ素法、ヒドロキサム酸法、pH 法、UV 法、発色基質法などの各種の方法が報告されているが<sup>2,3,4)</sup>、今回は尿路感染症の臨床に応用する目的で、簡便で短時間で判定できる disk 法について検討した。disk 法については、五島ら<sup>2)</sup>が Nitrocefin disk, PCG disk, CER disk, 本田ら<sup>3)</sup>が Nitrocefin disk, PCG disk, CEZ disk について報告しており、著者はこれらの方法を一部改良して disk を作製し、検討した。各 disk 法の陽性率の比較では、Nitrocefin disk の陽性率が最も高く、PCG disk と CEZ disk の陽性率はほぼ同程度であり、本田らの成績と同様な結果であった。

今回用いた disk 法はすべて定性法であり、厳密な意味での  $\beta$ -lactamase の産生量を判定することはできないが、小川ら<sup>4)</sup>は Nitrocefin spot plate 法および PCG

disk 法を用いてグラム陰性桿菌の  $\beta$ -lactamase について検討し、両測定法ともに陽性となる株の多くは  $\beta$ -lactamase 高度産生菌であると述べている。その点に関して、著者は各 disk の判定結果により 3 種 disk ともに陰性の株を第 1 群、Nitrocefin disk のみ陽性の株を第 2 群、Nitrocefin と PCG disk 陽性の株を第 3 群、Nitrocefin と CEZ disk 陽性の株を第 4 群、3 種 disk ともに陽性の株を第 5 群に分類して、薬剤感受性との相関を検討した。disk 法による 5 群判定の結果と各種  $\beta$ -lactamase の MIC の関係では、*E. coli* においては CMZ を除く 5 剤では MIC 分布と  $\beta$ -lactamase の判定との間に相関を認め、その相関は penicillin 系の薬剤で顕著であり、かつ pH disk に PCG disk を用いた方が著明であった。これは、*E. coli* の耐性機構としては、グラム陰性菌に多く分布する R-plasmid 由来の TEM (Richmond 分類Ⅲ) 型の penicillinase が強く関与<sup>7)</sup>しているためと考えられ、 $\beta$ -lactamase に安定である CMZ<sup>9)</sup> では  $\beta$ -lactamase 産生性にかかわらず良好な MIC を示した結果と解釈される。*P. aeruginosa* でも、*E. coli* の場合と同様に pH disk に PCG disk を用いた方が良好な成績が得られているが、山岸ら<sup>9)</sup>は *P. aeruginosa* においても、R-plasmid 由来の penicillinase 型  $\beta$ -lactamase の関与が大きいことを示唆しており、今回の結果と一致する。一方、*Serratia* においては、染色体性の cephalosporinase (Richmond I) 型の  $\beta$ -lactamase が主に関与するとされており<sup>7)</sup>、今回の検討でも、*Serratia* においては pH disk の基質として CEZ を用いた方が、MIC 分布と良好な相関が認められた。

武藤ら<sup>10)</sup>は、各種  $\beta$ -lactamase の粗酵素液を用いた検討で、pH disk の基質の種類により各酵素に対する感度に変化し、基質に PCG と CER を併用すると cephalosporinase と penicillinase の両酵素の検出が可能であると述べている。今回、予備実験の段階において、CER および CEZ disk を作製し検討したが、両 disk はほぼ同程度の感度を示すものの、CER disk はその再現性に問題があり、CER の代わりに CEZ disk を用いた。PCG disk と CEZ disk では、*Serratia* などの一部の菌種においては PCG disk より CEZ disk の方が薬剤感受性と高い相関を示し、両 disk の特異性に差を認め、厳密な意味では併用が有用であると考えられた。しかし、一般的には両 disk ともにほぼ同程度の感度であり、また、pH disk の結果は基質特異性よりも酵素産生量に大きく左右されることより、臨床的にはどちらか一方の disk と Nitrocefin disk の併用でも充分と考えられた。したがって、現時点での disk 法による  $\beta$ -lactamase の判定法として、特に薬剤感受性との相関をみることを目

的とする場合には、第 1 群を negative 株、第 2 群を low 株、第 3, 4, 5 群を high 株とするのが妥当と考えられた。我々のマクロード法ならびに UV 法による  $\beta$ -lactamase 産生量の定量的解析<sup>11)</sup>においても、low 株と high 株との間には酵素活性量に有意差を認め、前述の薬剤感受性との相関も酵素産生量の差を反映した結果と考えられる。

$\beta$ -lactamase の high, low, negative の 3 群判定と 1 濃度 disk 法による薬剤感受性の関係は、*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Serratia* では  $\beta$ -lactamase 判定と感受性率の間に MIC 分布でみた場合と同様な結果が得られていたが、*K. pneumoniae* においては  $\beta$ -lactamase 産生能の判定と薬剤感受性率の間に相関がみられなかった。この原因としては、*K. pneumoniae* では菌体表面に荚膜の形成があり、基質である薬剤と菌体内の  $\beta$ -lactamase の接触が困難であり、disk 法による  $\beta$ -lactamase 産生能の判定が困難なためではないかと考えられた。

最後に、今回の disk による  $\beta$ -lactamase 産生能の判定は、菌種の同定前、すなわち菌の分離直後に可能であり、本法が起炎菌の菌種判明前における薬剤選択の指標となりうるかどうかを検討する目的で、全菌種を総合して disk 感受性率と  $\beta$ -lactamase 産生能の関係を併せて検討した。LMOX においては  $\beta$ -lactamase の産生能のいかににかかわらず比較的高い感受性率を示しており、LMOX がグラム陰性菌に対しては全般的に優れた抗菌力を示し、各種  $\beta$ -lactamase に対して非常に安定であることを示す結果であった<sup>12)</sup>。一方、PIPC, CPZ では  $\beta$ -lactamase の産生能と disk 感受性率の間に高い相関が認められ、両薬剤がある種の  $\beta$ -lactamase に対してやや不安定ではあるが、*P. aeruginosa*, *Serratia* を含む多数の菌種に対して強い抗菌力を有することに一致する結果を示しており<sup>8,13,14)</sup>、 $\beta$ -lactamase negative 株においては菌種を問わず最も高い感受性率を示した。その他の薬剤において disk 感受性と  $\beta$ -lactamase 産生能の間に一定の関係がみられなかったのは、今回検討した菌種に *P. aeruginosa*, *Serratia* などの感受性スペクトラム外の菌種が多数含まれていたためであると考えられた。これらの点を充分考慮すれば、disk 法による  $\beta$ -lactamase 産生能の判定法は、菌種同定前の薬剤感受性推測に有用な方法であると考えられた。

以上の結果から考えて、今回検討した disk による  $\beta$ -lactamase 産生能の判定法は、非常に簡便であり、日常の尿路感染症の治療において有用な方法であると考えられる。

本論文の要旨は第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。稿を終えるにあたり、御指導、



御校閲を賜った恩師大森弘之教授に深甚の謝意を表します。また、終始御指導、御助言を頂いた公文裕巳講師、ならびに実験助手を努められた横田律子女史に感謝致します。

### 文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) 五島瑛智子, 武藤弓子, 小川正俊 :  $\beta$ -ラクタマーゼ検出法。感染症 13 : 73~83, 1983
- 3) 沢井哲夫, 高橋郁子 :  $\beta$ -ラクタマーゼ活性測定法とその応用。蛋白質・核酸・酵素 23 : 391~400, 1978
- 4) 横田 健 :  $\beta$ -ラクタマーゼ測定法とその酵素活性と耐性。モダンメディア 24 : 360~377, 1978
- 5) 本田一陽, 滝島 任 :  $\beta$ -ラクタマーゼテストの臨床的意義と問題点。臨床と細菌 10 : 435~440, 1983
- 6) 小川正俊, 武藤弓子, 吉田 勇, 宮崎修一, 五島瑛智子 :  $\beta$ -lactamase 測定法の臨床細菌への応用, (2) 臨床分離各菌種における  $\beta$ -lactamase 検出率。Chemotherapy 31 : 468~474, 1983
- 7) 横田 健 :  $\beta$ -lactamase。今日の化学療法 (上田泰, 真下啓明編), pp. 53~58, ライフ・サイエンス, 1980
- 8) 五島瑛智子, 宮崎修一, 小川正俊, 金子康子, 辻明良, 武藤弓子, 桑原章吾 : Cephamicin 系新抗生物質 T-1982 の *in vivo* および *in vitro* における細菌学的評価。Chemotherapy 30 (S-3) : 44~62, 1982
- 9) 山岸三郎, 沢井哲夫 : グラム陰性菌の  $\beta$ -lactamase について (その分類を中心として)。日本細菌学雑誌 30 : 615~629, 1975
- 10) 武藤弓子, 小川正俊, 吉田 勇, 五島瑛智子 :  $\beta$ -lactamase 測定法の臨床細菌への応用, (1) 各種  $\beta$ -lactamase および生菌による測定法の感度。Chemotherapy 31 : 462~467, 1983
- 11) 水野全裕, 那須良次, 岸 幹雄, 公文裕巳, 大森弘之, 近藤捷嘉, 近藤 淳, 難波克一 : 尿路感染症由来菌の  $\beta$ -lactamase 産生能と薬剤感受性について (第三報)。第33回日本化学療法学会西日本支部総会にて発表, 1985. 12. 5.
- 12) 三橋 進, 井上松久 : 6059-S の抗菌力について。Chemotherapy 28(S-7) : 35~41, 1980
- 13) 植尾健次, 田井 賢, 林 敏雄, 福岡義和, 三橋進 : T-1220 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 25 : 700~709, 1977
- 14) 五島瑛智子, 小川正俊, 辻 明良 : 合成広域 Cephalosporin, Cefoperazone (T-1551) の *in vitro*, *in vivo* の抗菌作用と細菌学的評価。Chemotherapy 28(S-6) : 28~44, 1980

STUDIES ON  $\beta$ -LACTAMASE PRODUCTION OF CLINICAL  
ISOLATES FROM URINARY TRACT INFECTIONS  
 $\beta$ -LACTAMASE PRODUCTION DETECTED BY DISK METHODS  
AND DRUG SUSCEPTIBILITY

AKIHIRO MIZUNO

Department of Urology, Okayama University  
Medical School, Okayama  
(Director : Prof. H. OHMORI)

We evaluated the usefulness of the disk method using three disks (nitrocefin disk, penicillin G [PCG] disk and cefazolin [CEZ] disk) in detecting the  $\beta$ -lactamase production of clinical isolates from patients with urinary tract infections (UTI).

1) The sensitivity of nitrocefin disk was the highest among three disks and the sensitivities of PCG disk and CEZ disk were almost equal.

2) The degree of  $\beta$ -lactamase production was classified into three or five groups according to results of the above three disks. In a few combinations of species and drugs, a closer correlation with MIC distribution was present using the five-group classification due to the substrate specificity of pH disks. In general, however, the three-group classification was preferable for correlation with drug sensitivity.

3) In the three-group classification, we judged as negative when three disks were all negative, low when only nitrocefin disk was positive and high when nitrocefin disk was positive and either PCG or CEZ disk was positive. Out of 766 clinical isolates from UTI 599 (78.2%) were  $\beta$ -lactamase producing strains (high 31.5%, low 46.7%).

4) As for the correlation of  $\beta$ -lactamase production with drug-susceptibility using routine disks, the best correlation was observed in *E. coli* and clear correlation was in *P. aeruginosa* and *Serratia*.

Finally, the disk methods are not only simple and rapid but also useful to detect the  $\beta$ -lactamase production of clinical isolates from UTI.