

非特異性尿路感染症の細菌学的検索

(附 Nalidixic Acid ウイントマイロンの尿路感染症への応用)

三重県厚生連中央総合病院

皮膚泌尿器科	杉	村	克	治
中央検査室	中	山	宗	文
	中	島	純	子

A BACTERIOLOGIC STUDY ON NON-SPECIFIC INFECTIONS
OF THE URINARY TRACTS AND CLINICAL EVALUATION
OF NALIDIXIC ACID

Katsuharu SUGIMURA, M. D., Munefumi NAKAYAMA and Sumiko NAKASHIMA

*From the Central Hospital of the Federation of Agricultural Cooperative Unions,
Mie Prefecture, Japan.*

The report deals with analysis of the results of sensitivity tests on microorganisms isolated from patients with non-specific urinary tract infections observed during the past 4 years (from July 1961 to June 1965) in our hospital, and therapeutic effects of new chemotherapeutics, Nalidixic acid (ND), on these patients.

1) Per cent distributions of the 350 strains so far isolated were 76.3% of bacilli, 17.4 % of cocci, 4.3 % of bacilli and cocci mixed and 2.0 % of fungi. Changes of these strains by year of observation showed a gradual increase in bacilli which became 85.7 % in 1965 and a marked decrease in cocci. Among the bacilli, *E. coli* occupied about a half and *Proteus*, *Pseudomonas* and *Klebsiella* were then followed. Staphylococci were the major ones among the cocci.

Sensitivity tests on the isolated bacilli demonstrated the highest sensitivity to KM among broad-spectrum antibiotics. Conspicuous results were evident in the series of Macrolide agents against cocci and KM, ND and Colistin (CS) against bacilli. The rate of resistance was not increased only to KM by year.

Based on the results of anti-bacterial ability, the first choice should be ND, KM and CS against *E. coli* and *Klebsiella*, ND and KM against *Proteus*, CS against *Pseudomonas* and KM and CP against Staphylococci. The triple resistance to SM, CP and TC was seen about 20 to 30 % in every different group of bacilli (13.3 % for *Klebsiella*). Yearly observations on *E. coli* demonstrated a rapid increase in such triple resistance in recent years. The tetra-resistance to SM, CP, TC and KM was seen in *Pseudomonas* at higher rate than in other Gram negative bacilli (17.4 %).

3) Nalidixic acid was administered to a total of 36 patients with urinary tract infections. Response to the therapy was seen in 100 % of acute cases and 71 % of chronic cases, making 83 % of effectiveness as the total. The majority of *E. coli* and *Proteus* infections was successfully treated with Nalidixic acid, while it showed effective results in one of 2 cases of *Pseudomonas* infection and one of 3 cases of *Klebsiella* infections, all of those

2 later ones were chronic infections.

Gastrointestinal disturbance was observed in one case as side effect.

緒 言

感染症を取扱う際には常に host と parasite の関係を考えねばならぬ。parasite の側から考えるとその起炎菌が何であるかという事、次に起炎菌の各種化学療法剤に対する感受性試験を行ない最も感受性の高い薬剤を決め、その薬剤を病巣部に充分の濃度に達せしめる事が必要である。尿路感染症においても起因菌の種類とその出現頻度並びに化学療法剤に対する感受性の様相とその変遷を把握する事は極めて重要である。

著者らは三重県厚生連中央総合病院開設以来4年間(1961年7月より1965年6月まで)に非特異性尿路感染症より分離された菌について行なわれた薬剤感受性試験の結果を総括し若干の考察を加えると共に、新しく合成された抗菌剤 Nalidixic acid (ウイントマイロン)を使用する機会をえたのでその成績を併せて述べてみたい。

〔I〕 当院尿路感染症薬剤耐性の現状

検査方法

開院以来4年間の入院及び外来の尿路感染症の中、薬剤感受性検査を行ないえたものの集計である。

材料として男子では自然排尿の中間尿を、女子ではカテーテル尿を無菌的に遠沈し沈渣の一部を単染色及びグラム染色を行ない、残余は血液寒天平板、ブイオン、BTBの各培地で分離培養を行ない、37°C 24時間後発育したコロニーについて感受性テストを行つた(間接法)。

尚、菌の定量培養を行ないえなかつたが分離培養で少数コロニーを認めるのみのものは病原菌と考えがたくこれを除外した。感受性検査には heart-infusion 培地(サルファ剤は Mueller-Hinton 培地、時に血液寒天平板)を用い、昭和 Disk の1濃度法(Nalidixic acid は3濃度法—栄研)を用いて各種薬剤の最少発育阻止濃度(MIC)を求め、それより感性(卅)、比較的感性(卍)、比較的耐性(+), 耐性(-)の4段階で判定し、(卅)、(卍)を感受性有り(感性菌)とし(+), (-)を感受性無し(耐性菌)とした。用いた薬剤は Sulfisoxazole (S), Penicillin (PC),

Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC)乃至 Oxytetracycline (OTC), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Leucomycin (LM), Kanamycin (KM), Colistin (CS), Nalidixic acid (ND)の11種である。Tetracycline 系薬剤間には交叉耐性が認められているから TC, OTC のいずれかについて検し、Macrolide 系のものはこれを認めないから個々について検した。尚桿菌については通常感受性を示さない PC, Macrolide 系のものを省略し、同様にして球菌に対しては CS, ND を省略した。

尚、菌の同定に用いる確認培地として球菌にはスタフィロ No. 110 培地によりその病原性を検査し、桿菌には TSI, サッカロゼマニット, SIM, シモンズクエン酸, ブドウ糖ペプトンの各培地を用い、これらによつて各種生物学的反応を観察し、更に尿素テスト, KCN テスト, チトクローム酸化テスト, ビオテストより菌の決定を行なつた。尚、感受性検査を行なわれた菌株のすべてには同定を行ないえなかつた。

検査成績

1) 尿路感染症の分離菌について

4年間に行なわれた感受性検査の分離菌についてみると総数365株でその中、桿菌277株(75.9%), 球菌64株(17.5%)で桿菌がかなり高率を占める。その他に球菌、桿菌の混合感染及び真菌が少数例存する。

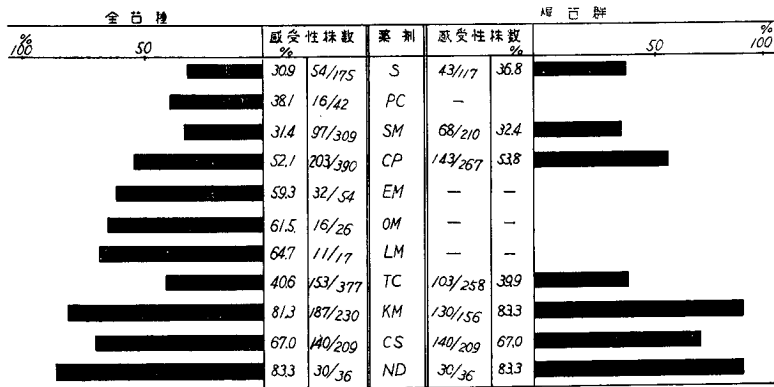
次に分離菌の年次的推移をみると(例数の少ない1961年は略す—第1表)桿菌は次第に増加し、球菌は減少の一途をたどつている。即ち桿菌の占める比率は1962年52.9%, 1963年77.3%, 1964年82.5%, 1965年85.7%と次第に増加し、一方球菌はそれぞれ36.8%, 18.2%, 13.6%, 6.6%を占め著明に漸減している。又同定の行なわれた桿菌中では大腸菌が最も多く4年間を通じほぼ半数を占め84/169株(49.7%), 変形菌(17.8%), 緑膿菌(14.8%), クレブシエラ(8.9%)がこれにつぐ、球菌ではブ菌が過半数を占め(79.1%), その他は少数である。尚真菌は未だ少数である(2.0%)。

2) 各種薬剤感受性について

各種薬剤に対する細菌の感受性検査の結果を一括すると第1図の如くである。但し既述の如く抗菌スペクトルの狭い PC, EM, OM, LM は球菌のみ, CS, ND は桿菌のみについての結果である。

第1表

年次		1962	1963	1964	1965	計
桿菌	E. coli	2	19	29	34	84 (49.7%)
	Proteus	—	10	3	17	30 (17.8%)
	Pseudomonas	2	5	12	6	25 (14.8%)
	Klebsiella	—	5	4	6	15 (8.9%)
	Salmonella	—	1	5	1	7 (4.1%)
	その他の桿菌	3	—	1	4	8 (4.7%)
	未同定の桿菌	28	25	30	3	86
	桿菌の混合	1	3	1	7	12
	計	36 (52.9%)	68 (77.3%)	85 (82.5%)	78 (85.7%)	267 (76.3%)
	球菌	Staphylococcus	12	11	7	4
Streptococcus		1	—	2	—	3 (7.0%)
その他の球菌		1	—	4	1	6 (14.0%)
未同定の球菌		11	5	1	1	18
計		25 (36.8%)	16 (18.2%)	14 (13.6%)	6 (6.6%)	61 (17.4%)
桿菌, 球菌の混合		6	2	4	3	15 (4.3%)
真菌		1	2	—	4	7 (2.0%)
合計		68 (100%)	88 (100%)	103 (100%)	91 (100%)	350 (100%)



第1図

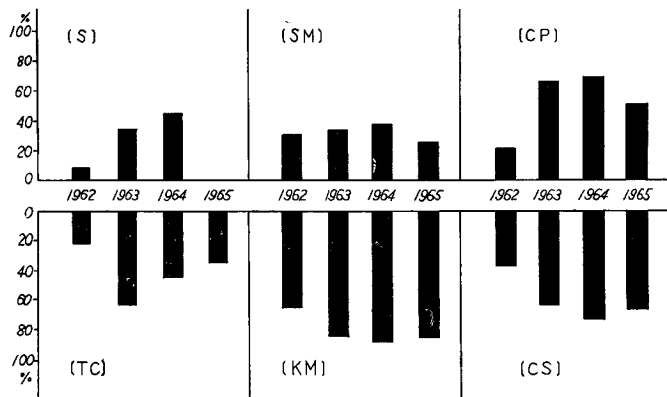
4年間の全菌種についてみると(図の左側)感受性率はS 30.9%, PC 38.1%, SM 31.4%, CP 52.1%, EM 59.3%, OM 61.5%, LM 64.7%, TC 40.6%, KM 81.3%, CS 67.0%, ND 83.3%となっており, 桿菌, 球菌共に有効な広域スペクトルのものではKM

が抜群に優れCP, TCでは50~60%の耐性を認め, 主として球菌に対するものとしてはMacrolide系薬剤がPenicillinに優る.

次に桿菌のみについての薬剤感受性の総括をみると(図の右側)KM, NDが高い感受性を示し(83.3%)CS

第2表 桿菌群の各種抗菌剤に対する感受性率の年次的変動 () 内は%

年次	薬剤	S	SM	CP	TC	KM	CS	ND
1962		1/14 (7.1)	7/23 (30.4)	8/35 (22.9)	9/39 (23.1)	12/18 (66.7)	5/13 (38.5)	—
1963		17/48 (35.4)	19/55 (34.5)	42/68 (61.8)	29/47 (61.7)	35/42 (83.3)	25/40 (62.5)	—
1964		25/55 (45.5)	24/61 (39.3)	54/86 (62.8)	39/93 (41.9)	29/33 (87.9)	59/77 (76.6)	—
1965		—	18/71 (25.4)	39/78 (50.0)	26/79 (32.9)	54/63 (85.7)	51/79 (64.6)	30/35 (83.3)
計		43/117 (36.8)	68/210 (32.4)	143/267 (53.8)	103/258 (39.9)	130/156 (83.3)	140/209 (67.0)	30/36 (83.3)



第 2 図

がこれにつぐ(67.0%)。CPは半数近い耐性を示し(53.8%) TC, S, SMは30%余りの感受性を示すに過ぎない。次に年次的推移をみると第2表、第2図の如くSM, CP, TC, CSは何れも1965年に入り感受性の低下を示すがKMは依然高い感受性を示す。尚1965年になつて使用し始めたNDは桿菌に極めて高い感受性を示し(83.3%)、KMと同程度の値を示している。すべての薬剤において1962年の値が低値を示すのは当時は開院1年以内で、他病院で種々加療され各種薬剤の洗礼をうけた症例が多く来院する傾向にあつたためと解される。

次に最も頻々検出されるグラム陰性桿菌である大腸菌、変形菌、緑膿菌、クレブシエラについて、又グラ

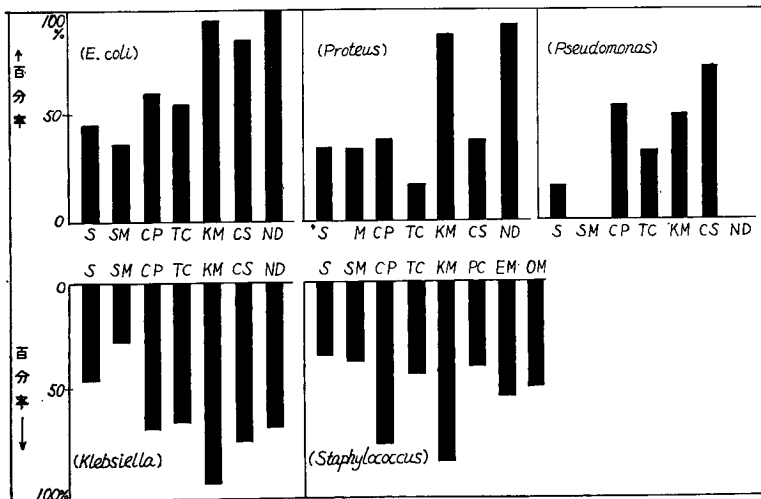
ム陽性球菌であるブ菌について夫々の感受性を一括表示すると第3表、第3図の如くなる(但し1961, 1962年は略す)。即ち大腸菌についてはNDは全例に感受性を示し、KM(91.8%)、CS(85.9%)がこれにつぎCP, TCは半数に近い耐性を示す、SMはSより劣る。

変形菌は緑膿菌と共に元来、薬剤感受性の低い菌(自然耐性菌)であるが吾々の統計では変形菌にはND, KMが優れた感受性を示す(夫々88.9%, 85.0%)他は高率に耐性を示す。比較的新しい抗菌剤であるCSも半数以上の耐性を示し、CP, SM, Sが相前後する率を示す。

緑膿菌については被検株数が少ないが、いずれも感受性の低下がみられその内CSが比較的高い感性を示し

第3表 菌種別薬剤感受性率の比較 (1963~1965)

		S	PC	SM	CP	EM	OM	TC	KM	CS	ND
E. coli	被検株数	38	—	73	82			66	49	71	17
	感受性株 (47.4%)	18	—	29 (39.7%)	46 (56.1%)			36 (54.5%)	45 (91.8%)	61 (85.9%)	17 (100%)
Proteus	被検株数	6	—	24	28			24	20	23	9
	感受性株 (33.3%)	2	—	8 (33.3%)	11 (39.3%)			4 (16.7%)	17 (85.0%)	9 (39.1%)	8 (88.9%)
Pseudomonas	被検株数	7	—	16	22			19	14	22	3
	感受性株 (14.3%)	1	—	0 (0%)	12 (54.5%)			6 (31.6%)	7 (50.0%)	15 (68.2%)	0 (0%)
Klebsiella	被検株数	9	—	14	15			11	13	14	3
	感受性株 (44.4%)	4	—	4 (28.6%)	10 (66.7%)			7 (63.6%)	12 (92.3%)	10 (71.4%)	2 (66.7%)
Staphylococcus	被検株数	12	15	19	22	19	6	14	14		
	感受性株 (33.3%)	4	6 (40.0%)	7 (36.8%)	16 (72.7%)	10 (52.6%)	3 (50.0%)	6 (42.9%)	12 (85.7%)		



第 3 図

(68.2%), CP, KM がこれにつき, SM にはすべて耐性であった。又 ND について調べた3株はすべて感性を示さなかつた。クレブシエラでは前2者に比し各種薬剤により感性を示す。即ち KM が特にすぐれ (92.3%), CS, ND, CP, TC がこれにつき SM が最も劣る。

ブ菌に対しても KM が最も優れた感性を示し(85.7

%), CP もすぐれ (72.7%), EM, OM が半数に耐性を示し PC は40%が感性, S, SM が最もおとる。

以上をまとめると第4表の如き抗菌力表が出来る。これにより感受性検査の結果判明前に第一選択に投与すべき薬剤が分る。

次に多重耐性について述べる。桿菌については SM・CP・TC の三重耐性及び SM・CP・TC・KM の四

重耐性を、球菌については PC・SM・CP 及び PC・SM・TC の三重耐性並びに PC・SM・CP・TC の四重耐性を観察した。その結果は第5表に示すごとく、グラム陰性桿菌群において SM・CP・TC 三重耐性菌はクレブシエラにやや低率の他、各菌間に差異を認めないが SM・CP・TC・KM 四重耐性菌はクレブシエラでは皆無で大腸菌及び変形菌ではごく少数であり（夫々2.4, 6.7%）、緑膿菌ではこれらより遙かに高率にみられる

第4表 各種薬剤の抗菌力表 (1965)

大腸菌	ND > KM > CS > CP = TC > S > SM
変形菌	ND = KM > CP = CS > SM = S > TC
緑膿菌	CS > CP = KM > TC > S
クレブシエラ	KM > CS > ND = CP = TC > S > SM
ブドウ球菌	KM > CP > EM = OM > TC = PC > SM = S

第5表 多重耐性菌 (1963~1965)

	E. coli	Proteus	Pseudomonas	Klebsiella	Staphylococcus
SM・CP・TC 三重耐性菌	17/82 (20.7%)	8/30 (26.7%)	6/23 (26.1%)	2/15 (13.3%)	—
SM・CP・TC・KM四重耐性菌	2/82 (2.4%)	2/30 (6.7%)	4/23 (17.4%)	0/15 (0%)	—
PC・SM・CP 三重耐性菌	—	—	—	—	4/22 (18.2%)
PC・SM・TC 三重耐性菌	—	—	—	—	5/22 (22.7%)
PC・SM・CP・TC四重耐性菌	—	—	—	—	3/22 (13.6%)

(17.4%)。一方球菌においては上記三重耐性が共に20%前後、四重耐性でも15%弱に認める。次に大腸菌について SM・CP・TC 三重耐性菌の出現率の年次の推移をみると 1963年2/19株 (10.5%)、1964年4/29株 (13.8%)、1965年11/34株 (32.4%) となり急速に増加している。

〔II〕 Nalidixic acid (ウイントマイロン) の治験

本剤は Leshar ら (1962年) により合成されたもので病原性グラム陰性菌に有効である事が実証されている、化学的には 1-ethyl-7-methyl-1, 8-naphthyl-

ridine-4-one-3-carboxylic acid である。

使用方法：当院泌尿器科外来並びに入院の非特異性尿路感染症36例に本剤成人1日 2.0~2.5gm を3回分服投与した。投与期間は試供品が少い関係上比較的短期間に留まつた。尚原則として他の特別の処置を講じなかつた。蛇足ながら大量の水分の摂取を奨めた。効果の判定は症状、尿所見(膿球、細菌)が共に速やかに消失したものを著効(卍)、軽快したものを有効(卅)、いずれか一方が改善乃至消失したものをやや有効(+)とし、その他を無効(△)とした。

臨床成績：投与結果を一括表示すると第6表の如くである。尚、分離菌の感受性検査の結果は第7表の如

第6表

症例	年齢	診断	主訴	尿所見			投与量	使用後			副作用	効果	備考
				膿球	赤血球	細菌		膿球	細菌	目覚症状			
146	♀	急性膀胱炎	排尿痛、頻尿、排尿後疼痛	卍	—	大腸菌	2.25×2	—	—	消失	—	卍	

268	♂	急性膀胱炎	排尿痛 尿意促進	++	-	大腸菌	2.25×4	-	-	消失	-	卅	
340	♀	急性膀胱炎	排尿痛 尿意促進	++	++	大腸菌	2.50×3	-	-	消失	-	++	
426	♀	急性膀胱炎	排尿痛 尿意促進	+	++	変形菌	2.25×2	-	-	消失	-	++	
531	♂	急性膀胱炎	排尿痛 尿意促進	++	++	大腸菌	2.25×2	-	-	消失	-	卅	
627	♀	急性膀胱炎	終末時疼痛 頻尿	++	+	大腸菌	2.00×3	-	-	消失	-	卅	
723	♀	急性膀胱炎	排尿後疼痛 尿意促進	++	-	大腸菌 ブドウ球菌	2.25×4	++	K(-) B(+)	消失	-	卅	経口P-C投与
852	♀	急性膀胱炎	終末時排尿痛	++	-	大腸菌	2.24×2	-	-	消失	-	卅	
933	♀	急性膀胱炎	排尿後疼痛 頻尿	卅	卅	大腸菌	2.50×5	-	-	消失	-	++	
1031	♂	急性膀胱炎	排尿痛	++	-	大腸菌	2.25×2	-	-	消失	-	卅	尿道拡張 ブジー施行中
1135	♂	急性膀胱炎	排尿痛 血尿, 頻尿	++	+	大腸菌	2.25×4	-	-	軽快	-	++	
1236	♂	急性膀胱炎	排尿痛 残尿感	++	-	変形菌	2.25×2	-	-	消失	-	卅	
1323	♀	急性膀胱炎	尿意促進 終末排尿痛	卅	+	大腸菌	2.25×3	-	-	消失	-	卅	
1439	♂	急性膀胱炎	頻尿 終末排尿痛	卅	-	大腸菌	2.00×2	-	-	消失	-	卅	
1551	♀	急性膀胱炎	排尿痛 頻尿	++	+	大腸菌	2.00×3	-	-	軽快	-	++	
1629	♀	慢性膀胱炎	排尿痛, 頻尿 下腹部疼痛	+	±	大腸菌	2.25×3	-	-	変化なし	-	+	
1743	♂	慢性膀胱炎	頻尿, 排尿痛	+	-	変形菌	2.25×3	+	+	消失	-	+	再発をくりかえす
1831	♀	結核性萎縮膀胱炎 兼慢性膀胱炎	頻尿 膀胱部不快感	++	±	桿菌	2.25×6	-	-	消失	-	++	腎別後, 化学療法中
1932	♂	慢性膀胱炎	終末排尿痛 頻尿	++	-	変形菌	2.25×2	-	-	消失	-	++	腎切石後
2068	♀	慢性膀胱炎	終末排尿痛 頻尿	++	±	桿菌 結核菌	2.50×2	++	(+) 結核菌	変化なし	-	++	尿路結核に合併
2136	♂	慢性膀胱炎	排尿痛, 頻尿	+	-	変形菌	2.50×3	+	+	消失	-	+	右腎結石再発
2249	♀	慢性膀胱炎	頻尿	++	-	大腸菌	2.25×5	+	-	軽快	-	++	子宮陰脱術後 残尿(+)
2375	♂	慢性膀胱炎	排尿障害, 頻尿	++	-	クレブシエラ	2.25×0	++	+	少々 軽快	-	-	前立腺肥大症
2465	♂	慢性膀胱炎	尿混濁	++	+	変形菌	2.50×3	±	+	軽快	-	+	直腸癌術後 前立腺肥大症
2588	♂	慢性膀胱炎	尿混濁	++	卅	変形菌	2.25×4	++	+	変化なし	-	-	前立腺肥大症 留置カテーテル

26	71	♂	慢性膀胱炎	頻尿, 残尿感	++	-	クレブジエラ	2.25×3	+	+	やや軽快	-	-	前立腺肥大症
27	12	♂	慢性膀胱炎	尿混濁	++	++	大腸菌	1.50×3	-	+	軽快	-	+	尿道狭窄術後
23	46	♀	慢性腎盂腎炎 急性膀胱炎	発熱, 尿意促進	+++	+++	クレブジエラ	2.25×4	-	-	消失	-	+	
29	31	♀	慢性腎盂腎炎	腰痛, 発熱 頻尿	±	-	大腸菌	2.25×4	-	-	消失	-	+	
30	57	♂	慢性腎盂腎炎	左腰部痛, 頻尿	+++	-	大腸菌	2.25×3	+	+	軽快	+	+	左腎切除施行
31	61	♀	慢性腎盂膀胱炎	発熱, 頻尿 尿混濁	++	-	緑膿菌	2.50×4	++	+	軽快	-	-	直腸癌術後
32	55	♀	左慢性腎盂腎炎	左側腹部痛 尿混濁	++	-	大腸菌	2.25×5	±	+	軽快	-	-	左尿管狭窄
33	71	♂	慢性腎盂腎炎	尿混濁, 発熱	+	+++	変形菌 大腸菌	2.25×3	-	-	消失	-	++	尿道狭窄, 膀胱尿管 逆流(+)10日後再発 緑膿菌, プ菌(+)
34	21	♂	慢性腎盂腎炎	尿混濁	++	+	変形菌 ブドウ球菌	2.50×5	-	-	消失	-	+	腎切除術後 EM (1.0) 併用
35	55	♀	慢性腎盂腎炎	尿混濁	++	++	緑膿菌	2.50×5	+	-	軽快	-	++	尿管皮膚移植後
36	53	♂	慢性腎盂腎炎	尿混濁	++	-	Citro- bacter	2.50×2	++	++	変化なし	嘔気 嘔吐	-	尿管皮膚移植後

第7表

疾患名	感受性	薬 剤					
		ND	SM	CP	TC	KM	CS
急性膀胱炎 16株	++	10	4	9	7	14	6
	++	1	4	1	1	1	8
	+	1	6	2	2	1	1
	-	0	2	4	6	0	1
慢性膀胱炎 11株	++	2	0	3	1	7	4
	++	1	0	1	1	2	1
	+	1	2	1	2	1	1
	-	1	9	6	7	1	5
慢性腎盂腎炎 10株	++	4	0	2	1	4	1
	++	1	1	4	0	5	4
	+	0	3	1	1	0	1
	-	2	5	3	8	1	4

くである。

1) 急性膀胱炎：単純なもので起因菌は大腸菌13例, 変形菌1例, 混合感染1例でその感受性検査では

ND は被検株12株中1株を除きすべてに感性を示した。KM, CS も高い感性を示し SM, TC には半数が耐性を認めた。本剤投与15例全例に効果を認め、Disk法で比較的耐性を示した1例にも有効であった。大多数の症例で1~2日の投与で自覚症状, 尿所見の消失をみた。

症例5, 31才, 男子

受診前日より強度の排尿痛と尿意促進, 軽度の悪感を訴える。尿は血性に混濁し膿球, 赤血球を多数認め大腸菌を培養す 感受性 Disk で ND, CP, KM, CS, SM に感受性を示す。本剤1日 2.25 gm 分3で投与, 2日間で尿は全く清澄, 無菌となり, その後は本剤を中止し, ウワウルシ葉煎のみの投与を行い経過をみたが再発はなかつた。著効。

症例7, 23才, 女子

1週間前よりの排尿後疼痛と尿意促進を主訴とする。尿中膿球, 大腸菌, プ菌を認め, 感受性検査で CP, KM に感性を示す (ND は未検査)。本剤投与により2日後には頻尿消失し尿も殆んど清澄となつたが5日後には再び排尿痛出現し, 今回は尿に膿球と球菌を認めた。よつてフェノキシエチルペニシリンの投与を行ない2日後には全治した。著効。本症例の如く球菌との混合感染には本剤と同時にペニシリン乃至マクロライド系薬剤の併用が必要である。

2) 慢性膀胱炎：このグループは各種の合併症を有する複雑な感染症が多く、前立腺肥大症4例、尿路結核に合併2例、腎結石2例が含まれている。起因菌は大腸菌3例、変形菌5例、クレブシエラ2例、不詳桿菌2例で感受性検査ではNDには5株中3株に感性、KMは大多数感性、CSは半数、CP、TCは過半数が耐性、SMは全株耐性を示した。12例に用い著効なし、有効4例、やや有効5例、無効3例であつた。

症例24, 65才, 男子。

直腸癌の根治術後完全尿閉を来す。前立腺肥大症を合併。尿は混濁し膿球、変形菌を多数認む。Disk法でCP, KM, CSに感受性を示す(NDは未検査)。留置カテーテルを施行し本剤3日間投与により膿球は減少するも細菌は消失せず、CP投与により尿所見の改善をみた。やや有効。

症例20, 68才, 女子。

3カ月前より終末排尿痛と頻尿を訴う。尿は膿球、桿菌、結核菌陽性、膀胱粘膜に結核結節を、IVP, RP像で左腎の破壊像を認む。即ち尿路結核に二次感染を来したもので本剤2日間投与により桿菌の消失をみたが、当然自覚症状及び膿球の改善はなかつた。三者併用の化学療法、左腎剔除を施行全治した。有効。

3) 慢性腎盂腎炎：合併症を有する複雑な感染症が多い。腎切石術後1例、尿管皮膚移植後2例、膀胱尿管逆流を有するもの1例、直腸癌術後1例が含まれている。起因菌は大腸菌3例、緑膿菌2例、クレブシエラ1例、citrobacter 1例、混合感染2例で薬剤感受性検査ではNDには7株中5株に感性を示し、KMは1株を除くすべてに、CP, CSには半数が感性を示し、SM, TCは大多数に耐性を示した。9例に用い著効3例、有効2例、やや有効1例、無効3例の結果をえた。

症例34, 21才, 男子。

右腎結石に腎切石術を施行。術後KM, CS投与中にもかかわらず尿中膿球、細菌を認む。細菌は変形菌とブ菌の混合感染でCP, KM及びND(変形菌のみ)に感受性を示す。本剤2.5gmとEM1.0gmの併用投与により尿所見は全く消失した。著効。

症例33, 71才, 男子。

20年前に陰茎癌で陰茎切断術をうけその後の尿道狭窄でくりかえす弛張熱、尿混濁を訴え、各種の抗菌剤の投与をうけるも効なし。膀胱尿管逆流現象を認む。菌は変形菌と大腸菌の混合よりなりND, KMにのみ感性を示す。膀胱瘻設置後本剤2.25gm3日間投与により自覚症状、尿所見の消失をみたが投与中止10日後再び尿所見の異常を来し、菌同定により緑膿菌及び

ブ菌を証明した。即ち菌文代症の出現である。有効。

以上の成績を総括すると第8表の如くである。即ち

第8表 Nalidixic acid (ウイントマイロン) の治療効果

	著効	有効	やや有効	無効	計
急性感染症	10	5	0	0	15
慢性膀胱炎	0	3	3	0	6
下部尿路通過障害を伴う感染症	0	1	1	3	5
下部尿路疾患術後感染症	0	0	1	0	1
上部尿路感染症	2	1	1	2	6
上部尿路疾患術後感染症	1	1	0	1	3
計	13	11	6	6	36

急性単純性膀胱炎15例には100%に著効乃至有効。慢性感染症中、単純な慢性膀胱炎では6例すべてに効果を示し、合併症を伴う膀胱炎(6例)では半数に有効、上部尿路感染症9例中6例に効果をもっている。以上36例に用い著効13例、有効11例、やや有効6例、無効6例で有効率83%であつた。

菌種別にみると第9表の如く大腸菌によるもの19例

第9表 菌種別効果

	著効	有効	やや有効	無効	副作用
E. coli	10	5	3	1	0
Proteus	—	2	3	1	0
Pseudomonas	—	1	—	1	0
Klebsiella	1	—	—	2	0
その他	2	3	—	1	1
計	13	11	6	6	1

中無効は1例のみ他はすべて効果を認めている。変形菌も6例中無効1例のみ、緑膿菌は有効1例、無効1例であつたがこの有効の1例は感受性検査では耐性の結果をえている。クレブシエラは3例中2例が無効であつた。

尚副作用としては尿管皮膚移植術後の腎機能低下を伴つた1例のみ悪心、嘔吐のため服薬を中止せざるをえなかつた。

考 按

各種化学療法剤の相次ぐ登場普及により各種の副作用乃至副現象の出現を招来し、就中細菌の薬剤耐性の獲得並びに菌交代現象乃至菌交代症は感染症治療上未解決の重大な問題となつている。尿路感染症においてもその例外でありえない。耐性菌の問題は各種 Macrolide 系薬剤、合成ペニシリンの出現によりコントロールが比較的容易となり尿路感染症において検出される起因菌中、ブ菌の占める比率は漸減して来た。これに代つてグラム陰性桿菌が大部分を占めしかも耐性株の出現が問題となつて来た。更に抗癌剤、放射線療法や Corticosteriod の広範な応用は生体の抵抗力を弱めいわゆる弱毒菌と考えられていた菌が病原性を発揮して来た。この現象はひとり尿路感染症に留まらず一般外科の創部感染症においても認められ、従来のブ菌が減少しグラム陰性桿菌が増加しつつある。更に産科領域での産褥熱或は内科領域でも敗血症や肺炎の起因菌としてグラム陰性桿菌の占める率が増加している。

吾々の行つた統計でも球菌感染は急速に減少し桿菌が著しく増加している。欧米の報告ではすでに1958年に Suter and Ulrich や Herraldran により同様の現象が認められている。

菌種別には大腸菌が最も多く次いでブ菌、変形菌、緑膿菌、クレブシエラ の順になつているが最近ブ菌が減少し変形菌、緑膿菌特に前者が増加している。熊沢らの統計では初感染のものにはブ菌が多く治療或は泌尿器科的検査を受けたものに緑膿菌、変形菌の検出率が高くなつている点と考え併せ、現在ブ菌に感受性を示す薬剤が比較的多く容易にコントロールされ菌交代現象として変形菌、緑膿菌が出現して来たものと考えられる。

江本らの統計を借りる迄もなく急性単純性尿路感染症には自然治癒すらみとめられ、(Placebo 投与実験によつても実証されている)、更に投与された薬剤は血中よりはるかに高い尿中濃度が得られ治療に困惑するものは殆んどなく、又各種合併症(尿流の通過障碍や尿路異物等)を伴つた症例では如何に優秀な抗菌剤より

も合併症の除去が先決問題である。従つて尿路感染症において感受性検査が特に必要なのは慢性単純性尿路感染症と泌尿器科手術後の尿路感染症においてである。臨床医家は感染症の年次的な推移を常に動態的に把握していなければならない。唯通常行なわれている Disk 法による結果と臨床効果とが常に必ずしも一致しない事は時に経験するところであるが、西浦らも述べる如く本法は「どの薬剤が有効であるか」を知るためではなく「どの薬剤を選ぶべきか」を知るためのものであつて、えられた結果に尿路感染症の特殊性を考慮して治療に応用することが臨床医の手腕である。これにより薬剤の濫用を避け耐性菌出現防止にも役立つ。即ち今日、合理的な化学療法を行なう上に感受性検査は不可欠な検査である。耐性度をより迅速に、より正確により簡便に測定するには現在のところ Disk 法に優るものはない。

吾々の病院における4年間の尿路感染症の薬剤感受性をみると桿菌、球菌を合せて KM が最も高い感受性を示す。この事は桿菌のみについてみてもいえるし、年次的推移をみても他の各種化学療法剤と異なり殆んど耐性率の増加を認めていない事は瞠目に値する。従来各種抗生物質の使用量と耐性菌の消長とは平行関係を示すとされており、唯一の例外として CP は比較的広く用いられているにもかかわらず耐性菌の発生が少ないとされていたが筆者の統計では耐性の増加をみている。一方 KM については本邦では従来主として二次抗結核剤として用いられ一般感染症にあまり用いられなかつたためか未だ高い感性を示す。今後 KM 使用量の増加に伴いこの現象が如何に変化するか注目し値するが in vitro でも KM 耐性獲得は SM のそれに比しゆるやかに且つ段階的であるといわれている。更に KM は SM と同様或はそれ以上に尿路に高濃度に排泄される点より一層有利といえる。唯 Kleeman et al (1959) も指摘する如く KM は Polymyxin B CS, SM と共に Nephrotoxicity 腎毒性を認める点、又第8脳神経障害の危険があり、腎機能低下例ではその半減期が著しく延長する (Kunin 1959) か

ら長期使用時には注意を要する。又 CS と共に経口投与では吸収不良である不便さもある。最近使用し始めた ND は桿菌群に対し KM に等しい感受性を示している。

菌種別にみた感受性結果では緑膿菌次いで変形菌が各種薬剤に対し耐性株の多い事は諸家の報告に一致する。ことに緑膿菌では KM も半数近い耐性を認め、現在最も有力視されている CS でも 30% に耐性を認める。最近出現した ND も本菌には無力である。変形菌においても ND, KM 以外は半数以上の耐性を示す。実際の治療に当つて感受性検査の結果を待たずに投与すべき薬剤を決定するために各種薬剤の抗菌力表が役立つが吾々の成績によると大腸菌、クレブシエラには ND, KM CS を、変形菌には ND, KM を、緑膿菌には CS を、ブ菌には KM, CP を第一に選択すべきである。

多重耐性の問題では従来報告の中には桿菌に元来感受性を示さない PC, マクロライド系薬剤を、又球菌に対して CS, ND を多重耐性の一員として数えているものがしばしばあるがこれは妥当性を欠いていると思われる。よつて吾々は桿菌に対しては SM・CP・TC 三重耐性, SM・CP・TC・KM 四重耐性を、又球菌には PC・SM・CP 及び PC・SM・TC の三重耐性, PC・SM・CP・TC 四重耐性を観察した。この中 SM・CP・TC 三重耐性では清水らの報告より各菌群共はるかに低率ではあつたがその年次的推移を大腸菌についてみるとこの三重耐性出現率が近時急速に増加している事は注目に値する。又、緑膿菌において SM・CP・TC・KM 四重耐性を他の桿菌群よりはるかに高率に認めた。

以上記述の如く尿路感染症の起因菌として主役を演ずるグラム陰性桿菌に対しては KM, CS 以外の抗菌剤には多くを期待できない。しかもこの両者は経口投与では吸収不良であり又腎障害等の副作用を有する難点がある。又広域スペクトルの薬剤はいたずらに菌交代現象を招来する恐れが大であるからグラム陰性桿菌に特異の抗菌スペクトルを有する狭域性の薬剤の出現が熱望されるわけである。最近グラム陰性菌に特異的に働く Nalidixic acid (ウイントマイロ

ン) の出現をみた事は尿路感染症の治療に大いなる寄与が期待されるところである。

筆者の治療経験からすると急性単純性感染症に対しては自覚症状、尿所見共にその改善消失が特に速やかな印象をうけた。即ち大多数の症例において投与翌日にはすでに自覚症状の軽快を認め、わずか 2~3 日の投与で自覚症状の消失をみており、中止後再発がなく全例にすぐれた効果を認めた。急性尿路感染症の治療が完全であるためには 10~14 日間の日時がかかるものとされており、自験例でも本剤投与中止後 1 週余り経過観察を行つているが再発例はなかつた。かような優れた効果のえられた事はこの群では合併症を伴わず又その起因菌が ND に感受性の高い大腸菌、変形菌の多い事にもよるものと思われる。一方合併症を伴う慢性感染症においては当然の事ながらその治療効果は低下する。やはり host の側で大切な事は尿路の器質的、機能的通過障碍乃至異物を排除する事である。

起炎菌別にその効果をみると大腸菌、変形菌には優れた結果を得ており、緑膿菌、クレブシエラには効果が劣る。後二者はいずれも慢性感染症より分離されたものである。Lishman ら (1963), Kuhn (1963), 入沢ら (1965) は *Pseudomonas* に 100% の感受性を示すと述べているが、筆者らの症例の 3 株はすべて本剤に耐性を示した。唯その中の 1 例では本剤を含むすべてに耐性を示したが本剤投与により尿所見の改善を認めた。

本剤は重曹との併用により血中濃度が上昇するといわれ、重曹 4gm の併用で 1.6~4.4 倍の血中濃度がえられ、同様尿中濃度も増加する事が実証されている。自家経験例は全て何ら併用療法を行なつていないが重曹併用により更に良好な結果がえられ、又投与量を節減しうるものと考えられる。本剤は抗生物質、サルファ剤との交叉耐性を認めないといわれる。自験例中 SM・CP・TC 三剤に耐性の 8 株にも本剤は感性を示した。

副作用として胃腸障害や発疹の発生が報告されているが LD₅₀ と ED₅₀ の差が大きく血液、

肝、腎機能に殆んど悪影響を及ぼさぬという。

Haschek, H (1963) も述べる如く尿路手術後或は長期留置カテーテル施行後の慢性腎盂腎炎は長期にわたり再発をくりかえす事が稀でない。かかる症例に最初に有効な化学療法剤を充分使用し、著明な感染を制圧しその後も数カ月に亘り少量宛化学療法を持続する事が望ましいという。この際最初に投与するものとして尿中に高濃度に排泄されグラム陰性桿菌に特異的に働く ND は KM, CS と共に有力な薬剤として期待され、殊に ND は毒性が少く経口投与しうる点でその後の長期投与にも適していると思われる。

結 語

1) 三重県厚生連 中央総合病院開設 以来 4 年に行われた非特異性尿路感染症起炎菌の感受性検査の結果を総括し、いささかの考察を加えた。

起因菌についてみるとグラム陰性桿菌の占める率が年と共に増加し、球菌が著減している。前者では大腸菌が約半数を占めその他変形菌、緑膿菌、クレブシエラがこれにつぐ、後者ではブドウ球菌が大多数で他は少数である。感受性試験では桿菌については KM, ND, CS が高い感受性を示し、とくに KM は未だ耐性の増加を認めない。次に菌種別には大腸菌、クレブシエラについては ND, KM, CS が優れた感性を示し、元來感受性の低い変形菌には ND, KM 以外のものは半数以上の耐性を示し、緑膿菌に至ってはわずかに CS が 70% の感受性を示すに留まる。ブ菌には KM, CP が高い感性を示す。

SM・CP・TC 三重耐性菌は各群共 20~30% を占め、その年次的推移を大腸菌についてみると急速に増加している。SM・CP・TC・KM 四重耐性は緑膿菌が他のものより高率にみられた。

2) 当院泌尿器科の外來及び入院患者の尿路感染症に Nalidixic acid (ウイントマイロン) を投与した成績について記述した。

急性感染症には極めて速効性を示し殆んどものは 2~3 日の投与で全治し再発をみなかつた。100% に有効。慢性感染症でも単純なものには全例に効果を認め、合併症を伴うものはその効果が低下した。全体として 36 例中 83% の有効率を示した。

菌種別には大腸菌、変形菌には大多数に有効、緑膿菌、クレブシエラではその効果は劣っていた。

副作用として腎機能低下の 1 例に消化器症状をみとめた。

(本研究に使用したウイントマイロンは第一製薬株式会社の提供によるものである事を記して感謝の意を表する。)

主 要 文 献

- 1) Akabari, A. et al : J. Urol., **92** : 552, 1964.
- 2) Campbell, J. L. et al : *ibid*, **92** : 549, 1964.
- 3) 江本 : 泌尿紀要, **10** : 595, 1964.
- 4) Herrald, R. D. : J. Urol., **79** : 1010, 1958.
- 5) 入沢他 : 泌尿紀要, **11** : 427, 1965.
- 6) 石神他 : 臨牀皮泌, **18** : 1099, 1964.
- 7) 加藤他 : 泌尿紀要, **8** : 235, 1962.
- 8) 近藤賢他 : 日泌尿会誌, **53** : 220, 1962.
- 9) 小酒井 : 内科, **11** : 917, 1963.
- 10) Kuhn : Data in the Files of the Sterling-Winthrop Research Institute
- 11) 熊沢 : 福岡医誌, **54** : 1072, 1963.
- 12) Lishman, I. V. et al : Brit. J. Urol., **35** : 116, 1963.
- 13) 西村 : 日泌尿会誌, **53** : 265~290, 1962.
- 14) 西浦他 : 日泌尿会誌, **54** : 989, 1963, 泌尿紀要, **10** : 41, 1964.
- 15) 佐々貫 : 内科, **11** : 804, 1963.
- 16) 清水 : 日本臨牀, **22** : 40, 1964.
- 17) 杉村他 : 泌尿紀要, **9** : 472, 1963.
- 18) Suter, L. S. and Ulrich, E. W. : Antibiotics and Chemotherapy., **9** : 38, 1959.
- 19) 高井 : 日本臨牀, **22** : 1701, 1964.
- 20) 田坂他 : 皮と泌, **24** : 568, 1962.
- 21) 占部 : 皮と泌, **23** : 375, 1961.

(1965年9月8日特別掲載受付)