

尿中  $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度とその薬剤感受性

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 瀬川昭夫教授)

深津 英捷, 山田 博彦\*, 野々村仁志, 宮川 嘉真

和気 正史, 羽田野幸夫, 平岩 親輔

村松 直, 山田 芳彰, 西川 英二\*\*

佐藤 孝充, 本多 靖明\*\*\*, 瀬川 昭夫

DETECTION OF  $\beta$ -LACTAMASE-PRODUCING STRAINS  
ISOLATED FROM URINARY TRACT AND THEIR  
DRUG SUSCEPTIBILITYHidetoshi Fukatsu, Hirohiko Yamada, Hitoshi Nonomura,  
Yoshimasa Miyagawa, Masafumi Waki, Yukio Hatano,  
Shinsuke Hiraiwa, Tadashi Muramatsu, Yoshiaki Yamada,  
Eiji Nishikawa, Takayoshi Satoh, Nobuaki Honda  
and Akio Segawa*From the Department of Urology, Aichi Medical University*

A total of 518 bacterial strains isolated from the urine of patients with various urological diseases in our Urological Department between November, 1987 and February, 1989 were studied for their  $\beta$ -lactamase production and susceptibility to various antimicrobial agents was determined.

$\beta$ -lactamase activity was determined by the acidometry disc method. There were 241 gram-positive cocci, 276 of gram-negative rods and 1 *Neisseria gonorrhoeae*. Thirty-four percent of the gram positive and 76.3% of gram negative rods produced  $\beta$ -lactamase. *S. aureus* (81.3%), *S. epidermidis* (65.1%) in gram-positive cocci, *E. cloacae* (100%), *S. marcescens* (100%), *C. freundii* (100%), *P. aeruginosa* (97.2%), *P. Rettgeri* (88.9%), *E. gergoviae* (85.7%), *K. oxytoca* (84.6%), *M. morgani* (81.8%) and *E. coli* (69.0%) in gram-negative rods produced  $\beta$ -lactamase at a higher rate.  $\beta$ -lactamase produced by gram-positive cocci was entirely penicillinase, and that produced by gram-negative rods only penicillinase in 4.0%, only cephalosporinase in 44.2% and both in 25.4%. In *S. aureus* and *S. epidermidis*, the isolated rate of strains resistant to ampicillin ( $p < 0.01$ ) and piperacillin ( $p < 0.05$ ) in the  $\beta$ -lactamase producing strains was significantly higher than that in the  $\beta$ -lactamase non-producing strains. In *E. coli*, the isolation rate of strains resistant to ampicillin and piperacillin in the penicillinase-producing strains was significantly higher than in the penicillinase non-producing strains ( $p < 0.01$ ). But both cephalosporinase-producing strains and  $\beta$ -lactamase non-producing strains showed high susceptibility to cephalothin.

These results suggest that the penicillinase might present a clinical problem in the treatment of urinary tract infections by *S. aureus*, *S. epidermidis* and *E. coli*.

(Acta Urol. Jpn. 36: 569-575, 1990)

**Key words:** Urinary isolated bacteria,  $\beta$ -lactamase production, Drug susceptibility

## 緒 言

近年, 抗生物質の進歩発展は目覚しく, 強力な抗菌力

\*現: 沖縄市徳州会病院泌尿器科

\*\*現: 名古屋掖済会病院泌尿器科

\*\*\*現: 蒲郡市民病院泌尿器科

を有す薬剤が多数開発され, 感染症の治療に大きく貢献している。現在  $\beta$ -lactam 剤は, 高い安全性と優れた抗菌力のため抗菌化学療法剤の主流となっている。しかし, その繁用とともに耐性菌も増加し治療上の問題となっている。  $\beta$ -lactam 剤に対する耐性機構としていくつか考えられているが, 細菌の産生する  $\beta$ -lac-

tamase による薬剤の不活化が最も重視されている。尿路感染症においても、各種薬剤に対する耐性菌の出現に  $\beta$ -lactamase 産生菌が直接的にも間接的にも関与していると考えられている。今回、われわれは尿中分離菌における  $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度を調べ、その動向を検索するとともに薬剤感受性との関係について検討したので報告する。

### 対象および方法

#### 1. 被検菌体

対象としては1988年11月1日より1989年2月28日までの期間に愛知医科大学付属病院泌尿器科にて治療を受けた患者の尿から検出した分離菌 ( $10^4$  cfu/ml 以上) 518株である。その被検菌の内訳としては、グラム陽性球菌 (GPC) では *Enterococcus species* 101株, *Streptococcus species* 22株, *Staphylococcus aureus* 32株, *Staphylococcus epidermidis* 86株, グラム陰性桿菌 (GNR) では *Escherichia coli* 87株, *Klebsiella species* 33株, *Proteus species* 37株, *Pseudomonas aeruginosa* 55株, *Pseudomonas aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌 (NF-GNR) 31株, *Citrobacter freundii* 5株, *Serratia marcescens* 8株, *Enterobacter species* 20株と *Neisseria gonorrhoeae* 1株である。

#### 2. $\beta$ -Lactamase 検出法

$\beta$ -lactamase 産生の有無は benzilpenicillin (PCG) と cefazolin (CEZ) を基質とした Acidometry disc method ( $\beta$ -チェック)<sup>1)</sup> により行った。本 disc 法は直径 8 mm の円形濾紙にそれぞれ規定量の抗生物質 (PCG 4.5 mg 力価または CEZ 4.5 mg 力価) ならびに pH 指数薬 (プロモクゾールパープル 3 mg) を含有する 2 枚の disc と pH 指示薬だけ含有するコントロール用 disc から成っている。 $\beta$ -lactamase 産生能の判定は、それぞれの disc 上に pH 7.0 の 0.01 M 磷酸塩緩衝液 30  $\mu$ l を滴下後、被検体のコロニーを白金耳により disc 表面に直接塗布し、5~15分以内に変色をきたしたものを陽性、変色をきたさなかったものを陰性とした。 $\beta$ -lactamase 産生株は  $\beta$ -チェックの PCG 黄変株を penicillinase (PCase), CEZ 黄変株を cephalosporinase (CSase) と判別した。

#### 3. 薬剤感受性

当院泌尿器科にて尿より分離頻度の高い<sup>2)</sup> *Staphylococcus species* と *Escherichia coli* における  $\beta$ -lactamase 産生能と薬剤感受性との関係について検討した。供試薬剤は ampicillin (ABPC),

piperacillin (PIPC), cephalothin (CET), cefoperazone (CPZ), gentamicin (GM), enoxacin (ENX), minocycline (MINO) の計 7 剤である。感受性試験は 1 濃度 disc 法 (昭和) を用いて行い、感受性 (H) と (H) を感受性菌, (+) と (-) を耐性菌とした。

### 成 績

#### 1. $\beta$ -Lactamase 産生能

$\beta$ -lactamase の検出率としては、GPC では 241株中82株 (34.0%) で、その内訳は *Enterococcus spp.* 101株中0株 (0%), *Streptococcus spp.* 22株中0株 (0%), *S. aureus* 32株中26株 (81.3%), *S. epidermidis* 86株中56株 (65.1%) であり、すべて PCase であった。GNR では276株中203株 (73.6%) で、その内訳は *E. coli* 87株中60株 (69.0%: CSaseのみ50.6%, PCase+CSase 18.4%), *Klebsiella spp.* 33株中15株 (45.5%: PCaseのみ24.2%, CSaseのみ6.1%, PCase+CSase 15.2%), *Proteus spp.* 37株中19株 (51.4%: CSaseのみ45.9%, PCase+CSase 5.4%), *Pseudomonas aeruginosa* 55株中51株 (92.7%: CSaseのみ54.5%, PCase+CSase 38.2%), NF-GNR 31株中27株 (87.1%: PCaseのみ6.5%, CSaseのみ48.1%, PCase+CSase 32.3%), *Serratia marcescens* 8株中8株 (100%: CSaseのみ75%, PCase+CSase 25%), *Citrobacter freundii* 5株中5株 (100%: CSaseのみ60%, PCase+CSase 40%), *Enterobacter spp.* 20株中18株 (90.0%: PCaseのみ5%, CSaseのみ25%, PCase+CSase 60%) であった。また、*Neisseria gonorrhoeae* 1株中0株 (0%) であった (Table 1)。

#### 2. $\beta$ -Lactamase 産生能と薬剤感受性

a) *S. aureus*: ABPC に対する非産生株における耐性株の占める割合は16.7%であったのに対して産生株では65.4%と、産生株では非産生株に比べて耐性株の占める割合が有意 ( $P<0.01$ ) に高かった。また、PIPC に対しても非産生株では20%に対して産生株では57.2%と、産生株では非産生株に比べ耐性株の占める割合が有意 ( $P<0.05$ ) に高かった。CET に対しては耐性株は少なく、非産生株では0%、産生株でも7.7%であり、非産生株と産生株との間に差はみられなかった。CPZ では耐性株がやや認められ、非産生株で20%、産生株では28.6%であったが両者間に有意差は認められなかった。一方、GM, ENX に対する耐性株が占める割合は、非産生株でそれぞれ40%、

Table 1. Producibility of  $\beta$ -lactamase in strains isolated from urine

Isolated Organisms		No. of strains	PCase(%)	CSase(%)	PCase + CSase(%)	$\beta$ -Lactamase
<b>Gram Positive Strains</b>						
Staphylococcus	aureus	32	26 (81.3)			26 (81.3)
Staphylococcus	epidermidis	86	56 (65.1)			56 (65.1)
Enterococcus	species	101				
Streptococcus	species	22				
Sub Total		241	82 (34.0)			82 (34.0)
<b>Gram Negative Strains</b>						
Escherichia	coli	87		44 (50.6)	16 (18.4)	60 (69.0)
Klebsiella	pneumoniae	20	2 (10.0)	1 ( 5.0)	1 ( 5.0)	4 (20.0)
Klebsiella	oxytoca	13	6 (46.2)	1 ( 7.7)	4 (30.8)	11 (84.6)
Proteus	mirabilis	10				
Proteus	vulgaris	6		2 (33.3)		2 (33.3)
Providencia	rettgeri	9		7 (77.8)	1 (11.1)	8 (88.9)
Providencia	stuartii	1				
Morganella	morganii	11		8 (72.7)	1 ( 9.1)	9 (81.8)
Pseudomonas	aeruginosa	55		30 (54.5)	21 (38.2)	51 (92.7)
NF - GNR		31	2 ( 6.5)	15 (48.4)	10 (32.3)	27 (87.1)
Serratia	marcescens	8		6 (75.0)	2 (25.0)	8 (100)
Citrobacter	freundii	5		3 (60.0)	2 (40.0)	5 (100)
Enterobacter	cloaca	6	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	6 (100)
Enterobacter	gergoviae	14		3 (21.4)	9 (64.3)	12 (85.7)
Sub Total		276	11 ( 4.0)	122 (44.2)	70 (25.4)	203 (73.6)
Nisseria	gonorrhoeae	1				
<b>TOTAL</b>		<b>518</b>	<b>93 (18.0)</b>	<b>122 (23.6)</b>	<b>70 (13.5)</b>	<b>285 (55.0)</b>

Table 2. Susceptibility of  $\beta$ -lactamase non-producing *S. aureus* strains to various antimicrobial agents

Drugs	No. of strains	Susceptibility by disc method			
		# (%)	++ (%)	+	- (%)
ABPC	6	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	
PIPC	5	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	
CET	6	5 (83.3)	1 (16.7)		
CPZ	5	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	
GM	5	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
ENX	5	4 (80.0)		1 (20.0)	
MINO	5	5 (100)			

Table 3. Susceptibility of  $\beta$ -lactamase-producing *S. aureus* strains to various antimicrobial agents.

Drugs	No. of strains	Susceptibility by disc method			
		# (%)	# (%)	+	- (%)
ABPC	26	3 (11.5)	6 (23.1)	11 (42.3)	6 (23.1)
PIPC	7	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)
CET	26	17 (65.4)	7 (26.9)		2 ( 7.7)
CPZ	7	3 (42.9)	2 (28.6)		2 (28.6)
GM	7	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)
ENX	10	6 (60.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)
MINO	7	4 (57.1)	3 (42.9)		

20%, 産生株ではそれぞれ42.9%, 30%と産生株でやや高かったが, 両者間に有意差は認められなかった。MINO にはきわめて良好な感受性を示し, 非産生株

および産生株ともに耐性株は認められなかった (Table 2, 3).

b) *S. epidermidis*: ABPC に対する非産生株にお

Table 4. Susceptibility of  $\beta$ -lactamase non-producing *S. epidermidis* strains to various antimicrobial agents

Drugs	No. of strains	Susceptibility by disc method			
		## (%)	† (%)	+ (%)	- (%)
ABPC	30	18 (60.0)	7 (23.3)	5 (16.7)	
PIPC	12	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	1 (8.3)
CET	30	28 (93.3)	2 (6.7)		
CPZ	12	9 (75.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	
GM	12	6 (50.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
ENX	23	15 (65.2)	3 (13.0)	5 (21.7)	
MINO	12	12 (100)			

Table 5. Susceptibility of  $\beta$ -lactamase producing *S. epidermidis* strains to various antimicrobial agents

Drugs	No. of strains	Susceptibility by disc method			
		## (%)	† (%)	+ (%)	- (%)
ABPC	56	7 (12.5)	17 (30.4)	24 (42.9)	8 (14.3)
PIPC	26	2 (7.7)	5 (19.2)	11 (42.3)	8 (30.8)
CET	56	52 (92.9)	2 (3.6)		2 (3.6)
CPZ	26	13 (50.0)	9 (34.6)	3 (11.5)	1 (3.8)
GM	26	6 (23.1)	5 (19.2)	8 (30.8)	7 (26.9)
ENX	41	17 (41.5)	7 (17.1)	10 (24.4)	7 (17.1)
MINO	26	25 (96.2)		1 (3.8)	

ける耐性株の占める割合は16.7%であったのに対して産生株では57.1%と、産生株では非産生株に比べて耐性株の占める割合が有意 ( $P<0.01$ ) に高かった。また、PIPC に対しても非産生株では33.3%であったのに対して産生株では73.1%と、産生株は非産生株に比べて耐性株の占める割合が有意 ( $P<0.05$ ) に高かった。CET, CPZ に対しては耐性株は少なく、非産生株でそれぞれ0%, 8.3%, 産生株でもそれぞれ3.6%, 15.4%と低率で、非産生株と産生株との間に差は認められなかった。一方 GM, ENX に対する耐性株の占める割合は、非産生株でそれぞれ33.3%, 21.7%, 産生株ではそれぞれ57.7%, 41.5%と産生株では高率であったが両者間には有意差は認められなかった。MINO に対してはきわめて良好な感受性を示し、耐性株の占める割合は非産生株で0%, 産生株でも3.8%であり両者間に差は認められなかった (Table 4, 5)。

c) *E. coli*: ABPC に対する耐性株の占める割合は、非産生株および CSase のみ産生株ではそれぞれ3.7%, 4.5%であったのに対して PCase と CSase の両方産生株では93.8%と高く、非産生株および CSase のみ産生株と両方産生株との間に有意差 (それぞれ  $P<0.01$ ) が認められた。なお、非産生株と CSase のみ産生株との間には差はみられなかった。また、PIPC に対しても非産生株および CSase のみ

産生株ではそれぞれ7.1%, 0%に対して両方産生株では88.9%と高く、非産生株および CSase のみ産生株と両方産生株との間に有意差 (それぞれ  $P<0.01$ ) が認められた。なお、非産生株および CSase のみ産生株との間には差はみられなかった。CET, CPZ, GM, ENX および MINO に対する耐性株の占める割合は、非産生株ではそれぞれ14.8%, 0%, 14.3%, 14.3%および7.2%, CSase のみ産生株では15.9%, 0%, 0%, 5.9%および5.9%, 両方産生株でもそれぞれ18.7%, 0%, 0%, 0%および11.1%ときわめて低率で、三者間に差は認められなかった (Table 6, 7, 8)。なお、有意差の検定は  $\chi^2$  test にて行った。

## 考 察

Penicillin および cephem 系抗生剤は、その基本骨格中に  $\beta$ -lactam 環を有していることから  $\beta$ -lactam 剤と呼ばれている。 $\beta$ -lactam 剤の抗菌作用機序は、細菌の細胞壁成分である peptidoglycan の生合成に關与する penicillin-binding protein (PBP) の酵素活性を抑制することにある<sup>3)</sup>。 $\beta$ -lactam 剤は高い質的選択毒性に伴う安全性と優れた抗菌力を有することから、現在本邦では感染症に対する抗菌化学療法剤の主役となっている。しかし、その使用増加とともに耐性菌は増加傾向にあり、尿路感染症において

Table 6. Susceptibility of  $\beta$ -lactamase non-producing *E. coli* strains to various antimicrobial agents

Drugs	No. of strains	Susceptibility by disc method			
		# (%)	++ (%)	+	- (%)
ABPC	27	24 (88.9)	2 (7.4)		1 (3.7)
PIPC	14	10 (71.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	
CET	27	14 (51.9)	9 (33.3)	3 (11.1)	1 (3.7)
CPZ	14	14 (100)			
GM	14	9 (64.3)	3 (21.4)		2 (14.3)
ENX	14	10 (71.4)	2 (14.3)	2 (14.3)	
MINO	14	10 (71.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	

Table 7. Susceptibility of only CSase-producing *E. coli* strains to various antimicrobial agents

Drugs	No. of strains	Susceptibility by disc method			
		# (%)	++ (%)	+	- (%)
ABPC	44	41 (93.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
PIPC	17	16 (94.1)	1 (5.9)		
CET	44	7 (15.9)	30 (68.2)	6 (13.6)	1 (2.3)
CPZ	14	14 (100)			
GM	17	9 (52.9)	8 (47.1)		
ENX	17	15 (88.2)	1 (5.9)	1 (5.9)	
MINO	17	13 (76.5)	3 (17.6)	1 (5.9)	

Table 8. Susceptibility of PCase+CSase-producing *E. coli* strains to various antimicrobial agents

Drugs	No. of strains	Susceptibility by disc method			
		# (%)	++ (%)	+	- (%)
ABPC	16	1 (6.3)			15 (93.8)
PIPC	9	0	1 (11.1)	7 (77.8)	1 (11.1)
CET	16	4 (25.0)	9 (56.3)	1 (12.5)	2 (18.8)
CPZ	9	7 (77.8)	2 (22.2)		
GM	9	5 (55.6)	4 (44.4)		
ENX	9	8 (88.9)	1 (11.1)		
MINO	9	7 (77.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	

も治療上の問題とされている<sup>4-6)</sup>。細菌の  $\beta$ -lactamase 剤に対する耐性機構として、細菌の産生する  $\beta$ -lactamase による薬剤の不活化、殺菌標的酵素である PBP の変異、GNR では細菌細胞外膜における薬剤透過性の低下などが知られている<sup>7)</sup>。これらのうち、臨床分離菌の主たる耐性機構は  $\beta$ -lactamase によるものと考えられている。 $\beta$ -lactamase は  $\beta$ -lactamase 剤の基本骨格中の  $\beta$ -lactam 環に高い特異性を示す加水分解酵素であり<sup>8)</sup>、penicillin もしくは cephem 系抗生剤のどちらかをより良好な基質とするかによって PCase と CSase に大別されている。Staphylococcus の産生する  $\beta$ -lactamase は bacteriophage により媒介された miniplasmid 支配の PCase であり、産生様式は誘導的で菌体外酵素としてかなり多量に産生される特徴を有している。一方、GNR ではそ

のほとんどが染色体性の  $\beta$ -lactamase 産生遺伝子を保有し、CSase を誘導的に産生 (*E. coli* は構成的)、これに対して *P. mirabilis* や *K. pneumoniae* など は例外的に PCase を構成的に産生し、さらに加えて GNR では菌細胞の接合により伝達可能な R-plasmid 支配の PCase を誘導的に産生する株もあるといわれている<sup>9-11)</sup>。

尿中分離菌における  $\beta$ -lactamase 産生株の頻度として、水野ら<sup>12)</sup>は尿路感染症患者より分離された958株を対象に検索した結果、GPC の *E. faecalis* は50株すべて非産生株であったが、*S. aureus* は3株とも高度産生株であったとし、また GNR では *K. oxytoca*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia* spp. *Enterobacter* spp. *Citrobacter* spp. などが高頻度に産生していたと報告している。川村ら<sup>13)</sup>も尿路感染症患者

の尿中分離菌 460 株における  $\beta$ -lactamase 産生能について検索し、GPC では14%, GNR では60%に産生株を認めている。また産生頻度の高い菌種として GPC で *S. aureus*, GNR では *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *S. marcescens* などをあげている。さらに  $\beta$ -lactamase 型として、GPC では PCase と CSase 両方産生株はみられなかったが、GNR では32%に認められたと述べている。われわれの検索においても、GPC では34.0%, GNR では73.6%に  $\beta$ -lactamase 産生株が認められ、菌種別では *S. aureus* 26株 (81.3%), *S. epidermidis* 56株 (65.1%), *E. cloacae* (100%), *S. marcescens* 5株 (100%), *C. freundii* 6株 (100%), *P. aeruginosa* 51株 (92.7%), *P. rettgeri* 8株 (88.9%), *E. gergoviae* 12株 (85.7%), *K. oxytoca* 11株 (84.6%), *M. morgani* 9株 (81.8%), *E. coli* 60株 (69.0%) などが高頻度に  $\beta$ -lactamase を産生していた。また  $\beta$ -lactamase 型としては、GPC はすべて PCase であり、GNR では PCase のみ産生 11株 (4.0%), CSase のみ産生 122株 (44.2%), PCase と CSase の両方産生70株 (25.4%) であった。すなわち GNR では PCase 産生株は81株 (29.3%), CSase 産生株は192株 (69.6%) であった。 $\beta$ -lactamase 産生能と薬剤感受性との関係では、*S. aureus* における ABPC および PIPC に対する耐性株の占める割合は産生株では非産生株に比べて有意に高率であったことから、*S. aureus* の産生する PCase に penicillin 系抗生剤は加水分解されやすいものと考えられた。一方 CET に対しては非産生株も産生株もそれぞれ良好な感受性を示したことから、cephem 系抗生剤は加水分解されにくいものと考えられた。Coagulase negative staphylococcus (CNS) の  $\beta$ -lactamase に関する成績の報告はきわめて少なく、一部に *S. epidermidis* の多くは  $\beta$ -lactamase を有しているが、多くの菌株が耐性を示すのは PBP が変化したためであるとの意見がある。しかし、われわれの検討では、*S. aureus* と同様な結果が得られたことから、*S. epidermidis* の penicillin 系抗生剤に対する耐性機構においても  $\beta$ -lactamase の関与があることを示唆しているものと云えよう。一般に *S. epidermidis* は複雑性尿路感染症における混合感染の一部として分離される場合が多く、その病原性は低いものとされているが、兼松<sup>12)</sup>は混合感染症において  $\beta$ -lactamase 産生菌が共存する場合、本来の病原菌による感染症の治療に対して障害になることを実験的に証明し、共存する  $\beta$ -lactamase 産生

菌の病原的意義の有無にかかわらず、その存在自体が重要な意味を持つことになると述べている。今後 CNS における  $\beta$ -lactamase 産生能の検索は、複雑性尿路感染症の治療上有意義なことと考える。*E. coli* における ABPC および PIPC に対する耐性菌の占める割合は、PCase と CSase 両方産生株では非産生株および CSase のみ産生株に比べて有意に高率であった。しかも非産生株と CSase のみ産生株は共に良好な感受性を示した。一方 CET に対しては非産生株、CSase のみ産生株および PCase と CSase 両方産生株ともに良好な感受性を示した。すなわち、*E. coli* の産生する PCase に penicillin 系抗生剤は加水分解されやすいが、cephem 系抗生剤は加水分解されにくいものと考えられた。さらに、*E. coli* の産生する CSase に penicillin 系抗生剤ならびに cephem 系抗生剤はともに加水分解されにくいものと考えられた。これらのことについて、澤井<sup>13)</sup>は *E. coli* の産生する PCase は cephem 系抗生剤に対して分解力と親和性が低いためであるとし、また *E. coli* の産生する CSase はその菌体当りの活性値が低く、一般に  $\beta$ -lactam 剤に対する耐性にほとんど寄与しないと述べている。以上より *S. aureus*, *S. epidermidis* ならびに *E. coli* による尿路感染症の治療において PCase 型  $\beta$ -lactamase が問題になることが推察された。今回、われわれは  $\beta$ -lactamase 産生菌の検出法として簡易測定法である Acidimetry disc method を使用した。その結果、尿中の臨床分離菌は高頻度に  $\beta$ -lactamase を産生しており、 $\beta$ -lactam 剤に対する耐性機構としての  $\beta$ -lactamase の関与が確認され、今後日常臨床患者の尿中分離菌における  $\beta$ -lactamase 産生能の検索は、投与薬剤の選択にあたり有益であると考えられた。

本法は厳密な意味では定性法であるが、操作が簡便でかつ短時間で判定できることから、日常の臨床に充分利用価値があるものと思われる。

## 結 語

1988年11月より1989年2月までの4か月間に愛知医科大学附属病院泌尿器科にて治療を受けた患者の尿中分離菌518株における  $\beta$ -lactamase 産生能を検索し、さらに *S. aureus*, *S. epidermidis* および *E. coli* におけるその産生能と薬剤感受性との関係について検討した。

1.  $\beta$ -lactamase 産生株は、GPC 241株中82株 (34.0%), GNR 276株中203株 (73.6%), *Neisseria gonorrhoeae* 1株中0株 (0%), 全体で518株中285

株 (55.0%) に認められた。

2. 菌種別にみると, GPC では *S. aureus* (81.3%), *S. epidermidis* (65.1%), GNR では *E. cloacae* (100%), *S. marcescens* (100%), *C. freundii* (100%), *P. aeruginosa* (92.7%), *P. rettgeri* (88.9%), *E. gergoviae* (85.7%), *K. oxytoca* (84.6%), *M. morgani* (81.8%), *E. coli* (69.0%) などが高率に  $\beta$ -lactamase を産生していた。

3.  $\beta$ -lactamase の型別としては, GPC はすべて PCase であり, GNR では PCase のみ産生株 4.0%, CSase のみ産生株 44.2%, 両方産生株 25.4% であった。

4.  $\beta$ -lactamase 産生能と薬剤感受性との関係では, *S. aureus* と *S. epidermidis* の ABPC および PIPC に対する耐性機構に PCase 型  $\beta$ -lactamase の関与が示唆された。また, *E. coli* の Penicilin 系抗生剤に対する耐性機構に *E. coli* の産生する PCase の関与が示唆された。しかし, *E. coli* の産生する CSase は  $\beta$ -lactam 剤に対する耐性にほとんど関与しないものと考えられた。

5. 以上より, *S. aureus*, *S. epidermidis* ならびに *E. coli* の関与する尿路感染症の治療において PCase 型  $\beta$ -lactamase が問題になることが推察された。

稿を終るにあたり, ご協力くださった本院中央臨床検査部の井上正晴氏をはじめ諸氏に深謝致します。

## 文 献

- 1) 辻 明良.  $\beta$ -ラクタマーゼ検出法の実際. *Today's Therapy* 3: 7-12, 1987
- 2) 深津英捷, 野々村仁志, 宮川嘉真, 和気正史, 羽田野幸夫, 平岩親輔, 村松 直, 西川英二, 山田芳彰, 佐藤孝充, 本多靖明, 瀬川昭夫: 尿中分離菌の年次的変遷とその薬剤感受性. *泌尿紀要* 35: 1149-1156, 1989
- 3) 松橋道生, 野口 浩, 玉城成夫: ペニシリン結合蛋白質一理論と実際. *Chemotherapy* 27: 827-

840, 1979

- 4) 大川光央, 島村正喜, 平野章治, 久住治男, 上野一恵, 渡辺那友: 複雑性尿路感染症患者における尿中  $\beta$ -lactamsae 産生菌について. *日泌尿会誌* 75: 600-610, 1984
- 5) 水野全裕, 那須良次, 津川昌也, 岸 幹雄, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一. 近藤捷嘉, 近藤 淳: 尿路感染症由来菌の  $\beta$ -lactamase 産生能と薬剤感受性ならびに  $\beta$ -lactamase inhibitor の併用効果に関する基礎的・臨床的検討. *西日泌尿* 49: 785-792, 1987
- 6) 川村寿一, 林 宣男, 岡部正次, 川原重治, 千種一郎, 荒木富雄, 斎藤 薫, 武野 潔, 鈴木紀之, 鈴木 泉, 森 脩, 前田勝彦, 松本純一, 塚本勝巳, 永野道夫, 土屋ゆり子: 尿路感染症における  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の動向とスルペラゾンの臨床的効果の検討. *泌尿紀要* 43: 1053-1514, 1988
- 7) 横田 健:  $\beta$ -lactamase 阻害剤と  $\beta$ -lactamase 抵抗性薬剤の将来. *日本臨床* 39: 10-17, 1981
- 8) 澤井哲夫, 山岸三郎: 病原細菌における抗生物質耐性の遺伝生化学的研究一特に  $\beta$ -ラクタマーゼによる  $\beta$ -ラクタム抗生物質耐性について. *日細菌誌* 36: 663-683, 1981
- 9) 横田 健:  $\beta$ -ラクタマーゼの臨床細菌学的考察 ( $\beta$ -ラクタマーゼ測定法とその酵素活性と耐性). 第26回日本化学療法学会特別講演要旨. 東京, 1978
- 10) 澤井哲夫, 山岸三郎:  $\beta$ -ラクタマーゼペニシリン/セファロスポリン加水分解. *蛋白質核酸酵素* 20: 1202-1213, 1975
- 11) Sawai T, Mitsuhashi S and Yamagishi S: Drug resistance of enteric bacteria. XIV. Comparison of  $\beta$ -lactamases in gram-negative rod bacteria resistant to  $\alpha$ -aminobenzylpenicillin. *Jpn J Microbiol* 12: 423-434, 1968
- 12) 兼松 稔: 尿路の混合感染症における  $\beta$ -lactamase の意義とその対策に関する実験的研究. *日泌尿会誌* 74: 1140-1160, 1983
- 13) 澤井哲夫:  $\beta$ -ラクタム系抗生剤に対する耐性機構. *臨床と細菌* 6: 247-253, 1979

(Received on October 2, 1989)

(Accepted on February 16, 1990)

(迅速掲載)