

尿路感染症における β -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

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村寿一教授)

川村 寿一, 林 宣男, 岡部 正次

三重大学医学部附属病院中央検査部 (部長: 小坂義種教授)

川 原 重 治

厚生連中勢総合病院泌尿器科 (医長: 斉藤 薫)

千種 一郎, 荒木 富雄, 斉藤 薫

厚生連中勢総合病院中央検査科 (技師長: 加藤征生)

武 野 潔

済生会松阪病院泌尿器科 (部長: 森 脩)

鈴木 紀元, 鈴木 泉, 森 脩

済生会松阪病院中央検査科 (技師長: 正後征生)

前 田 勝 彦

山田赤十字病院泌尿器科 (部長: 永野道夫)

松本 純一, 塚本 勝巳, 永野 道夫

山田赤十字病院中央検査科 (係長: 土屋ゆり子)

土 屋 ゆり子

MICROORGANISMS ISOLATED FROM URINARY TRACT INFECTION AND THEIR β -LACTAMASE PRODUCTION AND EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF SULPERAZONE

Juichi KAWAMURA, Norio HAYASHI and Shoji OKABE

*From the Department of Urology, Mie University School of Medicine
(Director: Prof. J. Kawamura)*

Shigeharu KAWAHARA

*From the Department of Central Laboratory, Mie University School of Medicine
(Director: Prof. Y. Kosaka)*

Ichiro CHIGUSA, Tomio ARAKI and Kaoru SAITO

*From the Department of Urology, Koseiren Cyusei General Hospital
(Chief: K. Saito, M.D.)*

Kiyoshi TAKENO

*From the Department of Central Laboratory, Koseiren Cyusei General Hospital
(Chief: Dr. M. Kato)*

Norimoto SUZUKI, Izumi SUZUKI and Osamu MORI

*From the Department of Urology, Saiseikai Matsusaka Hospital
(Chief: O. Mori, M.D.)*

Katsuhiko MAEDA

*From the Department of Central Laboratory, Saiseikai Matsusaka Hospital
(Chief: Dr. M. Seigo)*

Junichi MATSUMOTO, Katsumi TSUKAMOTO and Michio NAGANO

From the Department of Urology, Yamada Red Cross Hospital

(Chief: M. Nagano, M.D.)

Yuriko TSUCHIYA

From the Department of Central Laboratory, Yamada Red Cross Hospital

(Chief: Dr. Y. Tsuchiya)

Clinical survey of microorganisms isolated from urinary tract infection (UTI) was carried out at the four major hospitals in Mie Prefecture from May to July, 1987, and producibility of β -lactamase of the microorganisms was determined by the acidimetric method, " β -checker". Among the total of 460 strains isolated from urine samples, 135 of gram positive cocci and 325 of gram negative rods were contained. Sixty percent of the gram negative rods and 14% of gram positive cocci produced β -lactamase. *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* and *Serratia marcescens* were representative organisms which produced β -lactamase. *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Citrobacter* species produced β -lactamase at a higher rate but those were not so frequently isolated. In the sensitivity test to Sulperazone, the representative organisms isolated from urine, as a whole, had a sensitivity of 74% and *E. coli*, *Klebsiella*, *S. epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa* were highly sensitive, while *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* showed low sensitivity. The clinical efficacy of Sulperazone was evaluated in 26 patients with complicated UTI. Overall effectiveness rate and eradication rate of β -lactamase production organisms were 73.1 and 63%, respectively. Sulperazone is concluded to be a useful antibiotic for treating complicated UTI induced by β -lactamase production organisms from the point of microbiology and safety.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1503-1514, 1988)

Key words : Urinary tract infection, β -lactamase production, Sulperazone

はじめに

近年、各科領域における感染症において高率に β -ラクタマーゼ産生菌が分離され、これが治療に難治性になる一原因ともなっている。尿路感染症においても、ことに複雑性尿路感染症においては各種抗生剤に対する耐性菌の出現に β -ラクタマーゼ産生菌が直接的にも間接的にも作用していると思われる。

今回、尿路感染症における β -ラクタマーゼ産生菌の動向をさぐるために三重県下4施設の協力のもと、尿路感染症例から分離された尿中起炎菌について β -ラクタマーゼ簡易測定法(アシドメトリー法)による β -ラクタマーゼ産生菌の頻度を調べた。また、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合のスルペラゾンを経験性尿路感染症例に使用し、その臨床効果、細菌学的効果、安全性を検討した。

対象および方法

1. 4施設における尿路感染症起炎菌、ことに β -ラクタマーゼ産生菌の動向

1987年5月～7月の3カ月に、厚生連中勢総合、三重大学、済生会松阪、山田赤十字の各病院の中央検査室(細菌室)において尿路感染症患者尿より分離された460株について、菌種の同定とアシドメトリー-

メソッド¹⁾を用いて β -ラクタマーゼ産生能を調べた。

検討事項は次の通りである。1) 4施設別の分離菌中の β -ラクタマーゼ産生菌の頻度、2) グラム陽性、陰性菌別の β -ラクタマーゼ産生菌の頻度、3) 代表的 β -ラクタマーゼ産生菌についてスルペラゾン感受性の検討。

2. 複雑性尿路感染症に対するスルペラゾンの臨床的、細菌学的効果および安全性の検討

上記4施設の泌尿器科において1987年5月～7月の間にスルペラゾンにより治療された複雑性尿路感染症(UTI 基準^{2,3)}をみたす)26例を対象にした(Table 1)。男性25例、女性1例、年齢40～92歳(平均77歳)、診断名、基礎疾患はTable 1に挙げた通りで、基礎疾患として前立腺肥大症など下部尿路疾患が大半をしめ、膀胱炎ないし腎盂腎炎としての尿路感染症の現れ方が多くみられた。

なお、UTI 診断基準^{2,3)}によるUTI群別の内訳はTable 6に挙げた通りである。

使用薬剤はスルペラゾン、1バイアル1g(力価)で、スルバクタム0.5g(力価)とセフトペラゾン0.5g(力価)の合剤である。

投薬方法は1日2gないし4g、朝、夕2回に分けて、点滴静注(5%糖液あるいは生理食塩水250ml

に溶解)し, 連続5日間の投与とした。

臨床効果の判定は UTI 研究会の複雑性尿路感染症における薬効評価基準^{2,3)}にしたがい, 別に主治医判定も追加した。また, 安定性の評価として, 副作用チェックと以下にあげる臨床検査を投薬前および投薬終了後に施行した。検査項目は赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数, 血小板数, 血清 GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質, 血沈, 内因性クレアチニンクリアランス, 検尿(蛋白, 糖, ウロビリノーゲン)である。

成 績

1. 尿路感染分離菌種と β -ラクタマーゼ産生菌の頻度 (Fig. 1, Table 2, 3)

4施設で分離された菌種はグラム陽性菌 (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* など) 135株, グラム陰性菌 (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter* spp., *Citobacter* spp. など) 325株の計460株である。このうち, β -ラクタマーゼ産生菌はグラム陽性菌の14%に, グラム陰性菌の60%に認められ, これらを合わせると460株中215株の46.7%にみられたことになる (Fig. 1, Table 2)。この β -ラクタマーゼ産生215株のうちグラム陰性菌が90%強を占め, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, などの順に多くみられた。また, グラム陽性菌は10%弱で, *S. aureus*, *S. epidermidis* などが比較的多くみられた。

4施設別にみた β -ラクタマーゼ産生菌のグラム陽性, グラム陰性別頻度は Table 3 に示したごとく, 平均値に比べてグラム陰性菌での検出頻度の高い施設 (Cの74%), 逆に低い施設 (Dの35%) が認められた。

2. 菌種別にみた β -ラクタマーゼ産生菌の割合 (Fig. 2, Table 2)

グラム陽性菌では *S. aureus* の31%に β -ラクタマーゼ産生菌を認めたが概して低い割合であった (平均14%)。グラム陰性菌については, 検出菌数の多い順にみると, *E. coli* では46%に, *Pseudomonas aeruginosa* では72%に, *Serratia marcescens* では97%に, *Enterobacter cloacae* では90%に検出された。

3. 菌種別にみたペニシリナーゼ (PC ase) 産生株, セファロスポリナーゼ (CE ase) 産生株の頻度 (Table 2)

β -ラクタマーゼのうち, ペニシリナーゼ産生 (PC

ase) とセファロスポリナーゼ産生 (CE ase) の別, あるいは両者 (PC ase+CE ase) の有無を Table 2 に示した。

一般に尿路感染菌では CEase 産生株の方が多く検出された。グラム陽性菌では PCase 産生12株 (9%), CEase 産生8株 (6%), 両者産生株なく, グラム陰性菌では PCase 産生118株 (36%), CEase 産生182株 (56%), 両者産生105株 (32%) であった。

4. β -ラクタマーゼ産生6菌種のスルベラゾン感受性 (Fig. 3, Table 4)

β -ラクタマーゼ産生菌のうち検出頻度の高い6菌種 (*S. epidermidis*, *Enterocloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*) について, スルベラゾンに対する感受性を検討した。

全体として (+), (++) 感受性を示したのは74%であった。 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* には比較的良好で, *Enterocloacae*, *S. marcescens*, に対しては余り良くない結果であった。

5. スルベラゾンの複雑性尿路感染症に対する臨床的効果

1) 総合臨床効果 (Table 5)

UTI 判定基準ののっとり, 膿尿と細菌尿の改善程度よりみると, 著効7, 有効12, 無効7, 有効率19/26例, 73.1%となった。

2) UTI 群別にみた効果 (Table 6)

UTI を単独感染と複雑菌感染群に分けて効果をみると, G-1 のカテーテル留置症例や複数菌感染の G-5, G-6 では有効率はおちるが, 単独感染だけについてみると22例中著効6, 有効12, 有効率81.8%となった。

3) 主治医判定別の効果 (Table 7)

主治医の主観的評価にしたがうと, 全体として著効+有効69.3%, やや有効を入れると84.7%となった。

4) 副作用および臨床検査値異常

副作用として1例に血清ビリルビン値の上昇がみられたが, スルベラゾン投与との関係は疑わしかった。検査値の異常として GOT, GPT あるいはアルカリフォスファターゼ値の上昇が4例みられたが, スルベラゾンとの関係が示唆されたのは1例のみで, 1例は疑わしく, 他の2例についてはスルベラゾン投与とは関係がないとされた。

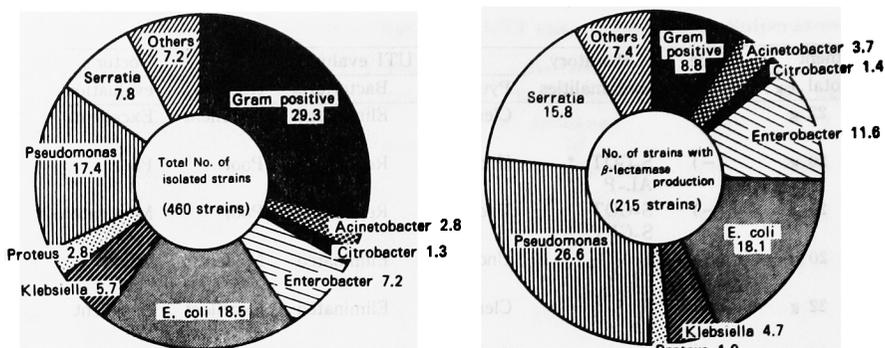
5) 分離菌別にみた細菌学的効果 (Table 8)

26症例よりグラム陽性菌として10株, グラム陰性菌として, 17株が分離同定された。グラム陽性菌の分離頻度は高いようであるが, β -ラクタマーゼ産生菌株は

Table 1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with Sulperazone

Case No	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Catheter (route)	Bacteriuria	Disk response	β -lactamase	
		Underlying disease			Species Count		(Pc ase)	(CE ase)
1	70 M	Chr. cystitis Prostatic carc	G-1	(+) urethra	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	(#)	(-)	(+)
2	72 M	Chr. pyelonephritis Gall bladder stone	G-1	(+) urethra	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵	(+)	(+)	(+)
3	72 M	Acute pyelonephritis Renal cell carc Bladder carc	G-1	(+) urethra	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	(#)	(-)	(+)
4	75 M	Chr. cystitis BPH, Bladder stone	G-1	(+) urethra	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	(+)	(+)	(+)
5	87 M	Chr. cystitis BPH	G-4	(-)	<i>S. fecalis</i> 10 ⁶	(+)	(-)	(-)
6	77 M	Chr. cystitis Prostatic carc	G-6	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁷	(#)	(-)	(+)
7	85 M	Chr. cystitis BPH	G-1	(+) urethra	<i>S. fecalis</i>	(#)	(-)	(+)
8	62 M	Chr. pyelonephritis Bladder carc Hydronephrosis	G-3	(-)	<i>S. fecalis</i> 10 ⁶	(#)	(-)	(-)
9	67 F	Chr. pyelonephritis Vesico vaginal fistula Hydronephrosis	G-1	(-) nephrostomy	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁴	(#) (+)	(-) (-)	(-) (+)
10	85 M	Chr. cystitis BPH Prostatic carc	G-1	(+) urethra	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	(#)	(-)	(+)
11	60 M	Acute pyelonephritis	G-3 G-4	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁴	(#)	(-)	(+)
12	71 M	Chr. pyelonephritis BPH	G-4	(-)	<i>S. fecalis</i> 10 ⁶	(#)	(-)	(-)
13	57 M	Acute Prostatitis	G-4	(-)	<i>S. fecalis</i> 10 ⁷	(#)	(-)	(-)
14	92 M	Chr. cystitis BPH Chr renal failure	G-5	(+) urethra	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁶ <i>Acinetobacter</i>	(#) (-)	(-) (-)	(-) (-)
15	85 M	Acute pyelonephritis BPH DM Neurogenic bladder	G-1	(+) urethra	<i>E. coli</i> 10 ⁶	(#)	(-)	(-)
16	75 M	Chr. cystitis Prostatic carc	G-4	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	(+)	(-)	(+)
17	63 M	Chr. cystitis BPH, bladder stone	G-4	(-)	<i>S. epidermidis</i>	(#)	(-)	(-)
18	86 M	Chr. cystitis	G-1	(+) urethra	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁵	(#)	(-)	(-)
19	82 M	Chr. cystitis Bladder carc Bladder stone	G-4	(-)	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	(#)	(-)	(-)
20	44 M	Acute pyelonephritis Renal stone	G-3	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	(+)	(-)	(+)
21	63 M	Acute Prostatitis	G-4	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁶	(#)		
22	72 M	Acute pyelonephritis Bladder carc Ileal conduit	G-6	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ <i>S. fecalis</i> 10 ⁴	(#) (#)	(+) (-)	(+) (-)
23	40 M	Acute Prostatitis	G-4	(-)	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁴	(#)	(+)	(-)
24	71 M	Chr. cystitis BPH, Bladder stone	G-4	(-)	<i>S. aureus</i> 10 ⁴	(#)	(-)	(-)
25	80 M	Chr. cystitis Neurogenic bladder	G-5	(+) urethra	<i>E. cloacae</i> 10 ⁴ <i>Pseudomonas. sp</i>	(-)	(+)	(+)
26	71 M	Chr. cystitis BPH	G-2	(-)	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	(#)		

Treatment		Side effect	Laboratory abnormalities	UTI evaluation			Doctor's evaluation
Dose	Total (g)			Pyuria	Bacteriuria	Efficacy	
4 g day	22 g	(-)		Cleared	Eliminated	Excellent	Excellent
4 g day	20 g	(-)	S-GOT ↑ AL-P ↑	Unchanged	Replaced	Poor	Poor
4 g day	20 g	(-)	S-GOT ↑ S-GPT ↑	Unchanged	Replaced	Poor	Moderate
4 g day	20 g	(-)		Unchanged	Eliminated	Moderate	Mild
4 g day	32 g	(-)		Cleared	Eliminated	Excellent	Excellent
4 g day	28 g	(-)		Cleared	Eliminated	Excellent	Excellent
4 g day	20 g	(-)	S-GOT ↑ S-GPT ↑	Decreased	Eliminated	Moderate	Moderate
4 g day	38 g	(-)		Decreased	Replaced	Moderate	Moderate
4 g day	20 g	(-)	AL-P ↑	Decreased	Eliminated	Moderate	Moderate
4 g day	32 g	(-)		Decreased	Eliminated	Moderate	Moderate
4 g day	26 g	(-)		Cleared	Eliminated	Excellent	Excellent
4 g day	25 g	(-)		Unchanged	Suppressed	Moderate	Moderate
2 g day	26 g	(-)		Cleared	Eliminated	Excellent	Excellent
2 g day	16 g	(-)		Unchanged	Replaced	Poor	Poor
2 g day	17 g	(±)	S. bilirubin ↑	Decreased	Replaced	Moderate	Moderate
4 g day	20 g	(-)		Cleared	Eliminated	Excellent	Excellent
4 g day	20 g	(-)		Unchanged	Eliminated	Moderate	Moderate
4 g day	20 g	(-)		Unchanged	Replaced	Poor	Mild
4 g day	20 g	(-)		Unchanged	Eliminated	Moderate	Moderate
2 g day	7 g	(-)	S-GOT ↑ S-GPT ↑	Unchanged	Replaced	Poor	Poor
2 g day	22 g	(-)		Decreased	Eliminated	Moderate	Moderate
2 g day	11 g	(-)		Unchanged	Replaced	Poor	Mild
4 g day	30 g	(-)		Cleared	Eliminated	Excellent	Excellent
4 g day	20 g	(-)		Unchanged	Eliminated	Moderate	Mild
2 g day	10 g	(-)		Unchanged	Replaced	Poor	Poor
4 g day	20 g	(-)		Decreased	Eliminated	Moderate	Moderate

Fig. 1. Organisms isolated from UTI and β -lactamase productionTable 2. Producibility of β -lactamase in gram positive cocci and gram negative rods isolated from urine

Isolated Organisms	No. of strains	PC-ase (%)	CE-ase (%)	PC-ase +CE-ase (%)	β -Lactamase (%)
Gram Positive Strains					
<i>S. aureus</i>	26	6 (23.1)	2 (7.7)		8 (30.8)
<i>S. epidermidis</i>	55	5 (9.1)	6 (10.9)		10 (18.2)
<i>Strep. faecalis</i>	29	1 (3.4)			1 (3.4)
<i>Strep. pneumoniae</i>	1				
<i>Streptococcus spp</i>	24				
Sub Total	135	12 (8.9)	8 (5.9)		19 (14.1)
Gram Negative Strains					
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	3		3 (100.)		3 (100.)
<i>Acinetobacter spp</i>	10	1 (10.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	5 (50.0)
<i>Citrobacter spp</i>	6	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3		2 (66.7)		2 (66.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	20	16 (80.0)	18 (90.0)	16 (80.0)	18 (90.0)
<i>Enterobacter spp</i>	10	6 (60.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	7 (70.0)
<i>E. coli</i>	85	17 (20.0)	34 (40.0)	12 (14.1)	39 (40.0)
<i>Flavobacterium spp</i>	18	7 (38.9)	9 (50.0)	7 (38.9)	9 (50.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	6 (27.3)	1 (4.5)		7 (31.8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	2 (66.7)			2 (66.7)
<i>Klebsiella spp</i>	1	1 (100.)	1 (100.)	1 (100.)	1 (100.)
<i>M. morgani</i>	9	2 (22.2)	5 (55.6)	2 (22.2)	5 (55.6)
<i>Proteus mirabilis</i>	8	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
<i>Proteus vulgaris</i>	5		3 (60.0)		3 (60.0)
<i>Providencia rettgeri</i>	6				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54	18 (33.3)	39 (72.2)	18 (33.3)	39 (72.2)
<i>Pseudomonas cepaci</i>	10	4 (40.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	7 (70.0)
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
<i>Pseudomonas spp</i>	14	6 (42.9)	10 (71.4)	6 (42.9)	10 (71.4)
<i>Serratia marcescens</i>	32	26 (81.3)	31 (96.9)	26 (81.3)	31 (96.9)
<i>Serratia spp</i>	4	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Sub Total	325	118 (36.3)	182 (56.0)	105 (32.3)	196 (60.3)
TOTAL	460	130 (28.3)	190 (41.3)	105 (22.8)	215 (46.7)

PC-ase; Penicillinase Production, CE-ase; Cephalosporinase Production

S. faecalis の CEase 産生株のみである (10%). グラム陰性菌では *Pseudomonas* の CEase 産生 6 株, PCase 産生菌 1 株, *E. coli* の CEase 産生菌 1 株, *S. marcescens* の CEase 産生菌 2 株, PCase 産生菌 1 株と, 17 株中 10 株 (58.8%) に β -ラクタマーゼの産生がみられた。

次に, スルペラゾン使用後の細菌消失効果をみる

Table 3. Production rate of β -lactamase in organisms isolated from UTI in the four different hospitals

Hospital	β -Lactamase production rate (%)		
	gram positive strains	gram negative strains	Total
A	4/53 (7.5)	81/119 (68.1)	85/172 (49.4)
B	7/35 (20.0)	28/46 (60.9)	35/81 (43.2)
C	4/27 (14.8)	59/80 (73.8)	63/107 (58.9)
D	4/20 (20.0)	28/80 (35.0)	32/100 (32.0)
Total	19/135 (14.1)	196/325 (60.3)	215/468 (46.7)

と, 全体としては 27 株中 17 株, 63% の消失率であった。菌種別に代表的なものをみてみると, *Pseudomonas* 6 株中, 全てに β -ラクタマーゼ産生がみられているが, 消失 3, 交代 2, 不変 1 で消失率は 50%, 不変の 1 株は PCase, CEase 両方の産生株であった。*S. faecalis* 6 株中, CEase 産生 1 株を含めた 4 株が消失し, 消失率は 66.7% であった。*E. coli* 5 株中, CEase 産生株を含めて 4 株が消失した (消失率 80%)。 *S. marcescens* は 2 株中, 消失 1 株であった (消失率 50%)。なお, CEase 産生菌 10 株中, 消失 6, 交代 3, 不変 1 であった。このうち CEase, PCase 両方産生菌 2 株はそれぞれ交代と不変を示した。

考 察

一般に, 複雑性尿路感染症をより難治性に行っている要因を考えると, 使用する薬剤側に問題のある場合

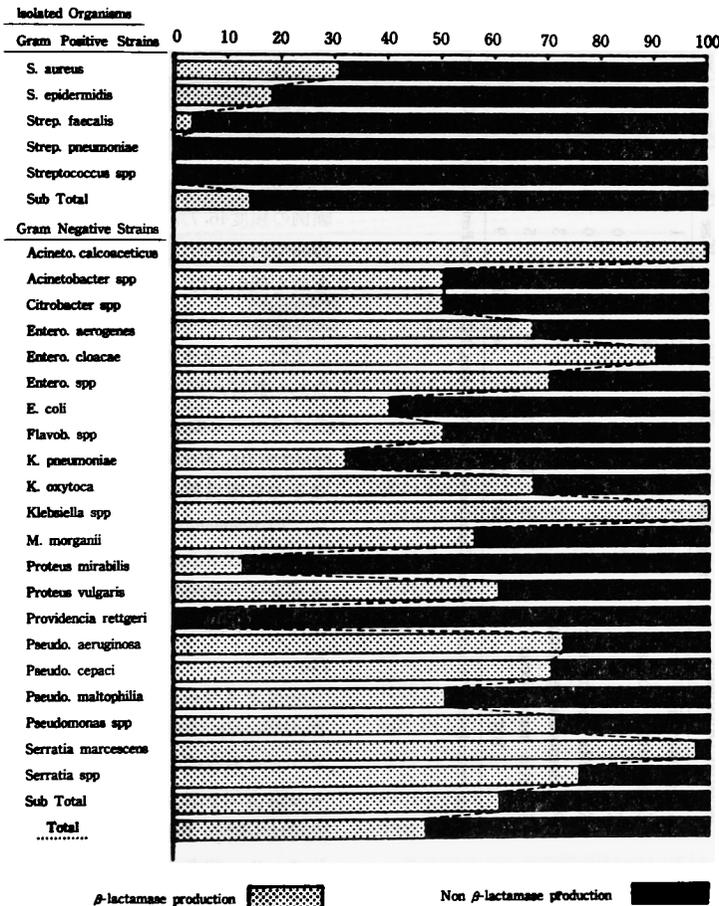


Fig. 2. Production rate of β -lactamase in strains isolated from urine

Table 4. Sensitivity tests of Sulperazone to the representative organisms isolated from urine

Isolated Organisms	Sensitivity (-)			Sensitivity (+)			Sensitivity (++)			Sensitivity (++++)		
	No. of strains	PCase	PCase+β-LCase	No. of strains	PCase	PCase+β-LCase	No. of strains	PCase	PCase+β-LCase	No. of strains	PCase	PCase+β-LCase
<i>S. epidermidis</i>	5	1	2	0	3	7	1	1	1	1	1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	10	9	9	10							
<i>E. coli</i>						1	0	1	0	1	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						1	0	1	0	1	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	5	5	5	5	7	3	6	3	6	28	10
<i>Serratia marcescens</i>	18	18	18	18	18	7	5	7	5	7	5	1
TOTAL	39	34	34	32	36	23	9	16	9	16	61	27

PCase:Penicillinase Production, CCase:Cephalosporinase Production, PCase+CCase:Penicillinase and Cephalosporinase Production, β-LCase:β-lactamase Production

と患者側に問題がある場合とがある。前者として、β-ラクタマーゼによる抗生剤の不活性化、複数菌感染にみられる間接性病原性が代表的なものとしてあげられ、後者として、老人、術後状態、悪性腫瘍患者における生体の防禦反応、抵抗力の低下による、日和見感染の発生、菌交代現象、エンドトキシン血症の発生などがあげられる。

最近、複雑性尿路感染症に対する使用薬剤の主役はβ-ラクタム系抗生剤であり耐性菌獲得のメカニズムのひとつとしてβ-ラクタマーゼ産生菌が問題にされることが多くなってきている⁴⁾。

尿路感染症の日常臨床においては起炎菌の同定と薬剤使用開始とは時期的に一致することは少なく、多分に経験的に同定前に薬剤投与をはじめている。単純性尿路感染症に比較して複雑性では分離同定菌種は同一施設においても一定の傾向はなく、季節によっても科の違いによっても異なっていることが多い⁴⁾。したがって、その治療に際して尿中分離菌の変遷を調べ、β-ラクタマーゼ産生菌の動向を探ることは不可欠の事柄といわねばならない。

複雑性尿路感染症にみられるβ-ラクタマーゼ産生菌の頻度は、いずれもアシドメトリーディスク法にて陽性のものを算出して、河田ら⁵⁾は40.6%、坂ら⁶⁾は36.1%、水野ら⁷⁾は31.7%と述べ、これらに比べて自験例の頻度46.7%は少し高率といえる、しかし、4施設間では若干の違いがみられ、ことにD施設では32%と最も低かった。これは外来ベースの尿検体を比較的多く扱ったためかとも推察される。

また、β-ラクタマーゼ産生菌種としては自験例も含めた最近の報告^{6,7)}から、グラム陽性菌ではそのβ-ラクタマーゼ産生の頻度は低いものの、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Strept. faecalis* が、グラム陰性菌としてはその分離株数およびβ-ラクタマーゼ産生頻度から、*Pseudomonas*, *E. coli*, *Serratia* が3代表菌としてあげられた。また、分離株数は少ないものの高頻度β-ラクタマーゼ産生のみられる菌として、*Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* の各属群がみられた。

β-ラクタマーゼ産生菌に対する対策として、β-ラクタマーゼに安定な抗生剤としての第二、第三世代のセフェム系薬剤の開発と既存の抗生剤にβ-ラクタマーゼ阻害剤を配合することによるβ-ラクタマーゼに安定性を付与させた合成剤の開発の2つの方法がとられている。前者の方法については、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が増すにつれて、グラム陽性球菌に対する抗菌力が低下する傾向がみられるともいわれてい

Table 5. Overall clinical efficacy of Sulperazone in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated		7	5	4	16(61.5%)
Suppressed				1	1(3.8%)
Replaced			2	7	9(34.6%)
Unchanged					-()
Efficacy on Pyuria		7 (26.9%)	7 (26.9%)	12(46.2%)	26(Case Total)
		Excellent 7 (26.9%)	Moderate 12 (46.2%)	Poor 7 (26.9%)	Overall Effectiveness rate 19/26 (73.1%)

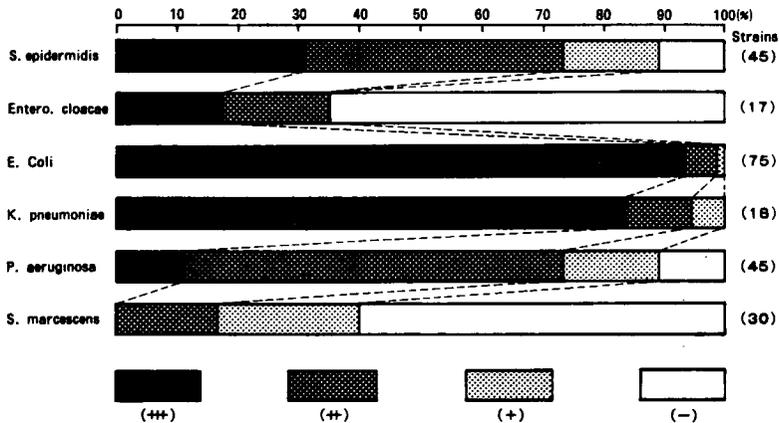


Fig. 3. Distribution of sensitivity of Sulperazone to the representative organisms isolated from urine

る。自験例からも、グラム陽性菌の β -ラクタマーゼ産生頻度は高くないものの、起炎菌としての分離頻度が高くなっているのが、今後注意のいる点であろう。後者については、グラム陽性菌に対する抗菌性を持ったままで、グラム陰性菌を含めた β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌力が增強されているので、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムが得られる特徴がある。この後者の代表として、静注剤スルペラゾン（セフォペラゾン+スルバクタム）、経口剤オウグメンチン（アモキシシリン+クラブラン酸）があり、すでに多施設での治療成績がまとめられている^{5,6)}。

さて、自験例からスルペラゾンの臨床効果を考えてみると、総合臨床効果や UTI 群別効果については従

来からの諸報告⁴⁻¹⁴⁾とあまり変わらない成績で、有効率73.1%であったが、分離菌の消失率は63%とやや低率であった (Table 9)。これは *Pseudomonas* と *S. marcescens* の消失率（それぞれ50%）が悪かったことを反映した成績といえる、*Pseudomonas* の消失率にしばって諸報告の成績をみると、43~100%に分布し、自験例のはやや平均を下まわる消失率といえた (Table 10)。しかし、Fig. 4にも示したごとく、*in vitro*での *Pseudomonas* に対するスルペラゾンの感受性は比較的良好であったが、複雑性尿路感染症という条件から *in vivo*での成績は下がったのかも知れない。

スルペラゾンの副作用については、下痢、GOT、GPT 上昇、発疹、動悸などがいわれてきたが、幸い自験例では GOT、GPT 上昇を1例に認めたのみで

Table 6. Overall clinical efficacy of Sulperazone classified by type of infection

UTI group	NO.of cases	Excellent	Moderate	Poor
Monomicrobial Infection				
1st group (Indwelling catheter)	9	1	5	3
2nd group (Post prostatectomy)	1		1	
3rd group (Upper UTI)	3	1	1	1
4th group (Lower UTI)	9	4	5	
Sub Total	22	6 (27.3%)	12 (54.5%)	4 (18.2%)
Polymicrobial Infection				
5th group (Indwelling catheter)	2			1
6th group (No indwelling catheter)	2	1		1
Sub Total	4	1 (25.0%)		2 (50.0%)
TOTAL	26	7 (26.9%)	12 (46.2%)	7 (26.9%)

Table 7. Doctor's evaluation of clinical efficacy of Sulperazone

UTI group	NO.of cases	Excellent	Moderate	Mild	Poor
Monomicrobial Infection					
1st group (Indwelling catheter)	9		6	2	
2nd group (Post prostatectomy)	1		1		
3rd group (Upper UTI)	3	1	1		1
4th group (Lower UTI)	9	4	4	1	1
Sub Total	22	5 (22.7%)	12 (54.5%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)
Polymicrobial Infection					
5th group (Indwelling catheter)	2				2
6th group (No indwelling catheter)	2	1		1	
Sub Total	4	1 (25.0%)		1 (25.0%)	2 (50.0%)
TOTAL	26	6 (23.1%)	12 (46.2%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)

重篤なものを経験されなかった。

ま と め

三重県下の4施設において、5～7月の3カ月間における尿路感染症患者の尿中分離菌の動向を検討し、耐性菌の問題よりβ-チェッカーを用いてβ-ラクタマーゼ産生菌の頻度を調べた。また、β-ラクタマーゼ阻害剤配合の静注抗生剤、スルペラゾンの複雑性尿路

感染症に対する細菌学的効果を併せ検討した。

1. 尿中分離菌460株中、グラム陽性菌135株、グラム陰性菌325株で、β-ラクタマーゼ産生菌はグラム陽性菌の14%に、グラム陰性菌の60%に認められ、全株中で46.7%を占めた。

2. 菌種別にみたβ-ラクタマーゼ産生菌としては、*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcescens* がグラム陰性菌中に占める頻度あるいはβ-ラクタマ

Table 8. β -lactamase production in organisms isolated from urine of patients treated with Sulperasone and bacteriological response

Case No.	Isolated Organisms	No. of Cases	Drug Responsiveness	β-Lactamase Production		Bacteriological Response				
				PC-ase	CE-ase	Suppressed Eradicated	Unchanged Replaced	Eradicated Rate (%)		
Gram Positive Strains										
24	<i>S. aureus</i>	1				1				100.0
17	<i>S. epidermidis</i>	1	2	(-)	(-)	1				
19	<i>S. epidermidis</i>	1	2	(-)	(-)	1				
26	<i>S. epidermidis</i>	1				1				
		3				3				100.0
5	<i>Strep. faecalis</i>	1	1	(-)	(-)	1				
7	<i>Strep. faecalis</i>	1	3	(-)	(+)	1				
8	<i>Strep. faecalis</i>	1	3	(-)	(-)	1				
12	<i>Strep. faecalis</i>	1	2	(-)	(-)		1			
13	<i>Strep. faecalis</i>	1	2	(-)	(-)	1				
22	<i>Strep. faecalis</i>	1	2	(-)	(-)			1		
		6				4	1	1		66.7
	Sub Total	10		0/8	1/8	8/10	1/10	1/10	0/10	80.0
Gram Negative Strains										
25	<i>Enterobacter cloacae</i>	1						1		0.0
6	<i>E. coli</i>	1	3	(-)	(-)	1				
9	<i>E. coli</i>	1	3	(-)	(-)	1				
11	<i>E. coli</i>	1	3	(-)	(+)	1				
15	<i>E. coli</i>	1	3	(-)	(-)			1		
21	<i>E. coli</i>	1	3			1				
		5				4		1		80.0
23	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	(+)	(-)	1				100.0
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2	(-)	(+)	1				
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2	(-)	(+)			1		
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	(+)	(+)				1	
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2	(-)	(+)	1				
16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	(-)	(+)	1				
20	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	(-)	(+)					
		6				3		2	1	50.0
18	<i>Proteus vulgaris</i>	1	2	(-)	(-)			1		0.0
14	<i>Providencia rettgeri</i>	1	3	(-)	(-)			1		0.0
2	<i>Serratia marcescens</i>	1	1	(+)	(+)			1		
9	<i>Serratia marcescens</i>	1	0	(-)	(+)	1				
		2				1		1		50.0
	Sub Total	17		3/15	9/15	9/17	0/17	7/17	1/17	52.9
	TOTAL	27		3/23	10/23	17/27	1/27	8/27	1/27	63.0

一ゼ産生頻度の点から代表的なものといえた。また、分離検出頻度が低くても高率にβ-ラクタマーゼを産生する菌種として、*Acintobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, の各 species があげられた。

3. β-ラクタマーゼ産生頻度の高い6菌種についてスルペラゾンに対する感受性をみると、全体としては74%に感受性がみられたが *E. coli*, *Klebsiella*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* では比較的良好で、*Entero. cloacae*, *Serratia marcescens* ではあまり良くなかった。

4. 複雑性尿路感染症26例を対象にしたスルペラゾンの臨床効果として、有効率73.1%、分離菌消失率63

Table 9. Overall effectiveness rate/Eradicated rate of β-lactamase production organisms by Sulperazone: Literature survey

Reporters	(Ref.No.)	Overall effectiveness rate (%)	Eradicated rate (%)
Harada	et al, (8)	72.0	83.0
Okada	et al, (9)	79.0	70.0
Ohkawa	et al, (10)	71.9	73.1
Akazawa	et al, (11)	70.0	93.8
Yasukawa	et al, (12)	78.0	84.0
Fugimura	et al, (13)	68.2	81.7
Hayashi	et al, (14)	71.9	73.0

Table 10. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* by Sulperazone: Literature survey

Reporters	(Ref.No.)	No. of eradicated strains/ No. of isolated <i>Pseudomonas</i>	Eradicated rate (%)
Harada	et al, (8)	4 / 5	100.0
Okada	et al, (9)	1 / 2	50.0
Ohkawa	et al, (10)	5 / 9	55.6
Akazawa	et al, (11)	1 / 2	50.0
Yasukawa	et al, (12)	1 / 1	100.0
Fugimura	et al, (13)	7 / 10	70.0
Hayashi	et al, (14)	3 / 7	43.0
Total		22 / 36	61.1

%が得られた。in vivo での *Pseudomonas. Serratia* の消失率はそれぞれ50%とやや低率であった。

5. スルペラゾンの副作用は少なく、細菌学的特徴からみて複雑性尿路感染症に対して有効な静注薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 五島瑳智子, ほか: β-ラクタマーゼ検査法. 検査と技術 10: 983-989, 1982
- 2) 大越正秋, 河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第二版). Chemotherapy 28: 321-341, 1980
- 3) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (補遺). Chemotherapy 28: 1351-1358, 1980
- 4) 河田幸道: 複雑性尿路感染症における原因菌の変遷とその対策. 臨泌 41: 931-939, 1987
- 5) 河田幸道, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam と Cefoperazone 併用の臨床的意義. Chemotherapy 32 (S-4): 606-626, 1984
- 6) 坂 義人, ほか: 複雑性尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin の臨床評価-Ticarcillin および Cefoperazone を対照とした3群比較試験一. Chemotherapy 35: 563-595, 1987

- 7) 木野全裕, ほか: 尿路感染症由来の菌 β-lactamase 産生能と薬剤感受性ならびに β-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
 - 8) 原田 忠, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/CefS-erazone 合剤の臨床効果. Chemotherapy 32 (S-4): 464-468, 1984
 - 9) 岡田敬司, ほか: Sulbactam/Cefoperazone の泌尿器科領域における基礎的, 臨床的研究. Chemotherapy 32(S-4): 483-493, 1984
 - 10) 大川光央, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の基礎的, 臨床的検討—β-lactamase 産生菌に対する協力作用—. Chemotherapy 32 (S-4): 514-525, 1984
 - 11) 赤沢信幸, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 32 (S-4): 549-561, 1984
 - 12) 安川明広, ほか: Sulbactam/Cefoperazone 配合剤泌尿器科領域における基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 32 (S-4): 562-569, 1984
 - 13) 藤村宣夫, ほか: 複雑性尿路感染症における Sulbactam/Cefoperazone の臨床的検討. Chemotherapy 32 (S-4): 570-576, 1984
 - 14) 林 健一, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の使用経験. Chemotherapy 32 (S-4): 581-588, 1984
- (1988年2月12日迅速掲載受付)