

尿路感染症の薬剤耐性と Nalidixic Acid の治験について

安城更生病院 泌尿器科
牧 野 昌 彦

NALIDIXIC ACID (WINTOMYLON) AND BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN URINARY TRACT INFECTIONS

Masahiko MAKINO, M. D.

From the Urological Clinic, The Anjoh Kosei Hospital, Anjoh, Japan

A total of 282 organisms isolated during the year of 1966 from ambulatory patients with urinary tract infection at the Anjoh Kosei Hospital, Anjoh, were examined for percentage frequency of isolation as well as percentage resistance to a series of eight antibiotics by the bacterial species, for degree of their pathogenicity to urinary tract infection, and for the presence of multiple resistance to antibiotics.

For inhibition of the growth of *E. coli* in vitro, the most effective agents were Nalidixic acid and PanfuranS followed, in order, by kanamycin, cephaloridine, colimycin, streptomycin, chloramphenicol and tetracycline. A clinical trial with the narrow-spectrum antibacterial agent Wintomydon (nalidixic acid) which thus showed the lowest MIC values against *E. coli* was conducted in a series of 124 patients with urinary tract infection, and the results obtained confirmed its potential usefulness in this disease state.

緒 言

泌尿器科外来を訪れる患者の大部分は尿路感染症またはその準備状態にあると考えて過言でない。

1966年安城更生病院泌尿器科外来を訪れた931例中411例(44.5%)は原疾患として感染症をもっていた。また他の尿路結石、前立腺肥大症、腫瘍例にしても炎症症状を続発する可能性はじゆうぶんに考えられる (Fig. 1)。

尿路感染症に対して各種抗生物質ならびに化学療法 of 普及は治療を容易ならしめたが、その反面薬剤耐性菌による感染症が増加し microbial substitution を起こし、弱毒菌感染が増加している傾向にあり、ますます尿路感染症の治療を複雑困難にしている現況である。

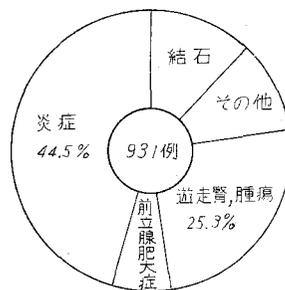


Fig. 1

感染症治療に際して感染菌の耐性頻度を知ることが薬剤選択上大切なことであり、起炎菌、薬剤感受性の検索を行ない、その結果に基づいた治療を行なうのが理想である。

したがって著者は1966年当外来を訪れた尿路

感染症患者尿から分離した菌株について薬剤感受性の検索と nalidixic acid による治験成績について検討を加えたので報告する。

検査方法

外来患者尿から分離した菌種 282 株について検討した。感受性試験は感受性ディスク「栄研」—3 濃度法を用い、その判定法に従い、(卅), (卅), (+), (-) の 4 種に区別し、その判定は臨床上に効果が期待できる (卅), (卅) を感受性, (+), (-) を耐性として取り扱った。

使用抗生物質は 12 種で以下次のごとく略記する。

penicillin (PC), streptomycin (SM), kanamycin (KM), leucomycin (LM), colimycin (CL), Ceporan (CER), tetracycline (TC), erythromycin (EM), chloramphenicol (CP), Wintomylon (ND), Panfuran S (Fs), oleandomycin (OM).

検査成績

1. 主要菌種の分離頻度 (1966. 1~1966. 12)

総株数は 282 株で菌種の分離頻度は Table 1 に示すごとくである。

すなわち 282 株中 161 株 (57.1%) が桿菌群であり、118 株 (41.7%) が球菌群で桿菌が高率を示した。

注目すべきは Citrobacter, Staphylococcus coagulase (-), Pseudomonas, Streptococcus viridans が各 14.5%, 11.4%, 4.6%, 1.3% に検出されたことで、弱毒菌感染症の増加傾向にある現今軽視できない

Table 1 主要菌種の分離頻度

菌の種類		株数
Gram negative	E. coli	107 (37.9%)
	Citrobacter	41 (14.6%)
	Pseudomonas	13 (4.6%)
Gram positive	Staph. {coag. (+)	75 (26.6%)
	coag. (-)	32 (11.4%)
	Strept. {hemolytic	8 (2.5%)
Candida	3 (1.2%)	
合計		282

問題であると考えられる。

分離頻度を総括すると Escherichia > Staphylococcus > Pseudomonas > Streptococcus > Candida の順であった。

2. 尿路感染症と分離菌について

各種疾患別に分離された菌種について総括すると Table 2 のごとくである。

急性膀胱炎では起炎菌 E. coli によるものが圧倒的に多く 42.2%, Staph. coag. (+) は 25.9% であった。慢性膀胱炎でも起炎菌のうち、E. coli によるもの 34.7%, Staph. coag. (-) によるもの 27.8% で E. coli が多かった。従来病原性の弱いといわれている Staph. coag. (-), Citrobacter による急、慢性膀胱炎がおのおの 8.3~15.5% にみられた。慢性膀胱炎 72 例中 9 例 (12.5%) は Pseudomonas によるもので、9 例中 8 例は下部尿路に閉塞性疾患を合併したも

Table 2 尿路感染症と分離菌

() 内は%

検出菌 疾患別	球 菌			桿 菌			計
	Staph.		Strep.	E. coli	Citrobact.	Pseud.	
	coag. (+)	coag. (-)					
急性膀胱炎	30 (25.9)	17 (14.7)	2 (1.7)	49 (42.2)	18 (15.5)	0	116
慢性膀胱炎	20 (27.8)	6 (8.3)	3 (4.2)	25 (34.7)	9 (12.5)	9 (12.5)	72
膀胱炎のみ	13 (28.9)	5 (11.1)	2 (4.4)	17 (37.8)	7 (15.6)	1 (2.2)	
閉塞を合併	7 (28.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	8 (32.0)	
腫瘍を合併	0	0	0	1	1	0	
急性腎盂炎	6 (42.9)	3 (21.4)	0	3 (21.4)	2 (14.3)	0	14
慢性腎盂腎炎	16 (30.8)	4 (7.7)	0	22 (42.3)	10 (19.2)	0	52
上部尿 腎	2	0	3	3	1	2	22
路結石 尿管	1	1	0	0	0	0	
膿 腎 症	0	1	0	5	1	2	
計	75	32	8	107	41	13	276

のであった。急性腎盂炎では14例中9例が Staph. によるものであり、慢性腎盂炎では52例中32例 (42.3%) が E. coli に起因した。

3. 桿菌群の薬剤耐性率

桿菌群菌種 161 株について常用抗生剤に対する耐性株分離頻度を Fig. 2 に総括した。

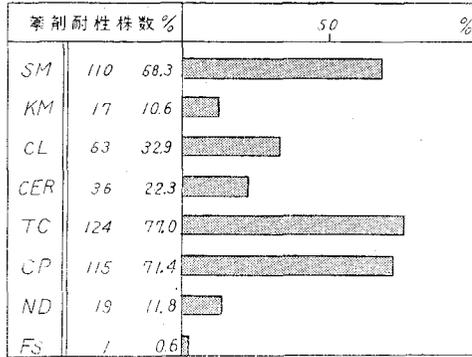


Fig. 2 桿菌群についての薬剤耐性率

PC, EM, OM, LM のように抗菌スペクトルの狭いものは球菌のみ、CL, ND は桿菌のみについて検討した。

Fs, KM, ND が耐性率は低く0.6~11.8%で、CER がこれに次ぐ。TC, CP, SM は半数以上の耐性を示した。

4. 菌種別耐性率

E. coli, Citrobacter, Pseudomonas と Staphylococcus, Streptococcus についての耐性率を一括図示した (Fig. 3, 4)。

① グラム陰性桿菌について

E. coli に ND, Fs 全例感受性を示し、ついで KM, CER の順に耐性率が高くなった。しかし従来使用されてきた CP, TC はともに 75.7%, 76.6% の耐性を示し感受性にとぼしかった。

Citrobacter は Fs に 100% の感受性を示し KM (7.3%), ND (13.7%), CER (19.5%) の順に耐性率は増加し TC は73.2%に耐性を示した。E. coli に耐

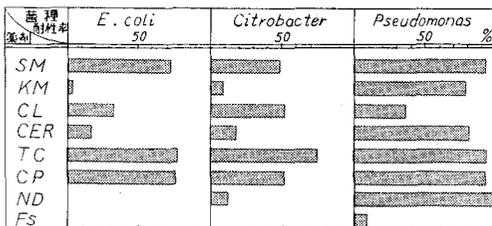


Fig. 3

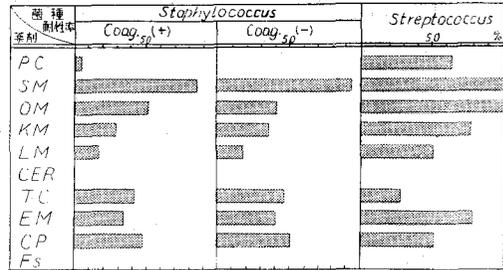


Fig. 4

性率の低かった ND, KM, CER らが比較的病原性の弱いとされている Citrobacter に少数例とはいえ高度の耐性を示したことは今後注目し値すると思われる。

Pseudomonas にいたっては全抗生物質に耐性率は高く Fs (7.7%), CL (38.5%) が比較的lowく、他の薬剤はともに76.9%以上の耐性を示した。

したがってグラム陰性桿菌に対しては nalidixic acid, Panfuran S, kanamycin, Ceperan が第一に注目される抗生剤である。

② グラム陽性球菌について

総括して耐性率を図示すると Fig. 4 のごとくである。すなわち耐性率の低い薬剤は Fs, CER で全例 (107 株) に感受性を示し PC (1.9%), LM (16.8%), KM (29.9%) の順であった。coag. (+), coag. (-) 各菌種については CER, Fs, PC ともに高度の感受性を示したが、マクロライド系抗生剤は coag. (+) で 33.7%, coag. (-) 33.3% でほぼ同程度の耐性を示した。Streptococcus は株数も少なく、この結果から直ちに薬剤耐性の結論づけをすることはむずかしいと思うが、この菌種についてもマクロライド系薬剤の耐性率は高かった (50~100%)。

5. 多剤耐性について

従来グラム陰性桿菌全体について常用されていた抗生剤 SM, TC, CP の三者についてみると Table 3 に示すごとくであった。

E. coli は 107 株数中62株 (57.9%) すなわち半数以上三者耐性を示した。Citrobacter は36.6%, 特に Pseudomonas にいたっては84.6%の耐性率を示した。

Table 3 SM, TC, CP 三者耐性頻度

菌種	E. coli	Citro-bacter	Pseudo-monas
SM, CP, TC	62	15	11
耐性菌	(57.9%)	(36.6%)	(84.6%)

尿路感染症に対する Nalidixic acid の治験について

前項で述べたごとく尿路感染症起炎菌はグラム陰性桿菌が大多数を示した。しかもこれらの起炎菌に対してNDの感受性が非常に高かった。かかる点から著者は1967年当院泌尿器科外来を訪れた尿路感染症患者124例についてNDの治験結果に検討を加えた。

I) 効果の判定

- 著効 自覚症状および尿中菌の消失したもの
 有効 自覚症状または尿中菌の消失のいずれかを認めたもの
 無効 自覚および他覚的所見に改善を認め得なかつたもの

とした。

II) 臨床成績

症例124例中10例は混合感染症例であった。したがって混合感染症例を除いた114例についてまず検討を加えたい。

1) 諸種尿路感染症に対する治療効果

Table 4

疾患の種類	治療効果	著効	有効	無効	計
急性膀胱炎	46(59.7)	20(25.9)	11(14.4)	77	
慢性膀胱炎	0	7(58.3)	5(41.7)	12	
腎盂腎炎	2(25.0)	4(50.0)	2(25.0)	8	
前立腺肥大症	3(37.5)	4(50.0)	1(12.5)	8	
膀胱腫瘍	0	1	3	4	
尿道狭窄	0	2	1	3	
上部尿路感染 腎結石 膿腎症	0	2	0	2	
計	51	40	23	114	

Table 4 に示したごとく全症例114例中著効51例(44.7%)、有効40例(35.1%)であった。疾患別にみると急性膀胱炎では77例中著効ないし有効例66例(85.6%)、腎盂腎炎(急性腎盂炎を含む)では有効率75%であった。しかし慢性膀胱炎、膀胱腫瘍合併症例では有効率は低く58.3%、30%で慢性疾患または器質的疾患を合併した症例では当然のことながら有効率も低かった。

2) 菌種別有効率

E. coli に対しては著効86例中39例(45.3%)、有効33例(38.4%)、Citrobacter についてもほぼ同様の治療効果を示した。Staphylococcus に対しては約半数例46.1%が無効であった。前項にも記載したごとく E. coli, Citrobacter に対しては高度な感受性を有し、そ

Table 5

検出菌	治療効果	著効	有効	無効	計
E. coli	39(45.3)	33(38.4)	14(16.3)	86	
Citrobacter	8(53.3)	4(26.7)	3(20.0)	15	
Staph.	4(30.8)	3(23.1)	6(46.1)	13	
計	51(44.7)	40(35.1)	23(20.2)	114	

() 内は%を示す

の臨床成績においても著明な効果を示した。

3) 疾患および起炎菌と治癒日数

急性膀胱炎では77例中45例(58.4%)は1~3日のND投与により全治した。特に E. coli 起炎菌の場合には57例中36例(63.2%)が1~3日で全治、さらに7日後には48例(84.7%)全治した。Citrobacter でも同様の治療効果を示した。すなわち7日以内に90.8%治癒した。慢性膀胱炎では急性の場合と異なり治癒までの日数も延長し12例中1~3日の投与で治癒したもの0%、7日以内では E. coli によるもの5例、Staph. に起因するもの1例であった。下部尿路通過障害を合併したものは75%に7日以上治癒日数を要した。

4) 混合感染症例について

急性膀胱炎8例、慢性膀胱炎1例、慢性腎盂腎炎1例計10例であった。菌種についてみると E. coli, Staph. coag (+) が急性膀胱炎4例、慢性腎盂腎炎1例、E. coli, Staph. coag. (-) は急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎1例、Citrobacter, Staph. coag. (+) は急性膀胱炎2例であった。

10例中著効3例、有効4例、無効3例で無効例は E. coli, Staph. coag. (-) 1例、E. coli, Staph. coag. (+) 2例であった。このように混合感染症にもかなり高率の有効例を示した。

5) 副作用

症例124例中胸やけ、胃重感、軟便、食欲不振各1例づつのみであった。

考 按

泌尿器科領域における尿路感染症起炎菌について市川(1950年)¹⁾は93例の患者膀胱尿を培養し Staph. > Escherichia > Pseudomonas aeruginosa > Klebsiella の菌検出順位であったといひ、土屋ら(1956年)²⁾によれば尿路感染症から分離した297株を検査し大腸菌群24.9%、変形菌9.5%をトップグループとして Escherichia > Proteus > Staph. > Pseudomonas aeruginosa の

順で、また占部³⁾(1961年)は急性・慢性膀胱炎についての分離菌144株中 Staph. は45株, E. coli 27株, 以下 Pseudomonas aeruginosa, Proteus の順であったと述べている。山本ら(1967年)⁴⁾は尿路感染症を一次感染症, 二次感染症に分けて菌検索を行ない, 一次感染症391株では Escherichia > Staph. > Corynebacterium > Streptococcus > Candida > Proteus > Micrococcus > Pseudomonas の順であり, 二次感染症では493株について大腸菌群156株(31.6%), ブドウ球菌153株(31.0%), 変形菌90株(18.1%), 連鎖球菌44株(8.9%), 緑膿菌30株(6.1%), 同定不能グラム陰性桿菌20株(4.1%)であったと述べている。また河田ら(1967年)⁵⁾は1963年1月より1966年12月に至る4年間に東大分院泌尿器科外来で行なった細菌培養の結果大腸菌(24~33%), 緑膿菌(11~21%), ブドウ球菌(10~11%)であったと述べている。すなわち時代の変遷とともに大腸菌, 緑膿菌, 変形菌の増加を示している。著者の282株の検索結果も各者と同様 Escherichia が最も多く, 次いで Staphylococcus, Pseudomonas, Streptococcus, Candida の順であった。また著者の検索結果から Staphylococcus coag. (-), Citrobacter のいわゆる弱毒感染菌の増加が目立った。従来これらの菌は毒性も弱く, 一般には病原性がないものと考えられている。しかしながら Staphylococcus coag. (-), Citrobacter も Pseudomonas, Proteus と同様な意味で病原性をもつと考えた方がよいのかも知れない。著者の結果では Citrobacter は14.5%検出されたが, 阿部ら⁶⁾の報告にみられる阪大附属病院中央検査所の成績(1965年)でも外来患者について8.5%に Citrobacter を検出している。このように尿路感染菌の分布状況が変遷し, 弱毒菌が菌交代現象の交代菌として重要な位置を占めつつある。この傾向はただ尿路感染症のみに限らず, 外科的領域においても同様な傾向がみられるのは注目に値する。

次に抗菌力について総括すると

E. coli : ND = Fs > KM > CER > CL > SM > CP > TC

Pseudomonas : Fs > CL > KM > SM = TC = CP > ND

Citrobacter : Fs > KM > ND > CER > SM > CL > CP > TC

Staphylococcus : CER = Fs > PC > LM > KM > EM > TC > OM

Streptococcus : CER = Fs > TC > CP = LM > PC > KM = EM > OM = SM

で, Staphylococcus の抗菌力は coag. (+), coag. (-) を別種とせず一括して表わした。したがって大腸菌については ND, FS, KM, CL を Pseudomonas については Fs, CL, KM を, Staphylococcus については CER, Fs, PC を第一に選択する薬剤であると考えられる。

従来グラム陰性桿菌に常用されていた SM, TC, CP について河田ら⁵⁾はそれぞれ60~70%の耐性を示したと報告しているが, 著者の結果も68.2~77%の耐性を示した。また, これら三者耐性菌について杉村ら(1965)⁷⁾は E. coli (20.7%), Pseudomonas (26.1%) であったと述べている。著者の結果はこれらの耐性率よりかなり高く E. coli では57.9%, Pseudomonas では84.6%の高値であった。

かかる現状において狭域性の薬剤ウイントマイロンが出現しすでに多くの人によりその優秀性が報告されている。著者の臨床成績(124例)でも各者の報告とほぼ一致した結果を得た。すなわち急性膀胱炎では85.6%の有効率, 慢性膀胱炎では58.3%であった。西浦⁸⁾は急性症においては不適合薬剤使用例でも有効率60%と述べ, 大越^{9,10)}は適切な薬剤で急性膀胱炎を治療した場合40%は3日で, 85%は7日以内に治癒し, 20%は薬剤の使用なく自覚症状の改善をみると述べている。これは菌の消失でなく自覚症状であり, 自然治癒の力に適合した薬剤を使用し, 自覚症状ならびに起炎菌の消失を促進させることは必要である。ウイントマイロン使用例のうち急性膀胱炎では58.4%, 起炎菌 E. coli によるものは63.2%が1~3日で自覚症状の改善, 起炎菌の消失をみている。また混合感染症例10例にも使用したが, 有効率70%であった。

以上の成績からグラム陰性桿菌に起因する尿

路感染症には特に優れた治療効果が期待できる化学療法剤であると考えられる。

結 語

1) 尿路感染症患者から分離した菌種 282 株について菌種分離頻度，尿路感染症と分離菌，菌種別薬剤耐性率，多剤耐性について述べた。

2) 薬剤感受性の高いウイントマイロンを 124 症例に使用し優れた治験成績を得た。

文 献

1) 市川篤二・黒川一男：日泌尿会誌，**41**：84，1950.

- 2) 土屋文雄・峰 英二ほか：日本臨床，**14**：52，1956.
- 3) 占部慎二：皮と泌，**23**：357，1961.
- 4) 山本 忠次郎・鳴海 敏夫ほか：日泌尿会誌，**58**：268，1967.
- 5) 河田幸直ほか：日泌尿会誌，**58**：964，1967.
- 6) 阿部 裕・古川俊之ら：臨床と研究，**42**：159，1965.
- 7) 杉村克治ほか：泌尿紀要，**11**：1163，1965.
- 8) 西浦常雄：泌尿紀要，**10**：41，1964.
- 9) 大越正秋：日泌尿会誌，**57**：1265，1966.
- 10) 大越正秋ほか：治療，**46**：953，1964.

(1968年4月8日特別掲載受付)