

尿路性器感染症患者尿中分離菌の 薬剤感受性の最近の動向

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

大 川 光 央・折 戸 松 男

菅 田 敏 明・島 村 正 喜

岡 所 明・平 野 章 治

中 下 英 之 助・黒 田 恭 一

富山市民病院泌尿器科（主任：長谷川真常部長）

長 谷 川 真 常・神 田 静 人

DRUG SENSITIVITIES OF ORGANISMS RECENTLY ISOLATED FROM URINE OF PATIENTS WITH GENITOURINARY INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, MATSUE ORITO, TOSHIKI SUGATA,
MASAYOSHI SHIMAMURA, AKIRA OKASHO, SHOJI HIRANO,
EINOSUKE NAKASHITA and KYOICHI KURODA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. K. Kuroda)*

MASATSUNE HASEGAWA and SHIZUTO KANDA

*From the Department of Urology, Toyama Municipal Hospital, Toyama, Japan
(Director : M. Hasegawa, M. D.)*

Minimum inhibitory concentration (MIC) of 9 chemotherapeutic drugs (T-1220, carbenicillin, sulbenicillin, ampicillin, cephaloridine, cephalothin, cefazolin, gentamicin, dibekacin) to 123 organisms isolated from urine was investigated in 88 patients (66 complicated urinary tract infections, 11 simple urinary tract infections, 11 infections of male genital organs) during the period from March 1976 to August 1976.

1) The organisms isolated consisted of *E. coli* (27 strains), *Pseudomonas aeruginosa* (24 strains), *Proteus spp.* (23 strains), *Serratia marcescens* (13 strains), *Klebsiella* (11 strains), *Streptococcus faecalis* (5 strains), *Citrobacter* (5 strains), *Enterobacter* (4 strains) and others (11 strains).

2) The results of MIC distributions were as follows:

a) *E. coli*: *E. coli* might be clearly divided into two groups, sensitive and resistant, to semisynthetic penicillin derivatives (T-1220, carbenicillin, sulbenicillin, ampicillin). And it was noted that 10 of 14 strains with MIC of 200 $\mu\text{g/ml}$ or higher (inoculum size 10^6 cells/ml) for carbenicillin, sulbenicillin and ampicillin were isolated from the patients with complicated urinary tract infections.

b) *Pseudomonas aeruginosa*: T-1220, gentamicin and dibekacin were potent antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa*. But it was noted that 9 strains with MIC of 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or higher (inoculum size 10^6 cells/ml) for gentamicin were isolated.

c) *Proteus spp.*: *Proteus spp.* was generally resistant to the drugs tested in this investigation. And it was noted that 7 strains with MIC of 25 $\mu\text{g/ml}$ or higher (inoculum size 10^6 cells/ml) for gentamicin were isolated.

d) *Serratia marcescens*: *Serratia marcescens* was generally resistant to the drugs tested except gentamicin.

e) *Klebsiella*: Gentamicin and dibekacin were generally potent against *Klebsiella*.

結 言

最近の抗生剤の開発、ことに β -ラクタム系抗生剤およびアミノグルコシド系抗生剤の開発にはめざましいものがある。一方、尿路および男性器感染症、ことに複雑性尿路感染症患者尿中からの分離菌はグラム陰性桿菌が大半を占めることは周知の事実であるが、その薬剤耐性が問題となっている。

今回われわれは尿路性器感染症患者尿中分離菌に対する β -ラクタム系抗生剤およびアミノグルコシド系抗生剤の感受性の最近の傾向について検討したのでその成績を報告する。

研 究 方 法

1. 検討症例および菌株

検討症例は1976年3月より同年8月までの約6ヵ月間に金沢大学医学部付属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科入院中（ただし急性尿道炎症例は外来）の尿路性器感染症患者88例（延98回）で、検討菌株はこれら患者の尿中分離菌123株である。なお対象となった分離菌は、尿路感染症については $10^5/\text{ml}$ 、男性器感染症については $10^3/\text{ml}$ 以上の細菌数が認められたもののみに限定した。また同一患者で日を改めて細菌が分離された場合でも、同一菌種に属するものは最初に分離された菌株のみを検討に供した。

88症例は、単純性尿路感染症（以下 s-UTI と略す）11例（男子3例、女子8例）、複雑性尿路感染症（以下 c-UTI と略す）66例（男子46例、女子20例）、男性器感染症（以下 MGOI と略す）11例からなり、その平均年齢はそれぞれ39.5歳、61.6歳、48.0歳で全症例の平均では57.2歳であった。これをさらに疾患別にみると、s-UTI では急性腎盂腎炎9例、急性尿道炎2例の計11例、c-UTI では急性腎盂腎炎13例、慢性腎盂腎炎18例、急性膀胱炎3例、慢性膀胱炎（前立腺肥大症術後のいわゆる前立腺床炎合併例を含む）32例の計66例、MGOI では急性前立腺炎5例、急性前立腺炎および急性副睾丸炎合併6例のいずれも急性症の計11例であった（Table 1）。

c-UTI 66例の基礎疾患の内訳は、前立腺肥大症（術後も含む）18例、腎および尿管結石11例、神経因性膀

胱9例、続発性膀胱腫瘍7例、膀胱腫瘍、前立腺癌各4例、尿道狭窄3例、膀胱尿管逆流現象、水腎症、海綿腎各2例、前立腺結石、尿道癌、膀胱頸部硬化症、尿管瘤各1例であった（Table 2）。

尿中分離菌123株の内訳は、*E. coli* 27株、*Pseudomonas aeruginosa* 24株、*Proteus spp.* 23株（*P. mirabilis* 7株、*P. vulgaris* 5株、*P. morganii* 4株、*P. inconstans* 4株、*P. rettgeri* 3株）、*Serratia marcescens* 13株、*Klebsiella* 11株、*Citrobacter*、*Streptococcus faecalis* 各5株、*Enterobacter*、*Staphylococcus epidermidis* 各4株、*Staphylococcus aureus*、*Neisseria gonorrhoeae* 各2株、その他3株で、その大半はグラム陰性桿菌であった（Table 3）。

2. 薬剤感受性測定

検討対象となった抗生剤は β -ラクタム系抗生剤として最近富山化学で開発された T-1220¹⁾、carbenicillin (CBPC)、sulbenicillin (SBPC)、ampicillin (ABPC) のペニシリン系薬剤4種および cephaloridine (CER)、cephalothin (CET)、cefazolin (CEZ) のセファロスポリン系薬剤3種、アミノグルコシド系抗生剤として gentamicin (GM) および dibekacin (DKB) の2種、合計9種である。

これら9種の薬剤に対する上記分離菌の感受性は、日本化学療法学会の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定改訂法²⁾ に準じて測定した。すなわち、感受性測定用培地には Heart infusion agar (HIA: 栄研) を、増菌用培地には Trypto-soy broth (栄研) を使用した。なお、*S. faecalis* と *N. gonorrhoeae* の感受性測定には10%綿羊血液加 HIA を、増菌用にはそれぞれ Todd Hewitt Broth (Difco) と 10% 綿羊血液加 Heart infusion broth (栄研) を用いた。各種抗生剤含有平板培地への菌液の接種には多目的タイピングアパラタスを使用した。接種菌量は約 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml を1白金耳とし、判定は 37°C、20時間培養後とした。なお薬剤の希釈系列は 200 $\mu\text{g/ml}$ から 0.1 $\mu\text{g/ml}$ までとした。

成 績

分離株数の多かった *E. coli*、*P. aeruginosa*、*Proteus spp.*、*S. marcescens*、*Klebsiella* を中心にその MIC の測

Table 1.

Simple urinary tract infections

	Male	Female	Totals
Acute pyelonephritis	1	8	9
Acute urethritis	2	0	2
Totals	3	8	11

Complicated urinary tract infections

	Male	Female	Totals
Acute pyelonephritis	8	5	13
Chronic pyelonephritis	8	10	18
Acute cystitis	3	0	3
Chronic cystitis	27	5	32
Totals	46	20	66

Infections of male genital organs

Acute prostatitis	5
Acute prostatitis and acute epididymitis	6
Total	11

Table 2.

Underlying diseases of complicated urinary tract infections

	Male	Female	Totals
Benign prostatic hyperplasia	18	-	18
Renal, ureteral stone	10	1	11
Neurogenic bladder	3	6	9
Secondary bladder tumor	0	7	7
Bladder cancer	4	0	4
Prostatic cancer	4	-	4
Urethral stricture	3	0	3
VUR	0	2	2
Others	4	4	8
Totals	46	20	66

Table 3.

Organisms isolated from urine of patients
with genitourinary infections

	No. of strains
<i>E. coli</i>	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
<i>Proteus</i> spp.	23
(<i>Proteus mirabilis</i> 7	
<i>Proteus vulgaris</i> 5	
<i>Proteus morgani</i> 4	
<i>Proteus inconstans</i> 4	
<i>Proteus rettgeri</i> 3)	
<i>Serratia marcescens</i>	13
<i>Klebsiella</i>	11
<i>Citrobacter</i>	5
<i>Streptococcus faecalis</i>	5
<i>Enterobacter</i>	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2
Others	3
Total	123

定結果を示す。

なお1検体（すべて尿）からの平均分離菌種数は s-UTI および MGOI で各 1.0 種、c-UTI で 1.3 種であった。

1. *E. coli*

E. coli 27株の感受性分布を示すと Table 4, Fig. 1 のごとくになる。

1) 接種菌量 10^6 cells/ml

ペニシリン系薬剤についてみると、共通していることはほぼ2峰性を示すことである。すなわち T-1220 では $1.56 \mu\text{g/ml}$ に峰を有する13株および $50 \mu\text{g/ml}$ 付近を中心に分布する13株があり、残り1株は $200 \mu\text{g/ml}$ であった。CBPC, SBPC および ABPC の3剤はほぼ類似の分布曲線を示し $6.25 \mu\text{g/ml}$ 付近に峰を有する13株と $>200 \mu\text{g/ml}$ の14株に区分された。すなわち同じく2峰性に分布はしているものの T-1220 の MIC は全般的に小さいのに比し、*E. coli* の約半数以上の菌株は後3剤に対して強い耐性化傾向を有していたことになる。ちなみに *E. coli* 27株を s-UTI 由来の6株と c-UTI 由来の13株に分けて検討すると、s-UTI 由来のものでは1株を除き他は4剤とも $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが (Table 5), c-UTI 由来のものでは10株 (76.9%) で T-1220 を除く3剤の MIC は $>200 \mu\text{g/ml}$ を示した (Table 6)。なお MGOI 由来の8株については、3株 (37.5%) で T-1220 を除く3剤の MIC

Table 4.

Sensitivity distribution of *E. coli* (27 strains)

		(Inoculum size 10^6 cells/ml)								
MIC(μ g/ml)		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200		
Drug		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200			
T-1220			3	6	4		4	4	5	1
CBPC				1	3	2	6	1		14
SBPC					1	5	5	2		14
ABPC				3		8	2			14
CER				3	7	12	2	2	1	
CET					2	4	14	6	1	
CEZ				5	8	8	4	2		
GM		2	4	13	4	1	2	1		
DKB			2	7	10	4	1		2	1

		(Inoculum size 10^8 cells/ml)									
MIC($\mu\text{g/ml}$)		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200			
Drug		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200				
T-1220				4	5	4		1	13		
CBPC				2	1	9	1		14		
SBPC				1	2	2	7	1	14		
ABPC				1	1	4	5	2	14		
CER				4	7	3	3	3	1	3	
CET				1	1	1	2	13	5	1	3
CEZ				4	4	4	6	3	4	1	1
GM		1	4	8	7	5	1	1			
DKB				1	11	4	7	1		1	2

Comparative susceptibility of *E. coli* (27 strains)

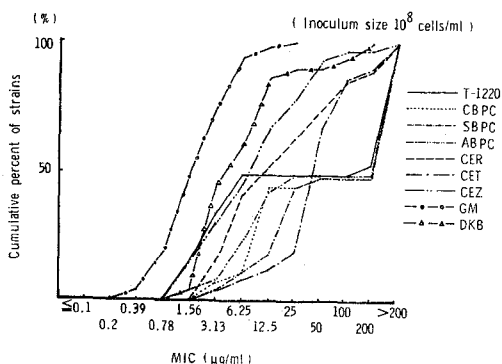
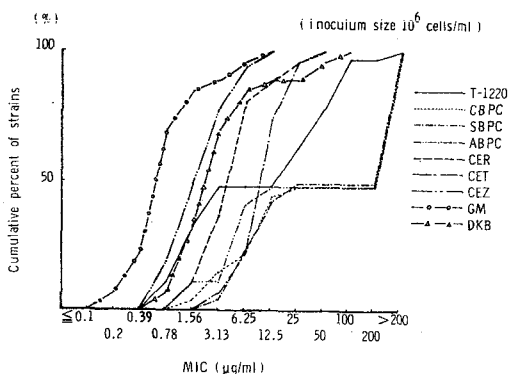


Fig. 1.

Table 5.
Sensitivity distribution of *E. coli*
Simple urinary tract infections (6 strains)

		(Inoculum size 10 ⁶ cells/ml)						
MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
Drug	0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220		2	1	2			1	
CBPC				1	2	1	1	
SBPC				3	2		1	
ABPC		2	2	1			1	
CER		2	1	2	1			
CET			1	2	1	2		
CEZ		1	2	1	2			
GM	1	2	3					
DKB			4	1	1			

		10 ⁸ cells/ml						
MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
Drug	0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220			1	2	2		1	
CBPC					4	1	1	
SBPC					1	3	1	
ABPC			1	1	2	1	1	
CER			1	3	1		1	
CET				1	1	1	2	
CEZ			1	1	1	2	1	
GM	1		3	1	1			
DKB			4	1	1			

Table 6.
Sensitivity distribution of *E. coli*
Complicated urinary tract infections (13 strains)

		(Inoculum size 10 ⁶ cells/ml)						
MIC(μ g/ml)		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
Drug		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200	
T-1220			1	1	1	4	1	5
CBPC				1	1	1		10
SBPC					1	1	1	10
ABPC			1		2			10
CER				1	1	2	1	1
CET					1	1	6	4
CEZ				2	2	5	2	2
GM		1	2	3	3	1	2	1
DKB				2	1	5	1	1
							2	1

		(Inoculum size 10 ⁸ cells/ml)						
MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
Drug	0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220			1	1	1		1	
CBPC				2	1		10	
SBPC			1	1	1		10	
ABPC		1			1	1	10	
CER			2	1	3	3	1	
CET			1		1	4	4	
CEZ			1	1	1	3	2	
GM		1	3	3	4	1	1	
DKB				3	2	4	1	

が $>200 \mu\text{g/ml}$ を示した (Table 7).

セファロスポリン系薬剤については、3剤とも1峰性分布を示し、CEZ, CER, CETの順にMICが大きくなり、その峰を示す値はそれぞれ1.56~3.13, 6.25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。また $>200 \mu\text{g/ml}$ を示した菌株は認められなかった。

アミノグルコシド系薬剤については、2剤ともほぼ1峰性分布を示し、GMがDKBに比し全般的にMICが小さく、峰を示す値はそれぞれ0.78および3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。なおMICが $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ をもってGM耐性菌として取扱うと³⁾、1株(3.7%)がこれに該当する。またDKBでは4株(14.8%)がこの範ちゅうにはいることになる。これら耐性株のすべてはc-UTI由来のものであった。

2) 接種菌量 10^8 cells/ml

ペニシリン系薬剤については、全般的にMICは大きくなるが、ほぼ2峰性分布を示すことを含めて 10^6 cells/mlの場合と基本的な相違はみられなかった。

セファロスポリン系薬剤については、ペニシリン系薬剤の場合に比し、全般的にMICの増大の程度は大きく、 10^6 cells/mlで存在しなかった200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株はCER, CET, CEZでそれぞれ3, 3, 1株認

Table 7.

Sensitivity distribution of *E. coli*
Infections of male genital organ (8 strains)

		(inoculum size 10^6 cells/ml)						
MIC(μ g/ml)		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
Drug		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200	
T-1220				4	1		3	
CBPC					1	4		3
SBPC					1	4		3
ABPC					4	1		3
CER					5	3		
CET						1	7	
CEZ			2	4	2			
GM			7	1				
DKB				2	4	2		

(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
Drug	0.2	0.78	3.13	12.5	50	200	
T-1220			2	2	1		3
CBPC				1	4		3
SBPC				1	1	3	3
ABPC				3	2		3
CER			1	4	1		2
CET						7	1
CEZ			2	2	2	1	1
GM		3	2	3			
DKB			1	4	1	2	

られた。

アミノグルコシド系薬剤については、 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した菌株が GM で2株 (7.4%), DKB で11株 (40.7%) に増加した。

2. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 24株の感受性分布を示すと Table 8, Fig. 2 のごとくなる。なお24株はすべて c-UTI 由来のものであった。

1) 接種菌量 10^6 cells/ml

ペニシリン系薬剤については、CBPC と SBPC とが類似している以外、各薬剤間でかなりの相違がみられた。T-1220 は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に峰を有する1峰性の幅広い分布を示し、最小の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、 $>200 \mu\text{g/ml}$ を示す株は認められなかった。一方、現在抗緑膿菌抗生剤として広く用いられている CBPC および SBPC についてみると、ともに $50 \mu\text{g/ml}$ に1つの峰を有する分布を示し、おおむね SBPC の MIC が CBPC のそれに比し小さく、また $>200 \mu\text{g/ml}$ を示す菌株は CBPC で9株 (37.5%), SBPC で6株 (25.0%) に認められた。ABPC の抗緑膿菌作用は弱く、2株以外はすべて $>200 \mu\text{g/ml}$ であった。

セファロスポリン系薬剤については、CER, CEZ での各1株以外はすべて $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示

Comparative susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (24 strains)

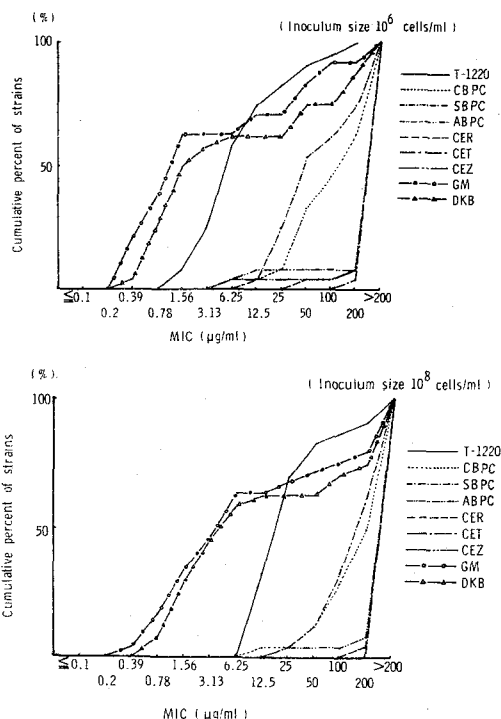


Fig. 2.

Table 8.

Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* (24 strains)

		(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220				2	4	8	4	2	2
CBPC					1	1	6	3	4
SBPC					1	5	7	2	3
ABPC					1	1			22
CER							1	1	22
CET								1	23
CEZ						1		1	22
GM			5	4	6		2	3	2
DKB			1	5	6	2	1	3	3

		(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220					8	9	3	1	2
CBPC					1	2	4	5	12
SBPC						1	2	6	9
ABPC						1		1	22
CER								1	23
CET									24
CEZ									24
GM			1	3	4	3	4	1	1
DKB				2	5	4	3	1	2

した。

アミノグルコシド系薬剤については、ペニシリン系薬剤、セファロスポリン系薬剤に比し全般的に MIC は小さい。GM では $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 内に、DKB では $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 内にそれぞれ15株 (62.5%) 存した。しかしながら、逆にいえば $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の菌株がそれぞれ9株 (37.5%) 存したことになり、そのうち $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株は GM で4株 (16.7%), DKB で6株 (25.0%) 存した。

2) 接種菌量 10^8 cells/ml

ペニシリン系薬剤については、 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ の菌株が T-1220 で20株 (83.3%), CBPC で3株 (12.5%), SBPC で3株 (12.5%) 存し、また $>200 \mu\text{g/ml}$ の菌株が T-1220 で2株 (8.3%), CBPC で12株 (50.0%), SBPC で9株 (37.5%) 存した。

セファロスポリン系抗生剤については、CER で1株が $200 \mu\text{g/ml}$ を示す以外、他はすべて $>200 \mu\text{g/ml}$ であった。

アミノグルコシド系薬剤については、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す菌株が GM で7株 (29.2%), DKB で9株 (37.5%) に増加した。

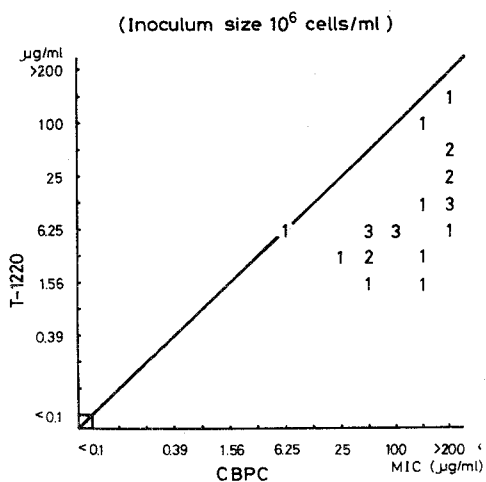
ここで各薬剤間の感受性相関を T-1220 中心に接

種菌量 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml のそれぞれについて検討した。

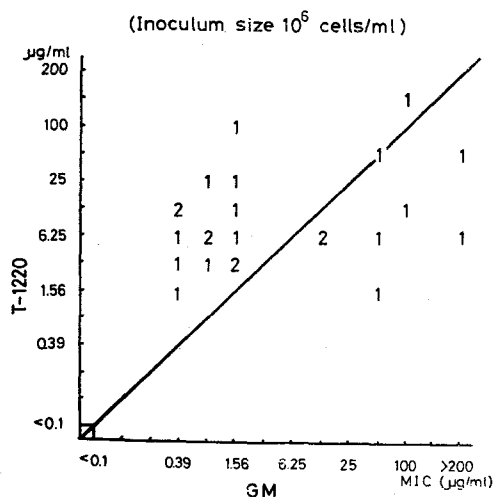
T-1220 と CBPC (Fig. 3) および SBPC (Fig. 4) との感受性相関については、いずれもごく一部の菌株で同じ値を示す以外、大半の株については T-1220 の MIC が後 2 剤に比し小さかった。

T-1220 と GM (Fig. 5) および DKB (Fig. 6) との感受性相関については、両接種菌量とも、各 7 株 (29.2%) で T-1220 の MIC が小さい以外、後 2 剤の抗菌力がすぐれているとの成績が得られた。しかし前述したごとく後 2 剤については、接種菌量 10^6 cells/ml で ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した菌株がそれぞれ 9 株存

Cross sensitivity of T-1220 and CBPC against *Pseudomonas aeruginosa* (24 strains)



Cross sensitivity of T-1220 and GM against
Pseudomonas aeruginosa (24 strains)



Cross sensitivity of T-1220 and DKB against
Pseudomonas aeruginosa (24 strains)

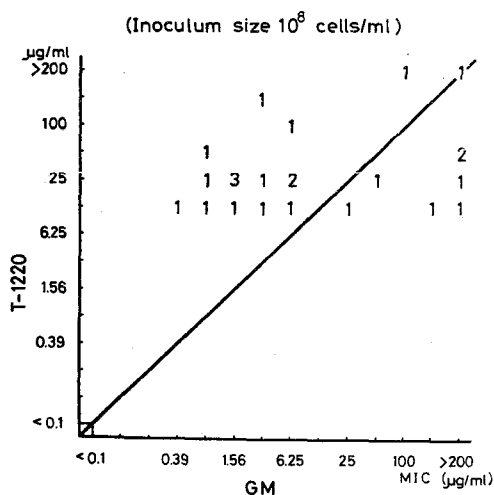
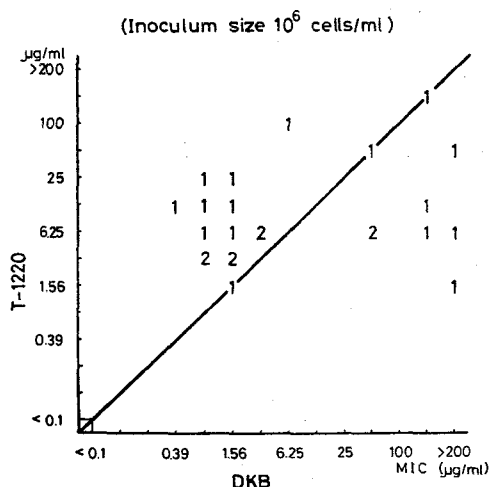


Fig. 5.

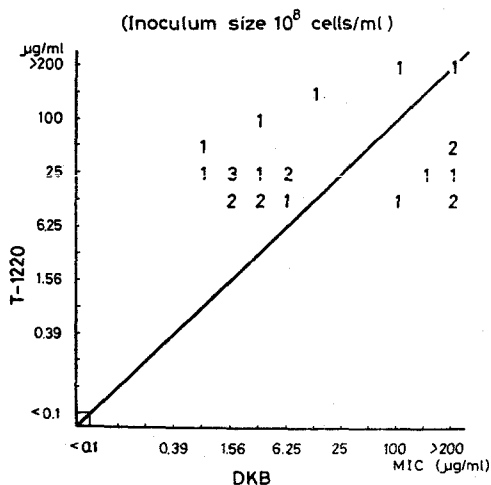


Fig. 6.

セファロスポリン系薬剤については、全般的に耐性化傾向が強く、 $>200 \mu\text{g/ml}$ を示した菌株は CER, CET, CEZ でそれぞれ 17 (73.9%), 17 (73.9%), 15 (65.2%) 株存したが、CEZ で $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した菌株が 7 株 (30.4%) 存した。

アミノグリコシド系薬剤については、 $0.2 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ までの範囲に広く分布しているものの、 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示す菌株が GM で 7 株 (30.4%), DKB で 12 株 (52.2%) 存し、そのうち $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株は GM で 3 株 (13.0%), DKB で 5 株 (21.7%) に認められた。

ここで *Proteus spp.* をインドール産生菌 (Table 10,

11, 12, 13), ことに菌株数の比較的多かった *P. vulgaris* (Table 10) とインドール非産生菌 *P. mirabilis* (Table 14) とを比較してみると、ペニシリン系薬剤については、両者ともに感受性株と耐性株に分かれる傾向がみられた。ただし、ABPC は *P. vulgaris* に対してすべて $>200 \mu\text{g/ml}$ と強い耐性化傾向を示し、また *P. morganii* に対しては T-1220 以外はすべて $>200 \mu\text{g/ml}$ を示した。

セファロスポリン系薬剤については、*P. mirabilis* で感受性株と耐性株に分かれる傾向がみられるが、*P. vulgaris* に対してはすべて $>200 \mu\text{g/ml}$ と強い耐性化傾向を示し、また *P. morganii* に対してもすべて >200

Table 9.

Sensitivity distribution of *Proteus* spp. (23 strains)

		(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
MIC(μ g/ml)	Drug	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
	T-1220		2	4	1	1	1	3	1
	CBPC		1	2	2	1	1	1	2
	SBPC		1		3	3	1	1	1
	ABPC			2	1	2	1	1	16
	CER				2	1	1	2	17
	CET				1	2	2	1	17
	CEZ			1	1	1	3	1	15
	GM		1	3	4	2	4	2	3
	DKB		1	4	2	2	2	2	3

Table 10.

Sensitivity distribution of *Proteus vulgaris* (5 strains)

		(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
MIC(μ g/ml)	Drug	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
	T-1220			1	1	1	1	1	
	CBPC			1	1		2	1	
	SBPC			2			2	1	
	ABPC							5	
	CER							5	
	CET							5	
	CEZ							5	
	GM		1	1	2	1			
	DKB			1	1	1	2		

		(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
MIC(μ g/ml)	Drug	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
	T-1220			1	1	3	1	2	1
	CBPC			2	2	1	1	1	16
	SBPC			2	2		1	1	16
	ABPC			1	1	1	1	1	18
	CER					2	1		20
	CET					2	1		20
	CEZ				1	2			20
	GM		1	4	4	6	3	1	1
	DKB			5	5	1	2	3	1

		(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
MIC(μ g/ml)	Drug	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
	T-1220				1				4
	CBPC								5
	SBPC								5
	ABPC								5
	CER								5
	CET								5
	CEZ								5
	GM				1	4			
	DKB				1	1	1	2	

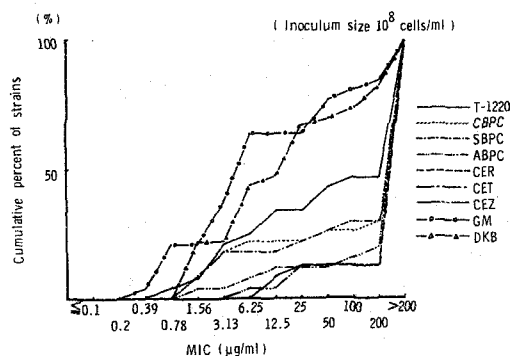
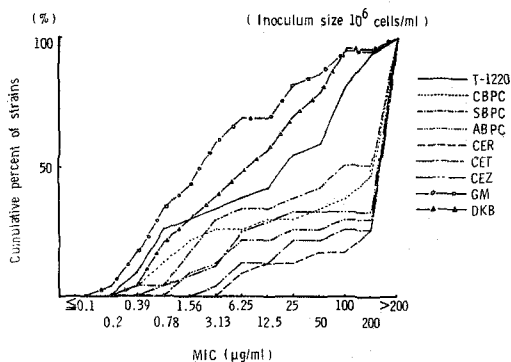
Comparative susceptibility of *Proteus* spp. (23 strains)

Fig. 7.

Table 11.

Sensitivity distribution of *Proteus morganii* (4 strains)

		(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
MIC(μ g/ml)	Drug	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
	T-1220				1	1	1	1	
	CBPC							4	
	SBPC							4	
	ABPC							4	
	CER							4	
	CET							4	
	CEZ							4	
	GM		1			1	1	1	
	DKB		1			1	1	1	

		(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
MIC(μ g/ml)	Drug	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
	T-1220					1		3	
	CBPC							4	
	SBPC							4	
	ABPC							4	
	CER							4	
	CET							4	
	CEZ							4	
	GM		1			1		2	
	DKB			1		1		2	

Table 12.

Sensitivity distribution of *Proteus inconstans* (4 strains)

Drug	(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220			1	2		1		
CBPC			1	1	1			1
SBPC			1		1	1		1
ABPC					2			2
CER							1	1
CET						1	1	2
CEZ				1	1			2
GM			2	1	1			
DKB				2	1	1		

Table 14.

Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* (7 strains)

Drug	(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220			1	1		1	2	1
CBPC			1	1			1	4
SBPC				2	1			4
ABPC				2	1	1		3
CER					2	1		4
CET					1	2	1	3
CEZ					1	2	1	2
GM			1	1	1	1	1	1
DKB				1	1	1		2

Drug	(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220					2	1	1	
CBPC				1	1	1		1
SBPC				2		1		1
ABPC							1	1
CER								4
CET								4
CEZ								4
GM			3		1			
DKB				3		1		

Drug	(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220				1	1		1	4
CBPC				1	1		1	4
SBPC					2		1	4
ABPC				1		1	1	4
CER						2	1	4
CET						2	1	4
CEZ					1		2	4
GM			1		2	1	1	1
DKB				1	3			2

Table 13.

Sensitivity distribution of *Proteus rettgeri* (3 strains)

Drug	(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220				1		1	1	
CBPC							1	2
SBPC						1	1	1
ABPC							1	2
CER								1
CET								3
CEZ					1			2
GM				1		1	1	
DKB					1		1	1

Drug	(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220					1		1	1
CBPC								1
SBPC							1	2
ABPC								3
CER								3
CET								3
CEZ								3
GM					1		1	1
DKB						1		1

 μ g/ml を示した。

アミノグルコシド系薬剤については、*P. mirabilis* に対する感受性の分布はかなり幅広く、 $\geq 12.5 \mu$ g/ml を示した菌株は GM で 2 株、DKB で 3 株認められた。一方 *P. vulgaris* に対しては、 $\geq 12.5 \mu$ g/ml の MIC を示した菌株は GM では認められなかったが、DKB で 3 株認められ、*P. morganii* に対しては 2 剤とも 4 株中 3 株が $\geq 25 \mu$ g/ml であった。

2) 接種菌量 10^8 cells/ml

ペニシリン系薬剤については、全般的に MIC は大きくなるが、 10^6 cells/ml における感受性分布と基本的に大きな相違は認められなかった。

セファロスポリン系薬剤については、さらに耐性化傾向が強くなり、 $>200 \mu$ g/ml を示した菌株は各 20 株 (87.0%) 存した。

アミノグルコシド系薬剤については、 $\geq 100 \mu$ g/ml を示した菌株が、GM で 5 株 (21.7%)、DKB で 7 株 (30.4%) 存した。

なお *P. mirabilis* に対する各薬剤の感受性分布は、 10^6 cells/ml の場合と基本的に大きな相違は認められなかったが、*P. vulgaris* に対するペニシリン系薬剤の MIC は、T-1220 の 1 株を除いてすべて $>200 \mu$ g/ml

を示した。

4. *Serratia marcescens*

S. marcescens 13株の感受性分布を示すと Table 15, Fig. 8 のごとくなる。なお13株はすべて c-UTI 由来のものであった。

1) 接種菌量 10^6 cells/ml

ペニシリン系薬剤については、T-1220 に対する6株、CBPC、SBPC、ABPC に対する各1株を除いて他はすべて $>200 \mu\text{g/ml}$ を示した。

セファロスポリン系薬剤の MIC は、すべて $>200 \mu\text{g/ml}$ で強い耐性化傾向が認められた。

アミノグリコシド系薬剤については、GM で9株が $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 内に分布していたが、残り4株 (30.8%) は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示した。DKB は $6.25 \mu\text{g/ml}$ を示した菌株が2株認められた以外他はすべて $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、うち4株 (30.8%) は $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株であった。

2) 接種菌量 10^8 cells/ml

ペニシリン系、セファロスポリン系薬剤とも 10^6 cells/ml における感受性分布と基本的には差はなく、全般的に強い耐性化傾向が認められた。

アミノグリコシド系薬剤についてもほぼ同様の傾向を示し、DKB では13株すべてが $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ と強

Fig. 8.

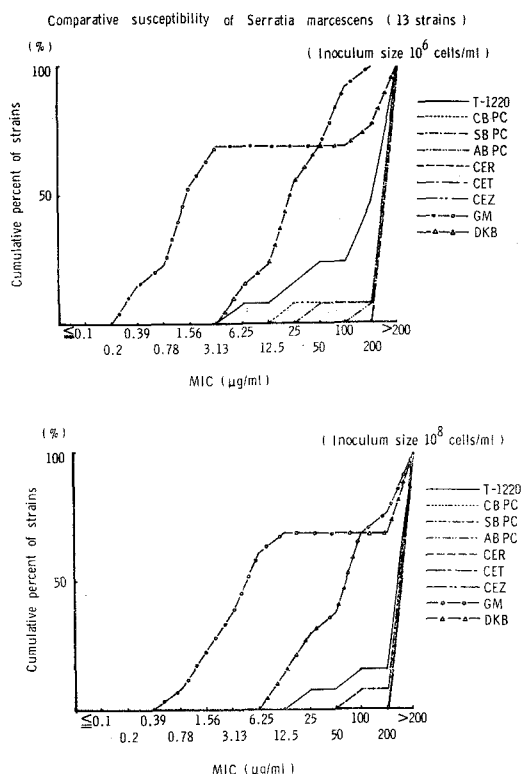


Table 15.

Sensitivity distribution of *Serratia marcescens* (13 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^6 cells/ml)							
	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
T-1220	0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
CBPC								
SBPC								
ABPC								
CER								
CET								
CEZ								
GM								
DKB								

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^8 cells/ml)							
	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
T-1220	0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
CBPC								
SBPC								
ABPC								
CER								
CET								
CEZ								
GM								
DKB								

い耐性化傾向が認められた。

5. *Klebsiella*

Klebsiella 11株の感受性分布を示すと Table 16, Fig. 9 のごとくなる。なお3株は、s-UTI、8株は c-UTI 由来のものであった。

1) 接種菌量 10^6 cells/ml

ペニシリン系薬剤のうち、T-1220 は $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ 内に8株 (72.7%)、ABPC は $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 内に4株 (36.4%) 存する以外はすべて $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ を示した。

セファロスポリン系薬剤では、感受性株と耐性株に分かれる傾向がみられ、 $>200 \mu\text{g/ml}$ の菌株はそれぞれ4株 (36.4%) 認められた。

アミノグリコシド系薬剤の抗菌力はおおむね良好で、GM は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 内に10株 (90.9%)、DKB は $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 内に9株 (81.8%) 認められた。

2) 接種菌量 10^8 cells/ml

ペニシリン系薬剤については、T-1220 で3株が $200 \mu\text{g/ml}$ を示した以外はすべて $>200 \mu\text{g/ml}$ を示した。また T-1220 では、接種菌量の増加による MIC の増大傾向が他剤に比し強く認められた。

セファロスポリン系薬剤の感受性分布は、 10^6 cells/ml の場合と基本的な相違はみられず、 $>200 \mu\text{g/ml}$

Table 16.

Sensitivity distribution of *Klebsiella* (11 strains)

Drug	MIC(μ g/ml)	(Inoculum size 10^6 cells/ml)						
		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220				2	1	1	4	3
CBPC								2 9
SBPC								3 8
ABPC						2	2	1 6
CER				3	1	1		1 1 4
CET				2	2		1	1 1 4
CEZ				2	1	2		1 1 4
GM			7	1	1	1		
DKB			4	4	1		1	

Drug	MIC(μ g/ml)	(Inoculum size 10^8 cells/ml)						
		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220								3 8
CBPC								1 1
SBPC								1 1
ABPC								1 1
CER					1	3	1	6
CET					3		1	1 6
CEZ				2	1	1		1 6
GM			1	3	3	2	1	
DKB				3	4	2	1	1

Fig. 9.

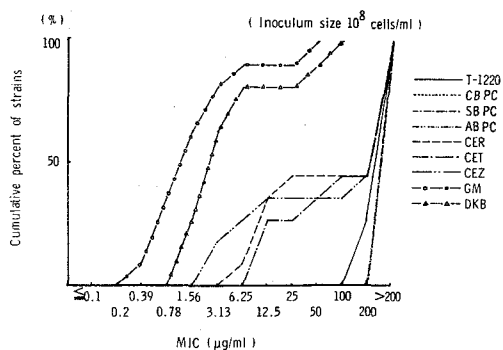
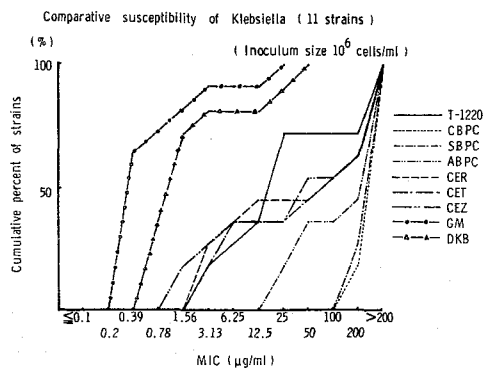


Table 17.

Sensitivity distribution of *Citrobacter* (5 strains)

Drug	MIC(μ g/ml)	(Inoculum size 10^6 cells/ml)						
		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220								3 2
CBPC								5
SBPC								5
ABPC								5
CER							1	1 3
CET							1	1 3
CEZ						1	1	1 2
GM			3	1		1		
DKB				2	1	1	1	

Drug	MIC(μ g/ml)	(Inoculum size 10^8 cells/ml)						
		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220								5
CBPC								5
SBPC								5
ABPC								5
CER								5
CET								5
CEZ								5
GM			1	1	1	1		1
DKB				2		1	1	1

Table 18.

Sensitivity distribution of *Streptococcus faecalis* (5 strains)

Drug	MIC(μ g/ml)	(Inoculum size 10^6 cells/ml)						
		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220				4	1			
CBPC					1	1	2	1
SBPC						1	2	2
ABPC			1	3	1			
CER				1	1	3		
CET					1	3	1	
CEZ				1			3	1
GM			1	2	2			
DKB				1	1	2	1	

Drug	MIC(μ g/ml)	(Inoculum size 10^8 cells/ml)						
		≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200
T-1220					4	1		
CBPC						1	1	3
SBPC							1	1 3
ABPC			3	1	1			
CER					3	2		
CET						1	3	1
CEZ				1		1	2	1
GM				1	2	2		
DKB					1	1	1	2

Table 19.

Sensitivity distribution of *Enterobacter* (4 strains)

		(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
Drug	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220		1		1		1	1		
CBPC		1			1			2	
SBPC			1		1			2	
ABPC		1			1			2	
CER		1		1				2	
CET		1			1			2	
CEZ			1	1				2	
GM		1		1	1			1	
DKB		1	1	1				1	

		(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
Drug	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220				1	1			2	
CBPC			1		1			2	
SBPC			1		1			2	
ABPC		1				1		2	
CER		1			1			2	
CET		1				1		2	
CEZ			1		1			2	
GM		1		2				1	
DKB		1		1	1			1	

Table 20.

Sensitivity distribution of *Staphylococcus epidermidis* (4 strains)

		(Inoculum size 10^6 cells/ml)							
Drug	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220					2	1	1		
CBPC					1		2	1	
SBPC						1	1	2	
ABPC			1	1		1	1		
CER		1	1	1		1			
CET			1	2		1			
CEZ			1	2		1			
GM		2	1		1				
DKB		1		1	1		1		

		(Inoculum size 10^8 cells/ml)							
Drug	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220						1	1	2	
CBPC					1			1	2
SBPC					1		1	1	1
ABPC					1		1		2
CER		1			1	2			
CET			1	1	1		1		
CEZ				1		2	1		
GM		1	1	1		1			
DKB		1		1		1		1	

Table 21.

Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (2 strains)

		Inoculum size : 10^6 cells/ml (10^8 cells/ml)							
Drug	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220				2			(1)		
CBPC				2			(1)		
SBPC				(1)		(1)			
ABPC				2			(1)		
CER				(1)		(1)			
CET		1			1		(1)		
CEZ			2				(1)		
GM		1	2		(1)				
DKB		1			1		(1)		

Table 22.

Sensitivity distribution of *Neisseria gonorrhoeae* (2 strains)

		Inoculum size : 10^6 cells/ml (10^8 cells/ml)							
Drug	MIC(μ g/ml)	≤ 0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>200	
		0.2	0.78	3.13	12.5	50	200		
T-1220				1	1				
CBPC				(1)	(1)				
SBPC				1	1				
ABPC		1			1				
CER		(1)			(1)				
CET		1			1		(1)		
CEZ		(1)					(1)		
GM		2					(1)		
DKB		1		1					

を示す菌株が各6株(54.5%)に増加した。

アミノグリコシド系薬剤についても、その感受性分布に基本的な相違は認められなかった。なお、 ≥ 100 μ g/ml を示した高度耐性株は GM では認められなかったが、DKB では1株認められた。

6. その他

その他の菌種については、いずれも5株以下と少なく、Table 17~22 にてその MIC を示すにとどめる。なお1株のものについては省略した。

考 察

UTI の起炎菌は、グラム陰性桿菌が大半を占めることは周知の事実であり、われわれも1968年から1972年にいたる5年間の金沢大学医学部付属病院泌尿器科外来患者の成績について集計し報告したが^{34,5)}、同じUTIでも尿流障害を生ぜしめる基礎疾患を有するc-UTI由来の菌株が耐性化傾向の強いことも多くの識者により指摘されているところである。

今回われわれは対象を泌尿器科入院患者（ただし急性尿道炎症例のみは外来）に焦点を絞り、尿中分離菌の薬剤感受性の最近の傾向について検討した。対象を入院患者に限定したことによりc-UTIが中心となったが、株数の少ないs-UTIおよびMGOI由来の菌株についても検討し、一部の菌種で感受性の相違についても検討した。

一般にMICの測定は、100 µg/mlを最高濃度としておこなわれることが多い。しかしながら今回検討した薬剤のうち、ペニシリン系薬剤やセファロスポリン系薬剤の中で一部のものについては10g程度の大量投与法が現実用いられており^{6,7)}、その意味から200 µg/mlの濃度までMICを測定した。

E. coli はUTIとともにs-UTIの起炎菌として主役をなすものであるが、その耐性化が問題となつてすでに久しい。*E. coli* に対してペニシリン系薬剤とともにCBPCやSBPCのMIC分布が2峰性を示すことはすでに指摘されているが^{8,9)}、今回の成績は2峰性を示したことは同じであるが、T-1220以外では半数以上の株が>200 µg/mlと強い耐性化を示し、ことにc-UTI由来株でその傾向が顕著であった。またセファロスポリン系薬剤およびアミノグルコシド系薬剤の感受性はおおむね良好であった。ただしGM耐性菌の出現は注目すべきであろう。

GMは耐性菌の最も少ない抗生剤の1つであるとしてきたが、最近GMに対する耐性菌の出現が問題となつてきた^{3,10-15)}。このGM耐性菌の主役は*Pseudomonas*である。島田ら⁹⁾は、MICが $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)のGM耐性菌を集計し、*Pseudomonas*, *Providencia*, *Proteus spp.*, *Klebsiella*, *Serratia*, *E. coli*, *Enterobacter*の順に多く認められ、前3菌種で全体の3/4を占めたと報告している。これをわれわれの成績についてみると、島田らの成績に比し集計株数が少なくかつ臨床材料に違いはあるが、*Pseudomonas aeruginosa* 9株、*Proteus spp.* 7株、*Serratia marcescens* 4株、*Klebsiella*, *E. coli* 各1株の順に多く認められ、やはり*Pseudomonas*, *Proteus*がその中心であった。GM

耐性菌のほとんどはDKBにも耐性であるといわれているが、われわれの成績もそれを裏づけるものであった。またGM耐性菌はamikacin (AMK)に感受性を示す場合が多いともいわれている。しかし今回の検討薬剤の中にAMKがはいっていないのでそれを裏づける成績はもちろ合わせないが、GM耐性*Pseudomonas* 9株のうち6株がT-1220で $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ のMICを示したことは注目に値しよう。またT-1220は、同じβ-ラクタム系の抗緑膿菌抗生剤として現在臨床に広く用いられているCBPCおよびSBPCとの比較でもその抗緑膿菌作用は優れており、今後その臨床効果に期待したい。

Proteus spp. ことにインドール産生菌は、従来から指摘されているごとく、ABPCおよびセファロスポリン系薬剤に対して耐性で、ペニシリン系薬剤のうちT-1220, CBPC, SBPCには薬効がある程度期待できる成績であった。またGM耐性*Proteus*の分離頻度はかなり高く、検討菌株数は少ないが*Proteus morganii*でことに顕著であった。

従来は弱毒菌としてあまり問題とされなかった*Serratia*はいわゆるopportunistic pathogenの一つとして注目され、最近分離頻度の増加が目だつことより多くの報告がみられる¹⁶⁻¹⁹⁾。*Serratia*は各種抗生剤に対して耐性であるとされているが、ABPCおよびセファロスポリン系薬剤には全く耐性で、T-1220およびCBPC, SBPCの一部で感受性が認められたにとどまった。GMは比較的感受性を有してはいるものの耐性株もみられ、DKBでは大半の菌株が耐性化傾向を有していた。

*Klebsiella*に対しては、ペニシリン系薬剤の中ではT-1220の抗菌力が優れていたが、接種菌量の増加に伴うMICの増大傾向が著しく、この結果が臨床的にどうつながるのか今後の問題であろう。セファロスポリン系薬剤については、感受性株と耐性株に分かれる2峰性分布を示していた。またアミノグルコシド系薬剤の感受性は比較的良好であった。

その他少数株の検討ではあるが、*Citrobacter*のペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤に対する強い耐性化傾向がみられた。

結 語

1976年3月より同年8月までの約6ヵ月間に金沢大学および関連病院泌尿器科で治療を受けた尿路性器感染症88例（延98回）の尿中分離菌123株の薬剤感受性について検討した。なお、検討対象となった薬剤はT-1220, CBPC, SBPC, ABPC, CER, CET, CEZ,

GM および DKB の9種であった。

1) 疾患別内訳は、複雑性尿路感染症 66例、単純性尿路感染症11例、男子性器感染症11例であった。

2) 分離菌の内訳は、*E. coli* 27株、*Pseudomonas aeruginosa* 24株、*Proteus spp.* 23株、*Serratia marcescens* 13株、*Klebsiella* 11株、*Streptococcus faecalis*, *Citrobacter* 各5株、*Enterobacter* 4株、その他11株であった。

3) 各薬剤の菌種別 MIC の分布を示すと次のごとくであった。

i) *E. coli* : ペニシリン系 4 薬剤の感受性分布は2峰性を示し、感受性株と耐性株に分かれる傾向がみられ、複雑性尿路感染症由来の菌株で耐性化傾向が強かった。

ii) *Pseudomonas aeruginosa* : T-1220, GM, DKB が全般的に抗菌力は強かったが、GM で MIC が $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml) を示した菌株が9株 (37.5%) 認められた。

iii) *Proteus spp.* : 全般的に耐性化傾向が強く、GM で $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml) を示した菌株が7株 (30.4%) 認められた。

iv) *Serratia marcescens* : GM 以外、耐性化傾向が強かった。

v) *Klebsiella* : GM, DKB の抗菌力はおおむね良好であった。

稿を終るにあたり、本研究にご協力いただいた富山化学総合研究所の研究員の方がたに感謝いたします。

なお本論文の要旨は第25回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 第23回日本化学療法学会，東日本支部総会，新薬シンポジウム，T-1220 (Piperacillin)，1976.
- 小酒井望・五島瑳智子・中沢昭三・紺野昌俊・三橋 進・松本文夫・中山一誠・清水喜八郎・岡本緩子：Chemotherapy, 22: 1126, 1974.
- 島田 馨・稲松孝思・紺野昌俊・生方公子・富岡一・小林芳夫・内田 博・小林章男・久保勢津子・斉藤 篤・上田 泰・清水 喜八郎・奥住捷子：Chemotherapy, 23: 2599, 1975.
- 大川光央・島村正喜・平野章治・神田静人・山岸高由：泌尿紀要，20: 425, 1974.
- 大川光央・島村正喜・平野章治・神田静人・山岸高由：泌尿紀要，20: 435, 1974.
- 石神襄次・三田俊彦・片岡頌雄：日本臨床，別冊 189, 1976.
- 藤村宣夫・福川徳三・炭谷晴雄：日本臨床，別冊：196, 1976.
- 小酒井望・猪狩 淳・小栗豊子：最新医学，29: 818, 1974.
- 岡田 淳・小酒井望・小栗豊子：日本臨床，別冊：3, 1976.
- Kirby, W. M. M. and Standiford, M. C.: J. Infect. Dis., 119: 361, 1969.
- Brusch, J. L., Barza, M., Bergeron, M. G. and Weinstein, L.: Antimicrob. Agents & Chemother., 1: 280, 1972.
- Curreri, P. W., Bruck, H. M., Lindberg, R. S., Mason, A. D., Jr. and Pruitt, B. A., Jr.: Ann. Surg., 177: 133, 1973.
- Bryan, L. E., Shahrabadi, M. S. and Van Den Elzen, H. M.: Antimicrob. Agents & Chemother., 6:191, 1974.
- Sharp, P. M., Saeng, C. A. and Martin, R. P.: Antimicrob. Agents & Chemother., 5: 435, 1974.
- 小林章男・桑田勢津子・荒木正子・高沢寿江・山田和子・加藤繁夫・白井淳吾：臨床病理，19: 補冊 448, 1971.
- Finland, M.: J. Infect. Dis., 128: 76, 1973.
- 清水喜八郎・奥住捷子・人見照子・長野百合子・千葉房子・千葉純江・大塚正和・坂上ノリ子：綜合臨床，23: 1694, 1974.
- 那須 勝・斉藤 厚・堤 恒雄・岩永正明・広田正毅：最新医学，31: 1370, 1976.
- 那須 勝・猿渡勝彦・中富昌夫・森 信興・斉藤 厚・原 耕平：Chemotherapy, 25: 397, 1977.

(1977年4月20日受付)