

膀 胱 炎 に 関 す る 研 究

第Ⅱ編 細菌学的観察

京都大学医学部泌尿器科教室 (主任 稲田 務教授)

助 手 日 野 豪

Studies on Cystitis

Report II. Bacteriological Observations

Takeshi HINO

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. T. Inada)*

This report deals bacteriological observations on nontuberculous cystitis containing 186 cases. 159 cases were bacterial origin and others nonbacterial origin.

1) 12 cases of 63 with male acute cystitis were nonbacterial origin, 27 were bacillal type, 16 coccal type and 8 mixed type. 15 cases of 68 cases with female acute cystitis were nonbacterial origin, 19 bacillal type, 21 coccal type and 18 mixed type. 12 cases of 39 with male chronic cystitis were bacillal type, 21 coccal type and 13 mixed type. Three cases of 16 with female chronic cystitis were bacillal type, five coccal type and eight mixed type.

2) 280 strains were isolated from urine of patients with acute cystitis. 105 strains of colon bacilli containing 84 strains of Coli-type, 17 strains of Aerogenes-type and four strains of Paracoli-type were isolated which were most common bacteria in acute cystitis and represented 37.5% of the total strains. 98 strains of staphylococci containing 82 strains of *M. pyog. var. albus* and 16 of aureus were isolated, which represented 35% of the total strains. 14 strains, representing 5%, of streptococci containing one of α -type, three of β -type and ten of γ -type were isolated. 7 strains of proteus bacilli, 3 of pyocianus bacilli, 3 of fecalis alcaligenes bacilli, 12 of other gram-negative bacilli, one of corynebacterium bacilli and 16 of other gram-positive bacilli and 21 strains of other cocci were isolated.

3) After comparison of sensitivity disc method with dilution method being performed, sensitivity test to several kinds of antibiotics of 98 strains of *M. pyog. var. albus*, 14 of *M. pyog. var. aureus*, 3 of β -type streptococcus, 84 of Coli-type colon bacillus, 17 of Aerogenes-type colon bacillus, 7 of Proteus and 3 of Pyocianus were performed using sensitivity disc method.

Strains of *M. pyog. var. albus* were resistant to penicillin in 86.7%, to streptomycin in 60.9%, to chloramphenicol in 23.2%, to chlortetracycline in 38.5%, to oxytetracycline in 32.3% and to erythromycin in 10.1%. Strains of *M. pyog. var. aureus* were resistant to penicillin in 64.2%, to streptomycin in 64.3%, to chloramphenicol in 14.3%, to chlortetracycline in 35.7% and to oxytetracycline in 35.7%, however no resistant strain to erythromycin was found. All three strains of β -type streptococcus were sensitive to penicillin, chloramphenicol, chlortetracycline, oxytetracycline and erythromycin, though one strain

was resistant to streptomycin.

Strains of Coli-type colon bacillus were sensitive to streptomycin in 42%, to chloramphenicol in 81%, chlortetracycline in 69.1% and to oxytetracycline in 83.3%, though all were resistant to penicillin and erythromycin. Strains of Aerogenes-type colon bacillus were sensitive to streptomycin in 41.2%, to chloramphenicol in 82.3%, to chlortetracycline in 82.4% and to oxytetracycline in 76.5%, though all were to penicillin and erythromycin.

All of seven strains of Proteus were resistant to these six antibiotics. All of three Pyocianus strains were resistant to penicillin, streptomycin, chloramphenicol, chlortetracycline and erythromycin, though one strain was relatively sensitive to oxytetracycline.

I 緒 言

Penicillin の出現以来、感染症に対する抗生物質の需要は日を追つて増加し、アナフィラキシーショック、抗生物質耐性ブドウ球菌の出現、菌交代症等幾多の問題を孕みながらも化学療法における抗生物質の地位は些かも減退しない状態である。特に尿路感染症に対する抗生物質の価値は大きく、数多くの報告が成されている。私は膀胱炎に対果を判定するため、膀胱炎患者の尿中より細菌を分離同定を行い、感受性ディスク法の検討を行った後、この感受性ディスクを用いて主要細菌の各種抗生物質に対する感受性テストを行った結果を報告する。

Ⅱ. 膀胱炎の細菌分離

1 材 料

外来及び入院膀胱炎患者 186名につき細菌分離を行った。その内容は急性膀胱炎 131例、内男子63例、女子68例、慢性膀胱炎55例、内男子39例、女子16例であった。慢性膀胱炎の原因的疾患又は合併症は、男子に於ては前立腺肥大症11、膀胱結石症 8、膀胱癌 5、腎結石症 5、神経因性膀胱 2、所謂膀胱頸部疾患 2、膀胱異物、膀胱憩室各 1 であり、女子に於ては膀胱癌 6、腎結石症 2、膀胱結石症、神経因性膀胱各 1 であった。

2 方 法

これらの患者の膀胱尿を膀胱鏡、ネラトン・カテテル或は金属カテテルにて無菌的に採取し、直接或は遠心分離沈渣を血液平板培地及び遠藤平板培地に培養し、37°C 24時間培養した後、発生した集落より更に寒天斜面培地、ブイヨン及び血液平板培地又は遠藤平板培地に純培養した。この材料より塗抹標本を作り、グラム染色及び必要に応じて莢膜、芽胞及び鞭毛染色を行い、一方生物学的検査を行つて同定した。

培地はすべて既成のものを用い、寒天培地として Heart Infusion Agar (Difco)、血液培地としては之に 1/3 量の血液銀行血を加え、ブイヨン培地、遠藤培地は栄研のものを用いた。同定は Kligler 培地、サツカロゼ マネット培地、尿素培地を用いて行い、一部 Imvic 系試験を行つた。

3 成 績

急性膀胱炎にて菌を証明しなかつたものが27例（男12、女15）あつた。急性膀胱炎では男子に於ては桿菌

表1 感 染 型

感 染 型	病 型		性	
	急 性	慢 性	♂	♀
無 菌	12	15	0	0
桿 菌 感 染	27	19	12	3
球 菌 感 染	16	21	10	5
混 合 感 染	8	13	17	8
計	63	68	39	16

感染が多いが、女子に於ては桿菌及び球菌感染がほぼ同数あつた。急性のものに混合感染型が少いのに対し、慢性のものでは混合感染型が最も多く、桿菌及び球菌感染がほぼ同数あつた。（表1）

細菌分離成績は表2の如くである。即ち、分離菌株は 280株、内急性膀胱炎患者より 173株、慢性膀胱炎患者より 107株であつた。

一般に膀胱炎特に急性のものには大腸菌感染が非常に多い様にいわれているが、分離株数は全体としてブドウ球菌とはほぼ同数で、急性のものでは大腸菌がやや多く、慢性のものではブドウ球菌の方がやや多かつた。

大腸菌は急性のものに71株、慢性のものに34株分離された。この内 Coli型（E. coli）が最も多く、

表 2 分 離 成 績

病 型 株 数	急性膀胱炎		慢性膀胱炎		計	
	株 数	百 分 率	株 数	百 分 率	株 数	百 分 率
グラム陰性桿菌						
Coli 型大腸菌	57	71 (41.0%)	27	34 (31.8%)	84	105 (37.5%)
Aerogenes 型大腸菌	12		5		17	
Paracoli 型大腸菌	2		2		4	
プロテウス	1		6		7	
緑 膿 菌	1		2		3	
アルカリ糞便菌	2		1		3	
そ の 他	5		7		12	
グラム陽性桿菌						
マリネバクテリウム	1		0		1	
そ の 他	11		5		16	
球 菌						
白色ブドウ球菌	46	57 (32.9%)	36	41 (38.3%)	82	98 (35%)
黄色ブドウ球菌	11		5		16	
α 連 球 菌	1	11 (6.4%)	0	3 (2.8%)	1	14 (5%)
β 連 球 菌	3		0		3	
γ 連 球 菌	7		3		10	
そ の 他	13		8		21	
	173		107		280	

Aerogenes 型 (*Aerobacter aerogenes*) が之に次ぎ、Paracoli 型 (*B. paracoli*) は最も少なかった。ブドウ球菌は急性のものに57株、慢性のものに41株分離され、白色ブドウ球菌が殆どであり、急性のものでは黄色ブドウ球菌の4倍、慢性のものでは7倍であつた。連球菌は急性のものより11株、慢性のものより3株分離されたが、溶血作用を示す病原性の β 型は3株のみであつた。その他プロテウス、緑膿菌が夫々7及び3株分離されたが、之等は慢性のものに多く認められた。

Ⅲ. 分離細菌の抗生物質感受性検査に対する基礎実験—感受性ディスク法と稀釈法の比較

細菌の抗生物質に対する感受性検査にあたっては従来より稀釈法が用いられて来た。しかし感受性デイス

ク又は感応錠を用いると比較的簡単に測定し得る。感受性ディスクによる分離細菌の抗生物質に対する感受性を検査するに先立ち、感受性ディスク（栄研）による方法と、稀釈法とを比較検討して見た。

1 実験材料

i) 培 地

Heart Infusion Ager (Difco) を用いた。本培地の pH は7.4である。

ii) 菌

これには膀胱炎患者より分離した白色ブドウ球菌20株と、黄色ブドウ球菌寺島株を用いた。これらの株を普通ブイヨン培地 (pH 7.4) 10cc に1白金耳宛接種し、37°C 24時間培養して検査に供した。

iii) 感受性ディスク

感受性ディスクは栄研のものを用いた。3種類の濃度のディスクがあり、判定は最低濃度ディスクにて阻止帯を示すものは“最も強い感受性”，中濃度デイス

表3 感受性ディスク(栄研) 直径 6.5mm

濃 度	最低濃度	中濃度	最高濃度
抗生物質			
Penicillin	0.5u	1.0u	10.0u
Dihydrostreptomycin	1mcg	10mcg	100mcg
Chloramphenicol	10mcg	30mcg	60mcg
Chlortetracycline	10mcg	30mcg	60mcg
Oxytetracycline	10mcg	30mcg	60mcg
Erythromycin	2mcg	5mcg	15mcg

クにて始めて阻止帯を示すものは“比較的感受性”，最高濃度ディスクにのみ阻止帯を示すものは“比較的抵抗性”，最高濃度ディスクにても阻止帯を示さぬものを“抵抗性”ありとする様に示されている。

iv) 抗生物質

稀釈法に用いた抗生物質として Penicillin (以下 PC と略す), Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CM), Chlortetracycline (AM), Oxytetracycline (TM) は P 社の Antibiotic diagnostic kit を用い, Erythromycin (EM) は S 社の Ilotycin 純結晶末を用いた。

2 実験方法

i) 稀 釈 法

まず普通ブイヨン (pH 7.4) にて PC は 40, 20, 10, 5, 2.5 1.25, 0.63, 0.32, 0.16, 0.08, 0.04u/cc, 他の抗生物質は 80, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16 0.08mcg/cc の倍数稀釈列を作り, 夫々に上記の菌液を 1 白金耳宛加え, 37°C 16 時間培養して混濁の有無を検し, 混濁を生じない最低濃度を以て感受性をあらわした。

ii) 感受性ディスク法

直径 9.5mm のシャーレに Heart Infusion Agar を 20cc 宛分注し, 固化せしめた。一方同じ寒天培地を沸騰水浴上で充分とかし, 浴湯を徐々に下げ 48~45°C にした後, 上記菌液を 5% 加えて攪拌し, これを 5cc 上記の固化せしめた培地上に重層し, この上にこのシャーレ内壁に内接する正三角形の各辺の中点にあたる附近に感受性ディスクを, 火焰滅菌したピンセットで軽く圧迫する様に置き (各シャーレ 3 コ宛) 37°C, 16 時間培養した後阻止帯の直径を測定した。

3 成 績

i) 稀釈法によるブドウ球菌の抗生物質に対する感受性

稀釈法により, ブドウ球菌の抗生物質に対する感受性を検査した結果は表 4 に示す如くである。

表 4 稀釈法によるブドウ球菌の抗生物質感受性

1. Penicillin

最小発育阻止濃度 u/cc	株 数
0.04	1
0.08	3
0.16	1
0.64	1
1.25	2
10	1
> 40	12

2. Streptomycin

最小発育阻止濃度 mcg/cc	株 数
2.5	1
5	3
10	8
20	2
> 40	7

3. Chloramphenicol

最小発育阻止濃度 mcg/cc	株 数
1.25	1
2.5	3
5	4
10	11
20	2

4. Chlortetracycline

最小発育阻止濃度 mcg/cc	株 数
0.16	4
0.32	7
1.25	1
2.5	4
10	1
> 40	4

5. Oxytetracycline

最小発育阻止濃度 mcg/cc	株 数
0.32	2
0.64	5
1.25	8
5	1
10	3
> 40	2

6. Erythromycin

最小発育阻止濃度 mcg/cc	株 数
0.32	1
1.25	3
2.5	12
20	3

この稀釈法による最小発育阻止濃度と感受性ディスク法による阻止円の直径との関係は次の如くであった。尚阻止帯が完全な円を作らず楕円形を示す場合があつたが、この場合は長短両径の平均をとつた。

ii) 稀釈法と感受性ディスク法との比較

(i) Penicillin

表5 稀釈法と感受性ディスク法との比較 (PC)

最小発育 阻止濃度 u/cc	株数	阻止円の直径 mm		
		10u	1u	0.5u
0.04	1	24.0	9.0	0
0.08	3	13.0, 15.0, 17.3 (15.1)	8.0, 8.1, 9.2 (8.4)	0
0.16	1	10.5	9.0	0
0.64	1	8.0	0	0
1.25	2	8.1, 0 (4.1)	0, 0	0, 0
10	1	0	0	0
>40	12	全株 0	全株 0	全株 0

() 平均値

PC に於ては最低濃度 0.5u ディスクは全株に阻止帯を作らなかつた。1u ディスクは 0.64u/cc, 10u ディスクは 10u/cc 以上の最小発育阻止濃度を有する株に阻止帯を作らなかつた。阻止帯の大きさと最小発育阻止濃度との間に対応した関係が見られた (表5)

(ii) Streptomycin

表6 稀釈法と感受性ディスク法との比較 (SM)

最小発育 阻止濃度 mcg/cc	株数	阻止円の直径 mm		
		100mcg	10mcg	1mcg
2.5	1	24.0	10.5	0
5	3	13.1, 15.0, 18.2 (15.4)	8.2, 10.4, 10.1 (9.6)	0, 0, 0
10	8	13.0, 13.0, 13.8, 14.1, 15.5, 15.8, 17.0, 17.8 (15.0)	8.1, 9.0, 9.2, 9.2, 9.0, 9.5, 10.2, 10.4 (9.4)	全株 0
20	2	10.5, 9.1 (9.8)	0, 0	0, 0
>40	7	全株 0	全株 0	全株 0

() 平均値

SM に於ても最低濃度 1mcg ディスクは全株阻止帯を示さなかつた。しかし、これは高度の感受性株がなかつたためと考えられる。10mcg ディスクは 20

mcg, 100mcg ディスクは 40mcg/cc 以上の抵抗株に阻止帯を示さなかつた (表6)

(i) Chloramphenicol

表7 稀釈法と感受性ディスク法との比較 (MC)

最小発育 阻止濃度 mcg/cc	株数	阻止円の直径 mm		
		60mcg	30mcg	10mcg
1.25	1	38.8	30.5	22.0
2.3	3	30, 1, 30.9, 32.5 (31.2)	30.5, 23.1, 28.2 (24.0)	14.6, 19.0, 20.8 (18.1)
5	4	27.2, 25.5, 26.1, 28.9 (26.9)	22.6, 19.9, 20.5, 24.5 (21.9)	15.9, 15.0, 14.1, 16.7 (15.4)
10	11	14.7, 16.0, 17.3, 17.5, 17.9, 18.0, 18.6, 19.1, 19.5, 19.9, 25.0 (18.5)	9.5, 10.0, 12.1, 12.5, 11.6, 10.2, 13.1, 9.6, 12.7, 16.8, 20.0 (12.7)	0, 9.1, 9.5, 9.6, 9.0, 10.1, 9.4, 10.5, 10.1, 13.0, 14.1 (9.5)
20	2	14.8, 12.2 (14.0)	10.4, 11.1 (10.8)	0, 0

() 平均値

CM では一般に大きな阻止帯が見られた。CM に対しては 20mcg/cc 以上の高度の耐性株が見られなかつた。最低濃度の 10mcg ディスクに於て 20mcg/cc 株に阻止帯が見られなかつたのみで、他はすべて阻止帯を作つた。阻止帯の大きさと最小発育阻止濃度との間には対応した関係が見られた (表7)

(ii) Chlortetracycline

表8 稀釈法と感受性ディスク法との比較 (AM)

最小阻止 濃度 mcy/cc	株数	阻止円の直径 mm		
		60mcg	30mcg	10mcg
0.16	4	29.9, 30.7, 23.0, 35.7 (22.3)	25.0, 26.3, 29.1, 22.6 (28.3)	21.5, 23.1, 25.4, 29.0 (24.8)
0.32	7	26.5, 27.8, 29.0, 30.1, 31.0, 31.1, 33.0 (29.8)	20.0, 21.9, 23.6, 24.9, 25.1, 23.0, 27.8 (23.8)	17.1, 16.9, 20.1, 21.7, 20.3, 18.9, 24.3 (19.9)
1.25	1	26.9	21.7	15.0
2.5	4	11.1, 17.2, 18.4, 21.2 (27.0)	8.4, 10.1, 8.9, 16.5 (11.0)	0, 0, 0, 10.5 (2.6)
10	1	10.0	8.7	0
>40	4	全株 0	全株 0	全株 0

() 平均値

AM も CM 同様一般に大きな阻止帯が見られた。40mcg/cc 以上の強い抵抗株が4株あつたが、之等はすべて阻止帯を示さなかつた。最低濃度 10mcg ディスクは 1.25 mcg/cc 以下の感受性株すべてに阻止帯を示し、2.5 mcg/cc 4株中1株に阻止帯を示した。阻止帯の大きさと最小発育阻止濃度の間に対応した関係が認められた（表8）

(b) Oxytetracycline

表9 稀釈法と感受性ディスク法との比較(TM)

最小発育阻止濃度 mcg/cc	株数	阻止円の直径 mm		
		60mcg	30mcg	10mcg
0.22	2	26.0, 27.9 (26.9)	21.9, 24.0 (22.9)	20.1, 21.5 (20.8)
0.64	5	18.4, 17.5, 20.1, 22.0, 25.1 (20.6)	14.0, 16.0, 15.9, 18.3, 20.3 (18.9)	14.1, 13.2, 14.8, 16.7, 19.1 (15.6)
1.25	8	13.0, 15.0, 17.2, 18.0, 18.0, 21.3, 21.0, 22.6 (18.3)	10.7, 13.5, 14.1, 14.0, 15.8, 18.5 (15.8)	10.5, 11.9, 13.8, 13.8, 13.1, 18.0 (14.5)
10	3	11.5, 9.0 10.0 (10.8)	0, 8.1, 8.1 (5.7)	全株 0
>40	2	0, 0	0, 0	0, 0

() 平均値

TM もやはり大きな阻止帯が見られた。40mcg/cc 以上の強い抵抗性をもつ株が2株あつたが、すべてのディスクで阻止帯が見られなかつた。最低濃度10mcg ディスクは 1.25 mcg/cc 以下の感受性株に阻止帯を作つた。阻止帯の大きさと最小発育阻止濃度の間に対応した関係が見られた（表9）

(c) Erythromycin

表10 稀釈法と感受性ディスク法との比較(EM)

最小発育阻止濃度 mcg/cc	株数	阻止円の直径		
		15mcg	5mcg	2mcg
0.22	1	19.5	11.2	9.0
1.25	3	19.0, 20.1, 23.8 (21.0)	10.0, 9.2, 10.5 (9.9)	9.0, 0, 9.2 (6.1)
2.5	12	13.9, 14.1, 14.5, 14.5, 14.5, 14.7, 17.0, 17.6, 18.5, 18.8, 19.0, 19.5 (16.4)	9.0, 9.3, 0, 9.5, 0, 10.1, 10.0, 10.5, 10.0, 9.0, 9.8, 9.2 (8.0)	全株 0
20	3	全株 0	全株 0	全株 0

() 平均値

EM に於ては 40mcg/cc 以上の強い抵抗は認めなかつた。20mcg/cc 株は3株共阻止帯が見られなかつた。最低濃度 2mcg ディスクは 2.5mcg/cc 株にも阻止帯を作らず、1.25mcg/cc 株3株中1株に塞止帯を作らなかつた。中濃度5mcg ディスクは 2.5mcg/cc 株12株中2株に阻止帯を作らなかつた。阻止帯の大きさと最小発育阻止濃度の間には対応した関係が見られた。

iii) 総括

Tunevall, Wamack, May, 小酒井等の報告に自家測定成績を加えて金沢は感受性の程度とそれに相当する試験管内最小発育阻止の限界濃度を示しているが、これに感受性ディスクによる判定区分を加えて表示すると表11の如くである。これは抗生物質の血中及び臓器中濃度より算出されたもので抗生物質療法に於ける細菌の感受性及び抵抗性に関する規準となる値と思われるが、これと自家成績を比較検討すると次の如くである。

表11 感受性ディスクによる判定区分とこれに相当する試験管内最小発育阻止限界濃度

感受性ディスクによる判定区分	判定条件	PC u/cc	SM mcg/cc	CM mcg/cc	AM mcg/cc	TM mcg/cc	EM mcg/cc
最も強い感受性	最低濃度ディスクにて阻止帯を示す	0.1	2	4	1	1	1
比較的感受性	中濃度ディスクにて阻止帯を示す	1	20	15	5	5	4
比較的抵抗性	最高濃度ディスクにて阻止帯を示す	10	100	50	50	50	20
抵抗性	最高濃度ディスクにて阻止帯を示さず						

PC に於ては稀釈法にて 1u/cc 以下の最小発育阻止濃度を示す株が4株あつたが、すべて最低濃度ディスクにて阻止帯形成を見なかつた。稀釈法にて 10u/cc 以上の最小発育阻止濃度を示す株はすべて最高濃度ディスクにて阻止帯を示さなかつた。1.25 u/cc の最小発育阻止濃度を示す2株中1株に阻止帯を示さぬものがあつたが、ほぼ表11の限界濃度と一致した。感受性ディスク法にて比較的感受性・比較の抵抗性境界濃度及び比較の抵抗性・抵抗性境界濃度は夫々 0.16 u/cc と 0.64u/cc の間及び 1.25u/cc 附近にあり、表11のそれとはほぼ一致した。即ち PC 感受性ディスクでは最も強い感受性を有する株の発見は困難であるが、抵抗株の発見には利用価値を有すると思われた。

SM に於ては、2mcg/cc 以下の最小発育阻止濃度を示す株がなかつたため最低濃度ディスクはすべて阻止帯を形成しなかつた。比較的感受性・比較の抵抗性境界濃度は感受性ディスク法に於て 10mcg/cc と 20 mcg/cc の間、比較の抵抗性・抵抗性境界濃度は 20 mcg/cc と 40mcg/cc の間にあり表11のそれとはほぼ一致した。

CM に於ては 20mcg/cc 以上の最小発育阻止濃度を示す株を認めなかつた。強感受性・比較的感受性境界濃度は 10mcg/cc と 20 mcg/cc の間にあつた。比較的感受性・比較の抵抗性境界濃度は阻止円の直径と稀釈法に於ける最小発育阻止濃度との関係から 20 mcg/cc と 40mcg/cc の間にあるものと思われる。

AM と TM は最小発育阻止濃度が 40mcg/cc 以上を示すものが AM では4株、TM では2株あつた。感受性ディスク法による強感受性・比較的感受性境界濃度は AM, TM 共に 1.25mcg/cc と 10mcg/cc の間にあり、比較的感受性・比較の抵抗性境界濃度は共に 10mcg/cc と 40mcg/cc の中間又は 10mcg/cc 附近にあつた。

EM に於ては 20mcg/cc 以上の最小発育阻止濃度を示すものではなく、20mmcg/cc の最小発育阻止濃度を示すものは3株共阻止帯の形成を見なかつた。感受性ディスク法にて強度感受性・比較的感受性境界濃度は 1.25mcg/cc 附近又は 1.25mcg/cc と 2.5mcg/cc の中間、比較的感受性・比較の抵抗性境界濃度は 2.5mcg 附近又は 2.5mcg と 20 mcg/cc の中間にあつた。

以上の結論として感受性ディスク法による感受性、抵抗性の判定は、稀釈法により最小発育阻止濃度を測定し、これと血中及び臓器中の抗生物質濃度より算出された感受性・抵抗性境界濃度を比較する判定法とは

ほぼ一致した値を示し、充分実用性のあつた判定法である事を知つた。

Ⅳ. 分離細菌の抗生物質感受性

膀胱炎患者 186名の膀胱尿中より分離した各菌株について感受性ディスク(栄研)によりに PC, SM, CM, AM, TM, EM に対する感受性を検査した。分離被検菌種及び株数は、白色ブドウ球菌98株、黄色ブドウ球菌14株、 β 連球菌3株、Coli 型大腸菌84株、Aerogenes 型大腸菌17株、プロテウス7株、緑膿菌3株、計 226株であつた。成績は表12に示す如くであつた。尚判定は規定の判定法に従い、最も強い感受性を(+)、比較的感受性を(+), 比較の抵抗性を(±), 抵抗性を(-)であらわした。

白色ブドウ球菌は PC 及び SM に対し抵抗株が多く認められ、EM 及び CM に対し感受性株が多く認められた。即ち PC に対し約 85%に、SM に対して約 60%に抵抗株が見られた。感受性株の最も多いのは EM で約 90%次いで CM の約 77%であつた。AM 及び TM はこの中間で、両者共同様な成績を示し、夫々 61%及び 68%に感受性株が見られた。

黄色ブドウ球菌もほぼ同様な成績であつたが、EM に対する抵抗株を認めなかつた事が注目された。

β 連球菌は分離された3株について行つたが、SM に対する抵抗株が1株あつたのみで他の抗生物質に対する抵抗株は認めなかつた。

Coli 型大腸菌は PC, EM に対しては全く抵抗性で、TM に対して最も感受性株が多く、約 83%に感受性株が認められた。次で CM の 81%, AM の 69%の順であつた。SM に対しては 56%に抵抗株が見られた。

Aerogenes 型大腸菌は Coli 型とほぼ同様の成績であつたが TM に対する感受性株は AM, CM より少く、AM, CM の約 82%に対して TM の感受性株は約 77%であつた。

従来より交代菌症として問題となつてゐる Proteus が7株分離されたが之等はすべての抗生物質に抵抗性を有し、比較の抵抗株が4株、即ち SM, CM, AM に対する比較の抵抗株が1株、CM に対する比較の抵抗株が3株認められ、他の3株はすべての抗生物質に対し抵抗性株であつた。

緑膿菌も同様で、只3株中1株に TM に対し比較的感受性を示すものが1株あつた。

Ⅴ 総括及び考按

外来および入院膀胱炎患者 186例につき細菌

表12 分離細菌の各種抗性質感受性

分離菌 感受性		白色ブドウ球菌			黄色ブドウ球菌			β 連鎖球菌			Coli 型大腸菌			Aerogenes 型大腸菌			プロテウス			緑膿菌		
		株数	%	総数	株数	%	総数	株数	%	総数	株数	%	総数	株数	%	総数	株数	%	総数	株数	%	総数
P C	++	13	13.3	98	5	35.7	14	0	0	3	0	0	10	0	0	3	0	0	7		3	
	+	17	17.4		1	7.1		3	100		0	0		0	0		0	0				
	-	68	69.3		8	57.1		0	0		10	100		3	100		7	100				
S M	++	0	0	69	0	0	14	0	0	3	0	0	50	0	0	17	0	0	7	0	0	3
	+	27	39.1		5	35.7		2	66.7		21	42		7	41.2		0	0		0	0	
	±	8	11.6		2	14.3		0	0		11	22		2	17.6		1	14.3		1	33.3	
	-	34	49.3		7	50		1	33.3		18	36		7	41.2		6	85.7		2	66.7	
C M	++	53	76.8	69	12	85.7	14	3	100	3	63	75	84	10	58.8	17	0	0	7	0	0	3
	+	11	15.9		2	14.3		0	0		5	6.0		4	23.5		0	0		0	0	
	-	5	7.3		0	0		0	0		16	19.0		3	17.6		3	42.9		3	100	
A M	++	24	36.9	65	5	25.7	14	3	100	3	24	40.5	84	7	41.2	17	0	0	7	0	0	3
	+	16	24.6		4	28.6		0	0		24	28.6		7	41.2		0	0		0	0	
	±	21	32.3		4	28.6		0	0		19	22.6		3	17.6		1	14.3		1	33.3	
	-	4	6.2		1	7.1		0	0		7	8.4		0	0		6	85.7		2	66.7	
T M	++	25	38.5	65	5	25.7	14	3	100	3	49	58.3	84	6	35.3	17	0	0	7	0	0	3
	+	19	29.2		4	28.6		0	0		21	25		7	41.2		0	0		1	33.3	
	±	18	27.7		4			0	0		10	11.9		3	17.6		0	0		1	22.2	
	-	3	4.6		1	7.1		0	0		45	4.8		1	5.9		7	100		1	33.3	
E M	++	20	29.0	69	5	35.7	14	3	100	3	0	0	10	0	0	3	0	0	7	0	0	3
	+	42	60.9		9	64.3		0	0		0	0		0	0		0	0				
	-	7	10.1		0	0		0	0		10	100		3	100		7	100				
総 数		98			14			3			84			17			7			3		

判定区分 ++最も強い感受性
+比較的感受性
±比較抵抗性
—抵抗性

分離を行った、この内無菌性のものは27例であつた。感染型を一応桿菌型、球菌型、混合型に大別して見たが、ここで興味をひいた事は普通尿路感染症には大腸菌感染が多いとされているが、この膀胱炎の分離成績では男子の急性症を除き他はすべて桿菌および球菌感染がほぼ同率であつた事である。特に女子において球菌感染によるものが多少多かつた事は、亀井が女子尿道内の細菌を分離した結果、ブドウ球菌が多く大腸菌は一株も証明しなかつたという事、大腸菌が経尿道的に上行し易いという考え方を否定する事実と共に興味ある事であつた。

分離された株数は急性症173株、慢性症107株計 280株であり、患者1人あたりの株数は急性症では 1.3株、慢性症では 1.9株と慢性症の方が細菌叢の豊富な事を示している。全体的に見

て急性症では大腸菌が最も多く41.0%を占め、慢性症ではブドウ球菌が最も多く38.3%を占めた。大腸菌、ブドウ球菌に次いで重要視されている連鎖球菌は少く、特に病原性を有するβ連鎖球菌は3株分離されたのみであつた。これは連鎖球菌が一般に化学療法に対して抵抗性を示さないためと思われる。

大腸菌は病原性、非病原性をふくめて、急性膀胱炎では全株数の41.0%、慢性膀胱炎では全株数の31.8%分離されたが、この内 Coli 型大腸菌はその大部分を占めた。浅野は尿路感染症患者の膀胱尿より分離した大腸菌は E. coli communis および communior がすべてであり、他の型は検出せず、健康人膀胱尿中より分離した大腸菌には E. Coli communis および communior は全く検出しなかつたと述べてお

り、伊藤も膀胱炎患者より分離した大腸菌中この両者の占める割合は約69%と述べている。大腸菌中、膀胱炎病原菌として Coli 型が大多数を占める事は一般に認められた事実である。大腸菌が膀胱炎起炎菌とし大きな位置を占める反面、抗生物質特に CM や Tetracycline 系薬剤に対して感受性株の多いのは幸な事である。即ち、Coli 型大腸菌は PC や EM に対しては全く抵抗性で、SM に対し58%抵抗性であつたが、CM に対しては81%に感受性株があり、AM, TM に対し夫々69%および61%に感受性株があり、また Aerogenes 型大腸菌では CM に対して82%, AM に対して82%, TM に対して77%に感受性株があつた。

さて、ここで一つの問題がある。久保は大腸菌性膀胱炎に対し AM を投与しつつ観察した所、E. coli がだんだん減少すると共にプロテウスが出現して来た例を報告している。即ち菌交代現象である。これを最初に見出したのは Weinstein (1946) であり、彼は鼻腔咽頭の菌叢を連日検査し PC または SM の使用によつて菌種の交代が起り、優勢となつた菌種によつて続発症が起された例を確認している。以来菌交代現象については甚だ重要視され、多数の報告が成され、特にプロテウス、緑膿菌、カンジダ、抗生物質耐性ブドウ球菌等が問題になつて

いる。尿路の菌交代症の出現の基盤として生体内特に腸内菌叢が重要な意義をもつてであろう事は容易に考えられる。生体内菌叢の変遷と並行して起炎菌の変遷を検討した報告は Weinstein, Mc Curdy, 久保等により成されている。例えば、TM 投与中に糞便中の大腸菌が減少すると共にプロテウスが増加し、これと並行して十二指腸液内の大腸菌が消失してプロテウスが多数現われた例、大腸菌性膀胱炎に AM を使用中糞便中の大腸菌が減少すると共にプロテウスが増加し、尿中の大腸菌が消失すると共にプロテウスが増加し、尿中の大腸菌が消失すると共にはじめ尿中に検出されなかつたプロテウスが尿中に多数出現するようになった例等が報告されている。即ち、抗生物質投与特に経口投与をつ

づけると腸管内で交代性に増殖した菌が血行性、或はリンパ行性に膀胱内新感染を起し、消失した大腸菌と交代する事が考えられる。

菌交代現象のあらわれとしてプロテウスが7株、緑膿菌が3株分離された。これらはすべての抗生物質に抵抗性を示し、この内1例が TM に対して比較的感受性を示したのみであつた。プロテウスの検出については岩田は尿路感染症の尿中より3株、黒川は膀胱炎にて539株13株伊藤は膀胱炎患者尿中より6株(3.7%)分離している。また緑膿菌は黒川は539株中19株、伊藤は本菌による女子膀胱炎1例を報告している。

ブドウ球菌は急性膀胱炎において57株(32.9%)、慢性膀胱炎で41株(38.3%)分離され、白色ブドウ球菌が大半を占めた。白色ブドウ球菌は PC に対し約85%に抵抗株を認め、SM に対し61%に抵抗株を認めた。最も感受性を示したのは EM で約90%に感受性株を認めた。CM がこれに次ぎ77%に感受性株を認めた AM および TM はこれらの中で両者同様な成績を示した。黄色ブドウ球菌もほぼ同様な成績を示し、PC に対し約64%が抵抗性であつた。EM に対しすべて感受性である事が注目された。

抗生物質耐性菌特に耐性ブドウ球菌が問題になつている。米国において PC 耐性ブドウ球菌の出現率は1943年に12%(Spink)であつたものが、1945年には21%(Blair)、1948年には59~60%、(Barber, Needham) 1949年には68%(Nicols)、1952年には75%(kirby)と年々増加している。本邦においても同様に、石山は1947~48年に2.3%であつたものが1951~52年には26.9%、1955~56年には49%に増加したと述べ、永井は1948~49年に2.7%であつたものが、1951~52年には26.9%、1956~57年には77%、三国は1953年に43%であつたものが、1955年には75%、1958年には83%に増加したと夫々報告している。PC のみならず他の抗生物質についても同様であり、Needham は SM 耐性株は1948年には41%あつたと記載しているが、本邦では1951年の永井の報告では耐性菌は見ら

れないが1955年の石山のそれでは15%，三国の報告では1953年にはSM耐性株は見られないが，1955年では72.5%に耐性株があつたと報告している．またAM, TM耐性株はNeedhamによれば1948年には見られず，1951年には入院患者には36%に見られたが外来患者には見られなかつたといわれているが，1956年には石山等はAM, TM耐性株は夫々36%および30%と報じている．CMの耐性増加は著明でなくNeedhamによれば1951年には1%，石山によれば2%，三国によれば25 mcg/cc 前後の比較的抵抗性株が40%と報ぜられている．EMはNeedhamによれば1951年には自然耐性株は認められず，また本邦においても耐性株の報告はほとんどない．三国によるとEM耐性株は1955年に1.7%，1957年に2%と報ぜられている．しかし1957年Clevelandで行われたブドウ球菌感染症に関する討議において，EMが多く用いられている病院ではEM耐性ブドウ球菌が相当の率で見出されたと報ぜられている．

抗生物質耐性ブドウ球菌が近年いちじるしく増加した理由については，Barber, Forbes, 永井, Clark, Hutchison, Wise等によれば，病院勤務者に抗生物質耐性ブドウ球菌保菌者が多く，それらの人達から，及び現にブドウ球菌に感染している患者から直接または間接に，他の患者に抗生物質耐性ブドウ球菌による新しい感染が起つているという事である．米国においては1957年Clevelandにおいてブドウ球菌感染症に関するConferenceが行われ，院内感染に対する全国的な対策がとられているようである．ともあれ，耐性ブドウ球菌の問題は今後益々重要な課題としてとり上げられるものと思われる．

古来大腸菌，ブドウ球菌に次いで尿路感染症の問題となつて来た連鎖菌は14株，この内病原性の β 連鎖菌は僅かに3%分離し得たのみであつた．しかもSMに耐性の1株を除き他の抗

生物質に対しすべて感受性であつた．1943年細谷はサルファ剤出現による連鎖菌の減少を述べているがその後数多く現われた抗生物質の出現により，感受性の高い連鎖菌が減少した事がうかがわれる．

Ⅶ 結 語

膀胱炎患者の細菌分離成績について報告し，感受性ディスク法について検討した後，これを用いて主要分離細菌のPC, SM, CM, AM, TM, EMに対する感受性検査を行つた結果につき報告し次の結果を得た．

1) 男子急性膀胱炎においては桿菌感染が多いが，女子急性膀胱炎及び慢性膀胱炎では桿菌感染と球菌感染がほぼ同率である．

2) 急性膀胱炎においては分離株数は大腸菌が最も多く，ブドウ球菌これに次ぎ，慢性膀胱炎ではこの関係が逆であつた．連鎖菌特に β 連鎖菌の出現が少く，プロテウス，緑膿菌の存在が認められた．

3) 感受性ディスクによる感受性，耐性の判定法は，稀釈定量法と血中臓器内抗生物質濃度より算出された判定法とほぼ一致した．

4) 白色ブドウ球菌及び黄色ブドウ球菌の抗生物質感受性は $EM > CM > AM = TM > SM > PC$ で，特にPCには87%耐性であつた．

連鎖菌はSMに1株耐性を示したのみで，すべての抗生物質に感受性であつた．

大腸菌についてはColi型の抗生物質感受性は $CM > AM = TM > SM$ でPC, EMにはすべて抵抗性，Aerogenes型は $CM = AM > TM > SM$ でPC, EMにはすべて抵抗性であつた．

プロテウス，緑膿菌は，緑膿菌にTMに比較的感受性を示すものが1株あつたのみですべてに抵抗性であつた．

（御指導，御校閲を賜つた恩師稲田教授に深謝する）
（文献は最終編に譲る）