

尿路感染症に関する臨床的研究

第1編 尿路感染症の統計的観察と治療薬剤について

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）
大学院生 吉 田 泰

CLINICAL STUDIES ON URINARY TRACT INFECTIONS I. STATISTICAL STUDY AND ANTIBIOTIC THERAPY FOR URINARY TRACT INFECTIONS

Tai YOSHIDA

*From the Department of Urology, Osaka Medical College
(Director : Prof. S. Miyazaki, M. D.)*

The number of patients with urinary tract infections occupied about one third of the total number of out-patients seen in the Urology Clinic of Osaka Medical College for the past three years. Among them the lower urinary tract infections were most frequently encountered. About a half of these urinary tract infections was caused by *E. coli* and *Staphylococci*. Particularly the coagulase negative *Staphylococci* were much more frequently found in the urinary tract infections than in the other kind of infections.

Drug sensitivity of the bacteria causing urinary tract infections was very low, and they showed resistance to almost all available antibiotics including synthetic penicillin preparations except KM, CER and CET. More than one third of the bacteria isolated from infected urine were resistant to five antibiotics. As far as *Staphylococci* are concerned, they were isolated less frequently from the urinary tracts than from the other sources. However, the incidence of resistant strains to five antibiotics was 42.6 % in the former and much lower in the latter.

From the results of phage typing, 82.4 % of coagulase positive *Staphylococci* cultured from the urinary tracts were nontypable strains. On the other hand, 36.1 % of them cultured from other organs were phage types 81, 88 (Group 1.).

I 緒 言

過去3カ年間に亘って著者の経験した尿路感染症に関し、臨床的統計的検討を行なうと共に、その起因菌の種類、薬剤感受性等について検索し、これを尿路以外の感染病巣から分離したものと比較観察した。特にコアグラゼ陽性ブ球菌に対しては、各種分離株とファージ型について比較検討すると共に、薬剤感受性分布についても検索を行ない、おのおのに若干の知見を得たのでここに報告する。

II 研究材料および研究方法

〔I〕 過去3カ年間における泌尿器科外来患者の内、尿路感染症患者を対象として上部、下部別に分け、各疾患別ならびに起因菌別に分類した。

〔II〕 これら感染症中その主な起因菌である大腸菌、ブ球菌を分離して、次に述べる各種抗生物質に対する感受性試験を行ない、また薬剤耐性度をも観察した。

（イ）尿採取方法

男子では外尿道口を清潔にして、中間尿を取ることを原則とし、女子ではカテーテル導尿法により行なう

ことを原則とした。

(ロ) 大腸菌, プ球菌の尿路よりの分離法

a) 大腸菌群分離法

上記方法にて滅菌試験管に尿を採取し, 遠沈したもの, ① EMB 寒天 (Eosin-Methylene Blue Agar) …〔10%乳糖液 5ml, 2% Eosin 液 2ml, 0.5% Methylene Blue 液 2ml を加えた滅菌肉エキス寒天培地〕に塗抹し, これが黄金色を帯びた黒紫色のコロニーを生じた場合, または1部 ②SS 寒天培地 (Salmonella-Shigella agar) に塗抹し乳糖分解能にて赤色コロニーを生じたものをさらに TSI 寒天 (Triple Sugar-Iron agar) …〔普通寒天に乳糖 1%, 蔗糖 1%, ブドウ糖 0.1%, クエン酸鉄アンモン 0.2%およびフェノールレッドが指示薬に入った確認培地〕を用いて分離した。

b) プ球菌分離法

分離培地にはマンニト フェノールレッド食塩寒天培地を用いた。上記同様の操作にて塗抹後, 37°C 48時間培養した。なおこの培地に発育せるコロニーにつき, グラム染色, 検鏡を行なうことを原則とした。これによりプ球菌であることを確かめた上, 次の各種試験を施行した。

(1) コアグラゼ試験

3.8%の滅菌クエン酸ソーダ入り注射器にて新鮮家兔血漿を採取し, 次いで血漿をブイヨンにて10倍に稀釈し, その 1ml に被検菌の 37°C 24時間培養ブイヨン 0.1ml を加え, 良く混和した後, 37°C の孵卵器に入れ, その1時間, 2時間, 3時間, 24時間後に判定を行ない, 凝固もしくはフィブリンの析出したものを陽性とした。対照としては, Staphylococcus 209 P 株を使用した。

(2) 糖分解試験

マンニト フェノールレッド食塩寒天培地にてマンニト分解能の有無を観察した。

(ハ) 分離菌の薬剤に対する感受性試験法

普通寒天培地使用, 倍数稀釈法を用い, 摂取菌はペプトン水18時間培養のものを1白金耳ずつ塗抹し, 24時間後判定を行なった。対照としてはStaphylococcus 209 P 株を用いた。

a) 大腸菌に対する感受性試験

既存の抗生物質 Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CP), Kanamycin (KM), Tetracycline (TC), Penicillin-G (PC-G) の他に Dihydroxymethyl furatrizine, Nitrofurantoin, Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Tetracycline-L-methylene lysine, Nalidixic acid の各種薬剤に対する感受性試験を行なった。

b) プ球菌に対する感受性試験

PC-G, SM, EM, TC, CP, KM の各抗生物質に対し施行した。

c) 薬剤耐性度

小酒井による規準¹²⁾に従った。プ球菌では合成ペニシリン製剤の耐性度も観察した。

以下各薬剤耐性度の規準を列記する。

SM, CP, KM では 10mcg/ml 以上

TC では 3mcg/ml 以上

Erythromycin (EM) では 1mcg/ml 以上

PC-G では 0.66mcg/ml 以上

Dimethoxyphenyl Penicillin (DMP-PC), Methylchlorophenyl-isoxazolyl-Penicillin (MCI-PC), Methyl-phenyl-isoxazolyl Penicillin (MPI-PC) では 3mcg/ml 以上

Phenoxyethyl Penicillin (PE-PC) では 1mcg/ml 以上

の濃度でしか発育を阻止し得ない株を耐性株として取扱った。

〔Ⅲ〕 尿路感染症起因菌としてのコアグラゼ陽性プ球菌について, 健康人および尿路以外の病巣より分離した同菌株と, 各種合成ペニシリン製剤に対する感受性の分布状態およびそのファージ型を比較検討してみた。

(イ) ファージ型の型別法

プ球菌のファージ型別研究会の方法³⁾により実施した。すなわち型別に用いたプ球菌バクテリオファージは国立予防衛生研究所から分与された次の21種である。

〔材料〕 I 群: 29, 52A, 52, 79, 80.

II 群: 3C, 3B, 3A, 55, 71.

III 群: 70, 42E, 6, 7, 73, 47, 75, 53, 77.

IV 群: 42D.

なお, ファージ型に用いたファージ力価は 1 RTD (Routine test dilution) を使用した。

型別に使用するファージ液の濃度 (Routine test dilution=RTD) の決定

プ球菌を型別するときには, ファージ原液を適当に稀釈して用いねばならない。このファージの濃度を RTD すなわち Routine test dilution といい, これはそのファージ液では次のごとき手技によりプ球菌の菌台上に, 完全溶菌 (Confluent lysis) を作る最大稀釈倍数である。

型別用普通寒天培地を普通の大さのペトリー皿に型のごとく流し, 37°C の孵卵器の中に, 1時間~2時

間位入れてその表面を乾かし、そのファージに対応する増殖用ブ球菌株の18時間培養のもの0.2mlをその表面に落とし、これをコンラジ棒で表面に広くひろげて塗布した後よく乾かす。

次にファージ原液を普通ブイオンで10倍稀釈する。普通 10^{11} 倍まで稀釈する。その各稀釈段階の稀釈液を、1滴宛寒天平板の表面に落してゆく。そのまま放置し滴が乾燥すれば、平板の底を上にして孵卵器におさめる 30°C で1夜または 37°C で5～6時間おいた後、室温に1夜静置して後判読する。RTDは1度測定しておけば、ファージ液を氷室($0\sim 5^{\circ}\text{C}$)によく保存しておく限り、1ヵ月位は変わらないものである。

a) 型別用普通寒天培地をペトリ皿に注いで固まるのを待って後、孵卵器の中で1時間型のごとく乾かす。以上のごとくして作った型別用寒天平板の底に、ます目のついたゴム印をおす。

b) 次に型別しようとするブ球菌の約18時間培養をとり、その0.2mlをピペットでその平板培地に注ぎコンラジ棒で培地の表面全体に広げ、孵卵器の中で乾かす。

c) この菌を塗布した培地の上に、20種の型別用ファージのRTDを1滴ずつ印のます目の中へ落してゆく。

d) 結果の判読法

平板培地のます目の溶菌の程度を読み、記号にて表す。記号は次の通り規定する。

++: ます目の中に、溶菌斑の数が50個以上あり、溶菌斑が互にくっつき合っている。いわゆる、Semiconfluent lysis となっているもの。

+ : 溶菌斑の数が20～50個位のもの。

± 溶菌斑の数が20個以下のもの。

ただし時には、

Ⅲ: 完全溶菌で耐性菌の2次集落のないもの。

Ⅲ: 耐性菌の2次集落のある完全溶菌も用いることがある。以上のごとく各型別ファージに対する溶菌状態(溶菌域)を記載する。

前記型別ファージの群Ⅰ～Ⅳの型別ファージによるブ球菌株の溶菌域を整理してみると、

Ⅰ群: Ⅰ群ファージだけにより±溶菌の起るもの。

Ⅱ群: Ⅱ群ファージだけにより±溶菌の起るもの。

Ⅲ群: Ⅲ群ファージだけにより±溶菌の起るもの。

その他。

雑群: 雑群ファージだけにより±溶菌の起るもの。

混合群: 2つ以上の群に属するファージにより共に±溶菌の起るもの。

〔Ⅳ〕 本学中央検査科の資料に基づき過去3カ年間

の尿路感染症株につき、各種薬剤に対する耐性度の動態を、年次別にDisk氏法にて比較検討し、尿路耐性菌分布解明の一助とした。また過去1カ年間に於ける本学病院各科の尿路以外の病巣より培養分離した起因菌別分離部位別分布一覧表およびその各種抗生物質に対する感受性試験を、Disk氏法により施行したものに付き観察し、尿路感染症におけるそれと比較してみた。

Ⅲ 成 績

Ⅰ) 昭和38年1月より昭和40年12月末迄の本学泌尿器科外来受診の尿路感染症患者は、計1,644例で、その内わけは、昭和38年540例、昭和39年565例、昭和40年463例となっており、これは、ほぼ泌尿器科外来患者総数の約1/3を占めるものである。部位別に上部、下部に分けてみると、表1に示すごとく下部尿路に多い。

表1 尿路感染症の頻度

	昭和38年	昭和39年	昭和40年
外来患者総数	1,533	1,517	1,628
尿路感染症数	540(35.4%)	565(37.8%)	463(27.4%)
部位別			
上部尿路	98(18.1%)	127(22.5%)	126(27.2%)
下部尿路	442(81.9%)	438(77.5%)	337(72.8%)

疾患別には、過去3カ年間を通じて膀胱炎が圧倒的に多いが、腎疾患、ことに近年問題にされている腎盂炎、腎盂腎炎で慢性の経過を取る疾患の増加が目立っている(表2)。

他方起因菌別に観察すると、過去3カ年間を通じて大腸菌、ブ球菌が大半を占め、結核菌、変形菌がこれに次いでいる。

Ⅱ) 尿路より分離の大腸菌、ブ球菌の株別で各種薬剤に対する感受性試験を行なった結果、大腸菌に対する感受性のピークは、KMを除く既存の抗生物質(PC-G, CP, SM, TC)では、 $3.12\sim 25.0\text{mcg/ml}$ 、および $100\text{mcg/ml} \leq$ の部分にみられた(図1)。

その他の薬剤については、Dihydroxymethyl furatrizineでは、 6.25mcg/ml 以下の低濃度にもピークを認め、Nitrofurantoinと比較してはるかに高い感受性を有している(図2)。

CERとCETでは、そのピークは、ほぼ同様の部分にあり、しかも 3.12mcg/ml 以下の低濃度に、その大半が分布している(図3)。

Tetracycline-L-methylene lysine では、50~100 mcg/ml の部分にその60%以上が分布している（図4）.

Nalidixic acid では、6.25mcg/ml 以下の低濃度の部分にピークがあり、高い感受性を有していた（図5）.

次にブ球菌に対する感受性試験では、これをコアグララーゼ陽性株とコアグララーゼ陰性株に分けて行ない、その結果を比較した。すなわち尿路感染症起因菌のうちコアグララーゼ陽性ブ球菌89株、陰性菌103株につき、PC-G, SM, EM, TC, CP, KM に対して感受性試験を行なった所、コアグララーゼ陽性株では、その感受性

表2 尿 路 感 染 症 の 疾 患 別

起 因 菌		ブ 球 菌			大 腸 菌			変 形 菌			肺 桿 菌			アルカリ ゲネス			ナイセリ ア			緑 膿 菌		
年 度 別		38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40
腎 疾 患	急 性 腎 盂 炎	1	2	1	3	4	4															
	慢性腎盂炎及腎盂腎炎	6	17	9	17	20	38	2	2	4	1	6	5			5		1				1
	結 石 + 腎 盂 炎	2	14	2	3	6	9	1	3	2	1	1	3			2						
	腎腫瘍 + 腎盂炎		2		1	5	2	2	1	2		1										
	腎水腫 + 腎盂炎	2	3	1	2	3	5		1			1	1			1					1	
	遊走腎 + 腎盂炎		4		2	1						1										
小 計		11	42	13	28	39	58	5	7	8	2	10	9			8		1			1	1
般 膀 尿 疾 患	急 性 膀 胱 炎	42	37	32	105	91	98	1	2	2		5	4			1			1			
	慢 性 膀 胱 炎	5	14	7	27	16	11	6	6	5	1	4	7			1						
	亜急性膀胱炎	2	1	1	5	9	3		2	1	1	1	1			1						
	結 石 + 膀 胱 炎		3		6	2	2	2	1	2												
	前立腺肥大症+膀胱炎		9	1		8	3		5	2		2	3			1				2	2	
	トリコモナス膀胱炎																					
感 尿 道 疾 患	出血性膀胱炎	2	6	4	41	23	12					1	1			1						
	小 計	51	70	52	184	149	129	9	16	12	2	13	16		4	1		1	1		2	2
	急 性 淋 疾																					
	単 純 性 尿 道 炎	4	7	9	2	3	4															
	慢性尿道炎及非淋菌 性尿道炎	18	24	10	1	2	3	2	5	3		1	1									
	尿道狭窄, 尿道炎	6		1	1	2			2			1	2									
症 前 立 腺 ・ 精 囊 腺 疾 患	小 計	28	31	20	4	7	7	2	7	3		2	3									
	急 性 前 立 腺 炎	4	2	2	1		1															
	慢 性 前 立 腺 炎	31	22	12	1	2	4	3	3	2			1			2						
	前 立 腺 膿 瘍	1	1									1										
	精 囊 腺 炎	39	28	10	6	1	4	3		2		2	1									
	カタル性前立腺炎		1																			
特 異 性 尿 路 感 染 症	小 計	75	54	24	8	3	9	6	3	4		3	2		2							
	腎 結 核 副 辜 丸 結 核 前 立 腺 結 核 精 囊 腺 結 核																					
計		165	197	109	224	198	203	22	33	27	4	28	30		14	1		2	1		3	3
起 因 別 菌 百 分 比 (%)		30.5	34.8	23.8	41.5	36.0	43.8	4.1	5.8	5.8	0.7	5.0	6.5		2.5	0.2		0.4	0.2		0.5	0.6

が広範囲に分布し、特に 1.56~3.12mcg/ml, 50~100 mcg/ml にピークを認める。他方コアグラゼ陰性株もほぼ同様の分布を示しているが、左方すなわち低濃度の 0.045mcg/ml あたりにもピークが認められる。また右方すなわち高濃度の部分では、ピークはややコアグラゼ陰性株の方が低い(図 6, 7)。

SM, EM, TC, CP, KM, PC ならびに各種合成ペニシリン (PE-PC, DMP-PC, MCI-PC) に対して、尿路感染症コアグラゼ陽性球菌および陰性球菌の薬剤耐性を検査した(図 8, 9)。その結果 SM 耐性株が、コアグラゼ陽性株では 74.2% と高率であったが、陰性株では 48.5% であった。また各種合成ペニ

起 因 菌 別 分 布 一 覧 表 (S.38.1.~S.40.12)

コリネ属			エロゲネ ス			腸 球 菌 他			トリコモ ーナス			淋 菌			枯 草 菌			連鎖球菌			結 核 菌			疾 患 別 例 数			計	
38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40	38	39	40		
	1														1								5	6	5	16		
		1				1	2																26	52	57	135		
																							9	26	18	53		
					1																		3	9	4	16		
						1									1								5	10	9	24		
																							2	6		8		
	1	1	1		2	2									1	1							50	109	93	252		
	1																						148	137	144	429		
		1				1		1															39	40	33	112		
																							8	15	6	29		
				2						2													11	6	4	21		
		1																						27	12	39		
																								2		2		
	1	1	1		2			2															46	32	20	98		
	2	3	3			3		3		2													252	259	219	730		
												41	21	16									41	21	16	78		
	1	2																					6	10	13	29		
						1																	21	33	19	73		
																							8	5	3	16		
	1	2				1						41	21	16									76	69	51	196		
																							5	2	3	10		
	1	2				2										1							37	30	22	89		
																							1	2		3		
	1	1				1																	49	32	18	99		
																								1		1		
	2	3				3										1							92	67	43	202		
																						32	18	24	32	18	24	74
																						25	32	28	25	32	28	85
																						8	8	3	8	8	3	19
																						5	3	2	5	3	2	10
																						70	61	57	70	61	57	188
	6	9	4		2	9		3		2		41	21	16		2	1					70	61	57	540	565	463	1,568
	1.1	1.9	0.7		0.4	1.7		0.6		0.4		7.6	3.7	3.5		0.4	0.2					13.0	10.8	12.3				

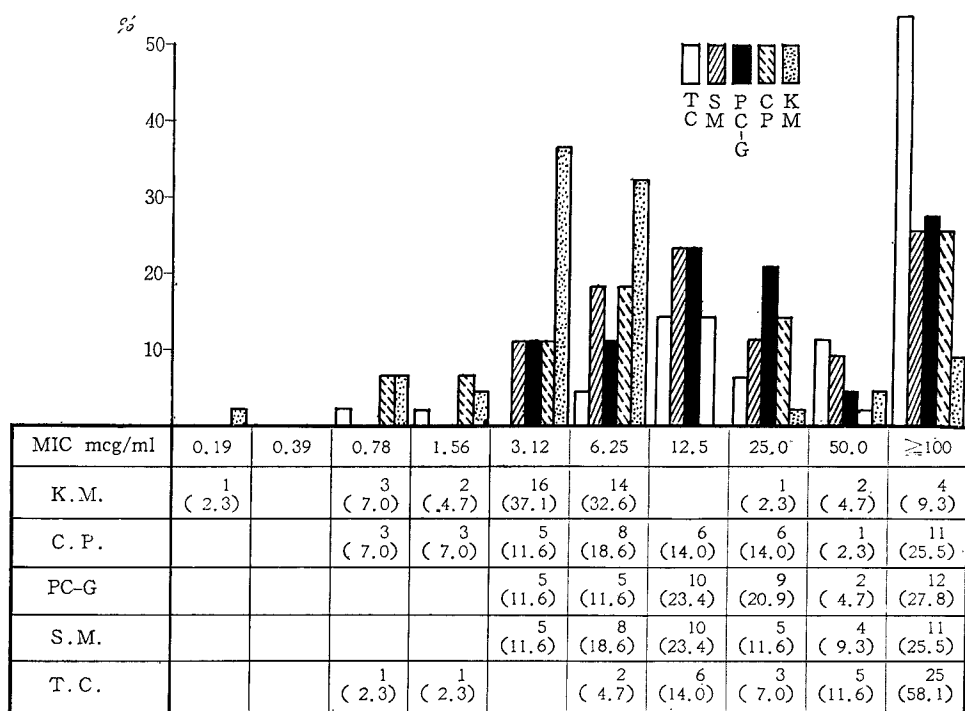
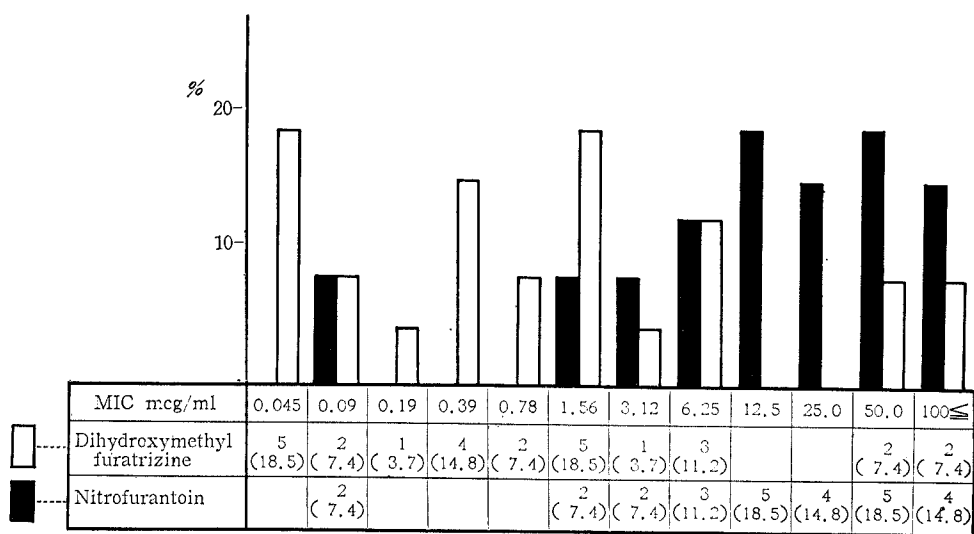


図1 各種抗生物質に対する尿路感染症大腸菌の感受性分布 () 内は%を示す



() 内は%を示す

図2 Dihydroxymethyl furatrizine および Nitrofurantoin に対する大腸菌の感受性分布

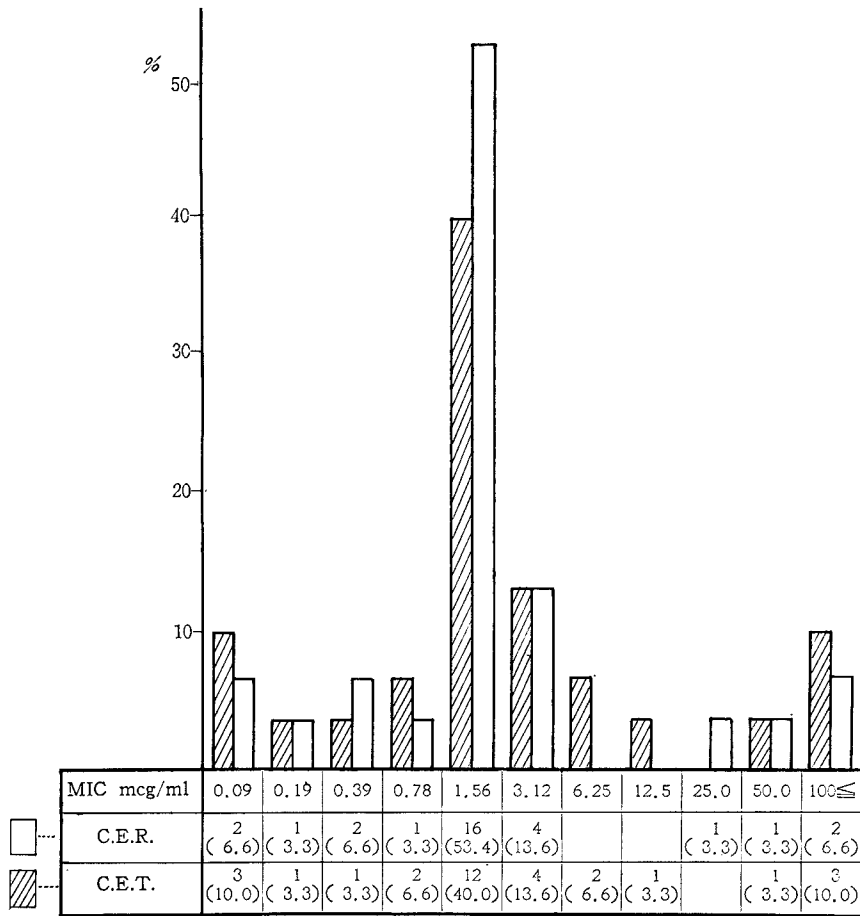


図3 Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) に対する大腸菌の感受性分布 () 内は%を示す

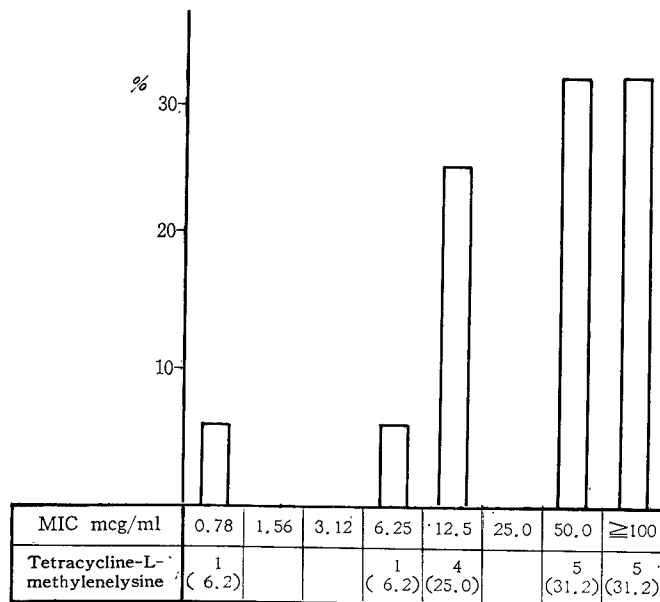


図4 Tetracycline-L-methylenelysine に対する大腸菌の感受性分布 () 内は%を示す

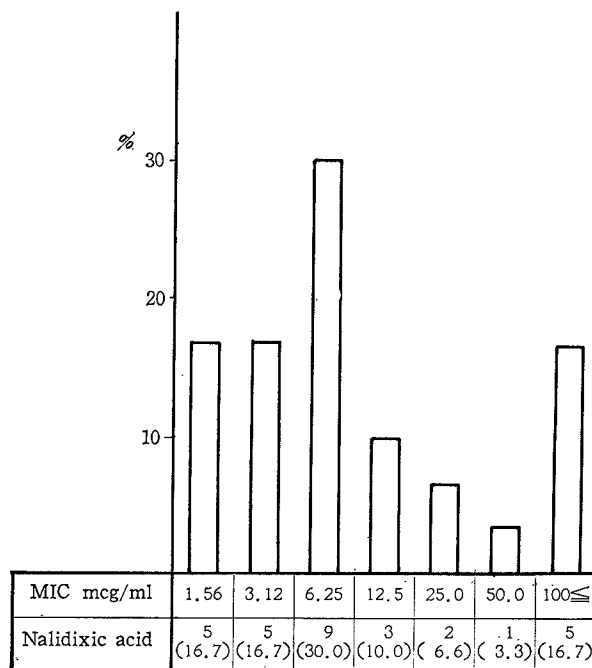


図5 Nalidixic acid に対する大腸菌の感受性分布 () 内は%を示す

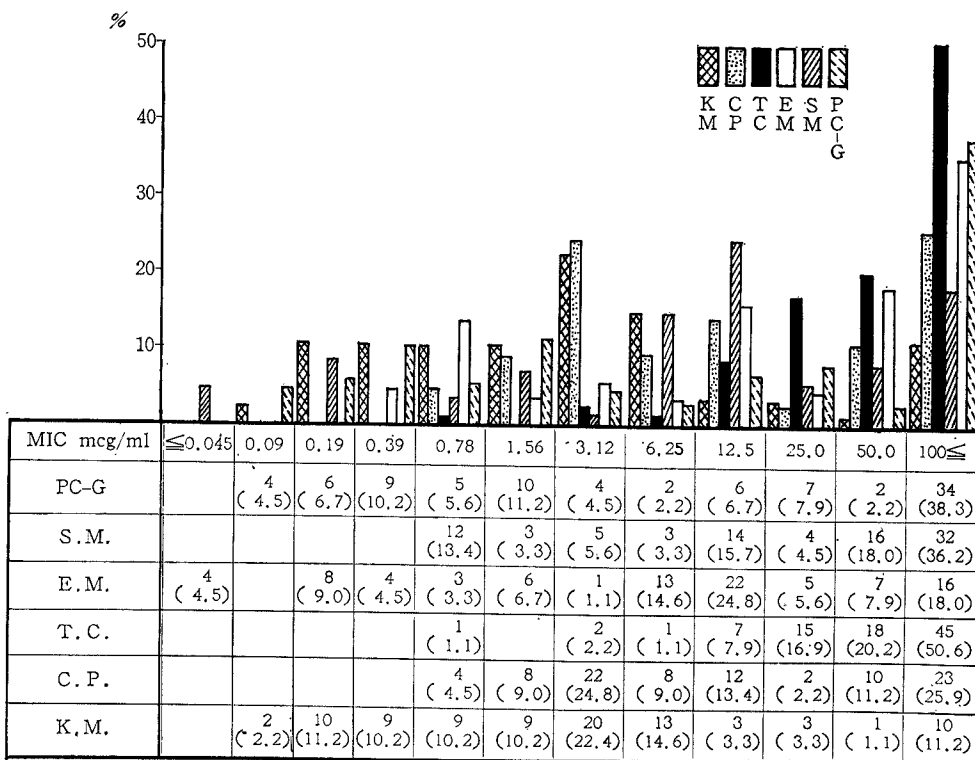


図6 各種抗生物質に対する尿路感染症 Coagulase 陽性ブドウ球菌の感受性分布 () 内は%を示す

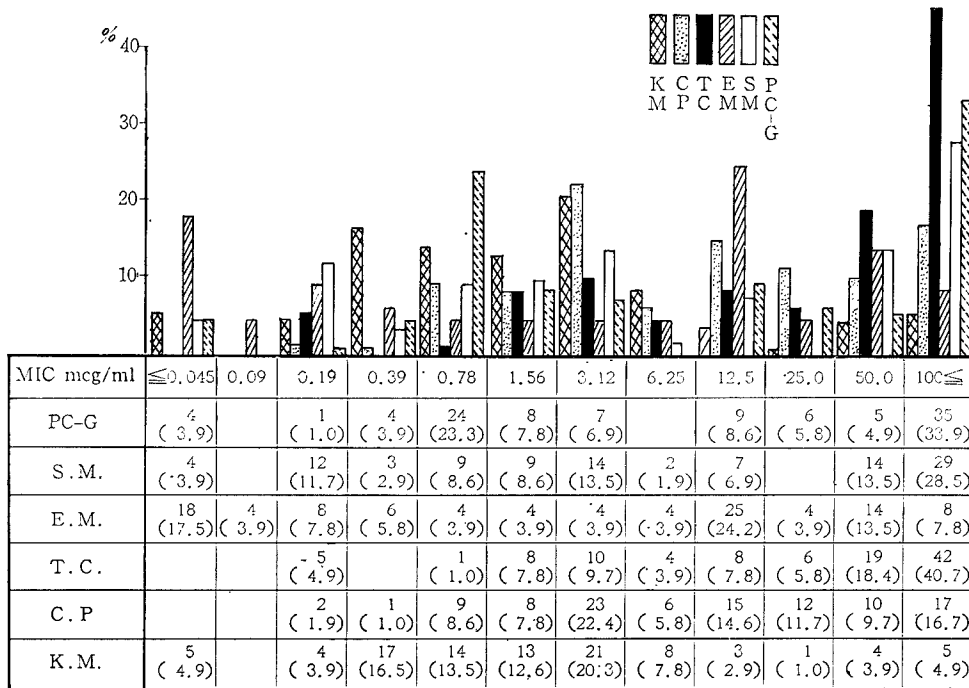


図7 各種抗生物質に対する尿路感染症 Coagulase 陰性ブ球菌の感受性分布 () 内は%を示す

シリンに対しては、コアグラゼ陽性ブ球菌と陰性ブ球菌の間に明瞭な相違を認めなかった。

Ⅲ) 過去2カ年の尿路感染症患者より分離したコアグラゼ陽性ブ球菌と、健康人および尿路以外の感染巣より分離したコアグラゼ陽性ブ球菌の各種合成ペニシリンに対する感受性試験の成績を比較検討した結果、尿路より分離の株では、すべての濃度に広範囲に分布し、しかも50~100mcg/mlの部分に1つの高いピークが認められた。このことは、尿路外病巣から分離した株では全く認められなかった現象であり、最近の新しい合成ペニシリンに対しても、尿路より分離の株は、高濃度耐性を有することが推定される(図10)。

尿路感染症より分離したコアグラゼ陽性ブ球菌のファージ型をも検討したが、尿路以外の病巣より分離した株においては、ファージ81, 88のI群が36.1%に

認められたのに反し、尿路より分離した株においては型別不能群が47株(82.4%)と高率であった(表3)。

Ⅳ) 尿路より分離の全起因菌昭和38年109株、昭和39年183株、昭和40年127株について、そのPC, EM, SM, CP, TC, KMの各種抗生物質に対する感受性試験

表3 Coagulase 陽性ブ球菌の Phage 型の比較

尿路よりの分離株 (57株)	型別不能	47(82.4%)
	混合群	9(15.7%)
	II群	1(1.7%)
尿路以外からの分離株 (36株)	型別不能	12(33.3%)
	混合群	8(22.2%)
	I群	13(36.1%)
	II群	3(8.3%)
	III群	0

表4 (その1) 年度別外来患者の尿路分離菌感受性試験 (Disk 法)

年度別		感受性別		感 性	一剤耐性	二剤耐性	三剤耐性	四剤耐性	五剤耐性	全 耐 性	計
		感	性								
株数および百分率(%)	38 年	8 (7.3)	7 (6.4)	14 (12.9)	14 (12.9)	20 (18.3)	39 (35.8)	7 (6.4)	109 (100)		
	39 年	10 (5.4)	17 (9.3)	24 (13.2)	18 (9.8)	45 (24.6)	59 (32.3)	10 (5.4)	183 (100)		
	40 年	7 (5.5)	10 (7.9)	12 (9.5)	13 (9.8)	33 (26.8)	44 (34.2)	8 (6.3)	127 (100)		

表4 (その2) 年度別分離菌種

分離菌名			38 年	39 年	40 年
年 度 別					
ブ	球	菌	67	118	53
大	腸	菌	21	24	39
変	形	菌	7	15	17
肺	桿	菌	3	14	11
肺	球	菌	1	0	0
アルカリゲネス			2	6	0
ナイセリア			5	0	0
緑	膿	菌	2	2	2
コ	リ	ネ	1	4	3
エ	ロ	ゲ	0	0	1
枯	草	菌	0	0	1
計			109	183	127

〔使用薬剤〕

P. C. E. M. S. M. C. P
T. C. K. M.

験を Disk 氏法により行ない、その結果を統計的に観察した。その結果全薬剤に感受性を有するものは、昭和38年7.3%，昭和39年5.4%，昭和40年5.5%ときわめて少い。他方全薬剤に耐性を有するものは、昭和38年6.4%，昭和39年5.4%，昭和40年6.3%であり、各年を通じて5剤耐性を有するものが最も多く、すなわちその割合は昭和38年には35.8%，昭和39年32.3%，昭和40年34.2%と全体の1/3以上を占めていた(表4)。

次に尿路以外の各種の病巣すなわち血液、糞便、各種分泌液等から分離培養された細菌について病巣、菌別、分離部位別ならびに各科別に統計をとり比較検討した。その結果一覧表にも示したごとく、これらの病巣からの起因菌ではブ球菌が圧倒的に多く、次いで肺桿菌、大腸菌、ナイセリア、変形菌の順であった(表5)。

耐性検査では、PC, EM, SM, CP, TC, KM の全薬剤に感受性を有するものが、泌尿器科では7.5%，内科5.7%，外科5.3%，整形外科2.6%，小児科8.9%，耳鼻科8.0%，その他の科21.5%となっている。また5剤耐性以上の高度耐性を有するものは、泌尿器科では42.6%，内科17.2%，外科24.7%，整形外科25.6%，産婦人科19.1%，小児科5.8%となっており、全体的にみて本学病院各科より分離された815株のうち、わずかに6.2%がすべての上記薬剤に感受性を有し、5剤以上の高度耐性を有するものが23.8%もあり、4剤耐性のものと5剤耐性以上のものを総計すると46.8%と全体のほぼ半数近くをしめていることが分る(表6)。

IV 考按および総括

以上過去3年間にわたる尿路感染症の統計的観察を行なったが、泌尿器科外来患者総数のほぼ1/3が尿路感染を伴っており、起因菌の大半は大腸菌、ブ球菌がしめていた。しかもこれら原因菌の多数が各種薬剤に対して耐性を示し、尿路以外の病巣よりの分離菌に比して高度耐性菌の多いことを確認した。過去3カ年間の本学病院泌尿器科外来患者総数は昭和38年1,533例、昭和39年1,517例、昭和40年1,628例であり、このうち昭和38年には540例(35.4%)、昭和39年565例(37.8%)、昭和40年463例(27.4%)が尿路感染症である。これを上部尿路と下部尿路とに分けてその発生頻度を見ると、すでに述べたごとく下部尿路疾患に多い。しかしこのことは外来患者の場合にいえることであって、入院患者の場合にはあてはまらず、高安ら⁴⁾は入院患者では外来患者に比し上部尿路感染症ないし慢性尿路感染症の患者のしめる割合が多くなると述べている。

次に昭和39年の尿路感染症の起因菌別百分比は、表2の下欄に見るごとく565株中大腸菌198株(35.0%)、ブ球菌197株(34.8%)で、これを同じ年の東大泌尿器科における検査成績⁴⁾と比較すると、東大では446株中大腸菌161株(36.0%)、ブ球菌45株(10%)となっており、本学泌尿器科におけるブ球菌感染症はかなり高い事が分る。また京大泌尿器科の総計では⁵⁾⁶⁾⁷⁾。上部尿路感染症の代表的疾患である慢性腎盂炎、腎盂腎炎が近年増加の一途をたどっているが、著者の成績でもその傾向がうかがわれる。

次にこれら起因菌のうち、その各種薬剤に対する耐性菌の割合をみると、本学泌尿器科外来患者の尿中より分離した菌の各種抗生物質に対する耐性が、4剤、5剤以上の高度耐性を有するものが非常に多い。すなわち各種薬剤に対する耐性菌の割合は尿路感染症起因菌では、他の病巣より分離培養した菌に比しきわめて高率であるといえよう。さらにまたこれら起因菌のうちその大多数をしめるブ球菌と大腸菌とについて、その各種薬剤に対する耐性度を検討した成績と、過去における諸家の報告とを比較検討し

表5 病院内各科の分離部位別分離菌一覽表

起 因 菌 名		科	内 科						外 科			整形外科		産婦人科		小 児 科			耳鼻科		眼科	其他	計		
			血 液	痰	胆汁及胃液	便	脊 髓 液	肋水 腹水	膿	鼻咽頭分泌物	便	血 液	分 泌 物	穿刺液 関節	陰腔 分泌 物	経血・羊 水	便	痰	便	膿 及 分泌 物	耳咽 頭 扁桃 物	痰		涙、 眼 分 泌 物 及 他	膿皮 及 分 泌 物 他
ブ球菌	コアグラゼ陽性	3	123	19	7	6	7	86	31	2	1	17	15	11			9	2	13	45	4	9	9	401	
	コアグラゼ陰性	1	44	2	3			5	12				1	2		2	1	1	3	10			1	86	
大腸菌		1	14	16	34	1	2	15	2	1		1			3			2		6		4	3	110	
變形菌			15	11	11	2	1	16	3	2		5					4	4		12				89	
肺桿菌			31	10	7	1		11	3		2	1			2		1		1	4		3		77	
肺球菌		3	124			5	2	9	8		2	1			2		7		2	8		2		173	
アルカリゲネス		4	16	6	3		2	11	2			6							1	8		1	1	63	
ナイセリア			79						12								6			18				115	
緑膿菌			9	6		1	1	13	2											10	1	1		43	
コリネ属		1	26	5	1	1		2	6				1						1	11		2		58	
溶連菌			1																					1	
ジフテリー菌			1																	5				6	
連鎖状球菌			7		2				1					1						1				12	
カンジダ			39	4	4				2	1	2	1					3	2	1	2	1			62	
百日咳菌			1														4		1					6	
其他	腸チフス菌				1																			1	
	赤痢菌				4																			4	
	腸球菌、酵母菌	3	13	2																3			2	23	
小 計		16	543	81	77	17	15	150	84	6	7	33	18	25	2		35	11	23	143	6	22	16	1,330	
総 計		749						247				51		27		69			149		22	16			

てみた。まず西村⁸⁾は、大腸菌の薬剤感受性に関して1948～1950年の黒川⁹⁾の報告と1958～1961年の彼の成績とを比較して、全薬剤に対して大腸菌の感受性が低下していると述べ、各種薬剤に対する耐性菌出現頻度は、SM 35.7%，CP 29.8%，TC 36.9%，KM 0.6%であったと報告している。またKirby¹⁰⁾も近年における耐性菌の増加を指摘しているが、著者の成績でもその傾向がうかがわれる。

ブ球菌に関しては、昭和34年度の小酒井らの報告¹¹⁾によれば、一般にPC耐性が最も多く、次いでSM, TC, CP, EMの順であり、特にTC

耐性株の増加が目立っている。最近の三橋の報告¹²⁾でもブ球菌はTC, SM, PCに対して耐性を有するものが最も多く、しかも多剤耐性の性質を持つものが多くなっている。西村の報告⁸⁾によれば1948～1950年では、尿路感染患者尿中より分離したブ球菌の90%がPC濃度1mcg/mlで発育を阻止されたが、1958年～1961年ではそれが45%に低下している。また彼によれば1958～1961年のブ球菌の各種薬剤に対する耐性出現頻度は、PC耐性菌41.3%，SM耐性菌27.5%，CP耐性菌19.3%，TC耐性菌27.3%，KM耐性菌1.8%であったという。著者の成績では、

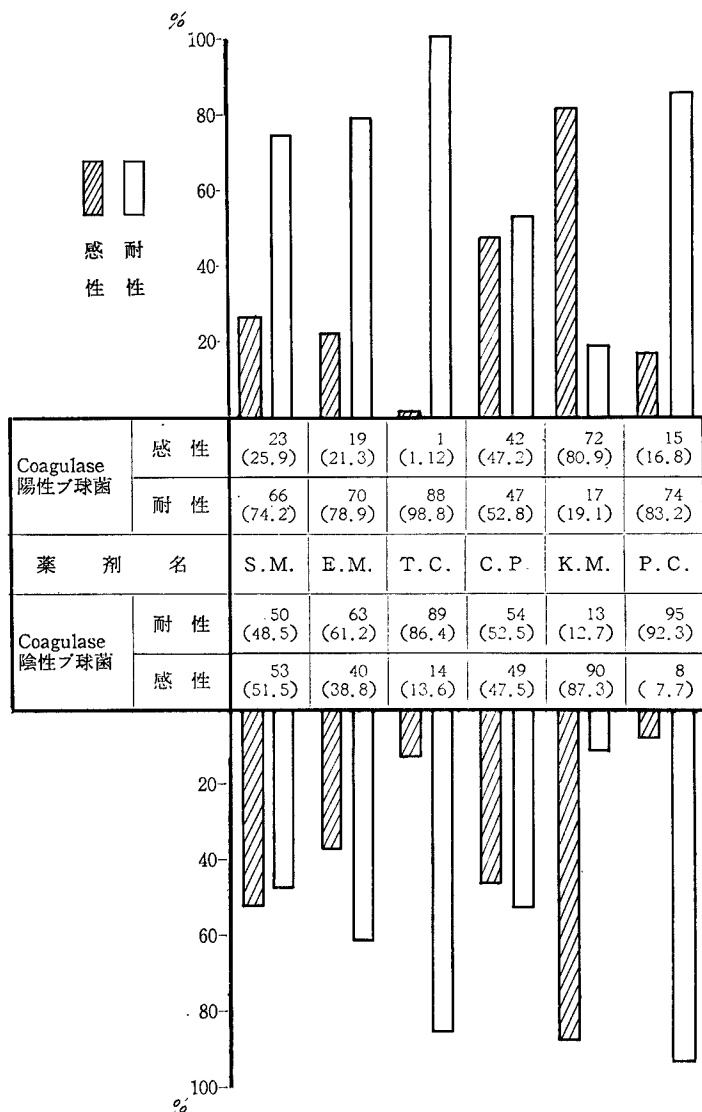


図8 尿路感染症 Coagulase 陽性ブ球菌、Coagulase 陰性ブ球菌の薬剤耐性 () 内は%を示す

尿路感染起因ブ球菌の耐性出現頻度は PC 耐性菌 83~92%, SM 耐性菌 48~74%, CP 耐性菌 52~53%, TC 耐性菌 86~99%, KM 耐性菌 13~19% となっており、西村の報告⁸⁾ に比し耐性菌の出現頻度は著しく高率となっている。この差は検査した年代の相違とも大いに関係があるようにも思われる。北本¹³⁾ も尿中耐性ブ球菌の頻度は PC-G に対して 80%, SM, TC に対して 50%, 新合成ペニシリンに対しては 60~70% といずれも耐性菌が多いことを指摘し、1957~1960 年に調べた小酒井の成績でも PC-G に対しては 70%, SM, TC に対しては 40%, CP, EM に対しては 10% の割合で耐性菌がみられたと記されている¹⁴⁾。

尿路感染症コアグラゼ陽性ブ球菌のみについては高井¹⁵⁾ が検索しているが、それによると 1959 年と 1960 年とでは耐性菌の占める割合はに対しては 33~45% に、SM に対しては 25~45% に、CP に対しては 15~20% に増加している。著者の 1964~1966 年における検査成績では SM に対しては 74%, CP に対しては 53% となっており年代と共に近時コアグラゼ陽性ブ球菌のみについても耐性菌の著しい増加がみられる。このように年代と共に近時著明な増加の傾向にある耐性菌の中で、欧米の報告¹⁶⁾ にもみられるごとく Gosling¹⁷⁾ によれば、常在性 CP 耐性ブ球菌は in vitro のみならず in vivo においても感受性株に変化し易いからであるとなえられている。著者の成績でも上に記したごとく諸家の報告とはほぼ同様で、TC に対して耐性を有するものが多いが、ブ球菌、大腸菌共に、過去における諸家の報告に比して明らかに耐性菌の増加が認められる。しかしながら著者が検索した少なくとも最近 3 カ年間の推移では、すなわち 1964 年と 1966 年とでは、その間に菌の耐性度の増加という傾向はみられず、いわゆる頭打ちの状態になっている。このことはさらに年次を追って検討する必要があるが、耐性菌の増加する傾向は最近 3 年間ににおいては、尿路感染起因菌に関する限り一応弱まったと思惟される。かかる耐性菌増加率の減退が如何なる原因によるかは明らかにし得ないが、すでに高率に耐性菌が存

在している今日では、耐性菌に対する認識が普及し、感染症を治療するに当り、臨床医家が耐性菌の出現を阻止するためかなりの配慮をするようになったこともその一つの原因ではないかと考えられる。

次にコアグラゼ陽性ブ球菌に対するフェージの問題についてであるが、従来院内感染として問題にされたこれら耐性ブ球菌では、フェージ型 80/81 が代表的のものであったが、近年あらゆる抗生物質に感受性を示さない型別不能株

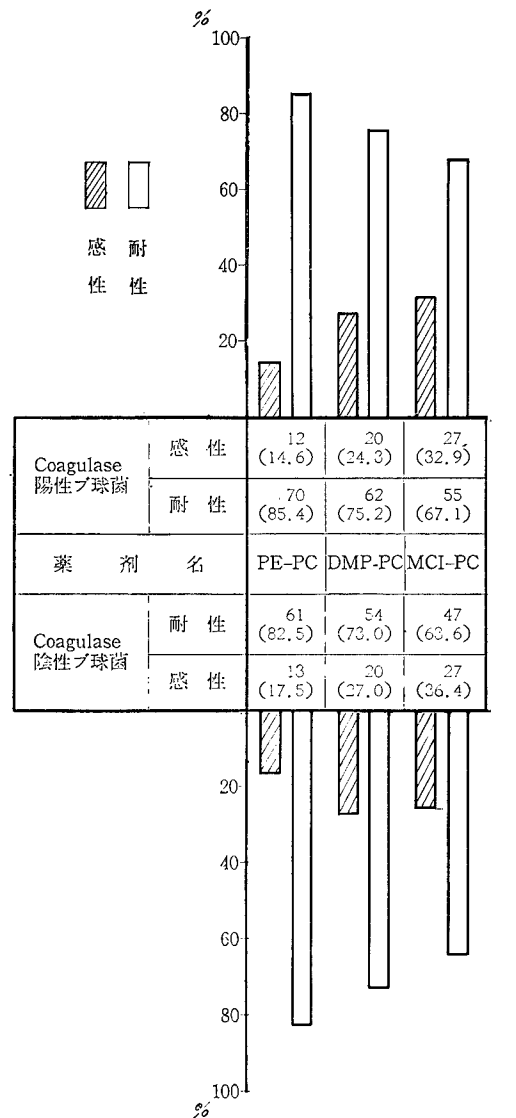


図9 尿路感染症 Coagulase 陽性ブ球菌、Coagulase 陰性ブ球菌の各種合成 PC に対する耐性 () 内は%を示す

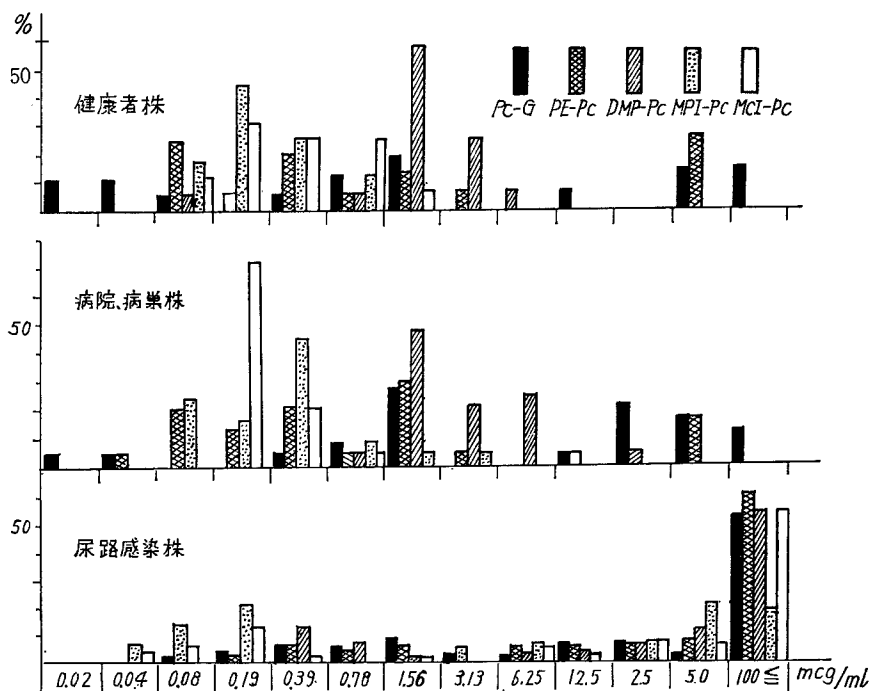


図10 合成 PC に対する Coagulase 陽性細菌の感受性分布

表 6 病院内各科別分離菌の薬剤耐性一覧表

耐性 科	耐 性 な き も の	一 剤 耐 性	二 剤 耐 性	三 剤 耐 性	四 剤 耐 性	五 剤 以 上 耐 性	計
泌 尿 器 科 (尿路感染症株)	8 (7.5)	7 (6.6)	12 (11.3)	15 (14.1)	19 (17.9)	45 (42.6)	106
内 科	18 (5.7)	65 (20.3)	60 (18.7)	45 (14.1)	77 (24.0)	56 (17.2)	321
外 科	9 (5.3)	25 (14.7)	20 (11.8)	27 (15.9)	47 (27.6)	42 (24.7)	170
整 形 外 科	1 (2.6)	5 (12.5)	4 (10.4)	5 (12.8)	14 (35.8)	10 (25.6)	39
産 婦 人 科		1 (4.8)	5 (23.7)	3 (14.3)	8 (38.1)	4 (19.1)	21
小 児 科	3 (8.9)	2 (5.8)	9 (26.5)	12 (35.3)	6 (17.7)	2 (5.8)	34
耳 鼻 咽 喉 科	8 (8.0)	13 (13.0)	9 (9.0)	16 (16.0)	20 (20.0)	34 (34.0)	100
眼 科			3 (30.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	10
其 他	3 (21.5)	2 (14.3)	5 (35.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	14
計	50 (6.2)	120 (14.8)	127 (15.6)	127 (15.6)	196 (24.0)	195 (23.8)	815 (100%)

が報告され、これは 1000 RTD のフェージ液を用いると、フェージ型54であるといわれている (Kinsley¹⁸⁾)。著者も尿路感染症患者の尿中より最近分離したコアグラゼ陽性ブ球菌についてそのフェージ型の型別を行ない、尿路以外の病巣より分離したものと比較検討してみたが従来の諸家の報告¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾におけると同様に尿路以外の病巣より分離した株では、フェージ型80/81 I 群が多数認められた。これに反し尿路感染症株では、I 群が1株も認められず、型別不能群が47株 (82.4%) と高値を示した。このように尿路より分離したブ球菌に型別不能群が特に多い理由は明らかではないが、尿という特殊環境にあって病原菌自身のバクテリオフェージに対する態度が、生体内におけるものと異なり、ひいてはそれが薬剤に対する感受性にも影響を与えたのではないかと考えられる。

一般に尿路感染菌として最も多いのは、大腸菌と *Aerobacter aerogenes* であるといわれている²⁴⁾²⁵⁾。一方化膿巣や敗血症から検出されるブ球菌は、ほとんどすべてコアグラゼ陽性であるが、小酒井²⁶⁾も述べているごとく、尿路感染症の尿中から検出されるものは、コアグラゼ陰性ブ球菌が決して少なくなく、著者の成績でも過去3カ年のうち、尿路より分離のブ球菌192株中、コアグラゼ陽性ブ球菌株は89株、陰性菌が103株であって、コアグラゼ陰性株の方が多かった。これは欧米においても同様の報告があり、尿路感染症の起因菌として同定されたブ球菌14株中、陰性株12株で、陽性株はわずか2株であったと Gallagher ら²⁷⁾は報告しており、コアグラゼ陰性株の増加が認められている。このようなコアグラゼ陰性菌の病原性の有無については種々疑問視される向きもあるが、著者の検索したこれら分離株の症例では、(1) 頻回の分離培養を行なったが、常に同一陰性株のみが認められ、(2) しかも尿路に明らかに感染性病変を有していた点、ならびに(3) 尿の菌数培養によって、その大部分が 10^5 /ml 以上を示していた点などから考えて、これらいわゆる従来非病原性と考えられていたコアグラゼ陰性ブ球菌も、尿路に関する限り、病

原性を持ち得るものと考えざるをえない。この点は、コアグラゼ反応が陽性であるか陰性であるかの別をもって病原性の有無を判定しようとした過去の諸報告と相反した結果であり、きわめて興味ある事実と考えられる。

本学病院における過去1カ年間の尿路以外の感染病巣より分離した分離部位別、起因菌別一覧表を検討し、かつその薬剤耐性をも比較検討した結果、尿路以外の感染病巣より分離培養したものでは尿路感染症患者の尿中から分離培養したものに比してブ球菌が圧倒的に多かった。近年グラム陰性菌による感染症の増加が問題とされつつあるが、少なくとも尿路感染以外の感染症にあっては、今日なおブ球菌によるものが最も多いとされている。しかし変形菌、緑膿菌等による感染もかなりの数に認められており、これらに対する治療対策も、今後さらにその必要性が増大するものと考えられる。

耐性菌の出現頻度に関しては検査成績の項でも述べたごとく、5剤以上耐性を示すものが尿路感染症株では42.6株の高率に認められ、他病巣よりのそれに比して明らかに高い。この理由に関しては明らかではないが、前にも述べたごとく、各種抗生剤治療によって一応その発育を阻止された菌が、尿という特殊環境下において、さらに何らかの機転で再び発育を開始した場合に、このような一般病巣菌とは異った態度を示すのではないかと考えられる。種々の他の合併症、ことに尿の停滞を伴うような合併症を有する患者の感染尿からは耐性菌の出現率が高く、このような事実も上述の考え方の一つの裏づけとなるものと思われ、今後治療面においてもこの点に充分な配慮が必要と思われる。

V 結 語

1) 過去3カ年間ににおける本学泌尿器科外来の尿路感染症患者は、泌尿器科患者総数のほぼ1/3を占め下部尿路疾患が多く、起因菌としては、大腸菌、ブ球菌がその大半を占め、特にブ球菌では、尿路以外の病巣感染に比してコアグラゼ陰性菌が多かった。

2) 主要尿路感染菌である大腸菌、ブ球菌の

各種薬剤に対する感受性試験を行なった結果、既存の抗生物質に対しては、KM, CER, CETを除いては何れにもかなりの耐性を示し、合成ペニシリン製剤に対しても同様であった。また全起因菌では5剤耐性株が全例の1/3以上を占めていた。尿路以外の感染巣より分離した菌では、尿路感染菌に比してブ球菌が圧倒的に多く、その耐性度を比較すると、尿路感染菌では5剤以上耐性を示すものが42.6%の高率に認められ、他病巣よりのものに比して尿路感染では耐性菌が明らかに多かった。

3) 尿路感染症より分離したコアグララーゼ陽性ブ球菌のフェージ型の型別をおこない。尿路以外の他科領域における感染症と比較した結果、それらでは、フェージ81, 88のI群が36.1%に認められたが、尿路より分離したものでは、型別不能群が47株(82.4%)と高値を示していた。

稿を終るに当り、御指導、御校閲賜った石神襄次神戸大学教授、山中太木大阪医大教授ならびに資料の提供を受けた本学中央検査科林泰三助教授、小児科西村忠史講師に深謝致します。

(本論文の要旨は、第11回日本化学療法学会総会、第14回日本泌尿器科学会中部連合地方会において発表した。)

文 献

- 1) 小酒井 望：最新医学，**15**：6，2～8，昭35.
- 2) 小酒井 望：日本臨床，**19**：6，1103～1110，昭36.
- 3) 衛生検査指針：1：26～36，昭33.
- 4) 高安久雄・寺脇良郎：診断と治療，**53**：6，1005，昭40.
- 5) 稲田他：泌尿紀要，**9**：11，595～602，昭38.
- 6) 稲田他：泌尿紀要，**9**：1，3～14，昭38.
- 7) 金沢 稔他：医人，**14**：6，36～37，昭40.
- 8) 西村洋司：日泌尿会誌，**53**：265，1962.
- 9) 黒川一男：日泌尿会誌，**46**：415，1955.
- 10) Kirby, W. M. M. et al. : J. A. M. A., **162** : 1, 1956.
- 11) 小酒井 望・舟橋と志子：診断と治療，**47** : 10, 1331, 昭34.
- 12) 三橋 進：日本臨床，**22**：8，74 (1724)，昭39.
- 13) 北本 治：日本医事新報，**2077**：9，昭39.
- 14) 高井修道：医人，**12**：5，昭38. より引用.
- 15) 高井修道：医人，**12**：5，昭38.
- 16) Spink, W. W. : Arch. Int. Med., **94** : 167, 1954.
- 17) Goslings, W. R. O. et al. : Arch. Int. Med., **102** : 691, 1958.
- 18) Kinsley, J. A. et al. : Am. J. Clin. Pathol., **39** : 586, 1964.
- 19) 紀田益二：小児科診療，**26**：7，昭38.
- 20) Monro, J. A. & Markham, N. P. : Lancet (London), **2** : 186～192, 1958.
- 21) Nahmias, A. J., Godwin, J. T., Updyke, E. L. & Hopkins, W. A. : J. Amer. Med. Ass., **174** : 1269～1275, 1960.
- 22) Finland, M., Hirsch, H. A. & Wallmark, G. : Arch. Int. Med., **105** : 383～397, 1960.
- 23) Timnury, M. C., Wilson, T. S., Hutchison, J. G. P. & Govan, A. D. T. : Lancet (London), **2** : 1081～1084, 1958.
- 24) Oseasohn, R. & Persky, L. : J. Lab. Clin. Med., **59** : 231～235, 1962.
- 25) Lindemeyer, R. I. et al. : Ann. Int. Med., **58** : 201, 1963.
- 26) 小酒井 望：最新医学，**19**：5，1238～1244，昭39.
- 27) Gallagher, D. J. A., Montgomerie, J. Z. & North, J. D. K. : Brit. Med. J., **1** : 5435, 623, 1965.

(1967年1月20日受付)