

婦人科領域における（特に子宮頸癌に合併した）尿路感染症の起炎菌と薬剤感受性に関する研究

長崎大学医学部産科婦人科学教室（主任 三谷 靖教授）

大学院学生 久保田 健二

概要 子宮頸癌の手術療法や放射線療法中は、高頻度に尿路感染症を合併し、屢々腎障害を招いて死亡の原因となる。

他方、抗生剤の発達に耐性菌の増加をきたし尿路感染症の様相に変化をもたらした。

私は昭和36年4月より昭和38年11月までの間に岡林手術後のもの63例、放射療法のもの43例、子宮頸癌以外の婦人科一般手術を受けたもの41例、産褥群31例、一般外来患者16例、子宮頸癌治療退院後追求した癌再来群14例にそれぞれ合併した尿路感染症を対照に起炎菌の種類、薬剤耐性を観察し次の結論を得た。

A) 起炎菌の分布について

1) 対照群ではブ菌 *Escherichia coli* がそのほとんどを占め、頸癌入院群ではブ菌に代つて *Proteus* が多い。

2) 頸癌合併群では2種以上の細菌が同時に感染する場合が少なくない。その頻度も癌の進行期が進むほど高くなっている。

B) 薬剤感受性について

1) 薬剤の尿中濃度を基準にして耐性率をみると、KMは最もすぐれた抗菌力を示した。

2) ブ菌は他のグラム陰性桿菌に較べ耐性菌はすくない。

3) 同じ腸内細菌でも尿路系にはいつたものは強い耐性を持ったものが多い。

4) 子宮癌群での尿路感染症起炎菌の耐性は対照群に比較して高い。

5) 耐性菌の高頻度に分布する原因の1つに院内感染の多いことは否定できない。

C) 治療について

1) 感受性テストは臨床効果の予測に完全とは云えないが充分に使用する価値がある。

2) KMは臨牀的にも勝れていた。

3) 消毒剤の抗菌力を検し、昇汞と *chlorhexidine* に強い抗菌力を認めた。

まえがき

産婦人科領域での尿路感染症は、その解剖学的或は生理的特徴により高頻度に発現し、なかでも子宮頸癌術後尿路感染症は脊椎損傷患者のそれに似て細菌学的根治は困難で更に重要なことは単に尿路感染症としてとらえず腎障害をもたらす子宮頸癌の予後を悪くし、他方起炎菌や薬剤感受性は日を追つて変化し治療を複雑困難にしている。

このような見地から私は可及的短期間に扱った子宮頸癌に合併した尿路感染症患者及び対照の意味で頸癌合併以外の尿路感染症患者の主として起炎菌の薬剤感受性について研究を行なつた。なお起炎菌の検索は薬剤耐性の観察を主眼としたためと一般に尿路感染症の原因と認められている菌が腸内細菌群とブドウ球菌であるためこの二者を主に行なつた。

1. 実験材料

昭和36年4月より昭和38年11月までの間当教室で治療した岡林式広汎性子宮全剝術施行例（以下岡林と略記）

63例（Ⅰ期9例、Ⅱ期38例、Ⅲ期16例）、放射療法例43例（Ⅰ期2例、Ⅱ期11例、Ⅲ期27例、Ⅳ期1例、外陰癌2例）、一般婦人科手術施行例41例、産科病棟で分娩せるものの31例、一般外来患者16例、子宮癌再来患者（以下再来と略記）14例の計208例である。

なお岡林例では感染予防の目的で術後マイシリン（以下MOと略記）1g/日筋注及び持続導尿を1週間行い、その後残尿が50cc以下を3日以上持続するまで6時間おき導尿を行い、更に症例によつてはX線後照射を行い、放射群ではRa局所照射を約4,000～7,000 mghの後、X線にて固定照射（4門）総量12,000r回転照射約8,000rを一般に行なっている。また産褥群は産科専用の病棟で分娩、産褥を経過したものである。

2. 起炎菌について

1 実験方法

尿は尿道口及び陰前庭部の清拭消毒後滅菌ネラトンカテーテルを膀胱に挿入し滅菌試験管に採集した後、2～3白金耳をワイヨン培地に培養、その濁濁で菌の有無を

昭和39年12月1日

久保田

1149—29

確認し、残りの尿は沈渣単染色後鏡検し、次いでB T B 培地37°C24時間培養し、コロニーをT S I 培地37°C24時間培養、これについて劉¹⁾の方法でグラム鑑別及び単染色と同時にS I M及びMR-VP 培地に培養し、以下必要に応じて生化学性状検査をビオテスト(栄研)を用い全て坂崎²⁾の腸内細菌検索法によつて同定した。

なお子宮頸癌に合併の尿路感染症の診断については、細菌尿＝尿路感染症準備状態→尿路感染症という見地からヴィヨン培養(+)は感染症とみなし、他群については自覚症、尿沈渣所見等を参考に感染症と決定した。

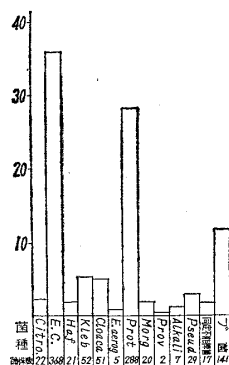
2 起炎菌の分布

対照の患者例数は第1表の如くで一症例からは同時期に数種の菌株を得たり、何度も感染を繰り返したため208人より1,023株を検出同定した。総起炎菌の出現分布は第2表の如く *Escherichia coli* (以下 E.C. と略記)、*Proteus* (以下 Prot. と略記) 及びブドー球菌(以下ブ菌と略記) 等が多いが療法別では岡林及び放射群はかなり相似の Pattern を示し、ブ菌の分布率が少なく Prot. が30~35%と多いのが特徴である(第3表参照)。

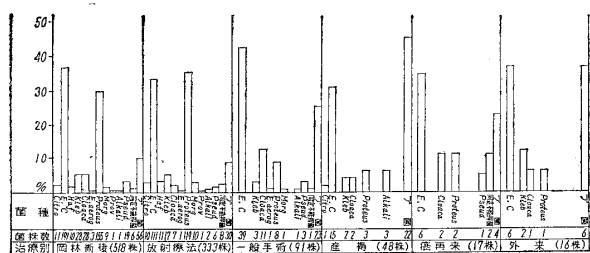
第1表 治療別例数と菌株数

	岡林	放射	一般	産褥	外来	計
症例数	63	43	41	31	14	208
菌株数	518	333	91	48	17	1023

第2表 起炎菌分布 (1023株)



第3表 起炎菌の治療別分布



3 起炎菌の出現状況

岡林及び放射群中感染が慢性に経過したものうち43例について起炎菌の推移をみると第4表の如く菌が固定したものはE.C. が最も多く次いで Prot. Klebsiella (以下 Kleb. と略記) 又一時的に出現するものではProt. Kleb. ブ菌の順に証明されて感染症の様相を複雑にしており、その一部について第5表に示した。

第4表 菌の出現状況

菌	菌固定数	一時出現回数	菌	菌固定数	一時出現回数
E.Coli	38	24	Prot.	18	43
Prot.	18	43	Kleb.	5	14
Kleb.	5	14	Cloaca	3	6
Cloaca	3	6	Citro	1	5
Citro	1	5	ブ菌	11	11
ブ菌	11	11	その他	6	6
その他	6	6	Total	65	109

第6表 混合感染

菌	5	10	15	20	25	30	35	40	45
1 岡林	Prot.	Cloaca	EC	Prot.	Cloaca	Prot.	EC	EC	EC
2 "			Prot.						
3 "	Prot.	EC	Prot.	EC	Prot.	EC	Prot.	EC	EC
4 "	Prot.	EC	Prot.	EC	Prot.	EC	Prot.	EC	EC
5 "			Prot.						
6 "			Prot.						
7 "			Prot.						
8 "			Prot.						
9 "			Prot.						
10 放射			Prot.						
11 "			Prot.						

第5表 起炎菌の出現状況

4 混合感染

同時に2種以上の細菌による混合感染は第6表の如く岡林、放射、再来群の順に存在し、岡林と放射群の中でも癌の進行期が進むほど高率で混合感染の菌間の特有な結びつきについての検索では何らの関係も見出せなかつた。

5 小括並びに考按

子宮頸癌に合併した尿路感染症がその予後に重要な意義を持つことは Ward³⁾ の報告の如くで諸家⁴⁾⁵⁾ の報告にもあるように高率に発症する。

私は208人の尿路感染症患者より1,023株を分離同定し、岡林、放射群に各々518, 333株を得、長い入院期間を考慮しても此等に尿路感染症の多いことは否定できない。なお子宮頸癌治療時に合併した尿路感染症の診断は水野⁶⁾、真柄⁷⁾ 等も云うようにヴィヨン培養(+)は感染症とみなした。

起炎菌を療法別に観察すると特色がみられ外来及び産褥群、一般手術及び癌再来群はそれぞれ似かよったパタ

ーンを示し病状或は治療内容に類似性を見出す点で興味深い。

一方岡林及び放射群では他群に比しブ菌がすくなく山本⁴⁾が岡林群で他群に比し Prot を高率に認めた発表や川中子⁵⁾の岡林群では E.C. 以外の桿菌が多いという報告、中村⁶⁾の起炎菌分布の報告にも一致する。ブ菌の検出率が低いのは後述のように感受性が比較的良好なため予防的に行われる抗生剤使用によつて減少したものと考ええる。

川中子⁵⁾は岡林術後及び放射群の Ra 治療開始後早期に細菌が出現すると云い、その消長についても報告しているが確かに菌の感受性、薬剤使用、治療時の感染等極めて多数の因子に関係するためはなはだ複雑で、わずかに固定菌では E.C. が多く、Prot. は一時的に出現するものが多いことを認めるにとどまつた。

混合感染については、臨床的に如何なる意味があるか不明だが混合感染中、岡林群66.7%、放射群55.8%、再来群に40%といずれも子宮頸癌合併群に多く、又岡林群ではⅠ期よりⅢ期、放射群でも略Ⅰ期よりⅣ期と尿路障害や全身衰弱の程度に比例して多発し興味深い。

3. 薬剤感受性について

1 実験方法

平板希釈は分離後保存菌を SM, KM, EM, CP, TC, Sulf. につき、各薬剤を各々任意の濃度に希釈した標準液を Sulf. を除きハートインフュージョン培地に加え平板上における被験菌の発育する最高濃度を耐性とし Sulf. は同様にミュラーヒントン培地で検した。薬剤の血、尿中濃度は第7表を基準とした。

第7表 薬剤の血及び尿中濃度 (γ/cc od U/cc)

薬剤名	血中濃度	尿中濃度
SM	10	50
KM	10	30
EM	2	10
CP	10	30
TC	10	30
OL	5	15
PC	2	10
FD	150	300
FC	150	200
Sulf	150	300

拡散法は、Furadantin, Furacin ディスク (Difco) を除き栄研感受性ディスク (3濃度), 一部昭和ディスクを用い、菌の接種はハートインフュージョン培地を用い栄研及び Difco ディスクでは高濃度ディスクにも阻止帯を作らぬものを尿中濃度耐性菌、高濃度ディスクのみに阻止帯を作るものを血中濃度耐性菌とした。

昭和ディスクについては規定の方法で最小発育阻止濃度を測定し第7表を基準に判定した。

2 薬剤感受性

前述の薬剤濃度を基に血中濃度における薬剤別菌別耐性比率を第8表に示した。

勿論菌特有の自然耐性薬剤もあり一様の判断は許されないが綜括的にKM25.6%に耐性菌を認めるのみで最も感受性に富み、次いでニトロフラン誘導体が35.3%、49.0%で Sulf. PC はそれぞれ93.9%、89.7%と非常に感受性が悪く他も82~86%が耐性であつた。

第8表 血中濃度よりみた薬剤別菌別耐性比率

菌種	Sulf	CP	TC	SM	KM	PC	EM	OL	FD	FC	菌株数
Citra	100.0	93.8	93.8	100	25.0	100	100	100	40.0	50.0	16
E.C.	97.2	71.9	88.0	87.3	12.7	93.8	88.0	94.4	26.9	38.1	141
Haf	100	100	100	100	0	100	66.7	100	83.4	100	6
Kleb	95.9	91.7	91.7	95.9	22.0	100	100	100	37.1	66.7	24
Cloaca	94.8	94.8	84.2	92.2	25.0	96.2	97.3	100	36.1	75.0	38
Prot	100	98.0	94.9	100	18.5	98.2	93.4	97.6	51.4	37.0	136
Morg	100	100	100	100	22.3	100	100	100	100	100	8
Alkali	100	100	100	100	20.0	100	80.0	100	100	100	5
Pseudo	100	100	100	100	97.0	100	100	100	92.4	84.2	29
同定不明菌	98.9	98.9	98.9	96.7	93.4	98.6	98.9	85.8	50.0	50.0	9
丁度	80.4	51.6	57.0	59.9	11.1	44.5	53.7	55.9	12.3	42.1	127
計	93.9	83.5	82.0	84.7	25.6	89.7	83.0	86.6	35.3	49.0	539

第9表 尿中濃度よりみた薬剤別菌別耐性比率

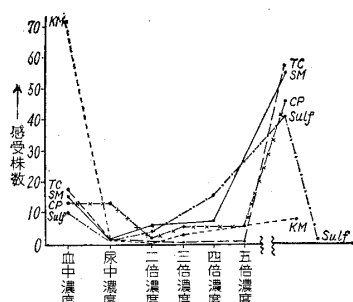
菌種	Sulf	CP	TC	SM	KM	PC	EM	OL	FD	FC	菌株数
Citra	93.7	62.5	93.7	87.4	18.8	100	43.7	100	20.0	25.0	16
E.C.	90.8	78.1	74.5	65.5	7.2	91.2	86.2	90.3	9.4	0	141
Haf	100	100	100	100	0	83.4	34.0	100	0	0	6
Kleb	91.7	66.7	79.2	58.4	0	100	54.2	87.5	13.0	25.0	24
Cloaca	92.1	86.9	88.5	81.6	5.3	91.5	73.0	95.0	5.6	42.9	38
Eaerog	100	100	100	100	0	100	100	100	100	100	2
Prot	100	75.8	89.0	68.4	4.4	91.2	67.0	92.8	20.6	16.0	136
Morg	100	100	100	100	0	100	75.0	100	12.5	25.0	8
Prov	100	100	100	100	0	100	100	100	0	0	1
Alkali	100	100	100	100	0	80.0	60.0	100	0	0	5
Pseudo	86.3	100	96.6	31.1	44.9	100	82.8	100	70.4	57.2	29
同定不明菌	88.9	88.9	88.9	55.6	11.2	85.7	88.7	100	50.0	50.0	9
丁度	23.7	31.5	40.2	3.1	42.2	32.2	40.7	6.2	21.1	12.7	127
計	87.1	66.2	76.5	65.0	7.1	82.0	62.5	73.7	18.9	54.2	542

菌種別には Pseudomonas (以下 Pseudo. と略記) はKMにも87.0%に耐性でブ菌は桿菌に比しよい感受性を示した。

尿中濃度耐性比率 (第9表) と血中濃度での差は、大きいものでEM27.3%、SM19.7%、小さいものでOL3.3%、PC6.1%、他は15%前後にみられた。

尿中濃度耐性菌ではブ菌、Kleb. cloaca が比較的すくなく薬剤別ではKM7.1%、N-F誘導体が15.7%と18.9%以外は尿中濃度でも50%以上に耐性菌を認め、Sulf87.1%、PC82.0%、CP66.2%、TC70.5%となつている。

次に耐性の強さをみるため尿より分離したものうち83株のグラム陰性桿菌を第10表の如く5剤について検し



SEPARATION SOLVENT	0	1	2	3	4	5	6	7	8	計	%
Citra.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	7	2.1%
E.C.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	95	29.3
Haf.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	1	0.3
Kleb.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	17	5.2
Cloacia	..	..	..	..	..	..	..	..	..	20	6.2
Energ.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	8	2.5
Prot.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	82	25.3
Marg.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	2	0.6
Prov.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	6	1.9
Alkali.	..	..	..	..	..	..	..	..	..	2	0.6
Pseudo	..	..	..	..	..	..	..	..	..	21	6.5
留残物	..	..	..	..	..	..	..	..	..	1	0.3
計	30.7	4	18	25	51	77	80	28	11	364	100
%	9.3%	1.2	5.5	7.1	15.7	23.8	24.7	8.7	3.4		100%

Sulf. CM. TC. SM. KM. PC. EM. FD

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	計	%
回祿術後 放射療法	●●●●●	●		●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	163	50.3%
一般手術	●●●●●			●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	90	27.7
產褥	●●●●●			●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	50	15.2
瘰癧再求	●●●●●		●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	6	1.9
外來	●●●●●	●	●●●●●		●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	11	3.4
合計	30	4	18	25	51	77	80	28	11	324	100
%	9.3	1.2	5.5	7.7	15.7	23.8	24.7	8.7	3.4	100	

Sulf. CM. TC. SM. KM. PC. EM. FD

藥劑	便中菌 83株						尿中菌 50株					
	Sal	CP	TC	SM	KM	EM	Sal	CP	TC	SM	KM	EM
感受性菌	15	54	34	49	59	29	2	7	7	9	42	14
水中濃度	11	11	36	28	3	44	1	5	6	9	22	4
耐性菌(%)	(12)	(12)	(43)	(34)	(4)	(53)	(2)	(10)	(11)	(44)	(8)	(52)
水中濃度	57	18	13	6	1	10	47	38	37	19	4	10
耐性菌(%)	(69)	(21)	(16)	(7)	(1)	(12)	(94)	(76)	(74)	(38)	(8)	(40)

	Sufj	CP	TC	SM	KM	EM	Total
便中、園方が 愛護の態度 を有する	—	—	—	—	—	0	0%
便中、園方が 愛護の態度 を有する	—	1	1	3	—	10	98%
便中、園方が 愛護の態度 を有する	3	6	3	—	—	12	418
便中、園方が 愛護の態度 を有する	—	3	4	7	2	18	294%
両者同じ	14	7	9	7	15	10	62
							60.8%
							102
							100%

第15表 尿・便分離菌のCPに対する感受性

	T_{cc}	5	15	50	100	250	500	1000
炭分離態				X	XX	XXX	XX	XXXX
焦分離態		●●●●●		●●●●		XX		XXXX XXX

あつたが逆に尿中菌では便中のそれより悪いものが多く30株(29.4%)でうち12株(11.8%)には著明な差がみられCPにおいてその差は最も大きいことがわかつた。また期を異にして同一症例の尿中より分離した20株及び便中分離の16株のECで第15表のように5~1,000 γ /ccの加CP培地でCPの最低発育阻止濃度を測定した結果、尿分離菌中10株(50%)は1,000 γ という強い耐性を獲得しており100 γ 以下のものは1株にすぎない。他方便分離菌では1株の1,000 γ 耐性を除きすべて100 γ 以下で更にその過半数は15 γ 以下で尿中菌に比してよい感受性を示している。

5 耐性の獲得と諸因子

菌の耐性獲得についての基礎的研究は極めて多いが未だ結論を得ず、特に臨床面では複雑な事象が交錯してその正体の把握は困難と思われる。

1) 感受性と治療別の関係

治療の差による耐性状況を観察するため、542株について治療別に薬剤耐性比率を尿中濃度を基準にして算出し第16表に示したが岡林と放射の頸癌入院群に最も高く、次いで癌再来と一般手術群で産褥及び一般外来群は共に低く、薬剤によっては小さな変動はあるが、一般にこのような **Pattern** がみられる。

然しながら前述の如く耐性の頻度は菌株の種類特にグ

ラム陰性桿菌と陽性球菌でかなり異なるので桿球菌別に観察すると第17表と第18表のように桿菌の **Pattern** は前表と略一致し、ブ菌では岡林術後群が放射、一般手術、癌再来群より低い耐性率を認めたが総じて岡林、放射群の頸癌合併入院中のものに耐性率の高いことが察せられる。

2) 薬剤使用の有無との関係

尿路感染症発生までに何等かの薬剤を用いたものと、全く用いないものとの耐性率を比較するため第19表の如く桿菌，球菌別及び入院外来別にみると同じ非治療群でも入院群では外来群より高率で院内感染の可能性を意味しており入院後何らかの薬剤治療を受けた群は非治療群より更に高い頻度を示して治療中の交叉耐性や菌交代現象等によつて薬剤抵抗性のたかまることを暗示している。

第19表 入院外来別耐性菌頻度

	樟園		ブ園	
	外果	入貯	外果	入貯
SM	24.57	62.79	12.14	33.43
KM	8.17	—	—	7.37
EM	87.80	100	—	8.85
TC	13.54	82	—	33.55
CP	25.41	56	—	21.60
Colist	—	75.68	—	50.70
NOV	—	33.60	—	—
Sulf	13.79	82	—	91.10
NEIRA	—	25.19	—	—

3) 使用薬剤との関係

ある薬剤を使用した際、その薬剤に耐性菌が増加するのは当然だが特定の他の薬剤にも耐性を持つようになる交叉耐性、或は反対にその薬剤が耐性になれば別の特定薬剤の感受性がかえつてよくなる現象など細菌学的にも

第16表 治療別薬剤別耐性比率

治療法 果劑名	岡林術後	放射療法	一般手術	瘻 褥	癌 再 來	外 來
	238	138	85	48	17	16
Sulf	90.8%	94.2	84.8	56.3	88.3	75.0
CP	78.6	66.0	58.9	31.3	64.8	31.3
TC	81.1	76.1	60.0	31.3	64.8	43.8
SM	71.1	63.8	65.0	56.3	64.8	12.5
KM	7.6	7.4	7.1	2.1	17.7	0
PC	85.3	88.9	79.7	60.5	80.0	75.0
EM	54.7	74.0	45.2	48.0	58.9	0
OL	86.3	86.7	83.0	20.0	50.0	68.8
FD	18.5	17.6	6.8	0	25.0	0
FC	26.5	11.6	10.6	0	0	0
平均	60.0	58.6	44.1	30.6	51.4	30.6

第17表 治療別薬剤別耐性
比率（桿菌）

治 療 別 藥 劑 名	岡林術後	放射療法	一般手術	產 褥	癌再來	外 來
	196	108	62	26	13	10
Sulf	98.0%	98.1	91.1	65.4	84.6	80.0
CP	89.3	76.9	71.0	30.0	84.6	50.0
TC	91.3	85.2	72.6	46.2	69.3	50.0
SM	79.1	70.4	66.1	69.3	69.3	20.0
KM	8.2	9.3	8.2	3.8	23.1	0
PC	94.4	97.5	89.1	77.0	75.0	100
EM	61.7	77.8	47.6	69.3	76.9	0
OL	96.8	95.8	87.2	50.0	62.5	90.0
FD	20.2	21.4	9.4	0	33.3	0
FC	26.3	11.9	10.8	0	0	0
平均	66.5	64.4	55.3	42.4	57.9	39.0

第18表 治療別薬剤別耐性比率（ブ菌）

治癒例數 藥劑名	岡林術後	放射療法	一般手術	瘻 痔	癌 再 來	外 來
	42	30	23	22	4	6
Sulf	57.1%	80.0	65.2	45.5	100	66.7
CP	28.6	26.7	26.1	18.2	0	0
TC	33.3	43.3	26.1	13.6	50.0	33.3
SM	33.3	40.0	60.9	40.9	50.0	0
KM	4.8	0	4.4	0	0	0
PC	32.2	52.7	46.2	40.9	100	33.3
EM	21.4	60.0	39.1	7.7	0	0
OL	39.3	50.0	62.5	0	0	33.3
FD	10.5	3.6	0	0	0	0
FC	27.8	12.5	10.0	0	0	0
平均	28.8	36.9	34.0	16.7	30.0	16.7

昭和39年12月1日

久保田

1153—33

第20表 使用薬剤と耐性獲得薬剤（桿菌）

使用薬剤 (症例数)	耐性獲得し 薬剤なし	Sulf	CP	TC	PC	KM	SM	EM	FD
使用薬剤なし(6)	2	3	1	2	2	0	2	1	1
Sulf (8)	3	1	4	2	0	2	3	4	1
CP (28)	7	15	12	13	12	6	12	7	1
TC (9)	2	4	4	4	4	2	2	2	1
PC (26)	1	22	19	20	14	4	19	15	1
KM (15)	4	7	7	6	5	4	6	7	2
SM (28)	4	22	19	20	12	4	19	13	1
EM (7)	3	2	2	2	1	1	3	3	0
FD (2)	1	0	0	0	0	1	0	0	0

第21表 使用薬剤と耐性獲得薬剤（ブ菌）

使用薬剤 (症例数)	耐性獲得し 薬剤なし	Sulf	CP	TC	PC	KM	SM	EM	FD
使用薬剤なし(3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulf (3)	1	1	1	0	0	2	1	0	0
CP (6)	4	4	4	4	2	0	4	2	0
TC (3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
PC (9)	4	5	4	4	2	0	5	2	0
KM (6)	5	1	1	1	0	0	1	1	0
SM (11)	6	5	4	4	2	0	5	2	0
EM (2)	1	1	1	1	0	0	1	0	0
FD (1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

耐性の獲得は複雑を極めるが岡林群について薬剤を使用して新しく耐性となった薬剤との関係を桿菌、ブ菌別に検討して第20及び第21表に示す。表中、左欄の薬剤を使用した場合■印部の上段に示す薬剤は耐性を獲得すると云われるもので同じく□印は比較的獲得しやすい、□及び□印は左欄の薬剤が耐性となった場合、むしろ上段の薬剤感受性が増す或はやゝ増すと云われていることを意味するもので数字は左欄薬剤を使用した際、上段薬剤が新しく耐性となった症例数である。

本剤を使用しない場合でも多くの薬剤が耐性化しており、又細菌学的に耐性化されてもよいと思われる薬剤が必ずしもそうでないことはブ菌も同じで臨床面での薬剤耐性獲得が単純な問題でないことを物語っている。

4) 岡林術後日数と耐性の関係

術後日数と薬剤感受性の関係を見るため岡林術後のECについての感受性を術後10日以内、11～30日、30日以上3群に分け観察するとKM、FDなどECに感受性の高い薬剤を除くと、術後11日以上のは耐性菌が多くなるがその場合30日以内のものと以上との差はみられ

第22表 術後日数と薬剤感受性 (E. Coli)

	Sulf	CP	TC	SM	KM	PC	EM	OL	FD
10日以内	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
11～30日	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
30日以上	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●

●印は耐性菌 ○印は感受性菌

なかつた(第22表参照)。

もし色々な検討で入院治療ということが耐性獲得に何等かの要因ありとすればすでに入院間もない時期に関係するものと考えられ院内感染等が重要な原因と思われてくる。

5) 起炎菌の耐性における菌間相互関係

三橋⁹⁾が大腸菌の耐性伝達は transformation, transduction 或は口過因子によつて行なわれるものでなく菌と菌との接触を必要とし耐性伝達が Conjugation によると云うことが確実視されてきたと述べるように混合感染時の菌相互の耐性関係はその伝達に重要な意義を持つと思われるが混合感染菌相互について、2日以内同時に存在したものの36例、5日以上のもので34例につき各々感受性の一致について検討したが、両者間に有意の差は認められず5日以上のものの方にわずかに感受性 Pattern の一致乃至略一致したものが多くみられた程度でR因子についての関係も明確でなく更に菌種間の耐性伝達に対する特有な結びつきも見られなかつた。

6) 小括並びに考按

抗生物質の起炎菌への効果は病巣部の薬剤濃度に左右されるが、それら薬剤濃度は感染症の病巣部位によつて著しく異っている。

多くの感染症では薬剤血中濃度を以てて効果の指標として大きな誤りはないが尿路感染症では薬剤尿中濃度が高いため単に血中濃度のみを以てて効果を予測することは不当であり更に血中或は尿中濃度を決定することもむずかしい問題で薬剤尿中濃度については Tunevall¹⁰⁾、金沢¹¹⁾の報告もあるが必ずしも一致せず報告中最も普遍的と思われるものを基準にして血中及び尿中濃度耐性菌比率を算出したが尿路感染症における耐性、感性の基準は尿中濃度を以ててするのが妥当と思われる。

この場合の耐性比率を菌種別にみると、上田¹²⁾等も云うように、耐性ブ菌はすくなく、薬剤別ではKMとネトロフラン誘導体以外は極めて感受性に乏しく、しかも耐性菌のほとんどは薬剤尿中濃度の4～5倍以上の強い耐性を獲得している。

婦人の尿路感染症では EC, Kleb. Prot. 等は自己の腸内細菌が移行して感染すると川中子⁵⁾が菌型検索の結果報告しているが同じ腸内細菌でも尿路中のものは便中にある時とは異つて、それが薬剤の尿中便中の排泄濃度の差によるものか或は便中菌が直接尿中へ入るのではなく他で耐性を獲得したものが改めて尿路へ感染するためか、いずれにしても尿路にはいり尿路感染症起炎菌とな

つた腸内細菌は腸内にある時とは違って強い耐性を持っている。

又同じ尿路感染菌でも症例の治療法なり身体状態で一様でなく治療別では岡林或は放射線療法の子宮頸癌入院中に合併したものに強い耐性を示すが臨床的観察では薬剤使用の有無や使用薬剤と耐性獲得薬剤との関係、混合感染菌同志間の耐性伝達などいわゆる細菌学的耐性獲得の原理によるものとは確認しがたく、むしろ薬剤投与の有無に拘らず入院自体や入院日数等に深い関係がみられるところから院内感染や菌交代現象等によつて耐性菌が多く存在するものと解される。

5. 治療について

感受性テストと臨床効果につき検討し更に消毒剤の抗菌力をみるため日常一般に使用され尿路の消毒にも用いられることの多い消毒剤について細菌学実習提要¹³⁾「消毒薬の検定法」に従つて実験を行なつた。

1 サルファ剤について

感性テストの感受性は極めて悪くがテスト結果の判るまで便宜上用いる等の理由で屢々使用されるが第23表のようにテストの結果はすべて耐性であつたが8例に3～11日間使用されている。臨床効果は一例にも見られずテストなしの12例もすべて無効でサルファ剤使用20例中臨床効果のあつたものは皆無であつた。

第23表 感受性テストと臨床効果 (Sulf)

感受性 の有無	臨床 効果	効果判定までの使用期間(日) ()内は症例数
感 性	あり	0
	なし	0
耐 性	あり	0
	なし	3日(2), 4(2), 5, 6, 8, 11,
感 性 行 試 験 す	あり	0
	なし	1日, 3(3), 4(3), 5(2), 6, 8(2).

2 抗生物質について

教室で一般に用いる6剤を検討して個々の薬剤については第24表～第29表に示した。

感染性テストで感性と認められたが臨床効果のなかつたものを「感性誤差」、耐性で臨床効果を認めたものを「耐性誤差」、感受性テスト無施行例については臨床効果のないものを「臨床耐性」とし各々その率を算出して第3表に示した。なお薬剤使用は原則としてMC 1 g/日筋注, SM 1 g/日筋注, TC 1 g/日内服又は筋注, EM 1,000～1,200 mg/日内服, CP 1 g/日筋注又は内服, KM 1 g/日, 0.5 g/日, 1 g/隔日筋注を行なつた。

第24表 感受性
テストと臨床
効果 (MC)

感受性 の有無	臨床 効果	効果判定までの使用期間(日) ()内は症例数
感 性	あり	3日, 3, 9
	なし	7日
耐 性	あり	0
	なし	3日(2), 5, 6, 9
感 性 行 試 験 す	あり	4日(2), 5, 6
	なし	3日(2), 4, 5(4), 6(1), 7(2), 8, 10, 15

第25表 感受性
テストと臨床
効果 (SM)

感受性 の有無	臨床 効果	効果判定までの使用期間(日) ()内は症例数
感 性	あり	5日
	なし	0
耐 性	あり	7日
	なし	2
感 性 行 試 験 す	あり	0
	なし	2日, 5

第26表 感受性テ
ストと臨床効果
(TC)

感受性 の有無	臨床 効果	効果判定までの使用期間(日) ()内は症例数
感 性	あり	0
	なし	3日
耐 性	あり	0
	なし	4
感 性 行 試 験 す	あり	4日
	なし	3日(2), 4, 5, 6

第27表 感受性テ
ストと臨床効果
(EM)

感受性 の有無	臨床 効果	効果判定までの使用期間(日) ()内は症例数
感 性	あり	5日
	なし	2日, 4
耐 性	あり	8日
	なし	5日(2), 6, 7, 9, 11
感 性 行 試 験 す	あり	3日, 4, 5(2)
	なし	2日, 3(2), 5, 6, 7, 9

第28表 感受性
テストと臨床
効果 (CP)

感受性 の有無	臨床 効果	効果判定までの使用期間(日) ()内は症例数
感 性	あり	4
	なし	2日(2), 3, 4
耐 性	あり	8
	なし	3日(3), 4(2), 8, 10, 14
感 性 行 試 験 す	あり	3
	なし	3日, 8, 12

第29表 感受性
テストと臨床
効果 (KM)

感受性 の有無	臨床 効果	効果判定までの使用期間(日) ()内は症例数
感 性	あり	17
	なし	1日, 2(4), 3(3), 4(5), 6, 9
耐 性	あり	3
	なし	2日, 4, 5
感 性 行 試 験 す	あり	0
	なし	4日

第30表 感受性テストと臨床効果

薬剤名	MC	SM	TC	EM	CP	KM	計
感性誤差率	25%	0	0	0	42.9	5.5	15.6%
耐性誤差率	14.3%	0	0	0	28.6	0	10.7%
臨床耐性率	71.4%	100%	66.7%	50.0%	70.8%	12.5%	72.4%

感性誤差はMC 7日, CP 8, 10及び14日, KM 5日使用の5例, 反対に耐性誤差はCP 3例, SM, EMに各1例でCPにいずれの場合にも誤差例を3例ずつ認めたが総体的には感性誤差例は32例中5例15.6%, 耐性誤差例は25例中5例20.5%であつた。なお率の算出に際して、臨床効果無効例の中には、実際は臨床効果の得らるべきものが単に薬剤使用期間が短かすぎたため効果を得られなかつた場合があるため薬剤使用4日以内の無効例は省いて検討した。臨床耐性率も少数例のため感受性テストのそれとの比較は無意味であるがKMを除きいずれも高率を示した。なおKM有効例における菌消失までの期間は1～9日, 平均3.6日であつた。

3 その他の化学療法剤について

KMと共に感受性を示したものにニトロフラン誘導体がある。

当教室ではFuradantin 1日量200mgを4分服させているがその臨床例について第31表に示した。

9例に使用したが、うち副作用のないものは1例にすぎず他の8例はいずれも嘔気、胃痛、食欲不振等を訴え

昭和39年12月1日

久保田

1155-35

第31表 フラダンの臨床成績

感 性	耐 性	感 性 行 動 試 験 不 可
あり	あり	あり
3	2	0
① 32錠服用後嘔気	① 1錠服用後嘔気	① 副作用なし
② 服用後嘔気	② 2錠服用後嘔気	② 2錠服用後嘔気中止
③ 服用後嘔気	③ 3錠服用後嘔気中止	③ 3錠服用後嘔気中止
④ 1錠服用後嘔気	④ 4錠服用後嘔気中止	
⑤ 2錠服用後嘔気	⑤ 5錠服用後嘔気中止	
⑥ 3錠服用後嘔気	⑥ 6錠服用後嘔気中止	
⑦ 4錠服用後嘔気	⑦ 7錠服用後嘔気中止	
⑧ 5錠服用後嘔気	⑧ 8錠服用後嘔気中止	
⑨ 6錠服用後嘔気	⑨ 9錠服用後嘔気中止	
⑩ 7錠服用後嘔気	⑩ 10錠服用後嘔気中止	
⑪ 8錠服用後嘔気	⑪ 11錠服用後嘔気中止	
⑫ 9錠服用後嘔気	⑫ 12錠服用後嘔気中止	
⑬ 10錠服用後嘔気	⑬ 13錠服用後嘔気中止	
⑭ 11錠服用後嘔気	⑭ 14錠服用後嘔気中止	
⑮ 12錠服用後嘔気	⑮ 15錠服用後嘔気中止	
⑯ 13錠服用後嘔気	⑯ 16錠服用後嘔気中止	
⑰ 14錠服用後嘔気	⑰ 17錠服用後嘔気中止	
⑱ 15錠服用後嘔気	⑱ 18錠服用後嘔気中止	
⑲ 16錠服用後嘔気	⑲ 19錠服用後嘔気中止	
⑳ 17錠服用後嘔気	㉑ 20錠服用後嘔気中止	

第32表 供試菌の最小発育阻止濃度 γ /cc od. U/cc

菌 株	SM	CP	TC	EM	KM	LM	OM	PM	その他
Esch.(感)	0.1	0.8	0.2	3.0	1.0				
Esch.(耐)				4.0	1.7				
Kleb.	2.0	0.5	12	4.5	1.7				
Prot.			50	25	1.7				
Pseud.									
Staphy.	18		50	25					
その他	10	10	10	2	10	5	5	2	150
高濃度	50	30	30	10	30	15	15	10	300
低濃度									

(表中、空白は全く感受性のないことを示す。参考までに、本研究で用いた高濃度アミスの薬剤濃度を欄外に記した。)

第33表 消毒剤の抗菌力

菌 株	カメレオン	ボール水	マーズン	昇 永	ヒビテン
Esch.(感)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Esch.(耐)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Kleb.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Prot.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Pseud.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Staph.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5

ており、うち5例はそのために服用を中止した。

4 各種消毒剤の抗菌力について

尿路感染症では消毒剤の注入が可能なることから日常一般に使用されたり、尿路消毒にも用いられることの多いカメレオン、ボール水、マーズン、チメロサル、逆性石鹼、昇永及びヒビテンの抗菌力について第32表にみるように極めて強い薬剤耐性を持った6株を用いて検し第33表の結果を得た。

なお抗生剤に対する耐性の有無と消毒剤の抗菌力に関係があるか否かをみるためEC2株のうち1株は比較的抗生剤に耐性の弱いもの、他の1株は強いものを用いた。

表中薬剤希釈濃度は新剤であるため3濃度を表したヒビテン以外は消毒剤の一般使用時の濃度であるが、カメレオン、ボール水及びマーズンでは全菌株とも120分作用時間以内で死滅したものはなく、マーズン、逆性石鹼も汎用される割には抗菌力が弱く、昇永ではPseud.が2.5分、ヒビテンでは16,000倍溶液でもPseudo.2.5分、Prot.5分まで生存したのみでこの2剤では勝れた抗菌力を認めた。

5 小括並びに考按

子宮頸癌合併群とくに岡林群では術後尿の排泄を円滑にするため持続導尿を行い感染予防のため抗生剤を使用

したりするがThornton¹⁴⁾がPCとSMを予防的に用いた27例中14例にも膿尿をみた報告、排尿障害非回復者は回復者に比して尿路感染を起しやすいという高原¹⁵⁾の報告、石井¹⁶⁾の機を逸せず起炎菌の種類なり感性を識つたうえで速かに治療を行うべきだという報告に云いつくされる如く感染を防止し、排尿を促し、有効な薬剤を選択して早期に使用するのが治療の根本原則と考えられる。

薬剤の感性、耐性の区分は普通成人に一定の方法及び量で、しかも薬剤を単独に与えた場合の薬剤濃度を基準に決定されるが実際には組織の差、投与法の差によつて本剤濃度が一定しないのは当然であり、更に感受性テストにより得られた結果はその薬剤を投与した場合の効果を予報するものではあるが、どこまで臨床効果と一致するかは難しい問題である。金沢¹⁷⁾によればPC, SM, TC, EMはテストの結果と臨床効果は高い相関をしめしたと云う。私の観察でもSM, TC, EMでは感性のものは全て臨床効果を認め、耐性誤差を示したもののうちSM, EM, CPは比較的高率で特にCPは感性及び耐性誤差いずれにも3例ずつ認められたが、この場合その率は少数例であるため問題にすべきではないが総じてみると、感性誤差率15.6%, 耐性誤差率20%であった。

KMはテストと同様により臨床効果を得たが有効例での菌消失までの時間は平均3.6日で副作用もなかった。

N-F誘導体の抗菌力は必ずしも一様ではないけれどもグラム陽陰性球桿菌におよぶのみならず、病原性真菌類にも発揮され、病原菌の生体内におけるN-F耐性は比較的獲得されにくく、特にFDは大腸菌、Prot.などGram(一)桿菌に対する抗菌力が強いといわれ、FD腸溶錠を用いたが副作用のため服用中止を余儀なくされたものが大半で臨床効果を期待できるものだけに惜しまれる。

又抗生剤使用の際は、たとえ臨床効果があるものでも4~5日以内の投与では効果が顕れない場合のあることを充分考慮すべきである。

消毒剤の抗菌力ではカメレオン・ボール水の殺菌力は極めて弱く、マーズン、チメロサルは汎用されるわりには殺菌力に乏しく昇永や新しい消毒剤ヒビテンBis. (P-chlorophenyldiguanido) hexaneが強い耐性菌にも勝れた抗菌力を示したことから尿路感染症の解剖学的利点や、菌の耐性獲得を防ぐ目的でも消毒剤の注入等の古くからあつた治療法も今一度かえりみる価値があるものと信ずる。

むすび

子宮頸癌の治療の際、尿路の麻痺や変形をきたすため尿路感染症を頻発し、更に腎障害を招いて予後を悪くするものが多く、一般の尿路感染症とは異なることが多い。

私は本症における菌耐性の解明のために感染経路の検索、耐性獲得の基礎的実験をも併せ行なっているが、今回、岡林及び放射療法中に合併した尿路感染症患者 106 例について頸癌合併以外の尿路感染症を対照に検討して次の結果を得た。

1) 一般の婦人尿路感染症起炎菌は *Escherichia coli* とブドウ球菌が大半を占めるが岡林及び放射群に合併する場合 *Proteus* か *Escherichia coli* の場合が多くブドウ球菌はすくない。

2) 子宮頸癌治療中は菌が一時的或は長期に固定して再三感染を繰り返すため菌の消長は極めて複雑であるが一時出現するものは *Proteus*, *Klebsiella* が多く、固定菌は *Escherichia coli* が多い。

3) 混合感染は岡林や放射群に最も多く、その中でも癌の進行の強いものに頻度が高く従って一般状態の良否に関係を持つ可能性も否定できない。

4) 尿路感染症起炎菌の薬剤感受性の有無を決定する場合その薬剤の尿中濃度を基準に判定するのが妥当と思われ、それによる耐性菌比率によると、一般に Kanamycin (7.1%), ニトロフラン誘導体 (15~18%) 以外は 50% 以上に耐性菌を認め、sulfa 剤, Penicillin では 80% 以上が耐性であった。菌別には *Pseudomonas* は最も感受性に乏しく、ブドウ球菌の感受性は他の桿菌に比してよい感受性を示した。

5) 婦人の尿路感染菌は自己の腸内細菌が移行するものが多いとされるが、一般に同一個人の便中よりの分離菌の耐性はさほど強くなくても尿中分離菌のそれは薬剤尿中濃度の数倍もの強い耐性を獲得したものが多い。

6) 子宮頸癌根治手術や放射群に合併したものは強い耐性を示すがその原因は薬剤使用のための耐性獲得や細菌間の耐性伝達などの細菌学的要素より、むしろ院内感染の存在が重要な役割を持つと思われる。

7) 耐性菌が高頻度に存在するため薬剤選択にあたって感受性テストを行うことは不可欠といつても言い過ぎではない。テストで感受性のものはほとんど臨床効果を期待し得るが尿路という解剖学的利点を利用して有効な消毒剤による洗滌等も価値のあるものと思われる。

8) 院内感染が軽視できない事実より子宮頸癌根治術

後の持続導尿、時間おき導尿、放射線療法での Ra 挿入法等も改良の余地があると思われる。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った恩師三谷靖教授、本学細菌学教室青木義勇教授に謹謝し、当教室宿輪亮三博士、小玉敬彦博士、細菌学教室内藤達郎助教授の御熱心な御指導並びに御援助を感謝致します。

文 献

- 1) 劉：腸内細菌とその類似菌の簡易なしらべかた(坂崎), 栄研学術叢書第1集, 日本栄養化学刊, より引用。— 2) 坂崎：腸内細菌とその類似菌の簡易なしらべかた, 栄研学術叢書第1集, 日本栄養化学刊, 1961。— 3) Ward and Sellors: Am. J. Obst. & Gynec., Causes of Death in Carcinoma of the Cervix Influencing Modern Trends in Treatment (An Analysis of 248 Deaths from Charity Hospital of Louisiana at New Orleans) 63, 5, 989~998, 1952。— 4) 山本：日産婦会誌, 広汎性子宮全剝出術後に合併する尿路感染症の臨床並びに細菌学的研究, 8, 8, 889~897, 昭31。— 5) 川中子：日産婦会誌, 子宮癌における尿路グラム陰性桿菌の意義, 12, 3, 359~368, 昭34。— 6) 水野：産婦人科の実際, 尿路感染症に対する最近の化学療法, 7, 3, 161~166。— 7) 真柄他：産婦人科の実際, 子宮癌の広汎性子宮全摘除術後の泌尿器感染症の予防と治療, 10, 4, 286~289, 昭36。— 8) 中村：日産婦会誌, 産婦人科領域尿路感染症の起炎菌特に大腸菌に就ての研究, 10, 9, 1225~1233, 昭33。— 9) 三橋他：Medicine and Biology, 腸内細菌の薬剤耐性について, 第5報耐性伝達因子のタイプについて, 57, 5, 172~174, 1960。— 10) Tunevall & Ericsson: 細菌の薬剤耐性(小酒井)医学書院, 1955より引用。— 11) 金沢：日本臨床, 化学療法を行う指標としての感受性ディスク法並に体内薬剤濃度, 14, 4, 635~647, 昭31。— 12) 上田他：診療, 尿路感染症の発現, 予防, 治療, 15, 3, 343~347, 昭37。— 13) 伝染病研究所学友会：細菌学実習提要, 伝染病学友会編, 第26章消毒薬の検定法, 昭28, 丸善。— 14) Thornton: Am. J. Obst. & Gynec., Late Urinary System Complications Following Radical Hysterectomy for Carcinoma of the Cervix 67, 4, 867~882, 1954。— 15) 高原：産科と婦人科, 子宮頸癌剝除術後の排尿障害及び尿路感染症について, 19, 7, 424~428, 昭27。— 16) 石井他：産婦の実際, 子宮頸癌根治手術後の尿路感染, 4, 3, 191~196, 昭30。— 17) 金沢：Chemotherapy, 細菌の化学療法剤感受性測定法としての感受性ディスク法, 9, 1, 50~67, 1961。— 18) 北本：外科治療, 新しい抗菌性化学療法剤とその外科領域における応用(白羽), 5, 4, 414~427, 昭36より引用。

(No. 1714 昭39・3・2 受付)