# 尿路における Coagulase-Negative Staphylococcus の 病原的意義について

嶋 津 良 一 岐阜大学医学部必尿器科学教室 (主任:西浦常雄教授)

(昭和 57 年 4 月 12 日受付)

尿路感染症における coagulase-negative Staphylococcus (以下 C.N.S.) の臨床的意義について検討を行なった結果、次のような結論を得た。

- 1) 女性の急性単純性膀胱炎における検討では 10 個/HPF 以上の膿尿を有し、かつ C. N. S. が単独で  $10^5$  個/ml 以上の菌数で検出された場合を原因菌と考えたが、その分離頻度は 10% 内外で、E. coli に次いで多かった。
- 2) C. N. S. による急性単純性膀胱炎の臨床的特徴としては、好発年齢が E. coli によるものに 比べると若干若年層に多いこと、および冬季よりも夏季に分離頻度が高くなる傾向を認めた。
- 3) これらの症例に化学療法を行なうと C. N. S. の消失と同時に症状、膿尿も消失することからも、C. N. S. が原因菌であることは確実と思われた。
- 4) 慢性複雑性尿路感染症由来の C.N.S. は、10<sup>8</sup> 個/ml 以下の菌数で分離され、しかも複数菌感染の形態をとるものが多く、また有意の膿尿をともなわない場合が多いことから、臨床的病原性は低いと考えられた。
- 5) 急性症由来株の biovar としては、BAIRD-PARKER の分類ではSI型, 次いでSN型が多く、また Kloos & Schleifer の分類では S. saprophyticus, 次いで S. epidermidis が多かった。一方、慢性症由来株ではSI型、SV型、M3型などが多く、Kloos & Schleifer の分類では圧倒的に S. epidermidis が多かった。
- 6) S. saprophyticus はほとんどの株が Novobiocin 耐性であったが,感性株も少数認められ,また S. epidermidis の中にも Novobiocin 感性株が 57%,耐性株が 43% 認められた。したがって Novobiocin 感受性によって S. saprophyticus と S. epidermidis を簡易同定することには問題があるものと考えられた。
- 7) このように急性症由来株と慢性症由来株とは biovar の分布が異なっており、感染源や感染形式に相違があるものと思われた。

近年化学療法の発達に伴い,各種感染症の原因菌分布 に著明な変動が認められている。

尿路感染症においても, 従来, 非病原性または常在菌 とみなされていた細菌が, 原因菌と考えざるをえないよ うな症例に遭遇することがしばしば認められている。

ブドウ球菌の尿路感染症における分離 頻度 は、1960年頃までには大腸菌と同等あるいはむしろ多いと報告されているが<sup>1)</sup>、60年頃より各種化学療法剤の開発と細菌尿に対する定量培養法が普及するにつれてグラム陰性菌の占める率が多くなり、ブドウ球菌は著明に減少している。

ブドウ球菌のなかでも coagulase 産生株 である S.

aureus の病原性については種々の報告があり、その病原的意義はほぼ確立されている $^2$ )。一方、coagulase 非産生の Staphylococcus については、弱毒菌とされ、かつ尿道常在菌として考えられ、尿路感染症の原因菌としては考えにくく、汚染菌とみなされがちであった。しかし、最近、臨床的に coagulase-negative Staphylococcus(以下 C. N. S.) が尿路感染症の原因菌としか考えられない症例に遭遇する機会が多く、また膀胱穿刺により有意の C. N. S. を確認したとの報告 も 認められている $^3$ )。そこで著者は C. N. S. の尿路における病原的意義について臨床的ならびに基礎的に検討を行なった。

# I. 方 法

#### 1. 臨床的検討

対象は、急性症(単純性)については埼玉中央病院の 泌尿器科、慢性症(複雑性)については岐阜大学病院の 症例を中心としたが、急性症においては全国的な傾向を 認識するために multiclinical に行なわれた比較検討<sup>4,6)</sup> の症例を加えた。さらに、慢性症における病態と個々の 菌株ごとの菌数との関係の検討は東京共済病院の症例で 行なった。

症例は急性尿路感染症と慢性尿路感染症に分け、急性 症としては急性単純性膀胱炎を対象とした。その診断基 準としては 16 歳以上の女性で、膀胱炎症状を有し、尿 中生菌数が 10<sup>5</sup> 個/ml 以上の単独感染症に限り、かつ 膿尿が 10 個/HPF 以上のものとした。採尿方法は、対 象症例が女性であることから、カテーテル採尿を行な い,UTI 薬効評価基準のに準じて尿沈渣標本を作成し, 尿中細菌の分離培地としては血液寒天培地を用い 1/200 ml の白金耳を用いた standard loop technique によ る半定量培養を行なった。慢性尿路感染症は、尿路に基 礎疾患を有する複雑性尿路感染症で, 膿尿が5個/HPF 以上で総菌数が 10<sup>4</sup> 個/ml 以上の症例を対象としたが, 慢性症においては複数菌感染症例をも含めて検討した。 採尿方法は男性は中間尿,女性はカテーテル採尿とし, 尿沈渣標本の検討および尿中細菌の培養方法は急性症の 場合と同様である。

C. N. S. の薬剤感受性の検討は、ディスク法を用いて測定した。ディスクは3濃度ディスク(栄研)で、薬剤の種類は Penicillin (PC), Oxacillin (MPIPC), Ampicillin (ABPC), Tetracycline (TC), Lincomycin (LCM), Erythromycin (EM), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CEX), Kanamycin(KM), Chloramphenicol(CP) の10 剤である。成績は(冊),(冊),(一),(一)の4段階に分けて判定し、(冊),(一),(一)を感性として集計した。これは尿路感染症では、尿中に排泄された薬剤の作用によってディスク感受性が(十)でも臨床効果が期待できると考えたためである $^{70}$ 。

## 2. 基礎的検討

C. N. S. の biovar は BAIRD-PARKER の原法 (1963年)<sup>8)</sup>に基づいて行なった。species の検討については KLOOS & SCHLEIFER の分類<sup>9)</sup>に基づいた API STAPH の簡易同定方法<sup>10)</sup>を利用した。また Novobiocin (NB) 感受性を利用した簡易分類法についても検討したが、この場合、最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法<sup>11)</sup>に従って測定した。

検討対象株は著者が収集保存した急性単純性膀胱炎由来(以下,急性症由来)の C.N.S. 49 株,慢性複雑性

尿路感染症由来(以下,慢性症由来)の C.N.S.株と, 16 歳以上の尿路感染症を有しない女性の尿道由来 C.N. S. 36 株を用いた。尿道由来株の採取方法は、減菌採取 株(栄研)を使用し、外尿道口より約 2cm の所まで挿 入し 3~4 回回転させて採取した。

C. N. S. の最少定義は S. T. Cowan の提言<sup>12</sup>)に準じて、グラム陽性球菌で、catalase 反応陽性および coagulase 試験陰性で、糖分解反応が発酵型のものとした。この定義に基づいて、グラム染色 法は、Hacker の変法<sup>13</sup>)に準じ、catalase 反応は heart infusion agar (栄研)上に培養した集落に 3%  $H_2O_2$  1 ml を添加し、その直後および5分後にガス産生を認めたものを陽性と判定した。Coagulase 試験はウサギブラズマ (栄研)を使用したが、ブラズマを生理食塩液で 10 倍にうすめ、その 0.5 ml に 24 時間ブイョン培養菌液 0.1 ml を加え、37°C におき、3時間後に誤問物を認めるものを陽性、認めないものを陰性とした。

ブドウ糖の酸化-発酵試験 (OF テスト)は、O-F 培地 (栄研)を使用し、2本の培地に白金線で菌を穿刺し、そのうちの1本には滅菌した流動パラフィンを約1cm の高さに重層し 37℃ で培養し、24 時間後、3日目、5日目に判定した。発酵型の判定は2本とも黄色を呈したものとし、酸化型は重層パラフィンの方が緑色から変化せず、他方の1本が黄色に変化したものとした。

この C. N. S. の最少定義を満足したものについて。 その biovar を BAIRD-PARKER の分類方法 (1963年)<sup>8)</sup> で決定するために以下の生化学的検討を行なった。 Phosphatase 試験 はフェノールフタレイン・リン酸塩 寒天(栄研)に菌を接種し,18 時間培養後,アンモニ ア水の瓶の上に置きアンモニア蒸気にさらし、菌の集落 の色調が赤くなるものを陽性とした。Voges-Proskauer 反応は Voges-Proskauer 培地 (栄研) に菌を接種し、 37°C で 48 時間培養し、BARITT の方法14)に準じて、試 験管に α-ナフトール溶液 0.6 ml と 40% KOH 水溶 液 0.2 ml を加え,試験管を斜面位にして,15 分と1 時間後に判定したが、エオジン様の桃色を呈した場合に 陽性と判定した。マンニット、乳糖,麦芽糖,アラビノ ースについては好気的分解反応を検討し、基礎培地とし てペプトン水 (栄研) を用い、乳糖、麦芽糖は 1% 濃 度とし,アラビノースは 0.5% また マンニットはマン ニット培地(栄研)を用い、陽性の判定は黄色に変化す るものとした。

#### II. 結果

#### 1. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎における C. N. S. の 臨 床的特 徴

Table 1 Frequency of C. N. S. in acute sample cystitis

		,		,			(Monomi	crobial i	nfection
	Organism	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	Total
	E. coli	178	204	206	262	162	183	185	1,380
G	(%)	(85.6)	(85.8)	(88.5)	88.51	(78.6)	(78.8)	-81.11	184.11
N	Other G. N. R. *	15	11	15	18	16	26	12	113
R	(%)	(7.2)	(4.6)	6.4	6.1	(7.7)	(11.2)	(5.3/)	6.9
	Sub total	193	215	221	280	178	209	197	1,493
	C. N. S.	10	8	4	4	27	16	26	95
G	(%)	(4.8)	(3,4)	(1.7)	1.4)	(13.1)	(6.8)	11.4	5.6
P	Other G. P. C. b)	5	14	8	12	1	7	5	52
С	(%)	(2.4)	(5.9)	(3.4)	(4.1)	(0.5)	3.0)	$2.1r_{\parallel}$	3.2)
	Sub total	15	22	12	16	28	23	31	147
	Total	208	237	233	296	206	232	228	1,640

a) G. N. R. : Gram-negative rods

(Saitama Chuo Hospital)

b) G. P. C. : Gram-positive cocci

Table 2 Frequency of C. N. S. isolated from acute simple cystitis in winter and summer

				(Monomier	obial infection)		
	Organism	Wint	er <sup>a)</sup>	Summer <sup>to</sup>			
	Organism	No. of strains	%	No. of strains	%		
	E. coli	163	87.2	117	66.1		
	Klebsiella	2	1.1	4	2.3		
G	Citrobacter			1	0.6		
N	Enterobacter			2	1.1		
R	P. mirabilis	6	3.2	5	2.8		
	N. I. G. N. R. c.	2	1.1	1	0.6		
	Sub total	173	92.5	130	73.4		
	S. aureus	1	0.5		······		
G	C. N. S.	11	5.9	44	24.9		
P	S. faecalis	1	0.5	1	0.6		
С	Other G. P. C.	1	0.5	2	1.1		
_	Sub total	14	7.5	47	26.6		
	Total	187	7	177			

a) Winter: 1973.12~74.3

Multiclinical Trial: 15 Hospitals)

b) Summer: 1974.6~74.9

c) N. I. G. N. R. : Not identified gram negative rod

1970年から 1976年までの7年間の埼玉中央病院泌尿 器科における急性単純性膀胱炎症例のうち、尿路感染菌 が1種である単独感染は 1,640 症例であった (Table 1)。

**それらの症例における尿路感染症の菌種別の分離頻度** は、*E. coli* が平均 84.1% と圧倒的に多く、次いで C. N.S. が平均 5.6% で第2位を占めていた。

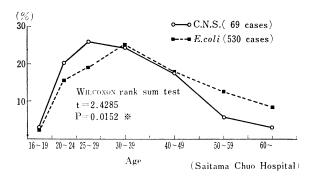
これを 1970 年から 73 年までと、74 年から 76 年までK分けて検討 してみると、73 年までは E.coli が

87.1% を占め、これに対して C.N.S. は 2.8% と低い分離率であったが、74 年以降は E.coli が 79.5% と若干減少し、代わって C.N.S. が 11.1% と増加を示しており、C.N.S. の分離頻度に関して両時期間に有意差が認められた( $X^2=41.4754$ ,P<0.0001)。

これらの症例の臨床統計的観察の際に, C. N. S. の分離頻度が夏季において幾分高い傾向が認められたので, 全国的な観点で検討するために比較的接近した期間に大 体同様な条件で行なわれた multiclinical trial の症例 について解析を加えてみた。1973年12月から74年 3 月までの冬季に行なわれた Carindacillin(CIPC) と CEX との薬効の比較検討では、単独感染症 187 症例中 E. coli が 163 株で 87.2% と圧倒的に多く,次いで C. N. S. が 11 株で 5.9% を占めていた (Table 2)。 -方,74 年 6 月から 9 月の夏季に行なわれた Carfecillin(CFPC) と ABPC との薬効の比較検討では、単 独感染症 177 例中, やはり E. coli が 117 株, 66.1% と最も多く分離されたが、冬季に比べるとその頻度は低 く, C. N. S. は 44 株 (24.9%) と冬季に比べ有意に高 い分離率であった ( $\chi^2$ =24.0724, P<0.0001)。 また そ れ以外の菌種では、両時期とも若干の増減は認められる が1~2%内外の変動で著明な変化は認められていない。 以上の急性単純性膀胱炎に おける 分離頻度の検討よ り, 原因菌としては *E. coli* と C. N. S. が主要なもの

Fig. 1 Comparison of age distribution in patients with acute simple systitis due to C. N. S. and E. coli (Monomicrobial infection)

であることが確認されたので、C. N.S. による急性単純



性膀胱炎の臨床的特徴を E.coli 感染症を対照として検討した。なおこの際の比較検討の対照は前出の症例の中でそれぞれの観察項目,所見についての記載の明らかなものとした。

まず好発年齢について検討したが、20 歳台が最も多いことから、20 歳台に限り、20~24 歳と 25~29 歳までに分けて検討した(Fig. 1)。C. N. S. 69 症例の年齢構成をみると、25~29 歳が 26.1% と最も多く、次いで 30~39 歳が 24.6% であり、これに対して E. coli530 症例では 30 歳台に 25.3% とピークを認め、次いで 25~29 歳が 18.9% を占めており、C. N. S. による急性単純性膀胱炎の年齢分布は E. coliによる症例に比べ有意に若い年代に多い傾向を認めた。

初診時膿尿の程度は(+)~(冊)の3段階に分類して検討した。この場合,膿尿の程度の分類は UTI 薬効評価基準 $^{6}$ に従い,尿中白血球数が10~29個/HPFを(+),30個/HPF以上で視野の1/2未満を(+),視野の1/2以上の面積を占める場合を(++)とした。C.N.S.の69症例中(+)は50.7%で最も多く,次いで(++)が38%を占め、(++)は11.6%にすぎなかった。一方,

Table 3 Grade of pyuria in patients with acute simple cystitis due to C. N. S. and E. coli

Grade of	C. N. S		E. coli	
pyuria	No. of cases	%	No. of cases	%
÷	35	50.7	250	47.2
#	26	37.7	223	42.1
##	8	11.6	57	10.8
Total	69		530	

W<sub>ILCOXON</sub> rank sum test

(Saitama Chuo Hospital)

t = 0.4073P = 0.6838

N.S.

Table 4 Comparison of chief complaint in patients with acute simple cystitis due to C. N. S. and  $E.\ coli$ 

Organism	Frequency	Pain on micturition	Sensation of residual urine	Discomfort in the lower abdomen	No. of pts
E. coli	160	179	5	6	350
	(45.7)	(51.1)	(1.4)	(1.7)	
C. N. S.	20	22	0	0	42
	(47.6)	(52.4)			
Total	180	201	5	6	392
	(45.9)	(51.3)	(1.3)	(1.5)	

 $\chi^2$  test:

 $\chi^2 = 1.3608 \ (\phi = 3)$ 

P = 0.7147 N.S.

(Saitama Chuo Hospital)

Table 5	Therapeutic	results	of acute	simple	cystitis due	• to C. N. !	S.
					(Mon	omicrobial	infection)

T.	No. of	CI	se	Effectiveness	
Drug	cases	Excellent	Moderate	Poor	rate (%)
Penicillins	43	32	8	3	92.8
Cephalosporins	26	15	10	1	96.2
Chloramphenicol	7	3	4	0	100.0
Nitrofurantoins	1	0	1	0	
Tetracyclines	6	4	2	0	100.0
Nalidixic acid	9	4	1	4	55.0
Sulfamethizole	10	6	3	1	90.0
Total	102	64	29	9	91.4

(Saitama Chuo Hospital and 14 Hospitals)

Table 6 Therapeutic results of acute simple cystitis due to E. coli
(Monomicrobial infection)

•	No. of	Cl	Effectiveness		
Drug	cases	Excellent	Moderate	Poor	rate (%)
Penicillins	257	195	43	19	92.6
Čephalosporins	151	114	22	15	90.1
Chloramphenicol	50	36	10	4	92.0
Tetracyclins	40	34	4	2	95.0
Nitrofurantoin	31	19	8	4	87.0
Nalidixic acid	66	56	6	4	93.9
Sulfamethizole	88	75	9	4	95.5
Total	683	529	102	52	92.4

(Saitama Chuo Hospital and 14 Hospitals)

E. coli 症例 530 例でも (+) のものが 47.2% で最も多く, 次いで (+) が 42.1% で (+) は C. N. S. と同様に 10.6% と少なく, 膿尿の程度に関しては両群間に差を認めなかった (Table 3)。

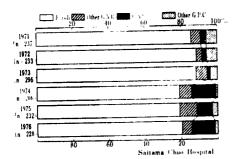
症状についての検討では、より詳細に記載の行なわれていた C.N.S. 42 例と E.coli 350 症例について検討を行なったが (Table 4)、C.N.S. では排尿痛を主訴とするものが 52.4%、頻尿は 47.6% と、若干、排尿痛を主訴とするものの方が多い結果 であった。一方、E.coli による症例でも排尿痛を主訴とするものが 51.1%で最も多く、次いで頻尿の症例が 45.7% を占め、残尿感と排尿時不快感は少数例で、全体として各症状の発現頻度に関して両群間に差を認めなかった。

次に UTI 薬効評価基準のに従い、両群における治療効果を薬剤別に比較検討した。C.N.S. による急性膀胱炎に対して使用された薬剤としてはペニシリン、セファロスポリン剤が多く、その治療効果も 92% 以上の高い

有効率を示している(Table 5)。Tetracycline,Nitrofurantoin,Chloramphenicol などの薬剤では症例数が少ないが無効例は認められなかった。これに対して,Nalidixic acid(NA)では投与例 9 例のうち 4 例が無効であり有効率は 55% と他の薬剤に比べて有意に低い結果を認めた(Fisher: P=0.0030)。一方,E. coli 683症例の全体の有効率は 92.4% と C.N.S. とほぼ同様であった。各薬剤間では Nitrofurantoin が 87.0%と,若干低い傾向を認めた以外はいずれも 90% 以上の高い有効率を認め,NA でも高い有効率が認められている(Table 6)。

2) 慢性尿路感染症における C. N. S. の臨床的特徴 1972 年より 77 年までの 6 年間の岐阜大学病院泌尿器 科における慢性尿路感染症 669 例について, C. N. S. の分離頻度を検討してみると(Fig. 2, Table 7), この 6 年間では平均 4.9% の分離率で, これは S. aureus の平均分離率 1.8% よりは多いが, S. faecalis の平均 17.4

Fig. 2 Frequency of C. N. S. in acute simple cystitis



% よりは少なかった。また、この6年間の年度ごとの分離率は  $2.9\sim6.4\%$  で特に当明な変化は認めていない。 慢性症における C.N.S. の特徴は、Table 7 のように、複数菌感染の形態で分離されることが多い。慢性症 から分離された C. N. S. 33 株中 19 株 (57.6%) まで が複数関感染の形で分離されている。

以上のように、慢性症における C.N.S. が複数菌感染の形態で分離されることが多い傾向が判明 したために、関価ごとに関数の測定された東京共済病院必尿器科における慢性腎盂腎炎 18 例、慢性膀胱炎 75 例について、その感染形態を検討した (Table 8)。慢性腎盂腎炎山来の C.N.S. は 2株でいずれも複数菌感染であり、これに対して E. coli は7 株のうち5 株が単独感染菌として分離されていた。慢性膀胱炎由来の C.N.S. は 17株で、このうち3 株が単独感染例で、残りの14 株(82.4%) は複数菌感染例から分離されており圧倒的に複数菌感染例からの分離が多かった。これに対して慢性膀胱炎から分離された E. coli では 16 株中、単独例、複数菌感染例ともに8 株づつであった。

以上の C. N. S. 19 株, E. coli 23 株について感染形態と菌数の関係を入ると(Table 9), 単独感染で10<sup>5</sup> 個/

Table 7 Frequency of C. N. S. in mono and polymicrobial infections

						(Chron	nic U T I)
Year Type of infection	'72	'73	'74	'75	'76	'77	Total
Monomicrobial infection	3/79	5/96	1/82	1/75	3/66	1/70	14/468
Polymicrobial infection	4/30	3/28	3/29	4/42	3/37	2/35	19/201
Total	7/109	8/124	4/111	5/117	6/103 <sup>-</sup>	3/105	33/669

(Gifu University Hospital)

Table 8 Frequency of C. N. S. in chronic urinary tract infection

	0	C. C. I	P. N. *)	C.C.	С. ы	Tot	al
	Organism	Mono	Poly	Mono	Poly	Strains	%
	E. coli	5	2	8	8	23	24.7
	Klebsiella	0	0	1	2	: <b>3</b>	3.3
G	Enterobacter	0	2	0	2	4	4.3
N	P. mirabilis	0	1	1	2	: 4	4.3
R	P. rulyaris	0	0	1	1	2	2.2
	P. aeruginosa	1	1	5	5	12	12.9
	Sub total	6	6	16	20	48	51.€
	S. aureus	0	0	0	2	2	2.2
G	C. N. S.	0	2	3	14	19	20.4
Į,	Streptococcus	1	0	0	2	3	3.2
	Enterococcus	1	2	3	12	18	19.4
C	Other G. P. C.	0	0	0	3	3	3.2
	Sub total	2	4	6	33	45	48.4
	Total	8	10	22	53	9:	3

a) C. C. P. N. : Chronic complicated pyelonephritis

b) C. C. C. : Chronic complicated cystitis

(Tokyo Kyosai Hospital)

Table 9 Type of infection in chronic UTI due to C. N. S. and E. coli

Type of infection		C. N. S.			E. coli	
Type of micerion	N≤10³	10 <sup>3</sup> < N · · 10 <sup>4</sup>	10*N	N:-10 <sup>3</sup>	10'· N≤10'	10**-N
Monomicrobial infection	3				•	11
Polymicrobial infection	14	1	1	5	1	6
Total	·	19	٠		23	

N: Bacterial count

(Tokyo Kyosai Hospital)

Fig. 3 Grade of pyuria in patients with chronic UTI due to C. N. S.

Pyuria	Monomicrobial infection	Polymicrobial infection			
	N≤10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup> <n≤10<sup>4 10<sup>5</sup>≤N</n≤10<sup>	N≤10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup> <n≤10<sup>4 10<sup>5</sup>≤N</n≤10<sup>			
(#+)					
(#)	2 4 1	1			
(+)	1	1 1			
(-)		11 1			
Total	1/4	2 /15			

N: Bacterial count

Tokyo Kyosai Hospital)

Fig. 4 Grade of pyuria in patients with chronic UTI due to E. coli

Pyuria	Monomicrobial infection	Polymicrobial infection
	$N \le 10^3 \ 10^3 < N \le 10^4 \ 10^7 \le N$	N≤10° 10 < N≤10° 10°≤N
( <del>111</del> )	2	
(#)	3	1 3
(+)	1 4	2 4
(-)	1	2
Total	10, 11	7 12

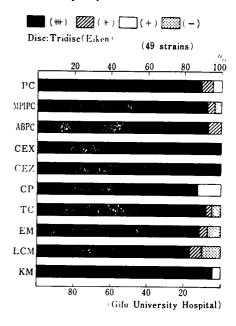
N: Bacterial count

Tokyo Kyosai Hospital

ml 以上の菌数を認めたものは C. N. S. では、1株も認められず、これに対し  $E.\ coli$  の 11 株はすべて  $10^5$  個/ml 以上であった。複数菌感染例で  $10^5$  個/ml 以上の菌数を認めたものは C. N. S. の 16 株中 1 株のみであり、他の 1 株は  $10^3\sim10^4$  個/ml、残る 14 株はいずれも  $10^3$  個/ml 未満であった。 $E.\ coli$  では 12 株中 6 株までが  $10^5$  個/ml 以上であり、 $10^5$  個/ml 大満は 5 株にすぎなかった。

次に感染形態と菌数および膿尿の関係から、慢性症に おける C.N.S. の意義を検討してみると(Fig. 3)、単独 感染例で 10<sup>4</sup> 個/ml 以上の菌数を 有 し,かつ (+)以 上の膿尿を認めたものは 4 例中 1 例しかなく,逆に複数 菌感染例で 10<sup>3</sup> 個/ml 以下の菌数でしかも膿尿を認め

Fig. 5 Disc sensitivity of C. N. S. isolated from acute simple cystitis

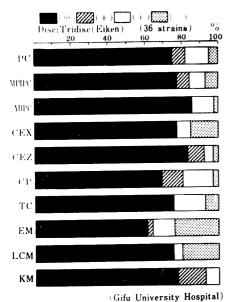


ないものが 15 例中 11 例と圧倒的に多く認められた。これに対して、E.coli では単独感染例で 10 個/ml 以上の菌数を有しており、しかも(+)以上の膿尿を有しているものが 11 例中 10 例と圧倒的に多く、複数菌感染例でも同条件のものが 12 例中 7 例と多く認められた (Fig. 4)。この結果より慢性症における C. N. S. の臨床的特徴は、複数菌感染症の形態で分離され、しかも菌数が 10 個/ml 未満のものが多く、かつ有意の膿尿 を伴っておらず、したがってその臨床的病原性はかなり低いものと思われた。

# 3) C. N. S. の薬剤感受性

急性単純性膀胱炎より分離された C.N.S. 49 株, および慢性尿路感染症より分離された C.N.S. 36 株について, ディスク法で薬剤感受性を検討した (Fig.5,6)。 急性単純性膀胱炎由来の C.N.S. は CEX, CEZ などの

Fig. 6 Disc sensitivity of C. N. S. isolated from chronic urinary tract infections



セファロスポリン系**薬剤**に対しては全株が(冊)と、高 い感受性を有している。一方、耐性株はLCM, EM, TC, MPIPC に  $5\sim10\%$  程度認められるにすぎず、全般的 な傾向としては、急性単純性膀胱炎由来株では 90% 内 外の高い感受性を有していた。

これに対して、慢性複雑性尿路感染症由来株では、EM, LCM, TC に対する耐性株が増加し、ほとんどの薬剤において若干の耐性株が認められている。急性単純性膀胱炎由来株に比べて著しい相違を認めた点は、CEXに対して 18% の耐性株を認めたことである。以上のように、慢性症由来株は急性膀胱炎由来株に比べれば、低い感受性であるが、しかし全体的な傾向としてはなお80%以上の感性株を認めている。

# 2. 基礎的検討

1) BAIRD-PARKER の分類方法<sup>8)</sup>による検討

尿路感染症より得られた C. N. S. 78 株と尿道常在菌由来の C. N. S. 23 株について BAIRD-PARKER の分類

を試みた (Table 10)。C. N. S. の最少定義に基づく生化学的性質としては、グラム染色陽性、カタラーゼ反応陽性と coagulase 試験陰性の条件を満足することであり、検討株はすべてこの性質を有していた。

Staphylococcus と Micrococcus との鑑別点となる OF テストでの結果は、急性症由来株では 24 時間後判定で 41 株中 40 株が発酵型の反応を 認め、S. epidermidis 型と判定されたが、残りの 1 株だけが酸化型を示し、Micrococcus 型と考えられた。この 1 株は 3 目目、5 目目の判定においても酸化型の反応を示した。慢性症由来の 37 株においては、発酵型は 20 株で酸化型は 7 株であり、残りの 10 株は定性反応が (土)であり、3 日日、5 日日の判定においても (土)が変化せず酸化、発酵のいずれにも分類不能であり、中間型とした。尿道由来株 23 株では 21 株が発酵型を示し、残りの 2 株は中間型を示した。

OF テストの結果より、S. epidermidis 型を示す株の 頻度を急性症由来株と慢性症由来株で比較すると、急性症由来株の方が有意に多いが ( $\chi^2$ =18.3598、P<0.01)、尿道由来株との間には有意の差を 認めなかった ( $\chi^2$ =0.2704、P=0.6031)。

また Micrococcus 型の頻度を急性症由来株と慢性症由来株で比較すると、慢性症由来株の方が有意に多い結果を認めた ( $\chi^2$ =4.7698, P<0.05)。

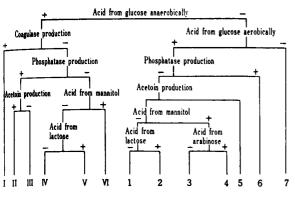
さらに biovar を決定するための生化学的反応としての phosphatase 活性は、急性症由来株の 56% が陽性の反応を呈し、慢性症由来株は 57%、尿道由来株は 66% の陽性率であり、陽性率に関して3群間に差を認めなかった。

Acetoin(Voges-Proskauer) 反応は、急性症由来株では 80% の陽性率を認め、尿道由来株も 80% の陽性率を示したが、慢性症由来株では 70% と他に比べて若干低い陽性率であった。mannitol の好気的分解反応では急性症由来株は 41% の陽性率であり、慢性症由来株も 54% の陽性率であったが、尿道由来株は 90% と高い陽性率を認めた。maltose の好気的分解反応は急性症由来株で 90%、慢性症由来株は 89%、尿道由来株も

Table 10 Classification of coagulase-negative micrococcaceae according to anaerobic fermentation 99 strains (Hugh-Leifson Agar: Eiken)

Biovar Source	Acute simple cystitis	Chronic U T I	Urethral flora
S. epidermidis	40 (98%)	20 (54%)	21 (91%)
Micrococcus	1 (2%)	7 (19%)	
Intermediate group		10 (27%)	2 (9%)
Total	41	37	23

Fig. 7 Classification of Micrococcus (1~7) and Staphylococcus (I~VI)
(Baird-Parker. 1963)



80%といずれも高い陽性率を認めた。lactose に対する 好気的分解反応は急性症由来株で 37%, 慢性症由来株 で 67%, 尿道由来株は 67% と急性症由来株が若干低

Total

い陽性率であった。 arabinose に 対する 好気的分解反応は急性症由来株では全株陰性であり、慢性症由来株では3株(8%)、尿道由来株は1株(5%)と、その陽性率はいずれも低かった。

以上の生化学的反応結果より、急性症由来株、慢性症由来株、および尿道由来株を Baird-Parker の原法 (1963年)のた準じて分類した (Fig.7)。 Baird-Parker は糖分解、acetoin 産生能、coagulase 产生の有無などにより、Staphylococcus を6型に、Micrococcus を7型に分けており、SI型は coagulase 陽性の S. aureus でSI~W型は S. epidermidis 型としている。

急性症由来株ではSⅡ型が 19 株で, 46% と 最 も 多 く、次いでS N型が 10 株 24% であり、Micrococcus 7 型を示したものは M-3型の1株にすぎなかった (Table 11)。

慢性症由来株では、分類不能な株が 10 株, 27% と 最も多く、S. epidermidis 型の中では、S II型が8株, 22%, S V型が6株, 16% であった。Micrococcus 型

23

Biovar Source		Acute simple cystitis		Chronic U T I		Urethral flora	
	П	19	(46%)	8	(22%)	14	(61%)
Staphylococcus	ш	3	(7%)	2	(5%)	1	(4%)
(S. epidermidis	) <b>I</b> V [	10	(24%)	2	( 5%)		
	v	4	(10%)	6	(16%)	3	13%)
	И	4	(10%)	2	( 5%)	3	(13%)
Micrococcus	3	1	( 2%)	1	( 3%)		
MICTOCOCCUS	7			6	(16%)		
Not typable				10	(27%)	2	99/1

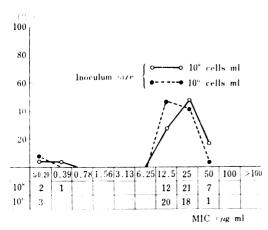
Table 11 Distribution of biovar classified by  $B_{\text{AIRD}}-P_{\text{ARKER}}$ 's method

Table 12 Distribution of Staphylococcus species classified by K<sub>LOOS</sub> and S<sub>CHLEIFER</sub>'s method

Species	Acute simple cystitis	Chronic complicated UTI	Urethral flora		
S. epidermidis	13 (37%)	13 (81%)	10 (52%)		
S. saprophyticus	16 (46%)	1 (6%)	5 (24%)		
S. cohnii	3 (8%)	1 (6%)	1 (5%)		
S. zylosus	2 (6%)		2 (10%)		
S. haemolyticus			1 (5%)		
S. hominis	1 (3%)		2 (10%)		
S. capitis		1 (6%)			
S. warneri					
S. simulans					
Total	35	16	21		

(API STAPH)

Fig. 8 Sensitivity distribution to novoblocin of coagulase negative staphylococci from acute simple systitis (43 strains)



では、M-3 型は1株で、M-7 型は6株で 16% であった。

尿道由来株では、S II 型が 14 株で 61% と圧倒的に多く、次いでS V 型 と S V 型がともに 3 株づつで、分類不能型は 2 株で、<math>Micrococcus 型は 1 株も認めなかった。

BAIRD-PARKER の biovar のなかで分離頻度の多かった S II 型の頻度を急性症由来株と、慢性症由来株で比較すると、急性症由来株が慢性症由来株の方より有意に多く ( $X^2$ =4.2155, P<0.05), 急性症由来株と尿道由来株との比較では有意の差を認めなかった ( $X^2$ =0.5791, P=0.4467)。

2) API STAPH(KLOOS & SCHLEIFER) による検討 OF テストによって Staphylococcus 型と確認された 株の中の 72 株について、KLOOS & SCHLEIFER による 分類基準<sup>9</sup>に基づいて、20 種類の生化学的テストを用いた API STAPH 法<sup>10</sup>により 分類学的検討を試みた (Table 12)。

急性症由来の 35 株では、S. saprophyticus が 16 株46% と最も多く、次いで S. epidermidis が 13 株37% を占めた。残りは S. cohnii 3 株, S. xylosus 2 株, S. hominis 1 株であった。

慢性症由来株では、検討株数が16株と少なかったが、 S. saprophyticus, S. cohnii, S. hominis がそれぞれ1 株づつ認められた。

そこで S. saprophyticus の分離頻度について急性症由来株と慢性症由来株について検討すると、S. saprophyticusの頻度は急性症由来株において有意に多い結果となり(FISHER: P=0.0089), また尿道由来と急性症由来との比較では、有意の差を認めなかった(FISHER:

Fig. 9 Sensitivity distribution to novobiocin of coagulase negative staphylococci from chronic complicated UTI (15 strains)

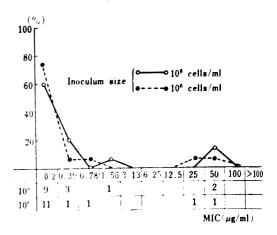
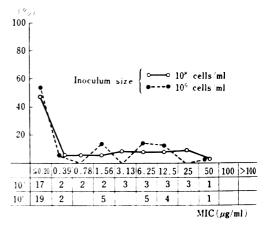


Fig. 10 Sensitivity distribution to novobiocin of coagulase negative staphylococci from urethral flora (36 strains)



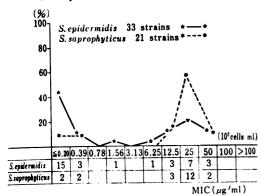
P=0.2063)。次に S. epidermidis の分離頻度を急性症由来株と慢性症由来株について検討すると S. epidermidis の頻度は慢性症由来株において有意に多いことを確認した ( $\chi^2=6.8741$ , P=0.0087)。また,尿道由来株と急性症由来株との比較では有意の差を認めなかった ( $\chi^2=2.1749$ , P=0.1403)。

# 3) Novobiocin 感受性試験による検討

C. N. S. の NB に対する感受性を日本化学療法学会標準法<sup>11)</sup>により 10<sup>8</sup> 個接種と 10<sup>8</sup> 個接種の両方について検討した。

急性症由来の C. N. S. 43 株は  $10^6$  個接種では  $25 \mu g/$  ml に 21 株を認め、MIC のピークをなしており、0.39  $\mu g/$ ml に 1 株、 $\leq 0.2 \mu g/$ ml に 2 株を認めた (Fig. 8)。  $10^6$  個接種では  $12.5 \mu g/$ ml に 20 株を認めピークをな

Fig. 11 Sensitivity distribution to novobiocin of S. epidermidis and S. saprophyticus from urinary tract



しており、108 個接種に比べて1管低い値を示した。

慢性症由来 15 株では  $10^8$  個接種で  $\leq 0.2~\mu g/ml$  に 9株を認めピークをなし、 $10^8$  個接種でも  $\leq 0.2~\mu g/ml$  に 11 株を認め、 $10^8$  個接種と同様にピークを形成して \*\* はり、急性症由来株とは明らかに異なる分布を示した (Fig. 9)。

尿道由来 36 株の検討では  $10^8$  個接種において  $\leq 0.2$   $\mu g/ml$  に 11 株認めピークを なし、0.39 から 25  $\mu g/ml$  までに  $2\sim3$  株づつ認め、 $10^8$  個接種でもほぼ 同様の結果を認めた (Fig. 10)。

次に API STAPH 法で S. epidermidis または S. saprophyticus と同定された株について、BERGEY'S Manual 第8 版<sup>15)</sup>の NB 感受性の感性 (MIC < 0.6 μg/ml) と耐性 (MIC > 2.0 μg/ml) の基準を参考として、3.13 μg/ml の MIC 値を境界にして検討した。すなわち、1.56 μg/ml 以下のものを感性、3.13 μg/ml 以上のものを耐性とすると、S. epidermidis は 33 株中、19株(57.5%) が感性であったが、S. saprophyticus 21株では4株(19%)が感性を示したにすぎない(Fig. 11)。 C.N.S. の臨床的病原性の明らかな急性症由来の 35株について、BAIRD-PARKER による分類による biovarと、KLOOS & SCHLEIFER の分類による species との相

慢性症と尿道由来株では、SI型で S. epidermidis であったものが圧倒的に多く、臨床的病原性と関係の深い S. saprophyticus は株数が少なかったので明白な関係は確認できなかった (Table 14,15)。

互関係をみると、SⅡ型では S. saprophyticus が最も

多く、次いで S. epidermidis となっている(Table 13)。

# III. 考 按

# 1. 尿路感染菌としての C.N.S. の意義

C.N.S. は皮膚および粘膜等に常在し、しかも細菌学的病原性と密接な関係があるとされる coagulase 産生

Table 13 Correlation of biovar classified by  $B_{AIRO}$ - $P_{ARKER}$ 's method and species classified by  $K_{COOR}$  and  $S_{CRITITER}$ 's method of C, N, S, isolated from acute simple cystitis

Biovar Species	SI	SIII	SIV	s١	SW	Total
S. saprophyticus	9		6	-	1	16
S. epidermidis	8		1	2	2	13
S. xylosus	1	1				2
S. hominis					1	1
S. cohnii			2	1		3
Total	18	1	9	3	4	35

Table 14 Correlation of biovar classified by BAIRD-PARKER's method and species classified by KLOOK and SCHLEFER's method of C.N.S. isolated from chronic complicated UTI

Biovar	S []	SII	s N	sv	SVI	Total
S. saprophyticus					1	1
S. cpidermidis	8		2	2	1	13
S. cohnii				1		1
S. capitus				1		1
Total	8		2	4	2	16

Table 15 Correlation of biovar classified by BAIRD-PARKER'S method and species by KLOOS and SCHLEIFER'S method of C. N. S. in urethral flora

Species Biovar	s [	S 🛮	s N	S V	s II	Total
S. saprophyticus	4				1	5
S. epidermidis	8				2	10
S. xylosus		1		1		2
S. hominis	1			1		2
S. cohnii	1					1
S. haemoliticus				1		1
Total	14	1		3	3	21

能を欠如していることから、その臨床的意義はあまり重要視されなかった。しかし、1950年代以降、DowLing<sup>10</sup>、QUINN ら<sup>17)</sup> の C.N.S. による endocarditis の報告、また SMITH<sup>18)</sup> の septicemia の報告などにより、その病原菌としての意義が見直されるに至った。

一方、本論の主題である尿路における C. N. S. の病原性を論じる前提として、その臨床的病原性の内容を明らかにする必要がある。すなわち、尿路感染症における真の原因菌とは何か、はたまた汚染菌とは何かをいかにして決定すべきかの問題である。特に、尿路 にお ける

C. N. S. の意義を論ずる場合、本菌が尿道常在歯として 認められているために、原因菌か否かの決定には特別の 注意を払うべきである。尿路感染症における原因歯の決 定方法としては、MARPLE<sup>10)</sup> により始められ KA88<sup>20)</sup> に より確立された尿定量培養法があり、本法により尿中生 南数が 10° 個/ml 以上のものは 尿路感染症の 原因菌と みなされている。逆に、尿定量培養の結果、菌数が 108 個/ml 未満のものは汚染菌とされている。しかし複数菌 感染症の場合などでは、総菌数が 10<sup>8</sup> 個/ml 以上あっ ても、いずれの菌株が真の原因菌であるかを決定するこ とは困難な場合が多い。河田ら21)は、尿中の細菌を尿路 分離菌, 尿路感染菌, 単独起炎菌の3種類に分け, その なかでは単独起炎菌の分離頻度が尿路感染症の真の原因 菌の分離頻度に最も近いものではないかと述べている。 この場合、単独起炎菌とは膿尿や臨床症状から確実に尿 路感染症と診断しらる患者から有意の菌数で純培養状で 分離される細菌と定義している。それ故、著者は尿路に おける C. N. S. の臨床的病原性を検討するために、よ り病原的意義の推定が容易なものとして、まず女性の急 性単純性膀胱炎の単独感染症例を検討した。さらに検討 条件として, 生菌数が 105 個/ml 以上で, かつ尿中白 血球数が 10 個/HPF 以上とし、排尿痛を含む膀胱炎症 状を有する症例とし、しかもカテーテル採尿を施行し た。このような厳密な条件を設置した上で, C. N. S. に よる尿路感染症の有無を検討したが、急性単純性膀胱炎 では、これに合致する多数の症例が認められ、少なくと も急性単純性膀胱炎においては、C. N. S. は明らかな病 原的意義を持っているものと考えられた。

## 2. C. N. S. の分離頻度

尿路感染症における C. N. S. の分離頻度については、 以前は尿路分離菌として多い菌種とされていたが、尿路 感染症を採尿方法や菌数によって厳密に選別されるよう になると、ほとんどが汚染菌と判定され、C. N.S. の分 離頻度は極めて低いものとなった。しか し最 近になっ て, 再び C.N.S. の分離頻度が注目されるようになっ てきている。MASKELL<sup>22)</sup> の集積した文献での成績では、 尿路感染症に関して, C. N. S. の分離率は, 採尿方法な どで著しく異なっているが、全体として みると、1940 年代には 24% 以上で珍しくない菌種であったが、1960 年代には 9% 以下の分離率となっている。しかし 1971 年以降ではまた分離率が上昇し、7~26%となってい る。報告者によって成績が変動する原因としては採尿方 法、培養培地、検討対象などの相違を挙げている。1975 年頃には、CRUMP ら<sup>23</sup>)は C. N. S. (主として M-3 型、 および M-5 型) は若い女性の急性単純性膀胱炎におい て E. coli に次いで第2位の分離率であったと報告して いる。1978 年以降では、WALLMARK  $6^{24}$ は C.N.S.のなかで S. saprophylicus の分離率が 22% と増加傾向を認め、かつこの菌種が急性単純性膀胱炎において E. coli に次いで第 2 位の分離率を認めるものと 報告している。次に本邦の報告をみると、1950 年代における急性膀胱炎の分離頻度の順位は、第 1 位に C.N.S. (その頃は自色ブドウ球菌と呼称)、第 2 位に E. coli と報告しされており、1960 年代では E. coli が圧倒的に多くなり、次いで C.N.S. (S. epidermidis と呼称)となっている $^{21}$ 。1970 年代でも 袴田ら $^{25}$ は急性膀胱炎の分離頻度としては E. coli が 最も 多く、S. aureus と S. epidermidis が同程度分離されると報告している。

いずれにしても、従来の報告では C.N.S. は急性尿路感染症において E. coli に次いで分離頻度が高いとされているが、これまで C.N.S. が注目されなかった理由としては C.N.S. 症例の条件として、カテーテル採尿の有無や、有意の膿尿、細菌数を伴っていたかが不明であり、そのために C.N.S. は汚染菌とみなされてきたものと思われる。著者の急性単純性膀胱炎からの分離類度は、感染型、膿尿、細菌尿の基準からみてもその臨床的病原性は明確であり、そのまま原因菌としての頻度と考えても支障ないと思われる。

また急性腎盂腎炎においては、百瀬ら $^{2c}$ は C. N. S. の 分離頻度は低いと報告しているが、著者の印象も同様で あった。

一方,慢性複雑性尿路感染症における C.N.S. の分離状態をみると、MITCHELL の報告<sup>27)</sup>やそれ以降の SHRESTHRA らの報告<sup>28)</sup>でも、著者の検討結果と同様に、C.N.S. の単独感染例は少なく、複数菌感染として認められることが多くかつ汚染菌と考えられるものが多いとされている。

# 3. C. N. S. による尿路感染症の臨床的特徴

## 1) 急性単純性膀胱炎における特徴

C. N. S. が明確な臨床的病原性を発揮しているのは急性膀胱炎においてであり、MEERS<sup>20)</sup> や MASKELL<sup>22)</sup> によれば、その臨床的特徴としては  $16\sim25$  歳台の若い女性に好発しやすいと述べている。また、BAILEY<sup>30)</sup> は C. N. S. による急性単純性膀胱炎を 21 か月間観察し、その結果として著者の結果と同様に、冬季よりも夏季に好発しやすいと報告している。WALLMARK<sup>20)</sup> も S. saprophyticus による急性単純性膀胱炎が  $16\sim30$  歳台の女性に多く、やはり冬季よりも夏季に好発する傾向を認めている。DIGREN<sup>31)</sup> や SHRESTHRA<sup>23)</sup> らも C. N. S. のなかでも急性単純性膀胱炎と密接な関係を有しているspecies は S. saprophyticus であり、 $16\sim30$  歳台の若い女性に好発する傾向を認めている。

C. N. S. がより若い年代に多いという理由は何らかの意味で性交と関連しているものと思われるが、まだ明らかではない。一方、C. N. S. による急性単純性膀胱炎が夏季に多発する理由についても依然として不明のままである。いずれにしても C. N. S. が夏季に多発する原因としては夏季の気候が宿主側に C. N. S. の発行に適した環境を作り、皮膚常在菌機の変化や尿路視型性の増強をもたらすものと思われる。

常在細菌叢を構成する C.N.S. の季節的変動についての報告はみられないが、一般に Staphylococcus による皮膚の感染症が夏季に多いことはよく知られた事実である。皮膚に常在する細菌の生存には、皮膚炎面のpH、脂肪、乾燥度、発汗の程度など様々な因子が関与すると思われるが、これらの因子が 夏季には C.N.S. の生存にとって有利になる可能性もあり、また食塩耐性の性質を有する Staphylococcus が、発汗の多い夏季には他の細菌よりも優位となることも想像され、興味深いところであるが、いずれにしろ今後の検討課題であろう。

MABECK<sup>22)</sup>は、恥骨上穿刺で細菌尿と診断した尿路感染症 219 例のうち C. N. S. によるものは 31 例であったが、サルファ剤または ABPC 剤で治療した 20 例は 1週間以内にすべて陰性化し、またブラセボー投与群の11 例中 10 例までが 2 か月以内に陰性化したことから、C. N. S. による尿路感染症は治癒しやすいとしている。

著者の急性単純性膀胱炎に対する治療成績では元来、 球菌に対する抗菌力の弱い Nalidixic acid の C. N. S. 群に対する薬効は低いが、各種薬剤全体としてみると E. coli による群とほぼ同様な成績であった。なお Ma-BECK $^{32}$ )は、再発率について E. coli 感染群と比較し、 C. N. S. 感染群は有意差は認めなかったが再発例が少な く、C. N. S. 群は経過が早く予後が良いと推定している。

著者の急性単純性膀胱炎における成績では少なくとも 初診時の膿尿の程度や症状の内容については、C.N.S. 感染群と E. coli 感染群との間には大差は認められなかった。

なお C.N.S. が原因菌である証明の一つとして有意の膿尿、細菌数を伴った C.N.S. 感染症が 化学療法 後、膿尿、細菌尿も消失したことを挙げている報告 $^{30}$ もある。また河田 $^{34}$ によれば第 1 次化学療法 剤としての ABPC, CEX に対する MIC $_{75}$ (75% の株の発育を阻止する濃度) はそれぞれ  $0.78~\mu g/ml$  と  $25~\mu g/ml$  の濃度であり、高い臨床効果が期待できるとしている。一方、NA の MIC 50,75,90 はいずれも  $100~\mu g/ml$  ないしは  $>100~\mu g/ml$  であったと報告している。自験例 における C.N.S. に対する治療効果もペニシリン、セ

ファロスポリン剤では 92% 以上の高い有効率を認め、NAでは有効率が 55% となっており、C.N.S. が原因 歯として想定される場合にはベニシリン系またはセファロスポリン系の楽剤が適応になると思われる。自験例における C.N.S. による 急性単純性膀胱炎に対する治療効果は高い有効率を認め、楽剤の投与により C.N.S. の陰性化、膿尿の消失、症状の改善が認められており、換計すれば C.N.S. の臨床的病原性を再確認したことになるといえる。

## 2) 慢性複雑性尿路感染症における特徴

慢性症由来の C. N. S. の臨床的特徴を 最初に報告したのは MITCHELL<sup>27)</sup> で、彼によれば、男性の老人により多く分離されるという。SHRESTHRA ら<sup>28)</sup>は 対象を外来患者と、入院患者に分け、外来患者を急性症、入院患者を慢性症由来とし C. N. S. の中でも S. cpidermidis型が男性の老人の入院患者から多く分離されていると述べている。著者の検討では、C. N. S. は慢性症では複数菌感染の状態で検出される場合がほとんどで、しかもその菌数は低く、膿尿の程度も軽度な場合が多く、E. coliの場合とは明らかな相違が認められた。少なくとも臨床的には C. N. S. の慢性症における病原的意義は 低いものと考えられた。

## 3) 薬剤感受性の特徴

一般に急性単純性膀胱炎由来の C. N. S. の 薬剤感受性は、NA に対して高い耐性率を認める以外、セファロスポリン系やペニシリン系薬剤に対しては極めて感受性が良いとされている。DIGRANES  $6^{31}$ )は急性単純性膀胱炎由来の C. N. S. の中でその biovar の多くを占める M-3 型、または S. saprophyticus に関する薬剤感受性も NA には耐性を示し、他の薬剤に対しては感性であるとしている。NB に対する感受性については、MITCHELL  $6^{27}$ は急性症由来の M-3 型の 43 株の感受性が 1 濃度ディスク法で  $6.25\sim25~\mu g/m l$  の耐性を認めたと 報告している。C. N. S. の NB に 対する感受性は、 1 濃度ディスク法の報告が大部分で、感性、耐性の境界としては  $2.0~\mu g/m l$  が基準とされている。

著者の急性症由来の C. N. S. の 薬剤感受性 はペニシリン, セファロスポリン系薬剤において高い感受性を有し, NB に対しては  $10^8$  個/ml と  $10^8$  個/ml のいずれでも  $25~\mu$ g/ml にピークが認められることが明らかにされた。全体としては、今までの急性症由来の C. N. S. の薬剤感受性パターンの成績と同様の傾向を示したものと思われる。

次に、慢性症由来の C. N. S. の薬剤感受性の特徴について、Corse ら<sup>33)</sup>は入院患者より分離された C. N. S. は耐性株が多く、特に、PC, SM, TC に対して耐性株を

多く認めたと報告している。また、SIRESTHRA ら<sup>26</sup>)は 手術後に分離された C. N. S. の biovar を検討すると、 Staphylococcus 型が多く、これらは ABPC に対しては 50% の耐性を認めたと報告しているが、これらの C. N. S. は複数菌感染の形態で分離されることが多く、C. N. S. が分離される前の化学療法剤の影響を受けていると 推定している。

本用における慢性症由来の C. N. S. については、汚 染菌として無視される傾向のために、その報告も少ない が、苦者の成績では EM, LCM, TC に 若 手の耐性株を 認め、前述した報告33)と同様な結果と考えられる。注目 すべきは急性症由来株に比べて CEX に対して 18% の 耐性株を認めたことであり、これは分離前の化学療法の 影響を受けたものと思われる。さらに NB に 対 する感 受性が ≤0.2 µg/ml にピークをなし感性側へ移行して いることが、急性症由来株に比べて著しい相違点と思わ れる。すなわち臨床的病原性の明らかな急性症由来株で は、NA 以外の薬剤に対しては高い感受性を有しており NB に対しては耐性株が多い傾向を認めるのに対して, 臨床的病原性の低い慢性症由来株では CEX などに耐性 株の出現を認め NB に対しては感性株が多い 結果であ り, このことは今後 C.N.S. の biovar や耐性機序を 検討するうえで興味あることと思われる。

4. Coagulase negative Staphylococcus の分類 Staphylococcus は体表および各粘膜に常在しており、1881年 OGETON によりブドウの房状の球菌を Staphylokokkus と命名され、1950 年代初期には Catalase 反応 陽性のグラム陽性球菌を Staphylococcus と定義されていた<sup>2</sup>)。

1950 年代後半になると、ブドウ糖を嫌気的に発酵す るものを Staphylococcus, 分解しないか酸化的に分解 するものを Micrococcus と、糖の代謝反応に基づく分 類方法が確立された。さらに Rosenbach により、色素 産生性によって S. aureus と S. albus または S. citreus に分類されていたが、Evans により Bergey's Manual 第7版で、coagulase 産生能を有するものを S. aureus、 coagulase 産生能を 欠如したものを S. epidermidis と 定式化された<sup>35)</sup>。それ以降、分類学上、S. aureus の一 般的な生化学的性格は明らかであったが、S. epidermidis と Micrococcus の両者はいずれも coagulase 産 生能を欠如しており、その鑑別点がやや不明瞭であり、 この両者の鑑別方法をめぐって種々の方法が提案される ことになる。この Staphylococcus と Micrococcus の 鑑別点として糖の分解能を第一義に考えたのが BAIRD-PARKER<sup>8)</sup> であり、彼は当初 Staphylococcus を S. aureus を含めて6グループに、Micrococcus を7グル

ープに分けていた。1970年代に到り、Micrococcus グル ープのなかで弱い発酵反応を認めるものが報告され、そ れを S. saprophyticus とした。その後 Bergey's Manual 第8版16)では、S. epidermidis と S. saprophyticus の 鑑別方法としては NB に対する感受性が挙げられ, MIC 値 2.0 µg/ml 以上のものを S. saprophyticus と した。1975 年以降, この BAIRD-PARKER の分類方法は 糖分解の定性反応に重点をおきすぎており、特に S. epidermidis の biovar の分類方法は粗雑であると批判 し、独自の分類方法を提案したのが KLOOS & SCHLEIFER である<sup>9</sup>。彼らはまず Staphylococcus と Micrococcus の鑑別試験としては lysostaphin に対する感受性の有 無を挙げており、次いで Staphylococcus グループのな かでは S. aureus と他の Staphylococcus の相違点と して coagulase 産生能の有無を挙げている。さらに coagulase negative Staphylococcus の分類について は、細胞壁の組成から9種類の species を提案した。こ の species の主な特徴としては S. saprophyticus は NB 耐性であり、その細胞壁の teicholic acid には glycerol と ribitol が含まれており、これは S. aureus と同様 な構成成分であるとしている。一方, S. epidermidis は NB 感性であり、その細胞壁の teicholic acid には glycerol のみとなっている。以上の細胞壁の成分分析 はペーパークロマトグラフィーによる検討の 結果 であ り、日常臨床同定には煩雑なため不適であり、KLOOS & Schleifer の分類に基づいた 13 種類の生化学的反 応によりその分類方法の 簡略 化を 試み, 現在の API STAPH 簡易同定キットが考案されている10%

現在は C.N.S. の分類方法としては BAIRD-PARKER と KLOOS & SCHLEIFER の分類が主流をなしているが、この他には phage 分類³6), Serum soft agar 法³¹)などが列挙されている。さらに Staphylococcus と Micrococcus の厳密な区分としては細胞壁の主要な核酸成分である guanine+cytosine content of the DNA(GC%) を測定している報告³⁵)もある。しかし、いずれの方法もかなり煩雑であり、日常臨床的に応用することは困難であり、この現状から少しでも脱皮するためには、S.T.Cowax の提言¹²)の再検討が必要と思われる。すなわち、グラム染色陽性、catalase 反応陽性、coagulase 試験陰性、OF 試験による発酵型の確認をすべて満足するものを Staphylococcus とすることである。

従来、以上の条件に NB 感受性の程度を付加することにより、感性のものを S. epidermidis、耐性のものを S. saprophyticus として同定されている。しかし、われわれの検討では急性症由来の S. saprophyticus 16 株はすべて NB 耐性であるが、急性症由来の S. epidermidis

13 株もすべて NB 耐性であった。また、慢性症と尿道 由来の S. saprophyticus 6 株のうち5 株までが NB 慰 性であり S. epidermidis 23 株では NB 感性が 22 株で 耐性は1株にすぎなかった。以上のことより NB 感受 性による S. saprophyticus と S. cpidermidis の所以同 定法は必ずしも従来の分類法とは一致せず、むしろ C. N.S. の NB 感受性は同定結果とは 関係 なく, 急性症 由来株では耐性が多く、慢性症と尿道由来株では感性株 が多い傾向が認められた。この点に関して KLOOS & Schleifer 自身も, S. xylosus, S. cohnii, S. saprophyticus は NB 耐性であり、他の species は NB 感性で あるが、NB 感性株は NB が多く使用される環境では耐 性化する可能性もあることを示唆している。また NORD 539) It S. epidermidis 12 8.8%, S. haemolyticus & 7.5%, S. hominis & 13.0%, S. warneri & 16.7% の NB 耐性株を認め, S. cohnii では 16 株中 10 株は NB 耐性, 6 株は NB 感性 であったと 報告し ている。

これらのことから、簡易同定法としての、NB 感受性 試験には限界があり、より詳細な分類を必要とする場合 には必ずしも適切な方法とはいえないように思われる。

それ故、さらに詳細な分類、または同定が必要な場合 は第2次スクリーニングとして API STAPH 簡易同定 キットおよび KLOOS & SCHLEIFER の簡略法に基づい て同定し直す必要があると思われる。

5. C.N.S. の biovar による感染経路の検討

C.N.S. の臨床的病原性が最も明確な疾患は急性単純性膀胱炎である。この急性症由来の C.N.S. としては BAIRD-PARKER の分類<sup>8)</sup>に 基づけば M-3 型が圧倒的 に多いと報告<sup>27,29,33,40)</sup> されている。これを KLOOS & SCHLEIFER の分類<sup>9)</sup>に照らしてみると S. saprophyticus の分離頻度が多いとの報告<sup>41)</sup>があるが、著者の結果では、強い発酵型を呈するSI型が圧倒的に多く認められた。

この相違の原因は明らかではないが、KLOOS & SCHLEI-FER<sup>(8)</sup>は地域により Staphylococcus の呈する生化学的 性状に差があることを指摘しており、あるいは地域によ る相違とも考えられる。

S. saprophyticus については、急性尿路感染症の原因菌として確立されつつあり、その常在性、および病原性の検討報告があり、以下その内容を検討してみる。まずS. saprophyticus の常在性領域は主に皮膚と考えられるが、PEAD ら⁴³)の検討では、腸管内と予想していたが、不明確であり尿道常在菌叢にもほとんど検出しえなかったと報告している。JORDAN ら⁴⁴)は直腸、腟、外尿道口付近で、S. saprophyticus の検出を試みたが、確認でき

ず、S. saprophyticus による急性膀胱炎症例で腔前庭部 の粘膜下に一時的に colonization を 認めたことを報告 している。WALMARK<sup>24)</sup> も正常女性 206 例の糞便中か ら S. saprophyticus を1例見つけんだけであり S. saprophylicus は動物を自らの手で取り扱っている人々 から分離されており、それ故、S. saprophyticus による 尿路感染症の発生機序は不明であると述べている。また Anderson(6) による尿中における S. saprophylicus の **発育状態の観察の結果では、E. coli や他の C. N. S. に比** べて発育速度が遅いとの報告があり、一方では MARDII ら40による細菌の尿路粘膜への付着力の検討では、S. saprophyticus が他の C. N. S. よりも強く付着するとの 報告がある。しかし著者の検討では、正常女性21人の尿 道常在菌叢より 21 株の C. N. S. が分離され, その中 の5株 (24%) が S. saprophylicus であった。NAMAR-VAR ら<sup>47</sup>は常在性の S. saprophyticus と尿路感染由米 の株を用いて S. saprophyticus のマウスに対する LDso を検討した結果、NB 耐性の方が毒性が強かったと報告 している。

著者の起原別 biovar, species の検討ではいずれも急性症由来株と尿道由来株の分布が比較的類似しており、慢性症由来株のみがこの両者とは異なる分布を示していた。しかし尿道由来株は尿路感染症のない女性から分離したもので、急性膀胱炎症例について尿と尿道由来株を個々に照合したものではなく、また NB 感受性の面では急性症由来株と尿道由来株の性質が大きく異なっていることからも、今回の成績から尿道常在の C.N.S. が上行して急性膀胱炎を起こすものとは断定しえない。

しかし、急性症由来株と慢性症由来株の biovar あるいは species,また NB 感受性が異なった分布をしていることは確実であり、これらのことから、急性症と慢性症における C. N. S. の感染源や感染形式が異なるであるうことは容易に想像できる。また慢性症由来株と尿道由来株の biovar, species が異なった分布をしていることから、慢性症における C. N. S. の病原的意義は、臨床的には低いとは考えられるものの、汚染菌として無視してよいとも限らず、今後の動向を注意深く観察する必要があると思われる。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師西浦 常雄教授および上野一恵教授に深く感謝致します。

また直接の御指導をいただいた河田幸道助教授に深謝致します。

御援助を 賜った 東京共済病院泌尿器科部長斎藤功博士, 社会保険埼玉中央病院前泌尿器科部長宮村隆三博士のほか当教室加藤直樹君および塩味陽子女史ならびに教

室員消兵に深く機劃の意を表します。

なお本論文の要旨の一部は第 22 回および第 27 回日 本化学療法学会総会において発表した。

## 文 献

- 無用一切: 尿路感染症の化学療法(第1編), 日級 尿会誌 46:415~429, 1955
- 2) 戸田忠雄編: 戸田新細膚学,第8編細席各論,プドウ東南(吉田長之,但友健治,福井公明),223 230 頁,南由草,1969
- ROBERTS, A. P.: Micrococcaceae from the urinary tract in pregnancy. J. Clin. Path. 20: 631~632, 1967
- 4) 河田奉道,他(13 施設及び関連施設):急性単純性膀胱炎に対する Carfecillin と Ampicillinの工重盲検法による効果の比較。 Chemotherapy 23:2487~2496, 1975
- 5) 河田幸道,他(15 施設及び関連施設):急性単純 性防胱炎に対する Carbenicillin indanyl sodium と Cephalexin の二重盲検法による効果の比較。 Chemotherapy 23:799~808, 1975
- 6) UTI 研究会 (代表: 大越正秋, 河村信夫): UTI (尿路感染症)薬効評価基準。 Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 7) 西浦常雄:耐性検査と化学療法。医学 の あ ゆ み 59:174~182, 1966
- BAIRD-PARKER, A. C.: A classification of micrococci and staphylococci based on physiological and biochemical test. J. Gen. Microbiol. 30: 409~427, 1963
- KLOOS, W. E. &. K. H. SCHLEIFER: Isolation and characterization of staphylococci from human skin. Amended descriptions of Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus saprophyticus and descriptions of those new species: Staphylococcus cohnii, Staphylococcus haemolyticus and Staphylococcus xylosus. Int. J. Syst. Bact. 25:50~61, 1975
- 10) KLOOS, W. E. & K. H. SCHLEIFER: Simplified shema for foutine identification of human Staphylococcus species. J. Clin. Microbiol. 1:82~88, 1975
- 小酒井 望,他(MIC)測定法改訂委員会):最小 発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22:1126~1128, 1974
- 12) COWAN, S. T.: Manual for the identification of medical bacteria. 2 nd. Ed., Cambridge University Press, 6. Characters of grampositive bacteria pp. 45~51, 1974
- 13) 医科学研究所学友会編:細菌学実習提要,第7章 顕微鏡による検査法,124頁,丸善株式会社, 1958
- 14) 医科学研究所学友会編:細菌学実習提要,第8章 鑑別に利用される細菌の生物学的性状の検査法, 141 頁,丸善株式会社,1958
- 15) BUCHANAN, R. E. & N. E. GIBBONS: Bergey's

- manual of determinative bacteriology, 8th ed. Part 14, p. 478, The Williams and Wilkins Co., 1974
- 16) DOWLING, H. F. & J. MURRAY: The incidence and cost of treatment of bacterial endocarditis. Amer. J. Med. Sci. 221:612~617, 1951
- 17) QUINN, E. L.; F. COX & M. FISHER: The problem of associating coagulase-negative staphylococci with disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. 128: 428~442, 1965
- 18) SMITH, I. M.; P. D. BEALS, K. R. KINSBUY & N. F. HASENCLEVER: Observations on Staphylococcus albus septicemia in mice and men. A. M. A. Arch. Internal Med. 102:375~388, 1958
- 19) MARPLE, C. D.: The frequency and character of urinary tract infections in an unselected group of women. Ann. Int. Med. 14:2220~ 2239, 1941
- 20) KASS, E. H.: Bacteriuria and diagnosis of the urinary tract. A. M. A. Arch. Int. Med. 100: 709~714, 1957
- 21) 河田幸道,田原達雄,水谷栄之,宮村隆三,西浦 常雄:最近4年間における尿路分離菌の統計的観察。Chemotherapy 16:69~81, 1968
- 22) MASKELL, R.: Importance of coagulase-negative staphylococci as pathogens in the urinary tract. Lancet i: 1155~1158, 1974
- 23) CRUMP, J.; L. PEAD & R. MASKELL: Urinary infections in general practice. Lancet, i: 1184~1185, 1976
- 24) WALLMARK, G.: I. ARREMARK & B. TELENDER: Staphylococcus saprophyticus: A frequent cause of acute urinary tract infection among female outpatients. J. Infect. Dis. 138: 791~797, 1978
- 25) 袴田隆義: 尿路感染症に関する臨床的研究。第1 編 細菌学的検索 泌尿起要 18:283~296, 1972
- 26) 百瀬俊郎, 他(7 施設及び関連施設):急性腎盂腎 炎に対するCephradinの臨床効果。西日泌尿, 38: 771~789, 1976
- MITCHELL, R. G.. Classification of Staphylococcus albus strains isolated from the urinary tract.
   J. Clin. Pathol. 21:93~96, 1968
- 28) SHRESTHRA, T. L. & J. H. DARRELL: Urinary infection with coagulase-negative staphylococci in a teaching hospital: J. Clin. Pathol. 32: 299~302, 1979
- 29) MEERS, P. D.; W. WHYTE & G. SANDYS: Coagulase negative staphylococci and micrococci in urinary tract infections. J. Clin. Pathol. 28: 270~273, 1975
- BAILEY, R. R.: Significance of coagulase-negative Staphylococcus in urine. J. Infect. Dis. 127:179~182, 1973

- 31) DEGRANES, A. & P. OEDING: Characterization of micrococcaceae from the urinary tract. Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. B, 83: 373~381, 1975
- 32) MABECK, C. E.: Significance of coagulase negative staphylococci and micrococci. Lancet ii: 1150~1152, 1969
- 33) CORSE, J. & R. E. O. WILLIAMS: Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci and micrococci. J. Clin. Pathol. 21:722~ 728, 1968
- 34) 河田幸道: 尿路感染症。 臨 床 成 人 病 11:389~ 393, 1981
- 35) BREED, R. S.; MURRAY, E. G. D. & N. R. SMITH: Bergey's manual of determinative bacteriology, 7 th ed., Staphylococcus, pp. 464~466, Breed, R. S., The Williams and Wilkins Co., 1957
- 36) VERHOEF, J.; C. P. A. van BOVEN & K. C. WIN-KLER: Phage typing of coagulase-negative staphylococci. J. Med. Microbiol. 5:9~19, 1972
- 37) YOSHIDA, Y.; M. R. SMITH & Y. NAITO: Serological typing of Staphylococcus epidermidis strains by the serum-soft agar technique. Infec. Immun. 5:8~11, 1972
- 38) MORTENSEN, N. & M. KOCUR: Correlation of DNA base composition and acid formation from glucose of staphylococci and micrococci. Acta. Path. Microbiol. Scand. 69: 445~457, 1967
- 39) NORD C. E.; S. HOLTA-ÖIE, Å. LJUNGH & T. WODSTROM: Staphylococci and staphylococcal diseases, Proceedings of III international symposium on staphylococci and staphylococcal infections, Characterization of coagulasenegative staphylococcal species from human infections, pp. 105~111, Jeljaszewicz, Gustar

- Fisher Verlag, 1976
- 40) KERR, H: Urinary infection caused by Micrococcus subgroup 3. J. Clin. Path. 26: 918~ 920, 1973
- 41) HOVELIUS, B. & P. A. MARDH: On the diagnosis of coagulase-negative staphylococci with emphasis on Staphylococcus saprophyticus. Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. B, 85: 427~434, 1977
- 42) KLOOS, W. E. & K. H. SCHLEIFER: Isolation and characterization of staphylococci from human skin. II. Descriptions of four new species: Staphylococcus warneri, Staphylococcus capitis, Staphylococcus hominis, and Staphylococcus simulans. Int. J. Syst. Bact. 25: 62~79, 1975
- PEAD, L.; J. CRUMP & R. MASKELL: Staphylococci as urinary pathogens. J. Clin. Pathol. 30: 427~431, 1977
- 44) JORDAN, P. A.; A. IRAVANI, G. A. RICHARD & H. BAER: Urinary tract infection caused by Staphylococcus saprophyticus. J. Infect. Dis. 142:510~515, 1980
- 45) ANDERSON, J. D.; H. L. FORSHAW, M. A. ADAMS. W. A. GILLESPIE & M. A. SELLIN: The roles of growth rates of Micrococcus subgroups 3 (Staphylococcus saprophyticus biotype 3) in the pathogenesis of urinary tract infections. J. Med. Microbiol. 9: Pix-x, 1976
- 46) MÅRDH, P. A.; S. COLLEEN & B. HORELIUS: Attachment of bacteria to exfoliated cells from the urogenital tract. Invest. Urol. 16:322~326, 1979
- 47) NAMAVAR, F.; C. WITH & D. M. MACLOREN: Novobiocin resistance and virulence of strains of Staphylococcus saprophyticus isolated from urine and skin. J. Med. Microbiol. 11: 243~248, 1977

# SIGNIFICANCE OF COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCI IN THE URINARY TRACT

RYOICHI SHIMAZU

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director Prof. T. Nishiura)

Significance of coagulase-negative staphylococci (CNS) as pathogens of the urinary tract was studied both bacteriologically and clinically. Results were summarized as follows;

- 1) In the study of acute uncomplicated cystitis in the female, CNS were regarded as pathogens only when isolated with bacterial count of 10<sup>5</sup> bacteria per ml of urine or more as a single organism with significant pyuria of 10 cells per high power field or more. CNS which agreed with this criteria were isolated from approximately 10% of the patients with acute uncomplicated cystitis and were second commonest cause after Escherichia coli.
- 2) CNS occured predominantly in younger age group as compared with E. coli and were more frequent in summer than in winter season.
- 3) Urinary CNS disappeared by adequate treatment simultaneously with the disappearance of pyuria and symptoms. This could be regarded as a strong evidence that CNS had pathogenic role in acute uncomplicated cystitis.
- 4) Whereas, in most cases with complicated urinary tract infections, CNS were isolated with bacterial count of less than 10<sup>3</sup> bacteria per ml of urine in polymicrobial infections without significant pyuria. These findings suggested that significance of CNS was rather low at least in complicated urinary tract infections.
- 5) When CNS were classified by BAIRD-PARKER'S method, Staphylococcus subgroup II was most predominant in acute uncomplicated cystitis, followed by Staphylococcus subgroup IV. But in chronic complicated urinary tract infections, Staphylococcus subgroup II, subgroup V and Micrococcus subgroup 3 were predominant. When KLOOS & SCHLEIFER's classification was employed, S. saprophyticus was most prevalent and S. epidermidis was second in acute cases. Whereas in chronic cases, most strains were classified as S. epidermidis.
- 6) Most strains of S. saprophyticus were novobiocin resistant but some strains were sensitive, whereas 57% of S. epidermidis strains were novobiocin sensitive and 43% were resistant. Therefore, novobiocin sensitivity test seemed unsuitable for the differentiation of S. saprophyticus from S. epidermidis.
- 7) Difference of distribution in biovar, species or novobiocin susceptibility between acute and chronic cases suggested that source or mode of CNS infection in acute cases might be different from that of chronic cases.