

複雑性尿路感染症由来 *Enterococcus faecalis* の臨床的検討と薬剤感受性について

石原 哲・安田 満・多田 晃司・米田 尚生・伊藤 康久
 斉藤 昭弘・出口 隆・栗山 学・坂 義人・河田 幸道

岐阜大学泌尿器科*

他, 岐阜 UTI 研究会 14 施設

(平成 6 年 11 月 9 日受付・平成 7 年 2 月 10 日受理)

岐阜大学および関連施設泌尿器科で最近 5 年間に見いだされた *Enterococcus faecalis* による複雑性尿路感染症例 365 例について, 分離頻度, 患者背景等の臨床的検討を行った。また, 最近 3 年間の分離株 104 株を対象に薬剤感受性を測定した。*E. faecalis* の分離頻度は 16.6% であった。他の代表的尿路感染症起炎菌と比較して, 相対的に, 入院症例, カテーテル留置症例, 複数菌感染として分離されることが多かった。また, 薬剤感受性の検討では, ペニシリン系薬剤, カルバペネム系薬剤が良好な抗菌力を示し, セフェム系薬剤では, cefmetazole, ceftazidime は無効であったが, ceftiofime, ceftuprenam (E 1077) は優れた抗菌力を示した。Gentamicin には耐性株が存在した。ニューキノロン系薬剤も優れた抗菌力を示したが, 一部耐性株が存在した。Vancomycin 耐性株は存在しなかった。

Key words: *Enterococcus faecalis*, 尿路感染症, 臨床的検討, 薬剤感受性, 抗菌力測定

Enterococcus faecalis は, 尿路感染症起因菌としては, 複数菌感染の併存菌として存在することが多いこと, 特異な薬剤感受性を有し, 尿路感染症治療後の残存菌や交代菌として見られることも多いことなど, 特徴のある菌種であり, 最近では分離頻度も上昇している¹⁻⁷⁾。

今回, 当教室および関連施設で見いだされた *E. faecalis* による複雑性尿路感染症の臨床的検討を行った。また, 最近の新規抗菌剤には本菌への抗菌力が高められたものもあり, あわせて薬剤感受性の検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

臨床的検討は, 1988 年から 1992 年に, 岐阜大学および関連施設泌尿器科で構成される岐阜 UTI 研究会で集積した, 複雑性尿路感染症例 2,200 症例のうち, *E. faecalis* が分離された 365 例を対象とし, 患者条件, 基礎疾患, 分離状況などの背景因子を検討した。なお, 菌数が 10^4 CFU/ml 以上 (複数菌感染の場合は総菌数として) かつ膿尿が 5 コ/hpf 以上の症例に限定し, 各年毎に 1 症例 1 感染として集計した。また, 同様の条件で分離された他菌種のうち, 分離頻度の高かった *Staphylococcus aureus* 126 例, *Staphylococcus epidermidis* 119 例, *Escherichia coli* 621 例, *Klebsiella pneumoniae* 143 例, *Citrobacter freundii* 85 例, *Pseudomonas aeruginosa* 287 例の 6 菌種についても同様に背景因子を比較した。

薬剤感受性は, 1990 年から 1992 年に集積した *E. faecalis* 104 株を対象に, 本学会標準法⁸⁾に従い MIC を測定した。平板希釈法を用い, 接種菌量は 10^6 CFU/ml とした。検討薬剤は, ampicillin (ABPC) [明治製薬株]

piperacillin (PIPC) [富山化学工業株], cefmetazole (CMZ) [三共株], ceftazidime (CAZ) [日本グラクソ株], ceftiofime (CPR) [日本ルセル株], ceftuprenam (CFLP, E 1077) [エーザイ株], imipenem (IPM) [萬有製薬株], panipenem (PAPM) [三共株], gentamicin (GM) [シェリング・プラウ株], vancomycin (VCM) [塩野義製薬株], ofloxacin (OFLX) [第一製薬株], sparfloxacin (SPFX) [大日本製薬株], DU-6859 a [第一製薬株] であり, それぞれ [] 内の各社から原末の提供を受けた。

II. 結 果

1. 臨床的検討

5 年間の検討で, 腸球菌属は合計 389 症例で分離された。このなかの内訳は *E. faecalis* が 365 例 93.8%, *E. faecium* が 19 例 4.9%, *E. avium* が 5 例 1.3% であり, 後者の 2 菌種の頻度は低かった。全症例に占める *E. faecalis* の頻度は 16.6% であったが, 5 年間に一定した変動はなかった。(Fig. 1)。

患者背景を検討した結果では, まず, 男女比では, *E. faecalis* が分離された 365 症例中 72.1% が男性症例, 27.9% が女性症例由来であった。他の 6 菌種のなかで, 唯一女性の比率が高かった菌種が *E. coli* の 57.6% で, *E. faecalis* を含むグラム陽性球菌と *P. aeruginosa* は男性が 70~80% をしめた (Fig. 2)。*E. faecalis* 分離症例の平均年齢は 68.8 歳であったが, 他菌種と大きな差はなかった。

外来・入院別では, 全 7 菌種の平均では外来症例が 83.5%, 入院症例が 16.5% であったが, *E. faecalis* が

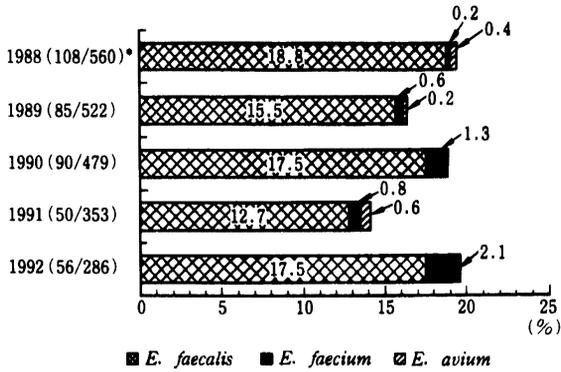


Fig. 1. Frequency of *Enterococcus* species from complicated UTI, 1988—1992.

*the number of *Enterococcus* species/the number of cases with complicated UTI.

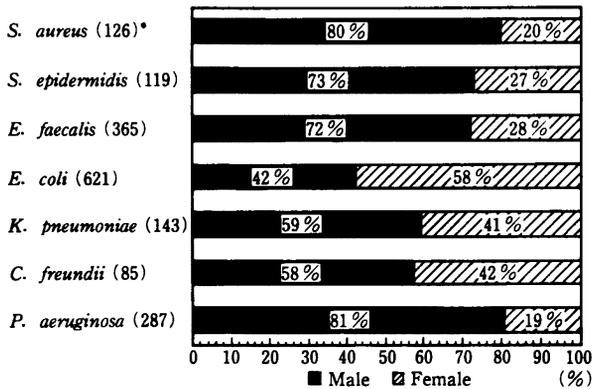


Fig. 2. Epidemiologic characteristics of 7 major urinary isolates. 1. Sex.

*the number of each strain isolated.

分離された症例では77.9%が外来症例, 22.1%が入院症例由来であり, 入院症例の比率が高かった。外来症例の占める率をもっとも高かったのは *E. coli* であり, 逆に入院症例の占める率が高かったのが *C. freundii*, *P. aeruginosa* で, *E. faecalis* はこれらについていた (Fig. 3)。 *E. faecalis* が分離された症例のうち, カテーテル留置症例は28.4%で, これも全7菌種の平均である23.3%より高かった。カテーテルの留置率が高かったのが *S. aureus*, *P. aeruginosa* においてであり, 低かったのが *E. coli*, *S. epidermidis* においてであった (Fig. 4)。感染形態として腎盂腎炎と膀胱炎の比には, 特に菌種による差を認めなかった。

E. faecalis の単独菌感染であった症例は63.6%で, 残り36.4%が複数菌感染であった。複数菌感染の比率は全7菌種の平均である27.2%より約1割高かった (Fig. 5)。同時に分離された菌株としては, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* が多かった。

複雑性尿路感染症の基礎疾患として多かったのは, 前立腺肥大症123例, 神経因性膀胱112例, 前立腺癌38

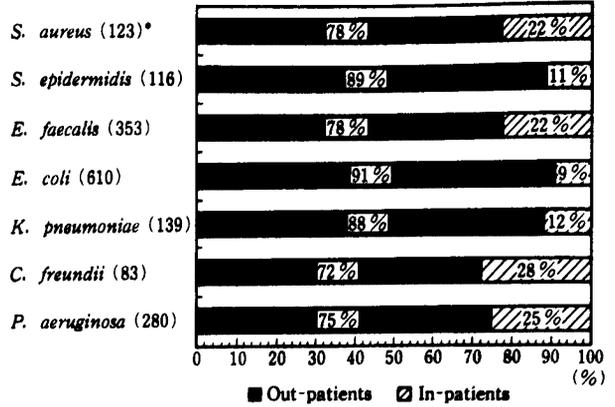


Fig. 3. Epidemiologic characteristics of 7 major urinary isolates. 2. Out-/In-patients.

*the number of each strain isolated.

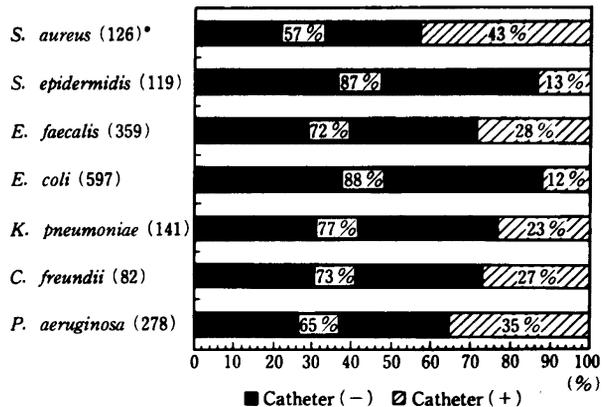


Fig. 4. Epidemiologic characteristics of 7 major urinary isolates. 3. Catheter indwelling.

*the number of each strain isolated.

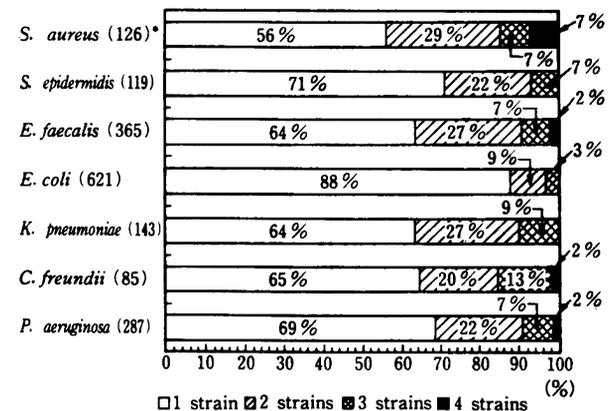


Fig. 5. Epidemiologic characteristics of 7 major urinary isolates. 4. Number of organisms.

*the number of each strain isolated.

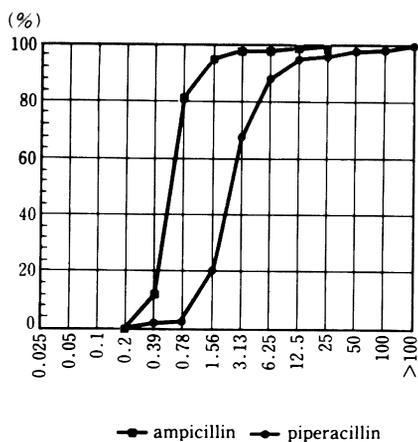
例, 膀胱腫瘍30例の順であった。

2. 薬剤感受性

MICの測定結果をTable 1に示す。ABPC, PIPCでは一峰性の分布を示し, 両者ともすぐれたMICを示

Table 1. MICs of 13 antibiotics against clinically isolated *Enterococcus faecalis*

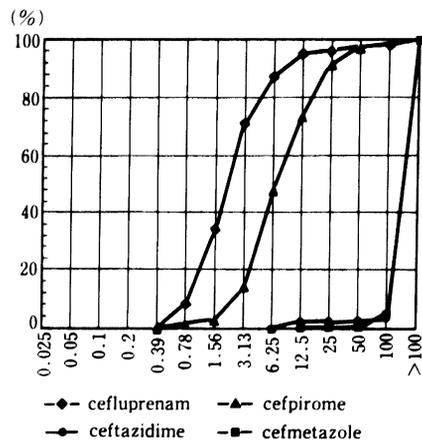
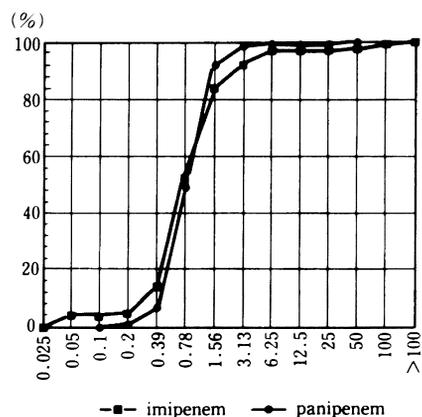
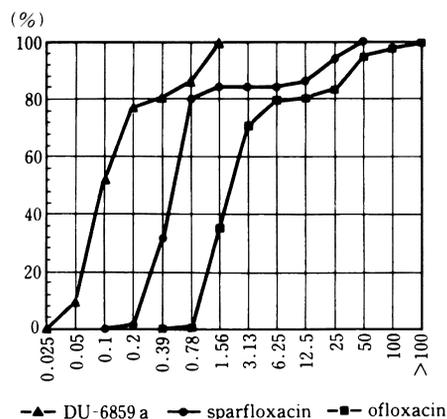
Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	50%	90%
Ampicillin	0.39~ 25	0.78	1.56
Piperacillin	0.39~>100	3.13	12.5
Cefmetazole	12.5 ~>100	>100	>100
Ceftazidime	12.5 ~>100	>100	>100
Cefpirome	0.78~>100	12.5	25
Cefluprenam	0.78~>100	3.13	12.5
Imipenem	0.05~>100	0.78	3.13
Panipenem	0.20~ 50	0.78	1.56
Gentamicin	3.13~>100	25	>100
Vancomycin	0.78~ 3.13	1.56	3.13
Ofloxacin	0.78~>100	3.13	50
Sparfloxacin	0.20~ 50	0.78	25
DU-6859a	0.05~ 1.56	0.10	1.56

Fig. 6. Distribution of MICs of ampicillin and piperacillin against clinically isolated *Enterococcus faecalis*.

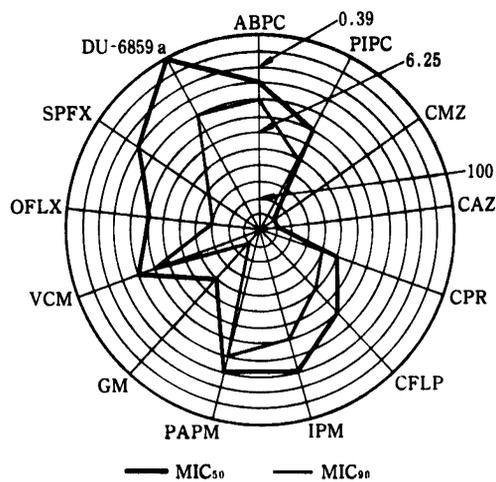
した (Fig. 6)。CMZとCAZはほとんど全株が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、抗菌活性は認められなかった。CPRのMIC₅₀/MIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ で、CFLP (E 1077)のMIC₅₀/MIC₉₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ とさらに2管ほど優れており、これらは、セフェム系薬剤でありながら、*E. faecalis*に対し、優れた抗菌活性を有していた (Fig. 7)。カルバペネム系薬剤では2薬剤ともさらに良好な抗菌活性を示した。(Fig. 8)。

GMには耐性株が約2割存在し、二峰性の分布を示した。VCMはMICの幅が検討薬剤中もっとも狭く、MIC₅₀は、1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、全株が3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、耐性株は存在しなかった。

ニューキノロン系3薬剤では、DU-6859 a, SPFX, OFLXの順に抗菌力が優れており、3薬剤のいずれにおいても二峰性の分布を示し、耐性株が約2割存在し、薬剤間には交差耐性がみられた (Fig. 9)。これらに感受性の株の群と耐性の株の群について、背景因子を検討したが特に差異を見いだすことはできなかった。

Fig. 7. Distribution of MICs of 4 cepheims against clinically isolated *Enterococcus faecalis*.Fig. 8. Distribution of MICs of imipenem and panipenem against clinically isolated *Enterococcus faecalis*.Fig. 9. Distribution of MICs of 3 newer quinolones against clinically isolated *Enterococcus faecalis*.

MIC₅₀, MIC₉₀のレーダーチャートを Fig. 10 に示した。以上で述べたように、ペニシリン系薬剤、カルバペネム系薬剤、VCMが良好な抗菌力を示し、一部の新しいセフェム系薬剤も有効であった。ニューキノロン系薬



ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CMZ: cefmetazole, CAZ: ceftazidime, CPR: ceftiprome, CFLP: ceftuprenam, IPM: imipenem, PAMP: panipenem, GM: gentamicin, VCM: vancomycin, OFLX: ofloxacin, SPFX: sparfloxacin

Fig. 10. Radar chart of MIC₅₀ and MIC₉₀ against clinically isolated *Enterococcus faecalis*.

剤も有効であるが、耐性株が存在するため、MIC₅₀とMIC₉₀の間が開いた。

III. 考 察

*E. faecalis*をはじめとする腸球菌属は最近では尿路から分離されるグラム陽性球菌のなかでもっとも頻度の高い菌種となっている。報告により若干の相違はあるが、単純性尿路感染症では分離頻度は、毎年数%と一定で増加はなく、複雑性尿路感染症での増加が著しい。尿路由来の腸球菌属について統計的観察は1971年の熊澤ら⁹⁾の報告以降、度々行われている^{3,4,10-13)}。これらによると集計方法の相違はあるものの、尿路感染症全体における腸球菌属の分離頻度は、おおむね1970年代は10%弱、1980年代以降は10~20%という報告が多い。今回の我々の検討では16.6%という頻度であった。複数の施設からの集計で、5年間という短期間であったため、変動の傾向ははっきりしなかったが、当教室単独の集計では、1983~1986年は10%前後であったものの、その後増加し、最近では20%前後に達している^{14,15)}。なお、*E. faecalis*以外の腸球菌属のうち、尿路から分離される*E. faecium*、*E. avium*の頻度は、今回の検討では低かったが、施設によっては*E. faecium*の頻度が増加している報告も見られる¹⁶⁾。

*E. faecalis*はもとより腸内細菌叢の一部を構成し、通常は病原性は低いとされる。尿路感染症においては、一般に複数菌感染の一菌種として分離されることが多いことや、尿路への定着性が低く、基礎疾患の除去により自然消失が見られることなどもあって、尿路における病原的意義は少ないと考えられてきた。しかし、*E. faecalis*の単独感染例でも膿尿の陽性率が高いこと²⁾、抗菌剤で治療を行うと腸球菌の残存・消失と膿尿の不

変・改善が平行することなど¹⁾から、尿路に対して何らかの病原的意義はあるものと考えられる。尿路における病原性については種々の実験が行われ、特に compromised host においては opportunistic pathogen として認められている^{8,17-19)}。

なお、*E. faecalis*尿路感染症が院内感染として問題となることは少ない。綿密な追跡調査により、尿路感染症での*E. faecalis*の交差感染には否定的な見解を述べる報告もみられる²⁰⁾。しかし、尿路から菌血症を発症すること^{20,21)}、さらには耐性菌による心内膜炎の院内感染が特に欧米では報告されていることとあいまって、*E. faecalis*尿路感染症を、将来問題となりうる院内感染として認識しておく必要はあるものと思われる。

*E. faecalis*尿路感染症の患者背景、感染形態などの検討もたびたび行われている^{2-6,12)}。これらをまとめると、①何らかの基礎疾患のある複雑性尿路感染症が圧倒的に多い、②他菌種と比較して相対的に入院患者に多い、③同じく複数菌感染の形を取ることが多い、④カテーテル留置症例に多い、⑤直前に抗菌剤を使用した例に多い、⑥急性症状を呈することは少ない、⑦compromized host において時として問題となる、などである。後3者については今回は検討を行っていないが、他の項目について、我々の結果もこれらと一致した。

今回の検討では新しい方法として、上記の事項について、尿路感染症の代表的起炎菌6菌種と比較するという方法を探ってみた。これは*E. faecalis*尿路感染症の特徴をよりきわだたせるのではないかと考えたからであるが、Fig. 2から5に示したように、*E. faecalis*で特に平均から逸脱したり特徴的と認められた結果はなかった。なお、これらの図から、多くの点で*E. coli*と*P. aeruginosa*が両極端に位置することが読み取れるが、*E. faecalis*は比較的*P. aeruginosa*の近くに位置しており、*P. aeruginosa*と似た分離状況をとることが多いということが浮かび上がってくる。複数菌感染の同時分離菌の検討を行ってみたが*E. faecalis*と*P. aeruginosa*が同時に検出されることが多い。すなわち、*E. faecalis*が分離された場合の相手菌に*P. aeruginosa*がもっとも多く、逆に*P. aeruginosa*が分離された場合の相手菌にも*E. faecalis*がもっとも多いが、この結果も上記の考えと矛盾しない。

*E. faecalis*が分離された場合に治療が必要であることには、肯定的な意見がほとんどである。これは前述のように病原性があると考えられることや、院内感染の起因菌の可能性があることなどがその根拠と思われる。*E. faecalis*は抗菌剤に対し、特異な感受性パターンを有す。古くはアミノ配糖体系薬剤に対する感受性が低いことが指摘されていた^{9,10,12)}が、現在、問題となるのはセフェム系薬剤に対する感受性が低いことで、これが*E. faecalis*の分離頻度の上昇と密接に関連しているこ

とは広く認められていることであろう²¹⁾。

ペニシリン系薬剤、カルバペネム系薬剤には良好な感受性を示し、今回の検討では耐性株は少なかった。既存のセフェム系薬剤にはほとんど感受性を示さなかったが、最近開発されたセフェム系薬剤のなかには *E. faecalis* に抗菌力を示すものが見られる。今回検討した CPR は MIC₅₀, MIC₉₀ が各々 12.5 µg/ml, 25 µg/ml, CFLP は MIC₅₀, MIC₉₀ が各々 3.13 µg/ml, 12.5 µg/ml と優れており、セフェム系薬剤でありながら *E. faecalis* 尿路感染症に十分な効果が期待できる。

ニューキノロン系薬剤にはよい感受性を示すものの、交差耐性を示す耐性株が存在した。MIC 分布は新しく開発された薬剤ほど感性側に平行移動しており、DU-6859 a の MIC はもっとも高い値でもたかだか 1.56 µg/ml と優れており、臨床で効果を期待できるものと思われる。

我が国では *E. faecalis* 尿路感染症に VCM を使用することは少ないと思われるが、欧米では VCM に対する高度耐性株が出現している²²⁾。今回、出現が危惧されたが、VCM 耐性株は存在せず、MIC の分布は 0.78~3.13 µg/ml と狭い範囲に集中しており、永田らの報告²³⁾と同等の優れた成績であった。しかし、近い将来、我が国でも VCM に対する高度耐性株が問題となってくる可能性があり、注意が必要と思われる。

謝 辞

症例を呈示し、菌株を分与していただいた関連施設各泌尿器科代表者名を以下に記し、謝辞に代えさせていただきます。

県立岐阜病院: 酒井俊助, 県立下呂温泉病院: 小出卓也, 岐阜市民病院: 土井達朗, 大垣市民病院: 磯貝和俊, 羽島市民病院: 兼松 稔, 彦根市立病院: 松田聖士, 岐阜赤十字病院: 藤広 茂, 長浜赤十字病院: 鄭 漢彬, 高山赤十字病院: 篠田育男, 厚生連揖斐総合病院: 伊藤文雄, トヨタ記念病院: 前田真一, 木沢記念病院: 小林 寛, 松波総合病院: 長谷川義和, 平野総合病院: 徳山宏基

文 献

- 河田幸道: 腸球菌性尿路感染症。臨床医 15: 1954~1956, 1989
- 松本哲朗, 田中正利, 井 秀隆, 久保周太, 熊澤淨一: 腸球菌尿中分離症例の臨床的検討。西日泌尿, 48: 467~471, 1986
- 金子裕憲: *Enterococcus faecalis* の尿路における病原性に関する基礎的・臨床的研究。日泌尿会誌 78: 238~248, 1987
- 公文裕巳, 宮田和豊, 那須良次, 津川昌也, 岸 幹雄, 水野全裕, 大森弘之: 複雑性尿路感染症における *Enterococcus faecalis* の臨床的検討。西日泌尿 49: 495~501, 1987
- 金 昌弘, 亀井 修, 若月 晶: 尿路感染症における腸球菌の臨床的検討。西日泌尿 50: 487~490, 1988
- 谷村正信, 片岡真一, 安田雅春, 井上啓史, 藤田幸利: 尿路感染症における腸球菌の臨床的検討。西日泌尿, 54: 1051~1057, 1992
- Felmingham D, Wilson A P R, Quintana A I, Grueneberg R N: *Enterococcus* species in urinary tract infection. Clin Infect Dis 15: 295~301, 1992
- 日本化学療法学会: 最小阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 熊澤淨一, 檜橋勝利, 日高正昭, 清原宏彦, 竹森紘一: 最近の尿路感染症の問題点。西日泌尿 33: 133~139, 1971
- 後藤俊弘, 池村紘一郎, 野辺 崇, 角田和之: 尿路分離菌とその感受性について。西日泌尿 39: 275~285, 1977
- 平野 学, 石戸則孝, 鎌田日出男, 高木 均, 荒木徹, 大森弘之, 近藤捷嘉: 過去 8 年間の尿路感染分離菌の臨床統計。西日泌尿 41: 911~923, 1979
- 金子裕憲, 北原 研, 富永登志, 岸 洋一, 新島端夫, 岩本幸子: *Streptococcus faecalis* の分離された尿路感染症の臨床的検討。Chemotherapy 32: 685~691, 1984
- 田中正利, 尾形信雄, 松本哲朗, 江藤正俊, 熊澤淨一: 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第 13 報)。西日泌尿 49: 1109~1119, 1987
- 米田尚生, 他: 入院患者における尿路感染症分離菌の検討。1983 年~1990 年の検討。西日泌尿 55: 343~349, 1993
- 林 秀治, 他: 外来患者における尿路感染症分離菌の変遷と薬剤感受性。西日泌尿 56: 222~227, 1994
- 高木伸介, 前田浩志, 柯 昭仁, 藤井 明, 田 珠相, 荒川創一, 松本 修, 守殿貞夫: 尿路分離菌と薬剤感受性。神戸大学病院における 5 年間の推移。西日泌尿 52: 148~156, 1990
- 川端 岳, 荒川創一, 守殿貞夫: *Enterococcus faecalis* の病原性に関する研究。無処置および糖尿病マウスにおける尿路感染実験。Chemotherapy 36: 617~631, 1988
- 尾花芳樹, 西野武志: マウスを用いた *Enterococcus faecalis* の尿路感染症に関する研究。感染症学 64: 681~686, 1990
- Hirose T, Kumamoto, Tanaka N, Yoshioka M, Tsukamoto T: Study on pathogenesis of *Enterococcus faecalis* in urinary tract. Urol Res 17: 125~129, 1989
- Hall L M C, Duke B, Urwin G, Guiney M: Epidemiology of *Enterococcus faecalis* urinary tract infection in a teaching hospital in London, United Kingdom. J Clin Microbiol 30: 1953~1957, 1992
- Gross P A, Harkavy L M, Barden G E, Flower M F: The epidemiology of nosocomial enterococcal urinary tract infection. Am J Med Sci 272: 75~81, 1976
- Handwerger S, Perlman D C, Altarac D, McAuliffe V: Concomitant high-level vancomycin and penicillin resistance in clinical isolates of Enterococci. Clin Infect Dis 14: 655~661, 1992
- 永田 弘, 東山伊佐夫, 近藤理枝, 小松良英: Vancomycin の *in vitro* 抗菌力の検討。Chemotherapy 40: 581~591, 1992

Clinical studies and antibiotic sensitivities of *Enterococcus faecalis* isolated from complicated urinary tract infection

Satoshi Ishihara, Mitsuru Yasuda, Kouji Tada, Hisao Komeda,
Yasuhisa Ito, Akihiro Saito, Takashi Deguchi, Manabu Kuriyama,
Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine, 40, Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan,
and 14 Members of the Gifu UTI Research Group

We studied the epidemiologic characteristics of *Enterococcus faecalis* isolated from complicated urinary tract infection. In addition, isolates in the recent 3 years were tested for antibiotic sensitivity. The incidence of *E. faecalis* infection was 16.6%. The incidence was relatively higher in hospitalized patients, in patients with indwelling catheter and in polymicrobial infection, in comparison with other major urinary isolates. The majority of the isolates were sensitive to ampicillin, piperacillin, imipenem and panipenem. Among cepheems, they were highly resistant to cefmetazole and ceftazidime, but were sensitive to the newer cepheems, ceftiprome and ceftuprenam (E1077). Some isolates were resistant to gentamicin and 3 new quinolones tested. All isolates were sensitive to vancomycin.