

Enterococcus faecalis が関与していると思われる 腎盂腎炎の臨床的検討

平塚市民病院泌尿器科 (部長: 鈴木恵三)

石川 清仁, 比嘉 功, 鈴木 恵三

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

堀 場 優 樹

CHARACTERISTIC CLINICAL FEATURES OF PYELONEPHRITIS CAUSED BY *ENTEROCOCCUS FAECALIS*

Kiyohito ISHIKAWA, Isao HIGA and Keizo SUZUKI

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Masaki HORIBA

From the Department of Urology, Fujita Health University

A clinical study was performed in 13 cases of refractory *Enterococcus faecalis* pyelonephritis that were detected in the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital, from April 1975 to March 1995. The characteristic features were that pyelonephritis was commonly seen in females, and clinical symptoms (low-grade intermittent fever, low back pain, general malaise, etc.) were continuously refractory. Bacteriuria or polymicrobial infections were often found, and bacterial count was often as high as 10^2 - 10^4 /ml. Nevertheless we considered that *E. faecalis* caused of refractory pyelonephritis must not have weak adherence and pathogenesis to the kidney, owing to the clinical symptoms and the basic subjects. Furthermore this infection was difficult to cure completely with antimicrobials having activity against *E. faecalis*, and long-term treatment was needed. Therefore, we recommend that treatment for refractory *E. faecalis* pyelonephritis be carefully selected according to clinical symptoms and the bacterial density of this strain.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 187-189, 1996)

Key words: *Enterococcus faecalis*, Pyelonephritis

緒 言

Enterococcus faecalis (以下, *E. faecalis*) は, 近年使用頻度の高い cephalosporin 系薬剤に対して感受性が低いことから, *E. faecalis* による感染症の増加が危惧されている. そのような環境下で *E. faecalis* による難治性腎盂腎炎患者が最近増加傾向にある. そこでわれわれは, *E. faecalis* による難治性腎盂腎炎患者の長期外来経過観察を通じて, その病態の特徴および治療法について検討した.

対象と方法

1975年4月より1995年3月までの20年間に平塚市民病院泌尿器科を受診した尿路系に閉塞性病変を合併しない腎盂腎炎患者で *E. faecalis* が起炎菌として分離された症例のうち, 抗菌剤に対し反応性が悪く, 尿中の菌消失のえられにくい難治性の症例を選択した. 該当症例は13例であり, その臨床上的特徴を年齢 (初診時の年齢), 経過観察期間, 合併症, 腎盂腎炎の発症頻

度, 急性増悪に伴う入院回数, 臨床症状, 複数菌感染の有無, 混合感染菌種, 尿中菌数, 投与された抗菌剤, 菌の消長につき検討した. なお細菌学的検査は, 中間尿を dip slide 法 (ウリカルト E®) により24時間培養後, 起炎菌の分離, 同定を行った.

結 果

13例の background を Table 1 に示す. 性別は全例女性. 初診時年齢は, 14~55歳 (平均32.8歳) である. 経過観察期間は, 1~20年 (平均6.8年) であった. 基礎疾患については問診, 経静脈的腎盂尿管造影検査を行い, 異常所見を認めた症例にのみ排尿時膀胱造影, 膀胱鏡検査を追加した. その結果, 膀胱尿管逆流症を4例に, 糖尿病を1例に認めた. 腎盂腎炎の発症頻度は1~8回 (平均4.5回) で, そのうち急性増悪で入院歴のあるものは0~4回 (平均0.8回) であった.

臨床的特徴を Table 2 に示す. 主訴としては, 持続性の微熱と頑固な腰背部痛, 稀に発現する急性増悪症

Table 1. Background of patients with pyelonephritis infected by *E. faecalis*

No.	Pt	Age (1995.6)	Follow-up	Complication	Episodes	Admission
1	K.K.	23 (19)	4 (Y)		7	4
2	S.M.	22 (14)	8		7	0
3	O.M.	31 (27)	4		2	2
4	K.Y.	32 (31)	1		3	1
5	S.H.	50 (30)	20	DM	8	0
6	N.K.	54 (52)	2	R-VUR HT	2	1
7	M.Y.	29 (25)	4		6	2
8	K.T.	37 (36)	1	Reanal Cyst	1	0
9	K.M.	37 (25)	12	R-VUR (OPE)	5	(1)
10	S.M.	62 (45)	17	R-hydronephrosis	5	0
11	K.F.	66 (55)	11		7	0
12	N.I.	30 (27)	3	R-VUR	3	0
13	Y.T.	43 (41)	2	R-VUR (?)	3	0

Table 2. Characteristic clinical features of pyelonephritis infected by *E. faecalis*

No.	Symptom	Infection	Species ²⁾	Coun [*]	Treatment	Remarks
1	subfever	mono ¹⁾		10 ²	ST, Cephems	
2	dull pain	mono		10 ²⁻⁴	PC	<i>E. coli</i> →
3	high fever	poly ¹⁾	<i>E. coli, S. epi</i>	10 ⁶	New Q, PC	
4	high fever	mono		10 ⁵	PC	→ <i>E. coli</i>
5	dull pain	poly	<i>S. epi, E. coli</i>	10 ³⁻⁴	Cephem, New Q	Continued
6	dull pain	mono		10 ²	Cephem	
7	subfever	poly	<i>S. epi, E. coli</i>	10 ¹⁻²	Cephem	
8	dull pain	poly	<i>E. coli, S. epi</i>	10 ⁵	PC	→ <i>E. coli</i>
9	subfever	poly	<i>S. epi</i>	10 ⁴⁻⁵	New Q, PC	Continued
10	dull pain	poly	<i>E. coli</i>	10 ²⁻³	PC, Cephem	→ <i>E. coli</i> →
11	dull pain	mono		10 ²⁻⁴	PC, Cephem	
12	dull paen	mono		10 ²⁻⁴	PC, New Q	Continued
13	dull pain	mono		10 ²⁻³	PC	

1) Infection: monomicrobial infection / polymicrobial infection

2) Species: main stains of polymicrobial infection with *E. faecalis*

状が認められた。尿中分離菌は、13例中7例(54%)が *E. faecalis* の単独菌感染であり、残りの6例(46%)は、*E. coli*, *S. epidermidis* との複数菌感染であった。菌数は急性期を除けば全例 10²~10⁴/ml 程度であった。治療には penicillin 系, cephalosporin 系, new quinolone 系薬剤が投与されたが、感受性のある抗菌剤を投与しても約半数に効果を認めず、長期間にわたり症状は遷延し、菌交代をおこなうなど完全治癒は困難であった。

考 察

近年 cephalosporin 系薬剤の繁用に伴い、耐性を示す *Enterococcus* 属の尿中分離頻度が増加し、その臨床報告も散見されるようになった^{1,2)} 諸家の報告^{3,4)}をまとめるとその多くは、*E. faecalis* の尿路への定着性、病原性は低く、単独菌感染では重症感染例が少ないこともあり、急性症状を呈する症例以外には積極的な化学療法の必要はなく、宿主の基礎疾患に対する的確な対応が重要であるとしている。

しかし、今回提示した13例では尿中の菌消失はえられにくく、症状は遷延し、時に急性増悪症状も呈するなど、前述の尿路への定着性、病原性が低いとする意見には問題があると思われる。

これを解明する実験を金子⁵⁾や尾花ら⁶⁾がラットやマウスを用いて行っている。定着性について尾花ら⁶⁾は、マウスの膀胱上皮細胞に対する付着能については *E. coli* や *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌に比べかなり低く、大森ら⁴⁾は臨床学的にも化学療法と *E. faecalis* の消長より尿路への定着性は決して高いものではないと報告している。一方、Guze ら⁷⁾の静脈接種後の各臓器への分布実験で、*E. faecalis* は腎に定着しやすく、遷延傾向も認められ、また経尿道的接種の場合も腎盂腎炎は遷延し、膀胱内菌数は腎内菌数の約 1/100の値で推移した⁸⁾ つまり *E. faecalis* は膀胱粘膜上皮に対する定着性は低いけれども腎に対する親和性は決して低いとはいえず、その病原性は *E. coli* とほぼ同等かそれ以上と考えられるものが存在するというものである^{6,9)}。さらに、全身的免疫能が低下した状

態や尿路通過障害がある場合, さらに膀胱尿管逆流症などの基礎疾患により腎機能障害が生じているときには, *E. faecalis* の病原性はさらに増加すると考えられる⁵⁾

また, その菌力については株の保有する溶血性やプロテアーゼ産生性に相関があるとの報告もある. これにつき小川ら¹⁰⁾は, マウスを用いて *E. faecalis* と *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* との複数菌感染実験を行い, *E. faecalis* の溶血株は非溶血株より感染菌力が強いこと, この混合感染増強効果はヘモジデリンによる白血球障害作用が主因であることを見出し, *E. faecalis* が単独では強い病原性を発揮しなくても, 宿主の白血球の殺菌能を弱めることによって感染を助長する“間接病原性”の可能性を示唆している. さらに同様の実験で腎盂におよぼす炎症反応は軽度であり, 自然治癒する傾向もあったが, 複数菌感染時には抗菌剤にも有意に抵抗し, 感染全体が遷延すると報告している⁵⁾

治療法についても, 他の多くの臨床的検討^{3,4)}からは *E. faecalis* が主たる役割を示すことは少なく, 容易に菌は消失すると考えられるが, 少数例ではあるが他の菌種をターゲットに治療をしても *E. faecalis* が自然消失せず, 遷延する症例が存在する. つまり複数菌感染の場合, *E. faecalis* をも含めた治療を行わなければ治癒はえられにくいと考えた.

従って, *E. faecalis* を起炎菌とした腎盂腎炎の治療方針としては, 単独菌感染においては感染症としての臨床症状を伴わなければ特に治療はしない. 中等度以上の臨床症状を伴う場合には, *E. faecalis* に対する抗生物質として ampicillin, piperacillin などの penicillin 系薬剤を投与する. しかしその効果が見られない場合には, その他の菌を想定してスペクトラムの広い抗生物質に変更する. また, 複数菌感染では臨床症状を伴えば原則として *E. faecalis* 以外の細菌の病原性を中心に考えこれらに対して有効な抗生物質を選択する. しかし臨床症状と *E. faecalis* の消長が一致した場合には penicillin 系薬剤を追加し, 可能ならば β -lactamase 阻害剤を penicillin 系薬剤の不活化防止目的で併用することを原則としている.

結 語

1. *E. faecalis* による難治性腎盂腎炎の臨床的検討を行い, 治療上の問題点を指摘した.
2. 難治性腎盂腎炎の起炎菌となりえる *E. faecalis* の腎への親和性, 病原性は決して低いとはいえないと考えられた.
3. 治療法については臨床症状と菌の消長を考慮し慎重に選択する必要があると思われた.

文 献

- 1) 石原 哲, 安田 満, 多田晃司, ほか: 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. *Chemotherapy* **43**: 451-455, 1995
- 2) 谷村正信, 片岡真一, 安田雅春, ほか: 尿路感染症における腸球菌の臨床的検討. *西日泌尿* **54**: 1015-1057, 1992
- 3) 公文裕巳, 宮田和豊, 那須良次, ほか: 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
- 4) 大森弘之: 腸球菌感染症の治療 1. 泌尿器科領域 (尿路). *化療の領域* **7** (増刊): 64-70, 1991
- 5) 金子裕憲: *Enterococcus faecalis* における病原性に関する基礎的 臨床的研究. *日泌会雑誌* **78**: 238-248, 1987
- 6) Obana Y, Nishino T and Tanino T: The virulence of glucose non-fermentative organism in experimental pyelonephritis in mice. *J Jpn Assoc Infect Dis* **59**: 580-587, 1985
- 7) Guze LB, Goldner BH and Kalmanson GM: Pyelonephritis. I. Observations on the course of chronic non-obstructed enterococcal infection in the kidney of the rat. *Yale J Biol Med* **33**: 372-385, 1961
- 8) 尾花芳樹, 西野武志: マウスを用いた *Enterococcus faecalis* の尿路感染性に関する研究. *感染症誌* **64**: 681-686, 1990
- 9) 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
- 10) 小川正俊, 宇治達也, 宮崎修一, ほか: *Enterococcus faecalis* の実験的敗血症における病因因子に関する基礎的検討. *感染症誌* **62**: 217-225, 1988

(Received on July 10, 1995)

(Accepted on November 21, 1995)