

北里大学病院泌尿器科における尿由来緑膿菌の検討

北里大学泌尿器科 (主任 : 小柴 健教授)

志村 哲, 稲葉 恵子, 池田 滋, 石橋 晃

北里大学臨床検査部

平田 泰良

北里大学微生物

大沢 伸孝

CLINICAL STUDY OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATED FROM THE URINE OF PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

Satoru Shimura, Keiko Inaba, Sigeru Ikeda and Akira Ishibashi

From the Department of Urology, Kitasato University Hospital

Yasuyoshi Hirata

From the Department of Clinical Examination, Kitasato University Hospital

Nobutaka Osawa

From the Department of Microbiology, Kitasato University Hospital

We studied the characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the urine specimens of the patients with urinary tract infections (UTI), in the urological unit at Kitasato University Hospital, between April, 1989 and March, 1990.

Pseudomonas aeruginosa was detected in 8.0% of the total urine specimens (1.1% from outpatients, 6.9% from inpatients). Serotype of *Pseudomonas aeruginosa* was F (33%), G (17%), M (14%) and others (36%). In sensitivity tests, imipenem (IPM) had the lowest MIC among 8 antimicrobial agents tested, which were imipenem, piperacillin, cefsulodin, ceftazidime, aztreonam, gentamicin, amikacin, and ofloxacin with 5.0%, 82.0%, 74.0%, 69.0%, 92.0%, 67.0%, 79.0% and 82.0% resistant strains, respectively.

Bladder cancer was the most common underlying disease in the urological patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pseudomonas aeruginosa* infection is still an annoying problem in UTI among compromised patients suffering from advanced urinary tract malignancies.

(Acta Urol. Jpn. 38: 37-41, 1992)

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, Urinary tract infections

緒 言

尿路感染症とくに緑膿菌感染症には宿主側に基礎疾患を有する場合が多く、近年の感受性の高い抗生物質の使用により一旦減少したものの最近になり再び増加傾向にある。今回われわれは泌尿器科入院および外来の患者尿より分離同定された緑膿菌を対象にその分離頻度、血清型別、各種薬剤に対する感受性などを検討したので報告する。

対象および方法

(1) 臨床分離株

北里大学病院泌尿器科入院および外来患者の尿由来緑膿菌で、1989年4月から1990年3月までに分離された100株を対象とした。なお、対象菌株は同一患者より繰り返し検出されても血清型の重複をさけるため一症例一株を原則とした。ただしこの場合に血清型が異なる際にもみ新症例として扱うことにした。

(2) 緑膿菌の同定

乳糖加 BTB 寒天培地で分離培養し、グラム陰性桿菌チトクロームオキシダーゼ試験陽性、TSI 寒天培地では高層部の発育を認めず斜面部でアルカリ性を示し、またアシルアミダーゼ試験陽性、King A, King B 培地による色素産生能試験 (Pyocyanin, Fluorescein, Pyorubin etc.) を確認し同定を行った。

(3) 緑膿菌の血清型別

血清型別は緑膿菌群別用のモノクローナル抗体 (メイアッセイ緑膿菌・明治製菓[®]) を用いその用法に従いスライド凝集法で実施した。

(4) 薬剤感受性の測定法

感受性の測定は日本化学療法学会微量液体希釈法 (フローズンプレート[®] 栄研) により 10⁵ CFU/ml, 35°C, 18時間培養で各種薬剤に対する MIC を測定した。対象薬剤は piperacilin (PIPC), cefsulodin (CFS), ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT), imipenem (IPM), gentamicin (GM), amikacin (AMK), ofloxacin (OFLX) を用いた。薬剤耐性の限界値は血中濃度を参考にして PIPC, CFS, CAZ, IPM, GM, AMK 16 µg/ml, AZT 8 µg/ml, OFLX 4 µg/ml と制定しそれ以上の MIC を示す株を耐性株とした。

結 果

(1) 分離頻度

尿由来分離菌中の緑膿菌の分離頻度は100株、8.0%であった。これは E. coli (236株、18.3%), Enterococcus faecalis (157株、12.2%) について多い (Table 1)。入院、外来別にみると入院では86株、11.8%、外来では14株、2.9%であった。

緑膿菌の分離頻度を月別に調べた結果を Fig. 1 に示す。4月から7月にかけて分離頻度は減少傾向にあったが、8月に上昇、9月は7月と同分離頻度にさらに10月には4月とほぼ同頻度となっている。また12月が最も低分離頻度で3月にかけて上昇傾向にあることがわかる。

Table 1. Frequency of isolation of pathogenic bacteria isolated from urinary tract infection (100 strains)

GNFR (17.0%)		腸内細菌 (35.3%)		グラム陽性球菌 (34.5%)		その他
緑膿菌 (8.0%)	その他のGNFR (9.0%)	大腸菌 (18.3%)	その他の腸内細菌 (17.0%)	腸球菌 (12.2%)	その他のグラム陽性球菌 (22.3%)	(13.2%)
GNFR: ブドウ球菌科 緑膿菌 グラム陰性桿菌						

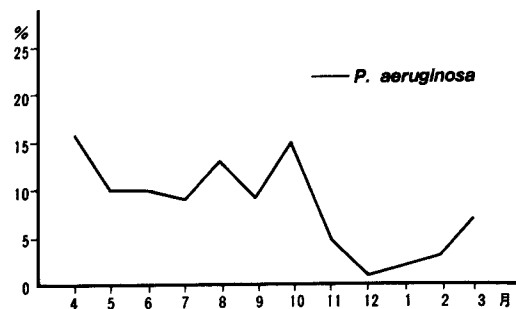


Fig. 1. Distribution of month in Pseudomonas aeruginosa infection isolated from urinary infection

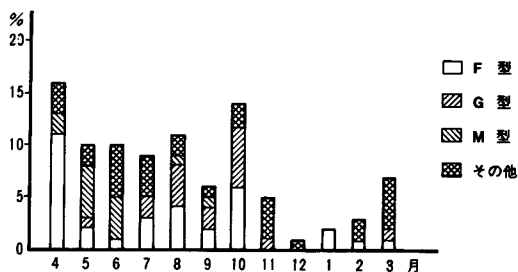


Fig. 2. Relationship between serotype of Pseudomonas aeruginosa and seasonal variation

(2) 血清型別分布

血清型別分布はF型が最も多く33例 (33.0%) についてG型17例 (17.0%), M型14例 (14.0%) 以下B型9例, A型4例, I型4例, C型3例, E型3例, H型1例, K型1例, 型別不能10例であった。血清型別をさらに月別に調べた結果を Fig. 2 に示す。F型は4月に多く5、6月と次第に減少していく傾向にありG型は7月より増加し始め10月にはかなり多く検出された。またM型は4月から6月に多く5月にピークがみられた。11月以降については1月にF型のみが検出され、その他の月はF、M、G型以外の血清型 (その他) の占める割合が高いことがわかる。

(3) 薬剤感受性

100株の8薬剤に対する感受性を検討した (Fig. 3)。MIC₅₀ では IPM が 2 µg/ml, CFS, CAZ, GM が 16 µg/ml であったがその他の薬剤は 32~128 µg/ml であった。MIC₈₀ では IPM が 4 µg/ml と優れた抗菌力を示したが CAZ は 32 µg/ml は CFS, AZT 64 µg/ml その他の薬剤は 128~256 µg/ml 以上であった。GM は MIC₅₀ が 16 µg/ml に対して MIC₈₀ は 256 µg/ml であり OFLX では MIC₅₀ 128 µg/ml, MIC₈₀ 256 µg/ml 以上と 8 薬剤中最も高い MIC

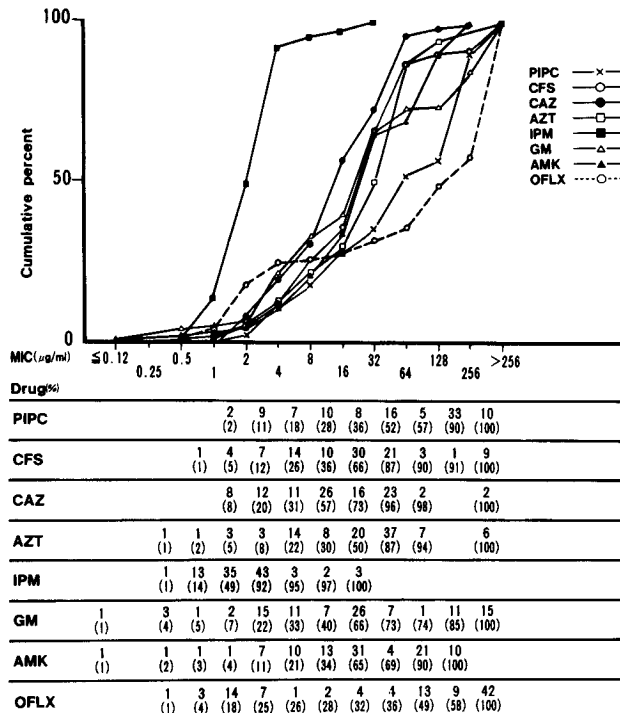


Fig. 3. Sensitivity distribution of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urine (100 strains)

Table 2. MIC₅₀ and MIC₈₀ of 8 drugs against *Pseudomonas aeruginosa* and isolation rate of resistant strains.

緑膿菌株	100株(全株)	F型		G型		M型		耐性菌分離率 (%)	
		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₅₀	MIC ₈₀		
PIPC	64	256	64	128	32	64	32	256	82.0
CFS	16	64	32	64	16	32	16	32	74.0
CAZ	16	32	32	64	16	16	8	32	69.0
AZT	32	64	32	64	32	64	16	64	92.0
IPM	2	4	2	4	2	4	2	2	5.0
GM	16	256	16	32	256	256	16	256	67.0
AMK	32	128	32	128	16	32	32	64	79.0
OFLX	128	>256	256	>256	4	>256	64	128	82.0

値を示した。

(4) 血清型別による薬剤感受性

おもな血清型であるF, M, G型について薬剤感受性の結果を Table 2 に示す。MIC₅₀ では GM に対してF型, M型は 16 μg/ml であるのに比してG型は 256 μg/ml でG型はF, M型に比べ4管の耐性を示した。また OFLX に対してG型が 4 μg/ml, M型が 64 μg/ml と4管耐性であるのに比してF型は 256 μg/ml で GM と正反対の傾向を認めた。MIC₈₀ でも GM に対してF型が 32 μg/ml であるのに比してG,

M型は 256 μg/ml であった。

(5) 各薬剤の耐性菌分離頻度

各薬剤の耐性菌分離頻度を検討した (Table 2)。IPM の耐性菌分離頻度はきわめて低く5.0%であった。その他の薬剤では GM 67.0%, CAZ 69.0%, CFS 74.0%, AMK 79.0%, PIPC, OFLX はともに82.0%, AZT 92.0%と耐性菌の分離頻度が高かった。

(6) 宿主側因子, 背景疾患

宿主側因子と背景疾患の結果を Fig. 4 に示す。宿主側因子は泌尿器悪性腫瘍が最も多く70.0%をしめ

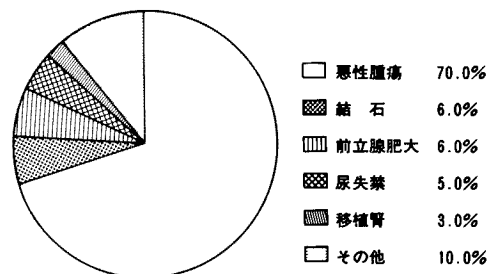


Fig. 4. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* infections in relation to the underlying disease

た。その他の背景疾患としては結石、前立腺肥大症、尿失禁、腎移植などがあげられる。特に悪性腫瘍例の中でも尿路変更術や末期のカテーテル留置例に多く、複数菌感染に多く認められた。

考 察

緑膿菌はいわゆる弱毒性菌であり単数菌感染はきわめて少なく複数菌感染として出現することが多い。また特に泌尿器科領域においてはカテーテル留置や内視鏡操作後、または悪性腫瘍の末期患者などの compromised host に検出されていることが多い。一方緑膿菌の院内感染の因果関係を検討するには血清型とファージ型が有用であると Pencheva¹⁾ は述べている。また加藤ら²⁾は血清型、ファージ型、耐性型およびプラスミド検索によって疫学的に院内感染の実態把握ができると述べている。今回われわれは主として緑膿菌の分離頻度、血清型別、各種薬剤に対する感受性などについて検討を行い院内感染の可能性やその予防の目的を含め若干の知見をえられたので報告する。

尿由来の緑膿菌の分離頻度は西村ら³⁾をはじめとする諸家の報告によると1970年代では11.8%~42.4%であり、その後の松本ら⁴⁾による報告では1984年8.3%、広瀬ら⁵⁾の1987年では8.2%となり近年多少減少傾向にある。われわれも8.0%とこれまでの報告より若干減少の傾向がみられた。

緑膿菌は水糸菌で自然界に広く分布している⁶⁾。Fig. 1 において10月から3月は乾燥期に相当しこのことに関連して緑膿菌の分離頻度が低下したかについては不明であり今後季節変動と因果関係について検討を加えたい。

緑膿菌の単数菌感染は12例(12.0%)、複数菌感染は88例(88.0%)であった。また複雑性感染症例のうちカテーテル留置例(G-1, 5群)は60例(60.0%)であり半数以上を占めた。外来患者においては半数がカ

Table 3. Classified by type of urinary tract infection

	UTI群別	症例数	入院	外来
単 数 菌 感 染	G-1(カテーテル留置症例)	3	3	0
	G-2(前立腺術後感染症)	2	2	0
	G-3(その他の上部尿路感染症)	1	0	1
	G-4(その他の下部尿路感染症)	6	4	2
	小 計	12	9	3
複 数 菌 感 染	G-5(カテーテル留置症例)	57	49	8
	G-6(カテーテル非留置症例)	31	26	5
	小 計	88	75	13
	合 計	100	84	16

Table 4. The case that the different serotype of Pseudomonas aeruginosa isolated from the same patient

No.	背景疾患	UTI群	血清型											
			1989 年									1990 年		
			4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3月
1	子宮癌	G-5	B	M										B
2	膀胱癌	G-6				NT		B	G					G
3	膀胱癌	G-5						F	G					
4	前立腺癌	G-5							B			F		F
5	膀胱癌	G-5				G		M	NT		A			
6	神経因性膀胱	G-5	F	B	M									
7	尿路結核	G-5		H	M		M							
8	陰茎癌	G-4							C	G				

テーテル留置例でありこれは尿路変更術の術後または体内留置カテーテル(double pigtail catheter など)症例であった(Table 3)。西村ら³⁾によるとカテーテル留置症例中の尿中緑膿菌検出率は28.8%、鎌田⁷⁾は64.2%としておりわれわれの結果は後者の報告と同様に高率であった。

つぎに今回対象とした緑膿菌の血清型を検討した。その結果F型33例(33.0%)が最も多くG型17例(17.0%)、M型14例(14.0%)と続いた。各施設による血清型の検出頻度のパターンが異なることは鎌田⁷⁾により述べられている。われわれは今回モノクローナル抗体によるスライド凝集法にて血清型の分類を行ったが、この方法はG型、M型によく反応するといわれており、また尿中にはE型が多く検出したとされている⁸⁾。しかし今回の検討ではF型が最も多く分離された。血清型別分離頻度は時期により異なりF型が4月に多く5、6月としたいに減少していきかわりにM型がしたいに増加していく傾向がみられた。さらにG型が7月より増加しはじめ10月にはかなり多く検出された。外来患者より分離同定された14株のうちF、M、G型は各々2株ずつであった。今回は緑膿菌の自己感染の有無、病棟内各所の分離頻度すなわち環境因子については検討していないが、同一患者から異なった緑膿菌の血清型が分離された例の時期による変化をまとめたTable 4をみると、F型は一年を通して散在的に検出されるがM型が4月から9月にかけて検出され、G型が7月から10月にまとまって検出される傾向が伺え院内感染を示唆する結果となっている。すなわちF型は緑膿菌全体の時期による分離頻度に関係なく一年を通じて多く分離されたことになる。

つぎに緑膿菌の各種薬剤感受性をMIC分布で比較した。広瀬ら⁵⁾によるMIC₅₀値でDKB(0.78 µg/

ml) > CAZ (1.56 µg/ml) > CFS (3.13 µg/ml) > PL-B, PIPC, AZT (6.25 µg/ml) の順で感受性が高く, セフェム系薬剤よりアミノグリコシド系薬剤に対する感受性の方がやや高かったとしている. 今回の100株については GM と AMK が 0.12 µg/ml 以下と最も低い MIC を示した株もみられたが, MIC₈₀ でみると IPM が 4 µg/ml と最もよい感受性を示し, 他の薬剤はこれに比して全般に感受性は低くほとんど差を認めなかった. またおもな血清型である F, M, G 型についておのおの MIC 分布をみても同様の傾向を認め IPM に最も高い感受性を認め他の薬剤にはほとんど差を認めなかった. OFLX などキノロン系は村元¹⁰⁾らの報告にもあるように最近使用頻度が高いので耐性菌の出現頻度が高い. われわれの泌尿器科病棟内の抗生剤使用頻度はやはり第2世代あるいは第3世代のセフェム系が多く当然のことながら緑膿菌に対してこれらの抗菌力は低くなる傾向がある. 外来においては半数以上がキノロン系を使用しており MIC₅₀ にて OFLX に対して F 型は < 256 µg/ml, M 型は 0.5 µg/ml, G 型は 4 µg/ml であり F 型には耐性を示した. 尿中より緑膿菌が分離された症例で本菌による重症感染症は幸いにしてほとんど見られなかった. しかし compromised host はたとえ弱毒者でも重症感染症になりうる可能性を有しており感染予防対策とともに抗生剤の使用法の検討が必要と痛感された.

緑膿菌が尿より分離同定された宿主側因子をみると泌尿器科悪性腫瘍が最も多く 70.2% を占める. 吉田ら¹¹⁾の報告でも同様の傾向を示し悪性腫瘍の末期いわゆる compromised host や尿路変更術の術後やそのためによるカテーテル留置症例に検出される可能性が高いことを示した.

今回1989年4月から1990年3月の1年間のみの調査であり必ずしも充分な傾向をつかむことができないが, 院内感染の可能性, 各種薬剤の耐性化傾向などが示唆された. さらに今後は感染経路として緑膿菌の糞便からの分離および病棟内の環境因子などの検討, 病棟内の伝播調査などとともに全体の推移をみるために経年的観察なども検討したいと考えている.

結 語

北里大学病院泌尿器科外来および病棟において1989年4月から1990年3月までに尿より分離同定された緑

膿菌についてその分離頻度, 血清型, 各種薬剤に対する感性について検討した. 今回の検討では緑膿菌の分離頻度は減少していた. 4月から9月にかけてその分離頻度が比較的高く, 全期間を通じては変動があるが F 血清型が最も多く分離され, また院内感染の可能性も示された. 第2, 第3世代のセフェム系やキノロン系の薬剤に対して全体的に感受性の低下を認めた. 尿由来緑膿菌は分離頻度が減少しているとはいえ院内感染の原因菌として重要でありその予防は怠るべきではないと思われた.

なお, 本文の要旨は第28回神奈川県感染症研究会で発表した.

文 献

- 1) Pencheva P: Serotype of *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* **33**: 345-349, 1986
- 2) 加藤広行, 伊予部志津子, 橋本 一, ほか: 群馬大学付属病院にて分離された緑膿菌の検討 —特にフェージ型別について—. *感染症誌* **62**: 938-943, 1988
- 3) 西村洋司: 尿路感染症. *最新医学* **36**: 1764-1769, 1981
- 4) 松本哲朗, 小藤秀嗣, 熊澤淨一, ほか: 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第12報). *西日泌尿* **47**: 777-788, 1985
- 5) 広瀬崇興, 熊本悦明, 西島紀子, ほか: *Pseudomonas aeruginosa* による院内感染の検討 1. 臨床的検討. *感染症誌* **62**: 1111-1119, 1988
- 6) Caselitz FH: Zur Frage von *Pseudomonas aeruginosa* und verwandten Mikroorganismen als Enteritiserreger. *Tropenmed Parasitol* **9**: 269-275, 1958
- 7) 鎌田日出男: 緑膿菌感染症の研究. 泌尿器科領域における臨床分離株と環境分離株に関する疫学的検討. *日泌尿会誌* **70**: 1142-1158, 1979
- 8) 那須 勝: 緑膿菌の血清型別とピオシン型別. *臨床と微生物* **15**: 55-61, 1988
- 9) 広瀬崇興, 熊本悦明, 西島紀子, ほか: *Pseudomonas aeruginosa* による院内感染の検討 2. 基礎的検討. *感染症誌* **63**: 376-385, 1989
- 10) 村元雅行, 水野 章, 由良次郎, ほか: 術後緑膿菌感染症の臨床的検討. *Chemotherapy* **37**: 1467-1472, 1989
- 11) 吉田 修, 野々村光生: 緑膿菌性尿路感染症の化学療法. *日本臨床* **44**: 2633-2637, 1986

(Received on February 28, 1991)
(Accepted on September 2, 1991)