

## 真菌性尿路感染症 一第1報一

安城更生病院泌尿器科（部長：和志田裕人）

和志田	裕人
津ヶ谷	正行
平尾	憲昭
阪上	洋
岩瀬	豊

## FUNGAL URINARY INFECTION: REPORT NO. 1

Hiroto WASHIDA, Masayuki TSUGAYA, Noriaki HIRAO,  
Hiroshi SAKAGAMI and Yutaka IWASE

From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

(Chief: Dr. H. Washida)

Clinical studies were performed on 115 fungal strains isolated from the urine of 36 patients. The predisposing factors were fungal urinary tract infections, antibiotics and indwelling catheter. Forty five strains of the 115 strains were *Candida albicans*, the most prevalent, followed by 25 strains of *C. tropicalis* and 22 strains of *Trichosporon beigelii*. Species of *Torulopsis* were rare, only 5 strains were isolated. Sixty strains (56%) co-existed with bacteria in urine. The co-existing bacteria most frequently isolated were *Pseudomonas* and *Streptococcus*.

The minimum inhibitory concentration (MIC) of 5-FU was measured using the Bact-Morphology Agar medium. *C. albicans*, *C. guilliermondii*, and *Torulopsis glabrata* showed an excellent MIC (under 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *T. beigelii*, and *T. cutaneum* showed a poor MIC (over 100  $\mu\text{g/ml}$ ).

**Key words:** Fungal infection, Urinary tract, 5-Fluorocytosine

## 緒 言

近年のめざましい抗生物質の進歩にともない尿路感染症に対するの化学療法は優れた効果をあげている一方で耐性菌の出現，菌交代現象の発生などの問題が生じている。特に真菌性尿路感染症は従来では症状が無ければ治療の対象とならないとまでいわれているが<sup>1-3)</sup>，細菌にたいする薬剤と比較して真菌にたいしての有効かつ安全な薬剤がほとんど無いこと，あるいは真菌性尿路感染症を持つ患者は複雑な背景を有しており全身性真菌症の誘因となる場合も報告された<sup>4)</sup>ことなどより注目され始めた疾患である。

今回，真菌性尿路感染症への対策の第一歩として，尿より真菌の分離された患者背景とその真菌にたいす

る 5-Fluorocytosine (5-FU) の MIC について検討したのでその概略を報告する。

## 対 象

1983年2月～1984年5月の間に当科通院あるいは入院中の患者で，尿真菌培養  $10^5$ 個/ml 以上を認めた36名から得られた115株を対象としてその基礎疾患，誘発因子を，5-FU の MIC については測定可能であった99株について検討した。

## MIC 測定方法

真菌の 5-FU にたいする MIC は Bact-Yeast-Morphology Agar 培地を使用した希釈法により実施した<sup>5)</sup> (Table 1)。

Table 1. MIC 測定方法(5-FC)

1. 前培養	SGB medium 37°C, 24時間
2. 接種菌量	10 <sup>5</sup> cells/ml 菌液に調整 10 <sup>3</sup> cells/1 spot
3. MIC測定	YMA medium 37°C, 48時間・96時間 (+) : colony 1個以上 (-) : うすい菌苔のみ発育

Table 2. 基礎疾患一覧表

前立腺肥大症	15例
担癌患者	13例
(膀胱癌)	(9例)
(その他癌)	(4例)
神経因性膀胱	5例
水腎症	3例
合計	36例

## 結 果

### 1. 患者背景

年齢は31~86歳, 基礎疾患は前立腺肥大症15名, 担癌患者13名, その他8名であった (Table 2). 真菌誘発因子については36例中35例が留置カテーテルに関連していた. 尿中真菌を証明した時に使用していた抗生物質は第二, 第三世代の Cephem 系, PC 系, あるいはキノロンカルボン酸系など現在市販されているほとんどの抗生物質であった.

### 2. 細菌学および真菌学的検討

患者からの尿115検体より分離された真菌および細菌は Table 3 にしめしたように真菌 115菌株, グラム陰性桿菌78菌株およびグラム陽性球菌 28 菌株の計 221 菌株であった. 真菌の分離頻度は *Candida albi-*

Table 3. 臨床分離菌株一覧表 (115株)

	検出数	小計	合計
<i>Candida albicans</i>	45		
<i>Candida tropicalis</i>	25		
<i>Candida parapsilosis</i>	9		
<i>Candida guilliermondii</i>	4	83	
<i>Torulopsis glabrata</i>	4		
<i>Torulopsis candida</i>	1	5	
<i>Trichosporon beigelii</i>	22		
<i>Trichosporon cutaneum</i>	5	27	115
<i>S. faecium</i>	14		
<i>S. faecalis</i>	8		
<i>S. epidermidis</i>	5		
<i>S. aureus</i>	1	28	
<i>Pseudomonas spp.</i>	31		
<i>S. marcescens</i>	10		
他のGNB	37	78	106
			221

*cans* 45株, *Candida tropicalis* 25株, *Trichosporon beigelii* 22株の順であった. 細菌では *Pseudomonas* 属 31株, *Streptococcus* 属22株の分離頻度が多かった.

また同一尿検体から分離された真菌, 細菌数を真菌菌種別にみとみると Table 4 にしめすように真菌のみが分離された真菌単独検出例は115株中53株 (46%) (*Candida* 属38株, *Trichosporon* 属10株, *Torulopsis* 属5株) であり, *Torulopsis* 属5株が全株とも真菌単独であったことを除けば真菌単独検出例の割合は真菌菌種間に差はなかった. 複数の菌が分離された群では真菌一種類と細菌一種類の二種類分離群が115株中36株 (31%) と最も多く最多では同一検体から7菌種分離された群までであった. なお今回の検討では真菌同士の複数菌検出例はなかった.

つぎに 5-FC にたいする MIC<sub>80</sub> の検討では, MIC<sub>80</sub> 値は *Candida albicans*, *Candida guilliermondii* 0.78 µg/ml, *Torulopsis glabrata* 0.2 µg/ml と優れていたのにたいし, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Trichosporon beigelii*, *Trichosporon cutaneum*

Table 4. 真菌と細菌の混合感染

菌名	検出数	単独菌検出 (%)	複 数 菌 検 出						
			2 種類	3 種類	4 種類	5 種類	6 種類	7 種類	
<i>Candida albicans</i>	45	20 (44%)	20	3	1	0	0	1	
<i>Candida tropicalis</i>	25	8 (32%)	8	2	2	2	1	2	
<i>Candida parapsilosis</i>	9	8 (89%)	1	0	0	0	0	0	
<i>Candida guilliermondii</i>	4	2 (50%)	1	1	0	0	0	0	
<i>Torulopsis glabrata</i>	4	4 (100%)	0	0	0	0	0	0	
<i>Torulopsis candida</i>	1	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	
<i>Trichosporon beigelii</i>	22	8 (36%)	5	5	4	0	0	0	
<i>Trichosporon cutaneum</i>	5	2 (40%)	1	2	0	0	0	0	
Total	115	53 (46%)	36	13	7	2	1	3	

Table 5. 臨床分離菌株に対する5-FCのMIC分布(99菌株)

Species	Total	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					MIC <sub>80</sub>
		0.2	0.39	0.78	50	>100	
<i>Candida albicans</i>	42	18	14	6	0	4	0.78
<i>Candida tropicalis</i>	20	3	4	1	0	12	>100
<i>Candida parapsilosis</i>	9	3	2	0	0	4	>100
<i>Candida guilliermondii</i>	4	3	0	1	0	0	0.78
<i>Torulopsis glabrata</i>	4	4	0	0	0	0	0.2
<i>Trichosporon beigelii</i>	15	0	0	0	1	14	>100
<i>Trichosporon cutaneum</i>	5	0	0	0	0	5	>100
Total	99	31	20	8	1	39	—

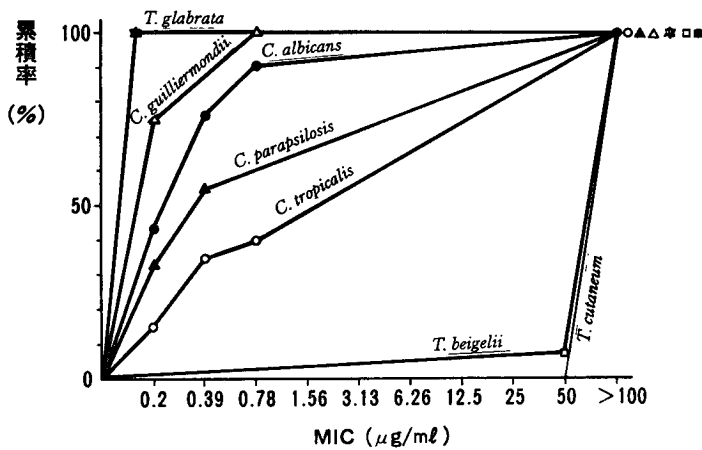


Fig. 1. 臨床分離菌株に対する5-FCのMIC分布

はいずれも 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上であった。こうした MIC の分布をみると *Candida* 属では感受性菌と耐性菌の 2 相性の分布をしめし、*Torulopsis* 属では感受性側に、*Trichosporon* 属では耐性菌側に分布をしめた (Table 5, Fig. 1)。

考 察

Opportunistic infection は強力な抗生物質を使用した結果として発生する医原性疾患であり、従来はあまり問題にされなかった弱毒菌による感染症である。真菌はこの感染症の代表的な菌種のひとつであり<sup>9)</sup>、さらに真菌性尿路感染症は obstructive uropathy と化学療法に密接に関連しており特にいわゆる第三世代の Cephem 系抗生物質が広く臨床使用され始めてからこの傾向が強くみられる<sup>7~10)</sup>。河村は尿路カンジダ感染の誘因として 1. 抗菌薬の使用、2. 尿流通過障害、をあげ、具体的には生体側の条件の悪い担癌患者や老年者で抗菌薬をつかっており尿路にカテーテル留置し

てあるような例に高いことを指摘している<sup>9)</sup>。このような症例の治療には obstructive uropathy の解決が最優先されることはいうまでもないが、症例によってはかならずしも解決されるとはいいい切れない。このような症例自身によってあるいは他患者にたいして院内感染源となると考えられる。竹内らは真菌性尿路感染症は起炎菌の異なるいわゆる慢性複雑性尿路感染症と同一次元にとらえず防、治療をたてるべきであると述べている<sup>7)</sup>。

われわれは過去 3 年間に術後重症感染例に強力な化学療法中血液培養で真菌の発育を認め不幸な転帰となった 2 症例を経験しており西尾ら<sup>4)</sup>の指摘したごとく尿路感染症由来の真菌血症は決してまれとは考え難いのであり真菌性尿路感染症は決して軽視されるものではないと考えている。

真菌性尿路感染症においては *Candida* 属の分離頻度が最も多いようであり<sup>8,11)</sup>われわれの成績も同様に *Candida* 属が 115 株中 83 株 (72%) を占め、頻度の少

ないとされる<sup>12)</sup> *Torulopsis* 属はわずか5株分離されたに過ぎない。細菌との共存について竹内ら<sup>10)</sup>は *Pseudomonas*, *Proteus* との共存をみとめなかったことについて urea splitting bacteria と真菌との共存が困難であろうと推定している。われわれの成績では *Pseudomonas* 属32株, *Proteus* 属1株との共存を認めており彼らとの違いについては今回の検討からは説明することは不可能である。

5-FC は1956年 R. Duschinsky らにより初めて合成された他のフッ化ピリミジン類と異なり *in vitro* において真菌に選択的作用を有することが判明し, 1967年より臨床応用されわが国では1979年より発売されている。本剤は真菌細胞膜のシトシン透過酵素を介して真菌細胞内に取り込まれ, シトシン脱アミノ酵素により 5-FU となり, 核酸合成などを阻害することにより抗真菌作用を発揮するのであり, その抗菌スペクトラムはクリプトコッカス, カンジダ, アスペルギルス, ヒアロホーラ, ホンセカエアなどに抗菌力を示すが有効濃度を維持しなければ耐性菌を生じやすいとされている<sup>13)</sup>。

尿由来の真菌にたいする本剤の MIC についてはいまだ十分に検討されてはいないので比較することは困難である。今回のわれわれの成績では *Candida* 属, *Torulopsis* 属には良好な MIC であったが, *Candida tropicalis* の60%が耐性でありさらに *Trichosporon* 属は検出された20株全てが 50 µg/ml 以上の MIC であったことは本剤の使用に際して念頭においておくべきことと思われる。

## 結 語

真菌性尿路感染症について患者背景およびその尿由来の真菌に対する 5-FC の MIC を Bact-Yeast Morphology Agar 培地を使用した希釈法により実施した結果つぎのような成績を得た。

1. 真菌性尿路感染症を有する患者背景としては留置カテーテル, 抗生物質, 合成抗菌剤の投与が密接に関係していた。
2. 尿中真菌分離頻度は115株中45株の *C. albicans* が最も多くついで *C. tropicalis* 25株, *Trichosporon beigelli* 22株であり, *Torulopsis* 属は5株と最も少なかった。
3. 60株 (56%) は細菌と同時に分離され *Pseudomonas* 属, *Streptococcus* 属との共存が多かった。
4. *Candida* 属, *Torulopsis* 属にはおおむね良好な

MIC であったが, *Candida* 属のなかでは *Candida tropicalis* の60%が耐性であり, *Trichosporon* 属では全てが 50 µg/ml 以上の MIC であった。

## 文 献

- 1) Wise GJ, Goldberg PE and Kozinn PJ: Do the Imidazoles have a role in the management of genito-urinary fungal infections? *J Urol* **133**: 61~64, 1985
- 2) 鈴木恵三・玉井秀亀: 真菌が関与したと思われる単純性尿路感染症の検討と 5-FC の有用性の評価. *泌尿紀要* **31**: 1885~1894, 1985
- 3) 河村信夫: Tricosporon の尿路感染症. *日本医事新報* p. 146 No. **3186**, 1985
- 4) 西尾正一・尾崎祐吉・小早川 等・和田誠司: 泌尿器科領域における *Candida* 感染症に対する 5-FC の使用経験. *西日泌尿* **46**: 1093~1097 1984
- 5) 伊藤 章: 真菌. 感染症学—基礎と臨床—, 上田泰・五島巖智子・坂崎利一・清水喜八郎・松本文夫, p. 148, 東京, 1982
- 6) 福嶋孝吉・伊藤 章: 真菌感染症. *日本臨床春期臨時増刊号*, 84~97, 1983
- 7) 仁藤 博・東海林文夫・小松秀樹: 真菌性腎盂腎炎 (*Candida albicans*) の治験例. *臨泌* **32**: 571~575, 1978
- 8) 竹内秀雄・新井 豊・神波照夫・池田達夫・友吉唯夫・立脇憲一: 真菌性尿路感染症の臨床的考察. *泌尿紀要* **29**: 1273~1277, 1983
- 9) 河村信夫: 老年者の感染症—尿路カンジダ感染—. *臨床と細菌* **10**: 387~391, 1983
- 10) 河田幸道: 尿路感染症治療の現状と課題. *日本臨床* **42**: 612~617, 1984
- 11) 小栗豊子: 日和見病原体—臨床材料よりからの検出状況と薬剤感受性—. *治療学* **13**: 454~461, 1984
- 12) 竹内秀雄・池田達夫・高山秀則・友吉唯夫・立脇憲一: トルロブシス尿路感染症. *泌尿紀要* **27**: 1071~1077, 1981
- 13) 日本ロシュ株式会社医薬品学術部: 深在性真菌症治療剤「アンコテル」(5-FG). *医薬ジャーナル* **15**: 911~917, 1979

(1986年5月19日迅速掲載受付)