尿路感染症における臨床的研究

第1報：尿由来大腸菌の抗病原性大腸菌家兔血清による分類

	川	野	四	郎
国立熊本病院泌尿器科	飯	星	元	博
(医長：川野四郎)	橋	本	博	之
熊本大学医学部泌尿器科教室	鎗	水	史	朗
(主任：池上奎一教授)	木	下	良	昭

CLINICAL STUDIES ON URINARY TRACT INFECTION

Report 1. Classification of *Escherichia Coli* Isolated from Urine by Multiple Rabbit Antiserum for Pathogenic *Escherichia Coli*

Shiro Kawano, Motohiro Iihoshi and Hiroyuki Hashimoto

Department of Urology, Kumamoto National Hospital, Kumamoto

(Director: Dr. S. Kawano)

Shiro Yarimizu and Yoshiaki Kishita

Department of Urology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto

(Director: Prof. K. Ikegami)

It is well known that the most common cause of urinary tract infection is *Escherichia coli*. Since 1943, serological classification of *E. coli* dependent upon O and K antigens has been established by Kauffman and some other workers. It has been demonstrated in intestinal infection that there were some specific relationships between serological character of *E. coli* and its pathogenicity. However, little is known about serological characteristics of *E. coli* in urinary tract infection. The purpose of the present study is to investigate on the relationships between serological types of *E. coli* isolated from urine and therapeutic results in urinary tract infection.

E. coli isolated from the urine of 124 cases with uncomplicated infection of the urinary tract were classified into four types, serotype 0, I, II and III, according to the results of agglutination reaction for three kinds of multiple rabbit antiserum for pathogenic *E. coli* prepared at the Kitazato laboratory (Table 1). Relationships between these serotypes of isolated *E. coli* and clinical results of chemotherapy according to the authors' criteria were also observed.

The results obtained were as follows.

1) The most frequent type of *E. coli* which was seen in 71 of 124 cases (57.2%) was serotype 0, which showed no positive reaction to all of three kinds of antiserum. Serotype I which showed positive reaction to antiserum I was seen in 43 cases (34.7%). Serotype II reacting to antiserum II was seen in only 2 cases (1.7%) and Serotype III reacting to antiserum III was seen in the remaining 8 cases (6.6%).

2) Agglutination test by single antisera revealed that 42 of 43 strains of serotype 0 were O_{86a} K₆₂ and the other one was O_{86a} K₆₁, both 2 of serotype II were O₁₁₉ K₆₉, and of 8 serotype III strains, 4 were O_{28ac} K₇₈, 2 were O₄₄ K₇₄ and the other 2 were O₁₂₅ K₇₀.

3) Of 71 cases with serotype 0 *E. coli*, 59 (83.1%) were cured by chemotherapy. In the cases with serotype I, 28 of 43 cases (65.1%) were cured. Both of 2 cases with serotype II were not cured and 7 of

8 cases with serotype III were cured.

4) The results suggest that some pathogenic *E. coli* in the intestinal tract may be the cause of urinary tract infection.

緒 言

尿路感染症は Escherich (1889) によりその存在を指摘され、かつ命名された内因性感染症の代表的なものであるが、今日あい次いで登場してくる各種抗生物質の多用により、いちじるしくその姿を変えて来ている。しかし、多くの報告にも見られる通り、その起炎菌は依然としてグラム陰性桿菌、特に大腸菌が最も多いことは衆知の通りである。一方、大腸菌が各種感染症の原因となり得ることは古くから考えられていたが、病的状態から分離された菌と人体正常菌叢のそれとの異同の検討は、1943年以降、Kauffmann^{5) 6)} を中心とする北欧学派による大腸菌の血清免疫学的分類法の確立により、初めて可能となり、特に消化管内感染症の原因としての大腸菌は、その特殊なO抗原の証明により、病原性大腸菌として分類されるようになった。しかし、消化管以外の感染病巣から分離される大腸菌についての分類の試みやその病原性テストについての研究はまだ若干の報告をみるに過ぎず、更にこれらとその臨床成績との比較検討を行なつた報告はまだ少い。

われわれは尿路感染症の病原菌である大腸菌についてO・K 抗原を主とした血清免疫学的分類を試み、その臨床成績と比較検討し若干の成績を得たので報告する。

対象および方法

対象とした症例は国立熊本病院泌尿器科外来患者で、(1) 既往歴、(2) 尿所見、(3) 尿中細菌定量培養の成績(尿中大腸菌 10^5 /ml以上を単独で分離証明)、(4) IVP 所見、(5) 膀胱鏡検査所見およびその他の臨床症状より、尿流通障害などの合併症を有しない単純性尿路感染症と診断しえた124例で、その内訳は急性膀胱炎64例(男子5例、女子59例)、慢性膀胱炎21例(男子3例、

女子18例)、急性腎盂腎炎25例(男子4例、女子21例)および慢性腎盂腎炎14例(男子3例、女子11例)である。

大腸菌の分類は下記の如く行なつた。患者尿より得た尿中大腸菌S型コロニーについて、Table 1に示すごとき北里研究所製抗原性大腸菌家兎多価混合血清をもちいてのセガラス凝集法により分類した。凝集反応は多価血清を生理的食塩水にて培数稀釈し、これに一定量の尿由来大腸菌を加え、凝集反応をみた。その凝集価は予備実験を行なつた結果、非病原性大腸菌ではすべて16倍以下であつたのに対し、病原性大腸菌ではすべて32倍以上であつたので、32倍以上をもつて陽性とした。さらに凝集反応陽性例については前記多価血清に含まれる個々の単価血清にて同定した。

治療による効果判定は、(1) 自覚症状の消褪、(2) 尿所見の正常化、(3) 尿中細菌培養の陰性化、(4) 治療中止後3カ月以上の休薬期間後も全く自覚的、他覚的に異常がないことの4項目の全てを満足したものを治癒、しからざるものを非治癒と判定した。なお治療はすべて尿中起炎菌が分離同定されるまではUrobiotic(塩酸オキシテトラサイクリン、スルファメチゾールおよび塩酸フェンアゾピリジンの合剤)を1週間投与し(慢性症においては多少問題はあつたが治療法を一定にするため)、その後は三濃度法による薬剤感受性試験の成績に従つてAB-PC、CEX、NA およびNFに(Ⅲ)の感受性ある症例のみを選び、AB-PC、CEXを2週間投与、ついで後療法の目的でNAあるいはNFを4~8週間にわたり投与した後治療を中止、治療中止後3カ月を経て検尿および尿培養を行ない、再発、再燃、菌交代症等の有無を検討、上記治療により症状が改善せず、治療期間が延長したものはその点も考慮して治療効果の判定に供した。

成 績

1. 尿由来大腸菌の血清型

前記患者尿より分離した大腸菌をO・K 混合多価血清により分類した結果はTable 2に示す通りで、全ての混合多価血清に凝集反応を呈さなかつた群(O型)が最も多く71例(57.2%)、次いで同血清Ⅰ型に反応したⅠ型が43例(34.7%)で、この両群で91.9%を占めた。同血清Ⅱに凝集したⅡ型は2例(1.7%)と最も少く、同血清Ⅲ

Table 1 Mixed multiple antisera prepared in rabbits of enteropathogenic *E. coli*

O-K Ⅰ		O-K Ⅱ		O-K Ⅲ	
O ₂₆	K ₆₀	O ₅₅	K ₅₉	O _{28ac}	K ₇₃
O _{86a}	K ₆₁	O ₁₁₁	K ₅₈	O ₄₄	K ₇₄
O _{86a}	K ₆₂	O _{112ac}	K ₆₆	O ₁₂₅	K ₇₀
O _{127a}	K ₆₃	O ₁₁₉	K ₆₉	O ₁₂₆	K ₇₁
O ₁₃₆	K ₇₈	O ₁₂₄	K ₇₂	O ₁₂₈	K ₆₇
O ₁₄₄	K _{x2}	O ₁₄₆	K ₈₉	O ₁₄₃	K _{x1}

Table 2 O-K-serological groups of *E. coli* isolated in 124 cases of uncomplicated urinary-tract infection

O-K Types	Cases (%)	Clinical Results		Cure Rate (%)
		Cured	Not Cured	
0	71 (57.2)	59	12	83.1
I	43 (34.7)	28	15	65.1
II	2 (1.7)	0	2	
III	8 (6.6)	7	1	86.5
Totals	124 (100)	94	30	75.8

に凝集したⅢ型も8例（6.6%）と少なかった。これらⅠ，Ⅱ，Ⅲ型血清凝集反応陽性群につき更に前記多価混合血清に含まれている既知の単価血清にて細分類してみると，Ⅰ型43例中42例がO_{86a}: K₆₂，他の1例はO_{86a}: K₆₁で，その他の血清型を呈したものはなかった。また，Ⅱ型は2例ともO₁₁₉: K₆₉で，他型単価血清に凝集反応を呈したものはなく，Ⅲ型8例ではO_{28ac}: K₇₃ 4例，O₄₄: K₇₄ 2例，O₁₂₅: K₇₀ 2例であった（Table 3）。

2. 尿由来大腸菌の血清型と臨床成績

臨床成績はTable 2に示すとおりで，O型71例では治癒59例（83.1%），非治癒12例（16.9%），Ⅰ型43例では治癒28例（65.1%），非治癒15例（34.9%），Ⅱ型2例はともに非治癒，Ⅲ型8例では治癒7例（86.5%），非治癒1例（12.5%）であった。これを疾患別にみるとTable 4の通りで，O型71例では，急性膀胱炎39例中治癒36例（92.3%），非治癒3例（7.7%），慢性膀胱炎10例中治癒

Table 3 O-K-antigens classification of *E. coli* isolated in 53 cases of uncomplicated urinary-tract infection

O-K Type	Serotype	Cases	Cured
I	O _{86a} : K ₆₂	42	27
	O _{86a} : K ₆₁	1	1
II	O ₁₁₉ : K ₆₉	2	0
III	O _{28ac} : K ₇₃	4	4
	O ₄₄ : K ₇₄	2	1
	O ₁₂₅ : K ₇₀	2	2

8例（80.0%），非治癒2例（20.0%），急性腎盂腎炎15例中治癒10例（66.6%），非治癒5例（33.3%），慢性腎盂腎炎7例中治癒5例（71.4%），非治癒2例（28.6%）であった。Ⅰ型43例では急性膀胱炎21例中治癒14例（66.6%），非治癒7例（33.3%），慢性膀胱炎10例中治癒7例（70.0%），非治癒3例（30.0%），急性腎盂腎炎8例中治癒5例（62.5%），非治癒3例（37.5%），慢性腎盂腎炎4例中治癒2例，非治癒2例であった。Ⅱ型では2例とも慢性腎盂腎炎症例でともに非治癒例，Ⅲ型8例では急性膀胱炎4例中全例治癒（100%），慢性膀胱炎1例は非治癒，急性腎盂腎炎2例はともに治癒，慢性腎盂腎炎1例も治癒の成績であった。すなわち，O型，Ⅲ型の尿由来大腸菌は良好な治療成績（治癒率おのおの83.1%，86.5%）を示したが，Ⅰ型は急性，慢性ともに50～70%の治癒率にとどまり，Ⅱ型は慢性腎盂腎炎2例と少数ではあったが2例とも非治癒であった。

考 按

1. 尿由来大腸菌の血清型について

一般に尿路感染症症例から分離された大腸菌は従来

Table 4 Relation between serological types of *E. coli* isolated in 124 cases of uncomplicated urinary-tract infection and their clinical results

U.T.I.	O-K Type	Cured (%)				Not Cured (%)			
		0	I	II	III	0	I	II	III
Acute Cystitis		36 (92.3)	14 (66.6)		4	3 (7.7)	7 (33.3)		
Chronic Cystitis		8 (80.0)	7 (70.0)			2 (20.0)	3 (30.0)		1
Acute Pyelonephritis		10 (66.6)	5 (62.5)		2	5 (33.3)	3 (37.5)		
Chronic Pyelonephritis		5 (71.4)	2 (50.0)		1	2 (28.6)	2 (50.0)	2	
Totals		59 (83.1)	28 (65.1)	0	7 (86.5)	12 (16.9)	15 (34.9)	2	1 (13.5)

の報告によれば O_1 , O_2 , O_4 , O_6 , O_{75} が多いとされ (Rantz¹⁴⁾, Kunin⁷⁾, Turck¹⁷⁾, Kimball⁸⁾), Rantz¹⁴⁾ は特に腎盂腎炎において O_4 , O_6 が多かったと報告している。Turck and Petersdorf¹⁷⁾ は 4 カ所の病院から集めた腸管外由来の大腸菌について検討, O_1 , O_4 , O_6 , O_{75} を高頻度に分離したが, 病院による差はなかったという。Ajello et al.¹⁾ は尿由来大腸菌について蛍光抗体法と従来の凝集反応を応用して高頻度に O_6 を分離したとし, Grüneberg⁴⁾ も同様の傾向を報告しているが, O_1 , O_2 , O_4 , O_6 , O_{18} および O_{75} の 6 血清型についてその分類頻度を米国と欧州で比較した結果, 地域的に異つた分離状態を示したという。しかし最近になつて, Schwarz et al.¹⁵⁾ は入院患者のうち尿路の奇形を有する患者と再発をくり返す尿路感染症患者から得た尿および糞便由来の大腸菌について血清免疫学的に検討を加え, 主として O_{119} , O_{86a} , O_{125ac} および O_{128ac} を分離し, 特に O_{119} は 39% と最も多かったと報告しているが, これは従来の報告にはみられなかったもので注目される。本邦においては, 土屋¹⁸⁾ は尿路感染症起炎菌としての大腸菌に特定の血清型をみとめなかったと述べたが, 加藤⁹⁾ は O_4 , O_6 , O_{75} を高頻度にとり, O_4 は単純性尿路感染症症例からのみ分離したが, 他の血清型大腸菌は尿路閉塞の有無と関係なく分離されたと報告, 河田¹⁰⁾ も O_2 , O_4 , O_6 , O_{16} , O_{80} の血清型に属する大腸菌が全体の 72.6% を占めたとし, 著明な差があることを指摘した。しかも従来病原性大腸菌としてその病原性が決定づけられている O 血清型に属するものは 1 例もなかったことから, 尿由来大腸菌はいわゆる病原性大腸菌とは全く別のものと考えている。このように尿から分離された大腸菌の血清型としては, 一般に O_1 , O_2 , O_4 , O_6 , O_{75} などが多いことは諸家の一致して認めるところであるが, その細部においては必ずしも一致していない。これについて河田¹⁰⁾ は従来の報告における尿由来大腸菌の分類はすべて大腸菌既知血清を用いているとは限らず, また対象とした症例が尿路の通過障害を有するいわゆる複雑性尿路感染症症例も含まれており, これらは当然手術の適応となり, 入院しているものも多く, そのため院内感染症としてある特定の血清型の大腸菌に傾いて分類される危険性もあると指摘しているが, 当を得た解釈と考えられる。

したがつてわれわれは, 当科外来患者のうち, 既往歴, 尿所見, 尿中細菌定量培養 (尿中大腸菌 10^5 /ml 以上を単独で分離), IVP および膀胱鏡検査等の成績より, 尿流通障害のないいわゆる単純性感染症のみを選んで対

象とした。その成績は, O 型 (全使用血清に対し凝集反応を呈さなかつたもの) が 57.2% で最も多かったが, これらはわれわれが今回使用した既知の抗病原性大腸菌家兎血清に対し抗原性を持たないもので, 恐らく今までに報告されている O_1 , O_2 , O_4 , O_6 , O_{75} に分類されるものであろう。次に多かったのは I 型で 34.7% を占めたが, そのほとんどが O_{86a} : K_{62} で, 他に O_{86a} : K_{61} 1 例みに過ぎなかつた。その他少数例ではあるが, II 型に属する O_{119} : K_{69} を 2 例, III 型に属する O_{28ac} : K_{73} を 4 例, O_{44} : K_{74} と O_{128} : K_{70} をそれぞれ 2 例分類し得た。以上のごとくわれわれの成績では単独で分類し得たものでは O_{86a} : K_{62} が最も多かったのは注目に価するが, その他にも今回われわれが使用した家兎抗血清に反応するいわゆる病原性大腸菌に属するものも若干みられ, これは尿由来大腸菌はこれら病原性大腸菌とは全く別のものとした河田¹⁰⁾ の報告とは異なるものである。また, 前述のごとく Schwarz et al.¹⁵⁾ もわれわれと同様に O_{86a} , O_{119} を分類しているが, その頻度はわれわれの成績とはかなり異つており, これは彼等が主にいわゆる複雑性尿路感染症症例を対象とした事によるものであろう。

2. 尿由来大腸菌の病原性について

大腸菌の病原性については, 従来溶血性試験, 壊死毒産生試験, マウスに対する毒性試験, De の試験⁹⁾, 界面活性剤を用いてのマウスに対する毒性試験¹⁰⁾¹²⁾, 実験的腎盂腎炎作成試験等があるが, いずれも病原性大腸菌のほとんどが溶血性をもたず, またマウスに対しても毒性が弱いこと, 腸管に対する病原性の試験には有用であつても腸管外の病的材料に由来する大腸菌の毒性試験としては不合理な面を有する試験法もあること, また尿路に何らかの操作を施して後実験的感染を発生せしめるなど不自然な点が多く, 尿由来大腸菌の病原性判定にはいまだ確立された試験法がない。たとえば, 尿由来大腸菌の血清型とその溶血能については O_2 , O_4 , O_6 , O_{18} 等に溶血性がみられたとの報告が散見されるが (Kunin⁷⁾, Vahlne¹⁹⁾, McGeachie¹¹⁾, 加藤⁹⁾), Kimball et al.⁸⁾ は実験的腎盂腎炎の発生頻度において溶血性大腸菌と非溶血性大腸菌との間に有意の差をみなかったと報告, 河田¹⁰⁾ も尿路感染症を惹起した大腸菌で溶血性を示さない株も多く認められ, また正常糞便由来菌の中にも溶血能を有する株が存在することから, 溶血能をもつて大腸菌の病原性を論ずることに反対している。また Christovao²⁾ は *Shigella* において界面活性剤を用いるとマウスに対する毒性が増加することを発見, 坂崎¹⁶⁾ も大腸菌について

De の試験と本法を用いてマウスに対する毒性実験を比較検討し、病原性大腸菌と正常材料由来の大腸菌ではあまり毒性が増強されないのに対し、動物の敗血症などから分離された大腸菌では界面活性剤により著明に毒性が増強されることを見出し、その理由として界面活性剤による大腸菌の臓器侵入が容易となり、特に肝での増殖の相違により毒性の差異が起ころのであろうとしているが、一方、河田¹⁰⁾は病原性大腸菌が界面活性剤によりそれほど毒性を増強させなかつたことから、むしろ臓器への侵入の段階で毒性の相違が決定されると考えている。このように河田¹⁰⁾はこの界面活性剤を用いて、尿由来大腸菌のマウスに対する毒性試験を試み、その増強をみとめるものが多かつたと報告しているが、この毒性大腸菌が尿路に感染を発症させるためには、まず感染源から尿路に侵入し、しかる後に尿路で増殖が起つて感染が成立する訳で、この界面活性剤を用いての実験がそのまま尿路に対する病原性に通じるとは考えにくい。このように尿由来大腸菌の病原性の強弱がそのまま臨床に反映するものではないが、その臨床成績をもつて病原性の一端をうかがい知ろうとする試みも考えられる。そこでわれわれは尿路感染症における大腸菌の病原性判定の一助として、可能な限りの種々の因子を除外できた例について臨床的に検討することを考え、実験方法の項に記した種々の検索により明らかに単純性尿路感染症と診断し得た症例のみを選んで対象とした。一般に尿路感染症の臨床成績における治療効果判定は、従来とかく薬剤の投与期間、経過観察期間等があまりにも短く、真の効果判定とはみなし難いことを考慮し、本研究においては(1) 自覚症状の消失、(2) 尿所見の正常化、(3) 尿中細菌培養陰性化の他に(4) 感染治療後3カ月以上の休業期間をおいてなお自他覚的症候のないことをもつて治療効果判定の基準とし、これらのすべてを満足したもののみを治癒、しからざるものを非治癒とした。また治療についても実験方法の項に記したように可及的一定となるように配慮した。その結果は $O_{86a}: K_{62}$ が最も治癒率が悪く、したがって尿由来大腸菌中最も病原性の強い菌型の1つと考えられ、腸管における病原性大腸菌の一部は尿路に対しても病原性を発揮して尿路感染症を発症せしめ得ることが示唆された。

結 語

単純性尿路感染症 124例より単独分離された大腸菌(単独で 10^5 /ml以上を分離)について、北里研究所製抗

病原性大腸菌家兎血清を用いてのセガラス凝集反応により分類、下記の成績を得た。

(1) 3種の混合多価血清の全てに凝集反応を呈さないO型大腸菌が124例中71例(57.2%)で最も多く、次いで混合多価血清Ⅰに反応したⅠ型大腸菌が43例(34.7%)にみられ、同血清Ⅱに反応したⅡ型大腸菌は2例(1.7%)、同血清Ⅲに反応したⅢ型大腸菌は8例(6.6%)であつた。

(2) 上記Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型大腸菌を更に多価血清に含まれる個々の単価血清を用いて細分類すると、Ⅰ型では43例中42例が $O_{86a}: K_{62}$ であり、他の1例は $O_{86a}: K_{61}$ であつた。Ⅱ型では2例ともに $O_{119}: K_{69}$ 、Ⅲ型では8例中4例が $O_{28ac}: K_{73}$ 、2例が $O_{14}: K_{74}$ 、他の2例は $O_{125}: K_{70}$ であつた。

(3) 各型の大腸菌についてわれわれが設定した治療効果判定基準に従い、その治療成績をみると、O型大腸菌の治癒率は83.1%で最も高く、Ⅰ型大腸菌の治癒率は65.1%と不良であつた。また症例は少いがⅡ型大腸菌2例はともに非治癒であつたが、Ⅲ型大腸菌8例では治癒7例、非治癒1例であつた。

(4) 上記の成績より、腸管におけるいわゆる病原性大腸菌のうち一部のものは尿路感染症の起炎菌となり得ることが判明した。

(本論文の要旨は第60回日本泌尿器科学会総会、第20回日本化学療法学会総会において発表した。稿を終るにあたり、御校閲を賜つた恩師池上奎一教授に深謝します。なお、本研究は厚生省指定研究費によつたことを附記します。)

文 献

- 1) Ajello, G., Hill, J. and Ambrose, S.S.: Invest. Urol., **3**, 486, 1966.
- 2) Christovao, D.A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **94**, 724, 1957.
- 3) De, S.N., Bhattacharya, K. and Sarkar, J.K.: J. Path. Bact., **71**, 201, 1956.
- 4) Grüneberg, R.N., Leigh, D.A. and Brumfitt, W.: Urinary Tract Infection. Oxford University Press, London, 1968.
- 5) Kauffmann, F.: Acta Path & Microbiol. Scand., **20**, 21, 1943.
- 6) Kauffmann, F.: J. Immunol., **57**, 71, 1949.
- 7) Kunin, C.M. and Halmagyi, N.E.: New Engl. J. Med., **266**, 1297, 1962.
- 8) Kimball H., Garcia, M. and Petersdorf, R.G.: Lab & Clin. Med., **63**, 907, 1964.

- 9) 加藤隆司：日泌尿会誌, 59, 1061, 1968.
- 10) 河田幸道：日泌尿会誌, 62, 308, 1971.
- 11) McGeachie, J.: Amer. J. Clin. Path., **45**, 222, 1966.
- 12) Namioka, S., Murata, M. and Sakazaki, R.: Jap. J. Med. Sc & Biol., **14**, 11, 1961.
- 13) 大井好忠：皮膚と泌尿, 27, 299, 1965.
- 14) Rantz, L.H.: Arch. Int. Med., **109**, 91, 1962.
- 15) Schwarz, H., Schirmer, H.K.A. Post. B. and Ehlers, B.: J. Urol. **101**, 379, 1969.
- 16) 坂崎利一：小兒科臨床, 15, 1, 1962.
- 17) Turck, M. and Petersdorf, R.G.: J. Clin. Invest.: **41**, 1760, 1962.
- 18) 土屋文雄, 天谷 博：診断と治療, 46, 6, 1958.
- 19) Vahlne, G.: Acta Path. Microbiol. Scand., Suppl., **62**, 1, 1945.

(1972年11月20日受付)