尿路感染症原因菌としての *Escherichia coli* の由来とその性状に関する研究

伊 藤 一 男*

A Study on Origin and Properties of *Escherichia coli* as Pathogen for Urinary Tract Infection

Kazuo ITOH*

Biologic and serologic properties of *Escherichia coli* strains isolated concurrently from the urine and stool in 63 cases of urinary tract infections were studied with the findings as follows :

- (1) Type O *E. coli* isolates from the urine included nine different serotypes : 1, 4, 6, 7, 14, 19, 21, 28 and 75, whereas those obtained from the feces showed fourteen serotypes, i. e. 1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 14, 15, 19, 28, 40, 75 and 80.
- (2) Types O-4 and O-6 were conspicuously frequent, accounting respectively for 19.3 % and 35.4 % of all the serologically identifiable isolates from the urine.
- (3) The most frequent serotype among all the serologically identified fecal isolates was O-2, accounting only for 13.1 % ; hence moreover low rates for the remaining 13 types.
- (4) Among the pairs of *E. coli* isolates obtained concurrently from the urine and stool in 41 cases, 17.0 % proved to be serologically identical.
- (5) Antibiotic sensitivity tests conducted by the dilution technique revealed that 61.9 % of the urinary isolates and 41.4 % of the fecal isolates were resistant to chloramphenicol, streptomycin and tetracycline, showing MIC values over 50mcg per ml.
- (6) A little more than a half of the urinary isolates, 51.4 %, were hemolytic for human red cells whilst only 12.1 % of the stool isolates proved to have such activity.
- (7) The hemolytic activity for human erythrocytes was demonstrable with 82.3 % of types O-4 and O-6 isolates from the urine. The corresponding ratio with the same serotype population from the stool was as low as 33.3 %.
- (8) Sixty-eight and a half percent of the urinary isolates and only 24.2 % of the fecal isolates were found to cause hemolysis of sheep red blood cells.

* 日本医科大学衛生学公衆衛生学教室 (主任 : 乗木秀夫教授)

* *Department of Hygienics and Public Health Nippon Medical School, Tokyo, Japan (Director : Prof. Hideo Noriki.)*,

- (9) The De-tests with lapine intestine *in vitro* were positive with 27.6% of the urinary isolates and with 5.0% of the fecal isolates.
- (10) Of the types O-4 and O-6 isolates from the urine, 46.1% were demonstrated to show positive De-tests whereas none of the isolates of the same serotypes from the stool proved to give a positive De-tests.

I 緒 言

尿路感染症は尿路の非特異的炎症を惹起する細菌による一連の感染症を総称したもので、最近とくに注目されるようになってきた¹⁾²⁾。それには、本症が他の感染症と同様に種々の抗生物質の出現によって、一時、その治療の問題は容易に解決されたかの観を呈したが、近年、その治癒率は意外に低いことが指摘され³⁾、また、抗生物質の普及以前よりも却って、その発生率に増加の傾向がみられている。更には、菌の薬剤耐性化による菌交代現象あるいは原因菌の変遷などの因子が加わって、複雑な様相を呈してきたためである。

このような現象は単に尿路感染症⁴⁾に止まらず、外科領域⁵⁾、婦人科領域⁶⁾など多くの分野の感染症に対しても同様な傾向がみられている。これら原因菌の主流がヒト腸内常在菌を中心としたグラム陰性桿菌にあることから「グラム陰性桿菌感染症」として注目されるに至った。元来、ヒト腸内常在菌は大腸菌すなわち、*Escherichia coli* (以下 *E. coli* と略称) が中心であり、その研究の多くは歴史的にみて公衆衛生学的に糞便汚染指標菌⁷⁾としての立場であり、又、感染症の病原体の生体内侵入に際して、その感染、発症に対して防禦的役割を果す意味から、その疫学的応用に大きく貢献してきた。

一方、そのような経緯のなかであって、Kauffmann⁸⁾一派による O 血清型による分類法が確立されたことにより、従来、非病原性と考えられていた大腸菌のなかにも病原性のあるものが確認され、いわゆる乳児下痢症の原因菌⁹⁾あるいは食中毒の原因菌としてとりあげられるに至った。これは常在菌が時として、病原性を発揮する場合であり、常在菌とある特定疾患との関連性を示唆する

ものである。かかる背景のなかで Sears 等¹⁰⁾が腸内常在菌としての *E. coli* に定住性と暫住性があることを証明し、それが生体側の要因によって支配されることを強調している。これは常在菌と疾病との関係について、一步考え方を前進させたものといえよう。

尿路、胆嚢など腸管外の部位でも大腸菌が炎症を惹起する起因菌の一つであるということは、当該炎症部位から大腸菌が純培養の状態で検出されることから推測される。しかし、その大腸菌の由来が外来性のものか、患者自体のものであるかについては明らかでない。仮に、それが腸管内常在性の *E. coli* であったとしても、いかなる経路で侵襲し、また病原性を発揮するようになったかは十分に解明されていない。

しかし、Taylor 等^{11)~15)}の最近の報告では尿中 *E. coli* との関連性を疫学的に追求し、貴重な資料を得ている。そのなかで、Taylor は尿路感染症患者から高頻度に尿中より分離された *E. coli* を血清学的に同定した結果、O type 2, 4, 6, 75 などの数種の菌型に限局することを明らかにした。これらの菌型はいずれも糞便内に常在する菌型分布に包含されるものであり、腸内常在菌と尿路感染症との関連を推定させるものである。

本来、かかる菌型は腸管内にあっては、全く病原性をもたず、腸内細菌叢を形成し、むしろ、外来菌の侵入に拮抗する意味において有用のものであるが、それが腸管外に移行して炎症部位に定着し発症に至るまでの機序については、残念ながら現時点では解明されていない。著者はこの点に着目し、尿路感染症の原因菌として、最も問題となる *E. coli* をとりあげ、疫学的観点からその発病に至る要因の解析を試みた。

II 尿路感染症患者尿および糞便から検出した E. coli の血清学的性状の比較検討

1) 実験方法

研究対象は、某病院泌尿器科外来に 通院加療中の下部尿路感染症患者で、その尿および糞便から E. coli を同時期に検出して血清学的同定をおこなった。方法としては患者尿についてはカテーテルによって無菌的に採取し、まず平板混濁法によって定量培養¹⁶⁾を行い、尿 1 ml 中に 10 万コ以上の検出菌を数えたもののみにについて、その最大希釈培養をした菌浮遊液について、BTB 平板培地に塗抹培養を実施し、その結果生じた典型的な大腸菌様集落から 2 コを選択釣菌して菌株とした。このようにして得たものは患者尿に当該菌が支配的に存在するものと考えられる。糞便については直

採法を用い、尿同様に糞便を希釈し最大希釈液について、BTB 平板培地に塗抹培養して 2 コを選択釣菌して糞便検出菌株とした。このようにして尿・糞便ともに各検体の代表的と思われる菌株を 2 株ずつ、患者 1 人当り計 4 株を得た。次で生物学的性状を決定するために Ewing & Edward の分類法に従って、各性状を決定し、患者 63 例から尿で 105 株、糞便においては 99 株、合計 204 株の E. coli を得た。血清学的分類¹⁷⁾については Kauffmann 標準菌株 1~146 で O 抗血清を作製し、患者より得た当該菌株を培養し、加熱処理して、それぞれ O 抗原を作製し、試験管内においての凝集反応によって判定した。

2) 実験成績

患者尿および糞便から分離された E. coli それぞれ 105 株、99 株の菌株名を表 1 に示した。その

表 1 患者及び便から分離した E. coli の菌株名

患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便
1	H-1	K-1	22	H-47	K-47	43	H-87	K-87
	H-2	K-2		H-48	K-48		H-88	K-88
2	H-3	K-3	23	H-49	K-49	44		K-89
	H-4	K-4		H-50	K-50			K-90
3	H-5		24	H-51		45		(K-91)
	H-6			H-52				(K-92)
4	H-7		25	H-53	K-53	46		
	H-8							
5	H-9	K-9	26	H-54	K-54	47		K-93
	H-10	K-10						K-94
6	H-13	K-13	27	H-55		48	H-95	K-95
	H-14	K-14					H-96	K-96
7	(H-15)	K-15	28	H-56	K-56	49	H-97	K-97
	(H-16)	K-16		H-57	K-57		H-98	K-98
8	H-17	K-17	29	H-58	K-58	50	H-99	K-99
	H-18	K-18		H-59	K-59		H-100	K-100
9	H-19	K-19	30	H-60	K-60	51	H-101	K-101
	H-20	K-20		H-61	K-61		H-102	K-102
10	H-21	K-21	31	H-62	K-62	52	H-103	K-103
	H-22	K-22		H-63	K-63		H-104	K-104
11	H-23	K-23	32		K-64	53	H-105	K-105
	H-24	K-24			K-65		H-106	K-106
12	H-25	K-25	33	H-66		54	H-107	K-107
	H-26	K-26		H-67			H-108	K-108
13	H-27	K-27	34	H-68		55	H-109	K-109
	H-28	K-28		H-69			H-110	K-110
14	H-29	K-29	35	H-70	K-70	56	H-111	K-111
	H-30	K-30		H-71	K-71		H-112	K-112
15	H-31	K-31	36	H-72		57	H-113	
	H-32	K-32		H-73			H-114	
16	H-33	K-33	37	H-74	K-74	58	H-115	K-115
	H-34	K-34		H-75	K-75		H-116	K-116
17	H-35	K-35	38	H-76	K-76	59	H-117	K-117
	H-36	K-36		H-77	K-77		H-118	K-118
18	H-37	K-37	39	H-78		60	H-119	K-119
	H-38			H-79			H-120	K-120
19	H-41	K-41	40		K-81	61	H-121	K-121
	H-42	K-42			K-82		H-122	K-122
20	H-43	K-43	41		K-83	62	H-123	K-123
	H-44	K-44			K-84		H-124	K-124
21	H-45		42		K-85	63	H-125	K-125
	H-46				K-86		H-126	K-126

註：() は citrobacter

表 2 患者尿及び便から分離した E. coli の血清分類

患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便
1	.	.	22	O-6	.	43	.	.
	O-6	O-28		O-6	.		O-75	O-75
2	O-6	O-6	23	.	.	44	.	.
	O-6	.		O-7	.		.	.
3	O-6	.	24	O-4	.	45	.	.
	O-6	.		O-4	.		.	.
4	O-6	.	25	O-6	O-2	46	.	.
	O-6	.		.	.		.	.
5	.	O-28	26	.	O-11	47	.	.
	.	O-28		.	.		.	.
6	O-4	O-8	27	O-4	.	48	.	.
	O-4	O-8		.	.		.	.
7	.	O-7	28	O-6	.	49	.	.
	.	O-7		O-6	O-14		.	.
8	O-4	.	29	O-14	O-14	50	O-4	O-6
	.	.		O-14	O-14		O-4	O-15
9	O-28	O-28	30	.	.	51	O-75	.
	O-28	.		.	.		O-75	O-80
10	O-6	O-1	31	.	.	52	O-21	.
	O-6	O-19		O-21	.		O-21	O-40
11	.	.	32	.	O-2	53	.	.
	O-19	O-19		.	O-2		O-75	.
12	.	.	33	O-7	.	54	.	.
	.	.		O-7	.		O-75	.
13	.	.	34	O-21	.	55	O-6	O-4
	.	.		O-21	.		O-6	.
14	.	.	35	.	.	56	.	O-1
	.	.		.	.		.	.
15	.	.	36	O-21	.	57	O-7	.
	.	.		O-21	.		O-7	.
16	O-4	.	37	O-21	.	58	.	O-40
	O-4	.		O-21	.		.	O-4
17	O-6	O-6	38	O-6	.	59	.	.
	O-6	O-6		O-6	.		.	O-80
18	O-4	.	39	.	.	60	.	O-15
	O-4	.		.	.		.	O-15
19	O-1	O-1	40	.	O-80	61	.	.
	O-1	O-1		.	O-80		.	.
20	O-14	O-2	41	.	O-2	62	.	O-2
	O-14	O-2		.	O-2		.	O-2
21	O-6	.	42	.	O-2	63	.	.
	O-6	.		.	O-2		.	O-19

註：・は血清型不明のもの

うち血清型別の可能であったものは表2の如く、尿分離株では105株中62株で59.0%、糞便分離株では99株中46株で46.5%であった。

尿あるいは糞便から分離された *E. coli* の血清型別は O type で15型あり、そのうち尿中から検出された *E. coli* は9型であり、とくに、O—4の19.3%とO—6の35.4%を合わせると表3の如く約55%となり、特定の菌型に集約されている傾向がある。一方、糞便分離株では15型に類別されているが、最も高率に検出されているのはO—2の23.8%で他はいずれも10%以下で分散していた。

次に同一患者における尿・糞便間の *E. coli* の関連をみるため、63症例のうち1患者について、尿および糞便からそれぞれ2株ずつ完全に採取された症例41例について検討した。その結果、同一血清型が同じ患者の尿・糞便からみられたものは17%であり、血清型別にみるとO—6が2例、O—1, O—14, O—19, O—28, O—75がそれぞれ1例ずつであった。

次に、同一患者から得た尿分離株2株、糞便分離株2株について、それぞれ同一血清型を示したものは、尿分離株の場合では41例中26例、63.4%と高率であるのに反して、糞便分離株の場合は41例中14例で34.1%あった。

表3 患者尿及び便から分離した *E. coli* の血清型の分布

血清型	尿	便	血清型	尿	便
O—1	2 (3.2)	4 (8.6)	O—15		3 (6.5)
O—2		11 (23.9)	O—19	1 (1.6)	3 (6.5)
O—4	12 (19.3)	2 (4.3)	O—21	9 (14.5)	
O—6	22 (35.4)	4 (8.6)	O—28	2 (3.2)	4 (8.6)
O—7	5 (8.0)	2 (4.3)	O—40		2 (4.3)
O—8		2 (4.3)	O—75	5 (8.0)	1 (2.1)
O—11		1 (2.1)	O—80		4 (8.6)
O—14	4 (6.4)	3 (6.5)	計	62 (100.0)	46 (100.0)

註：() 内は%を示す

3) 小 括

尿路感染症の発症原因あるいは誘因は複雑なものがあるが、その経路としてはリンパ行性、上行性、下行性、血行性などが考えられている。又、宿主要因としては尿路奇形、尿路圧迫、膀胱尿管

逆流現象などがとりあげられている。起炎菌としては大腸菌、クレブシエラ、プロテウス、緑膿菌、ブドウ球菌などがある。

近年、大腸菌による尿路感染症は多発の傾向にあり、とくに婦人に多いのは解剖的にみて、当然腸内菌による汚染機会が多いためと考えられている。著者が尿路感染症における大腸菌の意義の解明を試みた結果は次の通りである。

尿中から分離された大腸菌型は、特定の菌型に限局されている。例えば Taylor⁽¹¹⁾ のいう尿路感染症の起炎菌であるO—2, O—4, O—6, O—75の4型で60%以上を占めていること、又、同一患者から分離された2株について同一血清型を示したものが63.4%になっていることは、とりあげた63症例の患者がすべて大腸菌に由来するものでないにしても、大腸菌が本症例において高率な起炎菌となっていることを示唆している。

又、同時期に尿、糞便から *E. coli* を分離し得た41症例中7例、17.0%に共通菌型を認めた。この17%という数値は実験上の制約を考慮すれば、尿分離株が糞便由来によるものが多いことを示している。さらに、この41症例のうちにはO type 1～146の血清型に合致しない場合も存在するので、血清型の判明している16例のみをとりあげれば7例すなわち43.7%に共通菌型を証明したことになる。

以上の事実を総合的に判断すれば、腸管内 *E. coli* のうち、特殊の菌型がある状況下で尿路に侵入、感染、発症の経過を辿ることが推測される。

III 患者尿および糞便分離株の抗生物質感受性の比較検討

多くの感染症と同様、尿路感染症においても化学療法剤の普及はめざましいものがあるが、反面、菌の薬剤耐性化と菌交代現象あるいは感受性の判定と臨床効果でのアンバランスの問題などが注目されている。著者はグラム陰性桿菌症に対して普遍的に使用されているChloramphenicol(以下CPと略称)、Streptomycin(以下SMと略称)、Tetracycline(以下TCと略称)、に対する分離株

の耐性度をしらべ、それらの薬剤耐性パターンが生体内の位置を異にした場合、いかなる差異を示すかについて血清型との関連をみながら検討を加えた。

1) 実験方法

CP, TC, SM に対する感受性をみるために標準抗生物質 (予研) を使用して平板希釈法¹⁸⁾ (ハートインフュージョン寒地培地を使用) による 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78mcg/ml をそれぞれ含有させた平板培地上に当該菌のペプトン水, 37°C, 24時間培養菌を塗抹培養し、平板上の菌の発育状態から耐性度を求めた。

2) 実験成績

尿分離 105 株中 CP, SM, TC, 3 者, SM, TC, 2 者, SM または TC 単独に対しいずれが耐性 (50mcg/ml 以上を耐性とした) を示すものは表 4 の如く, 65 株で 61.9% である。一方, 糞便分離 99 株では 41 株, 41.4% であった。CP, SM, TC, 3 者耐性株となると尿分離株では 32 株であり耐性

株の 49.2% に相当するが, 糞便分離株では 7 株で耐性株の 17.0% であった。

尿および糞便分離株の耐性パターンとそれぞれの株の血清型を比較対応させてみた。そのため, とくに血清型が明らかにされた尿および糞便株の一致した 7 例をとりあげて検討を加えた。その結果, 7 症例のうち 6 症例に同じパターンを示した。例えば症例 2 についてみると尿分離株 H-4 と糞便分離株 K-3 は血清型において, O-6 と一致しており, 耐性パターンは CP 1.56mcg/ml, SM 6.25 mcg/ml, TC 6.25 mcg/ml と全く一致している。他の 5 症例についても同様結果を示した。

3) 小 括

最近, 問題とされているグラム陰性桿菌感染症は緑膿菌を除けば, すべて腸内細菌科に属し, すべてヒトの体内管腔の粘膜常在菌群落の一部であるか, または, きわめて近縁な菌種である。したがって, 常態ではほとんど侵襲力を発揮せず, いわゆる弱毒菌群に包含される。さらに, 緑膿菌を別にして, 近年, 一般に多剤耐性株の増加が著しい。

感染症の治療に用いられた抗生物質療法の結果から派生的に生じた菌交代現象によっても明らかのように, 常時, 抗生物質の感作を受けている腸内常在菌が耐性を獲得するであろうことはいうまでもない。

尿路感染症の治療に際して感受性ディスクを用いての抗菌力の測定において, 現状では CP, SM, TC などの常用抗生物質に対して大半の菌が耐性を示している。しかし, これらの感受性判定と実際上の臨床効果とは必ずしも一致するものでない¹⁹⁾。このことは生体反応, 狭義にとれば, 体内抗生物質濃度は, 必ずしもディスク法などの *in vitro* による感受性判定とは, 同様に扱えないことに一因があるといえよう。

著者はディスク法より基本的である希釈法を用いて, 検出 *E. coli* の薬剤耐性を検討した。これは患者尿あるいは糞便の抗生物質に対する態度をみることは, 起炎菌の由来を探るうえに有効であ

表 4 患者尿及び便から分離した *E. coli* の抗生物質感受性 (耐性度 mcg/ml)

患者 No.	尿					便					患者 No.	尿					便					患者 No.	尿					便				
	C	P	S	M	T	C	P	S	M	T		C	P	S	M	T	C	P	S	M	T		C	P	S	M	T	C	P	S	M	T
1	100	100	100	100	1	1	50	22	100	50	100	3	100	100	43	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
2	6	12	3	1	6	6	23	1	3	3	1	100	3	44	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
3	100	100	100	100	1	1	6	24	50	12	100	3	45	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
4	25	25	25	25	25	6	25	0	3	3	1	6	3	46	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
5	100	100	100	100	1	1	3	26	1	3	1	1	6	100	47	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
6	3	3	3	3	3	6	27	1	3	3	3	3	48	0	6	12	0	12	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
7	—	—	—	—	—	3	6	28	100	50	100	6	100	3	49	3	1	3	0	25	12	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
8	100	100	100	100	6	100	12	29	1	1	3	1	1	50	50	0	100	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
9	1	1	50	50	1	100	3	30	3	3	3	1	3	3	51	0	1	12	1	3	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
10	1	1	100	100	3	1	3	31	1	1	3	3	12	0	52	100	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
11	100	100	100	100	3	1	50	3	1	1	3	3	25	12	53	100	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
12	3	100	6	3	50	3	32	0	100	3	1	100	12	54	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
13	100	100	100	100	3	3	50	33	0	100	3	3	3	55	54	1	1	3	0	1	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
14	3	100	6	3	6	3	25	34	1	25	0	3	3	59	100	6	100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
15	100	0	50	0	3	1	35	3	1	50	100	6	12	100	56	0	0	3	0	1	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
16	100	25	50	50	3	100	100	36	100	50	100	50	3	57	0	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
17	100	50	50	50	1	100	100	37	1	25	3	1	3	3	58	100	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
18	100	50	12	50	6	50	6	38	1	50	3	3	3	3	59	6	1	50	1	12	12	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
19	100	50	100	50	100	50	100	39	1	3	3	3	3	60	3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
20	1	3	6	3	1	100	3	40	1	1	3	3	100	12	61	1	0	3	1	12	3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
21	1	3	3	3	1	100	0	41	1	6	12	3	6	62	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
22	100	50	100	50	100	100	42	1	6	25	3	6	63	3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
23	100	50	100	50	100	100	43	1	6	12	3	6	64	3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

ると考えたわけである。その結果、同一患者において尿中 *E. coli* は糞便 *E. coli* よりも一般に耐性度が高いのは投与された抗生物質の血中あるいは尿中濃度が腸管内濃度より高いことから、糞便中よりも尿中から検出された *E. coli* の方が耐性株の出現度が低くなるものと推定された。

さらに、同時期の尿、糞便に同一血清型を呈した症例の多くが、その耐性パターンが一致したことは、糞便、尿間の *E. coli* の交流の確認を一層決定づけたものといえよう。

IV 患者尿および糞便分離株の溶血性に関する比較検討

元来、大腸菌は非病原性であると考えられていたが、Bray など²⁰⁾ の大腸菌の乳児下痢症の報告に始まって、Kauffmann など²¹⁾ は病的由来大腸菌の約70%がO凝集性で抗原保有株が多く、それらはO群の数種に限定される傾向を認めた。さらに *E. coli* のあるものには溶血毒や壊死毒をもっていることが知られているが、それにも多くの例外があって、必ずしも病原性の明確な指標となりえない。

尿中分離株と糞便分離株に共通性があり、尿中分離株が、糞便分離株に包含されるものであるとすれば、血清学的性状が全く一致するものは、毒力、菌力あるいはその他の性状でも差がないものと考えられる。もし差異があるとすれば、それは後天的に例えば腸管から尿路へという環境の変化によって、二次的に獲得された性状と推測される。その意味で著者は先ず分離株の溶血性について検討を加えた。

1) 実験方法

ハートインフュージョン寒天培地に10%の割合にヒト血液を加え、血液寒天平板とし、被検菌のブイヨン培養1白金耳を表面に画線培養し、37°C、24時間後に生ずる集落周囲の溶血環によって陽性度を判定した。ヒツジ血液寒天平板についても同様操作を実施した。

2) 実験成績

表5の如く、ヒト血液における溶血性は尿分離

表5 患者尿及び便から分離した *E. coli* のヒト血液平板上の溶血性

患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便
1	+	+	22	+	-	43	-	+
2	+	+	23	-	-	44	-	+
3	+	+	24	+	-	45	-	-
4	+	+	25	-	-	46	-	-
5	+	-	26	-	-	47	-	-
6	+	-	27	+	-	48	+	+
7	-	-	28	+	+	49	-	-
8	+	-	29	+	-	50	-	+
9	+	+	30	+	-	51	-	-
10	+	-	31	+	-	52	-	-
11	-	-	32	-	-	53	-	-
12	+	-	33	+	-	54	+	+
13	-	-	34	+	-	55	-	-
14	+	-	35	-	-	56	-	-
15	-	-	36	-	-	57	-	-
16	+	+	37	-	-	58	+	-
17	+	-	38	+	-	59	-	-
18	+	-	39	-	-	60	-	-
19	-	-	40	-	-	61	+	-
20	-	-	41	-	-	62	+	-
21	+	-	42	-	-	63	-	-

株では105株中54株が陽性で51.4%を占めるのに対して、糞便分離株では99株中12株が陽性で12.1%であった。又、ヒツジ血液における溶血性は表6に示されるように、尿分離株では105株中72株が陽性で68.5%を占めるのに対して、糞便分離株では99株中24株で24.2%にすぎなかった。さらに、一般に尿路感染症起炎菌と考えられているO type 2, 4, 6, 75に限って、その溶血性をみると、尿分離株では39株がこれらの菌型に属しているが、そのうちの29株が陽性で74.3%を示した。糞便分離株では18株中6株のみ陽性で33.3%であった。次にヒト溶血性について、これを血清型別にみると、尿分離株ではO-6型22株のうち18株、O-4型12株のうち10株、O-75型は5株のうち1株の陽性株がみられた。糞便分離株の場合ではO-6型では4株中2株陽性、O-2, O-4, O-75型においては計14株のうち陽性株は全くみられな

表 6 患者尿及び便から分離した *E. coli* の
ヒツジ血液平板上の溶血性

患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便
1	+	+	22	+	-	43	+	+
2	+	+	23	+	+	44	+	-
3	+	+	24	+	+	45	+	+
4	+	+	25	+	-	46	+	+
5	+	-	26	+	-	47	+	-
6	+	-	27	+	+	48	+	+
7	+	-	28	+	+	49	+	-
8	+	-	29	+	+	50	+	+
9	+	+	30	+	+	51	+	-
10	+	-	31	-	+	52	+	-
11	-	-	32	-	-	53	+	-
12	+	+	33	+	+	54	+	-
13	-	-	34	+	+	55	+	-
14	+	-	35	-	-	56	-	-
15	-	-	36	-	-	57	+	+
16	+	+	37	+	-	58	+	-
17	+	+	38	+	-	59	+	-
18	+	-	39	+	+	60	-	-
19	-	-	40	-	-	61	+	-
20	-	-	41	-	+	62	+	-
21	+	+	42	-	-	63	+	+

表 7 患者尿及び便から分離した *E. coli* の
De-test の成績

患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便	患者 No.	尿	便
1	-	-	22	-	-	43	-	-
2	+	-	23	+	-	44	+	-
3	+	+	24	-	-	45	+	-
4	+	+	25	+	-	46	+	-
5	-	-	26	-	-	47	-	-
6	-	-	27	-	-	48	-	-
7	-	-	28	-	-	49	-	-
8	+	+	29	+	-	50	-	-
9	-	-	30	+	-	51	-	-
10	-	-	31	-	-	52	-	-
11	-	-	32	-	-	53	-	-
12	-	-	33	-	-	54	-	-
13	-	+	34	-	-	55	-	-
14	+	+	35	-	-	56	-	-
15	-	-	36	-	-	57	+	+
16	+	+	37	-	-	58	-	-
17	+	-	38	-	-	59	-	-
18	+	-	39	-	-	60	-	-
19	-	-	40	-	-	61	-	-
20	+	+	41	-	-	62	-	-
21	-	-	42	-	-	63	-	-

った。

3) 小 括

菌の溶血性は毒性の評価としてとりあげられている。本項ではヒト・ヒツジ血液に対する溶血性について検討を加えた。全般的にみて、尿分離株は糞便分離株よりも高率に溶血性がみられる。これら分離株のうちから尿路感染症原因菌として、代表的である O-4、O-6 型についてみると、尿分離株 34 株中 28 株が陽性で 82.3% を示した。一方、糞便分離株では 6 株中 2 株にすぎなかった。以上のようにヒト・ヒツジ血液の溶血性は尿分離株に高率にみられ、しかも、O-4、O-6 に顕著であり、その溶血性は明らかに糞便分離株と差があることを示している。

V 患者尿および糞便分離株の De-test による 毒性判定に関する比較検討

De など²²⁾は、ウサギの結紮小腸に対して分離菌を接種し、その腸炎起病性をみたところ、下痢由来大腸菌から著明な腸炎病変の発生することを見出した。これに端を発して、低毒性菌の毒性判定²³⁾に De-test がしばしば用いられるようになった。

1) 実験方法

方法としてはウサギ体重 1.8Kg 前後のものを選び、術前 24 時間絶食させ、エーテル麻酔により開腹した。小腸壁に接している虫様突起の先端から測り、上方約 30 cm のところを結紮する。更にその結紮部位から 12 cm 上部のところを同様に結紮する。被検菌を 1 ml、最初の結紮部の真下から注入し、直ちに上の結紮部より 2 cm 下のところを結紮する。24 時間後に内腔の拡張、壁の厚さ、粘膜の出血壊死、毛細管の拡張、粘膜下の水腫などについて肉眼的所見で判定した。対照としては食塩

加ペプトン水を同様方法で処理した部位の観察を以てした。

2) 実験結果

表7の如く、尿分離株105株中 De-test 陽性株は29株で27.6%を示すのに対して、糞便分離株では99株中僅かに5株が陽性で5.0%にすぎなかった。

Tailor の指摘している尿路感染症起炎菌を O type 2, 4, 6, 75 の菌型に限って各種の性状を一覧表にしたのが表8である。本表でも分るように、これらの菌型は尿分離株の場合39株でそのうち陽性は18株、46.1%であるのに対し、糞便分離株18株はいずれも陰性であった。

更に、これを菌型別に観察すると尿分離株では O-6 型が22株中10株が陽性、O-4 型は12株中7株が陽性を示したが O-75 型では5株すべて陰性であった。糞便分離株については、O-2 型が11株、O-4 型が2株、O-6 型が4株、O-75 型が1株あったが、いずれも陽性例をみなかった。

表8 尿及び便分離株における尿路感染症原因菌 (O type 2, 4, 6, 75) の各種性状の比較

株	尿 分 離 株					糞 便 分 離 株				
	血清型	CF	SM	TC	De-test	血清型	CF	SM	TC	De-test
H-2	O-6	100	100	100	+	K-43	O-2	1	100	0
H-3	O-6	6	12	3	+	K-44	O-2	1	6	1
H-4	O-6	1	6	6	+	K-53	O-2	1	6	3
H-5	O-6	100	100	100	+	K-64	O-2	1	25	12
H-6	O-6	100	100	100	+	K-65	O-2	1	100	12
H-7	O-6	25	25	25	+	K-83	O-2	1	6	12
H-8	O-6	1	6	6	+	K-84	O-2	1	6	3
H-21	O-6	100	100	100	+	K-85	O-2	1	6	25
H-22	O-6	100	50	100	+	K-86	O-2	1	6	12
H-35	O-6	100	50	100	+	K-123	O-2	1	12	6
H-36	O-6	100	50	50	+	K-124	O-2	1	12	6
H-45	O-6	100	50	100	+	K-3	O-6	1	6	6
H-46	O-6	100	50	100	+	K-35	O-6	100	50	100
H-47	O-6	100	50	100	+	K-36	O-6	100	50	100
H-48	O-6	100	25	100	+	K-99	O-6	1	1	1
H-53	O-6	0	3	3	+	K-109	O-4	1	1	1
H-56	O-6	100	50	100	+	K-116	O-4	100	50	100
H-57	O-6	100	50	100	+	K-88	O-75	100	100	100
H-76	O-6	50	100	100	+					
H-77	O-6	50	100	100	+					
H-109	O-6	100	6	100	+					
H-110	O-6	100	6	100	+					
H-13	O-4	3	3	3	+					
H-14	O-4	50	3	50	+					
H-17	O-4	100	100	100	+					
H-33	O-4	100	25	50	+					
H-34	O-4	50	12	50	+					
H-37	O-4	1	3	6	+					
H-38	O-4	1	3	3	+					
H-51	O-4	50	12	100	+					
H-52	O-4	50	25	100	+					
H-55	O-4	1	3	3	+					
H-99	O-4	0	100	3	+					
H-100	O-4	0	100	3	+					
H-88	O-75	100	100	100	+					
H-101	O-75	0	1	12	+					
H-102	O-75	1	6	12	+					
H-105	O-75	100	100	50	+					
H-108	O-75	1	1	3	+					

3) 小 括

De-test においても、前項の溶血性の検討と同様傾向を示し、尿分離株に陽性例が多く、それに反して糞便分離株はきわめて低率であった。

元来、本実験において尿中から分離された大腸菌は、前述の如くその多くが糞便大腸菌に由来することが推測されている。しかるに De-test, 溶血性にみられたような現象は、結局、腸管内にあったと考えられる大腸菌が腸管外に感染部位をもち定着した場合、その組織系において毒力を獲得する傾向をもつ可能性を十分示唆する資料を提供したものとえよう。

VI 考 察

公衆衛生の発達と化学療法剤の広範な利用によって、感染症とくに腸管系伝染病はその退潮の著しいものがある。しかし、近年、その代償として常在菌の薬剤耐性あるいは菌交代現象にみられるような非病原性、弱毒性であると考えられていた大腸菌、クレブシエラ、変形菌、緑膿菌などによる腸管外感染が注目されるに至った。

尿路感染症の起炎菌の変遷をみても、過去において主流を占めていたブドウ球菌によるものが減少し、代って大腸菌、クレブシエラなど腸内細菌がその多くを占める「グラム陰性桿菌」を原因とするものが90%になろうとしている。なかでも大腸菌が最も多数を占めている。また、尿路感染症は感染症の発生頻度からいえば第1位であるといつてよい。しかも、その原因菌が上述の如く腸内細菌を主体とするものであるから、当然その関連が問題視される所以である。

感染経路としては、血行性、リンパ行性、上行性、下行性などの経路が考えられる。そのなかでも上行性の頻度はかなり高率であると一般的に理解されている。しかし、それを実証した報告は少ない。一方、その発症には宿主側の種々の要因も無視することができないのも当然である。

Tailor¹¹⁾は尿、糞便から同時期に *E. coli* を分離し、しかも、尿から O type 4, 6 を高頻度に検出した。一方、糞便から常時検出される *E. coli* の

なかには O type 4, 6 が包含されていることから、患者自身の糞便に感染源があるとの見解を示した。

著者もまた、尿路感染症患者の尿および糞便から同時期に *E. coli* を分離し、血清学的検討を実施し、患者尿分離株のなかでは O—4 型、O—6 型などを高頻度に検出し、それが腸管内 *E. coli* に由来することを推測した。更に、尿、糞便に同時に同一血清型がみられた症例において、その殆んどが抗生物質耐性パターンが一致していることから、腸管内 *E. coli* が尿路に上行性の感染をすることを一層、疫学的に裏付けることができた。

このように原因菌が糞便由来であった場合、日本における腸内大腸菌のその分布が欧米のそれと必ずしも一致しない筈の母集団のなかから選択的に O type 4, 6 が尿路に移行する現象は、それらが特有の病原性をもつが故か、あるいは特異な侵襲力を保持しているものかに関心の寄せられるところである。ところが、この原因菌として O type 4, 6 はいずれも腸内常住性の大腸菌として容易に分離され、腸管内にあっては他の菌型を示す *E. coli* と何等変ることなく、通常の生態を保っている。それが、尿路のような腸管外に病巣を持ち病原性を発揮することには、当然他の菌型に比してその性状に何等かの点で差異が存在することが考えられるわけである。

著者はその意味で菌の毒性の評価として用いられる溶血性について検討を加えた。すなわち、患者尿・糞便それぞれの分離株のヒトおよびヒツジ血液の溶血性で毒力をみると、尿分離株は糞便分離株に比較して、その陽性率は明らかに高率であった。更に、病原大腸菌、腸炎ビブリオなどの比較的低毒性の菌に対する毒力の証明として利用されている De-test によると、やはり同様傾向で尿分離株の陽性率は糞便分離株に比して、はるかに高率で明らかな差異が認められた。

この一連の研究成果から、腸管内の特定の菌種が尿路に定着し発症するが、それは元来、腸管内にあったときは、毒性は低かったものが尿路に侵入し、環境の変化と宿主側の諸因子の影響を受け

て、後天的に毒力を発揮するものと考えられる。宿主側の諸因子としては尿路奇形、尿路圧迫による尿の停滞、尿成分の変化など今後、分析検討されねばならない問題である。いずれにしても、伝染病の疫学に代って、今後ヒト常在菌のような非病原性菌や低毒性の菌による疾患の疫学的研究は大いに推進すべきである。著者もその一環として常在菌としての大腸菌が、本来の常在部位である腸管をでて体内に移行した場合について尿路感染症の問題をとりあげ、菌側の立場から研究を進め、その機序の解明を試みたわけである。

VII 結 論

尿路感染症患者 63 症例について、同時期に尿および糞便から *E. coli* を分離し、その生物学的諸性状ならびに血清学的諸性状を検討し、次の結果を得た。

(1) 尿から検出された O type は 1, 4, 6, 7, 14, 19, 21, 28, 75 の 9 型であるが、糞便から検出されたものは 1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 14, 15, 19, 28, 40, 75, 80 の 14 型であった。

(2) 尿分離株で血清型の明らかなもののうち、O—4 型は 19.3%、O—6 型は 35.4% に検出され、他の菌型に比して高率であった。

(3) 糞便分離株で血清型の明らかなもののうち、O—2 型が 13.1% と最も高率であったが、他の菌型は、さらにそれより低率であった。

(4) 同一患者尿および糞便から同時期に 2 株ずつ *E. coli* を分離した 41 症例のうち、両者に同一血清型の認められたのは 17.0% であった。

(5) CP, SM, TC について稀釈法による抗生物質感受性試験を検出菌について実施したところ、50 mcg/ml 以上の耐性度をもつものは、尿分離株で 61.9% であった。糞便分離株は 41.4% にみられた。

(6) ヒト血液に対する溶血性は尿分離株では、51.4% が陽性を示したのに対して、糞便分離株では 12.1% であった。

(7) 尿路感染症起炎菌を O type 4, 6 に限って溶血性をみた場合、ヒト血液においては尿分離株

の82.3%が陽性を示したのに対して、糞便分離株では33.3%であった。

(8) ヒツジ血液に対する溶血性は尿分離株では68.5%が陽性を示したのに対して、糞便分離株では24.2%であった。

(9) ウサギ腸管での De-test の結果では尿分離株の場合は27.6%が陽性を示したが、糞便分離株では5%が陽性であった。

(10) 尿路感染症起炎菌を O type 4, 6 に限って De-test 陽性率をみた場合、尿分離株では46.1%が陽性を示したが、糞便分離株では陽性例は全くみられなかった。

稿を終るに臨み、終始ご指導、ご校閲を賜った恩師乗木秀夫教授および柚木齊教授に深謝するとともに、種々ご教示を頂いた麻布公衆衛生短大高倉剛二教授に感謝いたします。

文 献

- 1) 桑原章吾, 他: グラム陰性桿菌の基礎的諸問題, 総合臨床, **19**, 2332~2337 (1970)
- 2) 桑原章吾: 細菌感染症における原因菌の変貌とその細菌学的考察, 第18回医学会総会誌, 1779~1781. (1971)
- 3) 百瀬俊郎他: 尿路感染症の臨床, 金原出版 (1971)
- 4) 上田 泰, 他: 尿路感染症, 総合臨床, **19**, 2405~2407 (1970)
- 5) 真下啓明: 胆道感染症, 総合臨床, **19**, 2408~2412 (1970)
- 6) 石山俊次: 外科領域, 総合臨床, **19**, 2413~2417 (1970)
- 7) 大友義信: 汚染指標菌としての *Escherichia coli* に関する実験疫学的研究, 民族衛生, **37**, 94~103 (1971)
- 8) Kauffmann, F.: *Enterobacteriaceae*, 2nd ed., Munksgaard, Copenhagen (1954)
- 9) Kuaffmann, F. et al.: *Escherichia* strains from infantile epidemic gastroenteritis, *Acta Path. Microbiol. Scand.* **27**, 552~562 (1951)
- 10) Sears, H. J. et al.: Persistence of individual strains of *Escherichia coli* in the intestinal tract of man, *J. Bact.* **59**, 293~301 (1950)
- 11) Taylor, J.: Host-parasite relations of *Escherichia coli* in man, *J. appl. Bact.* **29**, 1~12 (1966)
- 12) 高安久雄, 他: 尿路大腸菌の研究 (第2報) 尿由来大腸菌の血清学的分類, 日泌尿会誌, **57**, 11 (1966)
- 13) 加藤隆司: *E. coli* による尿路感染症の細菌学的免疫学的研究, 日泌尿会誌, **59**, 1061~1083 (1968)
- 14) 高倉剛二, 他: 尿路感染症患者の尿から分離された *E. coli* の由来について, 衛生検査, **20**, 379 (1971)
- 15) 高倉剛二, 他: 尿路感染症原因菌としての *E. coli* の由来とその性状, 衛生検査, **23**, 226 (1974)
- 16) 坂崎利一, 他訳: 微生物検査の手びき, 近代医学社 (1971)
- 17) Edwards, P. R. et al.: Identification of *Enterobacteriaceae*, Burgess. Minneapolis (1962)
- 18) 医学研究所学友会編: 細菌学実習提要, 4版, 丸善 (1973)
- 19) 西浦常雄: 耐性検査と化学療法—泌尿器科の立場から—, 医学のあゆみ, 59巻別冊, 最近の臨床検査と問題点, 174~182, 医歯薬出版 (1966)
- 20) Bray, J.: Isolation of antigenically homogeneous strains of *Bact. coli neapolitanum* from summer diarrhea of infants, *J. Path. Bact.*, **47**, 239~247 (1945)
- 21) Kauffmann, F.: The serology of the *Coli* group, *J. Immunol.*, **57**, 71~100 (1947)
- 22) De, S. N. et al.: A study of the pathogenicity of strains of *Bacterium coli* from acute and chronic enteritis, *J. Path. Bact.*, **71**, 201~209 (1956)
- 23) 善養寺浩: 病原性好塩菌の病原性について, メディアサークル, **43**, 223~239 (1963)