結石にともなう尿路感染症

1．尿路感染の意義について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）
竹内 秀雄，岡田 裕作，吉田 修
滋賀医科大学泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）
新井 豊，友吉唯夫

URINARY TRACT INFECTION ASSOCIATED WITH URINARY CALCULI

1. THE SIGNIFICANCE OF URINARY TRACT INFECTION IN THE URINARY CALCULI

Hideo TAKEUCHI, Yusaku OKADA and Osamu YOSHIDA
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
Yutaka ARAI and Tadao TOMOYOSHI
From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

We investigated 158 cases of urinary stones (infection stones 56, metabolic stones 102) with special reference to pyuria, bacteriuria, stone culture and urease activities of isolated bacteria.

Abacterial pyuria was noted in 9 out of 49 (18%) infection stones and in 53 of 77 (69%) metabolic stones. Bacteriuria was noted in 79% of the infection stones and 26% of the metabolic stones. Sixty-seven percent of the infection stones were infected with mainly urea spilitting bacteria such as Proteus mirabilis and Staphylococccus. Twenty-three percent of metabolic stones were also infected. Though E. coli, a non-urea spilitting bacteria, was isolated most frequently from metabolic stones, urease positive Staphylococcus and Pseudomonas were also isolated. Bacteria within stones could be predicted on the basis of urine culture results of only 20 of 41 infection stones and 8 of 24 metabolic stones. These facts are useful for selection of some antibiotics in the treatment of urinary tract infections associated with urinary calculi.

Urinary infections of urea splitting bacteria in infection stones are thought to be initial factors of stone formation and those of non-urea splitting bacteria are to be superimposed. However, urea splitting bacteria in metabolic stones may convert them into infection stones in future.

(Acta Urol. Jpn. 35: 749-754, 1989)

Key words: Urinary calculi, Urinary tract infection, Stone culture, Urease activity

緒 言

尿路結石にはしばしば尿路感染を伴うが，この両者の関係は原因と結果の両方の場合が考えられる．すなち燐酸マグネシウムアンモニウム（struvite）や燐酸カルシウム炭酸塩（carbonate apatite）などは尿路感染がもとで結石ができ，別に感染結石とも呼ばれ，多くの場合感染を伴う[1-2]．一方，蓚酸カルシウムや尿酸，シスチンなどは感染とは関係なくでき，代謝結石と呼ばれるが，時に尿路感染を伴う[1]．

尿路結石と尿路感染の関係についての報告は数多くあるが[3-6]，結石成分や結石内培養などを含め総合的に検討した報告は少ない[7-10]．そこで，尿路結石症例について膿尿の程度，尿培養および結石培養，結石成分を調べ，結石に伴う尿路感染の意義について検討した．

対象および方法

京都大学医学部泌尿器科，滋賀医科大学泌尿器科およびその関連病院にて上部尿路結石手術症例について，膿尿の程度，尿培養，結石培養，分離細菌のウレアーゼ活性，結石成分などについて調べた．

術前検尿にて膿尿を調べ，その程度を UTI 薬効評価基準[11]に準じ（−，±，＋，＋＋，＋＋＋）に分け，尿培養を行った．尿培養は 10^4/ml 以上を陽性とした．

手術的に取り出された結石は可及的速やかに結石培養に供された後，成分分析に供された．結石培養は吉田ら[10]の方法で行った．

分離細菌のウレアーゼ活性は尿素培地での定性反応を調べ，定量は以下の方法にて行った．HIA 培地にて20時間培養後，超音波破砕し，粗酵素液とし，0.1 M 尿素を基質として反応せしめ，インドフェノール法にてアンモニアを測定し，菌体内蛋白量あたりの比活性を求めた．蛋白定量は Biuret 法[12]によった．

結石成分は赤外線分光分析（IR）にて行った．燐酸カルシウム（apatite）を含む場合は IR のほか炭酸塩の含有の有無を定性反応[13]にて調べ，炭酸塩を含む場合 carbonate apatite，含まない場合を hydroxy apatite と判定した．

術前の抗生剤の投与は特に規定しなかったが，後の分析（第2報）[14] では無投与，投与群に分けて検討した．

結　　果

対象症例は158例で，腎結石 147 例，尿管結石 11 例で，年齢は21歳から80歳，平均49.7歳，男女比 1:1.3 であった．

結石成分は Table 1 のごとくで，燐酸マグネシウムアンモニウム（MAP, struvite），燐酸カルシウム炭酸塩（carbonate apatite），尿酸水素アンモニウムをまとめて感染結石（infection stone）とし，蓚酸カルシウム（CaOx），燐酸カルシウム水酸化物（hydroxy apatite），尿酸，シスチンをまとめて代謝結石（metabolic stone）とした．感染結石の struvite や carbonate apatite，尿酸水素アンモニウムは多くの場合混合結石であるが主成分で示した．

感染結石例の男女比は 1：3.6 で，平均年齢は48歳であり，代謝結石例の男女比は 2.8：1 で，平均年齢は50歳であった．

まず，感染結石において膿尿と細菌尿の関係をみると，Table 2 のごとくである．（＋＋）以上の著明な膿尿は56例中33例（59%）にみられたが，4例，7%は（−）であった．細菌尿は検査施行例53例中42例(79%)で陽性であった．膿尿（−）で細菌尿は4例中2例にみられ，膿尿著明な33例中5例は培養陰性であった．膿尿（±）以上で，尿培養陰性のいわゆる無菌性膿尿は49例中9例（18%）であった．

つぎに代謝結石をみると，膿尿は（＋）が最も多く，102例中42例（41%），ついで（＋＋）以上29例と膿尿を伴う例が多くみられた．しかし尿培養では95例中25例（26%）しかみられず，著明な膿尿でも半数しかみられず，無菌性膿尿は69%と多いことが判明した．

結石の培養は Table 3 のごとくである．感染結石では表面は53例中35例（66%）陽性で，結石内部はほぼ同じで52例中35例陽性であった．尿培養との関係をみると，結石内培養陽性は尿培養陽性の41例のうち31例（74%）であり，尿培養陰性の11例中4例（36%）は結石培養陽性であった．

代謝結石では結石表面93例中22例（24%），内部86例中20例（23%）が陽性で，すべてカルシウム含有結石であった．尿培養陽性例のうち結石培養陽性は24例中13例で，尿培養陰性でも結石内培養陽性は62例中7例（11%）であった．

尿および結石培養からの分離細菌は Table 4 のと

Table 1. Stone composition

	No. of case	
Infection stone	56	
Magnesium ammonium phosphate		19
Calcium phosphate (Carbonate apatite)		35
Ammonium dihydrogen urate		2
Metabolic stone	102	
Calcium oxalate		36
Calcium oxalate / Calcium phosphate (hydroxy apatite)		46
Calcium phosphate		11
Uric acid		5
Uric acid, calcium oxalate		3
Cystine		1

Table 2. Pyuria and bacteriuria

Infection stone

bacteriuria	(−)	(+)	NT*	
pyuria (−)	2	2	0	4
(+−)	1	0	1	2
(+)	3	12	2	17
(>++)	5	28	0	33
	11	42	3	56

※：not tested

Metabolic stone

bacteriuria	(−)	(+)	NT	
pyuria (−)	17	1	1	19
(+−)	10	2	0	12
(+)	30	9	3	42
(>++)	13	13	3	29
	70	25	7	102

おりである．

尿中細菌で最も多いのは Proteus mirabilis, E. coli であり，ついで Staphylococcus, Pseudomonas でグラム陰性菌，陽性菌ともにみられた．しかし感染結石と代謝結石では認められる細菌は若干異なっていた．すなわち Proteus や Morganella は感染結石にのみ見られた．結石表面および内部の培養ではほぼ同じ傾向であったが，感染結石ではさらに Proteus mirabilis, P. rettgerii, Klebsiella, S. saprophyticus の分離頻度が高く，代謝結石では E. coli, Pseudomonas, S. epidermidis などが多く見られた．

尿培養，結石内培養で菌種の一致する例は感染結石で尿培養陽性例41例中20例（49%）であり，Proteus mirabilis, S. saprophyticus が多く見られ，代謝結石では24例中8（33%）例であった．菌種の不一致例も感染結石で11例，代謝結石で1例見られた．その他は尿培養，結石培養どちらかが陰性であった．結石の表面と内部の菌種の不一致は1例しかみられず，表面陽性で内部陰性の例は2例（代謝結石），表面陰性で内部陽性は1例（代謝結石）みられた．

Table 3. Urine culture and stone culture

Infection stone

culture	stone					
	surface			inside		
urine	(+)	(−)		(+)	(−)	
(+)	31	11	42	31	10	41
(−)	4	7	11	4	7	11
	35	18	53	35	17	52

Metabolic stone

culture	stone					
	surface			inside		
urine	(+)	(−)		(+)	(−)	
(+)	12	12	24	13	11	24
(−)	10	59	69	7	55	62
	22	71	93	20	66	86

なお複数菌感染は尿で10例（感染結石5例，代謝結石5例），結石内部で4例（全例感染結石例）であっ

Table 4. Isolated bacteria from urine and stones

Bacteria	Urine			Stone					
				Surface			Inside		
	*Inf.	Met.	T	Inf.	Met.	T	Inf.	Met.	T
S.aureus		2	2		1	1			
S.epidermidis	5	4	9	1	4	5	1	3	4
S.saprophyticus	2	3	5	4	1	5	4	2	6
Str.pneumoniae		1	1						
E.faecalis	1	3	4						
Str. sp		1	1						
E.coli	8	5	13	4	7	11	4	7	10
Ps.aeruginosa	5	3	8	2	4	6	2	3	5
K.pneumoniae	1			3		3	3		3
P.mirabilis	14		14	16		16	17		17
P.vulgaris				1		1	1		1
P.rettgeri	1		1	4		4	3		3
M.morganii	1		1	1		1	1		1
Ser.marcescens	1	2	3	1	1	2	1	1	2
Ser.liquefaciens	1		1						
Ent.cloacae		2	2		3	3		3	3
Flavobacterium		1	1		1	1		1	1
A.anitratus	1		1	1			1		1
H.influenzae	2		2						
Corynebacterium	1		1						
Lactobacillus	1		1						
C.albicans	1		1						

*Inf.: intection stones, Met.: metabolic stones T: total

た.

つぎに結石表面および内部よりの分離細菌の urease 活性をみると，P. mirabilis, P. vugalis, P. retgeri, M. morganii, Klebsiella は全菌株陽性で，Staphylococcus 9/10, Pseudomonas 3/5 が陽性で，E. coli, Flavobacterium, Enterobacter は陰性であった.

主な細菌のウレアーゼの比活性は Fig. 1 のごとくである．結石表面および内部より分離された菌株ともに図示した．単純には比較できないが，Staphylococcus, Indole (+) Proteus が高く，P. mirabilis, Pseudomonas が中等度，Klebsiella に低い活性を認めた．E. coli にはまったく活性が認められなかった．Staphylococcus は S. epidermidis と S. saprophiticus と一緒に図示したが，S. saprophiticus の方がやや強い傾向がみられた.

結石成分とウレアーゼ活性の関係をみると感染結石では結石内部より培養陽性例35例中32例（91%）がウレアーゼ陽性菌が同定され，ウレアーゼ陰性の3例は E. coli 2, Acinetobactor 1 であった．代謝結石では結石培養陽性例20例中13例（65%）はウレアーゼ陰性株が同定された．7例の陽性株は Staphylococcus 4, Pseudomonas 2, Serracia 1 などであった.

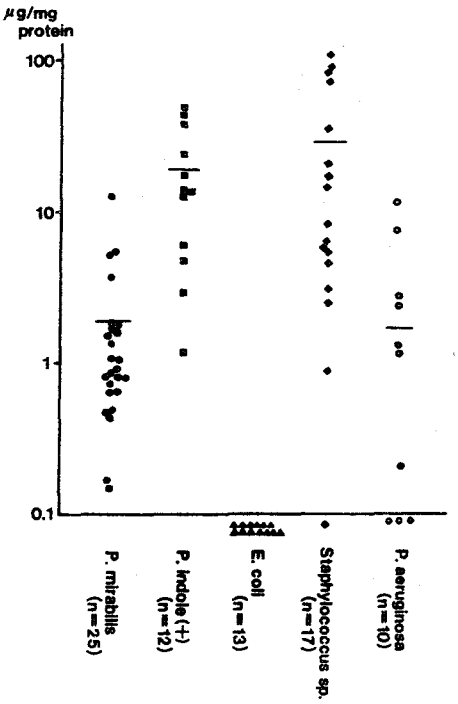

Fig. 1. Urease activity of several organisms

考　　察

尿路結石と尿路感染の関係について古くより多くの報告がみられる[3,15]．とくに感染結石は尿素分解細菌の感染が直接の原因とされ，尿路感染と密接な関係があると言われてきた[15,16]．しかし代謝結石と尿路感染についてはあまり報告はなく，尿路感染の意義も明らかでない．尿路結石の成因を考慮して感染の意義を考えるとき struvite や carbonate apatite などの感染結石と蓚酸カルシウムや尿酸，シスチンなどの代謝結石とに分けて調べる必要がある．尿酸水素アンモニウム結石は比較的稀であるが，一般に struvite との混合結石としてみられ感染結石と考えられる[17]．

まず膿尿および細菌培養についてであるが，感染結石では当然であるが，ほとんどの例で膿尿がみられ，尿培養も80%陽性であった．本来全例陽性であるかとも考えられるが，尿培養の基準を 10^4 以上としたためか，またなんらかの抗菌剤をすでに使用されていたりするためかもしれない．また最近，感染結石より Ureaplasma urealyticum[18], Corynebacterium[19] などが同定されており，尿培養陰性例にこれらの菌種が関与している可能性も考えられる.

代謝結石では膿尿は約80%にみられるものの，尿培養陽性は26%しかみられず，無菌性膿尿 abacterial pyuria が多くみられた．この膿尿の発生機序は不明であるが，尿路腫瘍や間質性膀胱炎のときにもみられ，一種の炎症によるものかとおもわれる．代謝結石になぜ尿路感染がともなったのか，いつから尿路感染があるのか問題であるが，Cox らは過去に受けた泌尿器科的処置にその原因を求めている[4]．

つぎに結石培養であるが，感染結石で66%，代謝結石で24%，結石表面および内部の培養陽性であった．尿培養の場合と同様感染結石ではもっと高率であると推察されたが，これは検討した例には抗生剤の術前投与例も含まれているためと思われる．このことは逆に抗生剤投与で結石を無菌化しえるとも考えられる.

結石表面の培養陽性の意味は腎盂炎があるとみなすことができ．陰性の場合は腎盂内の尿は培養していないが膀胱の感染はあっても腎盂炎はないものかと思われる．結石表面と内部の培養は今回の検討ではほぼ同じであった．表面陰性で内部は陽性の例，表面陽性で内部陰性の例もわずかであるがみられたが，前者は細菌が結石内に封じ込められた結果，後者は尿路感染が最近起ったものと考えられる

尿および結石培養の分離細菌の一致率をみると，感染結石で49%，代謝結石で33%と比較的低く，これは抗菌剤の使用時に特に注意すべきことである．起炎菌

をみると感染結石では P. mirabilis, Staphylococcus などのウレアーゼ陽性菌が多く培養され，特に結石内よりの分離菌は高率にウレアーゼ陽性菌が認められ，感染結石とウレアーゼ陽性菌の密接な関係が裏付けられた．起炎菌も Proteus が圧倒的に多く，感染結石の主役と言えるが，古くは Staphylococcus が主役であったようである[15]．これは抗生剤の開発使用と菌種の変遷を反映しているものであろう．これらの細菌感染は結石形成の直接原因と推定され，結石形成の当初より存在していたものと思われる．しかしわずかではあるがウレアーゼ陰性菌しか分離されない例もあり，抗菌剤投与による菌交代の結果あるいは前述の Ureaplasma urealyticum, Corynebacterium などが共存しているのかもしれない．一方代謝結石では E. coli, Pseudomonas, Enterobactor などのウレアーゼ陰性菌が多く認められるも，Staphylococcus などの陽性菌も認められた．しかし Proteus はまったく認められなかった．代謝結石の場合，結石形成と感染とは直接関係がなく単に合併しているものと思われるが，結石内より細菌が分離されたことは結石の形成されつつあるときは感染があったものと推察され，比較的早い時期に感染が加わったものと思われる．またウレアーゼ陽性菌が認められることはこの結石が将来感染結石に変化するかもしれない．Proteus がみられなかったのはこの菌種は後述のごとく強力な尿アルカリ化作用を有しており，即座に感染結石に変化せしめるためかもしれない．実際感染性サンゴ状結石に蓚酸カルシウム結石を核とするものも多くみられている[20]．また代謝結石に付着したウレアーゼ陽性菌は必ずしも尿素分解を強力には行っていないのかもしれない．

分離細菌のウレアーゼ活性を比較すると Staphylococcus, Indole (+) Proteus が高い活性を，P. mirabilis, Pseudomonas などに中等度の活性が，Klebsiella に低い活性が認められたが，実際臨床上の意義とは別かもしれない．検討したウレアーゼ比活性は菌体内蛋白量あたりの活性をみており，単に一つの指標とみるべきかもしれない．in vitro の尿アルカリ化作用では Proteus が最も強力であるとする若干異なる結果が得られている[21]．したがって Proteus, Staphylococcus 以外のウレアーゼ陽性菌は比較的弱く，また感染結石と代謝結石とでもつ意義が異なるかもしれない．

以上結石にともなった尿路感染，結石内細菌の意義について考察したが，近年結石摘出の手段として従来の手術療法に代わり体外衝撃波結石破砕術，経皮的腎切石術，経尿道的尿管切石術などの新しい砕石法が普及してきており，これらの知見は特に有用と思われる．

なお本稿で対象，検討したのは手術対象の結石例で，多くは腎結石であり，非手術症例を含めると若干異なった内容になったかもしれない．

結　　語

尿路結石と尿路感染の関係を検討すべく尿路結石の手術症例について，結石成分，膿尿，尿培養，結石培養，細菌のウレアーゼ活性などについて調べた．

1．無菌性膿尿は感染結石では18%，代謝結石では69%で，細菌尿は感染結石で79%，代謝結石で26%であった．

2．結石内培養は感染結石で67%，代謝結石で23%であった．尿培養の結石培養との菌種の一致率は感染結石49%，代謝結石33%であった．このことは抗菌剤の使用時に特に留意すべきである．

3．菌種は尿および結石培養とも感染結石ではウレアーゼ陽性菌の P. mirabilis が多く，代謝結石ではウレアーゼ陰性の E. coli が多くみられた．

4．感染結石では尿路感染の起炎菌は結石形成に直接的に働き，代謝結石でそれは偶然付着し，尿路感染を起しているものと思われる．また代謝結石でのウレアーゼ陽性菌は代謝結石を感染結石に変化せしめる可能性が考えられる．

本研究にご協力頂いた島田市民病院，京都市民病院，滋賀成人病センター，京都桂病院，大阪赤十字病院，神戸市民病院，公立豊岡病院，倉敷中央病院の諸先生に感謝の意を表します．

本論文の要旨の一部は The 14 th International Congress of Chemotherapy において発表した．

文　　献

1) Resnick MI: Evaluation and management of infection stones. Urol Clin North Am **8**: 165-276, 1981
2) 竹内秀雄，小西　平，高山秀則，友吉唯夫，岡田裕作，桐山啓夫，吉田　修：感染結石における結石内細菌と結石構築について．泌尿紀要 **30**：479-487, 1984
3) Vermeuren CW: Urinary infection and calculus disease. In : Treatment of urinary lithiasis. Edited by Butt AJ. p. 259, Charles C. Publisher, Springfield, Illinois, 1960
4) Cox CE: Urinary tract infection and renal lithiasis. Urol Clin North Am **1**: 279-297, 1974
5) 平石政治，山本修三，山下利幸，中村章一郎，黒川一男：上部尿路結石症の臨床的観察　その2 尿路感染との関連について．西日泌尿 **39**:930-935,

1977
6) 植田省吾，福山 明，野田進士，江藤耕作：尿路結石と尿路感染についての統計的検討．西日泌 **49**：457-462，1987
7) Nemoy NJ and Stamey TA : Surgical, bacterial and biochemical management of "infection stones". JAMA **215**: 1470-1476, 1971
8) Thompson RB and Stamey TA : Bacteriology of infected stones. Urology **2**: 627-633, 1973
9) Fowler Jr JE: Bacteriology of branched renal calculi and accompanying urinary tract infection. J Urol **131**: 213-215, 1984
10) 吉田 修，桐山啓夫，岡田謙一郎，岡田裕作，渡辺 泱，三品輝男，内田 睦，渡辺康介，友吉唯夫，高山秀則，竹内秀雄 中川清秀，上山秀麿，平竹康祐，古沢太郎，海法裕男，林 正，臼井通：感染をともなう尿路結石の細菌学的研究．泌尿紀要 **30**：191-198，1984
11) UTI 薬効評価基準（第3版）：Chemotherapy **34**：408-441，1986
12) 水野映二，仁科甫啓，北村元仕：血清総蛋白定量法の改良．臨床病理 **19**：427-430，1971
13) 武本征人，小出卓生，板谷宏彬，八竹 直，木下勝博 高羽 津：大阪大学泌尿器科における過去14年間の尿路結石について．日泌尿会誌 **71**：552-561，1980
14) 竹内秀雄，岡田裕作，吉田 修，小西 平，友吉唯夫，中原正城：結石にともなう尿路感染症 2 結石内細菌に対する抗菌剤の効果について．泌尿紀要，**35**：755-761，1989
15) Hellstrom J : The significance of Staphylococci in the development and treatment of renal and ureteral stones. Br J Urol **10**: 348-372, 1938
16) Griffith DP : Struvite stones. Kidney Int **13**: 372-382, 1978
17) Klohn M, Bolle JF, Reverdin NP, Susini A, Band CA and Graber P : Ammonium urate urinary stones. Urol Res **14**: 315-318, 1986
18) Hedelin H, Brorson JE, Grenabo L and Pettersson S : Ureaplasma urealyticum and upper urinary tract stones. Br J Urol **56**: 244-249, 1984
19) Soriano F, Ponte C, Santamaria M, Aguado JM, Wilhelmi I, Vela R and Cifuentes Delatte L : Corynebacterium group D as a cause of alkaline-encrusted cystitis : report of four cases and characterization of the organisms. J Clin Microbiol **21**:788-792, 1985
20) 竹内秀雄，小西 平，高山秀則，友吉唯夫：感染結石の構築—とくに核部構築について．泌尿紀要 **30**：1579-1983，1984
21) 新井 豊，竹内秀雄 友吉唯夫，立脇憲一：尿中分離細菌のウレアーゼ活性．泌尿紀要，**35**：277-281，1989

（1989年2月8日受付）