泌尿紀要33巻5号
1987年5月

尿路結石内の真菌の観察

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）
竹内秀雄・小西　平・友吉唯夫

OBSERVATION OF THE FUNGI WITHIN URINARY STONES

Hideo TAKEUCHI, Taira KONISHI and Tadao TOMOYOSHI
From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science
(Director: Prof. T. Tomoyoshi)

We examined the fungi within the urinary stones of two cases by light microscopy and scanning electron microscopy. In one case, fungal elements, hyphae and spores, were found in some layers within a bladder stone. This patient probably had a history of fungal urinary infection.

In another case brown hyphae suggesting dematiaceous fungi were found in the surface and peripheral layers of a kidney stone. This maybe due to contamination of the fungi after removal of the stones.

These fungi invaded into interstices of the apatite crystals within the stone as in the tissue.

Key words: Urinary calculi, Fungi, Microscopical studies

緒　　言

尿路結石のなかで，リン酸塩結石はほとんどの場合，尿路感染をともない，別に感染結石 infection stone とも呼ばれる[1,2]．そして，この結石の内部より細菌が培養されたり[2~5]，薄切標本での観察や走査電顕での観察にて直接細菌が見いだされることも多い[5~7]．一方，真菌性感染症は細菌性感染症の続発症として時に見られるが[8,9]，尿路結石症に合併することは少ない．また，結石内より真菌の見いだされた報告も少なく[3,4]，結石内で真菌の観察の報告もほとんどない[10]．

最近われわれは尿路結石の構築について種々の検索を行なっているが，そのなかで真菌が認められた結石2例を見いだし，その形態的観察を行なったので報告する．

対象および方法

これまで尿路結石内の細菌培養を行なった例は39例で，このうち1例に一般細菌とともに酵母様真菌が培養され，薄切標本でその存在が確認され，もう1例は，結石培養では陰性でも薄切標本および走査電顕での観察で認められた．

結石培養は Nemoy and Stamey の方法[2]または割面の擦過法にて行ない，培養結果は一部すでに報告した[5]．薄切標本は結石の核部を含むように，厚さ約60 μm に作成され，PAS 染色の上，普通顕微鏡および偏光顕微鏡にて観察された．また走査電顕での観察のため，前処置は結石の自然乾燥後，金パラジウムのコーテングを行なった．

Case 1. 神経因性膀胱に伴った結石で，腎および膀胱に多発の結石があり，これを手術的に摘出した．膀胱結石および腎結石の成分は struvite および carbonate apatite であった．術前尿培養は *Morganella* と *Providencia* が同定された．膀胱結石の1つより *Proteus vulgaris*、*Streptococcus sp.* および酵母様真菌が培養されたが，真菌の同定はされなかった．他の膀胱結石および腎結石が観察に供された．

Case 2. 術前尿培養にて *Proteus mirabilis* が同定された例であるが，2コの腎結石が摘出され，このうち1つが結石培養されたが，陰性であった．摘出結石の乾燥後，薄切標本および走査電顕での観察に供された．

結　　果

Case 1 の膀胱結石の薄切標本では，核部より外層の広範囲に PAS 陽性の有機物がみられ，楕円形の核部と外層のちょうど中間の層に，複屈折性の蓚酸カル

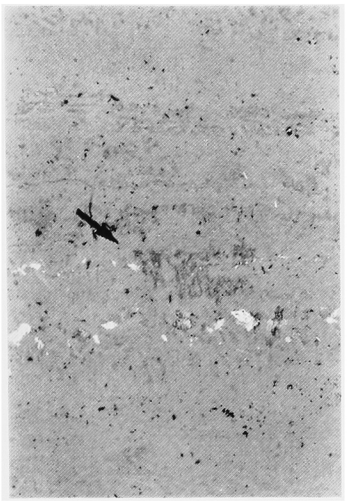

Fig. 1. Fungal colonies (arrow) were seen in the intermediate layers precipitated with birefrigent cristals between nuclear part and peripheral layers. (PAS stain, polarized light ×100)

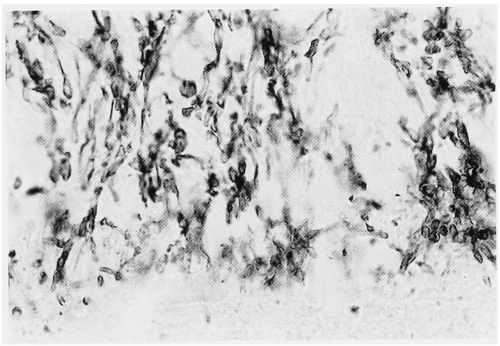

Fig. 2. A large number of hyphae and few spores are seen.

シウムとおもわれる結晶の沈着がみられた．その層の一部に，PAS 陽性の有機物の集塊がみられた（Fig. 1）．このような集塊は，ほぼ同じ層に数か所認められた．これを強拡大でみると Fig. 2 のごとくで，種々のくびれを持った多数の菌糸と，少数ではあるが，大小の円形～楕円形の胞子が認められた．これらの真菌要素は結晶構造の密な所には少なく，疎な所おそらく apatite の多い所を侵入していると考えられた．走査電顕にて菌要素を検索したが，菌要素は認められず，apatite の球形体および結晶体の表面に多数の球菌の鋳型が認められた（Fig. 3a）．結石の培養により球菌は *Streptococcus* と推察された．腎結石の薄切標本，走査電顕での観察では真菌は認められず，*Proteus vulgaris* と思われる桿菌のみ認められた（Fig. 3b）．

Case 2 の結石の表面の一部は黒褐色調を示していたが，薄切標本では Fig. 4 のごとく，無数の PAS 陽性の菌糸が結石の表層に colony を形成しているのが観察された．これらの菌要素は無染色標本でも淡褐色の菌糸として認められた．結石の表面には複屈折性の小結晶が散在しており，菌糸は結石の表面にも認められた．これらの菌糸は分岐し，septum を有し，vesical swelling（水疱状腫張）をしめしていた（Fig. 5）．走査電顕では apatite の結晶間の空洞に菌塊が見られ，菌糸を結晶間隙に伸ばしているのが観察された．また，菌糸の一部に conidia（分生子）様の小さな胞子の集合がみられた（Fig. 6）．培養同定はされ

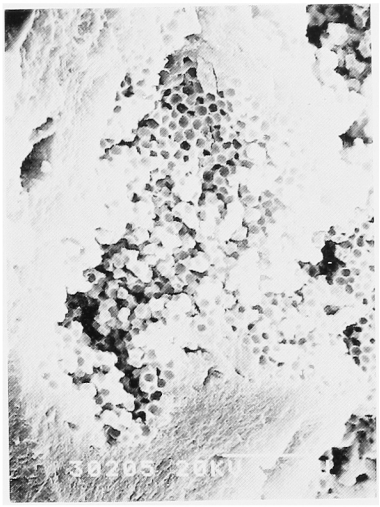

Fig. 3a: Scanning electron micrograph of the bladder stone. Many footprints of cocci are seen on the apatite cristals.

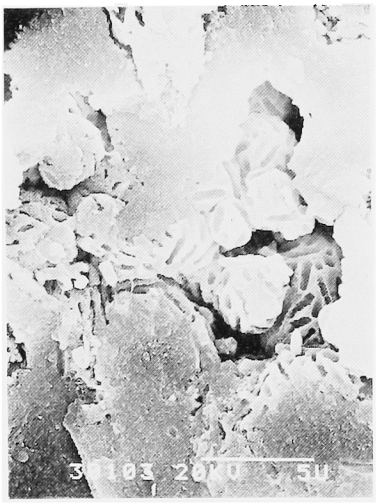

Fig. 3b: Scanning electron micrograph of the kidney stone. Bacterial bodies and foot print-shaped rods are noted on the apatitic spherulite.

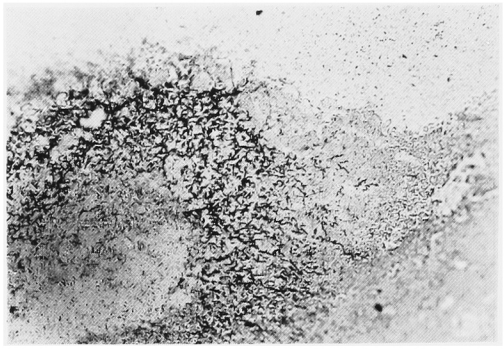

Fig. 4. A large fungal colony is seen in the peripheral layers of the stone. (PAS stain, ×100)

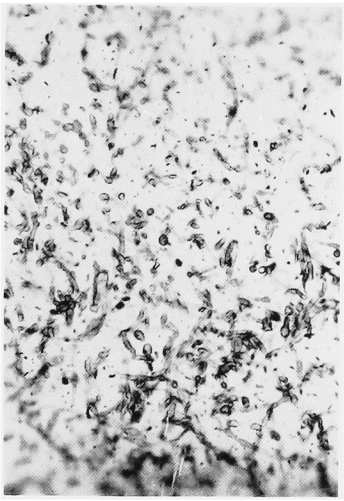

Fig. 5. Many hyphae are seen. Some hyphae show vesical swelling. (PAS stain, ×200)

ていないが，結石表面，割面の色調，菌糸の形状により，黒色真菌（*dematiaceous fungi*）の一種と考えられた．

考　　察

真菌による尿路感染症は一般に何らかの基礎疾患，誘因が認められる[8]．糖尿病，尿路閉塞，留置カテーテル，免疫抑制剤投与，抗生剤長期投与などであるが，多くの場合，細菌感染のため抗生剤の投与後にみられる続発性のものである[9]．尿路結石が基礎疾患になる場合は比較的少ない．これは蓚酸結石や尿酸結石はあまり尿路感染をともなわず，obstructive になっても抗生剤投与，カテーテル操作などなければ，まず真菌感染は起こらないであろう．リン酸塩よりなる感染結石の場合，多くは *Proteus*, *Klebsiella* などの尿素分解細菌の感染があり[1~5]，尿 pH もアルカリ性に傾

Fig. 6. The hyphae are invading into interstices of apatite crystals, and have formed conidia (arrow).

き，真菌の混合感染は普通みられないが，持続する細菌感染のため強力な抗生剤の長期投与が行なわれることもたびたびである．ここに真菌出現の下地ができる．とくに，カテーテル留置の場合なおさらである．症例1では留置カテーテルによる細菌感染が持続し，リン酸結石が形成，増大し，ある時期に強力な抗生剤の長期投与がなされ，菌交代として真菌性尿路感染をきたし，結石表面に付着，侵入し，その後再び菌交代がおこり，細菌感染に移行し，結石は真菌を封入しつつ増大したものと推察される．これは菌要素の認められる層が同一で，この部にのみ蓚酸カルシウムの結晶が認められること，リン酸塩の結晶はアルカリ尿で，蓚酸カルシウムの結晶は酸性尿で析出することより頷ける．

症例1の菌種は同定されていないが，尿培養での頻度[8]，菌糸および胞子の形態より *Candida sp.* と思われる．

症例2の場合，どのようにして結石内に真菌が認められたかについては不明である．結石表面および表層に認められる場合，体内にて既に付着しているなら尿中にも認められるであろうが，菌数が少なければ見逃されるかもしれない．しかし，摘出結石の培養では細菌，真菌とも陰性で，結石摘出後体外で付着増殖し，結石内に侵入したものと考えるのが妥当であろう．これは黒色真菌はまず尿中では見られないこと，分生子形成は十分な airation のところで見られることより推察される．すなわち摘出結石の表面の真菌による contamination と思われる．

症例1，2いずれにしろ，結石内にて真菌が増殖していることは，結石内が真菌の増殖に適した条件があることと考えられ，また結晶間隙は十分に space があり，増殖条件がよければどこまでも侵入していくことが可能のようである．これらは丁度組織内での侵入増殖とよく類似している．症例1では真菌の見られる層は一部のみで，この部にはほとんど細菌は認められず，その周辺には無数の細菌がおり，どちらかといえば，真菌は一部に封じ込められている．しかし，症例2では結石内に細菌は認められず，自由に侵入増殖しているようである．

感染結石は尿酸や蓚酸カルシウム（純粋）と異なり，carbonate apatite や fibrous な matrix が豊富であり，結石表面も大きな穴があいており，また結石内の結晶間隙も広く，真菌が比較的自由に外部からも侵入でき，内部でも拡がることが出来るものと推察される．

近年，尿路結石の新しい治療法として経皮的砕石術および経尿道的砕石術が盛んに行なわれ始めているが，腎瘻カテーテル，尿道カテーテルの使用頻度も増してくるとともに，これまで見られないような真菌感染も認められるかもしれない．また，結石内に真菌の見られる例も増加するものと思われる．

結　　語

薄切標本および走査電顕にて，結石内の真菌の観察を2症例の結石について行なった．

1) 症例1は結石内の一部の層に菌糸および胞子などの菌要素がみられ，過去に真菌性尿路感染症があったものと推察され，症例2は黒色真菌が結石表層にみとめられ，結石摘出後付着し，結石内に侵入したものと推察された．

2) 結石内には，真菌が増殖する結晶間隙が十分にあり，また結石表面より内部にも侵入する事ができるものと思われ，侵入増殖は丁度組織内での侵入と同じようであった．

稿を終わるにあたり，種々の御指導，御助言を頂いた滋賀医科大学皮膚科学教室渡辺昌平教授に謝意を表します．

本論文の要旨の一部は第33回日本泌尿器科学会中部連合総会，第27回日本医真菌学会総会にて講演した．

文　　献

1) Resnick MI : Evaluation and management of infection stones. Urol Clin North Amer **8**: 265～276, 1981
2) Nemoy NJ and Stamey TA: Surgical, bacteriological and biochemical management of "infection stones". JAMA **215** : 1470～1476, 1971
3) Thompson RB and Stamey TA: Bacteriology of infected stones Urology **2**: 627～633, 1973
4) Fowler JE Jr: Bacteriology of branched renal calculi and accompanying urinary tract infection. J Urol **131**: 213～215, 1983
5) 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
6) Hellstrom J : The significance of staphylococci in the development and treatment of renal ureteral stones. Br J Urol **10**: 348～352, 1938
7) Takeuchi H, Konishi T, Takayama H and Tomoyoshi T: Scanning electron microscopy detects bacteria within infection stones. J. Urol **132**: 67～69, 1984
8) Michigan S　Genitourinary fungal infections. J Urol **116**: 390～397, 1976
9) 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
10) Friesen A, Stern J and Hofstetter A: Nierenstein bildung bei Candidosis-eine rasterelektronenmikroskopische. Untersuchung: Mykosen **26**: 207～215, 1983

（1986年6月27日受付）