

尿路真菌症の臨床的研究

—患者背景因子と分離真菌の現状に関する検討—

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

藤広 茂, 江原 英俊, 徳山 宏基, 山田伸一郎
原田 吉将, 兼松 稔, 坂 義人, 河田 幸道

CLINICAL STUDY OF URINARY FUNGAL INFECTION: SURVEY OF PATIENT BACKGROUND AND FUNGAL STRAINS FROM THE URINE

Shigeru Fujihiro, Hidetoshi Ehara, Kouki Tokuyama,
Shin-ichirou Yamada, Yoshimasa Harada, Minoru Kanematu,
Yoshito Ban and Yukimichi Kawada

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Clinical features of urinary fungal infections were analyzed in 152 patients in whom fungi were cultured from urine and mycologically identified between February, 1989 and June, 1990.

The average age was 66 years old, and approximately 70% of the patients were 60 years old or older. Systemic and urinary tract underlying diseases were observed in 145 patients (95.4%) and 70 patients (46.1%) had urinary indwelling catheters.

Previous use of antimicrobial agents before isolation of urinary fungi was recorded in 103 patients (67.8%), the 2nd and 3rd generation cepheims and new quinolones being most frequent.

A mixture of fungi and bacteria was observed in 68 patients (44.7%). Gram-positive cocci were isolated from 50% of them. Of 173 strains of fungi, *C. glabrata* was the most frequent (31.2%), followed by *C. albicans* (27.8%), *C. tropicalis* (17.3%) and *T. beigellii* (15.0%).

All strains of *C. glabrata*, *C. albicans*, *C. tropicalis* and *T. beigellii* were highly sensitive to flucytosine (5-FC), miconazole (MCZ) and amphotericin B (AMPH), except for 3 strains which were resistant to 5-FC.

The consecutiveness was confirmed by repeated culture in 59.4% of the patients. Fungi in the urine, however, spontaneously disappeared in the other patients.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1519-1524, 1991)

Key words: Urinary fungal infection, Urinary fungal isolates, Patient background

緒 言

最近, 広域スペクトラム抗生剤の使用, 各種の治療により引き起こされた compromised host の増加および尿路留置カテーテルの使用などにともない, 尿中に真菌を認める頻度が増加してきている。

しかし, これらの真菌の分離状況, 尿所見および患者背景について検討した報告は少ない。今回, 尿中真菌の分離状況と患者背景について検討を行い, 若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は1989年2月から1990年6月の約1年5カ月の間に, 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科および研究協力病院泌尿器科 (県立岐阜, 県立下呂温泉, 岐阜市民, 大垣市民, 高山赤十字, トヨタ記念, 総合大雄会第一, 長浜赤十字, 彦根市立, 厚生連揖斐, 浜松赤十字, 木澤記念, 羽島市民, 平野総合, 松波総合, 博愛会) に入院または外来通院中の患者で, 尿中に真菌が認められたもののうち, 真菌の定量培養および同定が行えた症例とした。検討項目のうち, 患者背景因子に関しては, 年齢, 性別, 入院外来別, 基礎疾患 (泌尿

Table 1. Underlying disease (urological and systemic)

Urological	No. Pts.	Systemic	No. Pts.
Neurogenic bladder dysfunction	42	Central nervous system	38
BPH	29	Diabetes mellitus	18
Urethral stenosis	5	Renal failure	7
		Infectious disease	5
Urolithiasis	9	Neoplasm	23
Urinary diversion	8	Anticancer chemotherapy	12
Hydronephrosis	12	Radiation therapy	5
Genitourinary neoplasm	28		
Others	3	Others	5
Total	136	Total	113

Table 2. Distribution of antimicrobial agents

	Outpatients	Inpatients	Total(%)
Penicillins	1	12	13(9.8)
Cephems			
1st generation		1	1(0.8)
2nd generation	1	12	13(9.8)
3rd generation	2	42	44(33.3)
Monobactam/Carbapenem		14	14(10.6)
Oral cepheims	3	3	6(4.6)
Aminoglycosides		3	3(2.3)
New quinolones	19	10	29(22.0)
Others	4	5	9(6.8)
Total	30	102	132(100)

Table 3. Isolated bacteria in urinary fungal infection

GNR		GPC	
Isolates	Strains	Isolates	Strains
<i>E. coli</i>	1	<i>S. aureus</i>	2
<i>C. freundii</i>	1	<i>S. epidermidis</i>	3
<i>K. pneumoniae</i>	3	<i>S. haemolyticus</i>	3
<i>S. marcescens</i>	3	<i>S. saprophyticus</i>	1
<i>E. cloacae</i>	1	<i>Staphylococcus spp.</i>	3
<i>A. calcoaceticus</i>	1	<i>E. avium</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	<i>E. faecalis</i>	10
<i>Pseudomonas spp.</i>	4	<i>E. faecium</i>	4
<i>X. maltophilia</i>	1	other GPC	2
NFGNR	3		
other GNR	2		
Total(%)	26(47.3)		29(52.7)

器科のおよび全身的)の有無,カテーテル留置の有無,真菌が出現する前(2週間)に投与されていた抗菌剤について検討を行った。また尿沈査所見(膿尿),一般細菌培養検査,尿中真菌の定量および同定検査を行い,これらの検査結果と各種の患者背景因子との関係を検討した。

つぎに,約7日以上の間隔をおいて繰り返し尿中に真菌が認められること,すなわち定常性についての検

討も行った。

さらに,分離された主な真菌に対する Flucytosine (5-FC), Miconazole (MCZ), Amphotericin B (AMPH) の3つの抗真菌剤の MIC を測定した。なお,分離された真菌の同定はアピCオクサノグラムを用い行い, MIC の測定は寒天平板希釈法により,接種菌量 10^6 CFU/ml にて行った。

結 果

症例は男性97例,女性55例の計152例,平均年齢は66歳で,約70%が60歳以上の高齢者で,一般細菌による複雑性尿路感染症における年齢分布とほぼ同じ傾向であった。

基礎疾患に関してみると,145例(95.4%)の症例が,全身的または尿路に何らかの基礎疾患を有していた。尿路の基礎疾患としては,神経因性膀胱機能障害42例,前立腺肥大症29例など,下部尿路通過障害が多く認められ,水腎症,尿路結石,尿路変更術後もみられた。全身的基礎疾患としては,脳血管障害を中心とする中枢神経系障害38例,糖尿病18例などがおもに認められた。また,悪性腫瘍についてみると,尿路悪性腫瘍28例,尿路系以外の悪性腫瘍23例と約3分の1の症例に認められ,悪性腫瘍が基礎疾患として高率にみられた (Table 1)。

カテーテルが留置されていたものは,70例(46.1%)で,半数以上の症例ではカテーテルは留置されていなかった。

真菌が分離される前2週間以内に抗菌剤が投与されていた症例は,103例(67.8%)であり,特に入院患者では78.4%もの症例が抗菌剤の投与を受けていた。真菌が分離される前に投与されていた抗菌剤の種類についてみると,全体として,第2世代,第3世代を代表とするセフェム剤やニューキノロン剤が大部分であったが,外来患者では,ニューキノロン剤が,入院患

者では第2世代, 第3世代のセフェム剤およびニューキノロン剤が主に投与されていた (Table 2).

真菌の分離状況についてみると, 82例 (54.0%) は真菌単独で分離されたが, 68例 (44.7%) は, 一般細菌との混合感染として分離されていた. 一般細菌との混合感染例68例のうち, 細菌培養が行えたものは42例で, 55株が分離され, その内訳は, グラム陽性球菌が29株 (52.7%) と半数以上を占め, 一般の複雑性尿路感染症における細菌の分離頻度とは明らかに異なっていた. またグラム陰性桿菌では, 緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌が多数認められる点が特徴的であった (Table 3).

また, 真菌は131例 (86.2%) が, 1菌種のみ分離され, 残りの21例 (13.8%) では2菌種分離され, 全体として173株分離された.

菌種別の分離頻度をみると, 入院および外来ともにほぼ同様の分布を示しており, 全体として, *C. glabrata* 54株 (31.2%), *C. albicans* 48株 (27.8%), *C. tropicalis* 30株 (17.3%) および *T. beigeli* 26

株 (15.0%) がおもな菌種で, *C. albicans* 以外の菌種が多く分離される傾向がみられた (Table 4).

つぎに, 感染部位をみると, 膀胱炎147例, 腎盂腎炎26例であり, 感染部位別の菌種の分離頻度については特に一定の傾向は認めなかったが, 女性の膀胱炎症例においては, 男性例に比べ *C. glabrata* の頻度が推計学的に有意に高かった ($p<0.001$) (Table 5). しかし, 分離菌種とカテーテル留置の有無および抗菌剤投与の有無との関係においては, 一定の傾向は認められなかった.

一方, 膿尿と尿中真菌数との関係をみると, 全症例および真菌単独症例ともに, 真菌数が増えるほど膿尿も増える傾向を示していたが, 推計学的に有意の相関は認めなかった (Table 6). しかし, おもな菌種と膿尿との関係をみると, *C. albicans* 分離例では他の真菌に比べ, 膿尿の程度が有意に強かった ($p<0.05$) (Table 7).

次に, 繰り返し尿中に真菌が認められること, すなわち定常性について検討を行った. 定常性の検討が可能であったものは138例で, このうち82例 (59.4%) に定常性を認め, 残りの56例 (40.6%) では, 尿中真菌は数日のうちに自然に消失していた (Table 8). カテーテル留置例の方に高い定常性が認められ, さら

Table 4. Isolated fungi in urinary fungal infection

	Outpatients	Inpatients	Total(%)
<i>C. albicans</i>	13(20.6)	35(31.8)	48(27.8)
<i>C. famata</i>	1		1
<i>C. humicola</i>	1		1
<i>C. glabrata</i>	26(41.3)	28(25.6)	54(31.2)
<i>C. guilliermondii</i>	1	1	2
<i>C. krusei</i>		1	1
<i>C. lucitanae</i>		1	1
<i>C. parapsilosis</i>	3 (4.8)	2 (1.8)	5 (2.9)
<i>C. tropicalis</i>	10(15.9)	20(18.2)	30(17.3)
<i>Cryptococcus</i> spp.	1	1	2
<i>R. rubra</i>	1	1	2
<i>T. beigeli</i>	6 (9.5)	20(18.2)	26(15.0)
Total	63(100)	110(100)	173(100)

Table 5. Distribution of isolated fungi according to sex (cystitis)

Isolates	Male	Female	Total
<i>C. albicans</i>	26(27.1)	11(21.6)	37
<i>C. famata</i>	0	0	0
<i>C. humicola</i>	1	0	1
<i>C. glabrata</i>	20(20.8)	27(52.9)	47
<i>C. guilliermondii</i>	2 (2.1)	0	2
<i>C. krusei</i>		1	1
<i>C. lucitanae</i>	1	0	1
<i>C. parapsilosis</i>	4 (4.2)	0	4
<i>C. tropicalis</i>	19(19.8)	10(19.6)	29
<i>Cryptococcus</i> spp.	1	0	1
<i>R. rubra</i>	1	0	1
<i>T. beigeli</i>	21(21.9)	2 (3.9)	23
Total	96(100)	51(100)	147

Table 6. Relationship between fungal urine colony count and pyuria

fungi (cfu/ml)	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷	Total
Pyuria						
—	13	11	19	9	4	56
+/-	0	3	5	7	3	18
+	3	6	8	2	3	22
++	5	6	11	9	5	36
+++	3	6	7	1	2	19
Total	24	32	50	28	17	151

N.S.

Table 7. Relationship between fungi and pyuria

	Pyuria				
	—	+/-	+	++	+++
<i>C. albicans</i>	5	3	1	13	6
<i>C. glabrata</i>	13	5	4	7	2
<i>C. tropicalis</i>	6	3	1	1	2
<i>T. beigeli</i>	4	1	4	4	0

	(—)	(+/-) ≤	Total
<i>C. albicans</i>	5	23 (82.1%)	28
Others	23	34 (59.6%)	57

$p<0.05$

Table 8. Relationship between consecutiveness and indwelling catheter

Consecutiveness	Catheter		Total(%)
	+	-	
+	45(72.6)	37(48.7)	82(59.4)
-	17	39	56(40.6)
Total	62	76	138

$p < 0.01$

に、定常性と尿中真菌数および膿尿との間にも相関が認められた。

主な分離菌である4菌種 (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *T. beigelii*) に対する3薬剤 (5-FC, MCZ, AMPH) のMICをみると、5-FCには大部分の株は良好な感受性を示したものの、*C. albicans*, *C. glabrata* および *T. beigelii* の各1株に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がみられた。他の薬剤には、各菌種とも良好な感受性を示した (Fig. 1~3)。

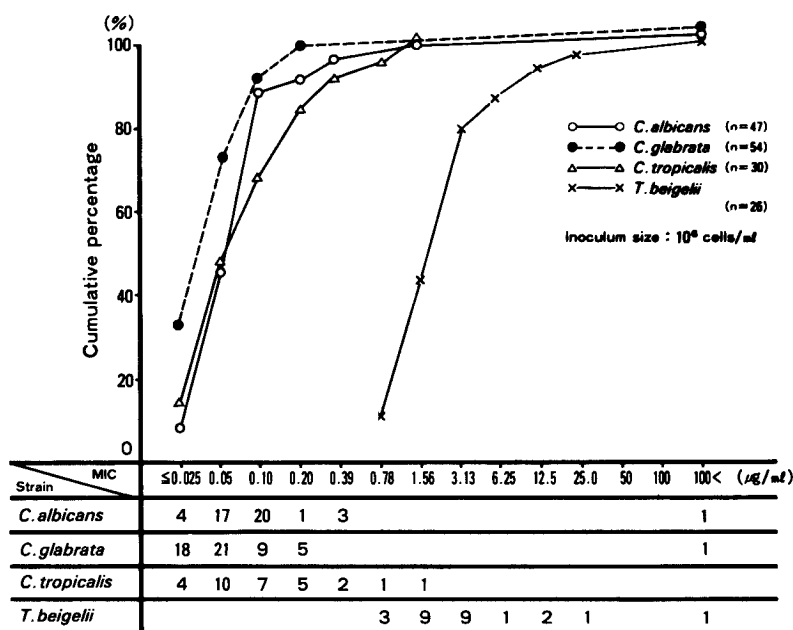


Fig. 1. Sensitivity distribution of fungi to 5-FC

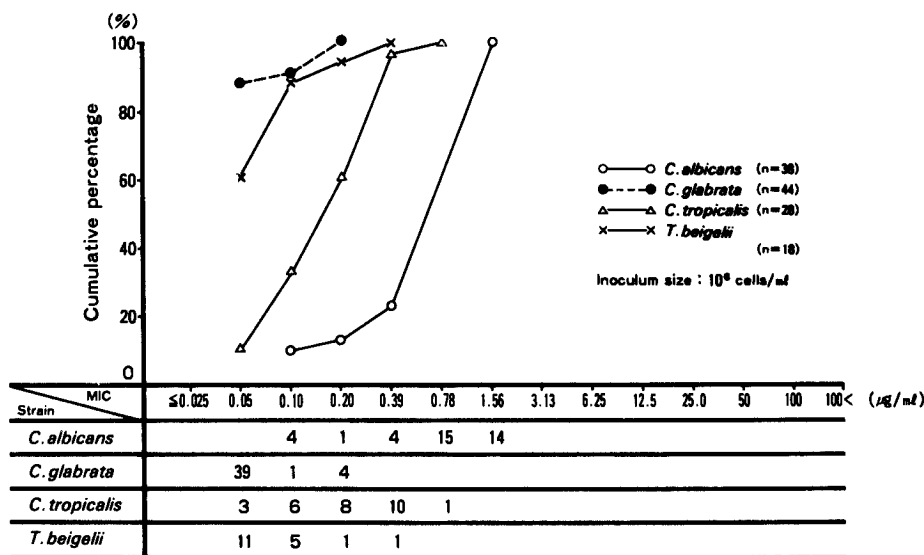


Fig. 2. Sensitivity distribution of fungi to MCZ

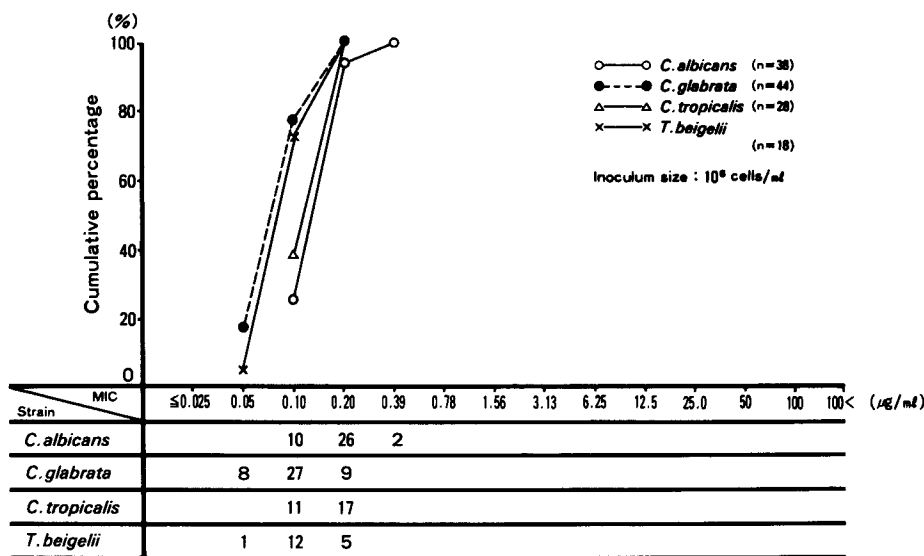


Fig. 3. Sensitivity distribution of fungi to AMPH

考 察

年齢, 性別については検討対象が泌尿器科外来および入院の患者構成を反映しており, 一般の複雑性尿路感染症と同様に男性や高齢者に多い傾向であった。

尿路真菌症の発症要因として重要と考えられる基礎疾患についてみると, 実に145例(95.4%)もの症例が泌尿器科的または全身的な基礎疾患を有していた。泌尿器科的基礎疾患としては, 神経因性膀胱機能障害, 前立腺肥大症, 尿道狭窄, 水腎症, 尿路結石などの尿路通過障害をきたす疾患および尿路悪性腫瘍が大部分であり, 他の報告と同様であった¹⁻⁹⁾。また, 全身的基礎疾患としては, 中枢神経系障害, 糖尿病, 腎不全などが多くみられた。糖尿病においては尿路真菌症が発症しやすいとされ, その原因として高濃度の尿糖, 多量の残尿, 尿糖による尿至適pHなどが真菌の発育に影響すると考えられている¹⁾。また, 移植術後の免疫抑制療法, 癌患者(癌化学療法, 放射線療法など), 自己免疫疾患などを代表とする免疫抑制状態と考えられる疾患においても, 尿路真菌症は高頻度に認められているが^{1,2)}, 今回の検討においても, 尿路悪性腫瘍を含め51例もの多数の悪性腫瘍が基礎疾患としてまとめられた。

また, risk factor としてカテーテル留置も重要であるとされているが^{1,2)}, 今回の検討でも70例(46.1%)の症例にカテーテルが留置されていた。しかし, 50%以上の症例は, カテーテルが留置されていなくても真菌が認められており, 単に留置カテーテルのみが

risk factor となっているのではなく, 他の要因が大きく関与しているものと考えられた。

尿路真菌症を抗菌剤使用による菌交代症の一つと考えた場合¹⁾, 今回の検討においても103例(67.8%)が真菌出現前に抗菌剤を投与されていた。抗菌剤としては第2, 第3世代のセフェム剤が多数例に投与されており, 真菌と同時に認められた一般細菌として, グラム陽性球菌が約半数であった点などから, 菌交代症としての傾向がうかがわれる結果であった。しかし, 2週間以内に抗菌剤が投与されていなかった症例も全体で46例(30.3%)みられ, 菅野も外来患者においては同様の例が92.9%にものぼると報告しており¹⁰⁾, 菌交代症以外の側面も示していた。

したがって, カテーテル留置, 抗菌剤の投与, 全身的または泌尿器科的基礎疾患などの要因のうち, 単独または複数の要因が risk factor となり尿中に真菌が分離されるものと考えられた。

真菌学的および細菌学的検討においては68例(44.7%)が真菌と細菌との混合感染例であった。同時に分離された細菌として, グラム陽性球菌が半数以上認められ, グラム陰性桿菌では緑膿菌を代表とするブドウ糖非発酵菌が多数認められた点が特徴的であった。この理由としては, 第2, 第3世代のセフェム剤に感受性を示さない菌に菌交代したのと考えられるが, その結果, 全体としてこれらの細菌の大部分が, 緑膿菌はみられるものの尿素を分解しない菌であるため, 尿pHの変化を起こすことができず, 酸性環境を好む真菌の発育に適していたことなどが考えられる¹¹⁾。

真菌の分離頻度をみると, *C. albicans* は48株 (27.8%) にすぎず, *C. albicans* 以外の真菌が多数分離されており, この傾向は他の報告においても認められた^{5,6,10,12)}.

入院外来別, 感染部位別においては分布に差はなかったものの, 膀胱炎症例においては女性において, *C. glabrata* が有意に多く分離されていた. これは, 菅野¹⁰⁾が女性性器からの分離状況に関して報告しているように, *C. glabrata* の分離率が尿のそれより高いことと関係しているのかも知れない. また, 一般に女性にはカンジダ膀胱炎が多いといわれ, その要因として尿道が短いこと, カンジダ属の膣外陰部での常在, 膣粘膜のグリコーゲン増加, 経口避妊薬などが考えられている¹⁾.

尿中真菌の病原的意義の一つとして考えられる定常性の検討では, 82例 (59.4%) に定常性がみられたのみで, 約40%の症例では尿中真菌は自然に消失していた. したがって, 治療の対象とする場合には, 膿尿および真菌数などとともにこの定常性も重要な条件の一つと考えられる.

おもな4菌種に対する3薬剤 (5-FC, MCZ, AMPH) の MIC については, *T. beigellii* に対する 5-FC の MIC がやや高い値を示した以外, 全体にどの薬剤についても低い値を示した. 菅野も3薬剤とも低い MIC を示したと報告しており¹⁰⁾, 尿路から分離される真菌はほぼ良好な感受性を持つものと考えられる. しかし, 和志田ら⁵⁾は尿路由来の真菌に対する 5-FC の MIC を測定し, 感性菌と耐性菌の2相性の分布を示し耐性菌が比較的多数認められたと報告し, また Fisher らも25%は耐性菌であったと報告しており¹⁾, 5-FC については耐性菌の出現に留意すべきと考えられた. われわれの行った 5-FC を用いた尿路真菌症に対する治療経験でも, 他の報告同様に^{3,7,8)}, 有効率 77.8%と良好な成績であったが, 5-FC 投与中に MIC が高値を示し, 二次耐性化したと考えられた症例を経験しており¹³⁾, 漫然とした投与には留意を要するものと考えられた.

文 献

- 1) Fisher JF, Chew WH, Shadomy S, et al.: Urinary tract infection due to *Candida albicans*. *Rev Inf Dis* 4: 1107-1118, 1982
- 2) Irby PB, Stoller ML, Mcaninch JW: Fungal bezoars of the upper urinary tract. *J Urol* 143: 447-451, 1990
- 3) Wise GJ, Kozinn PJ, Goldberg P: Flucytosine in the management of genitourinary candidiasis: 5 years of experience. *J Urol* 124: 70-72, 1980
- 4) 大川光央, 徳永周二, 庄田良中, ほか: *Candida* 尿路感染症に関する臨床的研究 診断および治療についての 2, 3 の検索. *日泌尿会誌* 78: 439-445, 1987
- 5) 和志田祐人, 津ヶ谷正行, 平尾憲昭, ほか: 真菌性尿路感染症 第一報. *泌尿紀要* 32: 1543-1546, 1986
- 6) 竹内秀雄, 上田 眞, 吉田 修: 真菌性尿路感染症の臨床. *日本臨床* 44: 2644-2648, 1986
- 7) 安本亮二, 浅川正純, 梅田 優, ほか: カンジダによる尿路感染症におけるフルシトシンの臨床効果. *泌尿紀要* 34: 1679-1682, 1988
- 8) 徳永周二, 大川光央, 久住治男: *Candida* 尿路感染症の治療: 血清中抗体価および血清中 D-arabinitol 値の推移からみた検討. *泌尿紀要* 32: 1988-1994, 1987
- 9) 河田幸道, 清水保夫, 堀江正宣, ほか: 真菌による複雑性尿路感染症の治療. *Jpn J Antibiot* 37: 285-289, 1984
- 10) 菅野治重: 臨床材料より分離される真菌の検出状況と患者背景. *Jpn J Med Mycol* 29: 100-107, 1988
- 11) 新井 豊, 友吉唯夫, 竹内秀雄: 尿中における一般細菌の相互関係一特に細菌のもつウレアーゼ活性との関連において一. *日泌尿会誌* 80: 1977, 1989
- 12) Rivett AG, Perry JA, Cohn J: Urinary candidiasis: A prospective study in hospital patients. *Urol Res* 14: 183-186, 1986
- 13) 藤広 茂, 江原英俊, 齊藤昭弘, ほか: Flucytosine による尿路真菌症の治療経験—臨床効果と背景因子について—. *Jpn J Antibiot* 44: 14-21, 1991

(Received on March 27, 1991)

(Accepted on June 20, 1991)

(迅速掲載)