

Candida 尿路感染症, ことに腎盂腎炎について

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

大川 光央, 徳永 周二, 高島 三洋, 久住 治男

CANDIDA URINARY TRACT INFECTION WITH SPECIAL REFERENCE TO ASCENDING PYELONEPHRITIS

Mitsuo Ohkawa, Shuji Tokunaga, Mitsuhiro Takashima
and Haruo Hisazumi

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

The pathogenesis of *Candida* urinary tract infection (UTI) has been investigated clinically and experimentally with special reference to ascending pyelonephritis in rats.

Among the *Candida* species, *Candida albicans* was most frequently isolated from clinical specimens including urine in two medical centers, one in Japan and the other in the United States. The isolates of *C. albicans* serotype B showed a significantly lower susceptibility to 5-fluorocytosine compared to those of serotype A ($p < 0.01$).

The distribution pattern of the serum antibody titers against *C. albicans* in 20 candiduria patients (*C. albicans* 19 and *Candida tropicalis* 1) was similar to that in 23 bacterial complicated UTI patients. All patients with candiduria had underlying diseases of the urinary tract, such as neurogenic bladder, bladder cancer or benign prostatic hyperplasia: indwelling urinary catheters were present in 15 patients and all had received antimicrobial agents before the study.

Ascending *Candida* pyelonephritis has been investigated in female rats which were transurethally inoculated into the bladder with *C. albicans* ATCC 10259 strain. The incidence of *Candida* pyelonephritis was approximately 80% in rats treated with cyclophosphamide and more than 70% in rats with partial ureteral obstruction. There was a significant relationship between renal and urinary *Candida* cell populations ($p < 0.01$). Furthermore, a significant relationship was revealed between renal *Candida* cell populations and histological grades of pyelonephritis ($p < 0.01$). Microscopic investigations, including electron microscopy revealed the invasion of mycelial forms of *Candida* cells into the medulla by means of adherence and penetration predominantly.

(Acta Urol. Jpn. 37: 969-974, 1991)

Key words: *Candida* species, Urinary tract infection, Ascending pyelonephritis

緒 言

いわゆる内臓の *Candida* 症が, 日本の臨床の場に登場したのは昭和27年頃といわれている。その後の医学の進歩は, 一方では compromised host の増加をもたらし, これに抗菌化学療法の広汎化も加わって, 尿路感染症 (UTI) を含め, 日和見感染症が増加したことは周知の事実である。UTI における日和見感染の原因微生物として, 弱毒菌などとともに真菌の増加が指摘されている。尿中から分離される真菌として, ごく小数の *Trichosporon* spp. なども認められるが, その大部分は *Candida* spp. であり, その中でも *Candida albicans* の分離頻度が最も高いことが知ら

れている。

ところで, 尿中から *Candida* spp. が分離された場合, これを臨床的にどう解釈し, どう対処すべきかしばしば苦慮することが多い。これは, *Candida* UTI において, その発症機序を含め未解明の部分が多いためである。そこで著者らは *Candida* UTI について臨床的ならびに基礎的検討を行ったので報告する。

Candida spp. の分離状況

1987~1989年にかけて, 金沢大学医学部附属病院中央検査部および米国の Duke University Medical Center の Clinical Mycology Laboratory にて各

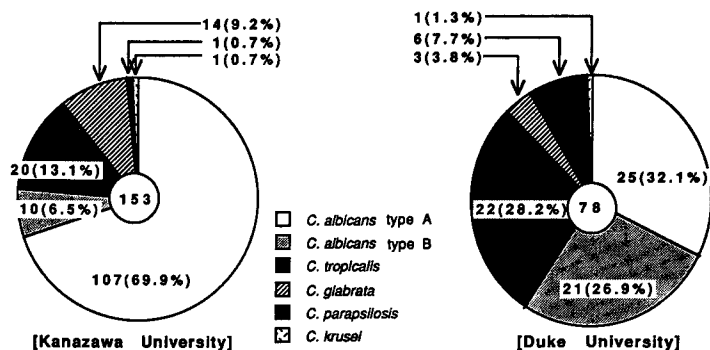


Fig. 1. *Candida* isolates from clinical specimens in Kanazawa University Hospital, Japan and Duke University Medical Center, the United States.

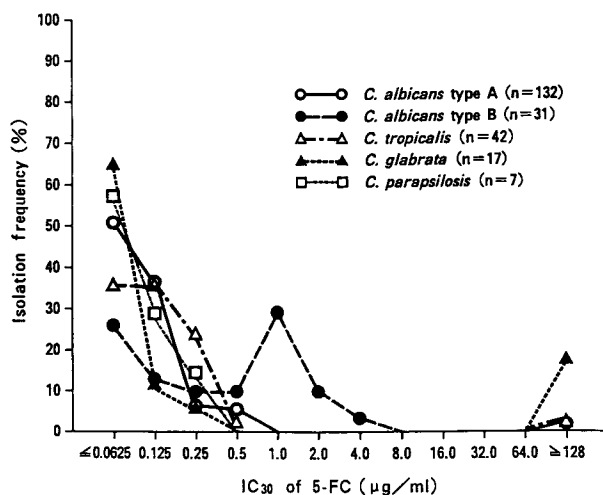


Fig. 2. Distribution of 30% inhibitory concentrations (IC₃₀s) of 5-fluorocytosine (5-FC) for 229 *Candida* isolates.

種臨床材料から得られた *Candida* spp. の分離頻度を Fig. 1 に示した。いずれも *C. albicans* が半数以上を占めており、これを尿中からの分離株に限ってみると90%以上が *C. albicans* であった。なお、*C. albicans* には少なくとも2つの serotype、すなわち type A と B があることが知られており、Fig. 1 に *Candida* Check® (株式会社ヤマトロン、東京) を用いて判定した type A および B の菌株数の内訳をも示した。type A は金沢大学では90%以上を占めたが、Duke 大学では55%と分離率に有意の差が認められた ($p < 0.01$)。米国やカナダでは、全体として type A が多いものの B の占める割合もかなり高いと報告されている^{1,2)}。本邦における臨床分離 *C. albicans* 株の serotype に関する報告はきわめて少ない³⁾が、著者らの成績を含めて本邦における type B の占める割合は

10%程度と推察されている。serotype と病原性との関係などについてはほとんど検索されておらず、わずかに薬剤感受性に差、すなわち type B 株に 5-fluorocytosine (5-FC) 耐性株が多いとの報告¹⁾がみられる程度である。Fig. 2 に著者らが施行した臨床分離 229株に対する 5-FC の30% inhibitory concentration (IC₃₀) の成績⁴⁾を示したが、*C. albicans* の type B 株は A 株より有意に高い IC₃₀ 値 ($p < 0.01$) を示し、従来の報告¹⁾ とほぼ一致する結果が得られた。

なお、最近では DNA や RNA の塩基配列の相同性より微生物の種類を同定しようとする傾向にある。著者らは、尿中分離 *C. albicans* 32株の mitochondrial DNA の制限酵素で切断した DNA 断片の電気泳動像について検討し、Hae III で切断したもので6つの泳動パターンに、Bam HI で処理したもので5つ

のパターンに type 分けできた。被検菌株数や制限酵素数を増やすことでより多くの type 分けができる可能性があり、今後さらに検索する予定である。このように1つの species とされていたものも、菌学的に多様性があり、ことに *C. albicans* の菌学的多様性は一部の研究者からも指摘されており、病原性との関係を含め興味のあるところである。

Candida 尿症患者の血清中抗体価

Candida UTI の血清学的診断法には、血清中抗体価の測定や Candida 菌体成分や代謝産物などの検出が行われている。著者らは Candida 尿症患者20例(19例より *C. albicans*, 1例より *Candida tropicalis*)、細菌性複雑性 UTI 患者23例および UTI の認められない泌尿器科受診患者17例の Candida HA テスト® (Hoffman-La, Roche, Basel) を用いて測定した血清中抗体価について検討した⁹⁾。なお、Candida 尿症患者はすべて尿路に神経因性膀胱、前立腺肥大症などの基礎疾患を有し、中でも膀胱癌などの悪性腫瘍が9例を占め、尿路以外の悪性腫瘍合併4例を加えると20例中13例(65%)が担癌患者であった。Candida 尿症患者と複雑性 UTI 患者の抗体価は半数以上が正常値とされる 1:160 以上を示し、かつその分布パターンは比較的よく類似していた。しかし、UTI のない患者の抗体価は前2者より低いもののすべての患者で抗体が検出された。これらの結果は、Candida UTI の診断に血清中抗体価があまり有用でないことを示唆しているとともに、Candida 感染症を有さないヒトでもほとんどが血清中に Candida 抗体を有し

ていることを示しているものと考えられた。

Candida 尿症の発症機序

Candida spp. はヒトの口腔、腔、消化管内の正常菌叢の一部と考えられており、ヒトは絶えず *Candida* spp. と接触しているわけで、前述の血清中抗体価の成績もそれを裏付けているものといえよう。しかし、健康人に Candida 感染症が発症することは稀であり、発症要因として、抗菌剤、免疫抑制剤、抗腫瘍剤の投与や、血管内、尿路内へのカテーテル留置が挙げられている⁶⁾。さらに注目すべき点は、前述した Candida 尿症患者の全例、複雑性 UTI 患者の80%以上が、1カ月以内に何らかの抗菌化学療法が施行されていたことである。抗菌剤と Candida 尿症との関係をこれまでの報告に著者らの私見をまじえてまとめると Fig. 3 のごとくになる。本来、腸内正常菌叢の多くは *Candida* spp. の増殖を抑制する作用があり、これが抗菌剤投与により減少し、その結果 *Candida* spp. が増殖し、何らかの機序で血流を介して腎を含めた全身へ播種されるものと考えられている。この経路は、健康人への大量のパン酵母や *C. albicans* を経口投与すると、数時間後には血中、さらには尿中にこれらが発現することからも立証されている^{7,8)}。さらに、Candida 感染症発症要因の一つにカテーテル留置をあげたが、前述した Candida 尿症患者20例についても12例(60%)が尿路内に留置カテーテルを有していた。尿路カテーテル留置患者に Candida UTI が多い理由としては、カテーテルの物理的刺激による尿路粘膜の mucin 層の破壊などを含めた組織

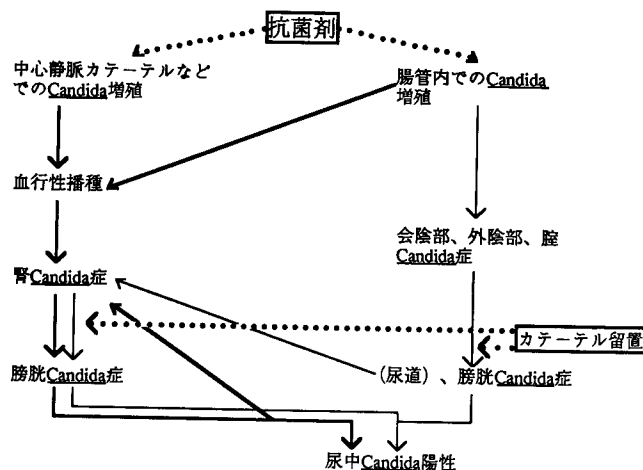


Fig. 3. Proposed mechanism for candiduria in relation to antimicrobial chemotherapy and indwelling catheterization.

の損傷が *Candida* spp. の付着、増殖を容易にすること、カテーテルそのものが *Candida* spp. 増殖の場になっていることが考えられる。著者らはカテーテルに付着した fibrin が細菌のカテーテル付着に一種の接着剤的役割を果たし、これに結晶や細胞成分、さらには付着した細菌が産生する glycocalyx など加わって glycocalyx-enclosed biofilm を形成し、これがカテーテル留置に伴う UTI の難治性や再発に関与しているものと考えているが⁹⁾、*Candida* UTI についてもほぼ同様の機序の存在を推測している。

実験的上行性 *Candida* 腎盂腎炎

Candida spp. による腎感染は、従来は主として血行性播種の結果としてとらえられてきた。従って、実験的 *Candida* 腎盂腎炎の研究もほとんどが血行性に菌を接種する方法で行われている。そして、播種性 *Candida* 症患者では *C. albicans* による腎病変の頻度が高く、また *C. albicans* が他臓器に比べても腎に高い感受性を有していることが報告されており、実験的にも *C. albicans* 静注後のマウスでは、他臓器から *C. albicans* が除菌されるのに比し、腎においてのみ感染が持続するとの報告も見られる。このように何故播種性 *Candida* 症で腎が一種の“target organ”となるかについていくつかの推測がなされ、細胞への付着の面からも若干検索されているが、いまだ十分に解明されているとはいえない。

一方、細菌性 UTI の多くが上行性感染と考えられていること、また *Candida* UTI の発症頻度に男女差がみられないのに、原発性 *Candida* 腎盂腎炎が女子に多いとする報告などより、上行性感染の存在も予測されていたが、これについてはほとんど検索されていないのが現状であった。著者の一人徳永は、Wistar 系ラットを用い、cyclophosphamide 200 mg/kg 腹腔内投与 2 日後に 0.75% 酢酸溶液 0.5 ml を膀胱内へ注入し、翌日 *C. albicans* ATCC 10259 株の菌液 1.0 ml (10^7 cells) を経尿道的に注入する方法にて、膀胱を介しての上行性 *Candida* 腎盂腎炎の作成を試みた¹⁰⁾。結果は、検索した 116 腎中、菌接種 3 日後までのラットでは 30% に腎盂腎炎が認められ、その半数が随質にまで及ぶものであった。また、7 日以降のラットでは 79% に、多くは腎盂を中心とする軽度の腎盂腎炎が認められた。Fig. 4 は菌接種 1 日後の腎組織で、腎乳頭部には著明な浮腫、剝離、脱落や出血などの急性炎症所見がみられ、*Candida* 菌体は腎乳頭部より一部腎実質内にまで浸入していた。菌接種 7 日以降になると急性炎症像は消退するものの、腎盂上皮下の小

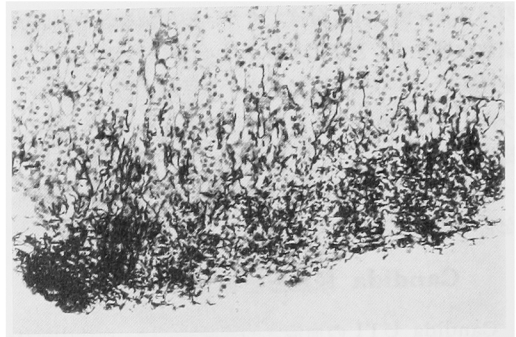


Fig. 4. Photomicrograph shows acute *Candida* pyelonephritis of the papilla in a rat one day after the inoculation. PAS stain, reduced from $\times 100$.

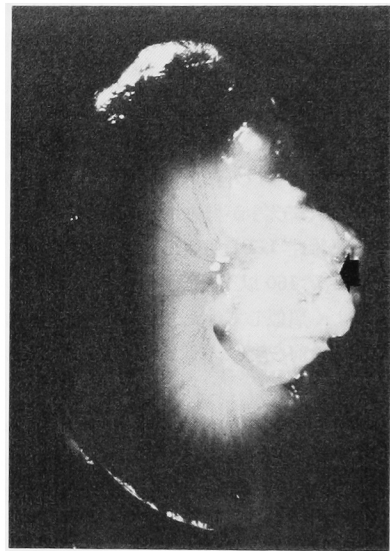


Fig. 5. The renal pelvis is filled with a *Candida* bezoar (arrow) in a rat 21 days after the inoculation.

円形細胞の浸潤などを伴う慢性炎症像が認められ、この時期に炎症所見の認められた腎の 24% の腎盂内に *C. albicans* の集塊、すなわち *Candida* bezoar が認められた。これは好中球や壊死物質を含み、時に腎盂全体を満たすものも見られた (Fig. 5)。また、*Candida* bezoar は腎盂腎炎の程度が高度な例に形成される傾向がみられた。*Candida* bezoar に接する腎盂上皮は高度の小円形細胞の浸潤を示しており、一部腎随質にまでおよんでいた。

膀胱病変については、菌接種 3 日以内では約 40% に急性炎症所見を認め、*Candida* 菌体は膀胱粘膜から一部は膀胱筋層内にも侵入しているのが観察された。

しかし, cyclophosphamide によって著減した白血球数が回復に向かう 7 日以降では, これら炎症所見はほとんど消失していた。

これらの変化を電子顕微鏡により観察すると¹¹⁾, 菌接種 3 日後の走査型電子顕微鏡像では, 腎乳頭部もしくは円蓋部に菌糸型の *Candida* 菌体の集塊が見られ, この時期の透過型電子顕微鏡像では, 厚い細胞壁を有する菌糸型の菌体が, 腎盂上皮, 腎髄質内集合管や血管の細胞基底膜を貫通する形で侵入しているのがみられた。このことは *C. albicans* の組織への侵入型は主として菌糸型であるとする従来の報告と一致するものであった。また菌体は集合管および Henle 係蹄の腔や細胞質内にもみられ, 侵入を受けた細胞質内に脂肪粒子が認められる脂肪変性や, 細胞質消失などの壊死所見がみられた。さらに血管内皮細胞による被包化もみられ, 同様の所見は腎盂上皮, Henle 係蹄の上皮細胞にも認められた。時には, 高倍率でようやく識別できるごく少量の細線維によって菌体細胞壁と周囲組織がつながっているのも観察された。最近, 菌体細胞壁と宿主組織とを結合している細線維による attachment, または菌体細胞壁周囲の高電子密度の不定型物質による宿主細胞への adherence が, その後の菌の侵入に重要であるとの報告もあり, 今後の課題といえよう。なお, 菌接種 7 日以降になると *Candida* 菌体は髄質深部には見られなくなった。

以上の所見より, cyclophosphamide 投与により全身の免疫能を低下させたラットでは, 上行性 *Candida* 腎盂腎炎は発症しうることが証明された。なお, Fig. 6 に本モデルにおける尿中生菌数と腎内生菌数との関係を示したが, 両者間には有意の相関々係が認められた ($p < 0.01$)。さらに, 腎内生菌数は, 腎盂腎炎の程度をよく反映しており, 尿中生菌数は *Candida* UTI, ことに腎盂腎炎の診断に重要な意義を有するものと考えられた。

一方, 全身免疫能の低下はなく, 単に尿流障害のみを有する場合においても上行性 *Candida* 腎盂腎炎が発症することを認めている。すなわち, *C. albicans* 菌株を用いて, 教室の池田¹²⁾が発表した外科用接着剤 α -cyanoacryl monomer (アロンアルファ A®, 三共, 東京) を用いた一側不完全尿管閉塞による水腎症を作成し, 経尿道的に菌液を注入する方法を用いた。Fig. 7 にこの方法によって作成された水腎症の IVP を示した。結果は検索した 119 腎中, 菌接種 3 日後までのラットでは 59% に軽度の腎盂腎炎が認められ, 菌接種 7 日以降では 91% に皮質にまで達する高度の腎盂腎炎が認められた。その詳細は著者の一人高島が原著にて

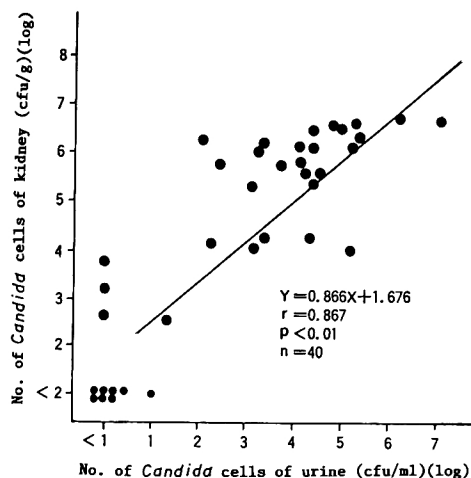


Fig. 6. Relationship between urinary and renal *Candida* cell populations.

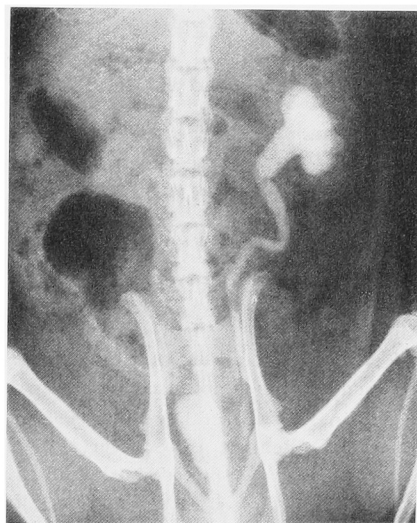


Fig. 7. IVP shows left hydronephrosis in a rat induced by placing a drop of α -cyanoacrylate monomer on the left ureter.

発表する予定である。このように全身免疫能の低下がなくとも, 尿流障害が存在すれば上行性 *Candida* UTI は十分に発症しうるものと考えられ, 著者らが得たこれらの成績は Fig. 3 に示した上行性経路の存在を強く示唆しているものといえよう。

結 語

Candida UTI の発症について, 臨床的検索とともに, ラットを用いた上行性腎盂腎炎発症についての実

験的検索より、以下に示す成績が得られた。

1. 日本および米国の各1施設における各種臨床材料由来 *Candida* spp. 中でも *C. albicans* が最も多く分離された。また、*C. albicans* serotype A株は、B株に比し、5-FC に対する感受性は有意に低い結果が得られた ($p<0.01$)。
2. *Candida* 尿症患者20例 (19例は *C. albicans*, 1例は *C. tropicalis*) の *C. albicans* に対する血清中抗体価の分布パターンは、細菌性複雑性 UTI 患者23例のそれと類似していた。なお、*Candida* 尿症患者は全例、神経因性膀胱、膀胱癌、前立腺肥大症などの尿路の基礎疾患を有し、15例は尿路にカテーテルが留置され、また全例が検索前に抗菌化学療法を受けていた。
3. 雌性ラットを用いた上行性 *Candida* 腎盂腎炎は、*C. albicans* ATCC 10259株を経尿道的に膀胱内へ接種することにより作成された。*Candida* 腎盂腎炎の発症率は cyclophosphamide が投与されたラットで約80%、また一側の不完全尿管閉塞を有するラットでも70%以上であった。なお、腎内と尿中 *Candida* 生菌数の間に有意の相関々係が認められ ($p<0.01$)、さらに腎内 *Candida* 生菌数と腎盂腎炎の程度も有意に相関した。電子顕微鏡的観察をも含めた組織学的検索では、菌糸型の *Candida* 菌体が腎随質内へ付着、貫通する形で侵入しているのが観察された。

文 献

- 1) Auger P, Dumas C and Joly J: A study of 666 strains of *Candida albicans*: correlation between serotype and susceptibility to 5-fluorocytosine. *J Infect Dis* **139**: 590-594, 1979
- 2) Stiller RL, Bennett JE, Scholer HJ, et al.: Susceptibility of 5-fluorocytosine and prevalence of serotype in 402 *Candida albicans* isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* **22**: 482-487, 1982
- 3) 篠田孝子, 西川朱實, 池田玲子: カンジダ感染症の菌学. *Candidiasis*. 螺良英郎監. pp. 13-19, 協和企画通信, 東京, 1988
- 4) Ohkawa M, Tokunaga S, Takashima M, et al.: In vitro susceptibility testing of *Candida* isolates from clinical specimens to four antifungal agents. *Chemotherapy (Basel)* **36**: 396-402, 1990
- 5) Ohkawa M, Tokunaga S, Shoda R, et al.: Clinical significance of the antibody-coated bacteria test in patients with candiduria. *Br J Urol* **66**: 22-25, 1990
- 6) 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
- 7) Volkheimer G, Hermann H, Hermanns E, et al.: Über Resorption und Ausscheidung von intakten Hefezellen. *Zbl Bakt J Abt Orig* **192**: 121-125, 1964
- 8) Krause W, Matheis H and Wulf K: Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* **1**: 598-599, 1969
- 9) Ohkawa M, Sugata T, Sawaki M, et al.: Bacterial and crystal adherence to the surfaces of indwelling urethral catheter. *J Urol* **143**: 717-721, 1990
- 10) 徳永周二: *Candida albicans* による上行性腎盂腎炎の実験的研究. *日泌尿会誌* **74**: 683-697, 1983
- 11) 川口正一, 大川光央, 中嶋孝夫, ほか: *Candida albicans* による実験的上行性腎盂腎炎における腎微細構造. *日泌尿会誌* **78**: 1717-1722, 1987
- 12) 池田彰良: 不完全尿管閉塞による実験的水腎症に関する研究 (第1報). ラットの腎症作成法について. *日泌尿会誌* **72**: 1056-1063, 1981

(Received on June 5, 1991)
(Accepted on June 7, 1991)