

# 感染と尿路結石形成

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

平野 章治・大川 光央・中嶋 孝夫

折戸 松男・菅田 敏明・久住 治男

## RENAL INFECTIONS AND IMPLICATED URINARY STONE FORMATION

Shoji HIRANO, Mitsuo OHKAWA, Takao NAKAJIMA, Matsuo ORITO,  
Toshiaki SUGATA and Haruo HISAZUMI

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

*(Director: Prof. H. Hisazumi)*

To clarify the relationship between urinary tract infections and stone formation, infected renal calculi removed surgically from 19 patients were investigated. First, the stones were studied using a scanning electron microscope and bacteriological method. Most of the stone cores consisted of calcium phosphate and organic materials containing bacteria, fibrin, erythrocytes, leukocytes and so on. Second, in experimental ascending pyelonephritis in rats which received the intravesical instillation of *Proteus mirabilis*, the incidence of renal stone formation was increased with the grade of the pyelonephritis and necrotic papillae played an important role as stone nuclei. Third, urinary materials, which may initiate and accelerate stone formation, were investigated using the urine of stone formers associated with renal infections, nuclepore filters and stitches, from the standpoint of crystal aggregation and adhesion effects. The bacteria tended to aggregate crystalline and organic matters in the urine and to adhere them to the stitches before the crystals. The results obtained suggest that the bacteria and organic matters in the urine of stone formers participate actively in stone genesis and growth as an adhesive agent.

**Key words:** Infection, Urolithiasis, Scanning electron microscopy

### 緒 言

サンゴ状結石に尿路感染が高頻度に合併することは臨床的によく知られた事実であり、このサンゴ状結石の発生、成長過程に細菌感染が密接に関連していることが推定されている。とくに *Proteus mirabilis* をはじめとする尿素分解菌では、尿のアルカリ化により尿中結晶成分の不溶化が発生し、尿路結石の発生に大きく関与することが強調されている。しかし尿のアルカリ化のみでは結石発生率は低く<sup>1)</sup>、むしろアルカリ化により細菌感染が抑制されるとの報告もあり<sup>2)</sup>、また尿素分解能を有しない細菌が結石から分離される頻度

も決して低くないとの報告もみられる<sup>3)</sup>。このように尿路感染と結石形成との関連についてはまだ解明さるべき多くの問題点が残されている。したがってこれらの問題点の解明は尿路結石の予防、さらに治療について大きな意義を有するものといえよう。近年走査型電子顕微鏡（以下、走査電顕）の進歩により、結石の発生、および成長過程を比較的詳細に観察することができるようになった。今回、著者は走査電顕所見を中心として尿路感染と結石形成との関連につき検討したので報告する。

### 1. 感染腎結石症例の検討

#### 1) 対象と方法

1981年4月から1984年6月までの3年3カ月間に当科あるいは当科関連病院を受診した、少なくとも術前1カ月前に腎盂腎炎を合併し、手術的に腎結石が摘出された患者19例(男子7例, 女子12例)を対象とした。年齢は男子3~59歳(平均43歳), 女子24~69歳(平均52歳)で, 患側は両側4例, 右側3例, 左側12例であった。このうちサンゴ状結石は11例にみられ, 女子例がその82%を占めた。摘出された結石は切断され, 核の一部は heart infusion broth による細菌分離, 一部は赤外分光分析による成分分析にもちいられた。また走査電顕用試料として2.5%グルタルアルデヒド, 1%オスミウム酸にて固定後, 脱水, 乾燥, 蒸着し, HFS-2 型走査型電子顕微鏡(日立社製, 東京)をもちいて観察した。

## 2) 成績

結石中分離菌は *Proteus mirabilis* 5株, *Escherichia coli* 4株, *Staphylococcus aureus* 1株, *Candida sp.* 1株の計11株で, 女子例で分離頻度が高く8結石から9株が分離された。赤外分光分析では全結石が磷酸カルシウム(CaP)を有していたが, 磷酸アンモニウムマグネシウム(MAP)含有結石は3例のみであった

(Table 1)。感染結石に高頻度に含まれる炭酸塩は女子の結石の83.3%, 男子の結石の28.5%に含まれていた。男子の結石の71.5%は蓚酸カルシウム(CaOx)とCaPの混合結石で炭酸塩を含まず, 結石中分離菌は1株のみであった。走査電顕所見では核部は主としてCaPの球状結晶よりなり, 細菌, フィブリン, 赤血球, 白血球およびamorphousな成分もCaP結晶と混在していた。MAPを主成分とする結石内でも細菌を含む顆粒状の集塊がところどころに観察され(Fig. 1), 高倍ではCaP結晶, 細菌, フィブリン, 赤血球などが密集していた(Fig. 2)。結晶の間隙では細菌の遊走, 増殖する所見も観察され, 結石の一部では細菌が結石内に埋もれ, かつ圧痕を残していた。

## 2. 実験的上行性腎盂腎炎と腎結石発生<sup>1,4,5)</sup>

### 1) 対象および方法

Wistar 系雌性ラットを使用し, 第1群: 腎乳頭壊死を来す2-bromoethylamine hydrochlorideの腹腔内投与<sup>1)</sup>, 第2群: 酢酸処置による難治性膀胱炎の作成<sup>4)</sup>, 第3群: 24時間絶水<sup>5)</sup>の3群を前処置として, 両側サンゴ状腎結石患者の尿中より分離された *P. mirabilis* の菌液を経尿道的に膀胱内に注入するこ

Table 1. 赤外線スペクトルによる感染腎結石の成分分析

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| 磷酸カルシウム                        | 4(4)   |
| 磷酸カルシウム+蓚酸カルシウム                | 11(3)  |
| 磷酸カルシウム+蓚酸カルシウム+磷酸アンモニウムマグネシウム | 1(1)   |
| 磷酸カルシウム+磷酸アンモニウムマグネシウム         | 2(2)   |
| 磷酸カルシウム+尿酸                     | 1(1)   |
| 総計                             | 19(11) |

( ): 炭酸塩含有結石(化学分析)

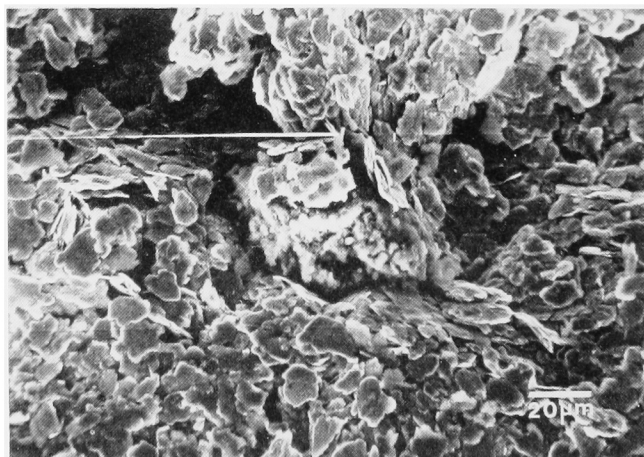


Fig. 1. A scanning electron micrograph of the fractured surface of a struvite stone infected by *Proteus mirabilis*. Granular clusters are scattered in the stone core.



Fig. 2. High magnification of a granular cluster shown in Figure 1. The cluster consists of bacteria, apatite spherulites, crenated red blood cells and fibrin-like materials.

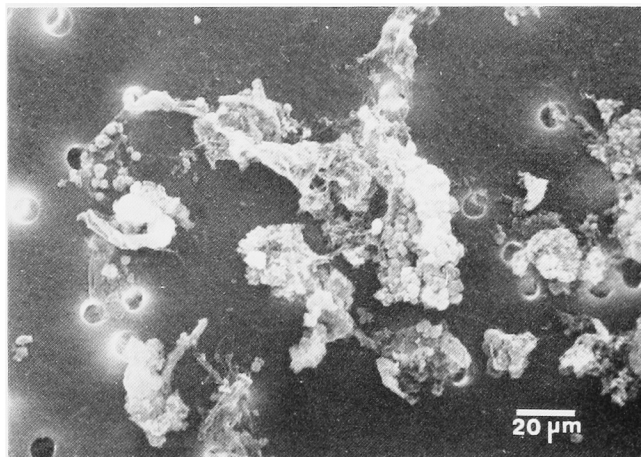


Fig. 3. A scanning electron micrograph of a nucleopore filter in urine of a patient with infected staghorn calculi. Bacteria, fibrin and fine crystals aggregate together.

とにより上行性腎盂腎炎を作成し、各群の腎結石発生率を検討し、一部の結石を走査電顕にて観察した。

## 2) 成績

第1群では4週間生存したラット55匹中44匹(83.7%)に腎盂腎炎の発生がみられ、その44匹中23匹(52.3%)に腎結石の発生がみられた。腎結石の61%はMAPを主成分としたが、核部の走査電顕像では多数のCaP結晶を付着させた壊死乳頭が認められた。第2群の1%酢酸使用ラットでは腎盂腎炎発生率は98%と高率であるが、腎結石発生率は19.2%と第1群に比し低値であった。腎結石発生がみられた腎ではいずれも高度な感染病巣が存在した。第3群では腎盂

腎炎は高率に発生するが、いずれも軽度から中等度の組織学的病変を示し腎結石発生率は2%のみであった。結石の走査電顕像ではMAP結晶内に細菌を含む顆粒状の小集塊が散在し、ヒトの感染腎MAP結石に類似した所見がみられた。

## 3. 上部尿路結石症患者尿中の凝集付着する成分の検討

尿路結石の発生および成長に密接に関連すると考えられる尿中の凝集あるいは付着しやすい成分を検討するため、感染性および非感染性の上部尿路結石症患者に対して以下の実験的観察をおこなった。

### 1) 対象および方法



Fig. 4. A scanning electron micrograph of the thread after 4-hour immersion in urine of a patient with infected renal calculi. Bacteria adhere to the thread before the urate crystals and fibrous organic matter.

実験A；新鮮尿 10 ml を孔径  $2\mu\text{m}$  の Nucleopore filter（野村マイクロサイエンス，東京）でろ過して凝集した成分を採取した。実験B；新鮮尿 30～50 ml 中に絹糸，腸線糸，プロリン糸を  $37^\circ\text{C}$ ，4～8時間浸漬し，尿中成分を付着させた。試料をそれぞれ 2.5% グルタルアルデヒド，1% オスミウム酸で固定し，脱水，乾燥，蒸着した後走査電顕にて観察した。

## 2) 成績

実験A；感染腎結石症例では細菌，フィブリン，CaP 結晶がともに集塊となって凝集する所見が多く認められ（Fig. 3），感染のない多発性および再発性尿路結石症例のうち高尿酸血症を示す症例では尿酸塩結晶が，高カルシウム尿症を示す症例では CaOx 結晶あるいは CaOx と CaP の混合結晶が多く認められ，単発性結石症例では凝集する成分が少なく，小さい凝集塊を形成するにとどまった。実験B；結石を有さず既往もない対照症例では4時間後に各縫合糸上にわずかに amorphous な成分が付着するのみであった。感染腎結石症例では細菌，フィブリンが先行して付着しついで尿酸塩結晶，顆粒状の非結晶性成分が付着，増大した（Fig. 4）。感染のない多発性あるいは再発性結石症例では単発性結石症例に比し amorphous な成分がまず絹糸に付着し，ついで結晶成分が付着，増大する所見が多く認められた。

## 考 察

細菌感染が尿路結石の発生および成長に果たす代表的役割として，感染による腎乳頭部近くの腎盂粘膜で

の Randall's plaque の発生，細菌菌体による結石核の形成，感染による尿中コロイドと結晶成分の平衡の乱れからの結石形成，そして尿素分解菌による尿のアルカリ化にともなう結石形成があげられる<sup>6)</sup>。今回の臨床例の検討では，結石核部で細菌，フィブリン，赤血球，白血球そして上皮などの有機性成分が CaP 結晶とともに集塊を形成しているのが観察され，感染結石の発生は細菌，変性および壊死に陥った腎盂粘膜および腎盂周囲の腎組織が尿中に脱落して核として働いて尿中の結晶成分，とくに CaP 結晶を付着させることからじまると推測された。また実験的上行性腎盂腎炎においても腎結石発生率が腎乳頭壊死，高度な腎実質感染をともなったラットに多かったことから，上述の機序を支持するものと考えられた。さらに Nucleopore filter および縫合糸における尿中の凝集，付着する成分の検討では，細菌が中心となって尿中のさまざまな成分を凝集させ，細菌が先行して付着した後尿中のさまざまな成分が付着する所見が観察されたことから，細菌そのものが従来考えられている以上に感染結石の形成に積極的な役割を果たしているものと推測された。細菌自体が石灰化する機序<sup>2)</sup>のほかに，竹内ら<sup>7)</sup>も結石の核部構築を走査電顕で観察して細菌自体も matrix としての役割を果たしていると報告している。また結石核部から細菌が分離され，細菌が走査電顕的にみいだされる結石の多くは CaP，MAP 結晶よりなり，結晶相互に多くの細かな間隙を有していたことから，CaP 結石や MAP 結石内は細菌の生存に有利な環境と考えられた。また，この所見から結石中の細菌は尿による wash out を受けにくく，尿中

に排泄された抗菌剤にも接触しにくいと考えられることから、結石にともなう感染が難治性であり、感染結石が増大しやすい一因として結石内に生存する細菌が重要な意義を有していると考えられた。以上より、感染結石に対しては小さくとも早期に外科的治療を考慮する必要性があり、手術時には残存結石が生じないよう最善の努力を傾ける必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) 菅田敏明：腎盂腎炎および尿路結石発生に関する実験的研究。日泌尿会誌 **71**：115～131, 1980
- 2) Delatte LC and Santos M: Calcified bacteria in renal stones: Electron microscopic aspects. Eur Urol **3**: 96～99, 1977
- 3) Dajani AM and Shehabi AA : Bacteriology and composition of infected stones. Urol **22**: 351～353, 1983
- 4) 折戸松男・*Proteus mirabilis* による腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。日泌尿会誌 **72**：680～693, 1981
- 5) 中嶋孝夫：実験的上行性腎盂腎炎：光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡による観察 日泌尿会誌 **75**：1359～1371, 1984
- 6) Carroll G and Brennan RV: The role of infection in nephrolithiasis. J Urol **68** . 88～95, 1952
- 7) 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**：1579～1587, 1984

(1985年2月19日受付)