Candida albicans による上行性腎盂腎炎の実験的研究

金沢大学医学部泌尿器科学教室 徳 永 周 二
(主任: 久住 治男教授)

EXPERIMENTAL STUDIES OF ASCENDING CANDIDA PYELONEPHRITIS IN RATS

Shuji Tokunaga

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. H. Hisazumi)

The pathogenesis of ascending *Candida* pyelonephritis has been histologically and bacteriologically studied in female rats which were transurethrally inoculated into the bladder with a *Candida albicans* strain, ATCC 10259. Serum concentration of D-arabinitol, a major metabolite of *Candida* species, was determined by gas-liquid chromatography to evaluate the usefulness in the diagnosis of *Candida* pyelonephritis. An experimental model of the ascending pyelonephritis was devised by the following procedures; cyclophosphamide was transperitoneally administrated at an amount of 200mg per kg of rat weight to suppress the host defence mechanism, and then, to induce a chemical cystitis, 0.5ml of a 0.75% acetic acid solution was transurethrally instilled into the bladder 2 days later, and on the next day a dose of 10^7 cells of *C. albicans* was inoculated into the bladder transurethrally. Six groups of 15 rats were sacrificed 1, 3, 7, 14, 21 and 28 days after inoculation, respectively. Out of the total of 180 kidneys, 116 which were uncontaminated with any bacterium, were used for this study. The results obtained are as follows:

1. The incidence of *Candida* pyelonephritis was 29.7% (11 of 37 kidneys) within 3 days after inoculation and 78.5% (62 of 79 kidneys) for the period from 7 to 28 days after inoculation. In the 11 kidneys, acute inflammatory changes which partly extended into the medulla were observed, and 5 of the 11 kidneys were accompanied with papillary necrosis. The 62 kidneys revealed mild chronic inflammatory changes, localized mainly along with the pelvis, and *Candida* bezoars were found in 15 kidneys of the 62 kidneys.
2. There were significant relationships between renal *Candida* populations and grades of renal histological change except for the group of 3 days after inoculation.
3. There was a significant relationship between renal and urinary *Candida* populations ($p < 0.01$). *Candida* pyelonephritis occurred in 26 of 30 rats (86.7%) which had more than 10 colony-forming units of *C. albicans* in their urine. The higher the urinary *Candida* population, the more severe the histological change.
4. Serum D-arabinitol levels exceeded $0.2\mu\text{g/ml}$ of the detection limit only in rat groups within 3 days after inoculation. The mean serum concentration of D-arabinitol was $1.65\mu\text{g/ml}$ in rats with disseminated candidiasis, while it was $0.55\mu\text{g/ml}$ in rats with localized urinary tract candidiasis.

From these results, this experimental model was considered to be useful in the study of ascending pyelonephritis due to *C. albicans*. Furthermore, the determination of the number of *Candida* cells in urine and serum concentrations of D-arabinitol can be adopted for the diagnosis of *Candida* pyelonephritis and systemic candidiasis.

要旨: *Candida albicans* (以下, *C. albicans*) による上行性腎盂腎炎モデルを作成し, 本モデルについて腎盂腎炎の病態を組織学的, 細菌学的に検討した. さらに *Candida* 腎盂腎炎における尿中 *Candida* 数および *Candida* 属の主な代謝産物の1つである D-arabinitol の血中濃度の診断的有用性についても検討した. 腎盂腎炎の作成は, cyclophosphamide (以下, CPA) 200mg/kg 腹腔内投与 2 日後に 0.75% 酢

酸溶液0.5mlを膀胱内に注入し、翌日 *C. albicans* 菌液1.0ml (10^7 cells)を経尿道的に膀胱内へ注入する方法を用いた。一群15匹として菌接種1, 3, 7, 14, 21および28日後に屠殺し、Candida 接種被験腎合計180腎中、汚染細菌の分離されなかつた116腎 (64.6%)について検討し、以下の結果を得た。1) *C. albicans* による腎盂腎炎発生率および腎盂腎炎の程度は、菌接種3日後までのラットでは29.7%で約半数が髓質にまで及ぶ腎盂腎炎であつたのに対し、7日以降のラットでは78.5%で多くは腎盂を中心とする軽度のものであつた。2) 腎内生菌数の増加とともに腎盂腎炎は高度となる傾向が認められた。3) 腎内生菌数と尿中生菌数との間には有意の相関関係が認められた ($p < 0.01$)。また、腎盂腎炎の程度が高度になるにつれて尿中生菌数は増加した。4) 血中D-arabinitolは、菌接種3日後までのラットにのみ検出され、腎盂腎炎発症ラットおよび腎内生菌数の多いラットでは高値を示した。

結 言

化学療法の発達普及は耐性菌の出現とともに感染菌叢にも変貌を来たし、これに副腎皮質ホルモン、抗癌剤および免疫抑制剤などの使用や、また静脈カテーテルや尿道カテーテル設置の適応が拡大するにつれて、菌交代現象としてかつては弱毒菌あるいは非病原菌とされていた真菌が血中あるいは尿中より分離される頻度が増加し^{1)~5)} "life threatening infection"^{3)~5)}として注目されている。その中で *C. albicans* も主要な分離菌の1つであり³⁾⁶⁾⁷⁾、当教室における最近の複雑性尿路感染症患者尿中分離菌の約10%を占めているが⁸⁾、臨床上の意義についてはその治療の可否をも含めて、確立された指針がないのが現状である。

実験的Candida 腎盂腎炎に関する研究については、感染経路としては血行性がほとんどであり^{9)~14)}、上行性感染の報告は極めて少ない¹⁵⁾¹⁶⁾。そこで著者はあらかじめ全身免疫能を低下させたラットに化学的膀胱炎を作成した上で、経尿道的に *C. albicans* を膀胱内に接種する方法により実験的上行性腎盂腎炎を作成した。また、本モデルにおける腎病変について組織学的に検討し、さらに腎内および尿中生菌数に加えて、*C. albicans* の主要な代謝産物であるD-arabinitol¹⁷⁾の血中濃度との関連性についても検討したので報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用菌株および使用菌液の調製

C. albicans, ATCC10259株を使用した。使用菌液の調製は以下のごとく行つた。すなわち、サブローグルコースブロス (ポリペプトン (大五栄養化学株式会社, 大阪) 1.0%, ブドウ糖4.0%, pH 5.6) で30℃, 24時間振盪した菌液0.5mlを10mlのサブローグルコースブロスに植菌したのち30℃にて培養を行い、菌の増殖を分光光度計島津スペクトロニク20 (島津製作所, 京都)を用いて経時的にOD₅₆₀を測定し発育曲線を求めた。恒常期初期 (16時間培養) の菌液を本実験に用い

た。菌数はあらかじめ作製した標準曲線より求めた。

2. 実験動物

体重200~250gのWistar系雌性ラットを使用した。

3. 上行性腎盂腎炎の作成法

後述のごとくラットにCPAを腹腔内へ投与して全身免疫能を低下させ、2日後に折戸¹⁸⁾の方法に従つて0.75%酢酸溶液0.5mlを経尿道的に膀胱内へ注入することにより化学的膀胱炎を作成し、その翌日 *C. albicans* 菌液1.0ml (10^7 cells)を経尿道的に膀胱内へ注入し、直ちに30分間外尿道口をクリップする方法を用いた。なお、汚染細菌による混合感染を予防するために酢酸注入日より連続7日間、ampicillin 100mg/kgを1日2回、あるいはgentamicin 8mg/kgを1日1回筋注した。

4. 病理組織学的所見の観察

菌接種1, 3, 7, 14, 21および28日後にエーテル麻酔下にて屠殺し、腎、尿管、膀胱、肝および肺を摘出した。摘出標本は、膿瘍およびCandida bezoar (以下、菌球)の有無などの肉眼的観察を行つたのち、HEおよびPAS染色により組織学的に検討した。腎盂腎炎のgradeは荒木¹⁹⁾の分類に従つた。すなわち、grade 0は炎症なし、grade Iは炎症が腎盂内にとどまるもの、grade IIは炎症が髓質内または軽度に皮質に浸潤するが皮質表面まで達していないもの、grade IIIは肉眼的、組織学的に皮質膿瘍を形成したもの、とした。

5. 腎内生菌数の測定

屠殺時に被験ラットの左右腎をそれぞれ半切し、その一方の腎に生理食塩水 (1.0ml/100mg 腎)を加えてティッシュホモジナイザー (池本理科工業株式会社, 東京)にてホモジナイズして腎懸濁液を作製した。この腎懸濁液を生理食塩水で10倍段階希釈を行い、その0.1mlを以下の各種平板に塗布、培養し腎内生菌数を測定した。*C. albicans* の検出には、Candida GE agar (日本製薬株式会社, 東京)を用い、37℃, 48~72時間培

養後にコロニー数を算定し、汚染細菌の検出には、BTB lactose agar（日水製薬株式会社，東京）を用い、37℃，24時間培養後にコロニー数を算定しそれぞれ菌数を求めた。

6. 尿中生菌数の測定

屠殺1時間前に外尿道口を結紮し、屠殺時に膀胱を穿刺する方法で採尿した。尿中生菌数の測定は腎内生菌数と同様の方法により求めた。

7. 血清中 D-arabinitol の測定

屠殺時，下大静脈より採血した。血中 D-arabinitol の測定には，gas-liquid chromatograph（以下，GLC）を使用した。GLC 分析には flame ionization detector（以下，FID）を装備した gas chromatograph JGC-1100（日本電子株式会社，東京）を用いた。また column には，3 %SE-30 on 80/100 mesh Gas-Chrom Q（日本クロマト工業株式会社，東京）を充填剤とする内径 6 mm，長さ 2 m の packed column（日本クロマト工業株式会社，東京）を用いた。操作条件は，injection temperature を210℃，column temperature を165℃，detection temperature を220℃とし，carrier gas は窒素を1.4kg/cm²とし，FID の条件は水素0.8kg/cm²，空気2.0kg/cm²で，range 10⁻¹¹，attenuator 2 とした。

試料の調製は，Kiehn ら¹⁷⁾，Sweeley ら²⁰⁾の方法に準じた。すなわち，内部標準を α -methyl-D-mannopyranoside（P-L Biochemicals, Inc., Wisc. USA）とし，蒸留水で1.0mg/ml に溶解し，アセトンにて10 μ g/ml に希釈したのちその200 μ l をラット血清100 μ l に加え，1,500 $\times$ g，5 分間遠心した。上清を40℃で窒素ガス噴射下で乾燥させ測定時までデシケーターにて保存した。trimethylsilyl derivatives の作製は pyridine（半井化学薬品株式会社，京都）：hexamethyldisilazane（半井化学薬品株式会社，京都）：trimethylchlorosilane（半井化学薬品株式会社，京都）を 6：4：2 に調整し，その100 μ l を上記乾燥物へ注入したのち20 分間室温に放置し，1,500 $\times$ g，5 分間遠心後，上清3 μ l を column に注入し D-arabinitol を測定した。D-arabinitol 値は，D-arabinitol（Applied Science Laboratories Inc., Penn. USA）を同様に処理し検量線を作製して求めた。

8. 血清クレアチニンの測定

屠殺時，下大静脈より採血し，クレアチニンーテストワコー（和光純薬工業株式会社，大阪）を用いて測定した。

9. 推計学的処理

t-検定， χ^2 検定，分散分析，直線回帰分析などにより検定した。なお，腎内生菌数および尿中生菌数は対数変換し，測定限界である腎内生菌数が10² cells/g 以下のもの，および尿中生菌数が10cells/ml 以下のものはそれぞれ10²cells/g および10cells/ml として処理した。また，腎内生菌数が左右腎で異なるものは，菌数の多い方をそのラットの腎内生菌数とし，かつ当該腎の腎盂腎炎の病変をそのラットの腎盂腎炎の grade とした。また，D-arabinitol の測定限界0.2 μ g/ml 以下のものは全て 0 μ g/ml として処理した。

実験成績

I. 腎盂腎炎作成のための基礎的実験

1. 酢酸処置および接種菌量と腎盂腎炎発生率

一群5匹として前記酢酸処置による化学的膀胱炎を作成したラットに10⁵，10⁶，10⁷および10⁸cells の *C. albicans* 菌液1.0ml を経尿道的に注入し，7 日後に腎盂腎炎発生の有無を検討した（Table 1）。しかし，組織学的にはいずれの群にも腎盂腎炎の所見は認められなかった。また腎内生菌数は10⁶ cells 接種の1腎を除き全て10² cells/g 未満あるいは10²～10³cells/g を示し，いずれの群においても有意差は認められなかった。また，これらの値は別途施行した酢酸無処置ラットにおける成績との比較においても有意差は認められなかった（Table 1）。

以上の成績より，ラットの全身免疫能を低下させる方法を併施することとした。

2. CPA 投与量および接種菌量と腎盂腎炎発生率

先ず一群5匹として CPA100，150および200mg/kg

Table 1 Renal *Candida* population of rats transurethraly (t.u.) inoculated with different sizes of *C. albicans* after vesical instillation treatment with 0.75% acetic acid solution

Inoculum size of <i>C. albicans</i> (No. of cells)	No. of kidneys tested*	No. of kidneys with <i>C. albicans</i> infections classified by no. of <i>Candida</i> cells/g of kidney		
		<10 ²	10 ² ～10 ³	≥10 ⁴
10 ⁵	10	8	2	0
10 ⁶	10	4	5	1
10 ⁷	10	5	5	0
10 ⁸	10	4	6	0
**10 ⁷	10	8	2	0

* The animals were sacrificed 7days after intravesical inoculation of *C. albicans*

** The animals were untreated with 0.75% acetic acid solution.

を腹腔内に投与して、体重および末梢白血球数変化を検討すると、体重は3日後よりほぼ最低値を示し、特に200mg/kg 投与群では、-5.5%と最も減少し、14日経過しても元に復さず、また末梢白血球数はCPA 投

与前には9,000/mm³前後であつたものが、1日後、2日後で急激に減少し3日後から7日後まで最低レベルが持続し、特に200mg/kg 投与群では、1,000/mm³以下の白血球減少状態が3日後から7日後まで持続した

Fig. 1 Effect of CPA-administration on peripheral white blood cell counts of normal rats. Symbols: ●—●, CPA 100mg/kg ; ○—○, CPA 150mg/kg ; ■—■, CPA 200mg/kg ; ▲—▲, CPA nonadministrated. The data (n=5) represent the mean±SD.

Table 2 Effect of CPA on the occurrence of Candida pyelonephritis in rats t.u. inoculated with 10⁷ cells of *C. albicans* after vesical instillation treatment with 0.75% acetic acid solution

Dose of CPA (mg/kg)	No. of kidneys tested *	No. of Candida cells/g of kidney	No. of kidneys	No. of kidneys showing the grade of pyelonephritis			
				0	I	II	III
100	10	< 10 ²	4	2	0	2	0
		10 ² ~10 ³	4	1	3	0	0
		10 ⁴ ~10 ⁵	2	0	1	1	0
150	10	< 10 ²	2	2	0	0	0
		10 ² ~10 ³	6	0	5	1	0
		10 ⁴ ~10 ⁵	2	0	0	1	1
200	10	< 10 ²	2	2	0	0	0
		10 ² ~10 ³	1	0	1	0	0
		10 ⁴ ~10 ⁵	7	0	4	2	1
** 200	10	< 10 ²	8	8	0	0	0
		10 ² ~10 ³	1	1	0	0	0
		10 ⁴ ~10 ⁵	1	0	1	0	0

* The animals were sacrificed 7days after intravesical inoculation of *C. albicans*
** The animals were untreated with 0.75% acetic acid solution.

(Fig. 1). 以上の結果より、体重が最低レベルに減少し、末梢白血球数も最低レベルに低下した CPA 投与 3 日後に *C. albicans* を接種することとした。すなわち、CPA 投与 2 日後に酢酸処置し、翌日に *C. albicans* を経尿道的に接種する方法を用い、腎盂腎炎発生の有無を検討した。

一群 5 匹として上記方法で CPA100, 150 および 200 mg/kg を腹腔内へ投与し、 10^7 cells の *C. albicans* 菌液 1.0ml を接種 7 日後に、腎盂腎炎発生の有無を検討した (Table 2). $10^4 \sim 10^5$ cells/g の *C. albicans* 数を示した腎の頻度は、CPA200mg/kg 投与群で最も高く被験腎 10 腎中 7 腎を占め、*C. albicans* 数においても他群との間に有意差が認められた ($p < 0.05$). 組織学的には、CPA 投与量にかかわらずいずれの群でも被験腎の 70~80% に腎盂腎炎の所見が認められた。なお、CPA200mg/kg 投与酢酸無処置 10^7 cells 接種群の腎内生菌数は、被験腎 10 腎中 1 腎が $10^4 \sim 10^5$ cells/g を示したにすぎず、酢酸処置群に較べ有意に低値を示した ($p < 0.05$). また組織学的には被験腎 10 腎中 1 腎に腎盂腎炎の発生が認められたにすぎなかった。以上より、*Candida* 腎盂腎炎作成の前処置として CPA 200mg/kg 投与と酢酸処置を併施することとした。

次に接種菌量の腎盂腎炎発生に対する影響を検討するため、CPA 200mg/kg 投与および酢酸処置を行つたラットに 10^5 , 10^6 , 10^7 および 10^8 cells の *C. albicans* を接種し 7 日後の腎盂腎炎発生について検討した (Table 3). 10^4 cells/g 以上の *C. albicans* 数を示した腎は接種菌量 10^5 cells 群においては被験腎 10 腎中 3 腎にすぎなかったが、 10^6 , 10^7 および 10^8 cells 群では、それぞれ 10 腎中 6, 7, 5 腎であり、*C. albicans* 数においても 10^5 cells 群と 10^6 , 10^7 および 10^8 cells 群との間に有意差が認められた ($p < 0.05$). しかし、 10^6 , 10^7 , 10^8 cells 群間には有意差は認められなかった。組織学的に腎盂腎炎が認められた腎の頻度は、 10^5 cells 群では被験腎 10 腎中 4 腎であつたが、 10^6 , 10^7 および 10^8 cells 群においては高率でそれぞれ 8, 8 および 7 腎を示した。

以上の基礎的実験成績から、以下の本実験では、CPA 200mg/kg の腹腔内投与 2 日後に 0.75% 酢酸処置し、翌日 10^7 cells/ml の *C. albicans* 菌液 1.0ml を接種する方法を用いた。なお、接種 *Candida* 以外の汚染細菌が認められた腎も観察されたが、本研究においては *Candida* 腎盂腎炎の本態を解明することを目的としていることから、汚染細菌の分離されなかつた腎について検討した。

Table 3 Effect of inoculum sizes of *C. albicans* on the occurrence of *Candida* pyelonephritis in rats treated with CPA (200mg/kg) and 0.75% acetic acid solution

Inoculum size of <i>C. albicans</i> (cells)	No. of kidneys tested*	No. of <i>Candida</i> cells/g of kidney	No. of kidneys	No. of kidneys showing the grade of pyelonephritis			
				0	I	II	III
10^5	10	$< 10^2$	6	6	0	0	0
		$10^2 \sim 10^3$	1	0	1	0	0
		$10^4 \sim 10^5$	3	0	1	2	0
10^6	10	$< 10^2$	2	2	0	0	0
		$10^2 \sim 10^3$	2	0	2	0	0
		$10^4 \sim 10^5$	5	0	3	2	0
		$\geq 10^6$	1	0	0	1	0
10^7	10	$< 10^2$	2	2	0	0	0
		$10^2 \sim 10^3$	1	0	1	0	0
		$10^4 \sim 10^5$	7	0	4	2	1
10^8	10	$< 10^2$	3	3	0	0	0
		$10^2 \sim 10^3$	2	0	2	0	0
		$10^4 \sim 10^5$	5	0	1	4	0

* The animals were sacrificed 7 days after intravesical inoculation of *C. albicans*

Table 4 Histological grade of *Candida* pyelonephritis in rats after intravesical inoculation of *C. albicans*

Time after inoculation (days)	No. of kidneys tested	No. of kidneys without contaminated bacteria	No. of kidneys showing the grade of pyelonephritis			
			0	I	II	III
1	30	19 (63.3)	15	2	2 (2*)	0
3	30	18 (60.0)	11	3	4 (3*)	0
7	30	22 (73.3)	4	13	5 (4**)	0
14	30	27 (90.0)	7	15 (4**)	2 (1**)	3 (2**)
21	30	18 (60.0)	4	8	5 (2**)	1 (1**)
28	30	12 (40.0)	2	9	1 (1**)	0

* No. of kidneys with a papillary necrosis.
** No. of kidneys with a *Candida* bezoar in the pelvis.

II. 腎盂腎炎発生の経時的観察

1. 病理組織学的観察

汚染細菌の分離されなかつた腎は *Candida* 接種被験腎合計180腎中116腎 (64.4%) であつた (Table 4).

腎盂腎炎の発生率は、菌接種3日後までの腎と7日以降の腎で異なり、菌接種3日後までは腎盂腎炎の発生率は低く37腎中11腎 (29.7%) にすぎなかつたが、7日以降においては菌接種からの期間にかかわりなくその発生率は高く、79腎中62腎 (78.5%) であつた。腎盂腎炎の grade も菌接種3日後までの腎と7日以降の腎では明らかに異なつていた。すなわち、菌接種3日後までの腎では grade I と II がほぼ同数であつたのに対し、7日以降では grade I が最も多く、腎盂腎炎が認められた62腎中45腎 (72.6%) を grade I が占めた。なお、grade III の腎盂腎炎を示したものは3日後までは認められなかつたが、7日以降において4腎に認められた。次に、*Candida* 感染腎の組織像を Fig. 2 および 3 に一括して示した。すなわち、菌接種3日後までの腎病変についてみると、grade I を示した腎では、腎盂上皮の浮腫、剝離、脱落や小血管の拡張、出血等の急性炎症像が認められ、*Candida* 菌体は腎門蓋部を中心に腎盂上皮に付着し、一部は腎実質内まで侵入している所見が認められた (Fig. 2-A)。grade II を示した6腎中5腎 (83.3%, Table 4) において、*Candida* 菌体が腎乳頭部へ侵入しかつ著しい急性炎症像を伴つた腎乳頭壊死が観察され (Fig. 2-B)、一部には髄質にも *Candida* 菌体とともに炎症性反応が認められた (Fig. 2-C)。また大多数の例で皮質において、*Candida* 菌体のみが観察されたが炎症性反応はみら

れなかつた (Fig. 2-D)。

7日以降の腎病変については、腎盂上皮下に小円形細胞の浸潤、血管の増生および軽度の線維化が観察され、慢性炎症像を示していた。この慢性炎症像は grade の進行とともに腎内部へと拡がりを示した。なお、腎盂内に *C. albicans* が集まり菌塊を形成し、菌球を有する腎も認められ (Fig. 3-A)、その場合、菌球に接する腎盂上皮および髄質には高度の小円形細胞浸潤が認められた (Fig. 3-B)。また、この時期の菌球は好中球および壊死物質を含み、かつ大型で肉眼的にも観察可能で、あるものは腎盂を満たしていた。これらの菌球は、grade I を示した45腎中4腎 (8.9%)、grade II を示した13腎中8腎 (61.5%)、grade III を示した4腎中3腎 (75.0%) に認められた (Table 4)。

2. 腎内生菌数と腎盂腎炎の grade
被験腎の腎内生菌数とその腎における腎盂腎炎の grade との関係を Fig. 4 に示した。両者間には、菌接種3日後を除いて有意の関係が認められ、腎内生菌数が増加するに従い腎盂腎炎の grade が進行する成績が得られた。10⁴ cells/g 以上の生菌数を示した腎に關し、grade I 以上の腎盂腎炎を有した腎数は、菌接種3日後までは18腎中10腎 (55.6%) であつたのに対し7日以降の腎については35腎中34腎 (97.1%) と高率であつた。また、腎乳頭壊死および腎盂内菌球の観察された腎では、全例腎盂腎炎が認められ、菌接種後の期間にかかわりなくいずれの腎においても、生菌数は10⁴ cells/g 以上であつた。

3. 尿中生菌数と腎内生菌数および腎盂腎炎の grade

Fig. 2 Photomicrographs showing acute *Candida* pyelonephritis of rats 1-3 days after inoculation. A, the fornix was invaded by both pseudohyphal and yeast forms of *C. albicans* and slightly showed inflammatory changes (PAS stain, reduced from $\times 100$). B, necrotizing changes were seen at the tip of the papilla (PAS stain, reduced from $\times 40$). C, the forms of *C. albicans* were associated with inflammatory reactions in the collecting tubules in the medulla (PAS stain, reduced from $\times 200$). D, the forms of *C. albicans* were not associated with any inflammatory reaction in the glomeruli and tubules in the cortex (PAS stain, reduced from $\times 400$).

Fig. 2-A

Fig. 2-B

Fig. 2-D

認められた。また、尿中生菌数が 10^3 cells/ml 以上を示したラット22匹に関しては21匹 (95.5%) に腎盂腎炎像が認められた。

次に、尿中生菌数と腎盂腎炎の grade との関係について検討すると、尿中生菌数は grade I と II, grade II と III との間に有意差が認められ ($p < 0.05$)、腎盂腎炎の grade が高くなるにつれて、尿中生菌数は増加した (Table 5)。

4. 他臓器での *Candida* 病変の観察

膀胱、肝および肺における *C. albicans* による病変を組織学的に観察した。膀胱病変については、菌接種3日後までのラット30匹中12匹 (40.0%) に *Candida* 病変が観察され、急性炎症像とともに *Candida* 菌体は膀胱粘膜に付着し、一部には筋層内に存在するものも認められた。しかし、7日以降になると急性炎症像は消失し、*Candida* 菌体も観察されなくなった。肝においては、菌接種1日後には15匹中2匹 (13.3%)、菌接種

菌接種3日後までの8匹、7日以降の32匹の合計40匹について尿中生菌数と腎内生菌数との関係を Fig. 5 に示した。腎内生菌数の多い場合には尿中生菌数も多く、両者間には有意の相関関係が認められた ($p < 0.01$)。さらに尿中生菌数が10 cells/ml 以上を示したラット30匹に関しては高率 (86.7%) に腎盂腎炎像が

Fig. 3 Photomicrographs showing histological findings of *Candida* pyelonephritis of rats at a chronic phase 7-28 days after inoculation. A, the renal pelvis was filled with a *Candida* bezoar (PAS stain, reduced from $\times 10$). B, a marked inflammatory reaction was underneath the pelvic mucosa (PAS stain, reduced from $\times 100$).

Fig. 3-A

Fig. 3-B

Fig. 4 Relationship between the histological grade of *Candida* pyelonephritis and renal *Candida* population. Symbols : $\blacktriangle$, kidneys with a papillary necrosis ; $\circ$, kidneys with a *Candida* bezoar in the renal pelvis ; $\bullet$, kidneys without a papillary necrosis and a *Candida* bezoar.

肺中隔を中心に観察されたが、いずれも炎症像は極めて軽度であった。

5. 死亡ラットにおける *Candida* 病変の観察

C. albicans 接種 7 日後までに死亡した15匹について腎、膀胱、肝および肺における *C. albicans* による病変の有無を検討した (Table 6)。腎では30腎中26腎 (86.7%) に *Candida* 病変が観察され、膀胱、肝および肺では、それぞれ66.7、60.0および66.7%に *Candida* 病変が観察された。

6. 血中D-arabinitol 値

組織学的に腎以外の他臓器に *Candida* 病変が認められなかった菌接種 3 日後までの20匹 (A 群)、同じく 7 日以降の33匹 (B 群) および腎以外にも *Candida* 病変が認められた 5 匹 (全例菌接種 3 日以内、C 群) の 3 群について血中D-arabinitol 値を検討した (Table 7)。A 群20匹中 9 匹 (45.0%) にD-arabinitol が検出され、その最高値は3.2 μ g/ml であった。C 群においては 5 匹全てにD-arabinitol が検出され、最低1.0 μ g/ml か

3 日後には15匹中 6 匹 (40.0%) に *Candida* 病変が観察されたが、7 日以降には全く観察されなくなった。肺においても同様に菌接種 1 日後、3 日後にそれぞれ15匹中 1 匹 (6.7%) および 2 匹 (13.3%) に *Candida* 病変が観察されたが、7 日以降には観察されなくなった。Fig. 6 に肝における *Candida* 病変を、Fig. 7 に肺における *Candida* 病変を示した。すなわち、肝では *Candida* 菌体は静脈様洞を中心に、また肺においては

Fig. 5 Relationship between renal and urinary *Candida* populations. Symbols : $\triangle$, kidneys showing Grade 0, 1-3 days after inoculation ; $\blacktriangle$, kidney showing grade I, 1-3 days after inoculation ; $\circ$, kidney showing grade 0, 7-28 days after inoculation ; $\bullet$, kidneys showing grade I, 7-28 days after inoculation ; $\blacksquare$, kidneys showing grade II, 7-28 days after inoculation ; $\blacklozenge$ kidneys showing grade III, 7-28 days after inoculation.

Table 5 Relationship between the histological grade of *Candida* pyelonephritis and urinary *Candida* population

Histological grade of pyelonephritis	No. of rats tested	No. of urinary <i>Candida</i> population (log.)
0	8	1.988 $\pm$ 1.718*
I	20	2.885 $\pm$ 1.734
II	9	4.205 $\pm$ 0.340
III	3	5.114 $\pm$ 0.578

* Mean $\pm$ SD.

Fig. 6 Note pseudohyphae in the liver 1 day after inoculation of *C. albicans*. PAS stain, reduced from $\times 400$.

Fig. 7 Note both pseudohyphal and yeast forms of *C. albicans* in the lung 1 day after inoculation of *C. albicans*. PAS stain reduced from $\times 100$.

Table 6 Detection rates of *Candida* lesions in organs of the rats dead within 7 days after intravesical inoculation of *C. albicans*

Organs	No. of organs tested	No. (%) of organs with <i>Candida</i> lesions
Kidney	30	26 (86.7)
Cortex	30	25 (83.8)
Medulla	30	18 (60.0)
Pelvis	30	20 (66.7)
Urinary bladder	15	10 (66.7)
Liver	15	9 (60.0)
Lung	15	10 (66.7)

ml 以下の値であつた。

また、腎内生菌数と血中 D-arabinitol 値の関係にお

ら最高3.2 μ g/mlを示した。しかし、B群においては、腎病変の有無にかかわらず全例D-arabinitolは検出されず、3群間のD-arabinitol値には有意差が認められた(p<0.05)。さらに、菌接種3日後までのA群およびC群の25匹についてD-arabinitol値と腎盂腎炎の有無および腎内生菌数との関係について検討した(Fig. 8)。腎盂腎炎が認められた10匹中8匹(80.0%)に血中よりD-arabinitolが検出され、しかもそのうち7匹(87.5%)が1.0 μ g/ml以上の値を示した。一方、腎盂腎炎の認められなかったラットでは15匹中8匹(53.3%)にD-arabinitolが検出されたが全例1.0 μ g/

Table 7 Serum levels of D-arabinitol

Group*	No. of rats tested	Serum level of D-arabinitol (μg/ml)
A	20	0.55 ± 0.88**
B	33	0
C	5	1.65 ± 0.89

* A : rats without Candida lesions in liver and lung 1~3days after inoculation.
B : rats without Candida lesions in liver and lung 7~28days after inoculation.
C : rats with Candida lesions in liver and/or lung 1~3days after inoculation.
** Mean ±SD.

Fig. 8 Relationship between serum levels of D-arabinitol and renal Candida populations. All of sera were obtained from the rats sacrificed 1-3 days after inoculation of *C. albicans*. Symbols : ○, rats without Candida pyelonephritis ; ●, rats with Candida pyelonephritis ; □, rats without Candida pyelonephritis with Candida lesions in liver and/or lung ; ■, rats with Candida pyelonephritis with Candida lesions in liver and/or lung.

いては、 10^4 cells/g 以上を示したラット15匹中11匹 (73.3%) にD-arabinitol が検出され、そのうち9匹 (81.8%) は $1.0\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示した。特に、腎以外にも Candida 病変が認められたC群の5匹は全例 10^4 cells/g 以上の腎内生菌数でかつ $1.0\mu\text{g/ml}$ 以上の血中D-arabinitol 値を示した。*C. albicans* 数が 10^4 cells/g 未満を示したラットにおいても、10匹中5匹 (50.0%) にD-arabinitol は検出されたがいずれも $1.0\mu\text{g/ml}$ 以下の値であった。なお、血中D-arabinitol 値と血中クレアチニン値の関係について検討したが、両者間には有意の相関関係は認められなかった。

考 案

播種性 Candida 症患者では *C. albicans* による腎病変の頻度が最も高く、*C. albicans* が他臓器に比し腎に高い感受性を有していることが報告され^{21)~23)}、実験的にもマウスにおける血行性 Candida 感染症で、*C. albicans* の静注直後の播種性 Candida 急性感染死を免れたマウスでは、諸臓器から *C. albicans* が徐々に排菌され腎においてのみ感染が持続することが指摘されている^{9)~14)}。1953年、Albers ら²⁴⁾が、Candida 血症を証明できず、腎のみに Candida 病変が認められ、他臓器には Candida 病変が見い出せなかつた症例を報告して以来、同様の症例報告が散見されるようになり^{25)~27)}、Tennant ら²⁵⁾はこれを primary renal candidiasis と称した。primary renal candidiasis の感染経路については血行性や上行性が考えられているが、Tennant ら²⁵⁾は primary renal candidiasis は女性に多いことなどより上行性感染経路を推測し、上行性感染による腎病変から播種性 Candida 症へ進展する可能性も示唆されている²¹⁾²⁶⁾²⁸⁾²⁹⁾。

実験的研究の多くは血行性によるものであり、上行性感染による研究は、Parkash ら¹⁵⁾、Halata ら¹⁶⁾による報告が散見されるにすぎない。そこで著者は、*C. albicans* の上行性感染による腎盂腎炎の作成を試みた。

腎盂腎炎モデルを作成するにあたり、実験動物や起炎菌の種類について考慮する必要があるとともに、腎盂腎炎を確実に高率に発生させるために尿路へ何らかの障害を与えたり、場合によつては全身的にも何らかの障害を与えることが必要であることは従来より指摘されているところである。ことにいわゆる弱毒菌感染惹起のためには必須のものと考えられる。現在までに報告されている実験的 Candida 腎盂腎炎作成法を文献的にみると、まず実験動物としてはマウスが最も多く^{9)~14)}その他ラット¹⁶⁾³⁰⁾、モルモット³¹⁾³²⁾、ウサギ¹⁵⁾イヌ³³⁾などが使用され、感染経路としては前述のごとく圧倒的に血行性が多い^{9)~14)31)~33)}。尿路に障害を与える方法としては、ビーズ玉を膀胱内へ挿入する方法¹⁵⁾、全身的に障害を与える方法としては、副腎皮質ホルモン¹⁰⁾やCPA³³⁾などの薬剤投与や全身に放射線を照射する方法³⁴⁾などが報告されている。著者は上行性感染による腎盂腎炎の作成を目的とするところから、実験動物としては経尿道的操作が容易でかつ多数を一度に処置可能な雌性ラットを使用した。また、使用菌株は標準株として最も繁用されている一つである *C. al-*

bicans, ATCC 10259 株を使用した。

著者は尿路障害として膀胱尿管逆流現象（以下、VUR）をとりあげた。ラットの VUR に関して、折戸¹⁸⁾は 0.75% 酢酸溶液処置にて化学的膀胱炎を作成したラットに、24 時間後 0.5ml の造影剤を膀胱内に注入することにより 80% に、菅田³⁵⁾は正常ラットの膀胱内に 1.0ml の造影剤を注入することにより 77.1% に VUR が発生すると報告している。著者はこれらの報告を参考にして、0.75% 酢酸溶液 0.5ml 注入 24 時間後に 1.0 ml の菌液を注入し、直ちに 30 分間外尿道口をクリップする方法を用いた。しかしながら、この方法のみでは注入菌数の多寡にかかわらず *Candida* 腎盂腎炎は作成できなかつた。臨床的に、尿中より *C. albicans* が分離される症例の多くが高齢者や抗癌剤投与などのいわゆる *compromised host* である^{31)~7)}ことより、腎盂腎炎発生のためにはさらに全身的な障害を与える必要があると考えられた。

Ruthe ら³³⁾は、CPA が投与されたイヌに血行性播種性 *Candida* 症を作成し、他の研究者も *Candida* 以外の感染実験で CPA 投与による宿主の易感染性を報告している^{36)~38)}。CPA などのアルキル化剤は細胞核に直接作用して DNA 分子に変性を起こし、特に CPA は白血球に対する作用が速やかでかつ可逆性であると報告されている^{39)~41)}。そこで著者は短時間で白血球減少による易感染状態が達成できる可能性を有し、かつ臨床的にも使用頻度の高い CPA を使用して *C. albicans* による腎盂腎炎の作成を試みた。当然のことながら、CPA 投与により顆粒球を中心とする炎症細胞が抑制されることより、炎症像が明確に表現されないのではないかとの懸念が生じる。荒木¹⁹⁾は CPA を投与したラットに *Proteus mirabilis* による上行性腎盂腎炎について、皮質膿瘍の出現は菌接種 24 時間後に既に形成されたと報告し、大井ら³⁸⁾も CPA 投与ウサギに *Pseudomonas maltophilia* および *Pseudomonas cepacia* で上行性腎盂腎炎の作成に成功している。また、Jackson ら⁴²⁾は同じアルキル化剤である nitrogen mustard にて顆粒球減少症を惹起させたラットに *Escherichia coli* を上行性に接種し、無処置群との間に腎盂腎炎の発生および程度に有意差はなく、顆粒球減少は感染の成立や進行に与える影響は少ないと述べており、CPA 処置にても十分に炎症は惹起可能であると考えられた。CPA の投与方法、投与量および投与から菌接種までの期間は使用動物、使用菌種の違いもあり必ずしも一定していない。そこで著者は、CPA をラット腹

腔内へ投与し経時的に体重変化および末梢白血球数を観察することにより CPA の投与量および投与から菌接種までの期間を決定した。さらに、膀胱酢酸処置や注入菌量に関する基礎的検討より、前述のごとき方法に決定した。この方法により、組織学的に腎盂腎炎は 80%、腎内 *C. albicans* 数が 10^4 cells/g 以上を示したものが 70% であつた。これらの成績は、Parkash ら¹⁵⁾のウサギの上行性腎盂腎炎モデルにおける発生率 32% に比し高率で、しかも本法は煩雑な手術操作を必要とせず、一度に多数例を処置できるという点で優れた方法であると考えられた。

動物実験における血行性 *Candida* 腎盂腎炎の組織学的研究に関しては、詳細な報告がなされている^{9)~14)}。すなわち、マウスを用いた腎盂腎炎モデルでは、感染初期には毛細血管より尿管へ侵入した *C. albicans* は、尿管を破壊し腎皮質に無数の微小膿瘍を形成するが、髄質や腎盂にはほとんど影響を与えない。しかし、7 日以降には皮質病変は消失し、*C. albicans* は集合管内に充満し、乳頭壊死を惹起し、腎盂内に菌球を形成して水腎症や萎縮腎の原因となることが報告されている。著者の作成した上行性腎盂腎炎モデルでは、菌接種 3 日後までは腎盂腎炎の発生は 29.7% と低率で、腎盂腎炎の grade は I と II がほぼ同数で炎症部位は腎盂および髄質、特に乳頭部であり、皮質にはほとんど炎症像が認められなかつた。また、7 日以降においては、腎盂腎炎の発生は 78.5% と高率となるが軽度のものが多く、炎症が腎盂に局限する grade I が 72.6% を占めた。しかし、grade II や III の腎盂腎炎も少数例ながら認められ、それらの腎盂内には菌球が高率に観察された。なお、この時期において血行性モデルで観察されている乳頭壊死や萎縮腎は観察されなかつた。著者の観察したこれらの腎病変は、Parkash ら¹⁵⁾のウサギにおける成績、Halata ら¹⁶⁾のラットにおけるいずれも上行性腎盂腎炎についての成績とほぼ一致するものであつた。

C. albicans による腎乳頭壊死の臨床例は諸家により報告され^{29)~43)}、特に深在性 *Candida* 症の剖検例において Tomaszefski ら⁴⁴⁾は 21%、Salfelder ら⁴⁵⁾は 27% に腎乳頭壊死を認め、*Candida* 腎病変の特徴的所見であると報告している。実験的には、Louria ら¹⁰⁾は *C. albicans* の静注 3 日後に、Hurley ら¹²⁾は 11 日後に腎乳頭壊死を認めているが、いずれも血行性に乳頭内の集合管に *Candida* 菌体が侵入することにより乳頭壊死を惹起したものであり、上行性モデルにおける成

立とはやや異なっていると考えられた。本モデルでは VUR により腎盂内に至った *C. albicans* は、乳頭部を中心に腎実質内に侵入し、髓質高浸透圧状態下で増殖し⁴⁶⁾、乳頭部の血管障害を介して⁴⁴⁾、乳頭壊死を惹起することが考えられた。さらに、乳頭部を中心に増殖した *C. albicans* は、連続性あるいは管内性に腎内部へと侵入する所見が認められた。しかし、菌接種 3 日後まで腎実質内に認められた *Candida* 菌体は、以後消失し、腎盂内に菌球として観察されるのみとなつた。臨床での報告をみると²¹⁾²²⁾²⁴⁾²⁷⁾²⁹⁾⁴³⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾、*Candida* 腎病変において菌球はしばしば尿中に排泄され尿路を閉塞したり、さらに腎盂腎炎を進行させたりすることが指摘されている。本モデルにおいても出現し、腎盂腎炎の進行とともに菌球の占める割合も増加した。

以上をまとめると、*C. albicans* による上行性腎盂腎炎では、まず乳頭壊死が *C. albicans* の乳頭内侵入および増殖により生じ、これに壊死物質などが混じ次第に菌球は増大し、この菌球が持続的に腎盂粘膜を刺激し、腎盂炎からさらに腎実質の炎症へと再び病変を拡大していることが推察された。臨床報告例を考え合わせると、慢性期の *Candida* 腎盂腎炎における菌球の重要性が本実験によりさらに裏付けられたものと考えられた。

実験的 *Candida* 腎盂腎炎における腎内生菌数について検討している報告は少ないが⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾、進行性慢性腎盂腎炎では腎内生菌数が多いことが指摘されている¹⁴⁾。今回の実験成績においては、急性、慢性にかかわらず腎内生菌数が増加するにしたがい腎盂腎炎は高度になる傾向が示された。このことは、乳頭壊死や腎盂内菌球の認められた腎では、腎内生菌数も多く高度の腎盂腎炎を示していたことにも関連があらう。

細菌性腎盂腎炎の診断において、尿中からの原因菌の分離同定は重要であり、Kass⁴⁹⁾が提唱した尿中生菌数を基準とする原因菌決定法はほぼ確立されたものとして認められている。また剖検例において細菌尿と腎内生菌数あるいは細菌尿と腎病理所見との対比検討がなされ、いずれも高い相関性のあることが判明している⁵⁰⁾。一方、*Candida* 尿については、一定以上の尿中 *Candida* 数が尿路 *Candida* 症の診断に必要であるとの報告もあるが⁴³⁾、*C. albicans* は健康人の尿中には存在しないため導尿や膀胱穿刺などの適切な採尿法がなされて *C. albicans* が分離されればその菌数にかかわらず診断的に意義があるとの報告もあり²³⁾²⁸⁾⁵¹⁾、その考え方をめぐって統一見解は得られていない。今回

の実験成績を検討すると、尿中 *Candida* 数は腎内 *Candida* 数をかなり正確に反映しており、しかも尿中 *Candida* 数が 10 cells/ml 以上を示したラットでは高率 (86.7%) に腎盂腎炎が認められ、さらに腎盂腎炎の grade の進行とともに尿中 *Candida* 数の増加が認められた。以上の成績は、腎のみに *Candida* 病変が存在しているならば、*Candida* 尿の存在は菌数にかかわらず重要な意義があり、しかもその菌数よりある程度腎病変を把握できるということを示したものと考えられた。また、前述したごとく尿中の菌球の検索は重要で、菌球の証明は活動性病変の存在を強く示唆しているものと考えられた。

ところで *Candida* 腎盂腎炎をはじめとする深在性 *Candida* 症を免疫学的に診断しようとする試みがなされている^{17)20)52)~61)}。*Candida* 沈降抗体や凝集素などの抗体を測定する方法は^{52)~54)}、*Candida* 病変を有する患者の多くが、副腎皮質ホルモン剤、抗癌剤、免疫抑制剤などの投与により免疫不全状態にあるため²³⁾不適当な場合が多く⁴⁾¹⁷⁾⁵⁴⁾⁶²⁾、またそうでなくとも抗体産生までに一定期間を必要とするため播種性 *Candida* 症のごとき早期診断が要求される症例には不適当である⁶²⁾。一方、血中の *Candida* 抗原を検出しようとする試みとして、enzyme-linked immunosorbent assay⁵⁵⁾ enzyme-immunosorbent assay-inhibition technique⁵⁶⁾、passive hemagglutination inhibition⁵⁷⁾などが報告されているが手技が煩雑であることもあり十分に活用されるに至っていない⁶²⁾。近年、操作が簡単でしかも微量の試料から目的とする物質を迅速に分離、検出でき、しかも検出感度が優れている GLC を用いて血中の *Candida* 細胞成分である mannose⁵⁸⁾や *Candida* 属の主な代謝産物である D-arabinitol^{17)59)~61)}を測定する方法が報告されている。D-arabinitol は健康人血中にも微量ながら存在し⁵⁹⁾⁶⁰⁾、腎不全時でその血中濃度は上昇するとの報告⁶⁰⁾⁶¹⁾もあるが、*Candida* 腎盂腎炎などの深在性 *Candida* 症患者では有意の上昇を認めた報告も散見される¹⁷⁾⁵⁹⁾。Eng ら⁶¹⁾はマウスを用いた血行性 *Candida* 腎盂腎炎モデルで血中 D-arabinitol 値の上昇を認めている。そこで著者は、本モデルにおける血中 D-arabinitol 値を GLC を用いて測定し、その有用性を検討した。その結果、組織学的に腎実質内に *Candida* 菌体が認められる菌接種 3 日後までのラットでは、血中 D-arabinitol 値は有意に高く、当然のことながら、腎盂腎炎症ラットおよび腎内生菌数の多いラットでは、1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示した

ものが多かつた。また、腎以外にも *Candida* 病変を有したラットでは、いずれも $1.0\mu\text{g/ml}$ 以上の血中 D-arabinitol 値を示していた。なお、前述のごとく血中 D-arabinitol 値は腎障害時に上昇するとの報告もみられるが⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾、今回の検討では腎機能と血中 D-arabinitol 値の間には、有意の相関関係は認められなかつた。以上の成績は *C. albicans* が上行性に腎に到達し腎実質内に侵入増殖し炎症を発生させた時、すなわち腎血管内へ *C. albicans* が侵入可能な状態にある時に血中に D-arabinitol は高濃度に検出され、さらに *C. albicans* の他臓器への播種とともに血中濃度がさらに上昇することを示唆しているものと考えられた。これらの結果は、臨床応用への可能性を示唆しており、血中 D-arabinitol の測定は診断ならびに病期の決定に有用となり得ることが考えられた。

結 語

ラットを用いて *C. albicans* による上行性腎盂腎炎モデルを作成し、このモデルについて組織学的、細菌学的に検討するとともに、尿中 *Candida* 数の測定および *Candida* 属の主な代謝産物である D-arabinitol の血中濃度を測定し、その有用性について検討した。

1) CPA 200mg/kg 腹腔内投与および酢酸処置したラットに *C. albicans* の 10^7 cells を経尿道的に膀胱内へ接種することにより、菌接種 7 日後には、組織学的に腎盂腎炎は被験腎の 80% に発生した。

2) 腎内生菌数の増加とともに腎盂腎炎は高度となる傾向が認められ、特に菌接種 7 日以降の腎ではその傾向は顕著であつた。また乳頭壊死、腎盂内菌球の認められた腎では、腎内生菌数は多く、腎盂腎炎の grade も高かつた。

3) 腎内生菌数と尿中生菌数との間には有意の相関関係が認められた ($p < 0.01$)。また、尿中生菌数が 10^4 cells/ml 以上を示したラットでは高率に腎盂腎炎の発生が認められ (86.7%)、腎盂腎炎の grade が高くなるにつれて尿中生菌数は増加する傾向が認められた。

4) 血中 D-arabinitol は、菌接種 3 日後までのラットのみで検出され、腎盂腎炎の存在したラットおよび腎内生菌数の多いラットではその濃度は高値を示した。また、腎以外にも *Candida* 病変の認められたラットでは、血中 D-arabinitol 値は全例 $1.0\mu\text{g/ml}$ 以上の高値を示した。

以上の実験成績より、*C. albicans* による上行性腎盂腎炎は、初期には腎乳頭壊死を特徴とする急性炎症で、その後菌球をともなう腎盂に局限した軽度の慢性腎盂

腎炎を示し、いずれも腎内生菌数や尿中生菌数にその程度が反映されていることが判明した。さらに *Candida* 腎盂腎炎の診断にあたって尿中生菌数が重要であり、また血中 D-arabinitol 値の測定は診断および病期の決定に有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を頂いた恩師久住治男教授および本学微生物学教室西田尚紀教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり御教示、御助言を賜わつた大川光央助教授および本学微生物学教室中村信一助教授に深謝します。また、推計処理において御教示頂いた本学衛生学教室橋本和夫教授に深謝します。

さらに本研究において御協力頂いた当教室員各位ならびに微生物学教室員各位に感謝するとともに、病理標本作製に協力を惜しまれなかつた田中耕一技官に感謝します。

なお、本論文の要旨は、第70回日本泌尿器科学会総会および第25回日本腎臓病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Seelig, M.S.: The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infection. *Amer. J. Med.*, 40, 887—917, 1966.
- 2) Toala, P., Schroeder, S.A., Daly, A.K. and Finland, M.: *Candida* at Boston city hospital. Clinical and epidemiological characteristics and susceptibility to eight antimicrobial agents. *Arch. Intern. Med.*, 126, 983—989, 1970.
- 3) Hart, P.D., Russell, E. Jr. and Remington, J.S.: The compromised host and infection. II. Deep fungal infection. *J. Infect. Dis.*, 120, 169—191, 1969.
- 4) Krick, J.A. and Remington, J.S.: Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukaemia and lymphoma. *Clin. Haematol.*, 5, 249—310, 1976.
- 5) Armstrong, D.: Infectious complications in cancer patients treated with chemical immunosuppressive agents. *Transplant. Proc.*, 5, 1245—1248, 1973.
- 6) 螺良英郎, 河野通昭, 久野悟郎, 滝下佳寛: 真菌の臨床. opportunistic fungus infection. *総合臨牀*, 21, 2252—2258, 1972.
- 7) Hutter, R.V.P. and Collins, H.S.: The occurrence of opportunistic fungus infections in a cancer hospital. *Lab. Invest.*, 11, 1035—1045, 1962.
- 8) 岡所 明, 徳永周二, 庄田良中, 池田彰良, 島村正喜, 平野章治, 大川光史, 久住治男: 当科における最近 2 年間 (1980—1981 年) の尿路感染症患者尿中分離菌の検討. 第29回日本化学療法会東日本支部総会予稿集, (1982).
- 9) Louria, D.B. and Finkel, G.: *Candida* pyelone-

- phritis. In Progress in Pyelonephritis, Kass, E. H., p. 179—184, F.A. Davis Co., Philadelphia, 1965.
- 10) Louria, D.B., Fallon, N. and Browne, H.G.: The influence of cortisone on experimental fungus infections in mice. *J. Clin. Invest.*, **39**, 1435—1449, 1960.
 - 11) Louria, D.B., Brayton, R.G. and Finkel, G.: Studies on the pathogenesis of experimental *Candida albicans* infections in mice. *Sabouraudia*, **2**, 271—283, 1963.
 - 12) Hurley, R. and Winner, H.I.: Experimental renal moniliasis in the mice. *J. Path. Bact.*, **86**, 75—82, 1963.
 - 13) Adriano, S.M. and Schwarz, J.: Experimental moniliasis in mice. *Amer. J. Path.*, **31**, 859—873, 1955.
 - 14) 塚田 修: マウスのカンジタ症に発生する片側性腎病変とその成因について. *日泌尿会誌*, **73**, 446—461, 1982.
 - 15) Parkash, C., Chugh, T.D., Gupta, S.P. and Thanic, K.D.: *Candida* infection of urinary tract—an experimental study. *J. ass. Phys. India*, **18**, 497—502, 1970.
 - 16) Halata, M., Prát, V., Slugeň, I., Liška, M. and Konícková, L.: Experimental ascending *Candida* infection in urinary way. *Čas. Lék. čes.*, **110**, 553—558, 1971.
 - 17) Kiehn, T.E., Bernard, E.M., Gold, J.W.M. and Armstrong, D.: Candidiasis: Detection by gas-liquid chromatography of D-arabinitol, a fungal metabolite, in human serum. *Science*, **206**, 577—580, 1979.
 - 18) 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.
 - 19) 荒木 徹: 腎盂腎炎の細胞性免疫に関する研究: 変形菌による実験的ラット逆行性腎盂腎炎における adoptive immunity. *日泌尿会誌*, **68**, 771—779, 1977.
 - 20) Sweeley, C.C., Bentley, R., Makita, M. and Wells, W.W.: Gas-liquid chromatography of trimethylsilyl derivatives of sugar and related substances. *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 2497—2507, 1963.
 - 21) Lehner, T. and Lond, M.B.: Systemic candidiasis and renal involvement. *Lancet*, **27**, 1414—1416, 1964.
 - 22) Clark, R.E., Minagi, H. and Palubinskas, A.J.: Renal candidiasis. *Radiology*, **101**, 567—572, 1971.
 - 23) Michigan, S.: Genitourinary fungal infections (review article). *J. Urol.*, **116**, 390—397, 1976.
 - 24) Albers, D.D.: Monilial infection of the kidney: case report. *J. Urol.*, **68**, 32—38, 1953.
 - 25) Tennant, F.S. Jr., Remmers, A.R. Jr. and Perry, J.E.: Primary renal candidiasis. *Arch. Intern. Med.*, **122**, 435—440, 1968.
 - 26) Schönebeck, J. and Winbland, B.: Primary renal *Candida* infection. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **5**, 281—284, 1971.
 - 27) Taylor, H. and Rundle, J.A.: Acute moniliasis of the urinary tract. *Lancet*, **21**, 1236, 1952.
 - 28) Schönebeck, J. and Ansehn, S.: The occurrence of yeast-like fungi in the urine under normal conditions in various types of urinary tract pathology. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **6**, 123—128, 1972.
 - 29) Kneppshield, J.H., Feller, H.A. and Leb, D.E.: Papillary necrosis due to *Candida albicans* in a renal allograft. *Arch. Intern. Med.*, **122**, 441—444, 1968.
 - 30) Miraglia, G.J. and Renz, K.J.: Experimental urinary infection in rats caused by *Candida albicans*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **3**, 474—477, 1973.
 - 31) 石神襄次, 日野 豪, 渡辺昌平, 原本茂俊, 井口久男: 尿路カンジタ症の臨床並びに実験的研究. II, 実験編. *泌尿紀要*, **1**, 238—245, 1955.
 - 32) Winner, H.I.: Experimental moniliasis in the guinea-pig. *J. Path. Bact.*, **79**, 420—423, 1960.
 - 33) Ruthe, R.C., Andersen, B.R., Cunningham, B.L. and Epstein, R.B.: Efficacy of granulocyte transfusions in the control of systemic candidiasis in the leukopenic host. *Blood*, **52**, 493—498, 1978.
 - 34) Schönebeck, J.: Studies on *Candida* infection of the urinary tract and on the antimycotic drug 5-fluorocytosine. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **supple. 11**, 14—16, 1972.
 - 35) 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.
 - 36) 川崎賢二, 関口金雄, 小川正俊, 辻 明良, 五島嗟智子: Opportunistic pathogen と宿主防衛機能の関連について—実験的白血球減少症マウスにおける各菌種の易感染化と抗菌薬の治療効果について. *Chemotherapy*, **28**, 14—21, 1980.
 - 37) Cozad, G.C. and Lindsey, T.J.: Effect of cyclophosphamide on *Histoplasma capsulatum* infections in mice. *Immunity*, **9**, 261—265, 1974.
 - 38) 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 川島尚志, 岡元健一郎: *Pseudomonas* 属菌による実験的腎盂腎炎の成立について. *日泌尿会誌*, **69**, 1207, 1978.

- 39) 名喜真武男, 皆見紀久男: 真菌症の臨床: 真菌症と発症要因とくに免疫不全と chronic mucocutaneous candidiasis. 綜合臨牀, 21, 2265—2277, 1972.
- 40) Druckrey, H., Stenihoff, D., Nakayama, M., Preussmann, R. and Anger, K.: Experimentelle Beiträge zum Dosis-Problem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan. Dtsch. med. Wschr., 88, 651—663, 1963.
- 41) Druckrey, H., Steinhoff, D., Nakayama, M., Preussmann, R. and Anger, K.: Experimentelle Beiträge zum Dosis-Problem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan. Dtsch. med. Wschr., 88, 715—721, 1963.
- 42) Jackson, G.G., Arana, J.A. and Kozji, V.M.: Retrograde pyelonephritis in the rat and the role of certain cellular and humoral factors in the host defense. In Progress in Pyelonephritis, Kass, E.H., p. 202—210, F.A. Davis Co., Philadelphia, 1965.
- 43) Guze, L.B. and Haley, L.D.: Fungus infections of the urinary tract. Yale. J. Biol. Med., 30, 292—305, 1958.
- 44) Tomashefski, J.F. Jr. and Abramowsky, C.R.: Candida-associated renal papillary necrosis. Am. J. Clin. Pathol., 75, 190—194, 1981.
- 45) Salfelder, K., Ueda, K., Quiroga, E.L. and Schwarz, J.: Visceral candidosis. Anatomic study of 34 cases. Curr. Top. Pathol., 64, 177—224, 1977.
- 46) Andriole, V.T. and Epstein, F.H.: Prevention of pyelonephritis by water diuresis: Evidence for the role of medullary hypertonicity in promoting renal infection. J. Clin. Invest., 44, 73—79, 1965.
- 47) Schönebeck, J., Andersson, L., Lingårdh, G. and Winblad, B.: Ureteric obstruction caused by yeast-like fungi. Scand. J. Urol. Nephrol., 4, 171—175, 1970.
- 48) Shelp, W.D., Wen, S.-F. and Weinstein, A.B.: Ureteropelvic obstruction caused by Candida pyelitis in homotransplanted kidney. Arch. Intern. Med., 177, 401—404, 1966.
- 49) Kass, E.H.: Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. With observation on the use of methionine as a urinary antiseptic. Arch. Intern. Med., 100, 709—714, 1957.
- 50) 松本文夫, 齊藤 篤, 大森雅久, 香川景継: 細菌性腎盂腎炎と細菌尿. 日本臨牀, 25, 480—485, 1967.
- 51) Kozinn, P.J. and Taschdjian, C.L.: Candida albicans: Saprophyte or pathogen? A diagnostic guideline. J.A.M.A., 198, 190—192, 1966.
- 52) Chilgren, R.A., Hong, R. and Quie, P.G.: Human serum interaction with Candida albicans. J. Immunol., 101, 123—132, 1968.
- 53) Winner, H.I.: A study of Candida albicans agglutinins in human sera. J. Hyg., 53, 509—512, 1959.
- 54) Filice, G., Yu, B. and Armstrong D.: Immunodiffusion and agglutination test for Candida in patients with neoplastic disease: Inconsistent correlation of results with invasive infections. J. Infect. Dis., 135, 349—357, 1977.
- 55) Hardings, S.A., Brody, J.P. and Normansell, D. E.: Antigenemia detected by enzyme-linked immunosorbent assay in rabbits with systemic candidiasis. J. Lab. Clin. Med., 95, 959—966, 1980.
- 56) Segal, E., Berg, R.A., Pizzo, P.A. and Bennet, J. E.: Detection of Candida antigen in sera of patients with candidiasis by an enzyme-linked immunosorbent assay-inhibition technique. J. Clin. Microbiol., 10, 116—118, 1979.
- 57) Weiner, M.H. and Yount, W.J.: Mannan antigenemia in the diagnosis of invasive Candida infection. J. Clin. Invest., 58, 1045—1053, 1976.
- 58) Miller, G.G., Witwer, M.W., Braude, A.I. and Davis, C.E.: Rapid identification of Candida albicans septicemia in man by gas-liquid chromatography. J. Clin. Invest., 54, 1235—1240, 1974.
- 59) Roboz, J., Suzuki, R. and Holland, J.F.: Quantification of arabinitol in serum by selected ion monitoring as a diagnostic technique in invasive candidiasis. J. Clin. Microbiol., 12, 594—602, 1980.
- 60) Cited by 61)
- 61) Eng, R.H.K., Chmal, H. and Buse, M.: Serum levels of arabinitol in the detection of invasive candidiasis in animals and humans. J. Infect. Dis., 143, 677—683, 1981.
- 62) Shaffer, P.J., Medoff, G. and Kobayashi, G.S.: New directions in diagnosis and treatment of fungus infections. In Seminar in infectious disease, vol. II. Weinstein, L. and Fiels, B.N., p. 193—216, Stratton Intercontinental Medical Book Co., New York, 1979.

(1982年11月6日受付, 特別掲載)