Candida albicans による実験的上行性腎盂腎炎

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 新島端夫教授)

押 正 也

EXPERIMENTAL ASCENDING *CANDIDA* PYELONEPHRITIS

Masaya Oshi

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
(Director: Prof. T. Nijima)

The pathogenesis of ascending pyelonephritis was studied using the experimental model that was produced in mice after challenge with *Candida albicans*.

The mice were inoculated with 0.1 ml *C. albicans* suspension (10^6 cells) into the bladder transurethrally. Inoculated *C. albicans* reached the kidney via the transureteral route. The mice that had received beads in the bladder became highly susceptible to fatal infection with *C. albicans* and the course of infection was reproducible. In the early stage of infection, acute pyelonephritic changes and subsequent chronic pyelonephritic changes were produced. The histopathological findings suggest that in most of infected mice infection in the renal parenchyma mainly develop by the transcanalicular route, but in fewer mice by the subcapsular route. In the mice which succumbed to the infection, *C. albicans* appeared to have multiplied plentifully in the kidney with subsequent dissemination to other organs. The severity of inflammatory changes in the kidney of infected mice depended on the virulence of the challenged strains, but infrequently severe inflammatory changes were also produced in mice challenged with a low virulent strain.

要旨: マウスにおいて作成した動物モデルを用いて, *Candida albicans* (以下 *C. albicans* と略す) による上行性腎盂腎炎の病態について検討した。

マウスの膀胱内に *C. albicans* 細胞浮遊液0.1ml (10^6 細胞) を経尿道的に接種した。接種された *C. albicans* は経尿管的に腎に達した。膀胱にビーズ玉を留置したマウスでは、高率に致死感染が成立し、その感染経過には再現性を認めた。感染初期のマウスでは急性腎盂腎炎像が、その後感染死を免れたマウスにおいては慢性腎盂腎炎像が観察された。腎実質内の炎症反応の進展様式は、乳頭部先端での菌の侵入から管内性に広がる経路を主体とし、一部腎被膜下から皮質におよぶ経路も推定された。致死感染マウスにおいては、腎内で一次的に菌が増殖し、次いで全身に播種されることが示された。腎病変の程度は主として接種した菌株の毒力に依存したが、弱毒菌株であっても一部のマウスでは高度な病変を示した。

緒 言

種々の細菌に起因する尿路感染症に対して強力な広域抗生物質による化学療法が日常行われるようになった結果、しばしば菌交代現象が起こることが指摘されており、とくにカンジダ尿症患者の増加は治療上大きな問題となっている¹⁾。従来 *Candida* などの真菌は非病原性あるいは弱毒性と見なされてきた。しかしながら、宿主生体に何らかの要因が作用して防衛機能が低下した際には、こうした“minor importance”の真菌が症候性感染症を引き起こし、時には難治性となり、さ

らには致死感染 (life-threatening infection) にまで重篤化することも報告され、注目を集めている²⁾³⁾。

真菌による上行性腎感染症の病態については不明な点が多く、その病態の解明ならびに治療法の確立は早急に検討されるべき重要な課題といわねばならない。ところが従来カンジダ性腎感染症に関する実験的検討は血行性感染モデルを用いたものが圧倒的に多く^{4)~8)}、これに比べて上行性感染モデルによる実験的検討はきわめて少ない^{9)~11)}。

本報においては、*C. albicans* による上行性腎盂腎炎

モデルの作成ならびにこれを用いての感染成立に至る種々の段階の病態を追跡した成績について述べる。

実験材料と実験方法

1. 実験動物：Crj：CD-1 (ICR) マウス 7 週齢雌、体重 24～29g を使用した。

2. 使用菌株：臨床分離株 *C. albicans* TIMM 0239, TIMM 1529 および TIMM 0136 株を用いた。3 菌株とも帝京大学医真菌研究センターにて継代保存中のものである。各菌株の毒力を同系マウスへの静脈内接種によって比較した結果、LD₅₀値は TIMM 0239 株で、 3.0×10^4 Colony Forming Unit (以下 CFU と略す)、TIMM 1529 株で 6.3×10^4 CFU, TIMM 0136 株では $> 1.0 \times 10^7$ CFU であった。

3) 使用菌液の調製：サブロー・グルコース寒天斜面培養から 1 白金耳量を釣菌し、サブロー・グルコース液体培地 8ml に接種し、37℃ で振盪培養した約 18 時間後、培養液を 3,500rpm で遠心し、沈澱した細胞を滅菌生理食塩水 5ml に浮遊させて得られた菌液について Bürker-Türk 血球計算板を用いて細胞数を測定した。菌液中の *C. albicans* 細胞の大部分が酵母形であることを確認した後、これを滅菌生理食塩水で適当に希釈し使用菌液濃度に調製した。

4) 動物前処置および接種法：動物を A, B, C 3 群に分け、各群に以下の処置および菌接種を行った。

A 群 (非前処置感染群)：クロロホルム麻酔下に 23 ゲージのサーフロー留置針外套を用いて膀胱内に菌液 0.1ml を経尿道的に注入した後、尿道をタコ糸で軽く結紮した。

B 群 (前処置感染群)：クロロホルム麻酔下、無菌的に下腹部を切開して膀胱を露出し、その頂部に小切開を加え、滅菌ガラス製ビーズ玉 (径 2mm) 1 個を膀胱内に入れた後、切開部を結紮した。そのうち A 群と同様の方法により菌液を注入し、尿道を結紮した。以上の処置後創部を閉じ、創部および腹腔内に gentamicin 0.5mg (マウス当たり) を投与した。本群は再現性をみるため、35 匹および 22 匹のマウスにそれぞれ TIMM 0239 株を接種し、実験を繰り返した。また感染経路の検索のため 5 匹のマウスにおいては左尿管を結紮・切断した後に菌接種を行い、2 時間後の両側腎内生菌数を測定した。

C 群 (前処置非感染対照群)：B 群の対照として設けた。菌液の代りに生理食塩水 0.1ml を B 群と同様の方法により経尿道的に膀胱内に注入した。

各群とも 2 時間後尿道結紮を解除し、その直後に自

然排尿のあることを確認した。固形飼料は実験直後より自由摂取としたが、飲料水については 1 晩絶水させ翌朝から自由摂取させた。

5) 真菌学的ならびに病理学的検査：菌接種後 2 時間目、2 日目、7 日目、21 日目、28 日目および 35 日目に生存マウスを無作為に選び、頸椎脱臼にて屠殺し無菌的に両側腎を摘出した。肉眼的観察および重量測定を行った後、各側の腎全体または半切した一方について腎内生菌数を測定し、他の一方を病理組織学的検索に供した。一部のマウスについては肺および肝も摘出し、各臓器内の生菌数を測定した。死亡マウスについては、死亡直後とみなされるマウスのみを対象に同様の測定を行った。腎その他の臓器内生菌数の測定は、塚田⁹⁾の方法に準じて行った。汚染細菌の有無については、amphotericin B 加 (50μg/ml) 血液寒天平板に組織ホモジュネートを塗布し、37℃、24 時間培養した後発育集落を生じるか否かによって確認した。

病理組織学的検索は、摘出した腎を直ちに 10% ホルマリン液に固定した後、パラフィンで包埋し、各ブロックの切片をヘマトキシリン・エオジン (H.E.) 重染色および Periodic Acid-Schiff (PAS) 反応を施し光顕的観察を行った。

6) 推計学的処理は Wilcoxon 検定を用いた。

結 果

A. 感染実験

I) *C. albicans* の膀胱内接種マウスにおける菌接種後 2 時間目の腎内生菌数

TIMM 0239 株 10^6 細胞の膀胱内接種を受けたマウスにおいては、非前処置群マウスおよび前処置群マウス各 5 匹の左右 10 個の腎すべてからそれぞれ 1 腎当たり $10^3 \sim 10^4$ CFU および約 10^4 CFU の生菌が回収された。(以下腎内生菌数の数値は 1 腎当たりを意味する) 接種前に左尿管を結紮・切断した前処置感染群マウス 5 匹においては、右腎すべてから約 10^4 CFU の生菌が回収されたが、左腎ではすべて測定限界以下 ($< 10^2$ CFU/g 腎) であった。

II) 各菌株接種マウスにおける累積死亡率

i) TIMM 0239 株：図 1 に TIMM 0239 株 10^6 細胞を接種された非前処置感染群および前処置感染群ならびに前処置非感染対照群における経時的累積死亡率を示す。非前処置感染群 (A 群) においては、菌接種後 8 日目から 14 日目までに 15 匹中 4 匹 (26.7%) が死亡した。前処置感染群については、この接種法による感染経過の再現性を確認するために実験を 2 回繰り返し、

図1 接種方法による累積死亡率の変化。接種菌株：TIMM 0239, 接種菌量： 10^6 細胞/マウス

初回実験群を B₁ 群, 第 2 回実験群を B₂ 群とした。B₁ 群および B₂ 群ではそれぞれ 35 匹・22 匹中, 菌接種後 7 日目までに 6 匹 (17.1%) と 3 匹 (13.6%), 14 日目までに 22 匹 (62.9%) と 14 匹 (63.6%), 21 日目までに 26 匹 (74.3%) と 17 匹 (77.5%), 28 日目まで 26 匹 (74.3%) と 18 匹 (81.8%) のマウスが死亡した。前処置マウスの非感染対照群 (C 群) においては, 20 匹中 1 匹 (0.5%) が 6 日目に死亡したのみであった。

28 日目まで生存した A, B, C 各群マウスの生存日数を 28 日とした場合の各群マウスの平均生存日数は, A 群 23.3 日, B₁ 群 15.3 日, B₂ 群 14.6 日, C 群 26.9 日であった。推計学的に A・B・C 群の間には有意差を認めた ($p < 0.01$) が, B₁ と B₂ 群の間には有意差はなかった。

ii) TIMM 1529 株および TIMM 0136 株: 18 匹の前処置マウスに TIMM 1529 株 10^6 細胞を接種した場合には, 菌接種後 7 日目までに 4 匹 (22.2%), 14 日目までに 12 匹 (66.7%), 21 日まで 14 匹 (77.8%) が死亡し, 28 日までの平均生存日数は 14.0 日であり, 同一前処置接種法による TIMM 0239 株接種群との間に有意差がなかった。一方, 弱毒菌株 TIMM 0136 株を同様に前処置したマウスに接種した場合には, 菌接種後 28 日目までに死亡した動物は 10 匹中 1 匹もなかった。

III) 感染マウスにおける腎内生菌数の消長

i) TIMM 0239 株 (図 2)

10^6 細胞を接種した非前処置マウスにおいては, 菌接種後 2・7 日目の 10 匹中 9 匹の両側腎から $10^4 \sim 10^6$ CFU の生菌が回収されたが, 以後生菌数は激減し, 35 日目までの計 15 匹中僅か 3 匹の両側腎から $10^3 \sim 10^6$ CFU の生菌が検出されたに過ぎなかった。この 3 匹中 2 匹の両側腎重量比 (重量腎/軽量腎) の値は 2.2 および 3.3 と大きく, 肉眼的に左右腎の大きさに非対称性が

図2 *C. albicans* 膀胱内接種後の腎内生菌数の消長。接種菌株: TIMM 0239, 接種菌量: 10^6 細胞/マウス

認められた。残りの 23 匹のマウスにおいて左右腎重量比はいずれも 1.1 以下であった。

10^6 細胞を接種した前処置感染群マウスにおいては, 菌接種後 21 日目までの 20 匹中 19 匹の両側腎から 10^3 CFU 以上の生菌が回収され, 残りの 1 匹については片側腎のみから生菌が検出された。28 日目と 35 日目に屠殺した 9 匹の動物のうち 5 匹からは生菌はまったく検出されなかったが, 残りの 4 匹については 1 側の腎のみから 10^5 CFU 以上の生菌が検出された。菌接種 21 日目以降の 14 匹中 8 匹 (57.1%) に左右腎重量比 1.5 以上の非対称腎を認め, その 8 匹中 2 匹のマウスではいずれの側の腎からも生菌は検出されなかった。

ii) TIMM 1529 株および TIMM 0136 株 (図 3)

TIMM 1529 株 10^6 細胞の接種を受けた前処置群マウスにおいては, 菌接種後 7 日目に 4 匹中 4 匹の両側腎から, 14 日目に 5 匹中 4 匹の両側腎および 1 匹の片側腎から, 21 日目に 3 匹中 3 匹の両側腎から, また 28 日目には 4 匹中 1 匹の両側腎および 3 匹の片側腎から *Candida* が培養された。菌接種後 21 日および 28 日目の 7 匹中 3 匹 (42.9%) に左右腎重量比 1.5 以上の非対称

図3 接種菌株による経時的腎内生菌数の変化。接種方法：B群

腎を認めた。

一方、同様にして TIMM 0136株を接種した前処置感染群においては、両側腎または片側腎から生菌が検出されたマウスは、菌接種後7日目、14日目、28日目でそれぞれ3匹中2匹、4匹中1匹、6匹中1匹であり、 $10^3 \sim 10^5$ CFU レベルの生菌数を認めた。両側腎から生菌が検出されのは14日目の1匹のみであった。菌接種後14日および28日目の2匹では腎重量比が2.7および3.5であった。これらマウスにおける萎縮腎の発生頻度に左右差はなく、また腎重量とその腎内生菌数にも相関性は認められなかった。

IV) 感染経過中に死亡したマウスにおける腎内生菌数

TIMM 0239株 10^6 細胞を接種した前処置感染群マウスにおいて、死亡直後に培養した17匹中16匹については両側腎から 10^6 CFU 以上の高い生菌数が得られた。残りの1匹のみは1側腎で 10^6 CFU 以上、他側腎で約 10^4 CFU の菌数を示した。

V) 感染マウスの肺・肝における *Candida* 生菌の検出

上記の感染経過中に死亡したマウス16匹中15匹(93.8%)の肝から $\geq 2 \times 10^2$ CFU/g 臓器、13匹中10匹(76.9%)の肺から $\geq 5 \times 10^2$ CFU/g 臓器の生菌が検出された。その半面、菌接種後2日目から28日目まで経時的に屠殺した前処置感染群マウス25匹のなかでは、2日目と21日目の各1匹および7日目の2匹の計4匹の肺あるいは肝から $> 10^2$ CFU/g 臓器の生菌が検出されたのみであった。これらのマウスにおける腎内生菌数は両側腎とも 7.6×10^5 CFU 以上で、7日目の2匹は

明らかに死亡直前の衰弱したマウスであった。

また amphotericin B 加血液寒天培地による組織ホモジネートの培養結果はすべて陰性であり、細菌感染の可能性は否定された。

VI) 病理組織学的検索

病理組織学的には、非前処置感染群では菌接種後2日目および7日目の腎において腎盂内に多核白血球に取囲まれた菌糸および酵母細胞の集簇を認めたが、腎実質内には軽度の尿細管の拡張のほかには明らかな変化を認めなかった。

前処置感染群では非前処置感染群に比べて尿細管の拡張が強く、菌接種後2日目および7日目のマウスの腎においては非前処置感染群と同様に腎盂内の菌の集簇と白血球を認める頻度が高く、一部の菌は乳頭部先端の腎実質破壊と炎症細胞浸潤を伴って実質内に侵入している像を示した。腎盂内には菌糸形および酵母形の両形の菌要素が認められたが、腎盂内の菌塊の中心部では菌糸形、周辺部では酵母形がいずれも優勢であり、実質内に侵入しつつある状態では菌糸形を呈するものが多い傾向が確められた(写真1)。加えて、集合管内には酵母と白血球が列状に集簇するかまたは炎症細胞を伴わない酵母や菌糸が散在性に認められ、仮性菌糸や分芽胞子が尿細管腔内から周囲間質に侵入している像も散見された(写真2)。菌接種後14日目および21日目の動物の腎において尿細管腔内が炎症細胞に満たされて拡張し、その一部で尿細管上皮が破壊し炎症細胞が周囲間質に浸潤する像(写真3)および内部に菌糸形および酵母形の菌要素を含む膿瘍の形成が髓質外層および皮質に認められた。また腎被膜下に菌糸形

写真1 菌接種後7日目の腎の病理組織像PAS, ×40. 腎盂内の無数の *Candida* その一部は乳頭部先端で組織破壊および炎症細胞浸潤を伴い、腎実質に進入。集合管の軽度拡張と腎盂周囲炎

写真2 菌接種後7日目の腎の病理組織像PAS, ×400. 尿管腔内の *Candida*. 仮性菌糸または分芽孢子が周囲間質に侵入。炎症反応は認めない。

写真3 菌接種後14日目の腎の病理組織像PAS, ×200. 尿管腔内に充満した炎症細胞。その一部では尿管は破壊し、周囲間質に炎症細胞の浸潤が認められる。

写真4 菌接種後14日目の腎の病理組織像PAS, ×200. 被膜下の菌要素を含む膿瘍形成

写真5 菌接種後14日目の腎の病理組織像H.E., ×100. 被膜下から皮質表層部に広がる炎症細胞浸潤

写真6 菌接種後35日目の腎の病理組織像PAS, ×4.5. 腎盂に菌塊を伴った楔形線維化病変と乳頭壊死

や酵母形の菌要素が認められ、被膜下の膿瘍形成像(写真4), さらには腎被膜下から皮質表層部に広がる炎症細胞の浸潤像などが散見された(写真5)。28日目以降においては、腎にはほとんど変化を認めない例もあったが、腎盂に接する乳頭部から上あるいは下極に限局した慢性炎症像、腎盂に菌塊を含み乳頭壊死を伴う腎や散在性に楔形を呈する慢性間質炎像(写真6), さらには線維化病変が腎全体におよび萎縮腎となったものなどが認められた。

考 案

臨床的に腎カンジダ症は全身性カンジダ症の病態であることが多いとされており、剖検例においても全身性カンジダ症の90%に腎カンジダ症が認められ、腎が *Candida* 感染の好発臓器の1つであることは広く知られている¹⁾。Lehner ら¹²⁾は腎が最も感染頻度の高い臓器であること、しかも腎から全身に *Candida* が播種される可能性があることを指摘している。Schönebeck ら³⁾¹³⁾は無症候性カンジダ尿症から症候性腎カンジダ症となり、さらにはカンジダ血症に進展した症例を報告しており、これは明らかに上行性感染の可能性を強く示唆する。このような感染、発症機序を解明する目的で、著者は *Candida* による上行性感染の実験モデルを作成し、その病態を真菌学および病理組織学的に検討することを試みた。

今回の実験では実験動物としてマウスを使用した。マウスには膀胱尿管逆流現象がみられることはよく知られているところである。しかし、マウスにおける *Candida* による実験的上行性感染については従来まったく報告がみられない。

今回の実験感染から、膀胱内 *Candida* 菌液注入後2時間目にはすべての動物の両側腎から接種菌量の約100分の1の *Candida* 生菌が回収されること、また菌接種前に左尿管を結紮・切断したマウスにおいては右腎のみから *Candida* が培養され、左腎からは培養されないことが示された。これらの成績は、膀胱内圧の上昇によって膀胱内に接種された *Candida* が経尿管性に速やかに腎に到達することが細菌の場合と同様に起こりうることを示唆するものである。しかし、今回の実験での非前処置感染群の如く単に膀胱内に *Candida* 菌液を注入しただけでは、多くのマウスにおいては生菌は長期腎に留まらず自然消失する。臨床的に尿路真菌感染を促進する重要な因子としては、尿路カテーテルの留置、抗生物質投与、腸管を利用した尿路変更、糖尿病および腎移植などが指摘されており、な

かでもこれらの因子が2つ以上併存すると尿中に真菌が出現し易く、また尿路感染が重篤化し易いとされている^{2)~16)}。

著者は臨床的に最も頻度が高く重要な因子と思われるカテーテル留置の類似病態として、ビーズ玉を膀胱内に留置する方法を用いた。この方法により菌接種後21日目までに屠殺したマウスのほぼ全例の両側腎から 10^3 CFU以上の *Candida* 生菌が検出され、上行性感染は長期間確実に存続し、病理組織学的に *Candida* の腎実質内侵入像から膿瘍形成にいたるまでの様々な進行度の急性腎盂腎炎像が認められた。また感染動物は高率に致死性の転帰を辿ったが、菌接種後21日目以降感染死を免れたマウスにおいては両側腎または片側腎から生菌の検出されないマウスが出現し、自然治癒あるいは水腎・萎縮腎に至る慢性腎盂腎炎の成立が確められた。

前処置感染群についての2回の実験で、菌接種後28日目までに累積死亡率は74~82%に達したが、死亡直後のマウスでは17匹中1匹の1側腎を除くすべての腎すなわち34腎中33腎(97.0%)から 10^3 CFU以上の生菌が検出され、しかも肺・肝からも高率(92.3%)に *Candida* が培養されたことより、死亡に至るマウスにおいては菌が腎で増殖し、全身に播種されるものと考えられ、ヒトにおいて腎臓から全身に *Candida* が播種される可能性を示唆した Lehner ら¹²⁾の説に一致する結果であった。

Candida の毒力を規定する因子は確立されていないが、今回実験に使用した *C. albicans* 3菌株間には致死的上行性感染を成立させる毒力の点で明瞭な相違が認められた。さらに、致死率に基づいて比較した場合、静脈内接種による血行性感染を惹起する毒力との間に有意に相関性が認められた。このことは上行性感染を成立させる菌側の要因と血行性感染を成立させるそれとの間かなりの共通性があることを示唆する。これは上行性感染によって一旦腎に病巣が形成されると、容易に全身的に波及する事実を説明するものであろう。

静脈内感染ではほぼ同等な致死毒力を有する異なる菌株を用いて上行性感染をひき起こさせた場合、その腎内生菌数もほぼ同程度であること、その一方、静脈内感染でより低い毒力を示した菌株を膀胱内に接種したマウスにおいては、感染早期より *Candida* 生菌の検出をみない腎が多いことが今回の実験から検証され、上行性感染の初期の段階にてすでに強毒株と弱毒株の差

異が生じていることも示している。Barnes ら⁸⁾は一般細菌と同様に *Candida* 表面にも *fimbriae* が存在する可能性を示唆している。*Candida* についても粘膜上皮への付着が感染を成立させる過程の第1段階であることは疑いなく、おそらくこの付着能が本菌の毒性に密接に関与しているものと考えられる。しかしながら、静脈内接種において毒力の低い *Candida* 菌株であっても、膀胱内接種を受けた一部のマウスにおいては、腎内に 10^4 CFU 以上の *Candida* 生菌が存続し、進行性の腎病変が認められたことから、上行性感染に際しては血行性感染の場合とは異なる要因が感染成立に関与していることが推測される。こうした要因の本体の解明が今後の重要課題である。

今回のマウス上行性 *Candida* 感染モデルを用いた病理組織学的検索から、次の逐次的段階を経て感染が成立し進行することが示唆された。まず経尿管性に腎盂に到達した *Candida* は腎盂内で増殖し、その一部が腎乳頭先端付近で腎実質を破壊しつつ集合管内に侵入し、炎症反応が管内性に腎内部で進行する。尿細管腔内には菌要素を含んだ炎症細胞が充満し、ついには尿細管が破壊され膿瘍を形成する。また何らかの機序で腎被膜下に *Candida* が侵入すると、そこで炎症反応が生じ、被膜下皮質に炎症が波及するという興味ある進展過程もうかがわれた。臨床的にも上行性感染によると推定される腎カンジダ症における組織病変も乳頭部先端からの *Candida* の侵入が主たる病変であることが Schönebeck ら¹⁶⁾によって指摘されており、また乳頭壊死はカンジダ病変の特徴とされている¹⁷⁾。乳頭壊死は今回の動物モデルでも認められ、それは感染初期より生じ、*Candida* の侵入あるいは炎症細胞浸潤による直接的な組織破壊によるものと考えられた。

今回作成したビーズ球を膀胱内に留置したマウスでの *C. albicans* による上行性腎盂腎炎モデルにおいて、その感染経過に再現性があり、また上行性感染に特徴的と思われる病態が認められたことは、今後一層重要性を増すと予期される *C. albicans* による上行性腎カンジダ症の発症機序を解明する上で、本実験モデルが有用であることを示すものと考ええる。

稿を終わるにあたり、御指導と御校閲を頂いた恩師新島端夫教授に深甚なる謝意を表するとともに、本実験を行うにあたり、直接御教示を頂いた帝京大学医真菌研究センター山口英世教授、ならびに本学泌尿器科岸 洋一講師に厚く御礼申し上げます。また本研究に御協力頂いた帝京大学医真菌研究センター内田勝久講師、平谷民雄講師、竹重厚

子嬢、そして病理標本作製に協力を惜しまれなかった酒井敏衣嬢に感謝致します。

なお、本論文の一部は第28日日本腎臓学会総会、第29回および第30回日本医真菌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Michiga, S.: Genitourinary fungal infections. J. urol., 116, 390—397, 1976.
- 2) 仁藤 博, 東海林文夫, 小松秀樹: 真菌性腎盂腎炎 (*Candida albicans*) の治験例. 臨泌, 32, 571—575, 1978.
- 3) Schönebeck, J.: Asymptomatic candiduria. Prognosis, complications and some other clinical considerations. Scand. J. Urol. Nephrol., 6, 136—146, 1972.
- 4) 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.
- 5) Hurley, R. and Winner, H.I.: Experimental renal moniliasis in the mouse. J. Path. Bact., 86, 75—82, 1963.
- 6) 塚田 修: マウスのカンジダ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, 445—461, 1982.
- 7) Chmel, H. and Armstrong, D.: Experimental candidiasis: Pathogenesis and serological studies in a rabbit model. Infection, 9, 70—75, 1981.
- 8) Barnes, J.L., Osgood, R.W., Lee, J.C., King, R.D. and Stein, J.H.: Host-parasite interactions in the pathogenesis of experimental renal candidiasis. Lab. Invest., 49, 460—467, 1983.
- 9) Parkash, C., Chugh, T.D., Gupta, S.P. and Thanik, K.D.: Candida infection of urinary tract—an experimental study. J. Ass. Phy. India, 18, 497—502, 1970.
- 10) Hatala, M., Prát, V., Slugeň, I., Liška, M. and Konířková, L.: Experimental ascending candida infection in urinary way. Čas. lēk. Čes., 110, 553—558, 1971.
- 11) 徳永周二: *Candida albicans* による上行性腎盂炎の実験的研究. 日泌尿会誌, 74, 683—697, 1983.
- 12) Lehner, T. and Lond, M.B.: Systemic candidiasis and renal involvement. Lancet, 27, 1414—1416, 1964.
- 13) Schönebeck, J. and Winblad, B.: Primary renal candida infection. Scand. J. urol. Nephrol., 5, 281—284, 1971.
- 14) Hamory, B.H. and Wenzel, R.P.: Hospital-associated candiduria: Predisposing factors and review of the literature. J. Urol., 120,

- 444—448, 1978.
- 15) Wise, G.J., Kozinn, P.J. and Goldberg, P.: Flucytosine in the treatment of genitourinary candidiasis: 5 years of experience. *J. Urol.*, 124, 70—72, 1980.
- 16) Schönebeck, J. and Ansén, S.: The occurrence of yeast-like fungi in urine under normal conditions and in various types of urinary tract pathology. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 6, 123—128, 1972.
- 17) Tomashefski, J.F. and Abramowsky, C.R.: Candida-associated renal papillary necrosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 75, 190—194, 1981.
-
- (1987年9月16日受理)