ラットの実験的腎盂腎炎における血清殺菌効果の変動

徳島大学医学部泌尿器科学教室 近 藤 圭 介
(主任: 黒川一男教授)

ALTERATION OF SERUM BACTERICIDAL EFFECT OF MICE WITH EXPERIMENTAL PYELONEPHRITIS

Keisuke Kondo

Department of Urology, Tokushima University, Medical School

(Director: Prof. K. Kurokawa)

We produced experimental pyelonephritis by the injection of coli form bacteria in the following four groups of mice: 1) a group of injection into the tail vein, 2) a group of injection into the tail vein after ligating the unilateral ureter, 3) a group of injection into the renal pelvis, 4) a group of injection into the renal pelvis after ligating the unilateral ureter. The serum bactericidal effects were studied and at the same time the numbers of bacteria and histologic findings of the kidney were compared.

Marked decrease of the serum bactericidal effects was recognized temporarily in the all groups immediately after the infection.

In the group of injection into the tail vein, the decrease of the serum bactericidal effects were recognized in 70% of the animal after two weeks to two months, and pictures of inflammation were recognized histologically in 15-50% of the animals. Bacteria in the kidney could not be found.

In the group of injection into the tail vein after ligating the unilateral ureter, pictures of inflammation were recognized histologically in over 50% of the animals after two months, and on the other hand the serum bactericidal effects were disturbed in 35% of the total cases.

In the group of injection into the renal pelvis, the disturbances of the serum bactericidal effects were recognized in 100% of the animals after one to five days of the infection, and the serum bactericidal effects returned to normal levels within 14 days with decreases of pictures of pyelonephritis and numbers of bacteria in the kidney in the all cases.

In the group of injection into the renal pelvis after ligating the unilateral ureter, pictures of pyelonephritis and bacteria in the kidney were recognized in high frequency during 2 months, nevertheless the serum bactericidal effects increased gradually after five days and returned to normal in two months.

緒 言

腎盂腎炎は日常しばしば遭遇する。病理解剖頻度と臨床診断頻度の相違、化学療法剤の非常な発達にもかかわらず難治性腎盂腎炎の増加、腎盂腎炎の診断、感染菌の変遷など、化学療法剤の発展は、ややもすると感染細菌にのみ目を奪われて、宿主側の条件を軽視する誤った方向に進む傾向さえあらわれた。

泌尿器科領域においては古くから尿流通障害という尿路の局所的条件を重視していた関係から、細菌に対する化学療法剤の作用のみでなく宿主の防御機構を主とする考えの研究者は少なくなかったが、細菌感染初期に重要な働きを有すると考えられる体液の防御機構、すなわち血

清殺菌力の腎盂腎炎時の動態に関しては意外に研究報告が少くない。

そこで著者はラッテを使用して実験的に腎盂腎炎を起こし血清殺菌力を測定し、病理所見と対比した成績を報告する。

I 基礎実験

1) 血清殺菌効果測定法

a) 標準菌株

大腸菌N I H J株を使用した。Heart Infusion Broth (Difco)に18~24時間培養した菌液を生理食塩水にて 10^3 個/mlに稀釈し、これを標準菌液とした。

b) 血清

正常ラット（重量 200～300g）をエーテル麻酔下で開胸し右心房より採血し、3,000G.M, 5 分間遠沈し血清を分離した。

c) 菌数計算法

Heart Infusion Broth (Difco) に菌液および血清を入れ混合し、混合直後および37℃ Water Bath に一定時間培養後にその0.1mlをHeart Infusion Agar (Difco) と混釈し24時間培養後その菌集落を算定した。

d) 血清殺菌効果の表示法

一定時間培養後の菌生存率で表示した。したがって数字は血清殺菌効果障害率を表わしており、数字の大きい程障害率が高い。

$$\frac{\text{一定時間培養後の菌数}}{\text{混合直後の菌数}} \times 100(\%)$$

2) 血清濃度と培養時間の決定 (表 1—3)

Heart Infusion Broth (Difco) に血清ならびに標準菌液0.1mlを加え全量を2.0mlにする。血清濃度を1%, 2%, 5%, 10%, 20%および50%の6段階に分け、さらに培養時間を30分、60分および90分に分けて血清殺菌効果を測定した。

血清濃度1%では30分間培養で菌生存率 115.6%, 60分間培養 133.8%, 90分間培養 181.0%, と時間につれて菌生存率の増加を認めた。

表 1 30分間培養と菌数

血清濃度	ラッテ No.	菌 数		生存率	平 均
		前	後		
1%	1	167	177	106.0	115.6
	2	121	140	115.7	
	3	80	100	125.0	
2%	1	180	70	38.9	56.5
	2	140	103	73.5	
	3	105	60	57.1	
5%	1	175	50	28.6	28.1
	2	55	0	0	
	3	144	80	55.6	
10%	1	152	0		24.4
	2	49	0		
	3	157	115	73.2	
20%	1	135	0		
	2	80	0		
	3	152	0		
50%	1	112	0		
	2	40	0		
	3	91	0		

血清濃度2%では30分間培養56.5%, 60分間培養44.1%, 90分間培養38.7%であつた。

血清濃度5%では30分間培養28.1%, 60分間培養 4.8%, 90分間培養で0%の菌生存率を示した。

血清濃度10%以上では60分間培養ですべて菌生存率0%を示した。

なお培養時間60分間、90分間の対照群では菌生存平均は、それぞれ 179.4%, 230.6%であつた (表 1, 2, 3)。

以上の結果より血清濃度5%, 培養時間60分と決定した。

3) 血清殺菌効果の時間および温度による影響

血清5例を用いて採血直後、室温 (18℃～20℃) 45分間放置後の殺菌効果を測定した。表4に示すごとく、平均生存率5.2%, 6.5%とほとんど差異を認めなかつた。したがって殺菌効果測定は採血直後直ちに行なう必要はないが、出来る限り早く実施した (表4)。

表 2 60分間培養と菌数

血清濃度	ラッテ No.	菌 数		生存率	平 均
		前	後		
1%	1	150	171	114.0	133.8
	2	115	190	165.2	
	3	86	105	122.1	
2%	1	201	68	33.8	44.1
	2	135	133	98.5	
	3	46	0	0	
5%	1	148	3	2.0	4.8
	2	103	8	7.8	
	3	109	5	4.5	
10%	1	180	1	0.5	
	2	173	0		
	3	170	0		
20%	1	140	0		
	2	152	0		
	3	143	0		
50%	1	88	0		
	2	105	0		
	3	110	0		
対 照		165	310	187.8	179.4
		140	230	164.3	
		172	363	211.0	
		356	532	149.4	
		200	380	190.0	
		115	200	173.9	

表 3 90分間培養と菌数

血清濃度	ラッテ No.	菌 数		生存率	平 均
		前	後		
1%	1	160	363	226.9	181.0
	2	125	220	176.0	
	3	102	143	140.2	
2%	1	200	50	25.0	38.7
	2	135	82	60.7	
	3	98	30	30.7	
5%	1	120	0		
	2	90	0		
	3	100	0		
10%	1	110	0		
	2	112	0		
	3	130	0		
20%	1	95	0		
	2	88	0		
	3	104	0		
50%	1	195	0		
	2	201	0		
	3	230	0		
対 照		95	210	221.1	230.6
		210	450	214.3	
		150	365	243.3	
		140	330	235.7	
		120	290	241.7	
		180	410	227.6	

表 4 室温（18℃～20℃）45分間放置

ラッテ No.	直 後		45 分 後	
	前	後	前	後
1	133	9	163	15
2	114	2	110	4
3	80	5	283	22
4	250	11	141	10
5	197	13	139	7
平均生存率		5.2	6.5	

また非働化（56℃、30分間加温）による殺菌効果の変化は表 5 に示すごとく、未処理血清が平均菌生存率 9.1%を示したのに対して、非働化血清は 129.6%を示した。

II 動物実験

1) 使用動物

重量200g～300gの正常ラッテを使用した。

表 5 56℃30分間加温による影響

ラッテ No.		菌 数		生存率
		前	後	
1	未処理	145	16	11.0
	非働化	105	105	100.0
2	未処理	132	10	7.6
	非働化	100	150	150.0
3	未処理	130	18	13.8
	非働化	150	190	126.7
4	未処理	134	9	6.7
	非働化	115	160	139.1
5	未処理	180	17	9.4
	非働化	120	148	123.3
6	未処理	302	20	6.6
	非働化	122	165	135.2
7	未処理	180	15	8.3
	非働化	116	173	149.1
8	未処理	260	15	5.8
	非働化	118	150	128.0
9	未処理	170	22	12.9
	非働化	108	123	113.9
10	未処理	147	13	8.8
	非働化	153	200	130.7
平 均		未処理		9.1
		非働化		129.6

2) 使用した菌株

泌尿器科入院患者尿より分離した大腸菌を保存し、実験に先だち18～24時間、Heart Infusion Broth (Difco) に培養した菌液を使用した。

3) 麻酔法および消毒法

エーテル麻酔下で局所を剃毛後、500倍稀釈ヒビテン液にて消毒した。

4) 実験方法

a) 尾静脈注入群

上記菌液0.1ml（10⁷個）を正確に尾静脈に注入した。

b) 尾静脈注入＋尿管結紮群

左尿管を腎下端の高さで4号絹糸にて結紮した後、尾静脈に菌液0.1mlを注入した。

c) 腎盂注入群

後腹膜腔より左腎を露出し、腎背部より菌液0.1mlを正確に腎盂に注入した。

d) 尿管結紮＋腎盂注入群

左尿管を4号絹糸にて結紮した後、腎背部より菌液

0.1ml を正確に腎盂に注入した.

なお各群とも10匹を1グループとし、9グループ作成した。

III 實驗成績

1) 正常值

正常ラッテ5匹を使用して右心房より採血し殺菌効果を測定した。血清サンプル5例の平均菌生存率が7.6%であるのに反して、対照は160%の菌生存率を示した(表6)。

表 6 正常值

ラッテ No.	菌 数		生 存 率
	前	後	
1	85	7	8.2
2	100	5	5.0
3	155	12	7.7
4	150	14	9.3
5	142	11	7.7
平 均			7.6
対 照	135	216	160.0

2) 実験結果

各群各グループについて手術後1時間、2時間、4時間、6時間、24時間、5日、2週間、1ヵ月および2ヵ月後に右心房より採血しその殺菌効果を判定した。殺

菌力障害度は菌生存率11~30%を軽度, 31~50%を中等度, 51%以上を高度障害とした. なお腎組織内菌数および組織所見と対比した¹⁾.

a) 尾靜脈注入群 (表7, 図1)

1 時間後では10例全例が正常であり、組織学的には症例 No. 7 の髄質に軽度の炎症像を認めた他は、皮質、髄質にも炎症像は見られなかった。腎組織内細菌は全例に認められ、腎組織 1 g 中 1~99 個 (10^1) まで 1 例、100~999 個 (10^2) 4 例、1,000~9,999 個 (10^3) まで 5 例であった。

2時間後では6例中1例が軽度に障害されその皮質、髓質に炎症像は見られなかつた。菌生存率51%以上を示

図1. 静注による血清殺菌力障害, 腎盂腎炎, 腎内細菌検出頻度との関連

表7 静注による血清殺菌力障害、腎盂腎炎、腎内細菌数との関連（数字はラツテ番号）

[illegible]

した症例が6例中5例で、組織学的には症例 No. 2 の髄質にのみ軽度の炎症像を認めた。腎細菌数は $10^2/g$ 5例、 $10^3/g$ 1例であつた。血清殺菌力障害度と腎組織内細菌数は平行していた。

4時間後では症例 No. 5 および症例 No. 9 がそれぞれ17.2%, 12.3%の菌生存率を示したのに対して残り7例は10%以下の菌生存率を示した。組織学的には症例 No. 1, 5, 6 の髄質に軽度の炎症像を認め、症例No. 7 の皮質ならびに髄質に軽度の炎症像を認めた。

6時間後では全例が菌生存率10%以下であり、組織学的には炎症像は認められなかつたが腎組織中細菌は、10, 2例、 10^2 , 5例に認められた。

1日後では全例が菌生存率10%以下を示し、組織学的には症例 No. 6 の皮質ならびに髄質に軽度の炎症像を呈したが残り9例とも組織学的には炎症像は認められなかつたが細菌は全例に証明された。

5日後には10例中6例が菌生存率10%以下、3例が11%以上30%以下、1例が菌生存率32%であつた。組織学的には症例 No. 7 の髄質に中等度の炎症像が認められ、皮質には軽度の炎症像が認められた。また症例 No. 3 の髄質に中等度の炎症像が認められた。腎内細菌は殺菌力障害の認められた No. 5, 6, 7, 10中 No. 5, 6, 7 に証明された。

2週間後では6例中1例が菌生存率41.3%, 残り5例は51%以上の菌生存率を示した。組織学的には3例の髄

質に軽度の炎症像を認めた。高度の血清殺菌力障害があるにもかかわらず腎組織内には細菌が検出されなかつた。

1ヵ月後では8例中2例が菌生存率10%以下、6例が11%以上30%以下の菌生存率を示した。組織学的には症例 No. 8 の皮質に軽度の炎症像を認めた。腎組織内には細菌は証明されなかつた。

2ヵ月後では9例中1例が菌生存率10%以下、8例が11%以上30%以下の菌生存率を示した。組織学的には症例 No. 1, 5 の髄質に中等度の炎症像、症例 No. 7, 8 の髄質に軽度の炎症像を認めた。腎組織内細菌は2週、1ヵ月同様証明出来なかつた。

なお対照として生理食塩水0.1ml 尾静脈注入例では各

図2. 尿管結紮十静注による血清殺菌力障害、腎盂腎炎、腎内細菌検出頻度との関連

表8 尿管結紮十静注による血清殺菌力障害、腎盂腎炎、腎内細菌数との関連 (数字はラツテ番号)

感 染 後			1時間	2 "	4 "	6 "	1 日	5 "	14 "	30 "	60 "
症 例 番 号			1— 7	1—10	1—10	1— 9	1— 8	1—10	1— 9	1— 9	1— 6
障 害 度	軽 度	+	2, 3, 4 5, 7	8, 9	5, 9					1, 3, 4 7, 9	
	中 等 度	++		1, 2, 7						2, 5, 6 8	3, 4
	高 度	+++	1, 6	3, 4, 5		1~6 ~ 9	1~4 ~6~ 8				
腎 炎 症	軽 度	+	5			6	4	6, 7	1, 5, 9	8	1
	中 等 度	++					6		2~ 4 8		
	高 度	+++						2~ 4 8, 10		1~ 5 7, 9	3~ 5 7
腎 細 菌 数	~ $10/g$			5, 6, 9	2, 6		3				
	~ 10^2		2, 7	1, 4, 7 10	10	9	2, 4		3, 5, 8		
	~ 10^3		1 3~ 6	8	1, 3, 4 8, 9	1, 6	1, 8			7, 8	
	10^4 ~				5, 7	2~ 5 8	6, 7	2~ 4 7, 8, 10	4	1, 2, 4 5, 9	1, 3, 4

時期を通じて菌生存率10%以下であつた。

b) 尾静脈注入尿管結紮群 (表8, 図2)

1時間後では7例中2例が菌生存率51%以上, 5例が菌生存率11%以上30%以下であつた。組織学的には症例No. 5の髄質に軽度の炎症像を認めたが, その他の症例には炎症像はみられなかつた。腎内細菌数は 10^2 , 2例, 10^3 , 5例と全例に証明された。

2時間後では10例中2例が菌生存率10%以下, 2例が11%以上30%以下, 3例が31%以上50%以下, 3例が51%以上の菌生存率を示した。組織学的には全例とも炎症像はみられなかつた。腎組織内菌数は 10 , 3例, 10^2 , 4例, 10^3 , 1例であつた。対照例として尿管結紮後生理食塩水0.1ml 尾静脈注入例では1時間後, 2時間後ともに菌生存率は10%以下を示した。

4時間後では10例中8例が菌生存率10%以下, 2例が11%以上30%以下の菌生存率を示したが, 6時間後では全例が51%以上の菌生存率であつた。腎組織内菌数 10^4 個/gr 以上を示した症例は4時間後に2例, 6時間後に5例であつた。組織学的には4時間後では全例が炎症像を呈せず, 6時間後では症例No. 6の髄質に軽度の炎症像を認めたに過ぎない。対照例では4時間後の菌生存率10%以下, 6時間後では15%の菌生存率を示した。

1日後では全例が菌生存率51%以上, 5日後ならびに2週間後では, それぞれ全例が10%以下の菌生存率を示した。対照例では菌生存率1日後18%, 5日後4.1%お

よび2週間後7%であつた。

腎組織内菌数 10^4 個/g 以上を認めた症例は1日後2例, 5日後6例, 2週間後1例であつた。組織学的には1日後に症例No. 4の髄質に軽度の炎症像, 症例No. 6の皮質ならびに髄質に中等度の炎症像を認めた。5日後では症例No. 6, 7のそれぞれ皮質, 髄質に軽度の炎症像を認め, 症例No. 2, 3, 10の髄質に中等度, 皮質に高度の炎症像が見られ, 症例No. 4, 8の皮質ならびに髄質に高度の炎症像が見られた。2週間後では4例の皮質ならびに髄質が中等度の炎症像を呈し, 症例No. 1の髄質, 症例No. 5の皮質ならびに髄質, 症例No. 9の皮質にそれぞれ軽度の炎症像を認めた。

1ヵ月後では9例中5例が菌生存率11%以上30%以下, 4例が31%以上50%以下, 2ヵ月後では6例中4例が菌生存率10%以下, 2例が31%以上50%以下の菌生存率を示した。対照例では菌生存率1ヵ月後11%, 2ヵ月後2%であつた。

腎組織内菌数 10^4 個/g 以上を示した症例が1ヵ月後5例, 2ヵ月後に3例で静注群に比し著明であつた。組織学的には1ヵ月後に6例の皮質および髄質, 症例No. 3皮質に高度の炎症像を認めた。症例No. 3の髄質に中等度の炎症像, 症例No. 8の皮質に軽度の炎症像を認めた。2ヵ月後では5例の皮質, 髄質に軽度~高度の炎症像が認められた。

c) 腎盂注入群 (表9, 図3)

表9 腎盂注入による血清殺菌力障害, 腎盂腎炎, 腎内細菌数との関連 (数字はラツテ番号)

感 染 後			1時間	2 "	4 "	6 "	1 日	5 "	14 "	30 "	60 "
症 例 番 号			1—10	1—9	1—9	1—10	1—8	1—8	1—4	1—8	1—5
障 害 度	軽 度	+	2, 9	1, 2, 3, 4 5, 6, ~9				1, 2, 7 8			
	中 等 度	++				2					
	高 度	+++	1, 3, 4		6, 9	6	1~8	3~6			
腎 炎 症	軽 度	+		3, 4, 5 9	3, 5, 7	1, 2, 7 8, 10	1 3~8	2, 4, 5 6, 8	1, 2	8	4
	中 等 度	++			2		2	1, 3, 7	4	6	
	高 度	+++									
腎 細 菌 数	~ $10/g$							6			
	~ 10^2			5, 6				2, 7			
	~ 10^3			2, 8, 9	2	7		3, 5, 8		2	4
	10^4	~	1~10	1, 3, 4,	1, 9~9	1~6 8~10	1~8	4			

図3. 腎盂注入による血清殺菌力障害, 腎盂腎炎, 腎内細菌検出頻度との関連

1時間後では10例中5例が菌生存率10%以下, 2例が11%以上30%以下, 3例が51%以上の菌生存率を示した。2時間後では9例全例が菌生存率11%以上30%以下, 4時間後では9例中7例が10%以下, 2例が51%以上の菌生存率であった。6時間後では症例 No. 2 が45%, 症例 No. 6 が64%の菌生存率を示し, 残り8例は菌生存率10%以下であった。1日後では8例全例が菌生存率51%以上, 5日後では8例中4例が11%以上30%以下, 4例が51%以上の菌生存率を示した。2週間後, 1ヵ月後および2ヵ月後ではそれぞれ4例, 8例, 5例全例が菌生存率10%以下であった。対照例(腎盂内生理食塩水 0.1 ml 注入)では1日後, 5日後にそれぞれ菌生存率23%, 20%であったが, その他はすべて菌生存率10%以下であった。

腎組織内菌数 10^4 以上を認めた症例は, 1時間後では全例, 2時間後では9例中3例, 4時間後では9例中8例, 6時間後では10例中9例, 1日後では8例全例, 5日後では8例中1例であった。2週間以後では30日に8例中1例, 60日に5例中1例の2例に腎組織内菌数 10^8 であった。組織学的には1時間後では10例全例が炎症像を呈さず, 2時間後では3例の髄質, 1例の皮質に軽度の炎症像が見られた。4時間後では4例に炎症像が見られ2例は髄質, 1例は皮質ならびに髄質にそれぞれ軽度の炎症像があり, 1例は髄質に中等度の炎症像を認めた。6時間後では5例の髄質に軽度の炎症像を認めた。1日後では8例とも炎症像が見られ, 4例は髄質に, 3例は皮質, 髄質にそれぞれ軽度の炎症像が見られ, 1例の皮質に軽度, 髄質に中等度の炎症像が認められた。5日後でも8例全例に炎症が見られ, 2例に髄質のみに軽度の炎症が見られ, 6例の皮質, 髄質にそれぞれ軽度, 中等度の炎症像が見られた。さらに2週間後では4例中3例に炎症像が認められた。すなわち1例に皮質, 1例に皮質および髄質にそれぞれ軽度の炎症像, 1例の髄質に中等度, 皮質に軽度の炎症像を認めた。1ヵ月後および2ヵ月後ではそれぞれ8例中2例, 5例中1例に炎症像が認められた。すなわち, 1ヵ月後では症例 No. 8 の髄質に軽度の炎症像を認め, 症例 No. 6 の皮質, 髄質に中等度の炎症像を認めた。2ヵ月後では症例 No. 4 の髄

表10 尿管結紮+腎盂注入による血清殺菌力障害, 腎盂腎炎, 腎内細菌数との関連 (数字はラツテ番号)

感 染 後			1時間	4 "	6 "	1 日	5 "	14 "	30 "	60 "
症 例 番 号			1— 9	1—10	1—10	1— 9	1— 8	1— 6	1— 5	1— 7
障 害 度	軽 度	+	3	10			1,2,4~8	4, 5	2	
	中 等 度	++		2,3, 8				1, 2	4	
	高 度	+++	4,6, 7	1,4, 5 6,7, 9	1~4, 5, 6 7,8,9,10					
腎 炎 症	軽 度	+	1,2, 6	2,3, 6 9	1~4 6,9,10		1			
	中 等 度	++	4			1~ 9	2, 3 5~ 7			3,5, 7
	高 度	+++					4, 8	1~ 6	1~ 5	1,4, 6
腎 細 菌 数	~	10/g						2, 4		
	~	10^2	2, 3					1, 3		
	~	10^3	8	1			2		4	
	10^4	~	1,4, 5 6,7, 9	2~10	1~10	1~ 9	1, 3~ 8	5, 6	1, 5	1~ 7

図4. 尿管結紮+腎盂注入による血清殺菌力障害, 腎盂腎炎, 腎内細菌検出頻度との関連

質にのみ軽度の炎症像が見られた。

d) 尿管結紮+腎盂注入群 (表10, 図4)

1時間後では9例中1例が菌生存率18.4%, 3例が51%以上の菌生存率であった。4時間後では10例全例が菌生存率11%以上であった。すなわち1例が12.5%, 3例が31%以上50%以下, 6例が51%以上の菌生存率を示した。6時間後では10例全例が菌生存率51%以上を示し, 5日後では8例中7例が菌生存率11%以上30%以下, 2週間後では11%以上30%以下2例, 31%以上50%以下2例であった。1カ月後では症例No. 2, 4がそれぞれ菌生存率14.8%, 41.7%であり, 残り3例は菌生存率10%以下であった。2カ月後では7例全例が菌生存率10%以下を示した。

対照例 (尿管結紮後生理食塩水 0.1ml を腎盂注入) では4時間後, 6時間後, 1カ月後にそれぞれ28%, 14%, および13%の菌生存率を示した。

腎組織内菌数 10^4 個/g 以上を示した症例は, 1時間後9例中6例, 4時間後10例中9例であった。6時間後24時間後では10例, 9例全例の腎組織に 10^4 個/g 以上の細菌を認め, 5日後では8例中7例, 2週間後では6例中2例に腎組織内菌数 10^4 個/gr 以上を認めた。

さらに1カ月後に腎組織内菌数 10^4 個/g 以上を認めた症例は5例中2例, 2カ月後7例中6例であった。

組織学的には5日以降1カ月後に全例に軽度～高度の炎症像を認め, 2カ月後では1例を除く各症例に軽度～高度の炎症像を皮質ならびに髄質に認めた。

総括ならびに考案

尾静脈に大腸菌を注入した場合, 血清殺菌力は注入後2時間で一過性に強い障害が高頻度に見られるが, 4時間では障害度も頻度も低下し6時間, 24時間は正常に戻り, 5日目から障害の程度, 頻度の再度の上昇が見ら

れ, 障害程度は1カ月以後は低下している。注入した大腸菌は4時間まで腎内に検出されるが5日以後は全く検出されず細菌数は注入後時間とともに減少を示した。腎盂腎炎は4時間まで頻度は上昇するが6時間で一時減少し, 24時間以後2週間まで頻度の上昇を見るが1カ月では著明な減少を見ている。しかしこの実験では2カ月後にはほぼ半数近くに炎症像が見られた。一過性に血清殺菌力の低下した時期に炎症像が見られ, 一旦両者は平行して正常となり, 5日以後の実験後期に血清殺菌力障害頻度と腎盂腎炎の頻度の曲線はやはり平行関係を示し, 個々の例でも血清殺菌力障害と腎盂腎炎との合致しているものが多い。腎内細菌数は実験後期では血清殺菌力障害がある程度出現しているにもかかわらず全例陰性を示していた (図1)。

大腸菌尾静脈注入に尿管結紮が加わると1時間で全例血清殺菌力の障害が見られ, 高度障害もあらわれてき, 2時間80% 4時間20%と減少したが6時間, 24時間は100%と上昇し5日目で正常となり, 1カ月, 2カ月で中等度の上昇が少数に見られた。腎盂腎炎は漸時罹患率も上昇しその程度も2か月まで上昇しており, 注入細菌も増減はあるが全期間において認められた。血清殺菌力と腎内細菌および腎盂腎炎の間には明確な関連は認められなかった (図2)。

腎盂に大腸菌を注入したときは2時間で高頻度の血清殺菌力障害が見られ, 4時間, 6時間と低下し, 1日, 5日で再び上昇14日以後は正常に復帰し, 尾静脈注入, 尿管結紮の血清殺菌力障害曲線に似ていた。腎盂腎炎像は1日, 5日は100%に見られる。それまでは上昇それ以後は減少とほぼ血清殺菌力障害と平行した動きを示していた。腎内大腸菌は5日まで高率に認められたが14日以後検出率は激減しており, これも血清殺菌力障害とよく平行していた (図3)。

尿管結紮後に腎盂内に大腸菌を注入すると血清殺菌力は6時間で障害頻度は100%に上昇し24時間で一時低下5日で再び上昇し2か月まで漸時低下する。炎症性変化は24時間で完成し2か月まで続き, 腎内細菌も2か月まで多数検出された。尿管結紮後静注群同様明確な関連は認められず, 血清殺菌力の障害の有無にかかわらず, 炎症は持続し細菌の減少もほとんど見られない (図4)。

対照として行なつた生理的食塩水の静注, 腎盂内注入, また尿管結紮後の生理的食塩水の静注, 腎盂内注入では血清殺菌力に対する障害が見られなかったことは, 既に発表した家兎の成績²⁾と一致していた。家兎におい

ては尿管狭窄に大腸菌を静注したばあいは単なる狭窄群に比し、血清殺菌力の低下率は2倍に達し、腎盂腎炎により血清殺菌力の低下が惹起されると考える方が妥当な成績であつた。

今回の実験では静脈内、腎盂内に細菌を注入すると尿管結紮があろうとなかろうと一過性に血清殺菌力障害があり、一旦低下した血清殺菌力は急性、亜急性腎盂腎炎期に障害され、慢性期には腎盂腎炎の存在下でも正常値を示すことも少なくないが炎症反応の活性と関係があるようである。

これらの血清殺菌効果は血清中の易熱性物質の存在のもとで発揮されることは古くより知られており、われわれの実験でも、非働化血清は平均 129.6%の菌生存率という高度の障害を示していた。

正常哺乳動物血清にはNatural Antibody, Properdin Systemなどの殺菌系が存在し、細菌感染に際してこれらの物質が程度の差こそあれ相伴つて殺菌効果を発揮するといわれている³⁾。このNatural Antibodyが特異的であるのに対して⁴⁾、Properdin Systemは非特異的である³⁾。

Osaw (1960)⁵⁾らは抗体欠如のもとではProperdin Systemの存在にも拘わらず血清は殺菌効果を発揮し得ず、Properdinの殺菌効果は抗体に比して極めて僅かであり、正常血清の殺菌効果は抗体が主役であるといっている。Muschel (1960)⁶⁾らも大腸菌を使用した実験結果より血清殺菌効果の主役はNatural Antibodyであると述べている。

さて細菌感染に伴つて宿主防御反応の一つとして抗体産生がみられるが、血清殺菌効果にどの程度関与するかは現在のところ不明な点が多い。

すなわちFiveash (1964)⁷⁾らは、Bacterial Antigenが網内系に取り込まれることにより、組織に炎症がなくともAntibody Responseが生じると報告し、さらにAnderson (1962)⁸⁾らはラッテを使用した実験結果より、抗体産生は腎組織の病変の結果であり、この抗体は腎皮質ならびに髄質から細菌を消失させるに役立たないばかりでなく、病勢の拡大を妨げはしないと述べている。

Rantz (1960)⁹⁾らは患者より分離した細菌に対して血清殺菌効果の障害を認めたことより、抗体によつて正常殺菌効果が障害されたものと推論している。他方Kalmanson (1963)¹⁰⁾らはラッテにStr. faecalisを用いて血行性に腎盂腎炎を起させ、その抗体価と殺菌効果を

測定し、両者の間には相関々係はみられなかつたと報告し、抗体の産生は血清殺菌効果を強めはしないと述べている。

Nijima (1966)¹¹⁾らはPseudomonas aeruginosaをラッテに使用した実験より、免疫後再感染により抗体価の高度上昇を認め同時に組織学的に急性炎症像を改善すると述べている。

Beson (1959)¹²⁾らは免疫化学的に血清殺菌効果ならびに組織殺菌効果を比較して、腎組織は血清殺菌効果を不活化すると報告し、これはアンモニアによるC₄の不活化が原因と述べ、生体内で同様の変化が生起するであろうと推論している。

いずれにしても腎盂腎炎の発生および宿主防御機構のひとつとしての血清殺菌効果の因果関係については現在なお不明な点が多く、今後の研究を待たねばならないが、静注、腎盂内注入直後殺菌効果の低下は生体と細菌との関連において、さらに腎内炎症変化の活発な時期には血清殺菌効果の低下が著明であり、炎症の進展が慢性化すると、血清殺菌力に影響を与えることが減少することが推定されたことは興味あることであろう。

結 語

ラッテを使用して実験的に腎盂腎炎を作成し、その血清殺菌効果を測定し、併せて腎組織内菌数および組織所見とを比較検討した。

1) 尾静脈注入群では2ヵ月後に9例中8例(88.9%)に血清殺菌効果の軽度障害がみられた。この8例中4例(50%)の髄質に軽度～高度の炎症像を認めた。腎組織内細菌は検出されなかつた。

2) 尾静脈注入+尿管結紮群では2ヵ月後に6例中2例(33.3%)に血清殺菌効果の中等度障害がみられた。この2例の皮質、髄質に中等度～高度の炎症像を認めた。組織内菌数10⁴個/gr以上を示した症例は6例中3例であつた。

3) 腎盂注入群では、2週間以後は全例が正常殺菌効果を示した。

4) 尿管結紮+腎盂注入群では1ヵ月後に5例中2例(40%)に軽度～中等度の血清殺菌効果の障害を認めた。この2例とも皮質、髄質に高度の炎症像を認めた。組織内菌数は5例中3例が10³個/gr以上であつた。

5) 血清殺菌力は大腸菌の浸入により一過性に障害され、急性腎盂腎炎進展時には障害度が高く、慢性腎盂腎炎では明確な関連性は認められなかつた。

文 献

- 1) 浜田実：四国医誌25, 43, 1969.
- 2) 黒川一男：日泌尿会誌, 58, 927, 1967.
- 3) Louis Pillemer, Livia Blum, Jrwin H, Lepow, Oscar A, Ross, Earl W. Todd, and Alastair C. Wardlaw.: Science., 120, 279, 1954.
- 4) Louis H. Muschel, Richard H. Chamberlin and Etsuko Osawa: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97, 376, 1958.
- 5) Etsuko Osawa and Louis Muschel: J. Immunol., 84, 203, 1960.
- 6) Louis H. Muschel: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 130, 632, 1960.
- 7) Fiveash, J.G., Jr., Foster, E.A. and Paquin A.J. Jr.: J. Urol., 92, 545, 1964.
- 8) Anderson, B.R. and Jackson., G.G.: J. Lab. clin. Med., 60, 457, 1962.
- 9) Roantree, R.J. and Rantz, L.A.: J. Clin. Invest., 39, 72, 1960.
- 10) George M, Kalmanson, Earl G. Hubert and Lucien B. Guze: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 113, 918, 1963.
- 11) Tadao Nijima and Frank Hinman: J. Urol., 95, 476, 1966.
- 12) Paul B. Beson, and D. Rowly: J. Exp. Med., : 110, 685, 1959.

(昭和44年8月25日受付, 特別掲載)