尿中分泌型 IgA に関する研究

I. 各種尿路感染症における分泌型 IgA の検討

札幌医科大学泌尿器科学教室 西 尾 彰
(主任: 熊本悦明教授) 熊 本 悦 明

STUDIES ON URINARY SECRETORY IgA (SIgA)

I. Studies on SIgA in Patients with Urinary Tract Infections

Akira Nishio and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. Kumamoto)

We studied urinary SIgA in healthy adult females and patients with various kinds of urinary tract infections and obtained the following results.

1) In healthy adult females, the urinary SIgA levels ranged from 58.8 to 488.5 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 158.6 $\mu\text{g/dl}$ and SIgA/u-creatinine ratios from 1.0 to 3.5 with a mean of 2.1. Diurnal investigation showed that the excretion increased in the afternoon.

2) In the patients with acute simple cystitis, urinary SIgA excretion obviously increased from 61.8 to 1820.0 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 473.8 $\mu\text{g/dl}$ in urinary SIgA levels and from 1.0 to 29.4 with a mean of 9.0 in the SIgA/u-creatinine ratios. After the onset of acute simple cystitis, urinary SIgA excretion increased sooner in the patients with recurrent episodes than in those without an episode in the past. The highest excretion was noticed in the patients with a frequency of less than once a year. The excretion returned to normal level immediately after initiation of chemotherapy.

3) In the patients with chronic cystitis, accompanying chronic proliferative changes in the bladder, the urinary SIgA levels ranged from 160.3 to 942.0 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 381.7 $\mu\text{g/dl}$ and the SIgA/u-creatinine ratios from 1.2 to 9.7 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 5.2.

4) In the patients with chronic complicated cystitis, the urinary SIgA levels ranged from 382.5 to 1761.0 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 836.7 $\mu\text{g/dl}$ and the SIgA/u-creatinine ratios from 5.8 to 26.0 with a mean of 12.7.

5) In the patients with urethral syndrome, the urinary SIgA levels ranged from 90.0 to 742.0 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 241.9 $\mu\text{g/dl}$ and the SIgA/u-creatinine ratios from 0.9 to 8.0 with a mean of 2.8.

6) In the patients with acute pyelonephritis, the urinary SIgA levels ranged from 52.4 to 419.3 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 219.3 $\mu\text{g/dl}$ and SIgA/u-creatinine ratios from 0.9 to 5.1 with a mean of 2.8.

7) In the patients with chronic pyelonephritis, the urinary SIgA levels ranged from 94.6 to 316.8 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 151.9 $\mu\text{g/dl}$ and SIgA/u-creatinine ratios from 0.7 to 4.8 with a mean of 2.5.

8) In the patients with either nephrostomy or ureterostomy, the urinary SIgA levels ranged from 0 to 73.7 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 33.4 $\mu\text{g/dl}$ and SIgA/u-creatinine ratios from 0 to 1.1 with a mean of 0.6. In the patients with ileal conduit, the urinary SIgA levels ranged from 27.3 to 47.5 $\mu\text{g/dl}$ with a mean of 36.3 $\mu\text{g/dl}$ and SIgA/u-creatinine ratios from 0.5 to 1.1 with a mean of 0.9.

9) These studies show that urinary SIgA excretion shows an obvious increase in the lower urinary tract infections, while it remains at a low level in the upper urinary tract during infections.

要旨: 健康成人女子および各種の尿路感染症を有する成人女子について尿中分泌型 IgA (SIgA) の動態について検討した。測定方法は Single Radial Immunodiffusion 法で抗体には尿から精製した SIgA で家兎を免疫

して作成した抗 SIgA 血清を健康ヒト血清で吸収して得た抗 SC 血清を使用した。1) 健康成人女子の尿中 SIgA 濃度は平均 $158.6\mu\text{g/dl}$, SIgA/u-creatinine 比は平均2.1であつた。日内変動についてみると午後に高くなる傾向がみられた。2) 急性単純性膀胱炎例では急性期に著明な分泌上昇が認められ、尿中 SIgA 濃度は平均 $473.8\mu\text{g/dl}$, SIgA/u-creatinine 比は平均9.0であつた。これらは化学療法開始後間もなく速やかに低下し非感染時に近づいた。また初感染群と反復感染群を比較すると後者における反応がやや強く、また下部尿路感染症の既往頻度が低い群において強い反応が認められた。3) 慢性増殖性変化を伴う慢性膀胱炎例の尿中 SIgA 濃度は平均 $381.7\mu\text{g/dl}$, SIgA/u-creatinine 比は平均5.2であつた。慢性複雑性膀胱炎例の尿中 SIgA 濃度は平均 $836.7\mu\text{g/dl}$, SIgA/u-creatinine 比は平均12.7で最も強い反応が認められた。4) Urethral syndrome 例の尿中 SIgA 濃度は平均 $241.9\mu\text{g/dl}$, SIgA/u-creatinine 比は平均3.2でいずれも軽度の上昇を認めた。5) 急性腎盂腎炎例の尿中 SIgA 濃度は $219.3\mu\text{g/dl}$, SIgA/u creatinine 比は平均2.8であつた。また慢性腎盂腎炎例では健康成人女子と差を認めなかつた。6) 上部尿路変更術施行例ではいずれも低値を示し、尿中 SIgA 濃度は平均 $34.6\mu\text{g/dl}$, SIgA/u-creatinine 比は平均0.7であつた。

緒 言

古くからヒトの身体の中でも直接外界と接する粘膜面では侵入する微生物に対して局所的な免疫反応が営まれていることが推測され、全身的な「系統免疫」に対して「局所免疫」として概念化されていたが、その本態は必ずしも明らかではなかつた。しかし1965年 Tomasi ら¹⁾が種々の外分泌液中に分泌型 IgA (以下 SIgA と略す) を発見するに及んで局所免疫の重要な担い手が SIgA であることが明らかにされた。しかし現在まで検討されて来た SIgA の知見は主として呼吸器系および消化器系のものであり尿路系における報告は少ない。

そこで著者らは尿路感染症の各病態における尿中 SIgA の動態について検討したので報告する。

実験対象および方法

対象

昭和49年11月から昭和51年12月の間に札幌医科大学附属病院泌尿器科(以下当科と略す)に受診ないし入院した7歳から71歳の女子147例である。症例の内訳は次の通りである。

(1) 下部尿路感染症

(i) 急性単純性膀胱炎(以下急性膀胱炎と略す):

(a) 初感染群(過去に尿路感染症の既往のないもの): 14例, 年齢: 19~50歳(平均33歳), (b) 反復感染群(過去に急性膀胱炎の既往のあるもの): 27例, 年齢: 18~65歳(平均39歳), (ii) 慢性膀胱炎: (a) 慢性増殖性変化を伴う慢性膀胱炎: 8例, 年齢: 20~62歳(平均49歳), (b) 慢性複雑性膀胱炎(神経因性膀胱あるいは膀胱結石等の基礎疾患を有するもの): 8例, 年齢: 16~64歳(平均48歳), (iii) Urethral syndrome: 30例, 年齢: 24~71歳(平均51歳)。

(2) 上部尿路感染症

(i) 急性腎盂腎炎(これらのものはいずれも膀胱刺激症状を伴わない): 10例, 年齢: 19~47歳(平均33歳), (ii) 慢性腎盂腎炎: 11例, 年齢: 32~67歳(平均43歳), (iii) 尿路変更術施行例: (a) 腎瘻術施行例: 1例, (b) 尿管皮膚瘻術施行例: 7例, (c) 回腸導管造設術施行例: 4例, 尿路変更術施行例の年齢: 50~70歳(平均55歳)。

(3) 健康女子例: 当科外来受診の女子のうち異常を認めず、過去に尿路感染症の既往を有さない18~61歳の成人女子22例および7~15歳の小児女子6例である。

検体(尿)の採取ならびに処理方法

検体は全例において午前9時から11時の間に自然排尿(中間尿)で採取した。採取後速やかに3,000回転/分、30分遠心し、その上清(50~100ml)を collodion bag (Sartorius 社製)を用いて100~300倍に濃縮し、測定時まで -20°C 下に保存した。

尿 SIgA の精製

健康成人女子の尿 40l を低温下(4°C)に蓄尿し2,500回転/分、30分遠心し、その上清を Cellulose acetate-c Hollow Fiber (Ultrafilter B/HFU-1 Dow Chemical 社製)を用いて約1/10に濃縮した。次いでこれを collodion bag を用いて原尿の1/1,000に濃縮した。この濃縮尿を2,500回転/分、30分遠心し、その上清を0.01M, pH 7.2の磷酸緩衝液(以下 PBS と略す)で72時間透析した後、あらかじめ0.01M, pH 7.2の PBS で充分平衡化してある DEAE-Cellulose column ($2.5\times 3.0\text{cm}$)に添加し、0.01M, pH 7.2の PBS を starting buffer として、次いで0.1M, pH 6.6, 0.3M, pH 5.2の PBS で stepwise に溶出した(Fig. 1)。次いでこの斜線部

Fig. 1 Chromatogram obtained by DEAE-cellulose

O. D 280

Fig. 2 Chromatogram obtained by gel-filtration of the shaded part of Fig. 1

O. D 280

Fig. 3 Ultracentrifuge pattern of urinary SIgA

Photograph taken at 40 minutes $S_{20w}=10.9$

Fig. 4 Immune double diffusion plate

- 1 & 4 : Serum
- 2 & 6 : Urinary SIgA
- 3 & 5 : Concentrated urine
- 7 : Antiserum against urinary SIgA

分を 3ml に濃縮して Sephadex G-200 column (1.5×120 cm) でゲル濾過し、その最初のピーク (Fig. 2 の斜線部分) を濃縮後再び Sephadex G-200 column (1.5×120 cm) で溶出して採取した。超遠心分析では Fig. 3 に示す如く $S_{20,w}=10.9$ であった。

抗血清

(イ) 抗尿血清：健康成人女子尿を低温下 (4°C) に蓄尿し、Hollow Fiber および collodion bag を用いて 1,000 倍に濃縮し、その 2ml を等量の complete Freund's adjuvant と良く混和し 2 羽の成熟家兎 (2.5kg) の手掌、足蹠、背および腹部の皮下に 1 週間隔で 4 回注射し、最後の注射から 2 週間後に全採血した。

(ロ) 抗 secretory component (以下 SC と略す) 血清：尿から精製した SIgA 3ml (3mg) を等量の complete Freund's adjuvant と良く混和し 3 羽の成熟家兎に 1 週間隔で 4 回注射し、最後の注射から 10 日後に全採血した。この抗尿 SIgA 血清をプールした 3 名の健康成人血清で吸収して抗 SC 血清とした。Fig. 4 に抗 SIgA

血清と健康成人血清および尿 SIgA の免疫拡散法を示した。

尿中 SIgA 濃度の測定

抗体には抗 SC 血清を用い、また標準抗原には健康成人女子尿から精製した SIgA を用いた Single Radial Immunodiffusion²⁾ (以下 SRID と略す) によつた。

本法での測定下限濃度は標準 SIgA 濃度で 3.2mg/dl ,

原尿濃度で 0.023mg/dl であり、この濃度以下は 0mg/dl と表示した。

実験結果

< 1 > 健康女子

尿中 SIgA 濃度は18~61歳の健康成人女子(22例)では $58.8 \sim 488.5\mu\text{g/dl}$ (平均 $158.6\mu\text{g/dl}$) であつたが、これを5%の危険率で棄却限界を求めたものを正常範囲とすると $87.2 \sim 230.0\mu\text{g/dl}$ であつた。また7~15歳の健康小児女子(6例)では $53.7 \sim 197.3\mu\text{g/dl}$ (Mean $\pm$ 2SD: $114.9 \pm 47.7\mu\text{g/dl}$ 以下 Mean $\pm$ 2SD は省略) であつた。年齢と SIgA 濃度の関係を Fig. 5 に示したが、尿中 SIgA 濃度は年齢と共に高くなる傾向が認められた。次に尿量の変化に伴う尿中 SIgA 濃度の変動を補正する目的で尿中クレアチニン濃度と尿中 SIgA 濃度の関係を検討すると Fig. 6 の如く相関係数 $r=0.73$ であつた。これより尿中 SIgA 濃度 ($\mu\text{g/dl}$) と尿中クレア

Fig. 5 Relationship between urinary SIgA levels and age in normal controls.

Fig. 6 Relation between urinary SIgA levels and urinary creatinine levels in normal controls.

チニン濃度 (mg/dl) の比 (以下 SIgA/u-creatinine 比とする) を用いることによりある程度尿量による影響を補正することが可能であると判断された。(なお本論文では簡略化のため $\times 10^{-3}$ は省略した) SIgA/u-creatinine 比と年齢の関係は Fig. 7 の如く特に一定の傾向は見られず、またこれを健康成人女子と健康小児女子の2群に分けると前者では $1.0 \sim 3.5$ (平均2.1) で5%の危険率で棄却限界を求めた正常範囲は $1.3 \sim 2.9$ であつた。なお後者は $1.4 \sim 3.0$ (2.5 ± 0.7) であつた。

次に3例の健康成人女子の尿中 SIgA の日内変動を検討し、Fig. 8 に示した。尿中 SIgA 濃度は15:00~18:00と21:00~24:00でやや高く、また SIgA/u-creatinine 比では12:00~15:00の大きなピークと21:00~24:00の小さなピークの2峰性の変化が認められた。

Fig. 7 Relation between SIgA/u-creatinine ratio and age of normal controls.

Fig. 8 Diurnalism of urinary SIgA levels and SIgA/u-creatinine ratios in the normal controls

< II > 尿路感染症

(1) 下部尿路感染症

本群全体の測定成績は Fig. 9に示した。

(i) 急性膀胱炎

急性期（治療開始前）の尿中 SIgA 濃度は $61.8 \sim 1820.0 \mu\text{g/dl}$ ($473.8 \pm 443.8 \mu\text{g/dl}$) であった。初感染群では $73.0 \sim 1160.0 \mu\text{g/dl}$ ($397.1 \pm 339.6 \mu\text{g/dl}$) であり、また反復感染群では $61.8 \sim 1820.0 \mu\text{g/dl}$ ($576.3 \pm 516.3 \mu\text{g/dl}$) で後者にやや高い成績が得られた。これを SIgA/u-creatinine 比でみると本群全体では $1.0 \sim 29.4$ (9.0 ± 7.6) であるが、初感染群では $1.0 \sim 22.3$ (7.9 ± 7.2)、また反復感染群では $1.0 \sim 29.4$ (9.6 ± 8.0) となり、やはり反復感染群に高い成績が得られた。

次に反復感染群について急性膀胱炎の既往頻度と尿中 SIgA および SIgA/u-creatinine 比の関係を Fig. 10 に示したが、既往頻度が 0 ~ 1 回/年の群に有意に高い成績が得られた。

次に膀胱刺激症状が出現した日（以下発症日とする）から当科外来を受診するまでの時間的経過と尿中 SIgA

Fig. 9 Urinary SIgA levels and SIgA/u-creatinine ratios in lower urinary tract infections.

Fig. 10 Relation among urinary SIgA levels, SIgA/u-creatinine ratios and the frequency of episodes in patients with lower urinary tract infections.

Fig. 11 Effect of time after onset of symptoms on urinary SIgA levels and SIgA/u-creatinine ratios.

の分泌動態の関係を検討した。Fig. 11-a に初感染群の成績を示し、また Fig. 11-b に反復感染群の成績を示したが、反復感染群の方が発症後短かい時間で尿中への SIgA 分泌が亢進する傾向がみられた。

次にこれら急性膀胱炎症例について治療開始後の病態の推移に伴う尿中 SIgA の動態について検討した。尿中 SIgA 濃度についてみると初感染群では Fig. 12-a に

Fig. 12-a Relation among urinary SIgA levels, SIgA/u-creatinine ratios and time after initiation of chemotherapy.

Fig. 12-b Relation among urinary SIgA levels, SIgA/u-creatinine ratios and time after initiation of chemotherapy

みられる如く、急性期には $129.0 \sim 1160.0 \mu\text{g/dl}$ ($533.7 \pm 467.1 \mu\text{g/dl}$) であるが治療開始と共に低下し、治療開始 7～8 日後には $73.1 \sim 581.5 \mu\text{g/dl}$ ($221.4 \pm 183.5 \mu\text{g/dl}$), 14～16 日後には $81.7 \sim 204.7 \mu\text{g/dl}$ ($171.2 \pm 55.6 \mu\text{g/dl}$) となり健康成人女子の値に近似となつた。一方 SIgA/u-creatinine 比では急性期は $1.8 \sim 15.4$ (7.2 ± 5.5) であるが、治療開始 7～8 日後には $1.3 \sim 8.0$ (4.1 ± 3.4), 14～16 日後には $1.0 \sim 6.1$ (3.3 ± 2.7) であつた。反復感

染群では Fig. 12-b にみられる如く尿中 SIgA 濃度は急性期には $61.8 \sim 1560.0 \mu\text{g/dl}$ ($849.0 \pm 655.5 \mu\text{g/dl}$) であるが、本群も治療開始後速やかに低下し、治療開始 3～4 日後には $70.2 \sim 366.4 \mu\text{g/dl}$ ($278.1 \pm 212.0 \mu\text{g/dl}$), 14～16 日後には $126.1 \sim 300.7 \mu\text{g/dl}$ ($206.8 \pm 63.2 \mu\text{g/dl}$) となつた。これを SIgA/u-creatinine 比でみると急性期は $3.5 \sim 29.4$ (11.9 ± 9.5) と高値であつたが、治療開始 3～4 日後には $1.1 \sim 5.9$ (4.4 ± 3.9) と著明に低下した。しかしその後は殆んど変化せず 14～16 日後でも $1.4 \sim 4.6$ (3.9 ± 3.2) で初感染群に比較してやや高い成績が得られた。

次に Urethral syndrome にて当科外来通院中の患者のうち急性膀胱炎の発症をみた 10 例の尿中 SIgA の動態を発症前、急性期 (治療開始前), 治療後 (治療開始後 12～16 日) の 3 点で比較検討した。Fig. 13 に示す如く発症前の尿中 SIgA 濃度は $32.4 \sim 500.4 \mu\text{g/dl}$ ($164.9 \pm 69.5 \mu\text{g/dl}$) であるが、急性期には $180.0 \sim 1160.0 \mu\text{g/dl}$ ($670.1 \pm 455.0 \mu\text{g/dl}$) と上昇し、治療後には $74.0 \sim 508.0 \mu\text{g/dl}$ ($216.0 \pm 135.4 \mu\text{g/dl}$) に低下した。一方これらを SIgA/u-creatinine 比で検討すると急性膀胱炎の発症前は $1.3 \sim 6.4$ (3.0 ± 1.5) であるが、急性期には $3.9 \sim 25.1$ (10.2 ± 7.5) と著明に上昇し、治療後には $1.2 \sim 6.2$ (2.9 ± 1.1) に低下して発症前の状態に復していた。

Fig. 13 Urinary SIgA level and SIgA-u-creatinine ratio during the course of acute simple cystitis in 10 patients

次にやはり Urethral syndrome として当科外来通院中の患者のうちその経過中に急性膀胱炎を発症した 2 例について尿中 SIgA の動態を検討した成績を Fig. 14 に

Fig. 14-a Changes of urinary SIgA levels and SIgA/u-creatinine ratios during the course of lower urinary tract infections.

Fig. 14-b Changes of urinary SIgA levels and SIgA/u-creatinine ratios during the course of lower urinary tract infections.

示した。いずれの症例においても程度の差は認められるもの、急性膀胱炎の急性期に尿中 SIgA 分泌の増加が認められた。

(ii) 慢性膀胱炎

(a) 慢性増殖性変化を伴う慢性膀胱炎

本群の尿中 SIgA 濃度は $160.3 \sim 942.0 \mu\text{g/dl}$ ($381.7 \pm 259.8 \mu\text{g/dl}$), また SIgA/u-creatinine 比は $1.2 \sim 9.7$ (5.2 ± 3.4) であった。

(b) 慢性複雑性膀胱炎: 本群の尿中 SIgA 濃度は $382.5 \sim 1761.0 \mu\text{g/dl}$ ($836.7 \pm 470.2 \mu\text{g/dl}$), また SIgA/u-creatinine 比は $5.8 \sim 26.0$ (12.7 ± 6.9) であった。

これら (a), (b) の両群共健康成人女子に比較すると

尿中 SIgA の分泌は明らかに増加しており、特に慢性複雑性膀胱炎では著明であった。

(iii) Urethral syndrome

本群の尿中 SIgA 濃度は $90.0 \sim 742.2 \mu\text{g/dl}$ ($241.9 \pm 158.6 \mu\text{g/dl}$), また SIgA/u-creatinine 比は $0.9 \sim 8.0$ (3.2 ± 1.5) であった。これを年代別にみると Fig. 15 の如く尿中 SIgA 濃度では30歳代に高い成績が得られたが、SIgA/u-creatinine 比では各年代間に大きな差は認められなかった。

次に Urethral syndrome の発症以来の経過時間との関係についてみると Fig. 16 にみる如く経過時間の影響は尿中 SIgA 濃度および SIgA/u-creatinine 比のいずれにもみられなかった。しかし最も近い過去の下部尿路感染症の episode (その多くは急性膀胱炎である) からの経過時間との関連についてみると Fig. 17 の如く尿中 SIgA 濃度では6ヵ月以下の症例群で最も高く、以後経過時間が長くなるに従い低くなる傾向が認められた。しかし SIgA/u-creatinine 比ではその傾向は余り明らかでなかった。

一方 urethral smear の所見との関係についてみると Fig. 18 の如く尿中 SIgA 濃度では urethral smear の白血球数が (-) および10個までの両群でやや高い値が

Fig. 15 Relation among urinary SIgA levels, SIgA/u-creatinine ratios and age in patients with urethral syndrome.

Fig. 16 Relation among urinary SIgA levels, SIgA/u-creatinine ratios and duration of urethral syndrome in patients with urethral syndrome.

Fig. 17 Relation among urinary SIgA levels, SIgA/u-creatinine ratios and time after the latest episode.

Fig. 18 Relation between urinary SIgA/u-creatinine ratios and results of urethral smear in patients with urethral syndrome.

得られ、また SIgA/u-creatinine 比では3群共にやや高いが著明な差は認めなかつた。

なお図には示していないが、これらの症例を urethral smear 陽性群(白血球が認められたもの)と陰性群(白血球が認められなかつたもの)の2群に分けると尿中 SIgA 濃度は前者で 97.8~533.4µg/dl ($237.4 \pm 147.9 \mu\text{g/dl}$), 後者は 98.0~742.2µg/dl ($237.2 \pm 178.0 \mu\text{g/dl}$) となり差を認めなかつた。しかし SIgA/u-creatinine 比では陽性群は0.9~8.0 (3.1 ± 1.7), 陰性群は1.1~5.7 (3.7 ± 1.5) となり、後者にやや高い成績が得られた。

(2) 上部尿路感染症

本群の測定成績を一括して Fig. 19 に示した。

(i) 急性腎盂腎炎: 本群の尿中 SIgA 濃度は 52.4~419.3µg/dl ($219.3 \pm 96.1 \mu\text{g/dl}$), また SIgA/u-creatinine 比は0.9~5.1 (2.8 ± 1.4) であつた。

(ii) 慢性腎盂腎炎: 本群の尿中 SIgA 濃度は 94.6~316.8µg/dl ($151.9 \pm 77.2 \mu\text{g/dl}$), また SIgA/u-creatinine 比は0.7~4.8 (2.5 ± 1.4) であつた。

(iii) 尿管変更術施行群: 本群のうち腎瘻術あるいは尿管皮膚瘻術施行例の尿中 SIgA 濃度は、0~73.7µg/dl ($33.4 \pm 25.4 \mu\text{g/dl}$), また SIgA/u-creatinine 比は0~

saliva 等の中に SIgA を発見して以来 lacrimal fluid³⁾, nasal secretion⁴⁾, bronchial secretion⁵⁾, intestinal secretion⁶⁾ 等の中にも相次いで見出され、また免疫組織学的にも検討されて来た。

血清中の IgA は1959年 Heremans ら⁷⁾により最初に報告されたが、沈降係数は7s, 分子量は170,000の monomeric IgA であり、その antigenic marker は α -chain である。一方 Tomasi らにより報告された SIgA は殆んどは dimeric IgA であり、monomeric IgA には認めない SC と J-chain を含み沈降係数は11s, 分子量は385,000とされている。これら SIgA の component のうち α -chain および SC が抗原性を有し、J-chain の抗原性は隠蔽された状態にあるとされている⁸⁾。一方 SIgA の産生、分泌機構についてはほぼ次のように理解されている。即ち Fig. 22 に示す如く、粘膜固有層に分布する plasma cell において monomeric IgA および J-chain が産生されてそれらが結合して dimeric IgA となり、更にこれが粘膜の上皮細胞に入り、そこで産生される SC と結合して SIgA の形となつて粘膜腔に分泌される⁹⁾。分泌液中には SIgA の他に SIgA と結合していない free SC や monomeric IgA が存在することが知られており、また SIgA の極く少部分は血液中に移行することが知られている¹⁰⁾。

Fig. 22 Diagram showing the sites of synthesis and routes of transport of Immunoglobulins.

この IgA 系は免疫発生的にも他の免疫グロブリンに見られない特徴がある。即ち生下時には血液、外分泌液のいずれにも認められず、生後間もなく検出されるようになり、小児期に成人値に達すると云われている¹¹⁾¹²⁾。

SIgA の生物学的機能については外来からの微生物に対する粘膜面における感染防禦機構の重要な担い手の1つとして注目されて来た¹³⁾。

局所免疫の概念は1927年 Besredka¹⁴⁾ の提唱以来多くの実験的および臨床的研究により検討されて来たが、Tomasi ら¹⁾により SIgA の発見以後 SIgA が局所免疫において極めて重要な役割りを果たしていることは既に定説化されるに到っている¹⁵⁾。

一方ヒト尿中 SIgA については1967年 Turner ら¹⁶⁾, 1968年 Bienenstock ら¹⁶⁾により SIgA が正常ヒト尿中にも存在し、免疫生化学的にも他の外分泌液中のものと同一であることが確認された。ヒト尿中の SIgA についても主として尿路感染症との関連において検討され、現在まで各種の尿路感染症における動態が種々追求されて来ているが未だ充分な域に達しているとは云えない。

測定法および測定値の表示について

現在までに SIgA の測定に用いられている抗体についてみると抗 IgA 抗体 (抗 α -chain 抗体) を用いているもの^{12)16)~18)}と抗 SC 抗体を用いているもの^{19)~22)}がある。抗 IgA 抗体を用いた場合には検体中の SIgA および monomeric IgA と反応し、また抗 SC 抗体を用いた場合には SIgA および free SC と反応し、いずれにしても SIgA そのものの測定成績を得ることはできない。

一方 SIgA のみを測定した成績も最近相次いで報告されている。Maeda²³⁾ は colostrum 中の free SC を用いて抗 free SC 抗体を作成し、SRID 法で SIgA のみを定量し、また栗山²⁴⁾は Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (以下 ELIZA 法と略す)を用いて、更に岡島ら²⁵⁾は Laurell 電気泳動法で SIgA, monomeric IgA および free SC を分離定量している。しかし栗山によるとヒト尿について抗 SC 抗体を用いて得られた SIgA 値と分離定量した SIgA 値の間には $r=0.97$ の相関が認められたとしており、今回著者が抗 SC 抗体を用いて測定した成績を SC 値と判定しても妥当であろうと考えられる。

尿中 SIgA 測定値の表示方法としては現在まで濃度で表わす方法 ($\mu\text{g}/\text{dl}$) と一定時間内の排泄量で表わす方法 (mg/day) が用いられている。これらの方法はのおの長所、短所を有しているが、でき得れば一定時間内の排泄量で表わすのが良いであろう。しかし著者らが対象とした症例の多くは外来通院中であり、一日の全尿を一定条件下に蓄尿することは極めて困難である。そのため採尿時間帯を一定にし、測定成績についてはまず尿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{dl}$) で示した。しかしこの方法では単位時間内の尿量により非常に大きな影響を受けることは免れないところである。そこでこれを補正する為に尿中 SIgA

Table 1 Comparison of urinary SIgA levels with SIgA/u-creatinine ratios taken on different days in 10 patients.

days	I		II		I / II ratio	
patient	SIgA (μg/dl)	SIgA/u-cr	SIgA (μg/dl)	SIgA/u-cr	SIgA (μg/dl)	SIgA/u-cr
1	337.5	2.1	258.4	3.1	1.3	0.7
2	187.2	2.7	320.0	2.2	0.6	1.2
3	720.0	8.8	280.0	7.4	2.6	1.2
4	228.3	3.4	224.1	2.7	1.0	1.3
5	312.0	6.6	483.0	6.7	0.6	1.0
6	288.0	1.9	182.0	1.3	1.6	1.5
7	144.6	2.5	165.0	2.4	0.9	1.0
8	133.2	0.9	116.9	0.9	1.1	1.0
9	375.2	2.2	107.8	2.3	3.5	1.0
10	72.0	0.9	129.0	0.9	0.6	1.0

濃度と尿中クレアチニン濃度の比 (SIgA/u-creatinine 比) で表わした。この方法を用いると健康成人女子では尿中 SIgA 濃度の範囲 (58.8~488.5μg/dl) よりかなり狭い範囲 (1.0~3.5) に限定されることになった。また同一症例から異つた日に採取した検体で検討しても Table 1 に見られる如く尿中濃度で表わすよりも変動の幅が少なく、より効果的な方法であると考えられる。しかしながらこの方法を用いた場合 SIgA およびクレアチニンの尿中への出現様式が問題となる。即ち SIgA の尿路粘膜から尿中への分泌が一日を通じて一定であるという条件がなければこの仮定は成立しない。しかし他に適当な尿量補正の手段がない以上一応一定であると仮定して SIgA/u-creatinine 比の形で補正せざるを得なかつた。今後更に検討を要する課題である。

健康女子における尿中 SIgA

著者らの成績では18歳から61歳までの成人健康女子では 58.8~488.5μg/dl (158.6±67.7μg/dl) であつた。従来の報告の殆んどは著者らと同様に SRID 法での測定成績であるがそれらと比較すると次のようになる。即ち抗 SC 抗体を用いて測定した Uehling¹⁹⁾ は 0.46±0.11 mg/day, また Binnenstock¹⁶⁾ は 0.37~2.05mg/day (平均1.10mg/day) を報告している。一方抗 IgA 抗体を用いた Burdon²²⁾ は平均 0.5mg/day, Peterson¹⁸⁾ は 1.2~4.6mg/day (平均 2.2mg/day), Turner²⁶⁾ は 0~0.09mg/dl (測定下限濃度: 0.02mg/dl), また加藤¹²⁾ は 0.49~2.42mg/day (1.6±0.8mg/day) あるいは 0.07~

0.23mg/dl (0.1±0.1mg/dl) と報告しており報告者により非常に大きなばらつきが見られる。また ELIZA 法で測定した栗山²⁴⁾ の成績 (抗 SC 抗体を使用) は 90±257μg/dl である。

一方先に述べた著者らの成績を SIgA/u-creatinine 比で示すと1.0~3.5 (2.1±0.7) であつた。従来の報告中この方法で示された成績は見られないが、岡島ら²⁵⁾ はやはり尿中クレアチニンを用いて mg/Gcr の単位で表示した成績を報告している。それによると平均 1.02mg/Gcr であり著者らの成績 (同単位で示すと 2.1±0.7mg/Gcr である) よりかなり低い。

SIgA は前述の如く生下時の各種分泌中には認められず生後成長するに伴ない検出されるようになるとしてゐる。加藤¹²⁾ は生後11日以内の乳児では尿中 SIgA を認めず生後13日以後に検出されるとし、その後1~5歳では成人値に達するとしている。また Kaufman²⁰⁾ は1~14歳の10例について検討し 0~4.8mg/day (平均0.78 mg/day) であつたとしているが、実際には10例中7例は 0mg/day (測定下限濃度: 0.31mg/day) であり、Uehling¹⁹⁾ は1~14歳の32例について検討し 0.11±0.33 mg/day であつたとしている。著者らは7~15歳の年長児について検討したが 53.7~197.3μg/dl (114.9±47.7 μg/dl) で健康成人女子に比較するとやや低い。他の報告とはほぼ同様の成績と考えられる。

尿中 SIgA 分泌の日内変動についてみると、栗山²⁴⁾ は2例について検討し、いずれも12時間毎の明瞭な分泌リ

ズムを認めたとしている。著者らの検討では尿中 SIgA 濃度, SIgA/u-creatinine 比のいずれにおいても午後に高くなる所見が得られた。著者らの場合いずれも30歳代の健康な女子を対象とし、且つ自然排尿で採取した検体を用いた為深夜～未明の3時間毎の検体採取は不可能であつた。しかし少なくともこの時間帯に尿中 SIgA の分泌が亢進していることを推測させる所見は得られなかつた。

下部尿路感染症における尿中 SIgA の動態

a) 急性膀胱炎

急性膀胱炎は尿路感染症の解析実験モデルとして古くから研究されて来たが、単に細菌を無処置の実験動物の膀胱に注入するのみでは膀胱炎の作成は極めて困難であるとされている。ヒトにおいても同様で Cox ら²⁸⁾の実験によれば E. coli を volunteer の膀胱に注入した場合72時間後には殆んどが除菌され膀胱炎の成立には到らなかつたとしている。Cox らはその理由として、1) 排尿による機械的な除菌作用、2) 膀胱固有の感染防禦能を挙げている。正常な排尿が感染防禦上重要な役割りを果たしていることは多くの研究者が認めるところであるが、膀胱固有の感染防禦能については未だに意見のわかれるところであり、この点について免疫学的観点から検討が加えられるようになったのは比較的近年になつてからである。1968年 Uehling ら²⁹⁾は犬の膀胱に E. coli を注入して膀胱炎を作成した際膀胱壁の Antibody-Producing cell が増加することを報告した。その後 Hand ら³⁰⁾は家兎の膀胱炎の際の尿中免疫グロブリンを分析し、IgG (彼らは local synthesis であろうと推測している) の反応が非感染時の20倍にも達しているが、IgA 系の反応は殆んど認めなかつたとしている。同様の成績は Uehling ら³¹⁾の家兎の膀胱炎の際にも認められている。

一方ヒト膀胱における成績についてみると、Feldman ら³²⁾は空置膀胱の洗滌液を分析し、IgG, IgA および IgM を認めたが定量的には IgA が最も多く、しかもこの IgA は local synthesis であろうとしている。また組織学的には岡島ら²⁵⁾は蛍光抗体法で膀胱粘膜の上皮細胞が抗 SC 抗体、抗 IgA 抗体と反応することを認め、栗山²⁴⁾も peroxidase 法で抗 SC 抗体に反応する細胞を見出している。このようにヒト膀胱では IgA 系が抗原刺激に対して充分応答することが推測される所見が得られているが、尿路における SIgA の部位別産生量を調べた栗山²⁴⁾の成績では尿中 SIgA の約20%が膀胱で産生さ

れるとしている。

ヒト膀胱炎については長田ら³³⁾は最高 2.2mg/dl であつたが、半数の5例では検出不能(測定下限濃度: 5mg/dl)であつたとしている。また栗山³⁴⁾は急性膀胱炎の罹患中は平均 58μg/dl とかなり低いが、回復直後には平均 912μg/dl と著明に高くなるとし、更に個々の例についてみると SIgA 反応の強い例と弱い例の2群に大別されるとしている。一方岡島ら²⁹⁾の報告では 6.7 ± 2.1 mg/Gcr で正常例 (1.0 ± 0.3 mg/Gcr) に比較すると著明に上昇している。

著者らの成績では $61.8 \sim 1820.0 \mu\text{g/dl}$ ($473.8 \pm 443.8 \mu\text{g/dl}$) で健康成人女子例に比較すると明らかに高く、また SIgA/u-creatinine 比を用いて検討しても同様の所見が認められた。しかし各症例の反応の程度には非常に大きなばらつきがあることも事実である。

一方他の臓器感染症の急性期における SIgA の反応についてみると、ヒト腸管感染症^{35)~37)}あるいは呼吸器感染症³⁸⁾³⁹⁾における成績でも一定していない。粘膜面における SIgA の反応には Molinali ら⁴⁰⁾, Waldman ら⁴¹⁾が指摘しているように抗原の種類や量、臓器の SIgA 産生能、種族あるいは個体差等が大きな影響を及ぼしていることが推測される。

次に著者らは急性膀胱炎例を初感染群と反復感染群に分けて検討した。その結果は Fig. 9 に見られる如く尿中 SIgA 濃度, SIgA/u-creatinine 比のいずれも反復感染群にやや高い成績が得られた。また発症から当科受診するまでの時間的経過と尿中 SIgA 動態の関係についてみると Fig. 11—a, Fig. 11—b に示す如く反復感染群の方が初感染群より、短時間で尿中への SIgA 分泌の増加が認められた。このことは感染症を反復することにより SIgA の反応がより速やかに惹起される例が多いことを示しているわけだが、未だ症例数も充分とは云えず断定することは危険である。粘膜面における SIgA 反応の Immunological memory については未だ意見の分かれるところであるが⁴²⁾⁴³⁾, SIgA の抗原特異性についてはかなり低いことを推測させる成績も報告されている⁴¹⁾⁴⁴⁾。従つて急性膀胱炎の場合にも例え反復感染時の感染菌が初感染時のものと同一でなくても感染をくり返すことにより反応が短時間に且つ増強されて出現することは推測されるところである。

一方急性膀胱炎の既往頻度と尿中 SIgA の反応態度の関係についてみると、Fig. 10 にみられる如く既往頻度が0～1回/年の群が尿中 SIgA 濃度, SIgA/u-creatinine

比のいずれにおいても著しく有意に高い成績が得られた。この現象の原因は必ずしも明らかでない。反復感染例においても Fig. 13 にみられる如く非感染時の尿中 SIgA 濃度および SIgA/u-creatinine 比は健康成人女子のそれと同じ level であることを考慮すると、頻回感染例（2回/年以上の罹患例）では感染菌による刺激に対する反応が低下しているものと推測される。しかしそれが反復する感染により2次的に生じたものか、あるいは1次的なものであるかは今回の検討の範囲では推測し得ない。

一方急性膀胱炎に対して化学療法を施行した場合、多くは化学療法開始後3日以内には感染菌は消失し、膿尿および自覚症状も消失するが、今回の対象症例も全例にこのような病態の改善が認められた。その際の尿中 SIgA の推移についてみると Fig. 12 にみられるように化学療法開始3～4日後には尿中 SIgA 濃度のみならず SIgA/u-creatinine 比でも著明な低下が認められた。このように尿中 SIgA の動態を急性膀胱炎の病期との関連において検討は少ない。先の栗山³⁴⁾の報告では罹患中は低く（平均 58 μ g/dl）、回復直後に高い（平均 912 μ g/dl）としている。しかし Norins ら⁴⁵⁾、O'reilly ら⁴⁶⁾は淋菌性膀胱炎で同様の検討し、膀胱粘膜における SIgA の分泌は膀胱の発症後速やかに増加し、また治療により細菌が消失すると共にその分泌も減少し検出不能になったとしている。一方 Kearns ら⁴⁷⁾も尿道分泌液について同様の知見を報告している。このように粘膜面における感染の成立、発症後速やかに分泌が亢進し、また感染菌の消失後分泌が低下する現象は従来検討されて来た腎盂腎炎等の血清抗体の動態⁴⁸⁾⁴⁹⁾とは著しく異なるところであり、SIgA 動態における大きな特徴であろう。

一方反復する下部尿路感染症のため当科外来通院中の患者のうち急性膀胱炎に罹患した10例について発症前、急性期、治療後の3点で検討すると Fig. 13 にみられる如く、発症前の尿中 SIgA 濃度および SIgA/u-creatinine 比は健康成人女子のそれらとほぼ同じであつた。従来 IgA 系の異常（IgA 単独欠損症、Ataxia telangiectasia 等）の場合には粘膜面における感染が反復されるとされている⁵⁰⁾。尿路感染症では Tuttle ら⁵¹⁾が細菌尿を反復し易い女子の膀胱前庭部の SIgA について検討したところ健康女子に比較して非常に低く、これが細菌尿に罹患し易い原因であろうと推測している。

しかし今回著者らが検討した症例において尿中 SIgA 濃度、SIgA/u-creatinine 比が健康成人女子に比較して低

いと考えられたのは1例（32.4 μ g/dl）のみである。

慢性膀胱炎

慢性増殖性変化を伴う慢性膀胱炎

内視鏡検査で膀胱に cystic change を伴うものは日常の臨床でも良く遭遇するものである。これらは組織学的には Cystitis follicularis, Cystitis cystica および Cystitis glandularis 等に大別されているが、これらを内視鏡的に正確に鑑別することは、困難であるとされている⁵²⁾⁵³⁾。そのため今回は慢性増殖性変化を伴う慢性膀胱炎として一括表示した。

著者らの成績では尿中 SIgA 濃度は 160.3～942.0 μ g/dl (381.7 $\pm$ 259.8 μ g/dl)、また SIgA/u-creatinine 比は 1.2～9.7 (5.2 $\pm$ 3.4) であつた。この成績は健康成人女子のそれに比較すると明らかに高い。

慢性増殖性変化を伴う慢性膀胱炎について尿中 SIgA を検討した報告は現在まで見られず、SIgA の動態についても明らかではない。しかし慢性増殖性変化を来す大きな要因の1つが長期に渡る尿路感染症であろうことは、多くの研究者が認めるところであり、また組織学的にも粘膜下に多数の lymphocyte の存在を認めている。従つて SIgA の分泌が増加することも推測され得るところである。一方 Stoerck⁵⁴⁾はこのような慢性増殖性変化を生む組織は本来 secretory nature を有するとしている。確かに発生学的には膀胱は primitive cloaca にその基をもつものであり、同じく primitive cloaca から腸管の一部が形成されることを考えると興味深いものがある。また Cystitis glandularis では、組織学的に消化管に認められる mucous gland が形成されており、このような場合にはその SIgA 分泌能が特に高くなっている可能性も推測されよう。

慢性複雑性膀胱炎

著者らの成績では尿中 IgA 濃度は 382.5～1761.0 μ g/dl (836.7 $\pm$ 470.2 μ g/dl)、また SIgA/u-creatinine 比では 5.8～26.0 (12.7 $\pm$ 6.9) であり、健康成人女子はもちろん他の尿路感染症群と比較しても最も高い値が得られた。膀胱に何らかの基礎疾患が存在し2次的に感染症が合併した場合には感染症は長期に持続することが多い。尿路における SIgA 分泌が長期の感染により増強されるであろうことは推測されよう。

実験的には Uehling ら⁵⁵⁾は犬の膀胱に異物を挿入して作成した膀胱炎（ヒトの複雑性膀胱炎に相当する）では異物を挿入しないで作成した場合（ヒトの急性膀胱炎に相当する）に比較して粘膜下の Antibody-Producing

cell の増加が著明であるとしている。Uehling はその後小児²⁷⁾および成人女子¹⁹⁾の尿路感染症について検討し、尿路の形態的異常を伴う場合とそうでない場合の尿中 SIgA の動態について比較しているが、実験感染症の場合と同様に慢性複雑性尿路感染症では明らかに高い SIgA の分泌を認めている。一方栗山³⁴⁾も神経因性膀胱を基礎疾患とする慢性複雑性膀胱炎では著明な分泌増加を認めている。このようにいずれの報告者も同様の傾向の成績を示しているが、このような SIgA の反応の背景について Uehling ら²⁷⁾は彼らの実験および臨床成績から、感染症の罹患頻度、罹患期間およびその重症度等が大きな影響を及ぼしているものであろうと述べている。

Urethral syndrome

Urethral syndrome の本態については現在なお種々議論され、その発症機作についても色々な立場からの報告がある⁵⁶⁾⁵⁷⁾。従つてこの症候群を純粋な感染症として扱うことは必ずしも妥当ではないかも知れない。しかし本症がその既往歴において下部尿路感染症と何らかの関連を有することも良く経験するところである。

著者らの成績では尿中 SIgA 濃度は $90.0 \sim 742.2 \mu\text{g/dl}$ ($241.9 \pm 158.6 \mu\text{g/dl}$)、SIgA/u-creatinine 比は $0.9 \sim 8.0$ (3.2 ± 1.5)であり、健康成人女子に比較するとやや高い成績が得られた。このことは、Urethral syndrome が感染症としての性格を内在していることを示唆しているものと考えられる。即ち今回の検討が中間尿を用いて行なわれたことを考慮すると膀胱にも感染症としての病態が存在し、SIgA の分泌が増加しているものと推測される。

上部尿路感染症における尿中 SIgA の動態

今回の著者らの検討では上部尿路感染症の各病態における SIgA の動態は下部尿路感染症のそれとは明らかに異なり、腎での SIgA の産生、分泌は非常に少ないことが推測された。特に下部尿路系が全く関与していない上部尿路の尿路変更術施行例において著明に示されたと考えられる。

従来報告されている腎における SIgA の産生、分泌に関する成績は必ずしも一致をみていない。例えば Smith ら⁵⁸⁾は家兎に逆行性腎盂腎炎を作成した際腎では SIgA は殆んど産生されなかつたとしているが、青木⁵⁹⁾が同様にマウスに逆行性腎盂腎炎を作成した場合には尿管腔に SIgA を認め、間質には IgA 含有細胞を認めている。また Smith ら⁶⁰⁾は家兎に実験的腎盂腎炎を作成し、その腎組織細片への C^{14} -amino acid の取り込みを in vitro

で検討したところ明らかに SIgA の産生を認めたとしている。

一方ヒト腎についての成績をみると Tourville ら⁶¹⁾は SC 含有細胞を尿管上皮に認めるのみであり、また上田ら⁶²⁾のヒト腎盂腎炎例の腎生検組織でも IgA 含有細胞を認めていない。一方ヒト腎盂腎炎の尿中抗体を分析した Vosti ら⁶³⁾は感染菌に対する抗体活性は IgG のみに認められ、IgA には認められなかつたとしている。また Pazin ら⁶⁴⁾も腎盂腎炎の際に認められる尿中の immobilizing antibody はやはり 7s immunoglobulin であるとしている。

1974年 Thomas ら⁶⁵⁾、Jones ら⁶⁶⁾により報告された Antibody-Coated Bacteria 法は腎盂腎炎の部位診断法としての評価を受けているが、感染菌を coating している免疫グロブリンを分析した Thomas ら⁶⁷⁾、中下⁶⁸⁾の成績では IgG は全例において感染菌を coating しているが、IgA は半数あるいはそれ以下であつたとしている。

このような一連の成績は腎では感染菌に対する IgA 系の反応がかなり低いことを推測させるが、また同時に皆無でないことを示唆しているものと考えられる。

さてヒト腎盂腎炎の尿中 SIgA に関する報告についてみると長田ら³³⁾の成績では急性腎盂腎炎例で著明な分泌増加は見られず、栗山³⁴⁾、岡島ら²⁵⁾の報告でも同様である。しかし Jodal ら²¹⁾の小児腎盂腎炎例における成績では男子例 (3例)において尿中 SIgA 濃度の上昇を認めないが、女子例 (5例)では明らかに上昇しており、また Akerlund ら⁶⁹⁾の成績でも13例の小児女子のうち11例に尿中 SIgA 濃度の上昇を認めている。今回著者らが検討した範囲では急性腎盂腎炎例の尿中 SIgA 濃度は $52.4 \sim 419.3 \mu\text{g/dl}$ ($219.3 \pm 96.1 \mu\text{g/dl}$)で健康成人女子に比較してやや上昇し、SIgA/u-creatinine 比でも $0.9 \sim 5.1$ (2.8 ± 1.4)で同様の傾向がみられた。このように尿中 SIgA の動態の傾向に一致をみない背景には急性腎盂腎炎の病態、病期、治療による影響等が考えられる。一方急性腎盂腎炎の際の感染菌の殆んどが逆行性に侵入することを考慮すると自然排尿あるいはカテーテルで採尿した検体を用いた場合には下部尿路 (特に膀胱) における SIgA 分泌の状態が大きな影響を及ぼす可能性があることを考慮する必要がある。何故なら、感染菌が下部尿路を通過する時点で下部尿路において SIgA の分泌を促す病態を惹起する可能性が考えられるからである。

一方慢性腎盂腎炎例では尿中 SIgA 濃度および SIgA/

u-creatinine 比のいずれにおいても健康成人女子のそれらと殆んど差が認められなかつた。このことは Fig. 21 に示した長期観察例の成績においてもみられるところである。慢性腎盂腎炎の場合には、急性腎盂腎炎の場合とは異なり腎実質の慢性間質炎が主体であり⁵⁹⁾、下部尿路をも含めて粘膜面における SIgA 反応の関与する要素がない為であろうと考えられる。

結 語

健康成人女子および各種尿路感染症を有する成人女子における尿中分泌型 IgA (SIgA) の動態を検討し、次の結果を得た。

1) 健康成人女子の尿中 SIgA 濃度は $58.8 \sim 488.5 \mu\text{g/dl}$ ($158.6 \pm 67.7 \mu\text{g/dl}$) であり、また SIgA/u-creatinine 比は $1.0 \sim 3.5$ (2.1 ± 0.7) であつた。また日内変動についてみると尿中 SIgA 濃度および SIgA/u-creatinine 比のいずれにおいても午後に上昇する傾向がみられた。

2) 急性単純性膀胱炎例では急性期に著明に上昇し、尿中 SIgA 濃度は $61.8 \sim 1820.0 \mu\text{g/dl}$ ($473.8 \pm 443.8 \mu\text{g/dl}$)、SIgA/u-creatinine 比では $1.0 \sim 29.4$ (9.0 ± 7.6) であつた。またこれらを初感染群と反復感染群に分けて検討すると反復感染群の方が発症後短時間内に尿中 SIgA 分泌がより亢進する傾向がみられた。反復感染群について急性単純性膀胱炎の既往頻度と尿中 SIgA 分泌の関連についてみると、既往頻度が 0～1 回/年の群で最も高い SIgA 分泌がみられた。

一方急性単純性膀胱炎について化学療法開始後の尿中 SIgA の推移についてみると、病態の改善に伴ない尿中 SIgA の分泌も速やかに低下し健康成人女子の値に近似となつた。

3) 慢性増殖性変化を伴う慢性膀胱炎例では、尿中 SIgA 濃度は $160.3 \sim 942.0 \mu\text{g/dl}$ ($381.7 \pm 259.8 \mu\text{g/dl}$)、SIgA/u-creatinine 比は $1.2 \sim 9.7$ (5.2 ± 3.4) であつた。

4) 神経因性膀胱あるいは膀胱結石を基礎疾患とする慢性複雑性膀胱炎例では $382.5 \sim 1761.0 \mu\text{g/dl}$ ($836.7 \pm 470.2 \mu\text{g/dl}$)、SIgA/u-creatinine 比は $5.8 \sim 26.0$ (12.7 ± 6.9) で著明な分泌亢進がみられた。

5) Urethral syndrome 例の尿中 SIgA 濃度は $90.0 \sim 742.2 \mu\text{g/dl}$ ($241.9 \pm 158.6 \mu\text{g/dl}$)、SIgA/u-creatinine 比は $0.9 \sim 8.0$ (3.2 ± 1.5) で軽度上昇が認められ膀胱内の感染性病変の存在が推測された。

6) 急性腎盂腎炎例の尿中 SIgA 濃度は $52.4 \sim 419.3 \mu\text{g/dl}$ ($219.3 \pm 96.1 \mu\text{g/dl}$)、SIgA/u-creatinine 比は $0.9 \sim 5.1$ (2.8 ± 1.4) であつた。

7) 慢性腎盂腎炎例の尿中 SIgA 濃度は $94.6 \sim 316.8 \mu\text{g/dl}$ ($151.9 \pm 77.2 \mu\text{g/dl}$)、SIgA/u-creatinine 比は $0.7 \sim 4.8$ (2.5 ± 1.4) であつた。

8) 腎瘻術あるいは尿管皮膚瘻術施行例では尿中 SIgA 濃度は $0 \sim 73.7 \mu\text{g/dl}$ ($33.4 \pm 25.4 \mu\text{g/dl}$)、SIgA/u-creatinine 比は $0 \sim 1.1$ (0.6 ± 0.3) であつた。一方回腸導管造設術施行例の尿中 SIgA 濃度は $27.0 \sim 47.5 \mu\text{g/dl}$ ($36.3 \pm 8.6 \mu\text{g/dl}$)、また SIgA/u-creatinine 比は $0.5 \sim 1.1$ (0.9 ± 0.3) であつた。

9) 以上の如く下部尿路感染症においては著明な尿中 SIgA の分泌亢進が認められたが、上部尿路感染症においては非感染時および感染時のいずれにおいても SIgA の分泌は少ないことが推測された。

稿を終えるにあたり実験成績の推計学的処理について多大の御教示をいただいた市立砂川病院泌尿器科医長、田宮高宏博士に深く感謝いたします。また種々の御協力をいただいた教室員各位に深く感謝いたします。

なお本論文の要旨は第64回日本泌尿器科学会総会(昭和51年)において発表した。

文 献

- 1) Tomasi, T.B. Jr., Tan, E.M., Solomon, A. and Prendergast, R.A.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. Exp. Med.*, **121**, 101—125, 1965.
- 2) Mancini, G., Carbonara, A.O. and Heremans, J.F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochimistry*, **2**, 235—254, 1965.
- 3) Josephson, A.S. and Weiner, R.S.: Studies of the proteins of lacrimal secretions. *J. Immunol.*, **100**, 1080—1092, 1968.
- 4) Rosen, R.D., Alford, R.H., Butler, W.T. and Vannier, W.E.: The separation and characterization of proteins intrinsic to nasal secretion. *J. Immunol.*, **97**, 369—378, 1966.
- 5) Masson, P.L. and Heremans, J.F.: Molecular size of A-immunoglobulin from bronchial secretions. *Biochim. Biophys. Acta.*, **120**, 172—173, 1966.
- 6) Crabe, P.A. and Heremans, J.F.: The distribution of immunoglobulin-containing cells along the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, **51**, 305—316, 1966.
- 7) Heremans, J.F. and Tomasi, T.B. Jr.: Isolation and description of a few properties of 2A globulin in human serum. *Clin. Chem. Acta.*, **4**, 96—102, 1959.

- 8) 小林邦彦：小腸粘膜における免疫グロブリンの産生とその分泌。生物物理化学，**19**，289—293，1975.
- 9) Tomasi, T.B. Jr.: The immune system of secretions. p. 57, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J., 1976.
- 10) Thompson, R.A., Asquith, P. and Cooke, W.T.: Secretory IgA in the serum. *Lancet*, **2**, 517—519, 1969.
- 11) West, C.A., Hong, R. and Holland, N.H.: Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. *J. Clin. Invest.*, **41**, 2054—2064, 1962.
- 12) 加藤彰一：分泌型 γ A 免疫グロブリンに関する研究。第2編。小児の唾液，尿，糞便の分泌型 γ A 免疫グロブリンに関する研究。日本小児学会誌，**74**，473—489，1970.
- 13) Waldman, R.H. and Ganguly, R.: Immunity to infections on secretory surfaces. *J. Infect. Dis.*, **130**, 419—440, 1974.
- 14) Besredka, A.: Über lokale Immunisierung. *Die Natur Wissenschaften*, **29**, 395—397, 1927.
- 15) Turner, M.W. and Rowe, D.S.: Antibodies of IgA and IgG class in normal human urine. *Immunology*, **12**, 689—699, 1967.
- 16) Bienenstock, J. and Tomasi, T.B. Jr.: Secretory γ A in normal urine. *J. Clin. Invest.*, **47**, 1162—1171, 1968.
- 17) Salmon, S.E., Mackey, G. and Fundenberg, H.H.: "Sandwich" solid phase radioimmunoassay for the quantitative determination of human immunoglobulins. *J. Immunol.*, **103**, 129—137, 1969.
- 18) Peterson, P.A. and Berggård, I.: Urinary immunoglobulin components in normal, tubular, and glomerular proteinuria: Quantities and characteristics of free light chains, IgG, IgA, and Fc γ fragment. *Eur. J. Clin. Invest.*, **1**, 255—264, 1971.
- 19) Uehling, D.T.: Immunoglobulin excretion in women with recurrent urinary tract infection. *J. Urol.*, **109**, 302—303, 1973.
- 20) Kaufman, D.B., Katz, R. and McIntosh, R.M.: Secretory IgA in urinary tract infections. *Brit. Med. J.*, **4**, 463—465, 1970.
- 21) Jodal, U., Ahlstedt, S., Carlsson, B., Handon, L.Å., Lindberg, U. and Sohl, A.: Local antibodies in childhood urinary tract infection. *Int. Arch. Allergy*, **47**, 537—546, 1974.
- 22) Burdon, D.W.: Quantitative studies of urinary immunoglobulins in hospital patients, including patients with urinary tract infection. *Clin. Exp. Immunol.*, **6**, 189—196, 1970.
- 23) Maeda, S.: Studies of immunoglobulins in gastric juice and gastric mucosa: 1. Differential quantitation of secretory IgA and free secretory component. *Sapporo Med. J.*, **46**, 389—394, 1977.
- 24) 栗山 学：尿中分泌型 IgA の研究〔I〕尿路にけおる局在性について。日泌尿会誌，**70**，1129—1141，1979.
- 25) 岡島英五郎，本宮善恢，小原壮一，畠岡 隆，窪田一男，三馬省二：尿路粘膜系組織での局所免疫機構に関する研究：尿中分泌型 IgA に関する研究。日医雑誌，**82**，431—444，1979.
- 26) Turner, M.W., Johansson, S.G.O., Barratt, T.M. and Bennich, H.: Studies on the levels of immunoglobulins in normal human urine with particular reference to IgE. *Int. Arch. Allergy*, **37**, 409—417, 1970.
- 27) Uehling, D.T. and Steihm, E.R.: Elevated urinary secretory IgA in children with urinary tract infection. *Pediatrics*, **47**, 40—46, 1971.
- 28) Cox, C.E. and Hinman, F. Jr.: Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J. Urol.*, **86**, 739—748, 1961.
- 29) Uehling, D.T., Barnhart, D.D. and Seastone, C.V.: Antibody production in urinary bladder infection. *Invest. Urol.*, **6**, 211—222, 1968.
- 30) Hand, W.L., Smith, J.W. and Sanford, J.P.: The antibacterial effect of normal and infected urinary bladder. *J. Lab. Clin. Med.*, **77**, 605—615, 1971.
- 31) Uehling, D.T.: Urinary immunoglobulin excretion in induced urinary infection. *Invest. Urol.*, **9**, 408—410, 1972.
- 32) Feldman, B.H., Herdman, R. and Hong, R.: Local immunomechanism of the urinary tract. *Invest. Urol.*, **8**, 575—582, 1971.
- 33) 長田尚夫，井上武夫，平野昭彦：下部尿路疾患と尿分泌型 IgA，日泌尿会誌，**64**，793—801，1973.
- 34) 栗山 学：尿中分泌型 IgA の研究〔II〕尿路疾患における検討。日泌尿会誌，**70**，1387—1400，1979.
- 35) Girard, J.P. and Kalbermatten, A.: Antibody activity in human duodenal fluid. *Eur. J. Clin. Invest.*, **1**, 188—195, 1970.
- 36) Waldman, R.H., Bencic, Z., Sakazaki, R., Sinha, R., Ganguly, R., Deb, B.C. and Mukerjee, S.: Cholera immunology. I. Immunoglobulin levels in serum, fluid from the small intestine, and feces from patients with cholera and noncholeraic diarrhea during illness and convalescence. *J. Infect. Dis.*, **123**, 579—586,

- 1971.
- 37) Waldman, R.H., Bencic, Z., Sinha, R., Deb, B.C., Sakazaki, R., Tamura, K., Mukerjee, S. and Ganguly, R.: Cholera immunology. II. Serum and intestinal secretion antibody response after naturally occurring cholera. *J. Infect. Dis.*, **126**, 401—407, 1972.
- 38) Soutar, C.A.: Distribution of plasma cells and other cells containing immunoglobulin in the respiratory tract in chronic bronchitis. *Thorax*, **32**, 387—396, 1977.
- 39) 千葉靖男: ムンプス感染児の唾液に出現する抗ムンプス抗体に関する研究. 札幌医誌, **38**, 137—148, 1970.
- 40) Molinari, J.A., Ebersole, J.L. and Platt, D.: Investigation of secretory immunoglobulins in saliva from germfree mice. *Infect. Immun.*, **10**, 1207—1212, 1974.
- 41) Waldman, R.H., Wigley, F.M. and Small, P.A., Jr.: Specificity of respiratory secretion antibody against influenza virus. *J. Immunol.*, **105**, 1477—1483, 1970.
- 42) Gerbrandy, J.L.F. and Dura, E.A.: Anamnestic secretory antibody response in respiratory secretions of intranasally immunized mice. *J. Immunol.*, **109**, 1146—1148, 1972.
- 43) Porter, P., Kenworthy, R., Noakes, D.E. and Allen, W.D.: Intestinal antibody secretion in the young pig in response to oral immunization with *Escherichia coli*. *Immunology*, **27**, 841—853, 1974.
- 44) Mouton, R.P., Stoop, J.W., Ballieu, R.E. and Mul, N.A.J.: Pneumococcal antibodies in IgA of serum and external secretions. *Clin. Exp. Immunol.*, **7**, 201—210, 1970.
- 45) Norins, L.C. and Miller, J.N.: Immunology of gonorrhea and Syphilis. in *Progress in Immunology*, Amos, B., pp. 1194—1197, Academic Press, New York & London, 1971.
- 46) O'Reilly, R.J., Lee, L. and Welch, B.G.: Secretory IgA antibody response to *Neisseria gonorrhoeae* in the genital secretions of infected females. *J. Infect. Dis.*, **133**, 112—125, 1976.
- 47) Kearns, D.H., O'Reilly, R.J., Lee, L. and Welch, B.G.: Secretory IgA antibodies in the urethral exudate of men with uncomplicated urethritis due to *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Infect. Dis.*, **127**, 99—101, 1973.
- 48) Vosti, K.L., Monto, A.S. and Rantz, L.A.: Host-parasite interaction in patients with infections due to *Escherichia coli*. II. Serologic response of the host. *J. Lab. Clin. Med.*, **66**, 613—626, 1965.
- 49) Sanford, J.P. and Barnett, J.A.: Immunologic responses in urinary-tract infections. *J.A.M.A.*, **192**, 587—592, 1965.
- 50) Tomasi, T.B. Jr. and Bienenstock, J.: Secretory immunoglobulins. *Adv. Immunol.*, **9**, 1—96, 1968.
- 51) Tuttle, J.P. Jr., Sarvas, H. and Koistinen, J.: The role of vaginal immunoglobulin A in girls with recurrent urinary tract infections. *J. Urol.*, **120**, 742—744, 1978.
- 52) Stirling, C. and Ash, J.E.: Chronic proliferative lesions of the urinary tract. *J. Urol.*, **45**, 342—367, 1941.
- 53) Hinman, F. and Cordonnier, J.: Cystitis follicularis. *J. Urol.*, **34**, 302—308, 1935.
- 54) Stoerck, O. and Zuckerkindl, O.: *Ztschr. f. Urol.*, **1** and **133**, 1907. (文献52)より引用)
- 55) Uehling, D.T., Barnhart, D.D. and Seastone, C.V.: Antibody production in urinary bladder infection. *Invest. Urol.*, **6**, 211—222, 1968.
- 56) Brooks, D. and Maudar, A.: Pathogenesis of the urethral syndrome in women and its diagnosis in general practice. *Lancet*, **2**, 893—898, 1972.
- 57) Seddon, J.M. and Bruce, A.W.: Cystourethritis. *Urology*, **11**, 1—10, 1978.
- 58) Smith, J.W., Hand, W.L. and Sanford, J.P.: Local synthesis of secretory IgA in experimental pyelonephritis. *J. Immunol.*, **108**, 867—876, 1972.
- 59) 青木重久, 生田耕司, 清水正賀: 腎盂腎炎の病理学的研究. 日腎誌, **16**, 569—578, 1974.
- 60) Smith, J.W., Miller, T.E., Lehman, J.D., Hand, W.L., Barnett, J.A. and Sanford, J.P.: Local *in vitro* synthesis of secretory IgA in pyelonephritis. *Clin. Res.*, **17**, 121, 1969.
- 61) Tourville, D.R., Adler, R.H., Bienenstock, J. and Tomasi, T.B. Jr.: The human secretory immunoglobulin system: Immunohistological localization of γ A, secretory "piece", and lactoferrin in normal human tissues. *J. Exp. Med.*, **129**, 441—429, 1969.
- 62) 上田 泰, 大森雅久, 井原裕宣: 腎疾患の免疫組織学的アプローチ, 4, 腎盂腎炎と免疫. 日腎誌, **19**, 835—839, 1977.
- 63) Vosti, K. and Remington, J.S.: Host-parasite interaction in patients with infections due to *Escherichia coli*. III. Physicochemical characterization of O-specific antibodies in serum and urine. *J. Lab. Clin. Med.*, **72**, 71—84, 1968.
- 64) Pazin, G.J. and Braude, A.I.: Immobilizing antibodies in pyelonephritis. *J. Immunol.*, **102**,

- 1454—1465, 1969.
- 65) Thomas, V., Shelokov, A. and Forland, M.: Antibody-coated bacteria in the urine and the site of urinary tract infection. *N. Engl. J. Med.*, **290**, 588—590, 1974.
- 66) Jones, S.R., Smith, J.W. and Sanford, J.P.: Localization of urinary tract infections by detection of antibody-coated bacteria in urine sediment. *N. Engl. J. Med.*, **290**, 591—593, 1974.
- 67) Thomas, V.L., Forland, M. and Shelokov, A.: Immunoglobulin levels and antibody-coated bacteria in urines from patients with urinary tract infections. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **148**, 1198—1201, 1975.
- 68) 中下英之助：上部尿路感染症の免疫学的研究。日泌尿会誌, **69**, 1219—1231, 1978.
- 69) Åkerlund, A.S., Ahlsted, S., Hanson, L.Å. and Jodal, U.: Antibody responses in urine and serum against *Escherichia coli* O antigen in childhood urinary tract infection. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. C*, **87**, 29—36, 1979.
- (1980年11月13日受付, 特別掲載)
-