Ciclosporin と腎移植後尿路感染症

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター外科・泌尿器科

田邊 一成	高橋 公太	東間 紘	中沢 速和
合屋 信行	淵之上昌平	本田 宏	八木沢 隆
河合 達郎	寺岡 慧	阿岸 鉄三	吉田美喜子
太田 和夫			

URINARY TRACT INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH CICLOSPORIN

Kazunari Tanabe, Kota Takahashi, Hiroshi Toma, Hayakazu Nakazawa, Nobuyuki Goya,
Shohei Fuchinoue, Hiroshi Honda, Takashi Yagisawa, Tatsuro Kawai,
Satoshi Teraoka, Tetsuzo Agishi, Mikiko Yoshida and Kazuo Ota

Department of Surgery and Urology, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

The urinary tract infection during one month following renal transplantation was retrospectively reviewed. Azathioprine and methylprednisolone were used as basic immunosuppressive agents in 76 cases (AZ group) and ciclosporin plus methylprednisolone (CYA group) in 187 cases. Indwelling Foley catheters were routinely left in place for about one week after surgery. However, in some anuric cases, they were removed within 1—2 postoperative days. Prophylactic antibiotics were given in all cases for 4 to 7 postoperative days. The incidence of urinary tract infection (UTI) was 64.5% in AZ group and 63.6% in CYA group. There was no significant difference between them. The major infecting organisms were *Enterococcus* sp., *Serratia marcescens*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* and there was no difference in these two groups. The patients who had *Streptococcus faecalis* as the pathogen of urinary tract infection had higher incidence of acute rejections than other patients who had other organisms, as reported by the other authors.

CYA group was divided into two subgroups; urinary tract infection group (UTI-group) and non-urinary tract infection group (non-UTI group). UTI group had (1) a longer term of indwelling catheter than non-UTI group, (2) many more cases of living related renal transplantations than cadaveric renal transplantations, and (3) a significantly higher serum trough level of CYA.

There were 17 symptomatic urinary tract infections in 15 patients in CYA group. Acute prostatitis was the most frequent symptomatic infection and was 47.6% of all symptomatic urinary tract infections. Average CYA trough level of symptomatic UTI (303.4 ± 172.2 ng/ml) was higher than that of non-UTI group. Of five cases which had bacteremia during the study period, 4 (80%) originated from symptomatic UTI.

It was concluded that early removal of the indwelling catheter, and controlling CYA trough level in an appropriate range (<200 ng/ml) were extremely important for preventing UTI. Also, prevention and intense treatment of the symptomatic urinary tract infection are most important for reducing bacteremia after renal transplantation.

要旨：Ciclosporin を使用した腎移植187例を対象として、術後1カ月間の尿路感染症につき検討を加えた。コントロールとして azathioprine を主体とする免疫抑制剤を用いた76例を使用した。尿路感染症の発生頻度は azathioprine 群で64.5%, ciclosporin 群で63.6%であり、両群間に有意差を認めなかった。分離された起炎菌は両群ともほぼ同じ菌であり、*Serratia marcescens*, *Enterococcus* sp., *Enterobacter cloacae*, *E. coli* などであった。起炎菌が *Streptococcus faecalis* であったものは、他の菌に比べ急性拒

絶反応の合併頻度が高かった。Ciclosporin 群を尿路感染群と非尿路感染群に分けて検討を加えると、尿路感染群では、(1) 尿道カテーテル留置期間が有意に長い、(2) 生体腎移植症例の占める割合が多い、(3) ciclosporin trough serum level が有意に高値であった。(1)、(2) は基本的には尿道留置カテーテルが原因と考えられた。つまり、死体腎移植では急性尿細管壊死に伴ない無尿となる症例が多く、尿道留置バルーンカテーテルは術後1～2日で抜去するため尿路感染症が少ないと思われた。(3) については ciclosporin trough serum level が高値となり、over immunosuppression となることにより感染防御能が低下することが原因と考えられた。症候性尿路感染症は ciclosporin 群187例中15例に延べ17回みられ、急性前立腺炎が8回、47.6%を占めたことが注目された。また発症時の平均 ciclosporin trough serum level が $303.4 \pm 172.2 \text{ ng/ml}$ と高値を示したことから ciclosporin trough serum level が高値にならないようコントロールすることは、症候性尿路感染症の予防上重要なことと考えられた。

はじめに

Ciclosporin の臨床応用が開始されて以来、腎移植は医学の研究分野を脱し一般医療の仲間入りを果たしたが、特に昨年2月、本剤が健保で支払われるようになってからは、各地で積極的に腎移植に取り組もうとする傾向が窺われ、今後わが国における腎移植症例も急速に増加するものと思われる。

東京女子医大腎臓病総合医療センターでは1983年2月より ciclosporin の使用を開始しはじめ、生着率、生存率の飛躍的向上をみるに至っている¹⁾。移植成績を左右する大きな因子は拒絶反応と感染症のコントロールであるが、ciclosporin により前者がほぼ抑制可能になった現在、感染症の対策が最も重要な鍵のひとつになってきている²⁾。

われわれは、ciclosporin を用いた腎移植患者にみられた感染症、なかでも尿路感染症に注目し、その治療、予防に何が重要か retrospective に分析を試みた。

対象と方法

1) 対象

Ciclosporin (以下 CYA と略する) を主体とする免疫抑制剤を用いた腎移植症例を対象として、術後1カ月間に認められた尿路感染症につき retrospective に検討を加えた。

対象は当センターで1983年2月より1985年6月までの間に腎移植を行ない CYA を使用した193例である。

この193例のうち検討可能であったものは急性拒絶反応により無尿になったもの2例、死亡した3例、尿管閉塞が原因となり graft loss となったもの1例を除く187例(以下 CYA 群と略する)であった。年齢は9歳から55歳まで平均31.8歳、性別は男性142例、女性45例でそのうち生体腎移植が147例、死体腎移植が40例を占めた。

対照として1980年2月より1983年2月までに腎移植

表1 Patients studied

	CYA ⁽¹⁾	(%)	AZ ⁽²⁾	(%)
Total No.	187		76	
Males	142	(75.9)	60	(78.9)
Females	45	(24.1)	16	(21.1)
Age (y.o.)	31.8		29.1	
LKT ⁽³⁾	147	(78.6)	52	(68.4)
CKT ⁽⁴⁾	40	(21.4)	24	(31.6)
2 or more HLA match	142	(76.0)	54	(71.1)
ALG ⁽⁵⁾	28	(15.0)	30	(39.5)

(1) CYA...Ciclosporin group (February, 1983-June, 1985)

(2) AZ ...Azathioprine group (Conventional group)(February, 1980-February, 1983)

(3) LKT...Living kidney transplantation

(4) CKT...Cadaveric kidney transplantation

(5) ALG...Antilymphocyte globulin

を行ない azathioprine (以下 AZ と略する) を主体とする免疫抑制剤を用いた87例について検討を加えた。87例中、今回検討可能であったものは76例(以下 AZ 群と略する)であり、11例が対象症例から除外された。除外した11例は強烈な拒絶反応により無尿になった症例である。

年齢は10歳から45歳、平均29.1歳、性別は男性60例、女性16例で生体腎移植が52例、死体腎移植が24例であった(表1)。

2) 原疾患

腎不全となった原因疾患は表2に示したが、AZ 群の84%、CYA 群の92%は慢性腎炎であった。

3) 術式および術後管理

自己腎摘出は原則として行っていないが例外として、う胞腎の1例と angiomyolipoma の1例は両腎摘出術を施行し VUR が原因となり腎不全に陥った1例では尿管の結紮を行なった。

手術室にて移植直前に18Fr. Foley バルーンカテーテルを留置したのち、ゲンタマイシン40mg を含む生

表2 Etiology of end-stage renal disease

	CYA group		AZ group	
	UTI ⁽¹⁾	non-UTI	UTI	non-UTI
CGN ⁽²⁾	116	62	47	26
Polycystic kidney	1	0	1	0
Alport syndrome	2	0	0	0
Vesicoureteral reflux	0	2	0	0
Diabetic nephropathy	0	2	1	0
Pyelonephritis	0	1	0	0
Oxalosis	0	0	0	1
Angiomyolipoma	0	1	0	0
	119	68	49	27

(1)UTIUrinary tract infection
(2)CGN.....Chronic glomerulonephritis

理食塩液500mlで膀胱洗浄を行なった。カテーテルは術後もそのまま留置し、原則として術後平均7日目に抜去した。

グラフトは腸骨窩に移植し、膀胱尿管新吻合はmodified Paquinの方法にしたがって行なった。尿管スプリントカテーテルは原則として使用しなかったが、尿管、尿管吻合を余儀なくされた2例では術後2週間にわたり使用した。

全例に対し術後予防的抗生剤の投与を行なったが、使用した抗生剤は主としてCEZ, CET, ABPCであり、術後4日から7日にわたり経静脈的に投与した。

また、原則として無症候性尿路感染に対しては抗生剤の投与を行わず、症候性の尿路感染に対しては、感受性のある薬剤を臨床症状および所見の消失するまで投与した。

4) 免疫抑制法

われわれの免疫抑制剤の投与方法については以前報告¹⁾²⁾しているとおりであり本稿では省略する。

5) 尿路感染症の診断

観察期間は術後1カ月間とし、尿検査には術直後のFoley バルーンカテーテル留置中はカテーテル尿を、カテーテル抜去後は早朝新鮮中間尿を使用した。尿定性、沈渣の検査を連日、尿培養を1週間に2回の割合で施行したが、必要に応じ、さらに適宜追加した。

尿路感染の定義について、今回の検討では少なくとも1回の尿培養で10⁵/ml以上の菌が検出されたものとした。

症候性の尿路感染症は、膿尿の存在および尿培養による菌の検出を原則として、さらにグラフト部痛、頻尿、排尿痛、副睾丸部痛および腫脹、前立腺部の圧痛、発熱、白血球増多などの臨床所見から総合的に判断した。

表3 Pathogens of UTI

Pathogens	CYA (%)	AZ (%)
Enterobacter cloacae	28.8	17.9
Serratia marcescens	25.0	26.8
Enterococcus spp.	20.5 ⁽¹⁾	21.4
E. coli	9.8	7.1
Pseudomonas aeruginosa	4.5	12.5
Others	11.4	14.3

(1)Of Enterococcus spp., 55.6% were streptococcus faecalis.

6) Ciclosporin 血清濃度

血清のCYA濃度は1週間に2回Sandoz 社供給のRIA kitを用い、radioimmunoassay法にて測定した。血清は、早期CYA投与前に採取したものをを用い、その値をtrough levelとした。

7) 免疫グロブリン値

免疫グロブリン値は一元免疫拡散法により測定し、移植前および移植後2週間、4週間値で検討した。

8) 末梢血中の白血球数

末梢血中の白血球数は連日算定したが、今回は移植前および移植後2週間目、4週間目の各値について検討した。

成 績

1) 尿路感染症の発生頻度

尿路感染症はCYA群で187例中119例(63.6%)に、またAZ群においては76例中49例(64.5%)に発生し、両者間に有意差を認めなかった。

2) 原因菌

培養により分離した菌は表3に示したが、AZ群ではSerratia marcescensが最も多く26.8%を占め以下Enterococcus sp. 21.4%, Enterobacter cloacae 17.9%, pseudomonous aeruginosa 12.5%, E. coli 7.1%の順であった。一方CYA群ではEnterobacter cloacae 28.8%を占め最も多く、以下Serratia marcescens 25.0%, Enterococcus sp. 20.5%, E. coli 9.8%, pseudomonous aeruginosa 4.5%の順であった。

また原因菌と急性拒絶反応の関連をみると表4に示したように、Streptococcus faecalisで急性拒絶反応が多発する傾向が窺われた。

3) Cioclosporin における尿路感染症

表5はCYA群を尿路感染のあるもの(以下UTI群と略する)とないもの(以下non-UTI群と略する)に分けて比較検討したものであるが、性別、年齢、急性拒絶反応の回数、血清クレアチニン値(以下血清Cr. 値

表4 Pathogens & acute rejection

Organisms	Acute sejection
Ent. cloacae	34% (13/38)
Serratia marcescens	52% (17/33)
S. faecalis	73% (11/15)
E. coli	38% (5/13)

表5 CYA-treated patients (UTI vs. non-UTI)

	UTI	non-UTI	P-value
Total No.	119	68	—
Male:Female	89 : 30	53 : 15	n.s. ⁽²⁾
CKT:LKT ⁽¹⁾	18 : 101	22 : 46	P<0.01
Age (y.o.)	31.7 ± 8.58	32.0 ± 10.18	n.s.
Acute rejections	0.75 ± 0.96	0.75 ± 0.86	n.s.
S-Cr (mg/dl) ⁽³⁾	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.3	n.s.
2 or more HLA match (%)	81	77	n.s.
Indwelling catheter (days)	6.0 ± 1.55	5.25 ± 1.86	P<0.01
HD (days) ⁽⁴⁾	14.64 ± 12.98	19.93 ± 9.73	P<0.01
CYA trough level (ng/ml)	276.23 ± 187.21 ⁽⁵⁾	185.06 ± 105.06 ⁽⁶⁾	P<0.01

(1) CKT:LKT…Cadavevic kidney transplantation:Living kidney transplantation
(2) n.s.…not significant
(3) S-Cr…serum creatinine at one month post-transplantation
(4) HD…Hemodialysis after renal transplantation
(5) CYA trough level at the onset of UTI
(6) CYA trough level on 7th postoperative darys

図1 上段(図1a), 下段(図1b)

Peripheral white blood cells, serum-IgG, -IgA, and -IgM.

一方, 図1(b) は同様の検討項目につき CYA 群中の UTI 群と non-UTI 群で比較したものであるが, 末梢白血球は両群とも増加したが, IgG 値, および IgA 値は減少し, IgM 値では変化が認められなかった。

6) 症候性の尿路感染症について (表6)

症候性の尿路感染症は, しばしば敗血症の原因となることがあり, 特に問題となる. AZ 群では急性腎盂腎炎を1例に認めたのみであった (1/76 (1.3%)) が, CYA 群では15例において, 延べ17種類の症候性尿路感染症 (15/187 (8.0%)) の発生をみた. 感染部位では急性前立腺炎が, 47.6%を占め最も多く, 次に急性腎盂腎炎23.5%, 急性副睾丸炎17.6%, 尿道炎11.8%, 膀胱炎5.9%であり, 急性前立腺炎が多いのが目立った. また発症時の CYA level は303.4±172.2ng/ml と高値を示した.

分離された起炎菌は, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens がともに21.4%, Pseudomonous aeruginosa, E. coli が14.3%, Enterococcus sp. が7.1%であった.

症候性尿路感染症15例のうち, 4例 (症候性尿路感染症の26.7%, CYA 群全体の2.1%) に尿路感染起炎菌と同一菌種による菌血症の発生をみた.

と略する) HLA-AB match 数では, 両群 (UTI vs. non-UTI) 間に有意差を認めなかった.

一方 non-UTI 群では有意に死体腎の占める割合が多く, また術後尿道バルーンカテーテルの留置日数は, UTI 群において有意に長い結果となった.

CYA trough serum level (以下 CYA level と略する) は UTI 群は尿路感染症発症時のものを, non-UTI 群では平均の尿路感染症発症日が7日であったことから7日目の値を用いたが, UTI 群において有意差をもって高値となった (表5).

4) 末梢白血球数および免疫グロブリン値

図1(a) は, 末梢白血球数, 免疫グロブリン値について, AZ 群と CYA 群とを比較検討したものである.

白血球数については, CYA, AZ 両群とも増加の傾向にあるが, 術後2週間目の時点で CYA 群は AZ 群に比べ高値となっている.

血清の IgG 値は免疫抑制に伴ない術後2週間目には前値の約50%と著減しているものの両群間に差を認めなかった.

IgA 値については, やや低下の傾向を示したが, IgM 値はほとんど術後も変化がみられなかった.

表 6 Symptomatic urinary tract infection

No.	Age	Sex	UTI	Post Tx. days	CYA trough level (ng/ml)	Organisms	Bacteremia
LD-128	21	♂	acute prostatitis	7	not measured	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> unknown	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (-)
LD-132	26	♀	acute pyelonephritis	24	not measured	<i>E. coli</i>	(-)
LD-133	45	♂	acute prostatitis	7	74	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
LD-145	20	♂	acute prostatitis	29	260	unknown	(-)
LD-152	38	♂	acute epididymitis	20	240	unknown	(-)
LD-211	20	♀	acute pyelonephritis	13	250	unknown	(-)
LD-227	36	♂	acute prostatitis	22	250	unknown	(-)
LD-228	49	♂	acute prostatitis	11	160	<i>Serratia marcescens</i>	(-)
LD-232	32	♂	acute pyelonephritis	29	250	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
LD-235	19	♂	acute prostatitis	21	700	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(-)
LD-236	46	♂	(acute prostatitis) acute epididymitis	13	510	<i>Serratia marcescens</i>	(-)
LD-85	23	♂	acute pyelonephritis	9	120	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
LD-246	33	♂	acute prostatitis	9	530	<i>Enterobacter cloacae</i>	(-)
LD-248	41	♂	acute urethritis	10	380	<i>Enterococcus</i> sp.	(-)
LD-256	38	♂	acute urethritis	12	220	<i>Enterobacter cloacae</i>	(-)
32.5				16.3	303.4		

LD: Living related donor CD: Cadaveric donor

考 察

CYA の強力で、しかも選択的免疫抑制作用により、急性拒絶反応からそのまま移植腎機能廃絶に至ることは稀となっており、当施設においても1983年2月よりCYAの使用をはじめて以来、生着率、生存率の飛躍的向上をみるに至っている¹⁾。このように急性拒絶反応が、CYAによりほぼ抑制可能となった現在、移植腎の予後を左右する重要な因子として感染症の治療と予防が大きく浮かび上がってきている。

CYAの臨床応用以来、感染症、特に細菌感染症は減少したという報告が多くみられ¹⁾、Kayら³⁾もCYA使用により重篤な細菌感染症は稀となり、またウイルス感染症も減少したと述べている。

しかし、CYA使用時における尿路感染症に関する詳細な報告は少なくCYA導入により尿路感染症がどのように変化したかは不明である。そこで、われわれは以上に述べた経験をもとにCYAと腎移植後尿路感染症について考察を加え、尿路感染症を惹起する因子ならびに予防手段について検討を試みた。

1) 尿路感染症の起炎菌について

起炎菌の主なもの表3に示したとおりでAZ群、CYA群で大きな差を認めず、*Serratia marcescens*, *Enterococcus* sp., *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* などであった。

一方、他施設からの報告のほとんどは*E. coli* が起炎菌の第1位を占め、逆に*Serratia marcescens*, *Enterobacter* などの弱毒菌は少数のようである。われわれ

の分離菌の中で、*E. coli* の占める割合はAZ群、CYA群ともに比較的少なく、AZ群で起炎菌の7.1%を、CYA群で9.8%を占めているに過ぎない。このような起炎菌の違いが生じた原因として、抗生剤の使用とhospital strainによる感染が重要と考えられた。すなわち、われわれの病棟は、外科、泌尿器科の混合病棟となっているが、移植患者は術直後より特別の隔離などを受けることなく、他の一般外科、泌尿器科の患者と同様の管理を受けている。特に入院患者の多数を占める泌尿器科系の患者は複雑性尿路感染症を有するものが多く、抗生剤の使用に伴ない分離される菌は、移植患者に見られたものと同様、*Serratia*, *Enterococcus* sp., *Enterobacter cloacae*, *E. coli* などが主体となっており、これがhospital strainとなり、移植患者の尿路感染の原因菌となっている可能性が強いと考えられた。

2) 尿路感染の発生頻度と発生要因

AZを中心とする免疫抑制剤を用いた場合の尿路感染症に関する報告は多く、諸家の論文で尿路感染症の発生頻度を調べると、全体としては約半数の症例に尿路感染症の発生をみている^{4)~10)}。

一方、CYA使用下の感染症に関してDummerら¹¹⁾は、AZ使用時に比べ、細菌感染症は全体として減少したとしているが、尿路感染症に関しては、感染症全体の約40%を占め変化はないと報告している。さらにThe Canadian multicentre transplant study groupの報告¹²⁾でも、細菌性敗血症、細菌性膿瘍、サイトメガロ

ウイルス感染症などはCYA群で有意に減少したとしているが、尿路感染症の発生には変化がなかったと述べている。最近のわれわれの経験でもCYA群における細菌感染症の占める割合は、AZ群に比べ減少している¹⁾が、尿路感染症の発生頻度は両群間で有意差を認めなかった。このことはCYAの選択的免疫抑制作用により感染症の発生が少なくなっている、とはいうものの尿路感染症では、免疫抑制剤以外の他の要因も重要であることを示している。

尿路感染症の発生頻度は、性差、年齢、腎不全の原疾患、抗生剤使用の有無、尿道バルーンカテーテルの留置日数、観察期間などにより左右されるようである^{4)~10)}。

性差についてみると、Mahonら¹⁴⁾は男性に多いと述べているが、一般には女性が多いという報告の方が多くBeltiskyら⁵⁾は女性の71%に尿路感染症を認めた一方、男性では53%のみであったとしている。さらにCuvelierら¹⁵⁾は、尿路感染症の頻度を男性29%、女性61%であったと報告し、性差は尿路感染症の重要な predisposing factor のひとつであると述べている。

一方、Ramsey¹⁰⁾や、Prátら¹⁶⁾は、尿路感染症の頻度に性差は無関係であると報告しているが、今回のわれわれの検討でも男性の62.7%、女性の66.7%に尿路感染症の発生をみており、やや女性に多い結果となったものの有意差は認められていない。

原疾患の尿路感染症に及ぼす影響として、Beltiskyら⁵⁾は、糖尿病性腎症では82%と高率に尿路感染症を発生している一方、糖尿病性腎症以外のものでは60%前後の発生にとどまっていると報告している。

同様にHoyら⁸⁾や、Cuvelierら¹⁵⁾も、糖尿病性腎症で高率に尿路感染症が発生することを報告している。

今回のわれわれの検討では、糖尿病性腎症に対して移植した症例が少なく、原因疾患別の検討はできなかったが、今後、術後発生するステロイド糖尿病症例なども考慮に入れ検討していく方針である。

抗生剤の予防投与と尿道バルーンカテーテルの留置に関して、Hoyら⁸⁾は、抗生剤非投与で少なくとも7日間にわたってバルーンを留置したgroup 1とsingle dose perioperative antibiotics投与で2~3日以内にバルーンを抜去したgroup 2を比較し、group 1で55.3%の発症率であったのに比べ、group 2で26%と改善したと報告している。

同様に、N.E. Torkoff-Rubinら⁷⁾は、術後4カ月間の尿路感染発生頻度を予防的にST合剤を投与したも

のと投与しなかったものと分けて検討し、ST合剤非投与群で38%、投与群で8%と予防投与群で有意の低下を認めている。

われわれの症例は、抗生剤の予防投与にもかかわらず、かなり高頻度に感染症の発生をみており、起炎菌の多くが、使用抗生剤に対して感受性を持たないものであること（日和見感染と考えられる）、バルーンカテーテルの留置が比較的長期にわたることなどが重要な原因と考えられた。

また死体腎移植において有意に尿路感染症の発生頻度が低くなっているが、これは死体腎移植後、急性尿細管壊死となるものが多く、尿道留置カテーテルを術後1~2日で抜去することが原因と考えられた。尿路感染症の発生は術後3~4日頃から急増することから、3~4日以内に尿道留置カテーテルを抜去することが望ましいと考えられるが、術後多尿期の頻尿、尿瘻の予防という観点からはバルーンカテーテルの留置は有利であり、今後このような合併症の発生に注意しながら留置期間を短縮する方向で検討したいと考えている。

3) 尿路感染症と拒絶反応

Byrdら¹⁷⁾は、腎移植後尿路感染症の起炎菌として *Streptococcus faecalis*, *E. coli*, *Pseudomonas* sp. などが多数を占めたと報告している。さらに彼らは *Streptococcus faecalis* 感染群と *faecalis* 以外の細菌感染群に分けて比較検討し、有意に *Streptococcus faecalis* 感染群で急性拒絶反応が多く、生着率が低下していることを示した。さらにFirstら¹⁸⁾はその原因として *Streptococcus* 抗原とHLAが交叉反応を起こし、急性拒絶反応を引き起こす可能性を述べている。しかし、*Streptococcus faecalis* と急性拒絶反応の関係を否定する意見もあり¹⁹⁾、現在までのところ一定の見解は得られていない。われわれも起炎菌別に急性拒絶反応の頻度を調べてみたところ、*Streptococcus faecalis* を起炎菌とする尿路感染症で77%の急性拒絶反応の発現をみており、これは他の起炎菌の急性拒絶反応の発現頻度に比べ高値であった。

今回の検討では症例数も少なく *Streptococcus faecalis* 尿路感染症と急性拒絶反応の関係につき明確な結論を出すことはできないが、今後詳細な検討を要するものと思われる。

4) Ciclosporin と尿路感染症

Borelら²⁰⁾は *nude mouse* を用いてCYAがB cell を抑制しないことを証明したが、T cell と同様B cell

に対しても抑制がかかり、さらに免疫グロブリンの産生も抑制されているという報告²¹⁾もみられている。

今回のわれわれの検討で、免疫グロブリン値の変動をみると CYA 群と AZ 群で大きな差はなく、ともに IgG 値の著明な低下をみている。このように CYA 群においては AZ 群と同様、T cell のみならず、B cell を中心とする液性免疫も同様に抑制されているものと考えられた。

感染免疫において macrophage や neutrophil は重要な役割を演じていると考えられており、これらに対する免疫抑制剤の影響について検討した報告は少ない。

Shah ら²²⁾は、AZ と MP で維持されている腎移植患者で白血球による oxidative burst が障害されていることを報告しており、それが殺菌力の低下をもたらすと同時に易感染状態を作り出していると述べている。

一方、Weinbaum ら²³⁾や Kharazmi ら²⁴⁾は多核白血球に CYA を作用させ、phagocytosis, bacterial killing, chemotaxis などを含む白血球機能の評価を行ない、CYA により影響を受けないことを示している。さらに彼らは、CYA と MP で維持されている腎移植患者の血清を用いて同様の検討を行ない白血球機能が抑制されないことを示した。

しかし、一方では、八木沢ら²⁾が以前報告しているように、感染症、特に細菌感染症は CYA が高濃度の時発生することが多いことも事実のようである。Irschik²⁵⁾も clear-cut でないとしながらも血清レベル 200ng/ml で 2% の感染症発生率であったものが 800ng/ml 以上では 7% であったと報告している。今回のわれわれの検討でも、尿路感染症発生時の CYA level は非感染群に比べ有意に高値となっており、CYA が高濃度特に 200ng/ml を越える場合は尿路感染症の発生も増加するものと考えられた。前述のとおり、CYA の特異的免疫抑制作用のため感染症の頻度は低下しているが、血清濃度が高値となる場合は neutrophil, macrophage にも何らかの影響が出る可能性もあり、免疫グロブリンの低下も相まって細菌感染症が発生しやすい状態になっているものと考えられた。

5) 症候性尿路感染症と cyclosporin

今回の検討では 15 例 (8.0%) に延べ 17 回の症候性尿路感染症を認めている。

急性腎盂腎炎を 4 例に認めた一方、下部尿路感染も多く、急性前立腺炎、副睾丸炎の多発が注目された。特に急性前立腺炎は 15 例中 8 例に認められ、AZ 群に

はみられなかったものだけに注意が必要であろう。

しかし、CYA 群でなぜ急性前立腺炎が多発するのかは不明であり、今後検討を要するものと思われる。

一方、CYA 群 187 例中菌血症を 5 例 (2.7%) に認めたが、そのうち 4 例は症候性尿路感染症に起因するものであり (2 例は急性腎盂腎炎、2 例は急性前立腺炎) 菌血症の予防という意味からも症候性尿路感染症の治療、予防は大切であると思われる。

また症候性尿路感染症のほとんどがカテーテル非留置時に発生していること、発症時の血中 CYA level が $303.4 \pm 172.2 \text{ ng/ml}$ と高値を示したこと、CYA による over immunosuppression の影響が大きいと考えられ、CYA の trough level を高値とならないようコントロールすることが最も重要であると考えられた。

(本論文の要旨の一部は、第 28 回腎臓病学会総会 (東京) 4th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host (Sweden), 1986 にて発表した。)

文 献

- 1) 高橋公太, 太田和夫, 東間 紘, 寺岡 慧, 洲之上 昌平, 八木沢隆, 本田 宏, 山下賀正, 奥村俊子, 中沢速和, 合屋信行, 石田美久, 安尾美年子, 早坂 勇太郎, 伊藤克己, 吉田美喜子, 阿岸鉄三: 腎移植 350 例の経験, 日泌尿会誌, 77, 1188—1199, 1986.
- 2) 八木沢隆, 高橋公太, 東間 紘, 寺岡 慧, 山下賀正, 光野貫一, 奥村俊子, 中沢速和, 合屋信行, 水口 潤, 洲之上 昌平, 本田 宏, 中村倫之助, 河野 宏子, 吉田美喜子, 阿岸鉄三, 太田和夫: Cyclosporine と腎移植後感染症, 移植, 19, 447—454, 1984.
- 3) Kay, H.E.M., Watson, J.G., Jameson, B., Morgensterun, G.R. and Powles, R.L.: Infections after bone marrow transplantation using cyclosporine. Transplantation, 36, 491—495, 1983.
- 4) Mahon, F.B. Jr., Malek, G.H. and Uehling, D. T.: Urinary tract infection after renal transplantation. Urology, 1, 579—581, 1973.
- 5) Beltisky, P., Lannon, S.G., McDonald, A.S., Cohen, A.D., Marrie, T.J., Houlihan, P. and Whalen, A.: Urinary tract infections (UTI) after kidney transplantation. Transplant Proc, XIV: 696—699, 1982.
- 6) Pearson, J.C. Amend, W.J.C. Jr., Vincenti, F.G., Feduska, N.J. and Salvatierra, O. Jr.: Post transplantation pyelonephritis: Factors producing low patient and transplant morbidity. J. Urol., 123, 153—156, 1980.

- 7) Tolckoff-Rubin, N.E., Cosimi, A.B., Russel, P.S. and Rubin, R.H.: A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev. Inf. Dis.*, 4, 614—618, 1982.
- 8) Hoy, W.E., Kissel, S.M., Freeman, R.B. and Sterling, W.A. Jr.: Altered patterns of post-transplant urinary tract infections associated with perioperative antibiotics and curtailed catheterization. *Amer. J. Kid. Dis.*, VI, 212—216, 1985.
- 9) Krieger, J.N., Tapia, L., Stubenbord, W.T., Stenzel, K.H. and Rubin, A.L.: Urinary infection in kidney transplantation. *Urology* IX, 130—136, 1977.
- 10) Ramsey, D.E., Finch, W.T. and Birtch, A.G.: Urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Arch. Surg.*, 114, 1022—1025, 1979.
- 11) Dummer, J.S., Hardy, A., Poorsattar, A. and Ho, M.: Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation*, 36, 259—267, 1983.
- 12) Candian Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309, 809—815, 1983.
- 13) Najarian, J.S., Fryd, D.S., Strand M., Canafax, D.M., Ascher, N.L., Payne, W.D., Simmons, R.L. and Sutherland, D.E.R.: A single institution, randomized, prospective trial of cyclosporine versus azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. *Ann. Surg.*, 201, 142—157, 1984.
- 14) Griffin, P.J.A. and Salaman, J.R.: Urinary tract infections after renal transplantation: Do they matter? *Brit Med. J.*, 1, 710—711, 1979.
- 15) Cuvelier, R., Pirson, Y., Alexandre, G.P.J. and Strihon, C.Y.: Late urinary tract infection after transplantation: Prevalence, predisposition and morbidity. *Nephron*, 40, 76—78, 1985.
- 16) Prát, V., Horcickova, M., Matousovic, K., Hatala, M. and Liska, M.: Urinary tract infection in renal transplant patients. *Infection*, 13, 207—210, 1985.
- 17) Byrd, L.H., Tapia, L., Cheigh, J.S., Aronian, J., Stenzel, K.H. and Rubin, A.L.: Association between streptococcus faecalis urinary infections and graft rejection in kidney transplantation. *The Lancet* II(8101), 1167—1169, 1978.
- 18) First, M.R., Linnehann, C.C. Jr., Munda, R., McConnell, C.M., Ramundo, N., Alexander, J. W. and Nathan, P.: Transmitted streptococcal infection and hyperacute rejection. Possible crossreaction of streptococcal antigens and antibodies with mammalian tissue. *Transplantation*, 24, 400—404, 1977.
- 19) Tanber, J.W., Polley, M.J. and Zabriskie, J.B.: Nonspecific complement activation by streptococcal structures. II properdin-independent initiation of the alternate pathway. *J. Exp. Med.*, 143, 1352—1366, 1976.
- 20) Borel, J.F., Feurer, G., Gubler, H.V. and Stähelin, H.: Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents and Actions*, 6, 468—475, 1976.
- 21) Paavonen, T. and Häyry, P.: Effect of cyclosporin A on T-dependent and T-independent immunoglobulin synthesis in vitro. *Nature*, 287, 542—544, 1980.
- 22) Shah, S.V., Wallin, J.D. and Cruz, F.C.: Impaired oxidative metabolism by leukocytes from renal transplant recipients: A potential mechanism for the increased susceptibility to infection. *Clin. Nephrol.*, 21, 89—92, 1984.
- 23) Weinbaum, D.L., Kaplan, S.S., Zdziarski, U., Rinaldo, C. Jr. and Schroeder, K.K.: Human polymorphonuclear leukocyte interaction with cyclosporine A. *Infection and Immunity*, 43, 791—794, 1984.
- 24) Kharazmi, A., Svenson, M., Nielsen, H. and Birgens, H.S.: Effect of cyclosporin A on human neutrophil and monocyte function. *Scand. J. Immunol.*, 21, 585—591, 1985.
- 25) Irschik, E., Tilg, H., Niederwieser, D., Gastl, G., Huber, Ch. and Margreiter, R.: Cyclosporin blood levels do correlate with clinical complications. *The Lancet* II, 692—693, 1984.

(1987年9月1日受理)