

尿路感染症に関する臨床的研究

第3編 プレドニゾロン誘発による慢性上部尿路 感染症の診断（菌数定量法）

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

大学院生 吉 田 泰

CLINICAL STUDIES ON URINARY TRACT INFECTIONS

III. PREDNISOLONE TEST WITH BACTERIAL COUNTS FOR THE DIAGNOSIS OF CHRONIC UPPER URINARY TRACT INFECTION

Tai YOSHIDA

From the Department of Urology, Osaka Medical College

(Director : Prof. S. Miyazaki, M. D.)

From the clinical studies on urinary tract infection, the prednisolone provocative test with measurement of bacterial counts in the urine seem to be very useful for the diagnosis of chronic pyelonephritis. It was also shown that TTC test is a simple and accurate method to estimate the bacterial counts in urine, and the use of TTC test with prednisolone test is a convenient method for the clinical purpose in the cases of bacterial counts less than 100,000 per ml. before injection of prednisolone.

I 緒 言

慢性腎盂腎炎は腎疾患のうちでも、最近極めて関心の深い疾患の一つとなっており、臨床的ならびに病理学的な面から、種々の検索が行なわれているが、その診断ならびに病態生理については、なお不明の点が少ない。腎盂腎炎の定義については、Weiss および Parker (1939)¹⁾らの決めた病理変化を有するものを以って本疾患とする者が多い。すなわち腎実質および腎盂腎杯系における直接の細菌感染による病理変化を呈するものを本症としていて、従ってその範囲は極めて広く、臨床上本症の診断が困難な場合も決して少なくない。例えば、Wadsworth Veterans Administration Hospital²⁾において1953～1957年間に、剖検で診断された急性および慢性腎盂腎炎629例中、生前に診断し得たものは僅かに104例（16.6%）に過ぎなかったといわれている。このように本症の診断確定が困

難な原因としては、種々の要因が考えられる。すなわち従来一般に行なわれている診断方法としては、腎盂X線撮影、腎生検法による組織学的検査、尿中白血球に対する超生体染色法、尿中起因菌の培養同定等があるが、そのいずれによっても確定診断は下し得ない。腎盂X線像に関して稲田ら³⁾は、慢性化した腎盂腎炎においては、腎杯の先端が鈍円化し軽度の水腎症の像を呈すると述べているが、かかる所見は腎盂腎炎以外の疾患においても、しばしば認められるところであり、また高度の病的変化のない限り、本症において、かかる所見を発見することは困難である。次に腎生検法は最も確実な診断方法であるが、その操作に特殊の技術を必要とし、疑わしい患者の総てに簡単に施行出来るという方法ではない。また腎盂腎炎の病変の特長として、いわゆる Patchy Lesion の存在する場合、たとえ腎生検によって得た腎組織所見が正常であっても、本症を必ずしも否定すること

は出来ない。Sternheimer & Malbin⁴⁾の唱えた超生体染色法を用いての診断方法でも、なお疑問の点が少なくない。すなわち本染色によって得られる淡染細胞は、腎盂腎炎以外の炎症性病変、例えば腫、前立腺等の分泌液にも認められるもので⁵⁾。本細胞の発見のみを以って本症診断の確定とはなし得ない。また尿中起因菌の同定は本症の診断に不可欠の方法ではあるが、たとえ患者の尿中より、鏡検あるいは培養によって病原菌を発見したとしても、その事実を以って直ちに被検者の病因がその細菌によるものであるとはいえない。尿中細菌を病原菌と判定するに当っては、 $10^5/\text{ml}$ 以上の菌数が必要とされ⁶⁾⁷⁾⁸⁾、菌数測定に対する種々の簡易測定法も応用されつつある。しかし慢性化した腎盂腎炎においては当該菌数が $10^5/\text{ml}$ 前後である場合に、はたしてそれが病変の残存を意味するものであるか否かの判定はきわめて困難な問題である。

最近 Katz ら⁹⁾は Prednisolone 誘発による尿中白血球数の増加が、慢性腎盂腎炎の診断上1つの重要な根拠となりうる事を報告し、著者も同様の結果を得ている。しかしながら全尿中の白血球数の算定を正確に行なうことは、技術上の問題をも含めて必ずしも容易ではない¹⁰⁾。

一方尿中細菌数の定量は、上述のごとく感染症の診断に極めて重要な意義を持つものであるが、一般臨床医家にとっては、その手技の煩雑さから広く応用され難い欠点がある。最近 Simmons & Williams¹¹⁾は、かかる尿中細菌定量法に代りうる方法として、2, 3, 5-triphenyl-tetrazolium chloride の細菌による変色状態を応用した TTC test を考案し、尿路感染症の Screening test として有用であることを報告した。

今回著者は、Prednisolone 誘発による尿中細菌数の変動状態を検索し、この方法が本症の診断ならびに治癒の判定に、有力な一つの手段となり得ると考えられる結果を得た。さらに定量培養法の成績と、TTC test の結果とを比較検討して、TTC test を Prednisolone 誘発試験にどの程度応用することが出来るかについて

も検索してみた。

II 実 験

〔1〕Prednisolone 誘発による慢性腎盂腎炎の診断法（菌数定量法）

1 実験対象および方法

過去において腎盂腎炎に罹患し、現在完全に治癒しているか否かの判定が困難なもの、および一般症状から本症が疑われるが、他の診断方法によっては本症と決定することの困難なもの、例えば尿中蛋白が弱陽性または時に陽性を示し、毎夕軽度発熱を訴えるが他に何ら病的所見の存在しないもの、あるいは尿中の菌定量培養によって菌数が $10^5/\text{ml}$ 以下で、しかも上記症状を合併するもの、このような31例の症例を本実験の対象とした。そして明らかに尿路感染症および腎障害の認められない健康成人4例、ならびに膀胱炎を主とする下部尿路感染症11例を本実験の対照として同様の実験を行なった。

i) 採尿法

いずれの場合にも本検査施行前には条件をなるべく一定にするために、午前8時に導尿を行なって膀胱を空にし、2時間後に40mgのPrednisolone phosphateを10mlの生理的食塩水に溶解し、これをゆっくり3～5分間で静注する。その後経時的に、30分、1時間、3時間、5時間の各時間に尿を採取する。この際男女とも外陰部を清潔にし、男子では中間尿を、女子ではカテーテル尿を使用した。このようにして得た尿について、先ず起因菌の培養、同定をおこない、さらに尿中の細菌数については次のごとき定量培養法を行なった。

ii) 尿中菌数算定法

被検尿を滅菌試験管内にて充分振盪した後、その0.5mlを滅菌したピペットで正確に計り、これをあらかじめ用意しておいた4.5ml入りのSoft Agar（蒸留水500ml, Pepton 5g, 肉エキス 5g, 食塩 0.5g, 寒天 2.5g, の成分および比率で作られたもの）を入れた滅菌試験管内に注入して良く混和し、45°Cの温度を保ちつつ固まらないうちに速かに滅菌シャーレ内に均等に流し込む。30分間冷蔵庫に静置後、シャーレ内部に付着した水滴を除去するためさらに37°Cの無菌孵卵器内で、シャーレの蓋を取った状態で数十分間乾燥し、その後再び蓋を閉じて同孵卵器内で18時間培養し、シャーレ内培地に発生した菌の集落数を算定する。この際先ず被検尿そのもの（原尿）についてその集落の状態を観察し、各々の集落が融合して菌数算定

不可能な場合には、適当に計算可能な最大限度までこれを稀釈して1ml中の菌数を算定した。そして同一被検尿2検体についてこの方法を行ない、その平均値をもって求める1ml中の菌数とした。なお10倍稀釈尿についてはその集落の状態から、菌の発育を認めない寒天面積が集落面積の2/3以上を占めるものを+、集落の面積と菌を認めない寒天培地面積とが大体同面積であるものを±、寒天面積の大部分が菌集落により占められているものを-として図表に示した。

iii) 判定法

本検査の結果の判定には+、±、-の記号を用いた。

+: 注射後、菌数が注射前に比し 3×10^4 /ml 以上増加し、かつ注射後の菌数が 10×10^4 /ml 以上であった場合で、これを+（陽性）とした。

±: 注射後に菌数の増加を認めたが、注射前に比しその増加の程度が 3×10^4 /ml 以下であった場合を±（疑陽性）とした。

-: 注射前後において菌数に変動がないか、またはむしろ減少の傾向を認めたものを-（陰性）とした。

2 実験成績

対照として行なった健康成人についての成績は、表1に示すごとく、4例中3例が菌数に何ら変化を認めないか、または減少の傾向を示し、他の1例では多少

表1 Prednisolone 誘発試験成績（計46例）

判 定	+	±	-	計
慢性腎盂腎炎の疑い ある者	19	5	7	31
健 康 成 人	0	1	3	4
腎盂炎、腎盂腎炎以外の 尿路感染症患者（主として 下部尿路感染者）	0	8	3	11

表2 慢性腎盂腎炎の疑いある患者の尿中分離菌別分類

大 腸 菌	24	Co(+) 3 Co(-) 2
ブ 球 菌	5	
変 形 菌	1	
カンディダ	1	
計	31	

Co(+)...Coagulase 反応陽性

Co(-)...Coagulase 反応陰性

の増加を認めたが、有意の差ではなかった。腎盂腎炎以外の尿路感染症患者11例においても、明らかな菌数の増加を認めたものは1例も存在しなかった。これに対して、検査前本症の罹患を疑った31例においては、19例に菌数の明らかな増加を認め、少数の増加を認めたもの5例、菌数に変化を認めなかったもの7例であった。これら31例の起因菌の分類は、表2に示すごとく、大腸菌24株、ブ球菌5株（コアグラゼ陽性2株、陰性3株）、変形菌1株、カンディダ1株で、大腸菌が圧倒的に多かった。

次にその代表症例を概述する。

症例1：永○，18才，♀

約半年前より高熱と腰部鈍痛を訴え、急性腎盂腎炎と診断され、各種治療により症状は一応緩解したが、その後も毎夕の軽度発熱、腰部鈍痛等があり来院した。排泄性腎盂造影では明らかな病変は認められず、尿中白血球の淡染細胞も認めない。尿中菌培養によって、コアグラゼ陽性ブ球菌を発見したが、定量培養では3回の検査とも菌数 10^5 /ml 以下であり、これが起因菌であるとの確信は持ち得なかった。

以上のごとく本症の疑いはあったが、何ら確定的診断根拠がないため上記の Prednisolone 誘発試験を施行した。その結果は図1に見るごとく1000倍稀釈尿を用いた場合の成績では、投与前 8.1×10^4 /ml であったものが、1時間後 2.1×10^4 /ml と一旦減少の傾向を示したが、3時間後には 12.5×10^4 /ml、5時間後には 34.2×10^4 /ml に上昇した。以上の結果から、腎盂腎炎はなお完全治癒に至っておらず、そのための軽度発熱および尿蛋白出現と考えられ、各種抗生剤の腎盂内薬液注入を試みた結果、上記自覚症状は軽快し尿中蛋白も消失した。そこで再度本誘発試験を施行したところ、1000倍稀釈尿を用いた試験で、注射前の菌数は 2.5×10^4 /ml で投与後1, 3, 5の各時間の各尿とも、むしろ減少の傾向を認めた。その後治療を中止して経過を観察しているが、再発をみていない。

症例2：倉○，16才，♂

約1年前腰部鈍痛を伴う高熱を発し、腎盂炎の診断のもとに、各種抗生剤の治療をうけ、その後一旦解熱したが、1ヵ月後何ら誘因なく、再び同様の症状を来とし、再度抗生物質投与によって解熱した。しかしその後も毎夕刻 37°C 代の微熱を訴え、かつ尿中蛋白を指摘され腎盂腎炎を疑って当科外来を訪れた。

現症：尿蛋白弱陽性、尿沈渣では少数の赤血球および白血球、細胞外性大腸菌等を認め、尿培養にても同じく大腸菌を検出したが、菌数はいずれも 10×10^4 /ml 以下であった。なお排泄性腎盂造影およびその他

尿稀釈 時 間	10 ¹	10 ²	10 ³
投 与 前	卅	396	81
投与後 1	卅	201	21
〃 3	卅	651	125
〃 5	卅	844	342

起因菌：ブ球菌（コアグララーゼ陽性菌）

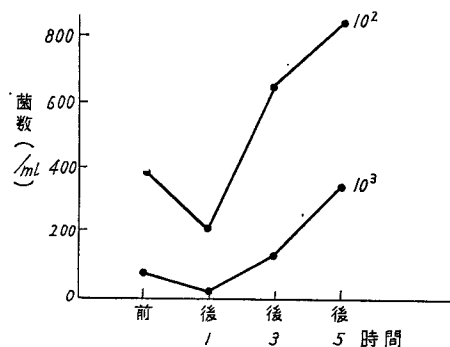


図1 永○, 18才, ♀, 慢性腎盂腎炎

尿稀釈 時 間	10 ¹	10 ²	10 ³
投 与 前	卅	310	66
投与後 1	卅	325	84
〃 3	卅	425	152
〃 5	卅	648	214

起因菌：大腸菌

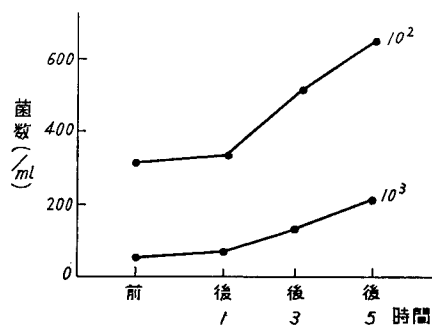


図2 倉○, 16才, ♂, 慢性腎盂腎炎

尿稀釈 時 間	10 ¹	10 ²	10 ³
投 与 前	卅	27	4
投与後 1	+	5	2
〃 3	卅	33	21
〃 5	卅	281	106

起因菌：ブ球菌（コアグララーゼ陰性菌）

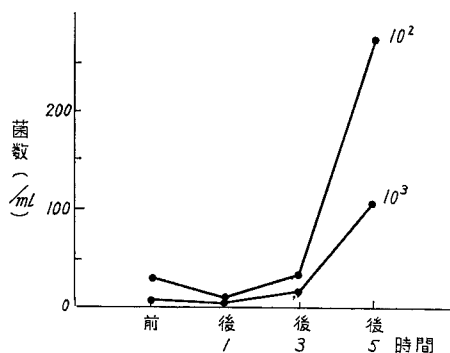


図3 東○, 21才, ♀, 慢性腎盂腎炎

尿稀釈 時 間	10 ¹	10 ²	10 ³
投 与 前	卅	57	15
投与後 1	+	33	7
〃 3	卅	69	22
〃 5	卅	66	17

起因菌：大腸菌

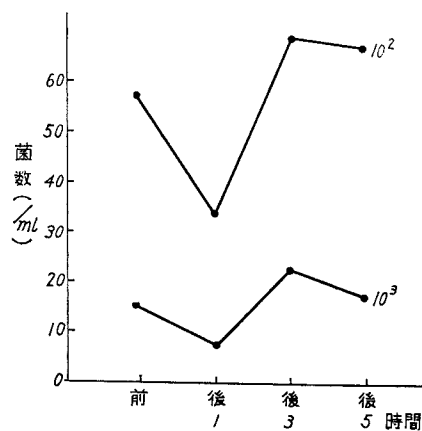


図4 平○, 25才, ♀, 右遊走腎, 起立性蛋白尿 (+)

の泌尿器科的諸検査において何らの病的所見を認めなかった。

この患者に本法を施行した成績は図2のごとくで、注射前の尿中菌数は $6.6 \times 10^4/\text{ml}$ であったが1時間後には、 $8.4 \times 10^4/\text{ml}$ に増加し、3時間後 $15.2 \times 10^4/\text{ml}$ 、5時間後 $21.4 \times 10^4/\text{ml}$ と著明な増加をみとめた。当該大腸菌の薬剤感受性検査を行なったが、Cephalosporin, Kanamycin に対して感受性を認めたため、KM 1g./day 筋注、5日間施行し、かつその後 Cephalosporin 1g./day (朝夕2回、1回 500mg) 筋注、4日間行なったところ、尿中蛋白も陰性化し微熱も消退した。そこで治療を中止し、1週間後に再び同様な試験を行なったが、Prednisolone 注射後菌数の増加は認められず本試験陰性であった。

症例3：東○，21才，♀

約6カ月前風邪に罹患後、軽度の肉眼的血尿と全身倦怠感を訴え、急性腎炎の診断の下に治療を受け、肉眼的血尿は消退したが、なお尿蛋白弱陽性を示し、かつ腰部鈍痛を訴え、腎盂腎炎の疑いのもとに外来を訪れた。

現症：尿蛋白弱陽性、時に陰性化を見る。尿沈渣では中等度の赤血球および少数の白血球、円柱等を認める。尿蛋白は1日量 0.1~0.5% の間を動揺している。

鏡検では、ブ球菌を認めるが菌数は $0.4 \times 10^4/\text{ml}$ で果して起因菌か否かは断定し難い。血沈は1時間値 15mm、2時間値 40mm、中等値 25mm で、かなりの促進を示している。入院後毎夕 37°C 前後の熱発があることがわかった。本患者では急性腎盂腎炎消退後の細菌感染合併による腎盂腎炎の発生が疑われたが、上記の所見のみからは確定的なことはいえず、本法を施行した。その結果は図3に見るごとくで、注射前の菌数は $0.4 \times 10^4/\text{ml}$ であり、注射1時間後において菌数はむしろ減少の傾向を示したが、3時間後では $2.1 \times 10^4/\text{ml}$ 、5時間後 $10.6 \times 10^4/\text{ml}$ と著明な上昇が見られた。以上の結果から、採取尿中のブ球菌は極めて少

数ではあるが、なお病原性を有しているものと考え、感受性抗生剤の投与を行なった。

症例4：平○，25才，♀

約1年前急性腎盂腎炎に罹患し、抗生物質投与により一旦解熱したが、その後過労の後に時に尿中蛋白が弱陽性であるのに気づき、かつ微熱を訴え腎盂腎炎を疑って来院した。

現症：来院時尿中蛋白陰性、沈渣にも病的所見を認めない。尿培養によって大腸菌が検出されたが、尿中菌数は $1.5 \times 10^4/\text{ml}$ で、これが起因菌であるとは断定し難かった。排泄性腎盂撮影上著変を認めないが、触診ならびに立位腎盂X線撮影により右遊走腎を認めた。そこで腎盂炎の慢性化と腎盂腎炎の併発を疑って本法を施行した。その結果は図4に見るごとくで、注射前の菌数が $1.5 \times 10^4/\text{ml}$ であったものが1時間後には $0.7 \times 10^4/\text{ml}$ に減少し、3時間後、5時間後においてもそれぞれ $2.2 \times 10^4/\text{ml}$ 、 $1.7 \times 10^4/\text{ml}$ であって、有意の増加とは考えられなかった。この成績から時に現らわれる尿中蛋白は、所謂起立性蛋白尿のためと考えられ、腎固定術を施行したところ尿中蛋白は漸次消失し、時に見られた微熱も消退した。

以上、31例中の代表症例4例についてその経過を概述したが、他の症例においても大体同様の成績であり、腎盂腎炎の治癒の判定には本法は有力な一つの手段となり得ることが明らかとなった。さらに対照として行なった数例の腎盂腎炎以外の尿路感染症患者の経過の概略を記すと次のごとくである。

膀胱腫瘍に合併した膀胱炎患者の1例では図5に示したごとく、注射前の尿中菌数が $26 \times 10^4/\text{ml}$ であったものが、注射後1時間目で $7.0 \times 10^4/\text{ml}$ に減少し、3および5時間値においてもそれぞれ $1.5 \times 10^4/\text{ml}$ 、 $2.5 \times 10^4/\text{ml}$ と減少の傾向にあった。また腎結核に大腸菌の混合感染を伴った所謂結核性腎膿腫の1例においては図6に示すごとく、注射前 $18.1 \times 10^4/\text{ml}$ と極めて多数の大腸菌を認めたにもかかわらず、注射後1時

時 間	尿 稀 釈		
	10^1	10^2	10^3
投 与 前	++	422	260
投与後1	++	291	70
“ 3	++	184	15
“ 5	++	77	25

起因菌：大腸菌

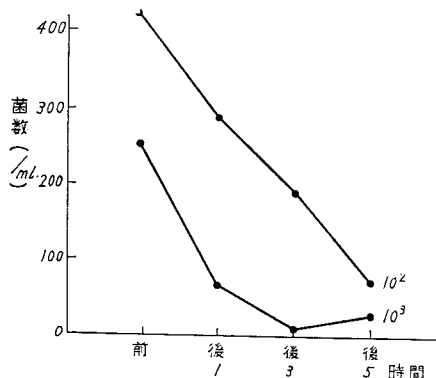


図5 上○，53才，♂，膀胱炎，膀胱腫瘍

尿稀釈	10 ¹	10 ²	10 ³
時 間			
投 与 前	卅	492	181
投与後 1	卅	381	67
〃 5	卅	520	205
〃 3	卅	487	190

分離菌：大腸菌

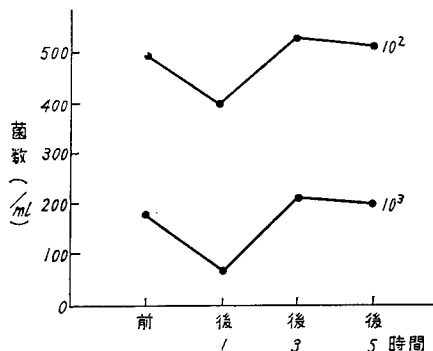


図6 前○, 20才, ♂, 腎結核 (混合感染)

間においては $6.7 \times 10^4/\text{ml}$ に減少し, 3 および 5 時間値もそれぞれ $20.5 \times 10^4/\text{ml}$, $19.0 \times 10^4/\text{ml}$ であって, 注射前に比して有意の増加を認めなかった. その他の 9 例も大体同様の経過を示し, 腎盂腎炎患者 19 例にみられたとき菌数の有意の増加は認められなかった.

上記 19 例の Prednisolone 注射前後の菌数の増加の変動を平均曲線として表らわすと図 7 のごとくで, 1 時間値ではやや減少を示すが, その後 3 および 5 時間値においては増加の傾向が認められる.

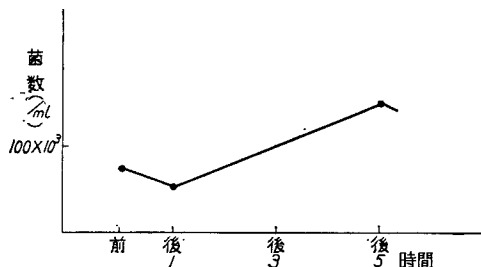


図7 Prednisolone 誘発試験における菌数の平均の上昇曲線

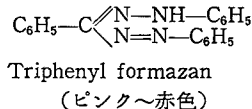
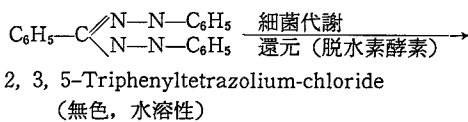
〔2〕TTC test と尿中菌数との関係について

1 実験対象および方法

腎盂腎炎を始めとする各種尿路感染症 27 例について, その尿中起因菌を培養, 同定し, かつその菌数を測定して $10^5/\text{ml}$ 以上の場合と, それ以下の場合とに分ち, かつ同時に TTC test を行なって本試験の陽, 陰性を調べ本法の信頼度を検討した. さらに上記 Prednisolone 誘発試験に際して TTC test を併せ行ない, 菌数増加の状態と TTC test による判定の結果とを, 比較検討した.

TTC test 判定法: Triphenyltetrazolium-chloride 0.15mg, Na_2HPO_4 (無水) 60mg 含有の本試薬入り試験管に, 良く振盪させた被検尿 2ml を入れ, 充分試薬を溶解させた後 37°C 4 時間, 恒温槽内に静置後,

ピンク乃至赤色の沈澱物が生じた場合を陽性とした. なお TTC test 陽性化の場合に 起る 化学的变化は次のごとくであるといわれている.



2 実験成績

各種尿路感染症 27 例について施行した尿中細菌定量培養, および TTC test の結果は, 表 3 に示すごとくである. 一般に Simmons & Williams¹¹⁾ の唱えるごとく, 各細菌とも尿中に $10^5/\text{ml}$ 以上の菌数が存在する場合には, 大体において TTC test の結果も陽性であるが, 陰性の場合も少数ながら見られる. また逆に $10^5/\text{ml}$ 以下の菌数で TTC test が陽性であった例もある. すなわち表 3 に示すごとく, 症例 19, 26 では菌数以上でも陰性であり, 一方症例 2, 7, 10, 24 では, 菌数 $10^5/\text{ml}$ 以下であるにもかかわらず, 陽性となっている. 以上著者の施行した 27 例を総括して本法の信頼度をみてみたのが表 4 である. すなわち菌数 $10^5/\text{ml}$ 以上の場合には 8 例中陽性が 6 例 (75%), 陰性が 2 例 (25%) であり, 菌数 $10^5/\text{ml}$ 以下の場合には 19 例中陰性が 16 例 (84.2%), 陽性が 3 例 (15.8%) となっている. これを菌種別に眺めると, 大腸菌では 14 例中菌数と本試験の成績とが一致したものが 10 例 (71.4%) であった. その他の菌においては, 検索株が少いため判然としないが, プ球菌 4 株, 変形菌 5 株では, いずれも菌数と test の結果とが一致している. 肺桿菌については 3 株中, $10^5/\text{ml}$ 以上の菌数にもかかわらず TTC test が陰性であった 1 株をみとめた. 肺炎球菌は 1 株のみであったが, TTC test 陰性, 菌数 $10^5/\text{ml}$ 以下であった. なお 2 種以上の菌種によるも

表3 菌数(/ml)とTTC testの成績

No.	年齢	性別	疾患名	起因菌	菌数(/ml)	TTC判定
1	33	♀	急性膀胱炎	大腸菌	12.3×10^4	+
2	22	♀	急性膀胱炎	大腸菌	8.6×10^4	+
3	29	♀	急性腎盂炎	Co(+)ブ球菌	11.9×10^4	+
4	31	♀	左尿管結石及び水腎症 亜急性膀胱炎	変形菌	5.2×10^4	-
5	45	♀	右腎尿管結石 腎症	大腸菌	2.1×10^4	-
6	41	♂	直腸癌術後膀胱麻痺 腎盂炎	大腸菌	14.3×10^4	+
7	67	♀	急性膀胱炎	大腸菌	8.5×10^4	+
8	64	♀	急性腎盂炎	大腸菌	22×10^4	+
9	27	♂	急性尿道炎	Co(-)ブ球菌	0.7×10^4	-
10	49	♀	遊走腎及び腎盂炎の疑い	大腸菌	9.1×10^4	+
11	51	♀	両腎結核、右尿管皮フ吻合術後 急性腎盂炎	結核菌 大腸菌	16.8×10^4 (大腸菌数)	+
12	72	♂	慢性前立腺炎 尿道狭窄	肺桿菌	2.2×10^4	-
13	30	♀	左尿管結石、尿管カテーテル 挿入後急性腎盂炎併発	大腸菌	3.6×10^4	-
14	72	♂	前立腺結石及び慢性前立腺炎	変形菌	1.4×10^4	-
15	19	♂	両腎結核及び右腎盂、膀胱炎の疑い	結核菌 Co(-)ブ球菌	2.4×10^4 (ブ球菌数)	-
16	27	♀	亜急性膀胱炎	変形菌	3.9×10^4	-
17	49	♀	子宮癌及び急性膀胱炎	大腸菌	6.7×10^4	-
18	12	♀	慢性腎炎	肺球菌	760	-
19	54	♀	子宮癌及び腎盂、膀胱炎の疑い	肺桿菌	10.8×10^4	-
20	33	♀	慢性腎盂腎炎	Co(-)ブ球菌	0.75×10^4	-
21	22	♀	慢性腎盂腎炎	肺桿菌	0.43×10^4	-
22	36	♂	慢性腎盂腎炎	変形菌	2.8×10^4	-

23	72	♂	慢性腎盂腎炎	変形菌	0.26×10^4	-
24	26	♀	慢性腎盂腎炎	大腸菌	6.8×10^4	+
25	51	♀	慢性腎盂腎炎	大腸菌	12.3×10^4	+
26	29	♀	慢性腎盂腎炎	大腸菌	10.8×10^4	-
27	64	♀	慢性腎盂腎炎	大腸菌	0.78×10^4	-

Co(+): コアグラゼ陽性

Co(-): コアグラゼ陰性

表4 TTC testと菌種及び菌数との関係
(菌数 10^5 /ml 以下の場合)

菌種	例数	TTC test 判定	
		陽性	陰性
大腸菌	8	3(37.5%)	5(62.5%)
Co(-)ブ球菌	3	0	3(100%)
変形菌	5	0	5(100%)
肺桿菌	2	0	2(100%)
肺球菌	1	0	1(100%)
計	19	3(15.8%)	16(84.2%)

(菌数 10^5 /ml 以上の場合)

菌種	例数	TTC test 判定	
		陽性	陰性
大腸菌	6	5(83.3%)	1(16.7%)
Co(+)ブ球菌	1	1(100%)	0
肺桿菌	1	0	1(100%)
計	8	6(75%)	2(25%)

Co(+)...Coagulase 陽性

Co(-)...Coagulase 陰性

の、すなわち結核菌と、大腸菌およびブ球菌の混合感染例2例においては、それぞれ大腸菌およびブ球菌の菌数をもって算定の基準にしたが、いずれも菌数測定による成績とTTC testの結果とが一致していた。しかしながら、たとえ本反応の結果と菌数との間に不一致がみられたものでもその間の差異はわずかであり、尿中の菌数が 10^5 /ml 以上であるにもかかわらず、本試験が陰性であったような場合でも、菌数は 10.8×10^4 /ml で 10^5 /ml とさほどの差はないが、 10^5 /ml 以

下の場合では菌数が $6.8 \times 10^4/\text{ml}$ で本試験が陽性を示した症例があり、このような点から考えて、一応菌数 $10^5/\text{ml}$ 以上の場合には本法の陽性率はかなり信頼度のあるものとみて差支えないようである。

同様の方法で、始めに慢性腎盂腎炎を疑った症例10例について、上記の Prednisolone 誘発試験前後の尿中菌の定量培養と TTC test との成績の比較を行なった。また小児慢性腎炎1例、下部尿路感染症2例および健康成人1例の計4例を本試験の対照とした。その成績は表5に示すごとく、大体においてPrednisolone 誘発後、菌数 $10^5/\text{ml}$ 以上に達した症例 (No. 5, 6, 7, 9, 10) では、TTC test も陽性化の傾向を示した。また症例5のごとく、菌数が $10^5/\text{ml}$ 以下 ($6.8 \times 10^4/\text{ml}$) で TTC test 陽性のものにあつては、注射後1

時間の尿において菌数が一層減少し TTC test も陰性化した。3および5時間後においては再び陽性化し、本診断法が簡易測定法として価値があるものと思われた。ただし対照として行なった下部尿路感染症たる大腸菌性膀胱炎においては、最初から菌数 $13.1 \times 10^4/\text{ml}$ で TTC test も陽性であり、その後Prednisolone の注射を行なっても菌数の変動がなかったため、注射後のいずれの時間の尿も陽性であった。このように一般に注射前すでに菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上である慢性腎盂腎炎患者においては、Prednisolone 注射後の菌数の変動が TTC test によっては不明であり、基本的菌数測定法が是非とも必要である。従つてPrednisolone 誘発試験に TTC test を応用する場合には、最初の尿中菌数が $10^5/\text{ml}$ 以下か、またはたとえ $10^5/\text{ml}$ 以

表5 Prednisolone 誘発試験前後の菌数 (/ml) 及び TTC test の成績

	No.	年齢	性別	分離菌	注射前後の菌数 (/ml) 及び TTC 判定 ()				
					前	後1時間	3時間	5時間	
実 験 材 料 (慢性腎盂腎炎を疑う疾患)	1	33	♀	コアグラゼ陰性球菌	0.75×10^4 (-)	0.77×10^4 (-)	0.74×10^4 (-)	0.61×10^4 (-)	
	2	22	♀	肺桿菌	0.43×10^4 (-)	0.38×10^4 (-)	0.45×10^4 (-)	0.44×10^4 (-)	
	3	36	♂	変形菌	2.8×10^4 (-)	2.7×10^4 (-)	2.1×10^4 (-)	2.7×10^4 (-)	
	4	72	♂	変形菌	0.26×10^4 (-)	0.25×10^4 (-)	0.26×10^4 (-)	0.21×10^4 (-)	
	5	26	♀	大腸菌	6.8×10^4 (+)	5.5×10^4 (-)	12.2×10^4 (+)	12.8×10^4 (+)	
	6	51	♀	大腸菌	12.3×10^4 (+)	11.5×10^4 (-)	18.1×10^4 (+)	18.9×10^4 (+)	
	7	29	♀	大腸菌	10.8×10^4 (-)	9.5×10^4 (+)	12.5×10^4 (+)	13.1×10^4 (+)	
	8	64	♀	大腸菌	0.78×10^4 (-)	0.61×10^4 (-)	0.71×10^4 (-)	0.48×10^4 (-)	
	9	18	♀	コアグラゼ陽性球菌	8.1×10^4 (-)	2.1×10^4 (-)	12.5×10^4 (+)	34.2×10^4 (+)	
	10	16	♂	大腸菌	6.6×10^4 (-)	8.4×10^4 (-)	15.2×10^4 (+)	21.4×10^4 (+)	
対 照 例	1	29	♂	コアグラゼ陽性球菌	0.52×10^4 (-)	0.48×10^4 (-)	0.51×10^4 (-)	0.44×10^4 (-)	亜急性尿道炎
	2	33	♀	大腸菌	13.1×10^4 (+)	12.5×10^4 (+)	13.8×10^4 (+)	13.3×10^4 (+)	急性膀胱炎
	3	12	♀	大腸菌	25 (-)	23 (-)	11 (-)	27 (-)	小児慢性腎炎
	4	28	♂		0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	健康成人

上であっても注射直後に一度 $10^5/\text{ml}$ 以下に減少し、再び増加した場合に限って意義があるものと思われる。要するに菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上の場合には誘発法によって、注射後たとえ菌数の増加をみても、本法のみによってはその増加度を判定することは不可能である。

III 考按および総括

慢性腎盂腎炎の一診断法ならびに治癒判定の一つの根拠として、Prednisolone 誘発による尿中菌数の変動状態を検索し、また菌数測定の簡易法としての TTC test の成績と菌数との関係を調べ、さらに上記 Prednisolone 誘発試験に TTC test を応用した場合の結果についても検討した。

一般に慢性腎盂腎炎の診断には種々の方法があるが、前に述べた Wadsworth Veterans Administration Hospital²⁾の報告にもあるごとく、そのいずれによってもそれだけで決定的な診断を下すことは甚だ困難な現状である。

本症の診断法の一つとして、患者に一定の刺激乃至負荷を与え、それによる腎病巣の変化から本症を推測しようとする試みは古くから行なわれており、その代表的なものとしては、1959年 M. A. Pears & B. J. Houghton¹²⁾の行なった Pyrogen-test がある。すなわち彼は *Salmonella abortus equi* からの誘導物である lipo-poly-saccharide (脂肪多糖類) の精製物を材料として使用し、これを被検者に注射した場合、慢性腎盂腎炎患者では尿中白血球数の増加が見られたと報告している。このような細菌を利用しての類似の研究は、彼ら以前では Gow (1919), Hanger (1928), Freund (1936), Chasis et al. (1938), Goldring & Chasis (1941), Taylor and Pagel (1943) らによっても報告されている¹²⁾。一方非細菌性の誘発物質を使用したものとしては、J. D. Briggs & A. C. Kennedy ら (1963)¹³⁾は、鉄欠乏性貧血の治療剤である iron-sorbitol-citric acid complex (“Jectofer”) を筋注し、尿中白血球数の増加をみたと報告しており、本邦においても中新井ら (1964)¹⁴⁾の同様の報告がある。さらに Yale J. Katz, Ana Velasquez & Stanley R. Bourdo⁹⁾は、Prednisolone phos-

phate 40mg 溶液を静注し、その前後、3および5時間後に採尿し尿中白血球数を算定した場合には、対照としての健康成人ならびに急性乃至慢性糸球体腎炎、治療中の急性腎盂腎炎等の患者では、大きな変動が見られなかったのに反し、本治療乃至治療中止時の本症患者では、その大多数において、注射後尿中に排泄される白血球の数が増加することを発見し、これが本症の診断に極めて重要な根拠となることを報告している。

以上のような報告からも明らかなごとく、かかる薬剤誘発による本症の診断には、すべて尿中白血球数の増加を検索する方法が従来行なわれていた。しかしながら慢性腎盂腎炎において最も重要なことの1つは、細菌感染による病巣を発見することであり、このことが診断上最も大切な点であると考えられる。この意味において一定の誘発刺激によって、菌数に有意の増加を見出すことは、本症の臨床的診断上極めて有意義なことと考えられる。

誘発法としては上述のごとき種々の物質が用いられているが、著者の用いた Prednisolone は、糖質 Corticoid の1つとして種々の重要な代謝に関係がある他に、アレルギー反応を惹起する抗原抗体反応を抑制することが知られており、これは抗体の産生によって間葉組織および血球に対する抑制作用に由来するものと考えられている。その他抑制作用の結果として生体内の防禦反応をも抑制する傾向があり、従っていわゆる細菌に対する喰菌作用の減弱、ひいては感染病巣の再燃、あるいは2次感染を惹起することが知られている。このことは各種の臓器移植を行なった例において、副腎皮質ホルモンを使用して拒絶反応の防止を認めた例の多くに、感染の合併が見られることが数多く報告されていることから明らかである。すなわち Prednisolone 投与により腎盂腎炎の病巣においては、そのアレルギー反応が抑制される反面、細菌感染の程度が増強されることもまた否定出来ない。事実著者の行なった実験成績からみても、本剤投与によって腎盂腎炎患者において尿路感染菌の増加が明らかに認められた。この場

合対照として行なった下部尿路感染症においては、本剤投与によっても有意の菌数の増加が認められないか、あるいはむしろ減少を示したことは興味深い。このような Prednisolone 投与によって誘発される慢性腎盂腎炎と、下部尿路感染症との間の尿中細菌数変動の態度の差異は、いかなる原因によるものかは現在の所明らかではない。しかし本症の発生病理において、その細菌に対する腎の抗体産生能の影響が、般膀胱炎におけるごとき単純なる炎症巣とは、自ら異っていることを意味するものと考えられる。

Prednisolone による誘発試験を、かかる感染症の診断乃至治療に応用する場合には、時に病巣を増悪させる危険があり、また発熱等の副作用を惹起することもあるとして、このような方法に賛意を示さない学者もある。Briggs & Kennedy ら¹³⁾の唱える“Jectofer”使用の場合においても、同様の意見が述べられている。しかしながら本研究の対象となった症例のごとく、極めて軽度の症状しか呈しない場合にあっては、誘発反応によってのみかかる細菌数の変動がみられるものであり、しかも著者の経験した程度の尿中細菌数の増加は、原疾患の増悪を意味するものではなく、むしろ潜在性病巣の発見には不可欠の方法と考えられる。なお排泄性腎盂撮影像ならびに臨床症状から、明らかに慢性腎盂腎炎と診断された患者数例について、利尿剤もしくは昇圧剤を用いて、その投与前および後の尿中菌数を同様な方法で測定してみたが、前後において有意の変動は認められなかった。

一般に尿路感染症において、尿中起因菌として同定するためには、当該菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上必要とされることはすでに述べた。しかしながら尿中菌数に対しては、Gillespie (1960)¹⁵⁾、Sanford, J. P. et al. (1956)¹⁶⁾のごとく、3000/ml あるいは 1000/ml 以上であれば感染を考える必要があるとの意見があり、 $10^5/\text{ml}$ を以て菌数の限界とする根拠については、なお明らかにされていない。一方 Brady ら (1963)¹⁷⁾は尿中細菌定量培養 $10^5/\text{ml}$ 以下のものでも尿

中白血球数が1時間あたり $4 \times 10^5/\text{ml}$ 以上である場合には起因菌として意味があると述べている。しかしながら実際問題として、1時間排泄尿の尿中白血球を正確に算定することは不可能に近い。

一般に尿中菌数の定量培養は、多くの場合その実施方法が煩雑で、かつ手技のいかんによってはかなりの誤差を生ずる危険もある。従って起因菌の判定にあたっては、菌数を正確に測定することよりも菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上であるか、あるいは以下であるかを決定することの方が、むしろ臨床的には重要である。このような意味における簡易測定法の1つに著者の行なった TTC test がある。本法は細菌による薬剤の還元反応を応用したものであり、また Glucose, Keton 体, Bilirubin 等によっても影響をうけない等々利点がある。

尿中菌数と TTC test の成績とを比較した研究には Simmons & Williams (1963)¹¹⁾、Chard & Cole (1963)¹⁸⁾、Priscilla Kincaid-Smith (1964)¹⁹⁾、斉藤ら (1965)²⁰⁾、山本ら (1965)²¹⁾、等の報告があるが、両者の間の一致に関して、著者の成績の方がそれらの報告よりも幾分低くなっている。すなわち Simmons & Williams の報告によれば、Streptococcus faecalis および混合感染例をのぞき、総てが 100% の的中率を示しているが、著者の結果では、上述のごとく厳密に菌数 $10^5/\text{ml}$ を基準とした場合、 $10^5/\text{ml}$ 以上の陽性率 75%、 $10^5/\text{ml}$ 以下の陰性率 84.2%であった。しかし表3の症例19および26においては、TTC test 陰性で菌数 $10^5/\text{ml}$ 以上となっているが、尿中菌数は $10^5/\text{ml}$ 以上とはいっても何れも $10.8 \times 10^4/\text{ml}$ という値であって、この程度のものは測定の見誤差範囲内であると考えて差支えない。

起因菌別による判定の差異については、検索株少数のため断定し難いが、少なくとも一般の尿路感染症起因菌として分離し得る細菌に関する限り、その間に大差を認めないようである。

以上の結果から、TTC test を尿中菌数測定法の簡易検査法として用いることは、臨床上かなり意義のあることと考えられる。しかしなが

ら Prednisolone 誘発試験に TTC test を応用する場合においては、注射前菌数がすでに 10^5 /ml 以上の場合には、たとえ注射後に菌数がそれ以上に増加しても、その変化を TTC test でとらえることが出来ないのは当然である。従って著者の行なった誘発試験施行前にすでに TTC test 陽性を示したものにあっては、下部尿路感染との鑑別が不可能であり、このような際にはやはり在来の菌数培養法が必要であると思われる。しかし TTC test を Prednisolone 誘発試験に併用する際、注射前の尿中細菌数が 10^5 /ml 以下である場合には、本法は簡便で臨床価値があるものと考えられる。すなわち慢性腎盂腎炎の診断法が充分確立されていない今日、一般臨床医家の簡易に行ない得る Screening test として、Prednisolone 誘発試験に本法を併用することは、実地診療上大いに価値のあるものと思われる。

IV 結 語

1) Prednisolone 誘発による尿中細菌数の変動を菌数定量法によって調べ、この方法が慢性腎盂腎炎の診断ならびに治癒判定の上に、非常に有力な方法であることを知った。

2) 尿中菌数測定簡易法としての TTC test は、かなり信頼度の高いものであることを知ったが、これをさらに Prednisolone 誘発法に応用すれば、一定の条件を考慮した上で、診断の困難な慢性腎盂腎炎を比較的簡便に見出すことが出来、実地診療上有用であると考えられた。

稿を終るに当り、御指導ならびに御校閲を賜った神戸大学医学部石神襄次教授に深甚な感謝の意を表します。

(本稿の要旨は、昭和38年11月16日第11回、日本化学療法学会中日本支部総会および昭和39年6月11日第12回、日本化学療法学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 上田 泰：診断と治療，52：10，54 (1704)，昭39。より引用。
- 2) Kleeman, C. R., Hewitt, W. L. and Guze, L. B. : Medicine, 39 : 3, 1960.

- 3) 稲田 務・久世益治：泌尿紀要，9：3～14，昭38。
- 4) Sternheimer, R. and Malbin, B. : Am. J. Med., 11 : 312-323, 1951. (阿部 裕ら，綜合臨床，10：1，120～125，昭36。より引用)
- 5) Berman, L. B., Schreiner, G. E. and Feys, J. O. : New Engl. J. Med., 255 : 989-991, 1956.
- 6) Editorial : Lancet, 1 : 1265-1266, 1959.
- 7) Sanford, J. P. : J. A. M. A., 169 : 1611-1714, 1959.
- 8) Little, P. J. and DeWardener, H. E. : Lancet, 2 : 1147, 1962.
- 9) Yale, J. Katz, Ana Velasquez, Stanley, R. Bourdo : Lancet, 2 : 1144-1145, 1962.
- 10) Kennedy, W. P. U. and Murdoch, J. Mc. C. : Brit. J. Urol., 36 : 354-459, 1964.
- 11) Simmons, N. A. and Williams, J. D. : Lancet, 1 : 30, 1377, 1962.
- 12) Pears, M. A. and Houghton, B. J. : Lancet, 2 : 1167-1172, 1959.
- 13) Briggs J. D., Kennedy, A. C. and Goldberg, A. : Brit. Med. J., 10 : 352-354, 1963.
- 14) 中新井邦夫・吉野一正・岸 良治・常俊 章：泌尿紀要，10：7，371～376，昭39。
- 15) Gellespie, W. A. : J. Clin. Path., 13 : 187, 1960.
- 16) Sanford, J. P. et al. : Am. J. Med., 20 : 88, 1956.
- 17) Brady, J. M. and Little, P. J. : Brit. Med. J., 1 : 361, 1963.
- 18) Chard, C. and Cole, P. G. : Lancet, 2 : 326, 1963.
- 19) Priscilla Kincaid-Smith : Lancet, 2 : 61, 1964.
- 20) 齊藤豊一・齊藤 功：日泌尿会誌，56：6，622～624，昭40。
- 21) 山本隆司・足立卓三 島野栄一郎：日泌尿会誌，56：6，625～628，昭40。

(1967年1月20日受付)