

最終講義 (1999年 3 月 2 日, 鶴陵会館)

尿路性器感染症の問題点

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大井好忠教授)

大 井 好 忠

ご紹介いただきました大井でございます。最終講義が近い近いと思いながら、1997年12月に、愛甲教授に食道癌の手術をしていただきました。第一外科の先生方の本当に真摯な医療を受けまして、これまでに回復いたしました。しかし、先週まで治療を受けていまして、まだ内のほうは良くなっておりません。したがって、こういう悪声でお話することをまず、お許しいただきたいと思います。私も、昨年まではしっかりと講義は行ってきたつもりですが、本年の学生さんにはポリクリの指導が思うようにできず、大変失礼している次第でございます。また、外来病棟にも大変ご迷惑をお掛けしていることをお詫び申し上げます。

皆さんは、まねをされないほうがよいと思います。私は教授から研究テーマをもらいました。最初は発癌のテーマで、その当時は非常に発生率が低いということで教授にお断りしました。2番目のテーマは、膀胱の微細構造でしたが、緻密な性格ではないものですから、解剖で細かい膀胱の血管を扱うのはどうも自分の性格には合わない……。

そしたら、次は尿路感染症をやれと言われてまして、そういったしますと断わる訳にはいかなくなりまして、学位論文のテーマとして尿路感染症の研究を始めたわけでございます。しかし、アメリカの留学先はガンセンターでございまして、そこでは癌の臨床と基礎とを学んできたわけで、癌にも無縁ではない。しかし、癌という相手は、100年先、あるいは何百年先になっても、絶えることのないテーマでございます。鹿児島大学の各科の若い先生方にも、どんどん立派な仕事をしていただいているわけでございますので、最初の研究テーマである尿路感染症につきまして、「これはまだまだやらなければいけない」ということを取り上げて、若い先生方に何らかの方向を示したいと思います。

テーマは「尿路性器感染症の問題点」ということになりました (スライド1)。私が尿路感染症のいわゆる基礎的な部分の研究を学位論文にまとめまして、次の仕事に取りかかっている頃、当時の泌尿器科には尿路感染症の研究者は少なかったわけですが、日本の内科の大家から「膀胱炎なんてものは、3日間水を飲めば治るじゃないかと」という話をもろに聞かされて、大変憤慨したわけでございます (スライド2)。

尿路性器感染症の問題点

鹿児島大学医学部泌尿器科

大井好忠

スライド1

膀胱炎は3日間水を飲めば癒る？

スライド2

尿路感染症には膀胱炎、腎盂腎炎がありますが、尿路に基礎疾患が有るか無いかによってそれぞれ単純性と複雑性に分けられます。いわゆる急性単純性膀胱炎といわれるもの、これが皆さんのおっしゃる膀胱炎ですが、膀胱炎には非細菌性のものもあります。このような感染病態の仕分け (診断) をきちんとすることが、的確な治療を行うために大切です (スライド3)。

現在でも急性単純性膀胱炎の実験モデルは、世界中でも未完成なのです。われわれも血中や尿中のマーカーについていろいろ調べてみましたが、尿中マーカーは倫理的な問題もあって検索が難しい、これが研究を進めるうえで大きなポイントになります (スライド4)。

膀胱炎がどうして起こるか？ これはまだまだ世界中で、知っているひとが少ないのです。一方で、ウサギの膀胱に *E. coli* (大腸菌) を入れますと、1週間後には無菌になるという報告が1920年にはでているのです。これは動物の種差によるものか、ヒトではまた別

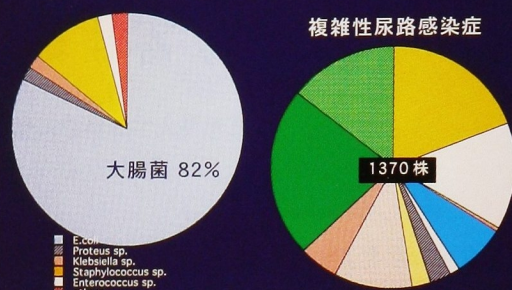
尿路感染症の分類

感染部位	発症様式	臨床症状	基礎疾患
腎盂腎炎			
膀胱炎	急性	症候性	単純性
前立腺炎	慢性	無症候性	複雑性
精巣上体炎			

急性単純性膀胱炎とは？

スライド3

ヒトの急性単純性膀胱炎の起炎菌は
80%が *E. coli* である



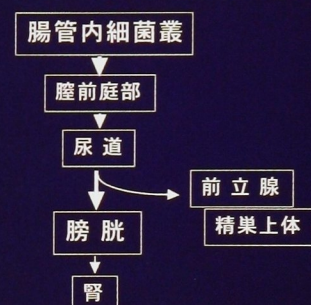
スライド6

急性単純性膀胱炎の問題点

- ・ 実験モデルは未完成
- ・ 治癒判定のための尿中マーカー
- ・ 薬剤投与期間
- ・ 薬効評価基準と臨床的治癒
- ・ 再発の防止

スライド4

この *E. coli* はどこ由来か？



スライド7

- ・ 急性単純性膀胱炎は何が原因で発症するか？

- ・ 家兎の膀胱に *E. coli* 菌液を注入しても1週間後には無菌となる

スライド5

E. coli の pili (線毛) について

機能：レセプターとの特異的な結合
 形態：fimbrial type と non-fimbrial type
 種類：type 1, P, S, M fimbriae など
 Phase variation とは？

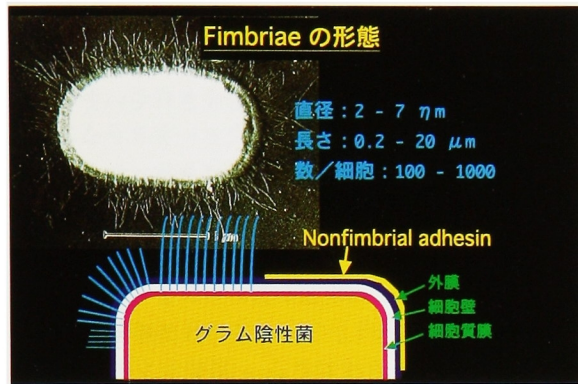
スライド8

のメカニズムで発症するものなのか？ 急性単純性膀胱炎の発症と治癒はどうなっているのか？ われわれはその辺のことをきちんと知らなければならないことを教えるものであります (スライド5)。

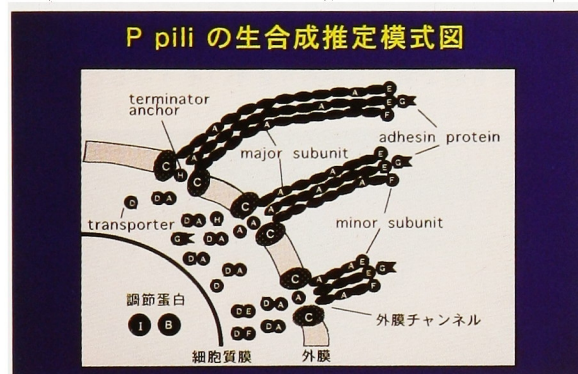
ヒトの急性単純性膀胱炎の起炎菌の80%は大腸菌です。その他に、プロテウス、クレブシラ、10%程度がブドウ球菌、ごく一部に腸球菌がみられます。それに比べ、複雑性の尿路感染症では、大腸菌が少なくなって、他の菌種が非常に多くなります (スライド6)。これらの大腸菌ははたしてどこから来るのか？ 膀胱炎を起こす大腸菌は糞便由来であることは、自分の実験から解るわけです。大腸菌がどこに定着しているのか不明でしたが、それが膣の前庭部であるということが解ってまいりました (スライド7)。

膀胱炎を起こす大腸菌には線毛 (pili) があります。大腸菌には遊走能もありますが、膀胱内に入ると線毛の付着因子によって上皮細胞に付着するということがわかってまいりました (スライド8)。大腸菌の付着因子は線毛として存在するものが一般的ですが、糸状構造をとらない付着因子も知られています (スライド9)。P線毛の生合成はスライドのような過程によって行われると推定されておりまして、付着因子 (PapG adhesin) は線毛の先端に存在します (スライド10)。

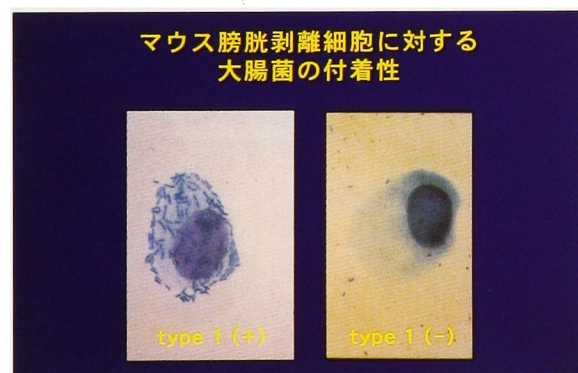
これはマウスの膀胱上皮細胞を使って行った実験ですが、type 1 線毛を有する大腸菌は細胞によく付着します (スライド11)。電顕で見るとはっきりといたしますが、左が線毛を持つ大腸菌で、右は線毛を持ち



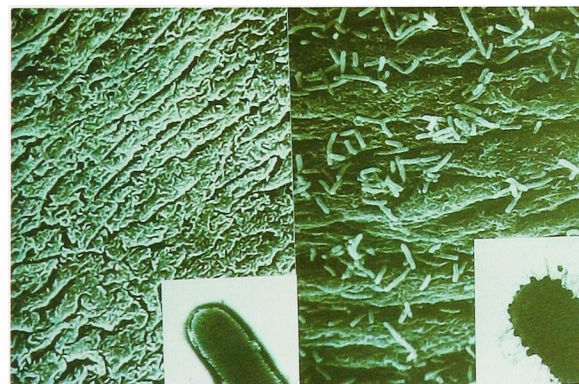
スライド9



スライド10



スライド11



スライド12

ません。線毛を持つ大腸菌は膀胱粘膜によく付着しています (スライド12)。尿路性器感染症から分離された大腸菌について、感染病態別に type 1 線毛と P 線

毛の発現頻度を調べてみますと、type 1 線毛は病態にかかわらず大半の菌株で発現がみられます。しかし、P 線毛は急性単純性腎盂腎炎と急性前立腺炎由来株で発現頻度が高くなっており、P 線毛がそれらの疾患を起す大腸菌の病原因子となることが示唆されます (スライド13)。

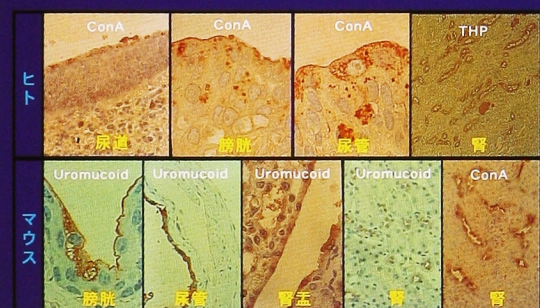
ところで、付着因子が結合する尿路上皮のレセプターはどのようなになっているのでしょうか？ 大腸菌が着きやすい、すなわち膀胱炎が起りやすいレセプターが膀胱粘膜に発現しているかどうかをうまく検索することができれば、膀胱炎がどうしておるかがわかるわけです。しかし、いくら了解を得ても患者さんから上皮細胞 (粘膜) を採取することはなかなか難しいこととございます (スライド14)。宿主の尿路には

尿路性器由来大腸菌の線毛型別発現頻度

診断名	AUC	CCC	AUP	CCP	APR
菌株数	73	42	4	34	9
発現頻度 (%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
type 1	93	95	100	94	100
P	27	12	75	31	89

スライド13

正常尿路上皮にレセプターは発現しているか？



スライド14

大腸菌の付着因子と尿路における抗付着因子



スライド15

細菌の侵入を防止する機構が備わっていますので、これらの防御機構に抵抗して、膀胱粘膜に付着することが膀胱炎が成立するための第1段階となります（スライド15）。膀胱粘膜に付着した細菌は栄養素を摂取して増殖（定着）し、さらに粘膜や組織内へと侵入すると内毒素や外毒素が宿主細胞に伝達され粘膜の炎症反応が生じてまいります。しかし、尿路粘膜への細菌の付着、定着を防止できれば、尿路感染症は予防できることになるわけです（スライド16）。

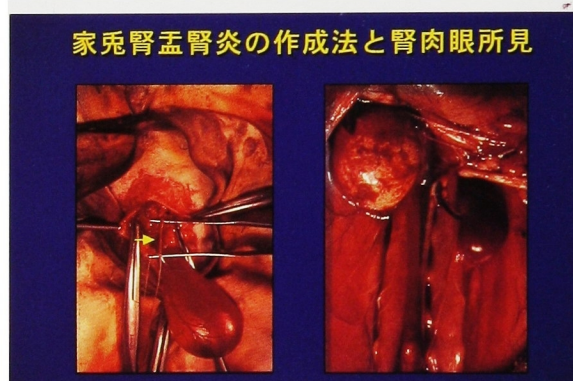
実験的腎盂腎炎はいろんな動物で作成可能なことが報告されています（スライド17, 18）。教室では昔から家兎で腎盂腎炎を作成していますが、ほぼ100%できてきます。家兎の腎盂腎炎を作るには、菌液を注入してから軽い尿管狭窄をおこします。右側が大腸菌を

接種後1週間目の腎臓です（スライド19）。これが、典型的な急性腎盂腎炎で、上行性に楔状の感染病巣が認められ、マイクロアブセスが形成されています（スライド20）。

このような方法で作成した腎盂腎炎の経過を追ったデータですが、感染をおこして2週間くらいするとしだいに腎のスカ（瘢痕）が形成されます。1カ月後には腎組織や尿中には生菌が認められなくなり、慢性腎盂腎炎の所見を呈し、3カ月後には萎縮腎となってまいります。人間ではCT scan や腎シンチをしなければ、瘢痕の形成はわからないことが少なくないようです。また、ヒトでは尿管狭窄などによって尿流が障害されると腎臓の炎症が周囲に拡がって腎周囲炎や腎周囲膿瘍を起こすことがあります。そうすると腎の荒



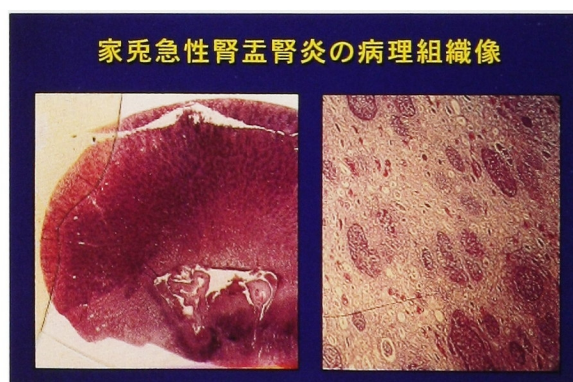
スライド16



スライド19



スライド17



スライド20

実験的腎盂腎炎作成法

使用動物	使用菌種	感染経路	尿路の処置	前処置
マウス	Staphylococcus	血行性	尿管結紮	腎マッサージ
ラット	Enterococcus	上行性	尿管結紮	電気焼灼
ウサギ	E.coli	腎接種	膀胱内異物	瘢痕形成
イヌ	Klebsiella	リンパ行性	尿道クランプ	薬物投与
サル	P.mirabilis		カテーテルス	
ブタ	P.vulgaris			
	P.aeruginosa			
	その他			

スライド18

CLINICOPATHOLOGICAL COURSE OF EXPERIMENTAL PYELONEPHRITIS IN RABBITS INOCULATED WITH E. coli NIHJ-JC2

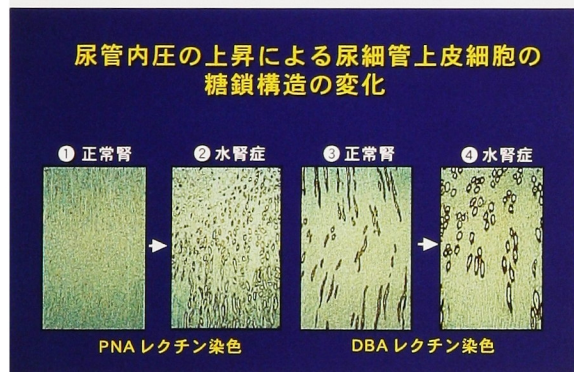
Time after inoculation	Clinicopathological Stage	Pathological Findings
24 h	PRECLINICAL	PYELITIS
48 h	ACUTE PYELONEPHRITIS	INTERST. INFILTRATION
72 h		MICROABSCCESS
1 w		
2 w	Transference to CHRONIC PYELONEPHRITIS	SCAR FORMATION
1 m	CHRONIC PYELONEPHRITIS	
3 m		
6 m		PYELONEPHRITIC CONTRACTED KIDNEY
12 m		

スライド21

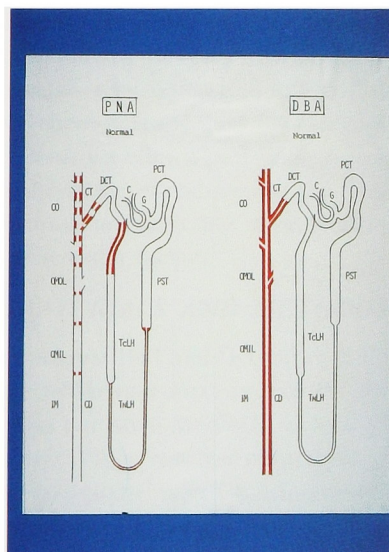
廃が進むだけでなく、高熱や痛みで患者さんが苦しみます。また、抗菌薬は病巣に移行しにくいので治療効果が悪く、このような場合にはドレナージ（腎瘻）が必要になります（スライド21）。

ところで、家兎の腎盂腎炎モデルを用いた実験の過程で、尿管狭窄を起すと腎尿管上皮の糖鎖に変化が生じることが明らかになりました。正常腎では染色されないヘンレ系絨毛上行大脚（1）が、尿管狭窄による水腎では PNA レクチンで染色される（2）ようになります（スライド22）。これは感染に起因する変化ではなくて、腎盂内圧の上昇によって PNA レクチンが認識する糖鎖が出現したことを示しており、その結合糖鎖が galactosamine であることは、P 血液型抗原をレセプターとする P 線毛が単純性腎盂腎炎を起す大腸菌の病原因子であると考え併せ、腎盂腎炎の成立機序を考える上で興味を持たれる知見です（スライド23）。

腎盂腎炎はできあがりです。精巢上体炎、前立腺炎もポピュラーな疾患であり、動物でそれらのモデルをなんとか作成できないものかと考えました（スライド24）。家兎の精管内に大腸菌を注入して作成した精巢



スライド22



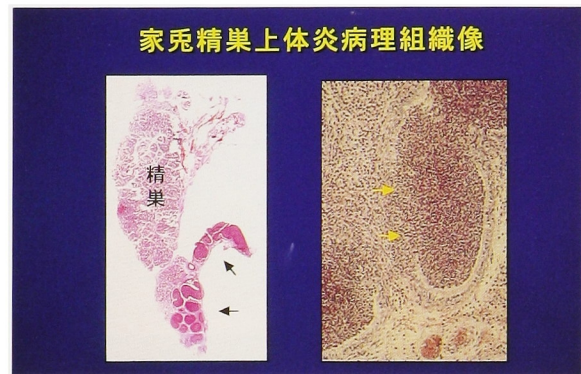
スライド23

動物における性器感染モデルの作成

実験的精巢上体炎
(家兎, ラット, マウス)

実験的前立腺炎
(ラット, 家兎)

スライド24



スライド25

Animal No.	Sacri-fice	Inocul. size	Culture	Histopathological Findings Epididymis	Testis	Spermatog. Arrest	ESR
E-28			++	+	+	II-III	
E-29	24 h	10 ⁸	++	+++	-	II-III	
E-31			+++	-	++	O-I	
E-35			++	±	±	I-II	0.5
E-36	48 h	10 ⁸	++	+++	±	I-II	3
E-37			+	+++	±	I-II	2
E-32			++	+	++	necrotic	1
E-33	72 h	10 ⁸	-	±	-	II-III	0.5
E-34			-	-	-	II-III	1.5
E-19			+++	+++	+	III-IV	
E-20	1 w	10 ⁸	+++	+++	+++	necrotic	15

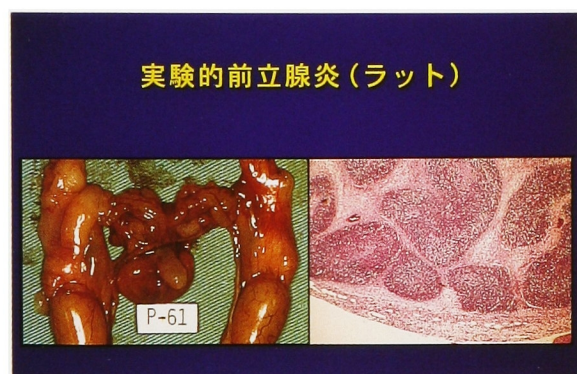
スライド26

上体炎の病理組織像です。精巢上体管内には膿球がびっしり詰まっています、精巣にはなかなか炎症は波及しません。顕微鏡でみると、精巢上体の破壊も認められます（スライド25）。大腸菌液を注入して精管を完全に結紮しますと、24時間で感染が成立し、造精機能の障害もみられます（スライド26）。しかし、精管を縛らないとなかなか精巢上体炎が起こってこないわけです。これは精管結紮をすることによりまして、精管の中の鞭毛の機能が障害されるためであります。家兎に比べると、ラットやマウスでは精巢上体炎は成立しにくいようです（スライド27）。また、尿道内に菌液を注入する方法でラットに前立腺炎モデルを作成する方法を開発することができました。腺管内に膿汁が充満しており、組織学的にも感染が成立しています

Occurrence of Experimental Epididymo-orchitis in Rabbits One Week After Inoculation into Vas deferens (No ligation)

Animal No.	Used Strain	Inocul. Size	Culture	Histopathological Findings Epididymis	Findings Testis	Spermatog. Arrest	WBC	ESR 1'
E-1	E.coli	10 ⁸	+	—	—	—	9650	2
E-2	NIRJ-	10 ⁸	+	—	±	II-III	10750	2
E-3	JC2	10 ⁸	+	—	—	II-III	12650	2
E-4	S.aur.	10 ⁸	+	—	±	III	8750	3
E-5	208P	10 ⁸	+	—	±	II-III	10050	2
E-6		10 ⁸	+	—	±	II-III	11350	10
E-39	P.a.	10 ⁸	±	—	—	III	3450	1
E-40	NCTC	10 ⁸	+++	+++	—	IV	7350	3
E-41	10490	10 ⁸	++	—	—	III-IV	6800	1.5

スライド27



スライド28

(スライド28).

急性の単純性膀胱炎はありふれた病気ですが、まだまだ解明されていないこともあるわけで、膀胱炎を予防したり、抗菌薬を使わないで治療する方法を開発するのが私の1つの夢であったのです。最近、若い患者さんがクラミジアによる精巣上体炎、前立腺炎で悩まれています。これは将来不妊の原因になる可能性もあるわけです。こういった身近な疾患を早期に確実に診断し、的確な治療を行うことが非常に大切だと思います。

「膀胱炎は3日でなおる」というのは大間違いです。膀胱炎には非細菌性のものもたくさんございます。よ

く週刊誌などに、「スチュアーデス、看護婦さんは膀胱炎になりやすい」と書かれていますが、これは正しくありません。水を飲まないで長時間立ち仕事をする尿が濃縮され、それによって膀胱粘膜が刺激されているのです。こういう膀胱粘膜を調べても異常はみつかりません。アメリカで増加している間質性膀胱炎、これは非常に尿が近くなり患者さんにとっては大変苦しい病気です。これと、細菌性膀胱炎を間違えることは、患者さんにとっては不幸なことです。ですから、たかが膀胱炎といえどもきちんとした診断、治療が必要ですし、泌尿器科の先生方も、細菌性膀胱炎だけでなく膀胱炎すべてにわたる配慮が必要であると思います。

私も昔は元気バリバリで、無病息災と思っておりましたが、現在は多病多災の身になりました。愛甲教授をはじめ主治医団のお世話でなんとかここまで元気になっておりますが、もっともっと元気な姿で、また皆さんにお会いしたいと思います。

入院中の経験を少しお話いたしますと、ドクターも本当に大変ですが、看護婦さん方には本当に頭が下がります。ただ、新病院長にお願いしたいのですが、注射や簡単な処置はいいのですが、導尿を1年生にさせるのはちょっと待っていただきたい(笑)。これは僕だけではなくて、いろんな先輩方からも「痛くて血が出た」という話を聞いているからです。これは当たり前ですね。大変申しわけないけど、私は自分の外来から導尿セットを持ってこさせて、主治医に尿道麻酔のしかた、カテーテルの入れかたを手にとって教えました。ですから、次年度からは、オリエンテーションの時には、絶対に痛くない導尿法を新しい先生方に教えてあげていただければありがたいと思います。

1997年から、いろんなところでお世話になることばかりでございました。また、多くの先生方にお世話になり、本当にどうもありがとうございました(拍手)。