

腎盂腎炎の化学療法にかんする実験的研究

大腸菌性閉塞性腎盂腎炎による検討

坂本日朗

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岡元健一郎教授)

(昭和 54 年 5 月 21 日受付)

E. coli NIHJ-JC 2 株を 1 側の狭窄形成尿管に上行性に接種して家兎実験的腎盂腎炎の成立を検討した。24 時間後には腎盂炎が発生し、48 時間後には腎盂腎炎の成立、72 時間後にはその完成を認め、7 日後には極期となるが、1 カ月後には生菌を証明しない慢性腎盂腎炎の所見となる成績をえた。上記の片側性腎盂腎炎作成家兎の 48 時間、72 時間、7 日後の各病期に ABPC 20, 100mg/kg 筋注投与後の血清中、尿中濃度は各病期による差は認めなかったが、病期の進行に従がい患側腎組織内濃度は健側腎に比し約 1/5 まで低下した。しかし皮質、髓質内濃度とも MIC の数倍には達した。

実験的腎盂腎炎の成立期の 48 時間後 (A 群)、完成期の 72 時間後 (B 群) から ABPC 20mg/kg を 1 週間連続投与し、1 カ月後に屠殺して主として病理組織的に検討したが治療効果は極めて不十分であった。併用薬剤として Glycyrrhizin, Lysozyme, γ -Globulin, Prednisolone を投与したがその効果は少なかった。40 mg/kg 投与の成績は A 群では良好な効果が得られたが、B 群では劣った。100 mg/kg 投与群では菌接種 7 日後の極期からの投与群 (C 群) を追加した。A, B 群ではその効果は 40 mg/kg 投与群と大差はなかったが、C 群では効果は極めて不十分であった。

腎盂腎炎の治療には早期に適切な適量の化学療法が必要であり、尿路通過障害のある症例ではかなりの大量の薬剤投与が必要であることが示唆されるが、一定量以上では dose response は認められない。

I. 緒言

泌尿器科領域において尿路感染症、とくに腎盂腎炎は、尿路通過障害を惹起する基礎疾患が存在することが多いため難治性の場合が多い。しかし本症にたいする化学療法の適確な施行法についてはいまだ一定した方針はなく、なお検討すべき問題を残している。

泌尿器科的基礎疾患が存在する複雑性腎盂腎炎の治療については、たとえその基礎疾患が軽度であっても、その除去を行わないう限り治癒は望むがたいと一般的に考えられている。尿路通過障害が存在する腎盂腎炎の治療に関しては系統的な検討に乏しい。教室の角田¹⁾は尿管狭窄の家兎腎に *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Ps. aeruginosa* を上行性に接種して、いずれもほぼ同様な実験的腎盂腎炎が発症することを確認し、各種抗生剤の効果について検討し報告している。川島²⁾は *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 株ならびに患者株を接種した家兎実験的腎盂腎炎において、CBPC, GM による治療成績を腎皮質・髓質内濃度、MIC, MBC との関係から検討した。

著者は成熟雄性家兎を用いて *E. coli* NIHJ-JC 2 株接

種による実験的腎盂腎炎を作成し、大腸菌性腎盂腎炎にたいする第 1 選択薬剤の 1 つである Ampicillin (ABPC) を用いて一定期間化学療法を施行して、その効果を検討した。その主目的は、腎盂腎炎にたいする化学療法の効果が投与量の差、治療開始時期の差によってどのように影響されるか、またどのような化学療法を施行すれば急性腎盂腎炎の治癒は速やかに得られ、慢性腎盂腎炎への移行が防止できるかを解明することにある。また一般的に化学療法に併用される機会が多いと考えられる lysozyme, glycyrrhizin, γ -globulin, prednisolon などの薬剤が腎盂腎炎の治療におよぼす影響についても検討した。

II. 実験方法ならびに成績

1. 使用薬剤の実験使用菌株にたいする最小発育阻止濃度

i 実験方法

日本化学療法学会標準法に従がい寒天平板希釈法によって、使用抗生剤である ABPC の *E. coli* NIHJ 株にたいする最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性

測定用平板培地の作製にあたっては ABPC 100 $\mu\text{g/ml}$ 溶液から倍数希釈して 0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの 10 段階濃度を作り, Heart Infusion 寒天培地 (栄研) pH 7.2 (以下 HI 培地と略す) を溶解し, 50~60°C に保ち, 上記の ABPC 溶液を培地の 1/9 量加えてよく混ぜ合わせてシャーレに分注して平板とした。増菌用培地は tryptosoy broth (ニッサン) を用いた。E. coli NIHJ 株を 1 夜増菌培養し, 菌量による MIC の変動を測定するために菌量 10⁸/ml から 10²/ml まで 7 段階の菌液を調整した。それぞれの菌液を内径約 1 mm の白金耳を用いて感受性測定用培地に約 2 cm 画線塗抹し 37°C, 18 時間培養した。肉眼的に完全に菌発育が阻止された最小濃度をもって MIC を測定した。

ii 実験成績

接種菌量が 10²/ml, 10³/ml では MIC は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ をしめし, 10⁴/ml~10⁶/ml では 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 10⁷/ml~10⁸/ml では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, ABPC の E. coli NIHJ 株にたいする MIC は接種菌量により変動することが判明した。本実験では接種菌量を 10⁶/ml としたので, ABPC の E. coli NIHJ 株にたいする MIC を 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と規定した。

2. 正常家兎における ABPC の血清中, 尿中濃度

1) 血清中濃度

i 実験方法

未処置の成熟雄性白色家兎に 1 群 2 羽として ABPC を 20 mg/kg および 100 mg/kg 1 回筋注投与した。筋注 1, 3, 5 時間後に採血し血清を分離した。検定菌は Bacillus subtilis ATCC 6633 株を使用し薄層平板カップ法により測定した。培地組成はペプトン 10g, 肉エキス 5g, 寒天 15g, NaCl 2.5g, 蒸留水 1.0 L (pH 6.8) で, その 20 ml をシャーレに分注し基層を作製した。ついで tryptosoy broth で 24 時間培養した試験菌ブイオンを 50~60°C に保っている上記培地に完全に混合し, その 4 ml を平等にひろがるようにして基層培地に分注して種層培地を作製した。その表面にステンレス製の検定用カップ (内径 6 mm, 外径 8 mm, 高さ 10 mm の円筒) を 1~4 個置き, カップ内に標準曲線作製のための薬剤の既知濃度溶液 (100 $\mu\text{g/ml}$ からの倍数希釈液) と検体を静かに満たし, 4°C に 4 時間放置後直ちに 37°C, 18 時間培養した。阻止円の直径はノギスを用いて測定した。標準曲線作製のための希釈液には家兎血清を用いた。

ii 実験成績

測定成績を Fig. 1 にしめす。ABPC 20 mg/kg 投与では血測中濃度のピークは 1 時間後にあり, 15.8 $\mu\text{g/ml}$ をしめたが, 3 時間後には接種菌の MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Serum levels of ABPC after a single injection in normal rabbits

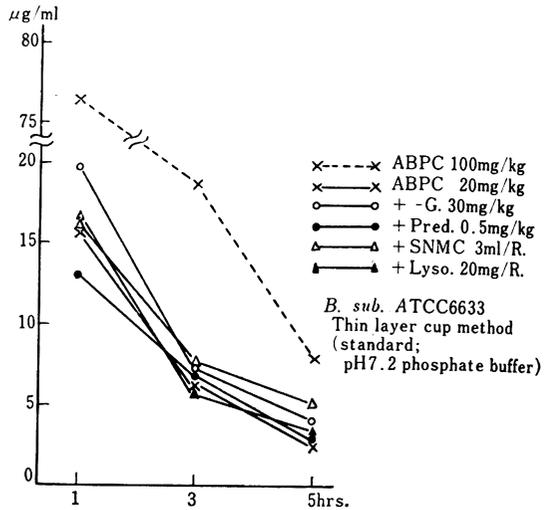
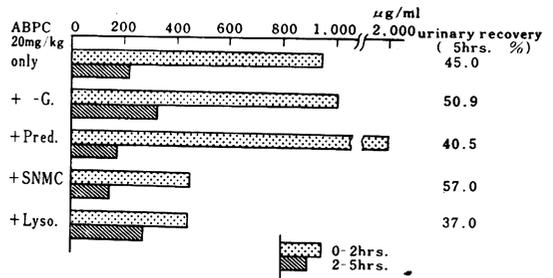


Fig. 2 Urinary excretion of ABPC



と同程度の 6.2 $\mu\text{g/ml}$ をしめた。ABPC 100 mg/kg 投与でもピークは 1 時間後にあり, dose response をしめして 76.5 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 5 時間後でも 8.1 $\mu\text{g/ml}$ と MIC を上廻った。

2) 尿中濃度

i 実験方法

ABPC 投与前に No. 3 ネラトン・カテーテルで導尿し, 膀胱を空虚にしたのちカテーテルを留置した。ABPC 20 mg/kg 筋注投与後 5 時間まで採尿した。尿中濃度測定は前記血清中濃度測定と同時に同様の薄層平板カップ法で施行した。標準液は ABPC 原末を PBS (pH 7.2) で希釈して調整した。

ii 実験成績

ABPC 20 mg/kg 投与後から 2 時間目までの尿中濃度は 950 $\mu\text{g/ml}$, 2~5 時間では 225 $\mu\text{g/ml}$ をしめし, 5 時間までの尿中回収率は 45.0% であった (Fig. 2)。

3. 他薬剤併用時の ABPC の血清中, 尿中濃度

1) 血清中濃度

i 実験方法

成熟雄性家兎を1群2羽として、ABPC 20 mg/kg に併用薬剤として glycyrrhizin (SNMC) 3 ml/羽, lysozyme (Ly.) 20 mg/羽, γ -globulin (γ -G) 30 mg/kg, prednisolone (Pred.) 0.5 mg/kg を投与した4群について検討した。投与1, 3, 5時間後に採血し血清を分離した。測定方法は前項と同様の方法を用いた。

ii 実験成績

血清中濃度のピークはFig. 1のとおり各群とも1時間後にあった。ABPC 20 mg/kg 単独投与の1時間値 15.8 μ g/ml に比べて、 γ -G 併用で 19.7 μ g/ml とやや高値をしめしたが、いずれの薬剤においても併用による血清濃度の有意差は認められなかった。3, 5時間後には各群とも同様の減衰をしめした。1時間値は各群とも実験使用菌株 *E. coli* NIHJ 株の MIC を大きく上廻っているが、3時間値では MIC とほぼ同値をしめし、5時間値はいずれも MIC を下廻った。

2) 尿中濃度

i 実験方法

ABPC および併用薬剤投与後 2, 5 時間まで尿道留置カテーテルで採尿した。測定方法は前述の方法と同様におこなった。

ii 実験成績

Table 1 Clinical course of experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIHJ-JC 2

No.	Time after inoculation	WBC	ESR (1°)	CRP	Pyelonephritic change
102	0 h	4,400	1	—	
103	0 h	6,300	1	—	
119	24 h	3,200	1	—	±
120	24 h	5,700	1	—	±
113	48 h	15,400	6	—	+
114	48 h	13,400	16	—	+
106	72 h	15,500	70	—	++
166	72 h	8,900	10	—	++
121	1W	10,100	133	—	+++
123	1W	6,000	139	—	+++
7	1M	5,000	1	—	++
13	1M	5,700	1.5	—	++

各併用群とも2時間までに最高濃度をしめし、その後5時間までなおかなりの尿中排泄を認めた (Fig. 2)。5時間までの尿中回収率は Ly. 群の 37.0% から SNMC 群の 57.0% の範囲にあったが、薬剤による影響というよりは動物の個体差によるものと考えられた。

4. *E. coli* NIHJ 株による家兎実験的腎盂腎炎の作成とその経過

1) 実験方法ならびに材料

Table 2 Pyelonephritic change following inoculation of *E. coli* NIHJ into stenosed ureter in rabbits without treatment

Time of sacrific.	No.	B. W. (kg) after/before	K. W. rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyelonephritic change
				Parenchyma	Pelvic urine	Bladder urine	Micro-abscess	Infiltration	Pyelitis	
24 h	120	2.35/2.40 (0.98)	1.8	0	0	0	—	±	+	±
24 h	119	2.15/2.25 (0.96)	1.8	23×10 ¹	0	3×10 ²	—	±	+	±
48 h	113	2.40/2.70 (0.89)	1.6	13×10 ⁶	0	10 ⁵	—	+	+	+
48 h	114	2.00/2.50 (0.80)	1.2	16×10 ⁵	0	10 ⁵	—	+	+	+
72 h	106	2.12/2.28 (0.93)	1.3	24×10 ⁴	0	10 ⁵	+	+	+	++
72 h	166	2.00/2.30 (0.87)	1.8	2×10 ⁴	5×10 ⁷	0	+	+	+	++
1W	121	1.96/2.25 (0.87)	2.6	17×10 ⁵	92×10 ⁵	14×10 ⁶	+++	++	+	+++
1W	123	2.20/2.25 (0.93)	4.0	2×10 ⁶	32×10 ⁵	1×10 ⁵	++	++	+	+++
1M	7	2.80/3.00 (0.93)	3.5	0	0	0	±	++	+	++
1M	13	2.20/2.50 (0.88)	2.6	0	0	0	±	++	+	++

成熟雄性家兎（体重 2.1~2.5 kg）を用い 1 群 2 羽として検索した。E. coli NIHJ 株を tryptosoy broth で 1 夜増菌培養し、生理食塩水で 100 倍希釈した菌液を使用した。

家兎の下腹部を剃毛し、ヨードチンキ、アルコール消毒後エーテル麻酔下で下腹部に正中切開をくわえ、膀胱を体外へ露出して右尿管を膀胱の近くで遊離した。上記菌液の 0.1 ml をマントー針で上行性に注入し、針を刺入したままの状態尿管を 3 号絹糸で軽く結紮したのち針を抜去して狭窄を作成した。創内には抗生剤は撒布せず、針刺入部にヨードチンキを塗布した。家兎は無加療で放置し、24, 48, 72 時間、1 週間および 1 カ月後に末梢白血球数、赤沈値、CRP を測定し、エーテル麻酔下に屠殺し、患側腎実質、腎盂尿、膀胱尿の細菌定量培養、心血培養および患腎、健腎の組織学的検索をおこなった。腎実質の定量培養にあたっては無菌的に患腎を摘出し剖面を作り、皮質、髓質が不等にはいるように切除して秤量し、ホモジネートしたのち、生食水で希釈して培養し腎組織 1g 中の生菌数として測定した。

2) 実験的腎盂腎炎の成立過程

Table 1 に実験的腎盂腎炎の成立過程をまとめた。細菌接種後無治療の場合、1 群 2 羽の検索の結果、24 時

間後には末梢血、細菌培養所見に異常は認めなかった。白血球数は 48 時間後には 14,300, 15,400, 72 時間後 9,900, 15,500 と増多をしめた。赤沈値（60 分値）は 48 時間にやや亢進をしめし、72 時間後では 2 羽平均 55 mm と非常に亢進し、48~72 時間で急性腎盂腎炎が発症していることを裏づけた。1 週間後には白血球数 6,000, 10,100, 赤沈値は 2 羽平均 136 mm と亢進したが、CRP は陰性であった。

48, 72 時間、1 週間後の腎実質の細菌定量培養ではいずれも 10^6 /ml 以上の E. coli を証明した。腎盂尿培養の結果、72 時間から 2 週間までは生菌をみとめた。心血培養でも 48, 72 時間後には被検菌をみとめた。膀胱尿中生菌は 2 週間までは 10^6 /ml 以上認め、1 羽に 10^3 /ml 程度の細菌を証明しただけであった。1 カ月以降は、腎実質、腎盂尿中に生菌は認めなかった。

患側腎の肉眼的所見は、健側腎に比べて腎重量が 1.2 倍以上に増大していた。表面、剖面の肉眼的膿瘍形成は 72 時間後から認められ、1 週間後にはさらに著明になった。

病理組織学的所見は Table 2 に一覧し、Fig. 3~12 に掲げたが、すでに 24 時間後には腎盂粘膜下の著明な細胞浸潤と腎盂腔内の膿球をみとめ、一部の尿細管内の白

Fig. 3 24 hours after inoculation of E. coli NIHJ-JC 2 HE stain, Macrosection

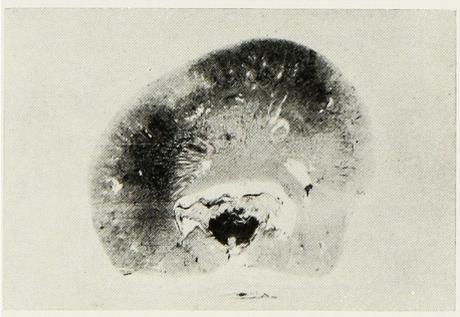


Fig. 4 Pyelitis occurs 24 hours after the inoculation. HE stain, 10×2.5

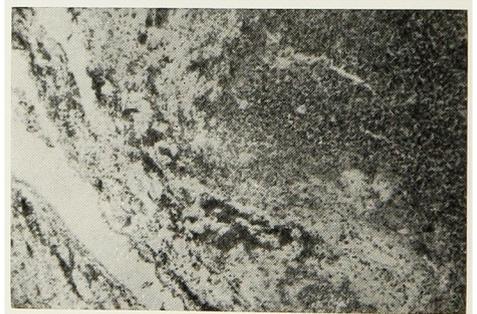


Fig. 5 48 hours after inoculation of E. coli NIHJ-JC 2 HE stain, Macrosection

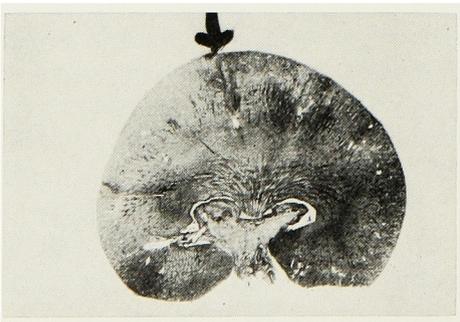


Fig. 6 Polymorphnucleic leucocytes infiltration in the interstium. 48 hours after the inoculation. HE stain, 20×2.5



Fig.7 Macrosection of the kidney. 72 hours after inoculation of *E. coli* NIHJ-JC 2

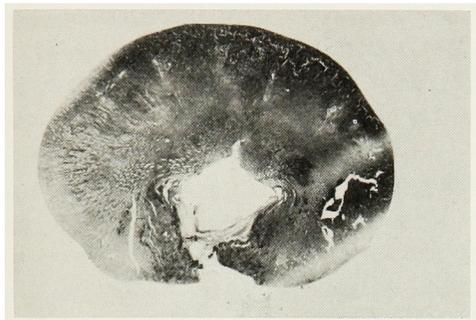


Fig.8 Microabscesses are already found 72 hours after the inoculation. HE stain, 20×2.5

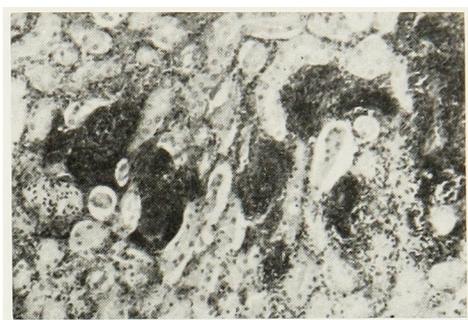


Fig.9 Macrosection of the kidney one week after the inoculation, Macroabscesses disseminate.

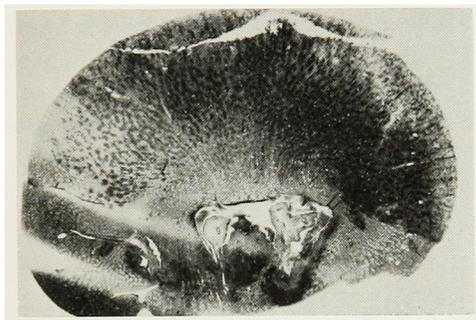


Fig.10 Microabscesses are predominant one week after the inoculation. HE stain, 10×2.5

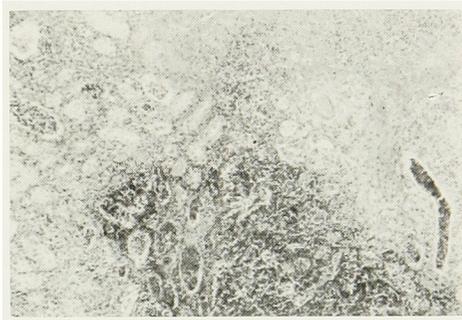


Fig.11 Macrosection of the kidney one month after the inoculation.

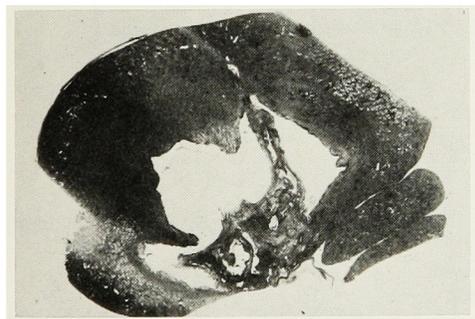
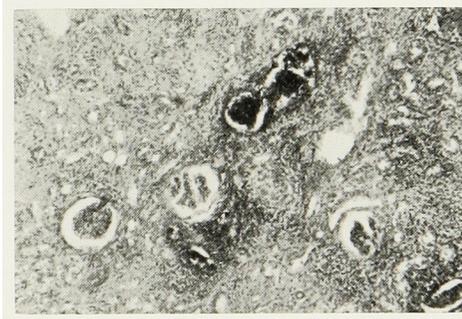


Fig.12 Microabscess and cellular infiltration remain with interstitial fibrosis. HE stain, 10×2.5



血球出現と間質における白血球の遊走ならびに貧食が散見される。尿細管の軽度の拡張と間質の出血もみとめられる。したがってこの時期はすでに腎盂炎が成立していることをしめしている。48 時間後には腎盂炎の所見は顕著となり、限局性ながら間質にはかなりの程度に貧食の旺盛な白血球の浸潤を認める。とくに血管周囲に白血球浸潤が著明である。一部の糸球体内においても白血球の貧食が認められる。これらの所見から 48 時間後には急性腎盂腎炎が成立していると考えられる。72 時間後には間質の白血球浸潤はさらに増強し、限局性に小膿瘍の散在を認めるが、尿細管内には白血球円柱は見られな

い。つまり 48, 72 時間後は急性腎盂腎炎期といえる。1 週間後には間質の細胞浸潤、小膿瘍形成は著明となり、尿細管内は白血球円柱が充満する。この時期には化膿性腎炎ともいえる急性腎盂腎炎の極期の所見である。1 カ月放置後の腎では間質の線維化が著明となり、一部には自然治癒機転が認められるものの、かなりの範囲に小膿瘍、間質の細胞浸潤の残存が認められ、一部の尿細管内には白血球円柱もみられる。腎盂粘膜下の炎症も残存する。この時期では腎組織内生菌は認められないが、炎症所見のつよい慢性腎盂腎炎期に入っているものと考えられる。

以上、*E. coli* NIHJ 株を接種した家兎実験的腎盂腎炎の成立経過から、菌接種 24 時間後にはすでに腎盂炎が成立し、感染が開始されていることをしめし、48~72 時間後には腎盂腎炎が成立し、1 週間後にはその極期となり、さらに1 カ月後には慢性腎盂腎炎の様相を呈するものと考えられた。

したがって以下の実験においては、慢性腎盂腎炎移行防止を目的として治療実験を行なうこととし、1 カ月後の無治療家兎の腎所見を対照として、すべて菌接種1 カ月後に屠殺して検討した。

尿管狭窄だけを作成し、細菌無接種で1 カ月後に屠殺した場合には、一部の間質に自然発症の炎症所見が極めて小範囲に認められ、炎症介在部には限局性的間質の線維化がみられるが、炎症のみられない間質では線維化は認められなかった。

5. 腎盂腎炎家兎における ABPC の血清中、尿中、腎組織内濃度

1) 実験方法

成熟雄性家兎(体重 2.0~2.5 kg)を用い1 群2 羽とした。菌接種 48 時間後を A 期, 72 時間後を B 期, 1 週間後を C 期とし、各期 4 羽を ABPC 20 mg/kg, 100 mg/kg 投与群に2 分して測定した。ABPC 筋注投与1 時間後に採血、また尿は筋注後 30 分から1 時間までの 30 分間の膀胱尿を採取して検体とした。ABPC 筋注1 時間後にエーテル麻酔下に心臓穿刺と頸動脈切断を併用して脱血し、左右腎を摘出、無菌的にハサミを用いて皮質と髓質を取り出し、4 倍量の 1/15 PBS を加えてホモジネートし、遠沈した上清を腎組織内濃度測定用検体とした。各群とも水利尿はかけていない。いずれの検体も採取後ただちに冷室保存し、同日中に *B. subtilis* ATCC 6633 を被検菌とする薄層カップ法で薬剤濃度を測定した。詳細は前述のとおりである。

2) 実験成績

(1) 血清中濃度 (Fig. 13) ABPC 20 mg/kg 投与群では各期とも 15.5~18.5 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、ABPC 100 mg/kg 投与群では 76.5~61.5 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、各期の動物において血清中濃度のピーク値は大差はないことが判明した。

(2) 尿中濃度 (Fig. 14) 2 投与群とも各期の動物において一定の傾向はみられないが、1,000~3,000 $\mu\text{g/ml}$ の範囲でいずれも血中濃度を大きく上廻った。しかし、分腎尿を採取していないので、患腎からの排泄動態は不明である。

(3) 腎組織内濃度 (Fig. 15) 腎盂腎炎罹患腎の腎組織内濃度は、ABPC 20 mg/kg 投与群では A, B, C 期とも皮質内濃度は 40~55 $\mu\text{g/ml}$ であり、軽度ながら病

Fig. 13 Serum levels of ABPC according to pyelonephritic change (1 hr. after injection)

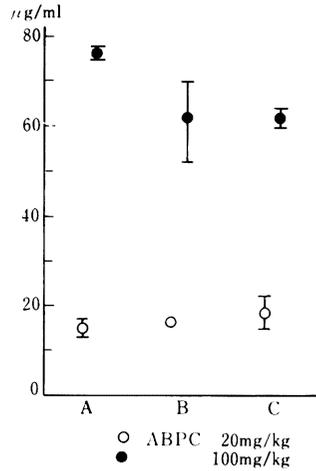


Fig. 14 Urine levels of ABPC according to pyelonephritic change (0.5 hr. after injection)

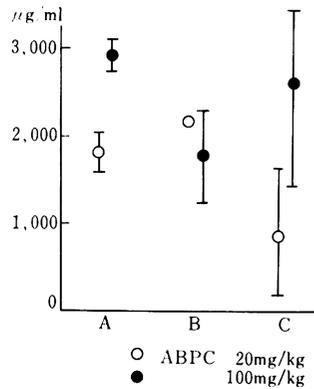
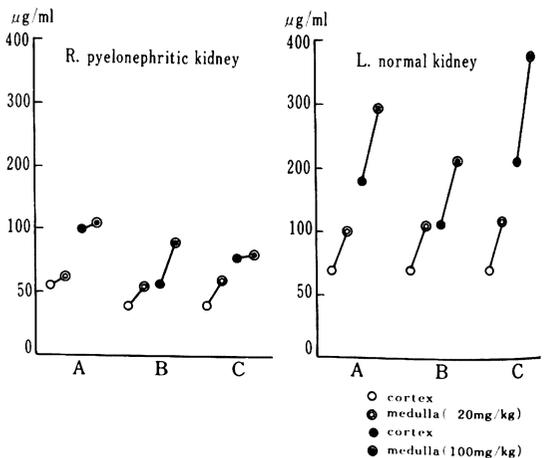


Fig. 15 ABPC concentration in the kidneys



期の進展とともに減少の傾向をしめした。髄質内濃度は 55~62 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、病期の進展にともなう減少の傾向は判然としなかった。いずれも血清中濃度の 2~4 倍に達した。一方、健腎の腎組織内濃度、とくに髄質内濃度は各期毎に増加の傾向にあり、腎盂腎炎の進展につれて患腎からの排泄が減少するにつれ、健腎からの抗生剤排泄が増加している傾向がうかがわれる。ABPC 100 mg/kg 投与した場合にも、1 時間後では患側腎組織内濃度は皮質、髄質内濃度とも腎盂腎炎の進展にともない減少の傾向がみられた。100 mg/kg 投与時の患腎組織内濃度は 20 mg/kg 投与時の健側腎組織内濃度にしか相当しないことが判明した。とくに急性腎盂腎炎極期の C 期では患腎組織内濃度は健腎に比し皮質で 2/5、髄質で約 1/5 の濃度に達するにすぎない。すなわち患腎の病期の進展につれて、大量投与を行なっても、患腎組織中へ移行する ABPC の量は相対的に減少することをしめしている。本実験においては筋注投与 1 時間後の測定しか行なっていないが、この時間帯では患腎への薬剤の移行が健腎へのそれに比べて遅延しているものと考えられた。しかし、患腎組織内濃度を接種菌にたいする MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と比較すると Table 3 のとおり 20 mg/kg 投与群では皮質内濃度は 8.8 倍、髄質内濃度は 6.4~9.9 倍であり、100 mg/kg 投与群では皮質内濃度は 6.1~16 倍、髄質内濃度は 12.8~16.8 倍にあたり、*E. coli* による急性腎盂腎炎の極期においても治療のために必要充分量の ABPC が患腎内に分布し得ることが判明した。

6. 家兎実験的腎盂腎炎にたいする治療成績

1) ABPC 20 mg/kg 単独投与群

i 実験方法および判定基準

E. coli NJHJ 株を 1 夜増菌培養後、滅菌生食水で 100 倍希釈した菌液を調整した。前述の方法により家兎の右尿管下部から上行性に接種したあと軽い尿管狭窄を作成した。菌液接種 48 時間後から加療した動物を A 群、72 時間後から加療開始したものを B 群とし、1 群 3 羽とした。前述のとおり細菌接種 48 時間後は家兎実験的腎盂腎炎の急性期、72 時間はその完成期に相当するので、治療開始時期の差がどのように治療効果に反映するかを検討する目的で治療開始時期を設定した。ABPC の投与量は 20 mg/kg とし、1 日 1 回 1 週間筋注投与した。また化学療法の効果により急性期の感染が抑制されれば、急性腎盂腎炎から慢性腎盂腎炎への移行が防止され得るかどうかを検討する目的で、実験動物はすべて 1 ヵ月後に屠殺した。摘腎の病理組織学的所見を中心に検討をおこない、実験前後の体重変化、患腎と対側腎の重量比の測定、細菌学的検討の結果を参考とした。*E. coli* NIHJ 株接種 1 ヵ月後には対照群で生菌を認めないので、化学療法による効果判定基準を以下のとおり設定した。屠殺時の腎の病理組織学的所見から腎盂腎炎性変化として、小膿瘍が残存し、間質に広汎細胞浸潤がみられ対照と変りないものを \equiv 、小膿瘍は認めないが腎の 1/2 以下の範囲に限局性ながら間質の細胞浸潤が散在するものを \equiv 、限局性の間質細胞浸潤が小範囲に存在し、腎盂炎も認めら

Table 3 Correlation among dose, levels of ABPC and response in affected kidney

Dose	Group	No. of animal	ABPC levels/MIC				Histological response
			Serum	Bladder urine	Cortex	Medulla	
ABPC 20 mg/kg	A	3	2.5	256	8.8	9.9	—~±
	B	3	2.6	352	8.8	6.4	—
ABPC 100 mg/kg	A	2	12.2	464	16.0	16.8	±~+
	B	3	9.8	280	6.1	13.9	+
	C	3	9.9	424	12.3	12.8	—~±

Table 4 Effect of ABPC (20 mg/kg) on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIH-JC 2

No.	Dosage	B. W. after/before	Kidney Weight rt/lt	Culture			Histopathological finding Pyelonephritic change				Efficacy
				Parenchyma	Pelvic urine	Bladder urine	Micro-abscess	Infiltration	Pyelitis	change	
170	20 mg/kg i. m. for 1W 48 h after inoculation (A)	0.98	2.52	0	0	0	±	+	++	≡	—
171		0.88	2.60	0	0	0	—	+	++	≡	—
172		1.16	5.52	0	0	0	±	±	+	++	±
173	20 mg/kg i. m. for 1W 72 h after inoculation (B)	1.37	1.49	0	0	0	±	±	++	≡	—
174		1.10	5.90	0	8×10^1	0	+	++	++	≡	—
175		1.40	3.05	0	0	0	±	+	++	≡	--

Fig. 16 Treated by 20 mg/kg of ABPC for one week 72 hours after the inoculation. Macrosection



No. 175 *E. coli* NIHJ 72h ABPC (20 mg/kg) 1W

Fig. 18 Treated by 20 mg/kg of ABPC with SNMC for a week 48 hours after the inoculation. HE stain, 20×2.5

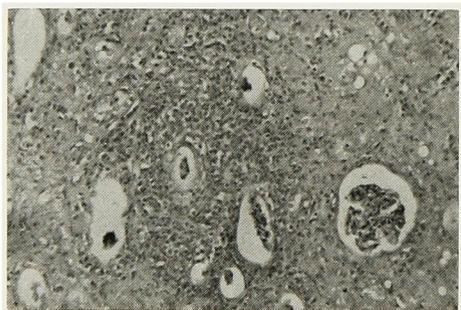
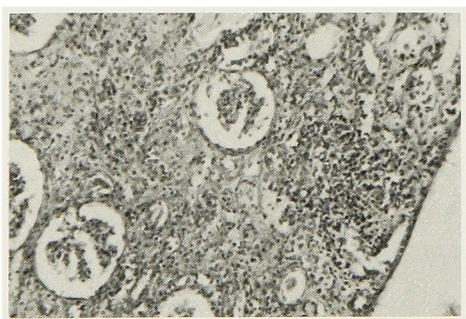


Fig. 20 20 mg/kg of ABPC with γ -globulin were administered for a week 48 hours after the inoculation. HE stain, 20×2.5



れるものを+, 腎盂炎だけのものを±, 間質に線維化, 尿細管拡張, 硝子円柱などの慢性腎盂腎炎の所見も炎症所見も全くみられないものを-, とした。化学療法の効果は対照的に, 病理組織学的所見が対照と変らない慢性腎盂腎炎所見卅は効果一, 卅の場合を±, +は+, ±を卅, -を卅とし, 効果卅, 卅は著効, +は有効, ±はやや有効, -は無効と判定した。腎実質, 腎盂尿中に当該菌を証明した場合には判定を1段階下げて判定した。

Fig. 17 Cellular infiltration and fibrosis are found in the interstitium after treatment of 20 mg/kg of ABPC for a week 72 hours after the inoculation. HE stain, 10×2.5



Fig. 19 Treated by 20 mg/kg of ABPC with lysozyme for a week 72 hours after the bacterial inoculation. HE stain, 20×2.5



ii 実験成績

成績を Table 4 に掲げた。腎重量比(患腎/健腎)はA群 2.5~5.5, B群1.5~5.9と大であり, 腎盂腎炎残存を予想させた。体重減少は少なかった。患側腎組織内生菌は両群陰性であったが, B群の1羽に腎盂尿中生菌を 8×10^4 みとめた。肉眼的には全例に腎の腫大をみとめ, A群の1羽を除き全例腎表面に膿瘍形成をみた。病理組織学的所見ではA群の1羽 (No. 171) を除きわずかながら主として尿管周囲性に小膿瘍が残存し, 全例皮質, 髓質にわたって種々の程度に間質の細胞浸潤を認めた。糸球体の荒廃もみられ, 間質は線維化の傾向が強く, 尿管の拡張も著明であった。Table 4 のとおり, A群やや有効1例 (No. 172), 無効2例, B群は全例無効であり, A, B 2群間において組織学的には化学療法による効果という観点からは有意差はみられず, ABPC 20 mg/kg 投与群は未治群と考えられた。Fig. 16, 17 に組織所見をしめした。

2) ABPC 20 mg/kg と他剤併用投与群

i 実験方法

併用薬剤として, SNMC, Ly., γ -G, Pred. を用いた。これら薬剤併用の4群に分け, さらに治療開始時期から

Fig. 21 20 mg/kg of ABPC with Predonisolone were given 72 hours after the inoculation.
HE stain, 20×2.5

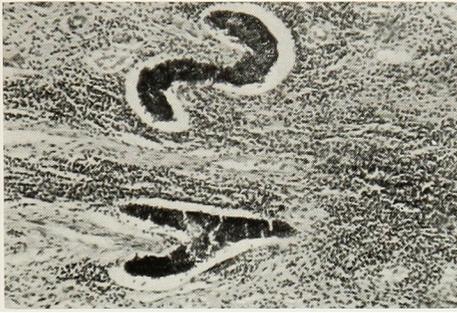


Fig. 22 Treated by 40 mg/kg of ABPC for a week 48 hours after the inoculation.
HE stain, 20×2.5

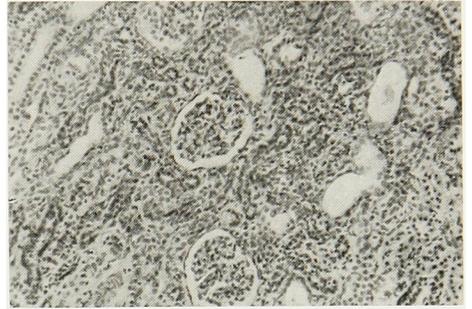


Fig. 23 Treated by 100 mg/kg of ABPC for a week 48 hours after the inoculation.
HE stain, 10×2.5



Fig. 24 Treated by 100 mg/kg of ABPC for a week following one week after the inoculation.
Cellular infiltration remains.
HE stain, 20×2.5

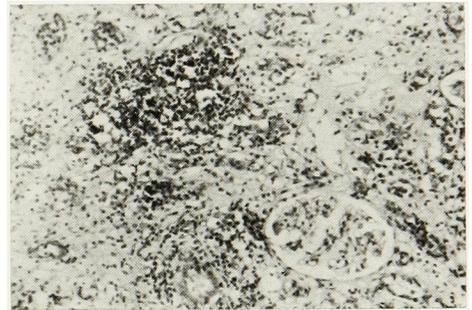


Table 5 Effect of ABPC and Glycyrrhizin on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIH-JC 2

No.	Dosage	B. W. after/before	Kidney Weight rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyelonephritic change	Efficacy
				Parenchyma	Pelvic urine	Bladder urine	Micro-abscess	Infiltration	Pyelitis		
153	ABPC 20 mg/kg	0.65	2.05	0	0	0	±	+	±	卅	-
156	+ SNMC	0.84	1.34	0	0	0	-	+	±	卅	±
316	(A)	0.69	1.20	0	0	0	-	±	+	+	+
157	ABPC 20 mg/kg	0.81	1.10	0	0	0	died				
165	+ SNMC	0.78	0.82	0	0	0	-	+	+	卅	±
319	(B)	0.86	2.13	0	3×10 ⁴	0	-	±	±	+	+

A, B 2群に細分した。1群3羽とし、ABPC 20 mg/kg と併用した薬剤量は SNMC 3 ml/羽 静注、Ly. 20 mg/羽 筋注、 γ -G 30 mg/kg 筋注、Pred. 0.5 mg/kg 筋注とし、1日1回1週間連続投与した。

ii 実験成績

a) Glycyrrhizin (SNMC) 併用群 (Table 5)

体重減少は全例にみられたが、腎重量比はA群 1.2~2.1, B群 0.8~2.1 と小であった。

病理組織学的にA群では3羽中1羽に限局性小膿瘍の

残存をみとめ、限局性または散在性に全例間質の小円形細胞浸潤がみられ、腎盂炎も残在した (Fig. 18)。B群でも間質の細胞浸潤が証明され、腎盂炎も存在した。1羽は死亡し、死後変化がつよかったために組織学的判定をしなかったが化学療法効果は一とした。両群とも程度の差はあれ間質の線維化がみられ、ごく一部に癒痕形成を認めた。これらの成績を Table 5 に一括した。腎組織内生菌は1例もみられず、B群の1羽 (No. 319) に腎盂尿中生菌を 3×10⁴/ml 証明した。病理組織学的効果の判定

Table 6 Effect of ABPC and Lysozyme on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIH-JC 2

No.	Dosage	B. W. after/ before	Kidney Weight rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyelonephritic change	Efficacy
				Parenchyma	Pelvic urine	Bladder urine	Micro-abscess	Infiltration	Pyelitis		
162	ABPC 20 mg/kg	0.89	0.82	0	0	0	—	±	±	+	+
163	+	0.60	1.52	0	0	0	—	+	++	++	±
164	Lysozyme (A)	0.89	1.55	0	0	0	±	+	++	+++	—
176	ABPC 20 mg/kg	1.02	5.17	0	0	0	+	+	++	+++	—
177	+	0.65	4.32	0	0	0	—	+	++	++	±
178	Lysozyme (B)	0.69	2.58	0	0	0	—	±	±	+	+

Table 7 Effect of ABPC and γ -globulin on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIH-JC 2

No.	Dosage	B. W. after/ before	Kidney Weight rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyelonephritic change	Efficacy
				Parenchyma	Pelvic urine	Bladder urine	Micro-abscess	Infiltration	Pyelitis		
179	ABPC 20 mg/kg	0.79	4.26	0	0	0	—	+	+	++	±
180	+	0.94	5.38	0	0	0	—	—	±	+	+
181	γ -G (A)	0.88	2.04	0	0	0	—	+	+	++	±
184	ABPC 20 mg/kg	0.84	1.62	0	0	0	—	+	+	++	±
320	+	0.65	1.73	0	0	0	—	+	±	++	±
322	γ -G (B)	0.84	1.74	0	1×10^1	0	—	+	++	++	±

からは ABPC 20 mg/kg 単独投与群と比較して SNMC を併用した場合、ある程度有効例が得られる可能性が示された。

b) Lysozyme 併用群 (Table 6)

体重減少は両群とも他剤を併用した群と比べて著明であった。腎重量比は A 群では 0.8~1.6 と小であったが、B 群は 2.6~5.2 と大きかった。両群とも細菌培養の結果は陰性であった。肉眼所見では B 群で尿管周囲炎の所見が著明であり、腎腫大、腎盂内膿塊が認められた。病理組織学的所見では Table 6 のように A, B 群間の成績に大差はなく、各群 1 羽に小膿瘍の残存が認められた (Fig. 19)。間質の細胞浸潤は全例にみられ、腎盂炎の所見はかなり強く残存した。両群とも ABPC 20 mg/kg 単独投与群に比べ、腎の炎症性変化残存の程度は軽減しているが、未治癒程度で抗生剤と併用して完全治癒を得るまでにはいたらず、SNMC 投与群と比較して腎盂炎の残存程度が強い印象を得た。

c) γ -Globulin 併用群 (Table 7)

実験終了時両群とも体重は 65~94% に減少した。腎重量比は A 群が 2.0~5.4 と大きく、B 群では 1.6~1.7 にすぎなかった。病理組織学的所見では両群とも間質の線維化が認められ一部には小範囲に癒痕形成をみた。小膿瘍の残存は全くみられなかった。間質の細胞浸潤は全例にみられたが、A 群の 1 羽 (No. 180) では極めて小

困に局限した軽微なものであった。腎盂炎の所見は B 群に強く、B 群の 1 羽 (No. 322) では腎盂尿中に生菌を認めた。ABPC 単独投与群よりは優れた成績といえるが、著るしい併用効果が発揮されたものとは考えられなかった (Fig. 20)。

d) Prednisolon 併用群 (Table 8)

両群 1 羽ずつ死亡した。体重変化は A 群では軽度であり、B 群では 1 羽は不変、1 羽は軽度に増加した。A 群の 1 羽 (No. 226) では腎盂尿、膀胱尿中に生菌をみとめ、B 群の 1 羽 (No. 228) では膀胱尿中に生菌を証明した。

病理組織学的には A 群は小膿瘍の残存はないが、間質の細胞浸潤の程度は他剤併用群と比べて強く、尿管管内には白血球円柱、上皮円柱、硝子様円柱を多く認めた。間質の線維化はやや軽度であった。腎盂炎の所見もつよく ABPC 20 mg/kg 単独投与群と大差なかった。B 群では Table 8 のとおり、1 羽は炎症の残存は軽度であったが、No. 228 では Fig. 21 のとおり小膿瘍も残存し、間質の炎症残存状態は A 群と同様であった。間質の線維化の傾向は他剤よりやや軽い印象を得た。

3) ABPC 40 mg/kg 投与群 (Table 9)

体重減少は A 群 0.7~1.0, B 群 0.8~1.0 であり、腎重量比も A 群が 1.0~2.8, B 群が 1.2~1.9 といずれも小であった。細菌培養成績では A, B 群とも各 1 羽に勝

Table 8 Effect of ABPC and Prednisolon on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIH-JC 2

No.	Dosage	B. W. after/ before	Kidney Weight rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyelonephritic change	Efficacy
				Parenchyma	Pelvic urine	Bladder urine	Micro-abscess	Infiltration	Pyelitis		
223	ABPC 20 mg/kg	0.92	0.95	0	0	0	—	++	+	###	—
226	+ Pred. (A)	0.92	2.49	0	2×10 ³	10 ⁵	—	++	++	###	—
230	ABPC 20 mg/kg	1.00	1.15	0	0	0	—	+	±	++	±
228	+ Pred. (B)	1.11	6.11	0	0	2×10 ²	±	++	+	###	—

Table 9 Effect of ABPC (40 mg/kg) on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIH-JC 2

No.	Dosage	B. W. after/ before	Kidney Weight rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyelonephritic change	Efficacy
				Parenchyma	Pelvic urine	Bladder urine	Micro-abscess	Infiltration	Pyelitis		
211	40 mg/kg i. m.	0.84	1.13	0	0	0	—	±	±	+	+
212	48 h after inoculation	0.72	0.95	0	0	0	—	—	±	±	++
213	(A)	1.02	2.80	0	0	2×10 ¹	—	±	±	+	+
214	40 mg/kg i. m. for 1W	0.84	1.94	0	0	0	—	±	±	+	+
215	72 h after inoculation	1.07	1.91	0	0	0	—	±	±	+	+
217	(B)	0.84	1.71	0	0	2×10 ¹	±	+	++	###	—

Table 10 Effect of ABPC (100 mg/kg) on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIH-JC 2

No.	Dosage	B. W. after/ before	Kidney Weight rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyelonephritic change	Efficacy
				Parenchyma	Pelvic urine	Bladder urine	Micro-abscess	Infiltration	Pyelitis		
206	100 mg/kg i. m. for 1W	1.18	0.57	0	0	0	—	+	±	++	±
221	48 h after inoculation	1.14	1.61	0	0	0	—	±	±	+	+
310	(A)						—	—	±	+	+
208	100 mg/kg i. m. for 1W	0.73	0.99	0	0	0	—	±	±	+	+
209	72 h after inoculation	0.95	1.79	0	0	0	—	—	±	+	+
210	(B)	0.85	0.65	0	0	0	—	±	±	+	+
301	100 mg/kg i. m. for 1W	0.89	1.87	0	0	0	—	+	±	++	±
302	1W after inoculation	0.75	5.28	0	0	5×10 ²	±	++	++	###	—
304	(C)	1.04	1.64	0	8×10 ¹	0	+	++	+	###	—

膀胱中細菌を認めたが、腎、腎盂尿中に細菌は証明しなかった。

摘腎の肉眼所見はA群は1羽 (No. 213) に腎の腫大をみとめたが、膿瘍形成はなかった。B群では腎腫大は軽度のみられ、1羽に膿瘍形成をみた。病理組織学的にはA群は小膿瘍の残存を全く認めず、間質の細胞浸潤も3羽中2羽にごく軽度に認められただけであり、腎盂炎の所見の残存も極めて軽微であった。治療効果は++(著効) 1例、+(有効) 2例であった。Fig. 22 は浸潤のある部

を示す。しかしB群ではTable 9のとおり全例に間質の細胞浸潤をみとめ、1羽 (No. 217) では小膿瘍の残存があり、化学療法による病理組織学的な効果はA群より劣るものと思われた。間質の線維化は両群ともかなり著明であり、尿細管の拡張、硝子様円柱もみられた。つまり慢性腎盂腎炎の所見は両群同程度に認められたことになる。

4) ABPC 100 mg/kg 投与群 (Table 10)

E. coli NIHJ 株接種1週間後から加療を開始した群

をC群としてA, B 2群に追加した。体重はA群はすべて増加し, B, C群ではC群の1羽だけ若干の増加がみられた他はすべて実験終了時減少した。腎重量比はA群0.6~1.6, B群0.7~1.8であり, 患腎の腫大が軽度であることをしめしているが, C群では1.6~5.3であった。

細菌培養成績ではA, B両群とも陰性であったが, C群ではTable 10のとおり1羽(No. 304)に腎盂尿, 1羽(No. 302)に膀胱尿中に生菌をみとめた。肉眼所見ではA, B 2群はすべて腎腫大, 膿瘍形成はなかったが, C群はいずれも膿瘍形成, 腎盂内膿塊が認められた。病理組織学的にはA群では小膿瘍はなく, 極めて小範囲に軽度の間質細胞浸潤をみとめたものが2羽, 限局性の細胞浸潤を主として尿管周囲性に散在性に認めたものが1羽あった。間質の線維化と硝子様円柱も認められ, 糸球体の荒廃も一部にみられ, 腎盂炎も残存した(Fig. 23)。B群でも小膿瘍の残存はなかったが, ごく小範囲に限局性の細胞浸潤があり, 尿管内硝子様円柱も散見され, 間質の線維化を伴う慢性腎盂腎炎の所見がみられ, 腎盂炎の残存も軽度ながら認められた。C群では小膿瘍の残存を2羽にみとめ, 間質の細胞浸潤もかなりの範囲に残存し, 未治療の所見を呈した(Fig. 24)。この結果から治療開始時期が遅ればABPC 100 mg/kgという, いわゆる大量投与を行なっても組織学的治癒は遷延するものと考えられた。

IV. 考 按

LONGSCOPE (1937)³⁾, WEISS & PARKER (1939)⁴⁾らによって腎盂腎炎の古典的概念が確立されて以来, 本症に関して多くの研究がなされてきた。腎盂腎炎とは「直接の細菌感染によっておこる腎実質および腎盂腎杯系の疾患をいう⁵⁾」とされている。腎盂腎炎の発症には種々の因子が関与しているが, 泌尿器科領域では尿路通過障害を伴う場合が多い⁶⁾。このような2次性(複雑性)腎盂腎炎は基疾患を除去しなければ完治することはあり得ないとい一般に考えられているが, 基疾患の除去が直ちに行なえない場合や除去が容易でない場合も少なくない⁷⁾。基疾患を伴う腎盂腎炎の化学療法に関する研究は少なく, 最近ではラットを用いた熊沢(1971)⁸⁾, 家兎を用いた角田(1973)¹⁾, 川島(1977)²⁾の報告をみるにすぎない。

著者は泌尿器科領域で最も遭遇する頻度の高い尿路閉塞性腎盂腎炎の早期治療の効果の評価および慢性化防止の可能性を検討する目的で, 家兎実験的腎盂腎炎を作成して抗生剤の効果を検討した。また一般的に施行されることが多いと考えられる抗炎症剤, 組織修復剤, γ -Gの抗生剤との併用効果についても検討した。

実験的腎盂腎炎の作成法については多くの報告がみら

れる。腎に細菌感染をひきおこさせるための感染経路は血行性と上行性に2大別される。腎における感染の成立および経過は動物の種類, 細菌の種類, 菌量によってかなり相違があり, 腎自体の前提条件の影響も大きい。DENAVASQUEZ(1960)⁹⁾は家兎に血行性に *Staphylococcus aureus* を投与すると, 投与菌量が適切であればあらかじめ前処置を加えなくても腎に感染をおこすことができる¹⁰⁾と報告し, その他 *Enterococcus*¹⁰⁾, *Ps. aeruginosa*¹¹⁾ の大量を静脈に接種すると前処置を施さなくてもラット, 家兎に腎感染をおこし得るが, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* では非常にまれにしか正常の動物に腎感染を証明せず¹²⁾, 血行性感染では菌種により病原性に差異があることをしめしている。血行性感染の場合投与した細菌を腎に局在させるためには, 細菌の血行性接種と平行してなんらかの前処置を必要とすることが多い。このような前処置として用いられる方法として, 尿管の片側結紮または狭窄¹²⁾, 腎マッサージ¹³⁾, 腎血管系の障害¹⁴⁾, 電気焼灼¹⁵⁾などの限局的前処置と, Aminonucleoside ネフローゼ作成, 卵白アルブミン感作¹⁶⁾などの全身的な前処置がある。一方, 上行性感染による実験的腎盂腎炎については, ラットでは膀胱内に *Proteus* を注入して尿管逆流現象を利用したVIVALDIの方法¹⁷⁾が多く採用されている。家兎で尿管結紮をおこなって腎盂内に菌液を接種する方法はHELMHOLZ(1922), KENNEDY(1932)¹⁸⁾の報告以来, 最近の大井・片平(1970)¹⁹⁾の報告までほとんど試みられていなかった。著者はKENNEDYの方法をmodifyして尿管狭窄を作成する大井らの方法を採用した。教室の角田はこの方法で94.4%の高い感染率を得た¹⁾。臨床的にも尿路通過障害は腎盂腎炎の発症または進展の因子として重要である。したがって前処置として1側尿管の狭窄を作成することは, 泌尿器科領域で取り扱おう腎盂腎炎の実験モデルとして妥当であると思われる。

実験使用菌種は尿路感染症から最も高率に分離される *E. coli*²⁰⁾ を用いることとし, 本実験では *E. coli* の代表的標準株である *E. coli* NIHJ-JC 2株を用い, 使用薬剤は *E. coli* にたいする現在の第1選択薬剤の1つであるABPCを採用した。 *E. coli* NIHJ-JC 2株を選択した理由は, 第1にABPCの本菌にたいするMICが 10^8 接種で $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり, 尿路感染症患者から分離される *E. coli* のMICとほぼ一致することからヒトにたいする臨床効果を推定し得るのではないかと考えられたこと, 第2に溶血性大腸菌が血行性には腎感染を惹起し易いとする報告もあるが, 尿路感染症から分離された *E. coli* の溶血能は71.4%であり²⁾, 非溶血株でも病原菌と考えられ得ること, かつ上行性感染では *E. coli* の感

染率は極めて高く^{1,19,20)}、本菌を接種し感染成立過程を検討した結果でも、腎感染は確実にみとめられたので、治療実験は可能と判断したからである。腎盂腎炎にたいする治療の主力は化学療法であることはいうまでもない。臨床検査が普及した現在では普通の施設では薬剤感受性検査の成績をもとにして治療薬剤が選択されている。しかし Disc 法にはまだ問題点が多く残されており、*in vitro* での薬剤の感受性の測定には菌種、菌株による感受性の差を的確にあらわす MIC のほうがより良い指標となる。MIC 測定法は日本化学療法学会で決められた改正案が普及している²¹⁾。MIC は *in vitro* の感受性から *in vivo* 効果を推測するための1つの手段として意義があるが、接種菌量により変動するという問題点もある。一方、抗生剤は生体内において吸収、体内分布、排泄という1つの流れのもとにあり、*in vitro* の条件とは異なっているので、体内動態と MIC とを勘案して抗生剤を選択することが化学療法の原則となる。抗生剤の血中濃度が臨床使用上の1つの指標として用いられてきたが、ヒトの感染症の場合多くは局在性であり、その効果を期待するためには感染臓器内抗生剤濃度とその持続が課題となる。尿路感染症の場合は腎親和性があり、尿中排泄が多く、かつ不活性化されない抗生剤がその治療に適しているといわれている²²⁾。抗生剤の体液内濃度の測定は、抗生剤の体内における活性型の追跡に主力がおかれており、その活性濃度と細菌の薬剤感受性の相互関係からその臨床効果ある程度推定できることに意義がある。とくに ABPC のように β -lactamase で破壊される薬剤では、正常腎における薬剤濃度と MIC からだけでは治療効果は推定できないので、起炎菌が存在する条件下で腎組織内濃度を測定することは治療効果を推定する上できわめて有用である。腎組織内薬剤濃度の測定は、腎組織全体をエマルジョンとして薬剤濃度を測定している場合が多い。しかも腎内の血液や原尿を除去して臓器内濃度を測定することは不可能に近く、小動物における実験では断頭や頸動脈切断で脱血させた状態で測定しているにとどまっている。実際の臨床例では尿管内薬剤濃度、間質内血中濃度がともに腎盂腎炎治療に関与していることは容易に推定される。山作(1972)²³⁾は頸動脈切断、脱血させた家兎の摘腎内の血液量は腎重量の4~6%、原尿量は10~15%くらいと考えられたと述べている。川村²⁴⁾はラットの実験的腎盂腎炎で、炎症腎では腎内濃度は低下し腎組織への移行が不良であったと報告している。腎内濃度を測定するにあたっては、髄質、皮質における分布差を考えるとともに病巣内濃度が正しく測定されたかどうかは課題となる。炎症病巣への抗生剤の移行はその炎症の程度、部位、経過時期、あるいは抗

生剤の種類によって異なった成績となるであろう。実験的腎盂腎炎の場合、CLARK ら²⁵⁾によれば炎症病巣内への³H-TCの移行は血中濃度より高いが、健常部より低く、慢性腎盂腎炎ではさらに低下するとしている。嶋田²⁶⁾はマウスおよび犬において腎内の炎症病巣への抗生剤 (CEZ および TC) の移行は2剤とも健常部に比べて低かったとしている。これは病巣が腎髄質から皮質に向かってしばしば楔状に拡がることから、障害された血管の支配領域への血流の低下のため、そこに分布するネフロンに抗生剤の移行が低くなったものと考えたいと述べている。

今回の実験結果でも、悪腎内抗生剤濃度は血中濃度より2~4倍高値であったが、健側腎の1/2~1/5程度の低い濃度分布であった。病期の進展にともなう患側腎の組織内濃度の減少は顕著なものではなかったが認められ、患側腎からの抗生剤排泄が減少するにつれ、健側腎からの抗生剤排泄が増加する傾向がうかがわれた。ABPCのように腎、肝から排泄される抗生剤では腎からの排泄が減少すれば、当然肝からの排泄が大となるはずである。患腎における組織内濃度の減少の原因は炎症周囲の血管変化に基づく組織内薬剤分布の不足か、急性腎盂腎炎期に腎血流量自体が低下するの、炎症部のネフロンからの薬剤排泄が低下するための影響が大きいかは検討の余地があるが、これらの要因の総合のもとに患腎内組織濃度は正常腎に比し低下するものと考えられる。したがって感染症の化学療法にあたっては、宿主-寄生体-薬剤関係を常に念頭におかなければならないことは当然である。腎盂腎炎治療のために使用される薬剤は腎組織集中度が良好でかつ不活性化されず、起炎菌にたいして感受性薬剤であり、副作用が少なく、腎毒性の少ないことが選択基準として考慮されるべきであろう。また各抗生剤の体内における排泄動態ならびに不活性化の機序を知っておく必要がある。尿路感染症の場合、STAMEY ら²⁷⁾が尿中濃度の重要性を強調して以来、現在ではその重要性が定説化された観がある。PRÁT²⁸⁾は血行性家兎実験的腎盂腎炎を用いて OTC と CTC の薬効を比較して、尿中濃度の高い薬剤が治療効果がすぐれていることを証明した。角田¹⁾は尿中濃度と MIC の比から菌種別に腎盂腎炎の治療効果を論じている。また川島²⁾は緑膿菌感染では腎組織内濃度と MBC との比が治療効果に影響を及ぼすとしている。血中濃度は組織内濃度とは必ずしも一様でないが²⁹⁾、化学療法をおこなうにあたっては一般感染症では血中濃度が高値となる抗生剤が選ばれている。真下³⁰⁾は理論的には常用量投与で生体内に到達しうる薬剤濃度で静菌効果が期待される場合には、一定間隔で投与し、常に静菌作用発揮に必要な有効濃度を保つ必

要があるが、殺菌効果を期待する抗生剤では最高濃度が題題で、一定濃度の維持は必ずしも必要ではないと述べている。したがって ABPC の腎組織内濃度も一過性にしる起炎菌の MIC の数倍の濃度に達することが、*E. coli* 感染による腎盂腎炎の治療に必要なと考えられる。

マクロライド系薬剤を除く現在の抗生剤の大部分のものは腎実質内濃度が高いことが正常動物について証明されている。実験的腎盂腎炎ラットと正常ラットとの比較において、血中濃度には有意の差はなく、腎実質内と尿中の抗生剤濃度は明らかに炎症群で低いことが立証されている²⁴⁾。一側腎の機能が低下した症例に抗生剤を投与した場合、健側腎からの排泄が増加するため、機能低下腎からの排泄はその低下度に応じて少なくなると一般に考えられている。これらの見解から最近とくに難治性感染症の治療法の1つとして、抗生剤の大量投与方法がとり上げられている。副作用を考慮しなくてよい抗生剤では炎症組織内濃度が起炎菌にたいするその薬剤の MIC を上廻るようになれば有効であるとする考え方で大量投与がなされていると思われる。しかし大量療法の適応となる症例、抗生剤の種類、選択、使用量、投与方法については検討の余地があり、副作用などの題題とも考え合えると乱用は慎まなければならない。小酒井³¹⁾は試験管内実験では、MIC が 100 µg/ml を越える菌株でも MIC の 2~8 倍の濃度が作用すれば殺菌作用を期待できると報告している。上田ら³²⁾は健常ラットにおいて抗生剤 (SBPC, CBPC, CET, TC) の増量による血中濃度および臓器内濃度は dose response が認められたと報告している。今回の腎盂腎炎家兎における ABPC 20 mg/kg 投与群と 100 mg/kg 投与群の比較では、健側腎組織ではある程度の dose response があったが、患側腎組織では著明な差を認めなかった。病期、投与後の時間的経過、薬剤の排泄動態の差に基づくものと考えられる。ABPC 20 mg/kg 投与群の成績に比べ、40 mg/kg, 100 mg/kg 投与群の成績は明らかに良好であって尿路通過障害のある腎盂腎炎ではかなり大量の化療剤の投与が必要であることを示唆するが、一方、40 mg/kg, 100 mg/kg 投与群の間では細菌接種後 48, 72 時間後から治療を開始した場合に治療効果の差が大きくなった。その理由の1つとして患腎組織内の薬剤濃度が投与薬剤量にたいして dose response を示さなかったことが考えられ、一定量以上の大量投与は疑題であると思われる。大量投与が効果を示さない理由としては他に、たとえば病期の進展による腎内血流保存の状態の変化も関係するかもしれない。1週間後 (C群) の極期から 100 mg/kg の大量投与がほとんど効果を示さなかったことも同様のことを

考えさせる。

感染症にたいする抗生剤と他剤との併用療法については従来から検討されている。FISHER (1957)³³⁾は γ -G と CP との併用をマウスで実験して相乗効果のあることをのべ、本邦でも上田 (1959)³⁴⁾が耐性上昇阻止の面で相当な併用効果を示すことを報告した。WAISBREN (1957)³⁵⁾は臨床例に使用し興味ある成績を得ている。 γ -G は個体の網内系機能を賦活するものと考えられているが、非特異的である点に題題がのこる。また今回使用した市販の γ -G に *E. coli* にたいする抗体価がどれほど含まれているかが問題となる。

INNERFIELD (1952)³⁶⁾がトリプシンに抗炎症作用のあることを発見して以来、蛋白分解酵素が消炎剤として臨床的に用いられるようになった。MARTIN (1954)³⁷⁾は α -キモトリプシンの抗炎症効果がトリプシンより強力で、かつ、副作用が少ないことを立証し、これら蛋白分解酵素は細胞膜や血管壁の透過性を高め、炎症巣の代謝産物の除去を促進し、血流、リンパ流をよくし、抗生剤との併用でその透過性を高めて効果を増強すると説明している。SPENCER (1965)³⁸⁾も蛋白分解酵素は抗生剤と併用してその病巣内浸透性を亢進させることを報告している。本邦では中沢 (1964)⁴⁰⁾がペニシリンと μ コ多糖類分解酵素リゾチームとの併用、牛久 (1966)⁴¹⁾はペニシリンとトリプシンの併用、恒川 (1971)⁴²⁾はペニシリンと α -キモトリプシンの併用を、そして深谷 (1971)⁴³⁾は MCI-PC とプロクターゼとの併用を試みてその効果を報告している。副腎皮質ホルモン剤もその抗炎症作用を期待して抗生剤との併用が検討されている⁴⁴⁾。ステロイド剤は宿主にとって炎症の時期により有利な面と不利な面もっているため、臨床的には重症感染症、炎症の最盛期に使用されている。Prednisolon は抗生物質の炎症病巣への移行を抑制するので、臨床的に副腎皮質ホルモン剤を併用するならば抗生物質の投与量は大量が安全であるとされている。未治群である ABPC 20 mg/kg 投与群と併用した SNMC, Ly., γ -G ではある程度の効果は認められたが、決して満足できる相乗効果とは考えられなかった。副腎皮質ホルモン剤併用群では炎症の残存はつよく、*E. coli* による腎盂腎炎には併用すべきでないという印象を得たが、間質の線維化は他群と比較して軽度であり必要十分な抗生剤投与後に使用すれば、尿路閉塞腎盂腎炎において慢性化防止に役立つのではないかと考えられ、今後の検討が必要である。

一方、臨床的には、宿主側の悪条件の改善も薬物療法と平行して行なわなければならない。基礎疾患を合併している場合の化学療法の意義に関しては統一した見解は得られていないが、泌尿器科領域で取り扱われる腎盂

腎盂腎炎は尿路通過障害を伴っている場合が多いので^{45,46)}、基礎疾患の除去をしなければ化学療法による腎盂腎炎の治療効果は充分には期待できないという考え方が一般的である。しかし、現実には除去が容易でない症例も少なくない。熊沢(1971)⁴⁾は実験的に基礎疾患を有する尿路感染症にたいする化学療法の意義について検討し、基礎疾患の有無は化学療法の真の効果にはあまり影響を与えないと報告し、角田¹⁾、川島²⁾も家兎実験的腎盂腎炎による化学療法実験における成績から同様の結果を得ている。今回の家兎実験的腎盂腎炎の成績でも早期に充分量の抗生剤を投与した場合には、組織学的にも炎症の残存は軽減し治療効果が期待できたが、治療開始時期が遅れると大量投与を行なっても組織学的治癒は得難く、治療を困難にするという印象をうけた。つまり腎盂腎炎においても早期診断、早期適切な化学療法が行なわれることが最も理想的である。尿路通過障害がある場合、感染を長期放置すると膿腎に移行し、いったん膿腎になった場合には化療効果は期待できず、腎摘除術の適応とせざるを得ない症例は臨床的によく遭遇するところである。

腎盂腎炎の慢性化の機序に関しては、慢性腎盂腎炎期には無菌であるのにどうして病理組織学的な進展が得られるかが議論の焦点となってきた。COTRAN(1963)⁴⁷⁾はラットを用いた *Proteus mirabilis* の上行性感染実験で、腎組織が無菌となった状態で腎内に *Proteus* にたいする抗体の局在を証明した。家兎実験的腎盂腎炎において LEHMANN ら(1968)⁴⁸⁾、MILLER & NORTH(1973)⁴⁹⁾ も腎盂腎炎の所見のある組織に抗体産生細胞を証明し、これらの見解は慢性化への進展に抗細菌抗体が関与していることを示唆している。STRONG ら(1974)⁵⁰⁾は *E. coli* の加熱死菌をラット腎に局注し、慢性腎盂腎炎の組織像を得ている。今回の実験でも *E. coli* NIHJ 株を接種した1ヵ月後は腎、腎盂尿中に生菌を認めないのに、慢性腎盂腎炎の像を呈し、接種された細菌にたいする抗体が腎組織中に免疫複合体となって存在し慢性化に関与したとも推定される。尿管狭窄だけで1ヵ月放置した家兎腎では自然感染の部にだけ慢性腎盂腎炎の像が得られたものの、軽度の尿管拡張を伴う大部分の間質は正常であった。したがって尿路閉塞の慢性化への関与は決して大きいものではないと考えられる。A群(48時間後投与)、B群(72時間後投与)において ABPC 40 mg/kg、100 mg/kg 投与群で慢性腎盂腎炎の防止が不可能であったことは、細菌そのものは抗生剤で制禦されても、抗生剤は産生された抗体には何らの作用もしていないということも考えられる。STRONG ら⁵⁰⁾は Imuran が慢性腎盂腎炎炎症防止に有用であったと述べている。今回の

実験では不完全な検討であったが副腎皮質ホルモン剤がある程度慢性腎盂腎炎における間質線維化の防止に有用であるという印象を得たので、抗生剤との適切な組合せによる治療法を検討することも有用であろうと思われた。

V 結 論

片側性家兎実験的腎盂腎炎を作成して、その発症と進展の過程を1ヵ月後まで観察し、同家兎において ABPC による化学療法の効果について検討した。

1. 正常成熟家兎に ABPC 20 mg/kg 筋注投与1時間後の血清中濃度は 15.8 $\mu\text{g/ml}$ と MIC (6.25 $\mu\text{g/ml}$) を上廻ったが、3時間後には MIC に達せず、5時間までの尿中回収率は 45% であった。Glycyrrhizin, Lysozyme, γ -Globulin, Prednisolone を併用した場合の ABPC の血清中濃度、尿中回収率にも大きな差は認められなかった。ABPC 100 mg/kg 筋注投与1時間後の血清中濃度は 76.5 $\mu\text{g/ml}$ と dose response を示し、3時間後でも MIC を上廻った。

2. *E. coli* NIHJ-JC 2 株を1側の狭窄形成尿管に上行性に接種して家兎実験的腎盂腎炎の成立を検討すると、24時間後には腎盂炎が発生し、48時間後には腎盂腎炎の成立、72時間後にはその完成を認め、7日後には極期となるが、1ヵ月後には生菌を証明しない慢性腎盂腎炎となる成績を得た。

3. 細菌接種 48時間、72時間、1週間後の腎盂腎炎各期の家兎にそれぞれ ABPC 20 mg/kg、100 mg/kg 筋注投与し、血清中、尿中、腎組織内濃度を1時間後に測定した。血清中濃度、尿中濃度とも各病期に大差を認めなかったが、病期の進行に伴ない患側腎組織内濃度は健側腎に比し約 1/5 まで低下した。しかし皮質、髓質濃度とも MIC の数倍に達した。また患腎組織内濃度は病期の進展につれ、ABPC 20 mg/kg、100 mg/kg 投与群の間で dose response を示さなくなった。

4. 実験的腎盂腎炎の成立期の 48 時間後(A群)、完成期の 72 時間後(B群)から ABPC 20 mg/kg を1週間連続投与、1ヵ月後に屠殺して主として病理組織学的に検討したが、治療効果は極めて不十分であった。併用薬剤として Glycyrrhizin, Lysozyme, γ -Globulin, Prednisolon を投与したがその効果は少なかった。40 mg/kg 投与の成績はA群では良好な効果が得られたが、B群では劣った。100 mg/kg 投与群では極期の7日後からの群(C群)を追加した。A、B群ではその効果は 40 mg/kg 投与群と大差はなかったが、C群では効果は極めて不十分であった。

5. 以上の成績から腎盂腎炎の治療には早期に適切な適当量の化学療法が必要であり、尿路通過障害のある症

例ではかなり大量の薬剤投与が必要であることが示唆されたが、一定量以上では dose response は認められないようである。また一面、尿路通過障害のある腎盂腎炎では化学療法により菌は消失しても、1カ月後には慢性腎盂腎炎性病変に進展することが認められた。このような慢性化の機転については別の要因についてさらに研究の必要があると思われる。

(稿を終るにあたり御指導と御校閲をいただいた恩師岡元健一郎教授に深謝するとともに、直接の御指導をいただいた大井好忠助教授に深甚な謝意を捧げます。

本論文は第21回日本化学療法学会総会、第20回日本化学療法学会西日本支部総会、第62回日本泌尿器科学会総会などにおいて報告した。本研究の一部は科学研究費一般研究B948194によった。

文 献

- 1) 角田和之：実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19：931~962, 1973
- 2) 川島尚志：緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。Chemotherapy 25：2371~2386, 1977
- 3) LONGSCOPE, W. T.: Chronic bilateral pyelonephritis: Its origin and its association with hypertension. Ann. Intern. Med. 11: 149~163, 1937
- 4) WEISS, S. & F. PARKER: Pyelonephritis: Its relation to vascular lesions and arterial hypertension. Medicine 18: 221~315, 1939
- 5) 上田 泰：腎盂腎炎。日内雑 53：1231~1251, 1965
- 6) 稲田 務，久世益治：腎盂腎炎の泌尿器科的観察。泌尿紀要 9：3~14, 1963
- 7) 熊沢浄一：最近の尿路感染症の問題点。西日泌尿 33：133~139, 1971
- 8) 熊沢浄一：基疾患を伴う実験的腎盂腎炎に対する化学療法の効果。西日泌尿 33：183~189, 1971
- 9) DENAVASQUEZ, S.: Experimental pyelonephritis in the rabbit produced by staphylococcal infection. J. Path. Bact. 62: 429~436, 1950
- 10) ERLANDSON, A. L. & A. GANGILARDI: The pathogenesis of experimental enterococcal pyelonephritis in mice. J. Infect. Dis. 108: 181~188, 1961
- 11) GORRILL, R. H.: The fate of *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* in the mouse kidney. J. Bact. 89: 81~88, 1965
- 12) LEPPER, E. H.: The production of coliform infection in the urinary tract of rabbits. J. Path. Bact. 24: 192~204, 1920
- 13) BRAUDE, A. L.; A. P. SHAPIRO & J. SIEMIENSKI: Haematogenous pyelonephritis in rats. I. Its pathogenesis when produced by a simple new method. J. Clin. Invest. 34: 1489~1497, 1955
- 14) GODLEY, J. A. & L. R. FREEDMAN: Experimental pyelonephritis. XI. A comparison of temporary occlusion of renal artery and vein on susceptibility of rat kidney to infection. Yale J. Biol. Med. 36: 268~278, 1964
- 15) ROCHA, J.; L. B. GRZE, L. R. FREEDMAN & P. B. BEESEON: Experimental pyelonephritis. III. The influence of localized injury in different parts of the kidney on susceptibility to bacillary infection. Yale J. Biol. Med. 30: 341~354, 1958
- 16) FUJIMOTO, T.: Fundamental pathologic processes in pyelonephritis. Acta Pathologica Japonica 13: 9~35, 1963
- 17) VIVALDI, E.; R. COTRAN, D. P. ZANGWILL & E. H. KASS: Ascending infection as a mechanism in pathogenesis of experimental non obstructive pyelonephritis. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 102: 242~244, 1959
- 18) KENNEDY, R. H. J.: The pathogenic changes in pyelitis of children interpreted on the basis of experimental lesions. J. Urol. 27: 371~398, 1932
- 19) 大井好忠，片平可也：尿路感染菌の病原性検討のための実験的腎盂腎炎。西日泌尿 32：152~161, 1970
- 20) 大井好忠：尿路感染菌とその病原性。西日泌尿 33：140~145, 1971
- 21) 日本化学療法学会 MIC 小委員会報告：Chemotherapy 16：98, 1968
- 22) 西浦常雄：ディスク検査法の問題点。総合臨床 18：467~472, 1969
- 23) 山作房之輔：抗生物質の体液内濃度測定の問題点とその意義。——とくに臓器内濃度について——Ⅲ，腎。最新医学 28：414~420, 1972
- 24) 川村 猛：実験的腎盂腎炎における薬剤の腎内拡散について。——腎盂腎炎の薬剤治療に関する一考察——。日泌会誌 60：555~571, 1969
- 25) CLARK, I. & N. A. ROMAS: The distribution of tetracycline in renal tissue during pyelonephritis. J. Urol. 102: 541~546, 1969
- 26) 嶋田甚五郎：抗生物質の体液内濃度測定の問題点とその意義。——とくに臓器内濃度について——Ⅲ，追加発言。最新医学 28：420~428, 1972
- 27) STAMEY, T. A.; D. E. GOVAN & J. M. PALMER: The localization and treatment of urinary tract infections: The role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels. Medicine 44: 1~36, 1965
- 28) PRAT, V.; M. HATALA & D. BENESOVA: Chlortetracycline and oxyteracycline in experimental *E. coli* pyelonephritis. Virchow Arch. Path. Anat. 339: 37~44, 1965
- 29) 清水喜八郎，国井乙彦：化学療法剤の体液濃度測定の意義。最新医学 24：1826~1832, 1969
- 30) 真下啓明：化学療法必携 P. 12，金原出版 KK，東京，1968

- 31) 小酒井 望：第 20 回日本化学療法学会東日本総会。東京，1973
- 32) 上田 泰：第 21 回日本化学療法学会総会。札幌，1973
- 33) FISHER, M. W.: Synergism between human gamma globulin and chloramphenicol in the treatment of experimental bacterial infections. *Antibiot. & Chemoth.* 7 : 315~321, 1957
- 34) 上田 泰，長谷川 勢，矢崎博通：抗生剤・ γ -グロブリン併用による感染症の治療。診療 12 : 550~554, 1959
- 35) WAISBREN, B. A.: The treatment of bacterial infections with the combination of antibiotics and gamma globulin. *Antibiot. & Chemoth.* 7 : 322~333, 1957
- 36) INNERFIELD, I.: Parenteral administration of trypsin. *J. A. M. A.* 152 : 597~605, 1953
- 37) MARTIN, G. J.: R. BRENDEL & J. M. BEILER : Inhibition of egg-white edema by proteolytic enzymes. *Proc. Exp. Biol. & Med.* 86 : 636~638, 1954
- 38) SPENCER, M. C.: Enzymatic treatment of chronic skin ulcers. *J. A. M. A.* 194 : 272~274, 1965
- 39) SENECA, H. & P. PEER : Enhancement of blood and urine tetracycline levels with a chymotrypsin-tetracycline preparation. *J. A. Geriat. Soc.* 13 : 708~710, 1965
- 40) 中沢昭三，板垣守正，山本郁夫：マウス実験的感染症に対する Lysozyme と化学療法剤との併用効果。Chemotherapy 14 : 229~241, 1966
- 41) 牛久忠彦：ペニシリン及び酵素剤併用による手術創化膿防止に関する実験的研究。Chemotherapy 14 : 229~241, 1966
- 42) 恒川 陽：蛋白分解酵素がペニシリンの炎症巣内移行に及ぼす影響に関する実験的研究。Chemotherapy 14 : 229~241, 1966
- 43) 深谷一太，北本 治：抗生剤と酵素剤との併用にかんする研究——とくに Protase との併用について——。Chemotherapy 19 : 46~50, 1971
- 44) 堀 誠：小児期感染症と副腎皮質ステロイドホルモン。日本医師会雑誌 62 : 887~893, 1969
- 45) MARSHALL, V. F.: Textbook of urology. 2nd. Harper & Row. Inc. N. Y., 1964
- 46) 新島端夫：腎盂腎炎について（特に慢性腎盂腎炎の研究）。日泌会誌 54 : 898~899, 1963
- 47) COTRAN, R. S.: Retrograde *Proteus* pyelonephritis in rats. Localization of antigen and antibody in treated sterile pyelonephritic kidney. *J. Exp. Med.*, 117 : 813~821, 1963
- 48) LEHMAN, J. D.; J. W. SMITH, T. E. MILLER, J. A. BARNETT & J. P. SANFORD : Local immune response in experimental pyelonephritis. *J. Clin. Invest.* 47 : 2541~2550, 1968
- 49) MILLER, T. & D. NORTH : Studies of the local immune response to pyelonephritis in the rabbit. *J. Inf. Dis.* 128 : 195~201, 1973
- 50) STRONG, D. W. ; R. K. LAWSON & C. V. HODGES : Experimentally induced chronic pyelonephritis using bacterial antigen and its prevention with immuno-suppression. *Invest. Urology* 11 : 479~485, 1974

AN EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY ON PYELONEPHRITIS IN RABBITS INOCULATED WITH *ESCHERICHIA COLI*

NICHIRO SAKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Director : Prof. KENICHIRO OKAMOTO)

In order to evaluate an appropriate chemotherapy on acute pyelonephritis and protection of the occurrence of chronic pyelonephritis, studies have been performed with experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIHJ-JC 2. Ampicillin was chosen for the study and it was given to animal with various dosage. The drug levels in serum, urine and renal tissue in normal and pyelonephritic animals were measured by thin layer cup method. Animals were sacrificed one month after the bacterial inoculation and studied bacteriologically and histopathologically. The results obtained were as follows.

1. Serum levels in the normal rabbits one hour after intramuscular injection of 20 mg/kg of ampicillin ranged 15.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, however, the serum levels obtained 3 hours later were less than MIC of the bacterial strain. Total recovery of the drug into the urine up to 5 hours marked 45%. Dose response of the serum level following i. m. administration of 100 mg/kg of the drug was proved one hour later and the serum level was kept higher than MIC even 3 hours later.

2. Early stage of inflammation in the kidney was observed 24 hours after the inoculation and acute pyelonephritis seemed to be established 48 hours later clinicopathologically. Pyelonephritic change was obviously observed 72 hours later. Severe pyelonephritic change associated with formation of diffuse microabscesses was completed one week later and findings of chronic pyelonephritis were found histopathologically one month later.

3. The more the pyelonephritic change progressed in the histopathology, the less the drug level was in the kidney, both cortex and medulla, although no significant differences of the drug level were proved in the serum and the bladder urine between the unilateral pyelonephritic and normal animals. Dose response of the drug level in the affected kidney was no longer proved in the animals given 20 and 100 mg/kg of the drug one week after the bacterial inoculation. However, the drug level in the affected kidney exceeded MIC of the inoculated bacterial strain with the administration of both 20 and 100 mg/kg of the drug.

4. No evidence of histopathological efficacies was proved in the animals treated by 20 mg/kg of ampicillin started from 48 and 72 hours after the inoculation. Enhancement of *in vivo* effect was studied a little in animals with combined regimen of glycyrrhizine, lysozyme and γ -globulin. Sufficient histopathological effect was observed in the animals treated by 40 mg/kg of ampicillin started from 48 hours after the inoculation as same as in the animals treated by 100 mg/kg of the drug. In the animal group treatment started from 72 hours with a dose of 40 mg/kg of ampicillin, the result was somewhat inferior to the above group. Furthermore, no histopathological response was found in animals treated by even 100 mg/kg of the drug started from one week after the inoculation. These results indicated that a large dose of chemotherapy is not always necessary in the treatment of early stage of acute pyelonephritis.

5. Histopathological findings of chronic pyelonephritis were predominantly observed one month later in the animals regardless of chemotherapeutic response. Hence the occurrence of chronic pyelonephritis in rabbits may develop in an existence of the ureteric stenosis associated with immunological response, in spite of the chemotherapeutic effect.