

実験的腎盂腎炎研究の現況

熊 沢 淨 一

佐賀医科大学外科学(泌尿器科)

腎盂腎炎という概念は LONGSCOPE¹⁾, WEISS and PARKER²⁾ らによって確立されたが、その研究の1手段として実験的に動物に腎盂腎炎を発症させる試みが数多く行なわれてきた。

腎盂腎炎発症機序の解明はもちろんのこと、感染菌の種類による病変の相違、免疫学的検討、抗菌剤の治療効果の検討、ひいては発症予防の研究なども実験の目的とされている。

現在、実験的腎盂腎炎の発症方法は後記するようにはば確立されているが、これらの方法に到るまでには多くの方法が先人により検討されている。

実験的腎盂腎炎研究の歴史と現在主に用いられている方法、ならびにその研究目的について、以下略記してみよう。腎盂腎炎研究の一助となりうれば幸いである。

I. 実験的腎盂腎炎研究の歴史

腎盂腎炎を実験的に動物に発症させるには細菌をまず腎に到達させ、定着増殖させなければならない。動物の種類、感染させる細菌の菌種、感染させる経路の3つの因子が問題となる。イヌを用いた実験^{3,4,5)}も行なわれたが、数、管理方法などの関係もあり家兎^{6,7)}、モルモット⁸⁾、ラット^{9,10)}、マウス^{11,12)}などいわゆる小動物が主に使われてきている。細菌は当初は *Staphylococcus aureus*^{11,13)} や *Streptococcus faecalis*^{12,14)} などのグラム陽性球菌が発症率が高いので使われていたが、*Proteus* spp.^{9,12,15)} *E. coli*^{9,16)}、*Klebsiella* spp.^{17,18)} などのグラム陰性桿菌も用いられている。尿路感染症症例の尿中分離菌はグラム陰性桿菌が著明に増加している²⁰⁾ので、最近ではグラム陰性桿菌を用いることが多くなっている。腎盂腎炎が発症する経路としては血行性⁹⁾、リンパ行性⁹⁾、上行性⁷⁾が考えられるが、実験的にはリンパ行性感染は困難であるので主として血行性と上行性の感染実験が行なわれてきた。

この3つの因子の組み合わせによる研究が行なわれていたが、腎盂腎炎をより高率に発症させるには全身あるいは尿路局所に何らかの障害を設けたほうがよいことが明らかになった⁹⁾。以後この障害も組み合わせの大きな因子となったため実験的腎盂腎炎の発症方法はさらに複雑

になり、多くの検索が続けられ今日に到っている。

感染経路は血行性と上行性に大別可能であり、実験の基本的因子とも考えられるので、以下この2つの経路別に検索を行ってみる。

II. 血行性感染

感染実験は対象がいかなる臓器であれ、まず血行性感染が試みられる。腎盂腎炎に関しても、かなり以前から行なわれているがその方法は次の4つにまとめることができる。

1. 無処置法
2. 尿管処置法
3. 腎マッサージ法
4. その他の方法

1. 無処置法

1921年に LEPPER⁹⁾ が尿路感染症症例の尿中から分離した Coliform Bacilli を滅菌生食水に溶解し家兎の耳静脈から注射して血行性感染による腎感染発症の有無、程度を検討している。しかしこの方法では腎感染を発症しえなかったのも、尿管を結紮して同様の実験を行なったところ腎感染を発症しえたと報告している。

適切な菌量を投与すれば、*Staphylococcus aureus*²¹⁾、*Enterococcus*¹²⁾、*Pseudomonas aeruginosa*²²⁾ の血行性感染だけで腎盂腎炎を発症できるとされているがその他の菌種ではきわめて稀にしか発症しえないものである。また感染を発症したとしても同時に高度な全身感染が発症したならば短期間で感染動物は死亡するものが多くなり、腎盂腎炎の各種実験的研究には適さない。

腎感染をある程度の期間発症させながら、動物を生存させておくにはいろんな処置が必要となる。

2. 尿管処置法

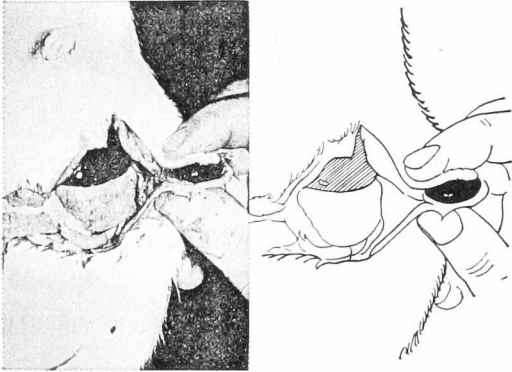
尿管に狭窄を設けたり、結紮を行なうと単に細菌を血行性接種したものよりも腎盂腎炎の発症率は高くなる。

先記したとおり 1921年に LEPPER⁹⁾ が家兎の左側尿管を15分～55分間完全に閉塞すると *E. coli* の耳静脈内接種でも腎盂腎炎が対照群に比べると高率であったと報告している。

尿管処置の方法は上行性感染の実験方法として現在も

Fig. 1 Technique for renal massage illustrated in a sacrificed rat

An incision was made to allow visualization of the kidney as it is grasped between the thumb and forefinger.



比較的によく用いられているが、血行性感染の方法としては余り用いられていない。

3. 腎マッサージ法

腎マッサージ法は操作が簡単なことも関係して、BRAUDE らが 1955 年に報告⁹⁾して以来、比較的多く用いられてきた。

BRAUDE は *E. coli* 10⁸ 個をラット尾静脈内に注入した直後にエーテル麻酔下に腎を皮膚表面から親指と人差し指でつまみあげるように軽く、しかし確実なマッサージを 5 分間行なっている (Fig. 1)。その結果 4 匹は 48 時間以内に死亡したが 11 匹は生存したので 2 週間後に屠殺し検索したところ 22 腎中 21 腎 (95%) から *E. coli* が培養され、肉眼的に 14 腎 (64%)、病理組織学的に 20 腎 (91%) に腎盂腎炎性所見を認めている。エーテル麻酔だけで腎マッサージを行なわなかった対照群も 4 匹は 48 時間以内に死亡したが、生存した 11 匹は 2 週間後に屠殺し同様の検索を行なっている。22 腎中 5 腎 (23%) から *E. coli* が培養されたが肉眼的、病理組織学的に腎盂腎炎性所見を認められたものは 1 腎もなかったと報告している。

マッサージを行なうと腎に充血、うっ血、毛細管出血、血腫などが生じ微細な梗塞による循環障害が生ずるために腎盂腎炎を発症しやすくなるものと考えられる。

4. その他の方法

血管障害を直接作製することにより感染性を高めようとする方法も行なわれている。GODLEY²³⁾、BRUMFITT²⁴⁾らは腎動、静脈を一時的に閉塞することにより腎盂腎炎発症率を高めたと報告している。

腎髄質に予め電気焼灼を行って瘢痕を生じさせ²⁵⁾たり、*Staphylococcus aureus* 感染を発症させ瘢痕性に

治癒させておけば²⁶⁾、*E. coli* によっても容易に腎盂腎炎を発症させうるとの報告もみられる。操作が煩雑であるが腎盂腎炎発症要因の研究としては興味深い。

NH₄Cl により腎の glutaminase 活性を高め、アンモニア増生を高め補体の不活化を生じ細菌に対する腎の感染性を高めるとの報告²⁷⁾も認められる。

腎乳頭壊死を予め作製しておけば腎感染を発症しやすくなる²⁸⁾との報告もあるが、この方法は後記する上行性感染の発症法として最近用いられることが多くなっている。

低カリウム²⁹⁾、ビタミン A 欠乏³⁰⁾、アミノ酸欠乏³¹⁾、鉄イオン³²⁾、酸³³⁾の同時投与、Aminonucleoside 投与によるネフローゼ作成³⁴⁾、卵白アルブミン感作³⁵⁾などの施行によっても血行性に実験的腎盂腎炎を発症しうるとの報告もある。

いずれにしても、臨床的には血行性感染はそれほど多いものではなく、上行性感染のほうが多い^{36,37)}ことを考えると、どのような方法を用いたとしても血行性実験感染は余り有意義な方法ではないということになる。また、たとえ発症しえたとしても各種検索を行なうには前処置が複雑であるので適当でないことが多い。したがって最近では上行性感染のほうが多く用いられている。

III. 上行性感染

上行性の感染実験が多く用いられるようになったのは上記の理由の他にも、かなり長期間生存可能な実験的腎盂腎炎を高率に発症させうることになったことも大いに関係していると思われる。これも次の 4 つにまとめることができる。

1. 膀胱内注入法
2. 尿管処置法
3. 腎乳頭壊死作製法
4. その他の方法

1. 膀胱内注入法

膀胱を手術的に露呈して細菌を注入する方法と経尿道的に膀胱内へ注入する方法に大別される。これは先天的に膀胱尿管逆流 (Vesico Ureteral Reflux : VUR) を有していることが判明している動物に施行されており、主としてラットが用いられている。VUR は正常の人には認められない現象である²⁰⁾。ラットに関しては膀胱内ヘインジゴカルミン³⁸⁾、墨汁³⁹⁾、メチレンブルー^{40,41)}などの色素を注入して尿管へ高率に逆流することが肉眼的に確かめられている。したがって膀胱内に注入された細菌は腎盂まで上行することになる。さらに膀胱内に異物を封入すれば膀胱内異物という基礎疾患を有する上に尿路障害を生じることにもなり腎盂腎炎の発症率はより高くなる。尿路障害があれば腎盂腎炎を発症しやすいのは細

菌が腎盂に定着しやすく増殖しやすいからであるが、その理由としては尿の停滞はもちろんのことリンパのうっ滞や静脈の血栓形成などによる腎内循環障害も大きな因子になっていると考えられる。

上田⁴²⁾は尿流障害の有無によってラットにおける上行性感染の感染進展経路が異なるのではないかと推測している。すなわち 16⁸ 個の細菌を 0.5 ml の菌液として経尿道的に膀胱内に注入し外尿道口をクランプして膀胱マッサージを施行した非尿路障害群と両側尿管結紮により軽い狭窄を設けた尿路障害群を検索した結果、尿流障害があれば腎盂→髓質→皮質という経路の外に腎盂→腎盂粘膜→腎被膜下→皮質という経路も生じていると考察している。

なお、*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* の 4 菌種で行なった結果もっとも生着のよかったのは *Proteus mirabilis*, ついで *Pseudomonas aeruginosa*, やや劣って *Klebsiella* であり、*E. coli* はもっとも定着が悪く、3 週間後には腎組織内からはほとんど消失していたことも報告している。このように上行性感染実験でも菌種により腎盂腎炎の発症率に差があることは充分認識しておく必要がある。

i) 膀胱内直接(手術的)注入法

膀胱内注入法で腎盂腎炎が高率に発症すること、すなわち臨床的に多く認められる上行性感染を実験的に証明したのは KASS 一派である。

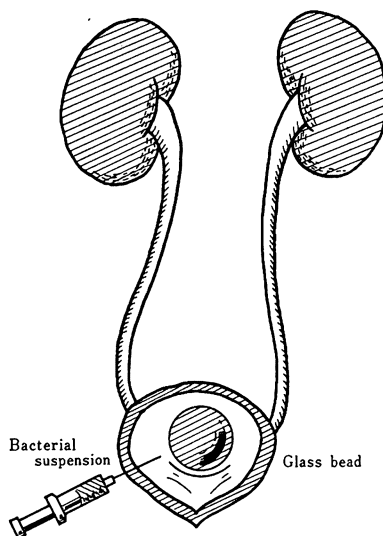
VIVALDI ら¹⁰⁾は 1959 年にラット膀胱を手術的に露呈して *Proteus vulgaris* 10⁸ 個を膀胱内に注入すると 4 日以内に 60% が腎盂腎炎を発症し、膀胱内にガラス玉を封入する操作を加えると 95% 発症したと報告している。

この方法は膀胱内注入法の基準となっているので詳しく記してみる。

150~200 g のラットに飼料と水は制限なく与える。感染菌はラットに対し病原性が強いことを確かめた *Proteus* spp. を用い、この菌種を約 200 ml の Nutrient broth に接種培養し小試験管に 3~5 ml 分注し凍結保存する。必要に応じその試験管をとり出し溶解したのち 50~100 ml の Nutrient broth に加え実験開始に先立ち 37°C 18~24 時間培養を行なう。

エーテル麻酔下は無菌的操作によりラットの恥骨上の下腹部に小切開を加え、膀胱を露呈する。膀胱内にガラス玉を入れる場合は膀胱に小切開を加え表面きわめて平滑な直径約 4 mm の滅菌したガラス玉を膀胱内へ封入しカットグートあるいは絹糸で縫合閉鎖する。次で約 10⁸ 個の細菌を含んだ Nutrient Broth 0.05~0.1 ml を膀胱内へ刺入した後に、腹膜、筋肉、皮膚を絹糸で縫合す

Fig. 2 Ascending infection method



る。皮膚縫合を補助するためにクリップ 1~2 個を使用してもよい (Fig. 2)。

屠殺期日に到ったらラットをエーテル・ジャーに入れ屠殺する。腹部の剃毛消毒後に腹部を無菌的に開き、膀胱内尿を細菌学的検査のために細針の注射器で吸引した後にガラス玉を封入したものは膀胱を開きガラス玉の性状を確かめる。次で両腎の無菌的摘出を行ない肉眼的観察を行なった後にその 2 分割を行ない、1 片は細菌学的、他の 1 片は病理組織学的検査用とする。

細菌学的検査は Nutrient broth か滅菌リン酸緩衝液 3~5 ml を含むホモジナイザーに細切した腎を入れホモジナイズして培養する。ホモジナイズの方法はいろいろであるがガラス棒による方法で充分である。

病理組織学的にはまず肉眼的な腎盂腎炎病像、すなわち膿瘍、瘢痕、水腎の形成などの有無と程度を調べた後に腎皮質、髓質、腎盂をすべて含んだ組織標本作製して検索する。

われわれもこの方法を用いて各種の検索を行なってきた。

まず *Proteus mirabilis* を用いた実験では、膀胱内注入のものは 4~5 週後には 76% (19/25) に腎盂腎炎の発症を認めたがガラス玉膀胱内封入を併用したものは 4~10 週後に 96.6% (57/59) と、きわめて高率に腎盂腎炎を発症していた⁴³⁾。

最近主として慢性複雑性尿路感染症例尿中から分離されることが多くなった。いわゆる opportunistic pathogen の尿路における病原性を確かめる 1 手段としてもガラス玉膀胱内封入併用の方法を用いている。無芽胞嫌気性菌

の *Bacteroides fragilis* を用いた成績は、対照とした *Proteus mirabilis* が高率に腎盂腎炎を発症したにもかかわらず 32 例中 1 例も腎盂腎炎を発症してない⁴⁴⁾。Opportunistic pathogen と考えられているブドウ糖非酵酵グラム陰性桿菌のうち尿から分離されることの多い *Acinetobacter* についても同様の実験を行なったが膀胱内菌液注入だけでは 25 例中まったく腎盂腎炎の発症を認めず、膀胱内ガラス玉封入を併用すると 15.4% (4/26) に軽度の腎盂腎炎の発症を認めた⁴⁵⁾。以上から、Opportunistic pathogen が弱毒菌といわれていたことを再確認すると共に尿からこれら細菌がかなり分離された場合は、宿主側に何らかの基礎疾患が存在している可能性があると考えて診断、治療すべきことを認識した。

ii) 経尿道的膀胱内注入法

膀胱を手術的に露呈せずに経尿道的に細いチューブで膀胱内へ菌液を注入する方法^{15,40)}も菌種によっては高率に腎盂腎炎を発症するので実験目的によってはきわめて有用である。操作が容易なため雌のラットを用いることが多い。なおラットでは膀胱から尿管へ逆流させるには 0.2~0.6 ml くらいの菌液注入でよいことが判明している¹⁵⁾。

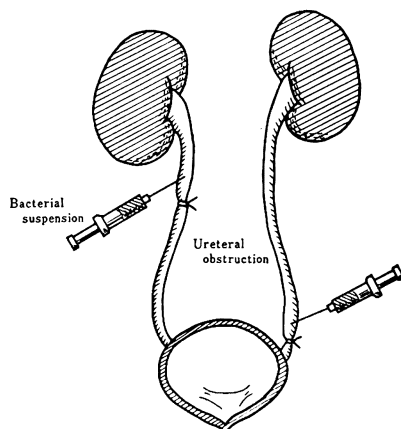
2. 尿管処置法

尿管を結紮し、腎盂内に菌液を注入する方法は KENNEDY の報告⁷⁾以来、尿管の処置がラットやマウスでは小さすぎて困難なために家兎を用いることが多い。尿管を永久に結紮するのではなく一時的に閉塞したり不完全な狭窄を設ける方法はわれわれ^{46,47)}の報告以来、大井⁴⁸⁾、角田⁴⁹⁾、川島⁵⁰⁾、坂本⁵¹⁾など国内において多く検討されてきた。不完全狭窄法はかなり用いられているので、この方法も少し詳しく記してみる。

エーテル麻酔施行した家兎の腹部を剃毛、消毒した後側腹部、あるいは下腹部を切開し腹膜外到達法で尿管に達し尿管に副木(注射針、あるいは縫合針など)をあて絹糸で結紮した後に副木を除去し尿管不完全狭窄を作製する。狭窄作製部より上方に、予め 18~24 時間培養した細菌 $10^5 \sim 10^8$ 個を含有する菌液約 0.1 ml を腎盂に向け注入した後に筋層、皮膚を絹糸で縫合する(Fig. 3)。この方法の問題点は作製する狭窄程度の一定化である。ある程度の習熟が必要と思われるが、われわれの経験では家兎を用いる限りそれほど困難ではなく短期間ではほぼ一定した狭窄を作製できるようになる。

先記したとおり、嫌気性菌の *Bacteroides fragilis* では実験的に上行性腎盂腎炎を作製しえなかったが、尿管完全閉塞した家兎の腎盂内接種では腎盂腎炎を発症しえた⁴⁴⁾。いわゆる弱毒菌による実験的腎盂腎炎をぜひとも作製したい場合はこの尿管処置法はすぐれた方法と考

Fig. 3 Ureteral obstruction method



えられる。

3. 腎乳頭壊死作製法

薬物投与により腎乳頭壊死を惹起させた後に上行性感染を発症させる方法も最近かなり行なわれてきた。2-bromethylamine hydrobromide (BEA) を家兎に投与すると腎乳頭壊死を生ずることはすでに 1917 年に OKA⁵²⁾ が報告している。腎障害が乳頭に局限するのは尿の濃縮過程から乳頭部で BEA 濃度が高くなるからであろうと考えられている。実験的腎盂腎炎発症方法として BEA 投与による腎乳頭壊死を前処置として最初に用いたのは 1974 年の THIEL²⁸⁾ らであるが、これは血行性感染である。上行性感染については米瀬⁵³⁾らが 1977 年に報告し、以後松原⁵⁴⁾ら、菅田⁵⁵⁾の報告が続いている。

松原⁵⁴⁾らは 150 g 前後の Wistar 系雌ラットを用い前夜給水ビンを除去して飲水制限を行なった後に腹腔内へ BEA を投与している。3 日後に 5 時間の飲水制限を行なった上でエーテル麻酔し、尿道口をアルコール綿で充分消毒しマウス用経口ゾンデを用いて 10^8 個の細菌を含む菌液 1.0 ml を経尿道的に注入している。排尿阻止などの処置は行っていない。給水制限を行なったのは脱水条件が腎乳頭壊死を発症しやすいとの FUWA⁵⁶⁾ の報告を参考にしている。投与する BEA は 50 mg/kg では腎乳頭部の障害が惹起できないが 200 mg/kg では障害が高度となり感染が加わると 7 日目にはすべて死亡するので 150 mg/kg 投与が至適量としており 1.0 ml の溶液として腹腔内へ投与している。感染を 3 日後としたのは遠位尿管上皮細胞の変性壊死がもっとも強くなるのが 3 日目である⁵⁷⁾からである。

この方法で細菌として *E. coli*, *Proteus mirabilis* を用いると腎組織、尿中の生菌数は 2~3 日後には、

Plateau に達するが *Pseudomonas aeruginosa* はやや遅延すると報告している。いずれにしても比較的速やかに感染菌の腎内定着が生じたとし簡便かつ確実に実験的腎盂腎炎を発症しうるので抗菌剤のスクリーニングや治療効果の比較に有用な急性腎盂腎炎発症実験モデルであると結論づけている。

菅田⁵⁵⁾は *Proteus mirabilis* を用いているが比較的長期間観察するためには飲水制限は行なわずに BEA 投与量は 100 mg/kg のほうがよいと記している。

4. その他の方法

細菌の接種方法は膀胱内直接(手術的)注入、経尿道的注入、尿管内注入の3方法しか考えられない。したがって腎盂腎炎の発症率をより高めるためにはこれら3接種方法に何等かの補助手段を加えなくてはならない。膀胱内ガラス玉封入法、尿管処置法、腎乳頭壊死作製法もこの補助手段の1つであるが、多くの追試の結果これらはほぼ確立された補助手段と考えられている。

これらの補助手段他にもいろいろのものが試みられている。感染後に腎をマッサージする方法³⁸⁾、膀胱内に細菌注入後に膀胱マッサージを行ない VUR を確実に起こさせる方法³⁹⁾、手術的に膀胱壁の一部を切除する方法⁵⁰⁾、膀胱憩室を作製して残尿を生じさせる方法⁶⁰⁾、飲水にブドウ糖を加える方法⁶¹⁾、免疫抑制剤⁶²⁾や副腎皮質ホルモン⁸⁾などを予め投与して宿主免疫能を低下させ易感染状態としておく方法、などが主なものである。どの方法も熟慮された上で施行されており、理論的には興味深いものもある。しかし多数の動物にこちらの希望する、ある一定の腎盂腎炎を確実にしかも簡便に発症させうるという点では先記した3つの補助手段が現時点ではもっともすぐれていると思われる。

IV. 実験的腎盂腎炎作製の目的

実験的腎盂腎炎を発症させる目的は、初期の段階ではあくまでも発症させることそのものが目的であった。まず急性腎盂腎炎を発症させる試みがなされ、次いで慢性腎盂腎炎の発症方法が検討された。短期間で死亡してもかまわない急性症の発症方法は血行性、上行性を問わず比較的早期に報告されているが、かなり長期間の生存を期する慢性腎盂腎炎の発症方法は多くの試みの後に上記の上行性3方法が現時点では有用な方法とみなされるに至った。

このように、いちおう確立された実験的腎盂腎炎発症法を用い、現在どのような検索がなされているかを目的別に小括してみる。

1. 腎盂腎炎発症可能性(病原性)

先記したが、最近の尿路感染症症例の尿中から検出される細菌は多種多様である。とくに入院中の慢性複雑性

尿路感染症からは従来弱毒性とみなされていた、いわゆる opportunistic pathogen が分離されることが多くなった⁶³⁾。これら菌種の尿路における病原性を検索する1手段として、この感染実験が占める位置は高い。実験的に腎盂腎炎を高率に発症することが既に判明している菌種を対照菌として感染実験を行なえば、被検菌がどの程度の病原性を尿路で有しているかの推察を行なうことができる。

2. 腎盂腎炎に対する化学療法の意義

慢性複雑性腎盂腎炎はその基礎疾患を除去しないかぎり完治させることは不可能に近いと考えられている²⁰⁾。しかし実際には除去が容易でない症例も少なくない。このような症例に対して行なう化学療法の意義に関する研究にこの感染実験が巧みに利用されてきた。

私もラットの膀胱内にガラス玉を封入する VIVALDI らの方法に準じ *Proteus mirabilis* による腎盂腎炎を発症させ、感受性を認める化学療法剤の中から Kanamycin と Chloramphenicol を選り2週間治療した後の腎盂腎炎の治療傾向を検討した⁴³⁾。その結果、基礎疾患がたとえ存在していても化学療法の効果は確かに認められるとの結論に到っている。

角田も尿管狭窄を設けた家兎に *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* を接種し実験的腎盂腎炎を作製し各種抗生物質を投与した結果、適正な抗生物質を適正な投与法で使用すれば組織学的にも治療がえられるとまとめている。同様な方法で家兎に *Pseudomonas aeruginosa* による実験的腎盂腎炎を発症させ Carbenicillin, Gentamicin による治療を行なった川島⁵⁰⁾は MIC より MBC がより重要な治療成績の指標となると結論し、*E. coli* を用い ABPC で治療した坂本⁵¹⁾は尿流障害があればかなり大量の薬剤投与が必要であるが、一定量以上では dose response が認められなくなるとまとめている。

慢性複雑性腎盂腎炎に対する化学療法は果してどの程度の意義を有しているのかとの疑問がこれらの報告ですべて解明されたわけではない。宿主側の基礎疾患は数多く、かつ個体差も大きいことを考えると残された研究課題は少なくない。腎障害を有する腎盂腎炎の化学療法に関する課題も、この中に含まれる。

3. 新抗菌剤の薬効評価

新抗菌剤の研究開発は今日もお休むことなく続けられている。新抗菌剤が臨床検討に入る前に、予防効果や治療効果を *in vivo* で検討した動物実験成績の報告が行なわれることが多くなった。しかしこれらのほとんどは全身感染実験である。実験的腎盂腎炎にどの程度の効果を示したかが判明しておれば尿路感染症の臨床検討の

大きな参考となる。

われわれも尿管狭窄を作製した家兎を用い新抗菌剤の効果を検討した⁴⁶⁾ことがあるが、腎乳頭壊死を作製した家兎を用いる方法^{54,55)}はきわめて有用な方法と思われる。

4. その他

腎盂腎炎の発症進展過程の詳細な検索、複数菌感染の折の各菌種別病原性の検索、腎盂腎炎病巣内への抗菌剤移行性の検索、腎盂腎炎の再発の検索などにも実験的腎盂腎炎は重要な研究手段の1つとして用いられている。

V. お わ り に

実験的腎盂腎炎研究の歴史、血行性と上行性の感染方法、実験的腎盂腎炎を利用した研究の目的について簡単にまとめてみた。細かい点についてはかなり大胆に省略し統一も行ったが基本的な事項と現時点で有意義なものは記載した。

実験的腎盂腎炎は動物を用いた実験感染である。実験結果を臨床に直結させて判断することは差し控えるべきであり、あくまでも参考資料とすべきことを忘れてはならない。当然のことではあるが最後に銘記しておく。

参 考 文 献

- 1) LONGSCOPE, W. T.: Chronic bilateral pyelonephritis: Its origin and its association with hypertension. *Ann. Intern. Med.* 11: 149~163, 1937
- 2) WEISS, S. & F. PARKER: Pyelonephritis: Its relation to vascular lesions and arterial hypertension. *Medicine* 18: 221~315, 1939
- 3) MURPHY, J. J. & H. W. SCHOENBERG: The lymphatic system of the urinary tract pyelonephritis, in *Biology of Pyelonephritis* (QUINN, E. L. & E. H. KASS) pp. 89~97, Little, Brown and Co., Boston, 1960
- 4) SAMELLAS, W. & J. SZYMBER: Experimental pyelonephritis: The influence of reduced pulse pressure on susceptibility of the dog kidney to infection. *J. Urol.* 86: 507~509, 1961
- 5) ROCHA, H.: Experimental pyelonephritis, characteristics of the infection in dogs. *Yale J. Biol. Med.* 36: 183~190, 1963
- 6) LEPPER, E. H.: The production of coliform infection in the urinary tract of rabbits. *J. Pathol. Bacteriol.* 24: 192~204, 1921
- 7) KENNEDY, R. L. J.: The pathologic changes in pyelitis of children interpreted on the basis of experimental lesions. *J. Urol.* 27: 371~398, 1932
- 8) 長田恭明, 中条正行, 小河秀正: 実験的尿路感染症の研究. *日本細菌学雑誌* 26: 553~561, 1971
- 9) BRAUDE, A. I.; A. P. SHAPIRO & J. SIEMENSKI: Hematogenous pyelonephritis in rats. I. Its

- pathogens when produced by a simple new method. *J. Clin. Invest.* 34: 1489~1497, 1955
- 10) 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. (N. Y.)* 102: 242~244, 1959
- 11) GORRILL, R. H. & S. DENAVASQUEZ: The pathogenesis and evolution of experimental pyelonephritis in the mouse with special reference to comparable condition in man. *J. Pathol. Bacteriol.* 80: 239~247, 1960
- 12) ERLANDSON, A. L. & L. A. GANGLIARDI: The pathogenesis of experimental enterococcal pyelonephritis in mice. *J. Infect. Dis.* 108: 181~188, 1961
- 13) FREEDMAN, L. R.; A. S. WERNER, D. BECK & S. PAPLANUS: Experimental pyelonephritis. X. The bacteriological course and morphological consequences of staphylococcal pyelonephritis in the rat, with consideration of the specificity of the pathological changes observed. *Yale J. Biol. Med.* 34: 40~51, 1961
- 14) GUZE, L. B.; B. M. GOLDNER & G. M. KALMANSON: Pyelonephritis. I. Observation on the course of chronic non-obstructed enterococcal infection in the kidney of the rats. *Yale J. Biol. Med.* 33: 372~385, 1961
- 15) COTRAN, R. S.; E. VIVALDI, D. P. ZANGWILL & E. H. KASS: Retrograde *Proteus* pyelonephritis in rats. Bacteriologic, pathologic and fluorescent-antibody studies. *Am. J. Pathol.* 43: 1~31, 1963
- 16) ARANA, J. A.; V. M. KOZIJ & G. G. JACKSON: Retrograde *E. coli* urinary tract infection in rats. Pathologic and bacteriologic characteristics of ascending pyelonephritis. *Arch. Pathol.* 78: 558~567, 1964
- 17) ANDERSEN, B. R. & G. G. JACKSON: Persistent pyelitis and pyelonephritis from retrograde urinary tract infection with a strain of *Klebsiella* in rats. *J. Lab. Clin. Med.* 60: 457~467, 1962
- 18) SANFORD, J. P.; B. W. HUNTER & L. L. SOUDA: The role of immunity in the pathogenesis of experimental hematogenous pyelonephritis. *J. Exp. Med.* 115: 383~410, 1962
- 19) GORRILL, R. H.: Bacterial localisation in the kidney with particular reference, to *Pseudomonas pyocyanea*. *J. Pathol. Bacteriol.* 64: 857~864, 1952
- 20) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一: 尿路感染症の臨床(第4報). 金原出版, 東京, 1977
- 21) DENAVASQUEZ, S.: Experimental pyelonephritis in the rabbit produced by staphylococcal infection. *J. Pathol. Bacteriol.* 62: 429~436,

- 1950
- 22) GORILL, R. H.: The fate of *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* in the mouse kidney. J. Bact. 89 : 81~88, 1965
- 23) 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. 30 : 341~354, 1958
- 24) BRUMFITT, W. & R. H. HEPTINSTALL : Experimental pyelonephritis : The effect of renal vein construction on bacterial localization and multiplication in the kidney. Brit. J. Exp. Pathol. 40 : 145~148, 1959
- 25) ROCHA, J. ; L. B. GRZE, L. R. FREEDMAN & P. B. BEESON : 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
- 26) DENAVASQUEZ, S.: Further studies in experimental pyelonephritis produced by various bacteria, with special reference to renal scarring as a factor in pathogenesis. J. Pathol. Bacteriol. 71 : 27~32, 1956
- 27) FREEDMAN, L. R. ; E. KAMINSKAS & P. B. BEESON : Experimental pyelonephritis. VIII. The effect of acidifying agents on susceptibility to infection. Yale J. Biol. Med. 33 : 318~332, 1961
- 28) THIELE, E. H.: An *in vivo* pyelonephritis assay for screening therapeutic agents. J. Antibiotics 27 : 31~41, 1974
- 29) WOODS, J. W. ; L. G. WELT, W. HOLLANDER & M. NEWTON : Susceptibility of rats to experimental pyelonephritis following recovery from potassium depletion. J. Clin. Invest. 39 : 28~33, 1960
- 30) GREEN, H. M. & E. MELLANBY : Vitamin A as an anti-infective agent. Brit. Med. J. 2 : 691~696, 1928
- 31) DUBOS, R. J. & R. W. SCHAEGLER : Effect of dietary proteins and amino acids on the susceptibility of mice to bacterial infections. J. Exper. Med. 108 : 69~81, 1958
- 32) FLETCHER, J. & E. GOLDSTEIN : Effect of parenteral iron preparation on renal infection due to *Escherichia coli* in rats and mice. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1969 : 454~457, 1969
- 33) VINCENT, T. A.: Water, acidosis and experimental pyelonephritis. J. Clin. Invest. 49 : 21~30, 1970
- 34) ROSENAU, W. ; H. YAMAUCHI, H. BRAINERD & J. HOPPER : Experimental pyelonephritis in rats with aminonucleoside-induced nephrotic syndrome. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 107 : 201~205, 1961
- 35) FUJIMOTO, T.: Fundamental pathologic processes in pyelonephritis. Acta Pathol. Jap. 13 : 9~35, 1963
- 36) BEESON, P. B.: Factors in the pathogenesis of pyelonephritis. Yale J. Biol. Med. 28 : 81~104, 1955
- 37) KASS, E. H.: Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. Arch. Int. Med. 105 : 194~198, 1960
- 38) SOMMER, J. L.: Experimental pyelonephritis in the rat with observations on ureteral reflux. J. Urol. 86 : 375~381, 1961
- 39) HEPTINOTALL, R. H.: Experimental pyelonephritis. Nephron 1 : 73~92, 1964
- 40) ANDERSEN, B. R. & G. G. JACKSON : Pyelitis, an important factor in the pathogenesis of retrograde pyelonephritis. J. Exp. Med. 114 : 375~384, 1961
- 41) MAHONEY, S. A. & L. PERSKY : Observations on experimental ascending pyelonephritis in the rat. J. Urol. 89 : 779~783, 1963
- 42) 上田 泰 : 実験的腎盂腎炎の化学療法にかんする研究。発症と進展に関連して。Chemotherapy 22 : 1474~1478, 1974
- 43) 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
- 44) KUMAZAWA, J.: Significance of anaerobic bacteria isolated from the urinary tract. II. Experimental studies. Invest. Urol. 13 : 309~312, 1976
- 45) 熊沢浄一 : 尿路感染症 (*Acinetobacter* infection in urinary tract)。最新医学 32 : 2107~2112, 1977
- 46) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 橋橋勝利, 日高正昭 : 実験的腎盂腎炎に対する Enduracidin の効果。Chemotherapy 16 : 466~469, 1968
- 47) 日高正昭 : 尿路感染症の化学療法に関する研究。日泌尿会誌 61 : 171~192, 1970
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 坂本日朗 : 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。Chemotherapy 28 : 31~47, 1980
- 52) OKA, A.: Zur Histologie der Vinylaminneph Virchow. Arch. Pathol. Anat. 214 : 149~160, 1917
- 53) 米瀬泰行, 徳江章彦, 松島正浩, 松原秀三, 原田

- 祐輔, 遠藤久男, 小川春樹, 小山憲次郎: 腎機能障害時における Ceftezole の排泄に関する基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 25 : 2361~2370, 1977
- 54) 松原秀三, 遠藤久男, 二木力夫, 小川春樹, 小山憲次郎: ラット腎盂腎炎モデル作成に関する研究。とくに BEA 前処置について。Chemotherapy 27 : 269~274, 1979
- 55) 菅田敏男: 腎盂腎炎および尿路結石発生に関する実験的研究。日泌尿会誌 71 : 115~131, 1980
- 56) FUWA, M. & D. WAUGH: Experimental renal papillary necrosis. Effects of diuresis and antidiuresis. Arch. Pathol. 85 : 404~409, 1968
- 57) CUPPAGE, F. F. & A. TATE: Repair of the rat kidney following papillary necrosis produced by bromoethylamine hydrobromide. Lab. Invest. 31 : 593~601, 1974
- 58) MCCABE, W. R. & G. G. JACKSON: The natural course of retrograde infection of the urinary tract of rats with different serotypes of *Escherichia coli* or *Enterococcus*, in Biology of Pyelonephritis (QUINN, E. L. & KASS, E. H.) pp. 39~52, Little, Brown and Co., Boston, 1960
- 59) ROCHA, H. & M. BARROS: Experimental pyelonephritis: Characteristics of infection in rats following reduction of bladder capacity. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 120 : 122~124, 1968
- 60) 荒木 徹: 腎盂腎炎の細胞性免疫に関する研究: 変形菌による実験的ラット逆行性腎盂腎炎における adoptive immunity。日泌尿会誌 68 : 776~779, 1977
- 61) FREEDMAN, L. R.: Experimental pyelonephritis XIII. The ability of water diuresis to induce susceptibility to *E. coli* bacteriuria in the normal rat. Yale J. Biol. Med. 39 : 255~266, 1967
- 62) JACKSON, G. G.; J. A. ARANA & V. M. KOZIJ: Retrograde pyelonephritis in the rat and the role of certain cellular and humoral factors in the host defence, in Progress in Pyelonephritis (KASS, E. H.) pp. 202~210 F. A. Davis Co., Philadelphia, 1965
- 63) 中牟田誠一, 水之江義充, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 竹森紘一: 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第9報)。西日泌尿 41 : 697~709, 1979