

第42回日本化学療法学会西日本支部総会

会期:平成6年12月9日~10日

会場:愛知芸術文化センター

会長:名出頼男(藤田保健衛生大学医学部泌尿器科)

特別講演

"DEALING WITH CHILDHOOD URINARY TRACT INFECTIONS (UTI) WITH AND WITHOUT VESICO-URETERIC REFLUX"

Jan Winberg

Professor of Pediatrics, Karolinska Hospital

When dealing with Urinary Tract Infections (UTI) in children we have two main tasks: firstly to prevent focal renal scarring ("reflux nephropathy"), which is a potentially dangerous condition, secondly to prevent recurrent lower UTI, which cause much suffering, although not dangerous. Choice of drugs, dosage and duration of therapy are easy decisions (U Jodal & J Winberg, *Pediatr Nephrol* 1:647, 1987). Understanding the pathogenesis of renal damage is the highway to a realistic conception of what we can achieve by therapy-medical or surgical. Therefore I will comment on the pathogenesis of some manifestations of UTI. The UTI problem is not only qualitatively but also quantitatively important since more than 1% of boys have an attack of acute pyelonephritis during the first year of life; in girls 2-3% will fall ill during the first few years. Relevant references are found i.a. in *Infection* 22 suppl 1, p4, 1994 and in *J Urology* 148 (part II) p1733, 1992. The randomized European and American studies of treatment of reflux are presented in a number of papers in *J Urol* 1992;148, November (partII).

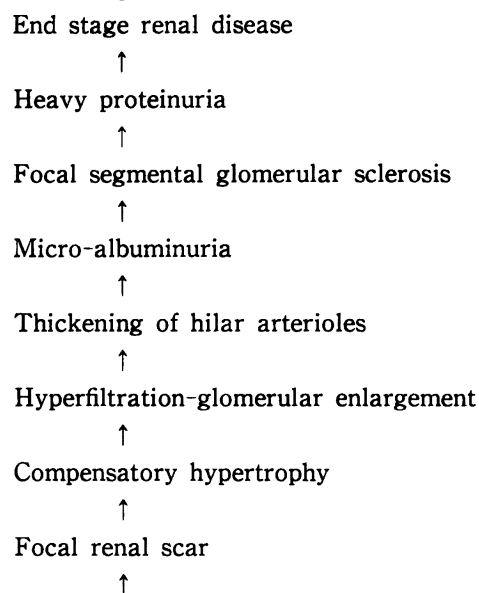
1. Longterm prognosis of postinfectious renal scarring in early childhood.

A 30 year follow up of 30 patients who had acquired a focal renal scar during childhood showed end stage disease in 10% and hypertension in 25%. Glomerular filtration rate was decreased even in patients with unilateral scarring, indicating that even the so called healthy kidney was unable to hypertrophy, possibly due to either vascular changes or early damage of the growth potential.

The ultimate consequences of a post-infectious renal scar is obscured by the fact that 3-4 decades may elapse between the scar-initiating first pyelonephritic attack (usually 1st or 2nd year of life) and appearance of hypertension, end stage disease etc. Conclusion: A renal scar, once established, seems to run its own course and the possibilities to influence the progression are limited.

2. Pathology of progressive renal damage.

The slowly progressing deterioration of renal function is probably explained by vascular and circulatory changes secondary to hyperfiltration in remnant glomeruli, unrelated to recurrent infections. Renal infections and hypertension may accelerate the process. According to Motira, Yoshiara, White et al (*Ped Nephrol* 7:15, 1993; *J Pathol* 1990, p245) the process can be summarized as follows:



One single attack of infantile pyelonephritis

As shown above glomerular changes occur long before any proteinuria can be demonstrated. Conclusion: The only reliable way to prevent progressive renal disease is to prevent the first renal scar to occur. How do we best achieve this goal?

3. Main riskfactors for renal damage (scarring; renal growth retardation).

These are-desregarding neurogenic bladder, gross obstruction and congenital renal dysplasia-young age, gross reflux and therapeutic delay, i e the interval between onset of a kidney infection and onset of therapy. I will in a series of slides comment on these scar-predisposing factors.

a/ Age.

The risk of scarring is several times higher the first year of life as compared to age 2-3. Significant new scarring is uncommon after these first few years. Children below the age of 1-3 years can develop persistent renal functional impairment following one single UTI. They often show insufficient renal compensatory hypertrophy (due to damage of cell division capacity?).

Conclusion: the younger the patient, the more rapid is the normal growth and metabolism, and the more sensitive is the organ to damage.

b/ Delay of treatment.

The duration of kidney infection before treatment starts is probably the most important factor for the outcome in terms of extension of kidney damage and scarring. In a series of slides I will illustrate the following conclusion: very early treatment of febrile infections is probably more important than choice of antibiotic and route of administration.

c/ Vesico-ureteric reflux.

Gross reflux, especially when associated with intrarenal reflux efficiently transports large numbers of bacteria up into the kidney. The risk for renal damage in patients with gross reflux is related to such large bacterial inoculates. (During foetal life gross reflux may in some cases cause intrauterine kidney damage (dysplasia). Postnatally, reflux in itself does not seem to cause renal damage unless associated with persistent bladder incompensation.) By means of antenatal ultrasound screening we may suspect gross reflux in the foetus, and perform micturition cysto urethrography (MCU) already during the neonatal period and give antibacterial prophylaxis starting shortly after birth. Further comments on heredity for gross reflux.

4. Randomized studies comparing operative vs long term antibiotic prophylaxis in patients with reflux.

Four randomized studies comprising 606 children with dilating reflux have compared operation and long term antibiotic prophylaxis. After a follow up of 4-5 years both types of treatment seemed equally ineffective in preventing postinfectious, progressive renal damage. In three of the studies there was no non-treatment group. Therefore it is impossible to judge whether the chosen therapy had any effect at all on the long term outcome. Some results from the European collaborative study will be summarized. The number of recurrences in the two treatment groups were similar but there were fewer attacks of acute pyelonephritis in the surgical group. In spite of this there was no difference in progress of scarring seen in a 5-year perspective. Immune factors might be implicated.

Conclusions: it is obsolete and inadequate to consider only grade of reflux in the choice of management. Also other aspects of the complex biology of UTI like age, sex, immune status, appearance of bacterial variants etc should be considered.

5. Immunity, bacterial variants, negative effects of longterm antibiotics and of instrumentation.

a/ The dramatic decrease in the susceptibility of the kidney to damage with rising age may decrease the need for long term prophylaxis.

b/ An element of immunity modifies the clinical picture in recurrent infections; this is also supported by successful vaccination experiments. Lack of specific protection may explain why the very first infection can cause extensive renal damage (big bang concept) .

c/ Asymptomatic bacteriuria caused by bacterial mutants protect against reinfection with virulent strains. Elimination of such variants by antibiotic prophylaxis may be contra-productive by eliminating these "nice" strains and facilitate infections by virulent strains.

d/ Hospitalization/instrumentation increase the risk for colonization/infection with virulent strains. Close to 20% of all attacks of acute pyelonephritis in the two multicenter studies appeared linked to instrumentation.

6. Ecology of the genito-urinary tract, bacterial adhesion and glycolipid receptors will be addressed if time permits.

7. Organization of care.

A cornerstone in caring for children with chronic, potentially dangerous diseases is to inform parents well and make them active participants in the management. Small children who have a dilating reflux constitute a high risk group. Children with other chronic diseases such as rheumatoid arthritis, severe epilepsy, diabetes etc are in many industrialized countries taken care of by specialized teams representing a wide knowledge. Children with scarring with or without gross reflux should be given a similar attention.

General conclusions. There are to-day no reliable scientific guidelines to tell in which patients operation of reflux will decrease the risk for progressive renal damage. Similarly there are no controlled studies defining indications for longterm antibiotic prophylaxis. Reasonable suggestions for care based on existing knowledge of the complex biology of urinary infections will be presented. Medical audits with the aim to define local guidelines as regards routines for imaging, treatment and follow up of children with reflux are important. These should also include recommendations concerning neonatal diagnosis of reflux—a new and promising possibility to prevent postinfectious scarring.

教育講演 (I)

転写因子と疾患: NFκB を例として

岡本 尚

名古屋市立大学医学部分子医学研究所分子遺伝部門
はじめに

分子生物学からの臨床へのアプローチは、遺伝子突然変異の研究から始まり、現在ではより一般的な疾患の発症過程を細胞レベルに還元し、特定の遺伝子(群)の発現の立場から説明しこれを制御する方向へと進みつつある。本総会では、その様な例として、われわれの研究室で現在進めている転写因子 NFκB の働きとその制御を中心に、臨床への応用を前提として説明を試みたいと思う。

NFκB とは

NFκB (nuclear factor kappa B) は種々のサイトカイン (IL-2, IL-6, IL-8, G-CSF), 細胞接着因子

(ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) およびウイルス (エイズウイルス, サイトメガロウイルス) の遺伝子発現を正に調節する転写因子である。他方, がん転移成立に重要ながん細胞と血管内皮との接着に E-selectin が一義的に関与していること, また慢性関節リウマチ (RA) の関節局所での滑膜細胞の増殖と機能発現に ICAM-1, VCAM-1, および上記のサイトカインが積極的に関与していること, さらに, エイズにおいては NFκB が細胞内に潜伏するエイズウイルスが増殖を開始する際の「引き金」になっていること, などがわれわれを始め多くの研究グループによって明らかにされている。

NFκB は, 休止期の細胞では細胞質に局在し, IκB との複合体として存在する。細胞外からのシグナルを受け, 細胞質における NFκB: IκB 複合体に対して作用し, NFκB を活性化し核内に移行させる分子機構がいくつか提唱されているが, いまだ不明な点が多く, NFκB の活性化に関連する細胞内シグナル伝達系は再検討が必要となっている。

NFκB の活性化に関わるシグナルの生化学的背景とエフェクター分子 (1) リン酸化シグナルと NFκB キナーゼ

われわれは最近, NFκB と分子複合体を形成しこれを活性化するキナーゼ (NFκB キナーゼと命名した) の存在を初めて同定した。NFκB キナーゼは NFκB のふたつのサブユニット p 50 と p 65 のセリン残基をリン酸化しこれを活性化する。標識基質 ATP との結合反応により分子量 43 kDa と推定された。分子量や重金属要求性などの性質は MAP キナーゼと類似するが, 自己リン酸化の活性を持たず, また MAP キナーゼに対する抗体と反応しないことから MAP キナーゼと異なるものと考えられた。

NFκB の活性化に関わるシグナルとエフェクター分子 (2) レドックスシグナルとチオレドキシソ

NFκB を活性化する種々の作用物質の作用はいずれも酸素ラジカルを介する反応によることが知られている。われわれは NFκB の活性化が酸化還元反応により調節されている (レドックス制御) こと, そのエフェクター分子として細胞内還元酵素チオレドキシソの関与することを明らかにした。in vitro の実験系で, 精製した NFκB の DNA 結合能は酸化により消失し, チオレドキシソにより効率よく回復した。チオレドキシソ遺伝子の導入により NFκB 依存性の遺伝子発現の増強されることを細胞レベルで確認した。もうひとつの生理的還元装置であるグルタチオン系にはほとんど効果が認められなかった。また, レドックス制御機構は IκB の NFκB からの遊離シグナル (NFκB キナーゼの作用, など) の後に起こり階層性があることがわかった。これらの事実は NFκB の活性化シグナル調節の多重性を示し,

NFκBを対象とした治療法の選択の幅を広げるものである。

まとめ

以上、転写因子 NFκB 活性化のシグナルのうち、ふたつの異なるカスケードとそれを担うエフェクター分子について述べた。すでに論じた様に、NFκB は種々の病態の成り立ちに関与し、主要な役割を演じている。NFκB は様々な段階で異なるエフェクターによる調節を受けるので、これらのエフェクター分子が治療的制御の標的として注目される。

教育講演 (II)

糖蛋白質と感染

水落次男

東海大学・工学部

ウイルスや細胞の表面には、様々な膜貫通糖蛋白質や膜表面糖蛋白質が存在している。通常、糖蛋白質のポリペプチド部分はコンパクトな構造をとりやすいが、糖鎖部分はそのような構造をとらないため、糖鎖は糖蛋白質の分子内で大きなスペースを占めており、しばしば糖蛋白質分子の表面に存在している。そのため、ウイルスや細胞の表面には糖蛋白質の糖鎖が露出しており、その表面のかなりの部分が糖鎖で覆われている。このことは、ウイルスや細胞が糖鎖を介して外界と接していることを意味している。また、細胞の種類が異なると糖鎖が変わることから、糖鎖は細胞の「顔」であるとも言われている。さらに、細胞表面糖鎖は、細胞の「顔」としての存在だけでなく、ウイルスや細菌などによる感染、細胞の識別、細胞と細胞の接着、細胞間確認、細胞間の情報伝達など、様々な生命現象において重要な役割を果たしていると考えられている。そのため、ウイルスや細菌の感染過程に関与している糖蛋白質の糖鎖の構造を明らかにすることは、とりわけ感染症の予防や治療を考える上でもきわめて重要である。しかし、この種の研究は糖蛋白質の糖鎖部分の構造解析の難しさから大きく立ち遅れている。

これまでに我々は、エイズの原因ウイルスである HIV の感染過程において HIV 表面の糖蛋白質の糖鎖が必須であることから、HIV 表面糖蛋白質 gp 120 分子の糖鎖構造を解析し、その全貌を明らかにしたとともに、HIV 感染に重要な糖鎖の同定に成功した。さらに最近、それらの糖鎖を標的として HIV 感染を阻止する物質の探索を行なった結果、糖鎖結合性抗生物質という全く新しい概念の物質を見いだし、その物質が HIV 表面糖蛋白質 gp 120 分子の特定の糖鎖に結合して HIV 感染を阻止することを明らかにした。これらの知見は、今後、HIV 表面糖鎖を標的とした抗 HIV 剤の開発が可能であ

ることを意味している。

また、種々の病原菌は感染に際してまず宿主細胞表面に付着する。この付着過程において宿主細胞表面の糖鎖が病原菌の宿主側受容体として機能していることが、単糖類による血球凝集の阻害実験などによって示されているが、宿主細胞表面で実際に受容体として機能している糖鎖に関する情報はほとんど得られていない。最近我々は糖蛋白質の糖鎖部分の機能的役割を解析するための新しい手法として「糖蛋白質糖鎖を脂質糖鎖として取り扱う」ことを考案し、種々の糖蛋白質糖鎖を脂質に結合させた糖鎖プローブ（人工糖脂質）のライブラリーを作製することに成功した。そして、多数の尿路感染症患者より分離された病原性大腸菌をモデル細菌として用い、この人工糖脂質を糖鎖プローブとして用いて、大腸菌の付着過程における宿主側受容体糖鎖の構造を解析した結果、どの菌株も感染に際して宿主細胞表面糖蛋白質の特定の糖鎖をその受容体として厳密に識別して付着することが明らかとなった。そのため、この人工糖脂質を用いた手法は、今後、様々な病原菌の宿主側受容体糖鎖を解析する際や、細菌感染症の予防薬や治療薬を探索する際にも大変有用であろう。

会長講演

下部尿路感染症の基礎疾患の評価

名出頼男

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

複雑性尿路感染症の基礎疾患となるものについての重み付け、つまりその基礎疾患の存在が、感染の難治性に寄与する程度の評価についての研究は極めて少ない。この講演ではこれについて、臨床材料を用いた試みを行った結果について述べた。

1) 尿路感染症に対する基準投与量の設定

急性単純性症では、自然治癒機転が働き細菌尿除去に必要な投与量は極めて少ない。この最少投与量（多少の安全域を見込んだ量）は、ampicillin では一日 10 mg（分二）、cefalexin では一日 50 mg、nalidixic acid では 100 mg と判明したが、ペニシリン耐性菌が大腸菌で少なくない事から cefalexin 一日 50 mg（分二）を一応の基準量とした。

2) 軽度の下部尿路基礎疾患が基準投与量に及ぼす影響の検討

50—100 cc の残尿を示す、弛緩性膀胱障害例で、大腸菌感染に対し cefalexin 50 mg/day を投与したところ、速やかに細菌尿消失を見た。この例は、膀胱壁の病理学的変化が極めて少なかったため、容易に治癒に至ったと考えられる。

又、糖尿病で、透析が近い時期にある患者にみられた