

小児尿路感染症におけるP式血液型抗原の関与とVUR

富澤 滋・新井英夫・島袋直武・丸山健一・小暮正久*

要約： 本邦小児の尿路感染症(UTI)患児についてP式血液型抗原であるP₁表現型phenotypeの頻度と患児より分離されたE.coli株のreceptor specificityについて検討した。反復性の腎盂腎炎ではP₁の頻度は18例中11例(61.7%)、さらに、VURのない症例では12例中8例(66.7%)と健康人に比して有意に高かった。E.coli株については腎盂腎炎14例中10例がmannose resistantであり、全例がGal α 1 \rightarrow 4Gal receptorとしており、反復性腎盂腎炎の発症にP式血液型抗原が関与している可能性が示唆された。

見出し語 尿路感染症、P式血液型抗原、E.coli、Gal α 1 \rightarrow 4Gal

1 対象・方法

対象：UTIに罹患した年齢2歳~13歳で、男児10例、女児16例である(表1)。これらの患児はcleancatch specimenで 10^5 /ml以上の細菌尿が確認されている。No.1からNo.18の18例は38°C以上の発熱、CRP(++)以上の上昇、血沈1時間値25mm以上の亢進がみられ、上部UTI感染症すなわちacuteのpyelonephritisであり、1~6回の腎盂腎炎再発のエピソードを有していた。No.19から26の8例は発熱やCRPの上昇、血沈の亢進はなく、下部UTIの症例である。尿路系はIVPとVCGにより検討し、VURの程度はDwoskin-perlmutterらによるcriteriaに従った。

2 方法

1. P式血液型抗原の検索 UTI患児よりヘパリン採血しPBSにて2%の赤血球浮遊液とした。P抗原はBiotest社の抗P₁ヒト血清と患児よりの赤血球浮遊液との凝集反応にて判定した。すなわち、赤血球凝集反応陽性のものをP₁とし、陰性のものはP₂とした。また、ABO、MNの血液型についてはOrtho社の特異抗血清を用いて判定した。

2. 細菌の検索

(1) 細菌培養 患児より採取した尿はMcConkyagarを用いて培養した。グラム陰性桿菌はアピ20E、20NEにて同定し、斜面培地に保存した。培養の結果22例がE.coliで、他にMorganella morganii, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Streptococcus agalactiaeが各1例づつまたEnterococcus faecalisが2例に同定された。これらのE.coliを中心とする細菌はtryptic soy agar plateに移し、37°C overnightで培養し、その一部を2mlのPBSに入れ検索用に 10^9 /mlに調整した。

(2) 細菌の結合能

a) 細菌による赤血球凝集反応 ヒトP、 \bar{p} 、モルモット赤血球をPBSにて2%の浮菌液とし、その25 μ lと細菌浮遊液25 μ lとをスライドガラス上にてmixした。凝集反応は3分間後に観察し、一、十、++、+++とgradingをつけた。 α -methyl mannosideとの反応性は、PBSに0.5Mの α -methyl mannosideを入れたPBS suspensionを用いて検討した。すなわちmannosideを添加し凝集反応が消失するものはmannose sensitive, mannosideにより影響を受けないものをmannose resistantと

Shigeru Tomizawa, Hideo Arai, Naoya Shimabukuro, Kenichi Maruyama Tadahisa Kogure*
Dep. of Pediatrics, Gunma University School of Medicine
Dep. of Legal Medicine, St. Marianna University School of Medicine*

した。

b) 細菌(*E. coli*)によるヒト尿路上皮細胞との結合 A型・P₁非分泌型の健康人から尿路上皮細胞を採取し、*E. coli*株のsuspensionとを一緒に培養して検査した。20個のsquamous cellと20個のtransitional cellに粘着する菌数を位相差顕微鏡にてcountした。

c) *E. coli*のfimbriaeと結合するリセプターの特異性 Gal α 1 \rightarrow 4Galのリセプター特異性についてはLatex粒子にglobosideを付着させて、*E. coli*株との凝集反応を観察した。

(3) *E. coli*株のserotype O, H, K抗原は国立予防衛生研究所・第1細菌科の坂崎利一先生に検索を依頼した。

3 結 果

1. U T I 患児のP式血液型phenotypeの頻度(表2) 白人(スウェーデン人)と日本人の尿路感染症患児についてP式血液型 phenotypeの頻度を比較検討した。その結果、スウェーデンの反復性腎盂腎炎患児ではP₁の頻度は32例中27例(84%)であり、これと健康人(75%)との間には有意差はみられなかった。しかしVUR(-)については36例中35例(97%)がP₁であり、これと健康人との間には有意差がみられた。一方本邦の反復性腎盂腎炎ではP₁の頻度は18例中11例(61.1%)であり、さらにVURのないものについては12例中8例(66.7%)がP₁であり、いずれも健康人との間に有意差がみられた。下部U T IにおけるP₁の頻度は8例中2例(25%)であった。

2. *E. coli*, *pseudomonas aeruginosa*, *proteus mirabilis*, *Streptococcus agalactiae* とヒトおよびモルモット赤血球との凝集反応および α -methyl-D-mannosideによる凝集阻止反応(表3)

*E. coli*についてはmannose sensitiveの2例はヒトの赤血球とは凝集反応は弱く、モルモットの赤血球と強く反応した。一方mannose resistantの例は、とくに上部U T Iについては、1例を除いてヒト赤血球との凝集反応は強く、モルモットの赤血球とは反応しなかった。*E. coli*以外の菌についてはヒト赤血球との凝集反応はみられなかった。さらにmannose resistant typeの*E. coli*では、P抗原をもたないpの赤血球との間には凝集反応はみ

られなかった。

3. *E. coli*株の細菌学的性状とVUR(表4) serotypeについては従来より小児のpyelonephritisに関連しているとされているO抗原(0,1,2,4,6,8,16,18,75)についてみると16株中12例(75%)にこれらのO抗原が含まれていた。また、O16:K1:H6, O75:K5:H-, O1:K1:H7などのpyelonephritis-associated なclonesに属しているものが6例みられた。

haemagglutination patternについては、mannose resistant typeが16例中11例に、とくに上部U T I では14例中10例にみられ(P<0.01) mannose sensitive typeは16例中4例であった(表5)。

receptor-specificityについてはmannose resistant typeの11例は全例がP₁抗原のminimal receptorであるGal α 1 \rightarrow 4Galであり、mannoseはmannose sensitiveの4例であった(表5)。

uroepithelial cellに対する粘着については、症例1の2つの*E. coli*株と症例13を除く他の株では上皮細胞との粘着現象がみられ、transitional cellに比してsquamous cellにより多くの粘着がみられた。両者の平均で28個から100個の*E. coli*株の粘着がみられた。これをVURとの関連について検討してみるとVUR Grade I (mannose sensitive)とGrade II b (mannose resistantでもmannose sensitiveでもない)の症例では*E. coli*の粘着現象は全くみられず、Grade III (mannose resistant)の症例では*E. coli*の粘着が平均28と最低であり、VURのない症例に粘着が多くみられた。従って、mannose resistant typeでreceptorのspecificityがGal α 1 \rightarrow 4Galを示す*E. coli*株は上皮細胞との粘着をはっきり示すことが確認された。

4 考 察

ヒトのU T Iの発症にP式血液型抗原が関与していることはスウェーデンの研究グループにより明らかにされ報告されている。P式血液型のphenotypeの頻度は人種により差が大きく、白人ではP₁の頻度は75%、P₂は25%であり、日本人ではP₁31.2%、P₂68.8%で、P₁の頻度は白人に高く、U T Iが多いことが推測されている。今回は、本邦小児の

UTIの発症にP式血液型がどのように関与しているか検索し、さらにVURとの関連について検討を行なった。その結果上部UTIのP₁Phenotypeの頻度が、健康人に比してまた下部UTIに比して有意に高く、P₁を有する子供が反復性UTIに罹患しやすい傾向にあることが分った。この結果は白人、ことにスウェーデンの子供でのデータと同様であり、スウェーデンの子供ではVURのない女兒にP₁が高頻度に認められている。われわれのデータでは男児、女兒ともに含まれており、VURのないものにP₁の頻度が高かった。さらに、上部UTI患児より分離したE.coli株のreceptorではGalα1→4Galの頻度が有意に高く、E.coliと尿路上皮細胞との粘着はVURのない症例に多くみられた。LombergらはP₁型で0~1度のVURを有する反復性UTIの72%はmannose resistant typeでII~VのVURをもつものは26%にすぎなかったと報告している。またP₁赤血球との凝集反応を欠くE.coli株はVUR(-)群に比してVUR(+)群で頻度が高かったとしている。これらの事実から腎盂腎炎の発症がVUR等の尿路系の異常

がなくとも、尿路上皮細胞上に存在するP-fimbriated E.coliに対するreceptorであるglobosideにE.coliが特異的に結合することにより引き起こされることが推測される。

しかし、P₁phenotypeのヒトがなぜ腎盂腎炎に罹患しやすいのかその詳細なメカニズムは分っていない。E.coliのfimbriaeが粘着するreceptorがP式血液型抗原のglobosideであり、その機能から考えてもE.coliの腸粘膜へのcolonizationとの関連性が最も考えられる。UTIに先行してE.coliの大腸へのcolonizationが起こる。Galα1→4Galに結合するfimbriaeはpyelonephritogenic E.coli cloneに豊富にみられているので、これによって二次的に腸以外の感染、すなわちUTIが引き起こされる可能性が考えられる。今後この方面についての検討が必要と思われる。

5 文 献

Tomizawa, S., Kogure, T., Kuroume, T., Lomberg, H., Svanborg Eden, C.: P blood group and proneness to urinary tract infection in Japanese children. *Scand.J. Infect. Dis.* In press 1989.

表 1

Cases of Urinary Tract Infection

No.	Name	Age (year)	Sex	Blood group ABO	MN	P	Urine culture Bacteria	Fever (>38°C)	CRP	ESR (mm/h)	Reflux	No. of previous ep.	
1.	Y.M.	7	F	A	MN	P ₂	E. coli	10 ⁶	+	3+	54	Grade I	5
2.	N.I.	2M	M	O	M	P ₁	E. coli	10 ⁶	+	2+	11	0	2
3.	E.S.	2	F	A	M	P ₂	E. coli	10 ⁵	-	4+	60	Grade III	2
4.	A.K.	1	F	B	MN	P ₂	E. coli	10 ⁵	+	4+	93	0	3
5.	E.S.	10	F	B	MN	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	4+	70	ND	2
6.	S.I.	2	M	A	M	P ₂	E. coli	10 ⁵	+	3+	51	ND	1
7.	J.I.	13	F	AB	N	P ₂	E. coli	10 ⁶	+	2+	37	0	3
8.	N.H.	11	F	O	M	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	3+	40	0	3
9.	K.K.	7M	M	O	MN	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	6+	51	Grade I	3
10.	N.O.	8	F	O	MN	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	5+	88	0	3
11.	M.V.	5	F	A	M	P ₂	E. coli	10 ⁷	+	3+	61	0	2
12.	H.S.	6	F	B	M	P ₂	E. coli	10 ⁶	+	4+	68	0	5
13.	M.S.	6	F	A	M	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	6+	42	Grade II b	6
14.	E.K.	8	F	A	M	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	6+	68	0	2
15.	N.Y.	13	F	A	M	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	6+	70	0	1
16.	H.O.	0	M	A	N	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	5+	59	0	1
17.	T.I.	2	M	B	M	P ₁	E. coli	10 ⁶	+	3+	30	0	1
18.	U.S.	1	F	AB	MN	P ₁	E. coli	10 ⁵	+	6+	82	0	1
19.	M.K.	10	F	O	M	P ₂	E. coli	10 ⁵	-	-	9	0	5-6
20.	M.H.	5	M	AB	MN	P ₂	E. coli	10 ⁵	-	-	12	0	1
21.	T.W.	11	M	O	N	P ₂	E. coli	10 ⁵	-	-	10	0	2
22.	A.T.	5	M	O	M	P ₂	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	-	-	14	0	1
23.	Y.H.	13	F	A	N	P ₂	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁶	-	-	10	0	1
24.	Y.T.	6	F	A	M	P ₁	<i>Strept. agalactiae</i>	10 ⁶	-	-	25	0	1
25.	K.K.	10	M	AB	N	P ₂	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	-	-	9	0	1
26.	K.Y.	4	M	B	N	P ₁	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	-	-	11	0	2

No. 1~18 upper urinary tract infection

No. 19~26 lower urinary tract infection

表 2 Frequency of P blood group phenotype in Caucasian and Japanese children with urinary tract infection compared to the population at large.

Category	% P ₁	(No.)	P*
Swedish, overall	75		
recurrent pyelonephritis	84	(27/32)	n.s.
without reflux	97	(35/36)	< 0.002
Japanese, overall	31.2		
recurrent pyelonephritis	61.1	(11/18)	< 0.01
without reflux	66.7	(8/12)	< 0.005
lower UTI	25	(2/ 8)	n.s.

* Fischer's exact test

表 3 Haemagglutination of human and guinea pig erythrocytes with E. coli, Proteus, Streptococcus and Pseudomonas strain, and haemagglutination inhibition by α -Mannoside

No.	Bacteria strain	Human erythrocytes			Papain treated human erythrocytes		Guinea pig erythrocytes	α -Mannoside
		O	A	B	O			
1.	E. coli.	+	+	+	++		++	sensitive
2.	"	++	++	++	+++		-	resistant
3.	"	++	++	++	+++		-	"
4.	"	++	++	++	+++		-	"
5.	"	++	++	++	+++		++	"
6.	"	++	++	++	+++		-	"
7.	"	++	++	++	+++		-	"
10.	"	+	+	+	- or ±		-	"
15.	"	++	++	++	+++		-	"
20.	"	+	+	+	+		++	sensitive
21.	"	+	+	+	- or ±		-	resistant
21.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-		-	
22.	<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-		-	
23.	<i>Strept. agalactiae</i>	-	-	-	-		-	

表 4

Properties of the E. coli strains in the individual patients.

NO.	Strain	Serotype O: K: H	Haemagglutination		Receptor-specificity		Attachment bacteria/			Reflux
			Human	Guinea-pig	Gal α 1 - 4Gal	Mannose	Sq	Tr	Mean	
1	727	R: N:nd	-	MS	-	++	0	0	0	Grade I
1	728	8:28: -	-	MS	-	++	0	0	0	
2	741	16: 1: 6	MR	-	++	-	120	75	109	
3	739	1: 1: 7	MR	-	++	-	42	15	28	Grade II
4	733	21: N: 5	MR	-	++	-	75	45	89	
5	731	16: 1: 6	MR	MS	++	++	68	15	11	
6	737	6: 5: -	MR	-	++	-	55	0	27	
7	736	4:12: -	MR	-	++	-	100	45	72	
10	742	75: -: -	-	MR	-	-	-	-	ND	
13	732	28: S:nd	-	-	-	-	0	0	0	Grade IIb
15	729	16: 1: 6	MR	-	++	-	100	45	72	
16	730	H:52:nd	MR	-	++	-	-	-	ND	
17	734	6: 2:nd	MR	-	++	-	108	45	76	
18	738	6: 2:nd	MR	-	++	-	108	45	76	
20	735	75: 5: -	-	MS	-	++	75	15	45	
21	740	73: 5: -	MR	-	++	-	100	45	72	

Sq = squamous; Tr = transitional epithelial cell.

表 5

Receptor specificity of E. coli in relation to type of infection.

Type of UTI	No.	MR	No (%)		
			Gal α 1 - 4Gal	Other MR	MS
Upper UTI	14	10 (71.4**)	10 (71.4**)	1 (7.1)	3 (21.4)
Lower UTI	2	1	1	0	1
Total	16	11 (68.8)	12 (75.0)	1 (6.3)	4 (25.0)

* No. belonging to each haemagglutination type (%)

** P < 0.01



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:本邦小児の尿路感染症(UTI)患児についてP式血液型抗原であるP1表現型 phenotype の頻度と患児より分離されたE.coli株のreceptor specificityについて検討した。反復性の腎盂腎炎ではP1の頻度は18例中11例(61.7%)、さらに、VURのない症例では12例中8例(66.7%)と健康人に比して有意に高かった。E.coli株については腎盂腎炎14例中10例がmannose resistanであり、全例がGal 1 4Galをreceptorとしており、反復性腎盂腎炎の発症にP式血液型抗原が関与している可能性が示唆された。