

氏 名 (本籍)	ふく 福	し 士	やす 泰	お 夫
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	第	1460	号
学位授与年月日	昭和 58 年 2 月 23 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	昭和 51 年 3 月 東北大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	膀胱の感染防御機構の研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 折 笠 精 一 教授 山 本 敏 行

教授 石 田 名 香 雄

論文内容要旨

目 的

膀胱炎は泌尿器科領域において最もよくみられる感染症であるが、その再発予防法は完全には確立されていない。そこで最近膀胱の感染防御機構に関する論文が散見される様になり、排尿による Washing out phenomenon とその他のいくつかの intrinsic factor が考えられてきている。我々はそれらを更に詳細に検討するには、感染の生ずる過程を明確にする必要があると考えたが、この点を形態学的に詳細に観察した報告は少なく、多くの点が想像の域に留っていた。例えば細胞が上皮細胞内に入るのか、或は上皮細胞間隙を通して深層に達するのかすら明らかではなく、又、膀胱炎発症時に出現する多くの多核球はどこでどの様に働いているのかも明確でなかった。そこで我々は、細菌と膀胱上皮層との相互関係及び、多核球の感染防御における役割を形態学的に解明すべく、動物に実験的膀胱炎を生ぜしめ、これを電子顕微鏡を用いて経時的に観察することとした。

方 法

Wister 系雄ラットの膀胱内に大腸菌を注入し、実験的膀胱炎を作製した。菌液注入後、自由排尿とした群と尿管尿道を結紮して排尿不能の状態にした群とにわけた。更に膀胱内異物による影響をみるため、膀胱を切開してシリコンチューブをそう入して更に菌液を注入した群も作製した。又、多核球の粘膜下層における動態を観察する目的で、菌を直接粘膜下層へ接種した。各時間毎にラットを殺し膀胱を摘出、固定した。あるものには cell coat を染色する目的でルテニウムレッドを固定液に混入した。全てのブロックから多数の光顕、電顕用切片を採取した。

結 果

膀胱上皮層は3層の上皮細胞より成り、最上層細胞は細胞質内の多くの vesicle と、非対称な単位膜が concave pattern を形成する luminal membrane (以下 l. m.) によって特徴づけられていた。菌液を入れた後、自排尿下で3~5時間経過すると、細菌は l. m. 上に近接して認められる様になり、その部分の l. m. は細菌をとり囲む様に陥凹を示した。この状態をルテニウムレッドのブロック染色標本でみると、細菌、上皮細胞相方の cell coat は接触して観察された。次に細胞は膜に囲まれた状態で上皮細胞内に侵入し、やがてその phagosome とおぼしき膜は消失した。そして上皮細胞は破壊されて細菌とともに脱落した。これが wash out された後、上皮は2層となり、intermediate cell が膀胱腔に露出した。菌液注入後24時間後には上皮は3層

に回復し、細菌も上皮層にはみられなくなった。しかし異物が存在する場合には、より早期に細菌が上皮細胞内にみられ、感染も長期に渡る事が観察された。更に排尿不能の場合には24時間後にも上皮は全層破壊され、多くの細菌が基底膜上にみられた。しかし細菌の粘膜下層への侵入はみられなかった。一方、多核球の動態に注目すると、多核球は細菌が上皮細胞内に認められる様になる頃から上皮層に出現しはじめ、主として感染上皮細胞をとり囲み、隣接する健全上皮細胞との間に侵入する。しかし上皮細胞の膜は保存され、多核球は上皮層内では常に細胞間隙にのみ存在し、細菌貪食像は示さなかった。これに対し、上皮の l. m. に近接して存在する多核球には細菌貪食像がしばしば認められた。細菌を粘膜下へ接種して7時間たつと、多くの多核球が集合して細菌を貪食し、free の細菌は殆んど見当たらなかった。

考 按

最上層上皮細胞は尿の pH, Osm. の急激な変化、膀胱壁の絶え間ない伸縮に耐える為の強固な膜と特殊な構造を持つものと考えられる。膀胱腔内に細菌が侵入すると、多くは初期の排尿によって wash out されるが、一部は上皮の l. m. に付着し、その部分が陥凹し、やがて細菌を上皮細胞内にとり込む non-professional phagocytosis を受け、上皮内に侵入する。しかし、この感染上皮細胞は多核球によって隔離され、その結果として脱落を促進される事となり自からを脱落させる事によって細菌の深層への侵入を防いでいるものと考えられる。再び膀胱腔へ出た細菌は排尿による wash out を受けるか、一部は多核球による貪食を受けるであろう。ここに上皮の旺盛な再生力が加わり、感染は自然治癒へと導かれるものと考えられる。ここに何らかの因子が加わり、上皮層が全層破壊されても、基底膜には細菌侵入に対する何らかの Barrier があり、ここで細菌が留まる間に再び wash out されるか、又は多核球による貪食を受けるものと考えられる。更に何らかの因子が加わり、細菌が粘膜下層へ侵入しても、そこに集合する著しい数の多核球によって即座に貪食されるものと考えられる。この様に、膀胱は感染に対して数段にわたる防御機構を有しているが、排尿による wash out のない状態下では、intrinsic factor のみでは感染を治癒に導くことは不可能であり、intrinsic factor も、この作用と協調して初めてその効果を発揮できるものであると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

福 士 泰 夫

最も普遍的な尿路感染症である膀胱炎の発症機序，感染防御機構の詳細は不明な点が多い。そこでまず，感染発症あるいは感染防御の第一段階と考えられる細菌と膀胱粘膜の相互関係の詳細を，透過型電顕を用いて明らかにしようとしたのが本研究である。

ラット膀胱に $10^9/ml$ のE. coli 菌液 0.7 ~ 1 mlを注入し，自由に排尿できる状態で一定時間放置したのち，膀胱を摘出して電顕で観察した。その結果，まずE. coliと膀胱粘膜上皮相互の cell coatの密着が起こる。次いで細菌が，単位膜に囲まれた状態で上皮細胞質内に認められるが，この単位膜はブロック染色では染まってこないため，細胞質内であることが確認された。次いで多数の細菌が上皮細胞質内に認められ，これらの細菌はもはや単位膜に囲まれておらず，変性しているもの，分裂を起しているものが混在して認められた。やがてこれら細菌侵入を受けた上皮細胞（感染細胞）は，細菌を胞体内に含んだまま脱落してゆく。表層上皮細胞が脱落したあとは，24時間後には再生，修復された。

一方，細菌が上皮細胞内にみられるようになると，多数の多核白血球が上皮細胞間隙に出現し，さきの感染細胞に向かって遊走する。やがて多数の多核白血球は感染細胞をとり囲み，感染細胞を周囲細胞から剥離させてしまい，脱落寸前の状態とする。

以上のごとく，膀胱内に侵入した細菌と膀胱上皮細胞の相互関係，そして膀胱壁内に出現してくる多核白血球の動きを電顕を用いて詳細に追求した研究は他に類をみず，極めて新しい重要な知見である。膀胱の細菌感染に対する防御機構の重要な一面を明らかにしたことになり，学位に充分相当するものと認められる。