

Distinctive cytokine profile between acute focal
bacterial nephritis and acute pyelonephritis
in children

(急性巣状細菌性腎炎のサイトカインプロファイル
～ 急性腎盂腎炎と比較して ～)

氏名 水谷 誠

所属 山口大学大学院医学系研究科小児科学講座

令和3年1月

目次

1.	要旨	3
2.	研究の背景	3
3.	対象と方法	4
	1) 患者	
	2) 検体と解析法	
	3) 画像	
	4) 統計学的解析	
4.	結果	7
	1) 臨床検査成績	
	2) AFBN および APN 患者のサイトカイン・プロファイル	
	3) AFBN と APN を鑑別する因子	
5.	考察	9
6.	結語	11
7.	参考文献	11

1. 要旨

背景：急性巣状細菌性腎炎（acute focal bacterial nephritis：AFBN）は、腎実質内腫瘍性病変を呈し、中枢神経症状なども合併する上部尿路感染症（urinary tract infection：UTI）の重症型である。抗生物質の長期投与は腎予後を改善する可能性があり、急性腎盂腎炎（acute pyelonephritis：APN）とAFBNの早期鑑別は極めて重要であるが困難である。申請者らは、上部UTIの病態に基づきAFBNの鑑別に有効なバイオマーカーを探索した。

方法：2009年から2016年の間に山口大学医学部附属病院で治療された小児上部UTI 52症例のうち、超音波検査またはCTを実施されたAFBN（n = 17）、APN（n = 21）計38名を対象とした。臨床データおよび血清サイトカイン濃度を分析し、AFBNとAPNの鑑別を行った。

結果：AFBN患者は、APN患者と比較して有意に年齢が高く、入院時体温が高く、有熱期間が長く、神経症状合併率が高く、桿状核好中球数が多く、リンパ球数が少なく、血清プロカルシトニンおよび尿 β_2 ミクログロブリン濃度が高かった。さらに、AFBN患者はAPN患者と比較して、血清IFN（interferon）- γ 、IL（interleukin）-6、IL-10および可溶性TNF（tumor necrosis factor）受容体1（sTNFR1）濃度が有意に高値であった（すべて $p < 0.05$ ）。血清サイトカイン濃度は、互いに正の相関を示したが、多重ロジスティック回帰分析の結果、IFN- γ とIL-6の組み合わせがAFBNをAPNと区別するために最も有用な変数として抽出された（AUC= 0.86）。

結論：4つのサイトカインがAPN患者と比較してAFBN患者で高く、中でもIFN- γ およびIL-6がAFBNとAPNの鑑別に最も有用である可能性がある。

2. 研究の背景

急性巣状細菌性腎炎（acute focal bacterial nephritis：AFBN）は、腎実質内に炎症性病変を有するが、膿瘍形成を伴わない腫瘍性病変として報告された疾患概念で、上部尿路感染症（urinary tract infection：UTI）の重症型である[1]。成人では免疫不全患者でまれに発症するが、小児では尿路奇形合併例に発症する場合が大半である。AFBNは、腹部造影コンピューター断層撮影(Computed

Tomography: CT) 検査、あるいは超音波検査によって診断され [2,3]、急性腎盂腎炎 (acute pyelonephritis : APN) と腎膿瘍の中間形態を示す [4,5]。AFBN は、腹部造影 CT によって検出された病変パターンによって、単純型 AFBN と複雑型 AFBN の二つの型に分類可能と提唱されている [6,7]。これによると、腹部造影 CT で帯状、あるいは楔状の病変として描出される単純型 AFBN は重症の APN と判断され、腎膿瘍へは進行しないとされる。一方で、複雑型 AFBN は腎膿瘍の初期段階と考えられている [6,7]。

AFBN と APN は、いずれも高体温、あるいは意識の変容などを認める頻度が高く、敗血症を合併する疾患であるが、AFBN は APN に比し、遷延する発熱と痙攣合併例が多く、膿尿を認める頻度が少ないと報告されている [8,9]。さらに AFBN では、治療抵抗性、あるいは腎臓瘢痕形成リスクが高いとされ、APN との鑑別が重要であるとされる [10,11]。AFBN が APN と腎膿瘍の中間に位置づけと言うのみでは説明できない病態が存在すると考えられる。

AFBN の診断は、造影 CT 検査の方が超音波検査よりも感度および特異度が高いとされる [10,11]。AFBN で腎予後を良好に導く標準的治療法は、抗生物質の 3 週間投与とされ、APN での治療とは期間が異なる [12]。適切な治療法を選択するためにも、早い段階で AFBN と APN を鑑別することは有用と考えられるが、小児の CT 検査では、放射線被曝のリスクを考慮する必要があり、また年齢によっては不動維持目的で鎮静剤を投与する必要がある。

AFBN 患者において発熱時の血清インターフェロン(interferon: IFN) - γ 濃度は、健常対照より高いと報告されているが [13]、AFBN と APN とを鑑別する有用なバイオマーカーは報告されていない。

本研究では AFBN と APN とを鑑別するバイオマーカーの確立と病態の解明を目指して、AFBN および APN 患者の発熱時末梢血幼若好中球数、リンパ球数、血清中プロカルシトニン (procalcitonin : PCT) 値、IFN- γ 値、およびインターロイキン(interleukin: IL)-6 値を測定し、比較検討した。

3. 対象と方法

3-1) 患者

2009 年 1 月から 2016 年 4 月までの期間に、山口大学医学部附属病院に入院

した 15 歳未満の上部 UTI 患者を対象とした。52 名が本研究に登録された (図 1)。診断時および治療経過中の臨床所見および検査所見をカルテから後方視的に記録した。すべての患者は、“体温 > 38.0°C” を満たし、かつ、尿培養陽性 または 腰背部痛あるいは腎実質内腫瘤性病変 のいずれかを満たした。腎実質内腫瘤性病変は、スクリーニングエコー検査 (n = 52)、および/または 造影 CT (n = 23) で確認した。尿培養陽性は、経尿道カテーテル法または中間尿で得られた尿中の単一細菌 5×10^4 コロニー形成単位/ mL 以上の検出 と定義した [14]。画像所見に基づいて 19 名の AFBN および 33 名の APN が診断された。検体が不十分、または同意が得られなかった 14 名の患者を除外し、造影 CT により 確定診断した 17 名の AFBN 患者、および 21 名の APN 患者 (うち 1 名は単純型 AFBN) を分類した。腎膿瘍を来した患者は認めなかった。すべての AFBN 患者に抗生物質静脈内投与 (セフメタゾール、セフォタキシム、ピペラシリン、もしくはメロペネム) を 2 週間、続いて経口投与 (セファクロルもしくはスルファメトキサゾールトリメトプリム) を 1 週間実施した。APN 患者にはすべて、抗生物質の静脈内投与と経口投与を合計 2 週間実施した。また、対象群として、敗血症を来した患者 (急性細菌性肺炎 6 名、蜂巣炎 2 名、菌血症 1 名、急性気管支炎 1 名、急性咽頭炎 1 名、急性化膿性中耳炎 1 名) の検討も行った。本研究は、山口大学医学部附属病院の治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会 (No. 2013-205-3) の承認を得て行った。

3-2) 検体と解析

インフォームドコンセントを得た後、血液および尿検体を採取した。血清は血液検体の残りから速やかに分離し、測定まで -20°C で保存した。

好中球、リンパ球および血小板を含む血球数は、Sysmex XN-3000 アナライザー (Sysmex corporation、神戸、日本) で測定した。幼若好中球の数を顕微鏡で測定した。C 反応性タンパク質 (C-reactive protein : CRP)、フェリチン、血清 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -microglobulin : β_2 MG)、尿 β_2 MG および α_1 -ミクログロブリン (α_1 -microglobulin : α_1 MG) は、JCA-BM6070 アナライザー (日本電子光学研究所、昭島、日本) でラテックス凝固比濁分析法を用いて測定した。D-ダイマーは、Coapresta 2000 分析装置 (Sekisui medical corporation、中央区、東京、日本) でラテックス凝固比濁分析法を用いて測定した。PCT は、Cobas 8000 分析装置 (Roche Diagnostics K.K.、港区、東京、日本) で電気化学発光

イムノアッセイ (electro-chemiluminescence immunoassay : ECLIA) を用いて測定した。尿 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (N-acetyl-β-D-glucosaminidase : NAG) は、JCA-BM6070 分析装置で光学密度法を用いて測定した。尿中肝型脂肪酸結合タンパク質 (liver-type fatty acid binding protein : L-FABP) は、ルミパルス (Lumipulse) G1200 分析装置 (Fujirebio corporation、中央区、東京、日本) で化学発光酵素免疫アッセイ (chemiluminescent enzyme immunoassay : CLEIA) を用いて測定した。尿蛋白は、JCA-BM 6070 分析装置で酵素法を用いて測定し、クレアチニン (creatinine : Cr) で補正した。基準値は以下の通りであった : CRP < 0.15 mg /dL、PCT < 0.05 ng /mL、フェリチン 6.0~80.0 ng /mL、血清 β₂MG < 2.0 mg /L、尿 β₂MG < 250μg/L、尿 α₁MG < 30,000μg/L、尿 Cr < 0.68 g /L、尿 NAG 0.9~2.4 U /gCr、尿 L-FABP < 8.5μg/gCr。

血清IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) -α およびIFN-γ濃度は、BD™ Cytometric Bead Array ヒトTh1 / Th2 サイトカインキットII (BD Biosciences、San Jose、CA、USA) を用いて測定した。可溶性TNF-受容体1 (soluble TNF-receptor 1 : sTNFR1) 濃度は、ヒトsTNFR1 / TNFR SF1A Quantikine酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) キット (R&D Systems、Minneapolis、MN、USA) を用いて測定した。検出限界は以下の通りであった : IL-2 および IL-4 2.6 pg /mL、IL-6 3.0 pg /mL、IL-10 および TNF-α 2.8 pg /mL、IFN-γ 7.1 pg /mL、sTNFR1 1.2 pg /mL。

3-3) 画像

超音波検査を行い、日本人小児の基準に基づいて、左右の腎長径 (標準偏差 [SD]) を評価した [15]。UTI 発症の 2 週間後に逆行性膀胱尿道造影を実施し、膀胱尿管逆流 (vesicoureteral reflux : VUR) の有無を確認した。さらに 4 か月後、腎シンチグラフィ (99mtechnetium dimercaptosuccinic acid renal scan) を行い、腎瘢痕の有無について評価した。腎瘢痕の定義は、日本逆流性腎症フォーラム分類 [16] に従い、腎一側の相対核種摂取率が 45%未満の場合、または画像的に欠損部位が存在することとした。

3-4) 統計学的解析

臨床検査データ、およびサイトカインデータの分布解析で、IFN-γ、IL-6、IL-10、

PCT、および尿 β_2 MG/ Cr 濃度において非対称性を認めた。そのため、データを対数変換して非対称性を修正した。AFBN 群と APN 群の年齢分布に差があったため、各パラメータの年齢に関連した変化を線形回帰分析によって評価した。この分析で、リンパ球および血小板数、sTNFR1 濃度が年齢と統計的に有意に相関することが示された。したがって、すべての患者の値を 2.5 歳（すべての患者の平均年齢）の予測レベルに移行し、補正した。

二群間比較は、マンホイットニー検定、カイ二乗検定を用いて実施した。パラメータ間の関連性は、スピアマンの相関係数を用いて分析した。さらに、AFBN と APN の鑑別に寄与した因子を分析するために、多重ロジスティック回帰分析を行った。統計解析は、StatFlex Ver6.0 (Artech Co.、大阪、日本) を用いて行った。

4. 結果

4-1) 臨床検査成績

表 1 に AFBN、APN 患者および対照群の臨床所見および検査成績を示す。性差はみられなかった。AFBN 患者は、APN 患者と比較して有意に年齢が高く ($p = 0.013$)、最高体温が高く ($p = 0.0032$)、有熱期間が長く ($p = 0.0003$)、および痙攣合併率が高かった ($p = 0.019$)。診断時の検査成績に関しては、幼若好中球数 ($p = 0.0015$)、リンパ球数 ($p = 0.0004$)、血小板数 ($p = 0.039$)、PCT ($p = 0.001$)、尿 β_2 MG/ Cr ($p = 0.014$) が APN 群よりも AFBN 群で高値だった。他の血液または尿生化学は、AFBN 群と APN 群とで有意差は認めなかった。対照群は、APN 群よりも治療後の有熱期間が長く ($p = 0.021$)、発症後の有熱期間が AFBN 群よりも短かった ($p = 0.038$) が、AFBN 群と対象群の間に有意差はなかった。

超音波検査で評価した腎長径の左右差は、AFBN 群では APN 群よりも大きかった (中央値, 範囲: 1.85, 1.77~4.48 vs. -0.195, 2.92~1.88, $p = 0.016$)。VUR 合併率と UTI 発症 4 か月後における腎癒痕の有病率は、AFBN 群と APN 群で有意差はなかった (それぞれ 63% vs. 32%、および 50% vs. 33%)。細菌尿、尿培養陽性および起因菌についても、AFBN 群と APN 群の間に有意差は認めなかった。

4-2) AFBN および APN 患者のサイトカイン・プロファイル

血清サイトカイン濃度を、AFBN 群、APN 群および対照群の間で比較した (図 2)。AFBN 群は、APN 群に比較して血清 IL-6 (中央値: 162 vs. 63.7 pg/mL, $p < 0.001$)、IL-10 (18.7 vs. 3.7 pg/mL, $p = 0.004$)、IFN- γ (94.0 vs. 27.1 pg/mL, $p = 0.005$) および sTNFR1 (4,100 vs. 3,400 pg/mL, $p = 0.006$) 濃度で有意に高値を示した。AFBN 群はまた、対照群に比較して血清 IL-6 ($p = 0.023$)、IL-10 ($p = 0.0068$)、IFN- γ ($p = 0.0024$) および sTNFR1 ($p = 0.0002$) 濃度で有意に高値を示した。IL-2、IL-4 および TNF- α 濃度は、3 群間で有意差はなかった。

上部 UTI の病態における重要なサイトカインを求めるために、4 つのサイトカインと 8 つの臨床変数との関連性を検討した。これらの変数は、表 1 および 図 2 のごとく、AFBN 群と APN 群との間に有意差のあるものを抽出した (図 3)。IL-6、IFN- γ および sTNFR1 は、関連する変数の数が多かった。IL-6 には 5 変数 ($5/12 = 0.42$; 正の相関: 入院時体温、幼若好中球数、PCT、腎長径左右差、sTNFR1)、IFN- γ にも 5 変数 ($5/12 = 0.42$; 正の相関: 年齢、入院時体温、有熱期間、治療後有熱期間、尿 β_2 MG/ Cr、sTNFR1)、sTNFR1 には 7 変数 ($7/12 = 0.58$; 正の相関: 入院時体温、幼若好中球数、尿 β_2 MG/ Cr、IL-6、IL-10、IFN- γ ; 負の相関: リンパ球数) を認めた。

4-3) AFBN と APN を鑑別する因子

AFBN 群と APN 群を鑑別する有効なマーカーを同定するために、多重ロジスティック回帰分析 (multiple logistic regression analysis: MLRA) を行った。ステップワイズ法により、IFN- γ および IL-6 濃度上昇が、AFBN を APN と区別するための因子として抽出された。IFN- γ 濃度については、95%信頼区間 (confidence interval: CI) を有するオッズ比 (odds ratio: OR) は 1.87 (1.11~3.16) であり、IL-6 濃度については、OR は 2.64 (1.22~5.74) であった (表 2)。得られたロジスティック回帰式は以下の通りであった。

$$p = \frac{1}{1 + \exp^{-X}}$$

$$X = -9.993 + 0.9024 \times \log(\text{IFN-}\gamma \text{ pg/mL}) + 1.4009 \times \log(\text{IL-6 pg/mL})$$

ここで、 p は、ある症例が AFBN である確率を表す。IFN- γ および IL-6 濃度上昇の組み合わせによる AFBN 予測確率は、曲線下面積 (area under the curve: AUC) として 0.86 であった。一方、2 つのパラメータ INF- γ および IL-6

について独立して計算された AUC は、それぞれ 0.77 および 0.82 であった (図 4)。

5. 考察

本研究の注目すべき結果は、診断時に血清 IL-6、IL-10、IFN- γ および sTNFR1 濃度が、AFBN において APN より高値であったことである。特に、診断時の高い血清 IFN- γ および IL-6 濃度は、AFBN と APN の鑑別に有用であった。これらの結果は、IFN- γ および IL-6 産生が、AFBN および APN の臨床症状において中心的役割を果たしていることを示唆した。

これまでの研究では、AFBN患者のサイトカインに関する報告は2つのみであった。Kashiwagi らは、AFBN患者では、IL-6とIL-10ではみられなかったが、IFN- γ の血清濃度が、健常対照よりも高値であったと報告した [13]。Kometani らは、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (mild encephalopathy with reversible splenic lesion : MERS) を伴う2人のAFBN患者において、血清IL-6濃度の著明な上昇を報告した [17]。これらの研究では血清サイトカイン濃度の比較は、AFBN患者とAPN患者との間でなされてはいなかった。本研究では、APN患者に比してAFBN患者において高サイトカイン血症が顕著であることを初めて明らかにした。IL-6、IFN- γ 、IL-10、およびsTNFR1の高値は、炎症性サイトカインおよび抗炎症性サイトカインの過剰産生を示唆する。

これまでに AFBN 患者と APN 患者の間で有意差のある臨床的パラメータとして、発症年齢、最高体温、有熱期間 [8,10]、診断時の両側腎臓サイズの差異 [3] が報告されている。神経症状合併率、幼若好中球およびリンパ球数、血清 PCT 濃度および尿 β_2 MG/ Cr が、APBN 患者と APN 患者との間で著しく異なることは報告されていなかった。本研究では、AFBN の特徴であるリンパ球減少が、発熱に関連した 3 つのパラメータ (最高体温、有熱期間、治療後有熱期間)、sTNFR1 および IL-10 濃度との間に負の相関を示すことを明らかにした。

リンパ球枯渇はしばしば重症細菌感染症で起こる [18,19]。リンパ球減少が活性化誘導性細胞死によるものだとすると、本結果は、AFBN が APN よりも強い炎症を誘発することを示唆している。PCT は、重症細菌感染において高値であると考えられている。Tahar らは、小児 APN における腎実質細胞アポトーシスにおける PCT の生理学的役割を報告した [20]。また、感染した腎実質にお

いて、リポ多糖体 (LPS) が TNF- α 、IL-1 および IL-6 の産生を誘導することが明らかにされた [21]。これらの報告により、UTI 患者における PCT 濃度と IL-6 濃度に密接な関連があることが支持された。IFN- γ は、血管内皮細胞上のヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) クラス I 分子の成分の一つである β_2 MG 発現を促進する。したがって、尿 β_2 MG 濃度は IFN- γ 産生のマーカーとなる [22,23]。血清 β_2 MG 濃度が 4.5 mg/L を超える場合や尿細管障害がある時に、 β_2 MG は尿へ漏出する [24]。本研究で β_2 MG の血清濃度と尿中濃度の間にみられた相違は、 β_2 MG の半減期が短いことによって説明できる [25]。AFBN 患者と APN 患者の間には、尿 α_1 MG/Cr、尿 NAG/Cr、尿 L-FABP/Cr 濃度などの尿細管マーカーに有意差はみられなかった。これらの結果から、AFBN 患者における尿 β_2 MG 濃度の上昇は、血中 IFN- γ 産生の程度を反映していると考えられた。

申請者らは、AFBN 患者および APN 患者において、IFN- γ といくつかの変数との間に密接な関連があることを初めて明らかにした。IFN- γ は、上部 UTI の炎症に関わる中心的なサイトカインとして機能し、その高い血中濃度は過度の炎症反応を反映する。

AFBN 患者の重要なテーマとして、過剰発現されたサイトカインの産生源がある。UTI に対する初期の免疫応答は、自然免疫を中心に構成される [26-28]。重症細菌感染症患者では、血清 IL-6、TNF- α 、IL-10 濃度が上昇するが、血清 IFN- γ 濃度は敗血症の重症度と逆相関する [29]。対照的に、AFBN または APN の敗血症において、IFN- γ 濃度は全身性炎症応答と関連して増加する。尿路上皮細胞は IL-6 を産生し [30]、腎臓に常在するマクロファージおよびマスト細胞は、活性化し TNF- α および IL-10 を産生する [31,32]。これらのサイトカインは AFBN の腫瘍性病変から過剰生産される可能性がある。この病変は、間質性浮腫および血管内への好中球集簇によって引き起こされる血管内浮腫を契機とする虚血を含む [33]。動物モデルにおいて虚血後の腎から単離された CD8⁺ T 細胞が、対照の腎から単離されたものよりも多くの IFN- γ を産生することが報告されている [34]。末梢 CD8⁺ T 細胞、ナチュラルキラー細胞、および $\gamma\delta$ T 細胞は、循環血液中 IFN- γ の主要な産生源である [35,36]。特に、 $\gamma\delta$ T 細胞は、CD4 および CD8 の発現を欠き、古典的な主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex : MHC) クラス I またはクラス II 提示分子とは独立して抗原を認識し、自然免疫と獲得免疫を橋渡しすると推測される。

サルモネラ感染患者において、循環血漿中 $\gamma\delta T$ 細胞は IFN- γ の主な産生源である [37]。しかし、敗血症を来す腎臓疾患において、IFN- γ 産生細胞が主に循環血液中に存在するのか、または腎尿路組織に存在するのかについての報告はない。上部尿路感染症患者のリンパ球活性化および血清 IFN- γ 濃度上昇に関するさらなる研究は、APN、AFBN および腎膿瘍の連続的な病因を明らかにするのに役立つと考えられる。

この観察研究にはいくつかの限界がある。研究集団は小さかった。すべての AFBN 患者が造影 CT による診断を受けたが、APN 患者の 81% (17 人) には、造影 CT を実施していなかった。より多くの患者において現在の結果を確認するためには、さらなる前向き研究が必要である。

6. 結語

本研究の結果は、IL-6、IL-10、IFN- γ および sTNFR1 は、UTI の疾患過程における典型的なサイトカインであり得ることを示唆している。多変量解析によって、IFN- γ および IL-6 が、APN 患者と AFBN 患者を鑑別するのに有用であることが示された (表 2)。UTI において、より高い血清 IFN- γ および IL-6 濃度が、炎症の強さを表すとすれば、AFBN は単に APN から腎膿瘍への移行期としての病態である可能性がある。AFBN の発症機序を明らかにするためには、AFBN 患者の尿路感染症に対する自然免疫応答について調べる必要がある。

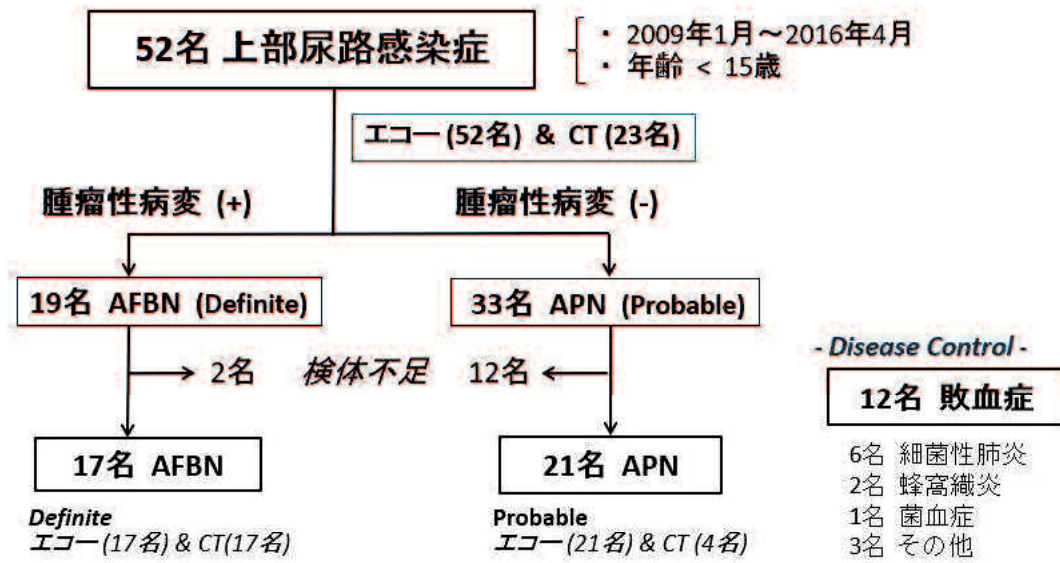
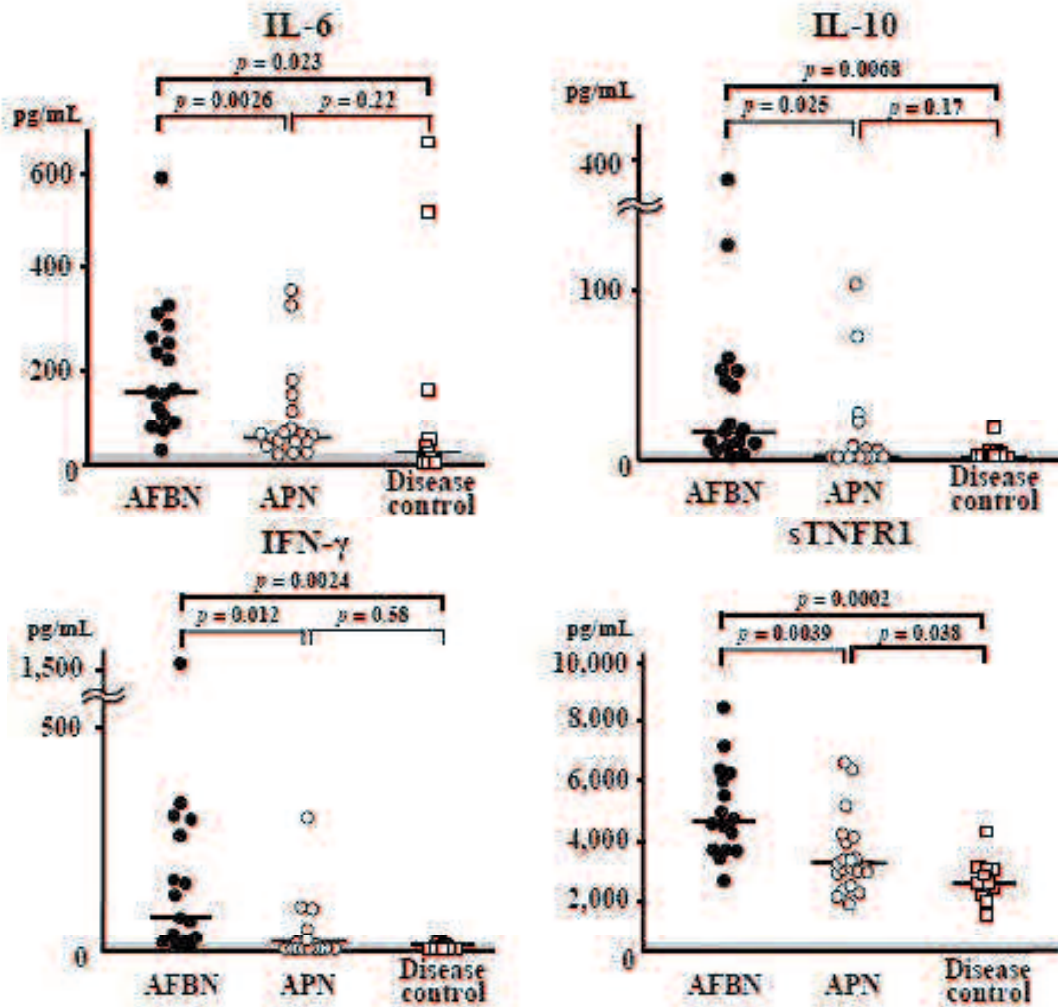


図 1. AFBN および APN 患者の選択フローチャート



各バーは中央値を示す。

網掛け領域は、検出可能範囲を表す (IL-6; < 3.0 pg / mL; IL-10; < 2.8 pg / mL; IFN-γ; < 7.1 pg / mL および sTNFR1; < 1.2 pg / mL)。

AFBN、APN および対象群それぞれの中央値および範囲 (pg / mL) は、IL-6 : 162, 23.4- 591 (n = 17) vs 63.7, 15.2- 362 (n = 21) vs 23.8, 2.4- 648 (n = 12)、IL-10 : 18.7, 1.60- 377 (n = 17) vs 3.7, 2.70- 109 (n = 21) vs 2.8, 1.9- 27 (n = 12)、IFN-γ: 94.0, 8.7- 1,510 (n = 17) vs 27.1, 0- 307 (n = 21) vs 12.8, 4- 43.6 (n = 12) および sTNFR1: 4,760, 2,710- 8,420 (n = 16) vs 3,420, 1,960- 6,590 (n = 21) vs 2,640, 1,670- 4,130 (n = 12)。

AFBN : 急性巣状細菌性腎炎、APN : 急性腎盂腎炎。

図 2. AFBN、APN および 対照群 における
(A) IL-6、(B) IL-10、(C) IFN-γ および (D) sTNFR1 の 血清濃度

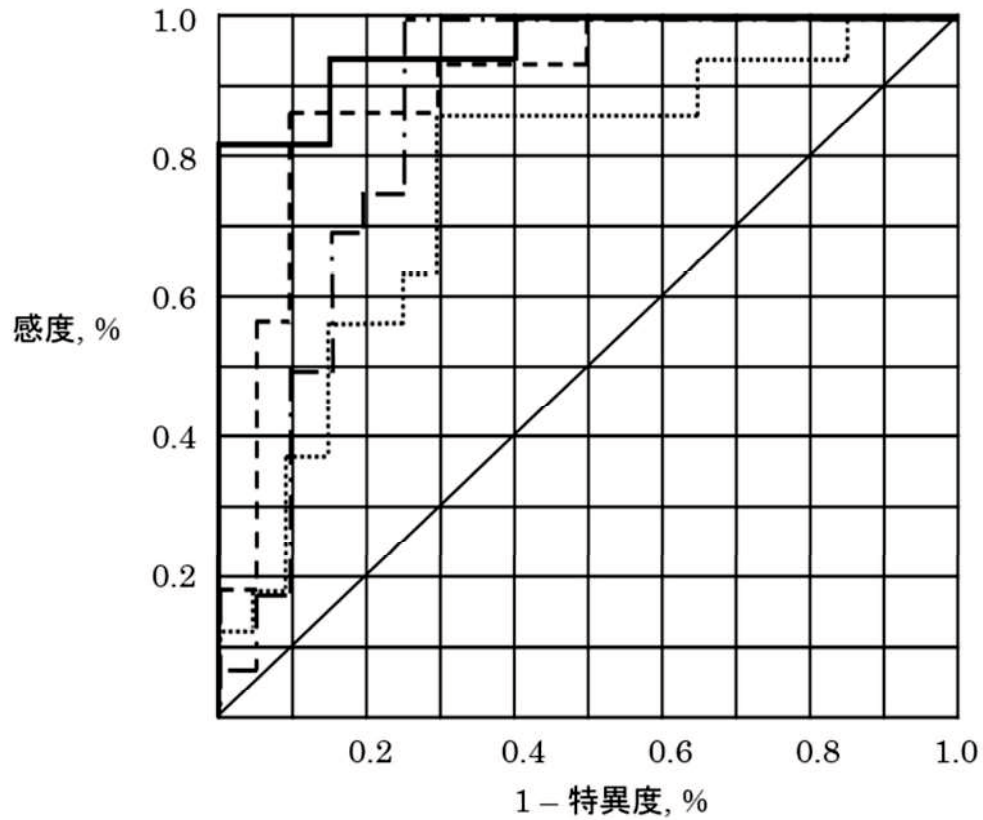
	有熱期間 **	有熱期間 ***	幼若好中 球	リンパ球	血小板	尿β ₂ MG/Cr	腎長径 左右差 (SD)	IL-6	IL-10	IFN-γ	sTNFR1
有熱期間*	rs 0.49	0.36	0.41	-0.41	0.38	0.52	0.27	0.40	0.17	0.55	0.49
	p-value 0.0023	0.033	0.024	0.013	0.045	0.0071	0.20	0.013	0.32	0.0003	0.0022
有熱期間**	rs	0.59	0.35	-0.37	0.42	0.34	0.30	0.20	0.26	0.62	0.24
	p-value	0.0002	0.066	0.025	0.029	0.092	0.16	0.23	0.11	<0.0001	0.16
有熱期間***	rs		0.19	-0.59	0.28	0.30	0.15	0.079	0.19	0.36	0.23
	p-value		0.34	0.0002	0.17	0.15	0.48	0.65	0.28	0.032	0.19
幼若好中球	rs			-0.23	0.66	0.39	0.31	0.57	0.33	0.23	0.48
	p-value			0.23	0.0004	0.082		0.0009	0.077	0.22	0.0075
リンパ球	rs				-0.33	-0.41	-0.28	-0.21	-0.42	-0.26	-0.45
	p-value				0.086	0.043	0.17	0.21	0.0099	0.12	0.0060
PCT	rs					0.25	-0.28	0.56	0.31	0.20	0.29
	p-value					0.26		0.0018	0.11	0.31	0.15
尿β ₂ MG/Cr	rs						0.38	0.38	0.095	0.50	0.72
	p-value							0.065	0.65	0.010	0.0001
腎長径	rs							0.41	0.089	0.20	0.37
左右差 (SD)	p-value							0.040	0.67	0.34	0.074
IL-6	rs								0.31	0.21	0.39
	p-value								0.059	0.22	0.016
IL-10	rs									0.30	0.46
	p-value									0.067	0.0043
IFN-γ	rs										0.33
	p-value										0.049

網掛けされた各マトリックスは、2つの変数間の有意な相関を示す。

*発症から入院までの最高体温 **発症後の有熱期間

***治療後の有熱期間 rs：相関係数

図 3. AFBN および APN 全 38 症例における連続変数の相関行列



$$P = \frac{1}{1 + \exp^{-X}}$$

$$X = -9.993 + 0.9024 \times \log(\text{IFN-}\gamma \text{ pg/mL}) + 1.4009 \times \log(\text{IL-6 pg/mL})$$

AUC: area under the curve.

----- : 血清 IFN- γ 濃度(AUC $0.77 \pm \text{SD } 0.077$).

..... : 血清 IL-6 濃度 (AUC $0.82 \pm \text{SD } 0.075$).

———— : 血清 IFN- γ 濃度 & 血清 IL-6 濃度 (AUC $0.86 \pm \text{SD } 0.059$).

図 4. ROC 曲線の 感度 と 1- 特異度

表 1. 患者背景と臨床症状

	AFBN	APN	Disease control	p-value		
				AFBN vs APN	AFBN vs Disease control	APN vs Disease control
症例数	17	21	12			
男:女	13:4	16:5	7:5	1.00	0.42	0.43
年齢, 歳	2.1 (0.1 - 14.7)	0.5 (0.1 - 7.0)	3.3 (0.6 - 10.1)	0.013	0.98	0.0001
発熱						
最高体温, °C	40.0 (39.0 - 41.0)	39.0 (37.8 - 41.0)	39.9 (37.9 - 41.6)	0.0032	0.62	0.17
有熱期間*, 時間	104 (30 - 164)	38 (8 - 90)	75 (34 - 170)	0.0003	0.80	0.021
中枢神経症状	4 24%	0 0%	2 17%	0.032	1.00	0.13

表 2. 検査成績

	AFBN	APN	Disease control	p-value		
				AFBN vs APN	AFBN vs Disease control	APN vs Disease control
白血球 / μ L	17,500 (4,805 - 32,600)	16,640 (7,100 - 32,800)	19,600 (9,580 - 40,500)	1.00	0.66	0.75
好中球* / μ L	14,500 (3,350 - 23,800)	10,200 (4,540 - 17,100)	13,400 (6,750 - 35,400)	0.21	0.98	0.46
幼若好中球* / μ L	1,310 (514 - 3,870)	482 (0 - 1,420)	960 (254 - 7,345)	0.0015	0.68	0.037
リンパ球** / μ L	1,730 (563 - 6,840)	5,020 (1,080 - 13,500)	3,270 (912 - 8,480)	0.0004	0.065	0.29
血小板**, $\times 10^4$ / μ L	33.3 (11.8 - 61.2)	41.1 (25.9 - 62.8)	37.4 (18.3 - 71.0)	0.10	0.31	0.95
CRP, mg/dL	7.4 (0.9 - 14.2)	6.0 (0.4 - 14.1)	9.9 (0.1 - 28.8)	0.72	0.52	0.29
プロカルシトニン* ng/mL	7.1 (0.1 - 78.2)	0.7 (0.1 - 2.9)	0.39 (0.09 - 15.2)	0.0042	0.055	0.99

* 統計解析は利用可能なデータを有する症例において実施した。

症例数; AFBN: APN: 対照群; 発症後の有熱期間 16:21:8、治療後の発熱期間 16:20:8、好中球 17:20:12、幼若好中球 13:17:12、リンパ球 17:20:12、プロカルシトニン 17:11:11、D ダイマー 17:21:10、フェリチン 9:8:0、血清 β_2 MG 8:7:0、尿 β_2 MG 13:12:0、尿 α_1 MG 7:7:0、尿 NAG 13:11:0、尿 L-FABP 6:6:0、腎臓サイズの左右差 17:8:0、遠隔期腎瘢痕 14:15:0

7. 参考文献

- [1] A.T. Rosenfield, M.G. Glickman, K.J. Taylor, M. Crade, J. Hodson, Acute focal bacterial nephritis (acute lobar nephronia). *Radiology*, 132 (1979), 553-561
- [2] J.K. Lee, B.L. McClennan, G.L. Melson, R.J. Stanley, Acute focal bacterial nephritis: emphasis on gray scale sonography and computed tomography. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 135 (1980), 87-92
- [3] C.H. Cheng, Y.K. Tsau, S.Y. Hsu, T.L. Lee, Effective ultrasonographic predictor for the diagnosis of acute lobar nephronia. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 23 (2004), 11-14
- [4] M. Shimizu, K. Katayama, E. Kato, S. Miyayama, T. Sugata, K. Ohta, Evolution of acute focal bacterial nephritis into a renal abscess. *Pediatr. Nephrol.*, 20 (2005), 93-95
- [5] R.I. McCoy, A.B. Kurtz, M.D. Rifkin, M.B. Kodroff, M.M. Bidula, Ultrasound detection of focal bacterial nephritis (lobar nephronia) and its evolution into a renal abscess. *Urol. Radiol.*, 7 (1985), 109-111
- [6] C.H. Cheng, Y.K. Tsau, T.Y. Lin, Is acute lobar nephronia the midpoint in the spectrum of upper urinary tract infections between acute pyelonephritis and renal abscess?. *J. Pediatr.*, 156 (2010), 82-86
- [7] J.N. Sheu, Acute lobar nephronia in children. *Pediatr. Neonatol.*, 56 (2015), 141-142
- [8] C.C. Yang, P.L. Shao, C.Y. Lu, Y.K. Tsau, I.J. Tsai, P.I. Lee, L.Y. Chang, L.M. Huang, Comparison of acute lobar nephronia and uncomplicated urinary tract infection in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 43 (2010), 207-214
- [9] T. Seidel, E. Kuwertz-Bröking, S. Kaczmarek, M. Kirschstein, M. Frosch, M. Bulla, E. Harms, Acute focal bacterial nephritis in 25 children. *Pediatr. Nephrol.*, 22 (2007), 1897-1901
- [10] C.H. Cheng, Y.K. Tsau, C.J. Chang, Y.C. Chang, C.Y. Kuo, I.J. Tsai, Y.H. Hsu, T.Y. Lin, Acute lobar nephronia is associated with a high incidence of renal scarring in childhood urinary tract infections. *Pediatr. Infect Dis. J.*, 29 (2010), 624-628

- [11] C.H. Cheng, Y.K. Tsau, T.Y. Lin, Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia. *Pediatrics*, 117 (2006), e84-e89
- [12] C.H. Cheng, Y.K. Tsau, S.Y. Chen, T.Y. Lin, Clinical courses of children with acute lobar nephronia correlated with computed tomographic patterns *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 28 (2009), 300-303
- [13] Y. Kashiwagi, H. Kawashima, S. Nara, M. Ushio, S. Nishimata, Marked elevation of interferon- γ in acute focal bacterial nephritis. *Clin. Exp. Nephrol.*, 16 (2012), 656-657
- [14] American Academy of Pediatrics, Committee on quality improvement subcommittee on urinary tract infection, practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*, 103 (1999), 843-852
- [15] E. Kikuchi, M. Shimoda, Sonographic assessment of kidney length in Japanese children *Nihon Shoni Jinzobyō Gakkai Zasshi. Japanese J. Pediatric Nephrol.*, 23 (2010), 85-91
- [16] H. Nakai, H. Kakizaki, R. Konda, Y. Hayashi, S. Hosokawa, S. Kawaguchi, H. Matsuoka, K. Nonomura, et al., Prospective study committee of reflux nephropathy forum japan, clinical characteristics of primary vesicoureteral reflux in infants: multicenter retrospective study in Japan. *J. Urol.*, 169 (2003), 309-312
- [17] H. Kometani, M. Kawatani, G. Ohta, S. Okazaki, K. Ogura, M. Yasutomi, A. Tanizawa, Y. Ohshima, Marked elevation of interleukin-6 in mild encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) associated with acute focal bacterial nephritis caused by *Enterococcus faecalis*. *Brain Dev.*, 36 (2014), 551-553
- [18] C.P. de Jager, P.T. van Wijk, R.B. Mathoera, J. de Jongh-Leuvenink, T. van der Poll, P.C. Wever, Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit. Care*, 14 (2010), R192
- [19] D.H. Wyllie, I.C. Bowler, T.E. Peto, Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J. Clin. Pathol.*, 57 (2004), 950-955

- [20] H.B. Tahar, Y. Coulais, M. Tafani, F. Bouissou, Procalcitonin implication in renal cell apoptosis induced by acute pyelonephritis in children. *Infect. Drug Resist.*, 1 (2008), 17-20
- [21] M. Oberhoffer, W. Karzai, A.M. Hellmann, Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit. Care Med.*, 27 (1999), 1814-1818
- [22] S.M. Ouda, A.M. Khairy, A.E. Sorour, M.N. Mikhail, Serum Beta-2 microglobulin: a possible marker for disease progression in Egyptian patients with chronic HCV related liver diseases. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 16 (2015), 7825-7829
- [23] L. Zhao, B. Purandare, J. Zhang, B.M. Hantash, β_2 -Microglobulin-free HLA-G activates natural killer cells by increasing cytotoxicity and proinflammatory cytokine production. *Human Immunol.*, 74 (2013), 417-424
- [24] L. Wibell, Studies on β_2 -microglobulin in patients and normal subjects. *Acta Clin. Belg.*, 31 (1976), 14-26
- [25] F.A. Karlsson, T. Groth, K. Sege, L. Wibell, P.A. Peterson, Turnover in humans of beta 2-microglobulin: the constant chain of HLA-antigens. *Eur. J. Clin. Invest.*, 10 (4) (1980 Aug), 293-300
- [26] B. Becknell, A. Schwaderer, D.S. Hains, J.D. Spencer, Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 11 (2015), 642-655
- [27] Y. Renata, H. Jassar, R. Katz, A. Hochberg, R.R. Nir, A. Klein-Kremer, Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur. J. Pediatr.*, 172 (2013), 769-774
- [28] J.D. Spencer, A.L. Schwaderer, B. Becknell, J. Watson, D.S. Hains, The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol.*, 29 (2014), 1139-1149
- [29] D.W. Jekarl, J.Y. Kim, S. Lee, M. Kim, Y. Kim, K. Han, S.H. Woo, W.J. Lee, Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: a multiplex analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 53 (2015), 575-581

- [30] J. Song, M.J. Duncan, G. Li, C. Chan, R. Grady, A. Stapleton, S.N. Abraham, A novel TLR4-mediated signaling pathway leading to IL-6 responses in human bladder epithelial cells. *PLoS Pathog.*, 3 (2007), e60
- [31] M. Schiwon, C. Weisheit, L. Franken, S. Gutweiler, A. Dixit, C. Meyer-Schwesinger, J.M. Pohl, N.J. Maurice, et al., Crosstalk between sentinel and helper macrophages permits neutrophil migration into infected uroepithelium. *Cell*, 156 (2014), 456-468
- [32] C.Y. Chan, A.L. St John, S.N. Abraham, Mast cell interleukin-10 drives localized tolerance in chronic bladder infection. *Immunity*, 38 (2013), 349-359
- [33] M. Majd, A.R. Nussbaum Blask, B.M. Markle, E. Shalaby-Rana, H.G. Pohl, J.S. Park, R. Chandra, K. Rais-Bahrami, et al., Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with ^{99m}Tc-DMSA SPECT, spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model. *Radiology*, 218 (2001), 101-108
- [34] M. Ascon, D.B. Ascon, M. Liu, C. Cheadle, C. Sarkar, L. Racusen, H.T. Hassoun, H. Rabb, Renal ischemia-reperfusion leads to long term infiltration of activated and effector-memory T lymphocytes. *Kidney Int.*, 75 (2009), 526-535
- [35] J. Zhu, H. Yamane, W.E. Paul, Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu. Rev. Immunol.*, 28 (2010), 445-489
- [36] A. Diefenbach, M. Colonna, S. Koyasu, Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity*, 41 (2014), pp. 354-365
- [37] T. Hoshina, K. Kusuhara, M. Saito, Y. Mizuno, T. Hara, NKRP1A+ $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infection. *Human Immunol.*, 73 (2012), 623-628

この学位論文は、Mizutani M, Hasegawa S, Matsushige T, Ohta N, Kittaka S, Hoshide M, Kusuda T, Takahashi K, Ichihara K, Ohga S, Distinctive inflammatory profile between acute focal bacterial nephritis and acute pyelonephritis in children, *Cytokine*. 99: P.24-29 (Nov.2017) に原著論文として発表したものから、データを引用して作成しました。