

## 【総説】

## 腎盂腎炎発症のメカニズム解析と腎機能保護に関する研究の動向

松本 哲朗

産業医科大学名誉教授\*

(平成 27 年 12 月 7 日受付・平成 27 年 12 月 16 日受理)

腎盂腎炎は小児、若年女性、高齢者および何らかの基礎疾患を有する患者に多くみられる感染症である。腎盂腎炎後の腎瘢痕形成は高血圧、腎機能障害、末期腎不全等につながる問題のある疾患でもある。腎盂腎炎においては、腎局所での組織障害が腎瘢痕形成の原因となる。尿路病原性大腸菌 (UPEC) は、腎盂腎炎の主な原因菌となるが、UPEC は P 線毛や Type 1 線毛などの付着素等の virulence factor を有しており、腎への定着と同時に innate immunity 反応を起こす。粘膜上皮では、UPEC の付着に伴って、いくつかの刺激伝達系を介して、炎症性サイトカインの産生を促し、炎症細胞の局所への浸潤につながる反応を起こす。尿中サイトカインの測定は、腎盂腎炎の炎症の程度や瘢痕形成のマーカーともなりうる。腎瘢痕形成の予防は、腎盂腎炎治療において、重要な位置を占めるため、多くの薬剤について検討が行われている。ステロイド、COX-2 阻害剤、活性酸素消去剤、ウリナスタチン、アンギオテンシン II 受容体拮抗剤などが考えられている。より安全で有効な投与方法や新規薬剤の開発が望まれる。

**Key words:** pyelonephritis, renal scarring, P pili, type 1 pili, innate immunity

尿路感染症 (UTI) は頻度の高い細菌感染症であり、上部尿路感染症である腎盂腎炎も頻度が高く、小児においては、腎に瘢痕を形成し、有効ネフロン減少から過透過 (Hyperfiltration) となり、腎硬化症を呈し、高血圧や腎障害、終末期腎不全などの原因となる<sup>1)</sup>。急性腎盂腎炎は米国では年間 25 万人の患者が発生しているとされ、その死亡率は 10~20% とされている<sup>2,3)</sup>。最近では、糖尿病をはじめとする感染抵抗性の減弱した患者や高齢者などの増加により、腎盂腎炎の重症化もみられ、有病率や死亡率の高い感染症となってきた。

腎盂腎炎は、多くの場合、尿流に逆行して上行性に細菌が腎実質内に侵入して起こる。膀胱尿管逆流現象 (VUR) は、尿の逆流に伴って、膀胱内へ侵入した細菌を容易に腎へ到達可能とし、繰り返す腎盂腎炎の原因となる。VUR に伴った頻回に起こった腎盂腎炎から、腎瘢痕を呈し、腎機能障害にいたった一連の病態を Reflux nephropathy と呼び、このような病態を呈さないように予防することの重要性が叫ばれている。しかし、明らかな VUR を有さない患者にも腎盂腎炎は起こりえることであり、宿主側要因と細菌側要因の相互作用によって感染が成立することとなる。

#### I. 腎盂腎炎における細菌側要因

急性腎盂腎炎の 80% の症例から、大腸菌 (*Escherichia coli*) が分離される<sup>4)</sup>。大腸菌のうち、UTI を起こすものは、尿路病原性大腸菌 (UPEC) と呼ばれ、尿路での病原性を発揮するための種々の病原因子 (Virulence factor) を有しており、その遺伝子は pathogenic island と呼

ばれる遺伝子群に存在し、菌の定着、侵入、病変形成などに関与している。これらの病原因子には、細菌表面に存在するものと分泌されるものに大別される<sup>5)</sup>。

UPEC の病原因子のうち、尿路粘膜への付着定着に関与する細菌線毛 (fimbriae または pilus) とその先端に存在する付着素 (adhesin) が重要である。UPEC においては、Type 1 線毛と P 線毛が良く研究されており、それぞれの線毛の付着素は *fimH* と *papG* 遺伝子に支配されている<sup>6)</sup>。これらの付着素は、生体側のレセプターと特異的に結合することにより感染症の発症に関与する。生体側のレセプターは、Type 1 線毛に対しては、マンノース残基を有する glycoprotein であり、尿路粘膜の Uroplakin Ia と IIIa に結合する<sup>7-9)</sup>。P 線毛は、Gal $\alpha$  (1,4) Gal 構造を有する Glycosphingolipid とされている<sup>10)</sup>。Type 1 線毛は、動物モデルで良く解析されており、大腸菌の生体内での生存に関与し、尿路粘膜に炎症を惹起し、尿路粘膜への侵入と Biofilm 形成をとおして、その増殖にも関与することが報告されている<sup>11-13)</sup>。一方、P 線毛は、尿路への付着とともに、尿路粘膜に存在する ceramide を遊離させることにより、局所の炎症を惹起する<sup>14)</sup>。さらに、Type 1 線毛と P 線毛は協調的に作用し、腎ネフロン完全閉塞をもたらす、腎盂腎炎の発症に関与し、腎盂腎炎の本質的な病態の形成に作用しているとも考えられている<sup>15)</sup>。

\*福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

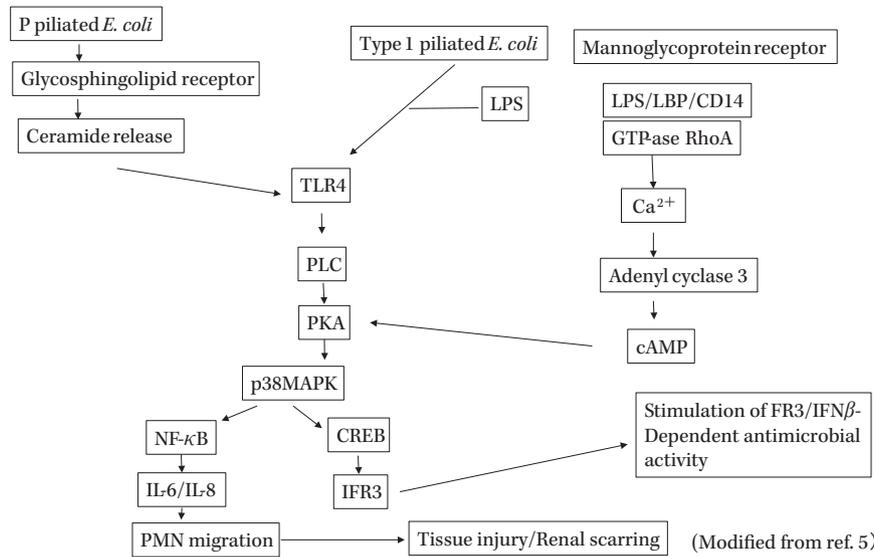


Fig. 1. Signal transduction in uroepithelial cells.

## II. 腎盂腎炎と innate immunity

腎盂腎炎における宿主側因子としては、初期防御として作用する innate immunity が重要な要素として知られている<sup>6)</sup>。感染菌の腎への侵入に伴って、尿路粘膜からの各種インターロイキン (IL) が産生され、IL-6、IL-8、IL-17A などが白血球やマクロファージなどの炎症細胞の局所への遊出を促し、細菌の増殖を抑える。これらの一連の初期防御機構を innate immunity と呼んでいる。これらの反応は原因菌の排除に役立つものであるが、一方では、局所の破壊をもたらす、引いては腎瘢痕形成につながる反応となる。したがって、この炎症反応をうまく制御し、その後の腎障害を抑制しながら、感染菌の排除を行うことが重要となる<sup>16)</sup>。

UPEC の腎細胞への付着に伴って、上皮細胞は innate immunity 反応を起こすが、その出発点は、尿路上皮細胞の Toll like receptor (TLR) である<sup>17,18)</sup>。TLR には、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TLR11 などが知られているが、TLR4、TLR5、TLR11 が尿路粘膜に存在することが確認されている<sup>19,20)</sup>。これらのレセプターが、UPEC の病原因子を認識すると、炎症性サイトカインおよび抗菌ペプチドなどの産生シグナルを出す<sup>6)</sup>。このようなシグナルは、UPEC の付着により、上皮内の刺激伝達系を刺激し、NF-κB の刺激と核内移行をもたらす、IL-6 や IL-8 をコードしている遺伝子の転写を核内で起こす<sup>20)</sup>。したがって、NF-κB が IL-6 や IL-8 などの炎症性サイトカインの誘導に関与する重要な因子となる<sup>5)</sup>。IL-8 は、いくつかのケモカイン (CXCR1 や CXCR2) を介して、白血球の遊走を刺激する。このような NF-κB を介する経路以外にも、いくつかの経路によって、innate immunity が活性化されることも考えられている<sup>18)</sup>。また、Type 1 線毛の付着素である FimH 蛋白も TLR4 を直接刺激することが報告され、両方の付着素が協調的に作用しているこ

とも考えられる<sup>21,22)</sup>。

一方、ヒトの培養細胞を使った実験では、UPEC の P 線毛が腎上皮のレセプターである glycosphingolipid が、細胞膜で ceramide を遊離し、TLR4 をとおして、いくつかの経路を経て、IFR3 (interferon regulatory transcription factor) の刺激につながるとされており、IFR3 が炎症反応誘導のキーポイントとなる<sup>23)</sup> (Fig. 1)。これらの防御機構の研究から、TLR4 などの遺伝子多型 (polymorphism) が腎盂腎炎の罹患率に影響することは容易に想像できることである<sup>24,25)</sup>。

## III. 尿中サイトカイン濃度測定の意義

UPEC の付着に始まる尿路粘膜への刺激に反応した innate immunity 反応により、IL-6、IL-8 などの炎症性サイトカインが血中、尿中に分泌される。そこで、白血球の尿中への誘導により、尿路感染症の診断に用いられる膿尿をもたらす。さらに、尿中のサイトカインを測定することにより、尿路感染症の部位診断、即ち、膀胱炎などの下部尿路感染症と上部尿路感染症との鑑別や腎盂腎炎治療の効果判定、その後の腎障害に関する予後診断などに使用することができる<sup>26,27)</sup>。特に、小児では部位診断が困難であることと腎盂腎炎後の瘢痕形成が多いことなどから、その重要性が指摘されている<sup>28~31)</sup>。小児での腎盂腎炎と腎瘢痕の診断には、Dimercaptosuccinic acid (DMSA) シンチが利用されている<sup>32)</sup>。しかし、DMSA シンチは、患者に対する侵襲が大きな検査であり、特別な設備を必要とし、コストの面でも問題となる。そこで、サイトカインやプロカルシトニン、ラクtofエリン、sIgA、α1-ミクログロブリンなど種々のバイオマーカーを利用することが考えられている<sup>33)</sup>。そのなかで、IL-8 の尿中濃度の測定は、腎における炎症の指標となり、また、腎瘢痕の有無とも相関する。したがって、腎盂腎炎の治療においては、これらを指標とすることの有用性も

示唆されている<sup>34, 35)</sup>。

#### IV. 腎盂腎炎に伴う腎瘢痕形成とその予防法

小児においては、腎盂腎炎後、26.5～57%に腎瘢痕形成が起こるとされており、成人においても、その頻度は高いことが報告されている<sup>36～38)</sup>。したがって、腎瘢痕形成を抑制しながら、腎盂腎炎治療を行うことが必要である。そのためには感染初期のinnate immunity反応や持続的な炎症反応を腎局所で抑制することが必要となる。即ち、局所で炎症を起こさず、感染菌のみを排除することが理想的である。このような観点から、腎瘢痕形成を抑制する方法として、適正な抗菌薬による早期治療が重要である。しかし、診断の遅れによる抗菌薬投与開始の遅延や投与された抗菌薬に対する耐性化による治療困難例には、腎での強い炎症反応に起因する瘢痕形成が起こると考えられる。

そこで、コルヒチンやサイクロフォスファミドなどにより、白血球の遊走を阻害することが実験的には有効とされている<sup>39～41)</sup>。しかし、感染症治療にこれらの薬剤を使用することは安全性の面から困難である。したがって、抗菌薬投与と同時に瘢痕形成を防止する有効で安全な薬物の併用を考える必要がある。

好中球は、細菌を貪食し食胞で2種類の抗菌物質を放出する。1つは、酸素依存性の活性酸素や過酸化水素などであり、もう1つは、非酸素依存性のラクトフェリン、リゾゾーム、エラスターゼなどの顆粒内の酵素である。

実験的には、腎盂腎炎後の瘢痕形成に対して、活性酸素が影響していることが報告されている<sup>42)</sup>。したがって、活性酸素に対するscavengerやantioxidantが腎組織を保護し、腎瘢痕形成の防止に有用であることが知られている。そのような作用を有するものとして、メラトニン、オキシトシン、ダブソン、エブセレン、カフェイン酸フェニルエステルなどが検討され、実験的に有効であることが報告されている<sup>43～47)</sup>。Antioxidant活性を有するvitamin類の効果もみられ、Vitamin AとEの組み合わせが良いとされている<sup>48)</sup>。また、ロイコトルエン受容体阻害剤のMentelukastが活性酸素による腎障害を抑制することも報告されている<sup>49)</sup>。

さらに、非酸素依存性物質の抑制に関しても多くの研究がなされている。好中球のエラスターゼ阻害作用を有するウリナスタチンは、好中球のライソゾーム膜の安定化を図ることにより、白血球の産生する各種蛋白分解酵素の遊離を抑制することから、腎盂腎炎後の瘢痕形成抑制作用の強いことが知られており、臨床的な有用性が期待される<sup>50)</sup>。また、炎症部でのプロスタグランジン抑制に働く非ステロイド系抗炎症剤も、候補薬剤として考えられる。このようなシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤として、イブプロフェン、ケトプロフェンの有用性を証明する研究が行われている<sup>51, 52)</sup>。また、TNF- $\alpha$ 阻害作用を有するペンチキシフィリンも効果的とされ、さら

に、勃起障害治療薬として、発売されているタダラフィルが、腎盂腎炎に伴う種々の炎症反応に抑制的に作用することも報告されている<sup>53, 54)</sup>。即ち、タダラフィルなどのフォスホジエステラーゼ-5(PDE-5)阻害剤は、炎症性サイトカインや活性酸素の消去作用を有していることから、瘢痕形成抑制作用が考えられる。その他の薬剤としては、補体系の抑制剤であるコブラ毒因子(cobra venom factor)の有用性も指摘されている<sup>55)</sup>。また、ロサルタンなどのアンギオテンシンII受容体拮抗剤がトランスフォーミング増殖因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )の発現低下に関与することから腎瘢痕形成抑制作用のあることが報告されている<sup>56)</sup>。

また、ステロイドに関しても、よく検討されている。デキサメサゾンの投与は、抗菌薬との併用で尿中IL-6およびIL-8の濃度を低下させ、豚のVURに伴う腎盂腎炎モデルを使用して、腎盂腎炎後の瘢痕形成を抑制することが報告されている<sup>57～60)</sup>。さらに、経口メチルプレドニゾロンの3日間という短期間投与を多数の小児例で行い、効果的で、安全性にも問題がなく、腎盂腎炎症状の改善が早いことから、入院期間の短縮につながり、コスト的にも良好であることが報告されている<sup>61)</sup>。したがって、現時点で臨床的な有用性が判明しているのは、ステロイドであるが、さらなる安全性と有効性の検討が必要と思われる。

#### V. おわりに

腎盂腎炎の治療は、抗菌薬の投与が中心であり、早期診断・早期治療開始が、腎に障害を残すことなく、治療に導く確実な方法である。しかし、発熱を伴う疾患は多く、必ずしも腎盂腎炎の正確な診断は容易ではない。また、起炎菌の分離培養・薬剤感受性検査には時間を要するため、腎盂腎炎の初期治療は経験的な(Empiric)治療とならざるをえない。さらに、昨今の抗菌薬に対する耐性菌の増加は、適正な抗菌薬による早期治療を困難としている。したがって、感染早期から腎瘢痕形成を防止する薬剤の投与を行う必要がある。ウリナスタチン、COX-2阻害剤、ステロイド、アンギオテンシンII受容体拮抗剤などを除けば、臨床的に使用可能な薬剤は少ない。これらの薬剤の使用法に関する詳細な研究とともに、より安全で、有効な薬剤の開発が望まれる。そのためには、腎盂腎炎発症に伴うinnate immunity反応から炎症にいたる過程を理解し、炎症過程の制御を可能とする安全な薬剤の開発が望まれる。

#### 謝 辞

本論文は平成27年度志賀潔・秦佐八郎記念賞を受賞した研究内容を総説にまとめたもので、心より感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Dillon M J, Goonasekera C D: Reflux nephropathy. J

- Am Soc Nephrol 1998; 9: 2377-83
- 2) Schmidt B, Copp H L: Work-up of pediatric urinary tract infection. *Urol Clin North Am* 2015; 45: 519-26
  - 3) Ramakrishnan K, Scheid D C: Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005; 71: 933-42
  - 4) Hooton T M: The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 303-32
  - 5) Bien J, Sokolova O, Bozko P: Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 681473
  - 6) Spencer J D, Schwaderer A L, Beckneil B, Watson J, Hains D S: The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1139-49
  - 7) Thumbikat P, Berry R E, Schaeffer A J, Klumpp D J: Differentiation-induced uroplakin III expression promote urothelial cell death in response to uropathogenic *E. coli*. *Microb Infect* 2009; 11: 57-65
  - 8) Thumbikat P, Berry R E, Zhou G, Billips B K, Yaggie R E, Zaichuk K T, et al: Bacteria-induced uroplakin signaling mediates bladder response to infection. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000415
  - 9) Hull R A, Gill R E, Hsu P: Construction and expression of recombinant plasmids encoding type 1 or D-mannose resistant pili from a urinary tract infection *Escherichia coli* isolate. *Infect Immun* 1981; 33: 933-8
  - 10) Kaper J B, Nataro J P, Mobley H L: Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 123-40
  - 11) Martinez J J, Mulvey M A, Schilling J D, Pinkner J S, Hultgren S J: Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J* 2000; 19: 2803-12
  - 12) Oelschlaeger T A, Dobrindt U, Hacker J: Virulence factors of uropathogens. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 33-8
  - 13) Schembri M A, Klemm P: Biofilm formation in a hydrodynamic environment by novel fimh variants and ramifications for virulence. *Infect Immun* 2001; 69: 1322-8
  - 14) Fischer H, Ellstrom P, Ekstrom K, Gustafsson L, Svanborg C: Ceramide as a TIR4 agonist; a putative signaling intermediate between sphingolipid receptors for microbial ligands and TLR4. *Cell Microbiol* 2007; 9: 1239-51
  - 15) Melican K, Sandoval R M, Kader A, Josefsson L, Tanner G A, Molitoris B A, et al: Uropathogenic *Escherichia coli* P and Type 1 fimbriae act in synergy in a living host to facilitate renal colonization leading to nephron obstruction. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1001298
  - 16) Glauser M P, Meylan P, Bille J: The inflammatory response and tissue damage. The example of renal scars following acute renal infection. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 615-22
  - 17) Frendeus B, Waschtler C, Hedlund M, Fischer H, Samuelson P, Svensson M, et al: *Escherichia coli* P fimbriae utilize the Toll-like receptor 4 pathway for cell activation. *Mol Microbiol* 2001; 40: 37-51
  - 18) Zhang D, Zhang G, Hayden M S, Greenblatt M B, Bussey C, Flavell R A, et al: A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004; 303: 1522-6
  - 19) Gluba A, Banach M, Hannam S, Mikhailidis D P, Sarrowics A, Rysz J: The role of Toll-like receptors in renal diseases. *Natl Rev Nephrol* 2010; 6: 224-35
  - 20) Song J, Abraham S N: TLR-mediated immune responses in the urinary tract. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11: 66-73
  - 21) Mossman K L, Mian M F, Lauzon N M, Gyles C L, Lichty B, Mackenzie R, et al: Cutting edge: FimH adhesion of type 1 fimbriae is a novel TLR4 ligand. *J Immunol* 2008; 181: 6702-6
  - 22) Schwartz D J, Kalas V, Pinkner J S, Chen S L, Spaulding C N, Dodson K W, et al: Positively selected FimH residues enhance virulence during urinary tract infection by altering FimH conformation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 15530-7
  - 23) Fischer H, Lutay N, Ragnarsdóttir B, Yadav M, Jönsson K, Urbano A, et al: Pathogen specific, IRF3-dependent signaling and innate resistance to human kidney infection. *PLoS Pathog* 2010; 6: E1001109
  - 24) Godaly G, Ambite I, Svanborg C: Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 88-96
  - 25) Cheng C H, Lee Y S, Tsau Y K, Lim T Y: Genetic polymorphisms and susceptibility to parenchymal renal infection among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 309-14
  - 26) Sakumoto M, Matsumoto T, Mochida O, Takahashi K, Sakuma S, Kumazawa J: Urinary concentrations of cytokines in patients with pyelonephritis and cystitis. *J Infect Chemother* 1998; 4: 24-7
  - 27) Matsumoto T, Takahashi K: Prevention of renal scarring following bacterial pyelonephritis. *Infect Urol* 2000; 13: 4
  - 28) Mohkam M, Karimi A, Karimi H, Sharifian M, Armin S, Dalirani R, et al: Urinary interleukin-8 in acute pyelonephritis of children. A before-after study. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2: 193-6
  - 29) Kajbaf T Z, Valavi E, Nikfar R, Najafi R, Forouzan A, Heidari M: Diagnostic accuracy of interferon-8 in differentiation of acute pyelonephritis from cystitis in children. *Asian Journal of Cell Biology* 2015; 10: 57-65
  - 30) Haraoka M, Senoh K, Ogata N, Furukawa M, Matsumoto T, Kumazawa J: Elevated interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring and/or vesicoureteral reflux. *J Urol* 1996; 155: 678-80
  - 31) Sheu J N, Chen S M, Meng M H, Lue K H: The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 885-90
  - 32) Tramma D, Hartzistylianou M, Gerasinou G, Lafazanis V: Interleukin-6 and interleukin-8 in the urine of children with renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1525-30
  - 33) Majd M, Rushton H G: Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl*

- Med 1992; 22: 98-111
- 34) Nanda N, Juthani-Mehta M: Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection - a systematic review. *Biomark Insights* 2009; 4: 111-21
- 35) Renata Y, Jassar H, Katz R, Hochberg A, Nir R R, Klein-Kremer A: Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 769-74
- 36) Lin K Y, Chiu N T, Chen M J, Lai L H, Huang J J, Wang Y T, et al: Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 362-5
- 37) Faust W C, Diaz M, Pohl H G: Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapt-succinic acid literature. *J Urol* 2009; 181: 297-8
- 38) Raz R, Sakran W, Chazan B, Colodner R, Kunin C: Long-term follow-up of women hospitalized for acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1014-20
- 39) Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M: Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 115-8
- 40) Matsumoto T, Mizunoe Y, Sakamoto N, Kumazawa J: Suitability of colchicine and superoxide dismutase for the suppression of renal scarring following an infection with bacteria showing mannose-sensitive pili. *Nephron* 1990; 56: 130-5
- 41) Matsumoto T, Haraoka M, Mizunoe Y, Kubo S, Takahashi K, Tanaka M, et al: Renal scarring is enhanced by phorbol myristate acetate following infection with MS-piliated bacteria. *Nephron* 1993; 64: 405-9
- 42) Matsumoto T, Mizunoe Y, Ogata N, Tanaka M, Kumazawa J: Role of superoxide in renal scarring following infection by MS-piliated bacteria. *Urol Res* 1991; 19: 229-33
- 43) Sener G, Tuğtepe H, Velioglu-Oğünç A, Cetinel S, Gelik N, Yeğen B C: Melatonin prevents neutrophil-mediated oxidative injury in *Escherichia coli*-induced pyelonephritis in rats. *J Pineal Res* 2006; 41: 220-7
- 44) Biyikli NK, Tuğtepe H, Sener G, Velioglu-Oğünç A, Cetinel S, Midilloğlu S, et al: Oxytocin alleviates oxidative renal injury in pyelonephritic rats via a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides* 2006; 27: 2249-57
- 45) Mochida O, Matsumoto T, Mizunoe Y, Sakamoto M, Abe J, Kumazawa J: Preventive effect of Dapson on renal scarring following MS-piliated bacterial infection. *Chemotherapy* 1998; 44: 36-41
- 46) Haraoka M, Matsumoto T, Mizunoe Y, Takahashi K, Kubo S, Koikawa Y, et al: Effect of ebselen on renal scarring in rats following renal infection. *Chemotherapy* 1995; 41: 208-13
- 47) Celik S, Gorur S, Aslatas O, Erdogan S, Ocak S, Haverdi S: Caffeic acid phenethyl ester suppresses oxidative stress in *Escherichia coli*-induced pyelonephritis in rats. *Mol Cell Biochem* 2007; 297: 131-8
- 48) Bennet B T, Mazzaccaro R J, Chopra N, Melman A, Franco I: Suppression of renal inflammation with vitamin A and E in ascending pyelonephritis in rats. *J Urol* 1999; 161: 1681-4
- 49) Tuğtepe T, Sener G, Cetinel S, Velioglu-Oğünç A, Yeğen B C: Oxidative renal damage in pyelonephritic rats is ameliorated by montelukast, a selective leukotriene CystLT1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2007; 557: 69-75
- 50) Matsumoto T, Haraoka M, Mizunoe Y, Takahashi K, Kubo S, Sakamoto M, et al: Preventive effect of ulinastatin on renal scarring in a rat model of pyelonephritis induced direct or ascending infection. *Nephron* 1995; 69: 65-70
- 51) Huang A, Palmer L S, Hom D, Anderson A E, Kushner L, Franco I: Ibuprofen combined with antibiotics suppresses renal scarring due to ascending pyelonephritis in rats. *J Urol* 1999; 162: 1396-8
- 52) Bahat Özdoğan E, Özdemir T, Arslansoyu Çamlar S, Imamoğlu M, Cobanoğlu Ü, Sönmez B, et al: Could pyelonephritic scarring be prevented by anti-inflammatory treatment? An experimental model of acute pyelonephritis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 134940
- 53) Yagmurlu A, Boleken M E, Ertoy D, Ozsan M, Gokcora I H, Dindar H: Preventive effect of pentoxifylline on renal scarring in rat model of pyelonephritis. *Urology* 2003; 61: 1037-41
- 54) Zhu C Y, Liu M, Li W, Zhai W, Che J P, Yan Y, et al: Preventive effect of phosphodiesterase 5 inhibitor tadalafil on experimental post-pyelonephritic renal injury in rats. *J Surg Res* 2014; 186: 253-61
- 55) Sullivan M J, Harvey R A, Shimamura T: The effects of cobra venom factor, an inhibitor of the complement system, on the sequence of morphological events in the rat kidney in experimental pyelonephritis. *Yale J Biol Med* 1977; 50: 267-73
- 56) Khalil A, Tullus K, Burman L G, Jaremko G, Brauner A: Angiotensin II type 1 receptor antagonist (losartan) down-regulates transforming growth factor-beta in experimental acute pyelonephritis. *J Urol* 2000; 164: 186-91
- 57) Sharifian M, Anvaripour N, Karimi A, Fahimzad A, Mohkam M, Dalirani R, et al: The role of dexamethasone on decreasing urinary cytokines in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1511-6
- 58) Pohl H G, Rushton H G, Park J S, Majd M: Adjunctive oral corticosteroids reduce renal scarring: the piglet model of reflux and acute experimental pyelonephritis. *J Urol* 1999; 162: 815-20
- 59) Haraoka M, Matsumoto T, Mizunoe Y, Ogata N, Takahashi K, Kubo S, et al: Effect of prednisolone on renal scarring in rats following infection with *Serratia marcescens*. *Ren Fail* 1993; 15: 567-71
- 60) Haraoka M, Matsumoto T, Takahashi K, Kubo S, Tanaka M, Kumazawa J: Suppression of renal scarring by prednisolone combined with ciprofloxacin in ascending pyelonephritis in rats. *J Urol* 1994; 151: 1078-80
- 61) Huang Y Y, Chen M J, Chiu N T, Chou H H, Lin K Y,

Chiou Y Y: Adjunctive oral methylprednisolone in pediatric acute pyelonephritis alleviates renal scar-

ring. *Pediatrics* 2011; 128: e496-504

## Review of studies for mechanisms of pyelonephritis and renal scarring

Tetsuro Matsumoto, MD, PhD

University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

Pyelonephritis is a common bacterial infection in children, young women, elderly patients and patients who have underlying diseases. Renal scarring after pyelonephritis is problematic because of subsequent hypertension, impaired renal function or end-stage renal failure. Inflammatory processes in the kidney are responsible for renal tissue damage and scarring. Uropathogenic *Escherichia coli*(UPEC) is the common cause of pyelonephritis and the ability of UPEC to induce pyelonephritis is associated with the expression of various virulence factors including adhesive molecules, such as P- or Type 1-fimbriae which have adhesins at the very tip of their structure. UPEC facilitates a host innate immunity response through specific binding to receptors in uroepithelial cells. Several signal transduction pathways are activated resulting in the production of inflammatory cytokines which lead to the accumulation of polymorphonuclear leukocytes, macrophages and other inflammatory cells in the kidney tissue. The urinary concentration of these cytokines represents a possible biomarker of the severity of the inflammatory response or the degree of tissue damage resulting in renal scarring. Prevention of renal scarring after pyelonephritis depends on an early diagnosis, and rapid and effective antimicrobial treatment. Animal and clinical studies revealed various anti-inflammatory modalities including steroids, COX-2 inhibitors, antioxidants, angiotensin II receptor inhibitors and others to prevent renal scarring after pyelonephritis. Further studies are necessary to find more effective and safer drugs to prevent renal scarring during the treatment of pyelonephritis.