# *Corynebacterium* 属による感染結石形成に関する実験的研究

滋賀医科大学泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）
新井　豊，友吉　唯夫
神戸市立中央市民病院泌尿器科（部長：竹内　秀雄）
竹　内　秀　雄

# AN EXPERIMENTAL STUDY OF INFECTION STONE FORMATION BY *CORYNEBACTERIUM* SPECIES

Yutaka Arai, Tadao Tomoyoshi
*Department of Urology, Shiga University of Medical Science*
Hideo Takeuchi
*Department of Urology, Kobe City General Hospital*

The relationship between infection stone and *Corynebacterium* species was investigated *in vitro* and *in vivo*. Urease activity of urease-splitting *Corynebacterium* species was evaluated by 2 methods; an increase in pH of human urine after inoculation of *Corynebacterium* species and direct measurement of urease activity of $10^7$ CFU organisms from amounts of ammonia by indophenol method. Formation of infection bladder stone was induced in male Wistar rats by implanting a zinc disc and inoculating $10^6$ CFU organisms surgically into the bladder. Urine was alkalinized by the inoculation of *Corynebacterium renale, C. pilosum* and group D2 *Corynebacterium*. *C. renale* and *C. pilosum* had strong urease activity, and group D2 *Corynebacterium* had moderate activity. *C. pseudodiphtheriticum* did not produce the elevation of urinary pH and had little urease activity. Infection stones were formed in 100% of rats by inoculation of *C. renale* and *C. pilosum* and 88% of rats by group D2. Urinary pH was elevated in all inoculated rats. In conclusion, *C. renale, C. pilosum* and group D2 *Corynebacterium* may play a role in formation of infection stones.

(Acta Urol. Jpn. **43**: 115–121, 1997)

**Key words**: Experimental study, Infection stone, Urease activity, *Corynebacterium* species

## 諸　　言

リン酸マグネシウムアンモニウムやカーボネイトアパタイトなどの感染結石は，尿路結石の15～20％にみられ，その形成には細菌のウレアーゼ活性が関与している[1,2]　臨床では感染結石を有する患者において，尿や手術的に摘出した結石の内部より *Proteus mirabilis (P. mirabilis)* などの尿素分解細菌がしばしば培養によって検出される．しかし，感染結石であるにもかかわらず，尿や結石より尿素分解細菌が分離されない症例が少なからずみられ[3,4]，これらの一部には *Ureaplasma urealyticum (U. urealyticum)* が結石形成に関与している[5,6]，との報告もある．

近年，グラム陽性桿菌である *Corynebacterium* が各種臨床材料から分離されており，この細菌の病原性が問題となってきた[7]　泌尿器科領域でも，*Corynebacterium* による尿路感染症の報告が散見され[8~13]，また，*Corynebacterium* group D2（*C.* group D2）や *Corynebacterium* group F1（*C.* group F1）感染による尿路結石症の報告もみられる[14,15]　そこで，今回，*Corynebacterium* のウレアーゼ活性や感染結石形成について *in vitro*，*in vivo* で検討したので報告する．

## 方　　法

実験に用いた *Corynebacterium* は，国立大阪病院臨床検査科より分与を受けた標準菌株および臨床分離株であり，内訳は *Corynebacterium renale (C. renale)* 2株，*Corynebacterium pseudodiphtheriticum (C. pseudodiphtheriticum)* 1株，*Corynebacterium pilosum (C. pilosum)* 1株，*C.* group D2 2株の計4菌種6株であり，いずれもウレアーゼ陽性である．これらの細菌を3日間，ウマ血液寒天培地（極東化学社製）にて培養し，以下の実験に使用した．

【実験1（*in vitro*）】

まず，各細菌のウレアーゼ活性を，尿のアルカリ化作用より検討した．4菌種6株の *Corynebacterium* を $10^7$ colony forming units (CFU)/ml に調節した．この菌液1mlを健常人の尿9mlに混入し37°Cに保

ち，6，12，24時間で pH メーター（堀場製作所製）にて pH を測定した．pH の上昇が少ない尿では，さらに36時間の pH も測定をした．そして，12，24，36時間の尿中細菌数も調べた．また，塩類の沈澱の有無についても観察した．尿 9 ml に滅菌蒸留水 1 ml を加えたものを対照として，同様に調べた．

各菌種のウレアーゼ活性の定量は，既に報告した実験[16]と同様の方法で，尿素を細菌のウレアーゼにて分解させ，生じたアンモニアをインドフェノール反応にて発色させ定量し，もとの分解された尿素量より求めた．すなわち，各細菌 $10^7$ CFU を 0.1 M リン酸塩緩衝液（pH 5.7～8.0の 6 種類に調節）に懸濁させ粗酵素液とした．基質として 0.1 M 尿素を 20μl 加え，37°C にて30分間 incubation し反応させた．その後，呈色液を加え，さらに 37°C にて15分間 incubation し，570 nm の吸光度を測定し，分解された尿素の量よりウレアーゼ活性を求めた．

【実験 2（*in vivo*）】

実験 1 の結果より，*C. renale*，*C. pilosum*，*C.* group D2 の 3 菌種 1 株ずつ（*C. renale* および *C.* group D2 は，ウレアーゼ活性がより強い株）を，ラットに接種し，既報[17,18]と同様の方法で，実験的膀胱結石形成を試みた．体重約 200 g のウイスター系雄ラットを用い，ネンブタール腹腔内麻酔下に，手術的に滅菌した亜鉛リング 1 個を膀胱内に挿入し，さらに各細菌 $10^7$ CFU/ml の菌液 0.1 ml を膀胱内に注入した．術後，30分間，尿道をクランプし，2 時間後より飲水を開始した．餌は，CE-2（日本クレア社）を与え，水分は水道水を自由摂取とした．術後 7 日目に屠殺し，尿路を観察したのち，膀胱尿を採取し尿 pH の測定および尿の細菌培養を施行した．膀胱内の亜鉛リングを回収し結石形成の有無を調べた．また血清クレアチニンも調べた．尿 pH は，pH 試験紙（東洋ろ紙社製）にて調べた．各細菌につき，10匹ずつのラットを実験に用いた．また，同様の手術操作にて，亜鉛リングのみを膀胱内に挿入したラット10匹を対照群とした．実験期間中に斃死および屠殺時の尿培養にて陰性または接種菌以外の細菌が分離されたラットは，集計より除外した．この動物実験は，当大学の動物実験委員会の承認をえて，「実験動物の飼育管理に関する指針」にそって行われた．なお，統計学的有意差は，*t* 検定にて解析した．

## 結　　果

【実験 1（*in vitro*）】

尿のアルカリ化作用を，pH が5.7，7.3の 2 種類の尿について実験し，その結果を Fig. 1 に示す．実験開始時の pH が5.7の尿においては，*C. renale* の No. 1 株では，尿 pH は 6 時間より上昇が著しく，12時間で9.0を越えた．*C. renale* の No. 2 株および *C. pilosum* は，12時間以降尿 pH が上昇し24時間で9.0前後となったが，*C.* group D2 の No. 1 株では24時間まで pH 上昇は軽度であり36時間で8.7と上昇した．しかし，*C.* group D2 の No. 2 株および *C. pseudodiphtheriticum* は，対照の尿とほぼ同様に36時間経過してもほとんど尿 pH の上昇がみられなかった．一方，pH 7.3 の尿を使用した場合は，*C. renale* の No. 1 株では 6 時間で，*C. renale* の No. 2 株では12時間で，pH 9.0 を越え24時間ではいずれも9.7になった．*C. pilosum* は *C. renale* の No. 2 株とほぼ同じ pH の変化がみられ，また，*C.* group D2 の No. 1 株は12時間後から pH が上昇し24時間で8.6まで達し，*C.* group

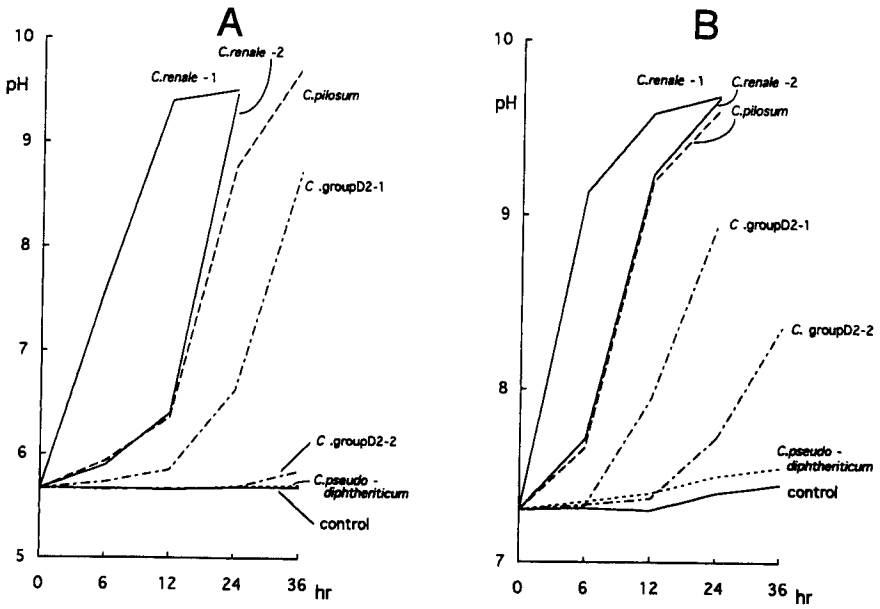


Fig. 1. Serial changes of pH in human urine with *Corynebacterium*. (Urinary pH before incubation is 5.7 in A and 7.3 in B.)

D2 の No. 2 株も36時間で尿 pH の上昇がみられた．しかし，*C. pseudodiphtheriticum* は，36時間経過してもごくわずかの pH の上昇しか示さず，対照の尿とほぼ同様であった．

尿中の細菌数の経時的な変化を Fig. 2 に示す 2 種類の尿とも *C. renale* は，12時間で実験開始時よりも増殖していた．そして，24時間では，*C. renale* の No. 2 株は，さらに増加していたが，*C. renale* の No. 1 株では減少していた．他の菌種では，2 種類の尿とも菌量は，12，24時間でも実験開始時とほぼ同程度またはやや減少していた．36時間では，*C. pseudodiphtheriticum* のみに増殖傾向がみられた．

また，これらの細菌を混入させた尿は，pH 7.5 前後より，塩類が析出し始め，pH 8，9 になると著明に塩類が沈澱した．塩類は，リン酸カルシウムおよびリン酸マグネシウムアンモニウムであった．*C. pseudodiphtheriticum* および対照尿では，塩類の沈澱はみられなかった．

各菌種別のウレアーゼ活性を Fig. 3 に示す．*C. renale* の No. 1 株は，ウレアーゼ活性がきわめて強く，さらに pH が高くなるにつれますますその強さを増した．また，*C. renale* の No. 2 株は，pH 5.7 では，ウレアーゼ活性は測定可能値以下であるが，pH 6.0 以上では，pH が高いほどやや強い活性を示した．*C. pilosum* も強いウレアーゼ活性を示し，pH が高くなるにつれてさらに活性は強くなり，pH 7.5 でピークとなった．*C.* group D2 は 2 株とも前述の 2 菌種 3 株と比較すると活性はあまり強くはないが，pH が高くなるにつれて徐々にウレアーゼ活性が増大する傾向がみられた．しかし，*C. pseudodiphtheriticum* では，いずれの pH にてもごくわずかのウレアーゼ活性しか示さなかった．

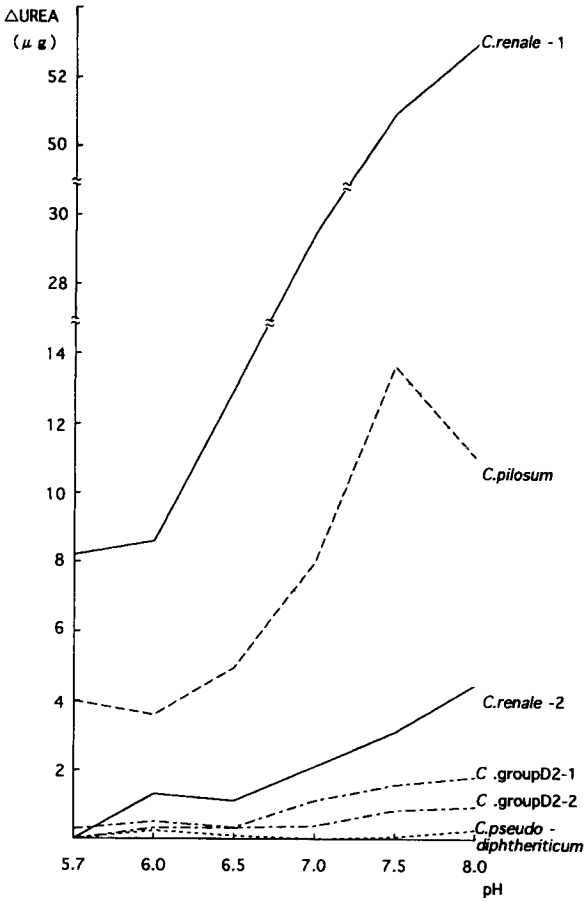


Fig. 3. Urease activity

【実験 2（*in vivo*）】

実験期間中に *C. renale* 接種ラットでは 2 匹が 2 日目に，さらに 3 匹が 6 日目に斃死した．6 日目に斃死した 3 匹のラットすべてに膀胱結石（4～13 mg）がみられた．また，*C. pilosum* 接種ラットでは 1 匹が実験

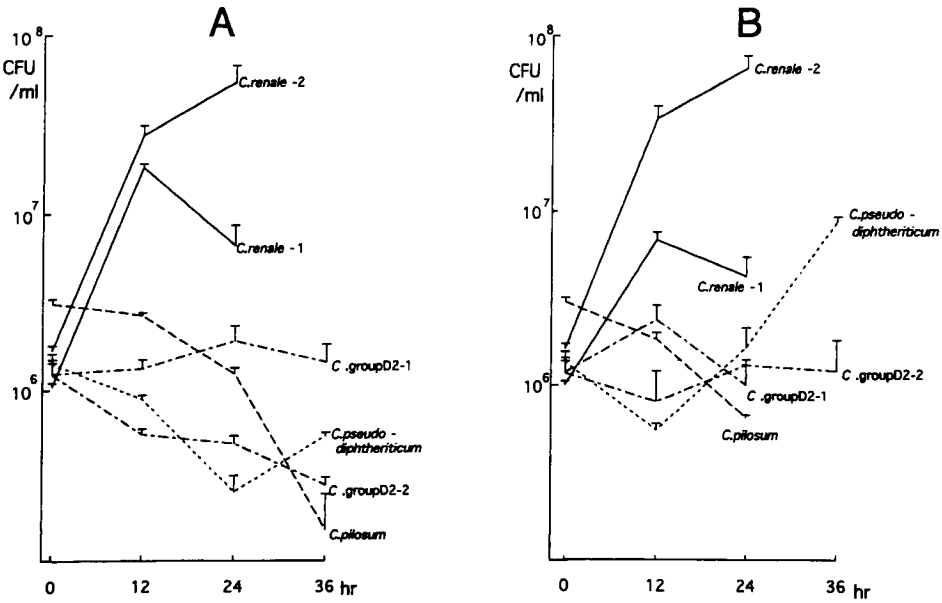


Fig. 2. Serial changes of bacteria counts in human urine with *Corynebacterium*. (Urinary pH before incubation is 5.7 in A and 7.3 in B.)

期間中に斃死し，また1匹が接種菌以外の菌が分離されたため除外した．

屠殺時のラットの膀胱尿の細菌数を Fig. 4 に示す *C. renale* 接種ラットでは，5匹すべての尿から細菌が培養され，また，*C. pilosum* では8匹中3匹，*C.* group D2 では10匹中8匹で細菌が培養された．尿中細菌数は，$3.0\times10^4$/ml～$7.8\times10^7$/ml と，菌量には，ばらつきがあった．尿培養陰性の*C. pilosum* の5匹，*C.* group D2 の2匹のラットは感染不成立または自然治癒と考えて除外した．

各菌種別の尿 pH，亜鉛リングの周囲に形成された結石の頻度およびその重量，血清クレアチニンおよび腎の変化を Table 1 に示す

尿 pH は，*C. renale* および*C.* group D2 接種ラット群で対照群と比較し，有意に高かった．なお，使用した pH 試験紙は測定上限8.0までであり，pH が8.0であったラットでは，さらに pH が高値であった可能性もある．

結石形成については，*C.* group D2 接種ラット1匹にて，接種菌が分離培養されたにもかかわらず，結石がみられなかったが，これ以外の尿培養陽性ラットすべてで，結石が形成された．*C. renale* では，平均 7.4 mg の結石がみられ，また *C. pilosum* では平均 3.7 mg，*C.* group D2 では平均 8.9 mg の結石が形成された．なお，菌種間に有意差はみられなかった．これらの結石の成分は，赤外線分光分析にて，リン酸マグネシウムアンモニウムであった．

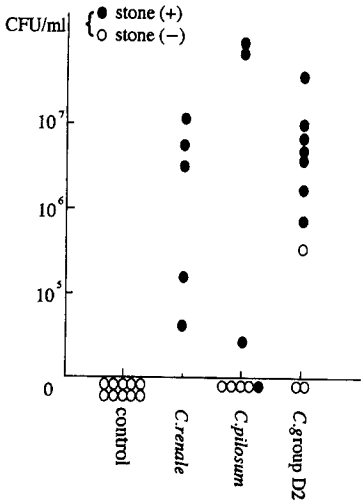


Fig. 4. Bacterial counts in urine of rats 7 days after implantation.

血清クレアチニンは，対照群ラットと比較すると，菌を接種したラットでは，上昇していたが，統計学的には，各群間に有意差をみとめなかった．著明な水腎症および腎膿瘍形成がみられたラットで血清クレアチニンの上昇が認められた．

屠殺時のラットの上部尿路の観察では，ほとんどのラットで水腎症がみられ，また約半数には腎に膿瘍形成もみられた．なお，これらの腎組織からは，接種菌が分離培養された．膀胱の観察では，結石が形成されたラットでは，上皮の壊死組織や析出した塩類が結石周囲にみられた．

## 考　　察

尿路の感染結石は，難治性の尿路感染症や結石の再発などの問題がある．尿路結石患者の尿や結石内より，さまざまな細菌が分離される[3]　*P. mirabilis* については，従来より基礎的な研究がなされ，この菌が感染結石形成に大いに関与していることはわかっている[19,20]　しかし，*P. mirabilis* 以外には，どのような細菌が感染結石形成に関与するのか不明であった．そのため，これまでに腸内細菌を中心とした，尿より分離される頻度の多い一般細菌について，それらの菌のウレアーゼ活性や感染結石形成に関して，*in vivo*，*in vitro* で実験し報告した[16,17]　また，マイコプラズマの1種である*U. urealyticum* と感染結石についても *in vivo* にて実験し，すでに報告した[18]　さらに，今回は，*Corynebacterium* についても感染結石との関連について実験し，検討した．

*Corynebacterium* による尿アルカリ化作用を，2種類の異なる pH の尿で実験したが，菌種さらに菌株により，また実験開始時の尿 pH によっても尿 pH の曲線には違いがみられた．その原因を，まず尿中の細菌数より検討した．尿 pH の変化に伴う尿中の細菌数の変化では，*C. renale* 以外のほとんどの菌種は，増

Table 1. Urinary pH, weight of stones, serum creatinine and renal findings 7 days after implantation

| | urinary pH | frequency of stone formation | stone weight (mg) | s-cre (mg/dl) | frequency of hydronephrosis | frequency of renal abscess |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *C. renale* (n= 5) | 7.8±0.1* (7.6～8.0) | 5/ 5 | 7.4± 2.1 (5～10) | 1.0±0.9 (0.3～2.8) | 5/ 5 | 2/ 5 |
| *C. pilosum* (n= 3) | 7.6±0.6 (6.8～8.0) | 3/ 3 | 3.7± 1.2 (2～ 5) | 0.4±0.1 (0.3～0.6) | 2/ 3 | 1/ 3 |
| *C.* group D2 (n= 8) | 7.6±0.4* (6.8～8.0) | 7/ 8 | 8.9±10.8 (2～35) | 0.7±0.5 (0.2～1.6) | 5/ 8 | 2/ 8 |
| control (n=10) | 6.7±0.2 (6.4～7.0) | 0/10 | 0 | 0.3±0.1 (0.2～0.4) | 0/10 | 0/10 |

* $p<0.001$ vs. control

殖していなかった．この原因として，尿という栄養の乏しい環境，発育至適 pH，などが考えられる．菌種および菌株間の尿アルカリ化の違いを，単に細菌数だけでは説明できなかった．なお，*C. renale* No. 1 株は，24時間では，菌量が減少していたが，これは，著しい pH の上昇が続き，一部は死滅したものと考えられる．

ウレアーゼ活性の定量は尿 pH の変化しうる範囲を考慮し，pH が5.7～8.0の条件下で行った．細菌 $10^7$ CFU あたりのウレアーゼ活性を定量したが，同じ菌種でも菌株によりその値に差がみられ，とくに*C. renale* では著明であった．*C. renale* および *C.* group D2 では，pH 8.0 までのウレアーゼ活性しか測定できなかったため，これらの菌のウレアーゼの至適 pH はさらに高い pH のところにあるかもしれない．また，使用した *C. pilosum* 株のウレアーゼの至適 pH は，7.5 と推察される．*P. mirabilis* のウレアーゼの至適 pH は pH 8.0 との報告がある[21]が，*Corynebacterium* のウレアーゼの至適 pH の報告はみられないようである．*C. pseudodiphtheriticum* では，ウレアーゼ活性は，わずかであった．

pH の違いによるウレアーゼ活性の定量および尿中細菌数の変化より，先の尿アルカリ化の実験結果が解釈できる．すなわち，*C. renale* の No. 1 株が混入された尿の pH の著しい上昇は，この菌株が有するきわめて強いウレアーゼ活性より理解される．また，*C. pilosum* もウレアーゼ活性が強く，しかも pH が高くなるにつれ，活性がより強くなることより，pH 5.7 の尿より pH 7.3 の尿で，さらに時間とともに加速度的に尿 pH が著しく上昇したことが理解できる．*C. renale* の No. 2 株は，あまりウレアーゼ活性は強くはないが，他の菌と比較すると，12時間では菌量として10倍となっており，その著しい細菌の増殖を考慮すると，尿 pH の上昇も当然のことと理解できる．さらに *C.* group D2 についても pH が高くなるにつれ，徐々にではあるが，ウレアーゼ活性が強くなることより，時間とともに緩徐に尿アルカリ化が進行したこと，さらに実験開始時の pH が5.7より7.3の尿のほうでよりアルカリ化が顕著であったことも説明できる．*C. pseudodiphtheriticum* については，ごくわずかなウレアーゼ活性しかないため，尿 pH にほとんど変化がないことはうなずけられる．

従来より，細菌の酵素活性の研究は，さまざまな方法にて細菌の細胞壁を破壊して菌体内の酵素を取り出して行われている[22]　しかし，これまでのわれわれの実験結果[16]を参考に，簡易的に菌量 $10^7$ CFU の viable 細菌による30分間の尿素の変化量より，この菌量の細菌が有するウレアーゼ活性を求め，菌種間の比較をした．半定量的ではあるが，このほうが，実際に細菌という生体内でのウレアーゼ活性を検討するのに理解しやすいと思われる．細菌が有するさまざまな性状を，ある一定の菌量で viable の状態で検討するのは，むしろ適切な方法であるかもしれない．尿素分解反応は，緩衝液の pH に影響され，またウレアーゼ活性は菌株によりばらつきがみられた．これまで *Corynebacterium* のウレアーゼ活性に関する基礎的な研究はこの菌を尿に混入させ，pH およびアンモニアの変化や塩類の析出についてのみであり[23~25]，その定量や至適 pH 等についての報告はみられない．

ラットを用いた膀胱結石形成の実験では，*Corynebacterium* 接種ラットは，対照ラットと比較し尿 pH が高く，かつ，そのほとんどのラットで結石が形成されたことより，感染結石形成に尿アルカリ化が重要なことが確認された．むろん，実験期間中に尿 pH が高い値で推移していたかは不明であるが，感染が持続し，その細菌のウレアーゼ活性により結石が形成されうるに充分な尿アルカリ化が継続していたと考える．しかし，*C. pilosum* 接種の 1 匹のラットで尿培養陰性ながらも結石が形成されたが，これは，ある時期まで感染が持続し，その後治癒し，その結果菌が尿より消退したと推測する．逆に，*C.* group D2 では尿培養陽性でも結石が形成されないラットが 1 匹みられたが，このラットの屠殺時の尿 pH は6.8であり，尿 pH の上昇があまりみられなかった．その理由は不明である．

また，菌種別に，ラットの尿よりの菌の分離頻度が異なった．これは，接種菌の virulence の違いによるものであろう．詳細な尿路の組織学検討はできていないが，*C. renale* 接種ラットは，10匹中 5 匹が観察期間中に斃死した．6 日目斃死の 3 匹および屠殺した 5 匹は腎膿瘍が著しく，実験に用いた菌株の virulence はきわめて強いと思われる．竹内らも，*C. renale* の強い炎症作用を指摘している[25]　他方，屠殺時の尿培養が陰性となるラットが多かった *C. pilosum* では，使用した菌株の virulence が弱かったと考えられる．むろん，細菌に対するラットの抵抗力も，個々で異なるであろう．感染が軽症から重篤なラットまでその程度の違いがあり，ときには自然治癒する場合もあるであろう．このことは，尿中細菌数に著しいばらつきや，腎の変化の違いがあったことと符号する．

菌の virulence の差はあるが，3 種類の菌を接種し感染が成立し継続されれば，膀胱結石が形成されることが確認された．*C. renale* で100%，*C. pilosum* で100%，*C.* group D2 で88%に結石形成がみられた．これまで *Corynebacterium* を用いたラットでの結石形成実験の報告があまりないが，竹内ら[25]は *C. renale* で，また，Soriano ら[23]は，*C.* group D2 で結石が形成されたと報告している．各菌種の結石形成の頻度お

よび結石重量は，今回の実験結果とやや違いがあるが，その原因は，手術方法，菌株の違い，細菌の培養や菌量，さらに飼育期間などが異なるため，などが考えられる．

われわれは，これまでさまざまな微生物と尿路の感染結石形成に関しての実験し，報告してきた[16~18]尿アルカリ化については，菌の培養方法や実験に用いた尿 pH も異なり，一概には単純な比較はできないが，*C. renale* および *C. pilosum* は *P. mirabilis* と同程度の尿 pH の上昇がみられ，ウレアーゼ活性がきわめて強いと考えられた．また，ラットの膀胱結石形成実験より，菌の培養方法はやや異なるが，*C. renale*, *C. pilosum* および *C.* group D2 は，*P. mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus* および *U. urealyticum* のように，尿路の感染結石形成の重要な原因菌となりうる，と結論できる．

一般の臨床では，はじめに述べたように *C.* group D2 および *C.* group F1 による尿路の感染結石の報告がある[14,15] さらに，感染結石を有する患者の尿から，菌種までは同定されなかったが，*Corynebacterium* が分離された報告もある[3,25] これまで，*Corynebacterium* は，その病原性があまり問題にされず，また菌種レベルで同定するのが煩雑なため，種々の臨床材料よりの培養の結果も，多くの場合「グラム陽性桿菌」という報告にとどまっていた．しかし，近年，この細菌による重篤な感染症の報告がみられ，この細菌に関心が向けられている．同定技術の進歩とも相まって，尿からもさまざまな菌種の *Corynebacterium* が分離されており[7]，今後，泌尿器科領域でも，*Corynebacterium* 感染が増加することも予想される．尿路結石を有する患者の尿から，ルーチンの尿培養で細菌が同定されない場合，とくに感染結石症例で尿素分解細菌が分離されない場合は，*Corynebacterium* 感染の可能性も考慮されるべきである．そして，感染のある時は速やかな治療が必要となる．

## 結　　語

*Corynebacterium* と感染結石との関連について *in vitro*, *in vivo* で実験した．*in vitro* では，*Corynebacterium renale* 2株，*Corynebacterium pseudodiphtheriticum* 1株，*Corynebacterium pilosum* 1株および *Corynebacterium* group D2 2株を用い，尿 pH のアルカリ化作用およびウレアーゼ活性を調べた．*in vivo* では，*C. renale*, *C. pilosum* および *C.* group D2 を用い，ウィスター系の雄ラットに膀胱結石形成を試みた．

1）*C. renale* および *C. pilosum* に尿アルカリ化作用がきわめて強く，また *C.* group D2 は軽度であった．*C. pseudodiphtheriticum* では尿 pH はほとんど変化しなかった．

2）$10^7$ CFU あたりの細菌のウレアーゼ活性は，*C. renale*, *C. pilosum* で強く，*C.* group D2 では，中等度であった．そして，その活性は pH が高くなるにつれ，より強くなった．*C. pseudodiphtheriticum* のウレアーゼ活性は，きわめて弱かった．

3）膀胱結石形成の実験では，*C. renale*, *C. pilosum* および *C.* group D2 にて結石形成がみられた．

4）*C. renale*, *C. pilosum* および *C.* group D2 は，尿路の感染結石形成の原因菌と考えられる．尿路結石を有する患者の尿から，ルーチンの尿培養で細菌が同定されない場合，とくに感染結石症例で尿素分解細菌が分離されない場合は，*Corynebacterium* 感染の可能性も検討すべきと思われる．

## 文　　献


1) Griffith DP: Struvite stones. Kidney Int **13**: 372-382, 1978
2) Resnick MI: Evaluation and management of infection stones. Urol Clin North Am **8**: 265-276, 1981
3) 竹内秀雄，岡田裕作，吉田　修，ほか：結石にともなう尿路感染症　1．尿路感染の意義について．泌尿紀要 **35**：749-754，1989
4) Rose GA and Rosenbaum TP: Recurrent infection stones with apparently negative cultures. The case for blind antibacterial treatment. Br J Urol **69**: 234-239, 1992
5) Hedelin H, Brorson JE, Grenobo L, et al.: *Ureaplasma urealyticum* and upper urinary tract stones. Br J Urol **56**: 244-249, 1984
6) Grenabo L, Claes G, Hedelin H, et al.: Rapidly recurrent renal calculi caused by *Ureaplasma urealyticum* : a case report. J Urol **135**: 995-997, 1986
7) 佐子　肇，田中美智男，渡辺清司，ほか：臨床材料から分離される *Corynebacterium* 属菌の検討.臨病理 **37**：総会号213，1989
8) Pearson TA, Braine HG and Rathbun HK: *Corynebacterium* sepsis in oncology patients, predisposing factors, diagnosis, and treatment. JAMA **238**: 1737-1740, 1977
9) Guillard F, Appelbaum PC and Sparrow FB: Pyelonephritis and septicemia due to gram-positive rods similar to *Corynebacterium* group E (aerotolerant *Bifidobacterium adolescentis*). Ann Intern Med **92**: 635-637, 1980
10) Nathan AW, Turner DR, Aubrey C, et al.: *Corynebacterium hofmannii* infection after renal transplantation. Clin Nephrol **17**: 315-318, 1982
11) Soriano F, Aguado JM, Ponte C, et al.: Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: report of 82 cases and review. Rev Infect dis **12**: 1019-1034, 1990
12) 一戸兵部，吉岡岑生，星　信，ほか：*Coryne-*

*bacterium genitalium* 感染症の1例．臨と微生物 **13**：719-724，1986

13) Tendler C and Bottone EJ：*Corynebacterium aquaticum* urinary tract infection in a neonate, and concepts regarding the role of the organism as a neonatal pathogen. J Clin Microbiol **27**：343-345, 1989

14) Nadal D, Schwobel M and von Graevenitz A：*Corynebacterium* group D2 and urolithiasis in a boy with megacalycosis. Infection **16**：245-247, 1988

15) Digenis G, Dombros N, Devlin R, et al.：Struvite stone formation by *Corynebacterium* group F1：a case report. J Urol **147**：169-170, 1992

16) 新井　豊，竹内秀雄，友吉唯夫，ほか：尿中分離細菌のウレアーゼ活性．泌尿紀要 **35**：277-281，1989

17) 新井　豊，竹内秀雄，友吉唯夫：尿中より分離された各種細菌による実験的膀胱結石．泌尿紀要（印刷中）

18) 新井　豊，竹内秀雄，岡田裕作，ほか：*Ureaplasma urealyticum* による実験的膀胱結石．泌尿紀要 **42**：729-734，1996

19) Takeuchi H, Kobashi K and Yoshida O：Prevention of infected urinary stones in rats by urease inhibitor a new hydroxamic acid derivative. Invest Urol **18**：102-105, 1980

20) Nickel JC, Olson M, Mclean RJC, et al.. An ecological study of infected urinary stone genesis. Br J Urol **59**：21-30, 1987

21) Suzuki K, Benno Y, Mitsuoka T, et al.：Urease-producing species of intestinal anaerobes and their activities. Appl Environ Microbiol **37**：379-382, 1979

22) 大島泰郎，高橋美帆：微生物細胞からの酵素抽出法，生化学実験講座．日本生化学会編，第1版，第5巻　169-175，東京，1975

23) Soriano F, Ponte C, Santamaria M, et al.：In vitro and in vivo study of stone formation by *Corynebacterium* group D2（*Corynebacterium urealyticum*）. J Clin Microbiol **23**：691-694, 1986

24) Soriano F, Ponte C, Santamaria M, et al.：Struvite crystal formation by *Corynebacterium* group D2 in human urine and its prevention by acetohydroxamic acid. Eur Urol **13**：271-273, 1987

25) 竹内秀雄，兪　明徳，松田公志，ほか：*Corynebacterium* 尿路感染症—症例報告と実験的検討．泌尿紀要 **38**：433-437，1992

(Received on November 15, 1996
Accepted on December 10, 1996)