

尿路性器感染症における大腸菌P線毛に 対する血中抗体の検討

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三宅弘治教授)

金井 茂, 三宅 弘治

名古屋大学医学部細菌学教室 (主任: 加藤延夫教授)

安形 則雄, 太田美智男, 加藤 延夫

ANTIBODY RESPONSE TO P-FIMBRIAE OF ESCHERICHIA COLI IN PATIENTS WITH GENITOURINARY INFECTIONS

Shigeru Kanai and Koji Miyake

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

Norio Agata, Michio Ohta and Norio Kato

From the Department of Biology, Nagoya University School of Medicine

The serum antibody response to P-fimbriae of *Escherichia coli* in patients with genitourinary infections was investigated with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for P-fimbriae-specific IgG antibody. 1) Female patients with acute pyelonephritis had a significantly ($P<0.01$) higher titer of serum IgG antibody by ELISA, compared with patients with acute cystitis or control subjects. The prevalence of positive serum IgG antibody response was 65% in patients with acute pyelonephritis. 2) Patients with epididymitis with high fever had a significantly ($P<0.01$) higher titer of serum IgG antibody by ELISA, compared with patients with epididymitis without fever or control subjects. The prevalence of positive serum IgG antibody response was 60% in patients with epididymitis with high fever.

Therefore, 65% of female patients with acute pyelonephritis and 60% of patients with epididymitis with high fever are infected with P-fimbriated *E. coli*. The measurement of serum antibody response to P-fimbriae must be helpful for the diagnosis and the antibiotic therapy of epididymitis.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1-6, 1990)

Key words: P-fimbriae, Immunological response, *Escherichia coli*, Acute pyelonephritis, Epididymitis

緒 言

優れた多くの抗菌化学療法剤が開発された現在でも、大腸菌は急性腎盂腎炎患者の尿よりの分離菌の中で最も分離頻度の高い尿路病原性細菌であり、その病原性は尿路上皮細胞と粘着する能力と相関することが最近明らかにされた¹⁾。この粘着現象は、細菌の線毛と尿路上に存在するレセプターとの間で起こる^{2,3)}。しかし、すべての大腸菌株がこのような粘着能を有しているわけではなく、特定の型の線毛を有する菌株にのみ、このような性質が存在する¹⁻⁶⁾。尿路病原性大腸菌の線毛は血球凝集能に基づき、マンノース感受性凝集を示す Type 1 線毛とマンノース非感受性凝集を示す MR 線毛に大別され、MR 線毛は、レセプタ

ー特異性により P 線毛、M 線毛、S 線毛などに細別される⁴⁻⁶⁾。P 線毛はグロボンド系糖脂質の α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-Galp 部分をレセプターとする^{2,3)}。P 線毛を保有する大腸菌は、小児の急性非閉塞性腎盂腎炎では90%以上の高頻度に検出され、膀胱炎や無症候性細菌尿では検出頻度は20%以下と報告されている⁴⁾。

感染症の診断には尿細菌定量培養は不可欠な検査とされているが、検査施行前にすでに抗生剤の投与が行われていたり、尿の採取方法など、定量培養で得られた結果に影響する因子が多く、評価には困難を伴うことが多い。

われわれは、P 線毛保有大腸菌による急性腎盂腎炎患者では、P 線毛に対する抗体価の上昇がみられることを報告した⁷⁾。今回、各種の尿路性器感染症患者に

において、P線毛に対する血中抗体価を測定することにより、P線毛に対する immune response ならびにその血清学的診断法としての有用性について検討を行った。その結果、急性腎盂腎炎患者におけるP線毛保有大腸菌の重要性を確認するとともに、精巣上体炎の起炎菌としてP線毛保有大腸菌の意義を明らかにした。

対象および方法

1. 対象

1987年5月より1988年11月までの19カ月間に名古屋大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科を受診した成人女子急性腎盂腎炎患者29例、成人女子急性膀胱炎患者10例、成人精巣上体炎患者20例、成人慢性前立腺炎患者16例、成人男子20例（精巣上体炎および慢性前立腺炎の対照）および成人女子22例（急性腎盂腎炎および急性膀胱炎の対照）を対象とした。

診断基準はつぎのように定めた。急性腎盂腎炎では、近医あるいは他科にてすでに抗生剤の投与を受けている症例が多かったため、尿中細菌、尿中白血球等の尿所見の検討は除外し、主に臨床症状、すなわち38.5°C以上の発熱と腰痛、頻尿、排尿痛のいずれかの症状を認めた場合に診断した。急性膀胱炎患者では10⁵/ml以上の大腸菌を認めた患者を今回の対象とした。急性腎盂腎炎患者および急性膀胱炎患者は、泌尿器科検査により基礎的泌尿器疾患の存在を否定し、単純性尿路感染症であることを確認した。精巣上体炎の診断は疼痛、腫脹および圧痛等の臨床症状により行い、38.0°C以上の発熱を認めた症例と発熱を認めなかった症例とを区別して検討した。慢性前立腺炎の診断は臨床症状と前立腺液所見、すなわち顕微鏡検査（400倍）にて前立腺液中に10個以上の白血球を認める場合に診断した。対照とした42例の成人男女は尿路性器感染症以外の原因で泌尿器科外来を受診したものである。また、急性膀胱炎症例、慢性前立腺炎症例および対照はすべて過去6カ月以内に発熱の既往がないことが確認されている。

2. 方法

〔1〕 検体採取

急性腎盂腎炎患者および精巣上体炎患者においては発症後随時採血可能なときに、また急性膀胱炎患者および慢性前立腺炎患者においては発症後10日以上経過したときに採血を行い直ちに血清を分離した。急性腎盂腎炎患者の血清は、5日以内に採血した血清と10日以後に採血した血清とに区別して検討を行った。

〔2〕 P線毛抗原の精製

P線毛の精製はすでに報告した方法で行った⁷⁾。す

なわち、特定の急性腎盂腎炎患者より分離されたPPAテスト⁸⁾ 強陽性を示すP線毛保有大腸菌株の非運動性変異株をCFA培地⁹⁾で37°C、48時間培養してえた菌体からブレンダーを用いて線毛を分離し、菌体を遠心除去後、50%硫酸塩析を行い、得られた沈殿分画をTSK G 3000 SW（東洋曹達）を用いて高速液体クロマトグラフィーにかけ精製した。bufferは、0.25% SDS, 100mM NaCl, 10mM Dithiothreitolを加えた10mM Hepes液を用いた。精製した線毛抗原はSDS-PAGE¹⁰⁾で1本のバンドを示した。

〔3〕 ELISA 法

Doddら¹¹⁾の方法に従いつぎのように行った。精製したP線毛はbicarbonate coating buffer (pH 9.6)に溶解し濃度400μg/mlとし、ELISA用96穴microplate (Greiner社)の各wellに精製したP線毛抗原溶液を50μlづつ分注し、4°Cで一晩静置し固相化した。非固相化抗原除去後4% bovine serum albuminで室温2時間blockし、phosphate-buffered saline-0.05% Tween 20 (PBST)にて3回洗浄後、倍数希釈系列の被検血清および1人の特定の健康人のコントロール血清50μlを分注し37°C30分反応させた。血清を除去洗浄後500倍希釈のperoxydase標識抗ヒトIgGヤギ血清（カッペル社）50μlを2次抗体として加え、37°C60分間反応させた後、o-phenyldiamineを用いて発色反応を行い、10分後2N-H₂SO₄にて反応停止後、492nmにおける吸光度をそれぞれ測定した。

〔4〕 抗体価の決定

同一のmicroplateにおける特定の健康人のコントロール血清の100倍希釈の吸光度と同じ吸光度を示す被検血清の希釈倍数を、その被検血清の抗体価とした。

対数変換することによってえられた急性腎盂腎炎および急性膀胱炎の対照である成人女子対照群22例の抗体価の平均+3倍標準偏差は710倍であり、精巣上体炎および慢性前立腺炎の対照である成人男子対照群20例の抗体価の平均+3倍標準偏差は638倍であったので、800倍以上を有意な上昇とし抗体価陽性と決めた。

統計的な有意差の検討は、抗体価を対数変換した後Wilcoxon順位検定で行った。

結 果

1. 対照群の血中抗体価

成人女子22例、成人男子20例の抗体価は全て400倍以下であった。対数変換によってえられた抗体価の平均はそれぞれ171倍（成人女子）、162倍（成人男子）

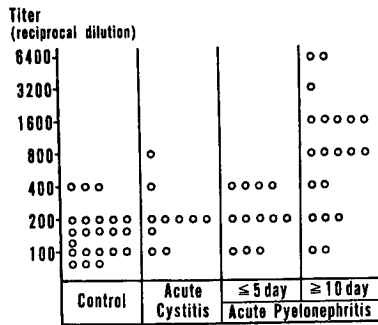


Fig. 1. Distribution of anti-P-fimbriae antibody titer in ELISA with sera from control subjects and patients with urinary tract infections. ≤ 5 Days: Serum obtained within 5 days after the onset of acute pyelonephritis. ≥ 10 Days: Serum obtained 10 days after the onset of acute pyelonephritis.

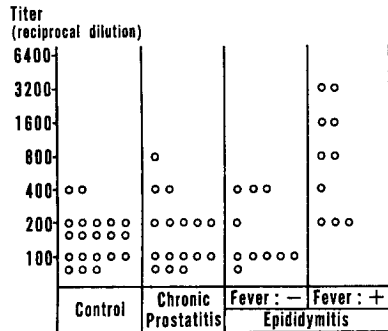


Fig. 2. Distribution of anti-P-fimbriae antibody titer in ELISA with sera from control subjects and patients with genital infections. Fever: -: Serum of patients without fever. Fever: +: Serum of patients with temperature higher than 38°C .

で、平均 + 3 倍標準偏差はそれぞれ710倍(成人女子), 638倍(成人男子)であった (Fig. 1, 2).

2. 急性膀胱炎患者の血中抗体価

患者10例における抗体価は対照群の抗体価との間に有意差を認めず、1例を除く9例(90%)が400倍以下で抗体価陰性であった (Fig. 1).

3. 急性腎盂腎炎患者の血中抗体価

1) 抗体価の推移

今回検討した急性腎盂腎炎患者は29例で、発症後10日以後の血清がえられた患者は20例、発症後5日以内の血清がえられた患者は12例であった。この中で複数の採血を行うことができた患者は7例であった。

患者29例よりえた39血清における抗体価の推移をみると、発症後5日以内の血清の抗体価は全て400倍以

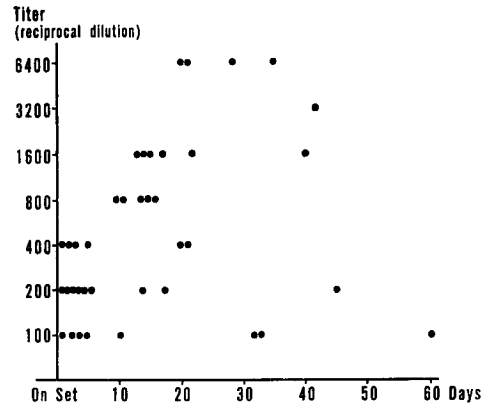


Fig. 3. Change in anti-P-fimbriae antibody after the onset of acute pyelonephritis in 29 patients

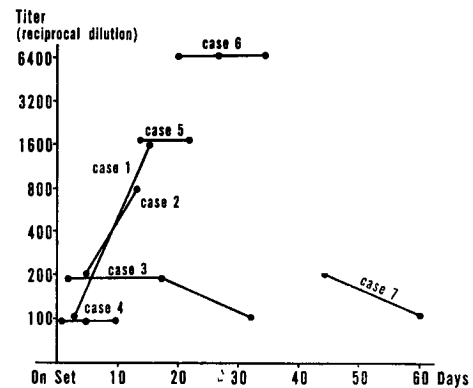


Fig. 4. Change in anti-P-fimbriae antibody after the onset of acute pyelonephritis in 7 patients whose serum were obtained repeatedly

下で陰性であり、発症後10日を過ぎると抗体価が陽性(800倍以上の抗体価)を示す群と陰性(400倍以下の抗体価)を示す群に分かれる (Fig. 3). 29例中、複数の血清がえられた患者は7例であったが、その抗体価の推移をみると、発症後5日以内と10日以後の両方の血清がえられた4例においては、2例(case 1, 2)は抗体価の上昇を認めるが他の2例(case 3, 4)は抗体価の上昇を認めなかった。発症後10日以後に複数の血清がえられた3例においては、2例(case 5, 6)は8日間と14日間にわたり高い抗体価を維持していた。他の1例(case 7)においては、それ以前の抗体価が不明であるため、高い抗体価から推移してきたものか、低い抗体価が持続してきたものか、判断できなかった (Fig. 4).

2) 抗体価陽性率

P線毛に対する血中抗体価は発症後10日以後の血清

がえられた20例で急性腎盂腎炎患者の抗体価陽性率を検討した。抗体価は100倍から6400倍の間に分布しており、対照群の抗体価および発症後5日以内の血清群の低抗体価に比べ有意に高く ($p < 0.01$)、抗体価800倍以上を陽性とする、陽性率は65% (13/20) であった (Fig. 1)。

4. 慢性前立腺炎患者の血中抗体価

患者16例の抗体価と対照群の抗体価との間に有意差を認めず、1例を除く15例 (94%) の抗体価は400倍以下であり陰性であった (Fig. 2)。

5. 精巣上体炎患者の血中抗体価

1) 抗体価の推移

複数の血清がえられた患者6例を含む20例よりえた27血清による抗体価の推移を Fig. 5 に示す。陽性群の抗体価は、急性腎盂腎炎の場合に比べ発症早期より上昇している例が多かった。

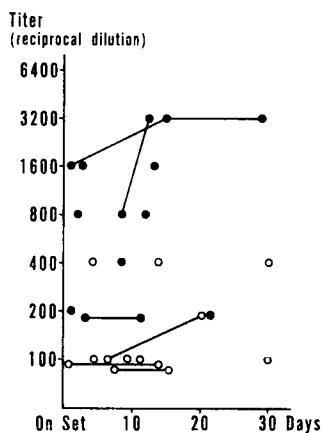


Fig. 5. Change in anti-P-fimbriae antibody after the onset of epididymitis in 20 patients. ●: Serum of patients with temperature of higher than 38°C. ○: Serum of patients without fever.

2) 抗体価陽性率

38°C以上の発熱を認めた患者は10例であったが、それらの抗体価は200倍から3200倍に分布し、対照群および発熱を認めなかった患者の抗体価に比べ有意に高く ($p < 0.01$)、6例 (60%) が陽性 (800倍以上の抗体価) であった。一方、発熱を認めなかった患者は10例であったが、それらの抗体価はすべて400倍以下であり陰性であった。精巣上体炎患者全体 (20例) では30%が抗体価陽性を示した (Fig. 2)。

考 察

近年、腎盂腎炎発症のメカニズムに関して、粘着因子

としての細菌線毛の意義が強調されている。急性腎盂腎炎の主要起炎菌である大腸菌においては、菌体表層に存在するP線毛が virulence factor として重要であることが分かってきた²⁻⁶⁾。P線毛は185のアミノ酸からなるA蛋白を主成分としてE蛋白、F蛋白を微量成分とする^{12,13)}。こうした構造のため抗原性に富み、P線毛で動物を免疫することにより容易に抗体が産生される^{14,15)}。線毛の抗原性に関する研究では、P線毛と多くの大腸菌株に高頻度にみられる Type 1 線毛との間には共通した抗原性はないが、Type 1 線毛のサブタイプ間、P線毛のサブタイプ間には共通した抗原性があることが知られている¹⁴⁻¹⁶⁾。われわれは免疫電子顕微鏡により、P線毛に対する抗体はP線毛には結合するが Type 1 線毛には結合しないことを証明した⁷⁾。これらの研究結果よりP線毛保有大腸菌が起炎菌である腎盂腎炎ならば、P線毛に対する特異的な抗体が上昇するため、この抗体を測定することにより Type 1 線毛のみを有する大腸菌が起炎菌である腎盂腎炎とは区別されると考えられる。

急性腎盂腎炎においては、膿尿および細菌尿が証明され、さらに代表的な症状である発熱と腰部疼痛などが認められる場合には診断は容易である。しかし、さまざまな原因で、いずれかの兆候および症状が欠けた場合には確定診断は困難となる。今回の検討においても、急性腎盂腎炎患者29例のうち16例は、近医あるいは他科にてすでに治療を受けていたため新鮮尿をえることができず膿尿および細菌尿の証明ができなかった。われわれは、14例の成人女子急性腎盂腎炎患者のうち12例 (86%) はP線毛保有大腸菌感染が原因であり、12例すべてにおいてP線毛に対する血中抗体 (IgG) が上昇していたことを報告した⁷⁾。今回は、さらに症例数を増やし起炎菌の定量培養が困難であった各種の尿路性器感染症において検討した。

成人女子対照群22例の抗体価の平均は171倍で、平均+3倍標準偏差は710倍であった。従って成人女子急性腎盂腎炎においては、800倍以上を有意な抗体価の上昇 (陽性) として検討を行った。複数の血清がえられた2症例 (case 1, 2) においては、発症後5日以内に採血された血清の抗体価は陰性であったが、10日以後に採血された血清の抗体価は陽性を示した。また、発症後10日以後に採血された20例の血清の抗体価は、発症後5日以内に採血された12例の血清の抗体価および対照群22例の抗体価に比べ有意に高かった ($p < 0.01$)。P線毛に対する抗体価陽性率を発症後10日以後に採血された20例の血清の抗体価で検討すると、13例 (65%) が陽性であった。以上の成績より、成人

女子急性腎盂腎炎患者における P 線毛に対する immune response が確認され, 成人女子急性腎盂腎炎患者の 65% は P 線毛保有大腸菌が起炎菌であると考えられた (Fig. 1).

一方, 尿培養にて大腸菌が $10^5/\text{ml}$ 以上検出された成人女子急性膀胱炎患者においては, 9 例 (90%) の抗体価が 400 倍以下 (陰性) であった. 成人女子急性膀胱炎患者では, P 線毛に対する immune response を生じない, あるいは, 起炎菌である大腸菌は P 線毛を保有していないものがほとんどであることが示唆され, さらに検討が必要であろう.

通常, 一般臨床医が遭遇することが多いものに基礎的泌尿器疾患のない成人女子の急性腎盂腎炎がある. 発症は急激で高熱と腎部疼痛という代表的症状を認める場合が多く, 診断は比較的容易である. しかし, 症状が強い場合, 最寄りの医院にて一時的な治療を受ける場合が多く, また, 抗菌化学療法にきわめてすみやかに反応するため, われわれ泌尿器科医が診察するときは, 起炎菌を同定できないことが多い. このような症例における P 線毛に対する抗体価の測定は, 補助的診断法として感染の有無の診断, 感染部位の診断および起炎菌の診断にも有用であると思われる.

一方, 精巣上体炎においてはその起炎菌を決定することはさらに困難である. Furness らは, 患者の尿道および精巣上体穿刺液の双方から菌の分離を試みたところ, 同一の菌が検出される場合の少ないことから, 起炎菌の決定に際しては精巣上体穿刺液の採取をすすめている²²⁾. しかし, 一般臨床では, 精巣上体を穿刺することは患者に与える肉体的精神的苦痛を考えると施行しがたい.

今回の精巣上体炎患者における P 線毛に対する血中抗体価の検討では, 対照群成人男子 20 例の平均は 162 倍で, 平均 ± 3 倍標準偏差は 638 倍であった. 従って 800 倍以上を有意な抗体価の上昇 (陽性) と考えて検討すると, 精巣上体炎患者 20 例中 6 例 (30%) は P 線毛保有大腸菌感染によると考えられた. 発熱の有無で精巣上体炎患者を二分して検討すると, P 線毛保有大腸菌感染によると考えられた 6 例はすべて 38°C 以上の発熱を認めたいわゆる急性精巣上体炎症例であった.

Weidner らは, 非淋菌性精巣上体炎患者 114 例において検討をおこない, 22% の患者は大腸菌の感染が原因であると報告している¹⁷⁾. 彼らの成績と今回の成績とを比較すると, 精巣上体炎の起炎菌である大腸菌のほとんどは P 線毛を保有していると考えられる. また, 精巣上体炎の感染の機序は, 一般的には逆行性と

考えられているが¹⁸⁻²¹⁾, 尿が尿道より精路へ逆流することのない生理的に正常な多くの精巣上体炎患者において, 大腸菌が尿道より射精管および精管をへて精巣上体へ到達することの困難さを考えると, 精巣上体炎においても P 線毛保有大腸菌の精路上皮への粘着性が重要な virulence factor であろうと考えるとは合理的である. P 線毛に対する血中抗体を測定することにより, 近年注目されている Chlamydia trachomatis 感染による精巣上体炎²³⁾を鑑別することができ, 従って適切な治療薬剤の選択ができると考えられる. 精巣上体炎における P 線毛に対する血中抗体価の推移は, 急性腎盂腎炎の場合とは異なり症状出現後早期に上昇を示すため治療法の選択には一層有用である.

精巣上体炎と異なり, 慢性前立腺炎においては 16 例のうち 15 例 (94%) において抗体価の上昇を認めなかった. このことより, P 線毛保有大腸菌が慢性前立腺炎の起炎菌である可能性は低いことが示唆された.

結 語

P 線毛保有大腸菌より精製した P 線毛を抗原とした酵素抗体法 (ELISA 法) により, 各種尿路性器感染症患者の P 線毛に対する血中抗体価を測定し以下のとき結果をえた.

1. 成人女子急性腎盂腎炎患者の P 線毛に対する抗体価は, 発症後 10 日を経過すると上昇がみられ, 成人女子対照群および成人女子膀胱炎患者の抗体価に比べ有意に高く ($p < 0.01$), 抗体価陽性率は 65% であった.

2. 成人女子急性膀胱炎患者の P 線毛に対する抗体価は, 成人女子対照群の抗体価との間に有意差を認めず, 90% が抗体価陰性であった.

3. 発熱を認めた成人精巣上体炎患者の P 線毛に対する抗体価は, 成人男子対照群, 発熱を認めなかった成人精巣上体炎患者および慢性前立腺炎患者の抗体価に比べ有意に高く ($p < 0.01$), 抗体価陽性率は 60% であった.

4. 成人慢性前立腺炎患者の P 線毛に対する抗体価は, 成人男子対照群の抗体価に比べ有意差を認めず, 94% が抗体価陰性であった.

本論文の要旨の一部は, 第 76 回日本泌尿器科学会総会にて発表した.

稿を終えるにあたり, 貴重なる症例を提供して頂いた関連病院諸先生方, 教職員諸兄に心より感謝致します.

文 献

- 1) Svanborg-Edén C: Bacterial adherence in

- urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Scand J Urol Nephrol* 20: 81-88, 1986
- 2) Källénus G, Möllby R, Svenson S and Cedergren B: The P^K antigen as receptor for the haemagglutinin of pyelonephritic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Letters* 7: 297-302, 1980
 - 3) Leffler H and Svanborg-Edén C: Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *Escherichia coli* attaching to human urinary epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. *FEMS Microbiology Letters* 8: 127-134, 1980
 - 4) Källénus G, Svenson S, Möllby R, Cedergren B, Hultberg H and Winberg J: Structure of carbohydrate part of receptor on human uroepithelial cells for pyelonephritogenic *Escherichia coli*. *Lancet* 2: 604-606, 1981
 - 5) Korhonen TK, Väisänen V, Rhen M, Pere A, Parkkinen J and Finne J: *Escherichia coli* fimbriae recognizing sialyl galactosides. *J Bacteriol* 159: 762-766, 1984
 - 6) Väisänen V, Korhonen TK, Jokinen M, Gahmberg CG and Ehnholm C: Blood group M specific haemagglutinin in pyelonephritogenic *Escherichia coli*. *Lancet* 1: 1192, 1982
 - 7) Agata N, Ohta M, Miyazawa H, Mori M, Kido N and Kato N: Serological response to P-fimbriae of *Escherichia coli* in patients with urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 156-158, 1989
 - 8) Svenson S, Källénus G, Möllby R, Hultberg H and Winberg J: Rapid identification of P-fimbriated *Escherichia coli* by a receptor-specific particle agglutination test. *Infection* 10: 209-214, 1982
 - 9) Evans DG, Evans DJ, JR and Tjoa W: Hemagglutination of human group A erythrocytes by enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from adults with diarrhea: correlation with colonization factor. *Infect Immun* 18: 330-337, 1977
 - 10) Laemmli UK: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685, 1970
 - 11) Dodd DC and Eisenstein BI: Antigenic quantitation of Type 1 fimbriae on the surface of *Escherichia coli* cells by an enzyme linked immunosorbent inhibition assay. *Infect Immun* 38: 764-773, 1982
 - 12) Bága M, Normark S, Hardy J, O'Hanley P, Lark D, Olsson O, Schoolnik G and Falkow S: Nucleotide sequence of the papA gene encoding the Pap pilus of subunit human uropathogenic *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 157: 330-333, 1984
 - 13) Lindberg F, Lund B and Normark S: Gene products specifying adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* are minor components of pili. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 1891-1895, 1986
 - 14) Korhonen TK, Väisänen V, Saxén H, Hultberg H and Svenson S: P-antigen-recognizing fimbriae from human uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun* 37: 286-291, 1982
 - 15) de Ree JM and van den Bosch JF: Serological response to the P fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli* in pyelonephritis. *Infect Immun* 55: 2204-2207, 1987
 - 16) Duguid JP, Clegg S and Wilson MI: The fimbrial and non-fimbrial haemagglutininations of *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 12: 213-227, 1979
 - 17) Weidner W, Schiefer HG and Garbe Ch: Acute nongonococcal epididymitis: aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 34 (Suppl 1): 111-117, 1987
 - 18) Wolin LH: On the etiology of epididymitis. *J Urol* 105: 531-533, 1971
 - 19) Mittemeyer BT, Lennox KW and Borski AA: Epididymitis: a review of 610 cases. *J Urol* 95: 390-392, 1966
 - 20) Wesson MD: Epididymitis: importance of determining etiology. *J Urol* 85: 960, 1961
 - 21) Kohler FP: An inquiry into the etiology of acute epididymitis. *J Urol* 87: 918-922, 1962
 - 22) Furness G, Kamat MH, Kaminski Z and Seebode JJ: The etiology of idiopathic epididymitis. *J Urol* 106: 387-392, 1971
 - 23) Berger RE, Alexander ER, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J and Holmes KK: Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 121: 750-754, 1979

(Received on April 25, 1989)

(Accepted on July 24, 1989)