

Corynebacterium 尿路感染症一症例報告と実験的検討

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

竹内 秀雄, 俞 明德, 松田 公志

飛田 収一, 吉田 修

URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY CORYNEBACTERIUM SP —A CASE REPORT AND AN EXPERIMENTAL STUDY

Hideo Takeuchi, Myong Dok Yu, Tadashi Matsuda,

Shuichi Hida and Osamu Yoshida

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

We repose of chronic cystitis associated with alkali urine, struvite stones and a subsequent vesicorectal fistula caused by Corynebacterium sp, probably Corynebacterium group D2.

We also studied in vitro and in vivo stone formation caused by Corynebacterium renale isolated clinically. C. renale inoculated into normal human urine increased urine pH and formed struvite crystals after a 24-hr incubation. Bladder stones were also formed in rats experimentally infected by C. renale as well as P. mirabilis.

Some urea splitting species of Corynebacterium such as C. group D2 and C. renale may play a role in the formation of human struvite stone.

(Acta Urol. Jpn. 38: 433-437, 1992)

Key words: Corynebacterium, Urinary tract infection, Urinary calculi

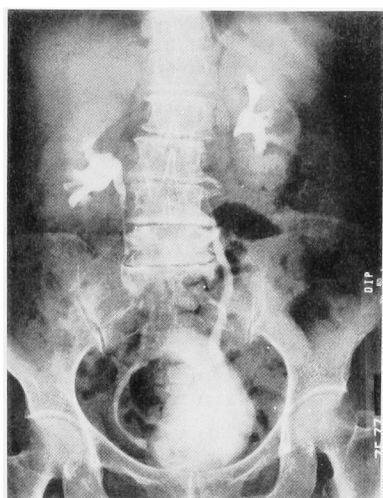
結 言

グラム陽性桿菌である Corynebacterium による尿路感染症はこれまで非常に稀とされていたが、近年 Corynebacterium group D2 による尿路感染症の報告がみられるようになってきた¹⁻³⁾。この菌種は有効な抗菌剤が少なく難治性で、しかも強力な尿素分解能にてしばしば潰瘍形成や結石形成がみられ⁴⁾、本菌による尿路感染症は泌尿器科临床上重要な疾患である。最近われわれは本菌によると思われる難治性膀胱炎、膀胱結石の後、膀胱直腸瘻を形成した症例を経験したので報告する。また尿素分解能の強力な菌種の一つ Corynebacterium renale を用いた結石形成実験を行い、若干の知見をえたので報告する。

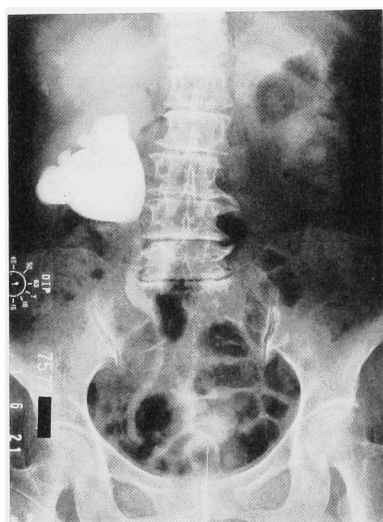
症 例 報 告

症例: 63歳, 女性で, 17年前に子宮癌にて根治的子宮全摘術と放射線照射 (コバルト 5,000 rad) を受けており, その後軽度の神経因性膀胱の状態であった。1987年7月膀胱症状にて来院, 検尿にて膿尿を認め, 尿培養は Citrobacter freundii を検出した。膀胱鏡

検査では肉柱形成のほか特に異常なく, 残尿もわずかで, 抗菌剤投与で経過観察した。尿路感染は軽快, 増悪を繰り返し, 起炎菌も Citrobacter freundii から E. coli, Proteus vulgaris と変化した。1988年5月ごろより肉眼的血尿がみられ, DIP では腎盂像異常なく, 膀胱像の変形不整像がみられた (Fig. 1A)。膀胱鏡検査では肉柱形成とともに発赤, 充血, ところどころ壊死様物の沈着がみられ, 生検の結果は慢性炎症であった。血尿, 膀胱刺激症状は持続し, 7月頃からは Corynebacterium sp. 10⁴⁻⁵ が検出され, またこのころよりアルカリ尿が見られるようになり, 結石の自排も認められた。結石成分は struvite 主成分であった。しかし Corynebacterium 尿路感染症とは考えず, 種々抗菌剤を投与するも, 膿尿, 結石形成持続し, さらに膀胱尿管移行部の狭窄による両側水腎症をきたしてきた。そこで抗菌剤とともにプレドニゾロン 5 mg を経口併用投与した。経過観察も治癒傾向なく, 1989年4月下痢症状が出現, 6月には水腎症はさらに進行し (Fig. 1B), 膀胱直腸瘻と判明した (Fig. 2)。そこで入院精査し, 尿培養にて Corynebacterium sp. を検出, 薬剤感受性は Table 1 のとおりであっ



A



B

Fig. 1. A: IVP shows deformity of the bladder
B: IVP reveals bilateral severe hydronephrosis.

た。ここではじめて *Corynebacterium* による尿路感染症と診断した。膀胱鏡検査にて瘻孔は三角部にあり、また膀胱機能障害を考慮、膀胱保存は困難と判断し、7月膀胱全摘、瘻孔閉鎖術、回腸導管造設術を施行した。摘出した膀胱および尿管は著明な炎症が認められた。術前に vancomycin の膀胱洗浄、術後に minocycline, piperacillin の静注、vancomycin の経口投与を行い、順調に経過し、退院した。

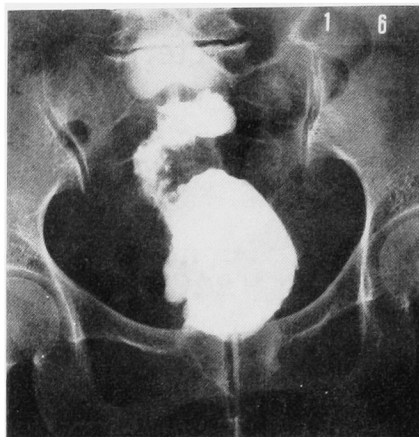


Fig. 2. Cystogram shows vesicorectal fistula

Corynebacterium による結石形成実験

方法

1. *Corynebacterium* による尿アルカリ化作用 (in vitro): 本院にてえられた臨床分離株 ウレアーゼ陽性株 2 株 (*C. ulcerans* と *C. renale*) および *Proteus mirabilis* 1 株を正常ヒト尿中に $10^7/\text{ml}$ 接種、 37°C 24時間後の尿 pH、塩類の析出程度を調べた。なおウレアーゼ分解能は Christensen 尿素培地にて *C. ulcerans* は中等度陽性、*C. renale* および *P. mirabilis* は強陽性であった。

2. *Corynebacterium* によるラット膀胱結石形成: 上記のウレアーゼ活性強力な *C. renale* を用い、ラット (Wistar 系、雄、200 g) 膀胱内に亜鉛片とともに 10^6 接種し、12日後屠殺し、膀胱結石形成程度、腎の変化および BUN を調べた。比較として上記の *P. mirabilis* および *P. rettgeri* (臨床分離株) を接種した。

結果

実験1 当初 pH 5.4 の尿は24時間後、無接種対照では pH 5.4 と変化せず、*C. ulcerans* 接種では pH 6.1 しか上昇しなかったが、*C. renale* では *P. mirabilis* と同様に pH 9.2 まで上昇し、著明な塩類の沈澱をみた (Fig. 3)。塩類はリン酸カルシウム (carbonate apatite) およびリン酸マグネシウムアンモニウム (struvite) であった。

実験2: 1群5匹で行ったが、*C. renale* 群では2匹が7日後に、1匹が9日後に死亡、*P. rettgeri* 群1匹が7日後死亡した (剖検はしなかった)。12日後屠殺、結果は Table 2 のとおりである。*C. renale* 群2匹はいずれも *P. rettgeri*, *P. mirabilis* と同程

度に struvite 結石形成がみられた (Fig. 4). 膀胱および腎の組織検索では膀胱の炎症は比較的軽度であったが, 腎は乳頭部の炎症が著明であり, 腎盂には細菌の集塊も認められた (Fig. 5).

実験 1, 2 から *C. renale* の強力なウレアーゼ活性, 炎症作用を確認した.

Table 1. Activity of antimicrobial agents against isolated *Corynebacterium* sp.

ABPC (-)	GM (+)	NFLX (-)
SBPC (-)	AMK (#)	OFLX (-)
PIPC (-)	MNC (#)	ST (-)
CEZ (-)	TC (#)	AZT (-)
CMZ (-)	LCM (#)	CLDM (-)
CFS (-)	EM (#)	CTM (-)
CMX (-)		IPM (-)
CCL (-)		FMOX (-)

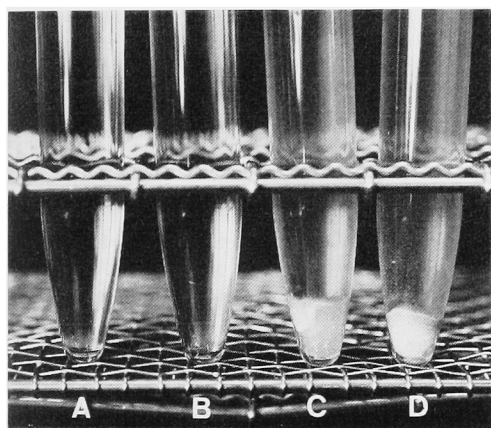


Fig. 3. Crystal precipitations after 24 hr incubation. A: control, B: *C. ulcerans*, C: *C. renale*, D: *P. mirabilis*

考 察

グラム陽性桿菌では *Corynebacterium* 属には種々の菌種があり, Bergey⁶⁾ に記載のない菌種を一部加えるとヒト感染症の起炎菌および尿素分解能は Table 3 のとおりである^{5,6)}. 近年尿や膿などの臨床材料から種々の菌種が分離されてきている⁷⁾. そして *Corynebacterium* group D2 による呼吸器感染⁸⁾, 膀胱炎^{1,3)} や腎盂腎炎²⁾ などの尿路感染の報告が見られてきている. また *Corynebacterium* group JK は創感染や菌血症, 尿路感染の起炎菌の一つとして報告されている⁹⁾. また *C. renale* は牛の尿路感染の起炎菌とされているが¹⁰⁾, 人での感染の報告もある^{5,7)}.

われわれの症例は起炎菌が同定できなかったが, 難治性の膀胱炎, アルカリ尿, struvite 結石の形成, 起炎菌の薬剤感受性などから *C. group D2* による尿路感染症と推察された¹⁾. *C. group D2* による尿路感染症はなんらかの基礎疾患がある患者に認められており¹⁾, われわれの症例は子宮癌術後の神経因性膀胱が誘因と思われる. 膀胱直腸瘻の形成は膀胱の放射線障害, ステロイド使用も関与していると思われる.

C. group D2 による結石形成はすでに実験的に確かめられている¹¹⁾. *C. renale* によるラットの尿路感染実験もみられるが¹⁰⁾, 結石形成については明らかでない. われわれは臨床材料 (膿) から強力なウレアーゼ陽性株の *C. renale* をえ, 実験的検討を行った. *C. renale* は in vitro の尿アルカリ化作用が *P. mirabilis* と同程度に強力であり, in vivo のラット尿路感染実験でも *P. mirabilis* や *P. rettgeri* と同じぐらい結石形成がみられた. 途中死亡例が5匹中3匹でみられたが, 生存の2匹の腎所見より腎盂腎炎によるものと思われ, 本菌種は炎症作用が他の *P. mirabilis* や *P. rettgeri* よりも強力かもしれない. この点

Table 2. Data of experiment 2

Bacteria	Rat No.	Stone Wt. (mg)	BUN (mg/dl)	Kidney
<i>Corynebacterium</i>	1	73	41	bil. hydronephrosis
	2	91	26	bil. hydronephrosis
<i>P. mirabilis</i>	1	106	20	np
	2	75	31	bil. renal abscess
	3	141	27	np
	4	113	25	.. abscess
	5	85	19	np
<i>P. rettgeri</i>	1	111	17	.. hydronephrosis
	2	132	16	np
	3	93	16	np
	4	135	17	np

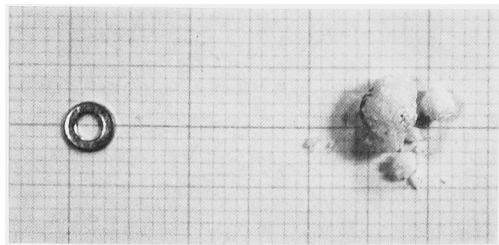


Fig. 4. Bladder stones. left: zinc disc as a foreign body, right: bladder stones in a rats with *Corynebacterium* infection.



Fig. 5. Renal papilla of an infected rat. Severe inflammatory changes in the renal papilla and bacterial colonies in the renal pelvis are noted.

に関してはさらに検討する必要があるが、Soriano¹¹⁾は *C. group D2* と *Proteus vulgaris* とで結石形成度を比較し、*C. group D2* が *Proteus* より軽度であったと報告している。*C. renale* と *C. group D2* は直接比較していないが、*C. renale* は *C. group D2* よりも尿素分解能がより強力かもしれない。*C. renale* の尿路感染がみられるようになれば感染結石の原因菌としてより重要な意味をもつであろう。

尿路感染と感染結石の関係については多くの報告があり¹²⁻¹⁵⁾、菌種との関係では *P. mirabilis* や *S. saprophyticus* が関与している場合が多いが、珊瑚状結石患者の尿より *Corynebacterium* が同定された例もあり¹⁵⁾、注意深く検討すれば見いだされるかもしれない。

Table 3. Human infection and urease activity of *Corynebacterium* sp.*

<i>Corynebacterium</i> sp.	Human infection	Urease activity
1. <i>C. diphtheriae</i>	○	—
2. <i>C. pseudotuberculosis</i>	○	+
3. <i>C. ulcerans</i>	○	+
4. <i>C. xerosis</i>	○	—
5. <i>C. pseudodiphthericum</i>	○	+
6. <i>C. kutscheri</i>	○	+
7. <i>C. minutissimum</i>	○	—
8. <i>C. striatum</i>	○	—
9. <i>C. renale</i>	○	+
10. <i>C. cystidis</i>		+
11. <i>C. pilosum</i>	○	+
12. <i>C. mycetoides</i>		—
13. <i>C. matruchotii</i>		+ . —
14. <i>C. flavescent</i>		—
15. <i>C. vitrumen</i>		+
16. <i>C. glutamicum</i>		+
17. <i>C. callunae</i>		+
18. <i>C. Group JK</i>	◎*	—
19. <i>C. Group D2</i>	◎	+

* based on ref. 5) and 6)

* urinary tract infection

C. group D2 や *C. group JK* はまた種々の抗菌剤に対して抵抗性を示し、わずかに vancomycin, norfloxacin に感受性が認められており^{1,4,5)}、われわれの症例でも minocycline, tetracycline, lincomycin などにのみ感受性が認められた。このことは多剤耐性の本菌種による尿路感染症の治療の困難さと院内感染の可能性を示すが、これまでの報告は適切な治療が行われ、軽快している¹⁻³⁾ われわれの症例は *Corynebacterium* が尿中から同定されたにもかかわらず、これによる尿路感染症とは考えず、適切な治療が遅れ、直腸瘻の形成までもみたことは反省すべきことである。

C. group D2 尿路感染症の診断は難治性の尿路感染症、アルカリ尿、struvite 結石形成などから疑診がもたれ、尿培養により診断が確定する。本菌種は通常の24時間培養では生育しにくく、見逃されることがあり、菌数が少なければ汚染菌として処理されることもあり注意を要する。菌の同定は細菌学的特徴からなされるが、いまだ一般的になされていない。これは *Corynebacterium* による感染症に対する認識がまだ十分に広がっていないため、今後検討されるべきである。

結 語

1. 難治性の膀胱炎とアルカリ尿、struvite 結石形成を示し、のちに膀胱直腸瘻をきたした *Coryne-*

bacterium による尿路感染症の1例を報告した。

2. 臨床分離株の *Corynebacterium renale* を用い, *in vitro*, *in vivo* の尿アルカリ化作用, ラット struvite 結石形成実験を行い, *C. renale* が *P. mirabilis* と同じように強力なウレアーゼ活性があり, 結石形成作用があることを確認した。

3. *Corynebacterium* には多剤耐性で難治性の菌種があり, 本菌による院内感染の可能性もあり, 注意を喚起した。また感染結石の原因菌としての重要性を指摘した。

文 献

- 1) Soriano F, Ponte C, Santamaria M, et al.: *Corynebacterium* group D2 as a cause of alkali-encrusted cystitis: report of four cases and characterization of the organisms. *J Clin Microbiol* **21**: 788-792, 1985
- 2) Schoch PA, Ferragamo MA and Cunha BA: *Corynebacterium* group D2 pyelonephritis. *Urology* **29**: 66-67, 1987
- 3) Sofras F, Yiannopoulou K, Kostakopoulos A, et al.: *Corynebacterium*-induced cystitis with mucosal incrustations. *J Urol* **139**: 810, 1988
- 4) Aguado JM, Ponte C and Soriano F: Bacteriuria with a multiply resistant species of *Corynebacterium* (*Corynebacterium* group D2): an unnoticed cause of urinary tract infection. *J Infect Dis* **156**: 144-150, 1987
- 5) Soriano F and Fernandez-Roblas R: Infections caused by antibiotic-resistant *Corynebacterium* group D2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **7**: 337-341, 1988
- 6) Jones D and Collins MD: Irregular, non-sporing gram positive rods. in: *Bergey's Manual of Systemic Bacteriology*, Edited by Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG. Volume 2, pp. 1261-1434, William & Wilkins, Baltimore, 1986
- 7) 佐子 隆, 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. *臨床病理* **37**: 総会号, 213, 1989
- 8) Jakobs NF and Perlino CA: Diphtheroid pneumonia. *South Med J* **72**: 475-476, 1979
- 9) Lipsky BA, Goldberger AC, Tompkins LS, et al.: Infections caused by nondiphtheria *corynebacteria*. *Rev Infect Dis* **4**: 1220-1235, 1982
- 10) Jerusik RJ, Kadis S, Chapman WL, Jr, et al.: Influence of acetohydroxamic acid on experimental *Corynebacterium renale* pyelonephritis. *Can J Microbiol* **23**: 1448-1455, 1977
- 11) 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
- 12) Nemoy NJ and Stamey TA: Surgical, bacterial and biochemical management of "infection stones". *JAMA* **215**: 1470-1476, 1971
- 13) Resnick MI: Evaluation and management of infection stones. *Urol Clin North Amer* **8**: 265-276, 1981
- 14) Griffith DP: Struvite stones. *Kidney Int* **13**: 372-382, 1978
- 15) 竹内秀雄, 岡田裕作, 吉田 修, ほか: 結石にもなる尿路感染症 1. 尿路感染の意義について. *泌尿紀要* **35**: 749-754, 1989

(Received on June 10, 1991)
(Accepted on July 2, 1991)