

診 療 (依頼稿)

性器感染症と嫌気性菌

江東病院産婦人科

副院長 松 田 静 治

Key words: Genital tract infection due to anaerobic bacteria • Pathogenic role • Experimental model

はじめに

今日の感染症の多くは、本来その宿主の身体の一部で正常細菌叢として存在している細菌あるいはその宿主の環境に広く分布している非病原菌に起因するものであることは衆知のところである。嫌気性菌感染症のうち無芽胞嫌気性菌による感染症は前者の代表であり、常在性細菌による endogeneous infection (内因性感染), opportunistic infection (日和見感染) といつてよい。

嫌気性菌ならびにその感染についての関心は近年急速に高まっており、知見の進歩も著しいが、その主な原因は培養法の進歩、特に Gas Pak や Anaerobic Jar のような手軽な嫌気培養法の開発に負うところが大きい¹³⁾。

嫌気性菌をひとくちに定義すると、きわめて低い酸素分圧のもとでのみ発育し、10%CO₂の大気中では固形培地の上に生えない細菌、すなわち偏性嫌気性菌を意味する。したがって大腸菌のような通性嫌気性菌（いわゆる好気性菌）や微好気性菌を含まない。また特別な場合のほかは無芽胞の嫌気性菌（球菌、桿菌）を指しており、Clostridium 属の破傷風菌、ガス壊疽菌などの有芽胞菌は別扱いされることが多い。ただ、近年注目されてきた抗生剤による偽膜性腸炎 Pseudomembranous Colitis は腸管内常在菌である Clostridium difficile の菌体外毒素によることが明らかになっており、今後注意する必要がある。

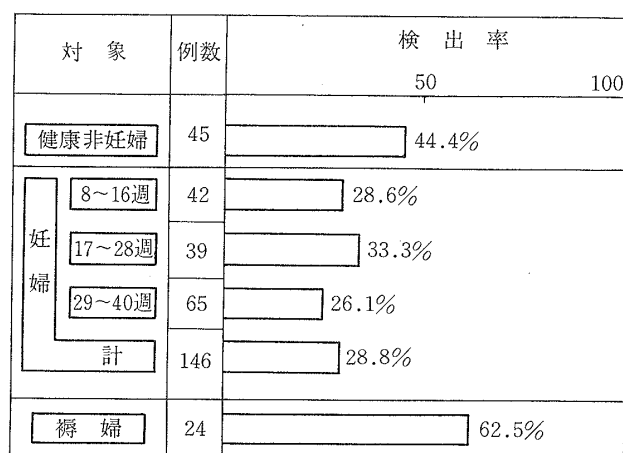
嫌気性菌は好気性菌とともにヒトの各種の臨床材料から、頻繁に分離されているが、なかでも常在菌叢の主要なものとされる無芽胞嫌気性菌の感染症に果たす役割が注目を浴びており、各種膿瘍形成性疾患、呼吸器感染、敗血症、性器感染症な

どの原因菌として注目されるようになった⁴⁾⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾。したがって単に好気性菌の培養だけでは病原的診断上、片手落ちのそりを免れなくなつてきている。以下これらの嫌気性菌について、最近の性器における嫌気性菌感染症の動向、問題点や臨床的意義、対策を中心に述べてみる。

常在菌叢と嫌気性菌

宿主が外界に接する部位すなわち鼻咽腔、口腔、腸管、皮膚、腔、尿道には常在菌叢が存在する。従来嫌気性菌のヒト常在菌としての意義はあまり知られていなかったが、予想されるより大きいものである。すなわち口腔粘膜では嫌気性菌は好気性菌とほぼ同数、下部腸管では嫌気性菌が多く、皮膚にも嫌気性桿菌（グラム陽性）が常在し、腔においても各種の嫌気性菌（球菌、桿菌）が多数存在する¹²⁾¹³⁾。これらは好気性菌と相まって宿主との間に生態学的均衡状態を保持している訳であるが、このバランスが破綻すると、常在菌叢を構成している微生物による感染症を惹起することがある。これらが内因性感染症であり、Peptococcus・Bacteroides などの無芽胞嫌気性菌が大きな役割を有することになる。現在臨床材料より検出される嫌気性菌の大部分は無芽胞嫌気性菌で、有芽胞菌の Clostridium は約3%にすぎない。無芽胞菌は常在菌叢を構成している細菌のうち腸管、性器、歯垢など各部位で重要な部分を占めており、たとえば糞便内には Bacteroides は 10¹⁰/g に検出され、その数は大腸菌 (E. coli) の 100~1,000倍とされる。われわれも正常細菌叢の検索時に健康非妊婦、妊婦、褥婦の腔内から約30~60%と高率に各種の嫌気性菌を分離している (図1)。このうち、腔内清浄度がよく維持される

図1 腔内の嫌気性菌検出頻度



妊婦では、妊娠後期群で嫌気性菌の分離率が低くなるが、全体として嫌気性菌の単独分離例は15.1%、好気性菌と嫌気性菌の同時分離例は14.4%に達する。

なお、嫌気性菌は現在菌種 species ならびに亜種 subspecies まで同定し得、*Bacteroides* では *B. fragilis* group が全体の80%を占めている。

嫌気性菌感染の背景と機序

嫌気性菌感染症には前記の *Clostridium* 属の嫌気性菌に代表される有芽胞で菌体外毒素を産生する病原的意義の明確な菌による疾患（破傷風、ガス壊疽、食中毒など）があるが、これはきわめて少なく、日常遭遇する感染症の起炎菌として今日では無芽胞嫌気性菌が重要になつてきた。無芽胞菌の病態は一般に *Pseudomonas* 属などいわゆる弱毒菌による感染症と同様な経過を辿ると考えてよいであろう。普通有芽胞の *Clostridium* による外傷性（外因性）感染症は臨床所見もはつきりしているが、*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* などの無芽胞菌による感染症は慢性の経過を辿り、通常は激しい毒血症はみられない。時に *Bacteroides* による感染ではエンドトキシンショックがみられることがある。また病原性の弱い無芽胞菌は、抵抗力が低下した宿主やほかの病原菌による感染局所に重感染して症状を悪化させたり、予後が悪くさせたりする。結局嫌気性菌感染の発症には菌側要因より宿主側の感染を起こし易い要因が

関与する傾向が大きい。宿主側の要因には各種の因子（後述）や生体の器質的、機能的障害をあげることができるほか、抗生剤の多用、免疫抑制剤の投与、放射線療法もその素地となるものである。つぎに発症機序であるが、微生物による感染の発症は宿主と病原体との相関関係により決まるが、この点嫌気性菌による感染の成立には、菌の侵入した組織の酸化還元電位（Eh）が低下している必要がある。すなわち組織内に侵入した嫌気性菌がそこで増殖するためには局所組織内の Eh が低下していることが条件となり、組織の Eh の低下は局所あるいは全身の血行障害で起こるから、これは好気性菌による感染によつても起こる。したがつて好気性菌の発育が活発な部位では、同時に嫌気性菌も発育する可能性が強いことになる。このように嫌気性菌と好気性菌が、感染病巣の Eh の関係で相互に寄与しあつて、相手の増殖に好適な条件を提供することも、嫌気性菌感染の成立や維持に重要な意義を持つものである⁴⁾¹⁰⁾。近年両者による複数菌感染の成因として注目されているのが Gorbach et al.⁸⁾の唱えた二相性感染の理論である。すなわち好気性菌（*E. coli*）がある程度増殖して感染の場の Eh が低下した低酸素状態（acute phase）で、嫌気性菌（*B. fragilis*）の感染が加わり（late phase）、膿瘍形成を主とする病巣となり、複数菌感染が成立するという説である。ただかかる理論についてはなお検討すべき問題が多く残されている。

つぎに嫌気性菌の病原的意義であるが本菌の病原性については未だ問題もあるが、わが領域の臨床例から本菌の起病性すなわち病原的意義を容認することは決して困難ではない¹⁾¹¹⁾。最近では本菌による実験的感染モデルの作成も試みられている³⁾⁹⁾¹²⁾。以下われわれの行つた家兎の実験感染について述べてみる。

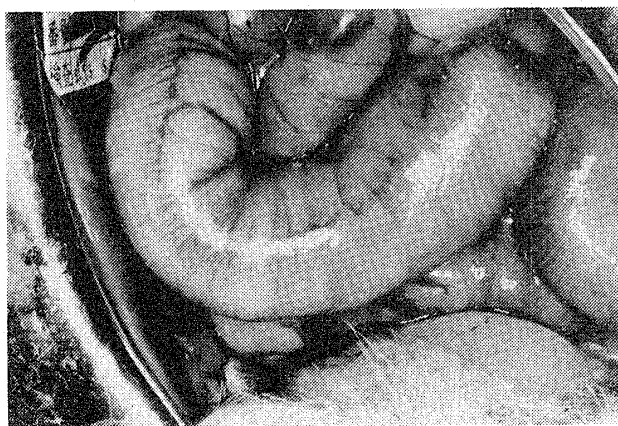
嫌気性菌による実験的子宮内感染

家兎を用い Progesterone 負荷のもと、子宮頸部を結紮した子宮角より嫌気性菌（*Bacteroides fragilis*, *Peptococcus*）と *E. coli* の菌液1ml をそれぞれ単独接種ないしは混合菌接種を行い、子宮内感染を惹起し得た。これら家兎による子宮内感

表1 家兎による実験的子宮内感染

接 種 菌 種	感染成立頻度 (%)
単独菌	
E. coli KH-8201	4/5 (80%)
B. fragilis GM-10	0/5 (0%)
JM-137	10/15 (67%)
GAI-0558	11/15 (73%)
P. asaccharolyticus GAI-5245	1/5 (20%)
P. anaerobius GAI-3326	1/5 (20%)
混合菌	
E. coli + B. fragilis (JM-137)	2/3 (67%)
E. coli + B. fragilis (GAI-0558)	4/5 (80%)

図2 実験的子宮内感染(家兎)(子宮溜膿腫)



染実験(58羽)の成績をまとめたのが第1表で、
莢膜を有し病原性が強いと考えられる *B. fragilis*

(JM・137, GAI-0558)は単独で *E. coli* (KH-8201)とほぼ同等の感染率を示し、これらの多くは膿瘍形成を伴う Pyometra の状態であつた(図2)。また *E. coli* と *B. fragilis* の混合感染でも80~100%の確率で感染の成立が確認され、膿瘍形成は単独菌感染群より高率であつた。

次に *Bacteroides fragilis* を用いた実験感染における子宮内膜の微細構造の変化をみると光顕のレベルでは菌接種後4日~7日目に acute endometritis の発症が確認されたが、電顕では2日目ですでに内膜の microvilli の配列が乱れ、一部の菌の定着が観察された。また内膜上皮細胞に接して多数のマクロファージ(Mφ)が浸潤し、それらの多くは接種菌を貪食していた。このように、Mφや多核白血球(PMN)の活発な活動が、内膜上皮への菌の侵入を防御していると考えられる。7日目以降になると内膜は変性、壊死となり、炎症は筋層内に波及し、10日目には典型的な Myometritis の像を呈するが、この時期には Mφ に代つて PMN が炎症細胞浸潤の主役となる。ただ今回の実験では感染局所における白血球の果たす役割(抗炎症と向炎症)についてはまだ完全な結論を得るに至っていない。

性器感染症における嫌気性菌

性器感染症では検査法の進歩、普及により嫌気

図3 性器感染症における嫌気性菌の分離頻度

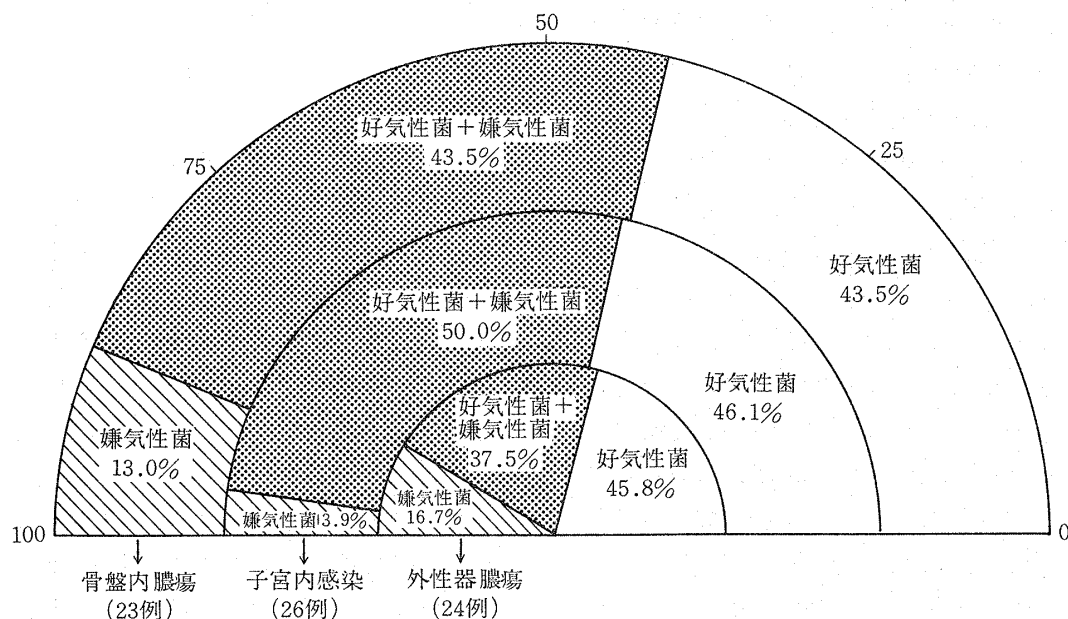
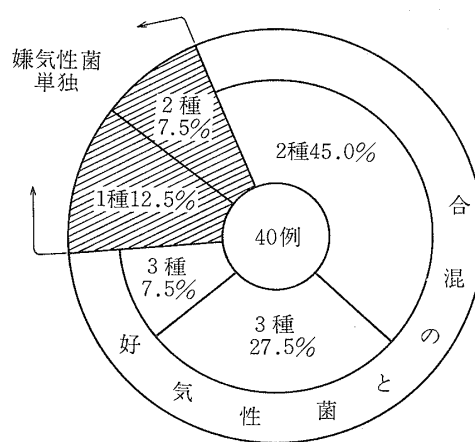


表2 性器感染症における分離菌

	検査例数	培養陽性例	%	病名	菌種	株数計	株数/例数(計)
骨盤内膿瘍	31	23	74.2	付属器膿瘍(24例) (培養陰性6)	Staphylococcus 3 Streptococcus 3 Enterococcus (S. faec.) 3 E. coli 5 Klebsiella 1 Proteus sp. 1 Enterobacter 1 Haemophilus sp. 1 N. gono 1 Peptococcus 3 Peptostreptococcus 1 Bacterioides sp. 6	29	46/31
				ダ窩膿瘍(7例) (培養陰性2)	Staphylococcus 2 Streptococcus 1 Enterococcus (S. faec.) 7 E. coli 1 Klebsiella 1 Proteus sp. 1 Enterobacter 1 Haemophilus sp. 1 N. gono 1 Peptococcus 2 Peptostreptococcus 4 Bacterioides sp. 4	17	
子宮内感染	26	26	100	産褥熱 子宮内感染	Staphylococcus 6 Streptococcus 5 Enterococcus (S. faec.) 3 E. coli 16 Klebsiella 3 Proteus sp. 2 Enterobacter 1 Haemophilus sp. 1 N. gono 1 Peptococcus 10 Peptostreptococcus 1 Bacterioides sp. 4 Propionibacterium 1	52	52/26
外性器膿瘍	24	24	100	バルトリン線 膿瘍, 外陰膿瘍, 尿道周囲 膿瘍ほか	Staphylococcus 9 Streptococcus 3 Enterococcus (S. faec.) 2 E. coli 6 Klebsiella 1 Proteus sp. 1 Enterobacter 1 Haemophilus sp. 1 N. gono 2 Peptococcus 5 Peptostreptococcus 3 Bacterioides sp. 7 Propionibacterium 3 (その他) (P.aerug.) 27.3	44	44/24

性菌の分離率が年々向上しているが、過去3年の臨床材料について述べてみると子宮内感染、骨盤内膿瘍、外性器膿瘍計73例では約半数以上の割合に本菌が分離され、嫌気性菌単独検出例も培養陽性中3.9~16.7%を占めている(図3, 表2)。またE. coliやStaphylococcusをはじめとする好気性菌との共存関係は各疾患群でとくに差はみられないが、分離菌種のうち骨盤内膿瘍では74.2%の培養陽性例中グラム陽性球菌が減少し、E. coliやBacterioidesを含めてグラム陰性桿菌が主役をしめている。子宮内感染もほぼ同様のパターンがみられ、全体として分離菌の約1/3以上が嫌気性菌で占められ、本菌の菌種別ではBacterioidesを主体としたグラム陰性桿菌の増加が著明である。さらにわが領域では嫌気性球菌(Peptococcus, Peptostreptococcus)による感染症例の多いことも1つの特徴である。また、近年感染症病巣から2種以上の菌種が分離される頻度が増加している点が注目されており、かかる感染症に複数菌感染(Polymicrobial infection)なる名称が用いられている⁵⁾⁷⁾⁸⁾。しかし複数の菌が分離されたから直ちに混合感染であるとはいえない面も多いため、その定義をはじめ、解明すべき問題の多いことも事

図4 感染症における嫌気性菌分離症例



実である。かつては混合感染といえばグラム陽性菌と陰性桿菌といった好気性菌同士のものを指すことが多かったが、最近ではむしろ好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染が注目されてきた(図4)。これとても昔からあったもので、当時は嫌気性菌の検査法、培養法が十分でないため不明であったと解釈すべきものと思われる。しかし、混合感染といつてもそれぞれの分離菌が感染症にどのように関与しているかは今なお明らかでないわけで、endogeneous感染が増加して、複数菌がますます分離されることが予想される現在、Polymicrobial

表3 嫌気性菌感染症の宿主側因子

	症例
1. 異常分娩 (PROM ほか)	8 (6)
2. 流産	7 (5)
3. 帝王切開術	2 (2)
4. 子宮内避妊器具 (IUD)	2
5. 子宮悪性腫瘍	9 (5)
6. 卵巣腫瘍	1 (1)
7. 子宮卵管造影術	1
8. 出血持続	2
9. その他	2
10. 不明	11

(): 既往の化学療法施行例

etiology に関する今後の検討がいつそうまたれるところである。

前記疾患で嫌気性菌を分離した40例のうち大部分が好気性菌+嫌気性菌の複数菌分離例であり、各菌種の組み合わせでは *Bacteroides* と *E. coli* の混合検出例が多い。この結果は子宮内感染、骨盤内膿瘍とも差はみられていない。以上のように嫌気性菌は婦人の骨盤内感染症からもつともしばしば分離される菌種で、重篤な感染症を惹起する場合もある。特に膿瘍形成性疾患における本菌の分離率が高いことに注目する必要がある(2)7)8)10)11)14)。

嫌気性菌が分離された子宮内感染、骨盤内膿瘍の誘因、宿主側因子として子宮内操作(流産手術、帝切など)、異常分娩、外科的処置および基礎疾患としての悪性腫瘍の割合が高いことがうかがわれ(表3)、また既往の化学療法すなわち抗生剤投与との関係も重要な意味をもち、術後の感染も広域

抗生剤(ペニシリン、セフェム剤)の予防投与後耐性の高い *Bacteroides* の分離頻度が上昇する傾向がみられている。

嫌気性菌感染症の臨床像

性器感染症の症例のうちから嫌気性菌を単独に分離した症例をえらび症状をみると宿主側の条件もあるが、約4分の3に急性症がみられ、病型のうえでも慢性の経過をとるものがある。すなわち子宮内感染、骨盤内膿瘍で約70%に急性症状がみられている。一方好気性菌と嫌気性菌との複数菌感染(混合感染)の臨床像の特徴をまとめると、症例の85%以上に急性症例がみられ、病型も重い傾向のものがあり、しばしば重症例に遭遇する(表4)。また、膿汁や子宮内から分離した菌と腔内の分離菌がほぼ一致した例は複数菌感染で約半数近く認められる。さらに頑症例、治療にてこずった例を含めて比較的重症例が術後の骨盤内膿瘍で多く、菌分離前の化学療法の影響もあり *Bacteroides* や *E. coli* 以外のグラム陰性桿菌の分離が高い結果が得られ、単独菌の分離例では *Peptococcus* などの分離が目立つ。ただこれより単独感染の臨床像が複数菌感染より一概に軽いとはいえないほか術後感染の場合、予防的に投与される薬剤の影響もあり、熱型が不定で、symptom masking を示すもののあることを念頭におく必要がある。

診断と治療対策

嫌気性菌感染症の臨床的徴候(発熱、白血球増多、CRP 上昇など)は好気性菌単独の場合とたいした差はない。しかし嫌気性菌が感染に関与して

表4 嫌気性菌分離症例における病態 (骨盤内膿瘍、子宮内感染)

分離菌	菌 種	症例	病 態				治療の既往	病巣と腔内細菌
			発熱	軽	中	重		
嫌気性菌 単独	<i>Peptococcus</i> <i>Bacteroides</i> 或いは <i>Bacteroides</i> + <i>Peptococcus</i>	4	39°C 38 37	1 1	2		4/4	相関 ↓ 1/4 (1/1)
好気性菌 + 嫌気性菌	<i>E. coli</i> + <i>Bacteroides</i> など	23	39°C 38 37	4 3	4 7	2 3	17/23	11/21 (8/12)

() 子宮内感染

いる場合、悪臭ある帯下など若干の特徴的な所見のみられることが多い。一般に膿瘍形成性疾患ではまず本菌を念頭におくべきであるほかアミノ配糖体系や従来のペニシリン、セフェム系抗生剤の投与で無効な場合、膿の培養で一般好気性菌の発育がみられない場合は本菌の関与を疑う必要がある。

嫌気性菌感染症の治療は化学療法が中心となるが、選択抗生剤としてアミノ配糖体は本菌に耐性であるから使用に適さない。抗生剤に対する感受性態度から嫌気性菌は *Bacteroides* と非 *Bacteroides* に大別でき、*Bacteroides fragilis* は従来のペニシリン剤やセフェム剤に対して耐性であるが、非 *Bacteroides fragilis* は感受性である。したがって嫌気性球菌には常用抗生剤の投与で十分であるが、*Bacteroides* にはセファマイシン剤 (CMZ, CFX, CTT), リンコマイシン (LCM, CLDM) や一部のペニシリン剤 (PIPC, SBPC) のほか、第3世代のセフェム剤 (CPZ, CTX, CMX, CZX, LMOX) が有用である (欧米ではクロラムフェニコール (CP), メトロニダゾール (MNZ) も使用される)。なお重症感染症であれば、併用療法、たとえば CLDM, MNZ の併用やペニシリン剤とアミノ配糖体との併用 (広域 PC と GM など) が行われることがある。つぎに膿瘍性疾患では化学療法のみでは十分な効果を期待できず、可能な限り外科的処置 (手術, 切開) が必要である。

おわりに

以上産婦人科領域における嫌気性菌感染症について分離状況とその意義を述べたが、近年本菌に関する認識が高まるにつれ、検出率も上昇し、ことに膿瘍性疾患を始めとする性器感染症における嫌気性菌検出の意義はきわめて高いものがある。わが領域では他科に比べ嫌気性球菌の検出も高く、これによる感染症も少なくないが、桿菌である *Bacteroides* の分離頻度の増加は著しく、今後一層の耐性増加を目前にして嫌気性菌感染症においても抗生剤の選択がきわめて重要となることを

強調するものである。

文 献

1. 眞柄正直：産婦人科と嫌気性菌。日産婦誌，3：341，1951.
2. 松田静治：産婦人科領域の嫌気性菌感染症。第11回嫌気性菌研究会特別講演，234，1981.
3. 館野政也，西田享子：実験的子宮内感染ラットの作製とセファロスポリン系薬剤による治療効果について。Chemotherapy，29：68，1981.
4. 上野一恵：嫌気性菌の病原的意義。最新医学，34：1429，1979.
5. Eschenbach, D.A., Buchanan, T.M., Pollock, H.M., Alexander, E.R. and Holmes, K.K.: Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. New Engl. J. Med., 293: 166, 1975.
6. Finegold, S.M.: Anaerobic bacteria in human disease. Academic Press, 1977.
7. Finegold, S.M.: Infection with non-sporing bacteria, intra-abdominal, genito-urinary, skin and soft tissue infections due to non-sporing anaerobic bacteria, 182, Churchill Livingstone, London & New York, 1974.
8. Gorbach, S.L. and Bartlett, J.G.: Anaerobic infections. New Eng. J. Med., 290: 1177, 1974.
9. Hammill, H.A.: A rat model of unilateral utero-tuba-ovarian abscess. Review Infect. Dis., 6: 96, 1984.
10. Ledger, W.J.: Infection in the female, Lea & Febizer, Philadelphia, 1977.
11. Matsuda, S., Tanno, M., Kashiwagura, T. and Kosakai, N.: Pathogenic role of anaerobic bacteria in pelvic infections, International Symposium on Anaerobic, June 22, Tokyo, Proceedings, 205, 1980.
12. Okada, J., Komase, I., Sasaki, Y., Matsuda, S. and Kosakai, N.: Experimental model for intrauterine anaerobic infection, Proceedings 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983.
13. Sutter, V.L., Attebery, H.R., Rosenblatt, J.E., Bricknell, K.S. and Finegold, S.M.: Anaerobic bacteriology manual, Anaerobic Bacteriology Laboratory, Wadsworth Hospital Center, Veterans Administration, Los Angeles, 1972.
14. Thadepalli, H.: Anaerobic infections of the female genital tract. Scand. J. Infect. Dis., 19: 80, 1979.