

常在菌の働き，役割

光岡知足

【要旨】

皮膚，上気道，口腔，咽頭，胃，腸管，膣，尿道などには，それぞれ部位によって特徴的な常在細菌がすみつき，常在菌叢を構成している．常在菌叢と宿主との間，および，常在菌叢を構成する菌種間には平衡関係が成立しているが，何らかの原因でこの平衡関係が破れると，潜在的に病原性をもっている菌が敗血症，肺炎，肺膿瘍，肺壊疽，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍，下痢，腸炎，口内炎，扁桃炎，脳膿瘍，髄膜炎，腎盂炎，膀胱炎，膣炎，産褥熱，心内膜炎，中耳炎，結膜炎，軟部組織膿瘍など，いわゆる“日和見感染”を惹き起こす．平衡関係の乱れは，抗生物質やステロイドホルモンの投与，外科手術，ストレス，糖尿病，過労・老齢などが原因となる．また，腸内菌叢は，多岐にわたる代謝を行う酵素をもち，その結果，宿主の栄養，薬効，生理機能，老化，発癌，免疫，感染などに大きな影響を及ぼしている．

[日サ会誌 2002;22:3-12]

キーワード： 常在菌，常在菌叢，正常菌叢，嫌気性菌，日和見感染

Function and Role of Indigenous Bacteria

Tomotari Mitsuoka

【ABSTRACT】

Characteristic bacterial species inhabit on or in the human body including the skin, mouth, pharynx, stomach, intestine, vagina, urethra, and make up indigenous bacterial flora. Equilibria exist not only between the indigenous flora and the host, but also between the different species within the flora. Many of indigenous bacteria are potential pathogens, while many non-pathogenic species have a similarly localized distribution. If the equilibria are disturbed by certain factors, the potential pathogens may become involved such as so-called "opportunistic infections" as bacteremia, pneumonia, lung abscess, lung gangrene, peritonitis, cholecystitis, cholangitis, liver abscess, diarrhea, enteritis, stomatitis, tonsillitis, brain abscess, meningitis, pyelitis, cystitis, vaginitis, puerperal fever, endocarditis, tympanitis, conjunctivitis, soft tissue abscess, etc. Disturbances of equilibria are seen in such factors as administration of antibacterial agents or steroid hormones, surgical operations, stresses, diabetes, overwork, aging, etc. Moreover, the intestinal flora possess a variety of enzymes that perform the extremely varied types of metabolism in the intestine, and influence host's health and diseases, including nutrition, physiologic function, drug efficacy, carcinogenesis, aging as well as the host's immunological responses.

[JJSOG 2002;22:3-12]

keywords ; Indigenous bacteria, Indigenous flora, Normal flora, Anaerobic bacteria, Opportunistic infection

東京大学 名誉教授

著者連絡先：〒272-0824

千葉県市川市菅野2-10-7

TEL: 0473-22-5601

FAX: 0473-23-1257

Emeritus Professor, The University of Tokyo

1. はじめに

ヒトでも動物でも、胎児のときは特別の場合（例えば先天性梅毒など）を除き、一般に無菌で過ごす。しかし、新生児として生まれるとまもなく、産道や外界からきた細菌が、消化管や生殖器の粘膜や皮膚で増殖してすみつくようになる。すなわち、鼻腔、咽頭、口腔、胃、腸管、膈、尿道、皮膚など、外界に接するからだの各部位には、健康なときでもいつも多数の細菌が生息している。このような細菌を常在菌（indigenous bacteria）と呼び、その集団を常在菌叢（indigenous flora）あるいは正常菌叢（normal bacterial flora）と呼んでいる。

2. 常在菌と宿主との共生

外界から粘膜や皮膚に付着した細菌のうち、特定のもののだけが定着することが可能である。これには、生体の防御力と細菌の適応性が関係している。例えば腸内では、体温、水素イオン濃度（pH）、酸化還元電位（嫌気度）、消化酵素、胆汁、栄養源、リゾチーム、ラクトフェリン、抗体などの

生体側要因と、腸内にすみ細菌相互の関係に適したもののだけがすみつくことができ、それ以外の細菌は、たとえ腸内に生きて到達したとしても、ただ通過していくにすぎない。

一方、生体側からすれば、少なくともすみついた当座は、あまり害をうけないものだけに居住を許すことになる。これをさらに詳しく調べてみると、*Bifidobacterium*を例にとれば、ヒトの腸内にはヒト特有の菌種だけがすみついており、動物には動物特有の菌種がすみついている。

さらに、ヒトでも、乳児のときは、乳児型の菌が、幼児から成人までは、成人型の菌がすみついているというように、はっきりした「すみわけ」がみられる。また、動物型の菌種がヒトの腸内から見つかることはめったにない。これは、微生物対宿主の進化と適応の長い歴史の過程で、微生物が獲得しえたものであろう。このような細菌は、宿主特異性が強く、宿主の防御機構によっても排除されことなく、宿主との間に不即不離の密接な共生関係が成立していると考えられる。このほか、口腔、上気道、尿道、皮膚などそれぞれの部位によって特徴的な細菌が常に生息している（Table 1）。

Table 1. 常在菌叢と日和見感染症から分離される菌種との関係

菌種	常在菌叢					自発性感染症								
	口 腔	下 部 腸 管	外 部 性 器	尿 道	上 部 気 道	皮 膚	敗 血 症	脳 炎	呼 吸 器	腹 腔 内 直 腸	尿 路 感 染	婦 人 科	歯 齦 炎	表 在 性 感 染
Anaerobic rods														
<i>Bacteroides</i>	#	#	+	+	+	+	-	#	#	#	+	#	-	+
<i>Fusobacterium</i>	#	+	±	+	+	+	-	#	#	+	+	#	-	+
<i>Leptotrichia</i>	#	±	-	±	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Vibrio</i>	+	±	+	-	±	+	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>Lactobacillus</i>	+	+	#	-	±	-	-	+	+	-	-	-	-	-
<i>Eubacterium</i>	+	#	+	+	+	±	±	+	#	+	+	#	-	+
<i>Propionibacterium</i>	±	±	-	±	-	+	#	+	+	+	-	-	-	+
<i>Bifidobacterium</i>	+	#	#	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
<i>Actinomyces</i>	+	±	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>Clostridium</i>	±	#	±	-	±	-	-	#	+	+	+	+	-	+
Anaerobic cocci														
<i>Peptococcus</i>	#	#	+	-	±	+	+	-	+	+	+	#	-	+
<i>Peptostreptococcus</i>	#	#	#	#	#	#	-	#	#	#	+	#	-	#
<i>Veillonella</i>	#	+	+	-	±	+	-	+	+	-	-	+	-	+
<i>Spirochaetes</i>	-	±	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Aerobes														
<i>Staphylococcus</i> (coag.-)	+	+	+	+	#	#	+	-	-	-	-	#	-	-
<i>Staphylococcus</i> (coag.+)	+	+	±	-	±	#	+	+	+	+	-	#	-	+
<i>Streptococcus</i>	#	#	±	+	±	#	±	+	+	#	-	#	-	+
<i>Diplococcus</i> (<i>S. pneumoniae</i>)	±	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
<i>Neisseria</i>	#	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	#	-	-
<i>Mycobacterium</i>	-	+	±	+	+	-	±	+	-	-	-	-	-	-
<i>Coli group</i>	+	#	±	+	+	+	-	+	+	#	+	+	-	+
<i>Klebsiella</i>	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-
<i>Proteus</i>	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
<i>Pseudomonas</i>	-	±	-	-	+	±	-	-	+	-	-	+	-	-
<i>Haemophilus</i>	+	-	+	-	±	+	-	+	+	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma</i>	+	+	+	+	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-

こうして，常在菌叢を構成する菌種は，互いに共生あるいは拮抗しながら，一方では宿主との間に一定の平衡関係を維持している．これらの菌群を宿主に対する病原性という点から眺めてみると，弱い病原菌と非病原菌とが混在しているのが普通である．腸内でいえば，*Pseudomonas aeruginosa*，*Staphylococcus aureus*，*Proteus*，*Clostridium perfringens* 病原性 *E. coli* など，弱毒病原菌の仲間に入れられるものは，宿主が健康なときはいずれも少数派に属する．

健康なからだでは，このような病原性をもった細菌の増殖は抑えられており，これらが最優勢となると健康ではありえない．最優勢菌叢を構成するのは，原住性の *Bacteroides Eubacterium*，*Bifidobacterium*，*Peptococcaceae*，などであって，宿主との間に強い共生関係が成立している．

口腔でも，*E. coli*，*Proteus*，*Staphylococcus aureus*，*Haemophilus influenzae*，*Neisseria catalaris*，*Corynebacterium diphtheriae* などのいわゆる病原菌がしばしば見いだされる．その検出率は，季節や場所，年齢，集団などによって異なり，また，同じ人でも，からだの状態によって大きく変動する．

3. 常在菌による日和見感染

常在菌叢におけるこれらの病原菌は，平素は優勢菌にまで増殖することはなく，無害である．しかし，常在菌叢と宿主との間の平衡関係が何らかの原因で破れると，潜在的に病原性をもっている菌が居直って病原性を発揮する．病気を起こす場合，二つのタイプがある．その一つは，もともとすみついていた場所で急に増殖して病気を起こす場合で，咽頭粘膜にいる溶血性 *Streptococcus pneumoniae*，*H. influenzae* などによる髄膜炎や呼吸器感染症，口腔粘膜のヘルペス ウイルスによる口唇ヘルペスなどである．

もう一つのタイプは，ふだんはすみついていない場所に移って増殖して病気を起こす場合で，大腸菌が，本来のすみかである大腸から小腸に移って増殖して下痢を起こしたり，また，胆道，膀胱，腎盂などに移って増殖して胆道炎や腎盂腎炎を起こす場合である．

このような感染を日和見感染と呼んでいる．つまり，ふだんわれわれのからだで一見無害を装う潜在的病原細菌が，何らかの原因によって宿主との平衡関係が破れると異常増殖し，あるいは常在部位以外へ侵入して病原性を発揮する．このような病気は，近年，化学療法の進歩によって，赤痢，コレラ，チフス，結核などはっきりした病原菌による感染症が著しく減少したのと対照的に，目立って多くなっている．

この宿主と常在菌とのバランスの不均衡をもたらす原因の一つに，抗生物質の使用がある．抗生物質によって，

それまで優勢であった常在菌が減少または消失し，それに代わってそれまで少数派であった細菌のうち抗生物質に感受性のないものが優勢となる．また，薬剤耐性菌が出現し，優勢となることもある．それらが，もといた場所以外で増殖したり，全身にひろがってしまうこともある．いわゆる菌交代症をひき起こすことになる．

とくに，*Pseudomonas aeruginosa* や，真菌，放線菌には，抗生物質が効きにくいものがあり，また，*Staphylococcus* や *E. coli* は薬剤耐性因子によって耐性になりやすいので，これらが菌交代症の原因となる例が多い．菌交代症も一種の日和見感染症である．

臓器移植したときに用いられる免疫抑制剤，癌の放射線治療，ステロイドホルモンやある種の制癌剤などの使用は，いずれも生体の免疫機能を抑制する．また，白血病，末期癌，重症糖尿病，動脈硬化，大手術，新生児，栄養不足，過労，老齢もからだの感染防御力が低下しているから日和見感染を起こしやすい．

日和見感染は単純なものではなく，恐らくこのようないろいろな要因が複雑にからみあって起こっていると思われる．昔はすぐに死亡してしまったような患者が，化学療法の進歩によって生きのびることができるようになった．その半面，患者の全身抵抗性が低下し，このため，従来は非病原菌とされていた *Serratia* や植物病原菌である *Erwinia* がヒトのからだに侵入して感染症の原因となることさえある．外科的大手術や尿道カテーテル，血管カテーテル，気管切開，内視鏡などによる医療技術がひんぱんに行われるようになったことも日和見感染の増加している要因となっており，これを医原病と呼ぶことのあるのは，そのためである．

感染症の原因となる菌は，1種類のこともあるが，2種以上の異なった常在菌が協力して病気を起こすことも多い．創傷感染では，この混合感染の形をとることが普通である．ヒトがインフルエンザにかかったとき，病原性の弱い常在菌が気道や肺で増殖して症状を重くすることはよく知られている．

このようにして起こる病気としては，敗血症，肺炎，肺膿瘍，肺壊疽，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍，下痢，腸炎，口内炎，扁桃炎，脳膿瘍，髄膜炎，腎盂炎，膀胱炎，膣炎，産褥熱，心内膜炎，中耳炎，結膜炎，創傷，軟部組織膿瘍などがあげられる．

日和見感染症から検出される菌群の多くは口腔，腸管，膣，外部性器，尿道，上部気道，皮膚などの常在菌叢を構成する嫌気性菌であり，嫌気性菌によるいわゆる嫌気性菌症(anaerobic infection)が多いことが認められている(Table 1)．とくに腸内では嫌気性菌の種類も数も多い．

従来、嫌気性菌症といえば、主として破傷風やガス壊疽などの外因性*Clostridium*による感染症をさしていたが、嫌気培養技術が進歩するにつれて、日常よく遭遇する感染症から嫌気性菌、とくに*Clostridium*以外の嫌気性菌がしばしば分離されるようになり、重視されている。

嫌気性菌が日和見感染症から検出される場合は、好気性菌と混在していることが多く、嫌気性菌だけが分離される例は30%程度であるされている。嫌気性菌による感染症の

成立には、嫌気性菌の侵入した局所組織の酸化還元電位 (Eh) が0.04 ~ 0.01Vに低下していることが必要である。正常な組織内のEhは0.12 ~ 0.18Vであって、局所での好気性菌の増殖や還元物質の混入、血行障害などの要因によって組織内のEhが低下してはじめて嫌気性菌が増殖できるようになる。組織内で嫌気性菌の増殖がはじまれば、その場のEhはさらに低下して嫌気性菌の発育にはますます適した環境となる。血行障害は、外傷による血管の挫滅、包帯などによる血管の圧迫、浮腫、ショック、寒冷、熱傷、褥瘡、動脈硬化あるいは糖尿病による血管障害、外傷や感染による組織の壊死などが原因で起こる (Figure 1)。このようにして、常在嫌気性菌による日和見感染が成立する。

主な嫌気性菌感染症の嫌気性菌の分離率と分離される嫌気性菌の分離頻度の順位はTable 2に示した。また、常在菌と日和見感染症との関係はおよそFigure 2のようである。

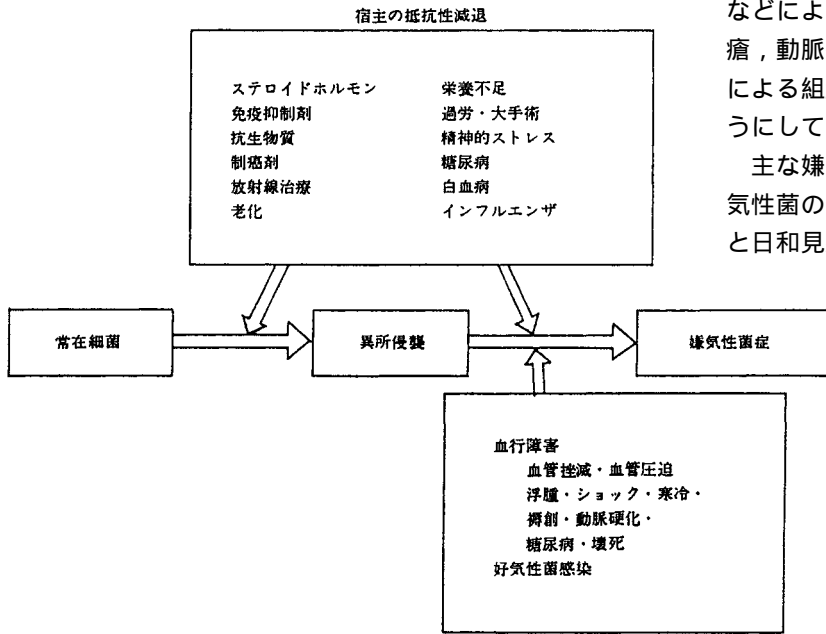


Figure 1. 嫌気性菌症の成因

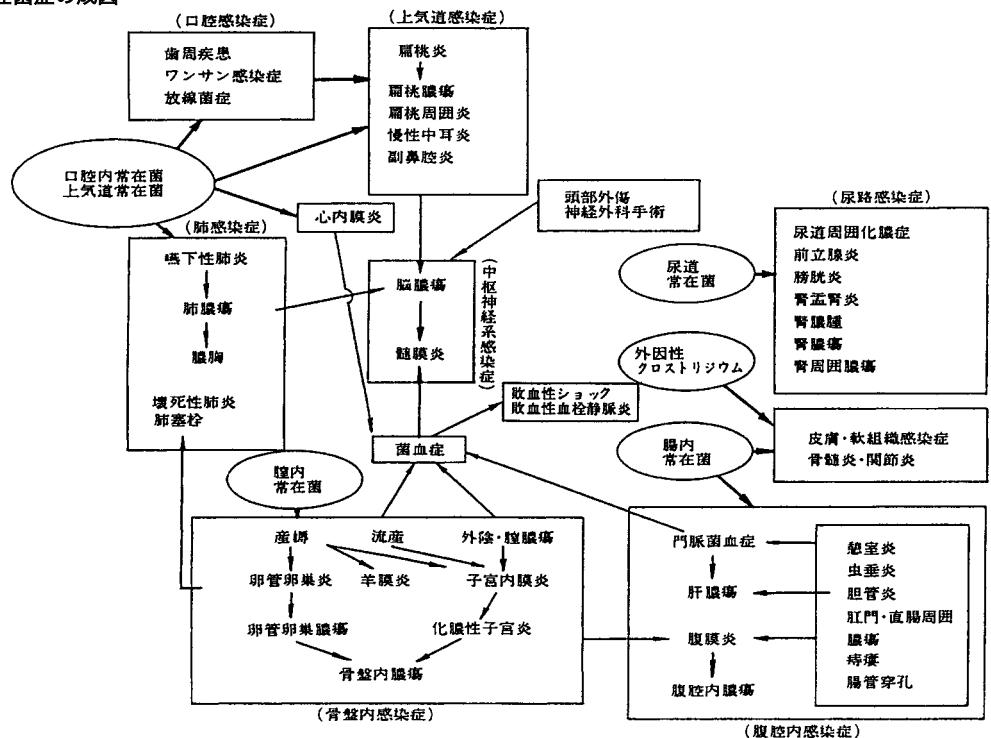


Figure 2. 常在菌と日和見感染症との関係

Table 2. 主な嫌気性菌感染症とその起因菌 (Sutter, et al. 1975 より改変)

嫌気性菌感染症	嫌気性菌 の分離率 (%)	嫌気性菌の み加分離され た症例の率	分離される嫌気性菌 の分離頻度の順位
菌血症	20	1/2	[<i>Bacteroides</i> (消化管, 尿道性) <i>Fusobacterium</i> (上気道性) <i>Peptococcaceae</i> (女性生殖器性) <i>Clostridium</i> (嚥下性肺炎, 褥創, 腹腔内膿瘍など が基礎疾患)
中枢神経系感染 脳膿瘍 硬膜外・硬膜下膿瘍	89 10	2/3	[<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Actinomyces</i>
耳鼻咽喉感染 慢性中耳炎 慢性副鼻腔炎	52	1/2	[<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Peptococcus</i>
細菌性心内膜炎	1.2		[<i>Bacteroides</i> (<i>fragilis</i> , <i>melaninogenicus</i>), <i>Propionibacterium</i> , <i>Clostridium</i> (<i>perfringens</i> , <i>sordellii</i> etc.), <i>Peptostreptococcus</i>
肺・胸膜感染症 肺膿瘍 壊疽性肺炎 肺炎 膿胸	93 93 76	1/2 2/3 1/2	[<i>F. nucleatum</i> , <i>B. melaninogenicus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>B. oralis</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Clostridium</i>
腹腔内感染症 腹腔内膿瘍 腹膜炎 肝膿瘍 胆道感染	86 50~100	1/10 2/3	[<i>B. fragilis</i> , <i>B. fragilis</i> 以外の <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i>
尿路感染症 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎, 腎膿瘍, 腎周囲膿瘍など			[<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Eubacterium</i>
女性生殖器感染症 外陰・膣膿瘍 卵管炎および骨盤性腹膜炎 卵管卵巣および骨盤膿瘍 敗血性流産, 子宮内膜炎 術後創傷感染	74 56 92 73 67	1/2 1/2 1/4 1/2 1/2	[<i>Bacteroides</i> (<i>fragilis</i> , <i>melaninogenicus</i> etc.), <i>Peptostreptococcus</i> (<i>anaerobius</i> , <i>intermedius</i> etc.) <i>Peptococcus</i> (<i>prevotii</i> , <i>magnus</i> etc.), <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Acidaminococcus</i>
骨および関節の感染症 骨髓炎	2		[<i>B. melaninogenicus</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptococcus</i>

1) 菌血症

人体各部位で常在菌叢を構成する細菌が、その部位の感染あるいは種々の機械的操作によって血液中に侵入する。口腔内では抜歯の際、高率に菌血症が認められる。また、気管支鏡、麻酔時の挿管、経皮的肝生検、注腸、直腸鏡、消化器疾患、婦人科的疾患、扁桃炎、各種外科手術後によくみられる。分離される菌種は、侵入門戸に依存し、消化管および尿道が侵入門戸である場合は *Bacteroides* とくに *B. fragilis* が多く、上気道が侵入門戸の場合は *Fusobacterium*、女性性器が侵入門戸の場合には *Peptococcaceae* が多い。嫌気性菌による菌血症の合併症として、敗血症性ショック、血栓性静脈炎、黄疸、溶血性貧血、組織壊死、腎不全などがある。

2) 心内膜炎

心内膜炎の原因菌として嫌気性菌が分離されることはまれであるが、分離される場合は *B. fragilis*、*F. necrophorum*、*C. perfringens*、*Propionibacterium acnes*、*Peptostreptococcus* など口腔内または上気道の常在菌が最も多い。

3) 口腔・上気道感染症菌周感染症では *Peptostreptococcus*、*Fusobacterium*、*Bacteroides melaninogenicus* などの口腔常在菌が主として分離される。慢性中耳炎、扁桃炎、扁桃周囲膿瘍、副鼻腔炎、乳突炎の患者から正常菌叢の汚染を避けるように注意して採取された材料に口腔内・上気道常在菌に属すると思われる嫌気性菌が高率に分離される。

4) 中枢神経系感染症

中枢神経系の感染症、とくに脳膿瘍にはしばしば嫌気性菌が関係している。感染の初期病巣は慢性中耳炎、乳突炎、副鼻腔炎を基礎疾患として起こることが多い。最もよく分離される嫌気性菌は多い順に *Bacteroides*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus*、*Clostridium*、*Actinomyces* である。脳膿瘍は頭部の外傷や外科手術後にも起こる。これに対し、髄膜炎への嫌気性菌の関与は比較的少ないが、脳膿瘍に併発した場合には、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus*、*B. fragilis*、*Clostridium*、*Actinomyces* が分離される。

5) 肺感染症

肺膿瘍、膿胸、壊死性肺炎、肺炎の起原菌として嫌気性菌の役割は大きい。これらの症例の大部分は、意識障害、嚥下障害、腸閉塞などがあって、上気道・口腔内常在菌を含む口腔咽頭分泌物を自然吸引した場合であり、次いで、肺癌、気管支拡張症、肺塞栓症、肺結核などの肺疾患が存在しているときに起こる。したがって、嚥下性肺炎をまず起こし、次いで、肺膿瘍・膿胸などへと進行し病状が悪化する。分離される嫌気性菌としては、*Fusobacterium nucleatum*、*Bacteroides melaninogenicus*、

Peptostreptococcus、*Peptococcus*、*B. fragilis*、*Eubacterium*、*Veillonella*、*Propionibacterium*、*Clostridium* などであり、同時に *Staphylococcus aureus*、*Klebsiella*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*E. coli*、*Streptococcus faecalis*、*Pseudo-monas aeruginosa* などの好気性菌が分離される。これらの疾患では、平均して1症例当り3~4種類の菌が分離されていて、その中で2~3菌種が嫌気性菌である。

6) 腹腔内感染症

憩室炎、虫垂炎、炎症性大腸疾患、肛門・直腸周囲膿瘍、痔瘻、腸管穿孔、悪性腫瘍、外科手術などによって腸、とくに大腸内容が腹腔内に汚染されると腹腔内感染症が引き起こされる。腹膜腔が細菌で汚染されると、汎発性または漏れた部位に局限した腹膜炎が起こる。やがて生体の防御機構により感染が抑制され、防壁で包みこみ、治癒または腹腔内膿瘍形成が起こる。

これらの感染症の大部分は嫌気性菌と好気性菌とが数種ずつ混合感染した形で分離され、1症例当り平均5菌種、多いものでは13菌種に及ぶことのあることが報告されている。分離される嫌気性菌は *B. fragilis*、*B. fragilis* 以外の *Bacteroides*、*Clostridium*、*Peptococcus*、*Fusobacterium*、*Eubacterium*、*Peptostreptococcus* など大腸に優勢に存在するもので、好気性菌としては *E. coli*、*Klebsiella-Enterobacter* 群、*Enterococcus*、*Proteus*、*Pseudo-monas* などがある。

一方、肝膿瘍は、腹部あるいは直腸の外科手術、虫垂炎、憩室炎、悪性腫瘍、腸管穿孔、直腸周囲膿瘍から二次的に起こる門脈性菌血症に引き続いて起こったり、原因不明のいわゆる特発性に起こったりし、50%以上の例から *B. fragilis*、*Fusobacterium*、*Clostridium*、*Peptostreptococcus* などの嫌気性菌が分離される。また、肝膿瘍は胆管炎の続発症として起こる場合もあるが、その場合は嫌気性菌が関与することはまれである。これは胆道感染に関連のある細菌は *E. coli*、*Klebsiella*、*Enterococcus* など通性嫌気性菌で、*C. perfringens* が胆汁から分離された報告はあるが、本菌をはじめ嫌気性菌が胆道感染を起こすことは少ないということと関係している。

7) 女性性器感染症

骨盤内感染症には外陰および膣膿瘍、子宮内膜炎、卵管卵巣炎、卵管卵巣膿瘍、骨盤内膿瘍など婦人科感染症と、産後の感染（産褥感染）や流産後の感染である産科感染症とがあり、しばしば重篤な状態に陥ることがある。

急性卵管卵巣炎には、骨盤蜂巣炎、子宮周囲炎、血栓性静脈炎などが合併することがあり、菌血症、化膿性肺塞栓や膿瘍形成が起こることもある。

骨盤内（ダグラス窩）膿瘍は、卵管卵巣炎や流産感染に

引き続いて起こる。産褥感染症は骨盤内血栓性静脈炎を伴う敗血症や、限局性の羊膜炎、あるいは子宮内膜炎を起こすことがあり、これらはさらに発展して化膿性子宮炎、腹膜炎や骨盤内膿瘍にまで波及する。流産感染は不全流産を起こした患者の14%にみられるが重篤な感染症は比較的少ない。しかし、まれに起こる*C. perfringens*の感染はきわめて重篤な疾患に発展し、毒素の産生によって急激な大量の溶血ヘモグロビン尿を来し、急性腎不全を起こすことがある。

腔式子宮剔除後5～7日後に腔口に局在性の膿瘍がみられることもあるが、通常は生体の防御機構によって治癒する。しかし抵抗力の低下した患者では骨盤内膿瘍など重篤な感染症に発展する。

以上の骨盤内感染症から分離される嫌気性菌のうち最も多いのが*B. fragilis*で、次いで*B. melaninogenicus*, *Fusobacterium*, *Peptococcus prevotii*, *P. magnus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Acidaminococcus*など腔内正常菌叢を構成する菌種と同一菌種である。また、*E. coli*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Coryneform*などの好気性菌もみられる。

8) 尿路感染症

嫌気性菌による尿路感染はまれだとされている。しばしば自然排泄尿（中間尿）あるいはカテーテル尿から*Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, などが検出されたという報告があるが、これらはいずれも健康人の尿道に多数常在しているため、起原菌であると断定することはできない。しかし、膀胱穿刺尿から分離した嫌気性菌は感染症に関与している可能性が強い。

嫌気性菌による尿路感染症として尿道周囲化膿症、前立腺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腎膿腫、腎膿瘍、腎周囲膿瘍、腎摘出術後感染症などがあり、悪性腫瘍を基礎疾患にもつ場合やカテーテルの留置や手術などによって尿路処置が行なわれている場合、あるいは結石による尿路閉塞があるときに起こりやすい。起原菌の由来としては尿道の常在菌と腸内常在菌による汚染、菌血症が考えられる。

9) 皮膚・軟部組織感染症

嫌気性菌による皮膚や軟部組織感染症は、外科手術や外傷をうけた部位、咬傷、動脈硬化や、糖尿病患者で血管収縮による局所的貧血の起こった手足に発生する。起原菌としては、咬傷では、*B. melaninogenicus*, *Fusobacterium*, 嫌気性球菌、スピロヘータなどの口腔正常菌叢であり、一方、下半身部位では*B. fragilis*や*Peptostreptococcus*など糞便菌叢を構成する菌種が主である。なお、このほか、ガス壊疽、

破傷倒などの主として外因性*Clostridium*による特殊な感染がある。ガス壊疽の起原菌としては、*C. perfringens*, *C. septicum*, *C. chauvoei*, *C. novyi*, *C. hemolyticum*, *C. histolyticum*, *C. sporogenes*, *C. bifermentans*, など多くの*Clostridium*があげられる。これらの菌は土壌や腸内に存在し、外傷をうけ土壌や糞便によって汚染されたとき、あるいは外科手術のときに腸内容物によって汚染されたときにひき起こされる。ガス壊疽は、とくに動脈硬化や糖尿病患者で局所的貧血のある場合に起こりやすい。これに対して、破傷風は*C. tetani*によって起こる創傷感染症で、しかも致死率が高い毒素性疾患である。

10) 骨および関節の感染症

これまでの報告では、この部位の感染症からの嫌気性菌の分離率は低い（数%）。しかし、今後、より厳密な嫌気性菌検査が行なわれるならば、さらに分離率が高まると考えられる。骨髄炎は隣接した軟部組織の感染症から波及して生じたり、遠隔の感染巣から血行を介して、あるいは敗血症に伴って起こる。また、外傷、外科手術や悪性腫瘍などと関連しても起こることもある。多くの場合、好気性菌が関与しており、嫌気性菌としては*Bacteroides melaninogenicus*, *B. fragilis*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*が分離される。

化膿性関節炎においても嫌気性菌の分離率は低い。嫌気性菌が関与している場合の多くは*Bacteroidaceae*, とくに*Fusobacterium*が分離される。

4. 感染と発症

微生物が宿主の組織内に侵入して増殖し、その結果、宿主の生理機能が障害を受けたり、あるいは形態（組織）の変化をきたすとき、感染が成立する。このとき生じた組織の変化を病変あるいは病巣（lesion）という。宿主の機能が正常な限り、宿主は微生物感染に対して炎症応答、免疫応答で反応する。

例外的に、組織内において微生物が増殖すること自体は、必ずしも宿主に強い障害や病変を与えるとは限らない例がある。たとえば、ラットに寄生する*Trypanosoma lewisi*は、ラットの血流中で増殖して莫大な数に達するが、目立った病的反応は宿主にみられない。

感染を受けた宿主は、自覚的あるいは他覚的に症状を発して病気に発展する場合と、無症状のまま経過する場合とがある。症状が出て病気になる場合を発症あるいは発病という。しかし、感染しても、無症状のまま経過して発病に至らない場合を不顕性感染と呼ぶ。不顕性感染に対して、発病のみみられる感染を顕性感染と呼ぶ。

5. 感染症とその成因

外界から宿主への侵入微生物による感染を外因感染(exogenous infection)と呼び、これに対し、宿主の常在微生物がなんらかの原因により感染をおこす場合にこれを内因感染(endogenous infection),あるいは前述のように日和見感染という。

感染症は多くは1種類の病原体によるが、2種類以上の病原体がほぼ同時に感染することもある。これを混合感染(mixed infection)という。たとえば、ガス壊疽の場合にこのようなことがある。

Suter (1956) は、生体内に侵入した微生物の宿主体内における増殖部位によって、A. 絶対細胞外寄生菌群(obligate extracellular parasites), B. 通性細胞内寄生菌群(facultative intracellular parasites) C. 絶対細胞内寄生菌群(obligate intracellular parasites)の3種に分類した。細胞外寄生菌群に属すものとしては*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, など多くの菌種があげられ、通性細胞内寄生菌群に属する菌としては、*Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Brucella spp.*, *Listeria monocytogenes*などがあげられ、絶対細胞内寄生菌群にはいるものにはウイルス、リケッチアがある。サルコイドーシスの肺肉芽腫から分離される*Propionibacterium acnes*は通性細胞内寄生菌群に属する。

細胞外寄生性菌によって起こる感染症は一般に急性の局所感染症の形をとり、滲出炎性疾患の像を示す。一方、通性細胞内寄生菌群によって起こる感染症では、増殖性炎の像を呈し、細胞内にとりこまれた菌と食細胞との間の代謝関係の平衡状態が保たれているならば、細胞内寄生現象が成立し、菌と食細胞との間に共生関係がみられることになるが、そのバランスが攪乱された場合には宿主細胞か、あるいは細胞内にとりこまれた菌のいずれかが障害される結果となる。これら細胞内寄生性菌による感染症は増殖性炎を主徴とした全身性感染症で、感染防御に重要な役割を演じているものは感作T細胞を基盤とした細胞性免疫機構であることが知られている。

6. 感染症の変化

抗生物質などの化学療法剤、特に広域抗生物質の患者への投与によって、腸管や上部気道などの常在菌叢中の薬剤感受性菌が激減するために、それまで数の少なかった薬剤耐性菌が増殖するようになって、菌叢中の優勢菌が交代する(菌交代現象)が起こり、新しく優勢となった微生物によって感染症が発症する交代菌症(菌交代症)が増加している。起炎菌としては、*Candida albicans*などの真菌、緑膿菌、薬剤耐性ブドウ球菌などがある。

また、抗生物質内服中の患者に粘血便を主徴とする抗生物質耐性*C. difficile*による偽膜性大腸炎が起こることがある(抗生物質随伴性偽膜性大腸炎; antibiotics-associated pseudomembranous colitis)。これは*C. difficile*が腸管内で増殖し、大腸粘膜上皮細胞に作用して壊死に陥らせる壊死毒(necrotizing toxin)を産生することによる。

病院には化学療法剤投与中の患者が多数いるので、上述のように、多数のヒトに菌交代現象が起き、ときに交代菌症として薬剤耐性菌による感染症の発症が起きる。この菌交代現象の優勢菌あるいは交代菌症の起炎菌が病院の多くの医療従事者や患者に伝播して、鼻腔、咽頭、腸管などに定着(colonization)するようになる。

一方、病院には悪性腫瘍や自己免疫疾患などの慢性の難治性疾患患者、外科手術後の患者、高齢者、産褥にある婦人、新生児など感染抵抗性を減弱させる全身的要因を有する人が多い。制がん剤、免疫抑制剤、消炎剤などの薬剤投与や放射線治療などは、感染抵抗性の減弱をいっそう助長する。また、治療や検査のために各種カテーテルなどの使用により、局所的にも感染抵抗性の減弱する要因を備えた人も多く存在する。健康な人にとっては通常非病原性あるいは弱毒にすぎない微生物も、感染抵抗性の減弱した人(易感染性宿主, compromised host)において感染症をおこすことになる。また、患者が化学療法剤を投与されていると、さらに耐性菌の選択に有利な条件を与えられ、院内感染(nosocomial infection)が頻繁に起こることになる。その場合、内因感染(日和見感染)あるいは外因感染としての尿路系、気道系、腸管系感染、創傷感染が多くみられ、ときに敗血症、髄膜炎などの全身感染に移行することも多い。

7. 常在菌叢の感染防御力

大腸にいる常在菌は、エネルギー源の争奪、産生する過酸化水素や硫化水素、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、乳酸、二次胆汁酸、抗菌性物質、バクテリオシンなどによって外来の病原菌の増殖を阻止する。また、空間的にも、先住者の常在菌は病原菌の入りこむ余地を与えない。その意味からも、安定した腸内常在菌叢のバランスは感染防御にきわめて重要な役割を果たしている。

膣の細菌叢は女性ホルモンであるエストロゲンに強く影響される。エストロゲンが存在すると、膣粘膜上皮細胞層は肥厚し、グリコーゲンを含む。新生児の膣は母親のホルモンの影響を受けてグリコーゲンを含み、その分解産物のブドウ糖を分解する各種*Lactobacillus*が優勢に増殖し、生産される乳酸によって膣内のpHは強く酸性となる。この*Lactobacillus*は、かつてDöderlein桿菌とよばれた。ホルモンの影響が消えるにつれて膣内は中性に近づき、少女期の

腔にEnterobacteriaceae, Streptococcus, Staphylococcusなどが見出される。思春期に入るとエストロゲンの分泌が始まり、再びLactobacillus優勢の菌叢となり、少数のマイコプラズマやCandidaなどが検出される。閉経期以後は再び少女期に類似してくる。Lactobacillusの増殖による酸性条件は、腔への外部からの病原菌の侵入を阻止し、上部性器への感染を防止する。これを腔の自浄作用という。

皮膚の常在菌であるPropionibacterium acnesとStaphylococcus epidermidisによる皮脂の分解産物である脂肪酸は病原菌の増殖を抑える。

大腸にいる常在菌が、エネルギー源の争奪、産生する過酸化水素や硫化水素、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、乳酸、二次胆汁酸、抗菌性物質、バクテリオシンなどによって、例えばコレラ菌の増殖を阻止する。また、空間的にも、先住者の常在菌はコレラ菌の入りこむ余地を与えない。その意味からも、安定した常在菌叢のバランスは感染防御にきわめて重要な役割を果たしている。

8. 腸内菌と宿主とのかわり合い

腸内菌叢全体としては、酵素の種類は肝臓の酵素の種類より多く、毎日摂取される食餌成分や腸内に分泌・排泄さ

れる生体成分を様々な物質に変換し、一生の間には宿主にきわめて大きな影響をおよぼす。この両者の関係はFigure 3のように要約されよう。

腸内菌が宿主におよぼす有益な面としてはビタミンやタンパクを合成し、これが宿主に利用され、また、食物の消化・吸収の補助的役割があげられよう。外来の病原菌の腸管感染を阻止し、宿主の免疫機能を刺戟していることも知られている。これによって宿主の健康が維持されている。

しかし、一方、潜在的に病原性ある一部の細菌は、抗生物質・免疫抑制剤・ステロイドホルモンなどの薬物投与、放射線治療・精神的肉体的ストレス・老化などの要因によって宿主の抵抗力が低下すると病原性を発揮し、腸管外の臓器に侵入して前述のように日和見感染を起こすこともある。

腸内で毎日生成されている腸内腐敗産物（アンモニア、硫化水素、アミン、フェノール、インドールなど）、細菌毒素、発癌物質などの有害物質は腸管自体に直接障害を与るとともに、一部は吸収されて長い間には肝・心・腎・脳など各種臓器に障害を与え、発癌、動脈硬化、高血圧、肝臓障害、自己免疫病、免疫力の減退などいわば老化の原因となっている。

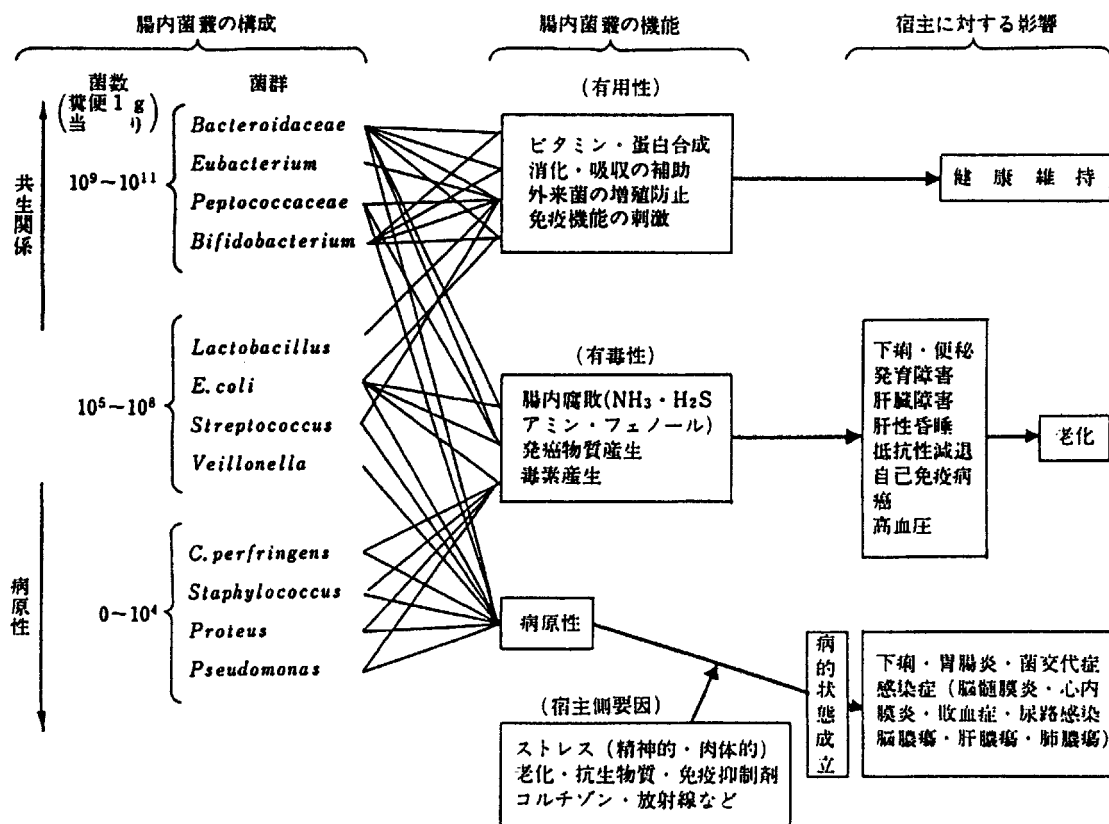


Figure 3. 腸内菌と宿主との関係

参考文献

- 1) 光岡知足：腸内菌の世界. 叢文社, 東京, 1980; 29-40.
- 2) Suter, E: Interactions between phagocytes and pathogenic microorganisms. Bact. Rev 1956; 20, 94-132.
- 3) Sutter VL, Vargo VL, Finegold SM: Wadsworth anaerobic bacteriology manual, 2nd ed., Department of Continuing Education in Health Sciences, University Extension, and the School of Medicine, University of California, Los Angeles Ca. 1975; 4.