反復性膀胱炎の検討 (続)

中央鉄道病院泌尿器科	清	島	茂	寿
" 産婦人科	長	野	正	男
" 中央検査室	伊	藤	機	一

CLINICAL STUDY OF RECURRENT BACTERIAL CYSTITIS
A SUPPLEMENTARY STUDY

Shigetoshi Kiyoshima, Masao Nagano and Kiichi Ito

Division of Urology, Division of Obstetrics and Gynecology, Clinical and Research
Laboratories, The Central Hospital of Japan National Railways in Tokyo

In the previous study, the re-construction of normal vaginal flora which was made up with artificial colonization of cultured viable Lactobacilli, was proved to be effective in preventing the recurrent urinary tract infection, and then it was clarified that the acquired ill disposition, easily falling in recurrent urinary infection, in preclimacteric females resulted from the establishment of pathogenic bacterial flora on their vaginal mucosa.

The procedure, the colonization of viable Lactobacilli on vaginal mucosa, had resulted in some 80 to 90% effectiveness in preventing the recurrent urinary infection for from 14 to 34 months' period in each of 17 cases successfully tried out. There were 9 cases out of them, who were without the persistence of Lactobacilli from their vagina in the above-mentioned follow up/or and further 12 months' periods, and their fates for urinary tract infection were as followings,

- a) 2 cases had re-acquired the ill disposition,
- b) 2 cases had entirely been free from the urinary tract infection for 46 and 38 months respectively since the completion of the procedure,
- c) 4 cases had suffered from one or 2 single episode infections through the follow-up period from 24 to 38 months,
- d) the last one case had been free from infection in the first 20 months, and then suffered 2 infections in the last 6 months through her 37 months' follow up period, and the effectiveness of the procedure was suspended.

The well being 4 cases out of 6 (b+c), had carried uniformly some coryneform Gram negative small rods in their vaginal flora as predominant organism, and one case out of the remaining 2 cases carried a few numbers of Esch. coli, and the last case (d) had also carried a Gram negative small rod, which was identified as Haemophilus parainfluenzae, in recent 9 months as a predominant organism.

For the hope of discovering some predominant organisms which did not cause any urinary infections instead of Lactobacilli which were supposed to be missing in the postmenopausal stage, we surveyed about the normal vaginal bacteria above all the predominant ones in 40 normal females who visited our gynecological clinic for the cytological examination of cancer. They were 32 to 62 years of age and more than 60% of them were in the 5th decade. The vaginal pool secretions were subjected to cytological and bacteriological examinations and also pH of the secretions were determined by a paper method using Brom cresol green as an indicator.

The results of the survey suggested that, in "normal" females the predominant organisms in vaginal bacterial flora were only consisted from Lactobacilli and some Gram negative small rods, presumably so-called Haemophilus vaginalis (Gardner & Dukes, 1955), and their predominacies in vaginal flora

changed from the former to the latter alternately correlating with the ovarian activities representative of premenopausal and postmenopausal situations, and then the latter gradually disappeared with aging of the hosts.

For the last condition of vaginal mucosa, we called temporarily "scanty material stage" of vaginal mucosa, and took the condition which was also represented as carrying scanty vaginal secretion or/and only a few cell and bacterial components, for showing a consumed circumstance for bacterial growth, even if there were any urinary pathogens, did not permit them sufficient growth enough to initiate some infective diseases.

Out of our patients, subjected to the procedure, and missing the *Lactobacilli* thereafter, and not yet having any re-acquisitions of the ill disposition, there were some who had the coryneform Gram negative small rod as predominant organism in their vaginal flora, and there was one who had only a few numbers of *Esch. coli* as an inhabitant persisted.

For these "normal" imitating states observed in our patients, our understanding was that, the procedure, colonizing viable *Lactobacilli* on vaginal mucosa, resulted in really normal vaginal bacterial processes not only in premenopausal but also in postmenopausal, and that was the reason why these *Lactobacilli* missing subjects had been free from the ill disposition.

The coryneform Gram negative small rod, possible *Haemophilus vaginalis*, as the predominant organism, despite the second acid producer on vaginal mucosa, seemed not to inhibit the other commensals actively, because there were more numerous bacterial growths observed than in the *Lactobacilli* predominant mucosa. The predominancy of the former seemed to be induced by the foregoing *Lactobacilli* predominancy and following low pH circumstance, and a disturbance of this bacterial alternation, which was suspected to occur from the abuse of some potential broad spectrum antibiotics or from the local carriage of some infections (trichomonadal, candidal etc) or malignancies. This would result in the pathogenic bacterial colonization and their persistence in vaginal flora and that was the reason of acquisition of the ill disposition among the preclimacteric females who maintained some ovarian and reproductive activities at that time.

Therefore, the following conclusion for applying the procedure, colonizing viable *Lactobacilli* on vaginal mucosa for the purpose of prevention of recurrent urinary tract infection, was made; the procedure must be indicated to the premenopausal females who carried pathogenic vaginal bacterial flora until their menopausal stage repeatedly and could be discontinued when the predominancy of coryneform Gram negative small rods, possibly *Haemophilus vaginalis*, was observed or the subjects were suspected to be in their "scanty material stage".

緒 言

単純な尿路感染症に反復罹患する患者の臨床的観察を介して、それが更年期前の女性に多くみられ、起炎菌については桿菌によるものばかりで、その際の尿分離菌に対して患者血清中にそれらを凝集する抗体の存在が屢々みられたことからそのような細菌が患者の体内に常在する可能性を考え、その habitat として治療や処置についての2～3の錯誤をかさねた結果腔粘膜に想到し、該部における病的細菌叢の成立が反復性尿路感染症罹患の獲得性素因（以下反復性尿路感染素因と略称する）と関係があることを確かめ、反復感染阻止の目的で尿路感染症の治療に併行して腔内殺菌と培養 Döderlein 乳酸桿菌（以下乳酸菌と略称）生菌の腔粘膜移植を行って腔内細菌叢の正常化を試み、所期の効果を収めることができた¹⁴⁾。引続きその対象17例について尿路感染生起に関する予後の追跡を行っているが、乳酸菌移植の試みをはじめから3年弱を経過した昭和50年3月現在の成績を第1回沖縄地方会で報告した¹⁵⁾。その要旨の1は、移植乳酸菌の腔粘膜生着を確認してから個々の症例について14～34カ月を経過した期間中に尿路感染が全く終熄して再罹患をみない者7、1回だけ感染をみた者7、2回感染症を発した者1、3回以上尿路感染症を反復した者2で、反復性尿路感染症罹患阻止の効果について有効の基準を6カ月間またはそれ以上の再罹患阻止においた場合は14/17 (82.4%)、仮令再罹患はあつてもその後6カ月間以上尿路感染症罹患を免れた場合、その再罹患は反復性尿路感染素因を反映するものではなかつたと理解し、感染症を発したにも不拘有効経過をとつたと評価した場合

の有効率は13/14（92.7%，不定2，連絡杜絶1），更にそれ以上の期間を経過するうちにある時点から乳酸菌の腔粘膜持続が喪われ、年回3回以上の尿路感染症罹患をみるようになった、換言すれば反復性尿路感染素因が復旧した事実を示す真の意味での無効（転化）症例を前提にして逆に有効率を計算すると13/15（86.7%，不定1，連絡杜絶1）となった。以上3つの有効判定基準は相互に無関係で、導きだされた数字も亦相互に異質の内容を含んでおり、有効率としてあげた数値のちがいは追跡期間の長さに応じた有効率の推移を示すものではなく、“反復性”と云う術語の定義に基いてきまる性質のもので尿路感染症に関して不用意に使われている“反復性”と云う術語に明確な定義が与えられるよう提言した。要旨の2は、対象例の個々の経過をみてゆくと、乳酸菌持続の喪われたことと反復性尿路感染素因の復旧とが相関する例がある反面、ある時点以後明らかに乳酸菌持続が喪われているにも不拘反復性尿路感染症罹患を免れて経過している例の存在する事実があり、その様な症例では略々共通して乳酸菌以外のある種細菌が腔内細菌叢において新たに predominancy を確立している情況がみられた。そして否らざる症例においては現在良好な経過をとつてはいても近い将来にいつれ反復性尿路感染素因が復旧することを予測するというものであつた。

本論文はその報告の時点から更に1年間の子後を追跡調査し、前年度に有効率としてあげた数値を検証すると共に、別に正常女性を対象にその腔粘膜細菌の動態を観察して腔内細菌叢における生理的な predominant organisms の推移をみだし、その知見を乳酸菌移植 series の症例にみられた腔粘膜細菌の交代現象にてらして、その尿路感染症罹患に関する予後との関係づけを行い、以て反復性尿路感染素因を除去する目的で適用した乳酸菌生菌移植の意義を一層明確にせんとするものである。

乳酸菌移植が反復性尿路感染素因除去に及ぼす効果の経年的観察

対象の17症例は前回の報告¹⁴⁾の第13表に一括表示したものと同じである。その表では予後の最終調査は昭和49年3月現在のものであるが今回表示したもの（第1表）は、その一部を再録すると共に昭和50年3月および昭和51年3月の調査結果を追記して夫々の時点における有効率が算出できるように配慮した。なおこの表では年齢の項に患者の生年を記載した。第2表は昭和50年3月現在の予後調査における乳酸菌移植が反復性尿路感染素因の除去効果を緒言でのべたように有効判定基準の種々のと

第1表 乳酸菌移植成立症例の尿路感染症に関する予後（17症例）

症 例 No. 名 生 年	乳酸菌生着日 と確認方法	尿路感染症に関する予後			経過 月数
		昭和49. 3	昭和50. 3	昭和51. 3	
2 S 昭6	47. 5. 16. 鏡	感染なし	感染なし	感染なし	46
4 S 昭12	47. 6. 6. 鏡	感染なし	感染なし	感染なし	45
5 M 大14	47. 6. 27. 培	48. 9. 25. C	感染なし	感染なし	45
6 K 昭5	47. 9. 12. 培	48. 1. C	連絡杜絶		18
7 S 大11	47. 12. 15. 鏡	感染なし	49. 12. 死亡		23
9 S 大11	48. 1. 30. 培	48. 11. C	C: 4×	C: 2×	37
10 H 昭21	48. 10. 2. 培	感染なし	感染なし	50. 6. C: 2×	29
11 Y 昭10	48. 2. 20. 培	感染なし	49. 11. C	50. 12. 1. C	37
				51. 1. 24. C	
12 S 昭4	48. 1. 16. 培	48. 8. 1. C	感染なし	50. 6. 9. C	38
13 N 昭6	48. 1. 10. 鏡	感染なし	感染なし	感染なし	38
14 I 昭21	48. 1. 26. 鏡	49. 1. 19. C	感染なし	感染なし	38
15 T 昭5	48. 8. 17. 培	感染なし	感染なし	感染なし	31
16 O 昭7	48. 7. 25. 鏡	49. 1. 29. C	49. 5. C	50. 9. 5. C	31
				50. 10. C	
17 I 昭8	48. 7. 6. 培	感染なし	感染なし	連絡杜絶*	19
	49. 9. 13. 培	感染なし	49. 6. 12. P		
			50. 1. 12. P		
18 O 昭3			50. 3. 25. C	50. 12. 31. C	31
	51. 1. 15. 培(2)				
	48. 12. 21. 培	49. 2. 5. C			
19 M 昭4	49. 2. 28. 培(2)		感染なし	感染なし	26
	49. 1. 7. 培	感染なし	49. 4. 15. C		
20 T 昭2	49. 5. 2. 培(2)			50. 8. 18. C	26
	50. 10. 3. 培(3)				

(註) 鏡：鏡検、培：培養、C：膀胱炎、P：腎盂炎
*51.7.1 感染なし(校正時追加)

り方に応じて算出したものである。

はじめの6ヵ月間の尿路感染症再罹患阻止を以て有効であるとした場合の有効率82.4%は昭和49年3月現在で試算すると87.5%（14/16，不定1）となるべきものの修正値で、その数値は昭和51年3月の時点でも修正されることはない。再罹患後6ヵ月間以内に再々罹患があつたか否かによつて有効を定義した場合の有効率は昭和50年3月の調査段階で算出可能となり、その数値は92.7%であるが昭和51年3月調査による知見を加味すると当時の不定2症例中の1例はのちに有効に転化することが知られるのでその数値は93.3%（14/15，不定1，連絡杜絶1）に修正される。ただしこの判定方法は再々罹患以後の尿路感染の有無を前提にしていなので昭和50年3月の時点で既にそれが不備な方法であることを暴露している。即ちその時点で腔粘膜の乳酸菌持続が喪われ、かつ年間3回以上の尿路感染症反復罹患をみる真の意味での無効化症例が存在しているからである。このあとの意味で試算した有効率86.7%の数値を、当時は他の乳酸菌持続が喪われ、かつ特定の細菌による predominancy がみられぬ症例（No. 12）が無効例に転化するものと考

第2表 乳酸菌移植症例の尿路感染症に関する予後（昭和50年3月現在）

症 例 (観察期間)	有効判定基準		始めの 6 カ月間 再 感 染		再感染後 6 カ月間 再々感 染		再感染後 6 カ月以降 反復性感染素因	
			なし	あり	なし	あり	なし	復 旧
A 乳酸菌移植 後感染あり : 10 (14~33月)			7	3*	6	1*	6	2*
B 乳酸菌移植 後感染なし : 7 (17~34月)			7		(7)		(7)	
合 計 17			14	3	13	1	13	2
					不定 2, 連絡杜絶 1		不定 1, 連絡杜絶 1	

同上結果に基づく有効率						
昭50. 3. 現在	14/17 : 82.4%		13/14 : 92.7%		13/15 : 86.7%	
49. 3. 現在で試算 (A:7, B:10)	14	2				
	87.5%(不定1)					
51. 3. 知見による 修正値	14/17 : 82.4% (A:11, B:6)		14	1	14	2
			93.3%(不定など2)		87.5%(連なし1)**	

* すべて相互に異なる個人である ** 51.7.1反復感染素因なきことを確認(校正時追加)

え、より低値に修正されることを予想したが、昭和51年3月の調査でこの症例は依然として有効の経過をとっており、当時経年不足で効果不定と評価された1例が有効例となり、別に新たに無効に転化した症例がなかったの
で有効率は逆に87.5%（14/16，連絡杜絶1）と僅かばかり高値に修正されることになった。先述したごとく夫々の有効判定基準は相互に無関係ではあるが、適当でなかつた判定基準を除外すると本法による有効率は80~90%の間に入り、3年間以上の長期にわたる予後追跡が一般の clinic については現実的と思われないので、多少の低値で示される憾みはあるが処置を終った時点から6カ月またはそれ以上の期間の再罹患阻止を以て有効と判定する基準が最も妥当なものであると考える。

乳酸菌移植後の経過観察中にその腔粘膜持続が喪われた症例について（第3表）

17例の series 中では9例が該当するが、ここでは後に同様の処置を行い同様の経過をみている2症例を加えて検討する。そのうち5例に乳酸菌再移植を試みたが1例（No. 9）は不成功、2例（Nos. 19, 20）は再移植または再々移植後に間もなく持続喪失、他の2例（No. 18, * K）は再移植成立後にすくなくともその持続喪失は確認していない。この5症例は1例（No. 18）を除きいづれも閉経後の症例である。

乳酸菌持続の喪失と反復性尿路感染素因の復旧が相関

（註） * 51.7.19. 乳酸菌持続確認
** 51.9.13. 乳酸菌持続喪失確認(校正時追加)

したとみられるのは2例（Nos. 9, 18）であるがそのうちあとの1例は乳酸菌再移植が成立して再び尿路感染に関する予後の観察に入つた。乳酸菌持続はなくなつたがその代りにある種のグラム陰性小桿菌が腔内細菌叢の predominant organism（以下 predominant org. と略記）となり、尿路感染症の反復罹患をみずに経過している者が5例ある。そのうち在来の表に記載のない series 以外の症例について簡単に説明すると、その1例（F）は乳酸菌移植成立の後、流産による Fluor 増加期間中の医治によつて乳酸菌持続が失われたものと思われるが、そのまま経過を観察しているうちにグラム陰性小桿菌（後出のコリネ（V））が predominant になり以来7カ月間尿路感染を免れている。他の1例（K）は乳酸菌移植を2回実施したが最終検査の時点で乳酸菌とグラム陰性小桿菌の共存がみられ、以来8カ月間尿路感染を免れている。この症例は閉経者で初回の乳酸菌移植による持続が容易に喪われているので再移植は一応成立したが現在では再び乳酸菌が喪われている公算が大きいと考えこの項に追加した**。 predominant のグラム陰性小桿菌が Haemophilus parainfluenzae と同定された症例（No. 11）ではそれが反復性尿路感染素因に与える影響は現在のところ断定できない情况である。残り2症例中の1例（No. 19）はアンケートには応ずるが良好経過中なので来院せず詳細不明、最後の1例（No. 12）は乳酸菌移植成立後8カ月目に膀胱炎に罹患して来院した時点で乳酸

第3表 乳酸菌持続を喪った症例のその後の腔内細菌叢の predominant organisms と反復性尿路感染阻止効果 (11例)

症 例			腔粘膜の乳酸菌			菌 交 代	反復尿路感染阻止効果	備 考
No	名	生 年	生 着 日	持続確認	喪失確認			
9	S	大11	48. 1. 30		48. 3. 20	不 定	な し	再移植に成功せず
18	O	昭3	1) 48. 9. 13 2) 51. 1. 15	50. 2. 13	50. 3. 30		な し (未定)	抗生物質使用による喪失か
19	M	昭4	1) 48. 12. 21 2) 49. 2. 28		49. 2. 7 49. 3. 28		あ り	
20	T	昭2	1) 49. 1. 7 2) 49. 5. 2 3) 50. 10. 3	49. 3. 25 49. 8. 15 50. 12. 8	49. 4. 15 50. 5. 12 51. 2. 16	G(-)小桿菌* (51. 2. 16)	あ り	α-レンサ球菌共存 腔pH5.6
2	S	昭6	47. 5. 16		47. 7. 26	G(-)小桿菌 (49. 5. 14)	あ り	
10	H	昭21	48. 10. 2	49. 9. 10	50. 6. 27	G(-)小桿菌* (49. 6. 4)	あ り	G(-)小桿菌による膀胱炎
13	N	昭6	48. 1. 10	50. 5. 6	50. 10. 2	G(-)小桿菌 (50. 10. 2)	あ り	
	F	昭11	49. 5. 2		50. 3. 6	G(-)小桿菌* (50. 8. 14)	あ り C: 2×/20月	移植前感染歴 C: 4×/4月
	K	昭7	1) 50. 1. 4 2) 50. 6. 16	50. 2. 3 50. 7. 7	50. 3. 7	乳酸菌と*** G(-)小桿菌共存す	あ り (感染なし)	移植前感染歴 C: 3×/1年
11	Y	昭10	48. 2. 20		49. 11. 21	G(-)小桿菌** (50. 6. 5)	未 定	50. 6. 5. 以後 C: 2× 腔pH5.0
12	S	昭4	48. 1. 6		48. 8. 1	少数の大腸菌	あ り	scanty

(註) * 後出のコリネ(V)に相当。No 20のそれは“Haemophilus vaginalis”
** Haemophilus parainfluenzae
*** 51.9.13. 乳酸菌消失, G(-)小桿菌*のみとなる(校正時追加)

菌持続はなく、更にそれから23カ月目に膀胱炎に罹患して来院したがいつれの際にも特定の細菌による腔内細菌叢の predominancy はみられず、前年度の報告で反復性尿路感染素因の復旧を予想したが、再々罹患後既に9カ月間異常なく経過している。最終来院時に腔粘膜にこの症例における在来からの尿路感染菌であつた大腸菌 OKO を保有していた。ただし本例は閉経者で腔内容およびそれに含まれる有形成分が極めて寡少であつた(表にはそれを scanty と表現して記載)。

以上腔粘膜に乳酸菌持続が喪われた場合、それが自然に起つていても或は抗生物質等の使用結果による (No. 18, F) ものであつても乳酸菌の再移植が可能であればそれを繰返すことによつて反復性尿路感染素因を抑えつづけることが可能であると思われた。しかし概して閉経女性においては乳酸菌の移植そのものおよび移植乳酸菌の持続を維持することが困難であつた。他方乳酸菌生菌の移植がそのあとで思わざる菌交代を継起させ、乳酸菌持続が喪われたのちも反復性尿路感染素因の抑止に効果を維持しうる可能性が示唆された。

正常女性における腔粘膜細菌の動態について

昭和50年9月中旬から12月中旬までの約3カ月間に癌検診の目的で当院婦人科外来を訪れた無作為の40例を対象として検討した。その年齢分布は30歳台5, 40歳台25, 50歳台9, 60歳以上1である。

方法: 癌細胞診のための vaginal pool 採取時に、別に同じ材料を採取して鏡検および培養検査にあてた。鏡検はナマ標本について炎症細胞, 上皮細胞, 原虫などの存否とその量を, 染色標本はグラム染色を施したものについて細菌の種類とその過半数を占める細菌種を check し, 培養検査は好気性培養と一部に嫌気性培養も行い, 主として乳酸菌, 腸内細菌, グラム陽性球菌および coryneform bacteria を check した。乳酸菌は先の報告に用いたと同じく Briggs 寒天および BCP plate count agar を高層にし穿刺培養による方法をとつたが, coryneform bacteria 検出のためのチョコレート寒天平板塗抹ローソク法96時間培養における副所見やグラム染色, パパニコロー染色による鏡検所見も併せて判定した。腸内細菌は一般の生化学的性状により, ブドウ球菌は coagulase 反応によつて Staphylococcus aureus と Staphylococcus epidermidis に (coagulase 反応を行わなかつた場合は

第4表 正常女性の Vagial pool 検査結果一覧表

対 象				鏡 検 所 見		培 養 所 見		細胞診	predominant organisms	備 考
No	年齢	月経	尿感染	ナマ標本	染色標本	好 気 性	嫌気性など			
1	45	閉	(-)	C. C (-)	G (V)小桿菌++ G (-)桿菌+ G (-)球菌+	コリネ(V) 乳酸菌	Propionibacterium Klebsiella Citrobacter	Class I 乳酸菌(+)	コリネ(V)	腔pH 4.6
2	44	整	1×	C. C (-)	G (+)桿菌++	乳酸菌	St. epidermidis Corynebacterium	Class I 乳酸菌(+)	乳酸菌	腔pH 4.0
3	39	整	(-)	C. C (-) 白血球(++)	G (+)桿菌++	乳酸菌	Lactobacillus St. epidermidis Serratia	Class II	乳酸菌	腔pH 4.2
4	44	整	(-)	C. C (+) 白血球(++)	G (V)小桿菌++ G (+)桿菌+ G (+)球菌+	コリネ(V) 乳酸菌	St. epidermidis	Class I	コリネ(V)	腔pH 4.4
5	50	不整	(-)	トリコモナス(+) 白血球(++)	G (V)桿菌++ G (+)球菌+	α -レンサ球菌	Esch. coli Klebsiella α -Streptococcus	Class I 炎症像(+)	腔トリコモナス	腔pH 5.6
6	50	整	(-)	C. C (+) 白血球(+)	G (V)桿菌++ G (-)小桿菌+	乳酸菌 コリネ	St. epidermidis	Class I 乳酸菌(+)	乳酸菌	腔pH 4.0
7	62	閉	(-)	scanty	G (+)球菌+	白ブドウ球菌 クレブシエラ	St. epidermidis Klebsiella Citrobacter	Class I	(-)	(腔pH 7.0) MRによる
8	38	整	(-)	C. C (-) 白血球(+)	G (V)小桿菌++ G (+)桿菌+ G (+)球菌+	コリネ(V) 乳酸菌	Corynebacterium St. epidermidis	Class I	コリネ(V)	腔pH 4.2
9	44	不整	(-)	C. C (-)	G (+)桿菌++ (2種類)	乳酸菌 白ブドウ球菌	Enterobacter cloacae Klebsiella	Class I	乳酸菌	腔pH 4.8
10	40	整	(-)	C. C (-) 白血球(++)	G (+)桿菌++ (2種類) G (-)桿菌+	乳酸菌	St. epidermidis Esch. coli	Class I	乳酸菌	腔pH 4.0
11	48	整	(-)	C. C (+) 白血球(++)	G (V)桿菌++	乳酸菌		Class I	乳酸菌	腔pH 4.2
12	50	不整	(-)	scanty	G (+)桿菌+	レンサ球菌		Class I	(-)	腔pH 4.8
13	42	(-)	2×	scanty	陰 性	大腸菌	Esch. coli Enterococcus	Class I	(-)	腔pH 4.4 子宮癌術後
14	53	閉	(-)	C. C (+)	G (+)桿菌++	乳酸菌	St. epidermidis	Class I	乳酸菌	腔pH 4.0
15	47	閉	(-)	C. C (+) 白血球(+)	G (V)小桿菌++ G (+)桿菌++	乳酸菌 Candida	Corynebacterium Enterococcus St. epidermidis	Class I	乳酸菌	腔pH 4.2
16	47	整	1×	C. C (-)	G (+)桿菌++ G (+)球菌+	乳酸菌	Klebsiella Enterococcus α -Streptococcus	Class I 乳酸菌(+)	乳酸菌	腔pH 4.0
17	44	整	(+)	C. C (+) Candida (+)	G (V)小桿菌++ Candida +	コリネ(V) Candida 白ブドウ球菌	Klebsiella Enterococcus	Class I	コリネ(V)	腔pH 4.0
18	32	整	(-)	C. C (±) 白血球(+)	G (-)小桿菌++ G (+)球菌+	コリネ(V) 乳酸菌	St. epidermidis γ -Streptococcus	Class I	コリネ(V)	腔pH 4.4 白血球にコリネ付着
19	32	整	2×	C. C (++)	G (-)小桿菌++ G (-)桿菌++	コリネ(V) 白ブドウ球菌 レンサ球菌	Esch. coli Enterococcus	Class I	コリネ(V)	腔pH 4.6
20	40	(-)	(-)	scanty	陰 性	陰 性		Class I	(-)	腔pH 5.6 両側卵巣切除後
21	45	閉	(-)	scanty	陰 性	ブドウ球菌		Class I	(-)	腔pH 5.6
22	53	閉	(-)	scanty	陰 性	陰 性		Class I	(-)	腔pH 5.6
23	50	閉	(-)	C. C (-)	G (-)桿菌++ G (-)球菌+	白ブドウ球菌		Class I	(-)	腔pH 5.6

対 象				鏡 検 所 見		培 養 所 見		細胞診	predominant organisms	備 考
No	年令	月経	尿感染	ナマ標本	染色標本	好 気 性	嫌気性など			
24	45	(一)	(一)	C. C (+)	G (一) 小桿菌 卍 G (+) 桿 菌 十	コリネ (V) 乳酸菌		Class I	コリネ (V)	腔 pH 4.8 子宮癌術後
25	38	整	(一)	C. C (一)	G (V) 桿 菌 卍	乳酸菌 白ブドウ球菌	St. epidermidis β -Streptococcus	Class I	乳酸菌	腔 pH 4.0
26	45	整	(一)	C. C (一)	G (+) 桿 菌 卍 G (一) 桿 菌 十	レンサ球菌 白ブドウ球菌	Enterococcus St. epidermidis	Class I 乳酸菌 (+)	乳酸菌	腔 pH 4.2
27	50	閉	(一)	scanty	G (一) 桿 菌 十	大腸菌 γ -レンサ球菌	Esch. coli	Class I	(一)	腔 pH 4.8
28	43	整	(一)	C. C (+) 白血球 (+)	G (V) 桿 菌 卍 G (一) 球 菌 十	白ブドウ球菌 Candida	St. epidermidis Enterococcus	Class I 乳酸菌 (+)	乳酸菌	腔 pH 5.0
29	49	閉		C. C (+)	G (V) 小桿菌 卍	コリネ (V) レンサ球菌 白ブドウ球菌	Corynebacterium Enterococcus St. epidermidis	Class I	コリネ (V)	腔 pH 4.8
30	49	閉	(一)	C. C (一)	G (V) 小桿菌 卍 G (+) 球 菌 卍	コリネ (V) 大腸菌	Klebsiella Esch. coli α -Streptococcus	Class I	コリネ (V)	腔 pH 5.2
31	47	閉	(一)	C. C (一)	G (+) 小桿菌 卍 G (+) 桿 菌 卍	コリネ (V) 乳酸菌 α -レンサ球菌	Lactobacillus Enterococcus α -Streptococcus	Class I	コリネ (V)	腔 pH 5.2
32	44	不整	(一)	C. C (一)	G (+) 桿 菌 卍	コリネ (V) 乳酸菌	Corynebacterium St. epidermidis α -Streptococcus	Class I 炎症像 (+)	コリネ (V)	腔 pH 5.6
33	40	整	(一)	C. C (一)	G (V) 桿 菌 卍	乳酸菌 Candida	Esch. coli Enterococcus Candida	Class I	乳酸菌	腔 pH 4.0
34	42	整	(一)	C. C (+) 白血球 (+)	G (V) 小桿菌 卍 G (+) 球 菌 十	コリネ (V)		Class II 炎症像 (+)	コリネ (V)	腔 pH 4.8
35	44	(一)	(一)	C. C (+)	G (+) 桿 菌 卍	乳酸菌 コリネ (V)		Class I 乳酸菌 (+)	乳酸菌	腔 pH 4.0 子宮癌術後
36	49	整	(一)	C. C (+) 白血球 (+)	G (+) 桿 菌 卍 G (一) 小桿菌 卍	乳酸菌 Candida	St. epidermidis	Class II 炎症像 (+)	乳酸菌	腔 pH 4.0
37	43	整	(一)	C. C (+)	G (一) 小桿菌 卍 G (+) 球 菌 卍	α -レンサ球菌 白ブドウ球菌	α -Streptococcus St. epidermidis	Class I	(一)	(腔 pH 7.0) MR による
38	48	整	(一)	C. C (+) 白血球 (+)	G (V) 小桿菌 卍 G (+) 桿 菌 十	コリネ (V) 乳酸菌	Corynebacterium	Class I	コリネ (V)	腔 pH 4.2
39	50	閉	(一)	scanty	G (V) 球 菌 十	α -レンサ球菌	α -Streptococcus St. epidermidis St. aureus	Class I	(一)	(腔 pH 7.0) MR による
40	51	不整	1×	scanty	G (+) 球 菌 十	レンサ球菌 (α および γ)	St. epidermidis	Class II	(一)	

96時間培養集落の色彩から白色ブドウ球菌と表現), レンサ球菌は SF 培地に生育するものを腸球菌, 他の heterogenous の菌種は10%ウマ血寒上での溶血性によつて α , β , および γ レンサ球菌とし, β 溶血を示すものはバントラシンテストによつて A 型か否かを確認した. 嫌気性菌については材料を直接 GAM 半流動高層寒天に接種して輸送用とし, 4 時間以内に塗抹分離し steel wool 法によつて培養した.

その他 paper 法による腔 pH の測定, 問診による最近 6 カ月間の尿路感染症前歴の有無および卵巣機能の状況を月経発来現況から整, 不整, および閉経の語で表現した.

結果の判定とその記載 (第 4 表): 腔内容中の微生物については predominant org. と commensals とを書き分けた. predominant org. の判定にはその存在状況の他に機能面をも考慮にいられた. 即ち宿主との関聯において, また同じ環境内に棲息する他の微生物との関聯においてそれがある程度の生物学的影響を行使しうる状況にあることが必要であると考えた. 具体的には被検材料が豊富であることとそれが細胞成分および細菌成分を多量に含んでいるときにある微生物がそこに存在する微生物構成員の過半数を占めている場合にそれを predominant であるとし, もし被検材料が量的に, あるいは含まれる有形成分が寡少である場合 (被検材料のかかる状況は

scanty と表現した)には宿主との関聯においてその微生物の存在には殆んど生物学的意義がないものと考え、仮令ある微生物がそこに単独で存在する場合でもそれを predominant org. とはしなかつた。従つて例えば *Trichomonas* 膣炎を反復している症例では腔内容中に数的にはより多数の微生物が存在していても *Trichomonas vaginalis* を predominant org. とした。また逆に vaginal pool 採取の時点で病原的役割りを示さずに可成り多数存在した *Candida* などは commensals の1つと考えた。

鏡検による predominant org. が必ずしもすべて培養可能であるとは限らなかつたが、それはむしろ commensals についてより著しかつたと考えられる。従つて培養検査の結果は predominant org. などの判定には從的に利用した。鏡検による微生物の標示は *Trichomonas* と真菌を除きグラム陽性、陰性あるいは variable (夫々 G(+), G(-), G(V) の略語で表に記載)の球菌または桿菌などとした。そして predominant org. に相応するものは卍で示したが、若し2種類の organisms が鏡検所見とともに卍、あるいは卍および卍で示される場合には仮に培養陽性のものを predominant org. とした。

一般に培養検査の結果を鏡検所見に照合すると、概ねグラム陽性(時に陰性~variable)の球菌はブドウ球菌とレンサ球菌に、グラム陽性(時に陰性~variable)の桿菌は乳酸菌に、同じくグラム陰性(時に variable~陽性)の小桿菌は coryneform bacteria に、そしてグラム陰性桿菌は略々腸内細菌に相応した。その他上述の coryneform bacteria については培養集落上に H_2O_2 液を滴下して catalase の有無を検し、catalase 陰性のものは特に“コリネ(V)”と標記した。catalase 反応陽性のものは単に“コリネ”と標記鏡検所見が陽性でも培養集落のえられなかつたものも同じ取扱いをした。また表の培養所見欄のうち“嫌気性菌など”の項は順天堂大学病院中央検査部からの報告をそのまま記載した。腔の pH の測定は東洋濾紙製の pH 試験紙によつた。BCG (Brom cresol green, 測定可能域 pH 3.6~6.0)と MR (Methyl red, 測定可能域 pH 5.0~7.4)を併用してみたが、夫々による pH 標示は両者に共通の pH 領域でも一致をみないのが常であつた。他方全例を通じて BCG 試験紙による測定不能域にある者3例に対して MR 試験紙によるそれは15例に及んだので、夫々の示す pH の二重標記をさけるためもあつてすべての pH 標示は BCG 試験紙による値に統一することとした。

第1図 腔内細菌叢の predominant organisms と腔 pH

第2図 卵巣機能の有無と腔内細菌叢の predominant organisms

あり: 24例 ——— 卵巣機能 ——— なし: 16例

その他ナマ標本では Gardner & Dukes (1955) の云う“clue cells”(表には c.c. と略記、第3図)の検討も行つた。なお細胞診の成績では異型細胞を有した例はなく、36例が class I と判定され、細菌学的に被検材料のすべてが比較的に清浄であることが予想された。

結果: 以上の方法によつて predominant org. として check されたものは僅かに乳酸菌、ある種の coryneform bacteria (コリネ(V)) および病的状況を起させていた *Trichomonas vaginalis* にすぎなかつた。そして predominant org. を欠く情況が11例にみられた。その11例の卵巣機能に基く内訳は月経整1, 不整2, 閉経8であつた。

つぎに第4表の成績にもとづく2~3の検索結果について述べる。

1. predominant org. と腔 pH

a. predominant org. を欠く11例について

“scanty material”の9例を含む。鏡検培養ともに細菌陰性の者2例あり、卵巣剔除後および閉経例で腔 pH

第3図 “clue cell” (ナマ標本, 油浸)

第4図 同左 (コリセル染色)

第5図 コリネ (V) 培養菌, グラム染色

第6図 正常腔分泌物中で白血球細胞と密接な関係をもつて存在するコリネ (V), グラム染色

第7図 急性膀胱炎尿中のコリネ (V), その1

第8図 急性膀胱炎尿中のコリネ (V), その2

はいづれも5.6. この状況を基準として僅かながら存在した細菌種と腔 pH の関係をみると, *Staphylococcus epidermidis* などグラム陽性球菌の存在する2例はいづれも pH 5.6, グラム陽性桿菌(乳酸菌かコリネのいづれかと思われた)の存する1例および大腸菌と腸球菌が存在する1例では夫々4.4と4.8, *Klebsiella* と *Citrobacter* が共存する1例と α レンサ球菌などが存在する2例では6.0であつた。

小括: 閉経後腔内容寡少で略々無菌状態での腔 pH は5.6で, 少数のブドウ球菌の存在は pH に影響を与えず, グラム陽性桿菌と腸内細菌のあるものは酸性化傾向を, α レンサ球菌と腸内細菌のあるものはアルカリ化傾向を与えることが示唆された。

b. 乳酸菌が predominant org. であつた15例について

純粹に乳酸菌だけしか存在しなかつた例はなかつた。腔 pH に影響を与えないと思われる *Staphylococcus epidermidis* が少数存在する1例では腔 pH は4.0であつた。コリネ共存の2例とコリネおよび *Staphylococcus epidermidis* が共存する3例については pH 4.0~4.2で, 乳酸菌のもたらす pH を4.0と考えればコリネの共存は乳酸菌による腔 pH に影響を与えないと思われた。大腸菌乃至は腸球菌などの腸内細菌の共存する者5例あり, 中にはコリネや *Staphylococcus epidermidis* を共存する例を含むがそれらは前項の知見から乳酸菌のもたらす腔 pH に影響を与えないものとして一括した。

この5例での腔 pH は4.0~5.0で, pH 5.0を示した例は *Candida* が共存していた。ただしこの5例の中に *Candida* の共存する者3例あり, 他の2例での pH は乳酸菌のもたらすそれに一致していたので *Candida* が腔 pH をアルカリ側に偏移させるか否か不詳である。残りの4例については *Enterobacter cloacae* が共存する例で pH 4.8, 他の3例は夫々 *Serratia* 等, β レンサ球菌(非A型)と *Klebsiella*, および α レンサ球菌が共存したが腔の pH は4.0~4.2であつた。

小括: 乳酸菌が predominant org. である場合の腔 pH は4.0~4.2で, ブドウ球菌, コリネ, 大腸菌, 腸球菌, α レンサ球菌などの共存によつてそのもたらす腔 pH は影響をうけにくい。ただ共存する organisms によつては多少アルカリ側に偏移される可能性もあるがその範囲はせいぜい5.0までであろう。

c. コリネ(V)が predominant org. であつた13例について

乳酸菌が commensal として少数~中等数に存する者8例あり, そのうち乳酸菌のみ共存する2例の腔 pH は4.2と4.8, 乳酸菌と少数の *Staphylococcus epidermidis* が共存する2例では4.2と4.4, 乳酸菌とレンサ球菌が共存する3例では4.4~5.6であつた。乳酸菌が共存しない者は5例で, そのうち少数のグラム陽性球菌のみ共存する1例の腔 pH は4.8, 他の4例は夫々大腸菌, *Klebsiella*, 腸球菌, α レンサ球菌が共存して pH は4.0~5.2の範囲内にあつた。5.0以上の pH 値を示す例には乳酸菌の有無に不拘 α レンサ球菌が共存していた。

小括: コリネ(V)が predominant org. である場合には過半数が乳酸菌を commensal として共存させていた。少数のグラム陽性球菌のみ共存した例での腔 pH がコリネ(V)によつてもたらされる腔 pH に近いと思われ, その値は4.8付近であつた。これは無菌状態の腔 pH にくらべれば酸性側にあるが, 仮令乳酸菌が共存していてもその pH 領域は4.2~4.8で乳酸菌がもたらす pH よりはアルカリ側にあつた。 α レンサ球菌の共存は腔 pH をアルカリ側に偏移させることが示唆された。

d. *Trichomonas vaginalis* が predominant org. であるときとめられたのは1例で, その腔 pH は5.6, 病的状態なのでその標示は意味がないと思われる。この pH が *Trichomonas* によつてもたらされた独自のものであるのか, または共存したコリネや α レンサ球菌などによる相加的効果によるものであるのかは不詳。

以上の結果を総合すると一般的には, 乳酸菌が predominant である場合の腔 pH は4.0~4.2, コリネ(V)が predominant である場合は4.2~5.2, predominant org. を欠く場合は5.6となり, 乳酸菌 predominant の際にはその固有の pH 域が共存する commensals によつて偏移させられることはすくないが, コリネ(V) predominant の際または predominant org. を欠く場合には共存するまたは偶々存在する微生物の種類によつては腔 pH 域が左右に拡大されると云うことができる。

この series の観察では腸内細菌の共存が腔 pH に及ぼす影響は明確にしなかつたが, すくなくとも α レンサ球菌の共存は明らかに腔 pH をアルカリ側に偏移せしめる傾向が示された(第1図)。

2. predominant org. としての coryneform bacteria について

Corynebacterium に類似の菌形態並びに排列を示す細菌種が多々存在するのでこの論文では敢えて coryneform bacteria の語を用いたが, 実は所謂 diphtheroids と略す

同義のものである。腔内容の鏡検または培養で *corynaform bacteria* が存在したのは22例で、別に乳酸菌かコリネカ判別できなかった1例（培養ではいずれの細菌種もえられなかった）がある。これらのうち鏡検所見のみ陽性で培養集落のえられなかった者7例、培養集落がえられた者15例でそのうち1例だけが集落の catalase 反応陽性：真正の *Corynebacterium*：であった。catalase 反応陰性のものはコリネ（V）と標記し他はすべてコリネとしたが、この意味でのコリネ8株の所在は乳酸菌 predominant の状況に共存したもの6、*Trichomonas vaginalis* predominant に共存したもの1、predominant org. を欠く状況でグラム陽性球菌と共存したもの1で、いずれもそれ自身が predominant org. としてあつた例はなかった。それに反してコリネ（V）は1株が乳酸菌 predominant の状況に共存した以外はすべて predominant org. として存在していた。その13例における腔の pH 領域は前項でのべたとく4.2~5.2で、predominant org. を欠く状況での腔 pH よりも酸性側にあり、乳酸菌には及ばぬまでもコリネ（V）は明らかに腔粘膜における“acid producer”と考えてよい存在である。本菌は主としてグラム陰性の *Corynebacterium* とも *Haemophilus* ともとれる形態と排列を示して上皮細胞上に集まって存在する小桿菌（第4図）で、グラム染色性は標本全体の厚薄と細菌の蜷集する度合いによつて異なるがむしろグラム variable と表現するのが適当のようである。通常の血液寒天やチョコレート寒天平板上での発育は不良で、ローソク法96時間の培養でも径0.5mmに及ぶ集落はえられなかった。集落は透明円形湿潤で容易に emulsify される。集落形成が明瞭でない場合でも streak 上の材料を鏡検すると上皮細胞体に一致して蜷集する菌塊の一部が上皮細胞体外に這いだして恰かも培養基上での発育をはじめたばかりと思わせる状況をみる事が屡々であつた。その集落には *Haemophilus* に特有とされる satellism をみる事がなく、吾々の用いた10%ウマ血液を素材とする培地上での溶血（ α type）を示したのは1株にすぎなかった。培養菌は殆どがグラム陰性に染色され、柵状、V字状、分枝状などの排列を示し、菌体は一端棍棒状膨大を示し、或はグラム陽性顆粒を蔵するなど多様であつたが filament 形成はみられなかった（第5図）。なおコリネ（V）は僅か1例（No. 18）においてではあるが白血球と密接な位置の関係を以て腔分泌物中に存在するのが観察され（第6図）、それが炎症性反応、換言すれば病原的役割りを荷いするものであること

が示唆された。

コリネ（V）についてここに述べたような細菌学的特徴を有するもので在来 check されているものに“*Haemophilus vaginalis*”と呼ばれる細菌がある¹³⁾。その正確な分類学的位置づけのための研究をすすめている Lapege はかつて既知の *Haemophilus* spp. を含む保存17株と臨床分離37株の小桿菌について、グラム染色性、細菌形態、培養集落形態と satellism の有無、catalase 反応、oxydase 反応、nitrit 形成その他の検査を行つて検討した¹⁴⁾。その結果によると彼が“possible *Haemophilus vaginalis*”とした22株の細菌株は彼が実施した検査項目を吾々がコリネ（V）について可能であつた catalase 反応陰性所見の段階までに限定して比較してみると、その限りの条件を充す類似細菌の80%を占めている。この事実から吾々がコリネ（V）と標記した細菌が所謂“*Haemophilus vaginalis*”である可能性も略々80%であると推測することができる。なお培養集落のえられなかった *coryneform bacteria*（コリネの7株）についても、その理由が吾々の用いた通常の培地に集落を形成するに足るだけの heavy inocula が被検材料中に含まれていなかったからであると解すると（何故ならこれらコリネはすべてが predominant org. としては存在していなかったから）、それらの中にも“*Haemophilus vaginalis*”が高率に含まれる可能性がある。

3. 卵巣の機能状況と腔内容中の predominant org. について

卵巣の機能状況は問診による月経発来の様相から整、不整、閉経後および卵巣剔除症例に分け、夫々の状況について predominant org. をしらべてみるとつぎのごとくであつた。

月経整19例：乳酸菌 predominant 11、コリネ（V）predominant 7（うち乳酸菌共存4）、predominant org. なし1。

月経不整5例：乳酸菌 predominant 1、コリネ（V）predominant 1（乳酸菌共存）、*Trichomonas vaginalis* predominant 1、predominant org. なし2。

閉経後12例：乳酸菌 predominant 2、コリネ（V）predominant 4（乳酸菌共存2）、predominant org. なし6。

両側卵巣剔除後4例：乳酸菌 predominant 1、コリネ（V）predominant 1（乳酸菌共存）、predominant org. なし2。

便宜上前2者を premenopausals、後2者を postmeno-

第5表 卵巣機能と腔内細菌叢の predominant organisms

predominant groups of patients		predominant org. 乳酸菌	コリネ (V)		他	なし		小 計
			乳酸菌 共 存	乳酸菌 なし			scanty	
premenop.	月 経 整	11	4	3	0	1	0	19
	月経不整	1	1	0	1*	0	2	5
小 計		12 (50%)	8 (33.3%)		1	3 (12.5%)		24
postmenop.	閉 経	2	2	2	0	1	5	12
	卵 巢 剔 除 術 後	1	1	0	0	0	2	4
小 計		3 (18.8%)	5 (31.3%)		0	8 (50%)		16

* Trichomonas vaginalis

pausals にまとめて示すと第5表のごとくなる。表の理解を補うために試みに百分率をとつて作図したものを添える(第2図)。これによれば乳酸菌による腔粘膜の predominancy が premenopausal stage から postmenopausal stage にかけて激減し、それとは逆に predominant org. を欠く情況が著しく増加することがわかる。他方コリネ (V) の predominancy はこの series に関しては比較的安定な推移を示している。predominant org. を欠く情況とは換言すれば腔粘膜が常在細菌叢を定置せしめるには十分でない環境へと劣化したことの反映で、かかる情況の者が閉経者を主体とするところからみてそれは卵巣機能の衰えに相応するものと思われる。故に卵巣機能の衰頹はただに Hormone 依存性があるとされる乳酸菌にとどまらず他の粘膜微生物にも同様に及んでいることを示すものである。他方閉経期の前後を通じてコリネ (V) predominant の情況が比較的安定に推移している事實は、この時期卵巣機能の衰えに相応する腔粘膜細菌棲息環境の劣化に対しコリネ (V) が乳酸菌に比してより感受性のすくないことを示しており、乳酸菌の消失が直ちに predominant org. を欠く情況につながるのではなく、その間にコリネ (V) が predominancy を獲得すべき必然性を示唆するものである。ただし predominant org. を欠く情況の11例について coryneform bacteria が存在したのは僅か2例にすぎなかつたことからみてこの predominant org. の交代も恐らく一過性のものであると思われる。そしてコリネ (V) も消褪したあとの腔粘膜は極めて少数の細菌がわずかに附着生残するにすぎない情況 (scanty material stage と仮称) にひきつかれるものと考えられる。

以上の過程を模式的に示せば、卵巣機能が生じて以後

の腔内細菌叢の predominant organisms はつぎのごとく推移する。

乳酸菌 predominant

↓ pH : 4.0~4.2

乳酸菌 predominant, コリネ (V) 共存

↓ pH : 4.0~4.2

コリネ (V) predominant, 乳酸菌共存

↓ pH : ←4.8→

コリネ (V) predominant, 乳酸菌消褪

↓ pH : ←4.8→

predominant org. なし (scanty material stage)

pH : ←5.6→

4. その他

a. Commensals と判定された細菌種には大腸菌, Klebsiella, 腸球菌などの腸内細菌, Staphylococcus epidermidis, α またはγ レンサ球菌などのグラム陽性球菌が屢々みられ、他方頻度のすくない分離菌種には Serratia, Enterobacter, Staphylococcus aureus などがあり、嫌気性菌としては Propionibacterium が1株分離されただけであつた。これらは数的にはレンサ球菌を除けばいづれも散在性にしか存在しなかつた。また Neisseria, Haemophilus, Proteus, Pseudomonas などには遭遇しなかつた。

b. 最近6カ月間に尿路感染症罹患の前歴のあつた者は6例で、乳酸菌 predominant, コリネ (V) predominant および predominant org. を欠く各情況に均しく2例づつ分布した。また尿路感染菌として最も頻度の大きい大腸菌を保有した7例については predominant org. による上の3群に均しく2例づつ分布し(他の1例は Trichomonas vaginalis predominant の症例に存してい

た), そのうち尿路感染症前歴があつたのはコリネ (V) predominant および predominant org. を欠く情況に存在していた各 1 例づつにすぎなかつた。

c. ナマ標本において “*Haemophilus vaginalis*” 肺炎に pathognomonic であるとされた “clue cells” の所見には特別の意義がみとめられなかつた。

Coryneform bacteria による尿路感染症例について

吾々は在来 coryneform bacteria に尿路感染菌としての積極的意義はないと考えていたが, “*Haemophilus vaginalis*” に関する文献を渉猟しているうちにこのものが尿路感染菌たりうることを示唆する報告に接した²¹⁾。しかし Gardner らの精力的な仕事が専ら細菌性肺炎に関するものであり, 他の報告者のそれも尿道炎あるいは産褥感染など両性の性路に関する病原性を論じたものばかりだつたので尿路起炎菌としての関心は稀薄であつた。ところが偶々乳酸菌移植 series の症例の中で, 従来尿路感染といえば殆んど純粋に急性腎盂炎にだけしか罹患しなかつた者がはじめて典型的な急性膀胱炎を発生して来院した際にその起炎菌がコリネ (V) であつたことから一般患者における本菌の尿路感染症に対する役割りに注目していたところ, 引続き 2 例の急性膀胱炎と各 1 例づつの単純性尿道炎および炎症性 caruncle に本菌が関与している症例に遭遇したのでそれらについて記述する。

1. 28歳女性, 乳酸菌移植 series の No. 10 症例, 昭和50年6月9日, 急性膀胱炎症状を発生し近医の治療を受けて一応寛解したが約10日間に再び同様の症状を発生したので来院した。尿は強度の濁濁あるも蛋白陰性, 赤血球白血球多数, グラム陰性小桿菌が細胞内外にみられ (第7図), チョコレート寒天平板塗抹ローソク法 72 時間の培養でコリネ (V) の純培養をえた。同時に施行した一般細菌培養検査で腸内細菌, グラム陽性球菌等すべて陰性であつた。Thiophenicol および TC 各 5 日間づつの経口投与で治癒したが, 爾来腔内容にコリネ (V) の predominancy がみられている。そして現在にいたる 9 カ月間異常なく経過中である。移植による乳酸菌は昭和48年10月2日に生着, 昭和49年9月10日まではその持続をみとめた。他方昭和49年6月4日以降グラム陽性物質を菌体内に蔵するグラム陰性小桿菌が腔内容中に現れて乳酸菌と共存するようになったが, 前述の急性膀胱炎経過後, 昭和50年9月1日の検査では乳酸菌の持続はなく, 昭和51年2月2日の最終検査でも同様に代つてコリネ (V) が predominant org. として存し, 少数の *Staphylococcus epidermidis* が共存するだけであつた。腔内容中の “clue cells” 卅。腔 pH は 4.2 を示した。

phyllococcus epidermidis が共存するだけであつた。腔内容中の “clue cells” 卅。腔 pH は 4.2 を示した。

このコリネ (V) および略々同じ頃 (51. 2. 16) に乳酸菌移植 series の No. 20 症例から分離したコリネ (V) は 24~48 時間の若い培養から継代に成功し, 生化学的性状による同定を試みた。前者はその過程に死滅したが後者については, 異染小体を蔵するグラム陽性桿菌, 10% ウマ血寒上で α 溶血を示し, glucose, maltose, xylose を分解し, sucrose, lactose, trehalose, starch, arginine を分解せず, urease 陰性, nitrit を形成せず等の検査結果から略々 “*Haemophilus vaginalis*” と同定された。この症例は本菌分離に際して腔内容中には中等数に α レンサ球菌が共存し, 腔 pH は 5.6, “scanty material stage” への移行期を思わせる情況であつた。

2. 45歳女性, 昭和50年10月9日夕刻より急性膀胱炎の症状を発生し, 他医から 2 日分の投薬を受けたが効果をみないとして来院した。尿は強度に濁濁していたが白血球は中等数, グラム陰性小桿菌のみ存す (第8図)。チョコレート寒天平板に塗抹ローソク法 96 時間の培養でコリネ (V) の純培養をえたが継代しえず。TC 7 日間の経口投与で治療, 自覚症状は 3 日後に消失, 服薬終了後尿に炎症所見もなく細菌も陰性となつた。

3. 41歳女性, 2 週間来の排尿終末時疼痛と尿意促進, 残尿感を訴えて昭和51年2月12日入院, 尿は軽度に濁濁, 炎症細胞は少数なるもグラム陰性小桿菌が多数存在, 細菌培養は変形菌の swarming のために失敗した。TC 7 日間の経口投与で治癒した。

4. 46歳男性, 10 数年来毎年 1~2 回単純性尿道炎を起しつづけている。症候は常に温和で排膿のみ主訴として来院しているが分泌物中に特別な細菌種をみとめないままに, ある時は放置, ある時は薬物経口投与~尿道洗滌を行つて寛解していたがこれらの治療を通じて局所治療が最も効果が確実であつた。昭和50年6月19日, 4~5 日間の排膿を主訴として来院したが尿道分泌は少量, 白血球 卅, 上皮細胞 卅, 細胞内外に多数の coryneform bacteria をみとめた。尿道洗滌と TC 7 日間の投薬で治癒した。過去の経過からみて配偶者に同様の細菌が常在すると考えているが未だ検査の機会をもたない。

5. 40歳女性, 外尿道口の自発痛を訴えて来院, 他医により Cephalosporin 含有の軟膏による局所治療を受けたが効果なく電気治療をすすめられたとして当科受診。昭和50年7月1日入院時, 外尿道口下壁より上方に向つて尿道口を塞ぐように腫大した caruncle 表面から多量

の排膿あり，鏡検により白血球計，グラム陰性小桿菌多数が白血球細胞内外および上皮細胞上に増集す．培養は陰性であった．消炎剤と TC の併用で炎症症状は著明に消褪した．その後腔内容の検査で乳酸菌の predominancy がみとめられたのでそのまま放置して観察中である．

考 按

反復性尿路感染症の処置については，その原因を特殊な解剖学的または機能的な異常に帰してその対策を講ずるのも一法であるが，そのような事実の有無に拘らず近傍の身体部位から尿路感染菌を可及的に排除しておくのも一法である．後の方式の処置をとる場合，常時または適宜抗菌性薬剤の継続使用が行われることが多いようであるが，抗菌性薬剤の安直な使用は病原細菌の薬剤に対する耐性賦与を容易ならしめ常に新たな抗菌性薬剤を必要とするの連鎖を絶ちがたくし，かつは正常菌叢を破壊するの危険性を有している．吾々は尿路近傍の細菌環境から尿路感染菌を永続的に排除する方法として尿路感染菌とはなりにくい細菌種を以て該部の predominant org. とする試みをとった．即ち更年期前の女性に多くみられる単純性尿路感染症の反復罹患素因が腔粘膜の病的細菌叢の成立にあることをたしかめ，その正常化のために培養乳酸菌生菌の腔粘膜移植を行つて所期の効果を収めることができた訳であるが，個々の対象例に関してはやがて更年期を経て閉経期を迎えれば必然的に乳酸菌は消褪すべき運命にあり，如何ほど本法が理想的に行われるにしてもその効果の適用には限界が存在する．故に引続き尿路近傍から尿路感染菌を排除しつづけるためには乳酸菌のように卵巣機能に依存するものではなく，しかも尿路感染症を惹起することがないような細菌種をその代替として利用することが必要となつてくる．このような idea の医学的応用には，たとえば膿皮症への対策として *Staphylococcus epidermidis* S 6+ の皮膚移植の試みなどがある²⁹⁾．いづれにせよある身体部位の細菌棲息環境内である細菌種が predominancy を獲得するためには先づその環境内でその生存が適していることが第一の前提であり，どんな微生物でもこの目的のために利用しうる管のものではない．そこでそのような organisms を探索する手がかりをうるために正常女性における腔粘膜の organisms を検討したのであるが，その動態をしらべている過程で予め乳酸菌移植後に尿路感染症に関する予後追跡中の症例で偶々 check されたグラム陰性小桿菌が，実は正常過程において乳酸菌の消褪後にそ

れに代つて “2nd acid producer” として腔内細菌叢の predominancy を獲得すべき細菌種であることの実態が顕われてきた．腔内の coryneform bacteria には真正の *Haemophilus* sp.¹⁾，*Corynebacterium* sp.¹⁰⁾，従来は嫌気性 *Corynebacterium* とされていた *Propionibacterium* など種々の細菌種が含まれている筈である．たとえば乳酸菌移植 series の No. 11のそれは *Haemophilus parainfluenzae* であり，正常女性検索 series の No. 1のそれには当然 *Propionibacterium* も含まれているであろうし，No. 6のそれは catalase 反応陽性の真正の *Corynebacterium* であつた．男性の性路 pathogens として check された heterogenous の *Corynebacterium* NSU と称せられる細菌もおそらくそれと無関係ではないであろう^{10)~12)}．しかしそれにも不拘腔内細菌叢中の coryneform bacteria の殆どすべてが “*Haemophilus vaginalis*” であろうと考えることの理由は培養菌における Edmunds の観察⁷⁾ に基いている．彼は本菌の培養発育上の至適 pH とは別にそれを継代する上での viability が low pH 環境において最大であることを指摘している．一般に腔内細菌叢における乳酸菌の生物学的意義はそのもたらす low pH 環境が他の commensals の発育抑制にはたらくためであると理解されているが，Edmunds の指摘が正しいならば “*Haemophilus vaginalis*” は一般の細菌種が蒙る影響とは全く逆に乳酸菌の predominancy とその結果である腔の low pH 環境がその腔粘膜定着の前提として絶対に必要であることになるからである．この意味で，吾々がこの仕事の最終段階で若い培養からはじめて継代に成功したコリネ (V) の1株が生化学的性状から “*Haemophilus vaginalis*” と同定されたことの意義は大きい．何故なら先に示した正常女性の腔内細菌叢の predominant organisms の生理的な交代現象にかかわる細菌を，乳酸菌→乳酸菌 (+ “*Haemophilus vaginalis*”) → “*Haemophilus vaginalis*” (+ 乳酸菌) → “*Haemophilus vaginalis*” → scanty と云うように書き換えることが可能になるからである．“*Haemophilus vaginalis*” の hormone 依存性については有無の両論があるがコリネ (V) の推移をみればおそらく hormone 依存性はないと考えてよいであろう．何故ならコリネ (V) の消褪は卵巣機能の衰頹による腔粘膜の細菌棲息環境の劣化によるものでそれはコリネ (V) を含むすべての微生物に共通する事実であるからである．“*Haemophilus vaginalis*” も消褪してしまうような腔粘膜の細菌棲息環境が極めて劣弱なものであれば，仮令そこに偶

々尿路感染菌が生残持続しえてもそれが尿路感染症を生起せしめるに足るだけの増殖は許容されないと考えられる (Stamey らの観察によれば腔内の尿路病原菌が感染症を惹起せしめるに当つてはその前段階で腔内に大增殖をみる由である)²⁴⁾。そしてそのような事実が特定の細菌による菌交代がなく、かつ大腸菌などの尿路病原菌を保有していてもそれが直ちに反復性尿路感染素因に繋ぐ理由であろう。コリネ (V), 恐らくは “*Haemophilus vaginalis*” がどんな経路で腔粘膜に定着するのかはこの探求では不詳であるが、多分それは乳酸菌定着後の相当に早い時期であると思われる。McFadyen ら²⁵⁾は 1,000 例の妊婦の恥骨上穿刺尿の培養検査で 159 例に “*Haemophilus vaginalis*” の存在 (感染) を証明しているし、吾々の症例中にも乳酸菌生着と略々同時期に “*Haemophilus vaginalis*” と同定されたコリネ (V) をみとめた例 (No. 20) があるから。

本来 “*Haemophilus vaginalis*” が着目された契機は両性の性路病原菌としてであるが¹⁹⁾、中にはそれが全身感染症を生起せしめたかに思わせる例外的な報告もある²⁾。しかしその生起する症候は一般に極めて温和なもので人によつては自己の病的状況を認識しえぬ程度のもののように思われる。故に後の研究者達は Leopold の尿道炎や前立腺炎, Gardner らの細菌性腔炎などの診断的根拠に疑いを懐いていたようで, Edmunds にしてもその症例において “*Haemophilus vaginalis*” の産褥感染症における病原性を規定するのに間接的な統計学的方法を採用せざるをえなかつた⁶⁾。故に本菌をはじめから無害な常在菌であると見做す見解も当然に存在する^{9) 20)}。ただし Criswell ら³⁾は対数増殖期にある “*Haemophilus vaginalis*” の培養を直接腔粘膜に接種することにより彼らの云う細菌性腔炎を高率に再現することができたとしているので、本菌が他の commensals の共存を殆ど許さぬ程度に predominancy を獲ることはある程度の病的状況に相応するのであろう。吾々の正常女性における観察では “*Haemophilus vaginalis*” と目されるコリネ (V) が predominant である場合の共存細菌は種類の上では乳酸菌が predominant の場合とあまり異なるところはなかつたが数的にはより多数にみられるのが常で、そのことが逆に本菌の有すべき病原性の発現を抑えるのに役立つのかもしれない。吾々の経験した性路感染症例は温和なものであつた。純培養の状況で本菌が関与した尿路感染 (急性膀胱炎) 症例はしかし一般のそれと症候上の相異はなかつた。ただしこの件については在来見聞

するところがなかつたので論及を避け、ただその頻度のすくないことを予想するにとどめた。

この org. が predominant である時期は乳酸菌が predominant である時期と腔粘膜の細菌棲息環境が “scanty” となる時期の谷間にあたり、Host は年齢的には 40 歳前後で乳酸菌消褪に伴う low pH 環境による他の微生物発育抑制能力の低下をみる反面、卵巣機能や生殖能力が尚も存在していることが多いのでもし尿路感染菌がそこに存在するならばそれが感染症を生起するに足る程に増殖しうる余地が残されている。これが腔粘膜に定着している病的細菌と反復性尿路感染素因とか相関しうる理由であると考えられる。

コリネ (V), おそらく “*Haemophilus vaginalis*” が 2nd acid producer であるとはいつても、それが他の commensals の生存環境を破壊する程のものではなく、まして抗菌性物質放出などの機構で他の増殖を積極的に抑制しているとは思われない。その predominancy 獲得の要因が先行の predominant org. である乳酸菌によつて準備された環境条件に最も適合した生物学的性質を有していたにすぎないと考えられるので、その “与えられた” predominancy が結果的には有限の環境内栄養物質奪取によつて他の commensals の増殖余地を残さない、従つて偶々尿路感染菌などが存在してもその増殖の余地を比較的に奪っているのが実態であろう²³⁾。故にその predominancy は乳酸菌の場合に比してはるかに不安定なものと考えられる。そしてそこにたとえば組織破壊性の病的過程や広範囲抗生物質の濫用などの結果として病的細菌叢成立のより高い可能性が生ずるものと思われる。

“*Haemophilus vaginalis*” に関する細菌学的検索は Edmunds^{7) 8)} において最も著しく、その形態は coryneform の短桿菌、グラム染色性および溶血性は用いる培養基によつて可変、好適な培地 (たとえば Casman 培地など) 上での発育は 24~48 時間の培養で辛うじてその存在が認識できる程度の微小な透明集落しかつくない、栄養要求は厳しく赤血球実質の成分を必要とするが X 因子, V 因子他の *Haemophilus* sp. が要求するものは必要でない云う。Zinnemann ら²⁵⁾はその catalase 陰性の所見に苦慮しながらも *C. parvum* に近縁な *Corynebacterium* であることを示唆し、それに同調する研究者もあるが⁹⁾、最近では細胞壁の物質構成から *Actinomyces bovis* に類縁の微生物であろうと考えられている¹⁷⁾。本菌に関する細菌学的諸検索における最大の問

題点はその研究者各個がとりあげている“*Haemophilus vaginalis*”なるものが実は必ずしも同一のものではないということで、現段階で吾々はそれを単一の species であるとするよりもむしろ heterogeneous な細菌の一群であると理解した方がよいと考えている。その故に本文ではその記述にあたり終始“ ”印で囲うことにした。

以上正常女性における腔内細菌を検討して乳酸菌消褪後にそれに代替しうる無害な細菌種を索めると云う当初の目論見からは逸脱したが、腔内細菌環境における predominant org. の一連の推移を窺うことができた。そしてそれを正常の過程であると見做すときに、人工的な乳酸菌生菌の腔粘膜移植に引きつづいて観察されたある人達における菌交代、および他人達における特殊な細菌による菌交代がなく少数の尿路病原菌を保有しながらいづれも反復性尿路感染素因が復旧しない理由が、前者にあつては乳酸菌消褪後は“*Haemophilus vaginalis*”へと predominancy が交代するという、また後者にあつては前述の菌交代の過程を経過したあとで“scanty material stage”に到るという、何れも正常腔粘膜における細菌学的環境を模写するものであり、実に乳酸菌生菌移植と云う処置が病的な腔内細菌環境を更年期の前後の時期を cover して正常な過程に復帰させたからであるとの認識に到達した。

このことは必然的に腔内細菌叢のみだれが反復性尿路感染素因につながる人達に対する処置としての乳酸菌腔移植は、腔分泌物が量的に十分で豊富な細菌棲息環境を支えている段階で適用され、その間は可及的に乳酸菌持続が維持されるよう反復して計画され、もし乳酸菌が喪われた状況になつた時に、“*Haemophilus vaginalis*”類似の細菌による predominancy の交代がみられるなら、あるいは腔分泌物またはそれに含まれる有形成分が寡少な“scanty material”の状況をみるのであれば乳酸菌移植を繰返えす必要はないと云う、適用決定および適用中止を規定する条件を提供するものとなるであろう。

結 語

更年期前に多くみられる女性の反復性尿路感染素因に対する処置として行つた乳酸菌生菌の腔粘膜移植の意義を長期に亘る予後追跡によつて明確にし、その適用と適用後の配慮について正常女性の更年期前から閉経後にいたる腔粘膜細菌動態の観察知見にてらし、卵巢機能の存続する間は可及的に乳酸菌持続が維持されるように考慮し、卵巢機能衰頹の時期に当つては乳酸菌から“*Haemophilus vaginalis*”と目される coryneform bacteria へと

腔内細菌叢の predominant org. の交代がみられるなら、または腔分泌物中の細胞成分および細菌成分の極めて寡少な状況をみるならばその処置の継続は必要がないと結論した。

尿路感染症反復罹患の問題に着目するようになって久しいが、この間に在来この問題の捉え方が類型的かつ浅薄なものであつたとの感懐が残つた。たとえばどのように反復すればそれが反復性の名に値するのかと云う事から先づ論ずる必要に迫られた。また吾々は反復性尿路感染症を細菌学的に捉えようとしたが、実はその前の段階として細菌種と尿路病原性の関係、発病と接種菌量の関係、細菌の age (例へば培養における lag phase とか logarithmic phase などの術語で表現されるような) と病原性の関係、あるいは発病について個体の免疫反応関与の関係など解明さるべき問題が多々存在した。それらを措いて常在細菌叢中における病原細菌のあり方という面での approach を試みたのであつたが、ここでも常在菌叢そのものの動的な実態や生物学的意義についての具体的な知見はなきにひとしく、そのために“predominant organism”の把握の仕方でも自ら顧みて極めて独断的なものにならざるをえなかつた。しかしまたそれはそれなりに、在来性路病原菌乃至はそれに近い存在として捉えられてきた“*Haemophilus vaginalis*”につき、尿路感染素因を indicator としてみれば、それが乳酸菌消褪後の腔粘膜で一過性ながらも predominancy を獲得することでその積極的な存在理由をみいだす結果にもつながつた。細菌学的検索については技術的に臨床検査部門に多くを依存する状況で十分とは云えぬ憾みがこつた。しかし臨床的研究は所詮は所属組織内の臨床検査部門の能力範囲内で処理しうるところまで還元されるのでなければその意義の大半が失われてしまう現代の趨勢でもあるので、その面での不徹底の譏りの幾分かは先に示した“簡単な結論”によつて補うことができるものと信じている。

稿を了るに当り“predominant organism”の解釈について有益な御教示を賜つた半田晃久博士、種々御協力を賜つた当院泌尿器科、産婦人科、中央検査室の医員、看護婦、検査技師の各位ならびに順天堂大学病院中央検査部の森伴雄氏に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Amies, C.R. and Jones, S.A.: Canad. J. Microbiol., **3**, 579, 1957. (cit. Lapage, S.P.: Acta Path. Microbiol. Scand., **52**, 34, 1961.)

- 2) Carney, F.E.: *Obstet. Gynec.*, **41**, 78, 1973.
- 3) Criswell, B.S., Ladwig, C.L., Gardner, H.L. and Dukes, C.D.: *Obstet. Gynec.*, **33**, 195, 1969.
- 4) Dunkelberg, W.E., Hefner, J.D., Patow, W.E., Wyman, F.J. & Orup, H.I.: *Obstet. Gynec.*, **20**, 629, 1962.
- 5) Dunkelberg, W.E., Skaggs, R. & Kellog, D.S.: *Amer. J. Clin. Path.*, **53**, 370, 1970.
- 6) Edmunds, P.N.: *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, **66**, 917, 1959.
- 7) Edmunds, P.N.: *J. Path. Bact.*, **79**, 273, 1960(a).
- 8) Edmunds, P.N.: *J. Path. Bact.*, **79**, 325, 1960(b).
- 9) Frampton, J. and Lee, Y.: *J. Obstet. Gynec. Brit. Commonw.*, **71**, 436, 1964.
- 10) Furness, G., Kamat, M.H., Kaminski, Z. and Seebode, J.J.: *J. Urol.*, **106**, 387 & 557, 1971.
- 11) Furness, G., Kamat, M.H., Kaminski, Z. and Seebode, J.J.: *Invest. Urol.*, **10**, 387, 1973.
- 12) Furness, G., Kamat, M.H., Kaminski, Z. and Seebode, J.J.: *Invest. Urol.*, **11**, 486, 1974.
- 13) Gardner, H.L. and Dukes, C.D.: *Am. J. Obstet. Gynec.*, **69**, 962, 1955.
- 14) 清島茂寿, 山室美砂子, 稻田次郎: *日泌尿会誌*, 65, 685, 1974.
- 15) 清島茂寿: 日本泌尿器科学会沖繩地方会設立記念学術大会, 昭50.
- 16) Lapage, S.P.: *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **52**, 34, 1961.
- 17) Lapage, S.P.: *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 8th Ed., p. 368, William & Wilkins Co. Baltimore, 1975.
- 18) Laughton, N.: *J. Hygiene*, **48**, 346, 1950.
- 19) Leopold, S.: *US Armed Forces Med. J.*, **4**, 263, 1953. (cit. Lapage, S.P.: *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **52**, 34, 1961).
- 20) Lewis, J.F. and O'Brien, S.M.: *Am. J. Obstet. Gynec.*, **103**, 843, 1969.
- 21) McFadyen, I.R. and Eykyn, S.J.: *Lancet*, **1**, 1112, 1968.
- 22) Medical Tribune-London Bureau: *Jap. Internat. Medical Tribune*, **8**, 50, 27, 1975.
- 23) Rosebury, T.: *Bacterial and Mycotic Infections of Man*, 4th Ed., p. 326, J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1965.
- 24) Stamey, T.A., Timothy, M., Millar, M. and Mihara, G.: *California Med.*, **115**, 1, 1, 1971.
- 25) Zinnemann, T. and Turner, G.C.: *J. Path. Bact.*, **85**, 213, 1963.

(1976年6月11日受付)