

氏名（本籍）	三 鴨 廣 繁（岐阜県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	甲第 282 号
学位授与日付	平成 6 年 3 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	産科婦人科領域における嫌気性菌，特に <i>Prevotella bivia</i> についての臨床的意義に関する研究
審査委員	（主査）教授 玉 舍 輝 彦 （副査）教授 河 田 幸 道 教授 渡 邊 邦 友

## 論 文 内 容 の 要 旨

産科婦人科領域で問題となる感染症は、生殖器ならびに骨盤内の感染症、尿路の感染症、妊婦の感染症、胎児・新生児の感染症などである。これらの感染症の病原微生物として、細菌の占める割合は大きい。細菌のなかでも、腸内、外陰部、腔内の常在菌叢を形成している細菌がきわめて重要であり、産科婦人科領域の日和見感染症（opportunistic infection）の主な原因菌となっている。さらに、他科に比して産科婦人科領域細菌感染症では嫌気性菌の病原的意義が大きく、好気性菌との複数菌感染がしばしば認められる。

そこで、産科婦人科領域での嫌気性菌の重要性に着目して、著者は、培養・同定を検査室に依頼するのではなく、臨床家自身で培養・同定を行うことにより嫌気性菌の分離頻度を高めてきた。嫌気性菌のうち、特に、 $\beta$ -lactamase 産生性のグラム陰性桿菌である *Prevotella bivia* に関しては、分離頻度がきわめて低かったが、著者は、臨床家自身が培養を行なうという方法により産科婦人科領域で高頻度に分離されることを明らかにしてきた。そこで、産科婦人科領域における嫌気性菌，特に *P. bivia* についての臨床的意義について検討を行った。*P. bivia* の病原性についての研究は、これまでのところ行われておらず、産科婦人科領域における嫌気性菌，特に *P. bivia* についての臨床的意義に関する研究は本報が初めての検討である。

### 研究方法

- 1) *P. bivia* の分離頻度が低かった原因に *P. bivia* の耐酸素感受性の比重が最も大きいと考え、分離菌株および実際の臨床検体における *P. bivia* の耐酸素感受性について基礎的検討を行った。分離菌株における検討では、*P. bivia* の臨床分離株 2 株と標準株 ATCC29303 の合計 3 株の菌懸濁液を使用し、臨床検体における検討では、*P. bivia* が検出された子宮留膿症患者 2 名の子宮内に貯留した膿を使用し、現在臨床用として汎用されている嫌気ポーター（クリニカルサプライ）を用い、菌液を 1 スワブ 0.05ml の滅菌綿棒にて 14 本ずつ検体を採取し、即座に、1 本ずつ嫌気ポーターに入れて、4℃および 25℃の 2 条件下で保存し、経時的な菌数の変動を検討した。
- 2) つぎに、前期破水、産褥子宮内感染症、子宮留膿症、重症骨盤腹膜炎、細菌性腔症などの産科婦人科領域感染性疾患における *P. bivia* の分離頻度、薬剤感受性について検討した。
- 3) 子宮留膿症動物実験モデルを用いた *P. bivia* の病原性の検討および治療実験を加えた。
- 4) また、*P. bivia* が、婦人の腔内からよく分離されるという事実から、*P. bivia* の増殖に性ステロイドホルモン、特に、エストロゲン、プロゲステロンが関与している可能性があると考え、不妊症患者のうち正常月経周期を有する婦人腔内における *P. bivia* の分離頻度を月経周期別に検討した。
- 5) 子宮留膿症動物実験モデルを用いて *P. bivia* の発育に対するエストロゲン、プロゲステロンがおよぼす影響について検討を行った。

### 結 果

- 1) 産科婦人科領域で、腔内の常在菌の一つでもある *P. bivia* の検出率が低かったのは、酸素感受性に起因するところが大きいと考えられた。特に、検体採取から培養開始までの時間経過が、*P. bivia* のような耐酸素感

受性の低い細菌の検出を不可能にしていた原因と考えられた。

2) 適切な検体採取法, 適切な培養法による, 産科婦人科感染性疾患における臨床検体からの *P. bivia* の分離頻度は, 前期破水では40例中13例 (32.5%), 産褥子宮内膜炎では20例中8例 (40.0%), 子宮留膿症では50例中20例 (40.0%), 重症骨盤腹膜炎では15症例中6例 (40.0%), 細菌性腔症では35例中6例 (17.1%) であった。

3) 産科婦人科領域細菌感染症では, 疾患により原因菌に特徴があるが, 好気性菌では, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* などが, 嫌気性菌では, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *P. bivia*, *Prevotella disiens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Mobiluncus* spp. などが, 重要な原因菌となっていて, しかも好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染であった。

4) 今回, 臨床材料から分離された *P. bivia* のうち59株の産科婦人科領域における常用抗菌剤に対する薬剤感受性を検討したところ, MIC<sub>90</sub> 値では, CLDM の 0.78 μg/ml が最も優れ, 次いで, MTN の 3.13 μg/ml, CP の 6.25 μg/ml, CMZ の 6.25 μg/ml, FMOX の 12.5 μg/ml, OFLX の 12.5 μg/ml の順に良好な抗菌力を示した。

5) *P. bivia* は, 正常女性の腔内常在菌の一つであるが, 単独で検出されたり, 単独で病原性を発揮している可能性は低く, 子宮留膿症や実験動物の子宮留膿症モデルの結果がそれを支持していた。*P. bivia* は, *E. coli*, *S. agalactiae* などの好気性菌との複数菌感染で, 膿瘍を形成し, その病原性が上昇するものと考えられた。

6) *P. bivia* は, 正常月経周期を有する婦人では, 黄体期よりむしろ卵胞期に有意に検出されたことから, 増殖にあたり, エストロゲンの影響を受けている可能性があり, 今回の子宮留膿症の実験動物モデルを用いた検討結果はそれを支持するものであった。

以上, 産科婦人科領域における嫌気性菌, 特に *P. bivia* の臨床的含蓄を明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 三嶋廣繁は, これまで検出率の低かった嫌気性菌, 特に *P. bivia* の産科婦人科領域における臨床的意義を明らかにした。本研究の成果により, 産科婦人科領域細菌感染症の原因菌の正確な概要が明らかになり, その治療にあたり, 一つの指針になるものが得られたと考えられ, これらの研究成果は, 今後の産科婦人科領域細菌感染症の治療に少なからず貢献するものである。

[主論文公表誌]

産科婦人科領域における嫌気性菌, 特に *Prevotella bivia* についての臨床的意義に関する研究

岐阜大医紀 42 (2) : 掲載予定 1994.