

いわゆる嫌気性菌が関与する感染症に関する最近の話題

岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野

渡邊 邦友

Key words: Nanaerobe, *Bacteroides* bacteremia, non-sporeforming anaerobes, *Atopobium vaginae*, clostridial gas gangrene, Lemiere's syndrome

はじめに

感染症の領域では、多薬剤耐性菌、新興感染症、再興感染症、院内感染、バイオテロリズム、ワクチン、プロバイオティックス、プレバイオティックスなど様々の微生物に関する話題があふれている。嫌気性菌についての話題も少なくない。20世紀の後半は無芽胞嫌気性菌と有芽胞嫌気性菌の病原的意義と生理的役割に関する研究が大きく進展した時代であった。

嫌気性菌に関する情報は飛躍的に増加し、それに伴いこれまでの“常識”といったものも少しずつ変化しつつある。ここでは、嫌気性菌に関するここ10年間の新しい情報の中から、筆者が選んだ以下の医学的に重要性が高いと考えた6つの話題について、簡単に紹介する。

1. *Bacteroides* は酸素を利用できる Nanaerobe
2. 無芽胞嫌気性菌の細菌名の劇的な変化
3. 嫌気性菌血症は血液培養陽性検体の0.5%~13%
4. リバイバル感染症の Lemiere's syndrome
5. *Atopobium vaginae* は細菌性膣症関連細菌
6. PLC 接種数分後にできる血管内凝塊

1. *Bacteroides* は酸素を利用できる Nanaerobe

嫌気性培養が日常的に行われなかったころ、細菌は発育における酸素の要求性により嫌気性菌 (Anaerobe) と好気性菌 (Aerobe) に大別されていた。今日のように、嫌気性培養、炭酸ガス培養、微好気性培養が日常的に行われるようになった今日では、偏性嫌気性菌 (obligate Anaerobe)、微好気性菌 (Microaerophilic bacteria)、通性 (嫌気性) 菌 (facultative bacteria)、そして偏性好気性菌 (strict Aerobe) とより詳細に分類されるようになった。Pasteur によって発見された偏性嫌気性菌は“酸素がその発育に有害に作用する細菌、酸素存在下では増殖できない細菌”とお

おむね定義されてきたが、実際には酸素に対する態度は極めて複雑であり、多様性があることは知られている。近年、偏性嫌気性菌の遺伝学を基にした生理学的な研究で、この領域に新展開が見られた。

いわゆる偏性嫌気性菌の構成員で、ヒトの病原菌として重要な *Bacteroides fragilis* を含む *Bacteroides* の菌種の多くは、大気環境下である程度の期間生存可能であることがわかっていた。また、酸素の吹き込み試験でも菌数の低下がなく数時間耐えることができる¹⁾。*Bacteroides* は酸素存在下では増殖できないが、catalase, Superoxide dismutase などの酵素を用いた酸素解毒能力を有しているため、通性菌などの増殖によって嫌気性菌の増殖可能な状態まで酸素が消費されるまで生存し、その時に増殖を開始すると説明されてきた。

しかし、一方で、*B. fragilis* が無菌マウスへの単独経口投与で、すなわち通性菌と同時投与なくとも腸管に定着する事実が報告されていて、好気的な腸管内になぜ *B. fragilis* が定着できるのかとの疑問があり、その理由は明快に説明することができていなかった。今回の発見により、*B. fragilis* は溶存酸素量 5mM 以上の環境では生育不能である細菌であること、*B. fragilis* がナノモルレベルの酸素環境下で、酸素を積極的に利用し、エネルギーを獲得する能力があるということが明らかにされた²⁾。*Bacteroides* は、溶存酸素が 5mM 以下となると増殖を開始するというものであり、このことはこれまで私たちが使ってきた偏性嫌気性菌 (obligate Anaerobe)、微好気性菌 (Microaerophilic bacteria)、通性 (嫌気性) 菌 (facultative bacteria)、そして偏性好気性菌 (strict Aerobe) 細菌の分類がすでに適切でない用語であることを示している。

2. 無芽胞嫌気性菌の細菌名の劇的な変化

嫌気性菌の分類の再編が進み、新しい属の提案、新しい菌種の提案が右肩上がりに増加している。近年の分類と命名の変化を踏まえて、これまで臨床細菌学的に極めて重要とされてきた嫌気性菌の菌種と新規に記

別刷請求先：(〒501-1194) 岐阜市柳戸1-1

岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野
渡邊 邦友

載された菌種名で医学的に、特に感染症の関連菌として重要と考えられる菌種をTable 1~3に紹介しておく。

Bacteroides, *Prevotella* とともに化膿性複数菌感染症からの3大分離菌のひとつである嫌気性球菌群の菌種名の変更に特に注意する必要がある。嫌気性球菌群は、これまで乳酸を主要産物とする *Streptococcus* とそれ以外のものに大別されていた。そのうち *Streptococcus* に変化が見られた。乳酸を主要産物とする *Streptococcus* は同定用メトロニダゾールディスクで耐性と判定される球菌で、同定用メトロニダゾールディスクで感受性となる真の偏性嫌気性菌ではない。しかし、その発育上の特徴から便宜的に嫌気性菌として扱われることが多い。この *Streptococcus* の分類が再編成され、新属 *Atopobium* が登場した。*Atopobium* は、*Streptococcus parvulus*, 嫌気性グラム陽性桿菌の *Lactobacillus minutus* そしてある種の *Eubacterium* が、すなわち球菌として分類されていた菌種と桿菌として分類されていた菌種が再分類により併合されて、新規に置かれた属である。グラム陽性桿菌に含まれることになった。新属 *Atopobium* には、*Atopobium vaginae* という婦人科領域の化膿性感染症から分離され、また細菌性膣症との関連で話題になっている菌種が加わっている点でも医学的に重要性が高い^{3)~5)}。

次の大きな変更点は、*Peptococcus* と *Peptostreptococcus* という2つのこれまでわれわれが慣れ親しんできた嫌気性球菌群を代表する属名の存在感が極めて小さくなったことである。*Peptococcus* に含まれていた多くの菌種が *Peptostreptococcus* に再分類されてから既に久しい。今では、*Peptococcus* には、臨床材料からの分離が極めて稀とされる *Peptococcus niger* が残るのみであり、*Peptococcus* は臨床材料からはほとんど出ない嫌気性球菌の属名となった。さらに、近年、*Peptostreptococcus* の再編の結果、*Peptostreptococcus* には、臨床材料からの分離される頻度が比較的高い *Peptostreptococcus anaerobius* の1菌種が残り、他の菌種はすべて新規に提案された属の中に再分類された。例えば、臨床材料から分離頻度が最も高かった嫌気性球菌の *Peptostreptococcus magnus* が *Fingoldia magna* に、そして *Peptostreptococcus micros* が *Micromonas micros* に再分類された。そして、臨床材料から分離されるその他の *Peptostreptococcus* の菌種は、*Peptoniphilus* と *Anaerococcus* のいずれかに再分類された。*Peptoniphilus asaccharolyticus* や *Anaerococcus prevotii* などである^{6)~8)}。論文にも新しい細菌名が使われるようになっていたので、感染症を専門とする者は、このような細菌名の変化にも対応していく必要がある。

3. 嫌気性菌血症は血液培養陽性検体の0.5%~13%

嫌気性菌血症の頻度は、施設に訪れる患者の背景の違い、医師の嫌気性菌血症に対する考え方、そして施設にある検査室の細菌学的検査能力に左右される。これまでの研究報告を見ると、嫌気性菌血症は血液培養陽性検体の0.5%~13%の幅広い範囲にあることからわかる^{9)~12)}。近年の嫌気性菌血症に関する論文をいくつか紹介して、嫌気性菌による菌血症の重要性についてまとめる。

Peraino らは、市中病院を場とした嫌気性菌血症の頻度と臨床的意義について検討した¹³⁾。Bactec NR660 血液培養システムを用いての採血量 20mLでの検討結果であった。1991年の35床の病院での7,397件の培養中、菌血症のエピソードの合計は771件で、そのうちの569件(7.7%)が真の培養陽性であった。569件中35件から嫌気性菌が回収され、分離株数にして48株、患者数にして20名となる。20名中16名は、臨床的意味のある嫌気性菌血症と判断されていて、そのうち7名が致命的経過をとっていた。血液培養結果を受け取った医師が、その結果に基づいて抗菌剤変更を実施した症例は16例中9例(56%)であった。また、侵入門戸は16症例中5例で不明であった。侵入門戸不明は、検査を実施せずとも、臨床的に嫌気性菌血症の原因菌を推定できるとする一部の臨床家の考えに対する反証であると主張している。特に、この論文の著者は嫌気性菌陽性の結果が出た時、活性ある抗菌薬剤が投与されていたのは半数のみと少なかった点を重要視している。また、Salonen らも嫌気性菌血症の頻度および嫌気性菌血症であることを知らされた医師の対応、そして、医師の対応による患者予後の違いについて解析し、嫌気性菌血液培養の結果を無視すると患者にとって良くない結果をもたらすと指摘し、嫌気性菌の臨床的重要性を主張している¹⁴⁾。Salonen は1991~1996年の6年間で経験したTurku大学(Finland)での81例の嫌気性菌血症(全血液培養陽性の4%)の解析結果をまとめている。入院1,000に対し0.18の割合であった。臨床的意義のあった菌血症57例を詳しく解析すると、培養陽性が判明した時にすでに適切な抗菌薬が投与されていた群(28例)での死亡率は18%、培養結果判明時に抗菌力のない抗菌薬が投与されていて、培養陽性確認の時点で、嫌気性菌に抗菌力のある抗菌薬に変更された群(18例)での死亡率は17%、そして培養陽性判明時に抗菌力のない抗菌薬が投与されておりながら、培養陽性判明後でも抗菌薬の変更が行われなかった群(11例)での患者の死亡率は55%という結果であった。嫌気性菌に対して有効な抗菌薬を使用することの重要性を強く主張している。この研究でも、嫌気性菌血症例の半数で、臨床医がエ

Table 1 臨床細菌学的に重要な嫌気性無芽胞グラム陰性桿菌

<i>Leptotrichia</i>	<i>Porphyromonas</i> (← <i>Bacteroides</i>)
<i>L. buccalis</i>	<i>P. asaccharolytica</i>
<i>L. honkongensis</i>	<i>P. levii</i>
<i>L. goodfellowii</i>	<i>P. endodontalis</i>
<i>L. hofstadii</i>	<i>P. gingivalis</i>
<i>L. shahii</i>	<i>P. uenonis</i>
<i>L. trevisanii</i>	<i>Tissierella</i> (← <i>Bacteroides</i>)
<i>L. wadei</i>	<i>T. praeacuta</i>
<i>Sneathia</i>	<i>T. hastiforme</i> (← <i>Clostridium hastiforme</i>)
<i>S. sanguinegens</i>	<i>Alistipes</i> (← <i>Bacteroides</i>)
(← <i>Leptotrichia sanguinegens</i>)	<i>A. putredinis</i> (← <i>Bacteroides putredinis</i>)
<i>S. amnionii</i> (← <i>Leptotrichia amnionii</i>)	<i>A. finegoldii</i>
<i>Fusobacterium</i>	<i>Bilophila</i>
<i>F. nucleatum</i>	<i>B. wadsworthia</i>
<i>F. mortiferum</i>	<i>Dialister</i> (← <i>Bacteroides</i>)
<i>F. varium</i>	<i>D. pneumosintes</i> (← <i>B. pneumosintes</i>)
<i>F. necrophorum</i>	<i>D. invisus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Campylobacter</i>
<i>B. fragilis</i>	<i>C. gracilis</i> (← <i>B. gracilis</i>)
<i>B. thetaiotaomicron</i>	<i>C. hominis</i>
<i>B. nordii</i>	<i>Sutterella</i>
<i>B. salyeriae</i>	<i>S. wadsworthensis</i> (← <i>B. gracilis</i>)
<i>B. ovatus</i>	" <i>Bacteroides</i> "
<i>B. uniformis</i>	" <i>B. capillosus</i> "
<i>B. vulgatus</i>	" <i>B. ureolyticus</i> "
<i>B. distasonis</i>	<i>Desulfovibrio</i>
<i>B. eggerthii</i>	<i>D. desulfuricans</i>
<i>Prevotella</i> (← <i>Bacteroides</i>)	<i>D. fairfieldensis</i>
Pigmented species	<i>D. piger</i> (← <i>Desulfomonas pigra</i>)
<i>P. intermedia</i>	<i>Anaerobiospirillum</i>
<i>P. corporis</i>	<i>A. succiniproducens</i>
<i>P. nigrescens</i>	<i>A. thomasi</i>
<i>P. pallens</i>	<i>Campylobacter</i>
<i>P. melaninogenica</i>	<i>C. rectus</i> (← <i>Wollinella recta</i>)
<i>P. loescheii</i>	<i>C. curvus</i> (← <i>Wollinella curva</i>)
<i>P. denticola</i>	
Nonpigmented species	
<i>P. buccae</i>	
<i>P. oris</i>	
<i>P. oralis</i>	
<i>P. bivia</i>	
<i>P. disiens</i>	

ンピリックセラピーで選択していた抗菌薬が、原因菌であった嫌気性菌をカバーできていなかったことは憂慮すべき点であると指摘している。Nguyenらは、*Bacteroides* 菌血症の患者128名を対象とした前向きが多施設研究で、*Bacteroides* 菌血症の患者の転帰は血液由来の分離菌と血液以外の感染部位からの分離菌の薬剤感受性試験の結果とよく相関するという結論を導いている¹⁵⁾。転帰は、30日後の死亡率、臨床効果（治療と失敗）、細菌学的効果（菌の消失と菌の存続）の3点で、総合的に判定している。*Bacteroides* 菌血症患者に試験管内で効果のない抗菌薬を投与された場合の患者の死亡率は45%で、効果のある抗菌薬を投与された患者での死亡率の16%より明らかに高かった。ま

た、前者での臨床効果有効率は18%と細菌の消失率58%は、後者での臨床効果有効率78%と細菌消失率88%との間で、推計学的に有意な差が認められている。すなわち、*Bacteroides* 菌血症に向けられた抗菌薬の*in vitro*での抗菌力の程度は、その患者の転帰を正しく予言でき、そのSpecificityは97%、positive predictive valueは82%であった。血液から*Bacteroides*が分離された患者に対して、その感受性試験の実施が治療上極めて有用であることのエビデンスが示され、分離菌の薬剤感受性試験が患者の治療方針を決定する場合に重要な意味をもつことを示している。

イタリアの嫌気性菌研究グループが行った多施設での嫌気性菌血症についての研究結果は、血液からの嫌

Table 2 臨床細菌学的に重要な無芽胞グラム陽性桿菌

<i>Propionibacterium</i>	<i>Varibaculum</i>
<i>P. acnes</i>	<i>V. cambriensis</i>
<i>P. granulosum</i>	<i>Mobiluncus</i>
<i>P. avium</i>	<i>M. mulieris</i>
<i>P. propionicum</i> (← <i>Arachnia propionica</i>)	<i>M. curtisii</i>
<i>Bulleidea</i>	<i>Mogibacterium</i> (← <i>Eubacterium</i>)
<i>B. extracta</i>	<i>M. timidum</i> (← <i>Eubacterium timidum</i>)
<i>B. moorei</i>	<i>M. vescum</i>
<i>Collinsella</i> (← <i>Eubacterium</i>)	<i>M. diversum</i>
<i>C. aerofaciens</i>	<i>M. neglectum</i>
<i>Olsenella</i>	<i>M. pumilum</i>
<i>O. uli</i> (← <i>Lactobacillus uli</i>)	<i>Eubacterium</i>
<i>O. profusa</i>	<i>E. sulci</i> (← <i>Fusobacterium sulci</i>)
<i>Atopobium</i>	<i>E. saburreum</i>
(← <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Eubacterium</i>)	<i>E. yurii</i>
<i>A. minutum</i> (← <i>Lactobacillus minutus</i>)	<i>E. minutum</i>
<i>A. vaginae</i>	<i>E. nodatum</i>
<i>A. rimae</i> (← <i>Lactobacillus rimae</i>)	<i>E. saphenum</i>
<i>A. parvulum</i> (← <i>Streptococcus parvulum</i>)	<i>E. brachy</i>
<i>A. fossor</i> (← <i>Eubacterium fossor</i>)	<i>Filifactor</i>
<i>Actinomyces</i>	<i>F. alocis</i> (← <i>Fusobacterium alocis</i>)
Classical Actinomyces	<i>Pseudoramibacter</i> (← <i>Eubacterium</i>)
<i>A. israelii</i>	<i>P. alactolyticus</i>
<i>A. meyeri</i>	<i>Eggerthella</i>
<i>A. odontolyticus</i>	<i>E. lenta</i> (← <i>Eubacterium lentum</i>)
<i>A. naeslundii</i> ,	<i>E. sinensis</i>
<i>A. viscosus</i>	<i>E. hongkongensis</i>
Newly described Actinomyces	<i>Slackia</i>
<i>A. turicensis</i>	<i>S. exigua</i> (← <i>Eubacterium exiguum</i>)
<i>A. europaeus</i>	<i>S. heliotrinreducens</i>
<i>A. funkei</i>	(← <i>Peptostreptococcus heliotrinreducens</i>)
<i>A. georgiae</i>	
<i>A. gerensceriae</i>	
<i>A. graevenitzii</i>	
<i>A. houstonensis</i>	
<i>A. neuii</i> ssp. <i>neuii</i>	
<i>A. neuii</i> ssp. <i>anitratus</i>	
<i>A. urogenitalis</i>	
<i>A. radingae</i>	
<i>A. radidentis</i>	
<i>A. hongkongensis</i>	
<i>A. cardiffensis</i>	
<i>A. oricola</i>	
<i>A. nasicola</i>	
<i>A. urinale</i>	

気性菌分離率に最も大きな影響を与える因子は病院環境であることを示している¹⁶⁾。1991年7月～1992年6月までの1年間の検討で、ベッド数が300から2500までの14施設がこの研究に参加した。血液培養の解析対象は53,788であった。各病院の検体数は最低3,167から最高10,273の間に分布している。2本以上のカルチャーボトルが培養陽性の場合に真の培養陽性と判断し、施設間の方法論のばらつきを調整している。血液培養法に関しては、BACTEC(NR730, 660, 860; BD)を採用している施設が多かったが、Bact-Alert (Organon Technika), Signal (Unipath), BCB

(Roche)を採用している施設もあった。血液培養陽性は6,378で、そのうち12%が真の陽性であった。4%に嫌気性菌が関係しており、分離菌は嫌気性グラム陰性菌が132株(52%)、嫌気性グラム陽性菌が123株(48%)であった。この研究で明らかになった特に重要な点は、血液培養における嫌気性菌分離陽性率に影響する最も重要な因子が病院環境の違いと考えられた点である。14施設の病院の嫌気性菌血液培養陽性率は、最低の0.5%から最高の9.6%の範囲にあった。詳細を見ると、Naplesにある最大級感染症病院3施設では、血液培養での細菌陽性率が17.5%と参加施設

Table 3 臨床細菌学的に重要な嫌気性球菌

Ruminococcus
<i>R. productus</i>
(← <i>Peptostreptococcus productus</i>)
Streptococcus
<i>S. intermedius</i>
<i>S. constellatus</i>
Gemella
<i>G. morbillorum</i>
(← <i>Streptococcus morbillorum</i>)
Peptoniphilus (=Schleiferella ← <i>Peptostreptococcus</i>)
<i>P. asaccharolyticus</i>
(← <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>)
<i>P. indolicus</i> (← <i>Peptostreptococcus indolicus</i>)
<i>P. harei</i> (← <i>Peptostreptococcus harei</i>)
<i>P. lacrimalis</i> (← <i>Peptostreptococcus lacrimalis</i>)
Anaerococcus (← <i>Peptostreptococcus</i>)
<i>A. hydrogenalis</i>
(← <i>Peptostreptococcus hydrogenalis</i>)
<i>A. prevotii</i> (← <i>Peptostreptococcus prevotii</i>)
<i>A. tetradius</i> (← <i>Peptostreptococcus tetradius</i>)
<i>A. lactolyticus</i>
(← <i>Peptostreptococcus lactolyticus</i>)
<i>A. vaginalis</i>
(← <i>Peptostreptococcus vaginalis</i>)
Peptoniphilus
<i>P. ivorii</i>
(← <i>Peptostreptococcus ivorii</i>)
Peptostreptococcus
<i>P. anaerobius</i>
Peptococcus
<i>P. niger</i>
Finegoldia (← <i>Peptostreptococcus</i>)
<i>F. magna</i> (← <i>Peptostreptococcus magnus</i>)
Micromonas (← <i>Peptostreptococcus</i>)
<i>M. micros</i> (← <i>Peptostreptococcus micros</i>)
Staphylococcus
<i>S. saccharolyticus</i>
Veillonella
<i>V. atypica</i>
<i>V. parvula</i>
<i>V. montpellierensis</i>
Megasphaera
<i>M. micromuciformis</i>

設で最も高値を示していたにもかかわらず、嫌気性菌陽性率はたったの0.5%と参加施設中最低であった。これとは対照的に、嫌気性菌陽性率が9.6%と最高値を示していたBolzanoの病院では、血液培養での細菌陽性率は3.2%と低率であった。また、Milanの病院では、全体の血液培養細菌陽性率と嫌気性菌陽性率がそれぞれ8.6%、7.3%と類似していた。その他の施設では、血液培養の細菌陽性率が12.7%から21.3%に、嫌気性菌陽性率は2.3%から5.8%に分布していた。嫌気性カルチャーボトルを患者の病態に応じて追加するという選択的使用を安易に採用することは問題で、個々の病院環境を十分に考慮に入れた上での思慮深い

血液培養検査の実施が重要であると考えられる。

この研究結果の詳細を見ると、*B. fragilis group* が分離菌全体の34.5%で、*B. fragilis group* 以外の無芽胞桿菌が29.4%であった。*Prevotella spp.* が多く分離されており、複数菌血症が少なくなかった。最高で33.3%、次いで18.5%、8%に複数菌血症が存在した施設があった。内科病棟での血液培養陽性率は外科病棟でのそれより有意に高い結果が得られており、血液培養における嫌気性菌の分離率は嫌気性菌が常在する粘膜部位の医原的損傷と関連することが多い外科領域で高いとされる常識とは異なった結果であったが、その原因を内科医と外科医の細菌検査室の利用の仕方の違い、さらには抗菌薬治療法に対する態度の違いを指摘している。

ところで、この論文では、内科病棟で血液からの*Fusobacterium spp.* の分離率が高かった点が注目される。*Bacteroides* 以外の嫌気性グラム陰性桿菌が血液培養で検出されることは極めて希であるとする医師が依然多い。また、*Bacteroides* 以外の嫌気性グラム陰性桿菌なら治療上問題はないと考えるふしがある。しかし、*Prevotella* や*Fusobacterium* にも注意を払う必要がある。*Prevotella* には、*Bacteroides* と同様β-ラクタマーゼを産生する菌種・菌株が増加していることが多方面で指摘されている。そして、わが国の川村らの研究では、*Fusobacterium* が臨床医師の予想以上に臨床材料から高頻度に分離されることが明らかになっている¹⁷⁾。さらに、*Fusobacterium* 菌血症の増加傾向を支持するHenryらの研究論文がある。彼らは、Boston city hospitalでの5年間の*Fusobacterium spp.* による菌血症と診断された26名の患者について整理した¹⁸⁾。それによると、*Fusobacterium spp.* による菌血症は、この期間の菌血症全体の0.9%に相当していた。若い成人と60歳以上の大人に見られ、子供では見られなかった。26名中16名(62%)は、この菌単独の菌血症で、残りの10名は他の菌との複数菌血症であった。産道、上気道、口腔、下気道感染に引き続いたものであった。最初侵入門戸不明とされた5例のうち3例は、後に口腔、咽頭における病巣の存在が確認され、1例は肝臓に病巣の存在が確認されている。全体の23%にあたる6名でショックが見られており、6名のうち4名は*Fusobacterium* 単独分離例であった。全体の12%にあたる3名が死亡しており、3人とも60歳以上であった。侵入門戸が不明の*Fusobacterium* 菌血症が見られた場合には、口腔、上気道などに膿瘍がないか精査する必要があると指摘している点に注意したい。*Fusobacterium* による菌血症は産褥後に見られることがあるが、このような場合には重症例はなかったと報告されている。

4. リバイバル感染症の Lemierre's syndrome

Fusobacterium necrophorum は、口腔咽頭部、消化管に常在する嫌気性グラム陰性桿菌である。この *F. necrophorum* は、ロイコシジンなどの病原因子を有し、種々の感染症を惹起する。*F. necrophorum* が原因となる症候群を総称し“Necrobacillosis”ということばが使われる。Lemierre's syndrome も Necrobacillosis の一つである。

Chapman らは 2004 年 Lancet に“A life-threatening sore throat”と題する Lemierre's syndrome の一例を報告した¹⁹⁾。Lemierre's syndrome とは、傍咽頭間隙の化膿、菌血症、内頸静脈の肺血性血栓症とそれに続発する転移性の膿瘍を伴う急性の口腔咽頭部の感染症であり、*F. necrophorum* が原因となることが多い。若年青年によく見られる病気として知られている。抗生物質がなかった 1936 年に、パリの Claude Bernard Hospital の細菌学者 Andre Lemierre が Lancet の総説の中にまとめた 20 例中 18 例は死亡例であった。近年、この Lemierre's syndrome が戻ってきたというものである。Garimella らも、“Meningitis due to *Fusobacterium necrophorum* in an adult”と題するアルコール中毒症患者の中耳炎に続発して起こった致死的な Necrobacillosis の症例を報告した²⁰⁾。この症例はメトロニダゾールとペニシリンによる治療に反応しなかった。英国でも、この症候群の増加についての見解を発表している。

F. necrophorum は、マクロライド系の抗菌薬には自然耐性だが、クリンダマイシンやβ-ラクタム薬などの抗菌薬には感受性であり、迅速な診断と適切な抗菌薬の適切な使用があれば大きな問題はない。しかし、若い世代の医師には、抗菌薬以前に報告されたこの Lemiere 症候群の名称さえ知らない者が見受けられること、また知っていてもその嫌気性菌検査の不備が問題となっている。また、最近の欧米の論文に、近年のウイルス性感染症に対する抗菌薬の使用の制限をするような記載があるガイドラインの作成が、この症候群の増加の背景にあるのではと考察しているものがあるので、日本でも今後注意すべきである。

5. *Atopobium vaginae* は細菌性陰症関連細菌

細菌性陰症は、細菌叢の異常によって起こる症候群であると考えられている。健常人の膣では優勢を占める *Lactobacillus crispatus* などの過酸化水素産生 *Lactobacillus* spp. が著しく減少し、*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., 嫌気性球菌群などのいわゆる細菌性陰症関連微生物が目立つようになる。細菌性陰症関連微生物は骨盤炎症性疾患関連微生物と一致することがわかっている。

近年細菌性陰症関連微生物として新規に *A. vaginae*

が加わった。*A. vaginae* は、1999 年に、Rodriguez JM らにより記載された *Atopobium* の新種である。近年、*A. vaginae* が卵管卵巣膿瘍から分離されることが初めて報告され、この菌種の生態学と病原性について討論された。ごく最近、Ferris MJ らは、分子生物学的手法を用いて、*A. vaginae* が、細菌性陰症関連微生物である可能性が高いとする論文を発表した²¹⁾。*A. vaginae* と同定されたバンドは、異常人では 22 名中 12 名に見られたが、正常人では 24 名中 2 名にしか見られなかった。この菌種はメトロニダゾールに耐性である。細菌性陰症の治療薬として、日本ではクロラムフェニコールの錠剤が汎用されている。欧米ではメトロニダゾールの局所療法が選択される欧米では、このメトロニダゾール治療に抵抗する症例で、本菌種が重要な役割を演じている可能性があるらしい。

6. PLC 接種数分後にできる血管内凝塊

Clostridium perfringens は土壌あるいは下部消化管（糞便）に存在し、土壌中の *C. perfringens* により外因性のガス壊疽が、下部消化管の *C. perfringens* により内因性のガス壊疽が発症する。ガス壊疽は、電撃性の壊死性感染症で、外傷や手術が契機となり 6 時間程度で成立してしまう。急激な筋肉壊死の進展が特徴的で、その進展速度は数 cm/時ともいわれる。しかも、約半数の症例でショック・腎不全が見られ、そのうちの 40% は致死経過をとるとされる。救命のためにしばしば四肢の切断が余儀なく選択される疾病である。近年、四肢の切断を回避できるより進歩的な治療法の開発が模索されている。そのためにはガス壊疽におけるショックと臓器不全の機序 Haemodynamic collapse および組織壊死の機序の本体についての解明が必要であった。

ガス壊疽のショックの原因は *C. perfringens* の産生する PFO (perfringolysin O) と PLC (Phospholipase C) であるとされてきた。PFO は、Pneumolysin や Strep-tolysin O と同様に Cholesterol-binding cytolysin に分類される。赤血球を破壊し、血小板や白血球にも細胞毒性を発揮する。動物に全身的に投与された場合、PLC は心筋の収縮を直接抑制し、心拍出量の低下や低血圧を引き起こす。PFO は全身血管抵抗性の減少、心拍出量の増加および血管抵抗性の減弱を起こす。ガス壊疽でのショックの本体は、マクロファージを介しての炎症性サイトカインの産生に負うところが大きいエンドトキシンショックとは根本的に異なっている。

近年、PLC や PFO といった毒素を実験動物の筋肉内で直接的に作用させた場合に局所での血流低下が起こること、その原因が血球の凝集によることが明らかにされている。局所の血管の収縮ではないのである。毒素接種数分後には血管内に凝塊が見られていること

が、特殊ビデオ撮影で明らかになっている。血小板と白血球の凝集様式としてP-Selectin結合による凝集と血小板—フィブリノーゲン受容体による凝集があることが知られている。ガス壊疽で見られる凝集はGlycoprotein (GP) IIIb IIIa (CD41/CD61) が関与する凝集であることが明らかにされた。血小板活性化によりGP IIa IIIb受容体が出現し、血栓形成へと進んでいく。初期には活性化した血小板 (P-Selectin陽性) がつくる凝集物とその主体であるが、後期には血小板、フィブリンおよび好中球の凝集物とその主体となる。ガス壊疽の検体の塗抹標本における、病巣での炎症細胞の欠如は、単にPLCによる好中球の膜の破壊のみによるのではなく、血管内での炎症性細胞の凝集により、炎症性細胞の血管外への遊出が抑制されたことによると説明できるのである。この新事実の発見は、抗血小板療法の可能性を示唆するもので、現在その方向での研究がさらに進められている²²⁾²³⁾。

おわりに

今日臨床的に最も注目されている嫌気性菌に*Clostridium difficile*がある。故上野一恵岐阜大学名誉教授は日本における本菌の臨床細菌学的な研究の草分けであった。欧米では20年以上前から問題になっていた菌である。そして、今、重症の*C. difficile*症の増加傾向、再燃再発例の増加が問題となっている。本症の迅速診断に必須であるトキシンBの簡便検出法がないことが問題であり、その迅速な対応が求められている。また、欧米では医療経済学的な観点から、ワクチンを用いた*C. difficile*の予防に関する研究が展開している²⁴⁾。第70回日本感染症学会総会の教育講演で加藤はる氏が*C. difficile*についての教育講演を行ったので、ここでは詳細を割愛した。

また、嫌気性菌のいくつかの菌種、菌群が、今原因不明の疾患との関連で注目されている。主に日本で展開しているものに*Propionibacterium acnes*とSarcoidosisの関係、*Fusobacterium varium*と炎症性腸疾患との関係に関する研究などがある^{25)~27)}。

人と共生する日和見的病原菌性を示す嫌気性菌の本体とそれらの健康疾病における役割についての研究をさらに展開させる必要がある。

文 献

- 1) Takeuchi T, Kato N, Watanabe K, Morimoto K : Mechanism of oxidative DNA damage induction in a strict anaerobe *Prevotella melaninogenica*. FEMS Microbiol. Lett 2000 ; 192 : 133—8.
- 2) Anthony D, Malamy MM : The strict anaerobe *Bacteroides fragilis* grows in and benefits from nanomolar concentrations of oxygen. Nature 2004 ; 427 (29) : 441—4.

- 3) Collins MD, Wallbanks S : Comparative sequence analyses of the 16S rRNA genes of *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimae* and *Streptococcus parvulus* : proposal for the creation of a new genus *Atopobium*. FEMS Microbiol Lett 1992 ; 74 (2~3) : 235—40.
- 4) Geissdorfer W, Bohmer C, Pelz K, Schoerner C, Frobenius W, Bogdan C : Tuboovarian abscess caused by *Atopobium vaginae* following transvaginal oocyte recovery. J Clin Microbiol 2003 ; 41 (6) : 2788—90.
- 5) Rodriguez JM, Collins MD, Sjoden B, Falsen E : Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina : description of *Atopobium vaginae* sp. nov. Int J Syst Bacteriol 1999 ; 49 (4) : 1573—6.
- 6) Murdoch DA, Shah HN : Reclassification of *Peptostreptococcus magnus* (Prevot 1933) Holdeman and Moore 1972 as *Finegoldia magna* comb.nov. and *Peptostreptococcus micros* (Prevot 1933) Smith 1957 as *Micromonas micros* comb. Nov. Anaerobe 5 : 555—9.
- 7) Ezaki T, Kawamura Y, Li N, Li Z-Y, Zhao L, Shu S-E : Proposal of the genera *Anaerococcus* gen.nov., *Peptoniphilus* gen. nov., and *Gallicola* gen.nov. for members of the genus *Peptostreptococcus*. Int J Syst Evol Microbiol 2001 ; 51 : 1521—8.
- 8) Jousimies-Somer H, Summanen P, Citron DM, Baron EJ, Wexler HM, Finegold SM : Wasworth-KTL Anaerobic Bacteriology Manual Sixth Edition, Star Publishing. Co., California 2002 ; .
- 9) Dorsher CW, Rosenblatt JE, Wilson WR, Ilstrup DM, Anaerobic bacteremia : decreasing rate over 15 year period. Rev Infect Dis 1991 ; 13 : 633—6.
- 10) Kellogg BA, Bankert DA, Manzella JP, Parsey KS, Scott SL, Cavanaugh SH : Clinical comparison of Isolator and thiol broth with ESP aerobic and anaerobic bottle for recovery of pathogens from blood. J Clin Microbiol 1994 ; 32 : 2050—5.
- 11) Cockerill III FR, Hughers JG, Vetter EA, Mueller R, Weaver AL, Ilstrup DM, et al. : Analysis of 281, 797 consecutive blood cultures performed over an eight-year period : Trends in microorganisms isolated and the value of anaerobic culture of blood. Clinical Infectious Diseases 1997 ; 24 : 403—18.
- 12) Murray PR, Traynor P, Hopson D : Critical assessment of blood culture techniques : analysis of recovery of obligate and facultative anaerobes, strict aerobic bacteria, and fungi in aerobic and anaerobic blood culture bottles. J Clin Microbiol 1992 ; 30 : 1462—8.

- 13) Peraino VA, Cross SA, Goldstein JC : Incidence and clinical significance of anaerobic bacteremia in a community hospital. *Clinical Infect Diseases* 1993 ; 16 (S4) : S288—91.
- 14) Salonen JH, Eerola E, Meurman O : Clinical Significance and outcome of anaerobic bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 1998 ; 26 : 1413—7.
- 15) Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, McDermott L, Wagener MW, Harrell L, *et al.* : Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Diseases* 2000 ; 30 (6) : 870—6.
- 16) Arzese A, Trevisan R, Menozzi MG : on behalf of the Italian anaerobe study group (IASG) : Anaerobe-induced Bacteremia in Italy : A National Survey. *Clinical Infect Diseases* 1995 ; 20 (S-2) : S230—32.
- 17) 川村千鶴子, 中村敏彦, 渡邊邦友, 具森光大 : 5年間で経験した *Fusobacterium* が関与する感染症 108 例の臨床細菌学的解析. *感染症誌* 1992 ; 76 (1) : 23—31.
- 18) Henry S, DeMaria A Jr, McCabe WR : Bacteremia due to *Fusobacterium* species. *Amer J Med* 1983 ; 75 (2) : 225—31.
- 19) Chapman R, Tully A : Case report : A life-threatening sore throat. *The Lancet* 2004 ; 364 : 112.
- 20) Gerimella S, Inaparthi A, Herchline T : Case report Meningitis due to *Fusobacterium necrophorum* in a adult. *BMC Infectious Diseases* 2004 ; 4 : 24.
- 21) Ferris MJ, Maszta A, Aldridge KE, Fortenberry D, Fidel PL Jr, Martin DH : Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infectious Diseases* 2004 ; 4 : 5.
- 22) Bryant AE, Chen RY, Nagata Y, Wang Y, Lee CH, Finegold S, *et al.* : Clostridial Gas Gangrene I. Cellular and Molecular mechanisms of Microvascular Dysfunction induced by toxins of *Clostridium perfringens*. *J Infect. Diseases* 2000 ; 182 : 797—807.
- 23) Bryant AE, Chen RY, Nagata Y, Wang Y, Lee CH, Finegold S, *et al.* : Clostridial Gas Gangrene. II. Phospholipase C induced Activation of Platelet gp IIa IIIb mediates vascular occlusion and myonecrosis in *Clostridium perfringens* gas gangrene. *J Infect Diseases* 2000 ; 182 : 805—15.
- 24) Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, *et al.* : *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005 ; 128 (3) : 764—70.
- 25) Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y : Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999 ; 354 : 120—3.
- 26) Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, Nakata K, Tanaka I, *et al.* : *Propionibacterium acnes* is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2005 ; 22 : 33—42.
- 27) Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N : Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003 ; 52 : 72—83.

Topics on Anaerobic Bacteria and Anaerobic Infection

Kunitomo WATANABE

Division of Anaerobic Research, Life Science Research Center Gifu University

Considerable information has been accumulated in the field of anaerobic bacteria and anaerobic infections in the last ten years. Here we tried to briefly introduce several selected topics of clinical importance in this field: Proposal of the term “Nanaerobe”, Changes of classification and nomenclature of anaerobes, Anaerobic bacteremia, Lemierre’s syndrome as a revival anaerobic infection, *Atopobium vaginae* as Bacterial Vaginosis-associated bacteria, and new actions of the *Clostridium perfringens* toxins.

[J.J.A. Inf. D. 80 : 76~83, 2006]