

女子単純性膀胱炎における尿，尿道，膣の細菌学的検討

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）

中	嶋	久	雄
熊	本	悦	明
酒	井		茂
宮	本	慎	一
西	尾		彰

BACTERIOLOGICAL STUDY IN URINE, URETHRA
AND VAGINA OF FEMALE SIMPLE CYSTITISHisao NAKAJIMA, Yoshiaki KUMAMOTO, Shigeru SAKAI,
Shin-ichi MIYAMOTO and Akira NISHIO*From the Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Yoshiaki Kumamoto)*

We attempted to establish a causal relationship between the introital bacteria and the lower urinary tract infection. The cultures for the urethral and vaginal swab were obtained from 54 normal women and 217 patients with the lower urinary tract infection. *E. coli* was isolated in 3 women (5.6%) from the urethra and from the vagina of 54 normal women. By contrast, 217 patients with the lower urinary tract infection had significantly higher occurrence. *E. coli* was isolated in 51 patients (23.5%) from the urethra and in 65 patients (30.0%) from the vagina.

We, however, could not find any significant difference between the incidence of isolated GNR from the urethra or from the vagina in patients with and without the history of the lower urinary tract infection within last year.

緒 言

尿路感染症のなかでも尿道炎あるいは膀胱炎などの下部尿路感染症は，日常の臨床においてもっとも頻繁に遭遇する疾患でありながら，その pathogenesis については，必ずしも解明されたとは言いがたい。それは本疾患があまりに身近にあり過ぎるとともに，最近の発達した化学療法剤によりかなり容易に control でき，しかも直接致命的な病態を惹起しないという安易感があるためであろう。しかし同時に頻尿，残尿感あるいは不快感などの膀胱刺激症状が種々の治療に抵抗したり，下部尿路感染症が再々繰返され，その治療と予防に難渋することはよく経験されるところである。

尿路における感染症も他部位の場合と同様，感染菌の侵入，定着そして増殖を経て成立し，その再発およ

び予防に関して，この mechanism に対する検討がきわめて重要であると思われる。Stamey の報告以来，尿路感染菌の source として introital bacteria が注目されてきているが，今回われわれは膣内細菌について検索し，あわせて行なった尿および尿道の細菌検索結果と比較検討し，膣内細菌の意義について検討したので報告する。

方 法

I. 対 象

(1) 正常対照群：当院産婦人科不妊外来を受診した婦人のうち，過去1年間に尿路感染症の既往がなく，検尿，尿培養にて異常を認めなかった54例について検討した。これら正常対照群は全例20～30歳代の閉経前で，受診時およびその前後に抗菌剤の投与は受けてい

ない。なお後述する細菌学的検索は婦人科的諸検査および処置が施行される前に行なった。

(2)膀胱刺激症状群：1976年10月より1977年10月末まで1年間に、膀胱刺激症状を訴えて当科外来を受診した患者217例である。これらのなかには急性および慢性膀胱炎をはじめ、いわゆる urethral syndrome に至る種々の病態の下部尿路感染症が含まれている。

II. 細菌学的検討

上記の各例につき検尿、尿道 smear および尿、尿道、腔の細菌学的検討を行なった。尿は各例導尿で採取し、また尿道 smear は外尿道口より1~2cmの部分で白金耳で擦過し、これをスライドガラスに塗布した後、グラム染色し鏡検に供した。尿道の細菌学的検索は、外尿道口より1~2cmの部位を、また腔は腔口部より1~2cm内側の部分を全周に渡って滅菌綿棒でぬぐい取り、これを直接ドリガルスキー寒天培地に塗布し、37°C 24時間培養した。尿中細菌は10⁴ cfu/ml 以上を陽性とし、尿道および腔細菌培養は以上陽性とし、尿道および腔細菌培養については、寒天平板に細菌の発育が見られたものを陽性とした。

結 果

(1) 正常対照群

54例のうち尿道ないし腔より細菌が検出されたものは、15例(28%)であった。その詳細はTable 1に示したが、部位別に見ると尿道では14例(26%)、腔では13例(24%)に何らかの細菌が検出された。尿道、腔に全く細菌が検出されなかった症例は39例(72%)であった。菌種について見ると、Gram 陰性桿菌では *E. coli* が尿道、腔よりおのおの3例(5.6%)検出され、Gram 陽性球菌は尿道に8例(14.8%)、腔に7例(13.0%)が検出された。また *Candida* が尿道、腔よりおのおの3例(5.6%)検出された。

Table 1. 正常対照群の尿道、腔細菌培養

	urethra	vagina
positive	14	13
<i>E. coli</i>	3	3
Gram positive coccus	8	7
<i>Candida</i>	3	3
negative	40	41
total	54	54

(2) 膀胱刺激症状群

本群の年齢分布はTable 2のごとくで、20歳から69歳の成人に広く分布していた。受診時までに全く治療を受けていない未治療のものは123例(57%)す

に抗菌剤投与を受けている既治療例は94例(43%)であった。なお未治療例の尿所見をみると、尿中白血球が0~4コ/hpfのものが圧倒的に多く、5コ/hpf以上の所見が認められたものは32例(26%)であった。また、膀胱刺激症状群の過去の既往歴を調べたところ、166例(76.5%)はすでに何回かの膀胱刺激症状の既往を有し、このうち148例(68.2%)は年1回以上あるいは1カ月以上の長期にわたって膀胱刺激症状が持続した経験を有していた。

Table 2. 膀胱刺激症状群の年齢分布

~19	6 (3%)
20~29	38 (18%)
30~39	43 (19%)
40~49	51 (24%)
50~59	43 (19%)
60~69	28 (13%)
70~79	8 (4%)
total	217 (100%)

217例の尿、尿道、腔より検出された細菌株数およびその菌種をTable 3に示した。尿から検出されたものは44例(20.2%)から44株とまったく少なく、尿道からは81例(37.3%)から82株、腔からは108例(49.8%)から116株で、腔から検出される頻度が高かった。また1例からの平均検出株数も多かった。検出された細菌について見ると、いずれの部位においてもGram 陰性桿菌(以下GNR)が多く、尿では検出株数中91%、尿道では78%、また腔では70%を占めた。菌種では *E. coli* がもっとも多く、特に尿では著明であった。Gram 陽性球菌は尿では検出株数中9%、尿道では22%、腔では27%であった。また *Candida* は腔からのみ4例に認められた。

つぎに尿、尿道および腔からのGNR検出の有無と尿所見、尿道 smear 所見の比較を行なったのがTable 4である。尿、尿道および腔の3部位からすべてGNRが検出された28例では、尿中白血球が ≥ 5 コ/hpfのものが21例(75%)を占め、尿道 smear でもほとんどに白血球が認められた。また尿では陰性で尿道、腔からGNRが検出された31例について見ると、25例(81%)は尿所見が正常であるが、他方尿道 smear では26例(84%)に白血球が認められた。さらに腔からのみGNRの検出された20例では14例(70%)において尿道 smear 中に白血球が認められた。ちなみに3部位すべてGNR陰性であった125例では、99例(79%)に白血球が認められた。

つぎに今回行なった腔細菌検索の結果、過去1年間の

Table 3. 膀胱刺激症状群の尿，尿道，腔細菌培養

	urine	urethra	vagina
positive	44	81	108
E. coli	35 (81%)	51 (62%)	65 (56%)
Proteus spp.	3 (7%)	5 (6%)	7 (6%)
Klebsiella	2 (4%)	4 (5%)	6 (5%)
Pseudomonas		3 (4%)	2 (2%)
Enterobacter		1 (1%)	1 (1%)
Staph. epidermidis	2 (4%)	4 (5%)	9 (8%)
Streptococcus	2 (4%)	10 (12%)	15 (13%)
Gram positive coccus		4 (5%)	7 (6%)
Candida			4 (3%)
total	44 (100%)	82 (100%)	116 (100%)
negative	173	136	109
total	217	217	217

Table 4. GNR の検出と尿，尿道 smear 所見

GNR			尿中白血球				尿道 smear 白血球			
尿	尿道	腔	total	(-)	1~4	5~	(-)	1~4	5~	不明
⊕	⊕	⊕	28	4	3	21	2	3	17	6
⊕	⊕	-	3			3			3	
⊕	-	⊕	1			1		1		
⊕	-	-	8	1	2	5		2	5	1
-	⊕	⊕	31	25	3	3	4	10	16	1
-	⊕	-	1			1				
-	-	⊕	20	12	5	3	2	3	11	4
-	-	-	125	103	15	7	10	38	61	16
total			217	146	28	43	19	57	113	28

膀胱刺激症状の既往の有無との関係について Table 5 に示した。この成績から見ると膀胱刺激症状の既往と当科初診時の腔細菌検出頻度には、特に一定の関連は見出せずまた菌種別に見ても偏りは認められなかった。

Table 5. 膀胱刺激症状群の既往歴と腔細菌培養

vagina	過去1年間の膀胱刺激症状の既往	
	有	無
positive	73 (46%)	15 (50%)
E. coli	46	9
Proteus spp.	5	0
Klebsiella	5	1
Pseudomonas	2	0
Enterobacter	1	0
Staph. epidermidis	6	0
Streptococcus	7	5
Enterococcus	1	0
negative	84 (54%)	15 (50%)
total	157 (100%)	30 (100%)

考 察

冒頭にも述べたごとく、尿路感染症成立への第一歩は感染菌が尿路へ侵入することにある。従来よりその経路は血行性，リンパ行性および上行性の3経路が考

えられてきたが，現在では上行性（逆行性）侵入によるものが大多数を占めるとされ，それを示唆する成績が得られている。

感染菌が上行性に外尿道口から膀胱へ侵入することを示唆する成績としては，Corriere ら¹⁾は sulfur colloid particle を犬の外尿道口より 1.5 cm proximal の部位に塗布したところ，それが膀胱尿のなかに認められることを示している。また Furtado ら²⁾は guinea pig の外尿道口部に *Aerobacter aerogenes* を塗布したところ，やはり膀胱尿より同菌が分離されたとしている。ヒトにおける成績としては Johanning ら³⁾は女子の外尿道口部に charcoal 液を強く接触させると，それが膀胱尿に検出されることを報告している。

この経尿道的に侵入する細菌の source として，最近 vaginal bacteria が Stamey ら⁴⁾により強調されてきている。この細菌が vagina→vestibulum→urethra への移動する mechanism としては motile bacteria の場合には細菌自体の運動性によることがまず考えられるし，さらに Tein ら⁵⁾が報告している vaginal-urethrovesical reflux もその1つとして想定される。一方この経路に対して Dierauf ら⁶⁾は colloid particle を腔内に注入し，外尿道口部を密閉しても colloid particle が尿中に認められることから，腔と尿道とのリンパ行性の経路を想定している。

今回われわれは上記のような細菌侵入の mechanism を念頭において，尿，尿道，腔内細菌の検索を行ない，相互の関連性および UTI の pathogenesis における存在意義について検討を加えた。

まず泌尿器科的正常者における尿道および腔からの細菌検出状況を見ると，15例（28%）からは何らかの細菌が分離されたが，このうち pathogenic と考えら

れる GNR としては、*E. coli* のみが尿道、腔からおのおの3例(5.6%)分離された。文献的には正常女子の尿道から分離される GNR の検出頻度は報告者により相当のばらつきが見られる。西蔭⁷⁾は全く検出していないが、Cox ら⁸⁾は26.9%, Elkins ら⁹⁾は25%にもなる。この中間の頻度としては Fair ら¹⁰⁾の13%, Pfau ら¹¹⁾の9%がある。われわれの成績はやや低目であると言えよう。一方腔からの GNR の検出頻度としては Pfau ら¹¹⁾は6%, Fair ら¹⁰⁾は10%とわれわれの成績とはほぼ同じなのに対し、Elkins ら⁹⁾は25%と高頻度である。これらの成績はいずれも1回のみの検索で検討したものであるが、sequential に検索したものについて見ると、Pfau ら¹¹⁾は10例について腔、腔前庭部、尿道の各部から244検体を集め検討したところ、4例7検体(3%)に GNR を検出したが、transient な性格のものであったという。

一方膀胱刺激症状を有する群について見ると、正常婦人の場合に比べ GNR の分離頻度はかなり高い。尿道においては29%, 腔では37%に検出されたが、各部位で分離された GNR の中に占める *E. coli* の割合は尿道では80%, 腔でも80%と非常に高い。このように尿道、腔で高率に GNR が検出される原因が、細菌尿によって一時的に汚染された可能性も否定できない。しかし尿中に GNR が検出されなかった177例で尿道から GNR が検出されたものが32例(18%), また腔からは51例(29%)に検出されており、たとえ細菌尿が存在していなくとも尿道および腔における GNR の検出率は高いと判断される。ちなみに尿中から GNR が分離された40例について見ると、尿道では31例(77%), 腔では29例(73%)ときわめて高率に検出されている。

文献的には膀胱刺激症状を有する群における尿道からの GNR 検出率として、西蔭⁷⁾は外尿道口から1~2 cm の部で26~32%, 外尿道口で32%としている。また Cox ら⁸⁾は GNR を54.3%に認めている。一方腔からは西蔭⁷⁾は36%, Elkins ら⁹⁾は35%以上、Günther¹²⁾は29%に GNR を検出している。さらに Stamey¹³⁾は vaginal introitus についての GNR 生息期間を検討したところ、正常者では24%に検出されその生息期間はおよそ2週間であるのに対し、UTI 既往例では56.6%に検出され生息期間も8週間と著明に延長しているとしている。

泌尿器科の正常者に比し、膀胱刺激症状を有するものあるいは既往を持つものにおいて、外陰部の GNR の検出率が明らかに高く、したがってこれに UTI の感染菌の reservoir としての意義を認めることに肯定

的な見解を示すものが多い。しかし一方ではこれに懐疑的な報告も見られる。Cattel ら¹⁴⁾、Bruce ら¹⁵⁾は正常例の外陰部でも高率に GNR が検出されるとして、また膀胱刺激症状群を長期間 follow up した所、症状の有無と GNR の検出には関係を認めないとして批判的である。Cox ら⁸⁾、Elkins ら⁹⁾は UTI の再発には外陰部における GNR の増加だけでは説明がつかず、むしろ生体の病原菌に対する防禦機構の異常が重要であるとしている。

この点につき Motzkin¹⁶⁾ は再発性下部尿路感染症の患者では、腔あるいは尿道の粘膜の GNR に対する殺菌能が消失しているためであろうとしている。最近 Fowler ら¹⁷⁾は腔上皮細胞と *E. coli* を in vitro で incubation したところ、再発性下部尿路感染症の群では上皮細胞への *E. coli* の吸着が著明に高いとし、病原菌が腔に存在する重要な factor の1つが腔上皮細胞自体にあるのではないかとしている。

われわれは膀胱刺激症状群について、当初初診時の腔細菌培養成績と UTI 既往歴との関係につき検討したが、Table 5 に示すように特に両者を結びつけるような一定の関連性を認められなかった。

この腔内細菌の所見が永続性のものか、また一過性のものであるかがまだ断定しえない段階では、腔細菌が再発性下部尿路感染症とどのような関係をもつか断定的なことは言えない。Stamey ら¹³⁾はこの関連性を強調しているが、なお種々論議のあるところであり、今後これら症例の follow up を加えて検討して行きたい。

いずれにしろ感染菌の尿路への経路として、

anus → perineum $\begin{cases} \nearrow \text{urethra} \\ \searrow \text{vagina} \rightarrow \text{urethra} \end{cases}$

の可能性がかなり強いことはほぼ確実であろう、しかしそれを外陰部細菌叢を示標としてチェックする際には考慮しなければならないことも多い。その1つとして細菌培養の方法であるが、文献的には dilution method と direct plating method の2通り見られる。Pfau ら¹¹⁾はこの2通りの方法にはほとんど差がないと報告している。われわれは日常臨床上簡便な direct plating method を用いたが、これで十分な結果が得られると考えている。

結 語

1) 泌尿器科的に正常と思われる婦人54例の尿道、腔の細菌培養を行ない、おのおの *E. coli* を3例(5.6%)に検出した。

2) 膀胱刺激症状を有する婦人217例から GNR を

尿道では63例 (29%)，膣では80例 (37%) に検出した。

3) 膀胱刺激症状群の初診時における尿道，膣からの GNR の検出と，UTI の既往歴との間には有意な差を認めなかった。

文 献

- 1) Correiere, J. N., Jr., McClure, J. M., III and Lipschultz, L. I.: Contamination of bladder urine by urethral particles during voiding: Urethrovaginal reflux. *J. Urol.*, **107**: 399, 1972.
- 2) Furtado, D. and Garrison, D.: The distribution of aerobacter aerogenes in the urinary tract of guinea pigs following ascending routes of inoculation. *J. Urol.*, **98**: 267, 1967.
- 3) Johanning, P. W. and Marshall, V. F.: The question of urethral reflux in female patients. *J. Urol.*, **85**: 584, 1961.
- 4) Stamey, T. A.: Urinary infections. pp. 87, The Williams & Wilkins Co., 1974.
- 5) Tein, A. B. and Smith, T. R.: Vaginal-urethrovaginal reflux: Its role and treatment in recurrent cystitis. *J. Urol.*, **105**: 384, 1971.
- 6) Dierauf, L. A., Gowdey, A. C. and Mulholland, S. G.: Bacterial invasion of the urinary tract by way of the vaginal route in the rat. *Surg. Gynec. Obstet.*, **138**: 62, 1974.
- 7) 西蔭雄二：本邦女子尿道細菌叢の研究。II 女子尿道常在細菌叢の検索ならびにその菌株の拮抗作用。泌尿紀要，**6**: 251, 1960.
- 8) Cox, C. E., Lacy, S. S. and Hinman, F., Jr.: The urethra and its relationship to urinary tract infection. II. The urethral flora of the female with recurrent urinary infection. *J. Urol.*, **99**: 632, 1968.
- 9) Elkins, I. B. and Cox, C. E.: Perineal, vaginal and urethral bacteriology of young women. I. Incidence of gram-negative colonization. *J. Urol.*, **111**: 88, 1974.
- 10) Fair, W. R., Timothy, M. M., Millar, M. A. and Stamey, T. A.: Bacteriologic and hormonal observations of the urethra and vaginal vestibule in normal, premenopausal women. *J. Urol.*, **104**: 426, 1970.
- 11) Peau, A. and Sacks, T.: The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopausal woman. *J. Urol.*, **118**: 292, 1977.
- 12) Gunthert, E. A.: Infekt des unteren Harntrakts bei der Frau. *Urologe*, **10**: 231, 1971.
- 13) Stamey, T. A.: The role of introital enterobacteria in recurrent urinary infections. *J. Urol.*, **109**: 467, 1973.
- 14) Cattel, W. R., Mcsherry, M. A.: Periurethral enterobacterial carriage in pathogenesis of recurrent urinary infection. *Brit. Med. J.*, **19**: 136, 1974.
- 15) Bruce, A. W., Chadwick, P., Hassan, A. and VanCott, G. F.: Recurrent urethritis in women. *Canad. Med. Asso. J.*, **108**: 973, 1973.
- 16) Motzkin, D.: The bacteriological diagnosis and treatment of urinary tract infection. *J. Urol.*, **107**: 454, 1972.
- 17) Fowler, J. E., Jr. and Stamey, T. A.: Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VII. The role of bacterial adherence. *J. Urol.*, **117**: 472, 1977.

(1979年12月25日受付)