

ヒトと細菌の共存？

生殖医療におよぼす影響は？

私が医学生の際は、人の臓器は一部の例外を除いて無菌的であると教わりました。そして最近までの概念は私の頭の中を支配していました。

一部の例外とは口腔、鼻腔、外耳道、大腸、腔といった外界と繋がっている臓器のことを指します。その中で腔はデーデルライン桿菌という乳酸菌が多く存在しています。この菌は腔内を酸性にして他の有害な菌が増殖するのを防いでくれる（善玉菌）という認識です。そして大腸にも細菌叢が存在して善玉菌が悪玉菌による感染から守ってくれていると教わりました。

ところが、1983年に西オーストラリア大学のロビン・ウォレンとバリー・マーシャルが胃の中にヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)という強酸性でも生存可能な菌がいることを報告しました。1985年頃にはそのピロリ菌が胃炎や胃潰瘍の原因であることが分かりました。胃潰瘍は日本人に多く、胃カメラが日本で開発されてその分野では世界に先んじていたのですが、胃潰瘍はもっぱらストレスなどによる胃酸過多が原因であると考えられており、治療の主流は制酸剤でした。「えっ！あんな強酸性の環境でも生きていける菌がいるの？」と驚き、日本で発見されて欲しかったのに何でオーストラリアなのだろうか？とちょっとがっかりした記憶があります。そして1994年にピロリ菌は胃がんを引き起こす病原体であると国際がん研究機関が発表しています。今ではピロリ菌の除菌が胃炎、胃潰瘍、引いては胃がんの予防に大切な治療法になっています。2005年にロビン・ウォレンとバリー・マーシャルはノーベル医学生理学賞を受賞しました。

話しがそれてしまいましたが、一部の臓器を除いて無菌であるという概念はこの10年間でことごとく覆されて、逆に無菌の臓器なんてないという事実が分かってきました。「細菌を含めた微生物集団は私たちの体の一部であり、それには正当な理由がある。」という概念になってきました。

何故このようなことが分かってきたか、そして以前は分からなかったのでしょうか？

従来の細菌を検出する方法は菌を増やして顕微鏡で観察をする**培養法**でした。菌を増やすにはその菌が増える環境（培養液や培地と言います）にサンプル（土壌・体液・糞・痰・などなど）を置いて培養することになります。その環境が適していないと菌は増えないので見つけることができません。ピロリ菌が発見されたのは培養方法を試行錯誤したことや偶然の成り行きが重なって運良く発見に結びついたようです。細菌の新しい検出技術が開発されてきて分かったのは、地球上に生息する細菌の99%以上は単独では培養できない菌種であるという事実です。つまりどこからかサンプルを取ってきて培養をしてもそのサンプルにいくつかの種類の細菌が存在しても増えてくれる菌は少ないということになります。培養法の限界ですね。

細菌の新しい検出方法は**メタジェノミクス(metagenomics)**と言われます。

これは細菌の遺伝子(DNA)を検出同定する方法です。基本的には1本のDNAがあれば検出が可能になります。中にはいくつかの検出方法がありますが、ここでは省略します。

それを用いた研究により多くの新しい発見がありました。ヒトの体内にはヒトを構成している細胞(60兆個と言われていた)の10倍の細菌が存在しているようです。これは体内にある細胞の90%が微生物であると言い換えても過言ではないでしょう。細菌はあらゆる臓器に存在し、人の体積の1%~3%を占めているそうです。驚きですね。人の腸だけでも330万の細菌の遺伝子があることが分かりました、これはヒトの全ての遺伝子のうち、実際に蛋白をコードする遺伝子の数が2万から2万5千ですから、百倍も多い遺伝子になります。細菌のDNAを検出する最新の技術を使って調べたところ、感染症が起こった傷を通常の培養検査で菌を検出しようと試みても感染の原因となっている菌は半数も検出されなかったという報告があります。

細菌がいること、**感染症**という病的な状態になることとの境が難しくなってきました。昔は無菌的な臓器に細菌が検出されれば感染症と考えましたが、今はそれが否定されたということになります。つまりヒトは全ての臓器で色々な細菌と共存しているので全ての臓器が感染していることになってしまいます。病原となる微生物も少数存在しますが、大半は片利共生的で、人体を生息場所にしてに過ぎないようです。共生のバランスが崩れると病気などのヒトにとっては不利益となる状況になることが考えられます。片利共生的というのはただ生息しているだけで寄生された方(ヒト)は利益を受けない状態です。一方、相利共生とはヒトにとっても利益となる共生です。相利共生として有名なのは腔内の乳酸桿菌ですね。ヒトにとっては病原性のある菌を排除してくれるだけでなく、活性酸素から精子を守ってくれるという利益をもたらしてくれます。

感染症とは、寄生虫、細菌、真菌、ウイルス等の病原体の感染により、「宿主(ヒト)」に生じる有害な反応(病気)の総称です。有害反応には増殖した細菌が毒素を出す、組織を破壊するなど細菌の攻撃によるもの。細菌を退治しようとして免疫反応が起こることにより生じる色々な反応(発熱・全身倦怠感など)があります。このような有害あるいは有益な反応が起こらない限りは感染症とは言わず、「細菌と共存しているだけ」ということになります。この共存がヒトにとって有益なのか有害なのかは今後の課題となります。

婦人科領域ではどうでしょうか？

医学・医療の歴史は感染症との闘いといっても過言ではないでしょう。感染症という概念がない時代、つまり細菌やウイルスという目に見えない病原体が認識されない時代は悪霊のたたりや天罰などと考えたのではないのでしょうか。19世紀まではお産の後に産褥熱という子宮内の感染症によって亡くなる方が沢山いました。産褥熱の死亡率は7-15%にも達したそうです。お産を扱う助産師や医師が次亜塩素水による手洗いを励行したところ産褥熱が減少したそうですが、これを1847年にIgnaz Semmelweisが発表した当初は眉唾として信用されないどころか、いかさまとして非難されたそうです。この医師は程なく精神を患い隔離病棟で皮肉にも感染症から敗血症となり亡くなったそうです。1881年にあの有名なパスツールが「病原体が病気(感染症)を起こす。」と提唱しました。Germ theory of infection(感

染症の病原体理論) と言われます。まだ最近のことですね。

そして培養の技術と顕微鏡により細菌が実際に観察できるようになりました。この技術は今でも医学・医療の主流です。野口英世がニューヨークのロックフェラー大学において梅毒で亡くなった患者さんの脳をスライスして何千という切片標本を造り不眠不休で観察して梅毒スピロヘータを発見し、梅毒の末期に起こる神経麻痺は、脳に梅毒が進行したことによると証明したことは有名ですね。野口英世が黄熱病の原因を突き止められなかった理由の一つとして細菌より小さな、顕微鏡では観察することのできないウイルスという病原体がいるということを当時まだ十分認識されていなかったからと言われています。

またまた話がそれてしまいました。困ったものです。婦人科的な話しに戻ります。

本来子宮内腔や卵管、卵巣などは無菌的と考えられていましたが、メタゲノミクスの手法で調べるとこれらの臓器にもそれぞれに特異な菌の群棲があることが分かりました。何と卵胞の中にも菌がいることが分かったのです。

生殖医療の分野で考えると、男性では精巣、精液にも細菌がいるようです。そしてそれらの細菌叢は複雑かつ多様であることが分かって来ています。先月号大泉 News Paper No116 『精液中の細菌が精子に及ぼす影響』をご参照下さい。

細菌叢は組織の表面に浮いているだけではなくて3次元の層を作っているようです。これを**バイオフィルム**と言うそうです。歯垢や台所のヌメリなどもバイオフィルムだそうです。細菌はバイオフィルムという外壁に守られた巣の中で生きているのです。実は腔から子宮頸管・体部、卵管においてもバイオフィルムが見つかっています。フィルムが人体にとって全て不利益なものなのかどうかは不明ですが、もしかしたら有益な役割を果たしているかもしれません。この辺りはこれからの研究を待つ必要があります。バイオフィルムの中に細菌がいると抗生物質が届きにくくなって効きにくくなることが予想されます。また、免疫応答にも大きな影響を与える可能性があります。

腔内細菌叢は人種により差があるようです。腔内は乳酸桿菌(Lactobacillus)が優勢で他の雑菌が繁殖するのを抑えていると先ほどお話ししました。乳酸桿菌(Lactobacillus)には多くの種類あります。アフリカ系アメリカ人やヒスパニックでは白人やアジア人に比べて乳酸桿菌の中で Lactobacilli iners を持っている比率が Lactobacilli crispatus を持っている比率よりも多いようです。乳酸桿菌の中でもこの crispatus より iners が多いと細菌性腔症になりやすいことが分かっています。その為なのでしょう、アフリカ系アメリカ人では乳酸桿菌以外の細菌を持っている率が白人に比べて多いことが分かりました。人種により差があり、この差が感染になりやすいか否かを決める要因になっているかどうかは今後の検討になります。

子宮内の細菌叢は子宮内の免疫システムに大きな影響を与えていることが予想されます。子宮内膜は胚を受け入れて育んでいくために他の臓器とは違った特殊な免疫環境(免疫学的寛容と言います)を作っています。この免疫応答に子宮内の細菌叢がどのような役割を果たしているのか今後の研究が待たれます。

体外受精で胚を何度か移植しても妊娠してくれない状態を**着床不全**と言います。また妊娠はするけど

流産を繰り返す場合は**習慣流産（不育症）**といいます。これらの原因の一つに「慢性子宮内膜炎」という病気があります。急性子宮内膜炎は発熱・腹痛・出血などの症状がありますが、慢性子宮内膜炎は自覚症状がありません。しかし着床不全や流産を引き起こします。慢性子宮内膜炎がある方に抗生物質で治療をすると妊娠の結果が良好になることが報告されています。最近当院では着床不全・習慣流産の方、更にはいつも子宮内膜が薄い方、あるいは子宮内膜ポリープが多発して逆に内膜が厚い方には慢性子宮内膜炎の検査（子宮鏡検査・内膜の細菌培養検査）を勧めています。そこで感じるのですが、子宮鏡検査で子宮内膜を観察すると炎症がありそうと思われる方でも培養検査では細菌が検出されないことがしばしばあります。細菌の DNA を検出する新しい方法が臨床で使われるようになれば慢性子宮内膜炎の診断能力が格段に上昇することが予想されます。但し検出される全ての菌が悪い菌とは限らないので、今後の研究が待たれます。

子宮内腔には 95%の方で一つ以上の菌が検出されています。主なものは膣と同じ乳酸桿菌です。

Lactobacilli iners を持っているヒトが 45%, Prevotella Species は 33%, Lactobacilli Crispatus は 33%という結果だったそうです。そして人種によって違いがあることも分かりました。アフリカ系アメリカ人とヒスパニックでは主となる細菌叢が乳酸桿菌ではない率はそれぞれ 83%と 75%もいたそうです。一方白人は 54%だったということです。だからと言ってアフリカ系アメリカ人とヒスパニックのヒトが異常である可能性が高いのかということは今のところ不明です。

ある研究で卵子が入っている卵胞の中を調べたところ、全ての卵胞に細菌が検出されたそうです。体外受精で妊娠が成立したヒトと、成立しなかったヒトではその細菌の組成に違いが見られたとの報告です。婦人科臓器における細菌環境は生殖に、そして引いては妊孕能に影響を及ぼしているのかもしれませんが。**メタジェノミクス**という細菌の新しい検出技術による研究がこれから進んでいくことでしょう。その成果が今後の医学・医療に大きな変化をもたらす可能性があります。

別の論文では生殖器官における細菌叢は配偶子（卵子・精子）の形成から、受精・胚の卵管内移送・子宮内への胚の着床、そして流早産などの異常にも関与していると述べています。この 10 年間で生殖分野における細菌叢は複雑かつ多様であることが分かってきました。妊孕力全般に渡って大きな影響があることが予想されます。

参考文献

- Microbiome in human reproduction. J. M. Franasiak et al. Fertility and Sterility Vol.104 No.6 2015.
- Molecular characterization of the human microbiome from a reproductive perspective. Amir Mor, et al. Fertility and Sterility Vol.104 No.6 2015.
- Gynecological health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. Fertility and Sterility Vol.104 No.6 2015.
- Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. Jason M. Franasiak. Fertility and Sterility Vol.104 No.6 2015.



ニューヨーク ロックフェラー大学の野口英世博士

文責 根岸