



2014年7月16日放送

「細菌性膣症についての最新の話題」

富山大学 産科婦人科教授
齋藤 滋

細菌性膣症の概念

細菌性膣症 (Bacterial vaginosis) は、以前は非特異的膣炎、ガードネレラ膣炎、ヘモフィルス膣炎などとして知られていましたが、現在では乳酸桿菌である *Lactobacillus* 属の菌が減少して、かわりに好気性菌の *Gardnerella vaginalis*、嫌気性菌の *Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Mobiluncus* 属やマイコプラズマ属、ウレアプラズマ属などが過剰増殖した、複数菌感染として起こる病態として考えられています。近年になって細菌に対する 16SrRNA 部の PCR 増幅により、細菌性膣症に特異的なクロストリジウム属の 3 種類の細菌を含む新たに認められた菌も加えた複雑な細菌叢の変化が報告されています。

正常女性では膣内は *Lactobacillus* 属が優位となっており、膣内のグリコーゲンが *Lactobacillus* により乳酸に分解され、膣内は酸性となり、その結果雑菌の侵入を防いでいます。これを膣の自浄作用と呼んでいます。

何らかの原因で膣内の *Lactobacillus* 属が減少することにより、種々の細菌が増殖し、膣内細菌叢が乱れてきた状態を細菌性膣症といいます。細菌性膣症は炎症性に乏しいことを特徴とし、また原因菌が特定できないため、細菌性膣炎ではなく細菌性膣症と呼ばれています。細菌性膣症のリスク因子は性的パートナーが多いこと、子宮内避妊具 (IUD) の使

正常膣内と細菌性膣症との差異		
	正常	細菌性膣症
多くを占める菌種	<i>Lactobacillus</i> 属が優位	<ul style="list-style-type: none"> <i>Lactobacillus</i> が減少もしくは消失し以下の菌種優位となる 好気性菌: <i>Gardnerella vaginalis</i> 嫌気性菌: <i>Bacteroides</i> 属 <i>Prevotella</i> 属 <i>Mobiluncus</i> 属 <i>Mycoplasma</i> 属 <i>Ureaplasma</i> 属
膣内の状態	<i>Lactobacillus</i> は膣内のグリコーゲンを分解して乳を作り出し、膣内を酸性 (pH3.5程度) に保つ	<ul style="list-style-type: none"> <i>Lactobacillus</i> が減少し複数の菌種が増殖し、内の pH が弱酸性~中性 (pH4.5~5.0以上) と 嫌気性菌などの代謝産物であるアミン、アンアが増加し、帯下がアミン臭 (魚の生臭い臭) 呈することがある。 ・但し半数は帯下の増加やアミン臭もなく無症
リスク要因		<ul style="list-style-type: none"> ・性的パートナーが多い ・子宮内避妊具 (IUD) の使用

用などが指摘されています。

診断法

細菌性膣症の診断法は WHO による診断基準と、膣分泌物の Gram 染色を用いた判定基準である Nugent Score があります。WHO の診断基準では膣分泌物の pH、性状、アミン臭の検出、顕微鏡下に多型性もしくは小短グラム陰性桿菌が膣上皮細胞に多数存在する Clue 細胞を検出することで診断します。しかし、膣分泌物の性状が主観的であり、また膣内 pH が 4.5 以上となると、かなりの割合で陽性となるため、pH は 5.0 以上とすることが望ましいとされています。そのため、最近では WHO の診断基準にかわって、Nugent Score が汎用されるようになってきました。これは膣分泌物の Gram 染色を用いて Lactobacillus 属の減少、Gardnerella type の菌の増加、Mobiluncus type の菌の増加を基にスコア化して、0～3 点を正常、4～6 点を中間群、7～10 点を細菌性膣症とするものです。

菌性膣症の診断法				
WHOの診断基準 (Amsel の診断基準)		膣分泌物のGram染色を用いた判定 (Nugent Score)		
① 膣分泌物のpH \geq 4.5 ② 均一で、粘性に乏しい、灰白色帯下 ③ 帯下に10%KOHを添加⇒アミン臭 (魚臭) ④ clue cellが存在する	スコア	菌数/視野		
	0	Lactobacillus 型 (大型のGram陽性 桿菌)	Gardnerella 型 (Prevotella 等のグラ ム陰性小桿菌を含む)	Mobiluncus 型
	1	>30	0	0
	2	5-30	<1	<1, 1-4
	3	1-4	1-4	5-30, >30
4	<1	5-30		
5	0	>30		
以上の4項目のうち3項目を満たす場合に 細菌性膣症と診断する		各形態のスコアの合計で判定 0- 3点：正常、 4- 6点：中間群、 7-10点：細菌性膣症		

膣内細菌叢の乱れにより生じる細菌性膣症では、繁殖した病原菌が上行性に波及し、子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎を起こすことがあります。また HIV などの感染も細菌性膣症があると、生じやすくなります。臨床的に最も重要な点として、妊娠女性の細菌性膣症は早産のリスク因子であることです。これは膣内の種々の病原体が上行性に波及した結果、子宮内で感染を生じ絨毛膜羊膜炎を引き起こし、子宮内炎症を生じ、プロスタグランジン産生を亢進させ、陣痛を引き起こすためと考えられています。絨毛膜羊膜炎は妊娠 28 週未満の超早産に約 60%程度併発するため、産科的に大きな問題になっています。そのため妊娠初期に膣分泌物の Gram 染色を行ない細菌性膣症を同定し、抗菌薬治療することが行われるようになってきました。北海道中標津病院の島野敏司先生の成績では、妊婦の細菌性膣症

細菌性膣症の何が問題か

- 1) 子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎の原因となることがある
- 2) HIV感染が起こりやすくなる
- 3) 妊婦のBVは早産のリスクとなる
- 4) 約半数は無症状で、ときに悪臭を訴えることがある

の頻度が1990年には約10%、1995年には約15%、2000年には約20%と増加しており、私どもが2008-2010年に厚生労働研究で行った全国調査では27.9%と、その頻度が増加してきています。この増加についてはsexual lifeの変化や、それ以外にトイレの温水洗浄便座の普及などの影響も一部で指摘されていますが、増加要因についてはよく判っていません。

治療法

それでは治療法に移らせていただきます。細菌性膣症には膣錠を処方する局所療法と全身療法としての内服療法がありますが、局所療法が主役です。局所療法としてメトロニダゾール膣錠とクロラムフェニコール膣錠の2種類があります。メトロニダゾールはLactobacillusに対してのMIC濃度が高く、Lactobacillusに対しての殺菌性が低い一方、嫌気性菌に対してはMIC濃度が低く、嫌気性菌に対しての殺菌性が高いため、細菌性膣症に対しては第1選択薬であり、2012年より商品名でフラジール膣錠とフラジール内服錠が細菌性膣症に保険適用されました。メトロニダゾール膣錠は妊婦に対して特に制限はありませんが、メトロニダゾール内服錠は妊娠初期、とくに3ヶ月までは投与しないこと、授乳中の婦人に使用する際は、授乳を中止することが求められていますのでご注意ください。一方、クロラムフェニコール膣錠については血中移行が少ないため妊娠時の使用についても制限はありません。これらの薬剤を7日程度処方し、就寝前に患者さん自身で膣内のできるだけ奥に挿入してもらいます。

これら薬剤を7日程度処方し、就寝前に患者さん自身で膣内のできるだけ奥に挿入してもらいます。

先程、細菌性膣症が早産のリスク因子であることをお話しましたが、それでは抗菌薬を妊娠中に処方すると早産を減少させることができるのでしょうか。2007年のCochrane Libraryでは妊娠20週までに細菌性膣症に対して抗菌薬治療を行なった場合、早産のオッズ比を0.72まで有意に減少させること、妊娠20週以降の治療は早

細菌性膣症に対する抗菌薬治療		
薬剤名	用法および用量	妊婦・授乳婦への投与
メトロニダゾール膣錠	1日1回250mgを7-10日間膣内に挿入	・妊婦に対して特に制限なし
メトロニダゾール内服錠	1日250mgを2~3回もしくは500mgを1~2回7日間	・有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、特に妊娠3ヵ月以内は投与しないこと ・授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること
クロラムフェニコール膣錠	1日1回100mgを2~3回6-7日間	・妊婦に対して特に制限なし

BVを持つ妊婦に対する抗菌剤投与 Cochrane メタアナリシス (2007) (McDonald HM, et al., Cochrane Database Syst Rev 2007; :CD000262)		
✓ 妊娠20週未満での治療を行なった場合、37週未満の早産は減る		
5つの試験全体	OR 0.72	(95% CI 0.55-0.95)
➤ 1 一般妊婦が対象	OR 0.87	(95% CI 0.64-1.19)
• Kekki 1999	OR 1.30	(95% CI 0.48-3.55)
• Kiss 2004	OR 0.60	(95% CI 0.22-1.63)
• NICHD MFMU 2000	OR 0.87	(95% CI 0.61-1.23)
➤ 2 ハイリスク妊婦が対象	OR 0.29	(95% CI 0.11-0.76)
• Morales 1994	OR 0.29	(95% CI 0.11-0.76)
➤ 3 中間群細菌叢+BVが対象	OR 0.40	(95% CI 0.19-0.88)
• Lamont 2003	OR 0.40	(95% CI 0.19-0.88)

産を減少させないことが報告されました。特に前回の妊娠で早産となったような早産のハイリスク患者に、妊娠 20 週までの抗菌薬治療を行ないますと、早産のオッズ比を 0.29 まで有意に減少させることも判りました。このため、妊娠初期に、できるだけ細菌性膣症のスクリーニングを行ない、妊娠 20 週までに抗菌薬を処方するように妊婦健診が変ってきました。しかし 2013 年に Cochrane Library が改定され、妊娠中の細菌性膣症に対する抗菌薬治療は細菌性膣症に対しては有効であり、妊娠 12 週以降の後期流産は減少させたが、たとえ妊娠 20 週までに治療を行なっても、早産の relative risk は 0.85 と有意な早産の減少をきたさないと報告されました。また早産既往のあるハイリスク妊婦の細菌性膣症を治療しても早産の relative risk は 0.78 となり、有意な早産の減少につながらないことが報告されました。しかし、Nugent score で中間群 (4~6 点) を示した症例に対する抗菌薬治療は早産の relative risk を 0.53 まで有意に減少させることが判りました。但し、これらの結果は 2 つの臨床試験に限った結果ですので、今後の研究成

BVを持つ妊婦に対する抗菌剤投与
Cochrane メタアナリシス (2013改定)
(Brocklehurst P, et al., Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD000262)

- ✓ 妊娠中のBVをなくすのに有効である。
RR 0.42(95% CI: 0.31 - 0.56)
- ✓ 後期流産は減る。
RR 0.20(95% CI: 0.05 - 0.76)
- ✓ 妊娠20週未満での治療を行なっても、妊娠37週未満の早産は減らない。(2007年では有効であったが、2013年では抗菌薬は無効)
RR 0.85 (95% CI: 0.62 - 1.17)
- ✓ 早産既往のある妊婦を治療しても、次回の早産を減らすことはできない。
RR 0.78 (95% CI: 0.42 - 1.48)
- ✓ 異常陰細菌叢(中間型あるいはBV)を持つ妊婦を治療することで、妊娠37週未満の早産を減らすかもしれない。
RR 0.53 (95% CI: 0.34 - 0.84)

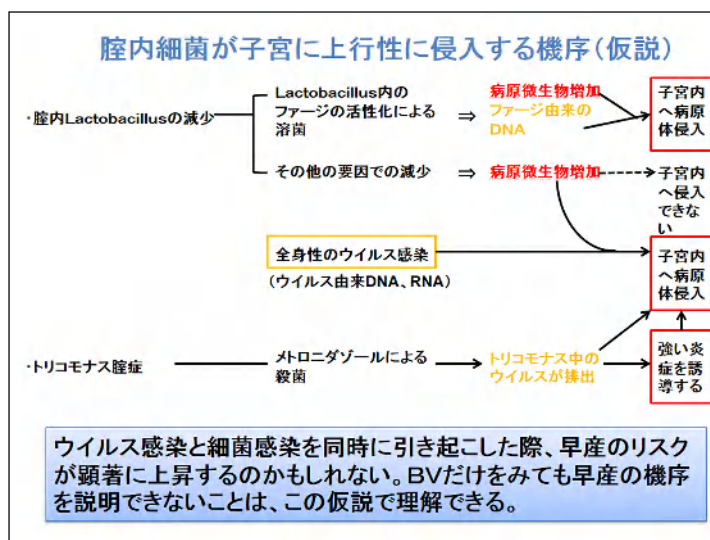
(※ ただし、2つの臨床試験に限った結果)

果が待たれます。また今回まとめた論文で、妊娠中に使用している抗菌薬は多種類ですが、比較的使用頻度の高かったメトロニダゾールとクリンダマイシンで妊娠延長期間を検討すると、メトロニダゾールの方が有意に妊娠期間の延長を認めています。このため、今後、妊娠 20 週までの細菌性膣症に対してメトロニダゾールを投与することにより、早産を減少させるか否かの大規模な研究が必要になってくると思われれます。

最近のトピックス

最近のトピックスとして、アメリカの Yale 大学の Gil Mor 教授が J. Immunology 2013 年に発表した報告を紹介させていただきます。妊娠マウスの膣に病原体を注入しても、細菌は子宮に侵入しません。これは、細菌が侵入できないような防御システムが妊娠時に存在することで説明できます。事実、子宮頸管内には抗菌ペプチドやサイトカインなどが含まれています。しかし、ウイルス感染があると、炎症が過剰となり、頸管内の防御システムが崩壊し、病原体が子宮内に入り込み、早産となることがマウスの実験系で証明されました。また古くから、膣内で Lactobacillus が減少する要因の一つとして、バクテリオファージの存在が知られていました。ウイルスの一種であるバクテリオファージにより Lactobacillus が溶菌し、膣内から Lactobacillus が消失すると考えられて

います。また妊娠中のトリコモナス膣炎に対してメトロニダゾールで治療すると、早産のリスクが 1.78 倍に増加することが 2011 年の Cochrane Library で報告されています。米国ハーバード大学の Fichorova 教授はメトロニダゾール治療で死んだトリコモナス原虫からトリコモナス原虫に含まれる Trichomonas virus が膣内に放出されるため、Toll like



receptor 3 を介した強い炎症が生じることを報告しています。また 2009 年の新型インフルエンザに感染した多くの妊婦が、早産に至っています。このように、ウイルス感染と細菌性膣症を併発することにより子宮内に病原体が侵入しやすくなり、強い炎症が惹起され、早産が生じるのかもしれない。今後の検討が待たれるところです。

高齢女性では卵巣機能が低下することによりエストロゲンが減少し、その結果、膣内のグリコーゲン濃度が低下するため Lactobacillus が減少し、膣内の pH が中性化し、細菌性膣症を呈しやすくなります。このような際は全身療法として、エストロゲンを含む経口剤、経皮吸収剤、貼付剤を用いたホルモン補充療法や局所療法としてのエストリール膣錠などと、メトロニダゾール膣錠との併用が有効です。

細菌性膣症は性的パートナーの多い女性に発症しやすいですが、性感染症 (STD) とは決めつけられません。これは通常、患者の性的パートナーには症状がないこと、性的パートナーの治療を行なっても患者の臨床経過には影響を与えないからです。そのため細菌性膣症は Sex associated disease として考えられています。本日は細菌性膣症の概念、診断方法、治療法につき解説いたしました。