

表 2-a 淋菌に対する各種薬剤の MIC 値の地域別比較

薬 剤	地 域	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		50%	90%	範 囲
シプロフロキサシン	福 岡	2	16	$\leq 0.001 \sim 64$
	長 崎	4	32	0.002 \sim 32
	熊 本	4	32	$\leq 0.001 \sim 32$
	鹿児島	0.25	16	$\leq 0.001 \sim 32$
	沖 縄	2	16	$\leq 0.001 \sim 32$
レボフロキサシン	福 岡	2	8	0.002 \sim 16
	長 崎	4	32	0.004 \sim 16
	熊 本	4	16	0.002 \sim 16
	鹿児島	0.5	8	0.002 \sim 16
	沖 縄	1	8	0.008 \sim 16
シタフロキサシン	福 岡	0.06	0.25	$\leq 0.001 \sim 0.5$
	長 崎	0.12	0.25	$\leq 0.001 \sim 0.5$
	熊 本	0.25	0.25	$\leq 0.001 \sim 0.5$
	鹿児島	0.03	0.25	$\leq 0.001 \sim 0.5$
	沖 縄	0.06	0.5	$\leq 0.001 \sim 0.5$
ペニシリン G	福 岡	1	2	0.03 \sim 4
	長 崎	1	2	0.03 \sim 8
	熊 本	1	2	0.015 \sim 2
	鹿児島	1	2	0.004 \sim 4
	沖 縄	1	2	0.06 \sim 4
アモキシシリン・ クラブラン酸	福 岡	1	4	0.03 \sim 4
	長 崎	1	2	0.06 \sim 4
	熊 本	1	2	0.06 \sim 4
	鹿児島	1	2	0.06 \sim 4
	沖 縄	1	4	0.25 \sim 4
テトラサイクリン	福 岡	1	2	0.03 \sim 4
	長 崎	1	2	0.06 \sim 4
	熊 本	1	2	0.015 \sim 2
	鹿児島	1	2	$\leq 0.001 \sim 4$
	沖 縄	0.5	2	0.06 \sim 4
5 県	1	2	0.015 \sim 4	

感受性測定株数：福岡303株，長崎119株，熊本67株，鹿児島181株，沖縄48株

岡県のみから5株が分離され，その分離頻度は1.7%であった。中等度耐性株の分離頻度は，熊本県56.7%，沖縄県52.1%，福岡県37.6%，長崎県34.4%，鹿児島県22.1%の順に高かった。このようにセフィキシム中等度耐性株の分離頻度は熊本県が最も高く，鹿児島県が最も低かった(図5)。セフィキシムの MIC 値の比較では，鹿児島県分離株に対する MIC50値 (0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は，熊本県と沖縄県分離株に対する MIC50値 (0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の 1/8 の値であった。なお，MIC90値には

表 2-b 淋菌に対する各種薬剤の MIC 値の地域別比較

薬 剤	地 域	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		50%	90%	範 囲
セフィキシム	福 岡	0.03	0.25	$\leq 0.001 \sim 0.5$
	長 崎	0.03	0.25	0.002 \sim 0.25
	熊 本	0.12	0.25	$\leq 0.001 \sim 0.25$
	鹿児島	0.015	0.12	$\leq 0.001 \sim 0.25$
	沖 縄	0.12	0.25	0.002 \sim 0.25
セフォボドキシム	福 岡	0.5	2	0.002 \sim 4
	長 崎	0.06	1	0.002 \sim 2
	熊 本	0.5	1	0.004 \sim 2
	鹿児島	0.12	2	$\leq 0.001 \sim 4$
	沖 縄	0.12	1	0.004 \sim 2
セフトリアキソン	福 岡	0.015	0.06	$\leq 0.001 \sim 0.25$
	長 崎	0.03	0.06	$\leq 0.001 \sim 0.12$
	熊 本	0.03	0.06	0.002 \sim 0.06
	鹿児島	0.03	0.06	$\leq 0.001 \sim 0.25$
	沖 縄	0.03	0.06	0.002 \sim 0.06
セフォジジム	福 岡	0.03	0.12	0.002 \sim 0.25
	長 崎	0.06	0.12	$\leq 0.001 \sim 0.25$
	熊 本	0.06	0.12	0.002 \sim 0.25
	鹿児島	0.03	0.12	$\leq 0.001 \sim 0.5$
	沖 縄	0.03	0.12	0.002 \sim 0.12
スペクチノマイシン	福 岡	8	16	2 \sim 16
	長 崎	8	16	1 \sim 16
	熊 本	8	8	2 \sim 16
	鹿児島	8	16	1 \sim 16
	沖 縄	8	8	4 \sim 8
5 県	8	16	1 \sim 16	

感受性測定株数：福岡303株，長崎119株，熊本67株，鹿児島181株，沖縄48株

地域差はほとんどなかった。セフォボドキシムの MIC 値の比較では，長崎県分離株に対する MIC50値 (0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は，福岡県と熊本県分離株に対する MIC50値 (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の 1/8 の値であった。なお，MIC90値にはほとんど地域差はなかった。セフトリアキソン，セフォジジムにおいては MIC50値と MIC90値に地域差はほとんどなかった(表2-b)。

5) スペクチノマイシン

スペクチノマイシンに対しては各県で分離された全株が感受性を示した。また，MIC50値と MIC90値に地域差はほとんどなかった(表2-b)。

Ⅲ. 考 察

キノロン系薬は淋菌に強い抗菌力を示すことよ

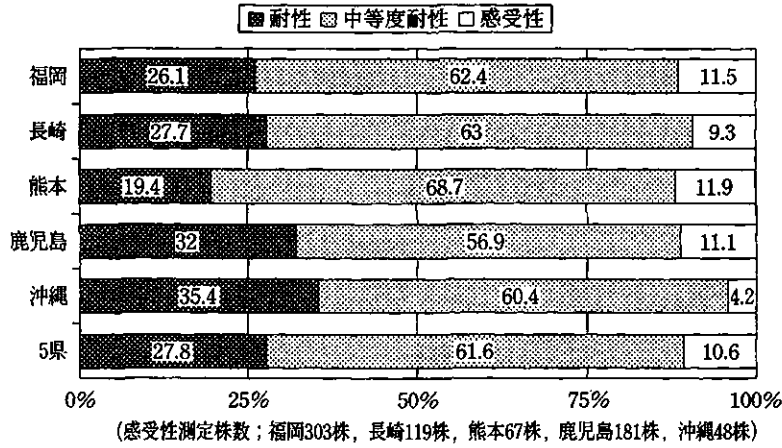


図 3 ペニシリン耐性淋菌の分離頻度の地域別比較

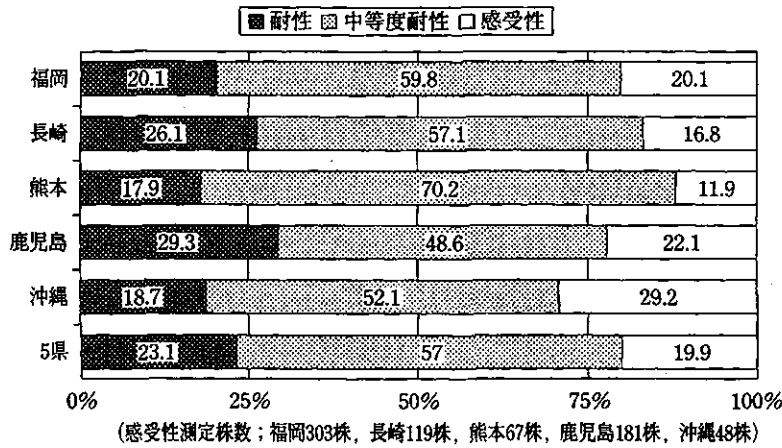


図 4 テトラサイクリン耐性淋菌の分離頻度の地域別比較

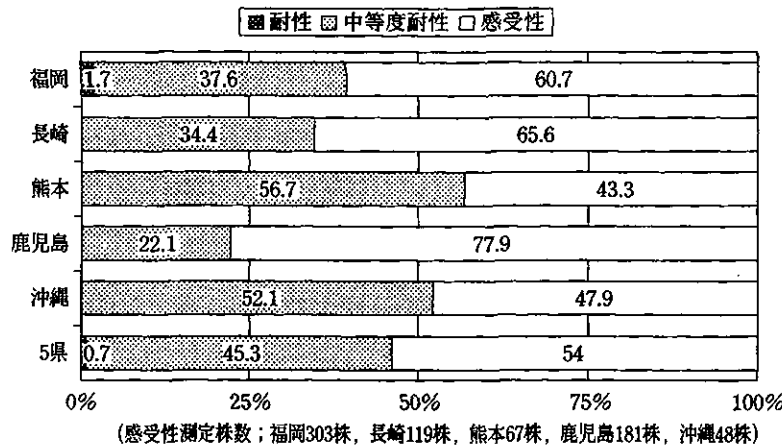


図 5 セフィキシム耐性淋菌の分離頻度の地域別比較

り、本菌による感染症に世界各国で幅広く使用されてきた。ところが、最初のフルオロキノロン系薬であるノルフロキサシンが一般臨床に登場したわずか2年後の1986年にはオランダの Wagen-

voort ら⁵⁾が、エノキサシンが無効であった尿道炎患者から同薬のMIC値が2.0 μg/mLの耐性株をはじめて分離した。その後1990年代になり我が国を含め世界各国からキノロン系薬に耐性を示す

淋菌の分離が相次いで報告され、その分離頻度が年々増加傾向にある⁶⁾。我々は、1993年から2002年までの10年間に福岡市で分離した1,357株の淋菌を対象に、薬剤耐性淋菌の分離頻度における年次の推移を検討した⁷⁾。その結果、キノロン耐性淋菌の分離頻度は1993年以降急増し、2002年では73.5%であった。また、同年におけるキノロン中等度耐性淋菌の分離頻度は11.4%であり、両者を併せると2002年分離淋菌の実に約85%がキノロン耐性または中等度耐性を示した。2002年分離株に対するシプロフロキサシンのMIC₅₀値、MIC₉₀値もそれぞれ4 μg/mL、32 μg/mLと極めて高い値を示した。今回の九州地域5県における検討でも、キノロン耐性淋菌の分離頻度は鹿児島県の43.7%から熊本県の68.7%に分布し、5県とも高い値を示した。なお、シプロフロキサシンに対する感受性の比較では、鹿児島県分離株は他県分離株に比べ感受性を示した。全国の他の地域におけるキノロン耐性淋菌の分離頻度も、北九州市83% (2002年分離株)⁸⁾、岐阜県をはじめとする中部地方78.3% (2002年分離株)⁹⁾、川崎市63.5% (2000年~2001年分離株)¹⁰⁾、札幌市31% (2001年分離株)¹¹⁾と高く、ほぼ全国的にキノロン耐性淋菌が定着し、蔓延しているものと考えられる。西太平洋地域における薬剤耐性淋菌に関する共同研究の結果¹²⁾では、2001年におけるこの地域でのキノロン耐性淋菌の分離頻度は、香港が88%と最も高く、以下、中国87%、日本64%、フィリピン54%、カンボジア43%、ベトナム42%、韓国40%などの順となっている。一方、その分離頻度は、パプアニューギニアが0%と最も低く、以下、ニュージーランド10%、オーストラリア13%などの順になっている。また、米国でもキノロン耐性淋菌は増加傾向にあるものの、2002年におけるその頻度は耐性株が2.2%、中等度耐性株が1.5%¹³⁾とそれ程高くはない。このように、我が国は世界のなかでキノロン耐性淋菌の分離頻度が非常に高い国と言える。

ペニシリン耐性淋菌の分離頻度は、熊本県の19.4%から沖縄県の35.4%に分布し、若干の地域差が認められたものの、同薬のMIC値の比較ではMIC₅₀値、MIC₉₀値とも地域差は認められなかった。なお、最近福岡市において分離されるペニシリン耐性淋菌は、染色体性に耐性を獲得した株の分離頻度が高く、プラスミド性に耐性を獲得したPPNGの分離頻度はきわめて低い。今回の

九州5県の検討でも、PPNGは長崎県の佐世保市と長崎市近郊から5株のみが分離されて、他の県においては1株も分離されなかった。今回の研究では感染地や感染源をはじめとする患者背景は調査していないので断定はできないが、他の九州地域でPPNGは1株も分離されていないこと、およびPPNGが分離された地域は東アジアからの観光客が多い長崎県の中でも、特に観光客が多い地域であることなどを考慮すると、このPPNGはアジアをはじめとするPPNGの分離頻度が高い国から持ち込まれた可能性がある。

テトラサイクリン耐性淋菌の分離頻度は、熊本県の17.9%から鹿児島県の29.3%に分布し、他の耐性淋菌の分離頻度に比べるとそれ程高くはなかった。また、テトラサイクリンのMIC値に地域差はほとんど認められなかった。現在のところ西太平洋地域の他の国と比べ、九州地域5県におけるテトラサイクリン耐性淋菌の分離頻度はそれ程高くはないものの、最近我が国では淋菌感染症に対するテトラサイクリン系薬の使用頻度が高くなっており¹⁴⁾、今後、同系薬に対する淋菌の耐性化には充分注意する必要がある。

セフィキシム耐性淋菌の分離頻度は低く、福岡県から5株のみが分離され、その分離頻度は1.7%であった。しかしながら、セフィキシム中等度耐性淋菌の分離頻度は、鹿児島県の22.1%から熊本県の56.7%に分布し、その分離頻度はかなり高くなってきている。セフィキシムMIC値の比較では、鹿児島県分離株に対する同薬のMIC₅₀値は熊本県と沖縄県の分離株に対するMIC₅₀値の1/8の値であった。セフポドキシムのMIC値の比較では、長崎県分離株のMIC₅₀値は福岡県と熊本県のMIC₅₀値の1/8の値を示した。このようにMIC₅₀値の地域差は同じセフェム系薬でも薬剤の種類により若干異なっていたが、熊本県でセフェム耐性化が他の地域より進行している傾向がみられた。最近分離される淋菌は前述のセフィキシムをはじめ各種セフェム系薬に対して明らかな感受性の低下傾向を示し²⁾、臨床的にも本系薬の無効例が増加している。キノロン耐性淋菌の増加により使用頻度が高くなってきたセフェム系薬に対する淋菌の耐性化は臨床の現場でも問題になってきている。

今回の検討ではスペクチノマイシン耐性淋菌は718株中1株も分離されなかった。また、同薬耐性淋菌は、我々が福岡市で10年間に分離した1,357

株においても1株も分離されていない。臨床的にも淋菌性尿道炎に対してスペクチノマイシン2g単回投与は極めて高い有効率を示すことより、日本性感染症学会が作成した性感染症診断・治療ガイドライン(2004年度版)において、本薬剤は数少ない第一選択薬の一つとして推奨されている¹⁵⁾。今後、スペクチノマイシンの使用頻度はますます高くなると考えられるので、耐性菌の出現に充分注意が必要である。

お わ り に

九州地域5県から分離された718株の淋菌における各種耐性淋菌の分離頻度を検討した。キノロン耐性株、ペニシリン耐性株、テトラサイクリン耐性株の分離頻度はそれぞれ56.5%、27.8%、23.1%であった。また、セフィキシム耐性株の分離頻度は0.7%と低かったものの、中等度耐性株の分離頻度は45.3%と高く、耐性化が認められた。スペクチノマイシンに対しては全株が感受性を示した。このようにキノロン耐性淋菌の分離頻度が特に高かった。

参 考 文 献

- 1) Tanaka, M. et al.: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. *J. Clin. Microbiol.*, 38: 521-525, 2000.
- 2) Tanaka, M. et al.: A remarkable reduction in the susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to cepheims and the selection of antibiotic regimens for the single-dose treatment of gonococcal infection in Japan. *J. Infect. Chemother.*, 8: 81-86, 2002.
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational supplement M100-S11, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2001.
- 4) Fox, K. K. et al.: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: the emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. *J. Infect. Dis.*, 175: 1396-1403, 1997.
- 5) Wagenvoort, J. H. et al.: Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to enoxacin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 18: 429, 1986.
- 6) Ison, C. A., Dillon, J. A., Tapsall, J. W.: The epidemiology of global antibiotic resistance among *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus ducreyi*. *Lancet*, 351(Suppl. III): 8-11, 1998.
- 7) Tanaka, M. et al.: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan, 1993-2002: continuous increasing of ciprofloxacin-resistant isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 24(Suppl. -1): 15-22, 2004.
- 8) 村谷哲郎ほか: 日本4地域および韓国で分離された淋菌の薬剤感受性の比較. *日性感染症*, 14: 61(演題番号1-26), 2003.
- 9) Ito, M. et al.: Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 48: 3185-3187, 2004.
- 10) 雑賀威ほか: 川崎市および福岡市で分離された *Neisseria gonorrhoeae* の各種抗菌薬感受性および疫学的検討. *日性感染症会誌*, 14: 111-116, 2003.
- 11) 堀田裕ほか: 札幌における淋菌の抗菌薬感受性. *日性感染症会誌*, 13: 108-112, 2002.
- 12) Tapsall, J. W. et al.: Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2001. The WHO Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Commun. Dis. Intell.*, 26: 541-545, 2002.
- 13) CDC: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2002 Supplement. Division of STD Prevention October 2003. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report-2002.
- 14) 安本亮二: 耐性淋菌に関するアンケート集計. *日本臨床泌尿器科医会会報*, 22: 5-7, 2003.
- 15) 守殿貞夫, 松本哲朗: 性感染症診断・治療ガイドライン2004, 淋菌感染症. *日性感染症会誌*, 15(Suppl.): 8-13, 2004.

新興・再興感染症

耳鼻咽喉科領域における性感染症—淋菌の咽頭感染について—

福岡大学医学部泌尿器科

田中正利

新興・再興感染症

耳鼻咽喉科領域における性感染症—淋菌の咽頭感染について—

福岡大学医学部泌尿器科

田中正利

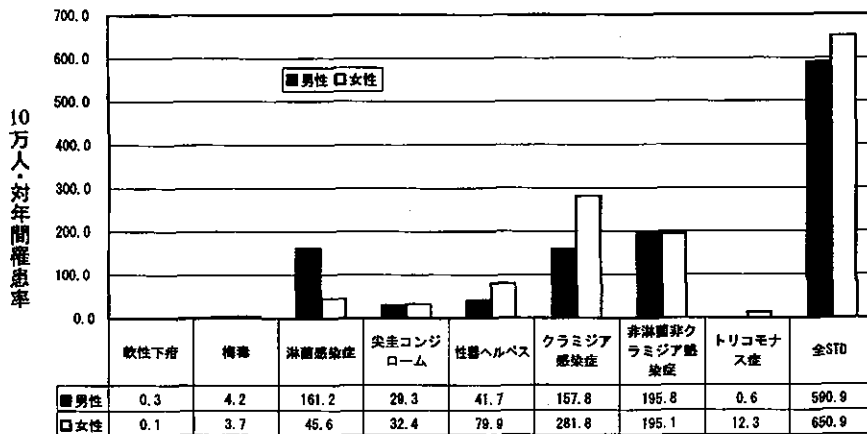


図1 わが国における各種STDの罹患率
(厚生労働省, 2001年度STDサーベイランス報告)

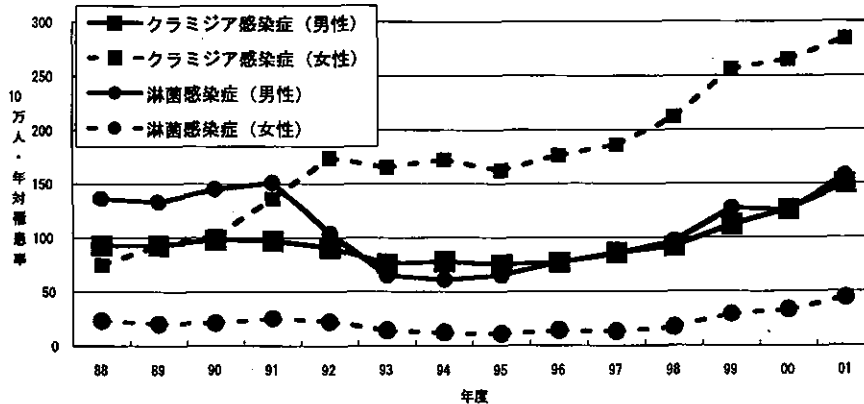


図2 わが国におけるSTD罹患率の年次推移
(厚生労働省, STDサーベイランス研究班)

1. 性感染症の増加

最近わが国では、性風俗の多様化、性習慣の変化、若年女性における性行動の活発化などを背景に性感染症(STD)が蔓延している。厚生労働省研究のSTDサーベイランス報告¹⁾によると、2001年度における男性STDの年対罹患率(人口10万人当たり)は、非淋菌非クラミ

ジア感染症が195.8と最も高く、以下、淋菌感染症161.2、クラミジア感染症157.8、性器ヘルペス41.7などの順になっている。一方、女性のSTDにおいてはクラミジア感染症が281.8と最も高く、以下、非淋菌非クラミジア感染症195.1、性器ヘルペス79.9、淋菌感染症45.6などの順となっている。このように非淋菌非クラミジア感染

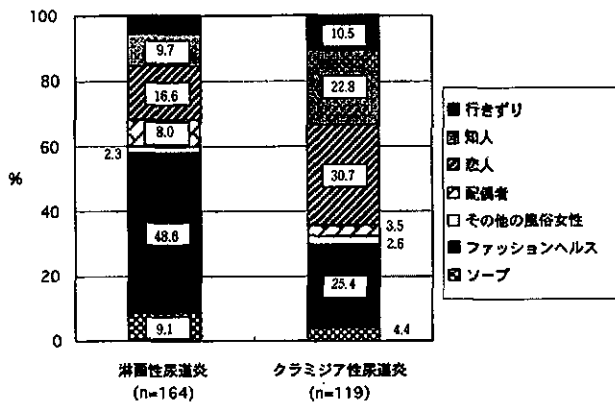


図3 尿道炎の原因菌別感染源 (福岡市5医療施設, 2001年2月~7月)

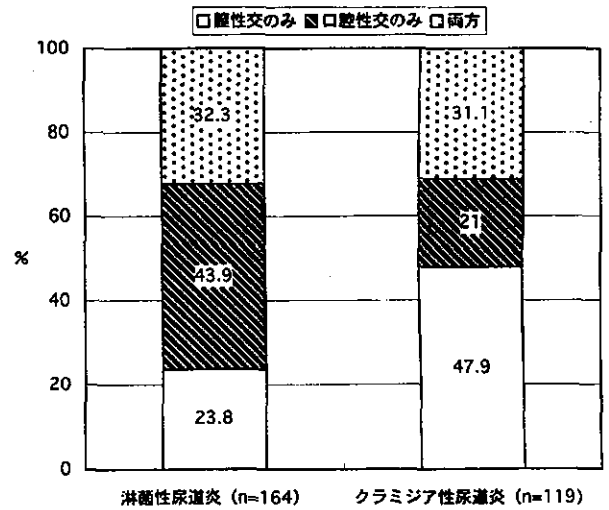


図4 尿道炎の原因菌別性交形態 (福岡市の5医療施設, 2001年2月~7月)

症を除く、病原体が明らかなSTDにおいては男性では淋菌感染症、女性ではクラミジア感染症が最も多い(図1)。また、それらSTDの年次推移をみると、男女とも増加傾向を示し、特に女性のクラミジア感染症の増加が目立っている(図2)。

2. 男性尿道炎の感染源と性交形態

図3に男性尿道炎の感染源を示す。淋菌性尿道炎の感染源においては風俗女性が多く、全体のほぼ60.0%を占めている。その風俗女性においては主に口腔性交をサービスするファッションヘルス従業員(48.6%)が最も多い。一方、クラミジア性尿道炎の感染源においては一般女性の方が多く、全体の67.5%を占めている。感染時

の性交形態は、淋菌性尿道炎では口腔性交(フェラチオ)のみが43.9%、膣性交のみが23.8%、その両方が32.3%である。一方、クラミジア性尿道炎では膣性交のみが47.9%、フェラチオのみが21.0%、その両方が31.1%である(図4)。このように淋菌性尿道炎においては風俗女性のフェラチオが感染時の主要性交形態となっている。風俗女性の咽頭に存在する淋菌がフェラチオを介して男性の尿道に感染し、また逆にフェラチオにより男性の尿道の淋菌が風俗女性の咽頭に感染すると考えられる。フェラチオは男性同性愛者における淋菌感染の重要な感染経路にもなっている。なお、クニリングスによる淋菌の咽頭への感染率はフェラチオに比べ低く、キスによる感染もまれとされる。

[専門講座]

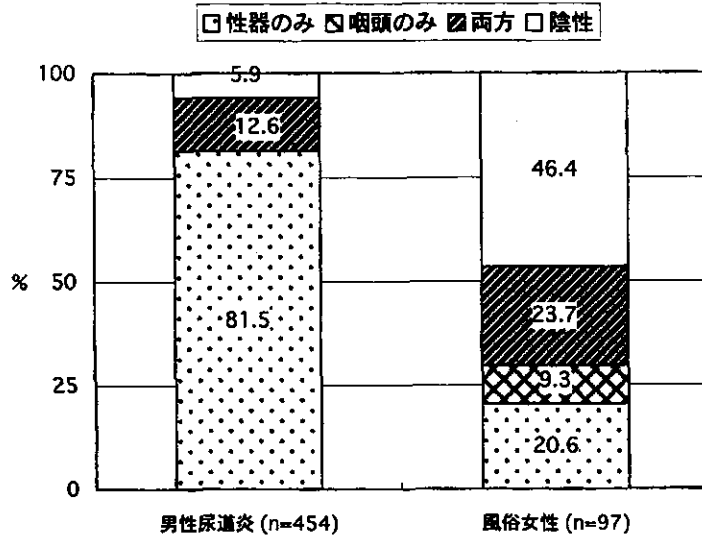


図5 性器と咽頭からの淋菌分離状況
(福岡市, 川崎市の2医療施設, 2000年10月~2003年3月)

3. 咽頭からの淋菌分離状況

淋菌性尿道炎が疑われる男性患者, および風俗女性における性器と咽頭からの淋菌分離状況を図5に示す。男性尿道炎454例における淋菌分離例は, 尿道のみ370例(81.5%), 咽頭のみ0例, その両方57例(12.6%)である。従って尿道の淋菌分離例における咽頭からの淋菌分離率は57/427(13.3%)となる。一方, 風俗女性97例における淋菌分離例は, 子宮頸管のみ20例(20.6%), 咽頭のみ9例(9.3%), その両方23例(23.7%)である。よって風俗女性の咽頭からの淋菌分離率は32/97(33.0%), また子宮頸管の淋菌分離例における咽頭からの淋菌分離率は23/43(53.5%)となる。従来, 性器に淋菌感染を有する男性の3~7%, 女性の10~20%, 男性同性愛者の10~25%において咽頭からも淋菌が分離されると言われている²⁾。我々の男性尿道炎, および風俗女性における咽頭からの淋菌分離率は, それら値と比べ高いと思われる。

4. 淋菌の咽頭感染の症状

淋菌の咽頭感染は, 時に発熱や頸部リンパ節腫脹を伴う咽頭炎, 扁桃炎を起こすが, 感染者のほぼ80%以上は

無症状とされる³⁾。また, 咽頭発赤や扁桃腫脹などの他覚所見も乏しいと言われている⁴⁾。我々が淋菌を咽頭から分離した例の多くも無症状であり, 多くは咽頭保菌の状態であると考えられる。

5. 淋菌の咽頭感染の診断

まず, 問診で職業, 感染機会, 感染源, 性交形態(特にフェラチオの有無), 自覚症状などを詳細に聞くことが重要である。次に, 咽頭や性器を診察する。しかし, 淋菌の咽頭感染例においては自覚症状や他覚所見に乏しいことから, 感染が疑われる場合は積極的に淋菌の検出を試みるべきである。咽頭からの淋菌検出は性器に比べ難しい。咽頭における検体採取部位は咽頭後壁, 扁桃窩が良いとされる⁴⁾。それら部位のスワブ検体のグラム染色塗抹標本の検鏡法は, 口腔内に常在している雑菌の混入や淋菌以外のナイセリア属との鑑別が困難であることから信頼性は低い。また, 現在市販されているPCR法(アンプリコア, ロシュ・ダイアグノスティックス)は感度は高いものの, 口腔内常在菌である他のナイセリア属との交差反応により偽陽性反応を示すことがある。従って, 現在のところ分離培養同定法が最も確実な方法



図6 咽頭からの淋菌分離

左: Thayer-Martin (T-M) 培地

右: 変法 Thayer-Martin 培地

T-M 培地に lincomycin と teicoplanin が添加された変法 T-M 培地は、口腔内常在菌の発育抑制作用が T-M 培地より強く、咽頭の淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) をほぼ純培養状に発育させることができる。

である。この場合、従来の Thayer-Martin 選択培地では雑菌の発育を十分抑えることは難しい。そこで我々は口腔内常在菌の発育を十分抑制するために lincomycin と teicoplanin が添加された変法 Thayer-Martin 培地を使用している (図6)⁵⁾。その他、New York City 培地も使用可能である。

6. 淋菌の咽頭感染に対する治療

近年わが国においてはキノロン耐性淋菌をはじめとする各種薬剤耐性淋菌の増加⁶⁾により、本感染症に対する薬剤の選択肢が非常に少なくなっている。特に経口薬で短い投与期間で優れた臨床効果を示す薬剤は殆どなく、注射薬のスペクチノマイシン、セフトジジム、およびセフトリアキソンの3薬剤のみが推奨されている。しかも、従来咽頭に存在する淋菌は性器の淋菌に比べ抗菌化学療法に対する反応性が低いとされる。例えば、性器の淋菌感染症に対して極めて優れた有効性を示すスペクチノマイシンの、淋菌性咽頭炎に対する有効率は60%以下と低い。従って、淋菌性咽頭炎に対して選択されるのはセフトジジム、セフトリアキソンの2薬剤のみである。淋菌性咽頭炎は自覚症状、他覚所見に乏しいものの、フェラチオを介し感染源となるため、分離例に対しては積極的に治療を行うべきである。なお、治療後にも培養を

行って淋菌の消失を確認することが望ましい。

参考文献

- 1) 熊本悦明, 塚本泰司, 利部輝雄, 他: 日本における性感染 (STD) サーベイランス—2001年度調査報告—. 日性感染症誌 2002; 13: 147-167.
- 2) Hook III EW, Handsfield HH: Gonococcal infections in the adult. In Sexually Transmitted Diseases (3rd ed), Holmes KK, et al (eds), p. 451-466, 1999, McGraw-Hill, Yew York.
- 3) Wiesner PJ, Tronca E, Bonin P, et al: Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection. New Eng J Med 1973; 288: 181-185.
- 4) 小島弘敬, 小倉修二, 森田豊寿, 他: 3症例の淋菌性咽頭炎. 感染症誌 1988; 62: 381-387.
- 5) 西山貴子, 雑賀 威, 小林寅詰, 他: 咽頭材料からの *Neisseria gonorrhoeae* 検出用培地, 変法 Thayer-Martin 寒天培地 (m-TM) の有用性. 感染症誌 2001; 75: 573-575.
- 6) Tanaka M, Nakayama H, Haraoka M, et al: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. J Clin Microbiol 2000; 38: 521-525.

性感染症

STD

Sexually Transmitted Diseases

九州大学名誉教授 熊澤 淨一 編集
福岡大学教授 田中正利

男性

● 特徴

○ 1. 微生物学的特徴

a. 特異的な増殖環

性器クラミジア感染症の原因微生物であるクラミジア・トラコマティス *Chlamydia trachomatis* : *C. trachomatis* (以下、クラミジア) は、偏性寄生性微生物で、特異な増殖環が特徴である。クラミジアの増殖環は、感染性のみを有する基本小体 elementary body (EB) と代謝活性のみを有する網様体 reticulate body (RB) の2種類に大きく分けられる (図69~71)。クラミジアの宿主細胞

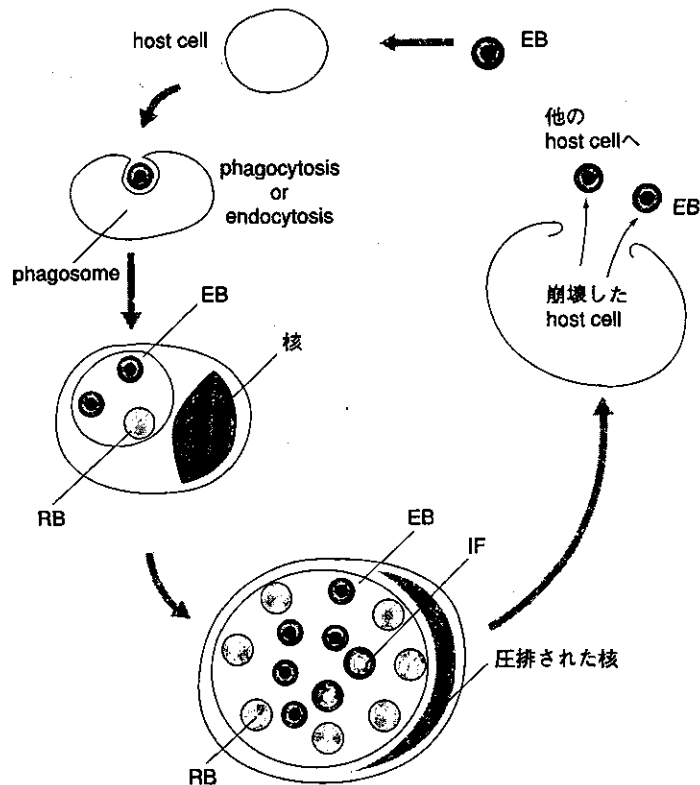


図69. *Chlamydia trachomatis* の増殖環 developmental cycle (模式図)

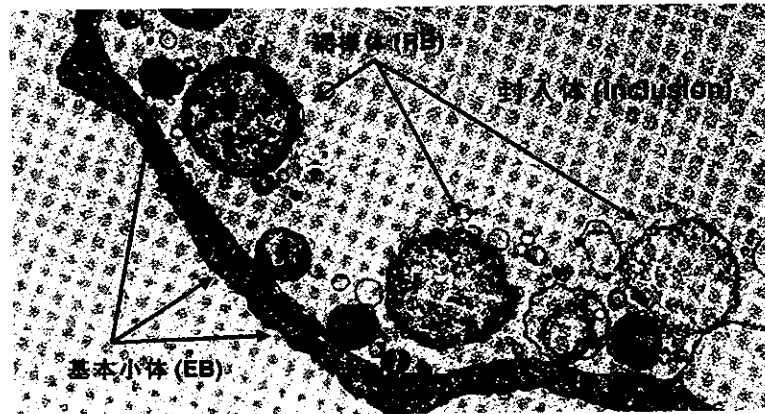


図70. HeLa 229細胞へのクラミジア (D/UW-3/Cx) 株の封入体電子顕微鏡像 (12000倍)
封入体内には、EB (小型の細胞) と RB (比較的大型の細胞) がみられる。



図71. クラミジア・トラコマティス特異的モノクローナル抗体 (Micro Trak®) を用いた蛍光抗体法によるクラミジア粒子の検出 (口絵 vi 参照)
粒子は、apple green color に染まる (大きいものは封入体内の粒子)。細胞成分 (HeLa 229細胞) はエバンス・ブルーにより赤く染まる (400倍)。

への感染は、まず、EBが宿主細胞へ付着することから始まる。付着したEBは、宿主細胞へ貪食され、形成された封入体の中で2分裂 binary fissionすることにより、RBへと分化する。このような増殖を何回か繰り返し、さらにはEBへと再分化し、最終的には、封入体が宿主細胞外へと破裂し、基本小体が宿主細胞外へと放出される。そして、感染を繰り返す。

b. クラミジアの分類

クラミジアは, biovar trachoma, LGV (lymphogranuloma venereum), mouse に分類される。人の感染に関与するこれら biovar trachoma と biovar LGV においては, micro-immunofluorescence (micro-IF) 法やモノクローナル抗体による serovar (血清型) で分けられ, biovar trachoma では serovar A, B, Ba, C, D, D', E, F, G, H, I, I', J, K に分類されている。これらは, クラミジアの主要な外膜蛋白である major outer membrane protein (MOMP) により血清学的に決定されたものであった。その後, MOMP 領域の遺伝子配列が決定され, さらにその領域のアミノ酸配列が variable domain (VD) として明らかとなった。この VD 領域の制限酵素切断パターンが血清型により異なることから, PCR 法により増幅させた VD を含む領域を restriction fragment length polymorphism にて分析することにより, 遺伝子レベルでの血清型別も可能となった。

○ 2. 臨床的特徴

a. 疫学

クラミジアによる男性の性感染症としては, 尿道炎が大部分を占めるが, 表43に示すような疾患も含まれる。男性の尿道炎を淋菌性と非淋菌性に分類すると, 非淋菌性尿道炎のうちクラミジア性尿道炎は15~50%程度とされている。厚生労働省・性感染症センチネルサーベイランス報告¹⁾では, 男性の性感染症の26.7%が性器クラミジア感染症(尿道炎)であり, その中でも20歳代で最も頻度が高い。ちなみに, 淋菌感染症(尿道炎)は, 27.3%であった。一方, 症状を有しない20歳代の男性の尿からも5%程度の頻度でクラミジアが検出される。したがって, 無症候性感染も少なからずあるのではないかと考えられている。男性においては, 淋菌感染症よりは頻度はやや低いものの, 報告されている数字よりも実際の感染者は多い可能性がある。

表43. 男性の性器クラミジア感染症
と性器外クラミジア感染症

尿道炎	急性尿道炎
慢性尿道炎	急性精巣炎
慢性精巣炎	急性精囊炎
慢性精囊炎	急性附睾炎
慢性附睾炎	急性直腸炎
慢性直腸炎	

b. 臨床像

1) 尿道炎

一般的には、感染から発症までは3～21日間程度とされており、症状としては軽度の排尿痛、漿液性の分泌物、射精時痛などがある。淋菌感染症と比べると、症状は軽微である。

2) 急性精巣上体炎

尿道炎と比較すると、頻度は低いが急性精巣上体炎もクラミジアにより引き起こされる。35歳以下の急性精巣上体炎の原因の多くはクラミジアであるとされている。正確な頻度は不明であるが、尿道炎に続発して発症すると考えられている。いわゆる細菌性の急性精巣上体炎の症状よりは軽微であるとされるが、その客観的な程度の差は明らかではない。

3) 咽頭炎への関与

クラミジア性咽頭炎が問題になってきている。いわゆるオーラルセックスにより感染するとされている。症状が非特異的であり、また、オーラルセックスが感染の機会となるとの知識が不足していたことなどにより、その頻度は増加しているとの見方が一般的である。また、通常よりも長い治療期間を必要とするとされているが、今後のさらなる研究が必要である。

4) 前立腺炎への関与

前立腺炎は、新しいNIH分類により、4つのカテゴリーに分けられた²⁾(表44)。そのうち、カテゴリーIIIの慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群 chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS)の病因は、未だ明らかとなっていない。クラミジアがこの原因ではないかとの推測から、以前から様々な手法での研究がされてきた。例えば、前立腺圧出液 expressed prostatic secretion (EPS)中の抗クラミジアIgAを測定し、慢性前立腺炎症例でその抗体価が高かったとの報告がある。また、前立腺圧出液中の白血球数が多い症例ほど、同部位の抗Heat Shock Protein IgA陽性率が有意に高いことが報告³⁾されている。また、経会陰的に慢性前立腺炎症例の前立腺を生検し、その組織中のク

表44. 前立腺炎の分類

急性細菌性前立腺炎
慢性細菌性前立腺炎
慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群
A. 炎症性
B. 非炎症性
無症候慢性炎症性前立腺炎

ラミジア, マイコプラズマ・ゲニタリウム *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) などに特異的な塩基配列を増幅し, 検出した報告がある。それによると, クラミジアは1.35%であり, 同様の手法を用いた別の報告では検出されなかった⁴⁾。微生物がこの病態に関与しているのではないかとの考えは, ニューキノロン系抗菌薬が初回治療として, ある程度効果があることにも後押しされる。しかし, 抗クラミジア作用を有しないアルファ交感神経遮断薬も同様に効果があることも報告⁵⁾されている。したがって, 慢性前立腺炎の原因としてのクラミジアの関与については, 未だに議論の残るところである。

● 診断・検査

○ 1. 問診・症状

症状を有している患者に対しては, 症状 (排尿痛, 尿道痛, 分泌物, 発熱, 陰嚢部痛の有無), 発症時期, 性感染症の機会の有無, 性的パートナーの有無, を尋ねる。症状の程度としては, 一般的に, 淋菌感染症より軽微であることが多い。感染の機会としては, 性風俗店以外の一般の人から感染する場合も多いことを念頭に置いたほうがよい。

無症状の患者が受診する場合, 例えば, 性感染症の機会があり心配なので感染の有無を検査するため, 性的パートナーがクラミジア性子官頸管炎との診断を受けたため, (妊婦) 検診などでクラミジアが陽性と診断されたためなどがある。性的パートナーの診断名と検出微生物 (例えば, クラミジアなのか) を確認する。また, 性交渉時のコンドームの装着の有無も確認する。性的パートナーがクラミジア陽性と診断された場合にパートナーの男性からクラミジアが検出されるのは, 50%以下と報告されている⁶⁾ (表45)。したがって, 状況にもよるが, 感染の有無を調べた後にクラミジア陽性の患者に治療を開始するのが適切な対応であろう。

表45. 性的パートナーがクラミジア陽性と診断された場合に
パートナーの男性からクラミジアが検出される頻度

2001年7~12月	PCR法	83例中38例	45.8%
2001年10月	PCR法	114例中36例	31.6%
2002年12月			

○ 2. 必要な検査

問診の後、泌尿器科的診察を行う。腹部から外陰部など通常の泌尿器科的診察の必要性はいうまでもない。尿道炎が疑われる場合には、検尿（できれば初尿）にて沈渣を調べる。淋菌性尿道炎と異なりクラミジア性尿道炎では、膿尿が軽微なこともある。尿道口からの分泌物、亀頭部の発赤、陰嚢部の腫脹、精巣上体の腫脹、圧痛の有無を診察する。前述したように淋菌感染症よりは症状が軽微であることが多く、分泌物や亀頭部の発赤が認められない場合もまれではない。急性精巣上体炎を疑うときには、念のために、陰嚢内容の超音波検査、可能であればドップラー超音波検査で、血流の有無を確認する。そして、必要に応じて一般検血・血液生化学検査などで白血球数・炎症反応を調べる。

クラミジアの検出の方法には、核酸増幅法（PCR法、LCR法）、抗原検査法、分離培養法などいくつかあげられる（表46）。

a. 核酸増幅法

クラミジア DNA の核酸増幅法検査の利点は、感度・特異度ともに従来の抗原

表46. クラミジアの主な検査法

検査法	検出部位	感度	特異度
クラミジアの cryptic plasmid DNA の増幅 (207 bp) を増幅し DNA を増幅し PCR法により検出判定	初尿または尿道拭子	2 × 10 ³ CFUs	98%
クラミジアの cryptic plasmid DNA の一部 (48 bp) を増幅し EIA法にて蛍光強度にて判定	初尿または尿道拭子	2 × 10 ³ CFUs	98%
高特異的モノクローナル抗体による EIA法	初尿または尿道拭子	10 ⁵ - 10 ⁶ EBs	98%
高特異的モノクローナル抗体による EIA法	初尿または尿道拭子	10 ⁶ EBs	98%
高特異的モノクローナル抗体による EIA法	初尿または尿道拭子	10 ⁶ EBs	98%
MOMP 抗体による直接蛍光抗体法	尿道拭子	10 ⁶ EBs	98%
MOMP 抗体による直接蛍光抗体法	尿道拭子	10 ⁶ EBs	98%
MOMP 抗体による直接蛍光抗体法	尿道拭子	10 ⁶ EBs	98%

表47. 主な増幅阻害物質

検査法と比較してきわめて高く、尿検体を用いることができる点である。特に、男性では尿道スワブによる検体採取をするときに強い痛みを伴う。したがって、非侵襲的な初尿の検査は必須であり、クラミジア DNA の核酸増幅法が現在の標準であるといえる。ただ、いくつかの欠点があり注意が必要である。遺伝子診断法の問題点は、増幅阻害物質⁹⁾ (表47) による偽陰性と治療後の死菌を検出することによる偽陽性である⁹⁾。偽陰性については、キットの改良により増幅阻害物質の影響が明らかになるようになっている。さらに、検体を希釈して用いることにより正しい判定が得られるとされている。また、偽陽性については、特に子宮頸管スミアで問題となる場合が多い。治療後1～3週間をおいてからの再検査が望ましいとされている。

b. 抗原検査法

抗原検査法は、クラミジア属特異的またはクラミジア・トラコマティス種特異的抗原を検出する方法である (表46)。手技は比較的簡便であり、短時間で判定できるものもあるなど使い方によっては非常に有用である。しかし、感度、特異性とも核酸増幅法に劣る¹⁰⁾。感度は、およそ $10^2 \sim 10^4$ EB/assay 程度である。臨床的には現在も使用されているが、この欠点には十分に留意して活用する必要がある。

c. 分離培養法

分離培養法は、HeLa 229細胞や McCoy 細胞を用いた細胞培養法により行われる。感度は、抗原検査法とほぼ同様であるが、手技が煩雑で、判定までに (分離株にもよるが) 72時間程度を要するなど研究室レベルの検査に留まっている。日常的に診断に用いるのは、現実的ではないと思われる。利点としては、抗菌薬の MIC の判定が可能、研究のための分離株の保存が可能などの点である。

d. 抗体検査

診断法としての抗体検査は、抗原や核酸が検出できないような場合、あるいは大規模な疫学的調査を除いて診断的意義は少ない。特に、クラミジア性尿道炎を疑うのであれば、抗体検査は行うべきではない。したがって、日常の診療においては、用いる機会は少ないと思われる。

e. その他の検査法

近年、クラミジアの ribosomal RNA (rRNA) を transcription mediated amplification (TMA) 法で増幅する方法が開発されてきた。感度・特異度は、クラミジア DNA の核酸増幅法と比較して、同等であろうとされている。RNA は、細胞の viability を示すとされ、将来的には、治療後の治癒判定などに応用可能ではないかと期待されている。

○ 3. 見逃さないポイント

淋菌性尿道炎にクラミジア性尿道炎が2割程度合併しているとされている。したがって、淋菌性尿道炎症例に対しては、クラミジアの核酸増幅法検査も提出すべきである。

淋菌と同様に、オーラルセックスによっても感染するので、問診時には、このことも念頭に置く。

● 治療

○ 1. 治療

クラミジアに感受性を有する抗菌薬により治療を行う (表48)。マクロライド系、ニューキノロン系、テトラサイクリン系抗菌薬の一部が、性器クラミジア感染症に有効であり、日本では保険適用である。

表48. クラミジアに有効な抗菌薬

抗菌薬名	用量・用法	治療期間
マクロライド系		
azitromycin	400mg (分2)	7~14日間
clarithromycin	1000mg (単回)	1日
ニューキノロン系		
levofloxacin	600mg (分3)	7~14日間
gatifloxacin	300mg (分3)	7~14日間
モキシフロキサシン	450mg (分3)	7~14日間
パロキサシン	200mg (単回)	7~14日間
ロキサシン	400mg (分2)	7~14日間
テトラサイクリン系		
doxycycline	200mg (分2)	7~14日間
tetracycline	200mg (分2)	7~14日間
その他		
erythromycin	100mg を1日2回点滴静注にて投与	

○ 2. 治療薬

マクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシン、アジスロマイシン、ニューキノロン系抗菌薬のオフロキサシン、レボフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ガチフロキサシン、テトラサイクリン系抗菌薬のミノサイクリン、ドキシサイクリンが有効な抗菌薬である。

治療に関する注意点は、ニューキノロン系抗菌薬を容易に投与すべきでないという点である。それは、淋菌との混合感染の可能性が少なからずあり、現状では、淋菌はニューキノロン系抗菌薬に対して6割程度は耐性化しているからである。したがって、それぞれに対して適切な抗菌薬を見極めて投与することが重要である。

○ 3. 治癒判定

症状の改善・正常化、膿尿の消失も必要事項であるが、いずれも診断時に軽微であることが多く、したがって、クラミジアの陰性化が重要である。しかし、前述のように、現在最も普及しているクラミジア DNA の核酸増幅法では、治療後にクラミジアが陰性化していても、感染部位に残存する死菌の DNA を検出し、偽陽性となることがある。治療直後の偽陽性の頻度は、報告により様々であるが、可能であれば、1～3週間程度の間隔を置いて、再検査し治癒判定とするのが望ましい。ただ、臨床的には、耐性株が分離される可能性はきわめてまれな状況であり、自覚的・症状から治癒判定を行ってもほとんど問題ないと思われる。

適切に抗菌薬を投与したにもかかわらず症状、膿尿、クラミジアの検出が続くようであれば、服薬が遵守されていたかどうかを確認すべきである。抗菌薬耐性化の傾向が著しい淋菌と異なり、クラミジアに関しては抗菌薬耐性化は臨床的にはきわめてまれである¹¹⁾。一方、性感染症患者の服薬状況については、必ずしも100%ではないとの報告^{12,13)}もある。また、抗菌薬服薬直後に症状が軽快することも多く、指導が適切でなければ自己判断で服薬を中止することもしばしば経験する。したがって、投薬時にも、この点の指導が重要である。ただ、服薬が遵守されているにもかかわらずクラミジアの陰性化がみられない場合には、スメア検体を分離培養し、抗菌薬感受性を調べる必要がある。

● 予 防

クラミジア性尿道炎・精巣上体炎に限らず、性感染症の危険因子としては、コンドームを装着しない性交、コンドームの不適切な使用、複数の性的パート

ナー、過去に性感染症の既往を有すること、などがあげられる。したがって、コンドームの適切な使用が最も簡便で効果的な予防法である。性器クラミジア感染症のみならず、性的により活動的な20～30歳代という年齢層での罹患率が高く、さらに、若年化の傾向があることから、中学校、高等学校などでの健康教育の一環として、性感染症の知識、予防法、などを指導することが効果的な予防法であるとも考えられる。

クラミジアが陽性と診断された受診者のパートナーにも婦人科を受診するように勧める。もし、パートナーがクラミジア陽性で、無治療でいた場合には、再度クラミジアに感染することになるからである。いわゆるピンポン感染と呼ばれるものであり、パートナーに受診をしてもらうことによって、再感染を予防できる。

性器クラミジア感染症も含めた性感染症は、HIV感染の危険因子でもある。したがって、学校、家庭などでの性感染症予防の啓発においても、この点を十分に理解してもらう必要がある。

コメント

○ 1. どの時点で専門医に紹介するかのタイミング

本稿に書かれている内容を理解しているのであれば、治療に難渋するような場合のみ、専門医に紹介することで十分であろう。同じ尿道炎でも、淋菌性とクラミジア性では用いる抗菌薬が異なることを理解すべきである。もちろん、精巣上体炎は、急性陰囊症として精索捻転との鑑別が難しい場合もあるので、時間をおかず、すぐに専門医に紹介すべきである。

○ 2. 患者にSTDを理解させるための「病気の説明」とインフォームド・コンセント

(尿道炎症例に対して)

あなたの病気は、クラミジア性尿道炎と呼ばれているものです。尿道炎は、性交渉によって感染する男性の病気です。いろいろな病原微生物が原因となることがありますが、クラミジアという微生物が、あなたの尿道炎の原因となっています。クラミジアは、排尿時の痛み、射精時の痛みなどの症状を引き起こします。