

図10 性器ヘルペス（初発）

多発性の浅い潰瘍や水疱が包皮や亀頭に認められる。発熱や鼠径リンパ節腫大を伴うことが多い。まれに排尿困難や歩行困難を伴い入院治療を要することもある。女性に多い。再発では症状は軽い。

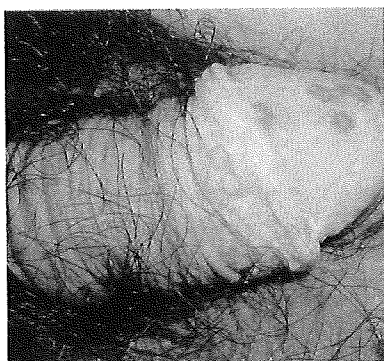


図11 性器ヘルペスの受診診療科

性器ヘルペスは女性の頻度が高く産婦人科を受診する例が多いが、泌尿器科へも3割程度が受診している。

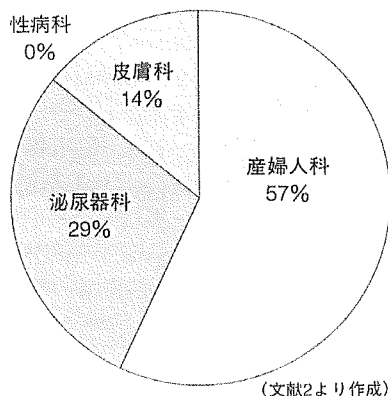
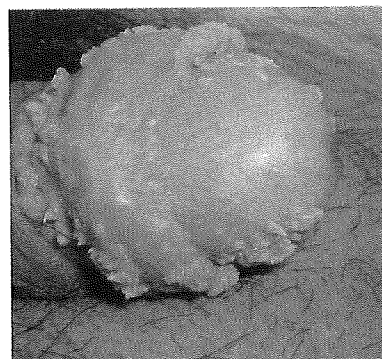


図12 尖圭コンジローマ

包皮に乳頭状腫瘍が多発している。痛みはない。エイズショックの影響で1992年から減少傾向にあったが、1997年ごろより微増傾向にある。



の感染者が存在していると推定している⁶⁾。

非淋菌性非クラミジア性尿道炎

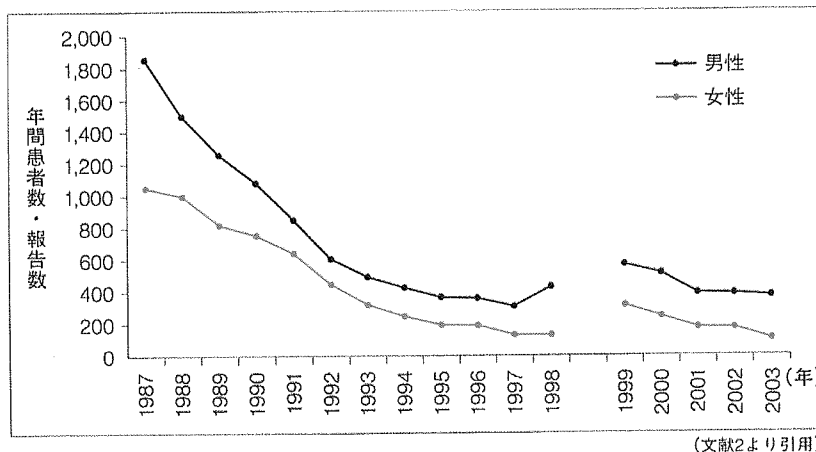
尿道炎のうち、淋菌もクラミジアも検出されないものを非淋菌性非クラミジア性尿道炎という。以前より尿道炎の約3割を占めているが、病原体は明らかでなく、ウレアプラズマ (*Ureaplasma urealyticum*)、マイコプラズマ (*Mycoplasma genitalium*)、真菌、あるいはトリコモナス (*Trichomonas vaginalis*) などの関与が示唆される。最近、非淋菌性非クラミジア性尿道炎の一部が、マイコプラズマが原因となっていることが明らかとなり注目を集めている⁷⁾。また、まれではあるが髄膜炎性尿道炎の報告もあるが症状は淋菌性尿道炎に類似する⁸⁾。

性器ヘルペス (図10)

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス

図13 梅毒の報告症例数

梅毒は減少傾向にある。



ス1型あるいは2型の感染による。他の性感染症と同様に増加傾向にある(図2, 3)が、尿道炎に比べ罹患率ははるかに低い。また、女性に多く、産婦人科を受診することが多いが、泌尿器科にも患者の3割弱が受診している²⁾(図11)。性器ヘルペスは初感染の後、神経節に潜伏感染し再発するので中年から高齢者以上にも再発がよくみられ、他の性感染症と比べ年齢分布が高くなっ

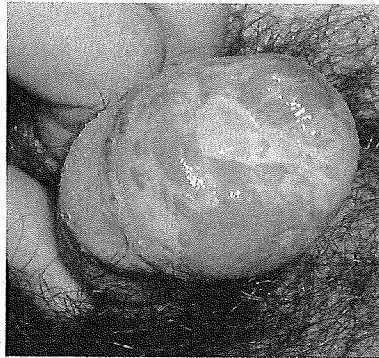
ている。

尖圭コンジローマ (図12)

ヒト乳頭腫ウイルスによる皮膚、粘膜の腫瘍性疾患である。男性では陰茎に好発するがまれに尿道や肛門周囲にも発生する。エイズショック以来減少傾向にあったが、1998年以降微増傾向になっている(図2, 3)。尿道炎に比べ罹患率は低い再発を繰り返す症例も

図14 亀頭包皮炎

フェラチオを契機とした亀頭包皮炎。A群β溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) が分離された。



多い。

梅毒

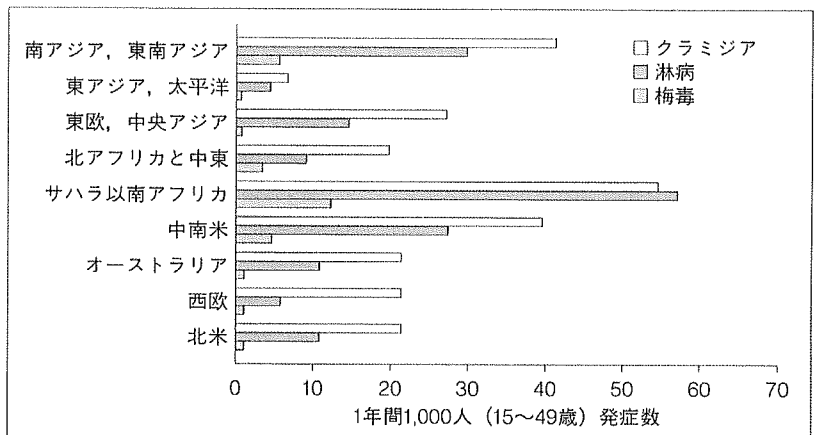
梅毒は1999年3月までは性病予防法で全例報告が義務付けられていたが、その後も感染症法により全例報告が義務付けられている。その統計によると患者数は減少傾向が続いている⁹⁾ (図13)。しかし、性感染症サーベイランス班の統計から推定される患者数は年間4,000例から5,000例であり、現在の感染症法での全例報告においては実際の患者の10分の1しか捕捉していないこ

◎文献

- 1) 松永雅則：わが国の性感染症の現状。医薬ジャーナル，40：63-68，2004。
- 2) 性感染症サーベイランス研究班 (班長 熊本悦明)，熊本悦明，塚本泰司ほか：日本における性感染症サーベイランス—2002年度調査報告—。日本性感染症会誌，15：17-45，2004。
- 3) 江頭稔久，津江浩昭，小西高俊ほか：尿路性器感染症の現況と治療方針。西日本泌尿器科，64：501-512，2002。
- 4) 田中正利ほか：淋菌感染症の治療に関する臨床的および基礎的検討。西日本泌尿器科，64：324-337，2002。
- 5) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン2004。日本性感染症会誌，15 (suppl)：5-59，2004。
- 6) 熊本悦明：この性感染症流行の現状を直視して欲しい。日本性感染症会誌，13：14-20，2002。
- 7) Deguchi T, Maeda S: Mycoplasma genitalium: another

図15 世界の性感染症罹患率 (男性)

東アジア，太平洋地域は性感染症の罹患率が非常に低い。海外ではわが国と比較して桁違いに性感染症が蔓延している。



(文献11より引用)

ととなる。尿道炎に比べはるかに低い罹患率で、皮膚科領域の疾患ではあるが、性感染症サーベイランスによると早期顕性梅毒患者の3割は泌尿器科を受診している²⁾ので泌尿器科医も梅毒についての知識をもつことが必要である。

亀頭包皮炎

カンジダ性亀頭包皮炎は泌尿器科でもよく遭遇する疾患であるが、統計的報告がなく罹患率や動向などは不明である。また、細菌性の亀頭包皮炎は一般に小児の疾患であるが、最近、フェ

ラチオを契機として発症するA群β溶血性レンサ球菌による成人発症例の報告¹⁰⁾が散見される (図14)。

海外での性感染症

海外ではわが国に比べ性感染症の罹患率は桁違いに高い (図15)。わが国を含む東アジア，太平洋地域は先進国のなかでも特に罹患率の低い地域である¹¹⁾。それゆえ性感染症は海外旅行に際して特に注意を要する疾患群の一つである。

important pathogen of nongonococcal urethritis. J Urol, 167: 1210-1217, 2002.

- 8) Kanemitsu N, Hayashi I, Satoh N, et al: Acute urethritis caused by Neisseria meningitidis. Int J Urol, 10: 346-347, 2003.
- 9) 橋戸 門，岡部信彦：発生動向からみた性感染症の最近の動向。日本性感染症会誌，15 (suppl)：60-68，2004。
- 10) 佐藤 淳，長尾 洋：A群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) による性感染症 (亀頭包皮炎) の3例。皮膚科の臨床，43：121-123，2001。
- 11) Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, et al: Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. Sex Transm Infect, 74 (suppl 1)：S12-16，1998。

尿路性器感染症の診断と治療

田 中 正 利

月刊 臨 牀 と 研 究 別 冊

平成 17 年 7 月 発 行

第 82 卷 第 7 号

治療の実際

尿路性器感染症の診断と治療

田 中 正 利

はじめに

尿路感染症は尿路に起こった非特異的炎症を指し、主に尿路を逆行性に上行した細菌が膀胱や腎に達して発症する。尿路感染症は感染部位により腎盂腎炎と膀胱炎に大別される。なお、男性の尿道炎は性感染症に分類される。また、尿路感染症は臨床経過により急性と慢性に、基礎疾患の有無により単純性と複雑性に分類される。一般に単純性は急性の経過をとる。一方、複雑性は慢性の経過をとるが、時に急性増悪し、発熱、排尿痛などの急性症状を呈する場合がある。男性性器の非特異的炎症としては前立腺炎と精巣上体炎の2つの疾患が臨床的に重要である。感染経路は尿路感染症と同様に上行性感症が多い。

I. 尿 路 感 染 症

尿路感染症は小児、性的活動期の女性、高齢者に多くみられる。小児には先天性水腎症や膀胱尿管逆流症などの尿路における先天奇形を基礎疾患とする複雑性尿路感染症が多い。性的活動期の女性には急性単純性膀胱炎や急性単純性腎盂腎炎が多い。高齢者では前立腺肥大症、前立腺癌などの腫瘍性病変や神経因性膀胱などを基礎疾患とする複雑性尿路感染症が多い。

1. 膀胱炎

1) 症 状

急性単純性膀胱炎の症状としては排尿痛、頻尿、尿混濁、残尿感などを認める。時に肉眼的血尿を認めるが、発熱などの全身症状は伴わない。男性の急性単純性膀胱炎はきわめて稀である。

慢性複雑性膀胱炎では排尿痛、頻尿、尿混濁、残尿感などの症状は軽いことが多い。慢性の経過をとり、基礎疾患が治療されない限り、再発を繰り返すことが多い。時に急性増悪をきたし、急性

膀胱炎の症状を呈することがある。

2) 誘因と基礎疾患

急性単純性膀胱炎が発症するには、過度の尿意の我慢、過労、性交、月経、便秘、尿路に対する処置など、何らかの誘因が存在すると考えられている。

慢性複雑性膀胱炎では下部尿路において神経因性膀胱、前立腺肥大症、膀胱腫瘍などの基礎疾患がみられる¹⁾。これら基礎疾患により尿流の停滞や尿路粘膜の傷害など尿路の感染防御機構の破綻をきたし、易感染状態となる。また、尿道カテーテルを長期に留置すると、細菌がカテーテル内およびその周囲より上行性に侵入し、感染が必発する。さらに細菌はカテーテル表面にバイオフィルムを形成するので感染が難治となる。

3) 原因菌

急性単純性膀胱炎の原因菌は大腸菌が圧倒的に多く、次にブドウ球菌が多い(図1-a)。ほとんどが単独菌感染である。慢性複雑性膀胱炎においては大腸菌の頻度は低下し、クレブシエラ、シトロバクター、エンテロバクター、セラチア、プロテウス、緑膿菌、ブドウ球菌、腸球菌など多菌種が分離される(図1-b)。複数菌感染のことが少なくないが、特に、カテーテル留置例では複数菌感染の頻度が高い。

4) 診 断

急性単純性膀胱炎の診断は排尿痛、頻尿、残尿感などの臨床症状、および検尿で有意な膿尿と細菌尿を証明することによる。なお、従来有意菌数は 10^4 cfu/ml以上とされていたが、新しいUTI薬効評価基準によると症状と膿尿がある場合は、細菌数 $\geq 10^3$ cfu/ml、また膿尿は非遠心尿を用い計算盤法で白血球数 ≥ 10 cells/mm³が基準値とされている²⁾。膀胱炎は発熱を伴わないので、発熱を伴う場合は腎盂腎炎の併発を考える。

慢性複雑性膀胱炎においては膀胱炎に特有な症

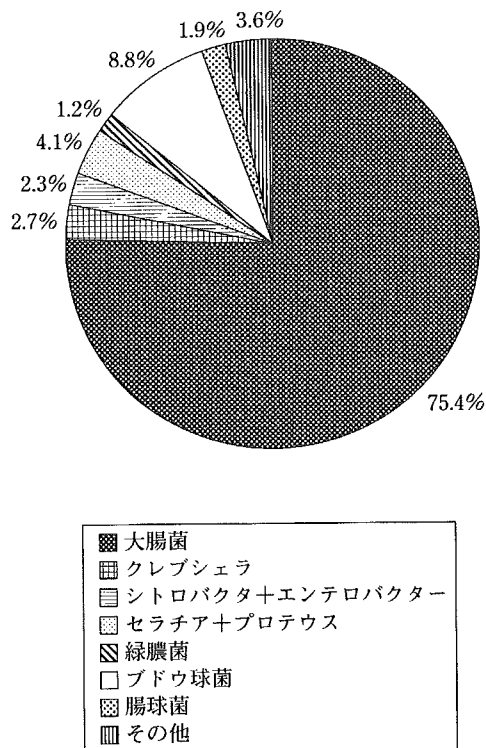


図 1-a 急性単純性膀胱炎の原因菌

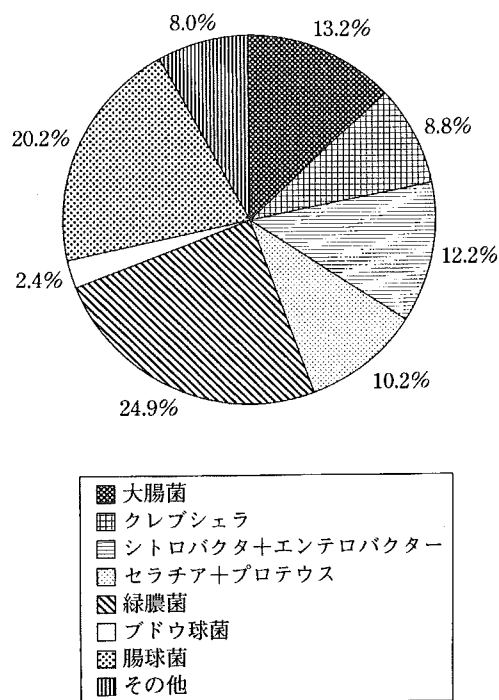


図 1-b 慢性複雑性膀胱炎の原因菌

状が乏しいことがしばしばある。有意な膿尿，細菌尿（新しいUTI薬効評価基準では白血球数 ≥ 10 cells/mm³，細菌数 $\geq 10^4$ cfu/ml）を証明し，超音波検査，膀胱鏡検査，X線検査などにて基礎疾患の検索を行う。また，抗菌化学療法に抵抗性を示し，再発を繰り返す場合は複雑性膀胱炎を疑う。

一般的に膀胱炎においては血液検査で白血球増加，核の左方移動，CRP陽性などの炎症反応は認めない。これを認めれば腎盂腎炎の併発を考える。

5) 治療

急性単純性膀胱炎においては原因菌の多くが大腸菌であることを考慮し，キノロン系の3日間，またはセフェム系の7日間経口投与が推奨されている³⁾。ほとんどの症例がこれら経口薬による治療で治癒する。一般療法として水分摂取をすすめ，安静，保温に努めさせることも重要である。症状が不変の場合は慢性複雑性膀胱炎の急性増悪と考え，尿路基礎疾患の検索を行う。また，症状は消失するも尿所見が正常化しない場合は細菌培養同定・薬剤感受性成績を参考にして薬剤を変更する。それでも尿所見が改善しない場合は尿路基礎疾患の検索を行う。

慢性複雑性膀胱炎の治療においては基礎疾患の治療を第一に考える。抗菌化学療法を行う場合は

多菌種が原因菌となり，しかも複数菌感染のことが少なくないので細菌培養同定・薬剤感受性成績を参考にし，セフェム系，キノロン系，ペニシリン系の経口薬の中から薬剤を選択する。投与期間は7～14日間を一応の目安とする。

なお，長期の尿道カテーテル留置例は尿路感染症を必発し，抗菌薬の投与により一時的に感染が軽快しても必ず再発するため，発熱などの急性腎盂腎炎の症状がみられない限り原則として抗菌化学療法は行わない。

2. 腎盂腎炎

1) 症状

急性単純性腎盂腎炎の症状としては側腹部から背部にかけての疼痛，および発熱，悪寒・戦慄，全身倦怠感などの全身症状を認め，また，悪心，嘔吐などの消化器症状も認めることがある。上行性感染が多いので排尿痛，頻尿，残尿感などの膀胱炎症状が先行することもある。理学的所見としては患側の肋骨脊椎角部（CVA）の叩打痛を認める。

慢性複雑性腎盂腎炎では腎部の軽い疼痛，微熱，軽度の全身倦怠感，漠然とした胃腸症状などの不定で多彩な臨床症状を呈することが多い。慢性の経過をとり再発を繰り返し，難治である。時に急性増悪を起こし，高熱や腰痛などの急性腎盂腎炎

の症状を呈することに注意する。

2) 基礎疾患

複雑性腎盂腎炎の尿路における基礎疾患としては、尿路結石、膀胱尿管逆流症、神経因性膀胱、水腎症、前立腺肥大症、腎嚢胞などがみられる¹⁾。基礎疾患の存在により尿流の停滞や尿路粘膜の傷害など、尿路の感染防御機構の破綻をきたし、易感染状態となる。糖尿病、担瘤状態、免疫抑制剤使用など全身の易感染状態が生ずる基礎疾患を有する場合もある。

3) 原因菌

腎盂腎炎の原因菌は膀胱炎とほぼ同様である。急性単純性腎盂腎炎では大腸菌が非常に多く、ほとんどが単独菌感染である。慢性複雑性腎盂腎炎においては大腸菌の頻度は低下し、クレブシエラ、シトロバクター、エンテロバクター、セラチア、プロテウス、緑膿菌、ブドウ球菌、腸球菌など多菌種が分離され、しかも複数菌感染のことが少なくない。

4) 診断

急性単純性腎盂腎炎の診断は、側腹部痛、発熱、悪寒・戦慄などの臨床症状、CVAの叩打痛などの理学的所見、および検尿で有意な膿尿、細菌尿(新しいUTI薬効評価基準では白血球数 ≥ 10 cells/mm³, 細菌数 $\geq 10^4$ cfu/ml)を証明することによる。血液検査では白血球の増加、核の左方移動、CRP陽性、赤沈亢進などの炎症反応の亢進所見を認める。急性期が過ぎて超音波検査、X線検査、CT検査などにより尿路基礎疾患の検索を行う。

慢性複雑性腎盂腎炎は臨床症状、理学的所見から診断するのは困難な場合が多い。まず有意な膿尿、細菌尿(新しいUTI薬効評価基準では白血球数 ≥ 10 cells/mm³, 細菌数 $\geq 10^4$ cfu/ml)を証明する。排泄性腎盂造影では患側腎盂・腎杯の変形、ネフログラムの非対称性、腎の萎縮などの所見がみられる。さらに超音波検査をはじめとする各種検査法により尿路基礎疾患を検索する。

5) 治療

急性単純性腎盂腎炎の中等症ないし重症例で全身症状が強い場合は、入院にて注射薬による抗菌化学療法が基本である。急性単純性における原因菌は大腸菌が多いことを考慮し、第一世代または第二世代セフェム系注射薬によるempiric therapyを5~7日間行う。解熱し、尿所見が改善すれば、維持療法としてセフェム系、キノロン系経口薬を7~14日間追加投与する。解熱しない場合、

また薬剤感受性の結果、適切な薬剤が投与されているにもかかわらず、尿所見が改善しない場合は、複雑性腎盂腎炎の急性増悪と考え基礎疾患の検索を行う。基礎疾患が発見できればその治療を第一に考える。また、一般療法として水分補給、安静、保温に努めさせる。軽症例ではセフェム系、キノロン系経口薬による外来治療も可能である。投与期間は14日間程度を原則とする。

慢性複雑性腎盂腎炎の治療においては基礎疾患の治療が最も重要である。抗菌化学療法を行う場合は細菌培養同定・薬剤感受性検査の結果を参考にして薬剤を選択する。なお、急性増悪の場合は、大腸菌以外の緑膿菌、クレブシエラ、セラチア、プロテウス、エンテロバクターなどを考慮して第二世代または第三世代セフェム系、カルバペネム系、アミノ配糖体系などの注射薬によるempiric therapyを行う。

II. 性器感染症

1. 前立腺炎

前立腺炎は臨床経過により急性細菌性前立腺炎と慢性前立腺炎に大別される。慢性前立腺炎には慢性細菌性前立腺炎、慢性非細菌性前立腺炎、およびプロスタトディニアが含まれる。プロスタトディニアは前立腺に炎症所見を認めないものの、前立腺に由来する独特の痛みを有する疾患群と考えられている。なお、最近の米国NIHによる前立腺炎の分類では、I型：急性細菌性前立腺炎、II型：慢性細菌性前立腺炎、III型：慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤内疼痛症候群(III A：慢性非細菌性前立腺炎；炎症性、III B：慢性骨盤内疼痛症候群；非炎症性)、IV型：無症候性炎症性前立腺炎に分類されている。このうち従来のプロスタトディニアはIII Bに相当する。

1) 症状

急性細菌性前立腺炎は発熱、悪寒・戦慄、全身倦怠感などの全身症状を伴って発症し、局所症状としては会陰部痛、肛門部痛を認める。尿路症状としては排尿痛、頻尿、排尿障害を認め、まれに尿閉となることがある。

慢性細菌性および慢性非細菌性前立腺炎の症状としては下腹部から会陰部にかけての不快感、鈍痛、軽い頻尿、排尿時不快感、射精痛などの不定愁訴がみられ、それらの程度は強くはないが難治のことが多い。プロスタトディニアもほぼ同様の不定愁訴を認める。

- i) 患者にあらかじめ摂水させておく
- ii) 最初に排尿した10mlを直接試験管に採る (VB₁)
- iii) 約200ml排尿させた後試験管に採尿する (VB₂)
- iv) マッサージしてからEPSを採取する (EPS)
- v) マッサージ後、患者に排尿させVB₁と同様に10ml採尿する (VB₃)

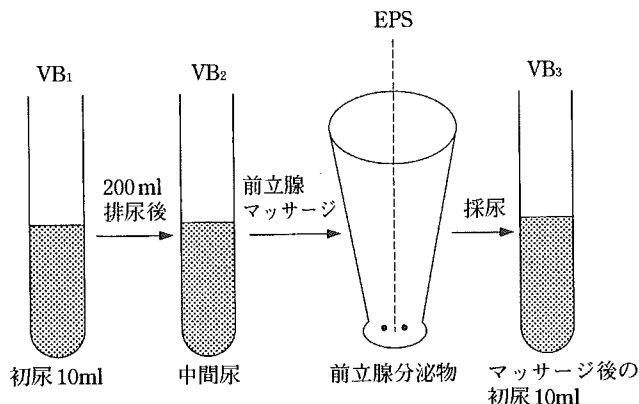


図 2 前立腺炎における尿およびEPS採取法 (Meares and Stamey, 1968)

2) 原因菌

急性細菌性前立腺炎の原因菌は大腸菌が大部分を占め、まれにクレブシエラや緑膿菌も分離される。慢性細菌性前立腺炎においては大腸菌のほか、クレブシエラ、シトロバクター、プロテウス、セラチア、緑膿菌、腸球菌、表皮ブドウ球菌などが分離される。なお、表皮ブドウ球菌は尿道の常在菌であることより、その前立腺への病原性には異論がある。慢性非細菌性前立腺炎は慢性細菌性前立腺炎とはほぼ同様の炎症所見を認めるものの、一般細菌が証明されない。本症にはクラミジア、マイコプラズマなどによる前立腺炎が含まれていると推定されている。

3) 診断

前立腺炎の診断は、臨床症状、前立腺触診所見、および4杯分尿検査により行う。前立腺の触診所見としては、急性細菌性前立腺炎では前立腺の強い圧痛、腫大、および熱感を認める。また波動を認めることもある。慢性細菌性前立腺炎および慢性非細菌性前立腺炎では軽い圧痛を認めるものの、腫脹は顕著ではない。プロスタトディニアでは圧痛ははっきりしない。また、急性細菌性前立腺炎では血液検査で炎症反応の亢進所見を認める。

4杯分尿検査は下記のように行う(図2)。患者にあらかじめ十分水分をとらせておく。最初に排尿させた10mlをVB₁とし、次に約200mlを排尿させその内10mlをVB₂とする。さらに経直腸的前立腺マッサージを行いながら前立腺圧出液

(EPS)を採取し、その後少量を排尿させその10mlをVB₃とする。EPSの採取が困難な場合はVB₃を代用して良い。急性細菌性前立腺炎の急性期における前立腺マッサージは菌血症を誘発する可能性があるため禁忌である。よって本症の診断においてはVB₁またはVB₂を用い、それら尿中に白血球(≥ 10 cells/mm³)、細菌尿($\geq 10^4$ cfu/ml)を証明する。慢性細菌性前立腺炎ではEPS中に白血球(≥ 10 cells/hpf)、またはVB₃中に白血球(≥ 10 cells/mm³)、およびそれらに細菌($\geq 10^4$ cfu/ml)を認める。慢性非細菌性前立腺炎ではEPS中またはVB₃中に白血球を認めるものの、細菌は認めない。プロスタトディニアでは、EPS中またはVB₃中に白血球、細菌とも認めない。

4) 治療

急性細菌性前立腺炎の原因菌の多くは大腸菌であるので、軽症ではキノロン系、セフェム系経口薬を2~4週間投与する。中等症ないし重症では第一世代または第二世代セフェム系注射薬を5~7日間投与し、症状、尿所見、炎症反応が改善すればキノロン系、セフェム系経口薬に切り替え2~4週間投与する。

慢性細菌性前立腺炎では前立腺液への移行が良好なキノロン系薬を第一選択薬とし、投与期間は4~8週間と長期に及ぶことが少なく無い。また、前立腺マッサージ、経尿道的前立腺切除術などの治療も行われる。慢性非細菌性前立腺炎の治療では原因菌がクラミジア、マイコプラズマの可能性

を考慮し、キノロン系、テトラサイクリン系、マクロライド系経口薬を選択する。また、漢方薬、消炎鎮痛薬、 α_1 -ブロッカー、前立腺マッサージなどによる治療も行われる。プロスタトディニアの治療には漢方薬、 α_1 -ブロッカー、低周波針通電療法などの治療の他、精神的要因が強い場合は精神科的治療が必要になることもある。プロスタトディニアを含めた慢性前立腺炎の治療は困難で長期に及ぶことが少なくない。

2. 精巣上体炎

精巣上体炎は通常精管を経由した上行性感染により起こり、臨床経過より急性と慢性に分類される。

1) 症 状

急性精巣上体炎の主な症状は陰嚢内容の有痛性腫脹と陰嚢の発赤で、また発熱、悪寒・戦慄など全身症状を伴う。クラミジア性は細菌性に比べ症状が軽いことが多い。慢性精巣上体炎は症状に乏しく、軽い圧痛を伴う精巣上体の硬結が主な症状である。

2) 原 因 菌

急性精巣上体炎は中高年や小児では尿路感染症の原因菌となる大腸菌などの腸内細菌群や緑膿菌によるものが多い。性的活動期にある若年者ではクラミジアなどの性感染症としての尿道炎の原因微生物によるものが多い。

3) 診 断

急性精巣上体炎では症状、局所所見から診断するが、膿尿、細菌尿を認めることが多い。また、血液検査では炎症反応の亢進所見を認める。なお、疼痛が強い場合、精索捻転症との鑑別が重要で、緊急に試験切開が必要なこともある。慢性精巣上体炎では精巣上体、精巣、精管の触診所見が重要で、結核性精巣上体炎や腫瘍性病変と鑑別する必要がある。結核性精巣上体炎では精管の数珠状硬

結が特徴的である。確定診断のため精巣上体摘除術が適応となる。

4) 治 療

急性精巣上体炎ではキノロン系、セフェム系経口薬を症状、局所所見、炎症反応を指標にして2～4週間程度投与する。疼痛、発熱、悪寒・戦慄などの全身症状が強い場合は入院にて第一世代または第二世代セフェム系などの注射薬を投与する。クラミジアによる場合はキノロン系、テトラサイクリン系、マクロライド系経口薬を選択する。安静を保たせ、陰嚢内容の挙上固定、および冷罨法による局所療法を行うことも重要である。難治性または再発性の場合は精巣上体摘除術などの外科的治療の適応となる。慢性精巣上体炎では硬結のみで自覚症状がなければ経過観察でも良い。

お わ り に

以上、尿路性器感染症の診断と治療について解説した。尿路に基礎疾患のある複雑性尿路感染症の治療においては泌尿器科専門医による手術療法を含めた計画的な基礎疾患に対する治療が必要で、漫然とした抗菌薬の長期投与は完治に導かないばかりか、耐性菌の選択、誘導にもつながるので慎むべきである。また、慢性前立腺炎は難治でありその治療は長期に及ぶことが多く、医師側および患者側とも根気を要する。

参 考 文 献

- 1) 田中正利, 内藤誠二: 1. 感染症の検査—性器・尿路. 日常診療のための泌尿器科診断学, 吉田修監修, 住友製薬株式会社, 大阪, pp.1-23, 2000.
- 2) 松本哲朗, 荒川創一, 小野寺昭一, 田中正利, 津川昌也, 出口隆, 高橋康一, 村谷哲郎, 上原英也: 泌尿器科領域感染症に対する新規抗微生物薬の治験実施計画書と症例報告書(第1版). 日化療学会誌, 49: 755-987, 2001.
- 3) 松本哲朗: 各論. 尿路感染症, 日本感染症学会/日本化学療法学会編: 抗菌薬使用の手引き, 共和企画, 東京, pp.76-82, 2001.

総 説

Chlamydia trachomatis 感染症小総論

福岡大学医学部泌尿器科学教室（主任 田中正利教授）

納 富 貴・田 中 正 利

福岡大学医学部微生物学教室（主任 永山在明教授）

許 斐 一 郎・永 山 在 明

A MINIREVIEW OF *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* INFECTIONS

TAKASHI NOTOMI AND MASATOSHI TANAKA

Department of Urology (Director: Prof. M. Tanaka),
School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

ICHIRO KONOMI AND ARIAKI NAGAYAMA

Department of Microbiology (Director: Prof. A. Nagayama),
School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

西 日 本 泌 尿 器 科 別 冊

2005年8月発行

（第67巻第8号）

 総 説

Chlamydia trachomatis 感染症小総論

福岡大学医学部泌尿器科学教室 (主任 田中正利教授)

納 富 貴・田 中 正 利

福岡大学医学部微生物学教室 (主任 永山在明教授)

許 斐 一 郎・永 山 在 明

A MINIREVIEW OF *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* INFECTIONS

TAKASHI NOTOMI AND MASATOSHI TANAKA

Department of Urology (Director : Prof. M. Tanaka),
School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

ICHIRO KONOMI AND ARIAKI NAGAYAMA

Department of Microbiology (Director : Prof. A. Nagayama),
School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

This paper reviews *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) infections. In general, bacteria have the biological properties of securely adhering to and invading the host, then effectively replicating while not jeopardizing the vital activities of the host, and then migrating to the next host easily. All microorganisms undergo natural selection during their evolution. *C. trachomatis* is an excellent example of naturally selected characteristics in that its host is mainly humans, it infects the host through sexual intercourse that is essential for living organisms, it replicates by obligate parasitism, and it has evolved so that it is able to infect the host for long periods. The combination of these particular characteristics has given *C. trachomatis* great advantages with regard to survival and propagation, and has made it one of the most ubiquitous of all microorganisms. Based on these basic biological characteristics, this paper reviews the history of, the epidemiology of, the diseases caused by, the examinations for, and the treatment of *C. trachomatis* infection. (Nishinohon J. Urol. 67 : 473-489, 2005)

key words: *Chlamydia trachomatis*, sexually transmitted disease

キーワード: クラミジア トラコマトィス, 性感染症

緒 言

Chlamydia trachomatis (*C. trachomatis*) 感染症について、これまでの細菌学史から治療・予防研究までを総説する。一般的に細菌は確実に宿主に接着・侵入し、宿主内での増殖をその生命活動を脅かさない範囲内で効率的に行い、さらに次の宿主へと移行するという生物学的諸特性の獲得が要求される。現存する全ての微生物はその進化の過程で選択されてきたものだが、*C. trachomatis* において、主にヒトを宿主とした点、生物として欠かせない性行為を介して感染する点、偏性細胞寄生性といった増殖形態を採用した点、遷延感染が可能とな

るよう進化した点は選択されるに相応しい優れた特性であり、あらゆる微生物の中でも最も先覚のある種のひとつとって過言ではない。このような基礎的生物学的特徴もふまえ、ヒトが直面している本菌感染症につき疫学、各疾患、検査、治療などを最新の知見も含め論じたい。

歴 史

眼疾患であるトラコーマに関する記載は古く、中国では B. C. 27 世紀に、エジプトでは B. C. 19 世紀に溯る。トラコーマは rough swelling を意味するギリシャ語を語源とする。ヨーロッパに持込まれたのは 1798 年からのナポレオンのエジプト進攻とされる。我国でも 1894 年か

ら 1895 年の日清戦争後急速に蔓延した。1907 年, Halberstädter and von Prowazek はトラコーマ患者の結膜細胞に特異な小体 (Prowazek 封入体) をオラウタンに接種し同病変を再現, 細胞質小体にマントを意味するギリシャ語 *Chlamús* を語源に *Chlamydozoa* と命名した²⁾。後日, 彼等は新生児結膜炎とその母親の生殖器からも封入体を検出している³⁾。Lindner も 1911 年に新生児結膜炎患者の両親の性器から封入体を確認し性感染症と眼病変の関係を示した⁴⁾。

鼠径リンパ節炎は一種の性病であることが Rost により 1912 年に報告され, 翌 1913 年 Durand らにより *Lymphogranuloma inguinal venereum* と命名された。これがすなわち, 現在の鼠径リンパ肉芽腫 (*Lymphogranuloma venereum*, LGV) である。Helleström and Wassen (1930) はサルスの脳内に, Miyagawa (1935) らはマウスの脳内や精巣, さらに, 発育鶏卵奨尿管に, Rake and Jones (1942) は卵黄嚢に接種し分離に成功した。Rake and Jones はさらに, 増殖形態の共通性からオウム病病原体と同グループであることを見出した。同属である LGV とオウム病病原体の類似が注目された最初である。

トラコーマからの細菌分離培養に成功したのは T'ang らで培地に受精鶏卵を用いた⁵⁾ (1944 年, Macchiavello の分離成功が先であるとの説もある)。LGV 株以外の性器感染症として初めて分離に成功したのは Jones らである⁶⁾。後に彼等は結膜炎患者の尿道からも同菌の分離に成功した⁷⁾。しかし, トラコーマの病原体が性器クラミジア感染症と同種病原体であることが確定するのは 1970 年 Wang らが *microtiter indirect immunofluorescence test* を用いて証明するまでの時間を要することとなる⁸⁾。Gordon ら⁹⁾, Kuo ら¹⁰⁾, Ripa ら¹¹⁾ による研究で培養細胞による分離培養が確立され, 細菌学的研究が加速的に邁進し, 今日に至っている。

分類学

1961 年, オウム病 (*psittacosis*), 鼠径リンパ肉芽腫 (LGV), トラコーマ (*trachoma*) 病原体をまとめ, 各疾患の頭文字をとり PLT 群病原体とすることが提唱された。1996 年, Halberstädter and von Prowazek の命名を重んじ *Chlamydia* の属名が冠せられた。長きにわたりウイルスと考えられた本病原体がこの属名のもとに細菌として認知されたといえる。クラミジアの分類は 1999 年 Everett らが rRNA 遺伝子の塩基配列に基づき従来のクラミジア属を 2 分して以来, 議論の続くところであるが詳細は割愛する (Fig. 1a)¹²⁾。Everett 説でも本総説に

述べる性感染症としての *C. trachomatis* については相違ない。ここでは Fukushi らの *chlamydia (chlamydo-phila) psittaci* から *chlamydia (chlamydo-phila) pecorum* の分立時点での分類も合わせて提示する (Fig. 1b)¹³⁾。ヒトを宿主とする *C. trachomatis* は, *Trachoma*, LGV であり, それらは主要外膜蛋白 (Major outer membrane protein: MOMP) の抗原性により 18 の血清型に分けられる。血清型により病型が異なり, 基本的には眼疾患のトラコーマを起こすものは主な流行地区で A, B, C 株, STD や垂直感染を起こすのは D~K 株, 鼠径リンパ肉芽腫は L 株である。

生物学

クラミジアは真核生物細胞の中でのみ増殖可能な偏性細胞寄生性細菌である。感染性を持つが増殖能のない基本小体 (Elementary body: EB) と増殖能はあるが感染性を持たない網様体 (Reticulate body: RB) の形態を代表する特異な増殖環をもつ (Fig. 2, 3a)。RB は宿主細胞の ATP を取り込み増殖エネルギーとしていられる (energy parasite 仮説)¹⁴⁾。*C. trachomatis* の遺伝子はクラミジア科の中で最初に解読された。(NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 科共通のゲノムの特徴は, 1 個の環状染色体を持ち, 1~1.2 Mb の総塩基配列中に約 1,000 個の open reading frame を有していることである。これは, 他の病原細菌の約 4~5 分の 1 の大きさであり, 偏性細胞寄生をとる進化の過程で不要となった遺伝子が欠落していったためと考えられる。菌体も小さく EB で 0.3 μm 前後, RB ではその倍程度の大きさであり, 光学顕微鏡での観察には限界がある。感染部位から判るように眼瞼結膜, 尿道, 子宮頸管など, 円柱上皮に易感染性である。

抗原性, 主要病原因子

Major outer membrane protein (MOMP): クラミジア EB の主たる外膜成分 (40kDa) で *C. trachomatis* の型特異抗原であり¹⁵⁾, 抗原性は多様性に富む。MOMP は, 主に宿主細胞への吸着に機能する。吸着にはその他 18 および 32kDa 蛋白や, glucosaminoglycans (GAGs) も複雑に関与する。また, 蛋白の立体構造から物質透過に関与するポーリン機能も持つ。

Heat shock protein-60 (HSP-60): HSP はいくつか存在するが, その中で 60kDa 蛋白は最も病原性に関与していると考えられる。動物実験でも遅延型過敏症として眼病変を惹起し¹⁶⁾, 特に感染部以外での炎症反応に対して作用すると推察される。HSP-60 の病原性の特性につ

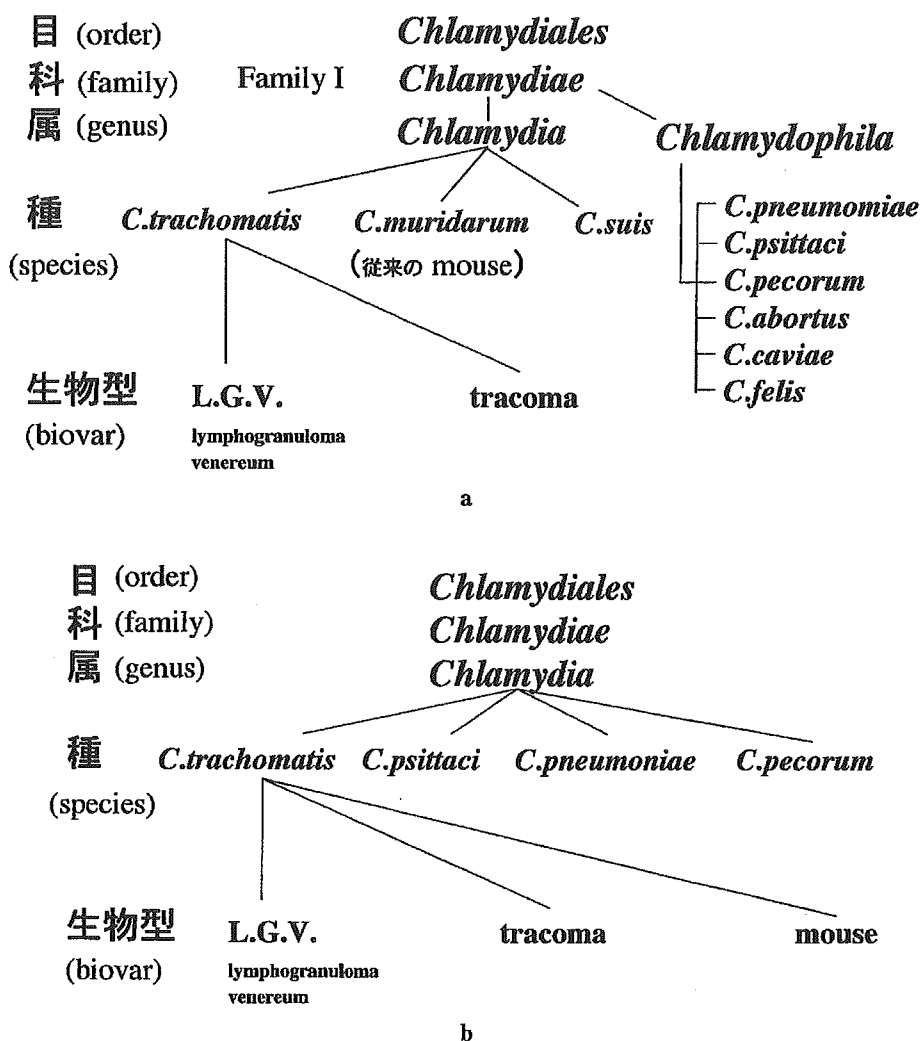


Fig. 1a, b 分類学 Taxonomy

1999年 Everettらによる、16SrRNAと23SrRNAの塩基配列の解析に基づく分類。これまで認められていた *Chlamydia* はすべて Family (科) I の *Chlamydiaceae* に含まれ、以下属として *Chlamydia* と *Chlamydophila* に分類された。
 bに Fukushiら(1992)による *C. psittaci* から *C. pecorum* が分立された時点での分類を示す。4種は封入体の性状、サルファ剤に対する感受性から大きく分けられるが、*C. trachomatis* のみ辺縁明瞭な封入体を持ち、サルファ剤感受性である。本総説では主に trachoma につき論述する。

いては疾患別に詳述する。

Lipopolysaccharide (LPS) : LPSはグラム陰性菌に共通する細胞外膜の構成成分のひとつで、宿主に対し種々の反応を引き起こす。大腸菌のLPSと比べ、*C. trachomatis* のそれは、CD14に対する活性が低く、サイトカイン誘発能も1/100と報告されている¹⁷⁾。しかし微弱でも内毒素として特に感染初期の免疫を司る重要な一因子と推察される。また、LPSは増殖過程において宿主細胞に移行する¹⁸⁾。つまり、治癒後も残存するため遅延性免疫反応に関与する可能性もある。しかし、感染過程や増殖

サイクルでの役割は十分に解明されていない。

その他、貪食作用に関与する可能性のある Macrophage infectivity potentiator (Mip)-like protein や、封入体膜抗原 Inclusion membrane protein (incA) なども注目されている。

遷延性持続性感染

持続感染の本体は宿主細胞内に潜伏する菌体の存在である。宿主細胞に封入体を形成し、RB様の異常に大きな形態 (aberrant form, AF) として存在する¹⁹⁾。抗生物

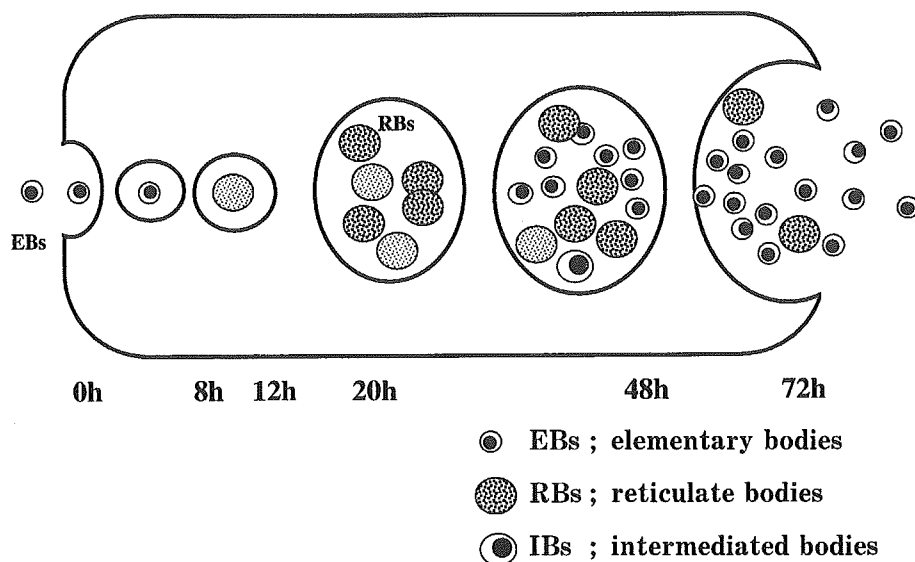


Fig. 2 The life cycle of *Chlamydia trachomatis*

EBは静電的に宿主細胞に吸着し、宿主細胞の貪食作用を利用し取り込まれる。貪食胞内で宿主免疫の攻撃を巧みに避け、逆にエネルギー依存し、2分裂にて増殖する。*In-vitro*での感染実験モデルでは、48時間から72時間で最終的には宿主細胞を破壊して、菌体が放出される。(納富原図)

質、アミノ酸欠如、IFN- γ の作用などのストレス環境により実験的にも形成される。Doxycyclineにて誘導されたAFを有する封入体の電子顕微鏡写真をFig. 3bに示す。AFは菌体構造蛋白であるMOMPやLPSは産生しないものの、免疫原性の強いHSP-60を持続産生する²⁰⁾。HSP-60は前述のように、宿主の免疫反応を惹起させ、慢性炎症、組織障害の原因となる²¹⁾。尿道粘膜や子宮頸管などの一次感染部位は細胞の世代交代が速く、持続感染は成立しづらい。*Chlamydia (Chlamydothila) pneumoniae*と冠動脈疾患との関連性の研究において、菌体増殖の過程で宿主のマクロファージに取り込まれた場合、これがキャリアとなって体内伝播に寄与し、主に免疫反応として産出されたIFN- γ により局所でAFの形態となり感染が遷延化する機構が解明された²²⁾。同様のメカニズムにより*C. trachomatis*も遠隔感染、遷延感染を来すものと考えられる。

耐 性 菌

クラミジアは薬剤耐性となりにくい菌種である。論文による報告もいくつか散見されるに過ぎない^{23)~26)}。耐性機構に関与するプラスミドの存在は証明されておらず、耐性化の機序につき分子生物学的な詳細な検討の報告もない。よって、耐性化の機序は生物学的特性から得られる推察の域を超えるものではない。Azithromycin

(AZM)を含め多剤耐性菌が検出されたとの報告では、heterotypic resistanceという耐性様式を呈していた²⁶⁾。すなわち、封入体内の*C. trachomatis*はmonoclonalな増殖であっても、感受性菌から高度耐性菌までさまざまな薬剤感受性を持つpopulationで構成されていた。実験的にキノロン系抗菌薬に対する耐性化を誘導し成功した研究で、Dessus-Babusらはofloxacinとsparfloxacinの*C. trachomatis*に対するsub-MIC濃度で継代しmutantを分離した。さらに、DNAジャイレースAのquinolone resistance-determining regionsにおいて、83番目のセリンがイソロイシンに変異していることを突止めた²⁷⁾。しかし、Takahashiらによる追試では、genotypeの変化が認められても一過性の変化ではないかと否定的な結果が得られた²⁸⁾。いずれにしろ、治療抵抗性を示す症例からの臨床分離株で分子生物学的研究の成果を待つところである。

疫 学

本邦において性器クラミジア感染症の罹患率は全STD中で最も高い(Fig. 4, 5, 6)²⁹⁾³⁰⁾。男性では全STDの中で27.0%に止まっているが、女性では42.2%であり、また、若年者に高い罹患率を示すことも特徴である。無症候性感染が80%であると仮定し換算すると、15~19歳で4.8%、20~24歳で5.9%が保菌者であることにな

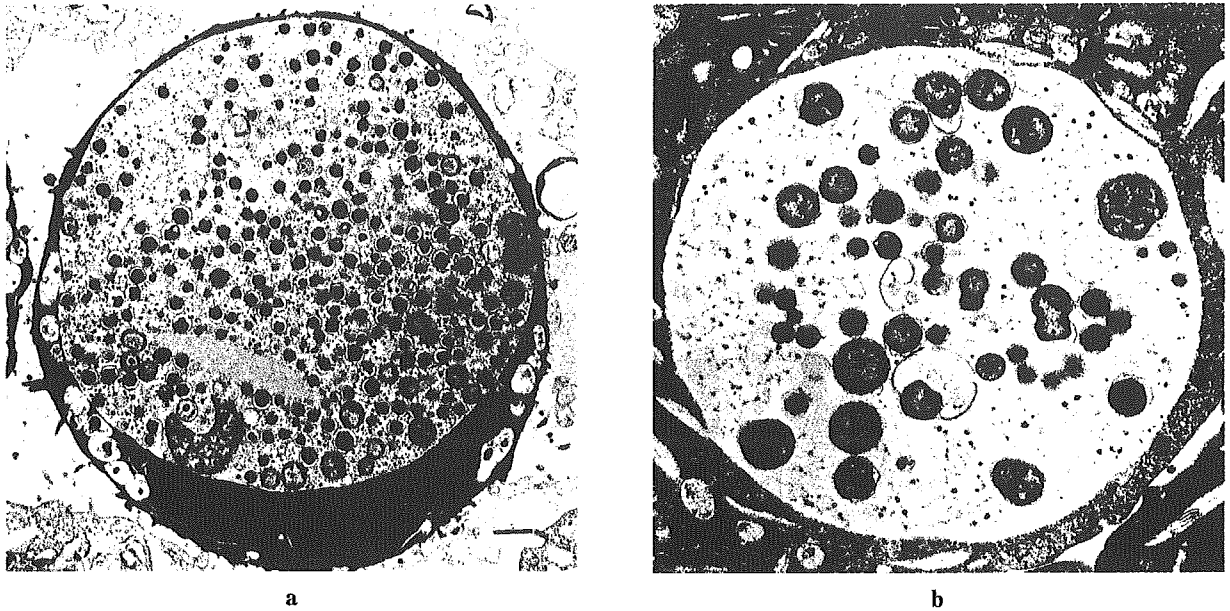


Fig. 3 a: *C. trachomatis* biovar D をマウスの線維芽細胞から樹立された McCoy 細胞に感染させ 48 時間培養した条件の透過型電子顕微鏡像を示す。封入体が円形に巨大化し、宿主細胞核を圧排している。封入体内部には各段階の菌体を多数認める。最も小さく、濃縮した核様像を持つ vesicle が感染性を示す EB である。封入体内右側に 2 分裂中の RB が見られる。
 b: a と同じ条件下で培養液に 1/4 MIC の doxycycline (DOXY) を混入後、72 時間培養した条件の透過型電子顕微鏡像を示す。封入体内に、各段階のクラミジア粒子を認めるが、コントロール群に比べ、内部は粗である。明らかな EB もみられるが、その数は少ない。また、通常の RB より大きな AF を多く認める。(—: 1 μm)

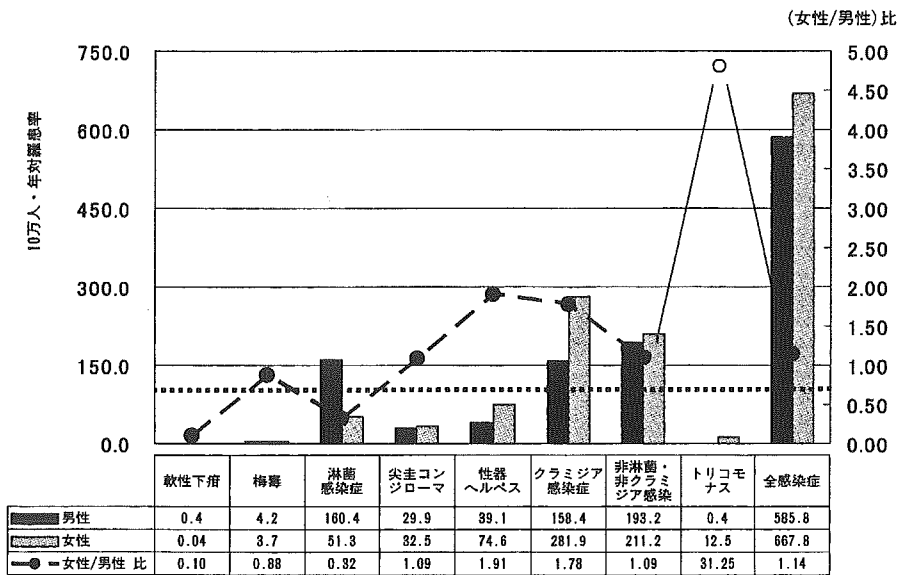


Fig. 4 各種性感染症 10 万人・年対罹患率—男女比較
 熊本悦明・他：日本における性感染症サーベイランス—2002 年度調査報告—日本性感染症, 2004, より抜粋。性感染症の中で、クラミジア感染症が最も高い罹患率を示す。女性優位なことも特徴とされる。

る。女性優位である理由として、男性から女性には 45~80%, 女性から男性では 45% 程度の感染効率の差が認められることが挙げられる³¹⁾。女性に遷延性持続感染

する率が高いのもその理由のひとつであろう。米国での疫学調査は CDC Division of STD Prevention (<http://www.cdc.gov/page.do>) からの報告がなされている。ま

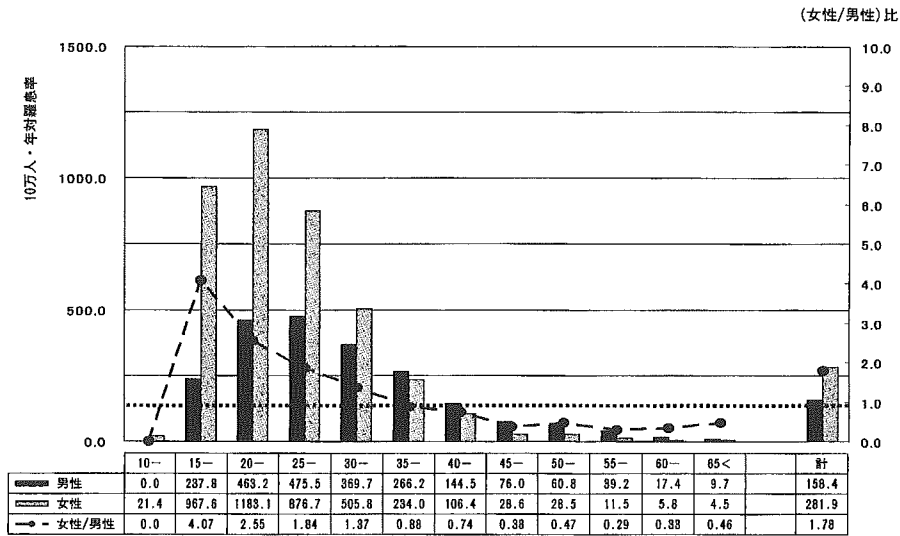


Fig. 5 性器クラミジア感染症の全国調査 (10万人・年対罹患率—2002年度調査)
 年齢を5歳で区切った場合、20歳から24歳で最も高い罹患率を示し、顕著に女性優位である。この年代の女性では1.2%が有症状での性器クラミジア感染に罹患していることになる。無症候性感染が4/5として計算すると、5.9% (17人に1人) が感染していると算出される。

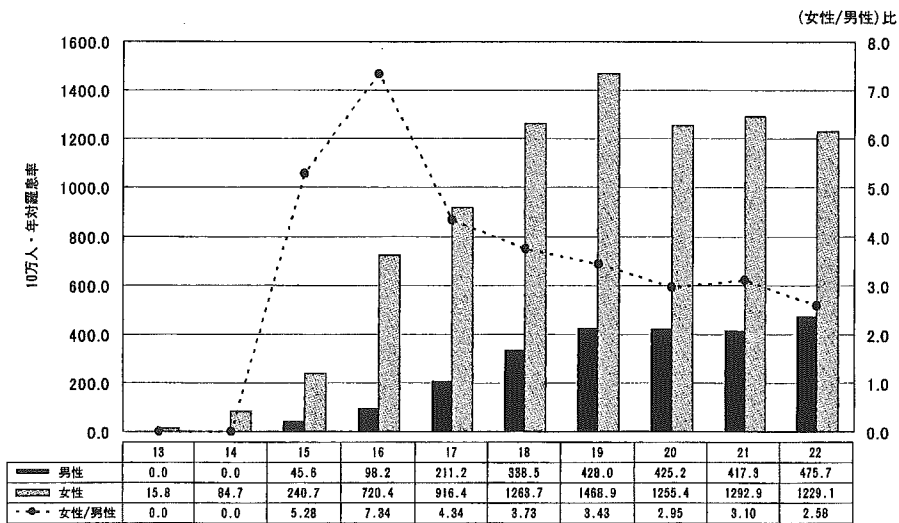


Fig. 6 性器クラミジア感染症の全国調査 (10万人・年対罹患率—2002年度：13歳～22歳)
 クラミジア性器感染症について、女性では19歳をピークとする罹患率を認める。日本性感染症学会報告では、全ての調査対象とされたSTDにおいて、高校1年(15歳)から上昇傾向を示し、淋菌感染症を除き明確に女性優位であったことに注目している。

た、英国における National survey of sexual attitudes and lifestyles (Natsal 2000) によるアンケートに基づく調査によれば、男性では2.2%、女性では1.5%が *C. trachomatis* 感染症の既往歴を有していた³²⁾。同国での疫学調査をまとめた報告によると、population-based に集計された女性での罹患率は20歳未満が最も高く5.0% (95%CI 3.2 to 7.6)、20～24歳で3.2% (95%CI 2.1

to 4.9) と本邦報告よりやや低年齢化が進んだ年齢別罹患率を示した³³⁾。

各 論

泌尿器科疾患をはじめに、産婦人科、小児科、眼科、整形外科、そして、最近になり注目されはじめた耳鼻咽喉科疾患につき各論を述べる。以下のように、本病原菌

による疾病は多岐にわたるものである。男女性活動年齢層の感染症として猛威をふるうだけでなく、妊孕率、胎児、新生児にも様々な影響を及ぼす。本病原菌は、確実に世代を超え、静かに人類を侵食する脅威的存在である (Fig. 7)。

泌尿器科疾患

生物型 LGV 感染症：鼠径リンパ肉芽腫症

本邦では *C. trachomatis* 生物型 LGV による鼠径リンパ肉芽腫症は衛生環境の向上などで稀な疾患となったため、本項では詳細について言及しない。主に、アフリカ、インド、東南アジア、南アメリカ、カリブ諸国を流行地とする。感染力は trachoma (STD 株) より強く扁平上皮にも感染する。

STD としての生物型 trachoma 感染症

oral sex も含めた性行為により尿道に感染し上行する。

1) 尿道炎

潜伏期間は 1～3 週間、症状は軽微であることが多く、無症候性感染は半数程度ともされるが、Stamm らは感染した男性 8 人中、無治療で経過を追ったところ 1 人だけが有症状となったと報告している³⁴⁾。有症状者では軽度の排尿痛、排尿困難、漿液性の分泌物の排泄を認める。尿道分泌物塗抹標本 (X1,000) で 5 個以上の多核白血球、または、初尿沈渣検体 (X400) にて 5 WBCs/hpf 以上で、かつグラム染色で淋菌を認めなければ非淋菌性尿道炎 (NGU) と診断する。NGU の起炎菌の 30 から約 50% が

C. trachomatis である。また、一般には淋菌感染の 20～30% に *C. trachomatis* が混合感染していることも治療上注意を要する³⁵⁾。確定診断のための検査については後述する。

2) 前立腺炎

慢性前立腺炎の起炎菌としての研究は様々な取り組みがなされているにもかかわらず疑問の残るところである。慢性前立腺炎組織から *C. trachomatis* の抗原検出を試みた報告の多くは関与を示唆する³⁶⁾。しかし、Krieger らは慢性前立腺炎患者を対象に PCR にて 135 例中わずか 4 例しか *C. trachomatis* 陽性例を検出していない³⁷⁾。彼等は続いて前立腺癌患者と慢性前立腺炎を比較すると、有意差をもって慢性前立腺炎にクラミジアを含め細菌 16SrDNA 陽性率が高かったと報告している³⁸⁾。前立腺分泌液中の IgA 抗体を測定した研究では 20～30% に *C. trachomatis* の関与が示唆された³⁹⁾⁴⁰⁾。以上のように、全貌を捕えるためにはさらなる研究が必要な分野である⁴¹⁾。なお、治療に関しては、AZM 総量 4g～6g 投与による治療にてある程度の治療成績が得られた⁴²⁾⁴³⁾。

3) 精巣上体炎

若年者の精巣上体炎では *C. trachomatis* は最も高頻度に検出され、Berger らは 35 歳以下の急性精巣上体炎患者の約 50% に *C. trachomatis* を検出している⁴⁴⁾。全尿道炎患者のうち 5% 前後に精巣上体炎が合併するとされるが、他菌種による症状と比較すれば軽微であることが多い。通常片側性であるが、急性期には一過性に精子過少症となることもある。

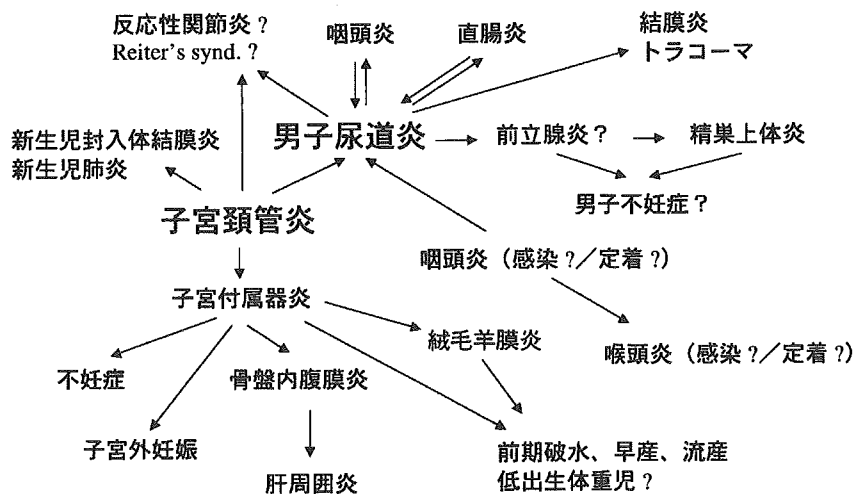


Fig. 7 男子尿道炎を中心とした *Chlamydia trachomatis* の感染経路
感染経路を泌尿器科疾患として代表的な尿道炎を中心として図示する。感染は多岐にわたり、産婦人科、小児科、眼科、整形外科、耳鼻科に及ぶ。

4) 男性不妊症

前述のように上行した *C. trachomatis* は副性器炎症を引き起こし、ひいては男性不妊症の原因となる可能性も指摘されている⁴⁵⁾。しかし、血清学的には疑問を残す⁴⁶⁾。男子不妊症患者を対象に精液中 *C. trachomatis* 特異的 IgA 抗体を調べた報告で、膿精液症群の 18.8% (3/16)、非膿精液症の 8.7% (2/23) に抗体陽性結果を得られたものの 2 群間に有意差はなかった。精子数、妊孕係数では膿精液症群に低下傾向を認めている⁴⁷⁾。いずれにしろ、これらも大規模な研究によって今後検討が必要な領域といえよう⁴⁸⁾。

5) 直腸炎

Anal sex などによる直腸炎、直腸結腸炎も報告されている⁴⁹⁾⁵⁰⁾。LGV 株では激症化し直腸腔瘻の報告も見られる⁵¹⁾。

産婦人科疾患

女性において、若年者、non-white race、独身、経口避妊薬使用者、性行動の activity が高い群が本感染症の高リスク群とされる³²⁾。性行為により感染し、子宮頸管炎、子宮内膜炎、卵管炎など局所炎症にとどまらず、骨盤内炎症性疾患、および Fitz-Hugh and Curtis syndrome (肝周囲炎) など広範囲に波及する。無症候性感染は 5 割から 9 割ともされる。特に初感染では無症状で再感染時に有症状となる。かかる治療開始の遅れが卵管閉塞や骨盤内癒着の形成を増長し子宮外妊娠や不妊症の原因となる。ちなみに米国では毎年 400 万人以上の新たなクラミジア感染症例が発症し、50,000 人の不妊の原因となっているものと推察される^{52)~54)}。卵管炎の原因菌別で比較すれば淋菌性より非淋菌性感染において妊娠に悪影響が及ぶ可能性が高いという⁵⁵⁾。子宮外妊娠とクラミジアの相関関係を血清学的に調べた研究は多く認められるが、子宮外妊娠例の 81% にクラミジア特異的 HSP-60 が高値を示した報告から、本蛋白が管腔内損傷に強く関与することが推察される⁵⁶⁾。議論の余地もあるが、自然流産との関係も示唆される⁵⁷⁾。妊娠中の感染と絨毛羊膜炎や前期破水などの周産期異常との関連も指摘された^{58)~60)}。流産のメカニズムは、絨毛羊膜炎の発症からプロスタグランジンが活性化され子宮収縮が促進されるためとされる。1,110 人の未治療群と 1,323 人の erythromycin 治療群による大規模な比較研究で、治療群は有意差をもって前期破水例を減少させ、また周産期生存率を高める傾向を認めた⁶¹⁾。また、胎児に直接及ぼす影響として分娩前後で血清抗 *C. trachomatis* 抗体値の上昇を認められる場合は、低出生体重児の頻度が高いとの報告もある⁶²⁾。これ

らはクラミジア感染症と周産期異常との関連を裏づける報告であり、本感染症の治療は垂直感染を予防するほか、母体にとって妊娠期間を安定させ、胎児の健康を保つことに寄与すると期待される。

小児疾患

前項にて胎児期にも影響を及ぼすことに言及したが、*C. trachomatis* は垂直感染により、新生児結膜炎、新生児ないし乳児肺炎を発症する。未治療の感染妊婦からは 50~75% に母子感染を認め 20~50% で封入体結膜炎を発症する。通常出生後 3 日~数週間で発症し、眼瞼の腫脹、偽膜形成、膿漏眼を認める。本邦でも出生直後に結膜嚢内を調べたところ 8.8% で *C. trachomatis* 陽性との結果が得られ、そのうち 7 割が発症している⁶³⁾。また未治療の感染妊婦からは、3~20% の新生児ないし乳児期肺炎が発症するとされる。大多数は生後 3~16 週での発症が多く、鼻汁や軽度の咳嗽で発症し、無熱性で遷延性である⁶⁴⁾⁶⁵⁾。未熟児の慢性呼吸障害との関連性も指摘されている⁶⁶⁾。また、今後は性行動の低年齢化や性的虐待の問題をふまえ、小児領域における STD も増加してくると想像される。米国からの報告では、高校生の尿サンプルを LCR にて検査した報告で、男女合わせ計 5,877 例中 451 例 (7.7%) にクラミジア陽性を認めた⁶⁷⁾。164 例の性感染症に罹患する可能性のある性的暴行を受けた子供のうち 18 例 (11%) がクラミジア陽性であった⁶⁸⁾。一方、英国からの報告では性的暴力を受けた 159 例の 16 歳以下の少女から採取したスワブサンプルから 3 例 (1.89%) しかクラミジア陽性を得られなかったという報告もある⁶⁹⁾。

眼科疾患

全世界で約 1 億 5 千万人の活動性のトラコーマ症例があり、590 万例が失明に至っているものと集計される。トラコーマ流行地域は中近東、アフリカである。World Health Organization (WHO) により Surgery to treat end-stage disease, antibiotics to reduce the reservoir of infection, facial cleanliness, and environmental improvement to reduce transmission of *C. trachomatis* (SAFE) と称される活動が展開されている⁷⁰⁾。その活動により手術と抗菌剤による有効性は確認され⁷¹⁾、WHO は 2020 年までに公衆衛生上問題となるトラコーマの撲滅を標榜している (Global Alliance for the Elimination of Blinding Trachoma by the year 2020 : GET2020)。A~C 株が流行地域の小児から、D~K 株は非流行地域の青壮年に好発する。ウイルス性結膜炎との鑑別は、ト

ラコーマでは癒合し混濁した巨大濾胞が結膜円蓋部に認められることである。細菌性結膜炎でも濾胞形成はまずないとされる。トルコ南東のアナトリアン地方で慢性濾胞性結膜炎患児の血清クラミジア IgG 抗体を MIF 法にて測定した結果、90 症例中 33 例 (36.7%) にクラミジア陽性を示した⁷²⁾。治療はオキシテトラサイクリン眼軟膏、エコリシン眼軟膏、オフロキサシン眼軟膏など感受性を有する抗菌薬を 1 日 5 回 1 カ月以上の投与を要する。かかる患児は肺炎の予防としてマクロライド系薬剤の内服も奨励される。また、Reiter's syndrome としての眼症状は HSP-60 による遅延性免疫反応によると推察される¹⁶⁾。

整形外科疾患

Sexually Reactive Arthritis (反応性関節炎)

Immune-mediated inflammatory response として *C. trachomatis* は関与する⁷³⁾。本疾患は NGU 患者の 1% に合併し、そのうち 3 分の 1 では眼病変を合併する、いわゆる Reiter's syndrome を呈する⁷⁴⁾。Reiter's syndrome 患者の *C. trachomatis* 抗体陽性率は高く、また、血清や関節滑液から chlamydial HSP-60 抗体も検出された。つまり、眼病変同様、関節炎もクラミジア誘発性の免疫反応であることが示唆される⁷⁵⁾。Lauhio らは lymecycline (tetracycline-L-methylenelysine) を用いた dou-

ble-blind study でクラミジア性の関節炎に対する有効性を証明した⁷⁶⁾。また、Hanada らや、許斐らはヒト骨膜細胞にクラミジアを感染させた場合 IL-6 生産が増加することを確認した。炎症を惹起するサイトカインとして注目されるものである⁷⁷⁾⁷⁸⁾。

耳鼻咽喉科疾患

C. trachomatis は oral sex により咽頭に定着ないし感染する。これも *C. trachomatis* 感染が性感染症として広く蔓延した原因のひとつと考えられる。定着か感染かは議論の余地を残すところである。通常無症状であるが、急性扁桃炎の起炎菌となった症例も報告された。女性性器にクラミジア抗原が検出された症例では約 10~20% が咽頭からも検出される。また、セフェム系薬剤に治療抵抗性の慢性扁桃炎、咽頭炎のうち約 3 割はクラミジア感染である。一般的に長い治療期間が必要である⁷⁹⁾。

その他

その他の疾患として、免疫力が低下した宿主での肺炎、血清学的診断による髄膜炎、心筋炎、心内膜炎の報告、虫垂切除術後の腹膜炎の報告がある^{80)~84)}。

検査

診断検査としては、細胞培養法、抗原検出法、遺伝子

Table 1 主な *Chlamydia trachomatis* (CT) 診断法の特徴

田中正利, 日常診療のための泌尿器科診断学. インターメディカ. より抜粋. いずれの検査キットも, 現在臨床の場において活用できる。

		原理	感度	特異性	手技	判定	検体
抗原検出法							
IDEIA PCE 法	属特異的モノクローナル抗体による EIA 法	9 × 10 EB/assay	属すべてに反応	やや簡便 (90 分)	吸光度客観的	初尿スワブ	
Chlamydiazyme 法	属特異的ポリクローナル抗体による EIA 法	10 ⁴ EB/assay	属すべてに反応 一部細菌と交差	やや簡便 (4 時間)	吸光度客観的	初尿スワブ	
遺伝子診断法							
PCR 法	CT の plasmid DNA の一部を増幅	2 ~ 4 EB/assay	極めて高い	やや簡便 (3 ~ 5 時間)	吸光度客観的	初尿スワブ	
LCR 法	CT の plasmid DNA の一部を増幅	2 ~ 4 EB/assay	極めて高い	簡便 (2 ~ 3 時間)	蛍光量客観的	初尿スワブ	
DNA プローブ法	CT の rRNA の一部を核酸ハイブリダイゼーションで検出	10 ³ ~ 10 ⁴ EB/assay	極めて高い	簡便 (2 時間)	発光度客観的	スワブ 初尿は不可	

診断法がある。以下にその特徴を列記する。代表的な診断法の特徴を **Table 1** に示す。また、抗体検査についても述べる。

細胞培養法

HeLa229 細胞, McCoy 細胞を使用する。単層培養状態となった培養細胞に遠心吸着を応用し感染させ、維持培地 (Dulbecco's minimum essential medium に 1~2% Fetal calf serum と 1 ug/ml cycloheximide を混入) にて、35~37°C, 5% CO₂ 下に 72 時間培養する。蛍光抗体法にて感染の有無を観察するが、*C. trachomatis* はグリコーゲンを合成するため、ルゴール液で染色し封入体内のヨード反応を観察することによる診断もできる。

抗原検出法

IDEIA PCE Chlamydia 法：抗原として捕捉されるターゲットはクラミジア属共通の抗原性を示す LPS である。この LPS に対するモノクローナル抗体をマイクロタイプレートに固相化させ、加熱過程を経た検体中の LPS と反応させる。次に、ポリマーバックボーンに縦列させた (二重発色増感法) アルカリフォスファターゼ標識抗 LPS 抗体を反応させ、これに基質液 nicotinamide adenin dinucleotide phosphate (NADP) を添加し、さらに発色増感液を加えるとサイクル反応によってその呈色反応が増強される。これを吸光度測定により判定する。検出限界は約 10² EBs/assay である^{85)~87)}。Chlamydiazyme, クリアービュークラミジアなど、その他の抗原検出法もあるが、上記 IDEIA 法に感度、および特異度の点で及ばない。

遺伝子診断法

DNA プローブ法：*C. trachomatis* に特異的な rRNA を標的とする。標的に相補的な塩基配列を化学発光物質標識し DNA プローブとした液相 hybridization assay を測定原理とする。検出限界は化学的に比較的安定性の悪い rRNA をターゲットとしているため 10³~10⁴/assay であり、臨床初尿検体では精度に欠ける。

PCR 法：核酸増幅検出法のひとつ。プライマーは *C. trachomatis* に特異的な cryptic plasmid に存在する 7.5 Kbp 上の 280 bp である。検出反応は DNA 増幅産物の一部に特異的な DNA プローブが固相化された microplate を用いて hybridization を行い、酵素反応による吸光度の変化を測定し判定する。検出感度は 2~4 EBs/assay で、他種クラミジアとの交差反応は認められない。

LCR 法：核酸増幅検出法のひとつ。target DNA は、*C. trachomatis* の cryptic plasmid に存在する 7.5 Kbp 上の 48 bp DNA である。4 組中 2 組のプローブがそれぞれ相補的になるように標的 DNA の +鎖と -鎖にプローブ

2 個ずつ使用し、温度サイクル (denaturation/annealing/ligation) を繰り返すことにより標的 DNA を増幅する。この反応は耐熱性リガーゼの活用により応用可能となった。検出は酵素反応発色を吸光度測定する。PCR 同様、検出感度は精製処理後の検体では 2~4 EBs/assay、我々の非精製検体では約 0.5 IFU/assay であった。他種クラミジアや、*Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* との交差反応も認めなかった^{88)~90)}。また、リンによる反応阻害は臨床上問題となる可能性が示唆された。松本らは cryptic plasmid 欠損株の臨床分離株の報告もあり⁹¹⁾、この場合 PCR, LCR ともに偽陰性となると指摘しているが、今まで臨床上 plasmid 欠損株の蔓延は報告されていない。

APTIMA Combo 2：これは *C. trachomatis* と淋菌を同時に検出できる核酸増幅検出法を応用した検査キットで近々臨床応用されると期待される。測定原理は、標的 rRNA を磁性微粒子で特異的に捕獲し、爽雑物質を除去することにより反応性を高める。標的 rRNA から 2 本鎖 DNA を合成し、これを鋳型に標的 rRNA を増幅する。Hybridization assay の原理を応用し、さらに 2 種類の発光特性の異なる基質にてそれぞれの異なる遺伝子増幅産物を検出する⁹²⁾⁹³⁾。Ikeda-Dantsuji らの報告では、検出限界は 0.005 IFU/ml, 0.02 EB/ml と驚異的な成績である。

抗体検査

抗体検査は臨床の場においてあくまで補助的診断に過ぎない。IgM は感染初期に優位となり、IgA は感染の活動性と比例する。また IgG は既感染を示すとされるが確立されたものではない。松本らの報告では、*C. trachomatis* 抗原陽性男性患者で IgG 抗体価は 4~514 倍、女性では 8~1,024 倍に分布し、うち男女ともに陰性者が約 7% であった。一方、抗原陰性者における IgG 保有率は 8 倍以上を陽性とした場合 40%, 64 倍以上を陽性としても 30.6% に認められた⁹⁴⁾。よって、疫学的には利用価値はあるものの、診断としては婦人科領域で抗原の検出が容易でない場合などを除き臨床上意義はあまりない。

治 療

治療はマクロライド系、ニューキノロン系、テトラサイクリン系の薬剤中、感受性がより高いものを選択すべきである。中でも、AZM は性器クラミジア感染症に対し優れた臨床成績が多数報告され、CDC も 1993 年より non-gonococcal urethritis の第一選択治療薬とした^{95)~100)}。本邦においても、田中らが大規模な臨床試験の

結果を報告し (Table 2)¹⁰¹⁾, 日本性感染症学会も AZM を泌尿器領域での *C. trachomatis* 性器感染症治療の第一選択薬のひとつとした (Table 3)¹⁰²⁾。また, AZM は妊婦へも投与可能と考えられ, 临床上使用しやすい薬剤である¹⁰³⁾。

AZM は EM の 14 員環ラクトンにメチル置換窒素を導入することにより 15 員環とし, EM の欠点であった酸に対する不安定さを解消した薬剤である。グラム陰性菌に対し EM より抗菌力が強い。血中及び組織内濃度の消

失半減期が 56~76 時間と長い, 細胞内移行速度が早い, 細胞内濃度が高い (特に食細胞内への移行能に優れる) ことが特徴である¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾。抗菌力では AZM の MIC と MLC は近似値を示す。換言すれば, sub MIC でも殺菌効果が期待できるということである¹⁰⁶⁾。我々が本誌に 2002 年に報告した薬剤効果の多角的検討は, AZM の特徴を実験的に裏付けるものである。さらに, 同報告において AZM が宿主細胞へ Reactive oxygen species production : ROS 産生を誘発する可能性も述べた¹⁰⁷⁾。Com-

Table 2 Clinical effect of azithromycin against chlamydial urethritis on the 14th day. (by the criteria of the UTI Committee)

田中正利・他：性感染症としての男子尿道炎における Azithromycin の基礎的・臨床的検討。日性感染症会誌。1996。より抜粋。2 週間めの評価では UTI Committee の評価法を用いた場合, 250 mg 1 日 1 回 3 日間の内服法で治療された 1 例を含め, 36 例全例で著効であった。そのうち, 性感染症学会が推奨する内服法の 1g 1 回 1 日で治療されたのは 24 例 (66.7%) である。

Dosage (mg×times×days)	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate(%)	
		Excellent	Moderate	Poor	Excellent	Excellent + Moderate
250×1×3	1	1			1/1	1/1
500×1×1	9	9			9/9(100)	9/9(100)
500×1×3	2	2			2/2	2/2
1000×1×1	24	24			24/24(100)	24/24(100)
Total	36	36			36/36(100)	36/36(100)

Table 3 性器クラミジア感染症の治療
性感染症診断・治療ガイドライン 2004, 日性感染症会誌。2004。より抜粋。

治療法	
・薬の種類	マクロライド系薬またはニューキノロン系薬のうち抗菌力のあるもの, あるいはテトラサイクリン系薬を投薬する。その他のペニシリン系薬やセフェム系薬, アミノグリコシド系薬などは, クラミジアの陰性化率が低いため, 治療薬とはならない。
・投与方法	経口
1) アジスロマイシン (ジスロマック®)	1 日 1000 mg×1 1 日間
2) クラリスロマイシン (クラリス®, クラリシッド®)	1 日 200 mg×2 7 日間
3) ミノサイクリン (ミノマイシン®)	1 日 100 mg×2 7 日間
4) ドキシサイクリン (ビブラマイシン®)	1 日 100 mg×2 7 日間
5) レボフロキサシン (クラビット®)	1 日 100 mg×3 7 日間
6) トスフロキサシン (オゼックス®, トスキサシン®)	1 日 150 mg×2 7 日間
	3)~6) は妊婦には投与しないのが原則。
	注射 劇症症例においては, ミノサイクリン 100 mg×2 点滴投与 3~5 日間 その後内服にかえてもよい。