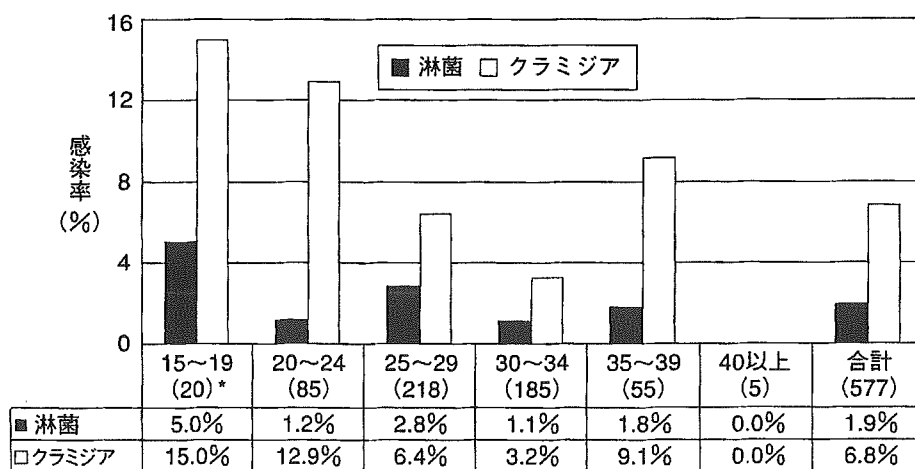


図51. 女性淋菌感染症の年齢別罹患率の年次推移
(厚生労働省班研究 性感染症実態調査より)

り若い世代に感染者が分布している。また、男性と同様にその罹患率は年々上昇傾向にある（図51）²⁾。先進国のなかでこのように淋菌感染症が増加傾向を示しているのはわが国のみといわれている。

○ 3. 妊婦における無症候性淋菌感染症

従来、淋菌感染症をはじめとする性感染症は遊んでいる人たちが感染する特殊な病気と考えられていた。しかし、今や性生活を営むものであれば、誰もが感染する可能性がある生活習慣に関係した病気になってきている。女性の淋菌感染症とクラミジア感染症は無症状の感染者が多いといわれており、症状があり医療機



* () の数値は例数 年齢 (歳)

図52. 妊婦における年齢別淋菌、クラミジア感染状況
(2001~2002年、福岡市 STD 研究会)

関を受診した患者のみならず、無症候性感染の蔓延状況を把握することが重要である。そこで著者らは検診のために産婦人科外来を受診した一般妊婦を対象に無症候性淋菌感染症、ならびに無症候性クラミジア感染症の蔓延状況を検討した。妊婦における淋菌、クラミジアの感染率はそれぞれ1.9%、6.8%であった。特に10歳代後半の妊婦では淋菌、クラミジアの感染率はそれぞれ5.0%、15.0%と極めて高い値を示した（図52）。また、ハイリスクと考えられる未婚妊婦の淋菌、クラミジア感染率はそれぞれ8.1%、21.6%と既婚妊婦のそれぞれの感染率1.8%、6.3%に比べ有意に高い値を示した。

⑤ 男性尿道炎の感染源と性交形態

○ 1. 感染源

男性尿道炎の起炎菌別感染源を図53に示す。淋菌性尿道炎の感染源においては風俗女性が60.0%を占め、一般女性の40.0%より多い。各種感染源のうちファッションヘルス（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が67.5%を占め、風俗女性は32.5%に過ぎない。各種感染源のうち恋人（30.7%）が最も多い。このように淋菌性尿道炎の感染源においては風俗女性が多く、一方、クラミジア性尿道炎では一般女性が多い。

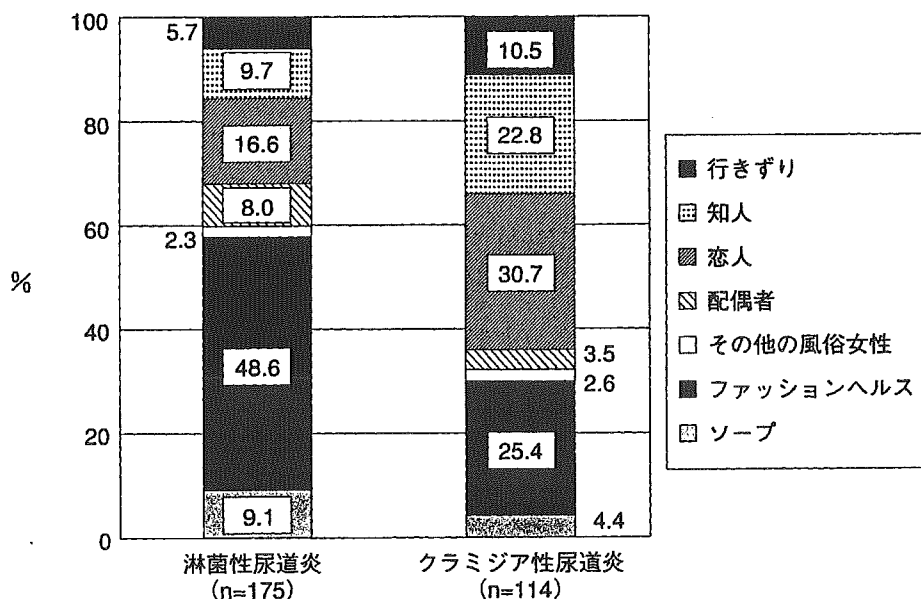


図53. 男性尿道炎の起炎菌別感染源
(2001年, 福岡市 STD 研究会)

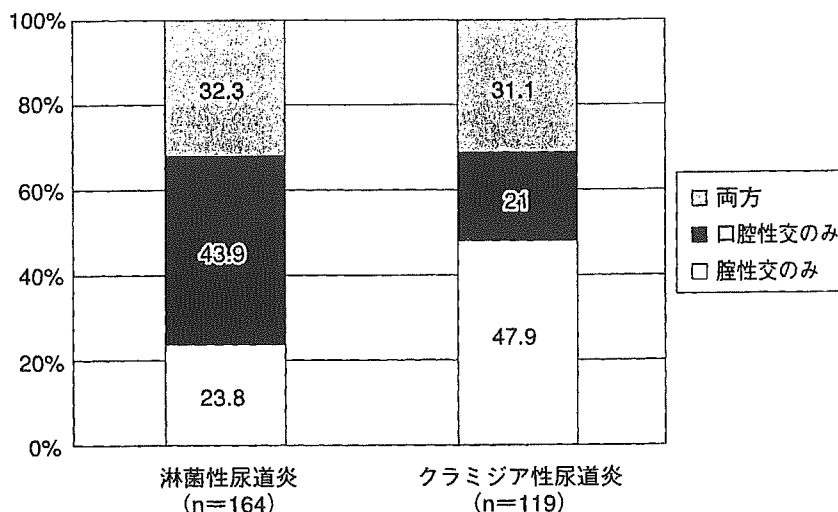


図54. 男性尿道炎の起炎菌別性交形態
(2001年, 福岡市 STD 研究会)

○ 2. 性交形態

淋菌性尿道炎に感染した際の性交形態は、膣性交のみが23.8%、口腔性交のみが43.9%、その両方が32.3%である。一方、クラミジア性尿道炎における性交形態は、膣性交のみが47.9%、口腔性交のみが21.0%、その両方が31.1%である(図54)。このように淋菌性尿道炎においては口腔性交のみを介した感染者の方が膣性交のみを介した感染者より多く、一方、クラミジア性尿道炎ではその逆になっている。

㊦ 臨床症状

男性の急性尿道炎では、感染機会からほぼ2～7日の潜伏期間の後、尿道口より濃い黄色調の膿の排出、排尿痛、および尿道口の発赤などの症状がみられる。淋菌性尿道炎の臨床像をクラミジア性尿道炎と比較すると下記のとおりである。すなわち、潜伏期間は淋菌性では2～7日間と短く、クラミジア性では1～3週間と長い。一般に排尿痛は淋菌性のほうが強く、尿道分泌物は淋菌性では膿性で量が多く、クラミジア性では漿液性ないし粘液性で、量はあまり多くない(表40)。尿道炎では発熱は認めないが、精巣上体炎を起こすと、発熱、悪寒、戦慄などの全身症状と陰嚢の腫大と疼痛を認める。女性の子宮頸管炎では膿性のもや不正子宮出血を認めるが、無症状のことが多いといわれている。したがって、潜伏期間も判然としないことが多い。骨盤内感染症を起こすと発熱や下腹痛を認める。また、淋菌性咽頭炎も無症状のことが多いといわれている。

表40. 淋菌性尿道炎とクラミジア性尿道炎の比較

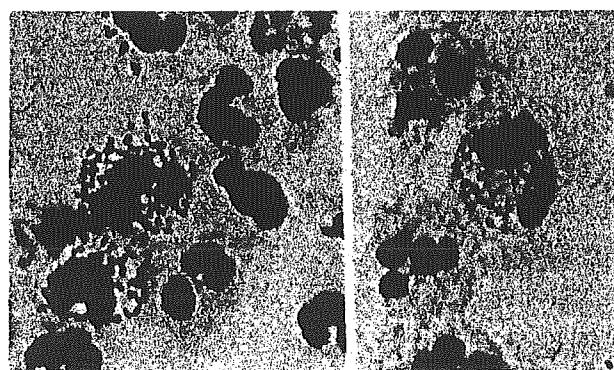
	淋菌性	クラミジア性
潜伏期間	2～7日	1～3週
臨床症状	急激	比較的緩徐
発症	膿性	漿液性ないし粘液性
分泌物	中等量～多量	少量～中等量
排尿痛	強い	軽い

㊦ 診 断

男性の淋菌性尿道炎の診断は、感染機会の存在、臨床症状、尿道分泌物中または初尿沈渣中の白血球の証明、および淋菌の検出により比較的容易である。女性の子宮頸管炎の診断においては症状が乏しく、また顕微鏡検査の信頼性は低い（女性の子宮頸管からの検体では雑菌の混入があり、淋菌の確認が難しい）ことより、淋菌感染症が疑われる場合は積極的に分離培養同定法または遺伝子診断法で淋菌の検出を行う必要がある。

○ 1. 尿道分泌物鏡検法

尿道分泌物の塗抹標本を作成するには、綿棒を用いる方法と外尿道口を広げて直接スライドガラスに当てる方法がある。いずれも適当に薄く塗抹することが大



単染色

グラム染色

図55. 尿道分泌物鏡検法（口絵 iv 参照）

淋菌はグラム染色で多形核白血球内に貪食された一対のグラム陰性双球菌として観察される。

切である。メチレンブルーによる単染色（図55左），またはグラム染色（図55右）を行い，油浸レンズ（1,000倍）で観察する。単染色では淋菌とブドウ球菌や連鎖球菌などのグラム陽性球菌との鑑別が困難であり，グラム染色のほうが信頼性が高い。淋菌はグラム染色では多形核白血球内に貪食された一対のグラム陰性双球菌として観察される。

○ 2. 検尿（2杯分尿法）

尿道炎診断の検尿においては必ず2杯分尿検査を行う。まず，20～30mLを排尿させ初尿とし，次に残りを排尿させ中間尿とする。尿道炎では初尿中の白血球数が中間尿のそれより多い。

○ 3. 分離培養同定法

淋菌は温度変化，乾燥などに抵抗力が弱いため，検体は採取後，直ちに培地に接種する。また，栄養要求も複雑で培養には比較的厳しい条件が必要である。すなわち，淋菌は普通寒天培地には発育せず，ヘモグロビン入りの培地を使用する。一般培地としてはチョコレート寒天培地，GC培地などを，また他の混合菌の発育を抑制するための抗菌薬が加えられた選択培地としては Thayer-Martin 培地，New York City 培地などがある。培養には適度の温度（35～37℃），湿度，炭酸ガス（3～10％）が必要である。ロウソク培養，CO₂インキュベーター，ガスパック・システムなどで培養する。β-ラクタマーゼ産生能は迅速なペーパー・アシドメトリー法やクロモジェニック・セファロスポリン法で判定する。

○ 4. 遺伝子診断法

現在わが国では淋菌検出用の遺伝子診断法としてDNAプローブ法と polymerase chain reaction (PCR) 法の2種類のキットが市販されている。DNAプローブ法は核酸ハイブリダイゼーションを利用し，淋菌のリボソームRNAを検出する。PCR法は核酸増幅検出法といわれ，淋菌の特異的なDNAの一部を増幅して検出することより感度，特異性とも極めて高い。また，これら遺伝子診断法では1検体で，混合感染している可能性があるクラミジアも検出できる。なお，DNAプローブ法は初尿検体には適しない。

F 治療

○ 1. 各種薬剤耐性淋菌の分離状況

淋菌は薬剤耐性を獲得しやすいため、各種抗菌薬に対する最近の耐性化状況を把握しておくことが抗菌化学療法を行ううえで重要である。現在、臨床上問題になっている淋菌の薬剤耐性は、キノロン耐性、ペニシリン耐性、テトラサイクリン耐性、およびセフェム耐性などである。元来、キノロン系薬は淋菌に極めて強い抗菌力を有するため、現在でも欧米先進国を中心に本感染症に対する第一選択薬の1つとして幅広く使用されている。しかし、わが国では淋菌の同系薬に対する耐性化が深刻な問題になっている^{3,4)}。

a. 薬剤耐性淋菌の分離状況

1993年から2002年までの10年間に福岡市で分離した1357株（1993～1994年；151株，1995～1996年；154株，1997～1998年；197株，1999年；246株，2000年；190株，2001年；208株，2002年；211株）の淋菌の各種薬剤に対する感受性をアメリカ法に準じて測定し、各種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（図56）。シプロフロキサシン（キノロン）耐性淋菌（最小発育阻止濃度[MIC] $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ）の分離頻度は、著者らが調査を開始した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（MIC：0.12～0.5 $\mu\text{g/mL}$ ）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 $\mu\text{g/mL}$ ，32 $\mu\text{g/mL}$ と極めて高い値を示した。ペニシリン耐性淋菌（MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ）の分

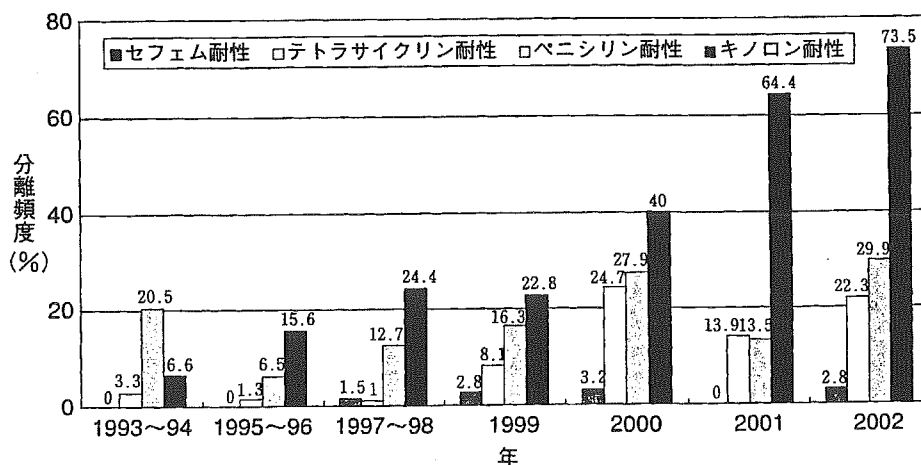


図56. 福岡市における各種薬剤耐性淋菌の推移

表41. 淋菌のセフェム系薬を中心とする抗菌薬に対する感受性の変化

抗菌薬(主な製品名)	MIC*($\mu\text{g/mL}$)						MIC 比**	
	2000分離株(n=100)			1995分離株(n=55)				
	50%	90%	分布	50%	90%	分布	50%	90%
Cephalexin (ケフレックス)	32	>128	0.5~>128	2	16	0.12~64	16	>8
Ceftoram (トミロン)	0.06	0.5	0.002~4	0.015	0.06	0.002~0.06	4	8
Cefuroxime (オラセフ)	1	8	0.008~32	0.25	1	0.015~2	4	8
Ceftibuten (セフテム)	0.12	4	0.004~8	0.015	0.06	0.002~0.12	8	64
Cefixime (セフスパン)	0.03	0.25	0.002~0.5	0.008	0.015	0.002~0.06	4	16
Cefpodoxime (パナン)	0.06	1	0.002~2	0.008	0.06	0.002~0.06	8	16
Cefdinir (セフゾン)	0.03	1	0.002~2	0.008	0.03	0.002~0.06	4	32
Cefditoren (メイアクト)	0.06	0.25	0.002~1	0.03	0.12	0.002~0.12	2	2
Cefcapene (フロモックス)	0.12	2	0.002~4	0.015	0.12	0.002~0.12	8	16
Cefotiam (パンスポリン)	1	8	0.008~32	0.12	0.5	0.008~0.5	8	16
Cefotaxime (クラホラン)	0.06	0.5	0.002~2	0.015	0.12	0.002~0.12	4	4
Cefodizime (ケニセフ)	0.03	0.12	0.002~0.5	0.015	0.12	0.002~0.12	2	1
Ceftizoxime (エボセリン)	0.06	2	0.002~8	0.015	0.06	0.002~0.06	4	32
Ceftriaxone (ロセフィン)	0.015	0.06	0.002~0.5	0.008	0.015	$\leq 0.001 \sim 0.03$	2	4
Flomoxef (フルマリン)	0.5	2	0.015~4	0.5	0.5	0.015~1	1	4
Aztreonam (アザクタム)	0.5	8	0.015~8	0.12	0.25	0.015~0.5	4	32
Piperacillin (ペントシリン)	0.06	0.12	$\leq 0.001 \sim 0.5$	0.015	0.06	0.002~0.5	4	2
Penicillin G (結晶ペニシリン G カリウム)	0.5	2	0.015~8	0.25	1	0.015~2	2	2
Amoxicillin/CVA (オーグメンチン)	0.5	2	0.03~4	0.25	1	0.008~2	2	2
Ciprofloxacin (シプロキシサン)	0.25	32	0.002~32	0.03	0.12	$\leq 0.001 \sim 8$	8	256

* MIC: 最小発育阻止濃度

** MIC 比: 各薬剤の2000年分離株に対する MIC50値または MIC90値/1995年分離株に対する MIC50値または MIC90値

分離頻度は、1997年から2000年にかけて年々上昇した。2001年の分離頻度は13.4%と前年に比べ低下したものの、2002年の分離頻度は29.9%と再上昇した。なお、近年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ペニシリナーゼ産生淋菌（PPNG）の分離頻度は低い。2002年のPPNGの分離頻度もわずか0.9%であった。また、テトラサイクリン耐性淋菌（MIC \geq 2 μ g/mL）の分離頻度における年次推移もペニシリン耐性淋菌と同様な傾向を示し、2002年の分離頻度は22.3%と高かった。スペクチノマイシン耐性淋菌（MIC \geq 128 μ g/mL）は10年間で分離した1357株中1株も分離されなかった。1997～2000年まで徐々に増加傾向を示していたセフィキシム（セフェム）耐性淋菌（MIC \geq 0.5 μ g/mL）は2001年には1株も分離されず、また2002年の分離頻度も2.8%と高くはなかった。しかしながら、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、明らかな感受性の低下傾向を示す⁵⁾。表41に2000年および1995年分離淋菌の各種セフェム系薬を中心とする薬剤に対する感受性を示した。薬剤感受性を測定したセフェム系15薬剤のうち11薬剤の2000年分離株に対するMIC₅₀値は1995年分離株に対するMIC₅₀値より4～16倍高い値を示した。また、セフォジジムとセフジトレンの2薬剤を除く、13薬剤の2000年分離株に対するMIC₉₀値は、1995年分離株に対するMIC₉₀値より4～64倍も高い値を示した。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。また、モノバクタム系薬のアズトレオナムに対する耐性化も進行している。すなわち、同薬の2000年分離株に対するMIC₅₀値、MIC₉₀値は、1995年分離株のそれらに比べ、それぞれ4倍、32倍も高い値を示した。なお、検討したセフェム系薬のうち、2000年分離株に対してはセフトリアキソンの抗菌力が最も強く、以下、セフォジジム、セフィキシム、セフジトレンの順に強い抗菌力を示した。

b. 耐性淋菌を考慮した抗菌化学療法

最近、わが国においてはキノロン耐性淋菌の分離頻度が著しく高いことより、キノロン系薬は本感染症に対する第一選択薬から除外すべきである。また、ペニシリン耐性淋菌、テトラサイクリン耐性淋菌の分離頻度も高い。さらにセフェム系薬にも耐性化が進行しており、淋菌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。日本性感染症学会が作成した2002年度版淋菌感染症の治療ガイドラインのうち尿道炎と咽頭炎について表42に示す。耐性菌のみられないスペクチノマイシン、および他の系統に比べ耐性菌の頻度が低いセフェム系薬のうち抗菌力が強く、保険適用のあるセフォジジム、セフィキシムが推奨されている。特

表42. 淋菌感染症の治療ガイドライン

(1) 淋菌性尿道炎・子宮頸管炎の治療

- ・スペクチノマイシン (SPCM : トロピシン) 2.0g ・単回・筋注
- ・セフォジジム (CDZM : ノイセフ, ケニセフ) 1.0g ・単回・静注
- ・セフィキシム (CFIX : セフスパン) 200mg ・2回/日・3日間・経口

補追：経口セフェムおよびアズトレオナムに対し近年耐性率が急激に上昇しており、いずれも常用投与量で治療失敗例が経験されている。CFIX は経口薬の中で最も抗菌力が強く、臨床効果も最も優れていると考えられるが、治療失敗例が経験されているので注意を要する。

(2) 淋菌性咽頭炎の治療

- ・セフォジジム (CDZM : ノイセフ, ケニセフ) 1.0g ・単回・静注
- ・セフィキシム (CFIX : セフスパン) 200mg ・2回/日・7日間・経口

補追：軽症であれば、CDZM の単回投与でも効果が認められるが、確実に淋菌を陰性化させるためには複数回の投与が望ましい。治療後の淋菌陰性化の確認が重要であり、治療失敗例には CDZM の追加投与を行う。SPCM については咽頭への移行が悪く、臨床効果が低いことが報告されている。

(日本性感染症学会, 2002年度版)

に、淋菌性尿道炎に対する治療においては経口薬をだらだらと長期に投与するより、注射薬のスペクチノマイシンまたはセフォジジムの十分量を1回のみ投与し、淋菌を確実に除菌する単回投与療法が推奨されている。著者らもこれら薬剤の単回投与療法は高い臨床効果を示すことを確認している⁶⁾。なお、スペクチノマイシンについては咽頭への移行が悪く、淋菌性咽頭炎に対する臨床効果が低いことが報告されている。

古典的な性感染症の1つである淋菌感染症が最近わが国では増加傾向にあり、その増加の要因として感染源や性交形態の変化、各種薬剤耐性淋菌の増加などがあげられる。淋菌感染症のさらなる蔓延を防ぐには、若年者に対するコンドームの正しい使用法の教育をはじめとする啓蒙が重要である。また、耐性淋菌対策として日本性感染症学会が推奨する臨床効果の確実な注射薬による治療が望ましい。

参考文献

- 1) 熊本悦明：淋菌感染症の臨床. STD-病院・診断・治療-, 臨床と細菌〔臨時増刊〕15-33, 近代出版, 1984.
- 2) 熊本悦明, 他：日本における性感染症 (STD) サーベイランスー2001年度調査報告ー. 日本性感染症学会誌, 13 : 147-167, 2002.
- 3) Tanaka, M., et al. : Development of fluoroquinolone resistance and mutations involving GyrA and ParC proteins among *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Japan. *J. Urol.*, 159 : 2215-2219, 1998.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 田中正利, 他：パネルディスカッション, 尿路・性器感染症治療の最前線. 淋菌感染症の治療に関する臨床的および基礎的検討. 西日泌尿, 64 : 324-337, 2002.

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 トラコマティス, 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¹⁾。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 *Khlamús* 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度的に進み, 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, 各疾患の頭文字を取り 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 Fukushima 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と考えられる (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

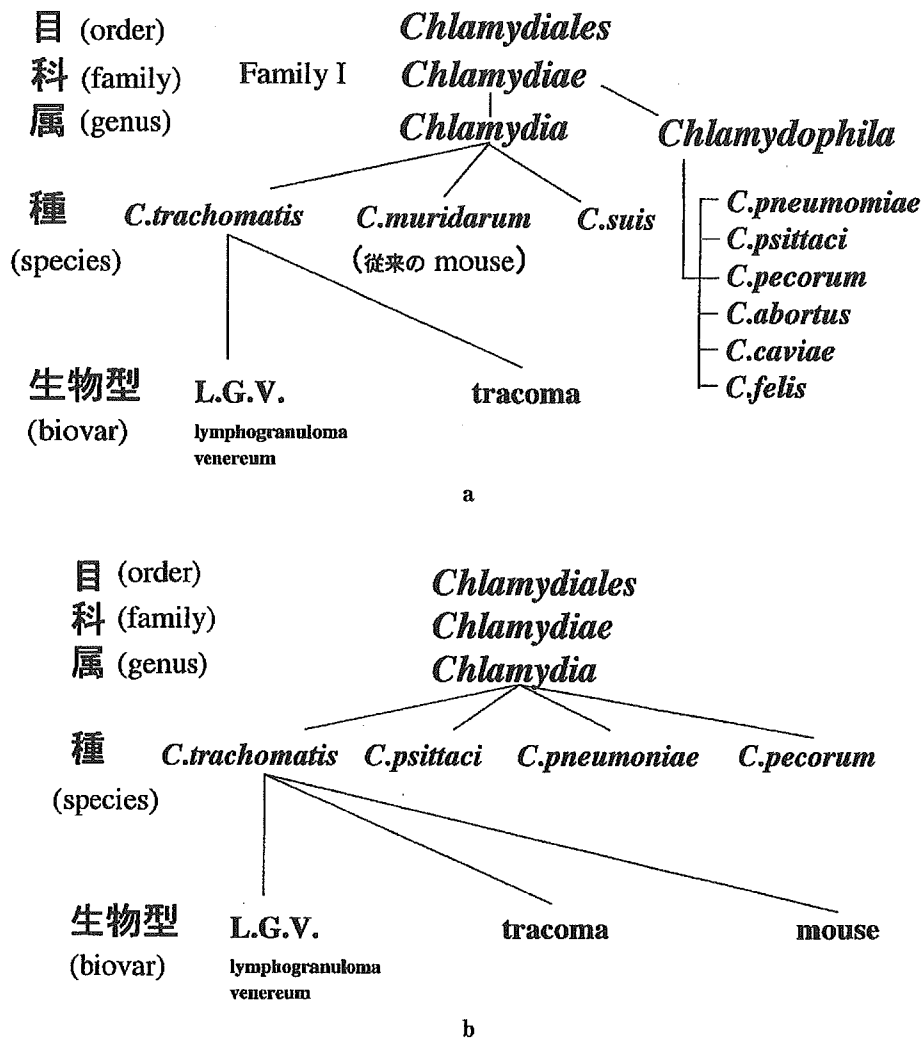


Fig. 1a, b 分類学 Taxonomy

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はいない。

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

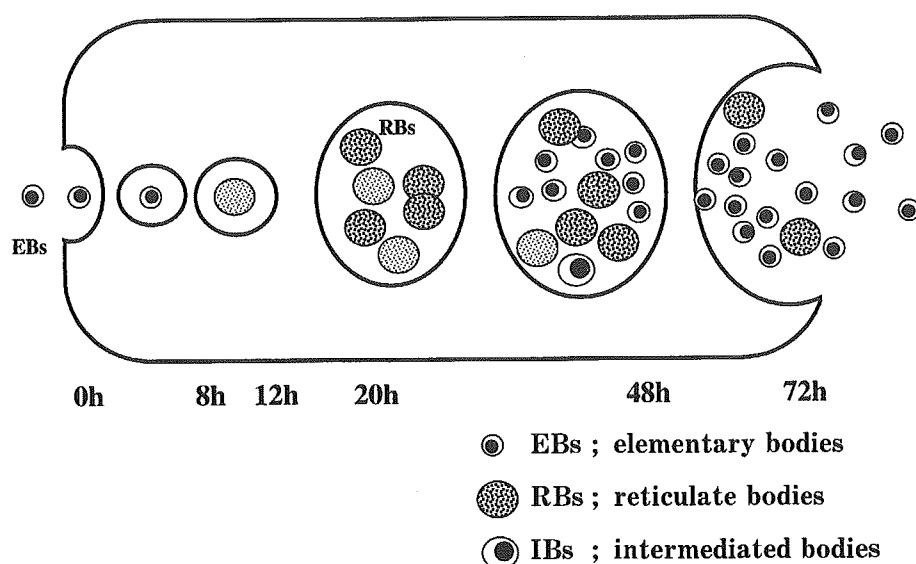


Fig. 2 The life cycle of *Chlamydia trachomatis*

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* (*Chlamydophila*) *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

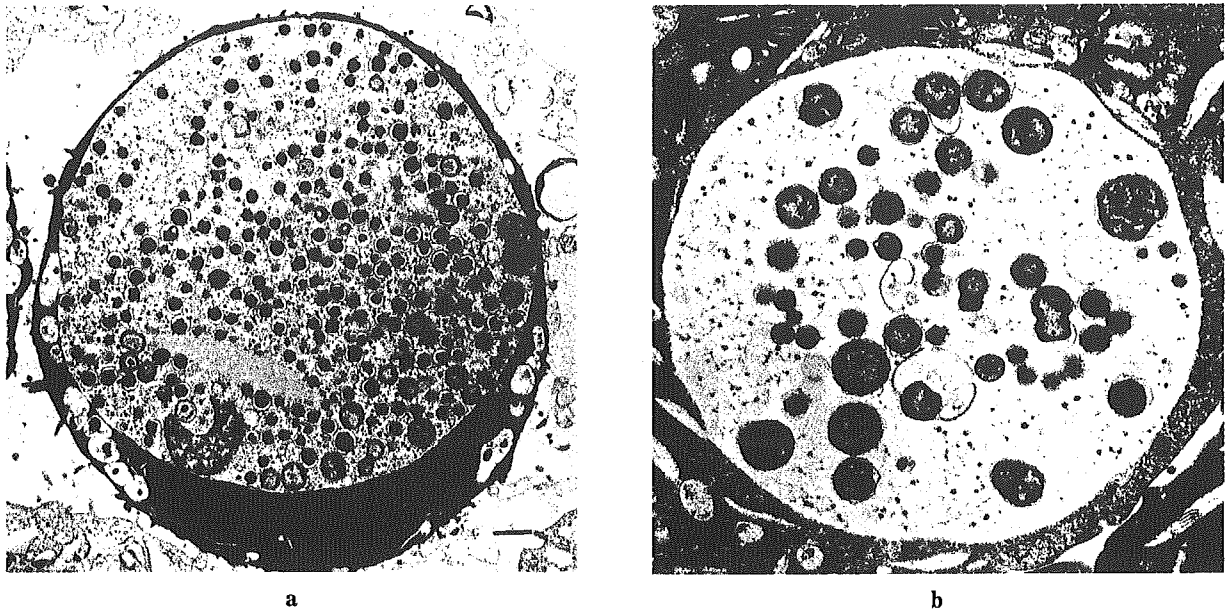


Fig. 3 a: *C. trachomatis* biovar D をマウスの線維芽細胞から樹立された McCoy 細胞に感染させ 48 時間培養した条件の透過型電子顕微鏡像を示す。封入体が円形に巨大化し、宿主細胞核を圧排している。封入体内部には各段階の菌体を多数認める。最も小さく、濃縮した核様像を持つ vesicle が感染性を示す EB である。封入体内右側に 2 分裂中の RB が見られる。b: a と同じ条件下で培養液に 1/4 MIC の doxycycline (DOXY) を混入後、72 時間培養した条件の透過型電子顕微鏡像を示す。封入体内に、各段階のクラミジア粒子を認めるが、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

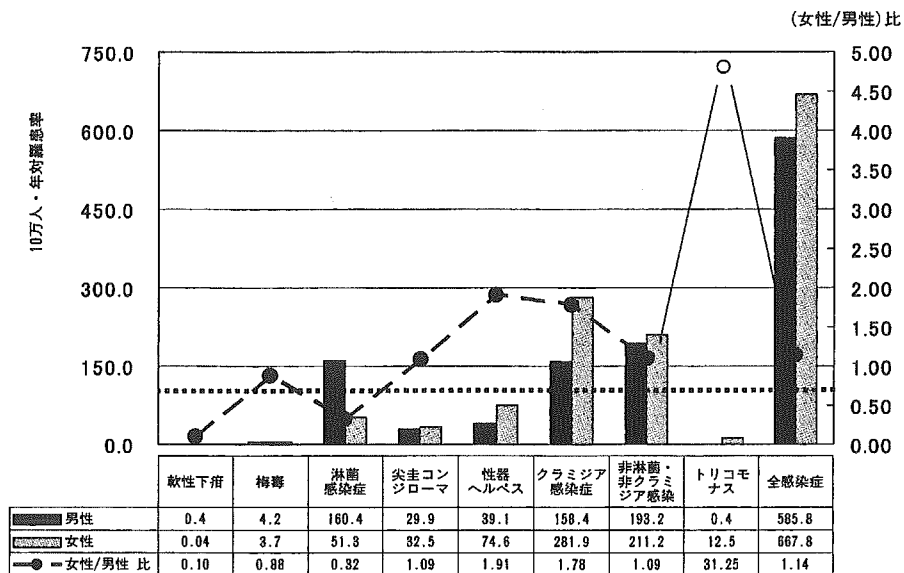


Fig. 4 各種性感染症 10 万人・年対罹患率—男女比較

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

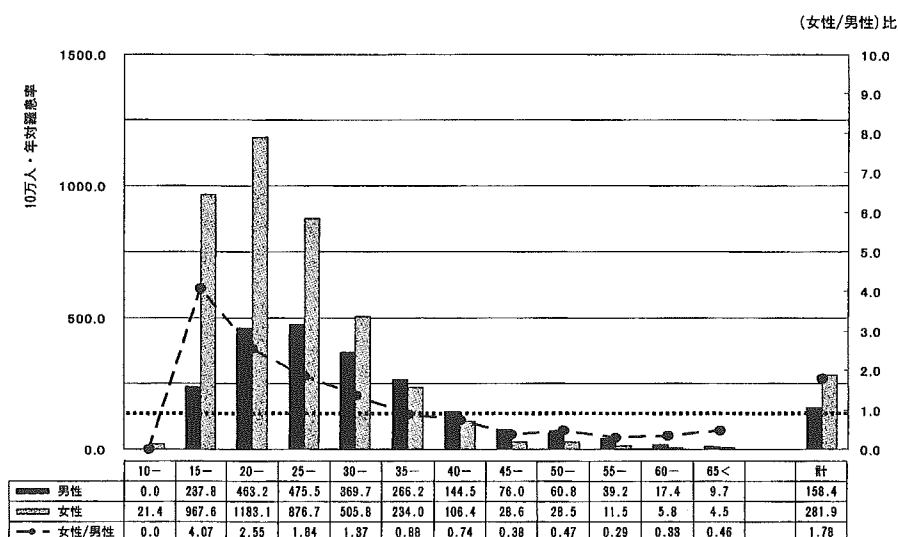


Fig. 5 性器クラミジア感染症の全国調査 (10万人・年対罹患率—2002年度調査)

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。

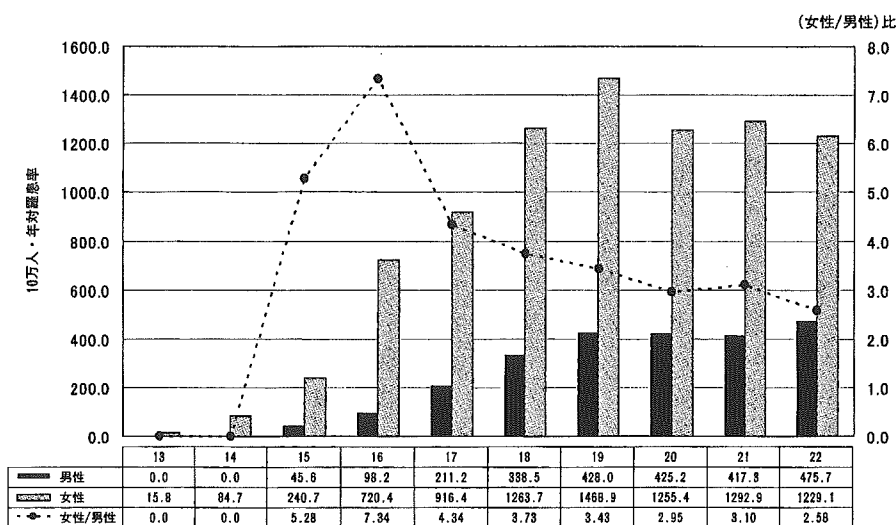


Fig. 6 性器クラミジア感染症の全国調査 (10万人・年対罹患率—2002年度：13歳～22歳)

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が残るところである。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 4 g～6 g 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。

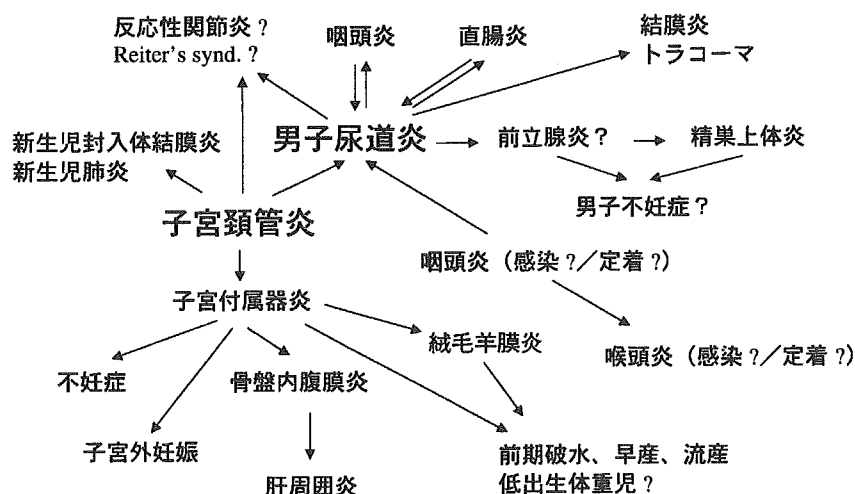


Fig. 7 男子尿道炎を中心とした *Chlamydia trachomatis* の感染経路
感染経路を泌尿器科疾患として代表的な尿道炎を中心として図示する。感染は多岐にわたり、産婦人科、小児科、眼科、整形外科、耳鼻科に及ぶ。

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囊内を調べたところ 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 ⁴ 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