

FIG. 10. Autocrine cytokine production upon CD1d cross-linking in C33A/CD1d-empty, C33A/CD1d-6E5, and C33A/CD1d-16E5 cells. An anti-CD1d 51.1 MAb was added at a dosage of 10 μ g/ml to cultured epithelial cell monolayers, followed by incubation for 1 h. After being washed with PBS, 10 μ g of a goat anti-mouse immunoglobulin antibody/ml was added as a cross-linker for 30 min. The cells were incubated in serum-free growth medium without any antibiotics for 0 to 24 h. cDNA was produced via reverse transcription of 1 μ g of total RNA extracted and amplified by PCR with primer pairs for IL-12 p40 and β -actin. IL-12 p40 mRNA levels were normalized to β -actin. Mean values with standard deviations are presented. Asterisks indicate the comparisons (before versus after cross-linking) with statistical significance ($P < 0.05$; $n = 4$).

CD1d ligation (14, 43). C33A/CD1d-empty, -6E5, or -16E5 cells were first exposed to an anti-CD1d 51.1 MAb and then to a secondary anti-mouse IgG cross-linker and then examined for IL-12 production (Fig. 10). IL-12 p40 transcription increased 24 h after cross-linking in the C33A/CD1d-empty cells. This effect was abrogated completely in E5-expressing cells. Decreased cell surface expression of CD1d in E5-expressing cells inhibits the ability of antibodies to cross-link CD1d and thereby halts the downstream signaling that drives IL-12 production.

DISCUSSION

In this study, we attempted to elucidate a mechanism to explain our finding that CD1d was expressed at lower levels in tissues infected with high-risk and low-risk HPV subtypes (16 and 6, respectively). The CD1d protein levels were lower, but the mRNA levels were unaffected in HPV E5-expressing cells, indicating that CD1d is downregulated at a posttranscriptional level in the presence of HPV E5. Modification of CD1d was interrupted at the level of the ER by interactions between HPV E5 and calnexin. Improper folding and/or ubiquitination of CD1d HC in the presence of HPV then targets CD1d to cellular proteasomal degradation. Others (21) have previously demonstrated that interaction of E5 with calnexin appears to interfere with calnexin-assisted folding of HLA class I molecules. Like the well-described quality control system assuring proper HLA class I HC production and maturation, delayed exit of improperly folded CD1d HC from the ER in the presence of HPV E5 appears to result in movement of CD1d HC

to the cytosol and cellular proteasomal degradation of CD1d HC via the unfolded protein response. Finally, we addressed the possible functional significance of CD1d degradation in HPV-infected cells. Decreased cell surface expression of CD1d in the presence of HPV 6E5 and 16E5 completely blocked the secretion of IL-12 in response to CD1d cross-linking. Although several of the assays were not quantitative, the effects of HPV6 and HPV16-derived E5 were similar in all assays and were not statistically different in those that were quantitative. This suggests that a mechanism for immune evasion used in the early phase of HPV infection may be conserved between low-risk and high-risk HPV subtypes.

In planning for these investigations, we chose to use two cell lines. One was a cervical cancer cell line that is unique in being HPV-negative C33A. The other was an endogenous CD1d-bearing keratinocyte cell line established from normal human vaginal epithelial cells. The HPV-negative C33A cell was particularly useful for this study because it allowed us to control for the influence on CD1d of proteins other than E5 that could have been potentially present in an HPV-positive cervical cell line. Via transfection, CD1d could be stably expressed in a cervical cell, and specific HPV proteins could be added in isolation to assess their effect on CD1d. Our previous and current immunohistochemical data demonstrated that cells in the basal and parabasal cell layers of a variety of squamous genital epithelia react strongly with anti-CD1d MAbs, in patterns that replicate those seen in normal human skin (9, 25). The distribution of CD1d-bearing epithelial cells within the basal and parabasal cell layers may be required for effective interactions between CD1d and the iNKT cells that reside within submucosal tissues. These interactions may occur primarily through CD1d expressed on the basilar membrane. The immortalized vaginal epithelial cell lines used in the present study have been characterized by Fichorova et al. as being similar to epithelial cells present in basal or parabasal cell layers *in vivo* (17, 18). We have also seen similar patterns of CD1d expression in nondiseased genital tract tissues (25). The data derived from vaginal epithelial cells in the present study allowed us to mimic *in vivo* infection of normal human keratinocytes by HPV and to confirm that the retrovirus vectors used to transduce E5 genes into our cell models did not affect the endogenous CD1d promoter.

CD1d transcription was barely detectable in both C33A cells and HPV-positive cervical cancer cells (HeLa, Caski, and clinical samples). Immunohistochemical data verified that immune reactivity for CD1d was completely abrogated in all cervical cancer lesions. Lack of CD1d expression in cancer-derived cells is unlikely to be associated with HPV E5 protein expression since the E5 gene is deleted when the HPV genome integrates into the host genome. Rather, CD1d may be genomically inactivated during carcinogenesis. Two of eighteen cases with CIN2 and CIN3 showed immune reactivity with the anti-CD1d MAb, although all lesions were positive for high-risk HPV. CD1d expression is known to be induced by inflammatory cytokines such as IFN- γ (9, 25). In some cases, an enhancement in CD1d expression secondary to the immunological microenvironment in the cervix *in vivo* may supersede E5-mediated downregulation. Alternatively, E5-mediated CD1d downregulation in CIN3 lesions may be lessened because most cells may have already integrated the HPV genome

and little E5 remains within the lesion. Statistical analysis, however, reveals a trend toward decreased CD1d expression with progressing CIN.

Previous investigations on HPV-associated immune evasion strategies have highlighted interference with adaptive immune responses against HPV through disruption of HLA molecules (19, 30). Here we focused on CD1d, which serves not only as a sentinel molecule in innate immune response but as a bridge between innate and adaptive immunity. Reports of CD1d expression in epithelial cells lagged behind its detection and functional studies in classic immune cells such as dendritic cells, macrophages, and B cells. In epithelial cells, CD1d encounters a wide array of pathogens and helps to orchestrate innate and adaptive immune responses to these immunologic challenges via interactions with CD1d-restricted iNKT. The interaction of CD1d with CD1d-restricted iNKT cell is lipid antigen dependent; however, this lipid antigen can be derived from invading microbes or from host cellular lipids. In response to some microbes, the rapid effects of CD1d-restricted NKT cells do not require recognition of microbial specific antigens (6, 34, 35). Since HPV has no envelope and therefore no HPV-specific lipid antigens, CD1d may present self lipid antigen for activation of iNKT cells in response to HPV-infected epithelial cells. Recognition of CD1d by iNKT cells can cause rapid release of both IL-4 and IFN- γ from the NKT cell (6). This would be predicted to activate CD1d-restricted iNKT cells and rapidly induce an adaptive immune response to invading microbes. Our previous investigations have also demonstrated that human reproductive tract epithelial cells that express CD1d on their cell surfaces are able to produce cytokines, including IL-12, in response to CD1d ligation (25). IL-12 is a central mediator in both innate and adaptive immunity and is crucial in the prevention of infectious diseases and tumors (40). IL-12 induces IFN- γ -producing NK, NKT, T helper, and cytotoxic T cells and thereby bridges innate and adaptive immune responses. Yue et al. have demonstrated that cross-linking of CD1d rapidly induces phosphorylation of I κ B. This, in turn, promotes NF- κ B activation and IL-12 production in monocytes and immature dendritic cells (43). As shown here, the induction of IL-12 production in response to CD1d cross-linking is completely abrogated in HPV E5-expressing epithelial cells but never to levels below those produced at baseline. The inhibition of CD1d-mediated cytokine production may be a mechanism by which HPV-infected cells evade (at least temporarily) the bridging of innate and adaptive immune responses that would otherwise occur upon interaction between cell surface CD1d and iNKT cells.

HPV E5 has been reported to play a role in HPV immunoevasion through the downregulation of cell surface HLA class I molecules. Several investigators have demonstrated that the papillomavirus E5 product inhibits the acidification of organelles, including the GA and endosomes (28, 32, 38). Ashrafi et al. have reported that the inhibition of GA acidification mediated by bovine papillomavirus E5 is associated with retention of MHC class I molecules in the GA (4, 41) and that HPV16 E5 retains HLA-A and -B, but not HLA-C and -E, within the GA. These authors hypothesize that the selectivity of HLA class I subtype downregulation may suggest that mechanisms other than GA acidification may be involved (2, 3). Gruener et al. demonstrated that interactions between HPV16

E5 and calnexin interfere with modification of HLA class I HCs and results in heavy-chain retention in the ER (21). Since the synthetic pathways for CD1d and HLA class I HCs are identical, we hypothesized that inhibition of calnexin folding capabilities by HPV E5 was a likely mechanism for decreased cell surface expression of CD1d in HPV-infected cells. Using confocal microscopy, we supported this hypothesis over the acidification mechanism by demonstrating that CD1d HC and calnexin colocalize in the ER rather than the GA. Interestingly, the CD1d HC that was rescued by MG132 treatment in E5-expressing cells was a 48-kDa mature form that was present in a diffuse pattern throughout the intracellular space (Fig. 8 and 9). It appears that CD1d synthesis and trafficking may be fairly robust in the presence of HPV E5 if proteasomal degradation is inhibited. This suggests that HPV E5 does not interfere with the synthesis of CD1d HC but rather delays its exit from the ER and alters its maturation so that CD1d HCs are targeted to proteasomal degradation. Interactions between HPV E5 and calnexin do not appear to interrupt all of the functions of calnexin, but just enough to co-opt the cellular cytosolic proteolytic pathway and effectively degrade CD1d and temporarily inhibits CD1d-mediated innate and adaptive immune pathways early in HPV infection.

CD1d expression and CD1d activation of neighboring iNKT cells may play an important role in the generation of innate and adaptive immune responses to microbial infection of the ectocervix. Our previous and current immunohistochemical data have shown that CD1d immunoreactivity and distribution patterns in ectocervix are similar to those in the penile urethra and vagina, where epithelial cells exhibit CD1d-mediated Th1-type cytokine production (25). It was likely that CD1d-bearing ectocervical epithelial cells were also capable of CD1d-mediated Th1-type cytokine production, and we have here shown that CD1d cross-linking on C33A/CD1d cells promotes the synthesis of IL-12. We therefore suggest a mechanism whereby CD1d downregulation in the presence of low- and high-risk HPV subtypes allows the infecting virus to evade host immune surveillance and establish persistent infection at the primary transmission site. The magnitude of HPV E5 expression and resultant CD1d downregulation may vary among CIN lesions, as shown in our clinical data. If so, variations in CD1d immunoreactivity in biopsy specimens of CIN lesions may be a predictive marker for the fate of early CIN. This topic is currently under investigation.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan for the Third-Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control; by a cancer research grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan; by a grant from Kanzawa Medical Research Foundation; and by a grant from the Okinawa New Industry Creation Project.

We are grateful to R. Blumberg (Harvard Medical School, Boston, MA), K. Oda (University of Tokyo, Tokyo, Japan), and D. J. Anderson (Boston University, Boston, MA) for kindly providing the CD1d-expressing retroviral plasmid pSR α -neo, the retrovirus expression system, and the vaginal epithelial cell line, respectively.

REFERENCES

1. Araibi, E. H., B. Marchetti, G. H. Ashrafi, and M. S. Campo. 2004. Down-regulation of major histocompatibility complex class I in bovine papillomas. *J. Gen. Virol.* **85**:2809–2814.

2. Ashrafi, G. H., M. R. Haghshenas, B. Marchetti, and M. S. Campo. 2006. E5 protein of human papillomavirus 16 downregulates HLA class I and interacts with the heavy chain via its first hydrophobic domain. *Int. J. Cancer* **119**: 2105–2112.
3. Ashrafi, G. H., M. R. Haghshenas, B. Marchetti, P. M. O'Brien, and M. S. Campo. 2005. E5 protein of human papillomavirus type 16 selectively downregulates surface HLA class I. *Int. J. Cancer* **113**:276–283.
4. Ashrafi, G. H., E. Tsirimonaki, B. Marchetti, P. M. O'Brien, G. J. Sibbet, L. Andrew, and M. S. Campo. 2002. Downregulation of MHC class I by bovine papillomavirus E5 oncoproteins. *Oncogene* **21**:248–259.
5. Balk, S. P., S. Burke, J. E. Polischuk, M. E. Frantz, L. Yang, S. Porcelli, S. P. Colgan, and R. S. Blumberg. 1994. Beta 2-microglobulin-independent MHC class Ib molecule expressed by human intestinal epithelium. *Science* **265**: 259–262.
6. Behar, S. M., and S. A. Porcelli. 2007. CD1-restricted T cells in host defense to infectious diseases. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **314**:215–250.
7. Bilenki, L., S. Wang, J. Yang, Y. Fan, A. G. Joyee, and X. Yang. 2005. NK T-cell activation promotes *Chlamydia trachomatis* infection in vivo. *J. Immunol.* **175**:3197–3206.
8. Blumberg, R. S., C. Terhorst, P. Bleicher, F. V. McDermott, C. H. Allan, S. B. Landau, J. S. Trier, and S. P. Balk. 1991. Expression of a nonpolymorphic MHC class I-like molecule, CD1d, by human intestinal epithelial cells. *J. Immunol.* **147**:2518–2524.
9. Bonish, B., D. Jullien, Y. Dutronc, B. B. Huang, R. Modlin, F. M. Spada, S. A. Porcelli, and B. J. Nickoloff. 2000. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN- γ production by NK-T cells. *J. Immunol.* **165**:4076–4085.
10. Brigl, M., and M. B. Brenner. 2004. CD1: antigen presentation and T-cell function. *Annu. Rev.* **22**:817–890.
11. Brigl, M., L. Bry, S. C. Kent, J. E. Gumperz, and M. B. Brenner. 2003. Mechanism of CD1d-restricted natural killer T-cell activation during microbial infection. *Nat. Immunol.* **4**:1230–1237.
12. Canchis, P. W., A. K. Bhan, S. B. Landau, L. Yang, S. P. Balk, and R. S. Blumberg. 1993. Tissue distribution of the non-polymorphic major histocompatibility complex class I-like molecule, CD1d. *Immunology* **80**:561–565.
13. Cho, S., K. S. Knox, L. M. Kohli, J. J. He, M. A. Exley, S. B. Wilson, and R. R. Brutkiewicz. 2005. Impaired cell surface expression of human CD1d by the formation of an HIV-1 Nef/CD1d complex. *Virology* **337**:242–252.
14. Colgan, S. P., R. M. Hersherberg, G. T. Furuta, and R. S. Blumberg. 1999. Ligation of intestinal epithelial CD1d induces bioactive IL-10: critical role of the cytoplasmic tail in autocrine signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**:13938–13943.
15. Conrad, M., V. J. Bubb, and R. Schlegel. 1993. The human papillomavirus type 6 and 16 E5 proteins are membrane-associated proteins which associate with the 16-kilodalton pore-forming protein. *J. Virol.* **67**:6170–6178.
16. Fehrmann, F., and L. A. Laimins. 2003. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* **22**: 5201–5207.
17. Fichorova, R. N., A. O. Cronin, E. Lien, D. J. Anderson, and R. R. Ingalls. 2002. Response to *Neisseria gonorrhoeae* by cervicovaginal epithelial cells occurs in the absence of Toll-like receptor 4-mediated signaling. *J. Immunol.* **168**:2424–2432.
18. Fichorova, R. N., and D. J. Anderson. 1999. Differential expression of immunobiological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithelial cells. *Biol. Reprod.* **60**:508–514.
19. Frazer, I. H. 2009. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology* **384**:410–414.
20. Gravitt, P. E., C. L. Peyton, T. Q. Alessi, C. M. Wheeler, F. Coutlee, A. Hildesheim, M. H. Schiffman, D. R. Scott, and R. J. Apple. 2000. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J. Clin. Microbiol.* **38**:357–361.
21. Gruener, M., I. G. Bravo, F. Momburg, A. Alonso, and P. Tomakidi. 2007. The E5 protein of the human papillomavirus type 16 downregulates HLA-I surface expression in calnexin-expressing but not in calnexin-deficient cells. *Virol. J.* **4**:116.
22. Gumperz, J. E., C. Roy, A. Makowska, D. Lum, M. Sugita, T. Podrebarac, Y. Kozuka, S. A. Porcelli, S. Cardell, M. B. Brenner, and S. M. Behar. 2000. Murine CD1d-restricted T-cell recognition of cellular lipids. *Immunity* **12**: 211–221.
23. Ho, G. Y. F., R. Bierman, L. Beardsley, C. J. Chang, and R. D. Burk. 1998. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* **338**:423–428.
24. Kang, S. J., and P. Cresswell. 2002. Calnexin, calreticulin, and ERp57 cooperate in disulfide bond formation in human CD1d heavy chain. *J. Biol. Chem.* **277**:44838–44844.
25. Kawana, K., J. Matsumoto, S. Miura, L. Shen, Y. Kawana, T. Nagamatsu, T. Yasugi, T. Fujii, H. Yang, A. J. Quayle, Y. Taketani, and D. J. Schust. 2008. Expression of CD1d and ligand-induced cytokine production are tissue specific in mucosal epithelia of the human lower reproductive tract. *Infect. Immun.* **76**:3011–3018.
26. Kawana, K., A. J. Quayle, M. Ficarra, J. A. Ibana, L. Shen, Y. Kawana, H. Yang, L. Marrero, S. Yavagal, S. J. Greene, Y. X. Zhang, R. B. Pyles, R. S. Blumberg, and D. J. Schust. 2007. CD1d degradation in *Chlamydia trachomatis*-infected epithelial cells is the result of both cellular and chlamydial proteasomal activity. *J. Biol. Chem.* **282**:7368–7375.
27. Kim, H. S., J. Garcia, M. Exley, K. W. Johnson, S. P. Balk, and R. S. Blumberg. 1999. Biochemical characterization of CD1d expression in the absence of β 2-microglobulin. *J. Biol. Chem.* **274**:9289–9295.
28. Marchetti, B., G. H. Ashrafi, E. Tsirimonaki, P. M. O'Brien, and M. S. Campo. 2002. The bovine papillomavirus oncoprotein E5 retains MHC class I molecules in the Golgi apparatus and prevents their transport to the cell surface. *Oncogene* **21**:7808–7816.
29. Mattner, J., K. L. Debord, N. Ismail, R. D. Goff, C. Cantu III, D. Zhou, P. Saint-Mezard, V. Wang, Y. Gao, N. Yin, K. Hoebe, O. Schneewind, D. Walker, B. Beutler, L. Teyton, P. B. Savage, and A. Bendelac. 2005. Exogenous and endogenous glycolipid antigens activate NKT cells during microbial infections. *Nature* **434**:525–529.
30. O'Brien, P. M., and M. Saveria Campo. 2002. Evasion of host immunity directed by papillomavirus-encoded proteins. *Virus Res.* **88**:103–117.
31. Sanchez, D. J., J. E. Gumperz, and D. Ganem. 2005. Regulation of CD1d expression and function by a herpesvirus infection. *J. Clin. Invest.* **115**:1369–1378.
32. Schapiro, F., J. Sparkowski, A. Adduci, F. Supryniewicz, R. Schlegel, and S. Grinstein. 2000. Golgi alkalization by the papillomavirus E5 oncoprotein. *J. Cell Biol.* **148**:305–315.
33. Shiraki, Y., Y. Ishibashi, M. Hiruma, A. Nishikawa, and S. Ikeda. 2006. Cytokine secretion profiles of human keratinocytes during *Trichophyton tonsurans* and *Arthroderma benhamiae* infections. *J. Med. Microbiol.* **55**:1175–1185.
34. Skold, M., X. Xiong, P. A. Illarionov, G. S. Besra, and S. M. Behar. 2005. Interplay of cytokines and microbial signals in regulation of CD1d expression and NKT cell activation. *J. Immunol.* **175**:3584–3593.
35. Skold, M., and S. M. Behar. 2003. Role of CD1d-restricted NKT cells in microbial immunity. *Infect. Immun.* **71**:5447–5455.
36. Stanic, A. K., J. S. Bezradica, J. J. Park, L. Van Kaer, M. R. Boothby, and S. Joyce. 2004. Cutting edge: the ontogeny and function of Va14Ja18 natural T lymphocytes require signal processing by protein kinase C θ and NF- κ B. *J. Immunol.* **172**:4667–4671.
37. Stoler, M. H., C. R. Rhodes, A. Whitbeck, S. M. Wolinsky, L. T. Chow, and T. R. Broker. 1992. Human papillomavirus type 16 and 18 gene expression in cervical neoplasias. *Hum. Pathol.* **23**:117–128.
38. Straight, S. W., B. Herman, and D. J. McCance. 1995. The E5 oncoprotein of human papillomavirus type 16 inhibits the acidification of endosomes in human keratinocytes. *J. Virol.* **69**:3185–3192.
39. Taniguchi, M., and T. Nakayama. 2000. Recognition and function of V[α 14]14 NKT cells. *Semin. Immunol.* **12**:543–550.
40. Trinchieri, G. 2003. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **3**:133–146.
41. Tsirimonaki, E., R. Ullah, B. Marchetti, G. H. Ashrafi, L. McGarry, B. Ozzane, and M. S. Campo. 2006. Similarities and differences between the E5 oncoproteins of bovine papillomaviruses type 1 and type 4: cytoskeleton, motility and invasiveness in E5-transformed bovine and mouse cells. *Virus Res.* **115**:158–168.
42. Yuan, W., A. Dasgupta, and P. Cresswell. 2006. Herpes simplex virus evades natural killer T-cell recognition by suppressing CD1d recycling. *Nat. Immunol.* **7**:835–842.
43. Yue, S. C., A. Shaulov, R. Wang, S. P. Balk, and M. A. Exley. 2005. CD1d ligation on human monocytes directly signals rapid NF- κ B activation and production of bioactive IL-12. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**:11811–11816.
44. zur Hausen, H. 2002. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer* **2**:342–350.

Oral sex と性感染症

濱砂良一、松本哲朗 産業医科大学 泌尿器科

〔論文要旨〕

現在、若者を中心に性行動の変化が見られる。わが国では古来、売春婦の性技の一つと考えられてきた oral sex が、ひろく受け入れられてきた。性感染症の主たる感染源である性風俗も様変わりし、oral sex のみを行う性風俗嬢からの男性尿道炎患者が増加している。これら oral sex を行う性風俗嬢における *Neisseria gonorrhoeae* および *Chlamydia trachomatis* の咽頭からの検出率は、それぞれ14%、7%であると報告されている。一方、一般女性においても oral sex は受け入れられており、5%の健康女性の咽頭から *C.trachomatis* が検出された。さらに、*C.trachomatis* が性器から検出された女性では咽頭からの検出率は17%と、かなり高いことが報告されている。ヘテロセクシュアルの男性の咽頭からもこれらの細菌が検出される。わが国から報告された8個の論文における、*N.gonorrhoeae* および *C.trachomatis* に尿道炎罹患した男性咽頭からの検出率は、それぞれ18%、8%であった。さらに、淋菌性およびクラミジア性尿道炎患者においては、咽頭からの *N.gonorrhoeae*、*C.trachomatis* の検出率は25%、10%であった。これらの結果により、子宮頸管炎、尿道炎を治療する場合には、咽頭にも感染している可能性が高いことを念頭に治療すべきであると考えられる。

1. わが国における性感染症と性

性感染症 (STI, sexually transmitted infections) は、古来より人類を悩ませてきた疾患である。わが国においては、梅毒の江戸時代での流行など、STI と思われる疾患の記載がある。また、売春婦の記載も古い書物より散見される。古来より、STI は遊郭などの遊女や売春婦からその顧客である男性へ伝播し、その男性が妻などに感染させていたと考えられる。この感染様式は、現代にまで続いていることは間違いない。しかし、1970年代頃よりフリーセックスの風潮が一般市民のなかに浸透し、感染様式の変化が見られた。特に若い世代において、STI は性風俗を介さず、一般の男女間で流行していくように

なったのである。

一方、性風俗産業も時代によって変化していった。1958年に売春防止法が制定され、法律上、わが国には売春婦は存在しないことになっている。しかし、周知のごとく現実には旧来の売春宿も存続し、また、新しい形の売春としてソープランドが出現し、女性性風俗従事者 (FCSW, female commercial sex workers) を感染源とする男性 STI 患者は増えていった。エイズショック (1987年エイズにて死亡した女性がソープランドで働いていたことが報道され、男性がエイズ検査に殺到した) 以降、数年間は一時的ではあるがソープランドへの客は減少し、STI 患者も減少したといわれている。しかし、この時期を境にして、oral sex を主に行う性風

Oral sex and sexually transmitted infection.

Ryoichi HAMASUNA, Tetsuro MATSUMOTO, Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

別冊請求先：濱砂良一 〒087-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 産業医科大学泌尿器科

Tel : 093-691-7446 Fax : 093-603-8724

俗産業が全国的に増加していった。これらはヘルス、ファッションマッサージなどとよばれ、1980年代初めごろに出現したらしい、「oral sexではエイズを含めた性感染症には感染しない」という誤解、迷信、またソープランドより安価であることよりその店舗数を増やした。その後、このヘルスなどで働くFCSWの口腔内を感染源とする男性STI患者が急増していったのである。また、ホテルなどに出張サービスを行う店舗などが出現し、種々の性風俗が存在する。日本経済の悪化とともに、性風俗店に通う客数は減っているとも言われるが定かではない。

一方、一般の男女においてもoral sexは一般化している。oral sexは古くは売春婦の性技の一つと考えられるが、アダルトビデオの影響により一般男女にひろく広まっていったといわれる。報告によると約7割の男女カップルでoral sexを行っているといわれている^{1,2)}。これらより、わが国においてはoral sexは性風俗嬢だけでなく、ひろく男女（特に若い世代と思われるが）に認知された行為であることを前提に、oral sexによるSTIについて述べる。

2. oral sex とは

oral sexとは、口、舌、歯、またはのどなどを用いる性行動である。異性、同性いずれの間

でも行われ、海外の文献ではそれぞれ、以下のように定義されている³⁾。

- Cunnilingus (Oral Vaginal Contact) : Oral stimulation of a woman's vagina and/or vulva, especially her clitoris, by her partner's lips and tongue
- Fellatio (Oral Penile Contact) : Stimulation of a man's penis by his partner's mouth usually by licking or sucking.
- Analingus (Oral Anal Contact) : Stimulation of the partner's anus with tongue or lips

3. oral sex と性感染症

oral sexにより、多くの病原体がSTIを引き起こすことが確認されている。oral sexによる感染が明らかとなっている病原体を示す(表1、Edward^{4,5)}、Saini³⁾らのreviewをもとに作成)。Oral sexによって、唾液、尿道分泌液、精液、膣分泌液、血液に含まれる病原体の咽頭を含んだ口腔内への感染リスクが高まる。また、逆にこれまで口腔内に感染または保菌された病原体が尿道、膣へと侵入する。肛門へのコンタクトは、消化管疾患や消化管内の寄生虫の口腔内への侵入のリスクを高めることとなる。

4. 淋菌・クラミジア感染症と oral sex

Neisseria gonorrhoeae, *Chlamydia trachomatis*

表1 oral sexにより感染すると考えられる病原体 (Edwards^{4,5)}、Saini³⁾らより改変)

病原体	文献上、確認されている感染様式
細菌	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Fellatio
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Fellatio, Cunnilingus, Analingus
<i>Treponema pallidum</i>	Analingus, Cunnilingus, Fellatio
<i>Neisseria meningitidis</i>	Fellatio, Cunnilingus
非特異的尿道炎 原因菌	Fellatio, Cunnilingus
<i>Haemophilus influenzae</i>	Fellatio
消化管感染症 原因菌	Analingus
ウイルス	
Human immunodeficiency virus	Fellatio, Cunnilingus, Analingus
Herpes simplex virus-1, -2	Fellatio, Cunnilingus, Analingus
Human papilloma virus	Fellatio, Cunnilingus
Hepatitis A, C, or E virus	Analingus
Hepatitis B virus	Fellatio, Cunnilingus, Analingus
真菌	
<i>Candida</i> sp. (カンジダ膣炎病原体)	Cunnilingus
寄生虫	
消化管寄生虫	Analingus

は男性尿道炎、女性の子宮頸管炎の主たる病原微生物である。咽頭より *N.gonorrhoeae* が分離されることは、40年以上前から報告されている。Thatcher が1969年に報告した「Asymptomatic gonorrhoea」では、505名の軍人に検査を行い、1名より *N.gonorrhoeae* が咽頭スワブの培養により検出されている⁹⁾。それ以降、特にホモセクシュアルの男性 (men who has sex with men; MSM) における *N.gonorrhoeae*・*C.trachomatis* の咽頭感染に関して、多くの論文が掲載されている⁷⁻⁹⁾。Bermstein らは、3ヶ月以内に fellatio を受けただけの MSM と、コンドームをつけない anal sex を行った MSM の *N.gonorrhoeae*、*C.trachomatis* の尿道からの検出率を調査している。Fellatio のみを受けた MSM からの *N.gonorrhoeae*・*C.trachomatis* の検出率はそれぞれ4.1%、4.8%であった。anal sex のみを受けた MSM の検出率は7%であり、MSM において、oral sex は anal sex 同様に尿道炎を引き起こす行為であることが明らかとなった。

わが国において、FCSW は男性尿道炎の原因の最たる感染源となっている。上記してきたように、わが国の FCSW は多様な形態をとる。そのなか、おそらく oral sex のみを行っているであろうと考えられるヘルス、ファッションマッサージ嬢を感染源とした男性尿道炎患者が

非常に増加している。図1は宮崎県での性感染症動向調査¹⁰⁾における感染源調査の結果である。FCSW は性交を行っても、行わなくともほとんどの場合 fellatio を行う。FCSW から感染したと考えられる尿道炎患者を、性交を行ったものと、性交を行わなかったのに分けて分類すると、性交を行わずに fellatio のみで感染したと考えられる症例が、1998年ごろから急増していた。この増加と宮崎県にヘルス、ファッションマッサージといわれる店舗が増加した時期と重なることが興味深い。

一方、FCSW の中には、個人的に咽頭感染のチェックを行うものもいる。京都市の婦人科にて STI、特に *N.gonorrhoeae*、*C.trachomatis* のチェックを希望したものの、病原体の検出状況を示す (表2)¹¹⁾。ほとんどの症例で、fellatio 時にはコンドームは使用していない。fellatio のみを行う FCSW の14%より *N.gonorrhoeae* が、7%より *C.trachomatis* が検出されていた。性交を行う FCSW においても、検査数は少ないものの、咽頭からの *C.trachomatis* が5%の症例より検出されていた。

わが国の一般女性においても、咽頭から *N.gonorrhoeae*、*C.trachomatis* が検出される (表3)^{1,12)}。子宮癌検診にきた成人女性および大学生の検討では、対象の7.9%の子宮頸管から、5.2%の咽

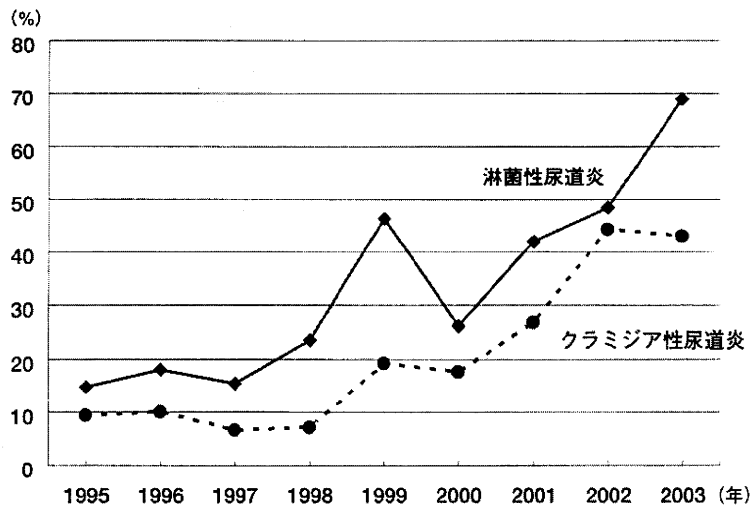


図1 性風俗嬢から感染した尿道炎患者のうち、性風俗嬢の oral sex のみにより感染したと考えられる患者の割合の推移

表2 性風俗嬢の咽頭、子宮頸管からの *N.gonorrhoeae* および *C.trachomatis* の検出
保科ら¹¹⁾より改変

対象	検出部位	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>C.trachomatis</i>
ファッションマッサージ嬢 (439名)	咽頭	176/1276* (13.8%)	26/378 (6.9%)
	子宮頸管	2/1284 (0.2%)	13/68 (9.1%)
ソープランド嬢 (139名)	咽頭	2/39 (5.1%)	0/32 (0%)
	子宮頸管	5/341 (1.5%)	25/300 (8.3%)

*陽性検出回数/検査回数

同一症例に複数検査を施行。陽性症例は、治療後に陰性化するまで、新たにカウントされていない
検体は咽頭スワブ、子宮頸管スワブ
N.gonorrhoeae は、咽頭は LCR 法にて、子宮頸管はメチレンブルーによる単染色にて診断
C.trachomatis は咽頭、子宮頸管ともに LCR 法にて診断

表3 一般女性における咽頭からの *C.trachomatis* の検出
(三嶋ら¹⁾、瀧砂¹²⁾より改変)

対象	検出部位	<i>C.trachomatis</i> *1
子宮癌検診に来院した健康成人女性および 20歳未満の健康学生 (計229名)	咽頭	12/229 (5.2%)
	子宮頸管	18/229 (7.9%)
初尿スクリーニングにて <i>C.trachomatis</i> が 陽性と判明した無症状の学生 (58名)	咽頭	10/58 (17.2%)
	子宮頸管	—

*1; *C.trachomatis* は、咽頭スワブ、子宮頸管スワブを用いて Amplicore PCR 法にて検出した

頭スワブから *C.trachomatis* が検出されている。
また、*C.trachomatis* のスクリーニングにて、その尿から *C.trachomatis* が検出された大学生の17.2%の咽頭から *C.trachomatis* が検出されており、一般女性においても oral sex は広く行われ、それに伴い *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* による感染が蔓延してきたことがわかる。

では、ヘテロセクシャルの男性において、咽頭から *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* は検出されるのだろうか。Fellatio を行う場合、penis の先端にある外尿道口付近が咽頭周囲に直接接着するため、もしパートナーが尿道炎に罹患していた場合、咽頭周囲が尿道炎起炎菌により、汚染、感染することは容易に想像される。しかし、

cunnilingus を行った場合、咽頭が汚染、感染すると考えるより、最初に舌や口唇が子宮頸管炎の起炎菌に汚染し、最後に咽頭が汚染、感染すると考えるほうが、想像しやすい。表4にわが国で発表された男性咽頭における *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* の検出率を示す¹³⁻¹⁹⁾。これらの患者の多くは、なんらかの症状をもち、泌尿器科や STI クリニックを受診した患者のデータである。ヘテロセクシャルの男性患者における *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* の検出率はそれぞれ17.6%, 7.5%であった。さらに、尿道より *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* が検出されていた場合、それぞれの菌の咽頭からの検出率は27.1%, 9.1%と上昇する。これらを考えると、

表4 わが国のヘテロセクシュアル男性の咽頭からの *N.gonorrhoeae* および *C.trachomatis* の検出

著者	年	検体採取法, 検出法	N	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>C.trachomatis</i>
小島 ¹³⁾	1994	咽頭スワブ, Gene-probe	68	5/ 17(29.4%)	2/ 51(3.9%)
Matsumoto ¹⁴⁾	2006	咽頭スワブ, 培養法	18	4/ 18(22.2%)	—
Hamasuna ¹⁵⁾	2007	うがい液, Amplicore PCR	48	—	5/ 48(10.4%)
余田 ¹⁶⁾	2008	咽頭スワブ or うがい液, SDA 法 (Prob-Tec)	272	35/169(20.7%)	7/182(3.8%)
Takahashi ¹⁷⁾	2008	うがい液, SDA 法 (Prob-Tec)	79	13/ 79(16.5%)	—
Muratani ¹⁸⁾	2008	咽頭スワブ, 培養法	27	2/ 27(7.4%)	—
亀岡 ¹⁹⁾	2009	咽頭スワブ, TMA 法 (Aptima Combo2)	200	33/200(16.5%)	22/200(11.0%)
計				97/552(17.6%)	36/481(7.5%)

尿道炎患者の場合、淋菌性尿道炎で約1/4、クラミジア性尿道炎で約1/10の男性患者の咽頭から、尿道と同じ起炎菌が検出されることになり、尿道炎患者の治療では、常に咽頭感染（または保菌）を考慮しなければならないことになる。同じような経路で咽頭に感染するであろう、レズビアン女性のデータは少ないため、データを示すことはできなかった。

oral sex と咽頭感染を考える場合、検体採取をどのように行うかを考える必要がある。咽頭の病原体に対する検体採取の golden standard は、咽頭スワブ採取による培養検査である。咽頭への *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* 感染の場合、症状を呈することは少ない。また、局所所見も限られ、多くの症例で局所の病変を認めない。このような状況で、咽頭スワブを採取するとき、どこに感染しているのか、どの部位から採取すべきか迷うことも多い。*C.trachomatis* の場合、さらに咽頭後壁から中咽頭からの採取が必要と考えられている。しかし、これらの患者が最初に訪れる診療科は、性病科、泌尿器科、婦人科であり、なれない部分の検体採取は難しい。全ての患者を耳鼻咽喉科での検査を行うことは難しいため、簡便な検査法が求められる。我々は口腔内うがい液を用いて、さらに *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* に対する遺伝子増幅法を用いて、検討を行ってきた^{12,15-17)}。うがい液の利点は、局所病変のない疾患に対して、口腔内全体の情報を介して得ることができる点である。ヘテロセクシュアル男性のように、感染初期には咽頭局所というより、口腔全体に病原体が存在するといった状況も考慮する必要がある。実際、その検出率は咽頭スワブを上回る。

しかし、遺伝子増幅法によっては、口腔内 *Neisseria* 属と cross reaction を引きおこし偽陽性の結果が出る可能性が指摘されてきた。近年、SDA 法、TMA 法などの新しい検査法が採用され、口腔内 *N.gonorrhoeae* の検出が確実となった。現在、両方法は咽頭スワブによる検出で保険適用となっているが、今後はうがい液を使用した簡便法の保険適用を考慮すべきと考える。

5. oral sex と HIV

human immunodeficiency virus (HIV) 感染における oral sex の関与に関しては、これまで多くの議論が行われてきた^{20,21)}。oral sex のみによって感染したという多くの症例の報告が、その関与を支持するものである。特にレズビアンカップルやアナルセックスを行わない MSM カップルにおける新たな HIV 感染例が、「HIV は oral sex にても感染する」という根拠となる。また、唾液中から HIV が検出されたという事実もその根拠となりそうであるが、ウイルス培養を行うと、その検出率は低い。Baggaley らは oral sex と HIV 感染に関する systematic review を行っている²¹⁾。性行動に関するインタビューの不確実性、また口腔内に射精するなど解析するファクターも複雑であり、その結論は、oral sex を HIV 感染のリスクファクターとするには、データが不十分であるということであった。しかし、いくつかの検討では oral sex と HIV 感染の関連性が示すことができるデータもあり、今後の検討が待たれる。

6. 単純ヘルペスウイルスと oral sex

単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus,

HSV) は口唇ヘルペス, 性器ヘルペスを引き起こす疾患である。HSV には住み分けがあり, 「初感染において HSV-type 1(HSV-1) は口唇ヘルペスを, HSV-type 2(HSV-2) は性器ヘルペスを起こす」と表現されてきたが, 現在ではその原則は成り立たない。わが国では HSV-1 の感染率が高く, HSV-1 は幼少時に親より初感染していたと考えられる。このため, その後性交渉で STI として感染する症例には, HSV-2 が多かった。しかし, HSV-1 の感染率が下がり, 幼少時に HSV-1 に感染しなくなった現在では, HSV による初感染は性行為にて起こることが多い。スウェーデンの報告では, 初感染と考えられる性器ヘルペス 108 名のうち, 97 名の病変から HSV が検出され, 43 名 (44%) から HSV-1 が検出された²²⁾。また, 86 名から血清検査が行われ, 52 名が初感染であると考えられ, 初感染と考えられた症例の 64% が HSV-1 であった。特に若年女性の性器ヘルペスでは, HSV-1 による感染が多く, oral sex と強い関連があるといえる。

7. 梅毒と oral sex

梅毒は, *Treponema pallidum* による感染症であり, 感染部位に初期硬結, 硬性下疳を生ずる。口唇, 口腔内, 鼻腔などに初期硬結をみることはまれではなく, かなり古くから症例が報告されている。近年, 米国 CDC から新たな報告があった。シカゴにおいて 1998 年から 2002 年の 5 年間に 1,582 例の一期, 二期梅毒を報告している²³⁾。このうちの 627 名が性行動のインタビューに応じており, 86 名が oral sex のみで梅毒に罹患していたことが判明した。これは, インタビューに応じた MSM の約 20%, ヘテロセクシュアルの男女の約 6% にあたり, oral sex は梅毒の感染経路の一つであることが再認識された。いまだに oral sex は安全な sex (safer sex) と考えている人が多く, 新たな教育プログラムが考慮されるべきであろう。

参考文献

- 1) 三嶋廣繁, 玉舎輝彦, 田中香お里, 渡邊邦友: クラミジア咽頭感染の現状と治療法に関する検討。The Japanese Journal of Antibiotics 59(1): 35-40, 2006
- 2) 石井垂矢乃, 河内啓一郎, 和田耕一郎, 佐古真一, 上原慎也, 渡辺豊彦, 門田晃一, 公文裕巳, 荒木 徹, 藤原道久: 男性尿道炎患者の咽頭における淋菌およびクラミジア保菌状況の検討。日本性感染症学会誌 19(2): 62, 2008
- 3) Saini R, Saini S, Sharma S: Oral sex, oral health and orogenital infections. J Glob Infect Dis 2(1): 57-62, 2010
- 4) Edwards S, Carne C: Oral sex and the transmission of viral stis. Sex Transm Inf 74 6-10, 1998
- 5) Edwards S, Carne C: Oral sex and the transmission of non-viral stis. Sex Transm Inf 74 95-100, 1998
- 6) Thatcher RW, McCraney WT, Kellogg DS, Jr., Whaley WH: Asymptomatic gonorrhoea. JAMA 210(2): 315-317, 1969
- 7) Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, Klausner JD: Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. Clin Infect Dis 41(1): 67-74, 2005
- 8) Ota KV, Fisman DN, Tamari IE, Smieja M, Ng LK, Jones KE, Diprima A, Richardson SE: Incidence and treatment outcomes of pharyngeal Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infections in men who have sex with men: A 13-Year Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis 48(9): 1237-1243, 2009
- 9) Bernstein KT, Stephens SC, Barry PM, Kohn R, Philip SS, Liska S, Klausner JD: Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae transmission from the oropharynx to the urethra among men who have sex with men. Clin Infect Dis 49(12): 1793-1797, 2009
- 10) 濱砂良一, 王丸鴻一, 長田幸夫, 姉川朔実, 池井義彦, 伊藤重雄, 岩本秀安, 海老原和正, 大藤哲郎, 尾田篤実, 上村敏雄, 菊池武英, 齊藤 康, 佐藤幸憲, 新川 徹, 高橋尚也, 竹原俊幸, 棚田敏文, 時任高洋, 中野俊二, 中野 拓, 中山 健, 永田豊春, 長野正史, 野瀬清孝, 野辺 崇, 蓮井良浩, 速見晴朗, 日高正昭, 別納弘法, 養田国廣, 村岡敬介,

- 柳田俊彦, 山下康洋, 分田裕順, 渡辺康久 : 宮崎県泌尿器科医会における7年間の性感染症患者の検討. 宮崎県医師会医学会誌 26 : 129-134, 2002
- 11) 保科眞二, 保田仁介 : 性産業従事者 : Commercial Sex Workers (Csw) における咽頭と子宮頸管の淋菌, クラミジアの陽性率. 日本性感染症学会雑誌 15 : 127-134, 2004
- 12) 濱砂良一 : 【耳鼻咽喉科領域のSTD】 泌尿器科よりみたクラミジア, 淋菌性咽頭炎. ENTONI (43) : 37-44, 2004
- 13) 小島弘敬, 高井計弘 : 淋菌またはクラミジアによる尿道炎および頸管炎症例の咽頭・直腸における淋菌, クラミジアの陽性率. 日本感染症学会雑誌 68(10) : 1237-1242, 1994
- 14) Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K, Ikuyama T, Yokoo D, Ando Y, Sato Y, Kurashima M, Shimokawa H, Yanai S : Multiple Doses of Cefodizime Are Necessary for the Treatment of Neisseria Gonorrhoeae Pharyngeal Infection. J Infect Chemother 12(3) : 145-147, 2006
- 15) Hamasuna R, Hoshina S, Imai H, Jensen JS, Osada Y : Usefulness of Oral Wash Specimens for Detecting Chlamydia Trachomatis from High-Risk Groups in Japan. Int J Urol 14(5) : 473-475, 2007
- 16) 余田敬子, 尾上泰彦, 田中伸明, 新井寧子 : 当科および性感染症クリニックにおける咽頭の淋菌およびクラミジア陽性率. 口腔・咽頭科 20(3) : 347-353, 2008
- 17) Takahashi S, Kurimura Y, Hashimoto J, Takeyama K, Koroku M, Tanda H, Nishimura M, Tsukamoto T : Pharyngeal Neisseria Gonorrhoeae Detection in Oral-Throat Wash Specimens of Male Patients with Urethritis. Journal of Infection and Chemotherapy 14(6) : 442-444, 2008
- 18) Muratani T, Inatomi H, Ando Y, Kawai S, Akasaka S, Matsumoto T : Single Dose 1 G Ceftriaxone for Urogenital and Pharyngeal Infection Caused by Neisseria Gonorrhoeae. Int J Urol 15(9) : 837-842, 2008
- 19) 亀岡 博, 田代正道, 丹羽敏博, 柄澤英治, 大國 剛 : 咽頭検体を用いたクラミジアトラコマチスおよび淋菌同時検出用試薬「アプティマ Combo2クラミジア/ゴノレア」の評価. 医学と薬学 62(3) : 507-514, 2009
- 20) Rothenberg R, Scarlett M, del Rio C, Reznik D, O'Daniels C : Oral Transmission of Hiv. AIDS 12(16) : 2095-2105, 1998
- 21) Baggaley R, White R, Boily M : Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities. International Journal of Epidemiology 37 : 1255-1265, 2008
- 22) Löwhagen G-B, Tunbäck P, Andersson K, Bergström T, Johannisson G : First episodes of genital herpes in a Swedish STD population : A Study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. Sex Transm Inf 2000 76 : 179-182, 2000
- 23) Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex — Chicago, Illinois, 1998--2002. MMWR 53(41) : 966-968, 2004

特集 ここが聞きたい一尿路・性器感染症における抗菌薬の使い方

各論③

男子尿道炎における抗菌薬の使い方

濱砂 良一

臨床泌尿器科

第64巻 第5号 別刷

2010年4月20日 発行

医学書院

男子尿道炎における 抗菌薬の使い方^{*1)}

濱砂 良一^{*2)}

Keyword 淋菌性尿道炎, 非淋菌性尿道炎, 抗菌薬

要旨

男子尿道炎は淋菌の有無により、淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎に分類される。わが国では多くの抗菌薬に耐性を示す淋菌が蔓延しており、日本性感染症学会編集による『性感染症診断・治療ガイドライン 2008』では ceftriaxone, cefodizime, spectinomycin の注射薬のみが推奨されている。このなかで淋菌の咽頭感染に治療効果の高い ceftriaxone が最も推奨される。非淋菌性尿道炎患者からは、*Chlamydia trachomatis* が最も高頻度に検出される。このため、*C. trachomatis* に有効なマクロライド、テトラサイクリン、ニューキノロン系抗菌薬が推奨されるが、*Mycoplasma genitalium* に対する感受性を考慮すると、非淋菌性尿道炎に対しては azithromycin にて治療を行い、検査結果や治療効果により、他の治療法に変更することを推奨する。

はじめに

尿道炎は排尿痛と尿道分泌物を主訴とする症候群であり、その多くは性感染症として感染、発症する。尿道炎は、淋菌の有無により淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎に分類される。地域によって若干の違いがあるが、淋菌性、非淋菌性尿道炎の割合は、ほぼ 4:6 である (図 1)。非淋菌性尿道炎のうち最も分離される頻度が高い微生物は *Chlamydia trachomatis* であり、非淋菌性尿道炎の約 40% を占める。現在では、非淋菌性尿道炎のなかでも *C. trachomatis* が分離されるものをクラミジア性尿道炎とし、淋菌とクラミジアがいずれも分離されない尿道炎を非クラミジア性非淋菌性尿道炎と分類されるようになった。淋菌性尿道炎の 20~30% には *C. trachomatis* が合併感染する。非クラミジア性非淋菌性尿道炎の原因微生物としては *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*,

Neisseria meningitidis などの細菌、原虫である *Trichomonas vaginalis*, Herpes simplex virus, adenovirus などのウイルスが候補に挙がっている¹⁾。*M. genitalium*²⁾, *T. vaginalis* の男子尿道炎に対する病原性はほぼ確立しているといつてよいが、その他の病原体に関してははまだ議論中である。ただし、*M. genitalium* に対する検査はわが国では保険適用となっていない。

われわれ泌尿器科医は、男子尿道炎の患者が来院したとき、これらの原因となる微生物を推定して治療を始める必要がある。以下、尿道炎の治療法について述べるが、治療上最も重要なことは、尿道炎患者が受診した際に、淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎とをできる限り判定して診断することである。後述するが、わが国の淋菌は多くの抗菌薬に対して耐性を示す頻度が高い。特に、*C. trachomatis* に高い感受性を示すニューキノロン系、テトラサイクリン系抗菌薬への耐性が高い³⁾。こ

*1) How to use antimicrobials for male urethritis

*2) Ryoichi Hamasuna: 産業医科大学泌尿器科 (〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1)

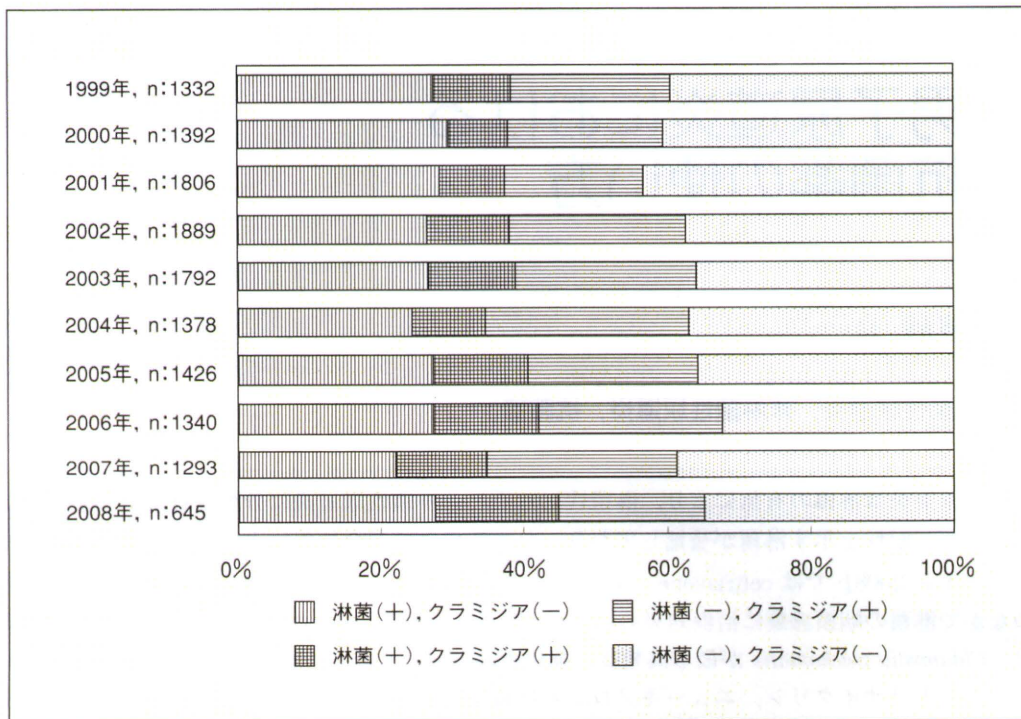


図 1 北九州地区の男性尿道炎の分類と推移

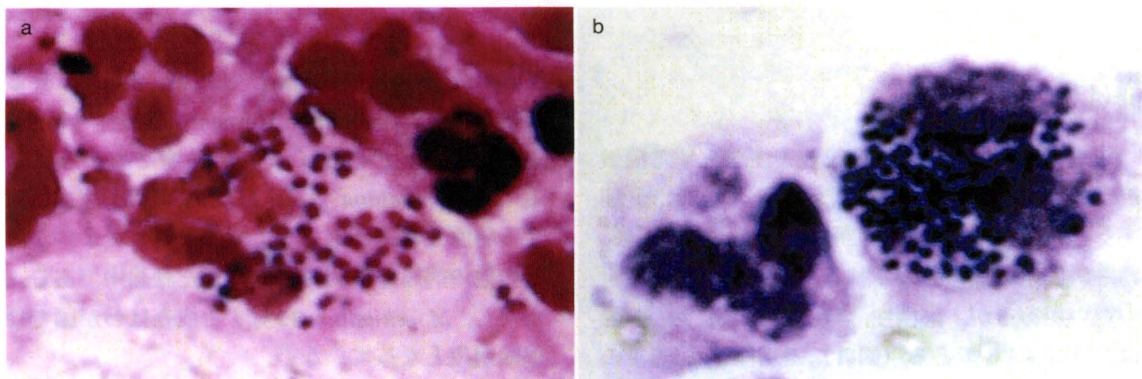


図 2 淋菌の顕微鏡所見
a: グラム染色, b: 単染色

のため、淋菌と *C. trachomatis* に対する単一抗菌薬による治療は、現時点ではできないということを再認識する必要がある。両病原体に有効であるとされるアジスロマイシン (azithromycin: AZM, ジスロマック®) 2g 製剤の単回経口投与による尿道炎治療については、後述する。

2 淋菌性尿道炎

淋菌性尿道炎は、非淋菌性尿道炎と比較すると

発症までの時間が短い、排尿時痛が強い、膿性分泌物を呈する症例が多いと考えられ、臨床症状のみで診断可能な症例も多い。しかし、診断上重要なことは、淋菌をグラム染色 (図 2, 単染色でも可能) にて検出し、受診時に治療を開始することである。上記のように淋菌性尿道炎は症状が強い症例が多く、早期の治療開始を必要とする。遺伝子診断による診断は染色法と比較すると確実であるが、淋菌が検出できなかった症例に対する補助

表 1 わが国の淋菌の薬剤感受性 (2004 年)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			感受性率 (breakpoint MIC)
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
penicillin G	0.125-32	2	8	0% (0.006 $\mu\text{g/ml}$)
ceftriaxone	<0.002-0.25	0.031	0.125	100% (2 $\mu\text{g/ml}$)
cefodizime	<0.002-0.25	0.063	0.25	100% (2 $\mu\text{g/ml}$)
cefixime	<0.002-0.5	0.031	0.125	85.7% (0.25 $\mu\text{g/ml}$)
cefepodoxime	0.0039-4	0.125	2	67.5% (0.063 $\mu\text{g/ml}$)
ciprofloxacin	<0.002-32	8	32	19.5% (0.25 $\mu\text{g/ml}$)
levofloxacin	0.0039-16	4	16	23.4% (0.25 $\mu\text{g/ml}$)
tetracycline	0.063-4	1	4	16.9% (0.25 $\mu\text{g/ml}$)
minocycline	0.031-1	0.5	1	46.7% (0.25 $\mu\text{g/ml}$)
spectinomycin	4-64	32	32	98.7% (32 $\mu\text{g/ml}$)

Matsumoto ら³⁾より引用改変

診断とすべきである。

わが国で蔓延している淋菌は、高頻度に各種抗菌薬に対して耐性を示す³⁾(表 1)。ニューキノロン系、テトラサイクリン系抗菌薬への耐性率はそれぞれ、70~80%、50~80%であり、これらの薬剤は感受性であることが確認されていなければ使用すべきでない。加えて、経口セファロスポリン系抗菌薬に対する耐性率が高いことを忘れてはならない。特に、経口セファロスポリンの中で淋菌に対して最も強い抗菌力を示すセフィキシム (cefixime : CFIX, セフスパン[®]) も、わが国において耐性菌の増加が認められている^{3,4)}。CFIX は、アメリカ合衆国の CDC のガイドライン^{5,6)}においては first line 治療薬の 1 つとなっているため、わが国でも有効であるとの誤解がある。CFIX 耐性淋菌は欧米諸国ではほとんど観察されていないが、わが国を中心に東アジア、オーストラリアで検出されており^{7,8)}、日本感染症学会による『性感染症診断・治療ガイドライン 2008』⁹⁾では、CFIX は淋菌の治療薬から削除された。

一般に尿道炎患者の再診率は低い。男性尿道炎患者は、性風俗女性との性交渉や多数の女性との性交渉により感染している症例が多く、配偶者や恋人がいる場合は、できる限り他人に知られずに、単回で治療を受けたがる傾向にある。このため、症状が改善すると再診しないことも少なくない。したがって、われわれは単回の治療で尿道炎患者が再診しない可能性が高いことを念頭において、確実な治療法を選択する必要がある。これらを勘

案すると、現在わが国において保険適用があり、単回または短期間の治療が可能であること、95%以上の有効率が期待でき、治療後の検査が不要である薬剤は、セフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX, ロセフィン[®])¹⁰⁾、セフォジジム (cefodizime : CDZM, ケニセフ[®], ノイセフ[®])³⁾、スペクチノマイシン (spectinomycin : SPCM, トロビシン[®])¹¹⁾の注射薬のみとなる。CTRX に対する耐性または低感受性株の報告はあるものの¹²⁾、現時点ではさほど大きな問題とはなっていない。CDZM は尿道炎に対しては単回投与で有効であるものの、咽頭に感染している淋菌に対しては、単回での除菌率は約 60%である。このため、CDZM を使用し、咽頭に感染している可能性がある場合には、1日2回、1~3日の投与が必要となる¹³⁾。SPCM は咽頭では有効濃度に達しないことが示されているため、咽頭感染には使用できない。淋菌性尿道炎の 20~30%の患者の咽頭に淋菌が保菌していると考えられ^{13,14)}、淋菌性尿道炎に加えて咽頭の淋菌を確実に治療することを考慮すると、上記3剤のうち、CTRX のみが単回投与にて治療が可能であり^{10,13)}、CTRX が推奨ランク A の推奨薬となる。

この3剤以外で治療する場合には、薬剤感受性を確認し、症状が改善しても淋菌が陰性化したことの確認が必須である。このほかにアモキシシリン (amoxicillin : AMPC, サワシリン[®]または AMPC/CVA, オーグメンチン[®]) が有効であるとの報告があるが、確実なエビデンスがないことよ

表 2 男子尿道炎治療のまとめ

淋菌性尿道炎	
推奨ランク A	セフトリアキソン (ceftriaxone, CTRX:ロセフィン [®]) (点滴) 静注 1.0g 単回投与
推奨ランク B	セフォジジム (cefodizime, CDZM:ケニセフ [®] , ノイセフ [®]) (点滴) 静注 1.0g 単回投与 スペクチノマイシン (spectinomycin, SPCM:トロビシン [®]) 筋注 2.0g 単回投与
非淋菌性尿道炎	
クラミジア性尿道炎	
推奨ランク A	アジスロマイシン (azithromycin, AZM:ジスロマック [®]) 1g 単回経口投与 ドキシサイクリン (doxycycline, DOXY:ビブラマイシン [®]) 100 mg×2/日, 7日間
推奨ランク B	クラリスロマイシン (clarithromycin, CAM:クラリス [®] , クラリシッド [®]) 200 mg×2回, 7日間 ミノサイクリン (minocycline MINO:ミノマイシン [®]) 100 mg×2/日, 7日間 レボフロキサシン (levofloxacin, LVFX:クラビット [®]) 500 mg×1/日, 7日間
推奨ランク C	トスフロキサシン (tosufloxacin, TFLX:オゼックス [®]) 150 mg×2/日, 7日間
非クラミジア性非淋菌性尿道炎	
	アジスロマイシン (azithromycin, AZM:ジスロマック [®]) 1g 単回経口投与

り、『性感染症診断・治療ガイドライン 2008』⁹⁾では採用されていない。セフェム系薬剤にアレルギーのある患者では、薬剤感受性を確認のうえ、ニューキノロン系抗菌薬またはミノサイクリン (minocycline:MINO, ミノマイシン[®]) の使用を考慮する。

淋菌性尿道炎の 20~30% の症例に *C. trachomatis* が合併するが、まずは淋菌を推奨薬にて確実に治療し、その後、クラミジア検査の結果を待って *C. trachomatis* の治療を行うことを個人的には勧めたい。約 7 割の淋菌性尿道炎には *C. trachomatis* が合併していないことを考えると、医療経済的にも別々に治療を行うほうがわが国では妥当であろうと考える。これは、わが国の淋菌の各種薬剤に対する耐性率をこれ以上増加させない、唯一の方法であろう。

3 非淋菌性尿道炎

非淋菌性尿道炎において、病原体による症状の違いは明らかになっていない。尿道炎の初期治療は、淋菌の有無を分泌物の染色法により診断し、淋菌性、非淋菌性と区別して治療を開始するのが望ましい。

1. 性器クラミジア感染症 (クラミジア性尿道炎)

C. trachomatis は男性では尿道炎と精巣上体炎

を発症する。また、*C. trachomatis* は咽頭にも感染することが知られているが、無症状の場合が多く、淋菌と比較すると感染率は低い¹⁵⁾。*C. trachomatis* はマクロライド系抗菌薬、キノロン系抗菌薬またはテトラサイクリン系抗菌薬に高い感受性を示すが、表 2 に示す淋菌性尿道炎への推奨薬はすべて無効である。投与期間は血中半減期の長い AZM 以外は、最低 1 週間以上の投与期間を必要とする。臨床的には AZM とドキシサイクリン (doxycycline:DOXY, ビブラマイシン[®]) の臨床的な有効性は 98% 以上と報告されており¹⁶⁾、この 2 薬剤がランク A の推奨薬となる。また、ニューキノロン系抗菌薬も *C. trachomatis* には有効である。『性感染症診断・治療ガイドライン 2008』⁹⁾ に示されている推奨薬を表 2 に示す。レボフロキサシン (levofloxacin:LVFX, クラビット[®]) は、昨年 250 mg 錠と 500 mg 錠が発売された。ガイドラインでは 100 mg 3 回/日での治療法が記載されているが、500 mg 1 回/日での投与法を記載した。抗菌薬投与後、2~3 週間目に核酸増幅法により、*C. trachomatis* の陰性化の確認をすることが望ましい。また、同時にセックスパートナーへの治療を勧める。

C. trachomatis の薬剤耐性株に関する報告はまれであるが、ニューキノロン系、マクロライド系

抗菌薬を含む多剤耐性 *C. trachomatis* 株の報告がなされており¹⁷⁾、今後の動向に注目すべきである。

2. 非クラミジア性非淋菌性尿道炎

非クラミジア性非淋菌性尿道炎の原因微生物はいまだ明らかにはなっていない。非淋菌性尿道炎では、治療開始時にはほとんどの症例で原因微生物は不明であるため、症状の強い症例では *C. trachomatis* の存在をまず念頭において治療を開始する。『性感染症診断・治療ガイドライン 2008』⁹⁾では、非クラミジア性非淋菌性尿道炎に対して、*C. trachomatis* に有効な以下の薬剤が推奨されている。

ドキシサイクリン (DOXY, ビブラマイシン[®])
100 mg×2/日, 7日間

アジスロマイシン (AZM, ジスロマック[®]) 1g
単回経口投与

クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM, クラリス[®], クラリシッド[®]) 200 mg×2 回/日, 7日間

近年、*M. genitalium* に対する薬剤感受性および臨床研究が行われ、上記薬剤のうち、DOXY は *M. genitalium* による尿道炎には有効率が低いことがわかってきた¹⁸⁾。また、ニューキノロン系抗菌薬のうち LVFX は *M. genitalium* に対する抗菌力が弱く、シタフロキサシン (sitafloxacin: STFX, グレースビット[®]) や、わが国では尿道炎に保険適用のないモキシフロキサシン (moxifloxacin: MFLX, アベロックス[®]) が強い抗菌力を示す^{19,20)}。したがって、わが国では非クラミジア性非淋菌性尿道炎に対する初期治療薬は、マクロライド系抗菌薬を選択すべきであろう。しかし、マクロライドに高度耐性を示す *M. genitalium* がヨーロッパ、オーストラリアで報告されており、マクロライドが効かない症例が存在することを付記する^{21,22)}。

これらをまとめると、淋菌が顕微鏡検査などで存在しないことを確認した場合、非淋菌性尿道炎に対しては、AZM の単回治療が最も簡便な方法といえる。さらに、*C. trachomatis* の有無を核酸増幅法などにより確認し、治療不十分であると考えられた場合に他の治療法を考慮する。*M. genitalium* による尿道炎の場合、AZM 治療失敗例において、MFLX 400 mg×1/日、10 日間投与が有効である

が、わが国では保険適応がない。STFX が有効である可能性があるが、いまだエビデンスがない。LVFX の有効率は約 30%、DOXY を中心とするテトラサイクリン系の抗菌薬では 10~50% であり、推奨できない。また、非クラミジア性非淋菌性尿道炎の治療において、*M. genitalium* に抗菌力を有する抗菌薬が無効の場合には、*Trichomonas vaginalis* などの関与も考慮する。

4 Azithromycin と尿道炎

AZM は上記で述べてきたように非淋菌性尿道炎に対して抗菌力に優れ、臨床的にも有効な抗菌薬である。昨年、AZM 2g 製剤 (ジスロマック[®] SR) が発売され、淋菌、クラミジア属が適応菌種に含まれ、尿道炎が適応症となった。しかし、AZM の淋菌性尿道炎に対する使用が医学的に適切であるかどうかということは、現在もなお議論中であるといつてよい^{23,24)}。AZM 耐性または低感受性淋菌は、1990 年代後半より各地で報告されてきた^{25~31)}。AZM に対する耐性機序としては、排出ポンプに関連する遺伝子の変異、または 23S rRNA に関する遺伝子の変異が考えられている^{27,32)}。

最も注目すべきことは、AZM の使用を淋菌性尿道炎に推奨したところ AZM 耐性淋菌の割合が急増したというイギリスの報告である^{28,29)}。さらに、AZM 高度耐性淋菌の報告が相次いでいるという点も重要である^{30,31)}。これらの地域における AZM の使用量は 1g 単回投与であるため、われわれは AZM 2g の使用で AZM 耐性淋菌が増加するかどうかというエビデンスを持たない。しかし、MIC が 128 μg/ml 以上という高度耐性菌には、AZM 2g を投与しようとも、臨床的に無効であろうことは明らかである (MIC: 2048 μg/ml 以上の報告あり³¹⁾)。

わが国ではニューキノロン耐性、テトラサイクリン耐性、経口セファロsporin 耐性淋菌が蔓延している。ここにさらにマクロライド耐性遺伝子が組み込まれる可能性がある。個人的な意見であるが、盲目的に尿道炎を AZM によって治療するのではなく、淋菌は推奨薬によって治療を行い、その後非淋菌性尿道炎の治療を行うべきと考え

る。

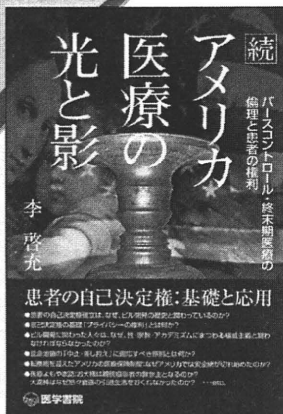
文献

- 1) Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, et al : Etiologies of nongonococcal urethritis—bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis* **193** : 336-345, 2006
- 2) Jensen JS : *Mycoplasma genitalium* infections. *Dan Med Bull* **53** : 1-27, 2006
- 3) Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K, et al : Single dose of cefodizime completely eradicated multidrug-resistant strain of *Neisseria gonorrhoeae* in urethritis and uterine cervicitis. *J Infect Chemother* **12** : 97-99, 2006
- 4) Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S, et al : Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J Infect Chemother* **9** : 35-39, 2003
- 5) Workowski KA, Berman SM : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* **55** : 1-94, 2006
- 6) Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 : fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **56** : 332-336, 2007
- 7) Tapsall J : Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2008. *Commun Dis Intell* **33** : 268-274, 2009
- 8) Tapsall JW : *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. *Curr Opin Infect Dis* **22** : 87-91, 2009
- 9) 守殿貞夫, 岡部信彦, 小野寺昭一, 他 : 性感染症診断・治療ガイドライン 2008. 日本性感染症学会誌 **19** : 1-144, 2008
- 10) Muratani T, Inatomi H, Ando Y, et al : Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Urol* **15** : 837-842, 2008
- 11) Kojima M, Masuda K, Yada Y, et al : Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2 g spectinomycin—microbiological and clinical evaluations. *Int J Antimicrob Agents* **32** : 50-54, 2008
- 12) 山本博貴, 雑賀威, 保科眞二, 他 : 淋菌感染症におけるセフトリアキソン (CTRX) 耐性の1例. 日本性感染症学会雑誌 **20** : 45, 2009
- 13) Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K, et al : Multiple doses of cefodizime are necessary for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection. *J Infect Chemother* **12** : 145-147, 2006
- 14) Takahashi S, Kurimura Y, Hashimoto J, et al : Pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* detection in oral-throat wash specimens of male patients with urethritis. *J Infect Chemother* **14** : 442-444, 2008
- 15) Hamasuna R, Hoshina S, Imai H, et al : Usefulness of oral wash specimens for detecting *Chlamydia trachomatis* from high-risk groups in Japan. *Int J Urol* **14** : 473-475, 2007
- 16) Lau CY and Qureshi AK : Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* **29** : 497-502, 2002
- 17) Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, et al : Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* **181** : 1421-1427, 2000
- 18) Mena LA, Mroczkowski TE, Nsuami M, et al : A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* **48** : 1649-1654, 2009
- 19) Hamasuna R, Osada Y and Jensen JS : Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium* by TaqMan 5'nuclease real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother* **49** : 4993-4998, 2005
- 20) Hamasuna R, Jensen JS and Osada Y : Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR. *Antimicrob Agents Chemother* **53** : 4938-4939, 2009
- 21) Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN, et al : Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis* **12** : 1149-1152, 2006
- 22) Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN, et al : Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* **47** : 1546-1553, 2008
- 23) Australia National Guidelines for sexually transmissible infections. 2008 [cited from : <http://www.mshc.org.au/Portals/6/NMGFSTI.pdf>]
- 24) BASHH. National guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults 2005. [cited from : <http://www.bashh.org/documents/116/116.pdf>]
- 25) Young H, Moyes A and McMillan A : Azithromycin and erythromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* following treatment with azithromycin. *Int J STD AIDS* **8** : 299-302, 1997
- 26) Dillon JA, Rubabaza JP, Benzaken AS, et al : Reduced susceptibility to azithromycin and high percentages of penicillin and tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Manaus, Brazil, 1998. *Sex Transm Dis* **28** : 521-526, 2001
- 27) Ng LK, Martin I, Liu G, et al : Mutation in 23S rRNA associated with macrolide resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* **46** : 3020-3025, 2002
- 28) Palmer HM, Young H, Winter A, et al : Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *J Antimicrob Chemother* **62** : 490-494, 2008
- 29) Chisholm SA, Neal TJ, Alawattagama AB, et al : Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* **64** : 353-358, 2009
- 30) Starnino S and Stefanelli P : Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains recently isolated in Italy. *J Antimicrob Chemother* **63** : 1200-1204, 2009
- 31) Galarza PG, Alcalá B, Salcedo C, et al : Emergence of high level azithromycin-resistant *Neisse-*

ria gonorrhoeae strain isolated in Argentina. Sex Transm Dis 36 : 787-788, 2009
 32) Lundback D, Fredlund H, Berglund T, et al : Molecular epidemiology of Neisseria gonorrhoeae-

identification of the first presumed Swedish transmission chain of an azithromycin-resistant strain. Apmis 114 : 67-71, 2006

「患者の自己決定権」の基礎と応用



続 アメリカ医療の光と影

バースコントロール・終末期医療の倫理と患者の権利

李 啓充

患者の権利の中核をなす「自己決定権」が確立された歴史的経緯を、気鋭の著者が古典的事例を交えて詳述。延命治療の「中止・差し控え」に適応すべき原則を考える。さらに、セーフティ・ネットが切れ始めた米国の医療保険制度を明日の日本への警告としてとらえるとともに、笑いながら真剣な問題を考える「医療よもやまばなし」、患者の権利運動の先駆者である池永満弁護士との対談も収載。

●四六 頁280 2009年 定価2,310円(本体2,200円+税5%) [ISBN978-4-260-00768-9]
 消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



臨泌 64 卷 5 号 2010 年 4 月 319

臨床研修プラクティス

Clinical Training Magazine for Residents

2010年2月号—7巻2号

特集 性感染症 (STI) 診療のファーストステップ

VI. 性感染症治療の基本を知ろう

2. 非淋菌性尿道炎の治療

濱砂良一

2 非淋菌性尿道炎の治療

産業医科大学泌尿器科学 瀧砂良一

男性尿道炎は淋菌が検出される淋菌性尿道炎と、淋菌が検出されない非淋菌性尿道炎に分類されます。非淋菌性尿道炎患者から最も多く検出される微生物は *Chlamydia trachomatis* であり、非淋菌性尿道炎患者に対しては *C. trachomatis* に有効な抗菌薬を用いて治療を行います。

病原体と診断法

1. 病原体には何がある？

男性尿道炎は淋菌が検出される淋菌性尿道炎と、淋菌が検出されない非淋菌性尿道炎 (non-gonococcal urethritis : NGU) に分類されます。NGUのうち、わが国では約45%の症例から *C. trachomatis* が検出され、クラミジア性尿道炎と呼ばれます。また、*C. trachomatis* が検出されないNGUは、非クラミジア性非淋菌性尿道炎 (non-chlamydial non-gonococcal urethritis : NCNGU) と呼ばれます。NGUの患者から分離された微生物のうち、男性尿道に対して病原性を持つと考えられているものを表1に示します。しかし、約30%の症例では病原体は検出されず、いまだその病原性が明らかになっていない微生物が数多く存在すると考えられています。

表1：非淋菌性尿道炎の原因微生物

Chlamydia trachomatis
Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum (biovar 2)
Neisseria meningitidis
Haemophilus 属
Gardnerella vaginalis
Candida 属
Trichomonas vaginalis
 herpes simplex virus 1
 herpes simplex virus 2
 adenovirus

2. 診断のポイントは？

淋菌性尿道炎と比較すると、NGUでは感染機会から症状発症までの期間が長く、尿道炎症状(排尿時痛、排膿)が軽く、排膿も漿液性の場合が多いです。また、病原体が検出されるものの、無症状かあるいは非常に軽微な症状を呈する患者も多く、*C. trachomatis* ではその半数が無症状であると考えられています。原因微生物の検出法は微生物ごとに異なりますが、まず *C. trachomatis* を初尿を用いた遺伝子検査法(主にTMA法、SDA法)にて診断します。難治性また再発性尿道炎の場合は他の病原体を疑いますが、*Mycoplasma genitalium* や *Ureaplasma urealyticum* に対する検査法は、わが国では保険適用になっておらず、現時点では研究目的で行われています。