

非クラミジア性非淋菌性尿道炎

はじめに

性感染症 (Sexually transmitted diseases, STD) のひとつである男子尿道炎は、淋菌性尿道炎 (gonococcal urethritis, GU) と非淋菌性尿道炎 (non-gonococcal urethritis, NGU) とに分けられる。

NGU は、男子尿道炎の約 70% を占める。NGU 患者のうち、尿道擦過物あるいは初尿から *Chlamydia trachomatis* が検出されるのは、30~40% の患者にすぎない。クラミジア性 NGU と非クラミジア性 NGU との間には、臨床像の差異は認められず、*C. trachomatis* に抗菌活性を持つ抗菌薬が、非クラミジア性 NGU の大多数の症例において臨床上有効である。すなわち、*C. trachomatis* と同様の病原性と薬剤感受性を有し、かつ通常の培養法では培養困難な何らかの微生物による NGU の存在が推測される。今日までに、非クラミジア性 NGU の起炎菌の候補として *Ureaplasma urealyticum*、*Mycoplasma genitalium*、*Staphylococcus saprophyticus*、*Bacteroides ureolyticus*、*Trichomonas vaginalis*、herpes simplex virus、adenovirus、*Microsporidia* などの各種の病原体、さらに性行為の多様化により口腔内細菌による NGU の可能性が検討されてきた。その中で、*M. genitalium* の起炎菌としての役割が明らかになり、*U. urealyticum* は *U. parvum* (biovar 1) と *U. urealyticum* (biovar 2) の 2 菌種に細分され、*U. urealyticum* (biovar 2) が NGU に関連することが示唆されている。しかしながら、マイコプラズマやウレアプラズマも検出されない非クラミジア性 NGU に関しては、なお、その病因は不明である。

症状と診断

非クラミジア性 NGU の潜伏期間は 1~5 週間で、比較的緩徐に発症し、尿道分泌物の排出、排尿時痛あるいは尿道の搔痒感を呈する。尿道分泌物は漿液性から粘液性で、少量の場合も多く、起床時のみに認める場合や下着の汚れとして認めるだけの場合もある。GU に比較して非クラミジア性 NGU の症状は軽度の場合が多いが、

クラミジア性 NGU と非クラミジア性 NGU との間には、臨床像の有意の差異は認められず、互いの鑑別は困難である。また、*M. genitalium* あるいは *U. urealyticum* (biovar 2) が検出される非クラミジア性 NGU 尿道炎についても特徴的な臨床症状は認められない。

一般診療での男子尿道炎の診断は、症状および尿道スミア中の多核白血球の有無およびそのグラム染色標本の所見に基づく。尿道分泌物中にグラム陰性双球菌を認めた場合には GU とし、認められない場合には NGU とし、診断し治療を開始する。起炎菌については、初診時に淋菌および *C. trachomatis* の検索を行うが、一部の研究施設を除き *M. genitalium* や *U. urealyticum* (biovar 2) などの微生物の検出は現時点では困難である。

治療法

一般の臨床現場では、治療開始時に *C. trachomatis* の検出結果を得ることは少ない。したがって、治療開始時にはクラミジア性 NGU と非クラミジア性 NGU とを区別せず、NGU に対する治療として *C. trachomatis* に抗菌活性を有するテトラサイクリン系、マクロライド系あるいはニューキノロン系の抗菌薬を投与する。これらの抗菌薬による治療によりクラミジア性 NGU のみならず非クラミジア性 NGU の大多数の症例においても自覚症状の改善と尿道スミアあるいは初尿沈渣中の白血球の消失が認められる。

性器クラミジア感染症に用いられる抗菌薬は *M. genitalium* あるいは *U. urealyticum* (biovar 2) に対しても抗菌活性を有しており、これら両菌種が関与する非クラミジア性 NGU の治療をもカバーする。しかし、*M. genitalium* に対するニューキノロン系薬の *in vitro* の抗菌活性は、テトラサイクリン系およびマクロライド系抗菌薬に比較してやや劣る¹⁾。レボフロキサシン 1 日、300mg、分 3、14 日間投与後の *M. genitalium* の持続感染とそれに伴う NGU の再発例が報告されている²⁾。海外でのドキシサイクリンの投与開始時 200mg、以降 100mg の 8~10 日間投与は、*M. genitalium* の除菌率が低く再発率も高いので推奨されていない^{3),4)}。ドキシ

サイクリン、1日、200mg、分2、7日間投与では、*M. genitalium* の除菌率は94%と報告されている⁵⁾が、ミノサイクリン、1日、200mg、分2、7日間投与に関しては、その有用性は不明である。海外においてはアジスロマイシン、1000mg 単回投与では、*M. genitalium* の除菌率は72%から100%である⁴⁾⁻⁶⁾が、アジスロマイシン耐性菌も分離されている⁷⁾。本邦においてはアジスロマイシン、1000mg 単回投与の除菌は80%台と報告されている⁸⁾。クラリスロマイシンに関しては、1日、400mg、分2、7日間投与で、9例中8例に*M. genitalium* が除菌されている⁹⁾。文献上の各種の治療法の*M. genitalium* に対する成績を示したが、実際には*M. genitalium* あるいは*U. urealyticum* (biovar 2) による非クラミジア性NGUに対する個々の抗菌薬の投与量、投与期間など、多数例を対象とした臨床的有用性は十分検討されていない。また、性器クラミジア感染症に用いられる抗菌薬は、マイコプラズマやウレアプラズマとともに検出されない、非クラミジア性NGUに対してもその有効性が示唆されている¹⁰⁾が、同様に十分な検討は行われていない。今後、非クラミジア性NGUの治療に関する臨床データの蓄積が待たれる。

具体的な治療方法（保険適用）

- 1) ドキシサイクリン（ヒブラマイシン[®]）
1日 100mg×2 7日間
- 2) アジスロマイシン（ジスロマック[®]）
1000mg 単回投与
- 3) クラリスロマイシン（クラリス[®]、クラリシッド[®]）
1日 200mg×2 7日間

非クラミジア性NGUはクラミジア性NGUに準じた治療法にて、大多数の症例で治療可能であり、アジスロマイシン以外の薬剤でも7日間の投与にて十分な臨床効果を得られることが多い。しかしながら、7日間の投与後に自覚症状の改善および尿道スミアあるいは初尿沈渣中の多核白血球が消失しない場合には、追加投与を行う。無効例では、ここにあげた薬剤間での変更が有効な場合がある。NGUの治療において*C. trachomatis*、*M. genitalium* や*U. urealyticum* (biovar 2)に抗菌活性を有する抗菌薬が無効の場合には、*T. vaginalis* による尿道炎の可能性も考慮する。さらに尿道異物、尿道狭窄、尿道憩室など尿路の異常の有無を検索する。

治癒判定

非クラミジア性NGUの治癒判定は、一般臨床の場合での起炎菌の検出および特定が困難な現時点においては、自覚症状の改善および尿道スミアあるいは初尿沈渣中の多核白血球の消失に基づき行われる。*M. genitalium* によるNGUでは、治療後の尿道炎症状の持続あるいは再発の頻度が高いとされているため、非クラミジア性NGUでは*M. genitalium* 性NGUも考慮して治療後2~4週間後に経過観察のための再検査が望ましい。

予後

大多数の非クラミジア性NGU症例に対して、*C. trachomatis* や*M. genitalium* に抗菌活性を有する抗菌薬の投与が有用である。非クラミジア性NGUの合併症として、精巣上体炎、前立腺炎、感染後の尿道狭窄、結膜炎および関節炎を伴うReiter症候群などがあげられるが、いずれも稀である。

パートナーの追跡

非クラミジア性NGU患者のパートナーに対する治療の有用性については未だ確立されていない。しかし、*M. genitalium* は、非淋菌性・非クラミジア性子宮頸管炎患者の子宮頸管スワブから検出され¹¹⁾、さらに、性行為により男女カップル間を伝搬することが示唆されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。男子尿道炎患者がパートナーへの感染源となり、そのパートナーが他の男子への感染源となりうる。したがって、非クラミジア性NGU尿道炎でも患者およびパートナーの同時治療を行うことが必要である。

コメント

- 1) ガチフロキサシン（ガチフロ[®]錠）は、米国での承認削除および国内の市販後血糖値異常発現状況等を理由に、2008年9月をもって販売メーカーより自主的に販売中止となった。
- 2) 非クラミジア性NGUは、起炎菌を含めその病態が明らかでない、幾つかの感染症からなるひとつの症候群として捉えることができる。しかし、この中で*C.*

trachomatis 以外の細菌の検出は日常診療の中では困難であるが、*M. genitalium* は NGU の起炎菌としての役割が明確となってきた。さらに、治療後の *M. genitalium* の存続は、NGU の持続や再発に係わることが多いとされている。したがって、非クラミジア性 NGU の治療において、クラミジア性 NGU に準じた治療が有効とされるが、その中であって起炎菌として *M. genitalium* を想定した薬剤の選択が重要である。

文 献

- 1) Yasuda M, Maeda S, Deguchi T. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycoplasma genitalium* and their bacteriological efficacy for treatment of *M. genitalium*-positive nongonococcal urethritis in men. *Clin Infect Dis*. 2005 ; 41(9) : 1357-9.
- 2) Maeda SI, Tamaki M, Kojima K, Yoshida T, Ishiko H, Yasuda M, Deguchi T. Association of *Mycoplasma genitalium* persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*. 2001 ; 28(8) : 472-6.
- 3) Horner PJ, Gilroy CB, Thomas BJ, Naidoo RO, Taylor-Robinson D. Association of *Mycoplasma genitalium* with acute non-gonococcal urethritis. *Lancet*. 1993 ; 342(8871) : 582-5.
- 4) Björnelius E, Anagrius C, Bojs G, Carlberg H, Johannisson G, Johansson E, Moi H, Jensen JS, Lidbrink P. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect*. 2008 ; 84(1) : 72-6.
- 5) Gambini D, Decleva I, Lupica L, Ghislanzoni M, Cusini M, Alessi E. *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. *Sex Transm Dis*. 2000 ; 27(4) : 226-9.
- 6) Stamm WE, Batteiger BE, McCormack WM, Totten PA, Sternlicht A, Kivel NM ; Rifalazil Study Group. A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men. *Sex Transm Dis*. 2007 ; 34(8) : 545-52.
- 7) Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, Fairley CK. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis*. 2006 ; 12(7) : 1149-52.
- 8) Yasuda M, Hagiwara N, Ito M, Ishihara S, Maeda S, Ito S, Narita H, Deguchi T. In vitro antimicrobial activity of azithromycin against *Mycoplasma genitalium* and the bacteriological efficacy in male *M. genitalium*-positive non-gonococcal urethritis. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ; March 31-April 3, 2007 ; Munich, Germany. Abstract P1124.*
- 9) 前田真一, 久保田恵章, 玉木正義. *M. genitalium*, 尿道炎に対する各種抗菌薬の細菌学的および臨床効果 特にガチフロキサシン(GFLX)の有用性について. *Pharma Medica* 2004 ; 22(7) : 152-6.
- 10) Maeda S, Tamaki M, Kubota Y, Nguyen PB, Yasuda M, Deguchi T. Treatment of men with urethritis negative for *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum*. *Int J Urol*. 2007 ; 14(5) : 422-5.
- 11) Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, Dutro SM, Eschenbach DA, Stevens CE, Totten PA. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis*. 2003 ; 187(4) : 650-7.
- 12) Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* : the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 ; 18(1) : 1-11.
- 13) Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect*. 2005 ; 81(1) : 73-8.
- 14) Hjorth SV, Björnelius E, Lidbrink P, Falk L, Dohn B, Berthelsen L, Ma L, Martin DH, Jensen JS. Sequence-based typing of *Mycoplasma genitalium* reveals sexual transmission. *J Clin Microbiol*. 2006 ; 44(6) : 2078-83.