

性器クラミジア感染症

はじめに

クラミジア (*Chlamydia trachomatis*) は、トラコーマの病因であるが、眼瞼結膜と同質の円柱上皮がある尿道、頸管、咽頭にも感染する。眼から眼への感染は、日本では消毒剤の使用など衛生環境の向上により減少した。また、眼の感染は自覚・他覚が容易で、受診機会があるため、結膜感染は抑制された。尿道感染は、分泌物など炎症症状が軽度で、自覚・他覚されず、受診機会を欠いて長期感染が持続して、感染源となることが多い。

性器クラミジア感染症は、クラミジアが性行為により感染し、男性では尿道炎と精巣上体炎を、女性では子宮頸管炎と骨盤内炎症性疾患を発症する。

クラミジアは、主に泌尿生殖器に感染し、その患者数は、世界的にも、すべての性感染症のうちで最も多い。男性、女性ともに無症状または無症候の保菌者が多数存在するため、医療関係者が無症候感染者を発見することが蔓延をくい止める最善の策である。

男性では、クラミジアによる尿道炎は非淋菌性尿道炎の約半数を占め、淋菌性尿道炎におけるクラミジアの合併頻度は 20~30%である。男性におけるクラミジアの主たる感染部位は尿道で、精巣上体炎の原因ともなるが、前立腺炎においてクラミジアが原因微生物となり得るか否かについては、未だ議論が多い。

女性のクラミジア性器感染症は、上行性感染により、腹腔内に浸透し、子宮付属器炎や骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease : PID) を発症する。その上、無症状・無症候のまま卵管障害や腹腔内癒着を形成し、卵管妊娠や卵管性不妊症の原因となる。さらに、上腹部へ感染が広がると、肝臓表面に急性でかつ劇症の肝臓周囲炎 (perihepatitis、かつての Fitz-Hugh Curtis 症候群) を発症する。また、妊婦のクラミジア感染症は絨毛膜羊膜炎を誘発し、子宮収縮を促すことになり、流産の原因となることもある。分娩時にクラミジア感染があれば、産道感染による新生児結膜炎や新生児肺炎を発症させることもある。このように症状や病態が男性のクラミジア感染症と比べ、女性の場合は、短期的および長期的な合併症や後遺症などが存在し、極めて複雑である。

症状と診断

a) 男性尿道炎

男性クラミジア性尿道炎は、感染後、1~3 週間で発症するとされるが、症状が自覚されない症例も多く、感染時期を明確にしえない場合も多い¹⁾。淋菌性尿道炎と比較して潜伏期間が長く、発症は比較的緩やかで、症状も軽度の場合が多い²⁾。男性尿道炎の分泌物の性状は、漿液性から粘液性で、量も少量から中等量と少なく、排尿痛も軽い場合が多い³⁾。軽度の尿道搔痒感や不快感だけで、無症候に近い症例も少なくない。尿道を陰茎腹側より外尿道口に向かって圧迫することにより、分泌物を確認できる場合もある。確認できない場合でも、初尿沈渣中に白血球を認める。注意すべきは、男性においても無症候感染が増加していることである。20 歳代の無症状の若年男性における初尿スクリーニング検査で、クラミジアの陽性率は 4~5%とする報告もある³⁾。

男性のクラミジア検出法としては、初尿を検体とし、EIA 法の IDEIA PCE *Chlamydia* 法、核酸増幅法である PCR (AMPLICOR® STD-1 *C. trachomatis*) 法 (推奨グレード A) などによって行う。近年、PCR 法におけるクラミジア検出法の問題点として、検体中の血液や粘液などの増幅阻害物質が偽陰性の結果をもたらす可能性について報告されている⁴⁾。その対策として、測定検体を 10 倍程度希釈することにより阻害物質の影響を少なくする方法がとられるが、この場合は、測定感度が低下することに留意する必要がある。

また、核酸増幅法である BD プローブテック™クラミジア/ゴノレアにつづき 2006 年 2 月に同一検体でクラミジア・淋菌双方を同時に検出できる新しい核酸増幅法 (TMA 法) を用いた淋菌およびクラミジア同時核酸増幅同定精密検査 (アプティマ™・Combo2 クラミジア/ゴノレア) が承認され、保険適用となった。

また、核酸増幅法の 1 つである SDA (strand displacement amplification) 法 (推奨グレード A) を用いた BD プローブテック™クラミジア/ゴノレアと、同じく核酸増幅法の 1 つである TMA (transcription mediated

amplification) 法 (推奨グレード A) を用いた、同一検体でクラミジア・淋菌双方を同時に検出できるアプティマ™・Combo2 クラミジア/ gonorrhea も、臨床的には PCR 法と同等の検査法とされている⁵⁾。

b) 精巣上体炎

男性クラミジア性尿道炎の 5%程度に精巣上体炎を併発する⁶⁾。中年以下の精巣上体炎の多くはクラミジアが原因とされる。クラミジア性精巣上体炎は、他の菌による精巣上体炎に比べ腫脹は軽度で、精巣上体尾部に限局することが多く、発熱の程度も軽いことが多い。

クラミジア性精巣上体炎の診断は、クラミジア性尿道炎に準じ、初尿検体を用いて行う。

c) 子宮頸管炎、骨盤内感染症

クラミジア性子宮頸管炎は、感染後、1～3 週間で発症する。この経過中に、クラミジアは子宮・卵管を経て、上行性感染により、腹腔内に侵入し、子宮付属器炎や骨盤腹膜炎を起こし、PID を発症する。上腹部にも感染が広がると、肝周囲炎 (perihepatitis) を発症する⁷⁾。

腹腔内に侵入したクラミジアの菌量が多いとき、あるいは腹腔内感染が持続したのち、急性腹症のような劇症の下腹痛や、ときに上腹部に及び激痛を訴え、救急外来へ搬送されることがある。

子宮頸管炎から上行性感染により起こった卵管炎は、その後遺症として卵管内腔の上皮細胞の障害による受精卵の通過障害のほか、慢性持続感染による卵管筋層の膠原線維の増殖による卵管内腔の狭小化が起こり、卵の輸送の障害が起き、卵管妊娠の原因となる。また、卵管周辺の癒着もしばしば発症し、卵管の可動性を障害し、卵管妊娠の原因となるほか、不妊症の原因ともなる^{8),9)}。

妊婦においては、絨毛膜羊膜炎の発症からプロスタグランジンが活性化され、子宮収縮を促し、流・早産の原因にもなりうる。また、産道感染により、新生児結核炎、新生児肺炎を発症することもある。

子宮頸管炎の症状としては、帯下増量感が現れることがあり、ほかにクラミジア感染により、不正出血、下腹痛、性交痛、内診痛などが現れることがある。クラミジアの菌量が多いものでは、急性腹症のように激しい下腹痛を伴うことがある。この場合、他の急性腹症や他の細菌性感染との鑑別が必要である。

報告者によって異なるが、女性性器のクラミジア感染症の半数以上が、全く自覚症状を感じないともいわれている。したがって、腔鏡診の際には、帯下、とりわけ子宮頸管からの分泌物の量や性状に留意し、内診時痛や内診時圧痛などの所見も含めて、クラミジア感染症のための検査を積極的に行うことによって、無症候性クラミジア感染症も発見することができる。

女性のクラミジア検査法としては、子宮頸管の分泌物か、擦過検体からクラミジア検出を行う。分離同定法、核酸検出法、核酸増幅法、酵素抗体法 (Enzyme immunoassay 法: EIA 法) があるが、そのうち核酸増幅法 (TMA 法、PCR 法、SDA 法) の感度が高い。感度は劣るが EIA 法や核酸検出法も用いられる。

しかし、女性のクラミジア感染症は、その感染範囲が広く、腹腔内に及んでいることもあることなどから考えれば、子宮頸管のみの検索は極めて限られたものであり、腹腔内感染があっても子宮頸管からは検出できないこともあることを忘れてはならない。このようなケースは、症状および内診を含めた診察所見で異常があるものでは、血清抗体検査なども行い、陽性例においては治療も考慮する必要がある^{10),11)}。

d) 咽頭感染

オーラルセックスなどにより、クラミジアが咽頭に感染することがある。女性性器にクラミジアが検出される場合は、無症状であっても 10～20%は、咽頭からもクラミジアが検出される¹¹⁾。慢性の扁桃腺炎や咽頭炎のうちセフェム系薬で治療し、反応しないものの約 1/3 にこのようなクラミジアによるものが存在するが、性器に感染したものに比べ、治療に時間がかかると報告されている^{12),13)}。

e) 精囊炎

臨床的意義については、今後のさらなる研究が必要ではあるが、クラミジアが精囊炎に関与していることは微生物学的にも明らかにされている¹⁴⁾。クラミジアによる精囊炎は、急性精巣上体炎へと続発する前段階なのか、クラミジア (感染) の保菌部位なのかなど不明な点は多いが、これらを明らかにすることによって、前立腺炎との関連や急性精巣上体炎との関連が見出されてくるものと考えられる。

治療法

・薬の種類

マクロライド系薬または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¹⁵⁾

1) アジスロマイシン (ジスロマック®)

1日 1000mg×1 1日間

(尿道炎；推奨レベル A、子宮頸管炎；妊婦・非妊婦：推奨レベル A)

2) 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

(尿道炎；推奨レベル B、子宮頸管炎；非妊婦：推奨レベル A、妊婦：推奨レベル C)

3) ミノサイクリン (ミノマイシン®)

1日 100mg×2 7日間

(尿道炎；推奨レベル B、子宮頸管炎；非妊婦：推奨レベル D (保険適応外))

4) ドキシサイクリン (ビブラマイシン®)

1日 100mg×2 7日間

(尿道炎；推奨レベル A、子宮頸管炎；非妊婦：推奨レベル D (保険適応外))

5) レボフロキサシン (クラビット®)

1日 100mg×3 7日間

(尿道炎；推奨レベル B、子宮頸管炎；非妊婦：推奨レベル A)

6) トスフロキサシン (オゼックス®、トスキサシン®)

1日 150mg×2 7日間

(尿道炎；推奨レベル C、子宮頸管炎；非妊婦：推奨レベル D (保険適応外))

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 100mg×2 点滴投与 3~5日間

その後内服にかえてもよい。

・治療の判定

投薬開始 2 週間後の核酸増幅法が、EIA 法などを用いて病原体の陰転化の確認による。血清抗体検査では治療判定はできない。

確実な服薬が行われなかったための不完全治療の可能性も少なくない¹⁶⁾ので、治療後 2~3 週間目にクラミジアの病原検査を行い、治療を確認することが望ましい¹⁷⁾。

・予後 (追跡)

確実な薬剤の服用とパートナーの同時治療があれば、再発はないと考えられる。

パートナーの治療

感染者の治療にあたっては、パートナーのクラミジア感染について検索し、クラミジア感染陽性例では、必ず治療を行うべきである。

コメント

1) ガチフロキサシン (ガチフロ®錠) については、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) クラミジアの性器感染症は、セックスパートナーが複数あるような女性、特にティーンエイジャーにおいては、感染率が 25%と極めて高い。1993 年のアメリカ合衆国の CDC の STD 治療ガイドラインは、20 歳未満の受診女性のすべてに対してクラミジア病原体検査を行うべきという指針があった。しかしながら、その後のクラミジアの大流行への対応として、また、HIV 感染予防の一環として 1998 年度においては、25 歳以下のすべての女性とピル服用者、25~30 歳でパートナーが変わった人、複数のパートナーのある人は、すべて検査対象であるというように変わっている¹⁸⁾。それだけクラミジア感染者が多いこと、とりわけ若年女性の感染者の治療に留意しているものと思われる。

本邦においても、ピルが解禁された現在、クラミジア感染の検査の必要性を強調しておきたい。

3) 各検査方法の感度は、基本小体の数から見ると、以下のとおりである。

PCR 2-4 (基本小体)/assay

IDEIA PCE 90 (基本小体)/assay

アプティマ™Combo2 0.1~1 (基本小体)/assay

BD プローブテック ET^{CT}/_{GC} 1~10(基本小体)/assay

なお、女性尿においても検出可能である検出感度が高い新しい核酸増幅法が開発され、検討評価が進み、アプティマ™Combo2 クラミジア/ gonorrhoea が保険採用された(ただし、女性尿検法は今のところ保険適用はない)。

4) アメリカ FDA の胎児に対する安全性のカテゴリー分類で、マクロライド系の中では、アジスロマイシン(ジスロマック®)は B に分類されている^{19),20),21)}。

妊婦に対する投与として、マクロライド系薬ということで、1)アジスロマイシンと2)クラリスロマイシンは推奨レベル B として、引き続き投与可能としたが、FDA の承認医薬品の忠告事項によれば、1)アジスロマイシンの妊娠危険区分は B (動物実験では危険性はないがヒトでの安全性は不十分、もしくは動物では毒性はあるがヒトの試験では危険性なし)にランクされている。2)クラリスロマイシンは、危険区分 C(動物実験で毒性があり、ヒト試験での安全性は不十分だが、有用性が危険性を上回る可能性あり)にランクされている。

なお、キノロン系薬 4)~7)は、ランク C、テトラサイクリン系薬 3)ミノサイクリンはランク D (ヒトの危険性が実証されているが、有用性の方が勝っている可能性あり)となっている。

文 献

- 1) Mckay L, Clery H, Garrick-Anderson K, Hollis S, Scott G: Genital chlamydia trachomatis infection in a subgroup of young men in the UK, Lancet 361; 1792, 2003.
- 2) Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, Takeda K, Suzuki N, Nishimura M, Furuya R, Tsukamoto T. Analysis of clinical manifestation of male patients with urethritis. J. Infect. Chemother. 12; 283-286, 2006.
- 3) Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S, Ichihara K, Maeda T, Kunishima Y, Matsukawa M, Tsukamoto T. Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men. J. Infect. Chemother. 11; 270-273, 2005.
- 4) 広瀬崇興: 新しい免疫学的検査法・遺伝子診断法 クラミジア・トラコマティス. 臨床検査, 40: 693-698, 1996.
- 5) Cook RL, Hutchison SL, Østergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Ann. Intern. Med. 142; 914-925, 2005.
- 6) 小島弘敬: 淋菌またはクラミジアによる尿道炎および頸管炎患者の咽頭、直腸における淋菌、クラミジア陽性率. 感染症誌, 68: 1237-1242, 1994.
- 7) 菅生元康: 右上腹部痛をともなった Chlamydia trachomatis 頸管炎. 日産婦誌, 39: 1675-1678, 1987.
- 8) Brunham RC, Maclean IW, Binns B, Peeling RW. Chlamydia trachomatis: its role in tubal infertility. J Infect Dis 1985; 152: 1275-1282.
- 9) 野口靖之: Chlamydia trachomatis の骨盤内感染による骨盤内癒着と卵管障害に関する基礎的、臨床的研究. 愛知医大誌, 26: 59-70, 1998.
- 10) 松田静治: 産婦人科領域の STD (現状・検査・診断), 性感染症/HIV 感染(熊本悦明, 松田静治, 川名 尚編). 78-87. メジカルビュー社, 2001.
- 11) 厚生労働科学研究「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究班」班長(小野寺昭一) 2004.
- 12) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友: クラミジア咽頭感染の実情, 病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report (IASR)) 25(8): 200-201, 2004.
- 13) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友: マクロライド系抗菌薬の使い方 6) 産婦人科領域. 治療学, 41(5): 60-64, 2007.
- 14) Furuya R, Takahashi S, Furuya S, Kunishima Y, Takeyama K, Tsukamoto T. Is seminal vesiculitis a discrete disease entity? Clinical and microbiological study of seminal vesiculitis in patients with acute epididymitis. J. Urol. 171; 1550-1553, 2004.
- 15) Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections. A meta-analysis of randomized clinical trials. Sex. Transm. Dis. 29; 497-502, 2002.
- 16) 三嶋廣繁, 玉舎輝彦: クラミジア子宮頸管炎患者における服薬コンプライアンスの検討. 日治療誌, 50: 171-173, 2002.
- 17) Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T. Sensitivity of polymerase chain reaction to determine Chlamydia

- trachomatis* eradication rate with levofloxacin therapy in patients with chlamydial cervicitis. *Curr Ther Res Clin Exp* 64 : 375-377, 2003.
- 18) CDC : 1998 Guidelines for treatment of STD. *MMWR*, 47, No. RR-1, 1998.
- 19) CDC : 2002 STD Treatment Guidelines. *MMWR*, 51, No. RR-6, 2002.
- 20) Adair, C.D., et al. : *Chlamydia* in pregnancy : a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol*, 91 : 165-168, 1998.
- 21) Wehbeh, H.A., et al. : Single dose azithromycin for *Chlamydia* in pregnant women. *J. Reprod Med.*, 43 : 509-514, 1998.