

非淋菌性尿道炎の臨床的検討

旭中央病院泌尿器科（部長：村上信乃）

村上 信乃・五十嵐辰男・高原 正信・山西 友典

旭中央病院検査科（部長：中村和之）

大谷かおる

千葉大学看護学部病態学教室（主任：橋爪 壮教授）

吉沢 花子・橋爪 壮

CLINICAL OBSERVATION OF NON-GONOCOCCAL URETHRITIS

Shino MURAKAMI, Tatsuo IGARASHI, Masanobu TAKAHARA
and Tomonori YAMANISHI*From the Department of Urology, Asahi General Hospital**(Chief: Dr. S. Murakami)*

Kaoru OTANI

*From the Department of Clinical Laboratory, Asahi General Hospital**(Chief: Dr. K. Nakamura)*

Hanako YOSHIZAWA and Sou HASHIZUME

*From the Department of Microbiology and Pathology, Chiba University School of Nursing**(Director: Prof. S. Hashizume)*

Sixty-one male urethritis cases, 28 gonococcal urethritis and 33 nongonococcal urethritis (NGU), were out-patients at the Department of Urology, Asahi General Hospital, during the 4 months, Oct. 1, 1984~Jan. 31, 1985.

Thirteen of the 33 NGU patients (39.4%) were infected with *C. trachomatis* (CT). The efficacy of Doxycycline and the route of infection was studied in the cases of CT-positive CT-negative-NGU.

CT infection from prostitute was not so frequent as in the other pathogen infection of NGU.

The efficacy of Doxycycline (100 mg b.i.d. for 2 weeks) against CT infection was excellent in the disappearance of subjective complaints and that of white blood cells in the urethral discharge in the CT positive-NGU group (13/13), in comparison with CT negative-NGU group (7/18).

The efficacy of Doxycycline against CT was also confirmed from the follow-up study by the isolation of CT and by detection of CT antigen from urethral swabs using FITC conjugated monoclonal antibody against CT antigen.

Key words: Non-gonococcal urethritis, *Chlamydia trachomatis*, Doxycycline

非淋菌性尿道炎 (NGU) は淋菌性尿道炎と比較すると、以前は少数であり、あまり問題視されていなかったが、最近では激増の傾向を示し、各地域ごとに多少の差はあるものの、大多数の施設の尿道炎の過半を占めるようになり、われわれ臨床医にとって無視しえない疾患となってきた。本症の治療はその原因が多岐にわたるため、おのおのの原因別に応じた薬剤の選択が下可欠である。かかる適切な治療をおこなうためには、地域ごとに本症の原因別出現頻度や、薬剤感受性などの実態を知る必要があるものと考ええる。現在約半数の本症はその原因が不明とされているが、原因のはっきりしているもののおもな病原体として *Chlamydia trachomatis* (CT) が 1966 年 Dunlop の報告以来、海外で多数報告されている。いっぽうこの間、わが国では CT 培養技術が未完成のため、CT による NGU の実態は不明で、本症に対して手探りの経験的な治療しかおこなえなかった。

しかし最近全国のいくつかの施設で CT の培養技術が完成したので、本症の実態がしだいにあきらかとなってきた。われわれも 2 年前より HeLa 229 細胞を用いた (Wang の変法) CT の培養が可能となった。今回、それを用いて当院における NGU の実態を調べたので報告する。

対象および方法

1984 年 10 月 1 日より 1985 年 1 月 31 日までの 4 カ月間に旭中央病院泌尿器科を受診した男子尿道炎の新患者を対象とした。尿道炎症状を訴えても、すでに他医にて治療を受けているものや、鏡見て尿道分泌物に白血球が認められない症例は除外した。分泌物の培養は血液寒天、チョコレート寒天、サイアマーチン、BTB の 4 種の平板培地を用い、48 時間 5% CO₂ にて培養した。以上の操作で淋菌を分離、同定したものを淋菌性尿道炎、同定されなかったものを非淋菌性尿道炎 (NGU) とした。NGU の場合には、外尿道口より 4 cm 綿渉を挿入し、同部の細胞を採取するように回転させた後引き出し、それを輸送用保存液 (SPGA) に保存し、*Chlamydia trachomatis* (CT) の培養に備えた。

CT の培養法は HeLa 299 細胞を用い、滅菌カバースリップ (直径 15 mm) を入れたマルチデッシュ (24 穴) に 1.5~2.0×10⁵/well の濃度の細胞浮遊液 (Eagle MEM, 10% FCS) を接種し、CO₂ ふ卵器内で 24 時間 37°C で培養後、培養液を吸引除去し 30 μg/ml DEAE-dextran を含む Hanks 液をおのおのの穴に加え、室温で 30 分間静置する。この処理後液を除

去し、パスツールまたは 1 ml ピペットでよく攪拌した各検体を約 0.2 ml ずつ 4 つの穴に接種する。ついで 430×g で室温にて 1 時間遠心吸着し、遠心後 37°C の CO₂ ふ卵器内で 1 時間静置吸着させる。吸着後、接種液を取り除き、クラミジア培養用培養液 (Eagle MEM に最終濃度が cycloheximide 1 μg/ml GM 40 μg/ml になるよう添加) を 1 ml ずつおのおのの穴に添加し、35~37°C で 72 時間培養した。培養後、培養液を取り除き、2 穴には EDTA-Trypsin 液を加え細胞を剥がし、サンプルごとにブールし、細胞を輸送用保存液 1 ml に浮遊し、継代用に -80°C に凍結保存し、他の 2 穴には個定液を加え個定しヨード染色後鏡見した。

また培養と平行し CT 抗原に対するモノクローナル抗体 (Micro Trak) を用い、尿道擦過塗抹材料から抗原検出をおこない、薬剤効果の判定を利用した。

以上の方法により、NGU の症例を CT 培養陽性の CT 群と陰性の非 CT 群の 2 群に分類し、この 2 群間での感染相手の種類や Doxycycline 100~200 mg 14 日間連続投薬後の治療効果の差を比較検討した。効果判定は自覚症状と尿道分泌物 (患者自身が早朝排尿前にスライドガラスに採取するいわゆる morning discharge) での白血球の消失をもって著効とした。

結 果

1. 男子尿道炎患者数

上記の期間に当科外来を初診した男子尿道炎患者のうち、尿道分泌物培養で淋菌が同定された淋菌性尿道炎が 28 名、NGU が 33 名であった。これら 33 名の NGU のうち、CT 培養陽性の CT 群が 13 名で、陰性の非 CT 群は 20 名であった。これら 20 名の非 CT 群の中には初診時の尿道分泌物培養で、尿道常在菌以外の尿道炎起炎菌と見なしうる *E. coli* と *Enterococcus* の各 1 名ずつが含まれている (Table 1)。

2. 感染源

尿道炎の感染源となった相手を性行為の代償に金銭の授受をとまなう特殊浴場嬢やホステスなどを Prostitute (プロ) とし、それ以外の友人、行きずりの pick up や配偶者以外接触相手なしと答えたものなどを素人と分類すると、NGU の中での CT 群 13 名の感染源は素人のほうが多い傾向を示した ($P<0.1$)。

この傾向は淋菌性尿道炎を含めた CT 以外の原因による全尿道炎患者 48 名と比較すると、いっそうあきらかになり、CT 群の相手は有意 ($P<0.025$) に素人が多い結果であった (Table 2)。

Table 1. 対 象 患 者

疾患群	例数	クラミディア培養	
淋菌性尿道炎	28	陽性 13 (39.3%)	※ 陰性 20 (60.7%)
非淋菌性尿道炎 (N. G. U)	33		
合 計	61		

※E.coli 1, Enterococcus 1
を含む

Table 2. 感 染 源

疾 患 群 \ 感 染 源	プ ロ	素 人	検 定 Fisherの直接 確 率 法	
①クラミディア培養陽性のNGU	5	8	①：② P<0.1 (有意差 なし)	①：②+③ P<0.025
②クラミディア培養陰性のNGU	15	5		
③淋 菌 性 尿 道 炎	21	7		

Table 3. Doxycycline の著効率

投 与 期 間	2 週 間 以 内	4 週 間	検 定 (2 週 間 以 内)
クラミディア培養陽性NGU	$\frac{13}{13}$ (100%)	—	Fisherの直接 確率法 P<0.001
クラミディア培養陰性NGU	$\frac{7}{18}$ (38.3%)	$\frac{9}{18}$ (50.0%)	

3. Doxycycline (Doxy) の治療効果

非 CT 群20名のうち、*E. coli* と *Enterococcus* が検出された2名を除いた18名の NGU と、CT 群13名での Doxy 2週間投薬後の治療効果を比較した。結果は、CT 群13名では全例が自覚症状、分泌物の白血球の消失よりみて著効であったが、非 CT 群では18名中7名のみが著効であり、有意差 ($P<0.001$) をもって CT 群に対する Doxy の有効性が判明した。

なお2週間投薬での Doxy 無効例にさらに2週間投薬を追加したが、新たに2名の著効例が認められた。しかし残りの9名は依然として尿道分泌物に白血球を認めた (Table 3)。

また、Doxy 投薬前および2週間治療後に、再度培養および抗原検出検査をおこないえた7名は、投薬開

始後14日目には全例いずれの検査でも陰性であった。この内投薬終了後2週間目にさらに追跡調査が可能であった5名も全例陰性で、本剤の使用により完治可能を示唆する成績が得られた (Table 4)。

考 察

一時減少した男子尿道炎が最近増加の傾向にあることは衆知の事実であり、われわれも1977年より1981年までの5年間に本症患者が2.5倍増加したことをすでに報告している²⁾。この増加の傾向は他の STD (sexually transmitted disease) でも同様であるが、とくに NGU の増加はいちじるしいものがあり、英国では1951年から1978年までに10倍も増加したと報告されている³⁾。

Table 4. Doxycycline 治療 NGU 患者からのクラミディアの分離および抗原検出成績

No	患 者	潜伏期	クラミディア分離			抗原検出		
			治療前	14日目	28日目	治療前	14日目	28日目
1	H. S	14日	+ ++	- -	- -	- -	- -	- -
2	S. L	7日	++ ++	- -	- -	- -	- -	- -
3	T. N	15日	++ ++	- -	- -	- -	- -	- -
4	H. H	不明	++ ++	- -	- -	- -	- -	- -
5	K. T	12日	+ ++	- -	- -	- -	- -	- -
6	H. M	14日	+ +	- -	- -	- -	- -	- -
7	M. I	14日	++ +	- -	- -	- -	- -	- -

+ : 封入体数 10>

++ : 封入体数 10~100

この傾向は地域によって多少の差はあるが、ほぼ世界的なもののようで、われわれ臨床医にとって NGU は今やまったく無視しえない疾患となった。NGU のおもな原因として1970年代より海外では *Chlamydia trachomatis* (CT) があげられており、NGU の30~50%が CT 感染によるものと報告されている^{4,5)}。

さらに CT は NGU 以外にも副睾丸炎⁶⁾、女子頸管炎や卵管炎⁷⁾、新生児肺炎⁸⁾などの原因や、従来、無菌性膿瘍とされてきたライター症候群⁹⁾や女子無菌性腹膜炎¹⁰⁾などとも深い関係があると報告されている。いっぽうこの間、わが国では残念ながら CT 培養の技術が未完成であったため、CT による感染症の実態は不明のままであった。しかし最近各地の施設で CT の培養技術が完成し、しかも同時に CT 抗原に対するモノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法も実用可能となったため^{11,12)}、わが国における CT 感染症の実態がしだいにあきらかになってきている¹³⁾。

われわれも2年前より HeLa 細胞を用いた Wang の方法に準じた変法をおこなうことにより、CT 培養に良好な成績をあげている。今回、この技術を用いて CT による NGU を調べることで、当院のある千葉県東部での男子尿道炎の実態をあきらかにする目的で、4カ月間に当科を受診したものを対象に調査した。その結果で、淋菌性と非淋菌性の割合は、他の施

設と同様に、ほぼ同数だが後者がやや多いことが判明した。さらに NGU の中での CT 陽性例は約40%であることもあきらかになり、当地も諸外国とほぼ同様の割合で CT 感染症が存在することが判明した。また、残りの20名の非 CT 群の原因については、起炎菌と見なしうる腸内細菌が培養された2名を除く18名では不明であった。これら18名の中には諸家の報告のごとく、マイコプラズマやウイルス、嫌気性菌、トリコモナスなどを原因とするものも含まれていると想像されるが、今回はこれらに対する検索をおこなっていないので発言をさし控えたい。

STD としての尿道炎の感染源としては、最近、性行為に金銭の授受をとまわらないいわゆる素人女性が増加していると報告されている。

われわれの成績でも全尿道炎の約1/3の感染源は素人であったが、とくに CT による NGU はその数値が8/13と多かった。このことは自覚症状の乏しい CT による頸管炎は、感染しても注意深くないと気がつかないことが多いため、STD 感染に敏感となっているプロと比較して、呑気な素人女性に広がっている可能性を示唆している。本症の正しい知識の普及がぜひ必要であると考えらる。

淋菌性尿道炎の治療の単純さに比べると、NGU に対する治療はその原因が不明なものが多いため、難治な例も少なくない。一般には、NGU の原因として判明している CT やマイコプラズマに有効なテトラサイクリンやエリスロマイシンが経験的に広く使われているようである^{3,15)}。われわれも原則として男子尿道炎には、初診時より尿道分泌物の性状などにより NGU が疑われるときは最初から、淋菌性との鑑別困難なときにはまづ Amoxicillin を1週間投薬し、その後分泌物培養で淋菌が陰性と判明した時点で Doxycycline を使用してきた。その結果、NGU のなかでも CT 群は全例2週間以内に治癒したが、非 CT 群では4週間使用しても18名中9名が治癒したのみであった。このことは Hubrechts ら⁶⁾の CT による NGU は非 CT による NGU より治療効果がよいという報告とも一致しているが、同時に Doxycycline が CT 感染症に対して有効であることを示す成績であろう。

しかもこの治療効果は既述のごとく、投薬中止後2週間しても持続しているため、本剤は CT 感染症を完治可能とする薬剤であると考えらる。またいっぽう上記の成績は CT 群の約半数が Doxy 無効な病原体による感染症であることも示している。すなわち、NGU の約半数の原因が不明であり、この原因究明が

今後の本症研究の大きな課題であると考える。

結 語

1984年10月1日より1985年1月31日までの4カ月間に旭中央病院泌尿器科を受診した男子尿道炎の新患61名のうち、尿道分泌物培養で淋菌が同定された淋菌性尿道炎は28名であり、淋菌が同定されなかった非淋菌性尿道炎(NGU)は33名であった。これら33名のNGUをさらに *Chlamydia trachomatis* (CT) 培養により、陽性のCT群13名と陰性の非CT群20名に分類して、感染源と治療効果の差について検討した。

1) CTによるNGUはそれ以外の尿道炎と比較して、感染源はいわゆる素人女性が多かった。

2) NGU 31名に Doxycycline を2週間投薬して、自覚症状と尿道分泌物の白血球の消失を指標とした治療効果を、CT群と非CT群に分けて比較すると、前者では13名中全員が治癒したのに対し、後者では18名中7名が治癒したのみであった。

3) CT感染によるNGUのDoxycycline投薬効果は、投薬終了時ならびに終了2週間後のCT培養や抗原検出検査による追跡調査の成績からもあきらかに認められた。

文 献

- 1) Dunlop EMG, Harper IA, Al-Hussani MK, Johnes BR and Dorougar S: Relation of TRIC agent to non-specific genital infection. *Br J Vener Dis* 42; 77~87, 1966
- 2) 秋元 晋・和田隆弘・藤田道夫・村上信乃：旭中央病院における最近5年間の男子尿道炎の臨床的観察。臨泌 36: 1133~1136, 1982
- 3) Kogan BA: Nongonococcal urethritis. *Urology* 17: 219~222, 1981
- 4) Segra JW, Smith TF and Weed LA: Chlamydia and nonspecific urethritis. *J Urol* 117: 720~721, 1977
- 5) Swartz SL, Kraus SJ, Herrman KL, Stargel MD and Brown WJ: Diagnostic and etiology of nongonococcal urethritis. *J Infect Dis* 138: 445~454, 1978
- 6) Harnish JP, Berger RE and Alexander ER: Aetiology of acute epididymitis. *Lancet* 1: 819~821, 1977
- 7) Eilard T, Brosson JE, Hamark B and Forssman L: Isolation of Chlamydia in acute salpingitis. *Scand J Infect Dis (Suppl)* 9: 82~84, 1976
- 8) Beem MO and Saxon EM: Respiratory-tract colonization and infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 296: 306~310, 1977
- 9) Kousa M, Saikku P and Richmond S: Frequent association of Chlamydia infection with Reiter's syndrome. *Sex Transm Dis* 5: 57~61, 1978
- 10) Müller-Schoop JW, Wang SP, Manzinger J, Schlapter HU, Knoblauch M and Ammann RW: Chlamydia trachomatis as possible cause of peritonitis and perihepatitis in young women. *Br Med J* 1: 1002~1024, 1971
- 11) Tam MR, Stamm WE, Handsfield HH, et al: Culture independent diagnosis of chlamydia trachomatis using monoclonal antibody. *N Engl J Med* 310: 1146~1150, 1984
- 12) 西浦常雄: FITC 標識モノクローナル抗体 (Micro Trak 法) による *Chlamydia trachomatis* の検出。感染症学雑誌 58: 1305~1314, 1984
- 13) 加藤直樹・伊藤康久・出口 隆・兼松 稔・坂義人・河田幸道・西浦常雄・酒井俊助・松田聖七: *Chlamydia trachomatis* の尿道炎患者からの分離。感染症学雑誌 58: 29~37, 1984
- 14) Taylor-Robinson D and McCormack WM: The genital mycoplasma. *N Engl J Med* 302: 1003~1018, 1980
- 15) Felman YM and Nikitas JA: Chlamydia trachomatis in sexually transmitted disease. *Urology* 18: 329~336, 1981
- 16) Hubrechts JM, Vanhoot R: Treatment of NGU patients: Comparison of the results in Chlamydia-positive and Chlamydia-negative patients. Chlamydia Infections, Mårdh et al, 245~248, Biomedical Press, Elsevier, 1982

(1985年3月18日受付)