

男子尿道炎における *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* の役割について

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

松田 公志, 竹内 秀雄, 吉田 修

UREAPLASMA UREALYTICUM AND MYCOPLASMA HOMINIS IN MALE URETHRITIS

Tadashi Matsuda, Hideo Takeuchi and Osamu Yoshida

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

We conducted a multi-center clinical study to evaluate the role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in male urethritis. The incidence of each organism in first-voided urine samples of 160 male urethritis patients, including 28 with gonococcal and 126 with non-gonococcal urethritis, was investigated. *U. urealyticum* and *M. hominis* were isolated from 13.6% and 6.5%, respectively, of the urine samples, and the concentration of each mycoplasma exceeded 10^3 ccu/ml (color changing units/ml) in 5.2% and 3.9%, respectively. Among 64 patients with non-gonococcal non-chlamydial urethritis, *U. urealyticum* and *M. hominis* concentration exceeding more than 10^3 ccu/ml were detected in only two and one samples, respectively. The incidence among urethritis patients with a concentration of either mycoplasma exceeding 10^3 ccu/ml was not significantly greater than that among subfertile males without urethritis.

The findings of the present study suggest that, although mycoplasmas may cause urethritis in some patients, the incidence of urethritis due to *U. urealyticum* or *M. hominis* is low among patients with non-gonococcal, non-chlamydial urethritis.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1293-1297, 1991)

Key words: Male urethritis, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*

緒 言

Chlamydia trachomatis (以下 *C. trachomatis*) 検出法の開発普及により, 男子非淋菌性尿道炎の約半数で *C. trachomatis* が検出されている^{1,2)}が, いまだ残り半数の症例の起炎菌は不明である。男子尿道炎の大半は性感染症と考えられ, その起炎菌を明らかにすることは治療学, 疫学, 公衆衛生, さらに不妊症の面からも重要である。原因不明の男子尿道炎の起炎菌として, *Ureaplasma urealyticum* (以下 *U. urealyticum*) や *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) などのマイコプラズマが注目されている^{3,4)}が, その起炎菌としての役割はいまだ不明な点が多い。われわれは, 男子尿道炎 160 例について, これらマイコプラズマの起炎菌としての役割を検索するために, 初尿中 *U. urealyticum* と *M. hominis* の定量的検討を行ったので報告する。

対 象 と 方 法

1989年3月から1989年9月末日までに以下の京都大学医学部泌尿器科学教室およびその関連14施設を受診した男子尿道炎160名を対象とした。

大阪赤十字病院泌尿器科, 大津市民病院泌尿器科, 関西電力病院泌尿器科, 北野病院泌尿器科, 京都桂病院泌尿器科, 京都市立病院泌尿器科, 京都専売病院泌尿器科, 京都大学医学部附属病院泌尿器科, 公立豊岡病院泌尿器科, 国立京都病院泌尿器科, 済生会野江病院泌尿器科, 滋賀県立成人病センター泌尿器科, 三品泌尿器科医院, 洛和会音羽病院泌尿器科。

尿道炎の診断は, 外尿道口からの排膿, 初尿または尿道スミア中白血球5個/hpf以上のいずれかを充すことによった。患者の年齢分布は, 17歳から58歳で, 20歳代から40歳代が全体の90.8%を占めた。

尿道炎のない対照として, 京都大学医学部附属病院泌尿器科男子不妊外来受診患者のうち, 初尿中に白血

球を認めない87名について、初尿中の *U. urealyticum*, *M. hominis*, 一般細菌を検索した。

各種起炎菌のうち淋菌と *C. trachomatis* の検索は各施設で行った。淋菌の検索は尿道分泌物のメチレンブルー単染色またはグラム染色で行われた症例が多く、一部培養法により検索された。*C. trachomatis* の検索には Chlamydiazyme (ダイナボット株式会社, 東京) または Micro Trak (Syva Co., USA) が用いられた。*U. urealyticum*, *M. hominis* および一般細菌は、検体を搬送し、相互生物医学研究所(埼玉県川越市)で一括して培養、同定した。すなわち、*U. urealyticum* の分離同定用培地には、変法 Taylor-Robinson 液体培地 (PPLO broth w/o CV Difco 2.1 g, pH 6.4 磷酸バッファー 70 ml, ウマ血清 20 ml, 25%新鮮イーストエキス 10 ml, 10%尿素液 1 ml, 0.4% フェノールレッド液 1 ml, ペニシリンG カリウム10万単位, 2.5%酢酸タリウム液 0.5 ml, 2% L-システイン塩酸塩液 0.5 ml) を用い、*M. hominis* にはアルギニン加 PPLO 液体培地 (PPLO broth w/o CV Difco 2.1 g, L-アルギニン 0.2 g, pH 7.0 磷酸バッファー 70 ml, ウマ血清 20 ml, 25%新鮮イーストエキス 10 ml, 0.4% フェノールレッド液 0.5 ml, ペニシリンG カリウム1万単位, 2.5%酢酸タリウム液 1 ml) を用いた。検体 (初尿) はそれぞれ液体培地に加えて 4°C で搬送、24時間以内に 37°C で培養を開始した。定量培養は液体培地で10倍階段希釈し、color changing unit: ccu/ml で算出した。また、赤変した液体培地から 0.1 ml を平板培地 (液体培地と同じ組成で PPLO agar Difco を使用) に接種し、37°C 15% CO₂ インキュベーター内で2~3日培養し、顕微鏡下にコロニーを観察、同定した。また、初尿を別に搬送し、血液寒天培地にて一般細菌の

培養に供した。

結 果

淋菌、または *C. trachomatis* の検索が不十分であった6例を除く154例のうち、淋菌性尿道炎は28例18.2%、非淋菌性尿道炎126例81.8%であった。淋菌性尿道炎のうち4例14.3%は *C. trachomatis* との混合感染であった。非淋菌性尿道炎のうち、*C. trachomatis* の検出されたクラミジア性尿道炎は62例49.2%で、残り64例50.8% (尿道炎154例全体の41.5%) は原因不明であった。各種尿道炎別に *U. urealyticum*, *M. hominis* の検出率および定量培養による菌数を Table 1, 2 に示す。淋菌性尿道炎患者での検出率は、*U. urealyticum*, *M. hominis* とともに7.1%と低率であるが、非淋菌性クラミジア性尿道炎では、*U. urealyticum* が19.4%で検出され、5例8.1%では10³ ccu/ml 以上であった。10³ ccu/ml 以上検出され病原性が疑われたのは、非淋菌非クラミジア性尿道炎64例のうち *U. urealyticum* 2例3.1%, *M. hominis* 1例1.6%であった。対照とした男子不妊症患者87名の各種細菌の検出率を Table 1, 2 に併記する。*U. urealyticum* は11.5%, *M. hominis* は1.1%で10³ ccu/ml 以上検出された。

同時に検索された一般細菌培養では、非淋菌性尿道炎126例のうち10例7.9%で10³ cfu/ml (conoly forming unit/ml) 以上のグラム陰性菌または10⁴ cfu/ml 以上のグラム陽性菌が検出され、そのうち8例は *C. trachomatis* 陰性であった。

男子尿道炎160例の推定される起炎菌を Table 3 に示す。マイコプラズマが起炎菌と思われる症例は少数であった。このうち、*U. urealyticum* を10⁴ ccu/ml 認めた22歳の非淋菌非クラミジア性尿道炎患者は、膿

Table 1. Isolation of *U. urealyticum*, *M. hominis* or Gram negative bacteria from male urethritis patients

	No. Pts.	<i>U. urealyticum</i>		<i>M. hominis</i>		Gram (-) bacteria ≥10 ³ cfu/ml
		Total	≥10 ³ ccu/ml	Total	≥10 ³ ccu/ml	
Gonococcal urethritis	28	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (7.1)
Non-gonococcal urethritis	126	19 (15.1)	7 (5.6)	8 (6.3)	5 (4.0)	10 (7.9)
Chlamydial urethritis	62	12 (19.4)	5 (8.1)	6 (9.7)	4 (6.5)	2 (3.2)
Non-chlamydial urethritis	64	7 (10.9)	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (1.6)	8 (12.5)
Over all	154	21 (13.6)	8 (5.2)	10 (6.5)	6 (3.9)	12 (7.8)
Subfertile patients	87	24 (27.6)	10 (11.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0)

No. of patients (%)

Table 2. Number of *U. urealyticum* or *M. hominis* isolated in male urethritis patients and male subfertile patients

	No. Pts.	$\geq 10^5$	10^4	No. of bacteria*			Total
				10^3	10^2	10	
U. urealyticum							
Urethritis pts.	154	2	4	2	8	5	21 (13.6%)
NGU**	126	2	4	1	7	5	19 (15.1%)
Pathogen (—)*	64	1	1	0	2	3	7 (10.9%)
Subfertile pts.	87	3	4	3	5	9	24 (27.6%)
M. hominis							
Urethritis pts.	154	3	1	2	4	—	10 (7.4%)
NGU	126	2	1	2	3	—	8 (6.3%)
Pathogen (—)*	64	—	—	1	—	—	1 (1.6%)
Subfertile pts.	87	—	1	—	—	—	1 (1.1%)

* Color changing units/ml

** Non-gonococcal urethritis

Non-gonococcal urethritis, non-chlamydial urethritis

Table 3. Causative microorganisms of 160 male urethritis

Microorganism	No. Pts. (%)
<i>N. gonorrhoeae</i>	28 (18.2)
<i>C. trachomatis</i>	62 (40.3)
<i>U. urealyticum</i>	2 (1.3)*
<i>M. hominis</i>	1 (0.6)*
Other bacteria	8 (5.2)
Unknown	53 (34.4)
Total	154 (100)
Insufficient examination	6

性尿道分泌物があり, prostitute から感染したものであったが, 抗菌剤投与にて *U. urealyticum*, 膿尿ともに消失するも, 薬剤投与中止後 1 週間にて膿尿再発 *U. urealyticum* がふたたび検出され, *U. urealyticum* が尿道炎の起炎菌であることが強く疑われた. 起炎菌と推定された一般細菌のうちわけは, *E. coli* 10^4 cfu/ml 以上 5 例, *Klebsiella oxytoca* 10^4 cfu/ml 以上 1 例, 10^3 cfu/ml 1 例, *Enterobacter* sp. 10^3 cfu/ml 1 例であった.

性感染症としての男子尿道炎の起炎菌を検討するために, 問診にて異性からの感染機会ありと答えたもののみについて起炎菌を検討すると, 122 例中淋菌 28 例 23.0%, *C. trachomatis* 57 例 46.7% (両者合併 4 例 3.3%), *U. urealyticum* 2 例 1.6%, *M. hominis* 1 例 0.8%, 一般細菌 3 例 2.5% であった.

考 察

男子尿道炎における *U. urealyticum* の起炎菌としての役割については, Shepard ら⁵⁾が非淋菌性尿道

炎患者から初めて *U. urealyticum* を分離同定して以来, 起炎性を支持する報告^{3,4,6,7)}と疑問視する報告^{8,9)}があり, いまだ定説をみるに至っていない. マイコプラズマ感染と尿道炎との因果関係を確立するためには, つぎのようなクライテリアを充すべきであるとされている¹⁰⁾.

①起炎菌が患者群では非患者群に比べて高頻度で多量に検出される. ②抗体反応を認める. ③起炎菌に感受性のある抗菌剤の投与により, 起炎菌が消失し, 感染症が治癒する. ④動物への接種実験でヒトとよく似た感染症が成立する.

U. urealyticum については, Taylor-Robinson による接種発症実験¹¹⁾, 非淋菌性尿道炎患者での高率の検出^{4,6)}など, これらのクライテリアを満たす報告が集積されつつある. また, 慢性前立腺炎においても起炎菌の一つである可能性が指摘されている¹²⁾. 今回の検討でも, 治療経過から *U. urealyticum* により発症したと思われる尿道炎症例を経験しており, *U. urealyticum* が男子尿道炎を引き起こすことはほぼ実証されたといえよう. なお, ウレアーゼ産生能を有する *U. urealyticum* は, 上部尿路感染において感染結石の原因菌との報告もみられる¹³⁾.

今回の検討では, 非淋菌性尿道炎における *U. urealyticum* の検出率が, 対照とした尿道炎のない男子不妊症患者での検出率より低い結果であったが, 男子不妊症と *U. urealyticum* 感染との関連性が指摘されており¹⁴⁾, 不妊症男子を正常対照とするには無理があるかもしれない. *U. urealyticum* 感染がありながら尿道炎症状をきたさない症例が多数存在することは, 男子尿道炎における *U. urealyticum* 感染の役割を明らかにする上で重要な問題点である. 正常男子での検出率は sex partner の数と相関するとの報

告¹⁵⁾があり、*U. urealyticum* は性行為により感染すると見なされているが、どのような場合に尿道炎を引き起こすのか、明らかにされていない。加藤¹⁶⁾は *U. urealyticum* の菌数を検討し、非淋菌性尿道炎患者では 10^5 ccu/ml 以上の検出された症例が多いこと、菌数が増すに連れて尿道スミア中白血球が増えることを報告している。Armed-Jushuf ら¹⁷⁾ は、尿道炎患者では 5×10^3 ccu/ml 以上の症例が多いとしている。このように、*U. urealyticum* 感染においても、定量培養による菌数の検討が不可欠であろう。また、*U. urealyticum* の血清型に着目し、血清型によって尿道炎を起こすものと起こさないものがある、あるいは新たな血清型による新鮮感染でのみ尿道炎が発症する、などの可能性が指摘されている^{3,4)}。Cracea ら¹⁸⁾ は *U. urealyticum* の血清型に着目し、尿道炎患者では4型の検出率が高かったと報告した。また、健康人での *U. urealyticum* の血清型を検討した Viarengo ら⁸⁾ は、同一人では同一の血清型が検出されることが多いことを示した。これらの報告は、*U. urealyticum* の血清型の検討により尿道炎との関連を解明できる可能性を示しており、注目される。

非淋菌性尿道炎のうち、*U. urealyticum* が起炎菌と考えられる症例はどの程度存在するのであろうか。本邦での非淋菌性尿道炎での *U. urealyticum* の分離頻度は、加藤¹⁶⁾、野口ら¹⁹⁾、Kawamura ら²⁰⁾ が25.5%から82.4%と報告しており、かなりの隔たりがある。今回の検討では、15.8%とこれまでの報告より低頻度であった。われわれは *U. urealyticum* の培養を Taylor-Robinson 液体培地を用いたが、野口らは最近開発された MICOTRIM-GU を用いて高い分離頻度を報告した¹⁹⁾。また、今回は多施設での検討のため検体を遠方まで搬送したことも培養法の感度を低下させた可能性も否定できない。尿道炎の起炎菌としての *U. urealyticum* 感染の頻度を考えるときには、*C. trachomatis* など、非淋菌性尿道炎を引き起こすことがすでに明らかにされている細菌感染を認める症例を除外し、起炎菌不明の症例での頻度を検討することが必要と思われる⁴⁾。これまでの報告では、非淋菌性クラミジア性尿道炎の28%から81%で *U. urealyticum* が検出されている^{3,4,7)}。さらに定量培養で多量の菌量を認めた症例のみの頻度を検討した報告は少ないが、Brunner ら⁶⁾ は34.5%、Bowie ら⁴⁾ は52%と高率であるが、今回の検討では原因不明の尿道炎患者56例のうち3.4%と低率であった。

男子非淋菌性尿道炎と *M. hominis* との関連については、小数の報告があるにすぎず、詳細は解明され

ていない。非淋菌性尿道炎での検出率は、*U. urealyticum* に比べて低く、関連性を疑問視する見方が多い^{3,6,7)}。今回の検討でも、64例中2例のみと低率であった。しかし、*M. hominis* も sex partner の数がふえるにつれて検出率が増すことが報告されており¹⁵⁾、性行為によって感染することが予想され、頻度は低いものの尿道炎を惹起させる可能性についてさらに検討を行うべきと考える。

今回の検討では、非淋菌性尿道炎の7.9%で 10^3 cfu/ml 以上のグラム陰性菌を認めた。このうち *C. trachomatis* 陰性で起炎菌不明の尿道炎では、64例中8例12.5%で一般細菌が起炎菌と考えられたが、そのうち5例は異性からの感染機会なしと答えている。これらの症例でも1例を除いて外尿道口からの排膿を認めており、尿道炎の診断はまちがいないと思われるが、性感染症として発症していない可能性もあり、今後一般細菌についても感染源の聴取とともに検討が必要と考える。

このように、男子尿道炎患者の起炎菌として、淋菌、*C. trachomatis*、*U. urealyticum*、*M. hominis*、一般細菌について検討した結果、Table 3 に示すように、53例34.4%ではいずれの細菌も起炎菌とは見なされなかった。これら起炎菌不明の症例では、53例のうち17例32.1%で異性からの感染機会なしと述べており、淋菌性およびクラミジア性尿道炎90例での感染機会なし8例8.9%に比べて有意に高率であった。起炎菌不明の症例でも尿道炎の診断基準は充しているものの、一般細菌による尿道炎患者と同様に、性感染症ではない可能性もあろう。また、淋菌、*C. trachomatis*、マイコプラズマなどのほかに、男子尿道炎の起炎菌として、Herpes simplex virus、*Trichomonas vaginalis*、yeast²¹⁾、*Gardnerella vaginalis*²²⁾ などの指摘もあり、個々の症例についてさらに詳細な検討が必要と思われる。

以上、男子尿道炎160例の起炎菌について、とくに *U. urealyticum* および *M. hominis* に着目して検討したが、淋菌、*C. trachomatis*、一般細菌の検出されない起炎菌不明の尿道炎患者では、これらマイコプラズマの検出率は低かった。性感染症としての男子尿道炎の起炎菌は、地域と時代により大きく変動することから、今後、検出感度の高い培養法の確立や血清型の検討などを含め、さらに検討を続けるべき問題と考える。

結 語

U. urealyticum と *M. hominis* の男子尿道炎の

起炎菌としての役割を検討するため, 京都大学医学部泌尿器科およびその関連施設で以下の検討を行った。

1. 男子尿道炎160例において, Taylor-Robinson 液体培地およびアルギニン加 PLO 液体培地を用いて *U. urealyticum* と *M. hominis* の検索を行った。淋菌性尿道炎での分離頻度はともに 7.1%, 非淋菌性尿道炎ではそれぞれ 15.8%, 6.3% であった。
2. 非淋菌性非クラミジア性で起炎菌不明の尿道炎のうち, *U. urealyticum* または *M. hominis* が 10^3 ccu/ml 以上検出されたのは, それぞれ 2 例および 1 例であり, これらマイコプラズマを起炎菌とする男子尿道炎は少数であった。

今回の臨床研究にご協力いただいた各施設の先生がたに感謝致します。

文 献

- 1) Taylor-Robinson D and Thomas BJ: The role of *Chlamydia trachomatis* in genital tract and associated diseases. *J Clin Pathol* **33**: 205-233, 1980
- 2) 加藤直樹, 伊藤康久, 出口 隆, ほか: *Chlamydia trachomatis* の尿道炎患者からの分離. *感染症誌* **58**: 29-37, 1984
- 3) Taylor-Robinson D and McCormack WM: The genital mycoplasmas (first of two parts). *New Engl J Med* **302**: 1003-1010, 1980
- 4) Bowie WR, Wang S, Alexander ER, et al.: Etiology of nongonococcal urethritis. Evidence for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Invest* **59**: 735-742, 1977
- 5) Shepard MC: The recovery of pleuropneumonia-like organisms from Negro men with and without nongonococcal urethritis. *Am J Syphilol* **38**: 113-124, 1954
- 6) Brunner H, Weidner W and Schiefer HG: Quantitative studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* in non-gonococcal urethritis and chronic prostatitis. *Yale J Biol Med* **56**: 545-560, 1983
- 7) Elsner P, Hartmann AA and Wecker I: Sexually transmittable organisms in the urethra of males with and without urethritis. *Zbl Bakt Hyg A* **265**: 268-275, 1987
- 8) Viarengo J, Hebrant F and Piot P: *Ureaplasma urealyticum* in the urethra of healthy men. *Br J Vener Dis* **56**: 169-172, 1980
- 9) Kuvanont K, Chitwarakorn A, Rochananond D, et al.: Etiology of urethritis in Thai Men. *Sex Transm Dis* **16**: 137-140, 1989
- 10) Taylor-Robinson D: The role of mycoplasmas in non-gonococcal urethritis: A review. *Yale J Biol Med* **56**: 537-543, 1983
- 11) Taylor-Robinson D, Csonka GW and Prentice MJ: Human intra-urethral inoculation of ureaplasmas. *Q J Med N Series* **46**: 309-326, 1977
- 12) Weidner W, Brunner H and Krause W: Quantitative culture of *Ureaplasma urealyticum* in patients with chronic prostatitis or prostatesis. *J Urol* **124**: 622-625, 1980
- 13) Hedelin H, Brorson J-E, Grenabo L, et al.: *Ureaplasma urealyticum* and upper urinary tract stones. *Br J Urol* **56**: 244-249, 1984
- 14) Styler M and Shapiro S: Mollicutes (mycoplasma) in infertility. *Fertil Steril* **44**: 1-12, 1985
- 15) McCormack WM, Lee YH and Zinner SH: Sexual experience and urethral colonization with genital mycoplasmas: A study in normal men. *Ann Intern Med* **78**: 696-698, 1973
- 16) 加藤直樹: 非淋菌性尿道炎における *Ureaplasma urealyticum* と *Clostridium difficile* の病原的意義. *感染症誌* **59**: 687-700, 1985
- 17) Ahmed-Jushuf IH, Pratt BC and Arya OP: Incidence of *Ureaplasma urealyticum* in endourethral swabs compared with first voided urine from men. *Genitourin Med* **64**: 78-80, 1988
- 18) Cracea E, Constantinescu S and Lazar M: Serotypes of *Ureaplasma urealyticum* isolated from patients with nongonococcal urethritis and gonorrhea and from asymptomatic urethral carriers. *Sex Trans Dis* **12**: 219-223, 1985
- 19) 野口幸啓, 加藤 誠, 佐々木昌一, ほか: 男子尿道炎における *Ureaplasma urealyticum* の臨床的検討. *西日泌尿* **52**: 186-192, 1990
- 20) Kawamura N, Nakajima N, Shiramizu M, et al.: Isolation of *Ureaplasma urealyticum* from urological out patients. *Acta Urol Jpn* **34**: 1747-1749, 1988
- 21) Bowie WR: Nongonococcal urethritis. *Urol Clin North Am* **11**: 55-64, 1984
- 22) Elsner P, Hartmann AA and Wecker I: *Gardnerella vaginalis* is associated with other sexually transmittable microorganisms in the male urethra. *Zbl Bakt Hyg A* **269**: 56-63, 1988

(Received on March 26, 1991)
(Accepted on May 30, 1991)

(迅速掲載)