

原 著

小倉診療所（徳島市）における男子尿道炎の治療成績

小倉 邦 博

小倉診療所

（平成18年7月24日受付）

（平成18年8月2日受理）

性感染症としての男子尿道炎は臨床的に淋菌性尿道炎とクラミジア性尿道炎にほぼ大別される。当診療所で2000年4月から5年間に経験した男子尿道炎患者の実態についてはすでに報告した¹⁾。その結果は、罹患者実数はクラミジア尿道炎患者が淋菌性尿道炎患者に比べ約3倍多かった。しかしその罹患率は淋菌性尿道炎が年々微増していたのに対してクラミジア尿道炎は半減する、というものであった。これらの症例に対し1999年度のガイドライン²⁾に基づいた治療を行ってきた。性感染症の治療は本来完治を目指すものであるが、治療成績は新しい抗菌剤の開発、耐性菌発現の有無、患者自身の服薬コンプライアンス、医療経済性などの諸問題により大きく左右される。今回、治療後効果判定できた男子尿道炎の治療成績を報告すると共に問題点を考えてみた。

対象と方法

対象は2000年4月から2005年3月までの5年間に診療し、すでに報告した淋菌性尿道炎患者112例、男子クラミジア性尿道炎患者292例である¹⁾。

確定診断は、淋菌感染症には初尿をPCR法（キット名：アンプリコアSTD 1,ロシュ・ダイアグノスティック株式会社,東京),クラミジア感染症には初尿をEIA法（キット名：イデアPCEクラミジア,協和メディックス株式会社）で行った。初診時の問診と尿沈渣所見より淋菌感染が疑われる症例には初診時からセフトリアキソン1g点滴静注とセフポドキシムプロキセチル400mg/日を7日間投与した。非淋菌性感染が疑われる患者にはガチフロキサシン400mg/日,またはクラリスロマイシン400mg/日を7日間投与した。確定診断後は淋菌とクラミジアトラコマチス共に有効なミノサイクリン200mg/日を7日間投与した。ガイドラインによれば,理論的に

は淋菌およびクラミジアトラコマチスを100%除菌できる投与方法である。治療終了後7日14日間の休薬期間において,精液のPCR法（キット名：アンプリコアSTD 1）により治癒判定を行った。以後この治療サイクルを1クールと規定する。初回治癒判定で精液中に菌の残存が認められた症例はそれぞれ菌種に適應した化学療法を初回治療と同様なサイクルで行った。その後7日14日間の休薬期間をおき,2クール目の治癒判定を行った。

結 果

淋菌性尿道炎112例の治癒判定結果は図1に示した。治療の途中脱落し,再来院しなかった患者は2例(1.8%)であった。1クール治療終了後の治癒をみた患者は101例(途中治療脱落症例を除いた治癒率は91.8%)であった。精液中淋菌の残存していた未治癒例は9例(8.0%)であった。未治癒例9例中2クール目の治療を完了しなかった脱落者は3例であり,治癒をみた患者は6例であった。2クール治療終了後では治療完遂出来た107例中107例(100%)が治癒していた。

クラミジア性尿道炎292例の治癒判定結果は図2に示した。治療の途中脱落し,再来院しなかった患者は94例

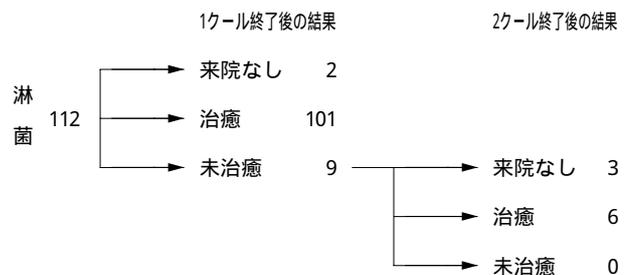


図1 淋菌性尿道炎の治療経過

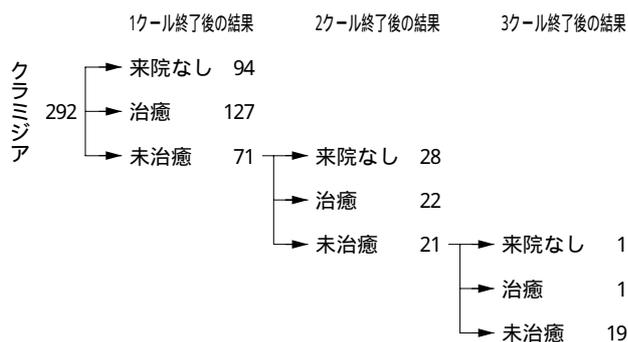


図2 クラミジア尿道炎の治療経過

(32.2%)であった。1クール治療終了後に治癒をみた患者は127例(途中治療脱落例を除いた治癒率は64.1%)であった。精液中クラミジアトラコマチスの残存していた未治癒例は71例(24.3%)であった。未治癒例71例の2クール目に再来院しなかった患者は28例であった。治療完遂例の結果は治癒をみた患者は22例であり、初診時より累計治癒率は87.6%であった。未治癒例は21例であった。未治癒例には3クール目の治療を行った。再来院しなかった患者は1例であった。治癒をみた患者は1例であり、初診時よりの累計治癒率は88.8%であった。未治癒例は19例であった。

考 察

熊本²⁾によれば、わが国に16世紀前半梅毒が伝播されてから400年間、性病は暗い汚い病気として捉えられてきた。しかし、1989年にエイズ予防法が制定され、性規制の撤廃が行われ始めた。その後10年目の1999年には新感染症予防法が公布され、性病も風邪などと同様の感染症として認知された。すなわち、性病は性感染症と名称も変えられ、強制的な治療を強要できなくなった。診療はすべて患者の同意を得て、プライバシー厳守のもとで行われなければならないこととなった。この急速な医療改革に伴い対応する医師側の医学的知識の普及は必ずしも充分とは言い切れない面も少なからずあった。そのために厚生省より特定感染症として診断・治療に関する公的なガイドラインが作成規定された。また日本性感染症学会より1999年度版のガイドラインが示された。ガイドラインにより性感染症の診療は全国一律に平準化されるが、荒川³⁾によると、ガイドラインは、幅広い範囲を包含する、いわばバイブル的なものであって然るべきで、

それをそれぞれの医療機関で十分に咀嚼吟味して、自らの施設の特性に応じたマニュアルを作成するのが実際的である。例えば、第一線医療機関と3次医療施設とでは自ずと患者構成が異なり、尿より分離される原因菌の分布・割合差異があるのは当然であり、バックグラウンドに応じたガイドラインの解釈が必要となると報告されている。当診療所では医療保険による菌検出法は月1回が限度であるため、治癒判定は初診翌月でなければならない。ガイドラインでは淋菌性尿道炎の治癒判定時期は治療終了後1週間以降で、クラミジア性尿道炎においては治療終了後3-4週間後となっている。このため初診翌々月にならざるを得ない場合がある。治癒判定のためだけに約1ヵ月後再診し、結果を得るためさらに1週間後再診してもらうことは患者の利便性に欠け不確実である。この点から当診療所では治療終了後7-14日間の休業期間において、精液検体にてPCR法で淋菌、クラミジアトラコマチスの検出を行った。この休業期間中は出来るだけ頻回に自慰行為を行わせて排膿・排菌を促した。治癒判定は初尿検体で行われる事が多いが、副性器への炎症の波及を知ることは難しい。尿道と精路の炎症部位を推測するための、よりゴールドスタンダードな細菌検索方法は、検体4分割採取法⁴⁾である。まず排尿の最初の部分を初尿として約10mlとり、その後に中間尿を採取、ついで前立腺マッサージをおこなって前立腺分泌液を採取し、マッサージ後の初尿を再度約10mlとり4種類の検体を分割採取する。これら4検体から細菌培養を行い炎症部位の決定する方法である。しかし、日常臨床現場では煩雑であり、同時に4検体もの菌同定検査は医療保険上許されていなく実際的ではない⁵⁾。そこで、筆者は尿道だけでなく副性器も検査できる精液によって治癒判定を行ってきた。精液検査は泌尿器科診療所では男性不妊症や濃精液症の診療に日常汎用されている検査法である。精液は精子と精漿から成る。精漿は精子と共に送られてきた液体成分に、付属腺からの分泌液が加わったものである。最初に尿道球腺液、次いで精子と前立腺液、最後に精囊液が加わる。精漿は本来無菌であり、正常ではpH7.2-7.8の弱アルカリ性であると言われている⁶⁾。治癒判定のために精液採取することは、精路内の隠れた菌を誘発することで、濃精液症や随伴する副性器炎を診断するため必要な検査であることを患者に説明すれば、精液採取は患者にとって意外と抵抗は少なく、簡便である。また菌検出法が特異性の高いPCR法によるため精液採取時に手指の雑菌のコンタミネーションを考慮に入

れなくてもよい。精液の淋菌，クラミジアトラコマチスによる感染の診断には核酸診断（PCR法；アンプリコアSTD 1）を用いた。核酸診断法は感度，特異性ともに優れている検査法である。時に血液が多量に混入している検体，PCR反応を抑制する物質が含まれる検体では偽陰性となる可能性が指摘されている。今回の症例には血精液症を認めていないため，偽陰性症例は少ないと考えられる。また死菌のDNAを検出する偽陽性が指摘されているが，治療判定までの期間を充分取っていることと精液検体採取時まで頻回に自慰排膿していることにより偽陽性結果は少ないと考えられる⁷⁾。

今回の淋菌性尿道炎の治療成績は1クール目の治療で91.8%の治癒率であった。ガイドラインで示された治癒率90-95%の目標をこらうじて達成していた。2クール目の治療を追加した症例とあわせた最終治癒率は100%であった。再診しなかった症例は1クール治療中に2例，2クール目治療中に3例あった。再診しない症例には電話により数回再診を促したが再診して来なかった。その主な理由は，初回治療で自覚症状が消失したため治ったと自己判断していることであった。もし彼らが初診時の服薬を完結していたならば，ある程度感染源としての危険性は薄いと考えられる。しかし，1クール治療終了後でも8.2%は淋菌消失を得ていない状況下では放置できない。今後さらに治療の重要性を納得してもらえらる診療努力を行わなければならないと反省している。また1クール治療で完治していなかった症例が9例あった。この事は新たに再感染したものか，薬剤耐性淋菌の感染によるものか，あるいは淋菌がすでに副性器に侵入しており治療が不十分であったためか等が考えられた。淋菌性尿道炎の治療は画一的治療になりがちではあるが，症例に応じた治療を考慮に入れて診療すべきであると考えられる。他施設の治療成績は尿検体による菌消失率で示されており，今回の精液検体による検討とは異なっているが参考となる。田中ら⁸⁾によれば治療後7日目では61.4%，14日目では92.3%，21日目では96.1%であったと報告している。田代ら⁹⁾は淋菌性尿道炎の治療期間はクラミジア尿道炎より長く14±12.1日であったと論じている。米田ら¹⁰⁾によれば内服治療だけでは60%の治癒率であったが，スペクチノマイシンの併用で100%の治癒率を得ている。淋菌性尿道炎の治療はガイドラインによればスペクチノマイシンあるいはセフトリアキソンの単回療法で淋菌を100%陰性化させると推奨されている。しかし，意外と臨床の場においては治療まで長期間を必

要とし，単剤だけでは治療が期待しにくいと報告している。また，市木ら¹¹⁾の報告のように，セフトリアキソンの単回療法により淋菌を確実に消失させ，同時にフルオノキノロン剤あるいはテトラサイクリン系抗菌剤を7-14日間投与する。これは治療成績の向上および淋菌性尿道炎後尿道炎の対策のために考えなければならない方法であると報告している。治療薬の選択は，ガイドラインによれば淋菌の耐性増加のため，淋菌陰性化率95%以下の抗菌剤治療は不相当であり，臨床分離株のMICの推移に従って変える必要があるとされている。松崎ら¹²⁾の報告によれば，2004年の臨床分離株に対するセフトリアキソンのMICは10年前の分離株とほとんど差は認められず，良好な感受性を示したと報告している。2004年度版ガイドライン¹³⁾でも薬剤の変更はないため治療法の変更は行っていない。淋菌の易薬剤耐性化により治療薬の選択の幅が狭くなっているが，竹山ら¹⁴⁾の報告によれば，アモキシシリンの治療有効率は94%と報告されている。1980年代にペニシリン頻用による耐性淋菌の増加のため，その後20年間は使用が少なくなった。このため，多剤耐性化の進む淋菌において，ペニシリン系抗菌薬の感受性の回復が認められ，治療薬の一つの選択肢となりえると報告している。精液への薬剤移行に関する問題は文献検索をした限りでは見出せなかった。しかし，フロレンスら¹⁵⁾は，セフトリアキソン1gを静脈内投与した後の精巣上体への移行を報告している。それによると，特に淋菌，大腸菌に対する薬剤の治療有効MICをはるかに超えたセフトリアキソンの精巣上体への移行が報告されている。淋菌性尿道炎には出来るだけ早急にセフトリアキソン治療を行い，副性器への淋菌の波及を防止すべきであると考えられる。

今回のクラミジア尿道炎の累計治療成績は1クール終了後で64.1%，2クール終了後で87.6%，3クール終了後で88.8%であった。この結果はガイドラインで言われている治癒率90-95%に達せず満足できるものではなかった。またこの結果より，治癒率は2クール終了後と3クール終了後で差はなく，治療を3クールに渡って続けても治療成績の向上はあまり望めないものであることが判った。クラミジアトラコマチスの慢性潜伏状態の治療を如何にするかについて考えてみる。クラミジアトラコマチスの抗菌剤に対する耐性は高橋¹⁶⁾によれば臨床的には問題となっていない。しかし少数ではあるが，多剤耐性株が報告され潜在的には耐性化となる可能性も示唆されている。そのため難治性や再発を繰り返すクラミジ

ア感染症については、培養による分離・モニタリングが必要かつ重要であるとされる。また耐性化の予防に重要なのは、より短期間での治療で治癒させることであり、治癒確認も必ずおこなうことである。今後、治療直後に治癒判定が可能な RNA 検出法が保険適応になることが期待されると報告している。今回の症例にはクラミジアトラコマチスに 2, 3 種類の適応薬剤で理論的には完治させられるサイクル療法を行ったが、ほぼ 6 割強の症例で菌の消失を確認できただけであった。菌の耐性獲得により無効であったためか否かは、分離培養・感受性検査を施行していないので確定は出来ていない。しかし耐性化だけで説明できるものでなく、服薬コンプライアンスの問題もあると考えられるが、3 割強の症例で服薬が遵守されていなかったとは考えにくい。また、治療中に再感染を来たしたとも考えにくい。筆者はクラミジアトラコマチスの副性器内での増殖はガイドラインに示されているよりも多いものであると考える。男性においても女性患者における Fitz-Hugh-Curtis 症候群のような症候群を引き起こしているのかもしれないと考えている。その一つの傍証として、臨床の場で泌尿器科医にとって治療に難渋する疾患の慢性非細菌性前立腺炎が挙げられる。この疾患は Chronic pelvic pain syndrome とも称されており、排尿症状と共に会陰部から大腿内側にかけての独特な疼痛、灼熱感が繰り返される症候群である。その原因は膀胱頸部と外尿道括約筋での機能的不協調説、骨盤内うっ血を基盤とする説、間質性膀胱炎との関連説、心理的、精神的要因の関与が考えられストレスにより症状の増悪を来す説、性交、射精障害による説などがいわれている¹⁷⁾。ところが、Poletti ら¹⁸⁾が非細菌性前立腺炎患者の前立腺穿刺材料からクラミジアトラコマチスが分離されたと報告した。さらに Weidner ら¹⁹⁾によると、前立腺圧出液ないし前立腺マッサージ後尿検体からクラミジアトラコマチス抗原がおおよそ 25% 前後検出されると報告している。これらの報告から、クラミジア尿道炎から不顕性感染の状態が副性器、特に前立腺に波及したものと考えられる。今回の検討で 1クール目治療を完遂出来なかった 94 症例を含む 3 回治療後でも治癒していなかった 113 例は、将来慢性非細菌性前立腺炎になる可能性を秘めていると考えられる。ガイドラインでは菌の耐性化、服薬コンプライアンス、副作用の軽減、医療費の節約、再診率の低さを考慮して出来るだけ短期間で 90-95% の治癒を得る薬剤が推奨されているが、治癒していない 10.5% の症例の対処法については言及されていない。

これら未治癒の症例は無作為の保菌者として感染の拡大をしている可能性があると考えられる。当診療所では性感染症の病状経過、合併症などを初診時に充分説明し、投薬が切れる 7 日目には電話にて確定診断名を告げ再診を促している。しかし初回治療中に再診しなかった症例が 32.2% もあった事は反省すべきことである。その多くの症例では淋菌性尿道炎とは異なり、初診時から自覚症状が無いとの理由であった。他施設での治療成績を見ると、治癒判定はすべての報告で尿検体を用いている。田中ら⁸⁾は 7 日目判定で 36.4%、14 日目判定で 62.5%、21 日目判定で 90.9% の治癒率であった。前田²⁰⁾によれば 7 日目判定で 41%、14 日目判定では 83% の菌消失率であった。今回の症例では 7-14 日目の精液による治癒判定であるが、1クール目治療終了後 64.1% の治癒率だった。諸家の報告とほぼ同じ治癒率であった。ガイドラインでは治癒判定は治療終了後 3-4 週間以内では PCR 法の偽陽性可能性を示唆している。その為、さらに 2-3 週間後に治癒判定をすれば、高い治癒率を達成されていたかもしれない。しかし、実際の診療の場では治療終了後治癒判定にだけ来院して貰うことは困難であることで 7-14 日目の判定を行った。さらに 2クール目治療を 3 週間行っても治癒は 31.0% の症例にしか達成されなく、治癒率の向上は望めなかったと考えられる。

性感染症の根絶を図ることは一開業医では到底図ることはできないが、せめても副性器炎や無作為の保菌者を作らないよう全力を上げて取り組まなければならない。精液誘発検査も一つの防止策であると考え。副性器に潜伏持続感染するクラミジアトラコマチスの治療を如何にすべきかが今後の課題と考える。

文 献

- 1) 小倉邦博：小倉診療所（徳島市）における性感染症の現況。四国医誌 62：142-146, 2006
- 2) 熊本悦明：性感染症治療指針（ ）1999年度版。日性感染症会誌 10(1)：8-38, 1999
- 3) 荒川創一，守殿貞夫：泌尿器科感染症におけるガイドライン総論。化学療法の領域 18：96-98, 2002
- 4) Meares, E. M., Stamey, T. A.: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest. Urol. 5：492-518, 1968
- 5) 門田晃一，公文裕己：慢性前立腺炎症候群の今昔。Urology View 3(1)：18-21, 2005

- 6) 押尾 茂：精液検査．腎と透析，43：805-807，1997
- 7) 岸本寿男：性器クラミジア．日性感染症会誌，16（1）：34-37，2005
- 8) 田中一志，彦坂玲子，吉行一馬，川端 岳 他：神戸市内第一線泌尿器科（原泌尿器科病院）における尿道炎の臨床的検討．日性感染症会誌，13（1）：69-74，2002
- 9) 田代和也，馬場志郎，河村信夫，木下英親 他：神奈川県相模・県央地区の男子尿道炎の現状．泌尿器外科，16（2）：173-177，2003
- 10) 米田尚生，藤本佳則，宇野雅博，高田俊彦 他：当院における男子尿道炎患者の臨床検討．泌尿紀要 51：57-60，2005
- 11) 市木康久，鷲山和幸，原 三信：男子淋菌性尿道炎に対する ceftriaxone single-dose 静注療法の細菌学的・臨床的検討．Chemotherapy，38（1）：68-73，1990
- 12) 松崎 薫，志藤久美子，渡部恵美子，長谷川美幸 他：2004年に分離された各種臨床分離株に対する ceftriaxone の抗菌活性に関する検討．The Japanese Journal of Antibiotics 58（3）：283-289，2005
- 13) 性感染症 診断・治療ガイドライン2004．日性感染症会誌，15（Suppl 1）2004
- 14) 竹山 康，高橋 聡，西村昌宏，国島康晴 他：淋菌性尿道炎に対する Clavulanic acid Amoxicillin の治療効果と投与における問題点．日性感染症会誌，15（1）：112-115，2004
- 15) Geny, F., Costa, P., Bressolle, F., Galtier, M.: ceftriaxone pharmacokinetics in elderly subjects and penetration into epididymis. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 14：161-169，1993
- 16) 高橋 聡：Chlamydia trachomatis と薬剤耐性．日性感染症会誌，13（1）：40-43，2002
- 17) 松本哲朗：前立腺炎，前立腺痛．臨泌，54（4）：185-189，2000
- 18) Poletti, F., Medici, M. C., Alinovi, A., Menozzi, M. G., *et al.*: Isolation of Chlamydia trachomatis from the prostatic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatitis. J. Urol., 134：691-693，1985
- 19) W. Weidner, Th. Diemer, P. Huwe, H. Rainer, *et al.* : The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis. Int. J. Antimicrobial Agents，19：466-470，2002
- 20) 前田真一，小島圭太郎，玉木正義，久保田恵章 他：男子クラミジア性非淋菌性尿道炎の抗菌薬7日間治療の成績と治療後の Polymerase Chain Reaction 法によるクラミジア検出の問題点．日性感染症会誌，13（1）：81-86，2002

Clinical efficacy of male urethritis treated in Ogura Shinryosho Clinic in Tokushima City, Japan

Kunihiro Ogura

Ogura Shinryosho Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

I reviewed on 112 patients with gonococcal urethritis and 292 patients with chlamydial urethritis consulted on the Ogura Shinryosho Clinic in Tokushima between April, 2000 and March, 2005. Intravenous injection of 1g Ceftriaxone sodium for one day and 400mg Cefpodoxime proxetil for seven days were administered to the case which the gonococcal infection was suspected from examining in an interview and a urinalysis. Four hundred mg Gatifloxacin hydrate or 400 mg Clarithromycin for seven days was administered to the patient whom non-gonococcal infection was suspected. After confirmed diagnosis, I administered 200 mg Minocycline hydrochloride for more seven days. Seven to fourteen days after the medication, I evaluated the effectiveness by the polymerase chain reaction method using the semen specimen material that was able to inspect the presence of the male accessory gland infections at the same time. The recovery rate of the gonococcal urethritis was 91.8%, and chlamydial urethritis was 64.1%. Two patients of 112 (1.8%) in the gonococcal urethritis, and 94 patients of 292 (32.2%) in chlamydial urethritis were withdrawn on the way of treatment. The recovery rate and the treatment completion rate of chlamydial urethritis were low because symptoms of chlamydial urethritis were mild or none.

Key words : sexually transmitted disease, gonococcal urethritis, chlamydial urethritis,
male accessory gland infection