

2. 野口昌良. ,特集：性感染症の診断・治療と予防／性器クラミジア感染症. ,産科と婦人科, 2005 ; 72 : 832-6.
3. 野口昌良. ,クラミジア感染症とその対策. ,産婦人科治療, 2005 ; 90 : 768-73.
4. 野口昌良. ,特集：産科診療マニュアルー産科異常への対応ー／クラミジア感染症. ,産科と婦人科, 2005 ; 72 : 1548-53.
5. 野口靖之. ,特集：産婦人科感染症アップデート／クラミジア・淋菌検査ーどのキットを選んだらよいか. ,産婦人科の世界, 2005 ; 57 : 1057-62.
6. 野口靖之. ,特集：思春期女性の産婦人科的諸問題／性感染症. ,思春期学, 2005 ; 23 : 385-9.
7. 野口靖之, 浅井光興, 木下伸吾, 大石秋子, 野口昌良. ,卵管内腔所見と血中クラミジア・トラコマティス抗体価の関連に関する臨床的検討. ,日本生殖外科学会雑誌, 2005 ; 18 : 18-20.
(学会発表)
1. 野口真理, 野口靖之, 藤田 将, 大石秋子, 藪下廣光, 野口昌良. ,子宮頸癌発症における Chlamydia heat shock protein 60 (cHSP60)の役割. ,第 57 回日本産科婦人科学会, 2005. 4. 4 京都
2. 新美 眞, 大林幸彦, 藪下廣光; 嶋津光真 (大雄会第一病院); 保條説彦 (蒲郡市民病院); 浅井光興, 野口昌良. ,子宮内膜症は手術すべきか. ,第 57 回日本産科婦人科学会, 2005. 4. 4 京都
3. 野口靖之, 大石秋子, 藤田 将, 野口昌良; 本藤 徹, 菅生元康 (長野赤十字病院); 保田仁介 (松下記念病院); 保條説彦 (蒲郡市民病院); 藤原道久 (川崎医大); 保科真二 (保科医院). ,咽頭及び子宮頸管における Chlamydia trachomatis (CT) と Neisseria gonorrhoeae (淋菌) の罹患率及び混合感染率に関する検討. ,第 57 回日本産科婦人科学会, 2005. 4. 5 京都
4. 藤田 将, 野口靖之; 中部 健 (中部産婦人科); 小田弘幸 (藤田病院); 野口昌良. ,クラミジア DNA 検出試薬の投薬後の治療効果確認における有用性検討. ,第 57 回日本産科婦人科学会, 2005. 4. 5 京都
5. 野口靖之. ,シンポジウム [母子感染] /クラミジア・トラコマチス (クラミジア) の母子感染. ,第 79 回日本感染症学会, 2005. 4. 14 名古屋
6. 野口昌良. ,ワークショップ [性感染症と妊娠を含む母児の病理] /クラミジア・トラコマティス感染症の現状と対策. ,第 94 回日本病理学会, 2005. 4. 15 横浜
7. 野口靖之, 大石秋子, 藤田 将; 本藤 徹, 菅生元康 (長野赤十字病院); 保田仁介 (松下記念病院); 藤原道久 (川崎医大); 保條説彦 (蒲郡市民病院); 保科真二 (保科医院); 野口昌良. ,SDA 法 (核酸増幅法) を原理とした Chlamydia trachomatis (クラミジア) 及び Neisseria gonorrhoeae (淋菌) 検出試薬「BD プローブテック ET CT/GC」の産婦人科における有用性の検討. ,第 23 回日本産婦人科感染症研究会, 2005. 5. 28 東京
8. 森 稔高, 浅井光興, 新美 眞, 野口靖之, 若槻明彦. ,原因不明不妊症に対する腹腔鏡検査の有用性について. ,平成 17 年度日本不妊学会中部支部学術集会, 2005. 6. 11 浜松
9. 野口昌良. ,特別講演 /産婦人科領域におけるクラミジア・トラコマティス感染症～最近の話題から～. ,第 68 回日本産科婦

人科学会石川地方部会 臨床懇話会, 2005.

6.23 金沢

10. "Noguchi Y, Ohishi A, Fujita M; Hondo T, Sugase M (長野赤十字病院); Yasuda J (松下記念病院); Fujiwara M (川崎医大); Hojo T (蒲郡市民病院); Hoshina S (保科医院); Noguchi M. ", Evaluation of the BD probetec ET system for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections of the endocervix and oropharynx in women., 16th Biennial Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research, 2005. 7. 12 アムステルダム (オランダ)

11. "Noguchi, M, Yabushita H, Noguchi Y, Noguchi M. ", Role of persistent Chlamydia trachomatis infection in development of cervical cancer., 16th Biennial Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research, 2005. 7. 12 アムステルダム (オランダ)

12. 野口靖之. , サテライトセミナー: 経口抗菌薬の適正使用—各種ガイドラインから見た急性感染症の治療戦略/ 性感染症 診断・治療ガイドラインから見た新たな治療戦略, 第 54 回日本感染症学会東日本地方総会, 2005. 10. 27 東京

13. 野口靖之, 野口真理, 木下伸吾, 野口昌良, 若槻明彦. , Chlamydia 性器感染症に対する血中 Chlamydia 及び Heat shock protein 60 抗体検査に関する検討, 第 23 回日本クラミジア研究会, 2005. 10. 30 東京

14. 野口昌良. , 特別講演/産婦人科領域における感染症—クラミジア感染症の最近の

話題から—, 第 7 回名大産婦人科病診連携セミナー, 2005. 11. 12 名古屋

15. 野口昌良. , 産婦人科領域におけるクラミジア・トラコマティス感染症—最近の話題から—. , 平成 17 年度香川県産婦人科医学会日本産科婦人科学会香川地方部会合同研修会・学術講演会, 2005. 12. 3 香川

16. 野口靖之; 保科眞二 (保科医院); 藤田将, 野口昌良, 若槻明彦. , クラミジア持続感染に対する血中クラミジア及び Heat shock protein 60 抗体の測定意義. , 日本性感染症学会第 18 回学術大会, 2005. 12. 3 小倉

17. 野口昌良. , 特別セッション: クラミジア・マイコプラズマ性感染症の現状と今後/クラミジア・トラコマティス感染症と今後. , 日本性感染症学会第 18 回学術大会, 2005. 12. 4 小倉

厚生労働省科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
（分担） 研究年度終了報告書

【研究課題】 薬剤耐性淋菌のサーベイランスと耐性淋菌を考慮した
抗菌薬併用効果の検討

分担研究者 田中 正利 福岡大学医学部泌尿器科
研究協力者 中山 宏 中山泌尿器科
小林 寅喆 三菱化学ビーシーエル化学療法室

【研究要旨】我々は福岡市における2004年の各種薬剤耐性淋菌の分離状況を検討した。対象は2004年1～12月までに福岡市で分離された淋菌156株であった。シプロフロキサシン(キノロン)耐性淋菌(MIC \geq 1 μ g/ml)の分離頻度は82.1%と極めて高い値を示した。テトラサイクリン耐性淋菌(MIC \geq 2 μ g/ml)の分離頻度は40.4%とキノロン耐性淋菌に次いで高い値を示した。ペニシリン耐性淋菌(MIC \geq 2 μ g/ml)の分離頻度も21.8%と高い値を示した。セフィキシム耐性淋菌(MIC \geq 0.5 μ g/ml)は分離されなかったものの、セフィキシム中等度耐性淋菌(MIC:0.12～0.25 μ g/ml)の分離頻度は37.8%と高かった。なお、スペクチノマイシン耐性淋菌(MIC \geq 128 μ g/ml)は1株も分離されなかった。淋菌に対する経口抗菌薬の併用効果をチェッカーボード法により検討した。2薬剤の併用により相乗または部分相乗を示した頻度は、セフィキシム+アジスロマイン併用で76%、セフトラム+アジスロマイン併用で80%、アモキシシリン+アジスロマイン併用で56%であり、淋菌感染症に対するこれら2薬剤併用療法の有効性が示唆された。

A. 目的

福岡市における2004年の各種薬剤耐性淋菌の分離状況を検討した。また、耐性淋菌感染症に対してより強力な抗菌薬化学療法を開発する目的で、経口抗菌薬併用の有効性に関する基礎的検討を行った。

B. 対象・方法

1. 各種薬剤耐性淋菌の分離状況

対象は、2004年1～12月までの1

年間に福岡市の中山泌尿器科医院において男子尿道炎患者から分離された156株の淋菌であった。淋菌株の収集は下記のように行った。まず、尿道分泌物を綿棒で採取し、Thayer-Martin 選択培地（日本 Becton Dickinson）に接種した後、淋菌輸送用のCO₂培養パック（Bio-Bag Environmental Chamber Type C、日本 Becton Dickinson）に入れ、三菱化学ビーシーエル化学療法室に郵送した。

淋菌の同定は同施設においてグラム染色性を確認後、ゴノチェック-IIキット（コスモ・バイオ）で行った。収集同定された淋菌株は、薬剤感受性測定まで -80°C で凍結保存した。各種薬剤の最小発育阻止濃度（minimal inhibitory concentration：MIC）値の測定は、米国 National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）法に準じて寒天平板希釈法で行った。接種菌量は 10^6 cfu/mlとした。 β -lactamase 産生能の測定、すなわち penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*（PPNG）の検出は、 β -チェック（日本生物材料センター）で行った。使用薬剤は各系統の 11 薬剤であった。セフィキシムを除く各種薬剤の MIC のカテゴリー分類（耐性、中等度耐性、感受性）は NCCLS 法の判定基準に準じた。なお、セフィキシムは、 $\text{MIC} \geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ を耐性、 $\text{MIC} : 0.12 \sim 0.25 \mu\text{g/ml}$ を中等度耐性、 $\text{MIC} \leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ を感受性とした。

2. 抗菌薬併用効果の検討

チェッカーボード法により fractional inhibitory concentration（FIC）index を算出し、薬剤の併用効果の評価を行った。FIC index = 併用時薬剤 A の MIC 値 / 単独時薬剤 A の MIC 値 + 併用時薬剤 B の MIC 値 / 単独時薬剤 B の MIC 値。評価基準は、FIC index ≤ 0.50 ：相乗、 $0.50 < \text{FIC index} < 1.00$ ：部分相乗、FIC index = 1.00：相加、FIC index > 1.00 ：拮抗とした。試験株は 2002～2003 年までに福岡市で分離された淋菌 25 株で

あった。試験薬剤は β -ラクタム系のセフィキシム、セフトラム、アモキシシリン、およびマクロライド系のアジスロマイシンであった。これら β -ラクタム系薬とアジスロマイシンの併用効果を検討した。その理由は、各 β -ラクタム系薬は淋菌に、アジスロマイシンはクラミジアに保険適応があり淋菌とクラミジアの混合感染例に対して実際の臨床現場でこれら薬剤が併用される可能性があり、しかもアジスロマイシンは淋菌にも抗菌力を有するからである。

（倫理面への配慮）

日常診療の中で分離された淋菌のみを研究材料にしており、淋菌感染患者のプライバシーが外部に漏れる可能性はなく、倫理上問題ないと考える。

C. 結果

1. 各種薬剤耐性淋菌の分離状況

図 1 に各種薬剤耐性淋菌の分離頻度を示した。シプロフロキサシン（キノロン）耐性淋菌（ $\text{MIC} \geq 1 \mu\text{g/ml}$ ）の分離頻度は 82.1%と極めて高い値を示した。また、キノロン中等度耐性淋菌（ $\text{MIC} : 0.12 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ ）の分離頻度は 9.6%であり、両者を合わせると実に 91.7%がキノロン耐性または中等度耐性を示した。テトラサイクリン耐性淋菌（ $\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g/ml}$ ）の分離頻度は 40.4%とキノロン耐性淋菌に次いで高い値を示した。また、テトラサイクリン中等度耐性淋菌（ $\text{MIC} : 0.5 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ ）の分離頻度も 50.6%と高かった。ペニシリン耐性淋菌（ $\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g/ml}$ ）、

ペニシリン中等度耐性淋菌(MIC: 0.12~1 μ g/ml)の分離頻度もそれぞれ21.8%、70.5%と高い値を示した。なお、PPNGの分離頻度は0.6%と低く、ペニシリン耐性の多くは染色体耐性によるものであった。セフィキシム耐性淋菌(MIC \geq 0.5 μ g/ml)は分離されなかったものの、セフィキシム中等度耐性菌(MIC: 0.12~0.25 μ g/ml)の分離頻度は37.8%と高い値を示した。スペクチノマイシンに対しては全株が感受性を示した。また、セフトリアキソン(MIC₉₀: 0.06 μ g/ml)、セフォジジム(MIC₉₀: 0.06 μ g/ml)に対する淋菌の感受性は良好であった。

2. 抗菌薬併用効果の検討

表1に2種類の経口抗菌薬の併用効果を示した。セフィキシム+アジスロマインの併用効果は、相乗が32%、部分相乗が44%、相加が20%、拮抗が4%と、相乗と部分相乗を合わせた頻度は76%であった。また、FIC indexの中央値は0.53であった。セフトラム+アジスロマインの併用効果は、相乗が12%、部分相乗が68%、相加が16%、拮抗が4%と、相乗と部分相乗を合わせた頻度は80%であった。また、FIC indexの中央値は0.63であった。アモキシシリン+アジスロマインの併用効果は、相乗が4%、部分相乗が52%、相加が32%、拮抗が12%と、相乗と部分的相乗を合わせた頻度は56%であった。また、FIC indexの中央値は0.75であった。以上のように淋菌に対するこれら2薬剤併用の有効性が示唆された。なかでもセフィキ

シム+アジスロマイン併用が、他の2種類の併用より優れた併用効果を示した。

D. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanaka M, Nakayama H, Huruya K, Konomi I, Irie S, Kanayama A, Saika T, Kobayashi I. Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in a clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug-resistant phenotype. *Int J Antimicrob Agents* 27:20-26, 2006

2) 田中正利: 性感染症. 後藤 元, 斧 康雄 編: 研修医のための感染症クリニカルガイドランス. p. 224-225, ブアンメディカル, 東京, 2005

3) 作間俊治, 田中正利: 感染症. 山口恵三 編: Case 13 排尿時尿道痛と尿道分泌物を訴えた22歳男性. p. 137-146, 日本医事新報社, 東京, 2006

4) 作間俊治, 田中正利: 特集 泌尿器科感染症対策, 泌尿器科領域の性感染症の現状. *Urology View* 3: 11-17, 2005

5) 田中正利: 治療の実際 尿路性器感染症の診断と治療. *臨床と研究* 82: 1206-1210, 2005

6) 田中正利: 特集 AIDSと性感染症. 最近の薬物治療性感染症の薬物療法-淋菌・クラミジア感染症を中心に-. *Medicament News* 1845: 4-5, 2005

7) 納富貴, 田中正利, 許斐一郎, 永

山在明：*Chlamydia trachomatis* 感染症小総論. 西日泌尿 67:473-489, 2005

8) 納富貴, 田中正利：*Chlamydia trachomatis* 感染症について. 医界佐賀 平成 17 年 11 月 1 日号, 佐賀医学会講演録, p. 15-19, 2005

9) 田中正利：特集 性の実態と性教育の可能性－危機的現状にどう取り組むか－シンポジウム II 「HIV 感染爆発前夜」福岡県の性感染症の実態. 産婦人科の世界 58:65-73, 2006

2. 学会発表

1) 田中正利：シンポジウム II HIV 感染爆発前夜「福岡県における STI の実態」. 第 28 回日本産婦人科医会性教育指導セミナー全国大会, 2005 年 7 月 10 日, 福岡

2) 田中正利：教育セミナー「腎の感染症」. 第 35 回日本腎臓学会西部学術大会, 2005 年 9 月 30 日, 長崎

3) 田中正利：イブニングセミナー「HIV 感染と STD」. 第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2005 年 12 月 1 日 熊本

4) 田中正利：教育セミナー「淋菌感染症をめぐる最近の話題」. 第 53 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2005 年 12 月 2 日, 岐阜

5) 田中正利, 古屋隆三郎, 中山 宏, 伊与田貴子, 雑賀 威, 小林寅喆：福岡市における各種薬剤耐性淋菌の分離状況. 日本性感染症学会第 18 回学術大会, 2005 年 12 月 3 日, 北九州

図1. 福岡市における各種薬剤耐性淋菌の分離状況

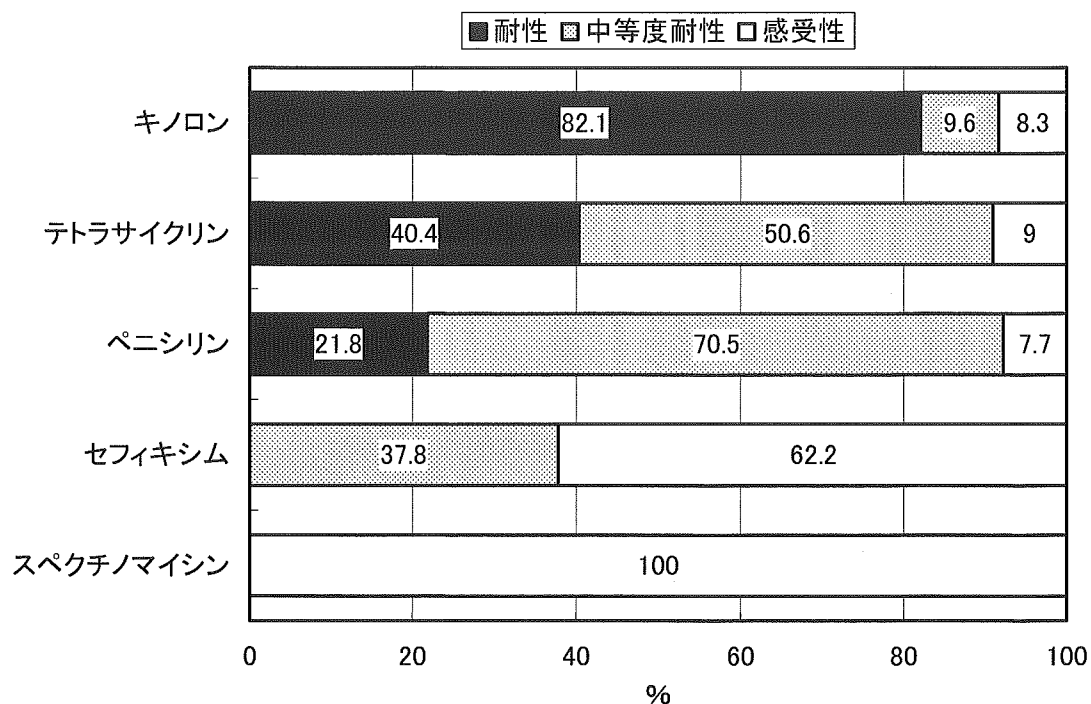


表1. 淋菌に対するβ-ラクタム系薬とアジスロマイシンの併用効果

併用薬剤	FIC index (中央値)	株数(%)			
		相乗 (FICI ≤ 0.5)	部分相乗 (0.5 < FICI < 1.0)	相加 (FICI = 1.0)	拮抗 (FICI > 1.0)
CFIX+AZM	0.53	8 (32)	11 (44)	5 (20)	1 (4)
CFTM+AZM	0.63	3 (12)	17 (68)	4 (16)	1 (4)
AMPC+AZM	0.75	1 (4)	13 (52)	8 (32)	3 (12)

方法: チェッカーボード法, FICI: fractional inhibitory concentration index.

AZM: azithromycin, CFIX: cefixime, CFTM: ceftem, AMPC: amoxicillin.

「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究班」
セフェム低感受性 *Neisseria gonorrhoeae* に対する
マクロライド+ β -ラクタム薬の併用効果の検討

主任研究者 小野寺昭一（東京慈恵会医科大学泌尿器科）

研究要旨

わが国において、淋菌感染症は 1992 年以降一時的な減少傾向がみられたが、1996 年頃より再増加に転じた。その原因としてオーラルセックスによる淋菌性尿道炎の増加や、薬剤耐性淋菌の蔓延が問題とされている。我々は、1999 年より 2004 年までに東京慈恵会医科大学附属病院ならびに首都圏の関連病院にて検出された、男子淋菌性尿道炎患者由来の淋菌臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を調査し、その動向を確認してきた。その結果、第一選択薬であり注射剤である CTRX、CDZM、SPCM の感受性には変化が認められなかったが、経口セフェム系薬では感受性率の低下が認められ、今後、淋菌感染症の治療に経口抗菌薬は適応とならず、注射薬による治療のみとなる可能性について報告した。そこで淋菌感染症の治療において、内服薬による治療の道が残されているかどうかを検討するために、現時点で尿道炎の適応承認が得られている経口抗菌薬の淋菌に対する併用効果について *in vitro* で検討した。その結果、Clarithromycin (CAM) と Cefteram pivoxil (CFTM) および Azithromycin (AZM) と Cefteram pivoxil (CFTM) の組み合わせに強い併用効果が認められ、今後、淋菌感染症の治療法として有効である可能性が示唆された。

研究協力者：

遠藤勝久 JR 東京総合病院泌尿器科

清田 浩 東京慈恵会医科大学泌尿器科

そこで内服の抗菌薬を併用することにより、効果が得られるかどうかを *in vitro* において検討した。

A. 研究目的

現在、淋菌感染症に対する治療は、経口セフェム系薬の感受性率の低下が認められたため内服薬の単剤による治療では不十分となり、注射薬である CTRX、CDZM、SPCM の単回投与のみが推奨されている。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学附属病院ならびに首都圏の関連病院を受診した男子淋菌性尿道炎患者由来の *Neisseria gonorrhoeae* 計

281株（1999年：41株、2000年：57株、2001年：24株、2003年：58株、2004年：101株）のうち、Cefixime（以下CFIX）MIC 0.25～0.5 µg/ml および Ceftoram pivoxil（以下CFTM）MIC 0.5～1 µg/ml を示したセフェム低感受性株 10株を選択し（図1）、これに対する経口マクロライド系抗菌薬と経口β-ラクタム系抗菌薬との *in vitro* における併用効果を検討した。薬剤の組み合わせは Clarithromycin（以下CAM）＋Clavulanic acid-Amoxicillin（以下CVA/AMPC）、CAM＋CFIX、CAM＋CFTM および Azithromycin（以下AZM）＋CVA/AMPC、AZM＋CFIX、AZM＋CFTM とした。

NCCLS M100-S14 に準じた寒天平板希釈法および checkerboard 法により測定した MIC 値より、FIC index を算出した。FIC index ≤ 0.500 は相乗、0.500 < FIC index < 1.000 は部分的相乗、FIC index = 1.000 は相加、FIC index > 1.000 は拮抗とした。

さらに 1/2MIC の CAM 併用時における CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の MIC 値および 1/2MIC の AZM 併用時における CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の MIC 値についても検討した。また CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の FIC index 中で最も効果を示した時の濃度下での CAM および AZM の MIC 変化についても検討した。

（倫理面への配慮）

一般外来患者の尿および尿道分泌物からの淋菌の分離および感受性検査は、治療を進めるうえで不可欠の検査であり、一般的に外来診療で通常に行われているものであ

るので、倫理面では問題はないと判断した。

C. 研究結果

図2、図4に示すように、CAM と CVA/AMPC の組み合わせでは10株中7株、CAM と CFTM の組み合わせでは10株中6株に併用効果（相乗または部分的相乗）が認められた。AZM と CVA/AMPC の組み合わせでは10株中8株、AZM と CFTM の組み合わせでは10株中8株に併用効果（相乗または部分的相乗）が認められた。

一方、図3に示すように、CAM と CFIX の組み合わせでは10株中9株が相加または拮抗を示し、併用効果が認められたのは10株中1株のみであった。AZM と CFIX の組み合わせでも10株中7株が相加または拮抗を示し、併用効果が認められたのは10株中3株のみであった。

図5に示すように、CAM の 1/2MIC 存在下では、CVA/AMPC の MIC 値は10株中9株で 1/2 以下、10株中2株で 1/4 以下となった。また CFTM の MIC 値は10株中9株で 1/2 以下、10株中6株で 1/4 以下となった。一方、CFIX の MIC 値が 1/2 以下となったのは、10株中2株のみであった。

図6に示すように、AZM の 1/2MIC 存在下では、CFTM の MIC 値は10株中8株で 1/4 以下となった。一方、CFIX の MIC 値が 1/4 以下となったのは10株中1株、CVA/AMPC の MIC 値が 1/4 以下となったのは10株中3株のみであった。

図7に示すように、CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の FIC index 中で最も効果を示した時の濃度下での CAM の MIC 変化では、CVA/AMPC との組み合わせで、10株中9株で 1/2 以下、6株で 1/4 以下となり、

CFTM との組み合わせでは 10 株中 9 株で 1/2 以下、5 株で 1/4 以下となった。一方 CFIX との組み合わせでは 1/2 以下となったのは 10 株中 2 株、1/4 以下となったのは 10 株中 1 株のみであった。

図 8 に示すように、CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の FIC index 中で最も効果を示した時の濃度下での AZM の MIC 変化では、CVA/AMPC との組み合わせで、10 株中 9 株で 1/2 以下、8 株で 1/128 以下となり、CFTM との組み合わせでは 10 株中 10 株全てで 1/2 以下、6 株で 1/4 以下となった。一方 CFIX との組み合わせでは 1/2 以下となったのは 10 株中 7 株、1/4 以下となったのは 10 株中 3 株のみであった。

D. 健康危険情報

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 遠藤勝久、小野寺昭一

淋菌感染症に対する薬物療法

医薬ジャーナル 40(3):86-91, 2004

2) 各務 裕、遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一

男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性

—1999～2004 年分離株の比較—

日本化学療法学会雑誌

53(8)483-487, 2005

2. 学会発表

1) 遠藤勝久、小野寺昭一

Neisseria gonorrhoeae の経口セフェム薬耐性について

第 7 回東京性感染症 (STD) 研究会

2003 年 3 月 13 日 東京

2) 遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一

男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性

—1999～2003 年分離株の比較—

第 16 回日本性感染症学会学術大会

2003 年 12 月 6 日 長野

3) 各務 裕、遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一

男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性

—1999～2004 年分離株の比較—

第 17 回日本性感染症学会学術大会

2004 年 12 月 5 日 東京

4) 遠藤勝久、鈴木博雄、各務 裕、清田 浩、小野寺昭一

セフェム低感受性 *N. gonorrhoeae* に対するマクロライド + β -ラクタム薬の併用効果の検討

第 18 回日本性感染症学会学術大会

2005 年 12 月 3 日 北九州

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無

2. 実用新案登録

無

3. その他

無

(図 1)

使用10株のMIC						
菌株No.	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)					
	CAM	AZM	OVA/AMPC	CFIX	CFTM	LVFX*
①	1	0.25	2	0.25	0.5	8
②	1	0.25	2	0.25	0.5	8
③	1	0.25	2	0.25	1	8
④	1	0.12	2	0.5	1	4
⑤	0.5	0.12	2	0.25	0.5	0.5
⑥	0.5	0.12	2	0.5	1	4
⑦	1	0.25	2	0.25	1	0.25
⑧	1	0.25	2	0.5	1	8
⑨	1	0.25	1	0.25	1	16
⑩	1	0.12	2	0.25	1	8

(図 2)

マクロライド系抗菌薬と CVA/AMPCの併用効果					
	FIC index		(株数/10株)		
	mean	range	部分的相乗 (または相乗)	相加	拮抗
CAM+ CVA/AMPC	0.819	≤ 0.501 - 2.000	7	2	1
AZM+ CVA/AMPC	0.705	≤ 0.504 - 2.000	8	1	1

(図 3)

マクロライド系抗菌薬と CFIXの併用効果					
	FIC index		(株数/10株)		
	mean	range	部分的相乗 (または相乗)	相加	拮抗
CAM+CFIX	1.775	0.750-2.000	1	1	8
AZM+CFIX	1.177	0.508-2.000	3	4	3

(図 4)

マクロライド系抗菌薬と CFTMの併用効果					
	FIC index		(株数/10株)		
	mean	range	部分的相乗 (または相乗)	相加	拮抗
CAM+CFTM	0.913	0.625-2.000	6	3	1
AZM+CFTM	0.710	0.531-1.000	8	2	0

(図 5)

**CAM存在下(1/2MIC濃度)における
各種抗菌薬のMIC**

(株数)

抗菌薬	CAM併用時 MIC / 単独時 MIC			
	1	1/2	1/4	≤ 1/8
CVA/AMPC	1	7	1	1
CFIX	8	2	0	0
CFTM	1	3	5	1

(図 6)

**AZM存在下(1/2MIC濃度)における
各種抗菌薬のMIC**

(株数)

抗菌薬	AZM併用時 MIC / 単独時 MIC			
	1	1/2	1/4	≤ 1/8
CVA/AMPC	1	6	3	0
CFIX	3	6	1	0
CFTM	0	2	4	4

(図 7)

**各薬剤併用時における
CAMのMIC変化**

No.	CAM 単独時 MIC (μ g/mL)	CAMのMIC変化(倍)		
		CVA/AMPC	CFIX	CFTM
①	1	1/4	1	1/2
②	1	1/2	1	1/2
③	1	1/8	1	1/4
④	1	1/2	1/4	1/8
⑤	0.5	≤ 1/512	1/2	1
⑥	0.5	1/2	1	1/2
⑦	1	≤ 1/256	1	1/2
⑧	1	1/4	1	1/4
⑨	1	1	1	1/8
⑩	1	≤ 1/256	1	1/8

(図 8)

**各薬剤併用時における
AZMのMIC変化**

No.	AZM 単独時 MIC (μ g/mL)	AZMのMIC変化(倍)		
		CVA/AMPC	CFIX	CFTM
①	0.25	≤ 1/256	1/2	1/4
②	0.25	≤ 1/256	1	1/2
③	0.25	≤ 1/256	1	1/16
④	0.12	≤ 1/512	1/128	1/4
⑤	0.12	≤ 1/512	1/2	1/2
⑥	0.12	1/2	1/2	1/2
⑦	0.25	≤ 1/256	1/4	1/16
⑧	0.25	1/128	1/128	1/2
⑨	0.25	1	1/2	1/32
⑩	0.12	≤ 1/128	1	1/16

厚生労働科学研究費補助金 (無症候性 STI に関する研究)

分担 研究年度終了報告書

淋菌性咽頭感染の実態と治療に関する研究

分担研究者 松本哲朗 産業医科大学医学部泌尿器科 教授

研究要旨

近年性行動の多様化により、淋菌が咽頭に感染している例が報告されている。多くの場合、無症候に経過し、無治療となる場合が多く、咽頭を介して拡散している。また、生殖器淋菌感染症に対して、治療を受けた場合でも、咽頭の淋菌は除菌されにくく、生殖器感染と同様の治療法では咽頭から確実に消失させることは出来ない。これまでに cefodizime 1g 単回投与および 2g 単回投与による治療効果を検討したが、cefodizime は、生殖器淋菌感染症に対して、1g 単回静注投与で十分な治療効果を有するが、咽頭感染に対しては、1g 単回投与時の除菌率 64% (16/25)、2g に増量した場合でも、単回投与で除菌率は 55% (6/11)にとどまった。β-lactam 系薬剤の作用は、Time above MIC と相関することが知られているため、投与量ではなく、投与回数を増やす必要があると考えられた。これまでの無効例に対する治療結果より、連日投与を行えば、咽頭の淋菌は除菌可能であるが、咽頭に淋菌が感染している場合でも、自覚症状がないため、来院しなくなってしまうことが問題点である。淋菌咽頭感染は、自覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須であり、確実な治療法の確立が望まれる。

これらの結果より、咽頭へ感染した淋菌を消失させる治療法確立を目的として、2004年6月に保険適応となった ceftriaxone 1g 単回投与の治療効果を検討した。その結果、ceftriaxone 1g 単回投与は、生殖器淋菌感染症患者 41 例中 41 例淋菌消失、咽頭淋菌感染患者 15 例中 15 例消失させた。まだ、咽頭感染患者は、15 例と少ないものの、現在のところ有用な薬剤であると考えられた。今後症例数を増やし検討する予定である。

A. 研究目的

淋菌による生殖器感染は、男性では強い症状を伴って現れるが、女性では無症状で経過することがしばしば認められる。このことが STI の増加の一因である。また近年性行動の多様化により、これらの微生物が咽頭に感染している例が増加している。多くの場合、無症候に経過し、咽頭を介してこれらの微生物が拡散している。男性淋菌性尿道炎患者の大半がコマーシャルセックスワーカー（CSW）によるオーラルセックスからの感染であることから明らかである。

また我々は、キノロン耐性株の増加の後、切り札的存在であった経口セフェムや Aztreonam に耐性を示す株の出現および増加を報告している。またこれらの耐性株は、cefopran の感受性分布により、明確に分類可能であるため CZRNG (cefopran-resistant *Neisseria gonorrhoeae*) として報告している。この耐性株の出現により、淋菌感染症の経口薬による治療は、困難となり、日本性感染症学会の治療ガイドラインの推奨薬からも、経口薬は削除された。これまでに cefodizime 1g 単回投与および 2g 単回投与による治療効果を検討したが、cefodizime は、生殖器淋菌感染

症に対して、1g 単回静注投与で十分な治療効果を有するが、咽頭感染に対しては、1g 単回投与時の除菌率 64% (16/25)、2g に増量した場合でも、単回投与では除菌率 55% (6/11)にとどまった。 β -lactam 系薬剤の作用は、Time above MIC と相関すること知られているため、投与量ではなく、投与回数を増やす必要があると考えられた。これまでの無効例に対する治療結果より、連日投与を行えば、咽頭の淋菌は除菌可能であるが、咽頭に淋菌が感染している場合でも、自覚症状がないため、来院しなくなってしまうことが問題点である。淋菌咽頭感染は、自他覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須であり、確実な治療法の確立が望まれる。

これらの結果より、咽頭へ感染した淋菌を消失させることを目的として、2004年6月に保険適応となった ceftriaxone 1g 単回投与の治療効果を検討した。

B. 研究方法

北九州地区において多施設共同研究を、2004年8月より実施した。対象は、生殖器に淋菌が感染している患者または感染していることが疑われる16歳以上の患者として、咽頭の淋菌の

有無について検討を行った。治療は、ceftriaxone 1g 単回投与とした。投薬終了 3 から 14 日後の淋菌培養検査を指標に評価を行った。問診にて性行為を行っていないことが確認できれば、9 日を過ぎても採用することとした。

淋菌検査はすべて、培養法にて実施した。

(倫理面の配慮) 本研究の目的を説明した上で、咽頭の淋菌検査およびデータを研究に使用すること、その際、個人情報は一切使用しないことを説明し、文書同意が得られた場合のみ、本試験に組み入れている。本治療法は保険診療の範囲内であり、危険性および倫理面での問題はない。

C. 研究結果

期間中に 57 例がエントリーされ、47 例で咽頭の淋菌検査に同意が得られた。生殖器淋菌陽性者 54 例中、再来院が得られたのは、41 例であり、全例淋菌消失が認められた。生殖器淋菌が検出された患者における咽頭淋菌陽性者は、男性 2/27 例 (7.4%)、女性 11/17 例 (64.7%) であった。また、生殖器淋菌陰性であったが、咽頭より淋菌が検出された患者が 3 例存在した。咽頭の淋菌陽性患者 16 例中 15 例で再来

院が得られ、15 例全例で淋菌消失が確認された。

考察

現在淋菌に保険適応を有する薬剤で、耐性菌が存在しないかまたは、非常にまれであると考えられる薬剤は、注射薬である cefodizime と spectinomycin に加え、2004 年 6 月に、保険適応となった ceftriaxone だけである。また、Spectinomycin は、生殖器淋菌感染に対する効果は認められるものの咽頭の淋菌に対する除菌効果が劣ることが報告されている。我々の検討では、cefodizime も単回投与では、除菌率が悪く、確実な治療法を確立することが急務と考えられた。今回 ceftriaxone 1g 単回投与による咽頭の淋菌除菌効果は、治療後の検査が可能であった 15 例全例で淋菌の消失を確認することが出来た。cefodizime と ceftriaxone の抗菌力はほぼ同等であり、この 2 剤でもっとも異なるところは、生物学的半減期である。cefodizime も β -lactam 系薬剤の中では比較的長い 2.4 時間と報告されているが、ceftriaxone は 8.1 時間と報告されている。cefodizime 無効例に関しても、複数回投与により咽頭の淋菌を消失させることが可能であったため、この半減期の違いが咽頭の淋菌消失率に影響

している可能性が考えられる。

結論

今回の結果より、ceftriaxone 1g 単回投与により咽頭の淋菌を消失させることが可能であったが、まだ 15 例での検討であり、今後例数を増やして、検討する必要がある。淋菌咽頭感染は、自他覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須であり、確実な治療法の確立が望まれる。

E. 研究発表

2. 学会発表

稲富久人、村谷哲郎、安藤由起子、川井修一、西昇平、吉村和晃、赤坂聡一郎、平賀紀行、吉村誠、松本哲朗。淋菌性尿道炎および子宮頸管炎に対する Ceftriaxone 1g 単回投与の治療効果。日本性感染症学会第 18 回学術大会、2005 北九州

平成17年度厚生科学研究費補助金[新興・再興感染症研究事業]
分担研究報告書

性器ヘルペスに関する検査法の開発と評価

- 1) 性器ヘルペス診断法の確立
- 2) 女子学生における単純ヘルペスウイルス1型と2型,
クラミジア・トラコマチスに対する抗体保有率

分担研究者	川名 尚	帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科客員教授
共同研究者	塚越静香	西井 修 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
	吉川哲史	杉山博子 藤田保健衛生大学小児科
	佐多徹太郎	尾崎泰子 国立感染症研究所病理部
	冲永荘一	加藤真子 帝京平成看護短期大学

研究要旨：

- 1) 性器ヘルペスの確定診断を行うための単純ヘルペスウイルス(HSV)検出法として感度・特異度共に良く、しかも、検体の保存・搬送も容易である核酸増幅法である LAMP 法と Real-time PCR 法を開発を行った。性器ヘルペス患者より採取した 164 検体中分離培養法で HSV-1,5 検体、HSV-2,14 検体が陽性であったが、LAMP 法では、HSV-1,13 検体、HSV-2,13 検体が陽性となり分離培養法とほぼ同等であった。Real-time PCR 法では、新しくプライマーの設計を行った。新鮮分離株 1 型 41 株、2 型 45 株を用いて検討した所、このプライマーでは 1 型と 2 型を完全に分けられること、感度も培養法と同程度であることが判り臨床検体の検討を行う予定である。
- 2) 若い女性の単純ヘルペスウイルス 1 型と 2 型、クラミジア・トラコマチスの淫浸率を同意を得た 323 名について検討した。単純ヘルペスウイルス 2 型抗体は 5.9%に陽性となり、性器の単純ヘルペスウイルス感染は約 10%と推定した。クラミジア・トラコマチスの抗体保有率は 12.1%であった。

【1】 性器ヘルペスの診断法の確立

性器の単純ヘルペスウイルス(HSV)感染は、臨床的に多彩な症状を呈する上に、性器の病変では排泄される HSV 量は少なく病変も極く小さいことも多いため従来の抗原検出法では感度が低く診断が難しかった。感度と特異度の良い診断法が求められてきた。核酸増幅法である LAMP 法と Real-time PCR 法について検討し以下の結果を得た。

1. LAMP 法

A. 目的

本邦で開発された新しい核酸増幅法である本法は、①安価な器械で良い、②DNA 抽出を省略できる、③短時間で結果ができるなどの長所を有するので臨床応用が期待されている。

B. 材料と方法

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科を訪れ性器ヘルペスの疑いのある患者の外陰や子宮頸管から 164 検体を採取し、分離培養法と本法を比較した。

a) 分離培養は、帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科で R-66 細胞を用いて行い、同定と型の決

定は蛍光標識モノクローナル抗体(デンカ生研)を用いて行った。

LAMP 法は、藤田保健衛生大学小児科にて行った。

b) プライマーは既に発表したもの (文献 Enomoto Y, J.Clin. Microbiol. 2005,43:951)を用い、63°C,60min 反応させ LAMP 増幅産物を濁度を用いて判定した。濁度 0.1 以上を陽性とした。検体をそのまま用いる直接法と DNA を抽出する方法を行い比較した。

C. 結果

1) ウイルス分離結果

164 検体中 HSV-1 を分離した検体は 5 検体(3%)、HSV-2 を分離した検体は 14 検体(9%)であった。

2) LAMP 法による検出結果

HSV-1 を検出したものは、直接法 13 検体(8%)、DNA 抽出法で 11 検体(7%)であった。HSV-2 を検出したものは、直接法 13 検体(8%)、DNA 抽出法で 21 検体(13%)であった。

3) 分離培養法と LAMP 法の比較

分離培養法をスタンダードと考えて比較した。

	HSV-1		HSV-2	
	直接法	DNA 抽出	直接法	DNA 抽出
感度	100%	100%	71%	100%
特異度	95%	96%	98%	95%
陽性予測値	38%	45%	77%	67%
陰性予測値	100%	100%	97%	100%

D. 考察

LAMP 法は、HSV-1 については感度・特異度共にほぼ分離法と同程度と考えられた。HSV-2 では特異度はよいが感度が分離法よりやや低くプライマーの検討が必要である。DNA の抽出を省

略した直接法においても検出できた点は検査法の簡略化という点で評価できる。

本法は、HSV-2 についてなお改善すべき点は残るが、分離培養法とほぼ感度は同等なので臨床応用は可能である。

2. Real-time PCR 法

A. 目的

Real-time PCR 法は、感度・特異度が良いばかりでなく定量性があることから検査法として大きな期待がもたれ、SARS をはじめ多くの感染症に応用されている。PCR 法は HSV 検出法としても外国で用いられているものの型別を可能にするプライマーの設定になお統一したものがない。そこで、本研究では本邦独自のプライマーを設計しその評価を行った。今回は本邦で性器より分離された HSV の株について反応するかを調べた。

B. 材料と方法

1) 野生株

我々が既に性器ヘルペスより分離し保存してあった株を用いた。HSV-1,41 株、HSV-2,45 株計 86 株である。分離は Vero 細胞を用い、同定と型の決定は蛍光標識マウスモノクローナル抗体 (MicroTrak 又はデンカ生研)を用いて行った。

これらの新鮮分離を 10 倍段階希釈し、希釈したものについて培養と Real-time PCR 法を行い特異性と感度を比較した。

2) Real-time PCR 法

プライマーは、国立感染症研究所病理部尾崎・佐多両氏の設計したものを用いた(未発表)。

Real-time PCR 法は、QuantiTect Probe PCR kit(QIAGEN)および ABI 7900HT を用いた。95°C 15min の初期活性化ののち 94°C 15min-60°C

60sec を 45 サイクル施行、コピー数を測定した。

C. 結果

1) 検出感度と特異度

HSV-1,41 株はすべて Real-time PCR 法で HSV-1 と同定された。HSV-2,45 株もすべて HSV-2 と同定された。また、特異性を検討するためヘルペスウイルス群の HHV 3,4,5,6,7,8 の 6 種について検討したが、それらは全て HSV-1、HSV-2 と同陰性であり、他のヘルペスウイルス群との交差はなかった。

2) 定量性

すべての株において、原液からの 10 倍段階希釈に相応して Real-time PCR 法の値も桁数が減少し定量性が確認された。株により差はあるが、検出できるコピー数は 10 倍段階希釈において $10^{-3} \sim 10^{-5}$ に分布した。

3) 培養法と感度の比較

同一希釈濃度における分離培養法と本法との検出感度の比較を行った。培養法より優るもの、ほぼ同等（同じか 10 倍の差）、劣るの 3 段階に分けた。

	優る	ほぼ同等	劣る	計
HSV-1	12	23	6	41
	35(85.4%)		(14.6%)	
HSV-2	4	33	8	45
	37(82.2%)		(17.8%)	
	72(83.7%)		14(16.3%)	

HSV-1,41 株では 85.4%、HSV-2,45 株では 83.7% が同等以上であった。

D. 考察

今回設計したプライマーは、型特異性は完璧で本邦で分離した HSV-1,41 株、HSV-2,45 株を完

全に型別することができた点から高く評価できる。Real-time PCR 法は、感度・特異度共に分離法と 85%はほぼ同等かそれ以上であった。ただ、HSV-1 株の 14.6%、HSV-2 株の 19.8%に分離よりも感度が低いものがみられた。

全体として、本プライマーを用いた Real-time PCR 法は本邦における核酸増幅法のスタンダードとして用いることができると考える。

今後は、臨床検体について検討する必要がある。

次に、一般臨床における性器ヘルペスの検査法（実験室診断法）の確立のためには以下の点の解決が必要である。

① 臨床レベル

- 1) 検体採取の部位：病変（潰瘍、水疱内容）
- 2) 採取器具：綿棒かダクロン製か。
- 3) 検体の採取液：生食、培養液、DNA 抽出液、水のどれがよいか。
- 4) 検体の保存可能な温度と時間
- 5) 外陰や膣に存在する反応阻害物質の検討
- 6) contamination の対策

② 実験室レベル

- 1) プライマーの精度と限界
- 2) 判定基準の検討
- 3) 定量性の検討

③ 結果の解釈

- 1) 臨床検体における感度と特異性
- 2) 偽陽性、偽陰性の検討と対策
- 3) 定量性の検討と評価
- 4) 臨床的意義：無症候性 HSV 排泄も含めて

④ 一般臨床の応用

- 1) 大手臨床検査期間での検査の可能性
：経済性、需要度
- 2) 保険収載

3) 臨床医への PR

【2】 女子学生における単純ヘルペスウイルス 1 型 2 型、クラミジア・トラコマチスに対する抗体保有率

20 才前後の女子学生における性的接触により感染し得る単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)と 2 型(HSV-2)、クラミジア・トラコマチス(CT)に対する抗体保有率を検出し、これらの集団における蔓延度を検討した。

A. 対象と方法

平成 15 年と平成 16 年に東京近郊の某短大 2 年(20 才前後)に在学中の女子学生より採取した血清のうちで同意の得られた平成 15 年度 173 例、平成 16 年度 150 例、計 323 検体についてコード化して検体とした。

クラミジア・トラコマチスはペプタイトクラミジア(明治乳業)、単純ヘルペスウイルス 1 型と 2 型は Herpe Select HSV-1, HSV-2(Focus 社)を用いて型特異的抗体を測定した。

それぞれ IgG 抗体を測定した。

B. 結果

1) 単純ヘルペスウイルス

HSV-1 抗体陽性 323 例中 110 例(31.9%)、HSV-2 抗体陽性例 19 例(3.7%)、HSV-1 抗体と HSV-2 抗体の両方陽性例 7 例(2.2%)であった。HSV-2 抗体陽性例は 16 例(5.9%)であった。陰性例は 201 例(62.2%)であった。

2) クラミジア・トラコマチス抗体保有率

323 例中 39 例(12.1%)に陽性であった。

C. 考察

多数の若い女性における HSV-2 の蔓延度を

調べた報告はほとんどなかった。HSV-2 は性的接触により伝播するが、この集団での 5.9%という頻度は、従来 of 妊婦における検出頻度とあまり変わっていない。性器には HSV-1 も感染するので HSV-1 抗体陽性者のうちの一部は性的接触により感染したものと考えられる。筆者の女性の初発性器ヘルペスの 4 割が HSV-1、6 割が HSV-2 というデータから次のように推察している。即ち、HSV-2 によるものの 3 分の 2 が HSV-1 による性器感染と仮定すると約 4%が性的接触により感染している可能性がある。つまり、この集団の 6% + 4% = 10%程度が性的接触により HSV に感染していると考えられる。CT 抗体は 12.1%に陽性であったが、これに近い値である。

CT 抗原の検出率の約 2 倍程度が抗体が検出されると云われているので、今井氏が当研究班で発表している高校 2 年女子の CT 抗原検出率 5.6% の約 2 倍となりほぼ現在の女子学生の感染率を示していると思われる。

血清学的にみると、性器の CT 感染と HSV 感染の頻度にはそれ程大きな開きはないと考えられる。

E. 発表

1. 原著論文

1) 川名 尚 : 性器の単純ヘルペスウイルス感染症 — 潜伏感染と再活性化 — .臨床と微生物 32:452-454; 2005.

2) Enomoto Y, Yoshikawa T, Ihira M, Akimoto S, Miyake F, Usui C, Suga S, Suzuki K, Kawana T, Nishiyama Y, Asano Y : Rapid diagnosis of herpes simplex virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. J Clin Microbiol 43:951-5; 2005.