

# 尿路性器感染症の診断と治療

田 中 正 利

月刊 臨 牀 と 研 究 別 冊

平成 17 年 7 月 発 行

第 82 卷 第 7 号

## 治療の実際

# 尿路性器感染症の診断と治療

田 中 正 利

### はじめに

尿路感染症は尿路に起こった非特異的炎症を指し、主に尿路を逆行性に上行した細菌が膀胱や腎に達して発症する。尿路感染症は感染部位により腎盂腎炎と膀胱炎に大別される。なお、男性の尿道炎は性感染症に分類される。また、尿路感染症は臨床経過により急性と慢性に、基礎疾患の有無により単純性と複雑性に分類される。一般に単純性は急性の経過をとる。一方、複雑性は慢性の経過をとるが、時に急性増悪し、発熱、排尿痛などの急性症状を呈する場合がある。男性性器の非特異的炎症としては前立腺炎と精巣上体炎の2つの疾患が臨床的に重要である。感染経路は尿路感染症と同様に上行性感染が多い。

## I. 尿 路 感 染 症

尿路感染症は小児、性的活動期の女性、高齢者に多くみられる。小児には先天性水腎症や膀胱尿管逆流症などの尿路における先天奇形を基礎疾患とする複雑性尿路感染症が多い。性的活動期の女性には急性単純性膀胱炎や急性単純性腎盂腎炎が多い。高齢者では前立腺肥大症、前立腺癌などの腫瘍性病変や神経因性膀胱などを基礎疾患とする複雑性尿路感染症が多い。

### 1. 膀胱炎

#### 1) 症 状

急性単純性膀胱炎の症状としては排尿痛、頻尿、尿混濁、残尿感などを認める。時に肉眼的血尿を認めるが、発熱などの全身症状は伴わない。男性の急性単純性膀胱炎はきわめて稀である。

慢性複雑性膀胱炎では排尿痛、頻尿、尿混濁、残尿感などの症状は軽いことが多い。慢性の経過をとり、基礎疾患が治療されない限り、再発を繰り返すことが多い。時に急性増悪をきたし、急性

膀胱炎の症状を呈することがある。

#### 2) 誘因と基礎疾患

急性単純性膀胱炎が発症するには、過度の尿意の我慢、過労、性交、月経、便秘、尿路に対する処置など、何らかの誘因が存在すると考えられている。

慢性複雑性膀胱炎では下部尿路において神経因性膀胱、前立腺肥大症、膀胱腫瘍などの基礎疾患がみられる<sup>1)</sup>。これら基礎疾患により尿流の停滞や尿路粘膜の傷害など尿路の感染防御機構の破綻をきたし、易感染状態となる。また、尿道カテーテルを長期に留置すると、細菌がカテーテル内およびその周囲より上行性に侵入し、感染が必発する。さらに細菌はカテーテル表面にバイオフィルムを形成するので感染が難治となる。

#### 3) 原因菌

急性単純性膀胱炎の原因菌は大腸菌が圧倒的に多く、次にブドウ球菌が多い(図1-a)。ほとんどが単独菌感染である。慢性複雑性膀胱炎においては、大腸菌の頻度は低下し、クレブシエラ、シトロバクター、エンテロバクター、セラチア、プロテウス、緑膿菌、ブドウ球菌、腸球菌など多菌種が分離される(図1-b)。複数菌感染のことが少なくないが、特に、カテーテル留置例では複数菌感染の頻度が高い。

#### 4) 診 断

急性単純性膀胱炎の診断は排尿痛、頻尿、残尿感などの臨床症状、および検尿で有意な膿尿と細菌尿を証明することによる。なお、従来有意菌数は $10^4$  cfu/ml以上とされていたが、新しいUTI薬効評価基準によると症状と膿尿がある場合は、細菌数 $\geq 10^3$  cfu/ml、また膿尿は非遠心尿を用い計算盤法で白血球数 $\geq 10$  cells/mm<sup>3</sup>が基準値とされている<sup>2)</sup>。膀胱炎は発熱を伴わないので、発熱を伴う場合は腎盂腎炎の併発を考える。

慢性複雑性膀胱炎においては膀胱炎に特有な症

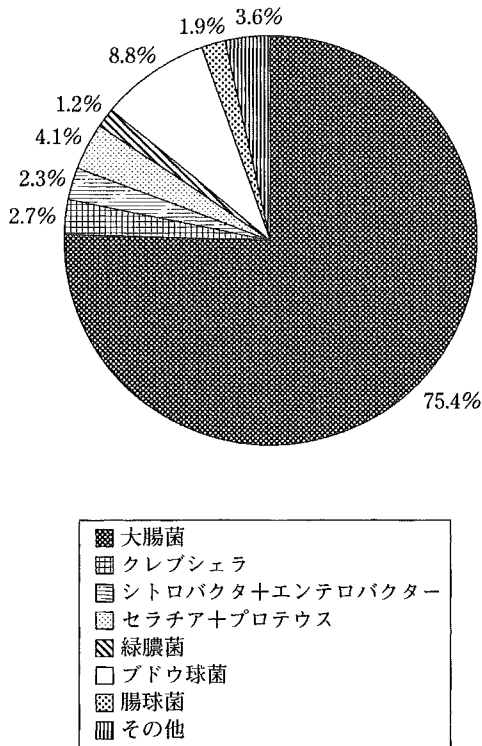


図 1-a 急性単純性膀胱炎の原因菌

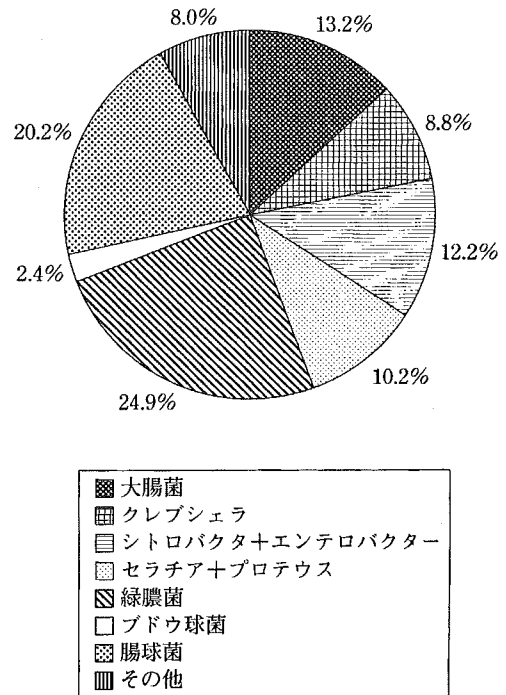


図 1-b 慢性複雑性膀胱炎の原因菌

状が乏しいことがしばしばある。有意な膿尿，細菌尿（新しいUTI薬効評価基準では白血球数 $\geq 10$  cells/mm<sup>3</sup>，細菌数 $\geq 10^4$  cfu/ml）を証明し，超音波検査，膀胱鏡検査，X線検査などにて基礎疾患の検索を行う。また，抗菌化学療法に抵抗性を示し，再発を繰り返す場合は複雑性膀胱炎を疑う。

一般的に膀胱炎においては血液検査で白血球増加，核の左方移動，CRP陽性などの炎症反応は認めない。これを認めれば腎盂腎炎の併発を考える。

### 5) 治療

急性単純性膀胱炎においては原因菌の多くが大腸菌であることを考慮し，キノロン系の3日間，またはセフェム系の7日間経口投与が推奨されている<sup>3)</sup>。ほとんどの症例がこれら経口薬による治療で治癒する。一般療法として水分摂取をすすめ，安静，保温に努めさせることも重要である。症状が不変の場合は慢性複雑性膀胱炎の急性増悪と考え，尿路基礎疾患の検索を行う。また，症状は消失するも尿所見が正常化しない場合は細菌培養同定・薬剤感受性成績を参考にして薬剤を変更する。それでも尿所見が改善しない場合は尿路基礎疾患の検索を行う。

慢性複雑性膀胱炎の治療においては基礎疾患の治療を第一に考える。抗菌化学療法を行う場合は

多菌種が原因菌となり，しかも複数菌感染のことが少なくないので細菌培養同定・薬剤感受性成績を参考にし，セフェム系，キノロン系，ペニシリン系の経口薬の中から薬剤を選択する。投与期間は7～14日間を一応の目安とする。

なお，長期の尿道カテーテル留置例は尿路感染症を必発し，抗菌薬の投与により一時的に感染が軽快しても必ず再発するため，発熱などの急性腎盂腎炎の症状がみられない限り原則として抗菌化学療法は行わない。

### 2. 腎盂腎炎

#### 1) 症状

急性単純性腎盂腎炎の症状としては側腹部から背部にかけての疼痛，および発熱，悪寒・戦慄，全身倦怠感などの全身症状を認め，また，悪心，嘔吐などの消化器症状も認めることがある。上行性感染が多いので排尿痛，頻尿，残尿感などの膀胱炎症状が先行することもある。理学的所見としては患側の肋骨脊椎角部（CVA）の叩打痛を認める。

慢性複雑性腎盂腎炎では腎部の軽い疼痛，微熱，軽度の全身倦怠感，漠然とした胃腸症状などの不定で多彩な臨床症状を呈することが多い。慢性の経過をとり再発を繰り返す，難治である。時に急性増悪を起こし，高熱や腰痛などの急性腎盂腎炎

の症状を呈することに注意する。

## 2) 基礎疾患

複雑性腎盂腎炎の尿路における基礎疾患としては、尿路結石、膀胱尿管逆流症、神経因性膀胱、水腎症、前立腺肥大症、腎嚢胞などがみられる<sup>1)</sup>。基礎疾患の存在により尿流の停滞や尿路粘膜の傷害など、尿路の感染防御機構の破綻をきたし、易感染状態となる。糖尿病、担瘤状態、免疫抑制剤使用など全身の易感染状態が生ずる基礎疾患を有する場合もある。

## 3) 原因菌

腎盂腎炎の原因菌は膀胱炎とほぼ同様である。急性単純性腎盂腎炎では大腸菌が非常に多く、ほとんどが単独菌感染である。慢性複雑性腎盂腎炎においては大腸菌の頻度は低下し、クレブシエラ、シトロバクター、エンテロバクター、セラチア、プロテウス、緑膿菌、ブドウ球菌、腸球菌など多菌種が分離され、しかも複数菌感染のことが少なくない。

## 4) 診断

急性単純性腎盂腎炎の診断は、側腹部痛、発熱、悪寒・戦慄などの臨床症状、CVAの叩打痛などの理学的所見、および検尿で有意な膿尿、細菌尿(新しいUTI薬効評価基準では白血球数 $\geq 10$ cells/mm<sup>3</sup>, 細菌数 $\geq 10^4$ cfu/ml)を証明することによる。血液検査では白血球の増加、核の左方移動、CRP陽性、赤沈亢進などの炎症反応の亢進所見を認める。急性期が過ぎて超音波検査、X線検査、CT検査などにより尿路基礎疾患の検索を行う。

慢性複雑性腎盂腎炎は臨床症状、理学的所見から診断するのは困難な場合が多い。まず有意な膿尿、細菌尿(新しいUTI薬効評価基準では白血球数 $\geq 10$ cells/mm<sup>3</sup>, 細菌数 $\geq 10^4$ cfu/ml)を証明する。排泄性腎盂造影では患側腎盂・腎杯の変形、ネフログラムの非対称性、腎の萎縮などの所見がみられる。さらに超音波検査をはじめとする各種検査法により尿路基礎疾患を検索する。

## 5) 治療

急性単純性腎盂腎炎の中等症ないし重症例で全身症状が強い場合は、入院にて注射薬による抗菌化学療法が基本である。急性単純性における原因菌は大腸菌が多いことを考慮し、第一世代または第二世代セフェム系注射薬による empiric therapy を5~7日間行う。解熱し、尿所見が改善すれば、維持療法としてセフェム系、キノロン系経口薬を7~14日間追加投与する。解熱しない場合、

また薬剤感受性の結果、適切な薬剤が投与されているにもかかわらず、尿所見が改善しない場合は、複雑性腎盂腎炎の急性増悪と考え基礎疾患の検索を行う。基礎疾患が発見できればその治療を第一に考える。また、一般療法として水分補給、安静、保温に努めさせる。軽症例ではセフェム系、キノロン系経口薬による外来治療も可能である。投与期間は14日間程度を原則とする。

慢性複雑性腎盂腎炎の治療においては基礎疾患の治療が最も重要である。抗菌化学療法を行う場合は細菌培養同定・薬剤感受性検査の結果を参考にして薬剤を選択する。なお、急性増悪の場合は、大腸菌以外の緑膿菌、クレブシエラ、セラチア、プロテウス、エンテロバクターなどを考慮して第二世代または第三世代セフェム系、カルバペネム系、アミノ配糖体系などの注射薬による empiric therapy を行う。

## II. 性器感染症

### 1. 前立腺炎

前立腺炎は臨床経過により急性細菌性前立腺炎と慢性前立腺炎に大別される。慢性前立腺炎には慢性細菌性前立腺炎、慢性非細菌性前立腺炎、およびプロスタトディニアが含まれる。プロスタトディニアは前立腺に炎症所見を認めないものの、前立腺に由来する独特の痛みを有する疾患群と考えられている。なお、最近の米国NIHによる前立腺炎の分類では、I型：急性細菌性前立腺炎、II型：慢性細菌性前立腺炎、III型：慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤内疼痛症候群(III A：慢性非細菌性前立腺炎；炎症性、III B：慢性骨盤内疼痛症候群；非炎症性)、IV型：無症候性炎症性前立腺炎に分類されている。このうち従来のプロスタトディニアはIII Bに相当する。

#### 1) 症状

急性細菌性前立腺炎は発熱、悪寒・戦慄、全身倦怠感などの全身症状を伴って発症し、局所症状としては会陰部痛、肛門部痛を認める。尿路症状としては排尿痛、頻尿、排尿障害を認め、まれに尿閉となることがある。

慢性細菌性および慢性非細菌性前立腺炎の症状としては下腹部から会陰部にかけての不快感、鈍痛、軽い頻尿、排尿時不快感、射精痛などの不定愁訴がみられ、それらの程度は強くはないが難治のことが多い。プロスタトディニアもほぼ同様の不定愁訴を認める。

- i) 患者にあらかじめ摂水させておく
- ii) 最初に排尿した10mlを直接試験管に採る (VB<sub>1</sub>)
- iii) 約200ml排尿させた後試験管に採尿する (VB<sub>2</sub>)
- iv) マッサージしてからEPSを採取する (EPS)
- v) マッサージ後、患者に排尿させVB<sub>1</sub>と同様に10ml採尿する (VB<sub>3</sub>)

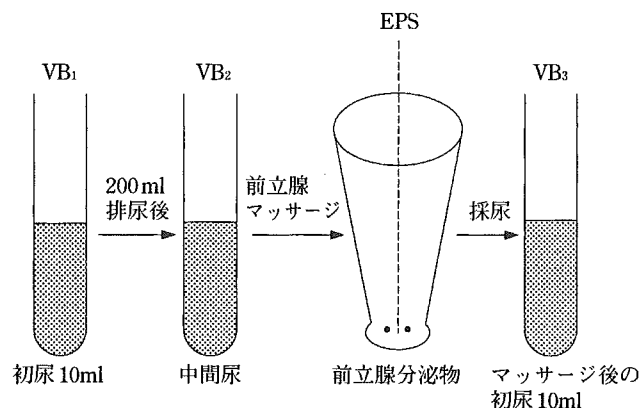


図 2 前立腺炎における尿およびEPS採取法 (Meares and Stamey, 1968)

## 2) 原因菌

急性細菌性前立腺炎の原因菌は大腸菌が大部分を占め、まれにクレブシエラや緑膿菌も分離される。慢性細菌性前立腺炎においては大腸菌のほか、クレブシエラ、シトロバクター、プロテウス、セラチア、緑膿菌、腸球菌、表皮ブドウ球菌などが分離される。なお、表皮ブドウ球菌は尿道の常在菌であることより、その前立腺への病原性には異論がある。慢性非細菌性前立腺炎は慢性細菌性前立腺炎とはほぼ同様の炎症所見を認めるものの、一般細菌が証明されない。本症にはクラミジア、マイコプラズマなどによる前立腺炎が含まれていると推定されている。

## 3) 診断

前立腺炎の診断は、臨床症状、前立腺触診所見、および4杯分尿検査により行う。前立腺の触診所見としては、急性細菌性前立腺炎では前立腺の強い圧痛、腫大、および熱感を認める。また波動を認めることもある。慢性細菌性前立腺炎および慢性非細菌性前立腺炎では軽い圧痛を認めるものの、腫脹は顕著ではない。プロスタトディニアでは圧痛ははっきりしない。また、急性細菌性前立腺炎では血液検査で炎症反応の亢進所見を認める。

4杯分尿検査は下記のように行う(図2)。患者にあらかじめ十分水分をとらせておく。最初に排尿させた10mlをVB<sub>1</sub>とし、次に約200mlを排尿させその内10mlをVB<sub>2</sub>とする。さらに経直腸的前立腺マッサージを行いながら前立腺圧出液

(EPS)を採取し、その後少量を排尿させその10mlをVB<sub>3</sub>とする。EPSの採取が困難な場合はVB<sub>3</sub>を代用して良い。急性細菌性前立腺炎の急性期における前立腺マッサージは菌血症を誘発する可能性があるため禁忌である。よって本症の診断においてはVB<sub>1</sub>またはVB<sub>2</sub>を用い、それら尿中に白血球( $\geq 10$  cells/mm<sup>3</sup>)、細菌尿( $\geq 10^4$  cfu/ml)を証明する。慢性細菌性前立腺炎ではEPS中に白血球( $\geq 10$  cells/hpf)、またはVB<sub>3</sub>中に白血球( $\geq 10$  cells/mm<sup>3</sup>)、およびそれらに細菌( $\geq 10^4$  cfu/ml)を認める。慢性非細菌性前立腺炎ではEPS中またはVB<sub>3</sub>中に白血球を認めるものの、細菌は認めない。プロスタトディニアでは、EPS中またはVB<sub>3</sub>中に白血球、細菌とも認めない。

## 4) 治療

急性細菌性前立腺炎の原因菌の多くは大腸菌であるので、軽症ではキノロン系、セフェム系経口薬を2~4週間投与する。中等症ないし重症では第一世代または第二世代セフェム系注射薬を5~7日間投与し、症状、尿所見、炎症反応が改善すればキノロン系、セフェム系経口薬に切り替え2~4週間投与する。

慢性細菌性前立腺炎では前立腺液への移行が良好なキノロン系薬を第一選択薬とし、投与期間は4~8週間と長期に及ぶことが少なく無い。また、前立腺マッサージ、経尿道的前立腺切除術などの治療も行われる。慢性非細菌性前立腺炎の治療では原因菌がクラミジア、マイコプラズマの可能性

を考慮し、キノロン系、テトラサイクリン系、マクロライド系経口薬を選択する。また、漢方薬、消炎鎮痛薬、 $\alpha_1$ -ブロッカー、前立腺マッサージなどによる治療も行われる。プロスタトディニアの治療には漢方薬、 $\alpha_1$ -ブロッカー、低周波針通電療法などの治療の他、精神的要因が強い場合は精神科的治療が必要になることもある。プロスタトディニアを含めた慢性前立腺炎の治療は困難で長期に及ぶことが少なくない。

## 2. 精巣上体炎

精巣上体炎は通常精管を経由した上行性感染により起こり、臨床経過より急性と慢性に分類される。

### 1) 症 状

急性精巣上体炎の主な症状は陰嚢内容の有痛性腫脹と陰嚢の発赤で、また発熱、悪寒・戦慄など全身症状を伴う。クラミジア性は細菌性に比べ症状が軽いことが多い。慢性精巣上体炎は症状に乏しく、軽い圧痛を伴う精巣上体の硬結が主な症状である。

### 2) 原 因 菌

急性精巣上体炎は中高年や小児では尿路感染症の原因菌となる大腸菌などの腸内細菌群や緑膿菌によるものが多い。性的活動期にある若年者ではクラミジアなどの性感染症としての尿道炎の原因微生物によるものが多い。

### 3) 診 断

急性精巣上体炎では症状、局所所見から診断するが、膿尿、細菌尿を認めることが多い。また、血液検査では炎症反応の亢進所見を認める。なお、疼痛が強い場合、精索捻転症との鑑別が重要で、緊急に試験切開が必要なこともある。慢性精巣上体炎では精巣上体、精巣、精管の触診所見が重要で、結核性精巣上体炎や腫瘍性病変と鑑別する必要がある。結核性精巣上体炎では精管の数珠状硬

結が特徴的である。確定診断のため精巣上体摘除術が適応となる。

### 4) 治 療

急性精巣上体炎ではキノロン系、セフェム系経口薬を症状、局所所見、炎症反応を指標にして2～4週間程度投与する。疼痛、発熱、悪寒・戦慄などの全身症状が強い場合は入院にて第一世代または第二世代セフェム系などの注射薬を投与する。クラミジアによる場合はキノロン系、テトラサイクリン系、マクロライド系経口薬を選択する。安静を保たせ、陰嚢内容の挙上固定、および冷罨法による局所療法を行うことも重要である。難治性または再発性の場合には精巣上体摘除術などの外科的治療の適応となる。慢性精巣上体炎では硬結のみで自覚症状がなければ経過観察でも良い。

## お わ り に

以上、尿路性器感染症の診断と治療について解説した。尿路に基礎疾患のある複雑性尿路感染症の治療においては泌尿器科専門医による手術療法を含めた計画的な基礎疾患に対する治療が必要で、漫然とした抗菌薬の長期投与は完治に導かないばかりか、耐性菌の選択、誘導にもつながるので慎むべきである。また、慢性前立腺炎は難治でありその治療は長期に及ぶことが多く、医師側および患者側とも根気を要する。

## 参 考 文 献

- 1) 田中正利, 内藤誠二: 1. 感染症の検査-性器・尿路. 日常診療のための泌尿器科診断学, 吉田修監修, 住友製薬株式会社, 大阪, pp.1-23, 2000.
- 2) 松本哲朗, 荒川創一, 小野寺昭一, 田中正利, 津川昌也, 出口隆, 高橋康一, 村谷哲郎, 上原英也: 泌尿器科領域感染症に対する新規抗微生物薬の治験実施計画書と症例報告書(第1版). 日化療学会誌, 49: 755-987, 2001.
- 3) 松本哲朗: 各論. 尿路感染症, 日本感染症学会/日本化学療法学会編: 抗菌薬使用の手引き, 共和企画, 東京, pp.76-82, 2001.

# 九州地域における薬剤耐性淋菌の 分離状況に関する研究

田中 正利	江頭 稔久	内藤 誠二
村谷 哲郎	松本 哲朗	金武 洋
木谷 公亮	上田 昭一	川原 元司
中川 昌之	小川 由英	中山 宏
小松 潔	山口 秋人	占部 治邦
天本 太平	湯下 芳明	徳永 毅
南 祐三	鈴 博司	計屋 紘信
平山 英雄	野尻 明弘	川野 四郎
片平 可也	生駒 道明	川原 和也
今村 厚志	加治木 邦彦	中目 康彦
島田 剛	後藤 俊弘	下稻葉 耕生
嶺井 定一	佐久本 操	大城 吉則
當山 裕一	名城 文雄	我喜屋 宗久
	小林 寅詰	

月刊 臨 牀 と 研 究 別 冊

平成 16 年 12 月 発 行

第 81 卷 第 12 号

## 臨 牀 経 験

九州地域における薬剤耐性淋菌の  
分離状況に関する研究

田中正利 <sup>①*</sup>	江頭稔久 <sup>②</sup>	内藤誠二 <sup>②</sup>
村谷哲郎 <sup>③</sup>	松本哲朗 <sup>③</sup>	金武洋 <sup>④</sup>
木谷公亮 <sup>⑤</sup>	上田昭一 <sup>⑤</sup>	川原元司 <sup>⑥</sup>
中川昌之 <sup>⑥</sup>	小川由英 <sup>⑦</sup>	中山宏 <sup>⑧</sup>
小松潔 <sup>⑧</sup>	山口秋人 <sup>⑧</sup>	占部治邦 <sup>⑧</sup>
天本太平 <sup>⑧</sup>	湯下芳明 <sup>⑧</sup>	徳永毅 <sup>⑧</sup>
南祐三 <sup>⑧</sup>	鈴博司 <sup>⑧</sup>	計屋紘信 <sup>⑧</sup>
平山英雄 <sup>⑧</sup>	野尻明弘 <sup>⑧</sup>	川野四郎 <sup>⑧</sup>
片平可也 <sup>⑧</sup>	生駒道明 <sup>⑧</sup>	川原和也 <sup>⑧</sup>
今村厚志 <sup>⑧</sup>	加治木邦彦 <sup>⑧</sup>	中目康彦 <sup>⑧</sup>
島田剛 <sup>⑧</sup>	後藤俊弘 <sup>⑧</sup>	下稻葉耕生 <sup>⑧</sup>
嶺井定一 <sup>⑧</sup>	佐久本操 <sup>⑧</sup>	大城吉則 <sup>⑧</sup>
當山裕一 <sup>⑧</sup>	名城文雄 <sup>⑧</sup>	我喜屋宗久 <sup>⑧</sup>
	小林寅詰 <sup>⑨</sup>	

## はじめに

淋菌感染症に対する抗菌化学療法においては、近年次々に開発されたいわゆるフルオロキノロン系薬(キノロン系薬)が、従来臨床の現場で問題になっていたペニシリン耐性株やテトラサイクリン耐性株を含めた *Neisseria gonorrhoeae* (淋菌) に強い抗菌力を示すことより、第一選択薬として汎用され、優れた臨床効果を示していた。しかしながら最近、淋菌のキノロン系薬に対する耐性化が大きな問題となっている<sup>1)</sup>。さらに現在では、キノロン耐性淋菌に抗菌力を示していた経口セフェム系薬に対する淋菌の耐性化も進行してい

る<sup>2)</sup>。これまで我が国における薬剤耐性淋菌の分離状況に関する研究は、限られた一部の地域で分離された少数株を対象にしたものが多く、広い地域における多数株を対象にしたものは少ない。そこで、今回我々は九州地域の5県から分離した718株の淋菌を対象に、各種薬剤に対する感受性を測定し、耐性淋菌の分離状況を検討した。

## I. 対象と方法

## 1. 淋菌株

対象淋菌株は、2000年10月から2002年4月までに九州地域の5県において男性尿道炎患者から分離同定された718株であった。地域別の分離株数は福岡県303株、長崎県119株、熊本県67株、鹿児島県181株、および沖縄県48株であった。淋菌株の収集は、尿道分泌物を綿棒で採取して Thayer-Martin 選択培地(日本 Becton Dickinson)に接種した後、淋菌輸送用の CO<sub>2</sub> 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

①福岡大学医学部泌尿器科学 \*筆頭著者  
②九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野  
③産業医科大学泌尿器科学  
④長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腎泌尿器病態学  
⑤熊本大学大学院医学薬学研究部泌尿器病態学分野  
⑥鹿児島大学大学院医歯学総合研究科尿路系腫瘍学  
⑦琉球大学医学部泌尿器科学  
⑧九州薬剤耐性淋菌研究グループ  
⑨三菱化学ビーシーエル



療法研究室に郵送することにより行った。淋菌の同定は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℃で凍結保存した。

2. 薬剤感受性測定

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<sup>3)</sup>。接種菌量は10<sup>6</sup> cfu/mLとし、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、キノロン系のシプロフロキサシン、レボフロキサシン、シタフロキサシン、ペニシリン系のペニシリンG、アモキシシリン・クブラン酸、テトラサイクリン系のテトラサイクリン、セフェム系のセフィキシム、セフポドキシム、フトリアキソン、セフォジジム、およびアミノグロコシド系のスペクチノマイシンの合計11薬剤であった。

3. 薬剤耐性淋菌の判定

各種薬剤耐性淋菌の判定は米国NCCLS法の基準に準じて行った<sup>3)</sup>。すなわち、キノロン耐性はシプロフロキサシンのMIC値≥1 μg/mL、中等度耐性はMIC値が0.12~0.5 μg/mL、感受性はMIC値≤0.06 μg/mLであった。ペニシリン耐性はペニシリンGのMIC値≥2 μg/mL、中等度耐性はMIC値が0.12~1 μg/mL、感受性はMIC値≤0.06 μg/mLであった。テトラサイクリン耐性は同薬のMIC値≥2 μg/mL、中等度耐性はMIC値が0.5~1 μg/mL、感受性はMIC値≤0.25 μg/mLであった。セフェム系に関してはセ

フィキシムが標準薬の1つとされている<sup>4)</sup>が、本薬剤における明確な耐性の基準がない。そこで今回の研究では、セフィキシム耐性は同薬のMIC値≥0.5 μg/mL、中等度耐性はMIC値が0.12~0.25 μg/mL、感受性はMIC値≤0.06 μg/mLとした。スペクチノマイシン耐性は同薬のMIC値≥128 μg/mL、中等度耐性はMIC値が64 μg/mL、感受性はMIC値≤32 μg/mLであった。

II. 結 果

1. 九州地域5県における各種耐性淋菌の分離状況と各種薬剤のMIC値

1) 各種耐性淋菌の分離状況

九州地域5県より収集された718株の淋菌における各種薬剤に対する耐性株、中等度耐性株、感受性株の分離頻度を図1に示した。キノロン耐性株は56.5%、中等度耐性株は22.3%であった。ペニシリン耐性株は27.8%、中等度耐性株は61.6%であった。なお、PPNGはわずか5株のみが分離され、その分離頻度は0.7%であった。テトラサイクリン耐性株は23.1%、中等度耐性株は57.0%であった。セフィキシム耐性株は0.7%、中等度耐性株は45.3%であった。スペクチノマイシンに対しては全てが感受性株であった。このようにキノロン耐性株の分離頻度の高さが目立った。なお、セフィキシム耐性株の分離頻度は低かったものの、中等度耐性株の分離頻度は高かった。

2) 各種薬剤のMIC値

表1に各種薬剤の淋菌に対するMIC値を示した。シタフロキサシンを除くキノロン系のMIC値は他系統に比べ高く、シプロフロキサシンのMIC50値、MIC90値はそれぞれ2 μg/mL、32 μg/mLであった。また、レボフロキサシンのMIC50値、MIC90値もそれぞれ2 μg/mL、8 μg/mLと

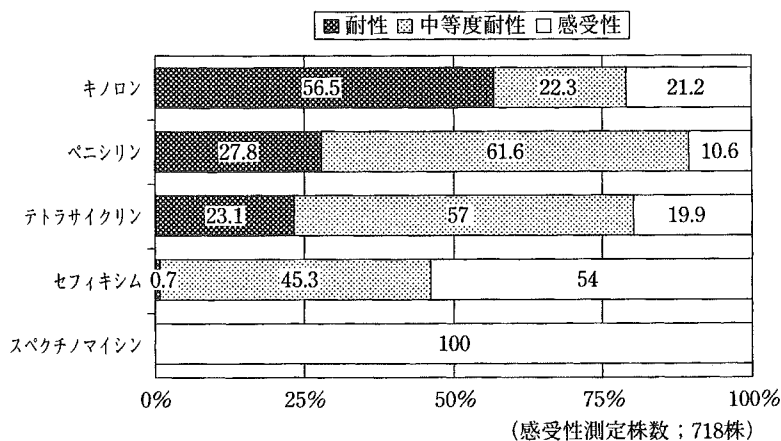


図 1 九州地域における薬剤耐性淋菌の分離状況

表 1 九州地域で分離された淋菌に対する各種薬剤の MIC 値

薬 剤	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
	50%	90%	範 囲
シプロフロキサシン	2	32	$\leq 0.001\sim 64$
レボフロキサシン	2	8	$0.002\sim 16$
シタフロキサシン	0.06	0.25	$\leq 0.001\sim 0.5$
ペニシリン G	1	2	$0.004\sim 8$
アモキシシリン・クラブラン酸	1	2	$0.03\sim 4$
テトラサイクリン	1	2	$0.015\sim 4$
セフィキシム	0.03	0.25	$\leq 0.001\sim 0.5$
セフポドキシム	0.12	2	$\leq 0.001\sim 4$
セフトリアキソン	0.03	0.06	$\leq 0.001\sim 0.25$
セフォジジム	0.06	0.12	$\leq 0.001\sim 0.5$
スペクチノマイシン	8	16	$1\sim 16$

感受性測定株数：718株

高かった。ペニシリン G の MIC50 値, MIC90 値はそれぞれ  $1\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $2\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。アモキシシリン・クラブラン酸の MIC 値はペニシリン G と同じ値であった。また、テトラサイクリンの MIC50 値, MIC90 値も同様にそれぞれ  $1\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $2\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。今回薬剤感受性測定を行った薬剤においては、セフェム系が優れた抗菌力を示した。なかでもセフトリアキシソンの抗菌力が最も優れ、その MIC50 値, MIC90 値はそれぞれ  $0.03\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $0.06\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。またセフォジジム、セフィキシムの抗菌力も他系統の薬剤に比べ優れていた。スペクチノマイシンの MIC50 値, MIC90 値はそれぞれ  $8\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $16\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

## 2. 耐性淋菌の分離頻度と MIC 値の地域別比較

### 1) キノロン系薬

キノロン耐性株の分離頻度は、熊本県68.7%、

長崎県65.6%、沖縄県58.3%、福岡県57.8%、鹿児島県43.7%の順に高かった。このようにキノロン耐性株の分離頻度は熊本県が最も高く、鹿児島県が最も低かった(図2)。シプロフロキサシンの MIC 値の比較では、鹿児島県分離株に対する MIC50 値 ( $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は、長崎県と熊本県分離株に対する MIC50 値 ( $4\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の 1/16, また福岡県と沖縄県分離株に対する MIC50 値 ( $2\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の 1/8 の値であった。なお、MIC90 値においてはほとんど地域差がなかった。レボフロキサシンとシタフロキサシンの MIC 値の比較でも鹿児島県分離株に対するこれら薬剤の MIC50 値は、他県の分離株に対する値に比べ低かった(表2-a)。

### 2) ペニシリン系薬

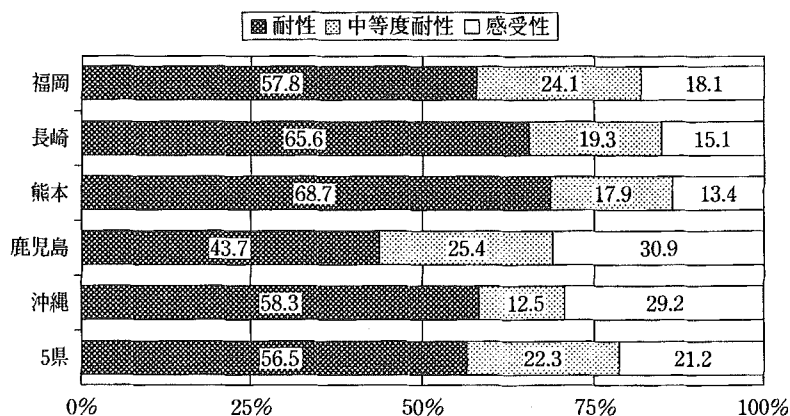
ペニシリン耐性株の分離頻度は、沖縄県35.4%、鹿児島県32.0%、長崎県27.7%、福岡県26.1%、熊本県19.4%の順に高かった。このようにペニシリン耐性株の分離頻度は沖縄県が最も高く、熊本県が最も低かった(図3)。PPNG が分離されたのは長崎県のみで、その分離頻度は4.2%と低い値であった。ペニシリン G の MIC50 値と MIC90 値に地域差はなかった(表2-a)。

### 3) テトラサイクリン系薬

テトラサイクリン耐性株の分離頻度は、鹿児島県29.3%、長崎県26.1%、福岡県20.1%、沖縄県18.7%、熊本県17.9%の順に高かった。このようにテトラサイクリン耐性株の分離頻度は鹿児島県が最も高く、熊本県が最も低かった(図4)。テトラサイクリンの MIC50 値と MIC90 値に地域差はほとんどなかった(表2-a)。

### 4) セフェム系薬

セフェム系においてはセフィキシム耐性株が福



(感受性測定株数：福岡303株、長崎119株、熊本67株、鹿児島181株、沖縄48株)

図 2 キノロン耐性淋菌の分離頻度の地域別比較

表 2-a 淋菌に対する各種薬剤の MIC 値の地域別比較

薬 剤	地域	MIC (μg/mL)		
		50%	90%	範 囲
シプロフロキサシン	福 岡	2	16	≤0.001~64
	長 崎	4	32	0.002~32
	熊 本	4	32	≤0.001~32
	鹿児島	0.25	16	≤0.001~32
	沖 縄	2	16	≤0.001~32
レボフロキサシン	福 岡	2	8	0.002~16
	長 崎	4	32	0.004~16
	熊 本	4	16	0.002~16
	鹿児島	0.5	8	0.002~16
	沖 縄	1	8	0.008~16
シタフロキサシン	福 岡	0.06	0.25	≤0.001~0.5
	長 崎	0.12	0.25	≤0.001~0.5
	熊 本	0.25	0.25	≤0.001~0.5
	鹿児島	0.03	0.25	≤0.001~0.5
	沖 縄	0.06	0.5	≤0.001~0.5
ペニシリン G	福 岡	1	2	0.03~4
	長 崎	1	2	0.03~8
	熊 本	1	2	0.015~2
	鹿児島	1	2	0.004~4
	沖 縄	1	2	0.06~4
アモキシシリン・クラブラン酸	福 岡	1	4	0.03~4
	長 崎	1	2	0.06~4
	熊 本	1	2	0.06~4
	鹿児島	1	2	0.06~4
	沖 縄	1	4	0.25~4
テトラサイクリン	福 岡	1	2	0.03~4
	長 崎	1	2	0.06~4
	熊 本	1	2	0.015~2
	鹿児島	1	2	≤0.001~4
	沖 縄	0.5	2	0.06~4
5 県	1	2	0.015~4	

感受性測定株数：福岡303株，長崎119株，熊本67株，鹿児島181株，沖縄48株

岡県のみから5株が分離され，その分離頻度は1.7%であった。中等度耐性株の分離頻度は，熊本県56.7%，沖縄県52.1%，福岡県37.6%，長崎県34.4%，鹿児島県22.1%の順に高かった。このようにセフィキシム中等度耐性株の分離頻度は熊本県が最も高く，鹿児島県が最も低かった(図5)。セフィキシムのMIC値の比較では，鹿児島県分離株に対するMIC50値(0.015μg/mL)は，熊本県と沖縄県分離株に対するMIC50値(0.12μg/mL)の1/8の値であった。なお，MIC90値には

表 2-b 淋菌に対する各種薬剤の MIC 値の地域別比較

薬 剤	地域	MIC (μg/mL)		
		50%	90%	範 囲
セフィキシム	福 岡	0.03	0.25	≤0.001~0.5
	長 崎	0.03	0.25	0.002~0.25
	熊 本	0.12	0.25	≤0.001~0.25
	鹿児島	0.015	0.12	≤0.001~0.25
	沖 縄	0.12	0.25	0.002~0.25
セフォポドキシム	福 岡	0.5	2	0.002~4
	長 崎	0.06	1	0.002~2
	熊 本	0.5	1	0.004~2
	鹿児島	0.12	2	≤0.001~4
	沖 縄	0.12	1	0.004~2
セフトリアキソン	福 岡	0.015	0.06	≤0.001~0.25
	長 崎	0.03	0.06	≤0.001~0.12
	熊 本	0.03	0.06	0.002~0.06
	鹿児島	0.03	0.06	≤0.001~0.25
	沖 縄	0.03	0.06	0.002~0.06
セフォジジム	福 岡	0.03	0.12	0.002~0.25
	長 崎	0.06	0.12	≤0.001~0.25
	熊 本	0.06	0.12	0.002~0.25
	鹿児島	0.03	0.12	≤0.001~0.5
	沖 縄	0.03	0.12	0.002~0.12
スペクチノマイシン	福 岡	8	16	2~16
	長 崎	8	16	1~16
	熊 本	8	8	2~16
	鹿児島	8	16	1~16
	沖 縄	8	8	4~8
5 県	8	16	1~16	

感受性測定株数：福岡303株，長崎119株，熊本67株，鹿児島181株，沖縄48株

地域差はほとんどなかった。セフポドキシムのMIC値の比較では，長崎県分離株に対するMIC50値(0.06μg/mL)は，福岡県と熊本県分離株に対するMIC50値(0.5μg/mL)の1/8の値であった。なお，MIC90値にはほとんど地域差はなかった。セフトリアキソン，セフォジジムにおいてはMIC50値とMIC90値に地域差はほとんどなかった(表2-b)。

### 5) スペクチノマイシン

スペクチノマイシンに対しては各県で分離された全株が感受性を示した。また，MIC50値とMIC90値に地域差はほとんどなかった(表2-b)。

## Ⅲ. 考 察

キノロン系薬は淋菌に強い抗菌力を示すことよ

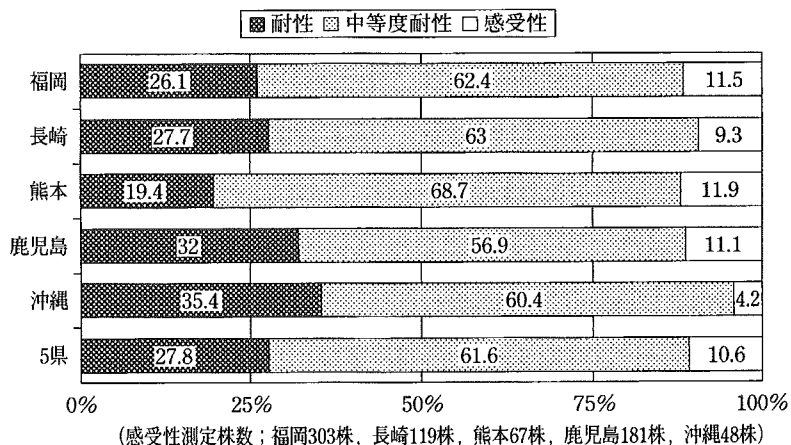


図 3 ペニシリン耐性淋菌の分離頻度の地域別比較

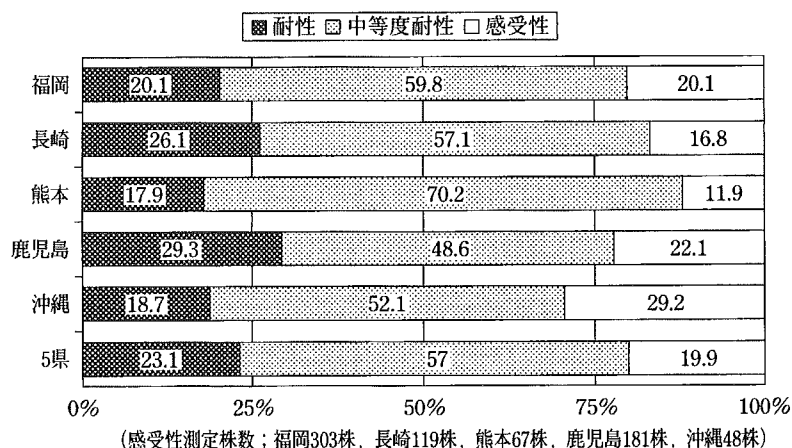


図 4 テトラサイクリン耐性淋菌の分離頻度の地域別比較

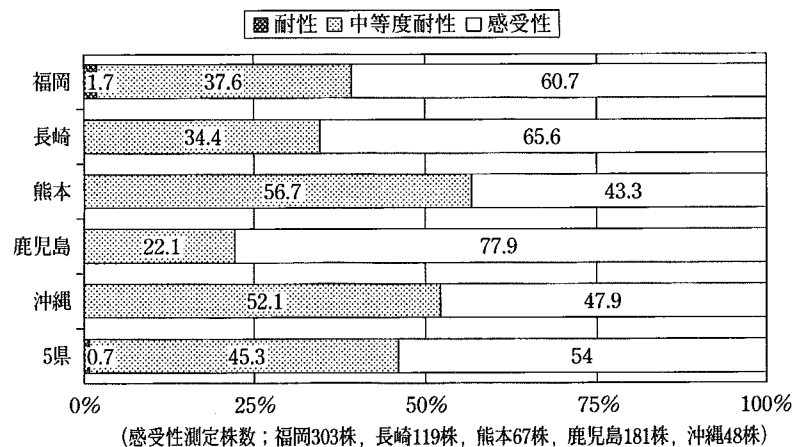


図 5 セフィキシム耐性淋菌の分離頻度の地域別比較

り、本菌による感染症に世界各国で幅広く使用されてきた。ところが、最初のフルオロキノロン系薬であるノルフロキサシンが一般臨床に登場したわずか2年後の1986年にはオランダの Wagen-

voort ら<sup>5)</sup>が、エノキサシンが無効であった尿道炎患者から同薬のMIC値が2.0 μg/mLの耐性株をはじめて分離した。その後1990年代になり我が国を含め世界各国からキノロン系薬に耐性を示す

淋菌の分離が相次いで報告され、その分離頻度が年々増加傾向にある<sup>6)</sup>。我々は、1993年から2002年までの10年間に福岡市で分離した1,357株の淋菌を対象に、薬剤耐性淋菌の分離頻度における年次の推移を検討した<sup>7)</sup>。その結果、キノロン耐性淋菌の分離頻度は1993年以降急増し、2002年では73.5%であった。また、同年におけるキノロン中等度耐性淋菌の分離頻度は11.4%であり、両者を併せると2002年分離淋菌の実に約85%がキノロン耐性または中等度耐性を示した。2002年分離株に対するシプロフロキサシンのMIC50値、MIC90値もそれぞれ4 µg/mL、32 µg/mLと極めて高い値を示した。今回の九州地域5県における検討でも、キノロン耐性淋菌の分離頻度は鹿児島県の43.7%から熊本県の68.7%に分布し、5県とも高い値を示した。なお、シプロフロキサシンに対する感受性の比較では、鹿児島県分離株は他県分離株に比べ感受性を示した。全国の他の地域におけるキノロン耐性淋菌の分離頻度も、北九州市83% (2002年分離株)<sup>8)</sup>、岐阜県をはじめとする中部地方78.3% (2002年分離株)<sup>9)</sup>、川崎市63.5% (2000年~2001年分離株)<sup>10)</sup>、札幌市31% (2001年分離株)<sup>11)</sup>と高く、ほぼ全国的にキノロン耐性淋菌が定着し、蔓延しているものと考えられる。西太平洋地域における薬剤耐性淋菌に関する共同研究の結果<sup>12)</sup>では、2001年におけるこの地域でのキノロン耐性淋菌の分離頻度は、香港が88%と最も高く、以下、中国87%、日本64%、フィリピン54%、カンボジア43%、ベトナム42%、韓国40%などの順となっている。一方、その分離頻度は、パプアニューギニアが0%と最も低く、以下、ニュージーランド10%、オーストラリア13%などの順になっている。また、米国でもキノロン耐性淋菌は増加傾向にあるものの、2002年におけるその頻度は耐性株が2.2%、中等度耐性株が1.5%<sup>13)</sup>とそれ程高くない。このように、我が国は世界のなかでキノロン耐性淋菌の分離頻度が非常に高い国と言える。

ペニシリン耐性淋菌の分離頻度は、熊本県の19.4%から沖縄県の35.4%に分布し、若干の地域差が認められたものの、同薬のMIC値の比較ではMIC50値、MIC90値とも地域差は認められなかった。なお、最近福岡市において分離されるペニシリン耐性淋菌は、染色体性に耐性を獲得した株の分離頻度が高く、プラスミド性に耐性を獲得したPPNGの分離頻度はきわめて低い。今回の

九州5県の検討でも、PPNGは長崎県の佐世保市と長崎市近郊から5株のみが分離されて、他の県においては1株も分離されなかった。今回の研究では感染地や感染源をはじめとする患者背景は調査していないので断定はできないが、他の九州地域でPPNGは1株も分離されていないこと、およびPPNGが分離された地域は東アジアからの観光客が多い長崎県の中でも、特に観光客が多い地域であることなどを考慮すると、このPPNGはアジアをはじめとするPPNGの分離頻度が高い国から持ち込まれた可能性がある。

テトラサイクリン耐性淋菌の分離頻度は、熊本県の17.9%から鹿児島県の29.3%に分布し、他の耐性淋菌の分離頻度に比べるとそれ程高くない。また、テトラサイクリンのMIC値に地域差はほとんど認められなかった。現在のところ西太平洋地域の他の国と比べ、九州地域5県におけるテトラサイクリン耐性淋菌の分離頻度はそれ程高くないものの、最近我が国では淋菌感染症に対するテトラサイクリン系薬の使用頻度が高くなっており<sup>14)</sup>、今後、同系薬に対する淋菌の耐性化には充分注意する必要がある。

セフィキシム耐性淋菌の分離頻度は低く、福岡県から5株のみが分離され、その分離頻度は1.7%であった。しかしながら、セフィキシム中等度耐性淋菌の分離頻度は、鹿児島県の22.1%から熊本県の56.7%に分布し、その分離頻度はかなり高くなってきている。セフィキシムMIC値の比較では、鹿児島県分離株に対する同薬のMIC50値は熊本県と沖縄県の分離株に対するMIC50値の1/8の値であった。セフポドキシムのMIC値の比較では、長崎県分離株のMIC50値は福岡県と熊本県のMIC50値の1/8の値を示した。このようにMIC50値の地域差は同じセフェム系薬でも薬剤の種類により若干異なっていたが、熊本県でセフェム耐性化が他の地域より進行している傾向がみられた。最近分離される淋菌は前述のセフィキシムをはじめ各種セフェム系薬に対して明らかな感受性の低下傾向を示し<sup>2)</sup>、臨床的にも本系薬の無効例が増加している。キノロン耐性淋菌の増加により使用頻度が高くなってきたセフェム系薬に対する淋菌の耐性化は臨床の現場でも問題になってきている。

今回の検討ではスペクチノマイシン耐性淋菌は718株中1株も分離されなかった。また、同薬耐性淋菌は、我々が福岡市で10年間に分離した1,357

株においても1株も分離されていない。臨床的にも淋菌性尿道炎に対してスペクチノマイシン2g単回投与は極めて高い有効率を示すことより、日本性感染症学会が作成した性感染症診断・治療ガイドライン(2004年度版)において、本薬剤は数少ない第一選択薬の一つとして推奨されている<sup>15)</sup>。今後、スペクチノマイシンの使用頻度はますます高くなると考えられるので、耐性菌の出現に充分注意が必要である。

### お わ り に

九州地域5県から分離された718株の淋菌における各種耐性淋菌の分離頻度を検討した。キノロン耐性株、ペニシリン耐性株、テトラサイクリン耐性株の分離頻度はそれぞれ56.5%、27.8%、23.1%であった。また、セフィキシム耐性株の分離頻度は0.7%と低かったものの、中等度耐性株の分離頻度は45.3%と高く、耐性化が認められた。スペクチノマイシンに対しては全株が感受性を示した。このようにキノロン耐性淋菌の分離頻度が特に高かった。

### 参 考 文 献

- 1) Tanaka, M. et al.: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. *J. Clin. Microbiol.*, 38: 521-525, 2000.
- 2) Tanaka, M. et al.: A remarkable reduction in the susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to cepheims and the selection of antibiotic regimens for the single-dose treatment of gonococcal infection in Japan. *J. Infect. Chemother.*, 8: 81-86, 2002.
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational supplement M100-S11, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2001.
- 4) Fox, K. K. et al.: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: the emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. *J. Infect. Dis.*, 175: 1396-1403, 1997.
- 5) Wagenvoort, J. H. et al.: Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to enoxacin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 18: 429, 1986.
- 6) Ison, C. A., Dillon, J. A., Tapsall, J. W.: The epidemiology of global antibiotic resistance among *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus ducreyi*. *Lancet*, 351(Suppl. III): 8-11, 1998.
- 7) Tanaka, M. et al.: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan, 1993-2002: continuous increasing of ciprofloxacin-resistant isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 24(Suppl. 1): 15-22, 2004.
- 8) 村谷哲郎ほか: 日本4地域および韓国で分離された淋菌の薬剤感受性の比較. *日性感染症*, 14: 61(演題番号1-26), 2003.
- 9) Ito, M. et al.: Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 48: 3185-3187, 2004.
- 10) 雑賀威ほか: 川崎市および福岡市で分離された *Neisseria gonorrhoeae* の各種抗菌薬感受性および疫学的検討. *日性感染症会誌*, 14: 111-116, 2003.
- 11) 堀田裕ほか: 札幌における淋菌の抗菌薬感受性. *日性感染症会誌*, 13: 108-112, 2002.
- 12) Tapsall, J. W. et al.: Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2001. The WHO Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Commun. Dis. Intell.*, 26: 541-545, 2002.
- 13) CDC: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2002 Supplement. Division of STD Prevention October 2003 Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report-2002.
- 14) 安本亮二: 耐性淋菌に関するアンケート集計. *日本臨床泌尿器科医会会報*, 22: 5-7, 2003.
- 15) 守殿貞夫, 松本哲朗: 性感染症 診断・治療ガイドライン2004, 淋菌感染症. *日性感染症会誌*, 15(Suppl.): 8-13, 2004.

Transcription-Mediated Amplification 法を用いた RNA 増幅による  
*Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* の同時検出  
—産婦人科および泌尿器科における臨床評価—

松田静治、佐藤郁夫、山田哲夫、菅生元康  
野口昌良、岡本俊充、野口靖之、保條説彦  
保田仁介、塚本泰司、高橋 聡、清水俊明  
小六幹夫、石井延久、原 啓、高波真佐治  
鈴木九里、出口 隆、石原 哲、藤本佳則  
公文裕巳、津川昌也、門田晃一、近藤捷嘉  
赤澤信幸、内藤誠二、田中正利、中山 宏

# Transcription-Mediated Amplification 法を用いた RNA 増幅による *Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* の同時検出 —産婦人科および泌尿器科における臨床評価—

Simultaneous Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*  
on the Basis of RNA Amplification by the Method of Transcription-Mediated  
Amplification—Clinical Evaluation at the Department of Obstetrics and Gynecology  
and the Urology Department—

松田静治 <sup>1)</sup>	佐藤郁夫 <sup>2)*</sup>	山田哲夫 <sup>2)*</sup>
Seiji MATSUDA	Ikuo SATO	Tetsuo YAMADA
菅生元康 <sup>3)</sup>	野口昌良 <sup>4)</sup>	岡本俊充 <sup>4)</sup>
Motoyasu SUGASE	Masayoshi NOGUCHI	Toshimichi OKAMOTO
野口靖之 <sup>4)</sup>	保條説彦 <sup>5)</sup>	保田仁介 <sup>6)</sup>
Yasuyuki NOGUCHI	Tatsuhiko HOJO	Jinsuke YASUDA
塚本泰司 <sup>7)</sup>	高橋 聡 <sup>7)</sup>	清水俊明 <sup>7)**</sup>
Taiji TSUKAMOTO	Satoshi TAKAHASHI	Toshiaki SHIMIZU
小六幹夫 <sup>8)</sup>	石井延久 <sup>9)</sup>	原 啓 <sup>9)</sup>
Mikio KOROKU	Nobuhisa ISHII	Hiroshi HARA
高波真佐治 <sup>10)</sup>	鈴木九里 <sup>10)</sup>	出口 隆 <sup>11)</sup>
Masaharu TAKANAMI	Kuri SUZUKI	Takashi DEGUCHI
石原 哲 <sup>11)</sup>	藤本佳則 <sup>12)</sup>	公文裕巳 <sup>13)</sup>
Satoshi ISHIHARA	Yoshinori FUJIMOTO	Hiroshi KUMON
津川昌也 <sup>13)***</sup>	門田晃一 <sup>13)</sup>	近藤捷嘉 <sup>14)</sup>
Masaya TSUGAWA	Kouichi MONDEN	Katsuyoshi KONDO
赤澤信幸 <sup>15)</sup>	内藤誠二 <sup>16)</sup>	田中正利 <sup>16)***</sup>
Nobuyuki AKAZAWA	Seizi NAITO	Masatoshi TANAKA
中山 宏 <sup>17)</sup>		
Hiroshi NAKAYAMA		

クラミジア (*Chlamydia trachomatis*) および淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) は、産婦人科および泌尿器科における性感染症の最も主要な起炎菌であり、両者の混合感染例も少なからず報告されている。今回、米国 Gen-Probe 社が開発された一度の検査でクラミジア、淋菌、もしくは両者の混在を検出できる新たな遺伝子増幅同定キット、APTIMA® Combo 2 Assay の臨床性能評価を多施設共同で実施した。クラミジアおよび淋菌の検出における従来品との比較では、抗原検出法よりも高感度であり、PCR 法とは同等の性能であることが示された。また、スワブ検体と尿検体の判定一致率は男性、女性共に良好であった。本キットでクラミジアと淋菌の検査を同時に行うことにより、それぞれの感染の有無を一度に検出でき、またその後の適切な治療方針の選択も可能に



なるので、臨床的に有用であると考えられる。

The department of obstetrics and gynecology and the urology department recognize that *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* are the most important causes of sexually transmitted diseases, and a fairly important number of dual infection cases have been reported. In this study, we performed a multicenter trial (involving 15 clinical sites) for the newly developed gene amplification and detection kit "APTIMA Combo 2 Assay" produced by Gen-Probe Inc. USA, which can detect *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* either separately or simultaneously. This kit showed a higher sensitivity than the widely used enzyme immunoassay kit, and a performance similar to that of the commonly used PCR based kit, in the detection of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae*. It also showed a good concordance rate between swab and urine specimens. We therefore concluded that this kit is useful in clinical diagnosis, as by testing both *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* at the same time, it is possible to detect the infectious status of both organisms accurately and make an informed decision on the appropriate therapeutic strategy that should be employed for effective treatment.

**Key words :** *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Transcription-mediated amplification, Simultaneous detection

- 
- 1) 江東病院産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital
  - 2) 自治医科大学産婦人科学教室 : Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical School
  - ※ 現 国際医療福祉病院産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, International University of Health and Welfare Hospital
  - 3) 長野赤十字病院産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Nagano Red Cross Hospital
  - 4) 愛知医科大学産婦人科学教室 : Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University
  - 5) 蒲郡市民病院産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Gamagori City Hospital
  - 6) 松下記念病院産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Matsushita Memorial Hospital
  - 7) 札幌医科大学医学部泌尿器科 : Department of Urology, School of Medicine Sapporo Medical University
  - ※※ 現 神居やわらぎ泌尿器科 : Kamui Yawaragi Urological Clinic
  - 8) 三樹会病院 : Sanjukai Hospital
  - 9) 東邦大学泌尿器科学第1講座 : First Department of Urology, Toho University School of Medicine
  - 10) 東邦大学佐倉病院泌尿器科学研究室 : Department of Urology, Toho University Sakura Hospital
  - 11) 岐阜大学医学部泌尿器病態学 : Department of Urology, Gifu University School of Medicine
  - 12) 大垣市民病院泌尿器科 : Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital
  - 13) 岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 : Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry
  - ※※※ 現 岡山市立市民病院泌尿器科 : Department of Urology, Okayama Citizens' Hospital
  - 14) 岡山赤十字病院泌尿器科 : Department of Urology, Okayama Red Cross General Hospital
  - 15) 岡山済生会総合病院泌尿器科 : Department of Urology, Okayama Saiseikai General Hospital
  - 16) 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野 : Department of Urology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University
  - ※※※※ 現 福岡大学医学部泌尿器科学講座 : Department of Urology, Fukuoka University School of Medicine
  - 17) 中山泌尿器科医院 : Nakayama Urological Clinic
- 平成16年3月31日受付、平成16年4月27日掲載決定  
 (〒136-0072) 東京都江東区大島6-8-5 江東病院産婦人科 松田静治

## 緒言

近年、クラミジアおよび淋菌感染症の増加が報告されており、特に診断と治療が見直されてきている。

臨床診断においては、クラミジア感染症と淋菌感染症は症状がそれぞれ異なるため<sup>1)</sup>、強い症状を伴う場合には感染の鑑別が比較的容易である。しかしながら症状が弱い場合や、まったく症状が現れないクラミジア感染および淋菌感染の場合には<sup>2),3)</sup>、感染者に自覚症状が無く放置されることにより、感染の拡大や不妊、新生児への感染等の影響が危惧される。また、クラミジアと淋菌が混合感染した場合は、症状の強いどちらか一方の感染のみが診断され、もう一方の感染を見落とす危険性が考えられる。従って、初期診断においてクラミジアと淋菌を同時に検査することは、潜在的な感染を明らかにする意味でも重要である<sup>4)-6)</sup>。

また、近年薬剤耐性淋菌の存在が問題となっているが<sup>7),8)</sup>、クラミジアおよび淋菌感染の有無を明確にすることで適切な薬剤選択が可能となり、薬剤耐性菌を生じさせないことに効果がある。さらに適切な薬剤を選択使用することは、医療費を抑える意味でも有効であると考えられる。

クラミジアおよび淋菌の検査においては、高感度であること、他の菌との交差反応性を持たないこと、そして侵襲性の低い尿検体を用いた場合に反応阻害を受けず検査が可能であることが必要である。

この度、米国 Gen-Probe 社においてクラミジアと淋菌を1回の検査で同時に検出できる診断キット、APTIMA<sup>®</sup> Combo 2 Assay (以下 Combo 2) が開発された。本キットはクラミジアと淋菌の rRNA を増幅することにより抗原検出法や培養法に比べ高感度であり、また検出部位に特異性の高い配列を選択したことにより他菌種との交差反応性は無く、標的遺伝子を捕捉する時に独自の検体前処理法により余分な検体成分を除去することにより反応阻害が抑えられることを特徴としている。

今回われわれは本キットに関して、産婦人科と泌尿器科の患者検体を用いて多施設における臨床評価を実施したので、ここに報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

2002年2月から2003年7月にかけて産婦人科外来を受診した女性患者および妊婦、また泌尿器科外来を受診した男性患者のうち、未治療である者を対象とした。産婦人科受診者からは子宮頸管スワブ120検体、尿116検体、一方、泌尿器科受診者からは尿171検体、尿道スワブ28検体をそれぞれ採取し検討に用いた。

### 2. 比較対照キット

比較の対照としては、核酸増幅法としてPCR法を用いたアンプリコア<sup>®</sup> STD-1 クラミジアトラコマチスおよびアンプリコア<sup>®</sup> STD-1 ナイセリアゴノレア(ともにロシュ・ダイアグノスティクス株式会社。以下アンプリコア<sup>®</sup>クラミジア、アンプリコア<sup>®</sup>ゴノレアと略す)を用いた。また、ELISA法によるクラミジア抗原検出キットであるイデアPCEクラミジア(協和メテックス株式会社。以下イデアと略す)による測定も行った。

### 3. 検体採取

検体採取はすべて受診者の同意を得た上で実施した。尿検体は排尿後1時間以上経過してから、初尿40~50mlを採取した。そのうち2mlをCombo 2の専用搬送容器に分注して搬送試薬と混合し、またアンプリコア<sup>®</sup>用、イデア用にそれぞれ10mlずつ分注した。これらの検体は、検査までそれぞれのキット所定温度にて保存した。また、残りの尿は予備検体用として、-20℃にて凍結保存した。子宮頸管スワブおよび尿道スワブはそれぞれの専用採取器材を用いて採取を行い、検査までそれぞれのキット所定の温度にて保存した。なお、子宮頸管スワブはCombo 2用とアンプリコア<sup>®</sup>用に、それぞれ1本ずつ予備検体の採取を可能な施設では採取した。スワブ検体の採取は、採取の順番による偏りを防ぐため、各キット間で順不同に行った。

### 4. Combo 2 の測定原理

Combo 2では、米国 Gen-Probe 社が開発した3つの主要な技術を採用している<sup>9)</sup>。

#### ① Target Capture System (TCS)<sup>10)</sup>

標的遺伝子を磁性微粒子で特異的に捕獲し、残りの溶液を吸引除去する検体前処理技術。

② Transcription Mediated Amplification (TMA)<sup>11)</sup>

T7 プライマー、non-T7 プライマー、逆転写酵素により標的 1 本鎖 RNA から 2 本鎖 DNA を合成し、それを鋳型として T7 RNA ポリメラーゼにより標的 RNA を増幅する遺伝子増幅技術。

③ Dual Kinetic Assay (DKA)<sup>12)</sup>

標的とする遺伝子増幅産物を特異的に検出する Hybridization Protection Assay (HPA)<sup>13),14)</sup>の原理を基本とし、さらに 2 種類の発光特性の異なる発光基質 (アクリジニウムエステル) を、2 種類それぞれの標的遺伝子に相補的な配列に標識したプローブを用いて検出を行う 2 種遺伝子同時検出技術。

なお、Combo 2 ではクラミジア 23s rRNA および淋菌 16s rRNA が標的として増幅され、増幅産物それぞれと相補的な配列を持つ標識プローブを用いて反応を行うことにより、クラミジアと淋菌の鑑別検出が可能となっている。

5. 再検査

Combo 2 とアンプリコア®との検査結果が一致しなかった検体に関しての解析として、Combo 2 について

は検査に使った残りの検体を用いて再検査を行い、予備検体がある場合はその検査も行った。アンプリコア®については予備検体がある場合は予備検体の検査を行い、予備検体が無い場合のみ検査の残りの検体を用いて再検査を行った。最初の検査結果と再検査、予備検体検査の結果を両キットについて比較し、不一致例に関する解析を行った。

成績

(1) 産婦人科

1. アンプリコア®との比較

子宮頸管スワブ 120 検体について Combo 2 とアンプリコア®との判定結果の比較を Table 1 に示した。クラミジアについては両キットとも陽性が 26 例、Combo 2 陽性・アンプリコア®陰性が 2 例、両キットとも陰性が 92 例であり、Combo 2 陰性・アンプリコア®陽性の結果はなかった。両キットにおける判定結果の一致率は 98.3%である。淋菌については両キットとも陽性が 9 例、Combo 2 陽性・アンプリコア®陰性が 2 例、Combo 2 陰性・アンプリコア®陽性が 2 例、両キットとも陰性が 107 例であった。両キットにおける判定結果の一致率は 96.7%である。判定結果の一致しなかった症例に対する解析結果を Table 2 に示した。クラミジアにおけ

Table 1 Comparison of APTIMA® Combo 2 with AMPLICOR® for the detection of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* in female endocervical swab specimens

<i>C. trachomatis</i>		AMPLICOR®		Total
		Positive	Negative	
APTIMA® Combo 2	Positive	26	2	28
	Negative	0	92	92
Total		26	94	120

<i>N. gonorrhoeae</i>		AMPLICOR®		Total
		Positive	Negative	
APTIMA® Combo 2	Positive	9	2	11
	Negative	2	107	109
Total		11	109	120

Concordance rate: *C. trachomatis*, 98.3%; *N. gonorrhoeae*, 96.7%

る2例中1例(No. 1)はCombo 2、アンプリコア®とも初回測定時と同じ判定結果となった。また1例(No. 2)はCombo 2が初回測定で陽性であったが再測定で陰性となり、初回測定時と異なる判定結果となった。淋菌における4例中1例(No. 5)はCombo 2、アンプリコア®とも初回測定時と同じ判定結果となった。また1例(No. 3)はアンプリコア®が初回測定で陰性であったが予備検体で陽性、1例(No. 6)はアンプリコア®が初回測定で陽性であったが再測定で陰性、1例(No. 4)はCombo 2が初回測定と再測定で陽性であったが予備検体で陰性となり、それぞれ初回測定時と異なる判定結果となった。

## 2. 子宮頸管スワブ検体と尿検体の比較

尿検体を採取できなかった4例を除いた116例に関して、Combo 2での測定における子宮頸管スワブ検体

と尿検体の判定結果の比較をTable 3に示した。クラミジアについては両検体種とも陽性が24例、スワブ検体のみ陽性・尿検体陰性が2例、両検体種とも陰性が90例であった。なお、スワブ検体陽性26例に対し、尿検体陽性は24例であった。淋菌については両検体種とも陽性が9例、スワブ検体のみ陽性・尿検体陰性が2例、両検体種とも陰性が105例であった。なお、スワブ検体陽性11例に対し、尿検体陽性は9例であった。また、クラミジア、淋菌ともに尿検体のみ陽性でスワブ検体陰性の検体は認められなかった。

## 3. 子宮頸管スワブ検体での試験結果に基づく感染の分類

子宮頸管スワブ検体について、Combo 2での測定結果に基づく感染状況の判定内訳をTable 4に示した。クラミジアまたは淋菌の陽性全36例中で、クラミジア

**Table 2** Analysis of discrepant results between APTIMA® Combo 2 and AMPLICOR® for the detection of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* in female endocervical swab specimens

No.	APTIMA® Combo 2				AMPLICOR®		
	Specimen*				Specimen*		
	Sample 1		Sample 2 <sup>3)</sup>	Sample 1		Sample 2 <sup>3)</sup>	
	First	Re-test <sup>1)</sup>		First	Re-test <sup>2)</sup>		
<i>C. trachomatis</i>	1	+	+	+	-	n.d.	-
	2	+	-	n.d. <sup>4)</sup>	-	-	n.d.
<i>N. gonorrhoeae</i>	3	+	+	+	-	n.d.	+
	4	+	+	-	-	n.d.	-
	5	-	-	-	+	n.d.	+
	6	-	-	n.d.	+	-	n.d.

\*Specimens were taken by specific sampling instruments of each kit. At least one sample (sample 1) is taken from patients for each kit in every clinical site. A portion of clinical sites could take two specimens (sample 1, 2) for each kit from same patient. Sample 1 was used for first test of each kit. Re-test of sample 1 and additional test using sample 2 were performed as confirmation of discrepant results of each kit.

- 1) Sample 1 was re-tested in all cases.
- 2) Re-testing of sample 1 was done only when two samples couldn't be taken from same patient.
- 3) Additional assay using sample 2 was done when two samples could be taken from the same patient.
- 4) Not done