

Fig. 25 尖圭コンジローマ感染症10万人・年対罹患率
(2002年度：13歳～22歳)

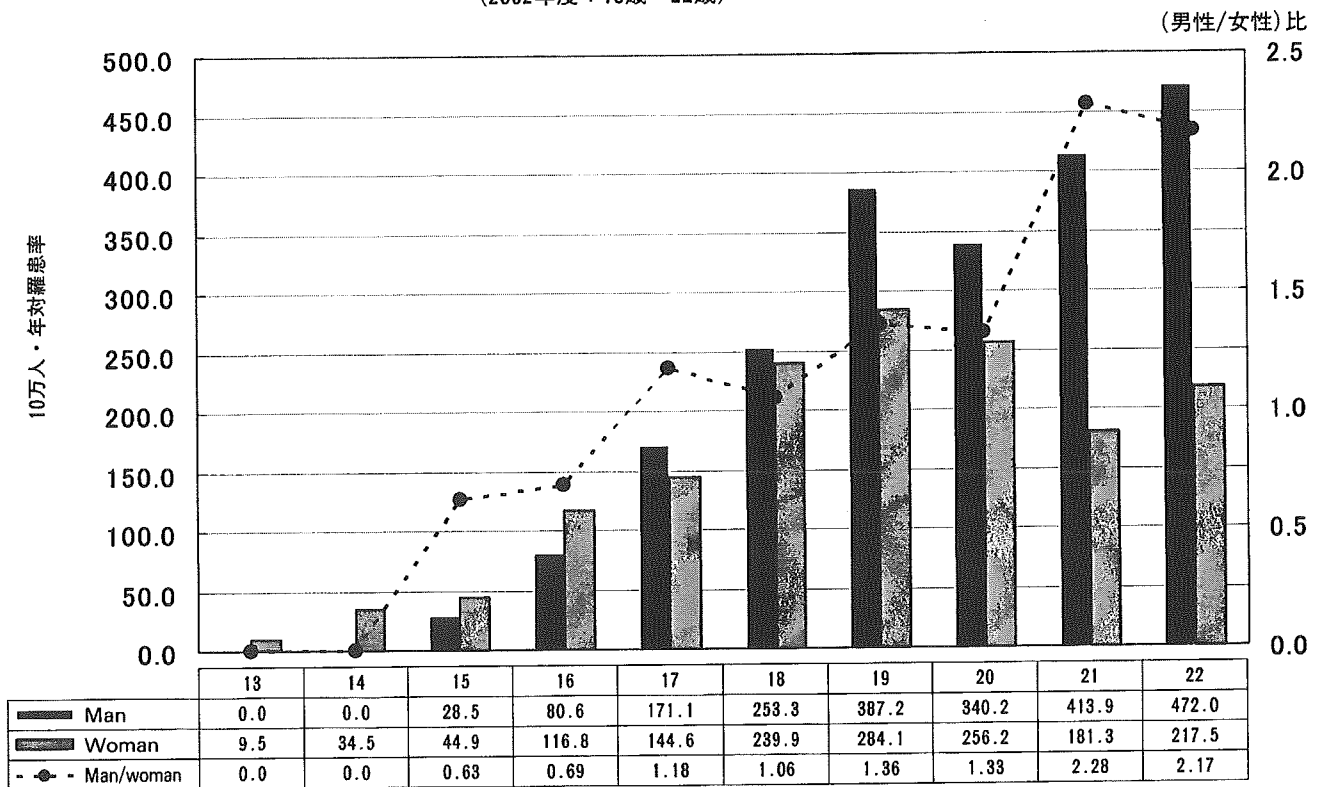


Fig. 26 淋菌感染症10万人・年対罹患率
(2002年度：13歳～22歳)

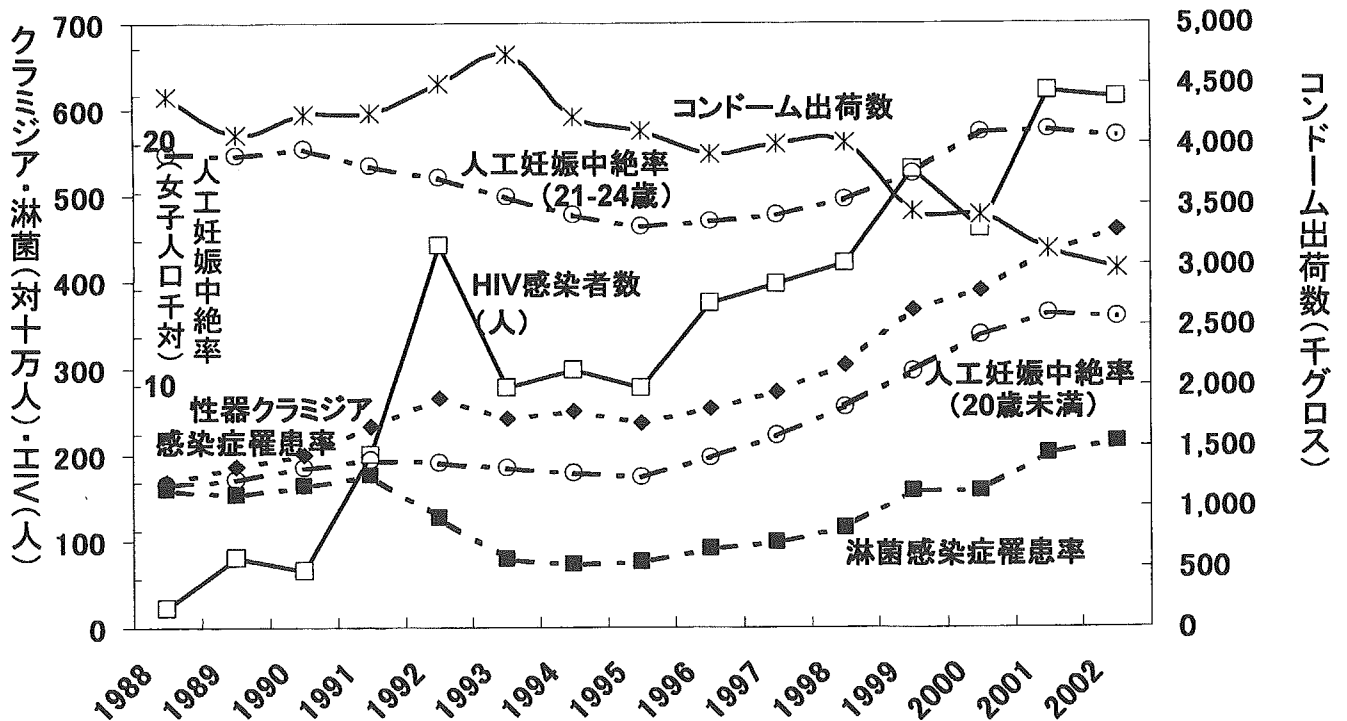
それは取りも直さず、同じように広がりつつあると恐れられている HIV 感染に対しても無防備であることを意味している。国際的にも従来の STD に感染している炎症性病変をもつ性器局所は 3~5 倍も HIV に易感染性が高くなっているとされている。わが国の若者達は HIV 感染に対し、無防備及び易感染性という、2 重にも感染の危険性が高くなっている訳である。

ところが、その HIV 感染は近隣の中国ですでに 100 万人、2010 年には 1000~2000 万人にも達するとされている。それがわが国との盛んな人事交流の流れの中で、上述の STD 流行の場に密かに侵入しつつあると言ってよい。事実、昨年の東京都での報告では毎日 1 人の HIV 感染例が検出されているとされている。しかもその裏には何倍かの検査を受けていない latent 感染例がいる訳であるから、この STD への警戒心のない無防備の若者の間に、HIV がひろく侵入してくる可能性は極めて高いはずである。

事実 Fig. 27 に見られるように、わが国の HIV 感染例数は、図中に示したクラミジアや淋菌の感染率の上昇率

と同じペースで増加していることが明らかになっている。その様な従来の STD、また STD としての HIV 感染が同じ様なペースで上昇していることはこれら HIV を含めた STD 全体に対する警戒心が人々の意識の中に殆どないことを示していると言える。

それを端的に示しているのが Fig. 27 中のコンドーム出荷率が最近急激に下降していることであろう。それに反比例する様に HIV 及び従来の STD が増加していると言える。要するに、HIV に感染したらどの様なことになるか、殆ど意識しないか、危機感や警戒心を持っていないか、を強く示している。HIV 感染を心配しないということが如何に無知大胆であるかは改めて述べるまでもないが、平然とコンドームなしの活発な性生活が広く行なわれていることは、正にテロを他国の話とのんびり茶飲み話をしているに等しい。平和呆けと表現してよい状況にわが国はあるとも言える。現在の治療薬では治癒し得ない HIV 感染を恐いと言ってはいけないという風潮が今も人権問題とからませて強いことが問題と言える。わが国に HIV 感染大流行が起こらなければその



(HIV については厚労省エイズ発生動向年報、2003年、STD については熊本悦明、2003年、人工妊娠中絶率については衛生行政報告例、コンドーム出荷数は薬事工業生産動態統計による)

Fig. 27 人工妊娠中絶率・HIV 感染者数・性器クラミジア・淋菌感染症罹患率とコンドーム出荷数の年次推移

風潮をおさえることが出来ないのであろうか？

今やコンドームによる感染予防の啓蒙が最も望まれている状況の中で、コンドーム使用率がどんどん下がり、またそれに反比例して STD/HIV が上昇してくるということは、公衆衛生的大きな問題点と言える。

そのため国としては下記の様な厚生労働省告示を平成 11～12 年(1999～2000 年)にかけて、あえて発令している。重要な問題なので、そのまま転記すると、次の A、B の如き内容である。

《A》 後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針 (平成 11 年 10 月 4 日、厚生省告示第 217 号)

第二 発生の予防及び蔓延防止

(三) 性感染症対策との連携

現状では、最大の感染経路が性的接触であること、性感染症の罹患と HIV 感染の関係が深いこと等から、予防及び医療の両面において、性感染症対策と HIV 感染対策との連携を図ることが重要である。したがって、別途作成される性感染症に関する特定感染症予防指針に基づき行なわれる施策と HIV 感染対策とを連携して、対策を進めていくことが必要である。具体的には、低用量経口避妊薬が承認されたことに伴い、性感染症の感染予防対策としてコンドームの適切な使用を含めた性感染症の予防のための正しい知識の普及等が挙げられる。

《B》 性感染症に関する特定感染症予防指針 (平成 12 年 2 月 2 日、厚生省告示第 15 号)

第二 発生の予防及び蔓延の防止

(二) 予防方法としてのコンドーム使用の推奨

コンドームは、一般的には避妊のためにのみ用いるものと考えられることが多いが、パートナー(性的接触の相手をいう。以下同じ)が性感染症に感染しているかどうか分からない場合の性行為においては、双方にとって、極めて有効な、かつ、第一に選択されるべき性感染症の予防方法である。国及び都道府県等は、性感染症に罹患した場合の症状や後遺症、発生動向等の性感染症の危険性についての情報だけではなく、コンドームに係る情報も普及啓蒙の中軸として提供して

いくことが重要であり、コンドームの製造業者にも協力を求めるべきである。また、普及啓蒙の対象者の実情に応じて、コンドームの正しい使用の方法や使用に関するパートナー間の相互理解の必要性等を適切に情報提供していくことが重要である。

なお、普及啓蒙は、後天性免疫不全症候群対策との連携が有効であり、両者の重複感染の危険性を指摘すること、両者の専門家による手引書を作成すること等を行なうことが重要である。

これらの厚生労働省告示は、1998 年の感染症新法発令当時、公衆衛生審議会でも HIV 感染や性感染症予防の必要性がかなり論議されたことによるもので、その結論として感染症新法と併せてこの様な公式の告示として発令されている。この内容にみられる様に公衆衛生的立場からみて、コンドーム使用啓蒙教育の重要性は改めて説明するまでもないところである。

ところが、前述の様にわが国のコンドーム出荷量は逆に、この告示にも拘らず、最近急激に減少していることは、何たる事態かということになる。

現在最も手ごわい“性感染症としての HIV 感染”への最善の対応としては、コンドーム使用の徹底的な普及以外にない状況の中で、発令されている厚生労働省告示の意味を市民が充分認知する必要がある。

ところが、それを広く一般市民の認識理解を高めるために教育啓蒙指導すべき立場にある医学・厚生行政学校教育、さらにジャーナリズムの関係者が、それぞれの立場に立ってより積極的に活動すべき責務が課せられているという認識が薄いのではないだろうか。それがこの Fig. 27 の様なデータに示される結果になって現れてきていると言ってよい。

この様に性感染症に対する社会現象としての危機感喪失の風潮に如何に歯止めをかけるかは、わが国市民の、ことに若者の性の健康を守る上での重大な課題といえよう。SARS や鳥のインフルエンザであの騒ぎをするなら、エイズ/性感染症問題では何十倍もの大騒ぎと啓蒙活動をすることが求められているのではなからうか？

B. 高校生に対する性教育

そのコンドームの正しい啓蒙指導教育の原点はやはり学校教育にあると言える。家庭での教育も必須であるこ

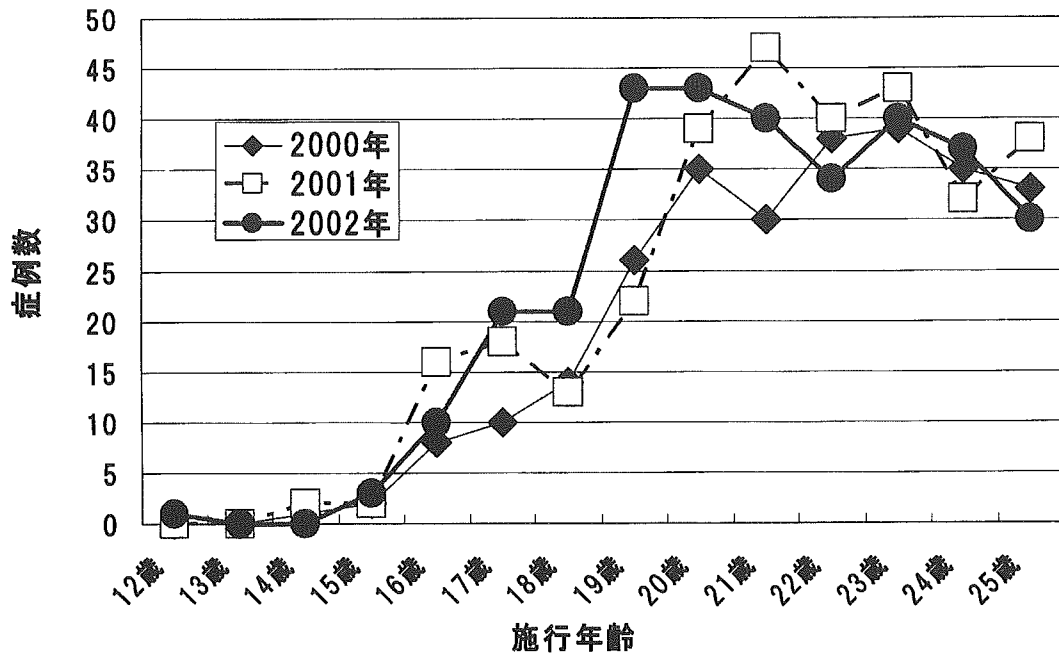


Fig. 28 人口妊娠中絶症例数年次推移一年齢別検討
(札幌東豊病院)

とは言うまでもないが、現状では具体的実行は一般的には困難と言わざるを得ず、集団的な教育指導の可能な学校での性教育での普及が一義的な選択とならざるを得ない。

学校での性教育を中心に、医学や厚生行政の関係者が中心となって、正しいコンドームの具体的な使用法の積極的な啓発指導が行なわれねば事態の改善は望めないところであろう。ことに、性生活の活発化が高校時代に成人並にまで上昇し、しかもそれにつれて性感染症罹患率も急上昇する現実からみて、少なくとも高校1年生を中心に積極的な指導が必須ではなからうか。

性感染症の罹患のみでなく、Fig. 28に示される様に、10歳代後半の性感染症罹患率同様、“望まざる妊娠”に対する人工妊娠中絶”施行も急増している。10歳代を1歳刻みで図の様に詳しく検討すると、当然のことながらほぼ性感染症の足並みを整える様に、高校時代に急上昇している。

この様な幾つかの具体的な事実も踏まえて、失敗のないコンドーム使用の啓発指導の必要性が理解されねばならないところである。ことにこの若者での人工妊娠中絶率の上昇カーブが、Fig. 27にみられる様に HIVや他のSTD とほぼ同じペースで上昇していることは、大きな問

題を示唆していると言ってよい。

ところが現実の10歳代への性教育現場では、“寝ている子を起こす様なコンドーム教育は適応でない”という反発がいまだにかなり強い。しかも保健指導担当の教職員や養護教員では、それをすべてカバーする啓蒙・教育に必要な知識は必ずしも充分でないことが殆どである。そのため医学界や厚生行政関連の組織を挙げて、この点につき教育界への協力態勢を創り、“性の健康を自ら守る”、実のある性教育として具体的なコンドーム使用啓発に積極的に参加指導を行なわれねばならないといえよう。

C. 性感染症への偏見の是正

学校教育における性教育のあり方が現在色々な所で論議されている。ここでその問題に深入りする紙面の余裕はないが、現実には高校3年生の性実態調査で5~7割は性経験を持っていて、しかも、最近の日本青少年研究所の調査では、結婚するまで性経験を持つべきでないという意見がわずが男11.4%、女6.3%（アメリカでさえ男16.2%、女21.8%）という現実なのである。その事実から考えれば、具体的な性教育の実施が必須であることが理解されよう。

特に注目すべきは、その日本青少年研究所が調査で比

較検討した中国、韓国、さらに性の先進国と言われるアメリカでさえもその抑制意識をもつ若者の割合の方が高率なのに、わが国のみが、ことに女子の方が、いわゆる“純潔の必要なし”という意見が高いという結果である。これ程までに、わが国の性の自由化・多様化への志向が女子高校生レベルまで浸透してしまっているのである。そのような性の自由化・多様化の社会的風潮を背景に、今回のSTD疫学調査 data が明示する10歳代後半の若者のSTD罹患率の急上昇があるといえる。例えばクラミジア感染罹患率は、無症候性感染が感染例の5割に上るとされていることを考慮すると、女子の場合無症候感染も含めての推定では、女子の15歳1.2% (1人/83人)、16歳3.6% (1人/28人)、17歳4.6% (1人/22人)、18歳6.3% (1人/16人)となる。しかもそれは、性経験者有無に拘らずの推定値であり、性経験のある者のみでは当然より高い罹患率となる。

現在望まざる妊娠の人工妊娠中絶が約100人に1人、クラミジア感染は性経験のある者で10人に1人という割合でみられる。この現実は今や無視し得ない所まで来ている。性教育というのが、現状と考えていい。ことに自らの性の健康を守るためのコンドームの正しい使用の啓蒙教育が強く求められている、と言わざるを得ない。

まとめ

この全国的な詳細な性感染症疫学調査は、1998年以来、この2002年までの5年間に亘り、全国的なSTD疫学調査を、各地方からモデル県として1県(北海道、岩手、茨城、愛知、兵庫、広島、徳島、福岡)、さらに人口密集地区代表の大阪府を加えて、9モデル県で実施した(徳島は1999年から、大阪府は2001年から参加)。

毎年6月及び11月期に各県の産婦人科・泌尿器科・皮膚科・性病科の各医師会の全面的な協力により、80~83%に上る高率という調査回収率により、その期間に受診したSTD症例の調査が行えた年間全STD症例の約19分の1を把握している。そしてそれぞれの疾患の10万人年対罹患率を統計学に推定算出し得たし、また年次推移も示し得た。

厚生労働省・国立感染症情報センターがまとめている定点報告の単なる性感染症動向調査では明らかにし得なかった正確な性別・年齢別の各種STDの10万人・年対

罹患率をわれわれは推定算出している。その点われわれの現研究としての全国的な性感染症疫学調査はわが国における具体的な性感染症疫学調査として極めて有意義なものであったと言える。

この調査も本年度で、予算の関係上中止せざるを得なくなったことは残念であるが、この調査から得た色々な公衆衛生学上の示唆は計り知れないものがある。ことにこれから予想されるHIV感染流行を予防のための啓蒙に、非常に参考になる重要な基礎的資料となったと信じている。

この疫学調査研究を終えるにあたり、この5年間にわたり積極的に本調査研究にご協力いただいた関係者各位及び各モデル県の医師会のメンバーの方々に、班研究メンバー一同、心からの謝意を表させていただきます。

文献

- 1) 熊本悦明ほか：本邦における性感染症流行の実態調査(疾患・年齢別、10万人・年対罹患率)：1998年報告。日性感染症会誌，10：40-60，1999。
- 2) 熊本悦明ほか：日本における性感染症(STD)流行の実態調査—1999年度のSTD・センチネルサーベイランス報告。日性感染症会誌，11：72-103，2000。
- 3) 熊本悦明ほか：本邦における性感染症流行の実態調査—2000年度のSTD・センチネルサーベイランス報告。日性感染症会誌，12：32-67，2001。
- 4) 熊本悦明ほか：日本における性感染症サーベイランス—2001年度調査報告—。日性感染症会誌，13：147-167，2002。
- 5) 熊本悦明ほか：STD control—STD流行をどうするか？この性感染症流行の現状を直視してほしい。日性感染症会誌，13：1-20，2002。
- 6) 熊本悦明ほか：日本における性感染症の流行—若い女性を中心としたクラミジア感染症大流行の実態—。総合臨床，50：2636-2685，2001。
- 7) 熊本悦明：女性優位のSTD時代—STDの最近の動向。臨床婦人科産科，55：10-18，2001。
- 8) 熊本悦明：エイズ/性感染症をめぐる問題点。JOMF：海外医療，30：4-16，2003。
- 9) 熊本悦明：この性感染症大流行を信頼してよいだろうか？臨床病理，120：9-24，2004。

ORIGINAL ARTICLE

Intetsu Kobayashi · Akiko Kanayama · Takeshi Saika
Minoru Nishida · Hiroshi Nakayama
Masatoshi Tanaka · Seiji Naito

Tendency toward increase in the frequency of isolation of β -lactamase-nonproducing *Neisseria gonorrhoeae* exhibiting penicillin resistance, and recent emergence of multidrug-resistant isolates in Japan

Received: September 24, 2002 / Accepted: December 11, 2002

Abstract Six hundred and ninety-nine strains of *Neisseria gonorrhoeae* were examined by the agar dilution method according to the M7-A5 guidelines established by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) determine to their β -lactamase production and susceptibility to penicillin G, cefixime, ceftriaxone, tetracycline, spectinomycin, ciprofloxacin, and azithromycin. The frequency of isolation of penicillinase-producing *N. gonorrhoeae* decreased gradually, from 7.3% of the test isolates (55 isolates) in 1995 to about 1% in 1998 and 1999. In contrast, while β -lactamase-nonproducing *N. gonorrhoeae* exhibiting chromosomally mediated penicillin G resistance were not isolated from clinical specimens in 1995, the incidence of isolation of such resistant strains increased markedly, to 8.2% of 159 isolates, in 1997 and 14.9% of 242 isolates in 1999. The incidence of the isolation of tetracycline-resistant strains also increased between 1996 (none detected) and 1998–1999 (each 7%–8%), and a tendency towards an increase in the frequency of isolates of ciprofloxacin-resistant strains was also observed between 1995 (9.8%) and from 1997 to 1999 (more than 20%). There were no isolates resistant to any two antibiotics among penicillin G, tetracycline, and ciprofloxacin until 1997, but, in subsequent surveys in recent years, multidrug-resistant

isolates (resistant to penicillin G, tetracycline, and ciprofloxacin) were detected in 1999.

Key words β -Lactamase-nonproducing *Neisseria gonorrhoeae* · Multidrug resistance · Chromosomally mediated resistance

Introduction

The incidence of gonorrhoea has been in steady long term decline, not only in Japan but also in many Western countries. However, since the mid-1990s, an increase in incidence has again been noted in Japan.¹ In spite of the overall decline in the number of patients with gonorrhoea, the prevalence of isolates resistant to antibiotics has steadily increased, both in Japan and in Western countries.^{2,3} Recent in-vitro surveillance data on populations of gonococcal strains and their antimicrobial resistance spectra show that the temporal and geographic distribution of resistant phenotypes varies.^{4–6} In particular, attention has been focused on the increasing emergence of isolates resistant to the antibiotics used for single oral-dose therapy in cases of uncomplicated gonorrhoea, such as penicillin and fluoroquinolones,^{7–9} which are considered the therapeutic drugs of first choice worldwide. The frequency of isolation of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG, exhibiting plasmid-mediated penicillin resistance) began to increase markedly in the early 1980s, and reached about 10% in Japan and Western countries.^{10–14} However, in the 1990s, the frequency of isolation of PPNG gradually decreased to 1% or less. Nonetheless, an increase in the prevalence of β -lactamase-nonproducing penicillin-resistant isolates in the past decade was confirmed in the present study.

We designed a study to evaluate the susceptibility of β -lactamase-nonproducing *N. gonorrhoeae*, isolated in Fukuoka City in Japan between 1995 and 1999, to the primary therapeutic drugs used for uncomplicated gonorrhoea.

I. Kobayashi (✉) · A. Kanayama · T. Saika · M. Nishida
Chemotherapy Division, Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical
Laboratories, Inc., 3-30-1 Shimura, Itabashi-ku, Tokyo 174-8555,
Japan
Tel. +81-3-5994-2334; Fax +81-3-5994-2939
e-mail: mbc-ka@sa2.so-net.ne.jp

H. Nakayama
Nakayama Urologic Clinic, Fukuoka, Japan

M. Tanaka · S. Naito
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University,
Fukuoka, Japan

Subjects, materials, and methods

Gonococcal isolates

A total of 699 strains of *N. gonorrhoeae* were isolated from different male patients with gonococcal urethritis seen at a sexually transmitted disease clinic in Fukuoka City, Japan. A total of 55, 61, 163, 174, and 246 isolates were detected each year, respectively, from 1995 to 1999. In the present study, the specimens were obtained from patients prior to the administration of any antibiotic, and repeat isolates from the same patients were not included in the study.

Isolation and identification

The specimens were directly streaked onto Thayer-Martin Selective Agar (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA) and incubated at 35°C for 48h in a 5% CO₂ atmosphere. For identification, more than four colonies grown on the cultured agar that were suspected to be *N. gonorrhoeae* were selected. The organisms were identified by Gram staining, and oxidase and catalase tests. The isolates grown on Chocolate II agar (Becton Dickinson) were further confirmed to be *N. gonorrhoeae*, using the Gonocheck-II Kit (EY Laboratories, San Mateo, CA, USA). All the *N. gonorrhoeae* isolates were maintained at -80°C¹⁵ until further testing.

Antibiotics

The following antibiotics were used; penicillin G (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA), cefixime (Fujisawa Pharmaceutical, Osaka, Japan), ceftriaxone (Roche Pharmaceuticals, Tokyo, Japan), tetracycline (Wyeth Lederle, Tokyo, Japan), spectinomycin (Sigma Chemical), ciprofloxacin (Bayer Yakuhin, Osaka, Japan), and azithromycin (Pfizer Pharmaceuticals, Tokyo, Japan).

Antimicrobial susceptibility testing

The antimicrobial susceptibility of the *N. gonorrhoeae* isolates was determined by the agar dilution method according

to the M7-A5 guidelines¹⁶ established by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). GC Agar Base (Becton Dickinson), containing 1% defined growth supplement (1.1g L-cystine, 0.03g guanine HCl, 3mg thiamine HCl, 13mg *p*-aminobenzoic acid, 0.01g cyanocobalamin, 0.1g cocarboxylase, 0.25g nicotinamide adenine dinucleotide [NAD], 1.0g adenine, 10g L-glutamine, 100g glucose, 0.02g ferric nitrate [in 1000ml H₂O]) and serial twofold dilutions of the test antibiotics, was inoculated with 10⁴ CFU/spot of each isolate, using a multipoint inoculator (Sakuma Seisakusho, Tokyo, Japan). After incubation of the cultures at 35°C for 20h in a 5% CO₂ atmosphere, the minimum inhibitory concentration (MIC) was defined as the lowest concentration of the antibiotic which completely inhibited bacterial growth.

β-Lactamase production

β-Lactamase production of the *N. gonorrhoeae* isolates was tested using chromogenic cephalosporins (Nitrocefzin; Oxoid, Basingstoke, UK).

Statistical analysis

Differences between two groups were examined for statistical significance using the χ^2 test. A *P* value of less than 0.05 denoted the presence of a statistically significant difference.

Results

PPNG isolates accounted for 7.3% of the total number of tested isolates in 1995, whereas the prevalence of these isolates gradually decreased to about 1% in 1998 and 1999. These differences were statistically significant (*P* < 0.005 for 1998 and *P* < 0.05 for 1999; Table 1). The antimicrobial susceptibility of β-lactamase-nonproducing isolates of *N. gonorrhoeae* detected each year is shown in Table 2. No apparent changes in the MIC₅₀, MIC₉₀, or MIC range of penicillin G for the isolates were observed for the tested isolates; however, the MIC₉₀ of cefixime increased (from 0.06 to 0.25 μg/ml), and the upper limit of the MIC range for

Table 1. Frequency of isolation of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) clinically from 1995 to 1999

Year	Total no. of isolates	PPNG	
		No. of isolates	Percentage
1995	55	4	7.3
1996	61	3	4.9
1997	163	4	2.5
1998	174	1	0.6
1999	246	4	1.6

NS, Not significant

Table 2. MICs of various antibiotics for β -lactamase-nonproducing isolates of *N. gonorrhoeae*

Year (no. of isolates)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																				
	Penicillin G		Cefixime		Ceftriaxone		Tetracycline		Spectinomycin		Ciprofloxacin		Azithromycin								
	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%							
1995 (51)	0.25	1	0.03-1	0.008	0.06	$\leq 0.001-0.06$	0.015	0.06	0.002-0.12	0.5	1	0.06-1	8	8	4-16	0.12	0.25	0.004-16	0.06	0.12	0.03-0.12
1996 (58)	0.06	1	0.015-2	0.008	0.06	$\leq 0.001-0.12$	0.002	0.06	$\leq 0.001-0.06$	0.12	1	0.06-1	8	16	4-16	0.015	1	0.004-8	0.06	0.12	0.015-0.25
1997 (159)	0.12	1	0.03-4	0.015	0.12	$\leq 0.001-0.5$	0.004	0.06	$\leq 0.001-0.12$	0.12	1	0.06-2	8	16	4-16	0.03	4	0.002-16	0.12	0.25	0.015-0.5
1998 (173)	0.5	1	0.03-2	0.015	0.12	0.002-0.5	0.015	0.12	$\leq 0.001-0.12$	0.5	1	0.06-2	8	16	4-16	0.12	8	0.002-16	0.12 ^a	0.5	0.015-1
1999 (242)	0.25	2	0.008-4	0.015	0.25	$\leq 0.001-0.5$	0.008	0.06	$\leq 0.001-0.12$	0.5	1	0.03-2	8	8	2-16	0.12	8	$\leq 0.001-16$	0.12	0.5	0.015-0.5

MIC, Minimum inhibitory concentration

^aSeventy-two isolates

cefixime shifted from 0.06 to 0.5 $\mu\text{g/ml}$ between 1995 and 1999. Similarly, the susceptibility of the gonococcal isolates to azithromycin decreased slightly for the isolates of the later years. Little or no change in the susceptibility of the isolates to ceftriaxone, tetracycline, and spectinomycin was observed from 1995 to 1999. On the contrary, the number of gonococcal isolates resistant to ciprofloxacin increased markedly between these years; the MIC₉₀ increased from 0.25 $\mu\text{g/ml}$ in 1995 to 8 $\mu\text{g/ml}$ in 1998 and 1999.

According to the susceptibility interpretative category of the NCCLS, the frequency of isolation of strains resistant to penicillin G, tetracycline, and ciprofloxacin in each year considered in the study is shown in Table 3. While β -lactamase-nonproducing penicillin G-resistant isolates (chromosomally mediated resistance to penicillin G; MIC, $\geq 2 \mu\text{g/ml}$) were not isolated in 1995, this type of resistance was found in 2 (3.4%) of the 58 isolates in 1996, and in more recent years, the prevalence of such resistant isolates increased markedly, as follows; 13 (8.2%) of 159 isolates in 1997, 14 (8.1%) of 173 isolates in 1998, and 36 (14.9%) of 242 isolates in 1999. Furthermore, while no tetracycline-resistant isolates (MIC, $\geq 2 \mu\text{g/ml}$) were detected until 1997, the prevalence of tetracycline-resistant isolates increased to about 7% to 8% of the test isolates in 1998 and 1999. Ciprofloxacin-resistant isolates (with an MIC of the antibiotic of $\geq 1 \mu\text{g/ml}$) accounted for 9.8% of the total test isolates in 1995, and the prevalence of isolates resistant to this antibiotic increased further, to more than 20% of the total number of clinical isolates tested since 1997. The results indicated a marked increase in the frequency of isolation of β -lactamase-nonproducing *N. gonorrhoeae* resistant to penicillin G, tetracycline, or ciprofloxacin in recent years. The frequency of isolation of organisms resistant to any two antibiotics among penicillin G, tetracycline, and ciprofloxacin from 1995 to 1999 is also shown in Table 3. No isolates resistant to two antibiotics were detected until 1997, when 5 isolates (3.1%) resistant to both penicillin G and ciprofloxacin were initially detected, while isolates resistant to penicillin G and tetracycline or tetracycline and ciprofloxacin were detected in 1998 at frequencies of 1.2% to 2.3%. Three types of isolates resistant to two antibiotics accounted for 3.3% to 4.5% of the 242 isolates in 1999. No multidrug-resistant isolates (resistant to penicillin G, tetracycline, and ciprofloxacin) were detected up to and including 1998; however, 2 isolates resistant to the all three antibiotics were detected among the 242 isolates in 1999.

Discussion

Recently, in the treatment of gonorrhea with antibiotics, attention has been focused on the emergence of gonococcal isolates showing decreased susceptibility to fluoroquinolones, which are used currently as the drugs of first choice for the treatment of uncomplicated gonorrhea in Japan and other countries.⁷⁻⁹ In the present study, the MIC₉₀ of ciprofloxacin in 1999 was found to have increased by up to 32 times as compared with the value in 1995, and treatment

Table 3. Comparative percentage of resistant strains of β -lactamase-nonproducing isolates of *N. gonorrhoeae*

Resistance pattern	Number of isolates (%)				
	1995 (n = 51)	1996 (n = 58)	1997 (n = 159)	1998 (n = 173)	1999 (n = 242)
Penicillin G ^a	0	2 (3.4)	13 (8.2)	14 (8.1)	36 (14.9)
Tetracycline ^b	0	0	1 (0.6)	13 (7.5)	20 (8.3)
Ciprofloxacin ^c	5 (9.8)	9 (15.5)	36 (22.6)	45 (26.0)	56 (23.1)
Penicillin G, tetracycline	0	0	0	2 (1.2)	8 (3.3)
Penicillin G, ciprofloxacin	0	0	5 (3.1)	4 (2.3)	10 (4.1)
Tetracycline, ciprofloxacin	0	0	0	4 (2.3)	11 (4.5)
Penicillin G, tetracycline, ciprofloxacin	0	0	0	0	2 (0.8)

^a Resistance to penicillin G (MIC, ≥ 2 μ g/ml)^b Resistance to tetracycline (MIC, ≥ 2 μ g/ml)^c Resistance to ciprofloxacin (MIC, ≥ 1 μ g/ml)

failure, probably due to the use of the drug in divided doses, was noted in some cases. On the contrary, only small numbers of gonococcal isolates showing such a decrease in susceptibility were detected in the United States, probably because the drug was commonly administered as a large single dose to patients with gonorrhoea there. The different dosage regimens used in the two countries may be responsible for the difference in the incidence of isolation of fluoroquinolone-resistant strains of *N. gonorrhoeae* in the two countries. Furthermore, a tendency toward a decrease in the susceptibility of gonococcal isolates to cefixime was observed in 1997. Cefixime is widely used for the treatment of various types of infections, including gonorrhoea; therefore, changes in the susceptibility of gonococcal isolates to cefixime should be continuously monitored. As for other changes in the antimicrobial susceptibility of *N. gonorrhoeae*, attention has been directed toward the decreased incidence of PPNG and the increased incidence of β -lactamase-nonproducing penicillin-resistant isolates. According to the Gonococcal Isolate Surveillance Project documented in the annual report – 1998, the prevalence of strains of *N. gonorrhoeae* exhibiting chromosomally mediated penicillin or tetracycline resistance has recently increased in the United States.³ In the present survey, there was a tendency towards an increase in the frequency of isolation of β -lactamase-nonproducing isolates exhibiting low-level resistance to either penicillin G or tetracycline, which was probably related to the increase in clinical isolates exhibiting chromosomally mediated resistance in Fukuoka City. This type of resistance to penicillins is the result of an additive effect of mutations at multiple loci,¹⁷ including *penA*, *mtr*, and *penB*, while plasmid-mediated resistance (high-level resistance) is due to PPNG encoding a TEM-1 type β -lactamase. *penA* induces decreased binding of penicillin to penicillin-binding protein (PBP) 2;¹⁸ *mtr* confers increased resistance to a range of hydrophilic and hydrophobic substances, including antibiotics;^{17–19} and *mtr* also induces increased expression of the MtrCDE efflux pump.^{19,20} *penB* confers resistance to penicillin and tetracycline and reduced susceptibility to fluoroquinolones.^{17,19}

In our study, the frequency of isolation of β -lactamase-nonproducing *N. gonorrhoeae* showing resistance to

penicillin G (MIC, ≥ 2 μ g/ml) increased, and approached about 8% in 1997 and 1998, and 14.9% in 1999. Similarly, β -lactamase-nonproducing isolates resistant to tetracycline accounted for 7.5% and 8.3% of the total isolates in 1998 and 1999. Ciprofloxacin-resistant isolates increased to more than 20% of the total isolates in 1997. These data were compatible with those in our previous study.⁶ It is possible that the increased emergence of *N. gonorrhoeae* isolates resistant to fluoroquinolones was chromosomally mediated, with mutations in the *gyrA* or *parC* gene, as a result of the more frequent usage of fluoroquinolones, rather than penicillin and tetracycline, for the treatment of the infection. The frequency of the clinical use of penicillin and tetracycline for the treatment of gonorrhoea has decreased, and the reason for the emergence of organisms exhibiting chromosomally mediated penicillin or tetracycline resistance in recent years has not yet been elucidated. On the other hand, Bhuiyan et al.²¹ reported that decreased susceptibility to ciprofloxacin was frequently observed among isolates exhibiting chromosomally mediated penicillin and tetracycline resistance; similar results in the United States and Thailand were reported by Fox et al.²² and Knapp et al.,²³ respectively. These results suggest that chromosomally mediated penicillin and tetracycline resistance, together with fluoroquinolone resistance, could be induced by the *mtr* and *penB* mutations in *N. gonorrhoeae*, although the factor inducing these mutations in *N. gonorrhoeae* remains to be elucidated. Chromosomally mediated penicillin and tetracycline resistance in *N. gonorrhoeae* isolates must be sequentially monitored, although fluoroquinolones are currently more widely used as the therapeutic drugs of first choice for uncomplicated gonorrhoea.²

References

1. Kumamoto Y, Tsukamoto T, Nishiya I, Akaza H, Noguchi M, Kamidono S, et al. Sexually transmitted disease surveillance in Japan (rate per 100 000/year by disease, age and gender: 1998). *Jpn J Sex Transm Dis* 1999;10:40–60.
2. Tanaka M, Takahashi K, Saika T, Kobayashi I, Ueno T, Kumazawa J. Development of fluoroquinolone resistance and mutations involving GyrA and ParC proteins among *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Japan. *J Urol* 1998;159:2215–9.

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

雑賀 威、伊与田貴子、金山明子、小林寅喆
尾上泰彦、中山 宏、田中正利、内藤誠二

淋菌性・非淋菌性尿道炎

作間俊治・田中正利

はじめに ■

尿道炎のうち淋菌 *Neisseria gonorrhoeae* によるものを淋菌性尿道炎と呼び、淋菌が検出されないものを非淋菌性尿道炎という。非淋菌性尿道炎の約半数はクラミジアトラコマチス *Chlamydia trachomatis* による。クラミジア以外ではマイコプラズマやウレアプラズマが原因だと考えられている。淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎は代表的な性感染症(STD)で、性感染症のなかで最も罹患率の高い疾患である¹⁾。鑑別点を表1に示す。一般に淋菌性尿道炎の方が症状は強く激烈である。

診断法 ■

尿道分泌物の性状から両者を鑑別できることが多い。尿道分泌物は淋菌性尿道炎では黄白色の膿性で多量であるが、非淋菌性尿道炎では漿液性で少量である(図1)。

尿道炎の診断には尿道分泌物または初尿(始めの尿)の細菌学的検査が重要である。尿道分泌物の塗抹標本のグラム染色にて白血球に貪食されたグラム陰性双球菌が認められれば淋菌感染症と診断できる(図2)。また、初尿の沈渣の顕微鏡検査にて多数の白血球とともに淋菌が検出できる。また、尿道分泌物を培養することにより淋菌が同定され薬剤感受性試験がなされる。非淋菌性尿道炎では、分泌物や初尿沈渣の顕微鏡検査において白血球は認められるが淋菌は検出されない。非淋菌性尿道炎ではクラミジア感染の有無について初尿を検体としてPCR法やLCR法といった遺伝子検査や高感度のEIA法であるIDEA PCE *Chlamydia* を用いて検査する。淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎は治療がかなり異なるので鑑別は重要である。また、淋菌性尿道炎にクラミジアの混合感染がしばしばみられるので、淋菌が検出さ

表1 淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎の比較

	淋菌性	非淋菌性
潜伏期間	2~7日	1~4週
発症	急激	緩徐
排尿痛	強い	軽微
尿道分泌物	黄白色膿性 多量	漿液性、粘性性 少量

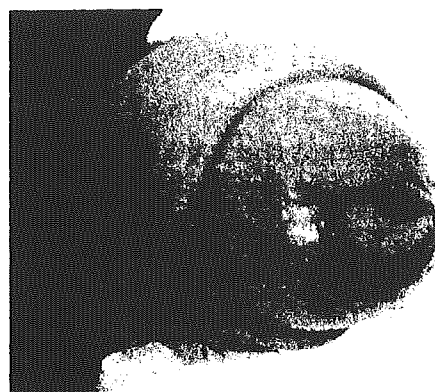


図1a 淋菌性尿道炎

淋菌性尿道炎では多量の黄白色膿性の尿道分泌物がみられる。激的な排尿痛を伴う。



図1b 非淋菌性尿道炎

非淋菌性尿道炎では尿道分泌物は少量で漿液性あるいは粘性性である。

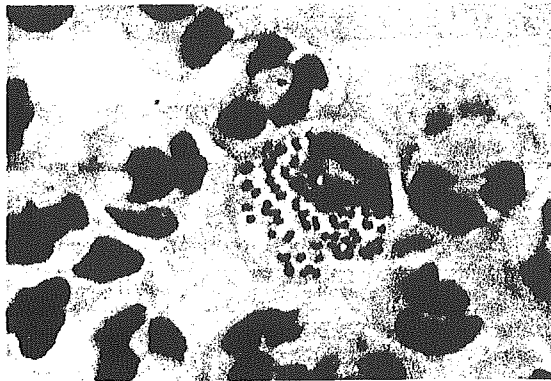


図2 淋菌性尿道炎の尿道分泌物(グラム染色)
尿道分泌物の顕微鏡検査にて、白血球のなかにグラム陰性双球菌が多数みられる。

れてもクラミジアに対する検査も必要である。また、淋菌についても感度の高いPCR法やLCR法などの遺伝子検査が有用なこともある。

なお、淋菌性尿道炎や非淋菌性尿道炎では、精巢上体炎や前立腺炎を併発しない限り発熱など全身症状はなく、血液検査でも特に異常はみられない。また、淋菌についての有用な血清学的検査はない。クラミジアについては血清の抗体検査は可能であるが、尿道炎の場合尿道分泌物や尿からクラミジア抗原や核酸の検出ができるので、抗体検査は不要である。

淋菌が淋菌感染症の患者の咽頭から男女ともかなりの頻度で検出されることが報告されている。オーラルセックスの一般化によるものと考えられている。咽頭の淋菌感染症は自覚症状および他覚所見に乏しいため、症状の乏しい淋菌性咽頭炎がオーラルセックスによって新たな感染源となって感染を広めていると推定されている。実際オーラルセックスのみで感染した男性の淋菌性尿道炎の急増が報告されている。咽頭の淋菌は咽頭のスワブを検体として培養法にて診断されるが、淋菌性咽頭炎は積極的に検査をしないと見逃してしまふ恐れがある。

クラミジアについても咽頭感染の合併の報告があり注意を要する。

淋菌性尿道炎の治療 ■

淋菌は薬剤耐性を獲得しやすい細菌である。ペニシリンをはじめとする抗生物質の開発により淋菌感染症の治療は従来に比べ非常に容易となったが、薬剤耐性の獲得が早いため、耐性菌の出現と蔓延には十分注意をして治療をする必要がある。

薬剤耐性のパターンはその地域での使用薬剤の頻度に影響される。わが国では、キノロン系薬剤がペニシリン耐性淋菌やテトラサイクリン耐性淋菌など薬剤耐性淋菌に対して強い抗菌力を持つことから淋菌感染症の第一選択薬剤として頻用され優れた臨床効果がみられていた。また、同時に合併することのあるクラミジア感染症に対してもキノロン系薬剤は効果があるので、尿道炎、子宮頸管炎に対して使いやすい薬剤となっていた。しかし、近年、キノロン耐性淋菌がわが国をはじめ東アジアを中心に急速に増加している^{2,3)}。このことが、わが国における淋菌感染症の急増にも関係していると考えられている。さらに最近では、経口セフェムおよびアズトレオナム(AZT, アザクタム)に耐性の淋菌が急激に増加して、治療失敗例が報告されている。経口セフェムではセフィキシム(CFIX, セフスパン)が最も優れていると考えられているが、セフィキシムが無効であった症例も報告されており注意を要する。セフォジジム(CDZM, ノイセフ, ケニセフ)は淋菌性尿道炎に対して現在わが国において保険適用のある薬剤のなかでは最も有効な薬剤となっている⁴⁾。また、わが国を含む東アジアでは欧米に比べ低用量の治療がなされていることが耐性菌の蔓延の原因の一つであると考えられている。耐性菌をこれ以上蔓延させないためには、不完全な治療を極力避ける必要がある。日本性感染症学会のガイドラインに示されたわが国で推奨される治療⁴⁾を表2に示す。このガイドラインは米国CDCのガイドライン⁵⁾(表3)とはかなり異なるがこれはわが国での淋菌の薬剤耐性パターンの違いと保険診療上の制限によるものである。淋菌が薬剤耐性を獲得しやすいという性質があるので、今後も耐性菌の蔓延状態の情報をもとに治療は変えていかなくてはならない。また、海外で感染したものはわが国と

耐性のパターンが異なることもあり、もし可能なら感染地での淋菌の薬剤耐性状況の情報を参考に治療されるべきである。淋菌感染症は早期に確実に治療されれば後遺症もなく完治されるが、不完全な治療がなされた場合、慢性化することもあり、感染源となり感染者の増加をもたらす。

淋菌感染症は性感染症ということからパートナーの検査と治療は必須である。特に子宮頸管炎や咽頭炎は無症状のことが多く自覚症状がなくとも検査や治療を勧めなければならない。

非淋菌性尿道炎の治療 ■

非淋菌性尿道炎のうち約半数はクラミジアによるものであるが、クラミジアは淋菌と異なり薬剤耐性の問題がない。また、クラミジアが検出できない非淋菌性非クラミジア性尿道炎も非淋菌性尿道炎とほぼ同様な治療がなされる。ただし、淋菌性尿道炎と異なり治療期間は1~2週間を要する。症状が軽微なので長期間の服薬コンプライアンスを保つことが重要な指導ポイントとなる。表4に日本性感染症学会のガイドラインに記載されている推奨治療を示す。米国ではアジスロマイシン1日1g内服も推奨されているがわが国ではまだ保険で認められていない。

治癒判定と予後 ■

適切な治療がなされれば数日で臨床症状の改善がみられる。淋菌性尿道炎の場合薬剤耐性の問題があり、治療後には7日以上以上の休薬期間をおいた後、淋菌陰性化の確認のために淋菌検出検査を行う。尿道炎が治癒すると自覚症状の消失とともに尿道分泌物の顕微鏡検査や初尿沈渣の顕微鏡検査にて白血球の消失がみられる。治療後も症状が持続する場合は尿道分泌物の顕微鏡検査や初尿沈渣の顕微鏡検査の再検査および培養法の再検査がなされる。

クラミジア性尿道炎では適切に治療された場合ほとんど治癒するが、確実な服薬がなされていないなど不完全治癒の可能性があるときは治療後3~4週間後にクラミジアの再検査が必要である。

淋菌性尿道炎も非淋菌性尿道炎もセックスパー

表2 淋菌性尿道炎の推奨治療例(日本性感染症学会)

a. スペクチノマイシン (SPCM, トロピシン)	筋注 2g 単回投与
b. セフォジジム (CDZM, ノイセフ, ケニセフ)	静注 1g 単回投与
c. セフィキシム (CFIX, セフスパン)	経口 200mg 1日2回3日間

表3 米国 CDC の淋菌性尿道炎に対する推奨治療

・セフィキシム(セフスパン)	400 mg	経口単回
・セフトリアキソン(ロセフィン)	125 mg	経口単回
・シプロフロキサシン*(シプロキサ)	500 mg	経口単回
・オフロキサシン*(タリビット)	400 mg	経口単回
・レボフロキサシン*(クラビット)	250 mg	経口単回
クラミジア感染の合併が否定できないときは下記を加える		
・アジスロマイシン	1 g	経口単回 または
・ドキシサイクリン	100 mg	1日2回, 経口, 7日間

*ニューキノロンはアジアや太平洋地域(ハワイを含む)では使用すべきではない。また、カリフォルニアやキノロン耐性株の増加している地域では勧められない。
注：保険適用の制限および淋菌の薬剤耐性パターンの違いからわが国ではこの推奨治療は勧められない。

表4 クラミジア性尿道炎の推奨治療例(日本性感染症学会)

a. クラリスロマイシン(CAM, クラリス, クラリシッド)	200 mg	1日2回, 経口, 7~14日間
b. ミノサイクリン(MINO, ミノマイシンなど)	100 mg	1日2回, 経口, 7~14日間
c. ドキシサイクリン(DOXY, ビブラマイシンなど)	100 mg	1日2回, 経口, 7~14日間
d. レボフロキサシン(LVFX, クラビット)	100 mg	1日3回, 経口, 7~14日間
e. トスフロキサシン(TFLX, オゼックス, トスキサシン)	150 mg	1日2回, 経口, 7~14日間

注：ドキシサイクリンの保険適用上の用法は初日1日200mg, その後1日1回100mg内服である。

トナーの検査治療は必須である。淋菌性尿道炎は潜伏期も短く感染源がはっきりすることが多いが、非淋菌性尿道炎では、潜伏期が長くまた症状

が軽微なためいつから感染していたかが不明なことも多い。そのためセックスパートナーの検査・治療が不十分になる場合が少なくない。そのため最近 60 日以内に性交渉を行った相手すべてに検査が行われるべきである。

文 献

- 1) 熊本悦明ほか：日本における性感染症(STD)流行の実態調査—2001年度のSTD・センチネル・サーベイランス報告。日本性感染症会誌 13：147-167, 2002
- 2) 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
- 3) 田中正利ほか：淋菌感染症の治療に関する臨床的および基礎的検討。西日本泌尿器科 64 : 324-337, 2002
- 4) 川名 尚：性感染症診断・治療ガイドライン 2002年版, 日本性感染症学会編, 東京, 2002
- 5) Centers of Disease Control and Prevention : 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MNMR 51(No.RR-6) : 30-42, 2002

近代的避妊法の歴史, 機序, 効果, 副作用, 問題点を詳しく解説!

避妊ガイドブック

避妊の医療と相談援助・性教育のために

監訳 我妻 堯 編訳 早乙女智子

A5判 400頁 定価(本体 4,600円+税)

好評発売中

- 日本でも 1999年に低用量ピルと銅附加IUD(子宮内避妊器具)が認可されたが, 本書は 1996年にアメリカで発行された「臨床避妊ガイド」(A Clinical Guide for Contraception, Second Edition)の翻訳本。
- 翻訳には「性と健康を考える女性専門家の会」の方々があたり, 日本との違い等については翻訳者による丁寧な脚注が付いている。
- 産褥期・思春期・高齢期の避妊, 不妊手術, 人工妊娠中絶についても詳述しており, 医療関係者はじめ家族計画や性教育に携わるすべての方におすすめの, 実地に役立つ分かりやすいガイドブック。



〒113-0033 東京都文京区本郷 7-2-7 ☎03(3813)5478・Fax03(3813)7241 文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp>

臨床と研究

顧問 奥村 恂 内野 誠 江藤 胤尚 奥田 誠也 那須 勝
 兼松 隆之 宮崎 澄雄 中島 康秀 愛甲 孝 瀧下 修一
 編輯 加地 正郎 藤島 正敏 杉町 圭藏 柏木征三郎 久保 千春 大石 了三

平成15年5月 5月 第80巻第5号
 May 2003 Vol. 80 No. 5

特集 多様化する性感染症

変貌する性行動	木原正博
性感染症の予防	松本哲朗
HIV感染症/AIDS—	
現状と予測	鎌倉光宏
最新の治療	岡慎一
性感染症—診断・治療—	
性器クラミジア感染症	野口昌良
尖形コンジローム	川島眞利
淋菌感染症	田中正利
軟性下疳	出口隆
STDとしての肝炎ウイルス	柏木征三郎
膣トリコモナス症	松田静治
細菌性膣症	菅生元康
性器カンジダ症	保田仁介
赤痢アメーバ症	竹内勤
疥癬とケジラミ症	瀬戸山充
非クラミジア性非淋菌性尿道炎	小野寺昭
梅毒	西川武二
わが国における性感染症の歴史	酒井シヅ

高血圧の治療—Q & A— 藤島正敏・柏木征三郎

臨床講義	胃切除後の食道癌	塩崎均
私の診療経験から	ヘリコバクター・ピロリ再除菌療法の在り方とその戦略	木村健
治療の実際	高齢者糖尿病の治療	横野浩剛
処方—私の考え方	C型慢性肝炎	田中史文
	かぜ患者における抗菌薬の使用	関野雅典
メディカルコラム	法医学からみた医療事故(5)	池田昭郎
青ページ	ウイルス肝炎：検診開始から1年	飯野四郎
赤ページ	言いたくないけど言っちゃおう(5)	杉町圭藏

(九州大学医学部内) 大道學館出版部 (福岡)

特集/多様化する性感染症

性感染症 - 診断・治療

淋菌感染症

作 間 俊 治* 田 中 正 利**

はじめに

淋菌感染症は淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による感染症で淋病または淋疾ともいう。以前は性病予防法により定められた性病の一つであったが、平成11年に施行された感染症新法では、梅毒、性器クラミジア感染症、性器ヘルペス、尖形コンジロームなどとともにより4群感染症に分類されている、性的接触で感染する性感染症 (STD) の代表的疾患である。臨床的には主に男性の尿道炎と女性の子宮頸管炎をおこす。

I. 病原菌と感染様式

淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) は1879年に Neisser によって発見された。腎形またはそら豆形のグラム陰性双球菌で、髄膜炎菌などとともにナイセリア属に属す。高温に対しても消毒薬に対しても抵抗力が弱い。抵抗力の弱い細菌なので、自然界には存在せず、淋菌感染症患者のみに生息する。

淋菌は抵抗力が弱いので、間接伝染は少なく、ほとんどが性交あるいは性交類似の行為による直接感染である。感染している女性から男性へ感染する危険率は約20%で、男から女へは女から男へよりも感染しやすいといわれている¹⁾。また近年、オーラルセックスの一般化により、咽頭の感染が増加している²⁾。咽頭の感染は症状が軽微なことが多く、咽頭の淋菌がオーラルセックスによって性器の感染を引き起こすこととなる。また、産道感染から新生児に結膜炎をおこすこともある。

II. 統計

淋菌感染症は主に発展途上国に蔓延している。わが国の厚生労働省性感染症センチネル・サーベ

イランス研究班の2001年の調査³⁾では、10万人・年対罹患率は男が162、女が45.6、男女合わせて103で、全国では年間12万9千人(男9万9千人、女2万9千人)以上の感染例があると推定されている。これは性感染症の中では、クラミジア性尿道炎・子宮頸管炎と非淋菌性非クラミジア性尿道炎・子宮頸管炎とについて3番目に頻度が高く、また全性感染症の約16%にあたる。世界的にみれば、淋菌感染症はクラミジア感染症に次いで症例数の多い細菌性性感染症であり、また他の性感染症と同様に、サハラ以南のアフリカと南アジア、東南アジアに多く、1年間千人当たり60から30症例の発症率である。わが国の罹患率はそれに比べると非常に低いほうであるが、最近2年間で男性で約30%、女性で約90%の増加をみている。男性については風俗女性とのオーラルセックスのみによる性風俗産業の増加が一因と考えられている。

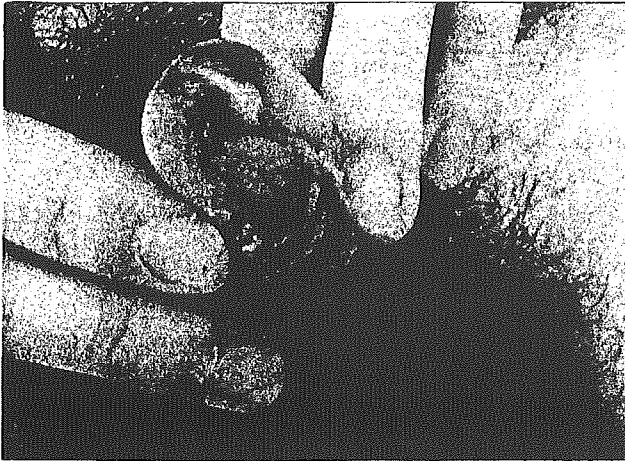
III. 症状と検査

1. 男性の淋菌感染症

男性の淋菌感染は通常急性尿道炎として発症する。2日から7日の潜伏期の後、突然に排尿痛および外尿道口よりの排膿(膿性分泌物)を生じる(図1)。診断は容易で、尿道分泌物を直接塗抹して鏡検することにより白血球に貪食されたグラム陰性双球菌が認められれば淋菌感染症と診断できる(図2)。また、初尿(出始めの尿)の沈渣の顕微鏡検査にて多数の白血球とともに淋菌が検出できる。メチレンブルーによる単染色でも淋菌は発見できるが、他のグラム陽性球菌と鑑別するためにはグラム染色を行うことが望ましい。また、尿道分泌物を培養することにより淋菌が同定でき薬剤感受性試験もできる。淋菌は温度変化や乾燥などに抵抗力が弱いので、検体は採取後直ちに培地に接種する必要がある。培養には、ヘモグロビン入りの培地を利用する。一般培地としてはチヨ

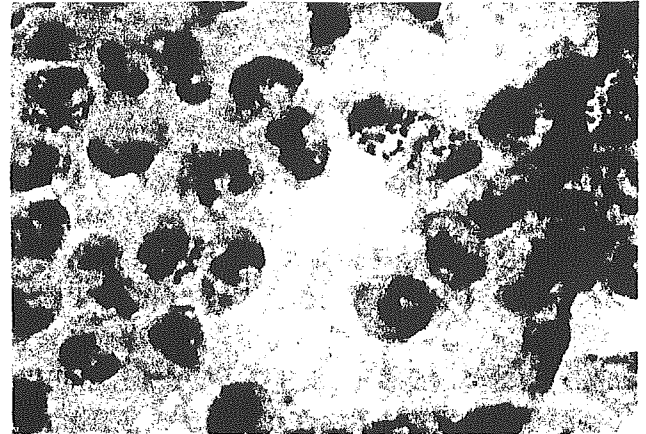
*新小倉病院泌尿器科 医長

**九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野 助教授
(現 福岡大学医学部泌尿器科 教授)



淋菌性尿道炎では多量の黄白色膿性の尿道分泌物がみられる。激烈な排尿痛を伴う。

図 1 淋菌性尿道炎



尿道分泌物の顕微鏡検査にて、白血球の中にグラム陰性双球菌が多数みられる。

図 2 淋菌性尿道炎の尿道分泌物 (グラム染色)

コレート寒天培地, GC 培地などが, 選択培地としては Thayer-Martin 培地などがある。培養には適度の温度 (35~37℃), 炭酸ガス (3~10%), 湿度が必要である。

また, 淋菌感染症の15から30%にクラミジア・トラコマチス (クラミジア) 感染症を合併するといわれているので, クラミジアの混合感染を検索するためクラミジアに対する検査 (通常は PCR 法や LCR 法といった遺伝子検査や高感度の EIA 法である IDEA PCE Chlamydia など) がなされる⁴⁾。淋菌感染症に用いられる抗菌薬はクラミジアに対して無効であり, 合併症例に淋菌に対する治療のみを行った場合クラミジア感染症が残存してしまう恐れがある。

淋菌感染症は治療が不十分だった場合慢性化することがあり, 飲酒や性交などで症状が再燃するが, 慢性化した尿道炎においては尿道分泌物の検鏡において淋菌が検出できないこともあるので感度の高い PCR 法や LCR 法などの遺伝子検査が有用である⁴⁾。なお, 淋菌性尿道炎では発熱など全身症状はなく, 血液検査でも特に異常は見られないが, 治療が遅れ精巣上体炎を起こした場合は発熱など全身症状を伴う。

表 1 淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎の比較

	淋菌性	非淋菌性
潜伏期間	2~7日	1~4週
発症	急激	緩徐
排尿痛	強い	軽微
分泌物	黄白色膿性 多量	漿液性, 粘液性 少量

淋菌についての有用な血清学的検査は存在しない。鑑別疾患としてクラミジア性尿道炎を含む非淋菌性尿道炎がある。表1に鑑別点をしめす。

後遺症としては, 尿道狭窄をおこすことがまれにある。特に, 尿道洗浄が主な治療であった戦前戦時中の淋菌性尿道炎患者に多い。

2. 女性の淋菌感染症

女性においては淋菌はまず子宮頸管炎をおこし, 典型例では膿性帯下がみられるが, 無症状のことも多い。淋菌は尿道へ感染し尿道炎をおこし排尿痛を生じることや, バルトリン腺炎, 直腸炎をおこすこともある。子宮頸管に感染したのち, 治療が遅れると, 子宮内膜炎, 卵管炎, 骨盤腹膜炎 (PID) に進展し, 発熱, 下腹部痛を呈する。子宮頸管炎の細菌学的検査として, 子宮頸管分泌物のグラム染色鏡検をし, そこで多数の白血球とグラム陰性双球菌を発見すれば淋菌性子宮頸管炎と診断される。しかし, 一般に女性の場合男性の淋病と異なり混入する常在菌のため鏡検による淋菌の検出は感度が低い。そのため選択培地を用いた培養同定法を行う必要がある。また, PCR 法や LCR 法などの高感度の遺伝子診断も有用である⁴⁾。検体は陰鏡を用い子宮頸管にスワブを挿入し採取される。また, 男性と同様に淋菌とクラミジアの同時感染が少なくないため, クラミジアについての検査も同時に行うべきである。

3. 淋菌性咽頭炎

淋菌が性器の淋菌感染症の患者の咽頭から男女ともかなりの高頻度で検出されることが報告されている²⁾。オーラルセックスの一般化によるものと考えられている。咽頭の淋菌感染症は自覚症

状および他覚所見に乏しいため、症状の乏しい淋菌性咽頭炎がオーラルセックスによって新たな感染源となって感染を広めていると推定されている。実際オーラルセックスのみで感染する男性の淋菌性尿道炎の急増が報告されている。咽頭の淋菌は咽頭のスワブを検体として培養法にて診断されるが、淋菌性咽頭炎は積極的に検査をしないと見逃してしまう恐れがある。

IV. 治療と予後

淋菌は薬剤耐性を獲得しやすい細菌である。ペニシリンをはじめとする抗生物質の開発により淋菌感染症の治療は従来に比べ非常に容易となったが、薬剤耐性の獲得が早いこと、耐性菌の出現と蔓延には十分注意をして治療をする必要がある。

薬剤耐性のパターンはその地域での使用薬剤の頻度に影響される。わが国では、キノロン系薬剤がペニシリン耐性淋菌やテトラサイクリン耐性淋菌など薬剤耐性淋菌に対して強い抗菌力を持つことから淋菌感染症の第一選択薬剤として頻用され優れた臨床効果がみられていた。また、同時に合併することのあるクラミジア感染症に対してもキノロン系薬剤は効果があるので、尿道炎、子宮頸管炎に対して使いやすい薬剤となっていた。しかし、最近、キノロン耐性淋菌がわが国をはじめ東アジアを中心に急速に増加している²⁵⁾。このことが、わが国における淋菌感染症の急増にも関係していると考えられている。さらに最近では、経口セフェムおよびアズトレオナム (AZT アザクタ

ム) に耐性の淋菌が急激に増加して、治療失敗例が報告されている。経口セフェムではセフィキシム (CFIX セフスパン) が最も優れていると考えられているが、セフィキシム (CFIX セフスパン) が無効であった症例も報告されており注意を要する。セフォジジム (CDZM ノイセフ, ケニセフ) は淋菌性尿道炎に対して現在わが国において保険適用のある薬剤の中では最も有効な薬剤となっている⁶⁷⁾。また、わが国を含む東アジアでは欧米に比べ低用量の治療がなされていることが耐性菌の蔓延の原因の一つであると考えられている。耐性菌をこれ以上蔓延させないためにも、注射薬による高用量の単回療法を普及させ、不完全な治療を極力避ける必要がある。治療後には7日以上は休薬期間をおいた後、淋菌陰性化の確認のために淋菌検出検査を行うことが望ましい。日本性感染症学会のガイドラインに示されたわが国で推奨される治療⁷⁾を表2に示す。このガイドラインは米国CDCのガイドライン⁸⁾(表3)とはかなり異なるがこれはわが国での淋菌の薬剤耐性パターンの違いと保険診療上の制限によるものである。淋菌が薬剤耐性を獲得しやすいという性質があるので、今後も耐性菌の蔓延状態の情報をもとに治療は変えていかなくてはならない。また、海外で感染したものはわが国と耐性のパターンが異なることもあり、もし可能なら感染地での淋菌の薬剤耐性状況の情報を参考に治療されるべきである。淋菌感染症は早期に確実に治療されれば後遺症もなく完治されるが、不完全な治療がなされた場合、慢性化することもあり、感染源となり感染者の増加をもたらす。慢性化した尿道炎は性交や飲酒で再燃する。現在は減少しているが、後遺症として尿道狭窄を生じることもあり、また、まれであるが、

表 2 淋菌感染症の推奨治療 (日本性感染症学会)

1. 淋菌性尿道炎または子宮頸管炎
a. スペクチノマイシン (トロピシム)
筋注 2g 単回投与
b. セフォジジム (ノイセフ, ケニセフ)
静注 1g 単回投与
c. セフィキシム (セフスパン)
経口 200mg 1日2回3日間
2. 淋菌性精巣上体炎
a. セフォジジム (ノイセフ, ケニセフ)
静注 1g 1日2回7日間
(セフェムアレルギーの場合スペクチノマイシンの使用)
3. 淋菌性骨盤内炎症性疾患 (PID)
a. セフォジジム (ノイセフ, ケニセフ)
静注 1日2g 単回から7日間
(セフェムアレルギーの場合スペクチノマイシンの使用)
4. 淋菌性咽頭炎
a. セフォジジム (ノイセフ, ケニセフ)
静注 1g 単回投与
b. セフィキシム (セフスパン)
経口 200mg 1日2回7日間

表 3 米国 CDC の淋菌感染症 (淋菌性尿道炎, 子宮頸管炎, 淋菌性咽頭炎) に対する推奨治療

・セフィキシム (セフスパン)	400mg	経口単回
・セフトリアキソン (ロセフィン)	125mg	筋注単回
・シプロフロキサシン* (シプロキサ)	500mg	経口単回
・オフロキサシン* (タリビット)	400mg	経口単回
・レボフロキサシン* (クラビット)	250mg	経口単回
クラミジア感染の合併が否定できない時は下記を加える。		
・アジスロマイシン	1g	経口単回 または
・ドキシサイクリン	100mg	1日2回, 経口, 7日間

*ニューキノロンはアジアまたは太平洋地域 (ハワイを含む) では使用すべきではない。また、カルフォルニアやキノロン耐性株の増加している地域では勧められない。
注: 保険適用の問題および淋菌の薬剤耐性パターンの違いからわが国ではこの推奨治療は勧められない。

敗血症や全身感染症となることもある。

淋菌感染症は性感染症ということからパートナーの検査と治療は必須である。特に子宮頸管炎や咽頭炎は無症状のことが多く自覚症状がなくとも検査や治療を勧めなければならない。

ま と め

淋菌感染症はクラミジア性尿道炎・子宮頸管炎と非淋菌性非クラミジア性尿道炎・子宮頸管炎とについて3番目に頻度が高い性感染症であり、最近わが国において増加傾向にある。薬剤耐性淋菌の蔓延と、淋菌性咽頭炎の増加が問題となっている。

文 献

1) Holmes, K. K., Johnson, D. W., Trostle, H. J.: An

estimate of risk of men acquiring gonorrhea by sexual contact with infected females. *Am J Epidemiol*, 91: 170-174, 1970.

- 2) 田中正利ほか: 淋菌感染症の治療に関する臨床的および基礎的検討. *西日本泌尿器科*, 64: 324-337, 2002.
- 3) 熊本悦明ほか: 日本における性感染症 (STD) サーベイランス—2001年度調査報告. *日本性感染症会誌*, 13: 147-167, 2002.
- 4) 田中正利: 遺伝子診断法のメリット, デメリット. *日本性感染症会誌*, 8: 9-19, 1998.
- 5) 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.
- 6) 熊澤浄一ほか: 男子淋菌性尿道炎に対する Cefodizime (CDZM) の細菌学的, 臨床的検討. *西日本泌尿器科*, 50: 2153-2161, 1988.
- 7) 性感染症診断・治療ガイドライン2002年版. 日本性感染症学会編, 東京, 2002.
- 8) Centers of Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR*, 51(No. RR-6): p30-42, 2002.

臨床医

MEDICAL CLINICS OF JAPAN

6

2003 JUNE

vol.29

【特集】

抗菌薬療法の最前線

抗菌薬選択の考え方

投与量と投与方法の設定

体内動態からみた抗菌薬の使い方

併用療法の適応とその問題点

感染症治療の実際


治療方針の決定, 第一選択薬剤, 診断・治療の進歩

外来診療における使い方

耐性菌の現状と対策

院内感染

新しい抗菌薬と抗真菌薬

 中外医学社