

性感染症の抗菌薬療法

作間俊治 田中正利

淋菌 *Neisseria gonorrhoeae* およびクラミジア
 トラコマチス *Chlamydia trachomatis* 感染症は性
 感染症のなかで最も多い感染症である。ともに男
 性の尿道炎, および女性の子宮頸管炎を起こすが,
 女性では感染が上行し骨盤内炎症性疾患 (PID)
 を生じたり, 不妊症の原因となったりする。また
 近年, 淋菌の咽頭感染が多くみられるようになった。

さくましゅんじ / 新小倉病院泌尿器科医長
 たなかまさとし / 福岡大学医学部泌尿器科教授

表1 淋菌感染症の推奨治療例
 (日本感染症学会)

- 1) 淋菌性尿道炎・子宮頸管炎
 - a. spectinomycin (SPCM: トロピシン)
筋注 2g 単回投与
 - b. cefodizime (CDZM: ノイセフ, ケニセフ)
静注 1g 単回投与
 - c. cefixime (CFIX: セフスパン)
経口 200mg 1日2回3日間
- 2) 淋菌性精巣上体炎
cefodizime (CDZM: ノイセフ, ケニセフ)
静注 1g 1日2回7日間
- 3) 淋菌性骨盤内炎症性疾患 (PID)
cefodizime (CDZM: ノイセフ, ケニセフ)
静注 1g 1日2回1日から7日間
(臨床症状が軽減した場合, cefixime 経口 200mg
1日2回に変更してもよい, spectinomycin はセ
フェムアレルギーのときに使用される)
- 4) 淋菌性咽頭炎
 - a. cefodizime (CDZM: ノイセフ, ケニセフ)
静注 1g 単回または複数回投与
(尿道炎や子宮頸管炎に比べ治療困難例が多い。
治療後の淋菌の陰性化の確認が重要である)
 - b. cefixime (CFIX: セフスパン)
経口 200mg 1日2回7日間

淋菌感染症の治療

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, 淋菌は薬剤耐性を獲得しやすいため, 耐
 性菌の出現と蔓延には充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, 従来キノロン系
 薬が多用されていたが, 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^{1,2)}, キ
 ノロン系薬無効例の増加が報告されている。さら
 に最近では, 経口セフェムおよび aztreonam
 (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 cefixime (CFIX: セフスパン) が最も優れてい
 ると考えられているが, cefixime が無効であった
 症例も報告されており注意を要する。cefodizime
 (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³⁾。

日本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³⁾ を表1に示す。このガイ
 ドラインは米国 CDC のガイドライン⁴⁾ 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であり、セックス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をすすめなければならない。

淋菌は薬剤耐性の問題があり、以前のように100%の治療成績が期待できないので、治療後には7日以上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。

クラミジア性性器感染症の治療

非淋菌性尿道炎や非淋菌性子宮頸管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。女性の子宮頸管炎も男子の尿道炎と同様と考えてよい。ただし、淋菌と異なり治療期間は1週間から2週を要し、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2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、azithromycin 1g内服（単回）も推奨されているが、わが国では、まだ保険では認められていない。なお、女性の場合、妊娠している可能

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* 2000; 38: 521-5.
- 2) 田中正利, 他. 淋菌感染症の治療に関する臨床および基礎的検討. *西日本泌尿器科* 2002; 64: 324-37.

表2 クラミジア感染症の推奨治療例
(日本性感染症学会)

- a. clarithromycin (CAM: クラリス, クラリシッド)
200mg 1日2回内服, 7~14日間
- b. minocycline (MINO: ミノマイシンなど)
100mg 1日2回, 7~14日間
- c. doxycycline (DOXY: ビブラマイシンなど)
100mg 1日2回, 7~14日間
- d. levofloxacin (LVFX: クラビット)
100mg 1日3回, 7~14日間
- e. tosufloxacin (TFLX: オゼックス, トスキサシン)
150mg 1日2回, 7~14日間

注: doxycycline 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。

性があるので、薬物の選択には妊婦に使用可能かどうかについても考慮する必要がある。

重症のPIDにはminocyclineの点滴静脈注射や複数菌感染を考慮して広域ペニシリンまたはセフェム系薬の注射剤も併用される。

クラミジア感染症には長期的内服治療が必要であり、確実な服薬がなされていないなど不完全治療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なされる。

また、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ので、最近60日以内に性交渉を行った相手に可能な限り検査が行われるべきである。

- 3) 日本性感染症学会, 編. 性感染症診断・治療ガイドライン2002年版. 2002.
- 4) Centers of Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51 (No. RR-6): 30-42.

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

Masatoshi Tanaka^{a,*}, Hiroshi Nakayama^b, Kozaburo Huruya^a, Ichiro Konomi^a, Shinichiro Irie^a, Akiko Kanayama^c, Takeshi Saika^c, Intetsu Kobayashi^c

^a Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University, 7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

^b Nakayama Urologic Clinic, Fukuoka, Japan

^c Chemotherapy Division, Mitsubishi-kagaku BCL, Tokyo, Japan

Received 10 June 2005; accepted 27 August 2005

Abstract

A *Neisseria gonorrhoeae* strain with a reduced susceptibility to ceftriaxone (minimum inhibitory concentration (MIC) = 0.5 µg/mL) was isolated among 398 clinical isolates obtained from 2000–2001 in Fukuoka City, Japan. The *N. gonorrhoeae* strain was negative for penicillinase production but it showed multidrug resistance against penicillin (MIC = 8 µg/mL), tetracycline (MIC = 4 µg/mL), azithromycin (MIC = 0.5 µg/mL) and ciprofloxacin (MIC = 16 µg/mL). The molecular mechanisms of the multidrug-resistant phenotype in this strain were analysed. Polymerase chain reaction and direct DNA sequencing were performed to identify mutations within the *penA*, *ponA*, *mtrR*, *penB*, *gyrA* and *parC* genes of the gonococcal strain, which thus explain the multidrug-resistant phenotype. The *N. gonorrhoeae* strain contained a significantly different sequence of the *penA* gene from that of the ceftriaxone-susceptible strains. Some regions of the transpeptidase domain within this *penA* gene were closely similar to those found in other *Neisseria* species such as *Neisseria subflava*, *Neisseria flavescens* or *Neisseria perflavalsicca*. This strain also included a *ponA* mutation that is associated with high-level resistance to penicillin, *mtrR* mutations that mediate overexpression of the MtrCDE efflux pump responsible for resistance to hydrophobic agents such as azithromycin, and *penB* mutations that reduce porin permeability to hydrophilic agents such as tetracycline. Moreover, this strain contained *gyrA* and *parC* mutations that confer high-level resistance to ciprofloxacin. These results indicate the emergence of a *N. gonorrhoeae* strain with reduced susceptibility to ceftriaxone, which also showed a multidrug-resistant phenotype that can be explained by the presence of multiple loci mutations associated with antibiotic resistance.

© 2005 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*; Ceftriaxone; Resistance; Susceptibility; Mutation

1. Introduction

The evolution of resistance to antimicrobial agents in *Neisseria gonorrhoeae* isolates is a global problem in the treatment of gonococcal infections. The gonococcal resistance level to penicillins, tetracyclines, fluoroquinolones and oral cephalosporins has recently begun to increase in Japan [1,2]. Therefore, a regimen of parenteral cephalosporin such as cef-

triaxone or spectinomycin is now generally recommended as a first-line treatment for uncomplicated gonococcal infections, and this regimen has also been proven to show an excellent clinical efficacy in Japan. However, we have recently isolated a *N. gonorrhoeae* strain with a reduced susceptibility to ceftriaxone in Fukuoka City, Japan. This gonococcal strain was also found to demonstrate a chromosomally-mediated multidrug-resistant phenotype. The treatment of gonorrhoea may therefore become increasingly more complicated owing to its resistance to a variety of antimicrobial agents, including parenteral cephalosporins.

* Corresponding author. Tel.: +81 92 801 1011; fax: +81 92 873 1109.
E-mail address: matanaka@cis.fukuoka-u.ac.jp (M. Tanaka).

The genetic mechanisms of chromosomally-mediated penicillin and tetracycline resistance in *N. gonorrhoeae* have been investigated in laboratory mutants and clinical isolates, and the mechanisms are thought to be due to mutations in the three loci of *penA*, *mtrR* and *penB* genes [3]. Mutations in the *penA* gene are associated with a reduced binding of penicillin by penicillin-binding protein (PBP)2, which is a very important target for penicillin [4,5]. Mutations in the *mtrR* gene confer non-specific resistance to erythromycin, azithromycin, rifampicin and hydrophobic agents owing to increased expression of the MtrCDE efflux pump system [6]. The *penB* mutations reduce porin permeability of the outer membrane to hydrophilic antibiotics such as penicillin and tetracycline [7,8]. The *penB* phenotype is apparent only in strains with the MtrR phenotype. In addition to affecting resistance to penicillin, the *penA*, *mtrR* and *penB* loci appear to increase resistance to cephalosporins in *N. gonorrhoeae*. Moreover, recent studies have indicated that alterations in PBP1, encoded by the *ponA* gene, are involved in high-level penicillin resistance in chromosomally-mediated resistant *N. gonorrhoeae* [9,10].

However, little is known about the molecular mechanisms for cephalosporin resistance in *N. gonorrhoeae*. The aim of this study was to determine the molecular basis for ceftriaxone resistance with a multidrug-resistant phenotype in a strain of *N. gonorrhoeae* isolated from our patient population.

2. Materials and methods

2.1. *Neisseria gonorrhoeae* strains

Antimicrobial susceptibility testing was performed on a total of 398 clinical isolates of *N. gonorrhoeae* that had been obtained from January 2000 to December 2001. All isolates of *N. gonorrhoeae* were collected from male patients with urethritis attending a sexually transmitted disease clinic in Fukuoka City, Japan. None of the isolates were either post-treatment isolates or repeat isolates from the same patient. The clinical efficacy of ceftriaxone or other antibiotics against *N. gonorrhoeae* isolates was not known. The organisms were identified by Gram staining, oxidase activity and reaction using the Gonocheck II test (EY Laboratories, San Mateo, CA). The isolates were suspended in a cryoprotective medium [11] and stored at -80°C until they were tested. After antimicrobial susceptibility testing, the identities of five isolates (GP853, GP984, GP986, GP998 and A69W) were further confirmed using the biochemical test Vitek NHI (bioMerieux, Tokyo, Japan).

2.2. Antimicrobial susceptibility testing

The minimum inhibitory concentration (MIC) for all isolates was determined by an agar dilution technique with a GC agar base (Becton Dickinson, Sparks, MD) containing 1% Iso VitaleX (Becton Dickinson) and two-fold dilutions of

antibiotics as specified in the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) protocol [12]. Briefly, the plates were inoculated with ca. 10^4 colony-forming units/spot of each isolate with a multipoint inoculator. The World Health Organization reference *N. gonorrhoeae* strains A, B, C, D and E, and *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 strain were included as quality controls. The plates were incubated for 24 h at 35°C in a 5% CO_2 atmosphere. MICs were defined as the lowest antibiotic concentration observed to inhibit bacterial growth. The antimicrobial agents tested were penicillin G (Sigma Chemical Co., St Louis, MO), tetracycline (Wyeth Lederle Japan, Tokyo, Japan), ceftriaxone (Nippon Roche, Tokyo, Japan), cefixime (Astellas Pharma, Tokyo, Japan), ciprofloxacin (Bayer Yakuin, Osaka, Japan), azithromycin (Pfizer Pharmaceuticals, Tokyo, Japan) and spectinomycin (Sigma Chemical Co.). All of the antibiotics were obtained in powder form at the stated potencies determined by their manufacturers. The antimicrobial susceptibility was determined according to the breakpoint criteria defined by the NCCLS [12].

2.3. Polymerase chain reaction (PCR) amplification and DNA sequencing

For the PCR amplification of the *penA* gene, three sets of oligonucleotide primers (1S 5'-CGAATATAAGCCCCGGAT-3', PA2 5'-ACAATCTCGTTGATACTCG-3' [13]; B1 5'-TGCCGGAATCGGATTCCT-3', B2 5'-CGATGACGTGTGCAAAGA-3'; and C1 5'-TTACGGCCTGCAATTGAG-3', C2 5'-GGTCGGGATGCCGGTTTC-3') were used. The *ponA* gene was amplified with the following primers: 5'-CGCGGTGCGGAAACTGATATCGAT-3' (nucleotides 955–978 of the *ponA* open reading frame) and 5'-AGCCC GGATCGGTTACCATACGTT-3' (nucleotides 2218–2195 of the *ponA* open reading frame) [10]. To amplify the promoter and coding regions of the *mtrR* gene (nucleotides 860–1175; GenBank accession no. Z25796), primers MTR1 (5'-AACAGGCATTCTTATTTTCAG-3') and MTR2 (5'-TTAGAAGAATGCTTTGTGTC-3') published by Mavroidi et al. [13] were used. Primers PorB1 (5'-AAAGGCCAAGAAGACCTCGGC-3') and PorB2 (5'-GAGAAGTCGTATTCCGCACCG-3') were used for amplification of a part of the *por* gene (nucleotides 160–917; EMBL accession no. AJ004943) [13].

PCR amplification was performed in a reaction mixture containing 5.0 μL of $10\times$ Taq polymerase buffer (500 mM KCl, 100 mM Tris-HCl (pH 8.3), 15 mM MgCl_2 , 0.1% gelatin), 2.0 μL of each of the two primers (25 pmol/ μL), 1.0 μL of each of the four deoxynucleotide triphosphates (10 mM), 0.25 μL of Taq DNA polymerase (5 U/ μL) (Takara Biomedicals, Otsu, Shiga, Japan) and 1.0 μL of template DNA (100 ng/ μL). Thirty-five cycles were performed for each reaction. Each cycle consisted of denaturation at 96°C for 0.5 min, annealing at 56°C for 0.5 min and extension at 74°C for 0.5 min. The PCR amplification products were directly sequenced using a DYEnamic ET Terminator Cycle

Sequencing Kit (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) and ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA).

We also examined mutations in the quinolone resistance-determining regions (QRDRs) within the *gyrA* and *parC* genes, as described previously [1].

3. Results

3.1. Susceptibility to antimicrobial agents

Of the 398 clinical isolates of *N. gonorrhoeae* tested, only one (0.3%) showed a reduced susceptibility to ceftriaxone (MIC = 0.5 µg/mL). The antimicrobial susceptibilities of the strain GP853 with a reduced susceptibility to ceftriaxone and of four ceftriaxone-susceptible strains (GP984, GP986, GP998 and A69W), which were chosen as control strains in the molecular investigations, are shown in Table 1. Strain GP853 was negative for penicillinase production and showed a reduced susceptibility to other cephalosporins such as cefixime. Strain GP853 was also resistant to penicillin, tetracycline, azithromycin and ciprofloxacin, but it was susceptible to spectinomycin. Our results suggested that the *N. gonorrhoeae* strain GP853 with a reduced susceptibility to ceftriaxone showed a multidrug-resistant phenotype for antimicrobial susceptibility and might contain mutations in multiple loci of *penA*, *ponA*, *mtrR*, *penB*, *gyrA* and *parC* genes, which induce microorganism resistance to various antimicrobial agents.

3.2. Mutations in the *penA* gene

Mutations in the *penA* gene are associated with a reduced binding of penicillin to PBP2, which is a very important target for penicillin in gonococci. Full-length *penA* sequences were determined using five *N. gonorrhoeae* strains including four isolates (GP984, GP986, GP998 and A69W) susceptible to ceftriaxone (MIC = 0.001 or 0.004 µg/mL) as well as strain GP853 with a reduced susceptibility to ceftriaxone. The amino acid sequences of PBP2 of GP853 (Fig. 1B) and GP998

Table 2

Differences in the PenA sequence between *Neisseria gonorrhoeae* GP853 and other *Neisseria* species^a

Strain (GenBank accession no.)	Different	Identical (%)
<i>N. gonorrhoeae</i> LM306 (M32091)	36	187 (83.9)
<i>N. subflava</i> ATCC 14799	5	218 (97.8)
<i>N. flavescens</i> IID592	6	217 (97.3)
<i>N. perflavalsicca</i> 1654/1659 (X76422)	7	216 (96.9)
<i>N. meningitidis</i> MC58 (NC-003112)	36	187 (83.9)
<i>N. polysaccharea</i> NCTC 11858 (X59626)	35	188 (84.3)
<i>N. cinerea</i> NCTC 10294 (X59540)	30	193 (82.1)

^a The amino acid sequences (330–552) that are included in the transpeptidase domain of PenA of *Neisseria* species were compared.

(Fig. 1C) are shown in Fig. 1. The PBP2 sequence of GP998 susceptible to ceftriaxone was identical to that of penicillin-susceptible strain LM306 (GenBank accession no. M32091; Fig. 1A). However, the PBP2 sequence of the strain GP853 did not have the extra codon (345a) and the sequence was very different from that of penicillin-susceptible strain LM306. Multiple substitutions of a mosaic-like structure were identified mainly within the region of the transpeptidase domain in the PBP2 of strain GP853, which is predicted to extend from ca. residues 260–581 [5,14]. Of the 581 amino acids (1–581) in the PBP2 sequence of GP853, 520 (89.5%) were identical and 61 (10.5%) were different from those in the sequence of strain LM306.

Next we compared the amino acid sequence (330–552) included in the transpeptidase domain of the PBP2 of GP853 with those of various *Neisseria* species, including *N. gonorrhoeae* LM306, *Neisseria subflava* ATCC 14799, *Neisseria flavescens* IID592, *Neisseria perflavalsicca* 1654/1659 (GenBank accession no. X67442), *Neisseria meningitidis* MC58 (GenBank accession no. NC-003112), *Neisseria polysaccharea* NCTC 11858 (GenBank accession no. X59626) and *Neisseria cinerea* NCTC 10294 (GenBank accession no. X59540). Surprisingly, the sequence of this region within the transpeptidase domain of the PBP2 of GP853 was closely similar to those of *N. subflava* ATCC 14799, *N. flavescens* IID592 and *N. perflavalsicca* 1654/1659 (Table 2).

Table 1

Comparison of the antimicrobial susceptibility of a *Neisseria gonorrhoeae* strain showing reduced susceptibility to ceftriaxone with the minimum inhibitory concentrations (MICs) of ceftriaxone-susceptible strains

Strain	MIC (µg/mL)							
	CTRX	CFIX	PCG	TC	AZM	CPF	SPCM	β-Lactamase
Reduced susceptibility to ceftriaxone								
GP853	0.5	0.5	8	4	0.5	16	8	Negative
Susceptible to ceftriaxone								
GP984	≤0.001	0.004	0.06	0.03	0.03	0.06	8	Negative
GP986	0.004	0.008	0.03	0.25	0.12	0.002	16	Negative
GP998	≤0.001	0.002	0.008	0.06	0.015	0.002	2	Negative
A69W	0.004	0.008	0.06	0.25	0.03	0.004	4	Negative

CTRX: ceftriaxone; CFIX: cefixime; PCG: penicillin G; TC: tetracycline; AZM: azithromycin; CPF: ciprofloxacin; SPCM: spectinomycin.

	1	50	100
A: LM306	MLIKSEYKPRMLPKKEEQVKPMTSNGRISFVLMAMAVLFACLIARGLYLQVTYTNFLKEQGDNRIVRTQALPATRGTVSDRNGAVLALSAPTESLFAVPK		
B: GP853	-----		
C: GP998	-----		
	101	150	200
A: LM306	DMKEMPSAAQLERLSELVDVPVDVLRNKLEQKGSFIWIKRQLDPKVAEEVKALGLENFVFEKELKRHYPMGNLFAHVI GFTDIDGKGQEGLESLSEDSL		
B: GP853	E-----A-----S-----		
C: GP998	-----		
	201	250	300
A: LM306	YGEDGAEVVLDRDQGNIVDSLSPRNKAPQNGKDIILSLDQRIQTLAYEELNKAVEYHQAKAGTVVVL DARTGEILALANTPAYDPNRPGRADSEQRNR		
B: GP853	HAGE-----E-----V-----E--K--Q-----		
C: GP998	-----		
	301	350	400
A: LM306	AVTDMIEPGSAIKPFVIAKALDAGKTDLNERLNTQPYKIGPSPVR ⁷ DTHVYPSLDVRGIMQKSSNVGTSKLSARFGAEEMYDFYHELGI GVRMHSGFPGET		
B: GP853	-----M---T-----S--V-ATDTF--L-----SAT-Q-----T-----M-TPK-----D--V-----		
C: GP998	-----		
	401	450	500
A: LM306	AGLLRNWRRWRPIEQATMSFGYGLQLSLLQLARAYTAL THDGVLLPLSFEKQAVAPQGKRIFKESTAREVRNLMVSVTEPGGTGTAGAVDGFVDGAKTGT		
B: GP853	-----S---QK-----V-----E--V-----K---VI-A---KK--E-----A-----		
C: GP998	-----		
	501	550	581
A: LM306	ARKFVNGRYADNKHVATFIGFAPAKNPRVIVAVTIDEPTAHGYYGGVVAGPPFKKIMGGSNLILGISPTKPLTAAAVKTPS*		
B: GP853	--L---V-Y-----N--S--T--V--QV-----V-----		
C: GP998	-----		

Fig. 1. The amino acid sequences of penicillin-binding protein (PBP)2 of (A) a penicillin-susceptible *Neisseria gonorrhoeae* strain LM306 (GenBank accession no. M32091), (B) *N. gonorrhoeae* strain GP853 with a reduced susceptibility to ceftriaxone and (C) *N. gonorrhoeae* strain GP998 that is susceptible to ceftriaxone. The PBP2 sequence of strain GP853 does not have the extra codon (345a) and the sequence is extremely different from that of penicillin-susceptible strain LM306. The dashes indicate amino acid residues identical to those of LM306.

3.3. Mutations in the *ponA* gene

Alterations in PBP1 related to high-level penicillin resistance in chromosomally-mediated resistant *N. gonorrhoeae* have been reported [9]. We examined the sequence of the *ponA* gene coding PBP1 of the GP853 strain with reduced ceftriaxone susceptibility and high-level penicillin resistance (MIC = 8 µg/mL) according to the method published by Ropp et al. [10]. In this study, we identified only a single mutation of Leu-421 → Pro in the PBP1 in strain GP853, whilst there were no such mutations in the four ceftriaxone-susceptible strains (GP984, GP986, GP998 and A69W).

3.4. Mutations in the *mtrR* gene

The strain GP853 with a reduced ceftriaxone susceptibility showed a decreased susceptibility to azithromycin (MIC = 0.5 µg/mL). We next determined whether *N. gonorrhoeae* strain GP853 contained mutations within the *mtrR* coding region or the 13 bp inverted repeat of the *mtrR* promoter [6]. Strain GP853 had a single base pair (A/T) deletion (–AAAGTCTTTTT) in the 13 bp inverted repeat positioned between –10 and –35 sequences of the *mtrR* promoter,

whilst the four isolates susceptible to ceftriaxone had no deletion (AAAAAGTCTTTTT) within the *mtrR* promoter. Moreover, two point mutations as a result of the following amino acid substitution were identified within the *mtrR* coding region in strain GP853: Gly-45 → Asp and Tyr-105 → His. Of the four strains susceptible to ceftriaxone, only one contained the Gly-45 → Asp substitution, whilst the remaining three had the Tyr-105 → His substitution in the *mtrR* coding region.

3.5. Mutations in the *penB* gene

Mutations in *penB* have been reported to be in loop 3 of the *por* gene and reduce porin permeability to hydrophilic antibiotics. They are known to play an important role in the development of chromosomally-mediated resistance to penicillins and tetracyclines in *N. gonorrhoeae* [7,8]. We asked whether the GP853 strain carried *penB* mutations in loop 3 of the *por* gene. In this study, the amplified *por* segment included putative loop 3 (residues 100–128) of the Por protein [10]. Both Asp-120 and Asp-121 mutations, the presence of which may be associated with a reduced permeability to penicillins and tetracyclines [7], were identified in strain GP853. These

mutations were not identified in the four strains susceptible to ceftriaxone.

3.6. Mutations in the *gyrA* and *parC* genes

Because strain GP853 was resistant to ciprofloxacin (MIC = 16 µg/mL), we also investigated genetic alterations within the QRDR in the *gyrA* and *parC* genes, which confer fluoroquinolone resistance to the microorganism. The GP853 strain contained a total of four amino acid substitutions, including Ser-91 → Phe and Asp-95 → Asn mutations within the GyrA protein, and Ser-87 → Arg and Ser-88 → Pro mutations within the ParC protein. Of the four isolates that were susceptible to ceftriaxone, only one strain (GP984), with a decreased susceptibility to ciprofloxacin (MIC = 0.06 µg/mL), contained a single amino acid mutation of Ser-91 → Phe within the GyrA protein.

4. Discussion

Ceftriaxone is a highly potent antimicrobial agent against *N. gonorrhoeae* and it is recommended to be used as the first-line agent in the treatment of gonococcal infections worldwide. As shown previously, ceftriaxone MIC₅₀, MIC₉₀ and the MIC range were 0.015 µg/mL, 0.06 µg/mL and 0.001–0.5 µg/mL, respectively [2]. However, we recently isolated a *N. gonorrhoeae* strain (GP853) with a reduced susceptibility to ceftriaxone in Fukuoka City, Japan, where gonococci have been developing resistance to various antimicrobial agents [1,2]. Isolation of *N. gonorrhoeae* with either resistance or a decreased susceptibility to ceftriaxone is very rare [15–17]. Furthermore, to our knowledge, so far there have been no reports or investigations that have elucidated the molecular mechanisms of ceftriaxone resistance in clinical isolates of *N. gonorrhoeae*.

In this study we examined the molecular mechanisms of resistance to ceftriaxone in *N. gonorrhoeae*. The GP853 strain was negative for β-lactamase production and also showed a multidrug-resistant phenotype. Therefore, the mechanism of this gonococcal resistance to ceftriaxone is not considered to be due to plasmid-mediated resistance but instead due to chromosomally-mediated resistance. Mutations in the three loci of *penA*, *mtrR* and *penB* in *N. gonorrhoeae* are well known to be associated with low-level chromosomally-mediated resistance to penicillin and tetracycline [3–8]. Moreover, recent studies demonstrated that alterations in PBP1 owing to a point mutation in the *ponA* gene were involved in high-level chromosomally-mediated penicillin resistance [9,10]. It appears that the *penA*, *mtrR*, *penB* and *ponA* mutations that confer high-level resistance to penicillin also increase the resistance level to cephalosporins such as ceftriaxone in gonococci.

In this investigation we found that the sequence of some regions of the transpeptidase domain of the PBP2 of strain GP853 were identical to those of other *Neisseria* spp. such

as *N. subflava*, *N. flavescens* and *N. perflavalsicca*. Similar results have recently been reported from other investigations on the mechanisms of cefixime-resistant *N. gonorrhoeae* in Japan [18,19]. Ameyama et al. [18] indicated that *N. gonorrhoeae* with a reduced susceptibility to cefixime (MIC = 0.5 µg/mL) had a mosaic-like structure in the *penA* gene, and some regions in the transpeptidase domain of the *penA* gene of the *N. gonorrhoeae* strain were similar to those of *N. perflavalsicca*, *N. cinerea*, *N. flavescens* and *N. meningitidis* [18]. They also showed that gonococcal resistance to cephalosporins was transferred to a susceptible recipient by transformation of the *penA* gene that had been amplified by PCR from a strain with a reduced susceptibility to cefixime [18]. The mosaic-like structure in the *penA* gene may induce a reduction in the level of susceptibility of *N. gonorrhoeae* to β-lactam antibiotics such as penicillins or cephalosporins. Interestingly, the sequence of the transpeptidase domain in our strain GP853 was very similar to that of *N. gonorrhoeae* with a reduced susceptibility to cefixime as reported by Ameyama et al. [18]. Furthermore, some reports have proposed that *Neisseria lactamica* plays a role in the emergence of *N. meningitidis* strains with intermediate resistance to penicillin by horizontal genetic exchange of the *penA* genes [20,21]. Intragenic recombination of the meningococci chromosomal gene *penA* with related genes of *N. lactamica* and other commensal *Neisseria* spp. may have generated mosaic genes that encode proteins with a reduced affinity for penicillin, thus resulting in the emergence of intermediately-resistant meningococcal strains [22]. These findings thus suggest that the horizontal genetic exchange of antimicrobial resistance determinants in the transpeptidase domain of the *penA* gene between commensal *Neisseria* species, such as *N. perflavalsicca*, *N. cinerea* or *N. gonorrhoeae*, may be one of the most significant mechanisms in resistance to cephalosporins in the GP853 *N. gonorrhoeae* strain. Previous reports indicated that among the multiple amino acid changes in PBP2 of chromosomally-mediated penicillin-resistant *N. gonorrhoeae*, the most important change was an amino acid insertion (Asp-345a) into PBP2, which lowers the rate of acylation of PBP2 with penicillin by four- to five-fold [23,24]. However, in the present study, neither strain GP853 with a reduced susceptibility to ceftriaxone nor strain GP998 that is susceptible to ceftriaxone contained this insertion in PBP2.

Ropp et al. [10] demonstrated that alterations in PBP1 were involved in high-level penicillin resistance in chromosomally-mediated resistant *N. gonorrhoeae*, although an additional locus, *penC*, is required to achieve high-level penicillin resistance. They identified a single amino acid mutation of Leu-421 → Pro in PBP1 located 40 amino acids N-terminal to the active site serine residue (Ser-461). This mutation was found in chromosomally-mediated resistant *N. gonorrhoeae* strains for which the MICs for penicillin were 1 µg/mL. This point mutation in the *ponA* gene had a three- to four-fold lower rate of acylation than wild-type PBP1 with β-lactam antibiotics, and replacement of the altered *ponA*

gene in several chromosomally-mediated resistant *N. gonorrhoeae* strains with the wild-type *ponA* gene resulted in a two-fold decrease in the MIC [10]. We also identified the same mutation of Leu-421 → Pro in PBP1 in strain GP853, with MICs of 8 µg/mL and 0.5 µg/mL for penicillin and ceftriaxone, respectively. These results suggest that a mutation of Leu-421 → Pro in PBP1 might be important in high-level penicillin and cephalosporin resistance in chromosomally-mediated resistant *N. gonorrhoeae*.

The MtrCDE-encoded efflux pump has been suggested to be one mechanism by which certain *N. gonorrhoeae* strains could express resistance to erythromycin and azithromycin, and the efflux pump system may be one of the essential mechanisms for multidrug resistance. Mutations within the *mtrR* coding region or the 13 bp inverted repeat positioned between –10 and –35 sequences of the *mtrR* promoter have been reported possibly to result in a reduced susceptibility of gonococci to erythromycin and azithromycin as well as to other hydrophobic agents [6,25,26]. Zarantonelli et al. showed *N. gonorrhoeae* isolates with a decreased azithromycin susceptibility (MIC = 0.25 or 0.5 µg/mL) to have a single base pair (A/T) deletion in the 13 bp inverted repeat in the *mtrR* promoter as well as a single point mutation of Gly-45 → Asp within the *mtrR* coding region [26]. Another study demonstrated a single base pair (A/T) deletion in the *mtrR* promoter and a single substitution of Tyr-105 → His in the *mtrR* coding region in a gonococcal isolate with resistance to penicillin, tetracycline, erythromycin and chloramphenicol [13]. Our GP853 strain also had an A/T deletion in the *mtrR* promoter and a double mutation of Gly-45 → Asp and Tyr-105 → His within the *mtrR* coding region. This double substitution of Gly-45 → Asp and Tyr-105 → His in the *mtrR* coding region may therefore result in a more efficient pump production, thereby increasing resistance to hydrophobic antibiotics such as azithromycin or erythromycin compared with a single substitution of Gly-45 → Asp or Tyr-105 → His. In the present study, although only one of the four strains susceptible to ceftriaxone contained the Gly-45 → Asp substitution whilst the remaining three had the Tyr-105 → His substitution in the *mtrR* coding region, none had a single base pair (A/T) deletion within the *mtrR* promoter. As previously reported, these results suggest that resistance due to a single base pair deletion within the 13 bp inverted repeat sequence within the *mtrR* promoter was substantially greater than that due to mutations in the *mtrR* coding region [26].

The *penB* mutation has been reported to be a mutation in loop 3 of the *por* gene that reduces porin permeability to hydrophilic antibiotics and it is considered to play an important role in the development of chromosomally-mediated resistance to penicillins, cephalosporins, tetracyclines and fluoroquinolones in *N. gonorrhoeae* [7]. It is only apparent in strains with the Mtr phenotype [8]. Gill et al. found both Gly-101 → Asp and Ala-102 → Asp mutations in the putative gonococcal equivalent of the pore-constricting loop 3 of *Escherichia coli* OmpF [8]. These mutations result in an increased negative charge at this position in loop 3 of

por and they are responsible for reduced porin permeability to antibiotics such as penicillin and tetracycline in gonococci. The present investigation indicated that strain GP853 with a reduced susceptibility to ceftriaxone demonstrated the Mtr phenotype and also had both Gly-120 → Asp and Ala-121 → Asp mutations in loop 3 of Por (Gly-120 and Ala-121 of Por in *N. gonorrhoeae* corresponding to Gly-101 and Ala-102, respectively, of *E. coli* OmpF).

In conclusion, in this study we examined the mechanisms of ceftriaxone resistance in gonococcal isolates with a multidrug-resistant phenotype. A strain with reduced susceptibility to ceftriaxone and multidrug-resistant phenotype had mutations in multiple loci from which *N. gonorrhoeae* acquired resistance to various antimicrobial agents. In Japan, a decrease in the susceptibility to a variety of antimicrobial agents including cephalosporins in *N. gonorrhoeae* isolates has recently been occurring nationwide. Continued surveillance and monitoring of antibiotic susceptibility patterns are therefore strongly needed to detect the increasing number of multidrug-resistant strains.

References

- [1] Tanaka M, Nakayama H, Haraoka M, Saika T, Kobayashi I, Naito S. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. *J Clin Microbiol* 2000;38:521–5.
- [2] Tanaka M, Nakayama H, Notomi T, et al. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan, 1993 to 2002: continuous increasing of ciprofloxacin-resistant isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24S:S15–22.
- [3] Johnson SR, Morse SA. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: genetics and mechanisms of resistance. *Sex Transm Dis* 1988;15:217–24.
- [4] Barbour AG. Properties of penicillin-binding proteins in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19:316–22.
- [5] Spratt BG. Hybrid penicillin-binding proteins in penicillin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature* 1988;332:173–6.
- [6] Hagman KE, Pan W, Spratt BG, Balthazar JT, Judd RC, Shafer WM. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial hydrophobic agents is modulated by the mtrRCDE efflux system. *Microbiology* 1995;141:611–22.
- [7] Danielsson D, Faruki H, Dyer D, Sparling PF. Recombination near the antibiotic resistance locus *penB* results in antigenic variation of gonococcal outer membrane protein I. *Infect Immun* 1986;52:529–33.
- [8] Gill MJ, Simjee S, Al-Hattawi K, Robertson BD, Easmon CS, Ison CA. Gonococcal resistance to beta-lactams and tetracycline involves mutation in loop 3 of the porin encoded at the *penB* locus. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2799–803.
- [9] Ropp PA, Nicholas RA. Cloning and characterization of the *ponA* gene encoding penicillin-binding protein 1 from *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. *J Bacteriol* 1997;179:2783–7.
- [10] Ropp PA, Hu M, Olesky M, Nicholas RA. Mutations in *ponA*, the gene encoding penicillin-binding protein 1, and a novel locus, *penC*, are required for high-level chromosomally mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:769–77.
- [11] Obara Y, Yamai S, Nikkawa T, Shimoda Y, Miyamoto Y. Preservation and transportation of bacteria by a simple gelatin disk method. *J Clin Microbiol* 1981;14:61–6.

- [12] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 12th Informational Supplement. Document M100-S11. Wayne, PA: NCCLS; 2002.
- [13] Mavroidi A, Tzouvelekis LS, Kyriakis KP, Avgerinou H, Daniilidou M, Tzelepi E. Multidrug-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Greece. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2651–4.
- [14] Keck W, Glauner B, Schwarz U, Broome-Smith JK, Spratt BG. Sequences of the active-site peptides of three of the high-Mr penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K-12. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:1999–2003.
- [15] Wang SA, Lee MV, O'Connor N, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime—Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis* 2003;37:849–52.
- [16] Ray K, Bala M, Kumari S, Narain JP. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in selected World Health Organization Southeast Asia Region countries: an overview. *Sex Transm Dis* 2005;32:178–84.
- [17] Australian Gonococcal Surveillance Programme. Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2002. *Commun Dis Intell* 2003;27:189–95.
- [18] Ameyama S, Onodera S, Takahata M, et al. Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 gene (*penA*) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3744–9.
- [19] Ito M, Deguchi T, Mizutani KS, et al. Emergence and spread of *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in central Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:137–43.
- [20] Saez-Nieto JA, Lujan R, Martinez-Suarez JV, et al. *Neisseria lactamica* and *Neisseria polysaccharea* as possible sources of meningococcal beta-lactam resistance by genetic transformation. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2269–72.
- [21] Lujan R, Zhang QY, Saez Nieto JA, Jones DM, Spratt BG. Penicillin-resistant isolates of *Neisseria lactamica* produce altered forms of penicillin-binding protein 2 that arose by interspecies horizontal gene transfer. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:300–4.
- [22] Vazquez JA. The resistance of *Neisseria meningitidis* to antimicrobial agents: an issue still in evolution. *Rev Med Microbiol* 2001;12:39–45.
- [23] Brannigan JA, Tirodimos IA, Zhang QY, Dowson CG, Spratt BG. Insertion of an extra amino acid is the main cause of the low affinity of penicillin-binding protein 2 in penicillin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Mol Microbiol* 1990;4:913–9.
- [24] Schultz DE, Spratt BG, Nicholas RA. Expression and purification of a soluble form of penicillin-binding protein 2 from both penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Protein Expr Purif* 1991;2:339–49.
- [25] Hagman KE, Shafer WM. Transcriptional control of the *mtr* efflux system of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol* 1995;177:4162–5.
- [26] Zarantonelli L, Borthagaray G, Lee EH, Shafer WM. Decreased azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* due to *mtrR* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2468–72.

特集

女性の健康と女性専門外来

トピックス

若年者に急増する性感染症

松田 静治¹⁾

1) まつだ せいじ / 財団法人 性の健康医学財団 副理事長
順江会江東病院 顧問

エルゼビア・ジャパン

若年者に急増する性感染症

松田 静治¹⁾

1) まつだ せいじ / 財団法人 性の健康医学財団 副理事長
順江会江東病院 顧問

- ◇ 性感染症はSTDまたはSTIと略称し、起炎病原微生物が多く、10種類を超える疾患がある。
- ◇ 頻度の上では性器クラミジアと淋菌の感染症が多く、以下ウイルス感染症が続く。
- ◇ 性器クラミジア感染症は男性に比べ女性に多く、特に若年者に浸透が著しい。
- ◇ 若年者の性行動には多様化が見られる。
- ◇ 若年者における性感染症の認識度が低い。今後、性教育とともに啓発の必要がある。

KeyWords

STD(STI)

性器クラミジア感染症

淋菌感染症

性器ヘルペス

尖圭コンジローマ

性感染症とは

性感染症(sexually transmitted diseases : STD)は1975年にWHOによって提唱され、近年、STI (sexually transmitted infections)とも呼ばれている。STDは、性的接触により誰もが感染する可能性のある感染症で、生殖年齢にある男女を中心とした大きな健康問題のひとつである。

近年HIV感染をはじめ、STDの世界的増加が大きな社会的関心を招いているが、この背景には性の自由化、性風俗の変化、性行為の多様化といった風潮が根底にある。STDの抱える問題点として、病原微生物の多様化(細菌、ウイルス、原虫、真菌、寄生虫など)、無症候感染の広がりや性器外感染の増加に加えて、患者の低年齢化、つまり性行動の活発な若年層での流行が懸念されている。

わが国では1999年に施行された性感染症新法(「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」)により、従来の性病予防法で規定された性病(梅毒、淋病など)という名称がなくなり、STDの6疾患(エイズ、梅毒、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ)が感染症発生動向調査の対象となった。

STDの動向——若年者を中心とした無症候感染の増加

近年、若年者の間にSTDが急速に増えてきている。STDには10種以上の疾患があり、その病原微生物も多様化し、細菌ではクラミジア・トラコマチス、淋菌が、ウイルスではヘルペスウイルス群、パピローマウイルスなどが主流である(表1)。増

【連絡先】

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-10

財団法人 性の健康医学財団

表1 性感染症(STD)：病原微生物と疾患

		女性の頻度	
トレポネーマ	<i>Treponema pallidum</i>	梅毒*	○
細菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	淋菌感染症*	○
	<i>Haemophilus ducreyi</i>	軟性下疳*	
	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	鼠径肉芽種	○
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	細菌性陰症	
クラミジア(細菌)	<i>Chlamydia trachomatis</i> (L1~3)	鼠径リンパ肉芽種*(第四性病)	
	<i>Chlamydia trachomatis</i> (B~K)	尿道炎、子宮頸管炎、骨盤内感染症など	◎
マイコプラズマ	<i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma hominis</i>	尿道炎 子宮頸管炎	
ウイルス	<i>Herpes simplex virus</i> (HSV)	性器ヘルペス	○
	<i>Human papilloma virus</i> (HPV)	尖圭コンジローマ	○
	<i>Molluscum contagiosum virus</i>	陰部伝染性軟属腫	
	HIV	エイズ	
	Hepatitis virus (HBV) (HAV) (HCV)	肝炎	
	HTLV-1	成人T細胞白血病	
	Cytomegalovirus (CMV)	サイトメガロウイルス感染症	
	Epstein-Barr virus	伝染性単核症	
	原虫	<i>Trichomonas vaginalis</i>	膺トリコモナス症
真菌	<i>Entamoeba histolytica</i>	アメーバ赤痢	
	<i>Candida albicans</i>	亀頭包皮皮炎、外陰膺カンジダ症	○
寄生虫	<i>Phthirus pubis</i>	毛ジラミ	○
	<i>Sarcoptes scabiei</i>	疥癬	

*：旧来の性病、□：日常見られるもの、◎：頻度の高いもの、○：比較的良好に見られるもの

えている疾患は、女性の性器クラミジア感染症と男性の淋菌感染症で、これに続きウイルスによる疾患(性器ヘルペス、尖圭コンジローマ)がある。なかでも最近では女性患者の増加が目される一方、梅毒患者の発生は激減している。

臨床病態も比較的軽微で、目立った自覚症状がないため、感染した本人でさえ気付かないことが多く、従って適切な治療が行われなままさらに周囲に感染が広がる。これに加え、STDは性器に限局するものとする従来の概念は大きく変わり、一部全身感染症(エイズなど)としての性格を持つようになった。また、性交以外の性行為による感染(経口感染)も増加していることに注意しなければならない。淋菌やクラミジアを例にとると、感染部位、感染源が性器以外の口腔、咽頭、肛門などにも広がっている。

若年者を中心としたこのような無症候感染の増加は、いわゆるSTDのたまり場である歓楽街を中心としたものから、一般社会、家庭のなかへと感染域が広がりがつつあることを示している。この背景にはSTDに対して関心がない、あるいはあまりにも無防備な若年者の存在がSTDの輪を広げ、ひ

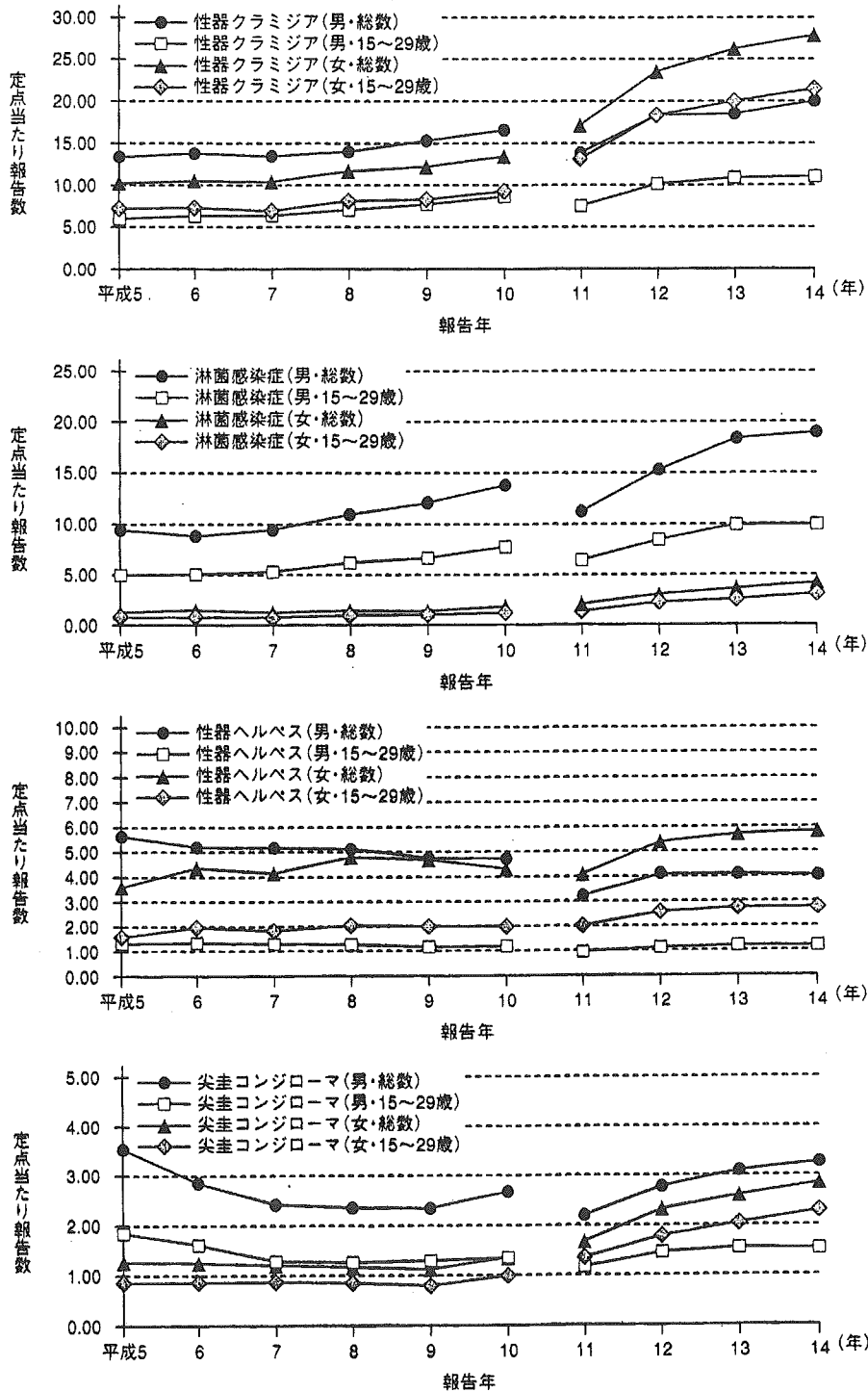
いては将来のHIV感染の爆発につながるのではないかと懸念されているのが現状である。

厚生労働省(以下、厚労省)の感染症発生動向調査によると、大都市を中心にSTDは年々増加傾向を示し、淋菌感染症を除き、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスとも女性患者数が多く、罹患年齢も全性感染症で10代後半~20代前半までに増加が見られる。図1~3は厚労省感染症発生動向調査およびサーベイランス研究班¹⁾の報告による性感染症、年齢別罹患率を示したもので、STD全体では15~29歳で女性が多く、30歳を過ぎると男性が多くなる。特に15~19歳では女性/男性比は2.2~3.4倍、20~24歳では1.5~2.0倍と若い年齢層の女性にSTDの浸透の著しいことが示されている(図2、3)^{1,2)}。一方、わが国のHIV感染症の報告数を見ると、2005年春までに累積約10,000名(HIV感染者、エイズ患者)が報告されているが、このうち20歳以下の占める割合もここ数年増加している。

若年者に広がるSTDの背景 ——性行動の多様化

1990年代以降、若年者のSTDの増加に加えて、

図1 性感染症(STD)報告数の年次推移



厚生労働省定点調査 感染症サーベイランス事業年報(平成11年3月まで)、感染症発生動向調査(平成11年4月以降)

図2 全STD全国疫学調査(文献1より引用)

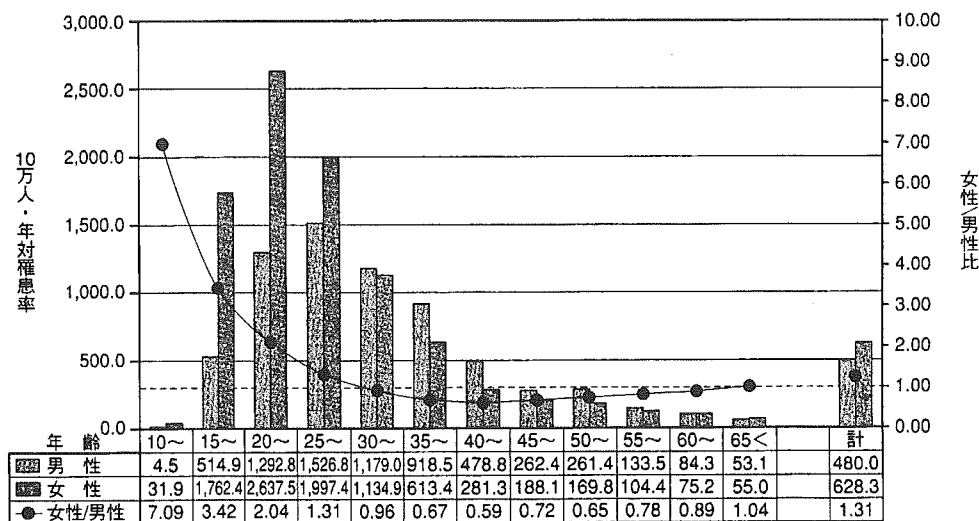
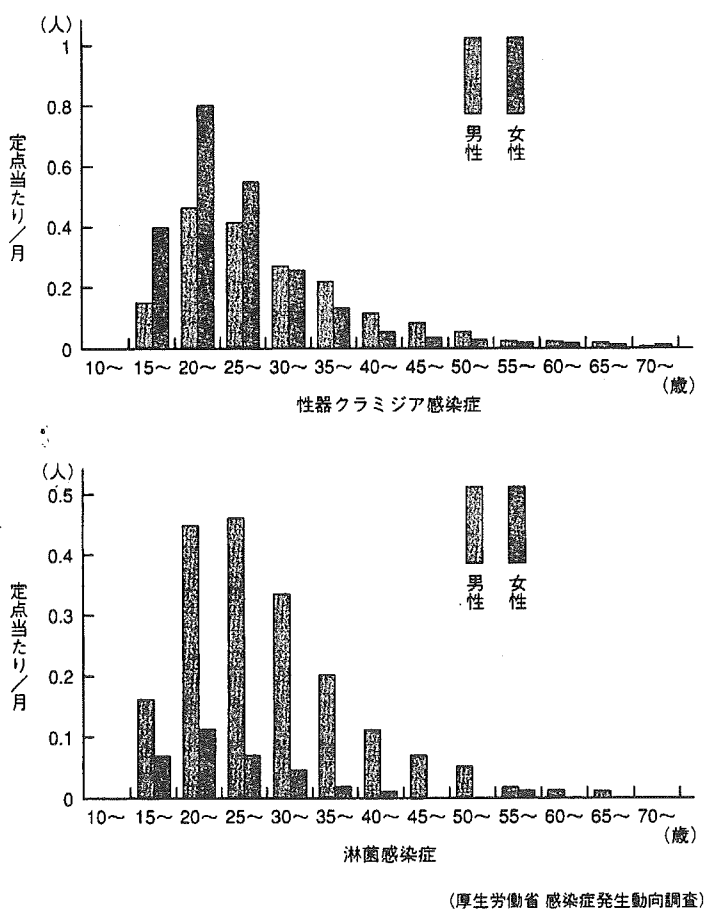


図3 性器クラミジア感染症、淋菌感染症の年齢別発生状況

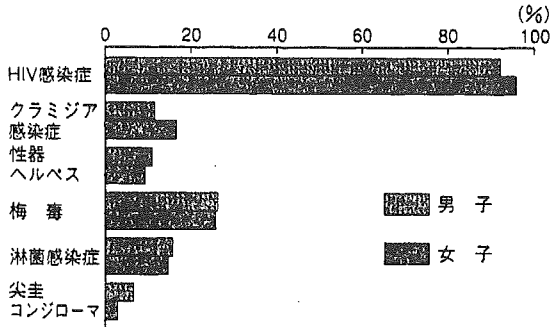


10代の若者における人工妊娠中絶が増え始め、若年者の性行動がリスクの高い行動に変容してきたことをうかがわせる。一方、若年者におけるSTDの認識度は一般に低く、HIV感染症については名前をほぼ知っているものの、クラミジア、淋菌の感染症については知識を持っていない者が多く(図4)、この点ではSTD全般に関する教育、保健行政について具体的な施策が少ないと言わざるを得ない。

ただ性行動に関する研究は、近年ようやく本格的に行われるようになり、例えば東京都の性教育研究会³⁾が3年ごとに実施している調査によると、性行動の若年化が進み、高校3年生の性交経験率は1999年には男女とも40%前後に達している。大学生の調査でも、1年の入学時点で約21~24%の性交経験率が4年時点では男64%、女74%と増加している。

木原^{4,5)}によると、若年者の性行動の特徴を、①初交年齢の早期化、②セックスパートナーの数の増加、③パートナーとの性行為のタイプの多様化(経口性交など)に要約できるとされ、この年代ではセックスがカジュアル化していると指摘

図4 若年者における性感染症の認識度
(文献5より引用)

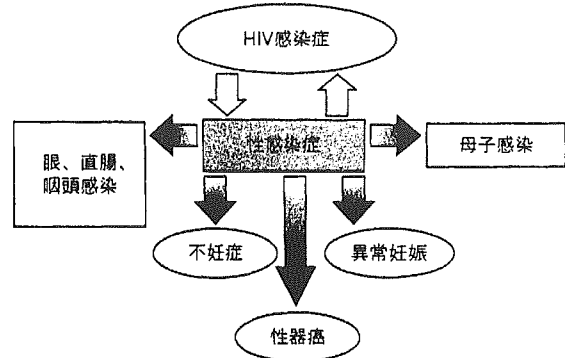


している。問題はコンドームの使用が近年減っていることで、また性的パートナーの数の多い者ほどコンドーム使用率が低いことである。つまり、性行動の若年化が進む一方でコンドーム使用の減少が見られる。欧米では性的パートナー数の多い者でコンドーム使用率が高いと報告されているが、わが国ではこれと逆の現象が起こっている。このような性行動の結果生ずるのが性行為ネットワーク(セクシャルネットワーク)であり、STD、HIV 拡散の温床となることが危惧される。

STD の制御に向けて

HIV を含む STD は複雑な病態と後遺症(不妊症、パピローマウイルスと子宮頸癌の関係など)、合併症(異常妊娠など)や母子感染の恐れを含んでいる(図5)^{1,2,6)}。この予防対策として、個人の自己管理(コンドームの使用など)と性教育の徹底が重要である。特に若年者を中心に無症状の感染者に対して、いかにして進んで検査を受けさせるかの努力が必要である。STD 制御の基本は、予防対策の重要性(健診率の向上、コンドームの適正使用、性教育)と適切な治療である。治療で問題なのは耐性淋菌感染症(ニューキノロン系薬、β-ラクタム系薬

図5 性感染症(STD)が女性に引き起こすさまざまな問題



耐性)の増加で、有効薬剤(セフトリアキソンナトリウムなど)の選択が重要である。

わが国では、21世紀における母子保健の国民運動計画(2001~2010年)として「健やか親子21」(厚労省ほか)という推進事業が発足し、その大きな柱のひとつに10代の性感染症罹患率の減少と、10代の人工妊娠中絶の減少を取り上げており、これからの成果が期待される。

文 献

- 1) 熊本悦明, 他: 日本における性感染症(STD)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. 日本性感染症学会誌, 12: 32-67, 2001.
- 2) 松田静治: 若年層にみられるSTD. 開業医のための性感染症; STD(編集: 熊澤浄一), 南山堂, 東京, p162-170, 1999.
- 3) 東京都幼・小・中・高・心障性教育研究会: 児童・生徒の性; 東京都幼・小・中・高・心障学級・養護学校の性意識・性行動に関する調査報告(1999年調査), 学校図書, 東京, 2000.
- 4) 木原雅子, 木原正博: 日本のエイズ流行の展望と性感染症予防の戦略. 日本醫事新報, 4066: 37-42, 2002.
- 5) 木原正博, 木原雅子: 現代の若者の性行動とエイズ; 性感染症流行. 性と健康, 1: 18-20, 2001.
- 6) 松田静治: 最近のSTDの動向について. 日本医師会雑誌, 131: 1545-1550, 2004.

平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金

性感染症および HIV 感染症に関する
「特定感染症予防指針」に基づく取り組み状況のアンケート

報 告 書

平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金

性感染症および HIV 感染症に関する「特定感染症予防指針」に基づく
取り組み状況のアンケート

報 告 書

はじめに

近年のわが国における性感染症、エイズ（後天性免疫不全症候群）の発生状況は、先進国としては、他に類を見ない増加傾向が危惧されています。1999 年に新しい感染症法が制定され、これらの疾患については発生動向調査の改正とともに特定感染症予防指針が定められました。その後、5 年が経過し見直しの時期にきています。

当研究班では、この見直しに際して、対策に携わる自治体の現状をこのアンケート調査によって把握し、現指針に沿った取り組みがどのようになされているのか、評価を試みました。なお、本調査実施にあたっては、厚生労働省結核感染症課および疾病対策課との協議を行い、これらの調査結果を両指針の見直しの検討資料として提出しました。

性感染症およびエイズ対策については、感染症対策の拠点である保健所が担うべき、具体的役割を示した新しい予防指針の作成にこの調査結果が反映され、実際の予防対策が効果的に進められるよう、国および自治体のイニシアチブを期待したいと思います。

本調査に先立ちまして実施したプレテストを含め、数多くの設問にもかかわらず、快くご協力いただきました全国保健所長会、各自治体および保健所、地方感染症情報センター、地方衛生研究所の担当者方々のご理解とご協力に心からお礼申し上げますとともに、得られた調査結果を各地域でも有効に活用できるよう、ご報告させていただきます。

平成 17 年 3 月

平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業
「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究」

主任および分担研究者

東京慈恵会医科大学 泌尿器科学講座教授（感染制御部長）

小野寺 昭一

研究協力者

中瀬 克己 岡山市保健所 所長

今井 俊介 奈良県保健環境研究センター所長

大前 利一 奈良県保健環境研究センター総務課主幹

白井 千香 神戸市保健所 予防衛生課主幹

事務局 学校法人 慈恵大学 法人事務局財務部研究支援課

目次

はじめに	1 p
1. 調査の概要	2 p
2. 集計結果	3 p
保健所回答分	3～6 p
本庁回答分	7～9 p
衛生研究所回答分	10 p
3. 自由記載	11 p
啓発事業(例)	11 p
国への要望	12～20 p
評価・将来性・課題	21～28 p
4. 結果概要および考察、提言	29 p
付記	
1) 概要版 調査報告	34～35 p
2) 調査票 (アンケート用紙)	36～40 p (縮小版)

1. 調査の概要

【目的】 特定感染症予防指針策定 5 年後の見直しとして、各自治体において、指針に沿った対策をどのように実施しているか現状を調べ、指針の評価の一助とする。HIV 感染症を含めた性感染症対策について、各自治体における予防対策の進捗状況と課題を明らかにすると共に、それぞれの予防指針を再検討するために、国へ提言する資料とする。

【方法】 全国の 127 自治体及び 576 保健所 (H15 年度末の保健所数)、地方感染症情報センターを含む地方衛生研究所 75 に質問項目を記載した調査票を H16 年 8 月に郵送、回収し集計した。(調査票を巻末に付記)

【結果】 回答数 自治体 109、保健所 354、地方衛生研究所 46

有効回答率 都道府県：本庁 87%、保健所 61% 指定都市：本庁 100%、保健所 58%
中核市・政令市 89% 特別区 70% (本庁および保健所含む) 地方衛生研究所 48%

集計結果 現行の性感染症および後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針に沿って共通する内容について、1. 原因の究明 2. 発生の予防および蔓延の防止 3. 医療の提供 4. 関係機関との連携強化 5. 研究開発の推進 6. 人権の尊重 7. 保健所の機能強化 のそれぞれの項目別に分析した。(概要版を巻末に付記)

【結論】 性感染症とエイズ対策はほぼ連携していたが、保健所では発生状況の把握は十分でなく、地方衛生研究所においても性感染症や HIV に関しては業務外のところが多く、自治体は地域の現状を踏まえた対策の実施に苦慮している。ただし、発生動向調査結果を利用した情報提供や学校での健康教育、コンドーム使用の推進等、一般施策は 7～8 割が関与しており、今後は取り組みの弱い若者・女性・個別施策層・外国人等への予防対策や患者・感染者に対する医療及び生活支援のための連携を、多機関の調整を含めて総合的に推進すべきである。国への要望は、発生動向調査の強化、予算の確保、厚生労働省と文部科学省との国レベルでの「統一した」指針、学校教育での強化、マスメディアへの働きかけ、などが共通していた。保健所の機能強化は人材・予算・組織に課題があるため、国の予防指針および都道府県の感染症予防計画における性感染症およびエイズ対策を具体化するなど、国及び自治体のイニシアチブが重要と考える。

2. 集計結果

性感染症およびHIV感染症に関する「特定感染症予防指針」に基づく取り組み状況のアンケート

*回収率 (本庁回答分を含む)

	県型保健所	指定都市*	中核市	政令市	特別区	合計
回答数	265	41	32	7	13	358
対象数	433	71	35	9	23	571
回収率	61.2%	57.7%	91.4%	77.8%	56.5%	62.7%

*都市別回収率の内訳 右表

*指定都市内各保健所の回収率

指定都市	対象	71回答	4	57.7%
仙台	5	4	80.0%	
川崎	7	4	57.1%	
横浜	18	9	50.0%	
名古屋	16	10	62.5%	
京都	11	2	18.2%	
福岡	7	5	71.4%	
他は各一保健所*		7	100.0%	

*札幌、千葉、さいたま、大阪、神戸、広島、北九州は一市一保健所

指定都市、中核市、政令市、特別区については、保健所・本庁一体型の自治体もあるため、回収率は保健所及び本庁を併せて計上した。

保健所用回答より

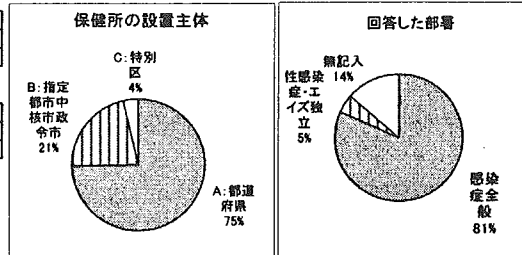
有効回答率=98.9% (354/358)

所属 (内訳)

A 県型保健所		B 指定都市中核市政令市		C 東京都特別区		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
265	74.9%	76	21.5%	13	3.7%	354	100%

部署

1. 感染症全般		2. STDエイズ対策独立		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
289	81.6%	17	4.8%	48	13.6%	354	100%



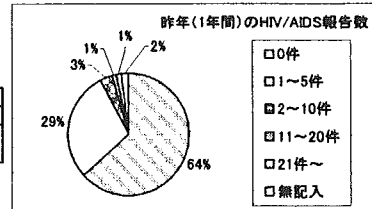
1. 原因の究明について

1) 貴保健所管内の昨年(H15年1~12月)のエイズHIV報告は...

① 0件		② 1~5件		③ 6~10件		④ 11~20件		⑤ 21件以上		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
224	63.3%	102	28.8%	12	3.4%	4	1.1%	5	1.4%	7	2.0%	354	100%

2) 全数および定点報告の担当と分析内容 (複数回答あり)

機関	保健所		本庁		地方感染症情報C		その他		合計
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	
エイズ	51	14.4%	134	37.9%	195	55.1%	12	3.4%	354(100%)
性感染症	59	16.7%	119	33.6%	210	59.3%	14	4.0%	

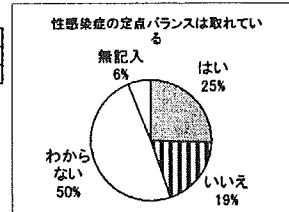


*保健所で集計・分析をしているところについて

項目	性別		年齢階級別		経時的変化		個別施策層		その他		計	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
エイズ*	44	86.3%	39	76.5%	17	33.3%	13	25.5%	4	7.8%	51	100%
性感染症	50	84.7%	47	79.7%	18	30.5%	4	6.8%	1	1.7%	59	100%

3) 現在の性感染症定点のバランス

よい		いいえ		わからない		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
90	25.4%	68	19.2%	174	49.2%	22	6.2%	354	100%



4) 予防のための情報提供

はい		いいえ		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
316	89.3%	36	10.2%	2	0.6%	354	100%

A 方法

	パンフレット作成		広報誌		自治体HP		健康教育		関係機関会議		その他		情報提供あり
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	
エイズ*	75	23.7%	105	33.2%	141	44.6%	256	81.0%	115	36.4%	57	18.0%	316(100%)
性感染症	63	19.9%	75	23.7%	118	37.3%	232	73.4%	102	32.3%	64	20.3%	

B 頻度

	年間		随時		その他		情報提供あり
	実数	%	実数	%	実数	%	
エイズ*	146	46.2%	169	53.5%	12	3.8%	316(100%)
性感染症	139	44.0%	154	48.7%	14	4.4%	

2. 発生の予防および蔓延の防止について

1) 保健所で実施している検査

HIV		梅毒		性器クラミジア感染症		淋菌感染症		ウイルス性肝炎		その他		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
349	98.6%	239	67.5%	160	45.2%	22	6.2%	264	74.6%	6	1.7%	354	100%

2) 検査実施について

A 実施日時と頻度

	平日 月~金		夜間 月~日		土日祝		特定日		イベント時		個別施策		計
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	
エイズ*	339	97.1%	66	18.9%	7	2.0%	26	7.4%	36	10.3%	2	0.6%	349
性感染症	237	72.7%	45	13.8%	6	1.8%	15	4.6%	21	6.4%	2	0.6%	326*

*何らかの性感染症検査をしている保健所数

B 実施可能な方法 (複数回答)

エイズ

検査実施頻度

平日 夜間

迅速検査		従来の抗体検査		検体郵送受付		NAT		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
42	12.0%	315	90.3%	3	0.9%	4	1.1%	349	100%

迅速検査		血中抗体検査		検体郵送受付		PCR		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
9	2.8%	309	94.8%	2	0.6%	5	1.5%	326	100%

回答数	327(100%)	68(100%)
毎週	174(53.2%)	6(8.8%)
隔週	32(9.7%)	2(2.9%)
月1回	42(12.8%)	35(51.5%)
月2回	63(19.3%)	9(13.2%)
月3回	5(1.5%)	
月4回	9(2.7%)	
月5回	1(0.3%)	
月6回	1(0.3%)	

休日・特定日・イベント等(回答数)

毎週	1	年5回	1
月1回	5	年8回	1
年1回	32	年12回	1
年2回	10	年22回	1
年3回	9	年24回	2
年4回	1	年48回	2

3) 保健所のHIV・性感染症相談

	はい		いいえ		無記入		合計	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
(1)研修	274	77.4%	75	21.2%	5	1.4%	354	100.0%
(2)配置	241	68.1%	105	29.7%	8	2.3%	354	100.0%
(3)専任	144	40.7%	189	53.4%	21	5.9%	354	100.0%

上記(3)で“はい”の場合、専任の職種

保健師		看護師		カウンセラー等心理職		医師		その他		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
132	91.7%	15	10.4%	3	2.1%	67	46.5%	7	4.9%	144	100%

(4)相談に関して利用できる援助

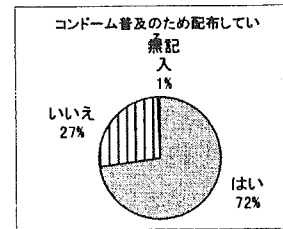
県エイズカウンセラー派遣		精神保健福祉センター		臨床心理士会の援助		その他		利用できる援助がない		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
127	35.9%	45	12.7%	17	4.8%	67	18.9%	83	23.4%	44	12.4%	354	100.0%

(5)検査前後の相談

はい		いいえ		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
207	58.5%	127	35.9%	20	5.6%	354	100.0%

4)コンドームの適切な使用普及のための配布

はい		いいえ		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
258	72.9%	94	26.6%	2	0.6%	354	100.0%



上記で“はい”の場合

イベント時		学校の性教育		地域での健康教育		個別施策層		検査相談日に		その他		合計		*複数回答あり	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
153	59.3%	107	41.5%	14	5.4%	6	2.3%	98	38.0%	28	10.9%	258	100%		

5)若年者や女性、個別施策層などへ実施していること(複数回答)

項目	はい		いいえ		無記入		合計	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
(1)学校への講師派遣	303	85.6%	48	13.6%	3	0.85%	354	
(2)教職員・指導者への研修	151	42.7%	182	51.4%	21	5.93%	354	
(3)ピアエデュケーション育成	65	18.4%	268	75.7%	21	6.02%	354	
(4)女性や妊婦向け情報提供	47	13.3%	273	77.1%	34	9.60%	354	
(5)個別施策層向け情報提供	23	6.5%	301	85.0%	30	8.47%	354	
(6)外国人へ通訳・翻訳の配慮	47	13.3%	279	78.8%	28	7.91%	354	
(7)その他	5	1.4%						

*実施内容について(5)(6)について、自由記載を例示(11p)

(7)その他の記載

成人式でのパンフレット配布等
世界エイズデーキャンペーン
問い合わせに対して情報を提供
県内保健所で風俗営業店にパンフレット配布予定
必要があれば外国人相談事業等活用できる

3. 医療の提供

1) HIV検査陽性者を、保健所から地域のエイズ治療拠点病院に紹介

はい		いいえ		経験なし		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
124	35.5%	3	0.9%	226	64.8%	1	0.3%	354	100.0%

2) 産科・精神科・産婦人科等の受診先が確保

はい		いいえ		経験なし		わからない		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
73	20.6%	22	6.2%	230	65.0%	27	7.6%	2	0.56%	354	100.0%

上記で“はい”と回答した73保健所について

拠点病院内		病院間の紹介		その他		合計		*複数回答あり	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
66	90.4%	11	15.1%	3	4.1%	73	100%		

*7保健所で、拠点病院でも病院間でも受診先確保の連携ができています。

3) HIV感染者・患者の在宅療養支援

はい		いいえ		経験なし		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
43	12.1%	31	8.8%	276	78.0%	4	1.1%	354	100.0%

4) 保健医療と障害者施策等の福祉サービス

はい		いいえ		経験なし		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
42	11.9%	26	7.3%	279	78.8%	7	2.0%	354	100.0%

5) 医療従事者に感染予防および事故時対策

はい		いいえ		無記入		合計	
実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
182	51.4%	159	44.9%	13	3.7%	354	100.0%

4. 関連機関等との連携の強化等