

March 8, '08 慈恵医大

**性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究
(主任研究者 慈恵医大 小野寺昭一)**

**分担研究報告書
無症候性STIに関する研究
淋菌性咽頭感染の実態と治療に関する研究**

分担研究者 産業医科大学医学部泌尿器科 松本哲朗

2008年3月8日

研究協力者

分担研究者 産業医科大学医学部泌尿器科 松本哲朗

高橋康一(新水巻病院／泌尿器科部長)
伊東健治(泌尿器科いとうクリニック／院長)
川井修一(かわい泌尿器科クリニック／院長)
安藤由起子(安藤ゆきこレディースクリニック／院長)
倉島雅子(さとうレディースクリニック／院長)
佐藤祐司(さとう耳鼻咽喉科／院長)

村谷哲郎(産業医科大学医学部泌尿器科／助手)
赤坂聡一郎(産業医科大学医学部泌尿器科／助手)
山田陽司(産業医科大学医学部泌尿器科／講師)

2008年3月8日

研究の背景

近年性行動の多様化により、淋菌が咽頭に感染している例が増加している。多くの場合、無症候に経過し、咽頭を介して淋菌が拡散している。男性淋菌性尿道炎患者の大半がコマーシャルセックスワーカー(CSW)によるオーラルセックスからの感染であることから明らかである。

また我々は、キノロン耐性株の増加の後、切り札的存在であった経口セフェムやAztreonamに耐性を示す株の出現および増加を報告している。この耐性株の出現により、淋菌感染症の経口薬による治療は、困難となり、日本性感染症学会の治療ガイドラインの推奨薬からも、経口薬は削除された。

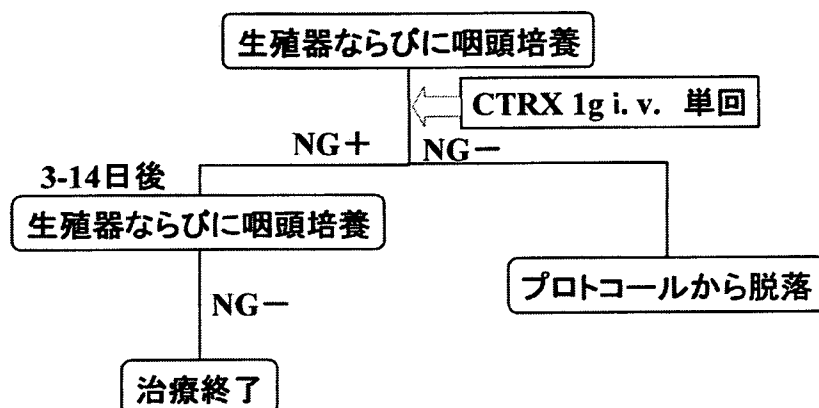
これまでの経緯および目的

これまでにcefodizime 1g単回投与および2g単回投与による治療効果を検討したが、cefodizimeは、生殖器淋菌感染症に対して、1g単回静注投与で十分な治療効果を有するが、咽頭感染に対しては、1g単回投与時の除菌率64% (16/25)、2gに増量した場合でも、単回投与では除菌率55% (6/11)にとどまった。

これらの結果より、単回投与により、咽頭へ感染した淋菌を消失させることを目的として、2004年6月に保険適応となったceftriaxone 1g単回投与の治療効果を検討し、昨年までにCTRX 1g単回投与により、咽頭淋菌感染者26例全例において消失を認めたことを報告した。今回は、この試験の最終報告としてまとめた。

また、咽頭と生殖器の淋菌株の同一性の検討を行うとともに、同定法についても検討を行った。

CTRX1g単回投与の試験方法



培養は、NYC寒天培地またはModified Thayer Martin寒天培地を使用した。治療効果判定は3-14日後を原則としたが、問診にて性行為を行っていないことが確認できれば、28日以内であれば、14日を過ぎても採用することとした。

淋菌感染症患者に対するCTRX 1g単回投与の治療効果 —患者背景—

	Male	Female	Total
No. of enrolled patients	27	40	67
Age (yr) mean \pm SD	31.4 \pm 10.8	26.0 \pm 8.6	28.1 \pm 9.8
<i>N. gonorrhoeae</i> isolated site ^a			
urogenital positive	18/25	13/14	31/39
pharynx positive	0	8/9	8/9
simultaneous positive	2/2	15/17	17/19

淋菌感染症患者に対するCTRX 1 g単回投与の
治療効果 —治療後の患者再来までの日数—

Returned day after treatment	Male	Female	Total
Evaluable			
3-7	9	22	31
8-14	8	9	17
15-28	3	5	8
Excluded			
30	1 ^a		1
39		1 ^a	1
No return	6	3	9
Evaluable/Enrollment	20/27	37/40	57/67
(%)	(74.1)	(90.0)	(83.6)

a: For safety assessment included

淋菌感染症患者に対するCTRX 1 g単回投与
の治療効果 —感染部位別治療効果—

	No. of patients				Eradication ^a (%)
	Male		Female		
	Evaluable	Excluded	Evaluable	Excluded	
Urethra	20	7 ^b			20/20 (100)
Cervix			28	3	28/28 (100)
Pharynx	2	0	23	3 ^c	25/25 (100)

a: No. of eradicated patients/No. of evalualbe patients

b: Regarding a patient who returned 30 days after treatment, *N. gonorrhoeae* isolates was eradicated.

c: When the patient returned 39 days after treatment, *N. gonorrhoeae* isolates was eradicated.

治療効果判定可能症例より分離された株の 薬剤感受性

	Isolates from Urogenitals (n=48)					Isolates from Pharynx (n=25)			
	MIC (µg/ml)				Ratio ^b (%)	MIC (µg/ml)			Ratio (%)
	Range	50%	90%	BP ^a		Range	50%	90%	
PCG	0.06-4	1	2	0.06	12.5	0.06-4	1	2	7.7
ABPC	0.25-16	2	8			0.25-16	2	16	
A/SBT	0.25-8	2	4			0.25-8	2	4	
CXM	0.03-16	2	16	2	64.6	0.06-16	8	16	46.2
CFIX	0.004-0.25	0.03	0.25	0.25	100	0.008-0.25	0.13	0.25	100
CPDX	0.008-4	0.13	2	0.5	68.8	0.008-2	0.5	2	50
CFDN	0.008-1	0.06	1			0.008-1	0.5	1	
CFPN	0.008-4	0.13	2			0.008-2	0.5	2	
CMX	0.008-1	0.13	0.5			0.008-1	0.25	0.5	
CDZM	0.004-0.25	0.06	0.25			0.008-0.25	0.06	0.25	
CTRX	0.004-0.25	0.03	0.13	0.5	100	0.004-0.13	0.03	0.06	100
CZOP	0.03-16	0.25	16			0.03-16	4	8	
CFPM	0.016-8	0.13	4	0.5	64.6	0.016-4	1	4	46.2

a CLSIのBreakpoint
b BP以下の値を示した株の割合

治療効果判定可能症例より分離された株の 薬剤感受性2

	Isolates from Urogenitals (n=48)					Isolates from Pharynx (n=25)			
	MIC (µg/ml)				Ratio (%)	MIC (µg/ml)			Ratio (%)
	Range	50%	90%	BP		Range	50%	90%	
CFX	0.5-4	2	4	2	68.8	0.5-4	2	4	80.8
CMZ	0.25-32	8	16	2	22.9	0.5-16	8	16	15.4
FMOX	0.13-4	2	4			0.13-4	2	4	
AZT	0.06-8	0.25	0.5			0.13-8	4	8	
SPCM	4-32	16	16	32	100	8-32	16	16	100
TC	0.13-4	2	4	0.25	16.7	0.25-4	2	4	7.7
MINO	0.06-1	0.5	0.5			0.13-1	0.5	0.5	
CPFX	≤0.002-64	8	16	0.06	14.6	0.004-64	8	32	7.7
LVFX	0.004-16	4	8	0.25	20.8	0.008-16	8	16	15.4
EM	0.06-32	2	4			0.06-32	2	4	
AZM	0.016-16	0.25	0.5			0.03-8	0.25	1	
TEL	0.008-4	0.13	0.25			0.016-2	0.25	0.5	
CP	0.25-8	4	8			0.5-8	4	8	

男性淋菌性尿道炎患者における Cefixime 200mg x 2 投与における淋菌消失率

MIC (μ g/ml)	No. of isolates	
	Eradicated	Persistent
< 0.06	45	0
0.125	6	5
0.25	1	3
0.5	1	0
Unkonwn	7	0

Deguchi et al. J Infect and Chemother 2003, p35-39

CLSIでは、CFIXのbreakpointを0.25 μ g/mlとしており、この基準では今回分離された株は100%感受性となるが、上記の結果よりCefixime 400 mg 単回投与のbreakpointは0.06 μ g/ml以下と考えられる。
0.06 μ g/mlとすると、生殖器由来株で62.5%、咽頭由来株で44.0%の感受性率となり、PBP2のキメラ化の有無とほぼ一致する。

キメラ化したPBP-2検出のための Primer設定位置

gcatcaggataataataacgagaag

Primer 1
-30 -6 ← Structural gene of PBP-2 (*penA*)



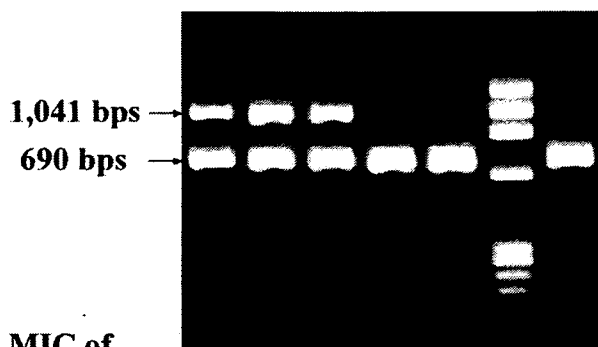
Primer 2
644-660

Primer 3
992-1011

ggcaatattgtggacag

attcaataccctgccttaca: chimera type
(gctgaatacgcagccttata: wild type)

キメラ化したPBP2検出時のPCR pattern



2本のバンドを認めるものがキメラ化PBP2

以前の報告どおり、cefozopranのMICと一致している。

MIC of cefozopran (μg/ml) 16 16 16 0.03 0.25 0.25

a: SNG33, control of isolates with chimeric PBP-2; b: SNG1963, clinical isolates from cervix in this study; c: SNG1983, clinical isolates from urethra in this study; d: SNG2582, clinical isolate from cervix in this study; e: SNG2107, clinical isolate from urethra in this study; M: ϕ X174/HaeIII; f: ATCC49226, control of isolates with wild type PBP-2.

PBP-2の変化の有無別薬剤感受性

	Isolates with wild type PBP-2 (n=47)					Isolates with chimera type PBP-2 (n=40)				
	Range	MIC (μg/ml)			Ratio ^b (%)	Range	MIC (μg/ml)			Ratio (%)
		50%	90%	DP ^a			50%	90%		
PCG	0.06-4	1	2	0.06	17.0	0.06-4	1	2	2.5	
ABPC	0.13-8	1	4	1	57.4	1-16	4	16	10.0	
A/SBT	0.13-4	1	2	1	68.1	1-8	4	8	10.0	
CXM	0.03-2	1	2	2	100	0.5-16	8	16	12.5	
CFIX	0.004-0.03	0.016	0.03	0.03	100	0.03-0.25	0.13	0.25	2.5	
CPDX	0.008-0.25	0.06	0.13	0.25	100	0.13-4	1	2	12.5	
CFDN	0.008-0.06	0.03	0.06	0.06	100	0.25-1	0.5	1	0	
CFPN	0.008-0.25	0.13	0.25	0.25	100	0.13-4	2	2	10	
CMX	0.008-0.25	0.06	0.25	0.25	100	0.016-1	0.5	1	47.5	
CDZM	0.004-0.25	0.06	0.25	0.25	100	0.008-0.25	0.13	0.25	100	
CTRX	0.004-0.06	0.016	0.03	0.06	100	0.008-0.25	0.06	0.13	77.5	
CZOP	0.03-0.5	0.25	0.25	0.5	100	1-16	8	16	0	
CFPM	0.016-0.25	0.13	0.13	0.25	100	0.5-8	2	4	0	

a 感受性分布より定めた境界値

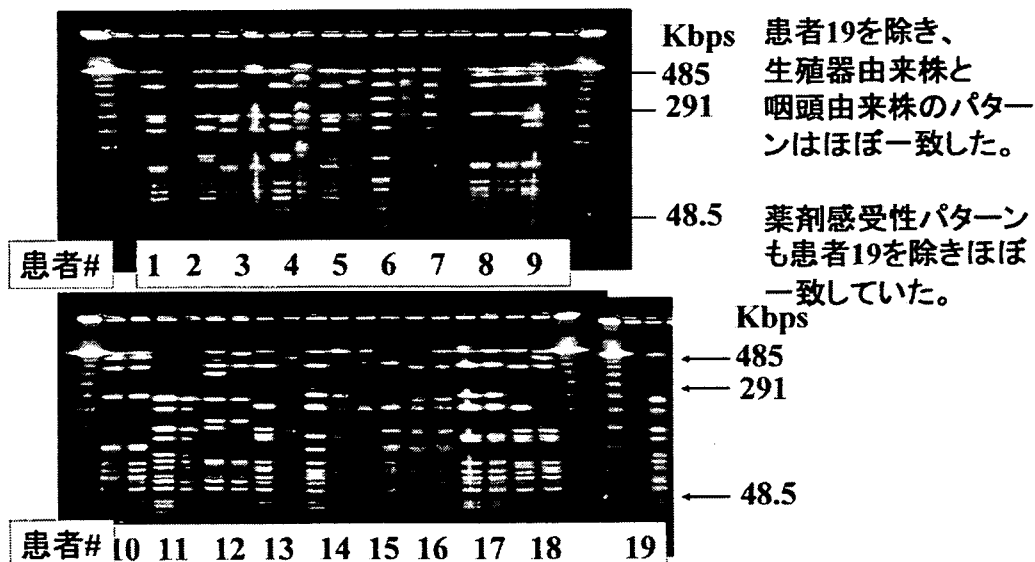
b Defined Point 境界値以下のMICを示す株の割合

PBP-2の変化の有無別薬剤感受性2

	Isolates with wild type PBP-2 (n=47)					Isolates with chimera type PBP-2 (n=39)				
	MIC (μg/ml)				Ratio (%)	MIC (μg/ml)				Ratio (%)
	Range	50%	90%	DP		Range	50%	90%	DP	
CFX	0.25-4	2	4	2	66.0	0.5-4	2	4	2	80.0
CMZ	0.25-16	8	16	2	29.8	1-32	16	32	2	10.0
FMOX	0.013-4	1	4	2	89.4	0.25-4	2	4	2	62.5
AZT	0.06-0.5	0.25	0.5	0.5	100	1-16	8	8	8	0
SPCM	8-32	16	16	32	100	4-32	16	16	32	100
TC	0.13-4	2	4	0.25	23.4	0.25-4	2	2	0.25	2.5
MINO	0.06-1	0.5	0.5	0.25	38.3	0.13-1	0.5	0.5	0.25	27.5
CPFEX	≤0.002-64	8	16	0.06	23.4	0.13-64	16	64	0.06	0
LVFX	0.004-16	4	8	0.25	38.3	0.25-16	8	16	0.25	2.5
EM	0.06-4	2	4	0.25	10.6	0.06-32	2	4	0.25	7.5
AZM	0.016-1	0.25	0.5	0.25	59.6	0.03-16	0.25	0.5	0.25	62.5
TEL	0.008-0.5	0.25	0.5	0.25	89.3	0.016-4	0.13	0.25	0.25	95.0
CP	0.25-8	4	8	2	31.9	0.5-8	8	8	2	15.0

PCG, CDZM, CTRXおよびcephamycinsはPBP-2の変化の影響を受けにくい

同一患者の咽頭および生殖器より同時に分離された淋菌のクローンの同一性の検討



結 果

投薬前に生殖器および咽頭の淋菌陽性であった患者は19/68 (27.9%)、生殖器のみ淋菌陽性患者は39/68 (57.4%)、咽頭のみ淋菌陽性患者は10/68 (14.7%)であった。

このうち投薬終了3日以降に再来し、淋菌培養検査が実施され評価可能な症例は生殖器48例、咽頭感染症例 25例であり、全例単回投与にて除菌された。

PCRにより PBP-2の変異株を検出したところ、生殖器由来株の41.7%、咽頭由来株の60%を占めた。

生殖器と咽頭より同時に淋菌が検出された19例についてPFGEを用いて菌株の同一性を検討したところ、19組のうち1組を除いて一致し、それらの株は感受性パターンも一致していた。

考 察

Ceftriaxone 1g単回投与はChimera PBP-2を有する経口セフェム耐性株を含む淋菌による生殖器感染および咽頭感染者より淋菌を除菌可能であった。

CDCは、淋菌治療においてceftriaxone 125 mg筋注を推奨している。Ceftriaxone はUSAでは淋菌以外の感染症に対して高齢者以外では2 g静注投与が推奨されている。1回 1 g投与は、呼吸器感染症、尿路感染症など各種感染症に対する本邦での常用量であり、副作用の点では全く問題のない投与量である。

Chimera PBP-2を有する経口セフェム耐性株はceftriaxoneに対しても低感受性を示す株も多くを占める。この耐性株が40%前後を占める日本の淋菌感染症治療、特に咽頭からの除菌を念頭に置くと、125 mgではなく1 g単回投与が適当であると思われる。これは、さらなる耐性化防止という点から見ても有用であると考えられる。

咽頭淋菌検出法に関する 各種検出法の比較検討

臨床材料より、淋菌の存在を確認する方法として、LCR, PCR, SDA, TMA法などを原理とする淋菌の核酸を標的とした高感度な検出法を用いた検査薬が上市された。特にSDA法を原理としたキットは生殖器由来検体だけでなく、咽頭由来材料からの検出も適応となっている。

咽頭の淋菌検出を培養法および核酸増幅法で検討する予備試験として、*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria lactamica*, その他*Neisseria* spp.を用いて、日水IDテスト、VITEK NHカード、アンプリコアSTD-1、BDプローブテックを用いて同定に関する検討を実施した。

材料および方法

対象株:生殖器または咽頭材料より分離され、ニッスイIDテストHN-20ラピッド(IDテスト)にて同定済みの*Neisseria gonorrhoeae* 10株、*Neisseria meningitidis* 13株、その他*Neisseria*属など13株および*Neisseria gonorrhoeae* ATCC49226, *Neisseria meningitidis* ATCC13077を使用した。

菌株:菌株は-80℃凍結保存していたものをチョコレート寒天培地で発育させた後用いた。

添付文書に従いIDテスト、VITEK2NH同定カードを用いて同定を行った。

PCR: アンプリコア

今回検討したVITEK, IDテストの同定結果

検討株	IDテスト	VITEK	アンプリコア PCR
ATCC49226	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	+
臨床株(10株)	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	+
ATCC13077	<i>N. meningitidis</i>	<i>N. meningitidis</i>	-
臨床株(13株)	<i>N. meningitidis</i>	<i>N. meningitidis</i>	-

2007年7月15日

N. gonorrhoeae, *N. meningitidis*以外の結果

検討株	IDテスト	VITEK
NL364	<i>N. lactamica</i>	<i>N. lactamica</i>
N 483	<i>Neisseria</i> sp.	<i>Neisseria</i> sp.
NL817	<i>N. lactamica</i>	<i>N. lactamica</i>
Nsi842	<i>N. sicca/subflava</i>	Unidentified
Nsp1332	<i>N. mucosa</i>	Unidentified
Nsu1563	<i>N. subflava</i>	<i>N. sicca</i>
NL1724	<i>N. lactamica</i>	<i>N. lactamica</i>
Nsu1764	<i>N. sicca/subflava</i>	<i>Neisseria</i> sp.
Nsp1840	<i>N. subflava</i>	<i>N. sicca</i>
NL1889	<i>N. lactamica</i>	<i>N. lactamica</i>
NL1893	<i>N. lactamica</i>	<i>N. lactamica</i>
NL1900	<i>N. lactamica</i>	<i>N. lactamica</i>
N 1991	<i>N. subflava</i> 70%	Unidentified

アンプリコア(PCR)およびProbtech(SDA)は実施中

2007年7月15日

まとめ

IDテストで同定された*Neisseria gonorrhoeae* 10株、*Neisseria meningitidis* 13株および*Neisseria lactamica* 6株はVITEK2NH同定カードの結果も一致した。

その他の*Neisseria*属 6株は、IDテストとVITEK2NH同定カードの同定菌名はすべて異なったが、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis* と誤同定された株は無かった。

VITEK2NH同定カードは、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis* の同定が可能であり、菌液調整後は全自動で結果が得られるため、有用性の高い同定カードであると考えられた。

今後 n数をさらに増やし検討を行うとともに、核酸増幅法ならびに16S rRNAのDNA塩基配列を決定し、比較検討を行う予定である。

2017.12.14

今後の予定

淋菌の咽頭感染実態調査を咽頭スワブ検体だけでなく、嗽液を検体として追加する。

咽頭の淋菌の培養法以外での検出方法であるBDプローブテックなども用いて検討する。

セフトリアキソン以外の薬剤による咽頭からの淋菌の除菌法についても基礎試験を含め検討する。

2017.12.14

厚生労働省科学研究費補助金

性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究

(主任研究者：小野寺昭一 東京慈恵会医科大学感染制御部教授)

平成19年度報告書

分担研究

健康男性における無症候性感染者のスクリーニング

分担研究者

塚本泰司 (札幌医科大学医学部泌尿器科)

研究協力者

高橋 聡 (札幌医科大学医学部泌尿器科)

小六幹夫 (三樹会病院)

丹田 均 (三樹会病院)

西村昌宏 (元町泌尿器科)

「健康男性における無症候性感染者のスクリーニング」

研究要旨

性感染症の予防のためには、無症候性患者のスクリーニングが重要である。特に、近年の性交様式の変化により、無症候性咽頭感染が感染源として問題となっている。無症候性感染として、女性の淋菌感染症患者での咽頭淋菌感染や commercial sex worker での咽頭クラミジア感染に関する報告があり、感染源として、その検査方法、治療に関する研究が行われつつある。しかし、男性の咽頭淋菌感染については、欧米での MSM (Men who have sex with men)での検討のみで、多くの報告をみないため、男性の尿道炎患者における咽頭淋菌感染の頻度について、異なった検査方法での検出率を比較した。生理食塩水による“うがい液”を検体として培養、PCR法、(SDA法)で咽頭淋菌と、PCR法、SDA法で咽頭クラミジア・トラコマティスの検出を行い、41例の淋菌性尿道炎患者から13例(31.7%)でSDA法での淋菌陽性結果を得た。診断法として、咽頭淋菌の検出においては、PCR法は、偽陽性となる可能性が高く、今回の検討でも、24.4%が偽陽性であると考えられた。うがい液を検体とし、PCR法以外の核酸増幅法で診断する方法は、簡便、かつ、高感度・高特異度であり、今後の臨床応用にきわめて適していると考ええる。咽頭のみではなく、口腔内を広く洗浄することから、感度の向上にもつながる可能性があると考えられる。

分担研究者

塚本泰司（札幌医科大学医学部泌尿器科）

研究協力者

高橋 聡（札幌医科大学医学部泌尿器科）

小六幹夫（三樹会病院）

丹田 均（三樹会病院）

西村昌宏（元町泌尿器科）

A.研究目的

性感染症の流行を抑制するためには、感染実態、感染様式の調査・把握などが対策を講じるうえで重要となるが、医療機関を受診する患者は、大部分が有症候性であると考えられる。しかし、性感染症の特徴として、無症候性感染の頻度が高いことが知られており、そのような無症候性感染のスクリーニングや治療などの対策が性感染症の流行の抑制に重要であることは言うまでもない。

特に、近年の性交様式の変化に伴い、性感染症としての咽頭感染が注目されてきており、その感染頻度の報告が散見される。感染源としての意義は、女性の咽頭感染においては、その疫学的研究により明らかにされつつある。しかし、男性の咽頭感染については、感染源としての意義も含めて明らかではない。

そこで、男性尿道炎患者における性感染症としての咽頭（口腔内）感染の実態を明らかにし、また、その診断法についても検討を行う。

B.研究方法

尿道炎で受診した男性症例を対象にうがいにより咽頭の淋菌、クラミジア・トラコマティスの検出を試みた。本臨床研究は、当院自主臨床研究審査委員会の承認（平成17年10月11日承認、平成18年11月21日継続承認、平成19年9月26日継続承認）を得た後、施行した。

尿道炎の診断：

臨床的に尿道炎であり、かつ、淋菌性尿道炎が疑わしい患者を対象とした。原因微生物（淋菌、クラミジア・トラコマティス）の検出は、初尿を検体として、PCR法にて行った。また、問診として、性交時のコンドーム使用の有無、性交様式（経膣か経口か）について調べた。

咽頭感染の診断

（滅菌）生理食塩水 50ml にて、顔を上に向けて口を開けて、うがいを（最長で）1分間行い、うがい液を検体として淋菌培養（変法 Thayer Martin 寒天培地）、PCR法（淋菌、クラミジア・トラコマティス）、SDA法（淋菌、クラミジア・トラコマティス）で検出した。

咽頭淋菌陽性の定義としては、SDA法陽性、かつ、培養陽性、または、SDA法のみ陽性とした。PCR法では、口腔内の非病原性ナイセリア属 (*Neisseria subflava*, *Neisseria cinerea*) を陽性と判定する、いわゆる“偽陽性”がありえるのが、この定義の理由である。クラミジア・トラコマティスについては、PCR法とSDA法の両方が、もしくは、どちらかが陽性であれば、陽性と定義した。後半の12例については、咽頭検体をTMA法でも検討した。

C.研究結果

生理食塩水による“うがい液”を検体として培養、PCR法、SDA法で咽頭淋菌とPCR法、SDA法で咽頭クラミジア・トラコマティスの検出を行い、41例の淋菌性尿道炎患者から13例(31.7%)でSDA法での淋菌陽性結果を得た。このうち、2例は培養も陽性であった(表1)。参考データではあるが、TMA法も提出した12例では3例でSDA法が陽性であったが、TMA法でも同一症例で陽性であり、この中では1例のみ培養も陽性であった。8例のクラミジア性尿道炎患者からは1例でSDA法での淋菌陽性結果を得た。22例の非淋菌性非クラミジア性尿道炎患者からは淋菌は検出されなかった。クラミジア・トラコマティスについては、41例の淋菌性尿道炎患者から3例(7.9%)で、全尿道炎患者79例を対象とすると3例(3.8%)で、SDA法での咽頭クラミジア・トラコマティス陽性結果を得た。咽頭

検体でのPCR法は全て陰性であった。クラミジア性尿道炎、非淋菌性非クラミジア性尿道炎患者ではクラミジア・トラコマティスは検出されなかった。

表1、うがい液での咽頭淋菌陽性（淋菌性尿道炎患者を対象として）

SDA法: 13 (31.7%)

このうち培養: 2

PCR法: 19 (46.3%)

PCR法のみ陽性: 10 (24.4%)

SDA法も同時に陽性: 9

淋菌性尿道炎患者（38例）に対する問診にて、32例より回答が得られ、3例（9.4%）で性交時にコンドームを使用し、咽頭淋菌陽性の11例では、1例（9.1%）でコンドームの使用があった。また、感染の契機となった性交方法としては、淋菌性尿道炎の32例では陰性交が16例（50%）であり、他は、オーラルセックス、または、陰性交とオーラルセックスという回答であった。咽頭淋菌陽性の11例では、陰性交が6例（54.5%）で、残りは陰性交とオーラルセックスであった。

D. 考察

この課題は、オーラルセックスによる性感染症の拡大を予防するという観点からも重要な課題であると思われる。本研究でも、感染契機として、オーラルセックスが関与した頻度は半数程度であり、決して看過できない頻度である。診断法として、咽頭スワブを咽頭淋菌（もしくは、クラミジア・トラコマティス）検出に用いるのが一般的であるとされるが、簡便に万人が施行可能であるとは言い難い。もちろん、患者にも苦痛を強いる場合がある。さらに、培養法を用いるのが、同様に一般的とされているが、現在の性感染症診断の標準法である核

酸増幅法により感度・特異度共に高い結果を得られるものと考えられる。前述したように、咽頭淋菌の検出においては、PCR法は、偽陽性となる可能性が高く、今回の検討でも、24.4%が偽陽性であると考えられた。うがい液を検体とし、PCR法以外の核酸増幅法で診断する方法は、簡便、かつ、高感度・高特異度であり、今後の応用にきわめて適していると考えられる。咽頭のみではなく、口腔内を広く洗浄することから、感度の向上にもつながる可能性があると考えられる。

今後の検討課題としては、男性の咽頭への淋菌の感染経路、男性での咽頭淋菌、もしくは、クラミジア・トラコマティスがパートナーへの感染に関してどのような意義を有しているのか、自然史はどのようなかという点である。さらに、咽頭感染のスクリーニングを行う対象の選択や、治療法の検討が必要となる。

E. 結論

(1) 淋菌性尿道炎患者の咽頭より淋菌が検出される頻度は31.7%であった。

(2) うがい液を検体として核酸増幅法

(SDA法)で検出する方法は、広範に検体を採用し、検出感度を高める可能性がある。

(3) 感染源となりうるのか？という点も含めて、感染の意義、治療についてさらなる研究が必要である。

F. 発表

総説

1) 高橋 聡、1、尿道炎の疫学、診断：新しい動向は？、泌尿器外科、2007、20、465-466.

学会発表

1) Takahashi S, et al. Incidence of and new detection method for pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* infection, 17th Biennial Meeting of the ISSTD/10th IUSTI World Congress, 2007, Seattle, USA

2) 高橋 聡、(シンポジウム)性感染症の動向—変貌する尿道炎、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎の病態と対応、第 95 回日本泌尿器科学会総会、2007、神戸

3) 高橋 聡、(シンポジウム 2)「性感染症予防・治療のパートナーシップ—患者間および行政・学校・診療科間において—」、HPV 生殖器への定着②無症候検出、日本性感染

症学会第 20 回学術大会、2007、東京

4) 高橋 聡、(教育セミナー6)「淋菌、クラミジア、マイコプラズマの拡大防止策」、淋菌・クラミジア、日本性感染症学会第 20 回学術大会、2007、東京

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究

男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性
（1999年～2007年分離株の比較）の検討および
マクロライド+ β -ラクタム薬の併用効果の検討

主任研究者 小野寺昭一（東京慈恵会医科大学感染制御部教授）

研究要旨

わが国において、淋菌感染症は1992年以降減少傾向が続いていたが、1996年頃より増加傾向に転じたものの、2003年頃より再び減少傾向が続いている。しかし耐性淋菌の増加が問題となっており、今後、再び増加することが懸念される。我々は、1999年より2006年までに東京慈恵会医科大学付属病院ならびに首都圏の関連病院にて検出された、男子淋菌性尿道炎患者由来の淋菌臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を調査し、その動向を検討してきた。今回、さらに2007年に検出された淋菌臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を調査しその動向を検討した。その結果、第一選択薬であり注射剤である ceftriaxone（以下 CTRX）、cefodizime（以下 CDZM）、spectinomycin（以下 SPCM）に対する感受性率は2006年までと同様、2007年も変化は認めず100%であった。一方MIC累積分布では2006年まで徐々に耐性化が続いていたが、2007年では逆にMICの低下が認められ、わずかではあるが感受性への移動が認められた。また内服薬である cefixime（以下 CFIX）、cefteram pivoxil（以下 CFTM）、levofloxacin（以下 LVFX）に対しても感受性率の増加を認め、MIC累積分布でも2006年まで徐々に続いていた耐性化傾向から、2007年ではわずかではあるが感受性への移動が認められた。

平成17年度の報告で、淋菌感染症の治療に対し注射剤による治療法に加え、内服薬による治療の道が残されているかどうかを、内服の抗菌薬を併用することで *in vitro* における効果を検討し、その結果、clarithromycin（以下 CAM）と CFTM および azithromycin（以下 AZM）と CFTM の組み合わせに強い併用効果が認められ、淋菌感染症の治療法として有効である可能性を報告した。そこで今回、CAM と CFTM の併用を *in vivo* でも検討した。その結果、臨床的にも有用であることが示唆された。

研究協力者：

遠藤勝久 JR 東京総合病院泌尿器科部長
清田 浩 東京慈恵会医科大学泌尿器科
助教授

A. 研究目的

1999年より2006年までに東京慈恵会医科大学付属病院ならびに首都圏の関連病院にて検出された、男子淋菌性尿道炎患者由来の淋菌臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を調査し、その動向を確認、検討した。今回、さらに2007年に分離された臨床分離株を追加し、1999年からの動向を検討した。

さらに現在、淋菌感染症に対する治療法として、性感染症診断・治療ガイドライン2006では注射剤である CTRX、CDZM、SPCM の単回投与のみが推奨されている。そこで、内服の抗菌薬を併用した場合に効果が得られるかどうかを *in vivo* において検討した。

B. 対象・方法

東京慈恵会医科大学付属病院ならびに首都圏の関連病院を受診した男子淋菌性尿道炎患者由来の *Neisseria gonorrhoeae* 計351株(1999年:41株、2000年:57株、2001年:24株、2003年:58株、2004年:101株、2006年:47株、2007年:23株)を対象とした。

β -lactamase 活性はニトロセフィン法を用いて測定し、CFIX、CFTM、CTRX、CDZM、SPCM、LVFX、penicillin G (以下 PCG)、clavulanic acid (以下 CVA/AMPC) に対する感受性を CLSI に準じて測定した。各薬剤に対する感受性率では、それぞれの薬剤の break point を CFIX ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CFTM ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CTRX ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CDZM ($\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$)、SPCM ($\leq 32 \mu\text{g/ml}$)、LVFX ($\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$)、PCG ($\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$)、CVA/AMPC ($\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$) とした。

さらに2005年7月から2007年10月に東

京慈恵会医科大学附属病院および関連施設を受診し、本研究への参加の同意が得られた男子淋菌性尿道炎患者を対象として(図14に同意書を示す)、CFTM 1回200mgを1日3回とCAM 1回200mgを1日2回で共に3日間の併用療法を行った。

原則として他の抗菌薬は併用せず、患者の希望等によりやむを得ず抗炎症剤、解熱鎮痛剤等を併用した場合は、薬剤名、用法、投薬期間を調査票に記入した。また、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者など主治医が本研究に不相当と認めた患者は除外した。また投与前にPCR法にて淋菌およびクラミジアの確認を必ず行い、淋菌陰性例およびクラミジア陽性例は評価判定除外症例とした。

(図10)に示すように観察・検査・調査項目を実施し記録した。

臨床効果判定については、(図11)に示すような判定基準にて判定し、主治医判定にてCure・Failureを判定した。

細菌学的効果については、投与前、PCR法にて原因菌(淋菌およびクラミジア)を検索した。投与前および投与終了時に膿尿がある場合には尿道分泌物を淋菌用培地に塗布し、淋菌の分離同定を行った。2週間後の初尿を採取し、白血球エラスターゼ定性反応とPCR法で淋菌の除菌の有無を確認した。

C. 考察

図1に示すように、 β -lactamase 産生菌は1999年に41株中1株(2.4%)、2003年に58株中3株(5.2%)、2004年に101株中5株(5.0%)、2006年に47株中2株(4.3%)そして2007年では23株中0株(0%)であった。

ペニシリン系薬の PCG、CVA/AMPC に対する感受性率は、2007 年に共に 4.3%で 2003 年以降大きな変化は認めなかった (図 2、図 3)。一方、MIC 累積分布は 2003 年以降大きな変化は認められなかったが、2007 年では PCG でわずかではあるが感受性への移動が認められた (図 2、図 3)。

セフェム系経口薬の CFIX に対する感受性率は 2006 年同様 100%であった (図 4)。MIC 累積分布では 2006 年まで徐々に耐性化への移動が続いていたが、2007 年ではわずかに感受性への移動が認められた (図 4)。セフェム系経口薬の CFTM に対する感受性率は、2006 年まで 70%台であったが、2007 年では 95.7%に増加した (図 5)。一方、MIC 累積分布では 2006 年まで徐々に耐性化への移動が続いていたが、2007 年ではわずかに感受性への移動が認められた (図 5)。

現在の淋菌性尿道炎の推奨治療薬であり注射剤である CTRX、CDZM および SPCM に対する感受性率は 1999 年以降 100%が続いており、2007 年も共に 100%であった (図 6、図 7、図 8)。MIC 累積分布では 3 剤共に 1999 年以降徐々に耐性化への移動が続いていたが、2007 年では CTRX、CDZM において、わずかに感受性への移動が認められた。SPCM ではグラフでは読み取りにくかったが、2007 年では 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を示す株の分離率が 43%と増加した (図 6、図 7、図 8)。

(図 9) に示すように、キノロン系薬の LVFX に対する感受性率において、2001 年以降 10%台が続いていたが、2007 年では 26.1%と上昇した。また MIC 累積分布では 1999 年以降耐性化が続いていたが、2007 年では MIC の低い株の分離数がわずかに増加していることが認められた。

次に、男子淋菌性尿道炎に対する CAM と CFTM との 3 日間併用療法では、(図 12)、(図 13) に示すように、臨床効果は 84.2% (16/19)、細菌学的効果は 78.9% (15/19) であった。安全性では副作用の発現は 0% (0/19) であり、安全性に問題はなかった。一方、CFTM の break point である MIC 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 7 株中 5 株の症例で臨床的に有効であった。

D. 結論

- ① 2007 年では β -lactamase 産生株は 0 株であった。
- ② ペニシリン系抗菌薬に対する感受性率は低かったが、MIC 累積分布で PCG に対して、わずかではあるが感受性への移動が認められた
- ③ 1999 年から 2007 年まで注射剤の CTRX、CDZM、SPCM の感受性率は 100%であった。
- ④ セフェム系抗菌薬に対する感受性率では、注射剤である CTRX、CDZM では 2007 年も 100%であった。一方、経口薬である CFIX では 2006 年と同様に 2007 年も 100%であった。また CFTM でも感受性率の増加が認められた。
- ⑤ セフェム系抗菌薬に対する MIC 累積分布では、注射剤、経口剤共に 1999 年から 2006 年まで徐々に体制化への移動が続いていたが、2007 年ではわずかではあるが、感受性へ移動する傾向が認められた。
- ⑥ SPCM は全株 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と優れた感受性を示したが、8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を示す株の分離率が 43%と 2006 年に比べ増加していた。
- ⑦ 男子淋菌性尿道炎患者に対する CFTM と