

2008-2009。メディカルレビュー社、東京、78-79, 2007.

6) 本田まりこ：抗ウイルス薬。臨床皮膚 49:1173-79, 2007

7) 本田まりこ：単純ヘルペス。山口徹 北原光夫、福井次矢編。今日の治療指針。医学書院、東京。892-3, 2008

8) 本田まりこ：性器ヘルペスの再発抑制療法。臨床皮膚 62(5) 123-25, 2008

9) 本田まりこ：特集/皮膚疾患薬物療法 抗ウイルス薬。MB Derma 140,45-56, 2008

10) 本田まりこ：妊娠中のウイルス感染症と児への影響。日小皮会誌 27(2) 119-122, 2008

12) 本田まりこ：若者の性感染症。臨床とウイルス. 36(5) 268-71, 2008

13) 本田まりこ：ヒトパピローマウイルス感染症。山口恵三、戸塚恭一編 KEY WORD 感染症。先端医学社, 2008, pp120-3

14) 本田まりこ：内服しているときは外用のてきおうはないの？宮地良樹、大谷道輝編、現場の疑問に答える。皮膚病治療薬、中外医学社, 2008, pp100-1

表1 尖圭コンジローマ27例のHPV LAMPプライマーによる結果

No. of sam- ples	Histopatho- logical diagnosis	Typing by PCR	HPV-6			HPV-11			HPV-16			HPV-18		
			Copy numbers determined by real-time PCR(HPV-6) (copies/tube)	turbidity (sec)	electroph- oresis	Copy numbers determined by real-time PCR(HPV-11) (copies/tube)	turbidity (sec)	electroph- oresis	Copy numbers determined by real-time PCR(HPV-16) (copies/tube)	turbidity (sec)	electroph- oresis	Copy numbers determined by real-time PCR(HPV-18) (copies/tube)	turbidity (sec)	electroph- oresis
1	CA	HPV-6	6180000	2156	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
2	CA	HPV-6	676000	3264	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
3	CA	HPV-6	835000	3348	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
4	CA	HPV-6	788000	3378	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
5	CA	HPV-6	221000	3516	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
6	CA	HPV-6	531000	3642	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
7	CA	HPV-6	75900	3690	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
8	CA	HPV-6	265000	3720	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
9	CA	HPV-6	463000	3822	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
10	CA	HPV-6	550000	3828	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
11	CA	HPV-6	173000	3924	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
12	CA	HPV-6	541000	3942	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
13	CA	HPV-6	57500	3978	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
14	CA	HPV-6	88700	4242	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
15	CA	HPV-6	37900	4446	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
16	CA	HPV-6	162000	4464	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
17	CA	HPV-6	14160	4770	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
18	CA	HPV-6	22800	4884	+	0	-	-	0	-	-	-	-	-
19	CA	HPV-11	0	-	-	18700000	1830	+	0	-	-	-	-	-
20	CA	HPV-11	0	-	-	586000	2226	+	0	-	-	-	-	-
21	CA	-	0	-	-	5140000	2244	+	0	-	-	-	-	-
22	BP	HPV-16	0	-	-	0	-	-	1330000	2124	+	-	-	-
23	BP	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-
24	SK	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-
25	SK	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-
26	EA	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-
27	HN	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-

CA, condyloma acuminatum; BP, bowenoid acuminatum; SK, seborrheic keratosis; EA, epidermolytic acanthosis; HN, hairy nymphae

厚生労働科学研究費補助金 (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事業)

(総合) 研究報告書

淋菌性咽頭感染の実態と治療に関する研究

研究分担者 松本哲朗 産業医科大学医学部泌尿器科 教授

研究要旨

淋菌性咽頭感染は多くの場合、無症候に経過し無治療となる場合が多く、咽頭を介して拡散している可能性が高い。また、生殖器淋菌感染症に対して、治療を受けた場合でも、咽頭の淋菌は除菌されにくく、生殖器感染と同様の治療法では咽頭から確実に消失させることが出来るとは限らない。これまでに 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、2g に増量した場合でも、単回投与で除菌率は 55% (6/11) であり、複数回投与が必要であることを報告している。淋菌咽頭感染は、自他覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須である。咽頭へ感染した淋菌を消失させる治療法確立を目的として、ceftriaxone 1g 単回投与の治療効果を検討した。その結果、ceftriaxone 1g 単回投与は、生殖器淋菌感染症患者 48 例中 48 例淋菌消失、咽頭淋菌感染患者 25 例中 25 例消失させた。したがって、咽頭に感染している淋菌は ceftriaxone 1g 単回投与により除菌可能であると結論した。

生殖器または咽頭より淋菌を目的菌として Thayer Martin 寒天培地に発育した淋菌ならびに淋菌以外の属などを用いて、市販の核酸増幅法 2 種、生化学性状試験 4 種を用いて同定に関する検討を実施した。使用した菌株は、16S rRNA の DNA 塩基配列による同定結果を基準とし、その他の方法の評価を行った。*Neisseria gonorrhoeae* 10 株、*N. meningitidis* 20 株、その他の菌種 21 株の計 51 株を使用した。*N. gonorrhoeae* 10 株は全ての検査法で *N. gonorrhoeae* と同定された。核酸増幅法ではアンプリコア STD-1 では *N. gonorrhoeae* 以外の 39 株はすべて陰性と判定されたが、BD プローベテックでは、*N. lactamica/polysacharea* 1 株が陽性となった。ゴノチェックでは計 5 株が *N. gonorrhoeae* と誤同定された。その他の方法では *N. gonorrhoeae* 偽陽性は認めなかった。*N. meningitidis* 20 株は、4 種の生化学性状試験で同定可能であったが 1 株はクリスタル BD で *N. flavescens* と同定された。ゴノチェック以外の同定方法は感度、特異度とも優れており、*N. gonorrhoeae* の検出には有用な方法であると考えられた。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して実施することを計画したが、開始には至らず、来年度以降の課題とした。

A. 研究目的

近年の淋菌の抗菌薬耐性化は顕著であり、多剤耐性化が進んでいる。Penicillinase 産生株は現在では数%以下であるが、 β -lactam 剤の標的酵素である Penicillin 結合たんぱく質 (PBP) の変異株が 90%以上を占めている。Tetracycline および fluoroquinolone 耐性株も 80%を超えてしまっている。有効な薬剤であった第三世代経口セフェムについても、耐性株による臨床的無効例が 1999 年に報告されて以来、増加傾向を示し、地域的な差異は認められるもののその頻度は、30~50%程度に達している。現在第三世代経口セフェムの常用量では、この耐性菌にはいずれも無効である。経口セフェムの中で、淋菌に対して、最も強い抗菌力を有する cefixime の 200mgx2 回投与は、ある程度効果が認められるが、無効例も多数報告されている。したがって、保険適応を有し、確実に有効な薬剤は ceftriaxon、cefodizime と spectinomycin の 3 剤である。

一方、淋菌による生殖器感染は、男性では強い症状を伴って現れるが、女性では無症状で経過することがしばしば認められる。このことが STI の増加の一因である。また近年性行動の多

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

咽頭に感染している淋菌に対して、spectinomycin の効果は低いことが報告されており、咽頭からの除菌治療に使用できる薬剤は、cefodizime と ceftriaxone である。われわれはこれまでに cefodizime 1g 単回投与および 2g 単回投与による治療効果を検討したが、cefodizime は、生殖器淋菌感染症に対して、1g 単回静注投与で十分な治療効果を有するが、咽頭感染に対しては、1g 単回投与時の除菌率 64% (16/25)、2g に増量した場合でも、単回投与では除菌率 55% (6/11)にとどまった。 β -lactam 系薬剤の作用は、Time above MIC と相関することが知られているため、投与量ではなく、投与回数を増やす必要があると考えられた。これまでの無効例に対する治療結果より、連日投与を行えば、咽頭の淋菌は除菌可能であるが、咽頭に淋菌が感染している場合でも、自覚症状が

ないため、来院しなくなってしまうことが問題点である。淋菌咽頭感染は、自覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須であり、確実な治療法の確立が望まれる。

これまでの結果を踏まえて、咽頭へ感染した淋菌を消失させることを目的として、2004年6月に保険適応となった ceftriaxone 1g 単回投与の治療効果を検討した。淋菌の咽頭感染の実態調査の実施のために、咽頭には淋菌近縁のナイセリア属が常在している可能性があるため、培養同定法ならびに拡散増幅法の有用性を検討した。また、2006年以降に分離された淋菌の薬剤感受性について検討を行った。

B. 研究方法

北九州地区において多施設共同研究を、2004年8月より実施した。対象は、生殖器に淋菌が感染している患者または感染していることが疑われる16歳以上の患者として、咽頭の淋菌の有無について検討を行った。治療は、ceftriaxone 1g 単回投与とした。投薬終了3から14日後の淋菌培養検査を指標に評価を行った。問診にて性行為を行っていないことが確認されれば、14

日を過ぎても28日までは採用することとした。

淋菌検査はすべて、New York City 寒天培地、Thayer Martin 寒天培地およびチョコレート寒天培地を用いた培養法にて実施した。薬剤感受性測定は、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 法に準拠して実施した。

この試験にて、生殖器と咽頭より同時に淋菌が検出された19例について染色体DNAの制限酵素 *Spe*I による切断パターンをパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) を用いて比較検討した。また、これまで cefodizime 投与により除菌できなかった淋菌についても、投薬前の菌株と投薬後の淋菌についても同様に染色体DNAのPFGEパターンを比較検討した。

生殖器または咽頭より淋菌を目的菌として Thayer Martin 寒天培地に発育した淋菌ならびに淋菌以外の *Neisseria* 属などを用いて、16S rRNA の DNA 塩基配列による同定を Golden standard とし、アンプリコア STD-1、BD プローブテック、VITEK NH カード、クリスタル BD、日水 ID テスト、ゴノチェックを用いて同定に関する検討を実施した。

北部九州・山口地区で分離さ

れた淋菌の薬剤感受性を検討した。2006年244株、2007年139株、2008年114株が保存可能であった。このうち2006年1月から2007年8月までに生殖器および尿より分離された309株について検討を行った。薬剤感受性測定は、CLSIに準じ寒天平板希釈法にて実施した。

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

C. 研究結果

ceftriaxone 1g 単回投与は、生殖器淋菌感染症患者48例中48例淋菌消失、咽頭淋菌感染患者25例中25例消失させた。

この臨床試験で臨床効果判定可能であった生殖器由来48株および咽頭由来25株について、PCRにより経口セフェム耐性株と一致するPBP-2の変異株を検出したところ、生殖器由来株の39.7%、咽頭由来株の

55.2%を占めた。

生殖器と咽頭より同時に淋菌が検出された19例について染色体DNAの制限酵素SpeIによる切断パターンをパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)を用いて比較検討したところ、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。1組は切断パターンおよび薬剤感受性ともに異なっていた。

また、これまでcefodizime投与により除菌できなかった淋菌についても、投薬前の菌株と投薬後の淋菌についても染色体DNAのPFGEパターンを比較検討したところ、14例全例それぞれが一致し、同一菌株の感染が持続していたことを確認した。

使用した菌株は、16S rRNAのDNA配列約1400bpsと登録されている塩基配列と3個以内の違いのものの菌種名を採用した。*Neisseria gonorrhoeae* 10株、*N. meningitidis* 21株、*N. lactamica/ploysaccharea* 7株、その他*Neisseria sp.* など13株の計51株を使用した。*N. gonorrhoeae* 10株は全ての検査法で*N. gonorrhoeae*と同定された。核酸増幅法ではアンプリコアSTD-1では*N. gonorrhoeae*以外の41株はすべて陰性と判定されたが、BDプローブテック

では、*N. lactamica* /*ploysaccharea* 1株が陽性となった。ゴノチェックでは *N. meningitidis* 1株、その他 *Neisseria* sp. 5株の計6株が *N. gonorrhoeae* と誤同定された。その他の方法では *N. gonorrhoeae* 偽陽性は認めなかった。*N. meningitidis* 20株中1株は、クリスタル BD で *N. falvenscens* と同定されたが、その他は4種の生化学性状試験で *N. meningitidis* と同定された。*N. meningitidis* の 16S rRNA の DNA 塩基配列と5個以上の違いであったが、もっとも近い菌種とされた株が4株存在し、そのうち2株は VITEK NH カードのみで *N. meningitidis* と同定された以外は、その他株で *N. meningitidis* と同定された株は存在しなかった。

薬剤感受性を実施した株は、男性由来 199株、女性由来 110株であった。 β -lactamase 産生株は1株(0.3%)だけであった。ceftriaxone の抗菌力が最も強く 0.125 $\mu\text{g/ml}$ で、cefodizime は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ すべての株の発育を阻止した。Spectinomycin の MIC は 2-32 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、CLSI の breakpoint 32 $\mu\text{g/ml}$ をすべて下回っていた。経口抗菌薬で最も抗菌力の強い cefixime の MIC 0.002-0.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布して

おり、CLSI の breakpoint 0.25 $\mu\text{g/ml}$ を越える株は、6.2% (19/309)であったが、臨床的無効例が認められることが報告されている 0.06 $\mu\text{g/ml}$ を越える低感受性株は 57% (176/309) に達していた。第3世代経口セフェムの耐性機序と考えられる PBP-2 の変化を PCR にて検出したところ、58.3% (180/309) にモザイク変異を認め、これらの株は、cefixime 低感受性株とほぼ一致していた。Penicillin, tetracycline, levofloxacin の感受性株はそれぞれ 2.9, 19.7, 19.4%であった。マクロライド類縁化合物である erythromycin, azithromycin, telithromycin は 0.25/0.5 $\mu\text{g/ml}$ でそれぞれ 9.4/25.2, 68.6/96.1, 99.7/99.7% の株の発育を阻止しており、これらの薬剤の臨床的 breakpoint は不明であるが、azithromycin と telithromycin は優れた抗菌力を示した。日本性感染症学会推奨3注射薬剤は優れた抗菌力を保っているが、経口抗菌薬の感受性は回復の兆しがないことが示された。

D. 考察

現在淋菌に保険適応を有する薬剤で、耐性菌が存在しないかまたは、非常にまれであると考えられる薬剤は、注射薬である

cefodizime、spectinomycin および ceftriaxone だけである。また、spectinomycin は、生殖器淋菌感染に対する効果は認められるものの咽頭の淋菌に対する除菌効果が劣ることが報告されている。我々の検討では、cefodizime は、複数回投与により咽頭の淋菌除菌が可能であるが、単回投与では、除菌率が悪く、確実な治療法を確立することが急務と考えられた。今回 ceftriaxone 1g 単回投与による咽頭の淋菌除菌効果は、治療後の検査が可能であった 25 例全例で淋菌の消失を確認することが出来た。cefodizime (0.008-0.125 $\mu\text{g/ml}$) と ceftriaxone (0.004-0.125 $\mu\text{g/ml}$) の抗菌力はほぼ同等であり、この 2 剤でもっとも異なるところは、生物学的半減期である。cefodizime も β -lactam 系薬剤の中では比較的長い 2.4 時間と報告されているが、ceftriaxone は 8.1 時間と報告されている。cefodizime 無効例に関しても、複数回投与により咽頭の淋菌を消失させることが可能であったため、この半減期の違いが咽頭の淋菌消失率に影響している可能性が考えられる。

米国では淋菌の治療に関しては、ceftriaxone 125 mg 筋注が推奨されており、国内での 1g 単回投与の是非については不明

である。しかしながら、ほぼ同等の抗菌力を有する cefodizime 2g 単回投与においても咽頭の淋菌を除菌できない場合もあることおよび今後の耐性化を考慮すると ceftriaxone は 1g 単回投与で用いられるべき薬剤であると考えられる。

また、咽頭感染と生殖器感染はほとんどが同じクローンで起こっており、職業女性だけでなく、一般女性においても性行動が多様化していることをあらわしているものと思われる。また、cefodizime による治療無効例についても同一クローンの持続であることが示された。

検出法については、ゴノチェック以外の同定方法は感度、特異度とも優れており、*N. gonorrhoeae* の検出には有用な方法であると考えられた。臨床的には、核酸増幅法では *N. gonorrhoeae* とそれ以外の菌種の鑑別を確実にできること、生化学性状試験では *N. gonorrhoeae* および *N. meningitidis* を確実に同定し、その他の *Neisseria spp.* と鑑別できることが必要であると考えられる。核酸増幅法ではアンプリコア STD-1 は *Neisseria cinerea*, *Neisseria subflava* など一部の *Neisseria* 属と交叉反応を示すことが報告されているが、今回

の検討ではこれらの菌種を含めすべて陰性と判定され、偽陽性はほとんどないとされているBDプローブテックで1株偽陽性を認めた。生化学性状試験では *N. gonorrhoeae* と *N. meningitidis* を確実に同定でき、偽陽性がなく、その他の菌種と鑑別可能であることが求められるが、簡便法であるゴノチェック以外の方法は、十分この基準を満たしていると考えられた。今後核酸増幅法により、咽頭の淋菌感染を検討する場合には、アンプリコアだけでなくプローブテックにおいても注意が必要であり、さらに例数を増やして検討する必要があると考えられた。

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して実施することを計画したが、実施計画書を作成するにとどまり、本計画を開始することは出来なかった。今後実施していくことを計画している。

E. 結論

今回の結果より、生殖器淋菌感染者の咽頭に淋菌が高頻度で感染している事実が明らかとなった。また、女性の場合には生殖器に淋菌が存在しない場合でも咽頭のみで淋菌が感染してい

る例が認められ、パートナーが淋菌感染症である場合や再発を繰り返す場合には、生殖器だけでなく咽頭の淋菌検査は重要である。治療に関しては、ceftriaxone 1g 単回投与により咽頭の淋菌を消失させることが可能であると考えられた。

淋菌咽頭感染は、自他覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須であり、培養検査だけでなく、DNA や RNA を検出する核酸増幅法の確立が必要である。

検出法については、ゴノチェック以外の同定方法は感度、特異度とも優れており、*N. gonorrhoeae* の検出には有用な方法であると考えられた。今後核酸増幅法により、咽頭の淋菌感染を検討する場合には、アンプリコアだけでなくプローブテックにおいても注意が必要であり、さらに例数を増やして検討する必要があると考えられた。

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して実施することを計画したが、実施計画書を作成するにとどまり、本計画を開始することは出来なかった。今後実施していくことを計画している。

F. 研究発表

1. 学会発表

村谷哲郎、安藤由起子、川井修一、西昇平、赤坂聡一郎、松本哲朗咽頭淋菌感染者に対する Ceftriaxone 1g 単回投与の除菌効果について。日本性感染症学会第20回学術大会 Abst#15 東京, 2007

小林とも子、村谷哲郎、松本哲朗新しい淋菌同定検査 VITEK2 NH 同定カードの有用性に関する検討。日本性感染症学会第20回学術大会 Abst#39 東京, 2007

Kobayashi T, Muratani T, Matsumoto T.: Antimicrobial susceptibility of various antibiotics against *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Japan. 11th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Disease. Abstract #OS-10-05, Taipei Taiwan.

2. 論文

Muratani T, Inatomi H, Ando Y, Kawai S, Akasaka S, Matsumoto T. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. International Journal of Urology. 2008; 15(9):

837-42.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

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泌尿器科教授)

平成 18-20 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)

古屋亮兒 (古屋病院)

「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りが男性ではその実態が明らかではない。そこで、以下の検討を行いその実態について検討した。

研究1（平成18-19年度）：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。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。

研究2（平成20年度）：これまで、クラミジア性尿道炎における精囊の役割—感染波及の防止、あるいは感染源—を検討してきた。この解明は、クラミジア性尿道炎の無症候性感染の機除を明らかにする可能性がある。そこで、無症候性成人男性における画像上の精囊炎の頻度と、無症候性クラミジア・トラコマティス感染の関連を検討した。無症候性健康成人男性49例中、初尿のPCR法でクラミジア・トラコマティスが陽性であったのは、1例であり、経直腸的超音波断層法(TRUS)で精囊拡張などの精囊炎の所見を認めた。陰性であった48例では、13例(27.1%)でTRUS上の精囊炎の所見を認めた。今後の検討が必要ではあるが、TRUS上の異常所見は精囊炎との関連を示唆している可能性があると考えられた。

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）

古屋亮兒（古屋病院）

A. 研究目的

研究1 (平成18-19年度)

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った。

研究2 (平成20年度)

これまで、クラミジア性尿道炎における精囊の役割—感染波及の防止、あるいは感染源—を検討してきた。この解明は、クラミジア性尿道炎の無症候性感染の機軸を明らかにする可能性がある。そこで、無症候性成人男性における画像上の精囊炎の頻度と、無症候性クラミジア・トラコマティス感染の関連を検討した。

B. 研究方法

研究1

対象:

尿道炎で受診し、研究参加に同意が得られ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)を得た後、施行した。

方法:

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。

(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法のみに陽性とした。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。

研究2

対象:

本研究の目的・方法について文書で説明を受け、研究に参加することを承諾した無症候性健康男性を対象とした。「無症候性」の確認は、問診と自己申告によるが、症状とは、具体的には、排尿時の尿道痛、残尿感、外尿道口からの膿排出を指す。検査については、古屋病院(北見)で行い、対象は、大学生のボランティアとした。なお、本研究は、北見市医師会、札幌医科大学(平成20年11月7日)のそれぞれの倫理委員会の承認を受けて行われた(平成20年11月7日)。

方法:

被験者を側臥位とし、肛門から経直腸の超音波プローブをキシロカインゼリーなどを塗布してから挿入し、精囊の観察(精囊の嚢胞状変化の有無、低エコー域の有無)をし、記録した。

初尿を検体として、核酸増幅法でクラミジア・トラコマティスの検出を行う。核酸増幅法は、汎用されているPCR法と、より高感度とされるTMA法で結果を比較した。さらに、無症候性感染の可能性を考慮し、同じ検体で検尿(沈渣)を行った。尿道炎

の起炎微生物としてクラミジア・トラコマティスと同様に高い頻度である淋菌の検出も同じ検体で試みた (TMA 法のみ)。提出した検体は、その患者名や ID を匿名化し、研究実施者のみが検体番号を保存した。

核酸増幅法でクラミジア・トラコマティスが検出された被験者については、被験者の希望する方法 (郵送、または、電話) で受診を促し、クラミジア・トラコマティスに有効な抗菌薬治療を行い、治療終了後にクラミジア・トラコマティスの消失の確認を核酸増幅法で行い、同時に精囊の所見について経直腸的超音波検査で観察・確認した。

C. 研究結果

研究 1

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。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。

研究 2

無症候性健康成人男性 49 例中、初尿の

PCR 法でクラミジア・トラコマティスが陽性であったのは、1 例であり、精囊拡張など精囊炎の所見を認めた。陰性であった 48 例では、13 例 (27.1%) で精囊炎の所見を認めた。

D. 考察

本研究のテーマ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がたい。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する。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のかという点である。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。

また、クラミジア性尿道炎における精囊の役割—感染波及の防止、あるいは感染源—を明らかにすることは、クラミジア性尿

道炎の無症候性感染の機除に結びつく可能性がある。今回の検討から結論を導き出すのは検討対象数が不十分であるが、無症候性クラミジア・トラコマティス感染と精囊炎との関連が示唆される予備的な所見が得られた。無症候性クラミジア・トラコマティス陽性例において、精囊炎の所見が陰性例よりも多くなる可能性を推測している。

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、広範に検体を採取し、検出感度を高める可能性がある。
3. 感染源としての可能性も含めて、感染の意義、治療についてさらなる研究が必要である。
4. 無症候性クラミジア・トラコマティス感染と精囊炎との関連が示唆される予備的な所見が得られた。

F. 発表

総説

- 1) 高橋 聡、塚本泰司、HPV感染一男性の無症候性感染一、日性感染症会誌 2006, 17: 47-51.
- 2) 高橋 聡、塚本泰司、尖圭コンジローマ(特集: 性感染症 (STD)、日本臨床、67; 153-156, 2009
- 3) 高橋 聡、塚本泰司、HPV感染の診断と治療、臨床とウイルス、36; 372-376, 2008
- 4) 高橋 聡、男性のHPV無症候性感染、産科と婦人科、11, 89-92, 2008

原著

- 1) Furuya R, Takahashi S, Furuya S, Takeyama K, Masumori N, Tsukamoto T. Chlamydial seminal vesiculitis without symptomatic urethritis and epididymitis. Int. J. Urol. 13, 466-467,

2006.

- 2) Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S, Ichihara K, Maeda T, Kunishima Y, Matsukawa M, Tsukamoto T. Detection of Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men. J. Infect. Chemother. 12; 269-271, 2006.
- 3) Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, Takeda K, Suzuki N, Nishimura M, Furuya R, Tsukamoto T. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. J. Infect. Chemother. 12; 283-286, 2006.
- 4) Takahashi S, Tsukamoto T, et al. Clinical efficacy of azithromycin for male nongonococcal urethritis. J. Infect. Chemother. 14; 409-412, 2008
- 5) Takahashi S, Tsukamoto T, et al. Pharyngeal Neisseria gonorrhoeae detection in oral-throat wash specimens of male patients with urethritis. J. Infect. Chemother. 14; 442-444, 2008

G. 知的所有権の取得状況

- 1, 特許取得
無し
- 2, 実用新案登録
無し

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総合研究報告書

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2007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2008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2007年までと同様、2008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。2008年もこの傾向が続き、わずかではあるが感受性の回復が認められた。また内服薬である cefixime（以下 CFIX）、ceftoram pivoxil（以下 CFTM）は、2008年では感受性率は共に100%で、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、2008年もこの傾向は続き、感受性の回復が認められた。一方、penicillin G（以下 PCG）、clavulanic acid/amoxicillin（以下 CVA/AMPC）では2006年以降、感受性率は4～6%台で推移し、2008年でも共に5.6%であった。MIC 累積分布でも耐性化傾向が続いているが2003年以降大きな変化は認められなかった。Levofloxacin（以下 LVFX）では、感受性率で2007年以降、26～27%で推移し、MIC 累積分布は2001年以降、大きな変化は認められなかった。

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の他に、内服薬による治療の道が残されているかどうかを、内服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。そこで前回の報告で CAM と CFTM の併用を *in vivo* で検討したことを報告した。今回、さらに症例を追加し検討した。その結果、細菌学的効果では菌が消失したものが 20 例中 16 例 (80%)、菌が消失しなかったものが 20 例中 4 例 (20%) であった。菌が消失しなかった 4 例の臨床的効果は 3 例が Failure で、1 例が Cure であった。菌消失率は 80% と必ずしも十分ではなかった。しかし淋菌性尿道炎に対し注射剤による治療のみが推奨され内服による治療が除外されている現在、経口薬を併用する治療法は淋菌性尿道炎の治療の選択肢を広げる新たな治療法となる可能性が示唆され、今後はさらに、併用する経口薬の内服のタイミングや他の抗菌薬との新たな組み合わせについても検討すべきであると考えられた。

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 2007 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 2008 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 2004 では注射剤である CTRX、CDZM、SPCM の単回投与が first line の治療法として推奨された。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 vitro* さらに *in vivo* において検討した。

B. 研究方法

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、2008 年：18 株) を対象として、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。

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、PCG、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。

また 1999 年～2004 年までに分離された臨床分離株 281 株のうち、CFIX の MIC 0.25～0.5 $\mu\text{g/ml}$ および CFTM の MIC 0.5～1 $\mu\text{g/ml}$ を示したセフェム低感受性株 10 株を選択し (図 10)、これに対する経口マクロライド系抗菌薬と経口 β -ラクタム系抗菌薬との *in vitro* における併用効果を検討した。薬剤の組み合わせは CAM+CVA/AMPC、

CAM+CFIX、CAM+CFTM および AZM + CVA/AMPC、AZM + CFIX、AZM + CFTM とした。

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

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

さらに 2005 年 7 月から 2008 年 1 月まで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 11 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 12) 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 13) 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。

(倫理面への配慮)

一般外来患者の尿および尿道分泌物からの淋菌の分離および感受性検査は、治療を進めるうえで不可欠の検査であり、一般的に外来診療で通常に行われているものであるため、倫理面では問題はないと判断した。

C. 研究結果

(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%)、2007 年では 23 株中 0 株 (0%) そして 2008 年では 18 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、2008 年で共にそれぞれ 4.3%、5.6% で 2003 年以降、1%~5% 台で推移していた (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 (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、2008年と、わずかではあるが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、2008年は100%であった(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、2008年ではわずかではあるが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、2008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、2008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い、2008年ではMICが32 µg/mlの株が1株分離された(図6、図7、図8)。

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%、2008年では27.8%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、2008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(図9)。

次に、*in vitro*における内服抗菌薬の併用効果の検討結果を示す。

(図14、図16)に示すように、CAMとCVA/AMPCの組み合わせでは10株中7株、CAMとCFTMの組み合わせでは10株中6株に併用効果(相乗または部分的相乗)

が認められた。AZMとCVA/AMPCの組み合わせでは10株中8株、AZMとCFTMの組み合わせでは10株中8株に併用効果(相乗または部分的相乗)が認められた。

一方、(図15)に示すように、CAMとCFIXの組み合わせでは10株中9株が相加または拮抗を示し、併用効果が認められたのは10株中1株のみであった。AZMとCFIXの組み合わせでも10株中7株が相加または拮抗を示し、併用効果が認められたのは10株中3株のみであった。

(図17)に示すように、CAMの1/2MIC存在下では、CVA/AMPCのMIC値は10株中9株で1/2以下、10株中2株で1/4以下となった。またCFTMのMIC値は10株中9株で1/2以下、10株中6株で1/4以下となった。一方、CFIXのMIC値が1/2以下となったのは、10株中2株のみであった。

(図18)に示すように、AZMの1/2MIC存在下では、CFTMのMIC値は10株中8株で1/4以下となった。一方、CFIXのMIC値が1/4以下となったのは10株中1株、CVA/AMPCのMIC値が1/4以下となったのは10株中3株のみであった。

(図19)に示すように、CVA/AMPC、CFIX、CFTMの各薬剤のFIC index中で最も効果を示した時の濃度下でのCAMのMIC変化では、CVA/AMPCとの組み合わせで、10株中9株で1/2以下、6株で1/4以下となり、CFTMとの組み合わせでは10株中9株で1/2以下、5株で1/4以下となった。一方CFIXとの組み合わせでは1/2以下となったのは10株中2株、1/4以下となったのは10株中1株のみであった。

(図20)に示すように、CVA/AMPC、

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

さらにin vivoにおける併用効果を検討した。男子淋菌性尿道炎に対し、CAMとCFTMとの3日間併用療法を行った。(図21)、(図22)に示すように、臨床効果は85% (17/20)、細菌学的効果は80% (16/20)であった。安全性では副作用の発現は0% (0/20)であり、安全性に問題はなかった。菌が消失しなかった4例の臨床的効果は3例がFailureで、1例がCureであった。

D. 考察

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の動向では、セフェム系経口薬および、現在の淋菌性尿道炎の推奨治療薬である注射剤では、共に、MIC累積分布において2006年まで徐々に耐性化への移動が続いていたが、2007年、2008年と、わずかではあるが感受性への移動が認められた。

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の動向では、ペニシリン系抗菌薬に対する感受性率は低く、2007年、2008年とも4~5%台で推移し、MIC累積分布も2003年以降大きな変化は認められなかった。

注射剤のCTR、CDZM、SPCMの感受性率は1999年から2008年まで100%であった。

セフェム系経口薬および、現在の淋菌性尿道炎の推奨治療薬である注射剤では、共に、MIC累積分布において2006年まで徐々に耐性化への移動が続いていたが、2007年、2008年と、わずかではあるが感受性への移動が認められた。

現在、淋菌感染症に対する治療法として、性感症診断・治療ガイドライン2004では注射剤であるCTR、CDZM、SPCMの単回投与がfirst lineの治療法として推奨され経口薬であるCFIXが条件付で推奨された。しかし経口セフェム系抗菌薬に対する耐性菌の増加から、性感症診断・治療ガイドライン2006より、推奨薬は注射剤であるCTR、CDZM、SPCMのみとなった。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 vitroにおいて検討した。その結果、CAMまたはAZMとCVA/AMPCまたはCFTMとの併用で効果が認められ、臨床的に有効な治療方法となる可能性が示唆された。

以上の結果から、さらにin vivoにおける併用効果を検討した。

男子淋菌性尿道炎に対し、CAMとCFTMとの3日間併用療法を行った。臨床効果は85% (17/20)、細菌学的効果は80% (16/20)であった。安全性では副作用の発現は0% (0/20)であり、安全性に問題はなかった。菌が消失しなかった4例の臨床的効果は3例がFailureで、1例がCureであった。菌消失率は80%と必ずしも十分ではなかった。しかし淋菌性尿道炎に対し注射剤による治療のみが推奨され内服による治療が除外されている現在、経口薬を併用する治療法は淋菌性尿道炎の治療の選択肢を広げる新たな治療法となる可能性が示唆され、

今後はさらに、併用する経口薬の内服のタイミングや他の抗菌薬との新たな組み合わせについても検討すべきであると考えられた。

E. 結論

- ① 2008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く、2007年、2008年とも4~5%台で推移し、MIC累積分布も2003年以降大きな変化は認められなかった。
- ③ 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でも感受性率の回復が認められ2008年では100%であった。
- ④ 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年まで徐々に耐性化への移動が続いていたが、2007年、2008年と、わずかではあるが、感受性へ移動する傾向が認められた。
- ⑤ SPCMでは感受性率は100%で推移していたが、2008年でMICが32 μ g/mlの株が1株分離された。
- ⑥ 男子淋菌性尿道炎患者に対するCFTMとCAMの3日間の併用療法は、臨床効果85% (17/20)、細菌学的効果80% (16/20)であった。安全性に問題はなかった。菌消失率は80%と必ずしも十分ではなかった。しかし淋菌性尿道炎に対し注射剤による治療のみが推奨され内服による治療が除外されている現

在、経口薬を併用する治療法は淋菌性尿道炎の治療の選択肢を広げる新たな治療法となる可能性が示唆され、今後はさらに、併用する経口薬の内服のタイミングや他の抗菌薬との新たな組み合わせについても検討すべきであると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 遠藤勝久、小野寺昭一
淋菌感染症に対する薬物療法
医薬ジャーナル 40(3):86-91, 2004
 - 2) 各務 裕、遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一
男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性
—1999~2004年分離株の比較—
日本化学療法学会雑誌 53(8): 483-487, 2005
 - 3) S.Onodera, H.Kiyota, K.Endo, H.Suzuki, T.Hosobe, T.Takahashi, S.Egawa, I.Kobayashi
Enhancement of antimicrobial activities of ceftam or clavulanic acid/amoxicillin against cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the presence clarithromycin or azithromycin
J Infect Chemother 12: 207-209, 2006
 - 4) K.Osaka, T.Takakura, K.Narukawa, M.Takahata, K.Endo, H.Kiyota, S.Onodera
Analysis of amino acid sequences