

内毛細血管の胎児血液中へ通過移行するのは全く自由ではない。胎盤関門といい、分子量1,000以上、イオン化傾向の強い、高度に極性を示す物質や水溶性の物質は通過が難しい。胎盤形成前は母体の血液中の物質がそのまま胎児に移行する¹²⁾。

2. 免疫グロブリン産生と移行抗体

B細胞は在胎12週までに胎児の骨髄、血液、肝、脾臓に分布するようになり、血中IgG値は妊娠12週の胎児より検出可能となる¹³⁾。20週までにわずかながらIgMとIgGの産生が始まり、30週までにはIgAも産生されるが、子宮内での免疫グロブリンの産生量はごくわずかである。IgGのほとんどは胎盤を経由して母体から移行したものである。在胎22週以降は、胎盤経由のIgG濃度は上昇し、満期の時点では母体と同じレベルかそれ以上になる。IgG2は、他のIgGサブクラスよりも胎盤を通過しにくい(IgG1>IgG3>IgG4>IgG2)。早産児の出生時IgGレベルは、在胎週数に比例して低くなる。

出生後、経胎盤性IgGは半減期約25日で異化され、結果として生後2～6か月間は著しい低γグロブリン血症となるが、生後6か月で乳児のIgG合成速度が母体由来の抗体の異化される速度を上回ると改善し始める。早産児は、特に生後6か月間は、著しい低γグロブリン血症になりやすい。1歳までのIgGレベルは、成人の平均値の約70%である。IgA、IgM、IgD、IgEは胎盤を通過しない。したがって、臍帯血中IgM濃度の上昇(20mg/dl以上)は児由来と考えられ、子宮内での感染を意味し、通常は先天性感染と考えられる。

一方、T細胞系では、胸腺が在胎約6週目に第3、第4鰓囊上皮から発生し、在胎8週には急速に発達し、14週までには、胸腺細胞の主要サブセット(トリプルネガティブ(TN)胸腺細胞:CD3⁻, CD4⁻, CD8⁻;ダブルポジティブ(DP)胸腺細胞:CD4⁺, CD8⁺;シングルポジティブ(SP)胸腺細胞:CD4⁺またはCD8⁺)がすでに胸腺に存在している。14週までには、胎児の肝臓

と脾臓にCD4⁺およびCD8⁺T細胞もすでに存在し、この段階までに末梢リンパ系器官で成熟T細胞が確立される。胎児循環血液中のT細胞数は、第2三半期中に徐々に増加し、在胎30～32週までにほぼ正常レベルに達する。出生時の新生児は、成人と比較するとリンパ球増加状態にあり、CD4⁺/CD8⁺比が大きく、CD8⁺T細胞の割合が低い。出生後に、末梢T細胞コンパートメントにおいてリンパ球サブセットに変化が生じる。ただし新生児のT細胞コンパートメントにあるのは、成人とは異なり、CD45RAを発現しCD29はほとんど発現しないナイーブCD4⁺T細胞がほとんどである。これに対し成人の末梢リンパ球は、CD45ROを発現し、CD29も比較的高レベルで発現するCD4⁺記憶T細胞がほとんどである¹⁴⁾。

3. 経胎盤感染

一般に妊婦がウイルスに初めて感染し、血液中にウイルスが存在するウイルス血症の状態であると、そのウイルスが胎盤を通過して胎児に感染する。感染時期により、妊娠7週までの胎児が完成していない胎芽期の感染と、それ以降の胎児期の感染がある。胎芽期は胎盤の機能が未完成であるため、母親の血液を介して直接胎芽に感染がおり、多くは母親のウイルス血症時期と一致し流産となるが、致死性の少ない風疹ウイルスなどのウイルスでは、先天性異常を生じる。妊娠時の初感染が問題になることが多く、すでに抗体をもっている妊婦における再感染や再活性化ではこの感染はおきにくい。また、胎芽期の感染で無症状のまま経過する場合もあるが、生れた後に新生児期や乳幼児期に症状が現れることもある¹⁵⁾。

胎児期の感染では、胎盤を経由するため母親のウイルス血症時期よりも発症が遅れる。

4. 水痘

水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus, VZV)感染による。VZVは、主に免疫記憶細胞に感染する。前述したように免疫記憶細胞は小児に少なく、成人に多いので、成人の方が多数のVZVが感染するために重症化する¹⁶⁾。また、

表1 妊婦の水痘感染と児への影響

妊婦水痘発症時期	児の症状
妊娠初期 (20週まで) 2%	先天性水痘症候群
妊娠中期から分娩前2週間	乳児期早期の帯状疱疹 生後5から10日頃水痘 発生重症 (死亡率30%)
分娩前5日から分娩後2日	

妊婦では、免疫の低下から重症水痘になるだけでなく、妊娠の時期により児にさまざまな影響を及ぼす(表1)。

先天性水痘症候群は、妊婦が妊娠初期(13~20週)に水痘に罹患した場合にみられ、帯状の瘢痕性皮膚病変、小眼症、白内障、大脳萎縮、四肢の形成不全などがみられるが、先天性風疹症候群に比べてきわめてまれなもので、約2%である⁸⁾(図1;巻頭カラーページ参照)。また妊娠中期では経胎盤的に児に潜伏感染したウイルスにより、水痘の既往なしに帯状疱疹に罹患する幼児をみることもある。

周産期水痘は、出産直前あるいは直後に妊婦が水痘に罹患した場合、児が経胎盤的に感染し、水痘に罹患するものをいう。この場合、分娩前5~21日以内に母親が水痘に罹患すると児は生後0から4日以内に水痘がみられるが、母体由来の抗体が移行しているために、通常の経過をとるが、分娩前4日から分娩後2日に母体が水痘に罹患した場合、母体の抗体は分娩までに作られず、抗体なしで出産されるので児は重篤な全身感染症となり予後は極めて悪くなる。この場合児は生後5~10日に水痘がみられる。

治療は、妊娠の時期とは無関係にアシクロビル(ゾビラックス[®])の点滴静注を行う。但し、ジェネリックの安全性は確立していない。ゾビラックス[®]はアメリカFDA(食品医薬品局)による「薬剤胎児危険度分類基準(FDA Pregnancy Category)」のカテゴリーB(人での危険性の証拠はない)に属す。Zoster-immunoglobulinも勧められるが、本邦ではVZV抗体価の高いグロブリンはない。水痘ワクチンは禁忌である。

5. 麻 疹

成人が麻疹にかかると、子どもより重症化すると言われていて、妊婦は免疫の低下のために更に重症化し、肺炎の合併が高くなる。

1988から1991年までロサンゼルスでの麻疹患者6,614例について解析した報告がある⁹⁾。そのうち妊婦は58(0.9%)で、妊娠13週未満23%、14から26週が35%、27週以降が43%を占めていた。肺炎を合併したものは15例(25.9%)で、非妊婦の2.6倍であった。死亡は2例で中期1例、後期1例であった。非妊婦の6.4倍である。流早産は18(31%)にみられ、うち流産5例、早産13例で、16(89%)例は発疹出現後2週以内に起こったと報告している。

麻疹ウイルスの催奇形性は、極めて少なく一定の特徴がない。妊娠初期では流早産が多い。

周産期に妊婦が麻疹に罹患すると児が先天性麻疹となり、出生後10日以内に発疹が出現する。潜伏期は平均6日と短くなる⁹⁾。肺炎を合併しやすく、死亡率は発症例の30%と言われている。一方分娩前5日以前に妊婦が罹患した場合、または発疹出現後7日以降に分娩になった場合、児は麻疹の発症はみられない。

妊婦が麻疹患者と接触した場合、6日以内に麻疹ウイルス高力価のγグロブリン(50~100mg/kg)の投与により予防することができる。また、発症した場合でも直ちにγグロブリンの投与が胎内感染を予防するために勧められている¹⁰⁾。

我々は27歳の妊娠21週3日の麻疹患者を経験した。患者は6月14日頃より咽頭痛、発熱あり。6月16日より顔面に小丘疹性紅斑が出現。6月18日より皮疹が全身に拡大し、39.5°Cに発熱。咳嗽が

強くなったために来院した。入院し、抗菌薬 (PIP) の点滴静注。翌日子宮収縮が10~20分毎にみられ、抗子宮収縮薬 (ウテメリン) を点滴静注。25日より腹痛改善。減量し、29日退院となった。流産は免れ、その後正常に満期産で出産した。この事例のように麻疹は、胎児に及ぼす影響よりも流産の予防処置が大切である。

2012年の麻疹排除 (Elimination) を目標に、2007年8月厚生労働省において、わが国における「麻疹排除計画」が策定された。2008年4月1日から5年間の期限付きで、麻疹の定期予防接種対象が、現在の第1期 (1歳児)、第2期 (小学校入学前年度の1年間にあたる児) に加え、第3期 (中学1年生相当年齢)、第4期 (高校3年生相当年齢) に拡大され、今後妊婦麻疹は減少すると思われるが、この数年はまだまだ気をつけなければならない疾患である。

文 献

- 1) 医学大辞典：伊藤正男／井村裕夫／高久史郎編：医学書院，東京，2003。
- 2) 医学大辞典：南山堂，東京，1998。
- 3) Dancis J, Lind J, Oratz M et al. : Placental transfer of proteins in human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 82 : 167-171, 1961.
- 4) 福島雅典編：メルクマニュアル診断と治療：http://merckmanual.banyu.co.jp/cgi-bin/disptml.cgi?url=sakuin/index_f.html：第17版，19節256章正常な新生児，乳児，小児の健康管理，周産期の生理。Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 1999.
- 5) Ku CC, Zerboni L, Ito H et al : Varicella-zoster virus transfer to skin by T Cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha. *J Exp Med*. 4 : 200(7) : 917-925, 2004.
- 6) Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, et al : Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. *Lancet* 18 : 343(8912) : 1548-1551, 1994.
- 7) Wilson E, Goss MA, Marin M, et al : Varicella vaccine exposure during pregnancy : data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis*. 197 Suppl 2 : S178-184, 2008.
- 8) Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC et al : Measles in pregnancy : a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol*. 82(5) : 797-801, 1993.
- 9) 山崎俊夫：麻疹，周産期医学，27 : 389-392, 1997。
- 10) 佐野正，伊藤慶規，荒川武他：先天性麻疹，未熟児新生児誌，10 : 83-87, 1994。

別刷請求先：〒125-8506 葛飾区青戸6-41-2
東京慈恵会医科大学附属青戸病院
本田まりこ

若者の性感染症

本田まりこ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院 皮膚科

【論文要旨】

思春期から性に目覚めるが、我が国の若年者の性体験率が上昇し、中学生の女子では約10%、高校女子では約40%までに達している。それに比例して、性感染症サーベイランスによると十代の若年層に性感染症 (Sexually transmitted infection, STI) の罹患が多くなっていることが問題になった。特に、性器クラミジア症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマが若年者の間にも広がっていたが、全国的なSTI撲滅運動により2002年をピークに性器クラミジアや淋菌感染症は減少してきている。また、我が国で増加しているヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) 感染症は、他の年代と比べ10代のHIV感染者は少ないものの、年々増加していることが危惧される。若者を含め性感染症の動向について述べた。

1. 性感染症サーベイランス報告全体像

平成11(1999)年4月1日から施行された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(感染症法)に基づき、感染症法に規定された性感染症 (Sexually transmitted infection, STI) は、性器クラミジア症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、淋菌感染症、梅毒、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus (HIV) 感染であるが、梅毒やHIVのみが全数把握であり、その他の疾患は定点のみが疾患の患者数を報告している。現在定点は、産婦人科・産科・婦人科:466、泌尿器科:401、皮膚科:92、性病科:14の合計973件よりなっている。性感染症は、1998年以前は性病といわれ、梅毒、淋病、鼠径リンパ肉芽腫症(第四性病)、軟性下疳をさしていたが、鼠径リンパ肉芽腫症(第四性病)、軟性下疳は日本では非常に稀な疾患となり、1998年度は梅毒553例に対して、軟性下疳4例、鼠径リンパ肉芽腫症1例しか報告

されていない。

1999年、サーベイランス発足当時の報告数は、1位性器クラミジア25,033人、2位淋菌感染症11,847人、3位性器ヘルペス6,566人、4位尖圭コンジローマ3,190人で、梅毒751人、HIV感染者は494人であった(図1)。2002年までは性器クラミジア43,766人、淋菌感染症21,921人と増加していたが、2002年をピークとして減少してきている(図2)。しかし、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、HIV感染者は増加している。HIVを除き、性器ヘルペスと尖圭コンジローマは2007年より減少している。

2. 青少年のSTI

図3に20歳未満の性感染症の年次推移を示す。いずれの疾患も15歳を境に激増している。性器クラミジアに関しては、10歳以上で増加が見られ、若年者に感染しやすい疾患といえる。若年者も2002年(平成14年)をピークにSTIが減少しており、成人と同じ性行動をとっている

Sexually transmitted infection of the youth

Mariko HONDA, Aoto Hospital of The Jikei University School of Medicine

別刷請求先: 本田まりこ 〒105-8461 東京都葛飾区青戸6-41-2 東京慈恵会医科大学附属青戸病院

Tel: 03-3603-2111 Fax: 03-3603-9600

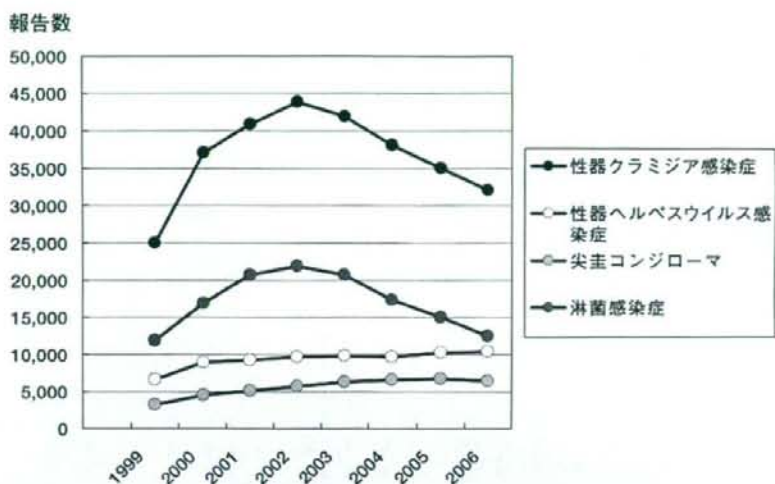


図1 性感染症の年次推移 (感染症発生动向調査より)

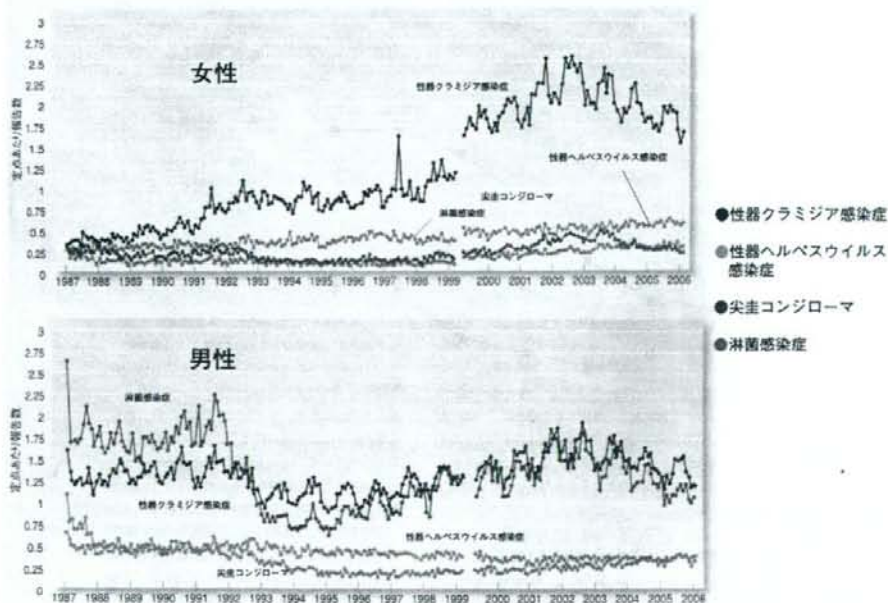


図2 性感染症の年次推移 (感染症発生动向調査より)

図3 青少年(20歳未満)の性感染症(感染症動向調査より集計)

	性器クラミジア				性器ヘルペス				尖圭コンジローマ				梅毒				HIV					
	0<	5<	10<	15<	0<	5<	10<	15<	0<	5<	10<	15<	0	0<	5<	10<	15<	0<	10<	15<	MSM	
男 児	H11	5	0	4	1,004	2	2	2	86	2	2	4	157	1	1	0	1	4	1	0	3	1
	12	1	0	6	1,544	2	1	1	113	1	1	2	231	3	1	0	0	8	2	0	4	3
	13	2	0	17	1,656	3	3	4	117	1	3	4	209	1	0	0	0	5	1	0	2	1
	14	3	1	15	1,750	3	2	1	118	2	1	2	179	2	0	0	0	15	1	0	4	3
	15	4	2	7	1,547	1	1	6	115	3	0	2	206	1	0	0	0	11	0	0	6	5
	16	0	0	11	1,218	3	4	3	86	2	5	4	124	3	1	0	0	10	0	1	5	5
	17	0	0	3	969	3	3	2	86	1	0	2	128	3	0	0	0	8	0	0	9	9
	18	2	0	7	810	4	3	1	80	0	3	4	124	4	0	0	0	8	0	0	17	15
女 児	H11	7	0	21	2,635	3	4	6	241	2	0	2	255	0	0	0	2	9	1	0	2	
	12	7	0	45	4,102	5	3	12	349	0	1	1	423	3	0	0	0	9	1	0	0	
	13	5	0	67	4,703	3	5	11	392	1	1	2	431	3	0	0	0	15	0	0	4	
	14	3	0	85	5,051	4	3	14	400	1	1	6	519	5	0	0	1	8	0	0	1	
	15	1	0	75	4,616	1	3	12	435	1	0	8	534	3	0	0	0	8	0	0	2	
	16	0	2	53	3,951	4	0	9	417	0	0	6	475	1	0	0	0	13	0	0	1	
	17	1	1	45	3,533	7	1	9	391	1	2	4	492	0	0	0	1	13	0	0	1	
	18	0	0	37	3,012	5	4	11	350	1	0	4	401	6	0	0	0	24	1	0	0	

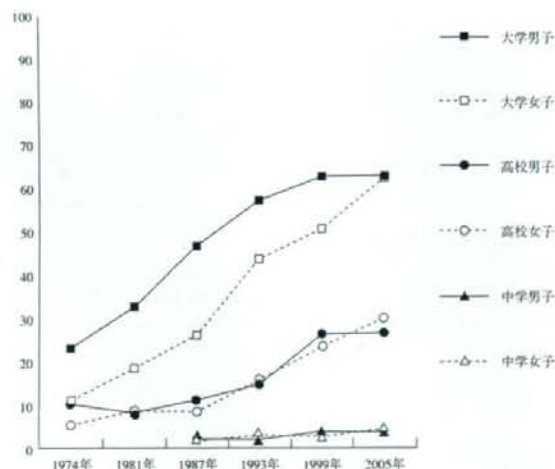


図4 性交経験率の推移 (日本性教育協会より)³⁾

ことが物語る。梅毒は15歳から19歳の女子で平成18年度は増加しており、忘れ去った先天性梅毒児の増加がみられる。0歳児は先天性梅毒児を示すが、平成18年度は10例が報告されている。また、MSM(Men who have sex with men)

のHIV感染者は15歳以降からみられ、その数も年々増加していることがわかる。

2006年千葉県、石川県、岐阜県、兵庫県で行われた性感染症の全数把握調査結果では、前述の性感染症サーベイランス報告と乖離が見られ

ている¹⁾。性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、性器クラミジア感染症で15歳～19歳までの女子に感染症サーベイランス報告よりも報告数が多く、性器ヘルペスで5倍多く、驚くことに尖圭コンジローマでは10歳代の罹患率が他の年代よりも最も多くみられている。この乖離はなにを意味するかであるが、感染症サーベイランスの定点の選択に問題があるという指摘もあるが、いずれにしても引き続き10歳代の性感染症の対策が必要である。

3. 十代の性行動

東京都性教育研究会の調査によれば、1999年までは男子の性交経験率が女子の経験率を上回っていたが、2001年の性交経験者は中学生の女子で約3%、男子3.9%、全日制高校女子では23.9%、男子では26.5%までに達し、東京の高校では女子39%、男子37.8%と報告している。

1990年代以降の性行動の低年齢化現象は男子よりも女子によっておこっている。また、2003年の十代女性（15歳から19歳）の性行動は、604名中456名（75.5%）は性交体験者であり、生涯パートナー数は1名は111名（24.3%）、2～4名は136名（29.8%）、5名以上は207名（45.4%）と愕然とするデータ者を金子ら²⁾は報告している。従って、女子の性意識の改善と自分を守るための性感染症教育が必要となろうか？

参考文献

- 1) 小野寺昭一：性感染症の実態調査結果。小児科診療 71：1265-70, 2008
- 2) 日本性教育協会：青少年の性行動全国調査 <http://www.jase.or.jp/jgyo/youth.html>
- 3) 金子典代, 中瀬克己：日性感染症会誌 16：40-45, 2005

日本臨牀 第67巻・第1号(平成21年1月号)別刷

特集：性感染症(STD)

皮膚科

本田まりこ

皮膚科

本田まりこ

Dermatology

Mariko Honda

Aoto Hospital of the Jikei University School of Medicine

Abstract

A lot of disorders of the sexually transmitted infection presents cutaneous manifestations. There are a systemic cutaneous symptom to develop as a result of pathogen which invades the body through the lymph node and blood vessels and immune response, and a localized cutaneous symptom to appear in the part where pathogen was infected with directly reactively. We showed diagnostic procedure of the STI that a symptom was present in skin.

Key words: sexually transmitted infection, skin manifestations, genital herpes, condyloma acuminatum, syphilis

はじめに

性感染症(sexually transmitted infection: STI)の皮膚症状として出現する疾患は様々である¹⁾。疾患として梅毒、軟性下疳、鼠径リンパ肉芽腫症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、外陰部カンジダ症、トリコモナス症、陰部クラミジア症、非淋菌性尿道炎、B型肝炎(HBV)、A型肝炎(HAV)、C型肝炎(HCV)、G型肝炎(HGV)、ヒト免疫不全ウイルス感染症(HIV)、疥癬、ケジラミ症、鼠径肉芽腫、サイトメガロウイルス感染症、EBウイルス初感染による伝染性単核症、赤痢アメーバ症、ヒトT細胞白血病ウイルスなどが含まれている。

病原体が直接感染した部位に現れる皮膚症状と、病原体と免疫応答の結果反応性に出現する全身性の皮膚症状がある。また、ヒト免疫不全ウイルス感染による免疫の異常により生じる皮

膚合併症(帯状疱疹、口腔カンジダ症、赤痢アメーバ症、脂漏性皮膚炎、慢性痒疹、好酸球性膿疱性毛嚢炎、顔面伝染性軟属腫、クリプトコックス症、カポジ肉腫、悪性リンパ腫など)もある。

1. 感染部位に出現する疾患

性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、Bowen様丘疹症、梅毒(硬性下疳)、陰部カンジダ症、性器伝染性軟属腫、ケジラミ症、疥癬、軟性下疳、鼠径リンパ肉芽腫症、鼠径肉芽腫症がある^{2,3)}。

a. 性器の潰瘍

陰部潰瘍性疾患(genital ulcer diseases)として、梅毒(硬性下疳)、性器ヘルペス、軟性下疳、鼠径リンパ肉芽腫症、鼠径肉芽腫症があげられている。

東京慈恵会医科大学附属青戸病院 皮膚科



図1 梅毒トレポネーマ(蛍光抗体法)

b. 隆起性病変

梅毒(初期硬結, 乾癬性梅毒, 扁平コンジローマ), 尖圭コンジローマ, 疥癬, 陰部伝染性軟属腫などがある。

1) 検査法

これらの発疹では, smearまたは生検により病原体を直接検出すればよい。抗原や核酸検索で唯一保険が承認されている方法は皮膚科領域の疾患ではHSVのみである。

a) 顕微鏡検査

帯下やびらんや潰瘍では, 病変部の smear を数枚用意する。20% 苛性カリ (KOH) で真菌の検索を行う。カンジダは常在菌であるので, 診断は培養ではなく, 病変部にカンジダの存在を顕微鏡で確認することが大切である。もう1枚は Giemsa 染色, パーカーインクのブラックによる染色, グラム染色を行い, 菌体成分(梅毒トレポネーマ, 軟性下疳菌など)やウイルス性巨細胞の有無を調べる。軟性下疳菌はグラム陰性連鎖桿菌で, 線路状配列 (railroad-track) する。腔内常在菌であるデーデル桿菌はグラム陽性であるが, 梅毒トレポネーマ, 淋菌, 大腸菌などはグラム陰性である。鼠径リンパ肉芽腫症は, Papanicolaou 染色を施すと感染上皮細胞の細胞質内に好塩基性の封入体(星雲状細胞質内

封入体)がみられる。鼠径肉芽腫では Giemsa 染色で組織球の細胞質空胞内に青黒色に染色された 1-2 μm の Denovan 体を検出する。原因菌である *Calymatobacterium granulomatis* はグラム陰性である。

外陰部の隆起性病変として疥癬があるが, 病変部をメスで擦過するか, 眼科用曲剪刀で表面を切除し, KOH 処理後検鏡すれば疥癬虫や虫卵が検出される。ヒト乳頭腫ウイルス感染症では, 生検により組織像で, 悪性型かどうか判定できる。

b) 病原体の抗原の検出

性器ヘルペスでは, 抗 HSV 抗体として FITC 標識抗 HSV モノクローナル抗体 (デンカ生研) を塗抹した試料に 30 分間反応させ, 蛍光顕微鏡下で観察を行う。迅速に診断ができ, しかもウイルス型の判定もできる。水疱やびらんでは陽性率が高いが, 膿疱や痂皮では陽性率が低い。また, 粘膜病変ではウイルス分離と比較すると陽性率が低い。Tzanck smear の方法は, 水疱蓋をスライドガラスに軽くたたきつけるか, または水疱底部やびらん面を浅くメスで擦過しスライドガラスにのせ, アセトンなどで固定する。-20°C 以下で保存し, 後日使用可能である。帯状疱疹との鑑別を要する場合は, FITC 標識抗

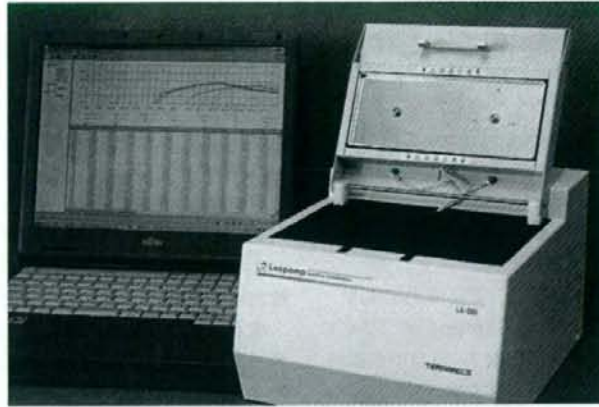


図2 LAMP法の機器

VZVモノクローナル抗体(デンカ生研)を使用する。

梅毒トレポネーマも家兎に免疫して得られた抗体または感染患者の血清を使用し、蛍光抗体法で検出する(図1)。生検組織にも使用できる。鼠径リンパ肉芽腫症の病原体は、性器クラミジアに使用する抗クラミジアモノクローナル抗体と交差反応するために使用可能である。ヒト乳頭腫ウイルス感染症では組織からの抗原検出も可能であるが、感度が非常に悪い。

c) 病原体核酸診断

dot hybridization, southern hybridization, *in situ* hybridization, polymerase chain reaction (PCR), loop-mediated isothermal amplification (LAMP)法, 逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応法(reverse transcriptase-polymerase chain reaction: RT-PCR), real time PCRが行われており, HSV, EBウイルス, サイトメガロウイルス, HPV, HIV, クラミジア, 軟性下疳菌の診断に使われている。

HPVの場合, 液層hybridization法であるhybrid capture(HC)法とPCR法が行われている。HC法は近日認可される方法で, 良性型(6, 11, 42, 43, 44型)と悪性型(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68型)が診断できる。

LAMP法は病原体の標的遺伝子の6カ所の領域に対して4種類のプライマーを設定して, 鎖置換反応を利用して一定温度で反応させて検出する方法で, 1時間ぐらいで判定できる(図2)。

病原体RNA, mRNA, rRNAの検出にはRT-PCRを行う。RNAを逆転写酵素によりDNAに変えてからPCR法を行う方法であり, RNAを検出することは生きた病原体の存在を示唆している。

real time PCRは, サーマルサイクラーと分光蛍光光度計を一体化した装置を用いて, PCRでの増幅産物の生成過程をリアルタイムでモニタリングし解析する方法で, 増幅が指数関数的に起こる領域で産物量を比較できる(より正確に定量できる)などの利点があり, 迅速性と定量性に優れた方法である。この方法により測定したウイルス量で, コンタミネーションを否定し, 病原性の有無が判定できる。

d) 培養

HSVが主に行われるが, 保険の適応外である。また, 淋菌やクラミジアでも行えるが研究室レベルである。軟性下疳菌の培養は国内では行っていないのが現状である。

e) 生検

組織学的に診断する方法で, ホルマリン固定と未固定凍結標本を作製するとよい。

HSVで特異的な組織像が得られる。梅毒や鼠径リンパ肉芽腫症も蛍光抗体法と組み合わせて行われている。鼠径リンパ肉芽腫症では原発巣および腫大したリンパ節を生検したものを使用する。梅毒での *Treponema pallidum* の検出に、Warthin-Starry 染色は、蛍光抗体法と比べ感度は落ちる。また、*in situ* hybridization は EB ウイルス、クラミジアで診断的価値がみられる。

f) 抗体価の測定

補体結合反応、中和反応、間接蛍光抗体法、enzymeimmunoassay (EIA) 法があるが、EIA 法が最も感度がよく、初感染後 7-10 日で病原体特異的な IgM 抗体の上昇がみられ、7 カ月くらい検出される。病原体特異的な IgG 抗体はほぼ生涯持続する。補体結合反応は初感染後 1-2 年で陰性化する。HSV ではエンベロープの gG (Focus Technology, Inc. HSV-1, 2) を使用することにより、血清より感染 HSV 型の判定がある程度可能である。

2. 全身性病変としての発疹

梅毒(第 2 期: バラ疹、丘疹性梅毒疹)、HBV、HCV、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、HIV の初感染で生じる。HBV および HCV の初感染時(約 20%) にじんま疹様血管炎、小児では Giannotti-Crosti 症候群が起こる。サイトメガロウイルスは EB ウイルスと同様の伝染性単核症様症状がみられる。急性 HIV 感染症の発疹(出現率 56.4%) は、軀幹や手掌、足底に 5-10 mm 大の紅斑または丘疹で他のウイルス性発疹症と酷似する⁹⁾。

慢性期では肝炎ウイルスによる扁平苔癬、クリオグロブリン血症などがあり、これらの症状は特に HCV 感染を疑う。

a. 検査法

多くは、特異的抗体の検出によるが病原体の核酸を末梢血または組織中より検出を行っている。特異的抗体の存在だけでは、現在の病変と関係付けることはできない。ペア血清または IgM 抗体の確認が必要である。

梅毒の場合、非特異的脂質抗原であるカルジオリピンを用いる梅毒脂質抗体検査(狭義の serologic test for syphilis: STS)法と特異的梅毒トレポネーマ抗原を用いる方法があり、STS 法には RPR カードテスト(rapid plasma reagin card test, 凝集法)、凝集法、ガラス板法(沈降法)が、後者には *Treponema pallidum* hemagglutination (TPHA)法と fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-ABS)がある。STS 法は一般的には、ガラス板法(不活化した血清をガラス板上に置き、抗原浮遊液を加え水平回転器で回転させた後、顕微鏡で鏡検し凝集塊のあるものを陽性とする)。RPR カードテスト(カーボン粒子にカルジオリピン・レシチン抗原を吸着させ、梅毒患者の血清中に加えるとカーボン粒子の凝集がみられる)が行われているが、ここ数年でラテックス免疫比濁法を測定原理とし、汎用生化学自動分析装置で対応可能な血清 RPR レアギン抗体を定量的に測定する検査試薬が開発され、自動化が進められている。カルジオリピンを抗原とする検査の希釈法で 16 倍以上陽性、かつ *T. pallidum* (TP) を抗原とする検査が陽性のものを 7 日以内に保健所に届け出なければならぬが、STS の希釈法と自動分析装置による測定結果が一致しないために混乱を起こしている。当面は希釈法を用いた結果で判定することとなっている。

梅毒の初感染の証明は TP に感染後約 1 週間くらいでまず TP に対する IgM 抗体が産生され、続いて STS に対する IgM 抗体、IgG 抗体、最後に TP に対する IgG 抗体が産生される。また一般的にルーチン検査の場合、その陽転順序はまず FTA-ABS IgM 抗体が陽転し、次に FTA-ABS と STS がほぼ同時に陽転し、TPHA が最も遅く陽転する傾向がみられる。また、STS 陽性・TPHA 陰性の場合、感染初期のこともあり、感染の疑いが強い症例には 3-4 週間後に再度検査を行い、感染初期の梅毒か BFP かの判定を下す必要がある⁹⁾。

■ 文 献

- 1) 本田まりこ, 新村眞人: 皮膚科領域のSTD. 性感染症(熊澤浄一, 田中正利編). 南山堂, p19-21, 2004.
- 2) Johson RA: Diseases and disorders of the anogenitalia of males. In: Dermatology In General Medicine, 4th ed(ed by Fitzpatrick TB, et al), p1417-1462, McGraw-Hill, NewYork, 1993.
- 3) Pincus SH, Mckay M: Disorders od the female genitalia. In: Dermatology In General Medicine, 4th ed(ed by FitzpatrickTB, et al), p1463-1481, McGraw-Hill, NewYork, 1993.
- 4) Kinloch-de Loës S, et al: Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: Review of 31 cases. Clin Infect Dis 17: 59-65, 1993.
- 5) http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL5375.htm

Original Article: Clinical Investigation

Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*

Tetsuro Muratani,^{1,2} Hisato Inatomi,^{2,3} Yukiko Ando,^{2,4} Shuichi Kawai,^{2,5} Soichiro Akasaka^{1,2} and Tetsuro Matsumoto^{1,2}¹Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, ²Asian Clinical Research Group, ³Department of Urology, Munakata Suikokai Hospital, ⁴Ando Ladies Clinic, and ⁵Kawai Urological Clinic, Fukuoka, Japan

Objectives: To evaluate the efficacy of 1 g ceftriaxone in the treatment of urethritis, cervicitis and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) including the oral cephem-resistant strain with chimera penicillin-binding protein 2 (PBP-2) (cefazopran-resistant *N. gonorrhoeae*, CZRNG).

Methods: From September 2004 to November 2006, 67 patients (27 male and 40 female) who had genital infection and/or pharyngeal infection caused by *N. gonorrhoeae* were enrolled in this study at five participating centers in Japan. To detect the chimera PBP-2 gene, polymerase chain reaction (PCR) was performed using established primers against the altered *penA* of CZRNG isolates. All patients received a single 1 g dose of ceftriaxone. Efficacy was evaluated only in those who returned for examination and culture for *N. gonorrhoeae* between 3 and 14 days after the treatment.

Results: CZRNG isolates detected by PCR accounted for 41.7% (20/48) of urogenital infections and 60.0% (15/25) of pharyngeal infections in the treatment efficacy evaluable cases. 37 of 39 CZRNG isolates (94.9%) were multi-drug resistant isolates that had simultaneous resistance to penicillin, tetracycline, and ciprofloxacin. Nineteen patients had *N. gonorrhoeae* isolates in the urogenital area and pharynx simultaneously. Ceftriaxone treatment eradicated all *N. gonorrhoeae* isolates from 48 patients with genitourinary infection and 25 patients with pharyngeal infection.

Conclusions: We report for the first time that ceftriaxone is effective in patients with gonococcal urethritis, cervicitis, and pharyngeal infection caused by CZRNG that has chimera PBP-2.

Key words: single dose 1 g ceftriaxone, clinical trial, *Neisseria gonorrhoeae*, penicillin binding protein, pharyngeal infection.

Introduction

Neisseria gonorrhoeae (*N. gonorrhoeae*) is one of the main causative organisms of sexually transmitted urethritis in men and uterine cervicitis in women. *N. gonorrhoeae* also causes pharyngeal infection. Antimicrobial resistance is a significant problem in the treatment of gonococcal infection. The emergence of *N. gonorrhoeae* strains with chromosome- and plasmid-mediated resistance to penicillin, tetracycline or both has resulted in a change in therapeutic agents from penicillin and tetracycline to cephalosporins and fluoroquinolones. Recent studies have reported increasing fluoroquinolone resistant isolates in many countries. In Japan, the resistance rates to penicillin, fluoroquinolone, and tetracycline against gonococci are very high.^{1,2} Cefixime, a third generation oral cephalosporin, has the strongest activity among all oral β -lactams against gonococci. However, Muratani *et al.* reported that third generation oral cepheims including cefixime failed to eradicate gonococci from patients with urethritis and cervicitis due to decreased susceptibility to cepheims.³ The strains were a new type of multi-drug resistant *N. gonorrhoeae*, namely, cefazopran-resistant *N. gonorrhoeae* (CZRNG), which was resistant to both penicillin and most cepheims including third generation oral cephalosporins such as cefixime and cefdinir. Moreover, most CZRNG strains have multi-drug resistance, extending to resistance to fluoroquinolones, tetracyclines, and macrolides. It has been reported that the mechanism of resistance to β -lactams in the Japanese gonococ-

cal strains, such as CZRNG, is by dynamic alteration of penicillin-binding protein 2 (PBP-2).⁴ The PBP-2 of resistant strains has a chimeric structure from both *N. gonorrhoeae* and from other *Neisseria* species, such as *Neisseria subflava*, *Neisseria flavescens*, and *Neisseria meningitidis*. The ratio of CZRNG of gonococci is around 40% in Japan.^{3,5} Moreover, fluoroquinolone-resistant strains have accounted for more than 80% of *N. gonorrhoeae* in Japan.¹ Therefore no oral antimicrobials for gonococcal treatment can be recommended in Japan. In the gonococcal treatment section of the 2006 Diagnosis and Therapeutic Guidelines for Sexually Transmitted Disease edited by The Japanese Society for Sexually Transmitted Diseases,⁶ the recommended therapeutic antibiotics are only three parenteral agents – cefodizime, ceftriaxone, and spectinomycin.

Matsumoto *et al.* reported that a single dose of cefodizime 1 g i.v. completely eradicated *N. gonorrhoeae* in patients with urethritis and uterine cervicitis.⁵ However, for gonococcal pharyngeal infection, single dose cefodizime treatment eradicated only 50 to 60% of gonococci. Two or three doses of cefodizime were necessary to eradicate gonococci from the pharynx.⁷

The Center for Disease Control and Prevention (CDC) in the USA recommends a single dose of ceftriaxone for the treatment of genital and extra-genital infection with *N. gonorrhoeae*. In Japan, ceftriaxone was not permitted to be used clinically against gonococcal infections until June 2004. Therefore, there have been only a few reports on the clinical and bacteriological efficacy of ceftriaxone against gonococcal infections in Japan. It remains unknown whether ceftriaxone is effective against gonococcal infection caused by the CZRNG strain. Therefore, we conducted a study to evaluate the efficacy of 1 g ceftriaxone i.v. treatment against urethritis, cervicitis and pharyngeal infection caused by *N. gonorrhoeae* including the CZRNG strain which has the chimera PBP-2.

Correspondence: Tetsuro Muratani MD PhD, Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka 807-8555, Japan. Email: muratani@med.uoeh-u.ac.jp

Received 26 February 2008; accepted 14 May 2008.
Online publication 28 July 2008

Methods

Patients

From September 2004 to November 2006, 67 patients (27 male and 40 female) who had genital infection and/or pharyngeal infection caused by *N. gonorrhoeae* were enrolled in this study at five participating centers located in the Kitakyushu area in Japan. The lower age limit was defined as 15 years old. Outpatients with uncomplicated gonorrhea either symptomatic or asymptomatic, as well as sexual contacts of individuals with known gonorrhea, were candidates for study enrollment. In this study, urethral discharge, urine sediment from the first void, cervical swabs, and pharyngeal swabs were used as specimens for culture.

Treatment and study design

All patients received a single i.v. or drip intravenous infusion (d.i.v.) injection of a 1.0-g dose of ceftriaxone. All patients were treated with ceftriaxone after providing written informed consent. Efficacy was evaluated only in the patients who returned for examination and culture for *N. gonorrhoeae* between 3 and 14 days after treatment. Regarding patients who returned within 4 weeks, if it was confirmed that they had no sexual intercourse or oral sex between visits, they were included as an evaluable case. Efficacy was assessed on the basis of post-treatment culture results, without regard to symptoms, signs, or the result of *Chlamydia trachomatis* detection.

Detection of *N. gonorrhoeae*

N. gonorrhoeae was detected by the culture method in all patients. Urethral discharge, urine sediment, or cervical swabs were cultivated on Thayer-Martine agar (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) for 24–48 h at 35°C in a 5% CO₂ atmosphere. Pharyngeal swabs were cultured on New York City agar (Becton Dickinson and Co., Tokyo, Japan) for 24–48 h at 35°C in a 5% CO₂ atmosphere. Colonies were identified as *N. gonorrhoeae* using ID-test-HN Rapid (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.); the identification kit was able to detect β-lactamase.

Minimal inhibitory concentration (MIC) testing

The MIC of various antimicrobials were determined by the two-fold serial agar dilution method on GC Agar Base (Becton Dickinson and Co., Cockeysville, MD) with 1% defined growth supplement (1.1 g L-cysteine, 0.03 g guanine hydrochloride, 0.003 g thiamine hydrochloride 0.013 g p-aminobenzoic acid, 0.01 g vitamin B12, 0.1 g cocarboxylase, 0.25 g nicotinamide adenine dinucleotide, 1.0 g adenine, 10 g L-glutamine, 100 g glucose, 0.02 g ferric nitrate in 1 L H₂O) according to the methods of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).⁹ The plates were incubated for 20 to 24 h at 35°C in a 5% CO₂ atmosphere; MIC were determined as the lowest antibiotic concentration observed to inhibit bacterial growth. The antimicrobial agents used in this study are as follows: benzylpenicillin, ampicillin, and erythromycin (Nacalai tesque, Tokyo, Japan); cefuroxime, ceftriaxone, tetracycline, chloramphenicol, and spectinomycin (Sigma chemical Co., St. Louis, Mo., USA); cefmenoxime and ceftazopran (Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan); cefixime and cefdinir (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan); cefpodoxime and cefmetazole (Sankyo Co., Ltd., Tokyo, Japan); cefcapene and floximef (Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan); cefodizime and telithromycin (Aventis Pharma Ltd., Tokyo, Japan); cefepime (Bristol-Myers

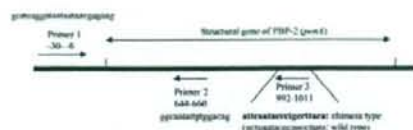


Fig. 1 Polymerase chain reaction (PCR) primer setting to detect chimera penicillin-binding protein 2. Chimera type: GenBank nucleotide accession No. AY146784 wild type: GenBank nucleotide accession No. M32091.

Squibb K. K., Tokyo, Japan); cefoxitin (Banyu Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan); aztreonam (Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan); levofloxacin (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan); ciprofloxacin, minocycline, azithromycin, and sulbactam (Wako Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan).

Detection of chimera PBP-2

To detect chimera PBP-2 gene (*penA*), polymerase chain reaction (PCR) was performed using established primers against the altered *penA* of *N. gonorrhoeae* SNG33 strain (GenBank nucleotide accession No. AY146784) derived from CZRNG isolates.³ The details of the primers are shown in Figure 1. A forward primer was GCATCAG-GATAATAATAACGAGAAG setting at the 6–30 base upstream of *penA*, and two reverse primers, one was CTGTCCACAATATTGCC for both isolates having chimeric and wild type PBP-2, another was GTAAGGCAGGTATTGAATG that was a specific primer of chimera PBP-2. DNA amplification was carried out using Taq polymerase (MS Techno Systems, Osaka, Japan) in a thermal cycler (Takara Bio Inc., Shiga, Japan) programmed for the following conditions: 94°C for 2 min, and 35 cycles of 94°C for 30 s, 55°C for 30 s and 72°C for 1 min. PCR products were resolved by electrophoresis on a 1.8% agarose gel and stained with ethidium bromide. If two bands (690 and 1041 bps) were detected by the PCR using these three primers, it was decided that the strain has chimera PBP-2.

Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)

We performed restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis to study clonal identity of urogenital and pharyngeal strains from identical patients using PFGE as described by Struelens *et al.*⁹ PFGE results were interpreted in accordance with the criteria proposed by Tenover *et al.*¹⁰

Results

Study population

A total of 67 patients were enrolled in this study (Table 1). The age of 27 male patients ranged from 18 to 68 years old (mean ± SD: 31.3 ± 10.8), and the age of 40 female patients ranged from 15 to 54 (mean ± SD: 28.1 ± 9.8). Table 1 also shows the return day of patients after ceftriaxone-treatment. The rates of evaluable treatment efficacy against male and female were 74.1 and 90.0%, respectively. The rates of evaluable treatment efficacy against genitourinary infection could be determined in 48 of the 58 patients (82.8%) who had *N. gonorrhoeae* in the urogenital area. Against pharyngeal infection, treatment efficacy could be determined in 25 of the 28 patients (89.3%) who had *N. gonorrhoeae* in the pharynx.

Eradication of *N. gonorrhoeae* and safety assessment

Ceftriaxone 1 g-treatment eradicated *N. gonorrhoeae* from 48 patients with genitourinary infection and 25 patients with pharyngeal infection (Table 2). The eradication rate was 100% without distinguishing genitourinary or pharyngeal infection. Regarding the excluded 2 of 11 patients who returned 30 and 39 days after ceftriaxone-treatment, ceftriaxone treatment eradicated both *N. gonorrhoeae* isolates from the patients.

Safety of single dose treatment of 1 g ceftriaxone was assessed against 58 patients who returned after ceftriaxone treatment, including two patients excluded from the efficacy assessment. No patients had adverse events after treatment.

Antimicrobial susceptibility and PBP-2 alteration

Fifty-eight and 28 *N. gonorrhoeae* strains from the urogenital area and the pharynx, respectively, were available for antimicrobial susceptibil-

ity testing. None of the isolates produced β -lactamases. The susceptible isolates to penicillin ($\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$), ciprofloxacin ($\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$), and tetracycline ($\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$) accounted for just 10.5% (9/86), 12.8% (11/86), and 14.0% (12/86), respectively. Furthermore, the ratios of high resistant isolates to penicillin ($\geq 2 \mu\text{g/mL}$), ciprofloxacin ($\geq 1 \mu\text{g/mL}$), and tetracycline ($\geq 2 \mu\text{g/mL}$) were 24.1% (21/86), 79.1% (68/86) and 60.5% (52/86), respectively. Ceftriaxone, cefodizime, and cefixime inhibited the growth of all isolates at less than $0.25 \mu\text{g/mL}$; it had the most potent activity of all tested antimicrobials. Spectinomycin inhibited the growth of all isolates at less than $32 \mu\text{g/mL}$, which was its breakpoint. Telithromycin had a more potent activity than erythromycin and azithromycin. However, we were unable to precisely measure the breakpoint of these antibiotics, so it was difficult to determine the susceptible ratio. If $0.25 \mu\text{g/mL}$ was considered to be the breakpoint of tetracycline and the breakpoint of erythromycin, azithromycin, and telithromycin, the susceptible ratios of those antibiotics are 9.3% (8/86), 60.5% (52/86) and 91.9% (79/86), respectively.

Table 3 shows the results of antimicrobial susceptibility against *N. gonorrhoeae* isolates from the urogenital area and the pharynx of microbiological efficacy evaluable patients. Although MIC_{50s} of oral cephalosporins, ceftazidime, cefepime, and aztreonam against isolates from the pharynx were higher than those from the urogenital area, MIC ranges and MIC₉₀ were almost the same compared with the two isolate sources. CZRNG isolates (MIC of ceftazidime $\geq 1 \mu\text{g/mL}$) accounted for 41.7% of isolates from the urogenital area and 60.0% of isolates from the pharynx. Nineteen patients had *N. gonorrhoeae* isolates in the urogenital area and pharynx simultaneously. RFLP pattern of *SpeI*-digested DNA from the 19-paired isolates by PFGE are shown in Figure 2. Eighteen among 19-paired isolates had almost the same pattern between urogenital (a) and pharynx (b). The susceptibility patterns of the 18-paired isolates were also nearly the same. Patient #19 had a different RFLP pattern and different susceptibility pattern. MIC of the isolates from the urogenital area and the pharynx of patient #19 against cefixime, cefepime, ceftazidime, and ciprofloxacin were 0.016 and 0.25, 0.125 and 8, 0.125 and 16, and 0.25 and 16 $\mu\text{g/mL}$, respectively.

Figure 3 shows electrophoresis patterns of PCR products to detect chimera PBP-2. If the isolate had two bands, it was the isolate with chimera PBP-2. If the isolate had a single band, it was the isolate with wild type PBP-2. Table 4 shows antimicrobial susceptibility against 86 isolates from all patients enrolled in this study. The left column shows the data against isolates with wild type PBP-2, and the right column shows the data against isolates with chimera PBP-2 detected by PCR. Isolates with chimera PBP-2 were clearly divided from isolates with wild type PBP-2 by the MIC of cefdinir, ceftazidime, cefepime or

Table 1 Demographic characteristics of 67 patients treated with 1 g of ceftriaxone for gonococcal infection

	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†			
Urogenital positive	18/25	13/14	31/39
Pharynx positive	0	8/9	8/9
Simultaneous positive	2/2	15/17	17/19
Returned day after treatment			
Evaluate			
3-7	9	22	31
8-14	8	9	17
15-28	3	5	8
Excluded			
30	1‡		1
39		1‡	1
No return	6	3	9
Evaluate/enrollment (%)	20/27 (74.1)	36/40 (90.0)	56/67 (83.6)

†No. of evaluable patients/No. of enrolled patients. ‡Safety assessment included.

Table 2 Eradication of *Neisseria gonorrhoeae*, according to sex and site of infection

Isolated site of gonococci	No. of patients				Eradication† (%)
	Male		Female		
	Evaluate	Excluded	Evaluate	Excluded	
Urethra	20	7‡			20/20 (100)
Cervix uteri			28	3	28/28 (100)
Pharynx	2	0	23	3§	25/25 (100)

†No. of eradicated patients/No. of evaluable patients. ‡When one of seven patients returned 30 days after treatment, *N. gonorrhoeae* isolates had been eradicated. §When one of three patients returned 39 days after treatment, *N. gonorrhoeae* isolates had been eradicated.

Table 3 Antimicrobial susceptibility against *Neisseria gonorrhoeae* isolates from urogenitals and pharynx

	Against isolates from urogenitals (n = 48)					Against isolates from pharynx (n = 25)			
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				S-ratio [‡] (%)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			S-ratio (%)
	Range	50%	90%	BP†		Range	50%	90%	
Penicillin	0.06–4	1	2	0.06	12.5	0.06–4	1	2	8.0
Ampicillin	0.25–16	2	8	ND	–	0.25–16	2	16	–
Ampicillin/sulbactam [§]	0.25–8	2	4	ND	–	0.25–8	2	4	–
Cefuroxime	0.03–16	2	16	1	47.9	0.06–16	8	16	28.0
Cefixime	0.004–0.25	0.03	0.25	0.25	100	0.008–0.25	0.13	0.25	100
Cefpodoxime	0.008–4	0.13	2	0.5	68.8	0.008–2	0.5	2	52
Cefdinir	0.008–1	0.06	1	ND	–	0.008–1	0.5	1	–
Cefcapene	0.008–4	0.13	2	ND	–	0.008–2	0.5	2	–
Cefmenoxime	0.008–1	0.13	0.5	ND	–	0.008–1	0.25	0.5	–
Cefodizime	0.004–0.25	0.06	0.25	ND	–	0.008–0.25	0.06	0.13	–
Ceftriaxone	0.004–0.25	0.03	0.13	0.25	100	0.004–0.13	0.03	0.06	100
Cefozopran	0.03–16	0.25	16	ND	–	0.03–16	4	8	–
Cefepime	0.016–8	0.13	4	0.5	64.6	0.016–4	1	4	48.0
Cefoxitin	0.5–4	2	4	2	68.8	0.5–4	2	4	80.0
Cefmetazole	0.25–32	8	16	2	22.9	0.5–16	8	16	16
Flomoxef	0.13–4	2	4	ND	–	0.13–4	2	4	–
Aztreonam	0.06–8	0.5	8	ND	–	0.13–8	4	8	–
Spectinomycin	4–32	16	16	32	100	8–32	16	16	100
Tetracycline	0.13–4	2	4	0.25	16.7	0.25–4	2	4	8.0
Minocycline	0.06–1	0.5	0.5	ND	–	0.06–1	0.5	0.5	–
Ciprofloxacin	≤ 0.002 –64	16	32	0.06	14.6	0.004–64	8	32	8.0
Levofloxacin	0.004–16	8	16	0.25	20.8	0.008–16	8	16	16.0
Erythromycin	0.06–32	2	4	ND	–	0.06–32	2	4	–
Azithromycin	0.016–16	0.25	0.5	ND	–	0.031–8	0.25	1	–
Tellithromycin	0.008–4	0.13	0.25	ND	–	0.016–2	0.25	0.5	–
Chloramphenicol	0.25–8	4	8	ND	–	0.5–8	4	8	–

†Breakpoint MIC according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). ‡The ratio of isolates that had MIC of less than its breakpoint. §The MIC is expressed as ampicillin value. BP, breakpoint; MIC, minimal inhibitory concentration; ND, not defined.

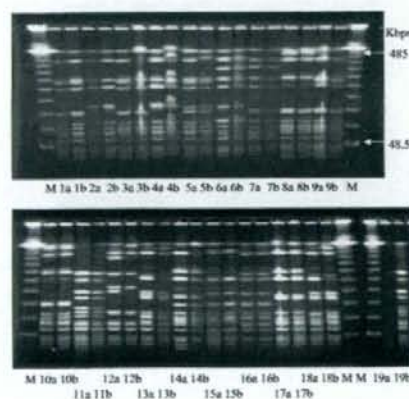


Fig. 2 Pulsed field gel electrophoresis pattern of *SpeI*-digested DNA of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the urogenitals (a) and the pharynx (b). The numbers indicate patient's number. M; DNA size marker. Chimera penicillin-binding protein 2 (PBP-2): 1a & b, 3a & b, 5a & b, 7a & b, 8a & b, 9a & b, 10a & b, 14a & b, 16a & b, and 19a. Wild type PBP-2: 2a & b, 4a & b, 6a & b, 11a & b, 12a & b, 13a & b, 15a & b, 17a & b, 18a & b, and 19b.

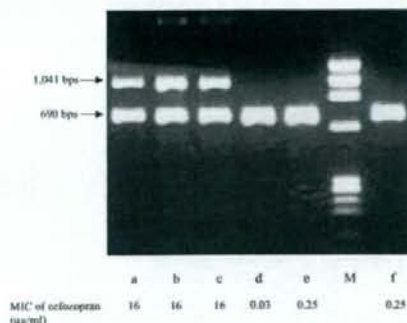


Fig. 3 Electrophoresis pattern of polymerase chain reaction (PCR) to detect chimera penicillin-binding protein 2 (PBP-2). a: SNG27, control of isolates with chimeric PBP-2; b: SNG1963, clinical isolates from cervix in this study; c: SNG1983, clinical isolates from urethra in this study; d: SNG2582, clinical 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.

Table 4 Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* with wild type penicillin-binding protein 2 (PBP-2) and chimera PBP-2 detected by polymerase chain reaction (PCR) method

	Against isolates with wild type PBP-2 (n = 47)					Against isolates with chimera PBP-2 (n = 39)				
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				S-ratio [†] (%)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				S-ratio (%)
	Range	50%	90%	BP [‡]		Range	50%	90%	(%)	
Penicillin	0.06-4	1	2	0.06	17.0	0.06-4	1	4	2.6	
Ampicillin	0.13-8	1	4	ND	-	1-16	4	16	-	
Ampicillin/sulbactam [§]	0.13-4	1	2	ND	-	1-8	4	8	-	
Cefuroxime	0.03-2	1	2	1	70.2	0.5-16	8	16	7.7	
Cefixime	0.004-0.03	0.016	0.03	0.25	100	0.03-0.25	0.13	0.25	100	
Cefpodoxime	0.008-0.25	0.06	0.13	0.5	100	0.13-4	1	2	20.5	
Cefdinir	0.008-0.06	0.03	0.06	ND	-	0.25-1	0.5	1	-	
Cefcapene	0.008-0.25	0.13	0.25	ND	-	0.13-4	2	4	-	
Cefmenoxime	0.008-0.25	0.06	0.25	ND	-	0.016-1	0.5	1	-	
Cefodizime	0.004-0.25	0.06	0.25	ND	-	0.008-0.25	0.13	0.25	-	
Ceftriaxone	0.004-0.06	0.016	0.03	0.25	100	0.008-0.25	0.06	0.13	100	
Cefozopran	0.03-0.5	0.25	0.25	ND	-	1-16	8	16	-	
Cefepime	0.016-0.25	0.13	0.13	0.5	100	0.5-8	2	4	12.8	
Cefoxitin	0.25-4	2	4	2	66.0	0.5-4	2	4	79.5	
Cefmetazole	0.25-16	8	16	2	29.8	1-32	16	16	10.3	
Flomoxel	0.013-4	1	4	ND	-	0.25-4	2	4	-	
Aztreonam	0.06-0.5	0.25	0.5	ND	-	1-8	8	8	-	
Spectinomycin	8-32	16	16	32	100	4-32	16	16	100	
Tetracycline	0.13-4	2	4	0.25	23.4	0.25-4	2	2	2.6	
Minocycline	0.06-1	0.5	0.5	ND	-	0.13-1	0.5	0.5	-	
Ciprofloxacin	\geq 0.002-64	8	16	0.06	23.4	0.13-64	16	64	0	
Levofloxacin	0.004-16	4	8	0.25	38.3	0.25-16	8	16	2.6	
Erythromycin	0.06-4	2	4	ND	-	0.06-32	2	4	-	
Azithromycin	0.016-1	0.25	0.5	ND	-	0.03-16	0.25	0.5	-	
Telithromycin	0.008-0.5	0.25	0.5	ND	-	0.016-4	0.13	0.25	-	
Chloramphenicol	0.25-8	4	8	ND	-	0.5-8	8	8	-	

[†]Breakpoint MIC according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). [‡]The ratio of isolates that had MIC of less than its breakpoint. [§]The MIC is expressed as ampicillin value. BP, breakpoint; MIC, minimal inhibitory concentration; ND, not defined; PBP-2, penicillin-binding protein 2.

aztreonam. All CZRNG isolates (MIC of cefozopran \geq 1 $\mu\text{g/mL}$) had chimera PBP-2. By contrast, MIC patterns of penicillin, cefmenoxime, cefodizime, ceftriaxone, and cephalosporins had a poor correlation. The ratios of ciprofloxacin and levofloxacin high-resistant isolates (\geq 2 $\mu\text{g/mL}$) with chimera PBP-2 were significantly higher than those with wild type PBP-2 by the χ^2 test (97.4 and 97.4% vs 63.8 and 59.6%; $P < 0.01$ both). Multi-drug resistant *N. gonorrhoeae* isolates resistant to penicillin ($>0.06 \mu\text{g/mL}$), ciprofloxacin ($>0.06 \mu\text{g/mL}$), and tetracycline ($>0.25 \mu\text{g/mL}$) accounted for 82.6% (71/86). Moreover, 50.7% (36/71) among the multi-drug resistant isolates had chimera PBP-2.

Discussion

N. gonorrhoeae has the potential to develop resistance to antibiotics used for treatment of gonococcal disease. In Japan, the resistance rates to penicillin, fluoroquinolone, and tetracycline against gonococci are very high and multi-drug resistant *N. gonorrhoeae* has been increasing. Cefozopran-resistant *N. gonorrhoeae* was reported in 2001.³ CZRNG has decreased MIC against oral third-generation cephalosporins, such as cefixime, cefdinir, cefpodoxime, etc. Clinical failure cases after treatment with various oral third-generation cephalosporins have been reported in patients with urethritis and cervicitis caused by CZRNG.³

Although cefixime has the most potent activity of oral cephalosporins against gonococci including CZRNG, the 400 mg regimen is not effective against CZRNG³ and suspected CZRNG.¹¹ It was reported that decreased susceptibility to third-generation cephalosporins against gonococci was caused by PBP-2 alteration.^{4,12,13} Therefore, it is considered that breakpoint of cefixime against *N. gonorrhoeae* might be 0.03 or 0.06 $\mu\text{g/mL}$. The altered PBP-2 is a chimera between gonococci and the other *Neisseria* species such as *N. subflava*, *N. flavescens*, and *N. meningitidis*. The MIC of cefozopran was able to divide between isolates with wild type PBP-2 and isolates with chimera PBP-2. Therefore, CZRNG isolates with chimera PBP-2 were confirmed by PCR. Furthermore, in Japan, the susceptible ratios of gonococci to penicillin, fluoroquinolone, and tetracycline are less than 20%. In this study, unresistant ratio to the three antibiotics simultaneously was 82.6% (71/86). Multi-drug resistant *N. gonorrhoeae* with chimera PBP-2, that is resistant to penicillin, fluoroquinolone, tetracycline, and oral cephalosporins, accounted for 41.9% (36/86). Therefore, we have no oral antibiotics to treat gonococcal infection; however, we have three parenteral effective antibiotics for Japanese gonococcal infections; those are cefodizime, ceftriaxone, and spectinomycin. Spectinomycin is effective in the treatment of urogenital gonococci, and isolates resistant to spectinomycin are very rare (less than 0.1% in Japan, data not

shown). But spectinomycin is not effective against pharyngeal gonococci.¹⁴ Matsumoto *et al.* reported that a single 1.0 g dose of cefodizime completely eradicated *N. gonorrhoeae* isolates including CZRNG in patients with urethritis and cervicitis.⁵ Matsumoto *et al.* has also reported the effectiveness of a single 1.0 g dose of cefodizime for the treatment of *N. gonorrhoeae* pharyngeal infection.⁷ The eradication rate of *N. gonorrhoeae* from the pharynx was only 63.0% with a single 1.0g dose of cefodizime. Two or three doses of cefodizime were able to eradicate *N. gonorrhoeae* from the pharynx. The paper concluded that to eradicate gonococci from the pharynx, it was necessary to use 1 g i.v. cefodizime for three days.

In Europe and the USA, ceftriaxone has not only been the most active and the most widely used but has also been suitable for use in all forms of gonococcal infections, including pharyngeal gonorrhoea. In Japan, ceftriaxone was not used for the treatment of gonococcal disease until June 2004, because ceftriaxone did not have Japanese insurance authorization against gonococcal infection. Thus, clinical data on the use of ceftriaxone against gonococcal infections are very limited in Japan. Ichigi *et al.* reported that treatment with a single 1.0 g dose of ceftriaxone successfully eradicated *N. gonorrhoeae* in 100% (23/23) of cases with gonococcal urethritis.¹⁵ This is the first report that a single 1.0 g dose of ceftriaxone was effective in patients with gonococcal infection caused by CZRNG that had chimera PBP-2. In this study, the CZRNG isolates accounted for 41.7% (20/48) of urogenital infection and 60.0% (15/25) of pharyngeal infection in the treatment efficacy evaluable cases. *N. gonorrhoeae* isolates were eradicated from all evaluable cases by a single 1.0 g dose of ceftriaxone. The guidelines of CDC note that gonococcal infections of the pharynx are more difficult to eradicate than infections at urogenital and anorectal sites, and they recommend single-dose regimens, using 125 mg ceftriaxone or 500 mg ciprofloxacin.¹⁶ It is considered that gonococcal infection caused by CZRNG is more difficult to treat even when using ceftriaxone. Therefore, we recommend that ceftriaxone is administered as a 1 g dose instead of 125 mg for Japanese gonococcal infections. A 1 g dose of ceftriaxone is the common dose for general infections, such as pneumonia, pyelonephritis, so it is well known worldwide that a 1 g dose of ceftriaxone remains a safe dose. We would like to emphasize that the dose of ceftriaxone should be 1 g for Japanese gonococcal infections. Such a high dose of ceftriaxone might be useful not only to eradicate *N. gonorrhoeae* strains including CZRNG from the pharynx of patients with gonococci, but also to prevent emerging newer resistant mutants.

Acknowledgements

We thank Kaoru Shiozaki, Suzuka H. Lee, Tomoko Kobayashi, and Hisami Aono for excellent technical support. Part of this study was supported by a Grant-in-Aid for Research on Emerging and Re-emerging Infectious Disease from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

References

- Shigemura K, Okada H, Shirakawa T *et al.* Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan. *Sex. Transm. Infect.* 2004; **80**: 105–7.
- Ito M, Yasuda M, Yokoi S *et al.* Remarkable increase in central Japan in 2001–2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; **48**: 3185–7.
- Muratani T, Akasaka S, Kobayashi T *et al.* Outbreak of cefazopran (penicillin, oral cepheps, and aztreonam)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; **45**: 3603–6.
- 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.
- Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K *et al.* Single dose of cefodizime completely eradicated multidrug-resistant strain of *Neisseria gonorrhoeae* in urethritis and uterine cervicitis. *J. Infect. Chemother.* 2006; **12**: 97–9.
- The Japanese Society for Sexually Transmitted Diseases. The diagnosis and therapeutic guidelines 2006 for sexually transmitted disease – *Neisseria gonorrhoeae*. *Jpn. J. Sex. Transm. Dis.* 2006; (Suppl): 35–9.
- Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K *et al.* Multiple doses of cefodizime are necessary for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection. *J. Infect. Chemother.* 2006; **12**: 145–7.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *Seventeenth Informational Supplement M100-S17* vol. 27 No. 1: 124–5.
- Struelens MJ, Rost F, Deplano A *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* bacteremia after biliary endoscopy: an outbreak investigation using DNA macrorestriction analysis. *Am. J. Med.* 1993; **95**: 489–98.
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 1995; **33**: 2233–9.
- Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S *et al.* Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J. Infect. Chemother.* 2003; **9**: 35–9.
- Amcyama 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.* 2000; **46**: 3744–9.
- Takahata S, Senju N, Osaki Y, Yoshida T, Ida T. Amino acid substitutions in mosaic penicillin-binding protein 2 associated with reduced susceptibility to cefixime in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; **50**: 3638–45.
- Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin. Infect. Dis.* 1995; **20** (Suppl 1): S47–65.
- Ichigi Y, Sagiya K, Hara S. Single-dose injection of ceftriaxone in male gonorrhoeal urethritis. *Chemotherapy* 1990; **38**: 68–73.
- Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* August 4, 2006; **55**: No. RR–11, 42–49.

主な性感染症の病因, 病態, 診断, 治療

尖圭コンジローマ

高橋 聡 塚本泰司

Condyloma acuminatum

Satoshi Takahashi, Taiji Tsukamoto

Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

Abstract

Condyloma acuminatum is a sexually transmitted disease caused by human papillomavirus infection, especially HPV DNA types 6 and 11. Its appearance is distinctively papillary and it can be diagnosed by careful observation of its particular appearance.

The treatment for condyloma acuminatum is generally classified into surgical and medical therapies. In Japan, imiquimod has finally been approved and can be prescribed in the clinical situation. Treatment with 5% imiquimod cream is highly effective and noninvasive compared with surgical therapy. We anticipate that imiquimod will contribute to efficient control of the disease in the future.

Key words: HPV, condyloma acuminatum, imiquimod

はじめに

尖圭コンジローマは、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) の感染による良性の疣贅である。最近の話題としては、イミダゾキノリン誘導体のイミキモド5%クリームが、我が国でも治療薬として承認され、保険適用の薬剤として使用可能となったことであり、治療の選択肢が広がった。

本稿では、治療を中心に、病因、疫学などについて解説したい。

1. 病 因

a. HPVの性状

尖圭コンジローマは、papovavirus科に属するDNAウイルスであるHPV(6, 11型)の外陰

部への感染による良性の疣贅である。ウイルス粒子は直径50-55nmで、約8,000塩基対の閉鎖環状二本鎖DNAと外皮のない正20面体構造のカプシドを有している。

b. 感染細胞・部位

HPVの最終的な標的細胞は皮膚や粘膜の基底層の細胞と考えられている。そして、ウイルスが基底細胞に達するには、亀頭や包皮の皮膚や粘膜の微細な傷からウイルスが侵入していく過程が必要となる。

感染部位は、外陰部、肛門周囲、陰、子宮頸部などであり、男性では、外尿道口、亀頭、包皮、陰茎体部、女性では、大陰唇付近に乳頭状腫瘍を認める。

c. HPVのDNA型

HPVは、100種類以上のDNA型に分類され

札幌医科大学医学部 泌尿器科学教室

0047-1852/09/¥40/頁/JCLS