

- ▶ 男性の尿道炎治療では、淋菌の有無を正確に診断することが、最も重要です。
- ▶ 淋菌の有無を知り、適切な抗菌薬を選択しましょう。

表2：非淋菌性尿道炎の治療

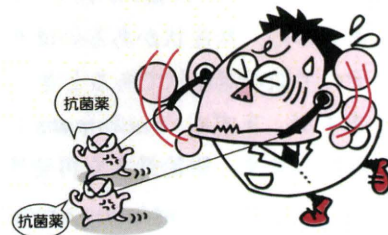
クラミジア性尿道炎
アジスロマイシン(ジスロマック) 1g 単回経口投与<A> クラリスロマイシン(クラリス, クラリシッド) 200mg × 2回/日, 7日間 ミノサイクリン(ミノマイシン) 100mg × 2回/日, 7日間 ドキシサイクリン(ビブラマイシン) 100mg × 2回/日, 7日間<A> レボフロキサシン(クラビット) 500mg × 1回/日, 7日間 トスフロキサシン(オゼックス) 150mg × 2回/日, 7日間<C>
非クラミジア性非淋菌性尿道炎
ドキシサイクリン(ビブラマイシン) 100mg × 2回/日, 7日間 アジスロマイシン(ジスロマック) 1g 単回経口投与 クラリスロマイシン(クラリス, クラリシッド) 200mg × 2回/日, 7日間
トリコモナス性尿道炎
メトロニダゾール(フラジール錠250mgなど) 250mg × 2回/日, 10日間

()内は製品名 (文献1)より引用
A～Cは推奨レベル

治療法

日本性感染症学会による「性感染症 診断・治療ガイドライン 2008」による推奨治療法を表2に示します。ガイドラインには、NGU全体の治療法ではなく、それぞれの尿道炎に対して奨励される治療法が記載されています。病原体の検出頻度から考慮すると、初期治療では、クラミジア性尿道炎で推奨レベルAに挙げられているアジスロマイシンまたはドキシサイクリンを選択するとよいと思われます。ただし、淋菌が存在しないことを、尿道分泌物の染色法などで否定すべきです(淋菌性尿道炎に対しては、上記2剤およびニューキノロンは推奨しない)。

受診時の尿沈渣で *Trichomonas vaginalis* が確認できれば、トリコモナスに対する治療を行います。男性では稀です。クラミジア性尿道炎に対する治療失敗例や、難治性または再発性尿道炎の場合、*C. trachomatis* 以外の病原体の関与を疑います。他国のガイドラインでは、難治性尿道炎では *T. vaginalis* の関与を積極的に疑うと記載されています。また、*M. genitalium* による尿道炎に対してもアジスロマイシンは有効です。



●参考文献●

- 1) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン 2008, 日本性感染症学会誌, 19 (1, suppl.), 2008

●新人研修医へひとこと●

尿道炎診察の基本は、尿道分泌物をグラム染色(単染色でも判断可能)で観察することです。遺伝子検査が一般化してきていますが、染色法はその場で診断し治療を開始できる有用な検査法です。ぜひ、今のうちに習得してください。

 Further Reading

- ① EBM 泌尿器疾患の治療2009-2010, 後藤百万, 小川 修, 他(編), 中外医学社, 2009
☞ 泌尿器科疾患に対して、エビデンスに基づいた解説がなされています。

■著者プロフィール

濱砂良一・Hamasuna Ryoichi



昭和60年、愛媛大学卒業。宮崎大学勤務を経て、今年4月から産業医科大学に勤務しております。Mycoplasma genitaliumの培養、薬剤感受性を主に、性感染症、尿路感染症を研究中です。

感染症を研究中です。

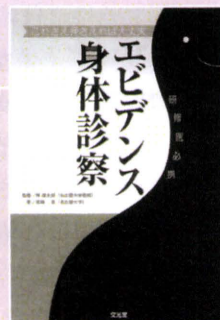
これから身体診察を学ぶ人たちへ!
自信を持って身体診察に臨める1冊!!

研修医必携

エビデンス 身体診察

これさえ押さえれば大丈夫

好評
発売中!



監修/伴 信太郎 (名古屋大学教授)
著/宮崎 景 (名古屋大学)

画像診断などの発達により身体診察の意義が減じていると考えられる傾向にあるが、上手な身体診察は非常に有用であることは言うまでもない。本書は、各診察法について感度・特異度・尤度比などのevidenceを可能な限り提示し、有用であると思われる診察法を研修医にとって必要最小限の範囲に絞り込んで編集。各章の冒頭

には身体診察のチェックリストを掲げ、その後の本文で詳しい解説を施している。根拠に基づいた身体所見のとりかたをわかりやすくまとめた、日常診療に役立つミニマムエッセンシャル。

B5判・88頁・2色刷/定価**2,625円**(本体2,500円+税5%)
ISBN978-4-8306-1009-7



<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

マイコプラズマ・ウレアプラズマ性器感染症の治療

濱砂良一

日本性感染症学会誌
Vol.21, No.1

マイコプラズマ・ウレアプラズマ性器感染症の治療

Treatment of genital infections with *Mycoplasma genitalium* or Ureaplasmas

産業医科大学泌尿器科

Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

濱砂良一

Ryoichi HAMASUNA

Mycoplasma genitalium は、男性非淋菌性尿道炎から分離された新しい Mycoplasma である。しかし、*M. genitalium* の臨床検体からの分離、培養はきわめて困難である。このため、その薬剤感受性を含めた *M. genitalium* 感染症に対する治療法の検討は少なかつた。近年、われわれが行った薬剤感受性試験では、*M. genitalium* に対してマクロライド系抗菌薬が最も強い抗菌力を示す。臨床試験における細菌学的効果は、azithromycin が優れていた。しかし、近年、azithromycin による治療失敗例より、マクロライド耐性 *M. genitalium* が分離された。これらの症例には moxifloxacin が有効であったことが示されている。Ureaplasma のなかでは、*Ureaplasma urealyticum* が男性尿道炎に対する病原性が明らかになってきた。*U. urealyticum* に対しては moxifloxacin が強い抗菌力を示すが、臨床試験が少なく、推奨薬を決定するに至っていない。わが国では、非淋菌性尿道炎に起炎菌に対する検査法、治療法が確立されていない。今後、新しい抗菌薬を含めた臨床試験が必要である。

Mycoplasma genitalium is a new Mycoplasma that was isolated from male non-gonococcal urethritis. However, the isolation and culturing of *M. genitalium* from clinical specimens have been extremely difficult. For this reason, we do not have much information regarding the treatment of *M. genitalium* infection. Recently, we showed antimicrobial susceptibilities of *M. genitalium*. In this examination, macrolides were strongly reactive to *M. genitalium*. In the clinical trials, azithromycin showed good microbiological efficacy. However, macrolide-resistant *M. genitalium* strains were isolated from urethral swabs of patients whose treatment with azithromycin was not successful. For these patients, moxifloxacin was effective. Among Ureaplasmas, it has been clear that *Ureaplasma urealyticum* showed pathogenicity to male urethritis. Moxifloxacin is strongly reactive to *U. urealyticum* in vitro. However, we cannot decide the recommended therapy for male urethritis with *U. urealyticum*, because there have been too few clinical trials. In Japan, the testing or therapies for non-gonococcal urethritis have not been established. We have to initiate newer clinical trials for the treatment of non-gonococcal urethritis.

Key words : *Mycoplasma genitalium*, Azithromycin, Moxifloxacin, Sitaflaxacin, *Ureaplasma urealyticum*

緒言

尿道炎は尿道分泌物と排尿時痛を主症状とする症候群と考えられ、性感染症 (Sexually transmitted infections; STI) における重要な疾患の一つである。尿道炎は、原因微生物により淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎 (non-gonococcal urethritis; NGU) に大別され、さらに後者はクラミジア性と非クラミジア性に分類される。非クラミジア性非淋菌性尿道炎 (non-chlamydial non-gonococcal urethritis; NCNGU) の原因微生物としては、*Mycoplasma genitalium*、*Ureaplasma urealyticum*、*Ureaplasma*

parvum、*Mycoplasma hominis*、*Staphylococcus saprophyticus*、*Haemophilus species*、*Trichomonas vaginalis*、*herpes simplex virus*、*adenovirus* などがその候補として論じられている¹⁾。このなかで、*M. genitalium*²⁾⁻⁶⁾ および *U. urealyticum*⁶⁾⁻⁸⁾ の男性尿道炎に対する役割が注目されている。しかし、わが国ではこれらの微生物に対する検査、治療は保険適用となっておらず、現在もまだ研究室レベルでの検討が続いている。本稿では、主に *M. genitalium* に対する薬剤感受性や臨床研究を検討し、*M. genitalium*、*U. urealyticum* が分離された NCNGU に対する治療法を考えてみたい。

M. genitalium の分離培養の歴史と薬剤感受性

M. genitalium は、1981年に男性 NGU から分離された新しい Mycoplasma である⁹⁾。英国の St. Mary's Hospital の Taylor-Robinson 博士が 13 名の男性 NGU 患者の尿を、米国の CDC のマイコプラズマ研究所に送り、2 人の尿道分泌物より分離されたといわれている^{9),10)}。最初の分離にはマイコプラズマ用の培地 (SP4 マイコプラズマ液体培地) が用いられ、直接この液体培地に検体を接種して菌株は分離された。しかし、多くの研究者が分離を試みるも、その後 15 年間、男性尿路の検体 (尿道スワブや尿) からの新たな分離報告はなかった。唯一 Tully らのグループが尿道以外の検体 (唾液など口腔関連検体) から 5 株を報告したのみであった^{11),12)}。1996 年になり、デンマークの Jensen 博士が、Vero 細胞に M. genitalium の PCR 陽性検体を接種して新たな 4 株の分離を報告した¹³⁾。その後、われわれが real-time PCR 法を用いて増殖を monitoring する方法でさらに 10 数株を分離したが¹⁴⁾⁻¹⁶⁾、今なお M. genitalium の臨床検

体からの分離培養は困難である。細胞培養法から最終的に液体培地である SP-4 マイコプラズマ液体培地で増殖するまでには、初代培養から約 1~2 年を要する^{14),16)}。

現在までに分離された M. genitalium 株はおおよそ 40 株にすぎないため、これらの菌株を使用した薬剤感受性試験の数も限られている。2009 年に 23 株における薬剤感受性試験が、現時点では最も新しく、株数の多い検討であると考えられる¹⁷⁾。M. genitalium の薬剤感受性を Table 1 に示す。キノロン系、テトラサイクロン系、マクロライド系抗菌薬のなかで、M. genitalium に対して強い抗菌力を示すのはマクロライド系抗菌薬で、azithromycin (AZM)、clarithromycin (CAM) はともに強い抗菌力を示した。しかし、1 株はマクロライド高度耐性株であった。キノロン系抗菌薬のなかでは、sitafloxacin (STFX)、moxifloxacin (MFLX) が強い抗菌力を示した。テトラサイクリン系抗菌薬の 3 薬間に大きな差はなく、上記、マクロライドや STFX、MFLX に比べるとそれほど強い抗菌力を示さなかった。

Table 1 Antimicrobial susceptibilities of 23 *Mycoplasma genitalium* strains

Antimicrobials		MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Fluoroquinolones	Sitafloxacin	0.008-0.125	0.063	0.125
	Moxifloxacin	0.016-0.25	0.063	0.125
	Levofloxacin	0.125-2	1	2
	Gatifloxacin	0.032-0.5	0.25	0.25
	Ciprofloxacin	0.063-8	4	8
	Norfloxacin	1-64	32	64
Tetracyclines	Tetracycline	0.063-1	0.125	0.5
	Doxycycline	0.063-1	0.125	0.25
	Minocycline	0.063-0.25	0.125	0.25
Macrolides	Azithromycin	0.0002-250	0.001	0.002
	Clarithromycin	0.0005-128	0.004	0.008

(Hamasuna, et al¹⁷⁾)

Antimicrobial susceptibility testing was performed by broth-dilution method
Numbers of strains: 23 strains

M. genitalium による男子尿道炎に対する臨床研究

テトラサイクリンと AZM との比較

日本性感染症学会による「性感染症 診断・治療 ガイドライン 2008」¹⁸⁾において、NCNGU に対しては Doxycycline(DOXY) 100mg 2回/日、7日間、AZM 1000mg 単回投与、CAM 200mg 2回/日、7日間の3剤の投与が推奨されている。この3剤の *M. genitalium* による男子尿道炎への効果を検証するために、DOXY を中心とするテトラサイクリン系抗菌薬と AZM による比較試験を検討した^{19)–23)} (Table 2)。CAM による *M. genitalium* に対する臨床試験は行われていないため、CAM の検証は省いた。Gambini らの報告¹⁹⁾では、DOXY と AZM の有効性はほぼ同等であったが、2003年に Sweden の Falk らがテトラサイクリン系では再発が多いという報告をした²⁰⁾。さらに2009年、Mena らがわが国と同じ使用法である DOXY 100mg 2回/日、7日間と AZM 1g 単回投与の比較試験を行い、*M. genitalium* による尿道炎に対しては、DOXY より AZM のほうが有用であるという結果を示した^{21),3)}。これらの結果により、現時点では *M. genitalium* による男子尿道炎に対しては DOXY より AZM が有効であると言って良いと思われる。

AZM の有効性と AZM 耐性 M. genitalium

AZM の臨床試験における *M. genitalium* に対する細菌学的効果を Table 3 に示す^{19)–27)}。AZM による治療効果は非常に高く、Falk や Wikstrom らによる臨床試験の細菌学的効果は 100%であった²¹⁾。しかし、2006年に、オーストラリアの Bradshaw らが AZM の治療失敗例を示した²⁴⁾。その論文のなかで、follow up が可能であった 32 症例のうち、AZM 1g 単回投与の治療後に、9 症例で *M. genitalium* が陽性となった。さらにこのうち 3 症例では繰り返し AZM を使用したにも関わらず、*M. genitalium* の陰性化を得ることはできなかった。また、これらの治療失敗例の尿道スワブは、デンマークの Jensen らの研究室に送られ、そのなかから 4 株の AZM 耐性 *M. genitalium* が分離された。本論文は、分離培養が困難である *M. genitalium* において非常に重要である。つまり、他の細菌同様に *M. genitalium* においても、薬剤感受性と臨床試験における細菌学的効果は一致するということが、はじめて示されたのである。

この後、Jensen らが保存していた AZM 失敗例の尿道スワブなどから新たに 3 株が分離され、マクロライド耐性 *M. genitalium* 7 株の分離培養が確立した。これらの株の genome 検索から、マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* と同様に 23S rRNA 上の

Table 2 Comparative studies by tetracyclines or azithromycin against male urethritis with *Mycoplasma genitalium*

Author Country	Published year	Treatment regimens	Microbiological efficacy (%)
Gambini ¹⁹⁾ Italy	2000	DOXY 200mg twice a day for 7 days AZM 1g single dose	33/35 (94) 14/17 (82)
Falk ²⁰⁾ Sweden	2003	DOXY 200mg once a day at the 1 st day and 100mg once a day for the following 8 days or Lymecycline 300mg twice a day for 10 days AZM 500mg once a day at the 1 st day and 250mg once a day for the following 4 days	6/16 (38) 8/8 (100)
Wikstrom ²¹⁾ Sweden	2006	DOXY 200mg once a day at the 1 st day and 100mg once a day for the following 8 days AZM 500mg once a day at the 1 st day and 250mg once a day for the following 4 days or AZM 1g single dose	1/7 (14) 6/6 (100)
Bjornelius ²²⁾ Sweden	2008	DOXY 200mg once a day at the 1 st day and 100mg twice a day for 2–9 days AZM 1g single dose	13/76 (17) 33/39 (85)
Mena ²³⁾ USA	2009	DOXY 100mg twice a day for 7 days AZM 1g single dose	14/31 (45) 20/23 (87)

TC: tetracycline, DOXY: doxycycline, AZM: azithromycin, MINO: minocycline

Table 3 Microbiological efficacies of azithromycin against male urethritis with *Mycoplasma genitalium* in the clinical studies

Author Country	Published year	Treatment regimens	Microbiological efficacy (%)
Gambini ¹⁹⁾ Italy	2000	AZM 1g single dose	14/17 (82)
Falk ²⁰⁾ Sweden	2003	AZM 500mg once a day at the 1 st day and 250mg once a day for the following 4 days	8/8 (100)
Wikstrom ²¹⁾ Sweden	2006	AZM 500mg once a day at the 1 st day and 250mg once a day for the following 4 days or AZM 1g single dose	6/6 (100)
Bradshaw ²⁴⁾ Australia	2006	AZM 1g single dose	23/32 (72)
Stamm ²⁵⁾ USA	2007	AZM 1g single dose	6/7 (86)
Bjornelius ²²⁾ Sweden	2008	AZM 1g single dose	33/39 (85)
Takahashi ²⁶⁾ Japan	2008	AZM 1g single dose	3/3 (100)
Jernberg ^{27)*1} Norway	2008	AZM 500mg once a day at the 1 st day and 250mg once a day for the following 4 days AZM 1g single dose	76/98 (78) 144/183 (79)
Mena ²³⁾ USA	2009	AZM 1g single dose	20/23 (87)

*1: Enrolled patients included both men with urethritis and women with cervicitis.

変異が観察された¹⁵⁾。さらに、その他の AZM 失敗症例の尿道スワブまたは尿検体から検出された *M. genitalium* の genome から同様の変異が見出された (Table 4)。非常に興味深いことは、これら変異が見出された 6 症例の *M. genitalium* genome は、AZM による治療が失敗した後に検出されていたことである。つまり AZM による治療そのものが、マクロライド耐性に関わる変異を誘導するひとつのファクターとなりうることを意味する。この仮説はいまだ結論に至っていないが、今後注目すべきである。

AZM の投与方法に関しては、特にヨーロッパでは 1 日目に 500mg を内服し、その後 250mg を 4 日間投与方法が用いられてきた。しかし、Jernberg らの尿道炎、および子宮頸管炎に対する検討では AZM 1g 単回投与と上記の投与方法との間に差はないことが示された²⁷⁾。抗菌薬内服のコンプライアンスを考慮すると、単回投与のほうが推奨される。

ニューキノロンと *M. genitalium* による尿道炎の治療

NGU は治療を開始する際には、その起炎菌は不明であることがほとんどである。このため、最も分離率の高い *C. trachomatis* をターゲットに治療を行うことが多い。*C. trachomatis* による STI に対しては、マクロライド、テトラサイクリン系抗菌薬とともに、ニューキノロン系抗菌薬の有用性は高い。このため、*M. genitalium* に対するニューキノロン系抗菌薬の有用性を検討する必要がある。Table 5 にニューキノロン系抗菌薬の *M. genitalium* による男子尿道炎への臨床検討における細菌学的効果^{6),24),27),28)}と、われわれが示した抗菌薬の MIC 値との比較を示す¹⁷⁾。ニューキノロン系抗菌薬による臨床研究における細菌学的効果は、MFLX>GFLX>ofloxacin (OFLX)>levofloxacin (LVFX) の順であり、さらに MIC 値は MFLX>GFLX>LVFX の順に低かった。これにより、ニューキノロン系抗菌薬の *M. genitalium* による男子尿道炎に対する有効性は、MIC 値によりほぼ推

Table 4 Treatment histories of patients with treatment-failure by azithromycin, the mutations on 23S rRNA of *M. genitalium* and antimicrobial susceptibilities against macrolides

Case country	Treatment	Mutations on 23S rRNA		MIC ($\mu\text{g/ml}$)*1			Final treatment
		Pre-treatment	Post-treatment	AZM	CAM	EM	
1 AUS	AZM 1g, 3 times	WT*2	A2058G*3	≥ 8	≥ 16	≥ 16	MFLX 400mg/day for 10 days
2 AUS	AZM 1g, 3 times	WT	A2059G*4	≥ 8	≥ 16	≥ 16	MFLX 400mg/day for 10 days
3 AUS	AZM 1g, 3 times	WT	A2059G	≥ 32	≥ 16	≥ 64	MFLX 400mg/day for 10 days
4 AUS	AZM 1g single dose	WT	A2059G	—	—	—	MFLX 400mg/day for 10 days
5 AUS	AZM 1g single dose	WT	A2058G	≥ 32	≥ 16	≥ 64	MFLX 400mg/day for 10 days
6 AUS	AZM 1g single dose	A2058G	A2058G	—	—	—	MFLX 400mg/day for 10 days
7 AUS	AZM 1g single dose	WT	A2059G	—	—	—	MFLX 400mg/day for 10 days
8 SWE	DOXY 200mg+100mg, 9 days*5	NA*8	WT	—	—	—	MFLX 400mg/day for 10 days
	AZM 1g single dose		NA	—	—	—	
	DOXY 200mg+100mg, 18 days*6		A2058G	—	—	—	
	AZM 200mg+500mg, 6 days*7		A2058G	≥ 8	≥ 16	≥ 16	
	DOXY 200mg/day for 15 days		NA	—	—	—	
9 SWE	DOXY 200mg+100mg, 9 days*5	NA	NA	—	—	—	MFLX 400mg/day for 10 days
	AZM 500mg+250mg, 4 days*7		NA	—	—	—	
	DOXY 200mg/day for 15 days		NA	—	—	—	
	AZM 1g, 3 times		A2058C*9	≥ 8	≥ 16	≥ 16	
10 NOR	AZM 1g, twice	A2059G	A2059G	≥ 8	≥ 16	≥ 16	MFLX 400mg/day for 15 days
	AZM 500mg+250mg, 4 days*10		A2059G	—	—	—	

(Jensen, et al¹⁵⁾)

*1: If culturing of *M. genitalium* strain from the urethral swabs was succeeded, antimicrobial susceptibility testing was performed by broth dilution method or cell-culture method¹⁶⁾.

*2: wild type sequence

*3: The mutation at 2058 (*E. coli* numbering) on 23 rRNA of *M. genitalium* was A to G.

*4: The mutation at 2059 (*E. coli* numbering) on 23 rRNA of *M. genitalium* was A to G.

*5: DOXY 200mg once a day at the 1st day and 100mg twice a day for 9 days

*6: DOXY 200mg once a day at the 1st day and 100mg twice a day for 18 days

*7: AZM 500mg once a day at the 1st day and 250mg once a day for the following 6 days

*8: not available

*9: The mutation at 2058 (*E. coli* numbering) on 23 rRNA of *M. genitalium* was A to C.

*10: AZM 500mg once a day at the 1st day and 250mg once a day for the following 4 days

AUS: Australia, SWE: Sweden, NOR: Norway

AZM: azithromycin, DOXY: doxycycline, MOXY: moxifloxacin

AUS; Australia, SWE; Sweden, NOR; Norway, AZM; azithromycin, DOXY; doxycycline, MFLX; moxifloxacin

Table 5 Microbiological efficacies of fluoroquinolones against urethritis with *Mycoplasma genitalium*

Author Country	Published year	Treatment	Treatment regimens	Microbiological efficacy (%)	MICs ($\mu\text{g/ml}$)	
					MIC ₅₀	MIC ₉₀
Maeda ²⁸⁾ Japan	2001	Initial	LVFX 100mg three times a day for 7 days	4/12 (33)	1	2
Bradshaw ²⁴⁾ Australia	2006	Second*1	MFLY 400mg once a day for 10 days	9/9 (100)	0.063	0.125
Jernberg ^{27)*2} Norway	2008	Initial	OFLX 200mg twice a day for 10 days	4/9 (44)	NT	NT
		Initial	MFLX 400mg once a day for 7 days	3/3 (100)	0.063	0.125
		Second	OFLX 200mg twice a day for 10 days	21/36 (58)	NT	NT
		Second	MFLX 400mg once a day for 7 days	24/24 (100)	0.063	0.125
Hamasuna ⁶⁾ Japan	2010	Initial	GFLX 200mg twice a day for 7 days	15/18 (84)	0.25	0.25

*1: The second line treatment for patients with treatment failure by azithromycin

*2: Enrolled patients included both men with urethritis and women with cervicitis.

LVFX: levofloxacin, MFLX: moxifloxacin, OFLX: ofloxacin, STFX: sitafloxacin, GFLX: gatfloxacin

NT: not tested

定されることがわかってきた。MFLXはAZMによる治療失敗症例に対して全例に有効であることが示されている。しかし、残念ながらわが国ではMFLXは男子尿道炎に対して保険適用がない。したがって、MFLXと同様の抗菌力を有して、男子尿道炎に保険適用があるSTFXが、ニューキノロン系抗菌薬のなかでは*M. genitalium*による男子尿道炎に対しては最も有望な薬剤であることが推定される。しかし、現時点ではSTFXによる*M. genitalium*感染症に対する臨床検討の結果は示されていない。さらに、AZM耐性*M. genitalium*の存在は、まだわが国では指摘されていない^{16),26)}。しかし、STFXによる臨床検討は今後考慮すべき事項であると確信している。

U. urealyticum の薬剤感受性と臨床研究

Ureaplasmaの男子尿道炎に対する病原性は、いまだ解明されていない。しかし、*U. urealyticum*に関しては、男性尿道に対して病原性を持つであろうことは明らかになった^{7),8)}。*U. parvum*の病原性はいまだ不明である。このため*U. urealyticum*による尿道炎の治療に関して述べるが、*U. urealyticum*に対する臨床研究も数が少なく、治療法を確立するに至っていない。Table 6に

Waitesらが示した*U. urealyticum*の薬剤感受性を示す²⁹⁾。*M. genitalium*には強い抗菌力を示すマクロライドは、*U. urealyticum*に対してはそれほど抗菌力を示さない。キノロン系抗菌薬のなかでは、LVFXのMICは*M. genitalium*に対するものとほぼ同等であり、MIC₉₀は1 $\mu\text{g/ml}$ であった。MFLXは強い抗菌力を有するようである。臨床試験ではニューキノロン系抗菌薬のGFLXの有効率が高かった(Table 7)。テトラサイクリン系抗菌薬の有効性は69~74%であり、それほど高いものではなかった。AZMに関しては症例数も少なく、その有効性を述べることはできない^{16),25),26),30)}。

非淋菌性尿道炎に対する治療方針

NGU患者が医療施設を訪れた場合、初診時に起炎菌が判明することはほとんどない。多くの場合、わが国では最も分離率の高い*C. trachomatis*をターゲットに治療を行う。クラミジア性尿道炎に対する治療ガイドラインに順ずると、マクロライド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗菌薬が選択される¹⁸⁾。また、NCNGUに対する治療ガイドラインに順ずると、AZM、CAM、DOXYが選択される。しかし、これまで述べてきたように、*M. genitalium*に対してはDOXYの有効性は低く、

Table 6 Antimicrobial susceptibilities of 25 *Ureaplasma urealyticum* strains

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Moxifloxacin	0.25-1	0.25	0.5
Levofloxacin	0.5-4	1	1
Ciprofloxacin	2-8	4	8
Tetracycline	0.125	0.5	2
Doxycycline	0.032-0.5	0.125	0.5
Azithromycin	0.25-4	2	4
Erythromycin	0.25-4	2	4

(Waites et al²⁹⁾)

Table 7 Microbiological efficacies of antimicrobials against *Ureaplasma urealyticum* in clinical studies

Author Country	Published year	Treatment regimens	Microbiological efficacy (%)
Romanowski ³⁰⁾ Canada	1993	DOXY 100mg twice a day for 7 days MINO 100mg once a day for 7 days	12/19 (63) 15/24 (63)
Stamm ²⁵⁾ USA	2007	AZM 1g single dose	5/7 (71)
Takahashi ²⁶⁾ Japan	2009	AZM 1g single dose	4/4 (100)
Hamasuna ⁹⁾ Japan	2010	GFLX 200mg twice a day for 7 days	20/21 (95)

DOXY: doxycycline, MINO: minocycline, AZM: azithromycin, GFLX: gatifloxacin

CAMは臨床試験によるエビデンスが不足している。*U. urealyticum* 単独で引き起こされる尿道炎は少ないことも考慮すると、NGU患者に対するAZMの投与は、*C. trachomatis* および *M. genitalium* に有効であり失敗の少ない治療法といえる。ただし、AZMの投与量に関しては、PK/PD理論などを加味するとAZM 2gのほうが有効性が高いと思われるが、臨床試験が行われていないことを考慮して、本稿では1gとさせて頂きたい。*C. trachomatis* に対するAZMの有効性は98%に達する。このため、AZMによる治療が有効でない症例はAZM耐性の *M. genitalium* や *U. urealyticum* によって引き起こされている可能性が高い。これらの症例には、おそらく、ニューキノロンのなかでもMFLXやSTFXが有効であろうと思われるが、臨床研究が少なく断言する

ことができない。

わが国ではNCNGUの病原体に対する検査が保険適用となっていないため、NCNGUに対する臨床検討が極めて少ない。今後はこれらの病原体に対する新たな臨床研究が必要であることを痛感している。

文献

- 1) Bradshaw, CS, Tabrizi, SN, Read, TR, Garland, SM, Hopkins, CA, Moss, LM, et al.: Etiologies of non-gonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J. Infect. Dis.* 2006; 193: 336-345.
- 2) Jensen, JS: *Mycoplasma genitalium* infections. *Dan.*

- Med. Bull. 2006 ; 53 : 1-27.
- 3) Deguchi, T, Yoshida, T, Yokoi, S, Ito, M, Tamaki, M, Ishiko, H, et al. : Longitudinal quantitative detection by real-time PCR of *Mycoplasma genitalium* in first-pass urine of men with recurrent nongonococcal urethritis. *J. Clin. Microbiol.* 2002 ; 40 : 3854-3856.
 - 4) Jurstrand, M, Jensen, JS, Fredlund, H, Falk, L, Molling, P : Detection of *Mycoplasma genitalium* in urogenital specimens by real-time PCR and by conventional PCR assay. *J. Med. Microbiol.* 2005 ; 54 : 23-29.
 - 5) Hjorth, SV, Bjornelius, E, Lidbrink, P, Falk, L, Dohn, B, Berthelsen, L, et al. : Sequence-based typing of *Mycoplasma genitalium* reveals sexual transmission. *J. Clin. Microbiol.* 2006 ; 44 : 2078-2083.
 - 6) 濱砂良一, 高橋 聡, 清田 浩, 安田 満, 荒川創一, 菊池達也ほか : 男子非淋菌性尿道炎に対する gatifloxacin の臨床研究. *西日泌*, 2010 ; 72 : in press.
 - 7) Deguchi, T, Yoshida, T, Miyazawa, T, Yasuda, M, Tamaki, M, Ishiko, H, et al. : Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex. Transm. Dis.* 2004 ; 31 : 192-195.
 - 8) Yokoi, S, Maeda, S, Kubota, Y, Tamaki, M, Mizutani, K, Yasuda, M, et al. : The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in postgonococcal urethritis. *Clin. Infect. Dis.* 2007 ; 45 : 866-871.
 - 9) Tully, JG, Taylor-Robinson, D, Cole, RM, Rose, DL : A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet.* 1981 ; 1 : 1288-1291.
 - 10) Taylor-Robinson, D, Tully, JG, Furr, PM, Cole, RM, Rose, DL, Hanna, NF : Urogenital mycoplasma infection of man : A review with observations on a recently discovered mycoplasmas. *Isr. J. Med. Sci.* 1981 ; 17 : 524-530.
 - 11) Baseman, JB, Dallo, SF, Tully, JG, Rose, DL : Isolation and characterization of *Mycoplasma genitalium* strains from the human respiratory tract. *J. Clin. Microbiol.* 1988 ; 26 : 2266-2269.
 - 12) Tully, JG, Rose, DL, Baseman, JB, Dallo, SF, Lazzell, AL, Davis, CP : *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium* mixture in synovial fluid isolate. *J. Clin. Microbiol.* 1995 ; 33 : 1851-1855.
 - 13) Jensen, JS, Hansen, HT, Lind, K : Isolation of *Mycoplasma genitalium* strains from the male urethra. *J. Clin. Microbiol.* 1996 ; 34 : 286-291.
 - 14) Hamasuna, R, Osada, Y, Jensen, JS : Isolation of *Mycoplasma genitalium* from first-void urine specimens by coculture with vero cells. *J. Clin. Microbiol.* 2007 ; 45 : 847-850.
 - 15) Jensen, JS, Bradshaw, CS, Tabrizi, SN, Fairley, CK, Hamasuna, R : Azithromycin Treatment Failure in *Mycoplasma genitalium*-Positive Patients with Nongonococcal Urethritis Is Associated with Induced Macrolide Resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2008.
 - 16) Hamasuna, R, Osada, Y, Jensen, JS : Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium* by TaqMan 5' nuclease real-time PCR. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2005 ; 49 : 4993-4998.
 - 17) Hamasuna, R, Jensen, JS, Osada, Y : Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2009 ; 53 : 4938-4939.
 - 18) 守殿貞夫, 岡部信彦, 小野寺昭一, 川名 尚, 野口昌良, 本田まりこほか : 性感染症診断・治療ガイドライン 2008. *日性感染症会誌*, 2008 ; 19 : 1-144.
 - 19) Gambini, D, Decleva, I, Lupica, L, Ghislanzoni, M, Cusini, M, Alessi, E : *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis : prevalence and clinical efficacy of eradication. *Sex. Transm. Dis.* 2000 ; 27 : 226-229.
 - 20) Falk, L, Fredlund, H, Jensen, JS : Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex. Transm. Infect.* 2003 ; 79 : 318-319.
 - 21) Wikstrom, A, Jensen, JS. *Mycoplasma genitalium* : a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex. Transm. Infect.* 2006 ; 82 : 276-279.
 - 22) Bjornelius, E, Anagrius, C, Bojs, G, Carlberg, H, Johansson, G, Johansson, E, et al. : Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia : a controlled clinical trial. *Sex. Transm. Infect.* 2008 ; 84 : 72-76.

- 23) Mena, LA, Mroczkowski, TF, Nsuami, M, Martin, DH : A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin. Infect. Dis.* 2009 ; 48 : 1649-1654.
- 24) Bradshaw, CS, Jensen, JS, Tabrizi, SN, Read, TR, Garland, SM, Hopkins, CA, et al. : Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg. Infect. Dis.* 2006 ; 12 : 1149-1152.
- 25) Stamm, WE, Batteiger, BE, McCormack, WM, Totten, PA, Sternlicht, A, Kivel, NM : A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men. *Sex. Transm. Dis.* 2007 ; 34(8) : 545-552.
- 26) Takahashi, S, Matsukawa, M, Kurimura, Y, Takeyama, K, Kunishima, Y, Iwasawa, A, et al. : Clinical efficacy of azithromycin for male nongonococcal urethritis. *J. Infect. Chemother.* 2008 ; 14 : 409-412.
- 27) Jernberg, E, Moghaddam, A, Moi, H : Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection : an open study. *Int. J. STD. AIDS.* 2008 ; 19 : 676-679.
- 28) Maeda, SI, Tamaki, M, Kojima, K, Yoshida, T, Ishiko, H, Yasuda, M, et al. : Association of *Mycoplasma genitalium* persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. *Sex. Transm. Dis.* 2001 ; 28 : 472-476.
- 29) Waites, KB, Crabb, DM, Duffy, LB : Comparative in vitro activities of the investigational fluoroquinolone DC-159a and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 ; 52 : 3776-3778.
- 30) Romanowski, B, Talbot, H, Stadnyk, M, Kowalchuk, P, Bowie, WR : Minocycline compared with doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. *Ann. Intern. Med.* 1993 ; 119 : 16-22.

特集/上手な抗菌薬の使い方

STI の 治 療

濱 砂 良 一 松 本 哲 朗

はじめに

性感染症(Sexually transmitted infections: STI)は症状により、大きく3つに分類される。一つ目は男性では排尿時痛や排膿などの尿道炎症状を呈する疾患、女性では膣帯下を主訴とする疾患で、主に尿道炎、子宮頸管炎があげられる。二つ目は潰瘍形成を主たる症状とする疾患で、陰部ヘルペスや梅毒の硬性下疳などである。3つ目は腫瘤を形成する疾患で、尖圭コンジローマや梅毒の初期硬結などがあげられる。

STIは性の若年化と、性の多様化により、現在若年者を中心に増加の一途をたどっている。また、近年、淋菌を中心にSTIの原因微生物の薬剤耐性化が進んでおり、その治療法も変化している。わが国では、日本性感染症学会から「性感染症診断・治療ガイドライン」¹⁾が発行され、2年毎にわが国の疾患の動向や薬剤感受性をもとに改定されており、本ガイドラインに従うことは合理的であると考えられる。

尿道炎は排尿痛と尿道分泌物を主訴とする症候群である。その多くは性感染症として感染、発症する。古典的には淋菌が分離されるものを淋菌性尿道炎、淋菌が分離されないものを非淋菌性尿道炎とよぶ。1980年代後半より、*Chlamydia trachomatis*の遺伝子検出が行われるようになり、非淋菌性尿道炎のうち*C. trachomatis*が分離されるものをクラミジア性尿道炎と、淋菌とクラミジアがともに分離されないものを非クラミジア性非淋菌性尿道炎と分類されるようになった。淋菌性尿道炎の20~30%では*C. trachomatis*が合併感染する¹⁾。非クラミジア性非淋菌性尿道炎の原因微生物としては*Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes simplex virus, adenovirus, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria meningitidis*な

産業医科大学泌尿器科

どが候補に挙がっている¹⁾²⁾。*M. genitalium*の病原性は確立しているものの³⁾、その他の病原体の病原性に関しては今なお不明のままである。淋菌性尿道炎は非淋菌性尿道炎と比較すると、発症までの時間が短い、排尿時痛が強い症例が多い、膿性分泌物を呈する症例が多い。しかし、非淋菌性尿道炎における病原体による症状の違いは明らかになっていない。尿道炎の初期治療は、淋菌の有無を分泌物の染色法により診断し、淋菌性、非淋菌性と区別して治療を開始するのが望ましい。

子宮頸管炎は膣帯下を主訴とする疾患で、淡黄色または帯黄白色で粘液膿性の分泌物が子宮頸管から流出する。子宮膣部は発赤、充血し、びらんを呈することが多い。膣帯下の典型例は淋菌性頸管炎で観察されるが、淋菌性、クラミジア性ともに症状に大きな差はない。しかし、子宮頸管炎の約70%は無症状か、患者本人が疾患として認識していない場合が多く、性的活動期の女性に広く蔓延していることが知られている⁴⁾、特に*C. trachomatis*の蔓延が著しい。膣帯下を主訴とする疾患には、膣トリコモナス症、膣カンジダ症、細菌性膣症などがあり、これらの疾患もSTIの一面を持つ。また、*M. genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnella vaginalis*なども膣帯下の原因となると思われるが、エビデンスの集積に至っていない。

尿道炎、子宮頸管炎以外で近年注目されているのは、淋菌や*C. trachomatis*による咽頭感染や目の感染である。咽頭感染はオーラルセックスに関連することが多く、時に咽頭痛などの症状を呈するが、現時点では感染源としての意味合いが強い。性風俗女性において治療が必要な場合がある。目の感染症としては、淋菌や*C. trachomatis*に汚染した手指を介して結膜に感染する症例が報告されている。しかし、眼科におけるSTIの認識度は低いと言わざるをえず、一般の結膜炎として治療されている場合が少なくない。STIと考えられる尿

表 1 淋菌の抗菌薬に対する薬剤感受性と感受性率 (n=77, 2004年1月~6月)

抗菌薬	MIC (μg/ml)			感受性率 (Break point MIC)
	Range	MIC50	MIC90	
Penicillin G	0.125~32	2	8	0% (0.06μg/ml)
Ceftriaxone	<0.002~0.25	0.031	0.125	100% (2μg/ml)
Cefodizime	<0.002~0.25	0.063	0.25	100% (2μg/ml)
Cefozopram	0.016~16	0.25	16	59.7% (2μg/ml)
Cefixime	<0.002~0.5	0.031	0.5	85.7% (0.25μg/ml)
Cefpodoxime	0.004~4	0.125	2	67.5% (0.5μg/ml)
Ciprofloxacin	<0.002~32	8	32	19.5% (0.063μg/ml)
Levofloxacin	0.004~16	4	16	23.4% (0.25μg/ml)
Tetracycline	0.063~4	1	4	16.9% (0.25μg/ml)
Minocycline	0.031~1	0.5	1	46.8% (0.25μg/ml)
Spectinomycin	4~64	32	32	98.7% (32μg/ml)

Matsumoto ら⁵⁾より改変

道炎, 子宮頸管炎, 咽頭や目の感染症はその原因微生物により治療法が異なり, 有効な抗菌薬が大きく異なる場合が多い。そのため, 淋菌感染症, クラミジア感染症, そのほかの微生物による感染症に対して, それぞれ微生物別に治療法を述べる。

I. 淋 菌 感 染 症

淋菌感染症として, 現在治療の対象となる疾患は, 男性淋菌性尿道炎, 淋菌性精巣上体炎, 淋菌性子宮頸管炎, 骨盤内炎症性感染症, 淋菌性咽頭炎, 淋菌性結膜炎と, 非常にまれではあるが, 播種性淋菌感染症である。わが国における淋菌は, 各種抗菌薬に対して耐性が進んでおり, ニューキノロンおよびテトラサイクリンの耐性率は80%前後であり, 感受性であることが確認されなければ使用すべきでない。経口セフェム系抗菌薬に対する耐性率もわが国では30~50%と考えられ, 常用量での効果は期待できない⁵⁾(表1)。経口セフェムの中で, 淋菌に対して最も強い抗菌力を示すセフィキシム (cefixime, CFX:セフスパン) も, 近年, わが国において耐性菌の増加が認められている⁶⁾。CFIX 耐性淋菌は欧米諸国ではほとんど観察されていないが, 主にわが国や韓国, 中国を中心とした東アジアに蔓延しており, 2008年版の「性感染症 診断・治療 ガイドライン2008」からは first line の治療として削除された¹⁾。最終的には以下の注射剤の3剤のみが, 保険適応があり,

単回または短期間の治療が可能であること, 95%以上の有効率が期待でき, 治療後の検査が不要である薬剤として, first line の治療薬としてガイドラインに記載されている。ただし, 病態により注射薬の投与量, 投与期間には違いがあることを認識すべきである。また, 推奨レベルで比較すると, すべての疾患で ceftriaxone のみが rank A となる。

この3剤以外で治療する場合には, 薬剤感受性を確認し, 症状が改善しても淋菌が陰性化したことの確認が必須である。このほかにアモキシシリン (amoxicillin, AMPC:サワシリンまたはAMPC/CVA:オーグメンチン) が有効であるとの報告があるが, 確実なエビデンスがないことより, 「性感染症 診断・治療 ガイドライン2008」¹⁾では採用されていない。また, 今年アジスロマイシン (azithromycin, AZM:ジスロマック) 2.0g 単回経口投与が淋菌感染症に保険適応となったが, いまだエビデンスのある報告がないため, 本稿では採用しない。

淋菌性尿道炎, 淋菌性子宮頸管炎

セフトリアキソン

(ceftriaxone, CTRX:ロセフィン) (点滴) 静注 1.0g 単回投与 (推奨 rank A)

セフォジジム

(cefodizime, CDZM:ケニセフ, ノイセフ) (点滴) 静注 1.0g 単回投与 (推奨 rank B)

スペクチノマイシン (spectinomycin,

SPCM：トロピシン) 筋注 2.0g 単回投与
(推奨 rank B)

淋菌性精巣上体炎および淋菌性骨盤内炎症性疾患

CTRX (推奨 rank A) および CDZM (推奨 rank B) は重症度により, (点滴) 静注 1日 1.0g × 1~2回, 1~7日間投与する
SPCM は2.0g 筋注単回投与し, 3日後に両臀部に2gずつ, 計4.0gを追加投与する
(推奨 rank B)

精巣上体炎, 骨盤内炎症性疾患では, 症例ごとに重症度が異なるため, 投与期間は症例ごとに判断する。SPCMの投与方法に関しては, 明らかなエビデンスはない。

淋菌性咽頭炎

CTRX (点滴) 静注 1.0g 単回投与 (推奨 rank A)

CDZM (点滴) 静注 1.0g または2.0g × 1~2回, 1~3日投与 (推奨 rank B)

CDZMの単回投与での淋菌陰性化は50~60%であるため, 複数回投与が必要であり, さらに投与後の再検査が必要である。咽頭感染に対して, SPCMは組織内濃度が十分に得られない可能性があるため, 使用しない

セフェム系薬剤にアレルギーのある患者では, 薬剤感受性を確認のうえ, ニューキノロンまたはミノサイクリンの使用を検討する。

播種性淋菌感染症

CTRX (点滴) 静注 1日1.0g × 1, 3~7日間投与 (推奨 rank A)

CDZM (点滴) 静注 1.0g × 2回, 3~7日投与 (推奨 rank B)

本疾患に対する投与期間のエビデンスはなく, 検査結果をみながら投与期間を決定する

淋菌性結膜炎

SPCM 筋注 2.0g 単回投与 (推奨 rank B)

SPCMのみが保険適応薬として使用可能であるが, 明らかなエビデンスはない。CTRX(推奨 rank A), CDZM(推奨 rank B)の単回投与も十分に治療効果が期待できる。

点眼薬としてニューキノロン系抗菌点眼薬は使用されるべきではない。セフェム系抗菌薬点眼薬 (cefmenoxime 点眼薬, CMX: ベストロン) の使用を推奨しているが, 有効性に関しては不明である。

II. 性器クラミジア感染症

C. trachomatis は男性では尿道炎と精巣上体炎を, 女性では子宮頸管炎と骨盤内炎症性疾患を発症する。また, *C. trachomatis* は咽頭にも感染することが知られているが, 無症状の場合が多い⁷⁾。*C. trachomatis* はマクロライド系抗菌薬, キノロン系抗菌薬またはテトラサイクリン系抗菌薬に感受性があるが, セフェム系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬などは治療薬にならない。投与期間は血中半減期の長い AZM 以外は, 最低一週間以上の投与期間が必要である。

アジスロマイシン (azithromycin, AZM: ジスロマック) 1g × 1 単回経口投与

クラリスロマイシン (clarithromycin, CAM: クラリス, クラリシッド) 200mg × 2回, 7日間
ミノサイクリン (minocycline, MINO: ミノマイシン) 100mg × 2, 7日間

ドキシサイクリン (doxycycline, DOXY: ビブラマイシン) 100mg × 2, 7日間

レボフロキサシン (levofloxacin, LVFX: クラビット) 300mg × 3, 7日間

トスフロキサシン (tosufloxacin, TFLX; オゼックス) 150mg × 2, 7日間

妊婦には MINO, DOXY, LVFX, TFLX は使用しない。また, 重症症例 (骨盤内炎症性疾患や精巣上体炎) では, MINO 100mg × 2, 3~5日間, 点滴投与し, その後, 内服薬に変更する。今年, LVFX 500mgが発売される予定であるが, CDC guideline⁸⁾に順ずると投与期間は7日間となる。抗菌薬投与後, 2~3週間目に核酸増幅法により, *C. trachomatis* の陰性化の確認をすることが望ましい。また, 同時にセックスパートナーへの治療を勧める。

C. trachomatis 耐性株に関する報告は非常にまれであるが, キノロン系抗菌薬, マクロライド系抗菌薬に対する多剤耐性 *C. trachomatis* の報告がなされており⁹⁾¹⁰⁾, 今後の動向に注目すべきである。

III. 非クラミジア性非淋菌性尿道炎

非淋菌性尿道炎の原因微生物は前述のように, いまだ明らかにはなっていない。また, 治療開始時にはほとんどの症例で, *C. trachomatis* の検査結果は不明であるため, クラミジア性尿道炎と非

表 2 *M. genitalium* 23株の薬剤感受性
(16臨床分離株と7ATCC株)

抗菌薬	MIC (μg/ml)		
	Range	MIC50	MIC90
sitafloxacin	0.008~0.125	0.063	0.125
moxifloxacin	0.016~0.25	0.063	0.125
levofloxacin	0.125~2	1	2
gatifloxacin	0.032~0.5	0.25	0.25
ciprofloxacin	0.063~8	4	8
norfloxacin	1~64	32	64
tetracycline	0.063~1	0.125	0.5
doxycycline	0.063~1	0.125	0.25
minocycline	0.063~0.25	0.125	0.25
azithromycin	0.0002~250	0.001	0.002
clarithromycin	0.0005~128	0.004	0.008

16臨床分離株 (デンマーク人からの分離4株, フランス人からの分離2株, スウェーデン人からの分離5株, 日本人からの分離4株, 英国人からの分離1株)

クラミジア性非淋菌性尿道炎とは区別せず, 染色法などの方法で淋菌の存在が否定できれば, クラミジア性尿道炎として治療することが一般的である。

これまで, 非クラミジア性非淋菌性尿道炎の起炎菌毎の薬剤感受性は明らかになっていなかったが, *M. genitalium* に関しては薬剤感受性および臨床試験が行われ, 徐々に治療法が解明されてきた³⁾。in vitroにおいて*M. genitalium* に対して最も強い抗菌力を示すものはマクロライド系抗菌薬である¹¹⁾。次いでニューキノロン系薬剤であるが, クラミジア性尿道炎の first line 治療薬となっている LVFX は, *M. genitalium* に対してはそれほど強い抗菌効果は示さず, シタフロキサシン (sitafloxacin, STFX, グレースビット) やわが国では尿道炎に保険適応のないモキシフロキサシン (moxifloxacin, MFLX, アベロックス) が強い抗菌力を示す (表2)。臨床試験において, AZM による治療法が約84% (72~100%) の有効性を示している。しかし, AZM 1g 単回投与では AZM 耐性を誘導する可能性があることが指摘されており, 欧州では500mg × 1, 1日 + 250mg × 1, 3~4日間投与が推奨されている。また, AZM 治療失敗例において, MFLX 400mg × 1, 10日間投与が有効である。LVFX の有効率は約30%, DOXY を

中心とするテトラサイクリン系の抗菌薬では10~50%であり推奨できない。ただし, *M. genitalium* による尿道炎, 子宮頸管炎, 骨盤内炎症性疾患などはいまだわが国では保険適応外であることを追記する。また, 非クラミジア性非淋菌性尿道炎の治療において, *M. genitalium* に抗菌力を有する抗菌薬が無効の場合には, *Trichomonas vaginalis* などの関与も考慮する。

IV. トリコモナス感染症

T. vaginalis は, 男性では尿道炎, 女性では膣トリコモナス症を引き起こす。*T. vaginalis* による尿道炎は, 一般に無症状のことが多いが, 軽度の尿道炎症状を訴える場合もある。膣トリコモナス症の典型例では, 悪臭のある帯下, 外陰部や膣の刺激感, 搔痒感を訴えるが, 20~50%は無症状であると考えられている。診断は, 尿沈渣や膣分泌物の検鏡にて活発に動き回る *T. vaginalis* を観察することであるが, 必ずしも容易ではない。

メトロニダゾール (metronidazole, フラジール錠) 250mg × 2, 10日間

女性では膣錠も用いられるが, 尿路への感染の可能性もあるため, 内服薬が first line となる。妊婦ではメトロニダゾールの安全性が確立されていないため, 膣錠を用いる。また, 難治例や重症例では経口, 膣錠の併用療法が有効である。治癒判定は原虫の消失を確認するが, 女性では月経血中で増殖することが確認されているため, 月経後の確認が必要である。

お わ り に

男性尿道炎, 女性の子宮頸管炎を中心とする炎症性疾患の治療法を中心に述べた。上記以外に炎症性疾患を引き起こす疾患として細菌性膣症も挙げられるが, 細菌性膣症は乳酸桿菌が優勢の膣内細菌叢から好気性菌の *Gardnerella vaginalis*, 嫌気性菌の *Bacteroides* 属, *Mobilincus* 属が過剰増殖した状態と認識され, STI の側面は少ないことより本稿では述べなかった。

これまで淋菌感染症を中心とした STI の治療は, なんらかの抗菌薬を投与すれば治癒すると, 安易に考えられてきた。しかし, 今や原因微生物の耐性化がすすみ, STI は最も治療しにくい感染症のひとつとなっていることを認識すべきである。適切に治療を行うことで, 起炎菌の耐性化を未然に防ぐことが我々の課題となっている。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 岡部信彦, 小野寺昭一ほか: 性感染症診断・治療ガイドライン2008. 日本性感染症学会誌, 19: 1-144, 2008.
- 2) Bradshaw, C. S., Tabrizi, S. N., Read, T. R. et al.: Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis*, 193: 336-345, 2006.
- 3) Jensen, J. S.: *Mycoplasma genitalium* infections. *Dan Med Bull*, 53: 1-27, 2006.
- 4) Imai, H., Shinohara, H., Nakao, H. et al.: Prevalence and risk factors of asymptomatic chlamydial infection among students in Japan. *Int J STD AIDS*, 15: 408-414, 2004.
- 5) 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*, 12: 97-99, 2006.
- 6) Deguchi, T., Yasuda, M., Yokoi, S. et al.: Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200mg cefixime at a 6-h interval. *J Infect Chemother*, 9: 35-39, 2003.
- 7) Hamasuna, R., Hoshina, S., Imai, H. et al.: Usefulness of oral wash specimens for detecting *Chlamydia trachomatis* from high-risk groups in Japan. *Int J Urol*, 14: 473-475, 2007.
- 8) Workowski, K. A., Berman, S. M.: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*, 55: 1-94, 2006.
- 9) Misyurina, O. Y., Chipitsyna, E. V., Finashutina, Y. P. et al.: Mutations in a 23S rRNA gene of *Chlamydia trachomatis* associated with resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*, 48: 1347-1349, 2004.
- 10) Somani, J., Bhullar, V. B., Workowski, K. A. et al.: Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis*, 181: 1421-1427, 2000.
- 11) Hamasuna, R., Osada, Y., Jensen, J. S.: Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium* by TaqMan 5' nuclease real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother*, 49: 4993-4998, 2005.

Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan

To the Editor: Spread of multi-drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* is a major public health concern. Effective antimicrobial therapy is a key element in gonorrhea control. However, *N. gonorrhoeae* has developed resistance to multiple classes of antimicrobial drugs, including β -lactams, tetracyclines, and fluoroquinolones (1–3). Even an extended-spectrum oral cephalosporin-resistant, cefixime-resistant *N. gonorrhoeae* has emerged, and cefixime has now been withdrawn from use in Japan. Best practice treatment is limited to injectable extended-spectrum cephalosporins, such as ceftriaxone and spectinomycin. The emergence of ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* threatens effective disease control.

We identified a novel ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* isolated from a 31-year-old female commercial sex worker; MIC of ceftriaxone for this isolate was high (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$). The woman visited a clinic in Kyoto for a routine examination for sexually transmitted infections in January 2009. Although she had no obvious symptoms or signs, a throat sample collected on her first visit yielded a positive result for *N. gonorrhoeae* by the strand displacement amplification test (ProbeTec ET, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA), but a vaginal sample taken at the same time was negative. After 2 weeks, another throat sample was positive for *N. gonorrhoeae* when cultured on Thayer-Martin medium, and the patient subsequently received 1 g ceftriaxone intravenously. Her pharyngeal sample was also *N. gonorrhoeae* positive by strand displacement amplification test on the third visit 2 weeks later, and further ceftriaxone treatment was prescribed. However, a culture for test of cure was not conducted because reinfection was

considered. A negative result was finally obtained in April 2009.

The culture showed positive reactions in oxidase and catalase tests. Gram staining showed gram-negative diplococci. The ID-test HN-20 Rapid system (Nissui, Tokyo, Japan) classified the bacterium as *N. gonorrhoeae*. Susceptibility was determined by the agar dilution method (4). For this strain, named H041, MIC of ceftriaxone was high (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), and the strain was highly resistant to penicillin G (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefixime (8 $\mu\text{g}/\text{mL}$), and levofloxacin (32 $\mu\text{g}/\text{mL}$). However, it demonstrated susceptibility to spectinomycin (16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and reduced susceptibility to azithromycin (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

To characterize the ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* H041, multilocus sequence typing characterized the strain as ST7363 (5), which is the predominant sequence type (ST) among cefixime-resistant clones (6). *N. gonorrhoeae* multiantigen sequence typing (NG-MAST) was also performed (7). The NG-MAST strategy uses 2 genes, *por* and *thpB*, for porin and a transferrin-binding protein, respectively. NG-MAST indicated that the strain H041 was ST4220 and contained the *por2594* allele and the *thpB10* allele. NG-MAST 4220 is a novel ST. However, the *thpB10* allele is the most frequently observed allele (76.5%) among multilocus sequence

typing-ST7363 *N. gonorrhoeae* strains (n = 81) (M. Ohnishi, unpub. data).

Molecular typing suggested that the novel ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae*, H041, is closely related to the ST7363 cefixime-resistant *N. gonorrhoeae*. Therefore, we compared *SpeI*-digested genomic DNA banding patterns of strain H041 with those of other *N. gonorrhoeae* strains by using pulsed-field gel electrophoresis as described (8). Four ST7363 strains, including *N. gonorrhoeae* H041, and 4 ST1901 strains (another major ST among cefixime-resistant *N. gonorrhoeae* strains) (6) were analyzed. The banding pattern of *SpeI* digested H041 genomic DNA was similar to that of other ST7363 strains and indistinguishable from that of cefixime-resistant but ceftriaxone-susceptible NG0207 (Figure).

We describe the emergence of ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae*, isolated from a pharyngeal specimen from a female commercial sex worker. At 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, the MIC was 4-fold higher than that of the previously reported ceftriaxone nonsusceptible strain (9). Our susceptibility testing suggests that only azithromycin and spectinomycin are effective drugs for treating this strain. In this case, eradication was successful, although *N. gonorrhoeae* colonization of the pharynx may just be temporary because

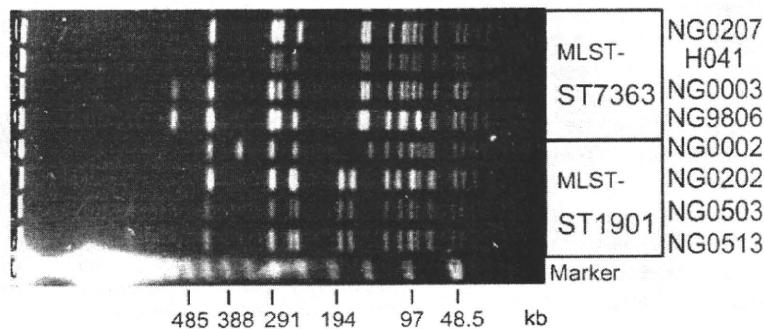


Figure. Pulsed-field gel electrophoresis patterns of ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain H041 and other multilocus sequence typing (MLST) ST7363 and ST1901 strains. *SpeI*-digested genomic DNA from ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* H041, 3 of the MLST ST7363 strains and 4 of the MLST ST1901 strains were analyzed by pulsed-field gel electrophoresis. A lambda ladder standard (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) was used as a molecular size marker.

the pharynx is not an ideal site for *N. gonorrhoeae* growth. From the routine examinations of commercial sex workers during January–March 2009, 40 *N. gonorrhoeae* were isolated in the clinic, but no other ceftriaxone-resistant strains were isolated. There is no evidence of dissemination of this strain in Kyoto.

Three independent molecular subtyping methods indicated that the ceftriaxone-resistant H041 strain was *N. gonorrhoeae*, and it might originate from an ST7363 cefixime-resistant *N. gonorrhoeae* clone. There are several possible mechanisms for the acquisition of resistance, including formation of a new mosaic type *penA* allele as *penA-X* cefixime resistance and acquisition of an extended-spectrum β -lactamase gene. The H041 strain did not produce β -lactamase in a nitrocephin test. Further molecular analysis is needed to elucidate the precise mechanism of the ceftriaxone resistance of the H041 strain.

The emergence of ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* raises concerns for controlling gonorrhea because ceftriaxone is widely recommended and the first-line treatment for gonorrhea around the world. *N. gonorrhoeae* has a potential to gain an extraordinarily high MIC to ceftriaxone. Surveillance for ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* should be strengthened.

Acknowledgment

We thank Hiroko Matsuoka for her technical assistance.

This study was supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H21-Shinko-Ippan-001, and -012).

**Makoto Ohnishi, Takeshi Saika,
Shinji Hoshina,
Kazuhiro Iwasaku,
Shu-ichi Nakayama,
Haruo Watanabe,
and Jo Kitawaki**

Author affiliations: National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan (M. Ohnishi, S. Nakayama, H. Watanabe); Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Tokyo (T. Saika); Hoshina Clinic, Kyoto, Japan (S. Hoshina); and Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto (K. Iwasaku, J. Kitawaki)

DOI: 10.3201/eid1701.100397

References

1. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7:821–34. DOI: 10.1586/eri.09.63
2. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med*. 2008;148:606–13.
3. Tapsall J. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is diminishing available treatment options for gonorrhea: some possible remedies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4:619–28. DOI: 10.1586/14787210.4.4.619
4. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 19th informational supplement. CLSI document M100–S19. Wayne (PA): The Institute; 2009.
5. Jolley KA. Multi-locus sequence typing. In: Pollard AJ Maiden MCJ, editors. Meningococcal disease: methods and protocols. Totowa (NJ): Humana Press; 2001. p. 173–86.
6. Ohnishi M, Watanabe Y, Ono E, Takahashi C, Oya H, Kuroki T, et al. Spreading of a chromosomal cefixime resistant *penA* gene among different *Neisseria gonorrhoeae* lineages. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1060–7. DOI: 10.1128/AAC.01010-09
7. Martin IM, Ison CA, Aanensen DM, Fenton KA, Spratt BG. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis*. 2004;189:1497–505. DOI: 10.1086/383047
8. Ito M, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, Takahashi Y, Ishihara 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. DOI: 10.1128/AAC.48.8.3185-3187.2004
9. Tanaka M, Nakayama H, Huruya K, Konomi I, Irie S, Kanayama A, et al. Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in a clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug-resistant phenotype. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:20–6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.08.021

Address for correspondence: Makoto Ohnishi, Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8640, Japan, email: ohnishi7@nih.go.jp

Role of National Travel Health Network and Centre Website during Pandemic (H1N1) 2009

To the Editor: The National Travel Health Network and Centre (NaTHNaC) was created in 2002 by the Department of Health in England to provide authoritative guidance in travel medicine. The open-access NaTHNaC website (www.nathnac.org) is a key mode of communication, with both health professionals' and travelers' areas. Website country information pages (CIP) provide specific guidance for travel to each country of the world, and an outbreak surveillance database (OSD) detailing global outbreaks of disease is updated daily.

In late April 2009, influenza A virus (H1N1) of swine origin was identified in 2 children from California, USA (*J*). These cases were traced to travel to Mexico, and a widespread outbreak of influenza A (H1N1) in Mexico subsequently was recognized. On June 11, 2009, the World Health

Spread of a Chromosomal Cefixime-Resistant *penA* Gene among Different *Neisseria gonorrhoeae* Lineages[†]

Makoto Ohnishi,^{1*} Yuko Watanabe,² Emi Ono,³ Chieko Takahashi,² Hitomi Oya,² Toshiro Kuroki,² Ken Shimuta,¹ Norio Okazaki,² Shu-ichi Nakayama,¹ and Haruo Watanabe¹

Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan¹; Department of Microbiology, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, Kanagawa, Japan²; and Department of Moleculo-Genetic Science, Graduate School of Health Care Science, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan³

Received 18 July 2009/Returned for modification 29 August 2009/Accepted 2 December 2009

In *Neisseria gonorrhoeae*, the mosaic type of *penA*, which encodes penicillin-binding protein 2 (PBP 2), is associated with reduced susceptibility to oral cephalosporins. To investigate the relatedness of *N. gonorrhoeae* clinical isolates with reduced susceptibility, we sequenced the *penA* genes of 32 isolates. Five different amino acid sequence types of PBP 2 were identified, but all seemed to be derivatives of pattern X of PBP 2 (PBP 2-X). However, multilocus sequence typing of the isolates showed that the isolates belonged to six different sequence types. As PBP 2-X was identified in three different sequence types, horizontal transfer of the *penA* allele encoding PBP2-X was suggested. We demonstrated that the *penA* gene could be transferred from an isolate with reduced susceptibility to a sensitive isolate by natural transformation. Comparison of the sequence of the *penA*-flanking regions of 12 transformants with those of the donor and the recipient suggested that at least a 4-kb DNA segment, including the *penA* gene, was transferred. During horizontal transfer, some of the *penA* alleles also acquired variations due to point mutations and genetic exchange within the allele. Our results provide evidence that the capacity for natural transformation in *N. gonorrhoeae* plays a role in the spread of chromosomal antibiotic resistance genes and the generation of diversity in such genes.

Neisseria gonorrhoeae is one of the most common sexually transmissible infective agents. Humans are the only natural host for *N. gonorrhoeae*, and transmission is restricted to direct person-to-person sexual contact. As there is no vaccine for gonorrhoea, the control of dissemination depends on timely identification and initiation of an appropriate antibiotic treatment for the infected person in order to prevent transmission.

N. gonorrhoeae strains that are resistant to various types of antibiotics have emerged, causing critical concern for public health around the world. Resistance to oral cephalosporins, such as cefixime, is emerging (2, 3, 10, 18), and approximately 30% of *N. gonorrhoeae* isolates in Japan now show reduced susceptibility to cefixime (20). The molecular mechanism of resistance has been elucidated as the formation of a mosaic structure of *penA*-encoded penicillin-binding protein 2 (PBP 2). The mosaic *penA* was generated by interspecies recombination with other neisserial species (3, 10), which is the same mechanism for chromosomally mediated penicillin resistance in *N. gonorrhoeae* (23). However, the precise junctions of recombination have not been fully elucidated.

penA-encoded PBP 2 proteins of *N. gonorrhoeae* are divided into several types on the basis of the amino acid sequence, and some of these types are associated with reduced susceptibility to cefixime (10, 14, 25, 27). Among these, the most common PBP 2 type is pattern X (PBP 2-X), implying the expansion of a single clone. According to the spread of isolates with reduced

susceptibility to cefixime, the expansion of a single clone, which emerged at an early phase, is suggested (18). However, another possibility is that recombination of the *penA* gene occurred several times independently, followed by multiclonal expansion. Understanding of the mode of spread of antibiotic-resistant clones could help us construct a public health strategy for preventing the further spread of resistant clones.

To investigate the mode of dissemination of the newly emerged antibiotic-resistant *N. gonorrhoeae* isolates, we retrospectively characterized isolates with reduced susceptibility to cefixime (cefixime MIC \geq 0.25 μ g/ml, referred to hereafter as Cef^{Rs} isolates), using *penA* sequencing and multilocus sequence typing (MLST) with seven housekeeping genes. We also examined whether the horizontal transfer of *penA* occurred *in vitro*, resulting in the one-step emergence of Cef^{Rs} isolates from the susceptible isolate.

MATERIALS AND METHODS

Strains. The Kanagawa Prefectural Institute of Public Health is a reference laboratory for *N. gonorrhoeae* in Kanagawa Prefecture, Japan, where the primary isolation of *N. gonorrhoeae* from clinical specimens collected at nine hospitals was carried out. The *N. gonorrhoeae* isolates were identified and stored as described previously (11, 28). A total of 32 *N. gonorrhoeae* clinical isolates with reduced susceptibility to cefixime comprising 3 to 7 Cef^{Rs} isolates randomly selected from each year were examined (Table 1). *N. gonorrhoeae* isolates that belonged to sequence type (ST) 1901 (ST1901) were used for comparison of the sequences of the *penA*-flanking regions that we analyzed. Isolates NGON03-079, NGON03-092, NGON130-115, and NGON07-002 were collected at another hospital in Tokyo (Table 1). The MICs of cefixime and ciprofloxacin were determined by the agar dilution method (19).

Sequencing of *penA* and the *penA*-flanking region. To obtain genomic DNA, the clinical strains were suspended in TE buffer (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 8.0) and boiled for 10 min. After the cell debris was removed by centrifugation, the supernatant was used directly as the template DNA for PCR. The *penA* gene

* Corresponding author. Mailing address: Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1, Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8640, Japan. Phone: 81-3-5285-1111. Fax: 81-3-5285-1163. E-mail: ohnishi7@nih.go.jp.

[†] Published ahead of print on 22 December 2009.