

若年者の口腔内性器クラミジア(および淋菌)感染に関する研究

- 【研究分担者】 白井 千香 (神戸市保健福祉局)
【研究代表者】 荒川 創一 (神戸大学大学院医学研究科)
【研究協力者】 吉田 弘之 (神戸大学医学部附属病院感染制御部)
松村 陽右 (兵庫県予防医学協会)
渡部 享宏 (NPO法人子宮頸がんを考える市民の会)

研究要旨

性感染症は性行動の活発な年齢層に発生し、生殖に関する男女の健康課題として、パートナーや次世代への影響を考慮した対策を行う必要がある。性感染症に関する特定感染症予防指針が平成24年1月に一部改定され(健感発0119 第1号)、新たに「口腔を介した性的接触による感染に留意する」という内容が加わり、いわゆるオーラルセックスへの注意喚起が示された。

今年度は若年者の口腔内感染について、140件のうがい液検体と90件の初尿検体から得られた性器クラミジアおよび淋菌の核酸増幅検査(TMAおよびSDA)の結果と、138人の性行動アンケートから現状や課題を考察した。協力者の性・年齢構成は、男性68人(49%)、女性71人(51%)、10歳代6人(4%)、20歳代115人(82%)、30歳以上18人(13%)、性別年齢不詳1人であった。

TMAとSDAの何れかで性器クラミジアと淋菌の何れかに陽性となった者は計11人であった。その内訳は、性器クラミジア陽性数は、男性はうがい液、尿とも0件、女性はうがい液3件、尿1件、淋菌陽性数は、男性はうがい液8件、尿は0件、女性はうがい液2件、尿0件で、TMAとSDAで検査結果に乖離のあった検体8件にRT-PCRを実施したところ、男性(うがい液)で淋菌2件、女性(うがい液)でクラミジア1件、淋菌1件、女性(尿)でクラミジア1件の計5件の陽性が認められた。

TMA・SDA・RT-PCRのいずれの検査において、うがい液および尿検体で性器クラミジアと淋菌の同時検出を実施したところ、混合感染例は1例であった。性器クラミジアおよび淋菌が、うがい液と尿から同時に検出された例はなかった。

今回、核酸増幅検査の種類によって結果が異なったため、うがい液の口腔内感染スクリーニング方法の選択には検討の余地がある。

性行動アンケートから検査協力者の性行動は陽性例に限らず、口腔を介した何らかの性行為を経験した割合は90%以上で、異性間においては口腔性交のみの経験は4%であった。口腔性交は若年者にとって日常的な性行動であり、うがい液による検査は抵抗が少なかった。感染予防行動としてコンドームの常時使用は半数以下であった。

A. 研究目的

性感染リスクの高い性行動を行っている若年者を対象に、口腔内性器クラミジア（および淋菌）感染の早期発見を試みる。無症状者に咽頭うがい液による検体採取を試行し、適切なスクリーニング方法を検討する。また対象者がリスクの高い性行動を自覚し行動変容するよう、予防啓発に必要な情報を提供し、感染者においては適切な医療につなげることでパートナーへの感染拡大を防ぐことを期待する。

B. 対象・方法

1. 口腔内の性感染症スクリーニング

平成24年10月～平成25年2月までの間に、保健所の夜間HIV抗体検査の機会を利用し、研究班で作成した勧奨チラシを配布し検査協力者を募った。性行為経験者で調査協力が得られた若年者140人を対象に、咽頭うがい液による性器クラミジアおよび淋菌の検査を行った。またそのうち、90人を対象に初尿による性器クラミジアおよび淋菌の検査を行い、口腔内と性器での同時検出が得られるかどうかを調べた。検体はうがい液、尿ともに核酸増幅法であるTMAとSDAの2種類により *Chlamydia trachomatis* と *Neisseria gonorrhoeae* を同時に検査した。さらにTMAとSDAで陽性の結果に乖離があった例についてRT-PCRで再度、陽性が確認できるか検査を試みた。

2. 性行動アンケート

1. で検査協力が得られた対象者のうち、性感染症の知識や予防方法、口腔性交の有無を含む性行動に関する無記名の自記式アン

ケートを138人（有効回答）から得て単純集計を行った。

<倫理的配慮>

- 検査協力者へ研究者が紙面による説明を行い、本人自署の同意書を提出してもらった。
- 検体の採取やアンケート記載においては提出時に検査協力者を番号でコード化し、検体の輸送はコード番号で行い、個人が特定できないよう配慮した。
- 検査結果は医師が検査協力者本人へ直接、説明を行い、必要に応じて医療機関受診を勧めた。
- 研究班結果の公表は協力者個人を特定できないよう報告することとした。

研究計画については、日本性感染症学会倫理委員会で承認された（平成24年10月5日受付番号 jssti-2012-01）。

C. 結果

1. 口腔内の性感染症スクリーニング

うがい液による性器クラミジアおよび淋菌の検出について、協力者140人の内訳は、男性68人（49%）女性71人（51%）、10歳代6人（4%）、20歳代115人（82%）、30歳以上18人（13%）、性別年齢不詳1人であった。尿による性器クラミジアおよび淋菌の検出について、90人の内訳は、男性47人（52%）女性42人（47%）、10歳代2人（2%）、20歳代73人（81%）、30歳以上14人（16%）、性別年齢不詳1人であった。

TMA・SDAのいずれかの検査において、クラミジア、淋菌の何れかが陽性であったのは11件（男性7、女性4）であった。その内訳は、性器クラミジア陽性数は、男性はうがい

液、尿いずれもTMA、SDAともに陽性なし、女性はうがい液TMA 2件、SDA 2件(1件一致)、尿はTMA 1件(保留)、SDA 0件で、淋菌陽性数は、男はうがい液TMA 3件(うち1件保留)、SDA 6件(2件一致)、尿はTMA、SDAともに陽性なし、女性はうがい液TMA 0件、SDA 2件、尿はTMA、SDAともに陽性なしであった。

TMAとSDAの結果が一致したのは、3件(男性うがい液 淋菌2、女性うがい液 クラミジア1)のみであった。よって、TMAとSDAで結果に乖離のあった検体(8件)にRT-PCRを実施したところ、TMAで保留であった2検体は陽性が確認され、男性はうがい液で淋菌2件、女性はうがい液でクラミジア1件、淋菌1件、尿でクラミジア1件の計5件の陽性が認められた。

うがい液および尿検体で性器クラミジアと淋菌が同時に検出された混合感染例は女性のうがい液で1件(SDA陽性)認められた。尿で病原体が検出されたのは女性からの *Chlamydia trachomatis* 1例のみで、結果説明時の問診より治療中の期間であった。性器クラミジアと淋菌それぞれにおいて、うがい液と尿から同時に検出された例はなかった。

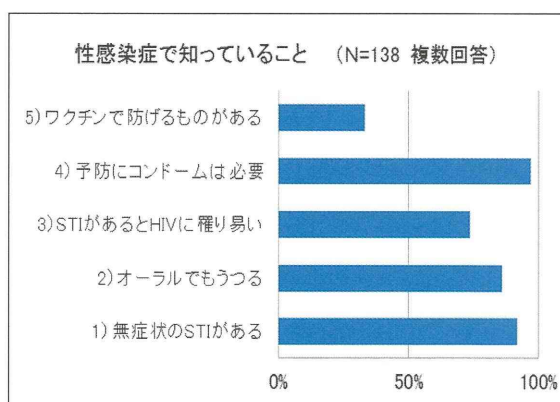
なお、検査結果の通知はHIV抗体検査の結果通知と同時に本人に手渡すこととし、検査協力した140人のうち132人(94%)が、受け取りに来て結果説明を受けることができた。

2. 性行動アンケートの集計結果

アンケートに協力した有効回答数は138人で男性68人(49%)、女性70人(51%)、10歳代6人(4%)、20歳代114人(82%)、30歳以上18人(13%)であった。

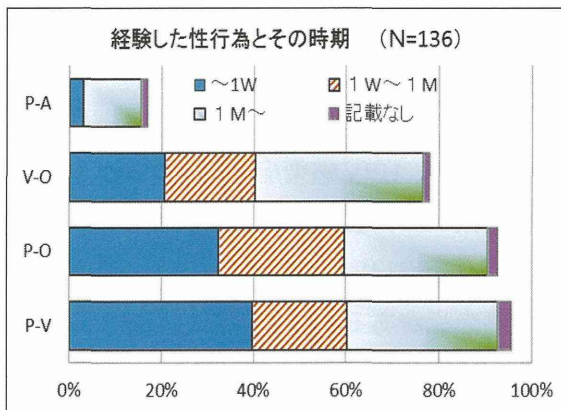
性感染症の知識について、以下、提示した

8種類の性感染症の中で知っているものは、HIV/AIDSが100%、次いで多い順に性器クラミジア87%、梅毒78%、淋菌77%、性器ヘルペス64%、HPV感染症(尖圭コンジローマや子宮頸がん)47%、ウイルス性肝炎38%、アメーバ赤痢14%であった。また「症状のない性感染症がある」92%、「オーラルセックスでのどにうつる」86%、「性感染症にかかっているとHIVに感染しやすい」74%、という認識で、予防方法については、「コンドームは避妊だけでなく性感染症予防に必要」97%、「ワクチンで防げる性感染症がある」33%であった。



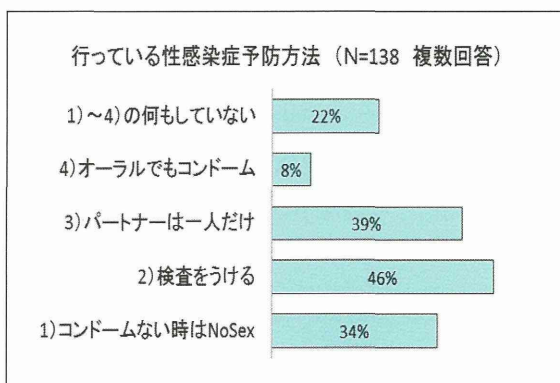
経験のある性行為についての有効回答は136人から得られ、ペニス～膣の接触P-V 130人(96%)、ペニス～口腔の接触P-O 126人(93%)、膣～口腔の接触V-O 106人(78%)、ペニス～肛門の接触P-A 23人(17%)であった。

検査を受けた時点で直近の性行為経験の時期は、P-Vで1週間以内40%、1週間から1か月前21%、1か月以上前32%、P-Oで1週間以内32%、1週間から1か月前27%、1か月以上前31%、V-Oで1週間以内21%、1週間から1か月前20%、1か月以上前36%、P-Aで1週間以内3%、1週間から1か月前0%、1か月以上前13%人であった。



なお、オーラルセックスだけの経験は5人(4%)で、P-VおよびV-Oの接触はなくMSMと思われる性行為の経験は1人であった。

また、性感染症の検査を受けたことがあるのは45人(33%)、何らかの性感染症の既往ありは36人(26%)であった。実行している性感染症予防方法は検査を受けると答えたのが46%、パートナーは1人39%、コンドームがない時はセックスしないが34%、オーラルセックスでもコンドームを使うと答えたのは8%で、これらの何れにも回答がなかったのが22%あった。



D. 考察

核酸増幅検査の種類によって結果が異なったため、うがい液によるスクリーニングはどの方法がふさわしいのか、口腔内感染を把握

する確実な方法の選択には検討の余地があることがわかった。TMA、SDAそれぞれの検査方法において、必要な検体量や希釈法の違いから、期待される感度が得られなかったのか、検体採取方法に課題があったのか、TMA、SDAの乖離のみならず、RT-PCRで確認を試みたが真の陽性であるかどうかの解釈は困難であった。

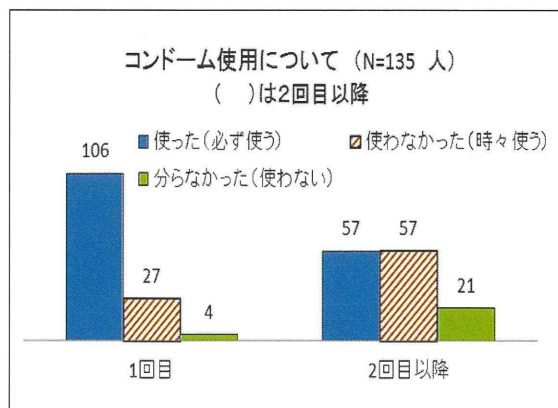
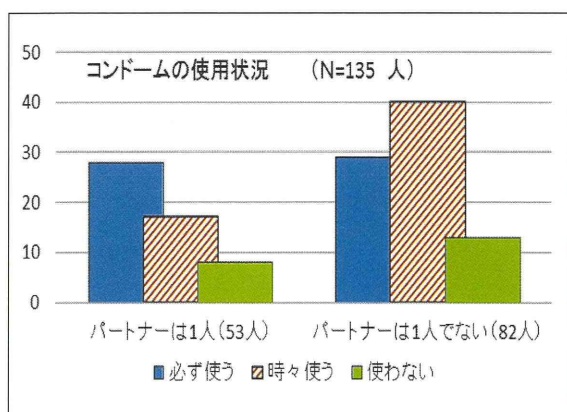
140件中なんらかの陽性が11件(8%)であったのは予想以下であった。HIV抗体検査を受ける対象者は、HIV検査を受ける時期として「思い当たる行為から3か月以上経過してから」という条件を考慮した場合が考えられるので、経験した性行為の時期の中で、性器クラミジア感染症や淋菌感染症の潜伏期を経た条件は満たしていると思われるが、口腔性交から、逆にかなり時間がたっていることも考えられる。また、HIV抗体検査を受けることは、自身の性行動のリスクを自覚しているか、過剰に心配して検査までの性行為を控えている者であることも考えられ、今回の性行動アンケートには、頻度やパートナー数などは考慮していないため、今回の検査協力者が果たしてリスクの高い対象者であったかどうかは確かではない。

検査協力者において、性器クラミジアや淋菌の陽性者が少ないことや今回の検査で陽性の判断が困難であったためアンケートと関連した統計分析はせず、陽性例のリスク行動を推察することはできなかった。しかし、陽性例に限らず、アンケートから口腔を介した何らかの性行為を経験した割合が90%以上で、異性間においては4%がオーラルセックスのみであったが、その他は膣性交を併用していた。性器と口腔の接触は、特に若年者では日常の性行為として行われていると考えられる。

また、これまでの調査などから、性器クラミジア感染者の4～10%、性器の淋菌感染者の10～50%に口腔内にも病原体保有がみられるといわれるが、うがい液と尿によって咽頭と性器から同時に病原体が検出された例はなかった。尿検体は初尿の採取を説明したが、今回の検査時には日中に数回の排尿を経た後の採尿で、病原体が流されていることも考えられる。

今回の調査協力については、積極的にパートナーとともに検査を希望するなど、簡便なうがい液検査には心理的な抵抗が少ないように思われた。

何らかの検査で陽性となった者11人の中で、クラミジアと淋菌の混合感染例とクラミジア治療中の2人はコンドームを使わないことが多いと答えていた。アンケートに答えた全体の135人(コンドーム使用については3人が記載無のため)では、パートナーを1人にして53人はコンドームを必ず使う人が多く、パートナーが一人ではない82人はコンドームを「時々」や「使わないことが多い」と答えていた。初めてのセックスでコンドームを使っても、2回目以降は「時々」と変化し、21人はコンドームを使わないことが多いと答えており、パートナーや性経験が増えると、コンドームを使わなくなる傾向が見られた。



さらに、口腔性交時にコンドームを使うことは10人に1人もなく(8%)、5人に1人は何もしていない(22%)という状況から、コンドームを常時使用することには積極的でない状況がうかがえた。

E. 結 論

若年者の性器クラミジアおよび淋菌感染について、うがい液による核酸増幅検査では140人中11人(8%)が、TMA・SDAいずれかの検査で*Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhoeae*いずれかが陽性となった。しかし、核酸増幅検査の種類によって結果が異なったため、うがい液での口腔内感染のスクリーニング方法の選択には検討の余地がある。

若年者の性行動について、口腔性交は日常的であり、うがい液による検査を口腔内感染スクリーニングとして保健所のHIV抗体検査と併用することは、受診者に抵抗が少なく受け入れられやすかった。実行している性感染症予防行動について、半数近くが検査を受けるといった認識はあったが、コンドームの常時使用はそれ以下であった。

F. 研究発表

論文および学会発表なし（未報告）

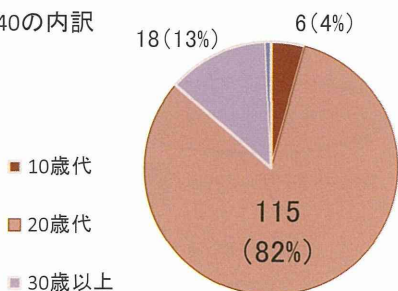
G. 知的所有権

取得なし

H24年度 荒川班 若年者の口腔内性器クラミジア・淋菌の 保有状況について

うがい液検査

N=140の内訳

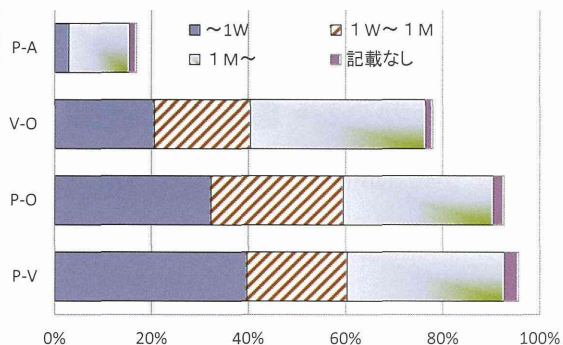


分担研究者 白井千香
(神戸市保健福祉局・保健所)

うがい液検査 尿検査

	うがい液検査	尿検査
男性	68人(49%)	47人(52%)
女性	71人(51%)	42人(47%)
不明	1人	1人

経験した性行為とその時期 (N=136)

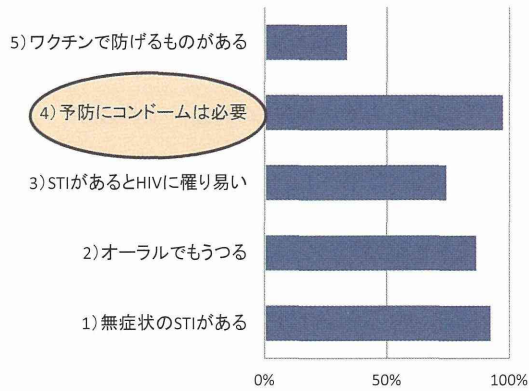


核酸増幅法の種類による陽性結果

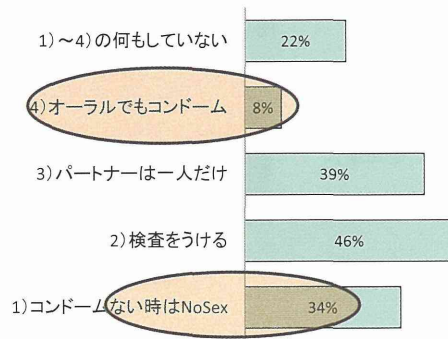
検査方法	うがい液 TMA	うがい液 SDA	うがい液 RT-PCR	尿 TMA	尿 SDA	尿 RT-PCR	STI 罹患
年齢・性	クラミジア / 淋菌	クラミジア / 淋菌	クラミジア / 淋菌	クラミジア / 淋菌	クラミジア / 淋菌	クラミジア / 淋菌	既往歴
1 22 F	+	+	+				
2 23 F				保留		+	治療中
3 25 F			+				あり
4 29 F	+						あり
5 21 M			+				
6 25 M	+	+	+				
7 25 M	+	+	+	保留			あり
8 26 M	+						
9 27 M			+				あり
10 27 M			+				
11 37 M			+				あり

若年者に対する性感染症の正しい知識の普及と啓発

性感染症で知っていること
(N=138 複数回答)



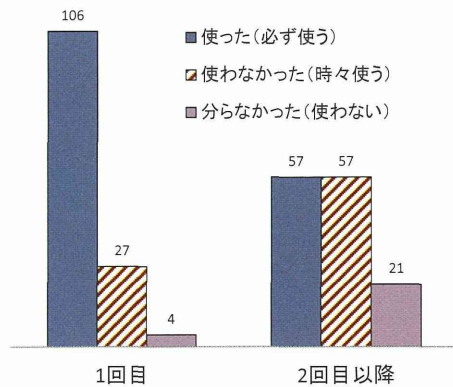
行っている性感染症予防方法
(N=138 複数回答)



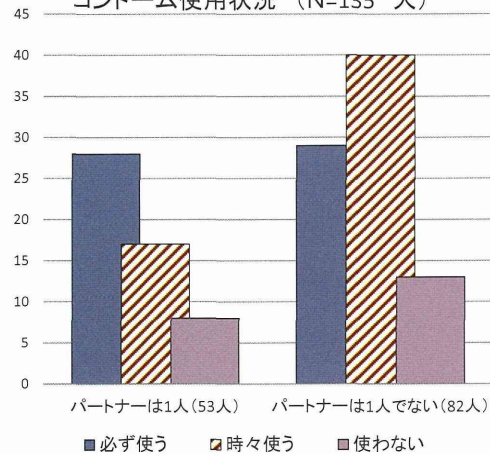
知識と実際の行動のギャップがある

コンドーム使用状況

初めてのセックスとその次からの
コンドーム使用 (N=135 人)
()は2回目以降の使用状況



パートナー限定か否かによる
コンドーム使用状況 (N=135 人)



経験やパートナー数などリスクが増えるとコンドームは使わなくなる・・・？

淋菌の分子タイピング、耐性検索に関する研究

【研究分担者】 大西 真 (国立感染症研究所細菌第一部)

【研究協力者】 渡辺 祐子 (神奈川県衛生研究所)

志牟田 健 (国立感染症研究所)

中山 周一 (同上)

研究要旨

淋菌の多剤耐性化は国内のみならず、世界的に公衆衛生上の大きな問題となってきた。耐性菌の拡散機構の解明がその抑止に重要であると考えられる。1999～2001年に関東地域で分離された182株の分子タイピング解析を行なった。その結果、薬剤感受性成績との関連を併せて、シングルクローナルな拡散が確認された。その拡散様式を理解することが新規の薬剤耐性淋菌が出現したときの対応に重要である。

A. 研究目的

淋菌感染症の推定新規発生数は世界で年間6200万人とされる。国内での性感染症定点からの新規報告数は1万件程度であり、推定値としては年間3～8万件とされる。

淋菌感染症対策の根幹は効果的な治療に基づいた感染サイクルの遮断し、新たな感染の抑止することにある。しかしながら、近年、淋菌は多様な抗生物質に対する耐性を獲得してきている。治療に用いることができる薬剤は限定されてきており、世界的に公衆衛生上の大きな問題と認識されている。

薬剤耐性淋菌の出現後の地域間の拡散と分離率の上昇は速やかに進んでいく傾向がある。しかしながら、分離菌株の性状解析および菌株間比較解析が十分に実施されておらず、その実態は詳細には明らかにされていない。

本研究では薬剤耐性淋菌の拡散機構の解明のために、以前第1選択薬であったCFMに

対する耐性菌がはじめて分離報告された1999年とその後2年間に神奈川県内で分離された株182株解析を行うことで、拡散の実態を検討することを目的とした。

B. 研究方法

菌株：本研究の解析に用いた菌株は神奈川県衛生研究所収集された1999～2001年に分離された182株を用いた。淋菌をTE溶液にサスペンドし、熱処理菌液を遠心分離し、上清をPCRの鋳型にもちいた。薬剤感受性試験はPCG, CFM, CROの3剤に対して平板希釈法を用いて実施した。

系統解析：MultiLocus Sequence Typing法を用いて淋菌株の系統解析を既報に従って行った (Jolley KA 2001)。塩基配列決定は、ABI Big Dye terminator Cycle sequencing kit version 3.1 (Applied Biosystems) を用いて行い、精製後ABI 3130xlを用いて塩基配

列の決定を行った。ST型決定は *Neisseria* MLST database (<http://pubmlst.org./neisseria/>) を利用して行った。

NG-MAST解析： *por* および *tbpB* の部分配列の比較により菌株の同一性を解析した (Martin IM et al. 2004)。

C. 研究結果

1. 薬剤感受性試験

PCG, CFM, CROに対するMIC分布を Table 1 および Figure 1 に示した。1999年から2001年にかけて、PCG, CFM, CROの3つのβ-ラクタム剤全てに対してMIC分布はより高い方向に移動した。

1999年分離株のPCGに対するMICは、0.125 μ g/ml および 2 μ g/ml を示す菌株が多く、二峰性のピークを示した。2000年、2001年にかけて分離株において、MIC 0.125 μ g/ml のピークは下がり、2000年分離株は0.5～2 μ g/ml にかけてよりブロードなピークを形成した。2001年分離株はMIC 2～4 μ g/ml を示す菌株が50%以上を占めた。

CFMに対しては1999年分離株のMICは0.008 μ g/ml 未満を示す株が約1/3を占め、MIC 0.016 μ g/ml以下の菌株が80%程度を示した。2000年分離株では、MIC 0.016以下の菌株は60%程度であり、MIC 0.031 μ g/ml以上の菌株の増加が見られた。2001年分離株においては、MIC 0.25 μ g/ml を示す株が増加しピークを形成し、全体の30%を占めていた。

CROに対してのMIC分布は、1999年分離株はMIC 0.016 μ g/ml を示す株が60%を占めた。2000年、2001年にかけてMIC 0.016 μ g/ml以下を示す菌株の割合は減少し、2000年分離株はMIC 0.063 μ g/ml を示す菌株がピークを形成し、

2001年株ではMIC 0.031～0.25 μ g/ml にかけてよりブロードなピークを形成した。

2. MLST解析

解析した182株は28 ST型に分類された (Table 2)。ST7363, ST1901, ST7359に属する株がそれぞれ56 (30.8%), 24 (13.2%), および23株 (12.6%) 存在した。

1999年株 (n = 48) は15 ST型に分類され、ST7363およびST7359に分類される株がそれぞれ11株ずつ (22.9%) 存在した。ST1901に属する株は1株しか存在しなかった。

2000年株 (n = 48) は13 ST型に分類され、ST7363, ST1901, ST7359に属する株がそれぞれ13 (27.1%), 8 (16.7%), および5株 (10.4%) 存在した。

2001年株 (n = 86) は17 ST型に分類され、ST7363, ST1901, ST7359に属する株がそれぞれ32 (37.2%), 15 (17.4%), および7株 (8.1%) 存在した。

1999～2001年に最も高頻度で分離されたST7363に属する菌株はこの期間において、各年度における分離株の中の占有率が増加した。MLST1901菌株は、1999～2001年の3年間に急激に分離頻度が高まったST型であることが示された。1999年には1株のみであったが、2000年および2001年には第2位の占有率を占めた。ST7359は1999年にはST7363菌株と同等の頻度で分離されていたが、その頻度は緩やかに減少し2001年にはST1596 (n = 7), ST1594 (n = 5) と同等の分離頻度であった。ST1590に属する菌株は2000年に7株 (14.6%) 分離されたが、一過性 (1999: 2/48 [4.2%], 2001: 2/96 [2.1%]) であった。

3. MLST型別と薬剤感受性

1999～2001年の間に分離される頻度が減少したST7359に属する菌株はPCG, CFM, CROのいずれの薬剤にも感受性傾向が高いことが示された (Figure 3)。一方で最も分離株数が多く、研究対象期間において増加傾向が認められたMLST7363株は、3薬剤のいずれに対するMIC分布は2あるいは3峰性を示した。PCGに対してはMIC 0.25～0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および2～4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す菌株の2群に分けられる。同様に、CROに対しても0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満、0.031～0.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のMICを示す2群に分けられた。CFMに対しては、より明確にMIC分布多峰性が観察された。0.008 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満、0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および0.063～0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のMICを示す3群に分けられた。これらの3群に属する菌株は1999年にそれぞれ既に分離されていたが、2000～2001年は0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および0.063～0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のMIC値を示す菌株の増加が認められた。

ST1901は2000～2001年に急激に分離される頻度が高まったMLST型である。この増加はPCGに対してはMIC 2～4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す菌株の増加を主に反映していた。CROに対するMICは0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満および0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の株も約半数を占め、PCGに対するほど耐性度は高くなかった。CFMに対しては、0.008 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満および0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のMIC値を示す菌株がほとんどであり、特にMIC 0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の菌株が顕著に増加していた。

D. 考 察

1999～2001にかけて分離された淋菌は β -ラクタム剤に対する耐性度が徐々に高まってきたことが示された。この時期はCFM耐性淋菌が日本で出現し、国内で拡散した時

代であるが、同時にPCGおよびCROに対する耐性度も上昇したことが示された。神奈川県内で分離された株のすべてが同様の傾向を示していたのはなく、感受性株と耐性株が混在していた。このことは、同時期同一地域で分離される株が種々のMLST型を示すことでも支持された。関東地域（神奈川）ではじめてCFM耐性株が分離されたのは1995年である。その後徐々にCFM耐性株が拡散したが、必ずしも感受性株の排除にはつながらず、感受性株と混在しながら広がることを示した。

CFM耐性株はMLST7363株において出現したと考えられている。penA遺伝子の変異によりCFM耐性度が上昇することが示されているが、同時にPCGおよびCROに対してもMICの上昇を示すことが知られている。penA遺伝子の変異は、非病原性ナイセリア属菌から耐性型penA遺伝子が水平伝播により淋菌に導入されたことによると考えられている。現在では、MLST7363感受性株が耐性型penA遺伝子を獲得したと考えられる。本研究においてもMLST7363株の全てが同様に β -ラクタム剤に耐性化傾向を示すわけではないことが示され、上記のCFM耐性株の出現機構における仮説を支持する。同一のMLST型においても感受性株と耐性株が混在することから、耐性獲得が感受性株の排除に直接関与していない可能性がある。

一般的には抗生物質の利用は耐性株の選択圧となり、臨床分離される株はより単一化し、多様性の減少につながると考えられる。しかしながら、実際には臨床分離株の多様性の減少、つまりある特定のクローンの優先化は解析した3年間では顕著ではなかった。これは以下にあげる、二つの可能性で説明できる。一つは、 β -ラクタム剤以外の選択圧がか

かっていた可能性である。第1選択であった時期においても、CFM以外の薬剤が臨床的に利用され、他の薬剤耐性株が拡散することが同時に起こっていたことで説明が可能である。MLST1901に属する株は2000～2001年に分離頻度が高まったが、CFM耐性度は比較的軽度である。しかしながら、MLST1901株はニューキノロン剤には高度に耐性を示すことが知られている。キノロン耐性株が高頻度で分離されていた1999～2001年においても、ニューキノロン剤を用いた治療が行われていたならば、耐性株であるMLST1901が拡散したことを説明することが可能となる。

第二は淋菌感染症に対する治療の選択圧が部分的である可能性である。つまり、適切な治療を受けていない感染源があることを想定することで、感受性株が引き続き伝播しつづける可能性が存在する。治療行為に繋がらない可能性がある、女性の不顕性感染あるいは咽頭淋菌の存在がこのような感受性株の維持に関与している可能性がある。

E. 結 論

CFM耐性淋菌が出現し拡散した時期の分離株の性状を、薬剤感受性試験と分子タイピングを行うことで解析した。CFM耐性淋菌の単一の広がりは見られなかった。これは、適切な抗生剤利用が十分ではなかったか、あるいは治療を受ける機会がない無症状、あるいは症状の軽微な感染源が存在している可能性を示唆している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- (1) Unemo M, Golparian F, Limnios A, Whiley D, **Ohnishi M**, Lahra M, Tapsall J. In vitro activity of ertapenem vs. ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants-ertapenem for treatment of gonorrhea? **Antimicrob Agents Chemother** 56: 3603-3609, 2012.
- (2) Unemo M, Golparian D, Nicholas R, **Ohnishi M**, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* in Europe (France): novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. **Antimicrob Agents Chemother** 56: 1273-1280. 2012.
- (3) Goire N, **Ohnishi M**, Limnios A, Lahra M, Lambert S, Nimmo G, Nissen M, Sloots T, Whiley D. Enhanced gonococcal anti-microbial surveillance in the era of ceftriaxone resistance: a real-time PCR assay for direct detection of the *Neisseria gonorrhoeae* H041 strain. **J. Antimicrobial Chemotherapy**. 67: 902-905, 2012.

学会発表

- (1) 大西 真. 淋菌の分子タイピングと薬剤感受性. 日本化学療法学会. 長崎, 2012年4月.
- (2) 大西 真. 薬剤耐性淋菌の出現とそのひろがり. 日本性感染症学会 第25回学術大会, 岐阜, 2012年12月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

PCG		MIC (μg/mL)					
Year	0.125	0.25	0.5	1	2	4	4<
1999	15	14	2	2	12	3	0
2000	9	2	10	9	12	6	0
2001	9	13	4	3	27	23	7

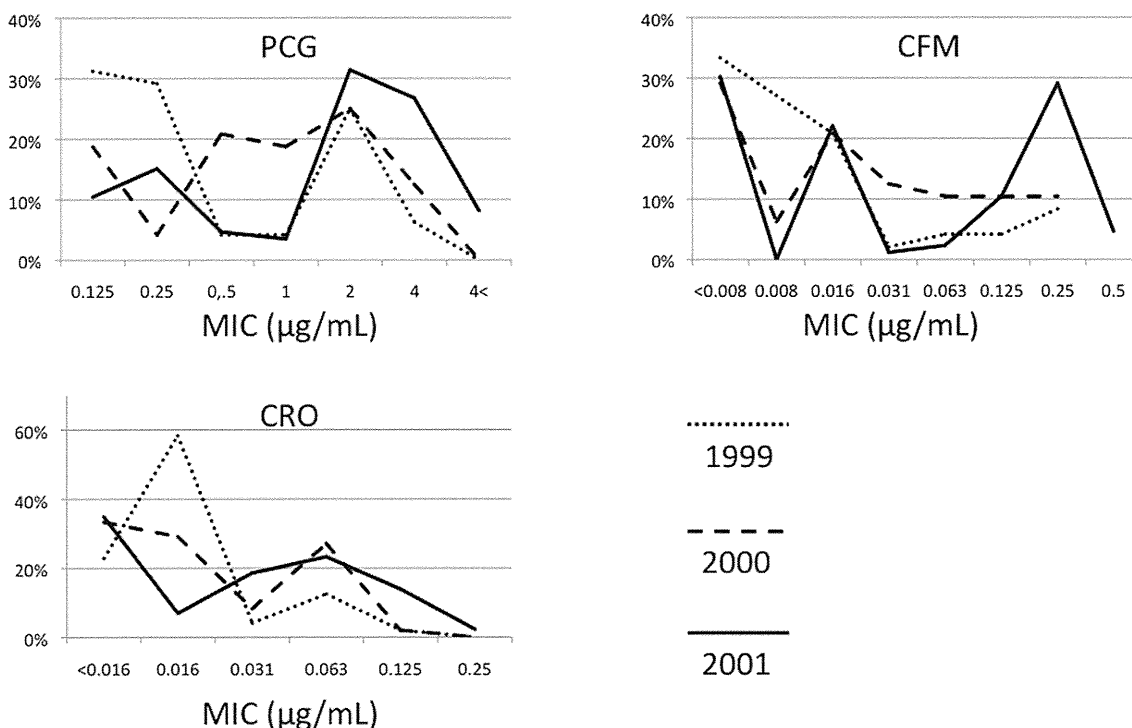
CFM		MIC (μg/mL)						
Year	<0.008	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5
1999	16	13	10	1	2	2	4	0
2000	14	3	10	6	5	5	5	0
2001	26	0	19	1	2	9	25	4

CRO		MIC (μg/mL)					
Year	<0.016	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5
1999	11	28	2	6	1	0	0
2000	16	14	4	13	1	0	0
2001	30	6	16	20	12	2	0

Table 1 ペニシリン (PCG)、セフェキシム (CFM)、セフトリアキソン (CRO) に対するMIC分布年毎の分離株数を示した。

Figure 1

淋菌分離株のペニシリン (PCG)、セフェキシム (CFM)、セフトリアキソン (CRO) に対するMIC分布1999, 2000, 2001年の分離株全体に対するそれぞれのMICを占める分離株数の割合を示した。



MLST	1999	2000	2001	1999～2001
7363	11	13	32	56
1901	1	8	15	24
7359	11	5	7	23
1590	2	7	2	11
1584	3	4	1	8
1594	2	1	5	8
1596	0	0	7	7
1920	3	0	0	3
7356	1	1	1	3
7367	2	0	1	3
1599	0	0	2	2
1600	1	0	1	2
1902	0	2	0	2
6722	0	2	0	2
7360	1	0	1	2
7362	0	2	0	2
8145	2	0	0	2
8153	0	0	2	2
1582	0	0	1	1
1583	0	1	0	1
1588	0	0	1	1
7371	0	0	1	1
7821	0	1	0	1
7826	0	0	1	1
7827	0	1	0	1
8117	1	0	0	1
9329	1	0	0	1
NA	6	0	5	11

Table 2 MLST解析

各MLST型の分離株数を年毎に示した。1999～2001年の総数の多い順に並べている。
 NA：データベースに登録されていない新規のMLST型。それぞれの型は1株。

Figure 2 淋菌分離株のMLST型別

1999, 2000, 2001年の分離株に対するMLST7363, 1901, 7359に属する菌株の割合を示した。

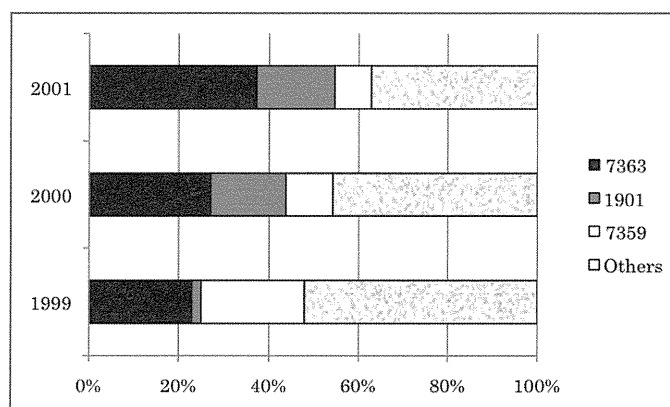
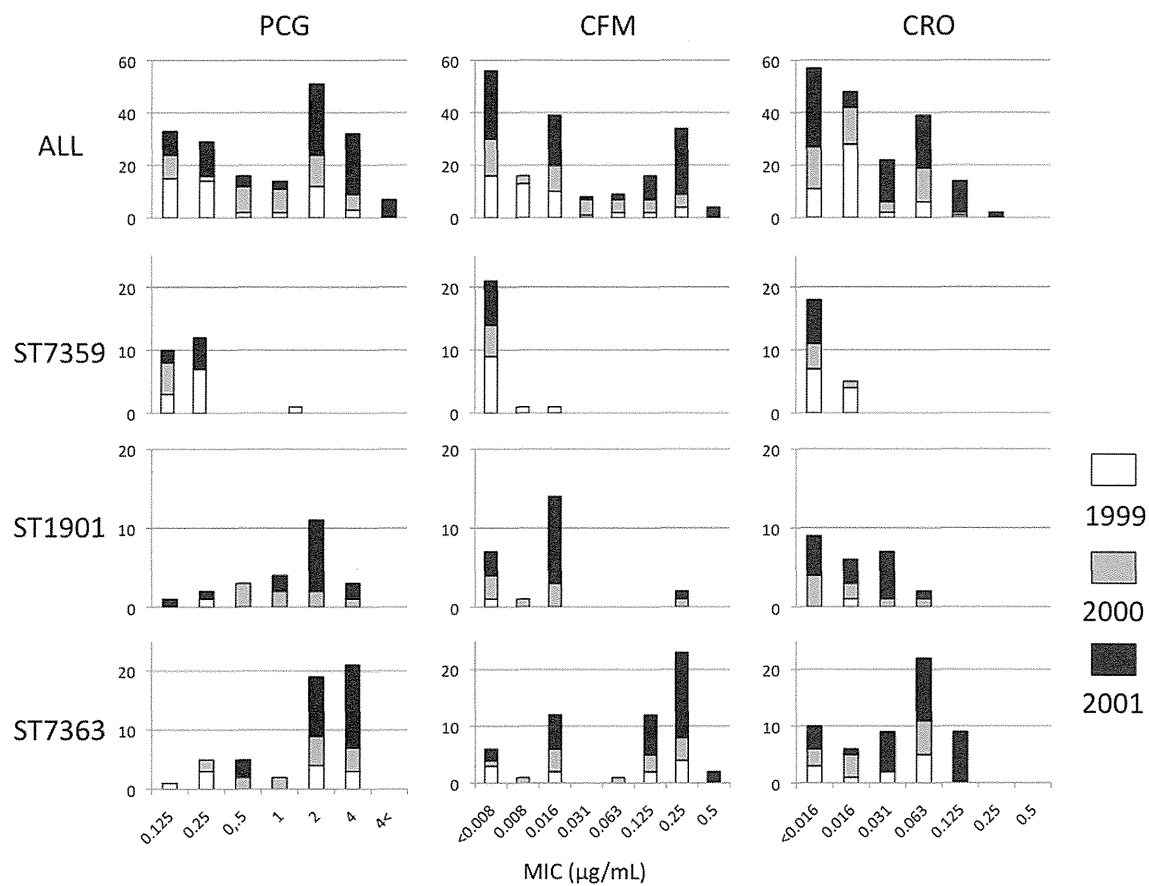


Figure 3 MLST型と薬剤感受性

ペニシリン (PCG)、セフェキシム (CFM)、セフトリアキソン (CRO) に対するMIC分布を年別、MLST型別に示した。



耳鼻咽喉科外来における咽頭の淋菌・クラミジア検査結果

【研究分担者】 余田 敬子（東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科）

研究要旨

北海道から福岡県までの全国10箇所の耳鼻咽喉科施設において、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの咽頭疾患または咽頭症状を訴えて、または咽頭の性感染症検査を希望して受診した、18歳～59歳の男女を対象に、咽頭および上咽頭の淋菌・クラミジア検査を開始した。2013年2月22日時点で、男性10人、女性2人の計12人に検査を実施し、今のところ陽性者はでていない。今後、平成27年2月28日まで本研究を継続し、耳鼻咽喉科外来受診者における咽頭における淋菌およびクラミジア感染の実態調査を継続する。

A. 研究目的

性感染症の原因として最も多いクラミジアと、次いで多い淋菌は、どちらも医療機関で診断されていない感染者の潜在的存在が、淋菌・クラミジア感染症蔓延の一因と推察されている。性行動が多様化し、オーラルセックスを介して淋菌およびクラミジアに感染する人の増加が指摘されている。淋菌またはクラミジアの咽頭感染は症状や口腔咽頭の病的所見を欠く無症候性感染が多いために、咽頭感染者のほとんどが泌尿器科または婦人科で生殖器の淋菌・クラミジア陽性者や性風俗従業女性に咽頭の検査が行われて診断されている。また、日本における咽頭の淋菌およびクラミジア感染に関する調査は、泌尿器科ないしは産婦人科受診者を対象にしたものがほとんどで、耳鼻咽喉科医の立場からその臨床像を詳細に検討した報告は少ない。この研究では、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの咽喉頭疾患にて耳鼻咽喉科外来を受診する人の中に、淋菌およびクラミジア感染者が

どのくらい存在するのか、また検査結果陽性者の口腔咽頭所見、患者背景、感染源などの臨床像や、症状や咽喉頭疾患との関連性を検討する。また、検査陽性者については、陽性結果の再確認と、治療後の治癒確認を行い、感染の確認と、治療方法の適合性も検討する。

深刻となっている淋菌の薬剤耐性化を受け、咽頭から淋菌が検出された際にはその薬剤感受性についても検討する。

泌尿器科・産婦人科など耳鼻咽喉科以外の医師でも侵襲を与えず確実に採取でき、被験者側の協力性や採取側の手技による影響を受けにくいというメリットから、うがい液は咽頭の淋菌・クラミジア検査の検体として注目され、平成24年に、咽頭うがい液を検体とする新しい検査法が承認された。今回その検査も追加して、耳鼻咽喉科医の手技によって採取されたスワブと、うがい液との検出性に差が出るかどうかについても比較検討する。

B. 研究方法

1. 対象

耳鼻咽喉科外来に、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの咽頭疾患または咽頭症状を訴えて受診した人、咽頭の性感染症検査を希望して受診した人のうち、本研究への参加を文書にて承諾を得られた18歳～59歳の男女を対象とする。

2. 検査方法

【検体】①咽頭スワブ、②上咽頭スワブ、
③うがい液

【検査方法】

検体採取の順序は、先に①②を採取したのちに③を採取する。

検体①②は核酸増幅検査のSDA法*、検体③は核酸増幅検査のPCR法[†]をもちいて、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) およびクラミジア (*Chlamydia trachomatis*) を検出する。

* SDA (Strand Displacement Amplification) : BD ProbeTec ET/GC

†リアルタイムPCR (Polymerase chain reaction) : コバス[®] 4800システムCT/NG

【検査実施プロトコール】

1. 検査希望者全員から、①咽頭スワブ、②上咽頭スワブ、③うがい液、を採取して、SDA法とPCR法にて淋菌とクラミジアの検査を行う。
2. 陽性者においては、その結果の説明時(値要開始前)に検出された病原体について、SDA法とPCR法にて再検査を行い、感染を確認する。淋菌陽性者については、淋菌培養(岐阜大 安田先生)を追加する。
3. 陽性者においては、治療開始から2週間

以上あけて、検出された病原体をSDA法とPCR法にて再検査し、治療確認を行う(治療は日本性感染症学会のガイドラインに従い、淋菌はロセフィン1(～2)g 1回/1日×1～3日間、クラミジアはジスロマック(500mg)2錠 1回 内服またはクラリス・クラリシッド(200mg)2錠 分2朝・夕食後 7(～14)日間を用いた)。

4. 淋菌陽性検体は、遺伝子検査を行う(感染研 大西先生)。

3. 被験者の同意

研究開始前に、研究内容および研究に関する事項について、本学倫理委員会にて承認(東京女子医科大学倫理委員会承認 1856、2030番)された説明文書を用いて口頭で説明を行い、文書にて研究参加の同意を得た。

4. 検査実施施設(図1, 表1)

- 1) 東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科(東京都荒川区)
- 2) 杉田耳鼻咽喉科(千葉県千葉市)
- 3) かみで耳鼻咽喉科(静岡県富士市)
- 4) 松原耳鼻いんこう科医院(岐阜県関市)
- 5) 渡辺耳鼻咽喉科・アレルギー科クリニック(静岡県熱海市)
- 6) とも耳鼻科クリニック(北海道札幌市中央区)
- 7) さくら耳鼻咽喉科クリニック(北海道札幌市白石区)
- 8) 西岡じび咽喉科クリニック(北海道札幌市豊平区)
- 9) 天神耳鼻咽喉科(福岡県福岡市中央区)
- 10) よしかわ耳鼻咽喉科(神奈川県川崎市幸区)

5. 研究期間

平成23年1月13日～平成27年2月28日

C. 研究結果（平成25年2月22日現在）

1. 対象者の男女別年齢分布（図2）

今回の対象者12人は全員日本人で、男性10人（平均年齢35.3歳）、女性2人（平均年齢25.0歳）であった。

2. 淋菌・クラミジアの検出結果（表2）

今年度検査を行った12人全員、咽頭および上咽頭から淋菌もクラミジアも検出されなかった。

D. 考 察

本研究に先行して、平成22年11月18日～平成24年2月29日の間に、われわれが耳鼻咽喉科受診者182人から咽頭の淋菌・クラミジア検査を行った結果では、12人（男性8人、女性4人）の咽頭から淋菌が検出され、1人（女性）の上咽頭からクラミジアが検出された。淋菌が検出された男性8人のうち、感染源が特定されたのは5人で、全員性風俗従業女性からの感染であった。他、1人は男性本人の職業がホストであった。淋菌が検出された女性4人のうち3人は性風俗従業女性であった。咽頭から淋菌が検出された12人の臨床所見は、反復性扁桃炎が4人、咽頭炎が3人、自覚症状も他覚的所見もない無症候性感染が2人、咽喉頭異常感症が1人、頸部リンパ節腫脹が1人、鼻内の痛みの訴えが1人であった。咽頭からクラミジアが検出されたのは、特定のセックスパートナーの男性が3人いる19歳大学生で、一側耳の滲出性中耳炎と上咽頭炎

が認められた。この検討からは、淋菌の咽頭感染は、無症候性感染だけでなく、反復性扁桃炎、非特異的な咽頭炎の臨床像も呈する場合が少なくないことが示唆された。また、クラミジアは淋菌に比べて咽頭感染を生じるとは少なく、感染した場合も咽頭よりも上咽頭に炎症性病変を引き起こしやすい可能性も示唆された。

今回の耳鼻咽喉科受診者12人における淋菌・クラミジアの咽頭検査では陽性者は認めないが、今後、さらに検査を実施に参加する耳鼻咽喉科施設と症例数を増やし、陽性者の口腔咽頭所見、患者背景、感染源などの臨床像や、咽喉頭疾患との関連性について検討し、淋菌およびクラミジアも咽頭感染に関するエビデンスを増やし、広くその結果を発信していく必要があると考える。

E. 結 論

今年度検査を行った12人からは、咽頭および上咽頭からの淋菌・クラミジアの検査結果はすべて陰性であった。今後、さらに症例数を増やして検討を重ねる。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 余田敬子：実戦的STI検査 ENT臨床フロンティア 実戦的耳鼻咽喉科検査法 中山書店 東京 2012, pp.181-189.
- (2) 余田敬子：最近のSTIの動向と耳鼻咽喉

科開業医における診断上の注意点 ENT
臨床フロンティア 実戦的耳鼻咽喉科検
査法 中山書店 東京 2012, pp.190-
193.

- (3) 余田敬子：特集 性感染症 診断・治療
ガイドライン2011を読んで 淋菌の咽頭
感染、クラミジアの咽頭感染に関する更
新、改訂について 泌尿器外科25：1783
-1787, 2012.

2. 学会発表

- (1) 余田敬子：難治性に経過したクラミジア
性上咽頭炎の一例 第25回日本性感染症
学会学術大会 岐阜 2012年12月8日.
- (2) 余田敬子・西田 超：一側性難聴で発症
したクラミジア上咽頭炎の一例 第42回
日本耳鼻咽喉科感染症研究会 山口
2012年9月7日.
- (3) 余田敬子・杉田麟也・上出洋介 他：耳
鼻咽喉科外来における淋菌およびクラミ
ジアトラコマティスの咽頭感染の検討
第113回日本耳鼻咽喉科学会学術大会
新潟 2012年5月11日.

H 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. そのほか

なし

耳鼻咽喉科外来における 咽頭の淋菌・クラミジア検査結果

平成 24年度 研究報告

東京女子医科大学 東医療センター 耳鼻咽喉科

余田 敬子

目 的

- 耳鼻咽喉科一般外来受診者における淋菌 およびクラミジアの咽頭感染の状況を明らかにする。
- 耳鼻咽喉科医によって採取されたスワブと、うがい液との検出性を比較する。
- 咽頭から検出された淋菌の薬剤感受性を検討する。
- 咽頭感染の治療レジメの適合性を確認する。