

Table 1 Minimum inhibitory concentration (MIC) values and susceptibility rates in *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates

Antimicrobials	MIC breakpoint	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility rate (%)
		Range	MIC50	MIC90	
PCG	0.06	≤ 0.03 –4	1	4	3.9
AMPC	–	0.25–8	2	8	–
CTRX	0.25	≤ 0.008 –0.06	0.03	0.06	100
CDZM	2	≤ 0.008 –0.016	≤ 0.008	0.016	100
CFIX	0.25	≤ 0.008 –0.5	0.06	0.25	92.2
CDTR	–	≤ 0.008 –0.5	0.06	0.5	–
SPCM	32	8–32	32	32	100
AZM	–	0.016–1	0.12	1	–
TC	0.25	0.12–4	1	4	21.6
MINO	0.25	0.06–1	0.25	0.5	52.9
CPFX	0.06	≤ 0.008 –16	8	8	25.5
LVFX	0.25	≤ 0.008 –8	4	8	27.5
PUFX	–	≤ 0.008 –8	4	8	–
FOM	–	8–16	16	16	–

PCG penicillin G, AMPC amoxicillin, CTRX ceftriaxone, CDZM cefodizime, CFIX cefixime, CDTR cefditoren, SPCM spectinomycin, AZM azithromycin, TC tetracycline, MINO minocycline, CPFX ciprofloxacin, LVFX levofloxacin, PUFX prulifloxacin, FOM fosfomycin

Table 2 Changes in MIC values and susceptibility rates in clinical isolates of *N. gonorrhoeae* from 1998 [6], 2001 [7], and 2007–2009

Antimicrobials	MIC	1998 ($N = 54$)	2001 ($N = 65$)	2007–2009 ($N = 51$)
PCG	Range	–	0.03–2	≤ 0.03 –4
	MIC50	–	0.5	1
	MIC90	–	2	4
	Susceptibility rate (%)	–	26.2	3.9
CTRX	Range	–	≤ 0.008 –0.25	≤ 0.008 –0.06
	MIC50	–	≤ 0.008	0.03
	MIC90	–	0.06	0.06
	Susceptibility rate (%)	–	100	100
CFIX	Range	–	≤ 0.008 –0.25	≤ 0.008 –0.5
	MIC50	–	0.015	0.06
	MIC90	–	0.12	0.25
	Susceptibility rate (%)	–	100	92.2
SPCM	Range	2–8	2–16	8–32
	MIC50	8	8	32
	MIC90	8	16	32
	Susceptibility rate (%)	100	100	100
CPFX	Range	≤ 0.008 –8	≤ 0.008 –32	≤ 0.008 –16
	MIC50	0.125	0.25	8
	MIC90	0.5	8	8
	Susceptibility rate (%)	44.4	32.3	25.5

Mutations of PBP 1 and PBP 2 in the clinical isolates

The complete sequences of the *ponA* and *penA* genes were determined for all 52 clinical isolates of *N. gonorrhoeae*. Amino acid substitutions were identified by comparison with those obtained from the CFIX-susceptible strain *N. gonorrhoeae* FA1090. The classification of PBP mutations is shown in Table 3. Five strains were classified as group Ia and 6 strains were classified as group Ib. One strain was

classified as group Ie, because deletion of R345 was observed; this strain was not observed in the report by Takahashi et al. [9]. Nine strains were classified as group IId. Two strains classified as group IIe possessed the L421P mutation in PBP 1 but did not have any mutations in PBP 2. Group IIIf and IIg strains also possessed the L421P mutation in PBP 1, but their PBP 2 mutations were different from those in groups IId and IIe. Mosaic-like structures of PBP 2 were detected in 27 strains (51.9 %) in

Table 3 Amino acid substitutions identified in penicillin-binding protein (PBP) 1 and mosaic PBP 2 in the *N. gonorrhoeae* strains

Classification		PBP1										PBP2										
Takahata et al. [9]		Number of isolates					Number of isolates					Number of isolates					Number of isolates					
Group	Subgroup	11	375	421	537	761	1-500	501	504	510	512	516	541	542	545	549	552	555	556	566	574	575
Group	Subgroup	G	A	L	Y	A	A	F	A	N	A	H	G	G	A	P	K	I	I	I	I	A
I	a	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I	b	-	T	-	C	-	None	L	V	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	d	-	-	-	-	V	R345 deletion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	e	-	-	P	-	-	None	L	V	-	G	-	S	-	-	-	-	-	V	N	-	V
	f	-	-	P	-	-	None	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	g	-	-	P	-	-	R345 deletion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	a	-	-	P	-	-	None	L	V	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	c	-	-	P	-	-	Mosaic-1	L	V	Y	-	N	-	S	T	V	Q	V	V	V	N	V
III	e	-	-	P	-	-	Mosaic-2	L	V	Y	-	N	-	S	T	V	Q	V	V	V	N	V
	f	-	-	P	-	-	Mosaic-4	L	V	-	-	N	-	-	T	V	Q	V	V	V	N	V
	g	-	-	P	-	-	Mosaic-4	L	V	-	-	N	-	-	T	V	Q	V	V	V	N	V
	h	-	-	P	-	-	Mosaic-1	L	V	Y	-	N	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	a	-	-	P	-	-	Mosaic-1	L	V	Y	-	N	-	S	T	-	-	-	-	-	-	-
	a	-	-	-	C	-	Mosaic-1	L	V	Y	-	N	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-

The strains in group IIIa were identical to PBP 2X reported by Ito et al. [10] and those in group IIIg were identical to SF-A reported by Pandori et al. [11]

this study; 10 of these strains were classified as groups IIIf, IIIg, IIIh, and IVa, which were not detected in the previous study [9]. Group IVa had a unique pattern, because this strain possessed the mosaic-like structures in PBP 2 but not the L421P mutation in PBP 1. The strains in group IIIa, which were identical with PBP 2X reported by Ito et al. [10] and those in group IIIg, which were identical with SF-A reported by Pandori et al. [11], were the major population of *N. gonorrhoeae* clinical isolates with the mosaic-like structure of PBP 2 obtained in Sapporo.

Susceptibilities to penicillin and cephalosporins and mutations of PBPs

Table 4 shows a summary of the strains' susceptibilities to penicillin and cephalosporins according to the group classifications (the ranges of MIC, MIC50, and MIC90 for CFIX and CTRX in the 27 strains with a mosaic-like structure of PBP 2 were 0.06–0.5, 0.25, 0.5, and 0.008–0.06, 0.03, and 0.06, respectively). We also analyzed the association between mutations in PBPs and antimicrobial susceptibility, and the results are shown in Table 5. We distinguished five subgroups, Ia, Ib, IId, IIIg, and IIIa, because each subgroup included 5 or more strains that could be analyzed. The geometric mean MICs of PCG, AMPC, and CDTR were significantly higher in subgroup IId and group III compared with these MICs in group I. The geometric mean MIC of CFIX was higher in group III than that in groups I and II. The geometric mean MIC of CTRX was higher in subgroup IIIa than in groups I and II; however, the geometric mean MIC of CDZM did not fluctuate in any group.

Discussion

In this study, there were a few *N. gonorrhoeae* strains that were susceptible to penicillin, though the susceptibility rate was lower than in 2002 [7]. Low susceptibility to penicillin antimicrobials is also common in other regions in Japan [12, 13]. These resistant strains are presumed to have mostly chromosomally mediated resistance to penicillin. When penicillin-resistant *N. gonorrhoeae* was first detected, most of these strains were penicillinase-producing *N. gonorrhoeae* (PPNG) [6], but that is not the case now. Penicillin with a penicillinase inhibitor might still be effective against PPNG; however, penicillin itself can no longer be recommended as an effective treatment regimen for gonococcal urethritis.

The guideline of the Japanese Society of Sexually Transmitted Infections (JSSTI) clearly shows only 3 antimicrobial agents, CTRX, CDZM, and SPCM, as the recommended treatment regimens for patients with gonococcal

Table 4 Susceptibility to antimicrobial agents in the *N. gonorrhoeae* strains with PBP 1 mutation and mosaic PBP 2

Classification		Number of isolates	MIC											
Group	Subgroup		PCG		AMPC		CFIX		CTRX		CDZM		CDTR	
		Range	Geometric mean MIC	Range	Geometric mean MIC	Range	Geometric mean MIC	Range	Geometric mean MIC	Range	Geometric mean MIC	Range	Geometric mean MIC	
I	a	5	0.06–0.12	0.10	0.25–0.5	0.33	0.008	0.01	0.008	0.01	0.008	0.01	0.008	0.01
I	b	6	0.12–0.25	0.20	0.5	0.50	0.008	0.01	0.008	0.01	0.008	0.01	0.016–0.03	0.02
I	e	1	0.03	–	0.03	–	ND	–	ND	–	ND	–	0.008	–
II	d	9	0.25–2	1.50	1–2	1.70	0.008–0.03	0.02	0.008–0.03	0.02	0.008–0.016	0.01	0.008–0.25	0.1
II	e	2	0.12–0.5	0.20	0.5–1	0.70	0.008	0.01	0.008	0.01	0.008	0.01	0.008–0.06	0.03
II	f	1	0.03	–	0.25	–	0.008	–	0.008	–	0.008	–	0.008	–
II	g	1	0.25	–	0.5	–	0.016	–	0.008	–	0.008	–	0.06	–
III	a	15	0.12–4	1.44	2–8	4.19	0.12–0.5	0.24	0.016–0.06	0.05	0.008–0.016	0.01	0.008–0.5	0.08
III	c	1	4	–	8	–	0.5	–	0.06	–	0.016	–	0.5	–
III	e	1	0.5	–	1	–	0.06	–	0.008	–	0.008	–	0.016	–
III	f	1	1	–	4	–	0.25	–	0.03	–	0.008	–	0.06	–
III	g	7	0.25–4	0.91	1–4	1.81	0.06–0.12	0.09	0.008–0.06	0.02	0.008–0.016	0.01	0.008–0.25	0.06
III	h	1	2	–	4	–	0.25	–	0.03	–	0.008	–	0.12	–
IV	a	1	2	–	2	–	0.12	–	0.03	–	0.008	–	0.25	–

ND not determined due to poor growth

Table 5 Susceptibility to antimicrobial agents in groups of *N. gonorrhoeae* strains stratified by PBP mutations

Group-subgroup	PBP 1 substitution	PBP 2 mosaic	Number of strains	PCG	AMPC	CFIX	CTR _X	CDZM	CDTR
Ia	None	No	5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Ib	A357T, Y537C	No	6	1.9	1.5	1.0	1.0	1.0	2.7
IIId	L421P	No	9	14.1	5.2	2.0	2.4	1.3	8.9
IIIg	L421P	Yes	7	8.7	5.5	11.1	2.6	1.1	7.7
IIIa	L421P	Yes	15	13.8	12.7	29.5	5.7	1.2	9.7

The geometric mean MIC rates for the strains in each group increased when the geometric mean MIC for the strains in group Ia was regarded as 1

urethritis [14]; this is because isolated strains of *N. gonorrhoeae* in Japan are both quinolone- and penicillin-resistant. Of note, CFIX, an oral cephalosporin, has been effective for patients with gonococcal urethritis; however, its susceptibility rate was shown to be decreased in the present study and in another Japanese study [13]. This trend is visible not only in Japan but also in the United States, where the percentage of *N. gonorrhoeae* isolates with CFIX MICs of ≥ 0.125 $\mu\text{g/mL}$ has been rapidly increasing since 2009 [15]. In clinical practice, the number of cases with treatment failure of the CFIX regimen is not negligible. In general, treatment failure of the CFIX regimen is considered to occur because the susceptibility rate of CFIX has decreased recently and the standard dose of CFIX in Japan, 300 mg/day, may be a relatively low dose. It is speculated that the standard dose in Japan may not be high enough for patients with gonococcal urethritis. However, a case of CFIX treatment failure with the standard dose used in Europe and the United States, 400 mg/day, was reported from the United Kingdom [16]. In view of the situation, the guideline of the JSSTI has already excluded CFIX from the standard treatment regimen for gonococcal urethritis [14] and it seems that the treatment of this condition with oral cephalosporins should be reconsidered in Europe and the United States.

In the present study, the clinical isolates showed a 100 % susceptibility rate with the treatment regimens recommended by the JSSTI, i.e., CTR_X, CDZM, and SPCM. The CTR_X MIC was low enough for successful treatment and had not changed in comparison with that in a previous report [14]. Therefore, CTR_X still maintains its position as the appropriate treatment option for gonococcal urethritis in this region. However, although the susceptibility rate of SPCM was 100 % for clinical isolates of *N. gonorrhoeae* in the present study, the range of its MIC is gradually increasing. The particular mechanism of the decreased susceptibility to SPCM could not be clarified and we should carefully monitor its effectiveness henceforth.

Because PBP 1 and PBP 2 are responsible for the chromosomally mediated resistance to β -lactams in *N. gonorrhoeae*, and because PBP 2, encoded by the *penA* gene, has stronger affinity for penicillin than PBP 1,

genetic analysis of PBP 2 will be critical to clarify the β -lactam resistance of *N. gonorrhoeae*. Mosaic PBP 2, the mosaic-like structure of the *penA* gene in *N. gonorrhoeae*, has about 60 amino acid alterations from the PBP 2 of susceptible strains. In the particular genetic analysis of mosaic PBP 2, it has been clearly revealed that reduced susceptibility to CFIX is strongly associated with three mutations (G545S, I 312 M, and V316T) in mosaic PBP 2 [9]. In addition, we found new patterns of mosaic PBP 2 in Japanese *N. gonorrhoeae* clinical isolates and classified them into groups IIIg, IIIh, and IVa. The amino acid alterations in PBP 2 in groups IIIg and IVa were identical to those of SF-A reported by Pandori et al. [11] except for valine being inserted between 488 and 489 in SF-A. Furthermore, group IVa had an unusual pattern because this strain possessed the mosaic-like structures in PBP 2 but not the L421P mutation in PBP 1.

Because the association between mosaic PBP 2 patterns and reduced susceptibility to CFIX and other β -lactams needs to be clarified, we compared the MICs of the antimicrobial agents among the subgroups classified by amino acid alterations. We found increasing MIC rates in the strains of the groups when the MIC in the strains of subgroup Ia was considered to be 1. The geometric mean MIC of CFIX for group IIIa strains was about 30 times as high as that in group Ia, and a previous report [9] showed almost the same increase in the MIC rate when group III was compared with group I. Interestingly, the geometric mean MIC of CFIX for group IIIg strains was about 11 times as high as that for group Ia. These results suggested that the amino acid alterations in the C-terminal of PBP 2 (from the position at 549 to 575) affected susceptibility to CFIX with the geometric mean MIC

Considering previous reports of an *N. gonorrhoeae* strain with high-level resistance to CTR_X in Japan [3, 4], trends in the susceptibility to CTR_X should be followed carefully now. In the present study, the MIC₉₀ for CTR_X was 0.06 $\mu\text{g/mL}$ and there was no unfavorable trend of resistance to CTR_X. However, the mean MIC of the strains in group IIIa was six times as high as that in group Ia. Indeed, the MIC of CTR_X in a recently isolated highly resistant strain was 2 $\mu\text{g/mL}$ and the increased mean MIC

was speculated to be 33 times that in group Ia [4]. Clinically, although there are no therapeutic difficulties for patients with gonococcal urethritis at present, the above report [4] revealed that the MIC of CTRX could be easily increased by transformation of the *penA* gene in a strain with high resistance to CTRX. Therefore, we must continue to monitor susceptibility to antimicrobial agents and recommend ordering pretreatment bacterial culture examination.

In conclusion, in this study, the susceptibility rate of clinical isolates of *N. gonorrhoeae* for CTRX, CDZM, and SPCM was 100 %. In the clinical situation, the treatment regimen recommended by the JSSTI is still appropriate. The susceptibility rates of the isolates to PCG and CPFX were lower than those in previous reports. In addition, the susceptibility rate of CFIX in this study had decreased and this decrease might reflect the clinical situation. This study revealed that susceptibility to CFIX was reduced due to the presence of mosaic PBP 2, and this finding again confirmed a previous report. Susceptibility to cephalosporins should be intensively surveyed because strains with mosaic PBP 2 were commonly detected.

Acknowledgments We thank Nami Senju and Takahisa Suzuki of Meiji Seika Pharma Co., Ltd. for technical assistance with susceptibility testing and DNA sequencing.

Conflict of interest None.

References

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR. 2010;59:RR-12.
- Matsumoto T. Trends of sexually transmitted diseases and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Int J Antimicrob Agents. 2008;31(suppl 1):S35–9.
- Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. Emerg Infect Dis. 2011;17:148–9.
- Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3538–45.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. M2-A9 (M100-S17). Wayne, PA.
- Hirose T, Matsukawa M, Tanda H, Miyagishi T, Ikegaki S, Saka T, et al. Current trend of antibiotics resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Sapporo. Jpn Arch Sex Transm Dis. 1998;9:8–15. (Japanese).
- Hotta H, Takahashi S, Takeyama K, Shimizu T, Kunishima Y, Matsukawa M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Sapporo. Jpn J Sex Transm Dis. 2002;13:108–12. (Japanese).
- Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K, Ando Y, Sato Y, Kurashima M, 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.
- 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.
- Ito M, Deguchi T, Mizutani K, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, 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.
- Pandori M, Barry PM, Wu A, Ren A, Whittington WLH, Liska S, et al. Mosaic penicillin-binding protein 2 in *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected in 2008 in San Francisco, California. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:4032–4.
- Endo K, Onodera S, Kiyota H, Suzuki H, Hosobe T, Naruoka T, et al. Drug-susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from male patients with gonococcal urethritis against antimicrobial agents—comparisons from 2006 to 2010. Jpn J Chemother. 2011;59:308–12. (Japanese).
- Tanaka M, Shimojima M, Saika T, Iyoda T, Ikeda F, Kanayama A, et al. Nationwide antimicrobial susceptibility survey of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Japan. Kansenshogaku Zasshi. 2011;85:360–5. (Japanese).
- Japanese Society of Sexually Transmitted Infections. Gonococcal infection. Sexually transmitted infections, diagnosis and treatment guidelines 2011. Jpn J Sex Transm Dis. 2011;22(suppl 1):52–9. (Japanese).
- Centers for Disease Control and Prevention. Cephalosporin susceptibility among *Neisseria gonorrhoeae* isolates—United States, 2000–2010. MMWR. 2011;60:873–7.
- Forsyth S, Penney P, Rooney G. Cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the UK: a time to reflect on practice and recommendations. Int J STD AIDS. 2011;22:296–7.

4. 性感染症—尿道炎への対応—

Management for urethritis in sexually transmitted infections

高橋 聡

Keywords 淋菌, クラミジア・トラコマティス, 尿道炎

はじめに

男性の性感染症として最も罹患率が高いものは尿道炎である。尿道炎は、原因となる病原体により淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎に分類される。これは、過去には、非淋菌性尿道炎の主要な原因微生物であるクラミジア・トラコマティスが検出できなかったためである。現在では、クラミジア・トラコマティスは検出が可能であることから、さらに細かく分類されることもあるが(表1)、治療法から分類すると、この淋菌性と非淋菌性に分けることは適切である。

淋菌性尿道炎は、抗菌薬による治療が行われる以前には、難治性疾患であり、完治が難しいとも考えられていた。適切な治療法がないことは、尿道狭窄という合併症を引き起こし、腎後性腎不全へと進行した症例もあった。しかし現在では、淋菌の多剤耐性化が進んではいるものの有効な抗菌薬があることから、そのような重篤な例はみない。

生命への関わりがない感染症と軽視されていた性感染症であるが、男性の尿道炎と対比される女性の子宮頸管炎では、その進行により不妊症、早産、流産などの原因となり得ることから、ある意味、生命に関わる重要な感染症であるという認識をすべきである。性感染症は、公衆衛生学的にきわめて重要な感染症であるといえる。

表1 尿道炎の分類

淋菌の有無による分類	淋菌性尿道炎
	非淋菌性尿道炎
検出可能な病原体による分類	淋菌性尿道炎 (淋菌性クラミジア性尿道炎)
	(非淋菌性) クラミジア性尿道炎
	非淋菌性非クラミジア性尿道炎

* 淋菌性クラミジア性尿道炎は、臨床的には淋菌性尿道炎と診断する。クラミジア・トラコマティス検出の検査結果が、後に判明することと、淋菌性尿道炎の症状が主要であることから、クラミジア・トラコマティスが合併したものとする。

I. 病 態

男性の尿道炎は、原因微生物である淋菌、クラミジア・トラコマティス、マイコプラズマ・ジェニタリウムなどが性交により外尿道口から侵入し尿道に感染し発症する。これにより、淋菌では強い排尿時痛、外尿道口からの混濁した膿の排出など症状を発現する。クラミジア・トラコマティスとマイコプラズマ・ジェニタリウムも症状を有するが、淋菌と比較すると軽度である。また、クラミジア・トラコマティスでは、無症候性感染があり得る。

II. 診断と診断のための検査

前述した尿道炎の原因となり得る微生物は、通

表2 クラミジア・トラコマティス検出法としての核酸増幅法を用いた検出キット

測定原理	検出キット	増幅標的
PCR (polymerase chain reaction) 法	Amplicor CT/NG Assay	cryptic plasmid DNA
TMA (transcription-mediated amplification) 法	APTIMA Combo 2 Assay	ribosomal RNA
SDA (strand displacement amplification) 法	BD ProbeTec ET	cryptic plasmid DNA

常は尿道には存在しないことから、これらの検出が診断には重要である。淋菌では膿尿を認めるが、クラミジア・トラコマティスでは膿尿を認めない場合もある。

淋菌を検出する方法は、グラム染色鏡検、培養、核酸増幅法の3つである。グラム染色鏡検は、迅速診断法としても有用である。培養は、結果が出るまでに時間がかかるが、抗菌薬感受性試験を行うことができることから、必須の検査である。現状では、淋菌は多剤耐性化の傾向が著しく、抗菌薬感受性を知ることが適切な治療を行ううえでも重要である。核酸増幅法は、遺伝子検出法であり高感度で特異度が高い。これも、有用な検査法ではあるが、抗菌薬感受性試験を行うことができないという欠点がある。

クラミジア・トラコマティスの検出法は、蛍光抗体による鏡検、培養、抗原検出、核酸増幅法があげられる。ただ、鏡検と培養は煩雑で、かつ、手技には熟練が必要であり、臨床的には応用が難しい。抗原検出は、比較的短時間で結果が得られることから迅速検査として有用ではあるが、核酸増幅法と比較すると感度が劣る。現在のクラミジア・トラコマティス検出の標準法は、核酸増幅法である。核酸増幅法を用いた検出キットは3種類あり(表2)、いずれもクラミジア性尿道炎の診断において有用であると評価されている¹⁾。

Ⅲ. 治療

淋菌の治療は、大きく変遷してきている。過去には、ペニシリン系やニューキノロン系抗菌薬が有効であったが、現在ではこれらは著しく耐性化しており、治療薬として用いることはできなくなっている。現在の淋菌感染症治療薬は、すべて

表3 淋菌性尿道炎に対する推奨治療 (文献2)より引用、改変)

抗菌薬	投与量	投与日数	投与経路
セフトリアキソン	1g	1回	静注
セフォジジム	1g	1回	静注
スペクチノマイシン	2g	1回	筋注

注射用抗菌薬が推奨されている(表3)²⁾。また、近年、口腔性交による咽頭淋菌感染と咽頭クラミジア感染が問題となっているが、咽頭淋菌に対して単回投与で有効なのはセフトリアキソンのみである。

クラミジア・トラコマティスに対する治療は、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の一部が有効である(表4)³⁾。クラミジア・トラコマティスには、安定した耐性菌は存在しないことから、非淋菌性尿道炎の主要な原因微生物であるクラミジア・トラコマティスに対する治療は確立されている。ただ前述したように、臨床的には非淋菌性尿道炎に対する治療が行われるわけであるが、マイコプラズマ・ジェニタリウムでは、レボフロキサシンなどのニューキノロン系抗菌薬が有効ではない。ただし、新しい世代のニューキノロン系抗菌薬であるシタフロキサシンは有効である。また、アジスロマイシンに対する耐性株の報告も海外では散見されることから、治癒確認は必要である。

なお、クラミジア・トラコマティスが検出されない非淋菌性非クラミジア性尿道炎では、ニューキノロン系抗菌薬が有効でない場合には、アジスロマイシンに変更するか、新しい世代のニューキノロン系抗菌薬であるシタフロキサシンに変更す

表 4 クラミジア性尿道炎に対する推奨治療 (文献 3) より引用, 改変)

抗菌薬	投与量	投与回数	投与経路
アジスロマイシン	1 g もしくは 2 g	1 回	経口
クラリスロマイシン	1 回 200 mg, 1 日 2 回	7 日間	経口
ミノサイクリン	1 回 100 mg, 1 日 2 回	7 日間	経口
トスフロキサシン	1 回 150 mg, 1 日 2 回	7 日間	経口
レボフロキサシン	1 回 500 mg, 1 日 1 回	7 日間	経口

るのも一つの有効な対応である。

IV. 処方例

淋菌性尿道炎では、咽頭にも淋菌が感染している可能性があることから、セフトリアキソン 1 g を静注し、後日、クラミジア・トラコマティスが検出されるかどうかの確認のために再診とする。クラミジア・トラコマティスが陽性であれば、アジスロマイシン 2 g を処方し、クラミジア・トラコマティスが陰性であれば症状の消失を確認して受診を終了とする。

クラミジア性尿道炎に対しては、アジスロマイシン 2 g を処方する。もちろん、淋菌が検出されない非淋菌性尿道炎に対してであり、1~2 週間後に治癒確認のために再診とする。アジスロマイシン 2 g は、下痢の副作用があるので、患者には十分にその可能性を伝え、場合によってはトリメブチン・マレイン酸塩を同時に処方する。トリメブチン・マレイン酸塩の併用は、下痢の発現を抑え

る効果が報告されている。アジスロマイシンが投与できない場合には、レボフロキサシン (1 回 500 mg を 1 日 1 回, 7 日間) が有効である。再診時に、クラミジア・トラコマティスが陰性で症状や膿尿の持続がみられるようであれば、シタフロキサシン (1 回 100 mg で 1 日 2 回, 7 日間) を処方し、再度治癒確認を行う。

治療中は、性交はしない、もしくはコンドームを必ず着用するように伝える。治癒が確認できていない時期の性交は、再発の原因となる。

文献

- 1) Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, et al : Systematic review : noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Ann Intern Med 142 : 914-925, 2005
- 2) 淋菌感染症, 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011. 日性感染症会誌 22 : 52-59, 2011
- 3) 性器クラミジア感染症, 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011. 日性感染症会誌 22 : 60-64, 2011

総説

Key words
クラミジア・トラコマティス
淋菌
核酸増幅法

性感染症における診断キットの有用性と限界

たかはし さとし
高橋 聡*

要旨 性感染症の原因微生物として、クラミジア・トラコマティスと淋菌が代表的であり、もっとも高感度で高特異度である核酸増幅法を用いた診断キットが活用されている。診断キットの評価法が特殊であること、培養法と異なり菌株を得ることができないこと、治癒判定が治療直後にはできないこと、阻害物質による偽陰性の可能性があること、というような問題もあるが、いずれも核酸増幅法の特性であり、これらを十分に理解したうえで、この優れた診断キットを活用することが望ましい。

はじめに

性感染症診断にあたって、診断キットは、臨床の場に欠かすことができない。診断キットの確立により診断が容易となり、手技などに影響されず正確に診断できるようになった。日本では性感染症でもっとも頻度が高いのは性器クラミジア感染症と淋菌感染症であるが、これらの原因微生物であるクラミジア・トラコマティスと淋菌に関しては、とくに、診断キットが発達してきた。この診断キットの発達が、より多くの臨床研究を可能にし、疾患に対する理解も深めた。しかし、尿道炎の原因微生物の一つであるマイコプラズマ・ジェニタリウムでは、健康保険適用の診断キットがないため、臨床研究にはさまざまな制約がある。また、ヒトパピローマウイルスを原因微生物とする尖圭コンジローマの診断もいまだに視診による。そのため、経験が少なかったり非典型的な疣贅では診断を誤る場合も少なからずあり得る。このように、診断キットが臨床に用いられていることは、正確

な診断を行ううえで重要であるが、その特徴を知ることは診断キットを適切に使いこなすためにも重要である。本稿では、クラミジア・トラコマティスと淋菌の診断キットについて、特徴と限界について解説する。

I 性器クラミジア感染症の特徴

クラミジア・トラコマティスが原因微生物となる性感染症は、男性では尿道炎、女性では子宮頸管炎が代表的である。クラミジア性子宮頸管炎は女性の性感染症ではもっとも頻度が高い。罹患年齢は、性的活動性の高い年代が感染しやすいことから女性では10歳代後半から20歳代がピークであり、男性では5~10歳程度高めとなる。重要なことは、性交開始の低年齢化により、クラミジア性子宮頸管炎の罹患年齢も低年齢化していることである¹⁾(表1)。この現状を考慮し、10歳代の若年者に性感染症を知ってもらうためには、自分を守らない性交(unprotected sexual intercourse)を行わないような指導(教育)が必要となっていることはいうまでもない。

* 札幌医科大学医学部泌尿器科
〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目

表1 性器クラミジア感染症の罹患率 (10万人・年対罹患率)

年齢 (歳)	10~14	15~19	20~24	25~29	30~34	35~39
男性	0	237.8	463.2	475.5	369.7	266.2
女性	21.4	967.6	1,183.1	876.7	505.8	234.0

(熊本悦明, 2004¹⁾より改変)

表2 性器クラミジア感染症の推奨治療薬

薬剤名	商品名
アジスロマイシン	ジスロマック
クラリスロマイシン	クラリス, または, クラリシッド
ミノサイクリン	ミノマイシン
ドキシサイクリン	ビブラマイシン
レボフロキサシン	クラビット
トスフロキサシン	オゼックス, または, トスキサシン

(性器クラミジア感染症, 性感染症 診断・治療ガイドライン 2011²⁾より改変)

クラミジア性尿道炎の症状は, 軽度の排尿痛, 漿液性で比較的少量の尿道分泌物, 尿道搔痒感, 尿道不快感などである。クラミジア性子宮頸管炎の症状は, 帯下増量感, 不正出血, 下腹部痛, 性交痛などである。ただ, 前述したように, 性器クラミジア感染症の特徴は, 無症候性感染である。女性では, クラミジア性子宮頸管炎の半数以上は無症候性であるとの報告もある²⁾。また, 無症候性若年健康男性でも4~5%程度で尿からクラミジア・トラコマティスが検出される³⁾。この無症候性感染は, 一般的に, 医療機関を受診する契機となる, いわゆる主訴がないことから, 結果として感染源のままの状態が続く危険性がある。また, 無症候性感染から, 女性では骨盤腹膜炎や骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease : PID), 男性では急性精巣上体炎などの重症感染症へと進行する可能性がある。そして, 医療機関を受診しないということは, 無症候性感染のまま診断されることがなく, 治療の機会を得られないことから, 結果として性感染症のコントロールができないとい

うことになる。また, 後述する淋菌感染症と同様に口腔性交による咽頭感染があり, 感染源として問題となる。

治療は, 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の一部が有効である (表2)。ニューキノロン系抗菌薬としては, シタフロキサシンも有効である。

II 淋菌感染症の特徴

淋菌が原因微生物となる性感染症は, クラミジア・トラコマティスと同様に男性では尿道炎, 女性では子宮頸管炎である。淋菌性尿道炎は男性の性感染症ではもっとも頻度が高い⁴⁾。

淋菌性尿道炎の症状は, クラミジア性尿道炎よりも強い排尿痛, 量が多く混濁した尿道分泌物, 亀頭部の発赤などである。女性では, 帯下の増量や不正出血が一般的ではあるが, 症状がはっきりしない場合も多い。淋菌性尿道炎では, クラミジア性尿道炎と異なり無症候性感染はほとんどない。

現在の淋菌感染症の問題点の一つは, 口腔性交による咽頭感染である⁵⁾。クラミジア・トラコマティスと同様であるが, 淋菌の咽頭感染でも特異的な症状を認めない。したがって, 感染症として積極的に検査を行うことなく, 感染源として経過する可能性がある。ナイセリア属は, 口腔内や咽頭に存在している場合があり, 淋菌も咽頭へ容易に感染するのではないかと推測されている。

淋菌感染症のもう一つの問題は, 抗菌薬耐性化である。淋菌は, ペニシリン系抗菌薬の耐性化から始まり, テトラサイクリン系抗菌薬, そ

して、ニューキノロン系抗菌薬にも耐性化した⁶⁾。さらに、経口セフェム系抗菌薬として推奨治療薬であったセフィキシムに対しても低感受性株が出現し、経口抗菌薬では治療が難しくなった。現状では、淋菌感染症に対する推奨抗菌薬は3種類のみである(表3)。最近の報告では、京都からもっとも有効な治療薬とされるセフトリアキソン低感受性株が分離され、世界中で話題となっている⁷⁾。

Ⅲ 核酸増幅法を用いた診断キット

淋菌感染症の迅速診断としては、尿道炎であれば尿道分泌物を検体としてグラム染色鏡検法で、多核白血球に貪食された双球菌の形状を示すグラム陰性球菌を観察することが簡便、かつもっとも迅速である。そして、抗菌薬感受性試験を行うことができることから、培養法も推奨される⁴⁾。しかし、子宮頸管検体では鏡検法による診断は困難ではあるが、培養法は推奨される。クラミジア・トラコマティスに関しては、培養法は専用のキャビネットを必要とし、手技が煩雑で臨床現場では診断法として有用ではない。したがって、さまざまな条件にも左右されない高感度の診断キットは、臨床現場に必須で

あるといえる。

現状では、高感度、かつ高特異度である核酸増幅法がもっとも信頼のおける診断法といえる。しかし、少ないものの問題点もある。これらをキットごとで全般的に解説する。現状では、polymerase chain reaction (PCR) 法、strand displacement amplification (SDA) 法、transcription mediated amplification (TMA) 法を、それぞれ用いた診断キットが臨床現場で使用可能である(表4)。これらの診断キットは、クラミジア性尿道炎の診断に関して、同等の感度と特異度であるとのレビューが示されている⁸⁾。

Ⅳ PCR 法を用いた診断キット

現状では国内でもっとも普及している診断キットがPCR法を用いたキットである。クラミジア・トラコマティスの増幅標的は cryptic plasmid の一部である。この cryptic plasmid は、機能が明らかになっていない環状DNAで、一つの基本小体粒子に10個ほど存在する。つまり、クラミジア・トラコマティスの単位を基本小体と考えると、理論的には感度が10倍になる。同様に、淋菌ではDNA(シトシンメチルトランスフェラーゼ遺伝子の一部)が増幅標的である。

PCR法を用いたキットの利点は、PCR法が国内で広く普及しており、きわめて慣れ親しんだ方法であり、多くの臨床研究が行われてきたことであろう。

次に、PCR法を用いたキットの問題点を挙げる。クラミジア・トラコマティスについては、

表3 淋菌感染症の推奨治療薬

薬剤名	商品名
セフトリアキソン	ロセフィン
セフォジジム	ケニセフ
スペクチノマイシン	トロピシン

(淋菌感染症、性感染症 診断・治療ガイドライン 2011⁹⁾より改変)

表4 クラミジア・トラコマティスと淋菌の核酸増幅法を用いた診断キット

製品名	核酸増幅法の原理	増幅標的
アンプリコア STD-1 クラミジアトラコマチス ナイセリアゴノレア	PCR 法	DNA
BD プローブテック クラミジア・トラコマチス ナイセリア・ゴノレア	SDA 法	DNA
アプティマ Combo2 クラミジア/ゴノレア	TMA 法	RNA

スウェーデンから cryptic plasmid DNA の 377 bp が欠損した変異株が報告⁹⁾された。PCR 法での増幅標的もこの欠損部位に含まれており、この変異株は PCR 法では検出できない。ただ、すでに北欧を含むヨーロッパでは、この変異株も検出が可能な新型のキットに改良されている。日本では、現状では変異株が検出されたとの報告はないが、場合によってはクラミジア・トラコマティスを見逃す可能性もあることから、変異株が存在しているかどうかのサーベイランスが必要となる。

淋菌の検出については、検体として尿道分泌物と子宮頸管スミアは問題がなく、淋菌を検出可能である。ただ、咽頭淋菌感染を疑って咽頭の擦過検体を提出することは避けなければならない。PCR 法を用いたキットでは、口腔内の常在菌を検出する可能性があり¹⁰⁾、実際には淋菌は陰性であるにもかかわらず陽性と判定される。国内用には、このような交差反応がないような改良型のキットがすでに完成しており、近い将来、この問題は解決されると思われる。

PCR 法を用いたキットでは、スウェーデンから報告されている変異株が存在しないという前提では、性器クラミジア感染症の診断は可能である。咽頭感染を疑う場合には、クラミジア・トラコマティスの診断は可能であるが、2012年2月の時点では淋菌の診断には用いることができない。

V SDA 法を用いた診断キット

SDA 法は、PCR 法とは異なった原理の核酸増幅法である。SDA 法は、増幅と検出が同時に進行することが一つの特徴であり、増幅しながらリアルタイムで検出を行うことができる。クラミジア・トラコマティスの増幅標的は PCR 法と同様に cryptic plasmid の一部であるが、PCR 法の増幅標的とは異なる。淋菌の増幅標的は染色体 DNA である。

SDA 法を用いたキットの利点は、前述したように効率的な増幅過程である。したがって、淋菌感染の正確な診断が可能である。

SDA 法を用いたキットの問題点はあまりない。ただ、ごくまれに cryptic plasmid 欠損株が存在することが知られており、そのようなまれな変異株では検出が困難である。

SDA 法を用いたキットでは、性器クラミジア感染症と淋菌感染症の診断は可能である。

VI TMA 法を用いた診断キット

TMA 法は、SDA 法と同様に、PCR 法とは異なった原理の核酸増幅法である。TMA 法は、同じ温度で増幅が進むことから、効率的な増幅が特徴である。クラミジア・トラコマティスの増幅標的は PCR 法と SDA 法とは異なり、23SrRNA であり、淋菌の増幅標的は 16SrRNA である。

TMA 法を用いたキットの利点は、効率的な増幅過程であり、かつ口腔内のナイセリア属との交差反応がないこと¹¹⁾である。したがって、特異性が高く咽頭淋菌感染の正確な診断が可能である。また、1本の検体で、クラミジア・トラコマティスと淋菌の同時検出が可能である。さらに、rRNA の数が非常に多いことから高感度での検出が可能となる。

TMA 法を用いたキットの問題点はあまりない。スウェーデンから報告されたクラミジア・トラコマティスの変異株も、ごくまれに存在する cryptic plasmid 欠損株も検出が可能である。ただ、同時検出のみのキットであることから、クラミジア・トラコマティスか、淋菌か、どちらか一方のみの検出を目的とする場合には、結果として無駄になる。しかし、混合感染も少なからず認められることから、同時検出は大いに意義はある。

TMA 法を用いたキットでは、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、そして、咽頭感染の診

断は可能である。

Ⅵ 核酸増幅法を用いた診断キットの限界

クラミジア・トラコマティスの診断キットの評価を行う場合に問題となるのが、それぞれの診断・検出法における感度の差である。抗原検査法、培養法、核酸検出法などと比較すると核酸増幅法の感度は10倍以上高い。通常は、培養法が指標となるのであるが、指標となる検査法よりも感度の高い検査法の評価がされることになる。核酸増幅法を用いたキットの評価を行う場合には、評価を行うキットとは異なる原理の核酸増幅法を用いたキットで評価対象キットの判定の確認をするか、まったく別の核酸増幅法で確認を行うことになる。いずれにしても、一つの核酸増幅法のキットのみでは判定しない。したがって、他の微生物の診断キットと比較して、クラミジア・トラコマティスを診断するための核酸増幅法を用いたキットの評価は、より煩雑で費用もかかり、解釈が難しい場合がある。

培養法が、煩雑で熟練が必要であるなど臨床現場での診断法としては用いることが困難であるがために、核酸増幅法を用いたキットが普及してきた訳である。しかし、このために、クラミジア・トラコマティスの菌株を得ることが難しく、変異株や抗菌薬感受性のサーベイランスが行われないなど、クラミジア・トラコマティスの診断や治療に支障をきたす可能性がある。本来であれば、米国CDCのような国の機関が中心となってシステムを整備し行うべきであるが、残念ながら、日本ではシステム事態が存在しない。ただ、不定期ではあるが、学会レベルでのサーベイランスが行われており、貴重なデータとなっている。

診断には、非常に有効な核酸増幅法であるが、治療確認に用いる場合には注意が必要である。一般的には、治療確認には治療開始2週間後以

降に検査を提出することが推奨されている²⁾。これは、治療により病原微生物が除菌された後にも局所にはDNAが残存しており、この残存したDNAを検出することにより偽陽性となりうるからである。一方、mRNAは細胞死を反映することから治療確認にはもっとも好ましいが、クラミジア・トラコマティスと淋菌の診断キットは開発されていない。TMA法を用いた診断キットは、rRNAを増幅標的としていることから治療後の微生物の生死を反映するのではないかと期待されたが、むしろ、数が非常に多く、比較的安定していることから、治療後も残存することが明らかとなった¹²⁾。したがって、治療後の治療判定においては、ある程度の期間をおいてから判定しなくてはならない。

核酸増幅法全体に共通しているのは、阻害物質による偽陰性の可能性である。本来、核酸増幅法は純粋に抽出されたDNAを用いて行われるものであるから、血液などが混じった検体では蛋白成分や鉄などの阻害物質により増幅反応が進まなくなる可能性がある。現在の診断キットでは、阻害物質による偽陰性の結果を陽性コントロールで確認できたり、検体処理の過程で阻害物質を取り除くような処理がされるようになった。したがって、偽陰性の可能性は非常に低いと考えられる。ただ、この現象は、核酸増幅法の基本的な特性であり、どうしても起こりうるものなのである。

おわりに

核酸増幅法を用いた診断キットについて、その限界などを挙げた。ただ、現在の診断キットは、きわめて効率が良く、問題となるような事象の発生を最小限にしており、臨床の現場では大いに役立っている。重要なことは、核酸増幅法というものの利点と欠点、特性、限界を理解することが使いこなすことであり、使いこなすことによりさらに有用なツールとなる。

国立感染症研究所でのクラミジア・トラコマティス研究において、多大なるご指導をいただいた若葉こともクリニックの山崎 勉先生にこの場をお借りして感謝申し上げます。

文献

- 1) 熊本悦明ほか：日本における性感染症サーベイランス—2002年度調査報告—。日本性感染症学会誌 2004；15：17-45
- 2) 性器クラミジア感染症，性感染症 診断・治療ガイドライン 2011。日本性感染症学会誌 2011；22：60-64
- 3) Takahashi S et al：Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men. J Infect Chemother 2005；11：270-273
- 4) 淋菌感染症，性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011。日本性感染症学会誌 2011；22：52-59
- 5) Takahashi S et al：Pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* detection in oral-throat wash specimens of male patients with urethritis. J Infect Chemother 2008；14：442-444
- 6) Tanaka M et al：Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. J Clin Microbiol 2000；38：521-525
- 7) Ohnishi M, Saika T, Hoshina S：Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. Emerg Infect Dis 2011；17：148-149
- 8) Cook RL et al：Systematic review：noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Ann Intern Med 2005；142：914-925
- 9) Ripa T, Nilsson P：A variant of *Chlamydia trachomatis* with deletion in cryptic plasmid：implications for use of PCR diagnostic tests. Euro Surveill 2006；11：Issue 45, 09 Nov
- 10) Palmer HM et al：Evaluation of the specificities of five DNA amplification methods for the detection of *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol 2003；41：835-837
- 11) Nagasawa Z et al：Evaluation of APTIMA Combo 2 for cross-reactivity with oropharyngeal *Neisseria* species and other microorganisms. Clinica Chimica Acta 2010；411：776-778
- 12) Renault CA et al：Time to clearance of *Chlamydia trachomatis* ribosomal RNA in women treated for chlamydial infection. Sexual Health 2011；8：69-73

実戦的 STI 検査

- 性感染症 (sexually transmitted infection : STI) は、性的接触を介して感染する感染症の総称で、20 種類以上の多種多様な疾患が性感染症に含まれる*¹。
- ここでは、20 種類以上ある性感染症のうち耳鼻咽喉科医が臨床の場で遭遇する可能性の高い、口腔咽頭に関連する性感染症である梅毒、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 感染症、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染症 / 後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS)、淋菌感染症、クラミジア感染症について、臨床的特徴、検査、診断時の注意点について取り上げる。

口腔・咽頭に関連する性感染症 (1)

- 口腔・咽頭に関連する性感染症には、①口腔・咽頭に特徴的な病変を生じるもの^{1)*2}、②口腔・咽頭に病変がみられない無症候性感染の状態でありながら、その口腔・咽頭が感染源となるもの*³、がある²。
- 梅毒、HIV 感染では、皮膚や性器に病変がなく特徴的な口腔・咽頭の病変・症状で発症し、それが診断の契機となる例が少なくない。

口腔・咽頭に生じる性感染症病変

口腔・咽頭梅毒

- 口腔・咽頭の梅毒病変は、第1期から第2期*⁴にみられる。

第1期

- 第1期は、梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum* : Tp) が侵入した局所に、暗赤色でコリコリと軟骨様に硬い小豆から指頭大の腫瘤性病変が生じる。これを「初期硬結」という (2)。数日後、硬結の中央に潰瘍が現れたものを「硬性下疳」という (3)。

Advice 性感染症病変を区別して、適切な検査を選択する

口腔・咽頭領域に生じる性感染症病変には、その病原体が直接口腔・咽頭に感染して生じるもの (梅毒第1期、HSV 感染)、血行性に感染が広がった結果の全身症状の一つとして生じるもの (梅毒第2期)、その性感染症に合併した別の感染症の病原体によって生じるもの (HIV 感染者の口腔・咽頭病変) に分けられる。それぞれを区別して、適切な検査を選択する必要がある。

★1

わが国では、近年の性行動の多様化に伴い口腔・咽頭を介して性感染症に罹患する人の増加が指摘されており、耳鼻咽喉科医にも性感染症の診断・治療に適切に対応できることが求められる。

★2

梅毒、単純ヘルペス、HIV 感染症があげられる。

★3

淋菌、クラミジア、潜伏梅毒、HSV 罹患後の無症候性排泄。

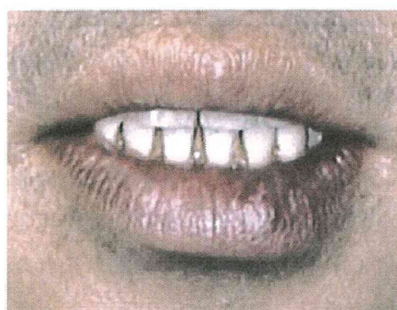
★4

第1～2期の感染から2～3年後までは他者への感染源となる時期で、この時期の梅毒感染者との1回の性行為で感染する確率は約1/3とされる。

① 口腔・咽頭に関連する STI

	梅毒		HSV	HIV	淋菌	クラミジア
	第1期	第2期				
口腔・咽頭 病変の 臨床像	初期硬結 硬性下疳	粘膜斑（乳白 斑） 口角炎	歯肉口内炎 急性扁桃炎	感染症（真菌、細菌、ウイルス） 新生物（カポジ肉腫、非ホジ キンリンパ腫、扁平上皮癌） 炎症性（再発性アフタ性口内 炎、多形性紅斑、苔癬） 原因不明（唾液腺疾患、非特 異的口腔潰瘍、メラニン色素 の過度の沈着）	自覚症状、他覚的所見がみら れない無症候性感染がほとん ど	成人型封入体 結膜炎の約半 数が上咽頭炎 を発症する 場合がある
検査	直接法 （ただし抗菌薬投与開始後 では検出できない）	血清梅毒反応 は陰性の場合 あり	PCR または LAMP 法	① 血清 HIV 抗体のスクリー ニング検査（ELISA, PA, IC）→ HIV 抗体確認検査 （ウエスタンブロット、 IFA） ② HIV 抗原検査、PCR	淋菌培養、核 酸増幅法 （SDA または TMA）	核酸増幅法 （PCR, SDA または TMA）
検査時の ピット フォール	口腔・咽頭病変は一般的な抗 菌薬の投与で容易に消失する ので、安易な抗菌薬投与は診 断に至らないまま無症候梅毒 に移行させる可能性あり	血清抗体価 からの診断 は困難	感染後の数週～1 か月間は、 抗体検査にて陰性と判定され る（ウインドウ期）	PCR は適応 外	一般的な細菌培養法では検出 不可	特徴的所見に欠ける無症候性 感染では検査前に淋菌・クラ ミジアの判別はできないた め、淋菌・クラミジアの同時 検査が推奨される

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, PA : particle agglutination, IC : immunochromatography, IFA : indirect fluorescent antibody technique, PCR : polymerase chain reation, SDA : strand displacement amplification, TMA : transcription mediated amplification.



② 梅毒第1期 初期硬結 (41歳, 男性)

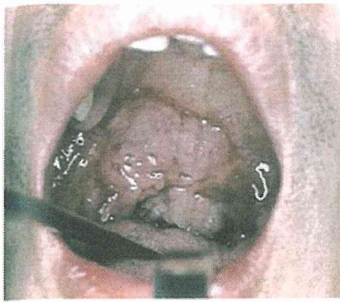


③ 梅毒第1期 硬性下疳 (16歳, 女性)

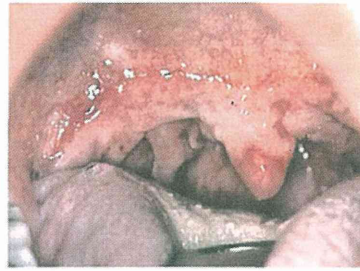
- 初期硬結・硬性下疳は痛みがないのが特徴で、軟骨のように硬く触れる。
- 耳鼻咽喉科領域では口唇、舌、扁桃に1個、時に2～3個現れる。患側頸部に無痛性リンパ節腫脹を伴い、これも軟骨様に硬く腫脹する。

第2期

- 第2期は、口腔・咽頭には口角炎や粘膜斑（乳白斑ともいう）が生じる。



④梅毒第2期 咽頭粘膜斑 (43歳, 男性)



⑤梅毒第2期 "butterfly appearance" (27歳, 女性)



⑥ HSV-1 による咽頭扁桃炎 (20歳, 女性)

- 梅毒性口角炎は口角に白斑を伴う所見で、カンジダ性口角炎に似ているが梅毒の白斑は擦過にて剥離されない。また病変部のスワブから真菌培養と鏡検を行うことにより両者は鑑別できる。
- 咽頭の粘膜斑は、扁平で若干の隆起があり、青みがかった白または灰色を呈して周囲は薄い赤色の紅暈で囲まれる (④)。乳白斑が拡大・融合すると軟口蓋に特徴的な "butterfly appearance" を呈する (⑤)。
- 一般的な抗菌薬治療により、病変は数日で消失し潜伏梅毒へ移行する場合がある。

■ HSV

- 10~30歳代の人がキスやオーラルセックスによって口腔・咽頭からHSVに初感染した際、口唇炎、歯肉口内炎、白苔を伴う急性扁桃炎 (⑥) を発症する場合がある*⁵。
- 40℃前後の発熱と著しい咽頭痛を訴え、伝染性単核症との鑑別を要する。
- 性器ヘルペスを併発する場合もある。

■ HIV

- HIV感染に関連する口腔内病変*⁶は、真菌、細菌、ウイルス、新生物 (腫瘍)、原因不明のものに分類され (⑦)³⁾、なかでもカンジダ症 (⑧) が最多で約半数を占める。
- 耳鼻咽喉科医がとくに注意を払うべき性感染症の一つであるが、実際にはHIV感染の診断に至らず*⁷、風邪や咽頭炎・難治性口内炎・口腔ヘルペスなどとして医療機関を転々とする場合がある。
- HIVと梅毒の関連性が高いことが以前から指摘されている。わが国におけるHIV感染者およびAIDS患者には、20~40歳代の男性同性愛者が圧倒的に多く、そのため梅毒陽性のHIV感染者も20~40歳代の男性に多い。HIV感染者では顕性梅毒が多く、再感染、再発がみられる特徴がある*⁸。

★5
HSV 1型でも2型でも生じる。

★6
HIV感染者では、口腔・咽頭病変が比較的早期に高い頻度で現れ、診断の契機になる場合が多い。

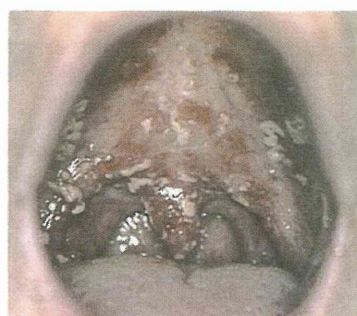
★7
⑨に、HIV感染を疑うために有用な臨床所見・徴候を示す。HIV感染者の約70%を占める20~30歳代の男性に口腔内カンジダ症や、⑨に示した所見を伴う場合にはHIV感染を強く疑う根拠となる。

★8
口腔咽頭の難治性再発性病変を示す症例には、HIV感染の可能性を念頭において対応することが望ましい。

7 HIV 感染に関連する口腔病変

感染症	真菌感染, 細菌感染, ウイルス感染
新生物	カポジ肉腫, 非ホジキンリンパ腫, 扁平上皮癌
炎症性	再発性アフタ性口内炎, 多形性紅斑, 苔癬
原因不明	唾液腺疾患, 非特異的口腔潰瘍, メラニン色素の過度の沈着

(田上 正, 化学療法の領域 2006³⁾より)



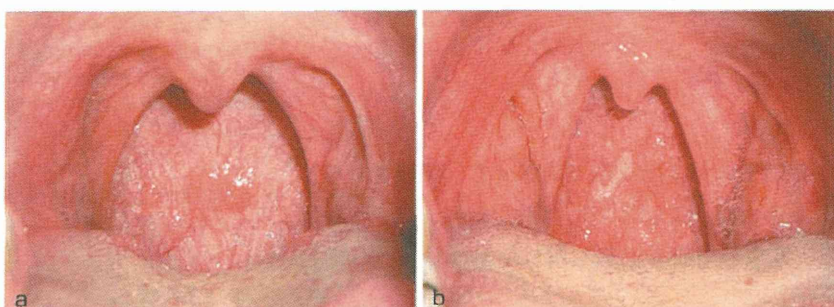
8 HIV 感染者にみられた口腔咽頭カンジダ症 (32 歳, 男性)

9 HIV 感染と疑うために有用な臨床所見・徴候

口腔内カンジダ症

全身の湿疹
嚥下障害
体重減少
頸部・腋窩のリンパ節腫脹
持続性の発熱
人格変化・異常行動
記憶力低下
爪の真菌感染症
視力低下
慢性の下痢
出血傾向
長期にわたる咳
呼吸困難
反復する肺炎・気管支炎
四肢のしびれなど

(東京都衛生局 HIV・AIDS 診断マニュアルより)



10 淋菌・クラミジアの咽頭への無症候性感染

a: 23 歳, 女性 (風俗店従業), 咽頭淋菌陽性.

b: 20 歳, 女性 (風俗店従業), 咽頭クラミジア陽性.

咽頭感染者の多数は無症状.

咽頭発赤や扁桃腫脹など他覚的所見が認められないことが多い.

口腔・咽頭に無症候性に感染する性感染症

淋菌・クラミジア^{★9}

- 咽頭から淋菌, またはクラミジアが検出される人の大多数は, 無症状で咽頭発赤や扁桃腫脹など他覚的所見がみられない無症候性感染 (10) であるが, まれに口内炎, 咽頭炎, 扁桃炎を発症する場合がある^{★10}.

★9

性感染症としてのクラミジア感染症は, *Chlamydia trachomatis* による.

★10

淋菌が口腔・咽頭に感染すると, ①口腔粘膜に易出血性の黄白色の偽膜を伴う口内炎, ②溶連菌感染やウイルス感染症様の咽頭炎, ③無症候性感染の, この3つのパターンをとることが知られている. 現在では, 淋菌の咽頭感染者の大多数は無症候性感染であることが判明している.

Column クラミジアの咽頭感染

クラミジアの咽頭感染は, ①上咽頭炎, ②急性扁桃炎, ③無症候性感染, の3つの臨床像が知られている. *C. trachomatis* の眼内感染症である成人型封入体結膜炎の約半数の上咽頭からクラミジアが検出される. 自覚症状は咽頭痛, 鼻汁, 耳閉感で, 内視鏡検査でほとんどの症例で上咽頭の発赤腫脹が認められ, 一部には肉芽腫瘍様の腫脹, 滲出性中耳炎, 頸部リンパ節腫脹を伴う場合もある. 一方, 咽頭炎, 扁桃炎を引き起こすクラミジアとして, 呼吸器感染症の原因となる *C. pneumoniae* に比べて *C. trachomatis* による症例数はきわめて少ないことが判明している.

検査の選択と診断のポイント

梅毒

- Tp は分離培養ができないため、直接検出する直接法または梅毒血清反応によって診断する。

直接法

- 硬性下疳や粘膜斑などの口腔・咽頭の梅毒病変には Tp が多く存在するため、直接法での検出が有用である。硬性下疳や粘膜斑の表面を擦って採取した漿液をスライドガラスに塗抹、染色し観察する^{*11}。
- 抗菌薬がいったん投与されると病変部の Tp が減少し検出率が低下するため、直接法は必ず抗菌薬投与前に行う。

梅毒血清反応

- 梅毒血清反応は血行性感染が始まる第2期以降で陽転する。鏡検での検出が難しい第2期病変や潜伏梅毒の診断にはとくに有用である。血清梅毒反応が陰性でも、問診や臨床所見から第1期と考えられる場合は、1～2か月後の再検査で確認する。
- 梅毒血清反応には、リン脂質のカルジオリピンを抗原とする脂質抗原試験 (serologic tests for syphilis : STS)^{*12} と、Tp 抗原法がある。
- はじめに STS の2法と TPHA の定性検査を行い (⑪)、陽性の場合に STS および TPHA の定量検査で確定診断する (⑫)。
- これまで用手法で行われていた STS、TPHA の定量検査は、近年高感度の自動定量測定が開発され、各医療施設に導入されつつある^{*13}。

HSV

- 血清 HSV 抗体検査では、HSV と VZV (水痘・帯

★ 11

ただし、Tp と口腔内常在性トシボネーマとの鑑別は困難で、臨床所見や梅毒血清反応の結果も含めて総合的に診断する。無症候梅毒も直接法では診断できない。

★ 12

STS にはガラス板法や RPR (rapid plasma reagin) があり、抗原法には TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination assay) と FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption test) 法がある。

★ 13

自動定量測定と従来の用手法による定量検査の数値との相関性は自動測定キットのメーカーにより異なるので注意する。

⑪梅毒血清反応定性検査の結果の解釈

STS	TPHA 抗原法	結果の解釈
-	-	非梅毒 まれに感染初期*
+	-	生物学的偽陽性 (BFP)* まれに感染初期*
+	+	梅毒 (早期から晩期) 梅毒治癒後の抗体保有者
-	+	梅毒治癒後の抗体保有者

*第1期の梅毒感染初期が疑われる場合は、2～4週後に再検査が必要となる。

*生物学的偽陽性 (BFP) : 梅毒に感染していても、ウイルス・細菌などによる感染症、膠原病、妊娠、担癌状態、老齢、静注薬物乱用者などで STS が陽性を示す場合をいう。

⑫梅毒血清反応定量検査 (用手法) の結果の解釈

検査法		抗体価 (血清希釈倍数)									
STS	RPR 法	①	2	4	8	16	32	64	128	256	512
	ガラス板法	①	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Tp 抗原	TPHA		⑧		32		1,280		5,120	20,480	81,920
	FTA-ABS		②				定性法のみ				
抗体価の読み方					低い←		中等度				→高い

○印は定性検査の血清希釈倍数。

感染初期には STS 群抗体価が TPHA 法の抗体価に先行して陽性となる。

Topics 新しいHSV 迅速検出キット LAMP 法の実用化への期待

LAMP 法 (loop-mediated isothermal amplification) は、特異度が高く約 30 分間と短時間で結果が出る新しい核酸増幅法。インフルエンザウイルスの迅速診断に標準的に使用されているイムノクロマト法を原理とする HSV 検出キットの治験が現在進行中であり、近い将来臨床現場でより簡便で確実に HSV 感染症が診断できるようになることが期待されている。

状疱疹ウイルス) 間、また HSV 1 型と 2 型間でも交叉反応が存在するため、血清抗体価から HSV 感染を診断することは困難である。

- 口腔・咽頭の病変部から採取したスワブからのウイルス分離、ウイルス核酸の検出 (核酸増幅法など)、蛍光抗体法や免疫組織染色によるウイルス抗原の検出によって、病変部組織からウイルスを直接証明することによって確定診断されるが、これらの検査はいずれも専用の設備を要し、実際に HSV 感染症が疑われるすべての症例に行えるものではない^{★14}。

★ 14

検査会社において、感度の高い検査法である核酸増幅法の PCR による検出が可能であるが、自費となる。

HIV

- 厚生労働省の HIV 感染症診断基準に従い、検査を進める (18)。
- 当初、抗体検査に用いられた IgG 抗体のみを検出する第 1～2 世代検査薬 (14) では、感染後 1～3 か月のウインドウ期 (Column「ウインドウ期」参照) があった。その後 IgG 抗体に加えて IgM 抗体も検出できる第 3 世代検査薬が使用されるようになり、ウインドウ期が数週間から 1 か月ほどまでに短縮された。さらに、IgG 抗体および IgM 抗体とともに HIV コア蛋白質である P24 抗原を検出できる第 4 世代検査薬が開発され、より早期の段階で HIV 感染の診断を可能としている。

18 HIV 感染症診断基準 (厚生労働省エイズ動向委員会, 2007 年)

1. 血清 HIV 抗体のスクリーニング検査 (酵素抗体法: ELISA, 粒子凝集法: PA, 免疫クロマトグラフィー法: IC, 等) の結果が陽性で、以下のいずれかが陽性の場合には HIV 感染症と診断する。血清 HIV 抗体検査 (Western blot 法, 蛍光抗体法: IFA) または HIV 抗原検査 (核酸診断法: PCR など) を追加し診断を確定する。血清 HIV 抗体検査では、感染後 3 か月ほどは検出できない (ウインドウ期) ため、臨床経過から HIV 感染が疑われ検査が陰性の場合には 3 か月後に再検査を行う必要がある。
 - 1) 抗体確認検査^{★15} (Western blot 法, 蛍光抗体法: IFA, 等)
 - 2) HIV 抗原検査、ウイルス分離および核酸診断法 (PCR など) 等の病原体に関する検査 (以下、「HIV 病原検査」という)
2. ただし、周産期に母親が HIV に感染していたと考えられる生後 18 か月未満の児の場合は少なくとも HIV の抗体のスクリーニング法が陽性であり、以下のいずれかを満たす場合に HIV 感染症と診断する。
 - 1) HIV 病原検査が陽性
 - 2) 血清免疫グロブリンの高値に加え、リンパ球数の減少、CD4 陽性 T リンパ球の減少、CD4 陽性 T リンパ球数 / CD8 陽性 T リンパ球数比の減少という免疫学的検査所見のいずれかを有する。

(サーベイランスのための HIV 感染症 / AIDS 診断基準 「HIV 感染症の診断基準」より抜粋)

★ 15

スクリーニング検査では、感染者を見落とさない感度の最も高い方法を採用することが重要で、比較的簡単で精度の高い ELISA 法で診断し、ELISA 法が陽性の場合にはさらに精度の高いウエスタンブロット (Western blot) 法で確認する方法が一般的。