

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

博士論文要旨

看護学研究科看護学専攻 感染制御学 分野	学籍番号 ND11002 氏名 井村 幸恵
論文題目	生殖器および咽頭より検出した <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (淋菌)の細菌学および疫学的検討
<p>【はじめに】日本において 2000 年代から減少がみられていた淋菌感染症は、性の多様化や日本特有の性風俗産業の増加等によりその減少が鈍化し、加えて咽頭感染の報告が増えている。薬剤耐性淋菌は世界でも問題視され、世界保健機関（World Health Organization; WHO と称す）は、2014 年に淋菌の薬剤耐性菌に対して警告を発した。これらの要因と推測されている性風俗従事者(CSW と称す)の耐性菌分布とその感染経路を遺伝学的に解明した研究はない。本研究では、限定された地域で流行している淋菌の特徴を明らかにし、性感染のハイリスクグループにおける感染予防の啓発や感染経路の遮断による耐性菌の拡大防止に貢献する。</p> <p>【目的】淋菌感染症が疑われる患者から分離された菌株における生物学的性状および抗菌薬耐性などを調査し、さらに遺伝子学的解析により患者の背景と感染様式や耐性菌の分布を明らかにする。</p> <p>【対象と方法】2013 年～2014 年に淋菌感染症の疑いで来院した 190 例(男性 111 例、女性 79 例)の尿道・膣分泌物および咽頭ぬぐい液から培養された <i>N. gonorrhoeae</i> に対し、国際標準法である Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の寒天平板希釈法で各種抗菌薬感受性を測定し、それら分離株の感染源、感染様式などを調査した。また分離株に対して <i>N. gonorrhoeae</i> multiantigen sequence typing (NG-MAST) 法による Sequence Type (ST) 分類を行った。さらに生殖器および咽頭より同時に分離した <i>N. gonorrhoeae</i> においてパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法による遺伝子パターンの解析を行った。本研究は東邦大学看護学部の倫理審査委員会の承認を得た(承認番号：24033)。</p> <p>【結果】190 例中 <i>N. gonorrhoeae</i> が分離されたのは、116 例(男性 80 例、女性 36 例)で、生殖器のみの陽性例は 87 例(男性 67 例、女性 20 例)、咽頭のみの陽性例は 8 例で全て女性から検出された。<i>N. gonorrhoeae</i> の生殖器・咽頭同時検出は男性 13 例、女性 8 例認められた。感染源についてみると男性の淋菌陽性患者の 63.8%が CSW からの感染であり、感染経路はオーラルセックスを含む性行為様式であったのが最も多く 62.6%であった。女性の淋菌陽性患者の 9 割が CSW であり、女性における咽頭陽性例はすべて CSW であった。</p> <p>生殖器由来の <i>N. gonorrhoeae</i> 男性 80 株、女性 28 株において、PCG、CTR、SPCM および CPF の MIC₉₀ は、男性由来に対して 4、0.12、32、16 μg/mL、および女性由来に対しては 2、0.12、32、16 μg/mL であった。生殖器から CTR の MIC 値が、0.25 μg/mL と低感受性を示す株が 6 株検出された。咽頭由来の <i>N. gonorrhoeae</i> 男性 13 株、女</p>	

性 16 株の PCG、CTR_X、SPCM および CPF_X の MIC₉₀ は、男性由来に対して 2、0.12、32、16 μg/mL、女性由来に対して 4、0.12、64、32 μg/mL であった。

NG-MAST 法による解析を行った 137 株は 48 タイプに分類された。ST6771 に分類された株が 12 株で最も多くを占めた。ST6771 の 12 株中 11 株は CTR_X、SPCM、TC、CPF_X いずれにも感受性であった。次に多く分類された ST1407 が 9 株および ST2958 に分類された 5 株、ST6800 に分類された 5 株は PCG、TC、CPF_X 全てに耐性を示した。また、ST1407 には 1 株 CTR_X 低感受性株が含まれていた。

咽頭と生殖器の両方からの分離株において PFGE 解析により、咽頭と生殖器が同じ ST の株は同じ PFGE パターンを示した。PFGE パターンが同じ例は MIC パターンも同じ傾向にあった。男性の 2 例は、PFGE パターンと MIC パターン、さらに ST も異なっていた。その 2 例の感染経路は、オーラルセックスによる CSW からであった。さらに、男性の咽頭生殖器同時検出例において感染源が CSW 以外のパートナーであった例が 13 例中 7 例見られた。

【考察】男性および女性患者の生殖器と咽頭より *N. gonorrhoeae* が検出され、男性淋菌感染症における感染源は CSW が 6 割を占め、また、感染経路の 6 割はオーラルセックスによることが明らかとなった。女性患者の 9 割は CSW であり、さらに CSW の咽頭における淋菌陽性率は高いことが判明した。今回、WHO が警告している CTR_X 低感受性株が検出され、そのほとんどは CSW が感染源であり、咽頭は淋菌が薬剤に容易に耐性化する環境でもあるため、咽頭を介した無防備なオーラルセックスによって薬剤耐性淋菌の拡大につながる危険性が考えられた。

遺伝学的解析により最も多く分離された ST6771 は、国内外でもまれな型で抗菌薬に感受性を示す株であった。一方、世界的にも多剤耐性型といわれている ST も分離され、各種多様な株が分布していた。咽頭と生殖器の同時検出例で、両部位からの分離株はほとんどが同じクローンを示し、同一株による感染であると考えられた。また、CSW 以外のパートナーからは咽頭感染が生じやすい傾向があり、咽頭において長期的に淋菌が定着し、無症候であることが検査や治療が遅れる要因の一つと考えられた。これらのことから、CSW に限らず一般女性においても咽頭を介した淋菌の感染経路を示し、その危険性と耐性菌拡大防止のためにもコンドームの使用を徹底することを啓発していくことが重要であると考えられた。

【結論】CSW に一定の咽頭感染例がみられ、男性患者においてオーラルセックスが最も多い感染経路であった。パートナー間においても感染の危険性があることが判明した。また、CTR_X 低感受性株や多剤耐性淋菌が分離され、その要因として咽頭感染は症状が乏しく、検査および治療の機会が少ないため、その間口腔の常在菌からの耐性獲得の場であると推察された。経口的で無防備な性行為は、薬剤耐性淋菌の感染拡大につながり、パートナー間においても高い割合で咽頭からの感染が判明したため、一般の人々に対しても広く啓発することが急務であると考えられる。

*PCG；ペニシリン G、CTR_X；セフトリアキソン、SPCM；スペクチノマイシン、CPF_X；シプロフロキサシン
*MIC；最小発育阻止濃度（Minimum inhibitory concentration）

博士学位論文審査結果の要旨

東邦大学大学院看護学研究科看護学専攻博士後期課程

感染制御学分野 ND11002 井村幸恵

論文題目：「生殖器および咽頭より検出した *Neisseria gonorrhoeae* (淋菌)の
細菌学および疫学的検討」

指導教員：小林寅喆（東邦大学看護学部教授）

平成 26 年 9 月 9 日、小林寅喆教授（主査）、高木廣文教授、近藤麻理教授の 3 名からなる審査委員会が開かれ、学位論文に関する審査が行われた。以下に審査の概要について述べる。

日本において 2000 年代から減少がみられていた淋菌感染症は、性の多様化や日本特有の性風俗産業の増加などによってその減少が鈍化し、加えて咽頭感染の増加が報告されている。さらに、抗菌薬耐性菌が世界各国で問題視され、2014 年に世界保健機関（World Health Organization: WHO）は淋菌の薬剤耐性菌に対して警告している。これらの要因と考えられている性風俗従事者(Commercial Sex Worker: CSW)における耐性菌の分布とその感染経路を遺伝学的に明らかにされた研究はほとんどない。

本研究は、一定の地域を対象として淋菌感染症が疑われる患者から分離された菌株における生物学的性状および抗菌薬耐性などを調査し、さらに遺伝子学的解析により患者の背景と感染様式や耐性菌の分布を明らかにすることとした。

研究対象となった 190 例中 *N. gonorrhoeae* が分離されたのは、116 例(男性 80 例、女性 36 例)で、生殖器のみの陽性例は 87 例(男性 67 例、女性 20 例)、咽頭のみの陽性例は 8 例で全て女性から検出された。*N. gonorrhoeae* の生殖器・咽頭同時検出は男性 13 例、女性 8 例認められた。感染源についてみると男性の淋菌陽性患者の 63.8%が CSW からの感染であり、感染経路はオーラルセックスを含む性行為様式によるものが 62.6%と最も高いことが判明した。女性の淋菌陽性患者の 9 割が CSW であり、さらに、女性における咽頭陽性例はすべて CSW であった。生殖器由来の *N. gonorrhoeae* 男性 80 株、女性 28 株において、各種抗菌薬感受性に大きな差はなくペニシリンおよびキノロン系抗菌薬に耐性を示すが多く存在した。生殖器から WHO が指摘しているセフトリアキソンの MIC 値が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の低感受性を示す株が 6 株検出された。咽頭由来の *N. gonorrhoeae* は男性 13 株、女性 16 株においても生殖器由来株と同様な抗菌薬感受性であったが一部にスペクチノマイシンの MIC が高い株が存在した。

NG-MAST 法による遺伝子系統解析を行った 137 株は 48 タイプに分類された。

ST6771に分類された株が12株で最も多くを占めた。ST6771の12株中11株は試験に用いたほとんどの抗菌薬に感受性を示す株であった。次に多く分類されたST1407が9株およびST2958に分類された5株、ST6800に分類された5株はペニシリン、テトラサイクリン、キノロン系薬全てに耐性を示した。また、ST1407には1株セフトリアキソン低感受性株が含まれていた。咽頭と生殖器の両方からの分離株においてPFGE解析により、咽頭と生殖器が同じSTの株は同じPFGEパターンを示した。PFGEパターンが同じ例はMICパターンも同じ傾向にあった。男性の2例はPFGEパターン、MICパターンが異なり、STも異なっていた。その2例の感染経路はオーラルセックスによるサービスを主としたCSWからであった。さらに、男性の咽頭生殖器同時検出例において感染源がCSW以外のパートナーであった例が7例に見られ、全体の割合から多いことが明らかとなった。

本研究により男性および女性患者の生殖器と咽頭より*N. gonorrhoeae*が検出され、男性淋菌感染症における感染源および感染経路の多くはCSWからのオーラルセックスによることが明らかとなり、CSWの咽頭における淋菌陽性率は高いことが判明した。今回、WHOが警告しているセフトリアキソン低感受性株が検出され、そのほとんどはCSWが感染源であり、咽頭は淋菌が薬剤に容易に耐性化する環境でもあることからそのような咽頭を介した無防備なオーラルセックスによって薬剤耐性淋菌の拡大につながる危険性が考えられた。

遺伝学的解析により最も多く分離されたST6771は国内外でもまれな型で抗菌薬に感受性を示す株であった。一方、世界的にも多剤耐性型といわれているST1407およびST2958も多く分離され、各種多様な株が分布していた。咽頭と生殖器の同時検出例で、両部位からの分離株はほとんどが同じクローンを示し、同一株による感染であると考えられた。また、CSW以外のパートナーからは咽頭感染が生じやすい傾向があり、咽頭において長期的に淋菌が定着し、無症候であることが検査や治療が遅れる要因の一つと考えられた。これらのことから、CSWに限らず一般女性においても咽頭を介した淋菌の感染経路を周知し、その危険性と耐性菌拡大防止のためにもコンドームの使用を徹底することを啓発していくことが重要であると考えられた。

以上の点から、本学位論文は基礎と臨床を結ぶ研究上で極めて新規性および独創性に富み、学位規程第2条に定める博士（看護学）の学位を授与することに値するものと判断した。また、申請者は看護学における研究活動を自立して行うことに必要な高度な技術および研究能力と豊かな学識を有すると認め、論文審査ならびに最終試験に合格と判定した。