

【研究報告】

## 川崎市において患者より分離された *Neisseria gonorrhoeae* (淋菌) の抗菌薬感受性

### Antimicrobial susceptibility profile of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Kawasaki City, Japan

井村 幸恵<sup>1)</sup>, 勝瀬 (金山) 明子<sup>1)</sup>, 小林 寅喆<sup>1)</sup>

Yukie IMURA<sup>1)</sup>, Akiko KATSUSE KANAYAMA<sup>1)</sup>, Intetsu KOBAYASHI<sup>1)</sup>

#### 要 旨

【目的】 *Neisseria gonorrhoeae* (淋菌) 感染症患者の生殖器および咽頭検体より分離された *N. gonorrhoeae* の各種抗菌薬に対する感受性を明らかにした。

【方法】 2013年～2014年に *N. gonorrhoeae* 感染症を疑い診療所に来院した男性および女性患者の試料から培養された *N. gonorrhoeae* の各種抗菌薬に対する感受性を測定した。*N. gonorrhoeae* 株は、男性尿道分泌物由来株:80株、女性頸管擦過物由来株:28株、男性咽頭ぬぐい液由来株:13株、および女性咽頭ぬぐい液由来株:16株とした。

【結果】 男性患者の生殖器由来株において、penicillin G (PCG)、tetracycline (TC)、および ciprofloxacin (CPFX) に対し、約半数もしくはそれ以上の株が耐性を示した。CLSIの判定基準における ceftriaxone (CTRX) に対する感受性のクライテリア ( $\leq 0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の上限値である  $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$  を示した低感受性株が6株検出された。女性患者の生殖器由来株に対する各種抗菌薬感受性は、男性患者由来株と同様な傾向を示したが、PCGのMIC rangeは男性患者由来株よりも狭く、耐性株の割合は男性患者由来株より低かった。

男女患者の咽頭由来株において、PCG、TCおよびCPFXに対しては生殖器由来株と同様に耐性株が認められた。CTRXに対して、女性咽頭由来株でMIC:  $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$  を示す株が1株認められた。男女由来株を比較すると、全体的に女性由来の株のほうがMICの値が高い傾向にあった。

【結論】 生殖器感染の検査と同時に咽頭感染を疑い適切に咽頭の検査を実施し、抗菌薬感受性結果に基づいた正しい抗菌薬を選択する必要がある。また、性行為様式による咽頭感染の可能性を周知し、感染予防教育を行うことが重要である。

キーワード: *Neisseria gonorrhoeae* (淋菌) 抗菌薬感受性 咽頭感染

<sup>1)</sup> 東邦大学看護学部 感染制御学

<sup>1)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Faculty of Nursing, Toho University

## I. 緒言

日本における *Neisseria gonorrhoeae* (淋菌) 感染症は、2000年代から減少が見られていたが、近年、鈍化している<sup>1)</sup>。また、抗菌薬耐性 *N. gonorrhoeae* が世界的に問題とされており、2014年に World Health Organization (WHO) は、*N. gonorrhoeae* 感染症治療の切り札とされている ceftriaxone (CTRX) などの第3世代セフェム系抗菌薬に対する耐性化について警告を発した。一般的に *N. gonorrhoeae* は泌尿生殖器に感染することが知られているが、咽頭への感染例も報告されている<sup>2)</sup>。咽頭感染例では明確な症状が認められないことが多いため、気がつかないまま咽頭に定着し、オーラルセックスを介し、感染が拡大することが懸念されている。咽頭には *Neisseria* 属菌が常在し、咽頭に定着した *N. gonorrhoeae* はこれらの常在菌から抗菌薬耐性遺伝子を獲得することから<sup>3)</sup>、生殖器に加えて咽頭における *N. gonorrhoeae* の抗菌薬に対する感受性の動向を把握することが必要である。

このような背景から、生殖器および咽頭より分離した *N. gonorrhoeae* の抗菌薬感受性について検討した。

## II. 対象と方法

### 1. 対象菌株

2013年3月～2014年1月に川崎市内の性感染症を専門とする泌尿器科の診療所を受診し、*N. gonorrhoeae* 感染症が疑われた男女患者生殖器検体および咽頭検体より分離された *N. gonorrhoeae* の菌株を対象とした。*N. gonorrhoeae* 株は、男性尿道分泌物由来株：80株、女性頸管擦過物由来株：28株、男性咽頭ぬぐい液由来株：13株、および女性咽頭ぬぐい液由来株：16株とした。

### 2. 抗菌薬感受性の測定

*N. gonorrhoeae* に対し、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M07-A9<sup>4)</sup> に準じた寒天平板希釈法にて各種抗菌薬の MIC (Minimum Inhibitory Concentration) を測定した。抗菌薬は、penicillin G (PCG)、CTRX、azithromycin (AZM)、

spectinomycin (SPCM)、tetracycline (TC)、および ciprofloxacin (CPFX) の6薬剤とした。なお、MIC は CLSI M100-S21<sup>5)</sup> に従い S (感性)、I (中間)、R (耐性) に分類した。

## III. 倫理的配慮

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て実施した (承認番号：24033)。問診時に研究協力者である医師より臨床微生物検査で分離された菌株の使用について口頭で説明し、インフォームドコンセントが得られた患者の菌株を対象とした。菌株からは患者名が特定されないよう診療所にて番号化した。

## IV. 結果

本研究では生殖器から分離された男性由来80株、女性由来28株、および咽頭から分離された男性由来13株、女性由来16株を対象とした。

男女患者の生殖器検体より分離された *N. gonorrhoeae* の各種抗菌薬に対する感受性を表1に示した。男性患者の生殖器由来株における PCG、TC、および CPFX に対し、47.5%、48.8%、78.8% の株が耐性を示した。日本性感染症学会のガイドラインにおいて *N. gonorrhoeae* 感染症の治療薬として推奨されている CTRX、SPCM の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は、それぞれ 0.03、0.12 μg/mL、および 32、32 μg/mL で、CLSI の判定基準では感受性であった。同判定基準における CTRX に対する感受性のクライテリア (≤ 0.25 μg/mL) の上限値である 0.25 μg/mL を示した低感受性株が6株検出された。AZM は CLSI に基準が示されていないため、田中らが報告した耐性株の基準 (≥ 1 μg/mL)<sup>6)</sup> を参考とした場合、9株が 1 μg/mL を示し、耐性株と判断された。

女性患者の生殖器由来株に対する各種抗菌薬感受性は、男性患者由来株と同様な傾向を示したが、PCG の MIC range は男性患者由来株よりも狭く、耐性株の割合は男性患者由来株より低かった。CTRX の MIC range は ≤ 0.001-0.12 μg/mL であり、0.25 μg/mL を示す株は認められなかった。AZM に対しては、1 μg/

表1. 男性および女性患者の生殖器から分離された*N. gonorrhoeae*の抗菌薬感受性 (n=108)

薬剤	男性 (n=80)					女性 (n=28)				
	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			感性 (%)	耐性 (%)	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			感性 (%)	耐性 (%)
	Range	50%	90%			Range	50%	90%		
PCG	0.015 – $\geq 128$	1	4	3.8	47.5	0.12 – 4	1	2	0	28.8
CTRX	$\leq 0.001$ – 0.25	0.03	0.12	100	—	$\leq 0.001$ – 0.12	0.015	0.12	100	—
AZM	0.008 – 1	0.25	1	—	—	0.015 – 4	0.25	0.5	—	—
SPCM	8 – 64	32	32	98.8	0	16 – 64	32	32	92.9	0
TC	0.06 – $> 64$	1	4	23.8	48.8	0.06 – 4	1	4	28.6	32.1
CPFX	0.004 – 64	8	16	21.3	78.8	0.004 – 32	8	16	21.4	78.6

PCG : penicillin G, CTRX : ceftriaxone, AZM : azithromycin, SPCM : spectinomycin, TC : tetracycline, CPFX : ciprofloxacin  
— : CLSIに基準なし

表2. 男性および女性の咽頭から分離された*N. gonorrhoeae*の抗菌薬感受性 (n=29)

薬剤	男性 (n=13)					女性 (n=16)				
	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			感性 (%)	耐性 (%)	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			感性 (%)	耐性 (%)
	Range	50%	90%			Range	50%	90%		
PCG	0.015 – 4	0.5	2	7.7	15.4	0.06 – 4	1	4	6.3	43.8
CTRX	0.004 – 0.12	0.015	0.12	100	—	0.004 – 0.25	0.03	0.12	100	—
AZM	0.008 – 1	0.25	0.5	—	—	0.06 – 2	0.25	1	—	—
SPCM	16 – 32	32	32	100	0	8 – 64	32	64	81.3	0
TC	0.12 – 2	1	2	30.8	15.4	0.12 – 4	1	2	31.3	50.0
CPFX	0.004 – 32	8	16	30.8	69.2	0.004 – 32	8	32	31.3	68.8

PCG : penicillin G, CTRX : ceftriaxone, AZM : azithromycin, SPCM : spectinomycin, TC : tetracycline, CPFX : ciprofloxacin  
— : CLSIに基準なし

mL および  $4\mu\text{g}/\text{mL}$  を示す株が各1株認められた。

男女患者の咽頭由来株の各種抗菌薬感受性を表2に示した。PCG、TC および CPFX に対しては生殖器由来株と同様に耐性株が認められた。CTRX に対して、女性咽頭由来株で MIC :  $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$  を示す株が1株認められた。AZM に対しては、男女由来ともに  $\geq 1\mu\text{g}/\text{mL}$  を示す株が認められた。また女性由来株における SPCM の MIC<sub>90</sub> が  $64\mu\text{g}/\text{mL}$  を示し、他のグループよりも低い感受性率を示した。男女由来株を比較すると、全体的に女性由来の株のほうが MIC の値が高い傾向にあった。

## V. 考察

近年、日本において *N. gonorrhoeae* の薬剤耐性化が問題視されている。主な治療薬の一つとして使用されてきた PCG に対する耐性株は 90% 前後の高い割合で確認され、TC や CPFX に対する耐性株や<sup>7), 8)</sup>、*N. gonorrhoeae* 感染症に有効とされていた第3世代経口セフェム系薬についても、耐性株が増加傾向を示し、その頻度は 30 ~ 50% 程度に達している<sup>9)</sup>。田中らが日本全国で行った調査における各種抗菌薬に対する感受性率は PCG : 6.5%、CTRX : 99.8%、SPCM : 100%、TC : 38.1%、CPFX : 19.6% であり<sup>6)</sup>、他の報告でも PCG、TC、CPFX に対しては感受性率が低いことが報告されている<sup>10), 11)</sup>。今回の男女生殖器より分

離した *N. gonorrhoeae* の抗菌薬に対する感受性率は、PCG : 1.9%、CTRX : 100%、SPCM : 95.9%、TC : 26.2%、CPFX : 21.4% とこれらの既報と同様な傾向を示した。

日本性感染症学会のガイドラインによる淋菌感染症の推奨治療薬である CTRX および SPCM には 90% 以上の割合で感受性を示したが、CTRX が 0.25  $\mu\text{g}$  /mL を示す低感受性株が男性の生殖器検体由来株に 6 株認められた。これらの株が検出された患者 6 例のうち、5 例は既報<sup>12)</sup> により commercial sex worker (CSW) と性交渉を行ったことが確認されているため、CSW において CTRX に低感受性株が拡散している危険性が考えられる。また感染経路はいずれもオーラルセックスを伴う性行為であったことから、従来から指摘されている咽頭における *N. gonorrhoeae* の耐性化が懸念される<sup>3)</sup>。このような低感受性株は耐性側へ移行する可能性も考えられることから、継続的に抗菌薬感受性について観察していく必要があると考える。

女性における咽頭由来株の抗菌薬に対する耐性率が高い傾向にあることが明らかとなった。これは、女性は男性と比較し咽頭における *N. gonorrhoeae* 陽性例が多いことが要因と考えられた<sup>12)</sup>。咽頭感染例では、無症候性であることが多く、治療が行われずに長期的に咽頭に定着し、常在菌である口腔 *Neisseria* 属と遺伝子の組換えにより容易に CTRX などの抗菌薬の耐性を獲得すると考えられている<sup>3)</sup>。今回女性の咽頭より CTRX に対する低感受性株が 1 株認められ、これに関連し、*N. gonorrhoeae* の咽頭感染に対する治療薬の第一選択薬である CTRX に対する耐性株の存在が報告され、治療への抵抗が危惧されている。CTRX の MIC 値が 2  $\mu\text{g}$  /mL を示す高度耐性咽頭由来株の症例が報告され<sup>13)</sup>、海外においては Tapsall らによって、オーラルセックスを介し感染したと考えられる咽頭感染の 2 症例は CTRX が無効であり、治療後 2 週間後でも陰性化しなかったことが報告されている<sup>14)</sup>。今回の研究においては CTRX の高度耐性株は分離されなかったものの、長期にわたり咽頭に定着した場合、CTRX に対して高度耐性化する危険性が十分に考えられる。

以上のことから、生殖器感染の検査と同時に咽頭感

染を疑い適切に咽頭の検査を実施し、抗菌薬感受性結果に基づいた正しい抗菌薬を選択する必要がある。また、男性および CSW を含めた女性全体に対し、性行為様式による咽頭感染の可能性を周知し、感染予防教育を行うことが重要である。

## 謝辞

調査にご協力いただいた診療所の皆様に深く感謝いたします。なお、本研究は、平成 25 年度東邦看護学会研究奨励金を受けて実施した。

本研究における利益相反は存在しない。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省：性感染症報告数 性感染症報告数の年次推移。  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html>, 2017.7.13.
- 2) 佐藤寛子, 柴田ひろ, 能登彩 他：地方都市におけるオーラルセックス経験者の *N. gonorrhoeae* および *C. trachomatis* の検出状況. 日本性感染症学会誌, 22 (1) : 99-107, 2011.
- 3) 大西真：薬剤耐性淋菌の出現とそのひろがり. 日本性感染症学会誌, 24 (1) : 35-43, 2013.
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically approved standard ninth edition. M07-A9. Wayne, PA ; 2012.
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; Twenty-first informational supplement. M100-S21. Suite, Wayne, PA ; 2011.
- 6) 田中正利, 霧島正浩, 雑賀威 他：日本全国から分離された淋菌の抗菌薬感受性に関する調査. 感染症学雑誌, 85 (4) : 360-365, 2011.
- 7) 志牟田健, 飛田取一, 伊東三喜雄 他：京都と大阪における 2010-2011 年に分離された淋菌株の性状解析. 日本性感染症学会誌, 23 (1) : 83-89, 2012.
- 8) 山元博貴, 雑賀威, 保科真二 他：淋菌感染症におけるセフトリアキソン (CTRX) 耐性の 1 例. 日本性感染症学会誌, 21 (1) : 98-102, 2010.
- 9) 性感染症 診断・治療ガイドライン 2011 : 日本性感染症学会誌, 22 (1) Supplement : 52-59, 2011.
- 10) 小六幹夫, 丹田均, 加藤修爾 他：当院における淋菌性尿道炎の臨床的検討および薬剤感受性. 泌尿器科紀要, 53 (5) : 293-296, 2007.
- 11) 高橋並子, 澤村正之, 菊地賢 他：多剤耐性淋菌に対するニトロフラントイン, ホスホマイシンを含む代替治療候補としての抗菌薬の感受性. 順天堂医学, 57 (4) : 365-369, 2011.
- 12) 井村幸恵, 金坂伊須萌, 金山明子 他：川崎市において分離され

た *Neisseria gonorrhoeae* の背景と感染経路に関する検討. 日本性感染症学会誌, 27 (1) : 103-109, 2016.

- 13) 山元博貴, 雑賀威, 保科真二 他: 淋菌感染症におけるセフトリアキソン (CTRX) 耐性の1例. 日本性感染症学会誌, 21 (1) : 98-102, 2010.
- 14) Tapsall J, Read P, Carmody C, et al : Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *Journal of Medical Microbiology*, 58 : 683-687, 2009.