

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	生殖器および咽頭より検出したNeisseria gonorrhoeae(淋病)の細菌学的および疫学的検討
別タイトル	Bacteriological and Epidemiological Study of Neisseria gonorrhoeae detected from Genital and Pharynx
作成者(著者)	井村, 幸恵
公開者	東邦大学
発行日	2014.09
掲載情報	東邦大学大学院看護学研究科 博士論文. 11.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 小林寅喆 / タイトル: 生殖器および咽頭より検出したNeisseria gonorrhoeae(淋菌)の細菌学的および疫学的検討 / 著者: 井村幸恵 /
著者版フラグ	ETD
報告番号	32661甲第757号
学位授与年月日	2014.09.25
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD85647735

2014 年度東邦大学大学院看護学研究科
看護学専攻博士論文

論文題目

生殖器および咽頭より検出した *Neisseria gonorrhoeae* (淋菌) の細菌学的および疫学的検討

Bacteriological and Epidemiological Study of *Neisseria gonorrhoeae* Detected from the Genital and Pharynx

学籍番号 ND11002

氏名 井村 幸恵

指導教員

主査：小林寅喆 教授 東邦大学看護学部 教授

副査：高木廣文 教授 東邦大学看護学部 教授

副査：近藤麻理 教授 東邦大学看護学部 教授

2014 年 9 月 9 日提出

目次

I. 序論	1
1. 目的	1
2. 背景	2
3. 研究の意義	11
II. 研究方法	13
1. 研究デザイン	13
2. 菌株の収集と共同研究施設	13
3. 対象となる菌株	13
4. 期間	13
5. 期待する対象の菌株数	13
6. 実験方法	13
① 淋菌感染が疑われる患者の生殖器および咽頭から分離した菌株	13
② 淋菌の輸送	14
③ 淋菌の培養同定	14
④ 菌株の保存	14
⑤ 薬剤感受性の測定	14
⑥ 遺伝子学的調査	15
⑦ 実験終了後の菌の処理方法	15
III. 倫理的配慮	16
IV. 結果	17
1. 男性および女性患者からの淋菌培養陽性頻度	17
2. 男性患者の淋菌陽性例における感染経路と背景	17
3. 女性患者の淋菌陽性例と背景	18
4. 男性および女性患者より分離された淋菌の抗菌薬感受性	19
1) 男性および女性の生殖器分離株の抗菌薬感受性	19
2) 男性および女性の咽頭分離株の抗菌薬感受性	20
5. 淋菌の遺伝子型と抗菌薬感受性	23
1) NG-MAST 法による解析	23
2) シークエンスタイプ別の抗菌薬感受性	23
6. 生殖器および咽頭同時検出例における患者背景と抗菌薬感受性および遺伝子学的関連	26
V. 考察	29

1. 男性および女性患者の淋菌陽性頻度	29
2. 分離された淋菌の抗菌薬感受性	30
3. 男性患者の感染経路と背景	32
1) 感染経路と背景	32
2) 陽性例と感染経路	33
3) 性行為様式と陽性例	35
4. 女性患者の淋菌陽性例とその背景	36
5. 分離された淋菌の遺伝学的解析	37
6. 看護への示唆	40
VI. 結論	41
謝辞	42
引用文献	43
資料	

I. 序論

1. 目的

淋菌感染症が疑われる患者の生殖器および咽頭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。

2. 背景

日本において淋菌感染症は性器クラミジア感染症(*C. trachomatis*)に次いで多い性感染症である。厚生労働省の過去 14 年間(平成 11 年～25 年)の性感染症報告数では、淋菌感染症の総数は年々減少しているが、女性の感染報告数は一定で推移している(www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html)。この要因として、後に詳しく記述する、性風俗産業従事者(Commercial Sex Worker: CSW)が関連していると推測される。女性の場合、*N. gonorrhoeae* が生殖器に感染した場合でも明確な症状が見られないことが多く、淋菌感染症の診断が困難である。また、*N. gonorrhoeae* は一般的に泌尿生殖器に感染すると知られているが、生殖器以外の咽頭や眼瞼結膜の感染例も報告されている。性行為の若年齢化や性教育の乏しさ、もしくは正しい知識がないことが、生殖器以外、特に咽頭からの感染を助長していると考えられる。さらに、咽頭における *N. gonorrhoeae* の感染は症状が認められないことが多いため、気づかないまま咽頭に *N. gonorrhoeae* が定着し、オーラルセックスを行うことで感染が拡大することが懸念されている。そのまま咽頭に定着した *N. gonorrhoeae* が抗菌薬に耐性化することも問題視されている。

これまでの研究結果より、藤原らの調査から、対象例が主に一般女性 127 名における *N. gonorrhoeae* 陽性率は、子宮頸管で 5.5% (7 名)、咽頭で 2.4% (3 名)であった(藤原他、2008)。Takahashi らの報告によると、クリニックを受診した尿道炎が疑われる異性愛者の男性 79 名のうち 41 名(51.9%)の尿検体から *N. gonorrhoeae* 陽性が判明し、その陽性者のうち 13 名(31.7%)が咽頭からも陽性が判明したと報告された(Takahashi et al、2008)。

余田らは、男性 253 名、女性 235 名の性感染症クリニックを受診し検査を希望した患者の検査結果より、男性の *N. gonorrhoeae* 陽性率は咽頭 17 名(7%)、生殖器 49 名(19%)、女性の陽性率は咽頭 25 名(11%)、生殖器 13 名(5%)と報告している(余田他、2010)。また、佐藤らは、秋田県でのクリニックを受診した男女 125 名(男性 116 名、女性 9 名)を対象とした尿検体と咽頭からの *N. gonorrhoeae* 陽性率は、尿検

体が 33 名 (26.4%)、咽頭が 14 名 (11.2%) と報告している (佐藤、2010)。さらに最近では、Wada らが、尿道炎の様な症状がある異性愛者の男性 42 名を対象に調査し、20 名 (47.6%) が *N. gonorrhoeae* 陽性でそのうち尿道だけの感染は 15 名 (35.7%)、咽頭のみ感染は見られなかったが、尿道と咽頭両方の感染は 5 名 (11.9%) と報告し (Wada 他、2012)、これらから、*N. gonorrhoeae* による咽頭感染はまれではないことがわかる。

N. gonorrhoeae の咽頭感染例は 1970 年代より欧米においても研究報告がされ、同時に抗菌薬耐性菌も問題視されてきた。わが国では 1988 年に小島らが報告した症例では、いずれもパートナーの男性が淋菌性の尿道炎症状がある 3 例の女性の咽頭より *N. gonorrhoeae* が検出されたが、そのうち 2 例は咽頭に症状はなかった。いずれもスペクチノマイシン (SPCM) が投与されたが効果はみられず、再度咽頭より *N. gonorrhoeae* が検出されている (小島他、1988)。咽頭や口腔の上気道には多数の常在菌が生息し、中には *N. gonorrhoeae* と同じ *Neisseria* 属である髄膜炎菌 *N. meningitidis* の存在も知られている。*N. meningitidis* による尿道炎を発症した症例も報告されており、CSW との性行為によって生殖器や咽頭に感染し、起炎菌が *N. meningitidis* であると同定された (林他、2006)。このように *N. meningitidis* も *N. gonorrhoeae* と同様な症状を呈し、性感染症の起炎菌として注視されている。*N. meningitidis* について泌尿生殖器由来の菌株の薬剤感受性を調査した研究では、2000 年から 2007 年に男女の生殖器より採取された *N. meningitidis* においてペニシリン系抗菌薬、フロロキノロン系抗菌薬、テトラサイクリン (TC) に対し、感受性が低下していた (金山、2009)。これらの菌株が咽頭に存在し、さらに *N. gonorrhoeae* が感染した場合、抗菌薬耐性の *N. meningitidis* の遺伝子と *N. gonorrhoeae* の遺伝子の組み換えが起こり *N. gonorrhoeae* が抗菌薬に耐性化する可能性が考えられる。

日本における *N. gonorrhoeae* の薬剤耐性の変遷は、1970 年代にそれまで抗菌薬として使用されてきたペニシリン (PCG) に耐性を示す *N. gonorrhoeae* が多かった。これらの多くは PCG を分解するペニシリナーゼを産生する *N. gonorrhoeae* (ペニシリナーゼ産生淋菌：PPNG) であったが、近年、減少傾向にあり、現在は数%以下である。逆に増加傾向であるのが、染色体性ペニシリン耐性淋菌 (CMRNG) である (清田他、2009)。他方、同時感染として *N. gonorrhoeae* 以外の *C. trachomatis* が性感染症の原因となる尿道炎が流行し、当該菌による感染が明らかとなり、当該菌に有効な TC が尿道炎の治療に効果があると考えられ一時多用された (作間、2010)。前田らが行った 1988 年から 1994 年の尿道炎患者の割合の調査結果からは、448 株中淋菌性尿道炎かつ *C. trachomatis* が検出された例は 9% (41 株) であった (前田他、1996)。

しかし現在では *N. gonorrhoeae* の TC に対しては耐性率が高いためほとんど使用されていない。また、PPNG とクラミジア性尿道炎の両者に有効な薬剤がフルオロキノロン系抗菌薬であったことから、治療薬として第一選択薬となった（清田他、2009）。しかし、1990 年代になると、フルオロキノロン耐性 *N. gonorrhoeae* が出現し、現在その耐性株は 80%を超えている（各務他、2005；小六他、2007）。

2000 年代にキノロン系抗菌薬耐性 *N. gonorrhoeae* に対し、経口セフェム系抗菌薬が有効であることから第一選択薬となったが、現在多く用いられている第 3 世代経口セフェム系薬に対し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（日本性感染症ガイドライン、2011）。したがって、日本性感染症学会ガイドライン（2011）で推奨される淋菌感染症の治療薬としては、注射用第 3 世代セフェム系抗菌薬のセフトリアキソン（CTRX）、セフォジジム（CDZM）、およびアミノグリコシド系薬のスペクチノマイシン（SPCM）の 3 剤のみである。

日本での先行研究から *N. gonorrhoeae* の薬剤耐性に関する報告と耐性メカニズムについて、村上らは都内におけるある大学病院において 1994 年から 1998 年までの PPNG は 1994 年から 1997 年まで 1 株ずつ検出され、1998 年には全く検出されず、調査期間全体で 4.1%（4 株）と報告している（村上他、2001）。小六らが札幌市で行った *N. gonorrhoeae* の薬剤感受性の調査で高い耐性率を示した薬剤は、PCG（56.9%）、およびキノロン系抗菌薬のシプロフロキサシン（CPFX）（84.4%）、レボフロキサシン（LVFX）（84.4%）、ガチフロキサシン（GFLX）（84.4%）であった（小六他、2007）。この耐性株は β -ラクタマーゼ産生株が 7.8%と低い割合であったことから、PCG 耐性株は PPNG ではなく CMRNG と考えられた。前山らは 2002 年~2007 年の 6 年間の PPNG の分離頻度を調べた結果、1471 株中 27 株（1.8%）と極めて低い値であったと報告している（前山他、2009）。高橋らの 2006 年~2007 年の調査では PPNG の割合は 3.9%（180 株中 7 株）であった（高橋他、2011）。これらの先行研究結果より、PPNG の割合は低い頻度であることが明らかとなった。PPNG 以外の PCG に対して耐性を示す *N. gonorrhoeae* として CMRNG は PCG のターゲットであるペニシリン結合蛋白(PBP)2 が染色体性に変異し、PCG の PBP への結合親和性が低下している。その変異は *penA* によるものと考えられている。その CMRNG の分離頻度を調査した Ito らの報告では、1999 年~2000 年が 2.2%、2001 年 59.3%、2002 年 73.3%で（Ito、2004）、Takahashi らは、男性の尿道からの *N. gonorrhoeae* における CMRNG は 51.9%（51 株中 27 株）分離したと報告し、明らかに増加している（Takahashi et al、2012）。

福岡市で 2004 年まで経年的に薬剤耐性 *N. gonorrhoeae* の分離状況を調査した研究によると、キノロン耐性淋菌とテトラサイクリン耐性淋菌が経年的に増加傾向を示し、

キノロン耐性は 1993 年から上昇し、テトラサイクリン耐性は 1999 年から増加した(古屋他、2007)。しかし、前述で述べた村上らが行った調査ではテトラサイクリン系薬のミノマイシン耐性株は検出されなかったという報告があり、古屋らが行った調査結果と比較して、地域によって菌株の薬剤耐性の割合が異なることがわかる。高橋らの研究結果では、2006 年～2007 年に男女の尿道炎患者から分離された 180 株のうち、テトラサイクリン耐性を示した割合は 59.4%(107 株)、シプロフロキサシン耐性 75.0%(135 株)、ガチフロキサシン (GFLX) 68.9% (124 株) であり (高橋他、2011)、テトラサイクリン、キノロン耐性株は高い割合で存在する。

キノロン耐性は、主にニューキノロン系薬の標的酵素である DNA gyrase subunit A (*gyrA*) 遺伝子および topoisomerase IV の *parC*-encoded subunit (*parC*) 遺伝子における突然変異でアミノ酸変化が関係し、それ以外に薬剤の膜透過性の低下および排出亢進が考えられている。これらの耐性機構と薬剤感受性を検討した田中らの研究では、ニューキノロン系薬の *gyrA* 遺伝子のみならずアミノ酸変異が生じた株の MIC₉₀ は野生型に対して 8～64 倍高い値を示した。そして *gyrA* と *parC* 両方にアミノ酸変化のある株に対する MIC₉₀ は野生型に対して 64～1024 倍高かったことを述べている(田中、1999)。同様にニューキノロン系薬の耐性変異株が認められた研究では、*N. gonorrhoeae* 12 株中 7 株の CFX の MIC₉₀ が 1 μg/ml 以上であり、それらすべてが *gyrA* と *parC* 両方にアミノ酸変異が認められたことを報告している(小野寺他、2008)。

一方、日本性感染症学会の診断・治療ガイドラインで推奨されている CTRX に対しても耐性株が存在することが明らかとなっている。山元らは *N. gonorrhoeae* 40 株(咽頭 33 株、子宮頸管 7 株) の CTRX に対する感受性を調べた結果、2005 年と 2009 年を比較して、2005 年の MIC₉₀ が 0.06 μg/mL、2009 年が 0.12 μg/mL で MIC が有意に上昇し耐性化していることを報告している(山元他、2010)。さらに山元らはその中の 1 例で、咽頭より検出した菌株が CTRX に耐性を示したことを報告した。ガイドラインでは、淋菌性咽頭感染の治療薬として CTRX と CDZM の 2 種類のみを推奨しているが、これらの薬剤にも無効な耐性株が出現しているため、今後も咽頭由来の株を含め薬剤感受性を注視していく必要がある。このような薬剤耐性の問題から、WHO は 2014 年に深刻な状況であると報告書を発表した。第 3 世代セファロsporin系薬の治療が効かなかったという報告が、オーストリア、オーストラリア、カナダ、英国、フランス、日本、ノルウェー、南アフリカ、スウェーデンなどからあり、毎日世界各国で 100 万人を超える人が淋菌感染症に罹患していると発表した。WHO は医療従事者と患者に抗菌薬の処方や服用について忠告をしている。

CTRX を代表とする注射用セフェム系薬に耐性を示す *N. gonorrhoeae* のメカニズム

は、染色体の PBP 遺伝子の一部に他のセフェムに耐性を示す *Neisseria* 属の細菌との遺伝子の組換えが起こり、キメラ状態となり、同一菌体の染色体遺伝子に異なった菌種の遺伝子情報が入り混じっている。これに関連して、小野寺は第 3 世代の経口セフェム薬であるセフィキシム (CFIX) 低感受性株を解析し、2009 年に男性の尿道から分離された CFIX 低感受性 10 株の *penA* はすべての株でモザイク様変異が認められたと報告している (小野寺他、2011)。

石井らの研究からは、2009 年 3 月から 2010 年 12 月に男性淋菌性尿道炎患者の咽頭と尿道より分離された *N. gonorrhoeae* を調査し、咽頭と尿道の両方から検出された菌株にアジスロマイシンに耐性を示す菌株を報告している (石井他、2011)。アジスロマイシン (AZM) はまだガイドラインで推奨はされていないが、2009 年に淋菌性尿道炎の治療薬として保険適応を取得した薬剤である。今後使用頻度が高くなる可能性がある薬剤であるが、すでに耐性株が存在していることが明らかとなった。

海外からも日本における、PCG、TC、フロロキノロン、経口セファロスポリンに対する菌株の耐性割合が高くなっていると指摘されている (Monfort et al、2009)。

これまで日本の *N. gonorrhoeae* について述べたが、諸外国においても抗菌薬耐性株の報告は多い。2001 年から 2008 年の間に Manavi らがイギリスで調査した、男女 128 名の咽頭感染による *N. gonorrhoeae* の各種薬剤耐性率は、PCG 13% (17 名)、CPFX 5% (7 名)、TC 2% (3 名) で、AZM、SPCM、CTRX には耐性株は認められなかった (Manavi et al、2009)。Starnino らの報告では、分離した *N. gonorrhoeae* 326 株に対する MIC を測定すると CPFX の耐性率は 34.2%、ペニシリン耐性率は 25.5%、TC は 19.1% であり、CTRX と SPCM には耐性株が認められなかった (Starnino et al、2008)。ブラジルで Uehara らの報告では、2006 年から 2010 年で 16.5% (152 株中 25 株) がキノロン系薬の CPFX 耐性淋菌で、そのうち 32% (25 株中 8 株) が CMRNG、12% が PPNG (25 株中 3 株) であった (Uehara et al、2011)。2011 年にパキスタンで Jabeen らが報告した研究から、1992 年から 2006 年と 2007 年から 2009 年の 2 つの期間で、男女の生殖器、上気道より分離した *N. gonorrhoeae* はキノロン系薬のオフロキサシン (OFLX) と PCG、TC に対し耐性が進行していることが明らかになった (Jabeen et al、2011)。また、Mehta らにより報告されたケニヤでの調査では、男性の尿道より採取した *N. gonorrhoeae* を培養し、抗菌薬の感受性を測定し 2002 年から 2006 年、2007 年から 2009 年の比較について、PCG は 2002 年ですでに MIC₅₀ が 8.0 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ が 128 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示し (PCG MIC \geq 2 $\mu\text{g/ml}$)、CPFX は 2007 年以降耐性を示し、前者の MIC₉₀ が 0.004 $\mu\text{g/ml}$ 、後者が 4.0 $\mu\text{g/ml}$ (CPFX MIC \geq 1 $\mu\text{g/ml}$) で、CFIX、AZM、エリスロマイシン (EM)、CTRX は耐性を示してはいないが、

低感受性を示した (Mehta et al, 2011)。TC は前者の MIC₉₀ が 64 µg/ml で 2002 年からすでに耐性を示していたが、後者は MIC₉₀ が 32 µg/ml と大きな変化がなく耐性を示した。SPCM はいずれの期間においても耐性は認められていない (Mehta et al, 2011)。中国における調査において 1999 年～2006 年では、PPNG が 8.0% から 44.4% に増え、TC 耐性株は 1.8% から 32.8% まで、CPFX 耐性株は 83.9% から 98.99% まで増加していると報告されている (Su et al, 2007)。この Su らの報告より、中国の PPNG は日本より割合が高く、TC、CPFX は日本と同様耐性株が増加していることがわかる。ヨーロッパ全土に渡る調査においても、CPFX に対する耐性株の割合は高く、2006 年 42%、2007 年 52%、2008 年 51% に認められた (Cole et al, 2012)。しかし、このヨーロッパにおける CPFX の耐性率は日本と比べるとまだ低い半数以上に耐性株が認められている。

オーストラリアの Tapsall らからの報告によると、同性愛者の男性の *N. gonorrhoeae* 感染症患者に CTRX と AZM を用いて治療を行った結果、生殖器の *N. gonorrhoeae* は消失したが、咽頭における *N. gonorrhoeae* は陰性化しなかった。また、夫婦とも *N. gonorrhoeae* に感染した症例では、CTRX を使用し治療を行ったが、夫の生殖器と咽頭および、妻の生殖器のみ陰性となったが、咽頭は陰性化しなかった (Tapsall et al, 2009)。このように、咽頭感染においては、各種抗菌薬の感染巣への薬剤移行濃度が不十分であるため、治療が難しいことがある。

このような *N. gonorrhoeae* 感染症の薬剤耐性は世界でも問題視されており、新たに使う薬剤に対し耐性化すると考えられ、使用薬剤も限られてきている。これまで述べたように、過去より *N. gonorrhoeae* の治療に各種抗菌薬が用いられてきたが、今後も薬剤に対して耐性化が進行する可能性が考えられる。耐性化の要因として、抗菌薬の不適切な使用や、服薬コンプライアンスの不遵守などが考えられる。また、性の多様化により咽頭感染が増加し、咽頭における他菌種との間で遺伝子の組み換えが起こりやすい環境によって、容易に耐性菌が選択され除菌することが困難な状況となっている。

1956 年に売春防止法が制定され、性風俗産業として経膈的な性行為が禁止された。そのため、法律による規定のない口や手を使った様々なスタイルの性風俗産業が現れた。しかし性風俗以外でも性行為でのオーラルセックスが一般的に行われ、2004 年の調査では一般の女性が性行為時にオーラルセックスを 50% 以上の割合で行うと答えたのは、10 代では 88.0% (50 名中 44 名)、20 代では 80.8% (125 名中 101 名)、30 代以上では 51.9% (54 名中 28 名) という報告が明らかにされ、いずれも 50% 以上と高い割合であった (三嶋他, 2006)。この報告より、若年化による性行為の実態も見られ

るが、いずれの年齢層でもオーラルセックスを1つの性様式として行っていることがわかる。2011年に小野寺らが行った有効回答数が8700人得られた大規模なインターネット調査では、全国の15歳～69歳を対象とし、この1年間のオーラルセックスの経験の回答では、「している(毎回している+ときどきしている)」が49.5%(男性54.4%、女性42.7%)、「していない(ほとんどしていない+していない)」は50.5%(男性45.6%、女性57.3%)であった(北村、2012)。

小六らの研究報告によると、淋菌性尿道炎の患者51名のアンケートを行った結果、オーラルセックスのみを行うのが16名(32.7%)、オーラルセックスと経膣的な性行為を行うのが24名(49.0%)、そのオーラルセックス時にコンドームの使用した症例はなかった(小六他、2007)。前述の小野寺らの報告では、オーラルセックス時コンドームの使用に関する質問の回答は、「全く使わない」が82.8%(男性79.4%、女性87.9%)であった。高い割合でオーラルセックスを行うことが明らかであり、その際にコンドームを使う割合が低いのが現状であると考えられる。

海外では、Morらが行ったクリニックに受診した男性への調査結果では、異性愛者の男性において、オーラルセックスをした経験がある割合が85.5%(3755名中3174名)であり高い割合で行っていることがわかる(Mor、2012)。カナダでのMalacadが実施したアンケート調査で、18歳から25歳の女性181名からは、74.0%(134名)が今までにオーラルセックスをした経験あり、初めてオーラルセックスを経験した年齢は、平均で16.6歳(13～21歳)と報告されている(Malacad et al、2010)。またこの研究で、平均年齢の16歳より前にオーラルセックスを経験しているとの答えは27%で、経膣による性行為より高い割合であった。このように性様式の変化により、性感染、主に生殖器感染の原因菌である*N. gonorrhoeae*が生殖器からだけでなく咽頭にも定着・感染するものと考えられている(伊与田他、2003)。

オーラルセックスと咽頭感染の割合を関連付けて報告している研究を次に示す。Marcusは、3ヶ月間女性からオーラルセックスを受けた男性で、尿道性の*C. trachomatis*と*N. gonorrhoeae*に感染した割合は3.5%と3.1%であったと報告している(Marcus、2011)。早川らの調査によると、男性尿道炎患者414名を対象とし、感染経路が特定可能であった241名中、オーラルセックスに伴う咽頭からの感染が199名(82.6%)と多くを占め、膣からの感染は42名(17.4%)、原因菌では*N. gonorrhoeae*が414名中253名(61.1%)であり、多いと報告している(早川他、2002)。秋田県でのオーラルセックス経験者の調査では(対象者数125名)、オーラルセックスを患者とパートナーの両者が共に行ったA群の尿検体の*N. gonorrhoeae*陽性率は15%、咽頭陽性率は10.3%、パートナーのみがオーラルセックスを行ったB群の尿検体の*N.*

gonorrhoeae 陽性率は 11.1%、咽頭陽性率は 11.1%であった（佐藤他、2010）。さらにこれらのうち、パートナーがオーラルセックスを行った後に 5 名は kiss をしたという回答があった。よって、A 群と B 群の咽頭陽性率に大きな差がない理由として、オーラルセックス後に kiss による感染経路の可能性が考えられるが、回答母数が少ないため今後の研究課題として挙げられる。日本と海外の報告から明らかであるように、一般的に、性行為時にオーラルセックスを行う割合が高く、同時に咽頭における *N. gonorrhoeae* の陽性率から感染する機会が増えていることもわかる。

Peters らの研究結果より、咽頭の *N. gonorrhoeae* 感染陽性者で 93%（30 名中 28 名）の例において症状の訴えがなかったと報告している（Peters et al、2011）。咽頭における淋菌感染症は症状がないことが多く、この Peters らの報告から、*N. gonorrhoeae* を保菌した状態で他の人に伝播させる可能性を示唆している。自分自身が感染した機会の認識がないと感染を防ぐこともできず、また治療する機会も失ってしまう。このような背景により感染を繰り返し、感染を拡大させていくことが考えられる。

冒頭で述べているように、売春防止法により様々な性風俗店の普及やオーラルセックス等の性行為様式の変化が性感染症を広げる原因のひとつとして考えられており、性風俗産業従事者（Commercial Sex Worker: CSW）もその原因のひとつになる可能性がある。早川らは *N. gonorrhoeae* など性感染症の起因菌の感染源を調査し、オーラルセックスをサービスの主体とする CSW が感染源であったのは 69.6%（414 名中 288 名）で、妻・ガールフレンド・知人等の非 CSW が感染源であったのは 30.4%（126 名）であったと報告している（早川他、2002）。オーラルセックスを主としたファッションヘルス嬢および経膣による性行為を主としたソープランド嬢の 1 日の接客数は、それぞれ 8 名および 4.3 名であり、それらの *N. gonorrhoeae* の陽性率は、ファッションヘルス嬢（439 名）の頸管が 0.16%（総検査回数 1284 回中 2 回）、咽頭が 13.8%（1279 回中 176 回）、ソープランド嬢（139 名）は頸管 1.5%（総検査回数 341 回中 5 回）、咽頭 5.1%（39 回中 2 回）と、前者が明らかに高い割合であった（保科、2004）。保科らはコンドームの使用率についても調査し、ファッションヘルス嬢の使用率は 0%、ソープランド嬢の使用率は 92%と報告している。また余田らによるソープランド嬢 156 名の淋菌陽性率を調査した結果では、咽頭のみが 13%（20 名）、咽頭と生殖器両方は 3%（5 名）、生殖器のみは 3%（5 名）であった。有意差は認められていないが生殖器より咽頭の感染率が高い割合を示している（余田他、2011）。よって、ソープランドではオーラルセックスと経膣によるセックス両方行うが、ソープランド嬢は咽頭の感染率のほうが頸管より高いことが保科や余田の結果より明らかである。また、保科の報

告より、コンドーム使用率が 92%であっても、どのタイミングでコンドームを使用しているのかが明確にされていない。コンドームの使用率が明らかにされていても、適切に使用していなければ感染を防ぐことができない。

石井らの男性淋菌性尿道炎患者 56 名を対象とし、感染源を調査した例では、64.3% (36 名) が CSW であり、そのほかの相手は恋人や妻などで CSW 以外であったと報告している (石井他、2011)。他の海外における研究で、301 名の CSW の咽頭における *N. gonorrhoeae* の陽性率は 9% (27 名) で尿の陽性率は 3% (9 名) であった (Dan et al、2006)。本報告の対象者の一日の平均接客数は 7 名であった。保科によるソープランド嬢の結果より Dan らの咽頭感染の陽性率が少し高いのは、オーラルセックスのときにコンドームをつけると答えた CSW が 60%であったことから、Dan らの調査結果のほうがコンドームの使用率が低いことが関係していると考えられる。

これまで述べたように、*N. gonorrhoeae* の咽頭感染は、オーラルセックスによって惹起されると示唆され、オーラルセックスを主なサービスとする CSW の咽頭は、*N. gonorrhoeae* など様々な性感染症の感染経路の 1 つとして考えられる。オーラルセックスを行う場合、コンドームをつける割合は明らかに経膣によるセックスより低いと考えられる。したがって、CSW のような 1 日に不特定多数にオーラルセックスを行うことは、高い感染リスクとなる。さらにこのような高い感染リスクを持つ CSW とオーラルセックスをする男性は、CSW が感染源にもなりうることを認識し、行為としてオーラルセックスが感染経路となることを知る必要がある。

本研究では、このような咽頭と生殖器の両方の感染が疑われる患者からの *N. gonorrhoeae* に対して、咽頭と生殖器の両方に感染している *N. gonorrhoeae* が同一菌株であるのかを明らかにしていく。さらに、その地域での感染経路や流行している菌株の遺伝子型を明らかにしていく。これまでも淋菌の遺伝子解析を行っている研究方法が多く報告されている。

今までの研究は *N. gonorrhoeae* の遺伝子を用いたタイピングの方法は主にパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法が用いられてきた。表現型を用いた方法では、栄養要求性試験、抗菌薬感受性パターン、菌体表面抗原に対する血清学的反応性の違いなどによるものであった。しかし、これらは識別能力に限界があり、型別不能株が存在する。また、多施設間での成績の比較が行いにくいいため、全国または国際的な菌株の分布を確認することはできなかった。近年、*N. gonorrhoeae* 株の分離において識別力を改良した分子タイピング法が開発され、*N. gonorrhoeae* multiantigen sequence typing (NG-MAST) 法が応用されている。これは *N. gonorrhoeae* の 2 つの遺伝子 (*por* および *tbpB*) の結合配列に基づいた単純な数値的配列タイプを生み出すので、

現在最も識別能の高い方法の一つである。さらに、国際的にアクセス可能なウェブデータベース (<http://www.ng-mast.net>) で、世界における菌株の比較が可能である。したがって本研究では本法を使用し、*N. gonorrhoeae* の遺伝子型 (sequence type; ST) を調べ、その地域の流行株および日本と海外に分布する多剤耐性株との関連についてを明らかにする。

日本における先行研究では、田中らがこの手法を使った研究を行い、福岡県で分離した 239 株から 67 種類の遺伝子型を同定した。そのうち最も多かったのは ST2958 (20.5%) であり、次いで ST4018 (7.5%)、ST1407 (6.7%) が多く、ST2958 と ST1407 は抗菌薬感受性パターンが類似していた (Tanaka et al, 2011)。この ST2958 は CPFIX の耐性率が 98%、CFIX の耐性率が 85.7% と高率であった。Palmer らの研究では、56 株中 34 株が ST338 の遺伝子タイプで最も多く、その ST338 の 34 株中相手が 2 人以上いる人は 18 株、さらに男性で性行為の相手が男性 (Men who have sex with men ; MSM) は 21 株であった (Palmer et al, 2006)。また、その ST338 は CPFIX 耐性の *N. gonorrhoeae* であり、34 株のうち 33 株が同時に TC 耐性株でもあると報告された。南アフリカにおいて 2003 年の調査で 139 株では、71% が TC 耐性で、22% が CPFIX 耐性であった (Moodley et al, 2006)。遺伝子型は ST217 が 20 株と最も多く、それらはすべて CPFIX 耐性であった。2003 年から 2005 年に Starnino らがイタリアで 397 名 (男性 364 名、女性 33 名) を対象とした研究で、遺伝子型は ST661 (33.5%) が最も多くみられ、それは PCG と CPFIX、TC に耐性を示すことが判明した (Starnino et al, 2008)。さらに、フランスで初めて NG-MAST を使って行った研究では、MSM と異性愛者の 2 つのグループに分けて調査しており、最も多かった配列型は ST225 (16/93) であった (Monfort, 2009)。ST225 の MSM は 2 人で異性愛者は 14 人であった。同時に抗菌薬感受性も調査した結果から、ST225 の 87.5% が、TC、CPFIX に耐性で CTRX には低感受性を示したタイプであった。それぞれの国によって流行の遺伝子株が異なり、遺伝子型によっても耐性を示す薬剤が異なることが言える。Fernando らは遺伝子型と患者背景について報告し、370 株中 176 株が感染の機会が受診したクリニック付近の地域であり、遺伝子型で最も多いのは ST40 で 100% の割合で MSM もしくは両性愛者の遺伝子型であった (Fernando et al, 2012)。このように患者背景および遺伝子型によりどの地域で流行している遺伝子株であるのかを明らかにすることができる。

今回の研究では、特に感染拡大の原因となっている CSW が多く来院してくる診療所において、男女の生殖器に加えて、咽頭からも分離された *N. gonorrhoeae* の薬剤感受性、遺伝子型を解析することにより、*N. gonorrhoeae* の性質、遺伝的背景を明らかに

する。またこのことから、流行菌株と耐性分布との関連性により、これらの背景から感染様式についても明らかにしたいと考える。

3. 研究の意義

これまでの背景より、性感染症のなかでも多くみられる淋菌感染症は、2003年頃より全体の感染者数が減少しているが、女性の感染者数は一定の割合で推移しており、近年では男性も減少傾向は鈍化している。従来生殖器の感染症として知られていたが、近年では性の多様化や性風俗産業の増加などによって、咽頭から *N. gonorrhoeae* が検出されたという報告が増えている。このようなケースでは、男女ともに咽頭に *N. gonorrhoeae* が感染していても、症状が出ないことが多いため、診療を受ける機会が少なくなる。そのため保菌状態のままオーラルセックスをすることにより、感染が拡大すると考えられている。

日本での淋菌感染症の問題点として、抗菌薬の耐性菌が多いことが明らかとなっている。ペニシリンを始め、作用が強い抗菌薬に対し耐性を示している報告があり、その始まりは1970年代から報告されている。耐性株が高い割合で示しているペニシリンやテトラサイクリン、キノロン系薬剤はほとんど効果が期待出来なくなっている。その後新しく開発された抗菌薬に対しても *N. gonorrhoeae* は速やかに耐性菌を獲得し、現在はガイドラインによって治療に第3セフェム系抗菌薬を推奨しているが、その一部にも耐性を示すことが報告されている。WHOが世界各国から薬剤耐性の淋菌の報告を受け、このような第3世代薬剤耐性の淋菌が世界で拡大していると勧告している。今までの研究報告からは、性風俗などによるオーラルセックスから *N. gonorrhoeae* が咽頭から性器、性器から咽頭への感染が示唆されており、咽頭感染に対して治療がしにくいものと考えられ、生殖器、咽頭共に耐性を示す *N. gonorrhoeae* の存在が明らかになっている。咽頭感染で無症候状態のまま保菌し、風邪や他の病気の際に薬を服用することにより、保菌した *N. gonorrhoeae* がそれらの抗菌薬に耐性化することも考えられる。さらに、咽頭に感染した *N. gonorrhoeae* が他の *Neisseria* 属などと遺伝子の組み換えが生じることにより耐性化し、それが生殖器へと伝播している可能性も考えられている。

これらの菌株の識別方法では、今まで淋菌の遺伝子解析を PFGE 法など様々な方法で行っていたが、近年新しく用いられている NG-MAST 法で遺伝子型を調べることで、どの型の *N. gonorrhoeae* が感染の拡大をしているのかを特定することができ、抗菌薬耐性を調べることによって、遺伝子タイプと薬剤耐性との関連が明らかとなる。また、地域による流行株や耐性菌分布がわかり、それによって、適切な治療が行われ、抗菌

薬の適正使用により感染の蔓延防止につながる。さらに、感染源と性様式を同時に調べるとことにより、感染様式による感染経路を明らかにし、その地域での特徴がわかる。感染様式は今までの研究報告からも推測されているが、遺伝子の特徴からより明確にできれば、今後の保健指導の場面で、根拠に基づいた感染予防対策など具体的な指導ができ、同じく性教育の場面でも活用できることも考えられる。

今回、淋菌を性器のみでなく咽頭からも採取し、菌の性質、さらには抗菌薬耐性の有無を遺伝子学的解析から明らかにすることは重要である。国内において、今回目的とする、男女の生殖器および咽頭から *N. gonorrhoeae* を分離、解析し、さらに薬剤の感受性と菌株の感染背景を調査し、遺伝子学的背景から耐性菌の分布や感染様式の分布を明らかにした研究はまだ少ない。患者背景、感染要因となりうる性風俗店などから生殖器に限らず、咽頭における感染についても精査することで、その地域で流行している遺伝子型を特定することができ、薬剤感受性を調べることにより性感染症における抗菌薬の適正使用と感染防止につながる。また、看護師・保健師の視点から、地域で流行している淋菌の特徴を理解し、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拡大防止に役立つことと考えられる。

II. 研究方法

1. 研究デザイン

実験的研究、後ろ向き研究

2. 菌株の収集と共同研究施設

川崎市内にある、皮膚科、泌尿器科、性病科、肛門科、婦人科を行っている A 診療所。周辺には性風俗店が並ぶ場所に位置している。

共同研究を実施している A 診療所に、2012 年 4 月より通い、来院する患者の特徴や診察内容、治療内容などを学ばせてもらい、医師及びスタッフとの関係性を築いた。医師により淋菌感染症の可能性があると診断し、検査をした際に、培地より発育した菌を提供していただき使用した。同一患者からの分離株に対しては、初回の菌株を対象とした。

3. 対象となる菌株

医師が日常の問診時に聞く内容をスタッフが記録し、それを暗号化した。また、本研究で付け加えた問診内容も医師が確認を行った。

必要項目

- ・ 年齢および性別（カルテ参照）
- ・ 性行為の種類（オーラルセックスの有無）
- ・ パートナーの有無
- ・ 婚姻の有無
- ・ 性行為の相手の職業
- ・ 性行為の相手の性別

以上は通常の診察時に医師が問診している内容であり、スタッフがカルテに記載している内容を記録した。以下の下線部の項目について追記を行うこととした。

- ・ 性感染症の既往歴（淋菌感染症にかかった回数）
- ・ コンドームの使用の有無

4. 期間

倫理審査委員会承認後の 2013 年 3 月～2014 年 1 月

5. 対象の菌株数

137 株

6. 実験方法

1) 淋菌感染が疑われる患者の生殖器および咽頭から分離した菌株

通常の診察で医師により、女性は子宮頸官、男性は尿道をスワブで擦り、検体を

採取する。診療所にて検体を 5%の炭酸ガス培養を 48 時間した後、発育した菌を採取した。咽頭の検体より発育した *N. gonorrhoeae* が疑われたコロニーをセアーマーチン寒天培地とチョコレート II 寒天培地に塗抹し、生殖器より発育した *N. gonorrhoeae* が疑われたコロニーはチョコレート II 寒天培地に塗抹し、直ちに Bio-Bag™ Environmental Chamber Type C(BBL)に入れ密閉した。

2) 淋菌の輸送

菌の輸送は研究者自身が施設に出向いて回収し大学まで輸送する。輸送の梱包方法は WHO の感染性物質の輸送規則に関するガイダンスに従い 1 次容器と 2 次容器は密閉性の物を使い、3 次容器は非密閉性の容器を使用した。すなわち三重に梱包した。American Society for Microbiology の Manual of Clinical Microbiology に従い、炭酸ガス内で 5 時間以内に培養が行えるよう持ち帰る。淋菌は WHO の実験室バイオセーフティレベル 2 の菌種であり、東邦大学病原体等管理委員会よりバイオセーフティレベル 2 病原体の使用を承認されている本学医学部看護学科感染制御学実験室にて取り扱った。大学に持ち帰って 35℃、48 時間 5%の炭酸ガス培養を行った（純培養）。

3) 淋菌の培養同定（実験室にて）

純培養で発育した *N. gonorrhoeae* のコロニーをグラム染色し、顕微鏡でグラム陰性双球菌の確認を行った。さらに、オキシダーゼテストとゴノチェック II キットを用いて *N. gonorrhoeae* の同定を行った。また、PPNG の検出において、 β -lactamase の産生の確認は β -チェックを用いた。

4) 菌株の保存

N. gonorrhoeae 同定後、実験まで菌体をマイクロバンクを用いて -80℃で冷凍保存をした。

5) 薬剤感受性の測定（実験室にて）

対象菌株の各種抗菌薬に対する最小発育阻止濃度（Minimum inhibitory concentration: MIC）を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2012 のガイドラインに従い寒天平板希釈法で測定を行った。使用した抗菌薬は、ペニシリン G (PCG)、セフトリアキソン(CTRX)、アジスロマイシン(AZM)、スペクチノマイシン(SPCM)、テトラサイクリン(TC)、シプロフロキサシン(CPFX)およびシタフロキサシン (STFX) であった。

滅菌生理食塩液に McFarland No. 0.5（約 $1\sim 2\times 10^8$ CFU/ml）となるように対象菌株を懸濁した。同液にて希釈し約 10^7 CFU/ml とした。この菌液を各抗菌薬の 2 倍希釈系列濃度を含む 1%サプリメント添加 GC Agar Base (BBL) にミクロ

プランターを用い 10^4 CFU/spot ($2\mu\text{L}$) となるよう接種した。接種菌液が培地に浸み込んだことを確認し、 35°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 存在下にて、24 時間培養した後判定した。判定は、肉眼的に見てコロニーの発育が認められなくなった最小濃度を MIC 値とした。また、制度管理株として ATCC49226 を用いた。

【判定】 MIC₅₀ : 菌全体の 50%が発育しない値

MIC₉₀ : 菌全体の 90%が発育しない値

PCG 感受性 ; $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ 耐性 ; $\geq 2\mu\text{g/mL}$

CTRX 感受性 ; $\leq 0.25\mu\text{g/mL}$ 耐性 ; 基準なし

SPCM 感受性 ; $\leq 32\mu\text{g/mL}$ 耐性 ; $\geq 128\mu\text{g/mL}$

TC 感受性 ; $\leq 0.25\mu\text{g/mL}$ 耐性 ; $\geq 2\mu\text{g/mL}$

CPF_X 感受性 ; $\leq 0.03\mu\text{g/mL}$ 耐性 ; $\geq 0.12\mu\text{g/mL}$

6) 遺伝子学的調査 (実験室にて)

PFGE 法は、菌をアガロースゲルに包埋後、lysozyme を用いて溶菌し、proteinase K により蛋白分解した後、制限酵素 *Spe* I(Takara)で 35°C 、8 時間処理を行った。

泳動は、パルスフィールド電気泳動システムを用い、1%アガロースゲル、パルスタイム 5~15 秒、電圧 200V で 20 時間行い、泳動後のゲルをエチジウムブロマイドで染色した。判定は、得られたバンドの数の違いが 3 本未満で対象となる菌株の遺伝子は極めて関連があるもしくは区別できないとみなし、同一クローンとした(Tenover et al, 1995)。

NG-MAST 法は、*N. gonorrhoeae* から DNA を抽出し *N. gonorrhoeae* の遺伝子である *por* と *tbpB* を PCR で増幅した。DNA を増幅するには調べたい DNA の配列に相補的に結合する塩基が短い DNA 鎖 (プライマー) を用い、プライマーは 737 ベースペア : *por*(forward;5'-CAAGAAGACCTCGGCAA-3', Reverse;5'-CCGACAACCACTTGGT-3') と 589 ベースペア : *tbpB*(forward;5'-CGTTGTTCGGCAGCGCGAAAAC-3',Reverse;5'-TTCATCGGTGCGCTCGCCTTG-3') として、それぞれの塩基配列を決定し一定の長さにトリミングした。*por* および *tbpB* の各配列変異体に対応する ST は NG-MAST のウェブサイト (本文中) を基に決定した(Martin et al, 2004)。

7) 実験終了後の菌の処理方法

研究終了後、高圧蒸気滅菌を行い感染性廃棄物として廃棄した。

Ⅲ. 倫理的配慮

本研究は東邦大学看護学部倫理審査委員会の承認を得た(承認番号：24033)。

1.共同研究施設

協力施設の医師に今回の研究目的および意義を依頼文または口頭で説明し、研究内容も説明した。大学の倫理委員会の承認を得て研究を開始することも説明した。研究方法も書面と口頭で説明し、研究協力は自由意志によって断ることもでき、研究途中で断っても不利益を被ることは一切ないと説明した。プライバシーの保護のため、診療所名、研究のデータおよび結果は、研究の目的以外に用いることはない。カルテに記載された問診時の内容は暗号化して記録し保存した。記録用紙は鍵のかかる場所に厳重に保管した。調査結果がまとまった時点で、記録用紙は消去・破棄する。

菌は患者の年齢やカルテ番号などの情報と一致しないように独自の番号をふり、個人が特定できないようにした。データは結果が出た時点で書面にて研究者から医師に報告した。論文の発表後データを破棄する。研究中および研究終了後、いつでも問い合わせ可能とした。

2.研究の成果の公開

本研究で得られた結果は、学会発表ならびに学術雑誌に公表するが、個人情報には匿名化したうえで公表した。

IV. 結果

1. 男性および女性患者からの淋菌培養陽性頻度

調査期間中に淋菌感染症の疑いで来院した患者は、男性患者 111 人、女性患者 79 人の合計 190 人であった(表 1)。平均年齢は、男性 36.1 歳、女性 29.6 歳であった。男性患者 111 例中培養陽性例は、80 例 (72.1%)、女性では 36 例(45.6%)であった。男性における培養陽性例が女性に比べて多かった。

培養陽性例の採取部位別では、男性患者において、生殖器および咽頭の両方が陽性を示した例は 13 例 (11.7%)、生殖器のみが陽性であった者は 67 例 (60.4%)、咽頭のみが陽性であった者はいなかった。次に女性患者において生殖器および咽頭ともに、陽性であった者は 8 例 (10.1%)、生殖器のみが陽性であった者は 20 例 (25.3%)、咽頭のみが陽性であった者は 8 例 (10.1%) 認められた。生殖器および咽頭ともに陽性例を示した割合は男女とも 10~12%でほぼ同じであった。また、咽頭からのみ培養陽性が認められた例が女性患者の 10%に見られた。

表 1 男性および女性患者における淋菌培養陽性例

生殖器	咽頭	男性患者 (%)	女性患者 (%)
+	+	13 (11.7%)	8 (10.1%)
+	-	67 (60.4%)	20 (25.3%)
-	+	0	8 (10.1%)
-	-	31 (27.9%)	43 (54.4%)
合計		111	79

2. 男性患者の淋菌陽性例における感染源と背景

男性患者の生殖器陽性例における性行為相手の背景で最も多かったのは、CSW51 例 (63.8%)、次いでパートナー(彼女、知人・友人、彼氏、SEX フレンド、妻) 22 例(27.5%)、その他 (ナンパ、合コン、出会い系、不明) 7 例 (8.8%) であった(表 2)。咽頭陽性例では、CSW 6 例(46.2%)、パートナー(彼女、知人・友人、彼氏)6 例(46.2%)、その他(出会い系)1 例(7.7%)であった。全対象患者においても、男性患者の性行為の相手は 111 例中 76 例(68.5%)と多くが CSW であった。

性行為様式別でみると、生殖器陽性例において、オーラルセックスによる陽性率が

最も高く 35 例(43.8%)で、次が経膣のみの性行為が 28 例(35.0%)であった(表 3)。また、経膣のみの場合とオーラルセックスが関連する場合の陽性率を比べると、後者が 50 例で 62.5%と経口的な性行為の感染経路が多くを占めると言える。一方咽頭陽性例では、最も多かったのは経膣のみの性行為による感染経路で、7 例(53.8%)であったが、オーラルセックスのみの 4 例(30.8%)と経膣とオーラルセックスを行った場合の 2 例(15.4%)は、両者ともオーラルセックスを行っており、合わせて 6 例(46.2%)で、経膣のみの性行為と大差はなかった。

表 2 男性患者の淋菌陽性例における感染源と背景

背景	生殖器陽性例 (%)	咽頭陽性例 (%)
CSW	51(63.8%)	6(46.2%)
パートナー	22(27.5%)	6(46.2%)
その他	7(8.8%)	1(7.7%)
合計	80	13

表 3 男性患者の淋菌陽性例における性行為様式

性行為様式	生殖器陽性例 (%)	咽頭陽性例 (%)
オーラル	35(43.8%)	4(30.8%)
膣、オーラル	15(18.8%)	2(15.4%)
膣(肛門含む)	28(35.0%)	7(53.8%)
その他、不明	2(2.5%)	0
合計	80	13

3. 女性患者の淋菌陽性例と背景

淋菌培養陽性を示した女性患者の大半が CSW であり、生殖器陽性例においても、26 例(92.9%)が CSW で占めていた(表 4)。咽頭からは全例 CSW からのみ培養陽性例が認められた。表に示す CSW 以外の職種の中に元 CSW も含まれていたが、今回の調査では陽性は認められなかった。

性行為様式別でみると、生殖器陽性例で最も多くを占めたのは、経膣による性行為と同時にオーラルセックスも行っている場合で、19例(67.9%)であった(表5)。次いで、経膣のみで7例(25%)、オーラルセックスのみが最も少なく、2例(7.1%)であった。咽頭陽性例では、経膣とオーラルセックスが12例(75.0%)、経膣のみが3例(18.8%)、オーラルセックスが1例(6.3%)の順であった。経膣のみによる性行為からも咽頭陽性例が見られた。生殖器陽性例と咽頭陽性例ともに陽性割合が高かった性行為様式は経膣とオーラルセックスであった。

表4 女性患者の淋菌陽性例とその背景

職種	生殖器陽性例 (%)	咽頭陽性例 (%)
CSW	26(92.9%)	16(100.0%)
CSW 以外	2(7.1%)	0
合計	28	16

表5 女性患者の淋菌陽性例における性行為様式

性行為様式	生殖器陽性例 (%)	咽頭陽性例 (%)
オーラル	2(7.1%)	1(6.3%)
膣、オーラル	19(67.9%)	12(75.0%)
膣	7(25.0%)	3(18.8%)
合計	28	16

4. 男性および女性患者より分離された淋菌の抗菌薬感受性

1) 男性および女性の生殖器分離株の抗菌薬感受性

男性患者より分離した80株に対して、PCGのMIC₅₀は1μg/mL、MIC₉₀は4μg/mLであり、MIC rangeは0.015–≥128μg/mLであった(表6)。PCGに耐性を示す株が約半分の47.5%存在した、これらのうちPPNGが3株含まれ、それらに対するPCGのMIC値は、8μg/mL、16μg/mL、128μg/mLであった。淋菌の治療薬として推奨されているCTRX、SPCMのそれぞれのMIC₅₀とMIC₉₀は0.03μg/mLと0.12μg/mL、

32 μ g/mL と 32 μ g/mL で CLSI の判定基準では感受性であった。CTRX の MIC 値が非感受性を示す基準値が >0.25 μ g/mL で、今回の分離株において非感受性株は認められなかったが、0.25 μ g/mL を示した低感受性株が 6 株検出された。また、CPFEX の MIC₅₀、MIC₉₀ は 8 μ g/mL 、16 μ g/mL と高く、耐性を示した。AZM は CLSI に基準が示されていないが、田中らが行った日本全国の淋菌の抗菌薬感受性調査によると、耐性を示す値は \geq 1 μ g/mL と報告されており(田中他、2011)、1 μ g/mL を示す株が男性患者からは 9 株(11.25%)見られた。

女性患者より分離した 28 株に対する抗菌薬感受性では、男性患者の値と大差はなかった。PCG の MIC 値の幅が男性より狭く、0.12–4 μ g/mL であり、女性由来の株からは PPNG は検出されなかった。女性においても、SPCM の MIC₅₀、MIC₉₀ は両方とも 32 μ g/mL であった。AZM では、先の判定基準による耐性を示す株は 2 株にみられその MIC 値は 1 μ g/mL と 4 μ g/mL であった。また、女性の生殖器からは CTRX に低感受性を示す株は認められなかった。

2) 男性および女性の咽頭分離株の抗菌薬感受性

男性患者より分離した 13 株の各種抗菌薬感受性は、CTRX の MIC₅₀、MIC₉₀ が 0.015 μ g/mL、0.12 μ g/mL であり、SPCM は両方とも 32 μ g/mL といずれも感受性を示した(表 7)。男性の咽頭から CTRX 低感受性株は認められなかった。CPFEX は高い値を示しており、MIC₅₀ が 8 μ g/mL、MIC₉₀ は 16 μ g/mL と耐性であった。男性患者の生殖器からの分離株と比べると、MIC₅₀、MIC₉₀ の値は変わらないか 2 倍低かった。

女性患者より分離した 16 株は、PCG に耐性を示した割合が男性より高く、43.8% に認められた。CTRX の MIC₅₀、MIC₉₀ が 0.03 μ g/mL、0.12 μ g/mL と感受性であったが、低感受性を示した 0.25 μ g/mL の株が 1 株検出された。SPCM は MIC₅₀、MIC₉₀ が 32 μ g/mL、64 μ g/mL であり、感受性の割合が男性より低く、81.3%であった。CPFEX は男性と同様高い値を示し、MIC₅₀ が 8 μ g/mL、MIC₉₀ が 32 μ g/mL であった。CPFEX の MIC 値は女性の生殖器分離株と比較すると、変わらないか 2 倍値が高かった。

男性と女性の咽頭分離株を比較すると、女性由来の株のほうが MIC の値が高い傾向にあった。

表6 男性および女性の生殖器から分離された *N. gonorrhoeae* の抗菌薬感受性

薬剤	男性患者由来株 (n=80)						女性患者由来株 (n=28)					
	MIC; $\mu\text{g}/\text{mL}$				%		MIC; $\mu\text{g}/\text{mL}$				%	
	Range	50	90	Susceptible	Resistant	Range	50	90	Susceptible	Resistant		
PCG	0.015 - $\geq 128^*$	1	4	3.8	47.5	0.12 - 4	1	2	0	28.8		
CTRX	≤ 0.001 - 0.25	0.03	0.12	100	-	≤ 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		
STFX	≤ 0.001 - 0.5	0.12	0.25	-	-	≤ 0.001 - 0.25	0.12	0.25	-	-		

*PCG; ペニシリン G CTRX; セフトリアキソン AZM; アジスロマイシン SPCM; スペクチノマイシン TC; テトラサイクリン CPFX; シプロフロキサシン
STFX; シタフロキサシン

*PPNG(Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*) 3株を含む

-; 基準なし

表7 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

薬剤	男性患者由来株 (n=13)							女性患者由来株 (n=16)						
	MIC; $\mu\text{g}/\text{mL}$			%				MIC; $\mu\text{g}/\text{mL}$			%			
	Range	50	90	Susceptible	Resistant	Range	50	90	Susceptible	Resistant				
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				
CPFX	0.004 - 32	8	16	30.8	69.2	0.004 - 32	8	32	31.3	68.8				
STFX	0.002 - 0.25	0.06	0.25	-	-	≤ 0.001 - 0.5	0.12	0.25	-	-				

*PCG ; ペニシリン G CTRX ; セフトリアキソン AZM ; アジスロマイシン SPCM ; スペクチノマイシン TC ; テトラサイクリン CPFX ; シプロフロキサシン
STFX ; シタフロキサシン

- ; 基準なし

5. 淋菌の遺伝子型と抗菌薬感受性

1) NG-MAST 法による解析

NG-MAST 解析を行った全 137 株中、110 株が分類可能であり、48 種類の NG-MAST 型に分類された(表 8)。分類が出来なかった 25 株は NG-MAST データベースに存在しない新しいタイプであった。最も多く分類されたのは ST6771 で 12 株、次いで ST1407 9 株、ST247 5 株、ST2958 5 株、ST4186 5 株、ST6800 5 株であった。また、解析を行ったが塩基配列の決定が出来ず、結果が得られなかった株が 2 株あった。

2) シーケンスタイプ別の抗菌薬感受性

NG-MAST 解析により、多く分類された上位 6 つの ST と各種抗菌薬感受性を表 9 に示した。本研究で最も多く分類された ST6771 は PCG 以外の薬剤すべてに 90%以上の割合で感受性を示し、ST6771 は感受性株であることがわかった。次に多い ST1407 は CTRX と SPCM 以外感受性を示さない多剤耐性株であり、全 9 株中 CTRX の MIC が 0.25 μ g/mL を示す低感受性株が 1 株存在した。ST247 も ST1407 と同じく CTRX と SPCM 以外感受性を示さないタイプであった。ST2958 も PCG、TC、CPFX に対し感受性株はなく多剤耐性株であり、さらに、SPCM に対して、感受性率が 60%と他の ST と比べ低い値を示した。ST4186 は感受性株が多く存在しており、TC と CPFX に対しても 80%感受性を示した。ST6800 は ST1407、ST247、ST2958 と同様多剤耐性のタイプであることが示された。

さらに、ST の背景を見てみると、ST1407 と ST6800 はすべて男性患者から分離されており、ST1407 は男性の生殖器からのみ分離された株であった。

表 8 淋菌の NG-MAST による Sequence type

株数	Sequence type				
12	6771				
9	1407				
5	247	2958	4186	6800	
4	4018	5687	6798		
3	3709	4163	6762	7374	
2	2212	2955	3926	4015	4192
	4207	4512	6783	7806	9177
1	1183	1288	2400	3149	3588
	3638	4118	4131	4166	4180
	4184	4486	5213	5668	5682
	5700	5875	5887	6595	6767
	6775	6778	6795	8140	9551
25	NA*				
2	ND*				
計 137					

*NA Not available

*ND Not determined

表9 淋菌の主な ST と抗菌薬感受性

Sequence type(株数)	抗菌薬					
	PCG	CTRX	AZM	SPCM	TC	CPFX
6771(12 株)						
MIC range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.12-4	$\leq 0.001-0.12$	0.06-1	16-64	0.06-4	0.004-8
平均 MIC	0.26	0.008	0.28	23.97	0.19	0.01
S%	0	100	-	91.7	91.7	91.7
1407(9 株)						
MIC range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.5-8	0.008-0.25	0.015-1	16-32	1-4	8-16
平均 MIC	2.53	0.04	0.31	25.4	2.16	11.76
S%	0	100	-	100	0	0
247(5 株)						
MIC range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.12-2	$\leq 0.001-0.03$	0.015-0.25	8-32	0.25-2	2-16
平均 MIC	0.57	0.004	0.06	16	0.87	6.06
S%	0	100	-	100	40	0
2958(5 株)						
MIC range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.5-4	0.008-0.12	0.06-1	32-64	1-4	8-16
平均 MIC	1.74	0.04	0.22	42.22	2	12.13
S%	0	100	-	60	0	0
4186(5 株)						
MIC range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.25-2	0.004-0.06	0.25-0.5	8-32	0.06-2	0.008-8
平均 MIC	0.38	0.01	0.29	21.11	0.25	0.03
S%	0	100	-	100	80	80
6800(5 株)						
MIC range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.25-4	0.008-0.25	0.03-0.5	16-32	1-4	8-32
平均 MIC	2	0.06	0.25	24.25	2.3	0.29
S%	0	100	-	100	0	0

* PCG ; ペニシリン G CTRX ; セフトリアキソン AZM ; アジスロマイシン SPCM ; スペクチノマイシン
 TC ; テトラサイクリン CPFX ; シプロフロキサシン STFX ; シタフロキサシン

- ; 基準なし

6. 生殖器および咽頭同時検出例における患者背景と抗菌薬感受性および遺伝子学的関連

男性の生殖器および咽頭同時陽性患者 13 例中、生殖器および咽頭の ST が同じであったのは、9 例、PFGE パターンが同じであったのは 11 例であった(表 10)。生殖器および咽頭の PFGE パターンが異なっていた例は ST も異なっており、抗菌薬感受性パターンも差が見られた。また、患者背景からは、CSW が感染経路であった例が 13 例中 6 例、パートナーが感染経路であった例が 6 例認められた。感染経路が CSW のうち 4 例はオーラルセックスを主としたサービスを行う CSW からであった。生殖器および咽頭の ST、PFGE パターンが異なっていた 2 例の感染経路はオーラルセックスを主としたサービスの CSW が感染源であった。

女性の生殖器および咽頭同時陽性患者 8 例において生殖器および咽頭の ST が同じであったのは、7 例、PFGE パターンは全例一致していた (表 11)。No. 87 の患者は PFGE パターンが同じであったが、ST と抗菌薬感受性パターンが異なっていた。患者背景では、すべて CSW であり、8 例中 5 例は経膣とオーラルセックスを行った CSW であった。その他の CSW は性行為様式が経膣のみであったが、咽頭に淋菌を保有していた。

表 10 男性の生殖器および咽頭から同時に分離された *N. gonorrhoeae* の遺伝子型と抗菌薬感受性

No	年齢	感染源	採取部位	ST	PFGE	MIC; $\mu\text{g}/\text{mL}$					
						PCG	CTRX	AZM	SPCM	TC	CPFX
7	27	パートナー	尿道	2958	A	0.5	0.008	0.12	32	2	16
			咽頭	2958	A	0.5	0.008	0.06	32	1	16
10	66	CSW	尿道	4192	B	0.015	0.004	0.008	32	0.25	2
			咽頭	4192	B	0.015	0.004	0.008	32	0.25	2
33	40	CSW	尿道	4015	C	1	0.015	0.06	32	1	16
			咽頭	4015	C	0.25	0.015	0.06	32	1	8
97	31	パートナー	尿道	ND	D	0.5	0.06	0.25	32	0.5	8
			咽頭	9177	D	1	0.06	0.12	32	1	8
132	52	その他	尿道	6771	E	0.12	0.008	0.5	16	0.12	0.004
			咽頭	6771	E	0.25	0.015	0.5	16	0.12	0.004
169	26	CSW	尿道	2955	F	2	0.06	0.25	32	1	32
			咽頭	6771	G	0.5	0.008	0.25	32	0.25	0.008
177	38	パートナー	尿道	NA	H	2	0.03	0.25	32	1	4
			咽頭	NA	H	1	0.03	0.12	16	1	4
185	25	パートナー	尿道	2400	I	1	0.03	0.5	32	2	8
			咽頭	NA	I	0.5	0.015	0.5	32	2	8
299	24	パートナー	尿道	4018	J	0.12	0.004	0.25	16	0.25	0.004
			咽頭	4018	J	0.12	0.004	0.25	16	0.25	0.008
305	29	パートナー	尿道	6800	K	4	0.12	0.25	16	2	16
			咽頭	6800	K	4	0.12	0.5	16	2	16
307	56	CSW	尿道	NA	K	2	0.006	0.5	16	2	16
			咽頭	NA	K	2	0.006	0.5	16	1	8
313	34	CSW	尿道	6798	L	4	0.25	0.5	16	2	16
			咽頭	7806	M	1	0.12	0.12	16	1	32
391	33	CSW	尿道	4207	N	0.25	0.004	0.5	32	1	0.004
			咽頭	4207	N	0.5	0.015	1	32	1	0.008

*PCG ; ペニシリン G CTRX ; セフトリアキソン AZM ; アジスロマイシン SPCM: スペクチノマイシン

TC ; テトラサイクリン CPFX ; シプロフロキサシン

表 11 女性の生殖器および咽頭から同時に分離された *N. gonorrhoeae* の遺伝子型と抗菌薬感受性

No	年齢	背景	採取部位	ST	PFGE	MIC; $\mu\text{g}/\text{mL}$					
						PCG	CTRX	AZM	SPCM	TC	CPFX
31	25	CSW	頸管	NA	O	1	0.008	4	32	0.5	8
			咽頭	NA	O	0.25	0.008	2	16	0.25	8
79	24	CSW	頸管	7374	P	2	0.12	0.5	32	2	32
			咽頭	7374	P	2	0.12	0.5	32	1	32
87	20	CSW	頸管	5213	Q	1	0.06	0.25	32	1	8
			咽頭	NA	Q	1	0.015	1	32	0.25	0.008
93	30	CSW	頸管	2958	R	4	0.12	0.25	64	4	8
			咽頭	2958	R	4	0.12	0.25	64	2	8
103	31	CSW	頸管	6783	S	1	0.06	0.5	32	1	8
			咽頭	6783	S	1	0.06	0.5	32	2	8
181	20	CSW	頸管	6762	T	2	0.03	0.25	32	2	8
			咽頭	6762	T	2	0.03	0.25	32	2	8
225	32	CSW	頸管	4018	U	0.5	0.004	0.25	16	0.12	0.004
			咽頭	4018	U	0.06	0.004	0.06	16	0.12	0.004
241	58	CSW	頸管	4163	V	1	0.015	0.5	16	2	4
			咽頭	4163	V	2	0.03	0.5	64	2	8

*PCG ; ペニシリン G CTRX ; セフトリアキソン AZM ; アジスロマイシン SPCM: スペクチノマイシン

TC ; テトラサイクリン CPFX ; シプロフロキサシン

V. 考察

1. 男性および女性患者の淋菌陽性頻度

日本において淋菌感染症は 2002 年から減少傾向にあったが、最近ではその減少は鈍化し一定の数で推移している。今回の結果は、男性患者の生殖器からの淋菌培養陽性率は 60.4%、生殖器および咽頭から 11.7%であり、今回と同じ地域において過去(2003 年)に調査された結果では、男性の生殖器からの培養陽性割合が 81.1%、生殖器および咽頭からの培養陽性割合が 11%であった (伊与田他、2003)。今回の結果と比較すると、男性の生殖器からの分離頻度は過去よりも低い傾向であることがわかった。この要因として、近年の生殖器における淋菌感染症の傾向が臨床症状が著明でないことや発育不良の淋菌株が存在することなどが考えられる。同じ培養法で行った Takahashi らの札幌での報告によると、淋菌性尿道炎の症状をもつ男性患者 79 人中の尿道からの淋菌陽性率は 41 人(51.9%)であり、そのうち 13 人(31.7%)が咽頭からの淋菌が陽性であった(Takahashi et al、2008)。今回の結果と Takahashi らとを比較して男性の生殖器からの分離頻度は同様の結果であり、全く異なる地域において分離頻度が同様な傾向を示していることから、地域に関係なく一定の割合で流行していることが考えられる。

しかし、咽頭淋菌陽性率において、本研究結果は Takahashi らの地域より低く、地域差があるものとする。

一方、Wada らの報告によると、尿道炎疑いの患者において尿道からの淋菌陽性率は 35.7%、咽頭淋菌陽性率は 11.9%であった(Wada et al、2012)。Nakashima らが報告した、性病科クリニックを受診した 213 人の男性患者の尿検体からの検出率は 9.1%、咽頭からは 15.6%であり(Nakashima et al、2014)、また、伊藤らが調査した尿道炎疑いの患者の尿から検出した淋菌の割合は 38.8%であった(伊藤晋他、2013)。Wada や Nakashima、伊藤らの尿道からの検出率と本研究の検出率を比較すると今回のほうが高かった。これらの調査報告では、対象が淋菌感染症に限らない全般的な尿道炎を疑う患者であったため、淋菌の検出率が本研究結果より低かったと考える。

また、海外ではクウェートの Al-Sweih らの報告によると、尿道炎症状のある男性患者 221 人中淋菌陽性例は 77 人(34.8%)認められた(Al-Sweih et al、2011)。イスラエルにおいて Mor らの報告では、性病科クリニックを受診した男性患者の 1.9%が淋菌性尿道炎であり(Mor、2012)、米国の Jenkins らは病院の外来受診をした患者に対し尿検査と咽頭検査を行った結果、男性 192 人中淋菌のみが陽性であったのは、咽頭から 2 人、生殖器 2 人、生殖器と咽頭同時 2 人であったと報告している(Jenkins et al、2014)。これらの海外における報告と本研究を比較すると、本研究の生殖器陽性率と咽頭陽性率は高い結果であったことがわかる。さらに海外と本研究結果を含め日本における

Wada や伊藤ら研究報告と比べると日本の淋菌陽性率は高いと考える。

一方女性は、男性に比べると淋菌検出の分離頻度の割合は少ないものの、一定の感染者数が報告されているのが近年の状況である(小野寺、2012)。2003年に同じ地域で調査された、女性の生殖器培養陽性率は22%で生殖器と咽頭同時に検出されたのが26.8%、咽頭のみは7.3%であり(伊与田他、2003)、今回行った結果では、生殖器培養陽性率と咽頭のみ陽性率はほぼ同じ頻度であったのに対し、生殖器と咽頭同時検出率は10.1%と低かった。この理由については明らかにできなかったが、女性患者において咽頭と生殖器同時感染例が減少している、または症状が乏しく、菌が発育しない例が多いことも考えられる。

藤原が行った産婦人科外来を受診した性感染症疑いまたは性感染症検査希望患者における、大部分が会社員や主婦を対象とした調査では、生殖器からのみ検出されたのは4.7%で生殖器と咽頭両方では0.8%、咽頭のみは1.6%であった(藤原他、2008)。MatsushitaらはCSWにおいて性感染症検査を行った結果、生殖器陽性率は5.6%、咽頭陽性率は4.1%であったと報告している(Matsushita et al、2011)。婦人科において症状がある患者または検査目的の患者を対象とした生殖器の淋菌感染率は15.9%であった(藤原、2013)。それらと比較して本研究結果は高い割合を示したことがわかった。しかし、Matsumotoらは、女性において淋菌の生殖器感染症患者85人のうち34人(40%)が咽頭からも淋菌陽性が認められたと報告しており(Matsumoto、2006)、本研究結果に比べてMatsumotoらの生殖器と咽頭同時検出率は高かった。Matsumotoらの結果が本研究結果より高い結果となった背景として、近年の傾向が2006年頃に比べて淋菌感染症者数の減少が一つの要因となっているかも知れない。

本研究では、男性および女性患者において生殖器と咽頭の両方から淋菌が検出された割合は10~11%で変わらず、さらに、女性で咽頭のみ淋菌を保有している割合が10%も見られ、男女ともに咽頭からの淋菌感染経路が考えられる。

2. 分離された淋菌の抗菌薬感受性

WHOが2014年に日本を含む、フランス、オーストラリア、カナダ、南アフリカで淋菌感染症に対する特効薬とされていた第3世代のセファロスポリン系抗菌薬の効果がなかった事例を確認し、多剤耐性淋菌による感染拡大の危険性を勧告した。近年、日本においても淋菌の薬剤耐性化は問題視されており、以前使用されていたPCGに対する耐性株は高い割合で90%前後で確認され、TCやCPFXに対しても耐性株の分離頻度が高く(山元他、2010; 遠藤他、2011; 志牟田他、2012)、当該感染症に有効とされていた第三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(日本性感染症ガイドライン、2011)。

今回生殖器より分離した淋菌の抗菌薬感受性は、田中らや遠藤らの日本の他の地域で行われた調査結果と同様な傾向を示した(田中他、2011;遠藤他、2011)。田中らや遠藤らの各種抗菌薬感受性の値は、PCG 4～10%、CTRX 100%、TC 16～38%、SPCM 100%、CPFX 20%であり、本研究結果でも、PCG 2%、CTRX 100%、TC 26%、SPCM 96%、CPFX 21%であった。PCG、TC、CPFX はこれまでも感受性が低いことが報告されており(小六他、2007;高橋他、2011)、本研究でも感受性率が低かった。また、PPNG が 3 株(2.2%)検出され、高橋らの PPNG 分離率 3.9%と(高橋並子他、2011)、前山らの 2002 年～2004 年で 1.0～1.2%、2005 年～2007 年 1.9～3.3%の分離率と比較して分離頻度は他の地域と類似していた(前山他、2009)。

ガイドラインによる淋菌感染症の推奨治療薬である CTRX と SPCM には 90%以上の割合で感受性を示しているが、今回の研究において CTRX が 0.25 μ g/mL を示す低感受性株が 6 株認められた。本研究において米国の CLSI の値を抗菌薬感受性の基準として用いたが、CTRX に対する耐性の基準値は現在定められていない。しかし、欧州各国から構成されている EUCAST(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)の耐性基準によると >0.125 μ g/mL を耐性と定めている。したがって、これら 6 株を EUCAST の基準に当てはめると耐性株に分類される。日本に近い中国において 2000 年～2012 年に分離された 923 株の CTRX の抗菌薬感受性を調べた結果、低感受性を示した株が 32.9%であったと報告している(Zhu et al, 2014)。また上海においても、383 株中 2 株が CTRX に 0.25 μ g/mL を示したという報告があり(Trecker et al, 2014)、日本だけでなくアジア諸国において CTRX に低感受性を示す株が分離されている。本研究で 6 株検出された患者 6 例において、5 例は CSW からの感染であり、不特定多数と性行為を行う CSW からこの 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耐性化が懸念される(大西、2013)。したがって、このような株は低感受性から耐性へと移行する可能性も考えられ、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。

次に咽頭より分離した株の抗菌薬感受性について、過去に同じ地域で分離した株の調査結果では、各種抗菌薬の感受性割合が、PCG 13.5%、CTRX 100%、TC 21.3%、SPCM 100%、CPFX 18.4%であり(伊与田他、2003)、これらと比較して、PCG 7%、CTRX 100%、TC 31%、SPCM 91%、CPFX 31%から、PCG と SPCM の感受性率が減少し、CPFX の感受性割合は上昇したことがわかった。SPCM においては、男性の MIC₅₀ と MIC₉₀ が両方とも 32 μ g/mL であり、これに比べ女性は 32 μ g/mL と

64 μ g/mL と MIC₉₀ は高い値を示した。さらに、女性の咽頭分離株において CTRX に低感受性株が 1 株認められた。これに関連して咽頭より分離された株で CTRX の MIC 値が 2 μ g/mL を示した高度耐性淋菌株の症例報告や(山元他、2010)、海外において Tapsall らが報告した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 に効果がなく、治療後 2 週間後の検査でも陰性化しなかった例(Tapsall et al、2009)など、淋菌の咽頭治療薬の第一選択薬である CTRX に対する耐性淋菌が危惧されている。今回の研究においては山元らが報告したような CTRX の高度耐性淋菌は分離されなかったが、これらの淋菌は咽頭に長期にわたり定着し、常在菌である口腔 *Neisseria* 属と遺伝子の組換えにより容易に抗菌薬の耐性を獲得すると考えられていることから(大西、2013)、CTRX に対して高度耐性化する危険性が十分に考えられる。一方、現在淋菌の治療薬として推奨されていないが、臨床使用が可能である AZM は、体内の血中濃度より病巣部への移行性が優れている薬剤であり(宮田他、2012)、そのため、咽頭への移行性も優れている言われている。しかし、今回検出した咽頭分離株で、CLSI では基準を設けていないが、田中らや志牟田らが耐性とした MIC \geq 1 μ g/mL に該当する株が 3 株存在した。一部ではあるが今回の検討においても AZM に対する耐性淋菌が認められ、難治性である咽頭淋菌感染において治療薬の第一選択が重要であると考えられる。

今回の対象とした女性における咽頭分離株の抗菌薬に対する耐性率が高い傾向にあることが示唆され、この背景として、男性に比べて女性の咽頭に感染している割合が高く、この場合無症候性であるため長期的に保菌している可能性が考えられる。したがって、淋菌が長期に咽頭に定着することによる他の細菌からの遺伝子組換えが生じ耐性化が生じる要因となる。咽頭の淋菌保菌率が高いことは近年の若年層におけるさまざまな性行為様式がその背景にあることが原因と考えられる。さらに、咽頭における淋菌感染症の治療は生殖器のそれよりも難渋する症例が報告されており、症状が乏しい咽頭の淋菌感染症に対して、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、正しい抗菌薬の選択を考えていかなければならない。

3. 男性患者の感染経路と背景

1) 感染源と背景

感染源が明らかとなった男性の淋菌陽性患者において、生殖器陽性率で最も多かったのが CSW で 63.8%であった。西村らによる日本の就労成人男性を対象とした調査結果では、性風俗店の利用経験割合が 46.0%で(西村、日高、2013)、山口と梯の研究から、過去 1 年間の性行為をもった相手を調査した結果、性風俗店であったのが、成人

男性において上位に挙げられていた(山口、梯、2004)。全国における大規模なアンケート調査では、性感染症検査を受けたことがあると答えた人の中で、金銭の授受を介した性交渉があった割合は 75%と報告されており(齋藤、川名、2011)、余田の調査によると、淋菌生殖器陽性者の 88%が性風俗店からの感染と申告していた(余田、2011)。本研究でも男性患者全体における性行為相手が CSW であった例が最も多く 66.7%で、そのうち淋菌陽性患者においても感染源が CSW であったのが 1 番多く 63.8%であった。よって、淋菌感染患者は一般的に性風俗店を利用することが多く、今回の結果からも性風俗店を利用した淋菌感染者の割合が高いことがわかった。

和崎の調査によると、男性の性風俗店利用の主たる理由として「生理的欲求」が 91.7%あげられていた(和崎、2005；宮台、2009)。東の調査でも、性風俗店を利用する理由・動機について最も多かった回答が「性欲解消の手段として(57.1%)」と報告されている(東、2007)。このことから、個人の生理的欲求を解消するため性風俗店を繰り返し利用する可能性が考えられる。

他方、「過去 1 年間に売買春を経験した男性」は、欧米諸国のほとんどが数%であるのに対して、日本は 13.6%とやや多く、イギリスの調査では、5 年以内に金銭の支払いによってセックスをしたことのある者は、全体の 1.8%であった(宮台、2009)。このことから欧米諸国と比較しても日本人の性風俗店を利用する頻度が高いことがわかる。この背景には日本の特有の様々な種類の性風俗店が存在し、それらの多くが日本人向けに発展した風俗店で、比較的安価で気軽に利用できることが成人男性の利用率を高めている要因と考えられる。このようなことが淋菌感染症の減少を鈍化させ一定の割合で推移している背景であると言える。

2)陽性例と感染源

男性患者における生殖器と咽頭から採取した淋菌の陽性例と感染源との関係では、生殖器陽性割合において、感染源が CSW であった割合が 63.8%と最も多かったのに対し、咽頭陽性割合においては感染源が CSW であった割合とパートナーであった割合が両方とも 46.2%と同じであった。Wada は、生殖器と咽頭の両方から淋菌が検出された患者 5 人において感染源はすべて CSW であったことを報告している(Wada et al、2012)。北村の報告によると、性行為の相手が CSW であった男性の場合 52.2%(5002 人中 2611 人)の割合であった(北村、2012)。これらの報告から、CSW が感染源となっている報告例が多くみられ、今回得られた結果からも CSW との性行為が咽頭感染の要因の一つとなっていることがわかる。

しかし、本研究結果において、淋菌陽性患者全体の割合からみて CSW 以外の感染経

路による生殖器と咽頭の陽性例が多いと考えられ、その原因としてパートナーとの間でコンドームを使用しないことが考えられる。また、咽頭陽性例においては感染源がパートナーであった割合が、生殖器陽性例よりも高く、パートナーとの継続した性行為と濃厚な接触があることが考えられ、さらに、咽頭の淋菌感染症は顕著な症状がないため、パートナーと男性患者間における長期的な咽頭感染が生じている可能性も示唆される。余田らの報告によると、男性の咽頭淋菌陽性患者において感染源が CSW であったのは 89%、CSW 以外であったのは 11%であった(余田他、2011)。しかし石井らの報告では、生殖器と咽頭の両方から淋菌が検出された男性患者 7 例中感染源が CSW であったのが 3 例、パートナーが 3 例、その場限りの出会い系が 1 例であったと報告している(石井他、2011)。今回の結果と余田の結果とを比較すると、咽頭淋菌陽性患者において感染源が CSW 以外であった割合が高いことがわかり、石井らの報告と同じ傾向であった。

さらに、前で述べた藤原らの報告から、一般女性の生殖器と咽頭の淋菌陽性率は数%あり、今回の結果からも、淋菌陽性の男性患者における感染源が CSW 以外であったのが約 4 割見られ、CSW 以外の一般の相手でも感染源となりうる可以说える。したがって、CSW 以外の相手との性行為においても感染経路の遮断としてコンドームの使用が感染の予防策となる。

対象とした男性患者におけるコンドームの使用例についての申告によると、経膣のみ(肛門含む)の場合(23 例)とオーラルセックスのみの場合(38 例)にコンドームを使用しなかった例が圧倒的に多かった。また、コンドーム使用例が多く認められたのは経膣とオーラルセックス両方の場合(11 例)であり、性行為相手では、コンドームを使用した例は CSW のみであった。よって、感染の危険性が考えられる CSW との性行為時にはコンドームを使用しており、感染の危険性が低いと認識している CSW 以外のパートナーなどとの性行為や CSW とのオーラルセックスの場合も性感染症への認識は低く、コンドームを使用する行動を取らないと考える。

性感染症患者に対して行った山口らの調査では、男性の特定のパートナーとのコンドーム使用は、「全く使用しない」「使用しない方が多い」者が 58.3%、女性 67.7%であった(山口、梯、2004)。北村が報告したアンケート調査において、特定のパートナーとの性行為でコンドームを毎回使っているかを尋ね、「必ず使っている」と回答したのは男性 21.2%、女性 18.0%であると報告されている(北村、2013)。そのほかの報告から、急性尿道炎患者に対してコンドームの使用状況を聞くと、95.3%の人がコンドームを使用していなかったことが認められ(重原、2006))、性行為の相手に関係なくコンドームを使わなかった。このように、特定のパートナーではコンドームを使用しない

傾向があることがわかり、今回の調査結果でも、男性患者においてパートナーとの性行為時にコンドームを使用しなかったと申告した人数が多く同じ傾向であった。

3)性行為様式と陽性例

男性の生殖器における淋菌陽性例の性行為様式はオーラルセックスのみの行為で43.8%、経膣およびオーラルセックスが18.8%であり、オーラルセックスが関係する感染経路の割合は62.6%と高く、主流となる感染経路であることが明らかとなった。小六らの、性感染症様症状がある男性患者の性行為様式についての結果では、オーラルセックスのみを行った割合が26.9%、オーラルセックスと経膣によるセックスの両方が55.1%であり(小六他、2002)、石井らの研究報告では、淋菌性尿道炎患者の感染の原因となった性行為は、オーラルセックスのみによる感染を約4割認めた(石井他、2011)。今回の結果はこれらの報告と同様の傾向を示し、オーラルセックスは性感染症の主な感染経路と言える。

インターネットによる大規模な調査において、「この1年間で、口腔性交の経験があるか」と聞いたところ、「している(毎回している+時々している)」が全体の49.5%(男性54.4%、女性42.7%)であった(北村、2012)。これらの報告から、オーラルセックスは当たり前のように行われており、性風俗店のみならずパートナーの間でも経験があると言える。本研究の全男性患者においてもオーラルセックスを含めた性行為様式を行ったと申告した割合が最も多かった。

1958年に日本で売春防止法が制定され、性交でない行為「性交類似行為」となるものを営業の対象とする性風俗店が出現した。オーラルセックスを主とする性風俗店は経膣による性行為をする性風俗店より安価であるため、気軽に利用できると考えられる。

佐藤らの報告において、パートナーのみオーラルセックスを行った患者の尿検体より淋菌を検出したのは33.3%、咽頭からは11.1%検出を認めており(佐藤他、2010)、Wadaらの報告では、尿道炎の患者においてオーラルセックスのみを行った割合が40.5%、オーラルセックスと経膣によるセックスの両方行われた割合が33.3%あった背景で、尿道からの淋菌陽性率が35.7%、尿道および咽頭からは11.9%認められた(Wada et al、2012)。本研究結果からも、オーラルセックスが主な男性の性感染症の経路となっていることが明らかであり、淋菌感染症の予防には経膣による性行為と同様にコンドームの装着が不可欠であると考えられる。しかし、オーラルセックス時にコンドームを使う割合は低いと言われ、北村の調査によると、オーラルセックス時に「全く使わない」が82.2%であった(北村、2012)。また、西村らは、コンドームを使わないオーラ

ルセックスで性感染症に感染する可能性がある」と知っている」と回答した者が 7 割を超える中、過去 6 ヶ月のすべての性行為時のコンドーム使用割合は 3 割ほどであったと報告している(西村、日高、2013)。このように知識としてはあるものの行動に移していないのが現状であり、どのようにして予防行動ができるのかを考える必要がある。

4. 女性患者の淋菌陽性例とその背景

本研究の対象とした女性患者の背景では圧倒的に CSW が多く、この研究協力の施設が性風俗店が立ち並ぶ立地に関係していたことがその背景と考える。不況の影響や貧困または家庭の事情などで性風俗に従事する女性の増加があると言われていた(中条、小野寺、2002 年)。要が行った性風俗嬢の意識調査から、性風俗に入った動機として、「自分の借金」と答えた人は 22.2%、「小遣い・遊び」が 15.9%、「貯金」が 15.1%であり、経済的な理由が上位を示し、興味やなんとなくといった「経済的でない理由」を挙げた人は 15.9%であった(要、水島、2005)。近年では、副業としてお小遣い稼ぎを理由に気軽に性風俗店で働きだす女性も見られる。したがって、益々 CSW に向けた性感染症予防の教育や啓発の必要性があると考えられる。

日本において CSW の淋菌保有率に関する調査報告によると、オーラルセックスを主とする CSW の頸管と咽頭の陽性率は、0.2%および 13.8%であり、経膣による性行為を主とする CSW の頸管および咽頭の陽性率は、1.5%および 5.1%であった(保科、保田、2004)。京都の CSW を対象とした調査において Matsushita は、咽頭からの淋菌陽性率が 4.1%、生殖器からは 5.6%であったと報告されている(Matsushita et al、2011)。結果には示さなかったが、これらの調査報告と比較して、今回の地域における CSW から生殖器の淋菌陽性率が 34.2%(76 例中 26 例)、咽頭は 21.1%(76 例中 16 例)と高い傾向となった。この背景には、本研究の協力施設に来院する CSW は、性感染症疑いや、定期検査目的で来院していることから、本研究結果において高い陽性率が認められたと考える。

海外においても、Loza らが CSW における淋菌検出率は頸管で 6.4%と報告しており(Loza et al、2010)、Dan らの調査からは、CSW の咽頭の淋菌陽性率が 9%、尿からは 3%であったと報告している(Dan et al、2006)。中国の CSW の頸管における淋菌陽性率は 5.9%(Xiang-Sheng、2013)、米国とメキシコの国境付近の CSW の頸管陽性率は 6.4%であった(Oralia Loz et al、2010)。今回の対象患者は淋菌感染症が疑われた患者を対象としたため、海外と比べても陽性率が高いことがわかる。このことが、性風俗店を利用する男性患者の感染源となり、さらに、オーラルセックスによる感染の可能性が高いと考える。

淋菌陽性の女性患者の性行為様式をみると、オーラルセックスと経膣による性行為両方行う性風俗店の CSW が多く、陽性率も生殖器が 67.9%、咽頭が 75%と割合が高かった。これらの CSW は経膣による性行為を行っているにも関わらず、生殖器の陽性割合が高いことは、コンドームを使用しなかったためと考えられる。尾上は、コンドームを性風俗店に置いてあること自体、「売春行為」であると決めつけられるためコンドームは隠しておかなければならず、しかも国は STD/HIV 予防のため若者にコンドーム使用を推進しているにもかかわらず、コンドーム使用が最も必要な性風俗店で、表向きには規制しなければならないのが矛盾していると述べている(尾上、2007)。一方で、最近では、経膣による性行為を行う CSW のコンドーム使用率は高くなってきており、経膣による性行為時の使用率が 86%、オーラルセックス時は 44%と東らは報告している(東他、2010)。本研究で申告があった女性の対象患者における、コンドーム使用例と性行為様式をみると、経膣のみの性行為においては全例が使用していた。オーラルセックスでは、使用したと回答した人はみられず、経膣とオーラルセックスでは、ほとんどの人が使用していた。東らの結果と比べると、オーラルセックス時にコンドームを使用している人は見られず、東らが調査した地域の CSW ほうが使用率が高いことがわかった。CSW においてコンドーム使用率にその店舗の特徴や地域差があるのではないかと考える。

さらに、生殖器および咽頭同時陽性例が認められた女性はすべて CSW であり、8 例中 5 例が経膣とオーラルセックスを同時に行っていたことがわかり、さらに、2 例は経膣による性行為のみであった。残りの 1 例はオーラルセックスのみ行っていた。この 1 例の生殖器から陽性が認められたことにおいては、相手の咽頭から感染した可能性やこの CSW のパートナーから感染した可能性などが考えられる。

オーラルセックスを行わない CSW においても咽頭の淋菌感染が明確となり、CSW への感染予防教育が必須であると考えられる。CSW の意識調査研究において東は、「自分ではコンドームを使いたかったのに、使わずにセックスをした」という経験が 10.5%で認められたと報告しており(東、2011)、CSW が利用客に対してどのように感染予防行動ができるのか等、性風俗店への指導ならびに CSW に向けた感染予防教育や啓発が急務であると考えられる。

5. 分離された淋菌の遺伝学的解析

今回の調査地域において分離された淋菌がどのような遺伝子型で、また、男性および女性の生殖器と咽頭の両方から分離された淋菌はどのような感染経路であったのかを遺伝子解析から考察した。本研究で行った NG-MAST は、比較的新しい遺伝子タイ

ピング法であり、世界的な汎用性により諸外国の株と比較が可能なことから、近年、多くの疫学調査で実施されている。

日本国内における他の研究による報告では、京都、大阪で分離された多くの ST は ST1407、ST4186、ST3505 と ST6780 であり (Shimuta et al, 2013)、福岡では ST2958、ST4018、ST1407 と ST4487 であった (Tanaka et al, 2011)。また、高山らは東京都近県より集められた淋菌 147 株の ST では、ST2958(19 株)と ST1407(16 株)が主流を占め、その他の 112 株の ST は 5 株以下と様々な型であったと報告している (高山, 2013)。今回本研究対象地域で一番多く分類されたのは ST6771(12 株)で世界でもほとんど報告例がなく、日本国内では、志牟田らが行った京都・大阪での調査でのみ 4 株確認されており、彼らの報告では、この ST6771 は CPFIX、PCG、CFIX の 3 つの薬剤のいずれかに感受性を示した株であった (志牟田他, 2012)。本研究においても PCG 以外の薬剤に対して 90%以上の割合で感受性を示し、感受性の淋菌株であると言え、今回の地域では他の地域と異なる遺伝子型を示す、感受性の淋菌による感染が主流であると考えられる。

次に多く分類された ST1407 は、世界でも多剤耐性株との報告がある。ポルトガルで分離された ST1407 は PCG と CPFIX の感受性が 0%と 11.1%であったと報告されている (Florindo et al, 2010)。Golparian らの報告によると ST1407 は、CTRX に対する耐性の基準値が $>0.125\mu\text{g/mL}$ (EUCAST) に対して $0.25\mu\text{g/mL}$ を示した株が 1 株認められている (Golparian et al, 2010)。Cámara はスペインにおいて、MSM の尿道と直腸から分離された淋菌に対する CTRX の MIC が $1.5\mu\text{g/mL}$ を示した株が 2 株とも ST1407 と報告しており (Cámara et al, 2012)、カナダでも Singh らは、分離された ST1407 すべての株は PCG、TC、CPFIX、AZM のいずれかもしくは 2 薬剤以上に対して耐性を示したと報告している (Singh et al, 2013)。今回の結果でもこれらの報告と同様に、ST1407 に分離された 9 株すべてが PCG、TC、CPFIX に対して非感受性を示しており、多剤耐性株であると言える。さらに、本研究において CTRX の MIC 値が $0.25\mu\text{g/mL}$ を示した低感受性株 7 株のうち 1 株が、この ST1407 であった。CTRX の耐性機構は他の *Neisseria* 属から遺伝子の一部を獲得しモザイク型変異が起きていることが言われている (松本, 2004; 大西, 2013)。2010 年にフランスで分離された CTRX 耐性の ST1407 は、その菌が分裂する際に細胞壁を合成するために架橋反応として働く酵素である PBP が変異したと報告されている (大西, 2013; Unemo et al, 2013)。本研究より分離された CTRX 低感受性株 ST1407 の 1 株は男性の生殖器より分離されていたが、感染経路は CSW によるオーラルセックスであったため、この CSW の咽頭に感染している ST1407 に前述のような変異が生じ耐性を獲得した可能性が十分にあ

り、このような株の分離状況を把握していく必要性があると考え。

また、本研究において1株分離された CTRX 低感受性株の ST3709 は、他の調査においても報告されており、マクロライド系抗菌薬の EM と TC に耐性を示す株であった(Singh et al、2013)。この ST3709 は本研究でもマクロライド系の AZM が 1 μ g/mL、TC が 2 μ g/mL を示し同様に多剤耐性株であった。CTRX に対して低感受性を示した残りの ST6778(1株)、ST6798(2株)、ST6800(1株)、ST7374 株は(1株)、世界でも報告例がほとんどない ST であった。今回の結果より、当該地域で分離された CTRX に低感受性を示した株は ST1407 とその他ユニークな型が分離され、多様な遺伝子型を示し、本研究地域の特徴として考えられた。さらに、ST1407 と ST6800 はすべての株が男性からのみ分離されたことは興味深い事実であり、宿主特異性など今後の検討を要する課題である。

さらに、男性および女性患者の生殖器と咽頭から同時に分離された 13 株および 8 株の PFGE 解析を行った結果、男性の 2 名は生殖器および咽頭の PFGE パターンが異なっていた。伊与田らの報告によると、生殖器および咽頭より同時に検出された 22 症例の同一患者における *N. gonorrhoeae* の PFGE パターンを調べ、21 症例において一致していた(伊与田他、2003)。石井らは、生殖器と咽頭同時検出例の 7 症例において、4 例で PFGE 同一パターンの株が認められ、抗菌薬感受性パターンも尿道と咽頭でほぼ同一であったと報告している(石井他、2011)。Unemo らは MIC パターンと ST、PFGE の関係について解析し、MIC パターンが同じで ST も同一の株は PFGE パターンも同一であり、MIC パターンが同じで ST が異なっても PFGE パターンが同一例で認められていることから、PFGE パターンが同じもしくは類似性がある株は同一株である可能性があるとし唆している(Unemo et al、2007)。Starnino も、MIC パターンが同じ株の ST と PFGE パターンを解析し、ST が異なっても PFGE パターンが一致もしくは類似している株がひとつのクラスターとして主な流行株であったと報告している(Starnino et al、2008)。したがって、本研究において生殖器と咽頭の PFGE パターンが同じであった各々 19 株は、生殖器と咽頭の分離株が同一であると考え、同一の感染源からの感染であると言える。

男性患者 No.169 と No.313 は ST も PFGE も生殖器と咽頭で異なっており、MIC パターンは No.169 のみが大きな差がみられた。この 2 例の患者は、両方とも性行為の相手がオーラルセックスを主体とする CSW であった。生殖器および咽頭の同時検出例において、PFGE 解析で生殖器と咽頭の株が同一パターンを示した場合、一般的に同一のパートナーで 1 つの菌株による感染であると考えられる(Saika et al、2001)。石井らは淋菌陽性患者の生殖器と咽頭で遺伝子が異なる例で、感染源の相手の女性が複

数菌株を保有しており、性行為中に尿道と咽頭にそれぞれ異なる菌株が感染した可能性も考えられると推測している(石井他、2011)。今回の PFGE パターンが異なった 2 症例の感染源の相手が CSW であったことから、不特定多数と性行為をする CSW は複数の淋菌株を保有している場合や、別の異なる CSW からの感染が考えられる。また、オーラルセックスのみの性行為であったにも関わらず男性患者の咽頭より生殖器と異なる遺伝子型の淋菌が検出されたことに関して、男性患者の咽頭と相手女性の生殖器の濃厚な接触があった可能性が考えられる。

男性の生殖器および咽頭より同時に検出された 13 例中 7 例は感染源が CSW 以外であり、生殖器陽性率は CSW からの感染であったのが 63.8%と最も高かったが、生殖器と咽頭同時検出例においては患者全体からみて CSW 以外の感染源が多かったことがわかった。このようなケースでは、パートナーからの感染が強く示唆され、先にも述べたように、パートナー間での性行為では感染の反復や長期的に菌が定着した状態である可能性が考えられる。したがって、患者本人だけでなく、同時にパートナーの治療を行うことが必要である。

6. 看護への示唆

これらの結果より、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った。特に CSW の咽頭における淋菌陽性率は高いことが判明した。咽頭は淋菌が薬剤に容易に耐性化する環境でもあり、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る。また、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状のため、検査や治療が遅れることが要因の一つと考えられた。これらのことから、CSW に限らず特定のパートナーからの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一般にも広く啓発していくことが重要であると考えられた。

さらに、淋菌感染症においては、看護師がこれらの感染経路や薬剤耐性について熟知したうえで、感染者のみならず同時にそのパートナーに対しても検査および治療が必要であることを認識し指導していかなければならない。

VI. 結論

- ・男女とも淋菌はある一定の割合で生殖器のみならず咽頭にまで感染し、女性では咽頭のみ感染もみられた。

- ・男性における感染経路は CSW からが最も多く、オーラルセックスによる性行為が経膣よりその割合は明らかに高かった。

- ・抗菌薬感受性において CPMX 耐性率が 7 割以上と高く、WHO が警告している CTRX 低感受性株も 5.1% に認められた。

- ・本研究において検出した淋菌の遺伝子型は海外ではほとんど認められず、日本の他の地域でも少ない ST6771 が最も多く、抗菌薬に感受性を示す株が主流であった。また、多剤耐性が指摘されている ST1407 や ST2958 も比較的高い頻度に分布し、その他各種抗菌薬感受性パターンを示す多様な株が分布していた。

- ・咽頭と生殖器同時感染例ではほとんどが同一株による感染で、男性患者では全体からみて、パートナーからの感染の割合が高かった。女性患者においては、咽頭と生殖器同時感染例のすべての例が CSW であり、同一株による同時感染であった。

- ・淋菌感染症における主な感染経路は咽頭からなることが明確となり、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の獲得が容易に行われ、耐性菌の温床としての危険性が高いことが示唆された。

謝辞

本研究の実施にあたり、ご協力頂きました皆様に心より感謝申し上げます。

本研究の趣旨にご理解頂き、菌株および情報の提供の受託を快諾いただいた研究協力機関のクリニックのスタッフの皆様、尾上泰彦先生に深く感謝の意を表します。

研究の遂行に際し、研究の方向づけから詳細に至るまで時に厳しく指導して頂いた東邦大学看護学部 小林寅喆教授に心より深く御礼申し上げます。特に、論文の構成において私の文章を何度も読んでいただき、忍耐強く指導して下さいました。本当に有難うございます。

東邦看護学部学部長 高木廣文教授には、本論文の精度をあげるための適切な助言をいただき心より感謝致します。

研究の進捗状況を気にかけていつも励ましてくださり、さらに看護の視点からの貴重な助言をいただいた近藤麻理教授には深く感謝致します。

実験におきましては、ご指導および適切なお助言を多く頂き、実験の進行具合も気にかけて頂きました金山明子助教に心から深く感謝致します。

遺伝子解析にあたり、LSI メディエンスの皆様にも多大なご支援を得たことを記すとともに心より感謝申し上げます。

最後に、大学院生活を送るにあたって、いつも明るく励まし共に考えて下さった研究室の院生の皆様、本当に有難うございました。

本研究の一部は東邦看護学会研究奨励金にて行いました。

引用文献

- 1) Aline A. Uehara, Efigenia L. T. Amorin, Maria de Fatima Ferreira et al: Molecular Characterization of Quinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Brazil. *Jornal of Clinical Microbiology*, 2011;49(12):4208-4212.
- 2) Ameeta E. Singh, Jennifer Gratrix, Ron Read et al: *Neisseria gonorrhoeae* Multiantigen Sequence Typing Is Beneficial in Further Characterizing Gonococcal Populations in Alberta, Canada. *Sexually Transmitted Diseases*, 2013;40(9):744-750.
- 3) 東優子、要友紀子、八木香澄他：性風俗に係わる人々の HIV 感染予防・介入手法に関する研究 女性セックスワーカーの意識・行動調査。2010.
- 4) 東優子、小山ケイ、ぼんぼんまる他：性風俗に係わる人々の HIV 感染予防・介入手法に関する研究 トランスジェンダーSW の性行動・意識に関する調査。2011.
- 5) Bang-yong Zhu et al: Surveillance of Antimicrobial Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* in Nanning, China, 2000 to 2012. *Sexually Transmitted Diseases*, 2014;41(8):501-506.
- 6) Brea L. Malacad, Gretchen C. Hess: Oral sex: Behaviours and feelings of Canadian young women and implications for sex education. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2010;15:177-185.
- 7) Carlos Florindo, Rui Pereira, Márcia Boura et al: Genotypes and antimicrobial-resistant phenotypes of *Neisseria gonorrhoeae* in Portugal(2004-2009). *Sexually Transmitted Infection*, 2010;86:449-453.
- 8) Daniel Golparian, Bengt Hellmark, Hans Fredlund et al: Emergence, spread and characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with in vitro decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Sweden. *Sexually Transmitted Infection*, 2010;86:454-460.
- 9) 藤原道久、河本義之、中田敬一：咽頭における *Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* 保有状態。日本性感染症学会誌、2008；19(1)：110-114.
- 10) Fred C. Tenover, Robert D. Arbeit, Richard V. Goering et al: Interpreting Chromosomal DNA Restriction Patterns Produced by Pulsed-Field Gel Electrophoresis: Criteria for Bacterial Strain Typing.
- 11) 古屋隆三郎、舘脇光弘、中山宏他：福岡市における各種薬剤耐性淋菌の分離状況と栄養要求型について。日本性感染症学会誌、2007；18(1)：102-110.

- 12) 早川隆啓、三矢英輔、小島宗門他：男子尿道炎 414 例についての臨床的検討。日泌尿会誌、2002；93(3)：450-45.
- 13) 林美佳、安田満、出口隆：髄膜炎菌による男子尿道炎の一例。日本性感染症学会誌、2006；17(1)：78-81.
- 14) 保科眞二、保田仁介：性産業従事者：Commercial Sex Workers(CSW)における咽頭と子宮頸管の淋菌、*Chlamydia trachomatis* 検査、陽性率の比較検討。日本性感染症学会誌、2004；15(1)：127-134.
- 15) H M Palmer, H Young: Dramatic increase in a single genotype of TRNG ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in men who have sex with men. International Journal of STD & AIDS, 2006;17:254-256.
- 16) I Fernando, H M Palmer, H Young: Characteristics of patients infected with common *Neisseria gonorrhoeae* NG-MAST sequence type strains presenting at the Edinburgh genitourinary medicine clinic. Sex Transm Infect, 2009;85:443-446.
- 17) Iona M. C. Martin, Catherine A. Ison, David M. Aanensen et al: Rapid Sequence-Based Identification of Gonococcal Transmission Clusters in a Large Metropolitan Area. The Journal of Infectious Diseases, 2004;189:1497-1505.
- 18) 石井亜矢乃、上原慎也、渡邊豊彦他：淋菌性尿道炎患者での咽頭における淋菌の分離状況に関する検討。日本性感染症学会誌、2011；22(1)：108-113.
- 19) 伊藤公雄：「〈男らしさ〉のゆくえ」。新曜社、2000.
- 20) 伊藤晋、安田満、前田真一他：男子尿道炎における淋菌、*Chlamydia trachomatis*、*Mycoplasma genitalium*、*Ureaplasma urealyticum* およびインフルエンザ菌の検出率。日本性感染症学会誌、2013；24(1)：90-96.
- 21) 伊与田貴子、雑賀威、金山明子他：川崎市の男性および女性咽頭より分離した *Neisseria gonorrhoeae* の細菌学および疫学的検討。感染症学雑誌、2003；77(2)：103-109.
- 22) John Tapsall, Phillip Read, Christopher Carmody et al: Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. Journal of Medical Microbiology, 2009;58:683-687.
- 23) Jordi Cámara, Judit Serra, Josefina Ayats et al: Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012;67(8):1858-1860.

- 24) Julia L. Marcus, Robert P. Kohn, Pennan M. Barry et al: Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* Transmission From the Female Oropharynx to the Male Urethra. *Sexually Transmitted Diseases*, 2011;38(5):372-373.
- 25) 各務裕、遠藤勝久、鈴木博雄他：男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性—1999～2004年分離株の比較—。日本化学療法学会雑誌、2005；53(8)：483-487.
- 26) 要友紀子、水島希：「風俗嬢意識調査 126人の職業意識」。ポット出版、2005.
- 27) 金山明子、伊與田貴子、前山佳彦、他：本邦で分離された泌尿生殖器由来 *Neisseria meningitidis* の薬剤感受性。日本性感染症学会誌、2009；20(1)：134-139.
- 28) Kaori Matsushita, Toshiyuki Sasagawa, Michiko Miyashita et al: Oral and Cervical Human Papillomavirus Infection among Female Sex Workers in Japan. *Japanese Journal of Infectious diseases* 2011;64:34-39.
- 29) Kauser Jabeen, Summiya Nizamuddin, Seema Irfan et al: Increasing Trend of Resistance to Penicillin, Tetracycline, and Fluoroquinolone Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* from Pakistan(1992-2009). *Journal of Tropical Medicine*, 2011:1-5.
- 30) Kazufumi Nakashima, Kazuyoshi Shigehara, Shohei Kawaguchi et al: Prevalence of human papillomavirus infection in the oropharynx and urine among sexually active men: a comparative study of infection by papillomavirus and other organisms, including *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp., and *Ureaplasma* spp. *BioMed Central Infectious Diseases* 2014;14(43)
- 31) Ken Shimuta, Magnus Unemo, Shu-ichi Nakayama et al: Antimicrobial Resistance and Molecular Typing of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates in Kyoto and Osaka, Japan, 2010 to 2012: Intensified Surveillance after Identification of the First Strain (H041) with High-Level Ceftriaxone Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013;57(11):5225-5232.
- 32) 北村邦夫：平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金・新型インフルエンザ等新興・再興感染症事業「性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究」—性感染症罹患者の性意識ならびに性行動様式に関する研究—。2012.
- 33) 清田浩、小野寺昭一：薬剤感受性測定法と耐性菌 3 薬剤耐性菌のメカニズム・検出法・疫学 ペニシリン耐性淋菌 (penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*). *臨床と微生物*、2009；36 (増刊号)：102-106

- 34) Koichiro Wada, Shinya Uehara, Ritsuko Mitsuhashi et al: Prevalence of pharyngeal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* among heterosexual men in Japan. J Infect Chemother, 2012; 11 April.
- 35) K Manavi, F Zafar, H Shahid: Oropharyngeal gonorrhoea: rate of co-infection with sexually transmitted infection, antibiotic susceptibility and treatment outcome. International Journal of STD & AIDS, 2010; 21: 138-140.
- 36) 小島弘敬、小倉修二、森田豊寿、他：3症例の淋菌性咽頭炎。感染症学会誌、1988；62(4)：381-387.
- 37) 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。泌尿紀要、2007；53(5)：293-296.
- 38) 小谷野敦：「日本売春史 遊行女婦からソープランドまで」。新潮社、2007.
- 39) Laura Monfort, Valerie Caro, Zaelle Devaux et al: Identification of a Strain Cluster with Reduced Susceptibility to Ceftriaxone. Journal Of Clinical Microbiology, 2009; 47(11): 3540-3545.
- 40) 前田真一、玉木正義、出口隆他：トヨタ記念病院における男子尿道炎の臨床的検討。日本性感染症学会誌、1996；7(1)：103-108.
- 41) 前山佳彦、伊與田貴子、雑賀威他：Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) の経年的分離状況および各種性状。日本性感染症学会誌、2009；20(1)：111-116.
- 42) Magnus Unemo, Anneli Sjöstrand, Michael Akhras et al: Molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* identifies transmission and resistance of one ciprofloxacin-resistant strain. APMIS, 2007; 115: 231-241.
- 43) Masatoshi Tanaka, Yosuke Koga, Hiroshi Nakayama et al: Antibiotic-Resistant Phenotypes and Genotypes of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates in Japan: Identification of Strain Clusters With Multidrug-Resistant Phenotypes. Sexually Transmitted Diseases, 2011; 38(9): 871-875.
- 44) Masayasu Ito, Mitsuru Yasuda, Shigeaki Yokoi et al: Remarkable Increase in Central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates with Decreased Susceptibility to Penicillin, Tetracycline, Oral Cephalosporins, and Fluoroquinolones. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 2004; 48(8): 3185-3187.
- 45) 松本哲郎：耐性淋菌。医学のあゆみ、2004；209(9)：541-544.

- 46) Michael Dan, Francesca Poch, Ziva Amitai et al: Pharyngeal Gonorrhoea in Female Sex Workers: Response to a Single 2-g Dose of Azithromycin. *Sexually Transmitted Diseases*, 2006;33(8):512-515.
- 47) Michelle J Cole, Stephanie A Chisholm, Steen Hoffmann, Angelika Stary, Catherine M Lowndes, Catherine A Ison: European surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sexually Transmitted Infection*, 2010;86:427-432.
- 48) 三嶋廣繁、玉舎輝彦、田中香お里他：クラミジア咽頭感染の現状と治療方法に関する検討。 *The Japanese Journal Of Antibiotics*、2006 ; 59(1) : 35-40.
- 49) 宮田和豊、上床典康、渡邊昌子他：淋菌性尿道炎に対するアジスロマイシン SR2 g の臨床的検討。 *臨床*、2011 ; 65(7) : 477-479.
- 50) 宮台真司：『「男らしさ」の快楽 ポピュラー文化からみたその実態』。勁草書房、2009.
- 51) Molly A. Trecker et al: Behavioral and Socioeconomic Risk Factors Associated with Probable Resistance to Ceftriaxone and Resistance to Penicillin and Tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae* in Shanghai. *PLoS ONE*, 2014;9(2):1-9.
- 52) 村上日奈子、松本哲哉、鈴木九里他： *Neisseria gonorrhoeae* 臨床分離株の薬剤感受性の検討。 *感染症学雑誌*、2001 ; 75(7) : 551-556.
- 53) N.A. Al-Sweih, S. Khan, V.o. Rotimi: The prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among men with urethritis in Kuwait. *Journal of Infection and Public Health*, 2011;4:175-179.
- 54) 西村由美子、日高庸春：日本の就労成人男性における HIV/AIDS 関連意識と行動に関するインターネット調査。 *日本エイズ学会誌*。2013 ; 15(6) : 183-193.
- 55) 小野寺昭一、堀誠治：男子淋菌性尿道炎を対象とした sitafloxacin の一般臨床試験。 *日本化学療法学会雑誌*、2008 ; 56 (S-1) : 146-153.
- 56) 小野寺昭一、清田浩、遠藤勝久他：男子淋菌性尿道炎由来 *Neisseria gonorrhoeae* の各種抗菌薬に対する感受性と cefixime 低感受性株 *penA* 遺伝子の解析。 *日本化学療法学会雑誌*、2011 ; 59(1) : 17-23.
- 57) 小野寺昭一：性感染症アップデート 1 近年のわが国における性感染症の動向。 *モダンメディア*、2012 ; 58(7) : 6-14.
- 58) 尾上泰彦：コマーシャルセックスワーカーとクラミジア性、淋菌性咽頭炎。 *Mebio*、2007 ; 24(1) : 52-63.
- 59) 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*、2013 ; 24(1) :

35-43.

- 60)Oralia Loza, Steffanie A. Strathdee, Gustavo A.Martinez et al:Risk factors associated with Chlamydia and gonorrhoea infection among female sex workers in two Mexico-U.S. border cities. International journal of STD & AIDS, 2010;21(7):460-465.
- 61)Prashini Moodley, Iona M. C. Martin, Keshree Pillay 他:Molecular Epidemiology of Recently Emergent Ciprofloxacin-Resistant Neisseria gonorrhoeae in South Africa. Sexually Transmitted Diseases,2006;33(6):357-360.
- 62)Remco P. H. Peters, Noëmi Nijsten, Johan Mutsaers et al:Screening of Oropharynx and Anorectum Increases Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* Infection in Female STD Clinic Visitors.Sexually Transmitted Diseases,2011;38(9):783-787.
- 63)淋菌感染症ガイドライン 2011. 日本性感染症学会誌、2011 ; 22(1)Supplement : 52-59.
- 64)Saika Takeshi:Comparison of Neisseria gonorrhoeae isolates from the genital tract and pharynx of two gonorrhoea patients. Journal of infection and chemotherapy, 2001;7(3):175.
- 65)齋藤泉、川名敬 : 日本人の性意識・性行動に関する調査、性感染症罹患者の性意識ならびに性行動様式に関する研究. 厚生労働科学研究成果データベース、2012 ; 217-233.
- 66)作間俊治 : 淋菌性尿道炎の治療の変遷
www.city.hiroshima.med.or.jp/hma/tayori/201002/201002-37
- 67)Satoshi Takahashi, Yuichiro Kurimura, Jiro Hashimoto et al:Pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* detection in oral-throat wash specimens of male patients with urethritis. J Infect Chemother,2008;14:442-444.
- 68)Satoshi Takahashi, Yuichiro Kurimura, Jiro Hashimoto:Antimicrobial susceptibility and penicillin-binding protein 1 and 2 mutations in *Neisseria gonorrhoeae* isolated from male urethritis in Sapporo, Japan. Journal of Infection and Chemotherapy, 2012.
- 69)佐藤寛子、柴田ちひろ、藤谷陽子、他 : 秋田県における Oral sex 経験者の *N. gonorrhoeae* および *C. trachomatis* の検出状況. 秋田県健康環境センター年報、2010 ; 第 6 号 : 70-76.
- 70)志牟田健、飛田収一、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、2012 ; 23(1) : 83-89.

- 71) S. Starnino, B. Suligoi, V. Regine et al: Phenotypic and genotypic characterization of *Neisseria gonorrhoeae* in parts of Italy: detection of a multiresistant cluster circulating in a heterosexual network. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2008; 14(10): 949-954.
- 72) Supriya D. Mehta, Ian Maclean, Jeckoniah O. Ndinya-Achola et al: Emergence of Quinolone Resistance and Cephalosporin MIC Creep in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from a Cohort of Young Men in Kisumu, Kenya, 2002 to 2009. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 2011; 55(8): 3882-3888.
- 73) 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*、2011 ; 57 : 365-369.
- 74) 高山美子 : 東京都近県で分離された *Neisseria gonorrhoeae* の薬剤感受性と遺伝子型別の年次推移. *病体生理*、2013 ; 47 : 29-31.
- 75) 田中正利 : ニューキノロン系薬耐性 *Neisseria gonorrhoeae* に関する基礎的および臨床的検討. *日本化学療法学会雑誌*、1999 ; 47(9) : 543-552.
- 76) 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*、2011 ; 85(4) : 360-365.
- 77) 角田由紀子 : 「性と法律—変わったこと、変えたいこと」. 岩波新書、2013.
- 78) Wiley D Jenkins, Laurette L Nessa, Ted Clark: Cross-sectional study of pharyngeal and genital chlamydia and gonorrhoea infections in emergency department patients. *Sexually transmitted infections*, 2014; 90: 246-249.
- 79) Xiaohong Su, Faxing Jiang, Xiuqing Dai et al: Surveillance of Antimicrobial Susceptibilities in *Neisseria gonorrhoeae* in Nanjing, China, 1999-2006. *Sexually Transmitted Diseases*, 2007; 34(12): 995-999.
- 80) 山口扶弥、梯正之 : STD 感染者の性行動とリスク行動: 実態の把握と改善策の検討. *日本性感染症学会誌*. 2004 ; 15(1) : 48-56.
- 81) 山元博貴、雑賀威、保科眞二他 : 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*、2010 ; 21(1) : 98-102.
- 82) 余田敬子、尾上泰彦、西田超他 : 淋菌およびクラミジアの咽頭および性器感染 : 性感染症クリニック受診者からみた現状. *口腔咽頭科*、2010 ; 23(2) : 207-212.
- 83) 余田敬子、尾上泰彦、西田超他 : 性感染症クリニックにおける咽頭の淋菌およびクラミジア陽性者の背景. *口咽科*、2011 ; 24(2) : 171-177.

- 84) Zohar Mor, Tamy Shohot, Yael Goor et al: Risk Behaviors and Sexually Transmitted Diseases in Gay and Heterosexual Men Attending an STD Clinic in Tel Aviv, Israel: A Cross-Sectional Study. IMAJ, 2012; 14: 147-151.
- 85) Xiang-Sheng Chen, Yue-Ping Yin, Guo-Jun Liang et al: The prevalences of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections among female sex workers in China. BMC public health, 2013; 13: 121.

年 月 日

研究協力へのお願い

〇〇〇診療所 ×××院長

研究を下記の要領で行いますので、趣旨をご理解の上、ご協力をお願いいたします。

以下の項目をお読みいただき、研究に参加することに理解の上同意される場合は、同意書にご署名をお願いいたします。

記

1. 研究の目的

淋菌感染症が疑われる患者の生殖器および咽頭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、耐性菌の分布を明らかにします。分離株の遺伝学的解析と疫学調査より感染様式および感染源を明らかにし、感染経路を推定することを目的として行います。

2. 研究方法・期間

研究は東邦大学の倫理審査の承認後に開始し、100～200の菌株を採取できれば終了する予定です。菌株の収集期間は本学の倫理診査承認後～2014年1月を予定しています。

1) 対象菌株

日常診療内で淋菌感染が疑われる男女に対し、検査目的で生殖器および咽頭から採取し分離した菌株を分与願います。採取時に患者の名前やカルテ番号は必要ありません。医師の管理・指示の元事務担当の方に菌株の番号を付与願います。

2) 菌株の背景

医師による日常的に行われている問診内容で下記に示す項目内容をカルテより記録して頂いたものを提供願います。その際、患者名、カルテ番号は必要ありません。下記の項目内容を記入して頂く書式を用意しますので、その用紙に

記入をお願いいたします。医師の管理・指示の元事務担当の方にご協力願います。

- ・ 年齢および性別
- ・ 本人の職業
- ・ 性行為の種類
- ・ コンドームの使用の有無
- ・ 性行為の相手はお店であるかパートナーであるか
- ・ 性行為の相手のお店の種類
- ・ 相手の性別
- ・ 相手の人数

3) 物品と菌株の移送

必要な材料は研究者が用意します。分離した菌株は研究者が大学の実験室まで運びます。菌株の搬送の梱包方法は WHO の Laboratory Biosafety Manual に従い 1 次容器と 2 次容器は密閉性の物を使い、3 次容器は非密閉性の容器を使用して安全に搬送します。

3. 研究への参加・協力の自由意思

この研究への参加・協力は、自由意思によって断ることもできます。研究途中で中止することもできます。ご遠慮なく研究者にお伝えください。

4. プライバシーの保護

プライバシーとは個人に属する全ての情報であり、この研究にご協力いただける場合、そのプライバシーを固く守るため、研究のデータおよび結果は、研究の目的以外に用いることはありません。採取した菌株は分析終了後オートクレーブにて滅菌を行い感染性廃棄物として破棄し、問診内容、データは、調査結果の解析が終了した時点で消去・破棄いたします。

5. 個人情報の保護の方法

患者と菌株が一致できないよう、カルテには菌株番号を記さないようお願い
します。

個人情報保護のため情報やデータおよび菌株は、実験者のみが入室可能であ

るバイオセーフティーレベル 2 で決められた鍵のかかる本学実験室に保管いたします。菌株は鍵のかかった冷凍庫で保存します。

6. 研究中・終了後の対応

この研究期間中および終了後でも、この研究に関する質問がありましたら、いつでも研究者井村幸恵または同意書に記載の連絡先にお問い合わせください。

7. 研究結果の公表

実験結果は、薬剤感受性測定終了後随時報告いたします。研究のまとめが終わり次第成果を報告します。

研究で最終的に書いた論文は学内の博士論文誌または学術雑誌に公表します。

以上

同意書

研究協力の依頼文を読み、理解した上でこの研究に協力することに同意します。

平成 年 月 日

研究協力者の署名

研究者の署名

研究者：井村幸恵 東邦大学看護学研究科感染制御学専攻

住所：〒143-0015

東京都大田区大森西 4-16-20

電話番号：03-0000-0000

研究指導者：小林寅喆 東邦大学看護学研究科感染制御学教授

住所：〒143-0015

東京都大田区大森西 4-16-20

電話番号：03-0000-0000

同意撤回書

私は、「生殖器および咽頭から検出した *Neisseria gonorrhoeae* の細菌学的及び疫学的検討」の実施に際し、同研究についての説明を研究者から受け、協力することに同意しましたが、その同意を取りやめます。

施設名 _____

研究協力者の署名 _____

同意日 年 月 日

撤回日 年 月 日

研究者の署名 _____

研究者：井村幸恵 東邦大学看護学研究科感染制御学専攻

住所：〒143-0015

東京都大田区大森西 4-16-20

電話番号：03-0000-0000

研究指導者：小林寅喆 東邦大学看護学研究科感染制御学教授

住所：〒143-0015

東京都大田区大森西 4-16-20

電話番号：03-0000-0000

