

【原著・臨床】

男子尿道炎由来淋菌の薬剤感受性の年次推移

米田 尚生¹⁾・藤本 佳則¹⁾・宇野 雅博¹⁾・浅野 裕子²⁾・磯貝 和俊³⁾¹⁾大垣市民病院泌尿器科*, ²⁾同 診療検査科³⁾名和病院

(平成 15 年 10 月 7 日受付・平成 15 年 11 月 19 日受理)

1998 年から 2002 年までの 5 年間の男子尿道炎患者から分離された淋菌 176 株の penicillin G (PCG), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), cefotaxime (CTX), minocycline (MINO), tosufloxacin (TFLX) の 5 薬剤に対する薬剤感受性を測定し、年次の推移を検討した。PCG, MINO の耐性株は年次のばらつきはみられるが、増加傾向はみられなかった。セフェム系では CTX は良好な感受性を示したが、CPDX-PR は 2000 年以降では耐性株が 10% 以上を占めた。TFLX は 2002 年には半数以上が耐性株で、高度耐性株は 45% を占め、さらにキノロン耐性が著明になっていた。わが国で淋菌感染症に対してはキノロン系抗菌薬が第一選択薬として汎用されたことが耐性化を招いた。経口セフェム薬による治療も耐性化を助長する可能性があると考えられた。

Key words: urethritis, *Neisseria gonorrhoeae*, drug susceptibility

わが国においては淋菌性尿道炎の治療法は経口薬剤が主流である。特に norfloxacin の開発以降、ニューキノロン系抗菌薬は淋菌感染症だけでなくクラミジア感染症にも有効とされ、1999 年度版性感染症診断・治療 Guideline¹⁾が示されるまでは尿道炎治療の第一選択薬とされてきた経緯がある。この安易な経口薬剤の投与により、その耐性菌の増加が助長された^{2,3)}。今回、当院で分離された男子尿道炎由来淋菌の薬剤感受性の年次推移を検討し、その治療法につき考察を加えた。

I. 対象と方法

1998 年 1 月から 2002 年 12 月までの 5 年間に大垣市民病院泌尿器科を受診した男子尿道炎患者から分離された淋菌 176 株 (1998 年 30 株, 1999 年 31 株, 2000 年 34 株, 2001 年 35 株, 2002 年 46 株) に対する薬剤の最小発育阻止濃度 (minimally inhibitory concentration: MIC) を微量液体希釈法にて測定した。

今回検討した抗菌薬は penicillin G (PCG), 内服セフェムの cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), 注射薬の cefotaxime (CTX), minocycline (MINO), tosufloxacin (TFLX) の 5 薬剤である。各薬剤の MIC の年次的推移および各薬剤耐性淋菌の分離頻度の年次推移を検討した。

薬剤耐性淋菌の定義は米国 CDC の淋菌薬剤感受性サーベイランスプロジェクト⁴⁾に準じた。PCG では MIC 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感受性, 0.125 から 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を中等度耐性, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を高度耐性とした。CPDX-PR と CTX では MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感受性, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性とした。MINO と TFLX では MIC 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感受性, 0.5 から 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を中等度耐性, 2

$\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を高度耐性とした。

II. 結 果

1. 男子尿道炎由来淋菌の薬剤感受性の年次推移

1998 年から 2002 年に分離された淋菌に対する PCG の MIC は 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までに分布し、MIC₅₀, MIC₉₀ は 1998 年から 2002 年の年度間に差は認めなかった。CPDX-PR の MIC は 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるところに分布がみられ、ピークは 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下にあった。MIC₅₀ は年度間に差は認めなかったが、MIC₉₀ は 2000 年以降では 1999 年以前の 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へと右方偏移がみられた。CTX の MIC は 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、ピーク、MIC₅₀ に年度間の差はみられなかったが、MIC₉₀ は 2000 年以降では 1999 年以前の 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へと右方偏移がみられた。MINO の MIC は 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるところに分布がみられ、ピークは 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の二峰性を示した。MIC₅₀, MIC₉₀ は 1998 年から 2002 年の年度間に差は認めなかった。TFLX の MIC は 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるところに分布がみられ、年度間の MIC₅₀, MIC₉₀ ともに右方偏移がみられ、2002 年では MIC₅₀ が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ は 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超え、耐性化が一層著明となった (Table 1)。

2. 耐性淋菌の検出率の変化

淋菌の PCG 耐性株 (MIC 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) は 1998 年 63.3%, 1999 年 71.0%, 2000 年 58.9%, 2001 年 62.9%, 2002 年 65.2% であり、年度間の増加傾向はみられなかった。また高度耐性菌 (MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) はわ

Table 1. Distribution of MICs of antimicrobial agents against *Neisseria gonorrhoeae* isolated from the urethral discharge of male urethritis patients between from 1998 and 2002

Antimicrobial agent	Year	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)										MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		≤ 0.06	0.125	≤ 0.125	0.25	0.5	1	2	4	4<	total			
Penicillin G	1998	11	4		5	3	7					30	0.125	1
	1999	9	6		1	11	4					31	0.25	1
	2000	14	6		6	5	2	1				34	0.125	1
	2001	13	4		4	8	6					35	0.125	1
	2002	16	1		6	13	8	1	1			46	0.25	1
Cefpodoxime proxetil	1998			26		2					2	30	≤ 0.125	0.5
	1999			25		5	1					31	≤ 0.125	0.5
	2000			25		5	4					34	≤ 0.125	1
	2001			22		7	5			1		35	≤ 0.125	1
	2002			32		9	3	1	1			46	≤ 0.125	1
Cefotaxime	1998			28		2						30	≤ 0.125	≤ 0.125
	1999			28		3						31	≤ 0.125	≤ 0.125
	2000			27		6	1					34	≤ 0.125	0.5
	2001			27		7	1					35	≤ 0.125	0.5
	2002			14		3						17	≤ 0.125	0.5
Minocycline	1998			14		10	4	2				30	0.5	1
	1999			10		15	5				1	31	0.5	1
	2000			12		14	6				2	34	0.5	1
	2001			16		10	5	3	1			35	0.5	2
	2002			19		16	9	2				46	0.5	1
Tosufloxacin	1998			19		4	2	3	1			29	≤ 0.125	2
	1999			22	5	3			1			31	≤ 0.125	0.5
	2000			20	7		1		6			34	≤ 0.125	4
	2001			14	5	1	3	2	4	6		35	0.25	>4
	2002			17	3	1	4	4	6	11		46	1	>4

ずかであった。CPDX-PR 耐性株 (MIC $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) は 1998 年 6.7%, 1999 年 3.2%, 2000 年 11.8%, 2001 年 17.1%, 2002 年 10.9% と 2000 年以降については耐性菌を 10% 以上認めた。CTX 耐性株 (MIC $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) は 1998 年 0%, 1999 年 0%, 2000 年 2.9%, 2001 年 2.9%, 2002 年 0% と 5 年間を通して耐性菌はわずかであった。MINO 耐性株 (MIC $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) は 1998 年 53.3%, 1999 年 67.7%, 2000 年 65.7%, 2001 年 54.34%, 2002 年 58.7% と 60% 前後で推移しており, 増加傾向はみられなかった。また高度耐性菌 (MIC $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) については 2001 年では 11.4% と少し多かったが, その他は 10% 以下であった。TFLX 耐性株 (MIC $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) は 1998 年 34.5%, 1999 年 12.9%, 2000 年 20.6%, 2001 年 45.7%, 2002 年 56.5% と 2001 年, 2002 年と耐性菌の増加がみられ, 特に高度耐性菌 (MIC $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) の増加がめだち, 2002 年には 45.7% を占めた (Table 2)。

III. 考 察

近年, わが国では性器クラミジア感染症, 淋菌感染症, HIV 感染症の増加が問題視されている。原因として性活動の若年化, 多様化などが挙げられている⁵⁾。淋菌感染症に対して, 1980 年代後半よりペニシリン耐性淋菌, テトラサイクリン耐性淋菌にも強い抗菌力を示すキノロ

ン系薬剤は第一選択薬として使用された。このキノロン系薬剤の汎用がキノロン耐性淋菌を増加させた。1999 年に日本性感染症学会の淋菌感染症に対する治療のガイドラインでキノロン系薬剤の使用は耐性淋菌増加のため不適である¹⁾と指摘されたにもかかわらず, 現在なお薬剤耐性淋菌の拡散が続いている^{2,3)}。こういう現状から 2002 年度版の淋菌感染症治療の新ガイドラインでは注射薬の spectinomycin (SPCM) 2 g, cefodizime (CDZM) の単回投与あるいは経口セフェム系薬剤の cefixime (CFIX) の 400 mg 分 2-3 日間投与を推奨している⁶⁾。

今回の検討では 1998 年から 2003 年の 5 年間においては PCG, MINO に対する耐性菌の分離頻度に変化は認めなかった。このため, 今回は淋菌のペニシリナーゼ産生能については検討しなかった。これに対して TFLX については 2001, 2002 年と TFLX 高度耐性淋菌の増加が認められた。これは 1999 年の淋菌感染症の治療ガイドライン以降, 現在もなお淋菌感染症に対してニューキノロン系薬剤が高頻度で使用されていることを裏付けるものと推察される。また近年, 経口セフェム系薬剤に対する耐性淋菌の増加も報告されているが⁷⁾, われわれの検討においても CPDX-PR 耐性淋菌が 2000 年以降に増加している。

欧米に比べて薬剤耐性淋菌が多い原因として, わが国

Table 2. Changes in the drug-resistance rates of *Neisseria gonorrhoeae*

Antimicrobial agent	Year	Sensitive	Intermediate-resistant	Resistant	Total
Penicillin G	1998	11	19 (63.3%)	0	30
	1999	9	22 (71.0%)	0	31
	2000	14	19 (55.9%)	1 (2.9%)	34
	2001	13	22 (62.9%)	0	35
	2002	16	28 (60.9%)	2 (4.3%)	46
Cefpodoxime proxetil	1998	28	—	2 (6.7%)	30
	1999	30	—	1 (3.2%)	31
	2000	30	—	4 (11.8%)	34
	2001	29	—	6 (17.1%)	35
	2002	41	—	5 (10.9%)	46
Cefotaxime	1998	30	—	0	30
	1999	31	—	0	31
	2000	33	—	1 (2.9%)	34
	2001	34	—	1 (2.9%)	35
	2002	17	—	0	17
Minocycline	1998	14	14 (46.7%)	2 (6.7%)	30
	1999	10	20 (64.5%)	1 (3.2%)	31
	2000	12	20 (58.8%)	2 (5.9%)	34
	2001	16	15 (42.9%)	4 (11.4%)	35
	2002	19	25 (54.3%)	2 (4.3%)	46
Tosufloxacin	1998	19	6 (20.7%)	4 (13.8%)	29
	1999	27	3 (9.7%)	1 (3.2%)	31
	2000	27	1 (2.9%)	6 (17.6%)	34
	2001	19	4 (11.4%)	12 (34.3%)	35
	2002	20	5 (10.9%)	21 (45.7%)	46

の抗菌薬の投与方法に原因があると考えられる。米国疾病管理予防センター (CDC) は淋菌感染症の治療には注射薬、経口薬いずれも単回投与での治療を推奨している⁸⁾。単回で十分量を投与することで確実に淋菌を除菌する。わが国では経口抗菌薬は1日2ないし3回投与が一般的であり、細菌に対して薬剤動態的に不十分な暴露となった場合には、耐性が獲得され、拡散していくものと考えられる。今回の検討より淋菌性尿道炎の治療においては2002年度版の淋菌感染症治療の新ガイドラインの示す経口セフェムの治療ではキノロン系薬剤で犯した耐性淋菌の増加という過ちを繰り返すことになり、単回治療を普及させるように啓蒙していく必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に協力していただいた当院診療検査科の石郷潮美先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第51回日本化学療法学会総会で発表した。

文 献

- 1) 性感染症診断・治療 Guideline (日本性感染症学会1999年度版)。日本性感染症学会誌 10: 13~38, 1999
- 2) Tanaka M, Naito S, Nakayama H, et al.: Antimicro-

bial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Fukuoka City, Japan. in the early 1980's and 1997-1998: Emergence of high-level fluoroquinolone-resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 722~723, 1999

- 3) 田中正利: STDと薬剤耐性—淋菌—。日本性感染症学会誌 13: 44~58, 2002
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods of dilution antimicrobial susceptibility testing: Eleventh informational M100-S11. NCCLS, Wayne, Pa., 2001
- 5) 熊本悦明, 塚本泰司, 利部輝雄, 他: 本邦における性感染症 (STD) 流行の実態調査—2000年度のSTDセンチネル・サーベイランスの報告—。日本性感染症学会誌 12: 32~67, 2001
- 6) 性感染症診断・治療ガイドライン2002年版, 日本性感染症学会編, 2002
- 7) 前田真一, 久保田恵章, 玉木正義, 他: 男子淋菌性尿道炎に対するセフィキシム400mg, 分2, 3日間投与の細菌学的効果の検討。日本性感染症学会誌 14: 121~124, 2003
- 8) Gonococcal infections. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines: CDC: MMWR Recommendations and Reports vol.51 No.RR-6, p.36~42, 2002

Surveillance of susceptibility to antimicrobial agents of *Neisseria gonorrhoeae*
isolated from male urethritis

Hisao Komeda¹⁾, Yoshinori Fujimoto¹⁾, Masahiro Uno¹⁾,
Yuko Asano²⁾ and Kazutoshi Isogai³⁾

¹⁾Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa-cho, Ogaki, Japan

²⁾Division of Clinical Laboratory, Ogaki Municipal Hospital

³⁾Nawa Hospital

We evaluated the antimicrobial susceptibilities of 178 strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from male urethritis at our hospital from January 1998 to December 2002. Minimal inhibitory concentrations (MICs) for isolated strains were determined about 5 antimicrobials, penicillin G (PCG), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), cefotaxime (CTX), minocycline (MINO), tosufloxacin (TFLX). The population of PCG- and MINO-resistant *N. gonorrhoeae* did not change in this period. The population of CPDX-PR-resistant *N. gonorrhoeae* has become more than 10% since 2000. The population of TFLX-resistant *N. gonorrhoeae* was increased year by year and has become more than 50% in 2002. Because fluoroquinolones were used as first-line therapy for gonococcal infection in Japan, rapid increase of fluoroquinolones-resistant *N. gonorrhoeae* was occurring. If we frequently treat with oral cephem antimicrobial agents for gonococcal infection, it is suggested that oral cephem-resistant *N. gonorrhoeae* will be increase.