

# 非淋菌性尿道炎の第一選択薬に何を選択すべきか

濱砂 良一<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> 産業医科大学医学部泌尿器科

<sup>2)</sup> 新小倉病院泌尿器科

受付日：2017年10月10日 受理日：2017年12月7日

非淋菌性尿道炎 (non-gonococcal urethritis : NGU) は、淋菌が検出されない尿道炎で、多くの微生物が原因となる。わが国では *Chlamydia trachomatis* の検出率が最も高く約半数の症例から検出される。次いで *Mycoplasma genitalium* の検出頻度が高く、15~25% 程度の NGU 症例から分離される。わが国では、NGU に対して *C. trachomatis* に対する治療を行ってきた。*C. trachomatis* はマクロライド、テトラサイクリン、ニューキノロン薬に対する感受性が高く、NGU に対してもこれら3剤が頻用されている。近年、*M. genitalium* の薬剤耐性が顕著となっており、治療困難な NGU 症例が増加している。

クラミジア性尿道炎に対する臨床研究では、上記3剤はすべて有効であった。耐性株の報告はあるものの、世界的には蔓延しておらず、*C. trachomatis* の治療効果は良好である。これに対して *M. genitalium* は治療が困難となっている。もともと *M. genitalium* は azithromycin (AZM) に良好な感受性を示し、臨床効果も良好であった。しかし、AZM 治療失敗例が報告され、マクロライド耐性株が分離された。マクロライド耐性 *M. genitalium* 株の耐性機序は、23S rRNA の domain V の point mutation による。同じ遺伝子変異をもつ *M. genitalium* は世界中から検出されており、わが国でも40% 以上の *M. genitalium* はマクロライド耐性である。マクロライド耐性 *M. genitalium* には、moxifloxacin や sitafloxacin (STFX) が有効であるが、近年、これらのニューキノロンによる治療失敗例が報告されており、治療が非常に困難となっている。

NGU に対する治療において、マクロライド耐性 *M. genitalium* を考慮すると、AZM をこれ以上第一選択薬にはできないと思われる。*C. trachomatis* にはテトラサイクリンも有効であり、*M. genitalium* に対しては AZM と doxycycline (DOXY) の有効率はともに低い。しかし、AZM に対する耐性化を抑えるために、NGU の第一選択薬をテトラサイクリン (DOXY 200 mg/日 7日間または minocycline 200 mg/日 7日間) とし、無効例にニューキノロン、わが国では STFX 200/日 7日間以上を使用することを提唱したい。しかし、わが国では *M. genitalium* 感染症に対する検査、治療に保険適用がないこと、テトラサイクリンのなかでも minocycline の臨床試験がないこと、テトラサイクリンの副作用を考慮する必要があること、STFX 耐性 *M. genitalium* に対して治療法が確立していないなど、多くの問題が残る。

**Key words:** non-gonococcal urethritis, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, azithromycin, doxycycline, minocycline, sitafloxacin

## はじめに

男性の尿道炎は、古典的には淋菌の有無により淋菌性尿道炎 (gonococcal urethritis : GU) と非淋菌

性尿道炎 (non-gonococcal urethritis : NGU) に分類される。NGU の原因としては、非常に多くの微生物が関与している可能性が高い。これらの微生物のうち、最も頻度が高く分離される微生物が *Chla-*

\*福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

*mydia trachomatis* である。*C. trachomatis* は約50%のNGU患者から分離されるため、*C. trachomatis* が分離される尿道炎を別に分類し、クラミジア性尿道炎 (chlamydial urethritis : CU) と呼ぶようになった。淋菌も *C. trachomatis* も分離されない尿道炎は、習慣的に非クラミジア性非淋菌性尿道炎 (non-chlamydial NGU : NCNGU) と呼ぶようになり、その名称は一般化している。

GUの治療法は、淋菌の耐性化により大きく変化してきた。もともと淋菌はペニシリンに感受性であったが、その後、ペニシリン、経口セファロスポリン、テトラサイクリン、ニューキノロンに対して次々に耐性を獲得した。現在、薬剤感受性試験を行わずに治療を行う場合には、ceftriaxone と spectinomycin (SPCM) が推奨されている<sup>1)</sup>。これに対してNGUでは *C. trachomatis* の分離率が高く、*C. trachomatis* 検出法以外に保険適用となっている検査法がないことから、NGU患者には *C. trachomatis* に対する治療が行われてきた。*C. trachomatis* に対してはテトラサイクリン、マクロライド、ニューキノロンが有効であり、近年、単回での治療が可能である azithromycin (AZM) 2 g の徐放製剤が使用されるようになった<sup>1)</sup>。AZM 2 g 徐放製剤は淋菌にも有効であり、保険適用となっているため、GUに対しても処方されることがある。しかし、AZM耐性淋菌が世界的にも問題になりつつあるため、日本性感染症学会のガイドラインおよびCDCガイドラインにおいても、AZM単剤のGUに対する治療法を推奨していない<sup>1,2)</sup>。NGUの原因微生物は *C. trachomatis* のみではなく、*Mycoplasma genitalium* も原因となりうるということが近年明らかとなった<sup>3)</sup>。しかし、後述するが *M. genitalium* のマクロライド耐性が進行しており、NGUに対して *C. trachomatis*

のみを対象にマクロライドにて治療することは困難になっている。

#### NGUの原因微生物は

尿道炎は尿道口からの排膿と尿道痛 (排尿痛) を主訴とする疾患である。その原因微生物に関して、これまで多くの研究が行われてきた。尿道炎患者の初尿からは、嫌気性菌や一般細菌などきわめて多くの微生物の遺伝子が得られる<sup>4)</sup>。その分布を見ると、膣内の微生物叢の分布に酷似しており<sup>5)</sup>、女性の膣内と男性の尿道との間で微生物が行き来していることがわかる。しかし、単に微生物が初尿検体や尿道擦過検体から分離されただけでは、尿道炎の原因であるかどうかはわからない。Taylor-Robinsonらは *M. genitalium* の病原性を明らかにするために、変法コッホの原則 (modified Henle-Koch postulates) を用いて解析を行った<sup>3,6,7)</sup>。すなわち、症状のある患者からは症状のないものと比較すると高頻度で病原体が検出されること、何らかの方法で抗体の産生が確認されること、薬剤感受性のある抗菌薬が臨床的に有効であること、動物に感染させた時、同じ微生物が動物から検出されること、さらにヒトと同様な病態を起こすこと、である。この原理は個々の微生物ごとに変更、改変をすべきであると思われるが、現在までに明らかに尿道炎の原因微生物として挙げられるものは、淋菌、*C. trachomatis*、*M. genitalium* と *Trichomonas vaginalis* である。Itoらが尿道炎患者の尿からの多く微生物の検出率を報告している (Table 1)<sup>8)</sup>。このうち、*Ureaplasma urealyticum* はおそらく尿道炎の原因となる微生物であると考えられるが、一般男性から一定の割合で分離され、また非常に少数の遺伝子数が検出される症例が多いこと、他の微生物とともに検出される症例が多いことなどから、現時点まで原因微生物として確定する

Table 1. Detection rates of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae* and adenovirus from male urethritis in Japan

Urethritis	No. of patients	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>C. trachomatis</i>	<i>M. genitalium</i>	<i>U. urealyticum</i>	<i>H. influenzae</i>	adenovirus
All cases	424	127 (30.0)	177 (41.7)	45 (10.6)	57 (13.4)	22 (5.2)	28 (6.6)
GU	127	127 (100)	34 (26.8)	3 (2.4)	12 (10.2)	0	3 (2.4)
NGU	297	0	143 (48.1)	42 (14.1)	44 (14.8)	22 (7.4)	25 (8.4)
CU	143	0	143 (100)	7 (4.9)	14 (9.8)	0	0
NCNGU	154	0	0	35 (22.7)	30 (19.5)	22 (14.3)	25 (16.2)

Table was modified from Ito's report in Japan<sup>8)</sup>.

GU: gonococcal urethritis, NGU: non-gonococcal urethritis, CU: chlamydial urethritis, NCNGU: non-chlamydial NGU

にいたっていない。このほかにも *Neisseria meningitidis* など症例数は少ないが、単独で尿道炎を来す可能性のあるもの、*Haemophilus influenzae* など一般細菌で尿路感染症からも分離される可能性のある細菌、adenovirus のように出血性膀胱炎など他の疾患の病原体にもなるものなど、病原性が明らかになっていない微生物は多い。NGUにおける微生物の分離率は、わが国では *C. trachomatis* が約半数を占め、*M. genitalium* は全体の10~20%程度である<sup>8~10</sup>。しかし、海外の報告では *C. trachomatis* と *M. genitalium* の分離率がほぼ同じであり<sup>11</sup>、海外、特にヨーロッパでは *M. genitalium* はわが国より意識されていると言ってよい。本篇ではNGUの原因微生物として *C. trachomatis* と *M. genitalium* を対象としてNGUの適切な治療法について述べたい。

#### NGUの臨床研究 (Table 2)

2000年頃までのNGUに対する治療は *C. trachomatis* のみが対象であった。*C. trachomatis* にはマクロライド、テトラサイクリン、ニューキノロン薬が有効であり、わが国では抗菌薬の発売前後の調査で、NGUに対する抗菌薬の有効性の検討が行われた<sup>12~14</sup>。CUに対する治療法は、Lauらのmeta-analysisにより、世界的に確立されたと言ってよい<sup>15</sup>。細菌学的有効率 (AZM: 853/884 96%, DOXY: 645/659 98%), 有害事象発生率 (AZM: 319/1,274 25%, DOXY: 205/897 23%) ともAZMとDOXY間では差がないという結果が示された。本データにはAZM 2g徐放製剤の検討が入っておらず、徐放製剤では下痢などの有害事象がAZMで高く出る可能性があるが、現在においてもこの2剤は、ともに *C. trachomatis* に対してきわめて有効であると言える。しかし、近年のAZMとDOXYとのrandomized control studyでは、AZMの有効率が低いことが示されている<sup>16,17</sup>。AZM耐性 *C. trachomatis* 株の出現は報告されているが<sup>18</sup>、世界的に蔓延してはいないと思われる。また、ニューキノロン薬による臨床研究は、その多くがわが国でsingle-arm studyとして行われ、*C. trachomatis* に対する有効率は上記2剤と同様に高い<sup>9,10,12~14</sup>。ただし、ニューキノロン薬は有害事象が高く出る傾向があるとされ、海外ではfirst lineとなっていない。

*M. genitalium* に対しても、AZMとDOXYによる臨床研究が数多く行われてきた<sup>16,17,19~24</sup>。つまり、

*C. trachomatis* に対する治療法が *M. genitalium* にも有効であるかという確認が行われてきたのである。2000年代前半の報告では、AZMとDOXYの細菌学的有効率はともに約90%程度であった<sup>19</sup>。しかし、FalkらがAZMと比較してテトラサイクリンの有効性が低いことを報告し<sup>20</sup>、それ以降の研究ではテトラサイクリン、特にDOXYの細菌学的有効率は20~40%程度と低い状態で移行している<sup>16,17,19,21~24</sup>。AZMの臨床研究では、2006年にBradshawらが *M. genitalium* 尿道炎のAZM治療無効例を報告した<sup>25</sup>。さらにこれらの症例から *M. genitalium* 株が分離され、薬剤感受性検査によってマクロライド耐性株の存在が明らかとなった<sup>26</sup>。*M. genitalium* のマクロライド耐性は、すでに蔓延しつつあったマクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* と同じ耐性機序であることが明らかとなった。マクロライドは23S rRNAのdomain Vに作用して細菌のタンパク合成を阻害するが、マイコプラズマではこの部位のpoint mutationが起こり、マクロライドに耐性となったと考えられる<sup>27</sup>。実際MICを測定すると、培地にAZMを256 mg/L添加しても *M. genitalium* の増殖を抑制することはできない高度耐性株であった<sup>26,28,29</sup>。2011年に報告されたSchwebkeらの報告ではAZMの *M. genitalium* に対する有効率は78%である<sup>16</sup>。さらにAZM無効症例は、非常に多くの国から報告されていることがわかってきた<sup>16,17,22~24,30~36</sup>。これらマクロライド耐性 *M. genitalium* にはニューキノロン薬が有効である。ニューキノロン薬のなかでもlevofloxacin (LVFX) の有効率は低く<sup>37,38</sup>、moxifloxacin (MFLX) の有効率が高いことがわかってきた<sup>19,25,30,35</sup>。わが国ではTakahashi, Itoらがsitafloxacin (STFX) による臨床研究を報告し<sup>10,39</sup>、MICを考慮すると<sup>28</sup>、MFLX同様、STFXは有効であると考えられ、日本感染症学会のガイドラインにおいてもAZM無効NCNGU症例にはSTFX 200 mg/日7日間を推奨している<sup>1</sup>。しかし、その後、重要な報告があった。オーストラリアからMFLX無効症例が報告されたのである<sup>33</sup>。これらの *M. genitalium* は後述するマクロライド耐性に関連するpoint mutationをもつため、マクロライド耐性MFLX耐性、つまり多剤耐性株と考えられる。これらのMFLX無効症例は他の研究でも報告され<sup>34,35,40</sup>、わが国からはSTFX

Table 2. Clinical trials for NGU including *C. trachomatis* or *M. genitalium* infection

Author Country	Study period	Study Design	Regimens for treatment	Microbiological efficacies (%)	
				<i>C. trachomatis</i>	<i>M. genitalium</i>
Gambini <sup>19)</sup> Italy	1998–1999	Open labeled	DOXY 200 mg/day, 7 days AZM 1 g single dose		33/35 (94.3) 14/17 (82.4)
Maeda <sup>37)</sup> Japan	1999–2000	Open labeled, single arm	LVFX 100 mg × 3/day, 7 days	21/22 (95.5)	4/12 (33.3)
Falk <sup>20)</sup> Sweden	2000	Open labeled	DOXY 200 mg stat + 100 mg/day, 8 days Lymecycline 300 mg × 2/day, 10 days AZM 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days Treatment failure cases by tetracycline AZM 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days		6/18 (37.5) 8/8 (100) 8/8 (100)
Wikstrom <sup>21)</sup> Sweden	2002–2004	Open labeled	DOXY 200 mg stat + 100 mg/day 8 days EM 500 mg × 2/day, 10 days AZM 1 g stat or 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days Treatment failure cases by DOXY or EM AZM 1 g stat or 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days		1/7 (14.3) 2/11 (18.2) 100% (6/6) 14/14 (100)
Takahashi <sup>65)</sup> Japan	2004	Open labelled, single arm	AZM 1 g single dose	12/15 (80)	3/3 (100)
Bradshaw <sup>25)</sup> Australia	2004–2005	Open labeled	AZM 1 g single dose Treatment failure cases by AZM MFLX 400 mg × 1/day, 10 days		23/32 (71.9) 9/9 (100)
Anagrius <sup>22)</sup> Sweden	1998–2005	Retrospective, cross-over	DOXY 200 mg stat + 100 mg/day 8 days AZM 1 g single dose AZM 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days		35/91 (38.5) 57/65 (87.7) 13/14 (92.9)
Jernberg <sup>30)</sup> Norway	2005–2006	Retrospective	AZM 1 g single dose AZM 1 g stat + additional AZM 1 g AZM 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days OFLX 200 mg twice/day 10 days MFLX 400 mg/day 7 days		144/183 (78.6) 28/28 (73.7) 78/98 (80.0) 4/9 (44.4) 3/3 (100)
Stamm <sup>31)</sup> USA	2003–2004	Double blind Multicenter controlled	Rifalazil 2.5 mg stat Rifalazil 12.5 mg stat Rifalazil 25 mg stat AZM 1 g stat		0/5 (0) 0/7 (0) 0/5 (0) 6/7 (85.7)
Björnelius <sup>23)</sup> Sweden	2002–2004	Open labeled, cross-over	DOXY 200 mg stat + 100 mg/day, 8 days AZM 1 g single dose Treatment failure cases by DOXY AZM 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days Treatment failure cases by AZM 1 g AZM 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days		13/76 (17.1) 33/39 (84.6) 47/63 (74.6) 3/3 (100)
Hagiwara <sup>32)</sup> Japan	2004–2007	Open labeled, single arm	AZM 1 g single dose		25/30 (83.3)
Twin <sup>36)</sup> Australia	2007–2009	Open labeled	AZM 1 g single dose		77/111 (69.4)
Couldwell <sup>33)</sup> Australia	2008–2011	Open labeled	AZM 1 g single dose or AZM 500 mg stat + 250 mg/day, 4 days Treatment failure cases by AZM MFLX 400 mg/day 10 days		12/26 (46.2) 4/13 (30.8)
Gundevia <sup>34)</sup> Australia	2009	Open labeled	AZM 1 g single dose AZM stat + 250 mg/day, 4 days DOXY 200 mg/day 7 days MFLX 400 mg/day 10 days		64/87 (73.6) 10/15 (66.7) 2/5 (40) 5/6 (83.3)
Bissessor <sup>35)</sup> Australia	2012–2013	Open labeled	AZM 1 g single dose Treatment failure cases by AZM MFLX 400 mg/day 10 days Treatment failure cases by AZM and MFLX Pristinamycin 4 g/day 10 days		95/155 (61.3) 53/60 (88.3) 6/7 (85.7)
Mena <sup>24)</sup> USA	2002–2004	RCT	DOXY 200 mg/day, 7 days AZM 1 g stat		14/31 (45.2) 20/23 (87.0)

(Continued)

Table 2. (Continued)

Author Country	Study period	Study Design	Regimens for treatment	Microbiological efficacies (%)	
				<i>C. trachomatis</i>	<i>M. genitalium</i>
Schwebke <sup>16)</sup> USA	2006–2009	RCT	DOXY 200 mg/day, 7 days (with or without tinidazole)	55/58 (94.8)	12/38 (30.8)
Manhart <sup>17)</sup> USA	2007–2011	RCT	AZM 1 g single dose (with or without tinidazole)	41/53 (77.4)	30/45 (66.7)
Takahashi <sup>38)</sup> Japan	2011	Open labeled, single arm	DOXY 200 mg/day, 7 days	63/68 (92.7)	15/35 (42.9)
Hamasuna <sup>9)</sup> Japan	2011	Open labeled, single arm	AZM 1 g single dose	67/76 (90.5)	20/45 (44.4)
Ito <sup>39)</sup> Japan	2012	Open labeled, single arm	LVFX 500 mg/day 7 days	18/19 (94.7)	3/5 (60)
Takahashi <sup>10)</sup> Japan	2010–2012	Open labeled, single arm	GFLX 200 mg × 2/day, 7 days	72/72 (100)	15/18 (83.3)
			STFX 200 mg/day, 7 days	33/33 (100)	11/11 (100)
			STFX 200 mg/day, 7 days	45/47 (95.7)	15/16 (93.8)

The data from clinical trials involving more than 10 patients are shown in the table.

DOXY: doxycycline, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin, MFLX: moxifloxacin, OFLX: ofloxacin, STFX: sitafloxacin

RCT: randomized controlled trial

Table 3. MIC distribution of 48 *C. trachomatis* strains isolated in Japan

Agents	mg/L														MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	≤0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	≥8			
DOXY						16	40	2							0.125	0.125
CPFX									29	27	2				0.5	1
LVFX								36	22						0.25	0.5
STFX					44	14									0.03	0.06
AZM					32	23	3								0.03	0.06

The table was modified from Takahashi's report<sup>43)</sup>.

DOXY: doxycycline, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin, STFX: sitafloxacin, AZM: azithromycin

無効症例が報告されている<sup>41)</sup>。したがって現在、*M. genitalium* はテトラサイクリンの有効性は低く、高度マクロライド耐性となり、さらにマクロライド耐性株に有効なニューキノロン薬も効果が低くなっていると考えられる。今後治療法のない *M. genitalium* (untreatable *M. genitalium* と呼んでもよい) が蔓延する可能性は大きい。これらの多剤無効症例には、SPCMの連日投与が有効であったという1症例の報告があるのみである<sup>42)</sup>。

#### 薬剤感受性と耐性

わが国の *C. trachomatis* の薬剤感受性は近年、Takahashiらが報告しており<sup>43)</sup>、これまでの報告同様マクロライド、テトラサイクリン、ニューキノロン薬に高い感受性を示している (Table 3)。ただし、キノロン薬のなかでは ciprofloxacin の MIC はやや高く、性器クラミジア感染症に保険適用がない。*C. trachomatis* の耐性株は過去に数株の報告がされているが、蔓延にいたっていない。ただし、インドから

AZM、DOXY に耐性の2株の分離の報告があり<sup>18)</sup>、今後注目していく必要がある。

これに対して、*M. genitalium* の薬剤感受性は多彩である。そもそも *M. genitalium* は臨床検体からの分離培養がきわめて困難な細菌である<sup>3)</sup>。したがって薬剤感受性が可能である株は世界中で50株以下である<sup>29)</sup>。さらに、分離できた株も液体培地に適応できないこともあり、標準法である broth-dilution 法ではなく<sup>44)</sup>、細胞上で抗菌薬入りの培養液とともに培養して測定する cell-culture 法にて薬剤感受性を測定せざるをえない場合もある<sup>26, 28, 45)</sup>。Table 4 に Jensenらが報告した株の MIC 分布を示す。上述したように *M. genitalium* は元来マクロライド、ニューキノロン薬に感受性であったが、まずマクロライド耐性株が蔓延してきた<sup>25)</sup>。マクロライド耐性は上記したように、23S rRNA の domain V の point mutation による<sup>26)</sup>。現在までの遺伝子変異の報告では、A2059T が最も多く、次いで A2058G で、この

Table 4. MIC distribution of 39 *M. genitalium* strains isolated worldwide

Agents	mg/L													MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	≤0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	≥8		
DOXY						2	6	14	10	6	1			0.25	1
CPFX									4	8	7	7	13	4	≥8
MFLX					3	4	18	7	1		1	1	4	0.125	≥8
AZM	4	15	8	1		1							14	0.008	≥8

The table was modified from Jensen's report<sup>29)</sup>. The number of strains in this table was 39 and data from 1 strain in Jensen's report was excluded because of insufficient data.

2つの mutation が95%以上を占める<sup>46)</sup>。この他まれではあるが、A2058T, A2058C, A2059C, A2059T などの変異が認められている。これらの変異をもつ *M. genitalium* をマクロライド耐性株とよび、臨床検体から得られた *M. genitalium* の遺伝子より、上記変異を有するものを含める。現在、多くの国から報告されており、マクロライド耐性株の割合は20~50%であり、近年急増している<sup>11, 33, 36, 40, 46~51)</sup>。わが国の岐阜大学グループの検討では、2010年まではその割合は低いもののその後約40%程度となっていた<sup>52~54)</sup>。われわれの検討でも2010~2017年に分離した *M. genitalium* 遺伝子の約40%が耐性となっている (Table 5) (Leら, 投稿中)。

一方、ニューキノロン耐性株も出現している。ニューキノロン特にMFLXによる治療失敗例からの *M. genitalium* 遺伝子が解析され、淋菌など他の細菌同様、gyrase 遺伝子, topoisomerase IV 遺伝子のキノロン耐性決定領域 (quinolone-resistance determining region: QRDR) に point mutation があることが指摘された<sup>33, 40)</sup>。報告例は多くないが、ParCのQRDRに変異のある *M. genitalium* の遺伝子の検討が行われている<sup>33, 40, 49, 50, 53~56)</sup>。ただし、ニューキノロン耐性とQRDRの変異部位の関連は、現在まで明らかとはなっていない。われわれもAZM, MFLX治療失敗症例から、マクロライド、キノロン耐性株を分離、培養している<sup>29)</sup>。本株はスウェーデンで分離された *M. genitalium* 株で、おそらく中国近辺で感染したと考えられる。AZM, DOXY, MFLXなどを約6カ月間以上も使用するも、症状改善がなかった症例で、Jensenらが分離した (M 6489株)。本株は多剤耐性株であり、遺伝子変異としてはParCの80番目のSerineがIsoleucine (Ser 80→Ile)に変異する変異を認めている。さらにGyrAにも変異を認めた。われわれは同様な株を数株検討

しているが、バリエーションが多彩であり、未だMFLX耐性に対する最も関連のある変異は最終的には判明していない。さらに、STFXによる治療失敗例からの株も検討中で、今後報告していく予定である (未発表データ)。

われわれの検討では、マクロライド、ニューキノロン耐性 *M. genitalium* は2010年以降にわが国で出現し、2016年以降、その割合が増加している。われわれが保有する *M. genitalium* 遺伝子の検討では、約15%の *M. genitalium* は多剤耐性である。

臨床研究とは別に、NGUに対してAZMをfirst lineにしている地域と、DOXYをfirst lineにしている地域の *M. genitalium* のマクロライド耐性率の検討がある。AZM群ではデンマーク、ノルウェーで50%以上、イギリス、スペインで40~50%であるのに対して、DOXY群ではスウェーデン、フランスでは20%以下であり<sup>50)</sup>、AZMのNGUに対する使用が、*M. genitalium* のマクロライド耐性を誘導していることは、ほぼ明白であろう。これらの結果をもとに、ヨーロッパのNGUに対するガイドラインでは、検査を行わない状態でAZM 1gを使用すべきでないと言明しており、first lineはDOXY 200 mg/日 7日間としている<sup>57)</sup>。AZMの無計画な多用は *M. genitalium* のマクロライド耐性を招くことを指摘しており、わが国と異なり、*M. genitalium* の分離頻度の高いヨーロッパではより深刻な問題となっている。ただし、*M. genitalium* が分離された場合は、AZM 1gではなく、初回500 mgでその後250 mg 4日間の治療 (extended AZM therapy) を推奨している。確かに、ヨーロッパの臨床研究ではAZM 1gと比較してextended AZM therapyは *M. genitalium* に対する有効率は高いことが示されている<sup>21~23, 30)</sup>。しかし、オーストラリアの研究ではextended AZM therapyとAZM 1gとの間に大き

Table 5. The worldwide prevalence of *M. genitalium* genomes which have macrolide-resistance or fluoroquinolone-resistance related mutations

Author Country	Study period	Macrolide-resistance		Fluoroquinolone-resistance	
		Mutations	Prevalence (%)	Mutations on ParC with amino-acid change	Prevalence (%)
Chrisment <sup>47)</sup> France	2003–2010	A2059G, A2059C, A2059C, A2058G, A2062T, C2038T	13/98 (13.2)	NT	NT
Shimada <sup>52)</sup> Japan	2006–2010	A2058G, T2185G	4/25 (16)	NT	NT
Shimada <sup>55)</sup> Japan	2006–2008	NT	NT	Ser83 → Asn, Asp87 → Tyr, Asp87 → Val, Lys97 → Arg	4/58 (6.9)
Couldwell <sup>33)</sup> Australia	2008–2011	A2058G, A2058T, A2059G	15/32 (42.8)	Ser83 → Ile, Asp87 → Asn, Asp87 → Gly, Met95 → Ile	6/32 (18.8)
Twin <sup>36)</sup> Australia	2007–2009	A2058G, A2059G, A2059C	16/82 (19.5)	NT	NT
Tagg <sup>40)</sup> Australia	2008–2011	A2058G, A2058G, Aso58T, 2019G	62/143 (43.3)	Gly81 → Cys, Asp82 → Asn, Ser83 → Ile, Ser83 → Arg, Asp97 → Asn, Asp87 → His, Asp87 → Tyr, Asp87 → Gly, Val103 → Ile	22/143 (15.4)
Yew <sup>48)</sup> New Zealand	2009	A2059G	4/9 (44.4)	NT	NT
Pond <sup>49)</sup> UK	2011	A2058G, A2059G	9/22 (40.9)	Ser83 → Ile	1/22 (4.5)
Kikuchi <sup>53)</sup> Japan	2011–2013	A2058G, A2059G	5/68 (7.4)	Ser83 → Ile, Ser83 → Asn, Asp87 → Asn, Ala119 → Glu	18/51 (35.3)
Salado-Rasmussen <sup>46)</sup> Denmark	2006–2010	A2058G, A2058T, A2059G	385/1,085 (35.5)	NT	NT
Murray <sup>56)</sup> Australia	2012–2013	NT	NT	Pro62 → Ser, Ser83 → Ile, Ser83 → Arg, Asp87 → Asn, Ile90 → Asn	19/140 (13.6)
Deguchi <sup>54)</sup> Japan	2013–2014	A2058 any, A2059 any	19/57 (33.3)	Ser83 → any, Asp87 → any	29/57 (50.9)
Getman <sup>11)</sup> USA	2013–2014	A2058 any, A2059 any	86/178 (48.3)	NT	NT
Gosse <sup>51)</sup> Norway	2015	A2058G, A2058T, A2059G, A2059C	35/87 (40.2)	NT	NT
Unemo <sup>50)</sup> Sweden, Denmark, Norway	2016–2017	A2058G, A2058T, A2059G, A2059C	170/290 (41.4)	Ser83 → Ile, Ser83 → Asn, Ser83 → Arg, Asp87 → Asn, Asp87 → His	18/274 (6.6)

な差はなく<sup>33,34)</sup>、さらに本治療法がマクロライド耐性を誘導しないというエビデンスはない。

#### NGUに対する抗菌薬の選択

われわれはNGUに対してAZMを中心に治療を行ってきた。また、わが国の特徴でもあるが、ニューキノロン薬もNGUにfirst lineとして使用してきた<sup>1)</sup>。上記のように*M. genitalium*はマクロライド、ニューキノロン(MFLX, STFX)に耐性化しており、さらに多剤耐性化している。このままマクロライドを使用し続けた場合、*M. pneumoniae*と同じ道を進み、80%以上の株がマクロライド耐性となる可能性が高い<sup>58)</sup>。マクロライドは炎症を抑える作用があるため、薬剤感受性の結果にかかわらずマクロライドが使用されることがあるが、性感染症の治

療では原因微生物が消失することが目標であるため、尿道炎において炎症を抑える治療は選択肢とならない。AZM耐性は*M. pneumoniae*のみならず、淋菌、*Treponema pallidum*<sup>59)</sup>でも注目されており、性感染症治療において常に念頭に置く必要がある。しかし、AZMはグラム陽性菌を中心に非常に抗菌力が強く、今後出現するであろう重症細菌感染症の治療のために、温存すべき治療薬かもしれない。ニューキノロンのなかでも*M. genitalium*に有効であると考えられるMFLXやSTFXをfirst lineに使用するという考え方もある。しかし、これらの抗菌薬の抗菌力も強く、今後も守るべき抗菌薬と思われる。

重症感染症の治療では、最初に抗菌力の強い、広域スペクトラムの抗菌薬を使用し、その後薬剤感受

性に合わせて de-escalation を行うことが一般的である。しかし、NGU において抗菌力が強い AZM, STFX が使用され、耐性菌が出現し、増加し続けている現状を考慮した場合、NGU の治療に思い切った考え方を持ち込むべきだと著者は考えている。Escalation 的な理論を用いることはどうであろうか。オーストラリアでは、ヨーロッパのガイドラインに準じた<sup>23)</sup>、興味深い研究が進行中である。NGU の治療にテトラサイクリン、DOXY を使用する方法である。DOXY は *C. trachomatis* に強い抗菌力を示し、臨床効果も優れている。しかし、*M. genitalium* に対する効果は限定的ではある。NGU の原因微生物が明らかにはなっていない初期治療の際には、少なくとも *C. trachomatis* には有効である。再診の際に、*C. trachomatis* および *M. genitalium* の有無を確認し、さらにオーストラリアでは同時にマクロライド耐性遺伝子が検出可能である<sup>60)</sup>。マクロライド耐性の遺伝子がでなければ AZM を追加投与する、マクロライド耐性遺伝子が検出されるなら、STFX を使用しており（個人輸入の形をとっている）、これではほぼ 98% の患者の治療がスムーズに行われるという（Bradshaw : personal communication）。

わが国で第一選択薬を変更するには、種々の障害はある。まず、*M. genitalium* 検出の保険適用がないため、いずれかの検査法で保険適用申請を行うことは必須である。Jensen らは *M. genitalium* を検出する重要性についてヨーロッパのガイドラインで示している<sup>61)</sup>。われわれはこれまで淋菌、*C. trachomatis* のみを治療対象としていたが、*C. trachomatis* 感染症と比較して、耐性株が多く治療に難渋する症例が多いことより、今後は尿道炎、子宮頸管炎の検査に *M. genitalium* の検出は必須となることは間違いのないと思われる。*M. genitalium* の検出の重要性を主張していく必要がある。さらに、マクロライド耐性の現状を考えると、マクロライド耐性の有無の検査も追加する必要があると考える。また、わが国では DOXY を使用できる医療施設が少ないが、minocycline (MINO) が採用されている施設が多い。さらに、*M. genitalium* の薬剤感受性では、MINO の MIC が DOXY より低い傾向にあるため<sup>28)</sup>、MINO 200 mg/日 7 日間の有効性は DOXY より期待できそうである。しかし、残念ながら MINO の *M. genitalium* に対する臨床研究は

少なく<sup>62, 63)</sup>、エビデンスが十分であるとは言えない。Dupin らは MINO 100 mg/日、7 日間の細菌学的有効率は 43% であったと報告しているが、前田らは MINO（容量非記載）、7、14 日間投与で細菌学的有効率はそれぞれ 67%、91% と報告している。一方、第一選択薬をニューキノロンつまり STFX にするという考え方もある。これは de-escalation に基づく考え方であるが、現在、耐性株が出現しており、使用頻度の増加により耐性株の選択または新たな遺伝子変異の出現により STFX 耐性株が増加する可能性が高い。

したがって著者の推奨する NGU に対する第一選択薬はテトラサイクリン（DOXY 200 mg/日 7 日間、または MINO 200 mg/日 7 日間）である。さらに治療失敗例では STFX 200 mg/日を使用する。NGU の治療に分離頻度の低い *M. genitalium* に焦点を絞ってよいのかという批判もある。確かに *C. trachomatis* の頻度は高いが、マクロライド、テトラサイクリン、ニューキノロンいずれにも感受性がきわめて高いため、いずれの抗菌薬も使用可能である。さらに、われわれが対応している難治性の尿道炎症例のほとんどが、*M. genitalium* が検出された尿道炎である。したがって *M. genitalium* の分離頻度は、今後増加する可能性が高い。いずれにせよ、AZM 中心の NGU 治療は変更すべきであると考えられる。ただし、現在、増加傾向にあるマクロライド、ニューキノロン耐性 *M. genitalium* に対する治療法は、未決定である。Solithromycin はマクロライド耐性株に対して、AZM より低い MIC を示す。すでに MIC が 16 mg/L の株も分離されているが、MIC が 1 mg/L 以下の株では治療可能であると考えられる<sup>29)</sup>。理論的には全 *M. genitalium* の 85%、マクロライド耐性株の 65% の臨床効果が見込まれ、今後の臨床研究に期待したい。Pristinamycin は *M. genitalium* の治療薬として期待されていた薬剤である。オーストラリアで AZM および MFLX 治療失敗例に使用されたことが報告されており、7 例中 6 例で投与後 28 日後に *M. genitalium* の消失が確認されている<sup>35)</sup>。AZM および MFLX 治療例に対して spectinomycin の 7 日間連日投与により *M. genitalium* が消失したとの報告がある<sup>42)</sup>。これ以外に、lefamulin, zoliflodacin などが *in vitro* で抗菌活性があることが報告されているほか<sup>64)</sup>、rifampicin と他



薬の併用も期待されるが、臨床研究は行われていない。

利益相反自己申告：濱砂良一は第一三共株式会社より講演料を受けている。

## 文献

- 1) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016  
<<http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2016.pdf>> 2016
- 2) Workowski K A, Bolan G A: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1-137
- 3) Taylor-Robinson D, Jensen J S: *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 498-514
- 4) You C, Hamasuna R, Ogawa M, Fukuda K, Hachisuga T, Matsumoto T, et al: The first report: An analysis of bacterial flora of the first voided urine specimens of patients with male urethritis using the 16S ribosomal RNA gene-based clone library method. *Microb Pathog* 2016; 95: 95-100
- 5) Yoshimura K, Morotomi N, Fukuda K, Nakano M, Kashimura M, Hachisuga T, et al: Intravaginal microbial flora by the 16S rRNA gene sequencing. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 235.e1-9
- 6) Taylor-Robinson D: The role of mycoplasmas in non-gonococcal urethritis: a review. *Yale J Biol Med* 1983; 56: 537-43
- 7) Jensen J S: *Mycoplasma genitalium* infections. *Dan Med Bull* 2006; 53: 1-27
- 8) Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, et al: Male nongonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Urol* 2016; 23: 325-31
- 9) Hamasuna R, Takahashi S, Kiyota H, Yasuda M, Hayami H, Arakawa S, et al: Effect of gatifloxacin against *Mycoplasma genitalium*-related urethritis: an open clinical trial. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 389-90
- 10) Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Ito S, Ito K, Kawai S, et al: Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2013; 19: 941-5
- 11) Getman D, Jiang A, O'Donnell M, Cohen S: *Mycoplasma genitalium* Prevalence, Coinfection, and Macrolide Antibiotic Resistance Frequency in a Multicenter Clinical Study Cohort in the United States. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2278-83
- 12) 小野寺昭一, 尾上泰彦, 細部高英, 加藤哲朗, 吉田正樹：非淋菌性尿道炎に対するレボフロキサシンの有効性と安全性。 *Jpn J Antibiot* 2012; 65: 399-409
- 13) 河田幸道, 松本哲朗, 小野寺昭一, 賀来満夫, 堀 誠治：男子非淋菌性尿道炎を対象とした sitafloxacin の一般臨床試験。 *日化療会誌* 2008; 56: 130-8
- 14) 安田 満, 荒川創一, 石原 哲, 伊藤 晋, 彦坂幸治, 源吉顕治, 他：Levofloxacin 500 mg 1日1回投与の尿路性器感染症に対する臨床効果と前立腺組織移行性。 *日化療会誌* 2011; 59: 585-96
- 15) Lau C Y, Qureshi A K: Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497-502
- 16) Schwebke J R, Rompalo A, Taylor S, Seña A C, Martin D H, Lopez L M, et al: Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens—a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 163-70
- 17) Manhart L E, Gillespie C W, Lowens M S, Khosropour C M, Colombara D V, Golden M R, et al: Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 934-42
- 18) Bhengraj A R, Vardhan H, Srivastava P, Salhan S, Mittal A: Decreased susceptibility to azithromycin and doxycycline in clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* obtained from recurrently infected female patients in India. *Chemotherapy* 2010; 56: 371-7
- 19) Gambini D, Decleva I, Lupica L, Ghislanzoni M, Cusini M, Alessi E: *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. *Sex Transm Dis* 2000; 27: 226-9
- 20) Falk L, Fredlund H, Jensen J S: Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 318-9
- 21) Wikstrom A, Jensen J S: *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 276-9
- 22) Anagrius C, Lore B, Jensen J S: Treatment of *Mycoplasma genitalium*. Observations from a Swedish STD clinic. *PLoS One* 2013; 8: e61481
- 23) Björnelius E, Anagrius C, Bojs G, Carlberg H, Johannisson G, Johansson E, et al: Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 72-6
- 24) Mena L A, Mroczkowski T F, Nsuami M, Martin D H: A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1649-54
- 25) Bradshaw C S, Jensen J S, Tabrizi S N, Read T R, Garland S M, Hopkins C A, et al: Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1149-52
- 26) Jensen J S, Bradshaw C S, Tabrizi S N, Fairley C K, Hamasuna R: Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1546-53

- 27) Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H, et al: Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2302-6
- 28) Hamasuna R, Jensen J S, Osada Y: Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4938-9
- 29) Jensen J S, Fernandes P, Unemo M: In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against macrolide-resistant and -susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3151-6
- 30) Jernberg E, Moghaddam A, Moi H: Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 676-9
- 31) Stamm W E, Batteiger B E, McCormack W M, Totten P A, Sternlicht A, Kivel N M: A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 545-52
- 32) Hagiwara N, Yasuda M, Maeda S, Deguchi T: In vitro activity of azithromycin against *Mycoplasma genitalium* and its efficacy in the treatment of male *Mycoplasma genitalium*-positive nongonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2011; 17: 821-4
- 33) Couldwell D L, Tagg K A, Jeoffreys N J, Gilbert G L: Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 822-8
- 34) Gundevia Z, Foster R, Jamil M S, McNulty A: Positivity at test of cure following first-line treatment for genital *Mycoplasma genitalium*: follow-up of a clinical cohort. *Sex Transm Infect* 2015; 91: 11-3
- 35) Bissessor M, Tabrizi S N, Twin J, Abdo H, Fairley C K, Chen M Y, et al: Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1228-36
- 36) Twin J, Jensen J S, Bradshaw C S, Garland S M, Fairley C K, Min L Y, et al: Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS One* 2012; 7: e35593
- 37) Maeda S I, Tamaki M, Kojima K, Yoshida T, Ishiko H, Yasuda M, et al: Association of *Mycoplasma genitalium* persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 472-6
- 38) Takahashi S, Ichihara K, Hashimoto J, Kurimura Y, Iwasawa A, Hayashi K, et al: Clinical efficacy of levofloxacin 500 mg once daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2011; 17: 392-6
- 39) Ito S, Yasuda M, Seike K, Sugawara T, Tsuchiya T, Yokoi S, et al: Clinical and microbiological outcomes in treatment of men with non-gonococcal urethritis with a 100-mg twice-daily dose regimen of sitafloxacin. *J Infect Chemother* 2012; 18: 414-8
- 40) Tagg K A, Jeoffreys N J, Couldwell D L, Donald J A, Gilbert G L: Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2245-9
- 41) Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Kondo H, Yamada Y, Nakane K, et al: Emergence of *Mycoplasma genitalium* with clinically significant fluoroquinolone resistance conferred by amino acid changes both in GyrA and ParC in Japan. *J Infect Chemother* 2017; 23: 648-50
- 42) Falk L, Jensen J S: Successful outcome of macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* urethritis after spectinomycin treatment: a case report. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 624-5
- 43) Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K, Hayami H, Uehara S, et al: Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Chlamydia trachomatis* from male urethritis in Japan. *J Infect Chemother* 2016; 22: 581-6
- 44) Hannan P C: Guidelines and recommendations for antimicrobial minimum inhibitory concentration (MIC) testing against veterinary mycoplasma species. *International Research Programme on Comparative Mycoplasmaology*. *Vet Res* 2000; 31: 373-95
- 45) Hamasuna R, Osada Y, Jensen J S: Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium* by TaqMan 5' nuclease real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4993-8
- 46) Salado-Rasmussen K, Jensen J S: *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: a Danish nationwide retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 24-30
- 47) Chrisment D, Charron A, Cazanave C, Pereyre S, Bébéar C: Detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* in France. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2598-601
- 48) Yew H S, Anderson T, Coughlan E, Werno A: Induced macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* isolates from patients with recurrent nongonococcal urethritis. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1695-6
- 49) Pond M J, Nori A V, Witney A A, Lopeman R C, Butcher P D, Sadiq S T: High prevalence of antibiotic-resistant *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 631-7
- 50) Unemo M, Salado-Rasmussen K, Hansen M, Olsen A O, Falk M, Golparian D, et al: Clinical and analytical evaluation of the new Aptima *Mycoplasma genitalium* assay, with data on *M. genitalium* prevalence and antimicrobial resistance in *M. genitalium* in Denmark, Norway and Sweden in 2016. *Clin Microbiol Infect* 2017 Sep 18. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.006 [Epub

- ahead of print]
- 51) Gosse M, Lysvand H, Pukstad B, Nordbø S A: A Novel SimpleProbe PCR Assay for Detection of Mutations in the 23S rRNA Gene Associated with Macrolide Resistance in *Mycoplasma genitalium* in Clinical Samples. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2563-7
  - 52) Shimada Y, Deguchi T, Nakane K, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, et al: Macrolide resistance-associated 23S rRNA mutation in *Mycoplasma genitalium*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1148-50
  - 53) Kikuchi M, Ito S, Yasuda M, Tsuchiya T, Hatazaki K, Takanashi M, et al: Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2376-82
  - 54) Deguchi T, Kikuchi M, Yasuda M, Ito S: Multidrug-Resistant *Mycoplasma genitalium* Is Increasing. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 405-6
  - 55) Shimada Y, Deguchi T, Nakane K, Masue T, Yasuda M, Yokoi S, et al: Emergence of clinical strains of *Mycoplasma genitalium* harbouring alterations in ParC associated with fluoroquinolone resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 255-8
  - 56) Murray G L, Bradshaw C S, Bissessor M, Danielewski J, Garland S M, Jensen J S, et al: Increasing Macrolide and Fluoroquinolone Resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 809-12
  - 57) Horner P J, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H: 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2016; 27: 928-37
  - 58) 河合泰宏：マクロライド耐性マイコプラズマの疫学と抗菌薬の有効性に関する検討。日化療会誌 2014; 62: 110-7
  - 59) Tipple C, McClure M O, Taylor G P: High prevalence of macrolide resistant *Treponema pallidum* strains in a London centre. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 486-8
  - 60) Tabrizi S N, Tan L Y, Walker S, Twin J, Poljak M, Bradshaw C S, et al: Multiplex Assay for Simultaneous Detection of *Mycoplasma genitalium* and Macrolide Resistance Using PlexZyme and PlexPrime Technology. *PLoS One* 2016; 11: e0156740
  - 61) Jensen J S, Cusini M, Gomberg M, Moi H: 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1650-6
  - 62) Dupin N, Bijaoui G, Schwarzingger M, Ernault P, Gerhardt P, Jdid R, et al: Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 602-5
  - 63) 前田真一, 久保田恵章, 玉木正義, 安田 満, 出口 隆, 吉田隆史, 他：非淋菌性尿道炎難治例におけるマイコプラズマの関与。日性感染症会誌 2004; 15: 139-43
  - 64) Sethi S, Zaman K, Jain N: *Mycoplasma genitalium* infections: current treatment options and resistance issues. *Infect Drug Resist* 2017; 10: 283-92
  - 65) Takahashi S, Matsukawa M, Kurimura Y, Takeyama K, Kunishima Y, Iwasawa A, et al: Clinical efficacy of azithromycin for male non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2008; 14: 409-12

## What antimicrobials should we select for non-gonococcal urethritis?

Ryoichi Hamasuna<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, Japan, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishiku, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Urology, Federation of National Public Services Affiliated Personal Mutual Aid Associations, Shin-Kokura Hospital

Non-gonococcal urethritis (NGU) is a type of urethritis in which *Neisseria gonorrhoeae* is not detected from the patients' urine or urethral specimens and is caused by several microorganisms. *Chlamydia trachomatis* is detected from half of male patients with urethritis and is the most common organism. *Mycoplasma genitalium* is the second most common organism and is detected from 15%–25% of patients with urethritis. The antimicrobial therapies which are effective for *C. trachomatis* have been used for NGU in Japan. Macrolide, tetracycline or fluoroquinolone have good antimicrobial activities for *C. trachomatis* and these agents have been also used for NGU. However, the antimicrobial resistance of *M. genitalium* has increased remarkably worldwide and we have found that some patients with *M. genitalium* urethritis are hard to treat with any antimicrobials.

The three antimicrobials such as macrolide, tetracycline or fluoroquinolone were effective in the treatment of chlamydial urethritis in clinical trials. Some antimicrobial resistant *C. trachomatis* strains were reported, but had not spread. In contrast to this, the treatment for *M. genitalium* urethritis is becoming difficult according to a decrease in the antimicrobial susceptibility of *M. genitalium*. *M. genitalium* was originally sensitive to azithromycin (AZM) and clinical trials with AZM showed good microbiological efficacy for *M. genitalium* urethritis. However, treatment-failure cases by AZM in *M. genitalium* urethritis have been reported. The mechanisms of macrolide-resistance is point mutation on domain V of 23S rRNA which is the active site of macrolide. The mutation on 23S rRNA in *M. genitalium* genomes has been detected in many countries including Japan (the prevalence is over 40%). For macrolide-resistant *M. genitalium*, moxifloxacin (MFLX) or sitafloxacin (STFX) are effective. However, treatment-failure cases with MFLX have been reported and isolated MFLX-resistant *M. genitalium* strains have been isolated.

Considering the spread of macrolide-resistant *M. genitalium*, we cannot continue to use AZM as the first line treatment for NGU. The effectiveness of both doxycycline (DOXY) and AZM which are effective against *C. trachomatis* is not currently higher for *M. genitalium* urethritis. To maintain the AZM against pathogens for sexually transmitted infections, I recommend the tetracycline family such as DOXY 200 mg/day for 7 days or minocycline (MINO) 200 mg/day for 7 days as the first line treatment for NGU. The treatment-failure cases should be treated with STFX 200 mg/day for 7 days. However, we have to clarify some issues; the tests for detecting *M. genitalium* are not covered by the national health insurance; there is not so much evidence regarding the efficacy of MINO for *M. genitalium* infection; we have to consider the adverse effects of MINO; and effective therapies for macrolide and MFLX-resistant *M. genitalium* have not established.