

# 性感染症の治療における Up to date —わが国における尿道炎に対する ceftriaxone 1 g 単回投与, azithromycin 2 g 単回投与の 意義と欧米ガイドラインとの比較—

安田 満<sup>1,2)</sup>・重村 克巳<sup>3~5)</sup>・伊藤 晋<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜大学医学部附属病院生体支援センター\*

<sup>2)</sup> 岐阜大学研究推進・社会連携機構微生物遺伝資源保存センター

<sup>3)</sup> 神戸大学医学部泌尿器科

<sup>4)</sup> 神戸大学大学院保健学研究科

<sup>5)</sup> 神戸大学医学部附属病院感染制御部

<sup>6)</sup> あいクリニック

受付日：2019年7月23日 受理日：2019年8月30日

性感染症領域においても薬剤耐性は深刻な問題である。特に尿道炎原因菌においては深刻である。そこで尿道炎原因菌に対する抗菌薬として ceftriaxone (CTRX) と azithromycin (AZM) の位置づけについて検討し、さらにわが国の治療ガイドラインと欧米のガイドラインを比較検討した。

わが国において CTRX 低感受性菌はほとんど分離されず、また臨床効果を予測する Therapeutic Time においても CTRX 1 g 単回投与は淋菌性尿道炎の治療に有効と考えられる。実臨床においても同投与法は有効であることが報告されている。しかしながら CTRX 耐性菌の報告はないが MIC 0.5 mg/L の株は散見されている。

AZM に関しては AZM 耐性株が増加しつつあり、実際に有効率の低下が進行している。また世界的にも AZM 高度耐性株も報告されており、AZM 徐放製剤の単回投与は淋菌性尿道炎の初期治療薬剤としては推奨されないと考えられる。非淋菌性尿道炎のうちクラミジアに関しては AZM 耐性菌の出現はなく問題はないが、*Mycoplasma genitalium* に対しては有効率の低下が指摘されている。わが国においてマクロライド耐性にかかわる 23S rRNA 遺伝子の変異を有する株が 70% であったとの報告もあり、第一選択薬の位置づけは疑問が残る。

わが国と欧米のガイドラインを比較すると非淋菌性尿道炎に関してはほぼ差異はない。しかし淋菌性尿道炎では、わが国では CTRX 高用量の単回投与であるのに対し欧米では CTRX 低用量+AZM の Dual Therapy となっている。低用量の CTRX は薬物動態的に効果が低い可能性があるとともに耐性菌を選択する可能性がある。また CTRX+AZM の Dual Therapy は Synergy 効果がなく、単独で有効であることが必須であるが、すでに AZM 耐性菌が増加しつつある現在では疑問である。むしろわが国のように高用量の CTRX 単独であれば併用する必要はないと考えられる。こういった意味からも淋菌性尿道炎においてはわが国の CTRX の用量は世界で最も高用量であるといった意味で光であり、むしろ欧米のガイドラインのほうが低用量であり影といえる。

**Key words:** urethritis, ceftriaxone, azithromycin, antimicrobial resistance, guideline

\*岐阜県岐阜市柳戸 1-1

## はじめに

現在感染症領域で最も問題となっているのは AMR (Antimicrobial Resistance) である。性感染症領域においても AMR は深刻な問題となっている。特に尿道炎原因菌においては深刻であり、すでに有効な抗菌薬を失いつつある。そこで尿道炎原因菌に対する抗菌薬として ceftriaxone (CTRX) と azithromycin (AZM) の位置づけについて検討し、さらにわが国の治療ガイドラインと欧米のガイドラインを比較検討した。

## I. 尿道炎原因菌における AMR

尿道炎は淋菌による淋菌性尿道炎とそれ以外の原因菌による非淋菌性尿道炎に大別される。非淋菌性尿道炎のうち *Chlamydia trachomatis* による尿道炎をクラミジア性尿道炎、それ以外のは非クラミジア性非淋菌性尿道炎とされる。非クラミジア性非淋菌性尿道炎の原因菌はまだすべてが確定されているわけではないが、*Mycoplasma genitalium* と *Trichomonas vaginalis* は尿道炎の原因菌として確立されている。

尿道炎原因菌の頻度は大凡全尿道炎の 1/3 が淋菌性尿道炎、1/3 がクラミジア性尿道炎、1/10 が *M. genitalium* 性尿道炎である<sup>1)</sup>。わが国では諸外国と比べてトリコモナス性尿道炎の頻度は極端に低い<sup>2)</sup>。

これら尿道炎原因菌のうち AMR が特に問題となっているのは淋菌と *M. genitalium* である。淋菌はこれまで使用されてきた各種抗菌薬に対し悉く耐性を獲得してきた。そのため淋菌感染症は MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), ESBL (Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase) 産生菌, MDRA (Multi-drug Resistant *Acinetobacter baumannii*), MDRP (Multi-drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa*) といった名高い多剤耐性菌と同様の Untreatable Infection に位置づけられている。また米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) においても AMR の中でも淋菌は *Clostridioides difficile*, CRE (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*) と並び最上位の切迫した脅威にランクされている。

また *M. genitalium* も尿道炎における頻度が低く、またその検査に保険適応がないためあまり関心が寄せられていないが AMR 化は淋菌をしのいでいるの

が現状である。日本化学療法学会の特定感染症サーベイランスにおいてフルオロキノロン系抗菌薬およびマクロライド系抗菌薬に対する耐性へかかわる遺伝子変異を少なくとも 1 つを有する株はすでに 8 割程度となっていることがわかっている<sup>3)</sup>。

## II. 尿道炎に対する抗菌化学療法

尿道炎は性行為によってパートナーに直接感染させるため、受診時に即治療を開始しなくてはならない。また再診率が低いことも併せて、投与法はなるべく単回が望まれ、さらに有効率も 95% 以上が必要とされている。

そのためわが国では淋菌性尿道炎に対し CTRX 1 g 静注単回投与と spectinomycin (SPCM) 2 g 筋注単回投与が初期推奨治療薬とされている<sup>4)</sup>。ただし SPCM は咽頭への移行が悪いため淋菌咽頭感染の推奨治療薬から外れている。淋菌咽頭感染は淋菌性尿道炎患者の約 3 割に認められるため、淋菌性尿道炎を治療する際は淋菌咽頭感染を考慮し CTRX が第一選択となっている。

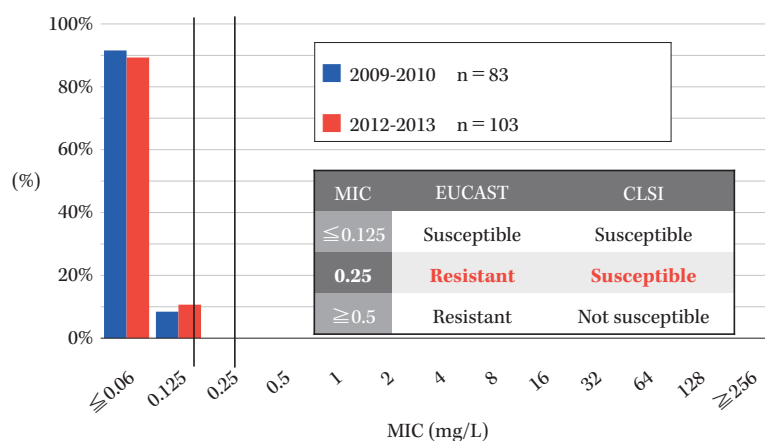
*M. genitalium* 性尿道炎に対してはテトラサイクリン系抗菌薬と古い世代のフルオロキノロン系抗菌薬は有効率が低い。そのため非クラミジア性非淋菌性尿道炎、つまり *M. genitalium* 性尿道炎に対しては AZM 1 g 単回投与、AZM 徐放製剤 2 g 単回投与、および sitafloxacin (STFX) 100 mg 1 日 2 回 7 日間投与が推奨されている。

## III. 淋菌性尿道炎における CTRX 1 g 単回投与

## 1. わが国における淋菌の薬剤感受性

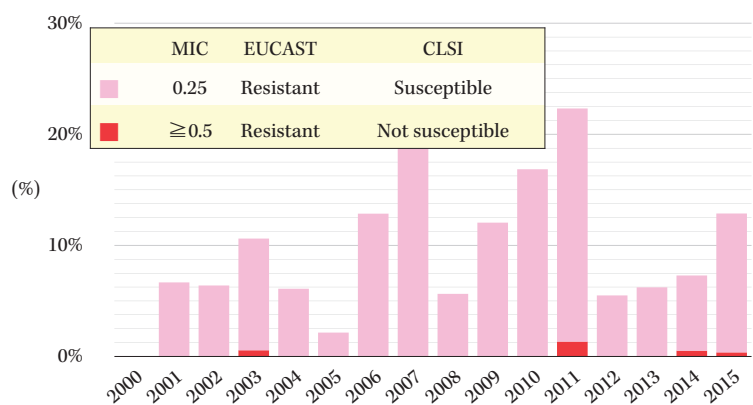
わが国においては公的な淋菌の薬剤感受性サーベイランスは実施されていない。学会レベルでは日本化学療法学会、日本感染症学会および日本臨床微生物学会による 3 学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにて実施されている<sup>5,6)</sup> (Fig. 1)。

初回サーベイランス時の淋菌に対する CTRX の MIC レンジは  $\leq 0.06 \sim 0.125$  mg/L、MIC90 は  $\leq 0.06$  mg/L で、第 2 回においてレンジは  $\leq 0.06 \sim 0.125$  mg/L、MIC90 は 0.125 mg/L と MIC90 が上昇したものの、すべて CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の Break Point において感受性である MIC  $\leq 0.25$  mg/L の株であった。また、岐阜大学が中心となり実施している淋菌薬剤感受性サーベイランスでは 2000~2015 年に収集された淋菌臨床分離株のうち CTRX に非感受性であった株はご



Modified from reference 5, 6

Fig. 1. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to CTRX determined by Three Academic Societies Joint Antimicrobial Susceptibility Program



Modified from reference 7 (n = 2,471)

Fig. 2. Antimicrobial susceptibility of *N. gonorrhoeae* to CTRX in the antimicrobial susceptibility surveillance of *N. gonorrhoeae* conducted by Gifu University

くわずかであった (Fig. 2)<sup>7)</sup>。このうち 2010～2015 年の国内 3 地区 (東海北陸地方, 埼玉県, 宮城県) の男子尿道炎由来淋菌 1,248 株の MIC レンジは  $\leq 0.001 \sim 0.5$  mg/L, MIC<sub>90</sub> は 0.25 mg/L で, MIC が 0.5 の株は 6 株 (0.5%) (11 年 4 株, 14 年 1 株, 15 年 1 株) であった (未公表データ)。

淋菌に対する抗菌薬の有効性を推測する手段の一つに Therapeutic Time がある<sup>8)</sup>。淋菌性尿道炎では Therapeutic Time が 10 時間以上あれば 95% 以上の有効率が期待される。現時点でのわが国における淋菌の MIC 分布 (MIC<sub>90</sub>=0.25 mg/L) に従うと CTRX 1 g の Therapeutic Time は約 50 時間であ

り十分に臨床効果が期待できる。したがって薬剤感受性のデータから CTRX は淋菌性尿道炎の治療に有効と考えられる。

## 2. CTRX 1 g 単回投与の臨床効果

淋菌性尿道炎に対する CTRX 1 g 単回投与による臨床成績の報告は少ない。Muratani らは投与 3～14 日後の培養での効果判定で 20 例中 20 例 (100%) の有効率を報告している (Table 1)<sup>9)</sup>。Ito らは尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン<sup>10)</sup>に準拠した投与 5～9 日後の APTIMA Combo2 を用いた細菌学的効果判定で 111 例中 111 例 (100%) が有効, 投与 2～41 日後の同様の判定

では 194 例中 191 例 (98.5%) が有効と報告している (Table 2)<sup>11)</sup>。どちらの報告でも対象症例から分離された淋菌株はすべて CTRX 感受性株であったためではあるが、現時点でわが国での淋菌性尿道炎の治療においては CTRX 1 g 単回投与の有効性は概ね保たれていると考えられる。

### 3. 第 3 世代セファロスポリン耐性淋菌

MIC $\geq$ 0.5 の CTRX 非感受性淋菌株は Tanaka らが世界で初めて報告 (MIC=0.5) し<sup>12)</sup>、その後 Ohnishi らの H041 株 (MIC=2)<sup>13)</sup>、フランス<sup>14)</sup>とスペイン<sup>15)</sup>から F89 株 (MIC: 1~1.5 mg/L) が報告された。さらにその後オーストラリア (2 株)、中国 (1 株)、わが国でも愛知 (1 株)、岐阜 (4 株)、宮城 (1 株)<sup>16,17)</sup>、大阪 (1 株)<sup>18)</sup>から MIC が 0.5 の株が報告されている。これまでは、これらの非感受性淋菌が検出された症例も、CTRX やその他の抗菌薬の治療で概ね除菌されているが、今後 CTRX 非感受性淋菌がアウトブレイクする、あるいはさらに感受性が低下する可能性が考えられるので注意が必要である。

### 4. AMR 以外の問題点

尿道炎患者の 20~30% に咽頭淋菌感染が重複しているといわれ、先述の CTRX 非感受性淋菌は咽

頭からの分離株も多い。咽頭は淋菌が AMR を獲得する温床といわれ、また性器に比し抗菌治療が奏効しがたいと報告されている。Muratani らは咽頭淋菌感染に対して CTRX 1 g を単回投与し、先述の尿道炎と同様の培養での効果判定で 25 例中 25 例 (100%) の有効性を報告している (Table 1)<sup>9)</sup>。近年は淋菌の診断や治療判定において、培養より高感度な核酸増幅検査が汎用されるが、特に咽頭検体においては口腔常在ナイセリアとの交叉反応による偽陽性が報告されており、診断や治療判定において深刻な問題点が存在する。さらに、淋菌性尿道炎患者の 20~30% には *C. trachomatis* が重複感染しているといわれるが、*M. genitalium* や *Ureaplasma urealyticum* も含めると淋菌性尿道炎患者の 35.4% は CTRX の薬効が期待できないこれら 3 つの細菌のいずれか 1 つ以上の重複感染を伴っている<sup>1)</sup>。淋菌性尿道炎患者の再診率が低いことを考慮すると、初期治療から重複細菌に対する治療を行うことが望ましいが、現時点で治療開始時に重複感染を診断することは困難であるため、適切な対処は難しい。

### IV. 淋菌性尿道炎・非淋菌性尿道炎における AZM 2 g 単回投与

AZM は、15 員環マクロライド系抗菌薬であるが、他のマクロライド系抗菌薬と異なり半減期が著しく長い。そのため短期間投与や単回投与も可能であり、性感染症のような単回治療が好ましい疾患に適している薬剤である。

#### 1. 淋菌性尿道炎における AZM 徐放製剤

2 g 単回投与が淋菌性尿道炎に対する適応を取得している。しかしながら本薬剤は元々呼吸器感染症

Table 1. Clinical efficacy of CTRX 1 g for gonococcal infection

Site	Bacteriological efficacy*
Urethra	20/20 (100%)
Cervix	28/28 (100%)
Pharynx	25/25 (100%)

\* culture method

Modified from reference 9

Table 2. Clinical efficacy of CTRX 1 g for gonococcal infection -MIC and bacteriological efficacy-

Period	Bacteriological efficacy			
	2008-2015*		2016 #	
MIC	Eradication	Failure	Eradication	Failure
$\leq$ 0.004	9	0	2	0
0.008	30	1	8	0
0.016	19	0	7	0
0.03	8	0	10	0
0.06	22	0	7	0
0.125	35	0	7	1
<b>0.25</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
unknown	56	2	1	0
total	191	3	44	1

\* : Modified from reference 11 # : unpublished data

Table 3. Relationship between antimicrobial susceptibility to AZM-ER and the clinical efficacy

	S				I	R	
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2
Eradication (95)	3	4	7	43	31	7	
Failure (8)					1	5	1

(mg/L)

Modified from reference 19

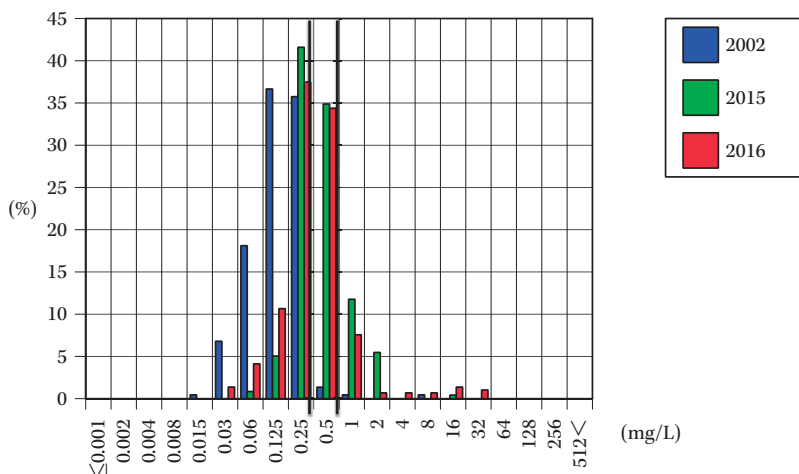


Fig. 3. MIC distributions of AZM for *N. gonorrhoeae*

に適応を取得していた薬剤であり，淋菌性尿道炎治療についてのエビデンスがなく，日本感染症学会・日本化学療法学会と日本性感染症学会のガイドラインでは淋菌感染症の治療薬として推奨されていない。そこでいくつかのグループが AZM 徐放製剤の淋菌性尿道炎に対する治療効果について検討を行った。Yasuda らの検討（2009～2013 年）では，淋菌性尿道炎に対する AZM 徐放製剤 2 g 単回投与の有効率は 122/130 症例，93.8% であった<sup>19)</sup>。ほぼ同時期に行われた Takahashi らの検討でも淋菌性尿道炎に対する AZM 徐放製剤 2 g 単回投与の有効率は 30/33 症例，90.9% であり，ほぼ同様の結果であった<sup>20)</sup>。加えて治療効果と MIC との関係について検討では，MIC 0.5 mg/L で治療失敗例が出現し，1 mg/L では半数が，それ以上の MIC ではすべて治療失敗していた (Table 3)<sup>19)</sup>。したがって少なくとも MIC 1 mg/L が AZM 耐性の臨床的 Break Point であることが推測された。そこで Yasuda らが行っている淋菌薬剤感受性サーベイランスにおいて 2015 年の淋菌臨床分離株について AZM の MIC 分布を検討し

たところ，MIC 1 mg/L 以上の AZM 耐性株は約 20% 存在していた (Fig. 3)。さらに仙台において 2014 年から 2015 年にかけて AZM 耐性株が有意に増加し，治療有効率も 94% から 73% に低下していた<sup>21)</sup>。また世界的には AZM 高度耐性株も報告されており，これらの結果から AZM 徐放製剤の単回投与は淋菌性尿道炎の初期治療薬剤としては推奨されないと考えられる。

## 2. 非淋菌性尿道炎における AZM 2 g 単回投与

### (1) クラミジア性尿道炎

非淋菌性尿道炎のうち最も頻度の高いクラミジア性尿道炎に対し AZM 1 g と AZM 徐放製剤 2 g は適応を取得している。三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおいて AZM は *C. trachomatis* に対し良好な抗菌力を有している (Table 4)<sup>22)</sup>。また Takahashi らはクラミジア性尿道炎患者に対する AZM 徐放製剤の有効率は 43/47 症例，91.5% であったと報告している<sup>20)</sup>。世界的にみてもクラミジア性尿道炎に対する AZM の臨床効果は優れていると認知されている<sup>23)</sup>。

Table 4. Antimicrobial susceptibilities of *C. trachomatis* to AZM

	MIC (mg/L)							
	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	MIC50	MIC90	D/UW-3/Cx
2009		7	11	1		0.031	0.063	0.063
2012		25	12	2		0.031	0.063	
Subtotal		32	23	3		0.031	0.063	

Modified from reference 22

しかしながら近年クラミジア性尿道炎に対する AZM の臨床効果が低下しているとの報告が散見される<sup>24,25)</sup>。実際にこれまで報告されたマクロライド耐性 *C. trachomatis* は、他の細菌同様マクロライド耐性を示す 23S rRNA 遺伝子の変異を有することが示されている<sup>26)</sup>。ところがこのような変異を有する株は継代により感受性が回復することが知られており、今のところ蔓延しているという報告はない。AZM の臨床効果が低下しているとの報告を熟読すると、Manhart らの報告では治療効果の判定が 2~5 週間であり、核酸増幅法を用いた 2 週間での判定では偽陽性の症例が含まれる可能性があること<sup>24)</sup>、Kissinger らの報告でも再感染の可能性があると示唆されている<sup>25)</sup>。したがって現時点ではマクロライド耐性菌はほとんど認めず<sup>27)</sup>、臨床効果も高いことからクラミジア性尿道炎に対する AZM 徐放製剤 2 g は有効であると考えられる。

## (2) *M. genitalium* 性尿道炎

*M. genitalium* も淋菌と同様 AMR 化が著しく現在わが国のガイドラインで推奨されているのはわずかに AZM と STFX のみである。AZM の *M. genitalium* 性尿道炎に対する効果は以前は良好であったが<sup>28)</sup>、近年はその有効率が低下してきている。Takahashi らは症例数が少ないものの有効率は 5/7 症例、71.4% と報告している<sup>29)</sup>。これは世界的な傾向であり、Lau らは 2009 年前後で AZM の *M. genitalium* 性尿道炎に対する有効性の報告をまとめたところ、2009 年までは 85.3% であったものが 2009 年以降は 67.0% に低下していたと報告している<sup>29)</sup>。*M. genitalium* のマクロライド耐性もまた他の細菌と同様に 23S rRNA 遺伝子の変異であることが示されている<sup>30)</sup>。Deguchi らはわが国においてマクロライド耐性にかかわる 23S rRNA 遺伝子の変異を有する株が 70% であったと報告している<sup>27)</sup>。したがって *M. genitalium* 性尿道炎に対しては他に有効

な薬剤がほとんどないことからガイドラインでは AZM が初期治療薬として推奨薬とされてはいるものの、第一選択薬の位置づけは疑問が残る。

## (3) 非淋菌性尿道炎

実臨床においては、初期治療の段階では非淋菌性尿道炎と診断は可能であるが、クラミジア性、*M. genitalium* 性あるいは他の原因菌による尿道炎かを鑑別することはできない。そのため原因菌不明として非淋菌性尿道炎の治療を開始する。Ito らによると非淋菌性尿道炎のうちクラミジア性尿道炎は 48% であり、*M. genitalium* 性尿道炎は 14% にすぎない<sup>1)</sup>。したがって、非淋菌性尿道炎として治療する場合想定するのは *C. trachomatis* であり、初期治療では *C. trachomatis* に有効な薬剤を選択すべきである。その点他の薬剤と異なり単回投与で治療可能な AZM はかなり魅力的である。一方 STFX はクラミジア性および *M. genitalium* 性に現時点でも高い有効率を示し、*M. genitalium* 性尿道炎に対しては切り札的な抗菌薬である。しかしキノロン耐性を来す遺伝子変異株がすでに出現してきており、STFX の繁用は有効な治療薬を失うことにつながる。したがって非淋菌性尿道炎においては治療効果と AMR 化をふまえ AZM と STFX をどのように選択していくかが課題となっている。

## V. 尿道炎治療におけるわが国と欧米のガイドラインとの比較 ~光と影~

性感染症に関するガイドラインのうち代表的なものは米国 CDC によるものと欧州 EAU (European Association of Urology) によるものである。本項ではこの 2 つのガイドラインとわが国のガイドラインを比較検討する。

### 1. 各国のガイドライン

わが国のガイドラインである JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2018<sup>4)</sup>、欧米のガイドラインである CDC ガイドライン<sup>31)</sup> および EAU ガイドライン<sup>32)</sup>

Table 5. Treatment of gonococcal urethritis

	JAID/JSC	CDC	EAU
First-line	Ceftriaxone 1 g intravenous drip infusion in a single dose	Ceftriaxone 250 mg im in a single dose PLUS Azithromycin 1 g orally in a single dose	Ceftriaxone, 1 g im or iv as a single dose Plus Azithromycin, 1.0-1.5 g (3 tablets a 0.5 g) orally as a single dose
			Cefixime 800 mg p.o. (instead of ceftriaxone)
Second-line	Spectinomycin 2 g intramuscular injection in a single dose	If ceftriaxone is not available: Cefixime 400 mg orally in a single dose PLUS Azithromycin 1 g orally in a single dose	Only if susceptibility is established cefixime, 400 mg p.o. as single dose Plus Azithromycin 1.0-1.5 g p.o. as single dose

Table 6. Treatment of Chlamydial urethritis

JAID/JSC	CDC	EAU
Azithromycin-ER 2 g orally in a single dose	Firstline	
Azithromycin-IR 1,000 mg orally in a single dose	Azithromycin 1 g orally in a single dose	Azithromycin 1.0-1.5 g orally as single dose
Clarithromycin 200 mg orally twice a day for 7 days	Doxycycline 100 mg orally twice a day for 7 days	
Minocycline 100 mg orally twice a day for 7 days	Secondline	
doxycycline 100 mg orally twice a day for 7 days	Erythromycin base 500 mg orally four times a day for 7 days	Doxycycline 100 mg orally twice a day for 7 days
Levofloxacin 500 mg orally once a day for 7 days	Erythromycin ethylsuccinate 800 mg orally four times a day for 7 days	
Tosufloxacin 150 mg orally twice a day for 7 days	Levofloxacin 500 mg orally once daily for 7 days	
Sitafloxacin 100 mg orally twice a day for 7 days	Ofloxacin 300 mg orally twice a day for 7 days	

Table 7. Treatment of non-chlamydial non-gonococcal urethritis

JAID/JSC	EAU
First-line Azithromycin-ER 2 g orally in a single dose Azithromycin-IR 1 g orally in a single dose	For <i>Mycoplasma genitalium</i> First-line Azithromycin 0.5 g orally day 1, 250 mg orally day 2-5
Second-line Sitafloxacin 100 mg orally twice a day for 7 days	Second-line Moxifloxacin 400 mg orally once a day for 5 days* *because of reported failures, some experts recommend 10 to 14 days
	For <i>Ureaplasma urealyticum</i> First-line Doxycycline 100 mg orally twice a day for 7 days
	Second-line Azithromycin 1.0-1.5 g orally as single dose Clarithromycin 500 mg orally twice a day for 7 days

における淋菌性尿道炎 (Table 5), クラミジア性尿道炎 (Table 6) および非クラミジア性非淋菌性尿道炎 (Table 7) に対する推奨抗菌薬を示す。淋菌性尿道炎に対してはいずれのガイドラインでも

CTRX は推奨薬に挙げられてはいる。わが国では高用量の単回投与が推奨されているが, CDC は 250 mg 筋注と低用量かつ AZM 1 g との併用が推奨されている。EAU では CTRX の用量はわが国と同じ

Table 8. Average blood concentration after administration of CTRX (mg/L)

Dose/route	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	16 hr	24 hr
0.5 g IV	<b>82</b>	59	48	37	29	23	15	10	5
0.5 g IM	22	33	<b>38</b>	35	30	26	16	unknown	5

ではあるものの CDC と同様に AZM 1.0~1.5 g の併用が推奨されている。

一方、クラミジア性尿道炎に対しては3つのガイドライン共に明らかな差異はなく基本的に *C. trachomatis* に抗菌力を有するマクロライド系、フルオロキノロン系およびテトラサイクリン系抗菌薬が推奨されている。単回で治療が可能な AZM が第一選択薬となっているのはいうまでもない。各国のガイドラインで差異がないのは *C. trachomatis* に AMR がないことの裏返しといえよう。

非クラミジア性非淋菌性尿道炎は CDC には明らかな記載がなく、わが国と EAU のガイドラインではクラミジア性尿道炎とは別項目となっている。特に EAU では *M. genitalium* と *U. urealyticum* といった微生物ごとに推奨薬が記載されている。ただし *U. urealyticum* は尿道炎の原因菌として確立はしていない。*M. genitalium* 性尿道炎として比較するとこれら2つのガイドラインは保険適応の関係もあり薬剤は異なるものの推奨抗菌薬の系統は同じである。

そこでわが国と他の2つのガイドラインで差異がある淋菌性尿道炎の推奨抗菌薬である CTRX の用量と AZM の併用 (Dual Therapy) について考えてみたい。

## 2. CTRX の用量について

CDC が今もってわが国のガイドラインとは違い、CTRX 250 mg と低用量を推奨していることはいかがであろうか。250 mg と 1 g との相違を抗菌薬の PK (Pharmacokinetics: 薬物動態学) と PD (Pharmacodynamics: 薬力学) すなわち PK/PD 理論に基づき考えてみたい。添付文書によると CTRX 0.5 g の投与 0~24 時間後の平均血中濃度は Table 8 となり<sup>33)</sup>、これらの結果から CTRX 250 mg im のもたらす血中濃度を考えると、最高血中濃度  $\approx$  164  $\mu$ g/mL (CTRX 1 g iv) vs  $\approx$  19  $\mu$ g/mL (CTRX 250 mg im iv) となり、大きな差があると考えられる。さらに AMR 菌の惹起もしくはその誘因を考えるにあたり、MSW (Mutant Selection Window: 耐性

菌選択濃度域) の概念が重要となってくる。低用量での投与は最高血中濃度が MSW の範囲内に入ってしまった懸念が払拭できない。すなわちこの CTRX の Dose では耐性菌の産生を惹起するリスクが今後も続くことを認識すべきかもしれない。例として台湾の事例を見てみたい。台湾では淋菌性尿道炎に対する推奨抗菌薬は CDC と同様である。その結果現在台湾において、CTRX 中等度耐性淋菌の割合が 2.4% に達している<sup>34)</sup>。一方わが国では 2000~2015 年までに CTRX 低感受性株は 0.24% にすぎず<sup>7)</sup>、また 2015 年には 0% であったという報告もある<sup>34)</sup>。ただし現在のところ GRASP (Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme) においても 0.5% (86/17,650)<sup>34)</sup>であり、米国においても 2008 年 0.1%, 2011 年 0.4%, 2013 年と 2014 年は 0.1%<sup>35)</sup>と頻度は低い。

この上昇傾向の耐性化、非感受性率を見るとやはりわれわれは過去に Worldwide で起きた淋菌のキノロン耐性化を思い出さざるを得ない。米国のデータであるが、キノロン耐性率の年次推移<sup>36)</sup>ではこちらは現在と違ってまだガイドラインの確立・普及が十分であったとはいえない時代ではあったが、この特に 2000 年ごろからの所謂“うなぎのぼり”ともいえる耐性化率の上昇を抑制することはできなかった。このキノロン耐性率の上昇に比して、わが国での Yasuda らによる CTRX の低感受性率における年次推移のグラフは基本的に異なっており<sup>7)</sup>、4~5 年の周期でその後低感受性株における割合の上昇が一気に低下しているのが見て取れる。このことの原因は明確ではないが、日本のガイドラインで 1 g という比較的高用量が当初から遵守される中では、耐性化は抑制されているとも解釈され、ガイドラインの光 (メリット) の側面を見ているとも考えられる。

## 3. AZM の併用 (Dual Therapy) について

CTRX と AZM の併用つまり Dual Therapy の主目的としてクラミジアの混合感染対策あるいは第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬耐性菌対策、耐性化助長の軽減が考えられる。以前は淋菌性尿道炎に



2~3割重複感染する *C. trachomatis* を検査するまでもなく、また単回で治療を行う目的で Dual Therapy が用いられてきたが、最近ではむしろ後者を主としている。すなわち第3世代セファロスポリン系抗菌薬低感受性菌が増加しており特に淋菌咽頭感染では治療失敗例も報告されているため、初回治療にて確実に治療せしめることを目的として異なる系統の抗菌薬を併用することを推奨している。しかしながらこの2つの抗菌薬には Synergy 効果はなく、当初の目的、つまりどちらかの薬剤が有効であれば結果的に治癒する、を果たすためにはそれぞれの薬剤が単独で有効であることが条件となる。Yasuda らによる淋菌の AZM への感受性の近年データでの検討では、2014年に比較して MIC が 0.25, 1, 2 mg/L の株の増加傾向を認めており、現在は約 40~50% 前後で推移している<sup>7,19)</sup>。一方欧州での近年のデータとして AZM 耐性淋菌 (MICs > 0.5 µg/mL) : 約 10% (2015年), うち大部分 (91%) が MIC = 1 µg/mL であったという報告がある<sup>35)</sup>。米国でも AZM 耐性淋菌 (MICs ≥ 2 µg/mL) は 2~5% (2014年) との報告があり<sup>36)</sup>増加傾向にある。したがって AZM の併用は、AZM 耐性菌が増加しつつある現在あまり意味をなさないかもしれない。むしろわが国のように高用量の CTRX 単独であれば併用する必要はないと考えられる。

現時点でわが国での併用療法の推奨はないが、仮に併用するのであれば 1) 淋菌・クラミジアの混合感染に対応できる 2) 専門性の高くない医師による治療でも治癒率を確保する<sup>37)</sup>といった場合が考えられる。その場合濫用を避けるためにも薬剤使用頻度・その投与量のモニタリングにも十分に注意を払っていく必要がある。また今後の淋菌性尿道炎治療ガイドラインにおける記述の方向性に関しては、CTR X 1 g 単回静注療法を基本とすることを徹底すること、安易な AZM の使用を避けさせる事柄を強調することが重要と考えられる。

#### 4. わが国と欧米のガイドラインとの比較 ~光と影~

AMR 淋菌においては以前から多くの検討がなされており、変遷があるが、2009年の CTRX 耐性淋菌の出現<sup>13)</sup>以降、奏効薬が枯渇するという重大な懸念からその議論は高まっている。この流れは臨床的観点、微生物学的観点、薬剤的観点、さらに疫学的

な観点からの多面的な検討が必要であるため、医師、薬剤師、臨床検査技師などさまざまな角度、視点からのアプローチが必要であり、それがなされてきている。近未来における CTRX 代替薬や、迅速核酸増幅法などその診断技術の開発などに重点が置かれるべきと考えられる。細菌学的見地からはそれに関連する耐性機構の研究にてペニシリン系、セファロスポリン系抗菌薬における作用点の一つであるペニシリン結合タンパクを Code する遺伝子の一つ、*penA* のモザイク変異が耐性に関与すること<sup>38)</sup>が見出されており、今後この耐性機序を克服する薬剤の登場が待たれる。しかし、現時点においては、CTR X 1 g 単回静脈内投与が最も確実な治療法であり、この投与方法・用量は国際的にも標準治療法とされるべきである。そういった意味では従来欧米ガイドラインより低用量かつ分割投与が推奨されるわが国のガイドラインは影であったが、淋菌性尿道炎においてはわが国の CTRX の用量は世界で最も高用量であるといった意味で光であり、むしろ欧米のガイドラインのほうが低用量であり影といえる。

利益相反申告：申告すべきものなし。

#### 文献

- 1) 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
- 2) Seike K, Maeda S, Kubota Y, Tamaki M, Yasuda M, Deguchi T: Prevalence and morbidity of urethral *Trichomonas vaginalis* in Japanese men with or without urethritis. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 528-30
- 3) Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Sato Y, Uchida C, Sawamura M, et al: Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24: 861-7
- 4) 濱砂良一, 安田 満, 高橋 聡, 上原慎也, 河合泰宏, 宮入 烈, 他: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2018—男性尿道炎とその関連疾患—. *日治療会誌* 2018; 66: 323-40
- 5) Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K, Uehara S, Takahashi S, Hayami H, et al: Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan. *J Infect Chemother* 2013; 19: 571-8
- 6) Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K, Uehara S, Hayami H, Takahashi S, et al: The second nationwide surveillance of the antimicrobial sus-

- ceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan, 2012-2013. *J Infect Chemother* 2015; 21: 340-5
- 7) Yasuda M, Hatazaki K, Ito S, Kitanohara M, Yoh M, Kojima M, et al: Antimicrobial Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan from 2000 to 2015. *Sex Transm Dis* 2017; 44: 149-53
  - 8) Moran J S, Levine W C: Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 1): S47-65
  - 9) Muratani T, Inatomi H, Ando Y, Kawai S, Akasaka S, Matsumoto T: Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Urol* 2008; 15: 837-42
  - 10) Yasuda M, Muratani T, Ishikawa K, Kiyota H, Sakata H, Shigemura K, et al: Japanese guideline for clinical research of antimicrobial agents on urogenital infections: Second edition. *J Infect Chemother* 2016; 22: 651-61
  - 11) Ito S, Yasuda M, Hatazaki K, Mizutani K, Tsuchiya T, Yokoi S, et al: Microbiological efficacy and tolerability of a single-dose regimen of 1 g of ceftriaxone in men with gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2559-62
  - 12) Tanaka M, Nakayama H, Huruya K, Konomi I, Irie S, Kanayama A, et al: Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in a clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug-resistant phenotype. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 20-6
  - 13) Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al: Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Japan. Emerg Infect Dis* 2011; 17: 148-9
  - 14) Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Galloway A, Sednaoui P: High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel *penA* mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1273-80
  - 15) Cámara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, et al: Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1858-60
  - 16) Deguchi T, Yasuda M, Hatazaki K, Kameyama K, Horie K, Kato T, et al: New Clinical Strain of *Neisseria gonorrhoeae* with Decreased Susceptibility to Ceftriaxone, Japan. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 142-4
  - 17) Seike K, Yasuda M, Hatazaki K, Mizutani K, Yuhara K, Ito Y, et al: Novel *penA* mutations identified in *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ceftriaxone isolated between 2000 and 2014 in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2466-70
  - 18) Nakayama S, Shimuta K, Furubayashi K, Kawahata T, Unemo M, Ohnishi M: New Ceftriaxone- and Multidrug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain with a Novel Mosaic *penA* Gene Isolated in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 4339-41
  - 19) Yasuda M, Ito S, Kido A, Hamano K, Uchijima Y, Uwatoko N, et al: A single 2 g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3116-8
  - 20) Takahashi S, Kiyota H, Ito S, Iwasawa A, Hi-yama Y, Uehara T, et al: Clinical Efficacy of a Single Two Gram Dose of Azithromycin Extended Release for Male Patients with Urethritis. *Antibiotics* 2014; 3: 109-20
  - 21) Yasuda M, Ito S, Hatazaki K, Deguchi T: Remarkable increase of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility of azithromycin and increase in the failure of azithromycin therapy in male gonococcal urethritis in Sendai in 2015. *J Infect Chemother* 2016; 22: 841-3
  - 22) 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
  - 23) Kong F Y, Tabrizi S N, Law M, Vodstrcil L A, Chen M, Fairley C K, et al: Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 193-205
  - 24) Manhart L E, Gillespie C W, Lowens M S, Khosropour C M, Colombara D V, Golden M R, et al: Standard treatment regimens for non-gonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 934-42
  - 25) Kissinger P J, White S, Manhart L E, Schwebke J, Taylor S N, Mena L, et al: Azithromycin Treatment Failure for *Chlamydia trachomatis* Among Heterosexual Men With Nongonococcal Urethritis. *Sex Transm Dis* 2016; 43: 599-602
  - 26) Misurina O Y, Chipitsyna E V, Finashutina Y P, Lazarev V N, Akopian T A, Savicheva A M, et al: Mutations in a 23S rRNA gene of *Chlamydia trachomatis* associated with resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1347-9
  - 27) Deguchi T, Hatazaki K, Ito S, Kondo H, Horie K, Nakane K, et al: Macrolide and fluoroquinolone resistance is uncommon in clinical strains of *Chlamydia trachomatis*. *J Infect Chemother* 2018; 24: 610-4
  - 28) 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
  - 29) Lau A, Bradshaw C S, Lewis D, Fairley C K, Chen M Y, Kong F Y, et al: The Efficacy of Azithromycin for the Treatment of Genital *Mycoplasma genitalium*: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1389-99
  - 30) 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
- 31) Centers for Disease Control and Prevention: 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines  
<https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>
- 32) Bonkat G, Bartoletti R R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S E, Köves B, et al: 3.10 Urethritis, Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology  
[https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3\\_10](https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3_10)
- 33) Product Information: ROCEPHIN(R) IV, IM injection, ceftriaxone sodium IV, IM injection. Genentech USA, Inc. (per Manufacturer), South San Francisco, CA. 2010
- 34) 佐田國真生, 大澤佳代, 重村克巳, 吉田弘之, 時松一成, 藤澤正人, 他: 淋菌の CTRX に対する薬剤感受性試験法の比較検討。日化療会誌 2017; 65(S-A): 281
- 35) Suay-Garcia B, Pérez-Gracia M T: Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: latest developments. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1065-71
- 36) Kirkcaldy R D, Harvey A, Papp J R, Del Rio C, Soge O O, Holmes K K, et al: *Neisseria gonorrhoeae* Antimicrobial Susceptibility Surveillance - The Gonococcal Isolate Surveillance Project, 27 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2016; 65: 1-19
- 37) Shigemura K, Osawa K, Miura M, Tanaka K, Arakawa S, Shirakawa T, et al: Azithromycin resistance and its mechanism in *Neisseria gonorrhoeae* strains in Hyogo, Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2695-9
- 38) Osawa K, Shigemura K, Nukata Y, Kitagawa K, Yamamichi F, Yoshida H, et al: *penA*, *ponA*, *porBI*, and *mtrR* Mutations and Molecular Epidemiological Typing of *Neisseria gonorrhoeae* with Decreased Susceptibility to Cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. pii: e01174-17

# Update on the treatment of sexually transmitted infections diseases —Significance of a single 1 g dose of ceftriaxone and single 2 g dose of azithromycin for urethritis in Japan and comparison with guidelines from Western countries—

Mitsuru Yasuda<sup>1,2)</sup>, Katsumi Shigemura<sup>3-5)</sup> and Shin Ito<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Center for Nutrition Support and Infection Control, Gifu University Hospital, 1-1 Yanagido, Gifu, Gifu, Japan

<sup>2)</sup> Gifu University Center for Conservation of Microbial Genetic Resource (GCMR), Organization for Research and Community Development

<sup>3)</sup> Department of Urology, Kobe University School of Medicine

<sup>4)</sup> Health Science, Kobe University School of Medicine

<sup>5)</sup> Kobe University Hospital Infection Control Team

<sup>6)</sup> i Clinic

Antimicrobial resistance has become a serious problem in the treatment of sexually transmitted infections. It is of particular concern in regard to the causative pathogens of urethritis. We investigated the position of ceftriaxone (CTRX) and azithromycin (AZM) for the treatment of urethritis, and compared the Japanese guidelines with the European Association of Urology (EAU) guideline and Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) guideline.

In Japan, isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibilities to CTRX have nearly not been isolated. Even using “Therapeutic time”, one of the methods for predicting clinical efficacy, single-dose administration of CTRX 1 g is considered to be effective for the treatment of gonococcal urethritis, and has also been reported to be effective in clinical practice. Although there have been no reports of strain like a CTRX-resistant *N. gonorrhoeae* isolated, a few strains with an MIC of CTRX of 0.5 mg/L have been isolated.

On the other hand, the isolation rates of AZM-resistant *N. gonorrhoeae* have been increasing, and the efficacy rates of AZM against gonococcal urethritis are actually decreasing. Moreover, isolation of AZM-highly resistant isolates has also been reported from around the world, and single-dose AZM-ER is not recommended as the initial therapy for gonococcal urethritis. However, there have been no reports of isolation of AZM-resistant strains of *Chlamydia trachomatis* which is one of causative pathogen for non-gonococcal. Therefore, AZM is recommended as the regimen of choice for the treatment of chlamydial urethritis. However, the efficacy rates of AZM therapy against *Mycoplasma genitalium*-urethritis are actually decreasing. It has also been reported that 70% of *M. genitalium* strains have a mutation in the 23S rRNA gene associated with macrolide resistance in Japan, and the position of a macrolide as first-line therapy for non-gonococcal non-chlamydial urethritis remains questionable.

Comparison of Japanese and Western guidelines revealed almost no difference in the recommended treatment of non-gonococcal urethritis. However, for the case of gonococcal urethritis, a single administration of a high dose of CTRX is recommended in Japan, whereas in the US and Europe, dual therapy with low doses of CTRX + AZM is recommended. Low doses of CTRX may be less pharmacologically effective and may promote the development of resistance. In addition, no synergistic effect of dual therapy has been observed with the CTRX + AZM regimen, and it is essential for each of the drugs to be individually effective; however, the frequency of AZM-resistant *N. gonorrhoeae* is increasing. Therefore, single administration of CTRX at a high dose may be desirable, as recommended in Japan. From this point of view, in the case of gonococcal urethritis, the dose of CTRX in Japan is the light in the sense that it is the highest dose in the world, but rather it may be said that Western guidelines are a lower dose and a shadow.