

【短報】

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

—2006～2010年分離株の比較—

遠藤 勝久¹⁾・小野寺昭一²⁾・清田 浩³⁾・鈴木 博雄⁴⁾
細部 高英⁵⁾・成岡 建人⁶⁾・讃岐邦太郎¹⁾¹⁾ JR 東京総合病院泌尿器科*²⁾ 富士市立富士中央病院³⁾ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科⁴⁾ 倭成病院泌尿器科⁵⁾ 細部医院⁶⁾ 東京慈恵会医科大学附属第三病院泌尿器科

(平成 23 年 3 月 24 日受付・平成 23 年 4 月 7 日受理)

2006 年より 2010 年までに東京慈恵会医科大学附属病院ならびに首都圏の関連病院にて男子淋菌性尿道炎患者から分離された淋菌 156 株 (2006 年 47 株, 2007 年 23 株, 2008 年 18 株, 2009 年 38 株, 2010 年 30 株) の各種薬剤に対する薬剤感受性を調査し, その動向を検討した。

対象薬剤は penicillin G (PCG), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), cefixime (CFIX), cefteteram (CFTM), ceftriaxone (CTRX), cefodizime (CDZM), aztreonam (AZT), spectinomycin (SPCM), tetracycline (TC), azithromycin (AZM) および levofloxacin (LVFX) の 11 薬剤とし, β -ラクタマーゼの有無も合わせて測定した。

その結果, PCG, CVA/AMPC, CFTM, AZT, TC, LVFX の淋菌に対する MIC はこの 5 年間で高値を示し感受性率は上昇していなかった。CFIX の MIC₅₀ および MIC₉₀ は, 2006 年ではそれぞれ 0.06 μ g/mL, 0.12 μ g/mL であったのが, 2010 年ではともに 0.25 μ g/mL と上昇しており, 低感受性化がさらに強まっていた。

また, 推奨薬である CTRX と CZDM に対しても MIC₉₀ は breakpoint 以下であるものの MIC₅₀ は MIC₉₀ に近づきつつあり, 淋菌はこれらの薬剤に対して耐性化しつつあると考えられた。

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

淋菌の薬剤耐性化は早い。わが国では 1980 年代にはペニシラーゼ産生株 (penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*; PPNG) によるペニシリン耐性, 1990 年代にはキノロン耐性, そして 2000 年代には経口セフェム耐性を次々に獲得し, 刻一刻とその薬剤感受性は変化しつつある。そのため, 淋菌の薬剤感受性サーベイランスは重要であり, われわれはすでに 1999 年から 2004 年までに東京地区で分離された淋菌の薬剤感受性を調査し, 経口セフェム系薬である cefixime (CFIX) と cefteteram (CFTM) の耐性株が出現したことを報告し¹⁾, さらにこれらの CFIX 耐性機構が *penA* 遺伝子のモザイク変異であることを報告してきた²⁾。

そこで今回われわれは, 前回の報告¹⁾以降の 2006 年より 2010 年までの 5 年間に東京慈恵会医科大学附属病院ならびに首都圏の関連病院にて検出された, 男子淋菌性

尿道炎患者由来の淋菌臨床分離株 156 株の各種薬剤に対する薬剤感受性を調査し, その後の動向を検討した。

対象となった臨床分離淋菌株の分離年と分離菌株数は 2006 年 47 株, 2007 年 23 株, 2008 年 18 株, 2009 年 38 株, 2010 年 30 株であった。

これらの臨床分離株に対する penicillin G (PCG), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), CFIX, CFTM, ceftriaxone (CTRX), cefodizime (CDZM), aztreonam (AZT), spectinomycin (SPCM), tetracycline (TC), azithromycin (AZM) および levofloxacin (LVFX) の 11 薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) は Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた寒天平板希釈法³⁾で測定し, AZT, AZM 以外の薬剤に関しては CLSI が設定した breakpoint⁴⁾以下の菌株を感受性菌とした。また, CFTM の breakpoint は CFIX と同様に, LVFX

*東京都渋谷区代々木 2-1-3

Table 1. Distribution of MICs of each antimicrobial agent against *N.gonorrhoeae*

agent	year	No.of strains	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	breakpoint ($\mu\text{g/mL}$)	rate of susceptible strains (%)
Penicillin G (PCG)	2006	47	0.06-16	1	4	0.06	4.3
	2007	23	0.06-2	0.5	2		4.3
	2008	18	0.06-4	1	2		5.6
	2009	38	0.06-4	1	4		10.5
	2010	30	0.12-4	1	4		0
Clavulanic acid/Amoxicillin (CVA/AMPC)	2006	47	0.002-2	0.5	1	0.06	6.4
	2007	23	0.006-1	0.5	1		4.3
	2008	18	0.06-2	0.5	2		5.6
	2009	38	0.12-4	1	2		0
	2010	30	0.06-2	0.5	2		2.8
Cefixime (CFIX)	2006	47	0.004-0.25	0.06	0.12	0.25	100
	2007	23	$\leq 0.002-0.25$	0.06	0.25		100
	2008	18	0.004-0.25	0.015	0.12		100
	2009	38	0.008-1	0.5	0.5		47.4
	2010	30	0.004-0.5	0.25	0.25		96.7
Cefteram (CFTM)	2006	47	0.004-1	0.12	0.5	0.25*	78.7
	2007	23	$\leq 0.002-0.5$	0.12	0.25		95.7
	2008	18	0.004-0.25	0.06	0.25		100
	2009	38	0.004-1	0.25	0.5		57.9
	2010	30	0.008-1	0.25	1		63.3
Ceftriaxone (CTRX)	2006	47	$\leq 0.002-0.12$	0.03	0.06	0.25	100
	2007	23	$\leq 0.002-0.12$	0.015	0.06		100
	2008	18	$\leq 0.002-0.06$	0.004	0.03		100
	2009	38	0.004-0.25	0.06	0.12		100
	2010	30	0.002-0.12	0.03	0.12		100
Cefodizime (CDZM)	2006	47	$\leq 0.002-0.12$	0.06	0.12	0.5**	100
	2007	23	$\leq 0.002-0.12$	0.015	0.12		100
	2008	18	$\leq 0.002-0.06$	0.008	0.06		100
	2009	38	0.004-0.5	0.06	0.25		100
	2010	30	0.004-0.25	0.12	0.25		100
Aztreonam (AZT)	2006	47	0.03-8	0.5	4	—	
	2007	23	0.06-8	2	4		
	2008	18	0.03-8	2	8		
	2009	38	0.25-16	4	16		
	2010	30	0.03-8	4	8		
Spectinomycin (SPCM)	2006	47	4-16	16	16	32	100
	2007	23	4-16	16	16		100
	2008	18	8-32	16	16		100
	2009	38	8-32	16	16		100
	2010	30	8-32	16	16		100
Tetracyclin (TC)	2006	47	0.06-16	1	2	0.25	19.1
	2007	23	0.06-2	1	2		30.4
	2008	18	0.12-2	2	2		27.8
	2009	38	0.12-32	1	4		15.8
	2010	30	0.12-4	1	4		16.7
Azithromycin (AZM)	2006	47	0.008-1	0.25	0.5	—	
	2007	23	0.004-0.25	0.03	0.12		
	2008	18	0.004-0.5	0.12	0.25		
	2009	38	0.008-8	0.25	1		
	2010	30	0.03-0.5	0.12	0.5		
Levofloxacin (LVFX)	2006	47	0.004-16	4	8	0.125***	17
	2007	23	0.008-16	4	8		26.1
	2008	18	$\leq 0.002-8$	4	8		27.8
	2009	38	$\leq 0.002-16$	8	8		7.9
	2010	30	0.008-8	8	8		20

*breakpoint of cefixime was substituted

**breakpoint of cefotaxime was substituted

***twice value of breakpoint of ofloxacin

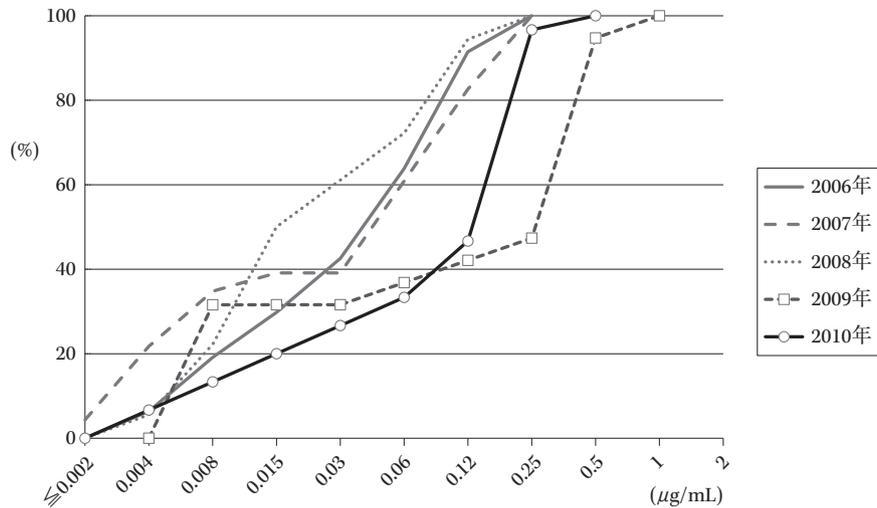


Fig. 1. MICs distribution of CFIX.

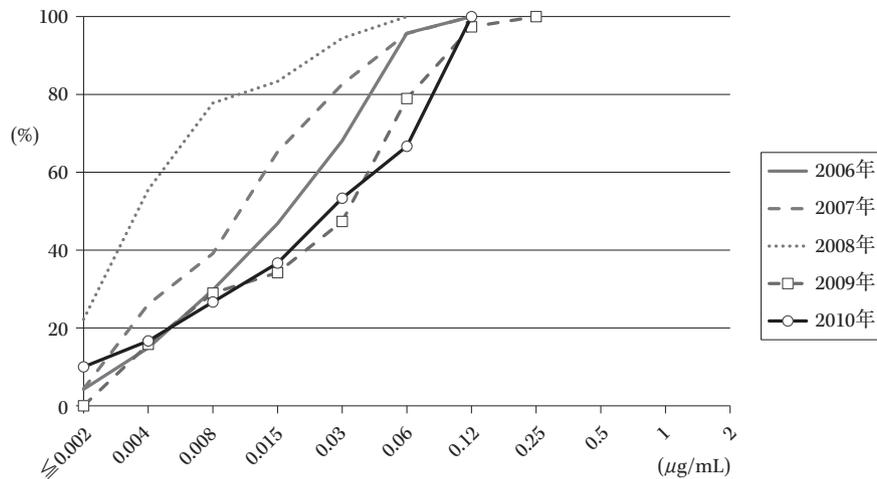


Fig. 2. MICs distribution of CTRX.

の breakpoint は CLSI の定めた ofloxacin の breakpoint の 1/2 とした。また、淋菌の β -ラクタマーゼ産生能をニトロセフィン法にて測定した。

PCG, CVA/AMPC, TC, LVFX に対する淋菌の感受性率はおのおの 0~10.5%, 0~6.4%, 15.8~30.4%, 7.9~27.8% と年によって多少のばらつきがあるものの、いずれも低率であった。AZT と AZM の breakpoint は CLSI には規定されておらず感受性率の算出はできないが、Table 1 に示すように、AZT の MIC₅₀ および MIC₉₀ はおのおの 0.5~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 4~16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高く、AZT が淋菌に対し依然として有効性が低いことが示唆された。また、AZM の MIC₉₀ は 0.12~1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と年によってばらつきがあり 2g 単回投与時の Cmax である 1.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁵⁾ を下回っていたが、2009 年の MIC が 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 1.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株が 2 株 (1.3%) 認められた。経口セフェム系薬の CFIX に関しては感受性率で 2009 年のみ 47.4% と低下したものの、それ以外の年では 96.7~100%

と高率であった。しかし、CFIX の MIC₅₀ および MIC₉₀ をみると、2006 年ではそれぞれ 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったものが、2010 年ではともに 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へと上昇し、MIC₅₀ では 2 管、MIC₉₀ では 1 管が上昇し、Fig. 1 に示すように、耐性化へシフトしていることが示唆された。CFIX と同じ経口セフェム系薬である CFTM は CFIX より劣り感受性率では 2009 年が 57.9%, 2010 年が 63.3% という結果であった。

日本性感染症学会の性感染症診断・治療ガイドライン (2008 年)⁶⁾ の推奨薬である注射用抗菌薬の CTRX, CDZM そして SPCM に関しては、感受性率では 2006 年以降 2010 年まで 100% が続いていた。SPCM に関しては調査した 5 年間を通じて MIC₅₀ および MIC₉₀ がともに 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と一峰性の分布を示しており、耐性化の傾向はなかった。CTRX と CDZM に関しては MIC₉₀ には大きな変化はないものの、MIC₅₀ は MIC₉₀ に近づきつつあり、Fig. 2 に示すように、淋菌が CTRX そして CDZM

Table 2. Change of β -lactamase production of *N. gonorrhoeae*

year	No. of strains	No. of β -lactamase producing strain	Rate of susceptible strains (%)
2006	47	2	4.3
2007	23	0	0
2008	18	0	0
2009	38	0	0
2010	30	0	0

に対し耐性化へシフトしつつあると考えられた。なお、 β -ラクタマーゼ産生淋菌は2006年が4.3%であったが、2007年以降は0%であった (Table 2)。

以上の結果は日本性感染症学会の性感染症診断・治療ガイドライン (2008年)⁶⁾で推奨されている注射用抗菌薬のCDZM, CTRX および SPCM の3薬剤が今現在も有効であることを支持する結果である一方、これら3薬剤のうち注射用セフェム系薬である CTRX と CDZM に対する淋菌の耐性化が徐々に進行し、早晩これらに対する耐性淋菌の蔓延を予感するものである。このような傾向はわが国のみならず、インド⁷⁾や中国⁸⁾でも報告されており、今後アジアから CTRX/CDZM 耐性淋菌が全世界に蔓延する可能性を警告するデータと考えられる。事実、わが国では CTRX の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ の CTRX 耐性淋菌が2009年京都で女性の咽頭から分離されており⁹⁾、この症例では CTRX の単回投与で淋菌は除菌されず CTRX の追加投与によって除菌されている。特に淋菌の場合は咽頭の無症候感染が感染蔓延の温床となっていると考えられ¹⁰⁾、CTRX はそれに対する唯一の単回投与薬として推奨されてきた。しかし、将来 CTRX 耐性淋菌が蔓延した場合には CTRX の複数回投与を含め新たな治療法を検討する必要に迫られるであろう。一方、近年淋菌感染症に対して適応をとった AZM は CLSI が淋菌に対する breakpoint を規定していないため、その2g単回投与法の有効性を議論するにはさらなる臨床研究が必要

であると考えられた。

文 献

- 1) 各務 裕, 遠藤勝久, 鈴木博雄, 清田 浩, 小野寺昭一; 東京 STD 懇話会: 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—. 日化療会誌 2005; 53: 483-7
- 2) 小野寺昭一, 清田 浩, 遠藤勝久, 伊藤博之, 細部高英, 讀岐邦太郎, 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. 日化療会誌 2011; 59: 17-24
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Fourth edition. Approved standard M7-A4. Pennsylvania. 1997
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing. Eleventh informational M100-S11. Wayne, Pa. 2001
- 5) Chandra R, Liu P, Breen J D, Fisher J, Zie C, LaBadie R, et al: Clinical pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability of a novel extended-release microsphere formulation of azithromycin. Clin Pharmacol 2007; 46: 247-59
- 6) 日本性感染症学会 編: 性感染症診断・治療ガイドライン 2008. 日性感染症会誌 2008; 19: 49-56
- 7) Bala M, Ray K, Gupta S M, Muralidhar S, Jain R K: Changing trends of antimicrobial susceptibility patterns of *Neisseria gonorrhoeae* in India and the emergence of ceftriaxone less susceptible *N. gonorrhoeae* strains. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 582-6
- 8) Su X, Jiang F, Qimuge, Dai X, Sun H, Ye S: Surveillance of antimicrobial susceptibilities in *Neisseria gonorrhoeae* in Nanjing, China, 1999-2006. Sex Transm Dis 2007; 34: 995-9
- 9) 山元博貴, 雑賀 威, 保科真二, 岩波一博, 北脇 城: 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: 98-102
- 10) 田中正利: STD と薬剤耐性—淋菌—. 日性感染症会誌 2002; 13: 45-58

Drug-susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from male patients with gonococcal urethritis against antimicrobial agents

—Comparisons from 2006 to 2010—

Katsuhisa Endo¹⁾, Shoichi Onodera²⁾, Hiroshi Kiyota³⁾, Hiroo Suzuki⁴⁾,
Takahide Hosobe⁵⁾, Tatehito Naruoka⁶⁾ and Kunitaro Sanuki¹⁾

¹⁾ Department of Urology, JR Tokyo General Hospital, 2-1-3 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Fuji City Fuji Central Hospital

³⁾ Department of Urology, The Jikei University Aoto Hospital

⁴⁾ Department of Urology, Kosei Hospital

⁵⁾ Hosobe Clinic

⁶⁾ Department of Urology, The Jikei University Third Hospital

We investigated the drug susceptibilities (to penicillin G(PCG), clavulanic acid/amoxicillin(CVA/AMPC), cefixime(CFIX), ceftam(CFTM), ceftriaxone(CTR), cefodizime(CDZM), aztreonam(AZT), spectinomycin (SPCM), tetracycline(TC), azithromycin(AZM) and levofloxacin(LVFX)) of 156 *Neisseria gonorrhoeae* strains (2006: 47 strains; 2007: 23 strains; 2008: 18 strains; 2009: 38 strains; 2010: 30 strains), which were isolated from male urethritis patients at The Jikei University School of Medicine and related hospitals of the Metropolitan Area between 2005 and 2010. β -lactamase production by the strains was also examined. The antimicrobial activities of PCG, CVA/AMPC, CFTM, AZT, TC and LVFX were consistently low during these 5 years. On the other hand, while the MIC₅₀ and MIC₉₀ of CFIX were 0.06 μ g/mL and 0.12 μ g/mL, respectively in 2006, the values [both MIC₅₀ and MIC₉₀] increased to 0.25 μ g/mL in 2010, indicating the acquisition of CFIX-resistance. The MIC₅₀ values of CTR and CDZM were close to the MIC₉₀ values, suggesting the potential emergence of CTR/CDZM-resistant strains of *N. gonorrhoeae* in the near future.