



2015年3月4日放送

「淋菌・クラミジア感染症の現状と問題点」

産業医科大学 泌尿器科講師
濱砂 良一

主な性感染症

淋菌感染症およびクラミジア感染症は、性感染症の一つであり、性感染症のなかで最も頻度の高い疾患です。性感染症とは、主に性的な行為によって病原体が感染する疾患であり、この淋菌・クラミジア感染症の他に、梅毒、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、HIV感染症など数多くの疾患が含まれます。これらの疾患の一部は、性的な行動以外でも感染することはありますが、やはり主たる感染経路は性行為ということになります。性感染症の原因となる性行為は、いわゆる男女間の性交のほか、男性と男性間、女性と女性間の性行為、または性器と口腔、性器と直腸といったあらゆる種類の性行為が含まれます。特に、わが国においては性器と口腔間の性行為、一般にはオーラルセックスといいますが、オーラルセックスによる淋菌またはクラミジア感染症が問題となってきております。また、このオーラルセックスが抗菌薬に対する耐性淋菌の出現と関連があるのではないかという考え方もあり、これは後ほど述べたいと思います。

主な性感染症

病原体による疾患分類

- 淋菌感染症
- クラミジア感染症
- 性器ヘルペス
- 梅毒
- 尖圭コンジローマ
- 毛じらみ
- HIV感染症
- など

尿道炎・子宮頸管絵の分類

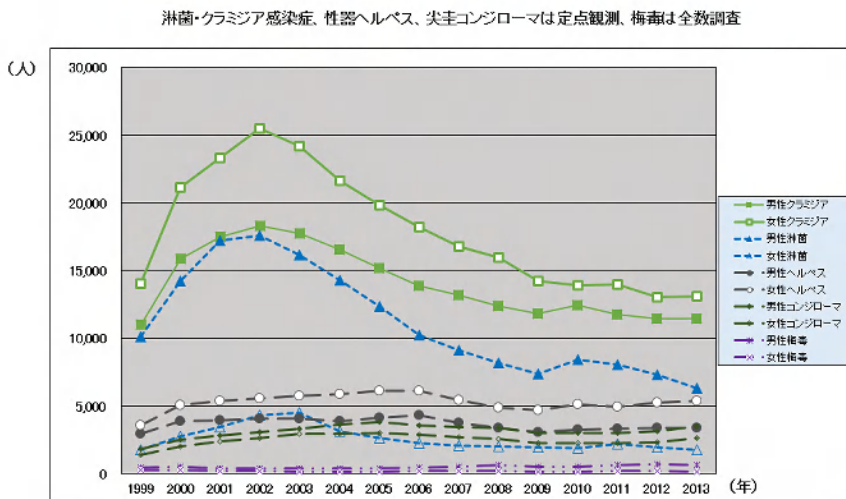
- 男子尿道炎
 - 淋菌性尿道炎
 - 非淋菌性尿道炎
 - クラミジア性尿道炎
 - 非クラミジア性非淋菌性尿道炎
- 子宮頸管炎
 - 淋菌性子宮頸管炎
 - クラミジア性子宮頸管炎

わが国の性感染症の動向

厚生労働省の研究班における検討では、わが国の性感染症患者数は2002年を境に減少しております。ただし、最近の2年間ではその減少傾向は止まっており、今後増加に転ずるのではないかという懸念があります。男性で最も多い性感染症は、クラミジア感

染症であり、ついで淋菌感染症となります。病状としては外尿道口からの排膿や排尿時痛を呈する尿道炎が最も多く、病名としてはクラミジア性尿道炎、淋菌性尿道炎となります。また、淋菌もクラミジアも検出されない尿道炎（非クラミジア性非淋菌性尿道炎とよびます）が、その次に頻度の高い疾患ということになります。淋菌性尿道炎の約2割の患者さんからは、クラミジアが同時に検出されます。女性ではクラミジア感染症が多く、淋菌感染症の発生頻度は男性に比べて低いと報告されています。女性の性感染症の主な病態は、子宮頸管炎であり、典型例では帯下の増加や臭い、時に膣からの排膿などの症状を呈します。しかし、女性のクラミジア感染症では約半数が無症状、または患者本人が症状があることに気づかないといわれています。この症状がないことが非常に問題であり、女性がクラミジアに感染した後、無症状または自覚のないまま、他の人に感染を広げている可能性があるということです。

わが国の性感染症の動向
 (厚生労働省統計 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html>より改変)



また、近年わが国では性行動の様式が変化しております。異性間、同性間を問わず、性行為の際にオーラルセックスが広く行われるようになり、オーラルセックスによっても性感染症の病原体に感染することがわかってきました。淋菌やクラミジアによる尿道炎や子宮頸管炎の患者さんの咽頭から、高い頻度でこれらの微生物が同時に検出されることがわかってきました。さらに淋菌やクラミジアの咽頭感染はほとんどの症例は無症状か、またはあっても咽頭痛などの軽微なものです。したがって、無症状の方からオーラルセックスを介して、淋菌・クラミジア感染症に罹患するということとなります。特に性風俗産業に従事する女性の

男性尿道炎患者における淋菌、クラミジアの咽頭への感染(保菌)率
 わが国の論文(1994~2014)からの検討

| | 咽頭からの検出 | |
|------------------------|--------------------|------------------|
| | 淋菌 | クラミジア |
| 尿道炎患者 | 112/779 (14.4%) | 37/613 (6.0%) |
| 淋菌性尿道炎患者 | 61/307 (19.8%) | — |
| クラミジア性尿道炎患者 (計229名) | — | 10/181 (5.5%) |

咽頭における淋菌保菌率はかなり高いと言われております。女性では淋菌感染症が少ないにも関わらず、男性で淋菌性尿道炎の頻度が高いのは、これら性風俗産業に従事する女性からの感染が多いからであるという報告もされております。さらに、咽頭以外でも直腸感染症や、眼の感染症、女性の腹腔内、骨盤腔内感染症も増加しており、今後、泌尿器科、婦人科、性病科以外の診療科に、これらの患者さんが来院することが考えられます。

女性(性風俗嬢、一般学生)における淋菌、クラミジアの咽頭への感染(保菌)率

| | | 淋菌 | クラミジア |
|--------------------------------|------|----------------------|-------------------|
| | | | |
| ヘルス嬢 (439名) | 咽頭 | 176/1276 (13.76%) | 26/378 (6.88%) |
| | 子宮頸管 | 2/1284 (0.16%) | 13/68 (9.12%) |
| ソープランド嬢 (139名) | 咽頭 | 2/39 (5.13%) | 0/32 (0%) |
| | 子宮頸管 | 5/341 (1.47%) | 25/300 (8.33%) |
| 子宮癌検診女性 20歳未満の学生 (計229名) | 咽頭 | — | 12/229 (5.2%) |
| | 子宮頸管 | — | 18/229 (7.9%) |

保科ら(日性感染症誌 15: 127-34, 2004)より改変
三瓶ら(Jap J Antibio, 59: 35-40, 2006)より改変

淋菌・クラミジア感染症の治療

淋菌・クラミジア感染症の治療は、抗菌薬による治療です。近年、淋菌の抗菌薬に対する耐性株の著しい増加が問題となっており、治療薬の選択に悩む場合があります。わが国で推奨されている治療薬と、海外で推奨されている治療薬とでは、薬剤の選択や投与量で違いがあります。さらに、淋菌とクラミジアを同時に治療するかについても議論のあるところです。

わが国の淋菌株の薬剤感受性 (2009)

| 抗菌薬 | MICs (µg/ml) | | 感受性率(%) ^{*1} |
|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | |
| ペニシリンG | 1 | 4 | 1.2 |
| セフトロキジム | 0.25 | 2 | 61.4 |
| セフィキシム | ≤0.06 | 0.25 | 98.8 |
| セフトリアキソン | ≤0.06 | ≤0.06 | 100 |
| スペクチノマイシン | 8 | 16 | 100 |
| シプロフロキサシン | 8 | 16 | 21.7 |
| レボフロキサシン | 4 | 8 | 21.7 |
| ミノサイクリン | 0.5 | 1 | 42.2 |
| アジスロマイシン | 0.125 | 0.25 | — ^{*2} |

*1: CLSI (M7-A8)に準じて決定

*2: ブレイクポイントとの設定なし

Hamasunaら(J Infect Chemother 9: 5/1 5/8, 2013)より改変

淋菌感染症に対する推奨治療薬

現在、淋菌感染症に対してわが国で推奨されている抗菌薬は、セフトリアキソン、セフトロキジム、スペクチノマイシンの注射薬の3剤となります。男性の尿道炎患者は再診率が低く、服薬規則を守らない人が多いということで、単回で95%以上の効果のある抗菌薬が選ばれているのです。淋菌感染症の特効薬とされてきたペニシリンに対しては、わが国のほとんどの淋菌株は感受性がありません。淋菌とクラミジア両方に効果があると考えられていたキノロン系抗菌薬に対する淋菌の耐性率は70%以上に達しています。テトラサイクリン系抗菌薬に対しても約50%が耐性です。経口セファロスポリン薬の中で、淋菌に対して最も強い抗菌力を示すセフィキシムの耐性率は10%以上であり、また多くの淋菌が経口セファロスポリンに対して耐性遺伝子を有しております。注射薬以外には有効な抗菌薬がないという、厳しい状況となっております。近年、淋菌とクラミジ

アに同時に治療可能な新たな薬剤としてアジスロマイシン2g 徐放製剤が発売されましたが、海外ではアジスロマイシン高度耐性菌が出現し、わが国でも耐性菌の報告や、臨床試験で高い有効性を得られなかったことが報告されています。さらに、先ほど述べましたが、淋菌性尿道炎や子宮頸管炎の患者では、同時に咽喉にも淋菌が感染している可能性があるため、性器に対する治療と同時に、咽喉への治療も必要となります。セフトリアキソン1g 点滴静注は咽喉感染に対しても1回で効果があることがわかっておりますので、淋菌感染症では第一選択薬となります。セフトリアキシソンの投与量は、わが国では1g ですが、海外のガイドラインでは250mg または500mg の筋肉注射が推奨されております。低用量では咽喉に対する治療効果が低いことが、薬剤の体内動態研究にも示されておりますので、高容量の投与、つまり1g の投与を我々は推奨しております。

日本性感染症学会ガイドラインによる淋菌性尿道炎・子宮頸管炎に対する推奨治療薬

セフトリアキソン 1g (点滴) 静注 単回投与
セフォジジム 1g (点滴) 静注 単回投与
スペクチノマイシン 2g 筋注 単回投与

松本哲朗ら(日性感染学誌. 22(15Suppl):52-59. 2011)より改変

しかし、2009年京都の性風俗産業に従事する女性の咽喉より、世界ではじめてセフトリアキソン高度耐性淋菌が分離されました。この菌株はキノロン、テトラサイクリン、経口セファロスポリン、マクロライドなど多くの抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌でした。幸いなことにそれ以降、わが国でセフトリアキソン耐性株の報告はありませんが、フランス、スペインなどでは同様な耐性株が分離されております。淋菌が、口腔内に常在するナイセリア属の細菌の遺伝子の一部を取り込むことにより耐性化したと考えられております。つまり、淋菌の口腔内への感染と薬剤耐性は関連が深いということです。このような耐性菌は世界中で増加していくと思われまます。WHOでは耐性淋菌の増加に対して警告を出しており、我々は淋菌の薬剤感受性の動向に注意していく必要があります。

セフトリアキソン耐性淋菌の分離

女性、31歳、性風俗嬢

2009年1月 性感染症のチェックのため、京都市内のクリニックを受診
咽喉スワブから淋菌検出、性器からは検出されず

2週間後にセフトリアキソン 1g を点滴静注するも無効
同時に咽喉ぬぐい液を提出し、菌検出が検出(H041株)された

CTRXのMIC: 2 μ g/ml

そのほか、キノロン、テトラサイクリン、そのほかの経口セファロスポリンに対して耐性

山中博貴ら 日性感染学誌. 21(1):98-102. 2010.
Ohnishiら Emerg Infect Dis. 17(1):148-9. 2011.

クラミジア感染症に対する推奨治療薬

クラミジア感染症に対しては、マクロライド系、テトラサイクリン系、キノロン系抗菌薬が有効です。現時点では、これらの抗菌薬に対する耐性菌の蔓延は報告されており

ません。テトラサイクリン系、キノロン系抗菌薬およびマクロライド系抗菌薬のなかのクラリスロマイシンでの治療は7日間投与が原則です。マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンは1回投与で有効です。しかし、淋菌の耐性を誘導する可能性があることと、下痢や胃腸障害が起こる頻度が高いことに留意すべきです。

淋菌感染症、特に淋菌性尿道炎の約2割にクラミジアが合併します。淋菌とクラミジアでは使用できる抗菌薬が異なりますので、別々の抗菌薬で治療を行うべきですが、クラミジアの検査は遺伝子検査であり、患者さんの初診時にクラミジアが陽性であるかどうか判断できないわけです。検査なしでアジスロマイシンによる治療を行っておられる先生もおられますが、先ほど述べましたが、海外ではアジスロマイシン高度耐性淋菌株が出現していること、わが国でもアジスロマイシンに対する耐性化が進んでいることより、我々は同時治療を推奨していません。しかし、尿道炎患者は再診率が低いことより、クラミジアが残ってしまう可能性があり、クラミジア感染症蔓延の一因となっているのではないかという議論があります。

このため、最初から淋菌、クラミジアの治療を同時に行うべきとの考え方もあります。保険医療という観点からは、患者さんに説明して、再診を促すことが理想的であると思われませんが、海外では同時治療をすすめるガイドラインもありますので、今後検討すべき問題点の一つであります。

淋菌、クラミジア以外にも尿道炎、子宮頸管炎の原因となる微生物は数多く存在します。このなかではマイコプラズマ・ジェニタリウムという細菌の分離頻度が高くなっており、わが国ではこの細菌に対する検査、治療は保険適用とはなっておりませんが、アジスロマイシンやキノロン系抗菌薬に耐性を示す株の増加が報告されており、今後難治症例が増加する可能性が示唆されております。

日本性感染症学会ガイドラインによるクラミジア性尿道炎・子宮頸管炎に対する推奨治療薬

アジスロマイシン 1g 経口単回投与
アジスロマイシン 2g 徐放製剤 経口単回投与
クラリスロマイシン 1回200mg 2回/日 経口 7日間
ミノサイクリン 1回100mg 2回/日 経口 7日間
ドキシサイクリン 1回100mg 2回/日 経口 7日間
レボフロキサシン 1回500mg 1回/日 経口 7日間
ロスフロキサシン 1回150mg 2回/日 経口 7日間
シタフロキサシン 1回100mg 2回/日 経口 7日間

三橋廣繁ら 日本性感染症誌. 22(1Suppl.):60-64. 2011

Mycoplasma genitalium

1980年、Tullyらが13人の非淋菌性患者の尿道スワブを培養し、2人より新しいマイコプラズマを分離した

Tullyら, Lancet, 1: 1288-91, 1981

非常に培養が難しい
オスのチンパンジーに尿道炎を起こす
継代培養可能
一般のキノロンは有効率が低い
マクロライド耐性株が急増している

最小のゲノムサイズをもつ細菌

おわりに

淋菌、クラミジア感染症は性感染症のなかで、最もポピュラーな疾患です。以前は抗菌薬により容易に治療できる疾患と考えられておりました。しかし、淋菌の抗菌薬に対する耐性化は著明であり、また、尿道や子宮頸管以外の部位にも感染することが明らかとなっており、特に淋菌感染症は、今後さらに治療が難しい疾患となる可能性が高いと考えられます。