



2017年2月8日放送

「セファロスポリン耐性淋菌の現状と問題点」

岐阜大学病院 泌尿器科講師
安田 満

はじめに

淋菌はナイセリア科に属するグラム陰性双球菌です。この淋菌によって引き起こされる感染症を淋菌感染症と呼びますが、そのほとんどが性感染症です。主に男性の尿道炎、女性の子宮頸管炎を起こしますが、その他に精巣上体炎、卵管炎、骨盤内炎症性疾患、播種性淋菌感染症、咽頭感染、結膜炎、直腸感染など全身の至る所に感染症をきたします。男子尿道炎は症状が出現しやすいものの、子宮頸管炎は無症状の場合もあり、さらに淋菌咽頭感染ではほとんどの場合無症状です。この淋菌咽頭感染は、淋菌性尿道炎、子宮頸管炎患者の約3割に認められ、無症状であることもあり感染源として問題となっています。

淋菌に対しては、ペニシリン系、セフェム系をはじめ多系統、多種の抗菌薬が抗菌力を有し、さらに適応を取得しています。しかし近年、淋菌の抗菌薬耐性化が急速に進行し、さらに多剤耐性化をきたしたため、これら抗菌薬の多くは十分な臨床効果が得られず、事実上使用できない状況となっています。本日の主題であるセファロスポリン耐性もこのうちの一つとなります。

薬剤耐性淋菌

当初淋菌の特効薬と言えばペニシリン系抗菌薬でした。しかし既にわが国ではほとんどの株がペニシリン耐性を示しており、むしろ感受性株の方が珍しい状況です。続いて使用されたのがテトラサイクリン系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬ですが、いずれに対しても耐性を獲得し、フルオロキ

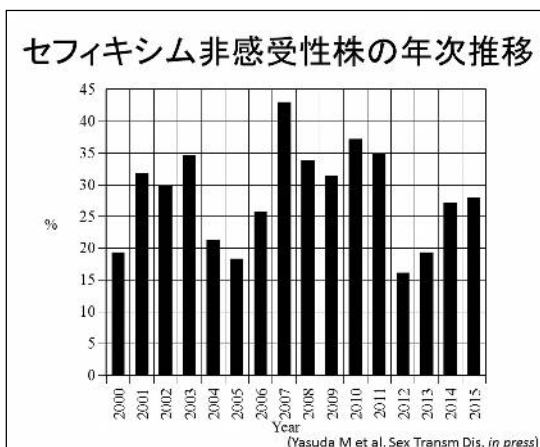
薬剤耐性淋菌

- PPNG, **Penicillinase**-producing *N. gonorrhoeae*
- TRNG, Plasmid-mediated **tetracycline** resistance
- CMRNG, Chromosomally mediated resistance to **penicillin and/or tetracycline**
- **Fluoroquinolone**-resistant *N. gonorrhoeae*
- **Cephem**-resistant *N. gonorrhoeae*
- **Spectinomycin**-resistant *N. gonorrhoeae*
- **Azithromycin**-resistant *N. gonorrhoeae*

ノロンに至っては現在もなお7-8割の株が耐性を示しています。

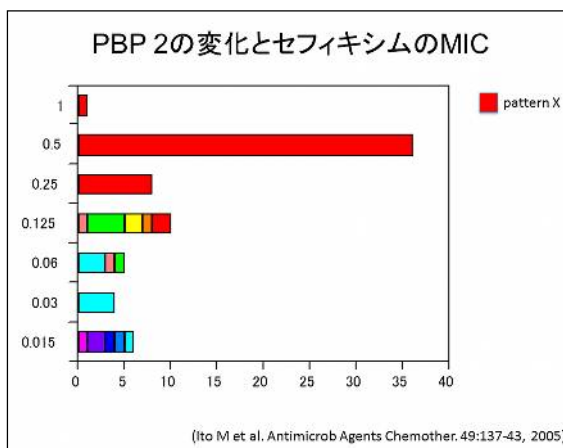
アミノグリコシド系抗菌薬の一つであるスペクチノマイシンは、現在でもなお尿道炎や子宮頸管炎に非常に優れた臨床効果を示しています。海外では耐性株も報告されていますが、わが国ではほとんど分離されていません。しかし残念なことに咽頭への移行が悪く、淋菌咽頭感染には無効です。

続いて使用されたのが経口セファロスポリン系抗菌薬です。特に淋菌感染症に効果の高いセフィキシムが推奨されていました。しかしながらセフィキシムに対しても耐性を獲得し、低感受性株の増加が報告されています。淋菌感染症を含む尿道炎の治療では性感染症という性格上、95%以上の有効率が求められます。セフィキシムの有効率は既にこの基準より低下しており、以前は淋菌感染症に対する推奨薬とされていたものの、現在では推奨薬から除外されています。

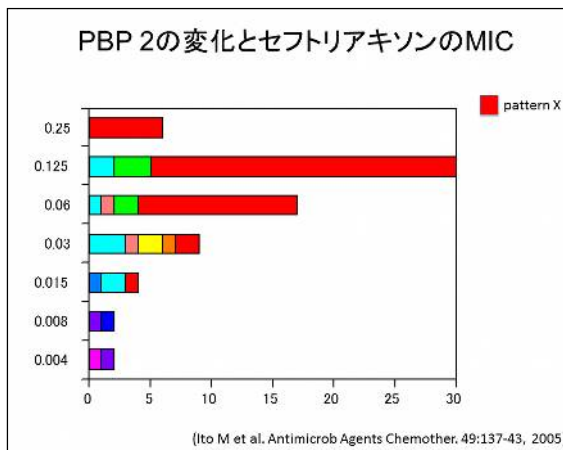


この経口セファロスポリン系抗菌薬耐性のメカニズムは、βラクタム系抗菌薬のターゲットとなるPBP2蛋白をコードするpenA遺伝子の変異によることがわかっています。

セファロスポリン耐性淋菌ではpenA遺伝子がモザイク状に変異しており、伊藤らは、2001年に分離された淋菌に対するセフィキシムのMICと、PBP2のモザイク型とを比較検討し、MIC値が高い株はパターン・テンのタイプが多いことを報告しています。これらのモザイク状の塩基配列は他の口腔内ナイセリアの配列と類似しています。従ってこの耐性獲得には口腔が関与、つまりオーラルセックスとの関与が強く疑われています。



続いて淋菌感染症治療に使用されているのが、セフトリアキソンです。セフトリアキソンもセファロスポリン系抗菌薬の一つですので、penA遺伝子のモザイク



状変化の影響を受けるはずですが、パターン・テンの変化であってもセフトリアキソンの MIC は 0.25mg/L 以下であり、これは CLSI のブレイクポイントという感受性に相当します。

従って、現在わが国における最新のガイドラインである、日本性感染症学会 診断・治療ガイドライン 2016 では、淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎に対してはセフトリアキソンとスペクチノマイシンのみが推奨されています。淋菌咽頭感染に関しては前述の如くスペクチノマイシンの有効率が低いことより、セフトリアキソンのみが推奨となっています。以前は淋菌感染症に対しセフォジジムも推奨されていましたが、2016年3月末をもって保険収載から外れています。

淋菌感染症に対する推奨抗菌薬	
淋菌性尿道炎・子宮頸管炎	
第一選択	
セフトリアキソン	静注 1g 単回投与
第二選択	
スペクチノマイシン	筋注 2g 単回投与
淋菌咽頭感染	
セフトリアキソン	静注 1g 単回投与

(日本性感染症学会 性感染症 診断・治療ガイドライン 2016)

セフトリアキソン耐性淋菌

しかし2009年に京都において世界で初めてセフトリアキソンに対する耐性株 H041 株が分離されました。この株はコマーシャルセックスワーカーの咽頭より分離されましたが、幸いなことにセフトリアキソンの複数回使用にて治癒し、その後拡散を認めませんでした。この株に対するセフトリアキソンの MIC は 2mg/L であり、penA 遺伝子はパターン・テンにさらに3カ所のアミノ酸変異を伴うものでした。この3カ所のアミノ酸変異が高度耐性化に関係があるとされています。その後、フランスやスペインでも耐性株が、わが国においては MIC 0.5mg/L の株が現在までに6株報告されています。

セフトリアキソン耐性淋菌 (H41株)	
症例: 31才, 女子, CSW	
分離部位: 咽頭	
時期: 2009年2月12日	
地域: 京都	
経過: CTRX 1g 点滴 SDA法陽性, CTR 1g 点滴追加 SDA法陰性	
MIC (µg/ml): CTRX CFIX AZM LVFX AMPC	
2 8 0.5 8 2	
Genotype: MLST-ST7363	

(Ohnishi M et al. Antimicrob Agents Chemother 55:3538–3545, 2011)

世界で初めてわが国においてセフトリアキソン耐性株が報告されたにも拘わらず、国内ではあまり関心が持たれませんでした。世界的にはかなりインパクトがあり、わが国と比べて淋菌の薬剤耐性化が進んでいない米国においてですら、2013年に CDC が薬剤耐性菌の脅威の一つとしてセファロスポリン耐性淋菌をあげています。セファロスポリン耐性淋菌は最高の緊急にランクされ、これはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌と同列であり、深刻にランクされる ESBL 産生菌やバンコマイシン耐性腸球菌より上位となっています。

セファロスポリン耐性淋菌における問題点

ではセファロスポリン耐性淋菌における問題点は何でしょうか？一つは治療薬剤です。

現在わが国で使用できる薬剤として可能性があるのはアジスロマイシン徐放製剤です。これまで淋菌感染症に対する適応は取得していたものの、臨床効果が不明でありました。

しかし臨床効果の検討が行われ、95%近くの有効率があること、MICが1mg/L以上では治療失敗する症例が増えることが報告されています。

われわれの検討では近年MICが1以上の株が増加しており、特に仙台地域での検討では2014年から15年にかけて有意に増加し、同時に治療効果も94%から79%に低下していたことがわかりました。さらに世界的にはアジスロマイシン高度耐性株の報告が相次いでおり、現在初期治療としては推奨できないとされています。

ではどのような治療が適切でしょうか？

実はわが国のセフトリアキソンの用量である1g静注は特殊です。海外では250から750mgの筋注製剤を使用しています。従ってCLSIなどのブレイクポイントはこの用量を元に設定しており、日本のような高用量には適応できない可能性があります。

淋菌感染症に対する治療効果を予測する指標としてtherapeutic timeがあります。尿道炎の場合この時間が10時間を超えると95%以上の有効率が期待されます。セフトリアキソン1g単回投与の場合、MIC 0.5であっても44時間、2であっても30時間であり、現時点ではこの治療法で問題ないと考えられます。実際に、伊藤らはわが国でほとんどを占めるMIC 0.25以下の株において100%有効であったと報告しています。問

男子淋菌性尿道炎に対するアジスロマイシン2g徐放製剤の臨床効果

MIC (mg/L) of azithromycin	No. of isolates	
	Eradicated	Persistent
0.03	3	0
0.06	4	0
0.125	7	0
0.25	43	0
0.5	31	1
1	7	5
2	0	1
4	0	1
Unknown	27	0
Total	122(93.8%)	8

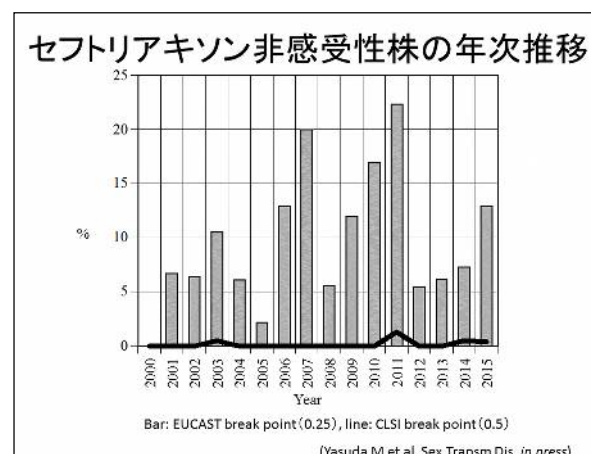
(Yasuda M et al. J Antimicrob Chemother. 69:3116-8, 2014)

仙台地区における2014年と2015年における男子淋菌性尿道炎に対するアジスロマイシン徐放製剤の臨床効果

MIC (mg/L) of AZM	No. of isolates			
	2014		2015	
	Eradicated	Persistent	Eradicated	Persistent
0.03	1	0	0	0
0.06	3	0	1	0
0.125	4	0	0	0
0.25	9	0	12	0
0.5	10	2	5	3
1	0	0	2	1
2	0	0	0	2
Unknown	3	0	3	0
Total	30(93.8%)	2	23(79.3%)	6

AZM-ER extended-release azithromycin

(Yasuda M et al. J Infect Chemother. 22:841-843, 2016)



題となるのは咽頭感染です。咽頭感染では therapeutic time 30 時間以上が求められます。この場合、セフトリアキソン 1 g 単回投与では MIC 0.5 で 44.4 時間ですが、MIC 2 の場合は 30.2 時間となります。従って、H041 株あるいはそれ以上の株が蔓延すれば有効率は期待できないこととなります。

これ以外の治療としては海外で推奨されている dual therapy があります。

これは以前のような淋菌とクラミジアを対象というわけではなく、耐性菌に対する併用療法です。多くの場合セフトリアキソンとアジスロマイシンが使用されています。しかしこの dual therapy には相乗効果はなく、それぞれ単独で淋菌に対し有効である必要があります。前述の如く、わが国では既にアジスロマイシン耐性株が増加してきており、初期治療には使用できません。従って、他に有効な薬剤の組み合わせが見つからない限り、現在推奨されている dual therapy も有効とは言えません。これらのことから、海外では新規抗菌薬の開発が行われ、試験段階に入っているものもあります。

二つ目の問題点はセファロsporin耐性淋菌を含めた全国規模の薬剤感受性サーベイランスが存在しないことです。学会レベルで三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスが行われていますが、規模は小さく、また数年に一度しか行われていないため、リアルタイムに薬剤耐性菌の動向をつかむことが出来ません。現在は各地域の小規模なサーベイランスにたよらざるを得ない状況です。今後薬剤耐性淋菌の出現や拡散を把握するために全国規模の継続的な薬剤感受性サーベイランスの確立が求められています。

