

近年問題になっている新興・再興感染症・ One Healthとしての感染症

性感染症

札幌医科大学医学部感染制御・
臨床検査医学講座准教授

やす だ みつる
安 田 満

性感染症とは性行為を介して感染する疾患の総称であり、数多くの疾患が存在する（表1）。この中で発生数が多く重要な疾患としてはHIV感染症/AIDS、梅毒、淋菌感染症、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、非クラミジア性非淋菌性尿道炎があげられる。このなかでも現在特に問題となっているのは梅毒、淋菌感染症、性器クラミジア感染症および非クラミジア性非淋菌性尿道炎のひとつであるマイコプラズマ感染症である。梅毒は他稿で詳しく解説があるため本稿では薬剤耐性が問題となっている淋菌感染症およびマイコプラズマ感染症について解説する。

表1 性感染症

・梅毒	・淋菌感染症
・性器クラミジア感染症	・性器ヘルペス
・尖圭コンジローマ	・性器伝染性軟属腫
・陰トリコモナス症	・細菌性陰症
・ケジラミ症	・性器カンジダ症
・マイコプラズマ感染症	・軟性下疳
・HIV感染症/AIDS	・A型肝炎
・B型肝炎	・C型肝炎
・赤痢アメーバ症	

〔淋菌感染症〕

淋菌感染症はいわゆる感染症法上で性器クラミジア感染症、尖圭コンジローマおよび性器ヘルペスウイルス感染症とともに5類感染症の定点把握疾患に分類されており、発生動向調査が行われている。定点あたりの淋菌感染症報告数は2002年をピークに減少しているが2017年からはわずかではあるが増加傾向にある¹⁾。2020年からの新型コロナウイルス感染症禍において、多くの感染症が例年と比べ発生数が低下している。しかし淋菌感染症は2021年に過去10年と比較すると男女とも定点あたりの報告数が最も多かったと報告されている²⁾。海外でもこの傾向が

認められ同様の報告がなされている^{3,4)}。つまり淋菌感染症は新型コロナウイルス感染症禍においても減少せず、むしろ増加しており、今後適切な対策が必要である。

淋菌感染症では感染者数の増加に加え薬剤耐性が問題となっている。淋菌はこれまで推奨されてきた抗菌薬に対し悉く耐性を獲得している。それ故淋菌に対し適応を取得している抗菌薬は多数あるがそのほとんどが事実上使用できない。薬剤耐性菌の把握には全国的な薬剤感受性サーベイランスが必要であるが、残念ながらわが国では公的機関によるサーベイランスは実施されていない。われわれは2000年より淋菌薬剤感受性サーベイランスを開始し⁵⁾、徐々に参加施設を増やし、現在はわが国で最も大規模なサーベイランスとなっている。本サーベイランスの結果はWHO等にも報告しており、さらに収集菌株数を増やし精度を上げるためにも、各医療機関の皆様には是非とも本淋菌薬剤感受性サーベイランスに参加して頂きたい。図1に2020年に実施した本サーベイランスの淋菌に対する各種抗菌薬の感受性を示す。Cefiximeについては約90%が感受性となっているが、わが国の用法用量を加味すると約60%が感受性となる。従って現在初期治療薬として使用可能な薬剤はいずれも注射薬であるceftriaxoneとspectinomycinのみであり、日本性感染症学会のガイドラインでもこの2薬剤のみが推奨薬となっている（表2）⁶⁾。

図1 淋菌臨床分離株の各薬剤に対する感受性率（2020年）

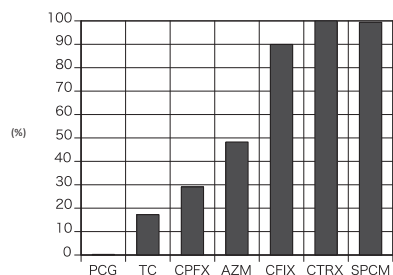


表2 淋菌性尿道炎および淋菌性子宮頸管炎に対する初期治療薬

第一選択	セフトリアキソン	静注1.0g 単回投与
第二選択	スペクチノマイシン	筋注2.0g 単回投与

(性感染症 診断・治療 ガイドライン2020)

淋菌は咽頭感染を起こすことも知られており、性器淋菌感染症患者の実に3割で同時に咽頭感染も認められる。咽頭炎に至る場合もあるが、ほとんどの場合無症状であり、受診行動に結びつかないため性器クラミジア感染症と同様に感染源となっている。

淋菌咽頭感染に対する治療薬としては、spectinomycinは咽頭感染に無効であるためceftriaxoneのみということになる。さらにいえば淋菌性尿道炎および子宮頸管炎治療の際には淋菌咽頭感染も同時に治療可能な薬剤を選択すべきであり、ceftriaxoneが第一選択薬となる。ところが2009年に世界で初めてceftriaxone耐性菌がわが国で分離され⁷⁾、その後ceftriaxone低感受性菌の報告も散見されている^{8,9)}。特に2015年に大阪で分離されたFC428株¹⁰⁾のクローンが世界的に報告されており注視されている。今後このような株が蔓延すれば治療手段がなくなる事が予想される。このため淋菌薬剤耐性菌が少ないはずの米国においてCDCが2013年に「薬剤耐性菌の脅威」として淋菌を多剤耐性腸内細菌科細菌(CRE)と並び最高ランクの「切迫した」感染症原因菌と位置づけた¹¹⁾。さらにこのリストは2019年にアップデートされているが、依然薬剤耐性淋菌は最高ランクの「切迫した」に位置づけている¹²⁾。またWHOの耐性菌に対する新規抗菌薬の研究開発におけるプライオリティリストでも優先度が「高い」に位置づけられている¹³⁾。さらにわが国においてのPriority Pathogen List (PPL)では「国内外において既存薬での対応が難しく、早期に新薬の創出が望まれている細菌・真菌感染症」のひとつとしてPriority1に位置づけられている。

〔マイコプラズマ感染症〕

淋菌も*Chlamydia trachomatis*も分離されない尿道炎を非クラミジア性非淋菌性尿道炎とする。未だ原因菌不明の場合もあるが、現在原因菌として認知されているのは*Mycoplasma genitalium*とトリコモナスである。このうち現在特に問題となっているのが*M. genitalium*である。

*M. genitalium*は培養が事実上不可であるため検出には核酸増幅法検査を用いる。わが国においては長らく研究用の核酸増幅法検査しかなく自費検査であったが、コバス TV/MG が2022年6月に保険適用となった。保険適用上はマイコプラズマ・ジェニタリウム感染症を疑うときに実施可能とされるが、現時点で日本性感染症学会は非淋菌性尿道炎患者を対象とすべきと提言している¹⁴⁾。

教科書的に*Mycoplasma*属に対してはテトラサイクリン系、マクロライド系及びフルオロキノロン系抗菌薬が有効であるとされる。しかし*M. genitalium*についてはテトラサイクリン系抗菌薬や従来のフルオロキノロン系抗菌薬は有効率が低いことがわかっている。しかし薬剤耐性化が進行した結果、有効

率が低いテトラサイクリン系抗菌薬を推奨せざるを得ない状況となっている(表3)⁶⁾。特に第一選択薬のazithromycinは有効率が大幅に低下し、すでに27%という報告もある¹⁵⁾。一方切り札的であったsitafloxacinに関してもすでに耐性菌がわが国でも報告され、治療失敗例も散見される¹⁶⁾。さらにわが国における*M. genitalium*の薬剤耐性に関連する遺伝子変異を検討した結果、マクロライドおよびフルオロキノロンのいずれかの耐性に関与する遺伝子変異を有する株は約8割に達していることが判明している¹⁷⁾。これら全ての株が実際にマクロライド耐性及びフルオロキノロン耐性を示すわけではないが、薬剤耐性のポテンシャルを持つ株が大多数を占めていることに変わりはない。今後さらに変異が加わり表現型として薬剤耐性となれば*M. genitalium*感染症の治療は困難あるいは不可能となる時代が来るかもしれない。

表3 マイコプラズマ感染症に対する初期治療薬

第一選択				
アジスロマイシン	経口	1回1g	単回投与	
ドキシサイクリン	経口	1回100mg	1日2回	7日間
治療失敗例				
シタフロキサシン	経口	1回100mg	1日2回	7日間
ドキシサイクリン	経口	1回100mg	1日2回	14日間以上
ミノサイクリン	経口	1回100mg	1日2回	14日間以上

(性感染症 診断・治療 ガイドライン 2020)

そのため薬剤耐性*M. genitalium*はCDCの「薬剤耐性菌の脅威」2019年アップデートではwatch listに加えられた¹²⁾。さらにわが国のPPLでは「国内外において現時点では既存薬の組み合わせなどで臨床的には対応できているが、近い将来新薬が望まれている細菌・真菌感染症」のひとつとしてPriority2に位置づけられている。

〔淋菌感染症および*M. genitalium*感染症への対応〕

淋菌および*M. genitalium*検出の主流である核酸増幅法検査はほとんどの場合大型機器で行うため、結果判明までに数日を要し、事実上迅速検査ではない。従って治療開始時には原因菌不明のempiric therapyにならざるを得ない。従って抗菌薬の適正使用の観点からは問題であり、早急にPoint of care testing (POCT)の開発および普及が望まれる。

薬剤耐性淋菌および薬剤耐性*M. genitalium*に対する新規抗菌薬の開発が急がれているが、実際にはその開発は進んでいない。例え上市されるとしてもかなり先の話である。そのため別の方策が検討されており、そのうちのひとつが既存薬の有効利用である。

ガイドライン等で推奨されている薬剤はあくまで empiric therapy用の初期治療薬であり、もし治療開始時に感受性がある薬剤であることが判明し、推奨薬以外でも淋菌を適応菌種としていけば使用可能である。従って治療開始時に薬剤耐性情報が迅速に判明すれば、これまで薬剤耐性率が高く初期治療薬と推奨されていなかった抗菌薬も初期治療薬として使用できる。そのためには遺伝子や表現型によって感受性あるいは非感受性であることを担保でき、かつクリニックでも使用可能なPOCTの開発が急務である。

残念ながら新規抗菌薬の開発やPOCTの開発・普及は短期で達成できるものではない。そのため、性感染症が新型コロナウイルス感染症禍においても増加していることも踏まえ、治療が不要な状態つまり性感染症に罹患させないよう性感染症についての予防・啓発活動が極めて重要となっている。

引用文献

1. 国立感染症研究所感染症疫学センター 感染症発生動向調査年別報告数一覧（定点把握）. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10408-report-jb2020.html>
2. 国立感染症研究所感染症疫学センター 感染症発生動向調査週報. <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2022/idwr2022-02.pdf>
3. Kuitunen I, Ponkilainen VT. COVID-19-related nationwide lockdown did not reduce the reported diagnoses of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Finland. *Sex Transm Infect.* 2021 Jan ;sextrans-2020-054881.
4. Crane MA, Popovic A, Stolbach AI, Ghanem KG. Reporting of sexually transmitted infections during the COVID-19 pandemic. *Sex Transm Infect.* 2020 Nov 1;sextrans-2020-054805.
5. Yasuda M, Hatazaki K, Ito S, Kitanohara M, et al. Antimicrobial Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan from 2000 to 2015. *Sex Transm Dis* 2017;44:149-53.
6. 日本性感染症学会 編：性感染症 診断・治療ガイドライン 2020. 診断と治療社 東京.
7. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:148-9.
8. Deguchi T, Yasuda M, Hatazaki K, Kameyama K, et al. New Clinical Strain of *Neisseria gonorrhoeae* with Decreased Susceptibility to Ceftriaxone, Japan. *Emerg Infect Dis* 2016;22:142-4.
9. Seike K, Yasuda M, Hatazaki K, Mizutani K, 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.
10. Nakayama S, Shimuta K, Furubayashi K, Kawahata T, et al. New Ceftriaxone- and Multidrug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain with a Novel Mosaic *penA* Gene Isolated in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4339-41.
11. Centers for Disease Control and Prevention : Antibiotic Resistance Threats in the US. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
12. Centers for Disease Control and Prevention : Antibiotic Resistance Threats in the US. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
13. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 18:318-27, 2018.
14. 非淋菌性尿道炎の診断・治療の流れ, 日本性感染症学会. http://jssti.umin.jp/pdf/hirinkinseinyoudouen_220929.pdf
15. 伊藤 晋、安田 満、花岡 希、高橋 聡 他. *M. genitalium*性尿道炎に対する各種抗菌薬や併用療法の臨床効果. *日本性感染症学会誌* 2020;33:97.
16. Deguchi T, Kikuchi M, Yasuda M, Ito S. Multidrug-Resistant *Mycoplasma genitalium* Is Increasing. *Clin Infect Dis.* 2016;62:405-406.
17. Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Sato Y, et al. Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Infect Chemother.* 2018;24:861-867.