

話題の感染症

性感染症としてのクラミジア・トラコマティス感染症； 最近の話題

Up-to-date subjects of *Chlamydia trachomatis* infection as sexually transmitted infection

たか はし さとし
高 橋 聡
Satoshi TAKAHASHI

はじめに

クラミジア・トラコマティス (*Chlamydia trachomatis*; *C. trachomatis*) 感染症は、過去には眼感染症として問題になっていたが、現在では再興感染症としての性感染症 (尿道炎、子宮頸管炎) が、世界中で問題となっている。あまり知られていないのかもしれないが、性器クラミジア感染症は最も罹患率の高い性感染症であり、妊孕能への影響などは看過できない。

クラミジア・トラコマティスは、偏性嫌気性の寄生性菌であり、クラミジア属に共通の特異的な増殖環 (developmental cycle) を有する。この増殖環では、感染性を有する基本小体 (Elementary body; EB) が上皮細胞の貪食により感染し、感染後に基本小体を包み込むように封入体 (Inclusion) が細胞質内に形成される。形成された封入体内で、基本小体が代謝活性を有する網様体 (Reticulate body; RB) に変化する。そして、再び、基本小体へと変化し、基本小体と網様体の増殖による封入体の増大が進行して上皮細胞の崩壊と共に基本小体が放出され、別の上皮細胞に感染を繰り返す¹⁾。このような細胞内での増殖という特徴により、クラミジア・トラコマティスは免疫細胞からの攻撃から逃れ、軽微な炎症により自覚症状もその程度は強くなく、もしくは、無症候性であると考えられる。

臨床的には、診断法と治療法が重要なわけだが、近年の核酸増幅法検査機器の進歩と開発により、診断法の発展が注目される。クラミジア・トラコマティスの診断法としては、遺伝子診断法である核酸増幅法の導入により診断の精度が格段に向上したわけだ

が、近年、より短時間で結果が判定される機器が開発され、その高い感度と迅速な結果判明により、今後、広く普及し、さらに診療の質を上げることに寄与するだろう。

I. クラミジア・トラコマティス 感染症診断のための検出法

1. クラミジア・トラコマティスの培養

クラミジア・トラコマティスの分離・培養は、大変に煩雑であり、臨床現場で日常的な検査法とすることは難しい。分離・培養は、臨床検査ではなく、研究のために行っているのが現状である。クラミジア・トラコマティスの分離・培養は、主に HeLa 229 や McCoy などを用いた細胞培養により行われる。一般的な、細菌培養のような通常の人工培地での培養は不可である。培養法、また、抗菌薬の感受性を見るための標準法が、日本化学療法学会より報告されている²⁾。ただし、海外においては、培養法についても、また、抗菌薬感受性試験についても、この方法が標準法として統一されているわけではない。

2. クラミジア・トラコマティスの検出法

クラミジア・トラコマティス感染症の診断法としては、クラミジア・トラコマティス検出を目的とした分離培養法、抗原検査法、核酸増幅法 (遺伝子診断法) が挙げられる (表 1)。分離培養法は前述したように臨床現場では用いられない。

1) 抗体検査法

抗体検査は、採血による検査であり、抗原検査法と核酸増幅法の検査では、尿を検体とすることから

表1 クラミジア・トラコマティスの検出法と
その特徴

検出法	特徴(利点)	特徴(欠点)
分離・培養法	抗菌薬感受性試験が可能 菌株の保存が可能	操作が煩雑であり日常臨床では施行不可
抗体検査法	抗原・核酸が検出できないような場合でも検査が可能	感染時期の特定が困難 治療効果を反映しない
抗原検査法	初尿での検査が可能 迅速に判定が可能	核酸増幅法と比較して低感度
核酸増幅法	高感度 初尿での検査が可能	薬剤感受性試験を施行することができない

手間がかかる。さらに、抗体が陽性であっても過去の感染との鑑別をすることができず、また、治療効果も反映しない。そのため、抗原や核酸が検出できないような場合、大規模な疫学的調査には参考にすることはできるが、診断的意義は少ないため、日常的な検査法としては推奨しない。以前は、保健所などで抗体検査が行われ、抗体陽性という結果で医療機関受診を勧められ受診してくる場合があったようだが、最近はそのような事例はなくなってきたと聞いている。

2) 抗原検査法

抗原検査は、初尿を検体として、クラミジア属特異的またはクラミジア・トラコマティス種特異的抗

原を抗原抗体反応により検出する方法である。主として enzyme immunoassay (EIA) 法を用いる。手技は簡便であり、短時間 (30 分程度) で判定できるなど非常に有用ではあるが、感度、特異度とも後述する核酸増幅法検査に劣る。後述するが、核酸増幅法検査は感度が高いことから治療後にも死菌の DNA (もしくは、ribosomal RNA) を検出し、治療に成功していても偽陽性となることが指摘されている。この点、核酸増幅法検査よりも抗原検査法は感度が低いことから、治療後の判定に用いる利点はあると思われる。

3) 核酸増幅法 (遺伝子検出法)

核酸増幅法検査は、感度、特異度共に極めて高く、1つの検体でクラミジア・トラコマティスの検出と同時に淋菌検査も可能である。核酸増幅法には、TMA法、SDA法、TaqMan PCR法 (リアルタイムPCR法)、リアルタイムPCR法、PCR法、TRC法がある (表2)³⁾。男性の尿道炎では、これらの検査方法を用いることにより、外尿道口から綿棒を挿入して上皮を採取する尿道スワブを検体とする必要がなく、初尿での判定が可能であり非侵襲的である。製品によっては咽頭の擦過検体やうがい液を用いても判定が可能であり、保険適用ではないが直腸スワ

表2 保険適用されているクラミジア・トラコマティスの核酸増幅法検査

核酸増幅法	製品名	検体
TMA法	アプティマ™ Combo 2 クラミジア/ gonore	・男性尿道擦過物 ・子宮頸管擦過物 ・尿 ・咽頭擦過物 ・うがい液
SDA法	BDプローブテック™ クラミジア・トラコマチス ナイセリア・ gonore	・男性尿道擦過物 ・子宮頸管擦過物 ・尿 ・咽頭擦過物
TaqMan PCR法	コバス® 4800 システム CT/NG	・尿 ・子宮頸管擦過物 ・咽頭うがい液
Real-time PCR法	アキュジーン® m-CT/NG	・男性尿道擦過物 ・子宮頸管擦過物 ・尿 ・陰擦過物
PCR法	ジーンキューブ® クラミジア・トラコマチス/ナイセリア・ gonore	・子宮頸管擦過物 ・男性尿
TRC法	TRCReady® CT/NG	・男性尿道擦過物 ・子宮頸管擦過物 ・尿 ・咽頭擦過物 ・うがい液

TMA ; transcription mediated amplification
SDA ; strand displacement amplification
PCR ; polymerase chain amplification
TRC ; transcription reverse-transcription concerted reaction

(文献3より作成)

ブ検体でも判定が可能である。ただし、治療の直後では、残存したDNA（もしくは、ribosomal RNA）を検出することにより偽陽性と判定されることがある。これは、治療直後の死菌のDNAをPCR法で検出すると、viabilityを失った後もしくは検出可能であるとの*in vitro*での検討⁴⁾からも偽陽性と解釈される。このため、男性の尿道炎では治療後2～3週間での判定³⁾が推奨されている。

検出法の今後の展開は、既に抗酸菌、ノロウイルスなどで実用化されてきているが、短時間で検査結果が得られる核酸増幅法を用いた迅速診断機器の登場である。クラミジア・トラコマティスの核酸増幅法による検査は、大量の検体を処理することができる大型検査機器を用いて、多くのクリニックや病院からの検体を検査センターに収集して、検査・報告する体制が一般的であった。実際、性感染症の患者が多く受診するクリニックでは、大型機器の購入は設置空間や高額な機器購入費用などから不可能である。一方、性感染症の患者は総合病院を受診する頻度が低いことから、大型機器を有している総合病院では十分な検体数を確保できず、検体数が少なれば試薬の購入が期限切れなどで負担となることから委託検査とせざるを得ない。つまり、核酸増幅法検査では、大型機器により大量検体処理を行ってきた。しかし、報告までの時間は検査センターでの検体処理に依存しており、結果が判明し、依頼先に報告されるまでに数日を要することとなった。このため、クラミジア・トラコマティス感染症の治療は、症状や所見から推測する経験的治療とならざるを得ない。典型的な症状や所見に従えば確率論的には適切な治療となる可能性が高いものの、結果として原因微生物を確実に捉えられないまま適切ではない治療となる可能性もある。性感染症によらず、検査結果が迅速に得られることは、医師にとっても患者にとっても利点がある。そこで、今後普及してくると考えられるのが、45～90分程度で検査結果が得られる1検体ずつ個別にアッセイが可能な小型のリアルタイムPCR法を用いた迅速診断機器⁵⁾である。つまり、従来の大量処理の核酸増幅法検査法の対極に位置する検査法である。これら迅速診断機器の多くは、検体の試薬カートリッジへの注入、その後の試薬カートリッジの迅速診断機器への設置など操作が容易となっている。性能は、迅速診断機器と従来

からの核酸増幅法検査を比較したところ、検出感度・特異度ともほぼ同等とされている⁶⁾。つまり、コンパクトな大きさの機器で一検体ずつ処理することにより、迅速化という利点を得たということになる。おそらく、今後、数社が開発してくると思われるが、それぞれシステムは異なるものの、迅速診断と高感度の核酸増幅法という基本概念は共通となろう。この迅速診断機器を用いた核酸増幅法検査により、翌日以降に判定が報告される現状の検査と比較して、受診当日に適切な治療やケアが可能になり、治療変更の確率が下がるため費用の軽減にも寄与すると考えられる。将来的には理想像として、クリニックの中に必要な台数を揃えて、当日中に結果を伝えることができるようになる。そうすると、特に、クリニックでは、待ち時間が重要な患者サービスとなることから、より短時間で結果が得られる検査キット（機器）が選択されることとなるだろう。今後、この領域の検査法は、このような迅速診断機器が普及していくものと考えられる。

II. 性器クラミジア感染症の疫学

クラミジア・トラコマティスは、眼感染症が問題となっていたわけだが、現在、再興感染症として再び問題になっているのは、性感染症である。性器クラミジア感染症は、淋菌感染症と共に現在の代表的な性感染症である。性器クラミジア感染症は、男性では、主として尿道炎（クラミジア性尿道炎）と頻度は低い急性精巣上体炎、女性では、主として子宮頸管炎と頻度は高くはないが骨盤内炎症性疾患（pelvic inflammatory disease; PID）となる。さらに、男女を問わず、咽頭炎と直腸炎が生じ得る。

米国では、クラミジア・トラコマティス感染症罹患率は年間（2008年）で約3百万人程度と見積もられており⁷⁾、女性が男性の7倍とされている。わが国では、1998年より厚生省性感染症センチネル・サーベイランス研究班による報告⁸⁾がなされており、1999年度では、全性感染症中で34%を占め、女性が男性の2.3倍と米国同様に女性優位の罹患率であった。そして、最も高い罹患率を示す女子の20～24歳での10万人・年対罹患率は1270.9と、他の性感染症と比較しても圧倒的に高い罹患率であった。現在、国立感染症研究所からの報告では、罹患率は、

ほぼ横ばい傾向と推定されている。男女を問わず、若年者において最も罹患率が高い傾向であり、これらの年代における性的活動性・性行動様式が危険因子の一つであると考えられる。しかし、注意すべきなのは、このような高い報告数から推測される罹患率でも、むしろ、罹患率が過小評価されている可能性である。それは、無症候感染者が、女性ではクラミジア・トラコマティス性（クラミジア性）子宮頸管炎の約70%以上、男性でも少なからず存在すると推測されるためである。無症候感染者は、医療施設を受診する契機（主訴）がないため受診しない。そうなると、感染患者として記録されない。したがって、特に若年者を中心として、クラミジア・トラコマティス感染は、一般人口に広く浸透している可能性が考えられる。クラミジア・トラコマティス感染は、他の性感染症と同様に、HIV感染と他の性感染症罹患との関連があることから、性感染症の感染制御として、的確に診断をして治療により治癒させることが必要である。

Ⅲ. 性器クラミジア感染症の臨床症状

1. 男性

男性のクラミジア性尿道炎は、非淋菌性尿道炎のほぼ50%を占め、感染後3週間以内で軽度の排尿痛、外尿道口からの漿液性分泌物などの症状が出現する^{3,9)}。ただし、必ずしも全例で自覚症状を認めるわけではなく、外尿道口からの分泌物を認めない無症候性感染の場合もある。クラミジア性尿道炎に代表される非淋菌性尿道炎の特徴としては、淋菌性尿道炎との比較になるが、いずれも程度がより軽度となる（表3）。

淋菌性尿道炎では、その30%程度にクラミジア・トラコマティスの混合感染が認められる。ただし、淋菌性尿道炎の方が症状は全体として顕著であるので、混合感染を推測する特異的な症状はない。

男性の性的パートナー（女性）が婦人科を受診し、クラミジア性子宮頸管炎と診断され、その後その男性が医療機関を受診する場合がある。その場合、女性から男性への感染の確率は100%ではない。過去の報告¹⁰⁾では、感染率は36.3%であり、男性に膿尿が認められたら82.9%で膿尿を認めなければ

表3 非淋菌性尿道炎と淋菌性尿道炎の症状の比較

	非淋菌性尿道炎 (クラミジア性尿道炎)	淋菌性尿道炎
感染から発症までの期間	1～3週間	2～7日
外尿道口からの排膿の性状	漿液性	膿性
外尿道口からの排膿の量	少なめ	多め
検尿沈渣での膿尿の程度	軽度	高度
排尿痛の程度	弱い	強い
亀頭部の発赤	ない	ある(認めない場合もある)

29.3%であった。無症候性感染に対する治療を徹底するためにも、パートナー間のトラブルにより検査前に治療を要する場合でも治療の妥当性はあると考える³⁾。本来は無症候ということで医療機関を受診する機会がないと考えられる無症候性感染者の治療を徹底するという観点から、女性がクラミジア性子宮頸管炎であれば男性パートナーも感染している可能性があるとして推測し、深く考えず治療薬を処方するという考え方もある。米国では、性器クラミジア感染症と診断された女性のパートナー全員に治療薬を配るような治療法も対応の一例として挙げられている。わが国でも、感染の有無に関わらず治療することは、治療を徹底し感染者をなくすという対応は感染制御としては妥当と考えられる。しかし、わが国の保険診療では、感染の可能性のある男性全員に医療機関での診療をしないままに治療薬を処方することは認められていない。

尿道炎に続発する重症病態として急性精巣上体炎があり、若年者の急性精巣上体炎の原因の多くはクラミジア・トラコマティスと考えられる。典型的には、精巣上体の腫脹、疼痛、陰囊皮膚の発赤、発熱などの症状がある。その多くは比較的軽度の症状であり外来での治療が可能である。ただし、痛みや歩行困難などの症状が強ければ、入院での治療を必要とする場合がある。

2. 女性

子宮頸管炎では、帯下の増加をみる場合があるが、前述したように無症候性感染が圧倒的に多いとされる。診断は、子宮頸管スメアの擦過検体よりのクラミジア・トラコマティス（抗原または核酸）の検出であるのは男子尿道炎と同様である。子宮頸管炎に

続発する疾患としては、卵管炎、骨盤内炎症性疾患 (Pelvic inflammatory disease; PID) がある。主要な症状は、発熱、下腹部痛、婦人科的診察での付属器などの圧痛である³⁾。重症例として上腹部痛を伴う肝周囲炎があり、急性腹症としての鑑別が必要である。しかし、骨盤内感染であっても無症候性もあり得ることが、後述する妊孕能の障害と関連する。

米国では、年間およそ百万人の卵管炎症例があり、その15～20%が両側卵管閉塞となるとされる。つまり、年間15万から20万人が卵管炎により不妊となり、少なくともその四分の一はクラミジア・トラコマティス感染によるとされている。妊婦の子宮頸管からのクラミジア抗原検出率は4～5%であり、スクリーニングを行わない場合には、この半数以上が新生児に感染し封入体結膜炎、上気道炎や肺炎を発症する。したがって、スクリーニングを行い、分娩までに適切な治療を終了する必要がある。現状としては、スクリーニングの実施が予防においてもきわめて重要、かつ必須であり、わが国では有効に機能していると考えられる。

IV. 性器クラミジア感染症の治療・予防

治療の基本は、クラミジア・トラコマティスの除菌、臨床症状の改善・消失、続発疾患や後遺症の予防、性的パートナーや新生児への感染の予防などである。標準治療は、マクロライド系、テトラサイクリン系とフルオロキノロン系抗菌薬のうちクラミジア・トラコマティスに抗菌力のあるものが選択される(表4)³⁾。このうち、マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンは1日のみの投与で、他の推奨薬は7日間投与となる。わが国でも、マクロライド

表4 性器クラミジア感染症に対する推奨経口抗菌薬

抗菌薬	1回投与量	1日投与回数
アジスロマイシン	1g	1回
アジスロマイシン(徐放製剤)	2g	1回
クラリスロマイシン	200mg	2回
ミノサイクリン	100mg	2回
ドキシサイクリン	100mg	2回
レボフロキサシン	500mg	1回
トスフロキサシン	150mg	2回
シタフロキサシン	100mg	2回

(文献3より作成)

系抗菌薬であるアジスロマイシン、フルオロキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン、シタフロキサシンなどの推奨薬の有効性が示されている^{11～16)}。骨盤内炎症性疾患 (Pelvic inflammatory disease; PID) や精巣上体炎などの重症例では、ミノサイクリンの静注も有効である。

本邦では、幸いにも、クラミジア・トラコマティスの耐性株の報告は無い¹⁷⁾。海外でも散見されるのみであり、臨床的には問題になっていない。通常の治療期間では、フルオロキノロン系抗菌薬に対しては、クラミジア・トラコマティスは耐性となりにくい¹⁸⁾のではないかと考えられる。過去の報告¹⁹⁾ではsub-MICの抗菌薬を作用させ続けることによりクラミジア・トラコマティス株の耐性誘導に成功しているが、ほぼ1年間継続的に抗菌薬を作用させており、実際には非常に耐性化しづらい特性があると思われる。

前述したように性器クラミジア感染症は無症候性であることが特徴であり、再感染の予防として、性的パートナーについても症状の有無にかかわらず医療機関を受診し検査を受ける必要性を説明して理解してもらうことが重要である。無症候性の感染者は、受診する契機・主訴がないことから、医療機関を受診することがない。そのため、感染を制御するためにも、性的パートナーの感染をきっかけにして受診することは貴重な機会であり、診断する機会を逃してはならない。もちろん、感染者の性的パートナーからクラミジア・トラコマティスが検出された場合には治療が必要である。性的パートナーが医療機関を受診せず、結果として検査を受けず、未治療であれば、治療を終了した元感染者が未治療の感染者から再感染する、いわゆるピンポン感染となるため、これを防止するためにも性的パートナーの検査・治療は不可欠である。

妊婦がクラミジア・トラコマティスに感染していると、産道感染により新生児結膜炎や新生児肺炎を引き起こす可能性がある。産道感染の防止には、妊婦のスクリーニングが重要である。ただ、妊娠初期にスクリーニングを行ってクラミジア・トラコマティス感染が陰性であったとしても、妊娠後期に感染する場合もあり、妊娠初期だけのスクリーニングのみでは不十分である可能性が指摘されている。産道感染のみならず、妊婦のクラミジア・トラコマティ

ス感染は、流早産の原因となる場合がある³⁾。

不特定多数の不特定の性的パートナーは、感染の危険因子であり、不特定多数の性的パートナーを持たないことは一つの予防行動である。コンドームの適切な使用は、淋菌、トリコモナス、HIV感染の予防と同様に非常に有効な予防法である。性行動様式の変化により、咽頭や直腸の感染の有無の検査も必要に応じて行うべきであろう。

クラミジア・トラコマティスの感染予防は、国内外を問わず若年者における高い罹患率、失明・不妊・分娩時の新生児への感染や HIV 感染との関連から重要なものである。米国では、危険因子を有する若い女性に対するスクリーニングが強く推奨されているが、実際には、十分には機能していない。そして、わが国では妊婦検診以外の積極的なスクリーニングの機会はない。同時に多くの人々に施行ができ、有効性がある程度は見込まれるという意味で、ワクチンによる感染制御が考えられるが、残念ながら、ワクチン開発は続けられてはいるが、今なお様々な基礎的な検討が行われており、臨床現場で使用可能なワクチン開発までの道のりは未だにはるかに遠い。

現状では、少なくない種類の推奨抗菌薬があり、いずれも感受性は保たれて耐性菌は認められず、抗菌薬によりクラミジア・トラコマティスが除菌できることから、抗菌薬治療が有用である。そして、診断法も進歩を続けており、さらに患者にとっても医療従事者にとっても迅速な診断が可能になるであろう。やはり、今後の課題としては無症候性感染者のスクリーニングを行うこと、感染の機会があれば様々な方法で医療機関への受診を促し、確実に治療を行っていくことが最善の対応ということになるであろう。

文 献

- Stephens RS. Introduction. In *Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity* (edited by Stephens RS). Washington, D.C. :, ASM press ; 1999. pp. xi-xvii
- クラミジア MIC 測定法—日本化学療法学会標準法—(1991年改訂版)、CHEMOTHERAPY. 40, 1992 ; 40 : 303-307
- 一般社団法人 日本性感染症学会, 「性器クラミジア感染症、性感染症 診断・治療 ガイドライン2016, (日性感染症誌, 27(suppl.)), <http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2016.pdf>(引用2019年3月5日)
- Takahashi S, Hagiwara T, Shiga S, et al. Detection of anti-microbial-treated *Chlamydia trachomatis* with Amplicor PCR test kit. J. Infect. Chemother. 2000 ; 6 : 211-215.
- Gaydos CA. Review of use of a new rapid real-time PCR, the Cepheid GeneXpert® (Xpert) CT/NG assay, for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: results for patients while in a clinical setting. Expert Rev Mol Diagn. 2014 ; 14 : 135-137.
- Causser LM, Guy RJ, Tabrizi SN, et al. Molecular test for chlamydia and gonorrhoea used at point of care in remote primary healthcare settings: a diagnostic test evaluation. Sex Transm Infect. 2018 ; 94 : 340-345.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases surveillance, 2011 supplement: Chlamydia profiles, 2011. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention Atlanta; 2012.
- 熊本悦明, 塚本泰司, 西谷 巖, 他. 日本における性感染症 (STD) 流行の実態調査—1999年度のSTD・センチネル・サーベイランス報告—日性感染症誌; 2000 ; 11 : 72-103.
- Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, et al. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. J Infect Chemother. 2006 ; 12 : 283-286.
- Takahashi S, Kurimura Y, Hashimoto J, et al. Management for males whose female partners are diagnosed with genital chlamydial infection. J Infect Chemother. 2011 ; 17 : 76-79.
- Takahashi S, Matsukawa M, Kurimura Y, et al. Clinical efficacy of azithromycin for male nongonococcal urethritis. J Infect Chemother. 2008 ; 14 : 409-412.
- Takahashi S, Ichihara K, Hashimoto J, et al. Clinical efficacy of levofloxacin 500mg once daily for 7days for patients with non-gonococcal urethritis. J Infect Chemother. 2011 ; 17 : 392-396.
- Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, et al. Clinical efficacy of sitafloxacin 100mg twice daily for 7days for patients with non-gonococcal urethritis. J Infect Chemother. 2013 ; 19 : 941-945.
- Takahashi S, Kiyota H, Ito S, et al. Clinical efficacy of a single two gram dose of azithromycin extended release of male patients with urethritis. Antibiotics. 2014 ; 3 : 109-120.
- Ito S, Yasuda M, Seike K, et al. Clinical and microbiological outcomes in treatment of men with non-gonococcal urethritis with a 100-mg twice-daily dose regimen of sitafloxacin. J Infect Chemother. 2012 ; 18 : 414-418.
- Yasuda M, Ito S, Kido A, et al. A single 2g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. J Antimicrob Chemother. 2014 ; 69 : 3116-3118.
- Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, et al. Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Chlamydia trachomatis* from male urethritis in Japan. J Infect Chemother. 2016 ; 22 : 581-586.
- Takahashi S, Hagiwara T, Shiga S, et al. In vitro analysis of the change in resistance of *Chlamydia trachomatis* un-

- der exposure to sub-MIC levofloxacin for a therapeutic term. *Chemotherapy*. 2000 ; **46** : 402-407.
- 19) Dessus-Babus S, Bebear CE, Charron A, et al. Sequencing of gyrase and topoisomerase IV quinolone-resistance-determining regions of *Chlamydia trachomatis* and characterization of quinolone-resistant mutants obtained in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 ; **42** : 2474-2481.