

話題の感染症

現代の淋菌感染症

Current status of *Neisseria gonorrhoeae* infection.

おおにし まこと
大西 真
Makoto OHNISHI

はじめに

淋菌は生息できる環境条件は極めて制限されており、基本的にはヒト体内でのみ生存・増殖可能である。淋菌感染症に関する教科書の有名な一節には、“Gonorrhoea is as old as mankind”と記されている通り、淋菌は人類と長く共存してきたと考えられている¹⁾。しかしながら、21世紀になってから淋菌の多剤耐性株の出現はわれわれの想像を超えて進化してきたことにより、新しい考え方に基づいた診療の必要性が高まってきている^{2,3)}。

I. 淋菌の病原性細菌としての特性

1. ヒトに依存する淋菌

淋菌が人間社会の中で長く維持されてきた事実は、以下のような特徴を淋菌が持っていることで説明することになる。第一に、淋菌がヒトの泌尿生殖器に感染する能力（ヒト細胞への接着と増殖）を持つことである。第二に、女性への感染では自覚症状が男性の尿道炎に比して比較的乏しいことである。この2点は、淋菌が男女間での性的接触によるヒト-ヒト感染伝播によって、人社会の中で連鎖と維持されることを可能とした。さらに、感染によって引き起こされる炎症反応が淋菌感染症の病態の主因であるが、一方で惹起されたヒト免疫反応は淋菌を体内から完全に排除することにはつながらない。免疫抵抗性を獲得したことは、ヒト体内環境を唯一の生息場所とする淋菌にとっては大きなアドバンテージとなる。

このように、ヒト体内で増殖可能であり、かつ一部不顕性感染を起こし（感染源の維持）、さらに免疫からの逃避機構を持つことで、淋菌は人社会で生存してきた。つまり、効果的な抗菌薬を利用できるようになるまでは、淋菌感染症は不治の病（正確には、男性尿道炎は、症状の強弱は繰り返しつつ、感染部位が治療あるいは感染の結果で癒痕化し、淋菌が感染可能な細胞が組織から消失することでしか、終息しないと考えられている）であった。

このことは、ヒトと淋菌との関係性は、抗菌薬の活用が可能となった時代、つまりサルファ剤、ペニシリンの開発によって劇的に変化したことを意味する。つまり、淋菌感染症は「不治の病」から「治療可能な病」へと1930～40年代を境目に大きく変化したわけである。予防のための啓発活動と抗菌薬の治療により、いずれ淋菌感染症に人類が悩まされることがない時代がやってくると信じられていた。

2. 淋菌の進化

淋菌はナイセリア属に属するグラム陰性の双球菌である。淋菌の進化を考える上で重要なことは、淋菌は環境中にある淋菌あるいは同属菌のDNAを効率よく獲得し、相同組換えの機構を用いて効率よく自身の染色体に取り組むことである（自然形質転換）。淋菌は、その治療のためにある薬剤が使用され始めた後に、速やかに薬剤耐性株が出現・拡散していくことが知られているが、淋菌が高い形質転換能を持つことが耐性化とその拡散に大きく関与している^{4,5)}。近年、淋菌の進化の様子を詳細に理解するためのゲノム比較解析結果が発表された⁶⁾。この解析では、多様な淋菌株を収集して解析が行われた。解析菌株数では419株、分離年では1960年から

2013年の50年以上にわたる収集株である。また、分離地は5大陸58カ国にまたがって収集したものである。この解析では2つの大きな事実が明らかにされた。第一に現代の淋菌は16世紀のヨーロッパあるいはアフリカに起源を持つことが示された。第二に、現代において世界的に拡散している淋菌の集団構造は抗菌薬治療によって形作られているということである。様々な耐性遺伝子を獲得することと、抗菌薬治療による耐性株の選択圧が現代の淋菌を生み出してきたことを示唆した⁶⁾。

II. 淋菌感染症の特性と治療

1. 淋菌感染症

男性では尿道炎を引き起こす。粘稠度の高い尿道分泌物が淋菌性尿道炎の特徴である。粘稠度の高い尿道分泌物の本体は、淋菌の感染によりリクルートされる好中球主体の多数の白血球である。尿道分泌物の顕微鏡観察により、白血球に貪食されるグラム陰性の双球菌を確認することは診断的価値が高い。淋菌は好中球の貪食にも抵抗し、好中球内で増殖する能力を持つ。尿道の表皮細胞に侵入する能力もあり、抗菌薬を投与しない限り淋菌は男性の尿道で持続的に維持されると考えられる。

女性では子宮頸管炎を引き起こす。男性での表皮細胞への接着・侵入とは異なるメカニズムで表皮細胞に接着・侵入することで、炎症の惹起は軽度であると考えられている。そのため、自覚症状は乏しい。正常の陰道細菌叢は病原体の定着に抑制的に働いていると考えられているが、その詳細は十分に明らかになっていない。

2. 淋菌感染症の公衆衛生学的視点

男性の尿道炎は受診行動に結び付きやすく、診断・治療へとつながりやすい。一方で、女性の子宮頸管炎は自覚症状が乏しいこともあり、感染があっても受診につながらないことがあり、慢性の経過をとることがある。性器クラミジア感染症と同様、女性の淋菌感染症は上行性に広がり、卵管炎さらに腹腔内感染の可能性がある。特に、卵管の狭窄が起こることにより女性不妊や子宮外妊娠のリスクを高める可能性がある。

また、妊婦が感染することによる産道感染では新生児の結膜炎の原因となりうる。淋菌性結膜炎は新生児のみならず大人でも自家感染で起こりうるが、薬剤耐性淋菌の出現により治療に難渋する症例が存在する。失明につながることもあり、今後の耐性淋菌の動向と適切な治療法の提案が必要である。

3. 淋菌感染症の治療薬選択のコンセプト

一般的な細菌感染症では、経験的な治療と、それに続く治療効果の検証・薬剤感受性試験結果に基づいた薬剤選択でさらなる治療方針の決定を行うのが通常である。しかし、淋菌の分離同定と分離株の薬剤感受性試験が一般的な検査施設では比較的困難であることから、サーベイランスデータに基づいた効果的な経験的治療が推奨されてきた。また、女性の淋菌感染症の自覚症状が乏しいこともあり、感染伝播を効率よく抑制するために単回での確実な治療が求められている。

そのため、淋菌感染症の治療は単剤・単回の投与で95%の症例で治癒可能なものを推奨することが世界的なコンセンサスであった。言い換えると5%の株が耐性を示す薬剤は推奨出来ないこととなる。しかしながら、多様な多剤耐性淋菌の出現のスピードは新規薬剤開発スピードを上回っていることが認識されるようになってきた。新薬開発の方向性として、単剤ではなく既存の薬剤との組合せによる投与を前提とした開発も許容されてきている。また、単回ではなく複数日にわたる投与法を用いる治療方法も今後の耐性株の拡がりによっては視野に入れる必要があると考えられている⁷⁾。

4. 淋菌感染症の治療

淋菌感染症の治療はこれまでサルファ剤、ペニシリン、テトラサイクリン、スペクチノマイシン、キノロン剤、経口セファロスポリン（セフィキシム）が第一選択薬として推奨されてきた⁸⁾。しかし、現在ではこれらの薬剤に耐性を示す淋菌が出現し、現状では利用できない。アジスロマイシンも耐性株出現し、その分離率が高まっていることから単剤での利用は推奨されない⁸⁾。

現在、国内ではセフトリアキソン1g静注単回投与が第一に推奨されている⁹⁾。スペクチノマイシンの利用も可能であるが、口腔内の淋菌には効果が認

められていない。海外ではセフトリアキソンを筋注で投与するために用量に限りがある(250 mgあるいは500 mg)。現在の淋菌分離株のセフトリアキソン最小発育阻止濃度(MIC)の分布から、比較的低用量(250 mg～500 mg)のセフトリアキソン単剤治療は推奨されていない。セフトリアキソンを筋注でしか利用できない場合では、セフトリアキソンと、アジスロマイシン(1 gあるいは2 g)あるいはテトラサイクリン(100 mg 1日2回、7日間)との併用療法を第一選択とする国が多い⁸⁾。

Ⅲ. 淋菌感染症制御の危機

1. セフトリアキソン耐性淋菌の出現

セフトリアキソンは淋菌感染症治療に欠かせない薬剤である。そのため、セフトリアキソン耐性淋菌の出現によって、現代に生きるわれわれは、サルファ剤、ペニシリンが上市される以前の時代にさかのぼる危機に直面している^{2,8)}。

淋菌のペニシリン、セフィキシムおよびセフトリアキソン耐性は、染色体上にあるペニシリン結合タンパク質2(PBP 2)の遺伝子 *penA* の変異によって

もたらされる(図1)^{4,5,10~12)}。ペニシリン耐性はプラスミド性の耐性機構を持つものと、*penA* 遺伝子変異でもたらされることが知られているが、耐性をもたらす *penA* 遺伝子変異は単純な点変異によるものばかりではなく、耐性と関連すると考えられる *penA* 遺伝子の一部が他の菌から外来性に獲得することによる。その耐性遺伝子の起源はヒトの口腔に生息する他のナイセリア属菌由来であることが報告された⁴⁾。この変異遺伝子をキメラ(あるいはモザイク)変異遺伝子と呼ぶ。セフィキシム耐性も同様の機構によって耐性を獲得したことが知られている⁵⁾。これらは淋菌の自然形質転換(外来からDNAを獲得し、相同組換えで染色体に挿入する能力)が高いことに依存している。

セフトリアキソン MIC が 0.5 mg/L 以上となるセフトリアキソン耐性淋菌のうち、耐性機構が証明あるいは推測された菌株はこれまで5種類報告されている(表1)^{10~14)}。世界で初めて分離報告されたセフトリアキソン耐性株は、2009年京都で分離されたH041である¹⁰⁾。H041は女性の咽頭から分離された。H041は最初に分離報告以降、京都および大阪地域の強化AMR淋菌サーベイランスでは分離されず、単発の分離報告と考えられている¹⁵⁾。世界で2番目

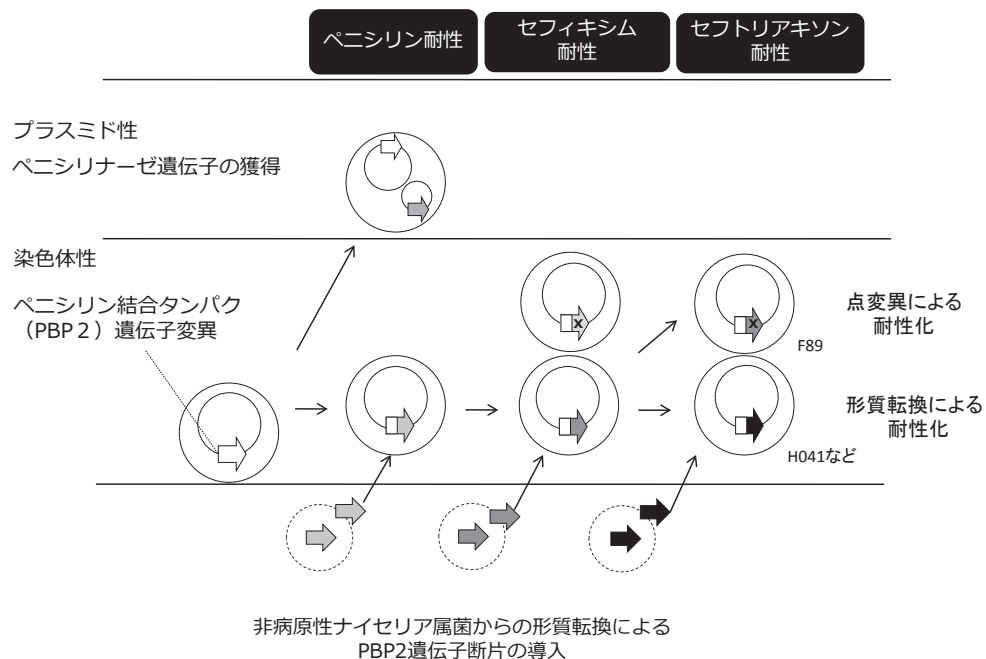


図1 淋菌のβ-ラクタム剤の耐性進化

プラスミド性の耐性遺伝子の獲得以外にも、淋菌は自然形質転換により他のナイセリア属菌からDNAを獲得して耐性化することが知られている。

(文献 4, 5, 10~12)を参考に作成)

表 1 セフトリアキソン耐性淋菌

菌株名	分離年	分離地	MIC	MLST	文献
H041 *	2009	京都	2	7363	10
F89 *	2010	フランス・スペイン	1	1901	11
A8806	2013	オーストラリア	0.5	7363	12
GU140106	2014	名古屋	0.5	7363	13
FC428 *	2015	大阪	0.5	1903	14

ここに示した耐性株はセフトリキソン耐性機構が形質転換実験で証明されているもの(*)およびH041のPBP 2タンパク質の解析から同定されたセフトリアキソン耐性に関与するアミノ酸置換が確認されたものだけを示した。ここで示した5株のPBP 2タンパク質をコードする耐性遺伝子(*penA*)はそれぞれ異なる塩基配列を持つ。

に分離された株は2011年フランスおよびスペインで分離されたF89である。フランスおよびスペインでの分離株は共に男性間性交渉者からの分離であり、さらに遺伝的に同一株であった^{11, 16)}。そのため、初めてヒト-ヒト伝播が確認されたセフトリアキソン耐性淋菌と認識されている。F89も、その後の分離報告はない。H041とF89のセフトリアキソン耐性機構は共に*penA* 遺伝子の変異であることが報告されているが、その詳細は異なる。H041はキメラ変異であり、F89はPBP 2の501番目の一アミノ酸置換によるものであった(図1)。

懸念されたH041およびF89の拡散は認められなかったが、2013年にオーストラリアにおいて(A8806)、さらに2014年名古屋(GU140106)、2015年大阪(FC428)で、セフトリアキソン耐性株が散発的に分離された^{12~14)}。これらの株はH041と同様キメラ型の*penA* 遺伝子変異が確認されたが、*penA* 遺伝子全体では相互に塩基配列は異なっており、H041とも異なっていた^{12~14)}。しかしながら、興味深いことにA8806、GU140106およびFC428はセフトリアキソンに影響を与える*penA* 遺伝子の後半部分(約800bp)はお互い同一あるいは1塩基の相違のみであり、異なる淋菌株が同一のセフトリアキソンMICが高い常在のナイセリア属の菌株から共通して獲得した可能性が示唆された^{13, 17)}。実際に日本で分離された*Neisseria cinerea* AM1601株の*penA* 遺伝子の後半部分と同一あるいは1塩基の相違しか認められなかった。

H041およびF89の*penA* 遺伝子の特異的検出系は既に構築されていたが、われわれはA8806、GU140106およびFC428のいずれかが拡散することを懸念し、その検出系の開発を行い、3種の耐性キメラ*penA* 遺伝子を同時に検出する系を確立した¹⁸⁾。A8806およびGU140106はオーストラリアおよび日本、あるいは世界各地のサーベイランスでは検出されること

はなかった。しかしながら、FC428と同一の耐性キメラ変異*penA* 遺伝子(*penA*-60.001)をもつ淋菌株を世界的に分離されることとなった(図2)。

2. セフトリアキソン耐性の拡散

セフトリアキソン耐性淋菌の拡散は、FC428類似株の世界的拡散と耐性キメラ変異*penA* 遺伝子(*penA*-60.001)の淋菌株間の拡散の二つの意味で世界的に危惧されている。第一に、FC428類似株の世界的拡散については既に20株が10カ国で分離されていることである(図2)^{14, 19~26)}。加えて、複数の英国人がスペインのリゾート地で感染したことが疑われる症例の報告は国際保健規則に則り、公衆衛生的に重要な出来事として報告された(<https://www.who.int/csr/don/30-january-2019-gonococcal-infection-uk/en/>)²¹⁾。FC428類似株のゲノム解析の結果からFC428類似株は塩基配列の多様性が既に創出されており、出現してからある程度の時間を経て国際的に伝播したことが推測されている(図3)²¹⁾。分離が最も早かったのが日本ではあるが、海外の分離症例と日本との関連は見出されず、東南アジア、日本以外の東アジアへの渡航歴をもつ症例が散見される^{19, 20, 25)}。東南アジアおよび東アジアでは、分離報告に繋がらない症例が想像以上に多い地域がある可能性も否定できない。

同時に、異なる淋菌間で*penA*-60.001が伝播・拡散していることが、セフトリアキソン耐性株の多様性と分離率の上昇に関連することにつながる可能性があり世界的に懸念されている。英国とオーストラリアで、アジスロマイシン高度耐性株が*penA*-60.001を獲得したことが推測されるセフトリアキソン耐性と高度アジスロマイシン耐性を併せ持つ耐性淋菌株が分離されたことが報告された²⁷⁾。ある薬剤に耐性を示す淋菌がクロールに広がり始めた時に注意すべき点は、その耐性株が今度は耐性遺伝子を

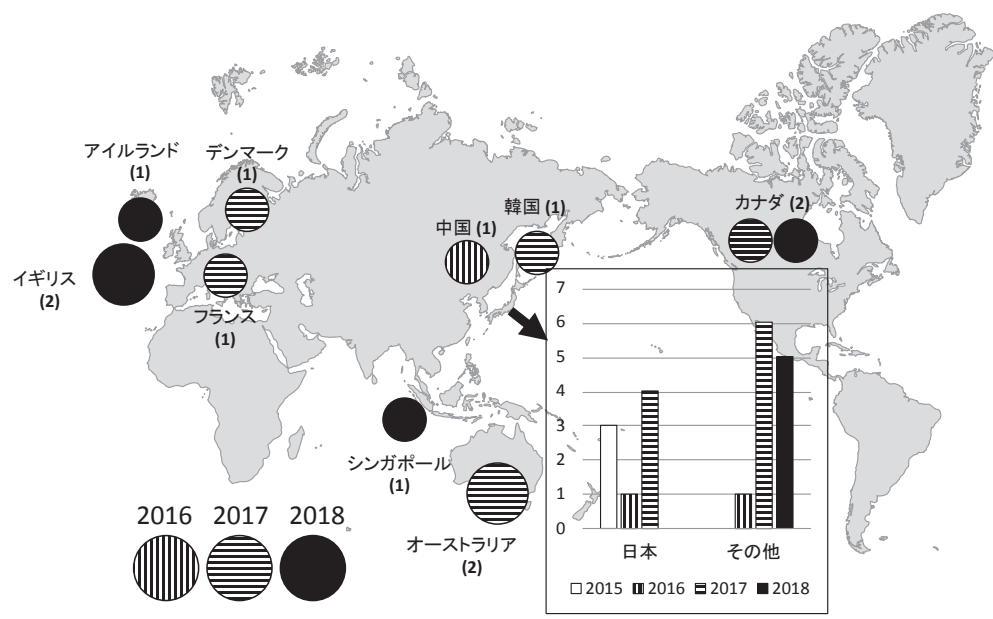


図 2 セフトリキソン耐性淋菌 FC428 類似株 (*penA*-60.001 陽性株) の分離状況

グラフに日本での分離状況(8 株)と諸外国(9 カ国、12 株)の分離年の分布を示した。
海外の分離株の状況は地図に示した。
(文献 14, 19～26)を参考に作成)

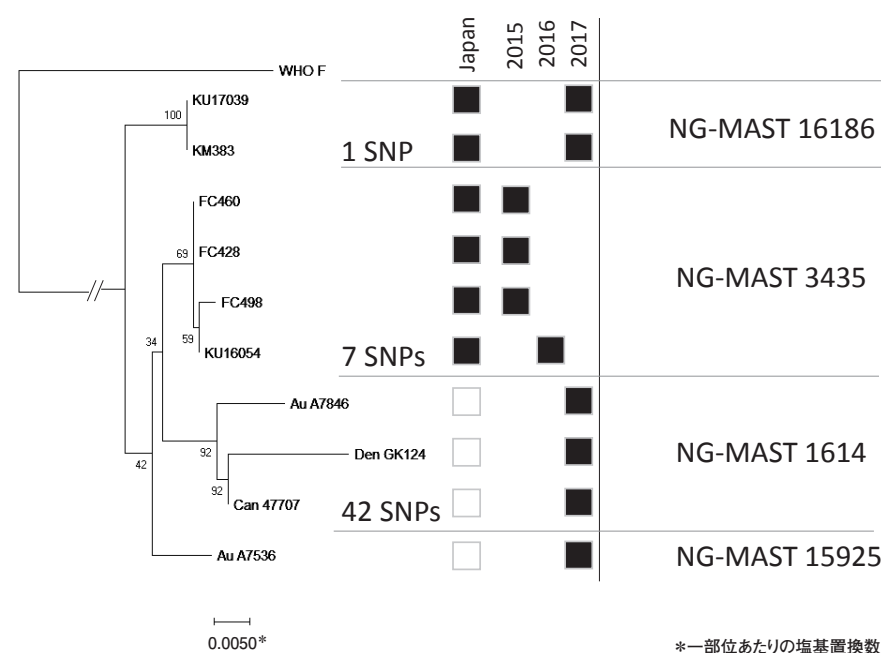


図 3 セフトリアキソン耐性淋菌 FC428 類似株 (*penA*-60.001 陽性株) の系統解析

ゲノム配列情報を用いてセフトリアキソン耐性淋菌 FC428 類似株の系統関係を図示した。FC428 類似株 10 株のうち 9 株は 3 つのクラスターを形成した。日本で分離された 6 株も 2 つの異なるクラスターを形成した。それぞれのクラスター内の遺伝的距離は比較的近く、塩基配列多型 (SNP) はそれぞれ 1 カ所および 7 カ所であった。オーストラリア分離株 (Au A7846)、デンマーク分離株 (Den GK124)、カナダ分離株 (Can 47707) は遺伝的に比較的離れているが (42 SNP)、お互い近縁関係にあることが示唆された。WHO F 株は感受性株でこの解析では参照株として使用した。
(文献 21)を参考に作成)

他の淋菌に供給するドナーとなることである。レシピエントが他の薬剤に耐性を持つ場合には二剤耐性株が出現することになる(図4)。実際に、セフィキシム耐性淋菌が出現した際には、系統的に特定の淋菌の耐性化が進んだのちに、他の系統の淋菌株に耐

性遺伝子が微小な垂型を作りながら広がったことが知られている。この耐性遺伝子の拡散が、フルオロキノロン耐性株のセフィキシム同時耐性株の出現と拡散に関連していることが推定されている²⁸⁾。

3. 耐性遺伝子の伝播頻度

実際にセフトリアキソン耐性株とアジスロマイシン耐性株とが共存した場合、どの程度の頻度で二剤耐性株が出現するのかを試験管内の実験で検証した。セフトリアキソン耐性株としてFC428(セフトリアキソン MIC=0.5 mg/L、アジスロマイシン MIC=0.125 mg/L)を、アジスロマイシン耐性株としてFC488(セフトリアキソン MIC=0.016 mg/L、アジスロマイシン MIC>256 mg/L)を用いた。2株を薬剤は含まない液体培地で一晩共培養したのち、セフトリアキソン(0.125 mg/L、FC428の増殖には影響しないがFC488の増殖は抑える濃度)およびアジスロマイシン(32 mg/L、FC488の増殖には影響しないがFC428の増殖は抑える濃度)を含む培地およびいずれの薬剤も含まない培地でコロニー形成数を測定した(図5)。その結果、FC428あるいはFC488単独での培養ではどちらの株もセフトリアキソンおよびアジスロマイシンを含む培地ではコロニー形成

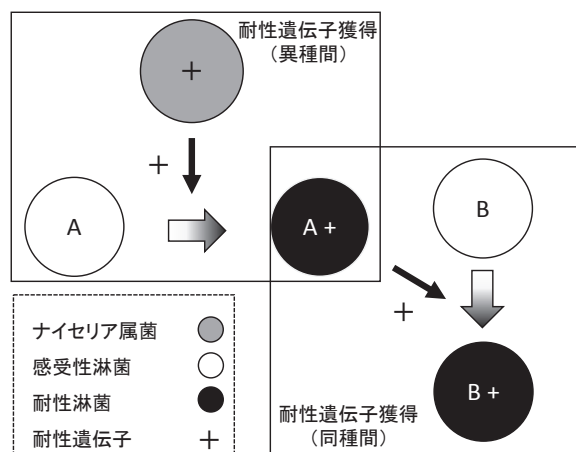


図4 ナイセリア属菌の異種および同種菌株間の耐性遺伝子の伝播

ある淋菌株(A)がレシピエントとなり、淋菌以外のナイセリア属菌から耐性遺伝子を獲得した場合にはAは耐性化する(A+)。耐性化したA+は、他の淋菌株(B)に耐性遺伝子を供与するドナーとなり得る。Bが既に何らかの耐性遺伝子を持っている場合、B+は二剤耐性株になる。

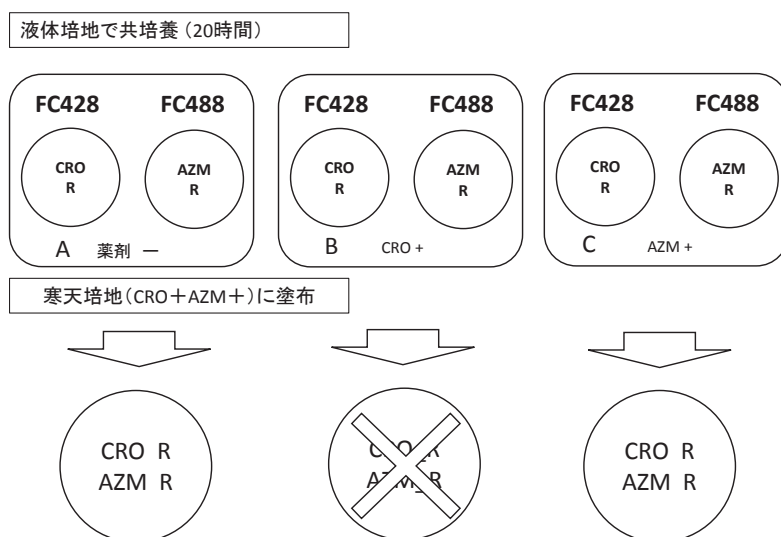


図5 二剤耐性株出現を試験管内共培養で検証

セフトリアキソン(CRO)耐性アジスロマイシン(AZM)感受性FC428株、およびAZM耐性CRO感受性株FC488を同一の液体培地で培養(共培養)した後に、CRO、AZMの両剤を含む寒天培地上でコロニーが形成されるかを検証した。共培養時にいずれの薬剤を加えない(A)、CROを加えた(B)、AZMを加えた(C)3つの条件で実験を行った。Bで加えたCRO濃度ではFC488のみを増殖抑制する。また、Cで加えたAZM濃度ではFC428のみを増殖抑制する。

を認めなかった。このことから、自然変異によって生み出される二剤耐性出現の頻度は検出感度未満で、非常に低いことが示された。しかしながら、共培養した場合にはセフトリアキソンおよびアジスロマイシンを含む培地でのコロニー形成を確認し、その出現頻度は平均 4.2×10^{-5} であった。共培養時にセフトリアキソンを添加 (0.125 mg/L) すると二剤耐性株は出現しなかった。このセフトリアキソン濃度では FC428 の増殖には影響しないが FC488 の増殖は抑えることから、FC488 の生存が二剤耐性株の出現には必須であること、つまり FC488 がレシピエントとなり FC428 からセフトリアキソン耐性遺伝子を供与されたことが示唆された。一方、共培養時にアジスロマイシンを添加 (32 mg/L) した場合には、薬剤を含まない共培養の実験と同様に、二剤耐性株を得ることに成功した。このことから FC428 がレシピエントとなりアジスロマイシン耐性遺伝子を獲得したことには否定的であり、FC488 がレシピエントであることの仮定に矛盾はなかった。FC488 がレシピエントになっていたことは、得られた二剤耐性株のゲノム解析でも確認された。

興味深いことに共培養時にアジスロマイシンを添加 (32 mg/L) することによって、二剤耐性株の出現頻度が有意に上昇 (2.65 倍) することが明らかとなった。これは、セフトリアキソン耐性遺伝子 (*penA*-60.001) がアジスロマイシン感受性株である FC428 死菌体から培地中に遊離し、*penA*-60.001 を FC488 が自然形質転換によって獲得したことが推測された。実際に培地中の *penA*-60.001 のコピー数はアジスロマイシン添加により約 8 倍増加することが示された (未発表データ)。また、図 4 で示した異種間および同種間の耐性遺伝子の伝播の効率を比較した。セフトリアキシンの MIC が高い *Neisseria cinerea* をドナーとしてアジスロマイシン耐性株 FC488 をレシピエントとして異種間の形質転換効率を求めたところ、セフトリアキソン耐性淋菌である FC428 をドナーとした時よりも 120 倍程度効率が低いことが示された (未発表データ)。図 6 のように一旦淋菌に導入された耐性遺伝子は淋菌間で効率よく伝播し、共有される可能性が示唆される。この現象は、多剤耐性株の出現の大きな原動力になっている可能性がある。

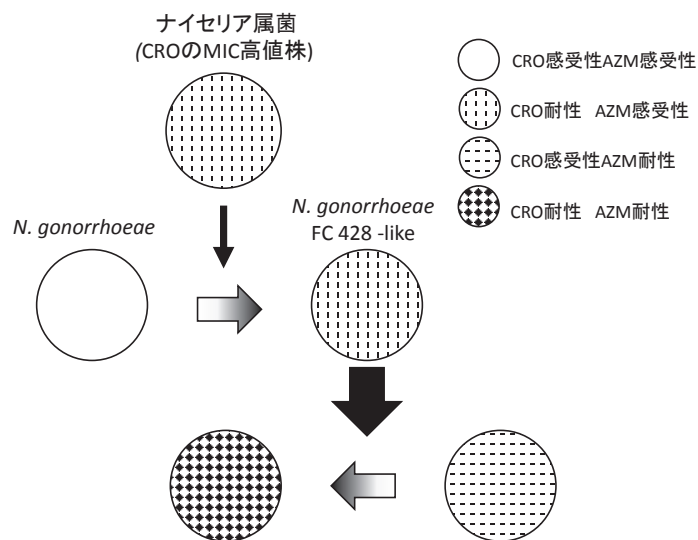


図 6 セフトリアキソン耐性とアジスロマイシン二剤耐性株出現機構

イギリスとオーストラリアで分離されたセフトリアキソン (CRO) 耐性・アジスロマイシン (AZM) 二剤耐性株は、2 段階で出現した可能性がある。つまり、セフトリアキシンの最小発育阻止濃度が高いナイセリア属菌から耐性に関与する DNA が淋菌に自然形質転換の機構で取り込まれる (第 1 段階)。CRO 耐性淋菌 (FC428 類似株) から AZM 耐性淋菌に耐性遺伝子が形質転換で伝播する (第 2 段階)。AZM 耐性淋菌が直接的にナイセリア属菌から耐性に関与する DNA を獲得した可能性もあるが、一旦 CRO 耐性淋菌が出現することによって、淋菌間で遺伝子が伝播する頻度の方が高いことが実験的に示されている。

Ⅳ. 今後の淋菌感染症対策に 求められるツール

1. 薬剤感受性試験－POCT

公衆衛生学的には初回治療で確実に淋菌を排除することが好ましいことから、サーベイランスデータに基づいた治療法推奨とその遵守によって対応してきた。これは、ある特定の薬剤を単一的に使用することになり、淋菌の耐性化を促進している可能性があると考えられる。淋菌が迅速に薬剤耐性化し利用可能な薬剤の選択肢が限られている現状を目の当たりにして、世界的に淋菌治療薬の開発が早められている。一方で、新規薬剤が開発されたとしても、これまでのように大量に使用した場合には、速やかに耐性株が出現することが懸念される。新規薬剤に対する耐性株の出現を遅らせ、より長く活用するためには既存薬の適性使用を一段と進めることが必要であると考えられている。既存の薬剤の適正な使用を促進することで、新規薬剤が市場に出た際にも、新規薬剤の使用頻度を適正に維持することが可能となる。

このような背景を基に、薬剤耐性遺伝子を臨床現場で即時に検出するツール開発が必要と考えられるようになってきた。薬剤感受性試験を迅速化することで、初回治療から症例ごとに適性化した治療薬選択が可能となる。Tuite らは、数理モデルを用いて耐性淋菌の POCT が開発された場合、耐性淋菌の分離率がどのように変化するかを予測した³⁾。まず、仮定として 3 種の薬剤（シプロフロキサシン、アジスロマイシン、セフトリアキソン）の耐性が検出できる POCT が開発され、全症例の 10% に使用される場合を検証した。その結果、POCT が導入されない場合と比較して、POCT の結果を基に各症例に効果のある薬剤を選択して投与することでセフトリアキソン・アジスロマイシン二剤耐性株の拡散が約 10 年遅らせることが推測された。さらに、POCT を 25% の症例に導入することが可能となれば、二剤耐性株の拡散が 20 年以上遅延することを示した。ここではシプロフロキサシン、アジスロマイシン、セフトリアキソン耐性を核酸検査で可能であると仮定しているが、現状ではシプロフロキサシン、セフ

トリアキソン感受性・耐性の検査法は現状で可能であるが、アジスロマイシン感受性・耐性を明確に区別する検査手法開発は難しいことが推定されることには注意する必要がある²⁹⁾。POCT 核酸検査で感受性・耐性が判断可能な薬剤が初回治療適性治療の候補薬として扱われることになるのかもしれない。

いずれにしても、耐性株の拡散の遅延が可能となれば、われわれは新薬開発の時間的余裕を得ることができ、また開発された薬剤の利用可能な期間を延長することにもつながる。実際には、この意味は非常に大きいと考えられている。

2. 薬剤耐性淋菌の感受性 POCT の将来像

大規模な機器を設置できる空間的余裕がないクリニックに、淋菌感染症患者的の多くは受診することが想定される。このような現状では、淋菌の薬剤感受性結果を得て治療方針決定をするためには限られた空間に設置できるコンパクトな機器で検査が実施可能である必要がある。また、短時間に結果が得られる検査法が望まれる。専門的な技術取得の経験を持たない医療従事者でも、習熟可能な技術だけで検査可能である必要もある。操作ステップも出来るだけ簡素にすることが、検査精度を保つためにも重要であろう。結果を得るまでの時間は 1 時間程度が望ましいであろう。実際の診療現場で使ってもらうためには、30 分程度で結果が得られることが理想的である。

新規開発薬剤については、耐性株が出現するまでは検査系の開発は進まない。しかしながら、点変異による耐性であれば試験管内の継代培養でどのような耐性遺伝子が出現するのかは検証すべきであろう。また、淋菌の耐性遺伝子は他のナイセリア属から伝播することがあることから、他のナイセリア属菌の中に耐性株が存在するか確認しておく必要がある。もし、存在している場合には新規薬剤に対する耐性機構を、淋菌で耐性株が出現する前に把握することが可能となり、淋菌に耐性遺伝子が導入される前に検出系を用意することが可能となる。

おわりに

薬剤耐性淋菌の予想以上の出現スピードの早さにわれわれは大きく戸惑っている。淋菌を標的とした

新規薬剤開発は世界的に急務であると認識され、さらには薬剤耐性淋菌の感受性 POCT の開発も急がれている。どちらも乗り越えるべき課題が多く残されているが、どうかして達成しなければならない課題である。一方で、予防戦略に関しても今後研究開発を続けて行く必要がある。啓発活動だけでは性感染症の制御は困難である。ワクチンの開発は海外で進んでいるが、淋菌には巧妙な免疫逃避機構が存在するから、効果的なワクチンの開発は困難が予想される。今後は男女それぞれの淋菌感染症の特徴を踏まえた男女別の予防法についても検証する必要があるかもしれない。プロバイオティクスの利用を含めて基礎的な研究の蓄積が必要であろう。

文 献

- 1) Luys G. *A Textbook on Gonorrhoea and its Complications*. New York: William Wood; 1913.
- 2) Bolan GA, Sparling F, Wasserheit JN. The Emerging Threat of Untreatable Gonococcal Infection. *N Engl J Med* 2012; **366**: 485-487.
- 3) Tuite AR, Gift TL, Chesson HW, et al. Impact of rapid susceptibility testing and antibiotic selection strategy on the emergence and spread of antibiotic resistance in gonorrhea. *J. Infect Dis.* 2017; **216**(9): 1141-1149.
- 4) Spratt BG. Hybrid penicillin-binding proteins in penicillin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature* 1988; **332**, 173-176.
- 5) Ohnishi M, Watanabe Y, Ono E, et al. Spreading of a chromosomal cefixime-resistant *penA* gene among different *Neisseria gonorrhoeae* lineages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; **54**: 1060-1067.
- 6) Sánchez-Busó L, Golparian D, Corander J, et al. The impact of antimicrobials on gonococcal evolution. *Nat Microbiol.* 2019; doi: 10.1038/s41564-019-0501-y.
- 7) Alirol E, Wi TE, Bala M, et al. Multidrug-resistant gonorrhea: A research and development roadmap to discover new medicines. *PLoS Med* 2017; **14**(7): e1002366.
- 8) Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clin Microbiol Rev.* 2014; **27**(3), 587-613.
- 9) 日本性感染症学会 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016. 日本性感染症学会誌, 2017; **27**(1) Supplement.
- 10) Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; **55**, 3538-3545.
- 11) Unemo M, Golparian D, Nicholas R, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel *penA* mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; **56**(3): 1273-1280.
- 12) Lahra MM, Ryder N, Whitley DM. A new multidrug-resistant strain of *Neisseria gonorrhoeae* in Australia. *N Engl J Med.* 2014; **371**(19): 1850-1851.
- 13) Deguchi T, Yasuda M, Hatazaki K, et al. New Clinical Strain of *Neisseria gonorrhoeae* with Decreased Susceptibility to Ceftriaxone, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ;**22**(1): 142-144.
- 14) Nakayama S, Shimuta K, Furubayashi K, et al. New Ceftriaxone- and Multidrug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain with a Novel Mosaic *penA* Gene Isolated in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; **60**(7): 4339-4341
- 15) Shimuta K, Unemo M, Nakayama S, et al. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Kyoto and Osaka, Japan, 2010 to 2012: intensified surveillance after identification of the first strain (H041) with high-level ceftriaxone resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ; **57**(11): 5225-5232.
- 16) Cámara J, Serra J, Ayats J, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2012; **67**(8): 1858-1860.
- 17) Igawa G, Yamagishi Y, Lee KI, et al. *Neisseria cinerea* with High Ceftriaxone MIC Is a Source of Ceftriaxone and Cefixime Resistance-Mediating *penA* Sequences in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; **62**(3). pii: e02069-17.
- 18) Shimuta K, Igawa G, Yasuda M, et al. A Real-Time PCR Assay for the Detection of a *penA* Mutation Associated with Ceftriaxone Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019; pii: S2213-7165(19)30051-7.
- 19) Lahra MM, Martin I, Demczuk W, et al. Cooperative Recognition of Internationally Disseminated Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain. *Emerg Infect Dis.* 2018; **24**(4). doi: 10.3201/eid2404.171873.
- 20) Golparian D, Rose L, Lynam A, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolate, belonging to the internationally spreading Japanese FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, Ireland, August 2018. *Euro Surveill.* 2018; **23**(47). doi: 10.2807/1560-7917.
- 21) Eyre DW, Town K, Street T, et al. Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Euro Surveill.* 2019; **24**(10). doi: 10.2807/1560-7917.
- 22) Chen SC, Han Y, Yuan LF, et al. Identification of Internationally Disseminated Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain FC428, China. *Emerg Infect Dis.* 2019; **25**(7): 1427-1429.
- 23) Lee K, Nakayama SI, Osawa K, et al. Clonal expansion and spread of the ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain FC428, identified in Japan in 2015, and

- closely related isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2019; **74**(7): 1812-1819.
- 24) Lee H, Suh YH, Lee S, et al. Emergence and Spread of Cephalosporin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* with Mosaic *penA* Alleles, South Korea, 2012-2017. *Emerg Infect Dis.* 2019; **25**(3): 416-424.
 - 25) Berenger BM, Demczuk W, Gratrix J, et al. Genetic Characterization and Enhanced Surveillance of Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain, Alberta, Canada, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019; **25**(9): 1660-1667.
 - 26) Ko KKK, Chio MTW, Goh SS, et al. First Case of Ceftriaxone-Resistant Multidrug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Singapore. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; **63**(5). pii: e02624-18.
 - 27) Jennison AV, Whiley D, Lahra MM, et al. Genetic relatedness of ceftriaxone-resistant and high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* cases, United Kingdom and Australia, February to April 2018. *Euro Surveill.* 2019; **24**(8). doi: 10.2807/1560-7917.
 - 28) Shimuta K, Watanabe Y, Nakayama S, et al. Emergence and evolution of internationally disseminated cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clones from 1995 to 2005 in Japan. *BMC Infect Dis.* 2015; **15**: 378.
 - 29) Yahara K, Nakayama SI, Shimuta K, et al. Genomic surveillance of *Neisseria gonorrhoeae* to investigate the distribution and evolution of antimicrobial-resistance determinants and lineages. *Microb Genom* 2018; **4**(8): doi: 10.1099/mgen.0.000205.