

淋菌感染症

あら かわ そう いち
荒川 創 一
Soichi ARAKAWA

はじめに

淋病という疾患名は、原因菌の名称から「淋菌感染症」と呼称されるのが一般的となっている。本疾患は、代表的な性感染症のひとつであり、性行為以外で伝播することは基本的にはない。しかし、たとえば便器上に半日程度は生存するという成績もあり、例外的に汚染器材を介しての感染ということもまれながらも否定はできない。

I. 病原体の特徴

淋菌 *Neisseria gonorrhoeae* は尿道炎、子宮頸管炎、咽頭炎など炎症性疾患を引き起こす病原菌である。大きさは0.6～1.0 μ m前後の好気性のグラム陰性双球菌で、鞭毛はなく、芽胞は形成しない。*Neisseria* 属のなかでヒトに明らかな病原性があるのは *N.*

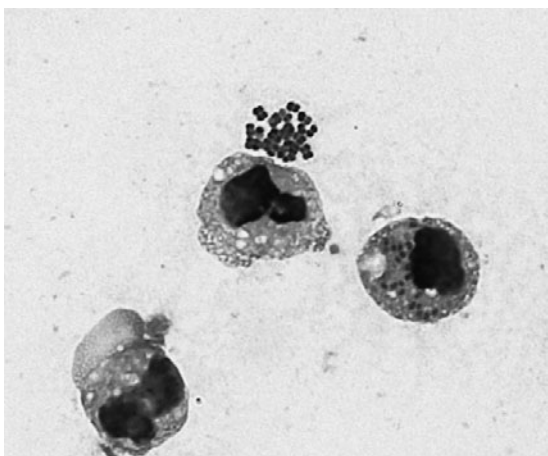


図1 *N. gonorrhoeae*

(図1は巻末のカラーページに掲載しています。)

gonorrhoeae と *N. meningitidis* (髄膜炎菌) の2菌種のみである。*N. gonorrhoeae* は図1に示したように、感染部位の膿汁中の好中球内に一对のグラム陰性双球菌として多数認められる。

N. gonorrhoeae は乾燥や温度など環境の変化に弱く、宿主体外での生育は困難である¹⁾。発育できる環境は限られており、pH7.2～7.6、温度域は36～37℃の好気条件下で最も良く発育し、30℃以下、40℃以上では死滅する。検体保存は難しく、4℃での保存は避け、できる限り早く分離を行う。培養条件は5～10%炭酸ガス環境でその発育は良好となる。

II. 国内および海外における疫学と流行の傾向

1. 国内での疫学

淋菌感染症は、感染症法の第5類定点報告の対象となっており、発生動向は国立感染症研究所感染症情報センターから報告されている。2010年までのその動向調査の結果を図2に示す。これによると、2002年をピークとして、男女とも淋菌感染症は減少傾向にある。この要因については、種々意見があるところであるが、中学高校での啓発教育が奏功している面、インターネット社会で男女の付き合い方の変化などがあげられている。

2. 海外での流行

海外でも、先進国では淋菌感染症は減少を続けているところが多い。しかし、フルオロキノロン耐性淋菌の増加や、新しい問題も生じており、今後は予断を許さないと考えられる。

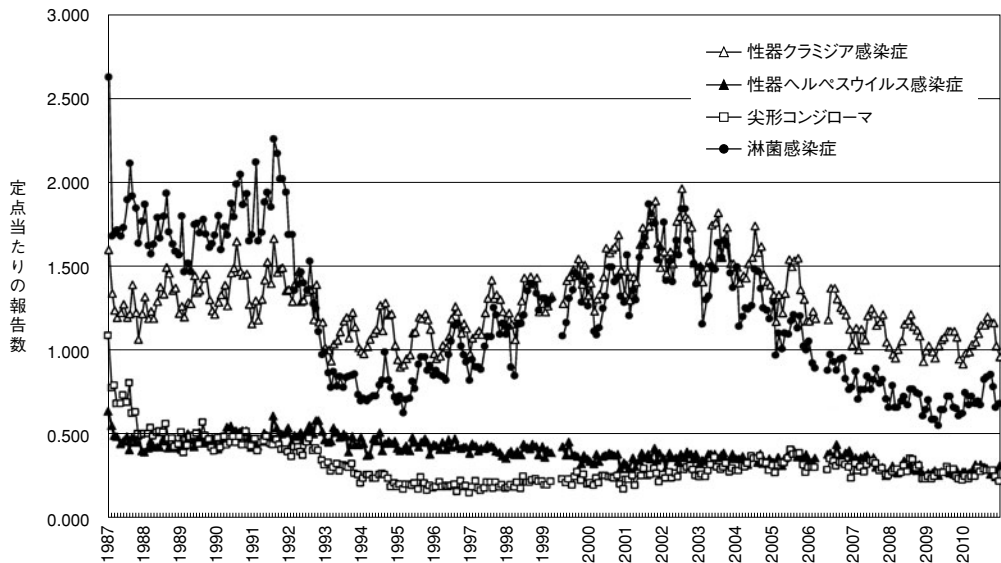
Ⅲ. 淋菌感染症の診断法

淋菌感染症の病態には、女性における子宮頸管炎、卵管炎、骨盤内炎症性疾患、男性における尿道炎、前立腺炎および精巣上体（副睾丸）炎などの粘膜表面に局限した局在性あるいは上行性感染と、男女を問わず心内膜炎、髄膜炎などの播種性感染とがある。感染は1回の性行為により排菌男性から女性に50～60%、排菌女性から男性に約35%が伝播し成立するとされている¹⁾。近年、vaginal sex 以外に oral

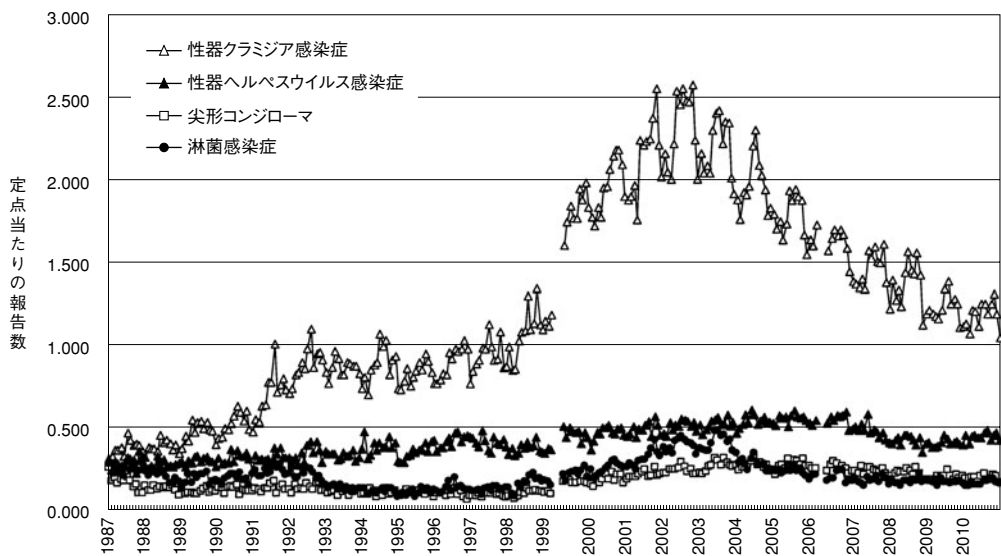
sexによる咽頭保菌者からの伝播が増加しており留意を要する。また、淋菌感染症は免疫の成立が弱く、繰り返し感染を起こす²⁾。局在性感染では一般に殺菌的抗体の上昇がみられる一方で補体活性は正常値である。しかし、播種性感染では補体の活性値に低下もしくは欠乏がみられ、後者を引き起こしている菌株は正常血清の殺菌作用に対して抵抗性である^{3～5)}。

淋菌感染症の診断には臨床症状の確認のみならず、淋菌感染における *N. gonorrhoeae* 検出のための微生物学的検査として塗抹鏡検や分離培養を用いた

男性



女性



2011年1月14日現在

図2 感染症発生動向調査による定点把握性感染症の年次推移（1987～2010年）
（国立感染症研究所：多田、岡部による）

方法、非分離培養抗原検出法（核酸増幅法など）を行うことが必須である。

検査材料としては男性初尿、子宮頸管分泌物、直腸粘膜擦過物、咽頭粘液（擦過検体またはうがい回収液）、結膜分泌物、関節滑液、髄液、血液などが対象となる。子宮頸管分泌物などは滅菌綿棒を用いて直接採取する。関節滑液、髄液、血液は滅菌注射器・針で採取し、血液は血液培養用ボトルに直接接種し培養する。*N. gonorrhoeae* は自然環境下では非常に生育しにくいので、検体採取後は直ちに検査室へ提出することが肝要である^{1,6)}。輸送培地は Amis 培地を基本にしたものが用いられているが、市販輸送培地でも菌数の著明な減少が報告されており、保存は約 6 時間が限度である⁷⁾。検査は塗抹鏡検法や培養法を中心に行われてきたが、無症候性患者、PID（後出）、DGI（後出）、治療後の治癒判定などの場合は検出率が低いため、抗原検出を目的とした核酸増幅法が一般化している。なお、*N. gonorrhoeae* 感染患者では IgG 抗体の上昇が認められるが⁸⁾、現在、診断に抗体価測定は利用されていない。主な検査法を表 1 に示した。

1. 直接鏡検法

男性の本菌による急性尿道炎などではグラム染色によるグラム陰性双球菌の証明が有用である。膿汁

の塗抹標本では菌の大部分が多核白血球に貪食され、この白血球細胞質内に腎形の双球菌が多数認められる。しかし、慢性病態の材料では多核白血球内菌数も少ないため判定は困難である。蛍光顕微鏡が常備できるのであれば、蛍光抗体法により検出可能である^{9~11)}。

2. 分離培養法

基本的な検出法であるが、培地や検体保存の条件により影響を受ける。寒天の脂肪酸やペプトンのある物質が発育を阻害するので、普通寒天には発育しないが、血液や血清を添加した培地には発育する。使用培地は非選択培地としてはチョコレート寒天培地、gonococcus (GC) 培地が用いられ、複数菌感染や常在菌などの発育が考えられる時には、これらの発育を抑制するために各種抗菌薬を添加した選択培地が用いられ、Thayer-Martin (TM) 培地、口腔内常在菌を抑制するための薬剤を添加した Modified Thayer-Martin 培地、New York City (NYC) 培地などを用いる。TM や NYC では *N. gonorrhoeae*、*N. meningitidis* 以外の *Neisseria* 属菌種や他のグラム陰性菌および陽性菌や酵母などはほぼ完全に抑制され純培養として発育する。治療中および無症候性保菌者での検出は低いとされる。5~10%炭酸ガス培養で発育が良好になる。特に初代培養では炭酸

表 1 淋菌の細菌学的検査法

1. 直接鏡検法
1) グラム染色
2) 蛍光抗体染色法
2. 分離培養
1) 非選択培地
チョコレート寒天培地
GC (gonococcus) 培地 (Protein hydrolypate, glucose ferric cysteine glutamine)
2) 選択培地
Modified Thayer-Martin 培地 (vancomycin, colistin, nystatin)
New York City 培地 (colistin, amphotericin B, trimethoprim, vancomycin)
3) 培養法
5~10%炭酸ガス培養 (ローソク培養も可能)
3. 淋菌の生化学的同定
1) 糖分解試験 (glucose, lactose, sucrose, maltose)
2) 市販キット：ゴノチェック II キット (コスモバイオ)、NHID パネル (デイドベーリング)、NHID カード (バイオメリュー)、ID テスト NH-20 ラビッド (日本製薬)
4. 非分離による検出 (核酸増幅法)
1) SDA 法 (BD プローブテック™ クラミジア/ゴノレア)
2) TMA 法 (アプティマ™・Combo2 クラミジア/ゴノレア)
3) Polymerase Chain Reaction method (PCR 法)：アンプリコア (ロシュ)
5. 菌株の保存
1) -70℃凍結保存または-196℃液体窒素 [スキムミルク、20%グリセリン加 triptic soybroth、マイクロバンク (アスカ純薬)]
2) ゼラチンディスク法

ガスを必要とするため、必ず炭酸ガスもしくはローソク培養を行う。多くの *N. gonorrhoeae* 株は 38℃ 以上で発育不良であるため、孵卵器の温度設定は 35℃ に調節する。

3. 淋菌の同定

発育集落は 18～48 時間培養で 0.5～2mm の大きさになる。*N. gonorrhoeae* を疑う集落を見出し、オキシダーゼ反応陽性、グラム染色でグラム陰性双球菌であることを確認する。生化学性状による同定では CTA 培地を用いた糖分解試験で glucose のみ分解し、lactose、sucrose、maltose は非分解である。市販キットには表 1-3 に示したものがあり 30 分～5 時間で判定できる。

4. 非分離培養による抗原検出（核酸増幅法）

N. gonorrhoeae の菌体抗原を検出する方法であり、菌が死滅していても検出可能である。また、判定に主観が入らず簡便に行える利点がある。検出限界は PCR 法（アンプリコア）で 5～10CFU (colony forming units) であり、塗抹鏡検法や培養法で淋菌を検出できない PID や治療後の判定には有用である。一方、治療により死滅した *N. gonorrhoeae* を検出し偽陽性を示すことに注意を要する¹²⁻¹⁷⁾。現在では、クラミジアおよび淋菌を同時に検出できる PCR 法とは異なる核酸増幅キットである SDA 法（BD プローブテックTM クラミジア/ゴノレア）および TMA 法（アプティマTM・Combo2 クラミジア/ゴノレア）が使用可能である¹⁸⁾。この 2 種の検査法では、咽頭検体をはじめとし、生殖器以外の部位からの検体にも交差反応なく淋菌を検出することができる。ただし、直腸粘膜、咽頭粘膜、結膜分泌物に保険適用を有するのは SDA 法である。これらの検査法では、薬剤感受性検査が行えないことが弱点である。咽頭検

体には核酸増幅法のうち、PCR 法は口腔内常在菌との交差反応がみられるため、用いるべきではない。淋菌の咽頭感染の診断において、咽頭淋菌の証明に、生理食塩水によるうがい液回収検体が咽頭スワブ検体に代用できるかどうかを検討されている¹⁹⁾。

5. 分離・検出法のまとめ

以上の分離・検出法をまとめると、グラム染色・鏡検法は迅速診断として極めて有用であり、尿道炎における淋菌の検出には必須といってもよい。しかし、子宮頸管、咽頭、直腸などの、他の細菌が多く存在する部位では推奨できない。一方、淋菌培養も推奨度は高く、わが国では、多剤耐性淋菌が増加しているため、できる限り培養法を行い、薬剤感受性（MIC：最小発育阻止濃度）も測定することがサーベイランスの上からも推進されるべきである。なお、咽頭や直腸の検体については、すでに述べたように Trimethoprim を含んだ Modified Thayer Martin 培地を用いることが推奨される。核酸増幅検査のうち PCR 法は咽頭検体については、他のナイセリア属の細菌との交差反応がみられるので推奨されない。SDA 法および TMA 法では、クラミジアとの同時検査が可能であるが、薬剤感受性が不明な点が問題となる。

6. 菌株の保存

培養した菌は冷蔵や室温では保存できない。菌株を保存する場合は分離株を 18～24 時間培養した新鮮株を保存培地（スキムミルク）に懸濁して、-70℃ 以下に凍結保存をする。数日であれば 35℃ 孵卵器内、2 週間程度の短期間であれば -20℃ でも保存可能である。また、ゼラチンディスクによる方法でも保存できる。

表 2 日本性感染症学会ガイドラインで推奨されている淋菌感染症の治療

	淋菌性尿道炎および 淋菌性子宮頸管炎	淋菌性精巣上体炎および 淋菌性骨盤内炎症性疾患	淋菌性咽頭感染	播種性淋菌感染症	淋菌性結膜炎
CTRX点滴	1.0g単回投与	重症度により、1.0g×1～2回/日 1～7日間投与	1.0g単回投与	1.0g×1回/日 3～7日間投与	1.0g単回投与
CDZM点滴	1.0g単回投与	重症度により、1.0g×1～2回/日 1～7日間投与	1.0gまたは2.0g×1～2回 1～3日間投与	1.0g×1回/日 3～7日間投与	1.0g単回投与
SPCM筋注 (臀部)	2.0g単回投与	重症度により、2.0g単回投与、 3日後に両臀部に2.0gずつ 計4gを追加投与	ND	ND	2.0g単回投与

ND : no data

IV. 臨床的診断

1. 淋菌性尿道炎およびその上行性感染

男性尿道炎としては非淋菌性尿道炎との鑑別が必要である。淋菌性尿道炎は性行為による感染機会から、2～8日の潜伏期間を経て、初めに前部尿道の搔痒感が出現する。尿道炎症状として、外尿道口から粘液性分泌物、黄色の排膿を認め、さらに前部尿道に排尿初期の痛みを自覚する。そのまま放置すると後部尿道炎を起こし、さらに上行性に前立腺炎に進展する。感染が精路に上行・波及すると精囊炎、精管炎、精巣上体炎、精巣上体精囊炎が起こる。

2. 淋菌性子宮頸管炎およびその上行性感染

女性では感染成立後、半数は無症状の保菌者のまま推移する。一般症状の多くは膿性帯下である。時に排尿痛を伴い、感染が膀胱三角部に及ぶと頻尿や排尿終末時痛などの膀胱炎症状を訴えることがある。

本菌により、深部感染である骨盤内炎症性疾患 (Pelvic Inflammatory Disease ; PID) を起こすことがあるが、これには子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎などがあり、不妊の原因になることがある。本疾患はクラミジアなどの他のSTI病原微生物でも起こり、自覚症状がない場合から急性腹症 (肝周囲炎を含む) 病態まで幅広く注意を要する。

3. 淋菌性咽頭炎、直腸炎

Oral sexやAnal sexといった性行為から咽頭や直腸に感染する。感染頻度は増加傾向にあるが、自覚症状を示さない場合が多く、保菌者として無自覚のうちに伝播に関与する。性器の淋菌感染症を診断したら可能な限り咽頭などの本菌の有無を検索すべきである。

4. その他の淋菌感染症

思春期以前の女児では浴場などで *N. gonorrhoeae* に汚染された器物などから女児淋菌性外陰腔炎が発症することがある。

N. gonorrhoeae による結膜炎は膿漏眼を呈し分泌物は膿性で鏡検で好中球を認める。母体の産道に

N. gonorrhoeae 感染があると、新生児の眼に垂直感染を起こし、新生児結膜炎を発症することがある。

全身播種性淋菌感染 (Disseminated Gonococcal Infection ; DGI) は淋菌感染症の1～3%に発症すると考えられており、時に未治療の無症候性感染でも起こる。皮膚炎・関節炎症候群が主体で、発熱、悪寒、皮膚病変を伴い、急性心内膜炎が起こることもある。診断には血液、関節滑液からの *N. gonorrhoeae* の分離培養を行う。血液培養では約50%で本菌が分離できる。さらに進行すると、淋菌性髄膜炎に至ることがある。本菌が髄液から分離される場合には *N. meningitidis* と鑑別することが必要である。

V. 淋菌感染症の疫学調査およびタイピング

わが国の淋菌感染症は、感染症法5類定点報告による発生動向調査では、2002年をピークとして減少傾向にある。旧厚生省STDセンチネル・サーベイランス報告によると、人口10万人・年対罹患率は、2002年に男性で371.1、女性で134.4、女/男比は0.36であった²⁰⁾。この年以降も厚生労働科学研究として、モデル県での全数把握調査が続けられている²¹⁾。性風俗の変化はSTIの病態にも影響を与えており、淋菌感染症に対する感染機会についてのわれわれの調査は、ファッションヘルスでのoral sexによる伝播が第一位であり、多くが口腔内保菌者からの感染を示唆している²²⁾ (図3)。

N. gonorrhoeae の感染経路および疫学調査には Auxotype (栄養要求型) や Serotyping、薬剤感受性

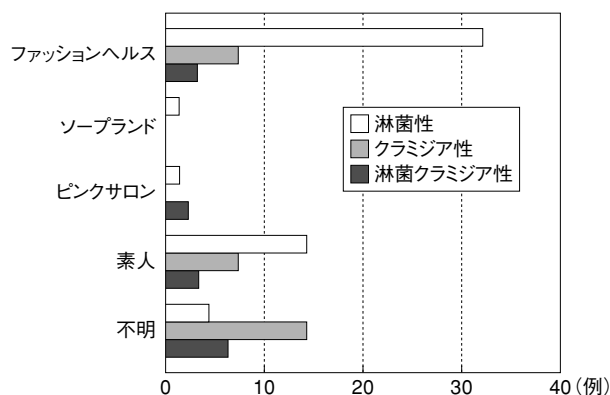


図3 尿道炎の感染機会

感染源はファッションヘルスが多く、特に淋菌性で著明であり、oral sexによる伝播を示唆している。

試験などが用いられる。

N. gonorrhoeae は発育にさまざまなアミノ酸を要求する。1973年に Catlin らはアミノ酸の栄養要求性 (Auxotype) により *N. gonorrhoeae* を分類した²³⁾。アミノ酸として cystine、cysteine、prolin、arginin、hypoxanthin、uracilmethionine、histidine、ornithine、citrulline などを培地に添加して培養し、その要求性を調べている^{24, 25)}。Ciprofloxacin と Auxotype の関係²⁶⁾ も報告されている。Prototrophic 要求 (Proto)、prolin 要求 (Pro)、arginin 要求 (Arg)、arginin-hypoxanthin-uracil 要求 (AHU) などがある。なかでも AHU は DGI、無症候性感染から高頻度に分離され、penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG、ペニシリンナーゼ産生淋菌) で少ないとされている。

Serotyping は Coagglutination 試験による Phadebact GC monoclonal antibody test (Karo Bio Diagnostics AB) や GonoGen I (New Horizons Diagnostics) があり、W I (P I A) と W II/W III (P I B) の血清型別も可能であり、時に P I A と P I B はより細分化して同定される^{27~30)}。疫学調査として Serotyping Autotype (S/A) および薬剤感受性成績を組み合わせるにより、臨床アプローチへの重要な情報が得られる³¹⁾。しかし、これらの検索結果で再現性が認められない株や変異株などもあり、Plasmid profiles、Pulsed-field gel electrophoresis^{32, 33)}、Opa-type、Lip-subtype³⁴⁾ などによる分類も行われている。

VI. 抗菌薬療法

わが国で、添付文書上淋菌感染症に保険適用になっている抗菌薬は多数あるが、その多くが実際には耐性化により感受性域から逸脱し、臨床的に無効である。

淋菌のニューキノロンおよびテトラサイクリン系薬の耐性率は、いずれも 80%前後であり、感性であることが確認されない限り使用すべきではない。第三世代経口セフェム系薬の耐性率は、30~50%程度と考えられる。これらの耐性菌に対して第三世代経口セフェム系薬は、常用量ではいずれも効果は認められない。抗菌力の最も強い cefixime (CFIX) 1回 200mg、1日 2回の 1~3日間の投与により、ある程度効果が期待できるが、無効例も多数報告さ

れている。

したがって、保険適用を有し、確実に有効な薬剤は、ceftriaxone (CTRX)、cefodizime (CDZM) と spectinomycin (SPCM) の 3注射剤のみとなってしまった。これら 3剤以外で治療する際には、症状が改善していても、淋菌陰性化確認のための治療後の抗原検査が必須である。また、azythromycin (AZM) 2g の単回経口も 2009年に保険承認されたが、本邦での効果のエビデンスはこれからのデータ蓄積が待たれる。

抗菌化学療法が著効であれば投薬を終了して、1週間後に早朝第一初尿中に白血球が認められないことをもって治癒判定する。この時に治癒確認として *N. gonorrhoeae* が検出されないことを証明するのが望ましい。

米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) は 1989年、淋菌感染症治療に推奨する第一選択薬をペニシリン薬から注射用セフェムの CTRX (セフトリアキソン) の単回投与に変更した。CTRX は血中半減期が長く、*N. gonorrhoeae* の MIC 上昇が認められておらず、抗菌力が最も強いことから国際的に第一選択薬として使用されており、その後本邦でも淋菌が保険承認菌種とされた。CDC ガイドラインの最新のものは 2010年版³⁵⁾であり、そこで淋菌性尿道炎および子宮頸管炎に推奨されているのは、ceftriaxone 250mg 筋注単回、cefixime (CFIX) 400mg 経口単回、又は注射用セファロsporin 単回 (ceftizoxime 【CZX】 500mg、cefoxitin 【CFX】 2g、又は cefotaxime 【CTX】 500mg の筋注) であり、それにクラミジア・トラコマティスに対する治療薬 (azithromycin 【AZM】 1g 単回経口、又は doxycycline 【DOXY】 100mg × 2/日 7日間) も併用するのが標準とされている。その前の 2007年のガイドライン³⁶⁾ では AZM 2g 経口単回投与は、耐性菌が広がりつつあるという状況から淋菌感染症には推奨できないものの、β-ラクタム薬にアレルギーをもつ患者には使用してもよいとしている。

日本性感染症学会は 1999年⁵⁾ に性感染症診断・治療ガイドラインを作成し始め、2001年にかけて各疾患のガイドラインを同学会誌に掲載し、2004年の第 15巻 1号 supplement³⁷⁾ で初めてまとまった形でのガイドラインを出版した。その後改訂を繰り返し、2012年現在では、2011年版が最も新しく、

表2に示した^{38, 39)}。以下、その要約である。尿道炎および子宮頸管炎：ceftriaxone (CTRX)：静注（通常点滴100mL生理食塩水に溶解して15分程度で投与）1g単回投与が最も推奨ランクが高い。性器の淋菌感染症では、10～30%程度に、咽頭の淋菌感染症を伴う。ceftriaxoneの1g単回投与は、咽頭感染にも有効である。cefodizime (CDZM) 静注1g単回投与は推奨ランクが2番目に高い。cefodizimeの1g単回投与は性器淋菌感染症には有効であるが、咽頭の除菌ができない場合がある。spectinomycin (SPCM) 筋注2g単回投与は性器淋菌感染症には有効であるが、咽頭からの除菌は困難である。

精巣上体炎および骨盤内炎症性疾患：ceftriaxone (CTRX)を重症度により、静注1回1g 1日1～2回、1～7日間投与の推奨ランクが最も高く、次いでcefodizime (CDZM)を重症度により、静注1回1g 1日1～2回、1～7日間投与するか、もしくはspectinomycin (SPCM) 2gを筋注単回投与、3日後に、対側臀部に2g、計4g投与するのが次点の推奨ランクである。

淋菌性咽頭感染：ceftriaxone (CTRX) 静注1g単回投与が最も推奨ランクが高く³⁹⁾、次いでcefodizime (CDZM) 静注1gまたは2g×1～2回、1～3日間投与が推奨される。

播種性淋菌感染症：ceftriaxone (CTRX) 静注1日1g×1回、3～7日間投与の推奨ランクが最も高く、cefodizime (CDZM) 静注1日1g×2回、3～7日間投与の推奨ランクが次ぐ。

淋菌性結膜炎：spectinomycin (SPCM) 筋注（臀部）2g単回投与とともに、保険適用はないが、ceftriaxone (CTRX) 静注1g単回投与、cefodizime (CDZM) 静注1g単回投与も推奨される治療法である^{40～42)}。

日本感染症学会のガイドライン⁴³⁾は2011年夏に改訂されたが、その中でazithromycin (AZM) 2gも推奨薬に入れるか否かは議論があったが、その有効性は今後の検証に委ねられるとして、今回は見送られた。欧米では、すでに本薬に高度耐性の淋菌株も報告されており^{44～46)}、適正な投与がなされないと早期に耐性株が広がる懸念がある。

cefixime (CFIX)の400mg単回投与は、CDCガイドラインでは根強く選択肢として残っているが、日本での承認用法ではない。

VII. 近年特記すべき事項：

淋菌の抗菌薬感受性と耐性機序

1. 薬剤感受性試験と minimum inhibitory concentration (MIC：最小発育阻止濃度)

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)は*N. gonorrhoeae*の薬剤感受性試験についての標準法を報告している⁴⁷⁾。検査法としてはディスク拡散法や微量液体希釈法などによるMIC測定が行われる。*N. gonorrhoeae*は変異が速く種々の抗菌薬に耐性を示すことから、通常診療の中での微生物学的検査としても可及的に培養に供しMICを測定することが推奨される。MIC測定は寒天希釈法に準じ、培地としてはGC培地を滅菌後、増殖促進物質である1%サプリメント(1.1g L-cystein、0.03g guanine HCl、13mg PABA、0.01g B12、0.1g cocarboxylase、0.25g NAD、1.0g adenine、10g L-glutamine、100g glucose、0.02g ferric nitrate)を添加して用いる。1976年に報告されたPPNG検出の方法では、ペニシリンG (PCG)にMIC $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す耐性株について β -ラクタマーゼ試験(セフィナーゼなど)を実施する⁴⁸⁾。

2. 淋菌の各種抗菌薬に対する感受性 (MIC)

経年的な*N. gonorrhoeae*に対する各種抗菌薬のMICを表3に示した^{26, 49～58)}。ceftriaxone (CTRX)とspectinomycin (SPCM)については現在まで世界的に耐性菌の増加は認められていない。PCG耐性、テトラサイクリン (TC)耐性は国により異なる。日本ではペニシリンナーゼ産生淋菌 (penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*, PPNG)の頻度は1980年代半ばには10～20%とされたが、最近は数%と減少している。一方chromosomally mediated resistant *Neisseria gonorrhoeae* (CMRNG)は10数%で推移しているが、年々上昇していることが推定される。TC耐性菌は山下らの成績による1999年の近畿地区では35%、渡辺ら⁴⁹⁾の1995～1998年の分離株では31%、Tanakaら²⁶⁾の1997～1998年では1%と地域により大きく異なっている。近畿地区での幸福ら⁵⁸⁾の2007年のデータによると、PCGおよびTCの耐性率は半数強でCFIXのそれは7%強、LVFXでは約

75%が耐性である。

ニューキノロン薬 (norfloxacin 【NFLX】、levofloxacin 【LVFX】、ciprofloxacin 【CPFX】 など) 耐性は薬剤間でMICに多少の差は認められるが、1980年代は数%であったものが、1990年代に入り急増し、現在は20～60%と明らかな増加傾向にある^{48, 49, 55～58)}。2010年現在ではその耐性率は90%程度まで上昇しているものと推定される。一方で、2000年代に入ってCFIXのMICが0.5 μ g/mLの臨床的耐性の菌株が増えている。

また、2009年に適応が認められたazithromycin (AZM) 2g単回経口投与は、内服薬としてMIC₉₀が0.5 μ g/mLであり、現時点では有用性が期待されるが、下記のように耐性株も、欧米では報告されており、今後の感受性サーベイランスの蓄積が求められる。

3. 抗菌薬耐性機序

*N. gonorrhoeae*の薬剤耐性はプラスミド性と染色体性に分かれる。PCGのMICが2 μ g/mL以上を示し、確認に β -ラクタマーゼ (lactamase) 試験を行い、陽性であればPPNGとする。PPNGはTEM-1型の β -lactamaseを産生するプラスミド上の遺伝子に支配されており、*N. gonorrhoeae*が有しているものとして従来からよく知られている分子量24.5MDa、

2.6MDaの2種類のプラスミド遺伝子以外に、3.2MDa、4.4MDa、2.9MDa、3.05MDa、4.0MDaなどのプラスミド上の遺伝子が報告されている^{59～61)}。Tetracycline resistant *N. gonorrhoeae* (TRNG)には25.2MDaのプラスミド遺伝子が存在し、TCのMICは16 μ g/mL以上となる⁶²⁾。TC耐性には少なくとも15の遺伝子が関与しているとされるが、*N. gonorrhoeae*はtetMにより耐性化している^{63, 64)}。TetMはPCRによりオランダ変異体とアメリカ変異体のサブタイプに分類され、オランダ変異体は443bp産物、アメリカ変異体は777bp産物である⁶⁵⁾。

CMRNGはpenA、mtr、penBなどのマルチ変異の発現によりペプチドグリカンのクロスリンクを減少させる。mtr (multiple transferable resistance) による排出ポンプの発現は疎水性物質の排出作用があり、PCG、TC、EMなどに低レベル耐性を示す⁶⁶⁾。penB近位の変異はPorin遺伝子と結合し、mtrの発現を増加させて、 β -ラクタム薬とTCに耐性を示し、キノロン薬の感受性を低下させる⁶⁷⁾。CMRNGのなかでもPCG耐性、TC耐性、およびPCGとTC耐性を示すPP/TRNGがあり増加傾向にある。PPNGは広域セフェム薬には耐性を示さないが、CMRNGはそれらにも耐性傾向を示すため、注意が必要である。表3に各国の頻度を示した^{26, 68～73)}。

表3 *Neisseria gonorrhoeae*に対する感受性 (MIC)

報告者	検討地域	年	株数	PPNG	TRNG	PP/TRNG	CMRNG
Dyck ら	Abidjan	1992-1993	251	72.5	61.0	47.8	
	Kigali	1992-1993	952	46.6	12.0	8.7	
	Kinshasa	1992-1993	1085	66.8	30.0	24.5	
Van Duynhoven ら	Netherlands	1994	131	16.0	12.2	3.1	
Knapp ら	Manila	1994	38	60.7	10.7	2.6	10.7
	Cebu	1994	64	75.0	4.7	0	4.7
Koay ら	Malaysia	1992-1994	693	53.1-63.2			
Knapp ら	Thailand	1994-1995	101	17.8	7.9	7.9	51.5
Lewis ら	London	1995	378	36.0	11.1	31.0	11.1
Ison CA ら	London	1997	1133	0.5	3.7	1.3	8.0
Tanaka ら	Japan	1993-1994	502	7.9	0	0	15.2
		1995-1996		4.5	0	0	1.9
		1997-1998		2.0	0	0	10.7

PPNG : Penicillin producing *N. gonorrhoeae*, β -lactamase (+)、TC MIC \leq 16 μ g/mL

TRNG : Plasmid-mediated tetracycline resistant *N. gonorrhoeae*, β -lactamase (-)、TC MIC \geq 16 μ g/mL

PPNG/TRNG : β -lactamase (+)、TC MIC \geq 16 μ g/mL

CMRNG : chromosomally mediated penicillin resistance *N. gonorrhoeae*, PCG MIC \geq 2 μ g/m、 β -lactamase (-)

報告者	地域	年代	株数	抗菌薬	Range	MIC50	MIC90	Resistant (%)
Kofuku ら	Japan	2007	209	PCG	\leq 0.03-32	1	2	52.2
				TC	0.06-32	1	2	52.2
				CFIX	\leq 0.015-0.5		0.25	7.7
				CTR	\leq 0.015-0.125	0.06	0.06	0
				LVFX	\leq 0.015-8	4	8	75.1
				SPCM	8-32	16	32	0
				AZM	\leq 0.015-1	0.25	0.5	0

N. gonorrhoeae のニューキノロン耐性機構は、II 型トポイソメラーゼをコードする *gyrA*, *B* 遺伝子および *parC* 遺伝子の点変異であるとされる。Ciprofloxacin (CPFX) の MIC が 0.002 µg/mL である *N. gonorrhoeae* 野生株に対して *GyrA* の Ser-91 → Phe 単独変異、Ser-91 → Phe と Asp-95 → Asn の二重変異、さらに Ser-88 → Pro 変異を、形質転換により野生株に導入すると CPFX に対しては 100 ~ 2000 倍の耐性を獲得することが報告されている⁷⁴⁾。この点変異によるアミノ酸の置換部位はキノロン耐性決定領域 (Quinolone Resistance-Determining Regions; QRDR) に集まることが知られている。これらの *GyrA* と *ParC* をコードする遺伝子の QRDR 部分の塩基配列を調べることにより、耐性変異が検出できる^{56, 57, 75, 76)}。また、*GyrB* の変異ではニューキノロン軽度耐性 *N. gonorrhoeae* が生ずることが報告されている。ニューキノロン薬の MIC は薬剤により耐性度が異なるが、*GyrA* 単独変異から二重変異にトポイソメラーゼの変異が加わることにより、MIC の上昇を認め高度耐性を獲得する。これらの研究は、2000 年代に入りより広く行われ検証されている^{77 ~ 81)}。

N. gonorrhoeae の Spectinomycin (SPCM) 耐性は 1973 年に報告され⁸²⁾、近年 16S rRNA gene の変異が報告されている⁸³⁾。マクロライド系薬である erythromycin, azithromycin に対する耐性機序は *mtrR* の変異による薬剤排出と rRNA methylase 遺伝子 (*ermF* または *ermB* および *ermF*) による耐性が明らかになっている^{84 ~ 87)}。欧州での azithromycin (AZM) 高度耐性 *N. gonorrhoeae* 株の報告^{44 ~ 46)} は、本薬の適用が 2009 年にわが国で取得された現在、その耐性発現の懸念への警鐘である。

まとめ

淋菌感染症は STI のなかでも重要な感染症のひとつであり、性風俗の変化はこれらの病態にも影響を与えている。一時期 HIV 感染への危惧からコンドーム使用励行などで淋菌感染症が減少したとされたが、1995 年から増え、医療関係者に危機感もたれた。しかしその後、2002 年をピークとして発生動向調査では男女とも減り続けている。この傾向は、インターネット世代の若者の性への関心の変化を示すものかもしれないが、一方で性感染症のもう

ひとつの指標である HIV 感染は増え続けている⁸⁸⁾。淋菌感染症は粘膜炎症性疾患であり、この感染をもつ者では性行為による HIV 感染のリスクも上昇する^{89, 90)}。*N. gonorrhoeae* の抗菌薬耐性獲得は早く、また多様であることから、適正な抗菌薬投与を推進するとともに、これらの STI の動向を正しく認識することが重要である。STI は感染源であるパートナー対処が不可欠であること、淋菌とクラミジア・トラコマチスとの混合感染の可能性も念頭に置くこと、さらには今後、淋菌と *Mycoplasma genitalium* のような非クラミジア微生物との同時感染も視野に入れた対応が求められる。

文 献

- 1) William M Janda and Charlotte A, Gaydos : *Neisseria* : Manual of Clinical Microbiology 9th ed (Murray PR ed), American Society for Microbiology, Washington DC, 601-615, 2007.
- 2) Fox KK et al : Longitudinal evaluation of serovar-specific immunity to *Neisseria gonorrhoeae*. *A J Epidemiol* **149** : 353-358, 1999.
- 3) 荒川創一 : 淋菌. 臨床検査 **40** : 651-654, 1996.
- 4) 荒川創一, 松井 隆, 守殿貞夫 : 腎疾患検査の基本手技, 性感染症. 腎と透析, 臨時増刊号 : 91-93, 1997.
- 5) 松田静治, 小島弘敬 : 性感染症診断・治療 guideline (日本性感染症学会 1999 年度版). 淋菌感染症. 日本性感染症学会誌 **10** : 13-20, 1999.
- 6) 宇津野栄 : 産婦人科領域の感染症. 臨床検査 **44** : 533-537, 2000.
- 7) Arbique JC et al : Evaluation of four commercial transport media for the survival of *Neisseria gonorrhoeae*. *Diag Microbiol Infect dis* **36** : 163-168, 2000.
- 8) Ison CA, Glynn AA : Classes of antibodies in acute gonorrhoea. *Lancet*. **313** : 1165-1168, 1979.
- 9) Church D et al : Quantitative Gram Stain Interpretation Criteria Used by Microbiology Laboratories in Alberta, Canada. *J Clin Microbiol* **38** : 4266-4268, 2000.
- 10) Moore SG et al : Clinical utility of measuring white blood cells on vaginal wet mount and endocervical Gram stain for the prediction of chlamydial and gonococcal infections. *Sex Transm Dis* : 530-538, 2000.
- 11) Knapp JS : Historical perspectives and identification of *Neisseria* and related species. *Clin Microbiol Rev* **1** : 415-431, 1988.
- 12) 小島弘敬, 高井計弘 : 淋菌またはクラミジアによる尿道炎および頸管炎患者の咽頭, 直腸における淋菌, クラミジア陽性率. 感染症誌 **68** : 1237-1241, 1994.
- 13) 熊本悦明ほか : PCR 法による *C. trachomatis* および *N. gonorrhoeae* 同時診断キット (アンプリコア STD-1 クラミジアトラコマチスおよびナイセリアゴノレア) の基礎

- 的, 臨床的検討. 日本性感染症会誌 **6** : 62-71, 1995.
- 14) 熊澤淨一ほか : Ligase chain reaction (LCR 法) を用いた *Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* 検出用試薬の基礎的・臨床的検討. 西日本泌尿器科 **58** : 600-611, 1996.
 - 15) 小島弘敬 : 細菌・ウイルス (微生物) 学的検査. 淋菌検査法. 腎と透析 臨時増刊 : 1041-1044, 1997.
 - 16) 岸本寿男, 中田敬一 : 検査室で行うおもな遺伝子検査. クラミジア, 淋菌. Medical Technology **26** : 283-286, 1998.
 - 17) 黒木俊郎, 山井志郎 : 免疫学的検査, 非ウイルス性感染症関連検査 (抗原および抗体を含む) 淋菌. 日本臨床 57 増刊号 : 144-146, 1999.
 - 18) Koenig MG et al : Direct comparison of the BD Probe Tec ET System with in-house light cycler PCR assays for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* from clinical specimens. J Clin Microbiol **42** : 5751-5756, 2004.
 - 19) 松田静治ら : Transcription-Mediated Amplification 法を用いた RNA 増幅による *Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* の同時検出—産婦人科および泌尿器科における臨床評価—, 日本性感染症学会誌 Vol.15 (1), 116-126, 2004.
 - 20) 熊本悦明ほか : 日本における性感染症 (STD) サーベイランス—2002 年度調査報告—. 日性感染症会誌 **15** : 17-454-60, 2004.
 - 21) 小野寺昭一, 大日康史, 岡部信彦 : 平成 18-20 年度厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 性感染症に関する特定感染症予防の推進に関する研究 総合研究報告書 性感染症の患者数全数把握の試み : 2006-2008, 40-151, 2009.
 - 22) 田中一志ほか : 神戸市内第一線泌尿器科 (原泌尿器科病院) における尿道炎の臨床的検討, 日性感染症会誌 **13** : 69-74, 2002.
 - 23) Catlin BW : Nutritional profiles of *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, and *Neisseria lactamica* in chemically defined media and the use of growth requirements for gonococcal typing. J Infect Dis **128** : 178-194, 1973.
 - 24) Copley CG, Eggalestone SI : Auxotyping of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in United Kingdom. J Med Microbiol **16** : 298-302, 1983.
 - 25) Samuel K, Sarafian, Knapp JS : Molecular Epidemiology of Gonorrhea. Clin Microbiol Rev **2** : 49-55, 1989.
 - 26) Tanaka M et al : Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. J Clin Microbiol **38** : 521-525, 2000.
 - 27) Wang SP et al : Immunologic classification of *Neisseria gonorrhoeae* with Immunofluorescence. J Immunol **119** : 794-803, 1977.
 - 28) Buchanan TM, Hildebrandt JF : Antigen-specific serotyping of *Neisseria gonorrhoeae* characterization based upon principal outer membrane protein. Infect and Immun. **985-994**, 1981.
 - 29) 熊本悦明ほか : 淋菌感染症 : 新病原菌の今日的意味 (松本慶蔵編), 医薬ジャーナル社, 東京, 348-370, 1992.
 - 30) Fekete T : Antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae* and implications for epidemiology and therapy. Clin Microbiol Rev **6** : 22-33, 1993.
 - 31) Pol CL : Molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae*. Rev Medical Microbiol **9** : 1-8, 1998.
 - 32) Birnboim HC, Doly J : A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. Nucleic Acids Res **7** : 1513-1522, 1979.
 - 33) Lee K et al : Emerging antimicrobial resistance, plasmid profile and pulsed-field gel electrophoresis pattern of endonuclease-digested genomic of *Neisseria gonorrhoeae*. Yonsei Medical J **41** : 381-386, 2000.
 - 34) Gotschlich EC et al : The DNA sequence of the structural gene of gonococcal protein III and the flanking region containing a repetitive sequence. Homology of protein III with enterobacterial ompA proteins. J Exp Med **165** : 471-472, 1987.
 - 35) Centers for Disease Control and Prevention : 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR Dec 17/ 59/ No.RR-12 : 49-55, 2010.
 - 36) Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guideline, 2006 : Fluoroquinolone no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR April 13, **56** (14) : 332-336, 2007.
 - 37) 日本性感染症学会 : 性感染症診断・治療 guide line (日本性感染症学会 2004 年度版). 日本性感染症学会誌 **15** (suppl), 2004.
 - 38) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011. 日本性感染症学会誌 **22** (suppl) : 52-59, 2011.
 - 39) Muratani T et al : Single dose 1g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*: Int J Urol **15** : 837-842, 2008.
 - 40) 高橋康一, 村谷哲郎, 山田陽司ほか : 多剤耐性淋菌に対するセフトジムの臨床効果に関する検討. 日本性感染症学会第 13 回学術大会抄録集 : 71, 2000.
 - 41) 熊澤淨一, 小島弘敬, 齊藤功ほか : 男子淋菌性尿道炎に対する Cefodizime (CDZM) の細菌学的, 臨床的検討. 西日泌尿 **50** : 2153-2161, 1988.
 - 42) 鷲山和幸, 中州 肇, 原 三信 : 男子淋菌性尿道炎に対する Cefodizime (THR-221) one shot 静注療法の細菌学的, 臨床的検討. chemotherapy **36** : 727-733, 1988.
 - 43) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011 : 日本性感染症学会ガイドライン委員会. 日本性感染症学会誌 **22** (suppl), 2011.
 - 44) Palmer HM et al : Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. J Antimicrob Chemo **62** : 490-494, 2008.
 - 45) Chisholm SA et al : Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. J Antimicrob Chemo **64** : 353-358, 2009.
 - 46) Starnino S et al : Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains recently isolated in Italy. J Antimicrob Chemo **63** : 1200-1204, 2008.
 - 47) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ;

- M100-S19, 2009.
- 48) Ashford WA et al : Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. Lancet **2** : 657-658, 1976.
 - 49) 渡辺祐子, 黒木俊郎, 浅井良夫ほか : 淋菌の主要薬剤に対する感受性の動向. 日本性感染症学会誌 **10** : 115-121, 1999.
 - 50) Bhuiyan BU et al : Antimicrobial Susceptibilities and Plasmid Contents of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Commercial Sex Workers In Dhaka, Bangladesh : Emergence of High-Level Resistance to Ciprofloxacin. J Clin Microbiol **37** : 1130-1136, 1999.
 - 51) Lewis DA et al : Tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae*-Characteristics of patients and Isolates at a London genitourinary medicine clinic, Sex Transm Dis **23** : 378-383, 1997.
 - 52) Li GM et al : Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* epidemic strains to antibiotics-Report of resistant isolates and surveillance in Zhanjiang, China : 1998 to 1999. Sex Transm Dis **27** : 115-118, 2000.
 - 53) Harnett N et al : High level tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Ontario, Canada-investigation of a cluster of isolates, showing chromosomally mediated resistance to penicillin combined with plasmid-mediated resistance to tetracycline. J Infect Dis, **176** : 1269-1276, 1997.
 - 54) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一ほか : ニューキノロン剤耐性淋菌の検出 (第2報). 日本性感染症学会誌 **5** : 86-93, 1994.
 - 55) 小野寺昭一ほか : ニューキノロン薬剤耐性淋菌の耐性機構の解析. 感染症学雑誌 **69** : 511-516, 1995.
 - 56) Deguchi T et al : Rapid screening of point mutations of the *Neisseria gonorrhoeae* Par C gene associated with resistance to quinolones. J Clin Microbiol **35** : 948-950, 1997.
 - 57) 金子明子, 島津光伸, 長谷川美幸ほか : 臨床材料からのニューキノロン薬耐性 *Neisseria gonorrhoeae* の直接検出法の検討. 日本化学療法学会雑誌 **47** : 329-334, 1999.
 - 58) 幸福知己 : CLSI 法による淋菌の感受性検査. 検査と技術 Vol.36, No.8 : 734-737, 2008.
 - 59) Flett O et al : Intraspecific and intergeneric mobilization of non-conjugative resistance plasmids by a 24.5 megadalton conjugative plasmid of *Neisseria gonorrhoeae*. J Gen Microbiol **125** : 123-129, 1981.
 - 60) 池田文昭ほか : PPNG (ペニシリナーゼ産生株菌) の耐性と疫学. 臨床と細菌 (臨時増刊号) : 45-53, 1984.
 - 61) 熊本悦明ほか : 淋菌の β -lactamase 産生能と抗菌薬感受性. メディヤサークル **37** : 33-49, 1992.
 - 62) Centers for Disease Control and Prevention. Tetracycline resistant *Neisseria gonorrhoeae* : Georgia, Pennsylvania, New Hampshire. MMWR **34** : 563-564, 569-570, 1985.
 - 63) Roberts MC et al : Tet-M and β -lactamase containing *Neisseria gonorrhoeae* (tetracycline resistant and penicillinase producing) in The Netherlands. Antimicrob Agents Chemother **32** : 158, 1988.
 - 64) Gascoyne-Binzi DM, Hawkey PM, Heritage J : The distribution of the Tet M determinant in tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. J Antimicrob Chemo **33** : 1011-1016, 1994.
 - 65) Turner A et al : Molecular epidemiology of tetM genes in *Neisseria gonorrhoeae*. Sex Transm Infect **75** : 60-66, 1999.
 - 66) Paulsen IT et al : Proton-dependent multidrug efflux systems. Microbiol Rev **60** : 575-608, 1996.
 - 67) Gill MJ et al : Gonococcal resistance to beta-lactams and tetracycline involves mutation in loop 3 of the porin encoded at the penB locus. Antimicrob Agents Chemother **42** : 2799-2803, 1998.
 - 68) Van Duynhoven YT et al : Molecular epidemiology of infections with *Neisseria gonorrhoeae* among visitors to a sexually transmitted diseases clinic. Sex Transm Dis **24** : 409-417, 1997.
 - 69) Knapp JS et al : Molecular epidemiology, in 1994, of *Neisseria gonorrhoeae* in Manila and Cebu City, Republic of the Philippines. Sex Transm Dis **24** : 2-7, 1997.
 - 70) Koay AS et al : Auxotypes and serogroups of tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Malaysia. J Clin Microbiol **34** : 1863-1865, 1996.
 - 71) Knapp JS et al : Antimicrobial susceptibilities of strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok, Thailand, 1994-1995. Sex Transm Dis **24** : 142-148, 1997.
 - 72) Dyck ED et al : Increasing resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in west and central africa. Sex Transm Dis **24** : 32-37, 1997.
 - 73) Ison CA et al : Susceptibility of gonococci isolated in London to therapeutic antibiotics : establishment of a London Surveillance programme. Sex Transm Infect **75** : 107-111, 1999.
 - 74) 吉田博明 : 細菌におけるキノロン耐性メカニズム. 日本細菌学会雑誌 **51** : 973-992, 1996.
 - 75) Tanaka M et al : Analysis of quinolone resistance mechanisms in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in vitro. Sex Transm Infect **74** : 59-62, 1998.
 - 76) 伊豫部志津子 : 診断・治療と遺伝子検査. 薬剤耐性遺伝子の検出—キノロン耐性遺伝子. 臨床と微生物 26 増刊 : 157-160, 1999.
 - 77) Tanaka M et al : Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan, 1993-2002 : continuous increasing of ciprofloxacin-resistant isolates. IJAA **24S** : S15-22, 2004.
 - 78) Shigemura K, Shirakawa T, Okada H, Hinata N, Achaya B, Kinoshita S, Kofuku T, Kawabata M, Kamidono S, Arakawa S, Gotoh A : Mutations in the *gyrA* and *parC* genes and in vitro activities of fluoroquinolones in 91 clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. Sex Transm Dis **31** : 180-184, 2004.
 - 79) Shigemura K, Okada H, Shirakawa T, Tanaka K, Arakawa S, Kinoshita S, Gotoh A, Kamidono S : Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan. Sex Transm Infect **80** : 105-107, 2004.
 - 80) Zhou W et al : Detection of *gyrA* and *parC* mutations associated with ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* by use of oligonucleotide biochip technology. J

- Clin Microbiol **42** : 5819-5824, 2004.
- 81) Vernel-Pauillac F et al : Quinolone resistant in *Neisseria gonorrhoeae* : Rapid genotype of quinolone resistance-determining regions in *gyrA* and *parC* genes by melting curve analysis predicts susceptibility. Antimicrob Agents Chemother **53** : 1264-1267, 2009.
- 82) Reyen A et al : Spectinomycin hydrochloride (Trobicin) in the treatment of gonorrhoea. Br J Vener Dis **49** : 54-59, 1973.
- 83) Galimand M et al : Spectinomycin resistance in *Neisseria* spp. due to mutations in 16S rRNA. Antimicrob Agents Chemother **44** : 1365-1366, 2000.
- 84) Shafer WM et al : Missense mutations that alter the DNA-binding domain of MtrR protein occur frequently in rectal isolates of *Neisseria gonorrhoeae* that are resistant to faecal lipids. Microbiology **141** : 907-911, 1995.
- 85) Zarantonelli L et al : Decreased azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* due to *mtrR* mutations. Antimicrob Agents Chemother **43** : 2468-2472, 1999.
- 86) Minsheng X et al : Gonorrhoea among men who have sex with men : outbreak caused by a single genotype of erythromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with a single-base pair deletion in the *mtrR* promoter region. J Infect Dis **181** : 2080-2082, 2000.
- 87) Roberts MC et al : Erythromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and oral commensal *Neisseria* spp. carry known rRNA methylase genes. Antimicrob Agents Chemother **43** : 1367-1372, 1999.
- 88) 厚生労働省エイズ動向委員会 : 2009年4月～6月報告患者数 産経新聞 2010年8月14日
- 89) Wasserheit JN : Epidemiological Synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis **19** : 61-77, 1992.
- 90) Royce RA et al : Sexual transmission of HIV. N Eng J Med **336** : 1072-1078, 1997.