

## 話題の感染症

## 性感染症としてのマイコプラズマ

## Mycoplasma infection as a sexually transmitted infection

はま すな りょう いち  
濱 砂 良 一  
Ryoichi HAMASUNA

## はじめに

近年、梅毒症例が急増し性感染症が注目されている。しかし、性感染症の中でもっとも患者数が多い疾患は、男性の尿道炎、女性の子宮頸管炎である。男性の尿道炎は尿道分泌物と排尿痛とを主訴とする疾患で、女性の子宮頸管炎は帯下を主訴とする疾患である。男性の尿道炎では、古典的に淋菌が検出される尿道炎を淋菌性尿道炎と、検出されないものを非淋菌性尿道炎とよぶ。淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎では、臨床症状に違いがみられ、一般に淋菌性尿道炎では症状が強く、感染機会後 2-7 日後に症状が現れる症例が多い。非淋菌性尿道炎では症状にばらつきがあるが、症状は軽症であることが多く、感染機会後 1-3 週間後に症状が現れる。非淋菌性尿道炎から最も分離される細菌は *Chlamydia trachomatis* (クラミジア) であり、クラミジアが検出されるものをクラミジア性尿道炎とよび、検出されないものを非クラミジア性非淋菌性尿道炎とよぶ<sup>1,2)</sup>。

女性の子宮頸管炎は、性感染症の病原体が分離されたとき、分離された病原体の名前をつける。つまり、淋菌、クラミジアが検出されるものを、それぞれ淋菌性子宮頸管炎、クラミジア (性) 子宮頸管炎とよぶ。また、*Trichomonas vaginalis* (トリコモナス) が検出される膣の炎症性疾患は、トリコモナス膣症とよぶ。しかし、尿道炎、子宮頸管炎とも淋菌、クラミジア、トリコモナスが検出されない症例は非常に多く、細菌性膣症として扱われる。病原性が明らかとなっていない性感染症の病原体が数多く存在するなかで、尿道炎、子宮頸管炎の第 3 (または第 4) の病原体として、*Mycoplasma genitalium* の病原性

が明白となった。また、*M. genitalium* の薬剤耐性が著しく進行していることも、重要である。

I. *M. genitalium* 発見の経緯

淋菌とクラミジア以外の微生物が、男性の尿道炎の原因となることは以前より認識されていた。淋菌もクラミジアも検出されない状態で尿道に炎症が起こること、テトラサイクリンやマクロライド系抗菌薬がこれらの症例に有効であることが報告されていた。ロンドンの St. Mary's Hospital の Taylor-Robinson は、尿沈渣の観察より *Spiroplasma* 属 (植物や昆虫の病原体と認識されていた) によく似た微生物を観察したとして、当時 *Spiroplasma* の培地を開発していたアメリカの Tully に、非淋菌性尿道炎患者の尿道スワブを送った<sup>3)</sup>。その後 13 検体中 2 検体より、新たな *Mycoplasma* に似た細菌が分離された。その後の研究により、新たな *Mycoplasma* 属に属する細菌であり、陰部から分離されたマイコプラズマという意味で「*Mycoplasma genitalium*」と命名された<sup>3,4)</sup>。

*M. genitalium* は *Mollicutes* 綱に属するグラム陽性の細菌で、細胞壁を持たず、細胞壁の構成成分であるペプチドグリカン合成しない<sup>3)</sup>。*Mollicutes* 綱には多くの菌種が存在し、ヒトを含む脊椎生物、昆虫、植物のほか、下水や土壌からも検出される。ヒトに病原性を持つものは *Mycoplasma* 属と *Ureaplasma* 属の一部の種である。マイコプラズマ肺炎の原因である *Mycoplasma pneumoniae* と *M. genitalium* は遺伝学的に極めて近縁である。*M. genitalium* のゲノムサイズは 58 万 bp 程度であり、細胞自体の大きさは一般の細菌の約 1/10 で自己増殖が可能な最小な細菌である。*M. genitalium* は生体内で細胞に付

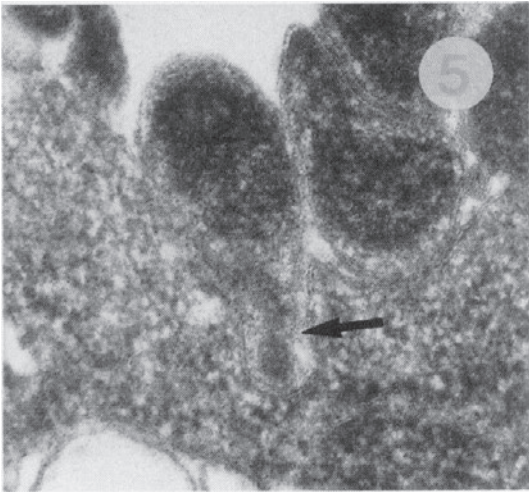


図1 *M. genitalium* の顕微鏡写真  
文献 21)より引用

着して生存し、増殖に必要な成分(特に細胞壁の生成に必要な脂肪)を寄生細胞から得て増殖する。顕微鏡写真では、*M. genitalium* は瓢箪のような形に見え、一方が細長く細胞に付着する(図1)<sup>5)</sup>。

## II. *M. genitalium*の分離培養

*M. genitalium* の研究、診療で、他の細菌感染症と異なるのは、*M. genitalium* の分離培養がいまだに困難であり、実臨床では使用できないことである。発見当初の Tully らの報告では、尿道スワブを直接 SP4 mycoplasma 培地に接種・培養し、約 50 日後に *M. genitalium* の増殖(培地の色の変化)が確認されている<sup>4)</sup>。しかし、その後、同じ方法で *M. genitalium* の分離が何度もトライされたが、ほとんどが失敗に終わっている<sup>3)</sup>。Jensen らは新しい方法で *M. genitalium* を分離、培養法を報告した<sup>6)</sup>。初代培養(数代に至るまで)に Vero 細胞(アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞)を用い、尿道スワブ検体を Vero 細胞とともに培養することで *M. genitalium* が増殖することが明らかとなった。*M. genitalium* は細胞上皮に付着して生存することを考慮すると、意義のある培養法である。しかし、その培養法は現在もお煩雑で、困難であると言ってよい。著者は尿道炎患者の尿沈渣より *M. genitalium* を分離培養する方法を報告した<sup>7,8)</sup>。尿道スワブの採取は、疼痛のため極めて困難であるため、尿沈渣からの分離を試みた。尿検体を 10000g で 15 分遠心分離し、これを

Vero 細胞に接種したが、細菌、真菌のコンタミネーションが多く、抗菌薬、抗真菌薬を添加する必要があった。しかし、高濃度のペニシリン、抗真菌薬により *M. genitalium* の増殖は阻害されるため、その用量には工夫が必要であった。著者の経験では、細胞培養で増殖を開始し、安定して増殖するまでに約 1-3 か月かかり、そこから液体培地で増殖し、*M. genitalium* 株を単離するには 1-2 年を要する。現在、世界中で分離培養された *M. genitalium* 株は約 150 株程度まで増加している。

## III. *M. genitalium*の病原性

*M. genitalium* の分離以降、病原性に関する多くの研究が行われてきた。Taylor-Robinson はコッホの仮説を改変した 4 原則を提唱し、*M. genitalium* の病原性の研究の方向を示した<sup>9,10)</sup>。①疫学的に尿道炎の症状のある患者では症状のない患者と比較して、病原体が高い頻度で検出されること、②抗体反応があること、③臨床的および細菌学的に、*in vitro* で感受性のある抗菌薬により治療されること、④動物実験にてヒトと同様な病態が得られ、さらに動物から同一の病原体が検出されることの 4 つである。①疫学的には PCR 法の開発以降、多くの研究により、尿道炎および子宮頸管炎の患者から *M. genitalium* が検出されることが明らかとなった。Taylor-Robinson らの解析では、男性の非淋菌性尿道炎と *M. genitalium* 検出との関連性は Odd 比 5.5 (95% CL:4.3-7.0)、非クラミジア性非淋菌性尿道炎との関連性は Odd 比 7.6 (95%CL:5.5-10.5) であった<sup>3)</sup>。女性の子宮頸管炎と *M. genitalium* 検出との関連性は Odd 比 2.2 (95%CL:1.6-2.9) であり、さらに女性の骨盤内臓器感染症も関連性が指摘された。また、亀頭包皮炎、女性の不妊等との関連性も検討されている。②抗体産生に関しては、LAMP 法による研究が行われている。HIV 陽性患者または麻薬常習者の検討で、尿検体から *M. genitalium* が PCR で検出されている患者では、血清中の抗体陽性率は 38% であるが、尿から *M. genitalium* が検出されない患者での抗体陽性率は 0% であった<sup>11)</sup>。③は詳細の説明が必要であるため、薬剤感受性の頁で後述する。④実験動物における感染実験はチンパンジーによって行われた。オス、メスのチンパンジーの尿道、および



膣内に *M. genitalium* を接種し、その後5週目まで *M. genitalium* が検出されている。さらに、尿道または子宮頸管に多核白血球が見られることにより、よりヒトと同じように尿道炎、子宮頸管炎が発症したものと考えられた<sup>12)</sup>。以上より、*M. genitalium* はヒトの病原微生物であることが証明されたとと言える<sup>10)</sup>。ただし、他の *Mycoplasma* 属に関して、病原性が確立されたとは言えない。*Ureaplasma urealyticum* の病原性に関しては議論が続いている。ヒトから分離される *Ureaplasma* は *U. urealyticum* と *Ureaplasma parvum* であり、もともと *U. urealyticum* とされていた。その後、serovar の違いにより2菌種に分類された<sup>13)</sup>。分類後、男性の尿道炎患者の尿より *U. urealyticum* が高頻度に分離されており、おそらくは男性尿道炎の原因微生物である<sup>14)</sup>。しかし、症状のない一般男子からも *U. urealyticum* が高頻度で検出されるという報告がいくつもあり<sup>14)</sup>、前述した改変コッホの仮説にそぐわない部分がある。症状がない男性から分離される場合、検出される遺伝子数が少ないとの報告<sup>15)</sup>があり、今後大規模研究が期待される。また、女性性器感染症に対する病原性は確立していない。*U. parvum* は男女性器検体から分離されることがあるが、その菌量は少なく、無症状の男女からも確認される。*Mycoplasma hominis* も同じように男女性器検体から分離されることがあるが、その菌量は少ない。時に腹部手術や人工関節手術後の創感染巣より分離されることがある<sup>16,17)</sup>。膣内に常在する *M. hominis* による創感染と考えられるが、性感染症としての病原性の確認はできていない。そのほかの *Mycoplasma* に関しても、臨床および基礎的研究が進んでいないのが現状である。

#### IV. *M. genitalium* の検出

前述したように、*M. genitalium* の培養は極めて困難である。また、抗体検出法の開発は行われておらず、1991年に Jensen ら<sup>18)</sup> と Palmer ら<sup>19)</sup> が核酸増幅法 (nucleic acid amplification test: NAAT) による検出を報告して以来、現在に至るまで NAAT が *M. genitalium* の検出の主体である。*M. genitalium* 検出試験は、*M. genitalium* 感染症が臨床的に問題になっていなかった時期には研究室でのみ行われてきた。著者は Jensen らが開発した MgPa 遺伝子の

一部を増幅する realtimePCR 法 (MgPa PCR 法)<sup>1)</sup> を長く使用しており、薬剤感受性試験にも応用してきた<sup>20,21)</sup>。さらに、いくつかの性感染症病原体と一緒に検出する multiplex PCR による検出法や、後述するように *M. genitalium* の薬剤耐性が高くなり、単独で検出する NAAT キット<sup>22)</sup> や、耐性遺伝子を同時に検出するキットが開発されている。わが国では Yoshida らが 2002 年に multiplex PCR 法を報告し<sup>23)</sup>、その後 2005 年に invader 法によるキットを開発した<sup>24)</sup>。わが国では *M. genitalium*、*M. hominis*、*U. urealyticum*、*U. parvum* の4菌種を検出するキットとして、保険未収載ながら使用可能である。Hologic 社は *M. genitalium* を単独で検出する NAAT キットを開発し、2019年にアメリカ FDA に *M. genitalium* の検出試薬として初めて承認され、わが国でも保険未収載ながら使用可能である<sup>22)</sup>。本キットは 16S rRNA の一部を増幅する NAAT であり<sup>22)</sup>、前述する MgPa PCR 法と比較してかなり感度が良いことが示されている<sup>25,26)</sup>。また、オーストラリアの Speedex 社は *M. genitalium* の検出と同時に後述のマクロライド耐性関連遺伝子変異 (macrolide-resistance associated mutation: MRAM) の検出が可能で可能なキットを開発した<sup>27)</sup>。マクロライド耐性が 50-70% となっている状態で、今後臨床的な応用が可能なキットの一つといえる<sup>28)</sup>。表1に主な *M. genitalium* 検出キットを示す。

#### V. *M. genitalium* の薬剤感受性

*M. genitalium* の薬剤感受性試験の原法は液体培地を用いた液体培地希釈法である。「*M. genitalium* の培養」で解説したように、*M. genitalium* 株が液体培地で増殖できるようになるまでには、おおよそ 1-2 年を要する<sup>8)</sup>。従って、原法により薬剤感受性を測定しうる *M. genitalium* 株は少なく、そのデータは限られていると言ってよい。Jensen らが 47 株を用いた薬剤感受性試験の結果を報告している<sup>29)</sup>。著者はこれらの研究に先駆けて、液体培地希釈法とは異なる薬剤感受性検査を考案した<sup>20)</sup>。本法 (細胞培養法) では、Vero 細胞上で増殖する *M. genitalium* 株を、段階希釈した抗菌薬を含有した培養液で増殖させ、増殖曲線を作成する。さらに抗菌薬を含有していない培養液で増殖した *M. genitalium* の増殖曲

表1 *M. genitalium* 検出のための主な診断試薬（わが国では保険未承認）

検査名	発売会社	国	特徴
STDマイコプラズマ同定	LSIメディエンス	日本	<i>M. hominis</i> 、 <i>U. urealyticum</i> 、 <i>U. parvum</i> 同時検出
Ampima マイコプラズマ・ジェニタリウム Assay	Hologic Japan	日本、アメリカ	アメリカFDA承認、別に <i>T. vaginalis</i> 検出キットあり
Cobas TV/MG test	Roche Diagnostic	アメリカ	アメリカFDA承認、 <i>T. vaginalis</i> 同時検出
ALINITY mSTI Assay	Abbott	アメリカ	淋菌、クラミジア、 <i>T. vaginalis</i> を同時検出
ReststancePlus® MG ReststancePlus® MG FleXible	SpeeDex	オーストラリア	マクロライド耐性 <i>M. genitalium</i> を同時検出 FleXibleは cepheid system で検出可能、2時間で検出
Anyplex STI-7	Seegene	韓国	淋菌、クラミジア、 <i>M. hominis</i> 、 <i>U. urealyticum</i> 、 <i>U. parvum</i> 、 <i>T. vaginalis</i> を同時検出
Bio-Rad DX CT/NG/MG Assay	Bio-Rad	フランス	淋菌、クラミジアを同時検出
Amplisens Mycoplasma genitalium-FRT	Amplisens	ロシア	別に、淋菌、クラミジア、 <i>M. hominis</i> 、 <i>Ureaplasma</i> 属検出キットあり

線と比較し、それぞれの抗菌薬濃度における抗菌薬の増殖阻害率を算定することにより、薬剤感受性を決定した。*M. genitalium* の増殖は MgPa PCR 法によるゲノム数により算定した。このため、細胞培養法では増殖早期の状態で薬剤感受性を知ることができるというメリットがあった。しかし、早期とはいえ、初期培養から1-2か月後に薬剤感受性試験を開始できるということであり、一般細菌の薬剤感受性試験のように臨床的に使用できるわけではない。現在では遺伝子変異により耐性の有無を知ることができるが、薬剤耐性と耐性関連遺伝子の変異との関連を見出すのに、非常に有用である。後述するが、最初のマクロライド耐性 *M. genitalium* 株の検討は本法により行われ、マクロライド耐性と MRAM が明らかとなった<sup>30)</sup>。以下、*M. genitalium* 感染症に対する抗菌薬治療に関しては、薬剤感受性、耐性ととも臨床研究の結果を合わせて示す。

## VI. *M. genitalium* の薬剤感受性

*M. genitalium* は細胞壁を有しないグラム陽性細菌で、*M. pneumoniae* と非常に近縁である。従ってβ-ラクタム系抗菌薬は無効であり、マクロライド系、テトラサイクリン系、キノロン系が有効であると考えられてきた<sup>3,31)</sup>。近年ではスペクチノマイシン<sup>32)</sup>、プリスチナマイシン<sup>33)</sup>、ソリスロマイシン<sup>34)</sup>、ゾリフロダシン<sup>29)</sup> の有効性が検討されている。

薬剤感受性試験からは最低阻止能動 (minimum inhibitory concentration: MIC) を比較すると、マクロライド系のなかでアジスロマイシンの MIC がもっとも低かった (表2)<sup>21)</sup>。テトラサイクリン系ではドキシサイクリンとミノサイクリンが検討さ

れ、いずれも中間的な抗菌活性であり、ミノサイクリンの MIC がドキシサイクリンよりやや低かった。キノロン系ではシプロフロキサシンやレボフロキサシンの MIC は高く、モキシフロキサシンやシタフロキサシンの MIC が低かった。

臨床的にはアジスロマイシンとドキシサイクリンによる非淋菌性尿道炎に対する比較試験が数多く行われてきた<sup>3,31)</sup>。アジスロマイシンは1g単回投与または1日目500mg+250mg/日4日間投与が、ドキシサイクリンは200mg/日7日間投与が比較された。細菌学的効果では、ドキシサイクリンの有効性はアジスロマイシンより明らかに低く20-45%程度であった。これに対してアジスロマイシンによる有効性はほぼ100%であり、*M. genitalium* による尿道炎に対してはアジスロマイシンが第一選択となることが確認された。非淋菌性尿道炎として治療を行う場合、クラミジア感染症に対する治療に準じて行うことが推奨されており、非淋菌性尿道炎に対する治療は、アジスロマイシンによる治療が優先される結果となった。

## VII. マクロライド耐性

2006年にオーストラリアのBradshawらは、*M. genitalium* 尿道炎のアジスロマイシンによる治療無効例を報告した<sup>35)</sup>。32症例の *M. genitalium* が検出された尿道炎および無症候性患者に対してアジスロマイシンを単回、または複数回投与し9例で無効であった(28%)。その当時、著者はデンマークで研究中であり、オーストラリアからの治療失敗例からの検体およびデンマーク、スウェーデンからの検体よりスウェーデンの症例から分離培養し、上記細

表2 2004年以降に分離培養されたの *M. genitalium* 株の薬剤感受性と MIC 分布

Agents	$\mu\text{g/mL}$													MIC50	MIC90	
	$\leq 0.002$	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	$\geq 8$			
AZM	2	4	1	1		1								16	$\geq 8$	$\geq 8$
DOXY						1	3	5	9	6	1				0.5	1
CPFX									2	5	3	6	9	4		$\geq 8$
MFLX					2	2	8	5	1	2		1	4	0.25		$\geq 8$

Jensenら<sup>34)</sup>の16株、Mondejaら<sup>43)</sup>の6株、著者ら<sup>41)</sup>が分離した3株のデータを集計した Mondejaらが報告した2株のAZMのMIC( $<0.008 \mu\text{g/mL}$ )は $0.004 \mu\text{g/mL}$ に組み入れた

胞培養法にて薬剤感受性を検討し<sup>30)</sup>、その結果7株のマクロライド耐性株を分離した。さらに、マクロライド系抗菌薬の標的部位は23S rRNAのdomain Vであるが、本標的部位をコードする遺伝子に変異が起こること(MRAM)を見出した。MRAMとしては、A2058G(2058番目のA:AdenineがG:guanineに変異、以下同様)の変異が最も一般的で、次いでA2059Gが多い。近年、A2058T、A2058C、A2019C、A2059TもMRAMに含まれる。

上記のように *M. genitalium* の培養、薬剤感受性試験は困難であるため、*M. genitalium* 陽性ではMRAMの有無により *M. genitalium* のマクロライド耐性率が検討されている。オーストラリア、デンマーク、イギリス、アメリカの検討では、それぞれ68%<sup>28)</sup>、57%<sup>25)</sup>、41%<sup>36)</sup>、48%<sup>37)</sup>であった。わが国のサーベイランスでは、2017年に検出された *M. genitalium* の70%よりMRAMが検出されている<sup>38)</sup>。従って、*M. genitalium* 感染症に対する治療では、もはやマクロライド系抗菌薬は使用できないということとなる<sup>39)</sup>。しかし、わが国では *M. genitalium* の検出キットが保険未収載であり、非淋菌性尿道炎や子宮頸管炎患者が来院してもクラミジアのみを検査することとなるため、マクロライド系抗菌薬を第一選択薬から除外できないのが現状である。

## VIII. キノロン耐性

マクロライド耐性 *M. genitalium* にはモキシフロキサシンが有効であることが、海外文献に報告されている<sup>35)</sup>。わが国ではモキシフロキサシンは尿道炎、子宮頸管炎に保険適用がないため、ほぼ同様のMICを示すシタフロキサシンが有効であると考えられる<sup>21)</sup>。しかし、モキシフロキサシン400mg/日10日間投与による治療失敗例が、オーストラリアから報告された<sup>40)</sup>。さらに、いくつかの治療失敗例

が報告され、モキシフロキサシンに高いMICを示す *M. genitalium* 株が分離された<sup>29,34)</sup>。わが国においてもシタフロキサシン200mg/日7日間投与での治療失敗例が報告され、その後、著者はシタフロキサシンおよびモキシフロキサシン耐性株を分離した(表3)<sup>41)</sup>。これらキノロン耐性 *M. genitalium* に関連する遺伝子変異に関しては、いまだ未確認である。*parC* 遺伝子におけるキノロン耐性決定領域(quinolone-resistance determining region: QRDR)におけるSer83→Ile(83番目のSerineがIsoleucineにアミノ酸変異する遺伝子変異)が関連しているという説が最も有力である。しかし、臨床分離 *M. genitalium* 検体からその他多くの遺伝子変異が検出されるため、キノロン耐性 *M. genitalium* 株の集積、解析が今後必要である。

## IX. 多剤耐性化と治療

著者やJensenらが分離したキノロン耐性 *M. genitalium* 株は、ほとんどの株でマクロライド耐性であった<sup>29,34,41)</sup>。もともとテトラサイクリンに感受性が低いため、これらの株は多剤耐性株である。世界的にマクロライド、キノロンによる治療失敗例の報告があり、今後 *M. genitalium* はより多剤耐性へ進むことが予想される。ただし、テトラサイクリンに対する感受性はほとんど変わらないこと<sup>21,41)</sup>、非淋菌性尿道炎症例にドキシサイクリンを第一選択薬としている国において *M. genitalium* のマクロライド耐性率が低いこと<sup>25)</sup>、現在ドキシサイクリンとアジスロマイシンの有効率が変わらないこと<sup>31)</sup>により、テトラサイクリンを非淋菌性尿道炎に対する第一選択薬にする考え方が検討されている<sup>39)</sup>。マクロライド耐性遺伝子を同時に検出できるキットを使用した臨床研究では、最初にドキシサイクリンを投与し、マクロライド耐性群にはシタフロキサシンを、マク



表3 *M. genitalium* の抗菌薬に対する薬剤感受性と遺伝子変異 (Hamasona ら<sup>41)</sup> から改変)

菌株	年	国	遺伝子変異			抗菌薬とMIC( $\mu\text{g/ml}$ )					
			キノロン耐性決定領域におけるアミノ酸変異を伴う遺伝子変異			キノロン系			テトラサイクリン系		マクロライド系
			GyrA	ParC	23S rRNA	シプロフロキサシン	モキシフロキサシン	シタフロキサシン	ドキシサイクリン	ミノサイクリン	アジスロマイシン
G37 <sup>T</sup>	1980	UK	—	—	—	8	0.06	0.125	0.5	0.5	0.002
M2341	1991	DK	T378C	C234T Pro62→Ser	—	0.25	0.06	0.015	0.5	0.25	0.002
M6257	2004	SWE	—	—	A2058G	0.25	0.03	0.015	1	0.5	>16
M6280	1997	SWE	—	Pro62→Ser, C234T	—	0.5	0.03	0.03	0.125	0.06	0.001
M6283	2003	JPN	—	Ala69→Thr	—	1	0.125	0.06	1	0.5	0.002
M6287	2003	JPN	—	Asp87→Tyr	—	4	0.5	0.125	0.25	0.125	0.002
M6489	2007	SWE	Asp99→Asn	Ser83→Ile	A2059G	>16	16	1	0.5	0.25	>16
IMC-1	2017	JPN	Gly93→Cys	Ser83→Ile	A2059G	>16	4	1	1	0.125	>16
OSSP35-2	2017	JPN	Met95→Ile	Ser83→Ile	A2058G	16	2	0.25	0.5	0.125	>16

UK: イギリス, DK: デンマーク, SWE: スウェーデン, JPN: 日本

ロライド感受性群にはアジスロマイシンを投与している<sup>28)</sup>。いずれの群においても、シタフロキサシン、アジスロマイシンの有効性は92-94%と高く、ドキシサイクリン投与により菌量が減少し、2番目の抗菌薬の有効性が高まったと考えられている。

しかし、モキシフロキサシン、シタフロキサシンを含む多剤耐性 *M. genitalium* に対する治療法は確立されていない。わが国では淋菌感染症にのみ保険適用をもつスペクチノマイシンが、多剤耐性 *M. genitalium* に有効であったとの報告がある<sup>42)</sup>。多剤耐性株に対してスペクチノマイシン1回2g7日間連続投与が有効であったが、連日の筋注での疼痛は著しい。しかし、近年本治療法でも無効例が報告されている。プリスチナマイシン<sup>33)</sup>、ソリスロマイシン<sup>34)</sup>、ゾリフロダシン<sup>29)</sup>の有効性が海外で検討されているが、わが国では治験が行われておらず、今後 *M. genitalium* 感染症に対する治療はさらに困難となることが予想される。わが国では、まず *M. genitalium* を検出するキットの保険承認が必須であり、尿道炎、子宮頸管炎症例に難治例が増加しているということ、一般医に啓発することも重要であると考えられる。今後はクラミジア感染症と *M. genitalium* 感染症とは別に考えて治療すべきである。

## 文 献

- Jensen, J. S., Bjornelius, E., Dohn, B., Lidbrink, P. Use of TaqMan 5' nuclease real-time PCR for quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* DNA in males with and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 683-692.
- 日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016, (<http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2016.pdf>) 2016.
- Taylor-Robinson, D., Jensen, J. S. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clinical microbiology reviews* 2011; **24**: 498-514.
- Tully, J. G., Taylor-Robinson, D., Cole, R. M., Rose, D. L. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981; **1**: 1288-1291.
- Jensen, J. S., Blom, J., Lind, K. Intracellular location of *Mycoplasma genitalium* in cultured Vero cells as demonstrated by electron microscopy. *Int J Exp Pathol* 1994; **75**: 91-98.
- Jensen, J. S., Hansen, H. T., Lind, K. Isolation of *Mycoplasma genitalium* strains from the male urethra. *J Clin Microbiol* 1996; **34**: 286-291.
- Hamasona, R., Osada, Y., Jensen, J. S. Isolation of *Mycoplasma genitalium* from first-void urine specimens by co-culture with Vero cells. *J Clin Microbiol* 2007; **45**: 847-850.
- Hamasona, R. Identification of treatment strategies for *Mycoplasma genitalium*-related urethritis in male patients by culturing and antimicrobial susceptibility testing. *J Infect Chemother* 2013; **19**: 1-11.
- Taylor-Robinson, D. The role of mycoplasmas in non-gonococcal urethritis: a review. *Yale J Biol Med* 1983; **56**: 537-543.
- Jensen, J. S. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; **18**: 1-11.
- Wang, R. Y., Grandinetti, T., Shih, J. W., Weiss, S. H., Haley, C. L., Hayes, M. M., Lo, S. C. *Mycoplasma genitalium* infection and host antibody immune response in patients infected by HIV, patients attending STD clinics and in healthy blood donors. *FEMS Immunol Med Microbiol*

- 1997; **19**: 237-245.
- 12) Tully, J. G., Taylor-Robinson, D., Rose, D. L., Furr, P. M., Graham, C. E., Barile, M. F. Urogenital challenge of primate species with *Mycoplasma genitalium* and characteristics of infection induced in chimpanzees. *The Journal of infectious diseases* 1986; **153**: 1046-1054.
  - 13) Deguchi, T., Yoshida, T., Miyazawa, T., Yasuda, M., Tamaki, M., Ishiko, H., Maeda, S. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2004; **31**: 192-195.
  - 14) Zhang, N., Wang, R., Li, X., Liu, X., Tang, Z., Liu, Y. Are *Ureaplasma* spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; **9**: e113771.
  - 15) Shimada, Y., Ito, S., Mizutani, K., Sugawara, T., Seike, K., Tsuchiya, T., Yokoi, S. *et al.* Bacterial loads of *Ureaplasma urealyticum* contribute to development of urethritis in men. *Int J STD AIDS* 2014; **25**: 294-298.
  - 16) Koshiba, H., Koshiba, A., Daimon, Y., Noguchi, T., Iwasaku, K., Kitawaki, J. Hematoma and abscess formation caused by *Mycoplasma hominis* following cesarean section. *Int J Womens Health* 2011; **3**: 15-18.
  - 17) Rieber, H., Frontzek, A., Fischer, M. Periprosthetic joint infection associated with *Mycoplasma hominis* after transurethral instrumentation in an immunocompetent patient. Unusual or underestimated? A case report and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2019; **82**: 86-88.
  - 18) Jensen, J. S., Uldum, S. A., Sondergard-Andersen, J., Vuust, J., Lind, K. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1991; **29**: 46-50.
  - 19) Palmer, H. M., Gilroy, C. B., Furr, P. M., Taylor-Robinson, D. Development and evaluation of the polymerase chain reaction to detect *Mycoplasma genitalium*. *FEMS Microbiol Lett* 1991; **61**: 199-203.
  - 20) Hamasuna, R., Osada, Y., Jensen, J. S. Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium* by TaqMan 5' nuclease real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 4993-4998.
  - 21) Hamasuna, R., Jensen, J. S., Osada, Y. Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 4938-4939.
  - 22) Kirkconnell, B., Weinbaum, B., Santos, K., Le Nguyen, T., Vinluan, B., Astete, S., Wood, G. E. *et al.* Design and Validation of Transcription-Mediated-Amplification Nucleic Acid Amplification Tests for *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2019; **57**.
  - 23) Yoshida, T., Deguchi, T., Ito, M., Maeda, S., Tamaki, M., Ishiko, H. Quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* from first-pass urine of men with urethritis and asymptomatic men by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2002; **40**: 1451-1455.
  - 24) Yoshida, T., Ishiko, H., Yasuda, M., Takahashi, Y., Nomura, Y., Kubota, Y., Tamaki, M. *et al.* Polymerase chain reaction-based subtyping of *ureaplasma parvum* and *ureaplasma urealyticum* in first-pass urine samples from men with or without urethritis. *Sex Transm Dis* 2005; **32**: 454-457.
  - 25) Unemo, M., Salado-Rasmussen, K., Hansen, M., Olsen, A. O., Falk, M., Golparian, D., Aasterod, M. *et al.* Clinical and analytical evaluation of the new Aptima *Mycoplasma genitalium* assay, with data on *M. genitalium* prevalence and antimicrobial resistance in *M. genitalium* in Denmark, Norway and Sweden in 2016. *Clin Microbiol Infect* 2018; **24**: 533-539.
  - 26) Gaydos, C. A., Manhart, L. E., Taylor, S. N., Lillis, R. A., Hook, E. W., 3rd, Klausner, J. D., Remillard, C. V. *et al.* Molecular Testing for *Mycoplasma genitalium* in the United States: Results from the AMES Prospective Multi-center Clinical Study. *J Clin Microbiol* 2019; **57**.
  - 27) Tabrizi, S. N., Su, J., Bradshaw, C. S., Fairley, C. K., Walker, S., Tan, L. Y., Mokany, E. *et al.* Prospective Evaluation of ResistancePlus MG, a New Multiplex Quantitative PCR Assay for Detection of *Mycoplasma genitalium* and Macrolide Resistance. *J Clin Microbiol* 2017; **55**: 1915-1919.
  - 28) Read, T. R. H., Fairley, C. K., Murray, G. L., Jensen, J. S., Danielewski, J., Worthington, K., Doyle, M. *et al.* Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis* 2019; **68**: 554-560.
  - 29) Damiao Gouveia, A. C., Unemo, M., Jensen, J. S. In vitro activity of zoliflodacin (ETX0914) against macrolide-resistant, fluoroquinolone-resistant and antimicrobial-susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 1291-1294.
  - 30) Jensen, J. S., Bradshaw, C. S., Tabrizi, S. N., Fairley, C. K., Hamasuna, R. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 1546-1553.
  - 31) Bradshaw, C. S., Jensen, J. S., Waites, K. B. New Horizons in *Mycoplasma genitalium* Treatment. *The Journal of infectious diseases* 2017; **216**: S412-S419.
  - 32) Falk, L., Jensen, J. S. Successful outcome of macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* urethritis after spectinomycin treatment: a case report. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**: 624-625.
  - 33) Read, T. R. H., Jensen, J. S., Fairley, C. K., Grant, M., Danielewski, J. A., Su, J., Murray, G. L. *et al.* Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Infection. *Emerg Infect Dis* 2018; **24**: 328-335.
  - 34) Jensen, J. S., Fernandes, P., Unemo, M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against macrolide-resistant and -susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**: 3151-3156.
  - 35) Bradshaw, C. S., Jensen, J. S., Tabrizi, S. N., Read, T. R., Garland, S. M., Hopkins, C. A., Moss, L. M. *et al.* Azithro-

- mycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis* 2006; **12**: 1149-1152.
- 36) Pond, M. J., Nori, A. V., Witney, A. A., Lopeman, R. C., Butcher, P. D., Sadiq, S. T. High prevalence of antibiotic-resistant *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. *Clin Infect Dis* 2014; **58**: 631-637.
- 37) Getman, D., Jiang, A., O'Donnell, M., Cohen, S. *Mycoplasma genitalium* Prevalence, Coinfection, and Macrolide Antibiotic Resistance Frequency in a Multicenter Clinical Study Cohort in the United States. *J Clin Microbiol* 2016; **54**: 2278-2283.
- 38) Deguchi, T., Ito, S., Yasuda, M., Sato, Y., Uchida, C., Sawamura, M., Manda, K. *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.
- 39) 濱砂良一. 非淋菌性尿道炎の第一選択薬に何を選択すべきか. *日本化学療法学会雑誌* 2018; **66**: 173-184.
- 40) Couldwell, D. L., Tagg, K. A., Jeoffreys, N. J., Gilbert, G. L. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. *Int J STD AIDS* 2013; **24**: 822-828.
- 41) Hamasuna, R., Le, P. T., Kutsuna, S., Furubayashi, K., Matsumoto, M., Ohmagari, N., Fujimoto, N. *et al.* Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLoS One* 2018; **13**: e0198355.
- 42) Falk, L., Fredlund, H., Jensen, J. S. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect* 2004; **80**: 289-293.
- 43) Mondeja, B. A., Couri, J., Rodriguez, N. M., Blanco, O., Fernandez, C., Jensen, J. S. Macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* infections in Cuban patients: an underestimated health problem. *BMC Infect Dis* 2018; **18**: 601.