

10 マイコプラズマ感染症

1 男性

男性の尿道炎は、淋菌性尿道炎(gonococcal urethritis:GU)と非淋菌性尿道炎(non-gonococcal urethritis:NGU)とに分けられる¹⁾(EL:I, RG:A)。NGUは男性尿道炎の約60~70%を占め、そのうち40~50%は*Chlamydia trachomatis*(クラミジア・トラコマトリス,*C. trachomatis*)が検出されるクラミジア性尿道炎(chlamydial urethritis:CU)である。NGUのうち*C. trachomatis*が検出されないものを非クラミジア性NGU(non-chlamydial NGU:NCNGU)とよぶ^{2,3)}(EL:III, RG:B)。NCNGUの原因微生物の解明には多くの研究が行われており^{4,5)}、性行為の多様化により口腔内細菌も尿道炎の原因となりうる。このうち*Mycoplasma genitalium*(*M. genitalium*)と*Trichomonas vaginalis*(*T. vaginalis*)の病原性が明らかとなっている^{1,6)}(EL:I, RG:A)。*M. genitalium*はMollicutes綱、マイコプラズマ目に属するグラム陽性の細菌で、1980年にNCNGUの患者の尿道擦過物より分離された^{6,7)}。自己増殖可能である微生物のなかで最小の遺伝子を持ち、そのゲノムサイズは約580 kbにすぎない⁶⁾。*M. genitalium*の全ゲノム配列は1995年に報告され⁸⁾、2008年にはGibsonらによって、ヒトの手によりその遺伝子が完全に作成された⁹⁾。

*M. genitalium*の男性の尿道に対する病原性は、Taylor-Robinsonが提唱した改変コッホの仮説¹⁰⁾(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、*M. genitalium*が高い頻度で検出されること、②*M. genitalium*の感染により抗体反応が観察されること、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*M. genitalium*感染症が治療されること、④*M. genitalium*を動物に感染させ、ヒトと同様な病態が得られること、また、感染した動物から再び*M. genitalium*が検出されること)に準じて多くの研究が行われ、エビデンスが集積

された⁶⁾。わが国の研究では、14~16%のNGU患者から*M. genitalium*が検出されている^{5,11~13)}。以降、*M. genitalium*が単独で検出される尿道炎を*M. genitalium*尿道炎とよぶ。

Mollicutes綱の細菌である*Ureaplasma urealyticum*(ウレアプラズマ・ウレアリチカム,*U. urealyticum*)、*Ureaplasma parvum*(*U. parvum*)および*Mycoplasma hominis*(*M. hominis*)が、尿道炎検体から核酸増幅法で検出されることがある。しかし、前記改変コッホの仮説に沿った検討では、これらの細菌の病原性は確立していない。*U. urealyticum*は強い尿道炎症状を有する患者から検出され、尿道炎の原因として可能性は高い。しかし、無症候の男性の尿からも比較的高い割合で検出されることが観察され、世界的に十分なエビデンスが集積されているとはいえない。*U. parvum*と*M. hominis*は男性尿道炎の原因と断定することはできない。これらの細菌の遺伝子が検出された場合、尿道炎の原因であるかどうかは個々の症例で十分に検討されるべきである。遺伝子が検出されているだけで抗菌薬治療を行うことは誤りである。

*M. genitalium*は尿道炎のほか、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎、亀頭包皮皮炎への関連があると考えられている^{6,14)}。さらに男性不妊症との関連に関する研究も行われている、しかし、症例の集積が少なく、これら男性疾患への関与は未確定である^{6,12,14,15)}(EL:III, RG:C)。

I 症状と診断

*M. genitalium*尿道炎の症状は多彩である。尿道分泌物は膿性から漿液性までさまざまであり、尿道痛の程度も非常に強いものから、尿道痒感など軽微な症例まであり症状により*M. genitalium*尿道炎を診断することはできない^{6,12)}(EL:I, RG:B)。

*M. genitalium*の検出は核酸増幅法による。わが国では検査法に保険適用はないが、PCR/インベーター法(STDマイコプラズマ同定;*M. genitalium*, *M. hominis*, *U. parvum*, *U. urealyticum* 4菌種のmultiplex PCR法)¹⁶⁾とTMA法(アプティマ®マイコプラズマジェニタリウム Assay)¹⁷⁾の2検査法で検出可能である。本来はすべてのNGUの症例で、*C. trachomatis*とともに*M. genitalium*を治療前から検査すべきである。しかし、わが国では*M. genitalium*の検出が保険適用外であるため、難治例のNGU症例に対して、患者に検査は保険適用外であることを説明したうえで*M. genitalium*の検出を試みる^{1,2,15,18)}(EL:III, RG:C)。難治例とは、NGU症例で*C. trachomatis*に対する推奨治療薬を投与しても、自覚症状の改善と尿道分泌物あるいは初尿沈渣中の白血球の消失が認められない尿道炎症例をいう。

*M. genitalium*の分離培養はきわめて困難であり、特殊な培養環境が必要であるため推奨しない^{6,13,19)}(EL:I, RG:C)。ただし、後述するように薬剤耐性*M. genitalium*が増加しているため、今後耐性遺伝子の検出が重要となると考えられる^{10,15,20~32)}(EL:I, RG:B)。

II 治療

一般の臨床現場では、治療開始時に*C. trachomatis*や*M. genitalium*などの病原体の検出結果を得ることはきわめてまれである。したがって、治療開始時にはCUとNCNGUとを区別せず、NGUに対する治療として*C. trachomatis*に抗菌活性を有するマクロライド系、テトラサイクリン系、あるいはニューキノロン系の抗菌薬を投与する²⁾(EL:I, RG:B)。これらの抗菌薬による治療により、CUのみならずNCNGUの多くの症例で、自覚症状の改善と尿道分泌物あるいは初尿沈渣中の白血球の消失が認められる^{33,34)}(EL:II, RG:B)。

A マイコプラズマ・ジェニタリウム

*M. genitalium*の薬剤耐性化が、世界的に問題になっている^{2,15)}(EL:I, RG:A)。*M. genitalium*に対する抗菌薬の抗菌活性は、マクロライド系

抗菌薬であるアジスロマイシンが最も高く^{20,21,35)}、2010年頃までに行われた臨床試験ではアジスロマイシン1g単回投与の細菌学的効果は80~100%であった^{21,22)}。これに対しテトラサイクリン系抗菌薬であるドキシサイクリン1日100mg×2、7日間投与の効果は17~45%で、ニューキノロン系抗菌薬のレボフロキサシン1日100mg×3、14日間投与またはレボフロキサシン1日500mg×1、7日間投与の効果は33~60%であった^{36,37)}。これらの結果により、アジスロマイシンは単回投与が可能であり、*C. trachomatis*にも強い抗菌活性があるため、NGU症例には好んで使用されてきた^{6,15)}。実際、NGUに対してアジスロマイシン1g単回投与または初日1日500mg×1、2日目より1日250mg×1、4日間投与とドキシサイクリン1日100mg×2、7日間投与とのいくつかの比較試験が行われており、*C. trachomatis*には同等であったが、*M. genitalium*に対してはアジスロマイシンが有効であった^{2,15,22)}(EL:I, RG:A)。

2006年、オーストラリアから34例の*M. genitalium*陽性の男性(31例は尿道炎、3例は無症状)に対してアジスロマイシン1g単回投与を行い、9例の治療失敗例があったことが報告された²³⁾。これらの症例から分離された*M. genitalium*株は、アジスロマイシンのMICが32mg/L以上であり、マクロライド耐性菌と判定された²⁴⁾。その後、アジスロマイシンによる治療失敗例は、北欧、アメリカ、日本など多くの国から報告されている。2012年のオーストラリアの報告ではアジスロマイシン1g単回投与の有効性は69%であった²⁵⁾。マクロライドは23S rRNAのdomain Vに作用して細菌の蛋白合成を阻害するが、マクロライド耐性菌はこの部位に関連する遺伝子のpoint mutation(点変異)(マクロライド耐性関連変異, macrolide-resistance associated mutation:MRAM, 表1³⁸⁾)により、マクロライド高度耐性となる^{15,26)}(EL:I, RG:A)。マクロライド耐性*Mycoplasma pneumoniae*で観察されている耐性機序と同じである。*M. genitalium*では23S rRNAに関連する遺伝子は1つであるため、MRAMを有すると必ずマクロライド耐性となる。したがって、*M. genitalium*遺伝子に対するMRAMの有無を確認することで、*M. geni-*

表1 マクロライド耐性関連変異 (macrolide-resistance associated mutation:MRAM) とその頻度

MRAMのタイプ	頻度
A2058G	最も一般的
A2058C	まれ
A2058T	比較的まれ
A2059G	一般的
A2059C	まれ
A2059T	極めてまれ

(Jensen JS, et al.: Protocol for the detection of Mycoplasma genitalium by PCR from clinical specimens and subsequent detection of macrolide resistance-mediating mutations in region V of the 23S rRNA gene. Methods Mol Biol 2012;903:129-139.)

talium がマクロライド耐性か感受性かを判断することができる。わが国、オーストラリア、アメリカ、デンマークにおける *M. genitalium* の MRAM 保有率はそれぞれ 72%, 47%, 48%, 38%と報告され、その割合は上昇している^{20,27,28,39)}。したがって、わが国において *M. genitalium* 感染症の半数以上の症例ではアジスロマイシンは無効と考えざるをえない^{2,20,26)} (EL;II, RG;B)。

一方、ニューキノロン系抗菌薬のなかで、レスピラトリーキノロンに分類されるモキシフロキサシンとシタフロキサシンは *M. genitalium* に対して抗菌活性が高い^{20,21,35)}。海外ではモキシフロキサシン 1日 400 mg×1, 7~10 日投与を用いた臨床研究が行われ^{23,29)}、モキシフロキサシンのマクロライド耐性 *M. genitalium* に対する有効性は示された。しかし、わが国ではモキシフロキサシンは尿道炎に対する保険適用がないため使用できない。そのため、わが国と一部の国で使用可能なニューキノロン系抗菌薬であるシタフロキサシン 1日 100 mg×2, 7 日間投与の臨床試験が行われた^{11,30)}。シタフロキサシンの *M. genitalium* に対する細菌学的効果は 88~100% であり、*M. genitalium* 性尿道炎に対する有効性は確認されている^{11,40)} (EL;III, RG;A)。しかし、マクロライド耐性 *M. genitalium* に対する臨床試験は行われておらず、少数の症例報告が行われているのみである。ただし、実臨床においてシタフロキサシン 1日 100 mg×2, 7 日間投与はアジスロマイシンによる治療失敗症例に有効

である (EL;III, RG;C)。

しかし、海外ではモキシフロキサシンによる治療失敗症例が^{25,27)}、わが国ではシタフロキサシンによる治療失敗症例が報告され^{11,20,40)}、モキシフロキサシンおよびシタフロキサシンに高い MIC を示す *M. genitalium* 株が分離された^{20,21)}。しかも、これらの株のほとんどはマクロライド耐性菌であり、多剤耐性 *M. genitalium* といつてよい。これらの高度ニューキノロン耐性菌の耐性機構は、完全に解明されてはいないが、*parC* 遺伝子のニュー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がおもに関連していると考えられている^{21,26)}。これらの高度ニューキノロン耐性 *M. genitalium* の頻度は明らかとなっていないが、臨床家からの報告では多剤耐性菌は増加しており、マクロライド系もニューキノロン系も有効ではない症例が今後増加することが予想される^{2,15,22,26)}。多剤耐性菌に対する治療法は現時点では確立していないが、ドキシサイクリンやミノサイクリンといったテトラサイクリン系抗菌薬の 2 週間以上の長期投与を試みる^{2,36,41)}。また、保険適用外治療であるがスペクチノマイシンの連日 7 日間投与が有効である可能性がある^{15,33)}。さらに、現在開発中の新規抗菌薬にも期待したい¹⁵⁾。

一方、オーストラリアから新たな試みが報告されている⁴²⁾。NGU 症例にドキシサイクリン 1日 100 mg×2, 7 日間投与を行い、*M. genitalium* の検出とともに MRAM の有無を検討し、MRAM が確認された症例ではシタフロキサシン 1日 100 mg×2, 7 日間投与を行い、MRAM が確認されなければアジスロマイシン 1g 単回投与を行った。それぞれのグループの *M. genitalium* に対する細菌学的効果が 92.2% および 94.8% であったと報告されている。治療開始時に MRAM の有無が明らかでない状態ではマクロライドを使用しないという選択も、このような検査法³¹⁾がわが国で使用できるなら可能である²⁾ (EL;III, RG;C)。さらに、NGU の初期治療をドキシサイクリンにしている国では、*M. genitalium* のマクロライド耐性率が明らかに減少したとの報告⁴³⁾があり参考になりたい。

アジスロマイシン, 経口, 1回 1,000 mg, 1日 1回, 1日のみ (EL;I, RG;C)
ドキシサイクリン, 経口, 1回 100 mg, 1日 2回, 7日間 (EL;II, RG;C)
<治療失敗症例>
シタフロキサシン, 経口, 1回 100 mg, 1日 2回, 7日間 (EL;III, RG;C)
ドキシサイクリン, 経口, 1回 100 mg, 1日 2回, 14日間以上 (EL;III, RG;C)
ミノサイクリン, 経口, 1回 100 mg, 1日 2回, 14日間以上 (エビデンスなし)
※ EL は 2, 6, 11, 15, 20~23, 25~31, 33, 35~43)より

B ウレアプラズマ・ウレアリチカム

比較的強い尿道炎症状を呈する症例で *U. urealyticum* が単独に検出される場合、*U. urealyticum* が原因であると考えて治療を行う⁴⁾ (EL;II, RG;C)。 *U. urealyticum* の薬剤感受性試験では、テトラサイクリン系抗菌薬の MIC が低く、次いでマクロライド系抗菌薬とニューキノロン系抗菌薬の順となる¹⁸⁾。ニューキノロン系抗菌薬ではシタフロキサシン、モキシフロキサシンの抗菌活性が高く、シプロフロキサシンの抗菌活性は低い。わが国の NGU に対する臨床試験では、アジスロマイシン 1g 単回投与、レボフロキサシン 1日 500 mg×1, 7 日間投与、シタフロキサシン 1日 100 mg×2, 7 日間の細菌学的効果はすべて 100% であり有効であった^{11,32,37)}。アジスロマイシンとドキシサイクリンによる海外での臨床試験では、細菌学的効果はそれぞれ 75% と 69% であり、*M. genitalium* 同様に効果はやや低かった。

アジスロマイシン, 経口, 1回 1,000 mg, 1日 1回, 1日のみ (EL;II, RG;B)
レボフロキサシン, 経口, 1回 500 mg, 1日 1回, 7日間 (EL;III, RG;B)
シタフロキサシン, 経口, 1回 100 mg, 1日 2回, 7日間 (EL;II, RG;B)
ドキシサイクリン, 経口, 1回 100 mg, 1日 2回, 7日間 (EL;II, RG;C)
※ EL は 11, 18, 32, 37)より

III 治療判定

NCNGU の治療判定は、一般臨床の場合の原因微生物の検出および特定が困難な現時点においては、自覚症状の改善および尿道分泌物あるいは初尿沈渣中の多核白血球の消失に基づき行う³⁴⁾ (EL;III, RG;C)。治療判定として *M. genitalium* の検出を行う場合には、治療終了後 2~4 週間後に行う^{1,6)} (EL;III, RG;C)。

IV パートナーの追跡

NCNGU 患者のパートナーに対する治療の有効性については、いまだ確立されていない。しかし、*M. genitalium* は、非淋菌性・非クラミジア性子宮頸管炎患者の子宮頸管スワブから検出され、さらに、性行為により男女カップル間を伝搬することが確認されている⁶⁾。男性尿道炎患者がパートナーへの感染源となり、そのパートナーが他の男性への感染源となりうる。したがって、マイコプラズマ感染症においても、患者およびパートナーの同時治療を行うことが必要である。

◎付記

M. genitalium 感染症を含む NCNGU は、原因微生物を含め完全に解明されているわけではない。しかし、このなかで *C. trachomatis* 以外の細菌の検出は保険診療のなかでは困難であるが、*M. genitalium* は NGU の原因菌としての役割が明確となっているばかりでなく、多剤耐性化が顕著で難治例が増加している。*M. genitalium* を検出するための検査法の保険適用は急務であり、さらに薬剤耐性、特にマクロライド耐性を確認するための検査法も必須である。

◎文献

- 1) Workowski KA, et al.: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64:1-137.
- 2) 瀧砂良一: 非淋菌性尿道炎の第一選択薬に何を選擇すべきか. 日治療誌 2018;66:173-184.
- 3) Jensen JS, et al.: 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:1650-1656.
- 4) Bradshaw CS, et al.: Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. J Infect Dis 2006;193:336-345.
- 5) Ito S, et al.: Male non-gonococcal urethritis: From microbio-

- logical etiologies to demographic and clinical features. Int J Urol 2016;23:325-331.
- 6) Taylor-Robinson D, et al.:Mycoplasma genitalium:from Chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol Rev 2011; 24:498-514.
 - 7) Tully JG, et al.:A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. Lancet 1981;1:1288-1291.
 - 8) Fraser CM, et al.:The minimal gene complement of Mycoplasma genitalium. Science 1995;270:397-403.
 - 9) Gibson DG, et al.:Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a Mycoplasma genitalium genome. Science 2008; 319:1215-1220.
 - 10) Taylor-Robinson D:The role of mycoplasmas in non-gonococcal urethritis:a review. Yale J Biol Med 1983;56:537-543.
 - 11) Takahashi S, et al.:Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. J Infect Chemother 2013;19:941-945.
 - 12) Hamasuna R:Mycoplasma genitalium in male urethritis:diagnosis and treatment in Japan. Int J Urol 2013;20:676-684.
 - 13) Hamasuna 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.
 - 14) 濱砂良一:Mycoplasma genitalium が検出された急性精巣上体炎の1例. 日本性感染症学会雑誌 2008;19:89-92.
 - 15) Bradshaw CS, et al.:New Horizons in Mycoplasma genitalium Treatment. J Infect Dis 2017;216:S412-419.
 - 16) Takanashi M, et al.:Development and clinical application of an InvaderPlus® assay for the detection of genital mycoplasmas. J Infect Chemother 2015;21:516-519.
 - 17) Tabrizi SN, et al.:Evaluation of the Hologic Panther Transcription-Mediated Amplification Assay for Detection of Mycoplasma genitalium. J Clin Microbiol 2016;54:2201-2203.
 - 18) Waites KB, et al.:Comparative in vitro activities of the investigational fluoroquinolone DC-159a and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3776-3778.
 - 19) Hamasuna R, et al.:Isolation of Mycoplasma genitalium from first-void urine specimens by coculture with Vero cells. J Clin Microbiol 2007;45:847-850.
 - 20) Hamasuna R, et al.:Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible Mycoplasma genitalium strains. PLoS One 2018;13:e0198355.
 - 21) Jensen JS, et al.: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.
 - 22) Couldwell DL, et al.:Mycoplasma genitalium infection:current treatment options, therapeutic failure, and resistance-associated mutations. Infect Drug Resist 2015;8:147-161.
 - 23) Bradshaw CS, et al.:Azithromycin failure in Mycoplasma genitalium urethritis. Emerg Infect Dis 2006;12:1149-1152.
 - 24) Jensen JS, et al.:Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. Clin Infect Dis 2008;47:1546-1553.
 - 25) Bissessor M, et al.:Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. Clin Infect Dis 2015;60:1228-1236.
 - 26) Deguchi T, 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.
 - 27) Couldwell DL, et al.:Failure of moxifloxacin treatment in Mycoplasma genitalium infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. Int J STD AIDS 2013;24:822-828.
 - 28) Getman D, et al.: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.
 - 29) Jernberg E, et al.:Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of Mycoplasma genitalium infection:an open study. Int J STD AIDS 2008;19:676-679.
 - 30) Ito S, 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.
 - 31) Su JP, et al.:Evaluation of the SpeedX ResistancePlus MG Diagnostic Test for Mycoplasma genitalium on the Applied Biosystems 7500 Fast Quantitative PCR Platform. J Clin Microbiol 2017;56:e01245-17.
 - 32) Takahashi S, et al.:Clinical efficacy of azithromycin for male nongonococcal urethritis. J Infect Chemother 2008;14:409-412.
 - 33) Falk L, et al.:Successful outcome of macrolide-resistant Mycoplasma genitalium urethritis after spectinomycin treatment:a case report. J Antimicrob Chemother 2017;72:624-625.
 - 34) Maeda S, et al.:Azithromycin treatment for nongonococcal urethritis negative for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum, and Ureaplasma urealyticum. Int J Urol 2009;16:215-216.
 - 35) Hamasuna R, et al.:Antimicrobial susceptibilities of Mycoplasma genitalium strains examined by broth dilution and quantitative PCR. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4938-4939.
 - 36) Maeda SI, et al.:Association of Mycoplasma genitalium persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. Sex Transm Dis 2001;28:472-476.
 - 37) Takahashi S, et al.:Clinical efficacy of levofloxacin 500 mg once daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. J Infect Chemother 2011;17:392-396.
 - 38) Jensen JS, et al.:Protocol for the detection of Mycoplasma genitalium by PCR from clinical specimens and subsequent detection of macrolide resistance-mediating mutations in region V of the 23S rRNA gene. Methods Mol Biol 2012;903:129-139.
 - 39) Salado-Rasmussen K, et al.:Mycoplasma genitalium testing pattern and macrolide resistance:a Danish nationwide retrospective survey. Clin Infect Dis 2014;59:24-30.
 - 40) Deguchi T, et al.:Emergence of Mycoplasma genitalium with clinically significant fluoroquinolone resistance conferred by amino acid changes both in GyrA and ParC in Japan. J Infect Chemother 2017;23:648-650.
 - 41) 前田真一, 他(編):非淋菌性尿道炎難治例におけるマイコプラズマの関与. 日性感染症会誌 2004;15:139-143.
 - 42) Read TRH, et al.:Outcomes of resistance-guided sequential treatment of Mycoplasma genitalium infections:a prospective evaluation. Clin Infect Dis 2019;68:554-560.
 - 43) Unemo 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.
 - 44) Michael LB, et al.:The role of Ureaplasma spp. in the development of nongonococcal urethritis and infertility among men. Clin Microbiol Rev 32:e00137-18, 2019

2 女性

M. genitalium による女性生殖器感染症としては、子宮頸管炎が主たる病態であると推察されているが、現在も *M. genitalium* を子宮頸管炎などの病原微生物であるとしてよいかどうかは議論が分かれる¹⁾。しかし、最近のメタアナリシスによると、*M. genitalium* は、子宮頸管炎[pooled odds ratio(OR), 1.66(95% confidence interval [CI], 1.35-2.04)], 骨盤内炎症性疾患(PID)[pooled OR, 2.14(95% CI, 1.31-3.49)], 早産[pooled OR, 1.89(95% CI, 1.25-2.85)], 自然流産[pooled OR, 1.82(95% CI, 1.10-3.03)]に関係性が高いことが示されている²⁾。また、*M. genitalium* による腔内環境を改善することにより不妊治療成績の向上につながることも示唆されている³⁾。最近の研究によると、*M. genitalium* は、子宮内膜症患者の腔内における免疫応答に関連しており、不妊との関連性を示唆する報告もある⁴⁾。さらに、腔内に *M. genitalium* が存在することで HIV 感染症を惹起しやすくなるかについては臨床的なエビデンスの蓄積が望まれている⁵⁾。

Ureaplasma 属(*U. urealyticum* など)、*M. hominis* に関しては、女性生殖器感染性疾患との関連についての意見が集約されていないと判断せざるをえないため、現時点では本ガイドラインでは取り上げない⁶⁻¹²⁾。

I 症状と診断

感染の初期病態と考えられる *M. genitalium* 子宮頸管炎の症状は多岐にわたる。腔分泌物は膿性から漿液性までさまざまであり、自覚症状の程度も非常に強いものから、軽微あるいは無症状の症例まで多岐にわたり、臨床症状や臨床徴候により *M. genitalium* 子宮頸管炎を診断することは困難である¹³⁻¹⁵⁾。

一方で、前述したように *M. genitalium* の女性生殖器感染症に対する関与は大きいと考えられること、近年の淋菌の薬剤耐性化などを考慮すると、すべての非淋菌性・非クラミジア性の子宮頸管炎の症例に対して *M. genitalium* の有無を検査していくのが望ましい。しかし、日本では、

現時点で *M. genitalium* の検出が保険適用外であるため、難治例の子宮頸管炎症例などに対し、検査は保険適用外であることを患者に説明したうえで *M. genitalium* の検出を試みる (EL;III, RG;C)。難治例とは、非淋菌性・非クラミジア性症例で *C. trachomatis* や淋菌に対する推奨治療薬を投与しても、自他覚症状の改善が認められない症例を指す。

M. genitalium の検出を行う場合には核酸増幅法を用いる^{16,17)}。現在のところ、日本では *M. genitalium* 検査に保険適用はないが、PCR/インバーター法[STD マイコプラズマ同定、*M. genitalium*, *M. hominis*, *U. parvum*, *U. urealyticum* 4 菌種の multiplex PCR 法]¹⁸⁾ と TMA 法(アプティマ® マイコプラズマ ジェニタリウム Assay)¹⁹⁾ の2つの検査法で検出可能である。

M. genitalium, *M. hominis* に関しては女性生殖器感染症における病原性研究報告があるものの、*U. parvum*, *U. urealyticum* に関しては、女性生殖器感染症における病原性が明らかにされているとはいいがたく、今後の臨床的検討が必要である。*M. genitalium* の分離培養はきわめて困難であり、特殊な培養環境が必要であるため推奨できない。しかしながら、男性生殖器感染症を中心とした報告では、薬剤耐性 *M. genitalium* が増加しているため、今後耐性遺伝子の検出を含めた検索が必要になるかもしれない。

II 治療

一般の臨床現場で、治療開始時に子宮頸管・腔分泌物などからの *M. genitalium* の有無を検査できることはまれである。したがって、クラミジア性でも淋菌性でもない子宮頸管炎を疑った場合に *M. genitalium* も考慮して、男性尿道炎治療も参考にして、アジスロマイシン、ドキシサイクリン、シタフロキサシン、ミノサイクリンを選択する²⁰⁻²³⁾ (EL;III, RG;C)。すでにクラミジア性子宮頸管炎を疑って治療が実施された場合には、前治療薬以外を選択する。PID 症例でも薬剤選択は同様となる²³⁾。安全性の観点から、妊婦に対しては、アジスロマイシン以外の

推奨薬剤は使用できない(EL:III, RG:A).

M. genitalium に関しては、男性生殖器感染症での検討で明らかになってきているように、薬剤耐性菌が問題になりつつある。*M. genitalium* の薬剤耐性については推奨薬とされるマクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシン耐性、ニューキノロン系抗菌薬耐性が臨床で大きな問題である^{24,25)}。

マクロライドは23S rRNAのdomain Vに作用して細菌の蛋白合成を阻害するが、マクロライド耐性株はこの部位に関連する遺伝子のpoint mutation(点変異)(MRAM)により、マクロライド高度耐性となる^{24~26)}。*M. genitalium* では23S rRNAに関連する遺伝子は1つであるため、MRAMを有すると必ずマクロライド耐性となる。したがって、*M. genitalium* 遺伝子のMRAMの有無を確認することで、*M. genitalium* がマクロライド耐性か感受性かを判断することができる²⁴⁾。

ニューキノロン系薬では、モキシフロキサシンとシタフロキサシンは*M. genitalium* に対して抗菌活性が高い^{25,27)}とされてきたが、日本でもモキシフロキサシンおよびシタフロキサシンに高いMICを示す*M. genitalium* 株が分離された²⁴⁾。しかも、これらの株のほとんどはマクロライド耐性株であり、多剤耐性*M. genitalium* であると考えてよい。

III 治癒判定

治癒判定として*M. genitalium* の検出を行う場合には、遺伝子学的検査法(保険適用外)を用いて治療終了後2~4週間後に行う(EL:III, RG:C)。

アジスロマイシン, 経口, 1回1,000 mg, 1日1回, 1日のみ(EL:I, RG:C)
 ドキシサイクリン, 経口, 1回100 mg, 1日2回, 7日間(EL:II, RG:C)
 <治療失敗症例・アジスロマイシンやドキシサイクリンによる先行治療失敗例>
 シタフロキサシン, 経口, 1回100 mg, 1日2回, 7日間(EL:II, RG:C)
 ドキシサイクリン, 経口, 1回100 mg, 1日2回, 14日間以上(EL:III, RG:C)
 ミノサイクリン, 経口, 1回100 mg, 1日2回, 14日間以上(エビデンスなし)

IV パートナーの追跡

M. genitalium 子宮頸管炎患者のパートナーに対する治療の有用性については、いまだ確立されていない。しかし、*M. genitalium* は、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎では病原性が明らかにされており、さらに、性行為により男女カップル間を伝搬することが確認されている²⁸⁾。したがって、現時点では、*M. genitalium* 感染症においても、患者およびパートナーの同時治療を行うことが必要であると考えるのが妥当である(EL:III, RG:C)。

◎付記

女性生殖器における *Mycoplasma* 属, *Ureaplasma* 属による感染症については、それらが原因微生物となりうるか否かを含め完全に解明されているわけではない。しかし、*M. genitalium* に関しては子宮頸管炎, PID, 不妊との関連性を肯定する報告が多い。いわゆる難治性女性生殖器感染症では *M. genitalium* の関与も高いと推察されるため、*M. genitalium* を検出するための検査法の保険適用は患者の状態や疾患を限定してでもよいので必要であると考えられる。さらに、前述したように、薬剤耐性因子、特に、マクロライド耐性遺伝子を確認するための検査法の保険適用も薬剤耐性(antimicrobial resistance:AMR)対策の観点から必要であると考えられる。

◎文献

- 1) Lis R, et al.: *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:418-426.
- 2) Wiesenfeld HC, et al.: *Mycoplasma genitalium* in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen. *J Infect Dis* 2017;216:S389-S395.
- 3) Alfarraj DA, et al.: Isolation of *Mycoplasma genitalium* from endocervical swabs of infertile women. *Saudi Med J* 2017;38:549-552.
- 4) Campos GB, et al.: *Mycoplasma genitalium* can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2018;109:549-560.
- 5) Mahlangu MP, et al.: The prevalence of *Mycoplasma genitalium* and association with HIV infection in symptomatic patients, Johannesburg, South Africa, 2007-2014. *Sex Transm Dis* 2019;doi:10.1097/OLQ.0000000000000984
- 6) Kletzel HH, et al.: *Ureaplasma urealyticum*: the Role as a Pathogen in Women's Health, a Systematic Review. *Curr Infect*

Dis Rep 2018;20:33.

- 7) Taylor-Robinson D: Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium*. *Res Microbiol* 2017;168:875-881.
- 8) Esen B, et al.: *Ureaplasma urealyticum*: Presence among Sexually Transmitted Diseases. *Jpn J Infect Dis* 2017;70:75-79.
- 9) Zhang Y, et al.: The relationship between the biovars and the antimicrobial resistance of *Ureaplasma urealyticum* in female patients with urogenital infections. *J Clin Lab Anal* 2018;32:doi:10.1002/jcla.22211.
- 10) Rumyantseva T, et al.: Prevalence of *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* in healthy women and patients with flora alterations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93:227-231.
- 11) Liang YY, et al.: Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and herpes simplex virus in Beijing, China. *Epidemiol Infect* 2018;doi:10.1017/S0950268818003163.
- 12) Drexel S, et al.: Primary Peritonitis: An Index Case of *Mycoplasma hominis* Infection in a Healthy Female. *Case Rep Surg* 2018;4587801. doi:10.1155/2018/4587801.
- 13) Shah NS, et al.: Performance and comparison of self-reported STI symptoms among high-risk populations—MSM, sex workers, persons living with HIV/AIDS—in El Salvador. *Int J STD AIDS* 2014;25:984-991.
- 14) Carne CA, et al.: Prevalence, clinical features and quantification of genital non-viral infections. *Int J STD AIDS* 2013;24:273-277.
- 15) Olsen B, et al.: Population-based assessment of *Mycoplasma genitalium* in Vietnam—low prevalence among married women of reproductive age in a rural area. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009;23:533-537.
- 16) Rahimkhani M, et al.: Detection of urinary *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and human papilloma virus in the first trimester of pregnancy by PCR method. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018;17:25.
- 17) Leli C, et al.: Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma*

hominis and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:220-225.

- 18) Takanashi M, et al.: Development and clinical application of an InvaderPlus® assay for the detection of genital mycoplasmas. *J Infect Chemother* 2015;21:516-519.
- 19) Tabrizi SN, et al.: Evaluation of the Hologic Panther transcription-mediated amplification assay for detection of *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2016;54:2201-2203.
- 20) Terada M, et al.: Antimicrobial efficacies of several antibiotics against uterine cervicitis caused by *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Chemother* 2012;18:313-317.
- 21) Haggerty CL, et al.: Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2007;44:953-960.
- 22) 濱砂良一: 非淋菌性尿道炎の第一選択薬に何を選擇すべきか. *日化療会誌* 2018;66:173-184.
- 23) Bradshaw CS, et al.: New horizons in *Mycoplasma genitalium* treatment. *J Infect Dis* 2017;216:S412-419.
- 24) Deguchi T, 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.
- 25) Hamasuna R, et al.: Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4938-4939.
- 26) Hamasuna R, et al.: Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLoS One* 2018;13:e0198355.
- 27) Jensen JS, et al.: 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.
- 28) Taylor-Robinson D, et al.: *Mycoplasma genitalium*: from chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:498-514.