

## 男子尿道炎患者から分離された penicillinase-producing *Neisseria* *gonorrhoeae* (PPNG) について

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

大川 光央・中嶋 孝夫・徳永 周二

川口 正一\*・菅田 敏明・久住 治男

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設 (主任: 上野一恵教授)

上野 一恵・渡辺 邦友

### DETECTION OF PENICILLINASE-PRODUCING *NEISSERIA* *GONORRHOEAE* FROM MALES WITH URETHRITIS PATIENTS

Mitsuo OHKAWA, Takao NAKAJIMA, Shuji TOKUNAGA,  
Shoichi KAWAGUCHI, Toshiaki SUGATA and Haruo HISAZUMI  
From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University  
(Director: Prof. H. Hisazumi)

Kazue UENO and Kunitomo WATANABE  
From the Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine  
(Director: Prof. K. Ueno)

Eighty-nine isolates of *Neisseria gonorrhoeae* from 89 male urethritis patients were studied for  $\beta$ -lactamases (penicillinase) production, and their susceptibilities to benzylpenicillin, amoxicillin, piperacillin, clavulanic acid/amoxicillin (Augmentin®), cephalexin, cefotaxime, spectinomycin and minocycline were determined by an agar plate-dilution method. Penicillinase activity was tested by a chromogenic cephalosporin method with nitrocefin as substrate (Cefinase™ discs, BBL, USA) and by a paper strip acidimetric method with benzylpenicillin as substrate ( $\beta$ -Lactamase detection papers, Oxoid, UK). In addition, 60 of the 89 patients were examined for *Chlamydia trachomatis*, using fluorescein-labeled monoclonal antibodies (Direct specimen test; Micro Trak™, Syva Co., USA). Penicillinase-producing *N. gonorrhoeae* (PPNG) were found in 12 of the 89 strains (13.5%). Although all these strains of PPNG were highly resistant to benzylpenicillin and amoxicillin, the minimum inhibitory concentrations (MICs) of Augmentin® markedly decreased. Piperacillin was highly active against not only non-PPNG but also PPNG strains. More than half the isolates were resistant to cephalexin (MICs  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) while all strains including non-PPNG and PPNG were fully sensitive to cefotaxime (MICs  $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ ). Spectinomycin and minocycline had MIC ranges of 6.25 to 25  $\mu\text{g/ml}$  and 0.01 to 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , respectively; the ranges for non-PPNG and PPNG strains were fairly similar. *C. trachomatis* was detected in 11 (18.3%) out of 60 patients examined. The increasing incidence of PPNG and coexisting chlamydial infection should be taken into account in the treatment of gonococcal urethritis.

**Key words:** Male urethritis, Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG), Susceptibility of antimicrobial agents

\* 現: 厚生連高岡病院泌尿器科

## はじめに

従来, penicillin 系抗生剤は, 淋菌に対して強い抗菌力を有し, 淋菌感染症治療において第一選択薬剤としての地位を占めていた。しかし, 1976年に英国<sup>1)</sup>と米国<sup>2)</sup>において benzylpenicillin (PCG) に高度耐性を示す  $\beta$ -lactamase 産生淋菌 (penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*; 以下, PPNG) の分離が報告され, 以後これが世界的な拡がりをみせている。本邦においても1979年に最初の PPNG の分離が報告され<sup>3)</sup>, 淋菌感染症の増加傾向<sup>4,5)</sup>とともにその動向が注目されている。今回著者は, 北陸地方を中心とした男子尿道炎患者から分離された淋菌について,  $\beta$ -lactamase 活性および薬剤感受性を検索するとともに, 一部の患者には *Chlamydia trachomatis* の検索も行ったので, その成績を報告する。

## 対象および方法

## 1. 対象患者および被検菌株

1985年に金沢大学医学部附属病院および関連病院(富山県立中央病院, 厚生連高岡病院, 高岡市民病院, 市立砺波総合病院, 国民健康保険輪島病院, 公立能登総合病院, 石川県立中央病院, 国立金沢病院, 公立石川中央病院, 市立小松総合病院, 公立加賀中央病院, 福井市藤田病院, 福井市稲葉医院, 福井市福島医院, 福井赤十字病院, 舞鶴共済病院) 泌尿器科を受診した男子の淋菌性尿道炎患者89例の尿道 smear から分離された淋菌89株を被検菌株とした。対象患者の年齢は17~50歳, 平均30.0歳であり, これに年代別にまとめると Fig. 1 のとおりで, 20歳台が39例と最も多く, 次いで30歳台, 40歳台の順であった。

## 2. 淋菌の分離

尿道 smear の採取には, 滅菌消毒済ナイロン swab (メンティップ®; 日本綿棒, 東京) を使用し, 淋菌の分離培養には Bacto-Transgrow Medium (Difco Lab., USA) を用いた。

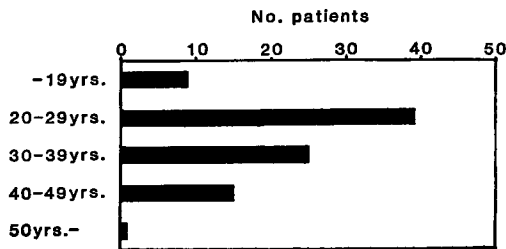


Fig. 1. Age distribution of gonococcal urethritis patients.

3.  $\beta$ -lactamase 活性

被検菌株の  $\beta$ -lactamase 活性は, nitrocefin (chromogenic cephalosporin compound 87/312; Glaxo Research Ltd., England) を基質とする Cefinase™ discs (BBL, USA) および PCG を基質とする  $\beta$ -lactamase detection papers (Oxoid, UK) を用いて検索し, GC 培地上の新鮮培養菌体塗抹15分後に, 前者は黄色が赤色に, 後者は紫色が黄色に変化したものを陽性と判定した。

## 4. 最小発育阻止濃度 (以下, MIC)

1) 菌液の調整: GC 培地 (BBL, USA) に菌液を塗抹し, 37°C, 24時間, 5% 炭酸ガス濃度下で培養後, 発育した集落をかきとり, Mueller Hinton broth (BBL, USA) 中で最終的に  $10^6$  cfu/ml となるように菌液を調整し, これを接種菌液とした。

2) 試験培地の調整: まず7.2%の GC agar (BBL, USA) と2%の hemoglobin (BBL, USA) 液を作り, 作製した GC agar 100 ml に hemoglobin 液 100 ml および IsoVitale X (BBL, USA) 2 ml を混合し, 試験培地とした。

3) 試験薬剤: MIC が測定されたのは, PCG, amoxicillin (AMPC), piperacillin (PIPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC; Augmentin), cephalexin (CEX), cefotaxime (CTX), spectinomycin (SPCM) および minocycline (MINO) の8薬剤であった。

5. *C. trachomatis* の検出

対象患者89例中60例については, 尿道 smear 中の *C. trachomatis* の検索を FITC 標識モノクローナル抗体 (Direct Specimen Test; Micro Trak™, Syva Co., USA) を用いて施行した<sup>6)</sup>。

## 成 績

1.  $\beta$ -lactamase 検出率

被検淋菌89株中12株 (13.5%) が PPNG で, 他の77株は  $\beta$ -lactamase 非産生淋菌 (non-penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*; 以下, non-PPNG) と判定された (Table 1)。

## 2. MIC

被検菌株の MIC を各薬剤別にまとめて Table 2 に示した。なお, non-PPNG の1株に対する CTX, SPCM および MINO の MIC が測定されなかったため, これら3剤についての被検菌株は88株となった。

次に, 各薬剤の MIC を non-PPNG と PPNG とに分けた成績を Fig. 2 に示した。まず, PCG の

MIC は, non-PPNG に対しては  $0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  に分布し, 最頻値は  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , 一方 PPNG については  $50 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  に分布し, 12 株中 10 株 (83.3%) が  $>100 \mu\text{g/ml}$  を示し, 明らかに後者で高値であった (Fig. 2-1)). AMPC の MIC は, non-PPNG に対しては  $0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に分布し, 最頻値は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であったが, PPNG についてはすべて  $>100 \mu\text{g/ml}$  を示した (Fig. 2-2)). PIPC の

Table 1. *N. gonorrhoeae* strains isolated from 89 urethritis patients

|          | No. strains |
|----------|-------------|
| Non-PPNG | 77 (86.5%)  |
| PPNG     | 12 (13.5%)  |
| Total    | 89          |

Table 2. Susceptibility distribution of *N. gonorrhoeae* strains to 8 antimicrobial agents

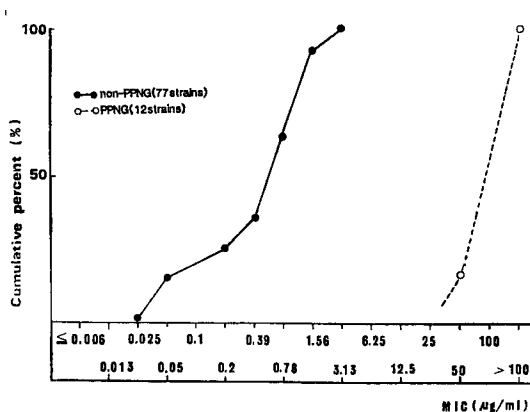
|          |                       | Test strains : 89 |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |         |
|----------|-----------------------|-------------------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|---------|
| Drug     | MIC: $\mu\text{g/ml}$ | $\leq 0.006$      | 0.013 | 0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | $> 100$ |
|          |                       |                   |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |         |
| PCG      |                       |                   | 1     | 11    |      | 7    | 9    | 21   | 22   | 6    |      |      |      |    | 2  |     | 10      |
| AMPC     |                       |                   |       |       | 2    | 10   | 35   | 23   | 7    |      |      |      |      |    |    |     | 12      |
| PIPC     | 16                    |                   | 8     | 16    | 17   | 13   | 7    | 1    | 1    | 3    |      |      | 7    |    |    |     |         |
| CVA/AMPC |                       |                   |       |       |      |      | 10   | 30   | 28   | 17   | 3    | 1    |      |    |    |     |         |
| CEX      |                       |                   |       |       |      |      |      |      |      | 1    | 14   | 22   | 29   | 15 | 7  | 1   |         |
| CTX *    | 35                    | 1                 | 14    | 18    | 19   | 1    |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |         |
| SPCM*    |                       |                   |       |       |      |      |      |      |      |      |      | 2    | 36   | 50 |    |     |         |
| MINO*    |                       |                   |       |       | 9    | 7    | 8    | 16   | 44   | 4    |      |      |      |    |    |     |         |

\* : 88 strains

MIC は, non-PPNG に対しては  $\leq 0.006 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布し, 最頻値は  $0.1 \mu\text{g/ml}$ , 一方 PPNG に対しては  $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に分布し, 最頻値は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  で, やはり後者で高値を示した (Fig. 2-3)). CVA/AMPC の MIC 分布は, non-PPNG については  $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ , PPNG については  $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  で, 最頻値は前者で  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , 後者で  $3.13 \mu\text{g/ml}$  を示し, 後者で高値であったが, その差は AMPC のそれに比し明らかに小さかった (Fig. 2-4)). CEX の MIC は,  $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  に分布し, non-PPNG と PPNG に対して類似の分布 pattern を示し, 最頻値は両者ともに  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 2-5)). CTX については,  $\leq 0.006 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$  の極めて低い MIC であり, またむしろ PPNG に対して低値を示した (Fig. 2-6)). SPCM および MINO の MIC は, それぞれ  $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  および  $0.10 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  に分布し, non-PPNG と PPNG における分布 pattern にほとんど差はみられなかった (Fig. 2-7, 8)).

### 3. *C. trachomatis* 検出率

*C. trachomatis* は, 60 例中 11 例から検出され, 検出率は 18.3% であった。なお, *C. trachomatis* 陽性の 11 例はすべて non-PPNG 分離患者であった。

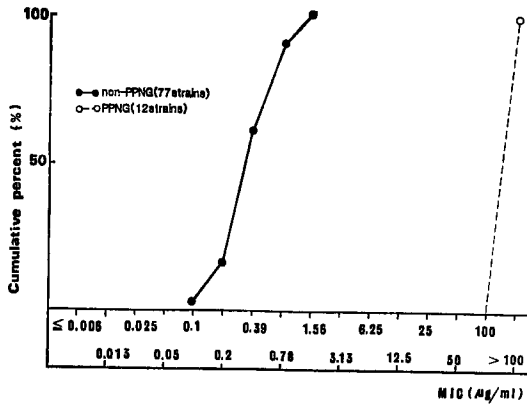


#### 1) PCG

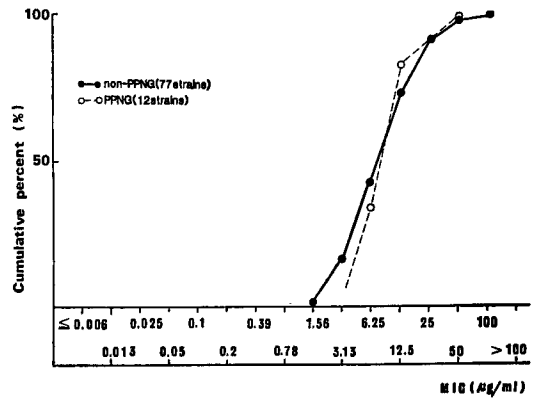
Fig. 2. Comparative susceptibility of PPNG and non-PPNG strains to 8 antimicrobial agents.

## 考 察

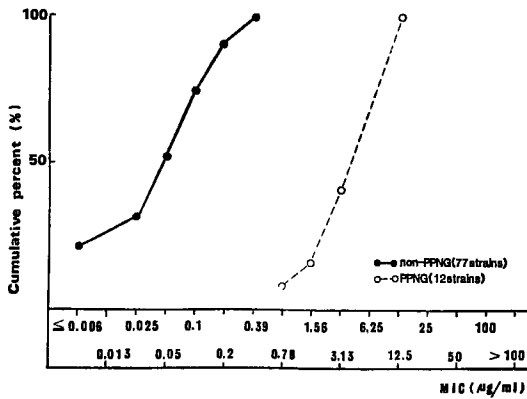
厚生統計協会の集計<sup>4)</sup>によれば, 本邦における淋菌感染症患者数は 1966~1967 年に一時増加したが, その後は減少傾向にあった。しかし, 1978 年より増加に転じてから 1984 年までその傾向が続いており, この増加傾向は, 岡崎ら<sup>5)</sup>, 占部ら<sup>7)</sup>も指摘しているところで



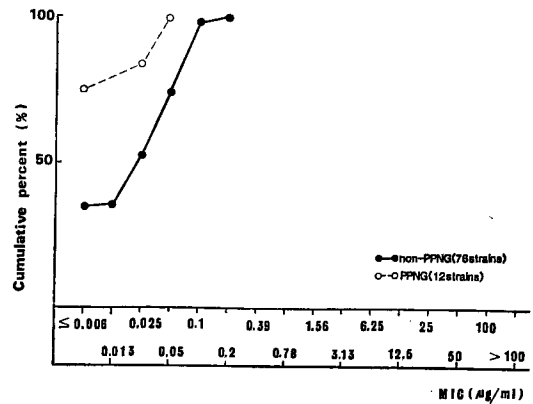
2) AMPC



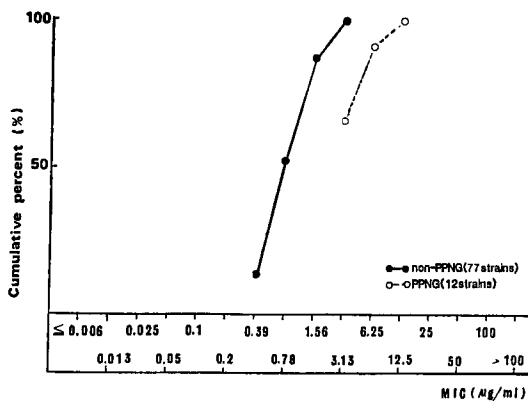
5) CEX



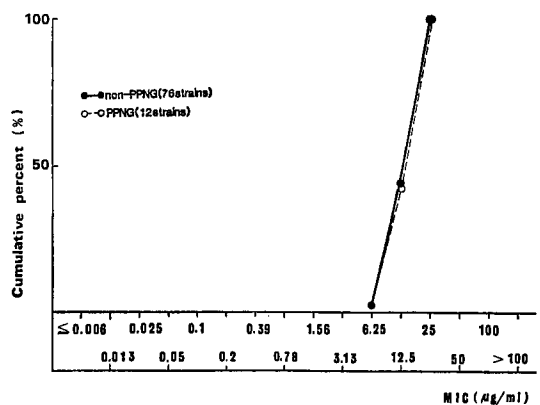
3) PIPC



6) CTX



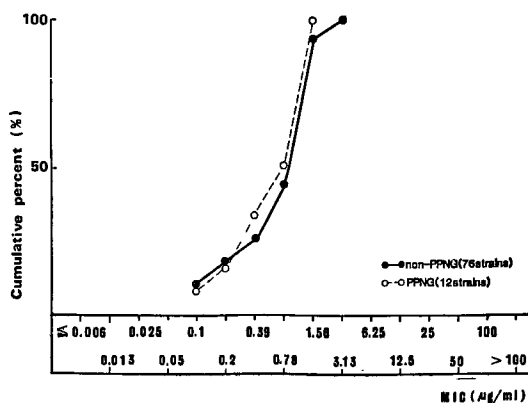
4) CVA/AMPC



7) SPCM

ある。これを男子尿道炎についてみると、これまで淋菌性尿道炎（以下、GU）患者数は非淋菌性尿道炎（以下、NGU）のそれを明らかに下回っていた。しかし、最近この比は短縮する傾向にあることを示唆する報告もみられ、著者<sup>8)</sup>も1983～1984年までの北陸地

方を中心とした調査でGU患者とNGU患者の比率が1対1.4とそれ以前の成績<sup>9)</sup>などに比し小さいことを報告している。また占部ら<sup>7)</sup>は、その比率が1979年には1対2.02であったものが1984年にはついに1対0.95と逆転したことを報告しており、その理由としてGU



8) MINO

患者の急増をあげている。

ところで、淋菌はもともと penicillin 系抗生剤に高度感受性であったが、その使用増加とともに低レベルではあるが耐性株の分離増加傾向が続いていた<sup>10,11)</sup>。さらに、最近 penicillin 系抗生剤に比較的耐性を示す菌株も分離されるようになり、その耐性機構として染色体の変異によることが明らかにされ<sup>12)</sup>、染色体性耐性淋菌 (chromosomal-mediated resistant *N. gonorrhoeae*; 以下、CMRNG) と呼ばれている。一方、PPNG は高度耐性を示すため、その増加は penicillin 系抗生剤による淋菌感染症治療を根幹から揺るがすことになり、*C. trachomatis* との混合感染例の存在ともあいまって、GU 治療法の基本的な見直しが必要となってきた。

北陸地方における PPNG の検索は今回が初めてであるが、男子 GU 患者の13.5%から PPNG が分離された。なお、対象患者の背景因子の一つとしての年齢分布は、20歳台が最も多いことなど他報告と類似したものであった。酒井ら<sup>13)</sup>は、1980～1985年の6年間の札幌での PPNG の分離頻度は平均15.2%であるが、年次推移をみると1980年の分離株では2.1%であったものがその後増加傾向を示し、1985年の分離株では18.8%にも達していることを報告している。また、1985年の全国的調査では、札幌8.8%、東京11.6%、大阪11.4%、福岡3.0%などであったとの報告<sup>13)</sup>もあるが、福岡の一施設における1984年の分離率は14.0%であったとの報告もみられ<sup>7)</sup>、現在本邦において分離される淋菌の10～20%程度が PPNG であり、地域差はあまりないものと考えられる。米国<sup>14)</sup>や英国<sup>15)</sup>でも PPNG の増加傾向が指摘されており、また韓国<sup>16)</sup>、タイ<sup>17)</sup>、フィリピン<sup>18)</sup>では40～50%が PPNG であるとする報告もみられ、今や世界的規模で PPNG が増

加傾向にあるものと考えられる。

ところで、PPNG は penicillin 系抗生剤に高度耐性を示すことは前述したが、他の抗菌剤に対してはどうであろうか。今回は8薬剤の MIC を測定した。なお、以下の考按を進めるにあたり、MIC 測定のための使用培地や接種菌量など報告者により多少違いがみられることをおこわりたい。まず、PCG についてみると、non-PPNG と PPNG に対する MIC は明らかに異なり、PPNG はすべて 50 μg/ml 以上を示す高度耐性株であった。金子ら<sup>19)</sup>は、1983年までに神奈川県衛生研究所に集められた本邦の各臨床施設で分離された、淋菌に対する各種抗菌剤に対する MIC を、著者と同じ 10<sup>6</sup> cfu/ml の接種菌量で測定し、PCG の MIC 分布は non-PPNG では 0.025～15.6 μg/ml、PPNG では 3.12～100 μg/ml であったと報告しており、著者の MIC の方がやや高い傾向がみられた。次に AMPC についてみても、PPNG に対する MIC は極めて高く、すべて >100 μg/ml の高度耐性株であった。金子ら<sup>14)</sup>の PPNG に対する MIC 分布は、1.56～100 μg/ml、MIC<sub>90</sub> は 50 μg/ml の成績と比較しても、今回の PPNG に対する MIC は明らかに高いといえよう。酒井ら<sup>13)</sup>は、1981～1985年までに札幌で分離された淋菌に対する AMPC の MIC は、non-PPNG では 0.0125～0.78 μg/ml に分布し、年次的変化は認められなかったが、PPNG については 50 μg/ml 以上の高度耐性株は1981年には認められなかったが1984年には46.9%にも達したことを報告しており、今回の成績をも考慮すれば、PPNG はさらに高度耐性化傾向にあるのかも知れない。ところで、金子ら<sup>17)</sup>は、penicillin 系抗生剤の中では PIPC が PPNG に対して優れた抗菌活性を有することを報告しているが、今回の検索でも PIPC は non-PPNG に対してはもちろん、PPNG に対してもある程度の治療効果が期待できる成績が得られた。

CVA は β-lactamase 阻害剤の一つで、それ自身の抗菌力は弱い、penicillin 系抗生剤との配合により強い抗菌作用を発揮することが知られており<sup>20-22)</sup>、CVA/AMPC は CVA と AMPC の1対2の配合剤である。本剤の淋菌に対する優れた抗菌力は熊本<sup>23)</sup>も指摘しており、金子ら<sup>19)</sup>は本剤の PPNG に対する MIC は 0.1～1.56 μg/ml であったと報告しているが、これに比し今回の MIC はやや高い値を示した。

Cephalosporin 系抗生剤のうち、CEX は PPNG の産生する β-lactamase による影響をあまり受けないと考えられる成績が得られたが、12.5 μg/ml 以上の MIC を示す耐性株が全被検菌株の 58.9%にみら

れた。淋菌は、CEX の厚生省認可済み適応菌種の一つであるが、耐性株の存在を念頭に置く必要があろう。一方、いわゆる第三世代の一つである CTX の MIC は全被検菌株に対して 0.20  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、他の同系抗生剤や monobactam 系抗生剤も強い抗菌活性が認められており、現在のところ耐性株は認められていない<sup>7,13,19,24)</sup>。そのため、米国の Centers for Disease Control (以下、CDC) が発刊している 1985 年の STD 治療指針<sup>25)</sup>は、PPNG や CMRNG の治療法の一つとして、いわゆる第三世代のうち血中半減期の長い ceftriaxone による single-dose 療法をあげている。

SPCM は、従来より single-dose 療法剤として淋菌感染症治療に用いられてきたが、今回の検討では約 60% の菌株に対して 25  $\mu\text{g/ml}$  の高い MIC を示した。金子ら<sup>19)</sup>も、SPCM の PPNG に対する MIC<sub>90</sub> は 25  $\mu\text{g/ml}$  と高く、*in vitro* の成績からはその有効性を説明することはできないと述べ、熊本<sup>23)</sup>は高い MIC にもかかわらず臨床的に有効なのは、 $\beta$ -lactam 系抗生剤と異なり本剤が代謝障害性抗菌剤であるためと考えられると述べている。しかし、SPCM 高度耐性の PPNG の出現を指摘した報告<sup>26)</sup>もあり、今後の動向には注意を払う必要があろう。

ところで、PPNG の産生する  $\beta$ -lactamase は TEM-1 型の penicillinase であり<sup>27)</sup>、この種の酵素産生は plasmid に由来することが知られている。PPNG には二つの type があり、一つは 3.2-megadalton の plasmid を有する西アフリカ由来の株であり、他の一つは 4.4-megadalton の plasmid とし、ばしば 24.5-megadalton の conjugative plasmid を有する東南アジア由来の株であり、tetracycline 系抗生剤に前者は感受性、後者は比較的耐性といわれ<sup>14)</sup>、現在本邦で分離されている PPNG はすべて東南アジア type であると報告されている<sup>13,23,28,29)</sup>。今回の PPNG 分離患者はすべて国内での感染例であったことから、恐らく東南アジア type と考えられるが、これら PPNG に対する MINO の MIC は 0.10~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布しており、non-PPNG のそれとほぼ同じであった。今回の値は、金子ら<sup>19)</sup>の PPNG に対する MINO の MIC 分布 0.05~0.78  $\mu\text{g/ml}$  と近似していた。また、占部ら<sup>7)</sup>は、1984年に分離された non-PPNG と PPNG に対する MINO および doxycycline の MIC の平均値に差は認められなかったと述べており、東南アジア type においても tetracycline 系抗生剤に感受性を示す菌株も存在するものと考えられるが、さらに多数の菌株について

の検索が必要であろう。

最後に、GU 治療を考える際、*C. trachomatis* との混合感染例の存在を無視し得ないことは多くの報告者から指摘されているところである。GU 患者からの *C. trachomatis* の検出率について、著者<sup>6)</sup>は以前の検索で 25% であったことを報告しているが、今回は 18.3% とやや低率であった。しかし、他報告をも考え合わせると、GU 患者の少なくとも 20% 程度に *C. trachomatis* との混合感染例があるものと考えられ、この点を考慮して CDC の STD 治療指針<sup>25)</sup>は、 $\beta$ -lactam 系抗生剤の投与とともに tetracycline 系抗生剤の併用を推奨しており、一考に値しよう。

## ま と め

1985年に金沢大学医学部附属病院および関連病院泌尿器科を受診した男子 GU 患者 89 例の尿道 smear から分離された淋菌 89 株を被検菌株とし、 $\beta$ -lactamase 産生の有無および 8 薬剤の MIC を測定した。その結果、89 株中 12 株 (13.5%) が PPNG と判定され、これら PPNG は PCG, AMPC に高度耐性を示し、一方 CTX の MIC が最も低値を示した。また、89 例中 60 例に *C. trachomatis* の検索を施行し、11 例 (18.3%) が陽性であった。

稿を終るに当たり、本研究に御協力いただいた関連病院諸兄に謝意を表する。なお、本論文の要旨は第 331 回日本泌尿器科学会北陸地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) Phillips I:  $\beta$ -Lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 2: 656~657, 1976
- 2) Ashford WA, Golash RG and Hemming VG: Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 2: 657~658, 1976
- 3) 小野田洋一・三井一子・小原 寧・山井志朗・宮本 泰・芦沢正見：国内での  $\beta$ -lactamase 産生淋菌 (PPNG) の検出について。 *Chemotherapy* 27: 265~268, 1979
- 4) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生指針 32: (臨時増刊): 416~419, 1985
- 5) 岡崎武二郎・町田豊平：最近の男子淋疾の疫学的研究。 *感染症誌* 57: 803~807, 1983
- 6) 大川光央・徳永周二・島村正喜・久住治男：Chlamydia trachomatis の FITC 標識モノクローナル抗体 (Micro Trak™) を用いた尿道炎患者からの検出。 *泌尿紀要* 32: 1121~1126, 1986
- 7) 占部慎二・吉田真一：1984年度に診療した淋疾の臨床的・細菌学的検討。 *西日泌尿* 48: 1557~1564, 1986
- 8) 大川光央・中嶋孝夫・折戸松男・菅田敏明・久住

- 治男：尿道炎患者の尿道分離菌を中心とした臨床的検討。西日泌尿 49：715～719, 1987
- 9) 斎藤 功：最近の淋疾の動向。臨泌 32：207～217, 1978
  - 10) Martin JE Jr, Lester A, Price EV and Schmale JD：Comparative study of gonococcal susceptibility to penicillin in the United States, 1955～1969. J Infect Dis 122：459～461, 1970
  - 11) Shahidullah M and Greaves PW：Minimum inhibitory concentrations of penicillins and minocycline for 300 isolates of *N. gonorrhoeae*. Brit J vener Dis 51：265～266, 1975
  - 12) Faruki H, Kohmescher RN, McKinney WP and Sparling PF：A community-based outbreak of infection with penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* not producing penicillinase (chromosomally mediated resistance). New Engl J Med 313：607～611, 1985
  - 13) 酒井 茂・熊本悦明・西村昌宏：淋菌感染症一細菌学的検討一。Prog Med 6：1321～1334, 1986
  - 14) Jaffe HW, Biddle JW, Johnson SR and Wiesner PJ：Infections due to penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: 1976～1980. J Infect Dis 144：191～197, 1981
  - 15) Young H and McDonald DR：Detection of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. Med Lab Sci 39：395～398, 1982
  - 16) Piziak MV, Woodbury C, Berliner D, Takafuji E, Kirkpatrick J, Opal S and Tramont E：Resistance trends of *Neisseria gonorrhoeae* in the Republic of Korea. Antimicrob Agents Chemother 25：7～9, 1984
  - 17) Brown S, Warnnissorn T, Biddle J, Panikabutra K and Traisupa A：Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok: Is single-drug treatment phassé. Lancet 2：1366～1368, 1982
  - 18) Handsfield HH, Sandström EG, Knapp JS, Perine PL, Whittington WL, Sayers DE and Holmes KK：Epidemiology of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* infections. Analysis by auxotyping and serogrouping. New Engl J Med 306：950～954, 1982
  - 19) 金子康子・池田文昭・西田 実・五島瑳智子・山井志朗・小原 寧：ペニシリナーゼ産生淋菌の各種の抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 33：199～206, 1985
  - 20) Neu HC and Fu KP：Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 14：650～655, 1978
  - 21) Matsuura M, Nakazawa H, Hashimoto T and Mitsuhashi S：Combined antibacterial activity of amoxicillin with clavulanic acid against ampicillin-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 17：908～911, 1980
  - 22) 大川光央・島村正喜・平野章治・久住治男・上野一恵・渡辺邦友：複雑性尿路感染症患者における $\beta$ -lactamase産生菌について。日泌尿会誌 75：600～610, 1984
  - 23) 熊本悦明：STD一病因・診断・治療一。B. 淋菌感染症。1. 淋菌感染症の臨床。臨床と細菌(臨時増刊)：15～33, 1984
  - 24) 熊本悦明・ほか(札幌 STD 研究会)：淋菌感染症の疫学的治療学的研究一Aztreonamによるone shot 療法の検討一。泌尿紀要 31：2090～2104, 1985
  - 25) Centers for Disease Control：STD treatment guidelines, 1985. Morbidity and Mortality Weekly Report Supplement, Vol 34, No. 4S, 1985
  - 26) Ashford WA, Potts, DW, Adams HJU, English JC, Johnson SR, Biddle JW, Thornsberry C and Jaffe HW：Spectinomycin-resistant penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. Lancet 2：1035～1037, 1981
  - 27) Bergström S, Norlander L, Norqvist A and Normark S：Contribution of a TEM-1-like beta-lactamase to penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Agents Chemother 13：618～623, 1978
  - 28) Yoshida S, Ohta H, Taniguchi H, Ogawa M, Mizuguchi M, Kunifuji I, Chihara S and Urabe S：Plasmid profiles of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Fukuoka, Japan. Microbiol Immunol 28：955～959, 1984
  - 29) 池田文昭・金子康子・西田 実・五島瑳智子・小原 寧・山井志朗：STD一病因・診断・治療一。B. 淋菌感染症。3. PPNG(ペニシリナーゼ産生淋菌)の耐性と疫学。臨床と細菌(臨時増刊)：54～53, 1984

(1987年1月27日受付)