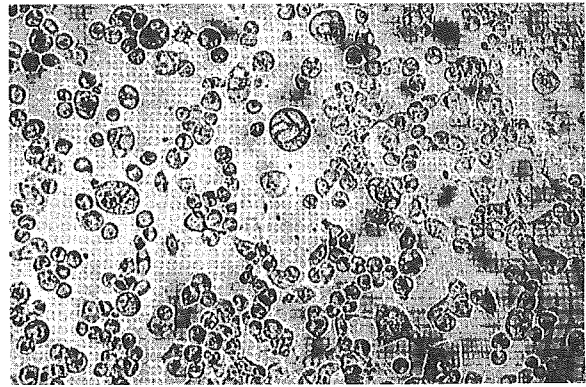


HSV-1



HSV-2

写真1 HSV-1またはHSV-2による細胞変化

わめて微量な検体からも検出できる<sup>2)</sup>。この方法は非常に鋭敏であり、特異性も高く、しかも検体の搬送も容易であり、要する時間も短く、病原診断として大いに期待される。ただ、あまりに鋭敏であるため検体採取時や実験室内のコンタミネーションに由来する偽陽性が出やすいこと、また検出しているのは感染性病原体そのものでなく、核酸のごく一部を増幅・検出しているだけなので、臨床的意義に関して慎重に検討する必要があることなどの問題がある。

以前はプライマーで増幅し、制限酵素切断パターンで同定・型別が行われていたが、最近では生成される増幅産物の増加に応じて蛍光を発するように設計し、PCR中に増加していく蛍光シグナルをリアルタイムにモニタリング検出する“real time PCR”法も用いられている。この方法は定量性があるためその用途は広くなり、期待も大きい。また最近、新しい核酸増幅法として、PCRのように温度変化を必要とせず、60～65°Cの一定温度で増幅させる“LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法”が開発されてきた<sup>3-5)</sup>。現在のところLAMP法は定性反応であるが、定量性も期待できるので診断だけでなく、治療効果の判定や予後判定にも利用されたいと考えられている。

## 2 血清診断

血清診断法として通常用いられるものには、補体結合反応 (complement fixation : CF) ・中和反応 (neutralization test : NT) ・ELISA法 (enzyme linked immunosorbent assay) 等がある。血清診断の利点は病変が治癒傾向にあるため、病巣から直接ウイルス検出することが困難な場合にも可能という点である。

ELISA法がもっとも感度が高く、IgG・IgMクラス別の抗体測定も可能である。

前述のように血清診断の臨床的な意義は低く、さらに、HSV抗体が陽性である(不顕性感染)成人は人口の約50%もいるので、抗体が陽性であることだけで直ちに当該病変や症状がHSV感染によるものとは診断はできない。しかし、IgM分画の特異抗体は一般人口中の保有率は低く、初感染では第11～15病日以降HSV-1・HSV-2感染例ともほぼ100%近く検出できるので、時に診断の補助となる<sup>6)</sup>。

近年ウイルスの最外側にあるエンベロープの糖タンパク質の中のgGは型特異性が見られることが明らかとなり、この抗原を用いて抗体を測定することで、患者の感染しているHSVの型判定ができるようになった<sup>7,8)</sup>。それにより表1に示したような性器ヘルペスの感染病態の詳細を解析することが可能になった。現在本邦ではまだ認可さ

表5 性器ヘルペスの薬物治療

〈初発〉	
アシクロビル 200 mg/錠	1日5回 経口 5～10日間
または	
バラシクロビル 500 mg/錠	1日2回 経口 5～10日間
重症例	
静注用アシクロビル 5 mg/kg/回	1日3回点滴静注 5日間
その後、経口剤に変える	
〈再発〉	
アシクロビル 200 mg/錠	1日5回 経口 5日間
または	
バラシクロビル 500 mg/錠	1日2回 経口 5日間
軽症例	
3%ピタラビン軟膏	1日3～5回塗布 5～10日間
または	
5%アシクロビル軟膏	1日3～5回塗布 5～10日間

れていないが、将来は表1のような分類によって臨床的な管理が行えるようになるであろう。

型特異的抗体の検出により感染している HSV-2 とわかることは臨床的に次のような意義がある。

① HSV-2 による感染は HSV-1 よりも再発しやすく、患者に予後を話す時の参考になる<sup>9)</sup>。

② HSV-2 はより神経向性が強く、髄膜炎、膀胱・直腸麻痺を伴う Elsberg 症候群になりやすい。

#### 4. 性器ヘルペスの治療 (表5)

性器ヘルペスは HSV の増殖を宿主の免疫が抑制するので自然治癒する疾患である。しかし、HSV の増殖を薬剤によって抑制すればより早く治癒に導くことができる。

HSV の増殖を特異的に抑制する抗ヘルペスウイルス剤であるアシクロビル (ゾピラックス<sup>®</sup>) が著効を示す。また、バラシクロビル (パルトレックス<sup>®</sup>) はアシクロビルの腸管吸収性を改善したプロドラッグであるが、2002年9月の適応追加により性器ヘルペスにも使用可能となった。服

薬回数を減らしても血中濃度を保つことができるのでコンプライアンスが良く、その使用が広がりつつある。

抗ウイルス薬自体の副作用は、頭痛・嘔気・下痢などの軽い副作用が少数報告されている。今までは、重大な副作用や他の医薬品との相互作用も報告されていない。ただ腎より排泄されるので、腎機能の悪い場合には使用量を減らす必要がある。以下に、日本性感染症学会ガイドライン2004に提言された治療について述べる<sup>10)</sup>。

##### ①初発

アシクロビル錠200 mgを1回1錠、1日5回、またはバラシクロビル錠500 mgを1回1錠、1日2回を5日間投与するのが一般的である。もし治らない時にはさらに数日間延長する。重症例では点滴静注用アシクロビルを用いる。

治療はできるだけ速やかに開始することが望まれる。治療開始が遅れると効果が減弱し、病変が出現して7日以上経過している場合、有効性は確認されていない<sup>11)</sup>。抗ウイルス療法を行うことで、ウイルス増殖を抑制し、症状の持続時間を短縮することができ、また、病変の速やかな治癒・痛みなどの消失をもたらす。米国の CDC の最新ガイドライン<sup>12)</sup>では、仙髄神経節での HSV の増殖を極力抑えておくことが将来の再発の頻度を減

らすのに役立つ可能性があるとき、7～10日間の投与を勧めている。

### ②再発型

再発型では症状が軽いこともあり、投与期間は5日間である。ただし、この場合もなるべく早く治療を開始することが大切で、発症してから1日以内に服用開始しないと有意な効果が得られないと言われている。

再発する前の前兆がある時に服用すると再発させないで済むことが多く、予め患者に薬剤を渡し、前兆が見られたら直ちに服用させる先制療法はQOLの改善に役立つ。早川らによると、予めバラシクロビルを前もって患者に渡し、前駆症状が発現したら24時間以内に服用を開始するように指示したところ、前駆症状発現後6時間以内に服用開始した群では12～24時間後内服群と比べ治療までの日数が1日短縮可能であった<sup>13)</sup>。

軽症例に対してはアシクロビル含有軟膏（ゾビラックス®）・ピダラビン含有軟膏（アラセナーA®）を用いてもよい。

### ③再発対策

性器ヘルペスの最大の課題が再発である。再発は肉体的のみならず、精神的な大きなストレスとなり、QOLを低下させている<sup>14)</sup>。再発に対する対策として抑制療法が行われるようになった<sup>10,12)</sup>。

抑制療法は抗ヘルペスウイルス薬を継続的に服用するもので、年6回以上の頻繁に再発を繰り返す重症例や患者が再発により精神的・心理的にダメージを受けている場合に用いる。CDCはアシクロビル400mgを1日2回か、バラシクロビル500mgを1日1回服用する方法を勧めている<sup>12)</sup>。もし治療期間中に再発した場合には、発症時治療量に増量して治療を行い、治癒とともに抑制療法用量に戻す。

Coreyらは、1日1回バラシクロビル500mgを8カ月間内服することで、性器に排泄されるHSV-DNAの検出率はプラセボが10.8%であ

ったのに対し、2.9%まで減少したと報告している。その結果、パートナーへの感染率もプラセボの3.6%から1.9%に減少したとしている<sup>15)</sup>。

抑制療法は再発の頻度を減らし、また、無症候性のウイルス排泄を減少させると考えられ、すでに53カ国で日常臨床に用いられているが、現在、日本では保険の適用にはなっていない。そこで日本性感染症学会と日本化学療法学会が中心となって本法が保険適応となるよう要請している。

## おわりに

本疾患は性感染症の一つであることと、性器に慢性的に再発を繰り返すことから、患者にもたらす身体的・精神的苦痛は非常に大きいと思われる。しかし、現時点では診断のための良い方法がないので、今後、簡便で有用な検査法が開発され、一般的に使用されるようになり、正確な診断・予後を判定できるようになることが望まれる。これらを基にして患者に情報提示ができるようになることが肝要である。また、再発の予兆を把握し早めに薬剤を服用して再発を防ぐ先制療法や、さらに、QOLの改善や感染のリスクを下げられる抑制療法という選択肢があることなどの情報提供を行うべきであろう。

## 文献

- 1) 川名 尚, 他: 蛍光標識モノクローナル抗体 (MicroTrak Herpes) による単純ヘルペスウイルス感染症の診断. 感染症会誌 61: 1030-7, 1987.
- 2) Stellrecht KA: Nucleic acid amplification technology for the diagnosis of genital herpes infection. Expert Rev Mol Diagn 4 (4): 485-493, 2004.
- 3) Enomoto Y, et al: Rapid diagnosis of herpes simplex virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. J Clin Microbiol 43 (2): 951-955, 2005.
- 4) Kaneko H, et al: Sensitive and rapid detection of herpes simplex and varicella-zoster

- virus DNA by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 43 (7) : 3290-3296, 2005.
- 5) 塚越静香, 他 : Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による性器ヘルペス迅速診断 (婦人科感染症学会誌投稿中).
  - 6) 小泉佳男, 他 : 女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究. *日産婦誌* 51 (2) : 65-72, 1999.
  - 7) Lee F, et al : Detection of herpes simplex type 2-specific antibody with glycoprotein G. *J Clin Microbiol* 22 : 641-644, 1985.
  - 8) Ashley R, et al : Comparison of Westernblot and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting HSV-1 and HSV-2 antibodies in human sera. *J Clin Microbiol* 26 : 662-667, 1988.
  - 9) Kawana T, et al : Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 60 : 456-461, 1982.
  - 10) 性感染症・診断・治療ガイドライン2004. 日本性感染症学会誌 15 (1) : 17-20, 2004.
  - 11) Barton S : A guide to the diagnosis and management of genital herpes. Mosby-Wolfe medical communications, London, 1988.
  - 12) CDC : Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. *MMWR* 51 (RR 06) : 1-78, 2002.
  - 13) 早川謙一, 他 : バルトレックス (塩酸バラシクロビル) を用いた再発型性器ヘルペスの発症時治療における早期服用開始の有用性検討. *臨床医薬* 21 (2) : 205-213, 2005.
  - 14) Patel R, et al : Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection. *Sex Transm Infect* 75 : 398-402, 1999.
  - 15) Corey L, et al : Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 350 : 11-20, 2004.

## 母子感染の立場からみた本学学生の抗体保有率の評価

川名 尚<sup>1)</sup>・宮本 智子<sup>1)</sup>・加藤 真子<sup>1)</sup>  
曲山 さち子<sup>1)</sup>・西澤 美香<sup>2)</sup>・沖永 莊一<sup>1)</sup>

1) 帝京平成短期大学 2) 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科

妊娠中に感染すると異常児が出生することがある感染症が多く知られるようになった。中でも代表的なものが風疹、トキソプラズマ、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトパルボウイルスB19などである<sup>1)</sup>。

妊娠する前に既に免疫(抗体)を有していればこのような感染症に妊娠中に罹患することはない。つまり、抗体陰性者がハイリスクということになる。

将来妊娠することになる若い女性のこれらの感染症に罹患するリスクを知っておくことは、公衆衛生的及び母子衛生的な立場から重要なことである。

今回、本学の看護学科の女子学生の抗体陽性率、または陰性率を調査する機会を得たのでその結果を報告し考察を加えたい。

### 対象と方法

#### (1) 血清検体

##### a) 説明と同意

看護学生は実習に入る前に院内感染を予防するため小児伝染病(風疹、水痘、麻疹、流行性耳下腺炎)並びに結核に対して免疫があるか否かを調べ免疫のない者には実習前にワクチンを接種しておくように指導している。この検査に際し上記の抗体を測定した後の残った血清を用いて公衆衛生的な立場から母子感染のリスクについての検討を行いたい旨の説明会を平成15年11月12日に行った。

説明の内容としては「検体はプライバシー保護のためすべて血清抗体を第三者がコード化して用いること。血清抗体の測定は、トキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、パルボウイルスB19について行うこと」であった。この時にこの研究のために血液を利用することに同意が得られるか否かの意志を表わす同意書をわたした。

平成15年12月3日、並びに8日に看護学科2年の合計200名より採血したがその時に同意書を提出して貰った。前述の実習前の検査を行った後、同意の得られなかった27

名の血液を廃棄し、残りの173名(86.5%)の血清をコード化して抗体測定に供した。

#### (2) 抗体測定法

抗体測定は、ELISA法を用い手技は添付文書に従って行った。いずれもIgG抗体を測定した。測定は帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科において行った。

##### 1) トキソプラズマ抗体

プラテリアトキソIgG(TMB)(Bio-Rod)を用いた。

抗体価9IU/ml以上を陽性とした。

##### 2) 風疹ウイルス抗体

デンカ生研「ルベラIgG(II)-EIA「生研」」を用いた。

抗体価4以上を陽性とした。なお、風疹については、HI抗体をSRL社で測定したのもも参考にした。

##### 3) サイトメガロウイルス抗体

デンカ生研「サイトメガロIgG(II)-EIA「生研」」を用いた。

抗体価4以上を陽性とした。

##### 4) 単純ヘルペスウイルス抗体

デンカ生研「ヘルペスIgG(II)-EIA「生研」」を用いた。

抗体価4以上を陽性とした。

##### 5) パルボウイルスB19抗体

デンカ生研「パルボIgG(II)-EIA「生研」」を用いた。

COI:1.0以上を陽性とした。

結果

病原体	方法	陽性者 (%)	陰性者 (%)
トキソプラズマ	ELISA	3 (1.7%)	170 (98.3%)
風疹ウイルス	HI	165 (95.4%)	8 (4.6%)
	ELISA	164 (94.8%)	9 (5.2%)
サイトメガロウイルス	ELISA	110 (63.6%)	63 (36.4%)
単純ヘルペスウイルス	ELISA	60 (34.7%)	113 (65.3%)
パルボウイルスB19	ELISA	107 (61.8%)	66 (38.2%)

1) トキソプラズマ抗体

抗体価9以上の陽性者は3名(1.7%)で陰性者は170名(98.3%)であった。抗体価6~9の判定保留者は2名で、若しこれらも陽性とするとも5名(2.9%)が陽性ということになった。

2) 風疹ウイルス抗体

抗体価4以上の陽性者は164名(94.8%)で、陰性者は9名(5.2%)であった。抗体価10以下のワクチン接種候補者は20名(11.6%)であった。HI抗体でみると8未満の陰性者は8名(4.6%)であった。

3) サイトメガロウイルス抗体

抗体価4以上の陽性者は110名(63.6%)で、陰性者は63名(36.4%)であった。

4) 単純ヘルペスウイルス抗体

抗体価4以上の陽性者は60名(34.7%)、判定保留が4名(2.3%)、陰性者が109名(63.0%)であった。

5) パルボウイルスB19抗体

抗体陽性者が107名(61.8%)で、陰性者が66名(38.2%)であった。

考察

今回5つの病原体の抗体保有率を173名の看護学生の血清を用いて調べたがその評価を母子感染という立場から考察する。血清を得た看護学生は、年齢が19~20才であり妊娠するまでにはなお数年~10年の期間はあるがその間に感染する可能性もあるがそのようなことは少ないという前提で考察する。

これらの病原体は妊娠中に初感染することにより胎児に感染する可能性があるため、妊娠前に免疫があれば、即ち抗体を有していれば胎児に感染することはほとんどないと考えられている。従って、母子感染の立場から考えると抗体陰性者が問題となり、その頻度が母子保健対

策における重要度を表わすことになる。

1) トキソプラズマ

仔猫を最終宿主とする原虫であるトキソプラズマは、妊娠中に初感染することにより初期では約10%に胎児に感染し、水頭症、脳内石灰化、網膜炎などの異常をもたらす。今回の検査では1.7%の陽性率であり大部分の学生は感染していないことが判った。逆にこれらの女性は妊娠した時に感染することがあり得るので感染予防に気をつける必要がある。約30年前は、この年代の抗体保有率は約15%と云われていた<sup>2)</sup>。このことは最近感染する機会が減少していることを意味している。しかし抗体陰性者は妊娠したら生肉を食べないこと、生野菜をよく洗うこと、仔猫の糞に触れたりしないようにするなどの注意が必要である。

2) 風疹ウイルス

妊娠初期に風疹に感染すると高率に奇形児(先天性風疹症候群, CRS)を発症する。2004年の1年間に全国で10例のCRS児が報告され、2000年~2002年の3年間に僅かに3例であったことから考えると急増している。その背景に若い女性の抗体保有者の減少が考えられている。風疹ワクチンは1977年から1994年までは中学2年女子にのみ集団接種してきたが、1995年の予防接種法改正以後、生後12~90ヶ月の男女と経過措置として中学生の男女に接種することになった。その結果、子供を中心に起きていた風疹の5~6年毎の大流行がなくなったために成人の自然感染によるブースター効果がなくなった上に中学生のワクチン接種が集団接種から個人接種に変わったため接種率が大幅に減少したことがその理由としてあげられる。実際、寺田らはCRS児の報告が相次いでいる岡山県の看護学生の抗体陰性者が14.2%と法改正以前の3.4%に比べて有意に増加していることを報告している<sup>3)</sup>。従って、本学の19~20才の学生でも抗体保有率はかなり低いと予想していた。

しかし予想に反して陰性者は8名(4.6%)と少なかった。このことは、風疹の蔓延には地域差があることを示唆している。ELISA法では陰性者が5.2%でHI法とほぼ同じであった。また、免疫が低いと再感染のおそれがあるがそのELISAによる基準を10とすると11.6%がその候補になることが判明した。

3) サイトメガロウイルス (CMV)

妊娠初期の胎児に本ウイルスが感染すると中枢神経系の異常による身心発達障害、難聴、網膜炎、肝障害などを発症することが知られ、最近、このような児の出生の増加がみられている。本学学生の抗体保有者は

63.6%、陰性者が36.4%であった。30年前は20～30才代の女性の抗体保有率は96%と高率で妊娠中の初感染例が極稀でそのため本ウイルスによる異常児の出生も極稀でしかなかった。しかしCMV抗体の陽性者が次第に減少していることが報告され、最近では抗体保有率が約80%にまで減少してきていると云われている<sup>4)</sup>。今回の学生のデータは63.6%の陽性者しかいないということは抗体陰性者の増加に拍車がかけていることになる。従って今後欧米のようにサイトメガロウイルスの母子感染による異常児の出生の増加が憂慮される。

#### 4) 単純ヘルペスウイルス

妊娠末期に本ウイルスに初感染すると分娩時に胎児が感染して新生児ヘルペスを発症することが知られている。その致命率は30%と高い。本学学生における抗体保有率は34.7%であったがこの値は20～30年前はこの年代では80%以上であったことを考えると抗体陰性者が急増しており、妊娠中の初感染予備軍が増加していることを示唆している。

#### 5) パルボウイルスB19

伝染性紅斑（リンゴ病）の原因である本ウイルスは妊娠中期に感染するその10%に胎児水腫や死産を招来することが知られている。

本学学生の抗体保有率が61.8%であったがこの年代のデータは非常に少ないので今回得られた結果は貴重なものである。

妊娠中の母子感染を予防するための戦略としては、①妊娠する前に若い女性に免疫を賦与する。②感染経路を遮断する。③感染源をなくす。ことが考えられる。①はワクチンの開発されているもの（例えば風疹）についてはワクチン接種による戦略が可能である。しかしワクチンのないその他の感染症については②、③によって母子感染を防ぐことになる。今回の研究により、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスに対する抗体保有者の減少が判明したことは、母子感染の疫学的な立場から重要な情報をもたらしたと思う。

#### 文 献

- 1) 川名 尚 (1998) : 21世紀にむけての母子感染の課題と提案  
臨床とウイルス 26 : 121-123
- 2) 小林昭夫 (1989) : トキソプラズマ症  
最新医学 44 : 744-751
- 3) 寺田喜平、新妻隆弘、荻田聡子 (2004) :

風疹ワクチンの暫定定期接種化による効果 —接種者の少ない現実—

感染症学雑誌 77 : 465-466

- 4) 矢吹朗彦 他 (1994) : 妊婦のサイトメガロウイルス感染に関する研究

石川県中央病院誌 15 : 29-31

- 5) 鳥羽和憲 (1986) : 血清疫学の面から

森 良一、川名 尚編「ヘルペスウイルス感染症」  
メディカルトリビューン PP161-172

卵管内腔所見と血中クラミジア・トラコマチス  
抗体価の関連に関する臨床的検討

愛知医科大学産婦人科学教室

野口靖之、浅井光興

木下伸吾、大石秋子

野口昌良

〔日本生殖外科学会雑誌 第18巻 別刷 2005〕



## 卵管内腔所見と血中クラミジア・トラコマチス 抗体価の関連に関する臨床的検討

愛知医科大学産婦人科学教室

野口靖之、浅井光興、木下伸吾、大石秋子、野口昌良

### 緒 言

卵管炎は、卵管性不妊症の原因の約40パーセントを占める。特に、*Chlamydia trachomatis* (クラミジア) は、本邦における卵管炎の起炎菌の中で最も頻度が高い。さらに、クラミジア卵管炎は、感染しても無症状のことが多く無治療のまま放置され慢性化することも珍しくない<sup>2)</sup>。著者らは、これまでにクラミジア性卵管炎が、卵管の間質組織に高度な線維化を形成し卵管閉塞を起こすことを動物実験により証明した<sup>3)</sup>。この結果より難治性不妊症の原因としてクラミジア卵管炎は、さらに重要視されるようになった<sup>3)4)</sup>。また、卵管閉塞が原因となり発症するヒトの子宮外妊娠症例では、血中抗クラミジア抗体価が高値を示す頻度が高いと報告されている。不妊症領域において卵管上皮の障害は、卵管鏡検査により行われる。しかし、この検査法は、侵襲を伴うことが問題である。このため、血液検査によりクラミジア卵管炎による卵管閉塞の存在を予測することができれば、簡便で有用な不妊症の初期検査になると考えられる<sup>5)</sup>。本研究は、クラミジア既往感染を検出する血中クラミジア抗体検査とクラミジア慢性感染の指標となる血中クラミジア由来 heat shock protein 60 (CHSP60) が、クラミジア卵管炎による卵管閉塞の診断に有用かを検討した。

### 対象と方法

卵管鏡により両側卵管内腔を観察し得た215症例を対象とした。クラミジア関連した血中抗クラミジア(基本小体)抗体価、抗クラミジア主要外膜蛋白(MOMP)抗体価及び、抗CHSP60抗体価をELISA法により測定した。血中クラミジア抗体価の測定に用いる抗原は、hela Cellにより培養した*Chlamydia trachomatis* (serotype D, strain UW3/Cx)を使用した。ELISA法に使用したクラミジア(基本小体)は、培養後に精製したクラミジアをUV光線にて不活化し96穴プレートに固相化し使用した。CHSP60は、QIAGEN社の蛋白発現、精製アッセイ、QIAexpressにより行う。CHSP60の作成には、Stephensらによりすでに確定されている*Chlamydia trachomatis* (serotype D, strain UW3/Cx)の塩基配列とアミノ酸配列を使用した。hela Cellにより培養した*Chlamydia trachomatis* (serotype D)から遺伝子を分離し、PCR法によりCHSP60遺伝子領域を増幅する<sup>1)</sup>。vector (pET30b)とE.coli (DH5 $\alpha$ )によりリコンビナントCHSP60の発現を行った。CHSP60は、ニッケルカラムを用いNi-NTAテクノロジーにより精製し、ELISA用プレートに固相化した。ELISA法の2次抗体には、抗ヒトIgG抗体を使用した。

**結 果**

卵管鏡により両側卵管内腔を観察した215例中の15例においてどちらか一方又は両側の卵管内腔に癒着を認めた。残りの200症例において癒着は確認されなかった。卵管内腔癒着と血中クラミジア（基本小体）抗体価の相関については、癒着を認めた症例のOD値の平均が $0.30 \pm 0.22$ 、癒着のない症例のOD値は、 $0.13 \pm 0.17$ でありこれらに有意な差を認めた（図1.  $p=0.004$ ）。卵管内腔癒着と抗MOMP抗体価（IgA）の相関については、卵管内腔癒着を認めた症例のCOIは、 $0.98 \pm 0.85$ であり癒着が存在しなかった症例の $0.49 \pm 0.68$ に比べ有意な差を認めた（図2.  $p=0.005$ ）。抗MOMP抗体価（IgG）についても同様に有意な差を認めた。また、卵管内腔癒着と血中抗CHSP60抗体価の相関では、癒着を認めた症例のOD値の平均は、 $0.12 \pm 0.13$ 、癒着のない症例のOD値は、 $0.07 \pm 0.11$ であり癒着を認めた群が高値である傾向を示した（図3.  $p=0.09$ ）。

**考 察**

HSP60は、細胞が感染や高温など環境の変化にさらされるとそのストレスに誘導され細胞内に発現する蛋白であり、強い抗原性を

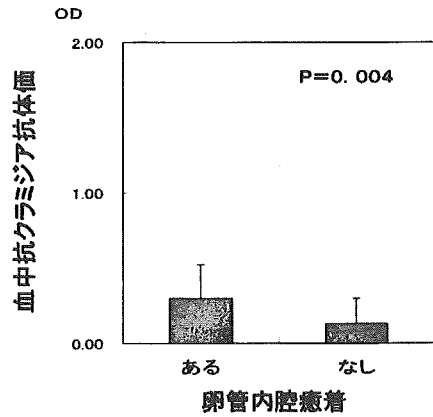


図1 卵管内腔癒着と血中抗クラミジア（基本小体）抗体価の相関

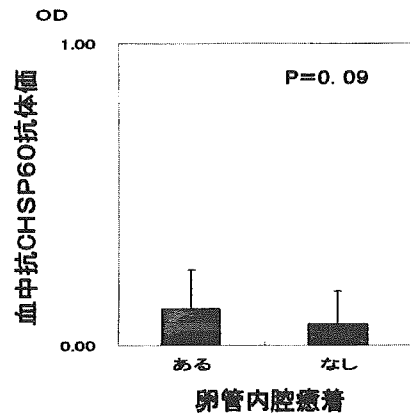


図3 卵管内腔癒着と血中抗クラミジア（HSP60）抗体価の相関

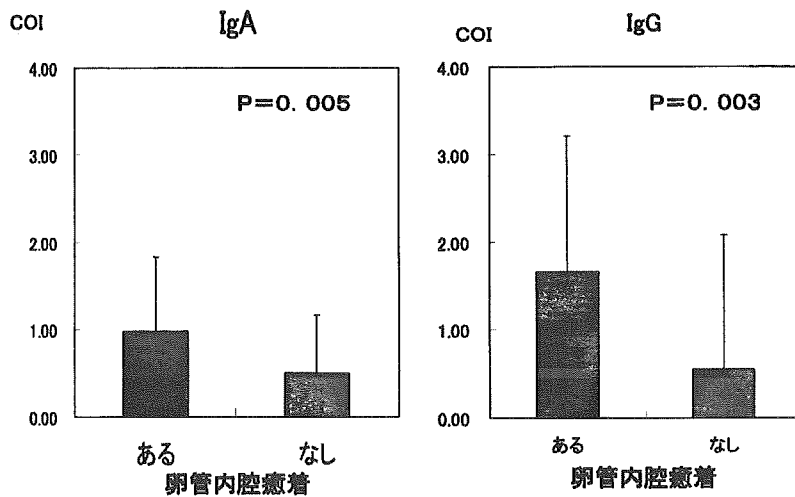


図2 卵管内腔癒着と血中抗クラミジア（MOMP）抗体価の相関

持つことが特徴である。また、HSP60は、細菌からヒトを含めた哺乳動物細胞までほぼすべての動物に存在し、それぞれが種を越えて高い相同性を持つ。近年、クラミジア卵管炎は、宿主免疫能におけるTh1/Th2バランスの破綻により慢性化することが指摘された。これらは、クラミジアが感染した宿主において細胞性免疫を司るTh1免疫能が減弱し、体液性免疫の関与するTh2優位の状態に陥ると卵管炎が持続化するためと考えられている。さらに、細胞性免疫が減弱するとクラミジア感染は、慢性化し血中CHSP60抗体価も高値を示すことが動物実験、臨床実験により確認されている。以上より、血中CHSP60抗体価の上昇を認める宿主では、慢性化したクラミジア感染の既往や存在を示している可能性がある。血中抗クラミジア（基本小体）抗体価、抗クラミジア主要外膜蛋白（MOMP）抗体価は、クラミジア感染が反復または持続化すると高値を示すと考えられており、これらとクラミジア骨盤内感染の後遺症である付属周囲癒着の程度が相関する。本研究では、クラミジア抗体価を測定することにより、卵管内癒着など不妊症患者における卵管障害の予測が可能であることを確認した。また、血中抗クラミジアIgG、IgA抗体価が高値である症例に卵管内腔の癒着を認めた。以上より子宮卵管造影検査に異常を認めなくても、血中抗クラミジア抗体価が高値の症例では、卵管に障害を持っている可能性のあることが示唆された。また、クラミジアHSP60抗体価は、高値を示すと持続感染やその既往感染の存在が予測されるので、卵管障害や骨盤内癒着を示唆するマーカーとしての応用が期待される。

## 文 献

- 1) Karunakaran KP, Noguchi Y, Read TD, Cherkasov A, Kwee J, Shen C, Nelson CC, Brunham RC.: Molecular analysis of the multiple GroEL proteins of Chlamydiae. J Bacteriol. 2003 Mar; 185(6): 1958-66.
- 2) Noguchi Y., Yabushita H., Noguchi M., Fujita M., Asai M., Del Carpio C. A.: Detection of *Chlamydia trachomatis* infection with DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissues. Diag. Microbiol. Infect. Dis., 43: 1-6, 2002.
- 3) 野口靖之：卵管機能とその異常－感染症と卵管機能。日不妊会誌，46：25-29, 2001.
- 4) 野口靖之，中部 健，藤田 将，他：ヒトの *Chlamydia trachomatis* 性卵管炎と卵管の線維化に関する検討。日性感染症会誌，10：168-172, 1999.
- 5) 野口靖之，野口昌良，岡本俊充，他： *Chlamydia trachomatis* 腹腔内持続感染モデルを用いた卵管障害及び腹腔内癒着に関する検討。産婦人科マイクロサージャリー学会雑誌，11：24-28, 1998.
- 6) 野口靖之： *Chlamydia trachomatis* の骨盤内感染による骨盤内癒着と卵管障害に関する基礎的、臨床的研究。愛知医大誌，26：59-70, 1998.

C. 性感染症

5. クラミジア感染症とその対策

5. Treatment of chlamydia trachomatis infection

野口 昌良  
NOGUCHI Masayoshi

永 井 書 店

女性診療のための感染症のすべて

C. 性感染症

5. クラミジア感染症とその対策

5. Treatment of chlamydia trachomatis infection

野口 昌良  
NOGUCHI Masayoshi

愛知医科大学産婦人科学教室 教授

クラミジア・トラコマティス感染症の存在が報告された時から25年の年月が過ぎた。しかしこれほど感染者が多く、多くの女性が感染し、しかも無症状に経過していくことにより感染を自覚しないことが後の流早産や産道感染、さらに不妊症にまで結びつくことがあまり知られていない。医療従事者が知っていても、一般大衆は致命的疾患ではないこともあり関心の低さは否めない。とはいえ、この実態はまぎれもない事実である。正しい教育による感染防御と正確な診断と治療がクラミジア・トラコマティス感染による後遺症を残さない最も重要な対策と考える。

**Key Words** クラミジア・トラコマティス、骨盤腹膜炎、肝臓周囲炎、若年性クラミジア感染、無症候性感染

はじめに

クラミジア・トラコマティスの性器感染についてその実態が明らかにされてまだ日本も浅い。しかしこれほど急速に女性における複雑多岐にわたる微生物感染として注目を集めた感染症も近年まれである。

その理由は、ウイルスよりは大きい、いわゆる細菌（クラミジアも現在その分類では細菌の中に入っているが）よりは小さく、しかも寄生細胞内に封入体を作って増殖するため検出が容易ではなかったためである。

それが1980年代に入り、酵素免疫法による抗原検査法が登場しきわめて簡便に検出が可能となり、すみやかに本邦における性感染としてのクラミジアの蔓延状況が把握されるようになった。その結果、欧米同様の感染者の存在があること、無自覚

性の骨盤内感染から急性腹症を示す肝臓周囲炎までさまざまな病態が次第に解明されるところとなった。

クラミジア・トラコマティス感染症の現状

1998年から5年間にわたり実施された厚生省（のちに厚生労働省）の班研究により、人口10万人に対するクラミジア・トラコマティス感染症の実態が明らかにされた。この報告で最も注目すべき点が2つ示された。

その第一は厚生労働省の性感染症の定点サーベイランスの報告とは異なり、クラミジア感染者が男性に比べ女性の方が30歳までの若年者間でははるかに多く2倍を超えているということ。その第二は、20～24歳までは最も感染者が多く、この次に多い年齢層は25歳～29歳までのところではなく、15～19歳までの方が多くということである。この

ことは欧米の報告と異なることではないが、いかにも多くの感染者が低年齢層、ティーンエイジャーに存在するかが判明し、大いに驚かれるところとなった。

性風俗の解放とともに初交年齢が低年齢化している。このことは特定のパートナーというよりも複数パートナーの存在する可能性の方が高く、その結果、一人の感染者があると多数のパートナーへ感染を拡げていることを物語っている。

発育の増進により肉体成長は中学生ですでに立派な成人となり、そこに生まれる性体験から、結

婚して子供を産むまでに10年以上の時間が存在する。この長い期間に生まれる性交渉は決して少なくないと思われる。これが性感染症を助長し、とりわけ感染時に症状がなく感染を自覚しないこと、さらに致命的な疾患ではないための危機意識の欠如がかくもおびただしいクラミジア・トラコマティスの若年感染者を排出する原因となっているわけである。この疾患に対する正しい知識の普及と感染防御に対する指導の徹底が必要になると考えられる(表1, 図1)。

表1 クラミジア・トラコマティス感染症の流行度(2000年調査)(熊本悦明ほか, 日性感染症会誌 12: 32-67, 2001)

女性の罹患率		
対 象	10万人・年対罹患率	
15~19歳	有症状例(検出例)	850.4人
	無症状の潜在例-有症状の4倍	3,401.5人
	推計罹患例(罹患率)	約4,252人 (4.3%, 23.5人に1人)
20~24歳	有症状例(検出例)	1,342.5人
	無症状の潜在例-有症状の4倍	5,370人
	推計罹患例(罹患率)	6,712.5人 (6.7%, 15人に1人)
全患者数の推計	女性: 862,723.5人 / 男性: 142,415.4人 / 合計約1,005,139人	

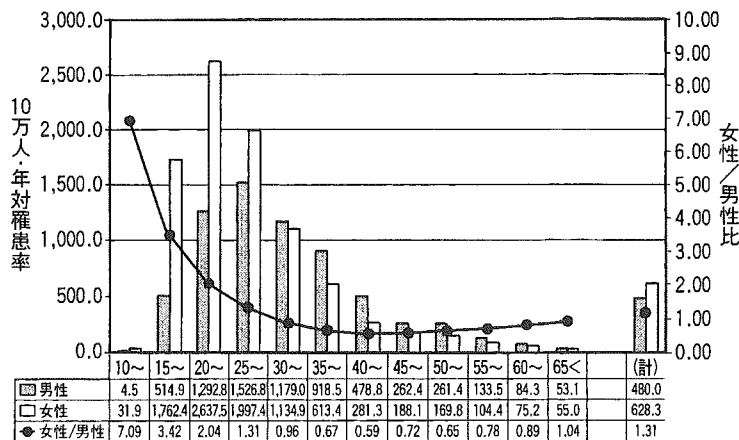


図1 全STD感染症全国疫学調査(10万人・年対罹患率, 2000年調査)(熊本悦明ほか, 日性感染症会誌 12: 32-67, 2001より引用)

## 性器クラミジア感染症の症状

### 1. 無症候性感染

初感染が男性では尿道で尿道炎を発症し、尿道から漿液性の分泌物が出ることに比べ、女性では子宮頸管炎が初感染の結果現れるが、この時点ではほとんど自覚症状がない(表2)。したがって宿主はまったく感染に気がつかない。となれば当然治療の機会がない。というよりも、初感染時に治療をしないままクラミジアは上行性に子宮から卵管を経由して卵管采から腹腔内へ侵入し、腹腔内感染をする。この場合、のちに述べる症状を示す例もあるが、まったく症状を現さない無自覚性の骨盤腹膜炎(silent pelvic inflammatory disease; silent PID)という状態で無症状のケースも少なくない。しかしこの状況は骨盤内で卵管とその周辺などにフィルム膜様の癒着を形成し、無症状のまま卵管機能を障害し、卵管性不妊症の原因となる。

### 2. 有症状感染

両側の子宮付属器周囲や骨盤内に感染が及んで、下腹痛や性交痛、あるいは内診痛が確認されることがある。

これはクラミジア・トラコマティスが腹腔内に感染して長い時間を経過している場合や、初感染後短い時間でも菌量が多ければ痛みを感じるようになり症状を自覚する。

この症状の出現が感染後比較的短ければ、投薬

表2 クラミジア・トラコマティス感染症の症状(女性)

1. 初感染時(子宮頸管炎)には自覚症状がほとんどない
2. 帯下増加(子宮頸管炎)
3. 下腹痛(子宮付属器炎・骨盤腹膜炎)
4. 性交痛(同上)
5. 内診痛(日常生活上はまったく症状がないが、婦人科的診察時に子宮とその周辺に痛みを感じる)
6. 劇症痛(子宮付属器炎・骨盤腹膜炎でも救急搬送される症例もある。また、劇症の肝臓周囲炎を発症した場合は救急外来へくる)

治療で後遺症もなく、その後の妊孕性に問題を残さず治癒させることができるが、感染後長時間して現れた症状の場合は、子宮とその周辺の癒着などが発症し卵管性不妊症につながることもあり得る。

また、激しい右の上腹部痛を訴える場合、とくに20歳前後の若年女性の上腹部痛はクラミジア・トラコマティスの肝臓周囲炎であることがある。これはクラミジア・トラコマティスが肝臓表面に感染し、増殖するときわめて激しい症状を呈し、多くは救急車で搬送されてくるほどの症状を示す。

内科医が救急外来で診れば広域抗菌剤投与で経過観察をすることになり、症状は消えない。外科医が診れば、確定診断がつかないまま試験開腹術をすることになる。

婦人科医はクラミジア・トラコマティスの肝臓周囲炎による劇症の急性腹症と判断して、テトラサイクリン系抗菌薬の投与により保存的に治癒させることができる。

このように無症状で経過し、腹腔内に癒着などの後遺症を残すものと、下腹痛や上腹部痛を自覚したり劇症の痛みを示すものまでさまざまな感染形態があり、症状もそれぞれ異なっている。いずれにしても保存的治療が可能であることも知っておきたいものである。

## 妊婦のクラミジア・トラコマティス感染

妊婦が感染してもやはり症状に乏しく、宿主は感染を自覚しないことがほとんどである。しかし、時としてクラミジア・トラコマティス感染がプロスタグランジンの活性化を促し、子宮収縮を促進し妊娠初期では流産を、妊娠中期以降では早産の原因になることが確認されている。

このためクラミジア・トラコマティス感染により発症する流早産を防止するための対策として、妊娠初期と後期に2回のクラミジア核酸増幅法試験により感染を確認し、陽性例には抗菌薬を投与し、流早産を回避するような配慮が払われている。

### 慢性感染の後遺症としての不妊症

無症状に経過して本人が自覚しない感染が持続して、卵管性周囲癒着やクラミジア・トラコマティス性の卵管留水腫が発症すると卵管性不妊症になる。長期不妊例や子宮卵管造影法で卵管の閉塞を認めるか、認めなくて疎通性があるとみえるものでも卵管周辺の癒着が存在して不妊になっているケースも存在する。

このような症例は、不妊の訴えがあればクラミジアの既往感染を反映している抗クラミジア IgA, IgG 抗体を測定し、陽性であれば腹腔内の癒着の存在が疑われる。

ということで、腹腔鏡検査の対象になる。腹腔鏡検査で卵管周辺の状態がつぶさに観察でき、軽症の癒着は鏡視下で剝離術が施行できるので、治療も兼ねる検査ということになる。もとより癒着が重篤なものであれば癒着剝離ができず、体外受精の適応例であるという診断がつけられることになる。

### 母子感染とその防衛

妊婦のクラミジア感染者数も大規模調査の結果

に見られるように決して少なくない(図2)。最近ようやく妊婦のクラミジア感染検査を全例に実施する医療機関が増えてはきているが、もしこのような体制をとっていない施設で分娩する妊婦からは当然産道感染が発生する。

このため妊娠後期32週以降で核酸増幅法による特異性の高い検査方法で全妊婦の検査を行うことが推奨されている。なお、できればこの感染による流産を防止するためにも妊娠初期にも検査がされることが望ましい。

検査の結果感染が明らかになった妊婦には1日1回の投与でクラミジア感染を治癒させることができる。ただこの時、当然のことながらパートナーである男性にも治療のための投薬が必要である(図3)。

また、分娩直後に産道感染防止のために眼の結膜炎発症を考慮して出生後ただちに抗菌剤の点眼を行っているが、この対象が淋菌感染防止ということであったため使用される抗菌薬がクラミジアに感受性のないものが長く使われてきた。そこでクラミジア・トラコマティスの産道感染を防ぐことを目的とするならば、ニューキノロン剤、レボフロキサシン(クラビット®)の点眼薬など、最も妊婦感染者の頻度が高いクラミジア・トラコマティスに有効な薬剤が選択されなければならない。

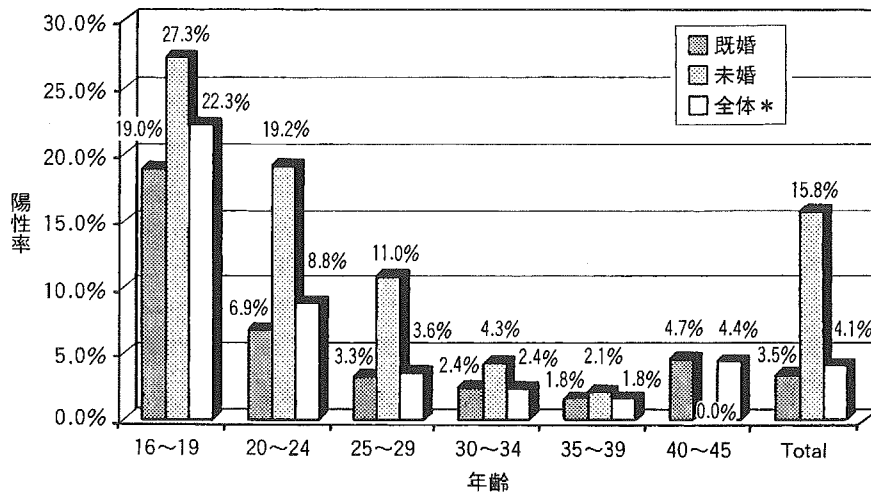
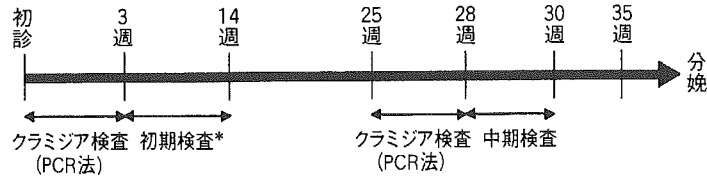


図2 妊婦のクラミジア陽性率(受診妊婦全症例検査施行施設 18,442例)  
(熊本悦明, 日本感染症誌 13: 1, 14-25, 2002)





\* 初診時が妊娠6週以降の場合、クラミジア検査は、初期検査と重複しないように早期に行う。

**クラミジア陽性の場合**

- 治療時期：原則としてただちに行う。  
(ただし、流産徴候などなければ、臨界期14週以降が望ましい。)
- 治療薬剤：アジスロマイシン1,000mg×1dayとする。
- 治療後判定：治療終了後14日間以上の間隔をあげ核酸増幅検査法で行う。

図3 妊婦クラミジア・トラコマティス感染症検査法

表3 子宮頸管・咽頭のクラミジア・淋菌検出率  
(野口靖之、厚生労働科学研究「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究班」産婦人科領域における無症候性感染のスクリーニング、2004)

(n=154)

	子宮頸管	咽頭
クラミジア陽性	24 (15.6%)	13 (8.4%)
淋菌陽性	5 (3.2%)	21 (13.6%)
クラミジア 淋菌 } 陽性	3 (1.9%)	5 (3.2%)

検出方法：BD プローブテック ET CT/GC

**咽頭感染への対策**

近年クラミジア・トラコマティスや淋菌が咽頭から検出されることもしばしばみられる。これは、性器外セックスの代表的なものとして行われるオーラルセックスによる性感染症の存在である。

このうち感染頻度はクラミジアによるものが最も多いため、その対応は是非行われなければならない。咽頭所見は、耳鼻科の専門医がみてもまったく異常がない状態であってもクラミジアや淋菌が検出されるので、産婦人科医が咽頭を診てもまったく多角的所見をとらえることはできない。正常にみえる咽頭にクラミジア感染が存在しているので、オーラルセックスの有無の聴取とともに咽頭の核酸増幅法による検査を実施することは急務である。(表3)。

**クラミジア・トラコマティス感染症の診断**

クラミジア・トラコマティス感染症の検出方法は1980年代はじめより急速に進歩し、現在では酵素免疫法(EIA法)から核酸増幅法までめざましい改良が進み、検出感度、特異性ともに大きな改良がなされて、きわめて容易に検出ができるようになっている。

女性の場合、子宮頸管からの検体採取が必要であったが、現在は高感度PCR法をはじめとして核酸増幅法がいくつか登場し、腔内分泌物で十分検出が可能となった。

また新しい核酸増幅法では男性だけではなく女性においても尿検体で検出が可能であり、若年女性に対するスクリーニング検査や妊婦検診時に採尿されたものを検体として使用できるようになり、

表4 クラミジア・トラコマティス検出感度

検査法	検出感度 (Ebs/assay)
Chlamydiazyme *	9~12×10 <sup>3</sup>
DNA probe	5~6×10 <sup>3</sup>
IDEIA PCE †	90
PCR (Polymerase Chain Reaction)	2~4
LCR (Ligase Chain Reaction)	2~4
BD プローブテック ET CT/GC	1~10
APTIMA Combo 2	0.1~1

\*抗原検出法

きわめて簡便に検出を可能にした進歩は大いに活用されるべきであろう (表4)。

## ■ クラミジア感染症の治療

日本性感染症学会の2004年版のクラミジア・トラコマティス治療薬によれば、従来ガイドラインにあったテトラサイクリン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬の7日間投与に変更されている。さらに今回のガイドラインから新たに本年5月に保健収載されたアジスロマイシン (ジスロマック®) が追加され、1日1回1,000mg投与でクラミジア・トラコマティス感染が治癒させ得ることが書かれている。

なお、このアジスロマイシンについてはすでにアメリカ CDC では5年以上前から推奨されており、有効性の評価も確認されている。

さらに妊婦投与に関してはいくつかのランダムイズ使用報告もあり、FDA (Food and drug administration) の胎児への安全性の評価についてもBランクに示されており使用が可能とされている。

## ■ 若年感染者の増加に対する対策

クラミジア・トラコマティス感染症が若年者に多いことは洋の東西を問わず明らかにされている。そして本邦においても大規模サーベイランスの報

告結果により欧米と変わることのない感染実態が明らかにされた。

とりわけ15歳~19歳までのティーンエイジャーにも多数の感染者の存在が浮き彫りにされるところとなった。

これは初交年齢の低下と、若年者特有の複数パートナーの存在、結婚年齢の高齢化による初交から妊娠分娩に至までの10年余に及ぶ時間的経過は、クラミジア感染による後遺症ともいべきさまざまな病態を誘発している。

その後遺症を減らし、望まざる妊娠や性感染症の増加をくい止めるためには、若者への教育とそれにより性感染症への正しい知識の提供こそ唯一の対策であると考えられる。

ともすれば、性の解放の飛躍に追いつけない教育や知識の前の性実技がゆゆしき性感染症の蔓延を野放しにしていると思えてならない。

## ■ おわりに

性感染症の中でも最も感染者が多いクラミジア・トラコマティス感染症の実態とそれに対する診断と治療、さらには今後の対策について記した。性行動を若者が始める前に、正しい知識をさずけて無症候性感染が多く初感染時に自覚しにくいクラミジア・トラコマティス感染症に対する十分な防御態勢の実施が強く望まれるところである。

# 性感染症

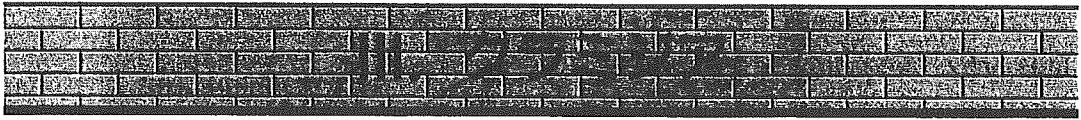
## STD

*Sexually Transmitted Diseases*

九州大学名誉教授 熊澤 淨一 編集  
福岡大学医学部 泌尿器科学教授 田中正利



南山堂



# 男性

## 特徴

### 1. 微生物学的特徴

#### a. 特異的な増殖環

性器クラミジア感染症の原因微生物であるクラミジア・トラコマトィス *Chlamydia trachomatis* : *C. trachomatis* (以下, クラミジア) は, 偏性寄生性微生物で, 特異な増殖環が特徴である。クラミジアの増殖環は, 感染性のみを有する基本小体 elementary body (EB) と代謝活性のみを有する網様体 reticulate body (RB) の2種類に大きく分けられる (図69~71)。クラミジアの宿主細胞

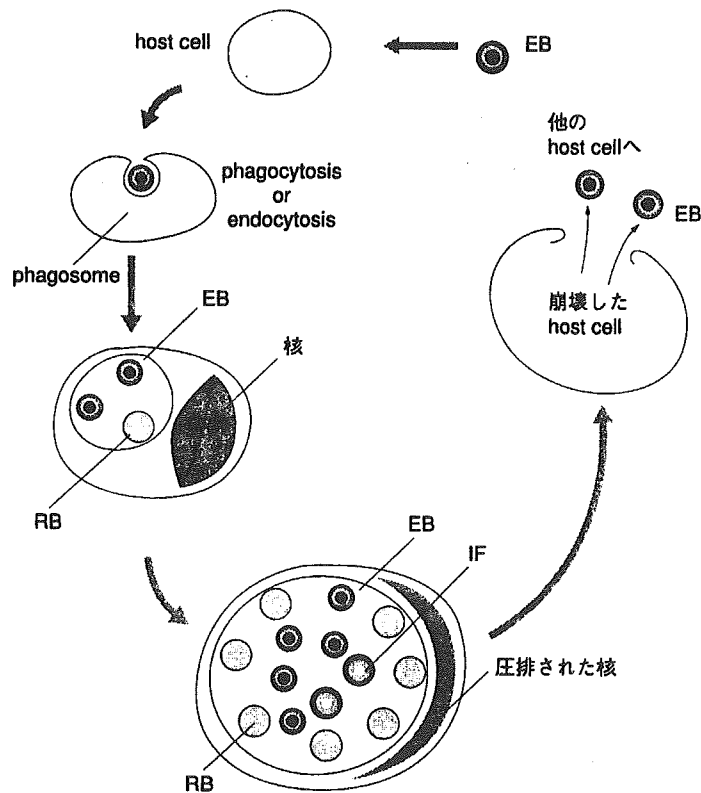


図69. *Chlamydia trachomatis* の増殖環 developmental cycle (模式図)