

梅毒

はじめに

梅毒は *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (T.p.) 感染症で、主として性行為または類似の行為により感染する性感染症 (STD) の代表的疾患である。

一般に、皮膚や粘膜の小さな傷から T.p. が侵入することによって感染し、やがて血行性に全身に散布されて、さまざまな症状を引き起こす全身性の慢性感染症である。胎児が母体内で胎盤を通して感染したものを先天梅毒と呼び、それ以外を後天梅毒と呼ぶ。さらに、皮膚、粘膜の発疹や臓器梅毒の症状を呈する顕症梅毒と、症状は認められないが梅毒血清反応が陽性である無症候梅毒とに分けられる。

症状・診断

(A) 顕症梅毒

1) 第1期梅毒

感染後約3週間すると、T.p. の侵入部位である感染局所に、小豆大から示指頭大までの軟骨様の硬度を持つ硬結が生じてくる。これを初期硬結と呼ぶ。やがて初期硬結は周囲の浸潤が強くなって硬く盛り上がり、中心に潰瘍を形成して硬性下疳となる。初期硬結、硬性下疳は、一般に疼痛などの自覚症状はなく、単発であることが多いが、多発することもまれではない。好発部位は、男性では冠状溝、包皮、亀頭部、女性では大小陰唇、子宮頸部である。口唇、手指など陰部以外にも生じることがあり、陰部外初期硬結あるいは陰部外下疳と呼ばれるが、発生頻度は2~3%以下と低い。

初期硬結や硬性下疳の出現後、やや遅れて両側の鼠径部などの所属リンパ節が、周囲に癒着することなく無痛性に硬く腫脹してくる。大きさは指頭大で、数個認められることが多く、無痛性横痃と呼ばれる。

以上の1期疹は放置していても2~3週間で消退し、約3ヵ月後に2期疹が出現するまでは無症状となる。

確定診断はT.p. の検出または梅毒血清反応によりなされる。

T.p. の検出は、初期硬結や硬性下疳の表面をメスで擦るなどして得られた漿液をスライドグラスにとり、パーカー社製ブルー・ブラックインクと混ぜて薄く延ばし、

乾燥後、顕微鏡の油浸で観察するパーカーインク法が用いられる。長さ6~20 μ mで8~20のらせんをもつ病原体を確認し確定診断する。

梅毒血清反応はカルジオリピンを抗原とするSTS法 (serologic test for syphilis) であるガラス板法、RPRカードテスト (rapid plasma reagin card test)、凝集法のうちの1法およびT.p. を抗原とするTPHA法 (*treponema pallidum* hemagglutination test) あるいはFTA-ABS法 (fluorescent treponemal antibody absorption test) の定性を施行し、陽性の場合にはSTS法の定量を行う。しかし、感染後約4週間は陽性を示さないため、陰性でも梅毒の疑いが強い場合には再検査を行うべきである。

2) 第2期梅毒

T.p. が血行性に全身に散布されて皮膚・粘膜の発疹や臓器梅毒の症状がみられるものを第2期梅毒という。

第2期で見られる発疹は多彩であるが、出現頻度は丘疹性梅毒疹、梅毒性乾癬が高く、これに梅毒性バラ疹、扁平コンジローマ、梅毒性アンギーナ、梅毒性脱毛が続く、膿疱性梅毒疹は低い。

a. 梅毒性バラ疹：躯幹を中心に顔面、四肢などにみられる爪甲大までの目立たない淡紅色斑である。第2期の最も早い時期に見られる症状で、自覚症状もなく数週で消退するため、見過ごされることが多い。

b. 丘疹性梅毒疹：感染後約12週で出現する。大きさは小豆大からエンドウ大で、赤褐色から赤銅色の丘疹、結節である。

c. 梅毒性乾癬：角層の厚い手掌・足底に生じた丘疹性梅毒疹で、赤褐色から赤銅色の浸潤のある斑であり、鱗屑を伴い、乾癬に類似する。第2期梅毒疹として特徴的な発疹であり、比較的診断しやすい。

d. 扁平コンジローマ：肛門、外陰部などに好発する淡紅色から灰白色の湿潤、浸軟した疣状ないしは扁平隆起性表面顆粒状の腫瘤で、丘疹性梅毒疹の一型である。T.p. が多数存在し、感染源となることが多い。

e. 梅毒性アンギーナ：びらんや潰瘍を伴い扁桃を中心として軟口蓋におよぶ発赤、腫脹、浸軟である。

f. 梅毒性脱毛：びまん性と小斑状脱毛がある。小斑状脱毛は爪甲大から貨幣大の円形、類円形の不完全な脱毛で、虫喰い状の脱毛と例えられるように頭髪がまばらな印象を受ける。

g. 膿疱性梅毒疹：多発した膿疱がみられる場合で、丘疹性梅毒疹から移行することもある。全身状態が不良または免疫低下の場合に見られることが多い。

第2期では3カ月から3年にわたり上記の発疹などが混じて多彩な臨床像を示す。その後、自然に消退して無症候梅毒となるが、再発を繰り返しながら第3期、4期に移行していくことがある。

確定診断はT.p.の検出あるいは梅毒血清反応によってなされる。

発疹からのパーカーインク法によるT.p.の直接検出は扁平コンジローマ、粘膜疹で検出率が高く、丘疹性梅毒疹からも検出される。梅毒血清反応はSTS法(ガラス板法、RPRカードテスト、凝集法)のうち一法とTPHA法を行い、陽性であることを確認するとともに、定量法も併せて施行する。

3) 第3期梅毒

感染後3年以上を経過すると、結節性梅毒疹や皮下組織にゴム腫を生じてくることがある。第3期梅毒は、現在ではほとんど見られない。

4) 第4期梅毒

梅毒による大動脈炎、大動脈瘤あるいは脊髄癆、進行麻痺などの症状が現れることがある。第4期梅毒も、現在ではほとんど見られない。

(B) 無症候梅毒

臨床症状は認められないが、梅毒血清反応が陽性のものをいう。

TPHA法またはFTA-ABS法によって生物学的偽陽性反応(BFP)を除外する必要がある。初感染後全く症状を呈さない場合や、第1期から2期への移行期、第2期の発疹消退期や陳旧性梅毒などの場合がある。ただし、陳旧性梅毒のなかには、治療を要しないものも数多くあるので、むやみに患者扱いをしない配慮が必要である。

(C) 先天梅毒

梅毒に罹患している母体から出生した児で、生下時に肝脾腫、紫斑、黄疸、脈絡網膜炎、低出生体重児などの胎内感染を示す臨床症状、検査所見のある症例、または梅毒疹、骨軟骨炎など早期先天梅毒の症例、乳幼児期には症状を示さずに経過し、学童期以後にHutchinson 3徴候(実質性角膜炎、内耳性難聴、Hutchinson 歯)など

の晩期先天梅毒の症状を呈する症例をさす。現在ではほとんど見ることはない。

確定診断は、母体のSTS法抗体価に比して児の抗体価が4倍以上高い場合、児のTPHA・IgM抗体またはFTA-ABS・IgM抗体が陽性の場合、児のSTS法抗体価が移行抗体の消失する6カ月を越えてもなお持続する場合、などになされる。

現在ではほとんど見ることはない。

(D) HIV感染に伴発した梅毒

梅毒血清反応の定量値が異常な高値や低値を示したり、激しく変動することがある。また、病期が異常に早く進行するため、早期から神経梅毒を発症する例などが報告されている。

神経梅毒が疑われる場合は、脳脊髄液の検査を施行して、梅毒血清反応や細胞数などを確認するのが望ましい。

治療

梅毒の治療には殺菌的に働き、耐性の報告もないペニシリンを第一に選択すべきである。経口合成ペニシリン剤を1日500mg×3を内服させる。

ペニシリン・アレルギーの場合には塩酸ミノサイクリン(ミノマイシン®)1日100mg×2、ただし妊婦の場合にはアセチルスピラマイシン(アセチルスピラマイシン®)を1日200mg×6を内服投与する。

投与期間は、第1期は2~4週間、第2期では4~8週間、第3期以降では8~12週間を必要とする。

無症候梅毒では、STS法抗体価が16倍以上を示す症例は治療することが望ましい。投与期間は、感染時期を推定し、その期の梅毒に準じるが、感染後1年以上経過している場合や感染時期の不明な場合には8~12週間とする。

神経梅毒では、ベンジルペニシリンカリウム(結晶ペニシリンGカリウム®)を1日200~400万単位×6を点滴静注で10日から2週間投与する。

先天梅毒の治療も、ベンジルペニシリンカリウム(結晶ペニシリンGカリウム®)の点滴静注を行う。

治療開始後数時間でT.p.が破壊されるため、39度前後の発熱、全身倦怠感、悪寒、頭痛、筋肉痛、発疹の増悪がみられることがあり、Jarisch-Herxheimer現象と

呼ばれている。これが薬の副作用でないことを、あらかじめ患者に説明しておくことが望ましい。

治癒判定

梅毒の治療効果は STS 法の抗体価とよく相関するので、病期に応じた十分な治療を行った後は、一般に臨床症状の持続や再発がないこと、および STS 法を定期的に追跡して定量値が 8 倍以下に低下することを確認する。治療後 6 か月経過しても 16 倍以上を示す時は、治療が不十分であるか再感染であると考えられるので、再治療を行う。

このような例は HIV 感染に併発した梅毒の場合に認められることが多いので、HIV 抗体価の検査が必要である。

なお、TPHA 法の定量値は治療により必ずしも低値を示さないなので、治癒判定には用いない。

パートナーの追跡

第 1 期、第 2 期顕症梅毒または感染後 1 年以内の無症候梅毒と診断された患者と 90 日以内に性的交渉があった場合には、パートナーの梅毒血清反応を行うことが必要である。陰性の場合でも、経過を観察すべきである。

コメント

十分な治療後も抗体価の低下には時間がかかるので、8 倍以下に低下するまで定期的な診察や検査を続けさせることが、再発や再感染を防ぐために大切である。

また、梅毒患者は HIV に感染しやすいと同時に、HIV 感染者には梅毒が多く認められるので、すべての梅毒患者に HIV 抗体の検査をするのが望ましい。

HIV 感染に併発した梅毒の治療は、病期に応じた十分な治療を行う必要がある。

記載されている薬剤はすべて保険適用薬である。(ただし、合成ペニシリン剤は AMPC、ABPC である)

文献

- 1) US Department of Health and Human Services: 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases Morbidity and Mortality Weekly Report (CDC), 47; No. RR-1, 1998.
- 2) Rolfs, R.T., et al.: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med., 337: 307-314, 1997.
- 3) 岡本昭二ほか: 梅毒. 現代皮膚科学体系, 第 1 版, 6B 巻(山村雄一ほか編), pp.201-281, 中山書店, 東京, 1980.
- 4) 水岡慶二: 梅毒. 内科治療ガイド'98, 第 1 版(和田 攻ほか編), pp.1410-1414, 文光堂, 東京, 1998.

淋菌感染症

はじめに

淋菌感染症は、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による感染症である。淋菌は高温にも低温にも弱く、かつ炭酸ガス要求性であるため、通常環境では生存することができず、性行為感染症として、人から人へ感染するのが、主な感染経路である。男性尿道、女性子宮頸管に主に感染する。女性の場合、子宮頸管炎だけでなく尿道炎を併発することも少なくはない。重症例では、淋菌が管内性に上行し、男性では精巣上体炎、女性では骨盤内炎症性疾患を生ずる。本邦では、頻度は低いものの淋菌の菌血症から全身性に症状を伴う播種性淋菌感染症も引き起こすことがある。女性では、腹膜炎を合併し肝周囲炎を、産道感染により新生児結膜炎を引き起こすこともある。

淋菌感染症は、いずれの国においても、性器クラミジア感染症と並んで、頻度の高い性感染症である。1回の性行為による感染伝達率は30%程度と高い。症状の軽重は感染部位により大差があり、尿道炎および結膜炎では顕著な症状が現れるが、子宮頸管炎のみでは、無症状の場合もある。近年、性行動の多様化を反映して、咽頭や直腸感染例も増加している。この場合、症状に乏しい場合が大部分を占めるが、重症化する場合もある。性器周辺に創傷がある場合、その部分に膿瘍を形成する場合もある。罹患部の菌量は、尿道、子宮頸管、直腸、咽頭の順に低くなり、分離培養、DNA検出法ともに淋菌検出の正診率が低くなる。治療抗菌薬の有効性も罹患部位により相違があり、特に性器、咽頭同時感染例では、性器の淋菌が消失しても、咽頭の淋菌は残存するという症例も少なくない。

近年の淋菌の抗菌薬耐性化は顕著であり、多剤耐性化が進んでいる。かつて使用された Penicillin G の耐性菌である Penicillinase 産生株 (PPNG) は現在では数%以下であるが、 β -lactam 薬の標的酵素である Penicillin 結合たんぱく質 (PBP) の変異株が90%以上を占めており、使用することはできない薬剤である。Tetracycline および fluoroquinolone 耐性株も80%を超えている。有効な薬剤であった第三世代経口セフェム系薬についても、耐性株による臨床的無効例が1999年に報告されて以来、増加傾向を示し、地域的な差異は認められるものの、その頻度は、30~50%程度に達している。現在、第

三世代経口セフェム系薬の常用量では、この耐性菌にはいずれも無効である。経口セフェム系薬の中で、淋菌に対して、最も強い抗菌力を有するセフィキシム (CFIX: セフスパン) の1回200mg、1日2回、3日間投与は、ある程度の効果が認められるが、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、セフォジジム (CDZM: ケニセフ、ノイセフ) とスペクチノマイシン (SPCM: トロピシン) の2剤のみとなってしまう。セフトリアキソン (CTRX: ロセフィン) も強い抗菌力と良好な臨床効果が知られており、欧米での標準的な薬剤となっている。わが国でも、本年6月には保険適用となる予定である。

症状と診断

a) 男性淋菌性尿道炎

感染後2~7日の潜伏期ののち、尿道炎症状である排尿痛、尿道分泌物が出現する。分泌物は多量、黄白色、膿性で、淋菌性尿道炎に特徴的であり、直近の排尿から30分以上経過すれば外尿道口に視認可能で、一度ぬぐい去っても陰茎腹側を尿道に沿って、根部から外尿道口方向に圧出して再確認することができる。尿沈渣白血球は多数認められるが、中間尿が採取されたときは白血球を認めない場合があり、注意を要する。特徴的な分泌物の性状は受診前の服薬などの影響により変化している場合もあり、診断は必ず淋菌検出によるべきである。

b) 淋菌性精巣上体炎

淋菌性尿道炎が治療されないと、尿道内の淋菌が管内性に上行し、精巣上体炎を起こす。はじめは片側性であるが、治療されなければ両側性となり、治療後無精子症を生じる場合がある。局所の炎症症状はつよく、陰嚢内容は手拳大に腫大し、局所の疼痛は歩行困難を訴えるほどである。多くは発熱、白血球増多症などの全身性炎症症状を伴う。尿道分泌物から淋菌が検出され、かつ、精巣上体に顕著な急性炎症所見があれば、淋菌性精巣上体炎と診断しうる。尿道炎の場合と同様に、淋菌性精巣上体炎にクラミジア感染を合併している場合があるが、有効な薬剤が異なるので、淋菌とともにクラミジアの検出を行う必要がある。

c) 淋菌性子宮頸管炎

淋菌の子宮頸管感染により分泌物を生じるが、感染女性の多くは感染の自覚がない。したがって、男性淋菌性尿道炎と異なって潜伏期も判然としない。典型例では、粘性・膿性の分泌物が外子宮口付近にみられる場合もある。直達性に感染がバルトリン腺や直腸に及ぶ場合がある。バルトリン腺炎では局所の腫大、疼痛の炎症症状が著明であるが、直腸では通常症状は自覚されない。感染が管内性に拡大して骨盤内炎症性疾患を起こすと、半数程度に発熱、腹部仙痛による急性腹症を生じる。一般的に、女性は感染しても無症状の例が多いので、無治療のまま、男性の淋菌感染症の主たる感染源となる。グラム染色標本の検鏡による淋菌の視認は、子宮頸管炎については検体中の常在菌のため、男性淋菌性尿道炎に比して困難で、正診率は低い。診断は、培養や核酸検出法(DNAプローブ法)、核酸増幅法(PCR法など)などによる淋菌の検出が必要である。男性淋菌性尿道炎についての尿道分泌物、尿沈渣中白血球という診断、治療の客観的指標は、子宮頸管炎については存在せず、淋菌検出が行われなければ、感染は未知に終わる。感染リスクが高い受診者については、積極的な淋菌検出の実施が望ましい。

淋菌検出法には、分離培養と核酸検出法、核酸増幅法などの非培養検出法とがある。淋菌性尿道炎の尿道スワブに比して、子宮頸管検体で採取される淋菌菌量は少なく、混入する常在菌の菌種、菌量は多く、他に血液、粘液の混入も多いため、淋菌検出は培養、非培養検出法のいずれによっても、淋菌性尿道炎に比べて困難である。淋菌選択培地による培養検出率は低く、検出感度のもっとも高い核酸増幅法によっても、検出率は90%以下といわれる。子宮頸管からの検出は、腔鏡を用いて頸管にスワブを挿入し、腔壁にふれないように抜去して検体とする。子宮頸管に淋菌陽性の場合、分泌物は容易に肛門部に到達するため、直腸の淋菌陽性率は高い。直腸の検体は、肛門より括約筋を2~3cmこえるまでスワブを挿入し、腹側の直腸粘膜にひろく接触させて採取する。子宮頸管スワブ、直腸スワブからの培養では、検体中の常在菌量が多いため、淋菌選択培地を使用する。核酸増幅法の陽性率は高い。淋菌、クラミジアの同時感染が多いため、淋菌検出とともにクラミジア検出を実施すべきである。

d) 骨盤内炎症性疾患 (PID)

子宮付属器炎(卵管炎、卵巣炎)、骨盤腹膜炎等がある。これらの疾患は、単独で起こることもあるが、合併することも多いので、骨盤内炎症性疾患と称される。診断は帯下などからの淋菌検出による。ただ、骨盤内炎症性疾患は各種の病原微生物で起こり、クラミジアや他の一般細菌に較べて淋菌の起因菌としての比率は高くない。淋菌による骨盤内炎症性疾患の病態(発熱、下腹部痛、局所の自覚症状)は、通常クラミジアによるものより強いが、症状が自覚されない場合があり、注意を要する。

e) 淋菌性咽頭感染

オーラルセックスの増加により、淋菌が咽頭から検出される症例が増加しており、男性、女性を問わず、性器淋菌感染症患者の約30%の咽頭から淋菌が検出される。淋菌が咽頭に感染していても炎症症状が自覚されない、または乏しい場合が多く、検査が実施されない場合が多い。咽頭の淋菌感染は、治療後の性器感染の再発の原因となるので、感染機会がなく再発した場合には、咽頭感染も疑うべきである。

淋菌の検出は、両側扁桃陰窩、咽頭後壁を擦過して採取した咽頭スワブを検体とする。核酸増幅法では、咽頭常在菌のひとつである非病原性ナイセリア(*Neisseria subflava*など)の存在により、疑陽性を生ずるため、培養法を選択すべきである。やむを得ず核酸増幅法を選択した場合には、陽性結果すなわち淋菌陽性ではないことを知っておく必要がある。繰り返し実施された咽頭の淋菌核酸増幅法陽性のために、数カ月間という長期にわたって、抗菌薬が投与されていただけでなく、男女間の問題に多大な影響を与えた例を経験している。培養法の場合には、性器淋菌感染の場合に用いるThayer Martin培地では、咽頭の常在菌の発育を十分に阻止することは困難であるため、New York City培地または、trimethoprimを添加したModified Thayer Martin培地を用いることにより、検出率は大幅に上昇する。西山らは、teicoplaninとlincomycinを添加したThayer Martin培地を用いることにより、咽頭からの淋菌検出が容易となることを報告している。ただし、trimethoprimやlincomycinは淋菌に対してある程度抗菌力を有するので、

これらの培地を性器検体の培養にあえて用いるべきではない。

f) 播種性淋菌感染症 (DGI)

菌血症を伴う全身性の淋菌感染症である。関節炎-皮膚炎症候群では、患者は典型的には軽度の発熱、倦怠、移動性多発関節痛または多発関節炎、あるいは、いくつかの膿疱性皮膚病変を四肢末端に起こす。性器感染はしばしば無症候性だが、培養により検出可能である。約半数の症例では、淋菌を血液から、あるいは関節液から培養できる。まれに心膜炎、心内膜炎、髄膜炎および肝周囲炎が起こる。DGIの単状型である淋菌性関節炎の場合は、症候性菌血症が先行することがある。典型例では急激に発症し、発熱を伴い、複数の関節を侵し、関節痛や関節の運動制限などを伴う。罹患関節は腫脹し、圧痛を伴い、関節を覆う皮膚が熱を帯び、発赤する。通常、関節液は化膿性で、グラム染色や培養などで淋菌が証明できる。関節液の吸引後、直ちに治療を開始し、関節の破壊を極力防止する。

g) 淋菌性結膜炎

淋菌による眼感染症は新生児に最も頻繁に起こるが、予防として1%硝酸銀、エリスロマイシン、テトラサイクリンの眼科用軟膏または点眼薬などが用いられる。

成人では、まれであるが重症の化膿性結膜炎を引き起こす。淋菌との直接接触、または淋菌感染中の性器からの自家接種により起こる。通常は片眼性である。症状としては、重篤な眼瞼浮腫に続く結膜浮腫と、大量の膿性浸出物などがみられる。感染後12~48時間で発症するとされている。まれな合併症として、角膜の潰瘍や膿瘍、穿孔などのほか、全眼球炎や失明などがみられることがある。

治療

ニューキノロンおよびテトラサイクリンの耐性率は、いずれも80%前後であり、感受性であることが確認されない限り使用すべきではない。第三代経口セフェムの耐性率は、地域によって差異が認められるが、30~50%程度と考えられる。これらの耐性菌に対して第三代経口セフェムは、常用量ではいずれも効果は認めら

れない。抗菌力の最も強いセフィキシム(CFIX:セフspan)1回200mg、1日2回の1~3日間の投与により、ある程度効果が認められるが、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セフォジジム(CDZM:ケニセフ、ノイセフ)とスペクチノマイシン(SPCM:トロピジン)の2剤のみとなってしまった。これら2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後検査が必須である。また、セフトリアキソン(CTRX:ロセフィン)は欧米では第一選択薬として推奨されており、国内での臨床試験でも100%の有効率が報告されている。経口セフェム耐性淋菌に対してもセフォジジムと同等もしくは2倍程度強い抗菌力を有しており、優れた治療効果が期待される薬剤である。本年6月ごろ、保険適用となる予定である。その他の薬剤で、強い抗菌力を有するものとして、ピペラシリン(PIPC:ペントシリン)やメロペネム(MEPM:メロペン)があるが、いずれも保険適用を有していない。

また、淋菌感染症の20~30%はクラミジア感染を合併しているため、クラミジア検査は必須であり、陽性の場合には、性器クラミジア感染症(本指針のクラミジアの治療の項参照)の治療も行う必要がある。

[淋菌性尿道炎および淋菌性子宮頸管炎]

セフォジジム(CDZM:ケニセフ、ノイセフ)

静注 1.0g 単回投与

スペクチノマイシン(SPCM:トロピジン)

筋注 2.0g 単回投与

セフトリアキソン(CTRX:ロセフィン)

静注 1.0g 単回投与

2004年6月頃、保険適用の予定

その他の治療法

セフィキシム(CFIX:セフspan)

経口 1日200mg×2、1~3日間

ただし、治療後の検査が必須

[淋菌性精巣上体炎および淋菌性骨盤内炎症性疾患]

セフォジジム(CDZM:ケニセフ、ノイセフ)

静注 1.0g 単回投与

重症度により、静注1日1.0g×1~2回、1~7

日間投与

スペクチノマイシン (SPCM:トロピシン)

筋注(臀部) 2.0g 単回投与

重症度により、2.0g 筋注 3 日後に、両臀部に 2g ずつ計 4g を追加投与する。

セフトリアキソン (CTRX:ロセフィン)

静注 1.0g 単回投与

重症度により、静注 1 日 1.0g×1 回、1~7 日間投与

2004 年 6 月頃、保険適用の予定

精巣上体炎、骨盤内炎症性疾患ともに、症例ごとに重症度が異なるため、投与期間は症例ごとに判断すべきである。

[淋菌性咽頭感染]

セフトリアキソン (CTRX:ロセフィン)

静注 1.0g または 2.0g 単回投与

または、静注 1 日 1.0g×1~2 回、1~3 日間投与

セフトリアキソン (CTRX:ロセフィン)

静注 1.0g 単回投与

2004 年 6 月頃、保険適用の予定

咽頭感染に対して、スペクチノマイシンの効果は劣るため使用すべきではない。

セフトリアキソンまたはセフトリアキサンの単回投与も経ロセフェム耐性淋菌に対しては 100%の効果は得られない可能性があるため、投与後の検査は必須である。淋菌が存続した場合でも、これらの薬剤の追加投与により、除菌可能である。

セフェム系にアレルギーのある患者の場合には、薬剤感受性を確認し、ニューキノロンまたはミノサイクリン(MINO:ミノマイシン)の使用を考慮する。

[播種性淋菌感染症]

セフトリアキソン (CTRX:ロセフィン)

静注 1 日 1.0g×2 回、3~7 日間投与

セフトリアキソン (CTRX:ロセフィン)

静注 1 日 1.0g×1、3~7 日間投与

2004 年 6 月頃、保険適用の予定

経ロセフェム耐性淋菌による播種性淋菌感染症に対する投与期間についてはエビデンスがないため、治療中、治療後の検査結果をみながら、個々に投与期間を決定すべきである。

[淋菌性結膜炎]

スペクチノマイシン (SPCM:トロピシン)

筋注(臀部) 2.0g 単回投与

保険適用はないが、下記も推奨される治療法である。

セフトリアキソン (CTRX:ロセフィン)

静注 1.0g 単回投与

セフトリアキソン (CTRX:ロセフィン)

静注 1.0g 単回投与

投与期間については、個々の症例ごとに考慮されるべきである。

点眼剤としては、セフメノキシム(CMX:バトロロン)の抗菌力が強いが、経ロセフェム耐性淋菌に対して、有効であるかどうかは不明である。前述したが、ニューキノロンに対しては 80%以上が耐性株であるため、使用すべきではない。

コメント

ニューキノロン薬耐性淋菌の増加のため、アモキシシリン(AMPC:サワシリン)またはオーグメンチン(AMPC/CVA)が淋菌感染症治療に用いられることがある。また、5~7 日間投与において、かなりの治療効果があることも報告されている。しかしながら、本ガイドラインでは、以下の理由により推奨処方としなかったため、付記したい。

- 1) AMPC は、感受性検査の結果では、ほとんどの分離菌が感受性の範囲に入らないこと。
- 2) AMPC/CVA は、PPNG の比率が、極めて低い現在、CVA の配合意義がないこと。
- 3) 一般に、性感染症の治療は、短期間の治療で、90~95%以上の治療効果を上げる必要がある。したがって、用いられている AMPC ないし AMPC/CVA の治療期間が 5~7 日間と長いこと。

以上の理由により、AMPC ないし AMPC/CVA を推奨処方としないが、もし、必要があり、使用する場合、治療後の淋菌検査を確実に行って頂きたい。

治癒判定

現在、スペクチノマイシン、セフトジウム、セフトリアキソンは淋菌性尿道炎および淋菌性子宮頸管炎に対して、100%に近い有効性を有すると考えられるので、投与後の検査の実施は必ずしも行わなくともよい。その他の薬剤を使用するときには、以下のことを認識しておく必要がある。

排尿痛、分泌物など淋菌性尿道炎の著明な自覚症状は、抗菌薬投与後に淋菌が消失していない場合であっても改善する場合がある。さらに、白血球数も減少する場合があります。したがって、治癒判定は必ず淋菌が検出されないことをもって行うべきであり、抗菌薬投与終了後、3日間以上後に淋菌検出のための検査を行う必要がある。

予 後

有効な抗菌薬がなく淋菌性尿道炎が消毒薬による局所洗浄により治療された時代、精巣上体炎、前立腺炎の合併、後遺症としての尿道狭窄が多発した。しかし、現在では、このような合併症は減少している。

淋菌検出の正診率は飛躍的に向上しているので、淋菌検出の非実施によるパートナーの放置、不適切な治療、不適切な治癒判定による感染の拡大ならびに合併症の発生等を極力防止しなければならない。淋菌感染症が菌血症など全身に拡大し得る伝染性疾患であることも意識する必要がある。

パートナーの治療

男性淋菌性尿道炎が明白な自・他覚症状により治療機会があるのに対して、女性淋菌感染症は自覚症状に欠ける場合があり、放置により子宮外妊娠、不妊症、母子感染など重篤な合併症を生じうる。尿道炎男性が受診した場合、必ず淋菌、クラミジアの検出による病原菌の決定を行い、これに基づく女性パートナーの診断、治療が不可欠である。患者の周辺に感染者が存在すれば、容易に再感染が起こる。

文 献

- 1) 熊本悦明：日本における性感染症（STD）流行の実態調査—1999年度のSTDセンチネル・サーベイランス報告—。日性感染症会誌，11：72-103，2000。
- 2) 松田静治：膣炎，子宮頸管炎，PID・性感染症（熊本悦明，島田馨，川名尚編），医薬ジャーナル社，大阪，1990。
- 3) 小島弘敬：淋菌感染症，性感染症学（熊本悦明，島田馨，川名尚編），医薬ジャーナル社，大阪，1990。
- 4) Sparling, P.F.: Biology of *Neisseria gonorrhoeae*. In STD Second edition, McGraw-Hill, New York, 1990.
- 5) Hook, E.W., Hansfield H.H.: Gonococcal infections in the adult. In STD Second edition, McGraw-Hill, New York, 1990.
- 6) 山田陽司，伊東健治：淋菌性陰茎包皮膿瘍の1例。感染症誌，75：819-821，2001。
- 7) Tanaka, M., Nakayama, H., Tunoe, H., et al.: A remarkable reduction in the susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to cepheems and the selection of antibiotic regimens for the single-dose treatment of gonococcal infection in Japan. J. Infect. Chemother., 8: 81-86, 2002.
- 8) Akasaka, S., Muratani, T., Yamada, Y., et al.: Emergence of cepheems and aztreonam high-resistant *Neisseria gonorrhoeae* that dose not produce β -lactamase. J. Infect. Chemother., 7: 49-50, 2001.
- 9) Muratani, T., Akasaka, S., Kobayashi, T., et al.: Outbreak of cefozopran (penicillin, oral cepheems, and aztreonam)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. Antimicrob. Agents Chemother., 45: 3603-3606, 2001.
- 10) Deguchi, T., Yasuda, M., Yokoi, S., et al.: Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200mg cefixime at a 6-h interval. J. Infect. Chemother., 9: 35-39, 2003.
- 11) 小島弘敬，森 忠三，高井計弘ほか：淋菌，クラミジア検出における各種検出法の偽陽性反応。日性感染症会誌，1：61-65，1990。
- 12) 西村昌宏，熊本悦明，広瀬崇興ほか：淋菌感染症の疫学的・細菌学的検討。感染症誌，66：743-753，1992。
- 13) 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. 日性感染症会誌, 4: 87-88, 1993.
- 14) 小島弘敬, 加藤 温, 小山康弘ほか: 淋菌, クラミジアの非培養検出法反応値による感染局所菌量の推定. 日性感染症会誌, 4: 83-87, 1993.
- 15) 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: 1237-1242, 1994.
- 16) 熊本悦明, 広瀬崇興, 西村昌宏ほか: PCR 方による *C. trachomatis* および *N. gonorrhoeae* 同時診断キットの基礎的, 臨床的検討. 日性感染症会誌, 6: 62-71, 1995.
- 17) 田中正利: 遺伝子診断法のメリット, デメリット. 日性感染症会誌, 8: 9-19, 1997.
- 18) 西山貴子, 雑賀 威, 小林寅吉ほか: 咽頭材料からの *Neisseria gonorrhoeae* 検出用培地, 変法 Thayer-Martine 寒天培地 (m-TM) の有用性. 感染症誌, 75: 573-575, 2001.
- 19) CDC: 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. MMWR, 47: RR-1, 1998.
- 20) 熊澤浄一, 小島弘敬, 斉藤 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.
- 21) 鷺山和幸, 中洲 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.
- 22) 市木康久, 鷺山和幸, 原 三信: 男子淋菌性尿道炎に対する Ceftriaxone single-dose 静注療法の細菌学的, 臨床的検討. Chemotherapy, 38: 68-73, 1990.
- 23) 三嶋廣繁, 二宮望祥, 玉舎輝彦: 難治化する淋菌感染症—咽頭部への淋菌感染. 感染と抗菌薬, 5: 267-269, 2002.

性器クラミジア感染症

はじめに

クラミジア (*Chlamydia trachomatis*) は、トラコーマの病因であるが、眼瞼結膜と同質の円柱上皮がある尿道、頸管、咽頭にも感染する。眼から眼への感染は、日本では水道など衛生環境の向上により減少し、また、眼の感染は自・他覚が容易で受診機会があるため、結膜感染は抑制された。尿道、頸管の感染は、分泌物など炎症症状が軽度で自・他覚されず、受診機会を欠いて長期感染が持続して、感染源となる場合が多い。

性器クラミジア感染症は、クラミジアが性行為により感染し、男性では尿道炎と精巣上体炎を、女性では子宮頸管炎と骨盤内炎症性疾患を発症する。

クラミジアは、主に泌尿生殖器に感染し、その患者数はすべてのSTDのうちで最も多い。男性、女性ともに無症状の保菌者が多数存在するため、無症候感染者を発見することが蔓延をくい止める最善の策である。

男性では、クラミジアによる尿道炎は非淋菌性尿道炎の約半数を占め、淋菌性尿道炎におけるクラミジアの合併頻度は20~30%である。男性におけるクラミジアの主たる感染部位は尿道で、精巣上体炎の原因ともなるが、前立腺炎においてクラミジアが原因微生物となり得るか否かについては、未だ議論が多い。

女性のクラミジア性器感染症は容易に腹腔内に浸透し、子宮付属器炎や骨盤内炎症性疾患 (PID) を発症する。その上、無症状のまま卵管障害や腹腔内癒着を形成し、卵管妊娠や卵管性不妊症の原因となる。さらに、上腹部へ感染が広がると、肝臓表面に急性でかつ劇症の肝臓周囲炎 (Fitz-Hugh Curtis 症候群) を発症する。また妊婦のクラミジア感染症は絨毛膜羊膜炎を誘発し、子宮収縮を促すことになり、流早産の原因となることもある。分娩時にクラミジア感染があれば、産道感染による新生児結膜炎や新生児肺炎を発症させる。このように症状、病態が男性のクラミジア感染症と比べ、女性の場合は合併症や後遺症など、きわめて複雑である。

症状と診断

a) 男性尿道炎

男性クラミジア性尿道炎は、感染後、1~3週間で発症

するとされるが、症状が自覚されない症例も多く、感染時期を明確にしえない場合も多い。淋菌性尿道炎と比較して潜伏期間が長く、発症は比較的緩やかで、症状も軽度の場合が多い。男性尿道炎の分泌物の性状は、漿液性から粘液性で、量も少量から中等量と少なく、排尿痛も軽い場合が多い。軽度の尿道掻痒感や不快感だけで、無症候に近い症例も少なくない。尿道を陰茎腹側より外尿道口に向かって圧迫することにより、分泌物を確認できる場合もある。確認できない場合でも、初尿沈渣中に白血球を認める。注意すべきは、男性においても無症候感染が増加していることである。20歳代の無症状の若年男性における初尿スクリーニング検査で、クラミジアの陽性率は4~5%とする報告もある¹⁾。

男性のクラミジア検出法としては、初尿を検体とし、EIA法のIDEIA PCE Chlamydia法、核酸増幅法であるPCR (AMPLICOR® STD-1 *C. trachomatis*) などによって行う。近年、PCR法におけるクラミジア検出法の問題点として、検体中の血液や粘液などの増幅阻害物質が偽陰性の結果をもたらす可能性について報告されている²⁾。その対策として、測定検体を10倍程度希釈することにより阻害物質の影響を少なくする方法がとられるが、この場合は、測定感度が低下することに留意する必要がある。

b) 精巣上体炎

男性クラミジア性尿道炎の5%程度に精巣上体炎を併発する³⁾。中年以下の精巣上体炎の多くはクラミジアが原因とされる。クラミジア性精巣上体炎は、他の菌による精巣上体炎に比べ腫脹は軽度で、精巣上体尾部に限局することが多く、発熱の程度も軽いことが多い。

クラミジア性精巣上体炎の診断は、クラミジア性尿道炎に準じ、初尿検体を用いて行う。

c) 子宮頸管炎

クラミジア性子宮頸管炎は、感染後、1~3週間で発症する。この経過中にクラミジアは子宮を経て速やかに上行性に腹腔内に侵入し、子宮付属器炎や骨盤腹膜炎をおこし、PIDを発症する。まれに上腹部にも感染が広がると、肝周囲炎 (Fitz-Hugh Curtis 症候群) を発症する⁴⁾。

腹腔内に侵入したクラミジアの菌量が多い時、あるいは腹腔内感染が持続したのち急性腹症のような劇症の下

腹痛やときに上腹部に及び激痛を訴え救急外来へ搬送されることがある。

子宮頸管炎の時期はそれほど長く継続しないが、卵管炎はその後遺症として卵管内腔の上皮細胞の障害による受精卵の通過障害のほか、慢性持続感染による卵管筋層の膠原線維の増殖による卵管内腔の狭小化がおこり、卵の輸送の障害がおき、卵管妊娠の原因となる。また、卵管周辺の癒着もしばしば発症し、卵管の可動性を障害し、卵管妊娠の原因となるほか、不妊症の原因ともなる^{5),6)}。

妊婦においては絨毛膜羊膜炎の発症から、プロスタグランジンが活性化され、子宮収縮を促し、流・早産の原因にもなり得る。また、産道感染により、新生児結膜炎、新生児肺炎を発症する。

子宮頸管炎の症状としては帯下増量感が表われることがあり、他にクラミジア感染により、不正出血、下腹痛、性交痛、内診痛などが表われることがある。菌量が多いものでは、急性腹症のように激しい下腹痛を伴うことがある。この場合、他の急性腹症や他の細菌性感染との鑑別が必要である。

報告者によって異なるが、女性性器のクラミジア感染症の半数以上が、全く症状を感じないともいわれている。したがって腔鏡診の際には、帯下、とりわけ子宮頸管からの分泌物の量や性状に留意し、内診時の痛みなどを含めて、積極的にクラミジア感染症のための検査を行うことによって、クラミジア感染症を発見することができる。

女性のクラミジア検査法としては、子宮頸管の分泌物か、擦過検体からクラミジア検出を行う。分離同定法、核酸検出法、核酸増幅法、EIA法があるが、そのうち核酸増幅法が感度が高い。感度は劣るがEIA法や核酸検出法も用いられる。ただ、女性のクラミジア感染症はその範囲が広く腹腔内に及んでいることから考えれば、子宮頸管は極めて限られた部位からの検出であるので、腹腔内感染があっても子宮頸管からは検出できないこともあり得るので、このようなケースは、症状と内診所見で異常があるものでは血清抗体検査を行い、陽性例においては治療の対象とすべきである^{7),8)}。

d) 咽頭感染

オーラルセックスなどにより、咽頭にクラミジアが感染することがある。女性性器にクラミジアが検出される場合は、無症状であっても10~20%は咽頭からもクラ

ミジアが検出される。慢性の扁桃腺炎や咽頭炎のうちセフェム系薬で治療し、反応しないものの約1/3にこのようなクラミジアによるものが存在するが、性器に感染したものに比べ、治療に時間がかかると言われている。

治療法

・薬の種類

マクロライド系薬またはニューキノロン系薬のうち抗菌力のあるもの、あるいはテトラサイクリン系薬を投薬する。その他のペニシリン系薬やセフェム系薬、アミノグリコシド系薬などは、クラミジアの陰性化率が低いため、治療薬とはならない。

・投与方法

経口

- 1) アジスロマイシン (ジスロマック®)
1日 1000mg×1 1日間
 - 2) クラリスロマイシン (クラリス®、クラリシッド®)
1日 200mg×2 7日間
 - 3) ミノサイクリン (ミノマイシン®)
1日 100mg×2 7日間
 - 4) ドキシサイクリン (ピブラマイシン®)
1日 100mg×2 7日間
 - 5) レボフロキサシン (クラビット®)
1日 100mg×3 7日間
 - 6) トスフロキサシン (オゼックス®, トスキサシン®)
1日 150mg×2 7日間
- 3)~6)は妊婦には投与しないのが原則。

注射 劇症症例においては、

ミノサイクリン 100mg×2 点滴投与 3~5日間
その後内服にかえてもよい。

なお、1)は本年より新規保険適用となった。

・治癒の判定

投薬開始2週間後の核酸増幅法か、EIA法などを用いて病原体の陰転化の確認による。血清抗体検査では治癒判定はできない。

確実な服薬が行われなかったための不完全治癒の可能性も少なくないので、治療後3~4週間目にクラミジアの病原検査を行い、治癒を確認することが望ましい。

・予後（追跡）

確実な薬剤の服用とパートナーの同時治療があれば、再発はないと考えられる。

分類で、アジスロマイシン（ジスロマック®）は B に分類され、妊婦への投与が可能と考えられる^{10),11),12)}。

パートナーの治療

必ず治療を行うべきである。

コメント

1) クラミジアの性器感染症は、セックスパートナーが複数あるような女性、特にティーンエイジャーにおいては、感染率が 25%とさわめて高い。1993 年のアメリカ合衆国の CDC の STD 治療ガイドラインは、20 歳未満の受診女性のすべてに対してクラミジア病原体検査を行うべきという指針があった。しかしながら、その後のクラミジアの大流行への対応として、また、HIV 感染予防の一環として 1998 年度においては、25 歳以下のすべての女性とピル服用者、25~30 歳でパートナーが変わった人、複数のパートナーのある人は、すべて検査対象であるというように変わっている⁹⁾。それだけクラミジア感染者が多いこと、とりわけ若年女性の感染者の治療に留意しているものと思われる。本邦においても、ピルが解禁された現在、クラミジア感染の検査の必要性を強調しておきたい。

2) 各検査方法の感度は、基本小体の数から見ると、以下のとおりである。

PCR 2-4 (基本小体)/assay

IDEIA PCE 90 (基本小体)/assay

DNA probe 5~6×10³ (基本小体)/assay

なお、女性尿においても検出可能であるとする新しい核酸増幅法が開発され、検討評価が進み、実用化も近いと思われる。

3) アメリカ FDA の胎児に対する安全性のカテゴリー

文 献

- 1) 熊本悦明：日本における性感染症（STD）流行の実態調査—1999 年度の STD・センチネル・サーベイランス報告—。日性感染症会誌，11：72-103，2000。
- 2) 広瀬崇興：新しい免疫学的検査法・遺伝子診断法 クラミジア・トラコマティス。臨床検査，40：693-698，1996。
- 3) 小島弘敬：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，68：1237-1242，1994。
- 4) 菅生元康：右上腹部痛をともなった *Chlamydia trachomatis* 頸管炎。日産婦誌，39：1675-1678，1987。
- 5) 野口昌良：卵管性不妊症と *Chlamydia trachomatis* 感染に関する検討。日不妊会誌，35：547-551，1990。
- 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。
- 7) 高橋敬一：クラミジア抗体検査の特徴と限界に関する臨床的検討。日産婦誌，46：925-928，1994。
- 8) 野口昌良：クラミジア・トラコマティス感染—検査法の評価—。産婦の世界，50：95-102，1998。
- 9) CDC：1998 Guidelines for treatment of STD. MMWR，47，No. RR-1，1998。
- 10) CDC：2002 STD Treatment Guidelines. MMWR，51，No. RR-6，2002。
- 11) Adair, C.D., et al.: Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. Obstet Gynecol，91：165-168，1998。
- 12) Wehbeh, H.A., et al.: Single dose azithromycin for chlamydia in pregnant women. J. Reprod Med., 43：509-514，1998。

性器ヘルペス

はじめに

本疾患は、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 1 型 (HSV-1) または 2 型 (HSV-2) の感染によって、性器に浅い潰瘍性または水疱性病変を形成する疾患である。HSV は、性器に感染すると、神経を伝って上行し、腰仙髄神経節に潜伏感染する。潜伏感染した HSV は、何らかの刺激によって再活性化され、神経を伝って下行し、再び皮膚や粘膜に現れ、病変を形成する。

発症には HSV に初めて感染したときと、すでに潜伏感染していた HSV の再活性化によるときの 2 種あるが、一般に前者は病巣が広範囲で症状が強く、発熱などの全身症状を伴うことが多いが、後者は症状が軽い。初めて症状の現れた場合を「初発」といい、初めて感染した場合には「初感染」と呼ぶが、感染したときは無症状であっても、全身のあるいは局所的な免疫能が抑制されたために潜伏していた HSV が再活性化され症状が初めて出現する場合があります、これを「非初感染初発」と呼ぶ。さらに、初発ののち症状の出現がしばしば繰り返されることが多く、「再発」あるいは「回帰発症」と呼ぶ。ときに HSV は、性器に病変を形成することなく、男性では尿道に、女性では子宮頸管に排泄されることがある。感染源となつたと考えられる性行為のパートナーに症状がないことしばしばみられる。しかし、病変が非常に小さいため、患者も医師も気付いていないこともある。このような潜伏感染と再活性化という独特な HSV の自然史が、性器ヘルペスウイルス感染症の蔓延に大きく関与している。

現在までに開発された抗ヘルペスウイルス薬は、増殖している HSV の増殖抑制には有効であるが、潜伏感染している HSV DNA の排除には無効である。

男性の症状

a) 初発

1) 初感染初発

外陰部または口や口唇周囲から、症候性または無症候性に HSV が放出されているセックスパートナーとの性的接触により、2~10 日間の潜伏期後に外性器に病変

が出現する。

初感染時には、性器にかゆみや違和感を伴った直径 1~2mm の複数の水疱が出現し、第 3~5 病日から水疱が破れて融合し、円形の有痛性の浅い潰瘍となり、1 週間前後に最も重症化する。その間、鼠径リンパ節腫脹や尿道分泌物もみられる。病変は、亀頭、陰茎体部に多い。ホモセクシャルの肛門性交では、肛門周囲や直腸粘膜にも病変が出現する。

2) 非初感染初発

初発感染の場合よりも症状は軽いことが多く、治癒までの期間も短い。

b) 再発

本疾患は再発することが多い。再発時には、初感染時とほぼ同じ部位に、または殿部や大腿部に、水疱性あるいは浅い潰瘍性病変を形成するが、症状は軽く、治癒までの期間も 1 週間以内と短い。

しかし、免疫不全患者では難治性となる。

病変の出現と同時に、全身倦怠感、下肢の違和感などが 1 週間程度続くこともある。

女性の症状

a) 初発

1) 初感染初発

性的接触の後、2~10 日間の潜伏期をおいて、比較的突然に発症する。38°C 以上の発熱を伴うこともある。大陰唇や小陰唇から、陰前庭部、会陰部にかけて、浅い潰瘍性または水疱性病変が多発する。両側性のことが多いが、片側性のこともある。感染は外陰部だけでなく、子宮頸管や膀胱にまで及ぶことも多い。症状が強いことから、急性型ともいわれる。

疼痛が強く、排尿が困難で、ときに歩行も困難になる。ほとんどの症例で鼠径リンパ節の腫脹と圧痛がみられる。2~3 週間で自然治癒するが、抗ヘルペスウイルス薬を投与すれば 1~2 週間で治る。ときに強い頭痛、頂部硬直などの髄膜刺激症状を伴うことがあり、また、排尿困難や便秘などの末梢神経麻痺を伴うこともある。

2) 非初感染初発

初感染の場合よりも症状は軽いことが多く、治癒まで

の期間も短い。

b) 再発

再発時の症状は軽く、性器または殿部や大腿部に小さい潰瘍性または水疱性病変を1～数个形成するだけのことが多い。大体は1週間以内に治癒するが、ときに10日以上に及ぶこともある。再発する前に、外陰部の違和感や、大腿から下肢にかけて神経痛様の疼痛などの前兆などを訴えることもある。

再発の頻度は、月に2～3回から、年に1～2回とバラツキが大きい。頻繁に再発する場合は、心身に多大のストレスを与える。

診 断

外陰部に浅い潰瘍性や水疱性病変を認めた場合は、性器ヘルペスを疑う。病変の数は、初発では数个から多数あり、広い範囲に及ぶこともあるが、再発では一般に少なく、限局性で、大きさも小さく、ときにピンホール程度のこともある。外陰部に潰瘍性病変を形成する疾患は多くあるので、病原診断を行う。

HSVの分離培養法が最も良いが、時間と費用がかかる。塗抹標本を用いて蛍光抗体法によるHSV抗原の証明²⁾などによって診断するのが実際的である。ただし、感度が悪いのが欠点である。PCR法は鋭敏ではあるが、臨床的評価が定まっていない。血清抗体による診断は、初感染では、急性期では陰性で回復期になって初めて陽転するので、回復期にならないと診断できないし、再発や非初感染初発では、抗体が発症時から検出され、回復期における上昇がないことも多いので、診断には役に立たない。ただし、初感染ではIgM分画の抗体は7～10病日には出現するので、病変が治りかけで病原診断が難しいときは、診断に役立つことがある³⁾。

HSVの型を調べておくことは、再発の予後を推定する上で有用である。わが国では初感染例でHSV-1が検出されることが多いが、再発の殆どはHSV-2が検出される^{3),4)}。HSV-2に感染した例は、HSV-1に感染した例にくらべて再発の頻度が高い。

治 療

HSVの増殖を抑制する抗ヘルペスウイルス薬を使用すると、治癒までの期間が明らかに短縮する。

a) 初発

初発例には、アシクロビル錠200mgを1回1錠1日5回、または、バラシクロビル錠500mgを1回1錠1日2回5～10日間経口投与する。重症例では、点滴静注用アシクロビルを5mg/kg/回で、1日3回、5日間、点滴静注する。症状に応じて、経口、静注ともに投与期間を10日間まで延長する。

現在の抗ヘルペスウイルス薬は、潜伏感染しているHSVを排除することはできない。病変が出現したときには、すでにHSVは神経節に潜伏感染しているので、抗ヘルペスウイルス薬で治療しても、再発を免れることはできない。

b) 再発

アシクロビル錠200mgを1日5回、またはバラシクロビル錠500mgを1日2回、5日間経口投与する。発症してから1日以内に服用を開始しないと有意な効果が得られない。また、再発の前駆症状である局所の違和感や神経痛様の疼痛があるときに本剤を服用すると、病変の出現を予防できることがある。したがって、あらかじめ薬をわたしておいて、早めに服用させることも行われる。また、軽症例に対しては3%ピタラビン軟膏または5%アシクロビル軟膏を1日数回、5～10日間塗布する。ただし、これらの抗ヘルペスウイルス薬含有の軟膏は病変局所しか働かず、ウイルス排泄を完全に抑制できず、局所保護程度の効果しかなく、病期を有意に短縮することはないといわれている。

c) 免疫不全を伴う重症例

点滴静注用アシクロビルを5mg/kg/回で1日3回点滴静注、7～14日間投与する。

再発の抑制

性器ヘルペスは、しばしば再発を繰り返す。頻回に繰り返す患者では精神的苦痛を強く訴える場合があり、力

ウンセリングも必要となる。

世界的に、年6回以上再発を繰り返す患者に対して、患者の精神的な苦痛を取り除くためや、他人への感染を予防するため、抗ヘルペスウイルス薬の継続投与による抑制療法が勧められているが⁹⁾、日本では、健康保険の適用になっていない。抗ヘルペスウイルス薬としては、アシクロビル(400mg、1日2回)またはパラアシクロビル(500mg、1日1回)が用いられ、1年間継続投与後、中断させ、再投与するかを検討することを勧めている⁹⁾。アシクロビルでは、数年にわたり長期投与しても副作用はほとんどないとされている。実際には個人差が大きいので、再発を防ぐ最少投与量を決めるのがよい。

パートナーの追跡調査

感染源となったパートナーが、性器に時々浅い潰瘍性または水疱性の再発を繰り返すときは、医師を訪ねるよう指示する。ただ、感染源と考えられる性行為のパートナーの70%は、無症候であるといわれている⁷⁾。これらのパートナーは、HSVを無症候にときどき排泄していると考えられるので、コンドームの使用などの予防策を勧めることはあるが、そのための治療は特に必要はないと考えられている。

コメント

①性行為のパートナー数が多いほど感染機会が多くなるが、HSVに対する抗体を保有していれば、発症する頻度は低い。また、アトピー性皮膚炎患者などのバリアー機能が低下している者や、外陰部に皮膚炎などの病変を持つ者は、感染しやすい。固定したカップルの間での感染率は、1年間に約10%といわれている。男性が性器ヘルペスにかかって、女性にHSV抗体がない場合は、約30%に感染するといわれている⁹⁾。

②性器ヘルペスの患者は、パートナーをも含めて、抑制療法中であっても、コンドームの使用が勧められている⁹⁾。しかし、再発は、肛門、殿部、大腿部などにも起こりうるので、コンドームの使用だけでは完全に防止できない。

③難治性の場合、エイズなどの免疫抑制状態を考慮する。まれにアシクロビル耐性のHSVの報告があり、

この場合は、作用機序の異なるフォスカルネット[®]で治療すると良いという報告がある。

④妊婦が分娩時に性器ヘルペスを発症すると、HSVが児に感染し、新生児ヘルペス発症することがある。新生児ヘルペスの20~30%は、死の転帰をとる予後の悪い疾患である。母子感染のリスクは、初感染では50%と特に高く、再発では0~5%程度といわれている。

母子感染の予防のため、性器にヘルペス性病変がある場合は、帝王切開で胎児を分娩させることが勧められている。今までのデータでは、ヒトにおけるアシクロビルの催奇形作用は殆どないとされており、妊娠中に性器ヘルペスに罹患した場合、アシクロビルの投与は可能であるとされている。ただし、現時点では、児の長期追跡のデータも含めて、完全に安全であることを示すだけの十分な症例の集積がない。

⑤初発における初感染と非初感染初発の鑑別は、急性期にHSVに対するIgG抗体が、前者は陰性で、後者は陽性であることにより行う。

⑥血清抗体により、感染しているHSVの型を決めることは、抗原としてHSVのエンベロープのglycoprotein Gを用いることにより可能になったが、感度や検出効率に問題がある。ELISA法では、約3週間で95%の者が陽性化する¹⁰⁾。

文献

- 1) 川名 尚ほか：蛍光標識モノクローナル抗体(Micro-Trak Herpes)による単純ヘルペスウイルス感染症の診断。感染症誌, 61:1030-1037, 1987.
- 2) 小泉佳男：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, 51:65-72, 1999.
- 3) 新村真人ほか：ヘルペスカラーアトラス。単純ヘルペス。p.6, 臨床医薬研究協会, 東京, 2002.
- 4) Kawana, T., et al.: Clinical and virologic studies on female genital herpes. Obstet. Gynecol., 60:456-461, 1982.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002, MMWR, vol. 51 (No. RR-6); 12-17.
- 6) Patel, R., et al.: Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled

- study of once-daily therapy. Genitourin Med, 73 : 105-109, 1999.
- 7) Rooney, J.F., et al. : Acquisition of genital herpes from an asymptomatic sexual partner. N. Engl. J. Med, 314 : 1561-1564, 1986.
- 8) Mertz, G.J., et al. : Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. Ann. Int. Med., 116 : 197-202, 1992.
- 9) Wald, A., et al. : Effect of Condoms on Reducing the Transmissin of Herpes Simplex Viurs Type2 from men to women. JAMA, 285 : 3100-3106, 2001.
- 10) 相馬春江ほか：単純ヘルペスウイルス型特異抗体検出 ELISA キット「MRL」の評価。日性感染症会誌, 13 : 113-117, 2002.

尖圭コンジローマ

— その他の性器ヒト乳頭腫ウイルス感染症を含む

はじめに

性器へのヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus, HPV) 感染症で、大部分が性交あるいはその類似行為で感染する。HPV は、接触により、皮膚や粘膜の微小な傷から侵入し、基底細胞を含む分裂可能な細胞に感染する。感染後視診で観察できるまでに3週~8カ月(平均2.8カ月)を要するので、感染機会を特定できないことも多い¹⁾。感染部位は外陰部、肛門、肛門内、尿道口、腔、子宮頸部にみられ、それらに乳頭状腫瘍が多発する。尖圭コンジローマはHPV6型あるいは11型の感染によるが、ときに皮膚型のHPVによる疣贅が外陰部にみられることもある。このほかに、主としてHPV16型の感染によるポーエン様丘疹症、性器Bowen病がある。

また、臨床症状は認め難いが、核酸検査を行うと、子宮頸部から、子宮頸癌や外陰癌と関連がみられるHPV16型をはじめとする高リスク型のHPVが検出されることがある。

HPVは、現在90種類以上の遺伝子型に分類されており^{2),3)}、そのなかで性器病変あるいは性器から検出される型は40種類以上に及ぶ。

このなかで子宮頸癌の高リスク型としては、HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82型が、中間リスク型としてHPV26、53、66型があり、低リスク型には、HPV6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81、89型がある⁴⁾。

症 状

1) 尖圭コンジローマ

男性では、陰茎の亀頭、冠状溝、包皮内外板、陰囊、女性では、大小陰唇、陰前庭、腔、子宮頸部、また、男女の肛門、肛門内や尿道口に好発する。乳頭状、鶏冠状の外観を呈し、淡紅色ないし褐色で、ときに巨大化する。肛門内の尖圭コンジローマは、同性愛者の肛門性交によることが多い。

一般に自覚症状はないが、大きさや発生部位などにより、疼痛や痒痒がみられることもある。

2) ポーエン様丘疹症

尖圭コンジローマと同様に外陰部に生ずるHPV感染症として、ポーエン様丘疹症 (bowenoid papulosis) がある。褐色ないし黒褐色の直径5mm大までの扁平隆起性小腫瘍が多発する疾患である。自然治癒がみられるなど、良性の経過をたどるが、組織学的には表皮細胞の異型性、異常角化がみられ、表皮内癌であるBowen病の組織像と区別がつかない。主にHPV16型の感染による性感染症である。エイズ患者や臓器移植後などの免疫抑制状態の患者に多い。

3) 性器Bowen病

外陰部、肛門にみられるBowen病は、紅色ないし褐色のピロード状局面としてみられ、紅色肥厚症 (erythroplasia Queyrat) とも呼ばれ、HPV16型などの高リスク型HPVが検出されることが多い。

4) 子宮頸部のHPV感染症

子宮頸部はHPVの標的臓器で、単独で発症することが多いが、外陰部の尖圭コンジローマの約40%では子宮頸部にも病変を合併する。低リスク型HPVの感染では、乳頭腫状の病変を形成することがあるが、中間型、高リスク型HPVに感染すると、扁平な病変を形成する。この病変と子宮頸癌は一連の病変で、徐々に悪性度を増し、最終的には癌に至る前癌病変とされる。その組織形態の異型(極性の消失、多形性、核クロマチンの増量、核分裂像など)や細胞の分化異常の程度によって異形成 (CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia) としてGrade 1、2、3の分類がされている。

診 断

臨床症状により診断は可能であるが、病巣範囲を決定するには、腔内や子宮頸部では3%酢酸溶液、外陰部では5%酢酸溶液で処理後、コルポスコピーまたは拡大鏡で観察する。また、肛門のものでは、肛門鏡で内部を観察することも重要である。

診断が不確実なとき、通常の治療に反応しないとき、

治療をしても悪化するとき、患者に免疫不全があるとき、色素沈着がみられるとき、硬結や潰瘍がみられるような場合には、生検して組織診断を行う。病理組織学的には、軽度の過角化、舌状の表皮肥厚、乳頭腫症がみられる。表皮突起部位の顆粒層に濃縮した核と細胞質が空胞化した空胞細胞（コイロサイトーシス）がみられる。

病原体を検出するには核酸検出法があり、その方法として、液層 hybridization 法である Hybrid Capture (HC) 法と PCR (polymerase chain reaction) 法がある。HC 法では、低リスク型(6、11、42、43 型)と高リスク型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型)の HPV を検出できる。

治療

電気焼灼、炭酸ガスレーザー蒸散、液体窒素による凍結療法、外科的切除などが保険の適用になっているが、すべての尖圭コンジローマを確実に治療できる絶対的な治療法はない。また、治療の時点で、見えているものすべてを除去しても、既に他の部位に感染していることがあるので、数週間の間隔で繰り返し治療を行う必要がある。

このほか、80~90%の三塩化酢酸または二塩化酢酸、5-フルオロウラシル軟膏などの外用を行うこともある⁹⁾。巨大な腫瘍を形成したものでは、プレオマイシンやインターフェロンなどの局所注射を行うこともあるが、治癒しない場合には、治療方法を変えたり、種々の方法を組み合わせて治療する。

簡便で有効な治療法として、諸外国では 10~25%のポドフィリンアルコール溶液および、0.5%ポドフィロックス溶液またはゲルの外用が行われ、一般薬として発売されているが、わが国では医薬品としては発売されていない。ポドフィリンは、細胞毒性が強いので、外用範囲は 10cm²以内にとどめ、妊婦には使用しない。なお、免疫調整外用薬（イミキモド 5%クリーム[®]）も有効であるが、今のところ、わが国では市販されていない。

ポーエン様丘疹症は尖圭コンジローマに、性器 Bowen 病は皮膚の Bowen 病に、準じた治療を行う。

子宮頸部の HPV 感染症では、一般に CIN1 は経過観察、CIN2/3 は切除など、何らかの治療が推奨される。

治癒の判定

視診、とくに酢酸処理後、コルポスコピーや拡大鏡による観察によって治癒と判定する。しかし、その時点で既に他の部位に感染している可能性もあり、最低 3 か月は再発がないことを確認する必要がある。

追跡

視診上治癒しても、3 か月以内に約 25%は再発する。パートナーからの再感染よりも、再発の方が多いとされている。

尖圭コンジローマでは、パートナーも、本人と同時に罹患していることが多い。現在は症状がみられなくても、数か月後に新たに発症する危険性が高いので、パートナーの十分な追跡が必要である。

子宮頸部 HPV 感染症の追跡

高リスク型 HPV が検出された場合には、子宮頸癌や外陰癌などの発生をみる可能性があるため、注意深い観察が必要である。女性の場合、異形成の程度に応じて細胞診により追跡を行う。

予防

剝離した上皮とともに、ウイルスは、他の部位や他人に感染する。予防として、コンドームの使用が大切である。しかし、広い範囲に感染がある場合はコンドームだけで完全に予防することはできない。とくに外陰部に皮膚炎のあるものは、容易に感染を受けやすい。

コメント

- 1) 尖圭コンジローマは、まれに幼児に認められ、性的虐待との関係が議論されている。
- 2) 妊婦の尖圭コンジローマは、産道で感染し、児に尖圭コンジローマや多発性喉頭乳頭腫がみられることがある。したがって、産道感染を避けるべく帝王切開分娩が考えられるが、母子感染の頻度が低いことから、小さい尖圭コンジローマが外陰に認められても帝王切

開の適応にはならないと考えられている。腔内に多発性の病巣が認められたり、経腔分娩に支障をきたすほど大きい場合は帝王切開がすすめられる。

- 3) 尖圭コンジローマの中には、まれに両親や医療従事者の手指や器具などを介して、性感染症以外の感染経路により感染したと考えられる例がある。
- 4) 尖圭コンジローマは他の性感染症を合併していることに注意しなければならない。とくに HIV 感染者/エイズ患者の尖圭コンジローマは、多発し、難治例が多く、しかも HIV 非感染者にくらべると、病変中の HPV 量が多いという報告がある⁶⁾。
- 5) 子宮頸癌の 90%以上から、前癌病変である異形成の 95%以上から、HPV-DNA が検出されている。しかしながら、高リスク型 HPV は正常婦人からも 5~10%に検出されることも判明して、HPV の感染だけで子宮頸癌が発生することはないと考えてよい。現在、HPV は子宮頸癌の発生において最重要な因子ではあるが、それ以外の発癌に関連するいくつかの因子が必要であると考えられている。*in vitro* の実験でも、HPV のみで細胞の不死化はおきるが、それだけでは *in vitro* で癌化はしないことから、このことは推察される。HPV 感染者にどのような因子が加わると

異形成となり、さらに子宮頸癌になるのかについては、現在研究が進行中である。

文 献

- 1) Drake, L.A., et al.: Guidelines of care for warts: Human papillomavirus. J. Am. Acad. Dermatol., 32: 98-103, 1995.
- 2) 川島 眞: ヒト乳頭腫ウイルス感染症 (Ⅰ). 西日本皮膚, 55: 928-935, 1993.
- 3) 川島 眞: ヒト乳頭腫ウイルス感染症 (Ⅲ). 西日本皮膚, 55: 1086-1091, 1993.
- 4) Munoz, N., et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N. Engl. J. Med., 348: 518-527, 2003.
- 5) Center for diseases control and prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR, 51: 53-59, 2002.
- 6) Friedman, H.B., et al.: Human papillomavirus, anal squamous intraepithelial lesions, and human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. J. Infect. Dis., 178: 45-52, 1998.

性器伝染性軟属腫

はじめに

伝染性軟属腫は、ミズイボとも呼ばれ、世界各国の小児に好発するウイルス性皮膚疾患である。移行抗体の存在から、乳児には少なく、幼稚園児に多い。特に皮膚のバリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患児に多い。成人の場合は、外陰部やその周辺部皮膚に好発する。米国では、1966年と1983年を比較すると、成人の外陰部に発生する genital molluscum が約10倍に増加しており、性感染症（STD）としての成人の軟属腫が注目されている¹⁾。好発年齢は20歳から29歳で、男性に好発している。本邦では、STDとしての本症について検索したところ²⁾、成人の伝染性軟属腫自体がまれであり、むしろ子供からの感染が多かった。

後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS）の患者では、外陰部よりも顔面、頸部に多発し、巨大化または疣贅状になるといわれている^{3,4)}。ヒト免疫不全ウイルス感染患者の4~18%にみられ、CD4リンパ球数が100/ μ l以下のものに多い。

原因ウイルスは、ポックスウイルス科モルシポックスウイルス属伝染性軟属腫ウイルスによる。潜伏期は2週~6カ月と推定され、主にヒトからヒトへ直接感染するが、タオルやバススポンジなどを介して間接的にも感染する。毛包から感染し、細胞質内で増殖して細胞質内に molluscum 小体と呼ばれる封入体を形成する。まれに、毛包のない眼瞼などの粘膜や足底にも認められる。

ウイルス DNA の制限酵素切断パターンから4型に分類されている⁵⁾が、小児、免疫不全者からのもの、成人の外陰部伝染性軟属腫とは、それぞれ異なっている。

症 状

粟粒大ないし大豆大までの中心臍窩のあるドーム状腫瘍で、表面は平滑で、蠟様光沢があり、ピンセットでつまむと乳白色の粥状物質が圧出される。自家接種し、数個あるいは無数に、散在性ないしは集簇性にみられる。小児の場合の好発部位は軀幹で、特に腋窩やその周囲に多いが、genital molluscum では、外陰部、恥丘部、肛門周囲、大腿内側などの陰毛生育部を中心に多発する。

診 断

中心臍窩のある特徴的な臨床症状や、乳白色の粥状物質の圧出で、診断可能であるが、組織像で初めて診断できる場合がある。組織像は、表皮細胞が房状に増殖し、細胞質内に細かい顆粒が認められ、これが融合し、好酸性の molluscum 小体、Lipschutz 小体と呼ばれる封入体を形成する。

血清抗体では、感度が良いとされる ELISA 法でも感染患者の77%しか陽性を示さない⁶⁾。

治 療

もともとは自然治癒する疾患で、治療の必要はないが、一部のもの、特にアトピー性皮膚炎や AIDS 患者では難治となる。また、伝染性軟属腫は終生免疫は得られず、自然治癒までに数カ月から数年を要し、他のものへの感染防止から、なんらかの治療が必要である。

伝染性軟属腫の治療は、摂子で一つ一つ摘んでとるか、40%硝酸銀溶液、10%水酸化カリウム、ステリハイドなどの腐食剤を使用するしか良い方法はない。大きな腫瘍を形成した場合には、局麻下に切除したり、レーザーによる蒸散、液体窒素による凍結療法などを行うこともある。

近年、抗ウイルス薬であるシドフォビアの概要の有効性が報告されている⁷⁾。シメチジンを40mg/kg/日内服させると良いという報告もみられる⁸⁾。局所用免疫反応調整剤であるイミキモド[®]の⁹⁾の有効性が報告されている。

予 後

数カ月から数年持続するが、自然にまたは外傷や細菌感染を契機に、消退する。再感染も、しばしば認められる。伝染性軟属腫ウイルス遺伝子にアポトーシスを抑制する CC ケモカインの一種であるカスパーゼ 8 インヒビターを持っているために、難治になるといわれる⁶⁾。CC ケモカインは、ヒト免疫不全ウイルスのコ・リセプターとして重要であるが、AIDS 末期患者に難治性疣状の伝染性軟属腫が好発するのも、この遺伝子の関与が推定されている。一方、AIDS 患者では、強力な多剤併用