

衡状態にあると推定されているが、血漿中ウイルス量が多い程病態の進行が早く、CD4 陽性リンパ球の減少が早いことがわかっている⁹⁾。無治療で放置していると、ある時点から血漿中ウイルス量が増加しはじめ、CD4 陽性リンパ球が更に減少し、免疫不全状態が進行し、AIDS を発症する。無治療例では無症候期は約 5~10 年と推定されているが、個人差が大きい。

■ HIV 感染症/エイズの治療法 ■

治療法は現在急速に進歩し変化しているが、日本では、治療のガイドラインとして二つのものがある。一つは、厚生労働科学研究費補助金研究による「抗 HIV 治療ガイドライン」と、もう一つは、日本の HIV 診療の中心メンバーで構成されている HIV 感染症治療研究会が作成している「HIV 感染症 治療の手引き」である。前者は、毎年 3 月に改訂されている。後者は、毎年日本エイズ学会総会のサテライトシンポジウムで会員と討議を重ね、その結果を踏まえて新情報を盛り込み、年に 1~2 回改訂されている。今回は、平成 14 年度版の「抗 HIV 治療ガイドライン」¹⁰⁾と、後者の最新の第 7 版(平成 15 年 11 月発行)¹¹⁾および海外のガイドライン^{12)~14)}を参考に作成した。

a) HIV 感染症治療の原則および目標

治療目標は、血漿中ウイルス量(HIV-RNA 量)を検出限界以下に抑えつづけることである。このために、強力な多剤併用療法(HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy)を行うことが基本となる。

HIV は、高度に変異をおこすことが知られており、ウイルス複製を十分に抑えつづけなければ、薬剤耐性ウイルスが出現してしまう。耐性ウイルスが出現すると、当然、病気の進行を許してしまうが、悪いことに、出現した耐性ウイルスは他の抗 HIV 薬にも耐性(交差耐性)もしくは耐性準備状態となることが多く、2 回目以後のいわゆるサルベージ療法はなかなか成功しない。したがって、耐性ウイルスの出現を防ぐためにも、初めから強力な治療でウイルス複製を抑えつづけることが重要であり、服薬アドヒアランスも 95%以上に保たなければならない。

抗 HIV 薬は、表 2 に示す三つのカテゴリーに分けられるが、治療は次のような原則に則って行う必要がある。

- ・治療は原則として 3 剤以上を用いた強力な抗 HIV 多剤併用療法で開始し、高い服薬率を保持すべきである。
- ・ただし、次の組み合わせを含んだ多剤併用療法を行うてはならない。

AZT+d4T, ddC+ddl, ddC+d4T, ddC+3TC

- ・治療によりいくつかの免疫能の指標が改善した場合で

表 2 現在使用可能な抗 HIV 薬

| 逆転写酵素阻害薬 | | プロテアーゼ阻害薬 |
|---------------------|---------------|------------------|
| 核酸系 | 非核酸系 | |
| AZT (レトロビル) | NVP (ピラミューン) | IDV (クリキシバン) |
| ddl (ヴァイデックス) | EFV (ストックリン) | SQV (インビラーゼ) |
| ddl-EC (ヴァイデックス EC) | DLV (レスクリプター) | SQV-SC (フォートベイス) |
| ddC (ハイビッド) | | RTV (ノービア) |
| 3TC (エピビル) | | NFV (ピラセプト) |
| d4T (ゼリット) | | APV (プローゼ) |
| ABC (ザイアジェン) | | LPV+RTV (カレトラ) |
| AZT+3TC (コンビル) | | ATV (レイアタツ) |
| TDF (ビリアード) | | |

() 内は商品名

も、治療を中止してはならない。

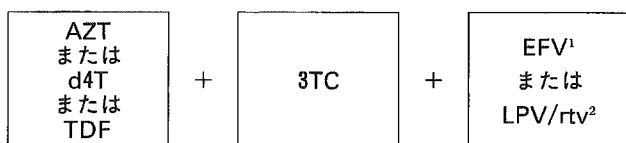
- ・治療によっても血漿中 HIV-RNA が検出限界以下とならない場合、または再上昇してきた場合は、2 剤以上を新しい薬剤に変更する。

b) 抗 HIV 療法 (HAART) の実際

抗 HIV 薬の単剤ではもちろん、2 剤併用でも十分なウイルス複製抑制効果が得られないため、長期投与している内に耐性ウイルスの出現を招き、治療に失敗する確率が高い。それに反し、核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤 + プロテアーゼ阻害薬もしくは非クレオシド系逆転写酵素阻害薬 1 剤による 3 剤併用療法 (HAART) は、臨床試験によりその長期的効果が認められており⁹⁾、HAART の基本型となっている。既述の日本の二つのガイドラインと米国の最新のガイドライン⁸⁾などで推奨されている組み合わせを図 1 に示した。

妊婦に対しては、AZT 単独投与による臨床試験 (ACTG076) において母子感染率が無投与群の三分の一に減少したという報告があるため¹⁰⁾、例外的に AZT 単独で使われることがある。途上国ではネビラピンが使われている。また、母親の血漿中、HIV-RNA 量が少ないほど母子感染率も低いことが明らかにされたので¹¹⁾、実際には AZT 単独より強力な多剤併用療法が選択されることも多い。

抗 HIV 薬として、現在日本では、表 2 に示す 20 種の薬剤が承認されている。核酸系逆転写阻害薬 2 剤を選ぶ場合は、図 1 に示すように AZT+3TC、d4T+3TC のいずれかを採用する。これに併用するものとして、プロテアーゼ阻害薬のカレトラ (リトナビル+ロピナビル) もしくはエファビレンツが推奨される。これらはいずれも 1 日 1 回もしくは 1 日 2 回の服用で良い点が優れており、アドヒアランスを重視したガイドラインとなっている。テノホビルが承認された場合、もう一つの選択肢と



注 1 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬。妊婦や妊娠の可能性のある女性には投与しない。

注 2 プロテアーゼ阻害薬

図 1 多剤併用療法における薬剤の組み合わせ

してテノホビル+3TC+エファビレンツも推奨されるようになるであろう。この 3 剤は、いずれも 1 日 1 回投与でよく、長期にわたりアドヒアランスを良好に保つのに適している。それぞれの薬剤の投与量や副作用、薬剤相互作用については添付文書を参照されたい。なお、B 型肝炎を合併している場合には、3TC 使用によるメリット・デメリットを熟慮して判断すべきである。

c) 抗 HIV 療法 (HAART) の開始時期

治療開始の基準については専門家の間でも議論があるが、米国のガイドラインでは、無症候の場合でも、CD4 陽性リンパ球数が 200/μl 以下では治療を開始し、200/μl より多く 350/μl 以下では、CD4 陽性リンパ球数の減少速度が早い場合 (年に 100 以上の減少) や、血中ウイルス量が高値の場合 (5 万~10 万コピー/ml 以上) には治療開始を考慮するように薦められている^{6)~8)}。上記の条件を満たさない場合でも、何らかの症状 (口腔カンジダ症など) を伴う症候性 HIV 感染者には、抗 HIV 療法を開始する。一時期、早期治療が良いと考えられていたこともあったが、プロテアーゼ阻害薬を含んだ多剤併用療法が長期化するに従い、脂質代謝異常や lipodystrophy などの副作用が問題になり、また、あまり早く開始すると耐性ウイルスができ、進行してきた時に使える薬が残っていないという状況になることも危惧され、さらに、現在の多剤併用療法は強力で、CD4 陽性リンパ球が一旦低下した場合にでも十分回復させられることもわかってきたことから、治療開始時期を少し遅らせる傾向になり、上記の基準となった。今後も、新しい知見とともに治療開始時期の基準がさらに変わっていく可能性がある。

d) 病態および治療効果のモニター法

CD4 陽性リンパ球数は HIV 感染症により障害された免疫力の残存の程度を示すものであり、HIV 感染症の病態の程度を把握するために重要な因子であるが、変動もあるため 1 回の検査で判断するのではなく、複数回の検査結果による判定が必要となる。

一方、血漿中 HIV-RNA 量は感染成立後急激に増加するが、その後、宿主の免疫応答により減少し、感染約 6 カ月後にはほぼ一定のレベルに保たれる (セットポイント)。このセットポイントにおける HIV-RNA 量が多い

ほど、CD4 陽性リンパ球数の減少が早く、エイズの発症が早い⁹⁾。このように血漿中 HIV-RNA 量は CD4 陽性リンパ球数に先行した動きを示すため、病態進行速度の予測の指標となる。また、ウイルスの複製状況を鋭敏に反映するため、治療効果を判定する上でも重要な指標である。日本で認可されている検査は、RT-PCR 法を用いたアンプリコア-HIV-1 モニター[®]のみであり、この検査の現在の検出限界は 400 コピー/ml または 50 コピー/ml である。この方法は血中 HIV の RNA を DNA に変換し、PCR 法で増幅する鋭敏な方法であるが、検査結果が検出限界以下であっても、必ずしも血漿中からウイルスが完全に消失したという意味ではないので、注意を要する。また、この検査法では測定ごとの誤差があり、誤差範囲 (1/3 倍～3 倍) の変動を考慮した上で、定期的に検査を実施し、感染者の病態および治療効果をモニターすることが重要である。これらの検査値とともに日和見合併症の有無などの臨床的評価も、効果判定に重要である。

多剤併用療法の効果判定は、治療前の患者の状態により異なるが、標準的には表 3 に示す場合を治療効果不十分

分と考える。ただし、薬剤変更の際には同じクラス内の薬剤では交差耐性が多く、したがって有効な薬剤が限られているので、耐性変異の部位を検査したり、アドヒアランスの状況を確認するなど、慎重でなければならない。

e) 薬剤変更とアドヒアランスについて

選択した抗 HIV 薬の効果が不十分な場合、もしくは途中から無効となった場合は(表 3)、薬剤変更を検討する必要がある。しかし、この際、薬剤をきちんと服用しているにもかかわらず効果が不十分なのか、きちんと服用できていないために、十分な効果が得られていないのかを見極める必要がある。変更する薬剤の組み合わせは、これまでに使用したことのない薬剤を優先的に考え、少なくとも 2 剤を新しいものとする。これまでの使用薬歴や耐性変異の状況を勘案し、交差耐性の少ない薬剤を選択する。薬剤耐性については現状では genotype アッセイ(コメント参照)が可能なので、それも参考にすることが良い(表 4)。

HIV 感染症の治療ではウイルス複製を阻止しつづけ

表 3 治療効果不十分の判定基準

| | |
|----------|--|
| ウイルス学的判定 | <ul style="list-style-type: none"> 治療開始24週後の血中ウイルス量が400コピー/mlを超えている場合 治療開始48週後の血中ウイルス量が50コピー/mlを超えている場合 ウイルス血症抑制後に再び血中ウイルス量が400コピー/mlを超えた場合 |
| 免疫学的判定 | <ul style="list-style-type: none"> 治療開始後1年間でCD4陽性リンパ球数が治療前に比べて25～50/mm³以上の上昇を示さない場合 治療を行ってもCD4陽性リンパ球数が治療前より低下した場合 |
| 臨床的判定 | <ul style="list-style-type: none"> 免疫再構築症候群を除き、少なくとも治療開始3ヵ月後にHIV関連の臨床的悪化が出現または再燃した場合 |

表 4 薬剤耐性検査に関する推奨

| | |
|-----|--|
| 推奨 | <ul style="list-style-type: none"> 抗 HIV 療法中にウイルス学的効果が得られなくなった場合 抗 HIV 療法の治療開始後にウイルス抑制が不十分な場合 急性 HIV 感染で、抗 HIV 療法の治療開始を決定した場合 |
| 考慮 | <ul style="list-style-type: none"> 治療開始前の場合 |
| 非推奨 | <ul style="list-style-type: none"> 薬剤中止後 血中ウイルス量が1,000コピー/mlより少ない場合 |

なければならない。不規則な服用では薬剤濃度の低い時間が長くなり、効果がうすれるのみならず、薬剤耐性ウイルス出現の機会を与えることとなり、結果的に有効な薬剤を失うことにもなる。そのため、現在の抗 HIV 療法では服薬アドヒアランス（コンプライアンス）の良否が短期的にも、長期的にも、治療の成果を左右することになる。

アドヒアランスが不良な場合には、その原因に応じて対策を考えることが重要である。患者自身に病気、治療への理解がなかったり、服薬継続の意志がない場合、薬剤の変更は単に選択肢を狭める結果になりがちである。そのためアドヒアランスが不良な例では、再投与の前に患者と十分に服用につき検討・協議し、コンセンサスを得ておくことが必要である。

HIV 感染症の予防と検診

HIV 感染症は上述のように治療法の進歩により、その予後の著しい改善はあるものの、いまだ治癒がないことから、感染をいかに予防し、また、感染をいかに早期に発見をするかが、公衆衛生学的立場からの最大のポイントであるといつてよい。ことに従来からの性感染症である梅毒、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、性器クラミジア感染症、淋菌感染症などの罹患者は、性感染症としての HIV 感染症に 3~4 倍も感染しやすいことは、国際的に知られているところである。しかし、そのような従来の性感染症に罹患することは、コンドームの不使用など、感染予防処置を取らないための感染であり、同じような無防備な性的接触で HIV に感染する可能性を示している。

本邦でも既に他の性感染症との混合感染が徐々に増えつつある事実を考慮し、HIV 感染を含めた性感染症予防への啓発が強く求められているところである。ことに、従来の性感染症である淋菌感染症および性器クラミジア感染症のここ数年の急増傾向^{11),12)}は特記すべきことで、これと HIV 感染症の広がりが増えることが危惧されているところである。

そして性の自由化の進む中、そのような性感染症に罹患している可能性の高い人々を、一人でも多く、一日でも早く、HIV 抗体検査や従来の性感染症検査を受けるべく、可能な限り啓発努力を行うべきである。また、感染

後においては発見が早ければ早いほど、行動変容に向けた教育と、タイミングを見計らった良い治療を提供できることは言うまでもない。

HIV の性感染および母子感染

他の STD による局所病変があると HIV の侵入を 3~4 倍も容易にするため、HIV に感染しやすくなることは前述したが、逆に HIV 感染症があると、易感染性となるため他の STD にかかりやすくなるなどの相関がある。このため HIV 感染症と他の STD の合併例が多いので、性的接触で HIV に感染したと思われる症例では、他の STD に対する検査や治療も行う必要がある。また、HIV 感染症や他の STD を他人へ伝播しないよう、正しいコンドーム使用をはじめ十分な患者教育とカウンセリングを行うことが大切である。HAART が効を奏し血漿中 HIV-RNA が低下すると、それに応じて精液中あるいは頸管粘液中の HIV 量も減少する^{12),13)}。しかし、この相関からはずれる症例もあり、また、上記体液中の HIV が測定感度以下に減っても、必ずしもゼロになっているとは限らないので、感染効率を著しく低下させるにしても、性的接触による感染を完全に防止することはできないことを正確に教育指導すべきである^{14),15)}。患者本人と共にパートナーへの告知、啓発についても考慮すべきである¹⁵⁾。

母子感染も、母体の血漿中 HIV-RNA 量と児への感染率が正相関しており、母体の HIV-RNA 量が 1,000 コピー/ml 以下の場合には児への感染率がゼロであったことが報告された¹¹⁾。母親に HAART を実施した場合の母子感染率の低下は大いに期待できるが、AZT 単独ならびに AZT と 3TC の併用でも児に mitochondria 異常が認められたとの報告があり¹⁶⁾、治療にあたっては十分な注意が必要である。そのような制約はあるものの、妊娠 14 週後から AZT (ZDV) を投与する方法は有効であり¹⁰⁾、今のところ、母児にとって最も安全な方法と考えられている。選択的帝王切開術も母子感染の予防に有効である¹⁷⁾。

コメント

HIV の薬剤耐性検査には薬剤の存在下で HIV の増殖

状況を観察する phenotype assay 法と、薬剤の作用点である逆転写酵素やプロテアーゼの遺伝子の耐性変異を調べる genotype assay 法がある¹⁸⁾。前者の方が *in vivo* の状況をより良く反映すると思われる。培養などの技術、設備を要することと、時間がかかるなどの欠点がある。研究室レベルでは、いくつかの施設で実施されており、海外ではコマーシャル化されているものもある。一方、genotype assay は迅速かつ簡便であるため、日本でもコマーシャル化されているが、まだ保険適用とはなっていない。genotype assay の結果を見て薬剤選択をする方が、検査をせず経験的に薬剤を選択する場合より治療成績が良いことが示されているが、まだ検討課題も多い。米国のガイドラインに示された薬剤耐性検査のタイミングに関する推奨を表 4 に示した。

文 献

- 1) 熊本悦明ほか：本邦における性感染症流行の実態調査（疾患，性，年齢別，10万人対罹患率），1998年度報告。日性感染症会誌，10(1)：40，1999。
- 2) 熊本悦明ほか：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(1)：72，2000。
- 3) Mellors, J.W., et al.: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 272: 1167, 1996.
- 4) 平成14年度抗HIV治療ガイドライン。厚生労働科学研究費補助金「HIV感染症の治療に関する研究」班（班長 岡慎一）編，2003年3月。
- 5) HIV感染症「治療の手引き」（第7版）HIV感染症治療研究会（代表幹事 木村哲，満屋裕明）編，2003年11月。
- 6) Yeni, P.G., et al.: Antiretroviral treatment for adults HIV infection in 2002. Updated recommendation of the International AIDS Society-US Panel. *JAMA*, 288: 222, 2002.
- 7) British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *British HIV Association Jan.* 28, 2000.
- 8) Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. DHHS. Jul. 14, 2003. <http://AIDSinfo.nih.gov>
- 9) Gulick, R.M., et al.: Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*, 337: 734, 1997.
- 10) Connor, E.M., et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N. Engl. J. Med.*, 331: 1173, 1994.
- 11) Patricia, M., et al.: Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N. Engl. J. Med.*, 341: 394, 1999.
- 12) Vernazza, P.L., et al.: Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *The Swiss HIV Cohort Study. AIDS*, 14: 117, 2000.
- 13) Cu-Uvin, S., et al.: Effect of active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS*, 14: 415, 2000.
- 14) Quinn, T.C., et al.: Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.*, 342: 921, 2000.
- 15) CDC: Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. *MMWR* 52 (RR-12): 1, 2003 (Jul. 18, 2003).
- 16) Blanche, S., et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 354: 1084, 1999.
- 17) The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N. Eng. J. Med.*, 340(13): 977, 1999.
- 18) Hirsch, Ms., Brun-Vezinef, F., Clotet, B., et al.: Antiretroviral Drug Resistance Testing In Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus type 1: 2003 Recommendation of an International AIDS Society—USA Panel. *Clin. Infect. Dis.*, 37(1): 113–128, 2003.

A 型肝炎

はじめに

A 型肝炎は、通常は A 型肝炎ウイルスに汚染された水や食べ物により経口感染する。しかし、感染力が極めて強いため、一部院内感染の事例なども報告されている¹⁾。また、男性同性愛者の間では性感染症としての流行も、本邦も含め世界各地で認められている^{2),3),4)}。このウイルスの宿主はヒトに限られており、また、慢性のキャリアもいない。そのため、通常、本邦での発症は、魚介類の生食による散発例に限られ、流行が蔓延することはないが、男性同性愛者の間の性感染症としては、年にまたがる流行をきたすことがあるので、男性同性愛者の間に A 型肝炎がはやりだした場合には注意を要する。

症 状

感染から 1 カ月程度の潜伏期を経て発症する。臨床症状は、発熱、全身倦怠感、吐気、嘔吐、黄疸であり、1~2 週間持続する。臨床症状が現れた時には、AST、ALT などの肝酵素も増加しており、これら検査値異常は 2~3 カ月で正常化する。慢性化することはない。まれに劇症化することがあるが、C 型肝炎を併発した例にその頻度は高い。

診 断

臨床症状と肝機能異常に加え、IgM 抗体価の上昇を確認する。IgM 抗体は、症状発現から数カ月かけて陰性化する⁵⁾。

治 療

A 型肝炎ウイルスに対しては治療薬はなく、基本的な治療法は安静のみである。予防のためのワクチンは非常に有効であり⁶⁾、男性同性愛者には積極的にすすめるべきであろう³⁾。ワクチンは、通常 1 カ月の間を置いて 2 回接種し、さらに長期の免疫獲得を得るためには数カ月後に 3 回目を追加する。

治療判定

従来は、症状が発現する頃には、血中からウイルスは消失し、その後、すみやかに便中からもウイルスは消失すると考えられていたが、感度のよい PCR 法の進歩により、2~3 カ月にわたりウイルス血症を呈し⁷⁾、便中にも長期にわたり排泄されることがわかってきた⁸⁾。したがって、肝機能が正常化したからといって、必ずしも A 型肝炎ウイルスの排泄がなくなっているとは限らず、注意を要する。

予 後

劇症化しなければ良好である。まれに再燃をきたし、肝機能異常が二峰性を示すこともあるが、いずれ正常化する。肝障害は、むしろホストの免疫が関与していると考えられる⁹⁾。

パートナーの追跡

まずは、パートナーの IgG 抗体が陰性であるかどうかを確認する。このウイルスは、性感染症としては fecal-oral の経路で感染し、その感染力は非常に強い。したがって、コンドームの着用は感染予防には役立たない。パートナーの IgG 抗体が陰性の場合には、ワクチン接種しか有効な手だてではない。HIV 感染者の場合には、ワクチンの有効率が低下する可能性もあり¹⁰⁾、ワクチン接種後の抗体のチェックが必要となる。自分の IgG 抗体が陰性で、性交渉の相手を特定できない場合には、自己防衛のためには、やはりワクチン接種しかない。

コメント

検査法の進歩により、従来考えられていたより、はるかに A 型肝炎ウイルスの体内での存続時間の長いことが明らかになってきた。このウイルスは、非常に感染力が強いため、男性同性愛者の一方が感染した場合には、パートナーへの感染に関し、性感染症としてだけでなく、日常生活上でも注意が必要である。

文 献

- 1) Rosenblum, L.S., Villarino, M.E., Nainan, O.V., et al. : Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit : risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among pre-term infants. *J. Infect. Dis.*, 164 : 476-482, 1991.
- 2) Kojima, T., Tachikawa, N., Yoshizawa, S., et al. : Hepatitis A virus outbreak ; a possible indicator of high risk sexual behavior among HIV-1 infected homosexual men. *Jap. J. Infect. Dis.*, 52 : 173-174, 1999.
- 3) Anonymous : Hepatitis A vaccination of men who have sex with men-Atlanta, Georgia, 1996-1997. *Morbidity and Mortality Weekly Rep.*, 47 : 708-711, 1998.
- 4) Kani, J., Nandwani, R., Gilson, R.J.C., et al. : Hepatitis A virus infection among homosexual men. *Br. Med. J.*, 302 : 1399, 1991.
- 5) Kao, H.W., Ashcavai, M., Redeker, A.G. : The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology*, 4 : 933-936, 1984.
- 6) Yotsuyanagi, H., Iino, S., Koike, K., Yasuda, K., Hino, K., Kurokawa, K. : Duration of viremia in human hepatitis A viral infection as determined by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 35 : 35-38, 1997.
- 7) Yotsuyanagi, H., Koike, K., Yasuda, K., et al. : Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology*, 24 : 10-13, 1996.
- 8) Bruce, L., Snitbhan, R., Kunasol., P., et al. : Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*, 271 : 1328-1334, 1994.
- 9) Vallbracht, A., Maier, K., Stierhof, Y.D., Wiedmann, K. H., Flehming, B., Fleischer, B. : Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. *J. Infect. Dis.*, 160 : 209-217, 1989.
- 10) Neilsen, G.A., Bodsworth, N.J., Watts, N. : Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and uninfected homosexual men. *J. Infect. Dis.*, 176 : 1064-1067, 1997.

B 型肝炎

はじめに

B型肝炎は、hepatitis B virus (B型肝炎ウイルス、HBV) が感染して起こる状態の総称である。出生時や免疫低下状態における感染では慢性キャリア化を高頻度起こすが、免疫系が発達した成人では、通常、一過性感染のみを起こす。欧米においては、免疫能の正常な成人における感染でも10%近くがキャリア化するといわれていたが、最近のデータでは約1%であるという¹⁾。わが国では成人でのキャリア化はほぼゼロであり、相違がある。むしろわが国においても、免疫能の低下した成人ではキャリア化する可能性がある。

HBV が性行為によって伝播することは、1971年にHBs抗原キャリアとの性行為によって急性B型肝炎が起こったことから示唆された²⁾。その後、ニューヨークにおける男性同性愛者での大規模な疫学調査によって確認されるにいたり、STDとしてのB型肝炎の存在は確立された³⁾。すなわち、1970年代半ば、600人を越える男性同性愛者の4.6%がHBs抗原キャリアであり、51.1%がHBs抗体陽性で感染の既往を示していたのである。その最大の危険因子は、セックスパートナーの数であった。

異性間性交渉によるHBVの伝播も、それに引き続いて明らかとなった。HBs抗原キャリアの配偶者においては、HBV感染(現在あるいは既往の)を示す血清マーカーが、そうでない配偶者に比べて有意に高かったのである³⁾。最大の危険因子は、やはりセックスパートナーの数であった。アリゾナでのデータによれば、過去4か月間に5人以上のセックスパートナーをもった人では21%がHBVマーカー陽性であったのに対し、5人未満の場合は6%のみが陽性にすぎなかった⁴⁾。

現実に急性B型肝炎のうちのどれだけがSTDであるかを正確に知るのは難しい。米国CDCのデータでは、1994-1998年の間に米国で発生した急性B型肝炎の40から50%が異性間性交渉によるSTDであったという⁵⁾。

わが国の成人における急性B型肝炎の多くはSTDと考えられているが、しかし、性行為によって感染する急性B型肝炎の実数、感染率等は、残念ながら明らかでない。従来から日本で見られるのは遺伝子型(genotype) BあるいはCのHBVによる感染であったが、最近は遺

伝子型A、ことにヨーロッパ型(Ae型)がSTDとして急増してきている⁶⁾。

症状と診断

a. 臨床経過

HBV感染では、性行為による感染機会ののち2~6週でHBs抗原が陽性化する。針刺しや輸血による感染では、この潜伏期は数日~数週間と短いが、これは主に侵入したウイルスの量によると考えられている。

通常、HBs抗原の出現とほぼ期を同じくしてHBe抗原、HBV-DNAが陽性化する。これに2~3週間遅れてトランスアミナーゼが上昇する。倦怠感、食欲不振、赤褐色尿などを訴えて患者が来院するのは、通常、トランスアミナーゼの上昇がピークに達する頃である。むしろ、来院のタイミングは個人の事情によって異なる。顕性黄疸の出現後に来院する人も多い。HBVの急性感染を起こしたのち急性肝炎を起こす(診断される)人は、約3分の1といわれている。米国の男性同性愛者におけるワクチンの対照試験では、64%が肝炎の臨床的証拠を示したとの報告がある⁷⁾が、これは綿密な経過観察のためであろう。

前述のごとく、日本では、免疫能低下者以外では慢性化はほぼゼロである。欧米では、慢性化例において結節性多発動脈炎(PN)、膜性腎症の合併が知られているが、日本では慢性化がまれなこともあり、PNの合併は極めてまれである。

1%以下の人で劇症化を起こし、肝移植なしでのその死亡率は60~70%に上る。

前駆期、感染早期に皮膚症状を発症することがある。紅斑様あるいは蕁麻疹様の皮疹と関節痛であり、免疫複合体による血清病とされる。

b. 診断

急性B型肝炎の診断に最も適しているのは、HBs抗原ではなく、IgM型HBc抗体であることを十分認識しておく必要がある。HBs抗原は、血中から比較的すみやかに消失することがあるからであり、その傾向は重症の肝炎ほど強い。劇症B型肝炎では、HBs抗原では診断できない方が多い。IgM型HBc抗体は、慢性HBVキャ

リアからの急性発症でも陽性となるため、両者の鑑別は難しい。急性肝炎の方がタイターが高いことや、過去にHBs抗原陽性が陰性が判明していれば、鑑別は可能である。血清 200 倍希釈検体のHBc抗体測定によって両者の鑑別が可能であると考えられる人も多いが、一般には難しい。低タイターなら急性肝炎の可能性が高いが、高タイターの場合は何も言えない。しかし、いずれにしても、IgM型HBc抗体陽性ならば、HBVによる肝炎と診断をつけてよい。

B型肝炎と診断がついたら、HBe抗原とHBe抗体を測定する。早い時期に測定すると、HBe抗原が陽性であるが、自覚症状出現後はHBe抗体陽性となっていることが多い。HBe抗原陽性が持続するようなら、急性B型肝炎ではなく、キャリアからの発症を疑った方がよい。

ウイルスそのものの測定法としては、DNAポリメラーゼとHBV-DNAとがあるが、前者は、特異性、定量性、感度のすべての面で後者に劣っており、臨床における役割は終わっている。したがって、必要のある時は、常にHBV-DNAを測定すべきである。HBV-DNAの測定法としては、現在のところプローブ法とTMA (transcription mediated amplification)法とがある。前者は、高タイターの検体の定量性に優れているが、感度の点ではかなり劣る(70万コピー/ml=0.7MEq/ml)。後者のTMA法は、5,000コピー/ml(=3.7LGE/ml)まで測定可能であり、今後はこちらの方が有用であろう⁹⁾。

しかし、急性B型肝炎においては、HBV-DNAの測定が必要な事態は、通常、まれである。HBs抗原消失後もなお重症化する場合、肝炎が長期化し慢性化が懸念される場合などである。

合成能(主にプロトロンビン時間で判断)の高度の低下(50%以下)が見られる場合、トランスアミナーゼの低下にもかかわらず黄疸が進行する場合は、劇症化の危険性を考えて専門病院への患者の転送を検討すべきである。意識レベルの低下が認められれば、緊急を要する。昭和大学藤が丘病院劇症肝炎ホームページ <http://www.asahi-net.or.jp/~uz5m-ysb/index2.html>などを参考にされるとよい。

治療

多くの例が自然に軽快するので、慎重に経過を観察する。慢性化することは、ほぼゼロである。トランスアミナーゼが300を超えていたり、あるいは、顕性黄疸があれば、入院させて経過を観察する。食欲不振が強ければ、随時点滴を行う。皮疹も、通常は自然に軽快するので、外用剤などで保存的に対処する。

副腎皮質ホルモンの内服、注射などは、原則的に禁忌である。副腎皮質ホルモンは、HBVの増殖を促すため、中止後に肝炎が劇症化する危険がある。また、免疫能低下作用のため、急性肝炎で終わるべきものが慢性化する可能性がある。

また、インターフェロンやラミブジン等の抗ウイルス剤は、通常の急性B型肝炎では適応はない。劇症化が懸念される場合、あるいは、既に慢性肝疾患があつて急性B型肝炎の合併によって肝不全が懸念される場合は、抗ウイルス剤の適応となるが、すみやかに専門医へ転送されることが望ましい。

強力ネオミノファーゲンシー®(SNMC)は、急性B型肝炎の場合は必要ない。自然経過を変化させず、治療までの期間も変化させない。当然、劇症化の阻止もできない。

治療判定

トランスアミナーゼが順調に低下し300以下となれば、通常は退院させ、外来で経過を観察する。通常は、そのままトランスアミナーゼは正常化する。この時期にはプロトロンビン時間は正常化しているはずであるので、それを確認する。約9割の例では、トランスアミナーゼの上昇は一峰性であるが、二峰性、三峰性になる場合があるので、注意は必要である。HBe抗原は、早期に消失する。HBs抗原は、比較的早期に消失することが多いが、HBs抗体の出現は通常遅く、年余にわたり出現しないこともあるので、HBs抗体の陽性化を治療判定に用いる必要はない。

なお、通常、臨床には問題にならないが、急性B型肝炎ののちにHBV増殖が肝で生涯にわたり持続する例が多いことが知られてきている^{9),10)}。献血はしないように指導すべきである。

予 後

劇症化（1%以下）しなければ、その予後は良好である。再発はないが、悪性腫瘍の抗癌治療後に、前述のような肝に潜んでいる HBV が再燃することは、それほどまれではない。

パートナーの追跡

通常、HBV の感染源となったパートナーは、HBV キャリアである。しかも、ウイルス量の多い状態であると推測されるので、医療機関への受診を勧めるべきである。

報告例として、夫が海外旅行で STD として HBV に感染し、急性 B 型肝炎の潜伏期中に妻へ感染させた例があるが、それはまれな例である。

一度急性 B 型肝炎を起こした場合、再感染はしないので、当事者のその後の予防の必要はない。

コメント

B 型肝炎の予防には、HB ワクチンという有用な方法がある。HBV キャリアと婚姻する予定のものは、ワクチンの接種を受けておくべきである。ただし、婚姻前に性交渉をもち、既に HBs 抗体をもっていることも多いので、まず抗体の有無を先にチェックする必要がある。特定のセックスパートナーが HBV キャリアであると判明した場合も、同様である。複数のセックスパートナーとの性交渉をもつ者の場合、あらかじめ予防としてワクチンを接種しておくことも選択肢のひとつである。

性交時にコンドームを使用することで予防されるが、HIV や HCV に比べてウイルスのコピー数は多く、感染性は強いことに留意する必要がある。また、精液中や唾液中のウイルスの存在も確認されている。

文 献

- 1) Seeff, L.B., et al.: A serologic follow-up of 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N. Engl. J. Med.*, 316: 965-970, 1987.
- 2) Hersh, T., et al.: Nonparenteral transmission of viral hepatitis B (Australia antigen-associated hepatitis). *N. Engl. J. Med.*, 285: 1363-1364, 1971.
- 3) Szmuness, W., et al.: On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. *Ann. Intern. Med.*, 83: 489-495, 1975.
- 4) Alter, M.J., et al.: Hepatitis B virus transmission between heterosexuals. *J.A.M.A.*, 256: 1307-1310, 1986.
- 5) Alter, M.J. and Lemon, S.: Sexually transmitted diseases. (Holmes et al. ed.), p.372, McGrawhill, 1999.
- 6) Sugauchi, F., et al.: Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. *J Gen Virol.* 2004 Apr; 85(Pt4): 811-820.
- 7) Szmuness, W., et al.: Hepatitis B virus vaccine: demonstration of efficacy in controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 303: 833-841, 1980.
- 8) 安田清美ほか：HBV 定量試薬の臨床的検討. *医学と薬学*, 40: 377-385, 1998.
- 9) Yotsuyanagi, H., et al.: Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology*, 27: 1377-1382, 1998.
- 10) Marusawa, H., et al.: Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*, 31: 488-495, 2000.

C型肝炎・G型肝炎

はじめに

C型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus：HCV）およびG型肝炎ウイルス（Hepatitis G virus：HGV）は、主として血液を介して感染する肝炎ウイルスであるが、STDとしての性格を有している。

HCVは、血液を介しての感染がほとんどであるが、性行為によるもの、および母子間の感染が認められている。STDとしては、通常の夫婦間感染は多くはないが、Commercial sex worker（CSW）の研究から、CSWのHCV抗体陽性率は、その頻度は同年代の一般女性と8～10倍高率であり、しかも血清梅毒反応と関連があること、静注による薬物などを使用していないことから、性器に病変がある場合にはHCV感染がおこりやすいことが考えられている^{1),2)}。

HGVについては、肝炎ウイルスとして認められているが、肝疾患との関連は重要でない面があり、あまり研究はすすんでいない。HGVの感染は、HCVと同様に、血液を介する感染、母子間および性行為による感染が報告されている³⁾。しかし、近年の研究報告からは、HCVと同様にCSWではその頻度はきわめて高く、STDとして考えられる⁴⁾。

症状・診断

A) HCV 感染

急性のHCV感染の場合、その多くは、黄疸もなく、無症状に経過する。

急性C型肝炎の場合には、発熱、全身倦怠感、食欲不振で発症し、黄疸を呈することがある。劇症化例や慢性化例以外は治癒する。

HCV感染の特徴は慢性化することであり、だいたい初感染例のうち62～77%が慢性化すると考えられている⁵⁾。

慢性化した場合、すなわちキャリア化した場合には、約30～40%は血清トランスアミナーゼ値の異常を呈し、慢性肝炎から肝硬変症へ進展し、高率に肝細胞癌へ進展し、高率に肝細胞癌を呈することが特徴である。

診断は、まずHCV抗体を測定し、HCV抗体陽性の場合にはHCV RNAを測定する。HCV抗体のみ陽性の場

合には、過去の感染で治療の必要性は認めないが、HCV RNA陽性の場合には、HCVが存在すると判定される。

B) HGV 感染

HGVにより急性肝炎、劇症肝炎および慢性肝炎との関連が報告されている。

HGVの急性肝炎および慢性肝炎は、症状からだけでは鑑別できない。HCVキャリアーとの重複感染例が多い。これは、HCVとHGVとの感染経路が同じであることによると考えられている。

診断は、血清中のHGV RNAを測定する。HGV RNAが存在し、他の肝炎ウイルスが存在していない時には、本ウイルスの肝炎が疑われる。

治療

A) HCV 感染

急性肝炎の場合は、一般的には安静、食事療法、肝庇護剤などである。しかし、高率に慢性化することから、2～3カ月の経過をみたのち慢性化が考えられる場合には、インターフェロン治療を行う。

例えば、天然型インターフェロン α 600万IU/日、2週間連日、22週間 3回/週を筋注する。慢性肝炎の場合でも同様である。

B) HGV 感染

急性肝炎は、HCVと同様な一般療法が必要であるが、インターフェロンの効果ははっきりしていない。

現在のところ、劇症肝炎の場合以外は特別な治療はなされていない。

治癒判定

HCV感染の場合、血清中のHCV RNAが陰性化すれば、治癒したと考えられる。すなわち、急性肝炎の場合、インターフェロン治療によりHCV RNAが陰性化すれば、肝機能異常も正常化し、キャリアー化も防止されたと判定される。

慢性肝炎の場合にも同様であるが、たとえHCV RNAが陰性化しない場合でも、血清トランスアミナーゼ値が

正常化する場合があります、この場合でも効果があると判定される。

HGV 感染の場合は、血清中の HGV RNA を測定し、陰性化すれば治癒したと判定される。

パートナーの追跡

HCV および HGV の場合、パートナーがいずれかのウイルスを保有していても、はっきりした感染性の指標がなく、これらの治療をすることは困難なことが多い。

コメント

HCV および HGV の性行為感染については、研究が足りない面がある。とくに、HGV については、主として HGV RNA が測定されているため、感染状況がはっきりしていない。今後は、HGV 抗体を含めた感染状況の研究が必要である。

文献

- 1) Nakashima, K., et al.: Sexual transmission of hepatitis C virus among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan. *Am. J. Epidemiol.*, 136: 1133-1137, 1992.
- 2) 澤山泰典ほか: Commercial sex workers (CSW) および STD 患者における HCV および HBV 感染と梅毒罹患. *日性感染症会誌*, 8: 116-121, 1997.
- 3) Kao, J.H., et al.: GB virus-C/hepatitis G virus infection in prostitutes: possible of sexual transmission. *J. Med. Virol.*, 52: 381-384, 1997.
- 4) 澤山泰典ほか: 福岡市の Commercial sex worker における HGV 感染. *日性感染症会誌*, 9: 73-77, 1998.
- 5) Alter, M.J., et al.: The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N. Eng. J. Med.*, 327: 1899-1905, 1992.

赤痢アメーバ症

はじめに

赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*)は、ヒトに病原性を持つ腸管寄生性原虫の代表的存在である。この原虫は、世界人口の10%の糞便から検出されるほど、ありふれた微生物とされてきた。しかし、従来から光学顕微鏡下に証明されてきた“赤痢アメーバ”は、明らかに異なる二種の原虫に分類される^{1),2)}。すなわち、その90%は、ヒトに病原性を持たない非病原種(*Entamoeba dispar*)であり、病原種(*E. histolytica*)は残りの10%で、結局、病原種原虫に感染した今日の世界人口は1%程度(約5千万人)と考えられており、その多くは発展途上国に集中する。

今日のわが国では、男性同性愛者間に性感染症としてこの原虫が流行していることが知られる³⁾。従来から、米国の男性同性愛者間には、この微生物が流行していることが報告されてきたが、その多くは非病原種であり、臨床症状を伴わない無症候性原虫保有者(キャリア)である⁴⁾。一方、わが国で流行している原虫は、その多くが病原種であるため、大腸炎や肝膿瘍などの症候性症例として、臨床現場に姿を現わす。

性感染症以外では、今日の日本は衛生環境が整備しているため、*E. histolytica*は国民全体に浸淫しているわけではないが、発展途上国からの帰国者、さらに知的障害者施設収容者間⁵⁾にも、その流行が報告されている。

性感染症としての赤痢アメーバ症の感染様式は、肛門と口唇とが直接接触するような糞口感染であるが、非性感染症症例での感染は、*E. histolytica*の嚢子(シスト)が汚染した飲食物を経口摂取することにより成立する。消化管に侵入したシストは、胃を経て小腸に達し、そこで脱シストして栄養型となり、分裂を繰り返して大腸に到達する。栄養型は、腸管腔や大腸粘膜内で分裂を繰り返す。この原虫は、大腸粘膜に潰瘍性病変を形成してアメーバ性大腸炎(血便をはじめとする赤痢症状を伴えばアメーバ赤痢)を発症させる。また、腸管外にも病変を形成するが、その大部分は肝膿瘍であり、まれに心、肺、脳、皮膚などのアメーバ性病変も報告される。

感染症法では、*E. histolytica*の感染に起因する疾患を、消化器症状を主症状とするものばかりでなく、それ以外の臓器に病変を形成したものをアメーバ赤痢として、全例報告の対象とした(今次の法改正で4類から5

類感染症に変更)。

症状・診断

1 アメーバ性大腸炎

臨床症状としては、下痢、粘血便、テネスマス、排便時下腹部疼痛などがある。肝膿瘍などの合併症を伴わない限り、原則として発熱は見られない。発症は緩徐であり、これらの症状は、増悪、寛解を数カ月から数年間にわたって繰り返すが、多くの場合に患者の全身状態は侵されず、社会生活は普通に営むことができる。

上記症状のうち、最も多く見られ、診断の糸口となるのは、粘血便である。典型的なものはイチゴゼリー様の外観を有し、大腸粘膜面に形成された潰瘍からの血液と粘液が混和したものであるが、量が少ない場合には、排便後の落とし紙に少量の血液が付着し、患者は痔と自己診断している例が少なくない。粘血便が持続する場合には、大腸腫瘍や潰瘍性大腸炎などの鑑別診断が必要となる。とくに、コルチコステロイドの投与はアメーバ性大腸炎を増悪させ、ときに穿孔性腹膜炎を合併するため、潰瘍性大腸炎との鑑別診断が重要である。なお、大腸炎症例の5%程度が肝膿瘍を合併するとされる。

赤痢アメーバ性大腸炎の診断方法は、3つ挙げられる。すなわち、

- ①糞便、または大腸粘膜から顕微鏡的、あるいは遺伝子診断で*E. histolytica*を証明する、
- ②大腸内視鏡像でアメーバ病変を証明する、
- ③血清中に赤痢アメーバ抗体を検出すること、である。

このうち①は、原虫数が少ない場合にその感度が低いため、赤痢アメーバ性であることを否定するための糞便検査は、最低でも3日間行うべきとされる。

2 アメーバ性肝膿瘍

臨床症状は、発熱、上腹部痛、肝腫大、盗汗などである。さらに、右胸膜炎や横隔膜挙上を示す症例も多く、乾性咳嗽や右肩甲部痛を訴えることもある。多くの症例は、38°C以上の発熱を示す。発病初期には腹痛などの局所症状を伴わないため、感冒と誤診されることがある。やがて病期の進行とともに、上腹部痛(病変が肝右葉に

多いため、右季肋部痛が多い) を自覚するようになる。今日のわが国では、この時点で超音波や CT 検査が行われ、肝膿瘍である診断が得られる。肝は有痛性に腫大し、季肋下あるいは心窩部に触知する。

診断方法は、3 つに分けられる。すなわち、

- ①超音波や CT により、肝臓に低吸収領域を証明する。
この段階では、肝膿瘍の疑い以上の診断には至らず、病原体を確定することはできない。しかし、肝右葉に形成された円形ないし楕円形の巨大な膿瘍はアメーバ性である可能性が高い。
- ②膿瘍内容を穿刺またはドレナージにより採取し、その排液中に赤痢アメーバを証明する。
- ③免疫学的方法、とくに血清アメーバ抗体価の上昇を証明すること、
である。

赤痢アメーバは、膿瘍カプセルの直下に多く存在するため、穿刺液からの顕微鏡による検出率は 50%前後であり、穿刺という手技の侵襲性に比べると、効率的とはいえない。膿瘍がアメーバ性か否かを検討する上で極めて有用かつ非侵襲的なのは、免疫学的方法であり、アメーバ性肝膿瘍での血清アメーバ抗体陽性率は、95%以上と高い⁶⁾。

なお、アメーバ性肝膿瘍の 50%では、粘血便や持続性下痢の合併が証明されるが、残りの 50%の症例は、腸管症状を示さない。

治 療

大腸炎、肝膿瘍のいずれにあっても、赤痢アメーバ症に対する第一選択薬剤は 5-ニトロイミダゾール系製剤であるメトロニダゾールである (フラジール[®]、ほか。赤痢アメーバ症に対して本邦では保険薬価未収載であるが、現実には広く処方されている)。

投与は 1~2 グラム、分 3~4、7~10 日間とする。日本人では 1.5 グラム/日以上投与時に、悪心、嘔吐などの副作用を発現することが多い。ジスルフィラム様作用があり、本剤投与中および投薬終了後 1 週間は禁酒とする。このほか、鬱傾向、運動失調、めまい、白血球減少、発疹などの発現も報告される。

また、変異原性、発癌性などが実験的に証明されているため、妊婦には投与しない。同系統の薬剤としてチニ

ダゾール 1.2~2.0 グラム/7 日も用いられる。

肝膿瘍例に対する治療の基本は、上述した薬剤投与であるが、わが国では、従来から膿瘍ドレイン留置による排膿が多く併用されてきた。しかし、ドレインは、設置後一定期間は除去できず、長期間留置した場合、細菌によるドレイン感染を合併することがある。そのため、抗原虫薬投与開始前に超音波ガイド下に膿瘍穿刺を行い、可能な限り多量の排液を試み、穿刺針は留置せずに抜去することが勧められる。

排液は、微生物学的検査 (細菌培養、原虫検査) に供し、血清アメーバ抗体が陽性であればアメーバ性と診断して、メトロニダゾール投与を開始する。

なお、肝左葉の膿瘍は、心嚢炎を合併する可能性があるため、また、直径 10cm 以上と巨大な膿瘍で穿破の危険性が高い場合には、ドレイン設置も考慮される。なお、膿瘍が巨大でない場合には、メトロニダゾール投与のみで治癒が期待できる (画像上での膿瘍陰影の消失には数か月~数年を要する)。

臨床症状を伴わないキャリアにみられるアメーバシストは、*E. dispar* (駆除は不要) か *E. histolytica* (駆除が必要) によるものかの鑑別が困難である。原虫の同定は、培養・ザイモデム/パターンの検討による方法と PCR 法とが開発されているが、現実問題としてまだ一般臨床で利用可能な段階にない。

シストキャリアに使用する薬剤として、フロ酸ジロキサニド (ジロキサニド[®]) が挙げられる。入手方法については、厚生科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」班 (班長: 宮崎大学医学部 名和行文教授 (寄生虫病学)) の薬剤保管機関・担当者 (ホームページ、<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/HTML/page4.html>) または 宮崎大学医学部寄生虫病 (TEL 0985-85-0990) に問い合わせられたい。

治癒判定

症候性赤痢アメーバ症に対し、メトロニダゾールは著効を示す。しかし、臨床症状消失後も糞便中にシストが残存する症例があり⁷⁾、再発の原因となるため、臨床的治癒後も、糞便の定期的追跡調査が必要である。通常、治療後 2~3 か月以上臨床的再発がなく、糞便中に原虫が

検出されなければ、治癒と判定する。

予 後

治療に反応した赤痢アメーバ感染症の生命予後は、良好である。しかし、コルチコステロイド剤を投与され、穿孔性腹膜炎を併発した症例や劇症型症例は、腸管壁が菲薄化し、その予後が不良である。

パートナーの追跡

この原虫症は、糞口感染により男性同性愛者間に感染する性感染症でもあるため、性的パートナーをも同時に治療する必要がある。しかし、現実にはパートナーが治療を受けることはまれであり、治療例の10%~20%程度に見られる臨床的再発例が、投薬後も患者体内に残存していた原虫による再燃か、あるいは、パートナーからの再感染かの判定は困難である。

コメント

正常宿主に発症した赤痢アメーバの臨床像はよく知られているが、AIDSをはじめとする免疫不全生体に発症した本原虫による臨床像が、日和見感染的により重症化するか否かは、まだ結論が得られていない。AIDS患者に *E. histolytica* が感染した場合に、赤痢アメーバとしての症状が増悪しなかったとする Reed, D.L.らによる報告は、病原種と非病原種概念が確立する以前のものであり⁸⁾、さらに、米国での流行株は非病原種であることから、*E. dispar* を主体とした成績と理解される。一方、

わが国での流行株は *E. histolytica* である。わが国の男性同性愛者間には、赤痢アメーバとともに梅毒や HIV の混合感染をみる症例が増加しているため、今後は、これら複数の性感染症病原体感染症例の臨床症状に関する成績を集積し、解析する必要がある。

文 献

- 1) WHO : Amoebiasis. Weekly Epidemiol. Record, 72 : 97-99, 1997.
- 2) 竹内 勤 : 赤痢アメーバ症. 化学療法の領域, 13 (増刊号) : 185-190, 1997.
- 3) Takeuchi, T., et al. : High seropositivity of Japanese homosexual men for amebic infection. J. Infect. Dis., 159 : 808, 1989.
- 4) Markell, E.M., et al. : Intestinal protozoa in homosexual men of the San Francisco Bay Area : prevalence and correlates of infection. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 33 : 239-245, 1984.
- 5) Nagakura, K., et al. : Amebiasis in institutions for the mentally retarded in Kanagawa prefecture, Japan. Jpn. J. Med. Sci. Biol., 43 : 123-131, 1990.
- 6) 増田剛太 : 赤痢アメーバ症. 診断と治療, 87 : 2170-2174, 1999.
- 7) Adams, E.B., et al. : Invasive amebiasis. II. Amebic liver abscess and its complications. Medicine, 56 : 325-334, 1977.
- 8) Reed, S.L., et al. : *Entamoeba histolytica* infection and AIDS. Amer. J. Med., 90 : 269-271, 1991.

発生動向調査からみた性感染症の最近の動向

国立感染症研究所・感染症情報センター 主任研究官 橋戸 円
センター長 岡部信彦

1. はじめに

わが国では、平成 11 年 4 月から施行(平成 15 年 11 月に改正)された「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」(以下、感染症法)のもとに、五類感染症の定点把握疾患として性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の 4 種類、および全数把握疾患として梅毒、これらを合わせて 5 種の性感染症 (Sexually Transmitted Diseases、以下 STD) の発生動向調査が行われている。同様に五類の全数把握の対象となっている後天性免疫不全症候群 (HIV/エイズ) も、現在の主な感染ルートは性的接触であることを考えれば性感染症としてとらえることができる。ここでは、上記 STD 6 疾患の発生動向調査の仕組み、ならびに感染症法施行後の最近の動向を解説する。

2. 法 令

定点把握対象の STD：あらかじめ STD 定点として指定された医療機関が月ごとにまとめて管轄の保健所へ届け出るよう、定められている。報告内容は、各疾患の性別、年齢別の人数である。STD 定点の数は保健所ごとに管内人口に基づき、「保健所管内人口 7.5 万人未満は 0、7.5 万人以上の地域では $1 + (\text{人口} - 7.5 \text{ 万人}) / 13 \text{ 万人}$ とする」という基準で算出されている。定点の指定は、各都道府県が産婦人科系 (産婦人科又は産科若しくは婦人科) と泌尿器科・皮膚科系 (性病科又は泌尿器科若しくは皮膚科若しくは皮膚泌尿器科) が概ね同数になるように行うことになっている。現在、STD 定点数は全国で約 920 である。

全数把握対象の STD：診断した医師が 7 日以内に管轄の保健所へ届け出る。報告は個人名を除いた個票で行われ、性別・年齢・症状・検査方法・感染経路・感染

地等の情報が記載されている。

届け出基準：各疾患の届け出基準については、以下の厚生労働省ホームページを参照されたい。(http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/kansensyo/kijun.html)

3. データの解析と還元

定点把握 STD のデータは月ごとに、全数把握 STD のデータは随時、それぞれ各保健所から厚生労働省統計情報部のデータベースへ送られている。データは都道府県ごとに集計され、国立感染症研究所・感染症情報センターで解析され、結果は厚生労働省・国立感染症研究所が発行する感染症発生動向調査 (IDWR) に掲載されている。全数報告の梅毒に関しては週報で、定点把握の 4 疾患に関しては月報で、データ提供者に還元されると共に、インターネット上で一般にも公開されている。(http://idsc.nih.gov/kanja/index-j.html)

エイズに関しては、3ヵ月ごとに開催される厚生労働省エイズ動向委員会により、都道府県等からの報告に基づいて患者発生動向が解析され、結果はエイズ予防情報センターのウェブサイトを通じて公開されている。(http://api-net.jfap.or.jp/siryousiryou_Frame.htm)

4. 定点把握 STD の最近の動向

経時的トレンド：性器クラミジア、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の定点あたり報告数の年次月別推移を男女別に図 1 a、b に示した。これらの疾患に関しては 1987 年より感染症サーベイランス事業の一環として定点把握サーベイランスが開始されており、1999 年(平成 11 年)4 月から感染症法で引き継がれた形となっている。しかし、感染症法の施行に際して、STD 定点として選定する医療機関の数と診療科構成に変更が

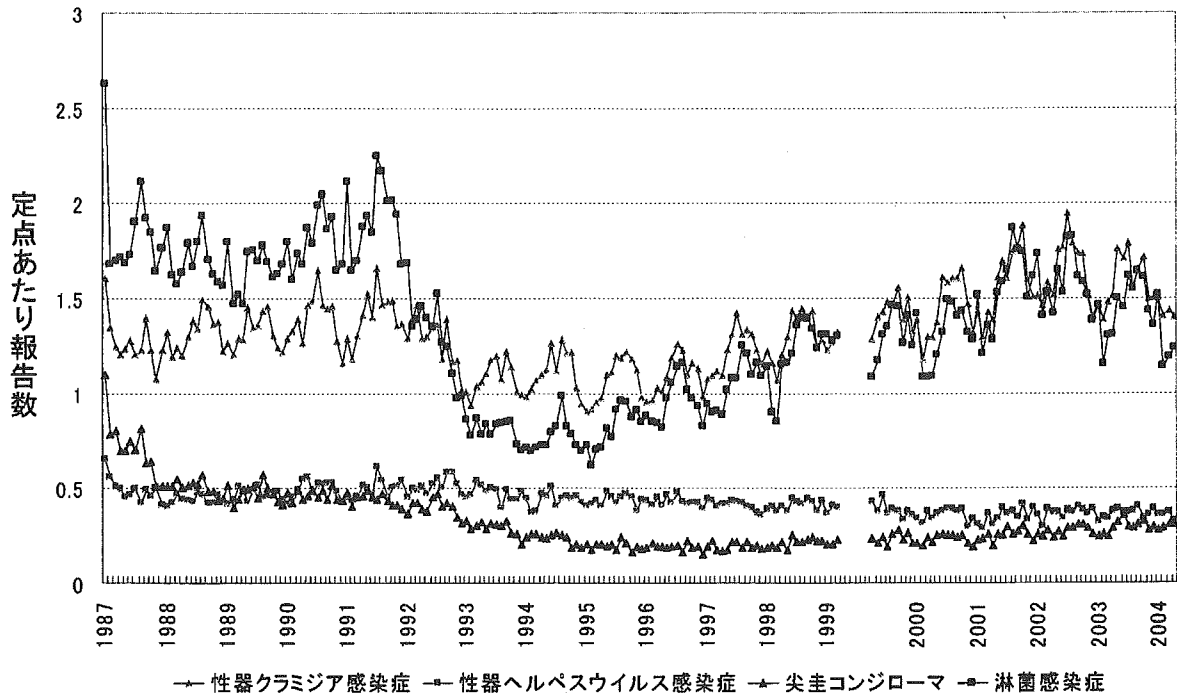


図1a 感染症発生動向調査による性感染症の年次推移 (男性)

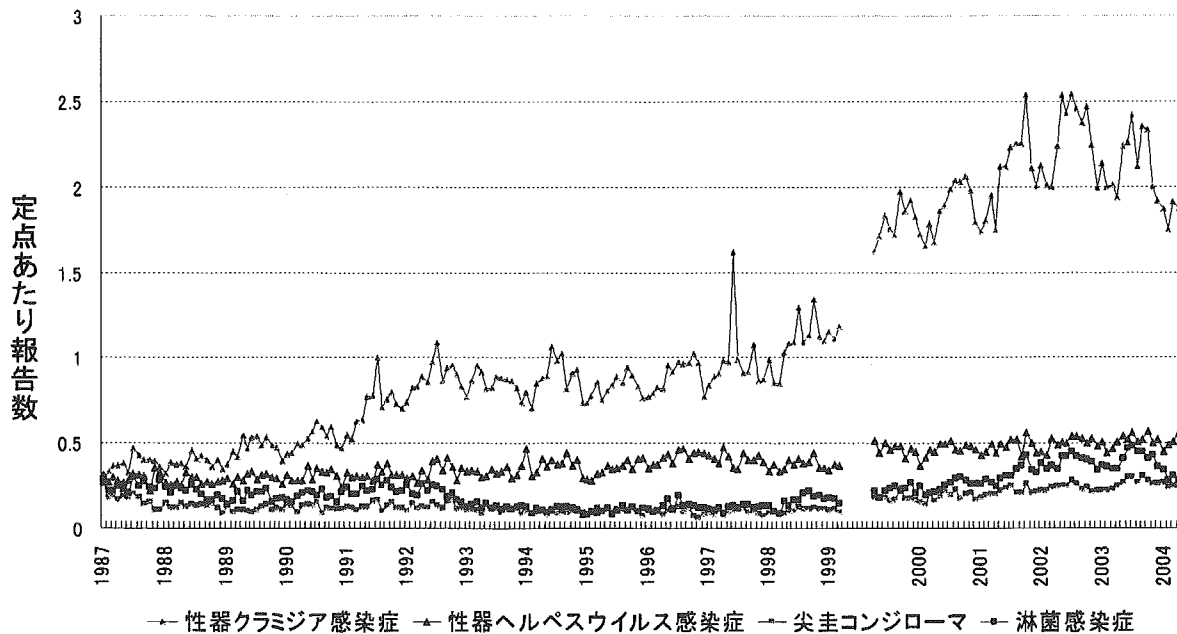


図1b 感染症発生動向調査による性感染症の年次推移 (女性)

加えられたため、1999年4月を境に報告数にはギャップが生じ、男女比も変わるなどし(後述する)、その変化を継続的なものとしてとらえることはできない。だが、男女共に性器クラミジアと淋菌感染症の増加を大きなトレンドとして読むことが可能である。1992年はエイズに対する認識が高まった影響でSTD全体が減少し、特に男性で淋菌感染症が激減した。しかし、エイズに対する不安や関心が薄れるにつれて、1996年からは性器クラミジア、淋菌感染症ともに再び増加に転じた。しかし、2002年以降、減少傾向がみられるようである。例年、夏に多く冬に少ないという季節変動が認められる。

疾患の割合：疾患の割合を男女別にみた場合(図2)、現在では男性ではクラミジアと淋菌感染症がほぼ等しく、それぞれ定点把握STD全体の4割を占めている。女性ではクラミジアが増え続けて約6割に達している。ただし、1980年代～90年代初頭にかけてのクラミジアの割合の急速な増大は、検査法の発達によるところも大きい。

年齢構成：各疾患について、感染症法施行後の年齢別報告数の経時変化を男女別に示した(図3 a, b)。全体に男性では20代、30代が中心であるが、女性においては、より若年齢層にシフトしているのが特徴である。性

器ヘルペスは感染すると生涯にわたって潜伏、再発を繰り返すため、常時、高年齢層からの報告が少なくない。

男女比：各疾患について、男女比の経時変化を図4に示した。1999年に女性の比率が突然高くなった理由は、STD定点の構成の変更によるものと考えられる。すなわち、感染症法の施行にあたりSTD定点となる医療機関を再選定した際、意図的に産婦人科系を増やした結果、女性報告数が増えたためである。人為的な要素が加わっているため、ここで得られる男女比の数値は概況として見るにとどめるが、全体のトレンドとして、女性の比率が継続して高くなってきている点には注意を喚起したい。

5. 全数把握STDの最近の動向

梅毒：1999年3月まで、梅毒は淋病、軟性下疳、鼠径リンパ肉芽腫症と共に性病予防法に基づいて全数報告がなされていたが、同年4月から性病予防法は廃止、代わって施行された感染症法によって、再び全数把握対象疾患に指定された。両法による患者数・報告数の年次推移を図5に示す。これで見ると減少傾向が続いているが、後述する厚生労働省の「性感染症サーベイランス

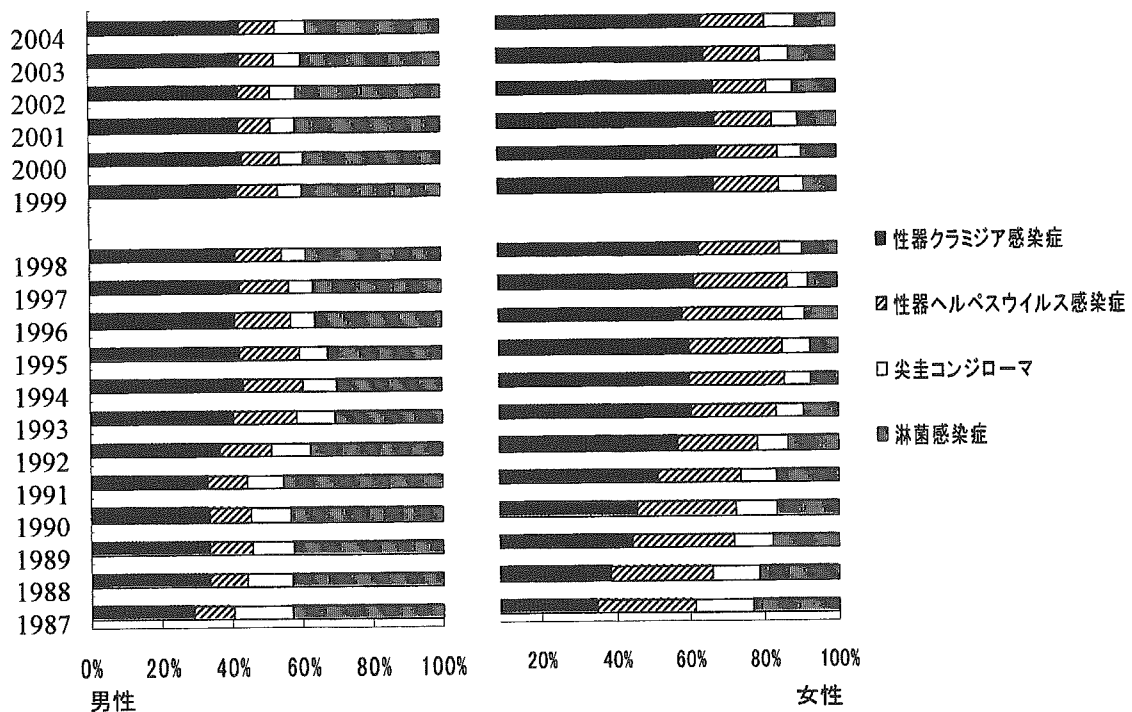


図2 感染症発生動向調査による年次別性感染症の比率

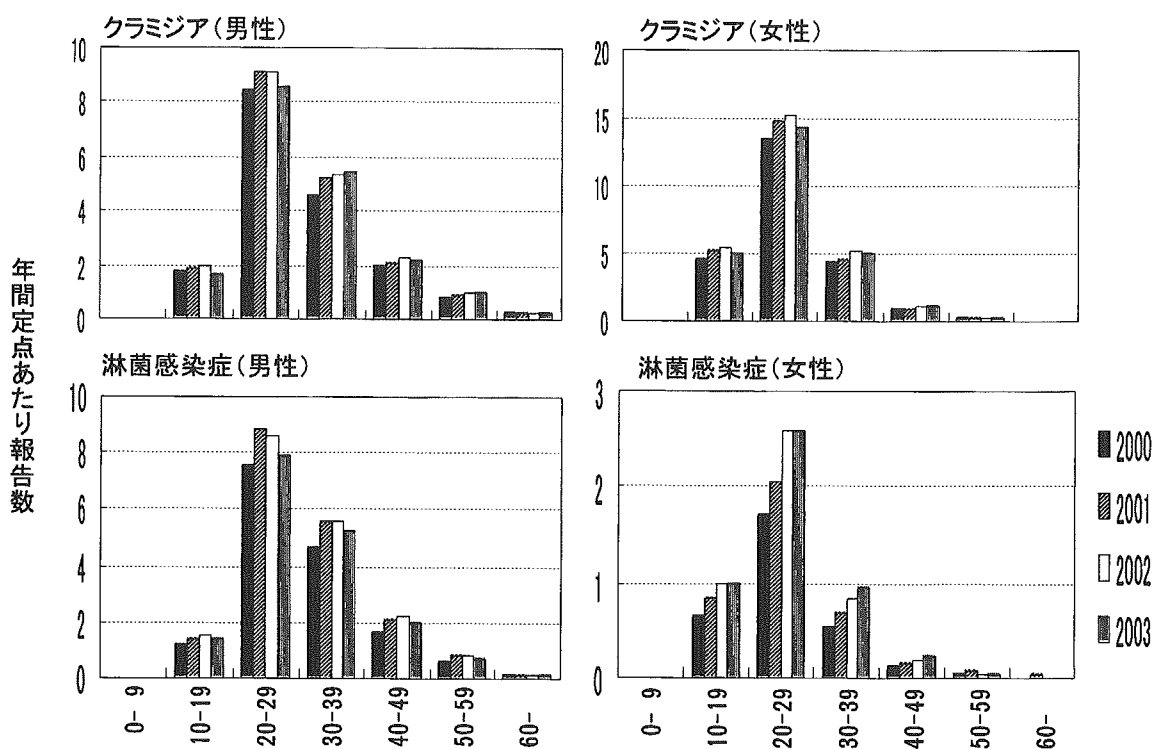


図 3 a 感染症発生動向調査による各性感染症の年次別、年齢別患者報告数

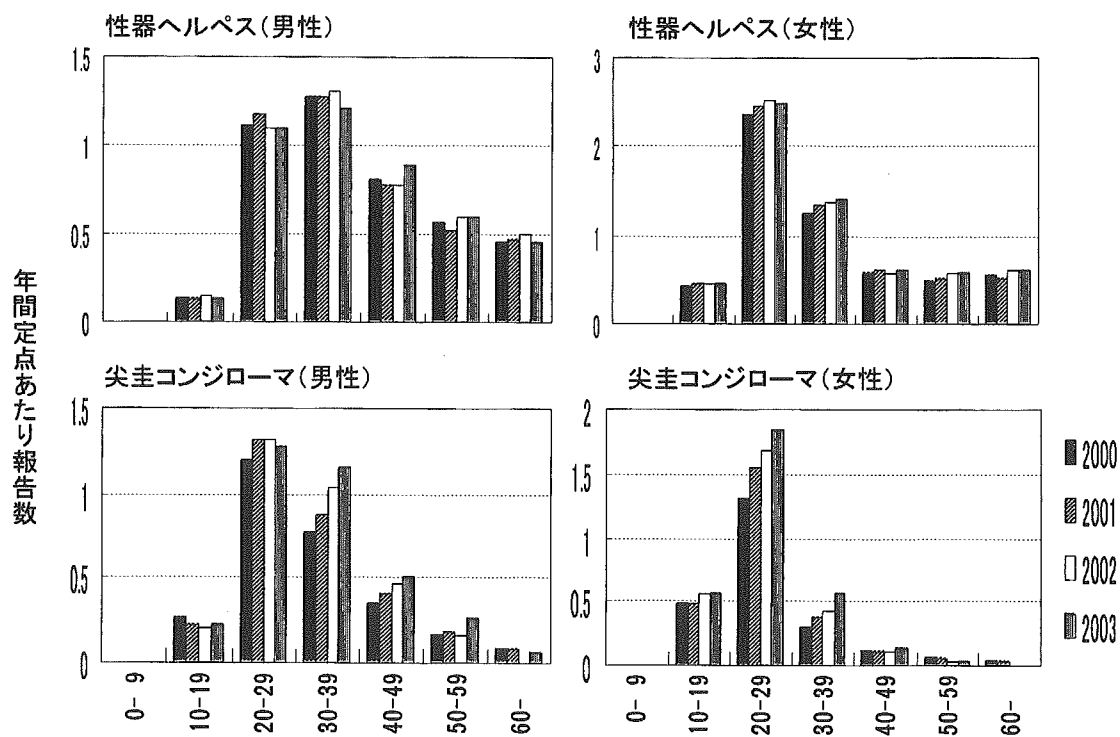


図 3 b 感染症発生動向調査による各性感染症の年次別、年齢別患者報告数

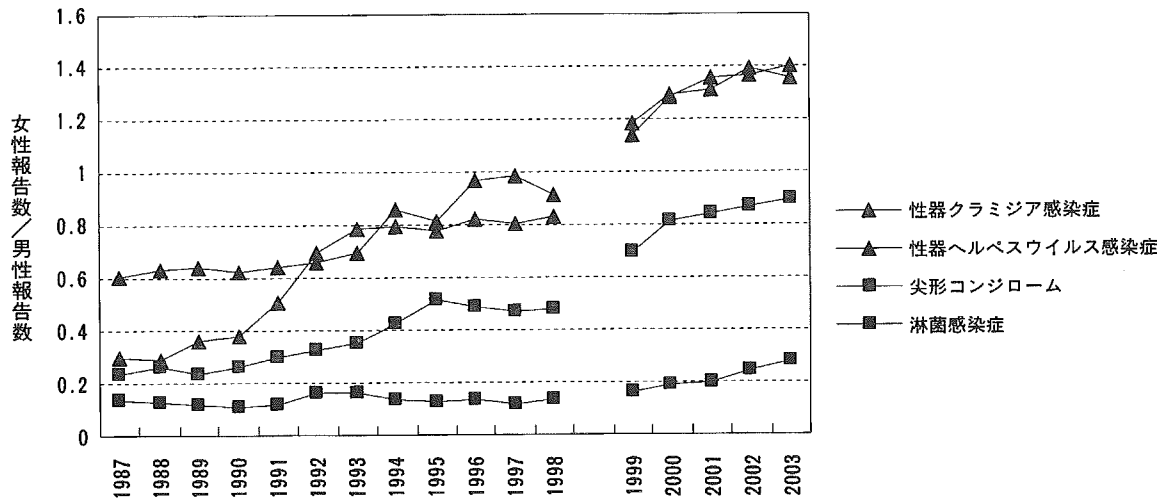
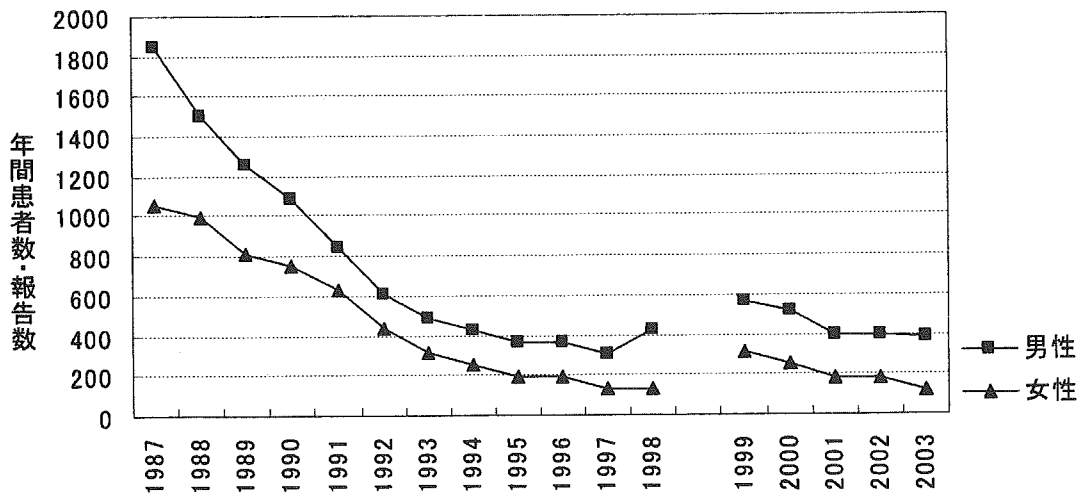


図4 感染症発生動向調査による各性感染症の男女比の年次推移



* 1999年の報告数は伝染病統計調査と感染症発生動向調査の合計
 * 2003年の報告数はまだ確定していない。

図5 伝染病統計調査・感染症発生動向調査による梅毒の患者数・報告数

研究班」の報告書²⁾によると、1998～2000年にかけての梅毒患者数（早期顕症のみ）は年間4000～5000例と推定されている。その数に基づけば、現行の発生動向調査での捕捉率は10%程度ということになり、信頼できる疫学データが得られているとはいえない。年齢別男女別にみると（図6）、男性では20～40代まで高く、その後漸減するが、女性では20代と70～80代に2峰性のピークがみられる。図7に示すとおり、高齢の症例のほとんどは低値の抗体のみ検出される無症候性梅毒で、既

に治癒した過去の感染を報告している場合が多いと考えられる。また、特に血清抗体検査において報告定義に合致していない症例も少なからず混入しており、現在の梅毒に対する発生動向調査の問題点が表れている。

HIV/エイズ：HIV/エイズ発生動向に関しては3か月ごとにエイズ動向委員会が詳細な解析を行っており、病原微生物検出情報や、上述したエイズ予防情報センターのウェブサイトで公開されているので参照していただきたい(<http://idsc.nih.go.jp/kanja/idwr/idwr-j.html>、お