

性感染症に関する「特定感染症予防指針」に基づく 取り組み状況の検討ー全国の自治体、保健所を対象 としたアンケート調査ー

Evaluation of preventive actions at local government agencies according to
National Prevention Guidelines for STD (sexually transmitted diseases) and
AIDS

ーQuestionnaires were sent to all local governments and public health centers
in Japanー

白井千香¹⁾ 中瀬克己²⁾ 小野寺昭一³⁾
Chika SHIRAI Katsumi NAKASE Shoichi ONODERA

性感染症に関する特定感染症予防指針策定5年後の見直しに際し、対策の評価を試みるため全国の自治体127及び保健所576、地方衛生研究所75にアンケートを行い、各々109、354、46の回答を得た。HIV感染症は都市部に集中し63%の保健所は年間報告0であった。保健所での発生動向調査の分析は15%、届出指定医療機関(定点)の選定がよいとしたのは25%と低かった。保健所の検査はHIV99%、梅毒/HSV/HCV70%、性器クラミジア45%、淋菌は6%で行われていた。啓発用コンドームは70%の保健所で配布されていたが、健康教育後に回収する場合もあった。性感染症予防計画のある自治体は少なく、保健所の予算、人材、組織には限界がある。国への要望は発生動向調査の強化や予算確保、厚労省と文科省の統一指針、マスメディアの活用等が挙げられていた。今回の調査より、国及び自治体のイニシアチブを示した新たな予防指針が必要であると思われた。

Prevention Guidelines for STD and AIDS of Japan were published in 2000, 5 years ago, and will be renewed. To evaluate current preventive actions at the local level, the questionnaires were sent to local governments, public health centers (PHCs), and local institutes of public health. Replies were mailed back from 109 out of 127 local governments, 354 out of 576 PHCs, and 46 out of 75 local institutes of public health, respectively.

Human immunodeficiency virus (HIV) reports were concentrated in the urban areas, and 63% of the PHCs had no report in the previous year. Only 15% of the PHCs analyzed the STD report, and 25% of the PHCs recognized that the selection of STD reported medical facilities were appropriate. Voluntary counseling and testing services were offered by PHCs as follows: 99% for HIV, 70% for syphilis/HSV/HCV, 45% for genital chlamydia, and 6% for gonorrhoea. Seventy percent of the PHCs supplied condoms at STD education lectures, but some took them back after the lectures.

Only a few local governments made an STD prevention plan. Many PHCs are worried about preventive measures based on their current local conditions due to limited budget, human resources, and organization at their PHCs. Therefore, they strongly recommended the following to the national government: improvement of the national analysis of STD surveillance, a secure budget, a unified STD and HIV education guidance between the Ministry of Health and the Ministry of Education, and collaboration with mass media, etc. We recommend

1) 神戸市兵庫区保健福祉部: Hyougo-ku Health and Welfare department of Kobe City

2) 岡山市保健所: Okayaka Public health center

3) 東京慈恵会医科大学感染制御部: Division of Infection Control, Jikei University School of Medicine

平成18年3月14日受付、平成18年3月30日掲載決定

(〒652-8570)兵庫県神戸市兵庫区荒田町1-21-1 神戸市兵庫区保健福祉部 白井千香

that the initiatives of central and local governments be clearer in the new national Prevention guidelines for STD and AIDS.

Key words : National Prevention Guidelines for STD and AIDS, Local government, Public health centers, STD surveillance

結 言

近年のわが国における性器クラミジア感染症や後天性免疫不全症候群の発生状況は、他の先進国に類を見ず、増加傾向が危惧されている¹⁾²⁾。1999年に現行の感染症法(感染症の予防及び感染症の患者の医療に関する法律)の施行に伴い、発生動向調査の改正と性感染症及び後天性免疫不全症候群に関する「特定感染症予防指針」がそれぞれ定められた。両指針はこれらの感染症に対する国の対応の基本をまとめたものであり、性感染症に関する特定感染症予防指針の前文には「性的接触によって誰もが感染する可能性がある感染症であり、生殖年齢にある男女を中心とした大きな健康問題の一つである」と明記され、限られた対象の疾患ではなく、国民一人一人の注意が必要なが示されている。この指針には国及び都道府県等の役割とともに日本性感染症学会にも学問的基盤づくりなど大きな期待を寄せられている³⁾。策定から5年を経過した今、自治体で行われているそれぞれの対策が現行の予防指針に沿っているものであるか、自治体の現状や対策の現場の問題点を把握し、予防対策の成果と現状を踏まえた評価を試みた。本研究では、後天性免疫不全症候群を含めた性感染症対策について、課題を明らかにすると共に、各自治体における予防対策がより効果的に行われるよう提言し、両予防指針を再検討するための基礎資料とする。

対象と方法

全国の127自治体(都道府県及び指定都市・中核市・保健所政令市・東京都23区)及び全保健所(2003年度末576カ所)、地方感染症情報センターを含む全地方衛生研究所75を対象にした。性感染症及び後天性免疫不全症候群に関する「特定感染症予防指針」に挙げられている内容に基づき、質問項目を記載した自記式アンケート用紙を2004年8月にそれぞれの所属の感染症対策部署の担当者へ郵送し、記入後の回答を依頼した。質問

項目は、現行の予防指針に沿って、両指針に共通する内容の項目に準じて以下のとおりとした。1. 原因の究明 2. 発生の予防および蔓延の防止 3. 医療の提供 4. 関係機関との連携強化 5. 研究開発の推進 6. 人権の尊重 7. 保健所の機能強化。

回収されたアンケートを集計後、項目ごとに現在の施策の評価を行い、それらの分析から新予防指針への提言を行った。なお、全国の自治体へのアンケート実施にあたり、予め質問項目の様式や回答方法を検討するため、全国保健所長会会長に諮り、協力可能な7カ所の保健所を選び予備調査を行った。

成 績

アンケートの回答数(配布数)と有効回答率については、次のとおりである。

回答数：自治体109(127)、保健所354(576)、地方衛生研究所46(75)有効回答率：都道府県本庁87%、保健所61%、指定都市本庁100%、保健所58%、中核市及び政令市(本庁及び保健所含む)89%、東京都特別区(本庁及び保健所含む)70%、地方衛生研究所48%。なお、本庁とは自治体の予算、企画に関する事務所掌部門である。

アンケートの集計結果について、1. 原因の究明 2. 発生の予防および蔓延の防止 3. 医療の提供 4. 関係機関との連携強化 5. 研究開発の推進 6. 人権の尊重 7. 保健所の機能強化に分けて順次、述べる。

1. 原因の究明について

発生動向調査からの発生状況の把握とその活用、情報提供の現状を調べた。

1) 発生状況の把握

全数報告の対象である後天性免疫不全症候群(HIV感染症)について、保健所の年間報告受理数は224カ所(63%)が0件、都道府県・中核市等自治体単位では42自治体(53%)が1~5件、21件を超える自治体は6都

道府県、3 指定都市、4 特別区(東京都)と、都市部に集中していた。発生届を受けた保健所自らが、発生動向調査の統計処理・分析をしているのは、全数報告(HIV 感染症・梅毒)について 51カ所、定点報告(性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ)について 59カ所といずれも 15%程度であった。保健所の約 60%は、発生動向調査の統計を地方感染症情報センター(及び地方衛生研究所)で、約 35%が本庁(感染症担当所管部署)で行うと回答していた。保健所での分析内容は、性別、年齢階級別が主で、経時的变化は都道府県で 50%を超えていたが、個別施策層の分析は HIV 感染症についてのみ都道府県・指定都市で 30%程度であった。

地方感染症情報センターを設置している地方衛生研究所では、性感染症は 41カ所(89%)で分析していたが、HIV 感染症は 32カ所(69%)に留まり、HIV 感染症については業務外という回答が多かった。

届出指定医療機関(性感染症定点)の選定について、設置基準等に配慮したのは 36 自治体(33%)であったが、「定点のバランスは良い」と回答したのは、31 自治体(28%)、90 保健所(25%)に留まり、「いいえ」「わ

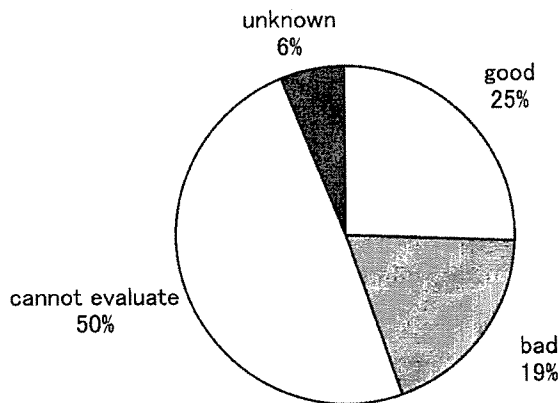


Fig. 1 Do your area good selection of medical facilities STD reported for trend surveillance?

からない」が過半数であった (Fig. 1)。地方感染症情報センターでは「良い」の回答は 5カ所(14%)であった。

2) 発生動向調査以外の調査

独自調査をしていたのは 6 自治体(都道府県 5、中核市 1)であった。独自調査の内容は、地域の医療機関対象の年間または期間を限った性感染症の全数調査や性感染症検査の受検者の属性や意識調査等であった。

3) 発生動向調査の結果の活用と情報公開

HIV 感染症及び性感染症について、サーベイランス情報を施策へ活用している自治体は約 70%で、中核市・政令市・保健所では 90%が市民への情報提供に活用していた。情報提供の方法は健康教育が主で、広報誌や自治体 HP への掲載は 30~40%であった。HIV 感染症の方が性感染症より情報提供の機会が多かった (Table 1)。

2. 発生の予防および蔓延の防止について

1) 普及啓発の方法

- (1) 学校への講師派遣は、102 自治体(94%)、303 保健所(86%)で実施していた。
- (2) 教師や指導者等への研修は、65 自治体(60%)、151 保健所(43%)で実施していた。
- (3) ピアエデュケーションの育成は、34 自治体(32%)、65 保健所(18%)であった。
- (4) 女性・妊婦向けの情報提供は、26 自治体(24%)、47 保健所(13%)であった。
- (5) 個別施策層向けの情報提供は、30 自治体(28%)、23 保健所(7%)であった。
- (6) 外国人向け情報提供は、39 自治体(36%)、47 保健所(13%)であった。

なお、(5)(6)については、大都市である指定都市の 5~6 割が実施していた。

- (7) 予防方法としてのコンドーム使用の推奨について、コンドームの適正な使用を勧めるため、258カ所(73%)の保健所で啓発用コンドームを配布しており、

Table 1 Information ways of HIV and STD trend surveillance from PHCs (public health centers)

	Leaflet or booklet		Common paper		Homepage of local government		Health education		Any committee		other		Total
	number	%	number	%	number	%	number	%	number	%	number	%	
HIV	75	23.7	105	33.2	141	44.6	256	81.0	115	36.4	57	18.0	316(100%)
STD	63	19.9	75	23.7	118	37.3	232	73.4	102	32.3	64	20.3	

Table 2 Sort of voluntary screening tests of STD on PHCs (public health centers)

HIV		Syphilis		Genital chlamydia		Gonorrhoea		HBV/HCV		other		Total	
number	%	number	%	number	%	number	%	number	%	number	%	number	%
349	98.6	239	67.5	160	45.2	22	6.2	264	74.6	6	1.7	354	100

その主な機会は啓発イベントや学校の性教育、検査相談日であった。学校や保護者への影響を考えると、コンドームを見せてから、健康教育のあとに回収するという場合もあった。

2) 検査の推奨と検査機会の提供

(1) 保健所で実施している検査項目は、HIV 抗体検査 349カ所 (99%)、何らかの性感染症の検査は 326カ所 (92%) でその内容は、ウイルス性肝炎 264カ所 (75%)、梅毒 239カ所 (68%)、性器クラミジア感染症 106カ所 (45%) で実施、病原体検査が必要な淋菌感染症は 22カ所 (6%) で実施していた (Table 2)。

(2) 保健所での検査日時と検査方法

HIV 抗体検査の実施は、平日昼間のみ 339カ所 (97%)、夜間 66カ所 (19%)、土日祝日 7カ所 (2%)、特定日やイベント時は 62カ所 (18%) であった。方法は抗体検査 315カ所 (90%)、迅速検査 42カ所 (12%)、検体郵送受付 3カ所、NAT (ウイルス核酸増幅検査) は 4カ所で実施していた。

性感染症検査の実施は、平日昼間のみ 237カ所 (73%)、夜間 45カ所 (14%)、土日祝日 6カ所 (2%)、特定日やイベント時は 36カ所 (11%) であった。方法は血中抗体検査が 309 保健所 (95%) と多く、HIV 抗体検査と検体を共有していた。従来方法以外では、迅速検査 9カ所、検体郵送受付 2カ所、PCR 検査は 5カ所で実施していた。

(3) 保健所以外での検査は、19 自治体で実施しており、その全ては HIV 抗体検査で、性感染症検査は部分的であった。8 指定都市では、日時は夜間または土日祝日に繁華街で検査場所を設けていた。

3) 保健所の相談体制

性感染症や HIV の相談の充実のため、職員への研修実施は 274 保健所 (77%) で、研修を受けた職員を性感染症・HIV 対策担当へ配置しているのは 241 保健所 (68%)、担当職員の専任は 144 保健所 (41%) で、専任の職員の内訳は保健師 92%、医師 47%、カウンセラー等心理職は 2% であった。

相談に関しては「県エイズカウンセラー派遣制度」が 127 保健所 (36%)、他に精神保健センターや臨床心理士会の援助などの記載があり、「利用できる援助がない」と答えたのは 83 保健所 (23%) であった。検査前後の相談については、207 保健所 (59%) で個別カウンセリングやプライバシーを保たれる相談室の確保など体制の充実をしていた。

3. 医療の提供について

1) HIV 検査陽性者の紹介について

124 保健所 (36%) がエイズ診療拠点病院へ紹介していた。「経験なし」は 226 保健所 (65%) で、昨年 1 年間の報告数が 0 である保健所が 224カ所 (63%) であることとほぼ合致していた。

2) 診断・治療の指針の普及について

15 都道府県と 2 指定都市で診断・治療について性感染症学会、エイズ学会作成によるガイドラインなどを普及していた。ただし、両方とも自治体から医療機関へ配布しているのは 4 自治体であった。

4. 関係機関との連携の強化等について

1) 性感染症と HIV 感染症についての予防対策は、自治体の所管課・係がほぼ同じであるため 95 自治体 (87%)、292 保健所 (83%) で連携していた。連携の内容は、健康教育で同時に啓発 228 保健所 (78%)、検査で同時実施 214 保健所 (73%)、イベントで協力 132 保健所 (45%)、施策立案で連携 66 保健所 (22%) であった。

2) 性感染症及び HIV 感染症について、地域のネットワーク体制があるのは、47 自治体 (44%)、99 保健所 (28%) で、主に行政内部、医療機関、学校、NGO 等から構成される連絡会議を実施していた。

3) NGO との連携について、67 自治体 (62%)、96 保健所単位 (27%) が主に健康教育やイベントの際に協力していた。

4) 保健所におけるエイズ医療の推進の具体策について
①患者・家族向け医療情報、②患者・家族向け心のケ

ア、③外国人への医療提供、④個別施策層への医療提供、について、具体的な関わりをしている保健所は、① 23カ所、② 18カ所、③ 7カ所、④ 9カ所、と少なく、318保健所(90%)は①～④いずれの項目にも関わっていない。

5. 研究開発の推進

調査研究には、17自治体(16%)、43保健所(12%)、13地方衛生研所(36%)が関わっており、その半数は厚生労働省科学研究費に関わる事業であった。

6. 人権の尊重

プライバシー保護のための相談窓口は、216保健所(61%)で設置され、195保健所(55%)が人権学習など差別偏見防止に取り組んでいた。

7. 性感染症及びエイズ対策に関連した保健所の機能強化について

1) 国への要望

発生動向調査の強化、予算の確保、厚生労働省と文部科学省との国レベルでの「統一した」指針、学校教育で性教育の強化、マスメディアへの働きかけ、などが挙げられた。

2) 保健所の機能強化について、

(1) エイズ・性感染症対策における機能強化について、3都道府県 15中核市及び政令市、6特別区で具体的な計画があると回答しているが、指定都市では皆無で、機能強化の方針を設定しているのは67保健所(19%)であった。

(2) 保健所での具体的な計画や数値目標は109カ所(31%)で設定していた。

(3) 組織統合の影響については、6都道府県(15%)、6中核市及び政令市(15%)、3指定都市(23%)、87保健所(25%)が「影響あり」としていた。

3) 健康日本21や子育てプラン等へのエイズ・性感染症対策について、149保健所(42%)が「明記されている」、と回答していた。

4) 担当職員は80%以上の保健所で他の感染症対策の担当を兼ね、エイズ・性感染症対策の担当部署が独立しているのは5%であった。

5) 都道府県の感染症予防計画について

(1) 「参考になる」と答えたのは22都道府県(54%)、

20中核市及び政令市(51%)、148保健所(41%)であった。76保健所(22%)は「見ていない」、8指定都市(62%)は都道府県の予防計画は「参考にならない」と回答していた。

(2) 予防計画での数値目標については、4自治体(4%)、22保健所(6%)で設定していたが、「数値目標はない」「見ていない」が大多数であった。

6) 評価・将来性・課題など

これらについては、自由記載を求めたところ、多くの意見が寄せられた。

「性感染症やHIV感染症は若年者で増加といわれながら、保健所など対策の現場では啓発も含めて具体的で重点的な対応にいたっていない。」「予防活動の強化、充実を求められるが、予算や人材の確保がない。」また、保健所単位では届出が無いところもあり、「性感染症定点からの届出数だけでは、地域の発生動向の特徴をつかむことが難しい。」「学校や教育委員会と保健所の方針があわないので予防啓発しにくい。」受診者の立場を考えると、性感染症やエイズのことで「地元の保健所に行きにくい」「いつでも受けられる検査体制になっていない」など、取り組みの困難さが挙げられた。以上、国への要望と重なるところも多いが、所属する自治体や保健所内部での課題も挙げられた。

考 察

1. 原因の究明(発生動向調査)について

HIV感染症については、全数報告にも関わらず、60%を超える保健所で全く届出がないことは、届出元の医療機関(多くはエイズ治療拠点病院)のある保健所管内に報告が集中していることや、都市部を除けば、保健所のHIV抗体検査では陽性率が低いことが考えられる。受診者としても地元をあえて避け、隣接する都市部の医療機関や居住地以外の保健所を利用する傾向があると思われる。

梅毒を除き、法に基づく性感染症(4疾患)の発生動向調査は、届出指定医療機関(定点)からの報告のみであり、年次推移は得られても、その医療機関の受診者数や性比、標榜科などが公表されていないため、定点の数や標榜科について均質性や地域の代表性が確保されているとはいえず、地域特性を知ることは困難である。定点と

なる医療機関の選定に関して「わからない」としているのは、管内に定点が全くない保健所も多く、経由事務もないため、判断できないことも考えられる。

発生動向調査の結果を利用した情報提供は、国立感染症研究所からの全国情報が主であり、地域の特徴を示す資料は少ないため、受け手にとって身近な地域の情報としては利用しにくく、「自分の問題として考える」ための予防啓発の説得力に欠ける。

地方感染症情報センターは、都道府県本庁の感染症担当部署か地方衛生研究所のいずれかに設置されているが、保健所に届けられた性感染症の情報を地方感染症情報センターが総合して統計処理し、情報を還元することによって、保健所はその分析結果を加工し啓発資料などに利用できるのではないかと。今後、地方感染症情報センターと保健所など対策の現場との連携を可能とするため、感染症対策に責任を持つ公的機関として共通点を見出すことから始め、国立感染症研究所や地方感染症情報センターどうしの連携も含め情報センター機能の拡充を望む。

2. 発生の予防および蔓延の防止

1) 検査について

性感染症の早期発見は HIV 感染症の予防にもつながるため⁹⁾、保健所の 99%で行われている HIV 抗体検査と同様に、性器クラミジアや淋菌の検査も提供すべきである。また、性器クラミジア感染症については、抗体検査による過去の感染ではなく、新たな感染としての発生動向を把握するため、また無症状の段階で早期発見をするため、病原体検査による自己スクリーニング検査の導入も検討課題であろう⁹⁾。

2) 啓発について

学校へ講師派遣をしている保健所は多かったが、一校に対して年に 1 回程度に過ぎない。単発の健康教育に留まらず、学校へは啓発資料や方法論の紹介などを継続して支援するよう、教職員、指導者への研修や若年者どうしによるピアエデュケーション育成をすべきであり⁷⁾、地域での子育てや思春期の健康問題への支援の一環として、性感染症予防を推進する視点が必要である。

コンドームの普及啓発のための配布には保健所では「感染防止」の意義があり、抵抗が少ないが、受け手（学校、市民）にとっては、コンドームは日常的に公の場で手に取るものではない、という意識に配慮すべき場合も

あろう。ただ配布するだけではコンドームの使用が広がる効果はあまり期待できない。性感染症予防の唯一のツールであるコンドームを正しく使用するよう促すには、マスメディアやコマーシャルベースの情報も活用し、市民権を得た世論を待つ必要もあろう。

3. 医療の提供について

学会等の診断・治療のガイドラインの普及に取り組む自治体は少ないため、医療については医学会が主導して臨床現場へのガイドラインの普及を行うことが現実的である。しかし治療のみならず、カウンセリングや行動変容、生活支援の必要性から、地域医療連携の一環として行政が性感染症及び HIV 感染症に関する医療体制に関わることは重要である。

4. 関係機関との連携強化や研究開発の推進について

保健所を性感染症およびエイズ対策の拠点とするなら、地域の医療機関や教育及び研究機関等との調整やネットワークを構築することにより、公衆衛生としての予防活動と医療の提供を円滑につなげていく必要がある。

性感染症に関する特定感染症予防指針では、発生動向調査以外の追加調査も重要としているが、独自に調査を行っている自治体は稀であり自治体に調査研究の主体を求めることは難しい。現状を正確に把握したり効果的な施策形成に役立てたりするよう調査研究能力を高めるには、研究専門機関の協力が必要である。

5. 保健所の機能強化について

近年、保健所には感染症対策を含む健康危機管理の拠点として、機能強化の期待が高まるにも関わらず、エイズ・性感染症対策に関しては、行政組織の毎年の機構改革や予算および人員の削減が危惧される⁸⁾。住民にとっては市町村合併や保健所の統廃合などが影響し、保健所が身近な存在ではなくなっている。今後、検査体制を整備するには「保健所での検査」に固執せず、受検者の利便性を考慮し役所以外の場所で夜間や休日の検査を提供し、行政は相談機能の充実を含めその質の管理を行い、早期発見から適切な医療へ結びつける連携システムを構築する役割をもつべきである。

届出のない HIV 感染症や性感染症予防対策について、施策方針や予算上の位置づけは低く、保健所の日常業務

の優先度も、高齢者の介護や子育て支援の業務量⁹⁾から比べると当然低くなる。学校等での性教育と連携するとしても、指導要領の制限から具体的な感染予防策を示していく場合もあり、性感染症の全国的な蔓延を公衆衛生的アプローチだけで、歯止めをかけることは困難である。

さらに都道府県の感染症予防計画への内部評価は厳しく、各自治体における感染症予防計画についても見直しの時期であり、性感染症予防のためには何をすべきか、対策の現場に活かせる具体的な目標をもった予防計画が必要である。

現指針において、特に見直すべき事項を、以下に提言する。

指針見直しへの提言

1. 地域の性感染症の実情を把握できるよう、発生動向調査の方法を改善すること。

発生の頻度や感染の広がり方など疾病の特徴を考慮して、全数報告と定点報告の方法を検討すべきである。

2. 性感染症対策とエイズ対策に共通する施策について、より総合的に連携すること。

性感染症とエイズについて、厚生労働省内では所管課が異なるが、自治体や保健所など対策の現場では、感染症予防として一元的に施策を企画する必要がある。性感染症とエイズについては対応する予算や組織に格差がないよう十分に連携すべきであり、将来的には両指針が一体化することを望む。

3. 学校等における性教育と保健所等における感染症予防教育の整合性をはかること。

児童生徒など若年者の健康問題の解決について、文部科学省と厚生労働省とで一致すべき「性」についての見解に相違がないよう、対策の現場で困難が生じないよう、省庁間での十分な調整を図るべきである。

4. 公衆衛生としての予防活動から医療の提供を円滑にし、性感染症の拡大を最小限にすること。

感染症に対しては早期発見早期治療が、二次的な感染の防止のための最大の予防である。啓発から治療までが一貫した予防活動であることを保健所も医療機関も共通の認識とすべきである。

5. 国は性感染症およびエイズ対策について、政策および財政的に責任を持つこと。

法に基づく感染症対策の要は、予防指針に国の基本方

針を示すことである。この基本方針は理想に掲げられるだけでなく、実現するための具体策につなげるよう、政策への反映や必要な財政的確保をすべきである。

結語として、性感染症および後天性免疫不全症候群(HIV感染症)対策については、医療機関が果たす役割を強化しつつ、全ての感染症対策の拠点である保健所が担うべき具体的役割を示した新しい予防指針の作成にこの調査結果が反映され、実際の予防対策が効果的に進められるよう、国および自治体のイニシアチブを期待したい。

この調査研究は、平成16年度厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究」(主任研究者 小野寺昭一 東京慈恵会医科大学教授)により実施した。ご協力いただいた各自治体、保健所、地方衛生研究所に深謝いたします。

本論文の要旨は、日本性感染症学会第18回学術大会(2005年北九州)において発表した。

文 献

- UNAIDS: AIDS epidemic update. 2005; 12月.
- 厚生労働省エイズ動向委員会: 2004(平成16)年エイズ発生動向年報. 2005; 4月.
- 川名 尚: 解説「性感染症に関する特定感染症予防指針」. 日性感染症会誌, 2000; 11: 15-16.
- 橋戸 円ほか: 主要な性感染症の動向. 治療学, 2003; 37: 798-802.
- CDC: HIV Prevention Through Early Detection and Treatment of Other Sexually Transmitted Diseases—United States Recommendations of the Advisory Committee for HIV and STD Prevention, July 31, 1998.
- 白井千香ほか: 若年者における無症候性器クラミジア感染症の実態把握と蔓延防止システムについて. 日性感染症会誌, 2005; 16: 39.
- 劔 陽子: 話してみようよ! エッチ・愛・カラダ—学ぶ/教える/リプロダクティブ・ヘルス/ライツ. 明石書店, 東京, 2004.
- 阿彦忠之: 保健所の組織構造面からの検討. 公衆衛生, 2006; 70: 180-184.
- 糸数 公ほか: 地域保健行政活動の評価について. 厚生指針, 2005; 13: 17-24.

NOTE

Shoichi Onodera · Hiroshi Kiyota · Katsuhisa Endo
Hiroo Suzuki · Takahide Hosobe · Tomohiro Takahashi
Shin Egawa · Intetsu Kobayashi

Enhancement of antimicrobial activities of ceftoram or clavulanic acid/amoxicillin against cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the presence of clarithromycin or azithromycin

Received: March 27, 2006 / Accepted: April 24, 2006

Abstract We investigated the enhancement of the antimicrobial activities of β -lactams against cefixime (CFIX)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the presence of macrolides. Ten strains of CFIX-resistant *N. gonorrhoeae*, isolated between 2000 and 2003 from male patients with urethritis at Jikei University Affiliated Hospital and its related clinics in the Tokyo metropolitan area, were tested. The fractional inhibitory concentrations of clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), CFIX, or ceftoram (CFTM), in the presence of clarithromycin (CAM) or azithromycin (AZM), against these strains were determined. Synergism, partial synergism, or additivity was recognized between CVA/AMPC or CFTM and macrolides against nine strains. Additivity and partial synergism between CFTM and macrolides against nine and ten strains, respectively, were also recognized. On the other hand, antagonism between CFIX and macrolides was recognized. These results indicate that combination antimicrobial chemotherapy, using CFTM or CVA/AMPC with macrolides, is a possible alternative treatment for CFIX-resistant *N. gonorrhoeae* infections.

Key words *Neisseria gonorrhoeae* · Drug resistance · β -Lactam · Macrolide · Synergy

Since the 1990s, the spread of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* has been an important issue in Japan. In response to this, cepheims such as cefixime (CFIX), cefodizime, and ceftriaxone were recommended as alternative treatment options for *N. gonorrhoeae* infections in Japanese patients in 2002.¹ However, CFIX-resistant *N. gonorrhoeae* strains have recently^{2–4} appeared. Therefore, the rechecking of patients treated with CFIX⁵ for *N. gonorrhoeae* infections is essential. In addition, the spread of cephem-resistant *N. gonorrhoeae* is a source of worries in the future. In view of these findings, we investigated the combined effects of β -lactams and macrolides so as to have a new strategy for CFIX-resistant *N. gonorrhoeae* infections.

Ten strains of CFIX-resistant *N. gonorrhoeae*, isolated between 2000 and 2003 from male patients with urethritis at Jikei University Affiliated Hospital and its related clinics in the Tokyo metropolitan area, were tested. The minimum inhibitory concentration (MIC) of CFIX was 0.25 μ g/ml or more against all these strains. The MICs of levofloxacin (LVFX) ranged from 0.25 to 0.5 μ g/ml against two strains, and from 4 to 16 μ g/ml against eight strains. All strains showed intermediate or high resistance to CFIX and fluoroquinolones, according to the breakpoint of ciprofloxacin defined by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S15.⁶ The antimicrobial agents we tested were three β -lactams, i.e., clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), CFIX, and ceftoram (CFTM); and two macrolides, i.e., clarithromycin (CAM) and azithromycin (AZM). The fractional inhibitory concentration (FIC) index of each β -lactam and each macrolide was determined by the checkerboard method,⁷ using plate dilution with modified GC agar medium (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) according to the CLSI.⁶ The initial inoculum was 10^4 cfu/ml. Synergism, partial synergism, additivity, and antagonism between each β -lactam

S. Onodera (✉) · H. Kiyota
Department of Infection Control, Jikei University Affiliated
Hospital, 3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan
Tel. +81-3-3433-1111; Fax +81-3-3437-2389
e-mail: onodera@jikei.ac.jp

S. Onodera · H. Kiyota · S. Egawa
Department of Urology, Jikei University, School of Medicine,
Tokyo, Japan

K. Endo
Department of Urology, JR Tokyo General Hospital, Tokyo, Japan

H. Suzuki
Department of Urology, Kosei Hospital, Tokyo, Japan

T. Hosobe
Hosobe Clinic, Tokyo, Japan

T. Takahashi
Takahashi Clinic, Tokyo, Japan

I. Kobayashi
Chemotherapy Division, Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical
Laboratories, Inc., Tokyo, Japan

Table 1. Antimicrobial susceptibilities of ten *Neisseria gonorrhoeae* strains to five antibiotics

Strain no.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CAM	AZM	CVA/AMPC	CFIX	CFTM
TB1464	1	0.25	2	0.25	0.5
TB14673	1	0.25	2	0.25	0.5
TB19928	1	0.25	2	0.25	1
TB19933	1	0.12	2	0.5	1
TB19939	0.5	0.12	2	0.25	0.5
TB19936	0.5	0.12	2	0.5	1
TB19950	1	0.25	2	0.25	1
TB14675	1	0.25	2	0.5	1
NSD00116	1	0.25	1	0.25	1
NSD001981	1	0.12	2	0.25	1

CAM, clarithromycin; AZM, azithromycin; CVA/AMPC, clavulanic acid/amoxicillin; CFIX, cefixime; CFTM, ceftoram

Table 2. FIC indexes of β -lactam-macrolide combinations for ten *Neisseria gonorrhoeae* strains

Combination	FIC index		No. of strains		
	Mean	Range	Synergistic or partially synergistic	Additive	Antagonistic
CVA/AMPC and CAM	0.819	≤ 0.501 –2.000	7	2	1
CVA/AMPC and AZM	0.705	≤ 0.504 –2.000	8	1	1
CFIX and CAM	1.775	0.750–2.000	1	1	8
CFIX and AZM	1.177	0.508–2.000	3	4	3
CFTM and CAM	0.913	0.625–2.000	6	3	1
CFTM and AZM	0.710	0.531–1.000	8	2	0

FIC, fractional inhibitory concentration; CAM, clarithromycin; AZM, azithromycin; CVA/AMPC, clavulanic acid/amoxicillin; CFIX, cefixime; CFTM, ceftoram

and each macrolide were defined when the FIC index was 0.5 or less, more than 0.5 and less than 1, 1 or more, respectively.

The MICs of CAM, AZM, CVA/AMPC, CFIX, and CFTM against the ten CFIX-resistant strains ranged from 0.5 to 1 $\mu\text{g/ml}$, 0.12 to 0.25 $\mu\text{g/ml}$, 1 to 2 $\mu\text{g/ml}$, 0.25 to 0.5 $\mu\text{g/ml}$, and 0.5 to 1 $\mu\text{g/ml}$, respectively (Table 1). Partial synergism against seven strains and additivity against two strains were recognized for the combination of CVA/AMPC and CAM. Partial synergism against eight strains and synergism against one strain were recognized for the combination of CVA/AMPC and AZM. In the combinations of CFTM with CAM or AZM, partial synergism against six or eight strains and additivity against three or two strains were recognized, respectively. On the other hand, antagonism against eight or three strains was recognized for the combinations of CFIX with CAM or AZM, respectively (Table 2).

The antimicrobial activities of CVA/AMPC and CFTM against eight strains were enhanced twofold to fourfold in the presence of 1/2 the MIC of CAM (0.25 or 0.5 $\mu\text{g/ml}$). However, the antimicrobial activities of CFIX against eight strains were not enhanced in the presence of these macrolides (Table 3). In addition, the antimicrobial activities of CVA/AMPC and CFTM were enhanced twofold to fourfold and fourfold to eightfold in the presence of 1/2 the MIC of AZM (0.06 or 0.12 $\mu\text{g/ml}$), respectively. On the other hand, the antimicrobial activity of CFIX against nine

Table 3. Comparison of the MICs of β -lactams tested in combination with the MICs of β -lactams tested alone

Combination	MIC ratio ^a			
	1	1/2	1/4	$\leq 1/8$
CVA/AMPC	1	7	1	1
CFIX 1/2 MIC CAM	8	2	0	0
CFTM	1	3	5	1
CVA/AMPC	1	6	3	0
CFIX 1/2 MIC AZM	3	6	1	0
CFTM	0	2	4	4

^aMIC ratio, MIC tested in combination with macrolide (1/2 MIC)/MIC tested alone

Numbers in Table body are numbers of strains

CAM, clarithromycin; AZM, azithromycin; CVA/AMPC, clavulanic acid/amoxicillin; CFIX, cefixime; CFTM, ceftoram

strains was not enhanced in the presence of 1/2 the MICs of macrolides.

From these results, in vitro combination effects were found between CVA/AMPC or CFTM, and CAM or AZM. Therefore, these combination therapies were possible alternative strategies to use against CFIX-resistant *N. gonorrhoeae* infections. The macrolides tested in this study are also effective against chlamydial infections, which are present in 20.8% of *N. gonorrhoeae* infections.⁸ Therefore, these combination therapies should to be effective against

mixed infections with *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis*. Although clinical trials of these combination therapies will be performed in the future, we should pay attention to adverse effects, such as diarrhea.

References

1. Japanese Society of Sexually Transmitted Diseases. The guideline of the diagnosis and treatment for gonococcal infections. *Jpn J STD* 2002;13(S):20–4.
2. Tanaka T. STD and drug resistance – *Neisseria gonorrhoeae*. *Jpn J STD* 2002;13:44–58.
3. Maeda S, Kubota Y, Tamaki M, et al. Three-day treatment with cefixime (400 mg/day) for male patients with gonococcal urethritis. *Jpn J STD* 2003;14:121–4.
4. Kagami Y, Endo K, Suzuki H, et al. Drug susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from male patients with gonococcal urethritis against antimicrobial agents. *Jpn J Chemother* 2005;53:483–7.
5. Japanese Society of Sexually Transmitted Diseases. The guideline of the diagnosis and treatment for gonococcal infections. *Jpn J STD* 2004;15:8–13.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. CLSI document M 100-S15. Wayne, PA: CLSI; 2005.
7. Garrod LP, Edwards Jr JE. Method of testing combined antibiotic bactericidal action and the significance of the results. *J Clin Pathol* 1962;15:328–38.
8. Kojima M, Hirota E, Masuda K, et al. Mixed infection of *Chlamydia trachomatis* with *Neisseria gonorrhoeae* in male urethritis. *Jpn J STD* 2005;16:76–80.



Drug Delivery System

VOL.21 NO.1 JANUARY 2006

通卷第 105 号 / 隔月刊

Offprint

Title

Name

Department

Institution

Address

Postal Code

City

Country

Phone

Fax

***The Japan Society
of Drug Delivery System***

*Institute of Medical Science
St. Marianna University School of Medicine,
Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa Pref, 216-8512 JAPAN*

単純ヘルペスウイルス2型

Herpes simplex virus(HSV)-2

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科、帝京平成看護短期大学 川名 尚*

単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus, HSV)は、ヒトに汎く感染しているウイルスである。ヘルペスという言葉は、ギリシャ語で“這う”という意味の言葉に由来しているといわれている。虫が這うような症状がヘルペスの再発のときの症状に似ているから、このようによばれるようになったのであろう。

このように古くから知られているウイルスではあったが、1型(HSV-1)と2型(HSV-2)の二つの型の存在がはっきりしたのは1960年代の後半であった¹⁾。実はすでに1920年代に、Lipschützが口唇ヘルペスと性器ヘルペスのウイルスは異なるらしいということを見いだしていたが、長い間無視されていた。

歴史的なこと

1960年代の後半になって、HSVには抗原的に異なる二つの型、1型と2型の存在が明らかになった。その違いは、抗原性だけでなく特定の培養細胞における増殖能の差がみられたり、ヒトの自然感染部位が1型は上半身であるのに対し2型は下半身でその感染経路は性的接触によるなど多方面にわたることがわかってきた。

なかでも2型が子宮頸がんの原因ウイルスであろうという報告は、同

じヘルペスウイルス群に属するEBウイルスがバーキットリンパ腫の原因であることが判明した直後であっただけに、ヘルペスウイルスとがんという見かたから世界的な注目を集めた²⁾。この話はその後、ヒト乳頭腫ウイルスの出現によって影をひそめ、結局2型は性活動の指標としての意義しかないらしいということになった。

本邦の状況であるが、筆者は産婦人科医であったので、この話に興味を持ち、本邦でも2型が存在するかどうかを検討してみたところ、1971年に再発型性器ヘルペスの患者より2型を分離したのを皮切りに、その後も2型を性器ヘルペスより分離することが出来た^{3,4)}。あとになって、1977年の妊婦血清について後述する抗原としてgG2を用いた方法で検討したところ、約7%に陽性であった。これらのことから、本邦にも古くから2型は存在していたものと考えている。

1型と2型の違い

1型と2型は、抗原性の違いから判別されたが、しだいにウイルス学的・生物学的な違いもわかってきた(表1)。

DNAの塩基対の数は、2型のほうがやや多い。DNAの相同性は約50%といわれている。熱の感受性は、2型のほうが大きい。Vero細胞の細胞変性効果は、1型が盛り上がる(piling up)のに対し、2型は周

囲に拡がっていて形を示すことが多い。初代鶏胎児細胞における増殖は、1型より2型のほうがよく、ブラックをつくらせると2型はより大きい。抗ヘルペスウイルス剤であるアシクロビルに対する感受性は、1型のほうがよい。

抗原性であるがウイルス粒子表面のglyco-proteinのgB、gDといわれるものは、1型と2型でほぼ共通であるが、gGは1型と2型でかなり異なることがわかり、最近ではこの抗原を用いて型別血清抗体診断がなされるようになってきている。

このように、部分的に共通抗原があるので中和抗体には交差性がある。1型抗体は、2型に対しても1型の中和抗体価の約1/4~1/8ではあるが中和活性を示す。一方、抗2型抗体は、1型に対しても2型とほぼ同等の中和活性を示すことから、one-way crossとよばれている。中和抗体の反応でもう一つ興味あることは、1型に感染していた人が2型に感染した場合、1型抗体にブースター効果がみられ、あたかも1型に感染したようにみえる点である。

以前に感染していたウイルスに対する抗体がdominantに出てくるので“抗原原罪現象”といわれている。

ヒトの感染部位

臨床的に最も興味深い発見は、ヒトの自然感染部位は1型は口、眼、脳などの上半身、2型は性器などの下半身と棲み分けするという点であった⁵⁾。筆者も分離したHSVの型と分離部位について検討した(表2)。非性器から分離した株はほとんど1型であったが、性器、特に女性性器ヘルペスから分離した株は約40%が1型であった。つまり、1型は非性器と性器と両方に感染する

* Takashi Kawana
Department of Obstetrics and Gynecology, Mizonokuchi Hospital, Faculty of Medicine, Teikyo University
Teikyo Heisei Nursing Junior College

表1 HSV-1とHSV-2の違い

	HSV-1	HSV-2
DNA塩基対の数(kbp)	152	154
DNAの相同性	約50%	
熱感受性	小	大
Vero細胞の細胞変性効果	piling up	spreading
初代鶏胎児細胞の増殖	<	
アシクロビルに対する感受性	>	
粒子表面抗原 gB, gD	共通	
gG1	+	-
gG2	-	+
感染部位 上半身(口, 脳, 眼など)	有	無
下半身(性器など)	有	有

表2 HSVの分離部位とHSVの型

	HSV-1	HSV-2	合計
性器 女性	233(40.9%)	336(59.1%)	569 (100%)
	1(7.1%)	13(92.9%)	14 (100%)
	234(40.1%)	349(59.9%)	583 (100%)
非性器 口唇	24	0	24
顔	3	1	4
眼	5	0	5
上半身皮膚	2	0	2
合計	34(97.1%)	1(2.9%)	35 (100%)

が、2型は性器や下半身からしか分離されないことがわかった。

HSV感染による症状の発現は、はじめて感染した場合とすでに感染していたHSVの再活性化による場合のあることが知られている。筆者の経験した臨床例について、臨床型とHSVの型についてみると、初感染では1型が60%、2型が40%であったのに対して、再発例では86%が、非初感染初発でも83%が2型であった(表3)。初感染ではむしろ1型のほうが多いのに再発では2型が多い。つまり、性器についてみると、2型に感染したほうが潜伏感染しやすく、また再活性化されやすいと考えられた。

そこで筆者は、1型と2型の初感染による性器ヘルペス患者に追跡調査を行ったところ、2型のほうが1

型よりも高い頻度で再発することが判明した(図1)。

HSVは、ヒトに感染すると知覚神経に入り、逆上って知覚神経節に至り、ここに潜伏感染する。潜伏感染しているHSVは、なんらかの刺激によって再活性化され、再び知覚神経を伝って感染部位やその近傍にあらわれ、ここで増殖して病変を形成する(再発)。この潜伏部位が1型は三叉神経節、2型は仙髄神経節と考えられている。

Laffertyは、同一人で口と性器にHSVに感染した症例について再発した型と再発部位をみると、1型に感染した例では口唇に、2型に感染した例では性器に再発することを観察している⁶⁾。1型は三叉神経節に、2型は仙髄神経節に潜伏感染しやすいということになる。このよう

表3 臨床型とHSVの型

臨床型	HSVの型		
	HSV-1(%)	HSV-2(%)	合計(%)
初感染初発	241 (59.8)	162 (40.2)	403 (100)
再発	30 (13.7)	189 (86.3)	219 (100)
非初感染初発	13 (17.1)	63 (82.9)	76 (100)
合計	284 (40.7)	414 (59.3)	698 (100)

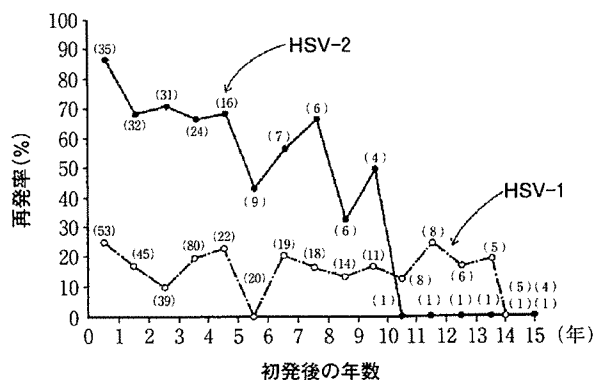


図1 女性性器におけるHSV-1またはHSV-2初感染例の年次別再発率

な親和性の違いの原因にHSVの遺伝子のどこが関連しているのであろうか。

吉川らの興味ある報告がある。彼らは、HSV-2のLAT(latency associated transcripts)領域の遺伝子をHSV-1のLAT領域で置換したものを作製し、これをウサギの眼部に接種し再活性化の頻度をみたところ、HSV-1の野生株と変わりがなかったと報告している。すなわち、LAT領域が潜伏感染の局在部位の決定に関連している可能性を示唆した⁷⁾。

2型感染と臨床

性器の2型感染は、再発の頻度が高いというだけでなく、神経好性が1型よりも高く神経症状が出現し

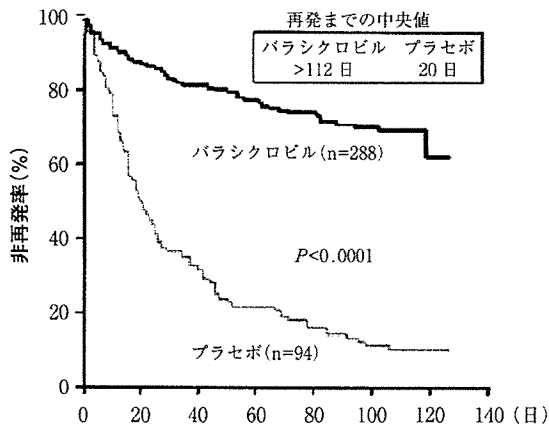


図2 抑制療法の有効性 — プラセボとの二重盲検比較試験 最初の再発までの時間 (Patel R et al. : Genitourin Med 73 : 105-109, 1997)

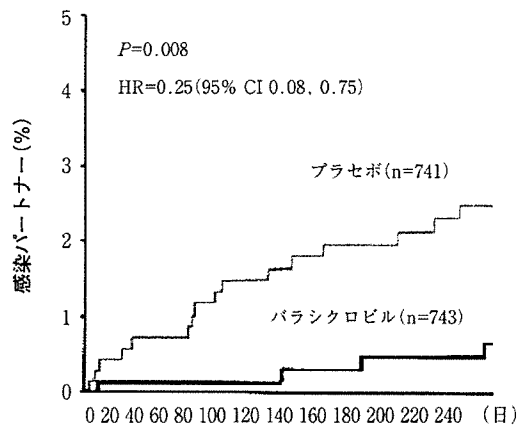


図3 伝播性の抑制効果 — 症候性感染 HSV-2に感染し症状を呈した症例数の推移 (Corey L et al, 2004)¹²⁾

やすい。たとえば、HSVの初感染のときに、排尿困難や排便障害などの末梢神経麻痺がときどきみられるが、これは2型感染例に有意に多い⁸⁾。さらに、髄膜炎症状を呈するのも大部分が2型感染による場合である。

HSV-2の疫学

1型は一般に幼少時に口内炎という形で感染する。唾液中にHSV-1は排泄されることから唾液を介しての感染であろう。一方、2型は性器に排泄され性交によって感染するのが一般的である。したがって、2型抗体の保有率は10代後半から増加する。2型抗体保有率は性的活動の一つの指標とされている。

抗体保有率は男性よりも女性のほうが一般的に高く、これは、女性のほうが感染しやすいことを意味している。本邦での2型抗体保有率は成人の5~10%前後ではないかと思っている⁹⁾。米国では20~30%、黒人では50%以上であることから性的活動の違いもうかがい知ることが出来る¹⁰⁾。

再発抑制療法

2型に感染した性器ヘルペス患者は再発を繰り返す。その頻度は年に1~2回という場合もあるが、6回以上の再発を繰り返す患者は15%以上もあり、なかには毎月再発することもある。このような患者は、心身ともに大きなストレスになる。

そのため再発を抑制する方法として、抗ウイルス剤であるアシクロビルやパラシクロビルを継続的に毎日服用する抑制療法が開発された。この治療では、再発までの期間を有意に延ばすことが出来る¹¹⁾(図2)。また、この方法は、無症候性に性器へのHSV-2の排泄をも減らすことがわかり、したがって、パートナーへの感染も有意に減らすことが出来ることもわかっている¹²⁾(図3)。

2型感染の新しい展開

2型は下半身の感染と決めつけてきたが、どうもそうでもないらしい。Obaraらによれば、脊髄を上から下まで調べると2型は仙髄神経節だけでなく頸部以下すべての知覚神経節に検出されるという¹³⁾。

さらに、眼の急性網膜壊死の一部が2型によって発症するという研究報告がなされている¹⁴⁾。この2型は母子感染によって感染したのではないかという推論もなされている。2型の自然史はかなり複雑のようである。

おわりに

2型が発見されて約40年経った。臨床的・疫学的な事項はかなりよくわかってはきたが、まだ不明な点も多い。なぜ2型は下半身に親和性が高いのか、再発の機序はなんなのか、中和抗体があるのになぜ再発するのか。

一方、HSVに対する抗体保有率がこの30年間激減している。その理由もわからない。今後の研究の発展に期待したい。

文献

- 1) Nahmias AJ, Dowdle WR : Antigenic and biologic differences in herpesvirus hominis. Prog Med Virol 10 : 110-159, 1968.
- 2) Rawls WE, Tompkins WA, Melnick JL : The association of herpesvirus type 2 and carcinoma of the uterine cervix. Am J Epidemiol 89 :

- 547-554, 1969.
- 3) 川名 尚, 坂元正一, 吉野亀三郎 : 外陰ヘルペス症からの HSV-I, II の分離成功例について. 日本産婦人科学会誌 24 : 873-874, 1972.
 - 4) Kawana T, Kawaguchi T, Sakamoto S : Clinical and virological studies on genital herpes. Lancet 30 : 2 (7992) : 964, 1976.
 - 5) Nahmias AJ, Dowdle WR, Wickliffe G et al. : Clinical Aspects of Infection with Herpes Simplex Viruses 1 and 2. The Human Herpes Viruses. (eds. Nahmias AJ, Dowdle WR, Schinazi R), Elsevier, 1981, p3-9.
 - 6) Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J et al. : Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. N Engl J Med 316 : 1444-1449, 1987.
 - 7) Yoshikawa T, Hill JM, Stanberry LR et al. : The characteristic site-specific reactivation phenotypes of HSV-1 and HSV-2 depend upon the latency-associated transcript region. J Exp Med 184 : 659-664, 1996.
 - 8) 野原道子, 藪田光紀, 川名 尚 : 急性性器ヘルペスに排尿障害を伴う Elsberg 症候群の1例. 日産婦東京地方部会誌 37 : 383-386, 1988.
 - 9) Hashido M, Lee FK, Nahmias AJ et al. : An epidemiologic study of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Japan based on type-specific serological assays. Epidemiol Infect 120 : 179-186, 1998.
 - 10) Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE et al. : Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 337 : 1105-1111, 1997.
 - 11) Patel R, Tyring S, Strand A 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.
 - 12) Corey L, Wald A, Patel R et al. : Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 350 : 11-20, 2004.
 - 13) Obara Y, Furuta Y, Takasu T et al. : Distribution of herpes simplex virus types 1 and 2 genomes in human spinal ganglia studied by PCR and in situ hybridization. J Med Virol 52 : 136-142, 1997.
 - 14) Itoh N, Matsumura N, Ogi A et al. : High prevalence of herpes simplex virus type 2 in acute retinal necrosis syndrome associated with herpes simplex virus in Japan. Am J Ophthalmol 129 : 404-405, 2000.

単純ヘルペスウイルス感染における型特異的抗体の
Avidity Index 測定法の開発とその応用

西澤美香、川名 尚、塚越静香、村田照夫
冲永恵津子、西井 修

日本性感染症学会誌
Vol.17, No.1

単純ヘルペスウイルス感染における型特異的抗体の Avidity Index 測定法の開発とその応用

Development and Use of a Type-specific Antibody Avidity Test Based on
Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 Glycoprotein G

西澤美香¹⁾ 川名 尚^{1),2)} 塚越静香¹⁾
Mika NISHIZAWA Takashi KAWANA Shizuka TSUKAGOSHI
村田照夫¹⁾ 冲永恵津子¹⁾ 西井 修¹⁾
Teruo MURATA Etsuko OKINAGA Osamu NISHII

女性性器ヘルペス患者における単純ヘルペスウイルス (HSV) 1 型または 2 型の感染時期を推定することを目的として、型特異的抗体検出キットである HerpeSelect (Focus 社) を使った簡便に行える Avidity Index (AI) 測定法を開発した。予備実験の結果、6M 尿素を 15 分作用させる方法が至適条件であった。この方法を用いて HSV-1、HSV-2 に感染した初発・再発例を各 10 例ずつ検討した。初発例の AI の平均は HSV-1 は 30.2、HSV-2 は 18.8 であった。再発例の AI の平均は HSV-1 は 64.3、HSV-2 は 53.5 であり、初発例に比べ有意に高かった ($P < 0.005$)。初発例のうち HSV-1 では 10 例中 3 例が、HSV-2 では 10 例中 2 例がそれぞれ再発例と同じ値を示し、これは再活性化によるものと考えられた。型特異的 AI の測定は感染時期の推定や感染病態の解明に有用であろう。

In order to discriminate between recently acquired versus established genital herpes simplex virus type 1 and 2 infection, we developed a new simple method to measure the avidity index (AI) of IgG antibody using type specific antibody detecting ELISA test HerpeSelect (Focus). The preliminary experiment showed the optimal concentration of urea and time of treatment to dissociate antibody as 6M and 15 minutes respectively. Using this method AI of sera obtained from 10 initial HSV-1 and 10 initial HSV-2 female genital herpes patients were measured, the average of which was 30.2 and 18.8 respectively, whereas those from 10 recurrent HSV-1 and 10 recurrent HSV-2 were 64.3 and 53.5 which were significantly higher than the former respectively ($P < 0.005$). Three out of 10 initial HSV-1 and two of 10 initial HSV-2 cases showed AI titer as high as that of recurrent cases suggesting that those cases developed genital lesions by reactivation of established HSV infection.

Key words : Avidity index, HSV-1, HSV-2, Genital herpes

緒言

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (HSV) 1 型 (HSV-1) または 2 型 (HSV-2) の感染によって発症し、その臨床的な分類としては初発と再発に分けられる¹⁾。初発には、初感染初発と非初感染初発があり、後者は潜

伏していた HSV の再活性化によるので、発症した時をもって感染した時期とはいえないことになる。感染した時期を推定することは、パートナーの特定や院内感染に関連する感染経路の特定に有用であり、妊婦の場合は母子感染のリスクを考えるうえで重要な情報となる。従来、感染時期を推定するために IgM 分画の特異抗体 (以後

1) 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 : Department of Obstetrics & Gynecology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University

2) 帝京平成看護短期大学 : Teikyo Heisei Nursing Junior College

平成18年3月15日受付、平成18年4月28日掲載決定

(〒213-8507) 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 西澤美香

IgM 抗体とする)が用いられてきたが、IgM 抗体は長期間検出される例も稀でなく、また再活性化例でも検出されるため、感染時期の推定に用いるには必ずしも適当ではない³⁾。これに代わるものとして妊婦においては風疹感染やトキソプラズマ感染の感染時期の推定に Avidity Index (AI) が用いられるようになった^{3),4)}。AI は一般に感染後、時間と共に IgG 抗体の結合力が増していくことを利用して感染の時期の推定に用いられている。AI は抗体を抗原に結合させた後、結合した抗体を尿素で解離させることでその結合力をみようとするのであるが、実際は用いる尿素の濃度と反応時間や温度に影響される⁵⁾。また、キットの抗原の質や量にも影響されるのでキット毎に条件を設定する必要がある。さらに性器ヘルペスでは HSV-1 と HSV-2 が感染するために型特異的に AI を測定する必要がある。本研究では、米国 FDA の認可を受けた型特異的抗体検出キットである HerpeSelect HSV-1 ELISA IgG および HSV-2 ELISA IgG (Focus 社)を用いて、先ず型特異的に AI 測定のための至適条件を求めることから始めた。次に、至適条件を決定できたので多数の検体について測定し、臨床的な意義について検討したので報告する。

材料と方法

1. 対象

東京大学医学部附属病院分院および帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科を訪れ、臨床診断および HSV の分離によって性器ヘルペスと診断した患者 40 例から採取された血清を用いた。

2. HSV の分離同定と型の決定

ウイルスの分離は病変部から採取した検体を Vero または R-66 細胞に接種して 37°C 5%CO₂インキュベーターにて培養し、細胞変性効果が出現した検体では感染細胞について同定と型の決定を FITC 標識抗 HSV モノクローナル抗体 (ヘルペス 1・2 FA 試薬「生研」(デンカ生研株式会社)または、Micro Trak Herpes(シバ社))を用いて行った。

3. 血清

1) AI の測定条件の設定に使用した血清

AI の条件を設定するに際して、感染初期の IgG 抗体の AI と、感染後時間を経た時の IgG 抗体の AI の差が大きければ大きい程 AI の測定域が広がるので、HSV-1、HSV-2 の初感染例の血清と、HSV-1、HSV-2 の感染後かなり時間が経ち再発をくり返している例の血清を用いて検討した。

(i) HSV-1 初感染例の第 12 病日の血清 (HSV-1 IgG 抗体 2.09(陽性)、HSV-2 IgG 抗体 0.35(陰性)、IgM 抗体 2.33)

(ii) 1 年以上前から再発をくり返している HSV-1 感染例の血清 (HSV-1 IgG 抗体 4.14(陽性)、HSV-2 IgG 抗体 0.04 (陰性)、IgM 抗体 0.46)

(iii) HSV-2 初感染例の第 18 病日の血清 (HSV-1 IgG 抗体 0.01(陰性)、HSV-2 IgG 抗体 5.37(陽性)、IgM 抗体 8.89)

(iv) 1 年以上前から再発をくり返している HSV-2 感染例の血清 (HSV-1 IgG 抗体 0.03(陰性)、HSV-2 IgG 抗体 6.52 (陽性)、IgM 抗体 1.00)

2) 臨床検体の検討

得られた至適条件を用いて、臨床分類と HSV の型による四つのグループについて AI を検討した (Table 3)。グループ 1: HSV-1 を分離した初発例で平均 9.2 病日 (1~30 病日) の 10 例から採取した HSV-1 IgG 抗体陽性、HSV-2 IgG 抗体陰性の 10 検体。グループ 2: HSV-1 を分離した再発例 10 例から採取した HSV-1 IgG 抗体陽性、HSV-2 IgG 抗体陰性の 10 検体。グループ 3: HSV-2 を分離した初発例で平均 6.0 病日 (1~20 病日) の 10 例から採取した HSV-1 IgG 抗体陰性、HSV-2 IgG 抗体陽性の 10 検体。グループ 4: HSV-2 を分離した再発型 10 例から採取した HSV-1 IgG 抗体陰性、HSV-2 IgG 抗体陽性の 10 検体。血清は -40°C に保存されていたものを使用時に解凍して用いた。

4. AI の測定法

マイクロプレートを用いた ELISA 法のキットである Focus HerpeSelect HSV-1 ELISA IgG (HSV-1 IgG と略) および Focus HerpeSelect HSV-2 ELISA IgG

(HSV-2 IgG と略) を使用した。本キットは HSV-1 の glycoprotein G (gG) と HSV-2 の gG の抗原性の違いにより型特異的 IgG 抗体を測定するものである⁹⁾。

1) 型特異抗体の測定

予めキットの添付文書に従い血清を付属の希釈液で 101 倍に希釈して反応させ、吸光度を測定した。吸光度をカットオフコントロール血清の吸光度で割り、インデックス値を求めて 1.1 より大きい場合を陽性とした。

2) AI の測定条件の検討

予め測定して得られた吸光度を参考にして、吸光度が 1.000 前後になるように血清を希釈した。HSV-1 IgG または HSV-2 IgG のプレートを使用し、希釈血清を 100 μ l ずつ 2 ウェルに添加して室温で 1 時間感作し、3 回洗浄後 1 ウェルは尿素を加えて抗体を解離し、他の 1 ウェルは対照ウェルとして洗浄液を加えた。3 回洗浄後キットの用法に従い、付属の conjugate 液、substrate 液を反応させて吸光度を測定した。1 検体につき尿素の濃度および反応時間を 4M で 15 分・30 分、6M で 15 分・30 分、8M で 15 分・30 分に変えて測定した。AI は (解離させた吸光度 \div 対照吸光度) \times 100 として計算した。

3) 臨床検体の AI の測定

全ての検体について予め吸光度を測定し、吸光度が 0.500~1.000 の間になるように血清を希釈して用い

た。希釈血清を 100 μ l ずつ 2 ウェルに添加して室温で 1 時間感作し、3 回洗浄後 1 ウェルには 6M 尿素を加え、他の 1 ウェルは対照ウェルとして洗浄液を加え、室温で 15 分静置した。3 回洗浄後キットの用法に従い付属の conjugate 液、substrate 液を反応させて吸光度を測定した。AI は 2)と同様に計算した。我々は得られた AI 値を仮に高 AI 領域と低 AI 領域に分けて判定基準を作り、臨床的な意義を検討することを試みた。

5. HSV IgM 抗体の測定

ヘルペス IgM EIA「生研」(デンカ生研株式会社)の ELISA 法キットを使用し、方法と判定は添付文書に従って行い、カットオフインデックス 1.2 以上を陽性とした。

成績

1. Avidity Index の測定における至適条件の検討

a) HSV-1 抗体の場合 (Table 1)

尿素の濃度が 4M、6M、8M と濃くなるに従い、AI は再発例でも初感染例でも低下傾向を示した。また尿素の濃度が同じ場合、反応時間は 15 分に比べ 30 分の方が AI の値が低くなった。再発例の AI は 4M 尿素室温 15

Table 1 Determination of optimal urea concentration and reaction time for measurement of AI in HSV-1 IgG antibody

sera from		4M urea		6M urea		8M urea	
		RT ¹⁾ 15min.	RT30min.	RT15min.	RT30min.	RT15min.	RT30min.
Recurrent case	Dissociating OD	0.327	0.314	0.267	0.226	0.222	0.193
	Control OD	0.490	0.502	0.490	0.502	0.490	0.502
	AI%	66.7	62.5	54.5	45.0	44.9	38.4
Primary case	Dissociating OD	0.189	0.144	0.125	0.076	0.078	0.048
	Control OD	0.546	0.530	0.546	0.530	0.546	0.530
	AI%	34.6	27.2	22.9	14.3	14.3	9.1
AI (R) ²⁾ -AI (P) ³⁾		32.1	35.3	31.6	30.7	30.6	29.3

1) RT: room temperature

2) AI (R) denotes AI of recurrent case

3) AI (P) denotes AI of primary case

Table 2 Determination of optimal urea concentration and reaction time for measurement of AI in HSV-2 IgG antibody

sera from		4M urea		6M urea		8M urea	
		RT ¹⁾ 15min.	RT30min.	RT15min.	RT30min.	RT15min.	RT30min.
Recurrent case	Dissociating OD	0.948	0.797	0.750	0.674	0.693	0.551
	Control OD	1.248	0.272	1.284	1.272	1.284	1.272
	AI%	73.8	62.7	58.4	53.0	54.0	43.3
Primary case	Dissociating OD	0.136	0.089	0.069	0.047	0.042	0.032
	Control OD	0.856	0.669	0.856	0.669	0.865	0.669
	AI%	15.9	13.3	8.1	7.0	4.9	4.8
AI (R) ²⁾ -AI (P) ³⁾		57.9	49.4	50.3	46.0	49.1	38.5

1) RT: room temperature

2) AI (R) denotes AI of recurrent case

3) AI (P) denotes AI of primary case

分の条件で最も高く 66.7%を示し、8M 尿素室温 30 分の条件で最も低く 38.4%を示した。初感染例では 4M 尿素室温 15 分の条件で最も高く 34.6%を示し、8M 尿素室温 30 分で最も低く 9.1%を示した。それぞれの条件での初感染例と再発例の AI の差をみると 35.3 ~ 29.3%と大体同程度となったので、検出系への影響を少なくするためには尿素の作用時間を短くし、しかも低濃度のほうが良いと考え、「6M 尿素を室温で 15 分反応させる方法」を採用することにした。

b) HSV-2 抗体の場合 (Table 2)

尿素の濃度と反応時間による AI の減少傾向は前述の HSV-1 の場合と同様であった。実際には再発例の AI は高いものは 73.8%、低いものは 43.3%で、初感染例の AI は高いものは 15.9%、低いものは 4.8%を示した。再発例と初感染例の AI の差をみると 38.5~57.9%に分布したが、この差をなるべく大きくすると同時に、HSV-1 の場合との整合性も考慮して HSV-2 抗体の場合も「6M 尿素を室温で 15 分反応させる方法」を採用することにした。

2. 臨床検体の検討

HSV-1 または HSV-2 による初発例、再発例について型特異的 AI を測定した。全症例についての測定値を Table 3 に示した。

1) HSV-1 分離例

再発例 10 例では AI は 48.0~77.5%に分布し、平均 64.3%であった。とりあえず 50%以上を高 AI 領域とした。一方、初発例 10 例では AI は 0.6~69.3%に分布し、平均 30.2%となった。これは再発例に比べると有意に低かった ($P < 0.005$)。初発例の中には 50%以上を示す 3 例があるが、これらは感染後かなり時間が経っているものと思われた。このうちの 2 例は IgM 抗体が陽性であった。30%以下の 6 例はすべて IgM 抗体が陽性で初回来院日から平均 9.8 日 (1~17 日) に採取されたものであった。

2) HSV-2 分離例

再発例 10 例では AI は 32.3~85.0%に分布し、平均 53.5%であった。最も低い値を参考にしてとりあえず高 AI 領域の下限を 30%とした。一方、初発例 10 例では、AI は 2.3~52.4%に分布し、平均 18.8%となり再発例と有意な差が認められた ($P < 0.001$)。初発例の中に 30%以上を示した例が 2 例あり、これらは感染後かなり時間が経っているものと思われたが IgM 抗体は陽性であった。20%以下の 7 例はすべて IgM 抗体が陽性で初回来院日から平均 3.7 日 (1~10 日) に採取されたものであった。以上について図示したものが Fig. 1 である。