

Table 3 Avidity Index of Type-specific Antibodies in patients with HSV-1 or HSV-2, first or recurrent episode genital herpes

		patient No.	day of disease	AI(%)	IgM	HSV-1	HSV-2
HSV-1	fist episode	1	11	0.6	5.01	1.84	0.09
		2	11	7.3	2.34	1.55	0.09
		3	17	9.5	>8.00	1.24	0.41
		4	1	10.8	>8.00	5.00	0.12
		5	9	14.6	>8.00	2.01	0.07
		6	10	16.7	>8.00	2.06	0.17
		7	30	37.9	1.65	3.64	0.10
		8	1	67.4	1.30	4.84	0.63
		9	1	67.6	5.81	6.65	0.67
		10	1	69.3	2.38	5.50	0.27
	recurrent episode	1		48.0	0.39	4.14	0.04
		2		50.6	0.50	1.74	0.34
		3		55.6	0.64	4.50	0.02
		4		58.1	0.88	5.06	0.10
		5		63.7	0.60	1.74	0.05
		6		66.7	0.97	>4.59	0.04
		7		71.6	0.27	3.85	0.04
		8		75.7	0.31	>4.59	0.14
		9		75.9	0.39	3.35	0.03
		10		77.5	0.51	3.70	0.29
HSV-2	fist episode	1	10	2.3	>8.00	0.21	4.09
		2	1	2.4	4.45	0.43	10.98
		3	1	6.1	>8.00	0.17	3.98
		4	2	9.4	8.37	0.95	2.78
		5	10	11.1	>8.00	0.86	2.54
		6	1	12.2	1.58	0.05	2.63
		7	1	19.5	4.49	0.05	3.39
		8	20	26.4	3.89	0.07	5.08
		9	13	45.8	2.05	0.07	5.34
		10	1	52.4	6.86	0.07	2.37
	recurrent episode	1		32.3	0.21	0.13	7.25
		2		32.7	0.21	0.69	10.42
		3		42.6	0.32	0.20	4.22
		4		48.5	3.11	0.56	1.45
		5		50.3	0.31	0.15	9.94
		6		55.9	2.46	0.16	>11.24
		7		60.6	1.38	0.12	>7.61
		8		61.8	2.19	0.01	1.79
		9		65.6	0.83	0.03	6.52
		10		85.0	0.62	0.12	>11.24

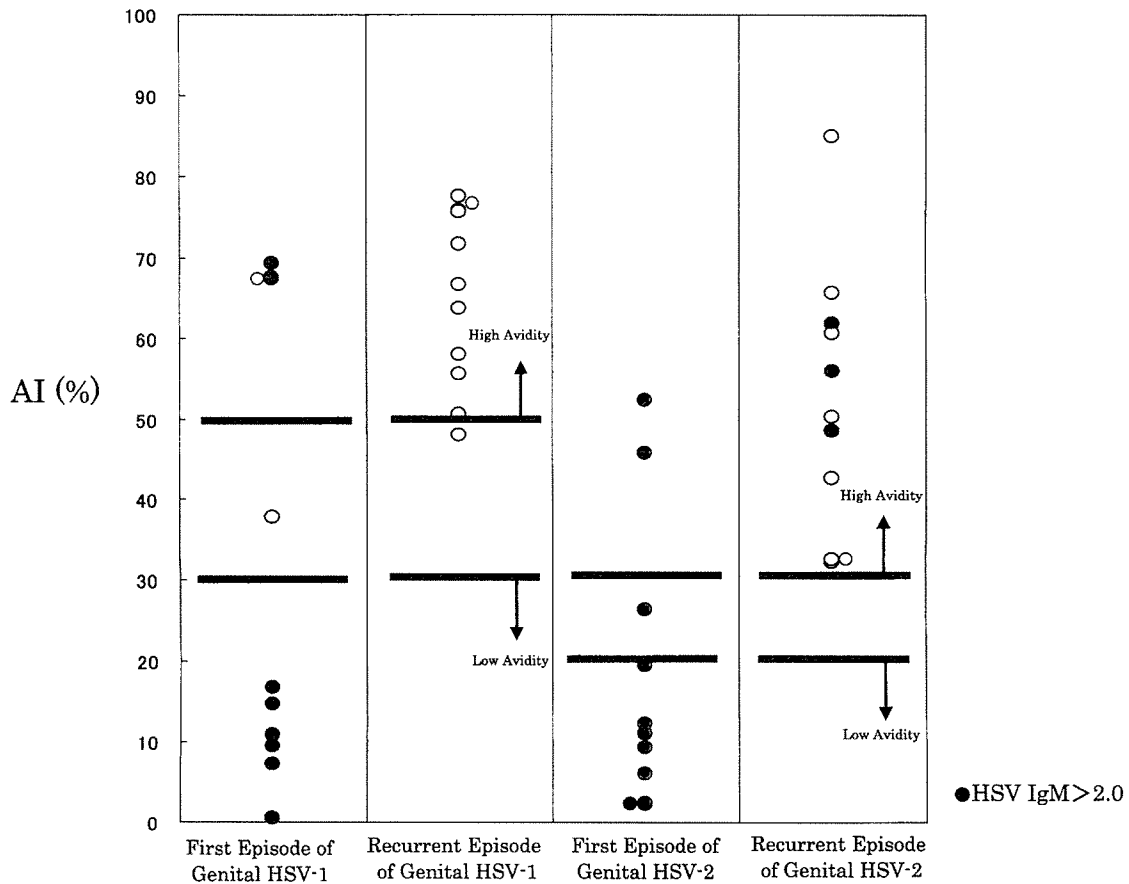


Fig. 1 Avidity index of type-specific antibodies in patients with HSV-1 or HSV-2, fist or recurrent episode genital herpes

考 察

感染症における感染の時期を推定することは、症状の進展を理解するための感染病態の解析に役立つばかりでなく、妊娠に合併する感染症の感染時期の推定や感染源の追及などに用いられている。従来、IgM 分画の抗体が感染後 3~6カ月しか検出されないことを利用して感染時期の推定に用いられてきたが、IgM 抗体は年余にわたって検出されたり再感染時にも出現することがあり、必ずしも正確ではないことが判り、別の方法の開発が求められてきた。ここに登場したのが、IgG 抗体の結合力が感染と共に強くなっていくことを利用した AI であり、性感染症においても我々はクラミジア・トラコマチス感染の感染時期の推定に用い、その臨床的意義を示した⁷⁾。

今回性器の単純ヘルペスウイルス感染において感染時期を推定することを目的として AI の開発を行った。単純

ヘルペスウイルスは 1 型と 2 型があるため、型特異的に AI を決定する必要がある。型特異的 AI を世界で最初に報告したのは 2004 年の Ashley ら⁸⁾であるが、彼らは HSV-2 感染例のみについての報告であり、HSV-1 についての方法を発表したのは恐らく我々が最初ではないかと思う。Ashley らの用いているキットは我々と同じであるが、解離に用いている試薬は 0.75mol/l sodium thiocyanate、5 分である点が我々と異なっている。更に、AI は原血清の抗体価に影響されるため、我々は吸光度を予め測定し 0.5~1.0 になるように希釈した血清を用いているが、Ashley らはこの点の配慮が全くなされていないので精度は低くなると思う。

我々は反応条件として 6M 尿素を室温で 15 分反応させて抗体の解離の程度をみる方法が、検出系への影響が少なく、かつ初感染例と再発例の AI の差が見やすく実施も好都合と考えた。この方法を用いて、先ず HSV-

1、HSV-2に感染したそれぞれの再発例10例のAIを測定してその下限を求め、それ以上を高AI領域と定義した。その結果、HSV-1は50%以上、HSV-2は30%以上を高AI領域とした。初発例の中にも、HSV-1の3例とHSV-2の2例に高いAI値を示す例があり、これらは潜伏しているHSVの再活性化と考えられた。再活性化とした5例は全てHSVに対するIgM抗体が陽性で、そのうち4例はIgM 2.0以上であったことから、単純ヘルペスウイルス感染ではIgM抗体が陽性であっても最近の感染かどうかを推定できないことが示唆された。文献的にも再発例の30%にIgM抗体が陽性であったと報告されている⁹⁾。しかし、逆にAIの測定精度に問題がある可能性もあり、IgM抗体の動態を含めて今後の研究課題である。

低AI領域の設定は、症例数が少ないので難しい。しかし、HSV-1の初発例のうち低AI領域に含まれた6例は、初回来院から1~17日に採取された血清で、AIは0.6~16.7%を示した。HSV-2の初発例のうち低AI領域に含まれた7例は、初回来院から1~10日に採取された血清で、AIは2.3~19.5%を示しており、発症後2週間以内に採血できた初発例のうち低AI値を示したものはHSV-1もHSV-2もAIの値は20%以内に分布していた。そこで、AI値が20%以下であれば最近の感染と考えてよいのではないかと考えている。前述のAshleyらは感染後6週間以内ではAI値の平均が30.2、6週以後では平均54.9と報告している。

本法の問題点の一つはgG-1抗体あるいはgG-2抗体が陽性でないと判定できないことである。従って初感染例でgGに対するIgG抗体が出現するまではできない。HSVの型特異的抗体のAIは一回の採血によって感染時期の推定がある程度可能なので、パートナーや感染経路の特定、母子感染、あるいは感染病態の解明の一助にはなると考えられる。今後症例数を増やし、血清抗体

の動態を、AIの値と感染後の経過日数との関連、IgG抗体との関連性などについて明らかにしていきたいと考えている。

文 献

- 1) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2004, 日性感染症会誌, 2004; 15(1) Suppl: 17-20.
- 2) Ashley, RL: Type-specific antibodies to HSV-1 and -2: Review of methodology, Herpes. 1998; 5: 33-38.
- 3) 干場 勉, 西本秀明, 朝本明弘, 矢吹朗彦: 風疹ウイルス感染における風疹IgG抗体の結合力測定, 日産婦誌, 1993; 45: 1389-1393.
- 4) 川名 尚, 村田照夫, 小島俊行, 綾部琢哉: トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦の管理について, 日本周産期・新生児医学会雑誌, 2004; 40: 523-528.
- 5) 佐伯えみ, 小泉佳男, 加藤賢朗, 川名 尚: クラミジア・トラコマチスIgG抗体のAvidity Index測定の開発とその臨床的意義, 日性感染症会誌, 2000; 11: 147-150.
- 6) Ashley-Morrow, R, Krantz, E, Wald, A: Time course of Seroconversion by HerpeSelect ELISA After Acquisition of Genital Herpes Simplex Type 1 (HSV-1) or HSV-2, Sex Transm. Dis. 2003; 30: 310-314.
- 7) 川名 尚, 田中誠治, 村田照夫, 西澤美香, 萩野陽一郎, 尾上泰彦ほか: 性器クラミジア感染症の血清学的病期分類の試み, 日性感染症会誌, 2004; 15: 95-100.
- 8) Ashley-Morrow, R, Friedrich, D, Krantz, E, Wald, A: Development and Use of a Type-Specific Antibody Avidity Test Based on Herpes Simplex Virus Type 2 Glycoprotein G, Sex Transm. Dis. 2004; 31: 508-515.

Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による
性器ヘルペス迅速診断

塚越静香、川名 尚、西澤美香、金子久俊
西井 修、錫谷達夫

日本性感染症学会誌
Vol.17, No.1

Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による性器ヘルペス迅速診断

Rapid laboratory diagnosis of genital herpes by the loop mediated isothermal amplification method

塚越静香¹⁾ 川名 尚¹⁾ 西澤美香¹⁾
Shizuka TSUKAGOSHI Takashi KAWANA Mika NISHIZAWA

金子久俊²⁾ 西井 修¹⁾ 錫谷達夫²⁾
Hisatoshi KANEKO Osamu NISHII Tatsuo SUZUTANI

最近開発された遺伝子増幅法である loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法は高い感度と特異性を有し、短時間で polymerase chain reaction (PCR) 法と同等の遺伝子増幅が可能とされている。そこで、性器ヘルペスの迅速診断法としての LAMP 法の有用性を検討した。臨床分離株を用いて検討した結果、単純ヘルペスウイルス 1 型 20 株、2 型 21 株はすべて型特異的に正しく同定された。臨床検体では分離検査とほぼ同等の検出感度であり、LAMP 法による核酸増幅法は性器ヘルペスの迅速診断として有用であると思われた。

Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) is a novel rapid and sensitive technique for detection of sequence specific DNA. In this study, we evaluated LAMP as a clinical test for genital herpes. Twenty strains of herpes simplex virus type 1 and 21 strains of type 2 were accurately identified by LAMP. The sensitivity of LAMP was equal to the sensitivity of the culture method. Therefore, LAMP could be a useful diagnostic method for genital herpes.

Key words : Loop-mediated isothermal amplification (LAMP), Herpes simplex virus type 1 (HSV-1), Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)

緒言

性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) あるいは 2 型 (HSV-2) の感染によって引き起こされる疾患である。本邦の性感染症の中で女性において性器クラミジア感染症に次いで第 2 位を占めている。本疾患は、潰瘍や小水疱を特徴とする。しかし、性器に同様の病変を呈する疾患は他にもあり、臨床診断は必ずしも容易ではない。また、非典型的な病変を呈する症例や感染初期での診断は難しく、確定診断には病原診断が必須

となる。

性器ヘルペスの診断には良好な感度と高い特異度、そして HSV の型判別が要求される。さらに臨床においては、検体の採取、保存、搬送などが容易であること、また検査の操作が容易であること、再現性が高いことも重要で、従来よりウイルスの分離同定、蛍光抗体法による特異抗原の検出、核酸増幅法による HSV DNA 検出などが用いられてきた。感度と特異度はウイルスの分離同定が最も確実で gold standard とされているが、検体の搬送や同定までに要する時間、費用などの点が日常臨床に

1) 帝京大学医学部附属病院溝口病院産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University Faculty of Medicine Mizonokuchi Hospital

2) 福島県立医科大学医学部微生物学講座 : Department of Microbiology, Fukushima Medical University School of Medicine
平成 18 年 3 月 22 日受付、平成 18 年 4 月 14 日掲載決定

(〒213-8507) 神奈川県川崎市高津区溝口 3-8-3 帝京大学溝口病院産婦人科 塚越静香

おいて行うのは困難である。蛍光抗体法による抗原の検出は簡便で迅速であるが、潰瘍病変が小さい場合は充分量の感染細胞が採取できず、感度が良くないという欠点がある¹⁾。このような状況において、核酸増幅法は感度も特異度も良く、病原診断法として期待されている。欧米では polymerase chain reaction (PCR) 法を用いて診断する施設が増えているが、本邦では普及していないのが現状である。

Notomi らによって開発された loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法²⁾は、両側にループ構造を持った DNA を起点として増幅反応が進むことを特徴とする。また、二本鎖 DNA を解離できる DNA ポリメラーゼを用いることにより、一定温度の反応で DNA を短時間の内に増幅でき、感染症の病原診断法として臨床応用が進められている。

本研究では、LAMP 法による性器ヘルペス迅速診断法の確立を目指し、基礎的検討を行った。

対象と方法

(1) ウイルス株

検出感度の検討には、HSV-1 TVK-171 株、HSV-2 THH-54 株を用いた。臨床分離株は、外陰部の異常を訴えて東京大学医学部附属病院分院産婦人科および帝京大学医学部附属清口病院産婦人科を受診した患者の外陰部および子宮頸管部より採取した検体から分離培養したものである³⁾。ウイルス分離には Vero 細胞または R-66 細胞を用い、分離したウイルスの同定と型決定は HSV-1 または 2 に対する蛍光標識マウスモノクローナル抗体 (MicroTrak Herpes (Syvo) またはヘルペス (1・2) FA 試薬「生研」(デンカ生研)) を用いて行った。こうして得られた HSV-1 20 株および HSV-2 21 株を用いた。

(2) LAMP 法

1 型は UL1 から UL2 の領域、2 型は US4 領域に設計した型特異的プライマーを用いた⁴⁾。以下、本測定系をそれぞれ HSV-1 LAMP または HSV-2 LAMP と表す。ウイルス液又は臨床検体 200 μ l に等量の Lysis Buffer を加え、FUJIFILM 社の自動核酸抽出システムを用いて DNA 抽出液を得た。その 2 μ l と DNA 増幅キット (栄研化学) および 6 種のプライマーを加え全量 25 μ l

に調整した⁴⁾。毎回、蒸留水を添加した陰性コントロールをおき、その濁度が上昇しないことを確認した。検出機器は Loopamp リアルタイム濁度測定装置 LA-200 (TERAMECS) を用い、65°C で 60 分間反応中、濁度を 6 秒間隔で経時的に測定し、増幅反応時間内 (60 分間) に 0.1 以上の濁度上昇が認められた場合を陽性と判定し、その時間を、反応の程度を表す指標とした⁵⁾。

(3) LAMP 法と培養法との感度の比較

TVK-171 株、THH-54 株それぞれを培養維持液である MMF 溶液 (2% 仔牛血清・ペニシリン 100U/ml・ストレプトマイシン 100 μ g/ml を含む MEM) で 10^{-1} ~ 10^{-10} の 10 倍段階希釈した。それぞれの希釈倍数のウイルス液 25 μ l を 96 穴マイクロプレート (Falcon 35-3072 microtest 96) 8 穴ずつに入れた後、 5×10^5 /ml に調整した R-66 細胞を 25 μ l 加え、よく混和し、37°C 5%CO₂ のインキュベーターにて培養した。5 日間培養後、2% ゲンチアナバイオレット液で染色して、ウイルスによる細胞変性効果の有無を判定した。また、LAMP 法には希釈したウイルス液から DNA を抽出して用い、各濃度について陽性検出時間を測定した。

(4) 臨床分離株による感度と特異性の検討

臨床分離 HSV 株 (1 型 20 株、2 型 21 株) を対象に HSV-1 LAMP および HSV-2 LAMP をそれぞれ行い、検出能と型分別能を検討した。

(5) 臨床検体を用いた分離培養法と LAMP 法の比較

性器ヘルペス患者 3 例 (HSV-1 によるもの 2 例・HSV-2 によるもの 1 例) の外陰部より 22 の (HSV-1 感染患者より 10 検体、HSV-2 感染患者より 12 検体)、子宮頸管より 24 (HSV-1 感染患者より 12 検体、HSV-2 感染患者より 12 検体) の検体を綿棒で採取し、5% 仔牛血清・ペニシリン G 2500U/ml・ストレプトマイシン 1000 μ g/ml・アンフォテリシン B 12.5 μ g/ml を含む MEM にすすいだ。4°C で 2000 回転 10 分間の遠心後、その上清をウイルスの分離に供した。一部は -70°C に凍結保存し、融解後 DNA を抽出し、LAMP の検体として用いた。その結果を分離法による結果と比較検討した。

成績

(1) LAMP 法と培養法との感度の比較

TVK-171 株 (HSV-1) と THH-54 株 (HSV-2) の

10 倍段階希釈した検体について LAMP 法を行った。

TVK-171 の場合 10^{-4} 希釈まで濁度 0.1 以上の陽性結果が得られた (Fig. 1)。

また THH-54 では 10^{-6} まで陽性結果が得られた (Fig. 2)。

TVK-171 と THH-54 のそれぞれの希釈濃度と濁度が 0.1 に達した時間とを Table 1 にまとめた。ウイルス濃度が低くなるにつれ陽性と判定されるまでの時間が長くなる傾向にあり、このことは LAMP 法にある程度定量性が認められることを示すものである。

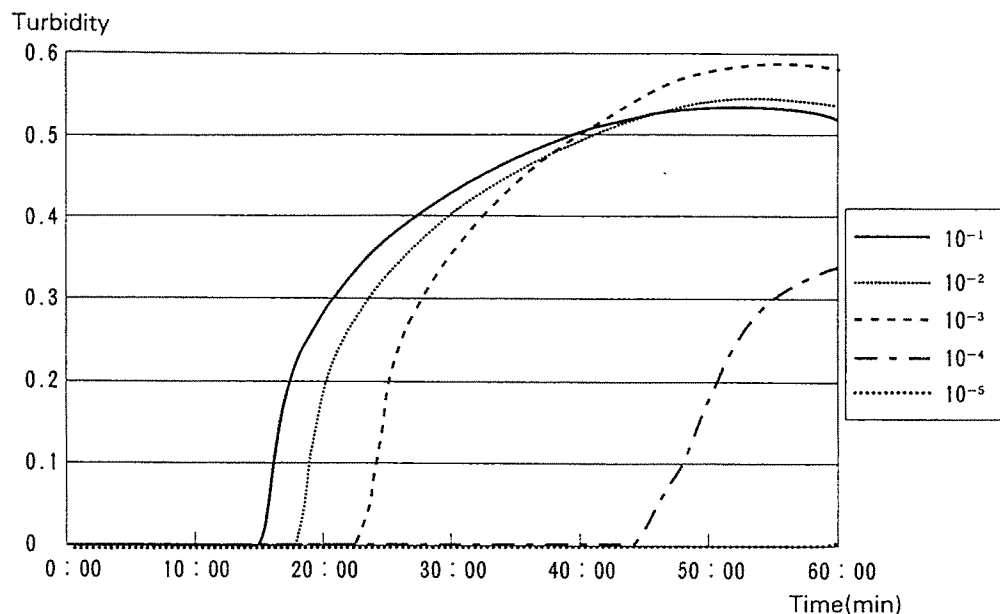


Fig. 1 time course of LAMP method in relation to concentration of HSV-1

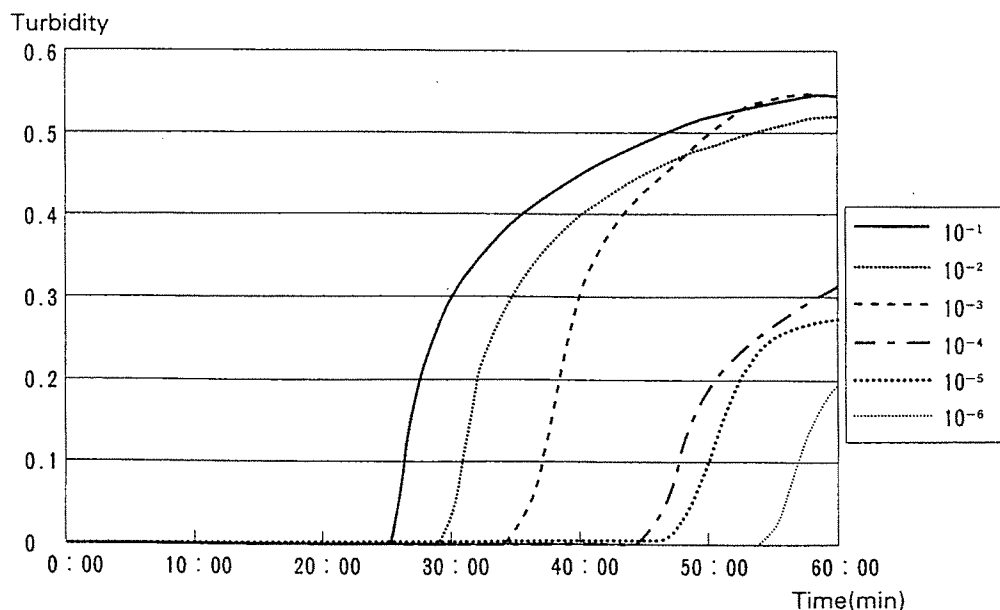


Fig. 2 time course of LAMP method in relation to concentration of HSV-2

Table 1 sensitivity and specificity of LAMP method

TVK-171(HSV-1)					THH-54(HSV-2)				
Dilution of seed virus	positive / No.well ¹⁾	HSV-1 LAMP ²⁾		HSV-2 LAMP ²⁾	Dilution of seed virus	positive / No.well ¹⁾	HSV-2 LAMP ²⁾		
		judgement	time*				judgement	time*	
10 ⁻¹	8/8	+	16:12	-	10 ⁻¹	8/8	-	+	26:30
10 ⁻²	8/8	+	19:00	-	10 ⁻²	8/8	-	+	31:00
10 ⁻³	8/8	+	24:12	-	10 ⁻³	8/8	-	+	37:18
10 ⁻⁴	8/8	+	48:06	-	10 ⁻⁴	8/8	-	+	48:00
10 ⁻⁵	8/8	-		-	10 ⁻⁵	8/8	-	+	50:12
10 ⁻⁶	8/8	-		-	10 ⁻⁶	2/8	-	+	57:12
10 ⁻⁷	3/8	-		-	10 ⁻⁷	0/8	-	-	
negative	0/8	-		-	negative	0/8	-	-	

* : The time when we needed it to become 0.1

* * : 1):diluted virus volume 25 μl
2):DNA 2 μl

Table 2 type specificity of HSV determined by LAMP method

Clinical Isolates	Determination by LAMP		total
	HSV-1	HSV-2	
HSV-1	20	0	20
HSV-2	0	21	21
total	20	21	41

Table 3 sensitivity and specificity by LAMP method in clinical specimens from genital herpes patients

By viral culture	By LAMP			total
	HSV-1(+)	HSV-2(+)	HSV1/HSV2(-)	
HSV-1 positive	6(V:5 C:1)	0	1(C:1)	7
HSV-2 positive	0	5(V:5)	0	5
negative	1(V:1)	1(C:1)	34	36
total	7	6	35	48

* V: specimens from the valva
C: specimens from the cervix

(2) 臨床分離株に対する評価 (Table 2)

臨床分離 HSV 41 株について、HSV-1 LAMP と HSV-2 LAMP を行った。HSV-1 の 20 株はすべて HSV-1 LAMP にて陽性所見が得られ、HSV-1 と同定された。濁度が 0.1 に達するまでに要した時間は 20 分～33 分(平均 22 分)であった。これらの検体は HSV-2 LAMP ではすべて陰性であった。HSV-2 の 21 株は HSV-2 LAMP ではすべて陽性で、濁度が 0.1 に達するまでに要した時間は 32 分～45 分(平均 34 分)であった。これらは HSV-1 LAMP ではすべて陰性であった。

以上のように、臨床分離株では交差反応は全く認められず、型判別を行うことができた。

(3) 臨床検体に対する評価 (Table 3)

HSV-1 および HSV-2 罹患患者より採取された 48 検体のうち、HSV-1 が分離されたものが 7 検体(外陰部:5・子宮頸管:2)・HSV-2 が分離されたものが 5 検

体(外陰部:5・子宮頸管:0)であった。LAMP 法では HSV-1 分離陽性の 7 検体のうち 6 検体が HSV-1 LAMP 陽性であった(外陰部:5・子宮頸管:1)。これらの検体の濁度 0.1 となった時間は平均 23 分(19 分～41 分)であった。子宮頸管からの 1 検体が HSV-1 LAMP 陰性であった。逆に分離が陰性であった HSV-1 感染患者の外陰部の 1 検体が HSV-1 LAMP に陽性であった。その検体では濁度 0.1 となった時間は 41 分であった。

一方、HSV-2 分離 5 検体は HSV-2 LAMP でもすべて陽性であった。濁度 0.1 となった時間は平均 35 分(29 分～38 分)であった。また、HSV-2 感染患者で分離では陰性とされた子宮頸管からの 1 検体が HSV-2 LAMP で陽性となった。この検体の濁度 0.1 となったのは 54 分であった。

以上より、培養法に用いた検体量は、LAMP 法に用い

た量の約 10 倍ではあるが、LAMP 法は培養法とほぼ同等か時にやや高い感度があると考えられ、また型判別は全例一致した。

【要約】 考 察

近年核酸検出法が開発され、病原診断として広く用いられているようになった。特に PCR 法による核酸増幅法は感度・特異度が高く HSV 感染症の診断に用いられている¹⁾。Wald ら²⁾は、多数の検体について培養法と PCR 法による検出感度を検討し、培養法が 3.0%であったのに対し、PCR 法では 12%と有意に感度が高かったと報告している。また、ウイルス分離が可能であった 1087 検体で HSV DNA が検出できなかったものが 4.5%のみであったのに対し、HSV DNA が検出された 4415 検体では 24%も分離で検出されなかったとし、核酸増幅法の有効性を述べている。

妊婦が分娩時に性器ヘルペスを合併している場合、産道感染を防ぐため帝王切開が行われる。この点について Gardella ら³⁾は、性器ヘルペスを疑う病変があるため帝王切開を受けた妊婦で、当該病変から採取した検体からウイルスが分離されたものは 27.7%、PCR 法で陽性であったものは 47%で、半数以上は HSV による病変ではなかったと報告している。この結果は、本疾患の正しい診断が困難であり、そのことが不要な手術を増やしていることを示している。このような点から、感度と特異性が高く、しかも迅速に HSV 感染が診断できる方法の開発が急務と言える。LAMP 法はこのような条件を備えており、大きな期待が寄せられる。

核酸増幅法による DNA 量の定量は、標準塩基配列を持った既知濃度の DNA を増幅し、標準曲線を求めてから行う方法や競合 PCR 法によって行われる。しかし、その誤差が小さくないことから、最近では増幅特異配列に結合する蛍光標識プローブで定量する real time PCR 法が開発されている。本研究で示されたように、DNA 量を半定量出来ることは LAMP 法の利点である。今回検討した臨床例では、検出時間と臨床症状にはある程度関係が認められ、治療経過や治癒の判定などの詳細な分析にも使えると思われた。

LAMP 法は標的遺伝子について、6 領域に対し、4 種類のプライマーを設定する。さらに反応時間を短縮する

目的で二つの loop primer の使用も可能である⁴⁾。そして鎖置換反応によって一定温度 (65°C 前後) で遺伝子を増幅させる方法である⁵⁾。LAMP 法の特徴は①増幅効率が高く、DNA を 15 分~1 時間で $10^9 \sim 10^{10}$ 倍に増幅することができる。②四つのプライマーを使用して六つの領域を認識させるため、極めて特異性が高く、増幅産物の有無で目的とする標的遺伝子配列の有無を判定することができる⁶⁾。③温度変化を必要としないことから特別な温度制御機器が不要であるため機器がより簡便で安価である⁷⁾などである。

近年、LAMP 法を用いたウイルス疾患などに対する迅速診断法が多数報告されている^{10)~12)}。HSV DNA の検出に関しても、報告がみられる。Sugiyama らによると、培養法と比較した場合、分離陽性の検体では HSV-1 LAMP で 10 検体中 9 検体、また HSV-2 LAMP で 12 検体中 11 検体が陽性であった。また、分離陰性の検体では LAMP 法はすべて陰性であり、本法は高い感度、特異度であったとしている¹³⁾。今回用いたプライマーでの HSV-1 および HSV-2 LAMP 法の感度はそれぞれ 10 copy/tube で、これまで報告されている LAMP 法の中では感度が高いプライマーである⁴⁾。臨床検体の解析から、このプライマーによる LAMP 法はウイルス分離による診断法と同程度の感度であり、診断法として利用可能であることが解った。また、本邦で分離された臨床分離株を用いた検討では、HSV-1 および HSV-2 株を 100%検出でき、ウイルス株間に存在する多型にも結果が左右されないことが確かめられた⁴⁾。

結論として LAMP 法は DNA 抽出を含め 2 時間ほどで検査が可能で、機器も比較的安価であるため、ヘルペス感染症の標準的な病原診断法の一つとなり得る可能性が示唆された。

今後、臨床現場での測定が簡便にできるよう、DNA 抽出操作を省き、検体を直接測定することは可能であるのが、また、性器の分泌物など検体に含まれる夾雑物の影響、検体の保存方法 (保存液や保存環境) による影響の有無などさらなる検討を行う予定である。また、本法は非常に高感度であるので、性器に無症候で排泄される少量の HSV DNA をも検出する可能性があり、臨床的な評価も改めて行う必要がある。

文献

- 1) 川名 尚, 塚越静香, 西井 修: 性器ヘルペスの診断と治療—最近の動向—. 産婦人科の世界, 2005 ; 12 : 1137-1143.
- 2) Notomi, T, Okayama, H, Masubuchi, H, Yoneyama, T, Watanabe, K, Amino, N, et al.: Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000 ; 28 : e63.
- 3) 川名 尚: 性器ヘルペスの実験室診断の問題点. 臨床とウイルス, 2004 ; 32 : S36.
- 4) Kaneko, H, Iida, T, Aoki, K, Ohno, S, and Suzutani, T: Sensitive and rapid detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus DNA by loop-mediated isothermal amplification. *J. Clin. Microbiol.* 2005 ; 43 : 3290-3296.
- 5) Mori, Y, Nagamine, K, Tomita, N, Notomi, T: Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 ; 289 : 150-154.
- 6) Wald, A, Huang, ML, Carrell, D, Selke, S, and Corey, L: Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J. Infect. Dis.* 2003 ; 9 : 1345-1351.
- 7) Gardella, C, Brown, ZA, Wald, A, Morrow, RA, Selke, S, Krantz, E, et al.: Poor correlation between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol.* 2005 ; 2 : 268-274.
- 8) Nagamine, K, Hase, T, Notomi, T: Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers. *Mol Cell Probes.* 2002 ; 16 : 223-229.
- 9) Nagamine, K, Watanabe, K, Ohtsuka, K, Hase, T, and Notomi T: Loop-mediated isothermal amplification reaction using a nondenatured template. *Clin. Chem.* 2001 ; 47 : 1742-1743.
- 10) Hong, T.C., Q.L. Mai, D.V. Cuong, M. Parida, H. Minekawa, T. Notomi, et al.: Development and evaluation of a novel loop-mediated isothermal amplification method for rapid detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Clin. Microbiol.* 2004 ; 42 : 1956-1961.
- 11) Iwamoto, T, sonobe, T, and Hayashi, K: Loop-mediated isothermal amplification for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex, *M. avium*, and *M. intracellulare* in sputum samples. *J. Clin. Microbiol.* 2003 ; 41 : 2616-2622.
- 12) Ihira, M, Yoshikawa, T, Enomoto, Y, Akimoto, S, Ohashi, M, Suga, S, et al.: Rapid diagnosis of human herpes virus 6 infection by a novel DNA amplification method, loop-mediated isothermal amplification. *J. Clin. Microbiol.* 2004 ; 42 : 140-145.
- 13) Sugiyama, H, Yoshikawa, T, Ihira, N, Enomoto, Y, Kawana, T, and Asano, Y: Comparison of loop-mediated isothermal amplification, real-time PCR, and virus isolation for the detection of herpes simplex virus in genital lesions. *J. Med. Virol.* 2005 ; 4 : 583-587.

日本臨牀 64 卷 増刊号 3 (2006 年 3 月 28 日発行) 別刷

ヘルペスウイルス学

—基礎・臨床研究の進歩—

I. 概 論

ヘルペスウイルス感染症

各科領域でのヘルペスウイルス感染症

産婦人科領域におけるヘルペスウイルス感染症

川名 尚

I. 概 論

ヘルペスウイルス感染症

各科領域でのヘルペスウイルス感染症

産婦人科領域におけるヘルペスウイルス感染症

Herpes virus infection in obstetrics and gynecology

川名 尚

Key words : 単純ヘルペスウイルス, サイトメガロウイルス, 水痘・带状疱疹ウイルス, 性感染症, 母子感染

はじめに

産婦人科領域と関連の深いヘルペスウイルス感染症は、婦人科領域における単純ヘルペスウイルス(HSV)感染による性器ヘルペス、産科領域ではサイトメガロウイルス(CMV)、水痘・带状疱疹ウイルス(VZV)、単純ヘルペスウイルスによる母子感染である。

これらは30年以上前から関心をもたれ研究されてきたが、なお感染病態には不明な点も多く、臨床的な取り扱いにも未解決の部分が多い。本稿では、上述の課題について最近の研究や進歩について述べてみたい。なお、それぞれの疾患についての全体像は別稿において詳述されるので参照されたい。

1. 性器ヘルペス

性器の単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)または2型(HSV-2)の感染によって発症する本症の動向を厚労省の発生動向調査でみると、この5年間では漸増か不変である。性差でみると女性の方が男性より多い傾向にある。HSVは一度感染すると知覚神経を上行して知覚神経節である仙髄神経節に至りここで増殖した後潜伏感染する。潜伏感染しているHSVは、しばしば再活

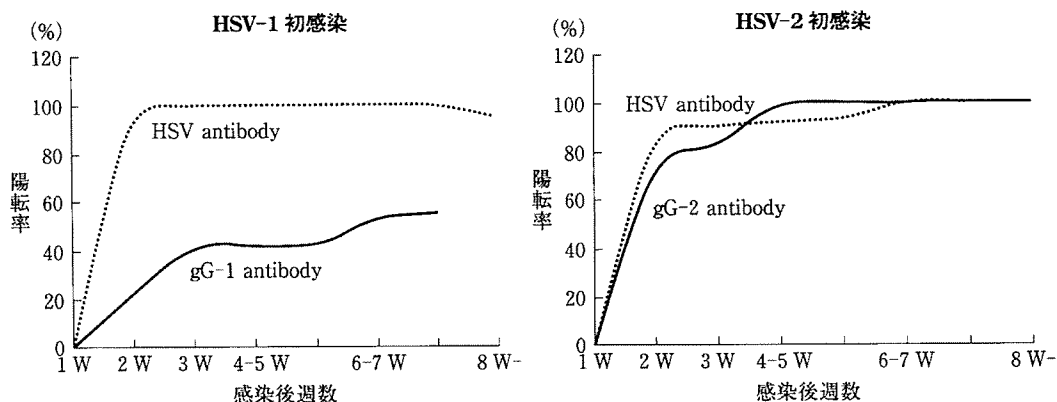
性化され再び知覚神経を下行して皮膚・粘膜に至りここで増殖しときに病変を形成するが、病変を形成することなくウイルスが排泄されることもある。このような感染病理は複雑で広い臨床的なスペクトラムを示すことがわかってきた。

a. 臨床症状の広いスペクトラム

典型的な性器ヘルペスの症状は、外陰の広範な潰瘍性病変、発熱や倦怠感のような全身症状、鼠径リンパ節の腫脹と圧痛を示すいわゆる急性型(または初感染)と限局した小さい潰瘍性または水疱病変が繰り返し再発する再発型の2つに分けられてきた。しかし、最近の研究ではHSV-2感染者の中で上述のような症状によって性器ヘルペスと診断されているのはそのうち20%でしかなく、何らかの症状はあるものの性器ヘルペスと診断されていない患者が60%もいるという。つまり、典型的な性器ヘルペスの症状を呈するのはむしろ少ないというのである。このことは、性器ヘルペスの臨床症状がいかに多彩であるかも意味している。このような典型的な症状を示す例が少ないために性器ヘルペスが見逃されてきた可能性がある。一方で、日常的に用いることのできる感度と特異度の良い検査法がなかったので医者の診断能力の向上も難しかったといえる。しかし、最近、診断法に大

Takashi Kawana: Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital 帝京大学医学部附属溝口病院 産婦人科

0047-1852/06/¥40/頁/JCLS



gG-1 antibody: HSV-1 特異的抗原に対する抗体

gG-2 antibody: HSV-2 特異的抗原に対する抗体

HSV antibody: 非型特異的抗原に対する抗体

図 1 初感染性器ヘルペス患者における型特異的ならびに非型特異的抗体の陽転率

きな進歩がみられている。

b. 診断法の進歩

1) 病原診断法

性器ヘルペスの確定診断には病原診断が必須である。我が国では、保険で認められているのは蛍光抗体法による病変部における HSV 感染細胞の検出であるが、この方法は性器にみられる小さい潰瘍などでは検出感度が非常に悪いいため確定診断ができないことが多かった。gold standard は HSV の分離であるが、時間と費用がかかるため普及は難しい。その点、核酸増幅法は感度と特異度は大変良いうえに検体の採取・保存や搬送も容易であり大いに期待される。既に外国では PCR 法が行われている¹⁾。しかし、プライマーの設定や HSV の株差による検出感度の違い、更に性器から採取した検体についての検出感度など今後検討すべき課題も多い。

我が国で開発された新しい原理による核酸増幅法である LAMP 法が性器ヘルペスに応用され良好な結果が得られている^{2,3)}。LAMP 法は 1 時間以内の短時間で判定できるし、用いる器具も PCR 法に比べると安価であるなどの利点がある。しかし、LAMP 法が定性的であるのに対して real time PCR 法は定量性がある点で優れている。いずれにしてもごく微量の HSV DNA の一部を検出するわけでその臨床的意義につ

ては改めて検討しなければならない。

2) 型特異的血清診断法

HSV の型による臨床的意義の違いが判明してきたことから血清抗体により感染している HSV の型を判定することが求められている。HSV-1 と HSV-2 には共通抗原があるため、従来から用いられていた中和法、補体結合法、ELISA 法では型特異的な血清診断はできなかった。しかし、HSV 粒子の表面にある gG (glycoprotein G) は HSV-1 と HSV-2 で抗原性が異なっているため、これを用いた ELISA 法により型特異的抗体の判定が可能になった。既に gG を用いた型特異的血清抗体を判定できる ELISA のキット (HerpeSelect, Focus 社) が市販されるようになった。これによって HSV-2 の血清疫学も大きな進歩を遂げた。また病原診断の難しい症例についての補助診断として評価されるようになった⁴⁾。

著者らは、このキットを用いて型特異的診断の評価を HSV-1 と HSV-2 の初感染例について行った⁵⁾ (図 1)。

HSV-2 に感染した例では 90% 以上の血清診断が可能であったが、HSV-1 感染例では 50% 程度であった。米国の FDA の認可を得ているこのキットでもなお問題がある。

3) 再発抑制療法への期待

性器ヘルペスの抱える最大の課題が再発である。頻繁に再発する患者は肉体的にはもちろん精神的に大きなストレスとなる。いつ再発するかわからないし、このような状態が永遠に続くかもしれない。再発することにより他人に感染するかもしれないなど多くの不安を抱えることになる。再発を抑制するとともにこのような心理的な負担を軽減することを目的として、アシクロビルやバラシクロビルのような抗ヘルペスウイルス薬を継続して服用する抑制療法が行われるようになった⁹⁾。既に多くの国で承認されているが、我が国ではまだ保険の適用になっていない。日本性感染症学会と日本化学療法学会では、保険適用になるように厚労省に働きかけている。

4) 性器ヘルペスの制御への戦略

性器ヘルペスの蔓延に歯止めをかけるには幾つかの戦略が考えられる。第1がsafer sexといわれるように性行為のパートナーを減らすなどの性行動の変容である。第2がコンドームの使用による感染予防である。コンドームはHSVの男性から女性への感染の予防には有効であるとの報告がある⁷⁾。第3が抑制療法で、この療法を行っているとパートナーへの感染率をも有意に減らすことができたとしている⁸⁾。第4にワクチン戦略である。HSV-2のglycoprotein D subunit vaccineを未感染の女性に接種することによりパートナーからの感染の70%を抑えたという⁹⁾。残念ながらHSV-1抗体のある女性と男性には無効であったが、性感染症の予防にワクチン戦略が登場してきたことは意味深い。

2. ヘルペスウイルスと母子感染

a. サイトメガロウイルス(CMV)

CMVは胎内感染するウイルスの中で最も頻度が高く、母子感染という立場からは長い間注目されてきた。CMVの母子感染率は0.4%といわれてきたが、母子感染するhigh risk群をいかに特定するかが大きな課題である。更に、胎内感染した症例のうちで症候性になるものとならないものがあり、どのような状況になると症

候性になるのかがもう一つの重要な課題である。

Daimingerらは、胎内感染の頻度と予後についてCMV感染の妊娠の時期との関連で調べている¹⁰⁾。最終月経の1週間から5週後の間にCMVに感染した20例についてみると9例(45%)に胎内感染が成立している。そのうち5例は出産しているが、2例に症候性の先天疾患が認められている。妊娠6-20週の感染では30%に胎内感染が成立し、分娩に至った25例中4例が症候性になったのに対し、妊娠20-38週での感染例では58%に胎内感染が認められるものの分娩に至った18例の中には1例も症候性のCMV感染児はみられなかった。

この研究は妊婦が妊娠初期にCMVに感染すると症候性の先天感染児を出生する可能性が高いことを示しており、妊娠初期のCMV感染妊婦は厳重な管理が必要であることを示している。

我が国では、CMVに対する抗体のない女性が増加していることから妊娠中に初感染する女性も増えることは容易に想像できるので対策を立てておきたい。

では、実際に妊婦についてどのようなスクリーニングを行い、リスクがあるとしたら次にどのような検査を行い、その結果によってどのような対応ができるかという点、まだ多くの問題が未解決である¹¹⁾。今後の研究の進展を望むとともにワクチン戦略も視野に入れるべきであろう。

b. 単純ヘルペスウイルス(HSV)

妊娠中のHSV感染による先天異常の発症は極めてまれであり、臨床上問題になるのは新生児ヘルペスの発症である。新生児ヘルペスの発症の大部分は母体からの分娩時の感染と考えられるが、このような児を出生した母体の約70%は性器ヘルペスのようなHSV感染を思わせる臨床症状はみられなかったと報告されている。このように新生児ヘルペスの感染病理には不明な点が多い。

Brownらは、この問題を解決するために約4万例の妊婦について分娩時に産道からHSVの分離培養を行い、そのうちの3万例について血清学的な検討を加えて18例の新生児ヘルペス

発症の high risk 群の特定を試みている¹²⁾。その結果、母体の HSV の培養が陽性でしかも初感染 (HSV 抗体陰性) の場合が最もリスクが高く、次いで HSV-1 抗体を有して HSV-2 に感染した場合、HSV-2 抗体を有して HSV-2 に感染した場合の順にリスクが高かったとしている。更に帝王切開を行った場合は経膈分娩に比べて有意に新生児ヘルペスが少なく、以前よりいわれていたように帝切による新生児ヘルペスの予防効果を科学的根拠に基づいて示した。現時点では、分娩時に性器ヘルペス性病変が確認された場合は帝切を行った方がよいと考えられる。

最近、著者らは、HSV-2 の母子感染が成立した例で母と子から分離した HSV の DNA を分析したところ、数ある母体に感染している HSV-2 のクローンのうちの 1 つのクローンが児に感染していることを報告した。しかも、この HSV は母体から分離した HSV と異なって 39°C でもよく増殖することがわかった¹³⁾。HSV の母子感染の機序の解明に役立つかもしれない。

c. 水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)

妊娠中の水痘罹患によって congenital varicella syndrome (CVS) が出生することが判明して以来、この頻度や予後について大きな関心もたれてきた。CVS は皮膚の癬痕、四肢の形成不全、中枢神経異常、眼の異常などを特徴とし、特に前 2 者の頻度が高い。1992 年 Enders らは 1,400 例に及ぶ多数の水痘罹患妊婦とその児について研究を行っている。これによると、妊娠初期に水痘に罹患した場合 CVS の発症は 0.4% であったが、妊娠 13-20 週では 2.0% と上昇す

るといふ。最近、Mouly らによって、妊婦が水痘に罹患した場合の胎内感染の有無について羊水中の VZV DNA を PCR 法によって検出を行いその児の予後との関連を明らかにする試みの報告がなされた¹⁴⁾。107 例の妊娠 24 週以前に水痘に罹患した妊婦から羊水を採取し、これを組織培養法と PCR 法にて VZV の検出を行ったところ、このうち 9 例 (8.4%) が PCR 法で、2 例 (1.8%) が培養法で陽性であったという。児の予後についてみると全体では 3 例 (2.8%) の CVS が発生し、生後 1 歳前の帯状疱疹は 78 例中 3 例 (3.8%) にみられている。この頻度は Enders の報告に近い。興味深いのは、これらの異常を示した児はすべて羊水の PCR 法による検査で陽性であったということである。すなわち、PCR 法で陰性ならば健児を得ることができるので出生前診断として意義が誠に大きいといえる。

最近、Harger らにより、水痘罹患妊婦から生まれた児について新しい前方視的研究が発表された¹⁵⁾。347 例の水痘罹患妊婦から生まれた児のうち典型的な CVS は母体の妊娠 25 週の罹患例から生まれた 1 例 (0.4%) であり、子宮内胎児死亡と胎児水腫がそれぞれ 1 例ずつであったと報告している。更に本研究では、出生児について眼の絨毛膜網膜炎や聴覚障害について追跡調査も行っているが、異常を示した例はなかったとしている。これらの研究から、妊娠中の水痘罹患による CVS の発生頻度はそれほど高くはなく、またその high risk 群は羊水中の VZV DNA の検出を行うことにより同定することが可能であるといえそうである。

■ 文 献

- 1) Stellrecht KA: Nucleic acid amplification technology for the diagnosis of genital herpes infection. *Expert Rev Mol Diagn* 4: 485-493, 2004.
- 2) Enomoto Y, et al: Rapid diagnosis of herpes simplex virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. *J Clin Microbiol* 43: 951-955, 2005.
- 3) Kaneko H, et al: Sensitive and rapid detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus DNA by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 43: 3290-3296, 2005.
- 4) Guerry SL, et al: Recommendations for the selective use of herpes simplex virus type 2 serological tests. *Clin Infect Dis* 40: 38-45, 2005.
- 5) 西澤美香ほか: 女性性器ヘルペス初感染例における型特異的血清診断に関する研究. *日性感染症誌* 16(1): 97-103, 2005.

- 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, 1997.
- 7) Wald A, et al: Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 285: 3100-3106, 2001.
- 8) Corey L, et al: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 350: 11-20, 2004.
- 9) Stanberry LR, et al: Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 347: 1652-1661, 2002.
- 10) Daiminger A, et al: Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG* 112: 166-172, 2005.
- 11) Demmler GJ: Screening for congenital cytomegalovirus infection: a tapestry of controversies. *J Pediatr* 146: 162-164, 2005.
- 12) Brown ZA, et al: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 289: 203-209, 2003.
- 13) 川名 尚ほか: 単純ヘルペスウイルス母子感染の機序に関する一考察. 第22回日本産婦人科感染症研究会 学術講演会記録集, p55-57, 2004.
- 14) Mouly F, et al: Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 177: 894-898, 1997.
- 15) Harger JH, et al: Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 100: 260-265, 2002.

性感染症における最近の動向と話題

Prevalence and recent topics of STD

松田 静治

MATSUDA Seiji

永 井 書 店

特集 性感染症における最近の話題

性感染症における最近の動向と話題

Prevalence and recent topics of STD

松田 静治

MATSUDA Seiji

性の健康医学財団 理事長

クラミジア・トラコマチス、淋菌の感染症、性器のウイルス感染の動向を定点観測、サーベイランスから概説した。STDの問題点として、病原微生物の多様化、無症状感染の広がりや性器外感染の増加に加え、患者の低年齢化、つまり性行動の活発な若年層での流行が懸念されている。本項では若年層のSTD、新しい検査法や細菌性膣症の現況とともに、STD制御の基本（予防対策の重要性）と耐性菌感染をふまえた治療薬剤を述べた。

Key Words

性感染症 (STD) の動向, 若年層のSTDと背景, 定点観測, STDの最近の話題

■ はじめに

性感染症 (STD: sexually transmitted diseases) は1975年WHOにより提唱され、STI (sexually transmitted infections) とも呼ばれている。STD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、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。

近年、HIV感染をはじめSTDの世界的増加が大きな社会的関心を招いているが、この背景には性の自由化、性風俗の変化、性行為の多様化といった風潮が根底にある。STDの抱える問題点として、病原微生物の多様化、無症状感染の広がりや性器外感染の増加に加えて、患者の低年齢化、つまり性行動の活発な若年層での流行が懸念されている。

■ 性感染症の動向—今何が問題か

1999年4月に施行された感染症新法（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）によりSTDの6疾患が感染症発生動向調査の対象となり、2003年の改正で5類感染症のなかに分類されている。また2000年には「性感染症に関する特定感染症予防指針」が、エイズについては「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」が別に制定された。

近年、若年層の間でSTDの急速な増加が問題になっている^{1)~4)}。STDには10種以上の疾患があり、その内訳は梅毒をはじめ細菌性疾患では淋菌感染症、性器クラミジア感染症が、ウイルスによるものでは性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、エイズ (HIV)、肝炎 (HBV, HCV) などがあり、加えて原虫による膣トリコモナス症、真菌による性器カンジダ症、寄生虫による毛ジラミがある。さらに産婦人科で近年注目されている細菌性膣症

も広義には性関連疾患としてSTDに含まれる。

このようにSTDの病原微生物は多様化し、細菌ではクラミジア・トラコマチス、淋菌が、ウイルスではヘルペスウイルス群、パピローマウイルスなどが主流である。疾患別に増えている疾患は女性の性器クラミジア感染症と男性の淋菌感染症などがあり、これに続きウイルスによる疾患がある¹¹⁻¹³⁾。なかでも最近では女性の患者の増加が注目される。一方、梅毒は近年激減している^{11,14)}。これらの臨床病態は比較的軽微で、目立った自覚症状がなく、感染した本人も気付かないことが多く、適切な治療が行われないまま周囲に感染が広がる危険性がある。これに加えてSTDは性器に限局するものとする従来の概念が大きく変わり、性交以外の性行為による感染も増えていることに注意しなければならない。クラミジア感染症や淋菌感染症を例にとると、性器以外の口腔（咽頭炎）などへもオーラルセックスにより広がっている²⁾。

このほかSTDの重複感染（クラミジアと淋菌など）もしばしば見られる。問題は性行動の活発な若者や、未婚女性におけるSTDの増加で、セックスパートナーの多いほど、女性では人工妊娠中絶の既往を有するものほど感染頻度が高い傾向がみられる¹⁾。一方、HIV（エイズ）は日本では1985年に初めて報告があって以来着実に増え続け、なかでもほかのSTDと同じく、HIVにおいても若年層での女性の割合が高いことが注目される。

■ ■ ■ 感染症動向調査一定点把握STDの最近の動向

定点把握STDのデータは月ごとに各保健所から厚労省に送られ、解析後感染症発生動向調査(IDWR)に掲載されている。現在全国のSTD定点は約920である。STD報告数の年次推移（感染症新法発足後）を示したのが表1で、患者数では

表1 性感染症報告数の年次推移

		1999年4～12月	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年
定点医療機関		855	897	911	917	920	916
	総数	11,847	16,926	20,662	21,921	20,697	17,426
淋病感染症	男	10,115	14,196	17,205	17,591	16,170	14,299
	女	1,732	2,730	3,457	4,330	4,527	3,127
	総数	25,033	37,028	40,836	43,766	41,945	38,155
性器クラミジア感染症	男	11,007	15,856	17,497	18,284	17,725	16,533
	女	14,026	21,172	23,339	25,482	24,220	21,622
	総数	6,566	8,946	9,314	9,666	9,832	9,777
性器ヘルペス	男	2,975	3,907	3,957	4,074	4,075	3,874
	女	3,591	5,039	5,357	5,592	5,757	5,903
	総数	3,190	4,553	5,178	5,701	6,253	6,570
尖圭コンジローマ	男	1,820	2,511	2,814	3,044	3,299	3,628
	女	1,370	2,042	2,364	2,657	2,954	2,942
全調査		1999年4～12月	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年
	総数	751	759	585	575	509	533
梅毒	男	482	512	400	395	388	408
	女	269	247	185	180	121	125

(感染症発生動向調査)

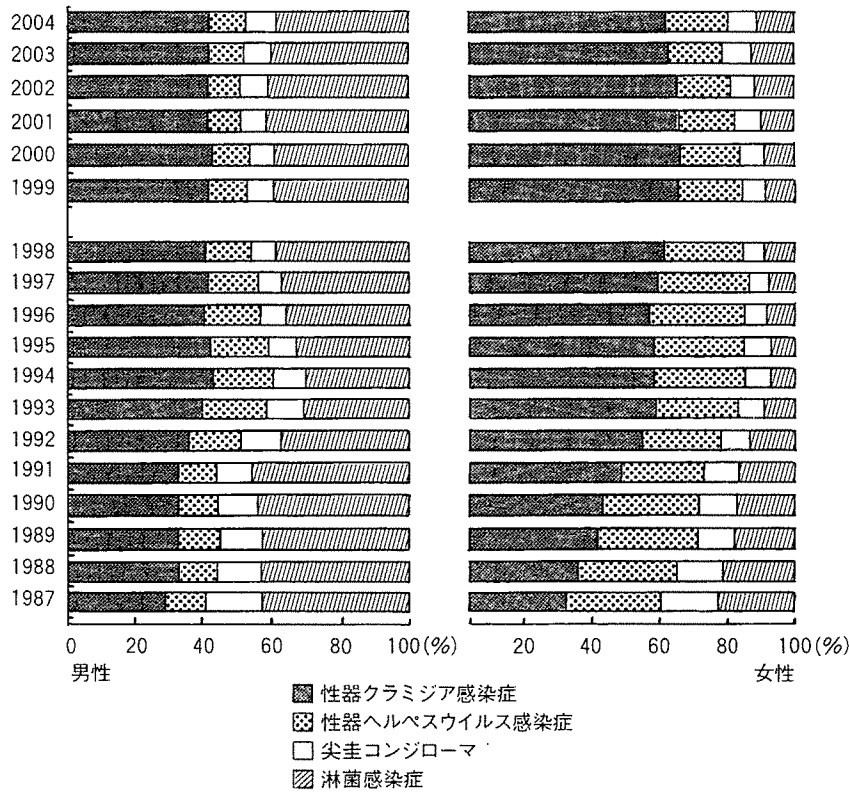


図1 感染症発生動向調査による年次別性感染症の比率 (橋戸らによる¹⁾, 2004)

性器クラミジア感染症がもっとも多く、次に淋菌感染症が続く、ウイルス感染症の性器ヘルペス、尖圭コンジローマが以下続く。とくに男女とも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も可能である(図1)¹⁾。ただ2004年の動向調査では両疾患に減少傾向がみられている(表1)。また年令別では両疾患とも15~29歳にかけての年齢層で増加の傾向が見られる。この背景には検査法(抗原検出法)、検査キットの発達も寄与しているものと考えられる。次に各疾患について、感染症新法施行後の定点あたりの年次別・年齢別報告数の経時変化を男女別に見ると図2・3のように、男性では20代、30代が中心であるが、女性ではより若年層にシフトしているのが特徴である¹⁾。ただ性器ヘルペスは再発例が多く、感染すると生涯にわたって潜伏、再発を

繰り返すため、比較的高年齢層からの報告も少ない。これは定点により初発のみの報告と再発を含めた報告があり、統一がとれていないことも考えられる。尖圭コンジローマも男性で20~30代、女性で20代がもっとも多い。また、男女比の経時変化の上で1999~2000年に女性の比率が高くなった理由は、STD定点の構成の変更(産婦人科定点の増加)が一面でもあるが、全体的に女性患者の増加は今後も注意すべきである。

■ センチネル・サーベイランスによる報告

厚生労働省の「STDサーベイランス研究班(班長:熊本悦明)」が9道府県(東京除く)で行ったSTDの全数調査(6月、11月と年2回実施)では、現行の発生動向調査のデータと比較して、全