

## 5) 鏡検法

スライドグラス上に生理食塩水を1滴落とし、腔内容の一部を混ぜ、カバーグラスを覆って、顕微鏡で観察する。分芽胞子や仮性菌糸を確認することにより、カンジダの存在を検索する。なお、*C. glabrata* は仮性菌糸を形成しない。ただし、この、生鮮標本の鏡検によりカンジダを検出することは、習熟しないと困難である。生鮮標本による鏡検は、腔内におけるトリコモナスの存在や細菌の多寡を知ることにより、他の腔炎との鑑別するのに意義がある。

カンジダの場合は、白血球増多は著明ではなく、腔内清浄度はⅠ～Ⅱに保たれている場合が多い。トリコモナス腔炎では、白血球よりやや大きく、鞭毛を有し、運動性のあるトリコモナスを認め、腔内容中の白血球増多を認める。細菌性腔症では、乳酸桿菌が少なく、通常、白血球増多は認められない。

なお、スライドグラス上に採取した帯下に10% KOHを滴下し、カバーグラスをかけて鏡検すると、カンジダが観察しやすくなる。このときにアミン臭（魚臭）を呈すれば、細菌性腔症の疑いが濃厚である。

また、外陰部におけるカンジダ症の診断には、外陰皮膚内にカンジダの要素を証明する必要がある。これには、外陰皮膚の落屑をスライドグラスにとり、10% KOHを滴下し、カバーグラスをかけて鏡検し、カンジダを証明する。これは外陰カンジダ症と他の外陰部の皮膚疾患との鑑別に有用である。

## 6) 培養法

標準的な培地はサブローブドウ糖寒天培地であるが、水野-高田培地 (TM)、CA-TG 培地 (TM) などの簡易培地の使用が推奨される。2-3 日で特徴的なコロニーが認められ、コロニーの性状で *C. albicans* と *C. glabrata* の区別が、ある程度可能である。

## 7) その他

なお、カンジダ属を血清学的に鑑別同定するための日常検査用のキットにはカンジダチェック (TM) があるが、再発難治例以外では行う必要はない。また、細胞診のバニニコロー染色標本でもカンジダの検出が可能である。

## 男 性

簡易培地を用いるが、その方法は女性における場合と同様である。検査部位は、亀頭冠状溝あるいはその周囲を、綿棒で擦過する。

## 治 療

## 女 性

一般的注意としては、局所の清潔と安静を保つこと、刺激性石鹸の使用禁止、通気性のよい下着の使用、急性期には性交渉を避けること、などが挙げられる。

治療薬には、腔錠、腔坐剤、軟膏、クリーム、経口錠などがある。

### 1) 合併症のない急性の外陰腔カンジダ症

#### a) 腔錠、腔坐剤による連日治療の場合

一般には連日通院を原則とし、腔洗浄後に腔錠あるいは腔坐剤を腔円蓋部に挿入する。腔錠、腔坐剤にはイミダゾール系が用いられる。連日投与を行う場合は、まず約1週間の治療を行って効果を判定し、効果が十分でない場合は、追加治療の方法を検討する。

#### イミダゾール系

クロトリマゾール 100mg (エンペシド<sup>®</sup>腔錠<sup>®</sup>)

1日1錠 6日間

硝酸ミコナゾール 100mg (フロリード<sup>®</sup>)

1日1錠 6日間

硝酸イソコナゾール 100mg (アデスタン G100<sup>®</sup>)

1日1錠 6日間

硝酸オキシコナゾール 100mg (オキナゾール V 100<sup>®</sup>)

1日1錠 6日間

#### b) 腔錠による週1回治療の場合

通院困難例では、週1回投与の方法が便利である。1週1回の来院時に、次の剤型を腔洗浄後に後腔円蓋部に挿入する。

硝酸イソコナゾール 300mg (アデスタン G300<sup>®</sup>)

2錠 1回使用

硝酸オキシコナゾール 600mg (オキナゾール V 600<sup>®</sup>)

1錠 1回使用

効果は1週1回の治療を行う方法よりも、連日治療する方法のほうがやや優れている。

C) 局所塗布剤

通常、上記の腔錠、腔坐薬の使用とともに、軟膏、クリームの外用剤を併用する。

次の局所塗布剤を処方し1日2~3回外陰部に塗布する。

イミダゾール系

クロトリマゾール 10mg/1g (エンペシドクリーム®)

ミコナゾール 10mg/1g (フロリード D®)

硝酸エコナゾール 10mg/1g (パラベールクリーム®)

硝酸イソコナゾール 10mg/1g

(アデスタンクリーム®)

硝酸オキシコナゾール 10mg/1g

(オキナゾールクリーム®)

2) 再発を繰り返す外陰腔カンジダ症

これに対する確立された推奨指針はないが、次の事項を参考にする。

a) 誘因の除去

抗生剤投与、ステロイド剤、エストロゲン・ゲスタゲン合剤、ニトロイミダゾール剤、制癌剤などの薬剤の投与、コントロールされていない糖尿病、性交感染、免疫抑制剤の使用、不適当な下着、洗浄剤の使用など、発症の誘因を検索し、その除去に努める。ただし、誘因不明な例も多い。

b) 治療薬剤の変更

再発を繰り返す例では、*C. glabrata* が原因菌となつていることが多いという指摘があり、また、各種の抗真菌剤の中には *C. glabrata* に対する MIC が *C. albicans* のそれに比べ高い薬剤があるという基礎研究の報告がある<sup>9)</sup>。このことが臨床的に治療抵抗性を示す理由ではないとされているが、再発を繰り返す例では、初回治療薬と異なる薬剤に変えてみる。

c) 自己腸管内のカンジダ除菌

腔錠、腔坐薬などを用いた治療により、腔内カンジダが一時消失しても、自己腸管に存在するカンジダが外陰部を経て腔内へ侵入するという経路により、新たに腔に感染することが再発の原因であるという点を重視する説がある。これに関しては、肯定的意見、否定的意見など

種々の報告があるが、再発を繰り返す例においては、試行するの一つの方法である。これには、アムホテリシン B の経口剤が使用される。

アムホテリシン B (ファンギゾン内服錠®)

1日 100mg×2~4

なお、本剤は消化管より吸収されないので、腔や外陰皮膚に薬剤は移行せず、腔や外陰皮膚に存在するカンジダに対する効果はないとされる。

d) 最近の経口剤による治療

外国においては、外陰・腔カンジダ症を再発を繰り返す例に対して、フルコナゾール、イトラコナゾールの経口錠による治療例が、多数報告されている<sup>9)</sup>。しかし、日本では承認されていない。

また、フルコナゾール、イトラコナゾールは、妊婦では避けるべきであり、他剤との相互作用がある点にも注意する必要がある。なお、他科領域においては、これら経口剤が普及するにつれ耐性菌出現の問題が生じている。

3) 妊娠中の外陰腔カンジダ症

腔内にカンジダが陽性で、痒痒感、帯下の増量など症状があるときは治療を行う。36週以降で、すなわち分娩が近づいている状況で、腔内に多量のカンジダを認めるときには、分娩時の産道感染を予防する意味で治療する。カンジダによる羊水内感染や、産道感染により新生児の口腔粘膜が侵されると、鰐口創となるが、これは致命的ではない。

早産未熟児の娩出が予想されるときで、カンジダを妊婦腔内に認めるときには、特に治療に心がける。児娩出前の妊婦に対して、あるいは、娩出後の新生児に対して、抗生剤を使用する機会が多いので、カンジダによる羊水内感染や産道感染が起きる可能性が高いからである。

1,500g未滿の早産未熟児では、感染に対する抵抗力が低いので、児はカンジダによる重篤な全身感染症となることもある。治療は、腔錠、軟膏、クリームを使用し、非妊時に準じて治療を行うが、経口錠は避ける。

男 性

男性が症状を訴える例では、局所の清潔を保ち、女性と同様の抗真菌剤の軟膏、クリームの塗布により治療する。男性が症状を訴える例では、包茎、糖尿病、ステロ

イト剤使用がその誘因である場合があるので、考慮に入れる。

男女とも、HIV 感染例における性器カンジダ症の頻度が高いといわれている。HIV 感染例での性器カンジダ症が、従来の抗真菌療法に対して異なる反応を示すという証拠はない。したがって、非 HIV 感染例と同様の治療でよい<sup>1)</sup>。

### 治癒判定

治療により、かゆみや異常帯下などの症状が消失したものを治癒とする<sup>1)</sup>。これには、カンジダが消失したもののだけでなく、カンジダがなお少数存在しているものも含まれる。

再発を繰り返す例においては、治療効果の評価と副作用出現の有無について、症状が消失しても、定期的にフォローアップする<sup>1)</sup>。

### 予 後

カンジダによる病変は、通常、外陰部や腔などの局所に留まり、骨盤内や全身感染症には至らない。1 週ないし 2 週の初回治療により、85～95%の例は治癒に至る<sup>1)</sup>。少数例は再発を繰り返す。年間 4 回以上外陰腔カンジダ症の再発を繰り返す例を recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) という<sup>1)</sup>。

なお、再発 (recurrence) には、再感染 (reinfection) によって発症する場合と relaps によって発症する場合とがある。再感染の感染経路の一つは、自分の腸管に存在するカンジダが肛門から外陰部を経て新たに腔に自己感染する経路であり、他の一つは、性感染の経路で男性から新たに感染した場合である。relaps による発症とは、極少量の、つまり検査検出感度以下のカンジダが腔内に残存しており、これが増殖した結果により発症したものである。

### パートナーの追跡

腔からのカンジダ検出率、亀頭冠状溝からのカンジダ検出率は、いずれも性行為のある例において高い<sup>6)</sup>。ま

た、外陰・腔カンジダ症の約 5%は、性交感染が原因である<sup>6)</sup>。しかし、外陰腔カンジダ症は、性交渉のみにて獲得するものではなく、パートナーの定型的追跡は必要ない<sup>1)</sup>。

なお、外陰腔カンジダ症の再発を繰り返す例において、男性/パートナーの治療をすることによって、女性の再発を防止ないしは減少することができたという controlled study の報告はみられない<sup>9)</sup>。しかし、現実には、再発婦人のパートナーに対する検査を行い、カンジダ陽性ならば、抗真菌クリームないし軟膏を男性の局所に塗布することによって治療することが妥当であろう。

### コメント

性器カンジダ症は、性感染症としてとらえることもできるが、日和見感染症であるという側面をもつ。検査結果で「性器よりカンジダが検出されたからといって、性器カンジダ症である」とはいえない。この特徴が、他の STD と大きく異なる点である。この理由により、治療対象例の選択を十分に吟味する必要がある。急性例での予後は良好であるが、再発性外陰腔カンジダ症は難治である。再発性外陰腔カンジダ症に関して、外国においては、フルコナゾール、イトラコナゾールのほかに、経口錠による治療例が数多く報告されているが、日本ではまだ承認されていない。

### 文 献

- 1) 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases, 47 (RR-1); 1-118, 1998.
- 2) 高田道夫, 久保田武美: 性器カンジダ症, 性感染症一症候からみた検査の進め方—(熊本悦明, 島田 馨, 川名 尚, 河合 忠編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991.
- 3) 久保田武美: 外陰・腔真菌症と腔トリコモナス症, 産婦の実際, 33: 559-567, 1984.
- 4) 松田静治: 外陰・腔の感染症, 産婦人科領域感染症(岡田弘二, 松田静治編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1988.
- 5) 久保田武美: 治療抵抗性外陰腔真菌症, Jpn. J. Med. Mycol., 39: 213-218, 1998.
- 6) 高田道夫: Candida 症, 性感染症学(熊本悦明, 島田 馨, 川名 尚編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1990.

# 非クラミジア性非淋菌性尿道炎

## はじめに

Sexually transmitted diseases (STD) の一つである男子尿道炎は、淋菌性尿道炎 (gonococcal urethritis, GU) と非淋菌性尿道炎 (non-gonococcal urethritis, NGU) とに分けられる。NGU は、男子尿道炎の約 70% を占めるが、その病原的意義が確定しているのは *Chlamydia trachomatis* のみである。しかしながら、NGU 患者のうち尿道擦過物あるいは初尿から *C. trachomatis* が検出されるのは、30%から 40%の患者にすぎない。本邦における 2000 年度の性感染症流行の実態調査でも、非クラミジア性 NGU の年間罹患率はクラミジア性 NGU の罹患率より高く、男子の STD のなかで最も高い<sup>1)</sup>。クラミジア性 NGU と非クラミジア性 NGU との間には、臨床像の差異は認められないが、*C. trachomatis* が検出されず、通常の細菌培養法にて一般細菌が検出されない NGU 患者に対しても *C. trachomatis* に抗菌活性を持つ抗菌薬の投与が大多数の症例において臨床上有効である。すなわち、*C. trachomatis* と同様の病原性と薬剤感受性を有し、かつ通常の培養法では培養困難な細菌による NGU の存在が推測される。今日までに、非クラミジア性 NGU の起炎菌の候補として *Ureaplasma urealyticum*、*Mycoplasma genitalium*、*Staphylococcus saprophyticus*、*Haemophilus species*、*Bacteroides ureolyticus*、*Trichomonas vaginalis*、herpes simplex virus, adenovirus、*Microsporidia* などの各種の病原体、さらに性行為の多様化により口腔内細菌による NGU の可能性が検討されてきた<sup>2),3)</sup>。しかしながら、これら微生物の病原的意義およびこれらの微生物による NGU の頻度や病態など、なお不明な点が多い。

## 症状と診断

非クラミジア性 NGU の潜伏期間は 1 週間から 5 週間で、比較的緩徐に発症し、尿道分泌物の排出、排尿時痛あるいは尿道の掻痒感を呈する。尿道分泌物は漿液性から粘性で、少量の場合も多く、起床時のみに認める場合や、下着の汚れとして認めるだけの場合もある。GU に比較して非クラミジア性 NGU の症状は軽度の場合が多いが、クラミジア性 NGU と非クラミジア性 NGU と

の間には、臨床像の有意の差異は認められず、互いの鑑別は困難である。また、*U. urealyticum* あるいは *M. genitalium* が検出される非クラミジア性 NGU 尿道炎についても、特徴的な臨床症状は認められない。

一般診療での男子尿道炎の診断は、症状および尿道スミア中の多核白血球の有無およびそのグラム染色標本の所見に基づいて行われる。尿道分泌物中にグラム陰性双球菌を認めた場合には GU とし、認められない場合には NGU として診断し、治療を開始する。起炎菌については、初診時に淋菌および *C. trachomatis* の検索を行うが、一部の研究施設を除き *U. urealyticum* や *M. genitalium* などの微生物の検出は現時点では困難である。

## 治療法

治療開始時にはクラミジア性 NGU と非クラミジア性 NGU とを区別せず、NGU に対する治療として *C. trachomatis* に抗菌活性を有するテトラサイクリン系、マクロライド系あるいはニューキノロン系の抗菌薬の投与を行う。これらの抗菌薬による化学療法により、クラミジア性 NGU のみならず非クラミジア性 NGU の大多数の症例においても、自覚症状の改善と尿道スミアあるいは初尿沈渣中の白血球の消失が認められる<sup>4)-6)</sup>。

### 具体的な治療方法（保険適用）

- 1) ドキシサイクリン (ピブラマイシン®)  
1日 100mg×2 7-14 日間
- 2) ミノサイクリン (ミノマイシン®)  
1日 100mg×2 7-14 日間
- 3) クラリスロマイシン (クラリス®、クラリシッド®)  
1日 200mg×2 7-14 日間
- 4) ガチフロキサシン (ガチフロ®)  
1日 200mg×2 7-14 日間

これら抗菌薬は *U. urealyticum* および *M. genitalium* に対しても抗菌活性を有しており、これら両菌種が関与する非クラミジア性 NGU の治療をもカバーしているものと考えられる<sup>7)</sup>。しかしながら、*M. genitalium* に対する *in vitro* の抗菌活性は、ニューキノロン薬ではテトラサイクリン系およびマクロライド系抗菌薬に比較してやや劣り、レボフロキサシン投与後の *M. genitalium* による再発例も報告されている<sup>8)</sup>。本邦でのデータ

は乏しいが、海外においてはアジスロマイシン 1000mg 単回投与の有用性が示唆されており、選択薬となりうる<sup>9)</sup>。しかしながら、実際には *U. urealyticum* あるいは *M. genitalium* による非クラミジア性 NGU に対する個々の抗菌薬の投与量、投与期間など、さらにその臨床的有用性の検討は十分にはなされているとは言えず、今後の臨床データの蓄積が待たれる。

非クラミジア性 NGU は、クラミジア性 NGU に準じた治療法にて治療可能であり、7 日間の投与にて十分な臨床効果を得られることが多い。7 日間の投与後に自覚症状の改善および尿道スミアあるいは初尿沈渣中の多核白血球の消失を認めない場合には、さらに 7 日間の追加投与を要する<sup>9)~11)</sup>。無効例では、ニューキノロン系からテトラサイクリン系への変更など、ここに挙げた薬剤間での変更が有効な場合がある。また、これらの *C. trachomatis* に抗菌活性を有する抗菌薬が無効の場合には、*T. vaginalis* による尿道炎の可能性も考慮されなければならない<sup>10)</sup>。さらに尿道異物、尿道狭窄、尿道憩室など尿路の異常の検索も重要である。

### 治療判定

治療判定は、非クラミジア性 NGU において起炎菌の検出および特定が困難な現時点においては、自覚症状の改善および尿道スミアあるいは初尿沈渣中の多核白血球の消失に基づき行われるべきである。非クラミジア性 NGU ではクラミジア性 NGU に比較して治療後の尿道炎症状の持続あるいは再発の頻度が高いとされているため、治療完了後 2 週間から 4 週間後の経過観察のための再検査の施行が望ましい<sup>11)</sup>。

### 予後

大多数の非クラミジア性 NGU 症例に対して *C. trachomatis* に抗菌活性を有する抗菌薬による化学療法が有用であり、自覚症状の消失と尿道スミアおよび初尿沈渣中の多核白血球の消失が期待される。非クラミジア性 NGU における合併症としての精巣上体炎、前立腺炎や感染後の尿道狭窄などはまれであり、また、本邦では非クラミジア性 NGU に結膜炎および関節炎を伴う Reiter 症候群の合併もまれである。

### パートナーの追跡

非クラミジア性 NGU 患者のパートナーに対する治療の有用性については、未だ確立されていない。本邦における 2000 年度の性感染症流行の実態調査<sup>1)</sup>、女子の STD のなかで非淋菌性・非クラミジア性子宮頸管炎の年間罹患率がクラミジア性子宮頸管炎に次いで高いにもかかわらず、男子の非クラミジア性 NGU との関連については不明である。しかしながら、非クラミジア性 NGU の約 20% から 30% に検出され、その起炎菌の可能性が示唆されている *M. genitalium* については、本マイコプラズマが非淋菌性・非クラミジア性子宮頸管炎患者の子宮頸管スワブから検出されており、パートナーが尿道炎患者の感染源および尿道炎患者がパートナーの子宮頸管炎の感染源となりうることを示唆している<sup>12)</sup>。したがって、非クラミジア性 NGU 尿道炎においても、患者およびパートナーの同時治療を行うことが必要である。

### コメント

非クラミジア性 NGU は、起炎菌を含めその病態が明らかでないいくつかの感染症を含む一つの症候群として捉えることができる。*C. trachomatis* 以外の細菌の検出は日常診療の中では困難であるが、*M. genitalium* は NGU の起炎菌としての役割が明確となっており、さらに治療後の *M. genitalium* の持続は、NGU の持続や再発を引き起こすことが示唆されている<sup>9)</sup>。したがって、非クラミジア性 NGU の治療において、クラミジア性 NGU の治療に準じた抗菌薬および投与方法による治療が大多数の症例で有効であるが、その中でも *M. genitalium* に対しても抗菌活性の優れた薬剤の選択が重要である。

### 文献

- 1) 熊本悦明ほか：日本における性感染症（STD）流行の実態調査（2000 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，12：32-67，2001.
- 2) Taylor-Robinson, D., Furr, P.M.: Update on sexually transmitted mycoplasmas. Lancet, 351 (suppl. III): 12-15, 1998.
- 3) Schwartz, M.A., Hooton, T.M.: Etiology of non-

- gonococcal nonchlamydial urethritis. *Dermatol. Clin.*, 16 : 727-733, 1998.
- 4) 熊本悦明ほか：Sexually transmitted diseasesとしての男子尿道炎，子宮頸管炎に対する Ofloxacin の治療効果の検討 淋菌及び *Chlamydia*。 *Jpn. J. Antibiot.* 41, 1445-1479, 1988.
- 5) 出口 隆ほか：男子 NGU に対する tosufloxacin tosilate の臨床的検討，*CHEMOTHERAPY*, 41 : 376-391, 1993.
- 6) 河田幸道ほか：淋菌性尿道炎および非淋菌性尿道炎に対する gatifloxacin の臨床効果，*日本化学療法学会誌*, 47 : 786-793, 1999.
- 7) Taylor-Robinson, D., Bébéar, C. : Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 40 : 622-630, 1997.
- 8) Deuchi, T., S. Maeda, S. *Mycoplasma genitalium* : another important pathogen of nongonococcal urethritis. *J. Urol.*, 167 : 1210-1217, 2002.
- 9) Taylor, S.N. : *Mycoplasma genitalium*. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 7 : 453-457, 2005.
- 10) Krieger, J.N., et al. : Clinical manifestations of trichomoniasis in men. *Ann. Intern. Med.*, 118 : 844-849, 1993.
- 11) Martin, D.H., Bowie, W.R. : Urethritis in males. In *Sexually transmitted diseases 3rd edition* (Holmes, Mårdh, P-A., Sparling, P.F., Lemon, S.M., Stamm, W. E., Plot, P. and Wasserheit, J.N. ed.), P.833-845, McGraw-Hill, New York, 1999.
- 12) Uno, M., et al. : *Mycoplasma genitalium* in the cervixes of Japanese women. *Sex. Transm. Dis.* 24 : 284-286, 1997.

# 軟性下疳

## はじめに

軟性下疳は、*Haemophilus ducreyi* (軟性下疳菌) による性感染症 (STD) で、性器の感染部位に、痛みの強い壊疽性潰瘍と鼠径リンパ節の化膿性炎症とが特徴である。元来、東南アジア、アフリカなどの熱帯・亜熱帯地方に多く発生している疾患であって、わが国では、終戦後の昭和 20~25 年の性感染症流行期にときどき見られた。しかし、その後減少をつづけ、最近ではまれに東南アジアで感染してきた患者が見られる程度で、発生頻度は低い。アフリカ、東南アジア、南米では、梅毒を上回る症例数の地域がある。

米国では、多分、国外からの持込みによると思われるが、*H. ducreyi* の増加があり、本症がとくに異性間での HIV 感染伝播の増加因子であることから、重要な STD として強調されている。

また、梅毒トレポネーマと同時に感染した場合、混合下疳と呼ぶ。

## 症状

潜伏期間は 2 日~1 週間で、好発部位は、男子で亀頭、冠状溝の周辺、女子で大小陰唇、腔口などで、辺縁が鋸歯状の掘れ込みの深い潰瘍が生じ、接触による痛みが強い。続いて鼠径部のリンパ節も大きく腫脹し、自発痛、圧痛が強い。

## 診断

特徴のある症状のため、視診、触診のみでも診断は容易である。

確定診断としては、病原菌の検出であるが、染色鏡検と培養法とがある。*H. ducreyi* は、長さ 1.1~1.5 $\mu$ m、グラム陰性の連鎖状桿菌で、グラム染色で赤く染まる。培養では長連鎖を作るが、病巣の分泌物と塗抹染色標本では、連鎖状の桿菌を発見しがたい。鏡検、培養ともに実施が困難で、成功率は低い。

### 1 検体の採取方法

通常、潰瘍面を生理的食塩水で洗って、表面に混在する雑菌を除去して、潰瘍面の分泌物を白金耳または綿棒

(クラミジア検査の男子用)でとる。しかし、軟性下疳の潰瘍は梅毒の硬性下疳と異なり、接触により激痛を訴えるので、傷面を綿花やガーゼで拭き取ることは不可能である。表面麻酔薬 (ペノキシール®0.4 または 1%液・参天製薬) を滴下し、無痛化すると採取しやすい。

### 2 染色鏡検

検査法：グラム染色、またはメチレンブルー染色

検体をスライドガラスに塗抹するときは、通常行う水平迴転で扱わず、点々と付着させるか、綿棒の棒を軸として回転するよう塗抹する方がよい。

### 3 培養検査

確定診断および薬剤耐性を調べるためには、培養検査が必要である。培養には、血液成分とバンコマイシンを加えたハートインヒュージョン寒天培地<sup>1)</sup>またはチョコレート寒天培地<sup>2)</sup>が用いられているが、国内では培養や PCR での検出を受託してくれる機関がない。

### 4 鑑別診断

- 性器ヘルペスは潰瘍が浅く、痛みも軽い。
- 梅毒の硬性下疳は、底に硬い浸潤を触れ、圧痛、自発痛はなく、鼠径リンパ節は硬く腫大するが、圧痛、化膿がない。

## 治療

本菌は難培養性であるため、耐性的確な把握が困難である。古くはマクロライド系、テトラサイクリン系薬剤が主で、治療効果も十分であった。その後、ST 合剤、ニューキノロン系、セフェム系薬剤も有効とされたが、すでにサルファ剤、アンピシリン、テトラサイクリンに対するプラスミド性の耐性株が知られ、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、トリメトプリムなどに対する感受性低下も報告されている。

### 1 投与方法

CDC、WHO のガイドラインの推奨処方<sup>3),4)</sup>は以下である。

- 1) アジスロマイシン (ジスロマック®)  
1g 経口 単回投与

- 2) セフトリアキソン (ロセフィン®)  
250mg 筋注 単回投与
- 3) シプロキサシン (シプロキサ®)  
500mg 2×/日 経口 3日間
- 4) エリスロマイシン (エリスロシン®)  
500mg 3×/日 経口 7日間

なお、3)は妊婦に不適である。

潰瘍面にはゲンタマイシン軟膏を塗布する。

リンパ節の腫脹が強く、穿刺を必要とする場合は、瘻孔防止のため、隣接の正常皮膚面から針を入れて穿刺する。切開やドレナージは禁忌である。

## 2 経過観察

本菌の耐性化が速いことから、治療後の治癒の確認は重要である。治療が有効な場合は、治療開始後3日以内に症状は軽減しはじめ、7日以内にかなり改善する。治療開始後、4～5日経過しても症状の改善がみられない場合は、下記のことを考慮すべきであるが、早急に解明が困難であれば、とりあえず他の薬剤に変えるべきである。

1. 診断が正しいか。
2. 他のSTDとの混合感染の可能性。
3. 抗菌剤が正しく服用されたか。
4. 感染した *H. ducreyi* が薬剤に耐性かどうか。
5. HIVに感染していないか (HIV感染患者では治癒

が遅れたり、治療に反応しないケースもある)。

## コメント

軟性下疳は、潜伏期間が短く、激痛を伴い、性交は不可能であるので、多くのパートナーへの感染は少なく、また、感染を受けても数日で発症し、梅毒やクラミジアのように発見が遅れることはない。

梅毒と混合感染の場合、マクロライド系、テトラサイクリン系、ペニシリン系の薬剤を7～14日使用すると梅毒も同時に治癒する場合がある。しかし、ニューキノロン系、ST合剤は梅毒には無効であるので、1～2カ月後に血清反応で確認する必要がある。また、本症の潜伏期が短いことから、診断3カ月後のHIV再検を要する。

## 文献

- 1) 薮内英子: Medical Technology, 10: 241-245, 1982.
- 2) 小島弘敬, 高井計弘: *Haemophilus ducreyi* を分離培養した軟性下疳症例. JASTD, 9: 76-77, 1989.
- 3) Martin, D.H., et al.: Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. Clin. Infect. Dis., 21: 409-414, 1995.
- 4) WHO: 2001 Guidelines for the management of STD.



# HIV 感染症/エイズ

## はじめに

HIV (Human Immunodeficiency Virus) 感染症は、血液・体液等を介して感染する感染症で、現在、日本では異性間および男性同性間の性的接触が主要な感染経路である。感染予防のための教育・啓発が行われているが、日本ではいまだに新規感染者もエイズ (Acquired Immunodeficiency Syndrome: AIDS) 発症者も増えつづけている。

一方、HIV 感染症の治療法は近年めざましく進歩し、抗 HIV 薬を併用することにより、多くの症例において、血漿中 HIV-RNA 量が検出限界以下にまで下げられるようになった。これにより CD4 陽性リンパ球が増え、日和見感染症の合併が減り、死亡率も低下してきている。しかし、感染者の多くは感染していることを自覚していないがために、他へ伝播しているとともに、効果的な治療の患恵に浴することもなく、エイズを発症する患者も増えている。他の性感染症 (STD) に罹患していると同所の傷害のため HIV を伝播しやすくなるとともに、感染を受けやすい状況にある。また、性感染症 (STD) に感染する行動そのものが HIV に感染するリスクである。

## HIV 感染症であることの診断

1999 年に改訂された HIV 感染症の診断基準では、PCR など新しい技術が取り入れられ、また、これにより小児の診断基準も合理的なものとなっている。現在の厚生労働省のサーベイランスのための診断基準は、次のとおりである。

1. HIV の抗体スクリーニング検査法 (酵素抗体法 (ELISA)、粒子凝集法 (PA)、免疫クロマトグラフィー法 (IC) 等) の結果が陽性であって、以下のいずれかが陽性の場合に HIV 感染症と診断する。
  - ① 抗体確認検査 (Western Blot 法、蛍光抗体法 (IFA) 等)
  - ② HIV 抗原検査、ウイルス分離及び核酸診断法 (PCR 等) 等の病原体に関する検査 (以下、「HIV 病原検査」という)
2. ただし、周産期に母親が HIV に感染していたと考えられる生後 18 ヶ月未満の児の場合は、少なくとも HIV の抗体スクリーニング法が陽性であり、以下の

いずれかを満たす場合に、HIV 感染症と診断する。

- ① HIV 病原検査が陽性
- ② 血清免疫グロブリンの高値に加え、リンパ球数の減少、CD4 陽性 T リンパ球数の減少、CD4 陽性 T リンパ球数/CD8 陽性 T リンパ球数比の低下という免疫学的検査所見のいずれかを有する。

## エイズの診断基準

一般的には、後天的な免疫不全状態が生じ、その結果、日和見合併症が生じた状態であり、HIV 感染症以外にその免疫不全を説明する原因が存在しない場合に、エイズとすることができる。しかし、サーベイランスの上では、何をもって免疫不全と判定するのか定義を明確にしておかなければ、正しい統計がとれない。そのため、厚生労働省ではサーベイランスのための診断基準を定めている。それによると、既述した HIV 感染症の基準を満たし、表 1 に示した指標疾患 (indicator diseases) の一つ以上が明らかに認められる場合にエイズと診断することとされている。表 1 は 1999 年に改定され、2002 年 3 月に一部の文字修正がなされたものであり、これには各指標疾患の診断方法も付随しているが、ここでは紙面の都合で割愛したので、巻末資料を参照されたい。

一旦エイズを発症した場合、その指標疾患が治癒しても、エイズの診断はそのままとすることになっている。

混乱を避けるため、サーベイランスのみならず、臨床的にもこの基準に従って診断するのが妥当と思われる。

## HIV 感染症の病態

HIV 感染症は、HIV が CD4 陽性 T リンパ球やマクロファージ系の細胞に感染した結果、免疫システムが徐々に破壊されていく進行性の疾患である。その病期は、①感染初期 (急性期)、②無症候期、③AIDS 発症期の 3 期に大きく分類される。

感染初期は発熱、咽頭炎、倦怠感、筋肉痛といったインフルエンザ様の症状を呈することがあるが、これらの症状は数週間で消失し、無症候期に移行する。この無症候期においても、感染者のリンパ組織では毎日 100 億個前後のウイルスが新たに産生されており、それらが CD4 陽性リンパ球に次々と感染し破壊していく。感染リ

表1 エイズの指標疾患 (indicator diseases)

(厚生労働省エイズ動向委員会)

## A. 真菌症

1. カンジダ症 (食道、気管、気管支、肺)
2. クリプトコッカス症 (肺以外)
3. コクシジオイデス症
  - ①全身に播種したもの ②肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの
4. ヒストプラズマ症
  - ①全身に播種したもの ②肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの
5. ニューモシスティス (カリニ) 肺炎 注) *P. carinii* の分類名が *P. jiroveci* に変更になった

## B. 原虫症

6. トキソプラズマ症 (生後1か月以後)
7. クリプトスポリジウム症 (1か月以上続く下痢を伴ったもの)
8. イソスポラ症 (1か月以上続く下痢を伴ったもの)

## C. 細菌感染症

9. 化膿性細菌感染症  
(13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの)
  - ①敗血症 ②肺炎 ③髄膜炎 ④骨関節炎 ⑤中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍
10. サルモネラ菌血症 (再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く)
11. 活動性結核 (肺結核又は肺外結核) ※
12. 非定型抗酸菌症
  - ①全身に播種したもの ②肺、皮膚、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

## D. ウイルス感染症

13. サイトメガロウイルス感染症 (生後1か月以後で、肝、脾、リンパ節以外)
14. 単純ヘルペスウイルス感染症
  - ①1か月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの
  - ②生後1か月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの
15. 進行性多巣性白質脳症

## E. 腫瘍

16. カボジ肉腫
17. 原発性脳リンパ腫
18. 非ホジキンリンパ腫 (LSG分類により、①大細胞型 (免疫芽球型)、②Burkitt型)
19. 浸潤性子宮頸癌※

## F. その他

20. 反復性肺炎
21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成: LIP/PLH complex (13歳未満)
22. HIV脳症 (認知症又は亜急性脳炎)
23. HIV消耗性症候群 (全身衰弱又はスリム病)

※ C11活動性結核のうち肺結核及びE19浸潤性子宮頸癌については、HIVによる免疫不全を示唆する所見がみられる場合に限る。

リンパ球のみならず未感染の CD4 陽性リンパ球もアポトーシスを起こし壊れていくため、CD4 陽性リンパ球数は徐々に減少する。無症候期では血漿中ウイルス量とリンパ組織中ウイルス量は一種の平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ほど病態の進行が早く、CD4 陽性リンパ球の減少の早いことがわかっている<sup>3)</sup>。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、エイズを発症する。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」であり、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 17 年度版の「抗 HIV 治療ガイドライン」<sup>4)</sup>と、後者の最新の第 9 版（平成 17 年 11 月発行）<sup>5)</sup>および海外のガイドライン<sup>6)~8)</sup>を参考にしして作成した。

#### 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。

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 (ビラミューン)	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 (エビビル)		NFV (ピラセプト)
d4T (ゼリット)		APV (プローゼ)
ABC (ザシアジェン)		LPV+RTV (カレトラ)
TDF (ビリアード)		ATV (レイアタッツ)
FTC (エムトリバ)		fAPV (レクシヴァ)
AZT+3TC (コンビビル)		
ABC+3TC (エブジコム)		
TDF+FTC (ツルバダ)		

( ) 内は商品名

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ってはならない。

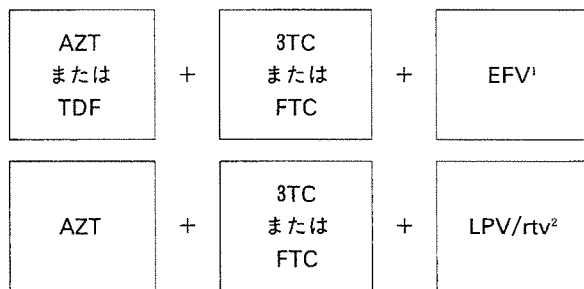
AZT+d4T、ddC+ddI、ddC+d4T、ddC+3TC

- ・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<sup>9)</sup>、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<sup>6)</sup>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<sup>10)</sup>、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



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

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<sup>11)</sup>、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 24 種の薬剤が承認されている。実際の組み合わせ方としては、AZT (または TDF)+3TC (または FTC)+EFV の組み合わせ、もしくは AZT+3TC (または FTC)+LPV/rtv の組み合わせが推奨されている。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。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<sup>6)-8)</sup>。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 ヶ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<sup>3)</sup>。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<sup>®</sup>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。この方法は血漿中 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、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、

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"> <li>治療開始24週後の血漿中ウイルス量が400コピー/mlを超えている場合</li> <li>治療開始48週後の血漿中ウイルス量が50コピー/mlを超えている場合</li> <li>ウイルス血症抑制後に再び血漿中ウイルス量が400コピー/mlを超えた場合</li> </ul>
免疫学的判定	<ul style="list-style-type: none"> <li>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/mm<sup>3</sup>以上の上昇を示さない場合</li> <li>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</li> </ul>
臨床的判定	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

表 4 薬剤耐性検査に関する推奨

推奨	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>抗 HIV 療法の治療開始後にウイルス抑制が不十分な場合</li> <li>急性 HIV 感染で、抗 HIV 療法の治療開始を決定した場合</li> </ul>
考慮	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療開始前の場合</li> </ul>
非推奨	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤中止後</li> <li>血漿中ウイルス量が1,000コピー/mlより少ない場合</li> </ul>

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ないければならない。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。したがって、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、そのような従来から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増加傾向<sup>11,12)</sup>は特記すべきことで、これと HIV 感染症の広がりや連動す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<sup>12,13)</sup>。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、ゼロになっているわけではないので、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<sup>14,15)</sup>。患者本人ととも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<sup>15)</sup>。

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<sup>11)</sup>。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<sup>16)</sup>、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<sup>10)</sup>、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。より確実に HIV 量を減らし、かつ耐性ウイルスの出現を抑えるために、AZT+3TC+NFV など HAART に準じた治療も積極的に応用されるようになってきた。ただし、EFV は禁忌である。選択的帝王切開術も母子感染の予防に有効である<sup>17)</sup>。

### 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 法とがある<sup>18)</sup>。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17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感染症の医療体制の整備に関する研究」班（主任研究者 木村哲）編、2006年3月。
- 5) HIV感染症「治療の手引き」（第9版）HIV感染症治療研究会（代表幹事 木村哲、満屋裕明）編、2005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. May. 4, 2006. <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（hepatitis A virus：HAV）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<sup>1)</sup>。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<sup>2),3),4)</sup>。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。しかし、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<sup>5)</sup>。

## 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<sup>6)</sup>、男性同性愛者には積極的にすすめるべきであろう<sup>3)</sup>。ワクチンは、通常1カ月の間をおいて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。

## 治癒判定

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<sup>7)</sup>、便中にも長期にわたり排泄されることがわかってきた<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

## 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<sup>10)</sup>、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。この傾向は、HIV感染者においては特に顕著である<sup>11)</sup>。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.
- 11) Ida, S., Tachikawa, N., Nakajima, A., et al. : Influence of HIV-1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 34 : 379-385, 2002.

# B型肝炎

## はじめに

B型肝炎は、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: 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<sup>1)</sup>。わが国では成人でのキャリア化はほぼゼロと言われてきたが、一部は慢性化するようである。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は高くなる。

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。すなわち、1970年代半ば、600人を超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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。

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、最近では遺伝子型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<sup>6)</sup>。

## 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。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<sup>7)</sup>が、これは綿密な経過観察のためであろう。

日本では、免疫能低下者以外では慢性化はほぼゼロと言われてきたが、一部で、特に遺伝子型AのHBV感染で慢性化する例のあることが、最近知られてきている。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、日本では成人での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、TMA (transcription mediated amplification) 法と PCR 法とがある。プローブ法は、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)。TMA 法は、5,000 コピー/ml (= 3.7LGE/ml) まで測定可能であり、使用しやすい<sup>9)</sup>。最近では PCR 法 (感度は 400copies/ml) も使用可能である。

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<sup>®</sup>(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。

## 治癒判定

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 抗体の陽性化を治癒判定に用いる必要はない。

なお、通常、臨床上是問題にならないが、急性 B 型肝炎のうちに 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<sup>9),10)</sup>。献血はしないように指導するべきである。