

図 25. クラミジア陽性率

といわれるものであり、いわゆる「健康的」な参加者が多い集まりであったが、アルコールが提供されるイベントなどでは、9%前後の陽性率がみられる場合もあり¹²⁾、対象となる層がどの年代かによっても陽性率は異なる結果が得られている。ちなみに、米国では、2001年から2002年まで、若年成人(18~26歳)の代表サンプル14,332人を対象として、前向きコホート研究が行われ、全体における性器クラミジアの有病率は、男子で3.67%、女子で4.74%と報告されている⁴⁾。ただ、この有病率は、人種によって差が大きいことが報告されており、黒人女性が13.95%、黒人男性が11.12%で最も高く、アジア系男性では1.14%、白人男性1.38%、白人女性2.52%と罹患率が低かったと報告している。また、淋菌感染症については、全罹患率は0.43%と低かったことを報告している⁴⁾。日本のように、ほとんど単一民族で構成されている国のデータと、人種のつぼとも言える米国のデータを単純に比較することは難しいにしても、わが国の10代の若年者における性器クラミジアの有病率は米国の黒人の男女に近いことになり、今後その対策が重要であることを示すものであろう。

なお、前述のイベントにおいて、被験者を対象にアンケート調査を行ったが、全体に共通してみられる性感染症検査や治療に関するニーズとして、気軽に受診できる医療機関を知りたい、プライバシーを守って欲しいということを7割以上の被験者が希望しており、信頼でき、かつ気軽に受診できる医療機関への要望が高いことがうかがえた。また、低年齢層では特に、親の保険証を使わないですむようにして欲しいと回答した者も多く、検査受診行動の促進のためには、受診環境を整えることが重要と思われた(図26)。

以上の若年者を対象とした性感染症の大規模スクリーニングの結果、無症候の性器クラミジア感染症の陽性率は16~18歳の女子で最も高く、初交年齢が低いほど感染率が高いことが明らかになったが、一方、女子では20歳を過ぎた頃からクラミジアの陽性率が徐々に低くなる傾向がみられた。これらの結果から、性

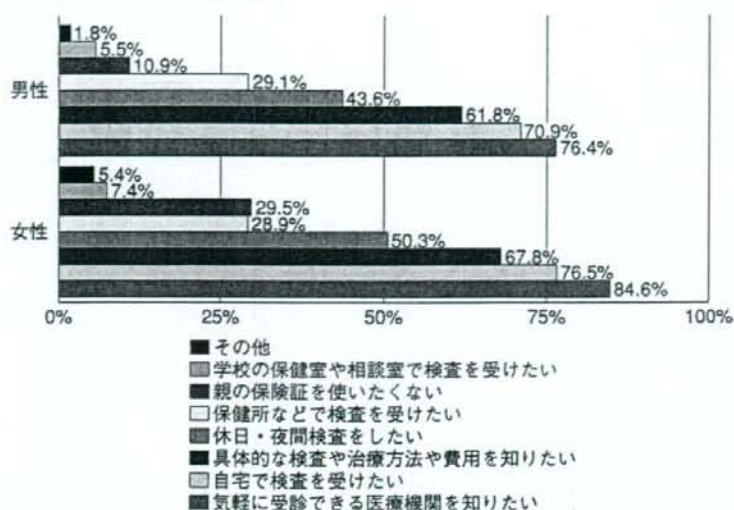


図 26. 性感染症の検査や治療について望むことは？

感染症予防対策は、感染防止の知識が十分ではなく、かつ医療機関へのアクセスが容易ではない高校生を蔓延防止対策の第一とする必要性が示唆された。そのため、高校生になる前の中学生の段階で、性あるいは性感染症に関する正しい知識を教え、感染予防の教育を実施することが重要ではないかと考えられた。同時に若者に対して、性感染症検査が気軽に受けられるような窓口を増やし、早期発見、早期治療に結びつけられるようなシステムの構築についても考えていく必要があると思われた。

わが国における性感染症の現状を、性感染症発生動向調査結果と若者を対象とした無症候感染者の疫学研究の成績を示して述べた。定点調査では、わが国における性器クラミジア感染症、淋菌感染症はここ数年減少傾向にあるが、定点調査そのものの均質性が問われている現状を考えれば、性感染症患者の実数が推定できるような何らかの追加的なサーベイランスを行って、その実体について検証する必要があると思われる。性感染症は個人個人の注意深い行動により、予防可能であると同時に早期発見・早期治療により将来起こりうる合併症を防ぐことが可能な疾患である。若者を対象として、性感染症に対する正しい知識を教える機会をできるだけ増やしていくことが必要であると同時に、特に10歳代後半の若者に無症候の性感染症感染者が多い現状を考慮し、若者が検査を受けやすい体制をいかに整えていくかが今後の課題であろう。

STD

性感染症

アトラス

安元慎一郎

(久留米大学医学部皮膚科准教授)

【編集】

Sexually Transmitted Diseases

秀潤社

1

STDとは?

3. STDの現状(疫学)

小野寺 昭一

1. はじめに

性感染症はかつて性病(Venereal Diseases: VD)とされ、梅毒、淋病、軟性下疳、鼠径リンパ肉芽腫の4つの疾患が、4大性病として、1948年(昭和23年)制定の性病予防法により届出が義務づけられた疾患であった。しかしこの性病予防法は、平成10年10月に公布された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(いわゆる感染症新法)の制定に伴い、後天性免疫不全症候群の予防に関する法律とともに廃止され、現在では性病から性感染症という言い方によって、感染症法のなかの第5類感染症として扱われるようになっていく。

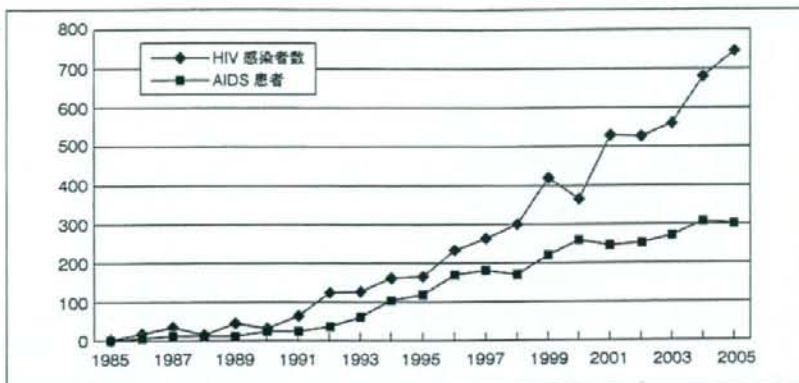
性感染症に関しては、近年の医学の進歩によって、性行為あるいはその類似の行為により感染する多くの疾患が存在することがわかり、現在では20近い疾患が性感染症(Sexually Transmitted Diseases: STD)として扱われるようになっていく。かつての4大性病はいずれも性器およびその周辺に明らかな病変を認める疾患であったが、現在、性感染症として扱われる疾患のなかには、性器病変がまったくみられないものも多くあることに注意を必要とする。また、近年、STDと同様に、STI(Sexually Transmitted Infections)という用語が使われるようになっていくが、これはHIV感染症に代表されるように、感染していても発症に至っていない性感染症が少なからず存在するということから理解されよう。

現在わが国の感染症法によって届出が義務づけられている性感染症は6つあり、そのなかでHIV/AIDS、梅毒は全数届出、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症は定点調査により届出が行われている。この定点調査とは、都道府県が指定届出医療機関を定め、そこに受診した患者数を月ごとにまとめて最寄の保健所へ届け出るという制度であり、性感染症の全患者数を調査しているものではない。

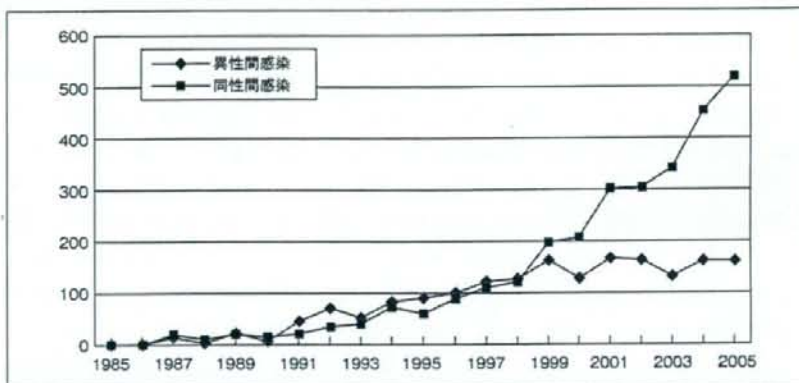
この定点の指定は、各都道府県が産婦人科系(産婦人科または産科もしくは婦人科)と泌尿器科・皮膚科系(性病科または泌尿器科もしくは皮膚科もしくは皮膚泌尿器科)がおおむね同数になるように行うことになっているが、実際はその比率は県ごとに異なっている。現在、性感染症定点数は全国で約920である¹⁾。この定点調査からは、10万人当たりの患者数などを推計することは不可能であるが、この調査によりわが国における性感染症患者の全体的な動向を知ることが可能である。一方、この調査において、指定届出機関の選定方法などに関して依然として問題点が多いことが指摘されており、その選定のあり方についての評価が求められているのも事実である²⁾。

さて、全数届出が行われているHIV/AIDS、梅毒について最近の動向をみると、HIV/AIDSに関しては、依然として増加傾向が続いており大きな社会問題となっている(図A)。HIV/AIDS発生動向調査からこれらのHIV/AIDS患者を感染経路別にみた場合、現在のわが国のHIV/AIDS患者の約90%は性感染症、つまり、性行為に関連した感染症であり、そのうち約60%は男性同性愛者によって占められているのが現状である。また、日本人の新規HIV感染者について、感染経路別にその動向をみると、異性間感染による患者数が2001年以後横這い状態になっているのに対し、同性間感染によるHIV感染者は依然として右肩上がりの上昇がみられている(図B)。同様に、新規感染者の動向を報告地別にみると、東京以外に、近畿地区や東海地区においても明らかな増加傾向がみられており、注目される(図C)。さらに重要な点は、若年層において、女性の患者数の増加がみられているということである。図Dは、2005年までの累積HIV感染者について、年齢階級別に男女の比率をみたものであるが、20歳代以上は、圧倒的に男性患者が多いのに対し、10歳代後半においては女性の

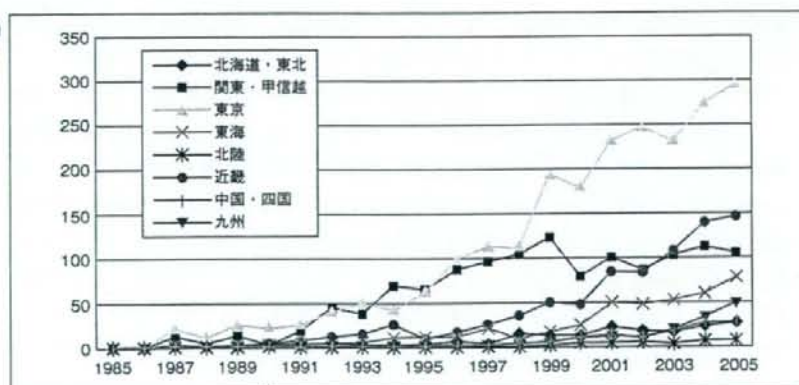
A
報告件数の年次推移



B
感染経路別の動向 (新規日本人 HIV 感染者)



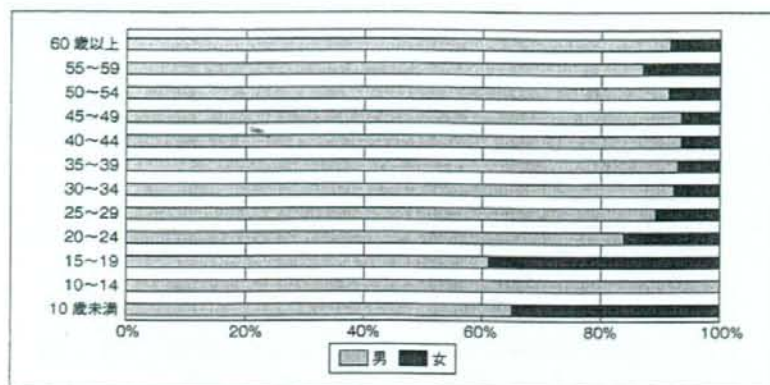
C
報告地別の動向 (新規日本人 HIV 感染者)



1

STDとは?

STDの現状(疫学)



D

年齢階級別男女比率 (HIV感染者)

比率が40%近くを占めるようになってきている。このことは、若い世代における女性のHIV感染者の上昇傾向を示唆するものであり、今後その動向には十分注意をする必要があろう。

梅毒に関しては、感染症法施行から2003年までは穏やかな減少傾向が続いてきたが、その後やや増加し、2005年は2003年に比べ、男性では約10%の増加、女性では14%の増加がみられたとされている¹⁾。また、最近の増加傾向は、20~30歳代が中心で、50歳代以降では明らかに減少しているともされており¹⁾、今後若年者の動向に注意を向けて行く必要があろう(図④)。

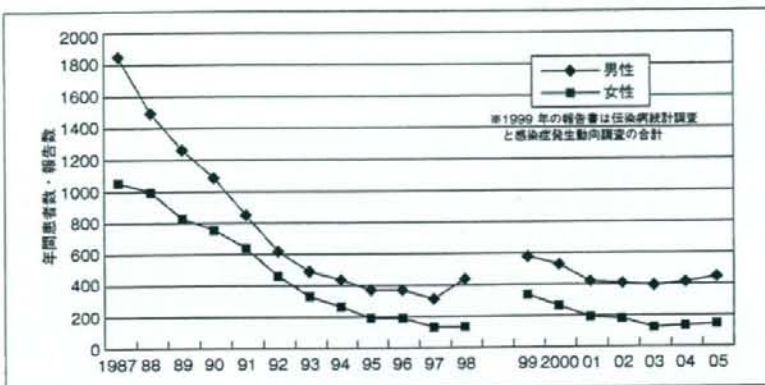
次に、定点調査が行われている4つの疾患の動向について男女別に述べる。

II. 男性における性感染症の動向

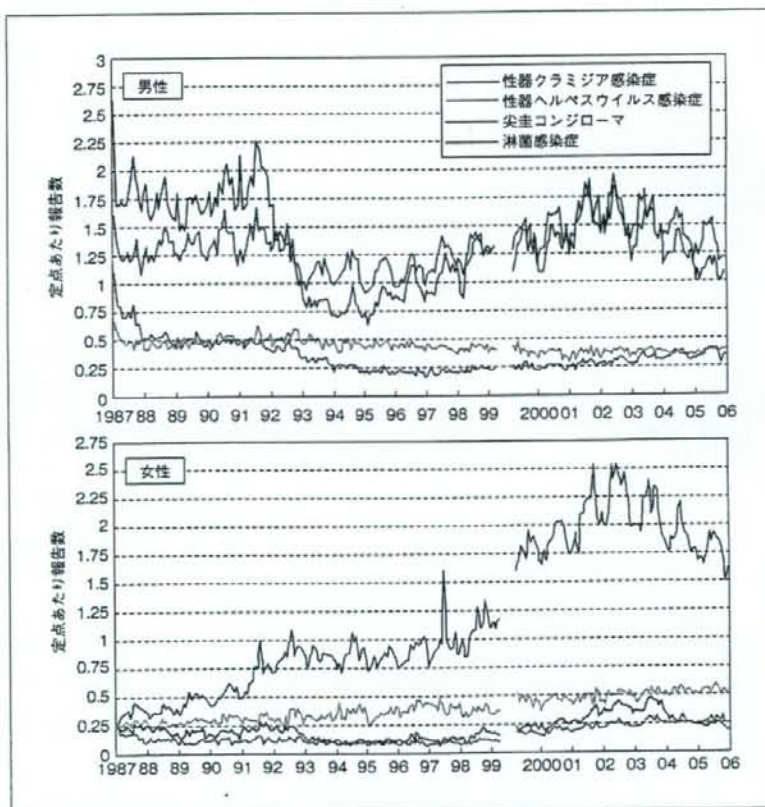
男性における4つの性感染症の1987年から2006年までの発生動向調査による年次推移は、図⑤に示すとおりである²⁾。このうち、淋菌感染症は1993年から著明な減少がみられ、その減少は1996年ごろまで続いたが、その後再び増加がみられている。この患者数の減少は1980年代にHIV/AIDSという疾患が出現したことと関

連している。AIDSは当時、治療法がないために不治の病として恐れられただけでなく、80年代後半にはわが国においても、AIDSによって死亡した症例が報告されたことや、世界的にAIDS予防のキャンペーンが行われたことなどが影響して、わが国においても危険な性行動を避ける風潮が広まったことが原因と考えられている。しかし、残念ながら1997年ごろからは再び増加に転じた。この理由としては、1つはニューキノロン耐性淋菌をはじめとする薬剤耐性淋菌が増加し蔓延したこと、もう1つは、より安価なセックスを求めるような風潮が広まった結果、性風俗店でのオーラルセックスが日常的に行われるようになり、それによって感染する淋菌性尿道炎患者が増加したと考えられている。男性における性器クラミジア感染症も、淋菌ほどその起伏が大きくはないものの同じような患者推移を示している。ただ、この図からも明らかなように、2002年をピークにして淋菌感染症、性器クラミジア感染症とも減少傾向に転じており、2006年の時点でもその傾向が続いているが、これがわが国における性感染症の真の動向を示しているかどうかについては、それを検証する他のサーベイランスがないために判断ができない状況である。性器ヘルペス、

E
伝染病統計調査・感染症発生動向調査による梅毒の患者数・報告数



F
感染症発生動向調査による性感染症の年次推移
(上) 男性, (下) 女性.



1

STDとは?

STDの現状(疫学)

尖圭コンジローマに関しては、男性においてはほぼ横這いが微増でそれほど目立った変化は認められていない。

Ⅲ. 女性における性感染症の動向

女性においては、性器クラミジア感染症が圧倒的に多く、第2位が性器ヘルペスで、尖圭コンジローマ、淋菌感染症はほぼ同数となっている²⁾。なお、この統計では、男性も女性も1999年から2000年にかけて一度途切れているが、これはこの時点で定点の見直しが行われたためである。この背景には、1998年から2002年までは、熊本らにより、性感染症のセンチネルサーベイランスが行われていたが³⁾、このサーベイランスにおける動向と定点調査による動向があまりにも乖離していることが問題視されていたということがある。その原因として、定点調査における定点の設定が、全体として、泌尿器科に偏っていたことが分かったため、2000年以降、産婦人科と泌尿器科がほぼ同数になるように調整が行われたとされている。確かにその後、女性におけるクラミジアの報告数が激増し、全体的な動向としては、熊本らのセンチネルサーベイランスと類似したものとなっているが、これにはPCR法などクラミジアの診断法の普及によるところも大きいと考えられている。この定点調査の最近の動向としては、男性と同様に、女性においても2002年をピークとしてクラミジアと淋菌の減少傾向がみられている(図⑤)。この点に関しては、性感染症の予防に関するキャンペーンや地道な普及啓発が功を奏してきたと考えることもできるが、これが真の減少と言えるかどうかは、男性の項でも述べたように、何らかの追加のサーベイランスを行って検証する必要があると思われる。

Ⅳ. 年次別性感染症の比率

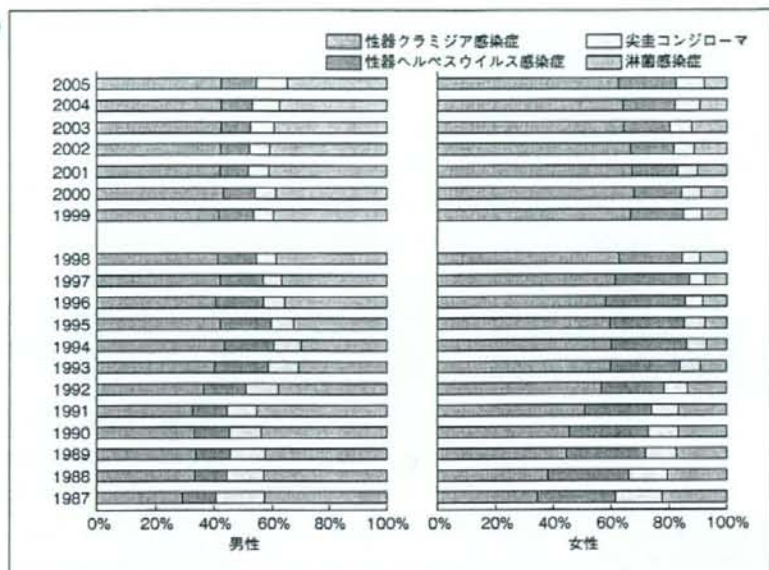
感染症発生動向調査による感染症の比率を、1987年

から2005年まで男女別・年次別にみたものを図⑥に示した²⁾。男性においては性器クラミジア感染症と淋菌感染症は約40%とほぼ同頻度で、性器ヘルペスと尖圭コンジローマが約10%であり、全体としてこの頻度に大きな変化はないと考えてよい。一方女性の最近の傾向としては、クラミジアが約60%、ヘルペスが20%、淋菌と尖圭コンジローマが10%ずつとなっている。近年、淋菌は減少、ヘルペス、コンジローマは微増といったところであろうか。この比率についても今後どう変化していくのか慎重に見守っていく必要がある(図⑥)。

Ⅴ. 各性感染症の年次別・年齢別患者報告数

クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマの年次別、年齢別報告数を図⑦に示した²⁾。すでに述べたように、クラミジアでは、2002年以降、患者数の減少がみられているが、この減少は男女とも10歳代、20歳代の若い世代において目立つのが分かる。一方、30歳代以降はやや減少が不変の状態となっている。淋菌感染症においては、10歳代から30歳において減少傾向で40歳以上は不変と、やはりクラミジアと同じような傾向がみられている。性器ヘルペスでは、男性では10歳代から60歳代まで、この5年間で大きな変動はみられないが、女性では、30歳代、40歳代においてやや増加する傾向がみられている。性器ヘルペスでは、一度感染するとウイルスが神経節に潜伏感染し一生再発をくり返すことになるが、このことは50歳代、60歳代の高齢層からの報告数が少なくないことから明らかである。一方、尖圭コンジローマでは、男女とも、20歳代から40歳代まで増加傾向がみられている。このように、細菌感染症である淋菌、クラミジアが減少する一方で、ヘルペスやコンジローマなどのウイルス性の性感染症が増加している明確な理由については現時点で不明であるが、ヘルペス、コンジローマでは性器外感染

年次別性感染症の比率



がしばしばみられることも影響しているかもしれない。

VI. わが国における無症候の性器クラミジア感染者の現状

前項までは、発生動向調査が行われている6つの性感染症について、最近の疫学的動向を述べたが、これらはいずれも何らかの症状があって医療機関を受診した患者の数であり、性感染症には多くの無症候感染者が存在することを忘れてはならない。

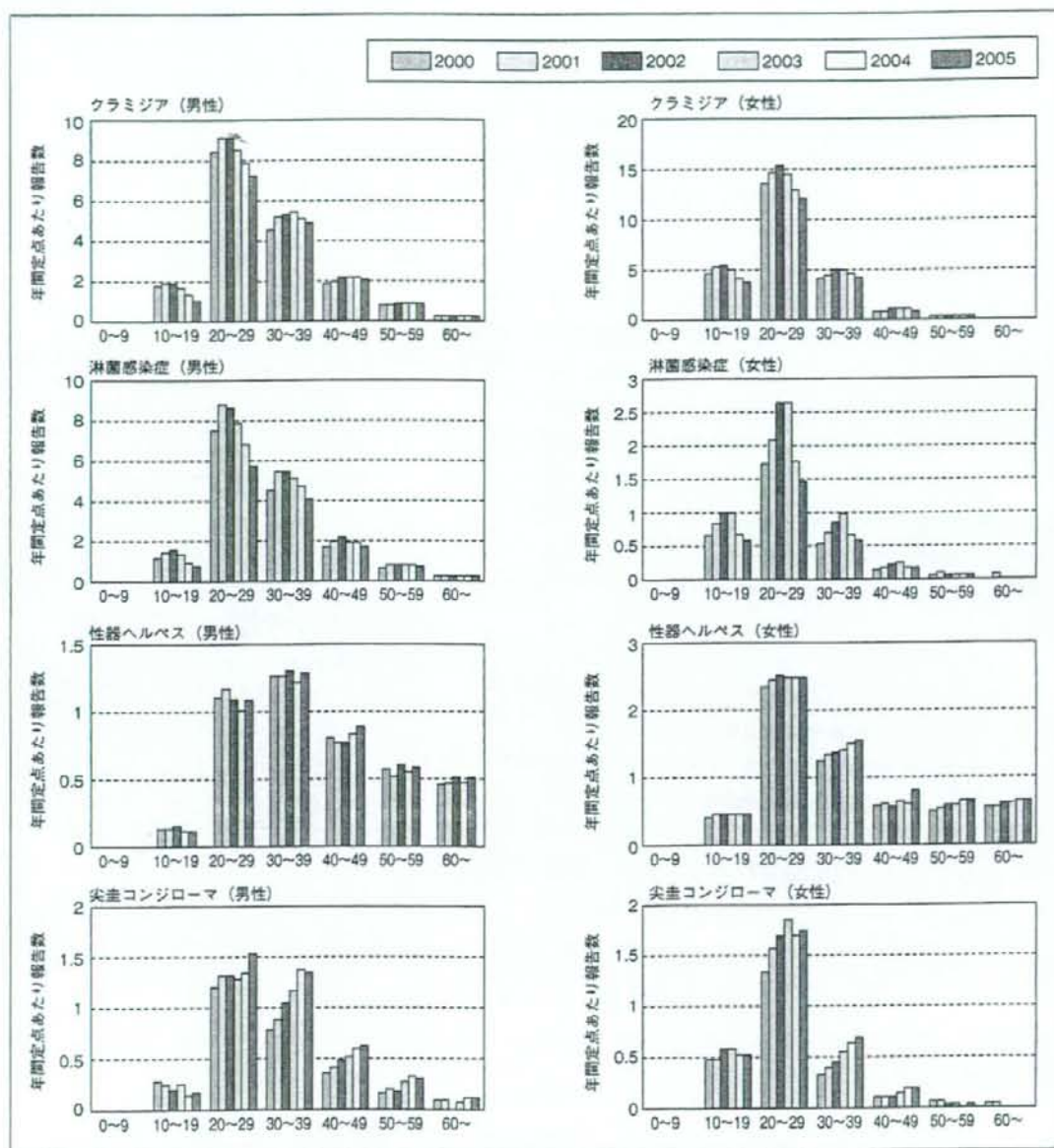
われわれは、平成15年度から、厚生労働省の科学研究費補助金を受け「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究」班をスタートさせた。その主な目的は、性器クラミジアなど、性感染症における無症候の感染者の実態調査を行って、その結果に基づいた蔓延防止策を構築するということである。ここでは、主に若者を対象として

行ったわれわれの研究結果について述べる。

調査対象は、健康成人ボランティア、ある県の男女高校生、全国6地区の専門学校生、看護学校生や産婦人科医の思春期相談などの受診者、そして、東京都内で行われたイベント時における若者などである。

まず、排尿に関する症状がない健康男性ボランティア約200名を対象とした調査では、全体としては3.4%のクラミジア陽性率であったが、このなかで、性経験がある被験者150名を対象とした場合は4.7%の陽性率であった⁴⁾。また、男女高校生を対象とした大規模調査では、クラミジアの無症候感染者は男子で7%、女子で13%であった⁵⁾。一方、学校や産婦人科の思春期相談で行った調査では、クラミジアの陽性率は3年間の平均で、性交経験者の女子で11%、男子で9%であった⁶⁾。また、都内で行われた若者向けのイベントでのスクリー

1

STDとは?
STDの現状(疫学)

H 感染症発生動向調査による各性感染症の年次別、年齢別患者報告数

ニングでは、性器クラミジア感染症の平均陽性率は6.7%であった⁷⁾。

以上の若年者を対象とした性感染症の大規模スクリーニングの結果、無症候の性器クラミジア感染症の陽性率は16～18歳の女子でもっとも高く、初交年齢が低いほど感染率が高いことが明らかになったが、一方、女子では20歳を過ぎたころからクラミジアの陽性率が徐々に低くなる傾向がみられた。これらの結果から、性感染症予防対策は、感染防止の知識が十分ではなく、かつ医療機関へのアクセスが容易ではない高校生を蔓延防止対策の第一とする必要性が示唆された。そのためには、高校生になる前の中学生の段階で、性あるいは性感染症に関する正しい知識を教え、感染予防の教育を実施することが重要ではないかと考えられた。同時に若者に対して、性感染症検査が気軽に受けられるような窓口を増やし、早期発見、早期治療に結びつけられるようなシステムの構築についても考えていく必要があると思われた。

VII. おわりに

わが国において届出が行われている6つの性感染症について、発生動向調査に基づいた成績を紹介した。もっとも頻度が高い性感染症である性器クラミジア感染症は、男女ともここ数年減少傾向がみられているが、一方で、HIV/AIDSは右肩上がりの上昇が続いており、事態は深刻であると言わざるを得ない。また、若者を中心と

した無症候の性器クラミジア感染症の蔓延は、大きな社会問題となっている。性感染症は予防可能な疾患という前提に立って、その教育や普及啓発の方法を見直し、総合的な性感染症対策を講じる必要がある。また、無症候のまま放置されることにより将来おこり得る合併症を防ぐためにも、若者を対象とした性感染症のスクリーニングを普及させ、性感染症の早期発見、早期治療が可能となるシステムを構築する必要があると思われる。

文 献

- 1) 岡部信彦, 横戸 (小坂) 円: 小児科 47: 1293, 2006
- 2) 岡部信彦, 横戸 円: 性感染症 (STD) 発生動向調査からみたわが国のSTDの動向—2003～2005年、性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究班 (主任研究者: 小野寺昭一) 平成15年度～平成17年度総合研究報告書, p.19, 2006
- 3) 熊本悦明ほか: 日性感染症会誌 11: 72, 2000
- 4) 塚本泰司, 高橋 聡, 国島康晴: 健康男性における無症候感染者のスクリーニング、性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究班 (主任研究者: 小野寺昭一) 平成15年度～平成17年度総合研究報告書, p.31, 2006
- 5) 今井博久: わが国の若年者における無症候性クラミジア感染症の実体研究、性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究班 (主任研究者: 小野寺昭一) 平成15年度～平成17年度総合研究報告書, p.26, 2006
- 6) 白井千香ほか: 若年者を対象とした性感染症 (無症候感染者) の実態調査と蔓延防止システムの構築、性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究班 (主任研究者: 小野寺昭一) 平成15年度～平成17年度総合研究報告書, p.37, 2006
- 7) 萩野和員ほか: 若年者を対象とした性感染症の実態把握と蔓延防止システムの構築、性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究班 (主任研究者: 小野寺昭一) 平成15年度～平成17年度総合研究報告書, p.46, 2006

3

クラミジア感染症

1. クラミジア感染症の診断と治療

小野寺 昭一

I. はじめに

性器クラミジア感染症は *Chlamydia trachomatis* (クラミジア) による性感染症で、性行為およびその類いの行為(オーラルセックスなど)によって感染する。男性では尿道炎と精巣上体炎を、女性では子宮頸管炎と骨盤内炎症性疾患をひきおこす。男性では非淋菌性尿道炎の約半数はクラミジアが原因とされ、淋菌性尿道炎の20~30%にクラミジア感染症を合併する。精巣上体炎の原因微生物としては淋菌よりも頻度が高いが、それはクラミジア性尿道炎の症状が軽いため、症状に気がつかず放置される場合が多いからである。

女性の子宮頸管に感染したクラミジアは上行性に子宮内膜や卵管を経て腹腔内に至るが、慢性の経過をたどり卵管性不妊の原因となる。稀に感染が上腹部に及ぶと肝周囲炎を発症し、急性腹症をおこすことがある。男性も女性も感染後1~3週間で発症するが、女性では性器クラミジア感染者の半数以上がまったく症状を感じないといわれており、男性でも症状が自覚されない症例が多い¹⁾。

II. 性器クラミジア感染症の臨床症状

男性クラミジア性尿道炎の多くは、感染後1~3週間で発症するが、無症候に近い状態のため、感染時期を特定できない場合もある。症状は淋菌性尿道炎と比べ軽微なことが多く、軽い排尿痛や尿道の瘙痒感があり、粘液性から漿液性の尿道分泌物がみられる。淋菌性尿道炎と異なり、外尿道口の発赤や浮腫もみられないことが多いが、もし尿道分泌物が粘液性であったり、排尿痛が強かったりして淋菌性尿道炎の可能性が否定できない場合は、分泌物のグラム染色を行って、淋菌の有無(グラム陰性双球菌の有無)を確認するほうがよい。

女性においても、感染後1~3週間で発症し、初感染部位は子宮頸管である。感染してもその約半数以上は

無症候であるが、症状が出現する場合は、帯下が増量する程度であり、本人もクラミジアに感染している自覚がないことが多い。上行性に感染が拡がって子宮内膜炎を発症すると、不正子宮出血が出現することもある²⁾。さらに子宮付属器に達し、卵管炎や骨盤内の炎症性疾患をひきおこし、下腹痛や骨盤痛の原因になる。しかし女性性器におけるクラミジアは、一般には急性感染症状を呈することは少なく、慢性に経過することが多い。結果として卵管性不妊の原因になったり、時には子宮外妊娠の原因になるとされる²⁾。

III. 性器クラミジア感染症の診断

性器クラミジアの検出法として、分離同定法、EIA法、核酸増幅法などがあるが、分離同定法は研究室レベルの検出法であり、一般の施設において診断に利用することはできない。また、EIA法のIDEIA PCE Chlamydia法は感度がやや劣るため、現在では感度・特異度とも優れている核酸増幅法が用いられることが多い。核酸増幅法としては従来のPCR法に加えて近年、SDA (strand displacement amplification) 法、TMA (transcription-mediated amplification) 法が保険適応となった。SDA法、TMA法ともPCR法に比べて感度・特異度とも優れており、TMA法は1検体でクラミジア、淋菌を同時に検出できるのが特徴である(表A)。核酸増幅法の欠点としては、検体中の粘液や血液などの増幅阻害物質が偽陰性の結果をもたらすことが知られているが、SDA法、TMA法では、反応阻害物質等による影響の低減が図られており、感度・特異性の向上が得られている。

検体は男性では尿道スワブか初尿を検体とするが、現在では非侵襲的な初尿検体を使用される。女性では、子宮頸管の分泌物や擦過検体が用いられることが多い。クラミジアの血清抗体検査は、男性においてはクラミジア感染の既往の有無についての判定には使えても、その時

	PCR法 (polymerase chain reaction)	SDA法 (strand displacement amplification)	TMA法 (transcription-mediated amplification)
製品名	アンプリコア STD-1 クラミジア トロコモナス ナイセリア ゴノレア	BD フローブテック ET クラミジア・トロコモナス ナイセリア・ゴノレア	アフティマ Combo2 クラミジア/ゴノレア
標的遺伝子	DNA	DNA	rRNA
検査時間	約5時間	約2.5時間	約4.5時間
検体の種類	体液または組織	男性尿道擦過物・子宮頸管擦過物・尿・咽頭擦過物	男性尿道擦過物・子宮頸管擦過物・尿

A クラミジア・トロコモナスの診断に用いられる核酸増幅法

点で感染があるか否かの診断には使えないため、行うことの意義は少ない。ただ、女性の性器クラミジア感染症ではその範囲が広く腹腔内に及んでいるため、子宮頸管からのクラミジアの検出がない場合でも、症状と内診所見で異常がある場合は、血清抗体検査を行い、陽性例では治療の対象とすべきともされている¹⁾。

IV. 性器クラミジア感染症の治療

日本性感染症学会によって推奨されている性器クラミジア感染症の処方例¹⁾を表Bに示す。マクロライド系薬としてアジスロマイシンとクラリスロマイシン、テトラサイクリン系としてミノサイクリンとドキシサイクリン、ニューキノロン系としてレボフロキサシンとトスフロキサシン、ガチフロキサシンが推奨されている。このうちアジスロマイシンは1,000mgを単回経口投与のみ、他の薬剤はいずれも7日間の経口投与が必要である。妊婦にはアジスロマイシンとクラリスロマイシンが使用可能であるが、他の抗菌薬は安全性が確立されていない

ため投与はできない。なお、アジスロマイシンは米国CDCのガイドラインにおいても性器クラミジア感染症における第一選択薬になっており、単回投与で十分な効果が得られることから、コンプライアンスの面からも性

B 性器クラミジア感染症の治療
性感染症：診断・治療のガイドライン 2006年版

1	アジスロマイシン	1,000mg	単回投与
2	クラリスロマイシン	200mg × 2	7日間
3	ミノサイクリン	100mg × 2	7日間
4	ドキシサイクリン	100mg × 2	7日間
5	レボフロキサシン	100mg × 3	7日間
6	トスフロキサシン	150mg × 2	7日間
7	ガチフロキサシン	200mg × 2	7日間

※ 3～7は妊婦には投与しないのが原則

※ 注射：劇症例においてはミノサイクリン 100mg × 2、点滴投与、3～5日間

3

クラミジア感染症

クラミジア感染症の診断と治療

感染症治療薬として推奨される。

V. 治癒の判定

治癒の判定は、男性では、投与開始1週後に尿道分泌物の消失と初尿中白血球の正常化を確認することによってなされるが、病原体の陰転化の確認は投薬開始約2週間後に、PCR法かEIA法を用いて行うことが望ましい。治癒の判定が核酸増幅法により早期に行われた場合、死菌の核酸を拾って偽陽性の結果をもたらすことなどが

問題点としてあげられている。この点に関連して治癒の判定は、投薬開始2～3週後に行われることが望ましいとされている¹⁾。

- 文献
- 1) 性感染症 診断・治療ガイドライン 2006: 日性感染症会誌 17 (Suppl): 40, 2006
 - 2) 川名 尚: 女性における性感染症, 1) 性器クラミジア感染症, 感染症・アレルギーと生体防御, 倉田 毅編著, 同文書院, 東京, p.176, 2005

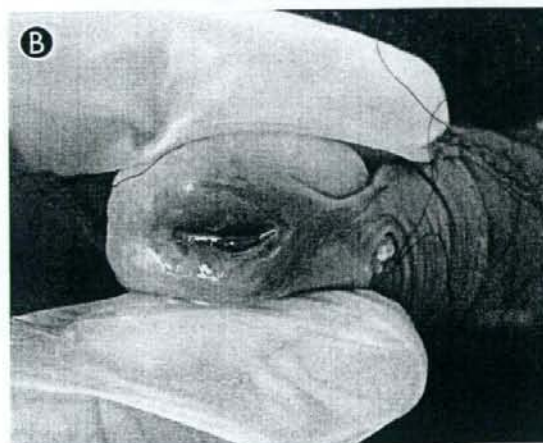
2. 男性性器クラミジア

小野寺 昭一

男性のクラミジア性尿道炎の多くは、感染後、1～3週間で発症するが、無症候に近い状態のため、感染時期を特定できない場合もある。症状は淋菌性尿道炎と比べ軽微で、軽い排尿痛や尿道の癢痒感があり、粘液性から漿液性の尿道分泌物が少量みられる(表A)。図Bに示すようにクラミジア性尿道炎では、淋菌性尿道炎(図C)と異なり、外尿道口周囲および亀頭部には発赤や浮腫を認めない。確定診断は、初尿を用いて、核酸増幅法であるPCR法(コバスアンプリコアSTD-1)、SDA法(BDプローブテックETクラミジア・トラコマチス ナイセ

リア・ゴノレア)、TMA法(アプティマCombo2クラミジア/ゴノレア)により行うが、尿道分泌物が粘液性で排尿痛が強いなど、淋菌性尿道炎の可能性が否定できない場合は、尿道分泌物のグラム染色を行って淋菌(グラム陰性双球菌)の有無を確認するほうがよい。淋菌が合併していることも少なからずあり、その場合は淋菌性尿道炎に対する治療も同時に行う必要があるからである。治療は、クラミジアに抗菌力を有するマクロライド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系の中から薬剤を選択する(ガイドライン p.69 参照)。

A	クラミジア性尿道炎(図B)	淋菌性尿道炎(図C)
起炎微生物	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
潜伏期間	7～20日	3～5日
膿の性状	漿液性、粘液性	膿性
排尿痛	弱い	強い
膿のグラム染色	染色されず	白血球の胞体内にグラム陰性双球菌
薬剤耐性	きわめて少ない	多い



16 感染症

1. 単純性ヘルペスに抗ウイルス薬の予防的内服は有効か？

1 序論

単純ヘルペスウイルス herpes simplex virus (HSV) 感染症に有効な抗ウイルス薬のほとんどはウイルス DNA の複製を抑制する薬剤である。現在、HSV 感染症に承認されている内服薬はアシクロビル、そのプロドラッグであるバラシクロビルがある。これらの薬剤は予防的治療として承認されていないが、再発抑制療法として 2006 年 9 月より承認されている。

2 指針

年 6 回以上再発を繰り返す性器ヘルペス患者に対して再発抑制療法としてバラシクロビル 1 日 1 回 500 mg を約 1 年間毎日内服する治療法が承認されている。HIV 感染症の成人 (CD4 リンパ球数 100/mm³ 以上) には 1 回 500 mg, 1 日 2 回投与する。

1 年間の再発抑制療法後中止し、少なくとも 2 回の再発を観察した場合に、再発抑制療法継続の必要性を検討し、継続する。

3 エビデンス

再発抑制療法について海外で実施された免疫正常患者を対象とした試験および HIV に重複感染し免疫不全状態にある患者を対象とした試験結果がいくつかある。

① 免疫正常患者/プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 (16 週間投与, n=382)¹⁾

年間 8 回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者の完全再発抑制率は、本剤 500 mg 1 日 1 回投与群 (288 例) では 69%、プラセボ投与群 (94 例) では 9.5%であった。プラセボ群と比較した再発リスク抑制率 85% (95%信頼区間 79~89, p<0.0001) を示した。また、年 9 回以上再発する群では抑制率は 87%であった。

② 免疫正常患者/大規模用量設定試験 (1 年間投与, n=1,479)²⁾

免疫正常患者 1,479 名を対象にバラシクロビル 1 日 1 回 250 mg 投与群, 500 mg 投与群, 1000 mg 投与群, 1 回 250 mg を 1 日 2 回投与群, アシクロビル 1 回 400 mg を 1 日 2 回投与群, プラセボ群に分け, 1 年間観察した。

いずれもプラセボ群と比べ有意に再発の抑制 (p<0.0001) がみられ, 1 日 1 回投与群での抑制効果は用量依存性であった (p<0.0001)。また, 年 10 回以上再発する患者では, バラシクロビル 250 mg またはアシクロビル 400 mg 1 日 2 回の投与がより有効であった。

3) HIV 感染者/用量設定試験 (48 週間投与)³⁾

1 年以内に性器ヘルペスが再発した患者の完全再発抑制率は、本剤 500 mg 1 日 2 回投与群 (355 例) では 82%、アシクロビル 1 回 400 mg 1 日 2 回投与群 (349 例) では 78%、アシクロビル 1 回 400 mg 1 日 2 回投与群と比較した再発リスク低下率 27% (95%信頼区間 -6~50) であった。

4) HIV 感染者/プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 (6 カ月間投与) (n=293)⁴⁾

6 カ月間の完全再発抑制率は、本剤 500 mg 1 日 2 回投与群では 65%、プラセボ投与群では 26%で、再発までの平均日数はプラセボ群 59 日、バラシクロビル投与群では 180 日以上であった。

5) 性器ヘルペスを合併するホモセクシャルの HIV 感染者・プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験⁵⁾ (n=20) (8 週間)

バラシクロビル 1 回 500 mg 1 日 2 回による再発抑制療法を行うとプラセボ群と比べ肛門部位の HIV 排泄量を 33%減少させるだけでなく、血漿中の HIV 量も 53%減少させた。

6) HIV 女性感染者/プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 (n=140)⁶⁾ (12 週間)

バラシクロビル 1 日 1 回 500 mg 投与前の血漿中 HIV コピー数 4.41 log₁₀ であったのが、投与後 0.53 log₁₀ に減少し、性器からの HIV 排泄頻度と量は明らかに減少した。

7) 再発抑制療法による性器ヘルペスのセックスパートナーへの感染抑制⁷⁾

海外において実施された、性器ヘルペスの年間再発回数が 9 回以下の免疫正常患者を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 (1,484 例) の結果、8 カ月間本剤 1 回 500 mg 1 日 1 回投与した場合、セックスパートナーに HSV-2 の性器ヘルペス初感染発症率は、投与群で 0.5% (4/743 例)、プラセボ投与群 2.2% (16/741 例) で 75%抑制し (p<0.008)、血清学的に HSV-2 陽性になったものは、バラシクロビル投与群 1.9% (14/743)、プラセボ群 3.6% (27/741) で伝播を 48%抑制させた (p<0.04)。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

HSV 再発の頻度が時の経つにつれて減少するかどうかを 1974 年から 1991 年までの 664 例の性器ヘルペス患者を少なくとも 14 カ月間追跡した研究がある⁸⁾。これらの症例は再発抑制療法を行っていない。初感染後 2 年までは変化はみられないが、徐々に再発頻度は減少する。しかし、8 年以上経過しても年間の再発頻度は 4 回程度のままである。著者は、再発抑制療法を行う場合、この療法を行ったことでその頻度が減少したのかまたは自然経過なのかどうかをよく考えなくてはならないと述べている。しかし、我々が行ったアシクロビルによる再発抑制療法のデータ (2 年間再発抑制療法、その後 4 年間再発時投与と再発時投与 6 年間との比較試験) では、6 年後の年間再発頻度が、抑制療法施行群は再発時投与群と比べ、その再発頻度が明ら

表1 再発頻度の比較

		2年間継続投与群	再発時投与群	検定	
		平均 (SD)	平均 (SD)	t検定	U検定
再発頻度 (回/年)	投与前	11.1 (3.25)	14.8 (6.55)	n.s. (p=0.1206)	n.s. (p=0.1611)
	3年目 (再発時投与)	3.5 (2.35)	11.3 (6.63)	p<0.01 (p=0.0052)	p<0.01 (p=0.0002)
	4年目	3.3 (2.53)	10.1 (5.76)	p<0.01 (p=0.0057)	p<0.01 (p=0.0007)
	5年目	2.5 (2.09)	10.5 (6.08)	p<0.01 (p=0.0027)	p<0.01 (p=0.0001)
	6年目	2.0 (1.56)	9.5 (6.28)	p<0.01 (p=0.0048)	p<0.01 (p=0.0001)
	平均	2.8 (1.44)	10.4 (5.87)	p<0.01 (p=0.0028)	p<0.01 (p=0.0001)

かに減少していた(表1)⁹⁾。患者は、再発抑制療法を行うことで、一生涯ゼロとなることを期待するが、今のところそのような療法はないことを患者に説明する必要がある。

また、再発抑制療法により、アシクロビル耐性ウイルスの出現が危惧されるが、我々のデータでは、出現頻度はアシクロビル未投与群と同程度であった¹⁰⁾。

アシクロビルが米国で使用されてより15年経過した1996年から1998年までに米国22施設で分離したHSVのアシクロビル感受性を調べた報告がある¹¹⁾。アシクロビル耐性の出現率は免疫正常者では約0.2% (3/1644人)でHIV感染者では、5.3% (12/226人)であり、再発抑制療法を行ったものからは検出されていない。また、造血幹細胞移植を受けたもの(n=2,049)を移植後30日間アシクロビル投与群、1年間投与群、1年以上投与群に分けて耐性ウイルスの出現を観察したところ、30日間投与群で10例、1年間投与群で2例、1年以上投与群で0例であり、アシクロビルによる抑制療法は造血幹細胞移植患者で、アシクロビル耐性ウイルスの出現をむしろ予防したという報告があり¹²⁾、再発抑制療法では、耐性ウイルスの出現の心配はないと思われる。すなわち、ウイルスの複製時にmutationが入り、耐性を獲得するので、抑制療法は複製を抑制するわけであるから、耐性ウイルスが出現しないわけである。したがって、再発を繰り返している場合、耐性ウイルスが出現するので、効果のある用量で治療することが大切である。

5 本邦の患者に適應する際の注意点

免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回500mg 1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)から1回500mg 1日2回投与(単純疱疹の治療に対する用法・用量)に変更する。治療後は必要に応じ1回500mg 1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)の再開を考慮する。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250mg 1日2回または1回1g 1日1回投与に変更することを考慮する。それでも再発を繰り返す場合、

- 1) 診断が正しいかをウイルス分離やPCR法などによって確認を行う,
- 2) 再発頻度や病変の性状が再発抑制療法開始前と変わらない場合には, ウイルスの耐性検査を行う.

また, 欧米諸国で20年前から行われている療法であるが, 本邦で再発抑制療法の治験は行われていない. したがって, 時々安全性をみるうえでも, 副作用調査を行わなければならない.

6 コメント

神経節に潜伏しているHSVの数が多いほど再発頻度が増すことが動物実験上証明されている¹⁰⁾. 再発のたびにウイルス量は増すわけであるから, 再発療法は理にかなっているものと思われる. 多少なりともアポトーシスを起こし, HSVが潜伏している神経細胞が減少してウイルス量も減ると思うが, まったくゼロにすることはできない. いろいろな抗ウイルス薬が開発されているが, すべてウイルスの増殖を抑制するものばかりである. ワクチンやイミキモドなど免疫を賦活させる薬剤も, 個体の免疫が低下してしまえば何も役に立たない. 潜伏感染しているHSVを破壊するような薬剤の開発が望まれるところである.

■文献■

- 1) Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourin Med.* 1997; 73: 105-9.
- 2) Reitano M, Tyring S, Lang W, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis.* 1998; 178(3): 603-10.
- 3) Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS.* 2002; 13(1): 12-21.
- 4) DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis.* 2003; 188(7): 1009-16.
- 5) Zuckerman RA, Lucchetti A, Whittington WL, et al. Herpes simplex virus (HSV) suppression with valacyclovir reduces rectal and blood plasma HIV-1 levels in HIV-1/HSV-2-seropositive men: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Infect Dis.* 2007; 196(10): 1500-8.
- 6) Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med.* 2007; 356(8): 790-9.
- 7) Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004; 350(1): 11-20.
- 8) Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med.* 1999; 131(1): 14-20.
- 9) 本田まりこ, 峰咲幸哲, 松尾光馬, 他. 単純ヘルペスの patient-initiated therapy と suppressive therapy. *臨床皮膚科.* 2002; 56: 118-21.
- 10) Honda M, Okuda T, Hasegawa T, et al. Effect of long-term, low-dose acyclovir suppressive therapy on susceptibility to acyclovir and frequency of acyclovir resistance of herpes simplex virus type 2. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy.* 2001; 12: 233-9.

- 11) Reyes M, Shaik NS, Graber JM, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 76-80.
- 12) Erard V, Wald A, Corey L, et al. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007; 196(2): 266-70.
- 13) Sawtell NM. The probability of in vivo reactivation of herpes simplex virus type 1 increases with the number of latently infected neurons in the ganglia. *J Virol.* 1998; 72: 6888-92.

<本田まりこ>