

推進していることが明らかになり、これに関連する国際共同研究への本邦からの参加を円滑に進めることを目的として、平成 20 年度から国立感染症研究所の体外診断薬委員会を窓口とすることとした。その結果、以前より広範囲の研究者の参加協力が得られるようになった。今年度も新たに 2 つの共同研究に参加することが決まった。国際共同研究への参加は国際協力に貢献であると同時に参加者にとっては最新の情報を得る良い機会である。一例として、HEV RNA 国内標準品を国際標準品と共同研究で作製する計画を進めている。実現すれば、国際標準品の制定を待って国内標準品を作製する通常の手順と比較して、より高品質の国内標準品を約 2 年早く作製することが可能になる。

2009 年に承認された WHO の HBV genotype 標準パネルや米国が計画している HIV パネルのように、詳しく性状分析した多数の検体で構成されたパネルが作られる傾向にある。これらの中には量が限られた希少な検体が含まれることから、今後は、個々の国がこのようなパネルを作製するよりも、むしろ国際的な共同研究によって品質の高いパネルを作製し、それを標準パネルとして各国で使用するとし、必要に応じてその地域の特異性を反映した検体を追加するやり方のほうが現実的であり、体外診断薬の評価法の標準化の考え方に即していると考えられる。

E. 結論

WHO が 2007 年から推進してきた「血

液の安全性に関する体外診断薬のための標準品整備 5 ヵ年計画」が 2009 年に改定され、新たに HEV RNA 他 11 の国際標準品等を作製することが承認された。

国立感染症研究所の体外診断薬委員会を通して国際標準品作製のための共同研究への参加を依頼する体制を整備したことによって、以前より広範囲の研究者の参加協力が得られるようになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mizuochi, T., Mizusawa, S., Nojima, K., Okada, Y., and Yamaguchi, K. 2010. Single amino acid substitution in the hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) "a" determinant affects the detection sensitivity of an HBsAg diagnostic kit. *Clinica Chimica Acta* 411: 605–606

2. 学会発表

1. Mizusawa, S., Okada, Y., 2009. NAT proficiency program in Japan. SoGAT XXI (Brussels, Belgium, 5 月)
2. Mizusawa, S. 2009. Preparation of Reference Panels for *in vitro* Diagnostic Tests in Japan. SoGAT Clinical Diagnostics II (Istanbul Turkey, 9 月)

H. 知的財産の出願・登録状況 特になし

表1

11. MEETING RECOMMENDATIONS: PRIORITY SETTING FOR DEVELOPMENT OF WHO BIOLOGICAL REFERENCE PREPARATIONS

PROPOSALS TO ECBS FOR ESTABLISHMENT OF WHO BRPs

- A – HIV-2 RNA (proposed 1st International Standard/2009)
- A – HBV genotype panel NAT tests (1st International Reference Panel/2009)
- A – B19V genotype panel (proposed 1st International Reference Panel/2009)
- (ECBS 2010) – HBV genotype panel HBsAg tests (1st International Reference Panel/2010)
- (ECBS 2010) – CMV DNA (1st International Standard/2010)
- (ECBS 2010) – EBV DNA (1st International Standard/2010)
- (ECBS 2010) – Anti-*T. cruzi* antibody panel (proposed 1st International Reference Panel/2010)

PROPOSALS TO ECBS FOR ENDORSEMENT OF NEW PROJECTS

- HCV genotype panel (proposed 1st International Reference Panel/2009)
- A – HCV core antigen (proposed 1st International Standard/2009)
- A – HDV RNA (proposed 1st International Standard/2009)
- (ECBS 2010) – HIV-1 genotype panel (proposed 2nd International Reference Panel/2010)
- A – DENV 1-4 RNA for NAT (proposed 1st International Reference Panel/2010)
- A – Anti-*Toxoplasma* IgM standard (proposed International Standard 2009)
- A – *Toxoplasma gondii* (proposed 1st International Standard/2009)
- A – Blood-borne bacteria reference strains (proposed 1st International Reference Panel/2009)

The following projects for the development of WHO BRPs need further discussion and will be included in the agenda of forthcoming WHO CCs meetings:

- HBsAg standard, replacement
- Anti-HCV antibody panel
- Anti-CMV antibody standard (IgG/IgM)
- A – HEV RNA
- A – Anti-HTLV-1/2 antibody panel (*Ref Panel*)
- other Flavi-, arthropod-borne, hemorrhagic fever viruses (WNV RNA, Anti-DENV, Chikungunya virus and Japanese encephalitis virus)
- Preparations for HHV-8 antibodies and HHV-8 DNA
- A – BK DNA, JC DNA (*1st IS*)
- Anti-*T. brucei* antibody BRP
- Anti-*Leishmania* antibody panel
- Anti-*Babesia spec* antibody panel
- Anti-*Plasmodium* species panel
- TSE blood preparations
- A *West Nile Virus RNA (1st IS)*
- A *HIV-1 RNA (3rd IS)*

2nd Meeting of WHO CC on Feb 2009 の提案一覧表のうち、ECBS 2009の議題となった標準品等にイタリックの註をつけた。

A: ECBS 2009 に提案、承認された

(ECBS 2010): 2010に共同研究を実施してECBS 2010に提案する予定

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
齋藤良一 蒲地一成	百日咳菌		広 範 囲 血 液・尿化学 検査、免疫学 的検査(第七 版)	日本臨牀	大阪	2010 (発刊 予定)	

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
川名 尚	研修コーナーE. 婦人科疾患の診断・治療・管理7. 外陰および膣の感染症	日本産婦人科学会雑誌	61(1)	N47-N53	2009
川名 尚	性器ヘルペス	日本臨牀	67(1)	143-152	2009
Umene K, Kawana T , Fukumaki Y.	Serologic and genotypic analysis of a series of herpes simplex virus type 1 isolates from two patients with genital herpes.	J. Med. Virol.	81(9)	1605-1612	2009
川名 尚	性器ヘルペスウイルス感染症(性器ヘルペス)	日本性感染症学会誌	20(1)	45-49	2009
西澤美香、川名尚、西井 修.	新しい単純ヘルペスウイルス型特異抗体検出キットの評価	日本性感染症学会誌	20(1)	162-168	2009
川名 尚、西井修.	外陰の感染症—その診断と治療	産婦人科治療	99(2)	149-155	2009
Ihara T	The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan.	Vaccine	27	3234-3236	2009
庵原俊昭	麻疹風疹混合(MR)ワクチン—麻疹ウイルス野生株の排除をめざして—	小児科臨床	62	2563-2570	2009
庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子	最近の麻疹・風疹血清疫学の特徴と麻疹・風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応	三重県小児科医学会報	80	4-11	2009
Takahashi, Y., H. Hasegawa, Y. Hara, M. Ato, A. Ninomiya, H. Takagi, T. Odagiri, T. Sata, M. Tashiro, and K. Kobayashi.	Protective immunity afforded by inactivated H5N1 (NIBRG-14) vaccine requires antibodies against both hemagglutinin and neuraminidase in mice.	J. Infect. Dis.	199	1629-1637	2009
Mizuochi, T., Mizusawa, S. , Nojima, K., Okada, Y., and Yamaguchi, K.	Single amino acid substitution in the hepatitis B virus surface antigen (HBsAg diagnostic kit).	Clin. Chim. Acta	411	605-606	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Disease

7. 外陰および腔の感染症

Vulvovaginal infections

外陰および腔の感染症：Vulvovaginal infections

外陰と腔の感染症は、産婦人科外来患者の中でも多くの割合を占める重要な疾患である。

外陰と腔は解剖学的に連続しているため、多くの病原体は外陰と腔に感染するが、臨床症状として外陰の症状を主とする場合と腔の症状(帯下の異常)が主となる場合、あるいは両者の症状が出現する場合がある。

感染病理には、性的接触による病原体の移入によるものもあるが、腔内環境の変化により内因性の正常菌叢の乱れによる病原菌の異常増殖によるものや自浄作用の低下による病原菌の増殖による場合もある。

性的接触による感染症については性感染症の項で詳細が述べられるので、本稿では簡略に記述することとする。

A. 外陰の症状を主とする感染症

外陰の掻痒感や疼痛、性交痛、排尿時痛を主訴として来院する。このような症状は、感染症以外の原因による場合も多いので鑑別診断が重要である。感染症であることを確定するには病原体を検出する必要がある。診断に際しては、症状の経過が役に立つので急性の経過をとるものと慢性の経過をとるものに分けて記述する。

1) 急性の経過をとるもの

a) 毛嚢(包)炎、フルンクル、カルブクル(Folliculitis, Furuncle, Carbuncle)

外陰部の陰毛の生えている局所の疼痛を訴える。毛嚢炎は黄色ブドウ球菌による炎症で、毛嚢に一致して赤い丘疹がみられる。感染が毛嚢の周囲に進行するとフルンクルに、さらに進むとカルブクルとなる。切開、排膿を必要とすることもある。この際、感受性のある抗生物質含有軟膏や経口剤を用いる。MRSA に注意する。

b) バルトリン腺炎(Bartholinitis)

バルトリン腺排出管の閉塞により分泌物がたまり、ここに病原体が感染して圧痛のあるバルトリン腺膿瘍を形成する。起炎菌としてはブドウ球菌、レンサ菌、大腸菌、淋菌などの好気性菌、嫌気性菌、クラミジア・トラコマチスなどがある。急性期は原因菌を同定したうえで感受性のある抗生物質を投与する。必要に応じて時期をみて切開・排膿を行うこともある。

c) (性器)カンジダ症(Candidiasis)

真菌の中のカンジダ属の感染により発症する性器カンジダ症の原因としては *Candida albicans* が最も多く、次いで *Candida glabrata* が多い。本症は性器の環境の変化によりカンジダが増殖して発症することが多い。その背景としては抗生物質投与、糖尿病、妊娠などによる異常増殖、性的接触による感染などがあり、治療に際してはこれらの背景因子にも配慮が必要である。自覚症状としては掻痒感と帯下増量が主な症状で時には外陰や腔の灼熱感や痛み、性交痛なども訴える。帯下は酒粕状、粥状でしばしば腔壁や腔前庭に塊状に付着する。診断はカンジダの検出による。スライドグラスに生理食塩水または10%

苛性カリ液を1滴落とし腔内容物と混ぜてカバーグラスをかけて検鏡する。分芽孢子や仮性菌糸体を確認すれば本症と診断できる。また、外陰皮膚の落屑に10%苛性カリ液を滴下しカバーグラスをかけ皮膚を破砕するべくこねるようにすると仮性菌糸体が鮮明に浮き出てくる。検鏡にて検出できなくても疑わしい場合は培養を行うことが勧められる。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、ただ、カンジダが検出されても自・他覚的症状がなければ治療の必要はない。治療には抗真菌外用薬が用いられるが、腔カンジダ症を合併していることが多いため腔錠も投与した方がよい。なお、局所の安静や通気性のよい下着の使用、刺激性石鹸の使用を避けるなどの注意も大切である。再発を繰り返す例では抗生物質、女性ホルモン剤などカンジダの増殖を促す薬剤の投与、糖尿病、性感染症などの誘因の発見に努めその除去に努める。薬剤の変更や自己腸管内のカンジダの除菌も考慮する。外陰の掻痒感を訴える疾患にはカンジダ症の他にウイルス感染症、接触皮膚炎や湿疹などの皮膚科的なものもあるが、長期にわたる強い掻痒感を訴えるものに硬化性苔癬や上皮内癌もあるので注意を要する。

d) 初発(急性)性器ヘルペス(Initial(acute)genital herpes)

性器ヘルペスは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代表的なウイルス性性感染症である。

急性型の特徴は、感染の機会があってから2~7日の潜伏期を経て比較的突然に外陰部に浅い潰瘍性病変、時に水疱が多発し、患者は強い外陰痛を訴える。排尿や歩行が困難になることも多い。病変は両側のことが多いが時に片側のこともある。50~60%に発熱を伴う場合があり、鼠径部のリンパ節は90%以上腫脹し圧痛がある。約10~20%の例で排尿・排便困難を訴える末梢神経麻痺(Elsberg症候群と呼ばれる)を伴う。子宮腔部にも約半数に病変がみられる。放置すれば10~20日間で自然治癒する。

診断は病原診断が基本となる。HSVの感染細胞を検出する方法が保険適用となっているが感度が低い。感度・特異度が共に優れているのはHSVの分離培養であるが時間と費用がかかる。最近、核酸増幅法によるHSVのDNAの検出法が開発されている。血清抗体による診断は難しい。治療はアシクロビル200mg×5回/日、またはバラシクロビル500mg×2回/日の経口投与を5~10日間行う。詳細は性感染症を参照のこと。

e) 外陰帯状疱疹(Vulvar herpes zoster)

潜伏感染していた水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化によって発症する。比較的稀な疾患であり中年以降の女性に多い。臨床症状としては、神経領域に一致する片側性の紅暈を伴った小水疱または膿疱が特徴的な病変で、しばしば神経痛様の強い疼痛を伴う。水疱からのVZV感染細胞の証明により診断する。治療は、バラシクロビル1g×3回/日、またはファムシクロビル500mg×3回/日を7日間経口投与する。

f) ケジラミ症(Pediculosis pubis)

ケジラミ症は吸血性昆虫であるケジラミが寄生することにより発症し、主として性行為により感染するが家庭内感染もある。症状は寄生部位の掻痒のみで皮疹を欠く。掻痒を自覚するのは感染後1~2カ月目が多い。掻痒の程度は個人差が大きい。

診断は拡大鏡でみながら陰毛基部に付着する虫卵、抜け殻、虫体を検出して行う。肌着にケジラミの排出する血糞による黒色点状の染みが付くのも参考となる。治療はケジラミの寄生している部分の剃毛が行われる。剃毛が困難な場合は薬剤を用いる。薬剤による治療は0.4%フェノトリンパウダー(スミスリンパウダー[®])の適量を寄生部位に散布し1~2時間後に洗い落とす。0.4%フェノトリンシャンプー(スミスリンL[®])を3~5ml/陰毛に散布し5分後に洗い落とす。3~4日ごとに3~4回繰り返す。両者とも一般市販薬である。

g) 疥癬(Scabies)

ヒゼンダニが人の皮膚の角層内に寄生して起こる極めて掻痒感の強い動物性皮膚感染症で、家族内、施設内での感染が主だが時に性行為感染もある。診断は夜間の激しい掻痒感、指間や陰部の小水疱、丘疹、小結節の発疹がみられ、疥癬トンネルといわれる線状の発疹が特徴的である。治療はクロタミトンなどの外用が用いられる。

2) 慢性の経過をとるもの

a) 梅毒(Syphilis, Lues)

性交により感染した *Treponema pallidum*(T.P.)が外陰に病変を形成するのは第1期と第2期である。感染後3週間すると T.P.の侵入部位である感染局所に小豆大から示指頭大までの軟骨様の硬度をもつ初期硬結が生じてくる。やがて、周囲の浸潤が強くなって硬く盛り上がり中心に潰瘍を形成し硬性下疳となる。初期硬結や硬性下疳は疼痛がなく、好発部位は大小陰唇、子宮頸部である。初期硬結や硬性下疳の出現後やや遅れて鼠径部のリンパ節が無痛性に腫脹してくる。第2期では扁平コンジローマを発症することがある。確定診断は局所からの T.P.の検出または梅毒血清反応による。治療にはペニシリン系薬剤を第一選択とする。詳細は性感染症を参照されたい。

b) 尖圭コンジローマ(Condyloma acuminatum, genital warts)

ヒト乳頭腫ウイルス(Human papilloma virus, HPV)6型または11型の感染症で、潜伏期が長く平均約3カ月といわれている。症状は軽い掻痒感が全くないことも多い。外陰部に腫瘍に触れることで来院することが多い。尖圭コンジローマはピンク色の花野菜状、鶏冠状など称される先の尖った乳頭腫が典型的であるが、表面が平坦で褐色のものもある。好発部位は大小陰唇、会陰部、肛門、子宮頸部などである。小さいものは5%酢酸で加工しながらコルポスコープを用いて観察するとよい。しばしば子宮腔部にも併発しているので酢酸加工して観察する。診断は肉眼的所見で可能であるが疑わしい時は生検により病理組織学的に診断することがすすめられる。HPV-DNAを検出することも時に役立つ。治療には局所の薬物治療と外科的療法がある。薬物療法としてはインターフェロニンデューサーであるイミキモドクリームを局所塗布が用いられる。外科的療法としては、切除、レーザー蒸散、凍結療法などが用いられる。尖圭コンジローマは、特に難治性の場合には HIV 感染も念頭におく必要がある。しばしば尖圭コンジローマと誤診されるものに micropapillomatosis labialis(腔前庭乳頭腫症)がある。これは左右の小陰唇の内側に縦に並んだ小さい棍棒状の微少な乳頭腫が特徴的で生理的な変化と考えられ治療の必要はない。詳細は性感染症を参照されたい。

c) 再発性器ヘルペス(Recurrent genital herpes)

潜伏している HSV の再活性化により発症する。病変は小さい水疱また潰瘍で集簇性に発症することが多い。疼痛も軽度であることが多いが時に中等度の病勢となることもある。5~7日間で自然治癒する。症状は軽いが繰り返す再発は患者を身体的、精神的に苦しめる。

再発型の約90%は HSV-2による。臨床診断としては、大体同じ所にくり返し再発する小さく浅い潰瘍や集簇性の小水疱が大切である。臨床検査では HSV を検出する病原診断が必須である。血清診断は難しいが、上記の症状のある患者で単純ヘルペスウイルス2型に対する抗体を有している場合は性器ヘルペスの可能性が高い。治療はアシクロビル(1,000mg, 分5/日)またはバラシクロビル(1,000mg, 分2/日)の3~5日間の経口投与が用いられる。年に6回以上頻繁に再発する例では精神的肉体的ストレスが強く、バラシクロビル500mg, 1日1錠の継続投与による再発抑制療法を用いると患者の QOL は非常に改善される。

d. 性器伝染性軟属腫(Genital molluscum contagiosum)

伝染性軟属腫はミズイボとも呼ばれ、小児に好発するウイルス性皮膚疾患であるが、成

人の場合、外陰やその周辺の皮膚に好発する。原因ウイルスは、ポックスウイルス科の伝染性軟属腫ウイルスである。潜伏期は2週～6カ月と推定され主にヒトからヒトに直接感染するがタオルなどを介して間接的にも感染する。症状は粟粒大ないし大豆大までの中心臍窩のあるドーム状の腫瘍で表面は平滑で蠟様光沢がありピンセットでつまむと乳白色の粥状物質が圧出される。元来、自然治癒する疾患で治療の必要はないが、自然治癒までに数カ月から数年を要するので他人への感染防止から治療することもある。治療は摂子で一つ一つ摘んでとるか40%硝酸銀溶液などの腐食剤を使用する。

B. 帯下増量を主とする感染症

a) 帯下と腔の生理

正常の帯下は、①外陰の皮脂腺、汗腺、バルトリン腺、スキーン腺 ②腔壁からの漏出液 ③腔や子宮頸管からの剥離細胞と頸管粘液 ④子宮内膜や卵管からの分泌液 ⑤感染している微生物とその産物より構成されている。

頸管粘液や子宮・卵管からの分泌液の量や質は女性ホルモンにより支配されている。帯下は月経中間期に頸管粘液の増量に伴い増えることが多い。また、外子宮口の外反が強い場合は頸管粘液の分泌量は多い。腔上皮の剥離細胞もエストロゲンやプロゲステロンレベルにより変化する。表層細胞の剥離はエストロゲンの存在により促進されるが欠乏により低下する。

腔は「腔上皮を細菌叢の生棲場所とする一つの生態系」と考えられる。主に6種の細菌が常在菌として感染するが、正常ではその細菌叢の主となるものがグラム陽性桿菌である乳酸桿菌である。乳酸桿菌は腔上皮に含まれるグリコーゲンを乳酸に変え、腔のpHを3.8～4.5と低く保つので病原細菌の増殖が抑えられる。このような腔の生態系の破綻が細菌性腔症という概念となっている。時に乳酸桿菌の過剰増殖も問題となる。

正常な腔分泌物は白色で、量は少量で後腔円蓋や腔壁に付着している。その量は1日4～6ml程度の少量で訴えはない。検鏡により上皮が多くみられ、白血球は40倍で1視野当たり5個以下といわれる。

後述するようにこれらの性状がそれぞれの疾患により変化する。

b) 診断に際して以下の点に注意する

(i) 問診：帯下について色、性状、量、臭いがいつから、どの位の期間続いているか、症状の強さなどについて訊く。外陰の搔痒感、疼痛、排尿痛、性交痛、腹痛の有無を訊くと共に使用している薬剤や自己治療の経過や性感染症の既往も訊いておく。

(ii) 診察：外陰の発赤、腫脹、圧痛の有無をみる。腔鏡診では腔壁の潰瘍や発赤の有無をみる。子宮頸部の観察は重要で何らかの病変や易出血性の有無、子宮頸管の膿性分泌物の有無などをみる。腔分泌物の色、量、性状、臭いを観察する。内診による子宮や付属器の圧痛の有無もみておく。

(iii) 検査：

①腔分泌物の鏡検：スライドグラスに生食1～2滴を滴下した所に腔内容物を混ぜて検鏡する(wet mount)。腔上皮細胞、clue cells、白血球、真菌の仮性菌糸や分芽胞子、腔トリコモナス原虫の有無と量を細菌ではデーデルライン桿菌の有無が大切であるが、その他の桿菌や球菌の存在もみておく。これらの判断については表E-7-1)-1を参照されたい。

②pHの測定：pH3～6が測定できる試験紙を用いる。

③アミンテスト：10%苛性カリ液に腔分泌物を混ぜ、アミン臭(魚臭)の有無をみる。

④グラム染色：腔上皮細胞の分化の程度、clue cells、嫌気性彎曲桿菌などの一般細菌、真菌、グラム陽性桿菌である乳酸桿菌、白血球など多くの情報が得られる。

⑤培養：一般細菌の培養は得られた結果から腔炎の原因を特定することはできないのであまり役には立たず、ルーチンに行うべき検査ではない。しかし、真菌では培養の方が検

(表 E-7-1)-1) 膣炎における症状と帯下の所見

	正常	膣トリコモナス症	細菌性膣症	性器カンジダ症	細菌性膣炎	萎縮性膣炎
症状						
帯下感	0	1~3	0~2	0~2	3	0~1
搔痒感	0	0~3	0	1~3	0	1~2
灼熱感	0	0~1	0	1	1~2	1
外陰発赤	0	0~2	0	1~3	0~2	0~1
膣発赤	0	2	0	0~2	2	1~2
帯下量	0~1	1~3	0~2	0~2	1~3	1
色	白	黄色~緑がかかる	白~灰	白	黄	白~黄
性状	0	泡状(10%)	泡状(7%)	酒粕状・ 粥状	漿液性~膿性	漿液性~膿性
臭い	0	1~3	1~2	0	0~1	1
pH	3.8~4.2	5.5~5.8	5.0~5.5	4.5>	5.0<	6.0~7.0
検鏡特徴	乳酸桿菌	膣トリコモナス原虫	clue cells	仮性菌糸・ 孢子	球菌・桿菌	球菌・桿菌、 傍基底細胞
白血球増多	0~1	3	0~1	0~1	3	3

*程度を0~3の4段階に分けた。0はないことを、3は高度。1~3は軽度から高度まで分布することを示す。

()は頻度

鏡よりも感度がよいので wet mount で検出できない場合でも症状からカンジダ症が疑われる場合は行う。

c) 主な膣の感染症には以下のものがある。

- (i) 細菌性膣症
- (ii) 膣トリコモナス症
- (iii) 性器カンジダ症
- (iv) 細菌性膣炎
- (v) 萎縮性膣炎

(i) 細菌性膣症(Bacterial vaginosis, BV)

BVは、乳酸桿菌を主体とした膣内の正常細菌叢が好気性菌の *Gardnerella vaginalis*, 嫌気性菌の *Bacteroides* 属, *Mobiluncus* 属などが過剰増殖した結果、膣内生態系が破壊された病態と考えられる。膣の感染症の中で最も頻度が多い。BVの約半数は無症状であるが、妊婦において絨毛膜羊膜炎、早産の頻度が高くなることや子宮内膜炎、PIDの罹患の危険率が上昇することで注目されている。自覚症状としては軽度の帯下感である。膣分泌物は灰色で、漿液性、均質性で時に悪臭を訴える。

BVの診断は、①灰色帯下 ②膣内 pH>5.0 ③膣内容に10%苛性カリ液を加えるとアミン臭を生ずる ④上皮の20%以上に診断の手がかり(clue)となる clue cell(膣上皮細胞に多数の小短グラム陰性桿菌(*G. vaginalis*)が付着し細胞の辺縁が不明瞭になる)がみられること 以上のうち三つが陽性であればほぼ診断できるが、細菌培養成績で *Gardnerella vaginalis* や嫌気性菌が検出されればより確実となる。グラム染色などで乳酸桿菌がないか少ないことも診断に役立つ。白血球増多はない。

治療は局所療法としてクロラムフェニコール膣錠を1日1回、7~10日間投与する。欧米ではメトロニダゾール膣錠が用いられている。内服療法としてメトロニダゾール1日1.0gの7日間投与も行われるが、現在保険適用はない。

(ii) 腔トリコモナス症(*Trichomonas vaginalis* infection)

鞭毛を有する腔トリコモナス原虫(*Trichomonas vaginalis*, TV)による感染症で、性行為により感染することが多い。その他の感染経路(下着、タオル、検診台、浴槽)も知られている。年齢分布は20~60代まで幅広くみられる。感染のリスクとして性的活動だけでなく腔の自浄作用の低下もある。TVは腔内のグリコーゲンを消費し、その結果乳酸桿菌の減少、乳酸の減少、pHの上昇を招き、腔の生態系が破壊され、他の細菌、例えば臭いの原因となる嫌気性菌や大腸菌、球菌の増殖を来す。60%に細菌性腔症がみられるという。

典型的な症状は、多量の泡状で悪臭の強い黄緑色の膿状帯下とそれに伴う外陰の掻痒感である。TVの量が多いと腔に斑状の発赤がみられ、コルポスコープで観察すると子宮腔部が萼状にみえることがある。腔のpHは5.0以上である。診断は腔分泌物のwet mountによる鏡検で活発に動くトリコモナスを検出して行う。TVが証明できないが疑わしい時は腔トリコモナス培地による培養が有用である。腔トリコモナス症を合併している妊婦ではPROMのリスクが高くなるといわれている。治療にはTVは腔内だけでなく尿路への感染の可能性もあるのでメトロニダゾール500mg/日、分2、10日間の経口投与が用いられる。外国ではメトロニダゾール1.5g~2.0g単回投与も行われている。治療の判定は、次回月経後にTVの消失を確認して行う。パートナーも同時に同様な方法で治療することが大切である。本剤の投与中、飲酒によりアンタピユース様作用が現れることがあるので投与中~投与3日後までは禁酒させる。本剤は胎盤通過性があるので妊婦には経口剤を避け腔錠を用いる。

(iii) 性器カンジダ症(Genital candidiasis)

性器のカンジダ症は多くの女性が一度は経験する頻度の高い疾患である。外陰の掻痒感を主訴として来院することが多く、外陰炎と腔炎は合併することが多く外陰腔カンジダ症(Vulvovaginal candidiasis)と呼ばれることが多い。症状は外陰の掻痒感や灼熱感と帯下である。典型的な帯下は酒粕状であるが漿液性や濃厚な場合もある。腔前庭や大小陰唇の発赤がみられ、腔壁には斑状に白色帯下が付着することが多い。子宮腔部は正常である。腔内容物は白色で酒粕状、粥状、ヨーグルト状である。pHは4.5以下の正常範囲である。診断は腔分泌物を生食または10%苛性カリを用いて検鏡して仮性菌糸や分芽胞子を証明することにより行うが証明されなくても疑わしい場合は培養を行う。一般には連日通院を原則として腔洗浄後にイミダゾール系抗真菌薬を含有する腔錠(100mg/錠、1日1錠)を6日間投与する。通院困難な例では腔洗浄後、週1回含有量の多い腔錠の投与を行う。同時にイミダゾール系抗真菌薬を含有する軟膏やクリームを外陰に塗布する。症状の消失をもって治療とする。年間4回以上再発を繰り返す例では、抗生物質の投与の有無、糖尿病の有無など腔の環境を変化させる要因を検索すると共に自己の腸管からのカンジダ感染や性交パートナーからの性的感染についても検討する。(外陰の症状を主とする疾患の項を参照されたい)。

(iv) 細菌性腔炎(Bacterial vaginitis)

連鎖球菌、ブドウ球菌、大腸菌などが増殖し乳酸桿菌を主体とする腔の生態系を破壊し炎症を起こした状態で性成熟女性にみられる。本疾患では多量の膿性帯下やそれに伴った腔の灼熱感がある。腔内には多量の膿性の分泌物があり、腔壁は発赤することもある。pHは5以上で乳酸桿菌はみられない。後述する萎縮性腔炎はエストロゲン効果が乏しいため基底細胞が優位であるが、本疾患では表層細胞が優位である。細菌性腔症との相異は本疾患では炎症性変化が強く白血球増多がみられる点である。多量の膿性帯下はしばしば子宮頸部の淋菌やクラミジア・トラコマチスの感染でもみられるのでこれらを除外する。治療は腔洗浄後、抗生物質含有の腔錠を7~10日間用いる。

(v) 萎縮性腔炎(Atrophic vaginitis)

萎縮性腔炎は、エストロゲン欠乏に基づく腔上皮の炎症性変化である。エストロゲンの欠乏と共に腔壁は菲薄になりグリコーゲン量も減少する。その結果乳酸の産生が減少し腔のpHが上昇する。この結果大腸菌などが増殖し乳酸桿菌が消失する。多くの場合は性交が契機となる。症状としては少量の不正出血、腔入口の灼熱感、性交痛などである。腔壁は薄く時に出血斑を認める。腔内容は少量のことが多くその性状は血性、漿液性、膿性である。検鏡すると多数の白血球と傍基底細胞がみられ、乳酸桿菌の代わりにグラム陰性の桿菌がみられる。

萎縮性腔炎は、高齢者だけでなく産褥婦やエストロゲンを抑える薬剤の使用者や両側卵巣摘除例にもみられる。治療はエストロゲン含有腔錠や経口剤抗生物質含有腔錠の投与を2週間行う。

まとめ

帯下を主訴とする腔炎の特徴について Monif の Textbook を中心に他の論文を参考にしつつ改変したものを示した(表 E-7-1)-1)。

《参考文献》

1. 性感染症 診断・治療ガイドライン2006. 日本性感染症学会誌 2006; 17巻
2. Monif GRG, Baker DA. Infectious diseases in Obstetrics and Gynecology. Parthenon publishing, 2004.
3. Curtis MG, Overholt S, Hopkins MP. Glass' office Gynecology 6ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006
4. Berek & Novak's. Gynecology 14ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

(川名 尚*)

*Takashi KAWANA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University School of Medicine University Hospital, Mizonokuchi, Kanagawa

Key words : Vulvar infection · Vaginal infection · Pathogenesis · Diagnosis · Treatment

索引語 : 外陰の感染症, 腔の感染症, 病態, 診断, 治療

主な性感染症の病因, 病態, 診断, 治療

性器ヘルペス

川名 尚

Genital herpes

Takashi Kawana

Department of Obstetrics and Gynecology,

Teikyo University Faculty of Medicine, Mizonokuchi Hospital

Abstract

Genital herpes (GH) is the second leading cause of sexual transmitted disease in women and the third in men. About 40 % of female genital herpes is caused by herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and the remaining by type-2 (HSV-2). Fifty four percent of primary female GH was caused by type-1, whereas 86 % of recurrent cases by type-2. For rapid diagnosis of GH, LAMP (loop-mediated isothermal amplification), HSV DNA nuclear amplification method developed in Japan, was applied and favorable results were obtained. We compared three gG based type specific antibody kits (Platteria, HerpeSelect and Captia). Among these, Platteria was shown to be most sensitive and specific.

Key words: genital herpes, herpes simplex virus type 1 and 2, LAMP, type specific antibody kit

はじめに

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) 1型 (HSV-1) または2型 (HSV-2) の感染によって発症する代表的なウイルス性性感染症である。性感染症の中で女性では性器クラミジア感染症に次いで第2位に、男性では淋菌感染症に次いで第3位に位置する重要な疾患である。

HSVは、感染後知覚神経節に潜伏感染し時々再活性化して再び皮膚粘膜に出現し、これが感染源となって感染が広まっていく。潜伏感染しているHSVを排除できる薬剤はなく、しかも恐らく潜伏感染は一生続くとみられている。

このような独特な感染病理のため、性器ヘルペスはしばしば再発することが特徴的であり、繰り返す再発によって心身の大きなストレスになることが多い。現在いかに再発を制御するかが性器ヘルペスにおける最大の課題であり、このために開発された継続的に抗HSV薬を服用する再発抑制療法は、頻繁に再発を繰り返す性器ヘルペス患者には福音となった。

1. 性器ヘルペスの疫学

性器クラミジア感染症や淋菌感染症のような抗生物質が有効な性感染症が2002年をピークに減少傾向に転じたのに対し、性器ヘルペスは若い女性を中心に増加の傾向にある(図1)。男

帝京大学医学部附属溝口病院 産婦人科

0047-1852/09/¥40/頁/JCLS

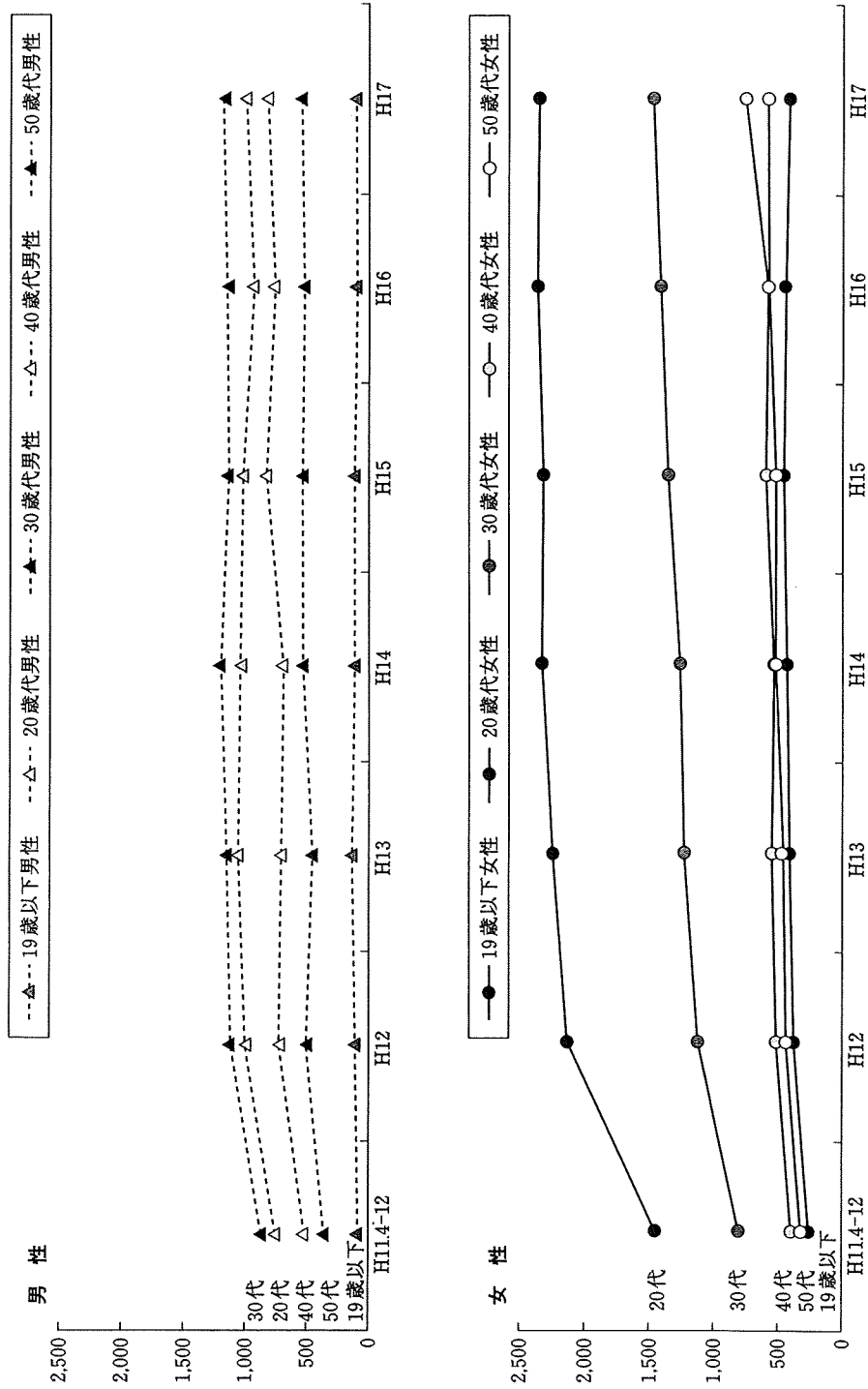


図1 年齢別にみた生殖器ヘルペスウイルス感染症報告数の年次推移
(厚生労働省, 感染症発生動向調査)

性より女性の方が約2倍多い。この増加傾向には次のような要因が関係している。まず前述のとおり、HSVはヒトに感染すると比較的速やかに知覚神経を上行し知覚神経節に潜伏感染する。潜伏感染しているHSVは、しばしば再活性化されて知覚神経を下行して皮膚・粘膜に現れ、ここで増殖して主に水疱性・潰瘍性病変を形成する。皮膚・粘膜に出現しても必ずしも発症することではなく、無症候でHSVを排泄することも多い。潜伏感染しているHSVは、宿主の免疫によって排除されることはないので一生続くことになる。こうして生涯にわたり感染源となる。この点が他の性感染症と大きく異なる点である。

次の要因は、一般人口におけるHSVに対する抗体保有率がこの30年間で激減していることである。20歳代の抗体保有率は1970年代では80%強であったが、この10年間では50%を下回っている。HSVは接触感染が主な感染様式であるが、成人してからヒトとヒトが濃厚に接触するのは性的接触による場合が多いので、抗体(免疫)のない成人がHSVに感染しているヒトと性的接触すれば感染することになる。抗体のない成人が増えているので、性的活動が活発になれば性器のHSV感染例も増えることになる。

最も重要な点は、HSV感染を完治させる方法がなく、しかし再発を繰り返すのであるから性器ヘルペスの症例は減ることはなく常に蓄積されることである。

我が国における性器ヘルペスは年間7万例程度と推計されているが、無症候のものを入れると20万例以上になると著者は考えている。

なお、厚生労働省の感染症発生動向調査によると、性器ヘルペスは2006年以降次第に減少傾向にあるが、これは2006年より性器ヘルペスについては初発のみを登録し再発は登録しないことになったためであり、決して性器ヘルペスが減少しているのではない。

2. 臨床症状

臨床的には性器ヘルペスは初めて発症する初発と繰り返し発症する再発に分類されている。



図2 HSV-1による初感染例

初発は、更に初感染初発と非初感染初発に分けられる。前者は初めての感染によって、後者は既に無症候で感染していたHSVの再活性化によって初めて発症する場合をいう。

a. 初 発

1) 初感染初発

感染の機会があってから平均3-5日(2-21日)の潜伏期の後に発症することが多い。女性では比較的突然に外陰部に浅い潰瘍や水疱が出現する。病変の数は数個から無数のものまでである(図2)。両側のソケイ部のリンパ節の腫脹圧痛はほぼ必発である。約6-7割に発熱、全身倦怠感などの全身症状を伴う。男性では龟头や陰茎にかけてかゆみや違和感を伴った直径1-2mmの複数の水疱が出現し、第3-5病日から水疱が破れて融合し、円形の有痛性の浅い潰瘍となり1週間前後に最も重症化する。その間ソケイ部のリンパ節の腫脹や尿道分泌物もみられる。

オーラルセックスが一般的に行われるようになったため口腔咽頭の感染もみられる一方で、口唇ヘルペスが感染源となることもしばしばみられている。髄膜刺激症状のため頭痛や項部硬直、時に羞明感を訴える。また、Elsberg 症候群として知られている仙骨神経根神経障害を併発し、排尿排便困難となり、時に尿閉に至ることもある。髄膜刺激症状や Elsberg 症候群は明らかに 1 型感染例より 2 型感染例に多く、性器における 2 型の向神経性がうかがわれる。初感染初発では発症時に HSV 抗体が陰性で 2-3 週後に陽転する。無治療でも約 2-3 週間で自然治癒するが、抗 HSV 薬を投与すると約 1 週間でかなり軽快する。

2) 非初感染初発

発症は初めてであるが、無症候のうちに既に知覚神経節に感染していた HSV が再活性化され発症したものである。したがって、発症時に既に HSV 抗体 (IgG 抗体) が陽性である。症状は前述の初感染と同様であるが、病変の数はより少なくソケイリンパ節の腫脹の頻度も少ない。発熱などの全身所見はみられず治癒までの期間も短く、全体としてより軽症であることが多い。

著者の経験した初発例のうち HSV-1 による場合は約 20% が、HSV-2 による場合は約 40% が非初感染初発であった。

b. 再 発

以前に発症したことのある例が再び発症した場合を再発としている。知覚神経節に潜伏感染している HSV の再活性化によって発症する。大体同じ部位に再発することが多いが、時に別の部位や臀部に発症することもある。病変は小さい水疱や潰瘍性病変が 1-数個出現する (図 3)。発熱することもなくソケイリンパ節が腫脹することは少ない。多くは 1 週間以内に自然治癒する。男性でも再発時には初感染とほぼ同じ部位にまたは臀部や大腿部に水疱性あるいは浅い潰瘍性の病変を形成するが、症状は軽く 1 週間程度で治る。再発する前に大腿後面に神経痛様の疼痛があったり、再発する局所に違和感を感じるなどの前兆が約 30-50% の患者にみられる。再発の頻度は HSV-2 感染例の方が HSV-

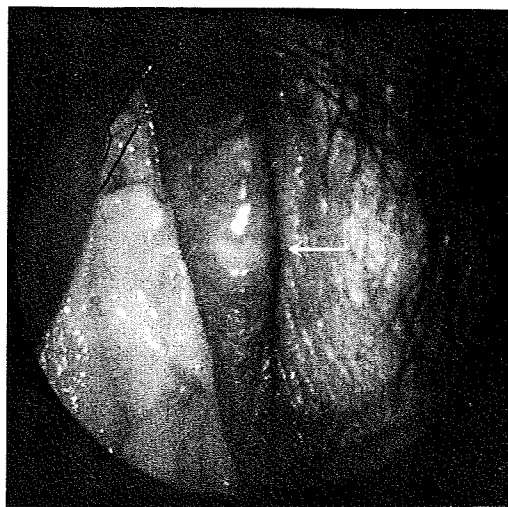


図 3 HSV-2 による再発性器ヘルペス

1 感染例よりもはるかに多い。再発回数は時とともに次第に減少する例のある一方で、あまり変わらないものや逆に増えるものなどのあることが知られている。再発の契機となるのは、心身の疲労、風邪などの発熱、女性では月経などが多く、これらのことが全身や局所の免疫能の低下をもたらすからではないかと考えている。

再発を繰り返す患者にとっては、肉体的ばかりでなく精神的にも大きなストレスとなり QOL (quality of life) を著しく損ねることになる¹⁾。このような観点から、抗 HSV 薬を継続的に服用し再発を抑制する「再発抑制療法」が開発され、本療法は我が国でも保険で可能になった。

c. 多彩な臨床症状

HSV の独特な感染病理によって性器ヘルペスの臨床症状は多彩となる。むしろ典型的な症例は少ないといわれている。その諸相を表 1 に示した。

外陰に病変がある場合の典型的な例は前述した。非典型的な例としてはうっかりすると見逃しやすいピンホールの極く小さい病変、片側性に発症するもの、潰瘍の形が円形でなく線状のもの、浅い潰瘍でなく深いものなどがある。診断に困るのは外陰に病変のない場合である。しばしば肛門に潰瘍性の病変が、臀部に水疱性の病変がみられることがある。女性では外陰に病

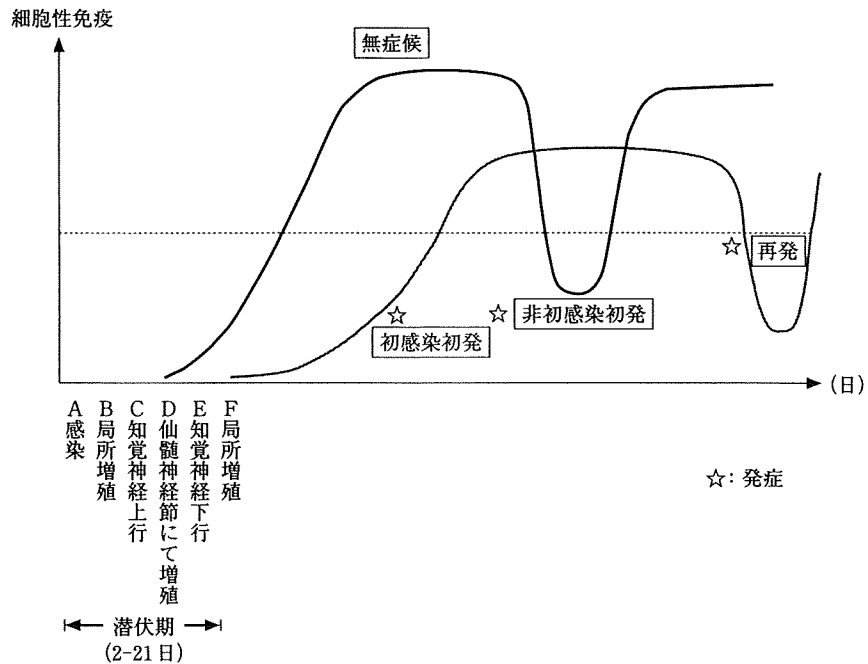


図4 経時的にみた性器ヘルペスの感染病理

表1 性器の単純ヘルペスウイルス感染のスペクトラム

1. 外陰の病変のあるもの	1) 典型例 浅い潰瘍, 円形, 多発・対称性
	2) 非典型例 a) ピンホール b) 片側・多発
	c) 線状 d) 深い潰瘍
2. 外陰に病変のないもの	
	1) 肛門
	2) 臀部
	3) 子宮頸管炎
	4) 尿道炎
	5) Elsberg 症候群
	6) 再発性髄膜炎(Mollaret)
	7) 外陰痛
	8) 全身症状(性器ヘルペス症候群)
3. 無症候性 HSV 排泄	
	1) HSV-2 抗体陽性者
	2) HSV-1 抗体陽性者の一部

変がなく子宮頸部に病変がみられることがある。尿道炎という形をとることもある。末梢神経障害としての排尿障害や大腿後部の神経痛や違和感など、神経障害が唯一の症状のこともある。

再発性の髄膜炎もみられる。

無症候性に HSV が排泄されることも多いようである。HSV-2 抗体陽性者の多くは後述のように HSV-2 を性器に排出している。まれではあるが、上半身に再発型病変を呈することもあり全身性の疾患となることもある。Obara らは HSV-2 が頸、胸、腰、仙髄の神経節に広く検出されると報告しているが、この全身的な広がりを説明するものであろう²⁾。以上のように性器ヘルペスは広いスペクトラムをもっている。

3. 感染病理

a. 経時的にみた性器ヘルペスの感染病理 (図4)

著者は HSV の感染から発症までの経時的な流れを次のように考えている。皮膚や粘膜の微小な傷から HSV に感染すると、まず局所で増殖する。間もなく知覚神経末端に入り知覚神経を上行して知覚神経節(仙髄神経節)にて増殖するとともに潜伏感染する。これが再活性化され再び知覚神経を下行してその支配領域の皮膚・

表2 HSVの分離部位と型

		1型	2型	合計
性器	女性	233(40.9%)	336(59.1%)	569(100%)
	男性	1(7.1%)	13(92.9%)	14(100%)
	合計	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(94.7%)	1(2.6%)	35(100%)

粘膜、時に子宮頸管に出現する。この際、宿主の自然免疫能の強い場合や免疫が速やかに産生されていると症状は出ないで無症候に終わるが、免疫のできていない宿主ではHSVが増殖し発症することになる(初感染初発)。無症候ですんだ宿主も免疫の低下が起こると発症する(非初感染初発)。その後宿主の免疫の低下に伴って再発を繰り返す。後述するように2型感染例は1型感染例より再発しやすいが、これは免疫反応の起こり方や免疫反応からの逃避の能力の違いによるものではないかと考えている。

b. HSVの型と臨床型

HSVには抗原的に一部異なる1型と2型の2つの型がある。1型と2型では培養細胞での増殖能の違いなど、生物学的な違いがある。最も興味深いことはヒトにおけるその自然感染部位の違いで、米国からの報告では1型は眼、口、脳など上半身に、2型は性器などの下半身に感染するという棲み分けが行われているというものであった³⁾。著者も我が国で同じ検討を行ったところ米国と少し違うことがわかった。眼、口、顔などの上半身から分離した株はほとんどすべて1型であったが、女性性器から分離した株は1型が40%、2型が60%という結果になった(表2)。このデータから、我が国では女性の性器ヘルペスは1型によることもかなりあることがわかったが、1型は口に由来する可能性が高いことから、オーラルセックスあるいは唾液を介して感染した可能性が高いと考えられる。実は、性器ヘルペスは2型の感染によって起き

表3 臨床分類とHSVの型

	1型	2型	合計
初発	296(54.3%)	249(45.7%)	545(100%)
再発	35(13.7%)	220(86.3%)	255(100%)
合計	331(41.4%)	469(58.6%)	800(100%)

るといわれていた米国では、最近1型による性器ヘルペスが激増していると報告されている⁴⁾。その理由の一つに、エイズを恐れるあまりオーラルセックスがより一層頻繁に行われるようになったことがあげられている。一方、見方を変えたと2型はほとんど性器からしか分離されていないので、2型は性器に親和性が高く性器と性器の接触により感染すると考えられる。

表3は、著者の経験した800例の女性性器ヘルペス患者について、その臨床型と分離したHSVの型との関係をみたものである。全体としては1型が41.4%、2型が58.6%であり、我が国の女性性器ヘルペスからはかなりの頻度で1型が分離されることが判明した。

臨床型との関係をみると初発545例のうち296例(54.3%)が1型であり、249例(45.7%)が2型であった。初発では2型よりむしろ1型の方が多かった。一方、再発255例についてみると2型が86.3%であり大部分は2型によって発症している。

すなわち、女性性器に関しては1型と2型が感染するが1型より2型の方が潜伏感染しやす

表4 性器ヘルペスの感染病態

臨床分類	発症時の血清抗体			感染HSV	感染病態	型別でない HSV抗体による分類
	型別でない HSV抗体	型別抗体による				
		HSV-1抗体	HSV-2抗体			
初発	-	-	-	HSV-1	HSV-1初感染	初感染
	-	-	-	HSV-2	HSV-2初感染	
	+	+	-	HSV-1	HSV-1非初感染初発	非初感染
	+	-	+	HSV-2	HSV-2非初感染初発	
	+	+	-	HSV-2	HSV-2初感染	
	+	+	+	HSV-2	HSV-2非初感染初発	
再発	+	+	-	HSV-1	HSV-1の再発	再発
	+	-	+	HSV-2	HSV-2の再発	再発
	+	+	+	HSV-2		

く、また再活性化されやすいことを意味している。このことは男性についても同じで、男性の再発型でもほとんどが2型の感染である。

このように性器ヘルペスには1型と2型の感染があり、初感染と再活性化があるのでこれらの組み合わせを感染しているHSVの型と発症時の型特異的抗体の検出で整理すると表4のように9種類になる。この感染病態を決定するには、感染しているHSVの型と型特異的抗体の測定が必須である。

c. 無症候性ウイルス排泄者

HSVに感染してもその70%は無症候であるといわれている。しかし、このような症状のなかった人でもHSVを性器に排泄することがわかっている。Waldらは血清抗体を調べることによって2型に感染していることがわかっているが性器の症状の全くない男女53人について94日間毎日性器から検体をとって調べたところ、なんとその70%強の人にHSVが排泄されていて、その頻度は月に1度くらいであったというのである⁶⁾。この研究では、性器ヘルペスの症状のある例でも調べているが、こちらの方はやや頻度は高いもののそれほどの差はみられていない。HSVの排泄の頻度は月に1度程度ではあるが、HSVに免疫のない人がこういうときに運悪く性的接触があると感染することになる。ただ、ウイルスの排泄の頻度がこの程度なので

性器ヘルペスの症例が爆発的に増えることはない。

4. 性器ヘルペスの診断

性器ヘルペスの症状は多彩であるため性器ヘルペスであるのに他の疾患と誤ったり、逆に性器ヘルペスでない疾患を性器ヘルペスとしてしまうことがしばしばみられる。したがって、臨床検査により診断を確立する必要がある。

性器ヘルペスでは血清診断は難しく病原診断が必須である。現在保険で行うことのできる蛍光抗体法による病原検出検査は、性器ヘルペスのような病変が小さい場合は非常に感度が悪い。

最近、遺伝子増幅法であるPCR法やLAMP法(loop-mediated isothermal amplification)が開発されている。田中らは、新たに設計したプライマーを用いたreal-time PCR法を開発した⁶⁾。著者らは我が国で開発された遺伝子増幅法であるLAMP法を性器ヘルペスの診断に応用している。LAMP法はPCR法と違って等温で反応が進むので器械は簡単な構造でよく、感度・特異度はPCR法に劣らず、しかも臨床の現場で使える可能性がある。現在までの結果は良好で将来性が期待できる⁷⁾。次に型特異的抗体を測定するには、HSVの表面にあるグリコプロテインのG(gG)を抗原として用いるキットによらなければならない。1型と2型には共通抗原がある