

いての核酸増幅同定検査 (SDA 法) を行い、感染の有無を検査すると共に、採血 (通常採血量に +5ml) 検査にてクラミジア抗体 (IgA、IgG) を測定した。検体提供者のプライバシーを守る目的で、採取された検体は感染制御部医師によりリンク可能匿名化の上、番号化され、検査会社に送付する。性行動に関するアンケートは検体採取時に行い、これも番号化し検体とリンクした匿名化を行う。本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果：男性 40 名、平均年齢 41.6 歳であり、HIV 感染の治療を行っている者は 24 名、行っていない者が 16 名であった。アンケート調査によると既往歴では、クラミジア感染症が 7 名、淋菌 4 名、梅毒 22 名であり、パートナーはいる者が 16 名、いない者が 24 名であった。性交の相手は、男性のみが 27 名、男女両方が 9 名、女性のみ 4 名であった。オーラルセックスを行っている者は 28 名、行っていない者は 12 名であった。咽頭、尿道のクラミジア・淋菌検査は、40 名全員が陰性であった。クラミジア抗体は IgA 15 /40 例 (37.5%)、IgG 17/40 例 (42.5%) で陽性であり、梅毒既往のある者では 22 名中クラミジア IgG 抗体が 12 名 (54.5%) で陽性、梅毒既往のない者では、18 名中 5 名 (27.8%) が陽性であった。

クラミジア抗体の陽性群と陰性群に分けて比較してみると (図 1.)、抗体陽性者で、オーラルセックス有の割合が高く、クラミ

ジア、梅毒の既往も高い傾向がみられた。

D. 考察：HIV 感染者は、MSM のものが多く、ハイリスクな性行動が多いと言われている。実際、梅毒、淋菌、クラミジア感染の頻度は高い。今回は尿道炎、咽頭炎の症状のない症例を選び、検査を行った。今回の検査では、クラミジア、淋菌の検出は認めなかったが、クラミジア抗体陽性は半数以上に認めた。陽性群の中でも自分でクラミジア感染の既往を自覚していたものは 28.6%と低く、無症候でも罹っていた可能性は否定できない。海外の報告では、HIV 感染した MSM において、16%が無症候性の性感染症を持っていたとの報告もあり、無症候でも性感染症のスクリーニングが重要と報告されている。今後、症例を増やしてのさらなる検討が必要と思われた。

E. 結論：HIV 感染した MSM において、無症候のクラミジア、淋菌の保菌は認めなかったが、クラミジア抗体を有する者は、半数以上にみられ、陽性群ではオーラルセックスを行っている割合が高く、梅毒の既往も多かった。

F. 研究発表：なし

G. 知的所有権：なし

| クラミジア抗体 | 陽性 | 陰性 |
|-------------------------------|-------------------|--------------|
| 男性 | 21名 | 19名 |
| 平均年齢 | 41.8歳 | 40.8歳 |
| HIVに対する治療有 | 12名 | 12名 |
| CD4リンパ球数 | 463/ μ L | 478/ μ L |
| SDA法陽性 | | |
| クラミジア（咽頭・初尿） | 0名 | 0名 |
| 淋菌（咽頭・初尿） | 0名 | 0名 |
| アンケート結果 | | |
| パートナー有 | 10名（47.6%） | 6名（31.6%） |
| MSM | 19名（90.5%） | 17名（89.5%） |
| オーラルセックス有 | 19名（90.5%） | 8名（42.1%） |
| 既往歴　クラミジア | <u>6名（28.6%）</u> | 1名（5.3%） |
| 淋菌 | 2名（9.5%） | 2名（10.5%） |
| 梅毒 | <u>14名（66.7%）</u> | 8名（42.1%） |
| クラミジア抗体陽性：IgG（±）以上またはIgA（±）以上 | | |

図1. クラミジア抗体陽性者と陰性者の比較

5. 病原体の微生物学的な解析の実施

平成23年度厚生科学研究費補助金[新興・再興感染症研究事業]
「性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究」
分担研究報告書

ウイルス培養法を用いた性器ヘルペスに対する抗ウイルス療法の評価

分担研究者 川名 尚

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科客員教授

研究協力者 大貫裕子 西井 修

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科

研究要旨

既に性器ヘルペスの治療に用いられている抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビル、バラシクロビルの感染性の消失からみた抗ウイルス効果について経時的にウイルス培養検査を行って検討した。症例は初感染初発 134 例、非初感染初発 51 例である。第 5 病日における陰性化率はアシクロビル点滴 100%、経口アシクロビル 92%、経口バラシクロビル 67%であったが、第 10 病日では 99%は陰性化した。感染性の消失からみると、初発例の抗ウイルス薬の経口投与は 10 日間が推奨される。第 11 病日から第 31 病日の間では HSV-1 感染例の 1.8%が陽性となったのに対し、HSV-2 感染例では 25%が陽性となった。HSV-2 感染例の治療法に考慮する必要があるだろう。2006 年以來の性器ヘルペスの減少傾向は 2010 年で下げ止まっている。この間の減少は再発例を登録しなくなったためで性器ヘルペスは減っていないと考えられる。

A. 目的

性器ヘルペスの治療の目標は自他覚症状の消失と他人への感染性の消失である。既に市販されている抗ヘルペスウイルス薬による感染性の消失を単純ヘルペスウイルス(HSV)を経時的に分離培養して検討した。

B. 方法

[1] 症例

症例は 1986～2009 年の 24 年間に東大分院、帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科を受診した女性性器ヘルペス患者計 443 例である。性器ヘルペスの臨床経過は感染病態や HSV の型によって異なるので、これらを分けて検討した。

性器ヘルペスの診断は外陰病変より HSV を分離同定して行った。感染病態は初感染初発、非初感染初発、再発に分けた。初感染初発は受診日に抗

HSV-1、抗 HSV-2 共に陰性もので 134 例(HSV-1 95 例、HSV-2 39 例)、非初感染初発は受診日に分離した HSV の型と同じ型の抗体を有しているもので 51 例(HSV-1 22 例、HSV-2 29 例)、再発は 258 例で HSV-1 によるもの 64 例、HSV-2 によるもの 194 例である。

[2] 抗ウイルス療法

治療法として下記が用いられその症例数を示す。
<初発>

a)アシクロビル 750mg/日、分 3、点滴静注、7 日間、33 例(HSV-1、23 例、HSV-2、10 例)。

b)アシクロビル 1000mg/日、分 5、経口、5 日間、112 例(HSV-1、69 例、HSV-2、43 例)一部軟膏併用。

c)バラシクロビル 1000mg/日、分 2、経口、5-10 日間、26 例(HSV-1、19 例、HSV-2、7 例) 一部軟膏併用。

<再発>

a)アシクロビル 1000mg/日,分5,経口,5日間.

b)バラシクロビル1000mg/日,分2,経口,5-10日間.

<局所療法として>

3%ピダラビン軟膏,5%アシクロビル軟膏.

14例(HSV-1,6例、HSV-2,8例).

[3] ウイルス分離と抗体検出

a)ウイルス分離：病変部の擦過検体を Vero 細胞, R-66 細胞を用いてウイルスを分離し同定と型の決定を蛍光標識マウスモノクローナル抗体(デンカ生研)を用いて行った。

b)型特異抗体検出：Herpesselect(Focus 社)を用いて HSV の型特異抗体を測定した。

[4] HSV 陰転化推移の検討方法

患者には治療効果を確認するため治療中,治療後に受診するよう要請した。その結果、445 例のうち第 10 病日までの間に初発例では平均 2.50 回(1~6 回)、再発例では平均 1.87 回(1~5 回)受診した。第 31 病日までの間に初発例では平均 3.33 回、再発例では平均 2.56 回受診した。受診毎に外陰と子宮頸管から検体を採取し分離培養を行った。いずれかが陽性の場合、分離陽性とした。実際は患者に毎日受診させることは不可能なのでこれらの症例について、以下のような統計的処理を行って陰転化率を算出した。ある患者について、ウイルス培養検査が 3 日間をあけて 2 回陽性となった場合はその間も陽性であると仮定した。同様に陰性である場合はその間も陰性とした。陽性のあと数日後に陰性となった場合、その間は不明とした。陰性になったあとは陰性とした。各人についてこのような方法で病日毎の陽性か陰性かを判

定した。判定可能な例のみを臨床分類と HSV の型別に分けたものを合計し、第 1 病日から第 10 病日まで病日毎の陰性率を求めて陰転化率を計算した。第 11 病日から第 31 病日までの間は症状があれば必ずなくともなるべく受診するように求めた。HSV-1 感染例 181 例中 111 例(62%)が受診し、132 回(1.2 回/人)の分離培養検査を行った。HSV-2 感染例では 262 例中 133 例(51%)が受診し 199 回(1.5 回/人)の分離培養検査を行った。

C. 結果

[1] 抗ウイルス薬の効果

1) 初発例第 10 病日までの陰転化率

a)初発例(HSV-1+HSV-2)の第 5 病日の陰性率：判定可能例は 55%(102/185)であった。アシクロビル点滴 18 例では 100%、アシクロビル経口 66 例では 92%(軟膏非併用では 92%)、バラシクロビル経口 12 例では 67%(軟膏非併用では 57%)でバラシクロビル経口例の陰性化率が低い傾向にあった。

2) 初発例の第 10 病日の陰性率：

判定可能例は 82%(153/185)、アシクロビル点滴 18 例では 100%、アシクロビル経口 96 例では 99%、バラシクロビル経口 20 例では 100%であり、ほとんど陰性化した。

3) 第 11 病日～第 31 病日の分離陽性率

a)HSV-1 感染例 初感染初発例 95 例のうち 67 例が受診し検査回数は計 83 回で、そのうち陽性例はなかった。非初感染初発例 22 例のうち 14 例が受診し検査回数は計 15 回でそのうち陽性例はなかった。再発 64 例のうち 30 例が受診し検査回数は 34 回でそのうち陽性は 2 回であった。合計すると 181 例中 111 例(61.3%)が受診し 2 例

(1.8%)が陽性であった。検査回数は132回で一人当たり1.25回であった。

b)HSV-2感染例 初感染初発39例中24例が受診し陽性例は5例(20.8%)、この間の検査回数は36回で5回が陽性(13.9%)であった。非初感染初発29例中14例が受診し3例(21.4%)が陽性、この間の検査回数は18回で4回(22.2%)が陽性であった。再発例194例中95例が受診し26例(27.4%)が陽性、この間の検査回数は145回で27回(18.6%)が陽性であった。合計すると、HSV-2感染例262例中133例(50.7%)が受診し34例(25.6%)が陽性であった。この間の検査回数は199回で一人当たり平均1.5回検査したが36回(18.1%)が陽性であった。

以上の結果から、第11病日～第31病日間にHSV-1感染例は1.8%が陽性であったのに対し、HSV-2感染例は25.6%と有意に高い頻度($p < 0.001$)で陽性であった。

[2] 性器ヘルペスの疫学

厚労省の動向調査によると2006年をピークに減少傾向を示したが、2009年を底として2010年はやや増加している。2007年から2009年までの減少は再発例を登録しなくなったことが主な理由であり、性器ヘルペスが減少したとは考えにくい。

D. 考察

今回行ったような方法で抗ウイルス効果を判定する際には、性器ヘルペスの発症から治療開始までの期間、感染病理学的分類、HSVの型など様々な因子が複雑に絡み合っており、さらに抗ウイルス薬の効果の比較には投与量・投与期間など

が関連する。今回はこれらを一定にした群について研究したのではなく、診療のデータをまとめて検討したので厳密には治療法の比較検討は困難であるが、凡その傾向はみられた。

初発例についてみると、アシクロビルの点滴治療では第5病日では100%陰転化しているのに対し、アシクロビル経口投与では92%、バラシクロビル経口投与では67%と効果が低い。従って、感受性の消失からみるとアシクロビルやバラシクロビルの経口投与は5日間で十分ではないと考えられる。第10病日にはどの方法でもほぼ100%陰転化していることから、初発例では10日間の経口投与が望ましいと考えている。序に諸外国では7～10日、10～14日などの投与期間が推奨されている。今回の研究結果はこれらの薬剤を用いて治療した時に第何病日にどの位HSVが陰転化するのかを示したもので、これは感染性の消失までの期間を示したものと考えられる。この応用は、パートナーへの感染のリスク、性器ヘルペス合併妊娠における出産に際しての母子感染のリスク、院内感染のリスク等を考慮する上で貴重なデータとなる。わが国ではこれまでのこのような研究は全くなかった。

今回判明したもう一つのことは、第10病日で陰転化したものの、第11日から第31病日の間でHSV-1感染例では1.8%の、HSV-2感染例では25.6%が再陽転していることである。つまり、感染性の消失を治療の目標とすると特にHSV-2感染例では25%もなお1ヶ月以内に感染性が残っているということである。しかも、これは初発や再発の間で差はなかった。これらのことを考えるとHSV-2による性器ヘルペスの治療について、抑制療法を視野に入れて何らかの工夫が必要で

あろう。性器ヘルペスの疫学をみると 2007 年～2009 年までの減少は再発例を登録しなくなったための減少であり、性器ヘルペスが減少したとは考えにくく 2011 年は 2010 年とあまり変わっていない。

E. 結論

性器ヘルペスの初発例ではアシクロビルやバラシクロビルの経口投与は 10 日間が妥当であろう。HSV-2 感染例では第 11 病日～第 31 病日の間に 25% も再燃しているのでこの対策を考える必要がある。

F. 研究発表

1. 原著論文

<著書>

1) 母子感染 2011 年 3 月 31 日第 1 版第 1 刷発行
編集：川名 尚, 小島俊行 金原出版株式会社
各論：5-1 単純ヘルペスウイルス感染妊婦の取扱い p219～p235

<論文>

- 1) 川名 尚：性器ヘルペスの診断と母子感染
産婦人科治療 102(2):151-160,2011.
- 2) 川名 尚：性感染症の診断と治療 Update
I. 主な感染症と母子感染 2. 性器ヘルペスと単純ヘルペスウイルスの母子感染 -産婦人科医の立場から-小児科臨床 64(3):347-360,2011.
- 3) 川名 尚：特集 母体感染症 up to date
単純ヘルペスウイルス
周産期医学 41(2):189-194,2011.
- 4) 川名 尚：ウイルス性性感染症のワクチン戦略
日本性感染症学会誌 22(1):16-28,2011.
- 5) 川名 尚、土屋裕子、西井 修、他：LAMP

法に簡易核酸抽出法 (PURE 法) を組み合わせた PURE-LAMP 法による単純ヘルペスウイルスの簡易迅速検出法の臨床評価

産婦人科の実際 61(1):119-125,2012.

2. 学会発表

- 1) 川名 尚：我が国における性感染症の現状と課題 性器ヘルペスと尖圭コンジローマ
第 85 回日本感染症学会総会 2011 年 4 月, 東京
- 2) 川名 尚、土屋裕子、西澤美香、西井 修：性器ヘルペスの実験室診断 第 29 回日本産婦人科感染症研究会 2011 年 6 月, 倉敷
- 3) 川名 尚、西澤美香：単純ヘルペスウイルス (HSV) の分離部位と HSV の型について
第 52 回日本臨床ウイルス学会 2011 年 6 月, 三重
- 4) 川名 尚、西澤美香：IgM 捕捉法による単純ヘルペスウイルス IgM 抗体検出 EIA キットの検討 第 52 回日本臨床ウイルス学会 2011 年 6 月, 三重
- 5) 西澤美香、川名 尚：Dithiothreitol (DTT) を用いた IgM 抗体の同定に関する研究
第 52 回日本臨床ウイルス学会 2011 年 6 月, 三重
- 6) 川名 尚：性器ヘルペスの研究-40 年のあゆみ- 大阪 STI 研究会 2011 年 7 月, 大阪
- 7) 川名 尚：性器ヘルペスの再発抑制療法 バラシクロビルによる性器ヘルペス再発抑制療法に関する特定しよう成績調査結果
日本性感染症学会第 24 回学術大会 ランチョンセミナー 2011 年 12 月, 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金

研究報告書

病原体の微生物学的な解析の実施に関する研究 尖圭コンジローマにおける HPV-DNA 検出による実態把握

研究協力者 川名 敬 東京大学医学部附属病院・産科婦人科学 講師

研究要旨

四大性感染症である尖圭コンジローマの原因ウイルスであるヒトパピローマウイルス（以下HPV）6型、11型の感染の実態を把握することを目的とした。尖圭コンジローマ患者および正常者の男女の生殖器粘膜から採取した擦過細胞検体でHPVタイピングを行い、日本における尖圭コンジローマ原因ウイルスの分布とHPV6, 11型不顕性感染者の実態を把握し、4価HPVワクチンの有効性が海外と同等に期待できると考えられた。

A. 研究目的

HPV感染は、性活動の若年化とともに20才代を中心に増加傾向にある。HPV感染を予防するHPVワクチンが開発され、世界中で導入されている。尖圭コンジローマの主な原因となるHPV6/11型感染に対して、海外では4価HPVワクチンは高い予防効果が証明されており、2011年からは日本でも使用できるようになった。これにより尖圭コンジローマは、B型肝炎ウイルスと並んで、ワクチンによって予防できる性感染症となりつつある。

HPV6/11感染者のうち尖圭コンジローマを有する有病者は約25%であり、多くは不顕性感染と言われる。HPVワクチンは既感染者・有病者には無効であることから、HPVワクチンの効果を推定するためには、不顕性感染者も含めたHPV6/11感染の実態把握が重要で

ある。逆に、尖圭コンジローマのうち、HPV6/11型が原因となるのは約90-95%と言われて、それ以外にもHPV42/43/44型が原因となる。HPV4価ワクチンではHPV42/43/44感染は予防できない。日本での尖圭コンジローマ患者の原因となっているHPVのタイプ分布を知ることは、日本での4価HPVワクチンによる疾患予防効果の推定に必要な情報である。

そこで本研究では日本におけるHPV6, 11型の感染の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

HPVの検出およびタイピング(型判定)には、PGMY法を用いた。PGMY法は、世界保健機構(WHO)の研究機関であるHPV Global LabNetにより世界標準として推奨されているHPV検出法である。

これまでの我が国における HPV タイピング法は我が国独自の方法であったため、海外の HPV タイプの分布状態との比較が困難であった。本研究では、HPV ワクチンが先行している海外とデータの摺合せができるように、世界標準となっている PGMY 法を用いた HPV タイピングを行った。

本年度は神奈川県川崎市の STI クリニックを受診した正常男性 145 名につき、陰茎の HPV 検出とタイピングを行った。また同クリニック受診の尖圭コンジローマ患者(男性 104 名、女性 60 名)および当該施設を受診した尖圭コンジローマ患者(女性)について病変部の HPV タイピングを行った。また、男性は陰茎、亀頭部から、女性は子宮頸部から擦過細胞を採取し、HPV を検出した。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては、厚生労働省等で検討されている「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」に則り、東京大学医学部の医学部研究倫理審査委員会の承認を得て、インフォームドコンセントのうえで、文書で同意を得た症例に対して研究を実施する。また、提供試料、個人情報などをコード化したうえで厳格に管理・保存する。

C. 研究結果

正常男性において、陰茎から採取された擦過細胞では、87%が HPV 陰性、13%が HPV 陽性であった。またタイプ別にみると、HPV6 型が 4.8% を占め、

一番多く検出された。女性多く検出されるハイリスク型 HPV は 13 タイプ合わせても 2.8% であり、男性の陰茎では感染しているとしてもウイルス増殖能は子宮頸部に比べ低いことが分かった。また尖圭コンジローマを形成しうる HPV42/43/44 は男性の陰茎からは検出されなかった。正常成人男性の 5.5% に HPV6/11 型が感染していることが証明され、尖圭コンジローマ患者数だけの把握では不十分であることがわかった。

尖圭コンジローマ患者 164 例(男性 104 例、女性 60 例)の検討では、男性患者の 65% が HPV6、29% が HPV11、HPV42/43/44 はなし、となった。HPV 陰性だった 5% を除くと、男性尖圭コンジローマは全例 HPV6、11 型によると考えられた。一方、女性患者の 82% が HPV6、22% が HPV11 (重複感染有)、5% が HPV44 であった。女性尖圭コンジローマは 95% が HPV6/11 によると考えられた。また女性尖圭コンジローマ患者の子宮頸部から 57% にハイリスク HPV が検出され、これは一般的な健康女性との検出率よりもはるかに高い。男性の陰茎ではほとんど検出されないが、女性への感染は男性を介していることは明白であり、男性が場合には潜伏感染状態 (HPV 検査上は陽性にならない潜伏状態のこと) であることが間接的にうかがえる。逆に女性の子宮頸部はウイルス増殖しにくいハイリスク HPV ですらウイルス増殖して HPV 検査で検出できるレベルに到達することから、子宮頸部が陰茎に比べ

でウイルス増殖に適した環境であることを示している。

D. 考察

日本における定点調査からの推定尖圭コンジローマ罹患患者数は、10万人対30人程度であるが、20才前後の若年者層に絞ると10万人対150人となる。既往報告ではイボを発症するのは感染者の約25%であり、罹患者の4倍近い不顕性感染者が存在することになる。今回の検討では正常成人男女のうち、男性5.5%、女性2.7%がHPV6/11の不顕性感染者であったことから、10万人対で男性5500人、女性2700人となり、150人の10倍以上となる。しかし、今回の検討では、正常男性はSTIクリニック1施設からの検体であったことによるサンプリングバイアスがかかっていることは明らかであろう。したがって本研究の陽性率の数字だけで日本における正常男性のHPV6/11感染者数を把握することは難しかった。今度多施設からのサンプリングによる同様の検討が必要であると考えます。

HPVタイプの分布については大変興味深い結果となっている。男性ではHPV11型が多い傾向があること、HPV42/43/44による尖圭コンジローマがなかったことから、4価HPVワクチンによる疾患予防効果は、女性以上に高い可能性が示唆された。

E. 結論

我が国における尖圭コンジローマの

原因ウイルスのHPVタイプを検討すると、男女ともにHPV6/11が95%を占めた。諸外国のHPVタイプ分布と同様かそれ以上がHPV6/11による尖圭コンジローマであることがわかった。4価HPVワクチンの接種による疾患予防効果は高いと予想される。

10-20歳代でコンジローマタイプの感染がピークであることから、HPVワクチンの接種時期は性交経験前を強く推奨するべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto K, Hirai Y, Furuta R, Takatsuka N, Oki A, Yasugi T, Maeda H, Mitsuhashi A, Fujii T, Kawana K, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: Results from a multicenter, prospective, cohort study, *Int J Clin Oncol*, E-pub, 2012
- 2) Iwasawa Y, Kawana K, Fujii T, Schust DJ, Nagamatsu T, Kawana Y, Sayama S, Miura S, Matsumoto J, Adachi K, Hyodo H, Yamashita T, Kozuma S, Taketani Y: A possible coagulation-independent mechanism for pregnancy 1 loss involving β 2glycoprotein 1-dependent antiphospholipid antibodies and CD1d. *Am J Reprod Immunol*, 67: 54-65, 2012

- 3) Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, Taketani Y; Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Jpn: A cost-effectiveness analysis. *Br J Obstet and Gynecol*, 119: 177-186, 2012
- 4) Kojima S, Kawana K, Fujii T, Yokoyama T, Miura S, Tomio K, Tomio A, Yamashita A, Adachi K, Sato H, Nagamatsu T, Schust DJ, Kozuma S, Taketani Y; Characterization of intraepithelial lymphocytes (IELs) residing in the cervical mucosa of patients with human papillomavirus (HPV)-infected intraepithelial neoplastic lesions. *Am J Reprod Immunol*, 66: 435-443, 2011
- 5) Inaba K, Arimoto T, Hoya M, Kawana K, Nakagawa S, Kozuma S, Taketani Y; Interstitial pneumonitis induced by pegylated liposomal doxorubicin in a patient with recurrent ovarian cancer. *Med Oncol*, Mar 10. [Epub ahead of print], 2011
- 6) Arimoto T, Nakagawa S, Oda K, Kawana K, Yasugi T, Taketani Y: Second-line chemotherapy with docetaxel and carboplatin in paclitaxel and platinum-pretreated ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Med Oncol*. Mar 6. [Epub ahead of print], 2011

2. 学会発表

- 1) Kawana K, Development of novel HPV vaccines: broad-spectrum prophylactic and therapeutic、第63回日本産科婦人科学会、日韓シンポジウム、8月、大阪
- 2) Kawana K, et al, Novel immunotherapy and the clinical trial for cervical cancer via mucosal immunity to human papillomavirus E7、第70回日本癌学会、10月、名古屋
- 3) 川名敬、日本エイズ学会日本性感染症学会合同シンポジウム：婦人科領域における性感染症～HPV ワクチンによる予防を含めて、第24回日本性感染症学会、12月、東京

G 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

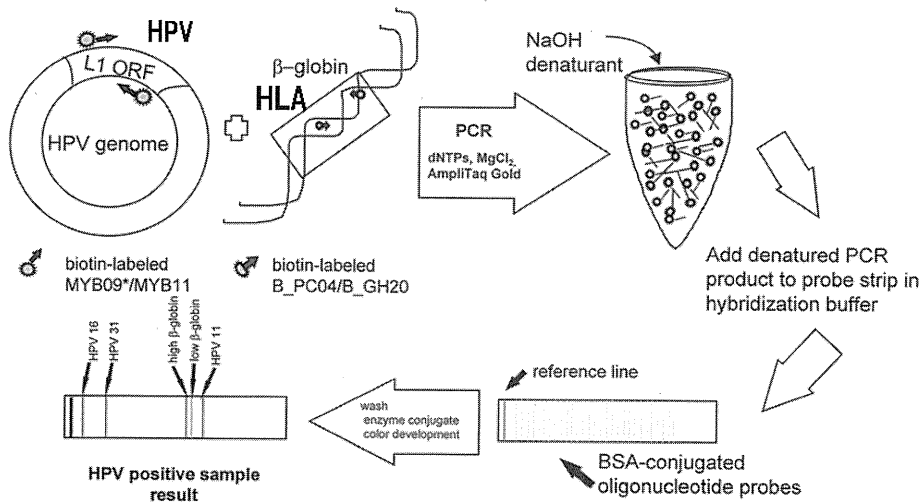


PGMY法



World Health Organization

PGMY PCR followed by reverse blot hybridization



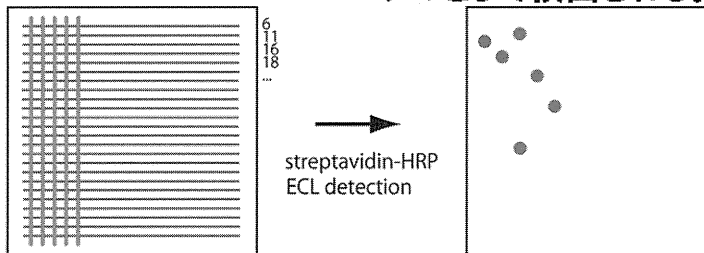
PGMY法



World Health Organization

biotin-
L1 amplicon (450 bp)

プローブとPCR産物の交点がシグナルとして検出される。



type-specific probes (21 base)
covalently attached to a nylon membrane

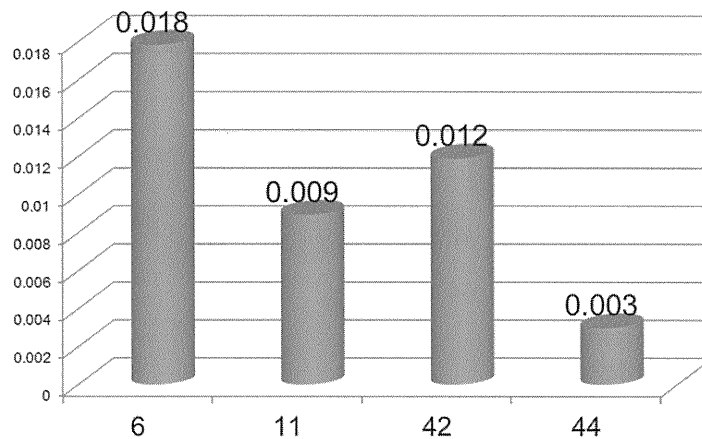
- High risk, group 16: 16, 31, 33, 35, 52, 58
- High risk, group 18: 18, 39, 45, 59, 68
- High risk, group others: 51, 56, 69, 82, 73
- Low risk: 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 53*, 54, 57, 70, 84
- Undetermined risk: 26*, 55, 66*, 83

*, probable high risk

細胞診異常患者におけるHPV6/11/42/44陽性率

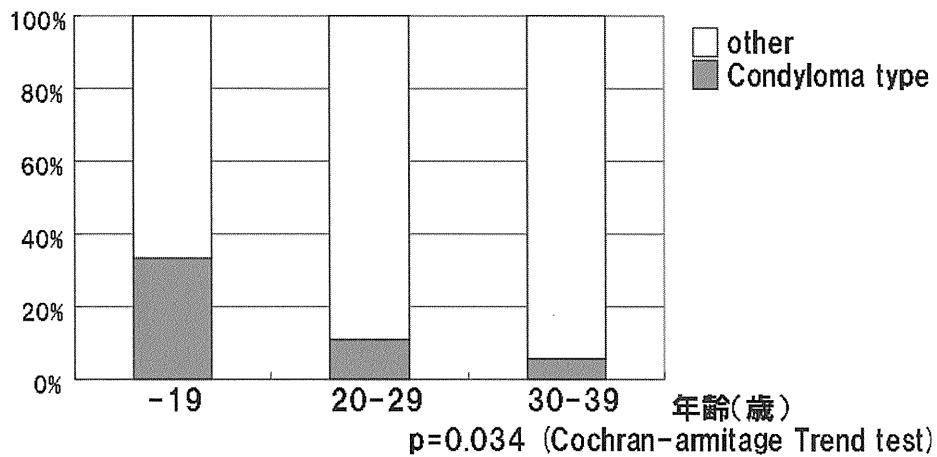
尖圭コンジローマ症例、子宮頸癌症例を除く336例

子宮頸部における不顕性感染率



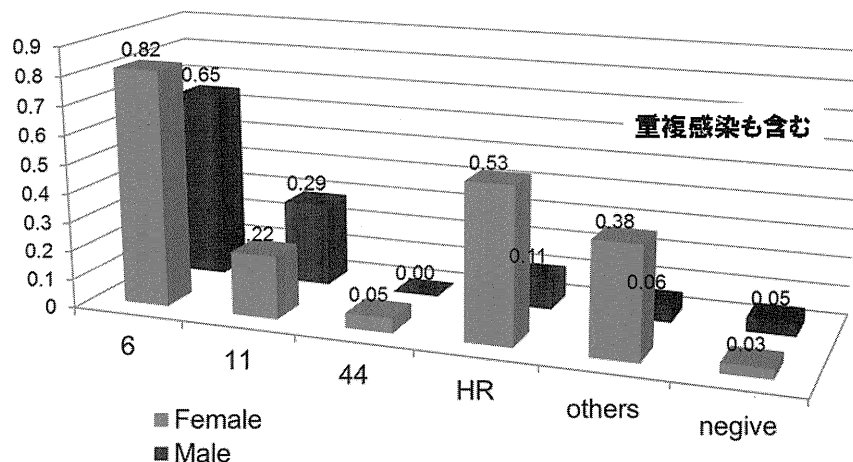
年齢層別のコンジローマタイプHPV(6/11/42/44型)

検出率(尖圭コンジローマ症例を含む)



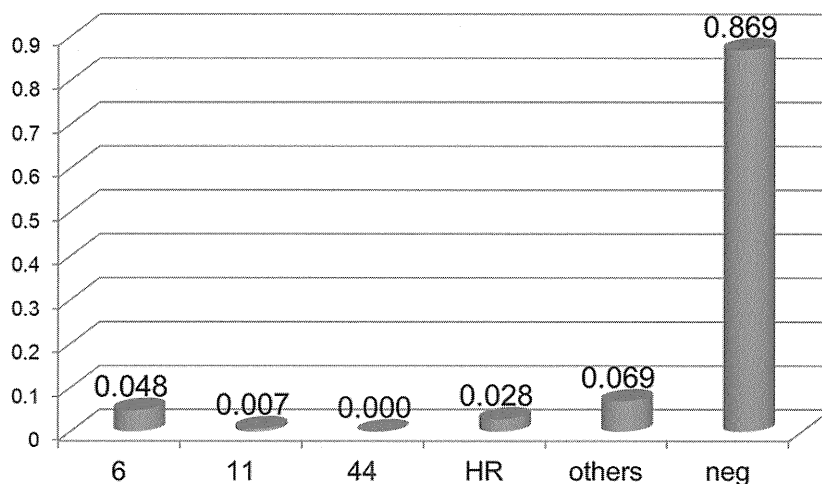
> HPV6/11型の検出率は、若年者ほど高くなる傾向が示された。

尖圭コンジローマ症例におけるHPVタイプの男女差



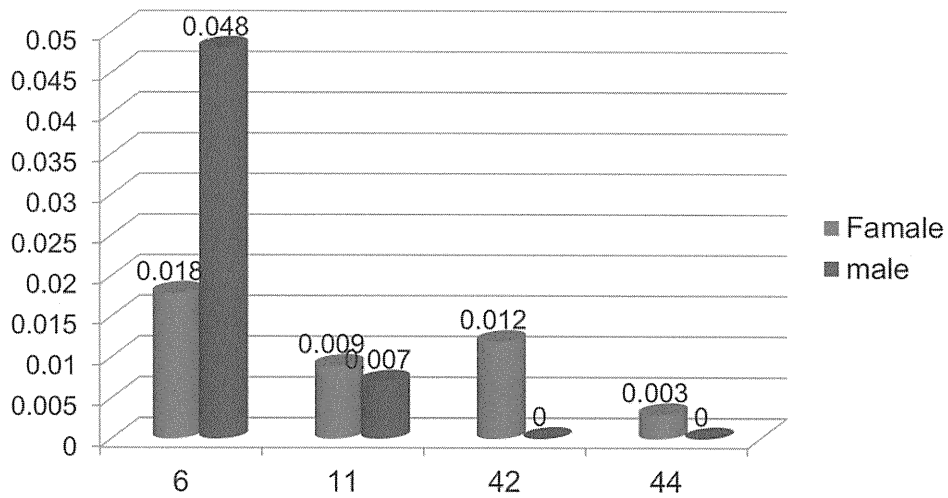
- HPV6型の検出率は、男女差がなかった。(男:女=65% vs 82%)
- HPV11型の検出頻度は、男性の方が高い。(男:女=29% vs 22%)
- 女性では、ハイリスクHPVの混合感染が多い。(男:女=11% vs 53%)
- 女性の3例(5%)に、HPV6/11以外のHPV(HPV44)による尖圭コンジローマが存在した。

正常男性におけるHPV6/11検出率



- HPV6型の検出率は、健常男性の4.8%であった。
- HPV11型の検出頻度は、健常男性の0.7%であった。

男女別の不顕性感染 (HPV6/11/42/44) 率



尖圭コンジローマを有さない男女において...

➤ HPV6/11型の検出率は、男性の5.5%、女性で2.7%であった。

➤ コンジローマタイプ全体では、男性の5.5%、女性の4.2%とほぼ同等であった。

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

23年度総括研究報告書

「性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究」

男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性

（1999年～2011年分離株の比較）の検討

主任研究者 小野寺昭一（東京慈恵会医科大学感染制御部教授）

研究要旨

わが国において、淋菌感染症は1992年以降減少傾向が続いていたが、1996年頃より増加傾向に転じたものの、2003年頃より再び減少傾向が続いている。しかし耐性淋菌の増加が問題となっており、今後、再び増加することが懸念される。我々は、1999年より2010年までに東京慈恵会医科大学付属病院ならびに首都圏の関連病院にて検出された、男子淋菌性尿道炎患者由来の淋菌臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を調査し、その動向を検討してきた。今回、さらに2011年に検出された淋菌臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を調査しその動向を検討した。その結果、第一選択薬であり注射剤である ceftriaxone（以下 CTRX）、cefodizime（以下 CDZM）、spectinomycin（以下 SPCM）に対する感受性率は2010年までと同様に、2011年も変化は認めず100%であった。一方、CTRXとCDZMのMIC累積分布では2006年まで徐々に耐性化が続いていたが、2007年では逆にMICの低下が認められ、わずかではあるが感受性への移動が認められた。更に2008年もこの傾向が続き、感受性の回復が認められた。しかし、2010年では1999年の検討開始以来、最も耐性化傾向へのシフトが強まった。この耐性化傾向が今後も更に続くことが危惧されたが、2011年では感受性方向へのシフトに変化した。また内服薬である cefixime（以下 CFIX）、cefterampivoxil（以下 CFTM）は、2010年の感受性率はCFIXで96.7%であったが、CFTMでは63.3%と低下した。しかし、2011年ではCFIXで100%、CFTMでは77.8%と回復した。MIC累積分布では2010年まで共に、耐性化へのシフトが強まっていたが、2011年では注射剤セフェムと同様に感受性方向へのシフトに変化した。一方、penicillin G（以下 PCG）、clavulanic acid/amoxicillin（以下 CVA/AMPC）では2006年以降、感受性率は10%台以下で推移し、2011年では共に0%であった。MIC累積分布でも耐性化傾向が続いているが2003年以降大きな変化は認められなかった。levofloxacin（以下 LVFX）は、感受性率では2007年以降、7～20%台で推移していたが、2011年では感受性方向へのシフトに変化し、二峰性のパターンが強くなった。azithromycin（以下 AZM）は2004年からMIC累積分布のみ検討してきたが、年により変化し、一定の傾向は認められなかった。今後もサーベイランスの必要性が認められた。

研究協力者：

遠藤勝久 JR 東京総合病院泌尿器科部長

清田 浩 東京慈恵会医科大学泌尿器科
助教授

A. 研究目的

1999 年より 2010 年までに東京慈恵会医科大学付属病院ならびに首都圏の関連病院にて検出された、男子淋菌性尿道炎患者由来の淋菌臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を調査し、その動向を確認、検討した。今回、さらに 2011 年に分離された臨床分離株を追加し、1999 年からの動向を検討した。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学付属病院ならびに首都圏の関連病院を受診した男子淋菌性尿道炎患者由来の *Neisseria gonorrhoeae* 計 351 株 (1999 年：41 株、2000 年：57 株、2001 年：24 株、2003 年：58 株、2004 年：101 株、2006 年：47 株、2007 年：23 株、2008 年：18 株、2009 年：38 株、2010 年：36 株、2011 年：27 株) を対象として、各種薬剤に対する感受性を調査し、その動向を確認、検討した。

β -lactamase 活性はニトロセフィン法を用いて測定し、CFIX、CFTM、CTRX、CDZM、SPCM、LVFX、PCG、CVA/AMPC、AZM に対する感受性を CLSI に準じて測定した。各薬剤に対する感受性率では、それぞれの薬剤の break point を CFIX ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CFTM ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CTRX ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CDZM ($\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$)、SPCM ($\leq 32 \mu\text{g/ml}$)、LVFX ($\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$)、PCG ($\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$)、CVA/AMPC ($\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$) とした。

(倫理面への配慮)

一般外来患者の尿および尿道分泌物からの淋菌の分離および感受性検査は、治療を進めるうえで不可欠の検査であり、一般的に外来診療で通常に行われているものである。倫理面では問題はないと判断した。

C. 研究結果

(図 1) に示すように、 β -lactamase 産生菌は 1999 年に 41 株中 1 株 (2.4%)、2003 年に 58 株中 3 株 (5.2%)、2004 年に 101 株中 5 株 (5.0%)、2006 年に 47 株中 2 株 (4.3%)、2007 年では 23 株中 0 株 (0%)、2008 年では 18 株中 0 株 (0%)、2009 年では 38 株中 0 株 (0%)、2010 年では 36 株中 0 株 (0%) そして 2011 年では 27 株中 3 株 (11.1%) であった。

ペニシリン系薬の PCG、CVA/AMPC に対する感受性率は、2006 年以降、10% 台以下で推移し、2011 年では共に 0% であった (図 2、図 3)。一方、MIC 累積分布は 2003 年以降大きな変化は認められなかった (図 2、図 3)。

セフェム系経口薬の 2011 年の感受性率は、CFIX では 100%、CFTM では 77.8% と回復した (図 4、図 5)。MIC 累積分布では 2010 年まで共に耐性化へのシフトが続いていたが、2011 年では感受性方向へのシフトに変化し、軽度の二峰性パターンを示した (図 4、図 5)。

現在の淋菌性尿道炎の推奨治療薬であり注射剤である CTRX、CDZM および SPCM に対する感受性率は 1999 年以降 100% が続いて

おり、2011年も共に100%であった(図6、図7、図8)。MIC累積分布ではCTRX、CDZMの2剤が1999年以降徐々に耐性化へのシフトが続いていたが、2007年、2008年では、わずかに感受性への変化が認められた。2009年、2010年では再び耐性化の方向へシフトしたが、2011年では再び感受性方向へのシフトに変化し、経度の二峰性パターンを示した(図6、図7)。

SPCMではMIC累積分布に大きな変化はなかった(図8)。

キノロン系薬のLVFXに対する感受性率において、検討を開始した時より低く、2001年以降7~30%台で推移していた。MIC累積分布では1999年以降耐性化が続いていたが、2011年では感受性方向へのシフトに変化したが、二峰性パターンを示した(図9)。

AZMは2004年からMIC累積分布のみ検討してきたが、年により変化し、一定の傾向は認められなかった(図10)。

D. 考察

2011年度の β -ラクタマーゼ産生株は3株であった。

2011年度ではセフェム系抗菌薬に対し、経口剤(CFIX、CFTM)では感受性率に回復傾向が認められ、MIC累積分布でも感受性方向へのシフトが認められたが、二峰性のパターンを示した。

注射剤(CTRX、CDZM)では、感受性率は100%が続いていた。MIC累積分布では全株Break point以下が続いており、2010年まで緩徐に続いていた耐性方向へのシフトが、感受性方向へのシフトに変化したが、経口剤と同様に軽度の二峰性のパターンを示した。

ペニシリン系抗菌薬に対し、2011年度でも感受性率は低く、MIC累積分布でも2001年から2011年まで大きな変化は認められなかった。

SPCMでは、感受性率は100%が続き、MIC累積分布でも全株Break point以下が続いており、2011年でも耐性化傾向は認められなかった。

LVFXに対しては、2011年でも感受性率、MIC累積分布共に回復傾向に変化したが、二峰性のパターンが強くなった。

E. 結論

- ① 2011年では β -lactamase産生株は3株であった。
- ② ペニシリン系抗菌薬に対する感受性率は2006年以降、10%台以下で推移し、2011年では共に0%であった。一方、MIC累積分布は2003年以降大きな変化は認められなかった。
- ③ セフェム系抗菌薬に対する感受性率では、注射剤であるCTRX、CDZMでは2011年も100%であった。一方、経口薬であるCFIX、CFTM共に回復傾向に変化した。
- ④ セフェム系抗菌薬に対するMIC累積分布では、注射剤、経口剤共に1999年から2006年まで徐々に耐性化への移動が続いていたが、2007年、2008年と、わずかではあるが、感受性へ移動する傾向が認められた。2009年、2010年になり、再び耐性化にシフトしたが、2011年では再び感受性方向へのシフトに変化し、経度の二峰性パターンを示した。
- ⑤ SPCMでは感受性率は100%で推移し、MIC累積分布でも変化は認めなかった。
- ⑥ 現在の淋菌性尿道炎の推奨治療薬であ

る注射剤 CTRX、CDZM の感受性の回復傾向が認められたものの、2010 年まで耐性化方向へのシフトが続いていたことを考えると、今後も継続したサーベイランスの必要性が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 遠藤勝久、小野寺昭一

淋菌感染症に対する薬物療法
医薬ジャーナル 40(3):86-91, 2004

2) 各務 裕、遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一

男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性
—1999～2004 年分離株の比較—
日本化学療法学会雑誌 53(8):483-487, 2005

3) S. Onodera, H. Kiyota, K. Endo, H. Suzuki, T. Hosobe, T. Takahashi, S. Egawa, I. Kobayashi
Enhancement of antimicrobial activities of cefteteram or clavulanic acid/amoxicillin against cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the presence clarithromycin or azithromycin
J Infect Chemother 12:207-209, 2006

4) K. Osaka, T. Takakura, K. Narukawa, M. Takahata, K. Endo, H. Kiyota, S. Onodera
Analysis of amino acid sequences of penicillin-binding protein 2 in clinical isolates *Neisseria*

gonorrhoeae with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone

J Infect Chemother 14:195-203, 2008

5) 遠藤勝久

尿路・性器の炎症性疾患[淋菌性尿道炎]

臨床泌尿器科 62(4):90-94, 2008

6) 遠藤勝久、小野寺昭一

性感染症(淋菌)
KEY WORD 感染症 第2版
先端医学社 84-85, 2008

7) 小野寺昭一、清田 浩、遠藤勝久、伊藤博之、細部高英、讃岐邦太郎、吉田正樹、高倉真理子、高畑正裕
男子淋菌性尿道炎由来 *Neisseria gonorrhoeae* の各種抗菌薬に対する感受性と cefixime 低感受性株 *penA* 遺伝子の解析
日本化学療法学会雑誌 59(1):17-24, 2011

8) 遠藤勝久、小野寺昭一、清田 浩、鈴木博雄、細部高英、成岡健人、讃岐邦太郎
男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性
—1999～2004 年分離株の比較—
日本化学療法学会雑誌 59(3):308-312, 2011

2. 学会発表

1) 遠藤勝久、小野寺昭一

Neisseria gonorrhoeae の経口セフェム薬耐性について
第7回東京性感染症(STD)研究会