

Rらの方法に準じて実施した。(Heymans R, et al. 2011 J Clinical Microbiol)
アジスロマイシン耐性に関与する23S rRNA 遺伝子の塩基配列決定はNgらの方法を用いた。(Ng LK, et al. 2002 AAC)

C. 研究結果

1. アジスロマイシン耐性株の分離頻度

2010年4月～2012年3月までに分離した193株中7株はアジスロマイシンのMICが1 µg/ml以上の値を示した。

2012年4月～2013年3月までに分離した211株中9株はアジスロマイシンのMICが1 µg/ml以上の値を示した。

アジスロマイシン耐性株の分離率は2つの期間でそれぞれ3.6%と4.3%とであった。

2. アジスロマイシン治療失敗例由来菌株の解析

9株中4株はアジスロマイシン治療(2g徐放製剤)前後に2カ所の異なる解剖学的部位から採取された検体から分離された菌株であった。そこで、MLSTならびにNG-MAST解析を実施し、菌の遺伝学的性状を検討した。

4株ともにMLST型1901, NG-MAST型1407であることが示された。同一株であることを更に検証するために、MLVA法において詳細な解析を実施した。その結果、1株を除いて染色体の5カ所(VNTR04-03, VTNR04-10, VNTR07-02, VNTR15-02, VNTR16-01)に存在する反復配列のリピート数はそれぞれ(10-3-21-16-1;上記の5カ所のVNTR部位順のリピート数)であることが示された。異なるリピート配列を示した1株(治療前の咽頭由来株)も(8-3-21-16-1)であることが

示された。つまりVNTR04-03領域の反復配列数が8となる単一部位変化株(Single locus variant)であることが示された。

耐性機構に関しては、23S rRNA 遺伝子の変異で説明出来るか検討した。23S rRNA 遺伝子の2059位のA>G置換と、2611位のC>T置換によりアジスロマイシン耐性が上昇することが知られている。4株ともに染色体上にある4コピーの23S rRNAに2611位のC>T置換変異があることが示された。

3. 他の薬剤に対する感受性

フルオロキノロンに対しては耐性を示し、セフトリアキソン、セフィキシム、スペクチノマイシンに対しては感受性を示した。MLST型1901/NG-MAST型1407に属する株は、セフィキシムならびにセフトリアキソンに対して低感受性を示す傾向がある。アジスロマイシン治療失敗例から分離された株の感受性結果は、これまで世界的に分離されているMLST型1901/NG-MAST型1407に属する株の中ではユニークな感受性プロファイルであることが示された。

4. MLST型1901/NG-MAST型1407株の比較解析

上記の4株を除いた京都、大阪で分離されたアジスロマイシン耐性を示す12株のうち、7株はNG-MAST型1407に属する菌株であった。1株を除きMLST型1901を示した。これら7株のMLVA型は、(6-3-3-17-1)を示すものが2株、(4-3-4-17-1)を示すものが3株、(11-3-21-18-1)と(7-3-5-13-1)を示すものがそれぞれ1株ずつ存在した。治療失敗例で分離された株が示す(10/8-3-21-16-1)と最も類似のMLVA型を示す1株(11-3-21-

18-1) においても2カ所(下線で示した)、他の株のMLVA型においても [(6-3-3-17-1), (4-3-4-17-1), (7-3-5-13-1)] それぞれ3カ所が異なり、遺伝的にはいずれも異なるものであることが示された。

D. 考 察

国内ではアジスロマイシン耐性淋菌の分離頻度が他国に比べて高くないことが知られている。また、アジスロマイシン超高度耐性株がアルゼンチン、イギリス、イタリア、米国で分離されているが、国内ではいまだ分離報告はない。

今回の研究で、京都、大阪で分離される淋菌のアジスロマイシン耐性株の分離頻度は3%前後であることが確認された。しかしながら、他国とはことなる剤型である2g徐放製剤を用いても治療失敗例が存在することを細菌学的な解析結果に基づいて明確に示すことに成功した。本株が諸外国で分離されている超高度耐性株とは異なることが薬剤感受性試験で確認され、また耐性遺伝子の解析からも示された。つまり、超高度耐性株は染色体上にある4コピーの23S rRNA 遺伝子の3つ以上で2059位のA>G置換が起きることで256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のMICとなることが示されている。一方で、ここで示した治療失敗例由来株は2611位のC>T置換株であった。しかしながら、アジスロマイシンの治療効果に影響を与える程度のMIC上昇は、2611位のC>T置換においても起きることを改めて示すことができた。

治療失敗例由来株は、現在国内外に広く拡散しているMLST型1901/NG-MAST型1407に属する株であった。このMLST型1901/NG-

MAST型1407は、第3世代セファロスポリン(セフィキシム、セフトリアキソン等)に低感受性から耐性を示す株から構成されていると考えられている。実際に2010年4月から2012年3月までに京都、大阪地方で分離された193株中31株はMLST型1901/NG-MAST型1407であったが、その全てはセフトリアキシソンのMICが0.094 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示していた(Shimuta et al. 2013 AAC)。しかしながら、治療失敗例由来株はMLST型1901/NG-MAST型1407に属する菌株としてはセフトリアキシソンのMICが著しく低い株であった(0.016あるいは0.032 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。MLVA法によって解析すると、京都、大阪地方で分離されるアジスロマイシン耐性株MLST型1901/NG-MAST型1407は、少なくとも2つ以上のグループに分けられる可能性が示唆された。さらに解析菌株数を増やして詳細な検討をする必要があるが、国内において2種類(以上)のMLST型1901/NG-MAST型1407が拡散している可能性が存在する。

今回の事例ではセフトリアキソンへの感受性が保たれている株によるものであったことから、治療効果判定のための再診の際に速やかにセフトリアキソン投与へ治療方針を変更することができ、その後の再診において完全に治癒されていることが確認出来ている。

E. 結 論

アジスロマイシン治療失敗例から分離株を詳細に検討し、2g徐放製剤を用いてもMIC 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であっても治療失敗につながることを明確に示した。クラミジア感染症との共感染の際の治療法として、アジスロマイシンの治療効果が期待されること、他に治療効果が

望める経口剤がないことから、国内においてアジスロマイシンの淋菌感染症治療への利用が高まっていることが想像される。しかしながら、国内外を問わずアジスロマイシンの単剤投与による治療は推奨されていないことから、その利用は限定的である必要がある。少なくとも初診時での菌の分離同定ならびに薬剤感受性試験を実施するとともに、治療効果判定のための再診を行う必要がある。

MLST型1901/NG-MAST型1407株はPBP2遺伝子の1塩基置換によりセフトリアキソン耐性になることが実際の事例（フランスおよびスペイン）が存在する。国内においてはいまだアジスロマイシン耐性株の分離頻度は高くないが、MLST型1901/NG-MAST型1407株が耐性を獲得し始めている事実は、危惧しなければならない状況である。つまり、アジスロマイシン耐性のMLST型1901/NG-MAST型1407株に、フランスおよびスペインで分離されたセフトリアキソン耐性株の変異が導入されることで、米国、イギリス等で導入されているセフトリアキソン/アジスロマイシン2剤併用療法をも無力化する菌株の出現につながる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- (1) Shimuta K, Unemo M, Nakayama S, Morita-Ishihara T, Dorin M, Kawahata T, Ohnishi M. Antibiotic-Resistant Gonorrhoea Study Group. Antimicrobial resistance and

molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Kyoto and Osaka, Japan, 2010 to 2012: Intensified Surveillance after Identification of the First Strain (H041) with High-Level Ceftriaxone Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013, 57: 5225-5232.

- (2) Takayama Y, Nakayama S, Shimuta K, Morita-Ishihara T, Ohnishi M. Characterization of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Tokyo in 2005-2011. *J Infect Chemother.* (in press)

学会発表

- (1) 道林美里・志牟田健・石原朋子・中山周二・保科真二・齋藤良一・大西 真. 咽頭由来 *Neisseria* 属細菌はCRO耐性 *N. gonorrhoeae* H041型の *penA* 遺伝子を保持しているか? 日本細菌学会関東支部会 東京, 2013年11月.
- (2) 志牟田健・渡辺祐子・黒木俊朗・大西 真. セフィキシム非感受性株の多様性形成について. 日本性感染症学会 第26回学術大会, 岐阜市, 2013年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 アジスロマイシン投薬前(TF-1, TF-2)および再診時(TF-3, TF-4)に分離された淋菌の
薬剤感受性と分子性状解析

Isolate	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)						MLST	NG- MAST	MLVA; Repeat number				
	AZM	CRO	SPT	PCG	CFM	CIP			04-03	04-10	07-02	15-02	16-01
TF-1	4	0.032	8	1	0.032	32	1901	1407	8	3	21	16	1
TF-2	4	0.032	8	1	0.032	32	1901	1407	10	3	21	16	1
TF-3	4	0.016	4	1	0.032	32	1901	1407	8	3	21	16	1
TF-4	4	0.032	8	1	0.064	>32	1901	1407	8	3	21	16	1
00001	1	0.125	8	2	0.25	16	1901	1407	6	3	3	17	1
00002	1	0.125	8	4	0.25	16	1901	1407	6	3	3	17	1
00003	8	0.125	8	1	0.125	>32	1901	1407	11	3	21	18	1
00004	1	0.125	8	4	0.25	>32	10241	1407	4	3	4	17	1
00005	1	0.125	8	2	0.25	>32	1901	1407	4	3	4	17	1
00006	1	0.125	8	1	0.25	>32	1901	1407	4	3	4	17	1
00007	1	0.032	8	0.25	0.125	>32	1901	1407	7	3	5	13	1

耳鼻咽喉科外来における咽頭の淋菌・クラミジア検査に関する研究

【研究分担者】 余田 敬子（東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科）

研究要旨

全国10箇所の耳鼻咽喉科施設において、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの患者、または咽頭の性感染症検査希望者のうち、同意の得られた18歳～59歳の男女を対象に咽頭および上咽頭の淋菌・クラミジア検査を2013年4月26日から実施した。

2014年2月18日時点で、男性112人、女性97人の計209人に実施され、21人の咽頭から淋菌が、4人の咽頭からクラミジアが検出された。このうちの1人は淋菌・クラミジアの同時検出例であった。検体別にみた淋菌・クラミジアの検出性は、淋菌の検出数をもっとも多かったのは中咽頭スワブで、淋菌陽性者は21人中18人の咽頭スワブから淋菌が検出された。うがい液は淋菌陽性者21人中10人のうがい液が陽性であった。クラミジアは陽性者4人全員の上咽頭スワブからクラミジアが検出され、うがい液は陽性者4人中2人のうがい検体から検出された。

今後、さらに検査実施者数を増やし、核酸増幅法による咽頭の淋菌・クラミジア検査の検査部位、スワブ・うがいの検体別の検出性について検討する必要があると考える。

A. 研究目的

日本における性感染症発生動向調査のなかで患者報告数が最も多い性器クラミジア感染症の原因である *Chlamydia trachomatis*（以下、クラミジア）と、次いで多い性器淋菌感染症の原因である *Neisseria gonorrhoeae*（以下、淋菌）は、どちらも、性器や咽頭に感染していても無症状のまま経過する無症候性感染者が増加している。他覚的所見にも乏しい無症候性感染者の潜在的存在が、クラミジア感染症と淋菌感染症が蔓延する大きな要因と推察されている。

淋菌とクラミジアは共通して、ヒトの尿道、子宮頸管、結膜、咽頭にも感染することから、最近の性行動の多様化に伴いオーラルセック

スを介して淋菌およびクラミジアが咽頭に感染する者の増加も指摘されている。これまで、淋菌・クラミジアの咽頭感染も自覚症状や他覚的所見を欠く無症候性感染が圧倒的に多いことが示されてきた。しかし、これまでの淋菌・クラミジアの咽頭感染に関する検討のほとんどが、泌尿器科または婦人科で性器の淋菌・クラミジア陽性者や性風俗従業女性を対象とした結果で、咽頭疾患を専門に扱う耳鼻咽喉科の切り口からその臨床像を詳細に検討した報告は少ない。

この研究では、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感症などの咽喉頭疾患にて耳鼻咽喉科外来を受診する人の中に、淋菌およびクラミジア感染者がそのくらい存在するのか、また検査結果陽性者の口腔咽頭所見、患者背

景、感染源などの臨床像や、症状や咽喉頭疾患との関連性を検討する。また、検査陽性者については、陽性結果の再確認と、治療後の治癒確認を行い、感染の確認と、治療方法の適合性も検討する。

B. 研究方法

1. 対象

耳鼻咽喉科外来に、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの咽頭疾患または咽頭症状を訴えて受診した人、咽頭の性感染症検査を希望して受診した人のうち、本研究への参加を文書にて承諾を得られた18歳～59歳の男女を対象とする。

2. 検査方法

【検体】①咽頭スワブ、②上咽頭スワブ、
③うがい液

【検査方法】

検体採取の順序は、先に①②を採取したのちに③を採取する。

検体①②は核酸増幅検査のSDA法*、検体③は核酸増幅検査のPCR法[†]をもちいて（図1）、淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*）およびクラミジア（*Chlamydia trachomatis*）を検出する。

* SDA (Strand Displacement Amplification) : BD ProbeTec ET/GC

†リアルタイムPCR (Polymerase chain reaction) : コバス[®] 4800システム CT/NG

【検査実施プロトコール】

1. 検査希望者全員から、①咽頭スワブ、
②上咽頭スワブ、③うがい液、を採取して、SDA法とPCR法にて淋菌とクラミジアの

検査を行う。

2. 陽性者においては、その結果の説明時（治療開始前）に検出された病原体について、SDA法とPCR法にて再検査を行い、感染を確認する。淋菌陽性者については、淋菌培養（岐阜大 安田先生）を追加する。
3. 陽性者においては、治療開始から淋菌では1週間、クラミジアでは2週間以上あけて、治癒確認のための検査をSDA法とPCR法にてを行う。（治療は日本性感染症学会のガイドラインに従い、淋菌はセフトリアキソン2g 1回/1日×1～3日間、クラミジアはアジスロマイシン(500mg)2錠 1回内服またはクラリスロマイシン(200mg)2錠 分2 朝・夕食後 7(～14)日間を用いた)
4. 淋菌陽性検体は、遺伝子検査を行う（感染研 大西先生）。

3. 被験者の同意

研究開始前に、研究内容および研究に関する事項について、本学倫理委員会にて承認（東京女子医科大学倫理委員会承認 1856、2030番）された説明文書を用いて口頭で説明を行い、文書にて研究参加の同意を得た。

4. 検査実施施設（図2、表1）

- 1) 東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科（東京都荒川区）
- 2) 杉田耳鼻咽喉科（千葉県千葉市）
- 3) かみで耳鼻咽喉科（静岡県富士市）
- 4) 松原耳鼻いんこう科医院（岐阜県関市）
- 5) 渡辺耳鼻咽喉科・アレルギー科クリニック（静岡県熱海市）
- 6) とも耳鼻科クリニック（北海道札幌市中央区）

- 7) さくら耳鼻咽喉科クリニック（北海道札幌市白石区）
- 8) 西岡じび咽喉科クリニック（北海道札幌市豊平区）
- 9) 天神耳鼻咽喉科（福岡県福岡市中央区）
- 10) よしかわ耳鼻咽喉科（神奈川県川崎市幸区）

5. 研究実施予定期間

平成24年5月22日～平成27年2月28日

C. 研究結果（平成26年2月14日現在）

1. 対象者の男女別年齢分布（図3）

平成26年2月14日の時点で検査が実施されたのは209人で、男性112人（中央値30.5歳）、女性97人（中央値28歳）であった。

2. 淋菌・クラミジアの陽性者数（表2）

淋菌陽性者は21人（男性9人・女性12人）で、クラミジア陽性者は4人（男性1人・女性3人）であった。このうちの女性1人は淋菌・クラミジアが同時に検出された。

3. 検体別にみた淋菌・クラミジアの検出性（表3, 4）

淋菌の検出数をもっとも多かったのは中咽頭スワブで、淋菌陽性者は21人中18人の咽頭スワブから淋菌が検出された。うがい液は淋菌陽性者21人中10人のうがい液が陽性であった。クラミジアは陽性者4人全員の上咽頭スワブからクラミジアが検出され、うがい液は陽性者4人中2人のうがい検体から検出された。

D. 考 察

本研究に先行して、平成22年11月18日～平成24年2月29日の間に、われわれが耳鼻咽喉科受診者182人から咽頭の淋菌・クラミジア検査を行った結果では、12人（男性8人、女性4人）の咽頭から淋菌が検出され、1人（女性）の上咽頭からクラミジアが検出された。淋菌が検出された男性8人のうち、感染源が特定されたのは5人で、全員性風俗従業女性からの感染であった。他、1人は男性本人の職業がホストであった。淋菌が検出された女性4人のうち3人は性風俗従業女性であった。咽頭から淋菌が検出された12人の臨床所見は、反復性扁桃炎が4人、咽頭炎が3人、自覚症状も他覚的所見もない無症候性感染が2人、咽喉頭異常感症が1人、頸部リンパ節腫脹が1人、鼻内の痛みの訴えが1人であった。咽頭からクラミジアが検出されたのは、特定のセックスパートナーの男性が3人いる19歳大学生で、一側耳の滲出性中耳炎と上咽頭炎が認められた。この検討からは、淋菌の咽頭感染は、無症候性感染だけでなく、反復性扁桃炎、非特異的な咽頭炎の臨床像も呈する場合が少なくないことが示唆された。また、クラミジアは淋菌に比べて咽頭感染を生じることが少なく、感染した場合も咽頭よりも上咽頭に炎症性病変を引き起こしやすい可能性も示唆された。

今回の検査を受けた209人の臨床所見の回収と解析はこれから行うが、今回の結果も前回と同様にクラミジアの咽頭感染者は淋菌よりも少なく、咽頭よりも上咽頭に感染しやすいことが示唆された。

今後、さらに検査実施者数を増やし、核酸増幅法による咽頭の淋菌・クラミジア検査の

検査部位、スワブ・うがいの検体別の検出性について検討する必要があると考える。

E. 結 論

今年度検査を行った12人からは、咽頭および上咽頭からの淋菌・クラミジアの検査結果はすべて陰性であった。今後、さらに症例数を増やして検討を重ねる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 余田敬子：咽頭疾患の診療の進め方 STIとしての咽頭病変 ENT臨床フロンティア 口腔・咽頭疾患、歯牙疾患の臨床 黒野祐一 中山書店 東京 2013, pp.130-141.
- (2) 余田敬子：咽喉頭炎 今日の臨床サポート 森山 寛 エルゼビア・ジャパン株式会社 東京 2013, 電子版.
- (3) 余田敬子：痛みの性状からわかる鼻咽喉科疾患 STIと咽喉頭の痛み ENTONI 153：57-66, 2013.
- (4) 余田敬子：特集 検査結果をどう読むか 細菌・ウイルス検査 HIV関連の検査 JOHNS 29：1429-1433, 2013.

2. 学会発表

- (1) 余田敬子・西田 超・金子富美恵：当科における淋菌およびクラミジアトラコマティスの咽頭検査実施者 第114回日本

耳鼻咽喉科学会学術大会 札幌 2013年 5月17日.

- (2) 余田敬子：当科における淋菌およびクラミジアトラコマティスの咽頭検査実施者について 第1回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 総会・学術講演会 大分 2013年9月7日.
- (3) 余田敬子・松原茂規：反復性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍の既往があり咽頭から淋菌が検出された5症例 第26回日本口腔咽頭科学会学術大会 名古屋 2013年9月13日.
- (4) 余田敬子：当科における淋菌およびクラミジアトラコマティスの咽頭検査実施者の検討 日本性感染症学会第26回学術大会 岐阜 2013年11月17日.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. そのほか

なし

耳鼻咽喉科外来における 咽頭の淋菌・クラミジア検査結果

平成 25年度 総括研究報告

東京女子医科大学 東医療センター 耳鼻咽喉科

余田 敬子

目 的

- 耳鼻咽喉科一般外来受診者における淋菌 およびクラミジアの咽頭感染の状況を明らかにする。
- 耳鼻咽喉科医によって採取されたスワブと、うがい液との検出性を比較する。
- 咽頭から検出された淋菌の薬剤感受性を検討する。
- 咽頭感染の治療レジメの適合性を確認する。

対 象

- 耳鼻咽喉科一般外来を受診者
- 18歳～59歳 の男女
- 口内炎, 咽頭炎, 扁桃炎, 咽喉頭異常感症の患者、または性感染症の精査希望者。

検 査 方 法

- 【検体】
- ① 咽頭スワブ
 - ② 上咽頭スワブ
 - ③ うがい液

【検査方法】

- SDA (Strand Displacement Amplification)
BD ProbeTec ET/GC
- リアルタイムPCR
コバス[®] 4800システムCT/NG

図1 咽頭 淋菌・クラミジア検査

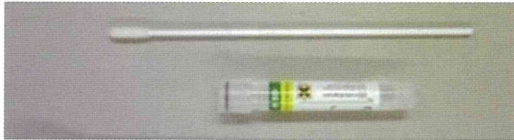
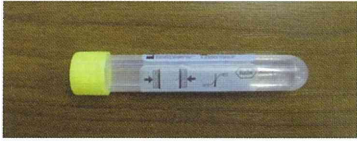
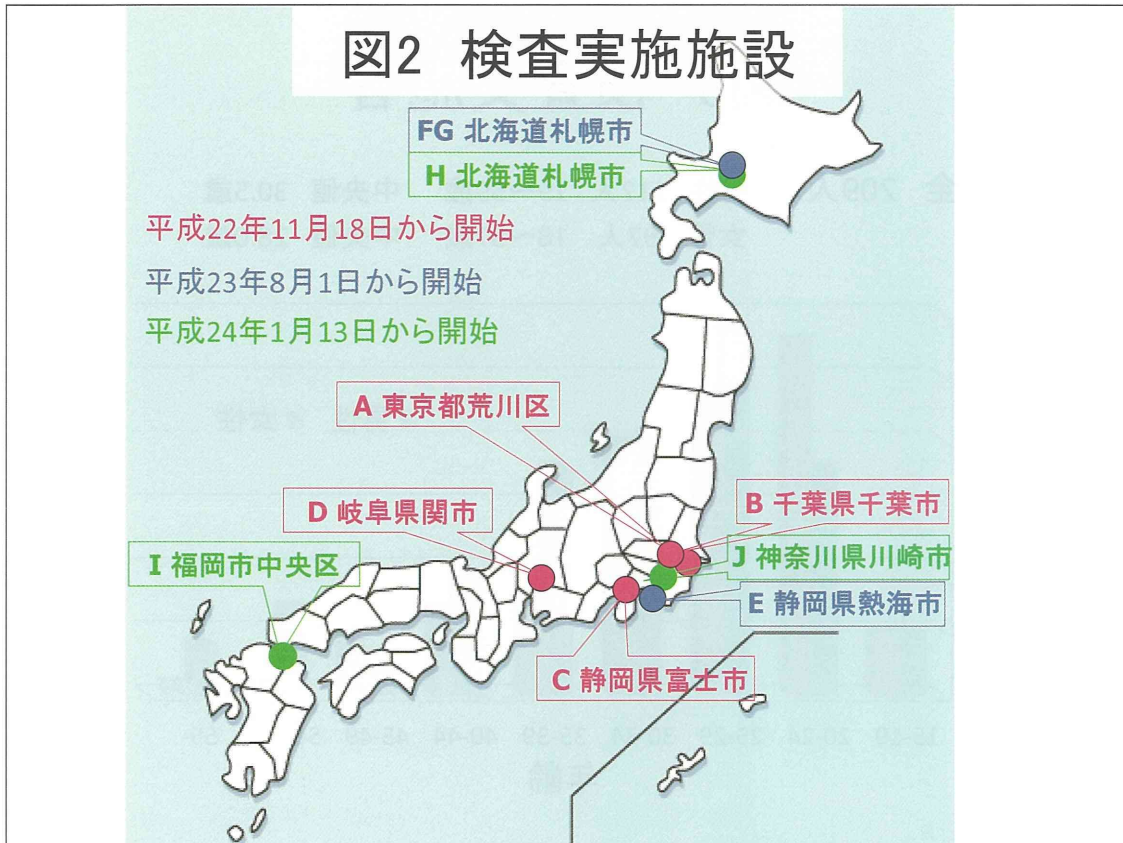
	採取容器	部位
SDA プローブテック スワブ		上咽頭 中咽頭
RT-PCR コバス うがい		中咽頭

表1 検査実施施設

A	東京女子医科大学東医療センター	東京都荒川区
B	杉田耳鼻咽喉科	千葉県千葉市美浜区
C	かみで耳鼻咽喉科クリニック	静岡県富士市
D	松原耳鼻いんこう科医院	岐阜県関市
E	渡辺耳鼻咽喉科・アレルギー科クリニック	静岡県熱海市
F	とも耳鼻科クリニック	北海道札幌市中央区
G	さくら耳鼻咽喉科	北海道札幌市白石区
H	西岡じび咽喉科クリニック*	北海道札幌市豊平区
I	天神耳鼻咽喉科*	福岡県福岡市中央区
J	よしかわ耳鼻咽喉科*	神奈川県川崎市幸区

* 2013年から新しく加わった施設

図2 検査実施施設



検査プロトコール

- 検査希望者全員から、①咽頭スワブ、②上咽頭スワブ、③うがい液、を採取して、SDA法とPCR法にて淋菌とクラミジアの検査を行う。
- 陽性者においては、その結果の説明時(値要開始前)に検出された病原体について、SDA法とPCR法にて再検査を行い、感染を確認する。淋菌陽性者については、淋菌培養(岐阜大 安田先生)を追加する。
- 陽性者においては、治療開始から2週間以上あけて、検出された病原体をSDA法とPCR法にて再検査し、治癒確認を行う。(治療は日本性感染症学会のガイドラインに従い、淋菌はロセフィン 2g 1回/1日 × 1~3日間またはジスロマックSR成人用ドライシロップ2g、クラミジアはジスロマック (500mg) 2錠1回 内服 またはクラリス・クラリシッド (200mg) 2錠 分2 朝・夕食後 7(~14)日間を用いた。
- 淋菌陽性検体は、遺伝子検査(感染研 大西先生)を追加する。

図3 検査実施者

全 209人 男性 112人 19～59歳 中央値 30.5歳
 女性 97人 18～57歳 中央値 28.0歳

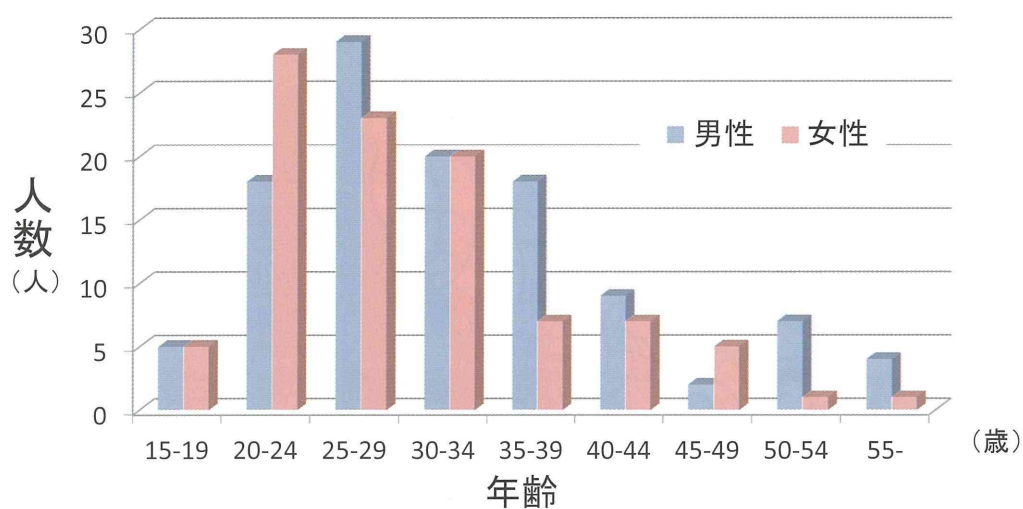


表2 結果

淋菌	クラミジア	陽性者数
陽性	陰性	20(9.6%) 男性 8 : 女性 4
陰性	陽性	3(9.6%) 男性 8 : 女性 4
陽性	陽性	1(9.6%) 男性 8 : 女性 4
陰性	陰性	185

陽性者数

淋菌	クラミジア	合計
陽性	陰性	
陰性	陽性	1 (0.6%) 男性 0 : 女性 1
陽性	陽性	0
陰性	陰性	169 (92.8 %)

表3 淋菌陽性者 n=21

上咽頭 淋菌	咽頭 淋菌	うがい 淋菌	n
陽性	陽性	陽性	4
陰性	陽性	陽性	4
陰性	陽性	陰性	10
陰性	陰性	陽性	2
陽性	陰性	陰性	1

表4 クラミジア陽性者 n=4

上咽頭 クラミジア	咽頭 クラミジア	うがい クラミジア	n
陽性	陽性	陽性	2
陽性	陽性	陰性	1
陽性	陰性	陰性	1

表5 淋菌・クラミジア陽性者 n=1

上咽頭 淋菌	咽頭 淋菌	うがい 淋菌	上咽頭 クラミジア	咽頭 クラミジア	うがい クラミジア
陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性

23歳 女性

今後の課題

- 核酸増幅法による淋菌検査の検査部位・採取検体の検討。
- 淋菌の咽頭感染の治療
CTR_Xの投与量、期間の検討。
治癒確認検査のタイミングの検討。

性感染症の若者が受診しやすいシステムの構築

～若者のHPV感染の現状調査～

【研究分担者】 三嶋 廣繁 (愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学)

【研究協力者】 山岸 由佳 (愛知医科大学病院感染症科)

浜田 幸宏 (愛知医科大学病院感染制御部)

研究要旨

日本人女性は、産婦人科等を受診することに羞恥心を抱く頻度が高いため、子宮頸がん検診受診率は必ずしも高くない。さらに、日本人女性のハイリスク型HPV感染に関しての疫学も少なく、HPV感染のリスクについて、日本の疫学に基づいた説明をすることが十分にできないのが現状である。したがって、我々は、健康な日本人女性におけるHPV感染の現状について調査した。2012年1月から2014年2月の期間に、いずみレディースクリニック(岐阜市)を子宮がん検診目的で受診した20歳から37歳以下の健康な女性、あるいは月経異常にて受診した20歳未満の性交渉経験を有する健康な女性のうち、HPVウイルスジェノタイプ検査に関して同意が得られた57名を対象とした。HPVハイリスク型ウイルスジェノタイプ検査は、PCR-rSSO法を用いて実施した。また、子宮頸部細胞診は、ベセスダシステムを用いて、病理医1名により判定した。HPVハイリスク型は10歳代の若年層を含めた広い年齢層にわたって検出されていた。HPVハイリスク型が2株以上検出される症例が全体の約20%存在していた。HPVワクチン株保有者は全体の38.6%、HPV非ワクチン型のハイリスク型が全体の38.6%を占めていた。また、HPVハイリスク株の内訳はワクチン株が45.3%に対し、非ワクチン株は54.7%とワクチン株を上回っていた。HPV陽性例の14%にASC-USが認められた。また、ASU-US症例ではHPV16/18型が63.6%を占めその他のハイリスク型は36.4%にとどまっていた。HPV16/18型は細胞診異常に強く関連していることが明らかとなった。一方で、HPV16/18型以外のハイリスク型についても高頻度に認められ、一部に細胞診異常を示した症例が存在したことから、今後HPV16/18型以外のハイリスク型にも注目する必要があると同時にこれらのウイルス型に対するワクチン開発が必要である可能性が示唆された。さらに、HPV16/18型以外のハイリスク型症例について今後の細胞診のフォローが必要であると考えられる。今回の研究結果は、性感染症の若者が受診しやすいシステムの構築に疫学的見地から寄与するものと考えられる。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス (human papilloma-virus: HPV) は、皮膚や粘膜に感染するウイルスで、現在までに100種類以上のタイプが存在することが明らかになっている。HPVは、感染部位や発癌性により分類される。HPVは、感染部位により、上皮型である1, 5, 8, 14, 20, 21, 25, 47型などと、粘膜型である6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 70型などに分類される。また、HPVは、発癌性により、低リスク群である6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108型などと、高リスク群である16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82型などに分類される。HPVには発癌性を有するタイプが存在し、女性の子宮頸癌の原因となることも多い。発癌性HPVと呼ばれている。発癌性のあるHPVのなかでも、HPV16型とHPV18型の2種類は、子宮頸癌を発症している20~30代の女性の約70~80%に検出されるとする報告もある。

一般に、発癌性HPVも多くは性交渉の時に感染する。性器周辺の皮膚や粘膜との密接な接触などによっても感染することがあるので、コンドームは感染を防ぐ有効な手段ではあるが、完全に防ぐことはできない。しかし、ハイリスク型HPVに感染しても90%以上は体内から自然消失するため、子宮頸癌に進展するのはごくわずかである。全世界で毎年3億人の女性から子宮頸部へのHPV感染がみつかりと仮定した場合、そのうちの約0.15%が子宮頸癌を発症すると推定されている。ただし、子宮頸癌になるまでには、通常、数年~十数年と長い時間がかかるので、定期的な子

宮頸がん検診を受けていれば前癌病変を発見し、治療することも可能である。このため、若者が受診しやすいシステムを構築することが急務の一つである。しかし、日本人女性は、産婦人科等を受診することに羞恥心を抱く女性の頻度が高いため、子宮頸がん検診受診率は必ずしも高くない。さらに、日本人女性のハイリスク型HPV感染に関しての疫学も少なく、HPV感染のリスクについて、日本の疫学に基づいた説明をすることが十分にできないのが現状である。したがって、我々は、健康な日本人女性におけるHPV感染の現状について調査した。

B. 研究方法

2012年1月から2014年2月の期間に、いずみレディースクリニック（岐阜市）を子宮がん検診目的で受診した20歳から37歳以下の健康な女性、あるいは月経異常にて受診した20歳未満の性交渉経験を有する健康な女性のうち、HPVウイルスジェノタイプング検査に関して同意が得られた57名を対象とした。なお、未成年については、本人に加えて親権者の同意も得られた者を対象とした。患者情報として、婚姻歴、妊娠歴、出産歴を問診で確認した。

HPVウイルスジェノタイプング用の検体は、綿棒以外の採取器具（ブラシ）を用いて子宮頸部の細胞を採取した。検体を採取した器具を容器に入れ、容器の底で採取器具の先端が広がるように10回程度押し付けた後、強くかき回して採取した細胞を洗い落としものを室温保存した。HPVウイルスジェノタイプングは、16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68型の検出を、遺伝子

タイプ特異的な「マルチプレックスPCR」と、蛍光ビーズによる多項目同時測定を可能にする「Luminex® テクノロジー」を組み合わせたPCR-rSSO法を用いて、株式会社エスアールエル（東京）にて実施した。

子宮頸部細胞診は、国際基準であるベセスダシステムを用いて、病理医1名により判定した。

C. 研究結果

対象は57例で、HPV検出なし13例(23.0%)、検出あり44例(77.0%)であった。

年齢は18歳～37歳で、平均28.9歳、中央値29歳であった。HPV陽性44例の年齢は19歳～37歳で、平均29.1歳、中央値29.5歳であった。

全体の婚姻歴・出産歴・妊娠歴の内訳は、婚姻歴あり2例(4.0%)、出産歴あり3例(5.0%)（うち全例が1回）、妊娠歴あり5例(9.0%)（うち1回が3例、2回が2例）であった。HPV陽性44例の婚姻歴・出産歴・妊娠歴の内訳は、婚姻歴あり2例(5.0%)、出産歴あり3例(7.0%)（うち全例が1回）、妊娠歴あり5例(11.0%)（うち1回が3例、2回が2例）であった。

HPV陽性44例の陽性株数は1種類陽性32例(73.0%)、2種類陽性12例(27.0%)で、3種類以上陽性例は認めなかった。

HPV陽性44例について、2種類以上陽性例でワクチンタイプを含むものをワクチンタイプとした場合のワクチンタイプ内訳は、ワクチンタイプ(16、18型)22例(50.0%)、非ワクチンタイプ22例(50.0%)であった。

HPV陽性44例の細胞診内訳はNILM38例(86.0%)、ASC-US6例(14.0%)であった。

HPV陽性44例53株の型別内訳は16型16例、18型8例、31型2例、33型4例、35型1例、39型3例、45型1例、51型3例、52型7例、56型1例、58型5例、59型1例、68型1例で、ワクチン型が24株(45.3%)、非ワクチン型が29株(54.7%)であった。ASC-US6例11株の型別内訳は、16型3例、18型4例、39型1例、51型1例、58型1例、68型1例で、ワクチン型が7株(63.6%)、非ワクチン型が4株(36.4%)であった。

細胞診結果別HPVタイピング内訳は、NILM51例中HPV陽性は38例(74.5%)で、うちHPV1種類陽性31例(81.6%)、2種類陽性7例(18.4%)であった。1種類陽性31例中ワクチン株15例(48.4%)、非ワクチン株16例(51.6%)、2種類陽性7例中ワクチン株を含むタイプが2例(28.6%)、全て非ワクチン株が5例(71.4%)であった。

ASC-US6例中HPV陽性は6例(100%)で、うちHPV1種類陽性1例(16.7%)、2種類陽性5例(83.3%)であった。1種類陽性1例中ワクチン株1例(100%)、非ワクチン株0例(0%)、2種類陽性5例中ワクチン株を含むタイプが4例(80.0%)、全て非ワクチン株が1例(20.0%)であった。

HPVワクチン・非ワクチン株別細胞診の内訳は、HPVワクチン株22例中NILM17例(77.0%)、ASC-US5例(23.0%)、HPV非ワクチン株22例中NILM21例(95.0%)、ASC-US1例(5.0%)であった。HPV6型16例ではNILM13例(81.0%)（うち2種類陽性2例含む）、ASC-US3例(19.0%)（全例が2種類陽性）であった。HPV18型6例ではNILM4例(67.0%)（全例が1種類のみ陽性）、ASC-US2例(33.0%)（うち2種類陽性1例含む）であった。

D. 考 察

HPVハイリスク型は10歳代の若年層を含めた広い年齢層にわたって検出されていた。HPVハイリスク型が2株以上検出される症例が全体の約20%存在していた。

HPVワクチン株保有者は全体の38.6%、HPV非ワクチン型のハイリスク型が全体の38.6%を占めていた。また、HPVハイリスク株の内訳はワクチン株が45.3%に対し、非ワクチン株は54.7%とワクチン株を上回っていた。

HPV陽性例の14%にASC-USが認められた。また、ASU-US症例ではHPV16/18型が63.6%を占めその他のハイリスク型は36.4%にとどまっていた。

E. 結 論

今回の検討からHPV16/18型は細胞診異常に強く関連していることが明らかとなった。一方で、HPV16/18型以外のハイリスク型についても高頻度に認められ、一部に細胞診異常を示した症例が存在したことから、今後HPV16/18型以外のハイリスク型にも注目する必要があると同時にこれらのウイルス型に対するワクチン開発が必要である可能性が示唆された。さらに、HPV16/18型以外のハイリスク型症例について今後の細胞診のフォローが必要であると考えられた。

今回の研究結果は、性感染症の若者が受診しやすいシステムの構築に疫学的見地から寄与するものと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- (1) 山岸由佳・三嶋廣繁：HPVワクチンに対する学校職員の意識調査、日本性感染症学会第26回学術大会044，岐阜市，2013. 11. 17.
- (2) 三嶋廣繁：HPV感染症に関する最近の話題 ～HPVワクチン導入で期待されること～，広島県産婦人科医会ランチョンセミナー，広島市，2013. 6. 2.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし