

カレントレビュー

5. その他

a. 性感染症 (STD)

川 名 尚 小 池 貞 徳

性感染症 (Sexually Transmitted Diseases, STD) は、旧くて新しい疾患である。抗生物質が登場するまでは、淋病、梅毒、軟性下疳、ソケイリンパ肉芽腫症の性病が主なものであった。しかし、抗生物質が登場して、これらの細菌性の性感染症は制御されるようになったところに、ウイルスやクラミジアのような性感染症が注目されるようになった。このようになった背景には、ウイルス学の進歩と性活動が活発になったことが挙げられる。ウイルス性の性感染症の治療法には確立したものがなく、AIDSを含めて大きな課題となっている。

性感染症には20種以上もありそのすべてを網羅することは紙数の関係でできないので、代表的な五つの疾患について述べることにする。各論に入る前に本邦における最近の性感染症の動向についてまず触れておきたい。

〔註〕STDの邦訳としては、従来、性行為感染症が用いられてきたが、最近では、性感染症が用いられるようになった。厚生省の感染症サーベイランスでも性感染症という言葉が用いられている。日本STD学会は、日本性感染症学会と称している。日本産科婦人科学会では、性行為感染症に慣れてきたこともありしばらくの

間は性(行為)感染症と行為を()に入れることになっている。本論文では、性感染症を用いることにする。

本邦における最近の性感染症の動向

厚生省は、従来より主として小児科・内科の伝染性感染症について感染症サーベイランスと称して、全国的なサーベイランス事業を行ってきたが、1987年より五つの性感染症をこれに加えた。五つの性感染症とは、淋病、陰部クラミジア症、陰部(性器)ヘルペス、尖圭コンジローマ、トリコモナス症である。梅毒が入っていないのは、理解に苦しむところであるが、昭和23年以来行われてきたもう一つの全国的な届出システムである性病予防法による届出項目に梅毒が入っているために省かれたときいている。

感染症サーベイランスにおける性感染症の登録は全国の約550定点からの毎月の報告によって行われている¹⁾。1987年以来の全国の上記五つの性感染症の動向について、図1には男女合わせた総数を、図2は男性のそれを、図3には女性のそれを示した。

1987年当時、淋病は最も多く、約3分の1を占め、性感染症の中心的存在であった。次いで、陰部クラミジア症、トリコモナス症であり、性器ヘルペスと尖圭コンジローマが大体同数であった。しかし、その後、大きな変化がやって

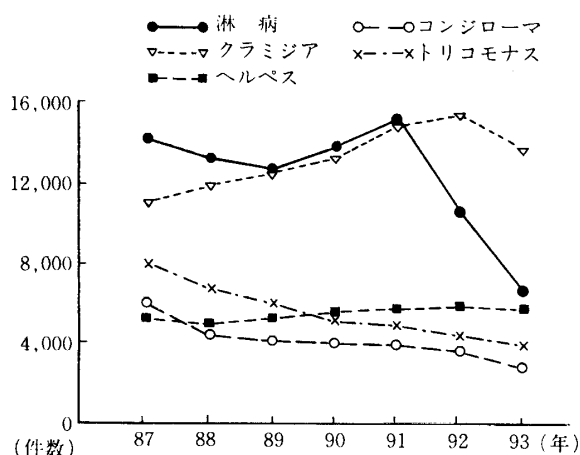


図1 性感染症の推移 (総数)

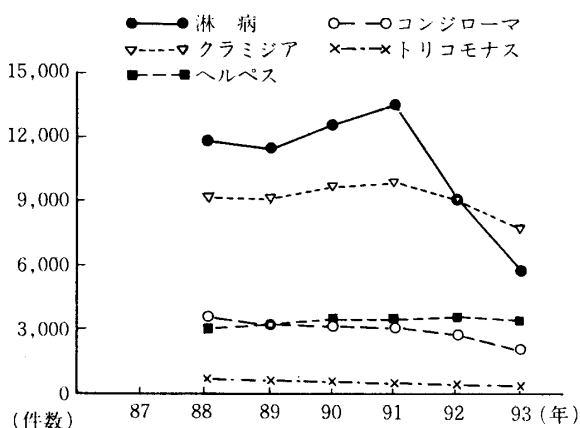


図2 性感染症の推移 (男性)

きた。淋病は一時やや減少したものの再び増加したが、1991年をピークとして減少し初め、1993年には、半数以下に激減した。これに対し、陰部クラミジア症は漸増し続けたが、1992年をピークとして減少し初めている。トリコモナス症と尖圭コンジローマは、この間着実に減少している。性器ヘルペスは、ほとんど変わらないが、少し増加しているのが他の四つの性感染症と異なるところである。

女性においては、1988年当時、トリコモナス症が断然多く、次いで陰部クラミジア症、性器ヘルペス、淋病、尖圭コンジローマの順であっ

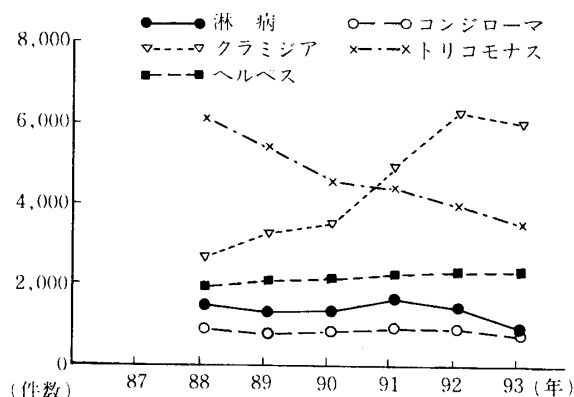


図3 性感染症の推移 (女性)

たが、その後は、トリコモナス症の減少、陰部クラミジア症の増加が著しく、1993年には陰部クラミジア症が第1位、トリコモナス症が第2位、第3位が性器ヘルペスとなっている。淋病は、女性でも1991年をピークとして減少傾向にある。陰部クラミジア症は、急増してきたものの1992年を境に減少に転じている。

このように、淋病を中心に、1991年より性感染症全体が減少してきているのは、いわゆる、AIDS キャンペーンによりコンドーム使用を初めとした「safe sex」が普及したことが第一の理由として考えられる。社会的な背景としては、バブルの崩壊に引き続く景気の低迷による性産業の衰退が挙げられよう。

しかし、このまま性感染症が減り続けるとはいえない。例えば、淋病は、1993年に入り減少のスピードが鈍っているし、性器ヘルペスは、増加の傾向さえみられている。社会情勢や若年層の性行動パターンの変化がくれば、再び性感染症は増加する可能性を秘めている。

梅毒

Treponema pallidum (TP) の感染によって発症する梅毒は、淋病に次いで重要な性感染症として注目されてきた。性器の感染症としてだけでなく、発疹症や神経梅毒など全身的な疾患

としても位置付けられよう。前述のように淋病が減少してきているが、梅毒も同様に減少傾向にあることが、性病予防法の届出数からも窺われる。筆者の概算では、1989年に本邦でおよそ5,000例位あるのではないかと考えている。一方、米国では、梅毒が再び増加する傾向がみられ、特に、HIV 伝播を助長する性感染症の一つとして重要視されている²⁾。さらに、AIDS 患者においては、血清抗体反応が通常とは異なっており、特に抗体が陰性の場合があったり、治療に対する反応性が異なったり、新たな問題が提起されている³⁾。

梅毒の診断と治療については、すでに確立されているように思われるが、一步踏み込んでみると判らないことが多い。例えば、日常診療では、梅毒血清反応（カルディオリピンなどの脂質抗原を抗原としたSTSやトレポネーマを抗原とした抗TP抗体）により診断しているが、これだけでは、トレポネーマの感染病態すなわち、感染性のあるトレポネーマが血中にあるのかないのか、治療の必要性はどの程度あるのか判らない。また何を基準にして治癒したといえるのかなど、重要なことが判っていない。

最近、Romanowski et al. が治療後の梅毒患者の血清抗体の推移について多数例につきかなり詳細に検討したものを発表している⁴⁾。従来から治療が十分行われた場合には、STSは3～4カ月で2管(4分の1)、6～8カ月では4管(16分の1)、1年で陰性になるとされ、これを治療の評価として用いていた。また、TPHAやFTA-Absのようなトレポネーマを抗原とした抗体は、ほとんど消えることがなく一生続くと考えられていた。これらに対して、882例の梅毒患者の治療経過を36カ月にわたり追跡した結果を病期ごとに解析している(表1)。この中で、彼らは、第一期梅毒の初発例やSTS価の低いものは、繰り返し感染したり、STS価の高いものに比べて早くSTSが陰性化することを見出

表1 梅毒治療後のSTS陰性化率

病 期		3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月
第一期	初 発	12.8	29.6	43.9	60.0	71.9
	再 発	0	10.5	20.0	22.1	34.3
第二期		0.7	6.1	21.6	41.9	56.3
初期潜伏		3.0	6.9	12.7	12.7	26.1

(Romanowski B, et al.⁴⁾を改変)

している。第一期梅毒の72%、第二期梅毒の56%が36カ月でSTSが陰性化するが、第一期の再発例では34%、初期潜伏例では26%と陰転化率がより低いことを報告している。従来より、抗TP抗体は、治癒しても消えないとされていたが、第一期梅毒の24%は36カ月で、FTA-Absが陰性化し、13%の例でTPHAが陰性化したと報告している。つまり、抗TP抗体陰性だからといって過去に梅毒を罹患したことはないということはいえないことになる。

TPは、一度感染すると持続感染系に移行し、時間を追って種々な症状を起こさせるが、何故に持続感染するようになるかについて興味深い動物実験がLukehart et al. によってなされている⁵⁾。家兎の精巣にTPを感染させ、経時的にTPを採取する。採取したTPに対するマクロファージの貪食能を検討したところ、接種して10日目頃に採取したTPに比べ、17日目に採取したものは、マクロファージの貪食が数分の1に減少していることを見出している。これは、免疫学的に排除されやすいのは、感染初期のもので、しばらく経ったものは、排除され難くなっていると考えられる。このような機序が持続感染に関係しているのではないかとしている。

さて、梅毒の検査についての最近の進歩としては、EIA法を用いた抗体測定法、ウェスタンブロット法による抗体の解析、Polymerase chain reaction (PCR)法を用いたTPの検出が挙げられる。EIA法は、検査法の自動化には

適しており、特異性と感度も一応満足できるものではあるようだが、臨床に応用する前に、従来からの検査法との整合性を十分検討しておく必要がある⁶⁾。

ウェスタンブロット法によるIgM抗体の検出とPCR法によるTP DNAの検出は、先天梅毒の診断に大きな力を発揮すると思われる⁷⁾。Sanchez et al. は、この二つの方法を用いて先天梅毒の診断法に一つの方向性を示している。彼らは19例の無治療の梅毒を合併した母より生まれた新生児について検討している。先天梅毒の症状のある7例について、血清IgM抗体を7例全例に、PCRを用いてTPを6例の髄液中に証明している。同時に家兎の精巣にてTPを分離することにより確認をしている。一方、症状のない12例の新生児では、5例(42%)にIgM抗体が証明されていて、感染のあったことが示唆されている。この場合、髄液よりTPが検出されたのは1例のみであったという。この論文は梅毒の母児感染について新しい知見と新しい検査法を提唱している。

淋菌感染症

A. 病因

自然の状態ではヒトのみを宿主とする淋病はさまざまな巧妙な機構によりヒトに感染し自己増殖を行う。

a. 淋菌の宿主細胞への付着

ピリ線毛(pili)を欠如する淋病には感染性がなく、piliは宿主細胞への付着に重要な役割を果たしている。pili以外にはopacity protein (Opa)が細胞付着に関与する。Opaはある種の糖脂質に親和性をもつ分子量37kDaの蛋白でouter membrane protein II (PII)とも呼ばれる。piliもOpaもスイッチ組み換えにより急速にその構造が変化する(図4)⁸⁾。例えば、Opa遺伝子は5個の核酸の繰り返し(CTCTT)_nを持ち、一世代あたり1/1,000の確立でnの変化を

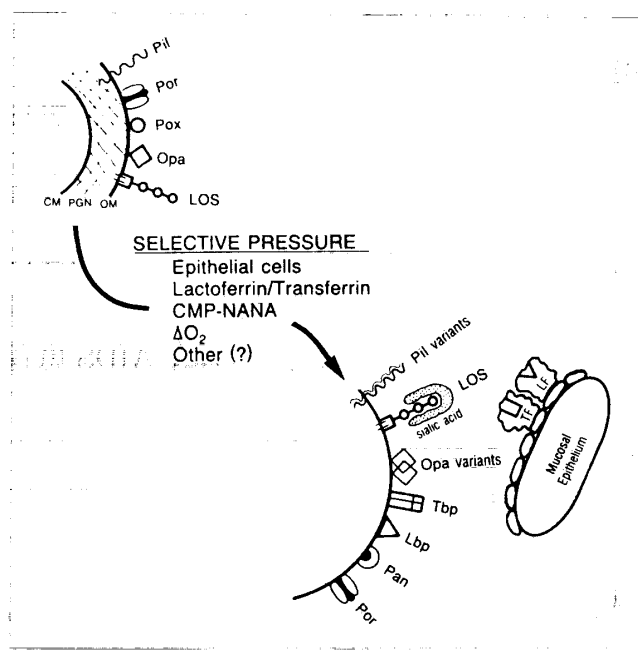


図4 淋菌の生体内での適応

Pil: pili, Por: porin protein, Pox: oxygen-regulated proteins, Opa: opacity protein, LOS: lipooligosaccharide, Tbp: transferrin binding protein, Lbp: lactoferrin binding protein, Pan: anaerobically expressed proteins, OM: outer membrane, PGN: peptidoglycan, CM: cytoplasmic membrane, CMP-NANA: cytidine monophosphate-N-acetyl neuraminic acid, TF: transferrin, LF: lactoferrin (Cohen MS and Sparling PF⁸⁾より引用)

起こし、読み取り枠の変化によって、Opaの構造が変化する。piliやOpaの容易な構造変化は、尿道・頸管・卵管など多種細胞への付着を助長する。

また、培養下では発現しない lactoferrin binding protein (Lbp) や transferrin binding protein (Tbp) が生体内においては発現する。LbpやTbpも、上皮細胞表面に存在する lactoferrin (LF) や、transferrin (TF) を介して、淋菌の細胞付着に関与する。

b. 細胞への侵入

淋菌の porin で308個のアミノ酸からなる⁹⁾

outer membrane protein I (PI, Por) とある型の Opa が重要な役割を果たしているものと考えられている。

c. 生体防御回避機序

淋菌はさまざまな機序によりヒトの防御機構を回避するばかりでなく、時には、防御機構を自己増殖に利用する。

前述の pili や Opa の容易な構造変化以外に、lipooligosaccharide (LOS) の構造変化もヒトの免疫系の攻撃を免れる原因となっている。LOS の構造変化は機序不明の LOS の中核糖質の変化と、淋菌由来の sialyltransferase によるヒト由来 cystidine monophosphate-N-acetyl neuraminic acid (CMP-NANA) の LOS への結合による。

outer membrane protein III (PIII, Rmp: reduction modifiable protein) は生理的には Por と結合して存在するが、Rmp に対する抗体は Por や LOS に対する抗体の作用を阻害して感染を助長する¹⁰⁾。

淋菌は Lbp を介して LF の鉄イオンを鉄の供給源とする。貪食細胞が分泌する LF は淋菌の成長を促進する可能性がある。

淋菌が産生する IgA₁ protease の pre-proprotein は菌体外で IgA₁ protease を放出する¹¹⁾。また、淋菌が産生する catalase は貪食細胞により作られる H₂O₂ を H₂O と O₂ に分解する。

好気的環境下では貪食細胞が産生する乳酸を栄養源とするとともに、乳酸の分解に酸素分子を消費して貪食細胞の oxidant 産生を阻害する。嫌気的環境下では、貪食細胞が産生する nitrite を最終電子受容体として利用する。

d. 細胞毒性

卵管においては、LOS が繊毛細胞の運動抑制と脱落を引き起こすことやリンパ球を刺激して Cytokine や Tumor necrosis factor を分泌せしめ組織障害を引き起こすことが知られてい

る。

B. 治療の現状と展望

現在、Penicillin・Cefem・Aminoglycoside・Fluoroquinolone などが広く使われているが、諸外国では PPNG (penicillinase producing *N. gonorrhoeae*) や TRNG (tetracycline-resistant *N. gono.*) が高頻度に検出されており、薬剤の選択には慎重でなければならない。

PPNG や TRNG を薬剤感受性試験で検出するには日数を要するため、近年、DNA finger print 法による PPNG の診断や DNA hybridization 法を用いた tetracycline 耐性伝達 plasmid の検出による TRNG の診断¹²⁾などが試みられている。また、淋菌の複数の株の混合感染の場合、菌の接合による遺伝子組み換えが高頻度で起こり得る¹³⁾ので、血清型及び栄養要求型から薬剤耐性を類推する方法よりも、DNA 診断の方が正確であると思われる。

現在、Rmp を完全に除いた Por 純品や生体内でのみ菌表面に出現する蛋白などを用いた能動免疫の可能性も模索されている。

Chlamydia trachomatis 感染症

Chlamydia trachomatis (以下 C.t.) は *C. psittaci*, *C. pneumoniae* 及び *C. pecorum* とともに Chlamydia genus (属) を形成する。C.t. は外膜の Outer membrane protein 1 (Omp 1, MOMP: major outer membrane protein と呼ばれる) の抗原性の違いにより、18 の serovar に分類されている。Omp 1 は一種の porin で、分子量は 40kDa で、5 個の constant domain と 4 個の variable domain (VD I~VD IV) をもち、主として VD のアミノ酸の違いが serovar を規定する。

A. 病因

a. 宿主細胞外での安定性

宿主細胞外に elementary body (基本小体) の形態で存在するときには、Omp 1 に多量に含

まれる cystein が、詳細不明の機序により、S-S 結合を形成して外膜の安定性が保たれている。Omp 1は外膜の蛋白成分の60%を占めている。

b. 宿主細胞への付着

C.t. の産生する82kDa の一種の heat shock protein の外膜への出現¹⁴⁾や糖鎖の Omp 1への結合¹⁵⁾が重要な役割を果たしている。

c. 宿主細胞内での生存

細胞内に侵入してきた異物に対して通常では起こるはずの lysosome の異物への接近・付着が C.t. 感染症では起こらない。この現象に、細胞内の Ca イオンならびに Ca 結合蛋白である annexin が関与すると考えられている¹⁶⁾。

d. 細胞毒性

heat shock protein 60に属する C.t. が産生する57kDa の蛋白 (C-hsp60) は遅延型過敏反応の原因となっている。

B. 検査法

従来、偽陰性はあっても偽陽性がなく、特異性に優れた HeLa 細胞や McCoy 細胞を用いた分離培養法が診断の最終的なスタンダードとされてきた。しかし、PCR や ligase chain reaction (LCR)¹⁷⁾を用いた C.t. の核酸の検査法が開発されている今日、分離培養法が診断の最終的なスタンダードたり得るか否か論議の的となっている。さればとて分離培養法以外の方法に診断を頼るとなると常に偽陽性の問題があり、世界的に最終的なスタンダードが決められていないのが現状である。

分離培養法以外の検査法で C.t. の検出を行う場合、その検査法の感度がどの程度のものであるか知っていることは臨床医にとって重要である。表 2 に現在使用されている主な検査法の serovar H に対する相対的感度¹⁸⁾を示した。ちなみに、分離培養法の検出限界は $10^2 \sim 10^3$ 個の菌体、遺伝子増幅を行わない抗原や核酸の検出法の場合は $10^4 \sim 10^5$ 個の菌体、PCR や LCR による検出法の場合は 1 ～ 3 個の菌体との成績が

表 2 各種検査法の Chlamydia trachomatis serovar H に対する相対感度

検 査 法	最大希釈
Micro Trak (MT) DFA	10^{-8}
PCR	10^{-8}
Micro Trak (MT) EIA	10^{-6}
Celisa (CE)	10^{-6}
IDEIA (ID)	10^{-5}
Wellcozyme (WE)	10^{-5}
PACE 2	10^{-5}
Chlamydiazyme	10^{-4}
Clearview (CV)	10^{-4}
TestPack	10^{-3}

McCoy cell を用いた Chlamydia trachomatis serovar H 培養材料の一定量の希釈後、検出し得る最大希釈 (Thomas BJ, et al.¹⁸⁾より引用)

ある。

近年行われている PCR を用いた C.t. 検出法の一つに、C.t. 中の7.5kb の plasmid の核酸を増幅する方法がある。これは、この plasmid が C.t. 中に必ず存在し、C.t. の成長に不可欠であるとの仮説に基づいた検査法であるが、最近、この plasmid を欠いた C.t. が臨床検体より発見されている¹⁹⁾。

なお、PCR を用いた C.t. 検出法は極めて鋭敏なため、治療後 2 週間以内は死菌を検出して偽陽性の結果を与える。

他の臨床的に重要な検査として、C-hsp60 に対する血中抗体の検査が挙げられる。この抗体が陽性の婦人には卵管不妊が極めて高率に起こる²⁰⁾。抗体の力価と卵管障害の程度の間には相関がない。

C. 治療の現状と展望

現在、Tetracycline・Macrolide・Fluoroquinolone などが広く使われているが、Tetracycline・Macrolide・Sulfa 剤・Lincomycin 耐性の多剤耐性 C.t. も発見されており、薬剤の選択には慎重でなければならない。

C.t. 感染症は症状があっても軽いことが多く、従来の1週間ないし2週間の薬剤治療の場合、患者の治療放棄がみられ、感染源となるのみでなく薬剤耐性C.t. の発生源となることが問題となっていた。近年、欧米でAzalide系のAzithromycinが1日の服用で有効であることが報告されている。

将来にむけて、Omp 1のVD I, VD II, VD IVなどを用いたvaccineの可能性も模索されている。

性器ヘルペス

性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus, HSV)の1型(HSV-1)又は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。HSVは性器に感染すると神経を伝って仙骨神経節に潜伏感染する。潜伏感染しているHSVは、何らかの契機に再活性化され、再び神経を伝って下行し、性器の皮膚や粘膜に病変を形成するという独特な感染病理を有する。

臨床型の分類：このような感染病理は、臨床症状にも影響を与えることになる。すなわち、初めてHSVに感染した場合（初感染といわれる）と潜伏していたHSVが再活性化されて症状が出現する場合である。後者では、繰り返す再発を繰り返す場合と免疫抑制状態がもたらされた結果発症する場合とがある。筆者は、初感染の場合は症状が強いことから急性型、再発を繰り返す場合を再発型、免疫抑制によって発症する場合を誘発型と呼び区別してきた²¹⁾²²⁾。

前述のようにHSVには1型と2型の二つの亜型があるが、臨床型とHSVの型の関連について筆者のデータを表3に示した。

急性型は、59%が1型で41%が2型によって発症している。再発型は91%が2型であり、誘発型は77%が2型である。両型とも、潜伏しているHSVの再活性化によって発症するもので

表3 臨床型とHSVの型

	HSV-1	HSV-2	計
急性型	171(59%)	117(41%)	288
再発型	12(9%)	129(91%)	141
誘発型	12(23%)	40(77%)	52
	195(41%)	286(59%)	481

表4 性器ヘルペス感染の頻度とリスク

	パートナー数	感染例	年間感染率(%)	p値
性 差				
男 性	79	3	4.5	0.006
女 性	65	11	18.9	
抗体保有状況				
HSV-1抗体(-)	63	9	16.0	0.11
HSV-1抗体(+)	81	5	7.2	

(Mertz GJ, et al.²⁴⁾より引用)

あるが、どちらも2型が大部分であることは、性器については、2型の方が1型より潜伏しやすく再活性化されやすいことを示している。

性行為によりHSV-2に感染しても症状の出現しない場合がかなり多いことが判ってきた。Koutsky et al. は、ウエスタンブロット法を用いてHSV-2特異抗体をSTDクリニックに来院した女性について検出を行い、臨床症状の有無との関連性を調べた。276名に抗HSV-2抗体が検出されたが、そのうち216名(78%)は、性器のヘルペスの症状が過去にも現在にも全くなかったという。すなわち、HSV-2に感染しても約4分の3は無症状であると報告している²³⁾。性器ヘルペスは、セクシャルパートナーにどの位移るものかを研究した報告がある²⁴⁾(表4)。Mertz et al. は、再発型性器ヘルペスを有する場合のセクシャルパートナーへの感染率を検討している。344日間144カップルについて調べたところ、14カップル(9.7%)に感染が成立している。このうち女性に移ったのが18.9%、男性

に移ったのが4.5%であり女性の方が移りやすい。また HSV-1抗体のない場合は16.0%に移っているのに対して、HSV-1抗体を保有している場合は7.2%と半分以下である。したがって、女性で HSV-1抗体を保有していない場合は特に感染のリスクが高く、31.8%が1年以内に感染していることになる。HSV-1抗体は HSV-2の感染リスクを低くしていると考えられる。

HSV-2特異抗体の測定は、HSV-1と HSV-2が抗原的に交差するためできなかった。そのため、血清疫学的研究が大変遅れていた。最近、HSV の g と呼ばれる glycoprotein では、1型 (gG-1) と 2 型 (gG-2) で、抗原性が交差しないことが判明し、これを用いて初めて型特異抗体が測定可能になった。方法論としては、イムノドット法²⁵⁾とウエスタンブロット法が用いられる²⁶⁾。これらの方法により、従来判らなかつた HSV-2の疫学が次々と明らかになった。筆者らは、Nahmias et al. との共同研究によって本邦における HSV-2抗体の検出を種々な集団について検討した²⁷⁾。同時に、HSV-1に対する特異抗体についても測定した (表 5)。各集団での HSV-1特異抗体は50~84%に検出されたが、HSV-2特異抗体は、集団によるバラツキが大きい。最も高い頻度で検出されたのが売春婦であり、約80%に検出されている。HSV-2が性交に

より伝播することを示している。男性の STD 患者や同性愛者に高いのも頷ける。興味あることは、一般健常人では、女性の方が男性より高く、表 2 で示されたように女性の方がより感染しやすいことが窺われる。

性器ヘルペスの診断には、HSV を分離することが最も確実であるが、手間と時間がかかる。これに代わるものとして、DNA 診断が挙げられる。特に、PCR は、感度がよく臨床応用の期待される方法論である。PCR 法は、用いるプライマーにより感度や特異性が異なるので、PCR 法を一般論では論じることはいできない。筆者らは、HSV-1については、Bam H フラグメントを、HSV-2については a'断片の下流の部分を増幅するプライマーを設定し、これを用いて臨床検体について検索したところ、HSV-1については、培養法と100%一致した結果を得た。HSV-2については、培養法の73%が検出できたが、一方、培養法陰性の検体にも陽性結果が得られ、培養法よりも感度がよい可能性も示唆している²⁸⁾。Cone et al. によれば、再発型性器ヘルペスにおいて、ウイルス分離陽性は2.6日であったのに対して、彼らの PCR 法では、6.8日とかなり長い期間にわたり陽性となることを示している。再発型では、病期が短く、ウイルス分離可能期間も短いため実験室診断が難しいが、PCR 法は、これを補うものであろう²⁹⁾。

性器ヘルペスの治療は、抗ヘルペスウイルス活性が強く、しかも副作用の少ないアシクロビル (ACV) の登場により大変進歩したが、本剤にて治療しても同じように再発を繰り返す。再発を抑制する方法として ACV の連続投与法が試みられ、好結果が報告されている³⁰⁾。年に12回以上再発する患者389例に 5 年間の間経口的に ACV を 1 日400mg、2 回を継続的に投与した。その結果、初年度は年間の再発が1.7回と減少し、この回数は年が経つにつれてさらに減少し、5 年目には年に0.8回までに減少した。しかし 5

表 5 本邦における HSV-1ならびに HSV-2 特異抗体の保有状況

対 象	検体数	陽性数 (%)	
		HSV-1抗体	HSV-2抗体
健康人	116	90(77.6)	9(7.8)
男	41	27(65.9)	1(2.4)
女	75	63(84.0)	8(10.7)
妊 婦	90	45(50.0)	6(6.7)
売春婦	70	53(75.7)	55(78.6)
男性 STD 患者	26	19(73.1)	6(23.1)
男性同性愛者	33	25(75.8)	8(24.2)

年間一度も再発のなかったのは20%であり、残りは頻度こそ減ったものの再発を経験していることになる。5年もの長期にわたって服用したが重大な副作用はなかったという。このような suppressive therapy は、今後、汎用されるようになるかも知れないが、HSV 特異的とはいえ DNA の合成を阻害する薬剤であるだけに副作用についても慎重にみていく必要がある。

尖圭コンジローマ

尖圭コンジローマは、前述の感染症サーベイランス事業による統計では、五つの性感染症の中では最も少なく、漸減しつつある。米国では、同じウイルス性の性感染症である性器ヘルペスよりもかなり多いとされているが、本邦のデータは、これと異なり、性器ヘルペスの方が多くなっている。この理由はよく判っていない。

尖圭コンジローマがヒト乳頭腫ウイルス (Human Papilloma Virus, HPV) の感染によって発症することは、ほぼ確立されたといわれてよい。HPV には、現在、約70種にも及ぶ多くの型が知られているが、尖圭コンジローマの原因となるのは、6型、11型、42型、54型などである。HPV の新しい型がどんどん増えていく一方で、これらをグループ別に整理しようとする動きがある。この際、HPV-DNA の類似性からグループ分けをする一方、これらのグループが何らかの臨床的特徴を表すようにできるようにと期待される。最近、Iwamoto et al. は、HPV の L1領域の遺伝子配列の共通性を比較検討しながら、一つのグループ分けを試みている³¹⁾。彼らのグループ分けは、癌に関連する HPV とそうでない HPV を分けることに成功しており、今後の発展が期待される。

尖圭コンジローマの患者は、しばしば口腔内にも HPV による病変が発見されるという興味ある報告がある³²⁾。Panici et al. は、性器の尖

圭コンジローマを有する女性66名、男性35名について口腔内を肉眼的に、また、コルポスコピーを用いて詳細に観察し、生検により病理組織学的に、また、口腔内より得た細胞を用いて HPV-DNA の検出を行ってウイルス学的に検討している。101名のうち48%にコンジローマを発見している。患者の99%は oral sex を行っていたという。口腔内の病変は、肉眼的に判るものは9%で、残りは、コルポスコピーを用いないと判らない程度の小さい病変であったと報告している。HPV の型では、6型、11型、16型、18型などが同定されている。6型や11型は、性器にしか病変を形成しないのではないかといわれていたが、口腔内にも病変を作るらしい。

さて、HPV 感染の自然史や浸淫度を調べるために、そして HPV 感染の診断を行うためには HPV に対する抗体の検出が是非必須である。残念なことには、HPV を増殖させることのできる培養細胞系がなく、抗体検出に用いる抗原の調整ができないのが現状である。しかし、遺伝子工学を用いて抗原を調製する試みと合成ペプチドを作って抗原の代わりに用いる試みがなされている。

前者は、大腸菌に HPV の DNA 断片を組み込んで発現させる方法である。これを抗原としてウエスタンブロット法により抗体を同定しながら検出する方法と大腸菌に作らせた抗原を精製して、ELISA 法にて検出する方法がある。

Jenison et al. は、HPV 6b, 16, 18の E2, E7, L1, L2蛋白を用いて、ウエスタンブロット法で IgG 抗体の検出を行っている³³⁾。対象として、STD クリニックに通院している婦人と入院中の子供の血清を用いている。その結果、HPV 6b の L1に対する抗体が、前者の66%、後者の57%に検出され、両者には有意差がなかったとしている(表6)。もし、このことが正しいとするならば、HPV 6b は、性行為によってのみ感染するというのではなく、どうやら、その他の

表6 STD患者と子供における HPV 抗体検出率

対 象(数)	Western blot assay reactivity to (% positive)														
	HPV6b					HPV16					HPV18				
	E2	E7	L1	L2	Any HPV6b	E2	E7	L1	L2	Any HPV16	E2	E7	L1	L2	Any HPV18
STD患者(92)	4	0	66	23	75	2	13	2	47	54	0	3	1	25	27
子 供(81)	2	0	57	19	65	1	12	2	30	40	1	1	4	26	28

経路, 例えば母子感染なども考慮する必要があることを示唆する。但し, この方法論が正しく HPV 6b の抗体を検出しているという条件付きである。型特異的に正しく抗体が検出されているかどうかの決め手がないので, 今後の研究の進展に期待したい。

さて, HPV は, 子宮頸癌との関連性が強く疑われているが, HPV 16の早期抗原である E4と E7の抗原に対する抗体が子宮頸癌患者血清中に検出されるという報告が Onda et al. によってなされてきている³⁴⁾。このグループでは, 精製した抗原を用いた ELISA の系を確立することに成功している。興味あることに, 血清抗体の検出された例は, 進行症例が多いとされ, 臨床応用の可能性を示唆している。

尖圭コンジローマの治療は, 産婦人科治療学の中においても難しいものの一つである。尖圭コンジローマの治療には, 「医者と患者の忍耐が最も大切である」という先人の言葉は, この辺の事情を物語っている。従来より, 尖圭コンジローマの治療には, 薬物治療と外科的治療の二つが行われてきた。薬物療法には, ポドフィリンやブレオマイシン軟膏, 5-FU 軟膏が用いられ, 外科的療法には外科的切除, レーザー療法, 凍結療法などが用いられてきた。しかし, これらの局所療法だけでは, 再発する例が多く, 難治性であることは上述のごときである。そこで, 尖圭コンジローマが HPV によって発症することが判明したこともあり, 一般に抗ウイルス作

用のあるインターフェロン (INF) の全身投与により HPV を排除しようという試みが考案されても不思議はない。しかし, 残念なことに, 最近の研究では, 局所療法と INF の全身投与の併用は有効でないことが示されている。The Condylomata International Collaborative Study Group は, CO₂レーザーを用いて治療した直後から, 1日300万単位の recombinant INF- α 2a を週に3回投与し, 4週間続けるというプロトコルで, この治療法の有効性を検討している³⁵⁾。結果は, プラセボと比べて有意差のある効果は得られなかったという。以前に, 尖圭コンジローマに全身的な INF 投与が有効であるとの報告もあるが, 症例数が少なかったり, 研究デザインに問題があり, 本研究の方がより正しいように思われる。INF を局所的に用いる効果がみられるようなので, 感受性はあると考えられるが, 全身投与では, 十分な濃度が局所的には得られていないのかも知れない。尖圭コンジローマをウイルス感染症という立場から治療するというのは, 妥当であろう。しかし, HPV がどのように働いて尖圭コンジローマという腫瘍性の病変を形成するのかが判っていないので INF のような抗ウイルス剤の治療法を正しく評価することは難しい。

文 献

1. 厚生省感染症サーベイランス事業報告, 1987—1993年

2. Wasserheit JN. Epidemiologic synergy : interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1992 ; 19 : 61—77
3. Johnson PDR, Graves SR, Stewart L, Warren R, Dwyer B, Lucas CR. Specific syphilis serological tests may become negative in HIV infection. *AIDS* 1991 ; 5 : 419—423
4. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infections syphilis. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 1005—1009
5. Lukehart SA, Shaffer JM, Baker-Zander SA. A subpopulation of treponema pallidum is resistant to phagocytosis: possible mechanism of persistence. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 1449—1453
6. Young H, Moyes A, Mcmillan A, Robertson DH. Screening for treponemal infection by a new enzyme immunoassay. *Genitourin Med* 1989 ; 65 : 72—78
7. Sanchez PJ, Wendel GD, Grimpel E, Goldberg M, Hall M, Arencibia-Mireles O, Radolf JD, Norgard MV. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 148—157
8. Cohen MS, Sparling PF. Mucosal infection with *Neisseria gonorrhoeae*—Bacterial adaptation and mucosal defenses. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1699—1705
9. Mee BJ, Thomas H, Cooke SJ, Lambden PR, Heckels JE. Structural comparison and epitope analysis of outer-membrane protein PIA from strains of *Neisseria gonorrhoeae* with differing serovar specificities. *J Gen Microbiol* 1993 ; 139 : 2613—2620
10. Plummer FA, Chubb H, Simonsen JN, Bosire M, Slaney L, Maclean I, Ndinya-Achola JO, Waisaki P, Brunham RC. Antibody to Rmp (Outer Membrane Protein 3) increases susceptibility to gonococcal infection. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 339—343
11. Klauser T, Krämer J, Otzelberger K, Pohlner J, Meyer TF. Characterization of the *Neisseria* Iga β -core—The essential unit for outer membrane targeting and extracellular protein secretion. *J Mol Biol* 1993 ; 234 : 579—593
12. Ison CA, Tekki N, Gill MJ. Detection of the tetM determinant in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 1993 ; 20 : 329—333
13. O'Rourke M, Stevens E. Genetic structure of *Neisseria gonorrhoeae* populations: A non-clonal pathogen. *J Gen Microbiol* 1993 ; 139 : 2603—2611
14. Raulston JE, Davis CH, Schmiel DH, Morgan MW, Wyrick PB. Molecular characterization and outer membrane association of a *Chlamydia trachomatis* protein related to the hsp70 family of proteins. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 23139—23147
15. Swanson AF, Kuo C-C. Binding of the glycan of the major outer membrane protein of *Chlamydia trachomatis* to HeLa cells. *Infect Immun* 1994 ; 62 : 24—28
16. Majeed M, Ernst JD, Magnusson K-E, Kihlström E, Stendahl O. Selective translocation of annexins during intracellular redistribution of *Chlamydia trachomatis* in HeLa and McCoy cells. *Infect Immun* 1994 ; 62 : 126—134
17. Dille BJ, Butzen CC, Birkenmeyer LG. Amplification of *Chlamydia trachomatis* DNA by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993 ; 31 : 729—731
18. Thomas BJ, MacLeod EJ, Taylor-Robinson D. Evaluation of sensitivity of 10 diagnostic assays for *Chlamydia trachomatis* by use of a simple laboratory procedure. *J Clin Pathol* 1993 ; 46 : 912—914
19. An Q, Radcliffe G, Vassallo R, Buxton D, O'Brien WJ, Pelletier DA, Weisburg WG, Klinger JD, Olive DM. Infection with a plasmid-free variant *Chlamydia* related to *Chlamydia trachomatis* identified by using multiple assays for nucleic acid detection. *J Clin Microbiol* 1992 ; 30 : 2814—2821
20. Toye B, Laferrière C, Claman P, Jessamine

- P, Peeling R.* Association between antibody to the Chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. *J Infect Dis* 1993; 168: 1236—1240
21. *Kawana T, Kawaguchi T, Sakamoto S.* Clinical and virological studies on genital herpes. *Lancet* 1976; 2: 964
 22. *Kawana T, Kawaguchi K, Takizawa K, Chen JT, Kawaguchi T, Sakamoto S.* Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 456—461
 23. *Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, Ashley RL, Kiviat NB, Critchlow CW, Corey L.* Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral-isolation procedures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1533—1539
 24. *Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L.* Risk factors of the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116: 197—202
 25. *Lee FK, Coleman RM, Pereira L, Bailey PD, Tatsuno M, Nahmias AJ.* Detection of herpes simplex virus type 2-specific antibody with glycoprotein G. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 641—644
 26. *Ashley RL, Militoni J, Lee F, Nahmias A, Corey L.* Comparison of Western blot (immunoblot) and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting antibodies to herpes simplex virus types 1 & 2 in human sera. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 662—667
 27. 橋戸 円, 川名 尚, 津上久哉, 磯村思无, 山口宣生, *Lee FK, Nahmias AJ.* わが国における単純ヘルペスウイルス2型特異抗体の保有状況. *医学のあゆみ* 1990; 152: 669—670
 28. *Goto T, Yamaguchi Y, Hashido M, Yoshikawa H, Kawana T.* Diagnosis of genital herpes by polymerase chain reaction amplification. *Microbiol Immunol* 1993; 37: 987—990
 29. *Cone RW, Hobson AC, Palmer J, Remington M, Corey L.* Extended duration of herpes simplex virus DNA in genital lesions detected by the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1991; 164: 757—760
 30. *Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO, Conant M, Eron LJ, Batenhorst RL, Boone GS.* Acyclovir study group. Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir. *Arch Dermatol* 1993; 129: 582—587
 31. *Iwamoto A, Yoshikawa H, Kitagawa K, Igarashi H, Kawana T, Yoshikura H.* Short sequence in L1 region of Human Papillomaviruses correlates with clinical pictures and grouping by cross-hybridization. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 315—319
 32. *Panici PB, Seambia G, Perrone L, Battaglia F, Cattani P, Rabitti C, Dettori G, Capelli A, Sedlis A, Mancuso S.* Oral condyloma lesions in patients with extensive genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 451—458
 33. *Jenison SA, Yu X, Valentine JM, Koutsky LA, Christiansen AE, Beckmann AM, Galloway DA.* Evidence of prevalent genital-type human papillomavirus infections in adults and children. *J Infect Dis* 1990; 162: 60—69
 34. *Onda T, Kanda T, Zanma S, Yasugi T, Watanabe S, Kawana T, Ueda K, Yoshikawa H, Taketani Y, Yoshiike K.* Association of the antibodies against human papillomavirus 16 E4 and E7 proteins with cervical cancer positive for human papillomavirus DNA. *Int J Cancer* 1993; 54: 624—628
 35. The Condylomata International Collaborative Study Group. Randomized placebo-controlled double-blind combined therapy with laser surgery and systemic interferon alpha 2a in the treatment of anogenital condylomata acuminatum. *J Infect Dis* 1993; 167: 824—829