トピックス VI. 性感染症を HIV 感染症の早期診断に結びつけるために

性感染症をHIV感染症の早期診断に結びつけるために

要 旨

HIV (human immunodeficiency virus) 感染者は、ここ数年、新規症例数の増加が止まりつつあり、AIDS患者数と併せて、年間1,400例程度で推移しているものの、新規症例の減少には至っていない。特にAIDS(acquired immunodeficiency syndrome) 発症で診断される症例の多くは、過去に性感染症 (sexually transmitted infections : STI) の既往があり、その段階でHIVスクリーニングが行われていれば、早期に診断・治療が行われ、AIDS発症を防げ、周囲への感染源とならなかったと思われる。STIを診断した場合には、HIVスクリーニング検査を行うことが重要である。

〔日内会誌 107 : 2269~2275, 2018〕

小川 拓

Key words HIV, AIDS, 性感染症, 梅毒, 淋菌感染症, B型肝炎

はじめに

性感染症 (sexually transmitted infections : STI) は、性行為によって伝播する感染症を広く指すが、一般的には、HIV (human immunodeficiency virus) 感染症、淋菌感染症、梅毒ならびにB型肝炎等が臨床的に重要になる。近年、いずれのSTIも罹患率の低下はみられておらず、淋菌と性器クラミジアの混合感染、HIV感染症とその他のSTIと言った重複感染症例は特に重要度が高い。本稿では、これらの感染症を別々に概説した後、重複感染に対する考え方について述べる。

1. HIV感染症

1) 疫学

2016年末時点で、日本におけるHIV感染者は18,920人 (男性16,532人, 女性2,388人), AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 患者は8,523人 (男性7,747人, 女性776人) が報告されている。血液凝固因子製剤からのHIV感染者は1,439人 (死亡者711人) である。新規HIV感染者/AIDS症例の多くはMSM (men who have sex with men) であり、新規症例の70~80%を占める。MSMは性的マイノリティであり、都市部に偏在しているという特徴がある。ここ数年、新規症例数は横ばいであるが、未だ減少には転じていない。

奈良県立医科大学感染症センター

Leading Edge of Infectious Diseases. Topics : VI. Essential knowledge of STI leading to early diagnosis of HIV infection.

Taku Ogawa : Center for Infectious Diseases, Nara Medical University, Japan.

2) HIV感染症の自然経過

HIVは、体内に侵入するとCD4+リンパ球の中に侵入し、増殖を繰り返す。その結果、数年～10年間程度の時間をかけて、徐々にCD4+リンパ球の数を減少させ、ニューモシスチス肺炎や食道カンジダ症、トキソプラズマ脳症といった日和見感染症を起こす。日和見感染症がAIDS指標疾患であれば、AIDSと診断される(図, 表1)。

3) 早期治療のメリット

HIV感染後は、血液や精液等の体液にHIVが認

【文】 HIV 感染の臨床経過

(平成28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班：抗HIV治療ガイドライン、2018より改変)

表 1 AIDS 指標疾患

(平成28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班：抗HIV治療ガイドライン、2018より改変)

	カンジダ症（食道・気管・気管支・肺）
真菌症	クリプトкокクス症（肺以外）
	コクシジオイデス症（a 全身に播種したもの b 肺・頸部・肺門リンパ節以外に生じたもの）
	ヒストプラズマ症（a 全身に播種したもの b 肺・頸部・肺門リンパ節以外に生じたもの）
	ニューモシスチス肺炎
原虫感染症	トキソプラズマ脳症（生後 1 ヶ月以降）
	クリプトスポリジウム症（1 ヶ月以上の下痢がある場合）
	イソスポラ症（1 ヶ月以上の下痢がある場合）
細菌感染症	化膿性細菌感染症 ¹⁾
	サルモネラ菌血症（再発し、チフス菌以外によるもの）
	活動性結核（肺結核または排外結核 HIV による免疫不全を示唆する症状又は所見がみられる場合に限る）
	非結核性抗酸菌症（a 全身に播種したもの b 肺・皮膚・頸部・肺門リンパ節以外に生じたもの）
ウイルス感染症	サイトメガロウイルス感染症（生後 1 ヶ月以降で、肝臓、脾臓、リンパ節以外）
	単純ヘルペスウイルス感染症（a1 ヶ月以上持続する粘膜、皮膚潰瘍を呈するもの b 生後 1 ヶ月以降で気管支炎・肺炎・食道炎を併発するもの）
	進行性多巣性白質脳症
腫瘍	カポジ肉腫
	原発性脳リンパ腫
	非ホジキンリンパ腫（a 大細胞型免疫芽球型 b Burkitt 型）
	浸潤性子宮頸癌（HIV による免疫不全を示唆する症状又は所見がみられる場合に限る）
その他	反復性肺炎
	リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成：LIP/PLH complex（13 歳未満）
	HIV 脳症（認知症又は亜急性脳炎）
	HIV 消耗性症候群（全身衰弱又はスリム病）

1) 13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌などの化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、2つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの

a:敗血症 b:肺炎 c:髄膜炎 d:骨関節炎 e:中耳・皮膚粘膜以外の部位や深部臓器の腫瘍

められ、感染源となる。治療により、血液や精液中のウイルス量が減少し、他者への感染の危険性を減らすことができるという研究が報告されており¹⁾、「抗HIV治療ガイドライン」(HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班、2018年)では、HIV感染者全員に対して速やかな抗HIV療法開始が推奨されている。従って、感染から診断までの期間を短くすることは、新規HIV感染者/AIDS患者を減らすうえで有効である。そのためには、無症候なハイリスク者に対してスクリーニング検査を行い、早期治療につなげることも重要である。近年では、保健所の無料検査が拡充され、一部の保健所では即日検査も実施されている。さらに、MSMが多く分布する地域では医療機関が土日検査を行う等、さまざまな努力が行われている。

4) acute retroviral syndromeについて

HIV感染症の急性期(感染後概ね2~8週間後)にはacute retroviral syndromeと呼ばれる、伝染性単核球症に類似した症状を呈することがある。多くは高熱、肝機能障害、肝脾腫等の症状がみられることが多い。成人でこのような症状が出現した場合、一般的にはEB (Epstein-Barr) ウイルスやサイトメガロウイルスの初感染が疑われ、血清学的検査が行われることが多いが、HIV抗原・抗体検査を追加することが重要である。また、HIV抗原・抗体検査は、感染後3週間程度の偽陰性期間(window period)があるため、acute retroviral syndromeを疑った症例では、2カ月程度経過した段階で、再度、HIV抗原・抗体検査を行うことが望ましい。一般に、その時点で患者は体調が回復していることが多いため、その時期に保健所での匿名・無料検査を受けるよう指導しておくことが最低限必要である。

5) HIV感染症の診断方法

HIV抗原・抗体検査が陽性であっても、HIV感

染症とは確定できない。必ずウエスタンブロット法を用いた抗体確認検査を行う必要がある。この検査で典型的なバンドが出現しなかった場合は、血中HIV-RNA (ribonucleic acid) の拡散増幅法によるウイルス検出を行う。HIV感染症の告知においては、プライバシーへの十分な配慮が必要である。感染者が性的マイノリティに属していることも多く、感染の事実はず本人のみに伝え、誰に伝えるかは本人の意思で決定すべきである。

6) 今日のHIV感染症治療と予後

HIV感染症の治療は年々進歩しており、もはや、ART (antiretroviral therapy) が確立される以前のような予後不良疾患ではなくなっている。また、ARTは副作用も少なくなり、内服回数や錠剤数も大幅に減っている。2017年には、20歳でHIV治療を開始した成人の平均余命は非HIV感染者と同等であるとの研究結果も発表された²⁾。このように、HIV感染症はあたかも慢性疾患のように振る舞うようになってきている。

また、現在、診療報酬点数表によれば、HIV感染に関連しやすいSTIを診断した場合、HIV抗原・抗体検査が保険適用であるとされている。従って、HIV感染症の早期発見・治療に結び付けるために、STI患者に対するHIV抗原・抗体検査によるスクリーニングを積極的に行うことが重要である。

2. 梅毒

1) 疫学と感染症法での取り扱い

2011年以降、梅毒の報告数は増加し、7年間で報告者が年間1,000人未満から5,000人以上となった。特にMSMで感染者が多く、MSMの梅毒罹患率はheterosexual男性の約147倍と推計される³⁾。近年では、性風俗等において異性間の感染機会も増加しており、報告数増加の一因

になっている。梅毒は5類全数把握疾患であるため、診断した場合は、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（感染症法）に則る届出を要することの再確認が必要である。

2) 母子感染と先天梅毒

感染者数の増加により、母子感染・先天梅毒の増加が懸念される。無治療の梅毒罹患妊婦から出生した児の40%は死産もしくは出生後の感染により死亡する。また、妊娠中は避妊を要さないという誤った認識が一部で拡散し、妊娠初期には梅毒反応陰性であった妊婦が妊娠後期に陽性になることもある。妊婦に対するSTIの情報提供が必要である。また、妊娠中期・後期におけるスクリーニングの実施を考慮すべきであろう。タイでは、妊娠中の梅毒スクリーニング検査により早期治療が行われ、先天梅毒の減少が認められている。

3) 梅毒の検査と治療効果判定

梅毒の診断方法としては、暗視野顕微鏡を用いて直接菌体を確認する方法もあるが、潜伏梅毒 (latent syphilis) や晩期梅毒 (tertiary syphilis) では、病巣からスピロヘータが検出されない。従って、血清学的診断方法が頻用される。TP (*Treponema pallidum*) 抗原に対する抗体を測定するTP抗原法と、梅毒感染による組織破壊を契機に生成された一種の自己抗体を測定するSTS (serological testing for syphilis) 法が併用される。

TP抗原法は、TP抗原と赤血球を混合し、血清中の特異的抗体による赤血球の凝集を観察するTPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination assay) 法と、非病原性株 (Reiter株) で非特異的抗体を吸着した後、病原性株 (Nicholas株) を反応させ、間接蛍光抗体法で特異抗体を検出するFTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption test) 法の2つが有名である。TP抗原法はSTS法に比べ、陽転までの時間が長く、治

療後も陰性化しないという特徴を有する。

STS法は、カルジオリピンやレシチンといったリン脂質を抗原とする抗体を検出する検査で、古くはWasserman反応やガラス板法等が用いられていた。今日では、rapid plasma reagin (RPR) 法が広く行われ、自動分析装置を用いた定量検査も可能である。一般に、STS法は梅毒の活動性を示し、治療効果判定に使用される。半定量検査しかできなかった時代には、「治療開始半年以内に抗体価が4倍以上低下すること」が梅毒の治療成功判定基準とされ、現在もこの基準がよく用いられる。リン脂質に対する抗体であることから、生物学的偽陽性 (biological false positive : BFP) が起きることがある。BFPは全身性エリテマトーデス、HIV感染症、静脈注射薬物使用者ならびに伝染性単核球症後等で起こりやすい。

4) 梅毒の治療 (表2)

世界的標準治療法は、ベンザチンペニシリンの単回筋肉注射であるが、日本では市販されていない。また、現在、日本で使用可能なベンジルペニシリンベンザチンも入手が難しい状態であり、代替薬としてアモキシシリンを使用することが多い。「性感染症診断・治療ガイドライン2016」(日本性感染症学会、2016年)では、1日1.5 gの投与が推奨されているが、HIV感染者を対象にした研究では、アモキシシリン1日3 gとプロベネシド併用による梅毒治療が有効とする報告がある⁴⁾。妊婦にはプロベネシドを使用できないため、アモキシシリンの増量やアセチルスピラマイシンの使用が推奨される。梅毒治療開始後、24時間以内に頭痛・筋肉痛・発熱等の症状が出現することがあり、Jarisch-Herxheimer反応と呼ばれる。胎児仮死を誘発することもあるため、治療開始前に説明しておく必要がある。

表 2 国内外での梅毒の一般的な治療法

(Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, MMWR 64, 2015 及び文献 5 より筆者作成)

	抗菌薬	1 回投与量	1 日投与回数	治療期間	備考
日本以外	ベンザチンペニシリン G	240 万単位	筋肉注射 1 回	1 回のみ	標準治療法
	ドキシサイクリン	100 mg	内服 2 回	2 週間	ペニシリンアレルギーの場合
	セフトリアキソン	1~2 g	筋肉注射又は 静脈注射 1 回	10~14 日間	ペニシリンアレルギーの場合
日本国内	アモキシシリン	500 mg	内服 3 回	2~12 週間	標準治療法
	ドキシサイクリン	100 mg	内服 2 回		ペニシリンアレルギーの場合
	ミノサイクリン	100 mg	内服 2 回		ペニシリンアレルギーの場合

3. 淋菌感染症

1) 淋菌感染症の病態

淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による感染症で、古典的には男性の尿道炎、女性の子宮頸管炎の原因となる。しかし、性行為の多様化により、咽頭や直腸等性器外への感染が増加傾向にあり、重症化の原因となる。罹患部の菌量は性器外の方が性器感染症より少なく、検出率が低くなる。1 回の性行為での感染伝達率は 30% 程度と考えられており、感染性は強い。一般に、男性で症状が強く、病院を受診するのが早い傾向にある。女性は比較的症状が軽く、卵管・卵巣炎から骨盤腹膜炎に至ることがあり、骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease : PID) と呼ばれる。PID は、*Chlamydia trachomatis* などの感染症でも起きるが、特に淋菌の占める割合は高い。PID が上腹部まで達すると肝周囲炎を引き起こし、Fitz-Hugh-Curtis 症候群と呼ばれる。また、淋菌感染症のなかには、菌血症に伴う発熱に引き続き、移動性関節痛や多発関節炎、膿疱性皮膚病変を四肢末端に生じることを特徴とする播種性淋菌感染症 (disseminated gonococcal infection : DGI) と呼ばれる病型もある。運動制限を伴う関節痛と関節破壊を起こし、関節液は膿性で実際に淋菌が存在する。速やかな治療により、関節破壊を防ぐ必要がある。

2) 淋菌感染症の治療

淋菌感染症におけるキノロン系抗菌薬やテトラサイクリン系抗菌薬の内服による治療は、現在では耐性率が 8 割に達することから推奨されていない⁵⁾。比較的確実な薬剤として、セフトリアキソンやスペクチノマイシンが挙げられる。淋菌性尿道炎と子宮頸管炎では、シロップ用アジスロマイシン (azithromycin : AZM) 2 g 製剤が適応を有しており、PID に対しては静注用 AZM が適応を有している。以前は確立されたエビデンスがないため、AZM による淋菌感染症の治療は推奨されていなかったが、現在は 90% 以上の有効率があるとされている⁶⁾。ただし、AZM の淋菌に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) が 1 μ g/ml を超えている場合は、奏効しないことが多くなると報告されている。いずれの抗菌薬を使用しても奏効しない可能性があるため、治療期間終了後に再診とし、淋菌が検出されなくなることを確認し、治療を終了することが重要である。

4. A 型肝炎

A 型肝炎は、ここ数年で症例数が増加している STI の 1 つである。感染症発生動向調査によると、2018 年の第 1~24 週のみで A 型肝炎患者の報告数は 417 件に達しており、年間 100~300

例の発生数を既に大きく上回っている。A型肝炎はヒトが唯一の宿主と考えられており、その感染経路は通常、糞便—経口（fecal-oral）感染が主である。小児は症状が乏しいため感染源となりやすいと考えられており、2015年に国内で家族内感染が報告されている⁵⁾。しかし、大局的にみると、下水道の完備等、日本国内の衛生環境は大きく改善しており、日常生活でA型肝炎に罹患するリスクは非常に低い状態になっている。現在、A型肝炎に罹患しやすいのは、東南アジアやアフリカ等の衛生環境が悪い地域から帰国した海外旅行者とMSMである。MSMの方がA型肝炎に感染しやすいのは、肛門性交を行うことが多いためであると考えられる。従って、海外渡航歴がないにもかかわらず、急性肝炎に罹患した症例においては、B型肝炎以外にA型肝炎も鑑別に挙げる必要がある。そして、A型肝炎と診断された場合は、HIV抗原・抗体検査を追加することが重要である。

5. B型肝炎

かつて、日本のB型肝炎患者の多くはHBe抗原陽性の母親からの垂直感染であった。しかし、1985年から「B型肝炎母子感染防止事業」が開始され、垂直感染症例は大幅に減少した。現在の新規症例のほとんどは性行為による水平感染例である。水平感染症例の半数以上がMSMであると報告されており、ハイリスク群に対して避妊具装着や肛門性交の感染リスクについて啓発を行うことが重要である。B型肝炎のハイリスク群であるMSMは、同時にHIV感染症のハイリスク群でもあるため、HIV/HBV共感染例を見逃さないよう、急性B型肝炎症例には積極的にHIV感染症の除外を行う必要がある。現在、日本では慢性化しやすい遺伝子型AのB型肝炎が増加しているが、遺伝子型に関係なく感染を阻止する方法の1つとして、ワクチンがある。B型肝炎はワクチンで予防可能なSTIであり、ほとんどの

欧米の国では、ユニバーサルワクチンとして普及している。日本では、2016年によく定期接種化されたが、B型肝炎に対する免疫を有していない国民は多く、未成年者の抗体保有率は特に低い⁷⁾。中学生や高校生、その保護者に対し、B型肝炎ワクチン接種の重要性を啓発していく必要がある⁸⁾。

6. 重複感染

STIは重複感染していることが多い。HIV感染者のB型感染の有病率は、非HIV感染者に比べて約10倍高いことが報告されている⁹⁾。また、急性B型肝炎がHIV感染症に先行して診断され、核酸アナログであるエンテカビルを単剤で開始されると、HIVの耐性変異が誘導され、HIV治療薬で重要な役割を占める核酸系逆転写酵素阻害薬（nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NRTI）に対する耐性が構築される。後にHIV感染症が確認され、治療導入する際に、薬剤の選択に難渋することがある。急性B型肝炎症例ではHIV感染症の除外を行う必要があり、これは「B型肝炎治療ガイドライン」（日本肝臓学会、2017年）にも明記されている¹⁰⁾。また、性器に潰瘍性病変がある場合、HIVに感染する危険性は約2.5倍になるという報告もあり、ほぼ全てのSTIにおいて、HIV感染のリスクが上がる。梅毒では、明瞭な潰瘍性病変が発生するため、特にHIVとの重複感染が起こりやすいSTIである。STIを診断した場合、HIV感染症の検査を行うことが必要である。同様に、淋菌と*C. trachomatis*の共感染もよく経験する。淋菌/*C. trachomatis*同時核酸増幅検査は保険収載されており、活用すべきであると考えられる。もちろん、この際、HIV感染症の除外を忘れてはならない。

まとめ

STIは性器の粘膜に病変ができることが多い

ため、HIV感染症の危険因子となる。また、重複感染が起こりやすく、MSMにおける各種STIとHIV感染症の合併、淋菌と*C. trachomatis*の合併には、特に注意が必要である。現在では、HIV感染症に対し、副作用が少なく、臨床効果の高い薬剤が開発されており、早期診断・早期治療に結び付いた症例では、非HIV感染者と遜色ない生活を送ることが可能となっている。しかし、現在でも、約30%の症例はAIDS指標疾患の発症をもって診断される「いきなりAIDS」症例

であり、この群では日常生活に制限の残る症例も少なくない。また、早期治療を行うことで、他者へのHIV感染の拡散を防ぐことができるという研究もある。HIV感染者を早期に診断するため、STI患者においては、積極的なHIVスクリーニングが推奨されるであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Cohen MS, et al : Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 375 : 830–839, 2016.
- 2) Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration : Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013 : a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 4 : e349–356, 2017.
- 3) Pathela P, et al : Men who have sex with men have a 140-fold higher risk for newly diagnosed HIV and syphilis compared with heterosexual men in New York City. *J Acquir Immune Defic Syndr* 58 : 408–416, 2011.
- 4) Tanizaki R, et al : High-dose oral amoxicillin plus probenecid is highly effective for syphilis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 61 : 177–183, 2015.
- 5) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2016, 日性感染症会誌 27, 2016.
- 6) Bignell C, Garley J : Azithromycin in the treatment of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect* 86 : 422–426, 2010.
- 7) 国立感染症研究所：年齢群別のB型肝炎ウイルス抗原・抗体保有状況, 2016年. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/7180-hepb-yosoku-serum2016.html> (参照2018.6.29)
- 8) 四柳 宏, 他：B型肝炎 universal vaccinationへ向けて. *肝臓* 53 : 117–130, 2012.
- 9) Utsumi T, Lusida MI : Viral hepatitis and human immunodeficiency virus co-infections in Asia. *World J Virol* 4 : 96–104, 2015.
- 10) McMahon MA, et al : The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 356 : 2614–2621, 2007.