

【特集】オフィスギネコロジーの実際

オフィスギネコロジーにおける感染症の検査、治療 —性感染症を中心に—

松田 静治

(財)性の健康医学財団

キーワード：性感染症の検査、治療

産婦人科の感染症には外性器感染症(外陰、膣)と子宮頸管炎、子宮内感染(子宮内膜炎、筋層炎)および子宮付属器炎(PID)と骨盤腹膜炎(両者は術後感染でみられることが多い)や周産期感染症、尿路感染症などがある。

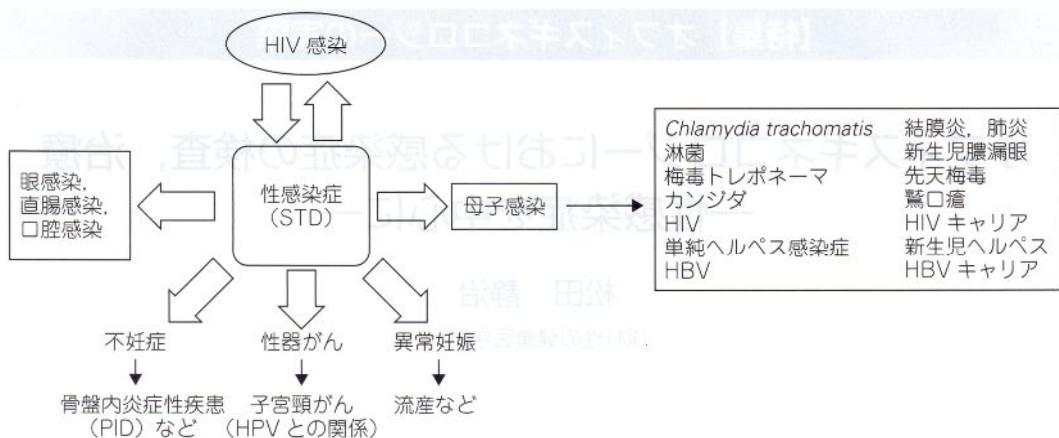
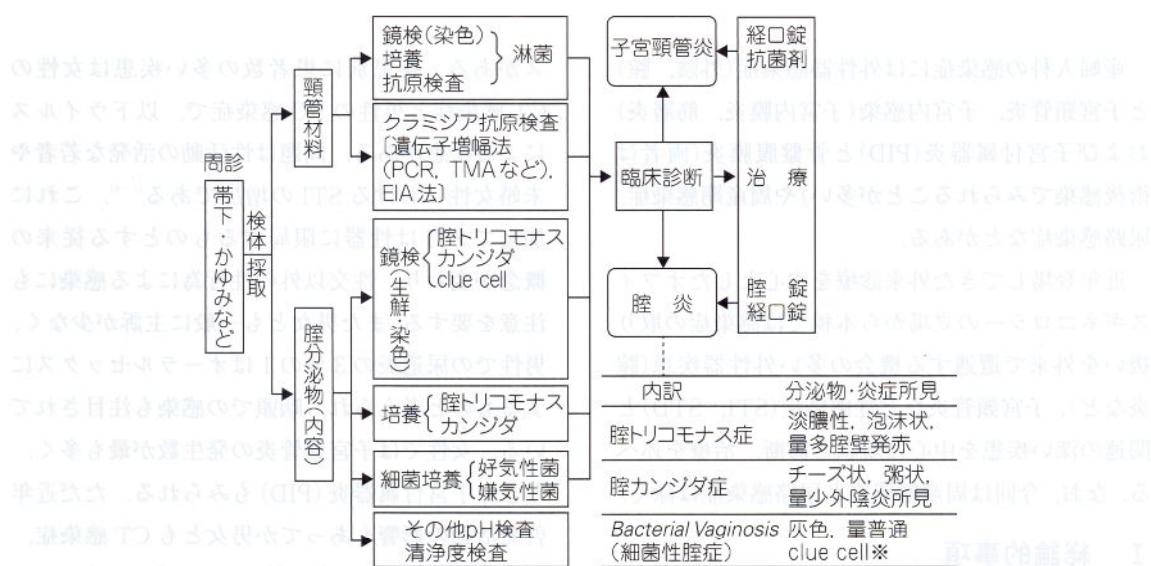
近年登場してきた外来診療を中心としたオフィスギネコロジーの立場から本稿では感染症の取り扱いを外来で遭遇する機会の多い外性器疾患(膣炎など)、子宮頸管炎など性感染症(STI、STD)と関連の深い疾患を中心に現状と診断、治療を述べる。なお、今回は周産期感染と尿路感染症は除く。

I 総論的事項

1. 近年の性感染症事情

性感染症(STI、STD-以下本稿ではSTI)の抱える問題として、病原微生物の多様化、無症状感染の広がりや性器外感染の増加と患者の低年齢化がある。STIには細菌、ウイルス、原虫、真菌による10種類以上の疾患があり、このうち6疾患が感染症発生動向調査の5類感染症の対象となっており、定点観測STIとして性器クラミジア(CT)感染症、淋菌(NG)感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマが、全数報告疾患には梅毒とHIV・エイ

ズがある。疾患別に患者数の多い疾患は女性のCT感染症と男性のNG感染症で、以下ウイルスによる疾患がある。問題は性活動の活発な若者や未婚女性におけるSTIの増加である^{1)~4)}。これに加えてSTIは性器に限局するものとする従来の概念が変わり、性交以外の性行為による感染にも注意を要する。また男女とも一般に主訴が少なく、男性での尿道炎の3分の1はオーラルセックスによるものと考えられ、咽頭での感染も注目されている。女性では子宮頸管炎の発生数が最も多く、ときに子宮付属器炎(PID)もみられる。ただ近年啓発活動の影響もあってか男女ともCT感染症、NG感染症は減少傾向が続いている⁵⁾。ウイルスについては性器ヘルペスでは症状の軽い再発型が多く、尖圭コンジローマの原因となるHPV(現在100種を超える遺伝子型がある)についても近年子宮頸癌の予防ワクチンが開発され、昨年より本邦でも使用され始めた(後述)。以上の細菌性およびウイルス性のSTIはいずれも複雑な病態と後遺症(不妊症、HPVと子宮頸癌との関係など)や合併症(異常妊娠など)、母子感染の恐れを含んでいる(図1)³⁾。STI制御の基本は個人の自己管理とともに予防対策(検診率の向上、コンドームの適正使

図1 性感染症が及ぼす影響³⁾図2 子宮頸管炎、腔炎の検査・診断手順⁴⁾

※ Clue cell : グラム陰性桿菌が腔上皮細胞の周辺に多数散在した所見

をたずねる。観察時には外陰所見、腔入口部の状態(発赤など)、腔内容の肉眼所見、子宮腔部の所見、頸管分泌的ならびに内診時の子宮および子宮付属器の異常(圧痛、腫瘍の有無)などを調べる。微生物学的検査では腔内容、頸管分泌物の鏡検(染色、無染色)、カンジダ、腔トリコモナスの鏡検、培養および細菌培養(腔内、子宮内)を行うが、こ

2. 帯下患者への対応—症状、所見と検査、診断手順

带下の増加あるいは異常を主訴とした患者を診察する際、第一に感染性带下か非感染性带下かを見極めることである。問診時に带下の性状、随伴症状の有無、過去における治療の有無(STIの既往)

2011年5月

1279

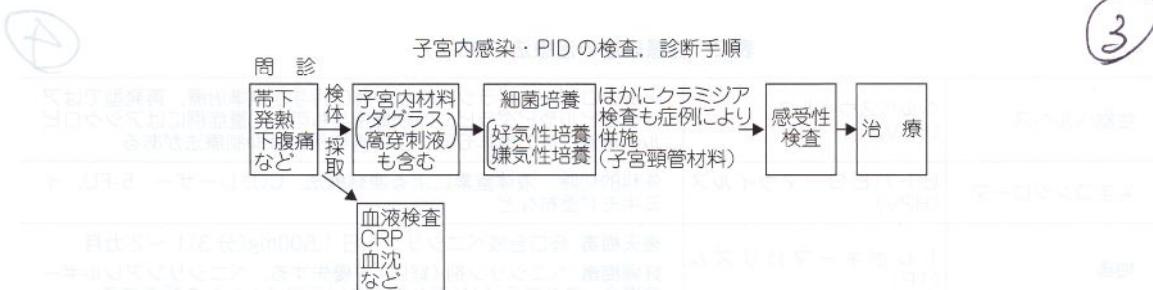
図3 検査材料(帯下患者): 子宮内感染・PIDの検査、診断手順⁶⁾

表1 性感染症の治療法(その1)

	起炎菌	治療薬(使用法)	備考
性器 クラミジア 感染症	クラミジア・ トラコマチス	アジスロマイシン(AZM) 1回1,000mg 単回 クラリスロマイシン(CAM) 1回200mg 1日2回 7日間 ※レボフロキサシン(LFFX) 1回100mg 1日 3回または 500mg 1日 1回 7日間	今とところクラミジア・トラコマチスには耐性株はない。
淋菌 感染症	淋菌	セフトリアキソン(CTRX) 1回1,000mg 静注(単回) セフォジシム(CDZM) 1回1,000mg 静注(単回) スペクチノマイシン(SPCM) 1回2,000mg 筋注(単回)	近年ペニシリン、セフェム、ニューキノロン耐性の淋菌が増加している。

※妊娠には使用しない。

これらの検査の手順を示したのが図2、3である⁶⁾。各種腔炎の比較では腔トリコモナス症では帯下感が強く、腔カンジダ症では搔痒感(外陰カンジダ症の合併多し)が強い傾向にある。また細菌性腔症や更年期以降にみられる萎縮性腔炎では軽い帯下感が主な症状である(前者では腔内容の性状検査を重視)。検査手順として帯下を訴える患者をみた場合腔炎を疑えば、まず腔トリコモナス症、腔カンジダ症を考え、両者を否定できれば細菌性腔症の検査を行う(図2)。頸管帯下があればクラミジア・トラコマチス(CT)や淋菌(NG)による子宮頸管炎を疑い検査する(抗原検査が中心)。帯下以外の所見(発熱・下腹痛・内診圧痛・白血球增多など自他覚所見)から子宮内膜炎、子宮付属器炎が考えられれば、子宮内培養、次いで感受性検査(図3参照)を行う。さらに非感染性帯下では腔部ビランの性状観察、細胞診、細織診断などの追加も必要となろう。

II 疾患別の特徴と治療

1. 性器クラミジア感染症

子宮頸管炎は感染力と汚染度の高いSTIで、感染後1~3週間で発症し、時に上行感染し、子宮付属器炎を起こす。本症は主訴(帯下感など)が少なく、2/3が無症状であり、早期検診、検査が蔓延を食い止める最善の策である。診断は通常子宮頸管分泌物について抗原検査(TMA法やPCR法、SDA法などの核酸增幅法)を行う。またPIDを疑うときは抗体検査の併施が必要である。

治療には経口投与が原則で、マクロライド系のアジスロマイシン(AZM 1,000g 単回投与、クラリスロマイシン(CAM)1日400mg/分2、7日間)やニューキノロン系のレボフロキサシンを使用する(表1参照)。ただ妊娠には上記のマクロライド系を使用する(表1)。治癒判定として投与開始2週間後の抗原検査でクラミジアの陰性化を確認す

表2 性感染症の治療法(その2)

性器ヘルペス	ヘルペスウイルス(HSV)	アシクロビル、バラシクロビル経口投与が標準治療。再発型ではアシクロビルやビダラビンの軟膏投与も可能。重症例にはアシクロビルの点滴、その他年6回以上の再発例には抑制療法がある
尖圭コンジローマ	ヒトパピローマウイルス(HPV)	外科的切除、液体窒素による凍結療法、CO ₂ レーザー、5-FU、イミキモド塗布など
梅毒	トレボネーマパリズム(TP)	後天梅毒：経口合成ペニシリン1日1,500mg(分3)1～2カ月 妊娠梅毒：ペニシリン剤(経口)を優先する。ペニシリンアレルギーの場合、マクロライド(アセチルスピラマイシン)を投与する。
HIV 感染症	ヒト免疫不全ウイルス(HIV)	抗HIV剤として逆転写酵素阻害剤2剤とプロテアーゼ阻害剤1剤の3剤併用が標準治療。単剤投与は不可。また薬剤により併用不可のものがある。

(性感染症診断・治療ガイドライン2008参考⁷⁾)

る。血清抗体検査では治癒判定はできない。またパートナーの検査、治療も同時に進めることができない^{7)~9)}。

2. 淋菌感染症

淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)による子宮頸管炎は、通常潜伏期間は数日～7日で、症状は、典型的な場合粘液性、膿性の分泌物が外子宮口付近に見られるが、患者の多くは感染の自覚がない。PIDでは病態(発熱、下腹痛、付属器圧痛など)が、クラミジアによるものより強い。

検査法には子宮頸管分泌物の培養や抗原検査法(TMA法、SDA法、PCR法などの核酸増幅法)があるがグラム染色標本の鏡検での診断は男性の尿道炎に比べて正診率は低い。咽頭炎を疑えば咽頭材料の培養を行う(PCR法は不適)。

治療であるが近年淋菌の抗菌薬耐性化は著しく、多剤耐性化も進み、使用薬剤は限られるようになった。すなわちニューキノロン薬では70%に達する耐性がみられ、ペニシリン系、テトラサイクリン系や多くのセフェム薬でも耐性が増加し、現在勧められる薬剤にセフトリアキソン(CTX)1,000mg静注単回投与、セフォジジム(CDZM)1,000mg静注単回投与、スペクチノマイシン(SPCM)2,000mg筋注単回投与がある(表1参照)⁷⁾⁸⁾。淋菌感染症では時にクラミジア感染症を合併していることがあり、このためクラミ

ジアの検査も併せて実施することが望ましく、この点両者が同時に検出されるTMA法などの同時核酸增幅同定精密検査の意義が高い。ここで淋菌、クラミジアによる咽頭炎に付記すると近年オーラルセックスにより、クラミジアや淋菌が咽頭から検出される症例が増加する傾向にあるが一般に咽頭の炎症症状(咽頭痛など)が自覚されないため、検査が行われない場合が多い。検査法ではクラミジアで抗原検査、淋菌では培養検査(咽頭内では非淋菌のナイセリア菌の存在で抗原検査(PCR)で陽性を示すことがあるため)が勧められる。咽頭炎治療に用いるSTI治療薬は性器に感染したものに比べ治療に時間がかかる。またアジスロマイシンの投与も可能だが、スペクチノマイシン筋注は期待できない。

3. 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)1型(HSV-1)または2型(HSV-2)の感染により性器に潰瘍性、水疱性病変を形成する。再発を繰り返す点が特徴で臨床的には初発と再発に分類される。初感染初発典型例では、性的接觸後2～10日間の潜伏期をおいて突然発症し38℃以上の発熱を伴うこともある。陰唇部、膣前庭部、会陰部にかけて、浅い潰瘍性または水疱性病変が多発する。疼痛が強く、鼠径リンパ節の腫脹と圧痛がみられたりする。再発例(大

部分はHSV-2)の症状は軽く、性器または股部や大腿部に小さい潰瘍性または水疱性病変を数個形成するだけのことが多い。治療はアシクロビル(ACV)もしくはパラシクロビルを5日間投与する。再発型ではACV軟膏、ビタラビン軟膏の局所投与も可能である。

また年6回以上再発を繰り返す場合、抑制療法(パラシクロビルの1回500mg1日1回の一年間服用)も考慮する(2006年より保険適用となる)(表2参照)^{7,8)}。抑制療法中に再発することがあるが、一般的に症状は軽い。この場合数日間治療量をふやし、抑制療法を再開する。

4. 尖圭コンジローマ

性器のイボ(genital warts)と言われる良性の腫瘍性病変である。原因はヒト乳頭腫ウイルス(HPV)の感染で、現在このHPVには100種以上の遺伝子型が知られ、このなかの6型または11型が原因ウイルスである。大部分が性交あるいはその類似行為で感染し、潜伏期間はやや長く、大小陰唇、膣前庭、会陰、膣、子宮底部(男性では陰茎)、肛門に好発する。カリフラワー状、鶏冠状などと形容されるように先の尖った乳頭状で、しばしば多発する。

自覚的には無症状のことが多く、局所所見から診断は可能であるが、HPVは外陰だけでなく膣壁や子宮頸部(膣部、頸管)にも感染して病変を形成することがあり、膣鏡診、コルポスコーピーにより観察することが勧められる。確定診断は病理組織学的検索、Hybrid capture(HC)法の使用などがある。なお鑑別すべき疾患として梅毒(扁平コンジローマ)に留意するほか、HIV感染との合併に注意する。治療には外科的療法の切除、液体窒素による凍結療法、電気焼灼、炭酸ガスレーザー法が行われる。薬物療法としてイミキモド5%クリームが登場した(表2参照)^{7,8)}。

HPVの疫学：HPVが注目されるのは子宮頸癌組織にHPV-DNAが高率(約95%)に検出される

からである。このHPVは尖圭コンジローマから検出される型(6型、11型)とは違って16型、18型、52型、58型などがあり16型が最も高頻度に検出される。これより子宮頸癌と関連しているタイプをhigh risk HPV、尖圭コンジローマのような良性の乳頭腫の原因とされる6型や11型をlow risk HPVと呼んでいた。ただ、これらのウイルスは健常者からも検出されるため子宮頸癌の発癌にはその他いくつかの因子が重なってはじめて起ると考えられている。HPVは主に性行為により感染し、成人女性の70~80%が一生に一度は感染するとされている。HPVは血中に侵入しないほか炎症も起こさず、さらに自然感染では抗体は上昇しない。

21世紀初頭に子宮頸癌ワクチンが開発されたが、これは遺伝子組み換えにより人工的に合成したウイルス様粒子(VLP)で発癌性はない。現在2社からこのワクチンが開発・導入され世界各国で接種されている。わが国でも16型と18型(世界的に子宮頸癌の約70%を占める)が20~30歳代の若年女性に多い(約80%)とされ、現在うち1社のワクチンが許可され、今後予防上の有効性が期待される^{7,10)}。

5. 膣トリコモナス症

膣炎におけるSTIの代表で、有症状(帶下増量)が多いが、時に無症状感染(10~20%)も見られる。症状は膣炎によるもので自他覚的な症状、所見をもとに診断の確定は膣分泌物の鏡検(培養)で膣トリコモナス原虫を証明することである。なお他膣炎との比較は表3を参照されたい。図2に示したのが本症の診断手順で治療は抗トリコモナス剤の投与を行うほか感染様式、感染経路(男性尿路)に対する対策も治療方針の眼目である。すなわち性交感染(ピンポン感染)を考えると、本症治療の第一選択薬剤は経口投与薬剤で、ニトロトミダゾール系のメトロニダゾール(MNZ)500mg/日分2、10日間の内服である。その他チニダゾール(TNZ)

表3 膀胱炎の比較

	膀胱カンドラ症	膀胱トリコモナス症	細菌性膀胱炎
病因	カンドラ	膀胱トリコモナス	<i>G. vaginalis</i> と嫌気性菌などが関係
主な症状	瘙痒(強い), 帯下	帶下(多量), 時に臭気	臭気, 帯下(軽度)
分泌物	チーズ状, 粘液状, 量少	淡膿性, 泡沫状(時に), 量多	灰色, 量普通
炎症所見	膀胱発赤, 外陰炎所見	膀胱発赤	特になし
膀胱内 pH	< 4.5	> 5.0	> 5.0(4.5)
アミン臭 (10%KOH 添加)	なし	しばしばあり	あり
鏡検	カンドラ(胞子, 假菌糸) 上皮, 白血球	膀胱トリコモナス 白血球多し	clue cell, 細菌白血球(稀)
治療	膀胱錠 〔クロトリマゾール ミコナゾール イソコナゾール オキシコナゾール〕 局所塗布剤(上記薬剤)	経口メトロニダゾール 〔チニダゾール チニダゾール〕 2,000mg 単回 膀胱錠(上記2剤 〔7~10日間〕)	クロラムフェニコール膀胱錠 〔7~10日間〕 メトロニダゾール 〔経口, 膀胱錠 〔7日間 (未承認)〕
性行為伝播	多くない	あり	稀
膀胱の清潔度	I	III	II~III

松田原図⁴⁾⁷⁾

通常外陰・膀胱カンドラ症の治療は、硝酸イソコナゾール 100mg、硝酸オキシコナゾール 100mg、硝酸イソコナゾール 100mg を 1 日 1 回 6 日間使用するほか週 1 回治療として硝酸オキシコナゾール膀胱錠 600mg を 1 回、硝酸イソコナゾール膀胱錠 300mg を 2錠 1 回使用する(表3参照)。局所塗布剤では上記の膀胱錠とともにイミダゾール系のクリーム 1g を外陰部に塗布する³⁾⁷⁾¹¹⁾。

6. 膀胱カンドラ症

通常外陰・膀胱カンドラ症の型で現れることが多い。本症は *candida albicans* により起こるが、時には *candida glabrata* によっても同様の病態を呈する。カンドラはもともと膀胱内常在菌で、膀胱内カンドラの陽性率と発生頻度との関係をみると陽性率は妊娠でははるかに高いが、発生率はかえって低い。すなわち妊娠ではカンドラの過剰増殖を起こしやすい。本症の STI としての感染源は通常膀胱で、女性から男性への感染が多い。症状は搔痒感と帶下が主訴で診断は鏡検所見を参考に膀胱内の培養結果(サブロー寒天、簡易培養培地)で行う。

治療は抗真菌薬の膀胱錠による連日治療としてイミダゾール系のクロトリマゾール 100mg、硝酸ミ

コナゾール 100mg、硝酸イソコナゾール 100mg、硝酸オキシコナゾール 100mg を 1 日 1 回 6 日間使用するほか週 1 回治療として硝酸オキシコナゾール膀胱錠 600mg を 1 回、硝酸イソコナゾール膀胱錠 300mg を 2錠 1 回使用する(表3参照)。局所塗布剤では上記の膀胱錠とともにイミダゾール系のクリーム 1g を外陰部に塗布する³⁾⁷⁾¹¹⁾。

7. 細菌性膀胱炎

細菌性膀胱炎(Bacterial vaginosis : BV)は米国の CDC⁹⁾では STI に含めているが STI ではなく本症は、むしろ性関連疾患(Sex related disease)と考えた方がよい⁷⁾¹²⁾。BV の有力な起炎菌としてガードネレラ菌(*gardnerella vaginalis*)、嫌気性菌(*mobilimicus* など)があげられるが、近年は膀胱分泌物の性状に重点をおいた診断が行われている。本症の症状としての帶下感の訴えは軽い。診断は膀胱分泌物の性状検査。グラム染色に重点を置き、細菌培養の結果を参考に行う。診断基準として①灰色帶

2011年5月

下, ②腔内 pH>5.0, ③アミン臭の検出(採取した腔内容に 10%KOH を加えるとアミン臭—魚臭を生ずる), ④Clue cell(図 2 参照)の検出があり、以上 4 つのうち 3 つが陽性であればほぼ診断ができるが、これに前記の細菌培養成績が併えば一層確かである(他の腔炎との比較は表 3 参照)⁴⁾。治療には本邦ではクロラムフェニコール腔錠のみが保険適用であるが、諸外国での優先薬剤であるメトロニダゾール(内服、腔錠)は未承認で、現在内服療法を当局に申請中(日産婦、外保連、内保連など要望)である。

8. 梅毒

梅毒トレポネーマ(*Treponema pallidum*: TP)の感染による STI の代表的疾患で、全数把握(7 日以内の届け出)の疾患で近年減少が続いているが、2004 年より微増傾向に転じた(2007 年の報告者数は 737 例でうち先天梅毒は 7 例であった)。梅毒は皮膚や粘膜の小さな傷から TP が侵入して起こる全身性の慢性感染症で、皮膚、粘膜の発疹や臓器梅毒の症状を呈する顕症梅毒(第 1 期、第 2 期梅毒)と症伏は認められないが梅毒血清反応が陽性である無症候梅毒(潜伏梅毒)および先天梅毒に分けられる。第 1 期の特徴は初期硬結、硬性下症で第 2 期は丘疹性梅毒疹(バラ疹)、扁平コンジローマなどである。実際の診療面で梅毒はその大半が妊婦検診、術前検査、集団検診などで梅毒血清反応(STS 法)から発見される無症候梅毒(潜伏梅毒)が圧倒的に多い⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹³⁾。この際生物学的偽陽性反応(BFP)を除外する必要がある。現在妊婦の約 99% が妊婦検診を受けており、妊婦での早期顕症梅毒は極めて稀である。梅毒血清反応の進め方として、スクリーニング(定性)検査を STS 法と TP 抗原法(TPHA)を組み合せて行い、両法陽性で感染が判明すれば、STS の定量を行い、STS 抗体価 16 倍以上を梅毒患者とする。また治癒判定として STS 抗体価が 8 倍以下に低下することを確認する。なお届出規準は顕症梅毒と無症状病原体保有

者(STS 法 16 倍以上)である。治療にはペニシリソング(ABPC, AMPC)を投与する(表 2 参照)。(投与期間は第 1 期で 2~4 週間、第 2 期で 4~8 週間)。

9. HIV 感染症

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)による感染症で一貫して増加傾向にあり、血液、体液を介して感染し、本邦では異性間性的接触(24%)および男性同性間の性的接触(64%)が主要な感染経路で、時に母子感染も起こる。全数報告対象疾患(7 日以内に届け出)の一つである。病期は 1) 感染初期(急性期)、2) 無症候期、3) エイズ発症期に分類される。また HIV 感染症は他の STI の合併例も比較的多い。エイズ発症期は免疫不全のために日和見合併症を生じた状態であり、感染からエイズ発症迄約 10 年を要するとされるが、個人差が大きい。検査は HIV 抗体検査をスクリーニング検査(酵素抗体法-ELISA など)から行い、陽性の場合確認検査(Western blot 法、蛍光抗体法)や HIV 抗原検査を行う。なお症状把握のために CD4 陽性 T リンパ球数の減少、血清免疫グロブリンの高値などを参考にする。

治療は強力な多剤併用療法(HAART)を行うことが基本である。本邦では現在 20 種以上の薬剤が承認されており、これら抗 HIV 薬を 3 剤併用する方法が勧められる⁷⁾(表 2 参照)。

10. 骨盤内炎症性疾患

本症は通常上行感染で起こるが以下述べる STI (CT, NG) を除いた子宮内感染、PID(子宮付属器炎など)の治療は化学療法が中心で発熱、下腹痛などの症状、所見と検査結果を参考にする(図 3)。治療は起炎菌の分離、感受性試験に基づく適切な抗菌薬の投与で耐性菌の多いことをふまえ最初に用いる選択抗菌薬は重要である。CT, NG を除くと軽症~中等症では経口、注射の β-ラクタム薬(セフェム系、広域ペニシリン)、ニューキノロン薬、アミノ配糖体系薬などのなかから適宜選択す

る⁶⁾¹⁴⁾。中等症以上や重症化の懸念のある際には第三世代、第四世代のセフエム薬、カルバペネム薬、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬といった注射薬を始めから使用する。ただオフィスギネコロジーの立場から重症感染が疑われる場合転医や病院への転送が必要となろう。

文献

- 1) (財)性の健康医学財団編. 性感染症/HIV 感染. 東京 : Medical view ; 2001
 - 2) 松田静治. 若者にみられる STD. 熊沢淨一, 田中正利編. 性感染症. 東京 : 南山堂 ; 2004. p.77-89
 - 3) 松田静治. 性感染症. 総合臨牀 2010 ; 59(3) : 354-359
 - 4) 松田静治. 性感染症(最新治療ガイドライン). 産婦人科の世界 2007 ; 59(4) : 107-116
 - 5) 岡部信彦, 多田有希. 発生動向調査からみた性感染症の最近の動向. 日本性感染症学会誌 2008 ; 19 (1) suppl : 114-119
 - 6) 松田静治. 帯下. 産婦人科治療 2007 ; 94(増刊) : 669-674

Examination and Therapy of STI for Office Gynecology

Seiji Matsuda

Seiji Matsuda
Japanese Foundation for Sexual Health Medicine

Keyword: Examination and therapy of STI