

事例の解説

事例1（12月 3日・月曜日に提示）

M君は医学部の2年生です。中学校・高校を通じて友人だった文芸学部のK君が、思い悩んだ様子でM君の携帯に電話を掛けてきました。聞くと、1年程付き合っている彼女が最近血液検査を受け、クラミジア性感染症に罹っていることがわかったということです。

M君はクラミジア性感染症の講義を受けたことがあります。確かクラミジアは粘膜で増殖し、血液の中を流れることは無い筈です。血液検査でどうやってクラミジア性感染症がわかるのだろうと不思議になりました。

キーワード

- ☐ 医学部の2年生
- ☐ 思い悩む
- ☐ 1年程付き合っている彼女
- ☐ 血液検査
- ☐ 感染がわかる
- ☐ クラミジア性感染症
- ☐ 粘膜で増殖
- ☐ クラミジアは血液中に出るか？
- ☐ クラミジア感染の検査法
- ☐ 血液検査で何を検出するか？

こんなことを考えてみましょう

- ☐ クラミジアってどんな病原体だっけ？
- ☐ クラミジアはどこで増殖するの？
- ☐ クラミジア感染症にはどのようなものがあるの？
- ☐ クラミジア性感染症は、どのような症状を示すの？
- ☐ 彼女はどのようにして血液検査を受けたのだろうか？
- ☐ 血液検査を受けるまで、何の症状もなかったの？
- ☐ どうして付き合い始めて1年経つまでわからなかったのだろうか？
- ☐ K君は感染しているだろうか？

解説

クラミジア・トラコマチス性感染症は、最も頻繁に見られる細菌性の性感染症であり、アメリカ合衆国では2010年の1年間に130万例がCDCに報告され、年間280万人が新たに感染しているものと見積もられています。アメリカ合衆国では、女性の場合15-19歳の感染が最も多く、次いで20-24歳に多く報告されていますが、これは日本の都市部でもほぼ同様です。全世界では、年間に9,000万人が感染しているものと見積もられています。このうちアフリカ合衆国では年間1,500万人が、また東南アジアでは4,500万人が新規に感染していると考えられ、最近中国で行われた20歳～64歳のスクリーニング検査で2.1%の陽性率があったことを考えると、実際の感染者数は上記の数字よりはるかに多い可能性があります。実際、アメリカ合衆国の若年者（18～26歳）では検査陽性率は4.2%であり、我が国でも思春期から若年成人に陽性率が高いことは周知の事実です（例えば、宮澤が関わっている三宮での夜間性

感染症検査では、およそ6～7件に一件の検体がクラミジア・トラコマチス抗体陽性になります)。

性器クラミジア感染症に罹患しても、女性の約75%以上、男性の約50%以上で何の症状も起こさないとされます。そのため、クラミジアに感染した人の大部分は自分が感染していることに気づかず、従って医療機関も受診しないことが多いので、感染が持続し、被接触者への感染源となる場合が多くなります。

症状が現れる場合は、男性では感染のきっかけとなった性交渉後1-3週間で、排尿痛、尿道不快感、掻痒感など、尿道炎の症状が起きることがあります。尿道が赤くなり、分泌物が下着に付着していることもあります(non-gonococcal urethritis: 非淋菌性尿道炎)。また、女性では、感染のきっかけとなった性交渉後1-3週間で、膣の分泌物増加(mucoplurent cervicitis: 子宮頸管炎)、頻尿、排尿時や性交時の痛み、骨盤痛が起きることがありますが、症状に気づかない場合が大半です。妊婦検診において正常妊婦の3～5%にクラミジア保有者がみられることから、自覚症状のない感染者はかなりあるものと推測されています。

診断が早くなされれば、性器クラミジア感染症は抗生物質で治療ができます。しかし、診断の機会が無く、治療も受けずに放置されると、女性では子宮頸管炎から子宮内膜炎、卵管炎、骨盤炎を起こし、不妊症や子宮外妊娠の原因となる可能性があります。女性の場合、治療されない性器クラミジア感染症の40%が骨盤炎となり、不妊症や慢性的な子宮・骨盤部の痛み、子宮外妊娠を引き起こす要因になるとされています。子宮外妊娠は妊婦の死因ともなり得ます。また、最近の研究によれば、性器クラミジアに感染している女性は、感染していない女性に比べて、HIV-1感染者との性交渉でHIVに感染してしまう確率が5倍以上高くなることが分かっています。また、オーラルセックスなどにより、咽頭にクラミジアが感染することがあります。慢性の扁桃炎や咽頭炎の中にもクラミジアによるものがあり、性器に感染したものに比べ、治療に時間がかかると言われています。現在では、オーラルセックスはごく普通の性行為として定着している感がありますが、クラミジア・トラコマチスの咽頭感染が認められる例でも無症候性であることが多く、これがクラミジア感染拡大のひとつの要因になっていると考えられます。実際、2002年にCommercial sex workers (CSW)とCSWでない一般女性で、子宮頸管と咽頭におけるクラミジア・トラコマチス感染状況を検査した結果、子宮頸管にクラミジア感染が認められた女性はCSWで32%、CSWでない一般女性で11%であり、咽頭にクラミジア感染が認められた女性は、CSWでは18%、CSWでない一般女性で2.6%であったと報告されています。また、子宮頸管にクラミジア感染が認められた例のうち、咽頭にもクラミジア感染が認められた例が、CSWでは56%、CSWでない一般女性では25%でした(クラミジア咽頭感染の実情「病原体微生物検出情報月報」2004年8月号)。妊娠中の母親に性器クラミジア感染症がある場合、未治療のまま出産すると、主に産道感染により、生まれてくる新生児にクラミジアによる結膜炎や肺炎を起こすことがあります。

このように、クラミジア性感染症の問題点はその多くが無症候性であることであり、特に若い女性では無症状である場合が多いと考えられます。クラミジア・トラコマチスによる子宮頸管感染の70～90%は無症状であると思われており、そのまま数ヶ月から数年間感染が持続する場合もあると考えられています。その結果、卵管炎、卵管閉鎖による不妊、子宮外妊娠、骨盤炎症候群(pelvic inflammatory disease: PID)などを誘発するほか、HIV感染の頻度も数倍に高め、アメリカ合衆国では年間400億ドル以上の医療費がそれらの治療に費やされていると思われています。

クラミジア・トラコマチス(*Chlamydia trachomatis*)は、円柱上皮がある眼瞼結膜、尿道、子宮頸管、咽頭、直腸などに感染することが知られています。クラミジアは原形質膜と細胞外膜を持つ、グラム陰性菌に類似した細胞内寄生細菌で、ATP合成酵素を欠くため、宿主細胞からATPを取り込む必要があり、人工培地では増殖できません。しかし、鞭毛のATP合成

酵素の遺伝子は持っており、最初に宿主細胞に接着するためのエネルギーは自ら産生出来るものと想定されています。また、主要外膜タンパク質(Major outer membrane protein: MOMPまたはOmp)は外膜を貫通してポーリンを形成していることがわかっており、ムラミン酸を欠損していることから、ペプチドグリカン層は無いと考えられています。

本病原体は、感染性の急性及び慢性結膜炎であるトラコーマの起因菌であることからこの名前がつけられましたが、現在では性感染症の主要病原体として考えるべきです。クラミジア・トラコマチスには2つの生物型、Lymphogranuloma venereum (LGV)とTrachomaがあります。生物型LGVは性病性リンパ肉芽腫症(単径リンパ肉芽腫症、第四性病とも言われる)を起こしますが、わが国ではLGVの輸入例が散見されるものの、近年ほとんど発生をみていません。一方、生物型Trachomaは、その血清型により、トラコーマ流行地で眼疾患から検出される血清型A～Cと、トラコーマ非流行地で泌尿生殖器や新生児の眼から検出される血清型D～Kに分けられます。わが国はトラコーマ非流行地であり、泌尿生殖器疾患患者や新生児の眼から検出されるクラミジアの血清型はD, E, F, Gが主体です。

クラミジア・トラコマチスの病原診断には、病原体分離が最も信頼性が高いのですが、時間を要すること、細胞培養など特殊な技術と設備を必要とすることなどのために、代わって抗原あるいは遺伝子検出法が頻繁に用いられています。後述の通り血清診断もありますが、確定診断には抗原あるいは遺伝子診断との併用が望まれます。抗原検査には市販キットの利用が可能で、塗抹標本を蛍光抗体染色するものと、抗原物質を酵素抗体法(EIA, ELISA)で測定するものがあります。前者は感度が良いのですが、顕微鏡下で粒子の確認が必要なことから、判定には熟練を要します。EIAは簡便な方法ですが、クラミジア属の共通抗原であるリポ多糖体(LPS)を標的の抗原としているために、感染クラミジア種の鑑別はできません。

遺伝子検出は遺伝子増幅法(NAT)が主体で、クラミジア・トラコマチスに共通のプラスミドDNAやリボゾームRNAが標的遺伝子です。検出感度は良いのですが、検体中に遺伝子増幅阻害物質があると偽陰性になり得ます。さらに、DNA検出ではクラミジアの生死にかかわらず陽性となることから、治療後の判定には注意を要します。

血液検査(抗体測定)についても通常EIA(ELISA)が用いられます。クラミジアの全菌体を抗原とする方法や、抽出した種特異蛋白あるいは合成ペプチドを抗原とする方法があります。抗体は感染初期には出現しないことが多く、治療しても残存するため、抗体測定法は診断の「補助手段」として考えた方が良く、確定診断には抗原検出または遺伝子検出が必要ですが、女性の骨盤炎症症候群など、上部生殖器または深部の感染では、尿や頸管分泌物による抗原・遺伝子の検出が困難なことから、血清診断が用いられます(後述)。

事例2（12月 5日・水曜日に提示）

M君は、友人のK君からまた電話相談を受けました。彼女がクラミジア性感染症に罹っているとわかったので、自分も保健所の夜間匿名検査を受けに行ったそうです。血液を採られて、翌週に結果を聞かされ、クラミジア・トラコマチスに対するIgG抗体が陽性、IgA抗体が陰性だったということです。

M君は、K君に何か症状があるかと聞いてみましたが、特に症状はないということでした。

一回の血液検査で感染の有無がわかるのだろうか、IgGとIgAの2つを測って、一方だけが陽性というのはどういう意味だろうかと、M君は疑問を持ちました。

キーワード

- ☐ 保健所
- ☐ 夜間匿名検査
- ☐ 採血
- ☐ 抗体
- ☐ IgG
- ☐ IgA
- ☐ 症状はない(無症状)
- ☐ 感染の有無
- ☐ 一回の検査(1点の抗体価)
- ☐ IgGとIgAを測る意味
- ☐ 抗体「陽性」
- ☐ 抗体「陰性」
- ☐ 一方だけ陽性

こんなことを考えてみよう

- ☐ 抗体って、血液にだけあるの？
- ☐ 抗体って何だ？
- ☐ クラミジアに対する抗体ってどうやって測るの？
- ☐ IgGって何？
- ☐ IgAって何？
- ☐ IgGとIgAって何が違うの？
- ☐ 同じクラミジアに対する抗体なのに、IgGとIgAをどうやって区別するの？
- ☐ 抗体陽性とか抗体陰性って、どういう意味？
- ☐ 何を基準に陽性と陰性を分けるの？
- ☐ 一回だけの検査で感染がわかるの？
- ☐ 何回抗体を調べれば感染がわかるの？

解説

先ず、前回の事例について調べて来たことを纏めて下さい。学生の皆さんはクラミジア性感染症の実態や、感染の検査法を調べて来たでしょうか？

クラミジア・トラコマチス感染症診断の基礎は、病原体であるクラミジア・トラコマチスそのもの、或いはその構成成分を病変部に検出することです。病原体が細胞内寄生体であるクラミジアである性質上、その検出には検体の正しい取り扱いが必要ですが、一般に培養による

検出の感度は低く、現在では頸管や尿道、または外性器の擦過検体、或いは尿を用いた核酸増幅法によってクラミジアDNAまたはクラミジアプラスミドDNA(或いは特異的転写産物)を検出するのが検査法の主流です。血清学的検査は、感染を診断する方法としては適切ではないとされています。

大部分のクラミジア・トラコマチス感染例が、特に女性では無症候性であること、それにも関わらず上部生殖器感染症への進行が無視出来ない頻度で生じ、不妊症や子宮外妊娠など、重大な合併症をもたらすことを考えると、感染の拡大を防止するには、感染リスクの高い集団のスクリーニングを実施するのが最も効率的です。実際、アメリカ合衆国の北部太平洋沿岸地区では、経口避妊薬の処方求めて来院する若い女性に対する広範なスクリーニング検査が実施された結果、1980年代に10～12%であった検査陽性率が、1995年に僅か3～5%に低下した例があります。

Stamm, W. E. *Chlamydia trachomatis* infections: Progress and problems. **J. Infect. Dis.** 179(Suppl. 2):S38-383, 1999.

我が国では、平成23年より厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長の通達により、妊婦健康検査で実施する標準的な審査項目が改訂され、性器クラミジアの検査を妊娠30週までに1回実施することを、市町村における公費負担の対象とすることが推奨され、これによって多くの市町村が妊婦検診における性器クラミジアの検査を公費負担項目に追加しています(下記)。

但し、頸管や外性器の擦過検体または尿を用いた核酸増幅試験は、下部生殖器の急性感染の検出には優れるものの、上部生殖器に拡がった感染がこの検査で検出できるとは限りません。急性感染による頸管炎だけでなく、上部生殖器感染症の多くも無症状であると考えられており、無症状の上部生殖器感染例は症状のある例の3倍はあると見積もられていますから、その診断法は重要です。

骨盤腔の痛みを訴える、従って骨盤炎症症候群(PID)の可能性のある患者の検体を用いて、子宮内膜検体を用いたPCR法でのクラミジア・トラコマチスDNA検出と、血清学的検査の結果を比較した研究では、PCR陽性の症例は、ELISA法でも後に述べるMIF法でも、血清中のIgG抗体が100%陽性であり、PCR陰性例ではELISA法でIgGが57%に陽性であったと報告されています。PCR陽性者に100%陽性で、PCR陰性者の陽性率が19%と最も低かったのは、感染培養細胞を用いて細胞内封入体と反応する抗体を検出する方法でした。PCR陰性で血清抗体陽性の例に、過去の感染例が含まれる可能性もあり、子宮内膜や卵管の検体採取は日常診療では行われませんから、上部生殖器感染のスクリーニングに血清学的検査が参考になる可能性があります。

Chernesky, M. *et al.* Can serology diagnose upper genital tract *Chlamydia trachomatis* infection? **Sex. Trans. Dis.** 25: 14-19, 1998.

さて、血清学的診断法です。IgGやIgAの意味、抗体分子アイソタイプ毎の構造や機能の違いは、木曜日以降詳しく講義します。ここでは、学生の皆さんにIgG, IgAとは何かを予習して貰うことが目標です。

血清学的なクラミジア・トラコマチスの検査法として、旧くから用いられている方法に微量免疫蛍光法(microimmunofluorescent test: MIF)があります。これは、卵黄嚢で培養した複数の異なる血清型のクラミジア・トラコマチスのElementary bodiesをガラス板に吸着させ、段階希釈した被検血清と反応させた後、蛍光標識二次抗体で血清抗体の反応を検出するもの

です。血清型特異的な抗体産生を一度に検出できるという利点がありますが、抗原の状態は施設毎・スライドガラスの調製機会毎に異なり、同じ検体について全く異なる抗体価が得られる可能性もあります。また、感度も決して高くはなく、MIF法陰性で、Western blot法では抗体陽性が確認される例も多数あることが報告されています。

クラミジア・トラコマチスの急性感染を血清学的に診断するなら、ペア血清の使用が必須です。一回の検査で高いIgM抗体価が検出された場合、急性感染を示唆しますが、再感染（最初からIgG高値）や高齢者の初感染では、これは当てはまりません。新生児の検査なら、IgM高値が診断的意義を持ちますが、成人の場合、肺炎クラミジア感染で初感染後3年を経過しても高いIgM抗体価が継続していた例があり、一回の抗体検査で感染の有無を判断することの危険性を示します。しかし、ペア血清でIgAまたはIgG抗体価の「上昇」が認められれば、急性感染の証明となります。このためには、ペア検体を同一条件で定量的に検査することが必要であり、それにはELISA法が優れます。

Tuuminen, T, *et al.* The use of serologic tests for the diagnosis of Chlamydial infections. **J. Microbiol. Methods** 42: 265, 279, 2000.

クラミジア性感染症について、しばしば「IgA抗体高値は現在アクティブな感染が進行している証拠」と言われることがあります。これは本当でしょうか？

ヒトのクラミジア・トラコマチス初感染における免疫応答の成立について、少数例ですが明らかな臨床経過が記録されている、若年男性の経時的な検査の解析結果が報告されています。それによると、解析された4例は、感染機会と考えられる性的接触から20～35日目の最初の来院の段階で、何れも初尿のPCR法によるクラミジアDNA検出が陽性であり、2例は前立腺マッサージ後に採取した分泌物中のクラミジア抗原も陽性でした。しかし、これら4例中3例は初診時（感染機会から22～35日）でELISA法による抗体検査は陰性であり、一例（感染機会から20日）のみがIgA陽性でした。初診時IgA陽性の1例は、その後感染機会から25日目にIgGも陽性となりましたが、抗生物質による治療後の68日目にはIgAは陰性になり、残りの3例中1例は32日目にIgGのみが陽転、別の1例は46日目にIgAのみが陽転して、何れも両方のクラスが陽性となることはありませんでした。また、残りの一例は感染機会から34日目に、PCRのみでなく抗原検出も陽性となったのですが、全期間を通じて血清抗体は陰性のままでした。

Srugo, I. *et al.* Acute primary *Chlamydia trachomatis* infection in male adolescents after their first sexual contact. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.** 154: 169-172, 2000.

少数例の解析ですが、このことから、クラミジア・トラコマチスによる性感染の全例で血清抗体が陽転する訳ではないこと、急性感染でもIgGとIgAの両方が産生されとは限らないこと、抗体産生の開始時期も症例によって様々であることがわかります。従って、「IgA抗体高値は現在アクティブな感染が進行している証拠」とは、決して言えません。

別の血清学的解析で、核酸増幅法によるクラミジアDNAの検出で診断された急性クラミジア・トラコマチス性感染症の患者中、クラミジア・トラコマチスのLPSに対する抗体が陽性だった者は84%、健康な供血者での陽性率は52%であり、主要外膜タンパク質MOMPに対するELISA法でIgGまたはIgAが陽性だった率は、急性感染者でそれぞれ58%と47%、健康な供血者で32%と16%であったと報告されています。このように、血清学的検査はクラミジア・トラコマチスの急性感染の検査法としては、感度・特異性ともに高くありません。なお、MIF法で肺炎クラミジアに対する抗体が検出された例は、急性クラミジア・トラコマチス性感染例で72%、健康な供血者で42%に及んだそうです。実際、健康成人には肺炎クラミジアに対して高い血

清抗体価を示す者が多く、クラミジア・トラコマチスに対する抗体の検出には、種特異的な抗原を検査に用いることが極めて重要です。肺炎クラミジアに対する抗体陽性率は、クラミジア・トラコマチスに対する抗体陽性率の5～10倍であるとの報告もあります。

Western blot法による解析では、初期のIgM抗体はクラミジア・トラコマチス菌体のごく少数のタンパク質と反応し、IgAや、特にIgGは、より多種類のタンパク質抗原と反応することがわかっていますが、実際には個々の症例によって、それぞれのアイソタイプがどの抗原と反応するかのパターンは全く異なっています。主要外膜タンパク質MOMP (Omp1)の可変ドメインIVは、クラミジア・トラコマチスと肺炎クラミジアとで抗原性が異なっており、種特異的な抗体の検出によく用いられます。また、ヒートショックタンパク質hsp70は、試験管内実験で中和抗体の標的となることが知られています。興味深いことに、PIDの症例では別のヒートショックタンパク質であるhsp60に対する抗体の陽性率が高いと言われます。卵管閉鎖による不妊や子宮外妊娠の症例でも、hsp60に対する抗体陽性例が有意に多く、特に腹腔鏡で肝臓周囲の炎症や卵管の癒着が確認された例では、その抗体価が高いと報告されています。このことから、hsp60に対する免疫応答が、恐らく自己免疫機序によって骨盤腔の炎症や卵管炎を誘発しているのではないかと考えられています。

このように、血清学的検査は、被験者が以前にクラミジア・トラコマチスに感染していたことがあるのを示すことが出来るだけで、急性感染の診断には向かないのですが、PIDを含む上部生殖器感染例に対しては、ある程度の診断的意義を持つと言えます。

Bas, S. *et al.* Chlamydial serology: Comparative diagnostic value of immunoblotting, microimmunofluorescence test, and immunoassays using different recombinant proteins as antigens. *J. Clin. Microbiol.* 39:1368-1377, 2001.

事例3 (12月 7日・金曜日に提示)

K君は、クラミジア・トラコマチスに対する血清中のIgG抗体が陽性と言うことで、泌尿器科の受診を勧められ、尿道に綿棒のようなものを突っ込む検査で、クラミジアは居ないことがわかったと言うことでした。主治医は、K君に「今までにクラミジア感染と言われて薬を貰ったことがあるか」と聞いたそうですが、K君はそれまで一度も泌尿器科に行ったこともなければ、クラミジアの薬を貰ったこともなかったそうです。

M君は、抗体陽性のK君は感染歴があるはずで、それなのに未治療でクラミジアが検出されなくなっているのは何故なんだろうと、不思議に思いました。

キーワード

- ☐ IgG抗体
- ☐ 泌尿器科
- ☐ 尿道に綿棒のようなもの(尿道スワブ検査)
- ☐ クラミジアの検出
- ☐ クラミジアは居ない(検出されず)
- ☐ クラミジア感染の薬
- ☐ 感染歴
- ☐ 未治療
- ☐ 自然治癒?

こんなことを考えてみよう

- ☐ 泌尿器科では、どうやってクラミジアを検出するのだろうか?
- ☐ 初尿の検査と尿道スワブ検査はどう違うのだろうか?
- ☐ 抗体陽性なのに抗原(病原体)が無い(検出出来ない)というのは、一般的にはどういう場合?
- ☐ クラミジア性感染症の治療法は?
- ☐ K君は抗体陽性で未治療だったのに、どうしてクラミジアが検出されなかったのだろうか?
- ☐ クラミジア性感染症の自然治癒ってあるの?

解説

男性の性器クラミジア感染症の検査は、一般に初尿または尿道スワブ検体を用いた抗原検出法、または核酸増幅法によって行われます。女性の場合は、初尿または子宮頸管スワブ検体を用います。核酸増幅法を用いる場合、最近クラミジア・トラコマチスと淋菌を同時に検出できるTranscription-Mediated Amplification (TMA)法が推奨されています。TMA法は細胞あたりに多く含まれているrRNAを標的として、T7プロモーターを介したRNA転写を含む増幅反応を行うため、極めて高感度で、特異性も他の方法よりも高いとされています。TMA法は、最近咽頭スワブ検体に対しても保険適用となりました。

性器クラミジア感染症の治療には、クラミジアに対して有効な抗菌薬、とくにテトラサイクリン系薬、マクロライド系薬、およびニューキノロン系薬が使用されます。クラミジアはペプチドグリカンを持たないため、ペニシリン系の抗生物質は効きません。以前はクラリスロマイシンやミノサイクリン、ドキシサイクリンの7～14日間投与が行われましたが、最近アジスロマイシンが用いられるようになり、一回大量投与で有効です。しかし、確実な服薬が行われなかったために生じる不完全治療の例もあり、投薬開始2週間後の核酸増幅法により、クラミジアが消失した

ことを確認するのが大切です。治療の確認のため血液検査を受ける例も多々ありますが、これまで述べてきた通り、一回の血液検査で抗体価の変動を確認することは不可能であり(ペア検体の同時検査が必要)、感染しても抗体がすぐには陽転しない例、治療後抗体が早期に消失する例や、長期間持続する例など、個体差が大きいので、抗体検査は治療の指標にはなりません。

また、クラミジア・トラコマチスは一回感染して抗体陽性となっても簡単に再感染を起こし、男女間でお互いに感染させるいわゆる「ピンポン感染」もあるため、両パートナーの治療を同時に行うことが重要です。

未治療のクラミジア・トラコマチス性感染の自然経過や、自然治癒の有無は明かではありません。これは多くのクラミジア・トラコマチス性感染症例が無症状であるか、殆ど症状を示さないこと、一方、感染が明らかとなった場合に治療を行わなければ、特に女性の場合、上部生殖器感染に伴う卵管閉鎖や不妊症、更に子宮外妊娠の危険性を伴うためです(従って、治療を行わないで経過観察することは医師の倫理に反する)。それでも、文献的には合併症を伴わない未治療のクラミジア・トラコマチス性感染症の経過が推測出来る記述を探すことは可能で、2008年に米国CDCでそのような報告例を集積して検討が行われました。それによると、PCR法による病原体検出の反復で、未治療のクラミジア・トラコマチス性感染症が自然に消失したと考えられる例が11～44%あったということです。思春期の女性を対象にヒトパピローマウイルス感染の自然経過を経時的に調べた研究では、クラミジア・トラコマチス性感染症の検出後1年間で54%が、2年間で83%が、3年間で93%が自然に陰性化したと言います。同じように、1年間での自然消失率が43%から45%という報告が他にもあります。

Geisler, W. M. Duration of untreated, uncomplicated *Chlamydia trachomatis* genital infection and factors associated with Chlamydia resolution: A review of human cases. **J. Infect. Dis.** 201 (Suppl. 2): S104-S113, 2010.

K君の場合、1年間程付き合っている彼女がクラミジア性感症であると言うことですが、彼女との性的接触がいつからあったのか、またそれ以前に他の性的接触を経験していないかなど、初感染の時期を確定することは困難です。従って、感染後の時間経過がわからず、抗体陽性で抗原が検出出来なかったという状況が、上記の自然陰性化に関する報告と合致するのかどうかはわかりません。

但し、このような自然陰性化の例を知って、「クラミジア・トラコマチス感染は自然に治る例が多い」と考えるのは大変危険です。上記のデータは、未治療のクラミジア・トラコマチス性感染症は1年間経過してもクラミジアが消失しない例が半数以上あり、3年間で過ぎても1割近くは核酸の検出が陽性であると読み取るべきです。しかも、女性の場合は頸管でのクラミジア検出は陰性化しても、子宮内膜や卵管、或いは腹膜で感染が持続している可能性があり、それらは卵管閉鎖や子宮外妊娠など、重大かつ生命に関わる合併症に直結します。従って、尿検査や尿道、頸管の拭き検査でクラミジアが検出出来なくても、抗体陽性の例は、明らかな治療歴がなければ抗生物質による治療を考える必要が生じます。

事例4 (12月10日・月曜日に提示)

M君は、K君のクラミジア・トラコマチス抗体陽性の話を聞いて以来、免疫についていろいろ勉強するようになりました。クラミジアは生殖器の円柱上皮の細胞内で増殖し、血液の中を流れることはないと言うことですが、そういう場合、どうやって免疫反応が起こるのでしょうか？また、K君は主治医の先生から「血液検査で抗体が出来ていても、また感染者と接触すれば、二度目・三度目の感染をすることがあるから、きちんと感染防御をしなさい」と言われたそうです。麻疹は一度感染して抗体が出来たら「二度罹りなし」になると聞いていますが、クラミジアの場合、抗体が出来ても感染が防げないのは何故なのでしょう？

キーワード

- ☐ 免疫
- ☐ 円柱上皮
- ☐ 細胞内寄生
- ☐ 免疫反応の成立
- ☐ 再感染
- ☐ 感染防御
- ☐ 抗体が無効
- ☐ 二度罹りなし
- ☐ 抗体で感染が防げない

こんなことを考えてみよう

- ☐ 粘膜から侵入した病原体の抗原は、どのようにしてリンパ節に運ばれるの？
- ☐ 粘膜にはどのような免疫細胞が分布しているのだろうか？
- ☐ 抗体産生に必要な細胞間相互作用は？
- ☐ 中和抗体の作用機構は？
- ☐ 抗体でないとすると、何がクラミジアに対する感染抵抗性を誘導出来るのだろうか？

解説

自然経過の項に述べたように、クラミジア・トラコマチス性感染症は他の細菌感染症のように急性炎症の経過を辿らず、宿主応答による自然排除が起こるとしても1年間で半数が陰性化する程度です。これは、クラミジア・トラコマチスが感染宿主に強い炎症・免疫反応を起こさない性質を持つ(そのように進化している)ためであり、それが無症候例の多い理由となっていると考えられます。クラミジア・トラコマチスが強い宿主反応を起こさない理由は複数あると考えられ、細胞内で膜に囲まれた封入体を形成し、その中で増殖すること(従って、複製中は宿主の抗体や補体に触れないこと)、一般細菌のLPSに較べて、クラミジアのLPSは炎症惹起能が1/100程度に低いこと、感染細胞の細胞質内にタンパク質分解酵素を送り込み、MHC遺伝子やIFN- γ などサイトカインの転写制御因子を分解してしまうこと、非増殖型として長期間細胞内に留まることが可能なことなどが挙げられています。また、主要外膜タンパク質(Omp1)に多数の対立遺伝子型があるように、血清型毎に、また分離株毎に抗体反応エпитープに多様性が見られ、これが血清抗体存在下で再感染を繰り返す1つの理由と考えられます。

Brunham, R. C. and Rey-Landiino, J. Immunology of Chlamydia infection: Implications for a *Chlamydia trachomatis* vaccine. *Nature Rev. Immunol.* 5: 149-161, 2005.

一方で、初感染からの期間が長くなる程自然陰性化率が高くなることは、宿主免疫応答によるクラミジア・トラコマチスの排除を示唆します。また、急性感染期には血清中だけでなく頸管粘液中にクラミジア・トラコマチスに特異的なIgGやIgAが検出されます。しかしながら、ナイロビのcommercial sex workersにおける解析では、血清抗体価とクラミジア・トラコマチス性感染症の頻度とは相関がありませんでした。また、感染に伴って頸管粘膜固有層のTリンパが増加することが報告されていますが、Bリンパ球は増加しません。一方、頸管粘膜に侵入したTリンパ球による抗原特異的な増殖反応は再感染者で高く、メモリーT細胞の反応を示唆します。実際、多数例の解析でHAL-DQB1*06またはB*44-Cw*04ハプロタイプ陽性者に、以前の感染の既往に関わりなくクラミジア・トラコマチス性感染症の頻度が高いという報告があり、このことは、クラミジア・トラコマチスに対する感染抵抗性には、抗体ではなくTリンパ球の反応が重要であることを示唆します。

Geisler, W. M. Duration of untreated, uncomplicated *Chlamydia trachomatis* genital infection and factors associated with Chlamydia resolution: A review of human studies. *J. Infect. Dis.* 201 (Suppl. 2): S104-S133, 2010.

マウスやサルを用いた動物実験のデータと、ヒトにおける解析の両方から、現在クラミジア・トラコマチス性感染症における宿主免疫応答の成立過程と、その感染制御における役割は次のように理解されています。

クラミジア・トラコマチスの侵入を受けた粘膜の円柱上皮細胞は、IL-8, CXCL16, GM-CSFなどの炎症性ケモカイン及びサイトカインを産生し、好中球、NK細胞、Tリンパ球などを局所に呼び寄せます。一方、感染上皮細胞や感染線維芽細胞はI型インターフェロンとIL-12の産生も亢進させ、局所のサイトカイン環境はTh1反応誘導型に偏ります。一方、クラミジア・トラコマチス感染は、恐らくTLR2のシグナルを介して樹状細胞を刺激し、IL-12の産生とCCR7の発現を誘導します。従って、クラミジア抗原を取り込んだ樹状細胞は、リンパ節に移動してTh1誘導型の免疫反応を引き起こすと考えられます。

一方、女性生殖器の粘膜は免疫学的に特殊な環境であり、あたかもリンパ節と同じように、ナイーブT細胞を最初に活性化する反応が粘膜固有層で起こりうると考えられています。実際、クラミジアに感染した円柱上皮細胞はCCL7やCCL5(RANTES)を産生し、同じくクラミジアに感染した卵管の血管内皮細胞には、MAdCAM-1が発現することが知られています。これら、血管内皮細胞における接着因子の発現と上皮細胞からのケモカイン産生は、ナイーブなリンパ球を生殖器粘膜局所に集める役割を果たし、実際に血管周囲にCD4陽性Tリンパ球が集積したり、胚中心を含むリンパ濾胞が出現したりします。但し、生殖器粘膜における分泌型IgAの産生は、粘膜局所の形質細胞が産生するIgAだけでなく、血清中のIgAのトランスサイトーシスにも依存すると考えられています。

こうして、所属リンパ節で、或いは粘膜局所で活性化されたTリンパ球が、クラミジアに対する感染防御に重要な役割を果たすと考えられます。ノックアウトマウスの実験では、MHCクラスII分子、CD4分子、IL-12、IFN- γ 、或いはIFN- γ 受容体の欠損が、何れもクラミジア感染制御の不全に繋がることが示されています。一方で、MHCクラスI分子の発現がない β 2-ミクログロブリン欠損マウスでも、野生型と同じようにクラミジアは排除されます。また、Bリンパ球欠損マウスでも、クラミジアを排除出来ることから、クラミジア感染の制御に重要なのは、CD4陽性Tリンパ球であり、サイトカインパターンから考えてTh1細胞であると考えられます。

試験管内実験から、CD4陽性Th1エフェクター細胞から産生されるINF- γ が、クラミジア感染の制御に主要な役割を果たすと考えられます。INF- γ は感染上皮細胞にトリプトファン代謝酵素であるインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(indoleamine-2,3-dioxygenase: IOD)

の発現を誘導し、細胞内のトリプトファンを枯渇させます。一方、IFN- γ は一酸化窒素(NO)の産生を促進し、細胞内での殺菌活性が上昇します。

Brunham, R. C. and Rey-Landiino, J. Immunology of Chlamydia infection: Implications for a *Chlamydia trachomatis* vaccine. **Nature Rev. Immunol.** 5: 149-161, 2005.

トリプトファンの枯渇は、感染細胞内でのクラミジア・トラコマチス複製を著しく阻害し、封入体内の複製中間体は消失して、異常な形態を持つ菌体が出現することがわかっています。

Beatty, W. L. *et al.* Tryptophan depletion as a mechanism of gamma interferon-mediated Chlamydial persistence. **Infect. Immun.** 62: 3705-3711, 1994.

このように、クラミジア感染に対する防御免疫応答に主要な役割を果たすのはTh1細胞であって、抗体の役割は殆ど無いか限定的ですので、血清抗体の存在は感染防御には繋がりません。そして、講義で述べるようにエフェクターTリンパ球の活性化には時間が掛かり、更に活性化したエフェクター細胞からのIFN- γ が感染上皮細胞のトリプトファンを枯渇させて、クラミジアの複製サイクルを阻害しなくてはならない訳ですから、クラミジアの体内からの完全排除には長い時間が掛かるのは当然と言えます。一方で、Tリンパ球が認識するのはクラミジアタンパク質中の短いペプチドであり、そのアミノ酸配列が異なる菌株であれば、エフェクターT細胞による認識を免れることが出来ます。また、再感染の際にメモリーT細胞が活性化するためには、局所に炎症反応が起こり、抗原提示細胞が集積して抗原の取り込みを行うことが必要ですが、上記の通りクラミジアは元々強い炎症反応を惹起しません。従って、抗原提示が起こりメモリー細胞からエフェクターT細胞が分化して集積するまでの間に、感染上皮細胞内でのクラミジア複製は進んでしまうでしょう。これらが、免疫応答成立後も繰り返し再感染が起こる理由と考えられます。

事例5（12月12日・水曜日に提示）

M君は、またまたK君からの電話相談を受けました。先日クラミジア感染のわかった彼女の外性器に、赤く尖ったイボのようなものが出来、婦人科を受診して尖圭コンジローマと診断されたそうです。K君自身には何の病変も無いそうですが、ウイルスでうつる病気だと聞いて、自分も感染していて、そのうち発症するのではないかと心配しています。クラミジアのように血液検査でわかるのだろうかとの相談を受けましたが、M君は尖圭コンジローマが血液で診断出来るのかどうか知りませんでした。

キーワード

- ☐ 外性器
- ☐ 赤く尖ったイボ
- ☐ 婦人科受診
- ☐ 尖圭コンジローマ
- ☐ ウイルス
- ☐ うつる
- ☐ 感染と発症
- ☐ 血液検査
- ☐ 尖圭コンジローマの血清診断

こんなことを考えてみましょう

- ☐ 尖圭コンジローマの原因ウイルスはどのようなものですか？
- ☐ 尖圭コンジローマとはどのような病気ですか？
- ☐ 尖圭コンジローマは、どのようにしてうつるのでしょうか？
- ☐ 尖圭コンジローマの原因ウイルスに感染すると、血清中に抗体が出来ますか？
- ☐ 尖圭コンジローマの原因ウイルスに感染すると、必ず病変を発症するのでしょうか？

解説

尖形コンジローマ(*Condyloma acuminatum*)は、ヒトパピローマウイルス(HPV)6型、11型などが原因となるウイルス性の性感染症で、生殖器とその周辺の外陰・会陰部皮膚・粘膜に発症します。病変は淡紅色ないし褐色で特徴的な乳頭状または鶏冠状の形態を示し、発症すれば視診による診断が可能です。自然治癒が多い良性病変ですが、パピローマウイルスの型によっては悪性化にも注意しながら経過観察することが必要となります。原因となるHPVの感染から尖圭コンジローマの症状が出るまでには数週間～数ヶ月がかかり、発症してもかゆみや痛みが伴うことはあまりないので、自らの感染や発症に気付かないまま、パートナーにうつしてしまうケースが多いと考えられます。

本症は性交またはその類似行為によって感染する疾患で、全世界に分布しています。感染の大部分は性活動期に起こると考えられますが、稀に両親や医療従事者の手指を介して幼児に感染し、発症することがあります。また、分娩時の垂直感染により、乳児が喉頭乳頭腫を発症する可能性も示唆されています。我が国では年間10万人あたり30例程度の発症がみられますが、他の性感染症と同様、最近増加傾向を示しており、徐々に女性の占める割合が高くなってきています。

HPVは皮膚や粘膜の微小な傷から侵入し、重層扁平上皮の基底細胞に感染します。従って、感染予防にはコンドームの使用が効果的ですが、外陰部にアトピー性皮膚炎、接触性

皮膚炎などがある場合は特に感染しやすいので注意を要します。

HPV は約8,000塩基対の環状二本鎖DNAをゲノムとし、正二十面体のキャプシド構造を外殻とする小型のDNAウイルスで、皮膜(エンベロープ)は持ちません。HPVは皮膚または粘膜の上皮に良性腫瘍性病変である乳頭腫(papilloma:一般に皮膚では疣贅、粘膜では広義のコンジローマ)あるいは異形成(dysplasia)を誘発する能力を持ちます。ウイルスは皮膚や粘膜の小さな傷を介して、重層扁平上皮の基底層細胞に感染し、感染細胞ではウイルスの非構造蛋白質であるE6およびE7が細胞のp53とpRb蛋白質の機能を阻害し、DNA複製を活性化して細胞増殖を促すとともに、ウイルスDNAの複製に利用します。DNA合成を行う細胞は分裂・増殖し、一方ではp53を介したアポトーシスも阻害されるため、感染細胞の異常な増殖が起こり、病変が形成されることが考えられます。ウイルスが増殖できる培養細胞系がないため、患者から分離されたウイルスは、ゲノムDNAの塩基配列相同性に基づいてこれまでに約120種類以上の遺伝子型(genotype)に分類されており、型によって感染部位と病理像が異なります。皮膚に感染する型では、1, 2, 4型などが良性の疣、5, 8, 47型などが皮膚癌の原因となり、粘膜に感染する型には、尖形コンジローマを引き起こす6, 11型(低リスク型)や、子宮頸癌の原因となる16, 18, 31型など(高リスク型)があります。尖形コンジローマから1, 2型や16, 18 型が分離されることもあるので、感染しているウイルスの型を知ることが予後の推定に重要です。

尖形コンジローマは一般に自覚症状に乏しく、外陰部腫瘍の触知、違和感、帯下の増量、掻痒感、疼痛が初発症状となることが多いようです。表面が刺々しく角化した隆起性病変が特徴で、その形態は淡紅色～褐色の乳頭状、鶏冠状、あるいはカリフラワー状と表現されます。好発部位は、男性では陰茎の亀頭部、冠状溝、包皮内外板、陰囊で、女性では膣、膣前庭、大小陰唇、子宮口、また男女とも、肛門及び周辺部、尿道口です。これらの病変の20～30%は、発症から3ヶ月以内に自然消退すると言われます。

典型的な尖形コンジローマは特徴的な形態を持つため、視診で十分診断がつくことが多いのですが、病巣範囲を確定するには、子宮頸部や膣、外陰部を酢酸溶液で処理した後、コルポスコピー(実体顕微鏡)で観察します。病変部からのHPV DNA検出は容易です。病変部のホルマリン固定切片や生検試料、膣の擦過細胞から抽出したDNAを鋳型に、PCRによってウイルスDNAの一部を増幅し、そのDNA断片中に分布する複数の制限酵素切断部位を調べることで、HPV DNAの有無及び型を判定できます。

HPVの自然感染においては、感染者が示す血清抗体反応は一般に弱く、抗体が検出されたとしても、病変の発症や自然消退の経過とは相関しないと言われています。これは、HPVが重層扁平上皮で複製して、その表層部で分化・脱落していく細胞において粒子を形成すること、その際に細胞傷害効果は起こらず、粒子抗原が分化した表層細胞とともに剥落していくため、抗原提示細胞がウイルス抗原を取り込む機会が少なく、リンパ節までウイルス抗原が届きにくいことなどが原因と考えられます。従って、HPV感染の有無を血清学的に診断することは實際上困難です。

Stanley, M. *et al.* Prophylactic HPV vaccine: Underlying mechanisms. **Vaccine** 24S3: S3/106-S3/113, 2006.

Blanchet, J.-S. *et al.* Local and systemic human papilloma virus type 6b-specific cellular immune responses in patients with recurrent genital warts. **Viral Immunol.** 20: 44-55, 2007.

事例6 (12月14日・金曜日に提示)

K君の彼女は、尖圭コンジローマの治療のため、イミキモドという薬のクリームを処方され、週3回病変部に塗るように言われたそうです。彼女はそれを繰り返し、2ヶ月半程で病変が消えたという話でした。唯、主治医からは「外科的に取るよりも再発率は低いけれど、再発の可能性はゼロではない」と言われたそうで、K君は「彼女が完全に治らないうちは自分に感染する可能性もあるということだよね」と心配そうでした。

M君は、塗るだけでイボを消すイミキモドというのは、一体どういう薬だろうと思いました。

キーワード

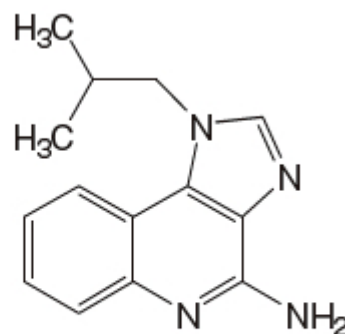
- ☐ イミキモド
- ☐ クリーム
- ☐ 病変部に塗る
- ☐ 病変が消失
- ☐ 外科切除
- ☐ 再発
- ☐ イボを消す
- ☐ 作用機序

こんなことを考えてみましょう

- ☐ 尖圭コンジローマの治療法には、他にどのようなものがあるのだろうか？
- ☐ 治療しても再発するのだろうか？
- ☐ 再発する可能性はどのくらいあるのだろうか？
- ☐ 体内から完全にHPVが排除されることがあるのだろうか？
- ☐ イミキモドの作用機序はどのようなものだろうか？
- ☐ 手指などに出来た乳頭腫(イボ)は、液体窒素で「焼く」と消えることがあるけれど、それとイミキモドの働きは違うのだろうか？

解説

尖圭コンジローマの治療法には、外科的切除、CO₂レーザー蒸散法、電気メスによる焼灼(しょうしゃく)法や液体窒素による凍結法があります。CO₂レーザー蒸散法は、治療による周辺組織の損傷が少ないこと、高い治療効果が速やかに得られることから、切除法の中では最も優れていると言われます。薬物療法としては、以前から5-フルオロウラシル軟膏、ブレオマイシン軟膏などを塗布する方法がありました。外科的療法は、肉眼的に見える病変の除去はできますが、表皮基底層のウイルス感染細胞まで除去できない可能性があり、処置時に表層分化(或いは角化)細胞内のウイルスが飛散する可能性もあることから、再発や二次的な疣贅発生に留意が必要とされています。通常、ヒトパピローマウイルスの感染から尖形コンジローマの発症には数週間から3カ月程度かかるといわれているので、治療終了後も最低3カ月は厳重な経過観察をし、再発の早期発見に努めることが必要です。一般に治療後3ヶ月以内に約25%が再発すると言われています。また、本人が治癒しても、パートナーがHPVを保持しているかぎり再感染の可能性があるため、パートナーも



イミキモドの化学構造式

必ず専門医を受診し、症状があれば治療をすることが重要です。垂直感染を予防するために、妊婦で発症した場合には分娩までに治療を終了することも重要です。

外科的療法は、眼に見えない感染細胞が残り再発する可能性がある他に、侵襲を伴い、処置後にびらんや潰瘍などの局所反応や疼痛がみられることから、有用な薬剤が早期に保険適用内で使用できることが望まれていました。イミキモドクリーム(販売名:ベセルナクリーム5%)は、アメリカ合衆国で開発され、日本でも2007年から販売されている、患者自身で適用できる尖圭コンジローマの外用治療薬です。

イミキモド(Imiquimod)はToll様受容体(TLR)のひとつであるTLR7に対してアゴニスト活性を示す化学物質で、免疫調節薬の一種と考えられます。イミキモドは、直接的にウイルスの複製抑制作用を示すものではありませんが、単球や樹状細胞に発現するTLR7に作用し、IFN- α 、TNF- α およびIL-12などのサイトカイン産生を促進します。その結果、IFN- α の作用による細胞内ウイルス複製抑制状態の誘導と、Th1サイトカインによる細胞免疫応答の賦活化により、HPV感染細胞の排除に結び付くと考えられています。実際、尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験において、イミキモドクリームの塗布により疣贅部位のHPV DNA量の減少、IFN- α 、TNF- α 、IFN- γ およびIL-12各mRNA量の増加が認められています。

以前から、HPV感染の自然退縮や再感染防止に重要なのは、細胞免疫反応であることが知られていました。例えば、原発性免疫不全症候群のうち、抗体産生に障害のあるcommon variable immunodeficiencyの患者でも健常人に較べて皮膚のHPV感染の再発率は高くなく、HPVによって誘発された疣贅性病変の局所には、HPV抗原に特異的に反応するTリンパ球の浸潤があることも報告されています。

イミキモドは宿主免疫応答の誘導が主な作用機序ですので、肉眼的に確認出来る病変への適用で、眼に見えない感染細胞を排除する免疫応答も誘導され、再発率が低下すると期待されます。実際、海外で実施された外科的療法とイミキモドクリームの塗布終了後6カ月までの再発率の比較検討試験では、外科的療法群で25%(23/92例)、イミキモド群で6%(6/100例)と報告されています($P = 0.00024$)。

津田 敏彦 他. イミキモド・クリーム剤(販売名:ベセルナクリーム5%)の薬理作用と臨床効果. **日薬理誌** 132:55-63, 2008.

Gerland, S. M. Imiquimod. **Curr. Opinion Infect. Dis.** 16:85-89, 2003.

事例7（12月17日・月曜日に配布）

M君は、「そう言えば最近日本でも子宮頸癌ワクチンが接種されるようになったのだ」と思い出しました。子宮頸癌はヒトパピローマウイルス感染が引き金になっている筈です。尖圭コンジローマもヒトパピローマウイルスの感染によって起こるのですから、子宮頸癌ワクチンが有効であるのなら、尖圭コンジローマに対するワクチンも出来る筈です。

M君は、尖圭コンジローマワクチンがあるなら接種を受けてみたいと思いました。でも、最近頸がんワクチンの接種を受けた従姉妹が、とても痛かったと言っていたのを思い出して、ワクチンが痛いのは嫌だなと思いました。

キーワード

- ☐ 子宮頸癌
- ☐ ワクチン接種
- ☐ ヒトパピローマウイルス
- ☐ 頸癌ワクチン
- ☐ 尖圭コンジローマワクチン？
- ☐ ワクチンが痛い

こんなことを考えてみましょう

- ☐ 頸癌ワクチンはどの型のHPVに対する免疫反応を誘導するのですか？
- ☐ 尖圭コンジローマに対するワクチンがありますか？
- ☐ 子宮頸癌ワクチンも、細胞性免疫応答を誘導することで効くのでしょうか？
- ☐ 頸癌ワクチンが痛いのは何故でしょうか？

前述の通り、粘膜型HPVのうち少なくとも15の遺伝子型(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)は子宮頸癌からDNAが検出され、高リスク型HPVと呼ばれています。このうち、HPV16とHPV18が、海外で子宮頸がん発生の約70%に関わっていると推定されており、高リスク19型HPV感染は、海外において少なくとも90%の肛門癌と、40%の膣癌、20%の外陰部癌・陰茎癌に関わると推定されています。一方、同じ粘膜型HPVのうち低リスク型の、特にHPV6と11は、尖圭コンジローマの原因となります。

粘膜型HPVは性行為を介して生じる表皮の微小な傷から、生殖器粘膜重層扁平上皮の基底細胞に侵入し、ゲノムが核内エピゾームとして維持されて潜伏状態となります。感染細胞の分裂時にはウイルスゲノムも複製し、娘細胞に分配されます。潜伏感染細胞が表層細胞へと分化を始めると、その終盤でウイルス粒子形成が起こります。子宮頸部の扁平上皮・円柱上皮移行帯は細胞増殖が速く、HPVの潜伏・持続感染が頸管部で起こると、異形成病変(cervical intraepithelial neoplasia: CIN)が生じます。CINの大部分は自然に治癒しますが、稀にHPVゲノムが染色体に組み込まれた細胞が生じ、高い増殖能を維持することがあります。このような異常細胞が上皮内で占める割合が増加することで、子宮頸癌の前駆病変が生じ、さらに細胞遺伝子の変化によって悪性形質を獲得して、浸潤癌に進行します。

海外においては性活動を行う女性の50%以上が、生涯に一度はHPVに感染すると推定されており、子宮摘出術を受けた女性からもHPV DNAが検出されることから、HPVは子宮頸部以外にも膣や外陰部など、女性生殖器全体に感染することが示されています。若い女性の頸管部におけるCINの90%が3年以内に消失すること、治癒に伴ってHPV DNAも検出されなくなることから、HPV感染は一過性で短期間の後に自然に排除されると考える向きもありますが、高齢女性で二次的にHPV検出率が上昇すること、HPV既感染者にワクチンを接

種してもHPV DNAが検出され続けることなどから、実際にはHPVの潜伏・持続感染はかなりの長期に亘ることが推定されています。

国立感染症研究所 ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンに対するファクトシート
(平成22年7月7日版)

ウシパピローマウイルス感染がワクチンで予防できることから、HPVに対する感染予防ワクチンの開発が進められました。前述のように、HPVの自然感染の際に産生される血清抗体は低値であり、ウイルス排除や再感染防止効果と抗体産生の間には相関関係がないのですが、ウイルス中和抗体が陽性の既感染者では恐らく一生再感染が起こらないと考えられること、動物実験で血清抗体の移入が感染防御に有効であったことなどから、高力価のウイルス中和抗体を誘導出来るワクチンであれば、感染防御に有効であろうと予想されていました。また、自然感染では免疫系を活性化することの出来る抗原量が極めて少ないと考えられるHPVですが、ワクチンであれば皮下や筋肉内に抗原を接種することが出来、リンパ節に十分多量のウイルス抗原を持ち込むことが可能と期待されます。

また、たとえ血清中に高力価のウイルス中和抗体が誘導出来たとしても、生殖器粘膜から侵入するHPVの感染を予防出来るかと言う疑問もありましたが、特に女性の場合、子宮頸部粘膜の上皮構造の特殊性から、血清中のIgGが主に移行帯の粘膜を通して頸管粘液中に滲出することが明らかにされ、血清中の抗ウイルスIgGが生殖器における感染防御に関与出来ると考えられるようになりました。実際、HPVワクチンの接種を受けた人でも、粘液中のIgA産生が検出出来るようになった例は半数以下で、それにも関わらずHPVワクチンは感染防御効果を示します。

Stanley, M. *et al.* Prophylactic HPV vaccine: Underlying mechanisms. **Vaccine** **24S3**: S3/106-S3/113, 2006.

現在日本で接種が行われているHPVワクチンには、製品名サーバリックスと製品名ガーダシルの2種類があります。前者はHPV16/18の感染を防御することで、HPV16/18による前がん病変の発生と子宮頸癌を予防するものであり、後者は四価のHPVワクチンで、HPV16/18に加え、HPV6/11の感染を防御することで、HPV6/11による尖圭コンジローマも予防します。

これらワクチンについては、HPV感染から子宮頸癌の発生まで10年以上かかることと、発がんをエンドポイントとすることは倫理上問題があるため、前癌病変の発生をエンドポイントとした臨床試験で有効性の検証が行われました。大規模な無作為化二重盲検試験が、ガーダシル(15-26歳の12,167人)とサーバリックス(15-25歳の18,644人)を対象に行われ、ガーダシルでは1回目の接種から36ヶ月の時点で、CIN2に対して100%、CIN3に対して97%、上皮内癌に対して100%の予防効果が認められました。またサーバリックスでも、1回目の接種から34.9ヶ月の時点で、HPV16/18によるCIN2以上の病変に対して98.1%、CIN3以上の病変に対して100%の予防効果が認められました。更に上の年齢層のHPV未感染女性(24-45歳、3,819人)を対象にした臨床試験では、ガーダシル投与群とプラセボ投与群とを比較して、HPV6/11/16/18の持続感染および子宮頸部病変に対して90.5%の予防効果が認められました。一方、HPV16/18既感染女性(18-25歳、2,189人)に対してサーバリックスを接種した臨床試験では、接種後6及び12ヶ月の時点のHPV DNAの検出頻度はワクチン投与群とプラセボ投与群とで差がなく、HPVワクチンには既に感染しているウイルスを排除する効果がないことが示されました。しかし、オランダのグループは、HPVの持つTリンパ球認識抗原エピトープを含む長鎖のペプチドワクチンを利用することで、CIN2以上の進行前がん病変や、外陰部の扁平上皮癌を免疫学的に治癒することも出来ると報告しています。

Melief, C. J. Treatment of established lesions caused by high-risk human papilloma virus using a synthetic vaccine. **J. Immunother.** 35:215-216, 2012.

既に昨年の事例でも扱っていますが、サーバリックスで用いられている抗原の実体は、HPV16とHPV18のL1タンパク質を発現する組換えバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ、産生されたウイルス様粒子 (virus-like particles: VLP) を集めたものです。ウイルス中和抗体の認識エピトープは、L1タンパク質の表面に存在することがわかっています。一方、四価ワクチンであるガーダシルは、酵母細胞で発現・精製したHPV6/11/16/18のVLPを抗原としています。

サーバリックスは、上記のバキュロウイルス発現VLPにアジュバントを加えたものですが、用いられているアジュバントAS04は、実はアルミニウム塩にサルモネラ菌のLPSに由来するリピドAの誘導体を吸着させたものです。LPSはリピドAに多糖が結合したのですが、LPSのTLR活性化作用はリピドA部分で担われており、リピドA自体が極微量でTLR4を強く刺激します。SA04はリピドAの構造を一部改変し、TLR4の刺激作用を残したまま毒性を低下させたものです。従って、強い炎症誘起作用が残っており、接種局所でNF- κ Bが強く発現して、24時間以内にCD14陽性単球が集積し、続いて所属リンパ節に抗原を持った樹状細胞が出現します。サーバリックスの接種ではしばしば接種局所に疼痛が生じるほか、四肢の筋肉痛が続くなどの副反応が報告されているのは、このアジュバントの作用と考えられます。

Didierlaurent, A.M., *et al.* AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. **J. Immunol.** 183:6186-6197, 2009.

一方、ガーダシルにはAS04のようなアジュバントは使われていないのですが、矢張り水酸化アルミニウムを含んでいます。最近、水酸化アルミニウムは樹状細胞の細胞膜脂質に構造変化を起こさせ、TLRなどの受容体を介することなく、直接細胞内シグナルを活性化し、樹状細胞の抗原提示能を高めることが報告されています。

Flach, T. L. *et al.* Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity. **Nature Med.** 17:479-487, 2011.