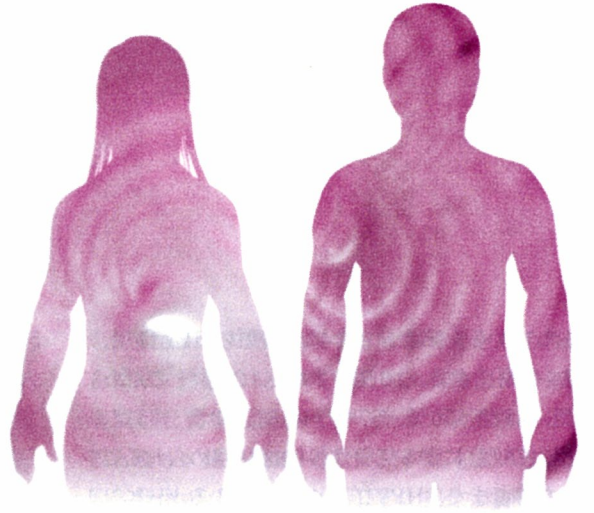


# 淋菌感染症

松本哲朗（産業医科大学泌尿器科教授）



## P o i n t

- 淋菌感染症は性器に留まらず、全身の検索が必要な感染症へ変貌しつつある。特に、咽頭感染は、オーラルセックスは性感染症に対して安全であるというような誤った知識が、一般的に流布されており、また自覚症状に乏しく、本人も気づかないことが多いことから、主要な増加要因の一つとなっている。
- 咽頭感染においては、淋菌とクラミジアの同時検査が必要であるが、PCR法は咽頭の淋菌検査に使用できないので、淋菌とクラミジアは別々に検査しなければならない。今般、淋菌とクラミジアが同時に検査することができ、しかも、口腔内のナイセリア属の細菌と交差反応を示さない、検査法（アプティマ combo2、プローブテックETなど）が発売されており、有用な検査法の一つとなり得る。
- 薬剤に対する耐性の細菌やウイルスが出現し、問題となっている。特に、淋菌の耐性化は著しく、適正な薬剤選択が求められる。
- 不特定多数の人との性的接触、セックスパートナーの数の多さ、風俗店での無防備で、無知な性行為などが性感染症の重要な危険因子と考えられており、コンドームの使用についての啓発をはじめとする性感染症教育の重要性が認識されなければならない。

わが国では、性感染症は増加傾向にあり、特に、若年者への流行の広がりがみられ、10歳代の若者における性感染症の増加が問題となっている。HIV感染症については、厚生労働省エイズ動向調査の報告では、男性同性愛者や若年女性の感染が増加しており、わが国のエイズ対策をはじめとする各種の性感染症予防対策が十分な効果を示していないことを物語っている。性感染症の予防には、総合的な対策が必要と思われる。教育をはじめ、性感染症のスクリーニング、効果的な治療の選択、ワクチンの開発、コンドームの使用など種々の取り組みが必要である。わが国では、これらの取り組みが徐々に行われ始めているものもあるが、十分とはいえない現状にある。

性感染症の予防に、教育の問題は大きい。性行動の多様化、風俗営業の氾濫、特殊なコミュニティの問題などが多数存在しているなかで、中学生や高校生を対象とした性感染症に関する教育が十分でない可能性が指摘されている。性感染症の多くは、正しい知識を有し、正しい予防法を講じれば予防できるはずであり、正しい予防法の啓発が最も必要である。現状に即した対策、特に教育態勢の整備と内容の充実を図る必要がある。また、性感染症の大部分はコンドームで予防可能であるが、わが国ではコンドームの消費が減少しているとされ、性感染症予防目的の使用も減少している可能性が高い。一方では、種々の性感染症に関する治療法が開発され、使用されている

が、治療効果を発揮している半面、薬剤に対する耐性の細菌やウイルスが出現し、問題となっている。特に、淋菌の耐性化は著しく、適正な薬剤選択が求められる。

## 淋菌感染症の現状

性感染症の原因となる微生物は30種類以上にも及ぶといわれている。わが国では、性感染症のうちHIV感染症と梅毒が全例報告の対象となっており、報告が義務づけられている。また、定点観測が行われている疾患もある。淋菌感染症、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマなどが定点観測疾患にあげられている。このなかで、性器クラミジア感染症と淋菌感染症は、2002年を境に減少傾向を示している。この減少が持続すれば喜ばしいことであるが、減少の原因が不明であり、今後の推移を十分見守る必要がある(図1A、B)。

淋菌感染症は、尿道炎・子宮頸管炎をはじめとして、精巣上体炎、前立腺炎、直腸炎、骨盤内感染症(pelvic inflammatory disease; PID)、咽頭感染、結膜炎、播種性淋菌感染症などを惹起する。最近の傾向として、尿道炎、子宮頸管炎などの性器の感染症に加え、性器外の感染症が増加している。特に、咽頭感染は、自覚症状に乏しく、本人も気づかないことが多く、また、口腔性交(オーラルセックス)が増加していることが淋菌感染症の主要な増加要因の一つとなっている。淋菌の咽頭感染では、診断および治療上の問題点があり、適切な診断と治療が行われる必要がある。われわれの調査では、性器の淋菌感染症の患者における口腔内または咽頭での淋菌の陽性

率は、女性では59%に達しており、Commercial Sex Worker (CSW) も、それ以外の女性も変化する数値となっている。また、男性でも11%に及んでいる(図2)。わが国では、オーラルセックスを提供する性産業が流行している。また、オーラルセックスは性感染症に対して安全であるという誤った知識が、一般的に流布されており、淋菌感染症の増加原因の一つとなっている。また、咽頭感染以外にも、淋菌性結膜炎や播種性淋菌感染症も散見されており、淋菌感染症は性器に留まらず、全身の検索が必要な感染症へ変貌しつつある。

淋菌の咽頭での感染においては、診断面での注意が必要である。すなわち、PCR法が口腔内のナイセリア属の細菌との交差反応があることから、淋菌の咽頭感染の診断に用いることができないという点である。クラミジアも咽頭での感染が、クラミジア感染症流行の一因となっていることから、咽頭において、淋菌とクラミジアの同時検査が必要である。しかしながら、PCR法は、淋菌の検査に使用できないので、淋菌とクラミジアは別々に検査しなければならない。今般、淋菌とクラミジアが同時に検査することができ、しかも、口腔内のナイセリア属の細菌と交差反応を示さない、検査法(アプティマcombo2、プローブテックETなど)が発売されており、有用な検査法の一つとなり得る。一方、培養法も、口腔内にいる雑菌の増殖を抑えるような特殊な培地を用いる必要がある。したがって、Capnocytophaga属の細菌を抑制する工夫のされたThayer Martine培地やNew York City培地などを使用しなければならない。また、検体の採取についても、十分な検体が採取できるように、体位や綿棒の使用法の工夫の必要がある。

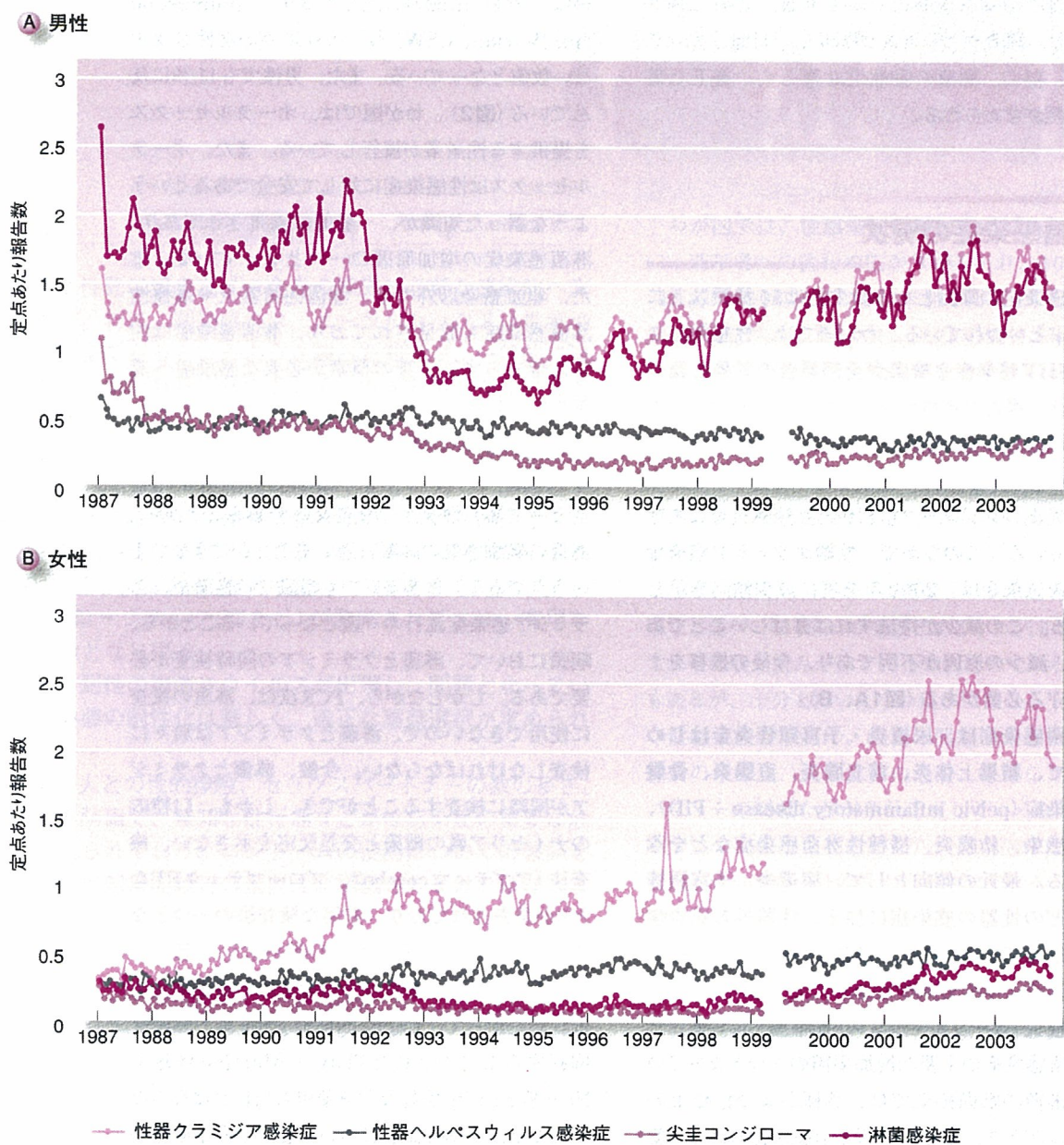


図1 性感染症定点調査 感染症発生動向調査による性感染症の年次推移

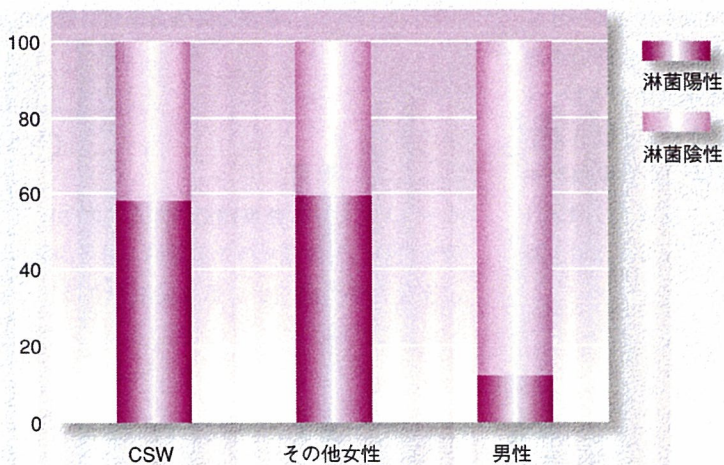


図2 生殖器淋菌陽性患者に占める咽頭淋菌感染者の割合

淋菌の薬剤耐性機序には、 $\beta$ -ラクタム耐性、テトラサイクリン耐性、マクロライド耐性、キノロン耐性などが知られている。 $\beta$ -ラクタム耐性では、ペニシリンに加え、経口セフェム系薬剤および一部の注射用セフェム系薬剤に耐性になった淋菌(CZRNG)が出現し、増加している<sup>2)</sup>。キノロン耐性、ペニシリン耐性、テトラサイクリン耐性、マクロライド耐性は地域差なく、80%を超え、治療には使用できなくなっている(図3)。以上のことから、淋菌感染症治療薬としては、セフトリアキソン、セフォジジム、スペクチノマイシンの3つの注射薬のみとなっている。この3つの薬剤を使用すれば、淋菌性尿道炎や子宮頸管炎には、ほぼ100%の治療効果が期待でき、淋菌感染症治療薬としては、良好である。しかしながら、セフトリアキソン以外の薬剤は、淋菌の咽頭感染の治療には、適していない。セフォジジムは、1gまたは2gの単回投与では、60%程度の除菌効果しか

得られず、複数回の投与が必要である<sup>3)</sup>。また、スペクチノマイシンは、咽頭への移行が少なく、咽頭の感染症治療には適していない。したがって、咽頭の淋菌感染症には、セフトリアキソンの単回投与またはセフォジジムの複数回投与が推奨処方となる。

### 淋菌感染症の予防

わが国の高校生は男女とも4~5割の者が性交を経験するとされており、性交の開始年齢の低年齢化が進んでいると考えられている。一方、これらの高校生で、コンドームの使用率は決して高くないことも報告されている<sup>2)</sup>。性教育は中学校、高校で行われているが、性感染症教育がどの程度行われているのか疑問がある。性体験の低年齢化が確実に進んでおり、このことが、性感染症の増

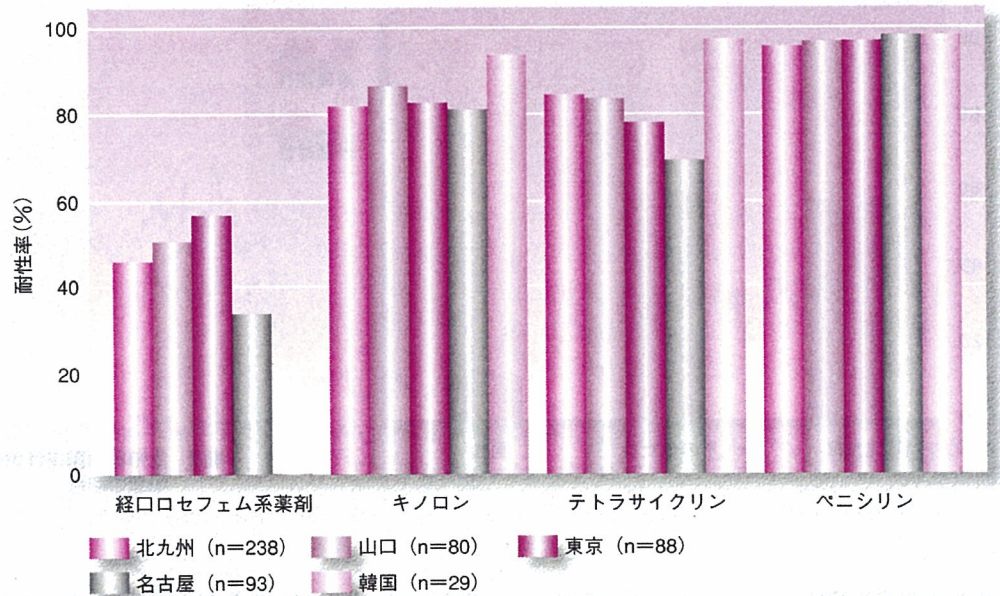


図3 5都市における薬剤耐性淋菌の罹患率 (STD research group in Kitakyushu & KAUTI)

加と無関係ではないと考えられる。性教育の機会に、性感染症に対する正確な知識を教育することが必要である。特に、多くの性感染症が予防可能であり、コンドームの使用により、予防できることを教育しなければならない。勿論、コンドームによる予防が不可能な性感染症があることも理解させる必要がある。わが国ではコンドームの販売量が減少していること指摘されている。従来、わが国ではコンドームの使用は避妊のために行われていた。しかし、性感染症予防のためのコンドームの使用が強調されなければならない。正しいコンドームの使用法とともに、コンドームを容易に手に入るようにすべきである。街頭での販売は勿論、種々の場所で容易に購入可能とすべき

と思われる。未成年者にはコンドームの販売に規制があると聞いているが、このようなことは中止すべきと思われる。コンドームの正しい使用法の啓発がきわめて重要である。口腔性交時のコンドームの使用とコンドームでは防止できない性感染症の存在も啓発する必要がある。

一方で、性風俗産業には、最近大きな変化がみられている。ソープランド、ファッションマッサージ、ピンクサロンなど多くの種類の性交渉提供施設が氾濫し、若者の性行動を刺激し続けている。また、携帯電話を利用した出会い系サイトなどの利用が増加し、自由な恋愛や自由を装った恋愛が増加しており、性風俗店以外にも性的交渉相手を複数もつ人が増加傾向にある。性風俗

の実態を正確に把握し、正しい性感染症予防や治療の啓発に努める必要がある。

## おわりに

不特定多数の人との性的接触、セックスパートナーの数の多さ、風俗店での無防備で、無知な性行為などが性感染症の重要な危険因子と考えら

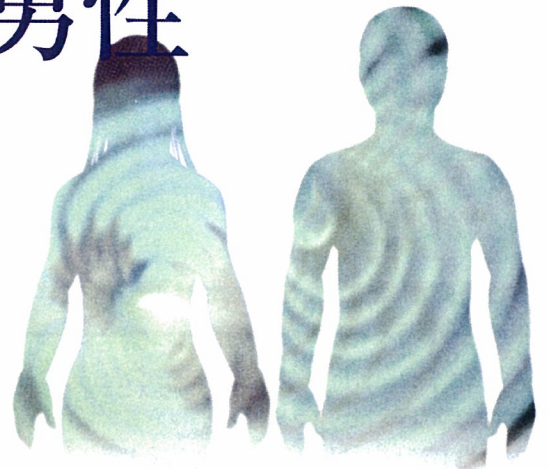
れており、淋菌感染症にもいえることである。コンドームの使用についての啓発をはじめとする性感染症教育の重要性が認識されなければならない。また、性教育および性感染症教育をより低学年より行うことが望ましいことも知られている。淋菌感染症は、最近、大きく変化している。時代に即した対策を一つずつ行なっていくことが大切と思われる。

## 文献

- 1) Muratani T, Akasaka S, Kobayashi T, Yamada Y, Inatomi H, Takahashi K, et al. Outbreak of ceftazidime (penicillin, oral cephalosporins, and aztreonam)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3603-6.
- 2) 内野英幸. 思春期の若者へのセクシュアル・ヘルス支援に向けた保健所からのアプローチ地域モデルプログラムの試み. *公衆衛生* 2002; 66: 331-6.
- 3) Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K, Ikuyama T, Yokoo D, Ando Y, et al. Multiple doses of ceftriaxone are necessary for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection. *J Infect Chemother* 2006; 12: 145-7.

# 性器ヘルペス：男性

本田まりこ（東京慈恵会医科大学附属青戸病院皮膚科助教授）



## *P o i n t*

- 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus ; HSV) 1型または2型の感染によって発症する。
- 男性の陰茎、陰囊、肛門、臀部に有痛性の1～多数の水疱や浅い潰瘍性病変を形成する。
- 患者数は男性では年々増加傾向にある女性とは異なり、横這い状態である。
- 初めてHSV感染で生じる初感染、初感染のときは無症状であったものが初めて症状がみられる非初感染初発、再発の3種類があり、再発は初感染よりも症状が軽い。
- HSV-2感染による性器ヘルペスは、HSV-1の性器ヘルペスよりも再発頻度が高い。
- 症状は宿主の免疫状態によるが、年々軽くなる。
- 初感染後1年までは、無症候性ウイルス排泄が多く、尿道口や肛門に多くウイルスが排泄される。

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus ; HSV) により性器、外陰部、臀部に小水疱や浅い潰瘍性病変を形成する疾患である。HSVは生物学的、物理化学的、免疫学的の差異からHSV-1とHSV-2の二つの型に分類される。その型とは無関係に皮膚や粘膜のどこにでも感染し、全身の知覚神経節にウイルスは潜伏するが<sup>1)</sup>、特に初感染部位に分布する知覚神経節神経細胞の核内にHSVが環状のDNAの形態で多数潜伏する。潜伏感染するHSVゲノム量に比例して再活性化(再発)の頻度が増すことが報告されている<sup>2)</sup>。したがって、再発の度にそのゲノム数は増加し、再発頻度が増加する。性行為のパートナー数が多いほど感染機会が多くなるが、日本の若い男性は女性より性体験率が低く、性器ヘルペス罹患率も横這い状態である。また、アトピー性皮膚炎患者などのバリアー機能が低下している者や、外陰部に皮膚炎などの病変をもつ者は、感染しやすい。固定したカップルの間での感染率は一年間に約10%といわれている。男性が性器ヘルペスにかかって、抗HSV抗体がない妊婦の場合は、約30%に感染するといわれている<sup>3)</sup>。

HSV-1は初感染後口唇を中心として上半身に再発(または回帰発症とよぶ)し、一方HSV-2は性器を中心として下半身に再発を繰り返す。再発は、性行為やコルセットなどの摩擦および発熱、精神的なストレス、過労、排卵後などの免疫力の低下でおこり、誘因の後約3日で発症する。わ

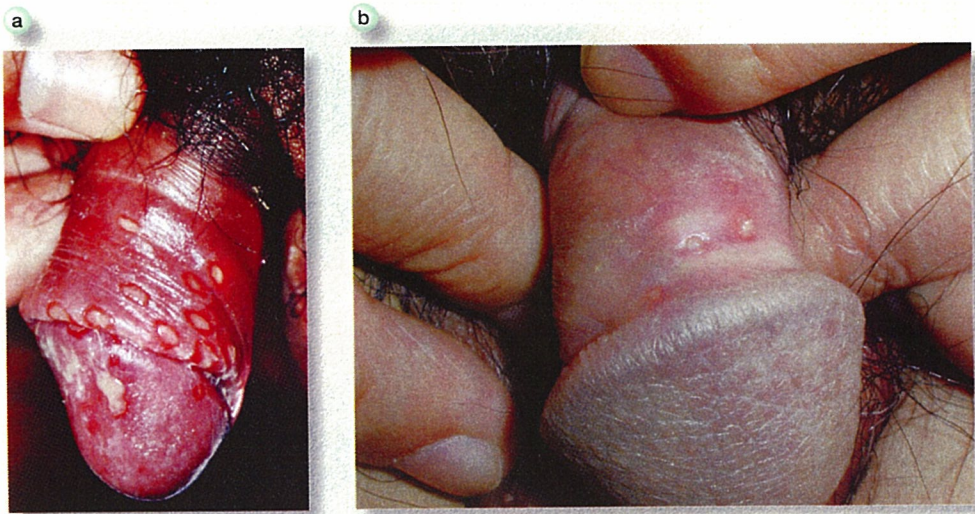


図1 性器ヘルペス初感染

れわれの調査によると1型の再発頻度は男性2.16回/年、女性2.08回/年であり、2型は、男性12.3回/年、女性7.2回/年であり、2型は1型よりも、また男性は女性よりも再発頻度が高く、米国の報告<sup>4)</sup>と同様の結果であった。

## 症状

初めて症状が現れた場合を初発と云い、初めてHSVに感染した場合を初感染という。初感染のとき、無症状であったものが、後に全身のあるいは局所的な免疫能が低下したために潜伏していたHSVが再活性化し、初めて症状が出現する場合を非初感染初発、または誘発とよぶ<sup>5)</sup>。初感染は、症状が強く病巣が広く、全身症状を伴うこ

とが多く、再発型は症状が軽い。また、1型は2型よりも症状が強い。症状は感染後2～10日の潜伏期の後に外陰部（包皮、冠状溝、亀頭、肛門周囲）の左右対称性に紅斑、小水疱または浅い潰瘍病変が数個から多数集簇する（図1）。鼠径リンパ節腫脹、発熱、頭痛などの全身症状を伴い、排尿痛、痛みによる歩行障害などがみられることもある。時に口唇や口腔内にも病変がみられる。皮膚の発疹は徐々に痂皮化し、2～4週間で自然治癒する。再発では、外陰部、臀部、大腿に限局性に紅斑、小水疱、糜爛、痂皮を認める（図2）。また、外陰部には症状がみられずに女性では子宮頸部に、男性では尿道のみに再発することがある。2～14日で治癒する。再発の前徴として外陰部が痛痒いという異和感や大腿から下腿にかけて神経痛様の疼痛がみられることもあり、3





図2 再発性性器ヘルペス

日以内に再発する。

非初感染初発は、病初期よりHSVの抗体を保有しているために症状は軽い。また、無症候の初感染は、1型で67.4～90%強<sup>6)</sup>、2型で19.4%<sup>7)</sup>とされ、男性に多くみられている。

### ■ 無症候性ウイルス排泄

近年、口唇ヘルペスや性器ヘルペスで無症状にウイルスのみが皮膚や粘膜に排泄（無症候性ウイルス排泄）が起こることがいわれている。これは、局所に存在するサプレッサーT細胞（CD8陽性T細胞）により皮膚や粘膜に症状を現さずにウイルスのみが表皮細胞や粘膜上皮細胞間を素通りして排泄が起こるとされている<sup>8)</sup>。HSV-1では口唇

に、小児の1%、成人の1～5%にみられ<sup>6)</sup>、一方HSV-2では女性の性器に約2%<sup>9)</sup>に、男性では約2.2%<sup>10)</sup>に無症候のウイルス排泄が尿道口や肛門に認められている。明らかに男性から女性へ感染する機会が多いという報告がみられる<sup>11,12)</sup>。また、女性の初感染後1年以内では、無症候排泄が3.3～4.3%で、1年以降の1.2%と比べ多い<sup>13)</sup>。初感染者の75%のパートナーは、性器ヘルペスに罹患していることに気づいていないといわれている。

### ■ 疱疹後多形紅斑

初感染、再発を含めて、単純ヘルペス出現後4～15日目に四肢に多形滲出性紅斑が出現するこ



図3 疱疹後多形紅斑

HSV感染患者の0.9% (15/1,683)  
多形浸出性紅斑患者の10% (13/125)

とがある(図3)。これを疱疹後多形紅斑(post-herpetic erythema multiforme)またはherpes-associated erythema multiforme)とよばれる。ウイルス型に関係なく、単純ヘルペス感染症患者中約0.9% (15/1,683)にみられ、横井<sup>14)</sup>によれば多形紅斑患者中10% (13/125)にみられる。本症の多形紅斑中にHSV DNAが遺伝子増幅法(PCR)で検出されたという報告が多いが、われわれはHSVゲノムのいろいろな部位のプライマーを使用してPCR法を行ったが、HSV DNAは検出されなかった。

われわれのデータではHSV抗体保有率は、30歳代で、50%弱に過ぎず、性行為など他人と密な接触が多くなる20、30歳代のHSVの初感染患者が増加する可能性がある<sup>15)</sup>。

## 治療

### 1. 初発例

局所症状の強い初発例には、アシクロビル錠200mgを1日5回または、バラシクロビル500mgを1日2回5～10日間経口投与する。重症例では、アシクロビル注射液を5mg/kgで1日3回、5～10日間点滴静注する。

### 2. 再発例

アシクロビル錠200mgを1日5回、5日間またはバラシクロビル500mgを1日2回、5日間経口投与する。また軽症例に対しては3%ピダラビン軟膏または5%アシクロビル軟膏を1日数回、5～10日間塗布する。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) では、外用薬単

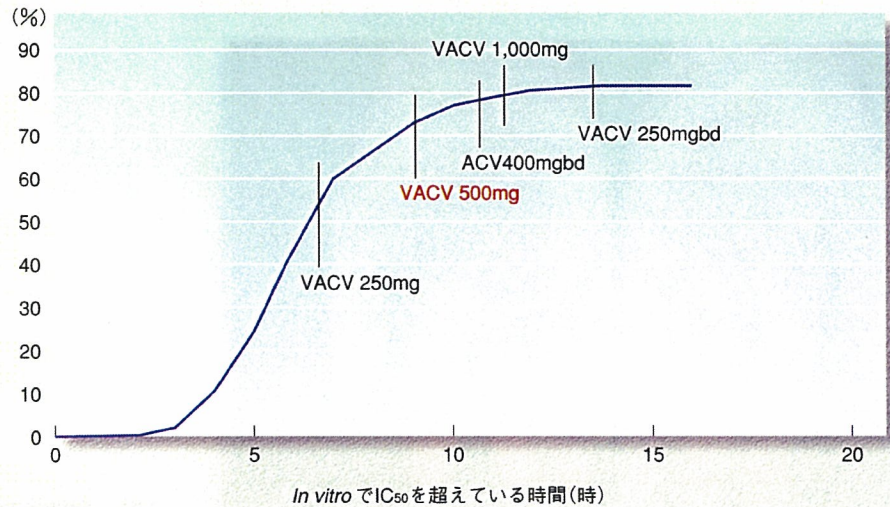


図4 血漿中アシクロビル濃度がHSV-2に対するIC<sub>50</sub>を超えている時間と臨床効果

独の治療は勧めていない<sup>16)</sup>。

再発の前駆症状である局所の違和感や神経痛様の痛みがあるときに本剤を服用すると病変の出現が予防できることがある。

### 3. 免疫不全の重症例

アシクロビル注射液を5mg/kgで1日3回点滴静注7～14日間投与する。

### 再発抑制療法

年6回以上頻回に再発するものは、抗ウイルス薬を毎日内服させ、再発を抑制させる。CDCは、再発頻度とは無関係に、患者の精神的な苦痛を取り除くためや他人への感染を予防するため、ま

たはヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus ; HIV) 感染や他の性感染症を防ぐためにも再発頻度とは無関係に抗HSV薬の継続投与による抑制治療を推奨している<sup>16)</sup>。再発抑制により、無症候性ウイルス排泄を抑制し、パートナーへの感染も減少させることができる<sup>17)</sup>。

抗HSV薬として、アシクロビル<sup>18)</sup>、ファンシクロビル<sup>19)</sup>、バラシクロビル<sup>20)</sup>が用いられているが、一般にバラシクロビル500mg1日1回服用が用いられている。CDCでは年間治療後中断し、再投与するかを検討することを勧めている。アシクロビルでは数年にわたり長期投与しても副作用はほとんどないとされている。バラシクロビル500mg1日1回が無効な場合、1日1回1g内服か250mg1日2回が勧められている。図4のように血中濃度からもいえるが、われわれの経験でも、

250mg1日2回が1日1g内服するよりも有効であることを確認している。

## おわりに

現在の抗ヘルペスウイルス薬は、潜伏感染して

いるHSVを排除することはできない。病変が出現したときには、すでにHSVは神経節に潜伏感染しているので、抗ヘルペスウイルス薬で治療しても、再発を免れることはできない。感染予防的または治療的ワクチンの開発が待たれるが、今のところ開発されたワクチンは不成功に終わっている。

## 文献

- 1) Obara Y, Furuta Y, Takasu T, Suzuki S, Suzuki H, Matsukawa S, et al. Distribution of herpes simplex virus types 1 and 2 genomes in human spinal ganglia studied by PCR and in situ hybridization. *J Med Virol* 1997; 52: 136-42.
- 2) Lekstrom-Himes JA, Pesnicak L, Straus SE. The quantity of latent viral DNA correlates with the relative rates at which herpes simplex virus types 1 and 2 cause recurrent genital herpes outbreaks. *J Virol* 1998; 72: 2760-4.
- 3) Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116: 197-202.
- 4) Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 121: 847-54.
- 5) 川名 尚, ほか. 性器ヘルペス (HSV) 感染症 性感染症診断・治療 guideline 日本性感染症学会 1999 年度版. *日性感染症会誌* 1999; 10: 24-6.
- 6) Whitley RJ. Herpes simplex viruses. In *Fields Virology*, 3rd Edn (Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al, eds) Philadelphia; 1996.
- 7) Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1432-8.
- 8) Corey L. Asymptomatic shedding of HSV-1 and HSV-2 from oropharynx. 13<sup>th</sup> Annual Meeting of the IHMF; 2006.
- 9) Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med* 1995; 333: 770-5.
- 10) Wald A, Zeh J, Barnum G, Davis LG, Corey L. Subclinical shedding of herpes simplex virus in men with genital herpes. 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, USA; 1995.
- 11) Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116: 197-202.
- 12) Bryson Y, Dillon M, Bernstein DI, Radolf J, Zakowski P, Garratty E. Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: a prospective couple study. *J Infect Dis* 1993; 167: 942-6.
- 13) Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116: 433-7.
- 14) 横井 清. 多形紅斑とHSV. *日皮会誌* 1995; 105: 1661-4.
- 15) Centers for Disease Control and Prevention; Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2006; 55 (RR11); 1-94.
- 16) Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 11-20.
- 17) 本田まりこ, 新村真人, ほか. 性器ヘルペス. 本田まりこ, ほか, 編. *皮膚科診療プラクティス1 皮膚感染症治療戦略*. 東京: 文光堂; 1998. p227-32.
- 18) Douglas JM, Critchlow C, Benedetti J, Mertz GJ, Connor JD, Hintz MA, et al. A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1984; 310: 1551-6.
- 19) Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *JAMA* 1998; 280: 887-92.
- 20) Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs* 2000; 59: 839-63.

# 性器ヘルペスウイルス感染症 (性器ヘルペス)

川名 尚 (帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科、帝京平成看護短期大学)



## P o i n t

- 性器のHSV-1またはHSV-2の感染によって発症する性器ヘルペスは代表的なウイルス性性感染症である
- 潜伏感染と再活性化をくり返すHSVの独特な感染病理のためHSVの感染は生涯に続くことになり、患者を肉体的ばかりでなく精神的にも苦しめQOLが低下する。再発の頻度はHSV-2感染例の方がHSV-1感染例よりもはるかに多い。
- ウイルス感染症の診断は病原診断と血清診断が用いられる。性器ヘルペスの診断には病原診断がfirst choiceである。最近注目されているのが核酸増幅法であるが、わが国では現在開発中である。
- 抗ヘルペスウイルス薬としてアシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルの3つが臨床に用いられているが、わが国では今のところ前二者が市販され著効を示している。
- 再発を抑制するべく持続的に抗ウイルス薬を服用する抑制療法が開発され良好な結果を得ている。平成18年にはバラシクロビルを用いる抑制療法が保険で行えるようになり、再発を繰り返す性器ヘルペス患者には大きな福音となった。
- コンドームによる予防は100%期待できない。そこで、HSVワクチンがいくつか開発され、HSVワクチンによる性器ヘルペスの予防への第一歩を踏み出している。
- 幼少時にHSV-1にすでに感染していればある程度免疫があるので成人してからのHSVの感染のリスクは低い。HSV-1に感染していない場合はリスクは高くなる。最近このような若い女性が増えている。

性器の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) の感染によって発症する性器ヘルペスは代表的なウイルス性性感染症である。性感染症のなかで女性では性器クラミジア感染症に次いで第2位に、男性では性器クラミジア感染症、淋菌感染症に次いで第3位に位置する重要な疾患である。

潜伏感染と再活性化をくり返すHSVの独特な感染病理のためHSVの感染は生涯に続くことになり、また、この感染症をヒトの社会から完全に排除することは難しい。

本疾患の特徴ともいえる再発は、患者を肉体的ばかりでなく精神的にも苦しめQOLが低下する。その対策のために抑制療法が登場した。

本稿では、性器ヘルペスの感染病理、臨床、そして、最近の抗ウイルス療法やワクチン開発の現況などを述べたい。

## 性器ヘルペスの動向

厚労省の感染動向調査からこの10年間の性器ヘルペスの動向をみると、性器ヘルペスの報告数は横這い状態ではあるが微増しており2006年は

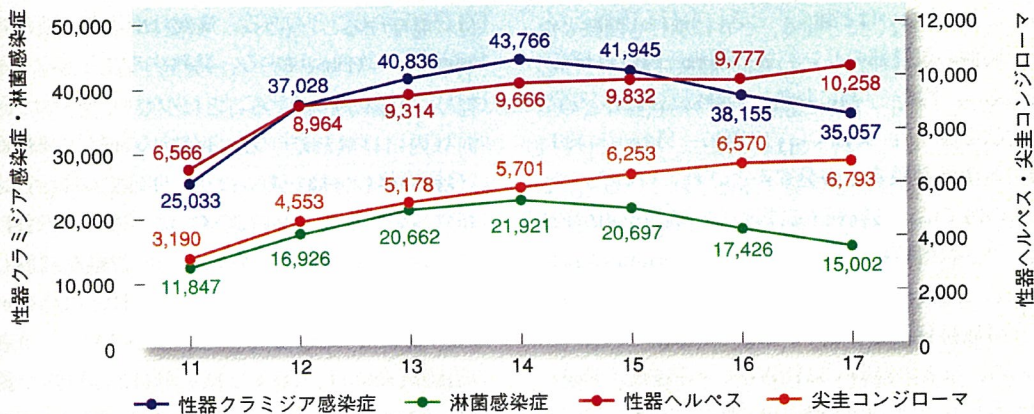


図1 性感染症報告数 平成11年～平成17年(厚生省感染症動向調査)

最も多くなっている。特に女性にその傾向がみられる。性器クラミジア感染症や淋菌感染症が2001年をピークに減少傾向にあるのと対照的である(図1)。HSVは潜伏感染して宿主の攻撃を免れ、再活性化しては感染源となるという独特な感染病理がこの状況と深く関連している。年齢階級別にみると女性では20～24歳にピークがあり、男性の2倍以上の報告例がある。15～19歳でも女性の方が男性よりはるかに多い。

2006年4月から性器ヘルペスの定点機関からの報告基準が変わり、初発性器ヘルペスのみを報告し再発は報告しないことになったが、それにもかかわらず2006年4～9月では微増している点は注目すべきであろう。

## 臨床症状

HSVは皮膚・粘膜を通してヒトに感染すると

知覚神経末端に入り、知覚神経を上行して知覚神経節に潜伏感染する。潜伏感染しているHSVは何らかの刺激により再活性化され再び知覚神経を下行し皮膚・粘膜に現れここで増殖して水疱や浅い潰瘍性病変を作る。性器ヘルペスは臨床的に初発と再発に分けられる。

### 1. 初発

初発は、さらに初感染初発と非初感染初発に分けられる。

#### a. 初感染初発

HSVに初めて感染して発症する場合である。感染の機会があってから平均3～5日(2～21日)の潜伏期の後に発症することが多い。比較的突然に外陰部に浅い潰瘍や水疱が出現する。病変の数は数個から無数のものまでである。一般的にはまず水疱ができこれが破れて潰瘍またはびらんになるが、粘膜面は最初から潰瘍またはびらんとなる

ことが多い。外陰部の疼痛は排尿や椅子に腰かけることもできないほど強く、ときに歩行も困難となる。両側の鼠径部のリンパ節の腫脹圧痛はほぼ必発である。約6～7割に発熱、全身倦怠感などの全身症状を伴う<sup>1)</sup>。女性では約3割に、男性では約1割に無菌性髄膜炎を併発するとされている<sup>2)</sup>。これらの例では、髄膜刺激症状のため頭痛や項部硬直、ときに羞明感を訴える。また、Elsberg症候群として知られている仙骨神経根神経障害を併発し、排尿排便困難となり、ときに尿閉に至ることもある。筆者の経験ではHSV-2に初感染した例の13.5%、HSV-1初感染例の0.9%に本症状がみられている。髄膜刺激症状やElsberg症候群は明らかにHSV-2感染例がHSV-1感染例よりも多く、HSV-2の好神経性がうかがわれる。初感染初発では発症時にHSV抗体が陰性で2～3週後に陽転する。予後は約2～3週間で自然治癒するが、後述する抗ヘルペスウイルス薬を投与すると約1週間でかなり軽快する。

#### b. 非初感染初発

初めて発症する場合であるが、実は無症候のうちすでに知覚神経節に感染していたHSVが再活性化され発症したものである。したがって、発症時にすでにHSV抗体(IgG抗体)は陽性である。症状は前述の初感染と同様であるが、病変の数はより少なく鼠径リンパ節の腫脹の頻度も少ない。発熱などの全身所見はみられず治癒までの期間も短く全体としてより軽症であることが多い。

## 2. 再発

以前に発症したことのある例が再び発症した場合を再発としている。知覚神経節に潜伏感染しているHSVの再活性化によって発症する。大体

同じ部位に再発することが多いが、ときに別の部位に発症することもある。病変は小水疱や潰瘍性病変が1～数個出現する。発熱することもなく鼠径リンパ節が腫脹することは少ない。多くは1週間以内に自然治癒する。再発する前に大腿後面に神経痛様の疼痛があったり、再発する局所に違和感を感じるなどの前兆が約30～50%の患者にみられる。HSVが再活性化し知覚神経を刺激しているためであろう。再発の頻度はHSV-2感染例のほうがHSV-1感染例よりもはるかに多い。筆者の追跡調査では、HSV-2感染例は1年以内に約90%再発したのに対し、HSV-1感染例は約25%であった<sup>3)</sup>。文献的にはHSV-2初感染例の38%は年間6回以上、20%は10回以上再発するという<sup>4)</sup>。再発回数は時とともに次第に減少する例のある一方で、あまり変わらないもの逆に増えるものなどがあることが知られている。再発の契機となるのは、心身の疲労、風邪などの発熱、女性では月経などが多く、これらのことが全身や局所の免疫能の低下をもたらすからではないかと考えている。

再発をくり返す患者にとっては、再発は肉体的ばかりでなく精神的にも大きなストレスとなりQOL(quality of life)を著しく損ねることになる。このような観点から、抗ヘルペスウイルス薬を持続的に服用し再発を抑制する「再発抑制療法」が開発された。

## 感染病理からみた性器ヘルペス

HSVにはHSV-1とHSV-2の二つの型が知られている。

1970年代HSV-1は口、眼、脳などの上半身に、

臨床型	HSVの型		
	HSV-1(%)	HSV-2(%)	計(%)
初感染初発	241 (59.8)	162 (40.2)	403 (100)
再発	30 (13.7)	189 (86.3)	219 (100)
非初感染初発	13 (17.1)	63 (82.9)	76 (100)
合計	284 (40.7)	414 (59.3)	698 (100)

表1 臨床型とHSVの型

HSV-2は性器など下半身に感染するというように棲み分けが行われているといわれてきたが、わが国では性器にもHSV-1が感染することが判明していた<sup>5)</sup>。

35年間に筆者の経験した698例の性器ヘルペス患者について臨床型と分離されたHSVの型の関連を表1に示した。全体ではHSV-1が約40%、HSV-2が約60%であった。初感染初発が403例(57.7%)あり、このうちHSV-1によるものが241例(59.8%)、残りの162例(40.2%)がHSV-2によるものであった。非初感染初発76例でHSV-1によるものが13例(17.1%)であったのに対し、HSV-2によるものが63例(82.9%)でありHSV-2が圧倒的に多かった。再発例219例では、HSV-1によるものが30例(13.7%)であったのに対し、HSV-2によるものが189例(86.3%)であった。非初感染初発と再発はどちらも潜伏感染しているHSVの再活性化によって発症したものであるが、いずれも約85%がHSV-2によるものであった。性器に潜伏感染し再活性化するのはHSV-2の方が圧倒的に多いことがわかった。この傾向は1970年代から変わっていない<sup>5)</sup>。しかし、再発例にはHSV-1も15%程度にみられる点は興味深い。男性の性器ヘルペスの場合も再発例はHSV-2による

ことが圧倒的に多いことが判明している。

既述のように初発には初感染初発と非初感染初発があるが、筆者はその分布がどうなっているのかを調べたところ、HSV-1感染例では約20%が、HSV-2感染例では約40%が非初感染初発であった。つまり初発といえどもかなりの例はすでに感染していたHSVの再活性化により発症したものであることがわかった。

## 診断法

上記のように性器ヘルペスの病変は浅い潰瘍性病変か水疱が主で、典型的な例では臨床的に診断できるが、性器ヘルペスに一見似ているが別の疾患も多い。そこで、臨床検査による確定診断が要求される。ウイルス感染症の診断は病原診断と血清診断が用いられる。この際HSV-2による感染例では再発のリスクが高いため感染しているHSVの型を決めることは有意義である。

### 1. 病原診断

HSVまたはHSV抗原やDNAを検出して診断するものでHSVの型を決めることができる。分離培



養法がgold standardであり感度と特異度がともに優れているが時間と費用がかかる。蛍光抗体法により感染細胞を検出する方法は時間もかからず簡単に保険適用もあるよい方法ではあるが、性器ヘルペスのような小さい潰瘍性病変では感染細胞が採取しにくく、したがって感度が大変悪い。そこで最近注目されているのが核酸増幅法である。すでに諸外国ではPCR法、real-time PCR法が用いられているが、わが国では現在開発中である。筆者は、わが国で開発された核酸増幅法であるLAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法を性器ヘルペスの診断に応用しその評価を行っている<sup>6)</sup>。

## 2. 血清診断

ウイルス感染症の血清診断は、急性期に比べて回復期の抗体価が有意に上昇しているか感染初期に出現するIgM分画の抗体を検出することによって行う。しかし、初感染の場合症状の強い急性期では抗体は陰性であり治癒したあとでないと陽転しないし、IgM抗体は7～10病日にならないと出現しないので治療を早期に行うには血清診断は事実上あまり役に立たない。さらに、非初感染初発例や再発例では抗体価の変動が少ないので血清診断は難しい。

著効を示す抗ウイルス剤があるので一刻も早く正しい診断をつける必要があるが、血清診断はこの点無力である。最近、感染しているHSVの型を血清学的に診断できるようになったので、これを用いて感染しているHSVの型を決めることは患者のカウンセリングのためには有意義である<sup>7)</sup>。

結局、性器ヘルペスの診断には病原診断がfirst choiceである。これが陰性の場合でも、性器ヘルペスを疑う病変がありIgM抗体が陽性の場合<sup>8)</sup>あるいは同じ部位に再発を繰り返す病変があり

HSV-2抗体が陽性の場合などは血清抗体の検出も診断的価値がある。

## 性器ヘルペスの治療(表2)

抗ヘルペスウイルス薬としてヌクレオシドアナログが開発され、有効な治療薬として効果をあげている。アシクロビル(ACV)、バラシクロビル(VACV)、ファムシクロビル(FCV)の3つが臨床に用いられているが、わが国では今のところ二者が市販されている。いずれもHSVの増殖を抑制し性器ヘルペスに著効を示すが病型により投与量や期間が少しずつ異なっている。ACVは血中濃度を維持するために1日5回服用する必要があったが、VACVはACVのプロドラッグで腸管からの吸収がよいため1日2回でよく治療しやすくなった。現在わが国で用いられている薬剤と投与期間を表2に示した<sup>9)</sup>。

### 1. 初発

一般に初発(特に初感染初発)は症状が強く病変が広いうえに抗体が陰性であるため治癒までの時間もかかる。投与期間は5～10日間とされている。現在の薬剤は潜伏感染状態のHSVを排除することはできないので抗ヘルペスウイルス薬によって治療してもその後の再発は免れない。髄膜炎を合併したり、外陰の病変が広く、排尿痛が強く日常生活が困難な場合、末梢神経麻痺による尿閉などを合併する場合は入院治療が必要である。

### 2. 再発

再発例は一般に症状が軽いので投与期間は5日間と短い。再発の治療は、発症してから1日以内

薬剤と投与法		投与期間
[初発]	バラシクロビル 500mg1 日 2錠分2 またはアシクロビル 200mg1 日 5錠分5  <重症例> 静注用アシクロビル 5mg/kg1 日 3回点滴静注	5～10日間  5～7日間 その後経口で追加 計10日間
[再発]	バラシクロビル 500mg1 日 2錠分2 またはアシクロビル 200mg1 日 5錠分5  <軽症例> 3%ピダラビン軟膏 } 1日数回塗布 5%アシクロビル軟膏 }	5日間  5～10日間
[再発抑制療法]	バラシクロビル 500mg1 日 1回	3ヵ月～ 症例により調整する

表2 性器ヘルペスの治療(日本性感染症学会 ガイドライン 2006)

できれば6時間以内に投薬すると有意な治療効果が得られるので、あらかじめ患者に薬剤を渡しておいて再発の前兆があったときに服用させると発症しないことも多い(patient initiated treatment 先制療法)なので外国ではしばしば行われているが、わが国では保険の適用はない。最近short-course treatmentといって2日間に量を多くして服用することによる短期療法が試みられ有効であったとの報告がある。

### 3. 再発抑制療法

繰り返す再発は患者に肉体的負担だけでなく精神的に大きなストレスとなりQOLが低下する。症状は軽くても再発するとパートナーや家族に感染させるのではないかと心配もある。そこで、再発を抑制するべく持続的に抗ウイルス薬を服用する抑制療法(suppressive treatment)が開発され良好な結果を得ている。この方法を年6回以上

再発する症例に用いたところ、再発までの平均日数がプラセボ群では20日であったのに対し、112日以上であったと再発抑制効果を示した。約3ヵ月間では再発しないものが約70%であったのに対し、プラセボ群ではわずかに約10%でこの間に有意な差があったとしている(図2A)<sup>10)</sup>。抑制療法中でも再発することはあるが、その症状は軽いこともわかっている。さらに、抑制療法を行うと性器へのHSVの排泄も抑えられる結果パートナーへの感染率も約75%抑えられることも証明されている(図2B)<sup>11)</sup>。すなわち、本療法により患者本人にとっては再発を減らすことによりQOLが改善されるだけでなく、他人へ感染させるのではないかと心配もある程度解消できるのである。副作用が心配になるが、現在のところ問題となる副作用は知られていない。

平成18年9月にバラシクロビル500mg1日1回を用いる抑制療法が保険で行えるようになり、再発を

# 尖圭コンジローマ：男性

高橋 聡（札幌医科大学医学部泌尿器科講師）

塚本泰司（札幌医科大学医学部泌尿器科教授）



## P o i n t

- 尖圭コンジローマはヒトパピローマウイルス6、11型などの感染による良性の疣贅である。
- 特徴的な外観から、鶏冠状・乳頭状に発生する乳頭腫として、視触診により診断が容易である。
- 確定診断には外科的切除による病理組織学的診断が必要である。HPVの検出には、核酸検出法もしくはカプシド蛋白検出が用いられる。
- 診断に習熟していない場合には、pearly penile papulesと誤らないように注意が必要である。pearly penile papulesは、鶏冠状・乳頭状を呈することはない。
- わが国では、外科的切除、電気焼灼、炭酸ガスレーザー蒸散、液体窒素による凍結療法などの外科的治療が一般的であり、保険適用である。
- 再発が避けられないので、長期間の経過観察をする必要がある。この点を、患者には十分に説明する。
- 男性の尖圭コンジローマの危険因子は、不特定多数の性的パートナーと、性感染症の既往である。これらの危険因子を除くことができるような、生活態度・習慣が最も予防として有効である。

## 原因・疫学

### 1. ヒトパピローマウイルス (HPV) の性状

尖圭コンジローマ (condyloma acuminatum) は性感染症の一つであり、papovavirus科に属するDNAウイルスであるヒトパピローマウイルス (human papillomavirus ; HPV) (6、11型など) の感染による良性の疣贅である。ウイルス粒子は直径50～55nmで、約8,000塩基対の閉鎖環状2本鎖DNAと外皮のない正20面体構造のカプシドを有している。

### 2. 感染細胞

ウイルスDNAの複製とカプシド蛋白の合成はこのウイルスの感染に必要であるが、前者は有棘層あるいは顆粒層のより分化した扁平上皮細胞でみられ、基底層の細胞では認められない。一方、後者は主に顆粒層および有棘層の上方の細胞で行われている。これらの過程には扁平上皮の分化が密接に関連しているとされているが、まだ詳細不明な部分が多い。しかし、このウイルスの最終的な標的細胞は皮膚や粘膜の基底層の細胞と考えられている。そして、ウイルスが基底細胞に達するには、亀頭や包皮の皮膚や粘膜の微細な傷からウイルスが侵入していく過程が必要となる。

年齢	19歳以下	20～24歳	25～29歳	30～34歳	35～39歳	合計
男性	29.4	62.7	87.8	75.6	61.7	29.9
女性	89.1	146.2	112.3	48.3	32.0	32.5

表1 尖圭コンジローマの10万人・年対罹患率(文献2より改変引用)

男性では25～39歳にピークがあり、女性よりも年齢が高い傾向がある

### 3. ウイルスの種および組織特性

一般にHPVは種を越えて存在するが、ごく一部を除き感染性に関し種特異性が強い<sup>1)</sup>。現在80種以上のDNA型が同定されているHPVは、上述の種特異性のみならず組織特異性をも有している。すなわち、ウイルスの型により感染細胞部位の違いがある。例えば足底の疣贅の原因となる1型と、子宮頸癌、陰茎癌などの原因となる16型では同じ扁平上皮でも細胞に対する親和性が異なる。

### 4. 癌化とウイルスのDNA型

このような組織特異性や親和性の違いのほか、HPVでは陰茎癌、子宮頸癌など癌化と深く結びついている16、18型などと、尖圭コンジローマのような良性腫瘍の発生のみに関連している6、11型などがある。

### 5. 罹患率

2002年度の性感染症・サーベイランス報告<sup>2)</sup>では、尖圭コンジローマは、男女とも全STDの5.0%を占めている。年齢別では、20～40歳で比較的頻度が高い傾向である。性別では、15～29歳までは女性の罹患率が男性より高いが、30歳を過ぎると男性の罹患率が高くなる(表1)。1998年からの年次別では罹患率にはほとんど変動がな

かった。人口10万人年対罹患率は男性では29.9、女性では32.5、年間推定患者数は男性18,382人、女性20,801人と報告されている。

## 診断

### 1. 症状

陰茎の亀頭、冠状溝、包皮に鶏冠状・乳頭状に発生する乳頭腫である(図1)。肉眼的に病変部の観察が可能であり、疼痛を訴える例はきわめて少ない。接触による出血をみることがある。尿道内病変では、出血、尿道(排尿)痛が出現する。少なからず自然消退をみる<sup>3)</sup>。

### 2. 検査・診断

尖圭コンジローマはその特徴的な外観(図1)から、鶏冠状・乳頭状に発生する乳頭腫として、視触診により診断が容易である。亀頭、包皮内板に発生することが多いので、包皮を十分に反転させ観察する。真性あるいは仮性包茎を伴って診断に差し支えるようであれば、コンジローマの切除時に包茎の外科的処置を同時に行い十分に観察する。5%酢酸の塗布で白斑する部位を見出し、潜在病変(視診で腫瘤を認めない)として治