

近年の性感染症事情

松田 静治¹⁾

1) まつだ せいじ/財団法人 性の健康医学財団 理事長

- ◇ HIV 感染をはじめ STD の増加を踏まえ、性器クラミジア感染症や淋菌感染症、性器のウイルス感染症(ヘルペスや尖圭コンジローマ)、梅毒の現状を感染症発生動向調査(定点把握、全数把握)のデータを基に概説した。
- ◇ STD の問題点として、無症状感染の広がりや患者の低年齢化、すなわち女性を中心とした若年層における増加が懸念される。
- ◇ 疾患別では、男性では淋菌感染症が、女性では性器クラミジア感染症が多い。病態自体は軽微で、性器外感染もしばしば見られる。加えて、本邦でも HIV 感染は着実に増え続けている。
- ◇ HIV を含めた米国の STD 事情を CDC の報告を基に紹介し、STD 制御の基本(予防対策の重要性)方針を指摘した。

KeyWords

感染症発生動向調査
性器クラミジア感染症
淋菌感染症
HIV
米国の STD

[連絡先]

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-10
財団法人 性の健康医学財団

はじめに

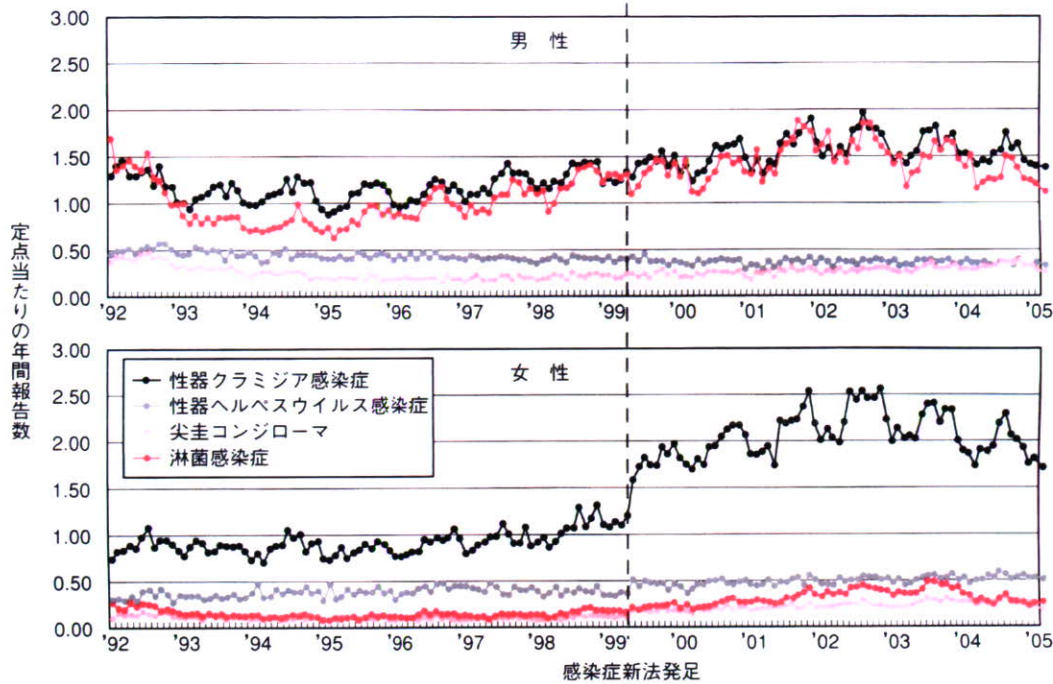
近年、HIV 感染をはじめ性感染症(STD、STI とも言う)の世界的増加が大きな社会的関心を招いているが、この背景には性の自由化、性風俗の変化、性行為の多様化といった風潮が根底にある。STD の抱える問題点として、病原微生物の多様化、無症状感染の広がりや性器外感染の増加に加えて、患者の低年齢化、つまり性行動の活発な若年層での流行があり、懸念されている。

性感染症の動向と疾患別特徴

1999 年 4 月に施行された「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」(感染症新法)により STD の 6 疾患が感染症発生動向調査の対象となり、2003 年の改正以降は 5 類感染症のなかに分類されている。また 2000 年には「性感染症に関する特定感染症予防指針」、エイズについては「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」がこれとは別に制定された(どちらも 2006 年に一部改定された)。

近年、若年層の間で STD の急速な増加が問題になっている¹⁾。STD には 10 種以上の疾患があり、細菌性疾患としては梅毒をはじめ淋菌感染症、性器クラミジア感染症、ウイルスによるものでは性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、HIV(エイズ)、肝炎(HBV など)などがある。加えて、原虫による陰トリコモナス症、真菌による性器カンジダ症、寄生虫による毛ジラミがある。さらに、産婦人科で近年注目されている細菌性陰症も、広義には性関連疾患として STD に含まれる。このように STD の

図1 性感染症の年次推移(文献1より引用)



病原微生物は多様化しており、細菌では *Chlamydia trachomatis* と淋菌が、ウイルスではヘルペスウイルス群、パピローマウイルスなどが主流である。

疾患別に見ると、増えている疾患としては女性での性器クラミジア感染症と男性での淋菌感染症などがあり、これに続いてウイルスによる疾患が挙げられる。なかでも、最近では女性の患者の増加が注目される。一方、梅毒は近年激減している。これらの臨床病態は比較的軽微で、目立った自覚症状がなく、感染した本人も気付かないことが多い。そのため、適切な治療が行われなまま周囲に感染が広がる危険性がある。また HIV (エイズ) は、日本では 1985 年に初めて報告があって以来着実に増え続けており、他の STD と同じく、若年層女性の割合が高いことが注目される¹⁾。

これに加えて、STD は性器に限局するものとする従来の概念が大きく変わり、性交以外の性行為による感染も増えていることに注目しなければならない。クラミジア感染症や淋菌感染症を例にとると、性器以外に口腔(咽頭炎)などへもオーラルセックスにより広がっている。このほか STD の重複感染(クラミジアと淋菌など)もしばしば見られる。

問題は、性行動の活発な若者や未婚女性における STD の増加で、セックスパートナーの多いほど、また女性では人工妊娠中絶の既往を有する者ほど感染頻度が高い傾向が見られることである¹⁾。

上記の各疾患の特徴を簡単に示すと、性器クラミジア感染症、淋菌感染症とも男性での尿道炎、女性での子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患(PID)が注目され、殊に女性では主訴が少なく、無症状のものも多い。ちなみにクラミジアは、妊婦では 4~5%に見られる。男性でも無症状に経過する例が増え始めている。尿道炎の 3 分の 1 はオーラルセックスによると考えられており、咽頭への感染も注目されている。また、近年になり耐性淋菌(ニューキノロン系薬剤など)が急増しており、治療薬剤が限定(セフトリアキソンナトリウムなど)されるようになってきた⁶⁾。性器ヘルペス感染症(潰瘍または水泡性病変)には症状の強い初感染と症状の軽い再発型があり、後者が圧倒的に多い。尖圭コンジローマは、ヒトパピローマウイルス(HPV、現在 80 種を超える遺伝子型がある)の感染により外性器に乳頭状腫瘍を発生する。そのほか、梅毒や HIV 感染、陰炎の症状・所見を呈する腔トリコモナス症、腔カンジダ症、細菌性陰症があるが、このうち梅

図2 感染症発生動向調査による年次別性感染症の比率(文献1より引用)

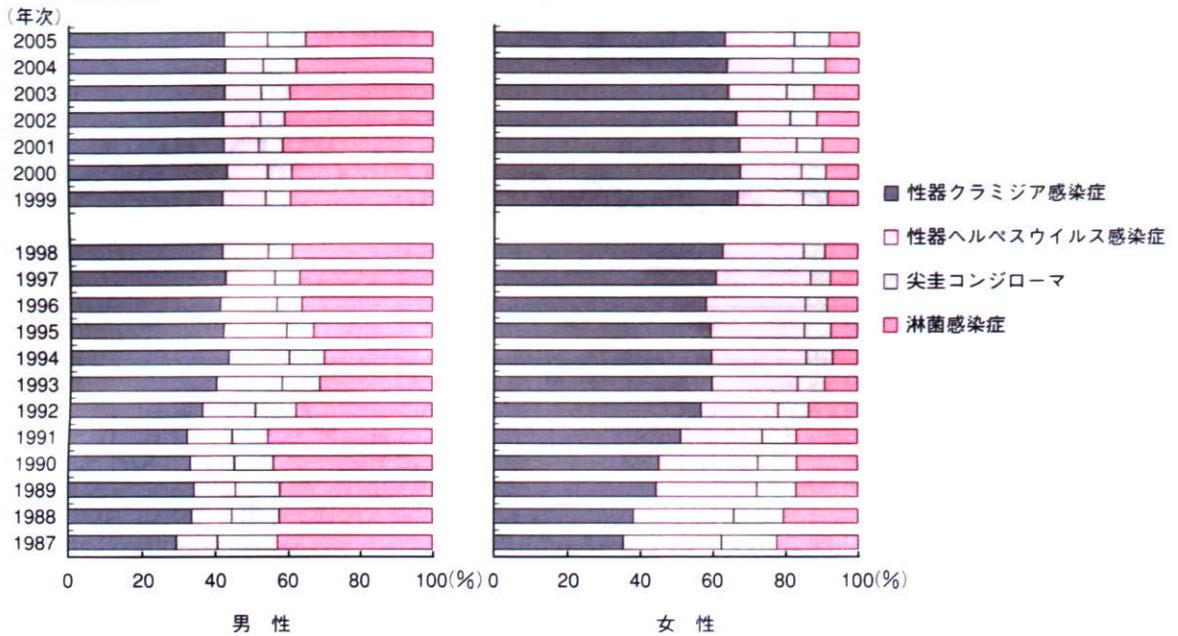
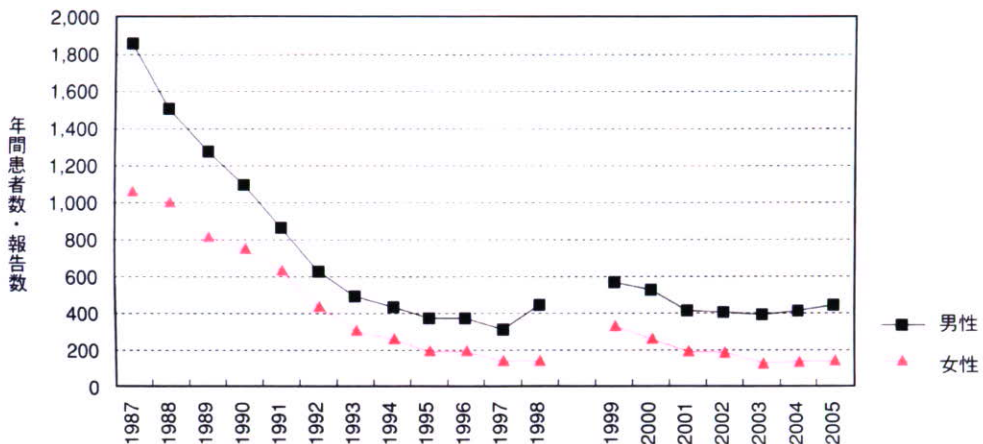


図3 伝染病統計調査・感染症発生動向調査による梅毒の患者数・報告数(文献1より引用)



* 1999年の報告数は伝染病統計調査と感染症発生動向調査の合計

梅毒は5類感染症の全数把握の対象疾患になっている。梅毒は顕症梅毒と、症状は認められないが梅毒血清反応の陽性である無症候梅毒や先天梅毒に分けられる。本邦では近年梅毒は減少しているが、欧米では再び増加傾向にある。

感染症発生動向調査

1. 定点把握STDの最近の動向

定点把握STDのデータは月ごとに各保健所から厚生労働省に送られ、解析後感染症発生動向調査

(IDWR)に掲載されている。全国のSTD定点は現在約920ある。

STD報告数の年次推移(感染症新法発足後)を図1・2に示したが、患者数は性器クラミジア感染症が最も多く、次いで淋菌感染症、ウイルス感染症の性器ヘルペス感染症、尖圭コンジローマが続く。特に男女ともに、性器クラミジア感染症と淋菌感染症の増加を大きなトレンドとして読むことも可能である。ただ、2004年以降の動向調査では両疾患に減少傾向が見られている。また両疾患とも、

15～29歳にかけての年齢層で増加の傾向が見られる。この背景には、検査法(抗原検出法)や検出キットの発達も寄与しているものと考えられる。

性器ヘルペス感染症は再発例が多く、感染すると生涯にわたって潜伏・再発を繰り返すため、比較的高年齢層からの報告が少なくない。しかし、これまでは初発のみを報告していた定点と再発を含めて報告していた定点があり、今後は初発のみの報告とすることが定められた。そのため、性器ヘルペス感染症の疫学データの継続性については慎重な解析が求められる。尖圭コンジローマは男性で20～30歳代、女性では20歳代が最も多い。また、以上のSTDの男女比の経時的变化を見ると、1999～2000年に女性の比率が高くなったのは、一面ではSTD定点の構成の変更(産婦人科定点の増加)にもよるだろうが、女性患者は全体的に増加しており、今後とも注意すべきである。

2. 全数把握STDの最近の動向

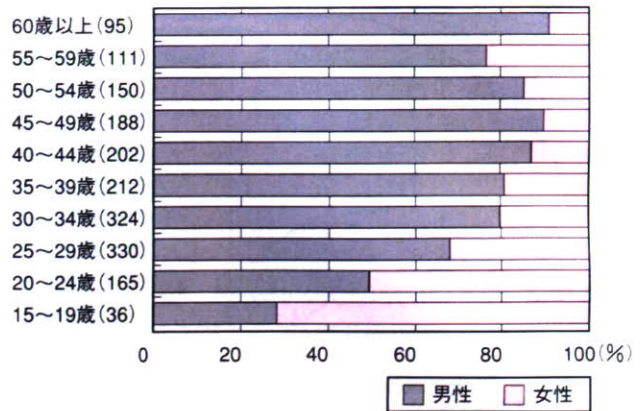
(1) 梅毒

かつて梅毒はSTDの代表的な疾患であったが、近年は激減し1999年の感染症法施行後も減少傾向が続いていた。しかしその後はやや増加し、2005年は2003年に比べて10%(男性)～14%(女性)の増加を見ており、20～30歳代がこの中心である(図3)。

(2) HIV/エイズ

エイズ動向委員会が3か月ごとに解析を加えているが、本邦では1985年に初めて報告があって以来一貫して増加傾向が続いており、感染者は1万人を

図4 日本国籍異性間HIV感染者の年齢別、性別内訳(累計)(文献1より引用)



遥かに超えている。感染経路では異性間の性的接触が24%、同性間性的接触が64%を占め、特に後者が増えており、静注薬物濫用(0.4%)や母子感染(0.1%)は極めて稀である。また他のSTDと同じく、HIVにおいても若年層(15～24歳)での女性の割合が高くなっていることが注目される(図4)。

本邦でのSTD制御に向けての対策と米国のSTDの動向・事情

1. 本邦でのSTD制御対策

細菌性およびウイルス性(*C. trachomatis*、淋菌、ヒトパピローマウイルス、HIVなど)のSTDは、いずれも複雑な病態と後遺症(不妊症、パピローマウイルスと子宮頸癌の関係など)や合併症(異常妊娠など)、母子感染の恐れを含んでいる(図5)。

HIV感染者は世界中で4,000万人を超えており、さらに毎年500万人近くの新たな感染者が生まれて

図5 性感染症が及ぼす影響

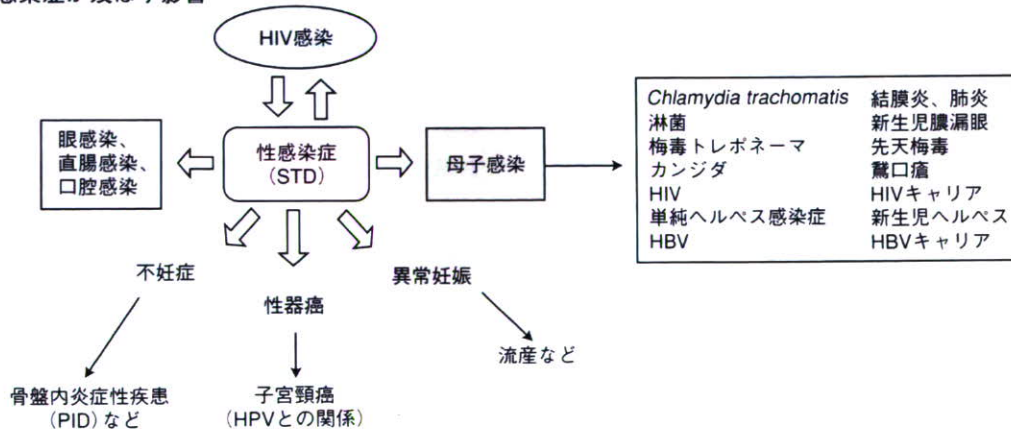
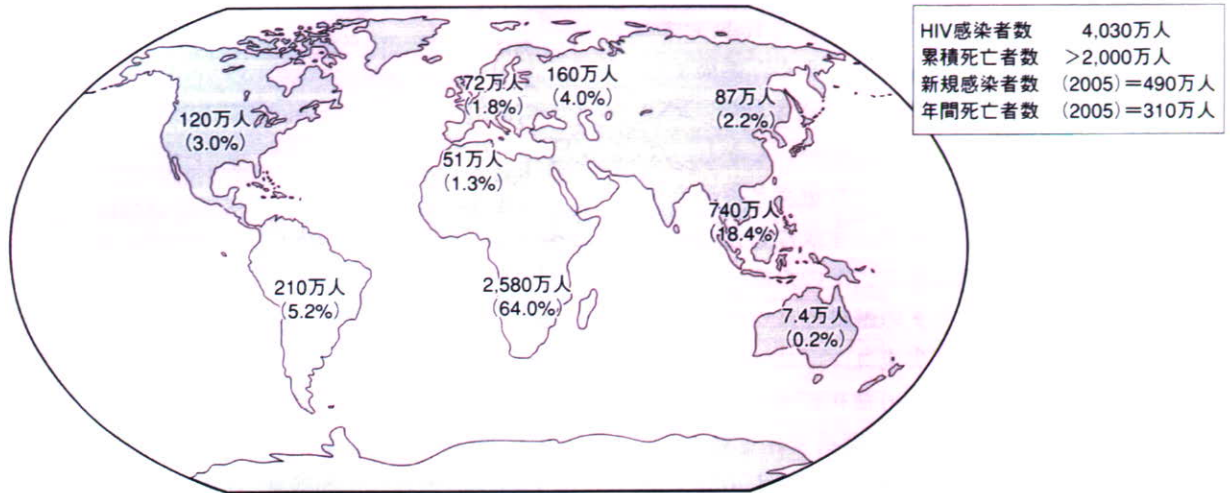


図6 世界の生存HIV感染者の分布(2005年末)
UNAIDS(国連共同エイズ計画)2005による推定



いる(図6)。近年は中国、ロシア、インドなどで増加が著しい。最近の報告では異性間性的接触による感染が増加し、成人のHIV感染に占める女性の比率が増加している。このように、発展途上国はもちろん先進国においても女性感染者の増加が問題視されているが、STDとしてのHIV感染は圧倒的に男性から女性への伝播率が高い。

またHIV感染と他のSTDとの関係を見ると、他のSTDに罹患している患者がHIVに感染する率は、非感染者に比し3~4倍高いことが指摘され、この要因のひとつに、STD患者は性交渉の頻度が高く、複数のパートナーを持つことが多い点が挙げられる。このほかSTDの既往、局所免疫の低下などもHIV易感染性の要因である。同様の理由で、HIV感染者は他のSTDに易感染性となる。

このように両者は疫学的に連動すると考えられ、STD対策を総合的に進めることはHIV対策としても有効と言える。またHIV/エイズ治療に関してはHAART療法が普及し進歩しており、先進国での死亡率は飛躍的に改善している。

以上のSTDの予防対策として、個人の自己管理(コンドーム使用など)と性教育の徹底が重要である⁵⁾。特に若年者を中心に、無症状の感染者に対して如何にして自ら進んで検査を受けさせるかの努力が必要である。STD制御の基本は、予防対策(検診率の向上、コンドームの適正使用、性教育)と適切な治療である。問題なのはコンドームの使用が

近年減っていることで、性的パートナー数の多い者ほどコンドーム使用率が低いことである。欧米では、性的パートナーの多い者はコンドーム使用率が高いと報告されているが、本邦ではこれと逆の現象が起こっており、コンドーム出荷量は年々減少していることを指摘したい。さらに、治療上問題なのは耐性淋菌(ニューキノロン系薬剤、βラクタム系薬剤耐性)による感染症の増加であり、有効な薬剤(セフトリアキソンナトリウムなど)を選択することが重要である⁶⁾。

2. 米国のSTD事情と予防対策

次に米国のSTD事情について触れてみる。

CDCのMMWR(疾病・死亡週報)⁷⁾で1990年、1995年ならびに2000年のそれぞれの感染症を比較すると、2000年のエイズは1990年のほぼ1割減、男女の性比は3、クラミジア感染症は1995年比4割増し、同じく性比は0.2、淋菌感染症は1990年比感染率で約5割減であり、性比はほぼ1である。早期梅毒も10年間で9分の1にまで感染率が減少している。年齢別ではクラミジアと淋菌感染症は15~24歳が、エイズおよび梅毒では25~39歳が最も多い(表1)。

前述のようにエイズは2000年には減少していたが、2001年以降一転して上昇傾向にある。クラミジア感染症も検査キットの精度向上や普及を反映し、2001年以降はエイズと同様に上昇傾向にある。淋菌感染症も一見して減少傾向にあるが、州によ

表1 米国におけるSTDの感染状況(文献7より引用)

a)人口10万対STD感染率—米国、1990～2000年

	1990年	1995年	2000年		
エイズ	16.72	27.20	14.95(40,758人)	男	30,583人
				女	10,175人
クラミジア感染症	-	182.60	257.76(700,461人)	男	137,255人
				女	563,206人
淋菌感染症	276.60	149.50	131.65(358,440人)	男	179,375人
				女	178,854人
早期梅毒 (第1期・第2期)	20.10	6.30	2.19(5,971人)	男	3,532人
				女	2,445人
全梅毒	53.80	26.20	11.58(31,573人)		

b)年齢層別STD患者—米国、2000年

(%)

	1歳未満	5～14歳	15～24歳	25～39歳	40～64歳	65歳以上
エイズ	0.15	0.32	3.84	50.32	43.52	1.69
クラミジア感染症	-	-	72.63	21.48	2.13	0.14
淋菌感染症	-	-	59.33	30.54	7.24	0.25
早期梅毒 (第1期・第2期)	-	-	22.40	47.93	27.92	1.27

って増加が見られている。また女性患者では逆に増える傾向もあり、男女比は接近している。梅毒も2000年に約6,000人の早期梅毒が報告され、さらに2001年以降全米で増加に転じている。

HIV/エイズは世界、米国内で共に最も重大な公衆衛生上の難問題で、現在までの25年間に世界中で2,200万人、米国内で50万人以上の死者を出している。2006年には米国内でHIV/エイズ症例は100万人以上が生存し、年間約4万人の新規HIV感染者が発生していると推定される。

HIV伝播予防対策推進のひとつの成果として、HIV母子感染(周産期感染)の減少が挙げられよう。すなわち、HIVの周産期感染症の報告数が1990年までの年間1,650例から2002年には114～236例に減少したという。これは妊婦の自発的検査、検査していない産婦の分娩時の迅速検査、妊娠中および新生児に対する抗レトロウイルス薬投与方式の標準化がもたらしたものである。今後のHIV感染予防には、HIV伝播の疫学的情報に基づく行動変

革計画「証拠に基づく、有効な行動変革働きかけ」(diffusion of evidence-based effective behavioral intervention: DEBI)が有効となるだろう。

おわりに

以上、STDの近年の動向と事情について述べ、予防の重要性を指摘したが、本邦では21世紀における母子保健の国民運動計画(2001～2010年)として「健やか親子21」(厚生労働省ほか)という推進事業が

発足した。そのなかで、若者(10代)を中心としたSTD罹患率の減少が大きな柱のひとつとして取り上げられており、これからの成果が期待される。

文献

- 1) 小坂(橋口)円, 岡部信彦, 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 2006; 17(Suppl): 90-98.
- 2) 松田静治, 性感染症における最近の動向と話題, 産婦人科治療 2006; 92(5): 791-799.
- 3) 松田静治, 若年者に急増する性感染症, クリニカル フラクテイス 2005; 24(7): 765-769.
- 4) 熊本悦明, 他, 日本における性感染症サーベイランス—2002年度調査報告, 日本性感染症学会誌 2004; 15(1): 17-45.
- 5) 木原雅子, 木原正博, 若者にみられるSTD—若者の性行動, 性感染症, 熊沢浄一, 田中正利編, 東京, 南山堂, 2004, p89-100.
- 6) 性感染症診断・治療ガイドライン 2006, 日本性感染症学会誌 2006; 17(Suppl): 31-88.
- 7) Summary of Notifiable Diseases—United State, 2000, MMWR 2002; 49(53 Suppl).
- 8) HIV/AIDS 25 years (1981-2006) United State, MMWR 2006; 55(21): 585-589.

今月の治療薬
薬剤リスト

抗HIV薬—HIVプロテアーゼ阻害薬

分類		HIVプロテアーゼ阻害薬	
一般名		硫酸インジナビル エタノール付加物	メシル酸サキナビル
主な商品名 (販売会社名)		クリキシバン (万有)	インビラーゼ (中外)
販売年月 (添付文書改訂月)		1997.4 (2006.5)	1997.9 (2006.9)
規格		200mg カプセル	200mg カプセル、500mg 錠
保険適応症	後天性免疫不全症候群 (エイズ)	○	○
	HIV感染症	○*	○
用法・用量 (成人・1日量)		2,400mg・分3 (8時間ごと)、空腹時(食事の 1時間以上前または食後2時間以降) PO*2	2,000mg・分2 (リトナビル200mg・分2同時 服用)、食後2時間以内PO*4
禁忌・ 原則禁忌	本剤成分過敏症既往	○	○(本剤、リトナビル製剤成分)
	肝機能障害		○(重度)
	併用禁忌薬投与中 妊婦・妊娠の可能性	○	○
併用禁忌		シサプリド*3、トリアゾラム、ミダゾラム、アル プラゾラム、ピモジド、酒石酸エルゴタミン・ 無水カフェイン、メシル酸ジヒドロエルゴタミ ン、マレイン酸メチルエルゴメトリンおよびマ レイン酸エルゴメトリン、リファンピシン、臭 化水素酸エレクトリプタン、アゼルニジピン、硫 酸アタザナビル、塩酸バルデナフィル水和物	塩酸アミオダロン、酢酸フレカイニド、塩酸プロ パフェノン、塩酸ペプリジル、硫酸キニジン、ピ モジド、エルゴタミン製剤、シンバスタチン、ミ ダゾラム、トリアゾラム、リファンピシン、塩酸 バルデナフィル水和物、テルフェナジン*2、アス テミゾール*3、シサプリド*3
使用上の 注意	重大な副作用	腎石症、出血傾向、肝炎、肝不全、貧血、溶血 性貧血、腎不全、水腎症、間質性腎炎、腎盂腎炎、 アナフィラキシー様反応、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、血糖値の上昇、糖 尿病、肺炎、狭心症、心筋梗塞などの冠動脈疾患、 アシドーシス、白血球減少、脳梗塞、一過性脳 虚血発作	自殺企図、錯乱、幻覚、痙攣、失調、多発性脊 髄神経根炎、頭蓋内出血、脳出血、脳血管発作、 肺炎、腸管閉塞、腹水、重度の肝機能障害、黄疸、 肝炎、門脈圧亢進、硬化性胆管炎、高血糖、糖 尿病、糖尿病の悪化、汎血球減少症、溶血性貧 血、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、 血栓性静脈炎、出血、末梢血管収縮、進行性多 巣性白質脳症、灰白髄炎、急性骨髄芽球性白血病、 腫瘍、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候 群)、急性腎不全、腎結石症、チアノーゼ、喀血、 無力症、多発性関節炎
	高齢者	安全性・有効性未確立	慎重投与
	妊婦 (授乳婦)	有益性投与 (授乳中止)	有益性投与 (授乳を避ける)
	小児など	安全性・有効性未確立	安全性未確立
<p>発売年月は最初に発売された年月を記載している。 用法・用量についてはなるべく簡便に記載し、溶解方法や前後の処置についての記載は省いた。 警告は可能な限り簡便にした。投与禁忌は全て記載した。重大な副作用の項は主なものとした。 使用上の注意のその他の項は、禁忌・慎重投与に記載があるもののみ掲載した。 用法・用量中の略語は、PO：経口投与。禁忌の記号は、○：禁忌、△：原則禁忌。</p>			

- * 1：治療前のCD4リンパ球数500/mm³以下の症候性および無症候性
- * 2：単独投与、もしくはHIV逆転写酵素阻害薬との併用投与のいずれにおいても通常量を
用いる。なお、患者の肝機能により減量を考慮する。また、腎石症の発現を防止する目的
で、治療中は通常の生活で摂取する水分に加え、さらに24時間に少なくとも1.5Lの水分
を補給すること
- * 3：国内承認整理済
- * 4：投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること
- * 5：スクレオシド系HIV逆転写酵素阻害薬との併用
- * 6：国内未発売
- * 7：錠剤は、体重40kg以上の小児には成人と同用量投与できる。食事の有無にかかわらず投
与できる

日本臨牀 65 卷 増刊号 3 (2007 年 3 月 28 日発行) 別刷

新感染症学 下

—新時代の基礎・臨床研究—

感染症学各論

II. 感染症法分類—発症・病態・診断・治療—
五類感染症(定点把握)

性器ヘルペスウイルス感染症
(性器ヘルペス)

川名 尚

五類感染症(定点把握)

性器ヘルペスウイルス感染症(性器ヘルペス)

Genital herpes

川名 尚

Key words : 性器ヘルペス, 臨床, 抑制療法, 診断法, 感染病理

はじめに

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感染症である。性感染症の中で女性では性器クラミジア感染症に次いで第2位に、男性では淋菌感染症、性器クラミジア感染症に次いで第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繰り返すHSVの独特な感染病理のため、この感染症を完全に制御することは難しく、再発を繰り返すため臨床例は蓄積していく一方であろう。

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、感染病理学、臨床、新しい検査法の動向、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。著者は産婦人科医であるので女性の性器ヘルペスを中心に述べることをお救し願いたい。

1. 臨床症状

性器ヘルペスは臨床的に初発と再発に分けられる。

a. 初 発

初発は、初感染初発と非初感染初発に分けられる。

1) 初感染初発

HSVに初めて感染して発症する場合である。感染の機会があつてから平均3~7日(2~21日)の潜伏期の後に発症することが多い。発症前に外陰部のそう痒感などの症状を呈することがある。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。動物実験によるとHSV-1に比べてHSV-2は水疱性病変を経ないで潰瘍性病変を形成しやすいというが¹⁾、著者の経験でも性器ヘルペスの初感染では粘膜面に水疱を形成する場合はHSV-1による場合が多かった。

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。両側のソケイ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²⁾。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³⁾。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

Takashi Kawana: Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University Faculty of Medicine Mizonokuchi Hospital 帝京大学医学部附属溝口病院 産婦人科, Teikyo Heisei Nursing Junior College 帝京平成看護短期大学

0047-1852/07/¥40/頁/JCLS

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。著者の経験ではHSV-2に初感染した例の13.5%、HSV-1初感染例の0.9%に本症状がみられた。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。

発症時にHSV抗体が陰性である。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。

2) 非初感染初発

無症候のうちに既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、発症時に既にHSV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ソケイ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。

b. 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、ときに別の部位に再発することもある。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、ソケイ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感染例の方がHSV-1感染例よりもはるかに多い。著者の追跡調査では、HSV-2感染例は1年以内で約90%再発したのに対し、HSV-1感染例は約25%であった⁹⁾。文献的にはHSV-2初感染例の再発頻度について38%は年間6回以上で20%は10回以上再発するという⁹⁾。経時的にみると再発回数は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のあることが知られて

いる⁹⁾。

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、このことは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(新感染症学上巻:性器ヘルペスウイルス感染症の再発の稿参照)。

再発を繰り返す患者においては、再発が心身に大きなストレスとなりQOLを著しく損ねることになる。このような観点から、後述する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抑制療法が開発された。

2. 広い臨床的なスペクトラム

性器のHSV感染は臨床的に広いスペクトラムを有する。上述したような典型例は50%以下であるともいわれている。例えば病変の形であるが、浅いのが一つの特徴ではあるがときにより深いものもある。また、形は円~楕円形が多いが、ときに線状の浅い潰瘍のことがある。大きさも非常に小さいピンホール程度のこともあり、しばしば見逃されている。

外陰部には病変がみられず子宮頸部にのみ病変がみられることがある。性器には何の病変もなく尿道炎症状を呈することがある。神経症状のみを呈するMollaret髄膜炎のような場合もある⁷⁾。再発の前兆として大腿後面の神経通様の疼痛が特につらいという患者もいる。そこで著者は、表1のような初診時の性器ヘルペスの臨床分類を考えている。

更に、何ら症状を呈しないでHSVを性器に排泄している無症候性ウイルス排泄者も多い⁹⁾。性器ヘルペス患者の性的パートナーの約70%は無症候であるといわれているが、このような事情によるものであろう。PCR法を用いて調べると、HSV-2抗体陽性者の28%は性器にHSV-DNAを排出しているという⁹⁾。無症候性ウイルス排泄者が恐らく性器のHSV感染を広めてきたと考えられている。

3. 感染病理からみた性器ヘルペス

a. HSVの型と性器ヘルペス(表2)

35年間に著者の経験した698例の性器ヘル

表1 性器ヘルペスの臨床分類

＜外陰型＞	
(1)	初発 再発
(2)	亜分類
a)	病変の広さ
	i) 汎発型
	ii) 中間型
	iii) 限局型
b)	発熱
	i) 有
	ii) 無
c)	ソケイリンパ節腫瘍・圧痛
	i) 有
	ii) 無
(表記法の例：初発, ai-bi-ci)	
＜特殊型＞…外陰病変がなく以下の症状がある	
(1)	子宮頸管炎
(2)	尿道炎
(3)	神経症状(Elsberg 症候群, 髄膜炎)

表2 臨床型とHSVの型

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)

ペス患者について臨床分類と分類されたHSVの型を表2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¹⁰⁾。しかし、再発例にはHSV-1も14%程度にみられる点は興味深い。著者は性器に親和性があるHSV-1が存在するのではないかと考えている。Coyleらは、北アイルランドではHSV-1による性器ヘルペスの再発例が増えていると報告しているのは著者の考えを何か暗示するようである¹¹⁾。

b. 感染病理

感染病理からみた性器ヘルペスは表3のように初発が5種類、再発が2種類の計7種類に分けられる。これは、感染したHSVの型と発症時の患者の型特異的血清抗体を検査することによって判断できる。このような分類は後述するように型特異的抗体が正確に測定できるようになって初めて可能になった。そこで初発例について検討したところ、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既に感染していたHSVの再活性化により発症したもので、このことは、感染の時期を考えると単純に初感染のときの潜伏期(平均3~7日)から類推して、3~7日前に感染したとはいえないということも示している。性器ヘルペスの感染病理は性器ヘルペスを合併する妊婦においても分娩様式を考えるときに重要な点となってくる¹²⁾。

4. 検査法

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あるが、性器ヘルペスに一見似ているがヘルペス性病変ではない所見を示す病変も多い。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ている。性器ヘルペスでは感染したHSVがHSV-1またはHSV-2なのか、初感染なのか潜伏していたHSVの再活性化によるものなのかの診断が求められる。そのためには病原診断によりHSV-1かHSV-2かの検出を行い、型特異的抗体の検出によりその感染病理の診断

表 3 感染病理からみた性器ヘルペスの分類

臨床分類	感染病理	
初 発	初感染	HSV-1 初感染 HSV-2 初感染
	非初感染	HSV-1 非初感染初発 HSV-2 非初感染初発 HSV-2 初感染(HSV-1と重感染)
	再 発	HSV-1 再 発 HSV-2 再 発

表 4 性器ヘルペスの臨床検査と感染病理

感染 HSV の型	発症時の抗体		感染病理
	抗 HSV-1	抗 HSV-2	
HSV-1	(-)	(-)	HSV-1 初感染
	(+)	(-)	HSV-1 再活性化
HSV-2	(-)または(+)	(-)	HSV-2 初感染
	(-)または(+)	(+)	HSV-2 再活性化

を行うことになる(表 4)。

a. 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ある。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良い方法ではあるが、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。既に諸外国では PCR 法、real-time PCR 法が用いられているが、我が国ではまだ一般検査として用いられていない。著者らは、我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¹⁹⁾。本法は、両側にループ構造をもった DNA を起点として増幅反応が進むことを利用したもので既に数種の感染症に応用されている。半定量的ではあるが短時間に判定が可能であること、一定温度により反応が進むので用いる装置も比

較的安価であるなどの利点がある。著者らの研究結果では感度と特異度も分離法と匹敵するものであった。今回の研究では DNA を抽出して行ったが、このステップを省略しても検出が可能なので更に簡単となり臨床の場でも用いられる可能性があり期待される。

b. 型特異的抗体検出

HSV-1 と HSV-2 は共通抗原を有しているため、抗原として HSV-1 や HSV-2 のウイルス抗原を用いると交差が出るため血清学的に型特異的診断は難しい。しかし、ウイルス粒子の表面にある glycoprotein のうち G と呼ばれる部分(gG)は HSV-1 と HSV-2 とで交差が非常に少ないので、これを用いて特異的に HSV-1 抗体と HSV-2 抗体の検出が可能になった。現在国際的に最も広く用いられているのが Focus 社製の HerpeSelect[®]である。著者は性器ヘルペス患者から分離した HSV の型とその患者から得た血清中の型特異的抗体の検出を行ったところ、型はほぼ合致していたのでこのキットはおおむね評価できると考えている。ただ、問題はこのキットは gG に対する IgG 抗体を検出することになっているが、IgG 抗体の出現はやや遅れる

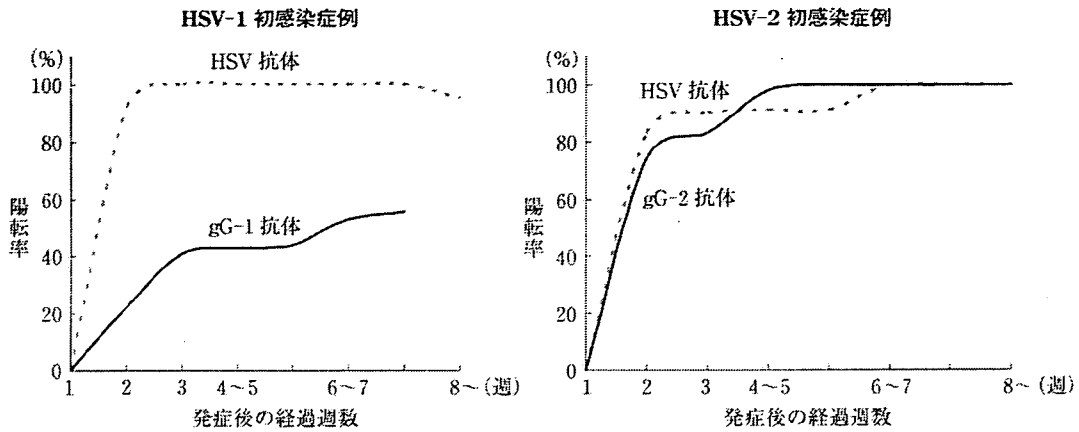


図1 初感染症例におけるHSV抗体の経時的陽転率

表5 性器ヘルペスの治療(日本性感染症学会 ガイドライン2006)

	薬剤と投与法	投与期間
初 発	バラシクロビル 500mg, 1日2錠, 分2 または アシクロビル 200mg, 1日5錠, 分5	5~10日間
	<重症例> 静注用アシクロビル 5mg/kg, 1日3回, 点滴静注	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 500mg, 1日2錠, 分2 または アシクロビル 200mg, 1日5錠, 分5	5日間
	<軽症例> 3%ピダラビン軟膏 5%アシクロビル軟膏	1日数回塗布 5~10日間

だけでなくgGは抗原性がやや弱く、特にgG-1抗体(HSV-1のgG)が出現するのが遅れるようなので初感染の診断には注意が必要である(図1)。したがって、性器ヘルペスの早期診断のためには型特異的ではないがIgM分画の抗体の検出も合わせて行うとより精度が増すと思われる¹¹⁾。

c. 検査の実際

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、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と思われる。

5. 性器ヘルペスの治療(表5)

抗ヘルペスウイルス薬としてス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上げている。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、我が国では今のところ前二者が市販されている。いずれも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が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

取が良いため1日2回でよく、コンプライアンスが良くなった。

a. 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。投与期間は我が国では5日間とされているが¹⁹⁾、外国では7~10日間とされている¹⁶⁾。HSVは外陰の病変が軽快しても仙髄神経節ではなお増殖していることも考えられるので、著者は10日間投薬するようにしている。仙髄神経節に潜伏感染しているHSVの量がその後の再発の頻度に関係して来ると考えるからである。

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既に潜伏感染しているHSVを排除できないため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させてACVの点滴治療と膀胱への留置カテを入れQOLの改善に努めている。

b. 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、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)ので外国ではしばしば行われているが、我が国では保険の適用はない。

c. 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。もし今後再発しないならばこれほど嬉しいことはない多くの患者が思っている。

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 treat-

ment)が開発され良好な結果を得ている。用いる薬剤は、CDCでは1日ACV 400mg×2, VACV 500mgまたは1,000mg×1, FCV 250mg×2の処方をお勧めしているが、VACV 500mg, 1日1回がコンプライアンスも良く世界的に広まりつつある。この方法を年6回以上再発する症例に用いたところ、再発までの平均的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カ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¹⁷⁾(図2-a)。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。

更に、抑制療法を行ったときには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2-b)。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、他人への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。

多くの国では行われているが、我が国では保険適用となっていないので実際には行いにくかったが、平成18年9月に適用拡大されVACV 500mg, 1日1回を用いる抑制療法が保険で行えるようになった。この際、適正に用いるために以下のような点を考慮する。

(1) 対象はおおむね年6回以上の再発例。ただし、再発時の症状が重いか神経症状が強く患者が本療法を強く望む場合はこの限りではない。

(2) 1年間を目途に行い、1年後に中止して再発するか否かを見極めてから継続を検討する。

(3) 外国の報告では副作用はほとんどないとされているが、腎機能や肝機能に障害がある場合は適宜これらの機能を調べる。腎機能低下例では減量する。

(4) 女性では妊娠が判明した時点でとりあえず中止する。これは、妊娠初期に本療法を続けていても安全であるというデータがまだないた

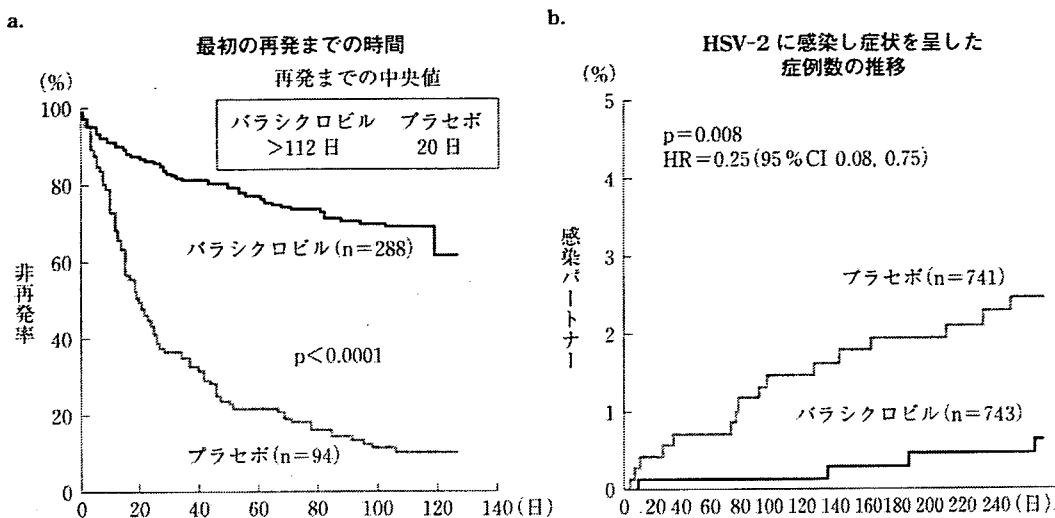


図 2-a 抑制療法の有効性(プラセボとの二重盲検比較試験)
(Patel R, et al: Genitourin Med 73: 105-109, 1997.)

-b 伝播性の抑制効果(症候性感染)
(Corey L, et al: N Engl J Med 350: 11-20, 2004.)

表 6 組換え蛋白による HSV のコンポーネント
(糖蛋白)ワクチン

報告年	抗原	アジュバント	投与回数	会社 (商品名)
1999	gB+gD (HSV-2)	MF59	0, 1, 6 カ月	Chiron (Biocine)
2002	gD (HSV-2)	alum d MPL	0, 1, 6 カ月	GSK (Simplirix)

めであり、催奇形性が指摘されているわけではない。

実際に施行する場合、著者は1カ月ごとに患者の再発状況、服用状況や副作用を check することがよいのではないかと考えている。

6. 性器ヘルペスの予防

最後に予防について触れてみたい。コンドームによる予防であるが、性交時の70%以上きちんと用いれば男性から女性への感染予防効果があることが報告されている¹⁸⁾。しかし、性器ヘルペスはコンドームで遮へいできる部位から離れた所にしばしば病変を形成するので、当然その効果は十分期待できない。

そこで、ワクチン戦略が考えられる。既に幾つかのワクチンが試みられているが最近になって HSV の表面にある gB や gD 抗原を遺伝子工学を用いて作製し、これにアジュバントを加えたサブユニットワクチンの効果を試した臨床研究が2つある(表6)。カップルの一方が HSV-2 による性器ヘルペスに罹患していて、他方が未感染の組み合わせで、ワクチンを投与しておいてその予防効果をプラセボと比較するという研究である。最初は Corey のグループによる HSV-2 の gB+gD にアジュバントとして MF59 を用いた研究では残念なことに失敗に終わっている。もう一つが Stanberry らのグループによる HSV-2 の gD サブユニットに MPL をアジュバント

として用いたワクチンの臨床研究である¹⁹⁾。この研究では、HSV-1とHSV-2の両者に感染していない女性では約75%に予防できたが、HSV-1抗体に既に感染している女性と男性では無効であったという結果に終わっている。いずれにせよ、初めて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た点は大いに評価したい。

おわりに

性器ヘルペスは複雑な感染病態を示し、臨床

のスペクトラムも大変広くその全貌を知ることが難しい。しかし、HSV検出法や型特異的抗体の測定が可能になり少しずつ真の姿が見えてきている。しかし、これも全体像のごく一部でしかないと思われる。なぜなら細胞性免疫や局所の粘膜免疫の実態がわかっていないからで、今後この分野の進展に期待したい。抑制療法がよいよ我が国でも導入されたので、性器ヘルペスの臨床のあり方やその結果として疫学にも変化がもたらされるであろう。

■ 文 献

- 1) Yoshida Y, et al: Growth of herpes simplex virus in epidermal keratinocytes determines cutaneous pathogenicity in mice. *J Med Virol* 75(3): 421-426, 2005.
- 2) Kawana T, et al: Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 60(4): 456-461, 1982.
- 3) Corey L, et al: Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 98(6): 958-972, 1983.
- 4) 川名 尚: 性器ヘルペスの治療. *日本化学療法学会誌* 49(10): 590-599, 2001.
- 5) Benedetti J, et al: Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 121(11): 847-854, 1994.
- 6) Benedetti JK, et al: Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 131(1): 14-20, 1999.
- 7) Berger JR: Benign aseptic(Mollaret's) meningitis after genital herpes. *Lancet* 337: 1360-1361, 1991.
- 8) Wald A, et al: Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 342: 844-850, 2000.
- 9) Wald A, et al: Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 99: 1092-1097, 1997.
- 10) Kawana T, et al: Clinical and virological studies on genital herpes. *Lancet* 30: 964, 1976.
- 11) Coyle PV, et al: Emergence of herpes simplex type 1 as the main cause of recurrent genital ulcerative disease in women in Northern Ireland. *J Clin Virol* 27: 22-29, 2003.
- 12) Brown ZA, et al: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 289: 203-209, 2003.
- 13) 塚越静香ほか: Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)法による性器ヘルペス迅速診断. *日性感染症誌* 17(1): 104-109, 2006.
- 14) 小泉佳男, 川名 尚: 女生性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究. *日産婦誌* 51(2): 65-72, 1999.
- 15) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン2004. 性器ヘルペス. *日性感染症誌* 15 (Suppl 1): 17-20, 2004.
- 16) Centers for Disease Control and Prevention; Workowski KA, Berman SM: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 55(RR-11): 1-94, 2006.
- 17) Patel R, et al: Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 73: 105-109, 1997.
- 18) Wald A, et al: Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 285(24): 3100-3106, 2001.
- 19) Stanberry LR, et al; GlaxoSmithKline Herpes Vaccine Efficacy Study Group: Glycoprotein-D-adjunct vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 347(21): 1652-1661, 2002.

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業
性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究
(H19- 新興 - 一般 -002)
平成 19 年度 総括研究報告書

2008 年 3 月 31 日発行

主任研究者 小野寺 昭一

連絡先 東京慈恵会医科大学医学部
〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
TEL. 03-3433-1111 FAX. 03-3437-2389