

Discrimination of Herpes Simplex Virus Type 2 Strains by Nucleotide Sequence Variations[▽]

Hisatoshi Kaneko,¹ Takashi Kawana,² Ken Ishioka,¹ Eiko Fukushima,¹ and Tatsuo Suzutani^{1*}

Department of Microbiology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima 960-1295,¹ and Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Mizonouchi, Teikyo University School of Medicine, Kawasaki 213-8507,² Japan

Received 13 August 2007/Returned for modification 4 October 2007/Accepted 20 November 2007

We determined the polymorphous 400-bp regions in UL53, US1, and US4 for the discrimination of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) strains. Thirty-six HSV-2 clinical strains could be differentiated into 35 groups using these three regions and into 36 groups by additional analysis of three noncoding regions previously reported as polymorphous.

Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) often causes genital herpes and, occasionally, meningitis, neonatal infections, and acute retinal necrosis. The study of the relationships between these diseases and virus strains, and the analysis of transmission between individuals, requires accurate and reproducible typing and phylogenetic analyses of clinical strains (4, 9). To achieve this, molecular technologies, in particular restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis, have been widely employed (12, 13, 14). However, the RFLP assay is relatively troublesome, and comparison of results obtained in different laboratories is difficult.

DNA sequencing is much easier to use and is more sensitive

than the RFLP assay in the detection of minor variations between strains. Using this technique, nucleotide sequences are subjected to comparative analysis, and evolutionary relationships between strains are validated. Moreover, the advantage of sequencing is that the results are easily stored and shared electronically; therefore, they can be utilized in laboratories worldwide.

Among human alphaherpesviruses, some genes in both HSV-1 and varicella-zoster virus have already been identified as possessing many nucleotide polymorphisms (1, 2, 6, 8). Recently, polymorphic regions in the noncoding region in HSV-2 were also reported (7), but none have been identified in the

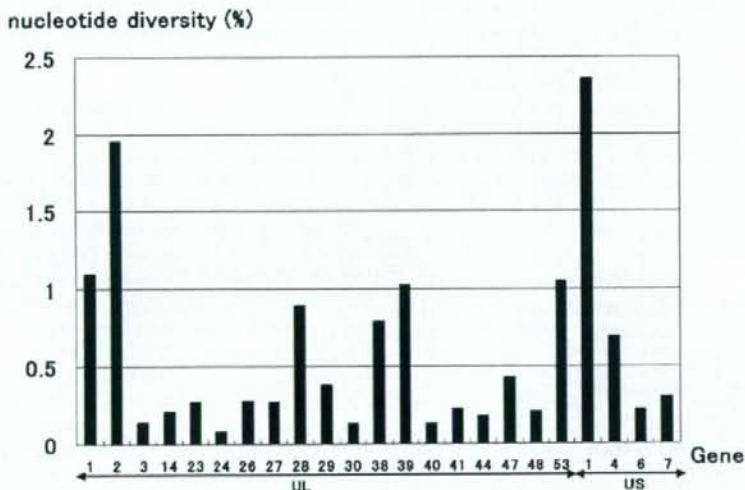


FIG. 1. Nucleotide diversity of each HSV-2 gene. The diversities of 19 UL and 4 US genes were analyzed using sequence data registered in GenBank.

* Corresponding author. Mailing address: Department of Microbiology, Fukushima Medical University School of Medicine, 1 Hikarigaoka, Fukushima 960-1295, Japan. Phone: 81-24-547-1158. Fax: 81-24-548-5072. E-mail: suzutani@fmu.ac.jp.

[▽] Published ahead of print on 12 December 2007.

TABLE 1. Positions of and variations in polymorphic sites in 400-bp regions from the UL53, US1, and US4 genes and three noncoding regions, NC1, NC3, and NC4, from 36 fsHSV-2 clinical strains and strain HG52

Gene or region	Position ^a	Variation(s) (no. of strains)	
UL53	113584	C (36), T (1)	
	113593	A (36), G (1)	
	113611	C (33), T (4)	
	113713	C (33), G (4)	
	113720	A (35), G (2)	
	113765	T (31), C (6)	
	113805	C (36), G (1)	
	113834	A (33), G (4)	
	113847	A (25), G (12)	
	113864	G (36), A (1)	
	113922	G (36), T (1)	
	113926	T (36), C (1)	
	113944	T (35), G (2)	
	113974-113975	TA (25), CG (11), TA (1)	
	US1	133785	C (35), T (2)
		133807	A (30), G (7)
133817		T (36), G (1)	
133882		A (33), C (4)	
133892-133900		TCCTCGACC (32), CCCTCGACC (3), ACC (1), deletion (1)	
133910		G (36), A (1)	
133932		G (36), C (1)	
133955		C (32), G (4), T (1)	
134041-134043		CGA (33), TGA (3), deletion (1)	
134049-134054		ATGATG (29), ATGATGATG (3), ATG (2), deletion (2), ATCATGATG (1)	
134082		C (34), A (3)	
134089		T (33), C (4)	
134102		C (36), T (1)	
134117	C (31), G (6)		
134124	C (36), A(1)		
US4	138749	A (31), G (6)	
	138755-138757	TCG (36), deletion (1)	
	138768	G (36), A (1)	
	138783	C (36), G (1)	
	138807	T (29), C (8)	
	138809	C (36), T (1)	
	138890	G (35), T (2)	
	138911	C (36), T (1)	
	138932	C (36), T (1)	
	138966	C (35), G (2)	
	139011	C (35), T (2)	
	139031	C (36), T (1)	
	139060	A (34), G (3)	
	139092	G (35), C (2)	
	139100	C (36), T (1)	
	139107	C (36), T (1)	
	139145	T (32), C (5)	
NC1	40609	G (36), A (1)	
	40681	A (35), G (2)	
	40684-40687	5A (27), 4A(10)	
	40699	A (36), C (1)	
	40708	A (36), G (1)	
	40735-40737	3A (36), 2A (1)	
	40811	T (35), C (2)	
	40865	C (36), T (1)	
	40866-40871	6C (29), 5C (7), 7C (1)	
NC3	48802	C (29), T (8)	
	48803-48811	8C (10), 9C (9), 7C (7), 6C (4), 10C (4), 4C (1), 5C (1), 11C (1)	
	48812	T (36), C (1)	
	48918	C (34), A (3)	
	48956	T (34), C (3)	
	48957-48963	7C (19), 6C (13), 5C (4), 8C (1)	
NC4	84796-84803	4GT (12), 5GT (10), 6GT (9), 8GT (4), 3GT (1), 7GT (1)	
	84808	G (33), A (4)	
	84809-84812	4G (14), 7G (10), 5G (8), 4G (4), 9G (3), 3G (2)	
	84813	C (36), G (1)	
	84861	C (27), T (10)	

^a Positions of polymorphic sites on HSV-2 strains. The numbering of positions corresponds to that of the HSV-2 strain HG52 total sequence (4).

TABLE 2. Primers and conditions used in PCR-directed sequencing

Gene	Primer	Size of PCR product (bp)	Position ^a	Sequence	PCR conditions
UL53	HSV2-UL53(F)	1,256	112920-112940	GTCGGGACCAACAACCGCCTA	95°C/3 min, (95°C/30 s, 55°C/60 s, 72°C/90 s) × 40, 72°C/10 min
	HSV2-UL53(R)		114135-114117	CGACGTGCGAGGGTGCCTA	
US1	HSV2-US1(F)	1,481	133649-133667	CGATCCCAACATCCGCGCT	95°C/3 min, (95°C/30 s, 55°C/60 s, 72°C/120 s) × 40, 72°C/10 min
	HSV2-US1(R)		135129-135106	CATTACACGTACGAGCGGTGTCGC	
US4	HSV2-US4c(F)	747	138694-138714	AGCCTGCTGGTGGGGATTACG	95°C/3 min, (95°C/30 s, 55°C/60 s, 72°C/60 s) × 40, 72°C/10 min
	HSV2-US4c(R)		139440-139417	CGTGGCGGTGTCGCGCGACCGA	

^a Position of the primer sequence on the DNA sequence of the HSV-2 genome (4).

open reading frames (ORFs). In this study, we identified 400-bp regions with many nucleotide polymorphisms in the HSV-2 genes, the nucleotide sequences of which can be determined with one sequencing reaction.

We used 36 HSV-2 clinical isolates (referred to here as strains 1 to 36) from 36 epidemiologically unrelated Japanese patients with genital herpes infections for more than 20 years. All strains were isolated in Vero cells and stored after a few passages. Virus DNA was extracted from the infected cells or clinical samples by proteinase K treatment and phenol-chloroform extraction.

First, we checked all HSV-2 nucleotide sequence data registered in the GenBank database, and sequence alignments were constructed using Web-based Clustal W alignment programs. Sequence information from partial regions in the ORFs was also analyzed, but data from regions shorter than 400 bp were excluded from the analyses.

Nucleotide sequences of 28 unique long (UL) genes and 8 unique short (US) genes from more than two strains of HSV-2 were registered in the GenBank database, and the nucleotide diversity of these 36 genes was evaluated. No polymorphism was observed in 13 genes (UL4, UL5, UL22, UL42, UL43, UL45, UL54, UL55, UL56, US2, US3, US5, and US8), which were therefore excluded as candidate genes. Of the remaining 23 genes, we then examined the 8 genes that showed more than 0.5% nucleotide diversity (Fig. 1) and the 400-bp regions with large numbers of polymorphic sites in 6 of the 8 genes, excluding UL28 and UL38. To evaluate the frequency of polymorphic sites in the candidate regions among the clinical isolates, we sequenced the target regions of five HSV-2 clinical strains by a PCR-directed sequencing method, as described previously (5). The homology of the regions from UL1 and UL39 was 100% for all five strains, and just one nucleotide substitution in one strain was identified in the region from UL2. On the other hand, the numbers of polymorphic sites in the 400-bp regions from the UL53, US1, and US4 genes were 8, 3, and 4, respectively. We regarded these 400-bp regions as highly polymorphic regions and carried out sequence analysis of these regions for the other 31 strains (Table 1). The primers and conditions used in PCR for the three regions are summarized in Table 2.

As a result, polymorphisms at 14, 15, and 17 sites among the 36 strains studied were observed in the regions from UL53, US1, and US4, respectively (Table 1). On the basis of the polymorphisms in the three regions, the 36 strains were classified into 35 groups (Table 3). In contrast, six isolates obtained from different recurrent episodes over 20 years for one genital

herpes patient were found to be identical strains (data not shown).

Phylogenetic analyses of the 36 strains and strain HG52 (3) for each of the three regions were carried out using the neighbor-joining method and visualized by MEGA, version 3.1. The shapes of the phylogenetic trees differed from each other; the strains that formed a genetically related cluster in the analysis of one region were dispersed in the phylogenetic trees obtained from the analyses of the other regions. These results indicated that the three target regions are not genetically linked (Fig. 2A, B, and C).

To confirm the accuracy and reliability of our three test regions, we analyzed the sequences of three noncoding regions, noncoding region 1 (NC1), NC3, and NC4, located between the UL19 and UL20, the UL24 and UL25, and the UL37 and UL38 genes, respectively, and reported as target regions for the discrimination of HSV-2 strains (7). The 36 HSV-2 strains were classified into 34 groups by using these three noncoding regions. Moreover, we could differentiate and classify all 36 Japanese strains through additional analysis of the three noncoding regions with more than two different sites between two closely related strains (Table 3).

Furthermore, we analyzed our 36 HSV-2 strains in comparison with 26 American strains registered in GenBank (7) and strain HG52 (3). Phylogenetic analysis of the NC1 (data not shown), NC3 (Fig. 2D), and NC4 (data not shown) sequences found that no specific clusters formed among the 36 Japanese or the 26 American strains. This observation was different from

TABLE 3. Classification of 36 HSV-2 clinical strains with sequence variations in 400-bp regions from the UL53, US1, and US4 genes and three noncoding regions

Region	No. of groups classified	No. of polymorphic sites ^a
UL53	16	0-8
US1	20	0-8
US4	19	0-7
UL53 + US1 + US4	35	0-14
NC1	11	0-5
NC3	21	0-5
NC4	17	0-4
NC1 + NC3 + NC4	34	0-11
Combination of all six regions	36	2-18

^a For every 2 strains among the 36 HSV-2 strains.

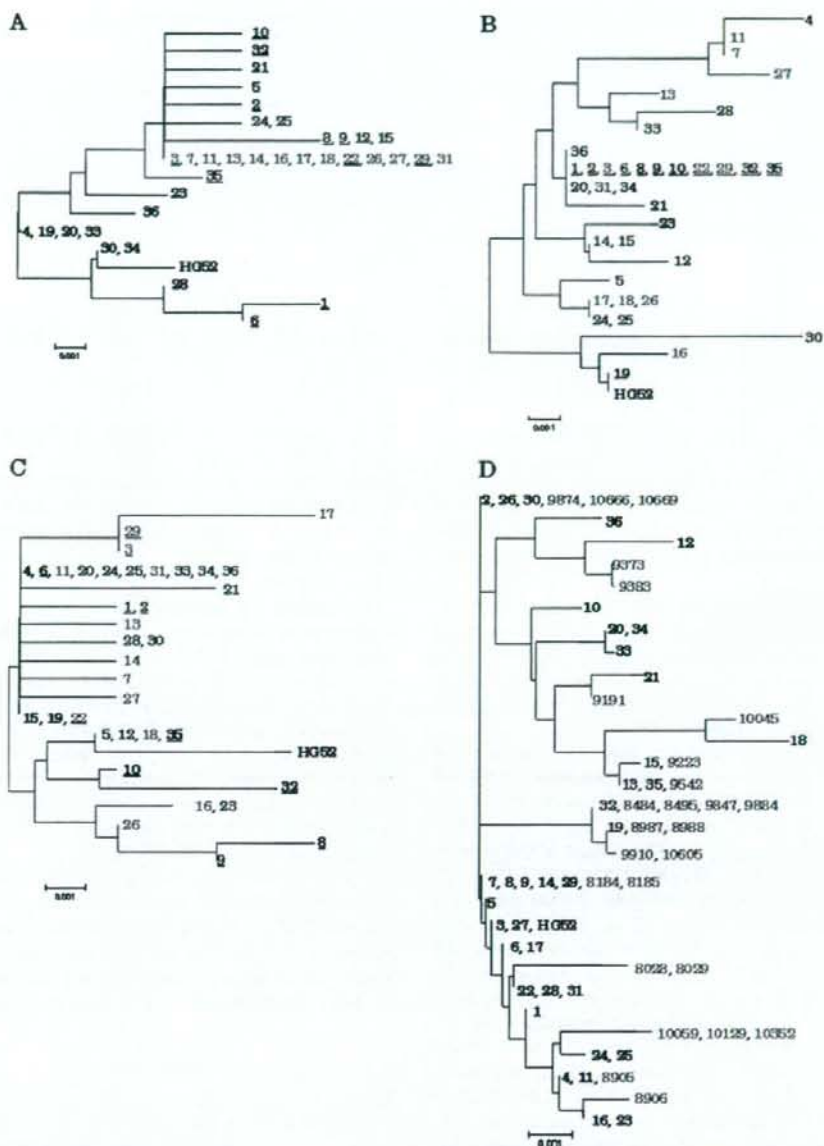


FIG. 2. Phylogenetic analyses of 400-bp regions in the UL53 (A), US1 (B), and US4 (C) genes and in NC3 (D). Sequence data from all 36 HSV-2 clinical strains (shown as strains 1 to 36) and strain HG52 (3) were analyzed by the neighbor-joining method. The names of strains with common sequences in the 400-bp regions from UL53 and US4 are shown in red and underlined, respectively. The 26 American strains registered in GenBank (7) were added for the phylogenetic analysis of NC3. These American strains are shown in blue.

those for other human alphaherpesviruses, HSV-1 and varicella-zoster virus, which formed regional genotypes (1, 6, 10, 11). Moreover, our observations described in this report represent common characteristics among HSV-2 strains and provide a method that is applicable worldwide.

In conclusion, the identification and discrimination of HSV-2 strains by three ORF regions were both accurate and

reliable. These results suggest that our method might also have sufficient sensitivity for application to etiological studies worldwide.

Nucleotide sequence accession numbers. The nucleotide sequences determined in this study have been registered in the DDBJ database under accession no. AB290460 to AB290514.

REFERENCES

1. Barrett-Muir, W., F. T. Scott, P. Aaby, J. John, P. Matondo, Q. L. Chaudhry, M. Siqueira, A. Poulsen, K. Yamanishi, and J. Breuer. 2003. Genetic variation of varicella-zoster virus: evidence for geographical separation of strains. *J. Med. Virol.* **70**(Suppl. 1):S42-S47.
2. Chiba, A., T. Suzutani, M. Saijo, S. Koyano, and M. Azuma. 1998. Analysis of nucleotide sequence variations in herpes simplex virus types 1 and 2, and varicella-zoster virus. *Acta Virol.* **42**:401-407.
3. Dolan, A., F. E. Jamieson, C. Cunningham, B. C. Barnett, and D. J. McGeoch. 1998. The genome sequence of herpes simplex virus type 2. *J. Virol.* **72**:2010-2021.
4. Hammerberg, O., J. Watts, M. Chernesky, I. Luchsinger, and W. Rawls. 1983. An outbreak of herpes simplex virus type 1 in an intensive care nursery. *Pediatr. Infect. Dis.* **2**:290-294.
5. Kaneko, H., T. Iida, K. Aoki, S. Ohno, and T. Suzutani. 2005. Sensitive and rapid detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus DNA by loop-mediated isothermal amplification. *J. Clin. Microbiol.* **43**:3290-3296.
6. Loparev, V. N., A. Gonzalez, M. Delcon-Carnes, G. Tipples, H. Fickenscher, E. G. Torfason, and D. S. Schmid. 2004. Global identification of three major genotypes of varicella-zoster virus: longitudinal clustering and strategies for genotyping. *J. Virol.* **78**:8349-8358.
7. Martin, E. T., D. M. Koelle, B. Byrd, M.-L. Huang, J. Vieira, L. Corey, and A. Wald. 2006. Sequence-based methods for identifying epidemiologically linked herpes simplex virus type 2 strains. *J. Clin. Microbiol.* **44**:2541-2546.
8. Nagamine, M., T. Suzutani, M. Saijo, K. Hayashi, and M. Azuma. 2000. Comparison of polymorphism of thymidine kinase gene and restriction fragment length polymorphism of genomic DNA in herpes simplex virus type 1. *J. Clin. Microbiol.* **38**:2750-2752.
9. Roizman, B., and M. Tognon. 1983. Restriction endonuclease patterns of herpes simplex virus DNA: application to diagnosis and molecular epidemiology. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **104**:273-286.
10. Sakaoka, H., T. Aomori, O. Honda, Y. Saheki, S. Ishida, S. Yamanishi, and K. Fujinaga. 1985. Subtypes of herpes simplex virus type 1 in Japan: classification by restriction endonucleases and analysis of distribution. *J. Infect. Dis.* **152**:190-197.
11. Sakaoka, H., H. Saito, K. Sekine, T. Aomori, L. Grillner, G. Wadell, and K. Fujinaga. 1987. Genomic comparison of herpes simplex virus type 1 isolates from Japan, Sweden and Kenya. *J. Gen. Virol.* **68**:749-764.
12. Sakaoka, H., T. Kawana, L. Grillner, T. Aomori, T. Yamaguchi, H. Saito, and K. Fujinaga. 1987. Genome variations in herpes simplex virus type 2 strains isolated in Japan and Sweden. *J. Gen. Virol.* **68**:2105-2116.
13. Sakaoka, H., K. Kurita, Y. Iida, S. Takada, K. Umene, Y. T. Kim, C. S. Ren, and A. J. Nahmias. 1994. Quantitative analysis of genomic polymorphism of herpes simplex virus type 1 strains from six countries: studies of molecular evolution and molecular epidemiology of the virus. *J. Gen. Virol.* **75**:513-527.
14. Sakaoka, H., K. Kurita, T. Gouro, Y. Kumamoto, S. Sawada, M. Ihara, and T. Kawana. 1995. Analysis of genomic polymorphism among herpes simplex virus type 2 isolates from four areas of Japan and three other countries. *J. Med. Virol.* **45**:259-272.

性器ヘルペスの再発抑制療法*

本田まりこ^{*1}

要約 性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) 1型または2型により、性器に有痛性の1ないし多数の小さい水疱や浅い潰瘍性病変を認める疾患である。2型感染の場合、頻回に再発することが多く、患者のQOLを低下させているだけでなく、性感染症の蔓延化にも結びついている。2006年9月に本邦でも承認された性器ヘルペス再発抑制療法は、少量の抗ウイルス薬を毎日内服することにより、その再発頻度を減少させ、HSVに感染していないパートナーへの伝播の減少、ヒト免疫不全ウイルス感染者の性器ヘルペス病変部からのウイルス排泄量の減少や血中ウイルス量の減少が認められている。本治療は1年間継続し、中止後2回の再発を持って再投与するかどうか検討することが勧められているが、筆者らの経験から少なくとも2年間は必要であると考えている。

キーワード 再発抑制療法、単純ヘルペスウイルス、性器ヘルペス、バラシクロビル

本田まりこ：臨床62(5増)：123-125, 2008

はじめに

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) は、生物学的、物理化学的、免疫学的差異から1型と2型に分類される。HSVは型に無関係に皮膚や粘膜のどこにでも感染するが、初感染後神経節の神経細胞の核内に遺伝子の形態で潜伏し、ストレス、発熱、日光曝露や摩擦などを誘因にHSV-1は口唇を中心として顔面に回帰発症し、HSV-2は性器を中心として再発を繰り返す。HSV-2は主として性行為で感染し、性の乱れや経口避妊薬の使用でコンドームを使用しなくなったことなどから、若年女性の性器ヘルペスが增加している。筆者らの施設での性器ヘルペス患者の1型感染者の再発頻度は、平均年1回であるのに対して、2型感染者では年9.7回であり、その再発頻度の多さからノイローゼ気味になってい

る者も少なくない。1986年、英国で性器ヘルペス患者に対してアシクロビル(ACV)の再発抑制療法が承認され、次いでバラシクロビルも承認されたが、本邦では日本化学療法学会と日本性感染症学会の要望により他国から遅れること20年の2006年9月にやっとバラシクロビル(VACV)による再発抑制療法が承認された。

■ ■ ■

治療の概要

1. 作用機序

VACVは投与後速やかにACVに変換される。ACVはHSV感染細胞内に入り、ウイルス性チミジンキナーゼで一リン酸化された後、細胞性キナーゼでリン酸化され、アシクロビル三リン酸(ACV-TP)となる。ACV-TPは正常基質のdGTPと競合してウイルスDNAポリメラーゼに

* Suppressive therapy in genital herpes

^{*1} Mariko HONDA: 東京慈恵会医科大学附属青戸病院皮膚科(主任: 本田まりこ教授) Department of Dermatology, Aoto Hospital, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan (Director: Prof. M. HONDA) (連絡先) 本田まり子: 東京慈恵会医科大学附属青戸病院皮膚科 (☎ 125-8506 東京都葛飾区青戸 6-41-2)

よりウイルス DNA の 3' 末端に取り込まれると、ウイルス DNA 鎖の伸長を停止させ、ウイルス DNA の複製を阻害して、ウイルスの増殖を抑える薬剤である。ACV リン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内ウイルス性チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞では、活性化しないために障害性は低い。

2. 再発抑制療法

性器ヘルペスの再発を頻回に繰り返す患者が、抗ヘルペス薬 (VACV) を継続して内服することにより、年間の再発を減少させる治療法である。VACV 500 mg 単回投与の血中の T_{max} は、顆粒剤 1.63±0.38 時間、錠剤 1.63±0.4 時間で、半減期は顆粒剤 3.08±0.53 時間、錠剤 3.27±0.71 時間である。したがって、ウイルス DNA の複製が起こる前に投与し、十分な血中濃度を保持する必要がある。ウイルス排泄は、ベッドタイムに多いといわれているので、就寝前に投与されるほうがよいと思われるが、24 時間ごとに必ず内服できる時間を選ぶことが必要である。この療法を行うことで、再発頻度は減少するが、生涯再発が二度と起きないわけではないということを十分に話すことも大切である。

■ ■ ■

目的・目標

- (1) 無症候性および症候性再発の抑制
- (2) 伝播の抑制
ヒト→ヒト、母親→新生児
- (3) 性感染症の伝播の抑制
- (4) 性精神的な側面の改善

1. 無症候性および症候性再発の抑制

1) 免疫正常患者 (52 週間投与)

年間 6 回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者の未再発率は、本剤 500 mg、1 日 1 回投与群 (266 例) では 40%、プラセボ投与群 (134 例) では 5.4%、プラセボ群と比較した再発リスク低下率 71% (95% 信頼区間 63~78) であった¹⁾。筆者らは、免疫正常性器ヘルペス患者 21 例に VACV 1 日 1 回 500 mg 錠を約 1 年間投与したところ、投与前の再発頻度 1.13 回/月であったのが 0.17 回/月に減少し、1 年間未再発率は 9/21 (43%) であり、欧米のデータとほぼ一致していた。また、再

発のために 250 mg を 1 日 2 回に変更した者は 6 例 (29%)、1,000 mg/日にした者は 1 例であった。

2) HIV 感染患者 (48 週間投与)

1 年以内に性器ヘルペスが再発した患者の未再発率は、本剤 500 mg、1 日 2 回投与群 (355 例) では 82%、アシクロビル 1 回 400 mg、1 日 2 回投与群 (349 例) では 78%、アシクロビル 1 回 400 mg、1 日 2 回投与群と比較した再発リスク低下率は 27% (95% 信頼区間 -6~50) である²⁾。

2. 性器ヘルペスのセックスパートナーへの感染抑制

海外において実施された性器ヘルペスの年間再発回数が 9 回以下の免疫正常患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (1,484 例) の結果、8 か月投与時のセックスパートナーへの HSV-2 による性器ヘルペス初感染発症率は、本剤 1 回 500 mg、1 日 1 回投与群で 0.5% (4/743 例)、プラセボ投与群 2.2% (16/741 例) であり、血清学的に HSV-2 抗体が陽転した者は実薬投与群 1.9% (14/743 例)、プラセボ投与群 3.6% (27/741 例) で、実薬投与群が有意に感染を減少させていた³⁾。

3. 性感染症の伝播の抑制

性器ヘルペスは外陰部に潰瘍病変をつくるために他の性感染症に感染しやすくなる。したがって、再発抑制療法を行うことにより病変がなくなるために感染しづらくなる。また、HIV 感染者では、性器ヘルペス病変に HIV を多量に排泄しているが、抑制療法を行うことにより、HIV 排泄がなくなり、さらに末梢血内の HIV RNA 量を減らすことができる⁴⁾。

4. 性精神的な側面の改善

年に 6 回以上再発を繰り返す性器ヘルペス患者 1,349 例に再発抑制療法の開始前後で QOL を検索したところ、有意に改善がみられている⁵⁾。

■ ■ ■

治療の実際

1. 対象者

1) 初診・再診での取り扱い

再診患者では、既往歴から年間の再発回数を確認する。初診患者では 2 か月の観察期間を設け、再発を確認し、年間の再発頻度を推定する。

2) 再発抑制療法を考慮すべき患者

(1) 再発を年間6回以上頻りに繰り返している患者

(2) 再発時の皮疹や痛みなどの症状の重症度に基づき本療法を必要と判断する患者

(3) 再発による精神的な負担を有し、本療法を必要と判断する患者

2. 方法

VACV 500 mg を1日1回服用する。服薬時間は寝る前がよいが、確実に飲める時間帯を決める。HIV 感染症の成人(CD4リンパ球数100/ μ l以上)には1回500 mg, 1日2回投与とする。

1) 再発時

1回500 mg, 1日2回投与(単純疱疹の治療に対する用法・用量)に変更する。治癒後は1回500 mg, 1日1回投与に戻す。

頻りに再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250 mg, 1日2回または1回1 g, 1日1回投与に変更することを考慮する。

2) 腎機能の低下している患者、高齢者

精神神経系の副作用が現れやすいので、投与間隔を延長するなど注意する。なお、投与量および投与間隔の目安は表1のとおりとする。血液透析を受けている患者の場合、血液透析日では透析後に投与する。

3) 禁忌

本剤の成分あるいはアシクロビルに対して過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

3. 再発抑制療法による治療期間

1年を目安とする。1年間、再発抑制療法を行い、その中止後、少なくとも2回の再発を観察した場合は、再発抑制療法継続の必要性を検討する。4~5年間行うことが多い。

4. 再発抑制療法中に再発を繰り返す場合の対応

(1) まず診断が正しいかどうかをウイルス分離やPCR法などによって確認を行う。

(2) 再発頻度や病変の性状が再発抑制療法開始前と変わらない場合には、ウイルスの耐性検査を行う。

5. 安全性に関する事項

本邦では性器ヘルペス再発抑制に関する臨床試験を実施していないので、日本人での長期の安全

表1 腎機能低下患者における性器ヘルペスの抑制療法

クレアチニンクリアランス(ml/min)	投与量
≥ 30 HIV 感染症の成人	1回500 mg を1日1回 (CD4リンパ球数100/ μ l以上) 1回500 mg を1日2回
< 29 HIV 感染症の成人	1回250 mg を1日1回 (CD4リンパ球数100/ μ l以上) 1回500 mg を1日1回

性は確立されていない。

一般にはバラシクロビル(500 mg, 1日1回)による再発抑制療法に特有の重篤な有害事象は知られていないが、トランスアミナーゼの上昇とクレアチニンの上昇が報告されているので、肝機能障害や腎機能障害のある場合は適宜検査することが望ましい。

妊娠が判明した時点で再発抑制療法は中止する。妊婦に対しては、再発に対する抗ヘルペスウイルス薬の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ行う。授乳婦に対する再発抑制療法は、アシクロビルの母乳中への移行が報告されているため慎重に行う。

再発抑制療法はパートナーへの性器ヘルペスの感染を減少させるが、完全に阻止することはできないので、感染抑制を目的とする場合にはコンドームなど他の予防法と併用する。

■ ■ ■

考 按

VACV による性器ヘルペス再発抑制療法は、再発を抑制することにより患者のQOLを上げ、性器ヘルペスだけでなく、HIVを含め、性感染症の蔓延の予防にも貢献していることが明らかになった。しかし、患者の希望は完全に再発を抑制する薬剤の開発である。ワクチンをはじめ、さまざまな薬剤が開発されているが、潜伏しているHSVを除去する薬剤はない。

文 献

- 1) Engel JP: JAMA 280: 928, 1998
- 2) Ormrod D, et al: Drugs 59: 839, 2000
- 3) Corey R, et al: N Engl J Med 350: 11, 2004
- 4) Nagot N, et al: N Engl J Med 356: 790, 2007
- 5) Patel R, et al: Sex Transm Inf 75: 398, 1999



◆特集/皮膚疾患薬物療法 update
抗ウイルス薬

本田まりこ*

Key words : 抗ウイルス薬 (antiviral drugs), イドクスウリジン (idoxuridine), ビダラビン (vidarabine), アシクロビル (aciclovir), バラシクロビル (valaciclovir), ガンシクロビル (ganciclovir), バルガンシクロビル (valganciclovir), ホスカルネット (foscarnet), イミキモド (imiquimod)

Abstract ウイルスは、宿主に対して吸着、侵入、脱殻、転写、ウイルスゲノムの複製とウイルス蛋白の合成、ウイルスの組み立て、発芽・放出という過程をとって増殖していく。この過程をブロックしてウイルスの増殖を抑制するものが抗ウイルス薬となる。さらに免疫応答によりウイルスやウイルス感染細胞が排除されるが、この免疫応答を強化する薬剤も抗ウイルス薬になる。皮膚科で主に使用される抗ウイルス薬について述べた。

はじめに

ウイルスに有効な薬剤はないといわれていたが、この20年間でヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) などさまざまな抗ウイルス薬が開発されている。ウイルスは、DNA または RNA のいずれかの核酸と少数の蛋白質から構成された微生物で、ウイルス単独では増殖できずに宿主細胞の代謝系を使って初めて増殖し、子孫ウイルスを作ることができる。この過程は、①ウイルスレセプターを介して標的細胞への吸着と侵入、②脱殻、③転写、④ウイルス蛋白の合成とウイルスゲノムの複製、⑤ウイルス蛋白とゲノムの集合による子孫ウイルス粒子の形成(組み立て)、⑥発芽・放出である¹⁾。これをウイルスの生活環と言うが、この過程を抑制するものが抗ウイルス薬になる(表1)。このほかにインターフェロンなど免疫機能を活性化させてウイルスや感染細胞の排除を促進させる抗ウイルス薬がある。

現在皮膚科で使用されているアシクロビル、バラシクロビルやビダラビンなどの抗ウイルス薬は、核酸塩基の類似薬で、DNA複製の段階で抑制する薬剤である。従って、単純ヘルペス、水痘、帯状疱疹の発病早期に投与されなければならない。これら抗ヘルペスウイルス薬や免疫調節薬のイミキモドを含めて、皮膚疾患と関連がある抗ウイルス薬について言及した。

抗ヘルペスウイルス薬

アシクロビル、バラシクロビル、ビダラビン、イドクスウリジン、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネットが現在承認されている。単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV)、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV)、サイトメガロウイルスに対しての抗ウイルス薬であり(表2)、HHV-6、7、8やEBウイルスに対して使用できる抗ウイルス薬は開発されていない。しかし、HHV-6とEBウイルス感染症に対し、バルガンシクロビルが有効であったという報告がみられる。

表3に各薬剤に対するIC50を記載する²⁾。

* Mariko HONDA, 〒125-8506 東京都葛飾区青戸6-41-2 東京慈恵会医科大学附属青戸病院皮膚科、教授

表 1. ウイルス生活環と抗ウイルス薬

	阻害作用	抗ウイルス薬	有効なウイルス
侵入	融合	エンフュービルタイトド(Fuzeon) エタノール 次亜塩素酸ナトリウム グルタールアルデヒド ポビドンヨード	HIV-1 エンベロープを持つウイルス すべてのウイルス
脱殻		アマンタジン	A型インフルエンザウイルス
転写	逆転写酵素(ヌクレオシド orヌクレオチド類似体) (非核酸系)	ジドブジン, ジダノシン, サルシタブ サニルブジン, ラミブジン, 硫酸アバカビル エムトリシタピン エファビレンツ, ネビラピン, メシル酸 テラビルジン	HIV
	逆転写酵素(ヌクレオシド orヌクレオチド類似体)	ラミブジン, アテホビルピボキシル	HBV
DNA複製	DNA伸長, DNAポリメ ラーゼ(ヌクレオシド orヌ クレオチド類似体)	アシクロビル, バラシクロビル, ビダラビン ファムシクロビル イドクスウリジン ガンシクロビル, バルガンシクロビル シドホビル	HSV, VZV HSV CMV
	DNAポリメラーゼ	フォスカルネット	CMV
RNA複製	RNA依存性RNAポリメ ラーゼ	リバビリン	HCV
蛋白成熟	プロテアーゼ	サキナビル, リトナビル, インジナビル ネルフィナビル, アンブレナビル, アタザナビル	HIV
粒子形成		アマンタジン	A型インフルエンザ
粒子放出	ノイラミニダーゼ	ザナミビル, オセルタミビル	A型, B型インフルエンザ

1. イドクスウリジン—iodo-2'-deoxyuridine, I. D. U.[®]点眼液, 眼軟膏

a) 機序

抗ヘルペスウイルス薬として最も古い薬剤で、ハロゲン化したウラシルのアナログである。DNA合成過程で thymidine の取り込みに競合するためチミジンの代わりに取り込まれ、ヘルペスウイルスやワクシニアウイルスの増殖を阻害する。正常細胞のDNAにも取り込まれるが、感染細胞内ではチミジンキナーゼ(TK)活性が強いため抗ウイルス作用の特異性を発揮する。しかし、HSVやVZVのTK欠損株では耐性を示す。

b) 適応症

単純ヘルペスウイルスに起因する角膜炎。

c) 用法

点眼液: 1回1~2滴, 1~2時間ごとに点眼。症状により、適宜回数を増減する。

7~8日間使用し、角膜上皮病巣に変化がみられないときは中止し、他の治療に変える。

<注 意>

本剤は細胞毒性が強いため、長期の使用や頻回の使用は潰瘍形成を起こし、角膜穿孔を起こすことがあり、ホウ酸と併用するとイドクスウリジンにより強酸になるので注意する。妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい²⁾。

2. ビダラビン—vidarabine (ara-A), アラセナ-A[®]

a) 機序

核酸塩基のアデニンのアナログで、ウイルスのDNA依存DNAポリメラーゼを強力に阻害することによりウイルスDNAの合成を抑制し、抗ウイルス作用が発現するものと推察されている。特にHSV、VZV、サイトメガロウイルス(CMV)、アデノウイルス、B型肝炎ウイルス、ワクシニアウイルスなどのDNAウイルスに対して抗ウイルス作用を認める。Ara-Aは細胞由来のTKによって一リン酸化されてara-AMPとなり、次の

表 2. ウイルス疾患と抗ウイルス薬投与方法

単純ヘルペスウイルス		
初感染	アシクロビル	1回200 mg, 1日5回経口投与, 適宜 小児1回20 mg/kg, 1日4回経口投与
免疫機能の低下した患者	アシクロビル	1回5 mg/kg, 1日3回, 8時間ごとに1時間以上かけて7日間点滴静注
脳炎・髄膜炎	アシクロビル	1回5~10 mg/kg, 1日3回, 8時間ごとに1時間以上かけて7日間(延長可, 用量増量可)点滴静注
初感染・再発	バラシクロビル	1回500 mg, 1日2回5日間経口投与
性器ヘルペス(初感染)	バラシクロビル	1回500 mg, 1日2回10日間経口投与
性器ヘルペス(頻回, 再発)	バラシクロビル	1日1回500 mg, 約1年間~数年経口投与
HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)	アシクロビル	1回500 mg, 1日2回経口投与
角膜ヘルペス	イドクスウリジン	1回1~2滴, 1~2時間ごと点眼7~8日間
	アシクロビル	5%軟膏, 1日5回塗布
単純ヘルペス・帯状疱疹	ピダラビン	3%軟膏, 1日1~4回, 塗布または貼付
単純ヘルペス脳炎	ピダラビン	1日1回10~15 mg/kg, 10日間点滴静注
水痘・帯状疱疹ウイルス		
水痘	アシクロビル (顆粒, シロップのみ)	小児1回20 mg/kg, 1日4回経口投与, 1回最高量800 mg, 5日間 成人1回800 mg, 1日5回, 5日間経口投与
	バラシクロビル(顆粒)	1回25 mg/kg, 1日3回, 5日間, 経口投与, 1回1000 mgまで 40 kg以上の小児と成人 1回1000 mg, 1日3回5~7日間経口投与
免疫機能の低下した患者	アシクロビル	1回5 mg/kg, 1日3回, 8時間ごとに1時間以上かけて7日間点滴静注
帯状疱疹	アシクロビル	1回800 mg, 1日5回, 7日間経口投与
	バラシクロビル	1回1000 mg, 1日3回経口投与
免疫機能の低下した患者	アシクロビル	1回5 mg/kg, 1日3回, 8時間ごとに1時間以上かけて7日間点滴静注
	ピダラビン	1日1回5~10 mg/kg, 5日間点滴静注
サイトメガロウイルス		
重症感染症	ガンシクロビル	初期治療: 1回5 mg/kg, 1日2回, 12時間ごとに1時間以上かけて14日間点滴静注(その間, 2日ごとに白血球などの血液学的検査を行う) 維持療法: 1日6 mg/kg, 週に5日, または1日5 mg/kg, 週に7日1時間以上かけて点滴静注(1週ごとに血液検査を行う)
AIDS患者のCMV網膜炎	バルガンシクロビル	初期治療: 1回900 mg, 1日2回食後, 経口投与21日間 維持療法: 1回900 mg, 1日1回食後経口投与
AIDS患者のCMV網膜炎	ホスカルネット (点滴ポンプ)	初期治療: 1回60 mg/kg, 1時間以上かけて8時間ごとに1日3回, または1回90 mg/kg, 2時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注, 2~3週間以上行う 維持療法: 1回90~120 mg/kg, 2時間以上かけて1日1回点滴静注(血清クレアチニン値を初期療法期には少なくとも隔日に, 維持療法期では週に1度は測定)
ヒト乳頭腫ウイルス		
尖圭コンジローマ	イミキモド	1日1回就寝前外用, 翌朝洗浄, 週3回16週まで

で二リン酸塩 ara-ADP, 三リン酸塩 ara-ATP となってDNAポリメラーゼを阻害する。従って, ara-Aはウイルス感染細胞でも, 非感染細胞でも ara-ATPが作られるが, 本剤のDNAポリメラーゼに対する阻害作用はウイルス由来のDNAポリメラーゼに対して細胞由来のDNAポリメラーゼに対してよりも数十倍以上の阻害作用を有している。宿主のTKを利用するためにHSVやVZVのTK欠損株や変異株に対しても有効である。

b) 適応症

HSVやVZV感染症が適応であるが, 剤型によ

り適応疾患が異なる。

c) 用法

(1) 注 射: アラセナ-A*, 注射用ピフピン*。

単純ヘルペス脳炎と免疫抑制患者における帯状疱疹。

1バイアル300 mgであり, 用量は単純ヘルペス脳炎に対して1日1回10~15 mg/kgを10日間, 免疫抑制患者における帯状疱疹に対して1日1回5~10 mg/kgを通常3時間以上かけて5日間点滴静注する。症状や腎障害の程度に応じて適宜増減させる。

抗ウイルス薬	HSV-1	HSV-2	VZV	CMV
イドクスウリジン	0.28~0.95 $\mu\text{g/ml}$	1.71~2.7 $\mu\text{g/ml}$	0.35~1.69 $\mu\text{g/ml}$	
ピダラビン	9.1~17.4 $\mu\text{g/ml}$	2.00~10.3 $\mu\text{g/ml}$	1.51~2.63 $\mu\text{g/ml}$	
アシクロビル	0.01~0.7 $\mu\text{g/ml}$	0.01~3.2 $\mu\text{g/ml}$	0.17~3.84 $\mu\text{g/ml}$	
ガンシクロビル				0.02~3.58 $\mu\text{g/ml}$

血中濃度		
ピダラビン		
10 mg/kg 3時間点滴静注	開始2時間後	最高7.2 $\mu\text{g/ml}$
	投与終了5時間後には消失	
アシクロビル		
200 mg 単回経口投与	投与約1.3時間後	最高0.63 $\mu\text{g/ml}$
連続投与3日目	平均ピーク濃度	0.77~0.85 $\mu\text{g/ml}$
800 mg 単回経口投与		0.94 $\mu\text{g/ml}$
連続投与3日目	平均ピーク濃度	2.02~2.31 $\mu\text{g/ml}$
5 mg/kg 1日3回 1時間点滴静注終了時		5.6~9.2 $\mu\text{g/ml}$
10 mg/kg		8.3~13.9 $\mu\text{g/ml}$
バラシクロビル		
		錠 顆粒
250 mg 単回経口投与時		最高2.15 \pm 0.5 $\mu\text{g/ml}$
500 mg 単回経口投与時 1.5時間後		最高3.70 \pm 1.01 $\mu\text{g/ml}$
1 g 単回経口投与時 2.2時間後		最高5.84 \pm 1.08 $\mu\text{g/ml}$
ガンシクロビル		
5 mg \cdot kg 1日2回初期治療		28.6 $\mu\text{g/ml}$
バルガンシクロビル		
900 mg 1日2回		32.8 $\mu\text{g/ml}$

表 3.
抗ウイルス薬活性
(50%プラーク阻止
濃度 (IC50) $\mu\text{g/ml}$)
と血中濃度

<注 意>

注射部位の壊死を起こすことがあるので薬液の血管外漏出に注意を要する。排泄は主に腎からで腎機能障害患者には注意を要する。また、精神症状が出現しやすいためにアロプリノールの併用や膠原病患者にも慎重投与し、妊婦、授乳婦には安全性が確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ使用する。抗腫瘍剤のベントスタチンとの併用はピダラビンの血中濃度が高まり、腎不全、肝不全、神経毒性が発現し禁忌である。重篤な精神神経系の副作用(振戦、しびれ、幻覚、錯乱など)が現れることがあるので観察を十分にを行い、このような場合には直ちに中止する。骨髄機能抑制などの副作用(0.1~5%未満)が起こることがあるので、臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査など)を行うなど、患者の状態を十分に観察する。

<副作用>

単純ヘルペス脳炎で468例中63例(13.5%)に副作用が認められている。その主なものは悪心・嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢などの消化器症状

(6.0%)、振戦、錯乱、幻覚などの精神神経系症状(4.5%)、発疹などの過敏症状(3.0%)、および発熱(2.4%)などである。帯状疱疹の使用で6898例中391例(5.7%)に副作用が認められている。その主なものは悪心・嘔気、嘔吐、食欲不振などの消化器症状(3.0%)、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇などの肝機能異常(1.1%)、および発熱(0.8%)などである。

(2) 外 用：アラセナ-A 軟膏[®]、アラセナ-A クリーム[®]、カサルクリーム[®]。

軟膏、クリーム：3%含有。

単純ヘルペス、帯状疱疹が適応で、1日1~4回塗布または貼付する。

<注 意>

本剤との接触で避妊用ラテックスゴム製品を劣化、破損させる。接触皮膚炎が起こることがある(1%未満)。

3. アシクロビル-aciclovir (ACV)、ゾピラックス[®]、ピクロックス[®]、アシクリル[®]

a) 機 序

核酸塩基のグアニンのアナログで、感染細胞内

に取り込まれるとウイルスが持つチミジンキナーゼ(TK)によりリン酸化されてACV—リン酸となり、さらに細胞のリン酸化酵素により二リン酸、三リン酸になり、ウイルスDNAポリメラーゼの阻害物質としてまたはdGTPと競合してウイルスDNA合成を特異的に阻害する。この反応は正常細胞内ではほとんど起こらず、感染細胞に特異的に作用する。HSVやVZVに抗ウイルス活性を示す。ウイルスTKまたはウイルスDNAポリメラーゼ欠損株には無効である。

b) 適応症

HSVやVZV感染症が適応であるが、剤型により適応疾患が異なる。ウイルスDNA合成阻害剤であるのでウイルスDNA複製のみられる病初期に投与することが大切である。

c) 用法

(1) 注射：点滴静注用ゾビラックス[®]、アシクロビル[®]注、アシクロビル[®]注 250 mg。

1バイアル 250 mg で用量は5~10 mg/kg を1日3回8時間ごとに1時間以上かけて点滴静注する。急速に投与すると腎尿細管に結晶が析出するので250 ml以上の注射液に溶解する。注射剤はヘルペス性脳炎のほか、HSVおよびVZVに起因する疾患で、しかも免疫機能の低下した患者が保険適応となっている。適応は7日間であるが、免疫不全のものでは上皮化するまで十分に投与する必要がある。筆者の経験では2週間は必要で、1週間だと再燃がみられる。

(2) 内服：①ゾビラックス[®]錠 200 (1錠中アシクロビル 200 mg 含有)、アシビル[®]内服ゼリー (200 mg)。

すべてのHSV感染症が保険適応となっている。1回1錠(1包)、1日5回を完全に痂皮化するまで投与する。

骨髄移植におけるHSV感染症の発症抑制：1回200 mg、1日5回骨髄移植施行7日前から施行後約35日間投与する。

②ゾビラックス錠 400 (1錠中アシクロビル 400 mg 含有)、アシビル[®]内服ゼリー (800 mg)。

免疫不全を伴わない帯状疱疹が適応である。1回2錠(1包)、1日5回すべての皮疹が痂皮形成するまで投与する。

③ゾビラックス顆粒 (1g中アシクロビル 400 mg 含有)。

水痘および帯状疱疹が適応となる。1回20 mg/kg、1日5回(小児では4回)投与する。上限は4000 mgまで。

<副作用>

腎障害のある患者は腎での排泄が遅れるために血中濃度が高くなり精神症状(意識障害、頭痛、嗜眠、幻覚)などの副作用が出やすいので血清クレアチニン値より投与量を計算する(表4)。内用の副作用として多いものに、高トリグリセリド血症47例(1.22%)、ALT(GPT)上昇36例(0.93%)、BUN上昇33例(0.86%)、貧血25例(0.65%)、白血球減少18例(0.47%)である。稀な副作用に過敏症がある。

(3) 外用：①眼軟膏(3%)。

HSVに起因する角膜炎に対して適応で、1日5回塗布を行う。症状により適宜回数を減らす。

<副作用>

びまん性表層角膜炎、結膜炎、角膜潰瘍、結膜びらん、眼瞼炎、一過性刺激、接触皮膚炎。

②外用(5%)。

単純ヘルペスに対し適応で、1日数回塗布を行う。接触皮膚炎、刺激感が報告されている(0.1~5%未満)。

4. 塩酸バラシクロビル—valaciclovir、バルトレックス[®]

a) 機序

アシクロビル(acyclovir; ACV)のプロドラッグで、ACVに必須アミノ酸のL-バリンをエステル結合させたもので、経口投与による吸収がACVよりも約3~5倍よく、バラシクロビル自体には抗ウイルス作用はないが、体内で速やかにACVに変換される。吸収されたバラシクロビルはおそらく肝や小腸でメチオニンアミノペプチダーゼにより速やかにほぼ完全にACVに変換さ

表 4-a. 腎機能障害患者におけるアシクロビルの用量

(HSV)			
クレアチニン・クレアランス	アシクロビル錠 (1回 200 mg)	バラシクロビル錠 (1回 500 mg)	アシクロビル注射用
25 ml</min	1日5回		12時間ごと 5 mg/kg
10~25 ml/min	1日5回		24時間ごと 5 mg/kg
<10 ml/min	1日2回		24時間ごと 2.5 mg/kg
30 ml<~/min		1日2回	
15~30 ml/min		1日2回	
>15 ml/min		1日1回	

——血清クレアチニン値からクレアチニン・クレアランスを推定する計算式——

男性 体重(kg) × (140 - 年齢)
72 × 血清クレアチニン値(mg/dl)

女性 男性の公式 × 0.85

表 4-b. 腎機能障害患者における抗ウイルス薬の量

(VZV)			
クレアチニン・クリアランス	アシクロビル錠 (1回 800 mg)	バラシクロビル錠 (1回 1000 mg)	アシクロビル注射用
25 ml~/min	1日5回	12時間ごと 5 mg/kg	
10~25 ml/min	1日3回	24時間ごと 5 mg/kg	
~10 ml/min	1日2回	24時間ごと 2.5 mg/kg	
50 ml~/min		1日3回	
30~49 ml/min		1日2回	
10~29 ml/min		1日1回	
透析患者	1回 200 mg 1日2回 (透析日は透析後 400 mg を追加)		ビダラビン注射用 500 mg 1日1回 健康人の 75%量
5~9 ml/min			
~5 ml/min		250 mg 1日1回	

れる。作用機序は ACV と同じであるが、HSV、VZV に対して強い抗ウイルス作用を示す。健康成人に 1g 単回経口投与時、その活性代謝物の ACV に主に肝臓で速やかに代謝され、血漿中 ACV 濃度は投与約 2.2 時間後に最高濃度 5.84 μg/ml、半減期は約 3.6 時間である。

b) 適応症

単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、水痘。

c) 用法

(1) 単純疱疹：通常、成人にはバラシクロビルとして 1回 500 mg を 1日 2回投与する。初感染は 7~10 日、再発型は 5 日間。

(2) 性器ヘルペスの再発抑制：通常、成人にはバラシクロビルとして 1回 500 mg を 1日 1回経口投与する。なお、HIV 感染症の成人(CD4 リンパ球数 100/mm³以上)にはバラシクロビルとして 1回 500 mg を 1日 2回経口投与する。

(3) 水痘：通常、小児には顆粒(50%)を 1回 25 mg/kg 1日 3回経口投与する。ただし、1回最高用量は 1000 mg とする。成人および体重 40 kg 以上の小児はバラシクロビルとして 1回 1000 mg を 1日 3回経口投与する。

(4) 成人帯状疱疹：1回 1000 mg 1日 3回の投与で治療する。投与期間は、7日間までであるが、開始病日および免疫状態により延長または短縮させる。一般に健康人では、膿疱から痂皮形成される時期まで投与する。従って、投与開始時期により異なる。発疹出現後 5 日以内に投与開始することが望ましい。

中等度の免疫不全者では完全痂皮化するまで投与する。

<注 意>

1) 透析を受けている患者および腎障害患者：本剤の生物学的利用率はアシクロビル経口製剤よりも高く、また、本剤(25 mg/kg、1日 3回)投与

表 4-c. クレアチニンクリアランス値 (ml/min) と サイトメガロウイルス治療剤の投与量

ガンシクロビル			
≥70	: 初期治療は 5 mg/kg で投与間隔 12 時間, 維持投与は 5 mg/kg で投与間隔 24 時間		
50~69	: 初期治療 2.5 mg/kg, 12 時間, 維持投与 2.5 mg/kg, 24 時間		
25~49	: 初期投与 2.5 mg/kg, 24 時間, 維持投与 1.25 mg/kg, 24 時間		
10~24	: 初期投与 1.25 mg/kg, 24 時間, 維持投与 0.625 mg/kg, 24 時間		
<10	: 初期投与 1.25 mg/kg, 透析後週 3 回, 維持投与 0.625 mg/kg, 透析後週 3 回		
バルガンシクロビル			
≥60	: 初期治療 1 回 900 mg を 1 日 2 回, 維持療法 1 回 900 mg を 1 日 1 回		
40~59	: 初期治療 1 回 450 mg を 1 日 2 回, 維持療法 1 回 450 mg を 1 日 1 回		
25~39	: 初期治療 1 回 450 mg を 1 日 1 回, 維持療法 1 回 450 mg を 1 日おき (2 日に 1 回)		
10~24	: 初期治療 1 回 450 mg を 1 日おき (2 日に 1 回), 維持療法 1 回 450 mg を 週 2 回		
<10 ml/min	: ガンシクロビル製剤の静注		
ホスカルネット			
初期治療			
クレアチニンクリアランス (ml/min/kg)	HSV	HSV	CMV
	80 mg/kg/day total (40 mg/kg 12 時間ごと)	120 mg/kg/day total (40 mg/kg 8 時間ごと)	180 mg/kg/day total (60 mg/kg 8 時間ごと)
>1.4	40 mg/kg 12 時間ごと	40 mg/kg 8 時間ごと	60 mg/kg 8 時間ごと
1.0~1.4	30 mg/kg 12 時間ごと	35 mg/kg 12 時間ごと	45 mg/kg 8 時間ごと
0.8~1.0	20 mg/kg 12 時間ごと	30 mg/kg 12 時間ごと	50 mg/kg 12 時間ごと
0.6~0.8	35 mg/kg 24 時間ごと	25 mg/kg 12 時間ごと	40 mg/kg 12 時間ごと
0.5~0.6	25 mg/kg 24 時間ごと	40 mg/kg 24 時間ごと	60 mg/kg 24 時間ごと
0.4~0.5	20 mg/kg 24 時間ごと	35 mg/kg 24 時間ごと	50 mg/kg 24 時間ごと
<0.4	投与は推奨できない		
維持療法			
クレアチニンクリアランス (ml/min/kg)	CMV		
	90 mg/kg/day 1 日 1 回	120 mg/kg/day 1 日 1 回	
>1.4	90 mg/kg 24 時間ごと	120 mg/kg 24 時間ごと	
1.0~1.4	70 mg/kg 24 時間ごと	90 mg/kg 24 時間ごと	
0.8~1.0	50 mg/kg 24 時間ごと	65 mg/kg 24 時間ごと	
0.6~0.8	80 mg/kg 48 時間ごと	105 mg/kg 48 時間ごと	
0.5~0.6	60 mg/kg 48 時間ごと	80 mg/kg 48 時間ごと	
0.4~0.5	50 mg/kg 48 時間ごと	65 mg/kg 48 時間ごと	
<0.4	投与は推奨できない		

時のアシクロビル曝露量は、アシクロビル静注製剤 (10 mg/kg, 1 日 3 回) 投与時と同程度となることから、副作用発現に留意する。表 4 の投与量に従うが、血液透析患者では透析日には透析直後に投与する。仮に毒性が発現したら、血液透析を行う。4 時間の透析により血漿中のアシクロビルは約 70% を除去することができる。

2) 肝障害のある患者: バラシクロビルは十分にアシクロビルに変換され、肝障害患者での用量調節は必要ないと考えられている。本剤試験中の肝機能検査値の上昇は 0.1% 未満である²⁾。

3) その他: 脱水症状を起こしやすと考えられる患者では、投与中は十分な水分補給を行う。

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する。

4) 小児などへの投与: 低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。

<副作用>

副作用もアシクロビルと同じである。プロベネシド (痛風治療)、シメチジン (タガメット[®]) は、活性代謝物 ACV の排泄が抑制され、ACV の平均血漿中濃度曲線下面積が増加する。プロベネシドは尿管分泌を阻害するため、活性代謝物の ACV の腎排泄が抑制される。

1) ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト[®]): 免疫抑制剤。活性代謝物の ACV との併用により、ACV およびミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方の平均血漿中濃度曲線下面積が増加する。

2) テオフィリン(テオドール[®]): キサンチン系気管支拡張剤。活性代謝物の ACV との併用により、テオフィリンの中毒症状が現れることがある。

単純疱疹を対象とした臨床試験において、総症例 397 例中 64 例(16.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 11 例(2.8%)、眠気などの意識低下 10 例(2.5%)、肝機能検査値の上昇 5 例(1.3%)である。

帯状疱疹を対象とした臨床試験において、総症例 345 例中 74 例(21.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、肝機能検査値の上昇 20 例(5.8%)、BUN 上昇、クレアチニン上昇などの腎障害 11 例(3.2%)、腹痛 6 例(1.7%)である。

<重大な副作用として>

1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状: いずれも頻度不明。従って本剤の成分あるいは ACV に対し過敏症の既往歴を有するものは禁忌である。

2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病: いずれも頻度不明。

3) 急性腎不全: 0.02%。

4) 精神神経症状: 頻度不明。一般に ACV の血漿中濃度が高値になったときに発症するといわれている〔意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺など〕。

5) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群): いずれも頻度不明。

6) その他呼吸抑制、無呼吸、間質性肺炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性肺炎。

<適応外>

バラシクロビルは EB ウイルスやサイトメガロウイルスに対しても抗ウイルス作用が認められる。海外において、バラシクロビル(錠剤)の高用量(8g/日)を用い、重度の免疫不全患者(特に進行性 HIV 感染症患者)における CMV 感染症予防に対する臨床試験が実施されている。伝染性単核症は EB ウイルスによるが、本症の症状は、免疫応答によるものであるから、EB ウイルスの抗ウイルス薬を使用しても無効である。

5. ガンシクロビル—ganciclovir, デノシン[®]

a) 機序

サイトメガロウイルス感染細胞内で感染細胞由来のいわゆるガンシクロビルキナーゼ(UL97)によりリン酸化され、活性型のガンシクロビル-三リン酸になる。ガンシクロビル-三リン酸はウイルス DNA ポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン-三リン酸(dGTP)と競合的に拮抗して DNA ポリメラーゼを阻害し、感染細胞内のウイルスの複製を阻害。

b) 適応症

後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍患者の重篤なサイトメガロウイルス感染症。

c) 用法

(1) 初期投与: 1 回 5mg/kg を 1 日 2 回、12 時間ごとに 1 時間以上かけて、14 日間点滴静注。投与により好中球減少、血小板減少などの重篤な副作用が現れることがあるので、投与開始後 14 日間は 2 日ごとに白血球などの血液学的検査を行う。

(2) 維持投与: AIDS の患者または免疫抑制剤投与中の患者で、再発の可能性がある場合は必要に応じ維持投与に移行することとし、1 日 6mg/kg を週に 5 日、または 1 日 5mg/kg を週に 7 日、1 時間以上かけて点滴静注。

維持投与中または投与終了後、サイトメガロウイルス感染症の再発が認められる患者: 必要に応じて再投与として初期投与の用法・用量で投与する。1 週ごとに白血球などの血液学的検査を行

う。

腎機能障害のある患者：表4を参考に腎機能障害の程度に応じて適宜減量。1バイアル(ガンシクロビル500mgを含有)を注射用水10mlに溶解し、投与量に相当する量を1バイアル当たり通常100mlの補液で希釈する。なお、希釈後の補液のガンシクロビル濃度は10mg/mlを超えない。

<注 意>

1) 投与中、特に著しい好中球減少($500/\text{mm}^3$ 未満)もしくは血小板減少($25000/\text{mm}^3$ 未満)が認められた場合は、骨髓機能が回復するまで休薬する。これより軽度の好中球減少($500\sim 1000/\text{mm}^3$)の場合は、減量する。また、血小板減少($50000/\text{mm}^3$ 以下)の場合も減量する。

2) 点滴静注によってだけ投与する(他の投与方法では投与しない)。強アルカリ(pH11)であるため。

3) 本剤の結晶が尿細管に沈着するおそれがあるので、十分な水分の補給を行い、尿への排泄を促すよう考慮する。

4) ジダノシン投与中の患者：ジダノシンの血中濃度が上昇し、肝炎を起こすことがあるので、ジダノシンとの併用には定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリドなどの生化学的検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する。

5) 肝障害のある患者：肝機能障害を悪化させるおそれがある。

6) 精神病、思考異常の既往歴のある患者または既往に薬剤による精神病反応または神経毒性を呈したことがある患者：精神神経系障害を悪化させるおそれがある。

<禁 忌>

1) 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満または血小板数 $25000/\text{mm}^3$ 未満の患者。

2) 本剤または類似化合物(アシクロビルなど)に対する過敏症の既往歴のある患者。

3) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人(動物実験において催奇形性が認められている)。

6. バルガンシクロビル—valganciclovir hydrochloride, バリキサ®

a) 機 序

本剤は、ガンシクロビルのL-バリンエステル(pro-drug)であり、経口投与された後、腸管および肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換される。ガンシクロビルはサイトメガロウイルス感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ(UL97)にリン酸化されてガンシクロビル—リン酸になり、さらにウイルス感染細胞に存在するキナーゼにリン酸化されて活性型のガンシクロビル三リン酸になる。ガンシクロビル三リン酸はウイルスDNAポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン三リン酸(dGTP)の取り込みを競合的に阻害し、ガンシクロビル三リン酸がDNAに取り込まれ、ウイルスDNAの延長を停止または制限することによってDNA鎖の複製を阻害。

b) 適応症

後天性免疫不全症候群(AIDS)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療。

c) 用 法

(1) 初期治療：1回900mg、1日2回食後、21日間投与。21日を超えない。

(2) 維持療法：1日1回900mg食後。症状が悪化した場合は、初期治療に戻るなど考慮する。

<注 意>

1) 投与中、特に著しい好中球減少($500/\text{mm}^3$ 未満)、血小板減少($25000/\text{mm}^3$ 未満)またはヘモグロビン減少(8g/dl 未満)が認められた場合は、骨髓機能が回復するまで休薬する。これより軽度の好中球減少($500\sim 1000/\text{mm}^3$)および血小板減少($25000\sim 50000/\text{mm}^3$)の場合は減量する。本剤により重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血および骨髓抑制が現れるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する。

2) 食後に投与する。外国において、食後に投

与した場合、平均血中濃度が約14%上昇したとの報告がある。

3) 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、薬物代謝半減期が延長されるので、血清クレアチニンおよびクレアチンクリアランスに注意し、投与量を調整する。クレアチンクリアランスが10 ml/min 未満の血液透析を受けている患者には、ガンシクロビル製剤の静注を行う。

4) 動物試験において、通常用量で不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと、また、婦人の妊孕性低下が示唆されていること、および男性では一時的または不可逆性の精子形成機能障害を起こすおそれがあるので、それらを患者に説明し慎重に投与する。

5) 動物試験において、催奇形性、遺伝毒性および発癌性のあることが報告されているので、本剤も同様の作用があると考えられることを患者に説明し慎重に投与する。

6) 催奇形性および発癌性のおそれがあるので、錠剤を割らない。また、粉砕しない、やむをえず割った場合および粉砕した場合は、皮膚や粘膜に直接触れない。もし、触れた場合はせっけんと水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄する。

7) ガンシクロビルと同様肝障害のある患者、精神病、思考異常の既往歴のある患者、薬剤による精神病反応または神経毒性を呈したことがある患者。

<禁忌>

1) 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満、血小板数 $25000/\text{mm}^3$ 未満またはヘモグロビン濃度 8 g/dl 未満の患者。

2) バルガンシクロビル、ガンシクロビルまたは本剤の成分、バルガンシクロビル、ガンシクロビルと化学構造が類似する化合物(アシクロビル、バラシクロビル)に対する過敏症の既往歴のある患者。

3) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人。

<併用注意薬>

1) ジドブジン：本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジドブジンの血中濃度が17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロビルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。

2) ジダノシン：本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある。

3) イミベネム・シラスタチンナトリウム：本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、痙攣が報告されている。

4) ザルシタピン：本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルの血中濃度が13%増加したが、他の薬物動態パラメータに変化はみられなかったとの報告がある。また、併用により、ザルシタピンの血漿中消失速度がわずかに減少したものの、臨床的に重要な変化でないと考えられる。

5) シクロスポリン：シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。

6) その他プロベネシド、腎障害を起こす薬剤、ミコフェノール酸モフェチル。

7. ホスカルネットナトリウム水和物一

foscarnet sodium hydrate, ホスカビル®

a) 機序

DNA ポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用してDNA ポリメラーゼ活性を抑制し、サイトメガロウイルスの増殖を抑制。その他にHSV、VZV、HHV-6、EBウイルスなどのヘルペスウイルスの *in vitro* 複製を抑制する。また、HSV TK 欠乏変異体およびCMV UL97 変異体にも活性があり、CDC ではHSV TK 欠乏株の治療にも使用することを勧めている³⁾。

b) 適応症

AIDS 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎。

c) 用法

(1) 初期療法：1回 60 mg/kg を1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、または1回 90 mg/kg を2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、点滴静注。なお、初期療法は2～3週間以上行う。血清クレアチニン値を少なくとも隔日に調べる。

(2) 維持療法：1日1回 90～120 mg/kg を2時間以上かけて点滴静注。血清クレアチニン値を週に1度は測定し、腎機能に応じて投与量を調節する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。なお、初期療法、維持療法のいずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保する。用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節する(表4)。

<注意>

1) 投与中にクレアチンクリアランス値が0.4 ml/分/kg 以下になった場合には休薬し、腎機能が回復するまで投与しない。

2) 腎障害を軽減するため、初回投与前および毎回の点滴静注時には適切な水分補給を行う(通常、初回投与前およびその後点滴静注することに合わせて生理食塩液0.5～1l/回、最大2.5l/日までを点滴静注する)。利尿薬を併用する場合にはチアジド系利尿薬を用いる。

3) 点滴静注によってのみ投与する(局所投与など、他の投与方法では使用しない)。

4) 電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与する。

<禁忌>

- 1) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者。
- 2) クレアチンクリアランス値が、0.4 ml/分/kg 未満の患者。
- 3) イセチオン酸ペンタミジンを投与中の患者。

<併用禁忌>

イセチオン酸ペンタミジンペナンボックス：腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがあ

る。なお、海外で本剤とイセチオン酸ペンタミジン(静注)との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現し死亡した症例が報告されている。

<併用注意薬>

- 1) 血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤、ループ利尿薬など(フロセミドなど)。
- 2) 腎毒性を有する薬剤、アミノグリコシド系抗生物質(硫酸ゲンタマイシン、硫酸アミカシンなど)、アムホテリシンB、シクロスポリン。

抗ヒト乳頭腫ウイルス薬

1. イミキモド—imiquimod、ベセルナクリーム5%^{®6)}

a) 機序

樹状細胞やマクロファージなどに発現している toll-like receptor 7 に直接結合し、シグナルを伝えることによって、タイプ1インターフェロンを誘導し自然免疫を活性化する。CD3、CD4、CD8、CD11c、CD68 細胞を誘導させる。ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)後期遺伝子 L1 の mRNA や HPV DNA を著明に減少させる。また、インターフェロンの誘導だけでなく tumor necrosis factor- α の産生、IL-10、IL-12、血管増殖阻止因子(TIMP、TSP-1)増強や血管増殖因子(IL-18、bFGF、MMP-9)の阻害、血管内皮細胞のアポトーシス誘導などにより抗腫瘍効果を示す⁴⁾⁵⁾。

IFN- α を産生するプラズマ細胞様前樹状細胞(plasmacytoid predendritic cells)の動員数により薬効が変わる⁶⁾。

b) 適応症

尖圭コンジローマ。

c) 用法

週3回、16週まで外用(就寝前)する。外用後ガーゼやコットンで覆わないようにする。6～10時間後にせっけん洗浄を行う。薬剤が付いている間の性交渉の禁止。コンドームは薬剤により脆弱化する。外陰と肛門の尖圭コンジローマに適用であり、膣内部のものには使用しない。仮性包茎のものは、包皮をめくり、洗浄。日光曝露は、皮膚

刺激を増加させる。

<注 意>

1) 老人・小児に使用する際の注意：12歳以下の者の使用について安全性と有効性は確立していない。老人に対しての制限はない。

2) 妊産婦に使用する際の注意：薬剤の胎児への危険度分類基準妊娠カテゴリーCである。Cは動物生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの、あるいはヒト、動物ともに試験は実施されていないもの、ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用することになっている。従って治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ使用する。

文 献

- 1) 柳 雄介：ウイルスの増殖。戸田新細菌学，33版（吉田真一，柳 雄介，吉開泰信編），南山堂，pp. 242-249，2007。
- 2) 日本医薬情報センター：イドクスウリジン，ピダラビン，アシクロビル，バラシクロビル，ガンシクロビル，バルガンシクロビル，ホスカルネット。日本医薬品集 医療薬，2002，2004，2007。
- 3) <http://www.cdc.gov/std/treatment/default.htm>
- 4) Li VW et al：Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol*, 4：708-717, 2005.
- 5) Majewski S et al：Imiquimod is a strong inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *Int J Dermatol*, 44：14-19, 2005.
- 6) Urošević M et al：Disease-independent skin recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells following imiquimod treatment. *J Natl Cancer Inst*, 97：1143-1153, 2005.