

IV. 研究成果の刊行物・別刷 (平成20年度)

原 著

初発性器ヘルペスの感染病態

Pathogenesis of clinical first episode of genital herpes

帝京平成看護短期大学

Teikyo Heisei Nursing Junior College

川名 尚

Takashi Kawana

概要 性器ヘルペスは、臨床的に初発と再発に分けられる。初発は、さらに初感染初発と非初感染初発に分けられる。今回、女性性器ヘルペスの初発 185 例について、初診時の型特異 IgG 抗体と IgM 抗体の検出することにより解析した。

単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) を分離した 101 例では、初感染が 85 例 (84.2%)、非初感染が 16 例 (15.8%) であり、HSV-2 を分離した 84 例では、初感染が 56 例 (66.7%)、非初感染が 28 例 (33.3%) であり、併せて 185 例中初感染が 141 例 (76.2%)、非初感染が 44 例 (23.8%) であった。

HSV-2 感染例の方が HSV-1 感染例に比べて非初感染の割合が有意に高かった。

初発例を初感染と非初感染に分類することは感染時期の推定や性器ヘルペス合併妊婦の管理に有用である。

Key words: 初発性器ヘルペス、初感染、非初感染

緒 言

性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus, HSV) の 1 型 (HSV-1) または 2 型 (HSV-2) の感染によって発症する代表的なウイルス性性感染症である。

2002 年をピークとして性器クラミジア感染症や淋菌感染症が減少傾向にあるなかで性器ヘルペスは漸増している。この背景には、HSV はヒトに感染すると知覚神経節に潜伏感染し、潜伏感染している HSV がしばしば再活性化されて再び皮膚・粘膜表面に表われて感染源となるという独特な感染病態がある。潜伏している HSV はヒトに備わっている免疫力やアシクロビルやバラシクロビルのような抗ヘルペスウイルス薬によっても排除できないため長期にわたる慢性の経過を辿るだけでなく性器ヘルペスの制御を困難にしている。

性器ヘルペスは、臨床的には初発と再発に分類されている¹⁾。初発とは、初めて発症した場合であり、再発とは既に発症した経験のあるものが再び発症した場合と定義される。初発は、初感染初発と非初感染初発に分類される。初感染初発は発症時に HSV に対する抗体が陰性の場合、非初感染初発は発症時に感染した HSV と同じ型の抗体を有している場合と定義される²⁾。

今回、筆者の経験した初発性器ヘルペスについて初

感染と非初感染の割合を検討したので報告する。

方 法

1. 対象

1989 年～2004 年に東大分院、帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科を訪れ、単純ヘルペスウイルスを分離して性器ヘルペスと診断した初発例 185 例を対象とした。HSV-1 を分離した患者は 101 例、HSV-2 を分離した患者は 84 例であった。

2. ウイルス分離と同定

細い綿棒で外陰の病変を擦過したものをペニシリン 2,500IU/ml、ストレプトマイシン 1mg/ml、アンフォテリシン B 12.5μg/ml、仔牛血清 5% を含む Eagles' MEM 中にてすすぎ、これを遠心後、上清を Vero 細胞または R-66 細胞に接種した。毎日細胞効果の出現を観察し、陽性となったものについては感染細胞を HSV-1 または HSV-2 に対するマウスモノクローナル抗体に蛍光標識したキット (Micro Trak Herpes, Syva Co. またはデンカ生研) を用いて同定と型の決定を行なった。

3. 血清抗体

初診時に採取した血清について以下の方法で抗体を測定した。

a) 型特異抗体: HSV の gG-1 または gG-2 を抗原として用いている ELISA キット (HerpeSelect HSV-1 または HSV-2, Focus 社) を用いて型特異抗体を測定

した。方法は添付文書に従って行い、抗体値 1.1 以上を陽性と判定した。

b) HSV IgM 抗体: HSV 特異的 IgM 抗体は、デンカ生研社製 HSV IgM 抗体測定キットを用いた。

方法は添付文書に従い行なった。1.2 以上を陽性とした。

4. 初感染と非初感染の判定

初診時に抗 HSV-1 抗体、抗 HSV-2 抗体共に陰性を初感染とした。分離された HSV の型と同型の血清抗体の陽性の場合には非初感染とした。発症してから受診までに時間を経ている場合、同型の型特異抗体が陽性であっても IgM 抗体が陽性の場合には初感染に分類した。

成 績

1. HSV-1 分離例

101 例のうち 72 例は初診時に HSV-1 抗体、HSV-2 抗体共に陰性であり初感染に分離した。3 例は HSV-2 抗体が陽性であったが、HSV-1 抗体が陰性であったので初感染に分類した。HSV-1 抗体陽性が 26 例あったが、10 例は IgM 抗体が陽性のため初感染に分類した。その結果、16 例 (15.8%) を非初感染初発と判断した。

2. HSV-2 分離例

84 例のうち 39 例は HSV-1 抗体、HSV-2 抗体共に陰性で初感染とした。HSV-2 抗体陽性が 45 例あったが 17 例は IgM 抗体が陽性であったため初感染に分類した。その結果、28 例 (33.3%) を非初感染初発とした。

まとめると初発 185 例のうち全体では 44 例 (23.8%) が非初感染初発であった。また HSV-1 分離例と HSV-2 分離例における非初感染初発の頻度は、HSV-2 の方が有意に高かった ($p=0.0053$)。

考 察

初めて性器ヘルペスを発症した場合、一般的には性行為などによる感染の機会があつてから 3~10 日の潜伏期の後に発症したと考えられているが、中にはかなり以前に感染していた HSV が免疫力の低下などを契機に再活性化されて発症する場合のあることが判っている (非初感染初発)。そこで今回は初発例の中でどの位の割合で非初感染初発例があるのかを検討した。

非初感染初発例は潜伏していた HSV が再活性化されて発症するので分離された HSV の型と同じ型の抗体を有している必要がある。そこで、今回は型特異的抗体を検出できる HerpeSelect キットを用いた。本キットの精度は、感度 96~100%、特異性 97~100% と云われている³⁾。

表 1 初発性器ヘルペスの感染病態

分離 HSV の型	初感染初発	非初感染初発	計
1 型	85	16	101
2 型	56	28	84
計	141	44	185

初感染の判定であるが、初診時 HSV-1 抗体、HSV-2 抗体共に陰性は初感染と判定した。初診時に同型の抗体が陽性であれば非初感染初発と考えられるが、初感染でも受診する時期が感染後 7~10 日以上経ていると抗体が陽性になることもあるのでこのような例は IgM 抗体が陽性であれば初感染に分類した。

本研究では、初発の 23.8% が非初感染初発であり、HSV-1 感染例では 15.8%、HSV-2 感染例では 33.3% であった。文献的にみると、Bernstein らは HSV-2 感染初発例の約 25% が非初感染初発と報告しており今回の研究とほぼ同じである⁴⁾。Diamond らは少なくとも 10% 以上は非初感染初発としている⁵⁾。

HSV-1 感染例に比べて HSV-2 感染例に有意に非初感染初発が多い理由は不明であるが、性器の感染には HSV-2 の方が HSV-1 より親和性が高く⁶⁾、また感染してもその多くが無症候であることが関連していると思われる⁷⁾。

初発の臨床症状は、発熱・全身倦怠などの全身症状を伴い外陰のヘルペス性病変は広範囲にわたる重症例から全身症状も無くまた病変の範囲も比較的狭い症状のみの場合まで広いスペクトラムを有する。一般的には重症例は初感染が多く、軽症例には非初感染が多いようである。

初発例について初感染と非初感染を分けることの臨床的意義は、第 1 に感染時期が初感染では多くは 2 週間以内と考えられるが非初感染はかなり以前と考えられる点である。つまり、初発イコール初感染とは必ずしも云えず、従って 2 週間以内に性的接触があつたパートナーが必ずしも感染源であるとは一概に云えないことになる。第 2 に HSV の母子感染において、分娩時に妊婦が初感染の場合その約 50% に児に感染するのに対し、非初感染では 2% 以下の感染と云われている⁸⁾。従って妊婦では初発例について初感染か非初感染かを分けて管理する必要がある。その際、分離されたウイルスの型と型特異的な血清抗体の測定が必要となるが、現在は型特異抗体の検出は保険ではできないので便宜的には ELISA 法を用いて IgG 抗体、IgM 抗体を検出することで初感染か非初感染の判別をすることになる。

結 論

初発性器ヘルペスの23.8%は非初感染初発であり、HSV-1感染例に比べてHSV-2感染例にその傾向がより強かった。

文 献

- 1) 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 sup: 44-47
- 2) Corey L, Wald A. Genital herpes. In: King K, Mardh P, Sparling PF, eds. Sexually Transmitted Diseases. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1999; 285-312
- 3) Wald A, Ashley-Morrow R. Serological Testing for Herpes Simplex Virus (HSV)-1 and HSV-2 Infection. Clinical Infectious Diseases 2002; 35: S173-S182
- 4) Bernstein DI, Lovett MA, Bryson YJ. Serologic analysis of first-episode nonprimary genital herpes simplex virus infection. Presence of type 2 antibody in acute serum samples. Am J Med 1984; 77: 1055-1060
- 5) Diamond C, Selke S, Ashley R et al. Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease. Sex Transm Dis 1999; 26: 221-225
- 6) Kawana T, Kawagoe K, Takizawa K et al. Clinical and virologic studies on female genital herpes. Obstet Gynecol 1982; 60: 456-461
- 7) Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 1997; 337: 1105-1111
- 8) Brown ZA, Wald A, Morrow RA et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003; 289: 203-209

特集 性感染症

Ⅲ. おもな性感染症

性器ヘルペスウイルス感染

川 名 尚 たかし 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科

Key Words

性器ヘルペス

初発・再発

HSV-1・HSV-2

再発抑制療法

要旨

単純ヘルペスウイルス1型または2型の感染による性器ヘルペスは微増の傾向にある。このウイルスは知覚神経節に潜伏感染し、しばしば再活性化されるという独特の感染病理のため根絶はむずかしい。臨床的には初発と再発がある。2型に感染すると1型よりはるかに再発しやすい。治療にはアシクロビルやバラシクロビルが著効を示すが、潜伏しているウイルスの排除はできない。再発を頻繁に繰り返す患者のQOLの改善に、継続的に抗ウイルス薬を服用する再発抑制療法が保険適用となった。

はじめに

性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, 以下HSVと略す) 1型 (HSV-1), または2型 (HSV-2) の感染によって発症する、代表的なウイルス性性感染症である。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。

HSVは、多くの人々が感染している普遍的なウイルスである。そのおもな感染経路は接触感染で、幼少時には家族内から、成人してからは性的接触によっても感染する。HSV感染の特徴は、感染後、おそらく一生涯にわたり知覚神経節に潜伏感染し、時々再活性化しては感染源となる点である。このことがHSV感染の制御を困難にしている。

このような感染病理によって、HSV感染はしばしば再発することが特徴的で、性器のHSV感染では繰り返す再発によって心身の大きなストレスになることが多い。

筆者は産婦人科医であるため、女性の性器ヘルペスを中心に述べさせていただくことをお許し願いたい。

性器ヘルペスの動向

厚生労働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、報告数は横ばい状態ではあるが微増しており、2006年はもっとも多くなっている。性器クラミジア感染症や淋菌感染症が、2002年をピークに減少傾向にあるのと対照的である。2006年4月から性器ヘルペスの感染症動向調査のため定点機関からの報告基準が変り、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

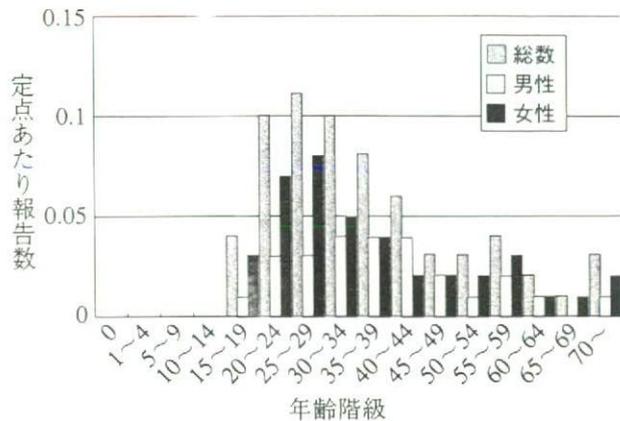


図1 性器ヘルペスの性別・年齢階級別分布 (2007年12月)



図3 HSV-2による初感染 (初発性器ヘルペス)

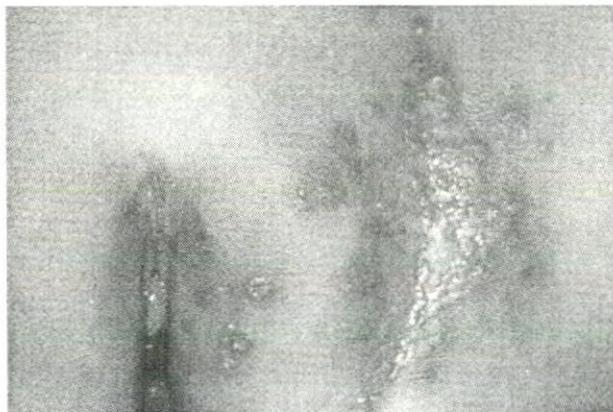


図2 幼児の性器ヘルペス

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、なん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。臨床的には、性器ヘルペスは初めて発症する初発と繰り返し発症する再発に分類されている。初発は、さらに初感染初発と非初感染初発に分けられる。前者は初めての感染によって、後者はすでに感染していたHSVの再活性化によって発症する。

1. 初 発

1) 初感染初発

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。女性では比較的突然に、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(図3)。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、時に歩行も困難となる。男性では龟头や陰茎体部にかゆみを伴った直径1～2mmの複数の水疱が出現し、第3～5病日に水疱が破れて融合し、円形の有痛性の潰瘍となり、1週間前後にもっとも重症化する。その

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。

年齢階級別では、20歳代、30歳代の女性に増加の傾向がみられている。2007年12月の報告数をみると、男性よりも女性のほうが1.5倍報告数が多く、とくに29歳以下では女性が2.7倍である(図1)。しかし、30歳以上になるとほぼ同数になる。10代後半でも、男性よりも女性のほうが多い。最近、若い世代のHSV抗体保有率が低下してきているため、性的接触を開始する10代後半に初発例が増加してきている。

筆者は、幼少児の性器ヘルペスを診ることはないが、図2は幼児の性器ヘルペスで、母親の口唇ヘルペスが感染源になったようである。

間、尿道分泌物もみられる。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¹⁾。オーラルセックスが一般的に行われるようになったため、口腔咽頭の感染もみられる。外陰の病変に尿が触れることによる排尿痛や、膀胱内のHSVの感染による膀胱炎症状もみられる。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²⁾。これらの例では、髄膜刺激症状のため頭痛や項部硬直、時に羞明感を訴える。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、時に尿閉に至ることもある。髄膜刺激症状やElsberg症候群は、明らかにHSV-1感染例よりHSV-2感染例に多く、HSV-2の向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。無治療でも約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。初感染の臨床症状はさまざまで、前述のような強い急性症状を呈するものから無症状のものまである。初感染の約70%は無症候といわれている。

2) 非初感染初発

発症は初めてであるが、実は無症候のうちに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低い。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。

筆者の経験した初発例のうち、HSV-1による場合は約20%が、HSV-2による場合は約40%が非初感染初発であった³⁾。

2. 再発

以前に発症したことのある例が再び発症した



図4 HSV-1による再発型性器ヘルペス(女性)



図5 HSV-2による再発型性器ヘルペス(男性)

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、時に別の部位や殿部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(図4、図5)。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と考えられる。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高い。HSV-2感染例では、1年間で平均4回、60%の

症例で6回、20%は10回以上再発するという⁴⁾。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の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、かぜなどの発熱、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。最近、HSV-2特異的CD8⁺T細胞が再発の抑制に重要な役割をはたしていることが判明してきている⁵⁾。

再発を繰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

初発の発症は、HSVが皮膚・粘膜に感染し、これが知覚神経を上行して知覚神経節で増殖した後、再び知覚神経を下行して皮膚・粘膜に病変を形成すると考えられる。つまり、発症した時にはすでに知覚神経節に潜伏感染状態にある。

HSVにはHSV-1とHSV-2の二つの型が知られている。DNAレベルでは約50%が同じであるが残りは異なる。抗原性では共通抗原がある一方で、それぞれに特異的な抗原も有する。

1970年代から、HSV-1は口、眼、脳などの上半身に、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、必ずしもclear cutではなく、筆者はわが国の女性性器ヘルペスの40%はHSV-1の感染によることを報告した⁶⁾。

筆者の経験した698例の女性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

表1 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)
非初感染初発	13 (17.1)	63 (82.9)	76 (100)
再発	30 (13.7)	189 (86.3)	219 (100)
合計	284 (40.7)	414 (59.3)	698 (100)

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例では、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のほうが圧倒的に多いことがわかった。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。しかし、再発例にはHSV-1も5~15%程度にみられる点は興味深い。再発しやすいHSV-1は、ある遺伝子型に多いことが報告されている⁷⁾。HSV-1の中にも生物学的な違いを示す一群の存在が示唆される。

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、むしろ典型的でない例のほうが多いといわれている。さらに、性器ヘルペスに一見似ているが別の疾患であることも多い。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く、また、向神経性がより強

いので、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HSV-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で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、したがって感度が非常に悪い。そこで最近注目されているのが、PCR法やLAMP法などの核酸増幅法である。LAMP法はわが国で開発されたもので、比較的簡単な手技で、しかも短時間で結果が出せるので、今後、臨床の場での簡易検査法として大いに期待できる⁸⁾。

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⁹⁾。しかし、初感染の場合、急性期では抗体は陰性であり、回復期でないと陽転しない。IgM抗体にしても7～10病日にならないと出現しないので、血清診断は診療の実際

には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もむずかしい。このように、血清診断には限界があり、性器ヘルペスの診断には病原診断がfirst choiceであるが、現在、感度のよい方法がないので血清診断に頼ることになる。再発性器ヘルペスの80%はHSV-2によるので、外陰に再発性の性器ヘルペス様の病変が存在する場合、HSV-2抗体が検出されればかなりの確率で性器ヘルペスと診断できる。従来、HSV-1とHSV-2には共通抗原があるため、中和法を用いてもHSV-2抗体を特異的に検出することはできなかったが、ウイルス表面にあるglycoprotein GがHSV-1とHSV-2で異なることを利用して、感染しているHSVの型を正しく血清学的に診断できるようになった¹⁰⁾。さらに、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。

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) の三つが臨床に用いられているが、わが国では

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)

	薬剤と投与法	投与期間
初 発	バラシクロビル 500 mg 1日2錠分2, または アシクロビル 200 mg 1日5錠分5 <重症例> 静注用アシクロビル 5 mg/kg 1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 500 mg 1日2錠分2, または アシクロビル 200 mg 1日5錠分5 <軽症例> 3%ピダラビン軟膏 5%アシクロビル軟膏	5日間 1日数回塗布 5～10日間
再発抑制療法	バラシクロビル 500 mg 1日1回	3カ月～ 症例による

今のところ前二者が性器ヘルペスの保険適用となっている。いずれもHSVの増殖を抑制し、治癒までの期間が短縮され著効を示すが、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に示す⁷⁾。

1. 初 発

一般に初発（とくに初感染初発）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。髄膜炎を合併した場合や、外陰の病変が広くて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などは、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、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）ため、外国ではしばしば行われているが、わが国では保険適用はない。

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いう心配もある。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%で有意な差があったとしている（図6-A）¹¹⁾。抑制療法中でも再発することはあるが、その症状は軽い。さらに、抑制療法

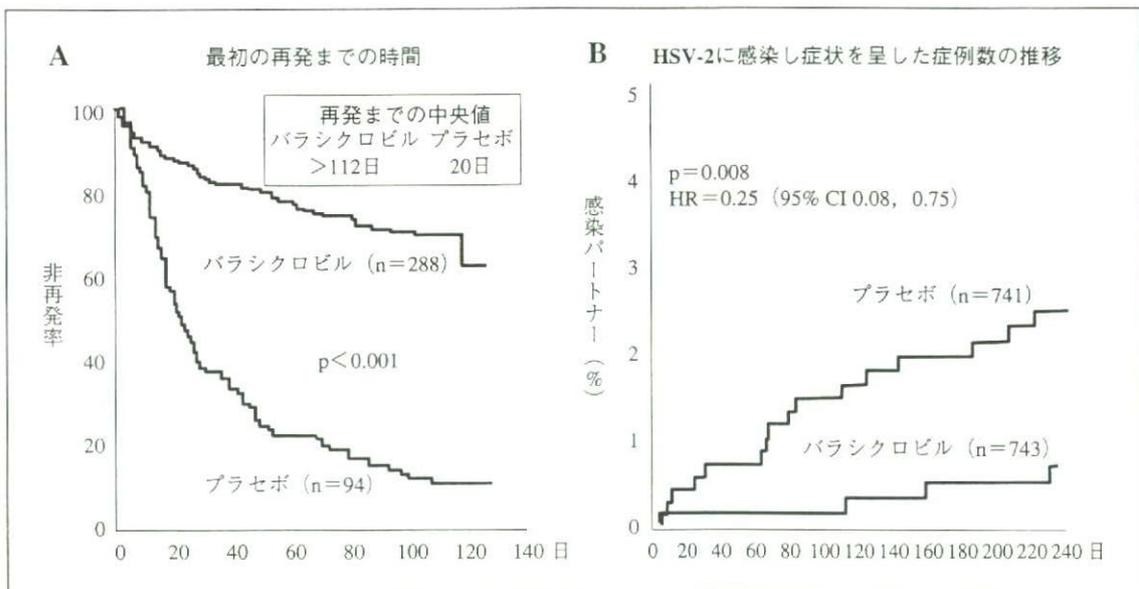


図6 バラシクロビルによる抑制療法の効果 (A：文献11)より引用、B：文献12)より引用)
 A：抑制療法の有効性（プラセボとの二重盲検比較試験）、B：伝播性の抑制効果（症候性感染）

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6-B)¹²⁾。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いう不安もある程度解消できる。副作用が心配になるが、現在のところ長期に服用しても問題となる副作用は知られていない。

2006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、再発を繰り返す性器ヘルペス患者には大きな福音となった。

▶ 文 献 ◀

- 1) Kawana T, Kawagoe K, Takizawa K et al.: Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 60:456-461, 1982
- 2) Corey L, Adams HG, Brown ZA et al.: Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 98:958-972, 1983
- 3) 川名 尚: 初発性器ヘルペスの感染病態. *日本産科婦人科学会千葉地方部会雑誌* 1:10-12, 2008
- 4) Benedetti J, Corey L, Ashley R: Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 121:847-854, 1994
- 5) Zhu J, Koelle DM, Cao J et al.: Virus-specific CD8 + T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation. *J Exp Med* 204:595-603, 2007
- 6) Kawana T, Kawaguchi T, Sakamoto S: Clinical and virological studies on genital herpes. *Lancet* 30:964, 1976
- 7) Umene K, Kawana T: Molecular epidemiology of herpes simplex virus type 1 genital infection in association with clinical manifestations. *Arch Virol* 145:505-522, 2000
- 8) 塚越静香, 川名 尚, 西澤美香・他: Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による性器ヘルペス迅速診断. *日本性感染症学会誌* 17 (1): 104-109; 2006
- 9) 小泉佳男, 川名 尚: 女性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. *日本産科婦人科学会雑誌* 51:65-72, 1999
- 10) 西澤美香, 川名 尚, 村田照夫・他: 女性性器ヘルペス初感染例における型特異的血清診断に関する研究. *日本性感染症学会誌* 16:97-103, 2005
- 11) Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P 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
- 12) Corey L, Wald A, Patel R et al.: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 350:11-20, 2004

著者連絡先

〒213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3
 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
 川名 尚

産婦人科感染症診療マニュアル

〔各論〕◆婦人科 II. 性感染症

8. 単純ヘルペスウイルス

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。

Key Words/性器ヘルペス, 診断法, 治療法

要旨

単純ヘルペスウイルス1型または2型の感染による性器ヘルペスは微増の傾向にある。このウイルスは知覚神経節に潜伏感染し、しばしば再活性化されるという独特の感染病理のため根絶はむずかしい。臨床的には初発と再発がある。2型に感染すると1型よりはるかに再発しやすい。診断には病原診断が必須であるが、免疫グロブリンクラス別抗体や型特異的抗体検出は参考になる。治療には抗ヘルペスウイルス薬が著効を示すが潜伏しているウイルスの排除はできない。再発を頻繁に繰り返す患者のQOLの改善に継続的に抗ウイルス薬を服用する再発抑制療法が保険で可能となった。

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) 1型 (HSV-1) または2型 (HSV-2) の感染によって発症する代表的なウイルス性性感染症である。性感染症のなかで性器クラミジア感染症に次いで第2位に位置する重要な疾患である。性器クラミジア感染症が2002年をピークに減少傾向にあるなかで性器ヘルペスは漸増している。

HSVは、感染後知覚神経節に潜伏感染し時々再活性化して再び皮膚粘膜に出現し、これが感染源となって感染が拡まっていく。潜伏感染しているHSVを排除できる薬剤はなく、しかもおそらく潜伏感染は一生続くとみられている。

したがって、性器ヘルペスを完治できる治療法がないうえに性活動が活発になってきている若い女性を中心に増加傾向にあるのは納得できる。

このような感染病理のためHSV感染はしばしば再発することが特徴的で、性器のHSV感染では繰り返す再発によって心身の大きなストレスになることが多い。臨床的に1型と2型の感染にはやや異なるところがあるので感染しているHSVの型を決めることは有意義である。

性器ヘルペスの臨床は広いスペクトラムを有し、症状は多種多様であるため確実な診断には臨床検査が必要である。本稿では診断と治療の最近の動向を述べてみたい。

性器ヘルペスの臨床

1. 臨床症状

HSVは皮膚・粘膜を通してヒトに感染すると、感染部位で増殖するとともに知覚神経末端に入る。速やかに知覚神経を上行して知覚神経節（仙髄神経節）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。臨床的には性器ヘルペスは初めて発症する初発と繰り返し発症する再発に分類されている。初発は、さらに初感染初発と非初感染初発に分けられる。前者は初めての感染によって、後者はすでに感染していたHSVの再活性化によって発症する。

1) 初発

a) 初感染初発：感染の機会があってから平均3～7日（2～21日）の潜伏期ののちに発症することが多い。女性では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（図1）。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、時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⁾。オーラルセックスが一般的に行われるようになったため口腔咽頭の感染もみられる。外陰の病変に尿が触れることによる排尿痛や膀胱内のHSVの感染による膀胱炎症状もみられる。髄膜刺激症状のため頭痛や項部硬直、時に羞明感を訴える。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、時に尿閉に至ることもある。髄膜刺激症状や



図1 HSV-1による初感染初発

Elsberg症候群は明らかにHSV-1感染例よりHSV-2感染例に多く、HSV-2の向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。無治療でも約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。初感染の臨床症状は様々で前述のような強い急性症状を呈するものから無症状のものまでである。初感染の約70%は無症候といわれている。

b) 非初感染初発：発症は初めてであるが、無症候のうちに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。

筆者の経験した初発例のうちHSV-1による場合は約20%が、HSV-2による場合は約40%が非初感染初発であった²⁾。

2) 再発

以前に発症したことが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、時に別の部位や臀部発症することもある。病変は小水



図2 HSV-2による再発

疱や潰瘍性病変が1～数个出現する(図2)。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。HSV-2感染例では1年間で平均4回、60%の症例で6回、20%は10回以上再発するという³⁾。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の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。最近、HSV-2特異的CD8陽性T細胞が再発の抑制に重要な役割を果たしていることが判明してきている⁴⁾。

再発を繰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

表1 性器の単純ヘルペスウイルス感染のスペクトラム

1. 外陰の病変のあるもの			
1) 典型例	浅い潰瘍、円形、多発・対称性		
2) 非典型例	a) ピンホール	b) 片側・多発	
	c) 線状	d) 深い潰瘍	
2. 外陰に病変のないもの			
1) 肛門			
2) 殿部			
3) 子宮頸管炎			
4) 尿道炎			
5) Elsberg症候群			
6) 再発性髄膜炎(Mollaret)			
7) 外陰痛			
3. 無症候性HSV排泄			

抑制療法」が開発され、わが国でも保険で可能になった。

2. 広い性器ヘルペスのスペクトラム(表1)

性器ヘルペスといえば上述のような外陰の症状を示すものではあるが、実は外陰に出現する病変も多様であるだけでなく外陰に病変がないこともある。

外陰の非典型的な病変としてピンホール程度のごく小さいもの、片側性のもの、線状のもの、時に深い潰瘍もみられる。外陰に病変がなくとも肛門の浅い潰瘍性の小病変をみることがある。しばしばこのような病変が痔として治療されて

いる。

臀部に水疱性の病変がみられることがあるが、これは性器に感染した HSV の再活性化によることが多い。子宮腔部に黄色い壊死性の病変がみられることもある。また、HSV による膀胱炎もある。まれではあるが、神経症状が前面に出てくる場合もある。まったく症状もなく無症候に HSV が排泄されることもある。このように性器の単純ヘルペスウイルス感染は広いスペクトラムをもつと考えている。

3. HSV の型と臨床型

筆者の経験した 800 例の女性性器ヘルペス患者について、その臨床型と分離した HSV の型との関係をみた (表 2)。全体としては HSV-1 が 41.4%、HSV-2 が 58.6% であり、わが国の女性性器ヘルペスからはかなりの頻度で HSV-1 が分離されることが判明した。

臨床型との関係をみると初感染 545 例のうち 296 例 (54.3%) が HSV-1 であり、249 例 (45.7%) が HSV-2 であった。HSV-2 よりむしろ HSV-1 のほうが多かった。一方、再発型 255 例についてみると HSV-2 が 86.3% であり大部分は HSV-2 によって発症している。

このことは、性器に関しては HSV-1 と HSV-2 が感染するが HSV-1 より HSV-2 のほうが潜伏感染しやすく、また再活性化されやすいことを意味している。

4. 性器ヘルペスの診断

性器ヘルペスの診断は、臨床診断と臨床検査によって行われる。

表 2 臨床分類と HSV の型

	1 型	2 型	計
初 発	296 (54.3%)	249 (45.7%)	545 (100%)
再 発	35 (13.7%)	220 (86.3%)	255 (100%)
計	331 (41.4%)	469 (58.6%)	800 (100%)

1) 臨床診断

性器ヘルペスの病変は浅い潰瘍性病変か水疱性病変であるので、このような病変があればまず性器ヘルペスを疑う。

臨床症状から診断する場合注意しなければならないのは、多発性に潰瘍がある場合リップシュッツ潰瘍 (急性外陰潰瘍) と誤診しないことである。この場合は潰瘍が深いことが特徴的である。浅い潰瘍では性器カンジダ症のことがある。皮膚や粘膜の赤い発疹が多発性にみられる時は細菌性外陰炎や接触皮膚炎を性器ヘルペスと誤診しないことである。再発病変の中にはピンホール程度の小さい潰瘍性病変もみられるので、毛嚢炎なども鑑別する必要がある。以上のように多様な病変を呈するので後述する病原診断を行うことが必須と考えている。

2) 臨床検査

上記のように様々な臨床症状を呈するため、また外見上よく似た別の疾患もあるため確定診断には臨床検査が必要である。臨床検査では、HSV 感染の証明だけでなく、感染している HSV が 1 型なのか 2 型なのかの型別診断も重要である。2 型感染は 1 型の感染に比べて再発する頻度が高いし、また神経好性もより高いからである。臨床検査には病原診断と血清診断がある。

a) 病原診断

これは、HSV そのものか HSV 感染細胞に出現する抗原を検出する方法である。HSV そのものの存在を証明するので血清診断より直接的であり確実である。

現在用いることのできる方法は、ウイルスの分離同定、蛍光抗体法による HSV 感染細胞の検出、PCR 法または LAMP 法による核酸増幅法である。その長所と短所を表 3 に示した。保険適用のあるものは蛍光抗体法である。この方法は、病変部を擦過して得た細胞を無蛍光スライドに塗抹してアセトン固定したあと、蛍光標

表3 性器ヘルペスの病原診断法

	ウイルス分離 同定法	蛍光抗体法	核酸増幅法 (PCR法・LAMP法)
感度	高	低	高
特異度	高	高	高
検体の保存・搬送	難	容易	容易
時間	2～7日	2時間	2時間
費用	高価	安価	やや高価
長所	感染性の証明 ウイルス株を得る	保険適用	超高感度

識マウスモノクローナル抗体を用いて HSV 抗原を証明するものである。特異度は高いが感度が 20～30%と非常に悪い。その理由は、性器ヘルペスでは小さい潰瘍性病変であることが多く、感染細胞を十分に採取できないうえに染色の過程で擦過細胞が剥がれ落ちてしまうためである。保険適用はないがウイルスの分離培養法が感度・特異度ともにすぐれた gold standard であるが、検体の搬送に注意が必要であり培養の結果を得るのに 2～7 日間もかかるうえに費用もかかるのが欠点である。この点核酸増幅法は、感度・特異度ともにすぐれているうえに検体の採取・搬送も容易であり、しかも結果は 2 時間位で出るので誠にすぐれた方法である。現在、PCR 法や LAMP 法が開発中である。LAMP 法 (loop-mediated isothermal amplification) はわが国で開発された新しい核酸増幅法で、その特徴は一定の温度で核酸を増幅できる点である。そのため、用いる器具も比較的簡易なものでよく、将来ベッドサイドで用いることができる可能性もある。すでに SARS の診断で用いられている。単純ヘルペスウイルス感染症でも HSV-1 と HSV-2 を検出するための良好なプライマーがそれぞれ案出されているので性器ヘルペスの迅速診断が可能となった⁵⁾。

b) 血清診断

①免疫グロブリンクラス別抗体検出

性器ヘルペスの確定診断は上記の病原診断が

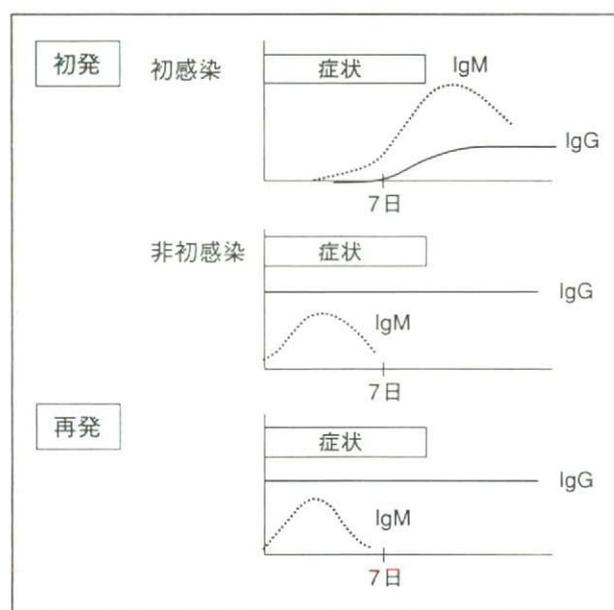


図3 感染病態と血清抗体推移

基本であり血清診断はむずかしい。その理由は初感染では症状の強い急性期では血清抗体は陰性であり、再発では発症時と回復時に抗体の動きはあまりないことが多いからである。しかし、2008年4月より保険適用になった ELISA 法による免疫グロブリンクラス別抗体測定法は感度がよいだけでなく従来の補体結合法や中和法と違ってきめの細かい血清診断が可能になった(図3)。

初感染では発症後最初の1週間位は IgM・IgG 抗体とも陰性で、その後 IgM 抗体が上昇する。次いで IgG 抗体が検出できるようになる。IgM 抗体は 7～10 日位で大部分が陽性になる⁶⁾。今回認可された ELISA キットでは、HSV-1 抗体と

HSV-2 抗体の両方とも検出できる。IgG 抗体は上昇するが、筆者の経験では風疹などのように急峻に高い値をとることはなさそうである。非初感染初発や再発では発症時から比較的高い IgG 抗体が検出され値の変化は軽度かほとんどない。時に IgM 抗体も検出されるが低いことが多い。

血清診断で注意しなければならないことは、外陰に性器ヘルペスを疑わせるような病変がある時に HSV の IgG 抗体が検出されたということだけで性器ヘルペスと診断してはならないことである。その理由は、人口の約 50%は幼少時に HSV-1 に感染しているため IgG 抗体が陽性となっているので当該病変が性器ヘルペスという根拠とはならないのである。ただし、この場合でも高い IgM 抗体が検出されれば HSV の感染がかなり疑わしくはなる。

②型特異的抗体検出法

型特異的抗体とは HSV-1 特異的または HSV-2 特異的抗体のことを云う。HSV-1 と HSV-2 は共通抗原があるため通常の方法では型特異的な抗体の検出はできない。しかし、HSV の表面にある糖蛋白のうち glycoprotein G (gG) といわれるものは HSV-1 と HSV-2 の間で抗原的に異なるところが多いのでこれらをそれぞれ精製して抗原として用いることにより型特異的な抗体の検出が可能になった。現在、世界的に用いられ筆者の経験した ELISA キットについて表 4 に

示した。HSV-1 は口腔と性器の両方に感染するが、HSV-2 はほとんどが性器の感染であるので HSV-2 特異抗体（以下 HSV-2 抗体とする）が検出されれば性器の当該病変が HSV-2 による性器ヘルペスの可能性が高い。現在は保険適用がないが、性器ヘルペスの診断には大いに役立つ。ただし、これらのキットは IgG 抗体を検出するので、感染の初期には IgG 抗体が出現していないため陰性になるので初感染の診断には適当ではない。また、gG-1 (HSV-1 の gG) は gG-2 (HSV-2 の gG) よりも抗原性が弱いようなので抗体検出感度はさらに低下する⁷⁾。

③性器ヘルペスの感染病態

病原診断により感染している HSV の型がわかり、さらに発症時の型特異的抗体を知ることにより性器ヘルペスには表 5 のような 9 つの感染病態があることになる。

3) 診断の実際

外陰や子宮頸部、肛門、臀部などに病変があればまず病原診断を行う。病原診断のための検体を採取する病変がまったくないか発症してから時間が経ってしまったときは、初発では IgM 抗体の検出を行い高い値のときは診断の参考になる。また、HSV-2 抗体が検出された場合も参考になる。

病変があっても現在保険で行うことができる蛍光抗体法は感度が悪いので、陰性となっても性器ヘルペスが疑わしい場合には血清診断を併

表 4 gG 抗原を用いた HSV 型特異抗体測定 ELISA キット

キット名	Herpe Select	Captia	Platelia
抗原作成法			
gG-1	recombinant gG-1	recombinant gG-1	recombinant gG-1
gG-2	recombinant gG-2	recombinant gG-2	合成ペプチド gG-2
メーカー	Focus (アメリカ)	Trinity (アイルランド)	Bio-Rad (フランス)
筆者の経験によるコメント	歴史は古いが非特異反応がみられた。ロット差があった。	1型の感度が低い。	2型の感度がよい。

表5 性器ヘルペスの感染病態

臨床分類	発症時の血清抗体			感染 HSV	感染病態	型別でない HSV 抗体による分類
	型別でない HSV 抗体	型別抗体による				
		HSV-1 抗体	HSV-2 抗体			
初	—	—	—	HSV-1	HSV-1 初感染	初感染
	—	—	—	HSV-2	HSV-2 初感染	
発	+	+	—	HSV-1	HSV-1 非初感染初発	非初感染
	+	—	+	HSV-2	HSV-2 非初感染初発	
	+	+	—	HSV-2	HSV-2 初感染	
	+	+	+	HSV-2	HSV-2 非初感染初発	
再	+	+	—	HSV-1	HSV-1 の再発	再発
	+	—	+	HSV-2	HSV-2 の再発	再発
発	+	+	HSV-2			

用することが勧められる。

5. 性器ヘルペスの治療

治療の原理は、抗単純ヘルペスウイルス薬（抗 HSV 薬）によって HSV の増殖を抑え、感染後に産生される宿主の免疫力により治癒に導くことである。

しかし、感染から発症するまでの間にすでに仙髄神経節に潜伏感染してしまっていて、抗 HSV 薬はこれを排除することができない。したがって抗 HSV 薬で一応治癒しても多くの場合、特に HSV-2 では再発することは免れない。

1) 抗 HSV 薬

わが国で現在単純ヘルペスウイルス感染に用いられる抗 HSV 薬は次の通りである。

①アシクロビル（ゾピラックス®など）

1980年代に開発された本剤は、抗 HSV 作用が強く副作用が少ないので経口投与が可能であり、性器ヘルペスの治療の第一選択として長らく用いられて高く評価されてきた。静注による全身投与も可能で重症例には著効を示す。5%軟膏も用いられている。

本剤の欠点は腸管吸収効率が悪いために血中濃度を一定に維持するためには1錠200mgを1日5回服用する必要がある点である。この点

を改良したのがバラシクロビルである。

②バラシクロビル（バルトレックス®）

バラシクロビルはアシクロビルのプロドラッグであるが、腸管吸収率ははるかによく肝臓でアシクロビルに変化して作用を発揮する。アシクロビルが1日5回の服用を必要としたのに対して、1錠500mgまたは1g中500mg含有の顆粒剤を1日2回の服用で十分血中濃度が得られ、患者にとっては大変コンプライアンスがよくなった。

アシクロビルやバラシクロビルは腎から排泄されるので腎機能障害のある患者では減量する必要がある。

③ファムシクロビル（ファムビル®）

本剤は経口投与が可能で2008年4月にわが国でも用いられるようになったが、現時点では帯状疱疹しか保険適用がない。

④ピタラビン（アラセナーA®）

本剤は抗 HSV 作用は強いが副作用もあるため全身投与は慎重にする必要があり、3%の軟膏により主として局所的に用いられる。

2) 治療の実際（表6）

a) 初発性器ヘルペス

バラシクロビル 500 mg/錠を1日2回投与

表6 性器ヘルペスの治療

初発	経口	バラシクロビル 500 mg/錠, 2錠/日, 5～10日間
		アシクロビル 200 mg/錠, 5錠/日, 5(～10)日間
	点滴	重症例: アシクロビル 5～10 mg/kg 点静, 3回/日, 5～7日間, その後経口投与で計 10～14日間
再発	経口	バラシクロビル 500 mg/錠, 2錠/日, 3～5日間
		アシクロビル 200 mg/錠, 5錠/日, 5日間
	軟膏	5%アシクロビル軟膏 3～5回/日, 5日間程度
		3%ピダラビン軟膏 3～5回/日, 5日間程度
再発抑制療法		バラシクロビル 500 mg 1日1回

するか、アシクロビル 200 mg/錠を1日5回投与する。投与日数であるが通常5～7日間程度で症状はかなり改善されるが、完治しないときはさらに延長する。このような場合、バラシクロビルは10日間まで保険で投与可能である。筆者は外陰の症状が改善されても、特に初感染の場合は7～10日間は服用したほうがよいと考えている。その理由は、仙髄神経節でのHSVの増殖を極力抑えておくことが将来の再発の頻度を減らすのに役立つ可能性があるからであり、米国のCDCのガイドラインでも7～10日間の投与をすすめている⁸⁾。外陰の広汎な病変のため排尿や歩行が困難な例では、入院させて点滴でアシクロビルを投与するとともに持続導尿管カテーテルを留置して排尿による疼痛を取り除いてあげることがよい。強い頭痛で髄膜炎を併発している場合や排尿困難などの末梢神経麻痺を合併している場合も入院治療がすすめられる。治療は抗HSV薬の全身投与で十分であり、一般的には局所の抗HSV薬軟膏塗布は不要である。排尿時の疼痛を軽減するためにキシロカインゼリーなどを排尿前に塗布することは時に有効である。

b) 再発性器ヘルペス

①発症時治療

再発は症状も軽く病変も小さいので投与日数は短くてよい。バラシクロビル 500 mgを1日2回かアシクロビル 200 mg/錠を1日5回服用する。再発したらなるべく早く服用することが望ましく、24時間以内に開始することがすすめられる。24時間以内に受診することがむずかしい場合も多いのであらかじめ薬をわたしておくことも行われる。投与期間は3～5日間程度でよいことが多い。

再発する前に大腿後面の神経痛様の疼痛や外陰部の違和感などの前兆を感じる患者においては、前兆のあったときに服用すると発症しないですむことが多いのであらかじめ薬をわたしておくことも行われる(先制療法)。

再発の発症時治療に最近短期治療(short course treatment)が行われている。バラシクロビル 500 mgを1日2回服用し3日間で、アシクロビル 800 mgを1日3回服用し2日間で治療を終了するというものである。

また、病変が小さく症状もごく軽い再発の場合はピダラビンやアシクロビルの軟膏の塗布で

もよい。

②再発抑制療法

頻繁に再発を繰り返す患者は、再発時の身体的な障害だけではなくいつ再発するのかわからないという不安、性的パートナーや家族などへの感染に対する不安など精神的な負担も大きくQOLが損なわれている。これに対してアシクロビル、バラシクロビルなどの抗ウイルス薬を毎日服用する再発抑制療法が開発された。2006年9月よりわが国でもバラシクロビル錠(500mg)1日1回による本療法が保険適用となった。本療法の効果は、再発するまでの期間を有意に延長させることになり⁹⁾、また、再発しても症状が軽くなることだけでなく性的パートナーの感染率を有意に減少させることが証明されている¹⁰⁾。保険で行う時は、おおむね年6回以上再発する患者が対象となる本療法は、患者のQOLの改善が目的であるので治療の目標を患者とよく話しあう。月に1回程度受診させ効果や副作用を確認する。1年間続けたらいったん中止し、さらに再発するかどうかを確認し、もし2回再発したら患者の希望により再開する。抑制療法中に再発した時は、1日2錠の治療量に増やし治癒したら再び1日1錠にもどす。もし抑制療法中の再発が頻繁におきる場合は、1/2錠を1日2回にして血中濃度をなるべく均等に維持するとよい。長期に服用するので副作用が心配されるが、時に胃腸障害、頭痛を訴える例はあるものの、本療法による特有な有害事象は知られていない。本薬剤による胎児毒性は低くFDAの薬剤胎児危険度はBランクに分類されているが、抑制療法中に妊娠した場合服薬を中止することになっている。現在まで抑制療法中に妊娠・分娩した例に異常児は生まれていない。長期に服用するため本剤に耐性ウイルスの出現が危惧されるが、実際はそのようなことはない。

文 献

- 1) Kawana T et al.: Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 60:456-61, 1982.
- 2) 川名 尚: 初発性器ヘルペスの感染病態. *日産婦千葉会誌* 1:10-12, 2008.
- 3) Benedetti J, Corey L, Ashley R: Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 121:847-854, 1994.
- 4) Zhu J, et al.: Virus-specific CD8 + T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation. *J Exp Med* 204:595-603, 2007.
- 5) 塚越静香, 川名 尚, 西澤美香, 金子久俊, 西井 修, 錫谷達夫: Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による性器ヘルペス迅速診断. *日性感染症会誌* 17:104-109, 2006.
- 6) 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. *日産婦会誌* 51:65-72, 1999.
- 7) 西澤美香, 川名 尚, 村田照夫, 西井 修: 女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における型特異的血清診断に関する研究. *日性感染症会誌* 16:97-103, 2005.
- 8) CDC et al.: sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR* 55 (RR-11): 1 ~ 94, 2006.
- 9) Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, 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.
- 10) Corey L, Wald A, Patel R, et al.: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 350:11-20, 2004.

著者連絡先

(〒213-8507)
 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3
 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
 川名 尚