

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, a i-b i-c i)	
＜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で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と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

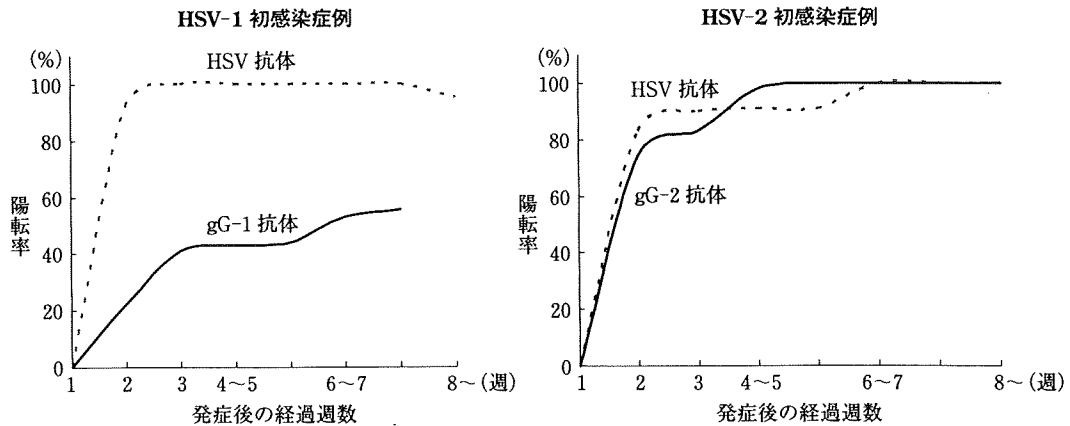


図1 初感染症例におけるHSV抗体の経時的陽転率

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)

	薬剤と投与方法	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 } 1日数回塗布 5%アシクロビル軟膏	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¹⁴⁾。

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上げている。アシクロビル(ACV)、バラシクロビル(VACV)、ファミシクロビル(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

収が良かったため1日2回でよく、コンプライアンスが良かった。

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¹⁵⁾、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の処方をもっているが、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と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

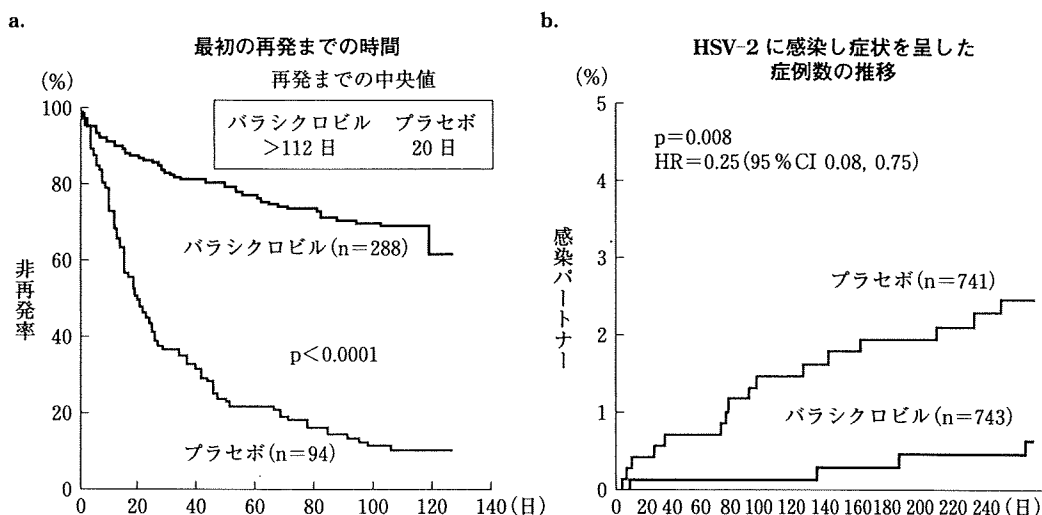


図2-a 抑制療法の有効性(プラセボとの二重盲検比較試験)
(Patel R, et al: Genitourin Med 73: 105-109, 1997.)

-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-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 347(21): 1652-1661, 2002.

特集 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考えられている。

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。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

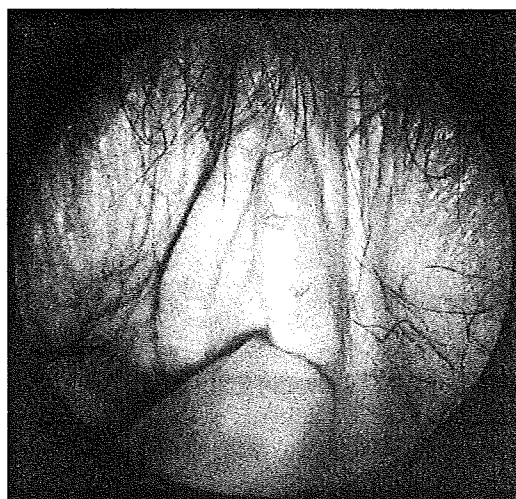
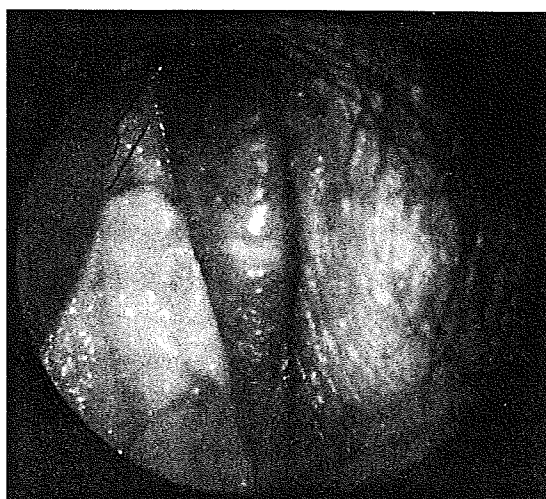


図2 HSV-2による再発



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

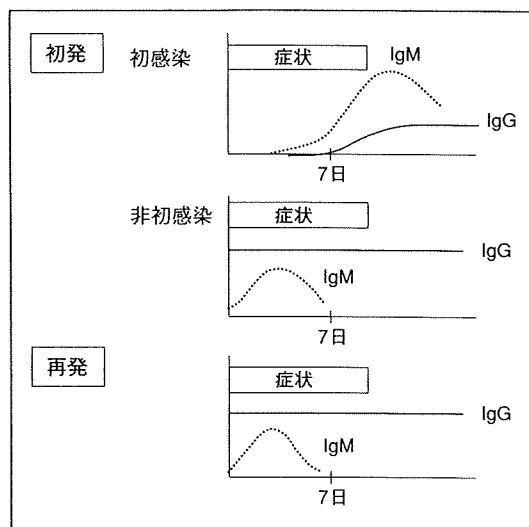


図3 感染病態と血清抗体推移

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で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		型別抗体による分類	
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	
発	+	+	+	HSV-2		再発

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、腸管吸収率はかか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ビタラビン（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 500mg/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用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。

参考文献

- 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 valaciclovir 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

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Disease

7. 外陰および腔の感染症

Vulvovaginal infections

外陰および腔の感染症：Vulvovaginal infections

外陰と腔の感染症は、産婦人科外来患者の中でも多くの割合を占める重要な疾患である。

外陰と腔は解剖学的に連続しているため、多くの病原体は外陰と腔に感染するが、臨床症状として外陰の症状を主とする場合と腔の症状(帯下の異常)が主となる場合、あるいは両者の症状が出現する場合がある。

感染病理には、性的接触による病原体の移入によるものもあるが、腔内環境の変化により内因性の正常菌叢の乱れによる病原菌の異常増殖によるものや自浄作用の低下による病原菌の増殖による場合もある。

性的接触による感染症については性感染症の項で詳細が述べられるので、本稿では簡略に記述するにとどめる。

A. 外陰の症状を主とする感染症

外陰の掻痒感や疼痛、性交痛、排尿時痛を主訴として来院する。このような症状は、感染症以外の原因による場合も多いので鑑別診断が重要である。感染症であることを確定するには病原体を検出する必要がある。診断に際しては、症状の経過が役に立つので急性の経過をとるものと慢性の経過をとるものに分けて記述する。

1) 急性の経過をとるもの

a) 毛嚢(包)炎、フルンクル、カルブンクル(Folliculitis, Furuncle, Carbuncle)

外陰部の陰毛の生えている局所の疼痛を訴える。毛嚢炎は黄色ブドウ球菌による炎症で、毛嚢に一致して赤い丘疹がみられる。感染が毛嚢の周囲に進行するとフルンクルに、さらに進むとカルブンクルとなる。切開、排膿を必要とすることもある。この際、感受性のある抗生物質含有軟膏や経口剤を用いる。MRSAに注意する。

b) バルトリン腺炎(Bartholinitis)

バルトリン腺排出管の閉塞により分泌物がたまり、ここに病原体が感染して圧痛のあるバルトリン腺膿瘍を形成する。起炎菌としてはブドウ球菌、レンサ菌、大腸菌、淋菌などの好気性菌、嫌気性菌、クラミジア・トラコマチスなどがある。急性期は原因菌を同定したうえで感受性のある抗生物質を投与する。必要に応じて時期をみて切開・排膿を行うこともある。

c) (性器)カンジダ症(Candidiasis)

真菌の中のカンジダ属の感染により発症する性器カンジダ症の原因としては *Candida albicans* が最も多く、次いで *Candida glabrata* が多い。本症は性器の環境の変化によりカンジダが増殖して発症することが多い。その背景としては抗生物質投与、糖尿病、妊娠などによる異常増殖、性的接触による感染などがあり、治療に際してはこれらの背景因子にも配慮が必要である。自覚症状としては掻痒感と帯下増量が主な症状で時には外陰や腔の灼熱感や痛み、性交痛なども訴える。帯下は酒粕状、粥状でしばしば腔壁や腔前庭に塊状に付着する。診断はカンジダの検出による。スライドグラスに生理食塩水または10%

苛性カリ液を1滴落とし腔内容物と混ぜてカバーグラスをかけて検鏡する。分芽胞子や仮性菌糸を確認すれば本症と診断できる。また、外陰皮膚の落屑に10%苛性カリ液を滴下しカバーグラスをかけ皮膚を破砕するべくこねるようにすると仮性菌糸が鮮明に浮き出てくる。検鏡にて検出できなくても疑わしい場合は培養を行うことが勧められる。標準的な培地はサブローブドウ糖寒天培地であるが、水野・高田培地(TM)、CA-TG培地(TM)などの簡易培地の使用が推奨される。2~3日で特徴的なコロニーが認められ、ただ、カンジダが検出されても自・他覚的症状がなければ治療の必要はない。治療には抗真菌外用薬が用いられるが、腔カンジダ症を合併していることが多いため腔錠も投与した方がよい。なお、局所の安静や通気性のよい下着の使用、刺激性石鹸の使用を避けるなどの注意も大切である。再発を繰り返す例では抗生物質、女性ホルモン剤などカンジダの増殖を促す薬剤の投与、糖尿病、性感染症などの誘因の発見に努めその除去に努める。薬剤の変更や自己腸管内のカンジダの除菌も考慮する。外陰の掻痒感を訴える疾患にはカンジダ症の他にウイルス感染症、接触皮膚炎や湿疹などの皮膚科的なものもあるが、長期にわたる強い掻痒感を訴えるものに硬化性苔癬や上皮内癌もあるので注意を要する。

d) 初発(急性)性器ヘルペス(Initial(acute)genital herpes)

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス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。

急性型の特徴は、感染の機会があったから2~7日の潜伏期を経て比較的突然に外陰部に浅い潰瘍性病変、時に水疱が多発し、患者は強い外陰痛を訴える。排尿や歩行が困難になることも多い。病変は両側のことが多いが時に片側のこともある。50~60%に発熱を伴う場合があり、鼠径部のリンパ節は90%以上腫脹し圧痛がある。約10~20%の例で排尿・排便困難を訴える末梢神経麻痺(Elsberg症候群と呼ばれる)を伴う。子宮腔部にも約半数に病変がみられる。放置すれば10~20日間で自然治癒する。

診断は病原診断が基本となる。HSVの感染細胞を検出する方法が保険適用となっているが感度が低い。感度・特異度が共に優れているのはHSVの分離培養であるが時間と費用がかかる。最近、核酸増幅法によるHSVのDNAの検出法が開発されている。血清抗体による診断は難しい。治療はアシクロビル200mg×5回/日、またはバラシクロビル500mg×2回/日の経口投与を5~10日間行う。詳細は性感染症を参照のこと。

e) 外陰帯状疱疹(Vulvar herpes zoster)

潜伏感染していた水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化によって発症する。比較的稀な疾患であり中年以降の女性に多い。臨床症状としては、神経領域に一致する片側性の紅暈を伴った小水疱または膿疱が特徴的な病変で、しばしば神経痛様の強い疼痛を伴う。水疱からのVZV感染細胞の証明により診断する。治療は、バラシクロビル1g×3回/日、またはファミシクロビル500mg×3回/日を7日間経口投与する。

f) ケジラミ症(Pediculosis pubis)

ケジラミ症は吸血性昆虫であるケジラミが寄生することにより発症し、主として性行為により感染するが家庭内感染もある。症状は寄生部位の掻痒のみで皮疹を欠く。掻痒を自覚するのは感染後1~2カ月目が多い。掻痒の程度は個人差が大きい。

診断は拡大鏡でみながら陰毛基部に付着する虫卵、抜け殻、虫体を検出して行う。肌着にケジラミの排出する血糞による黒色点状の染みが付くのも参考となる。治療はケジラミの寄生している部分の剃毛が行われる。剃毛が困難な場合は薬剤を用いる。薬剤による治療は0.4%フェノトリンパウダー(スミスリンパウダー[®])の適量を寄生部位に散布し1~2時間後に洗い落とす。0.4%フェノトリンシャンプー(スミスリンL[®])を3~5ml/陰毛に散布し5分後に洗い落とす。3~4日ごとに3~4回繰り返す。両者とも一般市販薬である。

g) 疥癬(Scabies)

ヒゼンダニが人の皮膚の角層内に寄生して起こる極めて掻痒感の強い動物性皮膚感染症で、家族内、施設内での感染が主だが時に性行為感染もある。診断は夜間の激しい掻痒感、指間や陰部の小水疱、丘疹、小結節の発疹がみられ、疥癬トンネルといわれる線状の発疹が特徴的である。治療はクロタミトンなどの外用が用いられる。

2) 慢性の経過をとるもの

a) 梅毒(Syphilis, Lues)

性交により感染した *Treponema pallidum*(T.P.)が外陰に病変を形成するのは第1期と第2期である。感染後3週間すると T.P.の侵入部位である感染局所に小豆大から示指頭大までの軟骨様の硬度をもつ初期硬結が生じてくる。やがて、周囲の浸潤が強くなって硬く盛り上がり中心に潰瘍を形成し硬性下疳となる。初期硬結や硬性下疳は疼痛がなく、好発部位は大小陰唇、子宮頸部である。初期硬結や硬性下疳の出現後やや遅れて鼠径部のリンパ節が無痛性に腫脹してくる。第2期では扁平コンジローマを発症することがある。確定診断は局所からの T.P.の検出または梅毒血清反応による。治療にはペニシリン系薬剤を第一選択とする。詳細は性感染症を参照されたい。

b) 尖圭コンジローマ(*Condyloma acuminatum*, genital warts)

ヒト乳頭腫ウイルス(Human papilloma virus, HPV)6型または11型の感染症で、潜伏期が長く平均約3カ月といわれている。症状は軽い掻痒感が全くないことも多い。外陰部に腫瘍を触れることで来院することが多い。尖圭コンジローマはピンク色の花野菜状、鶏冠状など称される先の尖った乳頭腫が典型的であるが、表面が平坦で褐色のものもある。好発部位は大小陰唇、会陰部、肛門、子宮頸部などである。小さいものは5%酢酸で加工しながらコルポスコープを用いて観察するとよい。しばしば子宮腔部にも併発しているので酢酸加工して観察する。診断は肉眼的所見で可能であるが疑わしい時は生検により病理組織学的に診断することがすすめられる。HPV-DNAを検出することも時に役立つ。治療には局所の薬物治療と外科的療法がある。薬物療法としてはインターフェロンインデューサーであるイミキモドクリーム of 局所塗布が用いられる。外科的療法としては、切除、レーザー蒸散、凍結療法などが用いられる。尖圭コンジローマは、特に難治性の場合には HIV 感染も念頭におく必要がある。しばしば尖圭コンジローマと誤診されるものに micro papillomatosis labialis(脛前庭乳頭腫症)がある。これは左右の小陰唇の内側に縦に並んだ小さい棍棒状の微小な乳頭腫が特徴的で生理的な変化と考えられ治療の必要はない。詳細は性感染症を参照されたい。

c) 再発性器ヘルペス(Recurrent genital herpes)

潜伏している HSV の再活性化により発症する。病変は小さい水疱また潰瘍で集簇性に発症することが多い。疼痛も軽度であることが多いが時に中等度の病勢となることもある。5~7日間で自然治癒する。症状は軽いが繰り返す再発は患者を身体的、精神的に苦しめる。

再発型の約90%は HSV-2による。臨床診断としては、大体同じ所にくり返し再発する小さく浅い潰瘍や集簇性の小水疱が大切である。臨床検査では HSV を検出する病原診断が必須である。血清診断は難しいが、上記の症状のある患者で単純ヘルペスウイルス2型に対する抗体を有している場合は性器ヘルペスの可能性が高い。治療はアシクロビル(1,000mg, 分5/日)またはバラシクロビル(1,000mg, 分2/日)の3~5日間の経口投与が用いられる。年に6回以上頻繁に再発する例では精神的肉体的ストレスが強く、バラシクロビル500mg, 1日1錠の継続投与による再発抑制療法を用いると患者の QOL は非常に改善される。

d. 性器伝染性軟属腫(*Genital molluscum contagiosum*)

伝染性軟属腫はミスイボとも呼ばれ、小児に好発するウイルス性皮膚疾患であるが、成

人の場合、外陰やその周辺の皮膚に好発する。原因ウイルスは、ポックスウイルス科の伝染性軟属腫ウイルスである。潜伏期は2週～6カ月と推定され主にヒトからヒトに直接感染するがタオルなどを介して間接的にも感染する。症状は粟粒大ないし大豆大までの中心臍窩のあるドーム状の腫瘍で表面は平滑で蠟様光沢がありピンセットでつまむと乳白色の粥状物質が圧出される。元来、自然治癒する疾患で治療の必要はないが、自然治癒までに数カ月から数年を要するので他人への感染防止から治療することもある。治療は摂子で一つ一つ摘まんでとるか40%硝酸銀溶液などの腐食剤を使用する。

B. 帯下増量を主とする感染症

a) 帯下と腔の生理

正常の帯下は、①外陰の皮脂腺、汗腺、バルトリン腺、スキーン腺 ②腔壁からの漏出液 ③腔や子宮頸管からの剥離細胞と頸管粘液 ④子宮内膜や卵管からの分泌液 ⑤感染している微生物とその産生物より構成されている。

頸管粘液や子宮・卵管からの分泌液の量や質は女性ホルモンにより支配されている。帯下は月経中間期に頸管粘液の増量に伴い増えることが多い。また、外子宮口の外反が強い場合は頸管粘液の分泌量は多い。腔上皮の剥離細胞もエストロゲンやプロゲステロンレベルにより変化する。表層細胞の剥離はエストロゲンの存在により促進されるが欠乏により低下する。

腔は「腔上皮を細菌叢の生棲場所とする一つの生態系」と考えられる。主に6種の細菌が常在菌として感染するが、正常ではその細菌叢の主となるものがグラム陽性桿菌である乳酸桿菌である。乳酸桿菌は腔上皮に含まれるグリコーゲンを乳酸に変え、腔のpHを3.8～4.5と低く保つので病原細菌の増殖が抑えられる。このような腔の生態系の破綻が細菌性腔症という概念となっている。時に乳酸桿菌の過剰増殖も問題となる。

正常な腔分泌物は白色で、量は少量で後腔円蓋や腔壁に付着している。その量は1日4～6ml程度の少量で訴えはない。検鏡により上皮が多くみられ、白血球は40倍で1視野当り5個以下といわれる。

後述するようにこれらの性状がそれぞれの疾患により変化する。

b) 診断に際して以下の点に注意する

(i) 問診：帯下について色、性状、量、臭いがいつから、どの位の期間続いているか、症状の強さなどについて訊く。外陰の搔痒感、疼痛、排尿痛、性交痛、腹痛の有無を訊くと共に使用している薬剤や自己治療の経過や性感染症の既往も訊いておく。

(ii) 診察：外陰の発赤、腫脹、圧痛の有無をみる。腔鏡診では腔壁の潰瘍や発赤の有無をみる。子宮頸部の観察は重要で何らかの病変や易出血性の有無、子宮頸管の膿性分泌物の有無などをみる。腔分泌物の色、量、性状、臭いを観察する。内診による子宮や付属器の圧痛の有無もみておく。

(iii) 検査：

①腔分泌物の鏡検：スライドガラスに生食1～2滴を滴下した所に腔内容物を混ぜて検鏡する(wet mount)。腔上皮細胞、clue cells、白血球、真菌の仮性菌糸や分芽孢子、腔トリコモナス原虫の有無と量を細菌ではデーデルライン桿菌の有無が大切であるが、その他の桿菌や球菌の存在もみておく。これらの判断については表 E-7-1)-1を参照されたい。

② pHの測定：pH3～6が測定できる試験紙を用いる。

③ アミンテスト：10%苛性カリ液に腔分泌物を混ぜ、アミン臭(魚臭)の有無をみる。

④ グラム染色：腔上皮細胞の分化の程度、clue cells、嫌気性彎曲桿菌などの一般細菌、真菌、グラム陽性桿菌である乳酸桿菌、白血球など多くの情報が得られる。

⑤ 培養：一般細菌の培養は得られた結果から腔炎の原因を特定することはできないのであまり役には立たず、ルーチンに行うべき検査ではない。しかし、真菌では培養の方が検

(表 E-7-1)-1) 膣炎における症状と帯下の所見

	正常	膣トリコモナス症	細菌性膣症	性器カンジダ症	細菌性膣炎	萎縮性膣炎
症状						
帯下感	0	1~3	0~2	0~2	3	0~1
掻痒感	0	0~3	0	1~3	0	1~2
灼熱感	0	0~1	0	1	1~2	1
外陰発赤	0	0~2	0	1~3	0~2	0~1
膣発赤	0	2	0	0~2	2	1~2
帯下量	0~1	1~3	0~2	0~2	1~3	1
色	白	黄色~緑がかる	白~灰	白	黄	白~黄
性状	0	泡状(10%)	泡状(7%)	酒粕状、 粥状	漿液性~膿性	漿液性~膿性
臭い	0	1~3	1~2	0	0~1	1
pH	3.8~4.2	5.5~5.8	5.0~5.5	4.5>	5.0<	6.0~7.0
検鏡特徴	乳酸桿菌	膣トリコモナス原虫	clue cells	仮性菌糸・ 孢子	球菌・桿菌	球菌・桿菌、 傍基底細胞
白血球増多	0~1	3	0~1	0~1	3	3

*程度を0~3の4段階に分けた。0はないことを、3は高度、1~3は軽度から高度まで分布することを示す。

()は頻度

鏡よりも感度がよいので wet mount で検出できない場合でも症状からカンジダ症が疑われる場合は行う。

c) 主な膣の感染症には以下のものがある。

- (i) 細菌性膣症
- (ii) 膣トリコモナス症
- (iii) 性器カンジダ症
- (iv) 細菌性膣炎
- (v) 萎縮性膣炎

(i) 細菌性膣症(Bacterial vaginosis, BV)

BVは、乳酸桿菌を主体とした膣内の正常細菌叢が好気性菌の *Gardnerella vaginalis*、嫌気性菌の *Bacteroides* 属、*Mobiluncus* 属などが過剰増殖した結果、膣内生態系が破壊された病態と考えられる。膣の感染症の中で最も頻度が多い。BVの約半数は無症状であるが、妊婦において絨毛膜羊膜炎、早産の頻度が高くなることや子宮内膜炎、PIDの罹患の危険率が上昇することで注目されている。自覚症状としては軽度の帯下感である。膣分泌物は灰色で、漿液性、均質性で時に悪臭を訴える。

BVの診断は、①灰色帯下 ②膣内pH>5.0 ③膣内容に10%苛性カリ液を加えるとアミン臭を生ずる ④上皮の20%以上に診断の手がかり(clue)となる clue cell(膣上皮細胞に多数の小短グラム陰性桿菌(*G. vaginalis*)が付着し細胞の辺縁が不明瞭になる)がみられること 以上のうち三つが陽性であればほぼ診断できるが、細菌培養成績で *Gardnerella vaginalis* や嫌気性菌が検出されればより確実となる。グラム染色などで乳酸桿菌がないか少ないことも診断に役立つ。白血球増多はない。

治療は局所療法としてクロラムフェニコール膣錠を1日1回、7~10日間投与する。欧米ではメトロニダゾール膣錠が用いられている。内服療法としてメトロニダゾール1日1.0gの7日間投与も行われるが、現在保険適用はない。