

性器ヘルペスウイルス感染症（性器ヘルペス）

Issues included in surveillance systems for genital herpes

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科

Department of Obstetrics & Gyrecology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University

帝京平成看護短期大学

Teikyo Heisei Nursing Junior College

川名 尚

Takashi KAWANA

Two issues included in current surveillance systems for genital herpes are proposed. First, it seems improper to exclude recurrent cases from a report of genital herpes in the light of the pathogenesis of the genital herpes simplex virus infection. I insist on registering recurrent cases as well as initial cases in the surveillance report form of genital herpes. Second, it is essential to make an accurate diagnosis for the surveillance report of genital herpes. It is urgent to develop a method with excellent sensitivity and specificity to detect HSV-DNA. For this purpose the LAMP method is proper and under development.

Key words : Genital herpes, Recurrent cases, Surveillance system

はじめに

現在の性器ヘルペスウイルス感染症（以下、性器ヘルペスとする）のサーベイランスにおける筆者の感じている二つの問題点を述べたい。性器の単純ヘルペスウイルス（Herpes Simplex Virus, HSV）感染は他の性感染症と異なる独特の感染病理を有する。即ち、HSVは初感染後速やかに知覚神経節に潜伏感染するが潜伏感染しているHSVがしばしば再活性化されて再発する。初感染時に症状がなく免疫の低下によって初めて発症することもある。このような感染病態を認識した上で本疾患の動向をみるべきである。2006年より届出基準から再発例が除かれたが果たしてこれで良かったのか疑問を抱いている。もう一つの問題が診断である。性器ヘルペスは多彩な症状を呈し、臨床的に診断は難しい場合がある。一方、性器ヘルペスと紛らわしい疾患が多くある。このような状況で現在保険で行える蛍光抗体法によるHSV感染細胞の検出は特異度は高いが感度が非常に悪い。この点クラミジア感染症や淋菌感染症には鋭敏な核酸増幅法が日常臨床に用いられており、診断の精度が高いばかりでなく時には妊婦など無症候の例についても検査が行われ疾患の掘りおこしさえ行われている。この点、性器ヘルペスにはこのような精度の高い検査法がなく大変遅れている。

本稿では、現在の発生動向調査から見えてくる性器ヘルペスの動態を述べたのち、これらの問題点について筆者の私見を述べたいと思う。

1. 定点調査からみた性器ヘルペスの動向

性器ヘルペスは、STDの定点把握の一つとして1987年からその動向調査が行われてきた。1987～2006年までの経時的トレンドをみると男性は0.7から0.4とやや減少傾向にあるが、女性は0.25から0.5と増加傾向を示している。その結果、最近では女性の方が男性の1.5倍と多くなっている。

最近の7年間では男女合わせてみると性器ヘルペスは上昇傾向にある。性器クラミジア感染症や淋菌感染症が2002年をピークとして減少に転じているがウイルス性の性器ヘルペスや尖圭コンジローマは増加している点は注目すべきである（図1）。

前述のように、2006年より性器ヘルペスの届出基準が変わり「明らかに再発であるもの及び血清抗体のみ陽性のものは除外する」ことになった。その影響がどのように出ているかをみた（図2）。2005年と2006年は報告数はほとんど同じであり再発を除くという変更が周知徹底していなかったようだが2007年に至り報告数が次第に減少し前年度の88%になった。おそらく今後もち

性器ヘルペスウイルス感染症（性器ヘルペス）

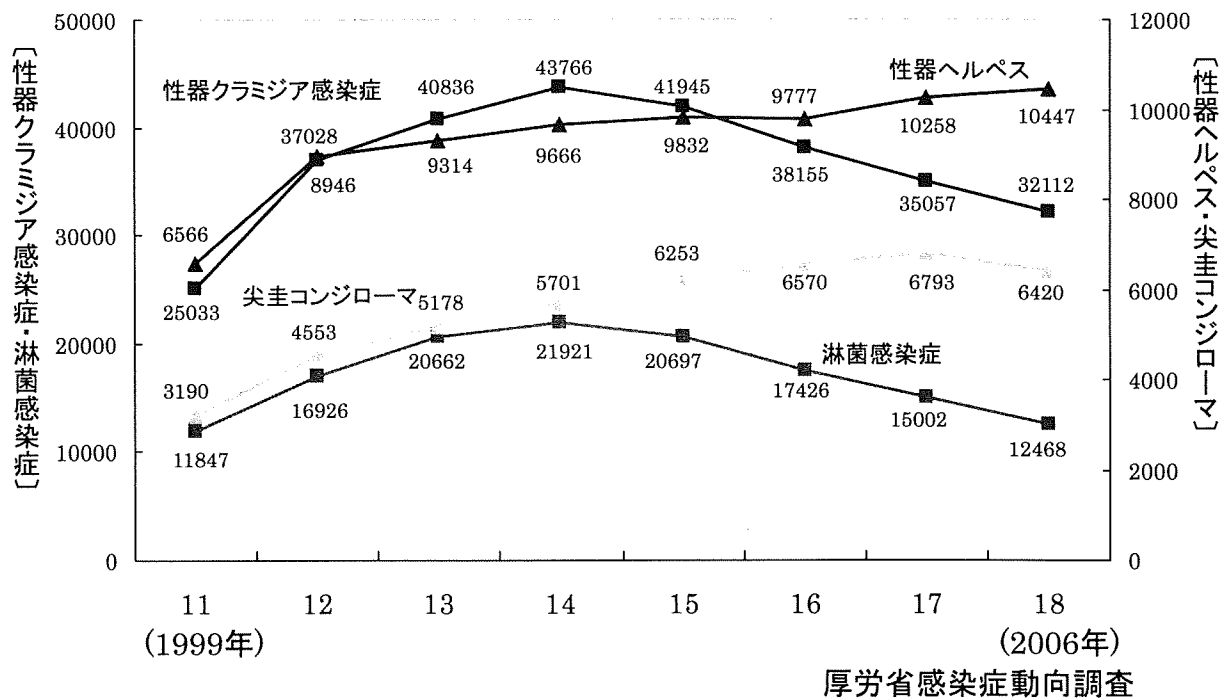


図1 性感染症報告数 平成11年～平成18年

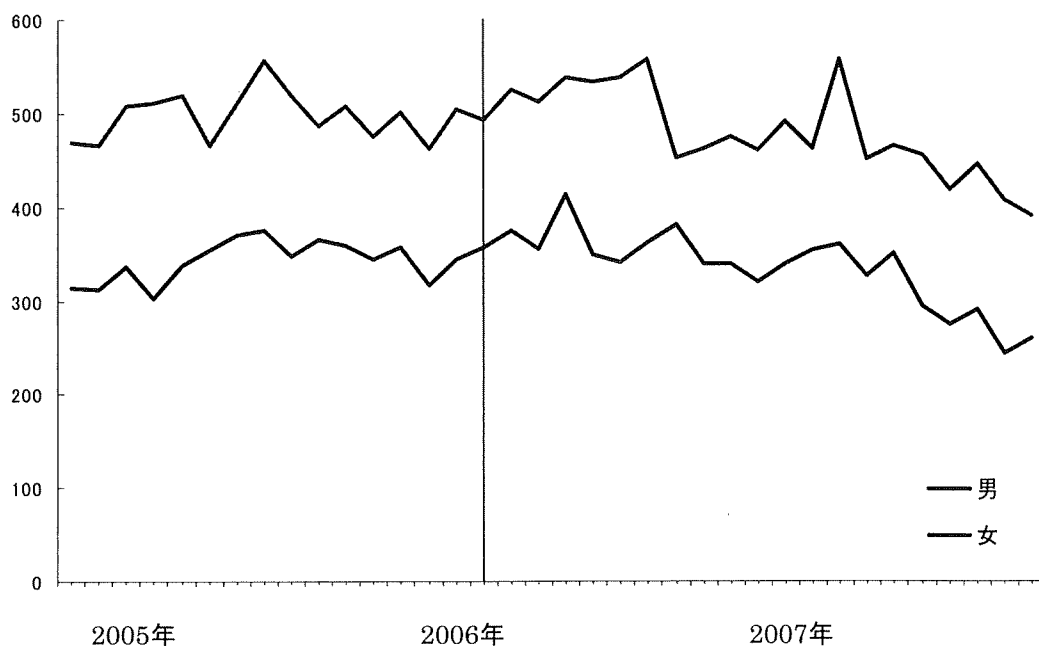


図2 性器ヘルペス報告数 2005～2007.11 経時的データ

と減少することになるが、これは性器ヘルペスが減少したと錯覚してはなるまい。後述するように性器ヘルペスは治癒することはなく再発をくり返すので社会全体における症例数は増加すると考えられるからである。

年齢分布について

性器ヘルペスの年齢分布が性器クラミジア感染症や淋菌感染症などと異なるのは、後者が20代をピークとして年齢が高くなるに従って減少し40代には男女とも報告数がほとんどなくなるのに対し性器ヘルペスでは40代～60代にもかなりの症例数が報告されている点である。高齢者の報告例の多くはHSVの再活性化による再発例ではないかと考えられている。性活動が衰えてくるこの年齢の性器ヘルペスは性行為で感染したものではなく潜伏していたHSVの再活性化によるものではないかという考えである。性感染症を「性行為により感染した病原体により間なくして発症した疾患」と定義すればこのような例は動向調査から除外するべきという考えも出てくる。一方、性行為により感染したHSVが長い潜伏期の後に発症した疾患とも言える。従って筆者は除外すべきではないと考えている。

II. 性器ヘルペスの感染病理

(1) 初発と再発の分布

性器ヘルペスは臨床的に初発と再発に分けられている。初発とは初めて発症したものであり、再発とは以前に発症した経験が一度でもある場合を言う。では初診時における初発と再発の分布はどのようになっているのであろうか。

2006年11月に行われた千葉県性の感染症の全数調査（厚生労働省研究班「性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究」主任研究者 小野寺昭一氏）によれば、届出された性器ヘルペスの約60%が初発、約40%が再発となっている。一方、平成5～7年における大阪府の性感染症動態調査では初発が約30%、再発が約70%となっている。筆者の1970年から今日までに経験した初診の症例では約65%が初発、約35%が再発であった。これらを勘案するとおよそ40～50%は再発例と考えられ、もし再発例を除外すると届出数もこの程度に減少する可能性はある。

(2) 初発の感染病理

初発は感染病理学的には初感染初発と非初感染初発に分けられる。前者は初感染であるが、後者は既に感染し

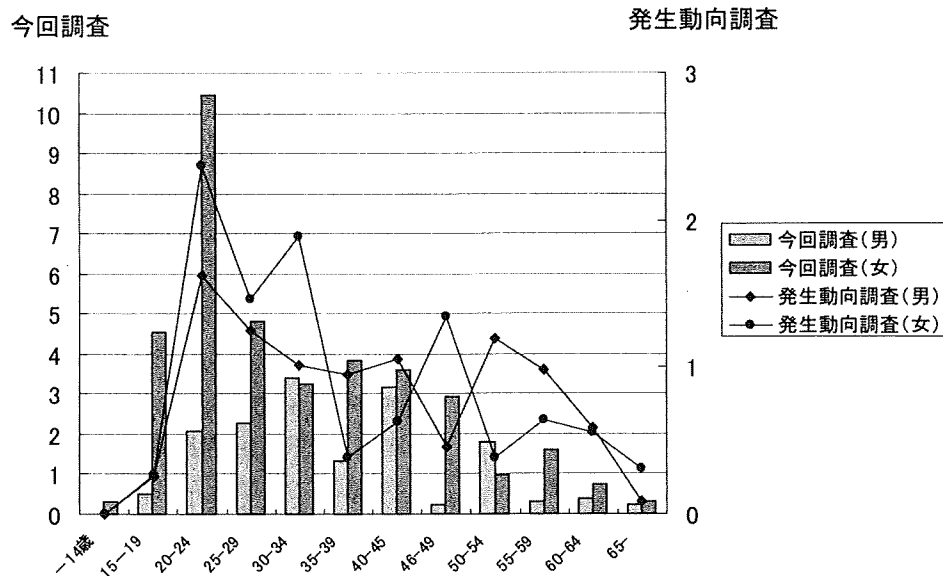


図3 性器ヘルペスウイルス感染症
(初発あるいは初感染)
(4県合計)(人口10万人あたり)

潜伏していた HSV が再活性化され初めて発症したもので、感染はかなり以前におきていることになる。

筆者は初発性器ヘルペスについて発症時に抗体の有無を調べてみた。もし原因となった HSV の型と同型の型の抗体が存在すればそれはおそらく再活性化ということになり非初感染初発となる。HSV-1 による初発例では約 20%が HSV-2 の初発例では約 40%が平均すると約 30%が非初感染初発と同等された¹⁾。

前述の厚生労働省の研究で行われた全数調査において 4 県の症例をまとめたものであるが、初発例の年齢分布をみると 40 才以降にかなりの症例が報告されている（図 3）が、非初感染初発もかなり含まれていると思う。

III. 再発を除いたことの問題点

前述のように 2006 年から届出基準から再発例を除くことになった。除くことになった経緯について厚生労働省健康局結核感染症課情報管理係に問合せたところ、必ずしも明確な答は得られなかったが、同一人が再発のたび毎に毎回届出すると症例数が本来の数より多く報告されることになるという理由のようであった。また、高齢者の届出数が多くこれらは本来の届出対象ではないとの認識を持っているようであった。発生動向調査の目的は何であろうか。感染症法には「法第十四条第一項の規定に基づき指定届出機関からの届出によって発生の状況を把握する」とある。発生の状況とは罹患率なのか有病率なのかあるいは両者なのか、このあたりははっきりしていない。

性感染症動向調査の目的を「1 年間に性的接触（性行為）によって伝播する病原体による疾患の患者数の動向をみる」と定義するならば罹患率をみることになるであろう。とすれば初感染のみを届出することになるだろう。しかし、淋菌感染症や性器クラミジア感染症のように治療により完治できるものと違って、たとえ抗ウイルス剤で治療しても再発をくり返すという性器ヘルペスの特異な感染病理—再発をくり返す—を考えると有病率も考慮すべきと思っている。従って、再発を除外するのではなく、どの位再発例があるかを知ることが本疾患の特質をとらえた発生動向調査となると思う。

再発性器ヘルペス患者が定点診療所を受診した時は届出されないことになっているが、前医が定点診療所でない

ければ（おそらく大部分はこのような状況と考えられる）完全にこのような例は届出数にのってこないことになり過少評価されることになる。

再発例は初発例と同じように感染性があるばかりでなく再発性器ヘルペス患者の QOL は著しく損なわれるなど社会的には大きな問題でもある。

以上より、性器ヘルペスについては有病率も大切な「発生の状況」と言わざるを得ない。諸外国で再発を除いている報告はみられないのもこのような観点からではないか。そこで次のように提言したい。

前述のように、非初感染初発は潜伏している HSV の再活性化により発症しているが、これは再発の感染病理と同じである。現在は非初感染初発を届出しているのであるから再発を届出しないというのは矛盾することになりはしまいが、ただし、同一人の再発を来院時毎に届出するのは過大評価になるので初診時のみ届出したら良いのではないが。

提言

「定点を受診した性器ヘルペス患者は、初発であれ再発であれ初診時に 1 回届出する。この際、初発と再発を区別できるような項目を設ける。」

なお、再発の届出は年 1 回とし、翌年再発したら年 1 回は届出することにする。

IV. 正しい診断が大切である

当然のことであるが、正確な発生動向調査には正しい診断のもとに行われるべきである。「浅い潰瘍性病変が左右対称に多発する」という性器ヘルペスの教科書的な典型的な例は性器ヘルペス症例数の 50%以下とされている²⁾。

外陰に潰瘍やびらんや水疱などの病変を呈する疾患は多数ある³⁾。一方、性器ヘルペスもピンホールのような微小病変、左右対称でない潰瘍、線状のびらんなど多彩な様相を呈する。従って、臨床所見だけで診断するのはかなり危険であり正しく診断するには精度の高い病原診断が必須である。現在保険で行える HSV 感染細胞の蛍光抗体法による検出は、性器ヘルペスのような小さい病変の多い HSV 感染症では感度が非常に悪い。諸外国では感度と特異性が非常に良い培養法や核酸増幅法が用いら

れている。培養は時間と費用がかかる。また、現在本邦で確立された核酸増幅法はまだない。核酸増幅法としてPCR法やLAMP法が開発中である。LAMP法(Loop-Mediated Isothermal Amplification)は本邦で開発された核酸増幅法で、微量のHSV-1、HSV-2 DNAを増幅することができる。筆者らの検討では感度・特異度共に培養法とほぼ同等であった。特に本法は2時間という短時間のうちに結果が出せる上に温度が一定で良いので反応に用いる加熱器は小型な簡易装置で良い点が利点である。臨床の現場でも手軽に使用できるようになる可能性があるので大いに期待している。

おわりに

現行の性器ヘルペスの動向調査について二つの問題を提起した。

- (1) 現行の届出基準を「初発も再発も初診時に1回届出する。この際、初発と再発を分ける。ただし、再発は年1回届出する。」に改めること。
- (2) 届出のためには正しい診断が必須であり、そのため

の感度・特異度の良い病原診断法の開発が緊急の課題である。

最後に、再発を届出しないという現行の動向調査が徹底してくると性器ヘルペスの症例数が減少することになるが、これをもって性器ヘルペスが減少していると決して誤解してはならないことを言及しておきたい。

文 献

- 1) 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会誌，2008；1：10-12.
- 2) 性感染症 診断・治療ガイドライン2008；病状とその鑑別診断；潰瘍性病変，日性感染症会誌，2008；19(1)(supp)：18-23.
- 3) Lautenschlager, S, Eichmann, A: The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology*. 2001；202(3)：211-219.
- 4) 塚越静香, 川名 尚, 西澤美香ほか：Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による性器ヘルペス迅速診断，日性感染症会誌，2006；17(1)：104-109.

新しい単純ヘルペスウイルス型特異抗体検出キット の評価

Evaluation of a new test kit for the measurement of herpes simplex virus type
-specific antibodies

西澤美香¹⁾ 川名 尚^{1),2)} 西井 修¹⁾
Mika NISHIZAWA Takashi KAWANA Osamu NISHII

単純ヘルペスウイルス (HSV) の 1 型 (HSV-1) と 2 型 (HSV-2) の感染は glycoprotein G を使った抗体検出によって血清学的に型別が可能になった。最近開発された型特異的抗体検出キット Platelia HSV について世界的に既に用いられてきた HerpeSelect と比較して評価を行った。HSV-1 による性器ヘルペス患者から採取した 30 例の血清について検討した所 HerpeSelect はすべて HSV-1 抗体のみであったが Platelia は 29 例に HSV-1 抗体を検出し 1 例に低力価の HSV-2 抗体を検出した。HSV-2 を分離した 30 例から得た血清では HerpeSelect と Platelia とともにすべて HSV-2 抗体が検出され分離 HSV の型と一致した。初感染の陽転率は第 3 週目において、HSV-1 感染例では Platelia 77%、HerpeSelect 41%、HSV-2 感染例では Platelia 100%、HerpeSelect 83%となり Platelia の方がやや優れていた。Platelia HSV-1、Platelia HSV-2 は特異度・感度共に優れたキットである。

The test based on the type-specific protein glycoprotein gG of HSV has been shown to accurately differentiate between antibodies to HSV-1 and those to HSV-2. A new test kit, Platelia HSV, for the measurement of type-specific antibodies, was compared with the HerpeSelect test kit. In 30 sera obtained from patients with genital HSV-1 infection, the HSV-1 antibody was detected in 30 sera by HerpeSelect and in 29 by Platelia respectively. The HSV-2 antibody was detected by Platelia in one of these sera though at very low titer. In 30 sera obtained from patients with genital HSV-2 infection, The HSV-2 antibody was detected in all 30 sera by HerpeSelect and by Platelia. The seroconversion rates at three weeks of infection in patients with primary HSV-1 infection were 77% by Platelia and 41% by HerpeSelect respectively. The seroconversion rates at three weeks of infection in patients with primary HSV-2 infection were 100% by Platelia and 83% by HerpeSelect respectively. This study indicated the usefulness of the Platelia kit for the detection of type-specific antibodies to HSV.

Key words : HSV-1, HSV-2, Genital herpes, ELISA, Type-specific antibody

緒言

単純ヘルペスウイルス (HSV) には 1 型 (HSV-1) と 2 型 (HSV-2) があり、それぞれ感染の疫学や臨床的な意義が異なる。即ち、HSV-1 は幼少時に主に口腔内に感

染し三叉神経節に潜伏感染し、しばしば口唇などに再発することがあり、また口腔内に HSV-1 を排泄する。脳、眼、口唇などに感染する HSV はほとんどが HSV-1 である¹⁾。上半身の HSV 感染は HSV-1 によるが HSV-1 は性器にも感染することがあることが判明した²⁾。一方、

1) 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 : Department of Obstetrics & Gynecology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University

2) 帝京平成看護短期大学 : Teikyo Heisei Nursing Junior College

平成21年3月2日受付、平成21年4月13日掲載決定

(〒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 西澤美香

HSV-2 は発見当初から性器などの下半身に感染することがわかっており、その伝播は性行為感染とされている³⁾。従って性器には HSV-1 と HSV-2 の両方が感染する。性器の HSV-2 感染例では HSV-1 感染例に比べて再発の頻度が高く、また HSV-2 は HSV-1 に比べて神経向性が強いというように、その生物学的性格の違いもみられている⁴⁾。HSV-2 は性的接触によって伝播することから、ある集団の HSV-2 に対する抗体保有率はその集団の性的活動の指標と考えられている⁵⁾。このように、感染している HSV の型を決めることは臨床的、疫学的に重要である。感染している HSV の型は病変部から HSV を分離培養するか HSV DNA を核酸増幅法で検出することによって行われている。しかし病原診断が困難な場合には血清学的診断によらなくてはならない。その際に注意すべきことは HSV-1 と HSV-2 には共通抗原があるため交差反応がおこる点である⁶⁾。最も HSV に特異的といわれている中和抗体法を用いた場合でも、HSV-1 抗体は HSV-1 に対する抗体価の 4 分の 1 程度に HSV-2 に対しても中和抗体価を示し、また HSV-2 抗体は HSV-1 に対しても HSV-2 とほぼ同程度の中和抗体価を示す⁶⁾。従って、従来から用いられてきた感染細胞を抗原とする補体結合法、蛍光抗体法、中和抗体法、ELISA 法などでは正しく型特異的に抗体を検出することはできない。しかし、HSV 粒子の表面にある glycoprotein G (gG) は HSV-1 と HSV-2 で異なることがわかり⁷⁾、これを抗原とした ELISA 法による型特異的抗体の測定法が開発された。2000 年に米国の FDA により最初に認可されたものが HerpeSelect (Focus Diagnostics, Inc.) であった。HerpeSelect はその感度と特異性が高いことから最も信頼されてきたキットである⁸⁾。しかし、HSV-2 抗体検出の gold standard といわれているワシントン大学で行われているウェスタンブロット法でみると HerpeSelect の陽性検体の 84%しか真の陽性ではないとの報告がある⁹⁾。特に抗体値が 1.1~3.0 の弱陽性群に疑陽性が多いという。さらに筆者らが検討した所、HerpeSelect は型特異的に抗体の測定が可能な優れたキットではあるが、HSV-1 抗体の検出感度が低く、感染後の陽転率も 50~60%と低いことが問題であった¹⁰⁾。今回、Bio-Rad 社から新しく Platelia HSV IgG が開発され検討する機会を得たが、HerpeSelect の欠点を補うことができるのではないかと

期待を持って HerpeSelect と比較しながら本キットの評価を行った。

対象と方法

1. 血清

東京大学病院分院産婦人科および帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科を受診し HSV を分離して性器ヘルペスと診断された 93 例から得た血清、および健康人 20 例から得た血清を用いた。93 例のうちの 60 例 (60 検体) はキットの型特異性の検討に使用し、検討しやすくするために抗体価が低値から高値に分布する血清を選択した。内訳は HSV-1 を分離した 30 例 (初発 15 例、再発 15 例) と HSV-2 を分離した 30 例 (初発 7 例、再発 23 例) である。残る 33 例 (91 検体) は初回来院時に抗体が陰性で初回来院から 8 週目までの間に 2 回から 4 回 (平均 2.8 回) の検体が採取されているもので、抗体の陽転時期の検討に用いた。その内訳は HSV-1 を分離した 21 例から得られた 60 検体と、HSV-2 を分離した 12 例から得られた 31 検体である。血清は測定まで -30°C で保存され、使用時に溶解して測定に用いた。

2. ウイルス分離と同定

性器の病変から擦過して得た検体を Vero または R-66 細胞に接種して 37°C、5% CO₂ インキュベーターで培養した。細胞変性効果が出現した感染細胞について、FITC 標識抗 HSV モノクローナル抗体 (ヘルペス 1・2 FA 試薬「生研」(デンカ生研株式会社) または、MicroTrak Herpes (シバ社)) を用いて同定と型の決定を行った。

3. 血清抗体の検出

上記の血清について 3 種類の間接法による ELISA 法のキットを用いて検討した。方法はすべて添付文書に従い、測定は同じ検体について同様の測定を 2 回行った。キット間で判定が一致しなかった検体についてウェスタンブロットならびに中和法を用いて確認試験を行った。

1) ヘルペス IgG EIA 「生研」(デンカ生研株式会社) は HSV に対する IgG 抗体を検出するキットで、HSV-1 の感染細胞より調製したものを抗原としているため抗原性が強いが型特異性のない gB、gD などに対する抗

体が検出される。型特異的な検出はできないが体外診断薬として本邦で広く用いられている。

2) 型特異的に検出するキットとして HerpeSelect (Focus Diagnostics, Inc.) (以下 HerpeSelect) と Platelia HSV IgG (Bio-Rad) (以下 Platelia) を用いた。これらはウイルス表面にある型特異的な蛋白である HSV-1 は gG-1、HSV-2 は gG-2 の抗原がプレートに固相され、HSV の IgG 抗体を型別に検出することができる。型特異性の検討では、すべての検体について HSV-1 抗体と HSV-2 抗体を測定した。

① HerpeSelect の抗原は gG-1、gG-2 ともにリコンビナント抗原を使用している。抗体の測定は、血清を添付の希釈液で 101 倍に希釈したものをプレートに 100 μ l 入れて室温で 1 時間反応させた後、希釈した添付の洗浄液で 3 回洗浄後ペルオキシダーゼ標識ヤギ抗ヒト IgG を 100 μ l 入れて室温で 30 分反応させた。3 回洗浄後テトラメチルベンチジンを 100 μ l 入れて遮光して室温で 10 分反応させ、1M 硫酸を 100 μ l 入れて反応を停止し 450nm で吸光度を測定した。添付のカットオフ用血清を同時に 3 回測定し、検体の吸光度をカットオフ用血清の平均吸光度で割った値を抗体指数 (Index Value) とした。1.11 以上を陽性、0.90 未満を陰性、0.90 以上 1.10 以下を判定保留とした。

② Platelia の抗原は gG-1 はリコンビナント抗原、gG-2 は合成ペプチドを用いている。測定は、添付の説明文書に従って血清を希釈液で 21 倍に希釈し、プレートに 200 μ l 入れて 37°C で 1 時間反応させた後、希釈した添付の洗浄液で 4 回洗浄後 51 倍希釈したペルオキシダーゼ標識ヤギポリクローナル抗ヒト γ 鎖抗体を 200 μ l 入れて 37°C で 1 時間反応させた。4 回洗浄後テトラメチルベンチジンを 200 μ l 入れて遮光して室温で 30 分反応させ、1N 硫酸を 100 μ l 入れて反応を停止し 450nm で吸光度を測定した。添付のカットオフ用血清を同時に 2 回測定し、検体吸光度をカットオフ用血清の平均吸光度で割った値を算出した。1.10 以上を陽性、0.90 未満を陰性、0.90 から 1.09 を判定保留とした。

3) ウェスタンブロット法は HerpeSelect 1 and 2 Immunoblot IgG (Focus Diagnostics, Inc.) を使用した。抗原は gG-1 は分子量 35 から 45 キロダルト

ンのリコンビナント抗原、gG-2 は分子量 80 から 110 キロダルトンのリコンビナント抗原を使用している。測定は、添付の説明文書に従って血清を 4 つの抗原(抗ヒト血清、ヘルペス共通抗原、gG-1、gG-2) がバンド状に付いたニトロセルロース膜のストリップと反応させ、抗体が結合したバンドをアルカリホスファターゼ標識ヤギ抗ヒト IgG および基質 (ブロムクロロインドールリン酸とニトロブルーテトラゾリウム) と反応させて発色させ、バンドの有無を目視で判定した。

4) 中和抗体測定は、非働化し 4 倍から 128 倍まで倍数希釈した血清 25 μ l に HSV-2 標準株として筆者らが用いている新鮮分離株である THH-54 の 100TCID₅₀ を 25 μ l、10 単位補体 25 μ l を 96 ウェルマイクロプレート内で混合し、37°C、CO₂ インキュベーターで 1 時間反応させた後、5 \times 10⁵/ml に調整した R-66 細胞 25 μ l を添加して 5 日間培養した。2 系列を用い細胞変性効果を阻止した最高希釈倍数を中和抗体価とした。

4. 抗原抗体陽転時期の検討方法

初診日を起点とし、第 1 週目、第 2 週目、第 3 週目、第 4 週～5 週目、第 6 週～7 週目、第 8 週目以降の 6 つの期間に分け陽転率を検討した。性器ヘルペス患者は毎週採血している訳ではなく血清が採取されていない期間がある。その場合は一度陽性になったら以降も陽性とし、陰性と陰性の間の期間は陰性とした。採血検体がなく、判定できない期間はこれらを除いて発症後の週における陽転率を計算した。

結 果

1. 型特異性の検討

1) HSV-1 分離症例から得た血清 30 例(初発 15 例、再発 15 例) の HerpeSelect HSV-1 の抗体指数は 1.18～8.73 (平均 4.84) に分布してすべて陽性となり、同検体に対して HerpeSelect HSV-2 では 0.02～0.55 に分布してすべて陰性となった (Fig. 1 左〇)。分離された HSV の型と血清抗体の型がすべて一致した。これらの血清について Platelia で測定したところ、

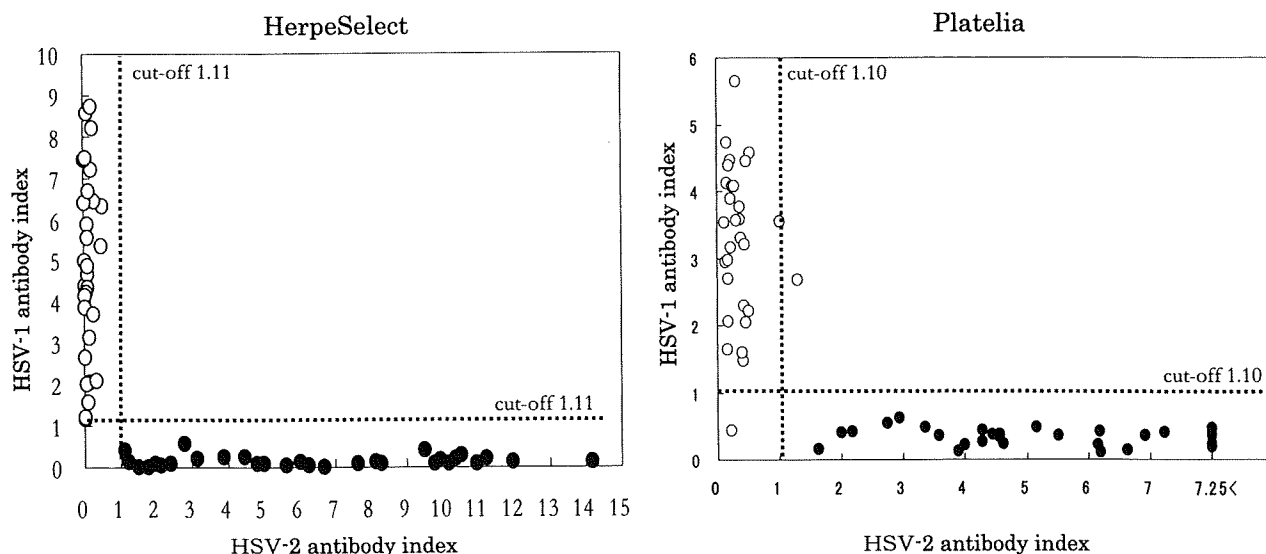


Fig. 1 Type specific antibodies detected in sera obtained from patients with genital HSV-1 (○) or HSV-2 (●) infection using HerpeSelect and Platelia kit

Platelia HSV-1 は 0.43~5.65 (平均 3.24) に分布して、0.43 を示した 1 例 (初発) のみが陰性となった。同検体に対して Platelia HSV-2 は 0.23~1.30 に分布し、1.02 を示した 1 例が判定保留、1.30 を示した 1 例が陽性となった (Fig. 1 右○)。

2) HSV-2 分離症例から得た血清のうちの 30 例 (初発 7 例、再発 23 例) は、HerpeSelect HSV-2 では 1.14~14.18 (平均 6.46) に分布してすべて陽性であり、同じ検体に対して HerpeSelect HSV-1 では 0.01~0.56 に分布してすべて陰性であった (Fig. 1 左●)。分離された HSV の型と血清抗体の型はすべて一致した。これらの血清について Platelia で測定したところ、Platelia HSV-2 は 1.63~7.25< (平均 5.30) に分布し、HerpeSelect に比べて値は低い、全例が陽性であり、同じ検体に対して Platelia HSV-1 は 0.11~0.62 に分布してすべて陰性であった (Fig. 1 右●)。両キットとも分離された HSV の型と血清抗体の型はすべて一致した。

2. HerpeSelect と Platelia の相関

HSV-1 分離症例から得た 30 例の血清について、HerpeSelect HSV-1 による抗 HSV-1 値と Platelia HSV-1 による抗 HSV-1 値の相関係数をみたところ 0.787 と高い相関を示した (Fig. 2 左)。HSV-2 分離症

例から得た 30 例の血清について、HerpeSelect HSV-2 による抗 HSV-2 値と Platelia HSV-2 による抗 HSV-2 値の相関係数をみたところ 0.547 とあまり良い相関を示さなかった (Fig. 2 右)。その原因は HerpeSelect HSV-2 が 1.14~2.00 と低値を示した 4 例が Platelia HSV-2 が 4.54~6.63 と高値を示したためと思われる。これらの相関を示さなかった 4 例について、Platelia HSV-2 の非特異反応の可能性があるためウエスタンブロット法と中和法を行って検討した。4 例ともウエスタンブロットで gG-2 に対するバンドが確認され、中和法で HSV-2 に対する中和抗体は 8 倍から 128 倍以上を示したので非特異反応によるものではないと判断した (データ未提示)。さらに Platelia の非特異反応の有無を検討するために、ヘルペス抗体陰性であることをヘルペス IgG EIA「生研」で確認した健康人 20 例から得た検体 (0.1EIA 価) について測定したところ Platelia HSV-1 は 0.11~0.59 (平均 0.37)、Platelia HSV-2 は 0.13~0.66 (平均 0.23) となりすべて陰性を示した。

3. 初感染例の陽転時期

初診日を起点とし、第 1 週目、第 2 週目、第 3 週目、第 4 週~5 週目、第 6 週~7 週目、第 8 週目以降の 6 つの期間に分け、キット毎に各期間内に抗体陽性と判定された率を求めた (Fig. 3)。HSV-1 初感染例において、

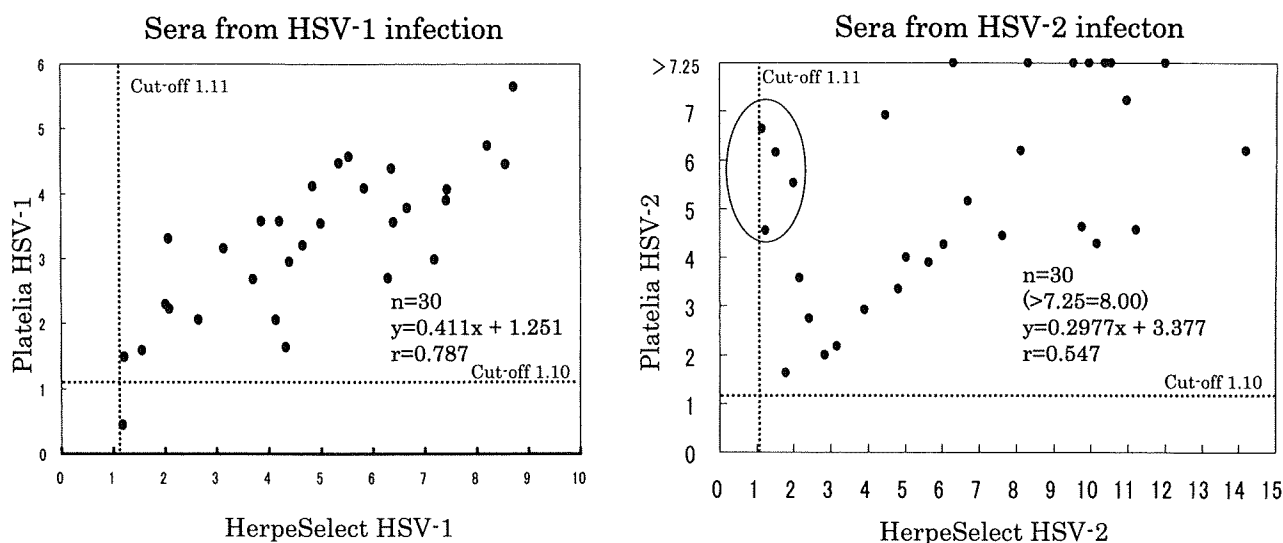


Fig. 2 Correlation of type specific antibody titers, measured by Platelia and HerpeSelect in sera obtained from genital HSV-1 or HSV-2 infection

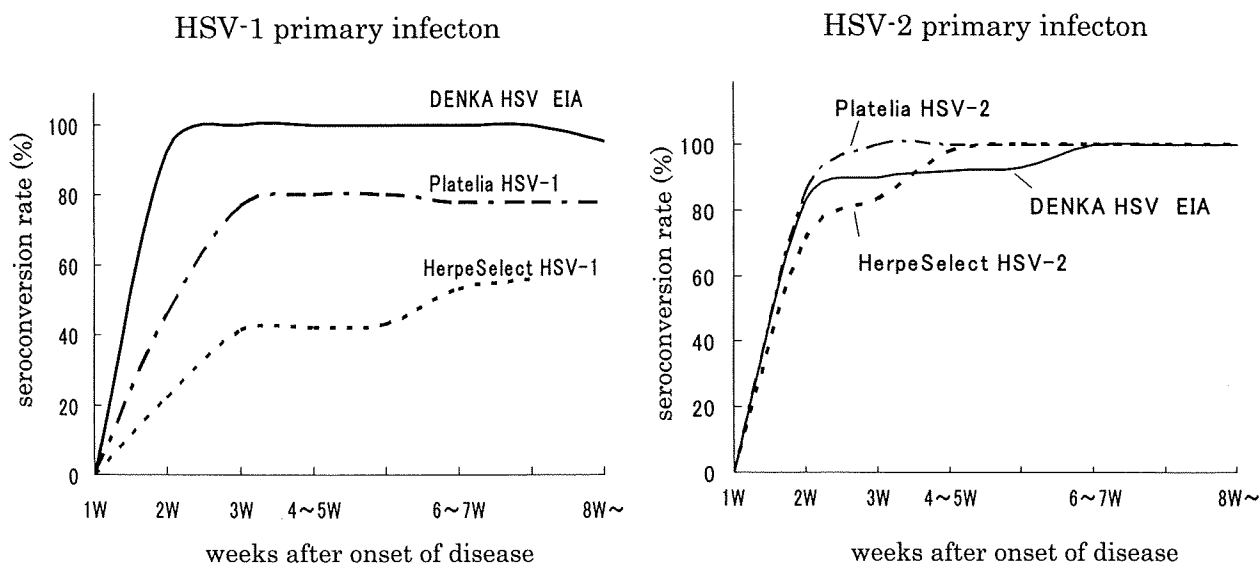


Fig. 3 Comparison among Platelia, HerpeSelect and Denkaseiken kits in relation to seroconversion rate in patients with primary HSV-1 or HSV-2 infection

Platelia HSV-1 では第 3 週目に 77%、第 6~7 週目に 78%が陽性を示した。HerpeSelect HSV-1 では第 3 週目に 41%、第 6 週~7 週目に 56%が陽性を示した。ヘルペス IgG EIA「生研」は第 3 週目で 100%陽転した。HSV-2 初感染例の第 3 週目では、Platelia HSV-2 が 100%陽性を示したのに対して HerpeSelect HSV-2 では 83%、第 6 週~7 週目になって 100%となった。ヘル

ペス IgG EIA「生研」は第 3 週目で 89%、第 6 週~7 週目に 100%が陽性を示した。

考 察

単純ヘルペスウイルスの型特異抗体の測定において大切なことは型特異性と感度である。まず型特異性である

が、HerpeSelect および Platelia 共に高い抗 HSV-1 抗体を有する血清で抗 HSV-2 抗体は陰性であり、また高い抗 HSV-2 抗体を有する血清で抗 HSV-1 抗体は陰性であり、両キットに特異性はあると考えられた。ただ、HSV-1 分離症例から得た検体のうち HerpeSelect で HSV-1 抗体のみが検出された検体について、Platelia では 1 例が HSV-1 抗体とともに低値ではあったが HSV-2 抗体も検出した。しかしカットオフに極近い低値であった。見方を変えれば HerpeSelect が偽陰性であったとも考えられるがウエスタンブロットで確認はしていないので正確なところはわからない。Platelia の非特異反応の有無を確認するために、HSV 抗体陰性健康人から得た血清に対する反応性を調べたが Platelia HSV-1、Platelia HSV-2 とともにすべて陰性であった。これらのことから、型特異性については分離された HSV の型と一致した。次に両キットで得られた抗体値の相関性をみたところ、HSV-1 を分離した症例から得た検体では HerpeSelect HSV-1 と Platelia HSV-1 の値はよく相関したが HSV-2 を分離した症例から得た検体では HerpeSelect HSV-2 と Platelia HSV-2 の値は高い相関は得られなかった。これは HerpeSelect HSV-2 の値が低値で Platelia HSV-2 が高値を示した検体が 4 例あったのが原因であり、Platelia の非特異反応が懸念されたがウエスタンブロットと中和抗体法によって非特異反応ではなく Platelia の方が感度が良い可能性が示唆された。

ウイルス感染症の血清診断においては抗体の陽転時期が重要である。HSV-1 初感染例での陽転時期は Platelia HSV-1 の方が早く Platelia HSV-1 の感度は HerpeSelect HSV-1 と同等かより高いと思われた。HSV-2 初感染例での陽転時期でも Platelia HSV-2 の方が早く Platelia HSV-2 の方が感度が良いと思われた。感染後の陽転時期について非型特異キットと型特異キットによる違いをみると、HSV-1 初感染例では、ヘルペス IgG EIA「生研」、Platelia HSV-1、HerpeSelect HSV-1 の順に陽転時期が早かった。ヘルペス IgG EIA「生研」の陽転が早いのは早期に出現する gB、gD に対する抗体を検出していることによると考えられる。これに対して、gG-1 のみを検出する他の 2 キットが遅れるのはもともと gG-1 に対する IgG 抗体の産生に時間がかかることによるためと思われた¹¹⁾。今回検討した Platelia HSV-1 は HerpeSelect HSV-1 の抗体の検出能の遅れを早めるこ

とができるキットであり臨床的な意義は高い。一方 HSV-2 初感染例における感染後の陽転率については、HerpeSelect HSV-2 と Platelia HSV-2 両者とも優れていた。ヘルペス IgG EIA「生研」が若干劣るのは HSV-1 感染細胞を抗原として用いて作られているために、HSV-2 抗体を検出しにくいのではないかと推察された¹²⁾。

本邦の性感染症の最近の動向をみると、性器クラミジア感染症や淋菌感染症は 2002 年をピークとして減少傾向にあるが性器ヘルペスは漸増の傾向にある¹³⁾。性器ヘルペスの 6~8 割は HSV-2 によるものであり、さらに HSV-2 の感染経路は主として性行為感染であるので、HSV-2 の蔓延度を血清疫学的に正確に調べることは性器ヘルペスの動向を見る際の重要な指標となる。最近性器ヘルペスの診断において HSV-2 型特異抗体の検出の意義が強調されており¹⁴⁾本邦でも型特異抗体の測定が早急に可能になることが望まれる。今回検討した Platelia は HSV の型特異抗体の優れた検出キットであり臨床的にも疫学的にも有用であると思われた。

文 献

- 1) Whitley, RJ: Herpes Simplex viruses. in Fields Virology Vol. 2 (Fields, BN, et al. ed), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. p.2297-2342.
- 2) Kawana, T, Kawaguchi, T, Sakamoto, S: Clinical and virological studies on genital herpes. the Lancet. 1976; Oct 30: 964.
- 3) Nahmias, AJ, Dowdle, WR: Antigenic and biologic differences in herpesvirus hominis. Prog Med Virol. 1968; 10: 110-159.
- 4) Aurelius, E, Forsgren, M, Gille, E, Skoldenberg, B: Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients. Scand J Infect Dis. 2002; 34: 278-283.
- 5) 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 Oct 16; 337(16): 1105-1111.
- 6) 川名 尚, 橋戸 円: 微量中和法による型別抗単純ヘルペスウイルス抗体測定法の評価. 臨床とウイルス, 1991; 19: 347-351.

- 7) Lee, FK, Coleman, RM, Peririra, L: Detection of herpes simplex virus type-2 specific antibody with glycoprotein G. J Clin Microbiol. 1985; 4: 641-644.
- 8) Ashley, RL: Performance and use of HSV type-specific serology test kits. Herpes. 2002; 9(2): 38-45.
- 9) Golden, MR, Ashley-Morrow, R, Swenson, P, et al.: Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) Western blot confirmatory testing among men testing positive for HSV-2 using the focus enzyme-linked immunosorbent assay in a sexually transmitted disease clinic. Sex Transm Disease. 2005; 32: 771-777.
- 10) 西澤美香, 川名 尚, 村田照夫, 西井 修: 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. 日性感染症会誌, 2005; 16(1): 97-103.
- 11) Ashley-Morrow, R, Krantz, E, Wald, A: Time course of Seroconversion by HerpeSelect ELISA After Acquisition of Genital Herpes Simplex Type 1 (HSV-1) or HSV-2. Sex Transm. Dis. 2003; 30: 310-314.
- 12) 相馬春江, 村田照夫, 川名 尚, 単純ヘルペスウイルス1型を抗原として用いたELISAキットの問題点. 日性感染症会誌, 2001; 12(1): 165-169.
- 13) 国立感染症研究所感染症情報センター: 感染症発生動向調査2006年性器ヘルペス感染症.
- 14) CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 2006; 55 (No. RR-11).

特集 産婦人科領域における感染症のリスクマネジメント

外陰の感染症—その診断と治療

川名 尚 西井 修*

KAWANA Takashi

NISHI Osamu

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 客員教授 *教授

外陰には、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫など多くの病原体が感染し、多彩な症状を呈する。主な症状は掻痒感、疼痛であるが、その原因となる病原体を特定して治療することが大切である。

Key Words ■ 外陰感染症, ウイルス, 細菌, 真菌, 寄生虫

はじめに

外陰の感染症には多くの病原体が関連する。一般に外陰疾患の診断と治療が難しいのは、異なった病因であるにもかかわらず掻痒感とか発赤とか同じ症状を呈する一方で、同じ病因であっても多彩な症状を呈するからである。つまり、病因と症状が一对一の対応をしないのである。たとえば、性器ヘルペスの鑑別すべきものとして13疾患を、尖圭コンジローマと鑑別すべきものとして11疾患が挙げられている¹⁾。したがって、感染症の診断に際しても鑑別診断として感染症でない疾患も常に頭においておく必要がある。そのためには臨床検査として病原診断や血清診断が必要となる。

まず、外陰疾患の診断に際しては、その症状がいつからあるのか、疼痛、掻痒感、性交痛の有無などをきいておく。外陰の所見は、病変の位置、形状、色調、辺縁の状況を見るとともに両側性か

片側性か、または対称性かなども確認する。ソケイリンパ節の腫脹・圧痛の有無をみておく。臨床所見から大凡の見当はつけるが、それを確定するうえで検査を行う。外陰の感染症の原因となる病原体はウイルス、クラミジア、細菌、真菌、原虫、寄生虫など多岐にわたる。

ケジラミ症

ケジラミが陰毛部の皮膚に寄生して発症し、掻痒感と刺咬部位の点状紅斑が特徴的である。ケジラミの主な感染経路は、性行為などによる陰毛の直接接触による感染であるが、濃厚な接触による母子間感染や毛布・タオルなどを介する間接的感染経路もある。掻痒を自覚するのは感染後1~2カ月頃が多い²⁾。診断には、肉眼やルーペで毛幹基部に付着する虫卵、抜け殻、成虫を検出して行う。肌着にケジラミの排泄する血糞による異色点状の染みが付くのも参考になる。治療は、一般市販薬である0.4%フェントリンパウダー(スミスリ

ンパウダー[®])またはシャンプー(スミスリンL[®])を用いる。これらの薬剤は卵には効果が弱いので、卵の孵化期間が1週間前後であることから3~4日ごとに3~4回治療をくり返す。陰毛に限られていれば剃毛による機械的除去も行われる。

■ 疥 癬

ヒゼンダニが人の皮膚の角層内に寄生して起こる、きわ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、とき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(オイラックス[®])10%クリーム剤を入浴後塗布し、24時間後に洗い落とし、さらに同様に塗布する。通常は5日間続ければよいとされているが、10~14日間の塗布が必要である。2006年より疥癬に対して経口剤のイベルメクチン(ストロメクトール[®])が保険適用になった。1回の経口投与量200 μ g/kgを用い、必要に応じて1週間後に同量を用いる。2回投薬の場合は1週間あける。毒性が高い薬なので、ダニの検出など確定診断のもとに服用する³⁾。5~10%の沈降硫黄軟膏も用いられる。毒性が低いので幼児、妊婦などに安心して使えるが臭気と刺激性がある。

■ 細菌感染

1. 膿 痂 疹

黄色ブドウ球菌の感染により発症し、多発性にみられる赤い病変がみられる。抗生物質の軟膏で治療する。

2. フルンケル

黄色ブドウ球菌により発症し、切開、排膿と抗生物質の内服と局所治療を行う。

3. バルトリン腺炎

バルトリン腺の炎症で、バルトリン腺に圧痛を証明する。バルトリン腺嚢腫に感染した場合、圧痛のある腫瘤として触れる。原因菌としては淋菌、クラミジア・トラコマチス、化膿菌などがある。膿を培養するか、クラミジア・トラコマチスは抗原検出法やPCR法を用いて検査する。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。バルトリン腺嚢腫のある場合は、炎症のおさまったところで開窓術を行い、再発を防止する。

4. 梅 毒

梅毒は *Treponema pallidum* (T.P.) による感染症で、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て硬性下疳となる。初期硬結、硬性下疳は一般に疼痛がない。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、やや遅れて両側のソケイ部のリンパ節が周囲に癒着することなく無痛性に硬く腫脹してくる。これらの1期疹は放置していても2~3週間で消退する。確定診断は、局所病変からのT.P.の検出または梅毒血清反応による。抗体検査は、カルジオリピンを抗原とする梅毒血清反応(STS)とT.P.を抗原とするTPHAかFTA-ABS法を行う。しかし、感染後4週間は陽性にならないので、疑わしい場合は再検する。T.P.が血行性に全身に散布されて、皮膚・粘膜の発疹や臓器梅毒の症状がみられるものを第2期梅毒と呼ぶ。3カ月から3年にわたり多彩な臨床像を示すが、その一つに扁平コンジローマがある。肛周から外陰部に好発する淡紅色から灰白色の湿潤、浸軟した疣状ないしは扁平隆起性の腫瘤で、T.P.が多数存在し感染性が高い。

治療は、ペニシリン系薬剤を第一選択とする。経口合成ペニシリンを1日1,500mg(分3)を1

期では2～4週間、2期では4～8週間で内服治療する。

なお、梅毒を診断したすべての医師は、1週間以内に保健所に届けることになっている。

■ 性器カンジダ症

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。その他のカンジダ属も少数例に見られる。本症は膣や外陰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、糖尿病、抗生物質投与、妊娠、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の治療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、ときには外陰や膣の灼熱感や痛み、性交痛なども訴える。帯下は酒粕状、粥状で、しばしば膣壁や子宮頸部に塊状に付着する。診断はカンジダの検出による。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偽菌糸が鮮明に浮き出てくる。また、膣内容物採取し生食や10%苛性カリ液をたらしたスライドグラスの上のせて検鏡する。分芽孢子や仮性菌糸を検出することにより診断できる。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、コロニーの性状で *C. albicans* と *C. glabrata* の区別がある程度可能である。ただ、カンジダが検出されても自・他覚的症狀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、膣カンジダ症を合併していることが多いため、膣錠も投与したほうがよい。外陰の掻痒感を訴える疾患には、カンジダ症のほかにウイルス感染症、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外陰

の悪性腫瘍もあるので生検も考慮する。硬化性苔癬はしばしばカンジダ症と誤診され、長期間抗真菌薬の塗布を受ける場合が少なくないので、特に注意を要する。

■ ウイルス感染症

外陰部のウイルスによる感染症には、単純ヘルペスウイルス1型または2型による性器ヘルペス、水痘帯状疱疹ウイルスによる外陰帯状疱疹、ヒト乳頭腫ウイルスによる尖圭コンジローマ、そして伝染性軟属腫ウイルスによる性器伝染性軟属腫などがある。

1. 外陰帯状疱疹

潜伏感染していた水痘帯状疱疹ウイルス (Varicell zoster virus ; VZV) の再活性化によって発症する。比較的まれな疾患であり、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 (写真1)。鑑別診断としては再発型の性器ヘルペスがある。性器ヘルペスでは浅い潰瘍性病変が多く、疱疹の数も少なく疼痛も軽く、再発をくり返すなどの点が帯状疱疹と異なる。病変部からのVZV感染細胞を検出する病原診断を行う。治療は性器ヘルペスに用いているアシクロビルやバラシクロビルが本疾患にも著効を示す。ただ、単純ヘルペスウイルスに比べると水痘帯状疱疹ウイルスに対しては感受性が5分の1であるため、量を増やす必要がある。バラシクロビル1日6錠、分3、7日間が標準的に用いられている。

2. 性器ヘルペス

単純ヘルペスウイルス (HSV と略す) 1型または2型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。このウイルスは、性行為により皮膚や粘膜を介して初感染すると、知覚神経を伝って知覚神経節である仙髄神経節に潜伏感染する。潜伏感染しているウイルスは、何らかの刺激

により再活性化され、再び知覚神経を伝って下行し皮膚、粘膜に現れ、ここで増殖して病変を作る。しかし、免疫により増殖を抑えてしまえば発症しないことも多い。感染病理学的にみると、性器ヘルペスはHSVの初感染による場合と潜伏していたHSVの再活性化によって発症する場合に分けられる。

臨床的な病型分類としては初発と再発に分けられる。初発は初めて発症したものであるが、なかには既に感染して潜伏していたHSVが再活性化されて発症する場合もある。前者を初感染初発、後者を非初感染初発と呼んでいる³⁾。一般に初感染による症状は強く、急性型とも呼ばれている³⁾。急性型の特徴は、感染の機会があつてから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、ときに水疱が多発し、患者は強い外陰痛を訴える(写真2)。排尿や歩行が困難になることも多い。左右対称のことが多くkissing ulcerといわれているが、ときに片側のこともあるので注意する。50～60%に発熱を伴う場合があり、両側のソケイ部のリンパ節は90%以上の症例で腫脹し圧痛がある。10～20%の症例で排尿・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。無治療でも、多くの場合10～14日間で自然治癒する。一方、初感染でも症状の軽い例もあるし、無症候のことも多い。非初感染初発は、症状が軽いことも重いこともある。本症は、潜伏していたHSVが何らかの原因により局所的、全身的な免疫の低下を契機に再活性化し増殖するためと考えられる。免疫抑制の強い場合は広汎に病変を形成する。再発型は、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は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、ときに中等度の病勢となることもある(写真3)。5～7日間で自然治癒する。症状は軽いが、くり返す再発は患者を身体的、精神的に苦しめる。

単純ヘルペスウイルスには1型と2型があるが、自験例698例についてその臨床型とHSVの型の

分布をみた(表1)。初感染初発では1型が60%、2型が40%であった。これに対し、再発では1型が14%、2型が86%、非初感染初発では1型が17%、2型が83%と2型が圧倒的に多かった。後2者は潜伏しているHSVの再活性化により発症するのであるが、2型が大部分であることは2型は1型よりも性器に潜伏感染しやすく再活性化されやすいことを示している。診断は、臨床症状と臨床検査によって行う。臨床検査としては、病原診断(HSVまたは抗原の検出)と血清診断がある。血清診断についてみると、初発では急性期に抗体は陰性で回復期になって初めて陽転するので、急性期には診断できない。また、再発では症状のある時と治癒した時とで抗体価の上昇はないが、あつても極く軽度なので血清診断はできないことが多い(図1)。したがって、外陰や陰の潰瘍性病変には単純ヘルペスウイルスの病原診断を行うことがすすめられる。陽性所見が得られれば診断が確定するが、陰性所見によって性器ヘルペスを否定することにも臨床的には意義がある。病原診断としてはウイルスの分離培養が最もよいが、時間と費用がかかる。病変部より感染細胞を擦過して採取し、これを無蛍光スライドに塗抹し、蛍光抗体法によって診断する方法は保険適用になっているが、感度が低く問題が多い。最近、遺伝子診断法でPCR法やLAMP法⁶⁾が開発されているが、まだ一般の臨床応用の段階に至っていないが近い将来可能となろう。これらは感染しているHSVの型も判る。感染しているHSVが2型と判ることは臨床的に次のような意義がある。2型による感染は1型よりも再発しやすく、パートナーの性器に感染源が求められる。2型はより神経向性が強く、髄膜炎、膀胱・直腸麻痺を伴うElsberg症候群になりやすい。

性器ヘルペスの治療は、HSVの増殖を特異的に抑制するバラシクロビルまたはアシクロビルが著効を示す。初発例では、バラシクロビル(500mg/錠)を1日2錠、分2、5日間(～10日間)、またはアシクロビル(200mg/錠)は1日5錠、分5、5日間(～10日間)の経口投与を行う。5

表1 臨床型とHSVの型

| 臨床型 | HSVの型 | | |
|--------|-----------|-----------|----------|
| | 1型(%) | 2型(%) | 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) |

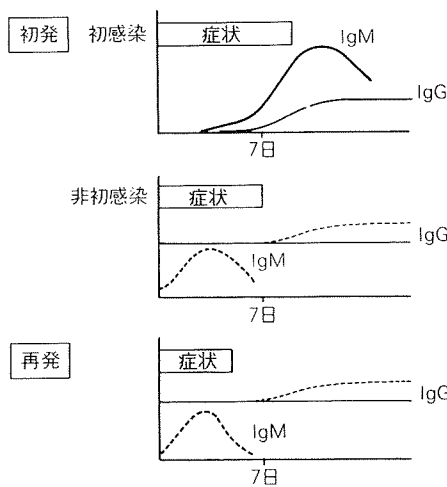


図1 感染病態と血清抗体推移

日間の投与が標準的であるが、経過によっては10日間まで投与可能である。筆者は、初発例では米国で行われているように、7~10日間投与して神経節での増殖を防ぐことが将来の再発の予防につながるのではないかと考えている。再発例に対しては、バラシクロビル(500mg錠1日2回)またはアシクロビル1日1g(200mg錠1日5回)を3~5日間投与する。抗ヘルペスウイルス剤の入った軟膏もあるが、局所保湿程度の意味しかなく、上記の抗ウイルス剤の経口投与がすすめられている。

性器ヘルペスの最大の課題が再発である。再発をくり返す患者は再発の度毎に身心のストレスとなり、QOLが著しく損なわれるだけでなく性行為もできないため、カップル間の不和にもなる。さらにパートナーに移すことも大きな心配事に

なっている。再発に対する対策として先制療法と抑制療法が行われている。先制療法は、あらかじめバラシクロビルまたはアシクロビルを患者に渡しておき、再発の前兆が感じられたら直ぐに服用することにより発症を予防する方法である。一方、抑制療法はバラシクロビルを継続的に服用する方法で、これによって70~80%の再発は抑えられるし、再発しても症状は軽くすんでしまう。バラシクロビルを継続的に服用することによりHSVの排泄も抑えられる結果、他人への感染も有意に抑えられることが報告されている⁷⁾。本邦では、バラシクロビル1日1錠(500mg/錠)を毎日継続的に服用する方法が保険適用となった。およそ年間6回以上(2カ月に1回以上)再発する性器ヘルペス患者を対象としている。副作用はほとんどなく長期間にわたって服用が可能である。服用中に再発した場合は、治療量である1日2錠に増量し、治癒した時点で1日1錠にもどす。

3. 尖圭コンジローマ

ヒト乳頭腫ウイルス(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(3週~8カ月)といわれている。性行為のパートナーの60~70%にも発症するが、20~30%に自然治癒することが知られており、何らかの免疫が誘導されることがうかがわれる。一般に自覚症状に乏しいが軽い搔痒感を訴えることもある。むしろ、患者自身が外性器を触って気付くことが多い。尖圭コンジローマは独特な形をした乳頭腫で比較的診断は容易だが、小さいものは5%酢酸で加工しながらコルポスコプを用いて観察するとよい(写真4)。大小陰唇、会陰、膣前庭、肛門などが好発部位であるが、しばしば膣や子宮腔部にも併発しているので、こちらのほうも観察する。診断は肉眼的所見で可能であるが、疑わしいときは生検により病理組織学的に診断することが勧められる。HPVを検出することも、ときに役立つ。ただし、HPVは不顕性感染していることも多いので、病変との病因論的な関連性を慎重に検討する必要がある。尖圭コンジローマの治療には局所の薬物治

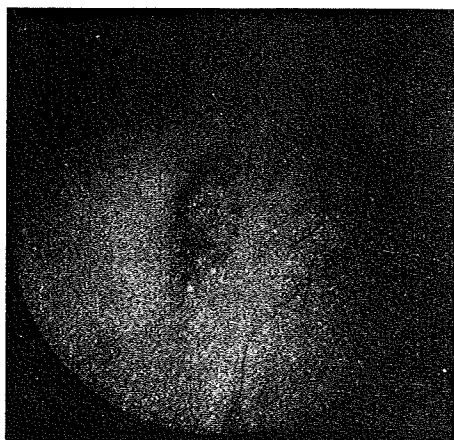


写真1 外陰帯状疱疹



写真2 HSV-1による初発性器ヘルペス

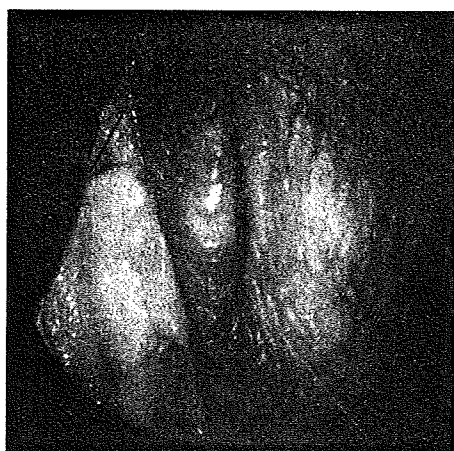


写真3 HSV-2による再発性器ヘルペス



写真4 尖圭コンジローマ



写真5 陰前庭乳頭腫症



写真6 ポーエン様丘疹症

療と外科的療法がある。日本性感染症学会の2008年版ガイドラインでは、最近インターフェロンなどのサイトカインを誘発する5%イミキモドクリームが保険適用になったこともあり、ファーストラインの治療法として凍結療法、5%イミキモドクリーム、電気焼灼法、80~90%の三塩化酢酸を推奨している。セカンドラインとしてレーザー蒸散、インターフェロンの局注を推奨している¹⁾。5%イミキモドクリームは、患者自身で自宅治療ができる点がメリットである。週3回、隔日に就寝時に病変部に塗布し、6~10時間後の起床時に石鹸で洗い流す。ただ、病変の消失までは比較的時間を要し16週まで継続する。諸外国では5~20%のポドフィリンアルコールが好んで用いられている。残念ながら本邦で医薬品としては入手できない。尖圭コンジローマは、患者と医師の忍耐が試される疾患といわれるほど再発しやすいが、その理由としては潜伏期が長いこと、小さい病変や子宮腔部の病変を見逃していること、パートナーが未治療などが考えられる。とくに難治性の場合にはHIV感染も念頭におく必要がある。鑑別診断としてmicropapillomatosis labialis(脣前庭乳頭腫症)がある(写真5)。

これは左右の小陰唇の内側に、縦に並ぶ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。しばしば尖圭コンジローマと誤診される。

4. ボーエン様丘疹症(写真6)

これは、悪性型HPVである16型の感染によって起きるもので、比較的若い女性に多発性に褐色の丘疹として発症する。組織学的には上皮内癌と区別できない。自然退縮もしばしばみられる。外科的治療が行われている。難治性の尖圭コンジローマの中に本疾患が混入していることがあるので、生検やHPV検査を行って診断する。

■ ■ ■ ま と め

外陰の感染症の診断と治療にあたっては、第一に感染病態をスペクトラムという概念で捉え感染症のステージと拡がりをも明らかにすること、第二に病原診断を心がける一方で常に宿主にも注目すること、第三に感染症のみに気をとられないようにし、ときには皮膚科的なアプローチも取り入れることが大切である。

文 献

- 1) 性感染症 診断・治療 ガイドライン2008. 日性感染症会誌 19(1)Suppl: 2008.
- 2) 性感染症 診断・治療 ガイドライン2008: ケジラミ症. 日性感染症会誌 2008: 19(1)Suppl: 81-83, 2008.
- 3) 大滝倫子: 疥癬, ケジラミ. 性感染症STD(田中正利編), p229-237, 南山堂, 東京, 2008.
- 4) 川名 尚: 初発性器ヘルペスの感染病理. 日本産科婦人科学会千葉地方部会誌 1(1): 10-12, 2008.
- 5) Kawana T, et al: Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 60: 456-461, 1982.
- 6) 塚越静香, 川名 尚, 西澤美香ほか: 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.
- 7) CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment, Guidelines 2006, *MMWR* Vol.55 No.RR-11, pp 16-20, 2006.

感染症・予防接種レター(第38号)

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し、わかりやすい情報を会員にお伝えいたしたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会委員長 加藤達夫

予防接種・感染症委員会

委員長 加藤 達夫 副委員長 岡田 賢司 庵原 俊昭 宇加江 進 古賀 伸子
住友眞佐美 多屋 馨子 馬場 宏一 三田村敬子

人から人に感染する感染症の流行対策： 現在の麻疹流行を考える

感染症を感染ルートから大きく分類すると、人から人に感染する感染症(人々感染症)、蚊やダニなどのベクターにより感染する感染症(ベクター介在感染症)、汚染されている土壌や食物を介して感染する感染症(汚染環境由来感染症)に分類される。人々感染する感染症では、免疫を持たない人が集まると流行が始まり、免疫を持たない人が感染症罹患により免疫を持つと流行が終息し、その後免疫を持たない人が集まると流行が再燃するというサイクルを繰り返している¹⁾²⁾。また人々感染する感染症では、免疫を持たない人が集まりやすい人口が多い都会から流行が始まり、人口の少ない地方へと広がっていく³⁾。

流行を阻止するための集団免疫率(H_0)が高い感染症ほど、一度に免疫を持たない人に感染させる数(基本再生産数, R_0)が多く、短い期間で流行を繰り返している(表1)。ワクチ

表1 MMRVの基本再生産数(R_0)と集団免疫率(H_0)

| 感染症 | 流行間隔* | 接触時間† | 基本再生産数 | 集団免疫率 |
|------|-------|-------|--------|-------|
| 麻疹 | 1~2年 | 20分間 | 12~18 | 83~94 |
| 水痘 | 1~2年 | 60分間 | 10? | 90? |
| ムンプス | 3~4年 | 不明 | 4~10 | 75~90 |
| 風疹 | 5~10年 | 不明 | 6~7 | 83~85 |

$$H_0 = (1 - 1/R_0) \times 100$$

*定期接種が行われていないときの流行間隔(人口が多いところ)

†同じ部屋にいた時に感染するリスクがある接触時間

(注1) R_0 が高い(H_0 が高い)感染症ほど流行間隔が短い

(注2) 人口の少ない地域では流行間隔が拡大する

(注3) 予防接種率が高くなると流行間隔が拡大する

ンが普及する前の都会では、麻疹や水痘は1~2年ごとに、流行性耳下腺炎は約3~4年ごとに流行していた。また、風疹は5年ごとの小流行と10年ごとの大流行があり、10年ごとの大流行時に多くの思春期の人たちや成人が罹患し、先天性風疹症候群(congenital rubella syndrome, CRS)児の発症が問題となっていた。

麻疹や水痘が子どもの病気であったのは、麻疹ウイルスや水痘ウイルスが土着していたために、移行抗体が消失した1~2歳の子どもが罹患した結果であり、この定期的な流行により子どもを取り巻くおとなの免疫が維持されていた。任意接種のためにワクチン接種率が30%程度と低い水痘では、現在でもこの流行パターンが続いているが、定期接種となりワクチン接種率が高い麻疹では、1~2年ごとであった流行間隔が、5~10年ごとへと延長している。この流行間隔の延長は、人為的に免疫を持たせた(ワクチンを接種した)結果であり、人から人に感染する感染症では、ワクチン接種率を高めることで流行規模を小さくし、流行間隔を延長させ、更に高い接種率(麻疹では1期、2期とも95%以上)が維持されると、最終的には流行が排除できることを示している(図1)¹⁾²⁾。

平成18年度に千葉や茨城で中学生・高校生を中心に麻疹が流行し、今年度に入って関東の大学を中心に麻疹流行が始まり、日本各地の大学に広がっている。今年度の麻疹流行の特徴は、20歳前後の大学生が中心であり、麻疹ワクチンの接種率が高い乳幼児において麻疹流行を認めないことである。