

Non-treponemal antibody titers usually correlate with syphilis disease activity, making this test important not only for diagnosis but also for treatment.

Until recently, most existing non-treponemal serological test for syphilis (STS) kits required manual handling, which is a time-consuming process. Furthermore, because judgment is made visually, the results differ depending on the individuals performing the test. These problems have necessitated the development of an automated testing method. In recent years, the automated non-treponemal STS testing method (automated method) has been used throughout Japan. This method allows cost-effective, rapid and easy measurement of STS antibody titers. Therefore, it is anticipated that companies performing testing will adopt the effective and economical automated STS testing method and discontinue the use of manual STS test kits. Production of several manual STS kits has already been discontinued in Japan. Furthermore, several automated STS testing reagents made in Japan are being used abroad. However, insufficient correlation exists between manual STS kits and automated methods and among several different reagents used in the automated method approved by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan. For effective syphilis diagnosis and treatment, quick transition

from the manual method to the automated method is necessary. The present study was conducted to evaluate the correlation between the manual and automated syphilis testing methods and between several different reagents used in the automated method.

## METHODS

### Serum

Twenty-six serum samples, which tested clinically positive by non-treponemal manual STS kits, were obtained from 19 early syphilis patients who visited Aoto Hospital of The Jikei University School of Medicine, Shinjuku Sakura Clinic, and Miyamotocho Chuoh Clinic between 2008 and 2010. The specimens were refrigerated until laboratory processing. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki principles and was approved by the Ethical Committee of The Jikei University School of Medicine. Informed consent was obtained from all patients.

### Manual STS kit and automated method reagents

The RPR test SANKO (Sanko Junyaku, Tokyo, Japan) was used as the manual non-treponemal STS kit. Six automated method

**Table 1.** Serological syphilis antibody titers measured by an automated method and by the manual method (RPR test SANKO)

Sample no.	Patient no.	Sample collection* (months)	Automated method				RPR test SANKO					
			Mediace RPR (RU)	Mediace RPR "N" (RU)	Ranream STS (SU/mL)	Immunocticles Auto3 RPR (U)	Lasay Auto RPR (RU)	Rapidia Auto RPR (RU)	Sekisui Laboratory (fold increase)*	Sysmex Laboratory (fold increase)†	Fujirebio Laboratory (fold increase)†	
1	1	0	15.0	17.3	59.6	12.0	8.3	7.3	ND	8	8	
2	2	0	16.5	22.3	58.1	7.0	13.0	14.0	8	8	16	
3	3	0	11.0	15.1	2.3	1.4	11.0	10.8	ND	4	4	
4	4	0	296.0	286.4	1613.2	32.5	172.5	175.0	128	32	128	
5	5	0	1.3	3.4	1.5	1.0	2.1	2.4	1	±	1	
6	6	0	6.8	12.4	6.3	3.6	6.5	6.3	8	ND	8	
7	7	0	3.0	4.6	5.4	3.3	6.2	6.1	ND	±	2	
8	8	0	70.0	78.8	467.5	28.5	61.5	60.5	64	64	64	
9	9	0	6.8	15.2	922.6	11.5	2.7	2.9	32	8	16	
10	10	0	17.0	19.7	ND	6.5	11.2	11.5	16	32	32	
11	11	0	41.0	49.4	50.3	11.0	39.0	40.0	32	16	32	
12	12	0	2.5	4.5	1.1	1.7	4.4	4.4	ND	±	ND	
13	13	0	56.0	52.6	148.2	45.0	18.0	18.4	128	256	128	
14	13	1	6.1	5.4	11.2	16.0	3.1	3.1	ND	32	32	
15	13	2	3.6	3.8	2.2	5.2	7.0	6.9	ND	4	16	
16	13	3	1.2	2.4	0.7	1.3	2.4	2.0	4	4	4	
17	13	4	1.9	1.5	0.5	0.5	4.5	4.0	4	1	4	
18	14	0	176.0	196.8	185.6	42.5	97.0	99.5	64	64	64	
19	14	2	56.0	44.4	87.3	26.0	51.5	51.5	32	32	32	
20	14	3	142.0	144.4	112.9	60.0	87.0	90.5	64	64	64	
21	14	4	35.3	35.9	38.5	19.5	17.4	17.5	32	16	32	
22	15	0	5.9	6.2	5.5	2.4	5.0	5.0	8	4	4	
23	16	0	152.0	144.4	100.3	36.5	70.5	72.0	ND	32	64	
24	17	4	14.4	16.9	14.8	6.5	11.1	10.9	16	8	16	
25	18	3	0.3	0.8	0.7	0.3	0.6	0.6	2	2	2	
26	19	0	151.6	148.8	79.9	38.5	70.5	71.0	ND	64	64	

\*Post-treatment month during which the serum sample was obtained; "0" indicates pretreatment serum collection. †Laboratory in which the RPR test SANKO was performed. ND, not determined due to low serum sample volume; RPR, rapid plasma reagin.

reagents approved by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan were kindly provided by the original manufacturers: Ranream STS (Sysmex, Kobe, Japan), Immunoticles Auto3 RPR (A&T, Fujisawa, Japan), Lasay Auto RPR (Shima Laboratories, Tokyo, Japan), Mediace RPR (Sekisui Medical, Tokyo, Japan), Mediace RPR "N" (Sekisui Medical) and Rapidia Auto RPR (Fujirebio, Tokyo, Japan).

#### Measurement of antibody titers

After serum samples were thawed, the STS antibody titers were measured by the manual method and the automated method. The non-treponemal STS kit and the automated method reagents were used according to their attached documents. The automated method was performed at the laboratories of the original manufacturers. The analyzers used for the automated method were Hitachi 7170 automatic analyzers (Hitachi, Tokyo, Japan) for Mediace RPR, Immunoticles Auto3 RPR, Lasay Auto RPR and Rapidia Auto RPR, PAMIA immunoagglutination analyzer (Sysmex) for Ranream STS, and BN ProSpec analyzer (Siemens, Erlangen, Germany) for Mediace RPR "N". The automatic analyzer parameters were optimally conditioned for each automated method reagent. Samples with antibody titers in excess of the measurable range of automated method reagents were diluted appropriately and re-measured. Manual method testing was performed at Sekisui Medical, Sysmex and Fujirebio laboratories.

#### Statistical analysis

Pearson's correlation coefficient analysis and simple regression were used to evaluate the correlation between the manual and the automated methods, and between the six kinds of reagents used in the automated method.  $P \leq 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

#### STS antibody titers

Table 1 shows STS antibody titers measured by the two methods. Most titers measured by the automated method exceeded the 1.0 cut-off index. However, measured by this method, three samples (nos. 16, 17 and 25) exhibited STS antibody titers of less than 1.0; all three samples were obtained from patients following treatment. Furthermore, in some samples the STS antibody titers were quite dissimilar upon comparison of automated method reagents (e.g. the sample no. 4 STS antibody titer measured 32.5 U in the Immunoticles Auto3 RPR and 1613.2 SU/mL in the Ranream STS, and in sample no. 9 titers were 2.7 RU in the Lasay Auto RPR and 922.6 SU/mL in the Ranream STS). Several STS antibody titers measured by the manual method varied widely among laboratories; a fourfold difference was observed in samples 4, 9, 15 and 17.

#### Correlations between the reagents of the automated method

Table 2 and Figure 1 display the results of Pearson's correlation coefficient and simple regression analysis between the automated method reagents. Statistically significant correlations were observed between most reagents ( $r = 0.652-1.000$ ,  $P < 0.001$ ), but not between Immunoticles Auto3 RPR and Ranream STS ( $r = 0.292$ ,  $P = 0.15$ ). The regression coefficient of simple regression between reagents ranged 0.01–3.04, and some of the regression coefficients were not equal to 1.0.

#### Correlation between the manual method and the automated method

Due to the large variability in manual method results, only the samples whose manual method titers were identical in at least two

**Table 2.** Correlation between automated method reagents

Explanatory variable (x)	Response variable (y)	Pearson's correlation coefficient (r)	Regression coefficient, slope of regression line (a)	Intercept of regression line (b)
Mediace RPR	Mediace RPR "N"	0.996*	0.985	2.458
Mediace RPR	Ranream STS	0.627*	3.025	5.096
Mediace RPR	Immunoticles Auto3 RPR	0.766*	0.176	7.416
Mediace RPR	Lasay Auto RPR	0.978*	0.546	3.088
Mediace RPR	Rapidia Auto RPR	0.979*	0.557	2.940
Mediace RPR "N"	Ranream STS	0.623*	3.040	-0.684
Mediace RPR "N"	Immunoticles Auto3 RPR	0.767*	0.179	6.998
Mediace RPR "N"	Lasay Auto RPR	0.977*	0.552	1.872
Mediace RPR "N"	Rapidia Auto RPR	0.978*	0.563	1.689
Ranream STS	Immunoticles Auto3 RPR	0.292**	0.014	14.339
Ranream STS	Lasay Auto RPR	0.656*	0.076	18.847
Ranream STS	Rapidia Auto RPR	0.653*	0.077	19.069
Immunoticles Auto3 RPR	Lasay Auto RPR	0.729*	1.767	1.601
Immunoticles Auto3 RPR	Rapidia Auto RPR	0.733*	1.809	1.305
Lasay Auto RPR	Rapidia Auto RPR	1.000*	1.019	-0.180

Analyzed by Pearson's correlation coefficient analysis and simple regression; \* $P < 0.001$ , \*\* $P = 0.15$ ; the simple regression line is expressed as " $y = ax + b$ ". RPR, rapid plasma reagin; STS, serological test for syphilis.

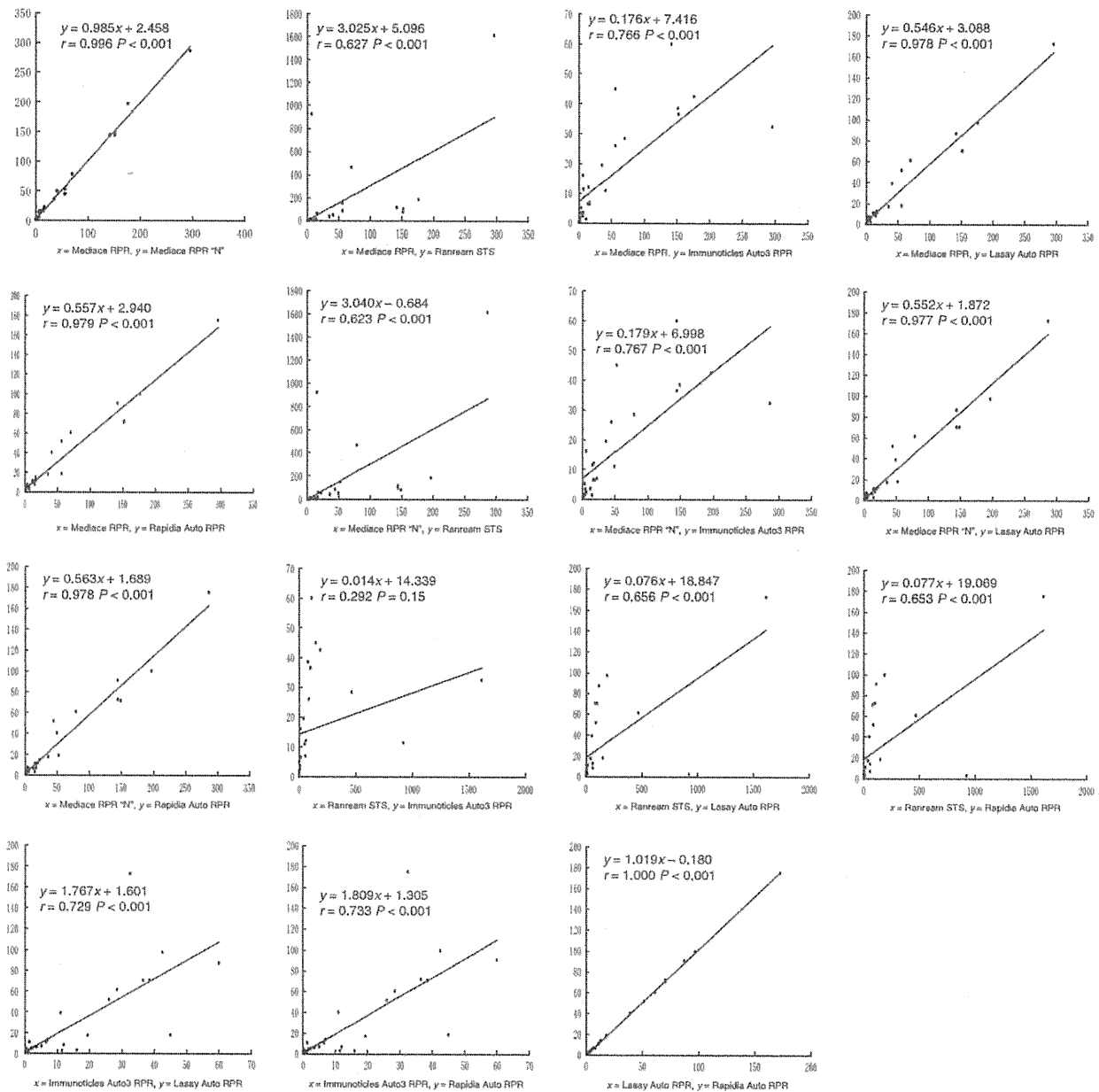


Figure 1. Simple regression analysis between the automated method reagents. RPR, rapid plasma reagin; STS, serological test for syphilis.

laboratories were analyzed using the accorded titer. The Pearson's correlation coefficient and simple regression analysis between the manual method and the automated method are shown in Table 3 and Figure 2. Statistically significant correlations were observed between the manual method and all automated method reagents, and the correlation coefficient ranged 0.682–0.811 ( $P < 0.001$ ). The regression coefficient of simple regression between the manual method and all automated method reagents ranged 0.375–6.270, and the intercept of the simple regression line ranged –71.926 to 4.184.

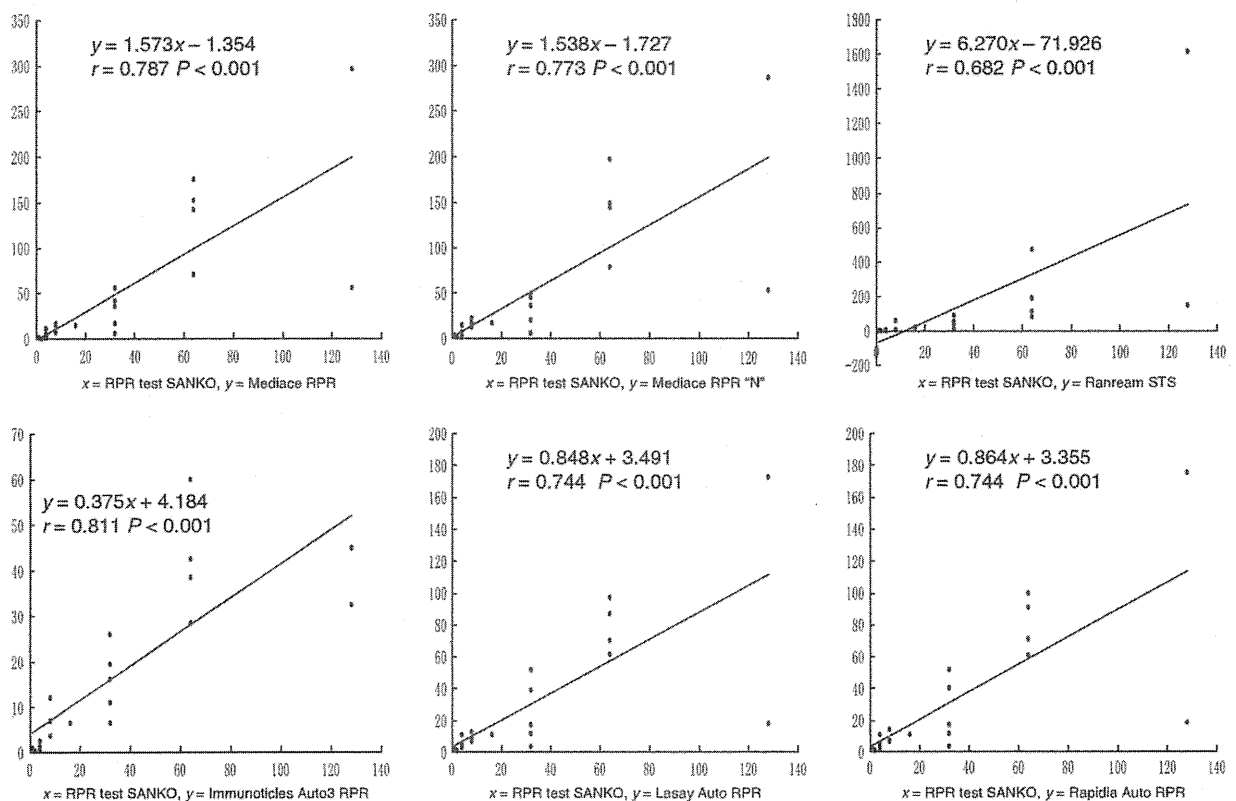
## DISCUSSION

Non-treponemal test antibody titers correlate with syphilis disease activity and can be used to evaluate syphilis treatment. Conventionally, a manual method, such as the glass-plate method based on the VDRL and RPR test kits, has been used for non-treponemal STS testing in Japan, and a fourfold change in titer, equivalent to a change of two dilutions (e.g. from 1:16 to 1:4), has been required to demonstrate a clinically significant difference between the two non-treponemal test results obtained by the same manual method.<sup>20</sup>

**Table 3.** Correlation between the manual method and each automated method

Explanatory variable (x)	Response variable (y)	Pearson's correlation coefficient (r)	Regression coefficient, slope of regression line (a)	Intercept of regression line (b)
RPR test SANKO	Mediace RPR	0.787*	1.573	-1.354
RPR test SANKO	Mediace RPR "N"	0.773*	1.538	1.727
RPR test SANKO	Ranream STS	0.682*	6.270	-71.926
RPR test SANKO	Immunoticles Auto3 RPR	0.811*	0.375	4.184
RPR test SANKO	Lasay Auto RPR	0.744*	0.848	3.491
RPR test SANKO	Rapidia Auto RPR	0.744*	0.864	3.355

Analyzed by Pearson's correlation coefficient analysis and simple regression; \* $P < 0.001$ ; the simple regression line is expressed as " $y = ax + b$ ". RPR, rapid plasma reagin; STS, serological test for syphilis.



**Figure 2.** Simple regression analysis between the manual method and the automated method. RPR, rapid plasma reagin; STS, serological test for syphilis.

However, these techniques are lengthy, costly and require the technician to perform complicated operations. Furthermore, the manual method relies upon visual judgment of results, and is therefore not firmly objective. Hence, the need for an automated non-treponemal STS method has been increasing. In Japan, six kinds of automated non-treponemal STS testing reagents have been approved by the Ministry of Health, Labor and Welfare, and are being widely used. While the results of the manual method are expressed in non-consecutive values obtained by doubling the titers, the results of the automated method are measured by absorbance and expressed in

consecutive values. However, no syphilis treatment guidelines exist for how to use consecutive value results.

Furthermore, the units of the six approved reagents are not the same; the unit of Mediace RPR and Mediace RPR "N" is "RU" (RPR UNITS), that of Ranream STS is "SU/mL", that of Immunoticles Auto3 RPR is "U", and that of Lasay Auto RPR and Rapidia Auto RPR is also "RU". According to reagent documentation, a statistically strong correlation exists between the units of Mediace RPR and RPR card test titer, and also between the units of Mediace RPR and Mediace RPR "N", Immunoticles Auto3 RPR, Lasay Auto



RPR or Rapidia Auto RPR, and the regression coefficient of simple regression and the intercept of simple regression line between those reagents and RPR card test ranged 0.916–1.06 (close to 1.0), and 0.02–0.586 (close to 0), respectively. A statistically strong correlation also exists between the Ranream STS and RPR card tests and regression lines, using Ranream STS as the outcome variable ( $y$ ) and RPR card test as the predictor variable ( $x$ ),  $y = 2.20x + 0.457$ , according to an article in Japanese.<sup>21</sup> However, no study has examined the correlation between the automated method reagents and the manual method in the English-language published work. Nevertheless, several automated method reagents are already in use for non-treponemal RPR clinical testing in Japan, Korea and Europe, and production of cardiolipin antigen for the glass-plate method based on VDRL has already ceased in Japan. Therefore, it is of utmost importance for effective syphilis diagnosis and treatment to evaluate the correlation between the manual method and the automated method and among the automated method reagents.

The variability in the result of the manual method among the laboratories analyzed in this study suggested that the problem of objectivity and reproducibility was inherent to the manual method. Furthermore, the three samples with STS antibody titers measured by the automated method at less than the 1.0 cut-off index were obtained from the patients after treatment. The automated method is superior to the manual method in its affinity to immunoglobulin M. Some articles in Japanese have reported that measuring the STS titer using the automated method for treating patients is more sensitive and effective than that using the manual method.<sup>22,23</sup>

Second, significant correlations exist between most automated method reagents in this study. However, no significant correlation exists between Immunoticles Auto3 RPR and Ranream STS. This finding may be explained by the contradictory design of the reagents. According to the reagent documentation, the "RU", which is the unit of Mediace RPR and Mediace RPR "N", is based on the "WHO IU" (international standard for syphilitic human serum), and 1 RU is equivalent to 0.4 WHO IU. The "SU/mL", the unit of Ranream STS, is also based on the "WHO IU", but 1 SU/mL is equivalent to 100 WHO mIU/mL. Furthermore, although the correlation between the units of the other three reagents (Immunoticles Auto3 RPR, Lasay Auto RPR and Rapidia Auto RPR) and the "WHO IU" is not specified in the reagent documentation, significant correlations exist between "RU" of Mediace RPR and the units of the three reagents; the slope and the intercept of the simple regression line is close to 1.0 and 0.0, respectively, according to the reagent documentation. Therefore, it is suggested that 1 SU/mL is not equivalent to 1 unit of the other reagents, although the cut-off index of all reagents is the same numerical value, 1.0 units. It is uncertain why this contradiction exists.

Third, several regression coefficients of simple regression between the automated method reagents were not close to 1.0. Therefore, it is recommended that the same reagent be used to evaluate changing antibody titers in the automated method of non-treponemal STS testing. Statistically significant correlations were also present between the manual method and all automated method reagents, as described in the reagent documentation. However, the regression coefficient of simple regression and the

intercept of the simple regression line between the manual method and some automated method reagents were not close to the values described in the reagent documentation in this study. Therefore, when comparing results of the manual method with the automated method in the treatment of syphilis, we should seek compatibility among the resulting numerical values.

This is the first English-language article to evaluate the correlation between manual STS and automated STS testing methods and between the reagents used in the automated method. Statistically significant correlation was observed between most of them. However, the degree of compatibility between the values was unclear, and therefore syphilis studies using larger numbers of serum samples are needed to evaluate compatibility. The correlation and compatibility data obtained using the automated method are very important for the development of new guidelines for appropriate diagnosis and treatment of syphilis.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Health and Labor Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

## REFERENCES

- 1 IDWR Surveillance Data Table. *Infectious Agents Surveillance Report*. [accessed on 5 March 2010] Available from URL: <http://idsc.nih.gov.jp/idwr/ydata/report-Ea.html>.
- 2 Sexually transmitted diseases in Japan as of 2007. *Infectious Agents Surveillance Report*. [accessed on 5 March 2010] Available from URL: <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/29/343/tpc343.html>.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Resurgent bacterial sexually transmitted disease among men who have sex with men – King County, Washington, 1997–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; **48**: 773–777.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of syphilis among men who have sex with men – Southern California, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; **50**: 117–120.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Primary and secondary syphilis among men who have sex with men – New York City, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; **51**: 853–856.
- 6 Ashton M, Sopwith W, Clark P, McKelvey D, Lighton L, Mandal D. An outbreak no longer: factors contributing to the return of syphilis in Greater Manchester. *Sex Transm Infect* 2003; **79**: 291–293.
- 7 Bosman A, de Zwart O, Schop WA, Schoots B, van der Meijden WI, Chin ALRA. Toename van vroege syfilis in een tippelzone in Rotterdam (1995–1997) en profylactische behandeling [Increase of early syphilis in a red light district in Rotterdam (1995–1997) and preventive treatment]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; **143**: 2324–2328.
- 8 Chen SY, Gibson S, Katz MH *et al.* Continuing increases in sexual risk behavior and sexually transmitted diseases among men who have sex with men: San Francisco, Calif, 1999–2001, USA. *Am J Public Health* 2002; **92**: 1387–1388.
- 9 Cowan S. Syphilis in Denmark—Outbreak among MSM in Copenhagen, 2003–2004. *Euro Surveill* 2004; **9**: 25–27.
- 10 Crook PD, Paine TC, Davis M, Fenton KA. London – the next battleground for syphilis? *Commun Dis Public Health* 2002; **5**: 163–164.
- 11 D'Souza G, Lee JH, Paffel JM. Outbreak of syphilis among men who have sex with men in Houston, Texas. *Sex Transm Dis* 2003; **30**: 872–873.
- 12 Dupin N, Jdid R, N'Guyen YT, Gorin I, Franck N, Escande JP. Syphilis and gonorrhoea in Paris: the return. *AIDS* 2001; **15**: 814–815.
- 13 Halsos AM, Edgardh K. An outbreak of syphilis in Oslo. *Int J STD AIDS* 2002; **13**: 370–372.

- 14 Higgins SP, Sukthankar A, Mahto M, Jarvis RR, Lacey HB. Syphilis increases in Manchester, UK. *Lancet* 2000; **355**: 1466.
- 15 Hiltunen-Back E, Haikala O, Koskela P, Vaalasti A, Reunala T. Epidemics due to imported syphilis in Finland. *Sex Transm Dis* 2002; **29**: 746–751.
- 16 Hopkins S, Lyons F, Mulcahy F, Bergin C. The great pretender returns to Dublin, Ireland. *Sex Transm Infect* 2001; **77**: 316–318.
- 17 Palfreeman AJ, Moussa RA. Syphilis in the fens. *Sex Transm Infect* 2001; **77**: 314–315.
- 18 Poulton M, Dean GL, Williams DI, Carter P, Iversen A, Fisher M. Surfing with spirochaetes: an ongoing syphilis outbreak in Brighton. *Sex Transm Infect* 2001; **77**: 319–321.
- 19 Sasse A, Defraye A, Ducoffre G. Recent syphilis trends in Belgium and enhancement of STI surveillance systems. *Euro Surveill* 2004; **9**: 6–8.
- 20 Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; **55**: 1–94.
- 21 Kazuhisa O, Yuki S, Kazuhisa K, Hisami A, Kiyomi I, Tomoe N. Detection of anti-syphilitic lipoidal antibody by counting immunoassay. *Sysmex J* 2000; **23**: 130–135. (In Japanese.)
- 22 Kazuhisa O, Tomoe N, Kiyomi I, Hisami A, Kazuhisa K. Clinical evaluation of latex agglutination test kits detecting anti-syphilitic lipoidal antibodies and anti-treponemal antibodies. *Japan J Sex Trans Dis* 2002; **13**: 124–130. (In Japanese.)
- 23 Yuki M, Chiaki S, Katsuo T, Kazumi T. Basic examination of syphilis lipid antibody measurement reagent by latex agglutination immunonephelometry method. *Japan J Clin Lab Auto* 2007; **32**: 291–296. (In Japanese.)

## 尖圭コンジローマが疑われて来院したら

松尾光馬<sup>1)</sup> 伊東秀記<sup>2)</sup> 中川秀己<sup>1)</sup>  
 Koma Matsuo, Hideki Ito, Hidemi Nakagawa

## 症例 1

症例 1: 30 歳, 男.

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし.

主訴: 陰茎の皮膚色白色調丘疹, 亀頭部の環状局面.

現病歴: 数年前より, 陰茎部に自覚症状のない皮膚色から白色調を呈する丘疹が出現. 一部は線状を呈し, 次第に増大してきた (図 1). その後, 初診の 2 ヶ月前に風俗店に行き性交渉があり, 同時期から亀頭部に自覚症状のない環状の局面が出現したため当科を受診した (図 2a).

経過: 皮膚生検にて陰茎部は尖圭コンジローマ, 亀頭部は扁平苔癬と診断した. 尖圭コンジローマに対しては凍結療法を, 扁平苔癬に対してはストロングクラスのステロイド外用を行い皮疹は軽快した.

## 症例 2

症例 2: 38 歳, 男

家族歴: 3 年前より妻が尖圭コンジローマ

既往歴: 特記すべきことなし.

主訴: 陰茎の紅褐色丘疹.

現病歴: 以前より妻が尖圭コンジローマを指摘されており, 陰部の皮疹には気を付けていた. 2 週間前より陰茎部の紅褐色丘疹に気付いた (図 3a). 陰嚢部には白色からやや青褐色調を呈する丘疹が散在していたが, かなり以前より存在することより放置していた (図 3b). しかし, 今回の皮疹の出現をうけて尖圭コンジローマを疑い当科を受診した.

経過: 皮膚生検にて陰茎部は尖圭コンジローマ, 陰嚢部は多発していることもあり多発性陰嚢粉瘤症と診断した (図

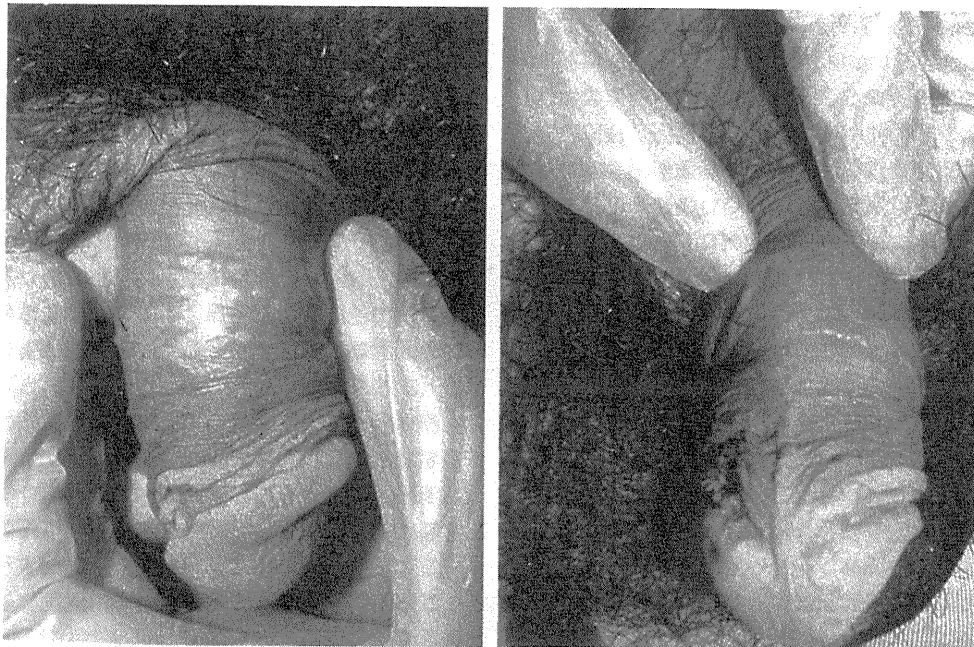


図 1

1) 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座: Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine

2) 立川皮膚科クリニック: Tachikawa Dermatologic Clinic

(〒108-8461) 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座 松尾光馬

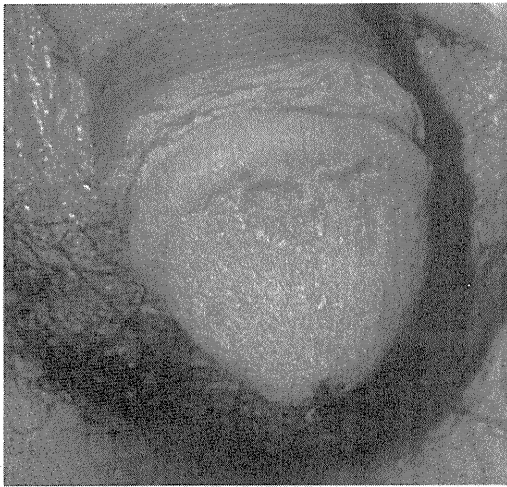


図 2a

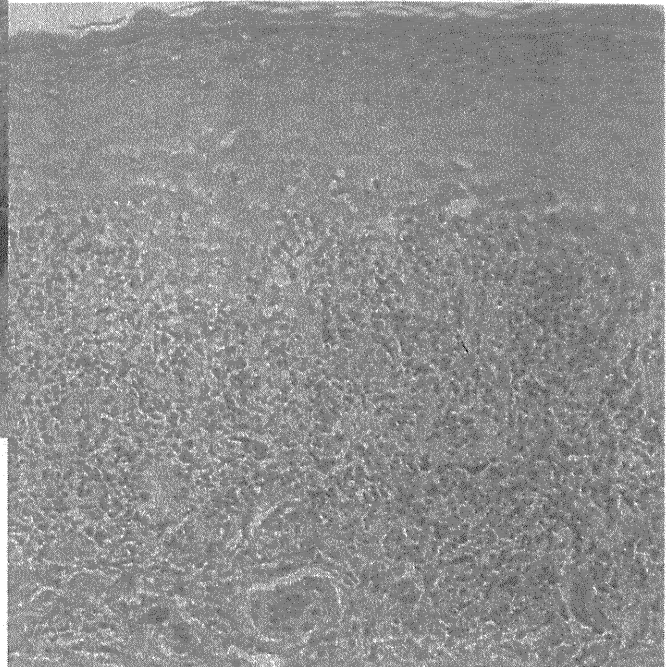


図 2b

3c). 陰茎部のみ凍結療法を行い軽快傾向にあり、陰嚢部は放置としている。

## 解説

尖圭コンジローマはヒトパピローマウイルス(human papillomavirus:HPV)の主として6型や11型が感染して生じるウイルス性疣贅である。男性にみられる場合、陰茎の特に冠状溝付近にみられる。鶏冠状、カリフラワー状と言われる特徴的な臨床像では診断に苦慮しないが、中には表面平滑な褐色調を呈するもの、紅色調の強いものもあり、確定診断には皮膚生検を要する。病理組織では乳頭腫症を伴う表皮肥厚とコイロサイトーシス(koilocytosis)と呼ばれる胞体の明るい細胞の増殖を特徴とする。自験例のように2つの疾患が陰部に混在する場合、一方の治療ばかりに目が行きやすい。今回は比較的診断しやすい症例を呈示したが、このような他の疾患が合併している可能性は常に考える必要がある。

扁平苔癬は苔癬型組織反応を特徴とする炎症性疾患で、特発性のものが多いが、一部に薬剤や歯科金属に対する金属アレルギー、ウイルス性肝炎、糖尿病などの関与が指摘されている。好発部位は手背、前腕、下腿であるが、自験例のように外陰部に発症することもあり、患者自身が性感染

症を疑い皮膚科を受診することがしばしばみられる。個疹は爪甲大までの紫紅色、扁平隆起性の局面で、表面に光沢、落屑を認める。また、Wickham 線条とよばれる細かい網目状の灰白色線状を認めることも特徴である。亀頭部に生じる場合、辺縁が隆起する環状皮疹となることも本症を疑わせる。病理組織像は特徴的で表皮真皮境界部の液状変性、真皮上層部のリンパ球、組織球からなる帯状細胞浸潤、好酸性に均一に染まるコロイド小体が見られる(図2b)。真皮内には液状変性に伴う組織学的色素失調がみられ特徴的な紫紅色の色調を呈する原因となる。治療は薬剤などの原因が分かれば変更や中止を行い、ステロイドの外用を第一選択とする。

粉瘤は類上皮嚢腫、外毛根鞘性嚢腫、脂腺嚢腫を包括した病名であるが、病理組織学的には明確に区別がなされる。類上皮嚢腫のうち1~2mmと大きさの小さいものは稗粒腫とも呼ばれる。自験例は嚢腫壁内に層状に配列した角質がみられ、類上皮嚢腫の所見であるが、このように陰嚢に多発する場合、多発性陰嚢粉瘤症といい区別する。放置すると大豆大、またそれ以上に増大すること、2次的に石灰沈着などを伴うこともあるため患者の希望に応じて切除を行う。臨床症状は角質の蓄積を反映して青褐色、黄褐色、白色調にみえ、この疾患さえ知っていれば診断に苦慮することはない。



図 3a

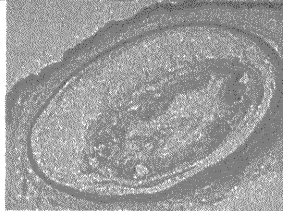

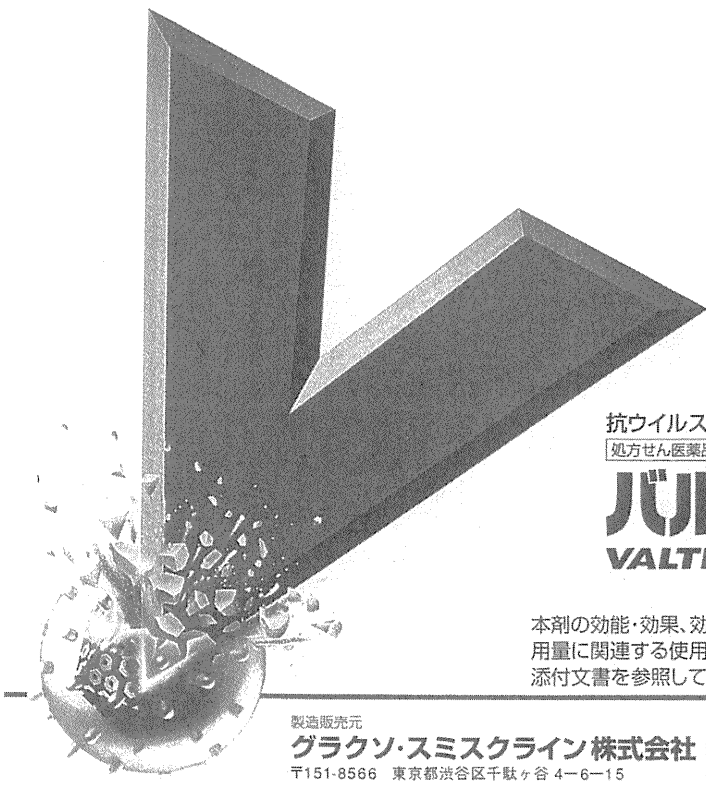


図 3c



図 3b





抗ウイルス化学療法剤

処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

**バルトレックス<sup>®</sup>錠500**

**VALTREX<sup>®</sup> Tablets / Granules** バラシクロビル塩酸塩

**顆粒50%**

薬価基準記載

本剤の効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、禁忌を含む使用上の注意等、詳細は製品添付文書を参照してください。

---

製造販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

グラクソ・スミスクラインの製品に関するお問い合わせ・資料請求先

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

作成年月2010年12月(M)

Monthly Book  
*Derma.*  
ズルマ

ISSN 1343-0831  
文献略称 MB Derma.

No.186 別刷

---

口腔粘膜・舌病変の診療

2011年12月15日発行

---

株式会社 全日本病院出版会





◆特集／口腔粘膜・舌病変の診療  
感染症に伴う口腔粘膜・舌の病変  
(梅毒, ウイルス感染症, AIDS)

本田まりこ\*

**Key words** : 単純ヘルペスウイルス感染症 (herpes simplex virus), Epstein-Barr ウイルスによる伝染性単核症 (EBV causes infectious mononucleosis), ヒト免疫不全ウイルス感染症 (human immunodeficiency virus infection), 梅毒 (syphilis), 口腔カンジダ症 (oral candidiasis), カポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma)

**Abstract** 感染症により口腔内に病変をきたす疾患はさまざまあるが、特に性感染症による口腔病変について述べた。

我が国における性感染症は、1 位性器クラミジア感染症、2 位淋菌感染症、3 位性器ヘルペス感染症、4 位尖形コンジロームの順に多く、クラミジアや淋菌などは口腔内にも感染するが、多くは無症状であるために重要な感染源になっている。性感染症のなかで口腔内に感染し、口腔内に症状がみられる疾患に、単純ヘルペスウイルス感染症、EB ウイルスによる伝染性単核症、急性 HIV 感染症、梅毒などが代表的な疾患である。その他、AIDS などで細胞性免疫の低下状態から生じる感染症に、粘膜カンジダ症、ヒトヘルペスウイルス 8 によるカポジ肉腫がある。口腔病変は主にオーラルセックスで感染するが、感染病巣がある者とのキスや唾液がついた手指からも感染しうるので、すべてが性行為で感染したということとはできない。

従って、安易に性感染症であると言うことは患者を悩ますだけであるので慎むべきである。

性行為のうち性器以外の方法の一つにオーラルセックスがあるが、性器接触と同様の性感染症 (sexually transmitted infections ; STI) が口腔内にも存在することが、近年注目されている。精液を介してクラミジア・トラコマティス、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus ; HSV)、マイコプラズマ・ジェニタリウム、淋菌、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、G 型肝炎ウイルス (HGV)、サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus ; HIV)、ヒト T 細胞白血病ウイルスが、頸管粘液からクラミジア・トラコマティス、HSV、マイコプラズマ・ジェニタリウム、淋菌、サイトメガロウイルス、HIV、HBV、HCV、HGV などが感染し、唾液から Epstein-Barr ウィ

ルス (EBV)、クラミジア・トラコマティス、HSV、淋菌、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 8 (human herpesvirus 8 ; HHV-8)、HCV などが感染する。また、便中から A 型肝炎ウイルス (HAV)、赤痢アメーバ、赤痢菌、ランブル鞭毛虫症が感染することがある。以上の疾患のなかで口腔内に感染し、症状がみられるものとして、HSV 感染症、HIV 感染症、梅毒、EB ウイルス感染症による伝染性単核症などが代表的な疾患である。

単純ヘルペスウイルス  
(herpes simplex virus ; HSV)

HSV-1 感染と HSV-2 感染があり、初感染、非初感染初発、再発がある。非初感染初発とは初感染のとき無症状に終わり、既に HSV の抗体を持っている者に、初めて単純ヘルペスの症状がみられる場合を言う。

HSV は、初感染後、知覚神経の軸索を逆行し、

\* 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

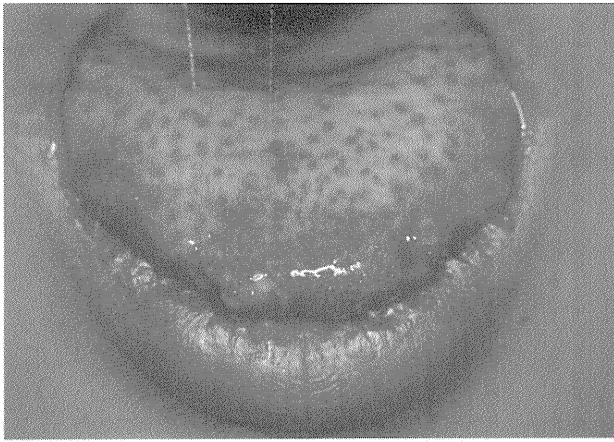


図 1. ヘルペス性口内炎

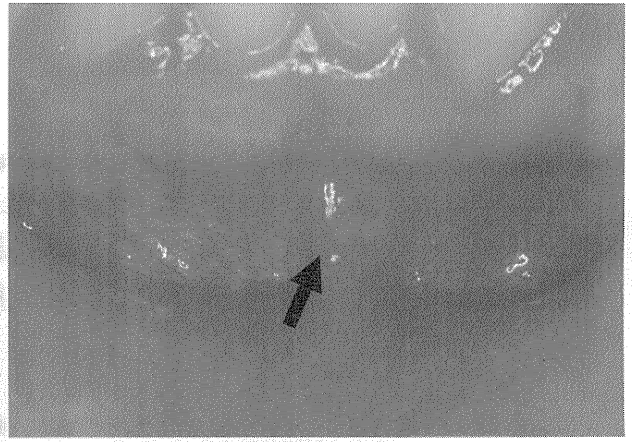


図 2. 口腔内ヘルペス

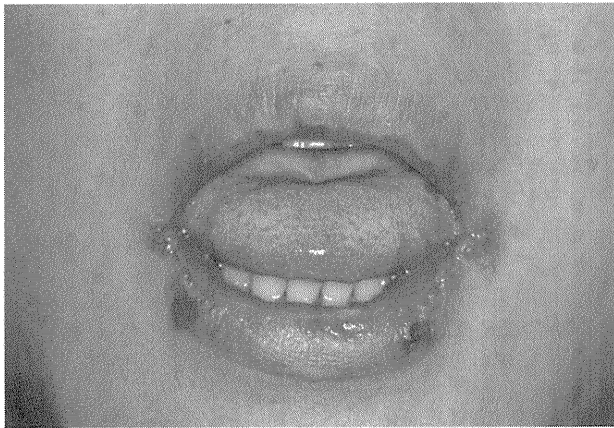


図 3. 疱疹後多形紅斑としての口腔口唇病変：唇部ヘルペス罹患後 12 日目

知覚神経節の神経細胞の核内に環状の DNA として潜伏感染する。個体の抵抗力の低下や皮膚や粘膜の物理的または化学的刺激により再活性化し、その領域の皮膚や粘膜に再発病巣を形成する。しかし、潜伏している知覚神経節からのウイルスの排泄のみで、病巣を形成しない無症候性ウイルス排泄の場合もある。

初感染の粘膜病変として歯肉口内炎、性器ヘルペスがあり、再発としてヘルペス性口内炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペスがある。また、HSV 蛋白との免疫応答の結果として出現する疱疹後多形紅斑の粘膜症状がある。

### 1. 急性ヘルペス性歯肉口内炎

HSV の口腔内初感染により生じる。潜伏期は約 4 日である。発熱、食思不振、所属リンパ節の腫脹などを伴い、舌を含む口腔内に小水疱、びらんが多発する(図 1)。特に口腔の前方部位に好発

し、1~5 歳の幼小児に多い。成人の場合キスによる初感染でも同様の症状が生じる。ほとんどが HSV-1 によるが、HSV-2 の場合もみられる。性行為から感染している場合、性器ヘルペスを合併していることが多い。HSV-1 感染のほうが HSV-2 感染よりも高熱、所属リンパ節腫脹などの全身症状が強く、病変部も広範囲であり、個疹も大きい。

### 2. 再発型ヘルペス性口唇口内炎

口唇、歯肉、硬口蓋や口腔底に数個の小さな小水疱として出現し、破れて数日で治癒する。いわゆるアフタと言われる深い潰瘍は形成せず、舌には症状がみられない(図 2)。重症のヘルペス性口内炎は稀であるが、免疫不全状態でみられ、この場合舌を含めて広範囲に水疱、びらん、潰瘍がみられる。特に AIDS 患者など免疫不全者では、深い潰瘍を形成し、口咽や食道にまで病変が及ぶ。

### 3. 疱疹後多形紅斑

HSV-1、HSV-2 の型に関係なく、単純疱疹に罹患して 1~2 週間後、平均 10 日後に発症することが多い。HSV 感染患者中 0.9% にみられる。無症候性ウイルス排泄後にもみられることがあり、必ずしも単純疱疹後とは限らない。四肢伸側、手指背に左右対称性に円形の浮腫性紅斑で、辺縁は堤防状に隆起し、中央部はやや陥凹する虹彩状の紅斑である。水疱や血疱を形成することがある。また同時期に口唇粘膜、舌、眼結膜、外陰部に発赤、びらん、出血、痂皮が起こることがある(図 3)。歯肉が侵されることは稀で、多形滲出性紅斑の組織からは HSV の full genome は検出できない。



## 【診断】

Tzanck 試験, HSV 抗原の証明, polymerase chain reaction (PCR), ウイルス分離培養, ペア血清による抗体価の推移によるが, HSV は無症候性ウイルスがあるため, HSV DNA の検出のみでは, 原因ウイルスとはいえない, 病変の組織より HSV の核酸や蛋白を証明すればよい。

## 【治療】

初感染や中等症の場合は, 抗ヘルペス薬(アシクロビル 1 回 200 mg 1 日 5 回, パラシクロビル 1 回 500 mg 1 日 2 回)の内服を行い, 細菌の二次感染を伴うことがあるので抗生物質の全身投与または外用を行う。重症の場合は, アシクロビル 1 回 5 mg/kg 1 日 3 回の点滴静注を行う。

## Epstein-Barr (EB) ウイルス

EB ウイルスは一般に唾液を介して感染し, ヒトのリンパ球の一つである B 細胞を主な標的として感染し, その後体内に潜伏持続感染する。免疫抑制状態下で再活性化する性質を有する。

### 1. 伝染性単核症

EB ウイルス初感染で生じるが, 一部サイトメガロウイルス, ヒトヘルペスウイルス 6, アデノウイルス, HSV, HIV, A 型肝炎ウイルス (HAV), B 型肝炎ウイルス (HBV), トキソプラズマ, リケッチアによって起こりうる。潜伏期は 2~6 週間, 発熱, 咽頭扁桃炎, リンパ節腫脹, 発疹, 末梢リンパ球増加, 異型リンパ球増加, 肝機能異常, 肝脾腫などを示す。扁桃腺に白色の膿が付着し, 一見, 化膿性扁桃腺炎の像を呈することが多い(図 4)。また, 軟口蓋に出血性の粘膜疹がみられ, 咽頭痛が出現することが多い。

白色の膿が付着しているが, 綿棒でスワブして細菌を検査(咽頭培養)しても, 病原菌は検出されない。しかし, 伝染性単核症の扁桃腺から, 混合感染により同時に A 群溶血性連鎖球菌が検出されることもある<sup>1)</sup>。

### 2. 口腔毛状白板病(oral hairy leukoplakia)

AIDS および腎移植をはじめとする免疫低下患者における EBV 感染に起因している。舌側縁に

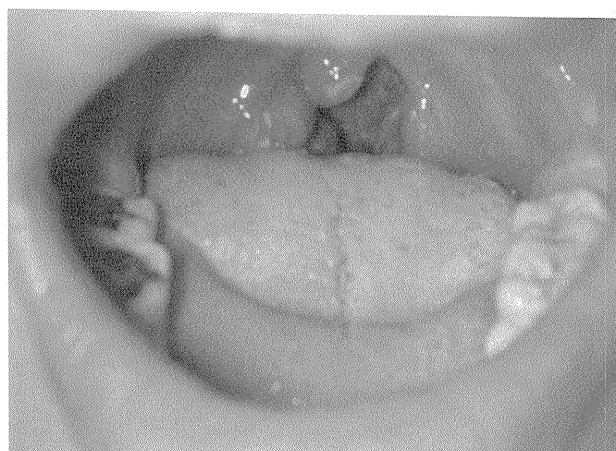


図 4. 伝染性単核症

好発する白色の局面で, 表面は皺が著明に入り組み, ときには毛髪に似た様相を呈する<sup>2)</sup>。

## 【診断】

発症初期に出現するものに VCA-IgM (発症 1 か月前後で消失) と抗 EA-IgG 抗体 (発症後数か月持続) があり, VCA-IgG は第 7 病日で陽性になる。VCA-IgM は通常, 初感染急性期に検出されるが, 乳幼児では検出されない場合があり, 慢性活動性 EBV 感染症の場合にも陽性を呈することがある。初感染の診断は抗 EA-IgG 抗体陽性と EBNA 抗体価陰性所見である。

PCR 法を用いて血漿中の free EBV genome 量を測定し, 診断に応用できるようになった。口腔毛状白板病では, 上皮内のマクロファージや樹状細胞中の EB ウイルスを *in situ* hybridization 法か PCR 法で検出する。

## HIV 感染症

ほとんどのものは無症候であるが, 感染後 2~4 週間に発熱, 咽頭炎, 口腔潰瘍, 頸部リンパ節腫脹, 皮疹, 下痢, 関節痛, 全身倦怠感など伝染性単核症あるいはインフルエンザに類似した症状を示すことがある。白血球減少, CD4 減少, 血小板減少, 軽度の肝機能障害がみられ, CRP は発熱の程度に比して軽度である。HIV-RNA は平均すると  $1 \times 10^6$  copies/ml 以上と高値を示すが, HIV 抗体はこの時期では産生されておらず陰性である。この時期が最も感染力があり, 本人の自覚と治療が必要である<sup>3)</sup>。



図 5. カポジ肉腫

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (ヒトヘルペスウイルス 8 : human herpesvirus 8 ; HHV-8)) 感染症

1994年 Chang らによってエイズ患者の Kaposi 肉腫組織よりヘルペスウイルス科のウイルスと相同性が高い塩基配列の遺伝子断片 (*KS330Bam* と *KS631Bam*) が見つけれられ報告された。新しいヘルペス科のウイルスで、 $\gamma$ ヘルペスウイルス亜科に属する<sup>4)</sup>。Kaposi 肉腫は自覚症状を欠く紫紅色斑として出現し、しだいに隆起して腫瘍を形成する疾患で(図 5)。組織学的に血管内皮細胞や紡錘形細胞の増殖と脈管の増生がみられる。古典型、アフリカ型、医原性型、エイズ型、ホモ型に分類されている。これらの各型の Kaposi 肉腫からは HHV-8 DNA が 97% に検出される。Kaposi 肉腫のほとんどの細胞(血管内皮細胞や紡錘形細胞)の核内に episomal な形で存在する。

#### 【診 断】

PCR 法にて Chang が設定した KSHV のプライマーを使用する。または免疫組織化学で KSHV の ORF73 蛋白 (latency-associated nuclear antigen ; LANA) を検出する<sup>5)</sup>。

#### 梅 毒

梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum* subsp. *Pallidum* ; Tp) の感染による。性行為で感染するが、第 1 期梅毒の初期硬結、硬性下疳、第 2 期梅毒の扁平コンジローマ、梅毒性粘膜斑が最も Tp

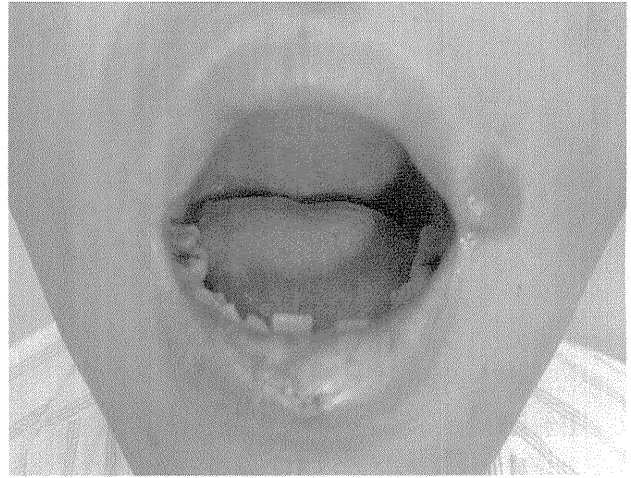


図 6. 扁平コンジローマ

数が多く、感染源になる。キスなどから口唇、舌、口蓋、歯肉、扁桃に初感染病巣としての下疳が生じることがあるが、一般的には口腔内、口角、口蓋に第 2 期疹として粘膜疹が出現する。

#### 1. 初期硬結

感染 1~7 週、平均 3 週間後、Tp 侵入部に小豆大~えんどう豆大までの扁平にやや隆起した湿潤した紅色結節で、硬く触れ、疼痛はない。次いで、潰瘍化し、潰瘍底部は鮮紅色顆粒状を呈する。汚穢な膿苔を付着することはない。硬い浸潤を触れ、疼痛はない。これを硬性下疳というが、初期硬結と同義語に使われることが多い。頸部リンパ節が硬く腫れるが、無痛性である。

#### 2. 扁平コンジローマ

感染後約 12 週で出現する第 2 期梅毒で、摩擦の受ける陰股部、肛門、腋窩に好発する。拇指頭大までの扁平な丘疹が多発融合するが、口角の場合単発する。疣状に隆起し浸軟し灰白色になる(図 6)。

#### 3. 梅毒性口峡炎

軟口蓋後縁が弧状に境界明瞭に潮紅し、ときに白苔を付着し、潰瘍化する。扁桃は発赤腫脹する。自覚症状はない(図 7)。

#### 4. 粘膜斑(乳色斑)

口唇、口腔、舌粘膜にえんどう豆大の境界明瞭な浸潤性紅斑が生じ、後に乳白色になる。自覚症状はない(図 8)。

#### 【診 断】

確定診断は Tp の検出あるいは梅毒血清反応によってなされる。

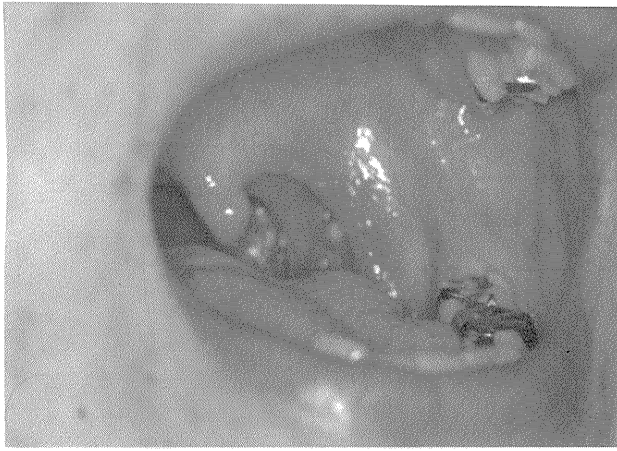


図 7. 梅毒性口峡炎

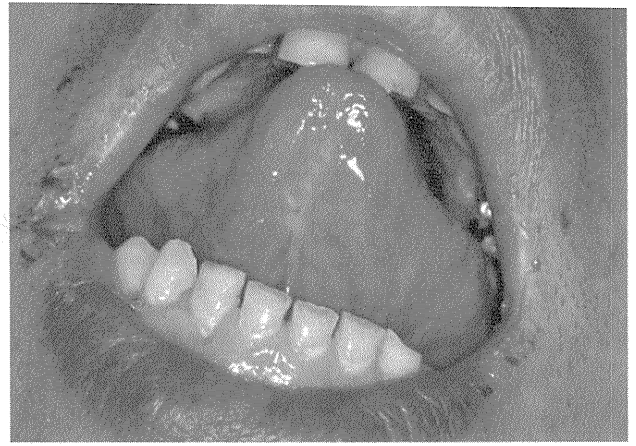


図 8. 粘膜斑

Tpの検出は、初期硬結や硬性下疳の表面をメスで擦るなどして得られた漿液をスライドグラスにとり、ギムザ液やパーカー社製ブルー・ブラックインクと混ぜて薄く延ばし、乾燥後、顕微鏡の油浸で観察する。また、梅毒血清反応陽性の血清を用いて蛍光抗体直接法などで、病理組織切片上で抗原の存在を証明する方法も行われる。

梅毒血清反応は、カルジオリピンを抗原とする非特異的なRPRカードテスト(rapid plasma regain card test)、自動化法による測定を行い、陽性の場合には、Tpを抗原とする特異的なTPHA法(treponema pallidum hemagglutination test)、FTA-ABS法(fluorescent treponemal antibody absorption test)あるいは新規のTpを抗原とする検査法を施行し、陽性の場合に梅毒と診断する。陰性の場合には生物学的偽陽性(biological false positive: BFP)で梅毒ではない。しかし、感染後約4週間は陽性を示さないで、陰性でも梅毒の疑いが強い場合には再検査を行うべきである。

治療は1日バイシリンG 120万単位をRPRカードテスト16倍、またはカルジオリピンを抗原とする自動測定法16 R.U. または16 S.U. 以下になるまで投与することが原則であるが、ペニシリン・アレルギーの場合には、塩酸ミノサイクリン1日100 mg×2を、ただし、妊婦の場合にはアセチルスピラマイシン1日200 mg×6を、内服投与する。

投与期間は、第1期は2~4週間、第2期では4~8週間、第3期以降では8~12週間を必要とする。

### 口腔カンジダ症

主にカンジダアルビカンス(*C. albicans*)を原因菌とする日和見的な増殖によって発症する。新生児、AIDSなどの免疫不全者、骨髄抑制患者、および粘膜損傷、唾液低下、抗生物質、ステロイドの投与などによって口腔細菌叢が変化し生じることが多い。

種々の大きさの厚い白苔を生じる。周囲の炎症反応を欠く。白苔は容易に剝離され、後に浅いびらんを認める。詳しくは他稿に譲る。

### 文 献

- 1) 脇口 宏:伝染性単核症. 日本臨牀, 64(増刊3): 625-629, 2006.
- 2) Schmidt-Westhausen A, Gelderblom HR, Reichart PA: Oral hairy leukoplakia in an HIV-seronegative heart transplant patient. *J Oral Pathol Med*, 19(4): 192-194, 1990.
- 3) 米国 Centers for Disease Control and Prevention: Acute HIV infection. *MMWR*, 58(46): 1296-1299, 2009.
- 4) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 265: 1865-1869, 1994.
- 5) 尾崎泰子, 佐藤由子, 片野晴隆ほか: KSHV 感染症の診断. 日本臨牀, 64(増刊3): 621-624, 2006.

水痘・带状疱疹ウイルス, 単純ヘルペス  
ウイルス感染と妊娠中の児への影響

本 田 まりこ

---

金 原 出 版 株 式 会 社

---

# 水痘・带状疱疹ウイルス, 単純ヘルペスウイルス感染と妊娠中の児への影響

本田 まりこ\*

**要旨** TORCH 症候群 (TORCH syndrome) は, 母子感染する疾患に微生物名の頭文字を取った症候群であるが, その原因微生物となる水痘・带状疱疹ウイルスと単純ヘルペスウイルスについて述べた. 前者の水痘・带状疱疹ウイルスは, O の other の中に入り, この中には水痘や梅毒などを含んでいる. 水痘は, 妊娠中の時期により異なり, 妊娠初期の罹患では児が先天性水痘症候群に, 妊娠中期では乳児期に带状疱疹に, また周産期では先天性水痘を起こすことがある. 後者の単純ヘルペスウイルスは略語の H をさし, 胎内感染として, 皮膚症状 (癩痕, 皮疹など), 眼症状 (小眼症, 網脈絡膜炎など), 神経症状 (小頭症, 脳軟化症など) があげられ, 産褥感染に新生児ヘルペスがある.

## はじめに

母子感染は母体から病原体が胎盤, 産道, 母乳を通じて胎児または新生児に直接伝播する感染をいい, 母児感染, 垂直感染ともいう. 胎盤から感染する病原体に, 風疹ウイルス, サイトメガロウイルス, 水痘・带状疱疹ウイルス, 梅毒トレポネーマ, トキソプラズマ原虫などがある. しばしば流産や死産を招き奇形や先天異常の原因となり, とくに妊娠初期の風疹感染で高率に発生する. 産道感染は出産時の出血や皮膚の擦り傷を介して感染し, B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV), ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV), 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV), B 群溶血性レンサ球菌などがある. 母乳感染はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (human T-cell leukemia virus type I : HTLV-I), HIV などで起こる<sup>1)</sup>. 母子感染の防止対策として, B 型肝炎母子感染防止対策や HTLV-

I 抗体陽性の母親による母乳哺育の禁止などがあり, 産道感染防止には破水前に帝王切開が行われる.

母子感染はかつて TORCH 症候群とよばれ, toxoplasmosis (トキソプラズマ原虫) または *Treponema pallidum* (梅毒トレポネーマ), other agents (その他多く: HBV, コクサッキーウイルス, EB ウイルス, 水痘・带状疱疹ウイルスなど), rubella virus (風疹ウイルス), cytomegalovirus (サイトメガロウイルス), herpes simplex virus (HSV) の頭文字を取って命名された. 胎児・新生児に, ① 水頭症, 脳・髄膜炎, 網脈絡膜炎, 白内障, 感音性聾, 痙性麻痺, 精神運動発達遅延などの中樞神経障害, ② 先天性心疾患や肥厚性心疾患, ③ 肝・脾・リンパ節腫大, ④ 骨・軟骨炎, ⑤ 血小板減少症, 再生不良性貧血などの血液疾患, ⑥ 胎児水腫, ⑦ 羊水過多症, ⑧ 子宮内発育遅延, などの症状がみられる. 最近ではできるだけ個々の病因を詳細に追及して, 個別的な感染症として認識しようとする努力が行われる傾向にあり, この用語は次第に死語になりつつある<sup>2)</sup>.

\* 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

今回、 $\alpha$ ヘルペスウイルス亜科の水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) と HSV の母子感染について述べる。

## I 水痘・帯状疱疹ウイルス

VZV は、初感染で水痘になるが、初感染後 VZV は上皮の水痘病変から神経線維を伝わって、または T 細胞を介して脊髄神経あるいは脳神経の知覚神経節の外套細胞 (satellite cell)、もしくは神経細胞に潜伏感染する。知覚神経節に潜伏していた VZV が、過労、ストレス、加齢など VZV 特異的免疫記憶細胞が減少すると再活性化して、帯状疱疹になる。帯状疱疹は活性化した VZV により片側の神経節の神経支配領域に一致して、神経痛様の疼痛を伴う小水疱が帯状に出現する疾患である。

### 1. 病態生理

水痘は VZV の初感染で起こる。気道に侵入した VZV は所属リンパ節で増殖し、skin homing marker (cutaneous leucocyte antigen, CCR4) をもった T 細胞に感染する。血流を介してその T 細胞は 24 時間以内で皮膚や粘膜に到達し、上皮から出される IFN- $\alpha$  などのサイトカインに打ち勝つとそこに水痘疹を形成する<sup>3)</sup>。感染後 10~21 日である。

### 2. 妊婦水痘

成人では、高熱を伴うことが多く、有熱期間や発疹数ともに小児よりも多く、重症になりやすい。これは、小児よりも成人で skin homing marker をもつ T 細胞数が多いためといわれている。とくに妊婦では、さらに免疫の低下がみられるために重症化しやすく、5.2%の妊婦が肺炎に罹患するといわれている<sup>4)</sup>。以前は妊婦の死亡率は 20~45%といわれていた<sup>5)</sup>が、有効な抗ウイルス薬が開発されてから予後は改善している。しかし、現在においても免疫抑制状態で発症した場合は時に致死的になる。

### 3. 母子感染

妊娠時期により児に対する影響は異なる。

#### a. 妊娠初期

先天性水痘症候群 (congenital varicella syndrome: CVS) は、妊婦が妊娠初期に水痘に罹患した場合にみられ、13 週までの報告は少ないが (0.4%) 流産になるケースが多い。CVS の好発時期は妊娠 13~20 週までである<sup>6)7)</sup>が、28 週でみられたという報告もある<sup>8)</sup>。CVS は 1947 年に初めて報告<sup>4)</sup>されてより Pub Med で 2009 年 9 月までに調べ得た症例数は自験例を入れて 114 例であった。女兒に多い。羊水中に VZVDNA を検出しても CVS になる例は少ない<sup>8)</sup>。感染を受けた胎児の多くは 1~2 歳まで持続する IgG 抗体により守られる<sup>9)</sup>。CVS の児は、帯状の癬痕性皮膚病変、小眼症、白内障、大脳萎縮、四肢の形成不全などがみられ (表 1)、眼症状を伴う症例が多い。低体重、四肢の低形成、網脈絡膜炎、胎児死亡、小眼症、脳障害、四肢麻痺、Hornel 症候群などの順に多くみられる。しかし、免疫不全者にみられるような肝障害や肺障害はみられていない<sup>9)</sup>。CVS の児は、出生されたとしても逆流性食道炎や肺炎を起こし、予後は悪い<sup>10)</sup>。本症は、皮膚の癬痕から子宮内で VZV が再活性化し、帯状疱疹になって起こるものと推定されている<sup>11)</sup>。しかし、本症は、先天性風疹症候群に比べてきわめてまれなもので、妊婦水痘の約 2% である。すなわち、第 1 トリメスターで 0.55%、第 2 トリメスターで 1.4%、第 3 トリメスターで 0% と報告されている<sup>4)</sup>。帯状疱疹に罹患した妊婦の場合、児への影響はみられていない<sup>6)</sup>。

#### b. 妊娠中期

経胎盤的に児に潜伏感染したウイルスにより、水痘の既往なしに帯状疱疹に罹患する幼児をみることもある。生後 1 年までに帯状疱疹に罹患することが多く、母親が妊娠 14~33 週 (中央値 25 週) で水痘に罹患している。妊娠 25 週以降で児が帯状疱疹になる割合は 1.7% である

表1 先天性水痘症候群 (n=119)

低出生体重	18	視神経萎縮	9
網脈絡膜炎	17	肛門/陰嚢括約筋不全	7
下肢低形成	17	小児帯状疱疹	7
早期死	15	けいれん	7
小眼球	14	白内障	7
上肢低形成	14	眼振	6
脳損傷	15	食道機能障害	3
運動/知覚麻痺	12	S字状結腸閉鎖	3
Hornel 症候群	12	側彎	3
成長障害	11	嚥下困難	3
痕跡指	11	肩胛骨発達障害	2
小頭症	10	鎖骨発達不全	2
内反足	9	喉頭麻痺	1
反復感染	8	腸穿孔	1
		気管支肺障害	1

(1947~2010, Pub Med)

が、25 週以内では 0.8% に過ぎない<sup>6)</sup>。また、PCR 法で VZVDNA が羊水中に検出された児の 3.8% が帯状疱疹に罹患している<sup>8)</sup>。

#### c. 周産期水痘

出産直前あるいは直後に妊婦が水痘に罹患した場合、児が経胎盤的に感染し、水痘に罹患する。この場合、分娩前 5~21 日以内に母親が水痘に罹患すると児は生後 0~4 日以内に水痘がみられるが、母体由来の抗体が移行しているために通常の経過をとるが、分娩前 4 日から分娩後 2 日に母体が水痘に罹患した場合、母体の抗体は分娩までに作られず、抗体なしで出産されるので児は重篤な全身感染症となり予後はきわめて悪くなる。この場合児は生後 5~10 日に水痘がみられる。

出生後に発症した新生児の水痘は、水平感染によるものであり、水痘は多発するが予後はよい。とくに、母体が水痘の既往のあるものでは軽症である。

#### 4. 検査

- ① ウイルス分離 (健康保険未承認)
- ② VZV 抗原検出
- ③ VZV 核酸検出 (健康保険未承認)
- ④ 血清抗体 (EIA 法, IAHA 法) 急性期と回

復期のペア血清で IgG 抗体の有意な上昇を確認するか、IgM 抗体を検出する。

#### a. 胎内感染診断法

超音波検査により四肢低形成を調べていたが、近年は羊水中の VZVDNA を PCR 法による検出を行っている。

#### 5. 治療

##### a. 抗ウイルス薬

アシクロビルは、米国食品医薬品局 (FDA) が設定した基準 (妊娠時薬剤分類) で B (動物実験で胎児に対しての影響が発見されているが、妊婦に対しての臨床検査では、妊娠 3 カ月時でもその後の妊娠期間でも危険性が確認されていないもの) に属しており、GSK およびノバルティス内の多数のデータから奇形児の発生頻度にアシクロビルを投与されていない群と変わりがない。しかし、バラシクロビルに関しては安全性についてまだ症例数が足りない。

アシクロビル (顆粒) : 小児 1 回 20 mg/kg, 1 日 4 回 (増減), 1 回最高量 800 mg. 成人 1 回 800 mg, 1 日 5 回

アシクロビル (注射用) : 1 回 5 mg/kg を 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・髄膜炎では、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量する。上限は 1 回 10 mg/kg まで

##### b. ヒトガンマグロブリン

重症感染症として 1 回ヒト免疫グロブリン 2,500~5,000 mg (50~100 mL) 点滴静注または直接静注する。症状に応じて適宜増減する。静注用ヒト免疫グロブリンの投与により急性腎不全が現れることが報告されているので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値 (BUN, 血清クレアチニンなど) の悪化, 尿量減少が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う。また, ショックが現れることがあるので, 観察を十分に行い, 悪寒, 戦慄, 呼吸困難, 血圧低下, 頻脈などの異常が認められた場合には



中止する。水痘患者に接触後3日以内に投与すると水痘罹患を免れるが、それはVZV抗体価の高いzoster immunoglobulinであって、本剤が有効かどうかのエビデンスはない。

ベニロンでVZV中和抗体価は32倍である。

なお、zoster immunoglobulinの製造は米国では廃止し、カナダのみ生産が行われている。

## 6. 妊婦検診

米国では妊婦検診の場合、水痘についても対応することを勧めている(推奨度B)。妊娠6~8週の時水痘の既往を聞く。既往がない場合、抗体価の有無を調べる。分娩後水痘ワクチンの接種を勧めるとある。

本邦では水痘ワクチンが定期接種となっていないため、とくに必要と思われる<sup>12)</sup>。

## 7. 水痘ワクチン

本邦では1987年から水痘ワクチン(乾燥弱毒生水痘ワクチン)が1歳以降のものに承認されている。接種後水痘罹患率は6~12%であるが、軽症に経過する。定期接種に至っていないために接種率が低く、小児の30%あまりしか接種されていない。また、妊婦には禁忌で、未感染のものは約1カ月間避妊した後接種し、ワクチン接種後約2カ月間は妊娠しないように注意する<sup>13)</sup>。

# II 単純ヘルペスウイルス

## 1. 病態生理

$\alpha$ ヘルペスウイルス亜科、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、2型(HSV-2)の感染による。初感染の大部分は不顕性感染である。HSVは初感染後に知覚神経節の神経細胞核中に遺伝子の形で潜伏し、発熱、紫外線、性交、歯科治療などの刺激や細胞性免疫の低下などで潜伏ウイルスが増殖してHSV-1は主に上半身に、HSV-2は下半身に発症する。

1968年 Nahmiasら<sup>14)</sup>は、性器ヘルペスの大部分がHSV-2により、また新生児ヘルペスの

多くがHSV-2を検出し、その感染源が母親の性器によることを明らかにした。その後わが国で、1978年から10年間新生児ヘルペス65例を調査したところHSV-1が68%、HSV-2が32%で、諸外国と異なりHSV-1感染が多かった<sup>15)</sup>。性器ヘルペスの初感染もHSV-1が多く、わが国の特徴となっている。

## 2. 妊婦の性器ヘルペス

妊婦のHSV感染は、①胎内感染(経胎盤感染および上行性感染)、②分娩時の経産道感染がある。妊婦におけるHSV感染症で、問題になるのは妊娠中の初感染である。妊娠前に感染しているものは、HSVに対して免疫を保有しているためにほとんど問題にならない。妊娠初期の性器ヘルペスによる先天異常児の報告はきわめてまれであり、初感染で重症化した場合に自然流産することがある。Marquezら<sup>16)</sup>が文献検索から1963~2009年までのHSV胎内感染児は64例で、皮膚症状を有するものももっとも多く95%、次いで中枢神経症状67%、未熟児64%であった(表2)。

## 3. 新生児ヘルペスウイルス感染症

妊婦の性器ヘルペスでもっとも問題になるのは周産期の初感染であり、死亡率が高い新生児ヘルペスの発症をみることがある。再発型の妊婦から出産した児の新生児ヘルペスの発症率は3%程度であるのに対して、初感染者からの児では30~50%であるといわれている<sup>17)</sup>。陣痛が始まった段階で、性器ヘルペスの症状がみられない場合は経膈分娩でよいが、症状のある場合には帝王切開が勧められている。しかし無症候性にウイルスを排泄している場合があり、経膈分娩で2/80に新生児ヘルペスの報告がある<sup>18)</sup>。一般に初感染では1カ月以内、再発型では1週間以内の分娩は帝王切開が勧められている。破水後、4~5時間以内に帝王切開を行った場合、新生児ヘルペスを防ぐことができるとされているが、完全ではない。したがって、破水前の帝王切開が勧められている。