

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、後者は既に感染していた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3～5日(2～21日)の潜伏期の後に発症することが多い。女性では、比較的突然に外陰部に浅い潰瘍や水疱が出現する。病変の数は数個から無数のものまでである(写真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、とき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、ときに羞明感を訴える。また、Elsberg症候群として知



写真1 HSV-1による初感染初発

られている仙骨神経根神経障害を併発し、排尿排便が困難となり、ときに尿閉に至ることもある。髄膜刺激症状やElsberg症候群は、明らかにHSV-1感染例よりHSV-2感染例に多く、HSV-2の神経向性がうかがわれる。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、抗ヘルペスウイルス薬を投与すると約1週間でかなり軽快する。初感染の臨床症状はさまざまで、前述のような強い急性症状を呈するものから無症状のものまでである。初感染の約70%は無症候といわれている。

b) 非初感染初発 発症は初めてであるが、無症候のうちに既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、発症時に既に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見られず、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の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、ときに別の部位や臀部に発症することもある。病変は、小水疱や潰瘍性病変が1～数個出現する(写真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。再発の頻度は、HSV-2感染例のほうがHSV-1感染例よりも遙かに多い。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⁾。再発の契機となるのは、心身の疲労、風邪

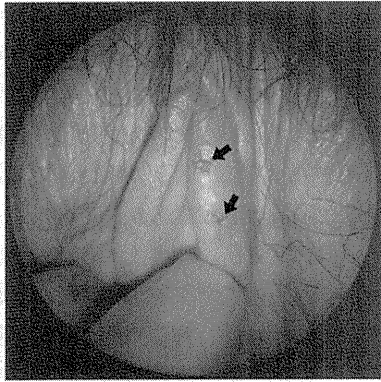


写真2 HSV-2による再発

などの発熱，女性では月経や妊娠などが多く，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。再発をくり返す患者にとっては，再発は肉体的ばかりでなく精神的にも大きなストレスとなり，QOL(Quality of Life)を著しく損ねることになる。このような観点から，抗ヘルペスウイルス薬を持続的に服用し再発を抑制する「再発抑制療法」が開発され，本療法は本邦でも保険で可能になった⁴⁾。

2) 広い性器ヘルペスのスペクトラム(表1)

性器ヘルペスの典型的な例は，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は多様である。

外陰の非典型的な病変として，ピンホール程度の極く小さいもの，片側性のもの，線状のもの，とき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。臀部に水疱性の病変がみられることがある。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持つ。一方で，後述するように，このような症状によく似ている性器ヘルペスでない疾患があるので，病原診断による確定診断が必須である。

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

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. 外陰の病変のないもの
 - 1) 肛門
 - 2) 臀部
 - 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

について，その臨床型と分離したHSVの型との関係を見ると，全体としてはHSV-1が41.4%，HSV-2が58.6%であり，本邦の女性性器ヘルペスからはかなりの頻度でHSV-1が分離されている。

臨床型との関係を見ると，初発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のどちらも感染するが，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。

(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に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，潰瘍が深いこと口腔内アフタの併存または既往のあることなどが特徴的である。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ときは、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、毛のう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

上記のようにさまざま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、また神経向性もより強いからである。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。その長所と短所を示した(表 2)。保険適用のある蛍光抗体法は、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後、蛍光標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、性器へ

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・特異度ともに優れた 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・特異度ともに優れているうえに検体の採取・搬送も容易であり、しかも結果は短時間で出るので誠に優れた方法である。現在、PCR 法や LAMP 法が開発中である。LAMP 法(Loop-mediated isothermal amplification)は本邦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、ベッドサイドで用いることができる可能性もある。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、簡易迅速測定のためのキットが開発された⁵⁾。(栄研化学)

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、上記の病原診断が基本であり、血清診断は難しい。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、ELISA 法による免疫グロブリンクラス別抗体測定法は、感度がよい

表 2 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

だけでなく従来の補体結合法や中和法と違って血清診断がある程度可能になった。

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⁾(図1)。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、ときに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ときに、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からである。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：感染しているHSVがHSV-1かHSV-2かは、型特異抗体を検出することで診断できる。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)はHSV-1とHSV-2と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。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ので注意が必要である⁷⁾。

③性器ヘルペスの感染病態：感染しているHSVの型と発症時の型特異的抗体から、性器ヘルペスには表3のような9つの感染病態があることになる。ただし、現在は型特異抗体の保険適用はないので、型特異的でないHSV抗体で測定した場合の感染病態も示した。

(3)診断の実際

性器ヘルペスを疑わせる病変が、外陰や子宮頸部、肛門、臀部などにあれば、まず病原診断を行う。病原診断のため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、性器に病変があり、HSV-2抗体が検出された場合は参考になる。

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用することが勧められる。

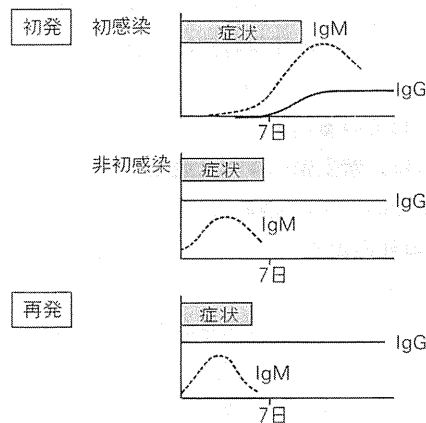


図1 感染病態と血清抗体推移

表3 性器ヘルペスの感染病態

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

■ ■ ■ 性器ヘルペスと母子感染

妊娠中の単純ヘルペスウイルスの感染による児への影響には、胎内感染による胎芽や胎児の異常と分娩時感染による新生児ヘルペスがある。HSVの感染経路は、接触感染が主で、ウイルス血症はごくまれであるため幸いに前者の頻度は低く、もっぱら性器のHSV感染である性器ヘルペスにおける接触感染による新生児ヘルペスが問題となる。本邦における新生児ヘルペスの症例は、年間14,000~20,000出生に1例程度と計算されており、それほど高い頻度ではない。しかし、有効な抗ヘルペスウイルス薬が開発された今日でも、全身型では約30%は死の転帰をとり、生存しても重症な障害が残るといふ重大な疾患である⁸⁾。

1. 単純ヘルペスウイルスの胎内感染による先天異常児

HSVの胎内感染による先天異常の症例は、まれではあるが知られている。文献検索によって、Baldwinらは71例を報告している⁹⁾。その特徴的な症状として、皮膚症状(癬痕、皮疹など)、眼症状(小眼症、脈絡網膜炎など)、神経症状(小頭症、脳軟化症など)の3つが挙げられている。

文献検索によって、世界で71例ということは、ごくまれにしか起こらないことを意味している。Brownらによれば、米国で妊娠中にHSV-2に感染する頻度は2%にも及ぶという。しかし、ほとんどすべてが正常な児を出産していると報告しているので、胎内感染は妊娠中の初感染の中でも極めてまれな事例と考えられるので、妊娠中の性器ヘルペス合併では妊娠中絶の適応とはならないと考えている。

2. 新生児ヘルペスのリスク因子

以上のように胎内感染による異常児の発症はごくまれであるので、性器ヘルペス合併妊婦の管理の重要な点は新生児ヘルペスの発症予防である。新生児ヘルペスの感染経路は、胎内感染が5%、分娩時感染が85%、出生後の水平感染が10%と推定されている⁸⁾。

筆者は、新生児ヘルペス発症のリスク因子と、その臨床的評価の実際を表4のように考えている。

1) 母体の因子

(1) ウイルス量

感染しているウイルス量が多ければ感染しやすい。初感染初発のウイルス量は、再発に比べ遙かに多いことが判っている。

表4 性器ヘルペス合併妊婦における新生児ヘルペス発症のリスク因子

	因子	臨床的判断材料
1)母体	a)ウイルス量 b)ウイルス排泄部位 c)再発頻度	病型：初発>再発 子宮頸管>外陰 再発頻度
2)胎児	a)移行抗体 b)胎齢	母体の中和抗体 妊娠週数
3)感染効率	a)接触時間 b)皮膚の傷	子宮頸管>外陰 分娩時間 頭皮電極・吸引・ 鉗子分娩

(2)ウイルス排泄部位

HSVが子宮頸管に排泄されていれば、経膈分娩時外陰に接触する時間よりも一般的には遙かに長い時間接触することになり感染しやすい。

(3)再発の頻度

再発の頻度は症例ごとに大きな差がある。妊娠前や妊娠中に再発の頻度が多ければ、それだけ分娩時に再発するリスクも高くなるであろう。

2)胎 児

(1)移行抗体

胎児は、母体から移行抗体(中和抗体)によって受動免疫をうけることになる。母体の中和抗体を測定し、これがIgG抗体であることをみておくことが参考になる。母体の中和抗体は(胎児は補体活性が低いので)補体の入らない系で測定したものがよいと思う。

(2)胎 齢

胎児の免疫的成熟はHSV感染による障害に大きく影響する。

3)感染効率

(1)接触時間

母体の感染部位と胎児の接触時間が長ければ長いほど感染が起こりやすい。したがって、子宮頸管にHSVが排泄されている場合はリスクが高い。

(2)皮膚の傷

HSVの感染は皮膚や粘膜から感染するが、傷があれば容易に感染が成立する。傷をもたらす医療行為としては、頭皮電極や吸引や鉗子分娩のよ

うな手術分娩があり、性器ヘルペス合併例ではこれらの操作を極力避けたい。

これらの諸因子の中で、筆者がランク付けをすれば病型が最も重要である。とくに初感染ではウイルス量が多く移行抗体がなく、かつ子宮頸管からのウイルス排泄もしばしばみられるからである。第2番目が子宮頸管からのウイルス排泄が陽性的の場合で、胎児の接触時間が長いからである。第3番目が母体の中和抗体が8倍以下の場合である。一般に外陰病変のあることが最もリスクが高いと考えられている。初感染の場合は、確かにウイルス量も多いのでリスクは高いが、再発例ではウイルス量が少なく、中和抗体が高いことが多いので、それほど高いリスクではないと思っている。いずれにせよ病型(感染病態)が重要であり、分娩様式の選択にもこのことが影響してくる。

3. 性器ヘルペス合併妊婦の管理

筆者が経験した性器ヘルペス合併妊娠例は75例あり、初感染初発が21例、再発・非初感染初発が54例であった¹⁰⁾。HSVの型をみると、初感染初発ではHSV-1が10例、HSV-2が11例であるが、再発・非初感染初発では54例中43例(80%)がHSV-2であった。前述のように、これらの分布は非妊婦の性器ヘルペスにおける臨床型とHSVの型の分布とほぼ同じである。妊娠の時期では、初期・中期・末期で大きな差はなく、どの時期でも発症する。これらの例について、以下のような管理を行ってきた。

1)発 症 時

妊娠中に性器ヘルペスと思われる症状が出現した場合、まず病原診断により診断を確定し、同時に血清抗体を測定し感染病態を決定する。アシクロビルやバラシクロビルの胎児毒性が低いことが判明しているため、治療は表5のように行っている。ただし、妊娠初期はアシクロビル軟膏を用いる局所療法を行っている。

2)妊娠経過中

筆者は、無症候でHSVを排出していることが

表5 妊娠中の性器ヘルペスの治療

妊娠初期	5%アシクロビル軟膏、局所塗布
中～末期	初発 アシクロビル 1,000 mg 分5、5～10日間、経口 または バラシクロビル 1,000 mg 分2、5～10日間、経口
重症例	アシクロビル 5 mg/kg 1回、1日3回、5～7日間、点滴静注
再発	アシクロビル 1,000 mg 分5、5日間、経口 バラシクロビル 1,000 mg 分2、5日間、経口

表6 性器ヘルペス合併妊娠の管理—分娩様式の選択

1) 分娩時に外陰病変あり	帝切
2) 分娩時に外陰病変なし	
a. 初感染	発症より1カ月以内 帝切 発症より1カ月以上 経膈
b. 再発型または非初感染初発	
発症より1週間以内	帝切
発症より1週以上	経膈

あるのと、子宮頸管からの上行性感染のリスクを考慮して、外陰と子宮頸管からHSVの分離がLAMP法によるHSV-DNA検出を28週から35週まで2週に1回、36週以降は1週に1回行っている。

一方、母体の中和抗体を測定するとともに、これがIgG抗体であることをELISA法により確認する。中和抗体が8倍未満の場合は、リスクが高くなるのではないかと考えている。

3) 分娩様式の選択(表6)

分娩時に外陰病変があれば帝王切開を行う。外陰病変がなくても、初感染では発症より1カ月以内、再発では発症より1週以内はやはり帝王切開を行う。初感染では1カ月以上、再発では1週以上経っていて、外陰病変がなくウイルス検出が陰性であれば、経膈分娩を行う。なお、新生児は、出生時に目、鼻、口、耳、性器よりHSVの分離やDNA検出を行うとともに、臍帯血のIgG抗体、IgM抗体を測定する。7日以上は入院管理して、新生児ヘルペスの発症の早期発見につとめる。

4. 再発性器ヘルペス合併妊婦の管理

妊娠中に性器ヘルペスが再発した例や性器ヘルペスの既往のある例を、どのように管理するかについてはいろいろな考え方がある。その理由は、分娩時再発例の経膈分娩による新生児ヘルペスの発症が0～2%と報告により多少差はあるが、いずれにしてもかなり低率であるからであろう。

オランダでは、分娩時に再発していても経膈分娩を行っているようだし、Proberも再発例では新生児ヘルペスを発症することはまずないと報告しているので、分娩時に再発していても経膈分娩による新生児ヘルペス発症のリスクはかなり低いとみてよいであろう¹¹⁾。

英国の2007年のガイドラインをみると、分娩時に再発している場合、産婦に対して新生児ヘルペスの発症のリスクは非常に低いことを告げるようにすべきで、帝王切開をルーチンにすすめることはないという立場をとっている¹²⁾。このような考えに至る背景には、英国では新生児ヘルペスは6万出生に対して1例と非常に低い頻度であることも関連しているであろう。

米国では、病変があれば帝王切開を選択している¹³⁾。この考えに従えば、分娩時の再発を抑えればよいことになる。米国では、性器ヘルペスによる帝王切開がかなり頻繁に行われているようであり、これに対して性器ヘルペスの再発抑制療法を妊娠36週より行って帝王切開しないですむようにしようという考えである。再発抑制療法とは、妊娠36週から分娩までアシクロビル 200mg×4回、またはバラシクロビル 500mg×2回を毎日服用する方法である。この量は、非妊婦に行われている再発抑制療法の2倍量である。

最近、再発性器ヘルペスを有する妊婦に、妊娠36週以降の再発抑制療法を行った7つの研究(抑制療法646例、対照594例)のメタアナリシスが行われた¹⁴⁾。その結果、本療法は分娩時の再発を減らすので、帝王切開分娩を減らすことができたとしている。しかし、新生児ヘルペスを減らすことができたというデータはないとしている。その理由は、対照群594例に新生児ヘルペス例が1

例も出ていないからであると述べている。筆者は、対照群に新生児ヘルペスが1例も出ていない事実注目している。さらに、新生児への副作用はなかったと報告されているが、長期にわたる安全性についてのデータが示されていないことが問題であるとも述べている。実際、新生児に高濃度のアシクロビルを投与することにより好中球減少をもたらしたとする報告もある¹⁵⁾。しかし、米国のACOGやカナダはこの方法を推奨している¹⁶⁾が、その根拠が乏しいとする意見もある¹⁷⁾。また、妊娠末期の再発抑制療法を無批判に一般的に行うことには、慎重にするべきであるという識者の意見もある¹⁸⁾。

筆者は、分娩時に再発していて経膈分娩を行っても新生児ヘルペスは発症しないというオランダの経験や、前述のProberの報告、そして筆者も再発性器ヘルペス例についてほとんどの例で経膈分娩を行ったが新生児ヘルペスの発症例はなかったなどの経験もあり、妊娠36週からの通常の2倍量を用いる抑制療法を再発性器ヘルペス合併妊婦や性器ヘルペス既往のある妊婦の全例について行うことに疑義がある。アシクロビルは高濃度に胎児や羊水に移行することが知られているので、1カ月にもわたる抑制療法が長期的にみて胎児へ腎機能(アシクロビルは腎より排泄される)や骨髄機能に影響がないのかやはり不安であるし、もし胎児に腎機能障害があった場合でも問題はないのかと疑問を投げかけている専門家もいる。ただ、抑制療法は、妊娠末期に子宮頸管からのHSV分離が陽性の例や、妊娠10カ月に入ってから頻繁に再発をくり返す例、そして再発を恐れて精神的に不安定になっている妊婦などにはそれなりの意義はある。

5. 分娩管理の新しい試み

前述の抑制療法は、いつ再発するか判らないから妊娠36週から分娩まで行っているわけである。一方、臨床症状から再発を疑って帝王切開したも

の、後から振り返ると約3分の2は誤診していたという報告もある。これらには、分娩時(入院時)に性器に再発またはHSVが感染していることを迅速に知ることのできる方法がないことが大きく関連している。

筆者は、迅速で感度・特異度ともに良い核酸増幅法であるLAMP法が性器ヘルペスの診断に有効であることを確認した。この方法は2時間以内に結果を出せるし、培養法とほぼ同じ感度である。そこで、入院時に外陰と子宮頸管からLAMP法にてHSV-DNAの検出を行い、陰性の場合は経膈分娩を行い、陽性の場合は帝王切開で分娩させるという試みを行っている。この際、移行抗体の量を考慮に入れている。出生した児については、直ちに目、鼻、口、耳、性器についてLAMP法を施行し、陽性ならば直ちに抗ウイルス療法を行う。陰性ならば経過観察とする。産褥3日目にも母体の外陰と子宮頸管と児について検査を行う。

この管理方法はまだ始まったばかりであるが、現在のところ新生児ヘルペス発症例はない。

■ ■ ■ おわりに

現在、性器ヘルペスを診断するための感度・特異度ともに優れた病原診断法がないために正確な診断が難しい。さらに、型特異抗体の測定もできないので、性器ヘルペスの正しい感染病態も診断できない。したがって、性器ヘルペス合併妊娠のあるべき管理法の確立は難しい。これらの方法が保険で使用できるようになることを切望している。

新生児ヘルペスを出産した母体の70%は無症候であるといわれているが、産科医としては如何にこのような例を発見し予防するかが大きな課題である。同時に再発性器ヘルペス合併妊婦より0~2%と頻度は低いが新生児ヘルペス発症例があるので、これらの例のリスク因子も検討する必要がある。

文 献

- 1) Kawana T, Kawagoe K, Takizawa K, et al : Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 60(4) : 456-461, 1982.
- 2) 川名 尚 : 初発性器ヘルペスの感染病態. *日本産科婦人科学会千葉地方部会雑誌* 1 : 10-12, 2008.
- 3) Benedetti J, Corey L, Ashley R : Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 121(11) : 847-854, 1994.
- 4) Corey L, Wald A, Patel R, et al : Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 350(1) : 11-20, 2004.
- 5) 東出誠司, 保坂憲光, 太田嘉則ほか : 新しい核酸抽出法を用いたLAMP法による単純ヘルペスウイルスの検出. *日本性感染症学会誌* 21(1) : 120-127, 2010.
- 6) 小泉佳男, 川名 尚 : 女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究. *日本産科婦人科学会雑誌* 51(2) : 65-72, 1999.
- 7) 西澤美香, 川名 尚, 村田照夫ほか : 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. *日本性感染症学会誌* 16(1) : 97-103, 2005.
- 8) Kimberlin DW : Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 17(1) : 1-13, 2004.
- 9) Baldwin S, Whitley RJ : Intrauterine herpes simplex virus infection. *Teratology* 39(1) : 1-10, 1989.
- 10) 川名 尚 : 単純ヘルペスウイルスの母子感染-産婦人科の立場から-. *日本周産期・新生児医学会誌* 44 : 902-905, 2008.
- 11) Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, et al : Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 316(5) : 240-244, 1987.
- 12) Royal College of Obstetricians and Gynecologists : Management of genital herpes in pregnancy. RCOG Green-top Guideline No.30, 2007.
- 13) Roberts SW, Cox SM, Dax J, et al : Genital herpes during pregnancy : no lesions, no cesarean. *Obstet Gynecol* 85 : 261-264, 1995.
- 14) Hollier LM, Wendel GD : Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus(HSV)recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 23(1) : CD004946, 2008.
- 15) Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al : Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 108(2) : 230-238, 2001.
- 16) ACOG Committee on Practice Bulletins : ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 109(6) : 1489-1498, 2007.
- 17) Gutierrez KM, Whitley RL, Arvin AM : Herpes Simplex Virus Infections in 「Infectious diseases of the fetus and newborn infant」ed by Remington & Klein, 7 th ed, pp813-833, Elsevier, 2010.
- 18) Jones CA : Vertical transmission of genital herpes : prevention and treatment options. *Drugs* 69(4) : 421-434, 2009.

性器ヘルペスと単純ヘルペスウイルスの母子感染

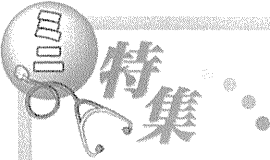
—産婦人科医の立場から—

帝京大学医学部附属溝口病院 産婦人科 客員教授 帝京平成看護短期大学 学長

川名 尚

小児科臨床 別刷

64 : 2011—3




I. 主な感染（症）と母子感染

2. 性器ヘルペスと単純ヘルペスウイルスの母子感染

—産婦人科医の立場から—

帝京大学医学部附属溝口病院 産婦人科 客員教授* 帝京平成看護短期大学 学長 かわな たかし 川名 尚

 KEY WORDS

- 性器ヘルペス
- 診断法・治療法
- 新生児ヘルペス
- 母子感染



Takashi Kawana

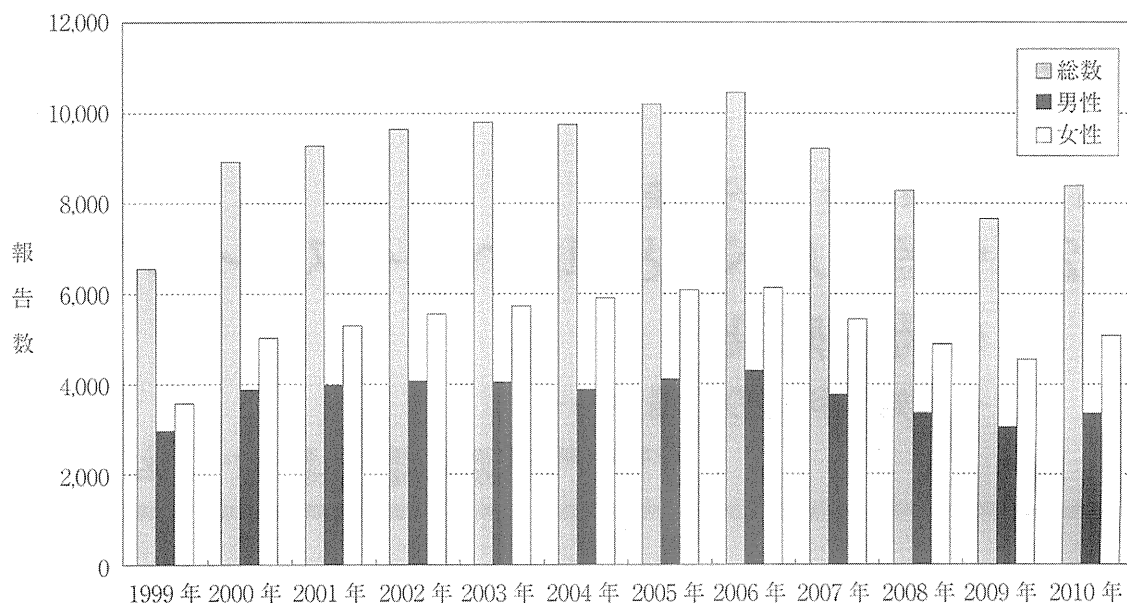
はじめに

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し、わが国のウイルス性性感染症の中では最も多い。

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発症するが（再発）症状がないこともしばしばある。このウイルス排泄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、しかも恐らく潜伏感染は一生続くとみられている。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現在若い女性を中心に増加傾向にあると考えている。

性器ヘルペスは広いスペクトラムを有し性器だけでなく尿路系や髄膜炎や末梢神経障害などの神経系の症状もみられる。性器の症状も多種多様であり診断に際しては精度の高い病原診断が必須である。性器ヘルペスを合併している妊婦の管理のポイントは新生児ヘルペスの予防である。新生児ヘルペスの大部分は産道に感染している HSV に分娩時に感染することにより発症するので帝王切開により感染を回避することができる。この際、新生児ヘルペス発症のリスク因子について評価して分娩様式を選択することが大切であると考えている。筆者は産婦人科医であるので、主に女性の性器ヘルペスについて論述することをお許し願いたい。

*：〒213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3



* 2009年、2010年数値は発生動向調査IDWRの月報報告数を合計したもの、また、2010年は8月までの合計を1.5倍したもの。

図 性器ヘルペスウイルス感染症 報告数

I. 性器ヘルペスの疫学

厚労省の感染症動向調査によると性器クラミジア感染症や淋菌感染症が2002年をピークにして減少傾向にあり、性感染症が全体として減少傾向にあると思われる。しかし、性器ヘルペスについてみると減少傾向にはない。ただ、2007年から2009年にかけて減少傾向がみられているが、これは2007年から性感染症の定点機関からの報告の基準が再発を除くことになったために減少したのであって、性器ヘルペスが減少したとは思われない。その証拠に2009年を底に2010年にはむしろやや増加傾向にある(図)。

性器ヘルペスはクラミジアや淋菌のように原因菌を完全に排除できる薬剤はなく、HSV感染者はすべて潜伏感染状態となりさらに再活性化によりHSVを排泄することになるなど細菌性の性感染症とは異なった側面を有する。このことは年齢分布をみても判る。すなわち、一般に性感染症は性活動の活

発な10歳代後半から20歳代にかけて症例数が多く、40歳代以降では激減するが、性器ヘルペスは40歳代以降でもかなりの症例数の報告があることから判る。男女比をみると女性の症例数が男性の1.5倍と女性の方が多い。性器の構造をみると女性の方が粘膜面がより広くより感染しやすいためと思われる。

II. 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く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：感染の機会があつてから平均 3～5 日（2～21 日）の潜伏期の後に発症することが多い。女性では比較的突然に外陰部に浅い潰瘍や水疱が出現する。病変の数は数個から無数のものまでである（写真 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。両側の鼠径部のリンパ節の腫脹圧痛はほぼ必発である。約 6～7 割に発熱、全身倦怠感などの全身症状を伴う¹⁾。オーラルセックスが一般的に行われるようになったため口腔咽頭の感染もみられる。外陰の病変に尿が触れることによる排尿痛や膀胱内の HSV の感染による膀胱炎症状もみられる。髄膜刺激症状のため頭痛や項部硬直、時に羞明感を訴える。また、Elsberg 症候群として知られている仙骨神経根神経障害を併発し、排尿排便困難となり、時に尿閉に至ることもある。髄膜刺激症状や Elsberg 症候群は明らかに HSV-1 感染例より HSV-2 感染例に多く、HSV-2 の神経向性がうかがわれる。初感染初発では発症時に HSV 抗体が陰性で 2～3 週後に IgM 抗体が陽転する。無治療でも約 2～3 週間で自然治癒するが、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。

男性の場合は、感染の機会があつてから 2～10 日間の潜伏期の後性器にかゆみや違和感を伴った直径 1～2 mm の複数の水疱が出現し、第 3～5 病日から水疱が破れて融合し円形の有痛性の浅い潰瘍となり 1 週間前後に



写真 1 HSV-1による初感染初発

最も重症化する。その間鼠径リンパ節の腫脹や尿道分泌物もみられる。病変は亀頭、陰茎体部に多い²⁾。

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、発症時にすでに HSV 抗体（IgG 抗体）は陽性である。症状は前述の初感染と同様であるが、病変の数はより少なく鼠径リンパ節の腫脹の頻度も少ない。発熱などの全身所見は見られず治癒までの期間も短く全体としてより軽症であることが多い。

筆者の経験した初発例のうち HSV-1 による場合は約 20% が、HSV-2 による場合は約 40% が非初感染初発であった³⁾。非初感染初発は知覚神経節に潜伏感染している HSV の再活性化によるものであり感染病理学的には次の再発と同じことになる。

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

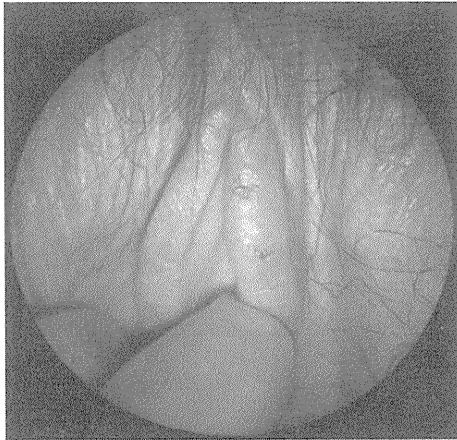


写真2 HSV-2による再発

が、時に別の部位や臀部に発症することもある。病変は小水疱や潰瘍性病変が1～数個出現する(写真2)。発熱することもなく鼠径リンパ節が腫脹することは少ない。多くは1週間以内に自然治癒する。再発する前に大腿後面に神経痛様の疼痛があったり、再発する局所に違和感を感じるなどの前兆が約30～50%の患者にみられる。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。再発の契機となるのは、心身の疲労、風邪などの発熱、女性では月経や妊娠などが多く、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。男性の場合は、初感染時とほぼ同じ部位に、または臀部や大腿部に水疱性あるいは浅い潰瘍性病変を形成するが、症状は軽く治癒までの期間も1週間と短い²⁾。再発をくり返す患者にとっては、再発は肉体的ばかりでなく精神的にも大きなストレスとなりQOL (Quality of Life) を著しく損ねることになる。このような観点から、抗ヘルペスウイルス薬を持続的に服用し再発を抑制する「再発抑制療法」が開発され、本療法は本邦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)

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) 臀部
 - 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

性器ヘルペスの典型的な例は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は多様である。

外陰の非典型的な病変としてピンホール程度の極く小さいもの、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。臀部に水疱性の病変がみられることがある。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。全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持つ。後述するようにこのような症状によく似ているが性器ヘルペスでない疾患があるので病原診断による確定診断が必須である。

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の型との関係を見ると、全体としてはHSV-1が41.4%、HSV-2が58.6%であり、

表2 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

本邦の女性性器ヘルペスからはかなりの頻度でHSV-1が分離されている。

臨床型との関係を見ると初感染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の方が多かった。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のどちらも感染するが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。

Ⅲ. 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。

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。しかし、急性外陰潰瘍やBehçet病などでも潰瘍性病変を呈するし、性器カンジダ症や接触皮膚炎などでも浅い潰瘍性病変を呈するなど紛らわしい疾患があるので病原診断が必須である。

2. 臨床検査

1) 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。その長所と短所を示した(表2)。保険適応のある蛍光抗体法は、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後、蛍光標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・特異度ともに優れた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・特異度ともに優れているうえに検体の採取・搬送も容易であり、しかも結果は短時間で出るので誠に優れた方法である。現在、PCR法やLAMP法が開発中である。LAMP法(Loop-mediated isothermal amplification)は本邦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ベッドサイドで用いることができる。最近、検体採取より2時間以内で結果が出せる簡易迅速診断キットが開発された⁴⁾(栄研化学)。このキットは感度は培養法と同等であり、しかもHSVの型も判定できる優れたものである。

2) 血清診断

a) 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基本であり血清診断は難しい。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く血清診断の原理が応用できないからである。しかし、ELISA法による免疫グロブリンクラス別抗体測定法を用いると従来の補体結合法や中和法と違って血清診断がある程度可能になった。

初感染では発症後最初の1週間間は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⁵⁾。わが国で市販されているELISAキット(デンカ生研)では、HSV-1抗体とHSV-2抗体の両方とも検出できる。一方、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上昇して高い値をとることはなさそうである。

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からである。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。

b) 型特異的抗体検出法

感染しているHSVがHSV-1かHSV-2かは型特異抗体を検出することで診断できる。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)はHSV-1とHSV-2と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。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HSV-1の感染では抗体検出感度はさらに低下するので注意が必要である⁶⁾。

c) 性器ヘルペスの感染病態

感染しているHSVの型と発症時の型特異的抗体から性器ヘルペスを感染病理学的に分類すると表3のような9つの感染病態があることになる。ただし、現在は型特異抗体の保険適用はないので、型特異的でない従来用いてきたHSV抗体で測定した場合の感染病態も示した。

3. 診断の実際

性器ヘルペスを疑わせる病変が外陰や子宮頸部、肛門、臀部などにあればまず病原診断を行う。病原診断のため検体を採取する病変が全くないか発症してから時間が経ってしまった時は、初発ではIgM抗体の検出を行い高い値の時は診断の参考になる。また、性器に病変がありHSV-2抗体が検出された場合

表3 性器ヘルペスの感染病態

臨床分類	発症時の抗体		感染 HSV	感染病態	発症時の抗体	感染病態
	型別抗体による			型別抗体による分類	型別でない HSV 抗体	型別でない HSV 抗体による分類
	HSV-1抗体	HSV-2抗体				
初発	-	-	HSV-1	HSV-1初感染	-	初感染
	-	-	HSV-2	HSV-2初感染	-	
	+	-	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	+	
再発	+	-	HSV-1	HSV-1の再発	+	再発
	-	+	HSV-2	HSV-2の再発	+	再発
	+	+	HSV-2		+	

も性器ヘルペスの疑いが強くなる。

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による病原診断は感度が悪いので、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用することが勧められる。

IV. 性器ヘルペスの治療 (表4)

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ます。わが国ではアシクロビル (ACV)、バラシクロビル (VACV) が用いられる。いずれも HSV の増殖を抑制し治癒までの期間が短縮され著効を示すが病型により投与量や期間が少しずつ異なっています。ACV は血中濃度を維持するために1日5回服用する必要があったが、VACV は ACV のプロドラッグで腸管からの吸収が良いため1日2回でよく治療しやすくなった。現在本邦で用いられている薬剤と投与期間を表4に示した²⁾。

1. 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5~10日

間とされている。現在の薬剤は潜伏感染状態の HSV を排除することはできないので抗ヘルペスウイルス薬によって治療してもその後の再発は免れない。髄膜炎を合併したり、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治療が必要である。

2. 再発

再発例は一般に症状が軽いので投与期間は5日間と短い。再発の治療は、発症してから1日以内できれば6時間以内に投薬すると有意な治療効果が得られるのであらかじめ患者に薬剤を渡しておいて再発の前兆があった時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、本邦では保険の適用はない。

3. 再発抑制療法

くり返す再発は患者に肉体的負担だけでなく精神的に大きなストレスとなり QOL が低下する。症状は軽くても再発するとパートナーや家族に感染させるのではないかという心配もある。そこで、再発を抑制するべく持続的に抗ウイルス薬を服用する抑制療法 (suppressive treatment) が開発され良好な結果

表4 性器ヘルペスの治療

	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 <重症例> 静注用アシクロビル 5 mg/kg 1日3回点滴静注	5~10日間 5~7日間 その後経口で 追加計10日間
再 発	バラシクロビル500mg 1日2錠分2, またはアシクロビル200mg 1日5錠分5 <重症例> 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
再発抑制療法	バラシクロビル500mg 1日1回	3カ月~ 症例による

を得ている。この方法を年6回以上再発する症例に用いたところ、再発までの平均日数がプラセボ群では20日であったのに対し112日以上であったと再発抑制効果を示した。約3カ月間では再発しないものが約70%であったのに対し、プラセボ群ではわずかに約10%で有意な差があったとしている。抑制療法中でも再発することはあるが、その症状は軽い。さらに、抑制療法を行った時には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⁷⁾。すなわち、本療法により患者本人にとっては再発を減らすことによりQOLが改善されるだけでなく、他人へ感染させるのではないかという不安もある程度解消できる。副作用が心配になるが、現在のところ長期に服用しても問題となる副作用は知られていない。

わが国では年6回以上(2カ月に1回)再発をくり返す症例についてバラシクロビル500mg 1日1回服用する再発抑制療法が保険適用になっている。時に抑制療法中に軽いが再発することがある。この場合は、1日2錠の治療量に3~5日間もどす。抑制療法中でも再発を頻繁にくり返す場合は1日の血中濃度をなるべく一定に保つことを目的として

筆者は1回250mg 1日2回服用することをすすめていて良い結果が得られている。

2006年9月から本療法が始まっているが、市販後調査によってわが国でも諸外国と同様な治療効果が得られていること、長期にわたる服用による副作用もないことなど安全性も確かめられている。本療法が認可された当初は年6回以上の再発例にのみ保険で認められたが、このしぼりは外国で行われた本療法の有効性を証明した治験が年6回以上の再発例について行われたこと、わが国での臨床経験がなく副作用の発現を心配したこと、薬剤の乱用を防ぎ本療法が適正に行われるようにすることなどによるものであった。しかし、2006年のCDCのガイドラインでは再発回数が年6回以内の例や再発の症状も軽い例でも有効であるばかりでなく、本療法はHSVの排泄を抑制するので他人への感染のリスクを減らせることもあるので、再発時のみ服用する療法にするか抑制療法にするか患者と相談することを薦めている⁸⁾。

2010年に体重40kg以上の小児に対してアシクロビル1回20mg/kg(ただし、800mgを超えない)を1日4回継続して投与することが承認された。

V. 性器ヘルペスと母子感染

妊娠中の単純ヘルペスウイルスの感染による児への影響には、胎内感染による胎芽や胎児の異常と分娩時感染による新生児ヘルペスがある。HSV の感染経路は接触感染が主で、ウイルス血症は極稀であるため幸いに前者の頻度は低く専ら性器の HSV 感染である性器ヘルペスにおける接触感染による新生児ヘルペスが問題となる。本邦における新生児ヘルペスの症例は年間14,000~20,000出生に1例程度と計算されており、それほど高い頻度ではない。しかし、有効な抗ヘルペスウイルス薬が開発された今日でも全身型では約30%は死の転帰をとり生存しても重症な障害が残るといふ重大な疾患である⁹⁾。

1. 単純ヘルペスウイルスの胎内感染による先天異常児

HSV の胎内感染による先天異常の症例は稀であるが知られている。文献検索によって Baldwin らは71例を報告している¹⁰⁾。その症状の特徴として、皮膚症状（癩痕、皮疹など）、眼症状（小眼症、脈絡網膜炎など）、神経症状（小頭症、脳軟化症など）の三つが挙げられている。

文献検索によって世界で71例ということは極く稀にしか起こらないことを意味している。Brown らによれば、米国で妊娠中に HSV-2 に感染する頻度は2%にも及ぶという。しかし、ほとんどすべてが正常な児を出産していると報告しているので、胎内感染は妊娠中の初感染の中でも極めて稀な事例と考えられるので、妊娠中の性器ヘルペス合併では妊娠中絶の適応とはならないと考えている。

2. 新生児ヘルペス

新生児ヘルペスの大部分は母体の産道に感染している HSV の感染によると考えられている。臨床的には、全身型（Disseminated

表5 新生児ヘルペスの病型と予後
(文献11より改変)

	全身型	中枢神経型	表在型
症状	敗血症様 黄疸 DIC 脳炎	けいれん 発熱	水疱 結膜炎 角膜炎
発症時期	5~11日	2~4週	5~11日
水疱	20%	50%	100%
死亡率	29%	4%	0%
発達障害	13%	70%	0%

Form), 中枢神経型 (CNS Form), 表在型 (Skin-Eye-Month Form) に分類されている (表5)。全身型は HSV が全身に拡がり多臓器不全で約30%が死亡する。中枢神経型は脳に限局し中枢神経障害が主な症状である。発症はやや遅れ2~4週といわれている。表在型は HSV が皮膚・眼・口腔などの表在に限局し予後は一般的には良い¹¹⁾。ただし、表在型の中にはウイルス血症が認められ重症型に移行する例もあるので厳重な管理が必要である。症例の分布は表在型が45%、中枢神経型が35%、全身型が20%との報告がある¹²⁾。水疱などの特徴的な症状を呈するのは30~40%程度でしかないため新生児ヘルペスの診断は難しいことが多い。診断が遅れてしまうことも本疾患の予後を悪くしている原因である。

3. 新生児ヘルペスのリスク因子

新生児ヘルペスの感染経路は胎内感染が5%、分娩時感染が85%、出生後の水平感染が10%と推定されている。分娩時感染が主になるが分娩時に性器ヘルペスを合併した場合、初感染では約50%に、再発例では0~2%に新生児ヘルペスを発症するとされている。筆者は新生児ヘルペス発症のリスク因子とその臨床的評価の実際を表6のように考えている。

表6 性器ヘルペス合併妊婦における新生児ヘルペス発症のリスク因子

	因子	臨床的判断材料
1) 母体	a) ウイルス量	病型：初発>再発
	b) ウイルス排泄部位	子宮頸管>外陰
	c) 再発頻度	再発頻度
2) 胎児	a) 移行抗体	母体の中和抗体
	b) 胎齢	妊娠週数
3) 感染効率	a) 接触時間	子宮頸管>外陰 分娩時間
	b) 皮膚の傷	頭皮電極, 吸引・鉗子分娩

1) 母体の因子

a) ウイルス量：感染しているウイルス量が多ければ感染しやすい。初感染初発のウイルス量は再発に比べはるかに多いことが判っている。

b) ウイルス排泄部位：経膈分娩時、児頭は子宮頸管に接触する時間は外陰に接触する時間よりもはるかに長くまた濃厚である。したがって、外陰の病変よりも子宮頸管へのウイルス排泄の方が感染のリスクが高くなると思われる。

c) 再発の頻度：再発の頻度は症例ごとに大きな差がある。妊娠前や妊娠中に再発の頻度が多ければそれだけ分娩時に再発するリスクも高くなるであろう。

2) 胎児

a) 移行抗体：胎児は母体から移行抗体（中和抗体）によって受動免疫をうけることになる。母体の中和抗体を測定し、これがIgG抗体であることをみておくことが参考になる。母体の中和抗体は（胎児は補体活性が低いので）補体の入らない系で測定したものがよいと思う。

b) 胎齢：胎児の免疫的成熟はHSV感染による障害に大きく影響する。低出生体重児の予後が悪いことが知られている。

3) 感染効率

a) 接触時間：母体の感染部位と胎児の接

触時間が長ければ長いほど感染が起こりやすい。したがって、子宮頸管にHSVが排泄されている場合はリスクが高い。破水後の時間が長ければリスクも高くなる。

b) 皮膚の傷：HSVの感染は皮膚や粘膜から感染するが、傷があれば容易に感染が成立する。傷をもたらす医療行為としては、頭皮電極や吸引や鉗子分娩のような手術分娩があり、性器ヘルペス合併例ではこれらの操作を極力避けたい。

これらの諸因子の中で筆者がランク付けをすれば病型が最も重要である。特に初感染ではウイルス量が多く移行抗体がなく、かつ子宮頸管からのウイルス排泄もしばしばみられるからである。第2番目が子宮頸管からのウイルス排泄が陽性の場合で胎児の接触時間が長いからである。第3番目が母体の中和抗体が8倍以下の場合である。従来外陰病変のあることが最もリスクが高いと考えられてきた。初感染の場合は確かにウイルス量も多いのでリスクは高いが、再発例ではウイルス量が少なく、中和抗体が高く分娩時に外陰との接触は極く短時間でもあるのでそれほど高いリスクではないと思っている。

新生児ヘルペスの発症は感染病態が最も重要な因子であり、このような観点から妊婦の管理や分娩様式を決定するのが合理的ではないかと考えている。