

写真2 HSV - 2による妊婦の再発2例
小さい浅い潰瘍性病変がみられる。

表5 性器ヘルペスの感染病態

臨床分類	発症時の血清抗体			感染 HSV	感染病態	
	型別でない HSV 抗体	型別抗体による			型別抗体による分類	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	//
	+	+	+	HSV-2		//

陰全体に及ぶものから、ときにはピンホール程度の極く小さいものまでである。潰瘍の形は通常円形～楕円形であるが、ときに線状のこともある。このような粘膜病変を呈するのはHSV感染だけでなく、真菌、接触皮膚炎、細菌感染などでもよく

似た病変を形成するので、これらを鑑別するためにHSVを直接検出する病原診断が必須である。病原診断にはウイルスの分離培養、ウイルスDNAの検出、保険適用のある感染細胞の検出法などがある。ただ小さい病変では感染細胞の採取

は困難であるので、保険で行える検査の感度は低い。ゴールドスタンダードはウイルスの分離培養であるが、時間と費用がかかる。最近、感度と特異度が大変良い HSV - DNA の核酸増幅法として PCR 法や LAMP 法が開発されている。ウイルスの病原検査は、外陰だけでなく子宮頸管からも行ってウイルスの感染範囲を明らかにする。感度のよい病原診断ができない現状では臨床症状によるしかないが、臨床症状だけではかなり不正確な診断が行われている。Brown らによれば、分娩時にヘルペス病変と判断して帝王切開を行った例について後方視的にみると、HSV が陽性になったのは分離検査で 28%、感度の良い PCR 法を用いても 47% でしかなく、いかに肉眼的判断は不正確かということを物語っている³⁹⁾。一方、母体からの移行抗体が新生児の予後に関連するので、妊娠末期に母体の中和抗体の有無を調べ、この抗体が胎盤を通過することのできる IgG 抗体であるか否かもみておくとよい。

筆者が経験した性器ヘルペス合併妊娠 75 例についてみると、初感染初発が 21 例、再発・非初感染初発が 54 例である³⁹⁾。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。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。産褥に発症した例が 4 例あった。

3) 妊娠中の性器ヘルペスの治療

HSV 感染に著効を示す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以来、妊娠中でも積極的に治療するよう勧められている。ただし、筆者は妊娠初期はアシクロビル軟膏による治療を行い、中～末期ではアシクロビルやバラシクロビルの通常量により経口投与で治療している (表 2)。重症例では、入院させてアシクロビルの点滴治療を行っている。

治療の判定には、自覚的、他覚的な改善とともに

にウイルスの分離検査による陰転化を用いている。筆者の経験では、経口投与による治療では初感染では大体 7～10 日位で、再発では 4～5 日位でウイルスの排泄はほぼなくなると考えている。まれに妊婦では長引くことがある。

4) 単純ヘルペスウイルスの胎内感染

HSV の胎内感染による先天異常の症例はまれであることが知られている。文献検索によって Baldwin らは 71 例を報告している³¹⁾。その症状の特徴として、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 つがあげられている。

文献検索によって、世界で 71 例ということは極くまれにしか起こらないことを意味している。以前に、妊娠中のヘルペスウイルス感染は流産に至ることが多いといわれていたが、現在では否定的である。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³²⁾。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。

以上より、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。前述の筆者の経験例では先天異常児は 1 例もなかった。

5) 新生児ヘルペス発症のリスク因子

胎内感染は極くまれであるので、性器ヘルペス合併妊娠管理の重要な点は新生児ヘルペスの発症予防である。新生児ヘルペス発症のリスクと関連する因子として以下の項目があげられている。

(1) 分娩時における性器ヘルペスの感染病態

Brown らは、初発のうち初感染では 5 例中 4 例 (80%)、非初感染初発 (たとえば HSV - 1 抗体を有していた妊婦が HSV - 2 に感染した場合) では 12 例中 4 例 (35%) に、再活性化 (抗体と同じ型の HSV が分離された場合) では 80 例中 2 例 (2.5%) に新生児ヘルペスを発症したと報告し、性器ヘルペスの病型と深く関連するとしている³³⁾。初感染初発ではウイルス量が多く、母体からの移行抗体もないことが高い発症率に関連している。この点、再活性化では感染している HSV の型と抗

体の型が同じであるので、移行抗体が児の感染を予防したのであろう。

(2) 外陰病変の有無

経膈分娩時には必ず外陰と接触するので、外陰に病変があれば当然リスクは高くなる。

(3) 分娩様式

分娩時に産道に感染している HSV に接触感染することが発症につながるので、経膈分娩は帝王切開分娩に比べリスクは高くなる³⁹⁾。

(4) 子宮頸管の HSV の有無

子宮頸管中に HSV が存在すれば長時間胎児と接触することになるし、児頭の微小な傷から HSV が感染する機会は大きくなる。

そこで、筆者は性器ヘルペス合併妊婦について、外陰部と子宮頸管から HSV の分離を行って子宮頸管の感染の頻度について調べた。外陰部に病変があり HSV が分離された84例についてみると、16例(19.0%)に子宮頸管からも HSV が分離された。この16例について臨床型をみると、初感染初発がその68%を占めていた。一方、外陰部に病変がみられなかった238例では、3例(1.3%)に HSV が分離されたがその頻度はかなり低かった。

(5) 母体の中和抗体

Prober らは、母体の中和抗体が児に移行することにより児を感染から守ることを示唆している³⁹⁾。そこで、筆者は再発型性器ヘルペスを合併し分娩時外陰病変がなかったのに経膈分娩し新生児ヘルペスを発症しなかった例について、分娩前1~2カ月の中和抗体を測定した。HSV - 1分離10例と HSV - 2分離30例についてみると、40例中37例(92.5%)は16倍以上であった。

6) 性器ヘルペス合併妊婦の管理

以上のようなリスク因子を考慮して、以下のような管理を行ってきた(表6)。

(1) 発症時

妊婦が性器ヘルペスを疑う外陰病変を発症し来院した場合、まず診断を HSV の分離か HSV - DNA を検出して確定する。同時に ELISA 法により IgG 抗体と IgM 抗体を、型特異抗体を HSV gG を用いたキットにより測定して感染病態を決定する。

治療は、妊娠初期はアシクロビル軟膏により治療し、初発例では妊娠中期以降は経口アシクロビルまたはバラシクロビルを用いて非妊時と同様に

表6 性器ヘルペスの合併妊娠の管理

1. 発症時	
①	診断の確定：ウイルス分離、ウイルス抗原や DNA の検出
②	感染病態の決定：血清抗体の測定 (IgG 抗体、IgM 抗体、型特異抗体)
③	治療：妊娠初期：5%アシクロビル軟膏または3%アデニン・アラビノシド軟膏、局所塗布
	妊娠中～末期：初発……アシクロビル 1,000mg 分5、5~10日間、経口
	またはバラシクロビル 1,000mg 分2、5~10日間、経口
	重症例……5mg/kg 1回、1日3回、5~7日間、点滴静注
	再発……アシクロビル1,000mg 分5、5日間、経口
	またはバラシクロビル 1,000mg 分2、5日間、経口
2. 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
	1週以上……………経膈
3. 新生児	
a.	目、口、耳、鼻、性器より出生時にウイルス分離検査
b.	生後1週間以上は入院管理する
c.	臍帯血中の抗 HSV 抗体 (IgG 抗体、IgM 抗体) の検出

治療する。重症例では入院させて経静脈投与により治療する。

(2) 妊娠中の管理

当該妊婦における性器ヘルペスの病勢を把握するため、外陰と子宮頸管からHSVの分離からHSV-DNA検出を行う。28～35週まで2週に1回、36週以降は1週に1回行う。一方、34～38週に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。

(3) 分娩様式の選択

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週以上経ていて外陰病変がなけ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日以上は入院管理とする。

7) 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、妊娠する前に再発性器ヘルペスを有している例は、どのように管理するかについてはいろいろな考え方が錯綜している。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。筆者は、前述のように分娩時に再発していれば帝王切開を選択してきたが、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、前述のProberの報告で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。

外陰病変があれば帝王切開を行うという考えが一般的であるが、再発はいつ起こるか判らないので、分娩時に再発させないようにするべく妊娠36週より抗ヘルペスウイルス薬を毎日服用する抑制療法を推奨する考えがある。再発抑制療法とは、妊娠36週から1日アシクロビル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。これは、非妊婦に行われている再発抑制療法の2倍量を用いている。最近、Sheffieldらは、5つの報告のメタアナライシスを行ってその効果について検証している³⁵⁾。それによると、確かに分娩時の再発や再発の前兆は減少し、したがって帝王切開例も有意に減少している。最近、米国のACOGもこの方法を推奨している³⁶⁾。アシクロビルによる新生児の副作用といわれている好中球減少もないという。

しかし、一方で分娩時に再発していても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週からの抑制療法を全例について行うことには賛成しかねる。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、疑義を投げかけている報告もある。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ろう。

7. 尖圭コンジローマ

尖圭コンジローマは、ヒトパピローマウイルス(Human papilloma virus; HPV)の6型または11型の感染によって発症する。主な感染経路は性行為感染であり、若い女性に最近漸増しているため妊娠に合併することがしばしばみられる。

HPVは、皮膚・粘膜の上皮に感染し腫瘍性病変を形成するが、ウイルス血症は起きないので胎内感染することはない。

尖圭コンジローマ合併妊娠の問題は、分娩時の産道感染による母子感染である。子宮腔部・膈・外陰に尖圭コンジローマがある場合、分娩時の感

染により児に HPV 性の病変である疣贅や若年性再発性気道乳頭腫症 (Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis ; JORRP) を発生することがある。JORRP は気道粘膜にびまん性に形成される良性腫瘍である。声帯も含めた喉頭が最も好発部位で 96% の症例で乳頭腫が観察される。そのため、嗄声が初発症状となることが多い。形成される乳頭腫の数、大きさ、部位によっては気道閉塞を起こし致死的になることもある。

1) HPV 母子感染のリスク因子

尖圭コンジローマ合併妊婦から生まれた児が、JORRP を発症する頻度は 1 ~ 3 % と報告されている³⁷⁾。HPV 母子感染のリスク因子としてあげられているものは以下の通りである。経膈分娩のほうが帝王切開分娩よりも JORRP 発症のリスクが高い³⁸⁾。尖圭コンジローマの病変が子宮腔部、腔壁、外陰に存在する場合は、ない場合よりもリスクが高く、しかも病変が腔内にあるほうが外陰部にあるよりもハイリスクである。20歳以下の若年妊婦のほうが20歳以上よりも、また初産婦のほうが経産婦よりも JORRP の発症率が高くなるといわれている³⁹⁾。母体から中和抗体の移行が母子感染を予防している可能性が示唆されている

が⁴⁰⁾、20歳以下の初産婦では20歳以上の初産婦に比べて初感染が多く、ウイルス量も多く、免疫学的に中和抗体が十分作られていないためではないかと考えられる。

2) 尖圭コンジローマ合併妊婦の管理

HPV の母子感染は産道感染であるので、分娩前に肉眼的病変を全く除去することを目指す。とくに腔内の病変は肉眼的に除去されていることが望ましい。

尖圭コンジローマの治療には、レーザー蒸散を行うのが最も良いが、液体窒素による凍結療法や電気焼灼も行われる。ポドフィリン、5-Fu 軟膏、イミキモドクリームなどの薬物療法は、妊婦には禁忌である。

分娩様式であるが、分娩前に肉眼的病変を除去できた場合は経膈分娩でよいが、腔内に尖圭コンジローマが多発している場合は帝王切開も考慮する。外陰部に小さい病変が存在する場合は、児娩出時に直接接触を避けるように絆創膏などで覆うとよい。母子感染の可能性が高いと考えられる場合は、とくに嗄声の出現に注意しつつ児を数年間耳鼻咽喉科的に追跡することが望ましい。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会 / 日本産婦人科医会 (監修) : 妊婦・授乳婦へのインフルエンザワクチン、抗インフルエンザウイルス薬投与は? 産婦人科診療ガイドライン 産婦人科編 2008, p2-26, 2008.
- 2) 日本産婦人科医会 : 新型インフルエンザ罹患 (疑いを含む) の妊産婦の分娩施設における対応について。日本産婦人科医会会長 寺尾俊彦, 2009年9月15日現在.
- 3) Coffey VP, Jessop WJ : Maternal influenza and congenital deformities : a prospective study. *Lancet* 2 : 935-938, 1959.
- 4) Doll R, Hill AB, Sakula J : Asian influenza in pregnancy and congenital defects. *Br J Prev Soc Med* 14 : 167-172, 1960.
- 5) Saxén L, Holmberg PC, Kurppa K, et al : Influenza epidemics and anencephaly. *Am J Public Health* 80(4) : 473-475, 1990.
- 6) McGrath J, Castle D : Does influenza cause schizophrenia? A five year review. *Aust NZ J Psychiatry* 29(1) : 23-31, 1995.
- 7) Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM : Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 2(8302) : 781-784, 1982.
- 8) Ghidini A, Lynch L : Prenatal diagnosis and significance of fetal infections. *West J Med* 159(3) : 366-373, 1993.
- 9) Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, et al : Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1(8600) : 1445-1447, 1988.
- 10) 加藤茂孝 : ウイルス感染症の新しい展開 風疹胎児感染の遺伝子診断。臨床とウイルス 22(1) : 31-35, 1994.
- 11) 厚生省科学研究費補助金 : 新興再興感染症研究事業分担研究班。風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言 2004.
- 12) 川名 尚, 大貫裕子, 西澤美香ほか : 風疹 IgM 抗体陽性妊婦の管理について。産婦人科の実際 57(4) : 721-725, 2008.
- 13) 八重樫伸生 : パルボウイルス B19 の母子感染 - 胎児水腫の発症機能を中心に -。日本産科婦人科学会雑誌 50 : 569-580, 1998.
- 14) Crane J : Parvovirus B19 infection in pregnancy.

- J Obstet Gynaecol Can 24(9) : 727-743 : quiz 744-746, 2002.
- 15) Nyman M, Tolfvenstam T, Petersson K, et al : Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss. *Obstet Gynecol* 99 : 795-798, 2002.
 - 16) Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al : Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy : prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 24 (7) : 513-518, 2004.
 - 17) Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, et al : Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 187(5) : 1290-1293, 2002.
 - 18) Pryde PG, Nugent CE, Pridjian G, et al : Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 79 : 859-861, 1992.
 - 19) Rodis JF, Rodner C, Hansen AA, et al : Long-term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 91(1) : 125-128, 1998.
 - 20) Gershon AA : Chickenpox, Measles, and Mumps. In Remington JS and Kein JD(eds), *Infectious diseases of the fetus & new born infant*, 6th ed, pp693-737, WB Saunders company, 2006.
 - 21) Enders G, Miller E, Cradock - Watson J, et al : Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. *Lancet* 343(8912) : 1548-1551, 1994.
 - 22) 本田まりこ : 妊娠中のウイルス感染症と児への影響. *日小皮会誌* 27 : 63-66, 2008.
 - 23) CDC : Prevention of varicella : Recommendations of the advisory committees on immunization (ACIP). *Morbidity and Mortality weekly report* 56 : RR - 4, 2007.
 - 24) Eberhart - Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, et al : Measles in pregnancy : a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 82(5) : 797-801, 1993.
 - 25) Siegel M, Fuerst HT : Low birth weight and maternal virus diseases. A prospective study of rubella, measles, mumps, chickenpox, and hepatitis. *JAMA* 197(9) : 680-684, 1966.
 - 26) Gershon AA : Chickenpox, Measles, and Mumps. In Remington JS and Kein JD(eds), *Infectious diseases of the fetus & new born infant*, 6th ed, pp693-737, Elsevier, WB Saunders company, 2006.
 - 27) 森島恒雄, 川名 尚, 平山宗弘 : 新生児ヘルペスの全国調査. *日本小児科学会誌* 93 : 1990-1995, 1989.
 - 28) Hensleigh PA, Andrews WW, Brown Z, et al : Genital herpes during pregnancy : inability to distinguish primary and recurrent infections clinically. *Obstet Gynecol* 89 : 891-895, 1997.
 - 29) Brown ZA, Gardella C, Wald A, et al : Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 106(4) : 845-856, 2006.
 - 30) 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 : 909-925, 2008.
 - 31) Baldwin S, Whitley RJ : Intrauterine herpes simplex virus infection. *Teratology* 39(1) : 1-10, 1989.
 - 32) Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al : The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 337(8) : 509-515, 1997.
 - 33) Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al : Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 289 : 203-209, 2003.
 - 34) 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.
 - 35) Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al : Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery : a systematic review. *Obstet Gynecol* 102 : 1396-1403, 2003.
 - 36) 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.
 - 37) Shak KV, Kashima HK : Prevention of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngology Head Neck Surg* 5 : 107-111, 1997.
 - 38) Kimberlin DW : Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res* 63(3) : 141-151, 2004.
 - 39) 川名 敬, 武谷雄二 : 性感染症における母子感染対策 - HPV -. *日本性感染症学会誌* 19 : 50-55, 2004.
 - 40) Kawana K, Yasugi T, Yoshikawa H, et al : Evidence for the presence of neutralizing antibodies against human papillomavirus type 6 in infants born to mothers with condyloma acuminata. *Am J Perinatol* 20(1) : 11-16, 2003.

II. 感染症

8. 単純ヘルペスウイルス

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 かわな たかし 川名 尚

筆者が執筆する項目の感染症は、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) であるが、このウイルスは脳、眼、口、皮膚、性器など体全体に感染する。産婦人科領域で問題になるのは性器の感染症「性器ヘルペス」であるので、本稿では性器ヘルペスの診断という立場で論述することにする。

性器ヘルペスを正しく診断することは、この疾患に著効を示す抗ウイルス薬があるので臨床的に特に重要である。また、周産期においては抗ウイルス薬の開発された今日でも約30%の死亡がみられる新生児ヘルペスの予防のために、

感染病態も含めて正しく性器ヘルペスを理解することが必要となる。

性器ヘルペスの症状は多彩である一方で、性器ヘルペス様の症状を呈する他の疾患も多いので正しく診断するには臨床検査が必要となる。

性器ヘルペスの感染病態

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。そして、速やかに知覚神経を上行して知

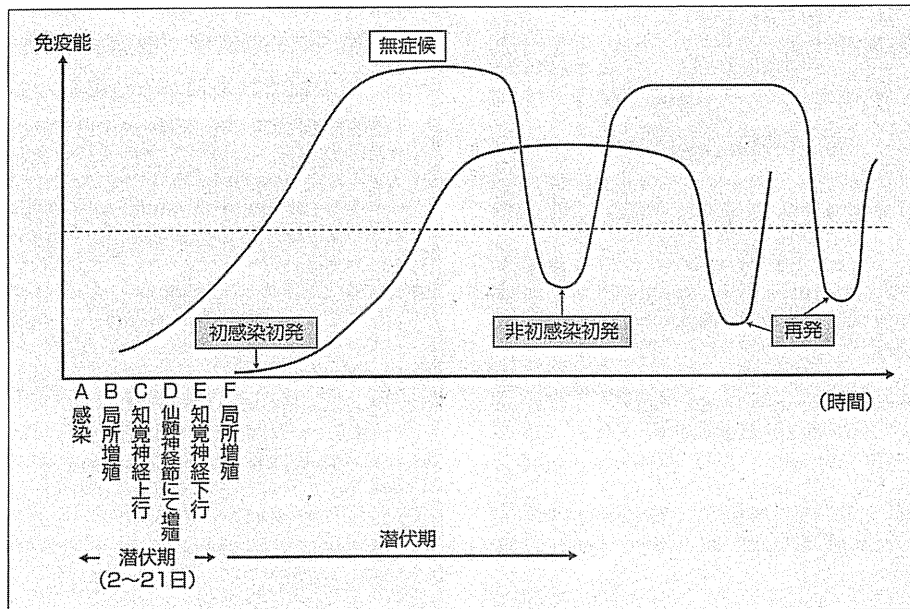


図1 性器ヘルペスの感染病理モデル

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。この際、宿主の免疫（非特異的・特異的）が早期にできれば発症を免れるが、もしできないと発症することになり、この場合は初感染初発とよばれる。無症候に済んだ場合でも後に何らかの状況で免疫が落ちてくると発症することがあり、この場合は非初感染初発とよばれる。後者では発症時にすでに抗体を有しているため鑑別できる。潜伏している HSV が再活性化された場合、全身的・局所的免疫が低下していると再発を繰り返すことになる（図1）。

臨床的には性器ヘルペスは初めて発症する初発と、すでに発症の経験があり繰り返し発症する再発とに分類される。前述のように、初発は



図2 HSV-1による初感染初発

さらに初感染初発と非初感染初発に分けられる。HSVには1型（HSV-1）と2型（HSV-2）があり、性器には両方とも感染する。HSV-2に感染した場合はHSV-1に感染した場合よりはるかに再発しやすい。また、HSV-2は神経向性が強く、髄膜炎や末梢神経麻痺による排尿・排便困難を起こしやすい。このように、感染している HSV の型によって予後が異なるので HSV の型までわかる臨床検査が望ましい。

臨床診断

典型的な場合は、臨床症状から診断は可能であるが、臨床検査により確認することが望ましい。

初発

1. 初感染初発：感染の機会があってから平均3～7日（2～21日）の潜伏期の後に発症することが多い。女性では比較的突然に外陰部に浅い潰瘍や水疱が出現する。病変の数は数個から無数のものまでである（図2）。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、粘膜面では最初から潰瘍またはびらんとなることが多い。外陰部の疼痛は排尿や椅子に腰かけることもできないほど強く、時に歩行も困難となる。両側のソケイ部のリンパ節の腫脹圧痛はほぼ必発である。約6～7割に発熱、全身倦怠感などの全身症状を伴う。オーラルセックスが一般的に行われるようになったため、口腔咽頭の感染もみられる。外陰の病変に尿が触れることによる排尿痛や膀胱内の HSV の感染による膀胱炎症状もみられる。女性では約3割に、男性では約1割に無菌性髄膜炎を併発するとされている。これらの例では、髄膜刺激症状のため頭痛や項部硬直、時に羞明感を訴える。また、Elsberg 症候群として知られている仙骨

神経根神経障害を併発し、排尿排便困難となり、時に尿閉に至ることもある。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 週間できかり軽快する。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。

2. 非初感染初発：発症は初めてであるが、実は無症候のうちすでに知覚神経節に潜伏感染していた HSV が再活性化され発症したものである。症状は前述の初感染と同様であるが、病変の数はより少なくソケイリンパ節の腫脹の頻度も少ない。発熱などの全身所見はみられず治癒までの期間も短く全体としてより軽症であることが多い。

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

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、時に別の部位や殿部に発症することもある。病変は小水疱や潰瘍性病変が 1～数个出現する (図 3)。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、再発する部位に違和感を感じるなどの前兆が約 30～50% の患者にみられる。HSV が再活性化し知覚神経を刺激しているためであろう。再発の頻度は HSV-2 感染例のほうが HSV-1 感染例よりもはるかに多い。HSV-2 感染例では 1 年間で平均 4 回、60% の症例で 6 回、20% は 10 回以上再発するという²⁾。再発の契機となるのは、心身の疲労、風邪などの発熱、女性では月経などが多く、これらのことが全身や局所の免疫能の低下をもたらすからではないかと考えている。

再発を繰り返す患者にとっては、再発は肉体的ばかりでなく精神的にも大きなストレスとなり QOL 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、わが国でも保険で可能になった。

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、わが国の女性性器ヘルペスからはかなりの頻度で HSV-1 が分離されることが判明した。

臨床型との関係を見ると初発 545 例のうち 296 例 (54.3%) が HSV-1、249 例 (45.7%) が HSV-2 で HSV-1 のほうがやや多かった。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、性器には HSV-1 と HSV-2 が感染

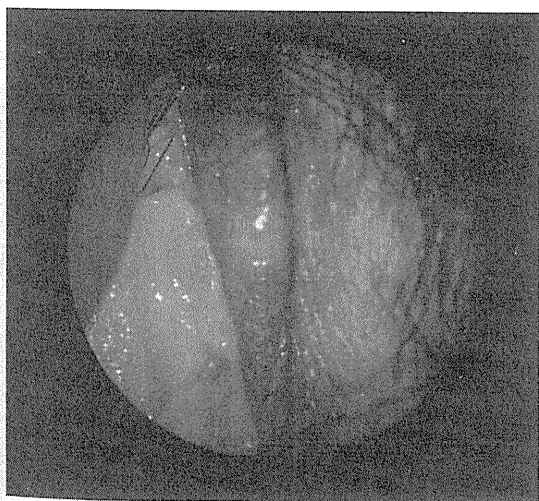


図 3 HSV-2 (+) による再発性器ヘルペス

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³⁾。

広い性器ヘルペスのスペクトラム (表1)

性器ヘルペスといえば上述のような外陰の症状を示すものではあるが、実は外陰に出現する病変は多様であるだけでなく、時に外陰に病変がなく子宮頸部にのみ黄色い壊死性の病変を認めることもある。外陰の非典型的な病変としてピンホール程度のごく小さいもの、片側性のもの、線状のもの、時に深い潰瘍もみられる。外陰に病変がなく、肛門に浅い潰瘍性病変をみることがある。しばしばこのような病変が痔として治療されている。

殿部に水疱性の病変がみられることがあるが、これは性器に感染したHSVの再活性化によることが多い。また、HSVによる膀胱炎もある。まれではあるが、神経症状が前面に出てくる場合もある。その他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HSV感染は臨床的に広いスペクトラムを

表1 性器の単純ヘルペスウイルス感染のスペクトラム

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

有する。

性器ヘルペスの鑑別診断 (表2)

上述のように、性器ヘルペスは様々な形の病変を形成するためにその他の原因によって起きる潰瘍性病変や水疱性病変などと鑑別する必要がある。その代表的な例を挙げると、感染性のもでは性器カンジダ症、細菌性外陰炎、带状疱疹、梅毒の硬性下疳などがある。非感染性のもではよく誤診されるのが急性外陰潰瘍 (Lipschütz 潰瘍) である。本疾患も若い女性に急性に潰瘍が出現し、強い疼痛や発熱があるので性器ヘルペスの初感染初発と酷似しているが、急性外陰潰瘍は潰瘍が深いこと、口腔内アフタが併発したりまたはその既往がみられること、発熱が数日以上続くこと、CRP が陽性、性的接触がないことなどが性器ヘルペスとの鑑別点となる。

その他、筆者に性器ヘルペスとして紹介された患者のなかには接触皮膚炎、硬化性苔癬、Paget 病、プレオマイシン軟膏による潰瘍などがある。性器ヘルペスの肉眼的診断は典型的な例を除いて難しい場合が多い。以前からよくいわれていた「浅い潰瘍性病変が左右対称性に多発する」(kissing ulcer) という教科書的な症例

表2 性器ヘルペスの鑑別診断

外陰の潰瘍・びらんを呈する疾患	
・感染性	性器カンジダ症 細菌性外陰炎 带状疱疹 梅毒
・非感染性	急性外陰潰瘍 (Lipschütz 潰瘍) 接触性皮膚炎 硬化性苔癬 Paget 病 外傷 薬剤性 尋常性天疱瘡

は3割程度しかないといわれている。分娩時に性器ヘルペスを合併した場合は帝王切開が選択されるので、その診断は正確でなければならないが実際はかなり難しい。Gardellaらは、分娩時性器ヘルペスと診断して帝王切開を行ったが、後方視的にみると培養法で26%、感度のよい核酸増幅法を用いても46%しか陽性でなかったと報告している⁴⁾。いかに肉眼的診断が難しいかがわかる。性器ヘルペスの病巣が様々な形を取るうえに上述のような性器ヘルペスに似た症状を示す疾患があるので、臨床検査、なかでも病原診断は必須である。

性器ヘルペスの臨床検査

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。臨床検査には病原診断と血清診断がある。

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、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、ウイルスの分離培養、蛍光抗体法によるHSV感染細胞の

検出、PCR法またはLAMP法による核酸増幅法である。その長所と短所を表3に示した。保険適用のあるのは蛍光抗体法であるが、この方法は、病変部を擦過して得た細胞を無蛍光スライドに塗抹してアセトン固定した後、蛍光標識マウスモノクローナル抗体を用いてHSV抗原を証明する方法である。特異度は高いが感度が20～30%と非常に低い。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2時間位で出るので優れた方法である。現在、PCR法やLAMP法が開発中である。LAMP法(Loop-mediated isothermal amplification)はわが国で開発された新しい核酸増幅法で、その特徴は一定の温度で核酸を増幅できる点である。したがって、用いる器具も比較的簡易なものでよく、将来ベッドサイドで用いることができる可能性もある。HSV-1とHSV-2を検出するための良好なプライマーがそれぞれ案出されているので、性器ヘルペスの型別迅速診断が可能である⁵⁾。

表3 性器ヘルペスの病原診断法

	ウイルス分離培養法	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

分離培養法と核酸増幅法はともに感度・特異度はよいが、前者は生きたウイルスが必要であるので治りかけの病変では陰性になることがあるが、後者はウイルス DNA が少しでもあれば陽性になる点が有利である。一方、後者は感度が非常によいため微量の無症候性排泄なども検出してしまふこともあるので、臨床的な意義を考慮しつつ評価しなければならない。

血清診断

補体結合法や中和法などによる血清診断は、急性期と回復期の2回のペア血清を用いて抗体が陽転するか4倍以上の上昇をもって診断する方法である。しかし、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、血清診断の臨床的意義は少ない。その理由は、初感染初発では症状が強く一刻も早く診断し抗ヘルペスウイルス療法を始めることが求められるが、急性期

では血清抗体は陰性であり、陽転するまで1～2週間を要するからである。また、再発や非初感染初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ため、性器ヘルペスを否定してしまう恐れもあるからである。

しかし、2008年4月より保険適用になったELISA法による免疫グロブリンクラス別抗体測定法は、感度がよだけでなく従来の補体結合法や中和法と違ってきめの細かい血清診断が可能になった(図4)。初感染では発症後最初の1週間位はIgM・IgG抗体とも陰性で、その後IgM抗体が上昇する。次いでIgG抗体が検出できるようになる。IgM抗体は7～10日位で大部分が陽性になる⁶⁾。今回認可されたELISAキットでは、HSV-1抗体とHSV-2抗体の両方も検出できるがHSVの型の診断はできない。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取ることは

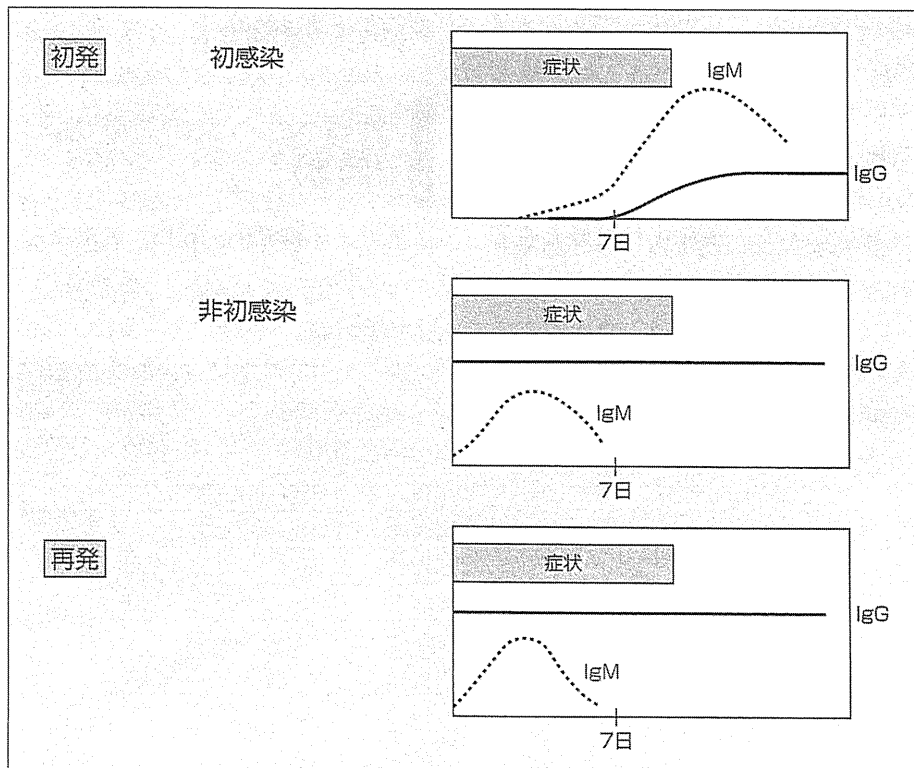


図4 感染病態と血清抗体推移

なさそうである。非初感染初発や再発では発症時から比較的高いIgG抗体が検出され、値の変化は軽度かほとんどない。時にIgM抗体も検出されるが低いことが多い。

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

型特異的抗体検出法

型特異的抗体とはHSV-1特異的またはHSV-2特異的抗体のことをいう。HSV-1とHSV-2は共通抗原があるため通常の方法では型特異的な抗体の検出はできない。しかし、HSVの表面にある糖蛋白のうちglycoprotein G (gG)といわれるものはHSV-1とHSV-2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おおいに役立つ。ただし、これらのキットはIgG抗体を検出するので感染の初期にはIgG抗体が出現していないため陰性になるので、初感染の診断には適当ではない。また、gG-1 (HSV-1のgG)はgG-2 (HSV-2のgG)よりも抗原性が弱いようなので抗体検出感度はさらに低下する⁷⁾。

病原診断により感染しているHSVの型を決めると同時に血清抗体を型特異的に検出すると表4のような感染病態まで診断することが可能になる。理想的にはこのレベルの診断をしたい。現在は保険では型特異抗体を調べることができないので、せめてELISA法によりIgM・IgG抗体を検索してその感染病態を明らかにすることが望まれる。

性器ヘルペスの診断の実際 (図5)

外陰、子宮頸部、肛門、殿部などにヘルペス

表4 性器ヘルペスの感染病態

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

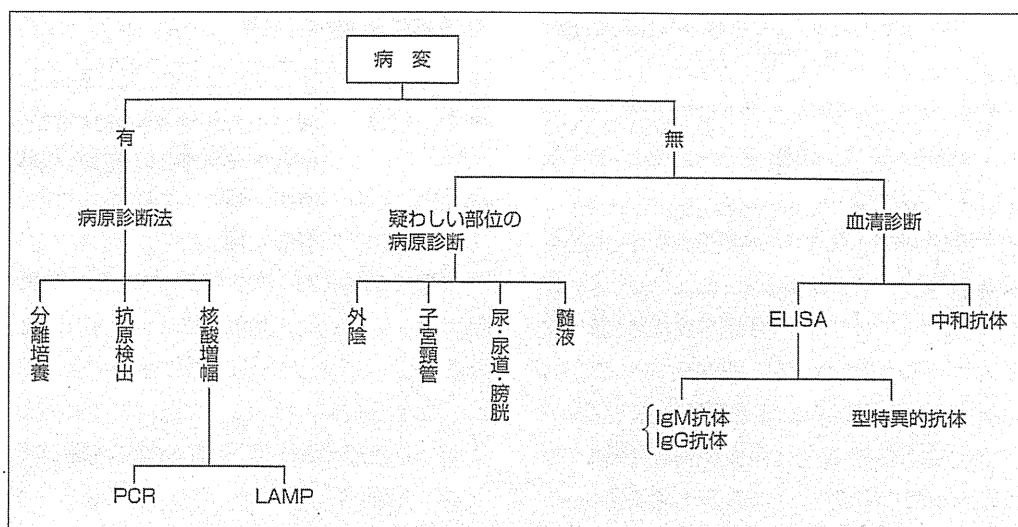


図5 性器ヘルペス診断のプロセス

を疑わせる病変が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、HSV-2抗体が検出された場合は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。

性器ヘルペスには非典型的な症状が多いので、見逃さないために次のような場合は一応性器ヘルペスも鑑別診断に加えて検査することが望ましい。

- ①くり返しほぼ同じ部位に病変が出現する。
- ②大腿の後面に違和感や神経痛がある。
- ③潰瘍性や水疱性病変（大きさや数は限らず）がある。
- ④肛門周囲の潰瘍性病変
- ⑤子宮陰部の黄色い壊死性病変
- ⑥原因不明の尿道炎

これらの症状がある時は病変があれば病原診

断がよいが、ない時にはHSV-2抗体の検出を試み、もし陽性の場合には性器ヘルペスの可能性もあるので、そのつもりで臨床的な観察を続けることがよいであろう。

おわりに

現在、精度のよい核酸増幅法による病原診断法や型特異抗体の検出は保険で行えないため、性器ヘルペスを正しく診断することは困難である。そこで、臨床症状による診断がおもになるしかないが、せめて核酸増幅法による病原診断が1日も早く保険で可能になるよう切望している。

●文献●

- 1) 川名 尚：初発性器ヘルペスの感染病態，日産婦会千葉誌 2008；1：10-12.
- 2) Benedetti J, Corey L, Ashley R：Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. Ann Intern Med 1994；121：847-854.
- 3) 川名 尚：産婦人科感染症診療マニュアル II 性感染症「単純ヘルペスウイルス」産と婦 2008；75：1490-1498.
- 4) Gardella C, Brown ZA, Wald A, et al：Poor correlation

between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 268-274.

- 5) 塚越静香, 川名 尚, 西澤美香, 金子久俊, 西井 修, 錫谷達夫: Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による性器ヘルペス迅速診断 日本性感染症学会誌 2006; 17: 104-109.
- 6) 小泉佳男, 川名 尚: 女生性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究 日産婦会誌 1999; 51: 65-72.
- 7) 西澤美香, 川名 尚, 村田照夫, 西井 修: 女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における型特異的

血清診断に関する研究.

●著者連絡先

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



母子保健学

長野県立こども病院総合周産期母子医療センター長 海野信也 著
 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座講師/宮内庁東宮職東宮侍医 渡辺 博

● A5判・288頁・定価(本体2,900円+税) ISBN4-7878-1293-9

● リプロダクティブ・ヘルス/ライツ, 小児の事故, 虐待など最新の問題を盛り込んだ。学生のみなさんをおもな対象にわかりやすく解説した書。母子保健学習の一助としたい。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

http://www.shindan.co.jp/ E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

2003.04.11

性器ヘルペスの診断と母子感染

Diagnosis of genital herpes and its vertical transmission

川 名 尚
KAWANA Takashi

永 井 書 店

特集 知っておきたい周産期感染症の知識

性器ヘルペスの診断と母子感染

Diagnosis of genital herpes and its vertical transmission

川名 尚
KAWANA Takashi

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

性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス1型または2型の感染による性感染症である。臨床的には初発と再発がある。初発には初感染初発と非初感染初発がある。2型に感染すると1型より遙かに再発しやすい。妊娠中の性器ヘルペスの診断には病原診断が必須である。免疫グロブリンクラス別抗体や型特異的抗体検出によって感染病態を確定することが望ましく、母子感染のリスクを判断する際の参考となる。分娩時に病変がある場合は、帝王切開分娩が推奨される。再発性器ヘルペス合併妊婦の取り扱いについてはいくつかの選択肢がある。

Key Words ■ 性器ヘルペス, 診断法, 治療法, 母子感染

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、女性の性感染症の中で性器クラミジア感染症に次いで第2位に位置する重要な疾患である。

HSVは、感染後知覚神経節に潜伏感染し、ときどき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。

性器ヘルペスの臨床は、広いスペクトラムを有し症状は多種多様であるため、確実な診断には臨床検査が必要である。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、分娩様式を考えることが大切であると考えている。

性器ヘルペスの診断

1. 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

0558-471X/11/¥50/頁/JCOPY

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 感染の機会があったから平均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、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

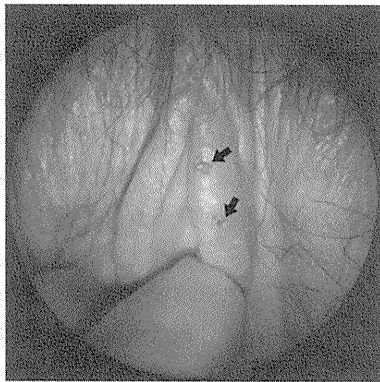


写真2 HSV-2による再発

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

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、本療方は本邦でも保険で可能になった¹⁾。

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

について、その臨床型と分離したHSVの型との関係をみると、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。

臨床型との関係をみると、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、また再活性化し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⁾。(榮研化学)

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