

ラムに MPL を加えたものである¹³⁾。いずれも、投与方法は初回、1 カ月後、6 カ月後の 3 回の筋肉内注射である。その効果は性的パートナーの一方が HSV-2 抗体が陽性で他方が陰性であるカップルを選び、陰性者に接種することで感染がどの位予防できるかで見ている。

その結果、Chiron 社の開発したワクチンでは、女性において僅かに HSV-2 の感染予防効果がみられた程度であったという。

一方、GSK ワクチンは二つの研究が行われた。研究 1 では、HSV-1 と HSV-2 の両方の抗体が陰性である者を対象とし、研究 2 では、HSV-2 抗体が陰性で HSV-1 抗体の陽性または陰性の者を対象としている。目標の第一が性器ヘルペス発症の予防効果であり、第二は HSV-2 の感染予防効果である。その結果、研究 1 においては性器ヘルペス発症予防効果は全体ではワクチン群とプラセボ群で差はなかったが、HSV-1 抗体と HSV-2 抗体とが共に陰性の女性において 73% の発症予防がみられた (図 2)。しかしながら、HSV-1 抗体陽性の女性と男性については無効であった。研究 2 でもほぼ同様な結果が得られている。さらに、HSV-1 抗体と HSV-2 抗体が共に陰性の女性では研究 1 で 39%、試験 2 では 48% の感染予防効果がみられたと報告している。

何故に Chiron 社製のワクチンが失敗し、GSK 社製のワクチンが一定の効果をあげることができたのかについてはアジュバントの違いではないかといわれている。Chiron 社のアジュバントは、細胞性免疫を賦活する Th1 型より液性免疫を賦活する Th2 型の免疫反応が強く、一方、GSK 社のアジュバントは、Th1 型の免疫反応が強く、より強く細胞性免疫を誘起することから、GSK 社製のワクチンの方がより有効であったのではないかとされている。興味深いことに、GSK 社製のワクチンでも男性では無効であった。男女で何故このような差がみられるのかは不明であるが、その理由の一つとして、女性と男性の性器の解剖学的な違いがあげられている。つまり、女性性器は男性性器より粘膜面が広く、常に抗体を含んだ分泌液に浸されているからである、と考えられている。さらに、女性の方が細胞性免疫の反応性が良いからではないかともいわれている。また、HSV-1 抗体陽性の女性では効果がみられていないが、その理由として筆者は次のように考えている。すなわち、HSV-1 中和抗体陽性者が HSV-2 に感染すると HSV-2 中和抗体は上

昇しないで HSV-1 中和抗体が上昇してしまうという筆者の経験から HSV-2 の感染を予防できないのではないかと考えている¹⁴⁾。いわゆる「抗原原罪」抗体反応である。筆者と同じような考えをしている研究者もいる¹⁵⁾。

このワクチンの HSV 抗体陰性者の女性に対する感染予防効果は、約 40% であったと報告されている。もしこのワクチンを HSV 抗体陰性者の全員に接種すれば、その 40% に HSV-2 の感染が予防され、結果として HSV-2 の潜伏感染も減らせるので、潜伏している HSV の再活性化による感染源も減らすことができるので、公衆衛生学的な観点からすると、それなりの意義はあるのではないかとされている¹⁶⁾。

現在、米国で大規模な臨床実験が行われており、その結果が間もなく発表されると思う。もしこのワクチンが市販されるようになった場合、わが国における意義はどうであろうか。筆者が 2003~5 年に 20 代前後の若い女性について単純ヘルペスウイルス抗体保有率を調べたところ、HSV-1 が 34%、HSV-2 が 5.9% で約 40% が陽性であった。言い換えると、約 60% の若い女性は HSV に感染していないことになり、この HSV ワクチンの候補となり得る¹⁷⁾。現時点では十分とはいえないが、性器ヘルペスの予防ワクチンが開発されたということでは一歩前進である。

性器ヘルペスの治療ワクチンについても、開発がすすめられている。治療といっても、完全に治すのではなく、再発を抑えようというものである。再発を繰り返す患者にとって、再発の頻度が減ることや、病期が短縮することは大きな福音となる。既にいくつかの治療ワクチンの試みはなされているが、成功したものはない。Casanova らは recombinant HSV-2 を用いるという新しい考えによった方法を試している¹⁸⁾。ICP10 PK と称し、HSV-2 から protein kinase のドメインが削除されたものが用いられている。このワクチンは動物実験で再発を抑制することが確かめられているので、ヒトに応用することになったという。研究デザインは年に 8~10 回再発する患者を対象とし、再発したら 72 時間以内に確認し、このワクチンまたはプラセボを第 7、17、28 病日に皮下注射し、その後の再発の状況を 180 日間観察するという方式である。ワクチン群は 24 例、対照群は 8 例とまだ症例数は少ないが、対照群ではこの期間に全例が再発したのに対し、ワクチン群の 37.5% は完全に再発が抑制され

たという。全体を通して対照群の再発回数が平均 3.13 回であったのに対し、ワクチン群では 1.58 回と有意に減少している。さらに病期は、対照群が 18 日であったものが、ワクチン群では 10 日と、やはり有意に短縮している。このワクチンは生ワクチンであるので、神経節への潜伏感染が心配になるが、そのようなことは動物実験ではなかったとしている。このワクチンは Th1 を主に賦活するので、宿主の免疫機構のバランスを Th1 優位にすることが可能であるため効果があつたのではないかと考察している。

以上、性器ヘルペスの感染予防ワクチンや治療ワクチンについて述べたが、いずれにせよ、HSV は手強いウイルスであり、感染予防や再発を抑えるための機構について、まだ未知な部分もおおい。さらに、HSV-2 の感染者が別の株の HSV-2 に再感染することが知られている。このような複雑な感染症に対するワクチンを作るための抗原として何がよいのか、また、強力な細胞性抗体を作らせるためのワクチン作製法としてどのような方法がよいのかなど、今後研究されなければならない課題が多い。

4. ヒトパピローマウイルスワクチン

ウイルス性性感染症の代表的なものに尖圭コンジローマがある。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 (HPV-6)、11 型 (HPV-11) の性的接触による感染によって発症する。

1) HPV について

ヒトパピローマウイルスには、現在、150 種以上の遺伝子型が知られている。そのうち約 30 種が、性的接触により性器に感染する。HPV の中には、子宮頸がんなどの悪性腫瘍の原因となる高危険群 (16、18、52、58、31、33 型など) と、良性腫瘍である尖圭コンジローマの原因となる低危険群 (6、11 型) とがある。HPV の感染は皮膚・粘膜の微小な傷から入り込み、その基底層の細胞に感染する。基底層のウイルスは初期遺伝子のみが発現しているが、上皮の分化と共に成熟粒子を形成し、上皮が剥離する時に感染性のウイルス粒子が排出される。基底層においては HPV の排除に働く表面抗原は発現していないため、宿主の免疫反応がおき難いので、潜伏感染状

態となる。おそらく HPV 遺伝子は生涯排除されず、時にホルモンなどによる環境の変化により再活性化されることがあるらしい。一度感染し潜伏感染状態が成立すると排除が難しく、その結果、細胞の悪性を招くことにもなるので、ワクチン戦略の目標としては感染そのものを防ぐ必要がある。

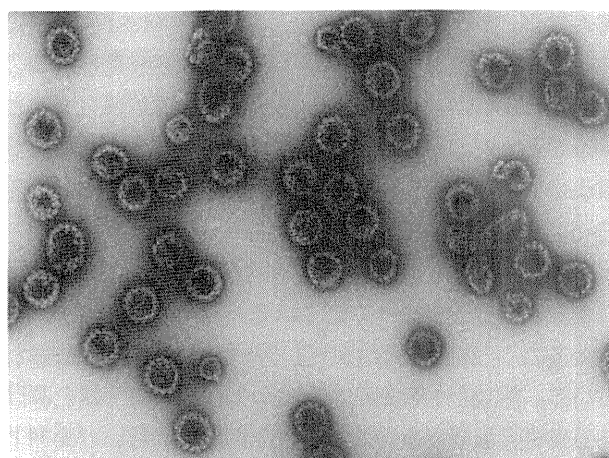
2) 尖圭コンジローマについて

尖圭コンジローマはわが国で年間約 4 万例が発症している。男女とも性器に鶏冠状やカリフラワー状と呼ばれる良性の乳頭腫を発症する。自覚症状は軽いが美容上大きな問題となり患者の心理的負担は大きい。治療には凍結療法、薬物療法、外科的療法などが用いられるが、いずれも 20% 以上の再発率があり難治性のものもある。妊婦が尖圭コンジローマに罹患していると分娩時の産道感染により胎児の気道に HPV-6、HPV-11 が感染し、その後若年性再発性気道乳頭腫と呼ばれる気道の乳頭腫を発症することがある。幸いにわが国ではそれ程症例は多くないが、これも再発をくり返すため治療に難渋する。HPV-6、HPV-11 は一部ではあるが悪性腫瘍の原因となる。例えば、咽頭や喉頭などの上気道の癌や肛門や外陰・陰の癌、男性の陰茎癌、子宮頸部の上皮内腫瘍 (CIN) などの一部と関連している。

3) HPV ワクチンについて

性感染症のワクチン戦略としてその先陣を切つたのがヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンである。HPV ワクチンの開発に至るまでには、ウサギやウシの乳頭腫を用いた研究が基礎にあつた。Shope や Olson は乳頭腫の抽出物が免疫を賦与することを見出ししていた¹⁹⁾。1990 年代に入ってから分子生物学的な手法も導入され急速な進歩を遂げた^{20), 21)}。これらの動物実験の結果から、a) 乳頭腫の抽出物により免疫すると抵抗性が得られること、b) その機序は構造蛋白のエピトープに対する中和抗体の産生によること、c) ウシの乳頭腫ウイルスには 6 種類ありそれぞれ特異的で交差性はないこと、などが明らかにされた。

一方、HPV を増やすことのできる細胞培養の系はなく、また、動物などにも種特異性が高いため感染させることができないので、免疫原を得ることができず、ワクチンを作ることはできないと思われていた。しかし、遺



(国立感染症研 神田忠仁氏提供)

写真1 ウイルス様粒子 (VLP)

伝子工学の発達により HPV の表面にある L1 蛋白を酵母や培養細胞に作らせ、これを処理することによりウイルス様粒子 (Virus Like Particle, VLP) を作ることに成功し、これをワクチンの免疫原として用いることができ

るようになった^{22),23)}(写真1)。VLP の表面の立体構造が本物の HPV と酷似しているのをこれを接種することにより HPV に対する中和抗体が得られる。しかも、VLP には DNA は含まれていないので発がんのおそれは全くない。L1 蛋白には型特異性があり、したがって VLP ワクチンも型特異的であり、HPV-6 VLP ワクチンは HPV-6 の感染しか予防できない。これらのワクチンの作用機序は、筋注により誘導された高い IgG 中和抗体が HPV の粘膜上皮への感染を阻止することによる、と考えられている。

その予防効果はこれらのワクチンを未感染者に接種した場合、抗原として用いられている型の HPV 感染をほぼ 100% に近く予防すると報告されている^{24),25)}。

4) 4価 HPV ワクチンと2価 HPV ワクチン

HPV ワクチンは現在 2 社の開発したワクチン、すなわち、4 価 HPV ワクチン (MSD 社のガーダシル) と 2 価 HPV ワクチン (GSK 社のサーバリックス) が世界的に用いられている(表2)。どちらも免疫原としては VLP を用い 3 回 (0、1 又は 2、6 カ月) の筋肉接種であるが、

表2 HPV ワクチン

| | 4 価 HPV ワクチン (MSD/米国メルク) | 2 価 HPV ワクチン (GSK) |
|---------|---|--|
| HPV タイプ | 16 18 6 11 | 16 18 |
| 抗原発現系 | 酵母 | イラクサギンウワバ細胞 |
| アジュバント | アルミニウム塩 (AAHS) | 水酸化アルミニウム+MPL (AS04) |
| 投与方法 | 筋肉内注射 (0、2、6 カ月目) | 筋肉内注射 (0、1、6 カ月目) |
| 接種対象者 | 国内未定 (米国では 9~26 歳の女性と男性) | 10 歳以上の女性 (日本) |
| 適応症 | 国内未定 【米国適応】 9-26 歳女性： ・ HPV16、18 による子宮頸癌 ・ HPV6、11 による尖圭コンジローマ ・ HPV6、11、16、18 による前癌病変 ・ 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード 2/3、 上皮内腺癌 (AIS) ・ 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード 1 ・ 外陰上皮内腫瘍 (VIN) グレード 2/3 ・ 膺上皮内腫瘍 (VaIN) グレード 2/3 9-26 歳男性： ・ HPV6、11 による尖圭コンジローマ | 【日本添付文書】 ・ HPV16、18 による子宮頸癌 ・ HPV16、18 による子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード 2/3 |

表 3 2 価 HPV ワクチンと 4 価 HPV ワクチンの女性における効果

| ワクチン/目標/HPV の型 | ワクチン | | 対照 | | ワクチン効果 | |
|------------------------|-------|-----|-------|-----|--------|--------------|
| | 例数 | 発症数 | 例数 | 発症数 | % | (CI*) |
| 2 価ワクチン | | | | | | (96.1%CI) |
| CIN2/3 or AIS* | | | | | | |
| HPV16 and/or 18 | 7,344 | 4 | 7,312 | 56 | 92.9 | (79.9-98.3) |
| HPV16 | 6,308 | 2 | 6,165 | 46 | 95.7 | (82.9-99.6) |
| HPV18 | 6,794 | 2 | 6,746 | 15 | 86.7 | (39.7-98.7) |
| 4 価ワクチン | | | | | | (95%CI) |
| CIN2/3 or AIS** | | | | | | |
| HPV6, 11, 16 and/or 18 | 7,864 | 2 | 7,865 | 110 | 98.2 | (93.3-99.8) |
| HPV16 | 6,647 | 2 | 6,455 | 81 | 97.5 | (91.1-99.7) |
| HPV18 | 7,382 | 0 | 7,316 | 29 | 100.0 | (86.6-100.0) |
| VIN2/3 or VaIN2/3** | | | | | | |
| HPV6, 11, 16 and/or 18 | 7,900 | 0 | 7,902 | 23 | 100.0 | (82.6-100.0) |
| HPV16 | 6,654 | 0 | 6,467 | 17 | 100.0 | (76.5-100.0) |
| HPV18 | 7,414 | 0 | 7,343 | 2 | 100.0 | (<0-100.0) |
| Genital warts** | | | | | | |
| HPV6 and/or 11 | 6,932 | 2 | 6,856 | 189 | 99.0 | (96.2-99.9) |

CIN2/3=子宮頸部上皮内腫瘍、中等度・高度

VIN2/3=外陰上皮内腫瘍、中等度・高度

VaIN2/3=膣上皮内腫瘍、中等度・高度

Genital warts=尖圭コンジローマ

(MMWR Vol. 59/No. 20, May 28, 2010)

表 4 4 価 HPV ワクチンの 16~26 歳の男性に対する HPV-6、11、16、18 関連疾患の予防効果

| | ワクチン | | 対照 | | ワクチン効果 | |
|------------------------------|------|----|------|----|--------|-------------|
| | 例数 | 発症 | 例数 | 発症 | % | (95%CI*) |
| プロトコール順守群 (未感染者) | | | | | | |
| HPV6, 11, 16, and/or 18 関連疾患 | 1397 | 3 | 1408 | 28 | 89.4 | (65.5-97.9) |
| 一般集団 (既感染者も含む) | | | | | | |
| HPV6, 11, 16, and/or 18 関連疾患 | 1943 | 24 | 1937 | 72 | 67.2 | (47.3-80.3) |
| 全 HPV 関連疾患 | 1943 | 32 | 1937 | 83 | 62.1 | (42.4-75.6) |

この二つのワクチンの大きな違いは、2 価 HPV ワクチンは子宮頸がんの予防を目的として HPV-16、18 の 2 種の感染予防を目指しているのに対し、4 価 HPV ワクチンは HPV-16、18、6、11 の 4 種の HPV を対象にし子宮頸がんの予防だけでなく尖圭コンジローマの予防も目的としている。したがって、適応症も 2 価 HPV ワクチンが HPV-16、18 による子宮頸がんや子宮頸部上皮腫瘍の予防に対し、4 価 HPV ワクチンは、HPV-16、18 に

よる子宮頸がんだけでなく HPV-6、11 が原因となる尖圭コンジローマや子宮頸部上皮内腫瘍のグレード 1 などの予防も対象としている。さらに 4 価 HPV ワクチンは、男性の尖圭コンジローマや HPV 関連疾患の予防も適応としている点は、2 価 HPV ワクチンが女性のみを対象としているのと異なる。もう一つの違いは、用いているアジュバントで 2 価 HPV ワクチンに用いられている水酸化アルミニウム+MPL(AS04)は 4 価 HPV ワク

チンに用いられているアルミニウム塩に比べてアジュバント効果が強く、より高い中和抗体価が得られている点である。

最近、2価 HPV ワクチンと 4 価 HPV ワクチンの女性における予防効果の比較が発表されている²⁶⁾。CIN2/3 (子宮頸部上皮内腫瘍の中等度と高度) と AIS (上皮内腺癌) についてみると 2 価 HPV ワクチンが 92.9%、4 価 HPV ワクチンが 98.2% とどちらも好効果がみられている。4 価 HPV ワクチンの方がやや効果が上回っているのは HPV-6、11 の予防効果が上乘せされているからではないかと思う。4 価 HPV ワクチンは尖圭コンジローマに対して 99% の予防効果がみられている。尖圭コンジローマの大部分は HPV-6 か HPV-11 が原因であるが少ない頻度ではあるが HPV-42 などが原因であることも知られているので 100% にはならないのである。さらに、HPV-6、11 に起因する外陰や膣の上皮内腫瘍に対しても 100% の予防効果があると報告されている。

5) 男性への接触

4 価 HPV ワクチンは男性の尖圭コンジローマの予防効果を発表している。ワクチン接種時に HPV-6、11、16、18 に対して未感染群では対照群に比べてこれらの HPV 感染に対して 89.4% の予防効果があり一般集団では 67.2% の予防効果であったとしている。後者では既感染者も含まれているため効果が低くなったのであろう²⁷⁾。なお、4 価 HPV ワクチンでは HPV-16、18 の感染により発症する陰茎の上皮内腫瘍も予防できることからこれらもまとめて男性の HPV 関連外陰病変の予防ができるとしている。これらの結果を踏まえて、男性への接種も 9 カ国で認められている。性感染症の予防は男性も女性も同じようになされるべきでありこの流れは高く評価したい。

6) 接種対象者

さて、女性の接種対象者は HPV-6、11、16、18 の未感染者でなければならない。これらの HPV は性行為により感染するので性交未経験者がまず対象となる。初交年齢から考えると 10~14 歳の若い女生徒は未感染の可能性が高いのでこれらの年代の女性が第一候補である。4 価 HPV ワクチンでは 9~26 歳の女性、2 価 HPV ワクチンでは 10 歳以上の女性を対象としている。日本

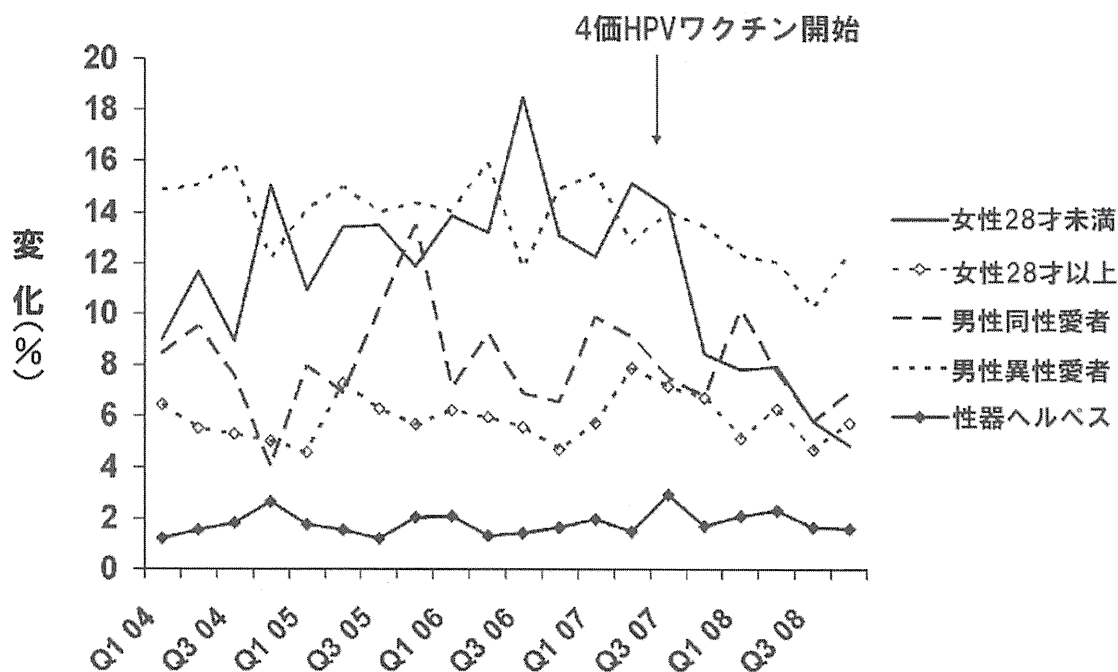
産婦人科学会のガイドラインでは最も推奨されるのは 10~14 歳、次に推奨されるのが 15~26 歳の女性としている²⁸⁾。勿論、これ以上の年齢でも未感染の可能性はあるので接種対象の候補者になり得るが効果は低下する。

7) HPV ワクチンと中和抗体

HPV ワクチンの感染予防効果は産生される中和抗体によると考えられている。抗体は IgG 抗体であり、IgA 抗体ではない。HPV ワクチンによってどのくらい中和抗体が上昇するかというと、2 価 HPV ワクチンでは自然感染によって産生される抗体価の HPV-16 では 13 倍の HPV-18 では 11 倍もの高い抗体が誘導されるとされている。このような高い抗体は、水酸化アルミニウムに MPL を用いた AS04 というアジュバントによると考えられている。一方、4 価 HPV ワクチンでも、プラセボ群に比し 50~100 倍の高い抗体価が誘導されている。産生される抗体価は若い年齢 (10~14 歳) の方がむしろ高いことが判っている。ワクチンの対象者が性交未経験者が最も適しいことを考えると、このことは誠に好都合でもある。問題は、この抗体がどのくらい続くかということである。2 価 HPV ワクチンは、強力なアジュバント効果によって 20 年は持続するとしている。一方、4 価 HPV ワクチンのうち HPV-18 抗体が次第に減少傾向にあったが、再接種により急激な上昇をみとめていて免疫記憶が成立していることが判っている。4 価 HPV ワクチンにおいて HPV-18 抗体が低下したものの HPV-18 関連の疾患を発症したものは全くないので、中和抗体だけが発症予防に働いているのではないかも知れない。また、どのくらい中和抗体価がそれぞれの HPV の感染と発症の予防に必要なのかについては、知られていない。

8) HPV ワクチンと集団免疫

4 価 HPV ワクチンを 70% 以上の女性に接種できたオーストラリアでは、尖圭コンジローマの症例が明らかに減少しているという興味深い報告がされている²⁹⁾。オーストラリアでは、国をあげて HPV 感染予防ワクチンを接種し、子宮頸がんや尖圭コンジローマの制御にいち早くのり出している。すなわち、4 価 HPV ワクチンを女子学生と 28 歳以下の女性に無料で接種する事業を 2007 年から開始しており、およそ対象人口の 70% が接



2004～2008年（4半期区分）（文献29より改変）

図3 尖圭コンジローマの動向（オーストラリア）

種されている。メルボルンの Sexual Health Center という性感染症の中心的な診療所での統計では、2008年から早くも28歳未満の女性の尖圭コンジローマの症例が減少し、2008年には25%の減少がみられているのに対し、ワクチン接種の対象となっていなかった28歳以上の女性では、このような減少はみられていないと報告している(図3)。性感染症でもワクチンの接種率が上昇すれば集団免疫に働く可能性を示す最初の報告として、注目すべきである。尖圭コンジローマは、感染から発症まで平均3ヵ月という短期間の潜伏期であるため、ワクチン接種の予防効果が比較的早く表れたのであろう。興味あることに、この報告では異性愛者である男性の尖圭コンジローマも、少しではあるが減少している。つまり、女性の尖圭コンジローマを制御したことにより、男性の感染者が減少したということである。尖圭コンジローマが性感染症であることを考えると、当然の結果であり、性感染症のワクチン戦略の大きな意義がここにある。

ワクチン戦略で大切なことは安全性である。4価HPVワクチンについての有害事象が報告されている(表5)。筋注に伴う接種部位の疼痛が約85%に出現しているが、

表5 有害事象（4価ワクチン）

● 4価ワクチン接種時の副反応のまとめ（米国CDCからの報告）

- ☆ 筋注に伴う接種部位の疼痛：約85%で出現
- ☆ ワクチン接種時の副反応（接種者10万人に対して）

| | |
|---------------|------|
| 失神・気絶 | 8.2人 |
| 局所反応 | 7.5人 |
| めまい・吐き気・頭痛 | 6-7人 |
| 過敏反応 | 3人 |
| アナフィラキシーで死亡 | 0.1人 |
| DVT | 0.2人 |
| 自己免疫疾患・ギランバレー | 0.2人 |

いずれも対照群（他のワクチン）と差がなかった。

- ☆ HPVワクチンそのものによる副反応
 - 因果関係のある副反応はない

(Slade BA, JAMA 302: 757, 2009)

これはワクチン群でもプラセボ群でも同じように出現している。失神・気絶が10万人当たり8.2人にみられているが、接種対象が若い女性が主であるため、この年齢の女性に起こりやすいからと考えられている。その他の副

表 6 HPV 治療ワクチンの臨床試験

| 試験 | 標的分子 | ワクチンキャリアー | 接種法 | 対象疾患 | 開発機関 |
|----------|------------|---------------------|-----|--------|-------------|
| Ph-I/II | L1, E7 | キメラ VLP | 皮下注 | CIN2-3 | NCI |
| Ph-II | E7 | Hsp 融合蛋白質 | 皮下注 | CIN2-3 | Stressgen 社 |
| Ph-I/II | E6, E7 | ワクチニアウイルス | 皮下注 | 頸癌 | Xenova 社 |
| Ph-II | L2, E6, E7 | L2E6E7融合蛋白質 | 筋注 | CIN2-3 | Xenova 社 |
| Ph-IIb | E6, E7 | プラスミド DNA | 筋注 | CIN2-3 | Zycos 社 |
| Ph-IIb | E7 | ワクチニアウイルス | 筋注 | CIN2-3 | Roche 社 |
| Ph-I | E6, E7 | プラスミド DNA | 筋注 | CIN2-3 | VGX 社 |
| Ph-I/IIa | E7 | Lactobacillus casei | 経口 | CIN3 | 東大産婦人科 |

(文献31より引用)

反応も、対照群や他のワクチンで経験した頻度とほぼ同じであり、HPV ワクチンに起因しているとは考えられず、このワクチンは安全なワクチンと考えられている。ただ、現在のところ高価で3回の接種では5万円くらいかかる。そこで、公費負担が求められていたところ、2011年より多くの自治体で全額または一部が公費負担されることになり、HPV ワクチンの普及に大きな推進力となった。残念なことにはわが国では2価 HPV ワクチンしか承認されておらず、4価 HPV ワクチンは2011年4月現在未承認であるため、尖圭コンジローマの予防には働かない。2011年中には承認されるときいているが、性感染症の予防という立場からは一刻も早く承認されることを望んでいる。

9) 治療ワクチン

HPV に既に感染してしまった場合の治療ワクチンの研究も進んでいる。尖圭コンジローマは自然治癒が30%もあるといわれているが、これらは宿主の細胞性免疫によると考えられる。現在、尖圭コンジローマの治療に使われているイミキモドクリームは、インターフェロンなどのサイトカインを誘起して、細胞性免疫を賦活することにより治癒に導いている。これらの事実は、HPV 感染に対しての特異免疫療法の可能性を示すものである。古くは尖圭コンジローマに対して病変を切除し、これを処理して自家移植により治療したとの報告がある³⁰⁾。現在では、HPV の分子生物学的解析に基づいて抗原として適したエピトープが明らかにされつつある。HPV の高危険群により発生した子宮頸部の上皮内腫瘍 (CIN2/3) では、HPV-16 の E7 が発現されていることが判明したの

で、これをターゲットにした治療ワクチンの開発がなされている³¹⁾(表6)。ワクチンの作製法も種々な工夫がなされている。投与経路も皮下注や筋注の他に経口投与も工夫されている。東大産婦人科で開発中の乳酸菌に HPV-16 E7 を導入した乳酸菌 HPV ワクチン (GLBL 101c) は、経口投与により腸管での粘膜免疫を誘起し感作されたリンパ球が子宮頸部に出現することを応用し、子宮頸部の異形成の治療を試みている³²⁾。現在 Phase I ではあるが、今後の発展が期待される。

おわりに

ウイルス性感染症制御のためのワクチン戦略は始まったばかりではあるが、オーストラリアで若い女性の大部分に4価 HPV ワクチンを接種したところ、若い女性の尖圭コンジローマが急激に減少し、同時に男性の尖圭コンジローマの減少がみられていることは、性感染症の制御にワクチン戦略が有効であることを示している。

性感染症は男性から女性へ、また、女性から男性への両方向の感染経路があるので、例えば女性の感染者が減れば男性の感染者も自動的に減るので、どちらか一方のみ免疫を賦与すればよいという考えもある。しかし、筆者は原因となる HPV の eradication のスピードを考えると、男性も女性も共にワクチン接種を受ける方がよいのではないかと考えている。しかしながら、性器ヘルペス予防ワクチンでは女性の抗体陰性者しか有効でなかったため、まず女性が対象になるが、4価 HPV ワクチンでは男性と女性の両方に予防効果がみられているので、女性も男性も対象とするのがよいと思う。

性感染症予防のためのワクチン接種は、未感染者に行われる必要があり、したがって初交前の年齢が望ましい。わが国では10~14歳ということになるが、この年齢の者は一般的に人間的に未熟であり、Sexual Activity や性感染症に対しても十分な理解と認識がない。このような年齢のものにワクチンを接種するためには、本人は勿論のこと、保護者に対しても十分な啓発活動が必要である。そのための体制を作ることが緊急の課題である。一方、この年代に接種したものが何年間継続して有効であるかも重大な今後の課題である。

ここに、HPV を尖圭コンジローマや子宮頸癌から検出することに成功しノーベル賞を受賞した H. zur Hausen 博士の HPV 予防ワクチンへの展望を述べる言葉を紹介したい³³⁾。

「避妊の役割は女性によって担われてきたが、今度は男性と女性による高リスク HPV の感染予防によってこれらの HPV による悪性疾患が20~30年のうちに撲滅されるであろう」

最後に、ウイルス性性感染症の最大の課題である AIDS ウイルス (HIV) のワクチン戦略は、残念ながら先が見えない。HIV は、抗原性を変化させ、巧みに宿主の免疫による攻撃を逃れるだけでなく、宿主の免疫機構そのものを働かなくするので、従来のワクチン戦略では難しく、新しいコンセプトに立ったワクチン戦略が必要となる³⁴⁾。

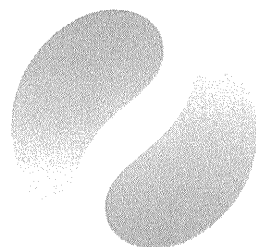
文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築 平成21年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 水落利明 平成22年3月。
- 2) 川名 尚, 林 鶴雄. HB ウイルス母児感染対策. 産婦人科治療, 1985; 51: 487-491.
- 3) 白木和夫. B型肝炎ウイルス—近年の感染症疫学の変移に伴う universal vaccination の必要性—, 小児科診療, 2009; 72: 2333-2338.
- 4) Patrick DM, Bigham M, Ng H, et al.: Elimination of acute hepatitis B among adolescents after one decade of an immunization program targeting Grade 6 students. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(10): 874-877.
- 5) 伊藤清顕, 溝上雅史: ウイルス性肝炎. 総合臨床, 2010; 59: 441-446.
- 6) Kawana T, Kawagoe K, Takigawa K, et al.: Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet. Gynecol.* 1982; 60: 456-461.
- 7) 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—. 日本産科・新生児医学会雑誌, 2008; 44: 902-905.
- 8) Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, et al.: Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS.* 2006; 20(1): 73-83.
- 9) Tigges MA, Leng S, Johnson DC, et al.: Human herpes simplex virus (HSV)-specific CD8+ CTL clones recognize HSV-2-infected fibroblasts after treatment with IFN-gamma or when virion host shutoff functions are disabled. *J Immunol.* 1996; 156(10): 3901-3910.
- 10) Wald A, Zeh J, Selke S, et al.: Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med.* 2000; 342(12): 844-850.
- 11) Mertz GJ, Coombs RW, Ashley R, et al.: Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study. *J Infect Dis.* 1988; 157(6): 1169-1177.
- 12) Corey L, Langenberg AG, Ashley R, et al.: Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. *Chiron HSV Vaccine Study Group. JAMA.* 1999; 282: 331-340.
- 13) Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al.: Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1652-1661.
- 14) 川名 尚, 橋戸 円. 微量中和法による型別抗単純ヘルペスウイルス抗体測定法の評価. 臨床とウイルス, 1991; 19: 347-351.
- 15) Koelle DM, Corey L: Recent progress in Herpes simplex virus Immunobiology and vaccine research. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16: 96-113.
- 16) Alsallaq RA, Schiffer JT, Longini IM Jr, et al.: Population level impact of an imperfect prophylactic vaccine

- for herpes simplex virus-2. *Sex Transm Dis.* 2010 ; 37(5) : 290-297.
- 17) 川名 尚, 西澤美香, 西井 修, 他. 女子学生における単純ヘルペスウイルス 1 型と 2 型, サイトメガロウイルス, クラミジア・トラコマチスに対する抗体保有率. *日性感染症会誌*, 2006 ; 17 : 97-103.
- 18) Casanova G, Cancela R, Alonzo L, et al. : A double-blind study of the efficacy and safety of the ICP10deltaPK vaccine against recurrent genital HSV-2 infections. *Cutis.* 2002 ; 70(4) : 235-239.
- 19) 川名 尚. HPV ワクチンの開発と応用. *日本産婦人科学会雑誌*, 2009 ; 16 : 1206-1211.
- 20) Christensen ND, Kreider JW. Antibody-mediated neutralization in vivo of infectious papillomaviruses. *J Virol.* 1990 ; 64(7) : 3151-3156.
- 21) Jarrett WF, Smith KT, O'Neil BW, et al. : Studies on vaccination against papillomaviruses: prophylactic and therapeutic vaccination with recombinant structural proteins. *Virology.* 1991 ; 184(1) : 33-42.
- 22) Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, et al. : Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995 ; 92(25) : 11553-11557.
- 23) Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, et al. : Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. *J Infect Dis.* 1997 ; 176(5) : 1141-1145.
- 24) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. : Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007 ; 356(19) : 1928-1943.
- 25) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. : Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Jun 30 ; 369(9580) : 2161-2170.
- 26) FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for use in Females and Updated HPV vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Vol. 59/No. 20 May 28, 2010 p626-629.*
- 27) FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory committees on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Vol 59/No 20 May 28, 2010 p630-632.*
- 28) 日本産婦人科学会/日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2011.
- 29) Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, et al. : Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 85, 499-502.
- 30) Powell LC Jr, Pollard M, Jenkins JL Sr. : Treatment of condyloma acuminata by autogenous vaccine. *South Med J.* 1970 ; 63(2) : 202-205.
- 31) 川名 敬. 次世代 HPV ワクチンの開発について. *産婦人科の実際*, 2010 ; 59(4) : 635-640.
- 32) Adachi K, Kawana K, Yokoyama T, et al. : Oral immunization with a *Lactobacillus casei* vaccine expressing human papillomavirus (HPV) type 16 E7 is an effective strategy to induce mucosal cytotoxic lymphocytes against HPV16 E7. *Vaccine.* 2010 ; 28(16) : 2810-2817.
- 33) Michels KB, zur Hausen H. HPV vaccine for all www.thelancet.com. Vol. 374, July 25, 2009.
- 34) 俣野哲朗. HIV/AIDS 予防研究の現状 —ワクチン開発を中心に—. *公衆衛生*, 2010 ; 74 : 936-939.

*Mother-to-Child Transmission
of the Infectious Agents*

母子感染



編集

川名 尚

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

小島俊行

三井記念病院産婦人科 部長

インフォームド・コンセントのためのチェックポイント 収載

金原出版株式会社

●はじめに

妊娠中の単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus ; HSV) 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主に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稀であるため幸いに前者の頻度は低くもっぱら後者が問題となる。わが国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¹⁾。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、全身型の約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²⁾。

性器ヘルペス合併妊婦では、分娩時に児が産道を通る際に接触感染することがあるので、分娩時に性器ヘルペスを合併する例では帝王切開にて経腹的に分娩させて新生児ヘルペスの発症を予防することが行われている。しかし、再発性器ヘルペスを有する妊婦では新生児ヘルペスの悪い予後を過剰に心配するあまり不要な帝王切開も行われている。現在、性器ヘルペスは若い女性を中心に性器クラミジア感染症に次いで多く、したがって、性器ヘルペスを合併する妊婦や既往に性器ヘルペスに罹患した妊婦も漸増している³⁾。本項では、産科の立場から HSV の母子感染予防について筆者らの経験を踏まえて述べてみたい。

I. 歴史的背景

1934年、Hass は新生児ヘルペスによって死亡した症例について病理組織学的な詳細を

最初に報告した⁴⁾。1968年にはHSVには1型(HSV-1)と2型(HSV-2)の2つの型があり、下半身にはHSV-2が感染し、性器ヘルペスの大部分がHSV-2によることが発見された。そして、新生児ヘルペスの大部分がHSV-2によることが判明し、その感染源が母の性器に由来するとされた⁵⁾。1970年にはNahmiasらはHSVも風疹やサイトメガロウイルスと同様に胎内感染により異常児が生まれることを報告しTORCH complexという概念を提唱した⁶⁾。これを契機にHSVの母子感染がますます注目されることになった。わが国では1958年に津野らによって第一例目の新生児ヘルペスが報告された⁷⁾。1973年にはウイルス学的にHSV-2型が原因であることを証明した新生児ヘルペスの症例が報告された⁸⁾。

わが国でも女性性器ヘルペスの研究が行われた結果、性器ヘルペスはHSV-2だけでなくHSV-1も感染し、特に初感染でHSV-1のほうが多いことが見出された⁹⁾。新生児ヘルペスの報告も次第に増加し、産婦人科医・小児科医の関心も高まってきた。1980年代に入ると、性器ヘルペスの増加とともに新生児ヘルペスも増加しその実態調査が行われた¹⁾。その結果、145例が登録され約半数が死の転帰をとるか、重症の後遺症を残すことが判明し、新生児ヘルペスの重大性が認識されることになった。興味深いことにわが国での新生児ヘルペスはHSV-1による場合がHSV-2による場合の2倍であり米国からの報告と異なっていた。これは、わが国の女性性器ヘルペスの初感染はむしろHSV-1が多いことによると説明された。

II. 単純ヘルペスウイルスについて

HSV は、ヘルペスウイルス科に属する DNA ウイルスである。ヒトに感染するものは 8 種知られていて、human herpes virus (HHV) 1~8 と名付けられている。単純ヘルペスウイルス 1 型は HHV-1, 2 型は HHV-2 となるが、実際は HSV-1, HSV-2 が用いられている。ヘルペスウイルス亜科は生物学的性状に基づいて α , β , γ の 3 つに分けられているが、HSV は α に属し、宿主域が広く増殖は速く生体内では主として知覚神経節に潜伏感染を起こすことが特徴である。

ウイルスの構造は 4 つの部分から構成されている。すなわち、内側よりウイルス DNA を含むコア、162 個のキャプソメアからなるキャプシド、蛋白質よりなる無構造なテグメント、そしてエンベロープである。全体の大きさは 150~200 nm で比較的大きいウイルスである。ウイルス DNA は 152 kbp であり、現在までに少なくとも 84 種のポリペプチドをコードしていることが知られている。エンベロープには 11 種の glycoprotein (gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL, gM) が知られている。gC と gB は細胞への吸着において、gD は侵入に重要な役割を果す。gE と gI は Fc receptor として働いている。gB と gD は、抗原性が強く液性免疫や細胞性免疫の主要な抗原となるうえに、HSV-1 と HSV-2 で共通性が高く HSV コンポーネントワクチンの有力な候補として用いられている。gG は HSV-1 (gG-1) と HSV-2 (gG-2) とでその抗原性は異なる部分が多いので、これを抗原として用いることにより型特異的抗体の測定が可能になった¹⁰⁾。

HSV-1 と HSV-2 についてみると、DNA 塩基対数は HSV-2 のほうがやや大きいが約 50% は相同である。中和抗体からみた抗原性は一部は共通であるが、それぞれの特異的な

部分もある。細胞レベルでも HSV-1 と HSV-2 で異なる性状を示すが、臨床的に興味深いのは、ヒトの自然感染部位が HSV-1 が上半身であるのに対し、HSV-2 が性器などの下半身である点である。後述するように HSV-1 も性器に感染するが、潜伏感染し再発するのは圧倒的に HSV-2 が多い。

わが国における HSV 感染者は年代とともに低下してきている。HSV-1 についてみると、1970 年代では 70~80% の成人が抗体陽性であったが次第に低下し、2000 年以降では 50% 以下になっている。このことは、以前は HSV は子供の頃に口腔粘膜を通じて感染することが多かったが、最近はこの感染経路が減少してきており、成人してから口腔や性器を介して HSV に感染する候補者が増えていることを意味している。HSV-2 感染については検査対象による差があると思われる、一定の傾向はみられないがわが国では 5~10% 程度が感染しているようである。性産業従事者 (CSW) は HSV-2 陽性率が 78.6% と極めて高率なのは、HSV-2 が主に性行為感染によることを示している。一般に女性のほうが男性よりも高率であることは世界的に認められている (表 1)。

III. 性器ヘルペスの感染病態

筆者らは、性器ヘルペスの感染病理を以下のように考えている (図 1)。

性器に感染した HSV は、局所で増殖し間もなく知覚神経を上行して後根の知覚神経節である仙髄神経節に至る。ここで増殖した後、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して複製 (増殖) し感染性のウイルスが産生され知覚神経を下行して再び性器に出現する。このとき、もし免疫が産生されていたり、あるいは自然免疫が強ければ発症することはない (無症候感染)

表1 わが国における HSV-1, HSV-2 抗体保有率

| 年代 | 対象 | HSV-1 | HSV-2 | N | |
|--------|------|-------|-------|-----|----|
| 1970 | 男性 | 75.3% | 10.2% | 71 | 橋戸 |
| | 女性 | 80.6% | 9.9% | 88 | 〃 |
| 1977 | 妊婦 | 67.3% | 6.8% | 205 | 川名 |
| 1989 | 妊婦 | 50.0% | 6.7% | 90 | 橋戸 |
| | CSW | 75.7% | 78.6% | 70 | 〃 |
| 1993 | 男性 | 54.4% | 1.8% | 105 | 橋戸 |
| | 女性 | 59.6% | 1.2% | 158 | 〃 |
| 1996 | 妊婦 | 51.0% | 7.2% | 417 | 川名 |
| 2002 | 男性 | 40.0% | 2.0% | 145 | 熊本 |
| | 女性 | 43.0% | 8.0% | 54 | 〃 |
| 1998 | 妊婦 | 50.0% | 4.0% | 50 | 蒔田 |
| 2003~5 | 女子学生 | 34.0% | 5.9% | 323 | 川名 |

CSW : commercial sex worker, 性産業従事者

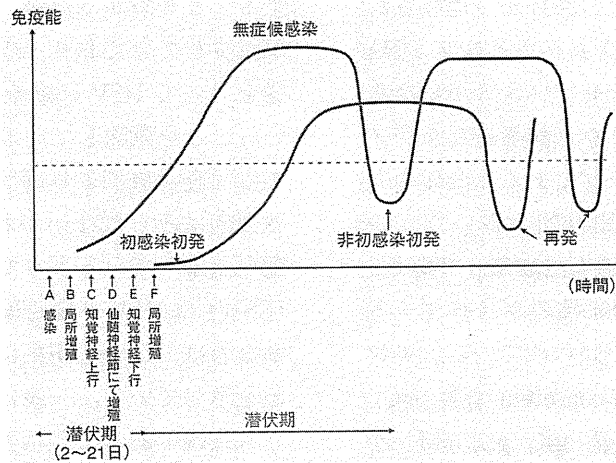


図1 性器ヘルペスの感染病理モデル

が、そうでない場合は発症する(初感染初発)。HSV 感染では約 70%は無症候感染といわれているが、この場合でも HSV の潜伏感染は成立しており、後に潜伏していた HSV が全身的・局所的な免疫が低下すると再活性化され発症することがある(非初感染初発)。発症を繰り返すと再発と呼ばれる。HSV の再活性化は頻繁に起きているが多くの場合は免疫力で発症を抑えている。何らかの理由で全身的・局所的な免疫が抑えられると発症するのである。知覚神経節で増殖する部位は広く、ヘルペス性病変が出現する部位は S_{2-4} の支配領域で、外陰だけでなく殿部・肛門・子宮頸

管からも HSV が排泄される。

IV. 性器ヘルペスの臨床

■ 臨床分類

性器ヘルペスは臨床的には初発と再発に分けられている。初発とは初めて発症した場合であり、再発とは以前に発症した経験がある場合である。初発の症状は、大小陰唇や会陰を中心に浅い潰瘍性、時に水疱性病変が多発し強い疼痛を伴う。鼠径リンパ節の腫脹圧痛と発熱や全身倦怠感などの全身症状を伴うことが多い。初発には初めて感染した場合と、

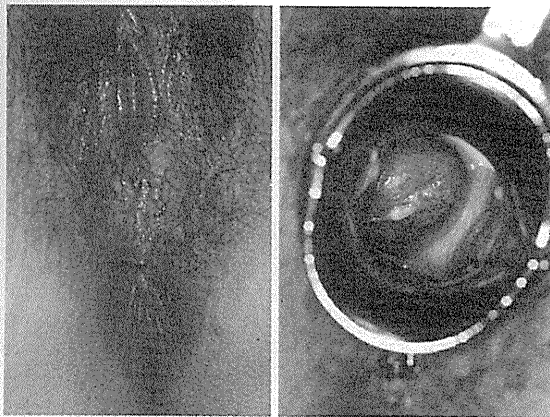


図2 HSV-1による妊娠8カ月の初感染
多発性の浅い潰瘍がみられる。子宮頸管からもHSV-1が分離された。

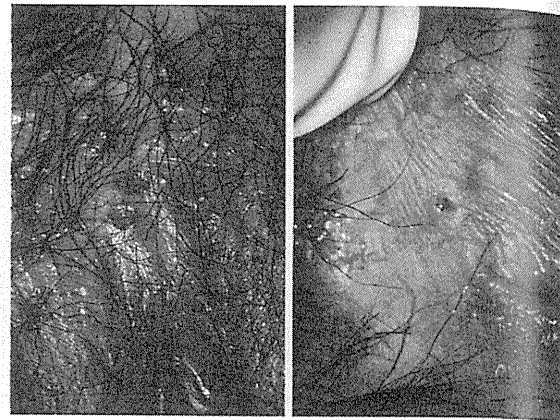


図3 HSV-2による妊婦の再発2例
小さい浅い潰瘍性病変がみられる。

すでに不顕性感染していたHSVが再活性化され症状が出現する場合がある。前者を初感染初発、後者を非初感染初発と呼んでいる。前者は発症時に血清抗体は陰性であり、7~10日病日にIgM抗体が出現する。後者は発症時に血清抗体(IgG抗体)が陽性であるので前者と鑑別できる。筆者らの経験した初発のうちHSV-1感染例では約20%が、HSV-2感染例では約40%が非初感染初発であった¹¹⁾。

しかし、臨床症状から前者と後者をクリアカットに区別することは困難である¹²⁾。激しい症状を呈するものは初感染が多いが(図2)、初感染でも比較的軽い症状を呈するものや時に無症状のこともあり、血清抗体の結果をみて判断せざるを得ない。再発は身体的・精神的ストレス、発熱、全身的・局所的な免疫抑制状態、女性では月経や妊娠を契機に起こる。したがって、再発性器ヘルペスの既往のある女性では妊娠すると再発しやすい。初発に対して一般に再発の症状は軽く(図3)、病変も1~数個の水疱や浅い潰瘍で4~5日で自然治癒する。

2 臨床型とHSVの型

前述の通り、HSVには1型(HSV-1)と2型(HSV-2)があり、性器にはこの両方が感染する。筆者らの経験した女性性器ヘルペス

表2 臨床型とHSVの型

| | HSV-1 | HSV-2 | 計 |
|----|----------------|----------------|-----|
| 初発 | 296 (54.3%) | 249 (45.7%) | 545 |
| 再発 | 35 (13.7%) | 220 (86.3%) | 255 |
| 計 | 331 (41.4%) | 469 (58.6%) | 800 |

800例についてその臨床型とHSVの型の関係を見ると、初発では54.3%が1型で、45.7%が2型であった。初発ではやや1型が多いが、再発では1型が13.7%であるのに対し86.3%が2型で有意に2型が多かった(表2)。2型が初発では45%であったものが再発では86%と増えたことは、2型に感染すると再発しやすいということを意味している。事実、初発の例を追跡すると、2型感染例では1年以内に約90%再発するのに対して1型感染例は約20%であった¹³⁾。

臨床的には性器ヘルペスは初発と再発に分けられるが、その感染病理を感染したHSVの型と発症時の抗体をHSV-1抗体とHSV-2抗体に分けて検出することによる免疫学的背景を考慮して分類すると、表3のように9つになりかなり複雑である。ただ、わが国では現在HSV-1抗体とHSV-2抗体を分けて測

表 3 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 | |
| | + | + | + | 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 | | |

表 4 性器ヘルペスにおける子宮頸管からの分離頻度

| | 初 発 | 再 発 |
|-------|-----------------|---------------|
| HSV-1 | 66/97 (68.0%) | NT |
| HSV-2 | 48/78 (61.5%) | 13/156 (8.3%) |
| 計 | 114/175 (65.1%) | 13/156 (8.3%) |

定することは保険ではできないので、通常用いることのできる型別でない HSV 抗体を検出することで代用することになる。表 3 にはこのような場合の分類を型別でない HSV 抗体による分類として記載した。この場合は HSV-1 抗体存在下の HSV-2 初感染を見逃すことになる。

3 HSV の感染部位

性器ヘルペスの主な感染部位は外陰であるが、前述のように子宮頸管にも感染する。筆者らの経験では外陰と同時の子宮頸管からも HSV が分離される頻度は、初発では 1 型の場合 68.0%，2 型の場合 61.5% とかなり高い頻度であったが、再発では 8.3% で有意に少なかった (表 4)。経膈分娩では子宮頸管に見が接触する時間が長くなるので、初発のように子宮頸管にも HSV が感染している場合は新生児への感染のリスクが非常に高くなり、一方、再発では低くなる。

次に、HSV が再活性化により仙髄神経節から知覚神経を通り再び外陰や子宮頸管に出現することが考えられるが、その感染病態を再

表 5 HSV-2 による再発型 89 例の追跡調査における外陰と子宮頸管からの HSV 分離成績

| (1) | 外 陰 | 子宮頸管 | |
|-----|--------|------------------------|-------|
| | + | + | 13 回 |
| | + | - | 143 回 |
| | - | + | 16 回 |
| | - | - | 491 回 |
| | | | 663 回 |
| (2) | 外陰陽性 | 143+13=156/663 (23.5%) | |
| | 子宮頸管陽性 | 13+16=29/663 (4.4%) | |
| | | (P<0.05) | |

発型について検討した (表 5)。89 例の HSV-2 感染による再発型について合計 663 回外陰と子宮頸管から HSV の分離を行ったところ、外陰から 156 回 (23.5%)、子宮頸管から 26 回 (4.4%) HSV が分離された。再発により HSV が排出されるのは有意に外陰が多い。また、外陰から HSV が分離された 156 回のうち 13 回 (8.3%) に子宮頸管からも HSV が分離されている。一方、外陰からは HSV が分離されなくとも子宮頸管から 16 回 (2.4%) に分離されている。これらのことは、再発の部位は外陰が大部分ではあるが、頻度は低いが子宮頸管にも起こり得ることを意味している。

V. 性器ヘルペスの診断

性器ヘルペスの臨床検査による診断には病

が HSV の母子感染による新生児ヘルペスである。新生児ヘルペスの臨床病型は、HSV が全身に広がり多臓器不全で死亡する全身型、HSV が脳に限局する中枢型、HSV が皮膚・眼・口腔などの表在性の病変を形成する表在型の3つに分類される。全身型は HSV が血行性に全身の諸臓器に感染が拡大しておりウイルス血症が認められる。予後は悪く、アシクロビルのなかった時代は 80% の死亡率であったが、アシクロビル開発後は予後は改善したものなお 30% の死亡率がある重症な型である²¹⁾。中枢神経型は中枢神経系が感染し臓器症状は認められず生命予後は比較的よいが後遺症を残す可能性が高い。表在型は予後は比較的よいが、なかには中枢神経に感染が及んでいるものがある。

1990 年以降アシクロビルが広く使用されるようになるとともに産婦人科医、小児科医の新生児ヘルペスに対する認識が高まり早期の治療が行われるようになり、新生児ヘルペスの全体予後はかなり改善してきている。しかし、全身型の予後は必ずしもよいといえない(新生児ヘルペスの詳細は、p.236、「各論 5-2. 新生児ヘルペスの診断と治療」の項を参照されたい)。

なお、最近 HSV-2 による眼の急性網膜壊死が HSV-2 の母子感染が原因ではないかといわれている²²⁾。新生児の HSV 感染を長期的視野にたつて追跡する必要がある。いずれにせよ、HSV の母子感染の感染病理を解明するとともにその防止をいかにするかが産婦人科医の課題である。

IX. 母子感染の経路

新生児ヘルペスの感染経路としては胎内感染が 5%、分娩時感染が 85%、出生後の感染が 10%といわれている。胎内感染の経路には経胎盤感染と上行性感染があるが、HSV はウ

イルス血症を起こすことがほとんどないと考えられることから経胎盤感染より上行性感染が主となると考えられるが、その機序はよくわかっていない。分娩時に産道(特に子宮頸管)に感染している HSV に胎児が接触し、眼、口、鼻や小さい傷を通して感染することは容易に想像できるし、実際に新生児ヘルペスの大部分がこの経路によるものである。出生後の感染には、母、父、兄弟などからの感染や乳首の周囲の HSV 性の皮疹からの感染が知られている。医療従事者が媒介したとみられる院内感染の報告もみられるので注意が必要である²³⁾。

HSV のウイルス血症は稀といわれていたが、最近、非常に感度のよい PCR 法を用いると口の HSV 初感染例の 34% に血中に HSV-DNA が証明されたとの報告がある²⁴⁾。これは、血小板に感染しているという。しかし、妊娠中に HSV の初感染による口内炎を合併した症例から出生した児に HSV 感染を思わせる症状はなかったとの報告²⁵⁾を考えると、おそらく PCR 法で検出される程度の HSV の感染性は低いのであろう。

X. 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奇形児の発症はごく稀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²⁶⁾。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、ごく稀にしか起こらないことを意味しており、わが国ではこのような HSV による奇形児の例は報告されていない。しかし、奇形のない胎内感染例を筆者らは後述のように 3 例経験した。

XI. 性器ヘルペス合併妊娠の予後

筆者らの経験した性器ヘルペス合併妊娠75例の予後について述べたい。

1 妊娠初期

妊娠11週までの初感染例は9例あった。そのうち1例は流産したが、その他は健常児を出生している。流産率としては一般的にいわれている妊娠初期の流産率と変わらない。流産となった症例は妊娠4週にHSV-2による性器ヘルペスに初感染し妊娠6週に流産した。子宮内容物からHSV-2が分離され子宮内感染が原因と考えられた。再発例10例ではすべて健常児を出産している。以前に妊娠20週以前の単純ヘルペスウイルス感染は流産に至ることが多い²⁷⁾といわれたが現在は否定的である。

2 妊娠中期以降

妊娠12~40週の妊婦に臨床的・ウイルス学的に確認された10例の性器ヘルペス初感染例(HSV-1:6例とHSV-2:4例)と41例(HSV-1:8例とHSV-2:33例)の再発例を経験したが胎内感染例は1例もみられず、すべて健児を出産している。他院の症例であるが、極めて稀な胎内感染の例を経験した。妊娠27週まで正常に経過していた妊婦が妊娠29週に至り胎児機能不全となり、帝王切開で1,528gの男児を分娩したが重症仮死状態となり、間もなく死亡した。病理解剖の結果、腫大した肝臓に多発する典型的な黄白色の点状のヘルペス病変がみられ、この部位よりHSV-2を分離した(図5)。この例では、母体の血清学的検討ではHSV-2の初感染が疑われたが、母体にはHSV-2感染を思わせる臨床症状は全くみられていなかった。胎児と胎盤の病理学的な検討から胎内感染の経路は経羊水感染、すなわち上行性感感染が示唆された²⁸⁾。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

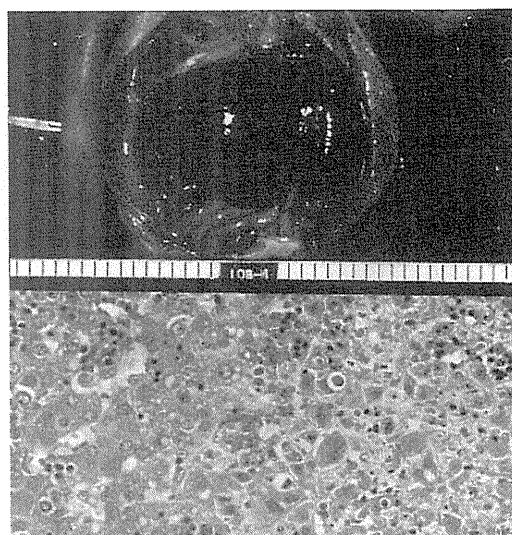


図5 妊娠29週HSV-2による胎内感染例
上段：腫大した肝臓と黄白色の点状病変がみられる
下段：上記病変の組織像

う²⁹⁾。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。以上のような情報を総合すると、妊娠中の初発・再発ともに性器ヘルペス合併では胎内感染やそれによる奇形児の発症は極めて稀であるので、妊娠中絶の適応とはならないと考えている。

3 産褥

産褥に性器ヘルペスを発症した例が4例あったが、そのうちの1例に新生児ヘルペスがみられたので産褥発症例はハイリスクと考えられる。この例は、妊娠40週2日で2,298gの女児を正常分娩したが、母体に産褥2日目に外陰痛を伴う潰瘍性病変が出現した。この病変と子宮頸管からHSV-2を分離した。同日、新生児の口腔からもHSV-2を分離した。児はアシクロビル30mg/kg/日の治療を行って退院したが、生後84日目に発熱と痙攣が出現し、脳のCTで出血巣がみられ髄液にはPCRでHSV-2が検出された。この例は分娩直後に子宮頸管からもHSV-2が分離されており、分娩直前の胎内感染と考えられた。

母体の血清学的検討から分娩直前の HSV-2 の初感染が示唆された。この症例では母体と新生児からそれぞれ HSV-2 を分離することができた。

この2つのウイルスについてウイルス学的に検討したところ、母体の HSV-2 には複数のクローンが含まれていたが新生児の HSV-2 にはそのうちの一つのクローンしか感染していないことが判明した³⁰⁾。すなわち、複数ある母体の HSV-2 のクローンのうちで何らかの選択が行われているらしい。興味深いことに、新生児から分離された HSV-2 は母体の HSV-2 に比べ高温でより増殖しやすいことがわかった。大胆な言い方ではあるが、HSV-2 による胎内感染の成立には、羊水中のような高温で増殖できるウイルス株であることが関連しているかもしれない。このようにウイルスの側から HSV 母子感染について研究した報告は世界的にもみられていない。

XII. 新生児ヘルペスのリスク因子

以上のように、胎内感染による新生児ヘルペスの発症はごく稀であるので、性器ヘルペス合併妊婦の管理の重要な点は、分娩時感染による新生児ヘルペスの発症予防である。

従来、分娩時に性器ヘルペスを合併していると初感染の場合はその 50% が、再発では 0~2% に新生児ヘルペスを発症するといわれている³¹⁾。母体の性器の HSV 感染の病型による新生児ヘルペスの発症率の違いは次のように説明される。まず、病巣の広さと感染ウイルス量が初感染では再発型に比べてはるかに広く、また多量である。感染しているウイルス量は初感染では $10^6/0.2\text{ mL}$ であるのに対して再発では $10^2\sim 10^3/0.2\text{ mL}$ と $1/1,000$ 程度といわれている。さらに、外陰だけでなく子宮頸管から HSV が分離されるのは、初感染では 50~70% もの症例にみられるのに対

し再発では 5% 以下と少ない。また、病期についても前者が約 3 週間に及ぶことがあるが、後者では 3~7 日と短い。

次に、母体の血清抗体をみると、初感染では急性期では抗体が陰性であり、したがって、児への移行抗体はないのに対して、再発では高い IgG 抗体を有しているのが児に移行して受動免疫を賦与することになる。Prober らは、再発型性器ヘルペス合併妊婦では新生児ヘルペスを発症することはほとんどないとして、その理由に母体からの中和抗体の移行によるとしている³²⁾。後述のように、筆者も再発型 40 例について妊娠 36 週以降に母体の中和抗体を測定しているが 16 倍以上の抗体価を有していた。これらはすべて経膣分娩を行ったが新生児ヘルペスを発症した例はなく、移行抗体が何らかの予防機序に働いているのではないかと考えている。一方、初感染の場合、筆者らの検討では IgG 抗体は 7~10 病日になって初めて出現し、その抗体価もあまり高くなかった。この点は初感染の性器ヘルペス合併妊婦を取り扱う際に考慮すべき点であろう³³⁾。

最近 Brown らは、母体の免疫状態と新生児ヘルペス発症について詳細に検討している。彼らは 4 万例以上の全妊婦について分娩時に産道からの HSV の分離と血清抗体の検出を行い、新生児ヘルペス発症のリスクを母体の感染を初発群と再活性化群に分けて検討している³¹⁾。

■ 初発群 (図 6)

ここでいう初発群には、HSV に対する抗体が陰性であった群 (初感染) と分離した HSV の型と違う型の抗体が検出された群 (HSV-1 抗体存在下の HSV-2 感染) が含まれる。前者が 9 例、後者が 17 例の計 26 例のうちで外陰に病変がみられた 3 例では帝切が行われ児に異常はなかったが、外陰に病変のなかった 23 例のうち 17 例が経膣分娩を行ったとこ

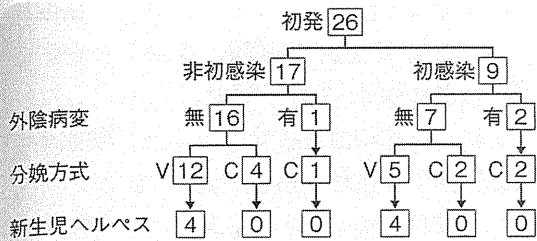


図6 分娩時 HSV 分離陽性妊婦から生まれた児の予後：初発群 (文献 31 より)

注1) 初感染：HSV-1 または HSV-2 分離，抗体陰性
 非初感染：HSV-2 分離，HSV-1 抗体陽性
 HSV-1 分離，HSV-2 抗体陽性
 注2) V：経膣分娩，C：帝王切開

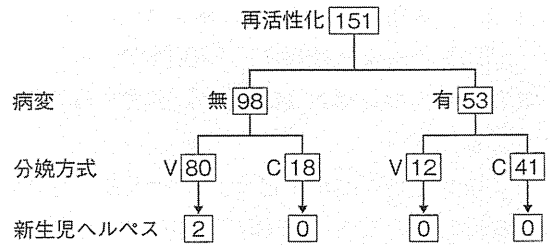


図7 分娩時 HSV 分離陽性妊婦から生まれた児の予後：再活性化群 (文献 31 より)

注1) 再活性化：HSV の型と同じ型の抗体をもっている
 注2) V：経膣分娩，C：帝王切開

る8例に新生児ヘルペスを発症している。詳しく述べると、前者(初感染)では5例中4例(80%)、後者では12例中4例(33%)に新生児ヘルペスを発症している。後者でもかなりのリスクがあるが、この感染病態を決めるには感染しているウイルスの型と母体の型特異的抗体を検査する必要がある。

一方、産科的理由で帝王切開を行った6例では新生児ヘルペスは発症していない。この結果は帝王切開は新生児ヘルペスの予防に有効であることを示している。この研究から分娩直前に無症候で HSV に初感染し経膣分娩を行った場合が最もハイリスクであるということになる。ただ、実際には臨床症状がないのでこのような例を発見することは不可能に近い。

2 再活性化群 (図7)

ウイルス分離時に HSV の型と同じ型の抗体を有している例(再活性化)が151例あった。そのうち外陰病変のないものが98例あり、その中で経膣分娩を行った80例の中から2例の新生児ヘルペスが生まれている。症状のある場合は帝王切開例が多く、この群から新生児ヘルペスは生まれていないが、興味深いことに症状があっても経膣分娩を行っている12例からも新生児ヘルペスは発症していない。まとめると、再活性化群では産道か

ら HSV が分離されていてしかも経膣分娩を行っても92例中2例(2%)にのみ感染が成立している。おそらく母体からの移行抗体が予防的に働いたのであろう。

さらに、本研究では胎児モニターのため頭皮電極をつけた場合や子宮頸管からの HSV 分離が陽性の場合に新生児ヘルペスのリスクが高くなることなどが示されている。

以上から、母体の感染病態からみた新生児ヘルペス発症のリスク因子は次のようになる。

- ① 妊娠末期の初感染と抗 HSV-1 抗体存在下の HSV-2 感染例
 - ② 外陰に病変がある場合
 - ③ 子宮頸管に HSV が陽性の場合
 - ④ 母体血中に中和抗体がないか低い場合
- 外陰に病変がある場合は帝王切開で感染を予防することが可能であるが、無症候の初感染に対する対応が難しい。性器ヘルペス合併妊婦の場合は、子宮頸管の HSV の検出や母体の中和抗体の検出などを分娩前に行えば、ある程度リスクの算定に役立つと思われる。

XIII. 性器ヘルペス合併妊婦の管理

以上を考慮しつつ、筆者らは以下のような管理を行ってきた。

表 8 性器ヘルペスの合併妊娠の管理（発症時）

| |
|---|
| ① 病原診断による診断の確定 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（表 7 参照） |

表 9 性器ヘルペスの合併妊娠の管理（妊娠中）

| |
|---|
| ① 外陰・子宮頸管よりウイルス分離または LAMP 法による DNA 検出 28～35 週 2 週に 1 回 36 週～ 1 週に 1 回 →陽性の場合はバラシクロビルまたはアシクロビル投与 5 日間 |
| ② 母体中和抗体ならびに IgG 抗体測定 34～38 週 |

表 10 性器ヘルペス合併妊婦における外陰部と子宮頸管からの HSV の分離

| | | 子宮頸管 HSV 分離 | | 計 |
|------------|---|-------------|-------------|-----|
| | | + | - | |
| 外陰部 HSV 分離 | + | 16 (19.0%) | 68 (81%) | 84 |
| | - | 3 (1.3%) | 235 (98.7%) | 238 |
| 計 | | 19 (5.9%) | 303 (94.1%) | 322 |

(2008 年 7 月まで)

1 発症時

病原診断と感染病態を明らかにし，治療を行う（表 8）。

2 妊娠中（表 9）

外陰と子宮頸管から HSV の分離培養または LAMP 法による HSV-DNA 検出を行う。おおよそ 28～35 週まで 2 週に 1 回，36 週以降は 1 週に 1 回行う。検体採取は外陰全体を擦過して採取するが，よく再発する部位からは特に念入りに採取している。無症候で HSV を排出している可能性と子宮頸管からの上行性感染のリスクを考えて，このようにしている。今までの結果をまとめると，外陰から HSV が分離された 84 例のうち 16 例（19%）に子宮頸管からも分離が陽性であった。外陰から HSV が分離されなかった 238 例では 3 例（1.3%）に子宮頸管から分離が陽性であり，外陰に病変がない場合は子宮頸管に HSV が排泄されることはあるが，その頻度はかなり低いようである（表 10）。大切な点は，子宮

頸管から分離が陽性であった 19 例のうち 13 例（68%）は初感染であったことで，分娩直前の初感染は経膈分娩による母子感染のリスクが高いことを示している。

筆者らは再発型性器ヘルペスを合併している場合，妊娠末期に母体に中和抗体があればこれが児に移行し児を感染から守ると考えられるので検査を行っている。図 8 は再発性器ヘルペスを合併した妊婦が経膈分娩を行ったが新生児ヘルペスを発症しなかった 40 例について検討したものであるが，HSV-1 による 10 例，HSV-2 による 30 例ともに中和抗体価が 16 倍以上であった。この場合の中和抗体は非補体要求性の抗体である。胎児は補体価が低いので非補体要求性中和抗体による抗体価が重要と考えている。この際，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 法により確認している。以上のことから，とりあえず中和抗体が 8 倍未満の場合にはリスクが高くなるのではないかと考え