

臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の診断・治療・予防マニュアル

国立感染症研究所ウイルス第一部

西條政幸

序言

本書は、厚生労働科学研究補助金新型インフルエンザ等新興再興感染症対策研究事業「臓器移植患者のQOLおよび予後の向上のためのウイルスおよび真菌感染症対策に関する診断・治療・予防に関する研究(研究代表者、西條政幸)」助成を受け、研究班の成果として刊行された。同研究班では、造血幹細胞移植を含む臓器移植患者における感染症対策による予後の改善に向けて、臨床的な側面から基礎的な側面まで幅広く研究がなされた。中でもヘルペスウイルス感染症の対策に関する研究において、新たな知見が数多く得られた。本研究班にはヘルペスウイルス感染症研究を専門にしている研究者が、研究分担者として参画している。

今日の医療において、造血幹細胞移植患者を含めて臓器移植患者数は増加の一途をたどり、その重要性が増すばかりである。移植患者では免疫不全状態が続き、それに伴い様々な感染症に罹患するリスクが高まる。中でもヘルペスウイルス感染症は、免疫不全状態にある臓器移植患者において様々な疾患を引き起こす。本来、これらのウイルスは比較的予後良好な急性感染性疾患を引き起こす。また、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスによる感染症には有効な抗ウイルス薬が開発・臨床応用され、さらには水痘ワクチンも開発されている。しかし、免疫不全状態にある患者ではその病態は大きく異なる。単純ヘルペスウイルスや水痘・帯状疱疹ウイルスによる難治性皮膚粘膜病変や中枢神経感染症、サイトメガロウイルスによる間質性肺炎や網膜炎、EBウイルスによる慢性活動性EBウイルス感染症やリンパ増殖症、ヒトヘルペスウイルス6型感染症による中枢神経感染症等、いずれも重症・難治性になることがある。

本書においては、本研究班で得られた新規の知見を含めて臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の診断・治療・予防に有用な情報を網羅している。実際に移植医療に携わる医師を含む医療提供者に利用され、移植術を受けた患者のQOLや予後の向上に少しでも貢献できれば幸いである。

2012年3月

臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症

福島県立医科大学微生物学講座

錫谷達夫

要旨： ヒトに広く潜伏感染しているヘルペスウイルスはAIDSや臓器移植後患者に日和見感染症を起こす代表的なウイルスである。健常人にも回帰発症を起こす単純ヘルペスウイルス(HSV)や水痘・带状疱疹ウイルス(VZV)では播種性の重症感染や遷延化する日和見感染症を、一方、健常人では初感染時でさえも不顕性感染におわるサイトメガロウイルス(CMV)やエプスタイン・バーウイルス(EBV)は致死的な日和見感染症を起こすことがあり、臓器移植の予後を決める重要な因子である。近年、突発性発疹の原因ウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)による脳炎が移植後の日和見感染症として注目されている。

1. はじめに

人類に広く潜伏感染しているヘルペスウイルスは、免疫の低下と共にしばしば再活性化し、日和見感染症を起こす。日和見感染はAIDS患者でも臓器移植患者でも大きな問題となるが、この2つの免疫不全には免疫学的な違いがあり、それが日和見感染症の起こり方にも反映されている。

治療を受けていないAIDS患者では持続的に進行するCD4⁺リンパ球数の減少が起こり、その進行に応じた日和見感染症が発症する(図1)。健常人にも発症する带状疱疹や結核はCD4⁺リンパ球数が多い段階でも発症するし、非常に病原性の低いCMVはかなり免疫能が低下しないと発症しない。AIDSの場合、抗ウイルス剤による治療を行わない限り免疫不全は長期にわたって進行し、ヘルパーT細胞の機能低下によって抗体産生能や貪食細胞の機能までもが障害される。一方、臓器移植では免疫抑制剤によってT細胞の機能を抑制されるが、①徐々に免疫抑制剤は減量されること、②免疫不全状態でも液性免疫は維持されていることがAIDSとの大きな違いである。また、③移植片によってレシピエントに持ち込まれたウイルスが疾患の原因となることにも注意が必要である。従って、移植後のヘルペスウイルス感染症を考える際には、免疫抑制の程度と期間、移植前の感染の有無と移植に伴う新たな感染の有無を整理して考える必要がある。

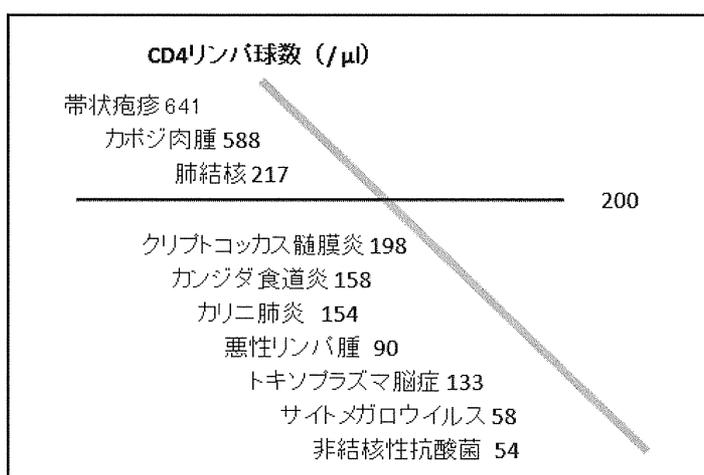


図1. AIDS患者の日和見感染発症時の最大CD4⁺リンパ球数

2. 日和見ヘルペスウイルス感染症¹⁾

1) 単純ヘルペスウイルス (HSV)

日本人の単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)感染率は高齢者では80%を越えているが、ここ40~50年間の感染率低下により、若年層では30~40%にまで低下している²⁾。単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)の感染率は2%程度である。

腎移植によってHSVが初感染して発症した例が報告されているが³⁾、このようなケースは非常に稀で、一般的にはレシピエントに潜伏していたウイルスの再活性化による感染症が多い。HSVは健常人においても回帰感染が多いウイルスであり、当然、免疫不全患者での回帰発症は、よりしばしば認められる。かつて抗ウイルス薬による予防を行わなかった時代には80%もの移植後患者に発症が認められた⁴⁾。臓器移植後30日以内に発症するものが多いが、いつの時期でも回帰発症は起こりうる。その多くは口腔、口唇や陰部のヘルペス疹で、播種性に広範囲に広がる場合や遷延する場合も認められる。

発症頻度は低いがHSVによる内臓臓器感染が報告されている。肺炎は歯肉口内炎から下行性に起こる場合と播種性的内臓炎の一部として起こる場合がある。確定診断は喀痰からのHSVの検出であるが、臓器移植後の患者、特に歯肉口内炎を発症している患者では喀痰からHSVが検出されることからその診断は難しい。確定診断後のアシクロビル治療(ACV; 以降アシクロビルのプロドラッグ・バラシクロビルも含めACVと略す)では生存率、人工呼吸器の装着率、入院期間の改善は認められず⁵⁾、予防や早期の診断が重要である。全身性の播種性感染による肝炎も報告されている⁶⁾。画像による診断は困難で、トランスアミラーゼの上昇が唯一のサインである⁷⁾。HSV肝炎は病理学的には壊死性の肝炎で、その多くは予防的な抗ウイルス薬投与を行っていない時期に発症している。このほか、消化器系の感染症(食道炎、胃炎、腸炎)の報告がある。HSV-1による疾患として有名な脳炎は免疫不全によって頻度が高まり、造血幹細胞移植患者2628例の調査では4例存在した(図2)⁸⁾。ACVの治療が有効で、他のヘルペスウイルスによる脳炎よりも生存率は高いが、一度発症すると後遺

症が残りやすい疾患であるので注意が必要である。

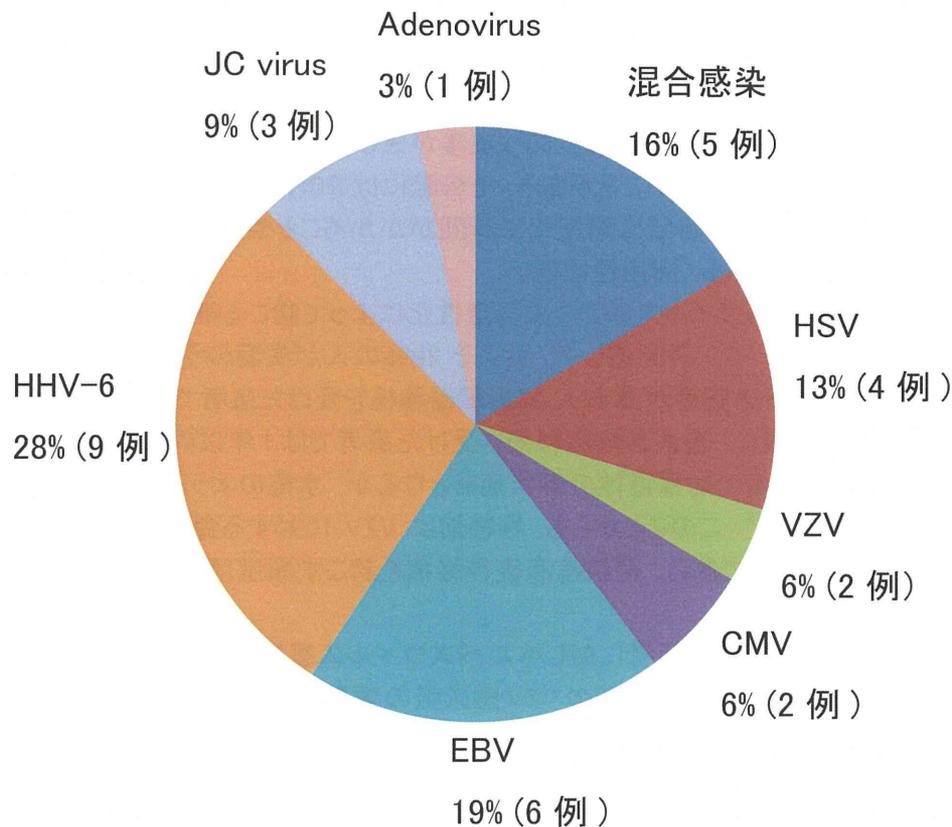


図 2. ドイツで行われた造血幹細胞移植 2628 例に合併したウイルス性脳炎頻度[実際の症例数を()内に示した]⁸⁾。

現在、移植早期からの抗ヘルペスウイルス薬の予防的投与が広く行われ、重症の HSV 感染症はほとんど認められなくなった。特に HSV は、ACVはもとより抗サイトメガロウイルス(CMV)薬ガンシクロビル(GCV;以降ガンシクロビルのプロドラッグ・バルガンシクロビルも含め GCV と略す)にも良好な感受性を示すため、CMV に対する予防投薬は同時に HSV の予防にもなっている。遷延する皮膚粘膜炎が生じた際には薬剤耐性ウイルスの出現も考慮する必要があるが、病原性の低下している薬剤耐性 HSV は致死的な感染症は起こさない^{9,10)}。

2) 水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)¹¹⁾

好発年齢が0～3才である水痘には多くの移植患者が既感染しているため、成人の移植例で水痘が問題となることは稀である。しかし、小児科領域では未感染者が存在し、抗ウイルス療法(抗ウイルス薬、抗体)が導入される以前は免疫不全患者に発症した水痘の20%が重症化し、合併症を併発していた¹²⁾。合併症の頻度は肺炎>肝不全を合併した肝炎>DIC、細菌感染で、死亡率は7%にも及んだ¹³⁾。しかし、抗ウイルス療法の導入により死亡例は1%以下となった。水痘ワクチンを定期接種にしている国々では移植患者の水痘は激減しているが、任意接種である本邦では可能な限り

移植前にワクチンを接種すべきである。

水痘ワクチンは白血病患者への接種を目的に開発されたもので、病状が進行し、全身状態が悪化した患者にも安全に接種できる¹⁴⁾。しかし免疫能の低下によって抗体の陽転化が確認できる例は60%程度である。そこで、ワクチン接種は移植2～4週間前に行うが、できれば4～6週の間隔をおいて2度接種することが望ましい¹⁵⁾。

免疫不全患者の水痘では典型的な皮疹が生じることなく重症化することが多いため、臨床像から診断できないことがある。その際にはPCRや免疫組織化学による病理診断が必要となる。血清診断は陽転化に時間がかかることや、輸血を受けた患者では判定できない場合が多く実用性は低い。

水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化によって起こる帯状疱疹は人口1,000人当たり年に1.5～3.0例発症し¹⁶⁾、およそ20%の人が生涯のうちに罹患する¹⁷⁾。免疫不全によってその頻度が高まり、固形臓器移植を受けた患者では移植後4年以内に8～11%の患者に、造血幹細胞移植を受けた患者では1年以内に26%が発症する¹⁸⁾。その25%の患者では播種性の帯状疱疹となるが、水痘のように重症の合併症を起こす頻度は低い¹⁹⁾。このことから、移植前にVZVに対する免疫を獲得しておくことの重要性が明らかである。帯状疱疹後神経痛を起こす頻度は健常者に比べ免疫不全患者で高い²⁰⁾。

近年、多くの移植後患者に対しヘルペスウイルス感染症予防を目的に抗ヘルペスウイルス薬が投与され、早期のVZV感染症の頻度は低下している。VZVもHSV同様、GCVに感受性があるため、CMVの予防を目指したGCV投与もVZVの感染症予防に有効である。

3) サイトメガロウイルス (CMV)

CMVは免疫不全患者に日和見感染を起こす代表的なウイルスで、この感染症をコントロールできるか否かが臓器移植の予後を大きく左右する。GCV治療が導入される以前、造血幹細胞移植の死亡原因のトップがCMV肺炎で、移植後10～35%の患者に起こり、その致死率は80%を越えていた²¹⁾。その後、GCVの導入とアンチゲネミアを始めとする検査法の進歩によってCMVによる日和見感染の予防・治療は大きな進歩を遂げた。しかし、今でも移植後の主要な日和見感染である。

CMVは我々の体内では線維芽細胞、血管内皮細胞や上皮細胞(網膜色素上皮細胞、腸管上皮細胞など)、単核球、腺細胞(唾液腺、乳腺など)、神経細胞、グリア細胞など様々な細胞・組織に感染する。潜伏感染する細胞として単核球は報告されているが²²⁾、それ以外、どの細胞に潜伏感染しているのかは明らかにされていない。重要なことは日本人の70%以上の人に感染しているCMVがほぼその確率で移植片にも潜んでいることである。したがって、CMVの感染はレシピエントのウイルスの再活性化による内因感染と移植片から感染する外因感染の両方を考えなくてはならない。

免疫不全患者にCMVが起こす合併症は感染が直接起こす日和見感染とCMV感染によって2次的に起こるものがある。

① CMVによって起こる日和見感染症

CMVは様々な組織で増殖できるため、多彩な日和見感染が起こりうる。代表的

なものは腸炎、肺炎、血球減少、肝炎、網脈絡膜炎、脳炎である。一般的な症状として発熱、白血球減少、倦怠感、関節痛、紅斑などがあり、こういった症状が認められた時にはCMV感染症を疑う。ただ、症状が顕れてからでは治療が遅れるため、一般的には血液のPCRやアンチゲネミア検査によるCMVのモニタリングが行われている。このモニタリングや予防的GCV投与が行われた結果、移植後100日までのCMV感染症は造血幹細胞移植では38%から5%に抑制できている²³⁾。現在、最も多い感染症は腸炎であるが、腸炎は症状が出るまでは診断が難しいうえ、血液のCMV検査では25%が陰性である。肺炎の頻度は低下したが、致死率は依然として高い重要な感染症である。抗ウイルス剤で治療を行わない時代、AIDS患者の85%は末期にCMVの網脈絡膜炎を起こし、3分の1の症例では失明していた。しかし、移植患者では脈絡網膜炎の頻度は低い。

② CMV感染による2次的な合併症

臓器移植ではしばしば移植した臓器由来のCMV感染が起こり、拒絶や臓器不全を起こすことがある。腎移植患者での腎不全と拒絶反応、肝移植患者での肝不全、心臓移植患者での冠動脈閉塞や拒絶反応、肺移植患者での肺炎などがそれにあたる。この現象には移植した臓器に対する拒絶反応がCMVの増殖を誘発するという側面と²²⁾、移植した臓器に感染していたドナー由来のCMVの増殖が炎症を惹起し、拒絶反応を引き起こすという側面が考えられる。我々はCMVの中和抗体のエピトープに多型があることに注目し、腎移植例をi)移植に伴ってCMVに初感染する場合、ii)ドナーとレシピエントに感染しているウイルスの抗原性が一致している場合とiii)不一致である場合に分類し、臨床経過を検討した。その結果、初感染の場合にはCMV感染症が高率に起こるが(iの場合)、抗原性が異なるウイルスが再感染する場合には60%近くが拒絶反応を起こすこと(iiiの場合)、抗原性が一致したCMVの再感染はレシピエントの抗体でウイルスが抑制され、アンチゲネミア陽性になる率が低いことを証明した²⁴⁾。同様の現象は他の臓器の移植でも起こっているものと考えられ、CMVの場合は移植片からのCMVの再感染に注意する必要があることが明らかにされた。

CMV感染症の診断は血液や尿からのウイルス分離、PCRによるゲノムの検出、pp65抗原を検出するアンチゲネミアの解析が広く用いられている。これらの検査を用いてCMVの増殖をモニタリングすることで早期にCMV感染症を察知し、その結果に応じて治療する「先制的な治療(pre-emptive therapy)」が行えるようになった。欧米では予防的(prophylactic therapy)なGCV投与も行われている。一方、日本ではGCV投与による骨髄抑制や耐性ウイルス出現頻度の増加を懸念して、先制的な治療を選択する施設が多い。これらの対策によって移植100日までのCMV感染症はかなり制圧できるようになった。しかし、この時期を過ぎてから発症するCMV感染のコントロールは困難で、ワクチンの開発が進められている²⁵⁾。

4) エプシュタイン-バーウイルス(EBV)

免疫不全患者に起こるEBV感染症として頻度の高いものに移植後リンパ増殖性疾患(post-transplant lymphoproliferative disorder; PTLN)が²⁶⁾、稀なものとして平滑筋

腫瘍²⁷⁾ や血球貪食症候群²⁸⁾がある。また、PTLD の原因の 90%が EBV 関連であると報告されている²⁹⁾。

PTLD の発症頻度は小児の移植で高い。PTLD の原因として EBV の再活性化による場合と移植に伴う初感染による場合がある。日本人の多くが幼少期に EBV に感染することから再活性化による場合が多い。発症率は移植の 0.8~20%と報告によって大きく異なる²⁶⁾。その原因としてレシピエントの年齢、移植臓器の種類、免疫抑制法によって発症率が異なること、さらには伝染性単核症から悪性リンパ腫まで幅広いリンパ増殖性疾患を一括して PTLD と定義しているため、施設によって PTLD と診断する基準が異なることがあげられる。従ってその症状も多彩で、無症候性で偶然画像診断されるものや剖検時に見つかるものから、伝染性単核症様の症状を示す例、臓器不全によって発症する例など様々である。疾患が進行し、リンパ球が組織に浸潤する場合には肺、肝臓、脾臓、腸管、中枢神経系に腫瘤を形成することもあるが、腫瘤を形成せずにびまん性に浸潤し、肺炎や腸炎、リンパ節の腫脹として発症する場合の方が多い³⁰⁾。また、移植した臓器に浸潤した場合には拒絶反応と似た症状を呈することもあり注意が必要である³¹⁾。

診断は生検による病理診断が主であったが、今は real-time PCR による血中 EBV ゲノム量の継時的なモニタリングが行われている。その結果、早期発見が可能となり、予後は格段に改善した。

PTLD 発症のリスクファクターは抗 CD3 抗体の使用など高度の免疫抑制であるが³²⁾、CMV 感染もまた原因となっている³³⁾。従って、早期に発見できた場合の治療の主体は免疫抑制剤の中止か減量であり、これだけで治癒する例も存在する。ACV や GCV による予防・治療は効果がないと報告されている一方、ビダラビン(araA)が有効であるとする報告がある^{26,34)}。悪性度の高いリンパ腫に対しては必要に応じて抗ガン剤や放射線療法、外科的摘出を施行するが、近年、抗 CD20 抗体の効果が注目されている³⁵⁾。

5) ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) とヒトヘルペスウイルス 7 型 (HHV-7)

ほぼ全ての人が 1 才までに HHV-6 バリエント B に感染し、突発性発疹に罹患する。一般に突発性発疹は数日の発熱のみで軽快する良性疾患であると考えられているが、時に脳炎を合併する場合がある。その頻度は低いものの、突発性発疹の母数が多いため、総数としては小児科領域の脳炎・脳症の 11%を占める³⁶⁾。潜伏感染した HHV-6 が再活性化して回帰発症を起こすことはないが、稀に薬剤アレルギーが再活性化を誘発し、発熱、異型リンパ球の出現、リンパ節腫脹、肝障害などを主徴とする薬剤性過敏症候群を起こすことがある。

臓器移植患者では移植早期に 24~66%の患者で HHV-6 のウイルス血症が認められ³⁷⁾、間接的に拒絶反応や真菌感染症、CMV 感染症のリスクを高めると報告されているが、確かな証拠は得られていない。直接的な感染症としては造血幹細胞移植患者での脳炎が注目されている(図 2)³⁸⁾。多くは移植 3 ヶ月までに発症し、混迷、記憶障害、不眠、痙攣、昏睡などの症状が出現する。診断は MRI や PCR による髄液からのウイルスゲノムの検出によって行われ、GCV、フォスカルネット(FOS)あるいはその併用で治療されている。脳炎以外の疾患として HHV-6 による腸炎、肺炎、肝炎の報

告もある³⁹⁾。

造血幹細胞移植後の HHV-7 脳炎は数例報告されているが⁴⁰⁾、免疫不全患者での HHV-7 再活性化の意義はよく分かっていない。

6) ヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8)

AIDS 患者に多発するカポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma) から発見されたウイルスで、多発性キャスルマン病 (multicentric Castleman's disease; MCD) と原発性浸出性リンパ腫 (primary effusion lymphoma; PEL) の原因ウイルスでもある。EBV と同じ γ ヘルペスウイルスに分類される癌ウイルスで、主に B リンパ球に感染する。感染率は人種で大きく異なり、日本人では約 1%、欧米では約 5%、アフリカでは 40% 近くのヒトが感染している。一方、米国の HIV 感染者では感染率が 20% と高いことから、性行為によって感染する可能性は高い。しかし、アフリカでは小児でも感染していること、唾液からウイルスが検出できることから、唾液による接触感染も考えられている。また、臓器移植によって感染した例も報告されている⁴¹⁾。

カポジ肉腫は AIDS が出現する以前から風土病あるいは散発する稀な疾患として知られていた。全世界の数%の人に HHV-8 が感染していることを考えると発症率は非常に低く、このウイルスによる上記の 3 疾患は免疫不全や遺伝的素因、環境因子が加わって始めて発症するものと考えられる。実際、臓器移植患者に日和見感染症としてこれらの疾患が起こる。

カポジ肉腫は HHV-8 の感染率が高い中東では腎移植後に発生する腫瘍として最多のものである⁴²⁾。皮膚に限局したもの、内臓にできるもの、全身に播種性に出現するものなど、多彩な腫瘍が移植後 2~23 か月後に発症する^{41,43)}。治療の第一選択は可能な限り免疫抑制を弱めることで、必要に応じて抗ガン剤や放射線療法を追加する⁴⁴⁾。

MCD や PEL は稀な合併症として移植患者に発症する。MCD は発熱、全身性のリンパ節腫脹、肝脾腫で発症し、病理学的に診断する。治療として化学療法等が行われるが、非常に予後の悪い疾患である。PEL は体腔に生じるリンパ腫で、胸腔に発症することが多い。治療は免疫抑制剤の減量と抗ガン剤投与で、抗ウイルス薬の効果は期待できない。

引用文献

- 1) Shiley K, Blumberg E. Herpes viruses in transplant recipients: HSV, VZV, Human herpesviruses, and EBV. *Infect Dis Clin N Am* 24:373-93, 2010
- 2) 小坂(橋戸)円. HSV-1, HSV-2 抗体保有率の動向. *日本臨床* 64(Supple 3):202-9, 2006
- 3) Dummer JS, Armstrong J, Somers J, et al. Transmission of infection with herpes simplex virus by renal transplantation. *J Infect Dis* 155:202-6, 1987
- 4) Saral R, Burns WH, Laskin OL, et al. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med* 305:63-7, 1981

- 5) Schuller D, Spessert C, Fraser VJ, et al. Herpes simplex virus from respiratory tract secretions: epidemiology, clinical characteristics, and outcome in immunocompromised and nonimmunocompromised hosts. *Am J Med* 94:29–33, 1993
- 6) Basse G, Mengelle C, Kamar N, et al. Disseminated herpes simplex type-2 (HSV-2) infection after solid-organ transplantation. *Infection* 36:62–64, 2008
- 7) Duckro AN, Sha BE, Jakate S, et al. Herpes simplex virus hepatitis: expanding the spectrum of disease. *Transpl Infect Dis* 8:171–6, 2006
- 8) Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz WJ, et al. Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica* 96:142–9, 2011
- 9) 錫谷達夫. 抗ヘルペスウイルス薬耐性化機構と病原性. *医薬ジャーナル* 46:153–8, 2010
- 10) Saijo M, Yasuda Y, Yabe H, et al. Bone marrow transplantation in a child with Wiskott–Aldrich syndrome latently infected with acyclovir-resistant (ACV^r) herpes simplex virus type 1: emergence of foscarnet-resistant virus originating from the ACV^r virus. *J Med Virol* 68:99–104, 2002
- 11) Wiegering V, Schick J, Beer M, et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients – a single centre 6-years analysis. *BMC Pediatr* 11:31, 2011
- 12) Liese JG, Grote V, Rosenfeld E, et al. The burden of varicella complications before the introduction of routine vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 27:119–24, 2008
- 13) Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. *Support Care Cancer* 14:277–84, 2006
- 14) Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, et al. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 18:33–8, 2003
- 15) Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin Infect Dis* 30:857–69, 2000
- 16) Gnann JW Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 347:340–6, 2002
- 17) Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infection. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 108:221–37, 1988
- 18) Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, et al. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 4:108–15, 2004
- 19) Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 107:1800–5, 2006
- 20) Koc Y, Miller KB, Frias C, et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transpl* 6:44–9, 2000

- 21) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED, et al. Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten year's experience. *Rev Infect Dis* 4:1119-32, 1982
- 22) Boeckh M. Complications, Diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology*
- 23) Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 91:119-126, 1997
- 24) Ishibashi K, Tokumoto T, Tanabe K, et al. Association of the outcome of renal transplantation with antibody response to cytomegalovirus strain-specific glycoprotein H epitopes. *Clin Infect Dis* 45:60-7, 2007
- 25) Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E, et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a 2 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377:1256-63, 2011
- 26) 尾池文隆, 江川裕人, 羽賀博典ほか. 移植後リンパ増殖性疾患. *日本臨床(増刊号)* 64:639-646, 2006
- 27) Lee ES, Locker J, Nalesnik M, et al. The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med* 332:19-25, 1995
- 28) Karras A, Thervet E, Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 77:238-43, 2004
- 29) No author listed. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation. *Am J Transplant* 4(Suppl 10):59-65, 2004
- 30) Lee WK, Lau EW, Duddalwar VA, et al. Abdominal manifestations of extranodal lymphoma: spectrum of imaging findings. *Am J Roentgenol* 191:198-206, 2008
- 31) Yousem SA, Randhawa P, Locker J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in heart-lung transplant recipients: primary presentation in the allograft. *Human Pathol* 20:361-9, 1989
- 32) Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increase incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 323:1723-8, 1990
- 33) Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 176:1462-7, 1997
- 34) Green M, Kaufmann M, Wilson J, et al. Comparison of intravenous ganciclovir followed by oral acyclovir with intravenous ganciclovir alone for prevention of cytomegalovirus and Epstein-barr virus disease after liver transplantation in children. *Clin Infect Dis* 25:1344-9, 1997
- 35) Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 107:3053-7, 2006
- 36) 森島恒雄. 小児の急性脳炎・脳症の現状. *ウイルス* 59:59-66, 2009

- 37) Zerr DM, Corey L, Kim HW, et al. Clinical outcomes of human herpesvirus6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 40:932–40, 2005
- 38) Singh N, Paterson DL. Encephalitis caused by human herpesvirus–6 in transplant recipients: relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation* 69:2472–9, 2000
- 39) Revest M, Camus C, D’Halluin PN, et al. Fetal humanherpes virus6 primary infection after liver transplantation. *Transplantation* 83:1404–5, 2007
- 40) Yoshikawa T, Yoshida J, HamaguchiM, et al. Humanherpesvirus 7–associatedmeningitis and optic neuritis in a patient after allogeneic stem cell transplantation. *J Med Virol* 30:983–5, 2002
- 41) Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, et al. Risk of Kaposi’ s sarcoma–associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi’ s sarcoma patients. *Blood* 90:2826–9, 1997
- 42) Ahmadpoor P, Ilkhanizadeh B, Sharifzadeh P, et al. Seroprevalence of human herpes virus–8 in renal transplant recipients: a single center study from Iran. *Transplant Proc* 39:1000–2, 2007
- 43) Boeckle E, Boesmueller C, Wiesmayr S, et al. Kaposi sarcoma in solid organ transplant recipients: a single center report. *Transplant Proc* 37:1905–9, 2005
- 44) No author listed. Human herpesvirus–8 (HHV–8, KSHV). *Am J Transplant* 4(s10):67–9, 2004

表1. ヘルペスウイルスが起こす疾患と予防法・治療法

| ウイルス | 日本人成人の感染率 | 健常者に起こる疾患 | | | 免疫不全患者に起こる疾患 | | 予防・治療* |
|-------|---------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------|--|-----------------------------------|
| | | 初感染 | 回帰感染 | 特殊型* | 感染経路 | 疾患 | |
| HSV | 80% (高齢者) ~30% (若年成人) | 歯肉口内炎, 角膜炎, 陰部ヘルペス | 歯肉口内炎, 角膜炎, Bell麻痺, 陰部ヘルペス | 脳炎 急性網膜壊死 新生児ヘルペス | 一般に回帰発症 | 皮膚・粘膜の病変, 肺炎, 肝炎, 消化器感染 (食道炎, 胃腸炎), 脳炎 | ACV, FOS, (GCV) |
| VZV | >95% | 水痘 | 帯状疱疹 | 急性網膜壊死 | 一般に回帰発症 | 重症水痘 (肺炎, 肝炎, DIC, 細菌感染), 帯状疱疹 | ワクチン ACV, FOS, (GCV) |
| CMV | >90% (高齢者) ~70% (若年成人) | 不顕性感染, 先天性CMV感染症, | 不顕性感染 | CMV単核症, 肝炎 | 初感染, 再感染, 回帰発症 | 腸炎, 肺炎, 網膜炎, 肝炎, 脳炎, 拒絶反応 | GCV, FOS |
| EBV | >95% | 不顕性感染, 伝染性単核症 | 不顕性感染 | 様々な癌 慢性増殖性リンパ増殖症 | 多くは回帰発症 初感染もある | 移植後リンパ増殖症, 拒絶反応 | 免疫抑制剤の減量 抗CD20抗体 araA, 抗ガン剤 |
| HHV-6 | >95% | 突発性発疹 | 不顕性感染 | 薬剤性過敏症 症候群 | 同上 | 脳炎, 肺炎, 腸炎, 拒絶反応 | GCV, FOS |
| HHV-7 | >95% | 突発性発疹 | 不顕性感染 | | 同上 | 脳炎 | GCV, FOS |
| HHV-8 | およそ1% | 不顕性感染 | 不顕性感染 | カポジ肉腫, MCD, PEL | 同上 | カポジ肉腫, MCD, PEL | 免疫抑制剤の減量 抗ガン剤 |

*発症頻度が比較的低いものを特殊型とした。

**抗ヘルペスウイルス剤の略名: アシクロビル・バラシクロビル (ACV), フォスカルネット (FOS), ガンシクロビル・バルガンシクロビル (GCV), ビダラビン (araA)

単純ヘルペスウイルス

国立感染症研究所ウイルス第一部

西條政幸

1. 単純ヘルペスウイルスと感染症

単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus, HSV)には, 1 型(HSV-1)および 2 型(HSV-2)の 2 種が存在する. 一般的に HSV-1 は歯肉口内炎(初感染)や口唇ヘルペス, 眼瞼ヘルペスの原因となる. 一方, HSV-2 は性感染症の病原体のひとつで, 性器ヘルペスの原因となる.

多くのヒトは小児期に HSV-1 に感染し, 無症候性感染で済んだり, または歯肉口内炎を発症したりする. 基礎疾患もなく, いわゆる健常なヒトでは発熱, 口内炎にともなく食欲低下, 等で数日のうちに軽快する. HSV-2 は性感染症の原因となり, 性活動の高まる年代のヒトの間で感染が広まる. 性器の皮膚粘膜に水疱性潰瘍性病変が出現する. 特に初感染の場合には, 性器皮膚粘膜病変に加えて, 発熱, 頭痛, 全身倦怠感等比較的強い全身症状を伴うことが多い. HSV-1 および HSV-2 のいずれのウイルスに初めて感染(初感染)すると, 上記の症状を呈し, 急性感染性疾患に伴う症状で軽快する.

HSV-1 および HSV-2 感染症の特徴のひとつに, 初感染後に体内に潜伏感染し, 時に再活性化して HSV-1 の場合には口唇ヘルペスや眼瞼ヘルペスを, HSV-2 の場合には再発性性器ヘルペスを発症することが挙げられる. この特徴はヒトヘルペスウイルスの特徴でもある.

HSV-1 および HSV-2 は, 全身の知覚神経節に潜伏感染することが確かめられているが, HSV-1 がヒトに疾患を引き起こす場合には三叉神経節に潜伏感染している HSV-1 が, HSV-2 の場合には仙髄知覚神経節が重要な役割を果たす. 知覚神経節に潜伏している HSV-1 や HSV-2 は, 常に神経節から知覚神経の軸索経路で関連知覚神経支配皮膚領域に水疱性病変を引き起こすポテンシャルを有している. HSV-1 の場合には, 口唇ヘルペスや眼瞼ヘルペス(図1A)が典型的な疾患である. このように知覚神経節に潜伏している HSV-1 や HSV-2 が皮膚粘膜病変を引き起こすことを再活性化という.

神経節に潜伏している HSV-1 がまれに中枢神経側に再活性化して脳炎(ヘルペス脳炎)を引き起こすこともある. 予後不良の疾患である. また, 新生児が HSV-1 や HSV-2 に感染して重篤な全身感染症(新生児ヘルペス)を発症することがある. 分娩時に母体の産道に HSV-1 や HSV-2 が排出されることがあり, 新生児が産道感染経路でこれらのウイルスに感染することが原因である. 新生児ヘルペスにおいても, 中枢神経病変(脳炎)を伴う場合が多く予後不良である.

A)健常者における眼瞼ヘルペス



B)高度免疫不全患者における眼瞼ヘルペス



図 1. 左三叉神経節から三叉神経中枝経由で再活性化したことによって生じた眼瞼ヘルペス病変. 健常者における眼瞼ヘルペス病変(左, A)および造血幹細胞移植後の極度に免疫が低下している患者における眼瞼ヘルペス病変(右, B).

2. 臓器移植患者における HSV 感染症(健常者における同ウイルス感染症との違い)

HSV-1 や HSV-2 は特殊な病態(新生児ヘルペスやヘルペス脳炎)を除いて健常者では予後良好である. ただし, 健常者であっても再活性化に伴う口唇ヘルペスや再発性陰部ヘルペスを比較的高い頻度で発症する人がいる. 一方, 先天性免疫不全症患者, 臓器移植患者, 悪性腫瘍や膠原病等に対する治療目的に免疫抑制薬の投与を受けている患者等では, その頻度は健常者のそれに比べて極めて高く, 時に難治性重症皮膚粘膜病変を引き起こすことが知られている(図 1B, 図 2). 臓器移植患者においては, HSV による重症皮膚粘膜病変が高い頻度で生じる.



図 2. 造血幹細胞移植患者における重症口唇ヘルペス. この病変は ACV 耐性 HSV-1 によるものであることが確認された[九州大学医学部第一内科権藤久司博士(現, 佐賀県立病院好生館副館長)提供].

3. 診断

1) 診断の基本

臓器移植患者等、免疫不全患者におけるHSV感染症の診断には、病原体を同定する検査以外に、ウイルスゲノム量の測定や病原体の薬剤感受性の評価を要する。病原体同定のための方法として、ウイルス分離および同定、PCR やその他の遺伝子増幅方法を用いた HSV 特異的遺伝子増幅、病変組織中の HSV 抗原の検出が用いられる。ウイルスゲノム量の測定には定量的リアルタイム PCR 法¹⁾や loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法²⁾が開発されている。薬剤感受性測定には、ウイルス分離および分離ウイルスを用いたプラーク減少法が標準的薬剤感受性試験法として用いられる。

一方、HSV-1 や HSV-2 に対する抗体を測定する方法でこれらのウイルス感染症を診断する血清学的診断法がある。HSV-1 や HSV-2 に特異的な抗原を用いて、これらのウイルスに対する抗体を測定する enzyme immunoassay (EIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), 蛍光抗体法 (immunofluorescent assay), 中和抗体を測定する中和抗体法がある。診断の基本は、急性期と回復期における有意な抗体上昇を確認することである。急性期および回復期の抗体価の差が、4 倍以上の上昇が認められれば HSV 感染症と診断できる。ただし、これは健常者における感染症の診断に有用であるが、血液製剤の輸血を頻回に受けている場合や抗体応答がみられないことが多い免疫不全患者においては、血清学的検査の診断的価値は低い。

2) 病原体診断法

A) 抗原検出による病原体診断

① ウイルス分離法

1. サンプル

検体採取及び検体の輸送: ウイルス分離検査に適したサンプルは、以下の様に調整する。水疱性病変や皮膚粘膜病変を、滅菌綿棒を用いて擦過する。ウイルスは細胞内に存在するので、比較的強めに病変を擦過することがウイルス分離検査にとって重要である。その綿棒の先端(スワブ)を輸送培地チューブ [BD ユニバーサル バイラルトランスポート (BD UVT) が市販されている] の蓋を外して、中部内の輸送培地に強く攪拌する。次いで蓋をしっかりと閉めて、さらにカラーテープなどでシールすることにより蓋とチューブ本体から輸送培地が漏れないようにする。綿棒については滅菌の上廃棄するなどして適切に処理する。検体は冷蔵しながらウイルス分離が実施される施設に輸送する。その際、感染性病原体がそのサンプル中に存在することが予想されるので、安全性を確保しながら適切に輸送(三重包装処置等)することが必要である。検体を数日以内にウイルス分離施設に送付できない場合には、 -80°C の冷凍庫に保管し、輸送する際にはドライアイスを用いて冷凍させたまま輸送する必要がある。

ウイルス分離施設では、擦過物が含まれるウイルス分離用輸送培地を 3500rpm で遠心処理し、その上澄み液をウイルス分離に必要な細胞への接種検体とする。

2. 細胞

培養して形成させたヒト胎児肺繊維芽細胞 (Human embryonic lung fibroblast) や Vero 細胞の単層培養細胞に、サンプル(ウイルス分離用上澄み液)を 1 時間吸着させ、さらに細胞培養維持培地を適当量加えて細胞培養を継続する。HSV が細胞内で増殖すると、比較的特異的な細胞変性効果 (cytopathic effect, CPE) が出現する。

3. 分離同定

HSV に特異的な CPE が出現したら、一般的には蛍光色素が標識された抗 HSV-1 または抗 HSV-2 抗体を用いた直接蛍光抗体法で同定する。

4. 保存

分離された HSV は、薬剤感受性試験に有用であり保管する。-80°C の冷凍庫に入れて、急冷しながら保管する。

② PCR 法

多くのコマーシャルラボで実施されている検査である。サンプルから HSV-1 や HSV-2 に特異的な遺伝子を PCR 法により増幅することによる方法は、一般的にウイルス分離が極めて困難な中枢神経感染症患者の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中にウイルスの存在を検査する場合に極めて有効な診断システムである。皮膚粘膜病変擦過サンプルや脳脊髄液、その他のサンプルからウイルスゲノムを精製キット等を用いて精製し、それをテンプレートとして PCR 法でウイルス遺伝子を増幅させる。

近年、高感度にしかも迅速に、かつ、定量的にウイルスゲノム量を検出することの可能は定量的リアルタイム PCR 法による遺伝子増幅法が普及している。この方法も極めて信頼性が高く、特にヘルペス脳炎などの治療における効果等をウイルスゲノム量の推移を観察することで判定することができ、大変有用な検査法のひとつである。

③ 蛍光抗体法

皮膚粘膜擦過サンプルが蛍光抗体法による抗原検出に用いられる。迅速でしかも感度と精度が比較的高く、病原体診断には有用な検査法である。

B) 薬剤感受性試験

① プラーク減少法による薬剤感受性試験

病変部からウイルスが分離された場合には、薬剤感受性を決定することが可能となる。プラーク減少法は薬剤感受性試験として標準的な評価法である。ただし、薬剤感受性試験を実施する場合には、被検ウイルスとともに感受性株および耐性株をコントロールとして同時に試験されることが重要である。プラーク減少法による薬剤感受性試験は、被検ウイルスの感受性を調べたい薬剤に制限がなく、感受性を調べたい各々の薬剤に対する感受性を調べることが可能である。ただし、用いられる細胞の種類によって各薬剤の HSV に対する増殖抑制効果を誘導する濃度が異

なり注意を要する。さらに、プラーク減少法により HSV の薬剤感受性を調べるには、分離ウイルスの感染価を決めて、次いでプラーク減少法による薬剤に対する感受性を調べられなければならない、最短でも 10 日前後の日数を要する。

薬剤が含まれないウエルのプラーク数に比較して、その 50% のプラーク数に減少させる時の薬剤の濃度を 50% inhibitory concentration (IC₅₀) と呼ぶ。IC₅₀ が高い値を示すほど、薬剤に耐性を示すことを示唆する(図 3)。

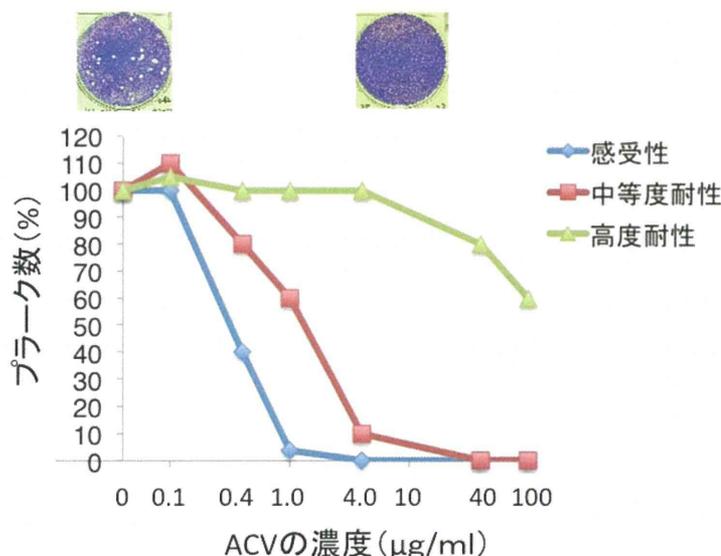


図 3. アシクロビル (ACV) HSV-1 感受性株, 中等度耐性株, 高度耐性株に対する増殖抑制効果を図示している。この例では, 感受性株, 中等度耐性株, 高度耐性株の IC₅₀ は, それぞれ, 約 0.3 µg/ml, 2.4 µg/ml, >100 µg/ml となる。

② ウイルス性チミジンリン酸化酵素遺伝子塩基配列の決定による薬剤感受性判定法

HSV-1 および HSV-2 感染症に対しては, アシクロビル (acyclovir, ACV) を投与するのが標準的な治療法である。臓器移植患者, 特に造血幹細胞移植患者では HSV 感染症 (再活性化) 予防目的に予防投与がなされる。ACV の作用機序を図 3 に示す。ACV 耐性株の約 95% はウイルス性チミジンリン酸化酵素 (viral thymidine kinase, vTK) 遺伝子 (UL23) に変異が生ずることにより ACV のリン酸化活性が欠失または低下することで, 残る 5% は DNA ポリメラーゼ遺伝子 (UL30) 変異が原因で耐性を獲得する。vTK は 376 個のアミノ酸からなるポリペプチドである。vTK における遺伝子変異が ACV の耐性化に寄与する場合, その約 50% において遺伝子配列に存在する G や C 等のホモポリマー配列における一塩基欠失または一塩基挿入 (フレームシフト変異) が原因で, 残る半数において塩基置換が原因となりアミノ酸置換が生じることが原因である (中には早期ストップコドンが出現することによる C 末端側ポリペプチド欠損が原因となることもある)^{3,4)}。ACV 耐性が疑われる場合には, 分離ウイルスや病変から採取される検体から直接 DNA を精製し, そこから vTK 遺伝子を増幅し, さらに塩基配列を決定することで ACV に対する耐性が否かを多くの場合で予想できる。フレームシフト変異や早期ストップコドン出現が原因である場合には, この方法

は極めて有効である。アミノ酸変異が原因の場合にはその判定には注意を要する。これまでの研究により ACV に対して耐性を誘導するアミノ酸変異をまとめた(表1)。 ν TK 遺伝子の塩基配列を決定して、ACV 耐性を誘導することが示されているアミノ酸変異が検出された場合には、ACV 耐性と考えてよい。ただし、この方法では DNA ポリメラーゼ遺伝子に変異が原因で ACV 耐性を示すウイルスの判定はできず、 ν TK 遺伝子に変異がないからといって、ACV に感受性であるとは言えない。さらに、この方法では ν TK ポリペプチドにおける ACV 耐性を誘導する新規のアミノ酸変異が原因で ACV 耐性を示すウイルスの判定はできない。

病変から病原ウイルスを分離し、プラーク減少法を用いて薬剤の病原ウイルスの IC_{50} を決定し、薬剤感受性を判定することが基本である。

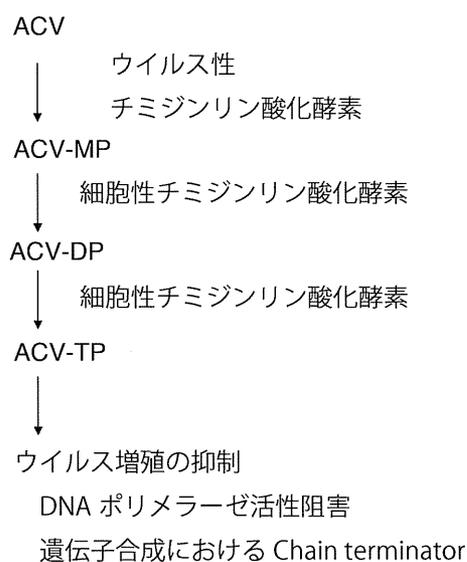


図4. ACVの作用機序. ACVはHSVや水痘・帯状疱疹ウイルス感染細胞内において、これらのウイルスが増殖する際に発現するウイルス性チミジンリン酸化酵素(ν TK)により一リン酸化されてACV-MP(一リン酸化体)となり、次いで細胞性リン酸化酵素でリン酸化されてACV-DP(二リン酸化体)、ACV-TP(三リン酸化体)となる。これがウイルス性DNAポリメラーゼによりウイルスDNAに取り込まれ、チェーンターミネーターとして機能したり、DNAポリメラーゼ活性を阻害したりすることでウイルス増殖を抑制する。

表 1. ACV に耐性を誘導するアミノ酸変異(感受性株のアミノ酸・アミノ酸位置番号・耐性株のアミノ酸)

| ウイルス | ACV に耐性を誘導するアミノ酸変異 |
|-------|---|
| HSV-1 | R51W*, G56S/V, P57H, H58R/L, G59R/V, G61V, K62N, T63A/I/S, T65N, E83K, P84S, A104H, H105P, Q125E/L, P131S, G144N, L158P, D162A, R163H, A167H, A168T, P173L/R, A175V, R176Q, S182N, Q185R, V187M, A189V, G200C, T201P, R216H/G/S, R220C/H, R222C, T245M, L297S, C336Y, L364P |
| HSV-2 | D55N, G59P, Q105P, T131P, R177W, E201D, R217H, R223H, R271H, R272S, D273R, T287M |

* : 感受性株のアミノ酸・アミノ酸位置番号・耐性株のアミノ酸の順に表示されている。

③ その他の方法

分離ウイルスや病変部サンプルから vTK 遺伝子が完全長として増幅できている場合は、組換え vTK を発現させてそのチミジンや ACV 自体のリン酸化活性を測定する方法⁵⁾、発現ベクターを用いて、組換え vTK を 293T 細胞に発現させてその細胞における ACV 等の vTK 関連抗 HSV 薬の vTK 欠損 ACV 高度耐性 HSV-1 の増殖抑制効果を評価し、ACV への感受性を測定する方法⁶⁾、等が開発されている。しかし、これらの方法は特殊な機関でしか実施できない。

3) 感受性試験依頼先

HSV の薬剤感受性試験を要する場合には、国立感染症研究所ウイルス第一部(〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1, info@nih.go.jp)に相談されたい。

4. 治療

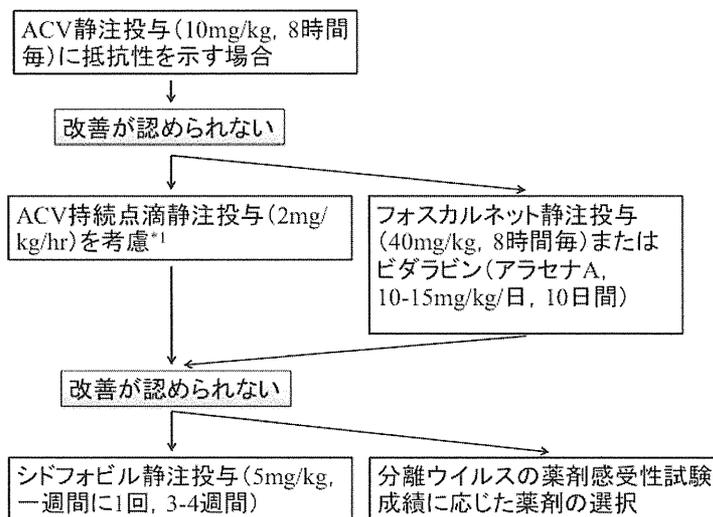
1) HSV 感染症に用いられる抗ウイルス薬

HSV 感染症の治療薬としては、ACV が第一選択薬となる。HSV 感染症には、ACV を経口(ACV のプロドラッグで消化管吸収効率のよいバラシクロビルを含む)または静注投与する。ただし、臓器移植患者等、免疫不全状態にある患者の HSV 感染症の治療には、原則として ACV 静注投与による治療を実施することが望ましい。ACV は 10mg/kg を 8 時間毎に点滴静注投与する。ACV は腎臓から排出されるので、腎機能障害のある患者においては投与方法を考慮する。

A) ACV 療法に抵抗性を示す場合の治療法の選択

免疫不全患者において HSV による感染症に対して ACV 点滴静注投与しても改善が診られない場合には、ACV 耐性の HSV が出現している可能性がある。このような場合には、治療法を変更する前に病変部から病原ウイルスを分離し、その薬剤感受性試験を治療と平行して実施することが望ましい。ACV 療法に抵抗性を示す場合には、一般的にピダラビン(アラセナ A, araA)や DNA ポリメラーゼ阻害薬であるフォスカルネット

(foscarnet, FOS)による治療に変更する。また、比較的副作用の少ないACVを持続点滴静注投与(2mg/kg/時)することで治療効果が得られることがある^{7, 8, 9)}。ACV治療に抵抗性を示し、ACV耐性HSVによることが予想されるときには、一般的にはaraA, FOS, シドフォビルによる治療に変更する(図5)。造血幹細胞移植患者における難治性重症粘膜病変がACV耐性HSV-1によることが確認され、それに対してaraA投与で治療しても改善が認められず、FOS投与による治療で改善が認められた治療経過が報告されている(図6)¹⁰⁾。FOS療法によりACV耐性HSV-1による重症皮膚粘膜病変が改善したが、最終的にはFOS耐性HSV-1が出現することもある¹¹⁾。



Piret J, Boivin G Antimicrob. Agents Chemother. 2011;55:459-472を改変

図5. HSVによる皮膚粘膜病変がACV治療に抵抗性を示す場合の治療戦略(Piret J, Boivin G. Antimicrob Agents Chemother 55:459-472, 2011を改変)¹²⁾。