

Kageyama, T Odagiri, T Tashiro, M Kobayashi, K Itamura, S Tsunetsugu- Yokota, Y					
Yuki, N Takahashi, Y Ihara, T Ito, S Nakajima, T Funakoshi, K Furukawa, K Kobayashi, K Odaka, M	Lack of antibody response to Guillain-Barré syndrome-related gangliosides in mice and men after novel flu vaccination	J Neurol Neurosurg & Psychiatry	83	116-117	2012
小野寺大志 小林和夫 高橋宜聖	B細胞内因性TLRシグナルによるB細胞応答の制御機構	臨床免疫・アレルギー科	58	275-282	2012
庵原俊昭	先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症の病態・診断・治療・予防(後方視的診断も含め)	産婦人科の実際	61	1301-1309	2012
庵原俊昭	ウイルス感染症の診断	臨床と微生物	39	649-655	2012
水澤左衛子、 岡田義昭	肝炎ウイルスの核酸増幅試験法のための標準品	臨床化学	41	234-239	2012
Chudy, M Hanschmann, K-M Kress, J Nick, S Campos, R Wend, U Gerlich, W Nübling, C.M (Mizusawa S as a member of the Collaborative Study Group)	First WHO International Reference Panel containing hepatitis B virus genotypes A-G for assays of the viral DNA	J Clin Virol	55	303-309	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

治 験

LAMP 法に簡易核酸抽出法 (PURE 法) を組み合わせた PURE-LAMP 法による単純ヘルペスウイルスの簡易迅速検出法の臨床評価

川名 尚^{*1} 土屋裕子^{*1} 西井 修^{*1} 西澤美香^{*1}
東出誠司^{*2} 保坂憲光^{*2} 太田嘉則^{*2} 神田秀俊^{*2}

単純ヘルペスウイルスの簡易核酸増幅法として開発された PURE-LAMP 法について主に性器ヘルペス患者より得た臨床検体を用いて評価した。分離培養法陽性 130 検体のうち 126 検体 (96.9%) が PURE-LAMP 法で陽性であった。分離培養法陰性の 47 検体のうち PURE-LAMP 法で 39 検体 (83.0%) は陰性であったが 8 検体が陽性となった。しかしこれらは PCR 法ですべて陽性であったことより、分離培養法よりも PURE-LAMP 法のほうがやや感度がよいことが推察された。また、HSV の型は分離培養法と完全に一致した。

本法は検体の保存・運搬が容易であり約 1 時間半で型別に HSV-DNA の検出が可能で器具も簡易な装置でよい。以上よりベッドサイドでも用いることができる遺伝子増幅法として高く評価できる。

緒 言

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus; HSV) は人体の広い範囲に感染し、様々な疾患の原因となる。性器の HSV 感染である性器ヘルペスは HSV の 1 型 (HSV-1) または 2 型 (HSV-2) の感染により発症し病変を形成するがその臨床症状は多彩である。一方これらの病変とよく似た変化が HSV の感染以外にもしばしばみられる¹⁾。したがって性器ヘルペスの確定診断には病原診断が必須である²⁾。性器ヘルペスは HSV の型により臨床的な経過が異なるので HSV の型を決めることは有意義である³⁾。

臨床検査には高い精度、迅速性、簡易性が求められる。特に単純ヘルペスウイルスには著効を示す抗ヘルペスウイルス薬があるので迅速性が重要である。従来、HSV 感染の病原診断の gold standard は培養であったが核酸増幅法である PCR 法が開発されて以来、核酸増幅法が第一選択となりつつある²⁾。

われわれはわが国で開発された新しい核酸増幅法である loop-mediated isothermal amplification (LAMP) が性器ヘルペスの病原診断に有効であることをすでに報告した⁴⁾。LAMP 法は短時間で DNA を感度よく検出できる点は評価できると考えている。今回より感度と特異度を上げるべく検体から DNA を簡便に抽出する器具 (procedure for ultra rapid extraction; PURE) を開発し、これを用いて DNA を抽出したのについて LAMP 法を用いて HSV-DNA を増幅して検出する PURE-LAMP 法を開発した⁵⁾。今回は PURE-LAMP 法としてキット化したものを用い臨床検体数を増やしその精度を培養法と PCR 法と比較しつつ検証した。

1. 対象と方法

1.1 臨床検体

2005~2010 年に帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科外来を訪れ HSV を分離して診断した女性性器ヘルペス患者 65 例 (HSV-1 による

*1 Takashi Kawana, Hiroko Tsuchiya, Osamu Nishii, Mika Nishizawa 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科

*2 Satoshi Higashide, Norimitsu Hosaka, Yoshinori Ota, Hidetoshi Kanda 栄研化学株式会社生物化学研究所

もの29例、HSV-2によるもの36例)ならびに性器ヘルペス合併妊婦2例、外陰に性器ヘルペスと類似の症状を呈した6例の患者(年齢は18~82歳、平均37.9歳)と性器ヘルペス合併妊婦より出生した新生児1例を対象とした。性器ヘルペス患者では初発例が25例で外陰から41検体、子宮頸管から20検体を得た。再発例が44例(初発例との重複4例)で外陰から65検体、子宮頸管から26検体を得た。PURE-LAMP法用検体は外陰病変を細い綿棒で擦過しPURE-LAMP法用の精製水2mlにて濯ぎPURE-LAMP法に供し、同じ綿棒で再度外陰病変を擦過しMEMに5%仔牛血清とペニシリン(2,500 U/ml)、ストレプトマイシン(1,000 γ /ml)、アンフォテリシンB (12.5 μ g/ml) を含有した培養液1mlに濯いだものを分離培養用に供した。別の細い綿棒を用い子宮頸管を擦過してPURE-LAMP法用検体を次に培養用検体を採取した。合わせると外陰から114検体、子宮頸管より53検体を得た。また臀部より7検体、背、指、性器ヘルペス合併妊婦より出生した新生児の鼻よりそれぞれ1検体を得た。これらの検体を採取するに際し口頭で病原診断を培養法と核酸増幅法で行うことを話し了解を得た。なおLAMP法の開発に関する研究について帝京大学医学部附属溝口病院の倫理委員会の承認を得ている。(2006年2月23日)

2 ウイルス分離培養と同定と型の決定

臨床検体は採取後4℃に保管し4時間以内に分離を行った。検体を2,000 rpm 5分間遠心し上清約0.5mlをR-66細胞(5 \times 10⁵/ml)5mlと混合して37℃の5%炭酸ガスインキュベーターで培養した。細胞変性効果(CPE)を毎日観察しCPEが50~80%に広がったところで感染細胞を採取し、HSV-1またはHSV-2に対するマウスモノクローナル抗体(ヘルペス1・2FA試薬「生研」)により同定と型の決定を行った。

3 PURE-LAMP法

臨床検体は4℃に保存後直ちにまたは-60℃に保存し融解後アッセイに供した。

PURE-LAMP法は、新規な核酸抽出法である

PURE法(「Loopamp[®] PURE DNA抽出キット」)と、核酸増幅法であるLAMP法(「Loopamp[®] 単純ヘルペスウイルス(HSV-1/2)検出試薬キット」)を組み合わせた遺伝子検出法である(図1)。PURE法は患部擦過液100 μ lをアルカリ変性剤を含む検体処理チューブに添加後、攪拌してウイルスを溶解した。吸着剤チューブに検体処理チューブを装着後攪拌し、阻害物を吸着させた。滴下注入キャップを装着し、吸着剤チューブの本体中央部分を押すことで核酸を含む抽出液を乾燥試薬の付着した反応チューブに直接30 μ l滴下し、乾燥試薬を溶解してLAMP反応を開始した。乾燥LAMP法試薬は、HSV-1またはHSV-2検出用プライマー、基質、酵素などLAMP法に必要な成分を含んだ乾燥試薬として反応チューブのフタ裏に付着させてあり、PURE法抽出液を直接HSV-1とHSV-2検出用プライマーを含んだ乾燥試薬の付着したチューブに滴下し、試薬を溶解して遺伝子増幅を行った。LAMP反応にはLoopampリアルタイム濁度測定装置(LA-320C)を用い、65℃で60分間反応した。時間とともに反応が進むと濁度が増すので専用ソフトウェアを用いて濁度を測定し0.1を超えた場合を陽性とし、その時間をthreshold time (Tt) 値とした。

4 PCR法

PCR法は、LightCycler HSV 1/2 Detection Kit (Roche) を用いた。QIAampDNA Mini Kit (QIAGEN) を用いて核酸を抽出し、抽出液3 μ lをPCR法に用いてキットの使用説明書に従い、LightCyclerによる蛍光検出を行った。

5 ゲノム感度

ゲノムの感度試験には、HSV-1およびHSV-2検出系ともにウイルスから抽出したコピー数が既知のゲノムDNAを用いて、LAMP法とPCR法で使用説明書に従い検出した。HSV-1に対する検出感度は、LAMP法で2.5コピー、PCR法では10コピーであった。HSV-2ではLAMP法、PCR法ともに5コピーであった。

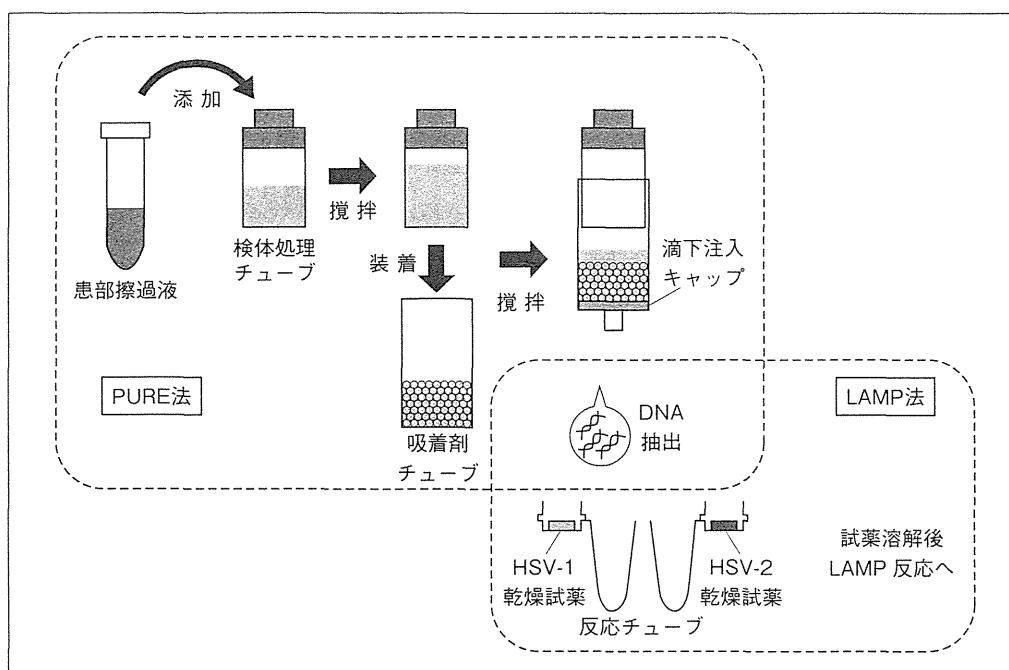


図1 PURE-LAMP法の概略

表1 臨床検体採取部位と培養陽性率

臨床診断	感染 HSVの型	分離部位 (培養陽性/検体)					計	
		女性性器		臀部	背	指		鼻
		外陰	子宮頸管					
性器ヘルペス	HSV-1	49/52	12/23	2/2			63/77	
	HSV-2	53/54	7/23	5/5	1/1	1/1	67/84	
外陰炎など	不明	0/8	0/7				*0/1	
		102/114	19/53	9/10			130/177	

*: 新生児鼻 1例

2. 結果

1 検体からのHSV分離培養陽性率 (表1)

全体を通じ177検体中130検体(73.4%)が分離培養陽性となり47検体が陰性であった。HSV-1による性器ヘルペス患者より採取した77検体のうち63検体(81.8%)が分離培養で陽性となった。HSV-2による性器ヘルペス患者より採取した84検体のうち67検体(79.7%)が陽性であった。検体採取部位別にみると外陰より得た検体では114検体中102検体(89.5%)が、子宮頸管より得た53検体中19検体(35.8%)

が陽性であった。その他、臀部・背・指・鼻から採取した計10検体のうち9検体(90%)が陽性となった。これらの臨床例から同時に採取した検体についてPURE-LAMP法を用いてその感度、特異度を検討した。

2 PURE-LAMP法の結果

臨床検体にPURE-LAMP法を用いた場合の濁度の変化の結果を示す(図2)。177検体中HSV-1プライマー反応チューブで67検体の濁度は0.1以上となり陽性となった。HSV-1はTt値はすべて30分以内であった(平均17.9分)。HSV-2プライマー反応チューブで67検体が陽

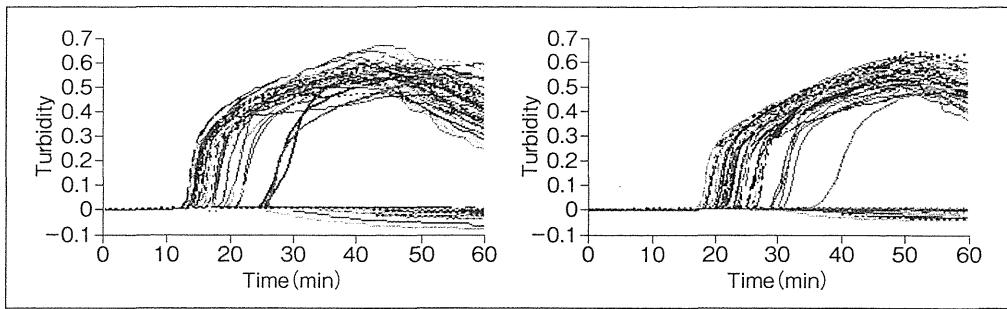


図2 PURE-LAMP 法による HSV-DNA 検出

表2 分離培養法と PURE-LAMP 法の比較

	PURE-LAMP 法		計	
	+	-		
分離培養法	+	126	4	130
	-	8	39	47
計	134	43	177	

性となった。Tt 値はほとんどが 35 分以内（平均 25.0 分）であったが、1 検体のみ Tt 値が 40 分であった。同検体を PCR 法による検出を試みたが、Ct 値が 40cycle 以降での検出であったことからこの検体はごく少量のウイルスしか含まれていないことが推察された。

3 分離培養法と PURE-LAMP 法の検出感度の比較 (表 2)

分離培養法陽性 130 検体中 126 検体 (96.9%) が PURE-LAMP 法で陽性となり 4 検体が陰性であった。分離培養法陰性 47 検体中 PURE-LAMP 法では 39 検体 (83.0%) が陰性となり 8 検体が陽性であった。分離培養法を gold standard とすると感度は 96.9%、特異度は 83.0% となる。

4 分離培養法と PURE-LAMP 法の比較 (表 3)

分離培養法と PURE-LAMP 法について感度を以下の項目について比較検討した。

1. 臨床型

性器ヘルペスの初発例と再発例に分けて感度を比較した。初発から得た 63 検体では培養法が 53 検体 (84.1%)、PURE-LAMP 法では 56 検体 (88.9%) が、再発例から得た 98 検体では培養法が 77 検体 (78.6%)、PURE-LAMP 法では 78

表3 分離培養法と PURE-LAMP 法の感度の比較

項目		分離培養法	PURE-LAMP 法
臨床型	初発	84.1% (53/63)	88.9% (56/63)
	再発	78.6% (77/98)	79.6% (78/98)
検体採取部位	外陰	96.2% (102/106)	94.3% (100/106)
	子宮頸管	41.3% (19/46)	54.3% (25/46)
HSV の型	HSV-1	81.8% (63/77)	87.0% (67/77)
	HSV-2	79.8% (67/84)	79.8% (67/84)

検体 (79.6%) がそれぞれ陽性でほぼ同じ感度であった。

2. 検体採取部位

外陰から得た 106 検体では分離培養法が 102 検体 (96.2%)、PURE-LAMP 法では 100 検体 (94.3%) が陽性となりほぼ同等であった。一方、子宮頸管から得た 46 検体では分離培養法が 19 検体 (41.3%) が陽性であったのに対し PURE-LAMP 法では 25 検体 (54.3%) が陽性となり PURE-LAMP 法が有意に高感度であった。

3. HSV の型による比較

HSV の型による陽性率はほぼ同等であった。

5 PURE-LAMP 法の型特異性の検討 (表 4)

分離培養法で HSV-1 と判定した 62 検体中 62 検体が PURE-LAMP 法でも HSV-1 と判定され

表4 PURE-LAMP 法の型特異性の検討

		PURE-LAMP 法		
		HSV-1	HSV-2	
分離培養法	HSV-1	62	0	62
	HSV-2	0	64	64
	計	62	64	126

HSV-2とされたものではなく、同じく分離培養法でHSV-2と判定された64検体中64検体がPURE-LAMP法でHSV-2と判定されHSV-1と判定されたものはなかった。型特異性については100%分離培養法と一致した。

6 乖離例の解析

分離培養法とPURE-LAMP法の間乖離がみられた検体が12検体あった。

1. 分離培養法 (+) PURE-LAMP 法 (-) の 4 検体

まずこれらについてすでに分離培養法で得られていたこれらの例のHSVについてLAMP法で改めて検討を行ったところ、すべて陽性反応を示したことからプライマーの問題ではないと考えられた。次に検体へ既知の標的遺伝子を添加しPURE法を行ったところ、対照として用いた精製水とまったく同じ結果が得られたので検体由来成分による抽出・検出阻害、ゲノムDNAの分解はないと考えた。さらにPURE法で抽出した液に標的遺伝子を添加し対照の精製水と比較したところ、同等の結果が得られたことからLAMP反応が抑制されたとは考えにくい。

一方、これらの検体をPCR法にて検討したところ1例が辛うじて陽性となったが残りの3例は陰性であった。以上により検体採取において培養用の検体にはHSVがあったがPURE-LAMP法の検体にはPURE-LAMP法の検出限界以下の少量のウイルスしかなかったと考えられた。

2. 分離培養法 (-) PURE-LAMP 法 (+) の 8 検体

これらについてPCR法を行ったところ全例陽性となった。

表5 分離培養法 (-) PURE-LAMP 法 (+) 検体の解析

No.	検体	型	HSV-1		HSV-2	
			PURE-LAMP	PCR	PURE-LAMP	PCR
7	C	1	18.9	30.1	—	—
9	V	1	17.4	27.9	—	—
10	V	1	27.6	33.5	—	—
15	C	1	28.8	36.3	—	—
39	C	2	—	—	32.9	30.8
107	C	1	18.2	28.6	—	—
139	C	2	—	—	28.2	34.8
143	C	2	—	—	29.7	34.4

cut off : PURE-LAMP ; 40 (min.) PCR ; 40 (cycle)

C : 子宮頸管, V : 外陰。

しかも型特異性もPURE-LAMP法とPCR法はすべて一致した(表5)。これらの検体を得た症例はすでに分離培養法により性器ヘルペスと診断され原因となったHSVの型も判明していた症例で、今回の検体は発症後時を経た経過観察中に採取したものである。8例中6例が子宮頸管からの検体であった。外陰の例では発症後時間が経った例であった。以上よりPURE-LAMP法のほうが培養法よりも感度がややよい可能性が示された。

7 細菌・真菌のコンタミネーション例

細菌や真菌の混在のため通常行っている分離培養法でHSVの検出が困難であった7例について検討したところ、5例がPURE-LAMP法とPCR法で陽性であった。なお、これらの検体について濾過滅菌後に改めて培養したところ、5例が陽性となり型も遺伝子増幅法と一致した。

3. 考 察

LAMP法はわが国で開発された新しい方式による核酸増幅法で多くの感染症で応用されている⁶⁾。単純ヘルペスウイルスDNAの検出にもすでに応用されている⁷⁾。われわれは性器ヘルペスの診断に有用であることを発表した⁴⁾。当

初、簡便性を求めて臨床検体を精製水にて濯いだものを直接 LAMP 法の系に入れて増幅を行ったが、主に子宮頸管からの検体のなかには混在する莢雑物のために LAMP 法を阻害する例がみられた。この点を回避するとともに、臨床検体における感度と特異性をさらに上げるべく PURE 法により臨床検体より DNA を簡単に迅速に抽出する方法を組み合わせた方法を開発した⁵⁾。今回は PURE-LAMP 法のキット化を試み、その臨床的有用性を症例数を追加して検討したところ、従来の gold standard である分離培養法に比べて感度は 96.9% であった。一方特異度が 83.0% と低かったがこれは分離培養法が陰性であった 47 検体のうちで PURE-LAMP 法では 8 検体が陽性となったためであった。これらについて同時に行った PCR 法でもこの 8 検体は陽性であったことから、PURE-LAMP 法の偽陽性反応ではなく培養法よりも感度がよい可能性を示すものと考えられた。文献的にも分離培養法と PCR 法を比較した研究では PCR 法が 4.1 倍感度がよいという報告⁸⁾や、また分離培養法は PCR 法の 70% の感度であるとの報告もある⁹⁾。今回の検討で性器ヘルペス患者の検体を用いた理由の一つは性器ヘルペスの 40% が HSV-1, 60% が HSV-2 の感染によって発症することから¹⁰⁾ HSV-1 と HSV-2 の型特異的検出法を評価するための臨床検体としては好都合であると考えたからである。

単純ヘルペスウイルスの型を診断することは HSV-1 の自然感染部位が上半身と下半身であるのに対し HSV-2 はほとんどすべて下半身であり、また HSV-2 は性行為感染によって伝播するなどの疫学的、感染病理学的に違いがある。また HSV-2 による性器ヘルペスは HSV-1 による場合に比べはるかに再発しやすいなど予後にも関係することからカウンセリングのあり方にも違いがある¹¹⁾。これらのことから HSV の型を決めることが臨床的に大切である。HSV の型についても PURE-LAMP 法は培養法と完全に一致した。

培養法で陽性でありながら PURE-LAMP 法

で陰性となった検体については PCR 法でも陰性であったことからウイルス量が少なすぎたためではないかと考えている。

従来、分離培養法が gold standard であったが最近では核酸増幅法である PCR 法のほうが感度がよく短時間で結果が出せるし臨床検体の保存・運搬も容易であることなどから PCR 法などの核酸増幅法が取って代わる傾向にある²⁾。わが国では PCR 法を用いて多くの性器ヘルペス症例の診断について検討した報告はないが、われわれの開発した LAMP 法ではわが国で分離した 41 株について完全に検出できており今回用いているプライマーはわが国の HSV 株をほとんど検出できる優れたものであると考えている。また、本法を用いて今回検討した陽性例の検出時間はすべて 40 分以内であったことから、40 分の反応時間で判定が可能であると考えている。

女性の性器ヘルペスでは、外陰だけでなく子宮頸管にも HSV が感染することがあり¹¹⁾ また性器ヘルペスを合併した妊婦の管理においては子宮頸管の HSV 感染の有無が母子感染のリスクを規定する重要な因子でもあるので¹²⁾ 子宮頸管から得た臨床検体について PURE-LAMP 法を評価した。子宮頸管には子宮頸部や膣壁からの分泌物があり、細菌や真菌などの常在菌もいるため莢雑物も多いので LAMP 法の系を阻害することが危惧されたが、PURE-LAMP 法では子宮頸管から検出した分離培養陽性の 19 検体のすべてが陽性になったばかりでなくさらに分離培養で陰性であった 6 検体が陽性になった点は PURE 法により HSV-DNA がよりきれいな形で抽出できたからではないかと考えている。

性器ヘルペスの診断には実験室診断により確認することが必須であることが世界的に勧められている。その方法としては核酸増幅法か分離培養法であるが前者のほうが感度がよいといわれている²⁾。わが国で唯一保険診療が認められている蛍光抗体法による感染細胞の検出は感度が悪く、また性器ヘルペスでは時に非常に小さい病変を形成するため感染細胞が採取されず偽

陰性となることも多いので世界的には推奨されていない²⁾。今回開発したPURE-LAMP法は分離培養法と同等かより優れており、PCR法ともほぼ同じ感度・特異度であり日常のHSV遺伝子検出法として十分使用できる。

PURE-LAMP法は、PURE法におけるDNA抽出、LAMP法における反応系がすべて閉鎖系でできるのでコンタミネーションを防ぐため特別な部屋がなくてもよく、またLAMP法はPCR法のように温度を変化する必要がなく一定の温度に加温するだけでよいので器具も簡易装置でよく小型のものでよいことから日常の臨床の場で遺伝子診断を可能にした点に大きな意義がある。われわれはこの高い精度、迅速性、簡易性を可能にしたPURE-LAMP法を性器ヘルペス合併妊婦の管理に応用して好結果を得ている¹³⁾。

今回開発したHSV-DNA検出のための、PURE-LAMP法は感度・特異度はよく結果が出るまで2時間以内で器具も簡易で臨床の現場でも使える。さらにDNAを検出するので検体の保存・運搬も容易である。真菌・細菌などのコンタミネーションや糞雑物が混在する検体でも十分検出できる。以上よりHSVの迅速診断キットとして十分臨床で使えると考えられる。ただ、本法は感度が非常によいので無症候のわずかな量のHSV排泄をも検出する可能性もあるがこのような例をどのように取り扱うかの臨床的な判断は症例を重ねて検討する必要がある。

文 献

1) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2008, 潰瘍性病変(女性). 日性感染症会誌 19 : 21-23,

2008

- 2) CDC, Genital HSV Infections. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 MMWR Dec. 17, 2010/vol 59/No. RR-12, 20-25.
- 3) Kawana T et al : Clinical and virological studies on genital herpes. Lancet 2 : 964, 1976
- 4) 塚越 静香 ほか : Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による性器ヘルペス迅速診断. 日性感染症会誌 17 : 104-109, 2006
- 5) 東出 誠司 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. 日性感染症会誌 21 : 120-127, 2010
- 6) Notomi T et al : Loop-mediated isothermal amplification of DNA. Nucleic Acids Res 28 : E63, 2000
- 7) Kaneko H et al : Sensitive and Rapid Detection of Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus DNA by Loop-Mediated Isothermal Amplification. J Clin Microbiol 43 : 3290-3296, 2005
- 8) Wald A et al : Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces : Comparison with HSV isolation in cell culture. J Infect Dis 188 : 1345-1351, 2003
- 9) Severini A et al : Nucleic acid amplification tests and culture isolation for the detection of HSV in genital herpes. A literature review. Can J Infect Dis Med Microbiol 18 : 87 (Abst), 2007
- 10) 川名 尚 : 性器ヘルペス. 日臨 67 : 143-152, 2009
- 11) Kawana T et al : Clinical and virologic studies on female genital herpes. Obstet Gynecol 60 : 456-461, 1982
- 12) Brown ZA et al : Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 289 : 203-209, 2003
- 13) 川名 尚 : 母体感染症 up to date, 単純ヘルペスウイルス. 周産期医 41 : 189-194, 2011

単純ヘルペスウイルスの母子感染とその予防

川名 尚 帝京大学医学部附属溝口病院 産婦人科

〔論文要旨〕

単純ヘルペスウイルス (HSV) の母子感染には、胎内感染による奇形児と主に分娩時の産道感染による新生児ヘルペスの発症の問題がある。前者はごく稀であり、後者の予防が管理の要点となる。新生児ヘルペスは、臨床的に表在型・中枢神経型・全身型に分けられる。全身型の約30%は死亡するか重い後遺症を残すとされ重大な疾患である。

新生児ヘルペス発症のリスク因子としては、産道のHSVの量・子宮頸管のHSV感染の有無・母体から胎児への移行抗体(中和抗体)の量・分娩時の児の外傷の有無などが挙げられる。最もリスクが高いのは母体が初感染の性器ヘルペスに罹患している場合に経膣分娩を行った場合で50~80%の高率に新生児ヘルペスを発症する。これに対し、母体が再発型性器ヘルペスの場合の母子感染率は0~2%と遥かに低いが、新生児ヘルペスの発症を恐れるあまり過剰な帝王切開分娩が行われている。新生児ヘルペスの発症は経膣分娩による産道に感染しているHSVの感染によるので100%ではないが帝王切開により感染を回避できることが知られているからである。産科的には性器ヘルペス合併妊婦の管理の主な点は分娩様式の見直しになる。この際、新生児ヘルペスのリスクを考慮して分娩様式を決めるのが妥当であろう。

再発型性器ヘルペスを有する妊婦に分娩時の再発を抑制するべく妊娠10ヶ月に入ったところで連日抗HSV薬を服用させる抑制療法を行う管理方法が欧米で行われているが、胎児への影響は十分解明されておらず、その意義については十分検証されているとはいえない。

筆者らは迅速にHSV-DNAを検出できるLAMP法を用いて分娩時に産道のHSVの有無を検出するとともに母体の中和抗体を予め測定し新生児ヘルペスのリスクを考慮した管理方法を開発した。

最後に、新生児ヘルペスを発症した児を出産した母体の70%は無症候であったといわれ、これに対して産科的に如何に対応すべきかが今後の最大の課題である。

1. 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の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経胎盤感染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の発症が問題となる。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、それ程高い頻度ではない。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新生児ヘルペスの全身型の約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

Vertical transmission of Herpes Simplex Virus and its prevention

Takashi KAWANA, Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University Faculty of Medicine Mizonokuchi Hospital

別刷請求先: 川名 尚 〒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
Tel/Fax: 044-844-3593

疾患である¹⁾。

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、性器ヘルペスを合併する妊婦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。ただ、新生児ヘルペスの発症には母体の感染病態によりそのリスクはかなり差があるので一律に帝王切開を行うのではなく新生児ヘルペス発症の感染病理とそのリスク因子を考慮して分娩様式を選択するのが妥当であろう。近年 HSV の母子感染を予防するべく妊娠10ヶ月に入ったところで抗ウイルス薬を継続投与する抑制療法が諸外国では行われているが、その利害得失は十分には検証されておらず、この管理法を性器ヘルペスの既往のあるものや妊娠中の再発例に一律に用いることには疑義がある。

本稿では、性器ヘルペスの感染病理に基づいた HSV の母子感染のメカニズムに言及するとともにその予防と限界、ならびに筆者らの新しい試みを述べてみたい。

2. 性器ヘルペスの感染病態と診断

性器に感染した HSV は、局所で増殖して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いたり、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。出現する部位は S₂～S₄ の支配領域で、外陰だけでなく臀部や子宮頸管からも HSV が排泄される。

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ものが発症する場合である。さらに初発には初めて感染した場合とすでに不顕性感染していた HSV が再活性化されて症状が出現する場合とがある。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。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。激しい症状を呈するものは初感染が多いが、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、血清抗体の結果を見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ことが多い。性器ヘルペスの既往ある女性では妊娠すると再発しやすい。

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。そのうえ臨床的には初発と再発に分けられる。そこで、性器ヘルペスの感染病態を感染した HSV の型と発症時の抗体を HSV-1抗体と HSV-2抗体に分けて検出して、その免疫学的背景を考慮すると表1のように9つに分類されかなり複雑である。後述するように、母子感染のリスクにこれらの感染病態が関連しているので妊婦では型別を考慮した感染病態まで決めることが望ましい。ただ、本邦では現在 HSV-1抗体と HSV-2抗体を分けて測定することは保険ではできないので、この両者を分けずに HSV 抗体として検出することで代用するしかなく表1にはこの場合の分類も示した。この場合は、HSV-1抗体存在下の HSV-2の初感染を見逃すことになる。

性器ヘルペスの皮膚・粘膜の病変は、浅い潰瘍性病変か水疱が主である。病変の範囲は、外陰全体に及ぶものから時にはピンホール程度のものまでである。このような粘膜病変を呈するのは HSV 感染以外に急性外陰潰瘍 (Lipschütz 潰瘍)、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診断に際しては HSV を直接検出する病原診断が必須である。実際、分娩時に肉眼的に性器ヘルペスの病変と診断して帝王切開を行ったところ、後方視的にみると病変から採取しておいた検体のうち、HSV の分離が陽性であったものは20%以下、PCR 法でも50%以下でしかなかったと報告している²⁾。病原診断にはウイルスの分離培養、ウイルス DNA の検出、感染細胞の検出法 (保険適用のあり) 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。これに対し感度と

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。最近、簡単な器械でベッドサイドで 2 時間で結果を得ることのできる LAMP 法を用いた簡易キットが開発され臨床の現場での使用が可能になりつつある³⁾。母子感染の立場からは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や病勢を明らかにすることが望ましい。

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 (表 2)⁴⁾。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。

妊娠の時期による分布は、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. 単純ヘルペスウイルスの胎内感染による奇形の発症

HSV の胎内感染による奇形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⁵⁾。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 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

表 1 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	-	初感染初発
	-	-	HSV-2	HSV-2初感染	-	
	+	-	HSV-1	HSV-1非初感染初発	+	非初感染初発
	-	+	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 2 性器ヘルペス合併妊婦 (自験例)

妊娠週数	初発初感染			再発・非初感染初発			合計
	HSV-1	HSV-2	計	HSV-1	HSV-2	計	
~11週	4	5(1)	9	2	8	10	19
12~27週	3	2	5	5	17	22	27
28週~	3	3(1)	6	3	16	19	25
産褥	0	1(1)	1	1	2	3	4
計	10	11(3)	21	11	43	54	75

く稀にしかおこらないことを意味している。筆者はわが国における報告例はないと思っている。以前に、妊娠中のヘルペスウイルス感染は流産にいた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。しかし、ほとんど全てが正常な児を出産していると報告しているため、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。また、再発型性器ヘルペスのある妊婦から有意に高い頻度で先天異常児は生まれることはないとの報告もある⁶⁾。したがって、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。

筆者は奇形をともなっていないが胎内感染例を 3 例経験した。1 例目は、妊娠初期の HSV-2 による性器ヘルペスの初感染例で流産になった。2 例目は、妊娠中期に胎児の児心音が悪化したため帝王切開で分娩させたが間もなく死亡した。病理解剖と検査の結果、HSV-2 の胎内感染で上行性感染が疑われた。母体にはまったく性器ヘルペスの症状がなかった。3 例目は、産褥 3 日目に性器ヘルペスを発症し外陰と子宮頸管から HSV-2 が分離された。同日、児からも HSV-2 が分離され後に脳炎を発症した。本例は妊娠中は性器ヘルペスを疑わせる症状がなかった。2 例目、3 例目には母体に性器ヘルペスを疑わせる症状がなく、このような例をどのように予防するかが大きな課題である。

4. 新生児ヘルペスの病型

新生児ヘルペスの病型は、表在型・中枢神経

型・全身型の 3 つの臨床型に分けられている。

①表在型は、皮膚・口などの体の表面に病変がある型で全体の 50% を占める。発症は生後 10～11 日頃で、死亡することはほとんどないが無治療では中枢神経系や内臓への広がりや 50～70% にみられる。②中枢神経型は、HSV 脳炎を発症し全体の 25% を占め、発症は生後 2～3 週であるが皮膚病変を欠くことが多い。治療しないと 50% の死亡率があるが早期に治療すれば死亡率は大幅に低下するが長期の神経障害が残る場合が多い。③全身型は、多臓器の HSV 感染で全体の 25～30% を占める。発症は平均生後 1 週で DIC、呼吸困難、黄疸を呈するが皮膚病変はみられないことが多い。治療を早期に行っても 30% は死亡し、生存しても重い障害が残る⁷⁾。

母体の HSV 初感染例から生まれた場合は全身型になりやすく、母体が再発の場合は表在型・中枢神経型が多いのではないかとされている⁸⁾。

5. 新生児ヘルペス発症のリスク因子 (表 3)

以上のように胎内感染による異常児の発症は極稀であるので、性器ヘルペス合併妊婦の管理の重要な点は新生児ヘルペスの発症予防である。

従来より、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言われている。このような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遥かに広く、また多量である。外陰だけでなく子宮頸管から HSV が分離されるの

表 3 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) 胎令	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

は、前者では50～70%もの症例にみられるのに対し後者では5%以下と少ない。次に母体の血清抗体をみると、前者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、後者では高いIgG抗体を有しているのでこれ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⁹⁾。筆者も再発型43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8～16倍以上の抗体価を有していた。これらの例から新生児ヘルペスの発症は1例もなく、移行抗体が何らかの予防に働いているのではないかと考えている。Brownらは、母体の感染病態と新生児ヘルペス発症の関連を調べた結果、初感染初発では80%、HSV-1抗体が陽性でHSV-2に感染した例では30%に、再発例で2%に新生児ヘルペスが発症したとしている¹⁰⁾。

筆者は新生児ヘルペスのリスク因子を表2のように母体因子、胎児因子、感染効率の3つの因子について考慮して管理法を決めている。

1) 母体因子

- a) ウイルス量と期間：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 $10^6/0.2\text{ml}$ であるのに対し再発では $10^2\sim 10^3/0.2\text{ml}$ と前者が遙かに多いことがわかっている。また、病期についても初感染初発では3週間に及ぶが再発では3～7日と短い。
- b) ウイルス排泄部位：HSVが子宮頸管に排泄されていれば、経膣分娩において外陰病変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。子宮頸管のHSV感染の重要性はNahmiasも指摘している¹¹⁾。
- c) 再発の頻度：再発の頻度は症例毎に大きな差がある。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) 胎児因子

- 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とめることが参考になる。母体の中和抗体価は補体の入らない系で測定したものがよいと思う（胎児や新生児は補体活性が低いので）。

- b) 胎令：胎児の免疫的成熟度はHSV感染による障害に大きく影響する。

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程感染が起こりやすい。一般に経膣分娩では第1～2期は数時間に及び外陰との接触に比べれば遙かに長いので前述のように子宮頸管にHSVが排泄されている場合はリスクが高い。
- b) 皮膚の傷：HSVの感染は皮膚や粘膜から感染するが、胎児に傷があれば容易に感染が成立する。傷をもたらず医療行為としては、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。

4) HSVの型

最近、母体がHSV-1による性器ヘルペスに感染している場合の方がHSV-2による場合に比べてより児に感染しやすいという報告がなされている¹²⁾。初感染の性器ヘルペスは筆者のデータでもHSV-1の方が多く新生児に感染しやすいのは納得できる。興味深いことは、再活性化においてもHSV-1の方が新生児に感染しやすいとしている。この論文ではその機序についてはわからないとしている。筆者は再発性器ヘルペスにおいてはHSV-1の場合は抗体価が低下するが、HSV-2ではそのようなことがみられないことを観察している。つまり、HSV-1の再発型では移行抗体がHSV-2に比べて少ないことがこのようなこと背景にあるのではないかと考えている¹³⁾。

これらの諸因子の中で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と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。

従来より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く中和抗体がないのでリスクは高いが、再発例では病変はあってもウイルス量が少なく高い中和抗体を有していることが多いので新生児へのHSV感染のリスクはあまり高くないと思っている。いずれにせよ病型（感染病態）が重要であり分娩様式もこのことを考慮して選択するのがよいと思う。

6. 性器ヘルペス合併妊婦の管理

筆者は、以上の点を考慮し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ので抗ウイルス薬を用いて自他覚症状の改善とHSVの増殖を抑制することを目指して治療を行っている。ただし、妊娠初期はアシクロビル軟膏などを用いて局所療

法を行っている（表4）。

2) 妊娠経過中

筆者は、HSV感染の病態を詳しく把握しつつ新生児ヘルペス発症のリスク因子を探すべく研究的な視点から妊婦管理を行っているので、外陰と子宮頸管からHSVの分離か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。無症候でHSVを排出していることがあるの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。

一方、母体の中和抗体を測定しこれがIgG抗体であることをELISA法により確認している。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。中和法は微量中和法を用い100TCD₅₀のHSV-1またはHSV-2を50%中和する抗体価をもって抗体価としている¹⁴⁾。胎児や新生児は補体活性が低いので補体を用いない中和抗体価を用いている。

3) 分娩様式の選択（表5）

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ヶ月

表4 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	1,000mg	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	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	1,000mg	分5,5日間，経口
	バラシクロビル	1,000mg	分2,5日間，経口

表5 性器ヘルペスの合併妊娠の管理……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ヶ月以内……帝切
	発症より1ヶ月以上……経膣
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……経膣

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ヶ月以上、再発では1週以上経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日以上は入院管理とする。

前述した性器ヘルペス合併妊婦についてこの管理方式を行ってきたが、新生児ヘルペスを発症した例はなかった。ただ、この管理法は抗ウイルス剤がまだ発売されていない時代の方法であり、現在ではアシクロビルやバラシクロビルによる治療法を行ってウイルス学的な検査によりHSVの陰性を確認すれば帝王切開分娩を選択する基準として初感染における1ヶ月、再発における1週にこだわることはないであろう。ただ、特に初発例では十分な抗ウイルス療法を行うとともにHSVの陰転化を確認することが経膈分娩を行う上で必須である。

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再発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り、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り、新生児ヘルペスに対する重要性の認識に差があるからであろう。

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、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。

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る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¹⁵⁾。このような考えにいたる背景には、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。わ

が国では14,000～20,000出生に1例とやはり新生児ヘルペスの頻度は高くない¹⁶⁾。

米国では外陰に病変があれば帝王切開を選択している¹⁷⁾。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、これに対して分娩時の再発を抑えるべく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分娩を避けるようにしようという考えが生まれている。再発抑制療法とは、妊婦が妊娠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、米国のACOGやカナダはこの方法を推奨している¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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したというデータはないとしている。その理由は対照群594例に症候性の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に注目したい。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。最近、これらの状況を踏まえて妊娠末期の再発抑制療法を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^{7,20)}。

筆者は、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ヶ月にもわたって通常の2倍量を毎日服用す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。さらに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いう疑義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ヶ月に入ってから頻りに再発をくり返す例、母体の中和抗体が低い例などの新生児ヘルペス発症のハイリスクと考えられる場合や、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。

8. 再発性器ヘルペス合併妊婦における新しい分娩管理の試み

前述の再発抑制療法は、いつ再発するかわからないという不安もあって妊娠36週から行っている訳である。一方、前述のように臨床症状から再発を疑って帝王切開したもの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・特異度ともによ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には経膈分娩を行う。陽性の場合には母体の中和抗体が8倍未満か、8倍以上でもウイルス量が多い場合は帝王切開で分娩させるが、ウイルス量が少ない場合で中和抗体が16倍以上あれば経膈分娩を試みる。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。

9. 新生児ヘルペス予防の限界と問題点

新生児ヘルペスの予防で最も重要な問題は、新生児ヘルペスを発症した児を出産した母体の70%は無症候であったという点である。性器ヘルペス合併の妊婦の場合はほぼ管理法が確立されているが、母体が無症候である場合は産科医はどうすることもできない。

Brownらは、新生児ヘルペスの感染病理を明らかにすべく4万例にも及ぶ大規模な臨床研究を行っている。彼らは全例について分娩時に性器からウイルスの分離と母体血清抗体を調べ、新生児ヘルペスの発症との関連を調べている¹⁰⁾。その結果を筆者が図1、図2のように簡潔にまとめてみた。分娩時にHSVが分離された

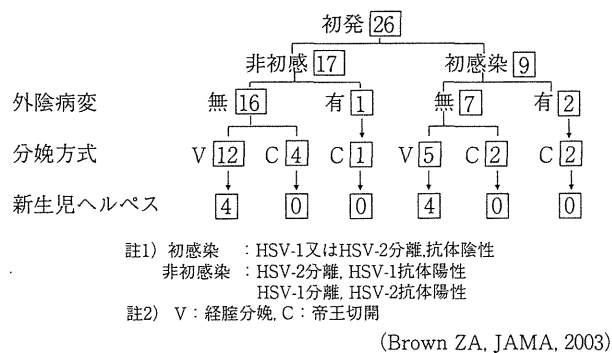


図1 分娩時HSV分離陽性妊婦から生まれた児の予後—初発群

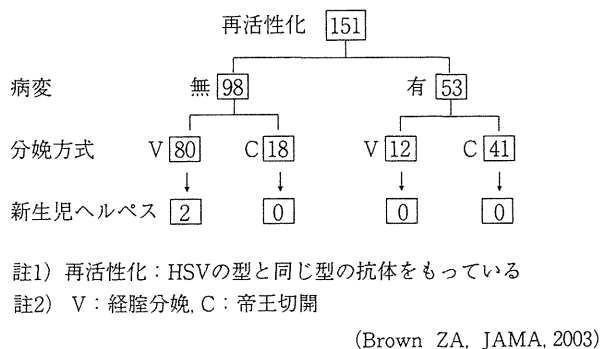


図2 分娩時HSV分離陽性妊婦から生まれた児の予後—再活性化群

妊婦から生まれた児の予後について初発群と再活性化群に分けて報告している。初発26例のうち外陰病変のあった3例は帝王切開分娩が行われ児は感染しなかった。一方、外陰病変がなかった23例について17例が経膈分娩を行ったところ8例に新生児ヘルペスを発症している。内訳は初感染例では5例中4例(80%)、HSV-1抗体存在下のHSV-2感染例では12例中4例(30%)に新生児ヘルペスが発症している。つまり無症候の初感染例で高率に新生児ヘルペスが発症している。一方、再活性化群では外陰病変がなかった98例中80例が経膈分娩を行ったところ2例に新生児ヘルペスが発症した。注目すべきは新生児ヘルペスは全てHSVが分離されても母体に症状がない例から発症している点である。また、本研究では症状があつて帝王切開した群からは1例も新生児ヘルペスが発症していないということは、帝王切開は児のHSV感染を防げる有力な方法であることも証明している。この研究では、妊娠末期で性器の無症候性HSV感染がある場合で特に初感染で新生児ヘルペスのリスクが高いことを明らかにした。このような無症候性HSV感染をどのように発見するかは臨床的には非常に難しい。1つの試みとして、妊娠末期にパートナーからのHSV感染を防ぐことを目的としてHSVに感染していない妊婦(HSV抗体陰性)は妊娠10ヶ月には性交やオーラルセックスをしないようにすることが提案されている。この際、パートナーも型特異抗体を検出してHSV感染の有無を調べるようにしておくことで妊婦への感染のリスクを判定するなどきめ細かく指導するのがよいという考えもあるが、新生児ヘルペスの発症頻度が低い国では費用対効果が悪く一般にはすすめられないとしている²¹⁾。いずれにせよ分娩期の妊婦の無症候のHSV初感染を如何に発見するかが今後の重要な課題となろう。

現在、性器ヘルペスを診断する為の感度・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。性器ヘルペスの診断における基本的な検査が1日も早く保険で使用できるようになることを切望して稿を終わりたい。

参考文献

- 1) Kimberlin DW : Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 17(1) : 1-13, 2004
- 2) Brown ZA : HSV-2 specific serology should be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 10(3) : 141-4, 2000
- 3) 東出誠司, 西澤美香, 川名 尚, 保坂憲光, 太田嘉則, 神田秀俊 : 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
- 4) 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
- 5) Baldwin S, Whitley RJ : Intrauterine herpes simplex virus infection. *Teratology* 39(1) : 1-10, 1989
- 6) Acs N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE : No association between maternal recurrent genital herpes in pregnancy and higher risk for congenital abnormalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(3) : 292-9, 2008
- 7) Jones CA : Vertical transmission of genital herpes : prevention and treatment options. *Drugs* 69(4) : 421-34, 2009
- 8) Malm G, Berg U, Forsgren M : Neonatal herpes simplex : clinical findings and outcome in relation to type of maternal infection. *Acta Paediatr* 84(3) : 256-60, 1995
- 9) Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arvin AM : 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) : 240-4, 1987
- 10) Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L : 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
- 11) Nahmias AJ : Neonatal HSV infection Part I : continuing challenges. *Herpes* 11(2) : 33-37, 2004
- 12) Brown EL, Gardella C, Malm G, Prober CG, Forsgren M, Krantz EM, Arvin AM, Yasukawa

- LL, Mohan K, Brown Z, Corey L, Wald A : Effect of maternal herpes simplex virus (HSV)serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(5) : 523-529, 2007
- 13) 川名 尚, 西澤美香 : 血清抗体からみた性器ヘルペスの自然史に関する一考察. *臨床とウイルス* 37(2) : S36, 2009
- 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* 19(4) : 347-351, 1991
- 15) Royal College of Obstetricians and Gynecologists : Management of genital herpes in pregnancy. *RCOG Green-top Guideline No. 30*, 2007
- 16) 森島恒雄, 川名 尚, 平山宗宏 : 新生児ヘルペス全国調査. *日児誌* 93 : 1990-1995, 1989
- 17) Roberts SW, Cox SM, Dax J, Wendel GD Jr, Leveno KJ : Genital herpes during pregnancy : no lesions, no cesarean. *Obstet Gynecol* 85 : 261-4, 1995
- 18) 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
- 19) 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
- 20) Corey L, Wald A : Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 361(14) : 1376-1385, 2009
- 21) Copas AJ, Cowan FM, Cunningham AL, Mindel A : An evidence based approach to testing for antibody to herpes simplex virus type 2. *Sex Transm Infect* 78(6) : 430-434, 2002

特 集 性感染症の現状と治療の問題点

5. 性器ヘルペスの現状と治療の問題点

川名 尚*

性器クラミジア感染症・淋菌感染症が減少傾向にある中で、性器ヘルペスは減少していない。性器ヘルペスの原因となる単純ヘルペスウイルスには1型と2型があるが、型により臨床像に違いがある。2型は1型より潜伏しやすく、再活性化しやすいことがその原因のひとつとして考えられる。女性性器ヘルペスにおける1型と2型の分布はこの40年間、大きな変化はない。性器ヘルペスの病原診断として迅速に型別診断が可能なLAMP法が優れている。初感染の治療は10日以上投薬が必要と考える。再発抑制療法については年6回以上の再発例に限るのではなく、患者のQOLの改善を目的とすべきである。2型初感染例では早い時期から再発抑制療法を開始するのがよいのではないだろうか。

Key Words : 性器ヘルペス/疫学/診断/治療

I はじめに

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス1型 (herpes simplex virus, type 1 : HSV-1) または2型 (HSV-2) の感染によるウイルス性性感染症である。厚生労働省の動向調査では性器ヘルペスは2006年以後、一見、減少傾向にあるが、これは2006年から再発型を登録しないことになったため、減少しているとは思われない。

HSVは感染後すみやかに知覚神経を上行し、知覚神経節に潜伏感染する。潜伏しているHSVはしばしば再活性化し、ふたたび知覚神経を下行し性器に出現する。ときに病変を形成するが、形成しないことも多い。このように、HSVの独特な感染病理に基づいて診断・治療を考える必要がある点が他の感染症と大きく異なる点である。さらに、性器ヘルペスにおいて1型と2型には臨床的な違いがあり、治療やカウンセリングにおいて、このことを頭に入れておく必要がある。現在、用いることのできる抗ヘルペスウイルス薬は

HSVの増殖を抑制できるが潜伏感染しているHSVを排除することはできないため、この薬剤を性器ヘルペスにどのように用いるのが賢明なのかを考える必要がある。本稿では性器ヘルペスの疫学的な現状を概観し、診断における現在の問題と抗ウイルス療法の課題について述べてみたい。

II 性器ヘルペスの疫学

1. 性器ヘルペスの動向

わが国の性器ヘルペスの動向調査が定点調査として行われている¹⁾。2008年、約1,000の定点から8,292例(男性:3,383例、女性:4,909例)が報告されている。これは、性器クラミジア感染症(28,398例)の約1/3になる。これを評価するときに考慮しなければならないことは診断の精度で、性器クラミジア感染症では核酸増幅法という非常に鋭敏な病原診断が一般に行われているのに対し、性器ヘルペスは臨床所見だけで診断しているため見逃しが多く、また、誤診もおきている可能性がある。

Genital herpes – present status and therapeutic problemes –

* 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 Takashi Kawana

70 (798)