

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炭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陰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陰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産出した母体の70%は無症候であったといわれ、これに対し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う重大な

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 法でみても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 (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

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ておくことが参考になる。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

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つた。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率が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¹⁹⁾。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。

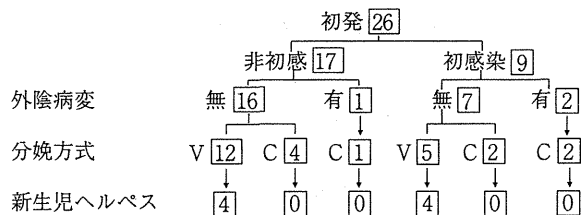
産褥3日目にも母体の外陰と子宮頸管と児について検査を行う。

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に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。

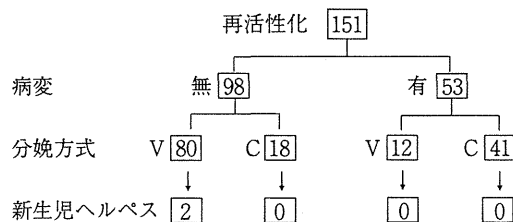
Brownらは、新生児ヘルペスの感染病理を明らかにすべく4万例にも及ぶ大規模な臨床研究を行っている。彼らは全例について分娩時に性器からウイルスの分離と母体血清抗体を調べ、新生児ヘルペスの発症との関連を調べている¹⁰⁾。その結果を筆者が図1、図2のように簡潔にまとめてみた。分娩時にHSVが分離された



註1) 初感染 : HSV-1又は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
註2) V : 経膈分娩, C : 帝王切開

(Brown ZA, JAMA, 2003)

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



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

(Brown ZA, JAMA, 2003)

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 problems –

* 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)

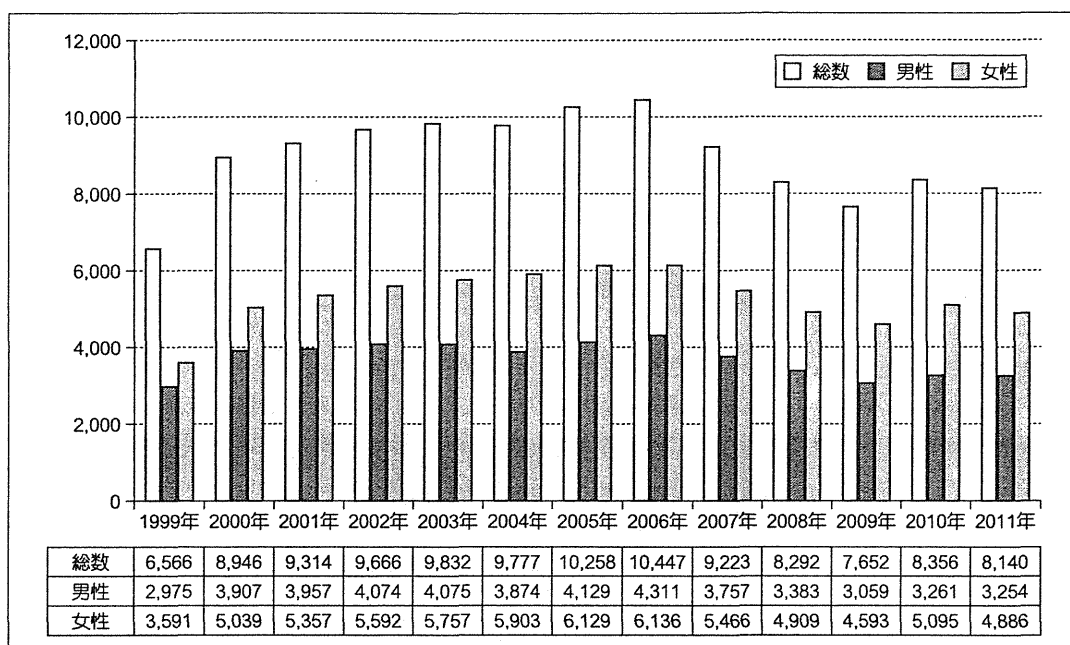


図1 性器ヘルペスウイルス感染症

性器ヘルペスは2006年以降、現象傾向に見えるが、これは再発例を登録しなくなったため減少したのではない。2009年、2010年の数値は発生動向調査IDWRの月報報告数を合計したもの。2011年は9月までの月報報告数を1.33倍したもの。

(IDWR 感染症発生動向調査月報より)

性器クラミジア感染症や淋菌感染症は2002年をピークに明らかに減少傾向にあるため性感染症は減っているとの見方がある。性器ヘルペスも2006年以後、減少傾向にあるが、これは2006年より初発例のみを登録し、再発例を登録しないことになったためと考えられる。性器ヘルペスの中で再発の占める割合は5割以上はあるため再発を登録しなくなれば半分近くに減るはずであるが、2010年には2005年の8割位までにしか減っていない(図1)。男性に比べ女性のほうが1.5倍位多いが、これは世界的にも同じ傾向にある。女性性器は粘膜面が男性性器よりも広く、感染しやすいからではないかと考えている。

年齢分布を見ると、性器ヘルペスは他の性感染症と違って40代以上の高齢者にもかなりの初

発例の報告があるが、その多くは、若い時代に感染し潜伏していたHSVが再活性化したことによるのではないかと考えている。

2. 性器ヘルペスにおける1型と2型の分布

1968年、HSVには抗原的に一部異なる1型と2型があることが発見されたとき、もっとも注目されたことは、2型は性器などの下半身に、1型は口・眼などの上半身に感染するという棲み分けが行われているということであった²⁾。それ以後、欧米では性器ヘルペスは2型の感染によるということになってしまった。しかし、筆者が1976年に、わが国の女性性器ヘルペスについて検討したところ、何と43%も1型が検出されたのであった³⁾。ところが最近になって、欧米諸国から若い女性を中心に1型による性器ヘルペスが急増してい

HSV-1 (herpes simplex virus, type 1; 単純ヘルペスウイルス1型)

HSV-2 (herpes simplex virus, type 2; 単純ヘルペスウイルス2型)

るという報告が相次いでいる^{4) 5)}。これらの論文の筆者らはその理由として、HIV 感染が拡がりつつある欧米では性器による性交を避け、オーラル

セックスが頻繁に行われるようになったこと、さらに、その背景に若年層の HSV の抗体保有率の減少をあげている。

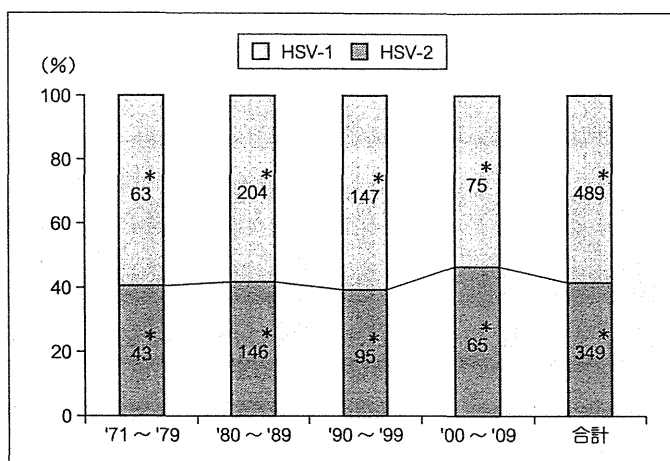


図2 女性性器ヘルペスにおける HSV 型の年次推移

* 症例数

この40年間、女性性器のヘルペスの型の分布はあまり変わっていない。
HSV-1：単純ヘルペスウイルス1型、HSV-2：単純ヘルペスウイルス2型
(筆者作成)

表1 わが国における HSV-1, HSV-2 抗体保有率の変化

年	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
1998	妊婦	50.0%	4.0%	50	蒔田
2002	男性	40.0%	2.0%	145	熊本
	女性	43.0%	8.0%	54	
2003~5	女子学生	34.0%	5.9%	323	川名

HSV 抗体保有率は急激に減少している。

HSV-1：単純ヘルペスウイルス1型、HSV-2：単純ヘルペスウイルス2型
CSW：commercial sex worker

(筆者作成)

前述の如く、わが国の状況はと言うと、筆者の研究では1970年代に1型による女性性器ヘルペスが43%もあったが、その後の30年を10年ごとにまとめて1型と2型の分布を見たところ、この40年間、女性性器ヘルペスの約40%は1型によるもので、ほとんど変化がみられていない(図2)。しかし、若い年代のHSV抗体保有率は明らかに低下しており、この傾向は欧米と同じである。1970年代は80%以上の女性がHSV抗体を有していたが、2000年に入ると、若い女性の40%しかHSV抗体が陽性ではない(表1)。言い換えると、60%以上の若い女性がHSVに対する免疫がないためHSVの初感染の候補者となり得る。HSVの感染はおもに接触感染であるが、成人してからの濃厚な接触は性的接触であることを考えると、今後、若い女性の性器ヘルペスが増える可能性を示唆しているように思う。

わが国の2型に対する抗体保有率は5~10%であり、世界的にみると低いほうである。2型の抗体保有率は性的活動の指標と考えている学者が多いが、もし本当ならば、今までのわが国は性的活動があまり活発ではなかったということになる。もともと、現在の若い世代の性的活動はかなり活発であるため、今後はこれらの傾向は変化する可能性がある。

Ⅲ 性器ヘルペスの臨床と感染病理

1. 性器ヘルペスの臨床

HSVは皮膚・粘膜をとお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。すみ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、ふたたび知覚神経を下行し皮膚・粘膜に現れ、ここで増殖して水疱や浅い潰瘍性病変を作る。臨床的には性器ヘルペスは、初めて発症する初発と、くり返し発症する再発に分類されている。初発はさらに初感染初発と非初感染初発に分けられる。前者は初めての感染によって、後者はすでに感染してい

たHSVの再活性化によって初めて発症したものである。

(1) 初 発

① 初感染初発

感染の機会があつてから平均3~5日(2~21日)の潜伏期の後に発症することが多い。女性では比較的突然に、外陰部に浅い潰瘍や水疱が出現する。病変の数は数個~無数のものまでである。

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。外陰だけでなく子宮頸部からも60~70%にHSVが検出される。両側の鼠径部のリンパ節の腫脹圧痛はほぼ必発である。約6~7割に、発熱、全身倦怠感などの全身症状をともなう⁶⁾。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、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1型感染例より2型感染例に多く、2型の神経向性がうかがわれる。

初感染初発では発症時にHSV抗体が陰性で2~3週後にIgM(免疫グロブリンM)抗体が陽転する。無治療でも約2~3週間で自然治癒するが、抗ヘルペスウイルス薬を投与すると約1週間でかなり軽快する。初感染の臨床症状はさまざま、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%は無症候と言われている。

男性の場合は感染の機会があつてから2~10日間の潜伏期の後、性器にかゆみや違和感をともなった直径1~2mmの複数の水疱が出現し、第3~5病日から水疱が破れて融合し円形の有痛性

の浅い潰瘍となり、1週間前後にもっとも重症化する。その間、鼠径リンパ節の腫脹や尿道分泌物もみられる。病変は亀頭、陰茎体部に多い⁷⁾。

② 非初感染初発

発症は初めてであるが、無症候のうちに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。したがって、発症時にすでにHSV抗体(IgG〔免疫グロブリンG〕抗体)は陽性である。症状は前述の初感染と同様であるが、一般的にはより軽く、病変の数はより少なく、鼠径リンパ節の腫脹の頻度も少ない。発熱などの全身所見はみられず治癒までの期間も短いことが多い。

(2) 再発

以前に発症したことがある例がふたた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。病変は小水疱や潰瘍性病変が1～数个出現する。発熱することもなく、鼠径リンパ節が腫脹することも少ない。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2型感染例のほうが1型感染例よりもはるかに多い。再発の契機となるのは、心身の疲労、風邪などの発熱、女性では月経や妊娠などが多く、これらのことが全身や局所の免疫能の低下をもたらすからではないかと考えている。再発する部位は大体同じであるが、ときに反対側や臀部、大腿部に発症する。男性の場合は初感染時とほぼ同じ部位に、または臀部や大腿部に水疱性あるいは浅い潰瘍性病変を形成するが、症状は軽く治癒までの期間も1週間と短い。

再発をくり返す患者にとっては再発は肉体的ばかりでなく精神的にも大きなストレスとなり、QOL(quality of life)を著しく損ねることになる。このような観点から、抗ヘルペスウイルス薬を持続的に服用し再発を抑制する「再発抑制療法」が開発され、本療法はわが国でも保険で可能になった。

性器ヘルペスの典型的な例は前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にはさまざまな形がある。たとえば、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、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り、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による無菌性の膀胱炎や尿道炎もある。まったく症状もなく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さまざまな病変を呈するが、一方で、同じような形の病変でありながら性器ヘルペスではない疾患があるため、病原診断による確定診断が必須である。

2. 性器ヘルペスの感染病理

性器ヘルペスの感染病理を以下のように考えている(図3)。性器の小さな傷などに侵入したHSVはまず局所で増殖する。そこですみやかに知覚神経末端から神経に入り、上行して知覚神経節や自律神経節に入る。ここで増殖した後、一部はふたたび知覚神経を下行し外陰に現れる。このとき、特異的、非特異的(自然)免疫能が低いと発症する(初感染初発)。一方、免疫能が高いと発症を抑えてしまうが知覚神経節にはHSVが潜伏しているため、のちに何らかの原因で免疫能が低下すると発症してしまう(非初感染初発)。

どちらの場合も、発症する前にすでに潜伏感染が成立していると考えられ、発症時に来院し、ただちに抗ウイルス薬を用いて治療を行っても潜伏しているHSVは排除できないため、治療を如何に早く行っても潜伏しているHSVの再活性化による将来の再発は防げない。初感染初発と非初感染初発は潜伏期の長さの違いとして説明できるのではないかと考えている。

筆者が診察した性器ヘルペスの病型について見ると初発514例のうち、初感染初発が295例(57%)、非初感染初発が219例(43%)で、非初感染初発がかなり多いことがわかった(表2)。

IgG(免疫グロブリンG)

74(802)

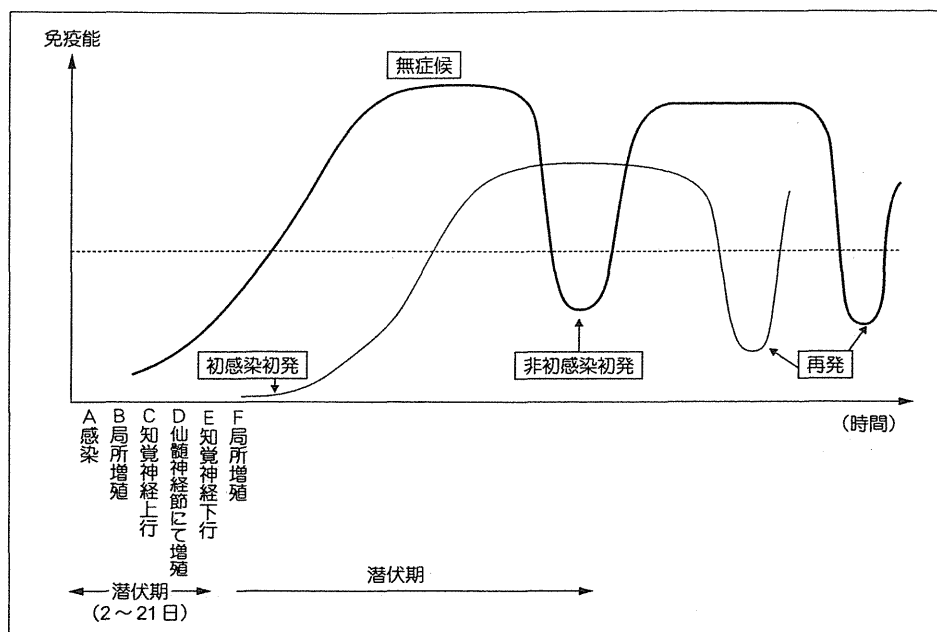


図3 性器ヘルペスの経時的感染病理モデル(仮説)

HSVは性器に感染後、仙髄神経節に潜伏感染し、これが時間経過とともに知覚神経を下行し性器に出現し発症する。発症には免疫能の低下が関連している。

(筆者作成)

表2 性器ヘルペスの感染病態の分布(1973～2009年)

		分離 HSVの型	例数
初発 514	初感染 295 (57%)	HSV-1	204 (69.1%)
		HSV-2	91 (30.8%)
	非初感染 219 (43%)	HSV-1	81 (36.9%)
		HSV-2	138 (63.0%)
再発 228		HSV-1	27 (11.8%)
		HSV-2	201 (88.2%)
計 742		HSV-1	312 (42.0%)
		HSV-2	430 (58.0%)

初発ではHSV-1のほうが多いが、再発ではHSV-2が圧倒的に多い。

HSV-1：単純ヘルペスウイルス1型，HSV-2：単純ヘルペスウイルス2型

(筆者作成)

3. 性器ヘルペスにおける1型と2型の違い

(1) 感染病理の違い

初発例では初感染初発の295例のうち、204例(69.1%)が1型、91例(30.8%)が2型であつ

たのに対し、非初感染初発219例では1型が81例(36.9%)、2型が128例(63%)となり、1型と2型の占める割合が逆転している。2型による初発例の60%は非初感染初発であるというこ

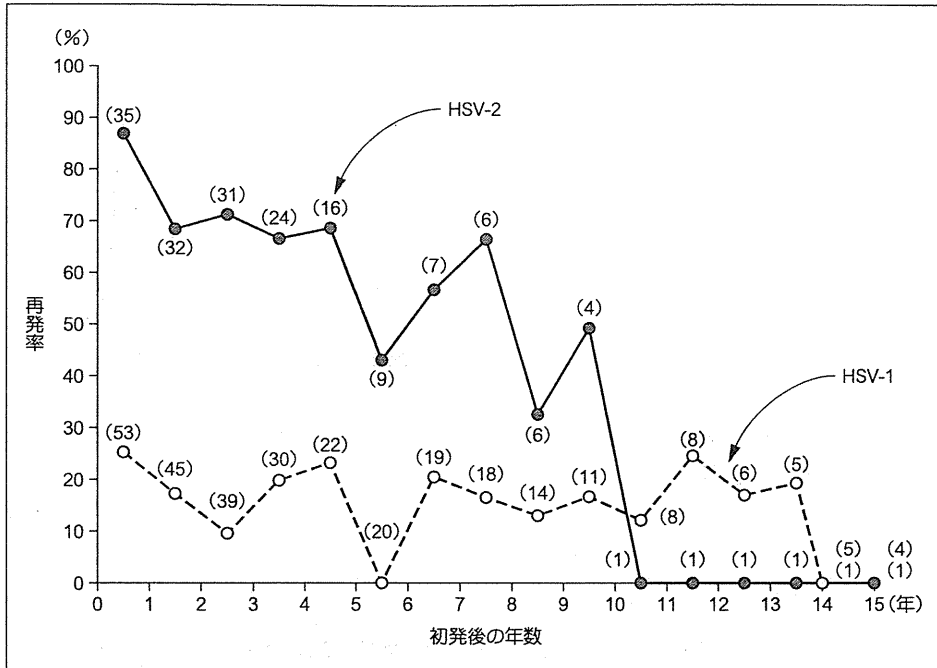


図4 女性性器におけるHSV-1またはHSV-2初感染例の年次別再発率

HSV-2感染例の90%が1年以内に再発するが、HSV-1感染例では20%程度である。
 HSV-1：単純ヘルペスウイルス1型、HSV-2：単純ヘルペスウイルス2型

(筆者作成)

表3 HSV-1とHSV-2の初感染例の臨床症状

	HSV-1	HSV-2	p
発熱 (37℃以上)	55.6% $\left[\frac{110}{198} \right]$	50.7% $\left[\frac{75}{148} \right]$	0.367
ソケイリンパ節 腫脹と圧痛	87.9% $\left[\frac{167}{189} \right]$	78.8% $\left[\frac{115}{145} \right]$	0.24
潰瘍が多発	71.1% $\left[\frac{150}{211} \right]$	37.7% $\left[\frac{57}{151} \right]$	< 0.001

性器の無数の潰瘍形成はHSV-1による場合が多い。

HSV-1：単純ヘルペスウイルス1型、HSV-2：単純ヘルペスウイルス2型

(筆者作成)

とである(表2)。

一方、再発例では228例中201例(88.2%)が2型であり、1型は27例(11.8%)であった。初感染初発では1型が70%で2型が30%であつ

たものが、再発では1型が10%、2型が90%という分布になっている。このことは、2型のほうが再発しやすいことを示唆している。そこで、1型と2型の初感染の例についてその後の再発率を

追跡調査したところ、2型の90%以上が1年以内に再発しているのに対し、1型では20%程度しか再発していないことがわかった(図4)。これらのことは、性器のHSV感染では1型と2型の感染病理の違いを示している。

(2) 臨床的な違い

① 初感染例の臨床症状について見たところ、全身症状としての発熱、局所症状としての鼠径リンパ節の腫脹は同程度であったが、病変が両側性に10個以上多発する症例は1型のほうが有意に多かった(表3)。

② 性器ヘルペスのときに無尿や排尿力の減退などの排尿障害をとまうことがみられる(Elsberg症候群と呼ばれている)が、これは単に排尿時に尿が病変部に触れるための疼痛によるだけでなく、自律神経障害によると考えられている。この頻度を1型と2型の初発例で比べると、1型感染例が0.9%であったのに対し、2型感染例は13.5%と圧倒的に高い頻度であった。このことは、2型のほうが向神経性が強いことを示唆している。

(3) 血清抗体反応の違い

初感染後、再発する例について1型感染例と2型感染例の血清抗体の推移を見たところ、興味深いことに、1型感染例では再発によりIgG抗体が急上昇するがピークに達した後、低下する例のあることがわかった。これに対し、2型感染例では再発をくり返してもこのような抗体の上昇と下降はなく、ほぼ一定の値を持続していた。大胆な推測ではあるが、抗体が減少することは抗原刺激がなくなることを考えると、性器の感染では1型は2型よりも排除されやすいのではないかと思われる。

以上のように、女性性器に関する限り1型と2型感染の臨床経過が異なるため、性器ヘルペスの診断において感染しているHSVが1型か2型を決めることは是非行うべきと考えている。

IV 診断についての現状

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

前述のような症状があれば診断しやすい。ただ、従来から言われている多発性・対称性に出現する潰瘍性病変のような典型的な例はむしろ少ない。一方、性器ヘルペス以外でも急性外陰潰瘍やBehçet病などでも潰瘍性病変を呈するし、性器カンジダ症や接触皮膚炎などでも浅い潰瘍性病変を呈するなど、紛らわしい疾患も多い。そこで、臨床診断は誤診が多く、臨床検査を行うべきであると多くのガイドラインには記載されている⁸⁾。

2. 臨床検査

臨床検査には病原診断と血清診断がある。

(1) 病原診断

これは、HSVそのものかHSV感染細胞に出現する抗原を検出する方法である。HSVそのものの存在を証明するので血清診断より直接的であり確実である。現在、用いることのできる方法は、ウイルスの分離培養法、蛍光抗体法によるHSV感染細胞の検出、PCR (polymerase chain reaction) 法またはLAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法による核酸増幅法である。

保険適応のある蛍光抗体法は病変部を擦過して得た細胞を無蛍光スライドに塗抹してアセトン固定した後、蛍光標識マウスモノクローナル抗体を用いてHSV抗原を証明するものである。特異度は高いが感度が20～30%と非常に悪い。その理由は、性器ヘルペスでは小さい潰瘍性病変であることが多く、感染細胞を十分に採取できない上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。しかし、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日間もかかる上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上に検体の採取・搬送も容易であり、しかも結果は短時間で出るためまことに優れた方法で、分離培養法よりも感度がよいとされている。外国ではPCR法が開発されている。わが国では

PCR (polymerase chain reaction)

LAMP (loop-mediated isothermal amplification)

LAMP法が開発された。

LAMP法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。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もできる。最近、検体採取より2時間以内で結果が出せる簡易迅速診断キットが市販された(栄研化学)⁹⁾。このキットの感度は分離培養法と同等であり、しかもHSVの型も判定できる優れたものである。早急にLAMP法が一般臨床で手軽に保険で行えるようになることを願っている。

(2) 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。しかし、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法による免疫グロブリンクラス別抗体測定法を用いると、従来の補体結合法や中和法と違って血清診断がある程度可能になった。

初感染では発症後、最初の1週間位はIgM・IgG抗体とも陰性で、その後、IgM抗体が急上昇する。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¹⁰⁾。わが国で市販されているELISAキット(デンカ生研)では1型抗体と2型抗体の両方とも検出できる。ただ、初発の中に非初感染初発が20%位あり、これらの例ではIgM抗体が検出されないので注意を要する。

② 型特異的抗体検出法

感染しているHSVが1型か2型かは型特異抗体を検出することで診断できる。1型と2型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の表面にある糖タンパクのうちglycoprotein G (gG)は1型と2型で抗原的に異なるところが多いため、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。1型は口腔と性器の両方に感染するが、2型はほとんどが

性器の感染であるため、2型特異抗体が検出されれば性器の当該病変が2型による性器ヘルペスの可能性が高い。現在は保険適用はないが、性器ヘルペスの診断には大いに役立つ。

ただし、これらのキットはIgG抗体を検出するため感染の初期にはIgG抗体が出現せず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(1型のgG)はgG-2(HSV-2のgG)よりも抗原性が弱いようなので、1型の感染では抗体検出感度はさらに低下するので注意が必要である¹¹⁾。

以上のように、病原診断と型特異的血清診断はすでに確立しているのであるが、わが国では保険診療ではできない。世界のレベルから大変遅れてしまっていることは残念である。

V 性器ヘルペスの治療

性器ヘルペスの治療は抗ヘルペスウイルス薬の全身投与によりHSVの増殖を抑制し、病期の短縮を目指す。性器に感染したHSVは短い時間のうちに仙髄神経節に移行し、ここで増殖を続け、ふたたび知覚神経節を下行して、外陰だけでなく子宮頸管にも病変を形成する。このような感染病理を考慮すると、外陰の病変に軟膏などを塗布する局所療法だけでは十分ではないことがわかる。

抗ヘルペスウイルス薬としてヌクレオシドアナログが開発され有効な治療薬として効果をあげている。わが国では、アシクロビル(ACV)、バラシクロビル(VACV)が用いられる。いずれもHSVの増殖を抑制し治癒までの期間が短縮され著効を示すが、病型により投与量や期間が異なっている。ACVは血中濃度を維持するために1日5回服用する必要があったが、VACVはACVのプロドラッグで腸管からの吸収がよいため1日2回でよく、治療しやすくなった。

性感染症学会のガイドラインに記載されている現在わが国で用いられている薬剤の投与量と期間を表4に示した⁷⁾。

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

gG (glycoprotein G)

ACV (アシクロビル)

VACV (バラシクロビル)