

## 方法

2000-2013年に当科で治療したコンジローマ合併妊婦  
32例につき、

### [母体因子]

- ・年齢
- ・コンジローマ既往
- ・非妊時の病変の有無
- ・治療週数
- ・分娩方法、

### [出生児因子]

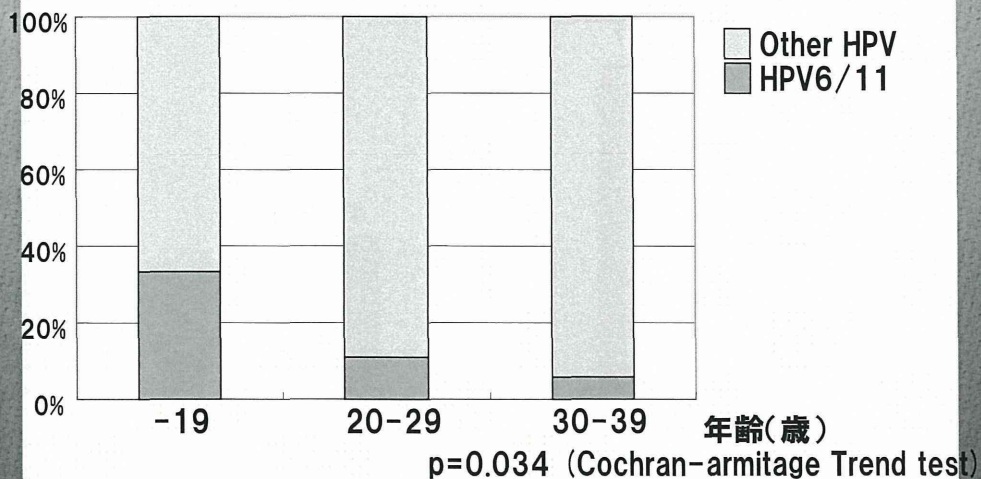
- ・児咽頭への感染の有無(HPVタイピング)
- ・RRPの発生率

につき、後方視的に調査した。

## 成績1

### 当科における年齢層別のコンジローマHPVタイプ検出率

2008年4月-2010年5月に当科にてHPV typingを行った336例  
(中央値36歳)



➤ HPV6/11型の検出率は、若年者ほど高くなる傾向が示された。

## 症例提示

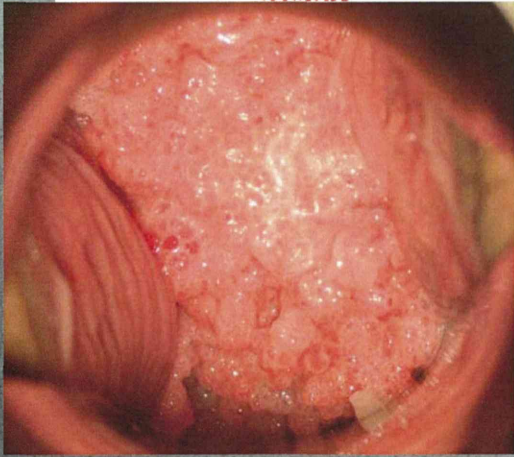
22歳、初産

非妊時には、尖圭コンジローマの既往なし。

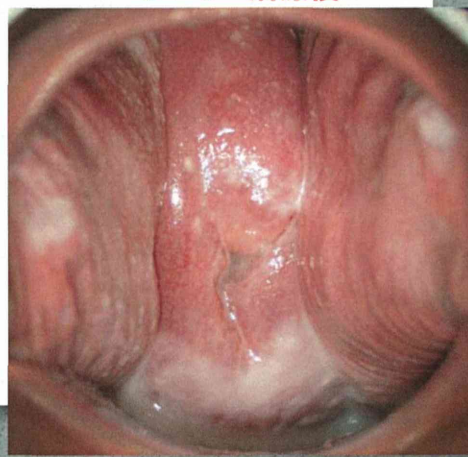
妊娠20週に初めて子宮頸部コンジローマを指摘され当科紹介。

妊娠22-26週で3回のレーザー蒸散術を施行し肉眼的病変を消失し、経膣分娩に至る。

レーザー治療前



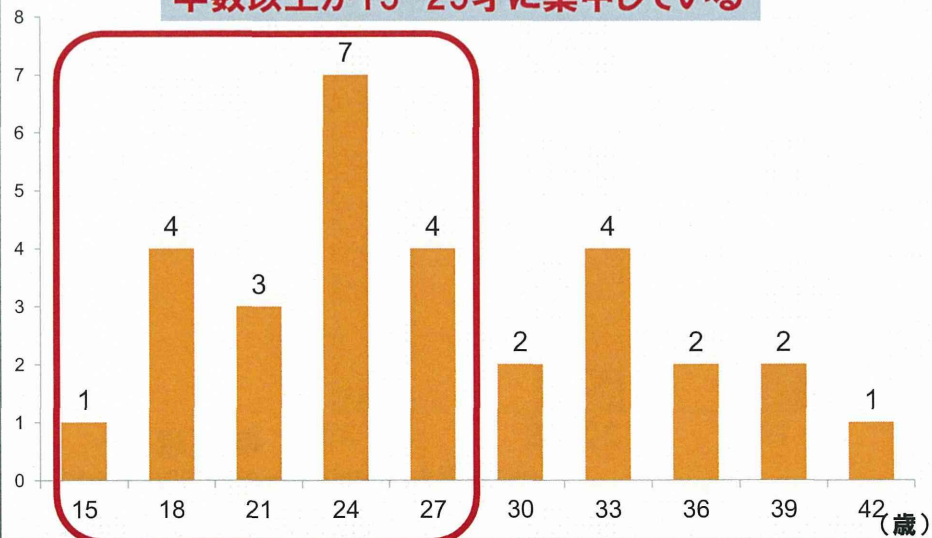
レーザー治療後



## 尖圭コンジローマ合併妊婦の年齢分布

東大病院、2000-2013 (n=32)

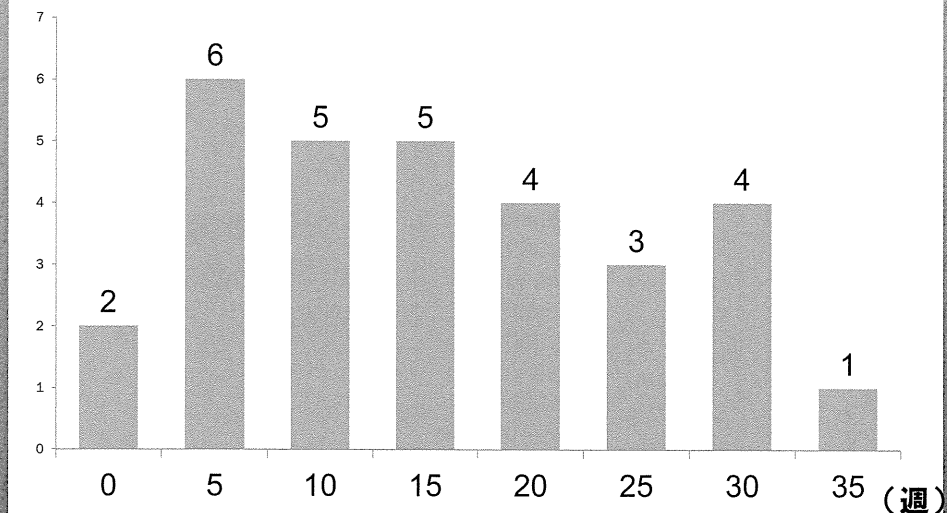
半数以上が15-25才に集中している



## 尖圭コンジローマと診断された妊娠週数

東大病院、2000-2013 (n=32)

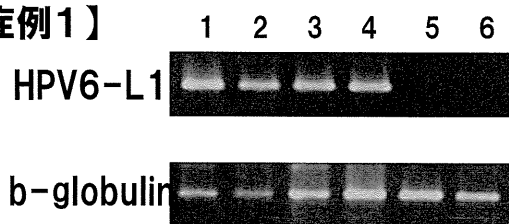
大部分は非妊時には尖圭コンジローマがなかった



## 成績4

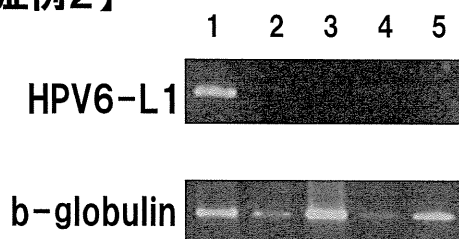
### HPV DNAの検出(PCR法)

#### 【症例1】



- 1: 母体コンジローマ
- 2: 出生時 児咽頭
- 3: 児胃内容
- 4: 児耳介
- 5: 生後5週 児咽頭
- 6: 陰性コントロール

#### 【症例2】



- 1: 母体コンジローマ
- 2: 出生時 児咽頭
- 3: 児胃内容
- 4: 児耳介
- 5: 陰性コントロール



## レーザー治療後の児咽頭擦過細胞のHPV検査(n=21)

コンジローマ部位	児咽頭HPVタイプ	
	生後1-2M	生後3-6M
頸部(HPV6)	16	7M:negative
頸部(HPV6)	18	6M:negative
頸部(HPV11+52)	other type	5M:negative
外陰(HPV6+18+52)	52+18	N.A.
外陰	negative	
外陰、腔壁	negative	
外陰、腔壁	negative	
外陰、腔壁	negative	
外陰	negative	
不明	negative	
不明	negative	
腔壁	negative	
頸部	negative	
外陰	negative	
外陰	negative	
頸部	negative	
外陰	negative	
頸部	negative	
外陰	negative	
頸部	negative	

これまでの32例では  
JORRPは発生してい  
ない。

## 今後の展望

- ◆ 尖圭コンジローマ合併妊婦の多くは、非妊時には異常を指摘されておらず不顕性感染であったことがわかった。不顕性感染者を妊娠前に発見することは難しい。
- ◆ 妊婦のコンジローマの治療は、外科的治療のみで施設も限られることより妊娠中の管理・治療は難しい。
- ◆ コンジローマ合併妊婦の年齢が20才前後から始まっていることから、10才台に4価HPVワクチンを接種することは母子感染予防という観点からも意義が大きい。
- ◆ 思春期教育において、性教育だけでなく母子保健としてコンジローマの知識を伝える必要があると考えられる。



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

〈雑 誌〉

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Morita-Ishihara T,</u> <u>Unemo M,</u> <u>Furubayashi K,</u> <u>Kawahata T,</u> <u>Shimuta K,</u> <u>Nakayama S,</u> <u>Ohnishi M</u>	Treatment failure with 2 grams azithromycin (extended-release formulation) in gonorrhoea in Japan caused by the international multidrug-resistant ST1407 strain of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .	J Antimicrobial Chemother	69	2086-2090	2014
<u>余田 敬子</u>	こんなときどうする？ 口腔咽頭喉頭科学・気管食道科学領域 咽頭に多発性のアフタがあり、咽頭痛を訴える！	JOHNS	30	1261-1263	2014
<u>余田 敬子</u>	耳鼻咽喉科とウイルス 口腔・咽頭ヘルペス	JOHNS	30	1633-1637	2014
<u>余田 敬子</u>	口腔咽頭の性感染症の診断と治療	耳鼻臨床	107	846-847	2014
<u>余田 敬子</u>	口腔咽頭梅毒 —実地臨床における診断と治療のポイント—	耳鼻咽喉科展望	57	246-255	2014
<u>余田 敬子</u>	どう使う！ 抗菌薬 性感染症に対する抗菌療法	MB ENT	164	49-57	2014
<u>Mikamo H,</u> <u>Iwasaku K,</u> <u>Yamagishi Y,</u> <u>Matsumizu M,</u> <u>Nagashima M</u>	Efficacy and safety of intravenous azithromycin followed by oral azithromycin for the treatment of acute pelvic inflammatory disease and perihepatitis in Japanese women	J Infect Chemother	20(7)	429-435	2014
<u>山岸 由佳,</u> <u>三嶋 廣繁</u>	ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン (子宮頸癌予防ワクチン) と副反応	検査と技術	42	8-11	2014
<u>山岸 由佳,</u> <u>三嶋 廣繁</u>	国際標準からみた日本の臨床微生物検査における課題 感染症診断および感染制御における新世代の遺伝子検査システムの臨床的意義	臨床病理	62	1003-1012	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Azuma Y, Kusumoto-Matsuo R, Takeuchi F, Uenoyama A, Kondo K, Tsunoda H, Nagasaka K, <u>Kawana K</u> , Morisada T, Iwata T, Aoki D, Kukimoto I	Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women	Japan J Clin Oncol	44(10)	910-917	2014
<u>Kawana K</u> , Adachi K, Kojima S, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Nishida H, Nagasaka K, Arimoto T, Yokoyama T, Wada-Hiraike O, Oda K, Sewaki T, Osuga Y, Fujii T	Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients	Vaccine	32(47)	6233-6239	2014
Taguchi A, Nagasaka K, <u>Kawana K</u> , Hashimoto K, Kusumoto-Matsuo R, Miranda T, Nakamura H, Bonetti A, Oda K, Kukimoto I, Carninci P, Banks L, Osuga Y, Fujii T	Characterization of novel transcripts of human papillomavirus type 16 using CAGE technology	J Virol	89(4)	2448-2452	2015

〈書 籍〉

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>余田 敬子</u>	口腔・咽頭の性 感染症	森山 寛, 小島 博巳	ENTコンパス	ライフ・ サイエンス	東京	2014	279-280



## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## Treatment failure with 2 g of azithromycin (extended-release formulation) in gonorrhoea in Japan caused by the international multidrug-resistant ST1407 strain of *Neisseria gonorrhoeae*

Tomoko Morita-Ishihara<sup>1</sup>, Magnus Unemo<sup>2</sup>, Kei-ichi Furubayashi<sup>3</sup>, Takuya Kawahata<sup>4</sup>, Ken Shimuta<sup>1</sup>, Shu-ichi Nakayama<sup>1</sup> and Makoto Ohnishi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>WHO Collaborating Centre for Gonorrhoea and other STIs, Department of Laboratory Medicine, Microbiology, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden; <sup>3</sup>Sonezaki Furubayashi Clinic, Osaka, Japan; <sup>4</sup>Osaka Prefectural Institute of Public Health, Osaka, Japan

\*Corresponding author. Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8640, Japan. Tel: +81-3-5285-1111; Fax: +81-3-5286-1163; E-mail: ohnishi7@nih.go.jp

Received 24 January 2014; returned 11 February 2014; revised 19 March 2014; accepted 20 March 2014

**Objectives:** Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is a major public health concern globally. We report the first verified treatment failure of gonorrhoea with 2 g of azithromycin (extended-release formulation) in Japan and characteristics of the corresponding *N. gonorrhoeae* isolates.

**Methods:** Pre- and post-treatment isolates ( $n=4$ ) were investigated by Etest for antimicrobial susceptibility. The isolates were examined for molecular epidemiology by multilocus sequence typing (MLST), *N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing (NG-MAST) and multiple-locus variable-number tandem repeat analysis (MLVA), and for the presence of azithromycin resistance determinants (23S rRNA gene mutations, *erm* genes and *mtrR* mutations).

**Results:** All isolates were resistant to azithromycin (MIC 4 mg/L) and ciprofloxacin, but remained susceptible to cefixime, ceftriaxone and spectinomycin. All isolates were assigned to MLST ST1901 and NG-MAST ST1407 and three of four isolates possessed MLVA profile 8-3-21-16-1. All isolates contained the previously described C2599T mutation (*N. gonorrhoeae* numbering) in all four 23S rRNA alleles and the previously described single-nucleotide (A) deletion in the *mtrR* promoter region.

**Conclusions:** This verified treatment failure occurred in a patient infected with an MLST ST1901/NG-MAST ST1407 strain of *N. gonorrhoeae*. While this international strain commonly shows resistance or decreased susceptibility to multiple antimicrobials, including extended-spectrum cephalosporins, the strain reported here remained fully susceptible to the latter antimicrobials. Hence, two subtypes of azithromycin-resistant gonococcal MLST ST1901/NG-MAST ST1407 appear to have evolved and to be circulating in Japan. Azithromycin should not be recommended as a single antimicrobial for first-line empirical treatment of gonorrhoea.

**Keywords:** *N. gonorrhoeae*, *N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing, NG-MAST, antimicrobial resistance, 23S rRNA, test of cure

### Introduction

*Neisseria gonorrhoeae* infections are major public health concerns worldwide. In 2008, the WHO estimated there were 106 million gonorrhoea cases among adults globally, making it the most prevalent bacterial sexually transmitted infection.<sup>1</sup> In Japan, based on a sentinel surveillance system (~1000 sentinel sites) for gonorrhoea, the number of reported cases peaked (21 921 cases) in 2002, but declined to 10 247 cases in 2011. Resistance in *N. gonorrhoeae* to previously recommended first-line antimicrobials for treatment of gonorrhoea is prevalent worldwide.<sup>2–4</sup>

Although attempts have been made to establish surveillance of antimicrobial resistance in *N. gonorrhoeae* in Japan, this has proved difficult due to the low number of isolates obtained for study.<sup>5</sup> Dual antimicrobial therapies have been introduced in the USA<sup>6</sup> and Europe,<sup>7</sup> recommending ceftriaxone (one dose of 250–500 mg intramuscularly) together with azithromycin (one dose of 1–2 g orally) for treatment of uncomplicated gonorrhoea. Furthermore, in the USA one dose of 2 g of azithromycin is recommended if the patient has severe cephalosporin allergy<sup>6</sup> and, despite not being recommended, in several countries, including Japan, azithromycin (one dose of 1–2 g) as single antimicrobial

therapy is occasionally used, due to its wide availability and ease of administration.

Here we report the first verified treatment failure of gonorrhoea with 2 g of azithromycin [extended-release formulation (azithromycin-ER)] in Japan and the phenotypic and genetic characteristics of the corresponding *N. gonorrhoeae* isolates.

## Methods

The work was performed at the Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.

### Case report

In early 2013, an asymptomatic woman in her late teens presented to a sexually transmitted infection clinic in Osaka city. She sought care because 3 days earlier her male sex partner had been diagnosed with *N. gonorrhoeae* urethritis at another private clinic (no further information regarding this case was available). During the visit she was treated with 2.0 g of azithromycin-ER orally, which is formulated as sustained-release microspheres.<sup>6</sup> Pharyngeal and vaginal culture specimens were also taken, which were confirmed as *N. gonorrhoeae* positive in 2 days (referred to as FC-195 and FC-196, respectively). On the follow-up visit (Day 9), vaginal and pharyngeal culture specimens were taken for test of cure and the patient also received 1 g of ceftriaxone intravenously due to azithromycin resistance (see the Results section) in the isolates cultured on Day 1. The vaginal and pharyngeal test of cure specimens were both confirmed 2 days later as still culture-positive for *N. gonorrhoeae* (isolates designated FC-200 and FC-201, respectively). The patient denied any sexual contacts from the time of receiving azithromycin treatment to test of cure. On Day 22, the patient returned for a test of cure following the ceftriaxone treatment and at this visit vaginal and pharyngeal culture specimens were negative for *N. gonorrhoeae*.

### Characterization of isolates

The four clinical isolates were characterized as described below. For comparison, seven additional azithromycin-resistant gonococcal isolates of *N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence type (NG-MAST) ST1407 collected in the same geographical region in 2011 and 2012 were analysed.

### Antimicrobial susceptibility testing

The MIC (mg/L) of azithromycin was determined using the Etest method (bioMérieux, AB, Solna, Sweden) according to the manufacturer's instructions. MIC values were interpreted in accordance with EUCAST clinical breakpoint criteria (V4.0; [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/); see Table 1).

### Genetic characterization

For molecular epidemiology, all isolates were characterized by multilocus sequence typing (MLST), NG-MAST and multiple-locus variable-number tandem repeat analysis (MLVA), as previously described.<sup>9,10</sup>

Azithromycin resistance-associated mutations in the peptidyltransferase region of domain V of the 23S rRNA gene were determined by sequencing, as previously described.<sup>11</sup> The methylase-encoding *ermA*, *ermB*, *ermC* and *ermF* resistance genes were detected with PCR, as previously described.<sup>12</sup> The *mtrR* gene, including the promoter region, and the *penA* gene were sequenced as previously described.<sup>9,13</sup>

## Results

The phenotypic and genetic characterization of all four *N. gonorrhoeae* pre- and post-treatment isolates (AZM-TF isolates) is summarized in Table 1, which also includes seven additional azithromycin-resistant NG-MAST ST1407 isolates from the same geographical region (Kyoto/Osaka) for comparison.

### Antimicrobial susceptibility testing

All AZM-TF isolates were resistant to azithromycin (MIC 4 mg/L) and ciprofloxacin (MIC  $\geq 32$  mg/L), but were susceptible to cefixime (MIC 0.032–0.064 mg/L), ceftriaxone (MIC 0.016–0.032 mg/L) and spectinomycin (MIC 4–8 mg/L). The additional azithromycin-resistant isolates had similar antibiograms; however, the MICs of cefixime (0.125–0.25 mg/L) and ceftriaxone (0.032–0.125 mg/L) for these isolates were 2- to 8-fold higher (Table 1).

### Genetic characterization

All AZM-TF isolates were assigned to MLST ST1901 and NG-MAST ST1407. Using MLVA, all isolates, with the exception of FC-196, possessed an identical number of repeat units (8-3-21-16-1) in loci VNTR04-03, VTNR04-10, VNTR07-02, VNTR15-02 and VNTR16-01,<sup>10</sup> respectively. The pre-treatment pharyngeal isolate FC-196 had a closely related MLVA profile, 10-3-21-16-1, i.e. a single-locus variant with slight differences in the VNTR04-03 locus. The additional azithromycin-resistant NG-MAST ST1407 isolates were all assigned as MLST ST1901, with one exception (IT-027: ST10241). These isolates had four different MLVA profiles, which differed from those of the AZM-TF isolates with at least two loci (Table 1).

All AZM-TF isolates contained the previously described C2599T mutation in all four alleles of the 23S rRNA gene (Table 1),<sup>11</sup> but did not have any A2143G mutation.<sup>14</sup> Among the additional seven azithromycin-resistant isolates, HI-015 also possessed the C2599T mutation in all four alleles, but the others had the C2599T mutation in two or fewer alleles. All isolates analysed here, except FC-107, also contained the previously described single-nucleotide (A) deletion in the *mtrR* promoter region; however, no isolates contained the *ermA*, *ermB*, *ermC* or *ermF* genes.

With regard to the main cephalosporin resistance determinant,<sup>4</sup> the AZM-TF isolates and HI-015 possessed the *penA* XXXIV allele and the remaining six isolates had a *penA* XXXIV variant with an additional P551S or A501V mutation (Table 1). These latter alleles are known to result in higher MICs of cephalosporins,<sup>4,9,15</sup> in accordance with the results of this study.

## Discussion

This is the first reported case of failure of gonorrhoea treatment with azithromycin in Japan, which was strictly verified in accordance with WHO criteria, i.e. a detailed clinical history was recorded, reinfection was ruled out, the pre-treatment and post-treatment isolates were mainly phenotypically and genetically indistinguishable by highly discriminatory molecular epidemiological typing methods, and the isolates were resistant to azithromycin and contained genetic resistance determinants causing the azithromycin resistance.<sup>2,4,16</sup> The clinical failure occurred after using a 2 g dose of azithromycin-ER (an extended-release



**Table 1.** Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of *N. gonorrhoeae* isolates with low-level resistance to azithromycin in Japan

Isolate	Date	MIC (mg/L) <sup>a</sup>							MLVA repeat number					23S rRNA gene (C2599 position) <sup>b</sup>					<i>mtrR</i>		
		AZM	CRO	SPT	PEN	CFM	CIP	MLST	NG-MAST	04-03	04-10	07-02	15-02	16-01	allele 1	allele 2	allele 3	allele 4	<i>penA</i>	promoter region <sup>c</sup>	CDS
FC-195	2013	4	0.032	8	1	0.032	32	1901	1407	8	3	21	16	1	T	T	T	T	XXXIV	A deletion	WT
FC-196	2013	4	0.032	8	1	0.032	32	1901	1407	10	3	21	16	1	T	T	T	T	XXXIV	A deletion	WT
FC-200	2013	4	0.016	4	1	0.032	32	1901	1407	8	3	21	16	1	T	T	T	T	XXXIV	A deletion	WT
FC-201	2013	4	0.032	8	1	0.064	>32	1901	1407	8	3	21	16	1	T	T	T	T	XXXIV	A deletion	WT
KM-026	2011	1	0.125	8	2	0.25	16	1901	1407	6	3	3	17	1	T	T	WT	WT	XXXIV_P551S	A deletion	WT
KM-029	2011	1	0.125	8	4	0.25	16	1901	1407	6	3	3	17	1	T	T	WT	WT	XXXIV_P551S	A deletion	WT
HI-015	2011	8	0.125	8	1	0.125	>32	1901	1407	11	3	21	18	1	T	T	T	T	XXXIV	A deletion	WT
IT-027	2011	1	0.125	8	4	0.25	>32	10241	1407	4	3	4	17	1	WT	WT	WT	WT	XXXIV_P551S	A deletion	WT
HI-018	2012	1	0.125	8	2	0.25	>32	1901	1407	4	3	4	17	1	WT	WT	WT	WT	XXXIV_P551S	A deletion	WT
IT-030	2012	1	0.125	8	1	0.25	>32	1901	1407	4	3	4	17	1	WT	WT	WT	WT	XXXIV_P551S	A deletion	WT
FC-107	2012	1	0.032	8	0.25	0.125	>32	1901	1407	7	3	5	13	1	WT	WT	WT	WT	XXXIV_A501V	new	L47R

AZM, azithromycin; CRO, ceftriaxone; SPT, spectinomycin; PEN, penicillin G; CFM, cefixime; CIP, ciprofloxacin; CDS, coding sequence; WT, wild-type.

FC-195/FC-196 and FC-200/FC-201 are pre- and post-treatment isolates, respectively, from the first verified treatment failure with 2 g of azithromycin in Japan.

<sup>a</sup>Susceptibility (S) and resistance (R) according to EUCAST breakpoints (www.eucast.org): azithromycin, S ≤0.25 mg/L and R >0.5 mg/L; ceftriaxone, S ≤0.125 mg/L and R >0.125 mg/L; spectinomycin, S ≤64 mg/L and R >64 mg/L; penicillin, S ≤0.064 mg/L and R >1 mg/L; cefixime, S ≤0.125 mg/L and R >0.125 mg/L; and ciprofloxacin, S ≤0.032 mg/L and R >0.064 mg/L.

<sup>b</sup>A C2599T mutation in 23S rRNA alleles results in decreased target affinity and increased MICs of azithromycin.<sup>10</sup>

<sup>c</sup>Two different sequences of the promoter region of the *mtrR* gene were identified, i.e. the previously described deletion of one nucleotide (A)<sup>8,12</sup> and a new sequence, GGTTACAAGTCTTTTTATAATCCGCCCTCAT (accession number AB914770), in which underlined nucleotides differ from those in the wild-type sequence.

formulation using microspheres that results in an extended duration of effect and less severe adverse effects), which is the highest dose of azithromycin used for treatment of gonorrhoea. All four AZM-TF isolates belonged to MLST ST1901 and NG-MAST ST1407, and all isolates, with the exception of one, were also assigned to an identical MLVA profile. The single-locus MLVA variant of the remaining isolate most likely only represents the intra-strain variability and instability of the VNTR04-03 locus. The C2599T mutation was identified in all four alleles of the 23S rRNA gene, which has been associated with low-level resistance to azithromycin,<sup>11</sup> in all AZM-TF isolates and the HI-015 isolate (azithromycin MIC 4–8 mg/L). The additional examined azithromycin-resistant isolates with this mutation in two or fewer alleles had an azithromycin MIC of only 1 mg/L. All these results are in accordance with previous publications.<sup>14</sup> The single-nucleotide deletion (A) in the inverted repeat region of the *mtrR* promoter, which has been shown to increase azithromycin MICs by causing overexpression of the MrcDE efflux pump,<sup>13</sup> was also present in the AZM-TF isolates.

As mentioned earlier, the treatment failure was caused by *N. gonorrhoeae* MLST ST1901 and NG-MAST ST1407, which is, together with its evolved genetic subtypes, a multidrug-resistant gonococcal clone accounting for a high proportion of the decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in many settings, including the Kyoto/Osaka area, worldwide.<sup>4,9,17,18</sup> Interestingly, the azithromycin-resistant gonococcal MLST ST1901 and NG-MAST ST1407 strain causing the treatment failure in Osaka was fully susceptible to extended-spectrum cephalosporins (e.g. cefixime MICs were 0.032–0.064 mg/L) and instead had substantially higher MICs of azithromycin compared with conventional ST1901/ST1407 isolates.<sup>4,9,17,18</sup> In the ongoing gonococcal surveillance in the Kyoto/Osaka area, among 413 isolates collected from April 2010 to March 2013, 12 additional isolates showing azithromycin resistance have been identified. Of these 12 isolates, 7 were assigned to NG-MAST ST1407, but all 7 had decreased susceptibility to cefixime (MICs 0.125–0.25 mg/L) (Table 1). Furthermore, three azithromycin-resistant NG-MAST ST1407 isolates were found in the Tokyo area in 2011.<sup>19</sup> Two of these three isolates had an MIC of 16 mg/L and possessed the C2599T mutation in all four 23S rRNA alleles. Both of these two isolates also showed decreased susceptibility to cefixime (MIC 0.125 mg/L), in accordance with conventional gonococcal NG-MAST ST1407 isolates. Accordingly, two subtypes of azithromycin-resistant gonococcal NG-MAST ST1407 appear to have evolved and to be circulating in Japan.

Azithromycin-ER has been approved for gonorrhoea treatment since 2009 in Japan. This drug has high activity against many Gram-positive and Gram-negative bacteria, high tissue penetration (making it effective for intracellular pathogens), a single-dose oral regimen, less severe adverse effects compared with conventional azithromycin [immediate-release formulation (azithromycin-IR)] and ease of administration, increasing compliance. According to pharmacokinetic/pharmacodynamic investigations, a 2 g dose of azithromycin-ER results in 3- to 4-fold higher AUC in serum than a 500 mg dose of azithromycin-IR.<sup>20</sup> As the efficacy of azithromycin is best correlated with the parameter AUC/MIC, azithromycin-ER (in a single dose of 2 g) might be a more effective option than azithromycin-IR (in a single dose of 2 g) for treatment of gonorrhoea. However, appropriate comparisons between a 2 g dose of each formulation, taking into account

selection of resistance, are crucial. Gonococcal strains with high-level resistance to azithromycin, due to an A2143G mutation in three or four of the 23S rRNA alleles, have been isolated in several countries worldwide,<sup>21–24</sup> though not yet in Japan. Nevertheless, data from the gonococcal antimicrobial resistance surveillance in the Kyoto/Osaka area<sup>9</sup> showed that 3.2% of the gonococcal isolates from April 2010 to March 2013 were resistant to azithromycin. Previously, levels of azithromycin-resistant *N. gonorrhoeae* isolates between 0.4% and 6.6% have been reported in Japan.<sup>5,19,25</sup> However, additional data, including clinical trial data, are needed for the determination of an evidence-based resistance breakpoint for azithromycin-ER, as illustrated in the present study, which shows that *N. gonorrhoeae* strains with low-level azithromycin resistance can cause gonorrhoea treatment failures. Given the occurrence of azithromycin resistance in many countries globally already and the rapid selection of azithromycin resistance when it is widely used (including at doses of 2 g using an extended-release formulation), azithromycin should not be recommended as monotherapy for first-line empirical treatment of gonorrhoea.

### Acknowledgements

We thank Maya Sugii and Ryota Kumagai for technical assistance, and Drs Mitsufumi Fujiwara, Shuichi Hida, Hiroshi Kameoka, Mikio Itoh and Ryouji Yasumoto for gonorrhoea and gonococcal surveillance in Kyoto and Osaka cities.

### Funding

This work was partly supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H23-Shinkou-Shitei-020 to S. N. and H24-Shinko-Ippan-004 to M. O.).

### Transparency declarations

None to declare.

### References

- 1 WHO. *Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections—2008*. Geneva, Switzerland: WHO. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008\\_STI\\_estimates.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_STI_estimates.pdf) (4 March 2014, date last accessed).
- 2 Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA *et al*. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; **7**: 821–34.
- 3 Lewis DA. The gonococcus fights back: is this time a knock out? *Sex Transm Infect* 2010; **86**: 415–21.
- 4 Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol* 2012; **7**: 1401–22.
- 5 Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K *et al*. Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan. *J Infect Chemother* 2013; **19**: 571–8.
- 6 CDC. Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; **61**: 590–4.

- 7** Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013; **24**: 85–92.
- 8** Amrol D. Single-dose azithromycin microsphere formulation: a novel delivery system for antibiotics. *Int J Nanomedicine* 2007; **2**: 9–12.
- 9** Shimuta K, Unemo M, Nakayama S et al. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Kyoto and Osaka, Japan in 2010–2012—intensified surveillance after identification of the first high-level ceftriaxone resistant strain H041. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**: 5225–32.
- 10** Heymans R, Schouls LM, van der Heide HG et al. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 2011; **49**: 354–63.
- 11** Ng LK, Martin I, Liu G et al. Mutation in 23S rRNA associated with macrolide resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**: 3020–5.
- 12** Roberts MC, Chung WO, Roe D et al. Erythromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and oral commensal *Neisseria* spp. carry known rRNA methylase genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**: 1367–72.
- 13** Cousin SL Jr, Whittington WL, Roberts MC. Acquired macrolide resistance genes and the 1bp deletion in the *mtrR* promoter in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother* 2003; **51**: 131–3.
- 14** Chisholm SA, Dave J, Ison CA. High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 3812–6.
- 15** Whiley DM, Goire N, Lambert SB et al. Reduced susceptibility to ceftriaxone in *Neisseria gonorrhoeae* is associated with mutations G542S, P551S and P551L in the gonococcal penicillin-binding protein 2. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 1615–8.
- 16** WHO. *Strategies and Laboratory Methods for Strengthening Surveillance of Sexually Transmitted Infections 2012*. Geneva, Switzerland: WHO. [http://www.who.int/t/iris/bitstream/10665/75729/1/9789241504478\\_eng.pdf](http://www.who.int/t/iris/bitstream/10665/75729/1/9789241504478_eng.pdf) (4 March 2014, date last accessed).
- 17** Chisholm S, Unemo M, Quaye N et al. Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill* 2013; **18**: pii=20358.
- 18** Gose S, Nguyen D, Lowenberg D et al. *Neisseria gonorrhoeae* and extended-spectrum cephalosporins in California: surveillance and molecular detection of mosaic *penA*. *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 570.
- 19** Takayama Y, Nakayama S, Shimuta K et al. Characterization of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Tokyo in 2005–2011. *J Infect Chemother* 2014; doi:10.1016/j.jiac.2014.01.007.
- 20** Lucchi M, Damle B, Fang A et al. Pharmacokinetics of azithromycin in serum, bronchial washings, alveolar macrophages and lung tissue following a single oral dose of extended or immediate release formulations of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 884–91.
- 21** Chisholm SA, Neal TJ, Alawattagama AB et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 353–8.
- 22** Galarza PG, Alcalá B, Salcedo C et al. Emergence of high level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain isolated in Argentina. *Sex Transm Dis* 2009; **36**: 787–8.
- 23** Katz AR, Komeya AY, Soge OO et al. *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin: case report of the first isolate identified in the United States. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 841–3.
- 24** Unemo M, Golparian D, Hellmark B. First three *Neisseria gonorrhoeae* isolates with high-level resistance to azithromycin in Sweden: a threat to currently available dual-antimicrobial regimens for treatment of gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**: 624–5.
- 25** Tanaka M, Koga Y, Nakayama H et al. Antibiotic-resistant phenotypes and genotypes of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Japan: identification of strain clusters with multidrug-resistant phenotypes. *Sex Transm Dis* 2011; **38**: 871–5.



## 咽頭に多発性のアフタがあり，咽頭痛を訴える！

余田 敬子\*

Keiko Yoda

● Key Words ●咽頭痛，咽頭アフタ，ウイルス感染症，自己免疫疾患●

## 症例提示

〔症例1〕30歳，男性。

主 訴：発熱，咽頭痛，口内痛，嚥下困難。

経 過：夜間に39℃を超える発熱あり（第1病日），翌日から咽頭痛，夜から口内痛が生じる。第3病日に耳鼻咽喉科を受診し，口内炎＋扁桃炎の診断で処方された抗菌薬等を服用。咽頭痛は第4病日をピークに徐々に軽快，しかし，口内痛が改善しないため第7病日当科へ紹介となった。初診時，下口唇・舌（図1-a），口腔（図1-b），口蓋，扁桃・口蓋弓（図1-c）の粘膜に複数のアフタを認めた。同日の血液検査所見は，WBC 8200/uI（好中球63%，単球3%，リンパ球32%），CRP 0.47 mg/dl，梅毒（-），HIV抗体（-）。同意を得て生検した扁桃組織は，HE染色で核内封入体を認め，モノクローナル抗体を用いた免疫染色にて扁桃上皮にHSV-1抗原を検出し，HSV-1によ

る歯肉口内炎＋扁桃炎と診断，アシクロビル1000 mg/d×5日間で治癒した。初診時と11日目のペア血清ウイルス抗体価は，HSV抗体（CF法）<4→32，HSV-1（NT法）<4→<4，HSV-2（NT法）<4→<4，VZV（CF法）64→128であった。

〔症例2〕26歳，男性。

主 訴：口内痛，咽頭痛，嚥下困難。

経 過：3週間前から舌と歯齦部内側のヒリヒリとする痛みと咽頭痛が生じる。1週間前から痛みが悪化し近医を受診，処方された抗菌薬等を服用したが改善せず摂食困難となり，当科へ紹介入院となった。初診時，下口唇・舌（図2-a），口蓋から口蓋弓（図2-b），喉頭蓋（図2-c）に複数のアフタを認めアシクロビルの点滴を開始した。同日の血液検査所見は，WBC 14600/uI（好中球88%，単球4%，リンパ球8%），CRP 13.64 mg/dl，梅毒（-），HSV-IgM（-），HSV-IgG（-），

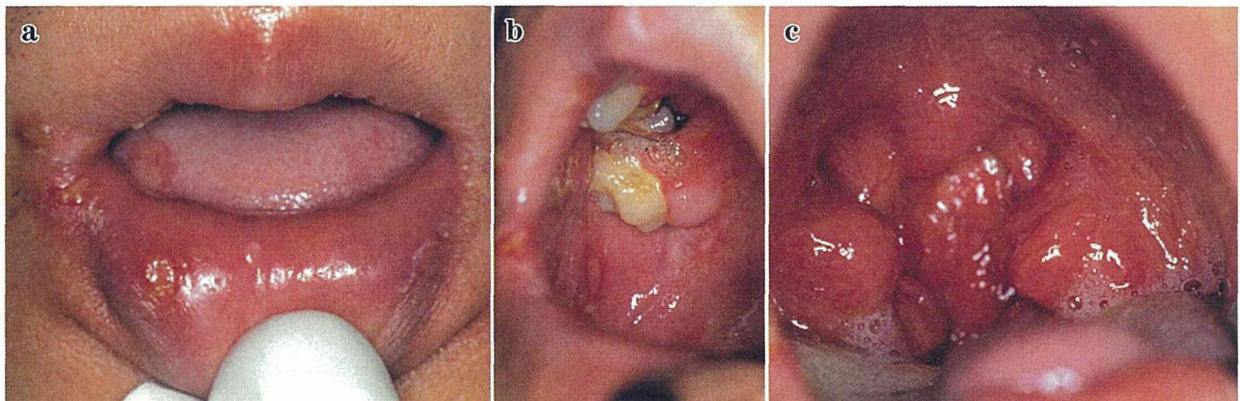


図1 症例1の口腔・咽頭所見

a：下口唇と舌の右側に水疱の後と思われる複数のびらんとアフタを認める。b：頬粘膜と歯齦部に複数のびらんとアフタを認める。c：口蓋扁桃と口蓋垂外側の口蓋弓粘膜に複数の小アフタを認める。

\* 東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科〔〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10〕



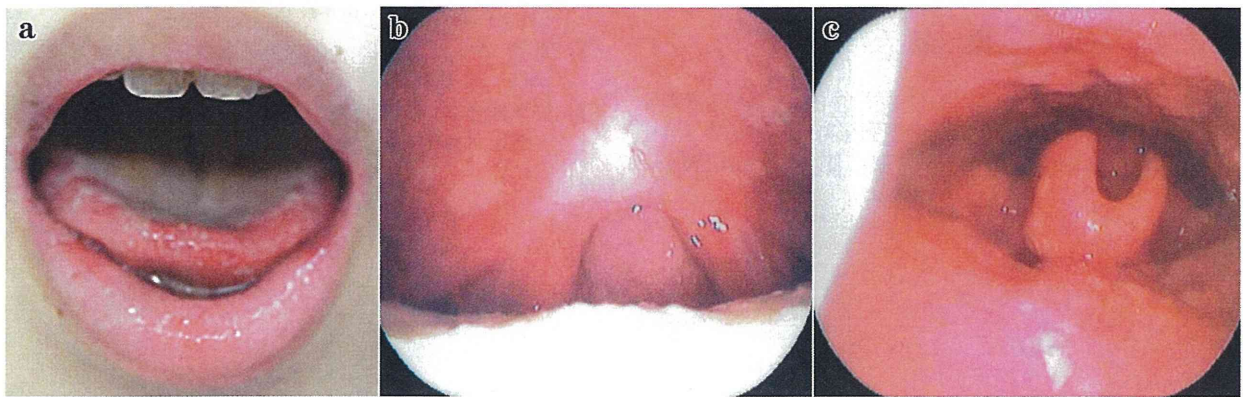


図 2 症例 2 の口腔・咽頭所見

a: 舌尖部と下口唇にびらんと複数のアフタを認める。b: 口蓋から口狭部に複数のアフタを認める。c: 喉頭蓋舌面、下咽頭粘膜に複数のアフタを認める。

HIV 抗体 (-)。問診で、眼・皮膚・消化器症状の有無を確認したところ前月から間欠的に腹痛と血便があった。入院2日目に下痢と血便が始まり、4日目に行った下部消化管内視鏡検査にてクローン病が疑われ(後に確定診断された)、内科へ転科となった。

#### 症例の解説

2症例の口腔・咽頭所見は、共通して咽頭の有痛性多発性アフタとともに口唇、舌にもアフタを認め、年齢的にも第一に単純ヘルペスウイルス(HSV)咽頭炎が疑われるケースであった。問診で先行する消化器症状を聴取したことが、症例2のより早い診断につながった。

#### 解決策

咽頭に有痛性アフタが多発する疾患として、①HSV咽頭炎、咽頭帯状疱疹、ヘルパンギーナ、手足口病などのウイルス感染症、②ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、天疱瘡、類天疱瘡などの自己免疫疾患、③再発性アフタ性咽頭炎などの原意不明の咽頭アフタ、が挙げられる。

HSV咽頭炎は、10~30歳台に多く、口蓋扁桃、咽頭後壁、下咽頭、口腔粘膜にアフタや白苔がみられ、歯肉口内炎を併発している場合が多い<sup>1,2)</sup>。三叉神経第2枝または第3枝、舌咽神経領域の帯状疱疹では、口腔咽頭粘膜に多発性に生じた水疱が破れてアフタやびらんとなり強い痛みを訴え

る。三叉神経の場合は同じ神経分布域の顔面や外耳にも疱疹が生じ、舌咽神経では片側性の偽膜性扁桃炎と同側の口腔咽頭粘膜に水疱がみられる特徴がある<sup>1,2)</sup>。いずれも抗ヘルペスウイルス薬投与開始の3日目前後から臨床症状の改善がみられる。ヘルパンギーナと手足口病は4歳以下、特に1歳前後の児が多く、夏に流行する。口蓋垂周囲や軟口蓋に紅暈を伴う小水疱が多発し、後に破れてアフタ様の小潰瘍となる<sup>3)</sup>。

①はほとんどが1~2週間で改善するのに対して、②、③は難治性、再発性に経過する(免疫抑制者やHIV感染者では①であっても難治性、再発性に経過する場合がある)。アフタの位置、形態、偽膜の色調や状態、深さ、辺縁の形態、他に混在する粘膜病変(紅斑、水疱、白苔など)の状態など、視診から得られる病変の特徴は鑑別の重要な鍵となる<sup>2,3)</sup>。筆者の経験では、アフタの辺縁が①、③はスムーズで、②ではギザギザとした不整な印象がある。思春期以降の咽頭が多発性アフタでは、頻度は少ないが常に②、③の可能性を念頭においた対応が求められる。HSV咽頭炎を考え抗ヘルペスウイルス薬を投与しても改善が見られない場合は②、③を、目のかすみや充血、皮疹、下痢や腹痛、陰部痛がある場合は②を、鑑別しなければならない。臨床所見、経過、生検などから②が否定されるまでは、ステロイドの全身投与は極力控えるべきと考える。

## 文 献

- 1) 余田敬子：耳鼻咽喉科における抗ウイルス薬・ステロイド薬の効果的処方 口腔咽頭領域のヘルペスウイルス感染症の効果的抗ウイルス薬の使い方. ENTONI 131 : 173-179, 2011.
- 2) 荒牧 元：口腔咽頭粘膜疾患アトラス，第一版，医学書院，東京，2001.
- 3) 佐久間孝久：アトラスさくま小児咽頭所見，第一版，メディカル情報センター，福岡，2005.

\* \* \*



## 口腔・咽頭ヘルペス

余田 敬子\*

Keiko Yoda

● Key Words ●ヘルペス性歯肉口内炎、HSV 性扁桃炎・咽頭炎、咽頭帯状疱疹●

## はじめに

ヒトに感染するヘルペスウイルス科のウイルスは、単純ヘルペスウイルス1型・2型 (herpes simplex virus 1, 2: HSV-1, HSV-2)、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV)、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV)、ヒトヘルペスウイルス6型 (human herpesvirus 6: HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7型 (human herpesvirus 7: HHV-7)、EBウイルス (Epstein-Barr virus: EBV)、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: KSHV) の8種が知られている<sup>1)</sup>。このうち口腔咽頭領域に病変を生じるのは、ヘルペスウイルス $\alpha$ 亜科に属するHSV、VZVで、成人の90%以上が既感染者という普遍的なウイルスである。両者はいずれも神経親和性で、初感染の後にHSVは三叉神経節、脊髄神経節、仙髄神経節に、VZVは神経細胞周囲の外套細胞に潜伏感染し、宿主の免疫力が低下すると再活性化しその神経支配の皮膚・粘膜に病変を形成する。

口腔咽頭領域のヘルペスウイルス感染症には、HSVによる歯肉口内炎、急性扁桃炎・咽頭炎、口唇ヘルペス、VZVによる口腔咽頭領域の帯状疱疹がある。いずれも特有の口腔咽頭病変を呈するため、臨床的特徴から診断を導き出すことは比較的容易である。

## HSVによる口腔咽頭病変

HSV-1、HSV-2に共通して、初感染時90%以上の人是不顕性感染し、10%弱の初感染者が歯肉

口内炎、咽頭・扁桃炎、性器ヘルペス、皮膚ヘルペスを発症する。顕性・不顕性に関わらず、初感染の後に潜伏感染に移行し、宿主の免疫力低下(発熱、ストレス、過労、排卵後など)や外傷、紫外線などが引き金となり、潜伏感染していたHSVが再活性化して神経節の支配領域の皮膚・粘膜に再発病変が生じる。

## 1. ヘルペス性歯肉口内炎(疱疹性歯肉口内炎)

初感染時に生じる病変で、乳幼児期のHSV初感染病変として最も多い<sup>2)</sup>。しかし、耳鼻咽喉科の臨床では成人のHSV歯肉口内炎をみる機会が少くない。歯肉、口唇内面、舌、頬粘膜など口腔領域の前方に発赤腫脹と小水疱、アフタが偏在してみられる(図1-ab)。粘膜の小水疱が破れて、アフタとなる。口唇の皮膚側の小水疱は痂皮化する。

成人例では次に述べるHSV性扁桃炎・咽頭炎の併発が少くない(図1-c)。

## 1) HSV性扁桃炎・咽頭炎

HSV-1でもHSV-2でも口腔咽頭からHSVに初感染した際に、一部の初感染者に発症する。当科の経験では、HSV性扁桃炎は13歳くらいの思春期から30歳台の人に多い。キスなどの性的接触を介して感染することが多く、性器や皮膚のヘルペス疹を併発している例もある<sup>3,4)</sup>。弛張熱、上頸部リンパ節の高度腫脹、口蓋扁桃・舌扁桃・咽頭後壁のリンパ濾胞に白苔をともなう炎症がみられる。伝染性単核症と似た臨床症状・所見を呈するが、HSV性扁桃炎の口蓋扁桃の白苔は必ずしも陰窩に一致しない(図2-a)。口蓋扁桃の白苔の周囲、口蓋弓・咽頭後壁・下咽頭粘膜(図2-b)、舌扁桃にもアフタがみられる場合が多い。

\* 東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科  
〔〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10〕

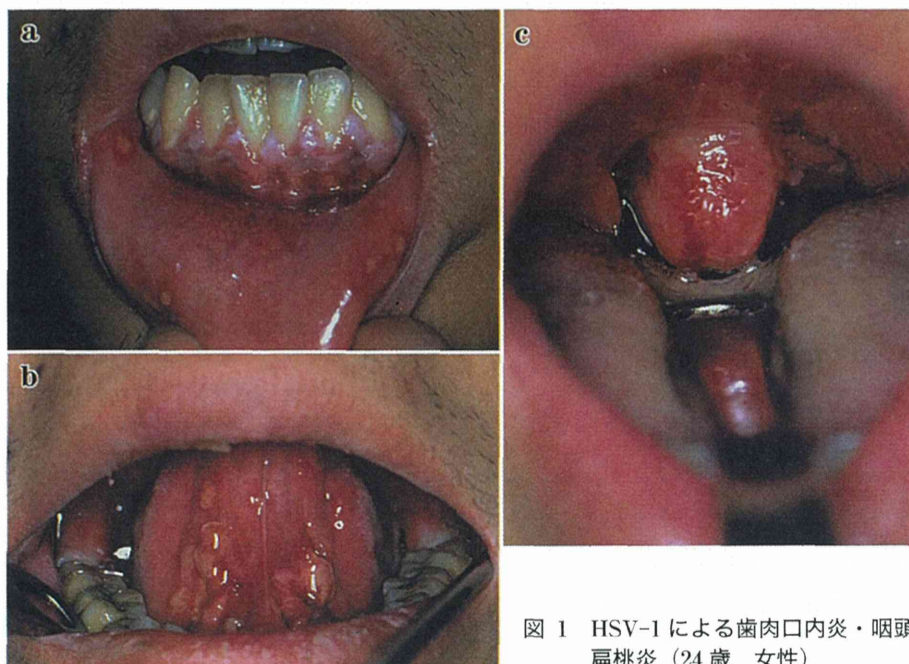


図1 HSV-1による歯肉口内炎・咽頭扁桃炎(24歳, 女性)

歯肉・口唇粘膜・舌下面に複数の水疱とアフタとともに、口蓋弓粘膜から扁桃に及ぶ広範囲のびらん・白苔がみられる。扁桃生検にてHSV1型感染と確定診断された。

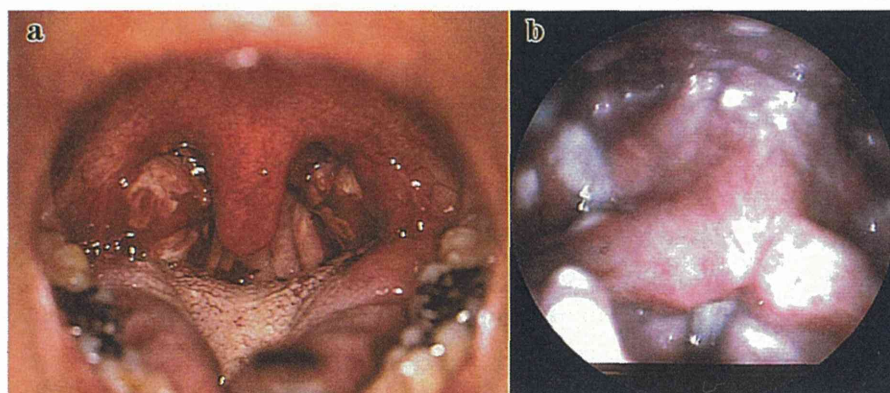


図2 HSV-1扁桃炎・咽頭炎(31歳, 男性)

両側の口蓋扁桃と咽頭後壁に白苔を伴う発赤腫脹と同時に、下咽頭に複数のアフタを認める。上咽頭に変化はなかった。



図3 単純性疱疹(口唇疱疹, 24歳, 女性)  
下口唇皮膚の痂皮をともなう腫脹と、色の濁った小膿疱がみられる。

## 2) 口唇ヘルペス (herpes labialis)

HSV-1再発時に主に口唇に生じる。口唇と皮膚の境界部に紅斑、小水疱、びらんが集簇して生じる(図3)。小水疱は透明から黄色に濁った小膿疱となり、その後黄褐色の痂皮となって治癒する。全身症状はなく、疼痛または灼熱感などの局所症状も軽症のことが多い。口唇皮膚に現れず、口腔粘膜のアフタのみを認める例もある。20~30歳代の女性に多い。



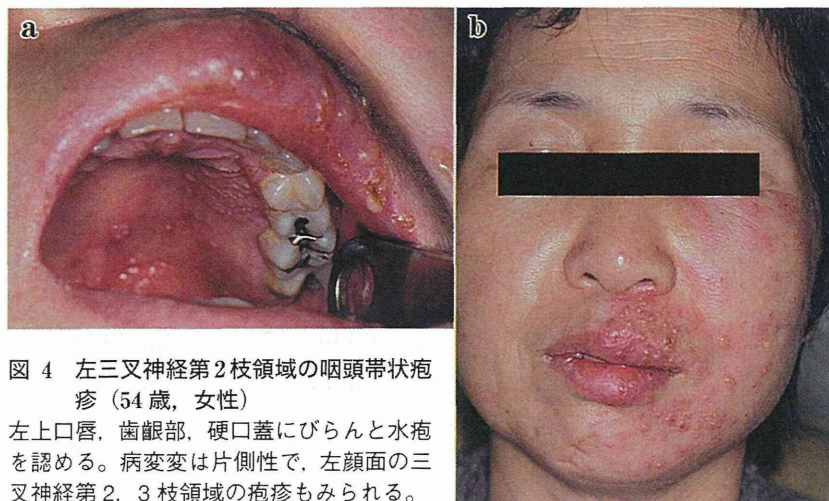


図 4 左三叉神経第2枝領域の咽頭帯状疱疹 (54歳, 女性)  
 左上口唇, 歯齦部, 硬口蓋にびらんと水疱を認める。病変は片側性で, 左顔面の三叉神経第2, 3枝領域の疱疹もみられる。

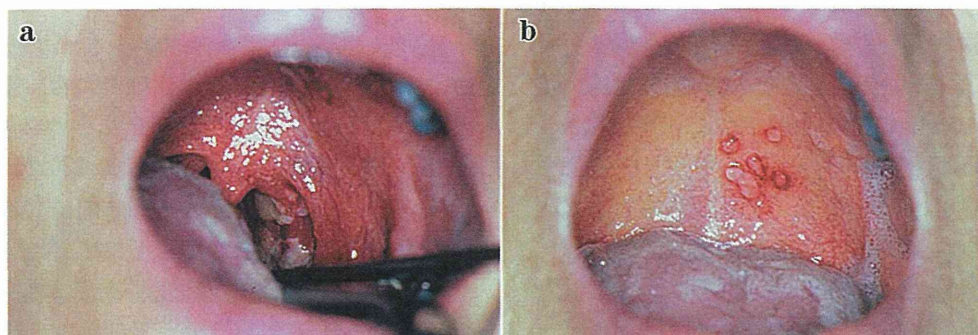


図 5 舌咽神経領域の咽頭帯状疱疹 (59歳, 女性)  
 一見, ウイルス性扁桃炎に似た口蓋扁桃の白苔を伴う発赤腫脹がみられる。この患者の扁桃の病変は片側性で, 同側の口蓋に水疱を認めた。

## VZV による口腔咽頭病変

VZV は人に感染するヘルペスウイルスで唯一, 飛沫感染や空気感染が成立する伝染力の強いウイルスで, 顕性感染率もヘルペスウイルスの中では例外的に高い。

VZV 初感染で発症する水痘は, 未感染者の上気道粘膜から VZV が侵入して扁桃内で T リンパ球に感染し, 血流を介して24時間以内に皮膚に達する。約14日後, 皮膚に水痘疹を形成し, VZV は血流に乗って全身に広がる。VZV は皮膚の水痘疹から神経を経て, または血流を介して知覚神経節に潜伏感染する。

加齢などによる VZV 特異的メモリー T 細胞数の減少とストレス, 過労, 外傷などの誘因を引き金に再活性化し, その知覚神経の分布領域に沿っ

て片側性, 帯状に神経痛様の疼痛を伴った皮疹が生じる。

### 1. 口腔咽頭の帯状疱疹

三叉神経第2枝 (図4), 三叉神経第3枝, または舌咽神経 (図5), で VZV が再活性化すると, 口腔咽頭に病変を生じる。粘膜に集簇して水疱が現れ破れて不規則な白苔を伴うびらんとなり強い痛みを訴える。口腔粘膜のびらんは厚い偽膜を伴う。細菌感染を併発することもある。

三叉神経の帯状疱疹, では, 同じ神経分布域の顔面や外耳の疱疹を伴う (図4-b)。舌咽神経の帯状疱疹では, 口蓋扁桃のびらんが急性扁桃炎の白苔のように見える (図5-a) が, 病変が片側性であること, 同側の口腔咽頭粘膜に水疱 (図5-b) がみられることから扁桃炎と区別できる。

表 1 再発性 HSV 感染症の治療 (文献 7 より一部改変)

	標準的用法	適 応	備 考
外用療法	5%アシクロビル軟膏 3%ピダラビン軟膏 1日数回、4~5日間患部に塗布	軽症の口唇ヘルペス	アシクロビル、ピダラビンの OTC スイッチ薬が市販されて いる
内服療法			
①Episodic therapy	バラシクロビル 1000 mg/分 2 5日間 アシクロビル 1000 mg/分 5 5日間	再発を繰り返す口唇 ヘルペス	前駆症状出現とともに投与開始
②再発抑制療法	バラシクロビル 500 mg/分 1 連日投与	概ね年6回以上再発 する性器ヘルペス	口唇ヘルペスに適応なし
点滴療法	アシクロビル注 5 mg/kg/回 1日3回 8時間毎、7日間	免疫抑制患者の再発 性単純ヘルペス	

## 診 断

口腔咽頭領域のヘルペスウイルス感染症は、経験を有する耳鼻咽喉科医であれば臨床所見、症状、経過からほとんどの症例で診断可能である。臨床的に診断が困難な場合には、病変と関連したヘルペスウイルスの増殖と、それに関連した炎症反応、すなわち感染症の検査をする。

ウイルス学的には、口腔咽頭の病変から採取した擦過細胞や生検組織からウイルスまたはウイルス感染の証拠を検索する。具体的には、①HSV、VZV 感染細胞に特徴的な full 型または Cowdry 型の核内封入体の病理組織学的証明、②モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色によるウイルス抗原の検出、③*in situ* hybridization 法または PCR 法によるウイルス核酸の検出、④ウイルスの分離培養の方法が用いられる<sup>1)</sup>。しかし、検体採取には侵襲を伴い、それぞれ専用の検査設備を必要とする。さらに、移植後患者など特殊なケースを除いて、ほとんどは保険適用外検査となるため、実施できる症例は限られてしまう。

血清抗体価検査には、安価であるが感度が低い CF 法と、IgG や IgM などのクラス別抗体が測定できるが高価な EIA 法や FA 法がある。ヘルペスウイルスは感染後生涯持続感染するので、血清抗体価が陽性であることだけでは診断的意味はない。血清抗体価は既往感染の有無、ごく最近の初感染の有無の判定に有用である。広範囲で重篤な病変がみられる帯状疱疹症例では、ペア血清で IgG 抗体の有意な上昇が認められる。

## 治 療

HSV、VZV には副作用が少なく治療効果に優れた抗ウイルス薬が開発されており、臨床の場で広く応用されている。この抗ウイルス薬は初感染病変、再発病変におけるウイルスの増殖を抑制して治癒に導く一方、宿主の細胞内で潜伏感染しているウイルスを排除することはできない<sup>5)</sup>。

初感染で特に症状や病変が著しい症例には、十分量の抗ウイルス薬治療を早期から開始することで、潜伏感染するウイルス量を減らし、その後の再発回数を抑制できることが指摘されている<sup>6)</sup>。抗ヘルペスウイルス薬のアシクロビル、バラシクロビルは、HSV-1、HSV-2、VZV 感染細胞にのみ作用するため、重篤な副作用はほとんど生じない<sup>5)</sup>。HSV または VZV 初感染では、可及的早期に十分量の抗ウイルス薬であることが重要であるため、臨床的に HSV または VZV 感染症が強く疑われたら、迷わず抗ヘルペスウイルス薬による治療を直ちに開始するべきである。

再発病変の治療は、その頻度、重症度、免疫不全の有無により外用、内服、点滴を選択する (表 1)<sup>7)</sup>。

## おわりに

ヘルペス性歯肉口内炎、HSV 性扁桃炎・咽頭炎、口腔咽頭領域の帯状疱疹は、いずれも特徴的な口腔咽頭病変を呈するため、経験があれば臨床所見からの診断は決して難しくない。

HSV、VZV には副作用が少なく治療効果に優