

(5) クリニカルカンファレンス(3) ; 産婦人科と感染症を考える

## 3) 性器ヘルペス治療の進歩

座長：江東病院顧問  
松田 静治赤枝六本木診療所院長  
赤枝 恒雄獨協医科大学教授  
稲葉 憲之

## はじめに

開業医にとって、単純ヘルペスウイルス感染症(以下、HSV 感染症)は感染の時期を特定できないことや再発を繰り返すことから、我々を悩ます疾患である。

## HSV とは

ヒトヘルペスウイルスは  $\alpha$  ヘルペスウイルス、 $\beta$  ヘルペスウイルス、 $\gamma$  ヘルペスウイルスに分類される。単純ヘルペスウイルスはこのうちの  $\alpha$  ヘルペスウイルスに分類され、さらに HSV 1 型と HSV 2 型に分類される(図 1)。

従来 HSV 1 型は口唇ヘルペス、HSV 2 型は性器ヘルペスの原因とされていたが近年では性行為の多様化により性器から HSV 1 型が検出されることも少なくない。

## HSV の感染様式

感染様式として HSV 1 型は感染部位から三叉神経を上行し三叉神経節に潜伏感染する。HSV 2 型は外陰部に感染を起こした後、知覚神経を上行し腰仙髄神経節に潜伏感染する。HSV 1 型、HSV 2 型共に、宿主の何らかの原因より再活性化すると上行してきた神経を伝わり HSV 1 型は口唇ヘルペスを HSV 2 型は性器ヘルペスを再発する(図 2)。

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| $\alpha$ ヘルペスウイルス       |          |
| 単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)   | ] 性器ヘルペス |
| 単純ヘルペスウイルス 2 型(HSV-2)   |          |
| 水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)       |          |
| $\beta$ ヘルペスウイルス        |          |
| サイトメガロウイルス (CMV)        |          |
| ヒトヘルペスウイルス 6 型(HHV-6)   |          |
| ヒトヘルペスウイルス 7 型(HHV-7)   |          |
| $\gamma$ ヘルペスウイルス       |          |
| Epstein-Barr ウイルス (EBV) |          |
| ヒトヘルペスウイルス 8 型(HHV-8)   |          |

(図 1) ヒトヘルペスウイルス群の分類

## Recent Advances in Genital Herpes Treatment

Tsuneo AKAEDA

Akaeda Roppongi Clinic, Tokyo

Key words : Herpes · Genital Herpes

このように HSV 感染症で重要なことは感染後に病巣域を支配する神経節に潜伏感染すること、患者の多くが感染や再発に気づかないこと、ほとんどの感染者が再発することである。

HSV と間違いやすい疾患としてカンジダ症、急性外陰潰瘍(リップシュッツ潰瘍)、接触皮膚炎、ペーチェット症候群等がある。

### 検査法

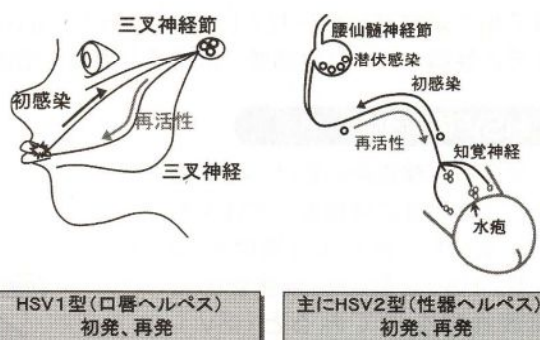
HSV 検査は抗原検査と抗体検査に大別される。主な抗原検査にはウイルス分離・同定、遺伝子検出、特異抗原検出等があるが、我々が一番用いる検査法は健康保険の適用にもなっている特異抗原検出である(図3)。

抗体検査にはCF、NT、ELISA 等がある(図4)。ELISA はIgG、IgM グロブリン分画が可能な検査法である。感染初期にはIgM が速やかに上昇し数週間から1カ月以内に消失する。IgM にやや遅れてIgG が上昇し終生免疫となる。HSV の再活性化に伴い抗体価は変動する(図5)。

CF や ELISA 法は HSV 1 型、HSV 2 型の共通抗原を使用するため交差反応がある。NT 法は HSV 1 型、HSV 2 型を区別して測定するが、実際には交差反応があり鑑別は困難である。近年、HSV 1 型、HSV 2 型を鑑別できる gG1、gG2 を測定する ELISA 法が検査可能となった。鑑別には最も優れている。

### HSV 発生動向

性器 HSV 感染症において、東京都の過去10年間の発生動向は、全国の過去10年の動きとほぼ同



(図2) 単純ヘルペス1型、2型の感染様式(潜伏感染、再活性化)

HSV分離、同定(シェル・パイアルを含む)

結果報告までに数日～数週間程度と時間を要する。保険適用外項目

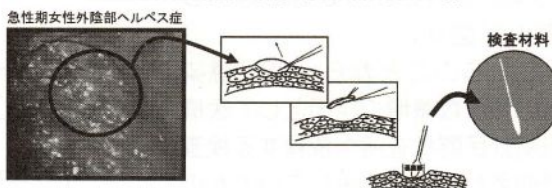
HSV遺伝子の検出(HSV DNA PCR)

高感度、保険適用外項目

HSV抗原の検出(HSV特異抗原直接検出法)

他方に比較し感度は若干劣るが、報告が迅速。保険適用項目。

HSV1型、2型の鑑別が可能。一般的に用いられている。



(図3) 抗原検査

ELISA 法(酵素抗体法)

検査所要日数2日程度と迅速。

IgG、IgMのグロブリン分画が可能。

HSV-1、HSV-2との交差反応あり。

保険適用項目。

ELISA 法による gG1、gG2 IgG の検出

通常の ELISA 法に比べ感度は劣る。

HSV-1、HSV-2 のそれぞれに特有の抗体を検出する。(交差反応がほとんど無い)

保険適用外項目

CF 法(補体結合反応)

感度は低い。検査所要日数まで約3日程度。

保険適用項目。

HSV-1、HSV-2 との交差反応あり。

NT 法(中和反応)

結果報告まで約1週間程度が必要。

保険適用項目。

HSV-1、HSV-2 との交差反応が認められることがある。

(図4) 抗体検査



等で拡大傾向は認められていない(図6)。国立感染症研究所による過去7年間の動向によると性器ヘルペスは微増ではあるが急激な増加とはいえない(図7)。

### HSV 検査動向

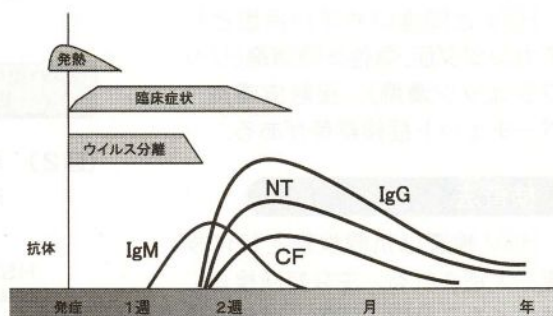
大手民間検査所における抗原検査、抗体検査の依頼数と陽性率を図に示した。過去10年間のHSV 1型、HSV 2型の抗原検査の依頼数推移を見てみるとHSV 1型、HSV 2型の陽性率に変化はない。しかし、依頼される検査数はこの10年間で約2から3倍に増加している(図8)。

抗体検査(IgG抗体)における陽性率は過去10年間ほぼ変動は認められていない。しかし、抗原検査同様に依頼される検査数はこの10年間で約2から3倍に増加している(図9)。

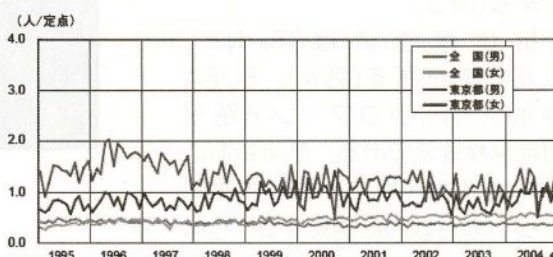
これらのことから、HSV感染者の報告数微増の原因として医療機関が民間検査所へ依頼する検査が増えたことが関係しているものとも考えられた。

### 当院における HSV 感染患者の実態

当院で臨床症状から HSV 感染



(図5) 単純ヘルペス初感染時の臨床経過



出典: 東京都福祉保健局 2004年感染症発生動向調査

(図6) 性器ヘルペス感染症経年変化図

| 平成 | 性器クラミジア感染症 |       | 性器ヘルペスウイルス感染症 |       | 尖圭コンジローマ |       | 淋菌感染症  |       | 梅毒  |
|----|------------|-------|---------------|-------|----------|-------|--------|-------|-----|
|    | 報告数        | 定点当たり | 報告数           | 定点当たり | 報告数      | 定点当たり | 報告数    | 定点当たり |     |
| 11 | 25,033     | 29.28 | 6,566         | 7.68  | 3,190    | 3.73  | 11,847 | 13.86 | 751 |
| 12 | 37,028     | 41.28 | 8,946         | 9.97  | 4,553    | 5.08  | 16,926 | 18.87 | 759 |
| 13 | 40,836     | 44.83 | 9,314         | 10.22 | 5,178    | 5.68  | 20,662 | 22.68 | 585 |
| 14 | 43,766     | 47.73 | 9,666         | 10.54 | 5,701    | 6.22  | 21,921 | 23.91 | 575 |
| 15 | 41,945     | 45.59 | 9,832         | 10.69 | 6,253    | 6.8   | 20,697 | 22.5  | 509 |
| 16 | 38,155     | 41.65 | 9,777         | 10.67 | 6,570    | 7.17  | 17,426 | 19.02 | 533 |
| 17 | 34,840     | 37.91 | 10,177        | 11.07 | 6,740    | 7.33  | 14,935 | 16.25 | 559 |

国立感染症研究所 IDWR 感染症発生動向調査週報より

(図7) 平成11年～17年における性感染症報告数

症と診断、または疑われた20症例についてPCRによる抗原検査、及び感染初期に出現するIgM抗体検査を実施し診断率を検証した。

20症例中のPCRの結果はHSV 1型が陽性7例(35%)、HSV 2型が陽性6例(30%)であった。IgM抗体はHSV 1型が陽性1例(5%)、HSV 2型が陽性3例(15%)であった。PCRとIgM抗体からの診断率は75%であった(図10)。

症候性患者とは別に、当院に来院した無症候性の外来患者におけるHSV抗原陽性率を調べたところ、227例中HSV 1型4例(1.8%)、2型が5例(2.2%)であった。約4%の患者が感染に気づいていないということが判明した(図11)。

### 抗HSV薬

抗HSV薬は主にアシクロビル、バラシクロビル、ピダラビン、イドクスウリジン等がある。現在、最も使われているのがバラシクロビルである。薬剤の特徴を図12に示した。

### 治療法

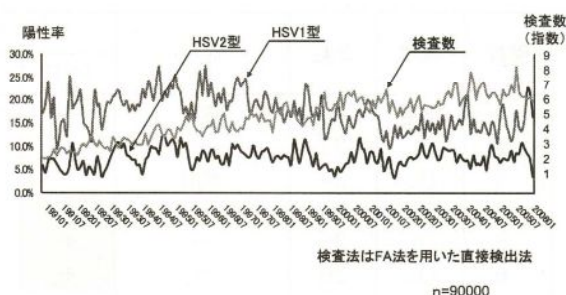
治療法にはエピソード療法と発症抑制療法がある。エピソード療法は従来の投与方法と同じで再発の最初の徴候が出た時に開始しその後数日間続ける治療法である。とにかく、症状が出たらできるだけ早く治療することが大切である(図13)。

発症抑制療法は年6回以上再発する患者に行うことが推奨されている。現在保険では認められていないが、数カ月間にわたり毎日抗ウイルス薬を服用することでウイルスの複製を停止させる効果がある。

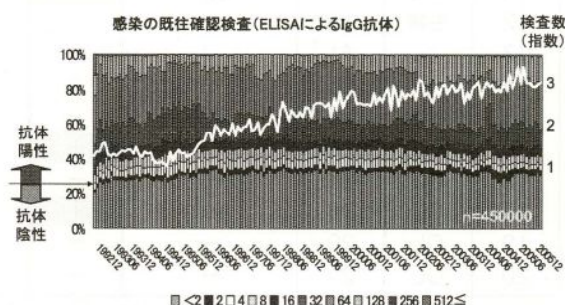
### 薬剤投与と注意点

我々が現在行っている治療法を図14に示した。

アシクロビル、バラシクロビル投与時の注意点として、腎機能に障害を持った患者に用いると常用量投与でも血中高濃度状態が長時間続き精神神経症状が認められることがある。そのため、血清クレアチニン値をモニターすることにより投与量を調整することが大切である。



(図8) 大手検査センターにおける抗原陽性率と検査数推移



(図9) 大手検査センターにおける抗体陽性率と検査数推移





| 例数 | 職業 | 年齢 | 症状      | HSV1 |     |     | HSV2 |     |     |
|----|----|----|---------|------|-----|-----|------|-----|-----|
|    |    |    |         | PCR  | IgM | IgG | PCR  | IgM | IgG |
| 1  | 学生 | 18 | 膺炎      | -    | ±   | +   | +    | -   | -   |
| 2  | OL | 23 | —       | -    | -   | +   | +    | -   | -   |
| 3  | OL | 24 | 水疱      | -    | -   | -   | -    | -   | -   |
| 4  | OL | 24 | —       | +    | -   | -   | -    | -   | -   |
| 5  | OL | 25 | —       | +    | -   | -   | -    | -   | +   |
| 6  | OL | 26 | —       | +    | -   | -   | -    | -   | -   |
| 7  | 風俗 | 27 | —       | -    | -   | -   | -    | -   | -   |
| 8  | —  | 29 | —       | -    | +   | -   | +    | +   | +   |
| 9  | OL | 31 | 水疱, 外陰炎 | +    | -   | -   | -    | -   | -   |
| 10 | 風俗 | 32 | 外陰炎     | -    | -   | -   | +    | -   | -   |
| 11 | OL | 33 | 膺炎      | +    | -   | -   | -    | -   | -   |
| 12 | 主婦 | 39 | —       | -    | -   | -   | +    | -   | -   |
| 13 | —  | 41 | —       | -    | -   | +   | -    | +   | +   |
| 14 | —  | 25 | —       | -    | -   | +   | -    | -   | -   |
| 15 | 学生 | 23 | 膺炎      | -    | -   | -   | +    | -   | +   |
| 16 | OL | 23 | —       | +    | -   | -   | -    | -   | -   |
| 17 | OL | 25 | —       | -    | -   | -   | -    | +   | -   |
| 18 | OL | 26 | —       | +    | -   | -   | -    | -   | -   |
| 19 | OL | 20 | —       | -    | -   | +   | -    | -   | -   |
| 20 | OL | 27 | —       | -    | -   | +   | -    | -   | -   |

(平成 17 年 7 月 3 日～平成 18 年 4 月 10 日, 赤枝六本木診療所調べ)

ヘルペスと診断, 疑いにおける陽性率

抗原陽性率 65% (1 型: 35%, 2 型: 30%)

IgM 陽性率 15%

total  
75%

(図 10) 臨床でヘルペスと診断した 20 症例の内訳

検体は帯下, 検査法は PCR にて実施

HSV1 型

4 例 / 227 例 (1.8%)

HSV2 型

5 例 / 227 例 (2.2%)

(平成 17 年 7 月 3 日～平成 18 年 4 月 10 日,  
赤枝六本木診療所調べ)

(図 11) 無症候外来患者における HSV 抗原陽性率

アシクロビル (ACV; ソビラックス)

腸管からの吸収 20% 程度.

バラシクロビル (VCV; バルトレックス)

ウイルスのチミジンキナーゼ (TK) の作用により, 薬が活性化されウイルスの DNA 合成を阻害する.

ピダラビン (AraA; アラセナ A)

ウイルスの DNA 合成を阻害する. 当薬はウイルス TK を介さず活性化するため, ACV 耐性の HSV には有効.

イドクスウリジン (IDU)

ウイルスの DNA 合成を阻害する. 眼軟膏としてのみ使用される.

(図 12) 単純ヘルペスに対する抗ウイルス薬について

**エピソード療法**

再発の最初の徴候が出た時に開始しその後数日間続ける治療法  
症状が現れたらできるだけ早く治療することが最も効果的  
症状の緩和、症状出現期間の短縮

アシクロビル：1日5回5日間服用（保険適用）

バラシクロビル：1日2回5日間服用

再発の頻度には効果はない

**発症抑制療法 年6回以上の再発**

再発頻度を低下、再発を完全に予防

アシクロビル臨床試験（1日2～5回服用）

再発回数を11.4回/年から1.8回/年まで低下

バラシクロビル臨床試験（1日1回服用）

再発の85%までを予防、または遅延

健康保険が使えない

（図13）

**初発例**

ゾピラックス錠 200mg 1日5回10日分

バルトレックス錠 500mg 1日2回10日分

アラセナA軟膏 5g

十分なカウンセリング

重症例はゾピラックス点滴を長時間かけて投与

**再発例**

先制治療、即時治療が大切。

ゾピラックス錠 200mg 1日5回5日分

バルトレックス錠 500mg 1日2回5日分

アラセナA軟膏 5g

十分なカウンセリング

**再発予防**

生活指導

十分なカウンセリング

再発抑制療法

ゾピラックス錠 400mg 1日2回1年間

バルトレックス錠 500mg 1日1回1年間

（図14） 治療法

**新規抗HSV薬**

現在、使用されている抗HSV薬のほとんどはウイルスDNA阻害剤である。そのため、薬剤耐性ウイルスの出現により治療が制限されてしまう。近年開発中のHelicase/pri-mase複合体、terminase複合体、portal protein等の抗HSV薬はこれらとは異なるウイルス蛋白を標的としていることから多剤併用療法が可能となる日も遠くないであろう。

**アンケート結果**

グラクソスミスクライン社のホームページ“単純ヘルペスと上手に付き合うために

|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| 性器ヘルペスができて困ること・心配なこと            |              |
| 誰かに感染させるのでは                     | 72%          |
| 痛い                              | 64%          |
| 恥ずかしい                           | 39%          |
| 妊娠、出産に影響が…                      | 38%          |
| 精神的ダメージの大きさはどれくらい？              |              |
| HIV に感染すること                     | 96%          |
| 大切な人と別れること                      | 72%          |
| 性器ヘルペスに感染すること                   | 68%          |
| 仕事を解雇されること                      | 41%          |
| 性器ヘルペスができて病院を受診しましたか？           |              |
| 受診していない                         | 28% (96/343) |
| 症状が軽くなならない、治らないと思っ<br>ている       | 64%          |
| どうせまた再発するから                     | 56%          |
| 我慢できるから                         | 54%          |
| 医師が冷たいから、詳しく説明してく<br>れないから      | 35%          |
| こうであれば是非受診したい                   |              |
| 医師の対応が親切であれば                    |              |
| 医師が病気についての説明をわかりや<br>すく解説してくれれば |              |
| 症状をなるべく軽く抑えられれば                 |              |
| 再発回数をなるべく減らせれば                  |              |

グラクソスミスクラインホームページ“単純ヘルペスと上手に付き合うために Herpes. Jp アンケート結果”より

(図 15)

Herpes. Jp アンケート結果”一部改変を図に示した(図15)。

この結果によると HSV 感染症は患者の QOL を大きく損なうことがありそのダメージは大きい。大切な人と別れることと同程度、仕事を解雇されるより大きなダメージを受けているようである。

“性器ヘルペスができて病院を受診しましたか？”のアンケートに対し症状が出ても病院を受診しないと3割近くが回答している。その理由として、症状が軽くなならない、治らないと思っている患者が64%、医師が冷たいから、詳しく説明してくれないからが35%の回答である。“こうであれば是非、医療機関を受診したい”のアンケートに対しても医師への要望が強い。

このアンケート結果は我々医療従事者にとっての反省点であろう。HSV 患者に対し親切に病気の解説、治療法の説明等を行うことが重要であり、今後の HSV 感染防止への課題でもある。