

マルホ皮膚科セミナー

2013年1月10日放送

「第111回日本皮膚科学会総会⑩ 教育講演 45-4

HSV感染症 Up date (性器ヘルペスを中心として)」

愛知医科大学 皮膚科

教授 渡辺 大輔

はじめに

単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV) は、皮膚、粘膜に初感染した後、知覚神経終末を逆行性に移動し、脊髄後根神経節に潜伏感染します。潜伏感染したウイルスは何らかの誘因により再活性化すると、知覚神経を順行性に進み、再び皮膚、粘膜で増殖して病変を形成するという特徴を持ちます。HSV感染症のひとつである性器ヘルペスは、青年期に性行為感染症(sex transmitted infection: STI)として発症します。本邦での1年間の症例数は男22,000人、女52,000人の計74,000人と推定されています。今回は性器ヘルペスについて、現状での問題点を挙げるとともに、診断、治療、予防の最新情報について紹介したいと思います。

性器ヘルペスの病態

欧米と異なり、日本では性器ヘルペスはHSV-1によるものがHSV-2によるものよりも多いです。病態は初発型および再発型に分けることができます。初発型はHSV-1, 2の初感染により起きますが、初感染の多くは不顕性感染です。顕性感染の場合。頭痛や発熱、倦怠感などの全身症状を伴う例が多く、局所症状も強いです。典型的な臨床経過は感染機会(主に性的接触)から2~10日後に、男性では包皮、亀頭、陰茎



図1
性器ヘルペス
(初発型, 女性)

体部の、女性では陰唇、膣、恥骨部、会陰部の紅斑、腫脹を伴う小水疱が両側性、散在性に多発、その後びらん、潰瘍となります(図1)。鼠径リンパ節は両側性に腫脹し、有痛性のことが多いです。排尿時痛、下肢の疼痛や違和感などもみられます。仙骨神経根の両側性の障害により神経因性膀胱、勃起障害、便秘、下肢筋力低下などの症状をみることがあり、これを **Elsberg 症候群** と言います。初発型には不顕性感染後の初めての再活性化(誘発型)や HSV-1 感染後の HSV-2 初感染も含まれます。一方、再発型は性交や疲労、月経などの身体的または精神的ストレスなどにより、ウイルスが再活性化することで発症します。再発頻度は数年に1回のものから年10回以上までと個体差がありますが、徐々に再発までの期間が延長していく傾向があります(図2、3)。初発に比べて局所、全身ともに症状の程度が軽いです。皮疹が出る前日から違和感や搔痒感などの前駆症状(**prodrome**)を認めることが多いです。また、再発を繰り返すうちに臀部、下肢に病変を生じるものがあります(図4)。



性器ヘルペスの疫学

アメリカにおける最新の HSV 抗体保有率調査では、HSV-2 の抗体陽性率は全体で 22.8% であり、性的活動が活発になると上昇する傾向が見られました。人種別では黒人層で顕著に高値でした。また過去のサーベイに比べて抗体陽性率は低下していました。一方我が国での調査では、HSV-2 の抗体保有率は 7-17% であり、地域差はほとんどな

く加齢とともに上昇する傾向がみられ、また他の先進国と同様、近年 HSV の抗体保有率は低下する傾向にあります。

性器ヘルペスの現状の問題点

性器ヘルペスではその診断を受ける事により、怒り、不信、自尊心の低下、パートナーからの拒絶に対する恐怖、抑うつなどの心理状態が発生する事が知られています。また、再発性性器ヘルペスにおいては、特に活動性、情動、睡眠の面で QOL が低下すると言われています。我が国での再発性性器ヘルペス患者を対象にしたアンケート調査では、疾患についての不安・心配な点として、「いつ再発するか分からない」「誰かにうつしてしまうかもしれない」「一生この病気に悩まされるのかどうか」「妊娠、出産への影響」が回答の上位を占めていました。また、再発性性器ヘルペス患者では、疼痛や水疱などの臨床症状を自覚することなく、精液及び膣分泌液中に再活性化した HSV が認められる状態が存在し、これを無症候性排泄と言います。無症候性排泄は本人の自覚がないため、パートナーへの感染の危険があります。実際に、性器ヘルペス患者と非感染者のカップル 144 組を平均 334 日間追跡した研究では、パートナーへの感染の 69% はウイルスの無症候性排泄時に起きている事が判明しました。性器ヘルペスは粘膜病変を伴うため、他の性行為感染症の伝播の危険率が増加しますが、近年、アフリカ諸国を中心として、性器ヘルペス患者において、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染獲得及び伝播の両面でリスクが高いことが問題となっています。

HSV 感染症の診断法

典型的な症例は問診および視診で診断可能ですが、Behçet 病や梅毒など外陰部にびらんを生じる疾患が鑑別の対象となります。Tzanck 試験は水疱蓋の細胞をスライドグラスに塗抹し、ギムザ染色を行い、ウイルス性巨細胞を検出する検査です。簡便であり、臨床の場で即時に施行できるため有用ですが、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) 感染症との鑑別はできません。また、Tzanck 試験と同様に、水疱蓋の細胞をスライドグラスに固定した後、抗 HSV-1 もしくは抗 HSV-2 モノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法でウイルスタンパクを検出する方法もあります。外注検査も可能で、抗 VZV モノクローナル抗体を組み合わせる事で、VZV 感染症との鑑別も可能です。血清抗体価の判定法としては、補体結合反応(CF)、酵素抗体法(EIA)、中和抗体法(NT)などがあります。ペア血清で有意な抗体価の上昇を認めるか、EIA 法で IgM 抗体の上昇が見られたら初感染と診断できます。しかし、HSV と VZV 間の交差反応や、抗体上昇の遅れもあり、臨床の場での迅速診断としての有用性は少なく、もっぱら感染の既往の判定に用いられます。中和抗体法は特異度が高く信頼できる検査ですが、HSV-1 と HSV-2 の識別は困難です。確定診断として最も確実なのはウイルスの分離培養ですが、陽性率が低く、時間がかかるため、現在では PCR 法による核酸診断

法が用いられる事が多いです。

近年、PCR の変法である LAMP 法がヘルペスウイルス感染症の迅速診断法として用いられてきています。新しい検査法として、眼科領域では上皮型角膜ヘルペスの診断補助としてイムノクロマト法による HSV 抗原検出が保険適応となっています。感度、特異度とも高く、今後、性器ヘルペスの診断でも認可される見込みです。

HSV 感染症の治療法

初発病変に対しては、早期に診断し、十分な量の抗ウイルス薬を投与することでその後の再発回数を減らせる可能性があり、抗ウイルス薬の内服および点滴療法で十分に治療します。再発性性器ヘルペスでは外用剤のみでは治療効果や薬剤耐性ウイルス出現の危険性もあり、内服治療を行います。内服治療には **episodic therapy** と再発抑制療法があります。**episodic therapy** は、再発時にアシクロビルまたはバラシクロビルの内服を 5 日間行ないます。再発を繰り返す例ではあらかじめ患者に薬剤を渡しておき、前駆症状が出現した時から内服治療を開始する **patient initiated therapy** といわれる投与方法が、発症予防や治療期間の短縮に効果があると言われていています（本邦未承認）。

再発抑制療法は、概ね年 6 回以上の再発を繰り返す性器ヘルペス患者が対象で、バラシクロビル 500mg を 1 日 1 回継続投与します。1 年間の継続後、いったん中止し、その後少なくとも 2 回の再発を確認した場合は患者と相談の上、再発抑制療法の継続の必要性を検討します（表 1）。新しい抗ヘルペスウイルス薬開発の現状ですが、現在帯状疱疹に用いられているファムシクロビルの HSV 感染症への適応拡大が認可待ちとなっています。また、ウイルスの Helicase/primase 阻害薬である ASP2151 の性器ヘルペスに対する第 II 相臨床治験が進行中です。

表1 性器ヘルペスの治療

	標準的用法	適応	備考
内服療法 1) Episodic therapy	バラシクロビル1000mg/分2 アシクロビル1000mg/分5 5日間	初发型, 再発性性器ヘルペス	前駆症状出現とともに投与開始するpatient initiated therapyも考慮する
2) 再発抑制療法	バラシクロビル500mg/分1 連日投与	概ね年6回以上再発する性器ヘルペスが保険適応	1年間続けた後中断し、治療効果を見る
点滴療法	アシクロビル5 mg/kg 1日3回点滴静注、7日間	初发型性器ヘルペス（重症例）	

HSV 感染症の予防

HSV ワクチン開発の考え方として、感染防御のための予防ワクチンと再発防止のための治療ワクチンの2つがあり、それぞれに対し DNA ワクチン、サブユニットワクチン、不活化ワクチンなどが開発されていますが、いまだ満足な効果が得られたものは存在しません。最近発表されたサブユニットワクチンの性器ヘルペス予防に関する二重盲検試験でも、プラセボとの有意差は見いだされませんでした。

おわりに

今回は性器ヘルペスの問題点や診断、治療、予防の現状について紹介しました。今後、HSV 感染症の診断、治療、予防に関し、様々な新しい方法が認可、開発される予定であり、我々皮膚科医が積極的に新しい知識や技術を取り入れていく必要があると思います。