

4 性器ヘルペス

本疾患は、単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus:HSV)1型(HSV-1)または2型(HSV-2)の感染によって、性器に浅い潰瘍性または水疱性病変を形成する疾患である。HSVは性器に感染すると知覚神経を伝わって上行し、主として腰仙髄神経節などに潜伏感染する。潜伏感染したHSVは、疲労や性行為などの刺激によって再活性化すると、知覚神経を伝わって下行し、再び皮膚や粘膜で病変を形成する。本疾患の発症には、HSVにはじめて感染したとき、すでに潜伏感染していたHSVの再活性化による2種類の2種類がある。一般に、前者は病巣が広範囲で症状が強く、発熱などの全身症状を伴うことが多いが、後者は症状が軽く、全身症状を伴うことは少ない。はじめて顕性症状の現れた場合は「初発」、はじめて感染した場合には「初感染」と区別される。感染したときは無症状であっても、全身あるいは局所的な免疫能が抑制されたために、潜伏していたHSVが再活性化され症状がはじめて出現する場合があります、これを「非初感染初発」とよぶ。一方、初発のうち、症状の出現が繰り返される場合は「再発」、あるいは「再発症」とよばれる。

性器ヘルペス患者の6~7割は再発例であるので、本疾患では再発への対策も重要なポイントとなる。再発性性器ヘルペスでは病変が臀部に出現する例や(臀部ヘルペス)、性器に病変を形成することなく、男性では尿道や肛門周囲に、女性では子宮頸管にウイルスが排泄されることがある(無症候性排泄)。そのため、感染源と考えられるパートナーに症状がないこともしばしばみられる。また、病変が非常に小さく自覚症状に欠ける場合、患者も医師も気づいていないこともある。このように、潜伏感染と再活性化という独特なHSVの自然史が、性器HSV感染症の蔓延に大きく関与している。現在までに開発された抗ヘルペスウイルス薬は、HSVの増殖抑制には有効であるが、潜伏感染しているウイルスの排除には無効である。また、多数の

HSVワクチン候補が開発されてきているが、いまだ満足いく結果は得られていない。

I 疫学

HSV感染症は不顕性のことが多く、集団での感染率を推定するには血清抗体価が用いられる。HSVの侵淫度はウイルスの型、年齢、人種、地域そして社会経済状態によって大きく異なっている。わが国での性器ヘルペスの1年間の症例数は男22,000人、女52,000人の計74,000人と推定される。また、初感染例はHSV-1によるものが約70%とされる。最近の感染症発生動向調査(サーベイランス)による性器HSV感染症の年次推移をみると、近年は横ばい傾向である。また、性器クラミジア感染症などが年齢の上昇につれて減少傾向を示すのに対し、性器ヘルペスは男女ともに年齢が上がるにつれ割合が増え、女性では40歳以降が最も頻度が高い¹⁾。これは、性器ヘルペスが再発性の疾患であり、高齢者においても発症者がみられるためだと思われる。

II 男性の症状

A 初発

a 初感染初発

HSVにはじめて感染して発症するものを初発型という。2~10日間の潜伏期後に、外性器に病変が出現する。初感染時には性器にかゆみや違和感を伴った直径1~2mmの複数の水疱が出現する。第3~5病日から水疱は破れて融合し、円形の有痛性の浅い潰瘍となり、1週間前後に最も重症化する。その間、鼠径リンパ節腫脹や尿道分泌物もみられる。病変は、亀頭や陰茎体部に多い。男性同性間性的接触者の肛門性交では、肛門周囲や直腸粘膜にも病変が出現する。

b 非初感染初発

すでに不顕性感染、潜伏していたHSVが何ら

かの誘因により再活性化され、臨床的な初発をしたものである。症状は初感染初発と比べ軽いことが多く、鼠径リンパ節腫脹の頻度も低く、発熱などの全身症状もみられないことが多い。治癒までの期間も短い。高齢者や免疫抑制患者では症状が重くなることもある。

B 再発

本疾患は再発することが多い。再発時には、初感染時とほぼ同じ部位、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週間以内と短い。しかし、頻繁に再発する場合には、性的活動が制限されるばかりでなく、心身に多大なストレスを与える。免疫抑制患者では、深い潰瘍を形成し難治性となることも多い。病変の出現と同時に、全身倦怠感、下肢の違和感などが1週間程度続くこともある。

III 女性の症状

A 初発

a 初感染初発

男性例と同様、2~10日間の潜伏期において、比較的突然に発症する。38℃以上の発熱を伴うこともある。大陰唇、小陰唇から膣前庭部、会陰部にかけて、浅い潰瘍性または水疱性病変が多発する。両側性のことが多いが、片側性のこともある。感染は外陰部だけでなく、子宮頸管や膀胱にまで及ぶことも多い。症状が強いことから、急性型ともいわれる。ほとんどの症例で鼠径リンパ節の腫脹と圧痛がみられる。疼痛が強い場合は、排尿・歩行困難がみられる。2~3週間で自然治癒するが、抗ヘルペスウイルス薬投与により治癒期間は1~2週間となる。髄膜刺激症状のため頭痛や項部硬直、時に羞明感を訴えたり、仙骨神経根神経障害から排尿、排便困難をきたす[エルスバーグ(Elsberg)症候群]こともある。2~3週間で自然治癒するが、抗ヘルペスウイルス薬の全身投与により1週間程度で軽快する。

b 非初感染初発

一般に初感染の場合よりも症状は軽いことが多く、治癒までの期間も短い。免疫抑制患者

や高齢者では症状が重い。

B 再発

知覚神経節に潜伏感染しているHSVの再活性化により再発したものをいう。再発の契機は心身の疲労、風邪や月経、性行為などが多い。再発部位は同じ場所のことが多いが、別の場所に再発したり、臀部ヘルペスのように再発部位が変わったりする場合もある。病変の数は1~数個程度で、発熱やリンパ節腫脹はみられず、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の疼痛や再発部位の違和感といった前駆症状がみられることがある。再発の頻度はHSV-2感染例のほうがHSV-1感染例よりもはるかに多い。再発頻度は月に2~3回から年に1~2回までとばらつきが多い。経時的に再発回数は減ることが多いが、逆に増えることもある。再発を繰り返す患者では、再発が心身のストレスとなりQOLが著しく損なわれる。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、膣分泌物中に再活性化したHSVが認められる状態(無症候性排泄)が存在する。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る。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ことが判明している(EL; I)²⁾。

IV 診断

外陰部に浅い潰瘍性や水疱性病変を認めた場合は性器ヘルペスを疑う。病変の数は、初発では数個から多数であり、広い範囲に及ぶこともあるが、再発では一般に少なく、限局性で、病変の大きさも小さい。外陰部に潰瘍性病変を形成する疾患は多くあるので、次の検査を用いて診断する。難治性の場合、AIDSなどの免疫不全状態を考慮する。

A ウイルス分離培養法(RG;C)

診断には最も確実だが、未承認検査であり、時間と費用がかかる。

B 抗原診断法 (RG:A~B)

HSV 抗原のイムノクロマトグラフィ法を用いると患部からのぬぐい液で HSV 抗原を迅速に検出できる。検査は 10~15 分ほどで完了し、臨床検体での検出感度 88% (初発例 94%, 再発例 85%) と信頼度が高い³⁾。また、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) を含む他のウイルス、細菌、真菌とも交差反応性はなく、特異度の高い検査といえる。ただし、HSV-1, 2 の型判別はできない (RG:A)。このほかに、塗抹標本を用いて蛍光抗体法による HSV 抗原を検出する方法がある⁴⁾。ただし、感度が悪いのが欠点である (RG:B)。

C 核酸診断法 (RG:A)

real-time PCR 法は、免疫不全状態であって、HSV 感染症が強く疑われる患者を対象として一連として 1 回のみ算定できる。

D 抗体価測定 (RG:B~C)

HSV は宿主に潜伏感染するウイルスであり、再発性性器ヘルペスはウイルスの再活性化による病変であるため、抗体価による診断は慎重に判断する必要がある。つまり、抗体価が陽性になったからといっても、それは単に過去に感染既往歴があったことを証明するだけに過ぎず、現在の感染を示すものではない。つまり、1 回の抗体価測定のみで、現在の感染を証明することは困難である。さらに、再活性化の場合、血清抗体価が早期に上昇するため、ペア血清での有意上昇が把握できないこともある。

CF (補体結合) 法は、抗体価が長時間持続しないため、過去の感染で得られた免疫状態を知ることができない。しかし、HSV 感染症で再活性化を繰り返す場合、発症時にすでに CF 抗体が陽性の場合があり、抗体上昇が明確に証明できない場合がある。また、再発による抗体価の変動は一定ではない NT 法 (中和試験) は、特異性が高く信頼できる方法であるが、HSV の型判別はできない。EIA/ELISA 法は IgM, IgG 抗体を区別して測定できるが、HSV 感染症では再活性化時にも IgM 抗体価が陽性を示すことがあるため留意する⁵⁾。

初発における初感染と非初感染初発の鑑別は、急性期に HSV に対する IgG 抗体価が、前者は陰性で、後者は陽性であることによって行う。

E 型判定 (RG:B)

HSV のウイルス型は、ウイルス分離、抗原検査のほかに、HSV の糖蛋白である glycoprotein G に対するリコンビナント抗原を用いた血清抗体検査で判定できる⁶⁾が、抗体出現時期が遅いことや、感度が低いという問題点がある⁷⁾。わが国では初感染例の半数で HSV-1 が検出されるが、再発のほとんどは HSV-2 が検出される^{8,9)}。一般に、HSV-2 感染例は、HSV-1 感染例に比べて再発の頻度が高い。

V 治療

HSV 感染症の治療には、抗ヘルペスウイルス薬の内服、外用、点滴療法がある。初発病変に対しては、早期に診断し、十分な量の抗ヘルペスウイルス薬を投与することで潜伏感染ウイルス量を減らし、再発回数も減らせる可能性があるため¹⁰⁾、内服および点滴療法で十分に治療することが望ましい (EL:II)。

A 初発 (RG:A)

アシクロビル, 経口, 1 回 200 mg, 1 日 5 回, 5 日間
 バラシクロビル, 経口, 1 回 500 mg, 1 日 2 回, 5~10 日間
 ファムシクロビル, 経口, 1 回 250 mg, 1 日 3 回, 5~10 日間^{注1)}

^{注1)}わが国での承認投与期間は 5 日間であるが、アメリカ CDC 「STD 治療ガイドライン 2015」では 7~10 日間投与が推奨されている。

a 重症例 (RG:A)

アシクロビル, 点滴静注, 1 回体重 1 kg あたり 5 mg, 1 日 3 回, 8 時間ごとに 1 時間以上かけて 7 日間

症状に応じて、経口、静注ともに投与期間を 10 日間まで延長する。

b 脳炎合併・髄膜炎合併例

アシクロビル, 点滴静注, 1 回体重 1 kg あたり 10 mg, 1 日 3 回, 14~21 日間¹¹⁾

B 再発

性器ヘルペスでは外陰部のみならず、膣部、子宮頸部にもウイルス再活性化部位があるため、外用薬のみの治療は推奨されない。再発性性器ヘルペスでは治療効果や薬剤耐性ウイルス出現の危険性も考え、内服治療の適応となる。内服治療には episodic therapy と再発抑制療法がある。

a episodic therapy (RG:A)

アシクロビル, 経口, 1 回 200 mg, 1 日 5 回, 5 日間
 バラシクロビル, 経口, 1 回 500 mg, 1 日 2 回, 5 日間
 ファムシクロビル, 経口, 1 回 250 mg, 1 日 3 回, 5 日間

発症してから 1 日以内に服用を開始しないと、有意な効果が得られない。また、ファムシクロビル 1,000 mg を単純ヘルペスの前駆症状発現から 6 時間以内に 1 回目を服薬し、2 回目を 1 回目から 12 時間後に服薬する治療法 (patient-initiated therapy: PIT) は、病変の治癒期間を優位に短縮する¹²⁾。

b 再発抑制療法 (RG:A)

対象はおおむね年 6 回以上の再発を繰り返す性器ヘルペス患者で、バラシクロビル (VACV) 錠 500 mg を 1 日 1 回継続投与する。1 回の処方では 1 か月程度とし、再発抑制の状態や副作用、患者満足度を確認したうえで治療の継続を判断する。治療中に再発した場合は VACV 錠 500 mg を 1 日 2 回に増量し、治癒したら元の量に戻す。1 年間の継続後は、投与継続の必要性について検討することが推奨される。抑制療法中に再発を繰り返す場合、症状に応じて 1 回 250 mg, 1 日 2 回または 1 回 1,000 mg, 1 日 1 回投与に変更することを考慮する。また、性器ヘルペスの診断を PCR, ウイルス分離などを用いて確認し、それでも再発する場合はウイルスの薬剤耐性検査を行うが、免疫正常者の場合、耐性ウイルス出現の可能性はきわめて低い¹³⁾。なお、HIV 感染症の成人 (CD4 リンパ球数 100/mm³以上) には、VACV 錠 1 回 500 mg を 1 日 2 回経口投与する。再発抑制療法は大規模臨床試験で性器ヘルペス再発や、ウイルスの無症候性排泄の頻度

の低下、パートナーへの感染の危険性の低下が証明されている¹⁴⁾ (EL:I)。

C 免疫不全を伴う重症例 (RG:A)

アシクロビル, 点滴静注, 1 回体重 1 kg あたり 5 mg, 1 日 3 回, 7~14 日間

D 妊婦, 授乳婦への対応

妊婦が分娩時に性器ヘルペスを発症すると、HSV が児に感染し、新生児ヘルペスを発症することがある。新生児ヘルペスの 20~30% は、死の転帰をとる予後の悪い疾患である。母子感染のリスクは、初感染では 50% と特に高く、再発では 0~5% 程度といわれている¹⁵⁾ (RG:I)。母子感染の予防のため、性器にヘルペス性病変がある場合は、帝王切開で胎児を分娩させることが勧められている¹⁶⁾ (RG:A)。

妊娠第 1 期における抗 HSV 薬曝露と、主要な先天性欠損症の有意な関連はない¹⁷⁾ (EL:II)。また、授乳婦にアシクロビル (ACV) (4,000 mg/日), VACV (1,000 mg/日) 内服させ、母乳中の ACV 濃度を測定した研究では、母乳から乳児が摂取する ACV の量は実臨床で使用される量の 1~2% であり、授乳婦への抗 HSV 薬の投与による乳児への影響は無視できると考えられる^{18,19)} (EL:II)。ただし、現時点では、児の長期追跡のデータも含めて、完全に安全であることを示すだけの十分な症例の集積がない²⁰⁾。

E アシクロビル耐性 HSV について

ACV 耐性を示す HSV は 0.2% に検出されるとの報告がある²¹⁾。ただし、免疫能が正常である場合、耐性ウイルスによる病変も感受性ウイルスによる病変と同様に治癒するとされている。免疫抑制患者の場合は、作用機序の異なるホスカルネット, Cidofovir やイミキモド外用薬で治療するとよい²⁰⁾ (RG:C, わが国未承認)。

VI パートナーへの対応

性行為のパートナーが性器に浅い潰瘍性、または水疱性病変を繰り返し発症する場合は、医師を訪ねるようながす。ただ、感染源と考え

られる性行為のパートナーの70%は無症候または非認識であるといわれている^{21,22)} (EL;III)。これらのパートナーは、HSVの無症候性排泄をしている可能性が高い。無症候性を含む性器ヘルペスの患者に対しては、未感染パートナーも含めて、抑制療法中であってもコンドームの使用が推奨される (RG;A)²³⁾。しかし、再発は、肛門、臀部、大腿部などにも起こりうるため、コンドームの使用だけでは完全に防止できない。実際、コンドームを使用している場合でもHSV-2感染パートナーからの未感染者への感染率は140日の追跡期間中で3.6%であったという報告がある (EL;I)²⁾。

◎付記

本項の表題が、感染症法の用語と異なることについて、日本性感染症学会の用語委員会では2004年に見解を「公示」にしている。今日でも変更の必要性を認めないので、参考までに以下にその告示全文を引用しておく。

単純ヘルペスウイルスによって発症する本疾患には、性器ヘルペスの他に性器ヘルペス症、外陰ヘルペス、陰部ヘルペス、陰部疱疹などの用語が用いられてきた。感染症法では性器ヘルペスウイルス感染症が用いられているが、『性器ヘルペス』を採用することにした。単純ヘルペスウイルスによる疾患名には、従来より、角膜ヘルペス、口唇ヘルペスという言葉が慣習的に用いられてきた。つまり、ヘルペスという言葉の中にこのウイルスによる疾患という概念が含まれていて、その部位を表わす言葉が前に付せられる言い方である。したがって、性器ヘルペス症の症はなくてもよく、また、この疾患は外陰だけの疾患ではないので、外陰は不適當である。陰部という言葉は暗いイメージを伴うことから、性器を用いるようになってきている。性器ヘルペスウイルス感染症は長すぎるので、日常的には使い難い。この点、性器ヘルペスは使い勝手が良いこともあり、これを採用した。

◎文献

- 1) 小野寺昭一:近年のわが国における性感染症の動向. モダンメディア 2012;58:210-218.
- 2) Corey L, et al.:Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 2004;350:11-20.
- 3) 早川 潤, ほか:新しい単純ヘルペスウイルス迅速検出キットの性能評価. 日性感染症会誌 2012;23:119-123.
- 4) 川名 尚, ほか:蛍光標識モノクローナル抗体(Micro-Trak Herpes)による単純ヘルペスウイルス感染症の診断. 感染症誌 1987;61:1030-1037.
- 5) 本田まりこ, ほか:尿中単純ヘルペスウイルス抗体価測定の評価. 臨床とウイルス 1999;27:428-435.
- 6) Lee FK, et al.:Detection of herpes simplex virus type 2-specific antibody with glycoprotein G. J Clin Microbiol 1985;22:641-644.
- 7) 川名 尚, ほか:単純ヘルペスウイルス型特異抗体測定ELISAキット「Gull」と「MRL」の比較検討. 臨床とウイルス 2002;30:50-56.
- 8) 新村真人, ほか:ヘルペスカラーアトラス 単純ヘルペス. 臨床医薬研究協会, 2002:6.
- 9) Kawana T, et al.:Clinical and virologic studies on female genital herpes. Obstet Gynecol 1982;60:456-461.
- 10) Sawtell NM, et al.:Early intervention with high-dose acyclovir treatment during primary herpes simplex virus infection reduces latency and subsequent reactivation in the nervous system in vivo. J Infect Dis 2001;184:964-971.
- 11) 日本神経感染症学会, ほか(監修):単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017. 南江堂, 2017:71-74.
- 12) 川島 眞, ほか:ファムシクロビルの再発型単純疱疹患者に対する早期短期治療(1日治療)による第Ⅲ相臨床試験—ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較多施設共同試験—. 日臨皮誌 2018;35:488-496.
- 13) Daikoku T, et al.:Subclinical generation of acyclovir-resistant herpes simplex virus with mutation of homopolymeric guanosine strings during acyclovir therapy. J Dermatol Sci 2016;82:160-165.
- 14) 渡辺大輔:性器ヘルペスに対する再発抑制療法(suppressive therapy)のエビデンス. 皮膚アレルギーフロンティア 2009;7:56-59.
- 15) Corey L, et al.:Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. N Engl J Med 2009;361:1376-1385.
- 16) 日本産科婦人科学会, ほか(監修):産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. http://www.jsog.or.jp/uploads/files/medical/about/gl_sanka_2017.pdf(アクセス日:2020年1月30日)
- 17) Pasternak B, et al.:Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010;304:859-866.
- 18) Taddio A, et al.:Acyclovir excretion in human breast milk. Ann Pharmacother 1994;28:585-587.
- 19) Sheffield JS, et al.:Acyclovir concentrations in human breast milk after valacyclovir administration. Am J Obstet Gynecol 2002;186:100-102.
- 20) Centers for Disease Control and Prevention:Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>(アクセス日:2020年1月30日)
- 21) Reyes M, et al.:Acyclovir-Resistant Genital Herpes Among Persons Attending Sexually Transmitted Disease and Human Immunodeficiency Virus Clinics. Arch Intern Med 2003;163:76-80.
- 21) Rooney JF, et al.:Acquisition of genital herpes from an asymptomatic sexual partner. N Engl J Med 1986;314:1561-1564.
- 22) Corey L, et al.:The current trend in genital herpes. Progress in prevention. Sex Transm Dis 1994;21:S38-S44.
- 23) Wald A, et al.:Effect of Condoms on Reducing the Transmission of Herpes Simplex Virus Type 2 from men to women. JAMA 2001;285:3100-3106.