

# 性器ヘルペス

## はじめに

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、神経を伝って上行し、腰仙髄神経節を主として潜伏感染する。潜伏感染した HSV は、何らかの刺激によって再活性化され、神経を伝って下行し、再び皮膚や粘膜に現れ、病変を形成する。

発症には、HSV に初めて感染したときと、すでに潜伏感染していた HSV の再活性化によるものと 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。

初めて症状の現れた場合を「初発」といい、初めて感染した場合には「初感染」と呼んで区別している。感染したときは無症状であっても、全身的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、症状が初めて出現する場合があります、これを「非初感染初発」と呼ぶ。さらに、初発ののち症状の出現がしばしば繰り返されることが多く、この場合は「再発」あるいは「回帰発症」と呼ぶ。

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。

ときに HSV は、性器に病変を形成することなく、男性では尿道や肛門に、女性では子宮頸管に排泄されることがある。感染源となったと考えられる性行為のパートナーに症状がないことしばしばみられる。しかし、病変が非常に小さいため、患者も医師も気付いていないこともある。このような潜伏感染と再活性化という独特な HSV の自然史が、性器ヘルペスウイルス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、増殖している HSV の増殖抑制には有効であるが、潜伏感染している HSV DNA の排除には無効である。

## 男性の症状

### a) 初 発

#### 1) 初感染初発

外陰部または口や口唇周囲から症候性または無症候性に HSV が放出されているセックスパートナーとの性的接触により、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、陰茎体部に多い。ホモセクシャルの肛門性交では、肛門周囲や直腸粘膜にも病変が出現する。

#### 2) 非初感染初発

初感染の場合よりも症状は軽いことが多く、治療までの期間も短い。免疫不全患者や高齢者では症状が重い。

### 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に、または殿部や大腿部に、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、治療までの期間も 1 週間以内と短い。

しかし、免疫不全患者では深い潰瘍を形成し、難治性となる。

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。

## 女性の症状

### a) 初 発

#### 1) 初感染初発

性的接触の後、2~10 日間の潜伏期において、比較的突然に発症する。38°C 以上の発熱を伴うこともある。大陰唇や小陰唇から、腔前庭部、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。

疼痛が強く、排尿が困難で、ときに歩行も困難になる。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。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れば1~2週間で治る。ときに強い頭痛、頂部硬直などの髄膜刺激症状を伴うことがあり、また、排尿困難や便秘などの末梢神経麻痺を伴うこともある。

## 2) 非初感染初発

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。免疫不全患者や高齢者では症状が重い。

### b) 再発

再発時の症状は軽く、性器または殿部や大腿部に小さい潰瘍性または水疱性病変を1~数個形成するだけのことが多い。大体は抗ウイルス薬の投与なしで1週間以内に治癒するが、ときに10日以上に及ぶこともある。再発する前に、外陰部の違和感や、大腿から下肢にかけて神経痛様の疼痛などの前兆などを訴えることもある。

再発の頻度は、月に2~3回から、年に1~2回とばらつきが大きい。頻繁に再発する場合は、心身に多大のストレスを与える。

## 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、大きさも小さく、ときにピンホール程度のこともある。外陰部に潰瘍性病変を形成する疾患は多くあるので、病原診断を行う。

HSVの分離培養法が最も良いが、時間と費用がかかる。塗抹標本を用いて蛍光抗体法によるHSV抗原の証明<sup>9)</sup>などによって診断するのが実際的である。ただし、感度が悪いのが欠点である。核酸増幅法(PCR法、LAMP法)が開発されつつあるが、まだ一般臨床には用いることはできない。

血清抗体による診断は、初感染では、急性期では陰性で回復期になって初めて陽転するので、回復期にならない

いと診断できないし、再発や非初感染初発では、抗体が発症時から検出され、回復期における上昇がないことも多いので、診断には役に立たない。ただし、初感染ではIgM分画の抗体は7~10病日には出現するので、病変が治りかけて病原診断が難しいときは、診断に役立つことがある<sup>9)</sup>。しかし、再発型性器ヘルペスの約7%はIgM抗体の出現がみられるので注意を要する<sup>9)</sup>。

HSVの型を調べておくことは、再発の予後を推定する上で有用である。我が国では初感染例でHSV-1が検出されることが半数であるが、再発のほとんどはHSV-2が検出される<sup>4),5)</sup>。HSV-2に感染した例は、HSV-1に感染した例に比べて再発の頻度が高い。

HSV-2は、ほとんどが性器の感染であるので、HSV-2特異抗体(後出コメント6参照)が検出される場合は、性器ヘルペスが疑われる。

## 治 療

HSVの増殖を抑制する抗ウイルス薬を使用すると、治癒までの期間が明らかに短縮する。

### a) 初 発

初発例には、アシクロビル錠200mgを1回1錠1日5回、または、バラシクロビル錠500mgを1回1錠1日2回5~10日間経口投与する。重症例では、注射用アシクロビル5mg/kg/回を1日3回、8時間ごとに1時間以上かけて、7日間点滴静注する。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。脳炎や髄膜炎を合併したものではアシクロビル5~10mg/kg/回を1日3回8時間ごとに1時間以上かけて、7日間点滴静注する。

現在の抗ヘルペスウイルス薬は、潜伏感染しているHSVを排除することはできない。病変が出現したときには、すでにHSVは神経節に潜伏感染しているので、抗ヘルペスウイルス薬で治療しても、再発を免れることはできない。

### b) 再 発

アシクロビル錠200mgを1日5回、またはバラシクロビル錠500mgを1日2回、5日間経口投与する。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、再発の前駆症状である局所の違和感や神経痛様の疼痛があるときに本剤を服用すると、病変の出現を予防できることがある。したがって、あらかじめ薬をわたしておいて、早めに服用させるが、6時間以降では抑制率が20%に低下する<sup>6)</sup>。また、軽症例に対しては3%ピタラピン軟膏または5%アシクロビル軟膏を1日数回、5~10日間塗布する。ただし、これらの抗ヘルペスウイルス薬含有の軟膏は、病変局所しか働かず、ウイルス排泄を完全に抑制できず、局所保護程度の効果しかなく、病期を有意に短縮することはないといわれている。

### C) 免疫不全を伴う重症例

点滴静注用アシクロビルを5mg/kg/回で1日3回点滴静注、7~14日間投与する。

### 再発の抑制

性器ヘルペスは、しばしば再発を繰り返す。頻回に繰り返す患者では、精神的苦痛を強く訴える場合があり、カウンセリングも必要となる。

世界的に、年6回以上再発を繰り返す患者や再発時の症状が重い患者に対して、患者の精神的苦痛を取り除きQOLの改善のためや、他人への感染を予防するため、抗ヘルペスウイルス薬の継続投与による抑制療法が行われている<sup>7)</sup>。抗ヘルペスウイルス薬としては、アシクロビル(1回400mg、1日2回)バラシクロビル(1回500mg、1日1回)が用いられ、1年間継続投与後、中断させ、再投与するかを検討することを勧めている<sup>8)</sup>。アシクロビルでは、6年間にわたり長期服用しても副作用はほとんどないとされている。日本では2006年9月にバラシクロビル1回500mg、1日1回の服用による抑制療法が健康保険で行えるようになった。なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm<sup>3</sup>以上)にはバラシクロビル1回500mgを1日2回経口投与する。本療法により60~70%の患者では再発を抑制できるが、年10回以上も再発する患者では服用中に再発することもある。この場合一般的に症状は軽く、バラシクロビルの治療量(1回500mg、1日2回)を増量し治癒したら再びもとに戻す。この抑制療法を行う場合は、患者に薬剤を慢然と渡すのではなく、治療目標を設定し、その効

果、副作用、服薬状況など、きめ細く観察する必要がある。再発抑制に対してバラシクロビルを投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250mg、1日2回または1回1000mg、1日1回投与に変更することを考慮する。

### パートナーの追跡調査

感染源となったパートナーが、性器に時々浅い潰瘍性または水疱性の再発を繰り返すときは、医師を訪ねるよう指示する。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<sup>9),10)</sup>。これらのパートナーは、HSVを無症候にときどき排泄していると考えられるので、コンドームの使用などの予防策を勧めることはあるが、そのための治療は特に必要はないと考えられている。

### コメント

1) 性行為のパートナー数が多いほど感染機会が多くなる。この際、HSVに対する抗体を保有していれば感染はするが、発症する頻度は低い。また、アトピー性皮膚炎患者などのバリアー機能が低下している者や、外陰部に皮膚炎などの病変を持つ者は、感染しやすい。固定したカップルの間での感染率は、1年間に約10%といわれている。男性が性器ヘルペスにかかって、女性にHSV抗体がない場合は、約30%に感染するといわれている<sup>11)</sup>。

2) 性器ヘルペスの患者は、パートナーをも含めて、抑制療法中であっても、コンドームの使用が勧められている<sup>12)</sup>。しかし、再発は、肛門、殿部、大腿部などにも起こりうるので、コンドームの使用だけでは完全に防止できない。

3) 難治性の場合は、エイズなどの免疫抑制状態を考慮する。稀にアシクロビル耐性のHSVの報告があり、この場合は、作用機序の異なるフォスカルネットで治療すると良いという報告がある。

4) 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。

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。今までのデータでは、ヒトにおけるアシクロピルの催奇形作用はほとんどないとされており、妊娠中に性器ヘルペスに罹患した場合、アシクロピルの投与は可能であるとされている。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。

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 抗体が、前者は陰性で、後者は陽性であることによる。

6) 血清抗体により、感染している HSV の型を決めることは、抗原として HSV のエンベロープの glycoprotein G を用いることにより可能になったが、感度や検出効率に問題がある。ELISA 法では、約 3 週間で 95% の者が陽転する<sup>13)</sup>。

7) アシクロピルに耐性を示す HSV は 0.2% に検出されるとの報告がある<sup>14)</sup>。ただし、免疫能が正常である限り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。

8) 2006 (平成 18) 年 4 月に感染症法の改訂があり、それに伴って定点における性器ヘルペスの届出基準が変更となり、「再発であるものは除外する」とされた(後掲第 5 部 138 ページ参照)。したがって、届出数はかなり減少するものと推察されるが、性器ヘルペスの症例が減少したものと誤解してはならない。

#### 9) 抑制療法について

(i) 副作用については、外国の経験によれば重大な事は起きていないが、肝・腎機能障害が疑われる場合は、適宜、検査することが勧められる。

(ii) 女性の場合、抑制療法中に妊娠したら服薬を中止する。バラシクロピルによる催奇形性は知られていないが、安全性を確認できるまでの症例数が集っていないので、念のため中止するようにしている。アシクロピルについては、催奇形性はほぼ否定されており、バラシクロピルは、腸管吸収の後、アシクロピルとなって作用するので、恐らく催奇形性はないものと考えられる。FDA の妊娠危険区分では B にランクされている(ここで B ランクとは、動物実験では危険性はないがヒトでの安全性は不十分、もしくは、動物では毒性があるがヒトの試験では危険性がないことをいう)。

(iii) 抑制療法により耐性 HSV が 0.2% に出現するとの報告<sup>14)</sup>はあるので、抑制療法が無効となった場合は、HSV を分離して検査することが勧められる。ただ、幸いに耐性ウイルスが蔓延したことは知られていない。これは、耐性を獲得した HSV は、HSV の増殖に必要な他の遺伝子にも異常があることが多いと、考えられる。

10) 「性器ヘルペス (genital herpes)」の名称についてであるが、感染症法の用語と異なることについて、当学会の用語委員会では 2004 年に以下の見解を公にしており、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、外陰は不適当である。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) 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, 61 : 1030-1037, 1987.
- 2) 小泉佳男：女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究。日産婦誌, 51 : 65-72, 1999.
- 3) 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, 27 : 428-435, 1999.

- 4) 新村真人ほか：ヘルペスカラートラス，単純ヘルペス。p.6，臨床医薬研究協会，東京，2002.
- 5) Kawana, T., et al.: Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet. Gynecol.*, 60: 456-461, 1982.
- 6) Strand A., et al.: Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Trans Infect*, 78: 435-9, 2002.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006, *MMWR*, vol. 55 (No. RR-11); 16-20.
- 8) Patel, R., et al.: Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once-daily therapy. *Genitourin Med*, 73: 105-109, 1999.
- 9) Rooney, J.F., et al.: Acquisition of genital herpes from an asymptomatic sexual partner. *N. Engl. J. Med*, 314: 1561-1564, 1986.
- 10) Corey L., et al.: The current trend in genital herpes. Progress in prevention. *Sex Transm Dis* 21: S38-S44, 1994.
- 11) Mertz, G.J., et al.: Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann. Int. Med.*, 116: 197-202, 1992.
- 12) Wald, A., et al.: Effect of Condoms on Reducing the Transmissin of Herpes Simplex Viurs Type 2 from men to women. *JAMA*, 285: 3100-3106, 2001.
- 13) 西澤美香ほか：女性性器ヘルペス初感染例における型特異的血清診断に関する研究. *日性感染症会誌*, 16: 97-103, 2005.
- 14) Michele Reyes., et al.: Acyclovir-Resistant Genital Herpes Among Persons Attending Sexually Transmitted Disease and Human Immunodeficiency Virus Clinics, *ARCH INTERN MED*, 163: 76-80, 2.