

再発型性器ヘルペスに対する PSK の効果

川 名 尚

東京大学医学部付属病院分院産婦人科*

(平成2年2月20日受付・平成2年4月19日受理)

再発型性器ヘルペスに対する PSK の効果をウイルス学的に診断した 32 例を対象として検討した。PSK は 1 日 3.0 g 投与を原則として投与前と投与中の病状の変化で効果をみた。投与前の平均病日数 (病期) は 8.4 日であったが、投与中は平均 4.6 日と減少した。病期が投与前の半分以下になった症例を有効としたところ 50% に有効であった。

再発の頻度は、投与前、3 か月間に平均 3.2 回であったが、投与中は 1.5 回と減少した。再発の頻度が投与中に投与前の半分以下に減少したものを有効とすると 53% に有効であった。副作用はまったくみられなかった。

以上より、PSK は、再発を繰り返す性器ヘルペスにおいて、病期の短縮、再発頻度の軽減がみられ、治療上有用であると考えられる。

Key words : 再発型性器ヘルペス、PSK

性器ヘルペスは、病態論的に二つの場合に分けられる。すなわち、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV と略) の初感染により症状の出現する場合と、潜伏していた HSV の再活性化により症状が出現する場合である。前者は、一般に強い症状を呈し、筆者は急性型と呼んでいる。後者は、症状は軽い再発を繰り返すため患者にとっては大変煩わしく、著者はこれを再発型と呼んでいる^{1,2)}。

最近、急性型に対しては、抗ヘルペスウイルス活性が強く、しかも副作用の少ない acyclovir が著効を示すことが判明した。特にその経口錠は、臨床的に使いやすく広く用いられている³⁾。しかし、本剤を用いても再発を予防することはできず、再発に対する治療法の確立が望まれてきた。

性器ヘルペスの再発には、細胞性免疫の低下が深く関与していると考えられてきた⁴⁾。そこで、筆者は細胞性免疫の賦活作用のあることが知られていて、経口投与が可能な PSK を用いて⁵⁾、再発型性器ヘルペスの治療を試み、有用な効果を得たので報告する。

I. 材料と方法

(a) 対象患者 (Table 1)

性器ヘルペスの再発を主訴として、東大病院産婦人科ならびに東大分院産婦人科を訪れた 32 名の患者を対象とした。女性 27 名で年齢は 21 歳から 66 歳に分布し、平均 33.3 歳であった。男性は 5 名で 28 歳から 36 歳に分布し、平均 31.6 歳であった。これらの患者について、受診前の半年間またはそれ以上の期間について、

再発の頻度と再発の病期を問診した。再発は月に 2 ~ 3 回という重症のものから 3 か月に 1 回位の軽いものまでであったので、3 か月を単位として再発の頻度を調べた。病期は病変の出現している日数を 3 回以上の再発の平均で表した。短いもので 5 日から長いものでは 14 日にもおよんだ。

(b) ウイルス学的検査

ウイルスの分離は、細い綿棒で病変部を擦過したものを抗生物質と 2% に仔牛血清を含む MEM 培地にてすすぎ、これを 2,000 回転で 10 分間遠心した後その上清を Vero 細胞または R-66 細胞に接種して行った²⁾。検体を接種した培養細胞を毎日観察し、細胞効果が 50~80% に出現したところで細胞を採取した。これを無蛍光スライドに塗抹し、アセトン固定後、HSV-1、と HSV-2 それぞれに対するマウスモノクローナル抗体に蛍光標識したもの (Mirotrak, Herpes, 第一化学薬品) を反応させ蛍光顕微鏡下にて観察して、同定と型の決定を行った⁶⁾。

その結果、32 名のうち 30 名は単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2) によるものであり、2 名が 1 型 (HSV-1) によるものであった。

(c) PSK の投与方法

PSK は原則として、1 日 3.0 g を投与したが、この量で少ないと判断した例では 4.0 g を投与した。投与期間は 4~24 か月間にわたった。投与に先立ちすべて

*東京都文京区目白台 3-28-6

Table 1. Effect of PSK on recurrent genital herpes

Patient	Age	Sex	Type of HSV	Duration of illness (days)		Frequency per three months		Morbidity Index	
				before	during	before	during	before**	during
31	36	F	2	10.0	3.4	2.0	1.3	20.0 (4.5)**	4.4
100	28	F	1	6.0	0	3.0	0*	18.0 (4.2)	0
92	61	F	2	14.8	3.0	2.0	1.0	29.6 (5.4)	3.0
112	35	F	2	10.3	2.8	2.0	2.0	20.6 (4.5)	5.6
122	43	F	2	7.0	3.2	3.0	1.7	14.0 (3.7)	5.4
106	53	F	1	10.2	6.0	3.0	3.4	30.6 (5.5)	20.4
111	30	F	2	10.0	4.5	3.0	1.9	30.0 (5.5)	8.6
142	32	F	2	7.0	3.0	6.0	1.5	42.0 (6.5)	4.5
155	31	F	2	12.0	6.0	3.0	0.6	36.0 (6.0)	3.6
162	66	F	2	5.0	3.0	3.0	0.9	15.0 (3.9)	2.7
168	31	F	2	5.0	3.5	4.0	3.0	20.0 (4.5)	10.5
175	25	F	2	9.8	6.5	2.3	0.5*	22.5 (4.7)	3.3
200	22	F	2	6.3	3.0	3.0	1.2	18.9 (4.3)	3.6
240	23	F	2	6.6	6.3	3.0	1.0	19.8 (4.4)	6.3
244	35	F	2	10.0	5.1	6.0	3.0	60.0 (7.7)	15.3
251	32	F	2	7.0	5.0	1.5	1.0	10.5 (3.2)	5.0
265	20	F	2	5.6	8.1	6.0	1.6	33.6 (5.8)	13.0
272	49	F	2	10.0	4.2	3.0	4.0	30.0 (5.5)	16.8
285	23	F	2	6.8	7.5	3.0	0.8	20.4 (4.5)	6.0
348	33	F	2	7.7	6.5	2.8	2.3	21.6 (4.6)	15.0
374	29	F	2	7.0	5.3	9.0	2.4	63.0 (7.9)	12.7
376	22	F	2	7.0	6.2	2.0	0.8	14.0 (3.7)	5.0
381	36	F	2	7.1	3.5	3.0	1.7	21.3 (4.6)	6.0
426	21	F	2	7.2	7.8	3.0	1.2	21.6 (4.6)	9.4
438	32	F	2	8.0	5.0	1.5	0.8	12.0 (3.7)	4.0
449	25	F	2	7.0	3.0	1.7	1.5	11.9 (3.4)	4.5
452	27	F	2	5.8	3.4	2.0	1.4	11.6 (3.4)	4.8
M-4	28	M	2	13.0	4.0	4.2	3.2	54.6 (7.4)	12.8
M-19	28	M	2	14.8	3.8	1.0	1.0	14.8 (3.8)	3.8
M-2	31	M	2	14.0	7.2	2.0	0.5	28.0 (5.3)	3.6
M-18	35	M	2	7.0	3.0	1.5	0.5	10.5 (3.2)	1.5
M-11	36	M	2	10.0	3.0	6.0	1.5*	60.0 (7.7)	4.5
means				8.4	4.6	3.2	1.5	26.1 (4.9)	7.1

* : No recurrence for more than 1 year

** : () indicates a square root of Morbidity Index

の患者に性器ヘルペスの再発についてその病態論を説明し、本剤投与の理論的根拠を説明し同意を得た。

投与中の副作用は軽度の胃腸障害を除くとほとんどなかった。

II. 成 績

PSK の治療効果は、投与前の病期と再発の頻度を投与中の病期と再発の頻度を比べることにより行った。なお、有意差検定はウイルコクソンの T テストを用いた。

(a) 病期への効果

投与前の再発している期間(病期)は、6日から14.8日に分布し、平均8.4日であった。これらの症例にPSKを投与したところ、病期は0日から8.1日に分布し平均4.6日であり、有意の短縮がみられた($P < 0.01$)。

投与前と投与中の病期の変化を症例毎の変化をみるために図示した(Fig. 1)。大部分の症例で病期が短縮しているが、中にはあまり変わらない例もあった。

投与中の病期が投与前のその半分以下になったものを有効としてみると、32例中16例(50%)が有効であった。

(b) 再発の頻度への効果

再発の頻度は、3か月間における平均再発回数をもって表すことにした。PSK投与前は1.0回から9.0回

に分布し平均3.2回であった。PSK投与中は、0~4.0回に分布し平均1.5回であった($P < 0.01$)。個々の症例の変化をFig. 2に示した。

再発の回数が投与中に半分以下になったものを有効とすると32例中17例(53%)が有効と判定された。

(c) 病期と再発の頻度を考慮した判定

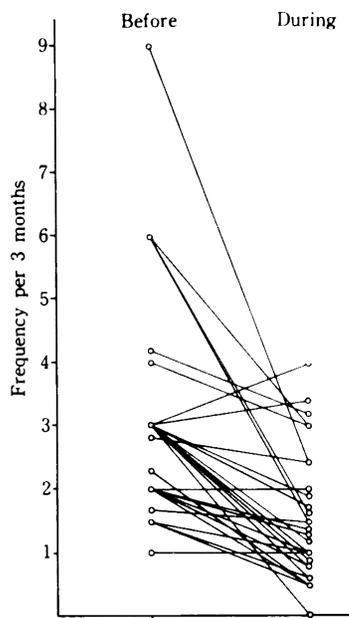


Fig. 2. Change in frequency of recurrence during treatment with PSK

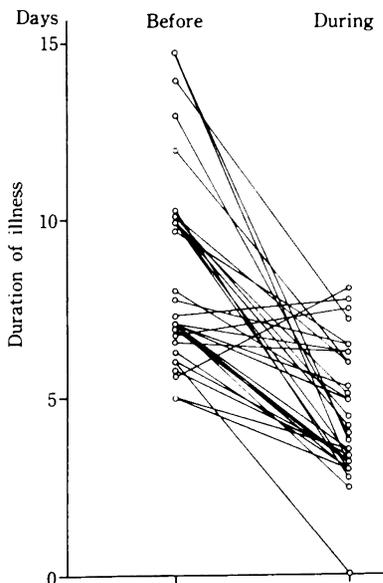


Fig. 1. Change in duration of illness during treatment with PSK

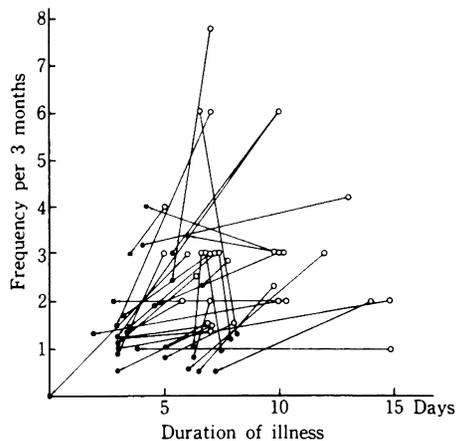


Fig. 3. Change in duration of illness and frequency during treatment with PSK

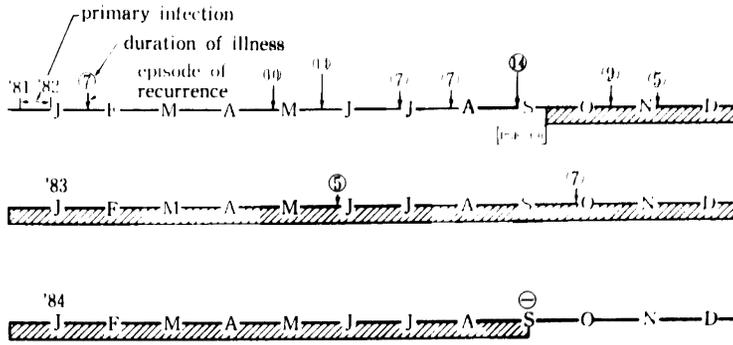


Fig. 4. A case of recurrent genital herpes treated with PSK

仮に、病期と再発の頻度の積を再発型性器ヘルペスの病勢を表す係数 (morbidty index, MI と略) とし、投与前と投与中について比較したところ、投与前の値に比べて投与中は全例において、より低値をとった。すなわち、何らかの好影響がすべての例についてあったと考えられる。投与中の係数が投与前の係数の平方根よりも小さいとき、これを著効と考えると、32 例中 11 例 (34%) が著効と判定された。

総合的な判定をみるために再発の頻度を縦軸に、病期を横軸にとって投与前と投与中の変化をみた (Fig. 3)。多くの症例で投与中は投与前に比べて原点に向かう方向の変化を示している。

III. 考 察

性器ヘルペスの治療における最も大きな問題の一つが再発の予防と治療である。再発を繰り返すことは、患者にとり大変な不快感を与えるばかりでなく、性生活を避けるために結婚生活に支障きたし、家庭的な問題にもなり、さらには妊娠分娩を通じて新生児への垂直感染の可能性もあり大きな問題となっている。

再発を防止するための acyclovir 錠を長期にわたり連続的に投与する試みがなされ有効であることが報告されているが、長期連続投与による副作用の問題は解決したとは言えず、一般的に推奨される治療法ではないと思われる。

再発型性器ヘルペスには、単純ヘルペスウイルスの 2 型が 1 型よりも深く関連していると言われてきた²⁷⁾。今回の症例でも 32 例中 30 例までが HSV-2 によるものであった。

単純ヘルペスウイルス感染の再発の機序については、不明な点が多いが、細胞性免疫の低下が一部に関係していることは、免疫抑制効果のある医療行為、たとえば抗癌剤、副腎ステロイドホルモン、放射線照射などにより再発が誘発されることからうかがわれる。また、

Rasmussen 等が示したように細胞性免疫が低下していればいるほど、再発しやすいことも知られている²⁸⁾。これらのことから、筆者は細胞性免疫の賦活作用が知られている PSK を再発型性器ヘルペスに投与して、その臨床効果のみをみた。Fig. 4 に臨床効果のみられた具体例を示した。本剤は 1981 年 12 月に単純ヘルペスウイルス 2 型の初感染をうけ、その後月 1 回の割合で再発を繰り返した。病期は 7 日～14 日とかなり長かった。本例に PSK 3.0 g/日を投与したところ、1983 年には年に 2 回の再発しかなく、1984 年にはついに再発しなくなった。このように著効を示す例がすべてではないが全体としてみると約 50% の症例には、有効であった。ただ、再発の回数と病期日数の積を一つの係数として考えてみると、全例に何らかの好影響がみられている。

再発型性器ヘルペスに対する PSK の効果の機序については不明であるが、筆者は次のように推察している。臨床的に再発に至るまでには、(1) 何らかの契機で神経節に潜伏している HSV が再活性化される。(2) これが神経を伝わって支配領域の皮膚・粘膜部に到達する。(3) その部位で増殖をはじめ、水疱性または潰瘍性の病変を形成するという三つのステップが考えられる。PSK は細胞性免疫を賦活することにより、第 3 のステップすなわち、HSV が増殖するのを抑えるのではないかと考えている。再発は抑えられないが病期が短くなっている症例が多いのは、このようなことを示唆すると思われる。今後、HSV に特異的な細胞性、液性免疫を測定してその機序を明らかにしていく必要がある。

最後に、PSK を含んだ BRM (biological response modifier) の臨床評価について、従来、癌患者を対象としたものが多かった。本来、BRM は免疫系を modify して、臨床効果を達成しようとするものであるから、

抗原、抗体系が明らかである疾患について充分検討されるべきである。慢性のウイルス感染症は、この点好きな対象となり得る。抗原は明瞭であり、抗体については現在は学問的な検出方法は確立されていないところも多いが、抗原が明瞭である限り、現代の免疫学を用いれば充分学問的にアプローチできる。さらに、臨床症状についてもウイルス感染症の方が罹患者よりもはっきりとその効果を判断できることが多い。以上のことを考えると、再発型性器ヘルペスは、BRM の効果を検討するための良い対象となり得ると思われる。このような立場からみると、PSK は再発型性器ヘルペスに明らかに良好な効果をもたらす例があり、BRM としての存在価値はあろう。さらに再発型性器ヘルペスを用いて何故に全例に著効を示さないか、また、効果はいつまで持続するのかなどが解明できればよりよい PSK の使用方法が判明すると思う。

謝 辞

PSK を提供してくれた呉羽化学工業株式会社に感謝します。

文 献

- 1) Kawana T, Kawaguchi T, Sakamoto S : Clinical and virological studies on genital herpes. *Lancet*

II : 964, 1976

- 2) Kawana T, Kawagoe K, Takizawa K, Cheng J T, Kawaguchi T, Sakamoto S : Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet. Gynecol* 60 : 456~461, 1982
- 3) 川名 尚, 橋川 円 : 急性性器ヘルペスに対する経口 Acyclovir 錠の効果。感染症学雑誌 62 : 313~321, 1988
- 4) Rasmussen L E, Jordan G W, Stevens D A, Merigan T C : Lymphocyte interferon production and transformation after herpes simplex infections in humans. *J Immunol* 112 : 728~736, 1974
- 5) 野本亀久雄 : 多糖体、リボ多糖体の免疫調節機序—PSK を例として—。日本臨床 39 : 1868~1873, 1981
- 6) 川名 尚, 倉田 毅, 佐多徹太郎, 川名林治, 佐藤成大, 玉置邦彦, 久木田淳, 新村真人, 大木 和, 手塚 正, 吉田正己, 森 良一, 安元慎一郎 : 蛍光標識モノクローナル抗体 (Mirotrak, Herpes) による単純ヘルペスウイルス感染症の診断。感染症学雑誌 61 : 1030~1036, 1987
- 7) Reeves W C, Corey L, Adam H G, et. al. : Risk of recurrence after first episode of genital herpes, relation to HSV type and antibody response. *N Engl J Med* 305 : 315~319, 1981

EFFECT OF PSK ON RECURRENT GENITAL HERPES

Takashi Kawana

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo University Branch Hospital,
3-28-6, Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo 112, Japan

We studied the clinical effect of PSK, a protein-bound polysaccharide, in 32 cases of recurrent genital herpes. PSK was orally administered at 3.0 g per day. The therapeutic efficacy was evaluated by comparing the duration of the illness and the frequency of recurrence before and during administration. The average duration of illness before the treatment was 8.4 days, which decreased to 4.6 days during administration of the drug. The frequency of recurrence before treatment was 3.2 times per 3 months, which decreased to 1.5 times per 3 months during the treatment. There were no side effects. Our data indicate that PSK is useful in treating recurrent genital herpes.