

## 【総説】

## 性器ヘルペスの治療

川名 尚

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科\*

(平成13年7月6日受付・平成13年7月19日受理)

性器ヘルペス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) の感染によって発症するウイルス性疾患である。性器ヘルペスは、厚生省の感染症サーベイランス事業報告によると、この10年間に着実に漸増していて、男性では淋病に次いで第3位、女性ではクラミジアに次いで第2位を占めている。厚生省の研究班により1998~1999年に全国8モデル県で行われたセンチネル・サーベイランスでも、性感染症における性器ヘルペスの順位は、男性・女性ともに厚生省の感染症サーベイランスと同じ結果である。さらにこの研究では、女性の症例数が男性のその約2.2倍と女性に多いことを明らかにしている。全国的な実数を見ると1998年では、男22,000例、女52,000例、計74,000例が発症し受診している<sup>1)</sup>。性器ヘルペスは性感染症のなかでも重要な位置を占めており、平成11年4月1日に施行された感染症新法では、性器ヘルペスウイルス感染症として第四類に分類されるようになった。本稿では日本性感染症学会の提言にもとづいて、性器ヘルペスウイルス感染症を性器ヘルペスと呼ぶことにする<sup>2)</sup>。

性器ヘルペスの治療は、有効な抗ヘルペスウイルス薬が開発され、長足の進歩を遂げたものの本疾患の特徴でもある再発に対する対策を含めなお未解決な問題も多い。

### I. 単純ヘルペスウイルス (HSV)

HSVは、ヘルペスウイルス科に属するDNAウイルスである。ヒトに感染するものは8種知られていて、human herpes virus (HHV) 1~8と名づけられている。したがって、単純ヘルペスウイルス1型は公的にはHHV-1、2型はHHV-2と呼ばれる。ヘルペスウイルス亜科は生物学的性状にもとづいて $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つに分けられているが、HSVは $\alpha$ に属し、宿主域が広く増殖は速く生体内では主として知覚神経節に潜伏感染をおこすことを特徴としている。

ウイルスの構造は4つの部分から構成されている。すなわち、内側よりウイルスDNAを含むコア、162個のキャプソメアからなるキャプシド、蛋白質よりなる無構造なテグメント、そしてエンベロープである。全体の大きさは150~200nmで比較的大きいウイルスである。ウイルスDNAは152kbpであり、現在までに少なくとも84種のポリペプチドをコードしていることが知られている。エンベロープには、10種のglycoprotein

(gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gK, gL, gM) が知られている。gCとgBは細胞への吸着において、gDは侵入に重要な役割を果たす。gEとgIはFc receptorとして働いている。gBとgDは、抗原性が強く液性・細胞性免疫の主要な抗原となっている。gBとgDは、HSV-1とHSV-2で共通性が高くHSVコンポーネントワクチンの有力な候補として用いられている<sup>3)</sup>。gGはHSV-1 (gG-1) とHSV-2 (gG-2) とで大部分異なるため、これを用いることにより型特異的抗体の測定が可能になった<sup>4)</sup>。

HSV-1とHSV-2は、ウイルスレベルだけでなく、生物学的性状にも違いがある<sup>5)</sup>。DNA塩基対数はHSV-2の方がやや大きい、約50%は相同である。中和抗体からみた抗原性は一部は共通であるが、それぞれの特異的な部分もある<sup>6)</sup>。細胞レベルでもHSV-1とHSV-2で異なる性状を示すが、臨床的に興味深いのは、ヒトの自然感染部位がHSV-1が上半身であるのに対し、HSV-2が性器などの下半身である点である。後述するようにHSV-1も性器に感染するが、潜伏感染し再発するものは圧倒的にHSV-2が多い。

### II. 性器ヘルペスの感染病理

HSVは性器の皮膚粘膜に感染すると、知覚神経を伝って仙髄神経節に至り、ここで潜伏感染する。潜伏しているHSVは、ときどき再活性化され再び神経を伝って外陰部に出て水疱性または潰瘍性の病変を作るが、ときには病変を作ることなく性器に排泄される。HSVのこのような感染病理は、臨床的には次のような型となって現われてくる。すなわち、HSVの初感染によって発症する場合 (初感染) と潜伏感染しているHSVの再活性化によって病変がもたらされる場合とにわかれる。初感染の約70%は無症候である<sup>7)</sup>といわれているが症状が出現する場合は強いことが多い。潜伏しているHSVの再活性化によって発症する場合は一般的には症状は軽いことが多い。

はじめて症状が出現する例 (初発) は、感染病態からみるとHSVの初感染の場合と無症候のうちに感染し、潜伏感染していたHSVがなんらかの刺激で再活性化され症状が出現する場合とがある。前者を初感染初発、後者を非初感染初発と呼んでいる。これらは血清抗体を調

\* 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3 〒213-8507

べることによりはじめて鑑別ができる。すなわち、発症時に前者は抗体が陰性であるが、後者はすでに陽性である。実は実際はもう少し複雑である。すなわち、抗 HSV-1 抗体を有している者に HSV-2 が感染する場合と抗 HSV-1 または抗 HSV-2 を有している者が同型の HSV により発症する場合があります。前者は厳密には HSV-2 の初感染ということになる。この場合、真の HSV-2 の初感染に比べると症状はより軽度である<sup>8)</sup>。

### III. 性器ヘルペスの臨床症状

感染病理学的にみると上述のようにわけられるが実際は血清抗体を調べないと区別できないので、筆者は日常診療の利便性から性器ヘルペスを現病歴と臨床症状にもとづいて急性型・再発型・誘発型の3つの臨床型に分けてきた。その鑑別点を Table 1 に挙げた<sup>9)</sup>。

#### 1. 急性型

急性型は、HSV の初感染により発症し、症状が強い。性行為などの感染の機会があってから 2~21 日 (3~7 日が多い) の潜伏期の後に突然強い外陰痛をもって発症する。外陰痛が出現する前に外陰の掻痒感や不快感などの前駆症状を伴うことがある。発症すると疼痛は強く女性では排尿や歩行が困難となり入院を余儀なくされることもある。性器の症状は水疱性または潰瘍性 (またはびらん性) 病変である。男性では陰茎に数個のかゆみや違和感を伴った水疱が出現し、第 3~5 病日頃に破れて潰瘍を形成する。女性では大陰唇や小陰唇、会陰部に浅い潰瘍性病変が多発する。潰瘍性病変は、直径数 mm までの円形で数は無数のことが多いが、ときには数個のこともある。しばしば全身症状として発熱や倦怠感を伴う。ソケイリンパ節の腫脹と圧痛が大部分の例で認められる。血清抗体は急性期は陰性であり回復期になると陽性になる。急性型に合併する性器以外の特殊な病態がみられることがある。ひとつは外陰の急性症状に加えて強い頭痛、項部硬直、羞明感など髄膜刺激症状を伴うことである<sup>10)</sup>。

もうひとつは急性型に伴って尿閉や便秘などの末梢神経麻痺が出現することで Elsberg 症候群といわれている。これらは、いずれも HSV-2 による感染例に多くみられる。

#### 2. 再発型

この型は、潜伏している HSV の再活性化により繰り返し再発することが特徴である。症状は比較的軽く、1 週間以内に治癒することが多い。しかし、ときには 10

~14 日くらいも治らない例もある。病変は、小さい潰瘍性病変や集簇性の小水疱である。病変のできる部位はだいたい同じであるが、ときに少しずれたり、反対側にできることがある。

再発の契機となるのは、心身の疲労や女性では月経などである。再発の回数は、月に 2~3 回というものから年に 1~2 回という程度のものまでいろいろある。

再発する数時間あるいは 1~2 日前、外陰部の違和感や、ときに大腿後面に神経痛様の疼痛を訴える患者がいる。

再発しても 1 週間くらいで治るので、医師を訪ねることをしないことも多いが、この間の患者の心身のストレスはかなりのものである<sup>11)</sup>。

再発時に血清抗体を調べるとかなり高い抗体価を示し、再発病変が治ったあとでも抗体価はあまり上昇しない。

#### 3. 誘発型

この型は、急性型と同じようにはじめて症状が出現するが、前述のようにすでに潜伏していた HSV が全身のあるいは局所的な免疫抑制状態になったときに再活性化されて病変を形成する。したがって、症状の出現しているときにすでに高い抗体価を示している。免疫抑制状態は、抗癌薬や副腎皮質ホルモンなどの薬剤の投与、腹部の放射線照射や手術、妊娠などによってもたらされる。HIV 感染者や AIDS 患者では免疫能の低下に伴ってヘルペス性病変がしばしば出現することが知られている。免疫抑制の程度が強いと病変も広く、また治りにくくなる。

### IV. HSV の型と臨床症状

1970 年代、アメリカの研究者は、性器ヘルペスは HSV-2 によって発症するという報告をしていた<sup>12)</sup>。そこで 1970 年代前半に筆者が 53 例の性器ヘルペスより分離した HSV の型を調べたところ、意外にも HSV-1 が 23 例 (40%) もあった<sup>9)</sup>。その後、今日に至るまで症例数を積み重ねてみたが、やはりその傾向は変わっていない。Table 2 は、603 例の女性性器ヘルペスより分離した HSV の型と臨床型の関係をみたものである。全体としては、HSV-1 が 41.5%、HSV-2 が 58.5% であり、本邦の女性性器ヘルペスからは、かなりの頻度で HSV-1 が分離されることが判明した。

臨床型との関係をみると初感染が大部分を占める急性型 371 例のうち 215 例 (58.0%) が HSV-1 であり、HSV

Table 1. Criteria for clinical classification of female genital herpes

Clinical classification	Appearance of symptoms	Degree of symptoms	Chance of infection	Immuno-suppressive state
Acute	first time	severe	yes	no
Recurrent	recurrent	slight	no	no
Provoked	first time	slight-mild	no	yes

Table 2. Clinical classification and HSV type

Clinical classification	Type of HSV		Total
	HSV-1	HSV-2	
Acute	215 (58.0%)	156 (42.0%)	371
Recurrent	30 (15.7%)	161 (84.3%)	191
Provoked	5 (12.2%)	36 (87.8%)	41
Total	250 (41.5%)	353 (58.5%)	603

-2よりむしろHSV-1の方が多かった。一方、再発型・誘発型についてみると、約85%がHSV-2であった。この2つの型は、潜伏しているHSVの再活性化によって発症するが、初感染時のHSVの型の分布をみると上述のようにHSV-1の方が多岐にかかわらず、再活性化されたものは、HSV-2が有意に多い。

このことは性器に関しては、HSV-1よりHSV-2の方が潜伏しやすく、また再活性化されやすいことを意味していると思われる。

このことを確認するべく筆者は、初感染例について再発率を前方視的に調べた。Fig. 1は初感染後に再発した症例の割合を年次ごとに調べたものである。HSV-2に感染した例では、1年以内に再発したものが86%であったのに対し、HSV-1に感染したものは25%に過ぎず、有意にHSV-2に感染したものが再発しやすかった。2年以降もやはりHSV-2に感染した例の方がより再発しやすかった。このことは外国でも確認されている<sup>13)</sup>。ただ、ここで注意する必要があるのが、HSV-1感染例も再発するという点である。最近、筆者らは、再発する例から分離したHSV-1とそうでないHSV-1の株について分子生物学的に型分けを行ったところある型が再発しやすきことを見出した<sup>14)</sup>。

#### V. 感染病態からみた治療戦略

HSVの感染から性器ヘルペスの発症そして緩解まで(初感染)と潜伏しているHSVの再活性化から再発そして緩解(再活性化)までの経過をステップ別に、さらにそれぞれのステップについてHSVの増殖と宿主の免疫反応からみた治療と予防の原則を考えてみた。

HSVに初感染するとその局所で増殖する。これを自然に備わっている非特異的な免疫が抑えるが、感染したHSVは症状が出現する前にいち早く知覚神経末端に入り上行し知覚神経節に至って、ここで増殖した後、潜伏感染する。潜伏しているHSVは再活性化されて再び知覚神経を下行し外陰部にて増殖し、病変を形成する。通常、感染から発症までに3~7日の潜伏期間があるが、潜伏期の期間にこのような経過があるのではないかと考えている。この病変がさらに拡大すると広汎な水疱性・潰瘍性病変を形成する(急性型)。この時期にはHSVが増殖をするので、抗HSV薬が有効でHSV感染の拡大を抑制することができる。このころから特異的免疫反応がおきHSV感染細胞やHSVを排除して終息に導

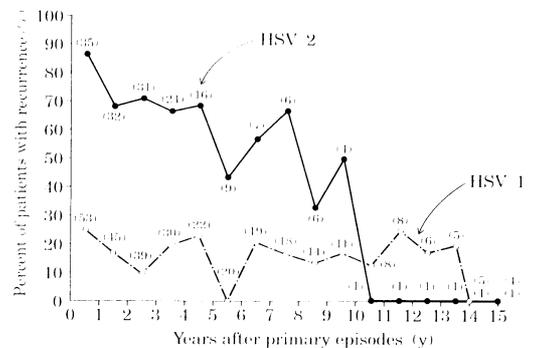


Fig. 1. Recurrence rates after genital primary HSV-1 and HSV-2 infection in female patients.

く、この免疫反応には、主に細胞性免疫が関与する。いわゆる一般の急性感染症は、この段階で終了するがHSVなどのヘルペスウイルス群では潜伏感染というステージに入り、潜伏したウイルスはしばしば活性化され、ときには病変をもたらすことがある。仙髄神経節に潜伏しているHSVは、なんらかの契機に再活性化され、再び神経を下行して、外陰の粘膜や皮膚、子宮頸部に現れ病変を形成するが、時に病変を形成することなくHSVが分泌される<sup>15)</sup>。

理想的な治療の目標は、体よりHSVを完全に排除してしまうか再活性を完全に抑制してしまうことである。しかし、現在ある抗HSV薬は、HSVの増殖を抑えることはできても潜伏しているHSVを排除することはできないし、再活性化を抑制することもできない。といっても増殖を抑えることは、病変の拡大を抑制できるので治療学的には大きな意義がある。

一方、特異的あるいは非特異的免疫は、HSV感染細胞やHSVを排除して病変の早期治癒に働くので免疫力を高めることも大切であろう。特異的免疫療法としては治療的ワクチンが<sup>16)</sup>非特異的免疫療法としてはBRM (Biological Response Modifier) が考えられる<sup>17)</sup>。潜伏しているHSVは増殖することもないので、その排除に抗ウイルス薬は無効であるので免疫による排除に期待したいところである。しかし、HSVの潜伏している神経細胞は、MHC class I抗原の発現がなく<sup>18)</sup>、そのうえ、潜伏感染状態では前初期遺伝子のひとつであるICP0のantisense RNAのtranscripts (LATS) 以外のHSV DNAの発現はなく、したがって抗原性の発現もない<sup>19)</sup>という二重のしくみによって免疫担当細胞は働くことが

できないのである。このような巧みな HSV の感染病理を考慮しながら治療の戦略をたてることになる。

VI. 抗単純ヘルペスウイルス薬 (抗 HSV 薬)

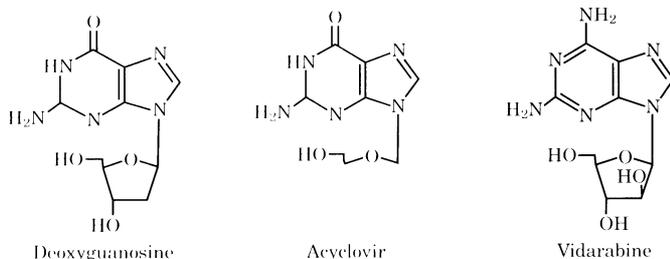
性器ヘルペスに対して日常診療でもっとも頻繁に用いられるのが抗 HSV 薬である。特にアシクロビルに代表されるデオキシグアノシンアナログは、特異的に単純ヘルペスウイルス (HSV) の増殖抑制に働き正常細胞への作用が少ないので全身投与もでき、性器ヘルペスの治療を容易にした。Fig. 2 に代表的な抗 HSV 薬の構造式をデオキシグアノシンと共に示した。

1. アシクロビル (Aciclovir, ACV)

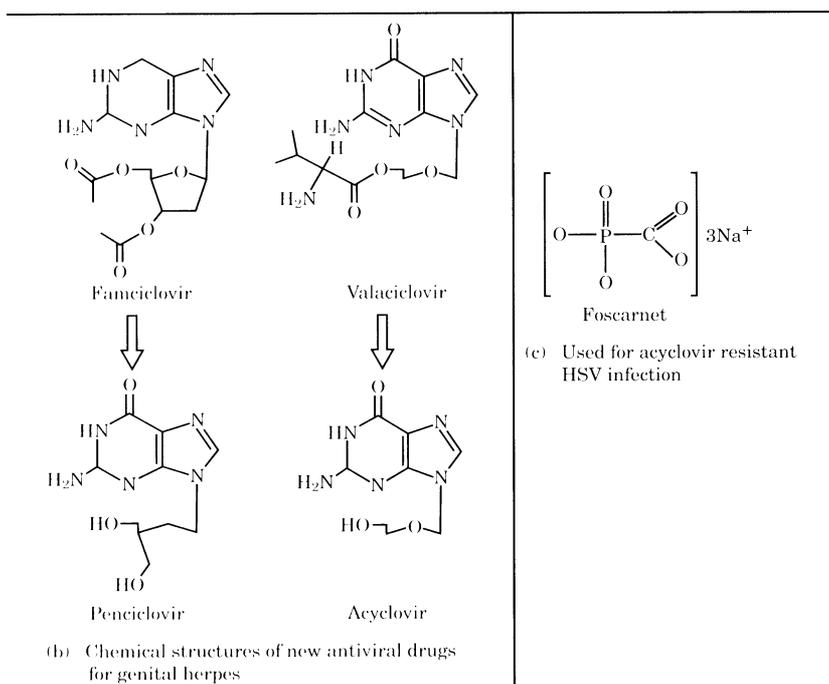
ACV は HSV の核酸合成を阻害する薬剤で、1977 年に発表され発見者の Elion にはノーベル賞が授与されているほど画期的な薬剤である<sup>20)</sup>。現在 HSV 感染症に広く用いられている<sup>21)</sup>。

ACV はデオキシグアノシンアナログである。デオキシグアノシンは DNA の基本構造に必須であるが、これ

が細胞やウイルスの DNA に取り込まれるには、3 回リン酸化されデオキシグアノシン 3 リン酸になる必要がある。ACV はウイルスや細胞の酵素によって ACV-3 リン酸になり、これがデオキシグアノシン 3 リン酸の代わりに HSV-DNA 合成の際に取り込まれてしまう。そうすると、HSV-DNA の伸展が中断されてしまう (Chain termination)。ACV の HSV 感染細胞における効率的な HSV 増殖抑制効果は、HSV の感染によって HSV 由来のチミジンキナーゼ (TK) が多量に産生され効率的に第 1 段階の ACV リン酸化が起きることによる。これに対し正常細胞では TK は少なく ACV のリン酸化がおきにくいいため正常細胞の DNA 合成阻害作用はほとんどなく、結果的に高い選択性が得られることになる。第 2 段階、第 3 段階のリン酸化は、細胞由来の TK によっておきる。また、ACV 3 リン酸はウイルスの DNA ポリメラーゼを効率よく抑制することも知られている。このように ACV は HSV 感染細胞に選択的に働き、HSV



(a) Chemical structures of antiviral drugs being used for genital herpes in Japan compared with deoxyguanosine



(c) Used for acyclovir resistant HSV infection

Fig. 2. Drugs used for treatment of genital herpes.

-DNAの増殖を抑制する理想的な薬剤である。

しかし、ACVはbioavailabilityが低く、15~21%しか腸管から吸収され血中に入らない。血中の半減期は約3時間であり、細胞内での活性型の寿命は1時間と短い。これらの理由で、HSVの細胞内での増殖抑制を維持するには1日何回も服用しなければならない。この点を改良するべく後述するように新しい抗HSV薬の開発が行われてきた。

ACVはヘルペスウイルス群のなかでもウイルスTKの誘導能の高い単純ヘルペスウイルス1型と2型、水痘帯状疱疹ウイルスに強力な抗ウイルス活性を有する。ACVの*in vitro*におけるID<sub>50</sub>値(50%阻止濃度)は、HSV-1で0.023~0.173 µg/mL、HSV-2で0.032~0.445 µg/mLで、HSV-1の方がより感受性が高いといわれている。筆者らは本邦で性器ヘルペスより分離したHSVについてACVの感受性を調べた<sup>22)</sup>。やはりHSV-1の方がHSV-2より高い感受性を示した。また、この時点ではID<sub>50</sub>が3.0 µg/mL(63 µM/L)以上を示すいわゆるACVに耐性株は認められなかった。

最近、筆者らは厳密な方法を用いて臨床分離株のACVに対する感受性を年代を追って調べた<sup>23)</sup>。すなわち、ACV

のまだ使われていない1970年代に、開発がはじまり使われだした1980年代に、そしてACVが頻繁に使われるようになった1990年代にそれぞれ分離されたHSVの株について感受性を検討した。その結果、これらの株の間にはACV感受性に差はまったくないことが判明した(Table 3)。

1970年代にもすでにHSVに対する自然耐性株は存在しており、また1990年代に入ってきかんにACVが使われ出したときでも耐性株が増加したとはいえないということであった。この研究では、ACVの治療を1~3コース行った後に再発した病変から得たHSVの株について初回に分離しておいたものとACVの感受性を比べたところ、感受性には差がまったくないことがわかり、この程度の治療により感受性の低下はないことが判明している(Table 4)。なお、ACV抵抗性の株について検討したところ、その90%以上はTK欠損株であることが判明した。

ACVは副作用が少ないので全身投与が可能で点滴静注、経口投与が行われている。また、局所投与として5%の軟膏も用いられている。

## 2. ビダラビン

Table 3. Susceptibility of HSV-1 and HSV-2 isolates and the frequency of ACV-resistant viruses in the 1970s, 1980s, and 1990s\*

HSV-1	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	IC <sub>90</sub> (µg/mL)	ACV-resistant viruses per 10 <sup>3</sup> PFU
1970s (n = 10)	0.12 ± 0.05	0.49 ± 0.16	0.50 ± 0.50
1980s (n = 5)	0.15 ± 0.11	0.41 ± 0.30	0.16 ± 0.25
1990s (n = 4)	0.15 ± 0.08	0.30 ± 0.43	0.29 ± 0.39
Total (n = 19)	0.13 ± 0.07	0.44 ± 0.20	0.37 ± 0.44
HSV-2	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	IC <sub>90</sub> (µg/mL)	ACV-resistant viruses per 10 <sup>3</sup> PFU
1970s (n = 10)	0.46 ± 0.13	1.06 ± 0.09	9.89 ± 7.83
1980s (n = 3)	0.30 ± 0.15	0.91 ± 0.26	6.59 ± 1.45
1990s (n = 6)	0.46 ± 0.12	0.99 ± 0.14	16.80 ± 31.05
Total (n = 19)	0.44 ± 0.14	1.02 ± 0.14	11.55 ± 7.71

\*ACV: acyclovir, HSV: herpes simplex virus, IC<sub>50</sub>: 50% inhibitory concentration for plaque formation, IC<sub>90</sub>: 90% inhibitory concentration for plaque formation, PFU: plaque-forming units; IC<sub>50</sub> and IC<sub>90</sub> values were expressed as the mean ± standard deviation of samples isolated from naive to ACV treatment patients.

Table 4. Susceptibility to ACV and the frequency of ACV-resistant viruses of HSV-1 and HSV-2 isolates before and after ACV treatment\*

HSV-1	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	IC <sub>90</sub> (µg/mL)	ACV-resistant viruses per 10 <sup>3</sup> PFU
Before ACV treatment	0.15 ± 0.09	0.39 ± 0.24	0.22 ± 0.33
After ACV treatment	0.13 ± 0.08	0.39 ± 0.19	0.20 ± 0.33
HSV-2	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	IC <sub>90</sub> (µg/mL)	ACV-resistant viruses per 10 <sup>3</sup> PFU
Before ACV treatment	0.41 ± 0.14	0.93 ± 0.24	13.38 ± 25.09
After ACV treatment	0.39 ± 0.15	0.91 ± 0.20	5.92 ± 3.52

\*ACV: acyclovir, HSV: herpes simplex virus, IC<sub>50</sub>: 50% inhibitory concentration for plaque formation, IC<sub>90</sub>: 90% inhibitory concentration for plaque formation, PFU: plaque-forming units; IC<sub>50</sub> and IC<sub>90</sub> values were expressed as the mean ± standard deviation of samples.

本薬はデオキシグアノシンアナログである。副作用があるので全身投与は慎重に行う必要がある。経口薬はないが3%の軟膏があり、局所投与が行われる。

### 3. 新しい抗HSV薬

ACVの欠点である低い腸管吸収率を改善すべく2つの薬剤が開発されている。いずれもプロドラッグで吸収された後に活性型になる。

#### 1) ファムシクロビル (Famciclovir, FCV)

これはデオキシグアノシンアナログで経口投与されると速やかに penciclovir (PCV) に転換され、これが活性型となる。PCVはACVと同様にHSVのチミジンキナーゼによってリン酸化される。PCV-3リン酸の細胞内の半減期は20時間でありACV-3リン酸のそれが1時間であるのに比べてはるかに長い。このことは、投与間隔を広げることができることになる。FCVのもうひとつの特徴は、腸管吸収率のよいことでACVの大きな問題であった腸管吸収率の低さを克服している<sup>24)</sup>。この2つの特徴により本薬は1錠250mgを1日3回服用すればよく、ACVが1日5回服用しなければならなかったのに比べてはるかに使いやすくなった。

#### 2) バラシクロビル (Valaciclovir, VaCV)

ACVのL-valyl esterで、ACVのプロドラッグである。腸管で吸収されたのちACVに転換される。吸収効率がよいのが特徴で投与回数を減らすことができるとされている<sup>25)</sup>。

本薬は2000年10月に認可され市販されるようになった。ただ、現在のところ、保険適用病名は水痘帯状疱疹ウイルス感染による帯状疱疹だけであるが、本薬はHSV感染にも著効を示すので、いずれ適応追加になることが期待される。

### 4. フォスカネット (Foscarnet, PFA)

本薬は上述のデオキシグアノシンアナログとはまったく違った作用機序でHSVの増殖を抑制する。本薬はHSV-DNAポリメラーゼ阻害剤である。ACVが活性化されるにはチミジンキナーゼを必要としたが、本薬はその必要がない。ACV耐性株はしばしばHSVのチミジンキナーゼの変異や欠如によっておきるがそのような株にも本薬は増殖抑制効果を示すことからACV耐性例に用いられる<sup>26)</sup>。ただし毒性もあるので慎重に投与する必要がある。

これらの抗ヘルペスウイルス薬は、HSVの増殖を抑制することはできるが、潜伏感染しているHSVを排除することはできないことは前述の通りである。性器ヘルペスの症状が出現したときには、すでにHSVは、神経節に潜伏感染しており、これらの薬剤はこれを排除することはできないので治療により症状は消失しても、将来多くの場合は再発することを患者に言っておいたほうがよい。

## VII. 性器ヘルペス治療の実際

アシクロビルの経口あるいは静注による全身投与か5%アシクロビル軟膏や3%ピダラビン軟膏の局所塗布によって治療する。

### 1. 初発

1錠200mgの錠剤を1日5回、5日間投与する。筆者は患者にわかりやすくするため朝食後、昼食後、おやつ、夕食後、就寝時の5回服用するように指示している。5日間投与で大部分の症例で疼痛が消失し、局所所見の改善、ウイルス分離の陰転化がみられる。

もし治らないときにはさらに数日間追加する。米国のCDCの推奨するガイドラインには投与期間が7~10日間となっているので、本邦で一般に行われている5日間は短かすぎるようである (Table 5)<sup>27)</sup>

筆者は急性型においてACV投与によるウイルス分離陰性率の経時的変化を検討した (Fig. 3)。投与後3日目で約60%が、5日目で90%が陰性になった。ACVを用いない対症療法を行っていた時代は5日目でなお約85%が陽性になっており、ACVの抗HSV活性はかなり強いと考えている<sup>28)</sup>。しかし、7日目でなお陽性の例があったことからやはり7日間程度のACV投与は必要ではないかと考えている。

白木らは、動物実験ではあるが、HSVに初感染した場合に神経節での増殖はかなり長期にわたっていること

Table 5. Recommended regimens for genital herpes by CDC, 1998

First clinical episode
Acyclovir 400 mg orally three times a day for 7-10 days.
or
Acyclovir 200 mg orally five times a day for 7-10 days.
or
Famciclovir 250 mg orally three times a day for 7-10 days.
or
Valacyclovir 1 g orally twice a day for 7-10 days.
Episodic recurrent infection
Acyclovir 400 mg orally three times a day for 5 days.
or
Acyclovir 200 mg orally five times a day for 5 days.
or
Acyclovir 800 mg orally twice a day for 5 days.
or
Famciclovir 125 mg orally twice a day for 5 days.
or
Valacyclovir 500 mg orally twice a day for 5 days.
Daily suppressive therapy
Acyclovir 400 mg orally twice a day.
or
Famciclovir 250 mg orally twice a day.
or
Valacyclovir 250 mg orally twice a day.
or
Valacyclovir 500 mg orally once a day.
or
Valacyclovir 1,000 mg orally once a day.

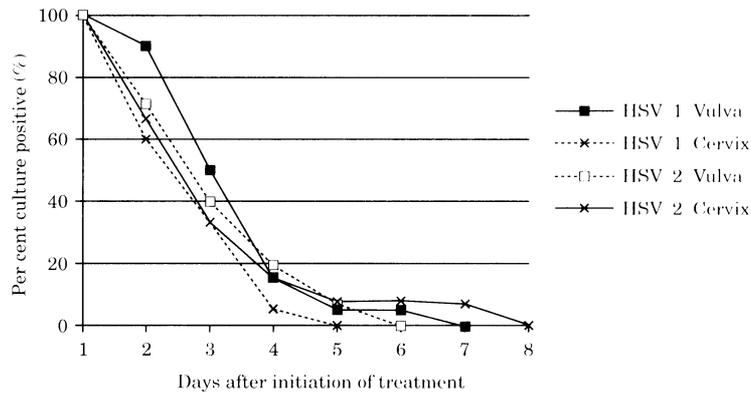


Fig. 3. Culture positive rate after initiation of oral acyclovir treatment by day of treatment.

を示している<sup>29)</sup>。現在、性器ヘルペスの治療でのもっとも大きな問題が再発をいかに抑制するかであるが、再発の頻度は神経節における HSV の量に平行すると考えられているので、神経節の HSV 量を極力減らしておきたい。つまり、ACV の投与を長くすることにより神経節の HSV をより減少させることができ、したがって再発の頻度を減らせることが期待される。性器ヘルペスの研究に長年携わってきた Corey は 10~14 日間の投与をすすめている<sup>10)</sup>

症状が激烈であったり、強度の頭痛・項部硬直などの髄膜炎様症状を伴っているときは入院させて、静注による全身投与がよい。

本療法は経口投与で治療できるので外来治療が可能であり、特に軟膏療法と違って疼痛の激しい外陰部に触らないですむ点大変使いやすく、急性型の第一選択であろう。筆者は 7 割の症例は ACV の経口投与のみで治療しているが、ときに局所麻酔剤(キシロカインゼリーなど)や鎮痛消炎剤を併用している。

疼痛が強く排尿が困難なときは入院させて持続導尿するとよい。患者は排尿時の疼痛をおそれ、飲水を極度に控えてしまうこともある。入院できない場合は、微温湯を入れた座浴のなかで排尿するのもよい<sup>30)</sup>。

混合感染を防止する意味で抗生物質を使うこともあるが、筆者は、ほとんどの場合その必要性はないと思っている。

## 2. 再発型

再発型は、限局性で自覚症状も軽いことが多い。このようなときは、筆者は、5% ACV 軟膏または 3% ビタラビン軟膏の塗布を行っている。1 日 3~5 回程度塗布で数日で治癒する<sup>31)</sup>。CDC のガイドラインでは抗ウイルス薬の経口投与をすすめているが、投与期間は 5 日間と短くなっている。

なかには、病変が広く、自覚症状もかなり強いような再発もあり、このようなときは筆者も ACV の経口投与を行っている。

ただし、この際、ACV の投与は症状発現後 24 時間以内に開始することがすすめられている。したがって、症状が出て医師を訪ねてからでは遅いので、あらかじめ薬剤を渡しておいて患者に判断させて服用させるようにすることも行われる<sup>32)</sup>。さらに早めて性器に病変が出現する前徴のあったときにいち早く抗 HSV 薬を服用すると発病しないで済んでしまうことも多い。筆者はこれを先制療法と称している。前徴は大腿に放散する神経痛様の疼痛や外陰の不快感などであり、30~50% の例にみられる。

## VIII. 再発の予防

性器ヘルペスの臨床上的にもっとも大きな問題は再発である。繰り返す再発は、患者を肉体的ばかりでなく精神的にも苦しめる。再発の防止対策は、再発の機序が不明であることからまだ確立されたものはない。再発には細胞性免疫が関係していることから、筆者は PS-K (クレスチン) の投与を試みたが、約半数の患者において再発の頻度を減少させ病期を短縮させることができた<sup>33)</sup>。しかし本薬は効果の点で必ずしも十分とはいえなかった。現在は Lactoferrin により再発抑制を試みている。

現在、世界的にもっとも広く行われている再発予防は、「daily suppressive therapy」(抑制療法)と呼ばれ、毎日抗 HSV 薬を服用する方法である。CDC の推奨する方法は、アシクロビル 400 mg を 1 日 2 回服用する処方である。この方法を用いると年 6 回以上再発を繰り返していた例では 75% 以上再発を減らし、QOL を改善することができる<sup>34)</sup>。副作用が問題となるが 6 年間も続けて服用しても特に問題はなかったという<sup>35)</sup>。実際的には 1 年間続けたところで一度中止して経過をみるのがすすめられている。一般に再発率は時が経つと減少することが知られているからである。抑制療法を中止すると再び再発するようになるが、その頻度が減少し間隔も長くなるといわれている<sup>36)</sup>。しかし、抑制療法を中止すると 10 日もたたないうちに再び HSV-2 が再活性化されるようになるというデータも報告され<sup>37)</sup>、ACV を

長期投与しても HSV を完全に排除することはできないことがわかる。このように長期にわたって ACV を服用すると ACV に耐性の HSV が出現するのではないかと心配があるが、実際はそのようなことはなかったと報告されている。

抑制療法中、再発の症状はなくても HSV が分離されることもあることはすでに知られているので、コンドームを用いた方がよいという考えもある。

### IX. 妊娠中の性器ヘルペスの治療

妊娠中の HSV 感染の問題は 2 つある。ひとつは HSV の胎内感染による奇形児の発生であり、もうひとつは出生時の産道感染による新生児ヘルペスの発症である。前者は幸いにもその頻度はごくまれであり、全世界の報告例を合わせても 20 数例程度である。問題は後者である。新生児ヘルペスは抗 HSV 薬が開発された現在でも 20~30% は死の転帰をとる重大な合併症である。分娩時に性器ヘルペスが合併している場合、初感染では約 50% に、再発では 0~5% に新生児ヘルペスが発症するといわれている。そこで、このような場合は帝王切開で児を娩出させて母体からの感染を防ぐことが行われている。

妊娠中の母体の性器ヘルペスの治療に ACV を用いることができるのである。ACV は HSV に特異的とはいえ、DNA 合成阻害薬であるので胎児毒性がないかが長い間心配されてきた。最近、妊娠中の HSV 感染のため母体に ACV を投与した例や妊娠に気づかずに ACV を投与してしまった例が集積された。その結果、妊娠中に ACV を投与された妊婦から生まれた児のうちの先天異常児は 2.8% (95% CI 2.3~6.8%) で、一般の奇形発症頻度に比べて特に高いことはなく、さらに異常児の奇形の症状は決まった形はないことを考えると ACV の催奇形性はほとんどないと考えられるようになった<sup>38)</sup>。以上より ACV は妊娠中に投与しても安全ではないかと考えられるようになった。米国の CDC の勧告では、これを受けて妊娠中の初発性器ヘルペスに ACV の投与を勧めている<sup>39)</sup>。

母体に投与された ACV は胎児に移行し、その血中濃度は母体のそれとほぼ同等といわれている。胎盤や胎児における集積性は特にないという。また、羊水中には約 4 倍の高い濃度で集積されることがわかり、このことは HSV の上行性感染による羊水感染の予防や治療に有利に働く可能性もある。

妊娠中でも ACV を用いることができると考えてよいと思うが、このような母から生まれた児の長期追跡を行って本当に問題はないかを最終的に確認する必要がある。

筆者は、妊娠初期や軽い再発例では軟膏による局所治療でもよいのではないかと考えている<sup>38)</sup>。

### X. 今後の展望

抗 HSV 効果の著明な薬剤が開発されたものの、これらはいくまでも HSV の増殖を抑制するものであって、潜伏感染している HSV を排除できるものではない。潜伏している HSV は頻繁に再活性化され神経を伝って体表に達するが、症状を呈する前に免疫の力で増殖を抑えてしまうことにより、大部分は発症させない。そこで、免疫の力を高めることも治療学的には重要なことである。このことをめざして治療ワクチンの開発が精力的に行われている。

最近、glycoprotein B と D を遺伝子工学的に作り、これを MF 59 というアジュバントと共に接種するワクチンが作られ、臨床試験が行われたが、残念ながら失敗に終わっている<sup>40)</sup>。HSV に感染しても 70% は無症候であるということは、おそらく免疫の力で発症を抑えていると思われるので、特異免疫によって免疫力を高めることが再発の抑制に効果があるのではないかと考えている。

たしかに gB と gD を用いたワクチンは失敗に終わっているが、抗原量や投与経路など、まだ改良すべき点が残されており、決して悲観的ではない。DNA ワクチンも試みられており、大きな期待がかけられている<sup>41)</sup>。

性器ヘルペスの治療は抗 HSV 薬と特異免疫療法の両者を上手に用いることによってはじめて完結するのではないかと考えている。

### 文 献

- 1) 熊本悦明, 塚本恭司, 西谷 巖, 他: 日本における性感染症 (STD) 流行の実態調査—1999 年度の STD・センチネル・サーベイランス報告—。日本性感染症学会誌 11: 72~103, 2000
- 2) 日本性感染症学会誌会告。日本性感染症学会誌 11: 6~7, 2000
- 3) Burke R L: Contemporary approaches to vaccination against herpes simplex virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 179: 137~158, 1992
- 4) Lee F K, Coleman Rm, Pereira L, et al.: Detection of herpes simplex virus type 2-specific antibody with glycoprotein G. *J Clin Microbiol* 22: 641~644, 1985
- 5) Nahmias A J, Roizman B: Infection with herpes simplex virus 1 and 2. *N Engl J Med* 289: 719~725, 1973
- 6) Kawana T, Yoshino K, Kasamatsu T: Estimation of specific antibody to type 2 herpes simplex virus among patients with carcinoma of the uterine cervix. *GANN* 65: 435~445, 1974
- 7) Mertz G J, Benedetti J, Ashley R, et al.: Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 116: 197~202, 1992
- 8) Reeves W C, Corey L, Adams H G, et al.: Risk of recurrence after first episodes of genital herpes: relation to HSV type and antibody response. *N Engl J Med* 305: 315, 1981
- 9) Kawana T, Kawaguchi T, Sakamoto S: Clinical

- and virological studies on genital herpes. *Lancet* 964, October 30, 1976
- 10) Corey L, Wald A: Genital herpes, in 「Sexually transmitted diseases」 ed. by King H, et al. McGraw Hill 285~312, 1999
  - 11) Goldmeier D, Johnson A, Jeffries D, et al.: Psychological aspects of recurrences of genital herpes. *J Psychosom Res* 30: 601~608, 1986
  - 12) Nahmias A J, Roizman B: Infection with herpes simplex virus 1 and 2. *N Engl J Med* 289: 667, 1973
  - 13) Benedetti J, Corey L, Ashley R: Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Inter Med* 121: 847~854, 1994
  - 14) Umene K, Kawana T: Molecular epidemiology of herpes simplex virus type 1 genital infection in association with clinical manifestations. *Arch Virol* 145: 505~522, 2000
  - 15) Wald A, Zeh J, Selke S, et al: Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med* 333: 770~775, 1995
  - 16) Straus S, Wald A, Kost R G, et al.: Immunotherapy of recurrent genital herpes with recombinant herpes simplex type 2 glycoprotein D and B: results of a placebo-controlled vaccine trial. *J Infect Dis* 176: 1129~1134, 1997
  - 17) 川名 尚: 再発型性器ヘルペスに対する PSK の効果。 *Chemotherapy* 38: 827~831, 1990
  - 18) Pereira RA, Tschärke DC, Simmons A: Upregulation of class I major histocompatibility complex gene expression in primary sensory neurons, satellite cells, and Schwann cells of mice in response to acute but not latent herpes simplex virus infection in vivo. *J. Exp. Med.* 180: 841~850, 1994
  - 19) Roizman B, Sears AE: Herpes simplex viruses and Their Replication, in *Field's Virology* 3rd ed., Volume 2, ed Fields B N, Knipe D M, Howley P M, Philadelphia, Lippincott-Raven. p.2231~2295, 1996
  - 20) Elion G B, Furman P A, Fyfe J A, et al.: Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-Hydroxyet-hoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 5716, 1977
  - 21) Whitley R J, Guinann J, Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 327: 782~789, 1992
  - 22) Hashido M, Kawana T: In vitro Acyclovir sensitivity of herpes simplex viruses isolated from genital herpes in Japan. *感染症学雑誌* 62: 141~146, 1988
  - 23) Hasegawa T, Kawana T, Okuda T, et al.: Susceptibility to Acyclovir of Herpes Simplex Virus Isolates Obtained Between 1977 and 1996 in Japan. *J Med Virol* 63: 57~63, 2001
  - 24) Pue M A, Benet L Z: Pharmacokinetics of famciclovir in man. *Antiviral Chem and Chemo* 4 (S-1): 47~55, 1993
  - 25) Soul-Lawton J: Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-Valester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrobiol Agents and Chem* 36: 2759~2764, 1995
  - 26) Safrin S: Foscarnet therapy for aciclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex virus infection in 26 AIDS patients: preliminary data. *J Infect Dis* 161: 1078~1084, 1990
  - 27) Centers for Diseases Control, Sexually transmitted diseases treatment guideline. *MMWR* 47 No.RR-1: 22~26, 1998
  - 28) 川名 尚, 橋戸 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* 26: 313~321, 1988
  - 29) Shiraki K, Andoh T, Imakita M, et al.: Caffeine inhibits paresthesia induced by herpes simplex virus through action on primary sensory neuron in rats. *Neuroscience Research* 31: 235~240, 1998
  - 30) 川名 尚: 婦人科薬物療法感染症 性器ヘルペスウイルス感染症。 *産婦人科の実際* 48: 1671~1677, 1999
  - 31) 川名 尚: 性器ヘルペスに対する 5% アシクロビル軟膏の効果。 *Chemotherapy* 40: 1460~1471, 1992
  - 32) Reichman R C, Barger G J, Mertz G J et al.: Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir: a controlled trial. *251: 2103~2107, 1984.*
  - 33) 川名 尚: 再発型性器ヘルペスに対する PSK の効果。 *日本化学療法学会誌* 38: 827~831, 1990
  - 34) Goldberg L H, Kaufman R, Kurtz T O, et al.: Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir. *Arch Dermatol* 129: 582~587, 1993
  - 35) Fife K H, Crumpacker C S, Mertz G J, et al.: Recurrence and resistance patterns of herpes simplex virus following cessation of >6 years of chronic suppression with acyclovir. *J Infect Dis* 169: 1338~1341, 1994
  - 36) Carney O Ross E, Ikkos G, et al.: The effect of suppressive oral acyclovir on the psychological morbidity associated with recurrent genital herpes. *Genitourin Med* 69: 457~459, 1993
  - 37) Wald A, Corey L, Cone R, et al.: Frequent Genital Herpes Simplex Virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of Acyclovir Treatment. *J Clin Invest* 99: 1092~1097, 1997
  - 38) Scott L L, et al.: Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 87: 69~73, 1996
  - 39) 川名 尚: 周産期の感染症 最近の動向と対策 4. 単純ヘルペスウイルス。 *産科と婦人科* 3: 351~358, 1999
  - 40) Corey L, Langenberg A G M, Ashley R, et al.: Recombinant Glycoprotein Vaccine for the Prevention of Genital HSV-2 Infection. Two Randomized Controlled Trials *JAMA* 282: 331~340, 1999
  - 41) Kriesel J D, Spruance S L, Daynes R A, et al.: Nucleic acid vaccine encoding gD 2 protects mice from herpes simplex virus type 2 disease. *J Infect Dis* 173: 536~541, 1996
  - 42) Mc Clements W L, Armstrong M E, Keys R D, et al.: The prophylactic effect of immunization with DNA encoding herpes simplex virus glycoproteins on HSV-induced disease in guinea pigs. *Vaccine* 15: 857~860, 1997

## Treatment of genital herpes

Takashi Kawana

Department of Obstetrics & Gynecology Teikyo University Mizonokuchi Hospiotal,  
3-8-3 Mizonokuchi, Takatsu-ku Kawasaki 213-8507, Japan

Genital herpes is the leading viral sexually transmitted disease in Japan and its treatment is a great matter of concern. From the pathogenetical viewpoint, there are two types of infection, namely the primary and the recurrent or provoked type, the latter being caused by reactivation of latently infected herpes simplex virus (HSV). In women, 41.5% of genital herpes has been caused by HSV-1 and the remaining 58.5% by HSV-2. Fifty eight per cent of the acute type, mainly primary infection, was caused by HSV-1 and 42.0% by HSV-2. The recurrence rate within one year after primary infection was 86% for HSV-2 and 25% for HSV-1 patients. On the other hand 84.3% of the recurrent type and 87.8% of the provoked type were caused by HSV-2. Although three nucleoside analogs (Acyclovir, Valacyclovir, Famciclovir) have been developed for treatment of herpes virus infection, and are currently being used in the USA and UK, only acyclovir (ACV) is available for the systemic treatment of genital herpes in Japan. The regimen permitted by social insurance for the treatment of genital herpes is ACV 200 mg orally five times a day for five days. The duration of administration is shorter than that being used in the USA (7-14 days) and seems to be too short because in several patients the HSV culture is still positive after 5 days of administration of ACV. To prevent recurrence, suppressive therapy using ACV has been introduced but has not yet been approved by social insurance. Biological response modifiers such as PS-K (a protein-bound polysaccharide) or Lactoferrin are being tried to reduce the recurrence rate. The susceptibility of HSV strains to ACV which had been isolated in 1970 s, 1980 s, and 1990 s was examined by a plaque assay which elucidated an almost similar susceptibility among these isolates.