

【総 説】

性器ヘルペス再発抑制療法の現状と問題点

—基礎の立場から—

白 木 公 康

富山大学医学部ウイルス学*

(平成 17 年 6 月 14 日受付・平成 18 年 3 月 20 日受理)

性器ヘルペスの抑制療法を考える際に重要なことは、「なぜ性器ヘルペスは再発するのか？」を理解することであると思われる。そこで、単純ヘルペスウイルス (HSV) の感染様式の特徴と再活性化に関して概説し、抗菌薬と対比して抗ヘルペス薬の特徴と耐性機序について概説する。

HSV は皮膚・粘膜で感染して、感染部位の感覚神経終末から取り込まれて逆行性軸索輸送により脊髄後根神経節の感覚神経細胞にいたる。そこで HSV は神経節内で増殖・拡散し、感染した神経細胞の神経線維を下降・増殖し、皮膚・粘膜病変を形成する。したがって、初感染時に神経細胞には多数の HSV ゲノムが残存・潜伏し、残存した HSV がその後の再発を起こす。最近、初感染時の神経節内 HSV 数が再活性化率を決定することが報告され、初感染時に十分に治療して潜伏する HSV 数を減少させれば、再発を減少できる可能性が示された。このように、初感染時治療の重要性が明らかとなった。

一方、頻回に再発を繰り返す性器ヘルペスに対しては、長期に抗ヘルペス薬を服薬する抑制療法が行われるため、耐性 HSV の出現が懸念される。耐性株出現に関しては、抑制療法では HSV 量が限られ、通常の治療に比べ、抗ヘルペス薬の暴露される母集団が大きく桁が異なること、細胞内増殖様式が耐性を生じにくいこと、HIV やインフルエンザなどに比べ HSV の DNA 合成酵素の fidelity が高い (変異を生じにくい) ことなどにより、HSV は耐性が生じにくいという特徴がある。この点は、抗ヘルペス薬の特徴であり、適切に管理されている限り、耐性が問題となることは考えにくい。

Key words: herpes simplex virus, reactivation, recurrence, acyclovir, resistance

単純ヘルペスウイルス (HSV) は初感染後、感覚神経節に潜伏感染し、体調などにより HSV は再活性化して病変を惹起する。HSV2 型が性器へ感染した後に、性器ヘルペスとして再発する患者の 10~15% は、年間 6 回以上再発する¹⁾。1 回の再発で 1 週間から 10 日間の病変を有するので、年間 50 日 (週に 1 日) 以上は、性器に不快感をもつことになる。また女性の場合、これに生理が加われば 3~4 日に 1 日は性器に不快感を生じることになる。したがって、この再発を抑制するため、海外では、「再発を頻繁に繰り返す患者が、毎日抗ヘルペス薬を服用して、再発を抑制する再発抑制療法」が 1980 年代から始められ、約 20 年にわたって治療の有効性と安全性が確立されて 53 カ国で標準的に使用されている²⁾。

性器ヘルペスは、抗菌薬による治療で完治できる淋菌感染症、梅毒などの性感染症と異なり、再発を繰り返して完治できない点にある。性器に再発するごとに治療を受ける必要があり、患者の精神的苦痛に対してカウンセリングが必要な疾患と認識されている。また、診療面においても、欧米でも、性器ヘルペス患者の約 3 分の 2 は適切に診断されていないという点もあり、わが国においても医療関係者にも性器ヘルペスという疾患について十分に理解されていない現実がある。この

項では HSV 感染の特徴と抗 HSV 薬の作用について、基礎医学的な立場で概説する。

I. HSV 感染症の特徴

HSV は 1 型と 2 型に分類され、それらの初感染は、口唇、性器などで、ほぼ同じ感染症を引き起こし、感覚神経節に潜伏する。再活性化して病変を形成する際には、主として 1 型は上半身で、2 型は下半身で再活性化病変を起こす。したがって、性器ヘルペスの再発性病変はほとんど HSV2 型によって生じる。

単純ヘルペスの病態を考える際に、動物で得られた結果を参考にしてみると理解が深まる。動物でも、マウスとラットで異なり、HSV 株とマウスの系統によっても、基本的な病態は同じであるが、感受性と病原性は異なる。マウス (BALB/C) の皮膚に感染させると、1 日目に皮膚で HSV が増殖して、増殖した HSV は感覚神経末端から神経線維を逆行して、脊髄後根感覚神経節の神経細胞に達し、そこで HSV は増殖して、神経節内の神経細胞に感染が及ぶ (Fig. 1 A and B)³⁾。そして、神経節で増殖した HSV は神経線維内を下降し、皮膚に達し増殖して、3~4 日後に水疱を形成する。ここで増殖した HSV は再び神

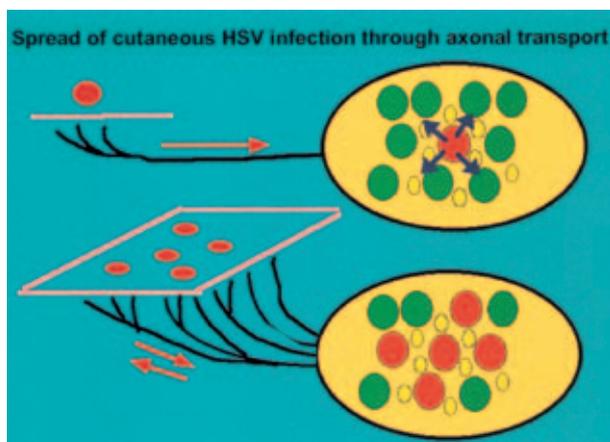


Fig. 1 A. HSV infection in the skin and mucosa results in the local replication of HSV and the retrograde axonal transport of the virus from the nerve terminal to the sensory ganglia followed by the spread of infection in the ganglia. Then the HSV in the ganglia causes lesions in the region innervated by them and the virus in ganglia becomes latent as the source for the reactivation in future.

経末端から上行して神経細胞に至り、神経節で増殖し、さらに、皮膚に下降して感染の範囲が広がるサイクルを繰り返す。このようにして皮膚で増殖した HSV に対する免疫によって、水疱・糜爛・潰瘍となる。ヒトでは、神経細胞から下降して神経終末部に散在性病変ができると考えられる。そして、免疫反応により HSV による皮膚病変は消失しても、神経節内には感染性の HSV は 1 カ月ぐらゐ検出できる。この時期を過ぎると、HSV DNA は存在するが、感染性 HSV は検出できないという潜伏感染状態となる。この状態で抗 HSV 薬を使用しても、神経細胞内に DNA の状態で存在する潜伏 HSV にはまったく無効で、この HSV DNA を除去あるいは減少させる方法は知られていない。

神経節での再活性化に伴い、神経線維のなかを通過して、HSV は神経終末の粘膜・皮膚にいたって、微小病変の形成を行おうとするが、局所の免疫・防御能によって、微小病変は排除される（ヒトでも、病変はないが、涙液・唾液・性器に無症候性のウイルス(核酸)排泄を認める）。しかし、紫外線などにより局所の免疫防御能が低下すると、微小病変は排除されず、そこで HSV が増殖して、臨床的な粘膜・皮膚病変が形成される。このことは、海水浴など大量の紫外線を浴びた 3~4 日後に HSV 病変が出現するのに相当する。

通常の HSV 感染の場合には、感染はするが、発症に至るまでに、免疫記憶がよみがえり、発症は阻止できる。しかし、HSV は神経線維内を下降してくるため、この過程で HSV が免疫で排除されない。また、病変を排除できる免疫誘導までの 3~4 日と短期間のうちに病変が形成

Expression of viral antigen in the sensory ganglion (L4) of rat 10 days after cutaneous HSV infection

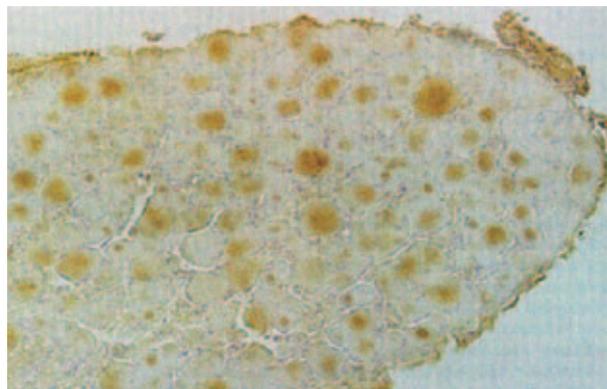


Fig. 1 B. Distribution of HSV antigen in the sensory ganglia 10 days after footpad infection with HSV³. HSV infection spread about 70% of neurons in the ganglia as stained brown thus HSV becomes latent thereafter. The latent HSV in the ganglia becomes reactivated and cause recurrent lesions in the skin/mucosa innervated by the ganglia. Thus HSV replicated in the ganglia becomes the source of HSV reactivation after primary infection.

される。そのため、免疫が存在すると、初感染に比べ再活性化による病変は軽いが、発症を阻止することはできない。

再活性化と宿主の状況(再発回数が 10 回を超える場合など)によっては、再発抑制療法中でも再発を阻止できないことが知られている。このように病変を生じる場合には、通常の治療を行う。

II. 抗ウイルス薬の効果

抗ウイルス薬は HSV の増殖を阻止する。上述したように、水疱などの病変は免疫応答によって生じる。すなわち、最初の病変ができて、それから神経を經由して、皮膚で HSV が増殖して新しい病変を形成する際には、抗ウイルス薬は著効するが、すでに水疱などの病変など免疫応答によって生ずる病変には効果はない。そのため、病変に対して抗ウイルス薬が効くのは HSV が増殖を始めて最初の 3 日ぐらゐであり、水疱ができた場合にはそれ以降の免疫反応から回復するまでの期間は短縮できない。

一方、細菌感染症は、細菌自体が炎症を引き起こすため、抗菌薬を使用すれば、細菌の増殖が止まり炎症も収まる。したがって、抗ウイルス薬に対して、上述したように抗菌薬のような即効性効果を期待できない点である。抗ウイルス薬に即効性を期待するならば、早期に投与を開始する必要がある。そして、その効果としては、HSV 増殖が限定されるため、病変が小さくなる。丘疹ととまる(丘疹から水疱への移行の阻止)、新生水疱の出現(数の増加)抑制など、数と病変の進展阻止など軽症化が期待できる。一方、水疱が形成されている部分に関して、

治癒までの短縮効果は、投与開始して HSV 増殖期間を短縮できても 1~2 日程度と短縮効果は限られる。このように抗ヘルペス薬の効果は、水疱が治るまでだけで判定すると効果は限られるので、新生丘疹・水疱形成阻止(新たに水疱が出現しない)、丘疹から水疱への移行の阻止など病変全体の軽症化で判定することが重要である。このように抗菌薬と抗ウイルス薬の効果に差違はあるが、新たに病変が形成されている期間と免疫による病変改善効果が現れるまでの期間 (HSV の再発性病変 5 日間) は、抗ウイルス薬の投与は必要である。

最近、神経節での潜伏 HSV 量が少ないと再活性化(再発性病変)の頻度が下がることが示唆された⁴⁾。したがって、HSV の初感染に対して、抗ウイルス薬でしっかり治療を行えば、しっかり治療しなかった場合に比べて、神経節内での潜伏 HSV 量を減少でき、将来の HSV の再発を抑制できる可能性があるため、迷わず、積極的に、HSV の初感染は抗ウイルス薬で治療すべきと思われる。

III. 抗ヘルペス薬 (ACV) の作用機序と耐性機序⁵⁾

アシクロビル (ACV) の耐性株は、臨床的には免疫不全患者の持続性病変に対して 3 週間以上治療している患者からみつかることがほとんどである。したがって、2 週間ぐらいまでの治療に抵抗性で、治りにくい場合には耐性よりまず投与量や投与方法を改善してみることで、基礎疾患の有無の検討や免疫不全の原因疾患の治療が大切である。

ACV は HSV のチミジンキナーゼ (TK) でリン酸化されて、DNA 合成酵素で GTP と競合すること、DNA 鎖に取り込まれて、DNA の伸長阻止を起こして、DNA 合成を阻害する。ACV の経口吸収は約 20% であるが、ACV にバリンで修飾したバラシクロビルは、経口吸収を約 80% に改善したプロドラッグであり、コンプライアンスが改善されている。

耐性機序に関しては、HSV では、TK 遺伝子の変異はほとんどの場合、TK 活性を損ない耐性となり、変異株の 95% は TK 変異株である^{6,7)}。TK は HSV ゲノム全長の約 1% であるため、ゲノムの 1% に変異が 1 個あれば、他の部分にも変異をもっていることが考えられるため、増殖能力を損なわれていることが多く、絶対的なものではないが、病原性が低いことが多い。

一方、DNA 合成酵素は、活性をなくす変異は HSV が増殖できなくなるので、酵素としての活性を維持できて、ACV と反応しないという限られた変異だけが耐性となるため、非常に限られる⁸⁾。

IV. 耐性株に関して

耐性株に感染した場合にも、感受性株の感染と同様な経過をとる。したがって、初感染しても、臨床的には通常の感染症と同じ経過をたどるため耐性株であることはわからない。米国で、ACV 治療を受けたヒト免疫不全ウイルス感染者から HSV2 型に感染し、性器ヘルペスの再

発を繰り返すため、性器ヘルペス抑制療法を受けたが、ACV を 4 g/日 (ガイドラインでは 800 mg) まで、増量したが抑制できないという特殊事情から、耐性が判明したケースが報告⁹⁾されているのみである。このように、耐性株に感染しても耐性株であるとわかるのは、ACV に不応性であることが確認されてから判明することになるのが現実である。そのため、医療機関での ACV 感受性のモニタリングは必要であると思われる。耐性株は、上述のように TK 欠損株が多いので、DNA 合成酵素を標的とするフォスカビルが使用されている¹⁰⁾。

V. 抑制療法中の薬剤耐性出現の可能性

抑制療法では、1 年間毎日、ACV を服薬するため、耐性が出現しやすいと誤解されやすい。HSV の再活性化する回数が限られ、しかも、神経節や皮膚で増殖を開始する時点で、HSV 増殖を阻止するので、ACV に暴露される HSV はわずかである。一方、病変を形成している場合は、それだけで、 10^7 プラック形成単位 (感染性ウイルス) 近い HSV が ACV に暴露される¹¹⁾。確率的にも、通常の治療の方が、ACV に曝されている HSV 量からも耐性 HSV を選択する確率が高いと考えられる。さらに、HSV の増殖機構自身が、耐性を生じにくい機構を有している特徴がある¹²⁾。一方、抗菌薬を使用した場合には、細菌は常に増殖していること、さらに、常に、同種の細菌にさらされているため、耐性菌が新たに体内にもち込まれるため、抗菌薬の長期の使用に伴い耐性菌が選択され置換されやすい。これらの点が整理されることが大切である。

世界的には 1980 年代から、治療法は定着しており、すでに、53 カ国で標準的に使用されているが、耐性株は問題となっていないように、抑制療法では懸念されるほど耐性は生じにくい。実際に、わが国での短期・長期の ACV 使用例の HSV について検討したが、耐性の出現は認めていない^{11,13)}。このように、抑制療法での耐性株出現の可能性は低い。現行の治療を適切に行う限り、耐性株出現の可能性は低い。そして、患者における HSV の感受性のモニタリングが必要と思われる。

VI. おわりに

性器ヘルペスの抑制療法に関するシンポジウムでは、臨床的な効果などに関する演題に加えて、基礎的な立場として、HSV の感染様式の特徴と抗ウイルス薬 (ACV) の作用の特徴と耐性について概説した。今後、わが国で性器ヘルペス抑制療法が保険適応となり普及する際に、HSV と抗ウイルス薬の知識が役に立つことを期待したい。

文 献

- 1) 永井 宏, 小野公義, 喜多野征夫, 他: 日性感染症会誌 9:78~81, 1998
- 2) CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2002
- 3) Shiraki K, Andoh T, Imakita M, et al: Caffeine inhib-

- its paresthesia induced by herpes simplex virus through action on primary neurons in rats. *Neuroscience Res* 31: 235~240, 1998
- 4) Sawtell N M, Thompson R L, Stanberry L R, 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* 18: 964~971, 2001
 - 5) Elion G B, Furman P A, Fyfe J A, et al: Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 74: 5716~5720, 1977
 - 6) Gaudreau A, Hill E, Balfour H H Jr, et al: Phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant herpes simplex viruses from immunocompromised patients. *J Infect Dis* 178: 297~303, 1998
 - 7) Ida M, Kageyama S, Sato H, et al: Emergence of resistance to acyclovir and penciclovir in varicella-zoster virus and genetic analysis of acyclovir-resistant variants. *Antiviral Res* 40: 155~166, 1999
 - 8) Kamiyama T, Kurokawa M, Shiraki K: Characterization of the DNA polymerase gene of varicella-zoster viruses resistant to acyclovir. *J Gen Virol* 82: 2761~2765, 2001
 - 9) Kost R G, Hill E L, Tigges M, et al: Recurrent acyclovir-resistant genital herpes in an immunocompetent patient. *N Engl J Med* 329: 1777~1782, 1993
 - 10) Safrin S, Assaykeen T, Follansbee S, et al: Foscarnet therapy for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex virus infection in 26 AIDS patients: preliminary data. *J Infect Dis* 161: 1078~1084, 1990
 - 11) Honda M, Okuda T, Hasegawa T, et al: Effect of long-term, low-dose acyclovir suppressive therapy on herpes simplex virus type 2 susceptibility to acyclovir and frequency of acyclovir-resistance. *Antiviral Chem Chemother* 12: 243~249, 2001
 - 12) Okuda T, Kurokawa K, Matsuo K, et al: Suppression of generation and replication of acyclovir-resistant herpes simplex virus by its sensitive virus. *J Med Virol* 72: 112~120, 2004
 - 13) Hasegawa T, Kawana T, Okuda T, et al: Analysis of herpes simplex virus isolated from the genital lesions since 1977 in Japan. *J Med Virol* 63: 57~63, 2001

Suppressive therapy for genital herpes is not a standard therapy in Japan

Kimiyasu Shiraki

Department of Virology, University of Toyama
2630 Sugitani, Toyama, Japan

It is important to learn the pathogenesis herpes simplex virus (HSV) and the difference between bacterial and viral infection in order to understand the biology of HSV and the need of suppressive therapy. HSV infection in the skin and mucosa results in the retrograde axonal transport of the virus to the sensory ganglia and spread of infection in the ganglia. Then the HSV causes lesions in the region innervated by the ganglia and the virus in ganglia becomes latent and supplier for the reactivation in future. Recent study shows the possibility of reduction of reaction frequency by the reduction of the number of latent HSV genomes by the acyclovir treatment of the primary HSV infection. Reactivation of HSV from the ganglia is inevitable and the suppressive therapy alone is the standard way to suppress reactivation in patients with frequent reactivation. Suppressive therapy does not cause acyclovir-resistant HSV as suspected from the appearance of drug-resistant microbes in infection with bacterial and human immunodeficiency virus. The mode of HSV infection and the fidelity of HSV DNA polymerase render HSV infection exceptional to generate acyclovir-resistance during suppressive therapy. Thus the suppressive therapy should be included as the standard therapy for frequent genital herpes in the repertoire of the chemotherapy in Japan.