

マルホ皮膚科セミナー

2019年12月9日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ④

教育講演 1 1-2 単純ヘルペスウイルス感染症の基本」

川崎医科大学 皮膚科
准教授 山本 剛伸

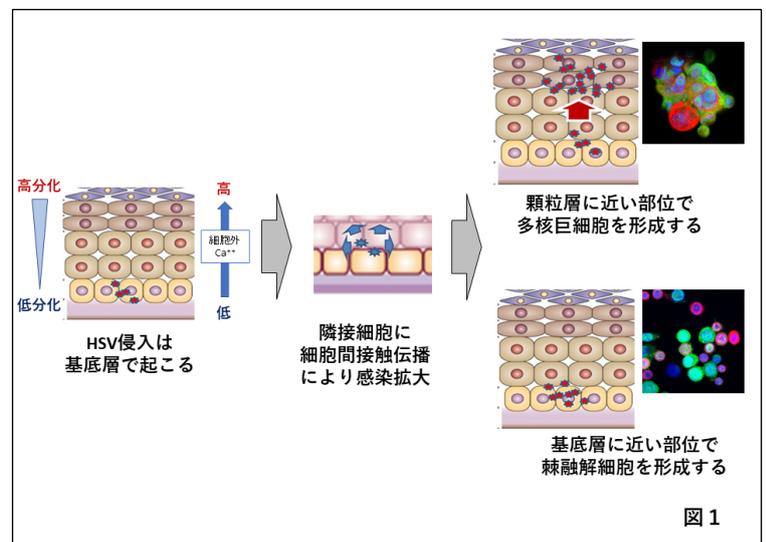
はじめに

単純ヘルペスウイルス感染症の臨床症状は多彩で、思わぬ皮疹にウイルスが関与している例があり、治療が遅れてしまうこともあります。本セミナーでは、単純ヘルペスウイルス(以下 HSV)にともなう皮膚疾患の臨床、検査、治療法についてお話いたします。

HSV について

HSV はヘルペスウイルス科のうち、神経細胞に潜伏感染する α ヘルペス亜科に属す 2 本鎖 DNA ウイルスです。HSV 初感染時の多くは不顕性感染となりますが、しばしばヘルペス性歯肉口内炎、初感染初発型性器ヘルペスなどを発症します。その後、神経節に潜伏感染し、ウイルスは終生存続します。HSV-1 は三叉神経節に、HSV-2 は脊髄後根神経節に潜伏感染しやすい特徴があります。潜伏感染しているウイルスは疲労、ストレス、紫外線曝露などにより再活性化します。再活性化した HSV は神経線維を下降して口唇ヘルペスや性器ヘルペスを代表とする疾患を発症します。

HSV がケラチノサイトに感染すると単核の棘融解細胞や多核巨細胞を形成します。しかし、なぜ隣接する細胞の離開により形成される棘融解細胞と、細胞の融合に



より形成される多核巨細胞という、相反する形態が同じ表皮内で起こるのでしょうか？これに関して、ケラチノサイトの分化状態によって変化するということが報告されました¹⁾。つまり、基底層に近いケラチノサイトでは棘融解細胞を、顆粒層に近い細胞では多核巨細胞を形成します(図 1)。

HSV 感染症の臨床像

HSV 感染症は初感染と再活性化に分類されます。再活性化によるものはさらに 2 つに分けられ、全体で 3 つのパターン(初感染初発型、非初感染初発型、再発型)が存在します(表 1)。初感染初発型は、発熱、潰瘍、所属リンパ節腫脹が強く出現します。再活性化による非初感染初発型、再発型は、軽微な症状であることが大半です。

・ヘルペス性歯肉口内炎(図 2a)は、HSV-1 の初感染によるもので、口腔粘膜、舌、口唇にびらん、潰瘍が多発します。口腔内の疼痛により摂食・飲水が困難となる例があります。

・口唇ヘルペス(図 2b)は、最も一般的な HSV-1 の再活性化による感染症です。疲労時、紫外線照射後など、口唇周囲に瘙痒や違和感などの前駆症状を呈した後、紅斑、小水疱の出現を繰り返します。

・カポジ水痘様発疹症(図 2c)は、主に HSV-1 の経皮感染により発症する感染症で、初感染と再発例が存在します。アトピー性皮膚炎など基礎疾患に合併して発症します。皮疹の面積が大きい場合、発熱などの全身症状や細菌の二次感染を有するような重症例は、入院治療が勧められます²⁾。

・性器ヘルペス(図 2d)は、初感染と再活性化による再発型があります。初感染初発型性器ヘルペスは性感染症の一種で、水疱/潰瘍の多発、発熱やリンパ節腫脹など重症化しやすいです。再発型は、HSV-2 によるものが多く、症状は軽い、再発を繰り返す特徴があります。再発型性器ヘルペスの特殊型として、臀部ヘルペス(図 2e)があります。高齢者の臀部に小水疱の出現を繰り返すもので、帯状疱疹の鑑別が重要です。

	HSV-1	HSV-2
潜伏部位	三叉神経節 (脊髄後根神経節)	脊髄後根神経節
感染経路	接触感染(性行為感染)	性行為感染(接触感染)
初感染初発型	ヘルペス性歯肉口内炎 カポジ水痘様発疹症 性器ヘルペス ヘルペス性瘡疽 新生児ヘルペス	性器ヘルペス ヘルペス性瘡疽 新生児ヘルペス
非初感染初発型 再発型	口唇ヘルペス カポジ水痘様発疹症 性器ヘルペス	性器ヘルペス 臀部ヘルペス

その他の疾患

眼症状：ヘルペス性角膜炎>ヘルペス性結膜炎
 脳・脊髄：ヘルペス脳炎>ヘルペス性髄膜炎, Bell 麻痺
 仙髄神経根障害：Elsberg 症候群
 遅延型過敏反応：HSV 関連多形滲出性紅斑
 汎発性 HSV 感染症
 造血幹細胞移植後 HSV 感染症

表 1



図 2

・ヘルペス性瘰癧(図 2f)は、手指の微小外傷部位に接触感染したものです。乳幼児に好発しますが、成人例もまれではありません。

・HSV 関連多形紅斑(図 2g)は再活性化のたびに、四肢を中心に多形紅斑の皮疹を形成するものです。多形紅斑の病変部に HSV DNA ポリメラーゼ抗原に対する活性型 T 細胞が浸潤することにより発症するとされています³⁾。多形紅斑皮疹部には感染性をもつウイルス粒子は存在しません。

HSV 感染症の診断

小水疱などの病変部よりサンプルを採取し、HSV 感染を間接的に証明する方法が行われています。

・Tzanck test (図 3a)は、小水疱内の細胞を用いて、Giemsa 染色を行い鏡検します。HSV がケラチノサイトに感染すると細胞変性効果により出現する棘融解細胞や多核巨細胞を確認する方法です。迅速検査として頻用されますが、HSV-1/2 と VZV の区別はできません。

・蛍光抗体法(図 3b)は、Tzanck test と同様に塗抹標本を作製後、蛍光標識し

た抗ウイルス抗体を反応させ、蛍光顕微鏡で確認します。HSV-1/2 と VZV の区別が可能です。

・イムノクロマト法は、水疱内容物またはびらん・潰瘍の上皮細胞をサンプルとし、ウイルス抗原を検出する迅速検査法です。VZV と交差反応しませんが、HSV-1/2 の区別はできません。また、抗ウイルス薬を使用中の患者に本検査を行っても陽性となりません。性器ヘルペス、角膜ヘルペス診断の補助として保険適用を有していますが、その他の疾患には保険適用外となります。

・PCR 法 (図 3c)は、ウイルス特異的プライマーを用いて、目的とする DNA を増幅させる方法です。DNA が含まれるものであれば、どのような状態のサンプルであっても施行可能です。免疫不全状態の患者に対して、リアルタイム PCR 法による HSV の測定が 1 回のみ保険適用となっています。

・LAMP 法(図 3d)は、DNA を用いて目的遺伝子を等温で増幅させる新規検査法です。15 分-1 時間で結果を得ることができますが、保険適用外です。

・その他、病理組織学的検査(皮膚生検)(図 3e)、免疫組織染色(図 3f)、ウイルス分離 (図 3g)などがありますが、診断目的に行われることはありません。

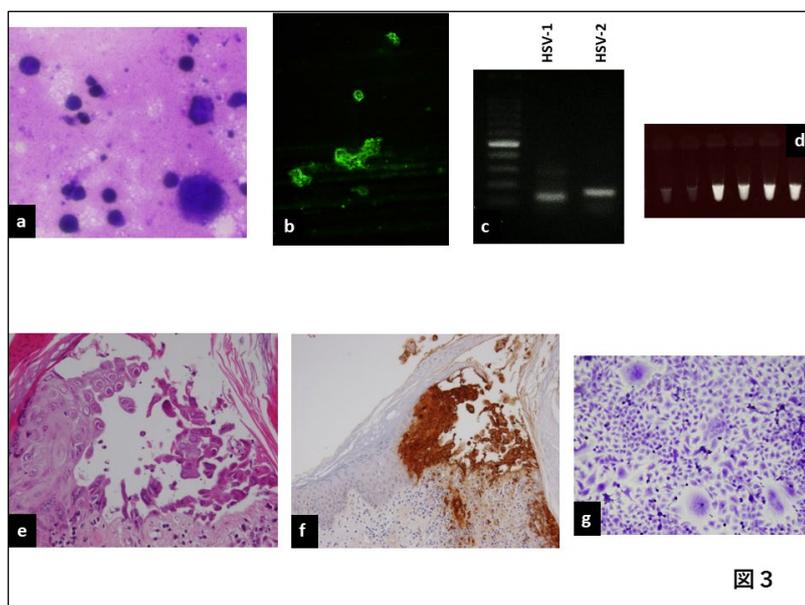


図 3

血清抗 HSV 抗体価測定は、HSV が長期間潜伏感染しており、頻繁に再活性化することから、HSV 初感染の診断に用いられます。

HSV 感染症の治療

神経節に潜伏感染しているウイルスを治療することはできないため、初感染/再活性化時にもみ治療適応となります。動物モデルでの検討で、初感染後神経節に潜伏感染するウイルス量が多いほど、頻繁に再活性化を起こしやすく、さらに初感染早期に抗ウイルス薬の全身投与を行うと潜伏感染するウイルス量が減少することが報告されています⁴⁾。つまり、HSV 初感染時は、再活性化の頻度を減少させるために、積極的な抗ウイルス薬の全身投与が勧められます。再活性化の場合は、他人にうつしてしまう可能性、見た目の問題、跡形が残るなどにより、治療対象となる例が多いと思われます。

HSV 感染症には 4 種類の抗ウイルス薬が、保険適用となっており、いずれもウイルス複製を阻止します(表 2)。

アシクロビル内服による治療は、腸管からの吸収が悪く、有効血中濃度を維持するために頻回の内服が必要です。口唇ヘルペスや再発型性器ヘルペスなどは 5 日間内服を原則としますが、初発型性器ヘルペスの場合はバラシクロビルとともに 10 日間まで内服可能です。

バラシクロビルは、アシクロビルのプロドラッグであり、経口吸収性を改善させるために開発されました。通常の HSV 感染症とともに、性器ヘルペスの再発抑制にも保険適用を有しています。

ファムシクロビルは、肝でペンシクロビルに代謝され、抗ウイルス作用を呈します。通常の HSV 感染症の治療に使われるとともに、再発性の単純疱疹に対して Patient initiated therapy(PIT)として追加承認されました。この治療法は、単純疱疹再発時に患者の 8 割が小水疱を形成する前に患部の違和感、灼熱感、癢痒などの前駆症状を認識⁵⁾していることから、頻回に繰り返す例で、前駆症状が出現してから 6 時間以内に 1 回 1000mg を症状出現直後と初回服用 12 時間後に内服する治療法です。PIT として処方する場合は、ファムシクロビルの後発品は保険適用外になりますので、ご注意ください。

おわりに

HSV 感染症に伴う症状は非常に多彩で、診断に苦慮する例があります。そのような例でも、病変の辺縁を見ると、典型的な小水疱を呈していることがあります。治療法が確立して

		小児	成人	投与期間
アシクロビル	点滴静注	5mg/kg/回 1日3回	5mg/kg/回 1日3回	7日間
	内服	20mg/kg/回(200mg/回) 1日4回	200mg/回 1日5回	5日間(初発型性器ヘルペス10日間)
		性器ヘルペス再発抑制 20mg/kg/回(200mg/回) 1日4回		1年間
		外用	1日数回外用	1日数回外用
ピダラビン	点滴静注	-	-	(保険適用なし)
	外用	1日1-4回外用	1日1-4回外用	
バラシクロビル	内服	25mg/回(500mg/回) 1日2or3回	500mg/回 1日2回	5日間(初発型性器ヘルペス10日間)
	性器ヘルペス再発抑制	500mg/回 1日1回(40kg以上)	500mg/回 1日1回	1年間
ファムシクロビル	内服	PIT	250mg/回 1日3回	5日間
			1000mg/回 2回	12時間毎2回(後発品適用なし)

表 2

PIT: Patient initiated therapy

いる HSV 感染症では、そのようなヒントを見逃さず、疑った場合は Tzanck test などの検査をためらわずに行うべきと考えます。

以上、HSV 感染症の臨床、診断、治療についてお話しさせていただきました。

文献

- 1) Yamamoto Y, Yamamoto T, Aoyama Y, et al: Cell-to-cell transmission of HSV-1 in differentiated keratinocytes promotes multinucleated giant cell formation. *J Dermatol Sci.* 93: 14-23, 2019.
- 2) 渡辺大輔, 川島眞, 本田まりこ ほか: カポジ水痘様発疹症の診断・治療指針の検討 *臨床医薬* 32: 73-80, 2016.
- 3) Ono F, Sharma BK, Smith CC, et al: CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol.* 124: 1215-1224, 2005.
- 4) Sawtell NM, Thompson RL, Stanberry LR, 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.* 184: 964-971, 2001.
- 5) 川島 眞: 再発型単純疱疹患者の患者背景および QOL に関するアンケート調査 *臨床医薬* 29, 137-149, 2013.

表の説明

表 1 HSV 感染症の感染パターンと HSV 関連疾患

表 2 HSV 感染症の治療に用いられる薬剤と投与量
それぞれ添付文書より引用

図の説明

図 1 HSV のケラチノサイトへの侵入、感染拡大メカニズム

図 2 HSV 感染症の臨床像

a: ヘルペス性歯肉口内炎, b: 口唇ヘルペス, c: カポジ水痘様発疹症, d: (初感染初発型)性器ヘルペス, e: 臀部ヘルペス, f: ヘルペス性瘰癧, g: HSV 関連多形紅斑

図 3 HSV 感染症の診断のための検査法

a: Tzanck test, b: 蛍光抗体, c: PCR 法, d: LAMP 法, e: 病理組織学的検査(HE 染色), f: 免疫組織染色(HSV 染色), g: ウイルス分離