

性器ヘルペスに対する 再発抑制療法 (Suppressive therapy) の終了の指針および 終了すべきでない症例について

つちばし診療所, つちばし医学研究所

武 市 牧 子

GUIDELINE OF THE END OF RECURRENT SUPPRESSIVE THERAPY (SUPPRESSIVE THERAPY) FOR GENITAL HERPES AND THE CASES THAT SHOULD NOT BE COMPLETED

Makiko TAKECHI

TSUCHIBASHI SHINRYOSHO (clinic), TSUCHIBASHI Medical Laboratory, Kochi City, Japan

Summary

Along with recent increase in genital herpes patients with repeated relapses, a suppressive therapy has been approved in Japan following the U.S. and Europe. In our hospital, treatment for cases of relapse with a frequency of once a month or more frequent was performed by administering valacyclovir by 500 mg/day (Valtrex[®]) for 4.9 months on average over the years.

However, any guideline of treatment completion has not been clearly shown yet, resulting in an agita factor for doctors in clinical settings. Virus antibody level before and after treatment (HSV-CF or VZV-IgG: Use any of them with a higher titer as a guideline for treatment) was measured in our hospital. Treatment completion was defined as timing when virus antibody level was at the same level or reduced compared with before the treatment and clinical state with no relapse continued for more than three months. It has been proved by a 5-year follow-up after treatment completion based on the completion guideline in this study that relapse is not associated with age, gender, and existence or absence of complication. In other words, it has been demonstrated that relapse rate of genital herpes depends on virus antibody level.

Key words: suppressive therapy, genital herpes, valaciclovir

要 旨

近年、性器ヘルペスの再発を繰り返す患者は増加しており、欧米に続き日本でも再発抑制療法 (Suppressive therapy ; ST) が認可された。当院では、月1回以上の再発例に対するSTとして、バラシクロビル (バルトレックス®) 500 mg/日の治療を施行しているが、治療終了の指針がまだ明確でないことが臨床の現場での医師の不安要素となっている。そこで今回、治療前後でのウイルス抗体価 (HSV-CF あるいは VZV-IgG : 投与前に力値が高い方) を指標としたST終了の指針について検討した。

性器ヘルペス患者でSTを施行した105例のうち、ST終了となった70例について終了後5年間追跡調査し、再発の有無とそれにかかわる背景因子を検討した。ST終了の判断は、ST開始前と比較しウイルス抗体価が同じか、もしくは減少しており、かつ臨床症状の再発なく3カ月以上経過した時点とした。5年間の追跡の結果、性器ヘルペスの再発率は性別、年齢や合併症の有無とは関係せず、ウイルス抗体価に依存することが見出され、無再発例では治療後のHSV-CF あるいは VZV-IgG の抗体価に、治療前に比し有意な低下が認められた。本検討により、ウイルス抗体価を指標とする指針を用いることで、より短期間にSTを終了できることが示唆された。

キーワード : 性器ヘルペス, 再発抑制療法, バラシクロビル

はじめに

近年、日本においても口唇ヘルペス・性器ヘルペス・再燃性帯状疱疹は増加しており、欧米で既に導入されている再発抑制療法 (Suppressive therapy ; 以下ST) が本邦でも認可されたことから、そのニーズは高まっている。近年のインターネットの普及により、患者からSTについて意見を求められることも多くなったが、本邦でSTを導入している施設はまだまだ少ないのが現状であろう。

性器ヘルペスの治療においては、まず問診の取り方が重要となる。感染源が必ずしも特定のパートナーであるとは限らず、また、患者がDVや刑事事件の被害者の場合や、未成年者であることも少なくない。したがって、性器ヘルペスの診療には、非常にデリケートな対応が医師に求められることになる。会話が外部にもれない環境下で、ゆったりと問診を行うなどの配慮が重要である。患者は医療従事者の高圧的な態度や、忙しそうな様子を敏感に感じ取り、そのことで必要な情報を得られなくなることがある。刑事事件に発展する可能性がある内容の場合は、特にこの点に留意すべきであり、加えてカウンセラーや弁護士等との連携を日頃から確保しておくことが必要となるであろう。こうした環境を整えることで、はじめて患者はSTを受け入れることができ、治癒へと向かう希望が得られることになると考える。

さて、性器ヘルペスに対するSTについては、バ

ラシクロビルの添付文書に以下のように記載されている。「性器ヘルペスの発症を繰り返す患者 (免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者) に対して行うこと。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。」このようにSTを“開始する”目安は示されているが、ST終了の指針や評価方法は必ずしも明確ではない。

それを明らかにすべく、当院ではこれまで多方面からの検討を重ねてきた。今回、その結果をもとに、性器ヘルペスに対するST終了の指針を提案したい。

当院でのST終了の指針

当院では、月1回以上の再発例に対し、バラシクロビル (バルトレックス®) 500 mg/日を用いたSTを施行しており、長年の経験から、ST終了の目安として、以下の条件を設定している。

- ① 治療開始後3カ月間再発を認めない。
- ② 治療前に測定したウイルス抗体価であるHSV-CF と VZV-IgG のいずれか高い方を治療経過判断の指針として測定し、投与前と比較して投与後の抗体価が同程度か、あるいは低下していることを確認する (検査値が治療開始時より上回っていれば治療は継続する)。

なお、ST中にもかかわらず再発を繰り返す症例に対してはバラシクロビルを1000 mg/日まで増量している。

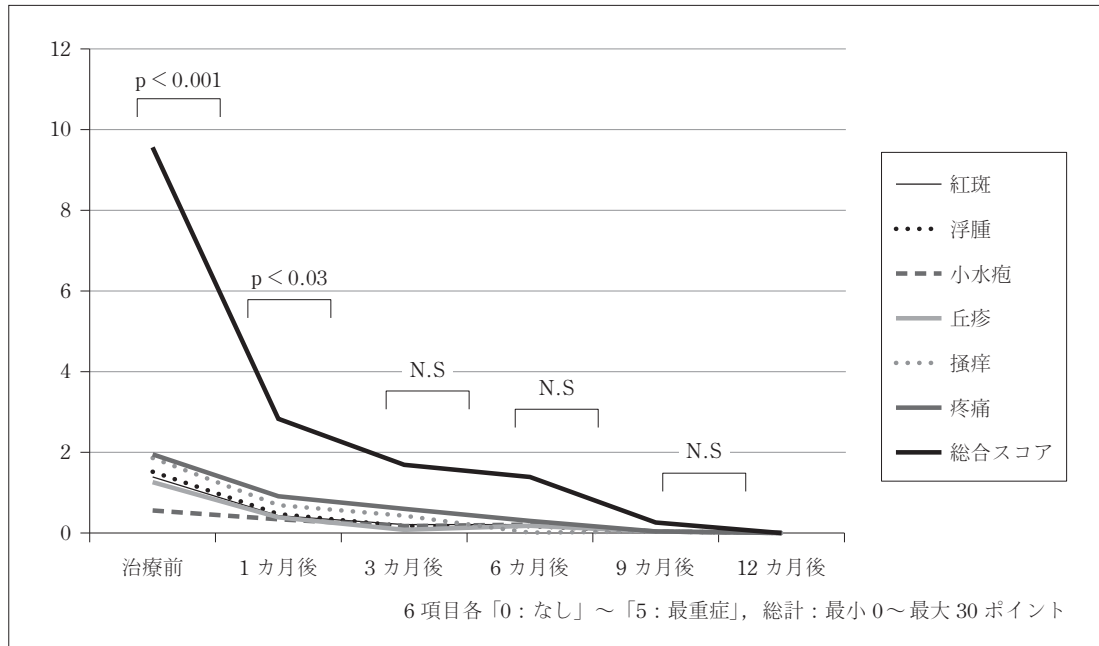


図1 性器ヘルペスの6項目の症状および症状スコアの合計（総合スコア）の変化

表1 ST終了者におけるST前後の抗体の変化 (n = 70)

HSV-CF		t-Test
ST前	35.02 ± 51.7	p = 0.002
ST終了後	29 ± 47.2	
VZV-IgG		t-Test
ST前	27.6 ± 29.1	p = 0.008
ST終了後	24.5 ± 28.0	

結果：HSV-CF, VZV-IgGともに有意に変化あり

表2 「再発なし」症例のST前後の抗体の変化 (n = 53)

HSV-CF		t-Test
ST前	61.6 ± 177.3	p = 0.05
ST終了後	35.8 ± 56.3	
VZV-IgG		t-Test
ST前	28.4 ± 26.8	p = 0.02
ST終了後	26.0 ± 24.2	

結果：HSV-CF, VZV-IgGともに有意に変化あり

当院におけるST終了の指針の妥当性の検討

今回、当院で性器ヘルペスの治療を行った105例（女性88例，男性17例）のうち，上記の条件を満たしSTを終了し得た70例について，終了後5年間追跡調査し，当院におけるST終了の条件の妥当性を検討した。

1) 患者背景

70例の背景は，女性57例，男性13例で，平均年齢は52.8歳であった。ST開始から終了までの期間は，「1年以内」が52例（74.3%），「1年超」が18例（25.7%）で，最短3カ月，最長57カ月であった。STの期間が「1年以内」の症例での平均治療期間は4.9カ月であった。合併症「あり」が18例で，その内訳は橋本病が2例，橋本病と高血

表3 「再発あり」症例の再発後治療前後の抗体の変化 (n = 17)

HSV-CF		t-Test
再発後治療前	36.9 ± 39.5	p = 0.009
再発後治療後	22.9 ± 21.4	
VZV-IgG		t-Test
再発後治療前	39.2 ± 37.4	p = 0.15
再発後治療後	37.7 ± 35.1	

結果：HSV-CFは有意差あり，VZV-IgGは有意差なし

圧を合併したものが1例，糖尿病3例，高血圧5例，その他7例であった。

2) 評価方法

治療中の症状変化については，「紅斑」「浮腫」「小水疱」「丘疹」「掻痒」「疼痛」の6項目について

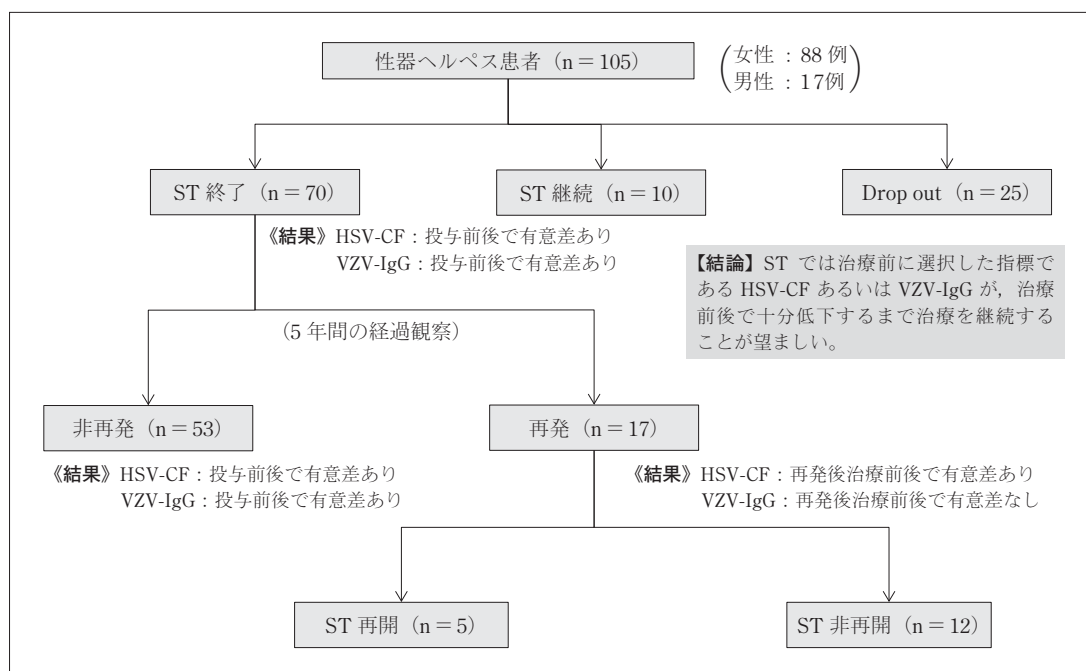


図2 性器ヘルペスに対し ST を施行した 105 例のフローチャート

て、「0 : 症状なし」～「5 : 最重症」のポイント制で、月 1 回の来院時ごとに評価した¹⁾。

血清抗体価は HSV と VZV の抗体については交差活性があるため、治療前に HSV-CF (正常値 : 4 倍以下) と VZV-IgG (正常値 : EIA 価 2.0 未満) を測定し、そのいずれかの、より高値である方を治療経過判断の指針として選択し、定期的に測定した。

結 果

1) ST 終了までの治療経過

ST 開始後の症状変化について、6 項目とその合計スコアを図 1 に示した。治療経過とともに症状は有意に改善し、治療開始後 4.9 カ月 (約 20 週) でほぼすべての症状が認められなくなった。

表 1 に、ST 終了全例における ST 開始前と終了時の抗体価を示す。終了時点での HSV-CF あるいは VZV-IgG 抗体価は、ともに治療前と比較して低下しており、治療前後で有意差が認められた。

2) ST 終了後 5 年間の追跡調査

ST を終了した 70 例について 5 年間追跡した結果、「再発なし」は 53 例 (75.7%)、「再発あり」は 17 例 (24.3%) であった。

性別による再発率については、女性 57 例中 13 例 (22.8%)、男性 13 例中 4 例 (30.8%) であり、

有意な差は認めなかった。

年齢については、「再発なし」の平均年齢は 55.7 歳で、このうち「合併症なし」が 36 例 (67.9%)、「合併症あり」16 例 (30.2%) であった。一方、「再発あり」の平均年齢は 44.8 歳で、このうち「合併症なし」が 15 例 (88.2%)、「合併症あり」が 2 例 (11.8%) であった。「再発あり」17 例のうち、再度 ST を行った症例は 5 例であるが、このうち合併症を有する症例は 1 例 (橋本病) のみであった。これらのことより、性別、年齢、合併症の有無は再発リスクに関係しないことが推測された。

なお、「再発あり」17 例中、1 回の再発のみの軽症例 12 例については再度 ST を行うことはせず、バラシクロビル 1000 mg/日 (500 mg 錠 分 2) 3～5 日間の服用で症状は消失した。

3) 再発有無別にみたウイルス抗体価の推移

1 年以内に ST 終了となった症例の平均治療期間は 4.9 カ月であり、その短期間の治療において再発率は 24.3% (17 例 / 70 例) と低かったこと、また再発例についても 17 例中 12 例で再度 ST を施行する必要はなかったことから、ST 終了の目安として抗体価を用いた当院の指針は妥当であると考えられる。

「再発なし」53 例では 5 年間の追跡期間中、抗体価の上昇は認められなかった (表 2)。一方、追跡期間中の「再発あり」17 例の再発時とその治療後

の抗体価を表3に示すが、「再発あり」では再発の時点で初回のST終了時に比して抗体価の再上昇が認められており、特に繰り返し再発する患者ではHSV-CFもしくはVZV-IgGの抗体が非常に高く、100以上を示していた。このことから、高い抗体価が持続することで再発率がより高まることが示唆され、液性免疫的には高い抗体価が持続する間はSTを継続すべきであることが推測された。

今回の検討を、フローチャートとして図2にまとめた。「再発なし」群では、HSV-CFあるいはVZV-IgGのいずれを指標とした場合でも、治療の前後で有意な低下が認められた。一方、「再発あり」群で再度の治療を行った場合、HSV-CFを指標とした患者群では有意な低下が認められているものの、VZV-IgGを指標とした患者群では有意差は認められなかった。これらはいわゆる“難治例”と考えられるが、今回の「投与前と比較して投与後の抗体価が同程度か、あるいは低下していること」という条件でSTを終了した場合でも、5年間の追跡期間において再発した後、再度STを要した患者は70例中5例(7.1%)に過ぎなかった。

考 察

1) ヘルペスに対するSTはなぜ成立するか

ヘルペスウイルスのDNAポリメラーゼには、読み違い(変異)が生じた場合に、その部位に戻って新たに正しく読み直すproof-reading機能が存在する。一方、HIV、インフルエンザウイルス等ではproof-reading活性は存在せず、変異は子ウイルスに受け継がれる。すなわち、ヘルペスウイルスは遺伝子が保持されやすく、したがって抗ウイルス薬に対する耐性も出現しにくい²⁾³⁾。これが、ヘルペスに対し、長期にわたってSTを行うことが有用であるとされる理由である。

2) 抗体価の読み方

ヒトヘルペスウイルスは8種類が見つかっており、 α 、 β 、 γ の3種類に分かれる。

HSV-1(HHV-1)とHSV-2(HHV-2)は単純ヘルペスに属し、各々、口唇ヘルペス、性器ヘルペスに多いとされる。また、VZV(HHV-3)は帯状疱疹を起こすといわれている。この3種類のウイルスは α グループに属するが、いずれも初感染の後、神経節に潜伏感染するのが特徴⁴⁾で、宿主の免疫機

能が低下すると神経節から神経をつたい、その神経の皮膚支配領域に皮疹を形成する⁵⁾。

現在の日本の保険制度ではHHV-1, 2, 3型を区分することは事実上困難となっている。今回は、実施臨床の現場でできる限り保険診療で補い得る最低限の検査に絞って行った。また、HSV-1とHSV-2のDNAには50%の一致がみられ、HSVとVZV間ではCGコンテンツに大きな類似性がある。そのため、免疫学的な検査は、いずれをとっても交差活性を捨てることは避けられない。すなわち、これらを完全に分類するにはDNAを調べるしかないわけである。その上、oral sexなどによってNT(ウイルス中和反応; neutralization test)によるHSV-1とHSV-2の区別も、治療方針には大きな影響を及ぼさなくなっている。

当院におけるST終了の条件を、臨床症状が再発なく3カ月以上経過した時点に加え、HSV-CFあるいはVZV-IgGの上昇が認められないこととした。HSV-CFはHSV-IgM抗体とIgG抗体の両方を検出する一般的な方法である。ヘルペスに対するSTは再発を繰り返す症例に行うものであり、初感染を捨てるのが目的ではなく、ウイルスが活性化しているか否かが問題となる。当然のことながら、他の慢性神経系の炎症と同様、IgG抗体が高ければヘルペスが治癒しておらず、再発しやすいことを示唆する。ヘルペスウイルスは神経節に潜伏感染するために発症時にはその神経領域に熱感、疼痛、腫れといった神経系の炎症症状を示すため、さまざまな慢性神経系の炎症において治療や診断の指標となるIgGの測定は有益であり、治療前にIgG抗体値を調べる。HSVと交差活性のあるVZV-IgG抗体も同様である。今回の検討において、再発を起こす症例では、治療前、治療中にかかわらず、抗体値は高値を示した。

3) ST終了の指針の妥当性

以上の背景から、今回、当院で用いている、性器ヘルペスに対するウイルス抗体価を指標としたST(バラシクロビル500mg/日)の、終了の条件の妥当性を検討した。その結果、再発を生じる患者背景については、若年者での再発が若干多い傾向はみられたものの、ST終了の判断は、年齢や合併症の有無ではなく、ウイルス抗体価を利用することが妥当であると考えられた。

すなわち、本研究の結果から、ST終了の目安を、

- ① 治療開始後3カ月間再発を認めない。
- ② 治療前に測定したウイルス抗体価であるHSV-CFとVZV-IgGのいずれか高い方を治療経過判断の指針として測定し、投与前と比較して投与後の抗体価が同程度か、あるいは低下していることを確認する(検査値が治療開始時より上回っていれば治療は継続する)。

以上の2点とすることは妥当であると考えられ、ここに指針として提言したい。

この指針は、最も短期間で治療を終了できる、ST開始と終了の条件として、当院における長年の経験の蓄積から設定したものがベースとなっているが、今回の検討の結果、これまで通説となっている“1年間”を大幅に下回る平均4.9カ月という期間で、再発率24.5%(ST再施行率7.1%)という良好な成績を得ることができた。「投与前と比較して投与後の抗体価が同程度か、あるいは低下している」というシンプルな指針により治療期間を短縮できることは、実地診療の現場において、患者にとっても医師にとっても大きなアドバンテージとなると思われる。

ただし、「再発あり」症例における再発後の治療の前後の抗体価は、HSV-CFを指標とした患者群では有意差をもって低下が認められたものの、VZV-IgGを指標とした患者群では有意差は得られなかった。HSV-CFあるいはVZV-IgGのいずれかを指標として選択した場合でも、それが十分に低下するまではSTを継続することが望ましいと考えられるが、これらはいわゆる“難治例”であると言える。再発後、再度STを要した5例の平均年齢は40.2歳(男性:38歳,41歳,45歳,女性:26歳,51歳)と比較的若年であったが、難治例については、患者背景も含めた今後の検討が必要と考えられる。

ま と め

当院では、性器ヘルペスに対するバラシクロビル500mg/日を用いたSTの終了の条件として、以下を設定している。

- ① 治療開始後3カ月間再発を認めない。
- ② 治療前に測定したウイルス抗体価であるHSV-

CFとVZV-IgGのいずれか高い方を治療経過判断の指針として測定し、投与前と比較して投与後の抗体価が同程度か、あるいは低下していることを確認する(検査値が治療開始時より上回っていれば治療は継続する)。

今回、この条件に基づいてSTを終了した患者70名の5年間の追跡調査を行った結果から、以上の2点をST終了の条件とすることは妥当であると考えられ、ここに指針として提言したい。

本検討では、1年以内にSTを終了し得た症例でのSTの期間は、平均4.9カ月という短期間であり、ST終了後5年間の再発率24.5%(ST再施行率7.1%)という良好な成績が得られた。このシンプルな指針により治療期間を短縮できることは、実地診療の現場において、患者にとっても医師にとっても大きなアドバンテージとなると思われる。

ただし、「再発あり」症例において、再発後の治療の前後においても抗体価が十分低下しない“難治例”も存在し、こうした症例については患者背景も含めた今後の検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) 武市牧子: 臨床医のヘルペスに対する suppressive therapy— 再発するヘルペスへの心的ストレス緩和のために Stop the recurrence! 日本臨床皮膚科医会雑誌 **22**: 436-439, 2005.
- 2) Honda M, Okuda T, Hasegawa T, et al: Effect of long-term, low-dose acyclovir suppressive therapy on susceptibility to acyclovir and frequency of acyclovir resistance of herpes simplex virus type 2. *Antivir Chem Chemother* **12**: 233-239, 2001.
- 3) Genital herpes treatment guidelines, research and update 2014. Centers For Disease Control And Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/std/herpes/treatment.htm>
- 4) Obara Y, Furuta Y, Takasu T, et al: Distribution of herpes simplex virus types 1 and 2 genomes in human spinal ganglia studied by PCR and in situ hybridization. *J Med Virol* **52**: 136-142, 1997.
- 5) Lekstrom-Himes JA, Pesnicak L, Straus SE: The quantity of latent viral DNA correlates with the relative rates at which herpes simplex virus types 1 and 2 cause recurrent genital herpes outbreaks. *J Virol* **72**: 2760-2764, 1998.