

性器ヘルペスの臨床的検討とアシクロビル錠による治療成績

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）

熊 本 悦 明, 広 瀬 崇 興

いけがき皮膚泌尿器科医院

生 垣 舜 二

いのけ医院

猪 野 毛 健 男

札幌泌尿器科医院

郷 路 勉

田端皮膚泌尿器科医院

田 端 重 男

吉尾医院

吉 尾 弘

北海道大学歯学部口腔細菌学教室

坂 岡 博

A CLINICAL STUDY OF GENITAL HERPES AND THE CLINICAL EFFICACY OF THE ACYCLOVIR TABLET

Yoshiaki KUMAMOTO, Takaoki HIROSE

*From the Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)*

Shunji IKEGAKI

From the Ikegaki Clinic

Takeo INOKE

From the Inoke Clinic

Tsutomu GOURO

From the Sapporo Urological Clinic

Shigeo TABATA

From the Tabata Clinic

Hiroshi YOSHIO

From the Yoshio Clinic

Hiroshi SAKAOKA

From the Department of Oral Bacteriology, School of Dentistry, Hokkaido University

A clinical study for genital herpes was conducted on 154 patients and the efficacy of treatment with oral acyclovir was investigated in 51 of these patients. The diagnosis was confirmed by direct immunofluorescence or viral isolation from the lesion.

This disease has increased in both males and females in recent years and was found in 2.3~2.9% of the out-patients examined in 1986. Seventypercent of the patients were between 20 and 30 years old. About 70% of the male patients had phimosis.

In patients with the first infection, bilateral eruption (62%) and lymphadenopathy (54%) were more common than unilateral lesions. However, in those with recurrent infection, unilateral eruption (72%) and lymphadenopathy (52%) were more common. Sixty two percent of those with the first infection had scattered eruption on external genitalia, but 71% with recurrent infection, had lesions concentrated in several areas.

Local symptoms such as pain in the external genitalia (male: female, 16%: 85%), pain in the lower extremities (26%: 45%), discomfort in the lower extremities (20%: 41%) and systemic symptoms such as malaise (22%: 48%) and anorexia (4%: 35%) were seen more frequently in females than in males. In addition, systemic symptoms such as fever (first episode: recurrent episode, 36%: 4%), malaise (34%: 9%) and anorexia (18%: 2%) were seen more frequently in patients with the first episode than in those with recurrence.

HSV type 1 infections were found in 16% of males and 28% of females with the first episode, but were less common in the recurrent episode, 0% and 13%, respectively. Direct immunofluorescence was positive in 75 (59%) of 128 samples diagnosed by viral isolation.

Treatment with oral acyclovir tablets, 200 mg five times daily, was very effective in 26 of 30 patients (87%). No side effects were observed.

In this study, acyclovir tablet has been shown to be a very effective and well-tolerated treatment for genital herpes infections.

Key words: Genital Herpes, HSV-1, HSV-2, Acyclovir tablet

緒 言

世界的に性行為感染症 (sexually transmitted disease 以下 STD) が増加している中で、性器ヘルペスも近年漸増して来ている。本邦における性器ヘルペスの研究は女性性器ヘルペスに関して川名らの報告¹⁾があるが、男性でのまとまった報告はみられない。われわれは男性性器ヘルペスの疫学的、また臨床的検討を行い、女性症例との比較検討を行った。さらに性器ヘルペスの治療はこれまで抗ウイルス剤がなかったために、対症療法に頼らねばならなかったが、今回アシクロビル内服薬による治療を試みる機会を得たので、治療成績についても検討した。

対象および方法

1. 対象症例

1985年8月より1987年3月までにわれわれ札幌STD研究会の診療施設を外来受診した外陰部の性器ヘルペス様皮疹から Herpes simplex virus (以下 HSV) が検出された154例 (男性92例, 女性62例) について検討を行った。また、患者の申告により、初めての場合を初発例とし、2度目以上の場合を再発例とした。なお、アシクロビル錠による治療は1985年11月より1987年3月までに受診した51例 (男性24例, 女性27例) について行い、その治療効果を検討した。

2. ウイルス学的検討

2-1) HSV の検出

皮疹病巣部位の上皮細胞を swab にて擦過し、スライドグラスに塗布し、それをモノクローナル抗体に

よる直接蛍光抗体法 (米国 シバ 社製 Microtrak herpes 1 & 2 culture confirmation/typing test) によるウイルス抗原検出と型別同定を行った。また同時にウイルスの分離培養と制限酵素による型別同定を行った。

2-2) 血清学的検討

初診時および治療2~3週間後に血清を採取し、HSV の抗体価 (補体結合反応) を測定した。なお、中和抗体の測定がより好ましいと考えたが技術的問題で施行せず、補体結合反応のみによって検討した。

3. 治療学的検討

3-1) 投与薬剤と投与方法

アシクロビル 200 mg 錠剤を1日5回、計1gを原則として5日間投与した。治療期間中のインターフェロン、 γ -グロブリン製剤などの併用は行わなかったが非ステロイド性消炎剤および鎮痛剤は使用した。

3-2) 治療中の経過観察と検査項目

臨床症状のうち局所症状として、皮疹の疼痛、範囲、性状、部位、および排尿痛、鼠径リンパ節腫脹、分泌物の有無、下肢疼痛と違和感、また全身症状として、発熱、倦怠感、食思不振についてそれぞれの消失まで経過観察を行った。ウイルスの検出は原則として薬剤投与期間中連日行った。なお、比較のための無投与症例についての経過観察も同様に行った。

3-3) 副作用の検討

副作用は、薬剤投与期間中に生じたすべての症状について経過を観察し、臨床検査は薬剤投与前後に一般血液検査、血液生化学検査を行った。

3-4) 治療効果の判定

3-4)-(1)共通治療効果判定基準による判定

治療効果をより客観的に評価するために、後述するような自然治癒も考慮に入れた判定基準を作製し、それに基づいて治療効果を判定した。

3-4)-(2)主治医判定

全治療経過を通じての全般改善度の推移に基づく主治医の効果判定は著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。

結 果

1. 性器ヘルペスの疫学的検討

以下、検討項目により症例数に多少差異があるのは、全症例においてはそれぞれの項目がチェックされていないためである。

1-1) 症例数の年次推移

われわれの研究グループの一員である札幌G医院外来受診患者での、男女別 STD 患者数の年次推移を Fig. 1, 2 に示す。男性では性器ヘルペスが漸増し、1986年には全外来数の2.9%を占め、淋菌感染症例数の36%にも達した。

また女性でも5年間で約20倍にも急増し、1983年以降はSTDの中で最も高い頻度を示し、1986年には全外来数の2.3%を占めた。

1-2) 症例数の季節変動

Fig. 3 に示すように本症は夏期に多く発症する傾向がみられた。

1-3) 症例の年齢分布

Fig. 4 に示すように初発例では70% (73/104) が20歳代であったが、再発例では20~50歳代まで幅広く分布していた。

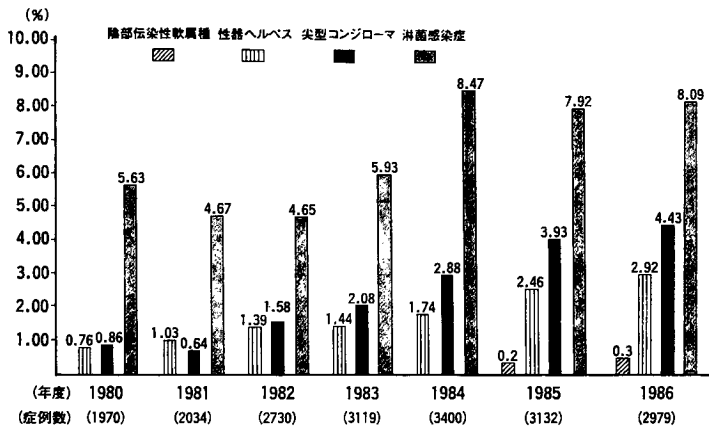


Fig. 1. 性器ヘルペス、尖型コンジローマおよび淋菌感染症々例の年次推移 (札幌G医院) —男性症例—

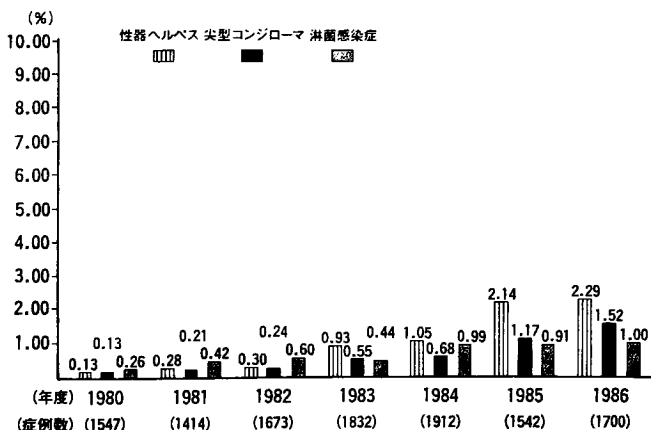


Fig. 2. 性器ヘルペス、尖型コンジローマおよび淋菌感染症々例の年次推移 (札幌G医院) —女性症例—

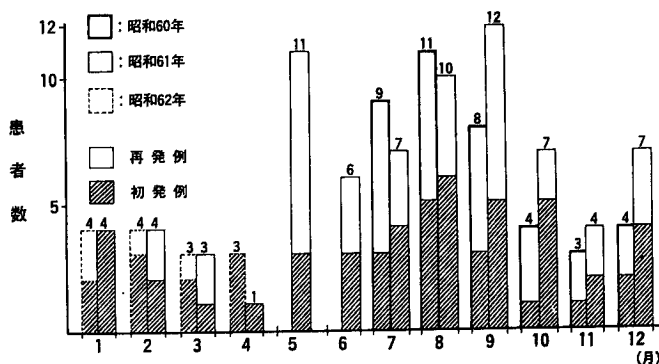


Fig. 3. 性器ヘルペス症例の季節変動 (129例)

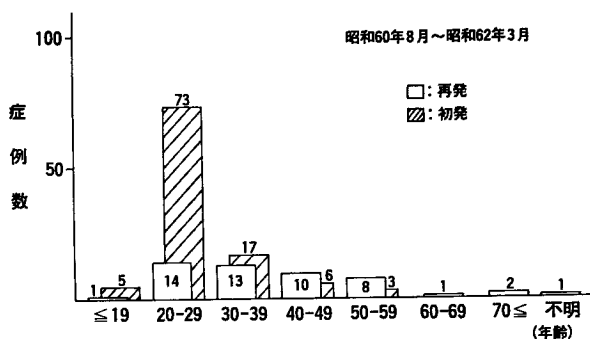


Fig. 4. 性器ヘルペス症例の年齢分布 (154例)

Table 1. 感染源

	特殊浴場 従業女子	素人	配偶者	計
初男	10 (41.7%)	12 (50.0%)	2 (8.3%)	24
発女		15 (78.9%)	4 (21.1%)	19
計	10 (23.3%)	27 (62.8%)	6 (13.9%)	43

Table 2. 男性症例の包茎の有無

	包 +	茎 -	計
初発	22 (75.9%)	7	29
再発		1	1
計	22 (73.3%)	8	30

1-4) 感染源

Table 1 に示すように初発例での感染源は、男性では素人が50%と多く、次いで特殊浴場従業女子から41.7%である。特殊浴場を介しての感染よりも素人

Table 3. 性器単純ヘルペスの潜伏期 (初発)

ウイルス型	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10≤	計
HSV-1		1	4		3		1	1				10
HSV-2	1	3	4	5	3	2	2	2	2		2	26
計	1	4	8	5	6	2	3	3	2		2	36

52.8%

からの感染が多くなっていることは注目すべきことと考える。また女性では特殊浴場従業女子が接客により感染する場合と外で感染して来た夫から感染する場合で大部分を占めた。

1-5) 男性症例の包茎の有無

Table 2 に示すように症例の73.3%が包茎であった。

1-6) 潜伏期

Table 3 に示すように初発例での潜伏期は、0～10日以上と幅広く分布するがその約半数が2～4日の3日間にみられた。

1-7) パートナーの単純ヘルペスの有無

Table 4 に示すようにパートナーの外陰周囲に単純ヘルペス様皮疹がみられた頻度は HSV-1 型, 2

Table 4. パートナーの単純ヘルペスの有無

	口の周囲	外陰の周囲	なし	計
I 型	3 (21.4%)	4 (28.6%)	7	14
II 型	3 (4.8%)	15 (23.8%)	45	63
計	6 (7.8%)	19 (24.7%)	52	77

Table 5. 皮疹部の疼痛 (初発)

	+	-	計
男性	24 (82.8%)	5	29
女性	21 (91.3%)	2	23

型罹患症例とも25%前後であった。

一方, パートナーの口の周囲にみられた頻度は HSV-1 型罹患症例の21.4%, 2型罹患症例の4.8%と, 型別により著しく差がみられた。

1-8) 局所症状

1-8)-(1) 皮疹部の疼痛

Table 5 に示すように症例の大半が皮疹部位に疼痛を訴えるが, その頻度は女性の方が91.3%と男性の82.8%よりやや高い傾向であった。

1-8)-(2) 皮疹の範囲

Table 6 に示すように初発例では61.6%の症例で皮疹が両側と広範囲にみられ, また再発例では71.7%の症例で皮疹が片側に限局していた。

Table 6. 皮疹の範囲

		片側	両側	正中	計
I 型	初発	9	13	0	22
	再発	1	0	1	2
II 型	初発	23	48	6	77
	再発	32	7	5	44
I+II 型	初発	32 (32.3%)	61 (61.6%)	6 (6.1%)	99 (100%)
	再発	33 (71.7%)	7 (15.2%)	6 (13.1%)	46 (100%)

** (χ^2 : $P < 0.01$)

Table 7. 皮疹の性状

	集簇性	散在性	1 個	計
初発	33 (32.7%)	63 (62.4%)	5 (4.9%)	101 (100%)
再発	34 (70.8%)	11 (22.9%)	3 (6.3%)	48 (100%)

(χ^2 : $P < 0.01$)

1-8)-(3) 皮疹の性状

Table 7 に示すように初発例では散在性に皮疹が出現する頻度が62.4%と高いのに比して, 再発例では逆に集簇性に出現する頻度が70.8%であった。

1-8)-(4) 皮疹の部位

Fig. 5, 6 に示すように男性ではほとんどが陰茎に限局してみられ, 特に約60%が冠状溝, 包皮にみられた。また女性では腔口周囲の湿潤部位に多くみられた。

1-8)-(5) 分泌物

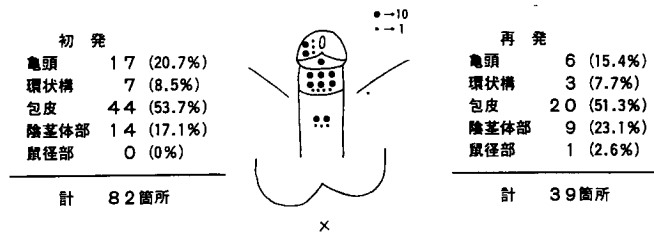


Fig. 5. 皮疹の部位 (男性)

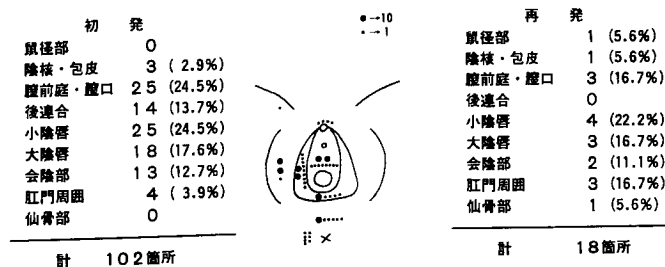


Fig. 6. 皮疹の部位 (女性)

Table 8. 分泌物の有無

	男				女			
	尿道・膿性	尿道・漿液性	無	計	尿道・膿性	尿道・漿液性	無	計
初発		6 (12%)	44	50	10 (57.5%)	11	2	17 40
再発			30	30	1	2		10 13

Table 9. 鼠径リンパ節腫脹の範囲

		片側	両側	なし	計
I	初発	5	14	3	22
	再発	1	1	0	2
II	初発	14	41	25	80
	再発	24	8	14	46
I+II	初発	19 (18.6%)	55 (53.9%)	28 (27.5%)	102 (100%)
	再発	25 (52.1%)	9 (18.7%)	14 (29.2%)	48 (100%)

*** (χ^2 : $P < 0.01$)

Table 10. 排尿痛 (尿道痛と外陰部痛)

		尿道痛		外陰部痛**	
		+	-	+	-
初発	男	7 (12.7%)	48	9 (16.4%)	48
	女	3 (7.1%)	39	40 (88.9%)	5
再発	男	1 (3.1%)	31	3 (9.4%)	29
	女	1 (7.1%)	13	7 (50.0%)	7
計		12 (8.4%)	131	59 (40.4%)	87

*** (χ^2 : $P < 0.01$)

Table 8 に示すように女性では腔および尿道から分泌物を認める症例は57.5%と多いが、男性でも尿道から漿液性の分泌物を認める症例が12%の症例で認められた。

1-8)-(6)鼠径リンパ節腫脹の範囲

Table 9 に示すように初発例では53.9%が両側にみられるが、逆に再発例では52.1%が片側にみられ、初発例での広範囲の炎症を物語っている。

1-8)-(7)排尿痛 (尿道痛と外陰部痛)

Table 10 に示すように排尿時の外陰部痛を訴える頻度は女性では初発、再発 (88.9%, 50.0%) 共に男性より有意に高く、これは神経障害から来るものの他

Table 11. 下肢疼痛と下肢異和感

		+	-	計
下 疼	初発	35 (34.3%)	67 (65.7%)	102 (100%)
	再発	4 (8.7%)	42 (91.3%)	46 (100%)
下 異	初発	30 (29.7%)	71 (70.3%)	101 (100%)
	再発	7 (15.2%)	39 (84.8%)	46 (100%)

** (χ^2 : $P < 0.01$)

Table 12. 下肢疼痛と下肢異和感 (初発)

		+	-	計
下 疼	男性	14 (25.5%)	41	55
	女性	21 (44.7%)	26	47
下 異	男性	11 (20.0%)	44	55
	女性	19 (41.3%)	27	46

* (χ^2 : $P < 0.05$)

Table 13. 全身症状

		+	-	計
発熱	初発	36 (35.6%)	65 (64.4%)	101 (100%)
	再発	2 (4.4%)	43 (95.6%)	45 (100%)
倦怠感	初発	34 (34.0%)	66 (66.0%)	100 (100%)
	再発	4 (8.9%)	41 (91.1%)	45 (100%)
食欲不振	初発	18 (18.0%)	82 (82.0%)	100 (100%)
	再発	1 (2.2%)	44 (97.8%)	45 (100%)

*** (χ^2 : $P < 0.01$)

Table 14. 全身症状 (初発)

		+	-	計
発熱	男性	17 (31.5%)	37	54
	女性	19 (40.4%)	28	47
倦怠感	男性	12 (22.2%)	42	54
	女性	22 (47.8%)	24	46
食欲不振	男性	2 (3.7%)	52	54
	女性	16 (34.8%)	30	46

*** (χ^2 : $P < 0.01$)

に排尿時に外陰部のびらん潰瘍に尿がしみる痛みが加わるためと思われる。

1-8)-(8)下肢疼痛と下肢違和感

Table 11, 12 に示すように神経症状の一つである下肢疼痛は再発例 (8.7%) より初発例 (34.6%) に

において有意に多くみられた。また、下肢違和感も再発例(15.2%)より初発例(29.7%)の方が多い傾向であった。男女別でみると、女性では下肢疼痛と下肢違和感は41-45%にみられるが男性では20-26%であり、女性の症状が有意に強いようであった。

1-9) 全身症状

Table 13, 14 に示すように初発例では発熱、倦怠感、食思不振は35%前後にみられ、食思不振も18%にみられた。しかし、再発例では発熱、倦怠感、食思不振とも訴える症例は数%と有意に少なかった。また男女別にみると男性ではこれらの全身症状を訴える症例は女性よりも少なく、特に倦怠感と食思不振では女性が47.8%と34.8%であったのに比して、男性では22.2%と3.7%であり、有意に少なかった。

2. ウイルス学的検討

2-1) HSV 型別分布

Table 15, 16 に示すように HSV 型別分布は男女別にみると、男性では1型9.8%、2型90.2%であるが、女性では1型24.2%、2型75.8%であり、比較的1型が多く、ことに女性でより高頻度にみられた。なお初発、再発別にみると、特に初発女性での1型の頻度は27.7%であったのに比し、初発男性ではやや低い15.8%にみられた。しかし再発例では1型の頻度は数%と少なかった。

Table 15. 性器単純ヘルペスウイルス(HSV)の型

	I 型	II 型	計
男性	9 (9.8%)	83 (90.2%)	92 (100%)
女性	15 (24.2%)	47 (75.8%)	62 (100%)
計	24 (15.6%)	130 (84.4%)	154 (100%)

(χ^2 : $P < 0.05$)

Table 16. HSV 型別分布

	初 発			再 発		
	HSV-1	HSV-2	計	HSV-1	HSV-2	計
男	9 (15.8%)	48 (84.2%)	57 (100%)	0	34 (100%)	34 (100%)
女	13 (27.7%)	34 (72.3%)	47 (100%)	2 (13.3%)	13 (86.7%)	15 (100%)
計	22 (21.2%)	82 (78.8%)	104 (100%)	2 (4.1%)	47 (95.9%)	49 (100%)

2-2) 免疫蛍光抗体法とウイルス分離培養法による HSV 検出頻度の比較

Table 17 に示すように HSV の検出を両検査法で試み得た 165 株で比較した所、HSV 型別の同定結果は両法ですべて一致したが、両法の陽性一致率は 65.5%であった。培養法による方が HSV 検出率が良

Table 17. 直接蛍光抗体法とウイルス分離培養同定法

		培養同定法			
		I 型	II 型	(-)	計
蛍 光 抗 体 法	I 型	15	0	0	15
	II 型	0	60	4	64
	(-)	6	47	33 (89.2%)	86
計		21 (100%)	107 (100%)	37 (100%)	165

培養法と蛍光抗体法の一斉率: $75+33/165=65.5\%$

培養法陽性中の蛍光抗体法陽性率: $75/128=58.6\%$

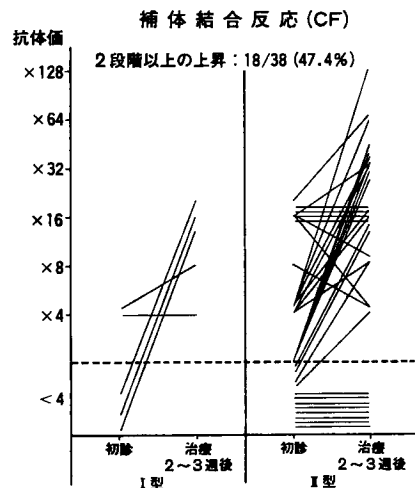


Fig. 7. 血清抗体価の変動 (初発例)

好で、培養法で検出された 128 検体のうち蛍光抗体法でも検出されたものは 75 検体 (58.6%) のみであった。

2-3) 血清学的検討

Fig. 7 にベアー血清を検査し得た初発 38 例における、血清抗体価の変動を補体結合反応 (CF) の結果で示す。ベアー血清で 2 段階以上の上昇を示すものが 18 例 (47.4%) にみられた。また初診時に低値を示し、そのまま上昇のみられなかったものが 8 例 (21.1%) にみられた。

3. 治療学的検討

3-1) アシクロビル錠の治療成績

アシクロビル錠の治療を行った 51 例の内訳を Table 18 にまとめた。

3-1)-(1) 共通治療効果判定基準による判定

性器ヘルペスは自然治癒が 3~4 週間で見られるため、薬剤の効果を判定するには、発病から治療開始日

Table 18. アシクロビル錠治療症例の内訳

		症 例 数		
		男	女	計
年齢分布	10 ~ 19		3	3
	20 ~ 29	18	18	36
	30 ~ 39	3	4	7
	40 ~ 49	3	2	5
計		24	27	51
		症 例 数		
		男	女	計
臨床型	初 発	23	26*	49
	再 発	2**	2*	4
HSV型別	HSV 1型	5	6	11
	HSV 2型	18**	16*	34
	非検出例	2**	6*	8
計		25	28	53
除 外 理 由		効果判定除外例数 副作用判定除外 (主治医判定) 例数		
除外症例	初治療日以降 来院せず	4		4
	観察不十分	2		2

* 同一患者で、初発時と再発時の治療を受けた症例を含む。
 ** 同一患者で、再発時の治療を2回受けた症例を含む。

Table 19. 性器ヘルペス治療効果判定基準
(札幌STD研究会)

1. ウイルスの消失に対する効果 ++: 発症後 5日以内にウイルス消失
 +: " 10日以内 "
 2. 皮膚疹に対する効果 ++: 発症後10日以内に皮膚疹治癒
 +: " 15日以内 "

	1	2
著効	++	++
有効	++~+ (どちらか+以上)	++~+ (どちらか+以上)
無効	-	-

までの期間を一定に定めて判定する方法か、または発病から治癒日までの期間を治療開始までの期間を考慮に入れて判定する方法の二通りが考えられる。今回は前者による方法では症例数が限定されるため、後者による判定法を考えた。すなわち Table 19 のように、より客観的に判定できるウイルス消失と皮膚疹治癒の2つの因子に対する効果により総合的に臨床効果を判定した。

このような判定基準によって総合臨床治療効果を評価し得た症例数はアシクロビル錠投与30例と、コントロールの無投与7例であった。

3-1)(1)-(A)ウイルスの消失に対する効果

Table 20 に示すように縦軸に治療開始日からウイルス消失までの日数、横軸に発病日から治療開始日までの日数を取り、各々の症例を該当する升目にプロット

Table 20. ウイルスの消失に対する効果

		発病から治療までの日数 (病日)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	≥10
治療からウイルス消失までの日数	1										
	2	1	1		2	2		1			1
	3		1	1	4	3	1		1①		2②
	4		1	1	1		2		2		
	5								1		
	6				1				①		
	7										
	8										
	9						②				
	≥10								①		
	不明	2①	1	3①	3	2	3①		2		1

n: アシクロビル錠投与症例数 ①: 無投与症例数

	投 与 群	無投与群
++の効果: 著効	3/30 (10.0%)	0/7 (0%)
++の効果: 有効	20/30 (66.7%)	0/7 (0%)
-の効果: 無効	7/30 (23.3%)	7/7 (100%)
総合有効率	23/30 (76.7%)	0/7 (0%)

したところ、アシクロビル錠投与群は左上に、無投与群は右下に分布した。無投与群のウイルス消失までの日数が発病後10日以降に分布することから、10日未満にウイルスが消失した場合の効果をもととし、さらに早期の5日未満に消失した場合の効果をも++と定めた。すると投与群ではウイルス消失に対し、著効(++) 10%(3/30)、有効(+) 66.7%(20/30)であり総合有効率は76.7%(23/30)であった。また無投与群では総合有効率は0%であった。

3-1)-(1)-(B)皮膚疹の治癒に対する効果

Table 21 に示すように縦軸に治療開始日から皮膚疹治癒までの日数、横軸に発病日から治療開始日までの日数を取り、前項と同様に該当症例をプロットしたところ、無投与群は発病後15日以降に分布した。このため発病後15日未満に皮膚疹の治癒がみられた場合の効果をもととし、さらに早期の10日未満に治癒した場合の効果をも++と定めた。投与群47例では皮膚疹治癒に対し、著効(++) 23.4%(11/47)、有効(+) 48.9%(23/47)であり総合有効率は72.3%(34/47)であった。また無投与群10例では総合有効率は0%であった。

3-1)-(1)-(C)総合臨床治療効果

ウイルスの消失に対する効果と、皮膚疹の治癒に対する効果を前述したように組合わせて、総合臨床治療効果を著効、有効、無効の3段階に定めた。この基準により評価し得た症例数は投与群30例と無投与群7例で

Table 21. 皮疹の治療に対する効果

	発病から治療までの日数 (病日)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	≥15
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
≥15															

n: アシクロビル錠投与症例数 m: 無投与症例数

	投与群	無投与群
++の効果: 著効	11/47 (23.4%)	0/10 (0%)
++の効果: 有効	23/47 (48.9%)	0/10 (0%)
—の効果: 無効	13/47 (27.7%)	10/10 (100%)
総合有効率	34/47 (72.3%)	0/10 (0%)

Table 22. 総合臨床治療効果 (アシクロビル錠投与群)

アシクロビル錠 200mg×5/日 (5日間)				
皮膚に対する効果 ウイルスの消失に対する効果	++	+	—	
++	3			3 (10%)
+	4	11	5	20 (66.7%)
—		3	4	7 (23.3%)
	7 (23.3%)	14 (46.7%)	9 (30.0%)	症例数 30
☒ 著効	3 (10%)			有効率 26/30 (86.7%)
☐ 有効	23 (76.7%)			
☐ 無効 (自然治癒との比較で差なし)	4 (13.3%)			

Table 23. 総合臨床治療効果 (アシクロビル錠無投与群)

アシクロビル錠無投与症例（コントロール）				
皮膚に対する効果 ウイルスの消失に対する効果	++	+	—	
++				
+				
—			7	7 (100%)
			7 (100%)	症例数 7
著効				有効率 0/7（0%）
有効				
無効 (自然治癒との比較で差なし)	7			

あり, Table 22 に示すようにアシクロビル錠投与例では, 著効3例, 有効23例, 無効4例で総合治療有効率86.7% (26/30) となった. また Table 23 に示すように無投与例はすべて無効になった.

3-1) (2) 主治医判定による治療成績

上記のような詳細な検討が行い得なかった症例も含めて主治医が治療効果を判定し得た症例は45例47件 (うち2件は再発) であり, 著効37件, 有効9件, やや有効1件で有効率97.9% (46/47) であった.

3-2) アシクロビル錠と3%アシクロビル軟膏の治療効果の比較

発病から皮疹治療日数のみ検討し得た症例につき, 再発例を含めて治療検討した結果を Table 24 にまとめ, かつ3%アシクロビル軟膏 (アシクロビル眼軟膏) 使用例との効果の比較も行ってみた. 抗菌剤入り軟膏および非ステロイド性消炎鎮痛剤などによる対症療法と, アシクロビル錠1日1g 投与療法の皮疹治療までの日数を比較すると, 対症療法の治療日数は初発例, 再発例ともに1週から4週以上と幅広く分布するがアシクロビル錠投与例の治療日数は1週から3週の間ピークを示し, 時には1週間以内の症例も認め

Table 24. 発病から皮疹治療までの日数

臨床経過	≤5	6	7	8~10	11~13	14~20	21~27	28~	計
初 対症療法				3	1	7	10	7	28
発 3%アシクロビル軟膏					1	2		1	4
例 アシクロビル内服	1	2		9	10	10	6		38
再 対症療法			1	2	7	10	6	3	29
発 3%アシクロビル軟膏		1			4	1			6
例 アシクロビル内服	2								2

られた。なお、3%アシクロビル軟膏による治療では治癒日数は両者の中間に分布した。

4. 副作用

アシクロビル錠1日1g、5日間投与による副作用を検討し得た47例(49件)のうち、本剤に起因すると思われる自他覚的副作用の出現は認めなかった。本剤投与前後に一般血液検査、血液生化学検査を施行し得た5例のうち1例にGOT(33→79単位)、総ビリルビン(0.7→1.1 mg/dl)の上昇がみられたが、この症例はアルコール性肝炎によるもので本剤との因果関係は否定した。

考 察

性器ヘルペスは米国での急激な増加が社会問題となったが、本邦での臨床的検討報告は少ない。女性例に関しては川名らの報告¹⁾がみられるが特に男性例でのまとまった報告はみられない。今回われわれは確定診断し得た男性性器ヘルペス症例92例、女性62例をもとに臨床的検討を行い、またアシクロビル内服による治療効果についても検討した。

はじめに疫学的な検討について述べる。

症例数の年次推移についてであるが、札幌STD研究会の一医院におけるものでは男女共にここ6年間で確実に漸増していた。また季節変動では夏期に多い傾向がみられたが、その理由については不明である。年齢分布ではやはり初発例では70%が性活動の盛んな20歳代にみられた。次に感染源の半数以上が素人であり、社会一般の性生活の活発化が伺われる。また、依然として特殊浴場を介しての感染も多く、注意を呼びかける必要がある。男性症例では包茎の頻度が高く包皮と亀頭間におけるウイルスの易増殖性が考えられ、さらに皮疹を生ずる部位の大半は包皮に囲まれた亀頭、冠状溝、包皮内板に集中していた。潜伏期に関しては不明の場合が多いが川名らの報告¹⁾と同様に、1週間以内に分布していた。また、HSV-1型罹患症例では、そのパートナーの口唇周囲の単純ヘルペスを認める症例が21.4%と多く、このことは口唇周囲の単純ヘルペスが1型によることが多いことから、oral sexによる1型の感染経路が考えられた。

次に局所症状についてである。

今回患者自身の申告により初めての場合を初発、2度目以上の場合を再発と分類したが、初発例は再発例に比し、症状が強く病変も広範であった。女性例では川名¹⁾、新村²⁾の分類の急性型に相当する症例をかなり含むものと思われる。しかし、症状が弱く病変も局所に限局している症例もみられ、今後これらの症例の

分類を検討する必要があると考える。

皮疹部の疼痛に関しては初発症例を男女別に比較すると、女性の方が強く^{2,4)}、全身症状の下肢疼痛や違和感、発熱に関しても女性の方が強い傾向がみられた。これは女性外陰部の方が解剖学的にウイルス増殖が起こりやすく局所および全身症状が強くなるためと考えられた。また女性症例の20%前後の症例が疼痛のために尿道留置や入院が必要となったが、男性ではそのような症例はみられなかった。また皮疹の範囲、鼠径リンパ節腫脹を初発、再発例別に比較すると、初発例では両側、再発例では片側に片寄る傾向がみられた。これは再発の機序として初発時に左右どちらかの神経節にウイルスが潜み、何等かのきっかけで神経を介して発病することを考慮すると当然なのかも知れない。また女性では半数に膣や尿道から、男性では12%に尿道からの分泌物を認め、膣炎や尿道炎の合併が示唆された^{2,4)}。

次にウイルス学的検討についてである。

HSVの型別分布では、初発男性では84.2%(48/57)が2型で、15.8%(9/57)が1型であったのに対し、初発女性では72.3%(34/47)が2型で、27.7%(13/47)が1型であった。この分布は女性例での川名らの報告³⁾の44.9%(149/332)よりも1型の頻度が低値であった。欧米の報告⁴⁾でも、われわれの頻度より低いが、近年、1型が漸増しているらしい。今後その動向について注目する必要がある。また、再発例では95.9%が2型であり、1型は少なく、1型は性器の神経節との親和性が低い⁵⁾ため、再発が少ないのかも知れない。また、HSV検出法では分離培養法と直接蛍光抗体法を比較すると、やはり培養法の方が検出率が高く、蛍光抗体法は培養法陽性検体の約60%しか陽性とならなかった。しかし、現在臨床的には単純ヘルペスの診断法は血清学的診断法しかなく、また培養法は研究室レベルでなければ行えず、一般臨床では蛍光抗体法は十分な診断価値があると考えられるためにその普及が望まれる。

次に血清学的検討ではベアー血清を比較し得た初発例では47.4%(18/38)に2段階以上の上昇を認め、これらは初感染と考えられた。また21.1%(8/38)は前後とも抗体価が低く、抗体産生が遅れているのかも知れず、また残り症例は初めから抗体価が高く、以前に不顕性感染があったのかも知れない。

次に治療についてである。今回アシクロビル内服薬を使用する機会を得た。アシクロビルは英国および米国のウエルカム研究所で開発され、その特異な作用機序によりヘルペスウイルスの増殖阻止に対する選択性

が高いため、抗ウイルス活性が強く、しかも安全性に優れている⁶⁻⁹⁾。本邦では点滴静注剤と眼軟膏剤が市販されているが、両剤とも使用法および適応の面から性器ヘルペスの治療には不向きであり、内服剤の開発が望まれていたところである。アシクロビル錠は1錠中アシクロビル 200 mg を含有する錠剤で、1日5回の連続服用時で最高 4 μ M、最低 1 μ M の血中濃度が得られ、単純ヘルペスウイルス 1 型、2 型 (Herpes simplex virus-1,2) に起因する単純ヘルペスウイルス感染症に高い有用性が期待される。欧米では初発および再発型の性器ヘルペスを含む、HSV の皮膚粘膜感染症に有用性が認められており¹⁰⁻¹²⁾、本邦でもその有用性については新村¹³⁾、川名ら¹⁴⁾の報告がある。しかし、治療効果を客観的に判定することは性器ヘルペスが自然治癒することと、発病から受診までの期間が一定しないことから難しい。今回われわれは前述のようにウイルス消失と皮疹治癒までの期間を、発病から治療開始日と治療開始日から治癒までの期間を考慮し、総合的に薬効を評価したところ、86.7%の総合治療有効率を認め、アシクロビル錠は性器ヘルペスの治療薬剤として極めて有用であると考えた。

結 語

性器ヘルペス 154 例の疫学的検討とアシクロビル錠による治療学的検討を行った。

- 1) 性器ヘルペスは近年増加傾向にあった。
- 2) 皮疹の範囲と鼠径リンパ節腫脹は初発では両側に、再発では片側にみられることが多かった。
- 3) 皮疹の性状は初発では散在性に広がり、再発では集簇性に固まってみられることが多かった。
- 4) 外陰部痛、下肢疼痛、下肢違和感などの局所症状と倦怠感、食思不振などの全身症状は女性の方が男性より高頻度にみられた。
- 5) 発熱、倦怠感、食思不振などの全身症状は初発の方が再発よりも高頻度にみられた。
- 6) ウイルス型別では HSV-1 型は初発男性で 15.8%、初発女性で 27.7% に認められた。
- 7) 直接蛍光抗体法による診断は、ウイルス分離培養法により診断された検体の約 60% において診断可能であった。
- 8) アシクロビル錠 1 g/日、5 日間投与の総合臨床治療有効率は 86.7% に達し、また副作用もみられず、性器ヘルペスの治療薬として有用性が高いと考えられた。

文 献

- 1) 川名 尚: 女性性器ヘルペス症。臨床とウイルス **13**: 51-54, 1985
- 2) 新村真人, 川名 尚: 性器ヘルペス、ヘルペスウイルス感染症。森 良一, 川名 尚編, 116-136, メディカルトリビューン, 東京, 1986
- 3) 川名 尚, 橋戸 円: 女性性器ヘルペス症における HSV の型とその臨床的意義。第 34 回日本ウイルス学会総会抄録: 3082, 1986
- 4) Corey L: The natural history of genital herpes simplex virus. In: The Herpes Viruses, Roizman B and Lopez C, vol 4, 1-35, Plenum Press, New York, 1985
- 5) 森 良一: 個体レベルでの感染、ヘルペスウイルス感染症。森 良一, 川名 尚編, 27-28, メディカルトリビューン, 東京, 1986
- 6) Schaeffer HJ, Beauchamp L and de Miranda P: 9-(2-Hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* **272**: 583-585, 1978
- 7) Biron KK and Elion GB: In vitro susceptibility of varicella zoster virus to Acyclovir. *Antimicrob Agents Chemother* **18**: 443-447, 1980
- 8) Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, de Miranda P, Beauchamp L and Schaeffer HJ: Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* **74**: 5716-5720, 1977
- 9) Elion GB: Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am J Med* **73**(1A): 7-13, 1982
- 10) Bryson Y, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry J, Johnson L and Kirk TC: Successful treatment of initial genital herpes simplex infections with oral acyclovir. *Clin Res* **30**/1: 128A, 1982
- 11) Reichman RC, Badger GJ, Richman DD, Oxman M, Connor J, Mertz GJ, Corey L, Larson T, Bryson Y, Tyrrell D, Portnoy J and Dolin R: Treatment of recurrent herpes simplex genitalis with orally administered acyclovir. 22nd Intersci Conf Antimicrob Agents and Chemother October 1982: 98, Abstract 183, 1982
- 12) Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjøtta EAL, Wikström K and Fiddian AP: Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* **2**/8298: 571-573, 1982
- 13) 新村真人, 本田まり子, 今村貞夫, 戸田憲一, 朝田康夫, 西嶋摂子, 吉川邦彦, 畑 清一郎, 手塚正, 吉田正己, 占部治邦, 西谷敏子: 単純ヘルペスウイルス感染症に対するアシクロビル錠の有効性。臨床医薬 **3**(2) 167-175, 1987
- 14) 川名 尚, 橋戸 円: 急性性器ヘルペス症の Acyclovir 経口剤による治療。第 60 回日本感染症学会総会抄録: 239, 1987

(1987年8月27日迅速掲載受付)