



単純ヘルペスの治療と残された課題

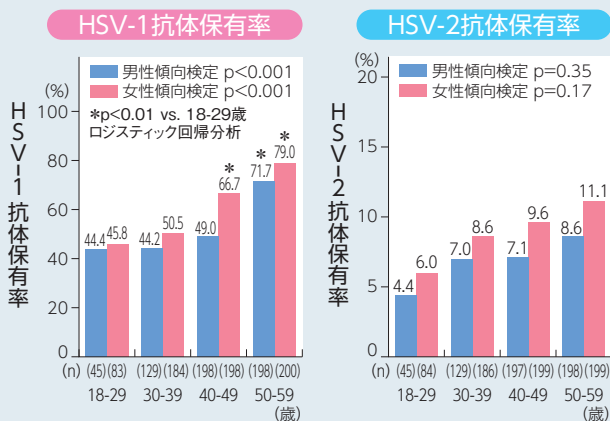
安元 慎一郎 先生 安元ひふ科クリニック 院長

HSV感染症の特徴

単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus; HSV)は水痘・帯状疱疹ウイルス(Varicella-zoster virus; VZV)と同じ α ヘルペスウイルス亜科に分類され、1型(HSV-1)と2型(HSV-2)の2種類が存在する。HSVは皮膚・粘膜への接触によって感染するウイルスであり、顕性感染すると小水疱をはじめとした多彩な皮膚症状の他に、リンパ節の腫脹、排尿障害などの全身症状が認められることもある。また、HSVの特徴として潜伏感染後の再活性化により再発を繰り返すことが挙げられる。再発部位や再発頻度はウイルスの型によって異なり、HSV-1は主に上半身に影響を及ぼし、口唇ヘルペスなどとして再発を繰り返す。対してHSV-2は主に下半身に影響を及ぼし、性器ヘルペスなどとして頻回に再発を繰り返す。再発時の症状は比較的軽度であることが多いが、再発することに対する患者のQOLへの影響が問題となっている。

HSV感染症はありふれた疾患であるが、本邦ではHSV-1抗体保有率の低下が指摘されている。HSVの型別抗体保有率は2002年の久山町スタディで調査されており、50-59歳ではHSV-1抗体保有率が70%を超えていたのに対し、18-29歳では50%を下回っていたことが報告されている¹⁾。この若年者での抗体保有率が低下していた結果から、今後は年長者での初感染が危惧され、70代でも初感染が起こり得ると予測される(図1)。現在のところ、HSV感染症には有効な予防ワクチンは存在していない。

図1 HSVの型別抗体保有率(久山町スタディ:2002年)



調査方法 2002年 福岡県久山町在住 1,244名
男性574名(平均年齢44±10歳)
女性670名(平均年齢43±11歳)

Doi Y et al. J Epidemiol. 19(2) 56(2009)

そのため、不顕性の初感染で感染に気づかなかつたり、無症候性のウイルス排泄で感染のリスクが生じたりすることもHSV感染症の問題点として挙げられる。

HSV感染症の治療

HSV感染症の治療には抗ヘルペスウイルス薬を用いるが、VZVよりも低用量で効果を発揮し、早期から投与することで良好な反応が得られる。また、HSV感染症は初感染時の重症度(治療開始までの期間)と再発頻度が相関しているという報告²⁾がある。そのため、初感染時には神経節内のウイルスを減らすよう早期からできる限りの治療を行うことが望ましいと考える。

本邦でHSV感染症の治療に使用可能な抗ヘルペスウイルス薬はビダラビン、アシクロビル(ACV)、バラシクロビル(VACV)、ファムシクロビル(FCV)である。内服薬はACV、VACV、FCVの3つが用いられている(表1)。これらの薬剤はいずれもグアニン誘導体であり、ウイルス感染細胞内にてチミジンキナーゼ(TK)によってリン酸化されて活性体となる。ACVはHSV感染症に対して長い使用経験があり、剤形も豊富であるが、1日5回の頻回な投与が必要で、現在では主にプロドラッグであるVACV(1回500mg1日2回5日間投与)が

表1 内服抗ヘルペスウイルス薬の共通点と違い

バラシクロビル アシクロビル

- グアニン誘導体であり、ウイルス由来のTKで活性化されて効果を示す。
- 長い使用経験があり、剤形も豊富。
- アシクロビルは単純疱疹に対して、1回200mg1日5回5日間、バラシクロビルは単純疱疹に対して、1回500mg1日2回5日間投与する。
- 初発型の性器ヘルペスでは10日間まで内服が可能。
- ジェネリック製剤がある。
- 腎機能障害を有する症例、高齢者では腎不全、脳症などの発現に注意が必要。

ファムシクロビル

- グアニン誘導体であり、ウイルス由来のTKで活性化されて効果を示す。
- 本邦では比較的新しい薬剤である(錠剤のみ)。
- ファムシクロビルは単純疱疹に対して、1回250mg1日3回5日間投与する。
- ジェネリック製剤はない。
- 腎機能障害を有する症例、高齢者では腎不全、脳症などの発現に注意が必要。
- 活性体であるペンシクロビル3リン酸の細胞内半減期は比較的長い。

用いられている。VACVは初発型の性器ヘルペスに対して10日間まで投与できることが保険上認められている。使用上の注意点は、腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害を有する患者や高齢者に投与する際に減量投与を考慮すること、腎機能障害、脳症などの副作用発現に注意が必要なことである。

FCVは販売開始が2008年、単純疱疹の適応追加がなされたのが2013年と、比較的新しく上市された薬剤である。HSV感染症に対する効果はACVやVACVとほぼ同等と捉えられているが、活性体であるペンシクロビル3リン酸はウイルス感染細胞内における半減期が長く、高濃度に存在することをメリットとして使われることもある。剤形は錠剤のみであり、単純疱疹に対しては原則1回250mg1日3回5日間経口投与する。使用上の注意点はVACVとほぼ同様である。なお、ACVおよびVACVにはジェネリック製剤が販売されているが、FCVにはジェネリック製剤がない。

HSV感染症治療における問題点

HSV感染症患者のQOLに関して、Skindex-16日本語版を用いた本邦のアンケート調査では、再発型の性器ヘルペスおよび口唇・顔面ヘルペスのいずれの患者にも機能的あるいは症状なども含めた総合的なQOLの低下が示された。「違和感や痛みが不快」というだけでなく「人にうつす心配がある」「一生ヘルペスに悩まされるのか不安」といった精神面のQOL低下もあり、皮膚科医はこれを念頭において治療を実施することが大事である³⁾。

皮膚科医を中心にHSV感染症の治療実態を確認したアンケート調査では、内服薬治療に求める改善点として主に「薬剤費が高い」「錠剤が大きい」が挙げられ、外用薬治療で改善点として多く挙げられていた「効果が不十分」という回答は10%未満⁴⁾と非常に少なかった。本報告から、単純疱疹に対する内服抗ヘルペスウイルス薬療法は、ある程度満足度が高く、効果が実感できる治療法であると認識されていることがわかる。しかし、HSV感染症の中でもカポジ水痘様発疹症では抗ヘルペスウイルス薬の使用方法が統一されておらず、医師によって治療法が異なることが問題である。軽症患者は単純疱疹で承認された用法・用量で治療されることが多いが、中等症以上の患者には承認外用法・用量である増量投与ないし投与期間延長が行われる場合がある。さらに、重症患者の一部には、入院のうえ点滴治療を考慮する必要がある患者も含まれていると考えられる⁵⁾。

HSV感染症はHSV-1およびHSV-2ともに初感染時にできるだけ早期に抗ヘルペスウイルス薬を投与して、神経節内に潜伏感染するウイルス量を減らすことにより、その後の再活性化を低減できる可能性がある⁶⁾。しかし、病初期に来院する患者は決して多くなく、臨床医としてのジレンマになっている。再発を繰り返す性器ヘルペス患者に対する抗ヘルペスウイルス

薬療法としては、症状が発現した後に治療を開始する方法、前兆がみられた際に患者の判断で治療を開始する方法*、再発抑制療法があり、医師の裁量で治療方法が決められている。今後、保険上の問題など各治療方法の適用条件を確認した上で、段階を踏んだ患者指導をしていくことが求められる。

*承認外

HSV感染症治療に対する今後の課題

このようなHSV感染症治療の現状を踏まえ、今後の課題を表2に示す。HSV感染症に対して、既存の抗ヘルペスウイルス薬は比較的効果が認められやすく、中等症までであれば十分に有効であると感じる。しかし、重症例や合併症を有する患者に対して、承認内の用法・用量では対処できないことがある。特にカポジ水痘様発疹症の治療では、増量や投与期間延長がなされることもあり、治療指針やガイドラインにて治療の目安が示されることが望ましい。また、再発時には抗ヘルペスウイルス薬を内服することで良好な治療効果が得られるが、再発の繰り返しや無症候性排泄による伝播を完全に防ぐことはできない。そのため、再発によるQOLの低下やウイルスの伝播を防ぐためにも、患者への治療方法・生活指導や疾患啓発が重要である。

HSV感染症とVZV感染症の決定的な違いは、HSVに対する予防・治療ワクチンがないことである。将来的にはHSVのヒト免疫機構を回避するメカニズムが解明され、治療的なワクチンあるいは再発予防ワクチンの開発が期待される。それまでに必要なことは、早期受診を啓発することでより早く治療を開始することである。さらに、投与回数が少ないなど利便性の高い抗ヘルペスウイルス薬が開発されることで、より治療を行いやすくなることが望まれる。

表2 HSV感染症治療における今後の課題

- 最重症例や合併症のある場合などでは、単純疱疹で承認された用法・用量では対処できない場合がある。
- 初感染と再発時の治療は有効だが、その後の再発、無症候性排泄は防げない。
- 有効な予防、治療ワクチンがない。
- 早期受診の啓発、より有効な抗ヘルペスウイルス薬の開発。

1) Doi Y et al. J Epidemiol. 19 (2) 56 (2009)
2) Benedetti J et al. Ann Intern Med. 121 (11) 847 (1994)
3) 川島眞. 臨床医薬. 29 (2) 137 (2013)
4) 川島眞. 臨床医薬. 29 (2) 151 (2013)
5) 渡辺大輔 他. 臨床医薬. 32 (1) 65 (2016)
6) Sawtell NM et al. J Infect Dis. 184 (8) 964 (2001)