

図 6.
イムノクロマトグラフィー(ニッポンテクノクラスタより)

を確立するまでにモノクローナル抗体を使用するために時間と費用がかかり、ウイルス量の少ない感染初期は検出できない。

文 献

- 1) Eiken GENOME SITE: LAMP 法の原理. <http://loopamp.eiken.co.jp/lamp/>
- 2) Kimura H, Ihira M, Enomoto Y et al: Rapid detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid: comparison between loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR. *Med Microbiol Immunol*, **194**: 181-185, 2005.
- 3) Higashimoto Y, Ihira M, Ohta A et al: Discriminating between varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol*, **46**(8): 2665-2670, 2008.
- 4) Hagiwara M, Sasaki H, Matsuo K et al: Loop-mediated isothermal amplification method for detection of human papillomavirus type 6, 11, 16, and 18. *J Med Virol*, **79**(5): 605-615, 2007.

性器ヘルペスの診断・治療と再発抑制療法

本田まりこ 東京慈恵会 医科大学附属青戸病院 皮膚科

〔論文要旨〕

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) 1 型 (HSV-1) または 2 型 (HSV-2) の感染によって生じる性感染症の一つである。初感染、非初感染初発、再発がある。ヒト免疫不全ウイルス感染と同様に一度感染すると神経節内に潜伏し、一生取り除くことはできない。再発頻度も個人差があり月 2～3 回から数年に 1 回程度と様々である。性器ヘルペスの症状がなく性器より HSV を排泄している無症候性ウイルス排泄が問題になっている。これはいつ排泄しているかわからず、診断法としては、HSV 抗体特に HSV-2 特異的抗体を保有しているかである程度診断が可能になる。このやっかいな性器ヘルペスについてその病態、診断法や治療について述べた。

1. はじめに

性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) 1 型 (HSV-1) または 2 型 (HSV-2) の感染によって、性器に浅い潰瘍性または水疱性病変を形成する疾患である。性器ヘルペスは性感染症 (sexually transmitted infections, STI) の一つとしてその増加が注目されているが、厚生省の感染症サーベイランス事業年報によると、2002 年をピークに性器クラミジア感染症、淋菌感染症、尖圭コンジローマを含めて、徐々に減少してきている。男性の STI では 1987 年頃は淋菌感染症が最も多かったが、1992 年より性器クラミジア感染症、次いで淋菌感染症、性器ヘルペス感染症、尖圭コンジローマの順に多く、女性では性器クラミジア感染症、次いで性器ヘルペス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の順である (図 1)。15 歳から 25 歳までの若年女性では 2006 年に性器ヘルペス感染症が最も多い STI になった (図 2)。2008 年度の性器ヘルペス感染症の報告が

最も少なくなっている。(図 3)。この減少は定点での報告が 2006 年度より初発性器ヘルペスのみ報告するようになったためかもしれないが、2006 年秋より承認された性器ヘルペス再発抑制療法により伝播の抑制効果が 2008 年度に現れたと思われる。

今回、性器ヘルペスの病態、診断法、治療について述べる。

2. 病 態

HSV のウイルス粒子の表面には約 11 種の糖たんぱく質が存在し、その中でも glycoprotein D (gD) と glycoprotein B (gB) がそれぞれ特異的なレセプターと会合することで HSV の感染が成立すると言われている。すなわち、gD が細胞表面分子である TNF 受容体ファミリーの一種の Herpesvirus Entry Mediator やイムノグロブリンスーパーファミリーの一種である Nectin 1, 3-O-sulfated heparan sulfate 等 と gB が Paired Immunoglobulin-Like type 2 Receptor α という細胞表面分子と会合することにより、ウ

Diagnosis, treatment and suppressive treatment of genital herpes

Mariko HONDA, Department of Dermatology, Aoto Hospital of Jikei University School of Medicine

別刷請求先: 本田まりこ 〒125-8506 東京都葛飾区青戸6-41-2 東京慈恵会医科大学附属青戸病院皮膚科

Tel: 03-3603-2111 (ex3341)

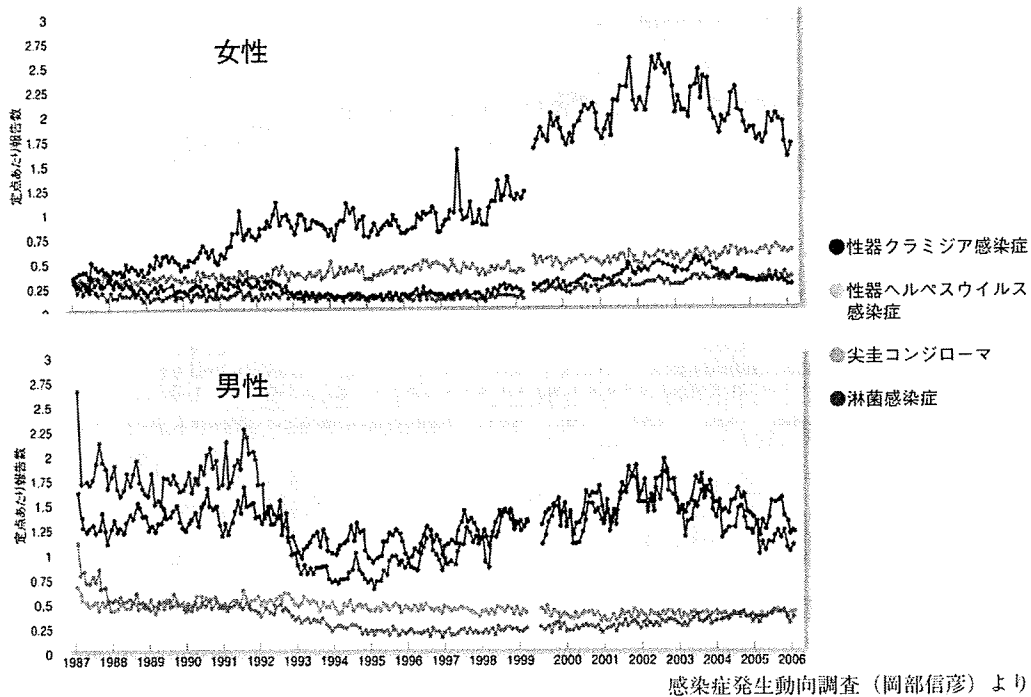


図1 性感染症の年次推移

ウイルス粒子と細胞との間で膜融合が起こり、HSVの感染が成立する¹⁾。Nectin 1は上皮細胞や神経シナプスに発現しているのでHSVは粘膜や皮膚のどこにでも感染する。主に外傷などバリア機能が低下した部位から侵入し、感染が起こる。感染後6～7時間で成熟した感染ウイルスが出現し、cell to cellの感染様式をとって、感染細胞は核内封入体形成と細胞融合を起こし、細胞は死に至る。感染すると、神経終末から神経に侵入しHSVのヌクレオカプシドの状態状態で神経の軸索のモーター蛋白(ダイニン)に乗って逆行し、知覚神経節に潜伏感染する。

潜伏感染したHSVは、何らかの刺激(性行為等の機械的刺激、発熱、過労、ストレス、月経前緊張、時差など)や細胞性免疫の低下によって再活性化され、ヌクレオカプシドとテグメントと一緒に神経を順行性にモーター蛋白キネシンにより輸送され、神経終末で成熟ウイルスになり、再び皮膚や粘膜に感染し、病変を形成する²⁾。誘因後12～24時間または、2.5～3.5日の二つのピークがみられるが³⁾、筆者の経験

では後者の方が多い。

3. 症 状

性器ヘルペスは初感染初発、不顕性感染していたものが初めて症状が現れる初発、再発がある。成人の初感染では、不顕性感染となることは少ないが、先に口唇ヘルペスなどHSV-1に感染しているものはその後HSV-2に感染しても不顕性感染することが多い⁴⁾。不顕性感染しているものは、顕性感染しているものと同様に無症候にウイルス排泄することが明らかにされている⁵⁾。無症候性ウイルス排泄も感染源となり、初感染者のパートナーの約70%が無症候性ウイルス排泄によると報告されている⁶⁾。

初感染の性器ヘルペスでは、感染機会の2～10日後に男性では亀頭、陰茎、恥骨部が、女性では陰唇、膣、恥骨部、会陰部が浮腫性に腫脹して、小水疱が多発する。速やかにびらんとなり、癒合して不規則な形を呈する。病変辺縁部では小水疱、膿疱、痂皮を付着する皮疹が散在し、特に女性では排尿困難や排尿痛を訴え、び

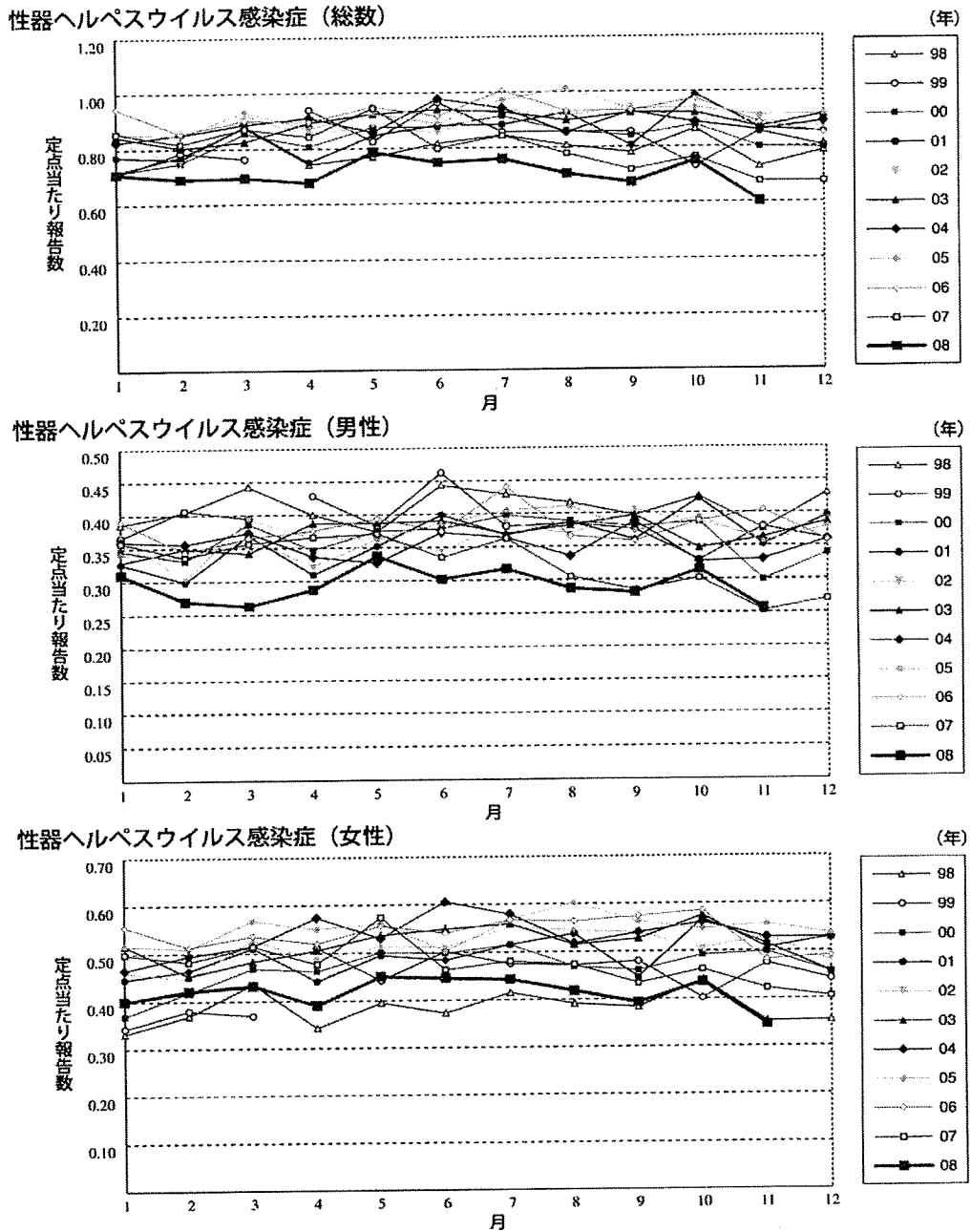


図3 性器ヘルペスの年次推移

1～2週間後（平均10日）に手背，足背，肘，膝などに浮腫性の丘疹様紅斑が出現することがある。次第に辺縁が堤防上やや隆起した鮮紅色虹彩状紅斑になるのが特徴である。疱疹後多形滲出性紅斑といい，HSV抗原とT細胞との

免疫応答により生じると考えられている。HSVの型に無関係にみられ，HSV感染患者の0.9%（15/1683）にみられる。

カンジダ症，帯状疱疹，硬性下疳，接触皮膚炎，ペーチェット病の陰部潰瘍との鑑別を要する。

4. 診 断 法

HSV 感染症の診断には、(1) 詳しい病歴と視診、(2) 病巣からのウイルス分離同定、(3) ウイルス抗原の検出、(4) ウイルス核酸の検出、(5) ウイルス性巨細胞の証明、(6) 組織学的に核内封入体を証明、(7) 電顕的にウイルス粒子を証明、(8) 血清抗体価などから行われる。ウイルス性巨細胞の証明は日常診療で最も使用されている一種の細胞診で、水疱蓋や潰瘍底の塗抹標本をギムザ染色してウイルス巨細胞を証明する (Tzanck テスト)。しかし、ウイルス性巨細胞や組織学的に核内封入体を証明する方法は水痘・帯状疱疹ウイルスとの鑑別はできない。また、血清抗体価は初感染時のみ診断的価値がある。従って、HSV の確定診断には病巣からウイルスの分離培養を行う。Vero 細胞 (ミドリザル腎細胞)、HEL 細胞 (ヒト胎児肺細胞) などの培養細胞に、水疱内容やびらん面を擦過した検体を接種して、細胞変性効果 cytopathic effect (CPE) をみる。ウイルス分離培養は感度と特異性が高く最もよい検査法であるが、陳旧性病変からの分離の確率は低く、CPE が起こるまでに通常 1~7 日間の時間を要し、保険の適応外であるため日常診療では行いがたい。また、ウイルス抗原およびウイルス DNA の検出も診断の補助となる。簡易法として、蛍光抗体法などによる抗原検出法が用いられる。HSV-1、HSV-2 それぞれに特異的なモノクローナル抗体を用いた市販の蛍光抗体診断用キットにてウイルス抗原の検出を迅速かつ簡便に行うことができ、保険適応にもなっているが偽陰性率が高いことに注意が必要である。核酸増幅法 (PCR 法、LAMP 法) が開発されているが、まだ保険の承認は得られておらず高価である。

一般にウイルス感染症の血清学的診断は、急性期と回復期のペア血清による抗体価の変動をみて、4 倍以上の上昇があれば感染があったと診断する。しかしながら HSV 感染症では、初感染の場合には抗体価の上昇が認められるが、回帰発症の場合には抗体価の変動は一定でなく、血清学的に診断することはできない。補体結合反応 (CF) が一般的ではあるが、感受性も特異性も低く、水痘患者の場合にも約 10% に

HSV-CF 抗体価の上昇がみられる。中和反応も行われているが、特異性に問題があり、血清学的に型の判定を行うことはできない。ELISA 法 (enzyme-linked immunosorbent assay) が最も感度がよく、初感染後 7~10 日で IgM 抗体の上昇がみられる。近年、HSV の分子生物学的解析が進み、HSV エンベロープの glycoprotein G (gG) が発見されたことにより、この gG を抗原とした型特異的抗体の測定が可能になった。測定法に ELISA 法と Western blot 法があるが、ELISA 法の方が感度がよい。感染後 gG 抗体が上昇してくるまでに 4~6 週間を要する。不定愁訴の判定や不顕性感染者の同定に役立ち、米国防疫センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) では、この検査法を薦めている⁷⁾。従って、本邦でも承認が待たれるところであるが、gG は HSV の増殖にとって必須の蛋白でないので gG を欠損するウイルス株が存在する⁸⁾。gG 抗体の測定が型判定に万全でない点を念頭におく必要がある。

5. 治 療

1) 初感染

初発例には、アシクロビル錠 200mg を 1 回 1 錠 1 日 5 回、または、バラシクロビル錠 500mg を 1 回 1 錠 1 日 2 回 5~10 日間経口投与する。重症例では、点滴静注用アシクロビルを 5 mg/kg/回で、1 日 3 回、5 日間、点滴静注する。症状に応じて、経口、静注ともに投与期間を 10 日間まで延長する。

現在の抗ヘルペスウイルス薬は、潜伏感染している HSV を排除することはできない。病変が出現したときには、すでに HSV は神経節に潜伏感染しているので、抗ヘルペスウイルス薬で治療しても、再発を免れることはできない。

2) 再 発

アシクロビル錠 200mg を 1 日 5 回、またはバラシクロビル錠 500mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。発症してから 1 日以内に服用を開始しないと有意な効果が得られない。また、再発の前徴である局所の違和感や神経痛様の疼痛があるときに本剤を服用すると、病変の出現を予防できることがある。欧米ではこの時期に高用量を短期服用することを薦められている (short

course therapy). したがって、あらかじめ薬をわたしておいて、早めに服用させることも行われる。また、軽症例に対しては3%ピタラビン軟膏または5%アシクロビル軟膏を1日数回、5~10日間塗布する。ただし、これらの抗ヘルペスウイルス薬含有の軟膏は、病変局所しか働かず、ウイルス排泄を完全に抑制できず、局所保護程度の効果しかなく、病期を有意に短縮することはないといわれている。

3) 免疫不全を伴う重症例

点滴静注用アシクロビルを5mg/kg/回で1日3回点滴静注、7~14日間投与する。

4) 再発の抑制

性器ヘルペスは、しばしば再発を繰り返す。頻回に繰り返す患者では、精神的苦痛を強く訴える場合があり、カウンセリングも必要となる。

世界的に、年6回以上再発を繰り返す患者や再発時の症状が重い患者に対して、患者の精神的苦痛を取り除きQOLの改善のためや、他人への感染を予防するため、抗ヘルペスウイルス薬の継続投与による抑制療法が行われている。抗ヘルペスウイルス薬としては、バラシクロビル(500mg, 1日1回)が用いられ、1年間継続投与後、中断させ、再投与するかを検討する。本療法により60~70%の患者では再発を抑制できるが、年10回以上も再発する患者では服用中に再発することもある。抑制療法を行っている時に再発したとしても一般的に症状は軽く、バラシクロビルの治療量(500mg, 1日2回)を増量し治癒したら再びもとに戻す。頻回に再発を繰り返す場合、1回250mgを1日2回内服、または1日1回1,000mgに変更する。

6年間にわたり長期服用しても副作用はほとんどないとされている。肝・腎機能障害が疑われる場合は、適宜、検査することが薦められている。また、アシクロビルではあるが、長期内服しても耐性ウイルスの出現の心配はないが⁹⁾、アシクロビルに耐性を示すHSVは0.2%に検出されるとの報告がある¹⁰⁾。ただし、免疫能が正常である限り耐性ウイルスによる病変も感受性ウイルスによる病変と同様に治癒するとされている。また、抑制療法が欧米で承認されてから20数年が経過するが、たとえ耐性を獲得したとしても、HSVの増殖に必要な他の遺伝子にも

異常があることが多いために蔓延していない。

女性の場合、抑制療法中に妊娠したら服薬を中止する。バラシクロビルによる催奇形性は知られていないが、安全性を確認できるまでの症例数が集っていない。アシクロビルについては、催奇形性はほぼ否定されており、バラシクロビルは、吸収の後、肝臓でアシクロビルとなって作用するので、恐らく催奇形性はないものと考えられる。

参考文献

- 1) 佐藤毅史, 荒瀬 尚: HSVが利用する自然免疫分子. ウイルス58:1, 27-36, 2008
- 2) 腰塚哲朗: α ヘルペスウイルスの成熟機構と軸索内輸送. 日本臨牀 64:増刊号 3 145-9, 2006
- 3) Spruance SL: The natural history of recurrent oral-facial herpes simplex virus infection. Semin Dermatol 11(3)200-206, 1992
- 4) Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE: A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. N Engl J Med 341(19):1432-8, 1999
- 5) Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R, Krieger JN, Corey L: Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. N Engl J Med 2000; 342: 844-850
- 6) Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. Ann Intern Med 116: 197-202, 1992
- 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006, MMWR vol. 55(No. RR-11): 16-20
- 8) Liljeqvist JA, Svennerholm B, Bergstrom T: Herpes simplex virus type 2 glycoprotein G-negative clinical isolates are generated by single frameshift mutations. J Virol 73(12): 9796-802, 1999
- 9) Honda M, Okuda T, Hasegawa T, Kurokawa M, Shiraki K, Matsuo K, Komatsuzaki M, Niimura M.: 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(4):

233-9, 2001

- 10) Reyes M, Shaik NS, Graber JM, Nisenbaum R, Wetherall NT, Fukuda K, Reeves WC ; Task Force on Herpes Simplex Virus Resistance : Acy-

clovir-Resistant Genital Herpes Among Persons Attending Sexually Transmitted Disease and Human Immunodeficiency Virus Clinics. Arch Intern Med 13 ; 163(1) : 76-80, 2003

29 単純ヘルペスウイルス感染症

尾上 智彦 本田まりこ

金原出版株式会社

29

単純ヘルペスウイルス感染症

尾上 智彦* 本田まりこ**

病 態

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus；HSV) 1型 (HSV-1) および2型 (HSV-2) は皮膚、粘膜および神経系に高親和性を示すウイルスである。皮膚科の日常診療で遭遇する HSV 感染症としてはヘルペス性歯肉口内炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、Kaposi 水痘様発疹症、臀部ヘルペスなどが挙げられる。

HSV はほとんどの場合、皮膚、粘膜への直接の接触により感染が成立する。初感染は不顕性感染となる場合と顕性感染となる場合があり、いずれの場合も所属する知覚神経節に潜伏感染する。潜伏感染したウイルスは症候性および無症候性に再活性化を繰り返している。再活性化は肉体的および精神的なストレス、紫外線などが誘因となるが、誘因なしで生じる場合もある。再活性化の際に皮膚、粘膜に症状を呈さずウイルスあるいはウイルス DNA が局所から排泄されていることがあり、これが「無症候性ウイルス排泄」で HSV の感染伝播に大きな影響があると推測される。

病 像

HSV はほぼ全身の皮膚、粘膜に感染し、また初感染と再発では病像が異なり、臨床症状は多彩である。日常診療で遭遇する頻度の高い典型的な病像を以下に述べる。

1. ヘルペス性歯肉口内炎

主に HSV-1 の初感染により生じる。感染機会から数日～1週間程度で発熱を呈し、口腔粘膜、舌、口唇に白苔を伴うびらん潰瘍が多発する。所属リンパ節の腫脹を伴い、口腔内の疼痛のために飲水摂食が困難となる。

2. 口唇ヘルペス

主に HSV-1 の再活性化により生じ、疲労、発熱、紫外線、ストレスなどを誘因とすることが多いが、特に誘因なく生じる場合もある。口唇とその周辺に紅色小丘疹、紅暈を伴う小水疱が生じるが、疼痛はごく軽度の場合がほとんどである。皮疹を呈する数日前から前駆症状として局所の違和感、痒痒、熱感などを自覚する場合があります、これを前兆と呼ぶ。

3. Kaposi 水痘様発疹症

主に初感染によるが再発性の場合もある。日常診療で遭遇するほとんどはアトピー性皮膚炎に併発するが、Darier 病、Hailey-Hailey 病、落葉状天疱瘡などを基礎疾患として生じることもある。初期は比較的限局して紅暈を伴う小水疱、びらんを生じ、重症化すると播種状に拡大し水痘様となり発熱を伴う。はっきりとした水疱を形成せずびらんが主体の場合には膿痂疹などの鑑別が困難な場合もある。

4. 性器ヘルペス

HSV-1 および HSV-2 により生じ、主に性行為により感染する性感染症である。顕性初感染は症

* Tomohiko ONOE, 東京慈恵会医科大学附属青戸病院皮膚科助教

** Mariko HONDA, 同教授

別刷請求先 尾上智彦：東京慈恵会医科大学附属青戸病院皮膚科（〒125-8506 東京都葛飾区青戸 6-41-2）

キーワード 単純ヘルペスウイルス，性器ヘルペス，検査，治療

状が強く、感染機会から数日で局所の熱感、違和感や倦怠感を前駆症状とし、女性では大陰唇、小陰唇、腔粘膜に、男性では冠状溝、包皮に紅斑、小水疱、びらんを生じる。鼠径リンパ節腫脹を伴い、特に女性では疼痛が強く排尿障害を合併する場合もある。再発は主に HSV-2 により生じ、症状は軽度で全身症状は伴わない場合も多い。口唇ヘルペスと同様に局所の前兆を伴い外陰部に紅斑、紅暈を伴う小水疱、びらんなどを呈する。

5. ヘルペス性瘰癧

手指先端への HSV 感染により生じる。指尖周囲に浮腫性紅斑、紅暈を伴う小水疱を呈する。指しゃぶりで感染する乳幼児や、診察や処置を介して感染する医療従事者に遭遇することが多い。

6. 臀部ヘルペス

高齢者に比較的多く経験され、主に HSV-2 による。はじめから臀部にのみ生じる場合もあるが、再発性生殖器ヘルペスが経過とともに部位を移動して発症する症例に遭遇することが多い。

7. 新生児ヘルペス

主に出産時に産道での HSV 感染により生じる。

以下の3つに分類できる。

① 表在型 (skin, eye, and/or mouth disease, localized infection ; SEM) : 皮膚や眼球、口唇などの粘膜のみに限局するもの

② 中枢神経型 (central nervous system disease with or without SEM lesion ; CNS) : 中枢神経系に病変が及ぶもの

③ 全身型 (disseminated infection ; Diss) : 肝臓、肺、副腎、中枢神経、脳などの多臓器に病変が及ぶもの

① に関しては水疱、びらんなどの皮膚粘膜病変が主体で抗ウイルス薬による治療が行われれば多くは予後良好である。②、③ は発熱、哺乳力低下、痙攣、呼吸不全などの症状を呈し、特に③ は肝不全、副腎不全からショック、播種性血管内凝固に至ることも多く、抗ウイルス薬による治療を行っても致死率が高い。また②、③ は生存しても神経学的な後遺症を残すことが多い。②、③ に関しては皮膚や粘膜の病変を伴わない場合が多く、生じてもごく少数であることが多い。

診断

皮膚科医にとって問題となる皮膚や粘膜に生じた HSV 感染症は、その典型例においては詳細な問診および視診のみでも診断が十分可能である。一方で、診断をより確実にするためにあるいは鑑別が困難な場合などには検査を考慮することとなる。どの検査法もそれのみで万能なものではなく、問診や視診などのその他の所見と合わせて初めて HSV 感染症と診断できるということに留意すべきである。また、特に生殖器ヘルペスにおいては原因となるウイルスが HSV-1、HSV-2 どちらなのかでその予後が大きく異なることもあり、型別の可能な検査に関しても熟知されたい。

皮膚や粘膜での HSV 感染症の診断に有用な検査は大きく分ければ、感染局所からの検体による検査とそれ以外に分けられる。感染局所からの検体による検査には、Tzanck 試験、蛍光抗体法によるウイルス抗原検出、ウイルス分離培養、核酸増幅法などがあり、それ以外の代表は抗体価測定である。以下に概説する。

1. Tzanck 試験 (図 1)

水疱蓋を眼科用曲剪刀で切り取り、スライドガラスに叩きつけるか、水疱底やびらんをメスで擦過しスライドガラスの上に細胞をのせる。風乾の後、アセトンなどでスライドに固定した後、Giemsa 染色を行い、空胞細胞や巨細胞を光学顕微鏡下に検出する。粘膜部では検出率が低い。この検査は外来診療中に施行でき、簡便・安価かつ迅速に結果が出る点で優れている。手技の施行および判定にはやや熟練を要するが、初診での診断に非常に有用な検査であり、習熟が望ましい。ただし、本法では同様の細胞変性をきたす帯状疱疹との鑑別は不可能である。

2. 蛍光抗体法によるウイルス抗原検査 (図 2)

Tzanck 試験と同様の方法で細胞をスライドガラスに固定し、抗 HSV-1 および HSV-2 モノクローナル抗体を反応させ、ウイルス抗原を検出する。陽性であれば型別の判定まで可能である。水疱やびらんからの検体で陽性率が高く、膿疱や痂皮からでは陽性率が低い。自設で施行すれば 1 時間以内で判定可能であるが、検査会社に依頼すれ

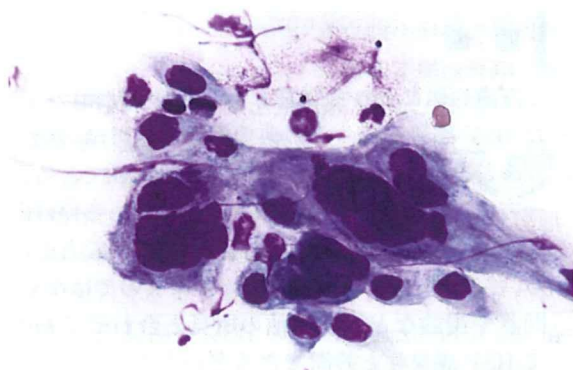


図1 Tzanck 試験：ウイルス性多核巨細胞を認める。(文献 31)より転載)

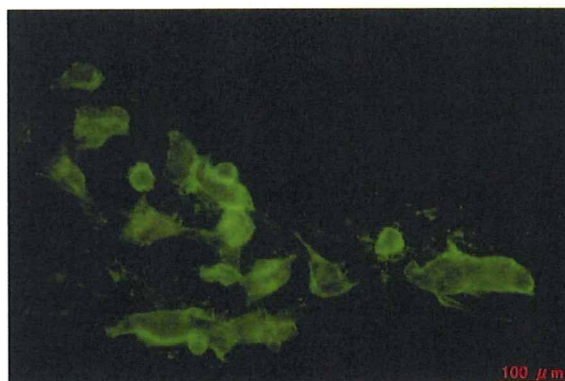


図2 蛍光抗体法によるウイルス抗原検査：感染細胞の細胞表面に陽性(文献 31)より転載)

ば数日で結果を得られる。保険適応のある検査のなかでは、現状では皮疹からウイルスの存在を証明できる唯一の方法である。

3. ウイルス分離培養と応用した検査

Vero 細胞などの培養細胞にウイルスを接種し、その形態的变化である細胞変性効果 (cytopathic effect ; CPE) を観察し、抗原検査などから診断する方法である。水疱内容液、びらん面から 1 週間程度で分離できる。本来であればウイルス感染症のゴールドスタンダードな検査であるが、保険の適応外であり高価である。

シェルバイアル法はウイルス分離にかかる時間的な欠点を補う診断法で、感受性のある培養細胞にウイルスを接種した後、24 時間培養し、モノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法により、培養により発現したウイルス蛋白抗原を同定し陽性・陰性の判定を行う¹⁾。

Enzyme-linked virus inducible system (ELVIS) は、HSV の UL39 遺伝子の promoter の下流に *Escherichia coli* の LacZ をレポーター遺伝子として組み込んだハムスターの腎臓の細胞を用いる方法で、HSV の感染による LacZ の発現で産生された β -galactosidase を組織化学的に検知する²⁾³⁾。

4. 核酸診断法

水疱内容液、びらん面などを検体として、HSV に特異的なプライマーを用いた PCR (polymerase chain reaction) 法および real-time PCR 法は、前述のウイルス分離培養に比べ感度や迅速性に優れている。しかし、感度が高いゆえにコンタミネーショ

ンによる偽陽性には常に注意が必要である。また、保険適応外であり高価であるため日常診療には使いづらいのが現状である。型特異的プライマーを使用するか、増幅産物の塩基配列を検討することにより型別が可能である^{4)~9)}。

LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法も核酸診断法のひとつで、標的 DNA の 6 つの領域に対して 4 種類のプライマーを設定するため、特異性が高く、その反応は 65°C 付近の等温で進行する。また、PCR 法に比べ、増幅産物が多いため、30~60 分で可視下でも増幅の有無が確認できる、Thermal Cycler などの高価な機器を必要としないという特徴を有する。型特異的プライマーを使用すれば型別が可能である¹⁰⁾。

5. 抗体価測定

血清抗体価測定は簡便で使い慣れた検査方法であるがゆえに多用されがちだが、一般に想像されているよりも問題点をはらんだ検査といえる。特に血清抗体価は陽性であっても、感染局所から検体をとる検査とは異なり、体のどの部位に HSV が感染しているのかを診断することはできないことに、まず留意すべきである。現在一般に利用されている補体結合反応 (complement fixation reaction ; CF)、中和反応 (neutralization test ; NT)、EIA (enzyme immuno assay) 等の抗体価測定方法に関して概説する。

1) CF 法, NT 法

CF 法, NT 法はともに保険適応のある血清抗体価測定法である。通常 CF, NT などの抗体検査は

急性期（発病後早期）と回復期（発病後 14～21 日）のペア血清の抗体価が 4 倍以上、上昇した場合に有意と判断する。HSV 初感染の場合には一般に有意な上昇がみられ診断価値が高いが、再発型の場合には抗体価の変動をとらえることは難しい。

CF 法は感染後の上昇は他の検査法よりやや遅く、比較的短期間に抗体価が低下あるいは消失する傾向がある。NT 法は感染後、1 週間ぐらいから上昇し長期間持続し、特異性は高いが他法に比べ結果が出るまでに時間がかかる。

NT 法は 1 型および 2 型の抗体価測定が可能のため、型特異的血清診断が一見可能のように思われるが、HSV-1 と HSV-2 は高い共通抗原を有するためにこの方法では現実的に型別は不可能であり、この方法を用いて患者に型別の検査結果を報告すべきではない。特に HSV-1 既感染者が HSV-2 に感染すると、NT 法の HSV-1 抗体が優位に上昇することがある（抗原原罪¹¹⁾。

2) EIA 法

EIA 法も保険適応のある血清抗体価測定法である。EIA 法では IgG および IgM 抗体の分画が可能で、感度・特異度ともに優れている。初感染後 7～10 日で IgM 抗体の上昇が認められる。EIA 法ではある程度定量的なデータとして結果が得られるため、ペア血清でその推移を確認することで感染病態の推測が可能である。ただし再発型では、抗体価の変動をとらえることが難しいため血清診断は困難である。また、再発型でも IgM が検出されることがあるため、IgM 陽性所見のみで初感染と診断するのは危険である。

3) HSV-gG ELISA 法

前述の抗体価検査では HSV の型別は不可能であるが、HSV-1 と HSV-2 で共通部分が極めて少ない、エンベロープに存在する糖蛋白 glycoprotein G（以下 gG）を用いた識別方法が開発され現在利用可能である。これは gG-1 および gG-2 リコンビナント蛋白を抗原とした ELISA（enzyme-linked immuno sorbent assay）法で型特異性は比較的高い。感染後上昇するのが比較的遅く、40 日以内の検出率は 6～7 割程度との報告があり、感染初期と思しき時期に測定して陰性の場合には 12

週以降に再検を勧める¹²⁾¹³⁾。

6. 病理組織学的検査

日常診療で HSV 感染症を疑って皮膚粘膜を生検することはまれであるが、症状が遷延するあるいは診断に苦慮する場合には施行を考慮する。水疱病変では球状変性、網状変性、さらには好酸性に腫大した表皮細胞や多核巨細胞、核内封入体などの所見がみられる。特異抗体による免疫染色や *in situ* hybridization 法での HSV の組織内の局在の評価も可能である。

7. 髄液検査

新生児ヘルペスの中枢神経病変の診断は皮膚科の日常診療で求められることはあまりないが、検査としては髄液からの HSV 分離培養、髄液の HSV 抗体価測定、髄液からの PCR などが検査方法としてある。このうち PCR 法は感度特異度ともに高く、結果も迅速に出る点で有用な検査方法で、予後とも相関する¹⁴⁾。

治療

HSV 感染症の治療の第一選択は抗ウイルス薬の投与である。臨床的な重症度、初感染あるいは再感染なのか、免疫状態などを参考に薬剤、投与方法や用量などを決定する。本邦で HSV 感染症に一般に使用可能な抗ウイルス薬には、アシクロビル、ピダラビン、バルトレックス、ファムシクロビルがある。ファムシクロビルは、現在のところ HSV 感染症に対する本邦での保険適応はない。また保険適応はないが、後天性免疫不全症候群（AIDS）などで問題になるチミジンキナーゼ欠損株によるアシクロビル耐性の HSV 感染症に対してはホスカルネットの投与あるいはホスカルネットにも耐性の場合にはシドフォビルの投与が考慮されるが、ホスカルネットは本邦では保険適応外であり、シドフォビルは本邦では発売されていないため個人輸入の必要がある。

1. 再発抑制療法

再発抑制療法は、連日抗ウイルス薬を長期内服することにより HSV 感染症の再発病変の発症を抑制する治療法である。2006 年 9 月に、本邦でもバラシクロビル（バルトレックス[®]）による再発抑制療法が再発性性器ヘルペスに対して保険適応

となった。用法・用量としては1日1回500mgを投与する。抑制療法中に頻回に再発する場合には、1日1回1000mgなどへの用法用量変更を考慮する。米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention；CDC）が推奨するその他の薬剤としては、アシクロビル400mg1日2回投与、ファムシクロビル250mg1日2回投与がある¹⁵⁾。

再発抑制療法は再発病変の発症のみならず、無症候性排泄を抑制可能な治療法であり、感染拡大に対する予防効果が期待できる。ただし、無症候性排泄を完全に抑制する治療法ではないため、性器ヘルペスの感染の予防のためにはコンドームの使用が望ましい¹⁶⁾。

再発抑制療法開始後は1年程度でいったん休薬し、再発の頻度などを確認し抑制療法の継続に関して検討すべきとされているが、当院で再発抑制療法開始後1年で休薬した15例の検討では9例（60%）が休薬後5日以内で再発をみている。休薬に際しては再発のみならず、無症候性排泄が抑制療法中に比べ増加し、他者への感染の危険性が高まる旨を患者に説明する必要がある。

再発性口唇ヘルペスに関して再発抑制療法は本邦では保険適応はないが、その効果は十分ある。頻回に再発するあるいは再発により大きなストレスがかかり、QOLが低下するような場合などには考慮してもよい治療法である。具体的には、アシクロビル400mg1日2回経口投与、バラシクロビル500mgあるいは1000mg1日1回経口投与に関しては海外でのrandomized controlled trial（RCT）の報告がある^{17)~19)}。また、ファムシクロビルに関しては250mgあるいは500mg1日2回経口投与での予防効果を示唆する報告がある²⁰⁾。

2. Short-course therapy

再発性の口唇ヘルペスおよび性器ヘルペスに対しては、本邦で推奨される用法用量と異なるshort-course therapyの有効性が海外で報告されている。これは再発が予測される患者に抗ウイルス薬をあらかじめ処方しておき、前兆が出た時点あるいは前兆がない場合には皮疹が生じてすぐにその内服をする、いわゆるpatient-initiated treat-

mentである。具体的な用法用量としては口唇ヘルペスに対してはバラシクロビル1回2000mg12時間間隔2回のみを経口投与²¹⁾、またファムシクロビルでも1回1500mg単回経口投与あるいは1回750mg12時間間隔2回のみを経口投与に関してRCTでの有効性が報告されている²²⁾。性器ヘルペスに対してもアシクロビル1回800mg1日3回2日間のみを経口投与²³⁾、バラシクロビル500mg1日2回3日間を経口投与²⁴⁾あるいはファムシクロビル1000mg12時間間隔2回のみを経口投与²⁵⁾に関してRCTでの有効性の報告がある。これらの治療法は、コンプライアンス、アドヒアランスの向上、QOLの改善、経済的である、など多くの利点があり、本邦での保険適応の拡大が望まれる。

3. 抗ウイルス薬について

現在よく使用されている抗ヘルペスウイルス剤は、化学的にはヌクレオシド類似体（nucleoside analog）、ヌクレオタイド類似体（nucleotide analog）、ピロリン酸類似体（pyrophosphate analog）に分類される。アシクロビル、ペンシクロビルはヌクレオシド類似体で、アシクロビルおよびペンシクロビルの経口吸収を改善したプロドラッグが、それぞれバラシクロビル、ファムシクロビルである。ヌクレオタイド類似体にはシドフォビル。ピロリン酸類似体にはホスカルネットがある。

ヌクレオシド類似体のアシクロビル、ペンシクロビルは、ウイルスのthymidine kinase（TK）によって一リン酸化し、細胞の酵素で二、三リン酸化してウイルスDNA polymeraseの基質として、三リン酸化核酸と競合してDNA合成を阻害し、また合成中のDNAに取り込まれウイルスDNAの伸長を停止する。ビダラビンは、宿主細胞由来のチミジンキナーゼにより三リン酸化しDNA polymeraseを阻害する。ホスカルネットは、ウイルスDNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に結合し直接DNA polymeraseを抑制する。シドフォビルはチミジンキナーゼに依存せず、細胞の酵素によりリン酸化されて活性型になりDNA polymeraseを阻害する。免疫不全の宿主で長期間に抗ウイルス薬を使用中に問題となる薬剤耐性ウイルスは、チミジンキナーゼなどのリン酸化酵素

表1 性器ヘルペス患者に対して推奨されるカウンセリング内容

- a. 性器ヘルペスの性質 (特に再発や無症候性ウイルス排泄, 他者への感染に関する危険性に関して)。
- b. 症候性の再発が防げる再発抑制療法と, 再発の罹病期間の短縮がはかれる episodic treatment という治療法が利用可能である。
- c. 性器ヘルペス患者は, 現在のセックスパートナーあるいはこれからセックスパートナーとなるものに自分が性器ヘルペス患者であることを伝えるのを勧める。
- d. 感染は無症候性ウイルス排泄でも起りえること。HSV-2 による性器ヘルペスは HSV-1 による性器ヘルペスに比べ無症候性排泄が多く, 特に HSV-2 感染後 12 カ月間で最も頻度が高い。
- e. 症状あるいは前兆があるときには, 非感染者との sexual activity は控えるべきである。
- f. 性器ヘルペス患者がバラシクロビルを連日内服することによって HSV-2 の感染のリスクが減らせる。
- g. コンドームの適切な使用で性器ヘルペスの感染のリスクが減らせることが報告されている。
- h. 性器ヘルペス患者のセックスパートナーには, たとえ症状がなくても感染している可能性があることを伝えること。型特異的な血清抗体価検査が感染のリスクがあるのかを見極めるのに勧められる。
- i. 男性を含めすべての患者に新生児ヘルペスのリスクに関して, そのリスクを減らすために必要な処置。

(Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 より引用¹⁵⁾)

遺伝子の変異や DNA polymerase 遺伝子の変異などに起因し, 今後新たな機序による抗ウイルス薬の開発, 認可が望まれる。

今後, 臨床的に応用される期待のある化合物としては helicase/primase 複合体抑制化合物がある。Helicase/primase 複合体は HSV の UL5, UL8 および UL52 の 3 つの遺伝子産物により構成されていて HSV の DNA 複製に必須である。この複合体は簡潔にいうと複製フォークにおいて二重鎖ウイルス DNA を巻き戻し, DNA polymerase による lagging strand 生合成のための RNA プライマーを合成する。この複合体の機能を抑制する化合物が見出されており, HSV の増殖に対する優れた抑制効果のみならず, アシクロビル耐性およびホスカルネット耐性の HSV の増殖抑制効果が報告されている^{26)~28)}。

4. カウンセリングおよび患者指導——特に性器ヘルペスに関して

医師あるいは医療に携わるものが HSV 感染症に関する正しい知識を持つことが, 患者にとって有益な指導あるいはカウンセリングをするために重要であることは当然である。生物学的な HSV の性質, 検査方法, 診断や治療法に関する理解は特に重要である。正確ではない情報を話すことにより, 患者に不必要なストレスをかけることは厳に慎みたい。その上で, 各々の患者の抱える悩みに対して良好な医師患者関係で臨むことが大切である。

性器ヘルペスにおいて説明と指導の主な目的

は, 患者自身が適切に症状に対処できるようにすることと, セックスパートナーへの感染あるいは母子感染を防ぐことにある。患者への指導や, カウンセリングの手順や内容に関して本邦ではガイドラインがないが, CDC のガイドラインが薦める性器ヘルペスのカウンセリング内容としては表 1 のようなものがあり, 本邦においても参考にできる点はあるであろう¹⁵⁾。特に初めて性器ヘルペスの診断をされた患者に対しては, 必要な指導をしつつ患者各々の抱える問題や悩みにできる限り時間をとって対応したい²⁹⁾。

また CDC の勧めるカウンセリング内容を参考に, 患者向けに性器ヘルペスに関する説明をまとめた 1 枚の Frequently Asked Question sheet を利用した臨床研究では, 使用によって患者の満足度の上昇のみならず医療者側の説明する性器ヘルペスに関するトピックの増加, 患者向けの性器ヘルペスに関するウェブサイトや相談できるサービスなどの紹介の頻度の向上などの効果がみられている。本邦でも臨床で患者向けに配布することを想定した小冊子がグラクソ・スミスクライン株式会社などより現在提供されている。さらに, 日本語で患者向けに HSV 感染症に関しての情報を説明しているウェブサイト「Herpes.jp」(<http://herpes.jp/>) が同社により運営されており, さらに詳しい情報やエキスパートによる Q & A などが提供されている。限られた日常の診療時間のなかで, こうした小冊子やウェブサイトを有効に利用することにより, 指導やカウンセリングの質や患者の

QOL の向上が期待できるであろう。

文 献

- 1) Athmanathan S et al : BMC Clin Pathol, **2** : 1-5, 2002
- 2) Stabell EC et al : J Virol Methods, **38** : 195-204, 1992
- 3) Stabell EC et al : J Clin Microbiol, **31** : 2796-2798, 1993
- 4) 坂岡 博ほか : 蛋白質・核酸・酵素, **35** : 3025-3033, 1990
- 5) 国立感染症研究所, 地方衛生研究所全国協議会 : 病原体検出マニュアル, 2003
- 6) Lakeman FD et al : J Infect Dis, **171** : 857-863, 1995
- 7) Kimura H et al : J Infect Dis, **164** : 289-293, 1991
- 8) Ando Y et al : J Med Virol, **41** : 170-173, 1993
- 9) Kawada J et al : Microbiol Immunol, **48** : 411-415, 2004
- 10) Enomoto Y et al : J Clin Microbiol, **43** : 951-955, 2005
- 11) 川名 尚ほか : 臨床とウイルス, **19** : 347-351, 1991
- 12) Ashley RL et al : J Clin Microbiol, **26** : 662-667, 1988
- 13) Gupta R et al : Lancet, **370** : 2127-2137, 2007
- 14) Kimberlin DW : Herpes, **14** : 11-16, 2007
- 15) Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention : Morb Morta Wkly Rep, **55**/R-11 : 16-20, 2006
- 16) Wald A et al : JAMA, **285** : 3100-3106, 2001
- 17) Rooney JF et al : Ann Intern Med, **118** : 268-272, 1993
- 18) Baker D, Eisen D : Cutis, **71** : 239-242, 2003
- 19) Gilbert SC : J Drugs Dermatol, **6** : 400-405, 2007
- 20) Alster TS, Nanni CA : Dermatol Surg, **25** : 242-246, 1999
- 21) Spruance S et al : Antimicrob Agents Chemother, **80** : 1072-1080, 2003
- 22) Spruance SL et al : J Am Acad Dermatol, **55** : 47-53, 2006
Chacko M, Weinberg J : Cutis, **80** : 77-81, 2007
- 23) Wald A et al : Clin Infect Dis, **34** : 944-948, 2002
- 24) Leone PA et al : Clin Infect Dis, **34** : 958-962, 2002
- 25) Aoki FY et al : Clin Infect Dis, **42** : 8-13, 2006
- 26) Crumpacker CS, Schaffer PA : Nat Med, **8** : 327-328, 2002
- 27) Crute JJ et al : Nat Med, **8** : 386-391, 2002
- 28) Kleymann G et al : Nat Med, **8** : 392-398, 2002
- 29) Patel R : Herpes, **11** : 87-92, 2004
- 30) Gilbert LK, Wyand F : Herpes, **15** : 51-56, 2009
- 31) 尾上智彦ほか : MB Derma, **147** : 13-22, 2008

性器ヘルペスウイルス感染症

尾上智彦

東京慈恵会医科大学附属青戸病院
皮膚科助教

本田まりこ

東京慈恵会医科大学附属青戸病院
皮膚科教授

病因・症状

性器ヘルペス (genital herpes : GH) は単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 1型および2型の直接接触により伝播する性感染症である。HSVは顕性あるいは不顕性の初感染ののち主に腰仙髄神経節に潜伏し、症候性あるいは無症候性の再活性化を生涯繰り返すと考えられている。

性器ヘルペスの診療に当たっては、まずGHの初感染および再発時の典型的な症状を熟知することが重要である。

初感染時の症状

顕性初感染では感染機会から1週間以内に、まず前駆症状として局所の熱感、痒痒感、違和感、倦怠感、発熱などを生じる。その後、女性であれば大陰唇、小陰唇、膣粘膜に、男性であれば冠状溝、包皮に紅斑、小水疱、びらん、潰瘍を呈し、疼痛を伴う (図1)。

皮疹は両側性に分布する傾向があり、肛門、殿部、大腿に皮疹をみることもある。女性の場合は尿道口周囲の腫脹

と疼痛により排尿障害をきたす場合があるが、男性では排尿障害をきたすのはまれである。肛門による性行為いわゆるアナルセックスを頻回に行うホモセクシャルではHSV感染により直腸炎を伴う場合もある。

全身症状を伴うことも多く、38～39℃台の発熱、鼠径リンパ節腫脹、頭痛などを生じることもしばしばある。初感染が不顕性となり、その後のウイルスの再活性化に伴い初発する場合もある。

再発時の症状

再発病変は初感染時に知覚神経節に潜伏していたHSVの再活性化による。疲労、紫外線、性行為、手術、妊娠、出産などのストレスを契機に生じることもあるが、誘因なく生じる場合も多い。

前駆症状として発症前に局所の瘙痒感、疼痛、違和感や腰痛などを呈する場合がある。典型例では、女性では外陰部の皮膚を中心に紅斑と小水疱が出現し、男性では冠状溝、包皮の紅斑と小水疱が主な症状となる (図2)。

図1 性器ヘルペス初感染

a：男性例

亀頭・冠状溝・包皮内板に紅暈を伴う水疱，びらんを認め腫脹している。



b：女性例

大陰唇，小陰唇腔，粘膜に両側性に紅暈を伴う水疱，びらんが多発している。



(文献6より転載)

図2 性器ヘルペス再発

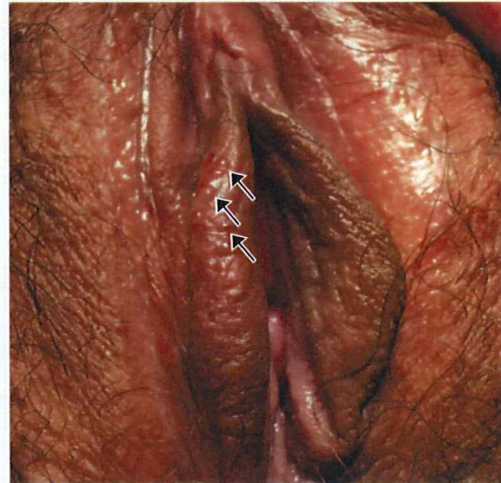
a：男性例

亀頭に紅暈を伴う痂皮を認める。陰茎包皮外板に紅暈を伴う水疱が集簇している。



b：女性例

右小陰唇に水疱を認める (矢印)。



(文献6より転載)

実際の臨床では水疱を有する状態で医療機関を受診する頻度は比較的低く、膿疱や水疱が破れたびらん，痂皮，紅色丘疹などの状態で受診することが多

い。男性では陰茎部の亀裂（ジッパーカット様の症状）としてみられることもあり注意が必要である。

局所の熱感や疼痛は初感染に比べ軽

度であり，発熱や鼠径リンパ節腫脹などの強い全身症状を伴うことはまれである。一般に再発時の症状は無治療でも約10日間の経過で軽快するが，免疫

不全状態では、非常に経過が長く難治で、個疹が大きく深い潰瘍を伴う非典型的な病変を呈することがある (図3)。また、免疫不全状態により治癒機転が働きにくいいため、水疱あるいは潰瘍周辺に炎症所見がみられない場合も多い。

再発病変では一般にHSV-2がHSV-1に比べ分離される頻度が高く8割以上はHSV-2によるものと考えられる。

診察および検査

問診および視診

初感染を疑っている場合には感染機会およびその時期、前駆症状や全身症状の有無などの聴取が望ましい。再発の場合には頻度や間隔、前駆症状の有

無、誘因、などを中心に聴取する。

視診は初感染や再発時に来院している患者に行うべきなのはもちろんだが、患者自身が「症状が出ていない」という時でも、水疱びらんなどの治癒後の瘢痕や色素沈着などは診断の手がかりになる場合も多いため、できる限りすべての患者で詳細に視診を行うべきである。

典型例では問診および視診のみでGHと診断することは比較的容易である。しかし帯状疱疹、Behçet病、梅毒(硬性下疳)、軟性下疳、鼠径リンパ肉芽腫症、カンジダ症、急性HIV(human immunodeficiency virus)感染症診断などとの鑑別が難しい場合やHSVの型別を判定するためには、以下

の検査を考慮する。

検査

◆Tzanck試験 (図4)

水疱蓋を眼科用曲剪刀で切り取り、スライドガラスに叩きつけるか、水疱底やびらんをメスで擦過しスライドガラスの上に細胞を載せる。風乾の後、速やかにアセトンなどでスライドに固定した後、Giemsa染色を行い、ウイルス性巨細胞を光学顕微鏡下に検出する。皮膚の水疱病変での検出率が高い。

外来診療中に施行でき簡便・安価かつ迅速に結果が出る点で優れており、日常診療でHSV感染症を即座に診断する意味で非常に有用であり習熟が望ましい手技である。ただし同様の細胞変性をきたす帯状疱疹との鑑別は不可能である。

◆蛍光抗体法によるウイルス抗原検査 (図5)

Tzanck試験と同様の方法で細胞をスライドガラスに固定し、抗HSV-1および抗HSV-2モノクローナル抗体を反応させ、ウイルス抗原を検出する。陽性であれば型別の判定まで可能である。水疱やびらんで陽性率が高く、膿疱や痂皮では陽性率が低い。

自設で施行できれば1時間以内で判定可能であるが、検査会社に依頼すれば数日で結果が出る。保険適用のある検査のなかでは、現状では皮疹からウイルスの存在を証明できる唯一の方法である。

◆抗体価測定

HSVの血清抗体価は簡便で日常診療で使い慣れた検査ゆえに多用されがち

図3 免疫不全状態の性器ヘルペス再発

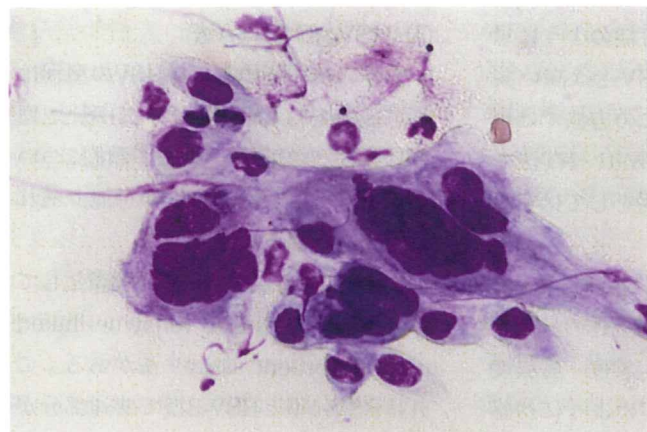
HIV感染者の肛門の再発型ヘルペス。比較的広範囲に大型の水疱、膿苔を伴うびらん、潰瘍があり周囲は発赤腫脹している。



(文献6より転載)

図4 Tzanck試験

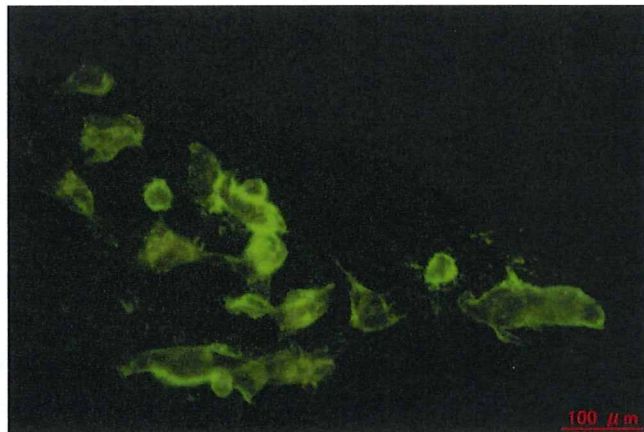
ウイルス性多核巨細胞を認める。



(文献6より転載)

図5 蛍光抗体法によるウイルス抗原検査

感染細胞の細胞表面に陽性反応がある。



(文献6より転載)

表1 各血清抗体測定法の評価法および概略

CF法	評価法	一般にペア血清で抗体価が4倍以上上昇している場合に感染があったと推測できる。再発では抗体価上昇がみられる場合もあるが、変動をとらえられない場合が多い。
	利点	他の検査方法に比べて安価であり広く普及している。保険適用である。
	問題点	感度が低い。初感染後、比較的早期に陰性化することがあるため、陰性でも既感染を否定することはできない。
NT法	評価法	一般にペア血清で抗体価が4倍以上上昇している場合に初感染があったと推測できる。再発では抗体価上昇がみられる場合もあるが、有意に変化しない場合が多い。
	利点	CFに比べ特異性が高い。既感染の場合、比較的長期間高値で持続する。保険適用である。
	問題点	CFに比べやや高価である。検査の性質上結果が出るまでやや時間がかかる。型別の抗体価を測定できるが、その特異性に問題があり、基本的にこの方法では型別の診断はできない。
EIA法	評価法	一般にペア血清でIgGが4倍以上上昇している場合に初感染があったと推測できる。初感染ではIgMが陽性となる。急性期のIgG陽性は既感染であることを推測する材料になりえる。再発ではIgG上昇がみられる場合もあるが有意に変化しない場合が多い。
	利点	CF、NTに比べIgG、IgM分画が可能である点で優れる。感度・特異度は高い。保険適用である。
	問題点	再発性性器ヘルペスでもIgMが検出される例があり、ペア血清での変動の評価が望まれる。
HSV gG ELISA法	利点	他の抗体価検査では不可能な型特異的血清診断が可能とされる。
	問題点	IgMの測定はできない。感染してから抗体が検出できるまで比較的時間がかかる。gG2ゲノム欠損のHSV-2株が存在する。保険適用ではなく、高価で広く普及しているとはいいがたい。

だが、一般に想像されているよりも問題点をはらんだ検査といえる。特に血清抗体価は陽性であっても、それは感染の既往を示しているのにすぎず、体

のどの部位にHSVが感染しているのかを診断することはできない。各々の抗体価検査の評価法やその問題点などの概略を表1に示す。以下順に詳細を述

べる。

1) CF法・NT法

現在保険適用のある血清抗体価の測定は、補体結合反応 (complement