

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
分担研究報告書

ウイルスの体外診断薬のための国内標準品の計画的な整備に関する研究

研究分担者 水澤 左衛子（国立感染症研究所・血液・安全性研究部）

研究要旨

ウイルスの検出を目的とした体外診断薬の再評価には国際ハーモナイゼーションの点から国際標準品またはそれに準拠した国内標準品を用いることが望ましい。本研究においては、WHO 国際標準品等の整備に関する最新の動向を把握し、国内標準品の整備計画に反映させることを目的とする。2011 年の WHO 生物製剤標準化に関する専門家委員会において HBV genotype (HBsAg) パネル、EBV-DNA 国際標準品、第 3 次 HIV-RNA 国際標準品、HEV-RNA 国際標準品、第 3 次 HBV-DNA 国際標準品及び第 4 次 HCV RNA 国際標準品が承認された。新たに第二次 HAV RNA 国際標準品、HBeAg 国際標準品、HBe (Ig) 国際標準品、HEV genotype パネル、第二次 HIV-1 genotype パネル、HIV-1 CRF genotype パネルを作製することが承認された。国立感染症研究所は HBV-DNA 国際標準品をはじめ、今回制定された国際標準品等を作製するための国際共同研究の多くに参加し、さらに、新たに作製することになった HEV genotype パネル、第二次 HIV-1 genotype パネル作製のための共同研究に参加することになった。また、HEV-RNA の WHO 国際標準品作製のための国際共同研究においては Paul-Ehrlich 研究所 (PEI、ドイツ連邦共和国) と共同で国際標準品候補と日本の国内標準品候補品の評価を同時に行った。

A. 研究目的

ウイルス検出を目的とした体外診断薬の技術の進歩は著しく、国内外メーカーが製造する体外診断薬が世界中で使用されている。国際ハーモナイゼーションの点から、国内で使用されている体外診断薬の再評価に用いる国内標準品や国内標準パネルは WHO 国際標準品に基づいて力価を表示し、国内外の疫学的動向と技術の進歩を考慮して作製することが重要である。本研究においては、WHO 国際標準品等の整備に関する最新の動向を把握し、国内標準品の整備計画に反映させることを目的とする。

B. 研究方法

1. 第 4 回 SoGAT-CV 会議（2011 年 4 月）と WHO 生物製剤標準化に関する専門家委

員会 (ECBS, 2011 年 10 月) の議案書をレビューすることによって、WHO 国際標準品と標準パネルの整備に関する最新の情報を収集した。

2. HEV-RNA 国際標準品作製のための WHO 国際共同研究に参加して日本の国内標準品候補品の評価を同時に行った。

3. 第 2 次 HBV-DNA 国際標準品の更新のための WHO 国際共同研究に参加して候補品の力価を測定した。

倫理面への配慮

該当しない。

C. 研究結果

1. 体外診断薬のための国際標準品整備の動向

WHO が 2007 年から推進してきた「血液の安全性に関する体外診断薬のための標準品整備 5 カ年計画」に基づいて、2011 年の ECBS において HBV genotype (HBsAg) パネル、EBV-DNA 国際標準品、第 3 次 HIV-RNA 国際標準品、HEV-RNA 国際標準品、第 3 次 HBV-DNA 国際標準品及び第 4 次 HCV RNA 国際標準品が承認された。新たに第二次 HAV RNA 国際標準品、HBeAg 国際標準品、HBe (Ig) 国際標準品、HEV genotype パネル、第二次 HIV-1 genotype パネル、HIV-1 CRF genotype パネルを作製することが承認された(表)。この内、国立感染症研究所は HBV genotype (HBsAg) パネル、EBV-DNA 国際標準品、第 3 次 HIV-RNA 国際標準品、HEV-RNA 国際標準品、第 3 次 HBV-DNA 国際標準品の作製のための共同研究に参加した。また、新たに作製することになった HEV genotype パネル、第二次 HIV-1 genotype パネル作製のための共同研究に参加することになった。

## 2. WHO 国際標準品および標準パネル作製のための国際共同研究への本邦からの参加協力

国立感染症研究所では、平成 20 年度から、体外診断薬委員会を通じて国際標準品等の作製のための国際共同研究に参加する体制を整備して協力してきた。2011 年 ECBS で制定された国際標準品等のうち HBV genotype (HBsAg) パネル、EBV-DNA 国際標準品、第 3 次 HIV-RNA 国際標準品、HEV-RNA 国際標準品、第 3 次 HBV-DNA 国際標準品の作製のための共同研究に参加した。また、新たに作製することになった HEV genotype パネル、第二次 HIV-1 genotype パネル作製のための共同研究に参加することになった。

## 3. HEV-RNA の WHO 国際標準品と日本の国内標準品作製のための共同研究

2009 年にドイツのポールエーリッヒ研究所 (PEI) の Dr. Baylis の提案によって、HEV-RNA の WHO 国際標準品と日本の国内標準品を PEI と国立感染症研究所とで共同

して作製することになった。二つの候補品は日本赤十字社から供与された個別の陽性血漿を原料にし、ISO17511:2003 取得施設である Greiner Diagnostic AG 社 (スイス) に委託して凍結乾燥した。国際共同研究には日本からの 6 施設も参加した。世界各国からの参加施設に対して WHO 国際標準品候補品と日本の国内標準品候補品とを配布して力価を測定した。本共同研究の結果は 2011 年 ECBS に報告され、力価 250,000IU/mL の第一次 HEV-RNA 国際標準品 (code 6329/10) が制定された。また、国内標準品候補品の品質・力価が国際標準品と同等であることが示された。

## 4. 第二次 HBV-DNA 国際標準品の更新のための国際共同研究への参加

第二次 HBV-DNA 国際標準品の更新のための WHO 国際共同研究 (担当、イギリスの NIBSC) に参加して候補品の力価を測定した。本共同研究の結果は 2011 年 ECBS に報告され、力価 850,000IU/mL の第三次 HBV-DNA 国際標準品 (code 10/264) が制定された。

## D. 考察

1. 2007 年に WHO が「血液の安全性に関する体外診断薬のための標準品整備 5 カ年計画」を発表してからは、国際標準品等の整備に関する最新の動向を把握するために SoGAT 会議と EBCS の情報の収集と交換を継続して行ってきた。その結果、国際標準品等の作製のための国際共同研究の多くに国立感染症研究所が参加することが可能になった。

2. 国際標準品に準拠した国内標準品を作製するためには国際標準品の入手が不可欠であるが、国際標準品が制定されてから交付を受けて国内標準品を作製すると更に 1-2 年を要することが問題であった。今回の HEV-RNA 標準品作製の共同研究によって国内標準品の作製にとって以下のメリットがあった。①国際標準品と同時に力価を決定できた。②実績のある多数の施設で測定するため、正確な力価を決めることがで

きた。③ISO17511:2003 取得施設で凍結乾燥加工した候補品を製造することができた。一方、国際標準品の作製においても次のメリットがあった。①スクリーニングを実施している日本赤十字以外では入手困難な陽性血漿の提供を受けた。②国際標準品制定のための共同研究においては国際標準品のほかに由来の異なる検体を同時に測定することが求められているので、日本の国内標準品候補品をもう一つの検体として使用することが出来た。しかし、感染性のある国内標準品の凍結乾燥を受託する施設が国内には無いので、候補品製造施設の確保が今後の課題である。

3. HEV-RNA 国際標準品の力価はエンドポイント法と定量法の両方の測定結果に基づいて決定された。一方、HBV-DNA 国際標準品更新の力価は両方の測定法で測定したにもかかわらず定量法の測定結果のみに基づいて決定された。国際標準品の力価の決定方法についての統一的な考え方が必要ではないだろうか。

## E. 結論

1. 2011 年の ECBS において HBV genotype (HBsAg) パネル、EBV-DNA 国際標準品、第 3 次 HIV-RNA 国際標準品、HEV-RNA 国際標準品、第 3 次 HBV-DNA 国際標準品及び第 4 次 HCV RNA 国際標準品が承認された。新たに第二次 HAV RNA 国際標準品、HBeAg 国際標準品、HBe (Ig) 国際標準品、HEV genotype パネル、第二次 HIV-1 genotype パネル、HIV-1 CRF genotype パネルを作製することが承認された。

2. 感染研は 2011 年に承認された国際標準品及びパネルのうち 4 つの国際共同研究に参加した。新たに HEV genotype パネル、第二次 HIV-1 genotype パネル作製のための国際共同研究に参加することになった。

3. 第二次 HBV-DNA 国際標準品の更新のための WHO 国際共同研究に参加した。2011 年 ECBS において、力価 850,000 IU/mL の第三次 HBV-DNA 国際標準品 (code

10/264) が制定された。

4. HEV-RNA の WHO 国際標準品と日本の国内標準品を PEI と国立感染症研究所とで共同して作製した。2011 年 ECBS において力価 250,000 IU/mL の第一次 HEV-RNA 国際標準品 (code 6329/10) が制定された。また、国内標準品候補品の品質・力価が国際標準品と同等であることが示された。

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1) Baylis, S., S. Mizusawa, Y. Okada, C. M. Nubling, K.-M. Hansmann. 2011. Laboratory performance for hepatitis E virus RNA detection and development of a WHO International Standard. 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology, Madeira, September, Portugal.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### 2011 ECBS

#### WHO BIOLOGICAL REFERENCE PREPARATIONS

##### Establishment

★	1 <sup>st</sup> HBsAg Genotype Panel	PEI/2007
★	1 <sup>st</sup> EBV-NAT IS	NIBSC/2008
★	3 <sup>rd</sup> HIV-1 NAT IS	NIBSC/2009
★	1 <sup>st</sup> HEV-NAT IS	PEI/2009
★	3 <sup>rd</sup> HBV-NAT IS	NIBSC/2010
	4 <sup>th</sup> HCV-NAT IS	NIBSC/2010

##### Endorsement of New Projects

	2 <sup>nd</sup> HAV-NAT IS	NIBSC
	1 <sup>st</sup> HBeAg IS	NIBSC
	1 <sup>st</sup> HBe(IgG) IS	NIBSC
★	1 <sup>st</sup> HEV Genotype Panel	PEI
★	2 <sup>nd</sup> HIV-1 Genotype Panel	NIBSC
	1 <sup>st</sup> HIV-1 CRF Genotype Panel	NIBSC/CBER



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川名 尚	総論 A. 母子感染総論	川名 尚 小島俊行	母子感染	金原出版	東京	2011	2-14
大貫 裕子 川名 尚	総論 H. 妊婦検診における感 染症スクリーニング	川名 尚 小島俊行	母子感染	金原出版	東京	2011	58-76
川名 尚	総論 I. 母子感染における臨 床検査	川名 尚 小島俊行	母子感染	金原出版	東京	2011	77-94
川名 尚 大貫 裕子 西井 修	各論 5. ヘルペスウイルス 5-1. 単純ヘルペスウイル ス感染妊婦の取り扱い	川名 尚 小島俊行	母子感染	金原出版	東京	2011	219-234
高橋 宜聖 小野寺大志 小林 和夫	ウイルス感染局所にお ける記憶B細胞応答	中山俊憲 徳久剛史 山本一彦	実験医学増刊 免疫記憶の制 御と疾患治療	羊土社	東京	2011	81-86
庵原 俊昭	ウイルス感染症の血清 診断は、HI法、CF法、 NT法、EIA法、どれが いいの？	尾内一信	小児の感染症 診療の落とし 穴	南江堂	東京	2011	56-58
庵原 俊昭	小児感染症の診断	岡部信彦	小児感染症学	診断と 治療社	東京	2011	19-23

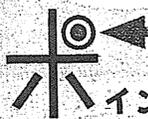
## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
川名 尚	性器ヘルペスと単純ヘルペスウイルスの母子感染－産婦人科医の立場から－	小児科臨床	64	347-360	2011
川名 尚	単純ヘルペスウイルス	周産期医学	41	189-194	2011
Harada, Y. Ninomiya-Mori, A. <b>Takahashi, Y.</b> Shirakura, M. Kishida, N. Kageyama, T. Tada, Y. Tashiro, M. Odagiri, T.	Inactivated and adjuvanted whole-virion clade 2.3.4 H5N1 pre-pandemic influenza vaccine possesses broad protective efficacy against infection by heterologous clades of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in mice	Vaccine	29	8330-8337	2011
Fujii, H. Ato, M. <b>Takahashi, Y.</b> Otake, K. Hashimoto, S. Kaji, T. Tsunetsugu- Yokota, Y. Fujita, M. Adachi, A. Nayakaya, T. Taniguchi, M. Koyasu, S. Takemori, T.	HIV-1 Nef impairs multiple T-cell functions in antigen-specific immune response in mice	International Immunology	23	433-441	2011
庵原俊昭	抗体検査：目的・結果・次にすることは	小児感染免疫	23	89-95	2011
庵原俊昭	麻疹、風疹、水痘、ムンプスの患者に接触したときの感染予防措置はどうすればよいですか	小児内科	43	559-561	2011
Otsuki N, Abo H, Kubota T, Mori Y, Umino Y, <b>Okamoto K,</b> Takeda M, Komase K.	Elucidation of the full genetic information of Japanese rubella vaccines and the genetic changes associated with <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> vaccine virus phenotypes	Vaccine	29	1863-1873	2011

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 7

ウイルス感染症の血清診断は、  
HI 法, CF 法, NT 法, EIA 法  
どれがいいの？

- ポイント**
- ① ウイルス感染症診断のゴールドスタンダードは、病変部位からのウイルス分離である。
  - ② ウイルス感染症の血清診断に急性期 EIA-IgM 抗体の測定が有用である。
  - ③ 免疫状態の把握には、ウイルス感染症に応じた感度と特異度が高い測定方法を用いるべきである。

a ウイルス感染症実験室診断の現状<sup>1)</sup>

- ウイルス感染症の診断には実験室診断が必要である。
- ウイルス感染症実験室診断のゴールドスタンダードは、病変部位からのウイルス分離である。目的とするウイルスによりウイルス分離に用いる細胞が異なるので、ウイルス分離を行うときは、目的とするウイルスを連絡すべきである。
- ウイルス分離が困難なときは、病変部位からのウイルス蛋白の検出やウイルス核酸検出が行われる。
- 病変組織が得られたときは、免疫染色によるウイルス蛋白の検出や電子顕微鏡検査によるウイルス粒子の検出などの方法がある。
- ウイルス分離やウイルス核酸検出が困難なときは、血清検査を用いて実験室診断を行う。

## b 血清診断と抗体測定方法

- ウイルス抗体検査は、①ウイルス感染症の実験室診断、②ウイルス感染症に対する免疫状態の把握、を目的として用いられる。ウイルス抗体測定方法の特徴を表 1 に示す<sup>1)</sup>。
- 急性期 IgM 抗体の検出または、IgG 抗体の陽転化または有意上昇があると、実験室的に確定診断される。酵素免疫法 (EIA) が開発されるまでは IgM 抗体の測定が困難であったが、現在は多種類のウイルス IgM 抗体が、コマーシャルラボで EIA を用いて測定が可能となっている。
- 麻疹、水痘などでは発症早期には IgM 抗体が時に陰性のことがあるので、臨床症状から麻疹や水痘が疑われるときは、発症 3 日後以降に再検査することが大切である。
- IgG 抗体の陽転化または有意上昇は、急性期の血清と発症後 2 週間以上あけた回復期の

**表1** ウイルス抗体測定方法の特徴

測定方法	長所	短所
中和法 (NT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗体測定方法のゴールドスタンダード</li> <li>感染防御抗体を測定</li> <li>型特異性が高い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>培養細胞とウイルスが必要</li> <li>時間と手間がかかる</li> <li>スクリーニングに向かない</li> </ul>
酵素免疫法 (EIA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgM 抗体と IgG 抗体が測定可能</li> <li>感度と特異性が高い</li> <li>比較的操作简单</li> <li>大量の検体処理が可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>保険点数が高い</li> <li>感染防御抗体を測定していない</li> <li>有意上昇の定義が未確定</li> </ul>
赤血球凝集抑制法 (HI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>型特異性がある</li> <li>比較的手技が簡単</li> <li>感染防御抗体を検出<sup>†</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>適切な赤血球の準備が必要*</li> <li>感度は NT よりも劣る</li> <li>赤血球凝集能をもつウイルスのみ測定可能</li> </ul>
補体結合法 (CF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>すべてのウイルスで測定可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>比較的早期に抗体が消失</li> <li>感度、特異度が比較的低い</li> </ul>

(文献1より一部改変)

\*測定するウイルスにより用いる赤血球の種類が異なる, 用いる赤血球によって感度が異なる

<sup>†</sup>ウイルスの種類により異なる, 感染防御抗体測定の基本は NT 法である

**表2** 免疫状態を確認するための抗体測定方法とワクチン接種基準

	測定方法	単位	陽性閾値	ワクチン接種基準*
麻疹	NT	倍	≥ 2	≤ 2
	EIA	EIA 価	≥ 4.0	< 4.0
	PA	倍	≤ 16	≤ 128
風疹	HI	倍	≥ 8	≤ 8
	EIA	EIA 価	≥ 4.0	< 4.0
	LA	IU/mL	≥ 10	< 10
水痘	IAHA	倍	≥ 2	≤ 2
	EIA	EIA 価	≥ 4.0	< 4.0
	皮内テスト	mm	≥ 5	< 5
ムンプス	EIA	EIA 価	≥ 4.0	< 4.0

(文献2より一部改変)

NT : 中和法, EIA : 酵素免疫法, PA : 粒子凝集法, HI : 赤血球凝集抑制法, LA : ラテックス凝集法, IAHA : 免疫付着赤血球凝集法

\*95% 以上の人の発症を予防する抗体価

血清を採取し, 中和法 (NT 法), 赤血球凝集抑制法 (HI 法), 補体結合法 (CF 法), EIA 法などで測定する。急性期と回復期を同じ方法で測定し, 測定誤差以上の抗体価上昇を認めたととき有意上昇と判定する。NT 法, HI 法, CF 法の有意上昇は 2 管 (4 倍) 以上の, EIA では 2 倍以上の上昇である。再感染 (帯状疱疹を含む) やワクチン不全では発症早期に血清抗体価がすでに上昇しかけている例があるので, 症状がない抗体陽性者の抗体レベルと比較することが大切である。

- 免疫状態の把握に用いる血清抗体測定方法は, 感度と特異度が高い方法を用いるべきであり, CF は用いるべきでない<sup>2)</sup>。麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスの免疫状態を確認するための抗体測定方法とワクチン接種基準を表 2 に示した。なお, この接種基準は一般の生活を送っている人において, 95% 以上の人の感染を予防する基準である。

- ウイルス感染の予防には液性免疫だけではなく細胞性免疫，粘膜免疫も関与しているので，基準以下の抗体価でも発症を免れる人は存在する<sup>3)</sup>。



### ミニ知識「免疫に関与する細胞」

感染症の免疫に関与する細胞として，免疫ナイーブ細胞，免疫記憶細胞，免疫実行細胞がある。免疫実行細胞のプラズマ細胞が抗体を産生し，CD8<sup>+</sup>細胞がキラーT細胞として働く<sup>3)</sup>。一度誘導された免疫記憶細胞は消失することはないが，免疫実行細胞は刺激がないと減少し，抗体価が検出されなくなることがある。



### ここが落とし穴！

- 抗体価の有意上昇とは測定誤差以上の上昇であり，NT法，HI法，PA法では4倍以上，EIA法，LA法では2倍以上である。
- ワクチン接種前の抗体価が陰性のときは，免疫記憶細胞が誘導されていないか，誘導されていても抗体価が検出されないかである。1回の接種で抗体価の上昇がみられれば，二次免疫応答であり，免疫記憶があったと判断できる。1回の接種で抗体価の上昇がないときは，免疫記憶が誘導されていない状態である。

### 文献

- 1) 庵原俊昭：小児科診療 68：1992-1999, 2005
- 2) 庵原俊昭：臨床検査 53：1318-1321, 2009
- 3) Plotkin SA：Clin Infect Dis 47：401-409, 2008

## D

## 小児感染症の診断

## 1 ▶ 概念

宿主に病原体が感染した状態、イコール感染症ではない。生きた病原体が宿主に侵入、または皮膚や粘膜表面で増殖している状態は感染であり、病原体が感染した部位や血液に運ばれてほかの部位で増殖し、宿主に臨床症状を出現させた状態が感染症である。

臨床症状は、病原体の宿主への直接侵襲と、侵入した病原体に対する宿主の免疫反応から形成される。病原体の種類や宿主の免疫状態により、臨床症状の主たる要因が異なっている。免疫不全者における麻疹肺炎や麻疹脳炎は麻疹ウイルスの直接侵襲による組織傷害であり、免疫健全者における麻疹脳炎は免疫反応による二次性脳炎である。病原体の直接侵襲による臨床症状が主体の時は抗菌薬や抗ウイルス薬などの病原体の増殖を抑制する薬剤を用い、宿主の免疫反応が主体の時はステロイドなどの抗炎症薬による治療を考慮する。

感染症の診断はまず臨床症状から行い、その原因病原体が細菌なのかウイルスなのかを一般検査で判定し、病巣部位からの病原体検出によって確定診断する。病巣部位からの病原体検出が困難な時は、抗原検査や抗体検査が診断の助けとなる。

## 2 ▶ 臨床診断

歴史上、病気の診断は臨床症状からつけられており(症候群)、麻疹と風疹、天然痘と水痘のように類似の臨床症状を呈する疾患は同一の疾患と考えられていた。その後、微生物学、病理学、臨床医学の進歩とともに、それぞれの疾患を引き起こす病原体が発見され、病原体が同定された感染症では、病原体の感染によって引き起こされる臨床症状として感染症が理解され、診断されるようになった。

一方、咽頭炎や中耳炎のように病原体が異なっても類似の臨床症状を呈する疾患群があり、これらの疾患群では病原体による診断よりも、傷害された臓器ごとの診断名が現在も用いられている。細菌感染でもウイルス感染でも類似の症状が出現する疾患群では、適切な治療薬を選択するにあたり、一般検査や原因検査が必要である。ウイルス感染と診断した時は、原則、抗菌薬は用いない。

臨床症状により感染症の診断を行う時は、地域の流行状況、家族や集団生活の場での接触歴、各感染症の潜伏期間が、また、ワクチン予防可能疾患では予防接種歴が診断の参考になる。風疹の流行がない時の発疹性疾患に対して風疹と診断する時や、ムンプスの流行がない時の急性耳下腺腫脹例に対してムンプスと診断する時は、ウイルス学的な検討が必要である。

下痢症の原因を考える時は便性が有用である。膿粘血便の時は細菌感染症によるものであり、水様便の時はウイルス性か細菌毒素による下痢症である。下痢症の起因病原体を診断する時は、食べたものを確認する。卵料理とサルモネラ菌、鶏肉とカンピロバクター、牛肉と腸管出血性大腸菌(O157など)、魚介類と腸炎ピブリオ、カキなどの二枚貝とノロウイルスやA型肝炎ウイルスなどがある。10年前にはイカ菓子とサルモネラ菌感染が日本中で話題になった。また、ミドリガメなどの爬虫類からのサルモネラ菌感染も注意すべきである。

## 3 ▶ 一般検査診断

感染症の診断に参考となる一般検査は、白血球数、血液像、C反応性蛋白(CRP)である。細菌感染症では、好中球左方移動を伴う好中球優位の白血球数増多があり、CRPが中等度( $\geq 4$  mg/dL)

以上の陽性を示す。新生児や乳児では、重症の細菌感染症に罹患すると時に白血球数の減少を認めることがあるが、血液像は好中球の左方移動を伴う好中球優位である。細菌感染症ではマクロファージが活性化されており、IL-6やIL-8などのマクロファージ関連サイトカインが上昇する。なお、細菌感染の発症からCRP陽性になるまでに数時間要するため、感染症早期ではCRPが低値を示すことがある。

マイコプラズマ感染では、白血球数は正常かやや増加するが、血液像は好中球の左方移動を伴う好中球優位のパターンである。CRPは弱陽性である。百日咳ではリンパ球優位の白血球増多となる。

一般に軽症のウイルス感染症では白血球数は正常であり、麻疹やインフルエンザなどの高熱を伴う重症ウイルス感染症では白血球数は減少する。ウイルス感染に伴うインターフェロン $\gamma$  (IFN $\gamma$ )による骨髄抑制や白血球アポトーシスの関与が示唆されている。なお、呼吸器アデノウイルス感染症では、好中球優位の白血球増多があり、CRPも高値を示す。

細菌感染を繰り返す場合は、基礎疾患の有無を検討する。ブドウ球菌や大腸菌などのカタラーゼ非産生菌による感染を繰り返す場合は慢性肉芽腫症(CGD)を疑い、好中球の活性酸素産生能を検査する。細菌性中耳炎を繰り返す場合は、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの莢膜多糖体に対する抗体産生(IgG 2分画)能が遅延または低下している危険性があり、IgG 分画を検査する。IgG 2欠損はまれで、多くは抗体産生能の遅延であり、4歳頃には改善する。マクロファージの細胞内殺菌能が低下していると、サルモネラ菌、リステリア菌、結核菌、BCG菌、非結核性抗酸菌などの細胞内寄生菌感染が重症化する。CGD以外にもマクロファージを活性化させるT細胞系やIL-12-IFN $\gamma$ 系の異常に注意する。

ポリオウイルス、日本脳炎ウイルスなどの細胞融解性が強く血漿中にフリーウイルスが多く存在するウイルス感染症では、B細胞機能低下時に重症化する。一方、麻疹ウイルス、水痘帯状疱疹ウ

イルス(varicella-zoster virus; VZV)などの細胞親和性が強いウイルスでは、T細胞機能が低下していると重症化する。また、ナチュラルキラー(NK)細胞機能が低下しているとEBウイルス(Epstein-Barr virus; EBV)感染が重症化する。各種感染症が重症化する場合は、基礎疾患の有無を検索することが大切である。

#### 4 ▶ 病原診断(分離同定, 迅速診断)

病原体を診断する方法として、感染病巣から細菌やウイルスを分離する方法、迅速診断法を用いて細菌蛋白やウイルス蛋白を検出する方法、ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction, PCR)法やloop-mediated isothermal amplification (LAMP)法などの遺伝子工学手法を用いて細菌遺伝子やウイルス遺伝子を検出する方法などがある<sup>1-3)</sup>。感染症診断のgold standardは感染病巣からの病原体の分離同定である。細菌培養においては、培養検査前に抗菌薬が投与されていると、目的とする細菌が培養されない危険性がある。

感染病巣から細菌やウイルスを分離する際には、適切な部位から適切な方法でサンプルを採取し、適切な方法と温度でサンプルを移送し、適切な培地や培養細胞にサンプルを接種することが大切である<sup>1, 2)</sup>。目的とする細菌やウイルスに応じて使用する培地や培養細胞が異なっている。適切な培養結果を得るためには、患者の背景や病態を検査室(検査機関)に伝えるとともに、症状から疑っている病原体をコメントすることも大切である。臨床症状から原因病原体としての頻度が高い細菌やウイルスを表1, 2に示した。なお、肺炎、骨髄炎、関節炎、髄膜炎の起因菌診断には、血液培養が有用である。感染病巣以外から分離された細菌やウイルスの意味づけについては、その感染症の病態や臨床検査結果などを加味し、総合的に判断する。特にヘルペス群ウイルスのように持続感染しているウイルスが検出された時は、分離結果を慎重に評価する必要がある。

培養、迅速診断にかかわらず、上気道感染症の病原体を採取する際には、鼻咽頭(後鼻腔)からの

表 1 ▶ 感染症の病態と起因病原体細菌

1)局所で増殖して発症	
中耳炎・乳様突起炎	肺炎球菌, インフルエンザ菌, モラクセラ菌, A群レンサ球菌
上気道感染症	インフルエンザ菌, 肺炎球菌, モラクセラ菌, $\beta$ レンサ球菌
下気道感染症	インフルエンザ菌, 肺炎球菌, マイコプラズマ, 肺炎クラミジア
消化器感染症	病原性大腸菌, カンピロバクター, サルモネラ菌
尿路感染症	大腸菌
皮膚軟部組織感染症	ブドウ球菌, A群レンサ球菌
生殖器感染症	クラミジア, 淋菌
2)局所での増殖と産生された毒素により発症	
呼吸器感染症	百日咳菌, ジフテリア菌, $\beta$ レンサ球菌
消化器感染症	毒素原性大腸菌(O157など)
皮膚軟部組織感染症	破傷風, 劇症型レンサ球菌
3)菌血症(敗血症)により運ばれた発症	
髄膜炎	インフルエンザ菌b型, 肺炎球菌, 髄膜炎菌, B群レンサ球菌, 大腸菌, リステリア菌
骨髄炎・関節炎	ブドウ球菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, サルモネラ菌
感染性心内膜炎	$\alpha$ レンサ球菌

表 2 ▶ 感染症の病態と起因病原体ウイルス

1)局所で増殖して発症	
呼吸器感染症	インフルエンザウイルス, RSウイルス, パラインフルエンザウイルス, ライノウイルス, アデノウイルス, メタニューモウイルス, コロナウイルス,
消化器感染症	ロタウイルス, 腸管アデノウイルス, ノロウイルス, サボウイルス, アストロウイルス, エンテロウイルス
粘膜感染症	HSV, アデノウイルス, エンテロウイルス,
生殖器感染症	HSV, パピローマウイルス
2)局所での増殖とウイルス血症により運ばれて発症	
髄膜炎	エンテロウイルス, ポリオウイルス, ムンプスウイルス
肝炎	A型肝炎ウイルス, B型肝炎ウイルス
3)ウイルス血症により運ばれて発症	
発疹性感染症	麻疹ウイルス, 風疹ウイルス, VZV, HHV-6, HHV-7, パルボウイルスB19
肝炎	B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス
脳炎	エンテロウイルス, ムンプスウイルス, 日本脳炎ウイルス
その他	ムンプスウイルス, CMV, EBV, HIV

HSV: 単純ヘルペスウイルス, VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス, HHV-6: ヒトヘルペスウイルス6型, HHV-7: ヒトヘルペスウイルス7型, CMV: サイトメガロウイルス, EBV: EBウイルス, HIV: ヒト免疫不全ウイルス

サンプル採取が優れている。耳鼻科用綿棒を用いて鼻前庭より挿入し、鼻咽頭に軽く突き当てた後、綿棒を回しながらサンプルを採取する。生理食塩水を用いて、鼻咽頭を洗浄後に吸引して採取する方法もある。

成人や高齢者では尿中肺炎球菌迅速検査が肺炎球菌感染症の診断に有用であるが、6歳以下の幼児では繰り返し肺炎球菌の感染を受けているため、診断的価値は低下する。髄膜炎起因菌の迅速

診断検査は、グラム染色検査と併せ起因菌の早期同定に有用な検査である。適切な抗菌薬早期使用の指標となる。

迅速診断の感度がよくなると、検出された病原体の臨床への関わりについて判断することが大切である。同じ病原体が感染しても、ホストの免疫状態により様々なレベルの臨床症状が出現する。インフルエンザウイルス感染時、迅速診断によりウイルス蛋白が検出されたとしても、インフルエ

ンザ様症状を呈する例や普通感冒症状を呈する例がある。

### 5 ▶ 抗体診断

多くのウイルス感染症や百日咳、マイコプラズマ、クラミジアなどの一部の細菌感染症では、抗体検査が診断に有用である。マイコプラズマでは血中IgM抗体の迅速診断キットが市販され臨床に用いられている。クラミジアではIgA抗体測定が活動性感染の診断に有用である。百日咳では、DPTワクチンを受けていない場合は、百日咳様症状があり、流行株、ワクチン株にかかわらず凝集反応が陽性を示す場合は、百日咳と診断する。DPTワクチンを受けている場合は、凝集反応が高値の場合は診断に有用である。

抗体検査でウイルス感染症を診断する方法として、①IgM抗体を検出する、②抗体の有意上昇を確認する、の二種類の方法がある。IgM抗体は主として酵素免疫測定(enzyme immunoassay : EIA)法で測定する。抗体の有意上昇とは、急性期に採取した血清と急性期から2~4週間経過した回復期に採取した血清の抗体価を同じ方法で測定し、測定誤差以上〔赤血球凝集抑制試験(hemagglutination inhibition test : HI)や中和試験(neutralization test : NT)では2管(4倍)以上〕の抗体上昇を示すことである。EIA法での測定誤差以上の上昇とは

EIA 価 2 倍以上の上昇である。EIA 法での有意上昇の定義は確立されていないが、2 倍以上の抗体価上昇または、HI 試験などと同様に 4 倍以上の抗体価上昇が用いられている。

ウイルス性髄膜炎や脳炎などの診断には、血清と同時に髄液のウイルス抗体価を測定する。血液髄液関門の破綻による血清 IgG の流入を除外するために、抗体インデックス〔=(髄液ウイルス抗体 / 血清ウイルス抗体価) ÷ (髄液 IgG / 血清 IgG)〕が用いられる。インデックスが 2 を超えると、そのウイルスが中枢神経系に感染している根拠となる。

血清抗体測定は、病原体に対する免疫状態を調べる時にも用いられる。この時には補体結合反応検査(complement fixation reaction test ; CF test)を原則用いない。主なウイルスに対する適切な抗体測定方法を表 3 に示した<sup>2)</sup>。EIA 法は他の測定方法に比べ検査費用が高価である。

血清抗体の陽性レベルと感染予防レベル、発症予防レベルは一致しない。感染曝露前後やワクチン接種前後の抗体レベルの変動から、血清抗体レベルには、高い方から、①感染を受けないレベル(感染予防レベル)、②感染を受けて抗体価は上昇するが発症しないレベル(発症予防レベル)、③感染を受けて発症するが軽症の経過をとり(修飾感染)、抗体価も上昇するレベル、④感染を受けて発症し通常の臨床経過を示し、抗体価が上昇する

表 3 ▶ 目的に応じて選択するウイルス抗体検査法

感染症	免疫の有無	感染の診断	
		シングル血清	ペア血清*
麻疹	NT, EIA-IgG, PA	EIA-gM	HI, NT, EIA-IgG
VZV	IAHA, EIA-IgG	EIA-IgM	IAHA, EIA-IgG
ムンプス	EIA-IgG	EIA-IgM	HI, NT, EIA-IgG
風疹	HI, EIA-IgG	EIA-IgM	HI, EIA-IgG
EBウイルス	EBNA, VCA-IgG	EADR, VCA-IgM	VCA-IgG
CMV	EIA-IgG, FA-IgG	EIA-IgM, FA-IgM	EIA-IgG, FA-IgG
インフルエンザ	HI		HI
日本脳炎	HI, NT		HI

VZV : 水痘帯状疱疹ウイルス, CMV : サイトメガロウイルス

NT : 中和試験, EIA : 酵素免疫測定法, PA : 粒子凝集法, HI : 赤血球凝集抑制法, IAHA : 免疫付着赤血球凝集法, FA : 蛍光抗体法, EBNA : EBウイルス核抗原, VCA : ウイルスカプシド抗原, EA : 早期抗原

\* : 急性期血清抗体価と回復期(発症 2~4 週間)血清抗体価の有意上昇

表4▶ 代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防抗体価

感染症	抗体測定方法	必要な抗体価
ジフテリア	中和	0.01~0.1 IU/mL
百日咳	EIA (PT)	5 単位
破傷風	中和	0.1 IU/mL
Hib	EIA	0.15 µg/mL
肺炎球菌	EIA opsonophagocytosis	0.20~0.35 µg/mL (小児) 8 倍
麻疹	マイクロ中和	120 mIU/mL
風疹	免疫沈降	10~15 IU/mL
ムンプス		未確定
水痘	FAMA gp ELISA	64 倍 5IU/mL
ポリオ	中和	4~8 倍
日本脳炎	中和	10 倍
インフルエンザ	HI	40 倍
A 型肝炎	EIA	10 mIU/mL
B 型肝炎	EIA	10 mIU/mL
狂犬病	中和	0.5 IU/mL
ロタウイルス		未確定
黄熱	中和	5 倍

(文献5より一部改編して引用)

EIA：酵素免疫法，HI：赤血球凝集抑制法，PT：百日咳毒素，FAMA：膜抗原蛍光抗体法，gp：糖蛋白，ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (酵素免疫測定法)

\*発症予防に直接かかわる抗体は中和抗体と opsonophagocytosis 抗体である。

レベルの4段階がある。通常の臨床症状が出現する抗体レベルは陰性である。麻疹と風疹では感染予防レベルと発症予防レベルが同定されている<sup>4)</sup>。代表的なワクチン予防可能疾患の多くの人の発症予防レベルを表4に示した<sup>5)</sup>。なお、暴露量が多い時は発症予防により高い抗体価が必要であり、一方、発症予防には液性免疫だけではなく、細胞性免疫、粘膜免疫が働くため、この値より低くても発症予防が可能な場合がある。

インフルエンザにおいてHI抗体40倍では、発症予防率は50%であり、抗体価が上昇するにつれ発症予防率は上昇し、発症したとしても軽症化する。また、パリピズマブの臨床効果から、同じ局所性ウイルス感染症であるRSウイルスにおいても、高い血中抗体価を有していると軽症化する。

## 文 献

- 1) 満田年宏：細菌培養検査；起因菌の同定と汚染菌との鑑別。小児内科 2005; 37: s472-s477.
- 2) 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断。小児科診療 2005; 68: 1992-1999.
- 3) 斎藤義弘：ウイルス分離，PCR，ウイルス抗体価の利用法。小児内科 2005; 37: 42-47.
- 4) 庵原俊昭：麻疹・風疹・ムンプス(流行性耳下腺炎)・水痘感染対策：抗体測定とその評価。CAMPUS HEALTH 2008; 45: 9-14.
- 5) Plotkin SA: Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 1055-1065.

国立病院機構三重病院小児科 庵原俊昭



1. 主な感染（症）と母子感染

## 2. 性器ヘルペスと単純ヘルペスウイルスの母子感染

—産婦人科医の立場から—

帝京大学医学部附属溝口病院 産婦人科 客員教授※  
帝京平成看護短期大学 学長

かわな たかし  
川名 尚



KEY WORDS

性器ヘルペス  
診断法・治療法  
新生児ヘルペス  
母子感染



Takashi Kawana

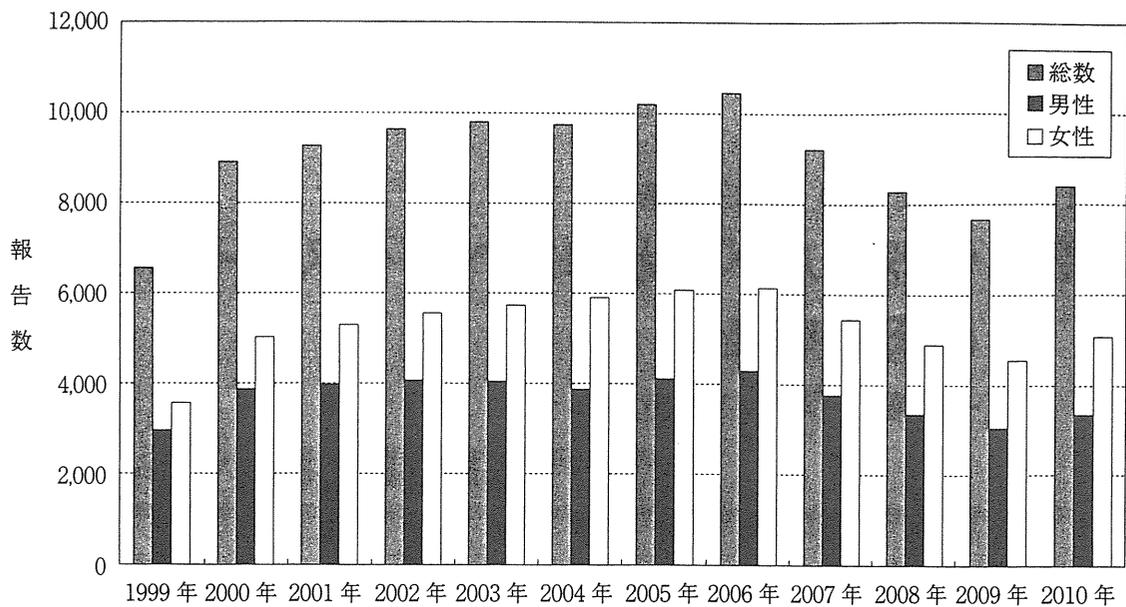
### はじめに

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) の感染によって発症し、わが国のウイルス性性感染症の中では最も多い。

HSV は、感染後知覚神経節に潜伏感染し時々再活性化して再び皮膚粘膜に出現し発症するが (再発) 症状がないこともしばしばある。このウイルス排泄が感染源となって感染が拡まっていく。潜伏感染している HSV を排除できる薬剤はなく、しかも恐らく潜伏感染は一生続くとみられている。性器ヘルペスを完治できる治療法がないうに性活動が活発になってきている現在若い女性を中心に増加傾向にあると考えている。

性器ヘルペスは広いスペクトラムを有し性器だけでなく尿路系や髄膜炎や末梢神経障害などの神経系の症状もみられる。性器の症状も多種多様であり診断に際しては精度の高い病原診断が必須である。性器ヘルペスを合併している妊婦の管理のポイントは新生児ヘルペスの予防である。新生児ヘルペスの大部分は産道に感染している HSV に分娩時に感染することにより発症するので帝王切開により感染を回避することができる。この際、新生児ヘルペス発症のリスク因子について評価して分娩様式を選択することが大切であると考えている。筆者は産婦人科医であるので、主に女性の性器ヘルペスについて論述することをお許し願いたい。

※：〒213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3



\* 2009年、2010年数値は発生動向調査IDWRの月報報告数を合計したもの。  
また、2010年は8月までの合計を1.5倍したもの。

図 性器ヘルペスウイルス感染症 報告数

## I. 性器ヘルペスの疫学

厚労省の感染症動向調査によると性器クラミジア感染症や淋菌感染症が2002年をピークにして減少傾向にあり、性感染症が全体として減少傾向にあると思われる。しかし、性器ヘルペスについてみると減少傾向にはない。ただ、2007年から2009年にかけて減少傾向がみられているが、これは2007年から性感染症の定点機関からの報告の基準が再発を除くことになったために減少したのであって、性器ヘルペスが減少したとは思われない。その証拠に2009年を底に2010年にはむしろやや増加傾向にある(図)。

性器ヘルペスはクラミジアや淋菌のように原因菌を完全に排除できる薬剤はなく、HSV感染者はすべて潜伏感染状態となりさらに再活性化によりHSVを排泄することになるなど細菌性の性感染症とは異なった側面を有する。このことは年齢分布をみても判る。すなわち、一般に性感染症は性活動の活

発な10歳代後半から20歳代にかけて症例数が多く、40歳代以降では激減するが、性器ヘルペスは40歳代以降でもかなりの症例数の報告があることから判る。男女比をみると女性の症例数が男性の1.5倍と女性の方が多い。性器の構造をみると女性の方が粘膜面がより広くより感染しやすいためと思われる。

## II. 性器ヘルペスの臨床

### 1. 臨床症状

HSVは皮膚・粘膜を通してヒトに感染すると感染部位で増殖するとともに知覚神経末端に入る。速やかに知覚神経を上行して知覚神経節(仙髄神経節)に潜伏感染する。潜伏感染しているHSVは何らかの刺激により再活性化され再び知覚神経を下行し皮膚・粘膜に現れここで増殖して水疱や浅い潰瘍性病変を作る。臨床的には性器ヘルペスは初めて発症する初発とくり返し発症する再発に分類されている。初発は、さらに初感染初発と非初感染初発に分けられる。前者は初めての感染

によって、後者はすでに感染していた HSV の再活性化によって発症する。

#### 1) 初発

a) 初感染初発：感染の機会があってから平均 3～5 日（2～21 日）の潜伏期の後に発症することが多い。女性では比較的突然に外陰部に浅い潰瘍や水疱が出現する。病変の数は数個から無数のものまでである（写真 1）。一般的にはまず水疱ができこれが破れて潰瘍またはびらんになるが、粘膜面は最初から潰瘍またはびらんとなることが多い。外陰部の疼痛は排尿や椅子に腰かけることもできないほど強く、時に歩行も困難となる。両側の鼠径部のリンパ節の腫脹圧痛はほぼ必発である。約 6～7 割に発熱、全身倦怠感などの全身症状を伴う<sup>1)</sup>。オーラルセックスが一般的に行われるようになったため口腔咽頭の感染もみられる。外陰の病変に尿が触れることによる排尿痛や膀胱内の HSV の感染による膀胱炎症状もみられる。髄膜刺激症状のため頭痛や項部硬直、時に羞明感を訴える。また、Elsberg 症候群として知られている仙骨神経根神経障害を併発し、排尿排便困難となり、時に尿閉に至ることもある。髄膜刺激症状や Elsberg 症候群は明らかに HSV-1 感染例より HSV-2 感染例に多く、HSV-2 の神経向性がうかがわれる。初感染初発では発症時に HSV 抗体が陰性で 2～3 週後に IgM 抗体が陽転する。無治療でも約 2～3 週間で自然治癒するが、抗ヘルペスウイルス薬を投与すると約 1 週間でかなり軽快する。初感染の臨床症状は様々で前述のような強い急性症状を呈するものから無症状のものまでである。初感染の約 70% は無症候といわれている。

男性の場合は、感染の機会があってから 2～10 日間の潜伏期の後性器にかゆみや違和感を伴った直径 1～2 mm の複数の水疱が出現し、第 3～5 病日から水疱が破れて融合し円形の有痛性の浅い潰瘍となり 1 週間前後に



写真 1 HSV-1による初感染初発

最も重症化する。その間鼠径リンパ節の腫脹や尿道分泌物もみられる。病変は亀頭、陰茎体部に多い<sup>2)</sup>。

b) 非初感染初発：発症は初めてであるが、無症候のうちにすでに知覚神経節に感染していた HSV が再活性化され発症したものである。したがって、発症時にすでに HSV 抗体 (IgG 抗体) は陽性である。症状は前述の初感染と同様であるが、病変の数はより少なく鼠径リンパ節の腫脹の頻度も少ない。発熱などの全身所見は見られず治癒までの期間も短く全体としてより軽症であることが多い。

筆者の経験した初発例のうち HSV-1 による場合は約 20% が、HSV-2 による場合は約 40% が非初感染初発であった<sup>3)</sup>。非初感染初発は知覚神経節に潜伏感染している HSV の再活性化によるものであり感染病理学的には次の再発と同じことになる。

#### 2) 再発

以前に発症したことのある例が再び発症した場合を再発としている。知覚神経節に潜伏感染している HSV の再活性化によって発症する。大体同じ部位に再発することが多い

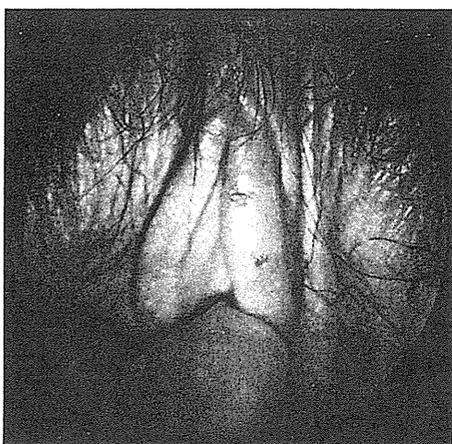


写真2 HSV-2による再発

が、時に別の部位や臀部に発症することもある。病変は小水疱や潰瘍性病変が1～数個出現する(写真2)。発熱することもなく鼠径リンパ節が腫脹することは少ない。多くは1週間以内に自然治癒する。再発する前に大腿後面に神経痛様の疼痛があったり、再発する局所に違和感を感じるなどの前兆が約30～50%の患者にみられる。再発の頻度はHSV-2感染例の方がHSV-1感染例よりもはるかに多い。再発の契機となるのは、心身の疲労、風邪などの発熱、女性では月経や妊娠などが多く、これらのことが全身や局所の免疫能の低下をもたらすからではないかと考えている。男性の場合は、初感染時とほぼ同じ部位に、または臀部や大腿部に水疱性あるいは浅い潰瘍性病変を形成するが、症状は軽く治癒までの期間も1週間と短い<sup>2)</sup>。再発をくり返す患者にとっては、再発は肉体的ばかりでなく精神的にも大きなストレスとなりQOL (Quality of Life) を著しく損ねることになる。このような観点から、抗ヘルペスウイルス薬を持続的に服用し再発を抑制する「再発抑制療法」が開発され、本療法は本邦でも保険で可能になった。

## 2. 広い性器ヘルペスのスペクトラム (表1)

表1 性器の単純ヘルペスウイルス感染のスペクトラム

1. 外陰の病変のあるもの
  - 1) 典型例  
浅い潰瘍, 円形, 多発・対称性
  - 2) 非典型例
    - a) ピンホール      b) 片側・多発
    - c) 線状            d) 深い潰瘍
2. 外陰に病変のないもの
  - 1) 肛門
  - 2) 臀部
  - 3) 子宮頸管炎
  - 4) 尿道炎
  - 5) Elsberg 症候群
  - 6) 再発性髄膜炎 (Mollaret)
  - 7) 外陰痛
3. 無症候性 HSV 排泄

性器ヘルペスの典型的な例は上述のような外陰の症状を示すものではあるが、実は外陰に出現する病変は多様である。

外陰の非典型的な病変としてピンホール程度の極く小さいもの、片側性のもの、線状のもの、時に深い潰瘍もみられる。外陰に病変がなくとも肛門の浅い潰瘍性の小病変をみることがある。臀部に水疱性の病変がみられることがある。子宮腔部に黄色い壊死性の病変がみられることもある。また、HSV による膀胱炎もある。全く症状もなく無症候にHSV が排泄されることもある。このように性器の単純ヘルペスウイルス感染は広いスペクトラムを持つ。後述するようにこのような症状によく似ているが性器ヘルペスでない疾患があるので病原診断による確定診断が必須である。

## 3. HSV の型と臨床型

筆者の経験した800例の女性性器ヘルペス患者について、その臨床型と分離したHSVの型との関係を見ると、全体としてはHSV-1が41.4%、HSV-2が58.6%であり、

表2 性器ヘルペスの病原診断法

	ウイルス分離同定法	蛍光抗体法	核酸増幅法 (PCR法・LAMP法)
感度	高	低	高
特異度	高	高	高
検体の保存・搬送	難	容易	容易
時間	2～7日	2時間	2時間
費用	高価	安価	やや高価
長所	感染性の証明 ウイルス株を得る	保険適用	超高感度

本邦の女性性器ヘルペスからはかなりの頻度でHSV-1が分離されている。

臨床型との関係を見ると初感染545例のうち296例(54.3%)がHSV-1であり、249例(45.7%)がHSV-2であった。HSV-2よりむしろHSV-1の方が多かった。一方、再発型255例についてみるとHSV-2が86.3%であり大部分はHSV-2によって発症している。

このことは、性器に関してはHSV-1とHSV-2のどちらも感染するがHSV-1よりHSV-2のほうが潜伏感染しやすく、また再活性化されやすいことを意味している。

### III. 性器ヘルペスの診断

性器ヘルペスの診断は、臨床診断と臨床検査によって行われる。

#### 1. 臨床診断

性器ヘルペスの病変は浅い潰瘍性病変か水疱性病変であるので、このような病変があればまず性器ヘルペスを疑う。しかし、急性外陰潰瘍やBehçet病などでも潰瘍性病変を呈するし、性器カンジダ症や接触皮膚炎などでも浅い潰瘍性病変を呈するなど紛らわしい疾患があるので病原診断が必須である。

#### 2. 臨床検査

##### 1) 病原診断

これは、HSV そのものかHSV 感染細胞に出現する抗原を検出する方法である。HSV

そのものの存在を証明するので血清診断より直接的であり確実である。

現在用いることのできる方法は、ウイルスの分離同定、蛍光抗体法によるHSV 感染細胞の検出、PCR法またはLAMP法による核酸増幅法である。その長所と短所を示した(表2)。保険適応のある蛍光抗体法は、病変部を擦過して得た細胞を無蛍光スライドに塗抹してアセトン固定した後、蛍光標識マウスモノクローナル抗体を用いてHSV 抗原を証明するものである。特異度は高いが感度が20～30%と非常に悪い。その理由は、性器ヘルペスでは小さい潰瘍性病変であることが多く感染細胞を十分に採取できないうえに染色の過程で擦過細胞が剥がれ落ちてしまうためである。保険適用はないがウイルスの分離培養法が感度・特異度ともに優れた gold standard であるが、検体の搬送に注意が必要であり培養の結果を得るのに2～7日間もかかるうえに費用もかかるのが欠点である。この点核酸増幅法は、感度・特異度ともに優れているうえに検体の採取・搬送も容易であり、しかも結果は短時間で出るので誠に優れた方法である。現在、PCR法やLAMP法が開発中である。LAMP法(Loop-mediated isothermal amplification)は本邦で開発された新しい核酸増幅法で、その特徴は一定の温度で核酸を増幅できる点である。そのため、用