

ヘルペスウイルス感染に関する研究

東京大学医科学研究所ウイルス研究部

吉 野 亀三郎・浦 山 万 里

1. 研究目的

ヘルペスウイルスの母体感染が胎児に及ぼす影響を及ぼすかはまだ分っていないと言ってもよい。その催奇性が小頭症・脈絡網膜炎・指奇形・心疾患・白内障・骨変形・頭蓋内石灰沈着・肝石灰化・発育遅延のような形で現れたという報告は外国にあるが小数に過ぎない(1-10)。しかも、そのあるものは脳炎を伴う急性激症の感染像を示すものであって、風疹に於ける如き慢性感染像ではない。その際の感染経路としては母体よりむしろ父親に原因があったり(11)、また母体の2型ヘルペス感染が膣を経て直接胎児に及ぶ場合もある(12)。

問題はこのような致死的な場合でなくて、もっと緩徐な経過をとって影響の現れる場合があるか否かであるが、上記報告のあるものはそのような場合を示唆するが、ウイルスとの因果関係はあまり決定的でない。Nahmias らの統計で妊娠30週までの2型ヘルペス感染は死産を多くし、それ以後の感染は早産を多くするという報告もあるが(13)、その有意差に僅か疑問がある。

一方、48,000妊婦からの出生児中、多少とも欠陥ある児274例に就いて妊娠時のヘルペス1・2型その他の抗体陽転のあった例を調べた記録(14)では、明らかに対照より陽転率が高かったともいう。今回われわれは、2型ヘルペス抗体を簡便に測定するための吸収法として前年度報告したもの、基礎的検討を行ない、それを応用して新たに妊婦100名の妊娠前期・中期・後期抗体測定を行なったが、2型陽性率が非常に低いことを見出した。以下その要旨を記す。

2. 研究材料と方法

ウイルス：教室保存の1型ヘルペスウイルスHF株、2型ヘルペスウイルスUW268株のVero細胞培養を用いた。

ウサギ免疫血清：上記ウイルスのHeLa細胞培養で超免疫したものを非働化した。

妊婦血清：前年度と別に新たに100名の妊婦の妊娠

前期・中期・後期の血清を仙台国立病院ウイルスセンター沼崎博士より分与を受けた。

中和反応：多田らの方法(15)に従いマイクロプレート法で行なった。詳細は前年度報告に記載した通りである(16)。1型吸収源の作製法およびプレート内吸収の方法もすでに記載された通りである(16)。

3. 研究結果

この吸収法に於いて問題点は、1) ウェル内に残る吸収源が、抗体中和力を減殺するような効果を齎さないか、2) ウェル内の残存吸収源が新たに加わる中和用攻撃ウイルスとくに2型に対して干渉しないか、3) 吸収源が1型抗血清中の対2型交叉抗体のみならず、特異的2型抗体をも低減させないか、の3点である。

第1の点に関しては、1型ウイルスの中和曲線に於いて、系の中に紫外線不活化ウイルスが1000倍共存しても、K値が不変なのでその心配は無い事が明らかになった。

第2の点はそのような干渉が知られているので(17)とくに念入りに調べた。新たに吸収源を作るごとに図1に例示するようなテストを行なった。プレート上半は紫外線量(数字は10cmの距離からの照射時間を分で現わす)と残存ウイルスによるCPEの関係を示し、下半は同照射量処理後、2型ウイルスの $10^3 \cdot 10^2 \cdot 10^1 \cdot 10^0$ TCDを与えた時のCPEを示す。図の上のプレートの吸収源では15分照射まで干渉が出たが、1000 TCDのウイルスに対しては15分照射で充分であり、普通はこの程度なので一応15分照射を標準としたが、中にはロットによっては下のプレートに示すように干渉の強いものもあり、このようなロットは使用しないことにした。

最後の点に関しては表1の如きテストを行なった。即ち1・2型ウサギ血清を用いて吸収後の中和値とMM mock 吸収の値をすべて補体存在下で調べ、1型抗体がかなり吸収されても2型特異抗体は落ちないことを確めた。

以上のテスト合格の吸収源を用いて100名の妊婦の妊娠前期・中期・後期血清の中和値を測定した結果を表2に示す。A・B・Cは夫々前・中・後期を示し、Iは非吸収の1型抗体、IIは吸収後の2型抗体で、数字は補体-の値と補体+の値を、で切って並べてあり、各数字は表の下段に示す中和値で、0が陰性を現わす。今回は妊娠中の1型抗体の陽転例が無かったし、また補体の有無による大きな差もないので最近の初感染もなかったと思われる。この点、前年度にそのような例が5例有ったのと比較的である。問題の2型抗体に関しても同様であるが、とくに注目すべきは1型陽性例79%に対し、2型陽性例は24%に過ぎず、この点も前年度の調査の裏打ちとなった。

4. 考 察

妊娠中のヘルペスウイルス初感染の例は、昨年と今回の計200名に就いて見れば、はっきりした1型初感染1例と疑わしいもの4名で、2型に関しては0であった。しかし、2型ヘルペスの抗体陽性率が妊娠年令で非常に低いことはその感染の危険率が高いことを意味する。現在までには初感染例からの分娩で奇形を発したものは見られないが、この点はさらに例数を大巾に増やして観察する必要があると同時に、また、妊婦の血清を経時的に採って貯えるシステムを作り、異常児発生例から逆に遡って妊娠中の抗体陽転の有無を調べられるようにすることも必要であろう。またワクチンの開発も必要になってくると思われる。それは、たとえば今回のNo40の妊婦のように1型抗体が0でも2型既往の場合が有り得るし、そのような例では1型既往よりも2型陰部初感染が激症になり得ると考えられることから、それが妊娠時に起ることは非常に危険が大と思われるからである。この事に関し、女性陰部ヘルペス症のウイルス学的診断の普及がより一層望まれる。ただ現時点に於いては、過去3年間の当班研究を総合判断すれば、ヘルペスウイルスの母体感染による胎児への影響は極めて確率の低いものであって、よしんば妊娠中にとくに陰部感染が有ったとしても、それが直ちに人工流産の指示になるというようなことはない結論づけて差支えないと考えられる。

文 献

1. McCallum, F.O. Virus-related mental defect and disorder. *Proc. Roy. Soc. Med.* 65:585-587, 1972.
2. Florman, A.L., Gershon, A.A., Blacket, P.R. and Nahmias, A.J. Intrauterine infection with herpes simplex virus: resultant congenital malformation. *J.A.M.A.* 225:129-132, 1973.
3. Montgomery, J.R., Flanders, R.W. and Yow, M.D. Congenital anomalies and herpes virus infection. *Amer. J. Dis. Child.* 126:364-366, 1973.
4. Cibis, A. and Burde, R.M.: Herpes simplex virus-induced congenital cataracts. *Arch. Ophthalmol.* 85:220-223, 1971.
5. Komorous, J.M., Wheeler, C.E., Briggaman, R.A. and Caro, I. Intrauterine herpes simplex infections. *Arch. Dermatol.* 113:918-922, 1977.
6. Chalhub, E.G., Baenziger, J., Feigen, R.D., Middlekamp, J.N. and Shackelford, G.D. Congenital herpes simplex type II infection with extensive hepatic calcification, bone lesions and cataracts: complete postmortem examination. *Derm. Med. Child. Neurol.* 19:527-534, 1977.
7. Amstey, M.S. Maternal viral infection with adverse results: Cytomegalovirus and herpes virus. *Semin. Perinatol.* 1:1-10, 1977.
8. Nahmias, A.J., Visintine, A.M., Caldwell, D. R. and Willson, L.A. Eye infections with herpes simplex viruses in neonates. *Surv. Ophthalmol.* 21:100-105, 1976.
9. Shackelford, G.D. and Kirks, D.R. Neonatal hepatic calcification secondary to transplacental infection. *Radiology.* 122:753-757, 1977.
10. Kosenow, Wund Tenhonsel, G. Symmetrische Kortikale Verkalkung der Grosshirnhemisphären nach pränatater Enzephalitis. *Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed.* 127:146-153, 1977.
11. Spence, M.R. Inapparent sexual transmission of herpes simplex virus type II infection with subsequent neonatal death: case report. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 130:590-591, 1978.

12. Von Herzen, J.L. and Benirschke, K. Unexpected disseminated herpes simplex infection in a newborn. *Obstet. Gynecol.* 50:728-730, 1977.
13. Nahmias, A.J., Josey, W.E., Naib, Z., Freeman, M.G., Fernandez, R.J. and Wheeler, J.H. Perinatal risk associated with primary genital herpes in pregnancy. *J.A.M.A.* 235: 2731-2733, 1976.
14. Koskimies, O., Lapinfeim, K. and Saxen, L. Infections and other maternal factors as risk indicators for congenital malformations: a case-control study with paired serum samples. *Pediatrics* 61:832-837, 1978.
15. Tada, A. and Yoshino, K. A new microplate method for typing of herpes simplex virus. *Microbiol. Ommunol.* 22:415-426, 1978.
16. 吉野亀三郎・磯野法子・浦山万里・多田愛子. ヘルペスウイルス感染に関する研究; 母体外因研究報告, 昭和53年度 P.155-158, 1979.
17. Zelená, D., Roubal, J. and Vonka, V. Inhibitory effect of herpes simplex virus type 1 on type 2 virus replication. *J. Gen. Virol.* 33: 249-257, 1976.

表 1 ウサギ抗血清による吸収源のテスト

吸収源	ウイルス	1 抗 血 清			2 型 血 清		
		吸 収 前	吸 収 後	比	吸 収 前	吸 収 後	比
1	1 型	640	40	1/16	20	0 ※	
	2 型	40	10	1/4	40	80	2
2	1 型	1280	20	1/64	20	0	
	2 型	56	14	1/4	56	112	2
3	1 型	640	80	1/8	10	0	
	2 型	40	20	1/2	56	80	1.4

0 = <10.

表2 100名の妊婦の妊娠中のヘルペス抗体推移

No.	I			II			No.	I			II		
	A	B	C	A	B	C		A	B	C	A	B	C
1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	51	2,3	3,3	2,3	2,1	2,1	1,1
2	0,0	3,1	1,1	0,0	0,0	0,0	52	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	2,3	1,1	1,2	0,0	0,0	0,0	53	1,1	2,2	1,2	0,0	1,0	1,1
4	2,1	2,0	1,1	0,0	0,0	0,0	54	2,3	2,2	2,1	1,1	1,1	1,1
5	1,1	1,3	1,1	0,0	0,0	0,0	55	3,3	2,3	2,3	0,0	0,0	0,0
6	1,1	1,2	2,2	0,0	0,0	0,0	56	0,0	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0
7	3,3	2,3	3,3	0,0	0,0	0,0	57	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8	0,0	1,1	1,1	0,0	0,0	0,0	58	2,2	2,2	1,1	1,1	0,1	0,0
9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	59	3,3	3,1	2,2	0,0	0,0	0,0
10	2,2	2,2	1,2	0,0	0,0	0,0	60	1,1	0,0	0,0	1,2	1,2	1,1
11	2,2	2,2	1,2	0,0	0,0	0,0	61	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
12	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	62	3,3	3,4	2,3	0,0	0,0	0,0
13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	63	2,2	2,3	2,2	0,0	0,0	0,0
14	2,2	2,2	2,2	0,0	1,1	0,0	64	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	3,3	3,2	3,3	0,0	0,0	0,0	65	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
16	3,2	3,3	2,3	0,0	0,0	0,0	66	3,3	4,4	2,3	0,0	0,0	0,0
17	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	67	4,2	2,2	3,3	0,0	0,0	0,0
18	2,2	1,1	1,2	0,0	0,0	0,0	68	2,2	3,3	2,2	0,0	0,0	0,0
19	2,2	2,3	3,3	0,0	0,0	0,0	69	2,2	2,2	1,2	0,0	0,0	0,0
20	2,2	2,2	2,3	0,0	0,0	0,0	70	1,1	1,1	1,1	0,0	0,0	0,0
21	2,2	2,2	1,1	0,0	0,0	0,0	71	2,2	3,3	3,3	0,0	0,0	0,0
22	3,2	1,2	2,2	0,1	1,1	0,0	72	3,3	3,4	4,4	0,0	0,0	0,0
23	2,2	2,3	2,3	1,1	1,1	1,1	73	4,3	4,4	3,3	0,0	0,0	0,0
24	2,2	2,2	2,2	0,1	0,1	1,1	74	2,3	2,3	2,2	0,0	0,0	0,0
25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	75	2,3	1,2	2,3	0,0	0,0	0,0
26	3,3	2,2	2,3	1,1	1,1	1,1	76	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27	2,3	2,2	2,3	1,1	0,1	0,0	77	2,2	1,2	2,2	0,0	0,0	0,0
28	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	78	3,3	3,3	3,3	0,0	0,0	0,0
29	2,3	2,2	2,3	0,0	1,1	0,0	79	2,3	2,2	2,3	0,0	0,0	0,0
30	2,2	2,2	2,2	0,0	0,0	0,0	80	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
31	0,1	0,1	1,1	0,1	1,2	0,0	81	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32	0,0	0,0	0,1	1,1	1,1	0,0	82	2,2	1,3	2,3	0,0	0,0	0,0
33	2,2	1,2	1,2	1,1	0,0	0,0	83	2,3	2,3	2,2	2,2	1,1	1,1
34	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	84	3,4	2,3	3,3	0,0	0,0	0,0
35	2,2	1,1	1,1	0,0	0,0	0,0	85	1,1	1,2	1,2	0,0	0,0	0,0
36	2,2	2,3	2,2	0,0	0,0	0,0	86	2,2	1,2	2,2	0,0	0,0	0,0
37	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	87	2,3	2,2	2,2	0,0	0,0	0,0
38	2,3	1,2	2,2	0,0	0,0	0,0	88	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
39	2,2	2,2	2,3	1,1	1,1	1,1	89	1,3	1,2	1,2	0,0	0,0	0,0
40	0,0	0,0	0,0	1,3	1,2	2,3	90	1,2	1,2	1,2	0,0	0,0	0,0
41	2,3	3,2	1,2	1,0	0,0	0,0	91	1,2	2,3	2,3	0,0	0,0	0,0
42	3,3	2,2	2,3	0,0	0,0	0,0	92	3,4	2,3	2,3	1,0	1,0	0,0
43	1,1	1,2	2,2	0,0	0,0	0,0	93	2,3	3,4	2,3	0,0	0,0	0,0
44	3,3	2,3	3,3	1,1	1,1	1,1	94	1,2	1,2	2,2	0,0	0,0	0,0
45	4,4	2,3	3,4	1,1	1,1	1,1	95	2,3	2,3	2,3	0,0	0,0	0,0
46	2,2	2,3	2,2	0,1	0,1	0,0	96	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
47	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	97	1,1	1,1	1,1	0,0	0,0	0,0
48	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	98	2,3	2,2	1,3	0,0	0,0	0,0
49	2,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	99	1,2	1,2	1,2	0,0	0,0	0,0
50	2,3	4,3	3,4	0,0	0,0	0,0	100	1,2	1,2	1,2	0,1	1,1	1,0

I=anti-HSV-1 (HF), II=anti-HSV-2 (UW-268) after absorption.

A: early, B: middle, C: late.

0= negative (lower than 1: 10), 1= 1 : 10, 2= 1 : 20,

3= 1 : 40, 4= 1 : 80.

表1 新生児尿からのCMV分離による胎内感染児
のスクリーニング成績

(52年11月～54年12月)

病院	検査例数	分離陽性例数
S	1,430	7 (0.5%)
T	620	4 (0.6%)
計	2,050	11 (0.5%)

表2 妊婦血清のCMV-CF抗体測定成績

(51年11月～54年12月)

検査例数	妊 娠 初 期	妊 娠 後 期
1,233	CF抗体価 ≥ 2 : 1,157 (93.9%)	抗体価上昇 : 20 (1.7%)
	CF抗体価 < 2 : 76 (6.1%)	抗体陽転 : 9 (11.8%)

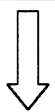
表 3 無症候性胎内感染 3 例の母児におけるウイルス血清学的検索成績

症例	ウイルス尿		母血抗体価		臍帯血抗体価		
	母	児	CF	IgG-EA	IgG-MA	CF	IgG-EA IgM-MA
1	+ 5m	+	32—64	5—10	80—10	64	40 < 5
4	—	+	32—128	< 5—10	< 5—< 5	≥ 256	40 5
6	—	+	4—4	< 5—< 5	< 5—< 5	8	10 5



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1. 研究目的

ヘルペスウイルスの母体感染が胎児にいかなる影響を及ぼすかはまだ分っていないと言ってもよい。その催奇性が小頭症・脈絡胸膜炎・指奇形・心疾患・白内障・骨変形・頭蓋内石灰沈着・肝石灰化・発育遅延のような形で現れたという報告は外国にあるが小数に過ぎない(1-10)。しかも、そのあるものは脳炎を伴う急性激症の感染像を示すものであって、風疹に於ける如き慢性感染像ではない。その際の感染経路としては母体よりむしろ父親に原因があったり(11)、また母体の 2 型ヘルペス感染が膣を経て直接胎児に及ぶ場合もある(12)。

問題はこのような致死的な場合でなくて、もっと緩徐な経過をとって影響の現れる場合があるか否かであるが、上記報告のあるものはそのような場合を示唆するが、ウイルスとの因果関係はあまり決定的でない。Nahmias らの統計で妊娠 30 週までの 2 型ヘルペス感染は死産を多くし、それ以後の感染は早産を多くするという報告もあるが(13)、その有意差に僅か疑問がある。

一方、48,000 妊婦からの出生児中、多少とも欠陥ある児 274 例に就いて妊娠時のヘルペス 1・2 型その他に抗体陽転のあった例を調べた記録(14)では、明らかに対照より陽転率が高かったともいう。今回われわれは、2 型ヘルペス抗体を簡便に測定するための吸収法として前年度報告したもの、基礎的検討を行ない、それを応用して新たに妊婦 100 名の妊娠前期・中期・後期抗体測定を行なったが、2 型陽性率が非常に低いことを見出した。以下その要旨を記す。