

Herpes Simplex Virus (HSV)の胎内 感染の診断に関する研究

東大産婦人科

川 名 尙

Herpes Simplex Virus (HSV) の妊婦への感染は、二つの問題がある。一つは、胎内感染であり、もう一つは、産道感染である。

HSVの胎内感染は、胎児の全身感染を招集するだけでなく、先天異常児を発生することも知られていて、「TORCH complex」の中に含まれている。

HSVの胎内感染の診断は、

- (1) 胎児からのHSVの分離
- (2) 胎児血清中のIgM抗体の証明

による。

本研究では、IgM抗体の証明法を開発すること、その応用がどこまで可能か検討した。

(1) 臍帯血IgM抗体検出の問題点

(a) 臍帯血には、母体血のIgGが移入しているので、これを除くことが必要である。そのためには、シヨ糖密度勾配を用いた超速心法やSiphedex G-200のようなゲル濾過法により、IgM分画を採取する方法が行われている。

この方法は、手間がかかるため筆者は、黄色ブドウ球菌(アブリーブG)を用いて、IgGを吸収させる方法を試みた。血清1に対して50%アブリーブG4を加えて、37°C、30分吸収することにより、IgG濃度を100分の1以下にすることができた。

(b) IgM中和抗体測定法の感度上昇

臍帯血に含まれるIgM濃度は、成人の10分の1にしかすぎず、高感度の測定法を用いないと検出できない。しかも、特異性の高い中和法を用いるとすると中和法の感度を上げないとならない。

そこで、吉野らによって開発したS-CRN法を応用した。本法は、被検血清とHSV

を4°Cに3日間反応させた後、ブラック法にて残存ウイルスを測定し、対照の半分以下にブラックが減少した血清稀視をもって抗体価とするものである。

本法は、感度が大変良く、通常の微量中和法に比べて50~100倍位感度が上昇するといわれている。

註 S-CRNとは、Slow reacting

Complement Requiring Neutra-

lizationの略で、通常、ウイルスと

抗体は、37°C、1時間の反応時間があるが、これを4°C、3日間という長時間

の反応させて、少量の抗体を十分反応さ

せる。

方法は、10,000 PFU/mlに調整したHSV-1(HF株)、HSV-2(UW-268株)に等量の稀釈した血清を混合する。4°Cで3日間反応させた後、残存するHSVをブラック法にて定量した。ブラック形成はR-66培養細胞株を用いた。

表1に、成人のHSV-1初感染2例について、S-CRNと微量中和法による抗体価を比較した。

症例128NYでは、微量中和法では、20~160倍に検出されていたものがS-CRNでは、640~10240倍に検出されている。症例163KYでも大体同じ傾向である。しかし、S-CRN法は、微量中和法と違って、型特異性が失われている。つまり、前者では、抗HSV-1が抗HSV-2より有意に高い値を示しているが、後者では、この両者が大体同じ値を示している。血清抗体から感染しているウイルスの型を決めることは難しいことになる。

(3) HSV胎内感染例の検討

都立築地病院にて経験されたHSVの胎内感染例のウイルス学的、血清学的検討を行った。

(a) ウイルスの同定と型の決定

妊娠29週2日で帝切にて出生した本症例はまもなく死の転帰をとった。既に、表皮にヘルペス性病変がみられた。剖検により肝に特徴的なヘルペスウイルス感染像がみられた。この部位より得られた検体から東大医科研病理、倉田氏によってヘルペスウイルスが分離された、その分離についてウイルス学的な検討を行なった。Vero細胞におけるCPEは、ヘルペス2型ウイルスを疑わせる“Spreading”型であった。

同定と型の決定は、筆者の開発したマイクロプレートによる血清学的方法によった、その結果、Herpes Simplex Virus Type 2と同定された。

HSV-2は、性器以外から検出されることはほとんどないので、胎内感染の感染源は、母体の性器に感染していたHSV-2によると考えられる。

(b) 血清学的検討

(i) 微量中和法

臍帯血では、抗HSV-1が20倍、抗HSV-2は40倍であり、これは、HSV-2に感染したと云える。母体血では、抗HSV-1、160倍以上、抗HSV-2、80倍で、これから、母体は、HSV-1の感染後、HSV-2の感染を受けていたと考えられる。

(ii) S-CRN

母体血では、81920倍、臍帯血では1280倍と抗HSV-1と抗HSV-2が同じ値となっているが感度は増巾されている。

(iii) 免疫グロブリン・定量

臍帯血のIgGは150mg/dl、IgMは28.5mg/dlであった。IgMは正常値より上昇していて胎内感染を疑わせる。(ヘキスト製、トリパルチゲンによって行った。)

(iv) アブリーブG吸収実験

母体血、臍帯血ともにアブリーブGにて

IgGを吸収した所、検出感度以下となった。これらについて、S-CRNを調べた所、母体血で40倍の抗HSV-1が、臍帯血で640倍の抗HSV-1、160倍の抗HSV-2が得られた。臍帯血にHSV-2特異的IgM抗体が検出された所から本例のHSV-2胎内感染は明らかである。

(v) 分画IgM抗体の証明

シヨ糖密度勾配を用い、超速心法にて臍帯血、母体血を分画し、S-CRNにて抗体価を測定した母体血では、抗体は証明できなかったが、臍帯血では、16倍の抗体価が検出された。母体血に検出されなかったのは、分画操作によりdiluteされた為と考えている。

以上より、本例は、臨床的、病理学的、ウイルス学的、血清学的にHSVの胎内感染が証明された本部での最初の例であると考えられる。

HSV胎内感染例 母・児血清抗体価 (H・H)

	母体血 (産褥32日目)	臍帯血 (29W2D)
全血清 M N T 抗HSV-1	160×<	20×
(補体+) 抗HSV-2	80×	40×
S-CRN 抗HSV-1	81920×	1280×
抗HSV-2	81920×	1280×
Ig M	280mg/dl	28.5mg/dl
Ig G	1520mg/dl	150mg/dl
Protein A吸収後		
Ig G	3mg/dl>	3mg/dl>
S-CRN 抗HSV-1	40×	640×
抗HSV-2	20×	160×
Ig M 抗HSV-1	4×	16×
抗HSV-2	4×	16×

表1. 微量中和法とS-CRN検出法の感度の比較

HSV の型	患者名	病日	S-CRN		微量中和法			
			HSV-1	HSV-2	HSV-1		HSV-2	
					C(-)	C(+)	C(-)	C(+)
I	128 N Y	7	40>	40>	5>	5>	5>	5>
		11	640	2560	5	20	5>	5>
		21	5120	10240	5	160<	5>	5
		114	1280	640	20	80	5>	10
		212	640	320	20	20	5>	5
		316	1280	640	10	40	5>	5
	163 K Y	3	40>	40>	5>	5>	5>	5>
		17	2560	5120	5	20	5>	5>
		31	5120	2560	5	20	5>	5>
		132	2560	320>	5>	20	5>	5>
		168	1280	320>	5	40	5>	5>
		287	640	320>	5>	20	5>	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



Herpes Simplex Virus(HSV)の妊婦への感染は、二つの問題がある。一つは、胎内感染であり、もう一つは、産道感染である。

HSV の胎内感染は、胎児の全身感染を招集するだけでなく、先天異常児を発生することも知られていて、「TORCH compiex」の中に含まれている。

HSV の胎内感染の診断は、

- (1)胎児からの HSV の分離
- (2)胎児血清中の IgM 抗体の証明による。

本研究では、IgM 抗体の証明法を開発すること、その応用がどこまで可能か検討した。