

## C-1 単純ヘルペス脳炎の早期診断

### -IgM ELISA, の検討

研究協力者 杉 本 健 郎 関西医科大学小児科

共同研究者 坂 根 義 巳 谷内小児病院

#### 1. はじめに

第1編(1)では単純ヘルペス脳炎(HSE)の初期症状は多彩であり、その1つに急性脳症をしめすことがあり、その1つに Reye syndrome(RS)との早期鑑別、およびHSEの早期治療の面でHSEの早期診断が必須のものであることを指摘した。また、第2編(2)では、その早期診断の1つの方法として、髄液IgG抗体をはかることで、神経症状発現後2-3日に早期診断できることを示した。

今回は、その早期診断をより確実にするために、髄液IgG抗体のほかに、血清のIgM抗体および、髄液、血清のIgM捕捉ELISAを検討したので報告する。

2、方法：髄液IgG抗体のELISA値は、HERPELISA TEST KIT (M.A. Bioproducts) を用いて測定した。IgM抗体は、同じ測定系でIgGのかわりに、antihuman-IgM/AP-Konjugat, Behringwerkeで測定した。IgMの捕捉ELISA値はSRLに測定を依頼した。なお、この判定は血清では、健康成人150例の測定値の2SD-3SDを(+)とし、3SD以上を(+)と判定した(3)。髄液中のIgGはsingle radial immunodiffusion 法(Partigen, Behringwerk)で測定した。局所IgGをみるためIgG index (4)およびIgG合成能(5)を測定した。

3、結果：髄液ELISA-IgG及び血清IgMのcut off value はTable 1に示した。今回3例のHSEについて検討した。Table 2には、3例の血清および髄液中のIgGや、他の方法による抗体価値をしめしたが、表中のCase 1は、第1編の第7例でCase 2は、第9例、

Case 3 は、第 4 例とおなじである。

Case 1 の結果は、図 1 にしめた。I g G 抗体については、第 2 編でしめたが、血清 I g M 抗体は、発症後 4 日目、5 日目には陽性であったが、7 日目には陰性化している。捕捉 E L I S A 値は、Table にしめたが、発症後 28 日目に髄液中で陽性値を示した。

Case 2 は、髄液 I g G 値のみであり、すでに第 2 編で報告済みである。捕捉法では、発症後 8 日目に血清抗体価が (+) をしめた。

Case 3 の髄液 I g G - E L I S A および血清 I g M - E L I S A は、図 3 にしめたが C S F - I g G 値は吸光度比で発症後 3 日目に、血清 I g M の吸光差値も、3 日目に陽性域にあった。そして、I g M - E L I S A 値は、40 日目には陰性化していた。捕捉法はすべて陰性であった。尚、Case 1, Case 2 は、急性期、従来 C F, N T による抗体価はまったく有意な上昇をしめさなかったが、Case 3 は、発症後 5 日目には、髄液 C F, N T が陽性値をしめた。

4、考察：今回しめた症例は、すべて後方視的に E L I S A 値を測定し、結果を判定したものであるが、もし、急性期にこれらの方法を施行していたなら、Case 2, 3 では、発症後 3 日目に Case 1 では、発症後 5 日目には、H S E の診断が可能であった。髄液 I g G - E L I S A の評価については、第 2 編でも指摘したとおり、吸光度比のほうが差より鋭敏であるが、それだけに、偽陽性がでる可能性が考えられる。今回行った血清 I g M - E L I S A は、その点を、Case 1, 3 でもわかるとおり、補強するものである。I g M 抗体については、rheumatoid factor のある血清で、特に偽陽性が出やすい (6) といわれてきたが、今回経験した症例は、その年齢の殆どが 5 歳以下であり (1)、この点は特に問題とならないであろう。また、こういった点を改善する意味で、より特異的 I g M 抗体を検出する目的で捕捉法が登場した。今回のわれわれの結果ではその優位性を裏づけすることはできなかったが、S t. L o u i s 脳炎などの報告では (7)、発症後 3 日以内で 71% の陽性率を出すほど鋭敏、かつ早期診断に有効なものと報告されている。今回の捕捉法の測定では、1 つに cut-off value の問題、そしてもう 1 つは、検体の凍結、融解による抗体価の減少も関連していると考えられる。

5、結論：急性脳症の鑑別に H S E は、必須である。その方法の 1 つに髄液所見、脳波、C T 観察をくりかえしていくことも大切であるが、単純ヘルペスウイルスの髄液 I g G 抗体、および血清の I g M 抗体を E L I S A で測定することにより、その早期診断が可能になる事を示した。

## 文献

- 1、杉本健郎、原因不明の脳症に関する研究、昭和58年度研究報告書(第1分冊) p161-165
- 2、杉本健郎、同上、p166-171.
- 3、Special Reference Laboratories Inc. 私信。
- 4、Delpech B, Lichtblau E, Etude quantitative des immunoglobulines G et de l'albumine du liquide cephalo-rachidien. Clin Chim Acta 37:15-23,1972.
- 5、Touretellotte W, Ma B I, Multiple sclerosis. The blood-brain barrier and the measurement of de novo central nervous system IgG synthesis. Neurology 28:76-83, 1978.
- 6、Salonen E-M, Vaheri A, Suni J, Wager O, Reumatoid factor in acute viral infections :Interference with determination of IgM, IgG and IgA antibodies in an enzyme immunoassay. J Inf Dis 142:250-255,1980.
- 7、Monath TP, et al, Immunoglobulin M antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of St.Louis encephalitis. J Clin Microbiol 20:784-790,1984.

Table 1

ELISA values for HSV and the cut-off value in control subjects

ELISA value	Type 1 HSV		Type 2 HSV	
	(A)-(C)	(A)/(C)	(A)-(C)	(A)/(C)
CSF IgG (n = 20)	0.024 ± 0.04*	1.2 ± 0.3	0.015 ± 0.025	1.1 ± 0.2
Cut-off value**	0.144	2.1	0.09	1.7
Serum IgM (n = 10)	0.024 ± 0.011			
Cut-off value**	0.057			

\* mean ± SD, \*\* mean + 3SD

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay,

HSV: herpes simplex virus,

CSF: cerebrospinal fluid.

(A): absorbance value of the sample (control subjects) antigen cuvette,

(C): absorbance value of control antigen cuvette.

Table 2  
Serological study in 3 patients

Case No.	1					2					3				
	4	5	7	10	21	3	10	20	31	62	3	15	19	40	72
Serum IgG (mg/dl)	694	924				867	694				1148	1150			780
Albumin (g/dl)	3.7	4.4	3.1			3.0	3.2				3.56	2.8			3.66
CF	4	<4	<4			16	8	16	16	4	1024	128	256		
NT (I)	8	<4	4												64
(II)		<4	<4							<4	<4				32
FA I-IgG										80	40				
I-IgM										<10	<10				
CSF total protein(mg/dl)	67	69	69			99	334	300	184	66	33	199	133		60
IgG (mg/dl)	4.4	4.6				6	22.5	29			5	35	50		
Albumin (mg/dl)	24.6	32				41	156	165			28.4	49	85		
CF			1	<1					<1	<1		64		16	8
NT (I)				<1						<1		4		2	<1
(II)				<1	<1					<1		2		2	<1
FA I-IgG										1					
I-IgM										<1					
IgG index <sup>(1)</sup> (normal: <0.85)	0.95	0.68				0.5	0.67	0.99			0.54	1.71			
IgG synthesis <sup>(2)</sup> (normal: <3.3)	9.15	4.7				16.5	36.5	79.5			0.55	127			

CF: complement-fixing antibody, NT: neutralizing antibody, FA: fluorescent antibody,

I: herpes simplex virus Type 1, II: HSV Type 2.

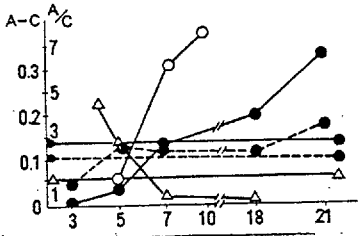


Fig. 1. Change of ELISA values in CSF IgG (●), serum IgG (○) and serum IgM (△) to HSV type 1 in a 4-year-old male (Case 1).

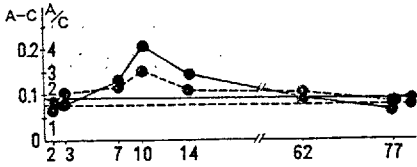


Fig. 2. Change of ELISA values in CSF IgG (●) to HSV Type 2 in a 12-day-old male (case 2).

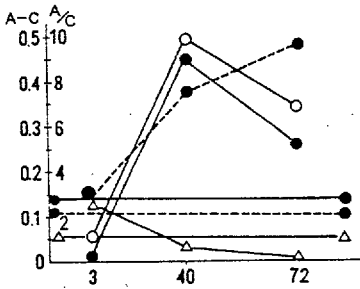


Fig. 3. Change of ELISA values in CSF IgG (●), serum IgG (○) and serum IgM (△) to HSV Type 1 in a 5-year-old male (Case 3).

Ordinate indicates ELISA values expressed either in (A)-(C) or in (A)/(C), and abscissa days after the onset of the symptoms, respectively. A solid line represents (A)-(C) value and a dash line (A)/(C) ratio, respectively. A straight horizontal line shows each cut-off value.

Table 3 IgM antibody Capture ELISA

Case 1.	day	3	4	7	28
	Serum		0.255 (±)		
	CSF	0.207 (-)		0.216 (-)	0.598 (+)

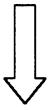
Case 2.	day	7	8	9	10	11
	Serum		0.294 (±)	0.206 (-)		0.178 (-)
	CSF	0.034 (-)		0.092 (-)		0.139 (-)

Case 3.	day	4	5	6	7	8	9	10
	Serum		0.128 (-)		0.121 (-)		0.099 (-)	0.115 (-)
	CSF	0.105 (-)		0.067 (-)		0.088 (-)		



## 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.はじめに

第1編(1)では単純ヘルペス脳炎(HSE)の初期症状は多彩であり、その1つに急性脳症をしめすことがあり、その1つに Reye syndrome(RS)との早期鑑別、および HSE の早期治療の面で HSE の早期診断が必須のものであることを指摘した。また、第2編(2)では、その早期診断の1つの方法として、髄液 1gG 抗体をはかることで、神経症状発現後 2-3 日に早期診断できることを示した。

今回は、その早期診断をより確実にするために、髄液 1gG 抗体のほかに、血清の IgM 抗体および、髄液、血清の IgM 捕捉 ELISA を検討したので報告する。