

# 単純ヘルペスウイルスの血清疫学的研究

—山梨県における年齢別中和抗体保有状況—

渡辺由香里 三木 康 小澤 茂  
佐藤 譲 吉野亀三郎

単純ヘルペスウイルス (HSV) には、主として口唇ヘルペス症から分離される1型 (HSV-1) と、主として性器ヘルペス症から分離される2型 (HSV-2) がある。HSV-1とHSV-2は亜型というべきもので、中和に関係する共通抗原を持っているので、小児期にHSV-1による口唇ヘルペス症に感染することで、HSV-1とHSV-2のクロス抗体が上昇して、その後、HSV-2による性器ヘルペス症等に罹患しても不顕性か軽症で経過するのが普通であった。しかし近年、妊娠年齢層の女性にHSV抗体のない者が増加して、これらの母親の出産する新生児はHSVに無防備のため、新生児期に初感染を受けると、自己防御力が低いため全身感染症で死亡する危険率が高くなる。とくに出生時に母親が性器ヘルペス症に罹患していると、この危険が大き<sup>1)</sup>。

このような観点からHSV感染症は新たに注目されてきているにもかかわらず、疫学的研究は、抗体測定法として信頼度の高い中和反応が繁雑であるためか、全国的にみて、岩手、沖縄<sup>3,4)</sup>、東京<sup>5~7)</sup>、福岡<sup>8)</sup>、高知、愛知<sup>9)</sup>等の一部の都道府県で行われているのみである。

われわれは山梨県住民の血清についてHSV中和抗体を測定し、HSVの浸淫度を調査したので報告する。

4°Cに一夜放置したものを中和試験直前にMMで30倍希釈して用いた。

## 4. 中和抗体価の測定

最初に56°C30分非働化した血清にMMを加えて5倍希釈血清を作成した。本藤らのマイクロプレート法<sup>1)</sup>により補体要求性中和抗体(CRN)の有無をスクリーニングした。抗体陽性の検体についてHSV-1に対する通常の中和抗体(N)とCRNを測定した。手順は以下のとおりである。

スクリーニングには5倍希釈した血清1検体につきマイクロトレイの2穴を用い、N、CRN抗体価の測定には1検体に4列の1:10から1:320までの2倍階段血清希釈列を作った。それぞれの検査で各穴に1,000 TCD<sub>50</sub>を含む標準ウイルス液を50μlずつ滴下して、4°C一夜放置して中和反応を行なった。翌日、2列に細胞数5×10<sup>5</sup>/mlに調整したVero細胞浮遊液を50μl、残りの2列はCRN抗体を測定するために、同じVero細胞浮遊液に最終濃度1:30になるように補体を加えたもの50μlを滴下した。直ちによく混和し、37°Cの5%

## 材料および方法

### 1. 調査対象血清

1982年1月から12月までに採取され、当研究所に一般検査を依頼された血清検体575件を使用した。検体は抗体測定を行うまで-20°Cに凍結保存した。

### 2. ウィルス

HSV-1の標準ウイルスとしてHF-株を、HSV-2の標準ウイルスとしてUW-268株をVero細胞で増殖し、それぞれのウイルス感染価を測定した。この各標準ウイルスを0.5mlずつ分注して-70°Cでストックしておき、検査毎に2本を融解プールして、1,000 TCD<sub>50</sub>/0.05 mlになるように細胞維持液(MM)で希釈して使用した。

### 3. 補 体

市販の凍結乾燥モルモット補体を、蒸留水で溶解し、

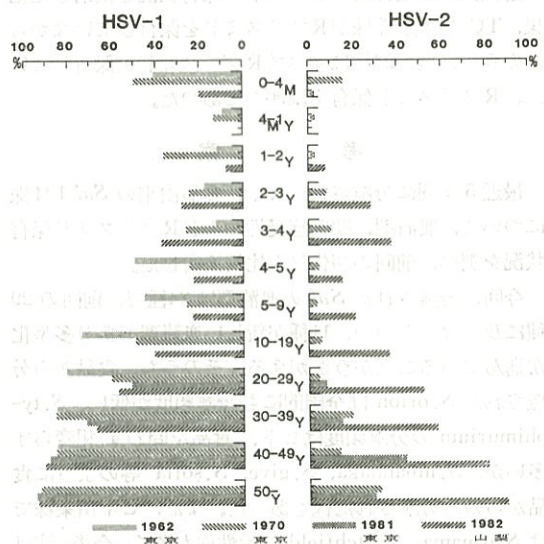


図 年齢群別 HSV-1, HSV-2 抗体保有率

◻ : 抗体保有陰性

CO<sub>2</sub> 恒温器中で培養した。4日後、10%ホルマリン加0.2%ゲンチアナ紫液で固定染色し、3時間後水洗して各穴のCPE(細胞変性効果)を判定した。N価、CRN価はそれぞれ2列ずつ行なっているため、その平均値を抗体価とした。

## 結 果

### 1. 年齢群別 HSV-1, HSV-2 抗体保有率

1982年の山梨県民の血清について、HSV-1とHSV-2のCRN保有率を1~2歳から50歳代の各年齢群別に調査し、東京都の1962年<sup>6)</sup>のHSV-1、1970年<sup>6)</sup>のHSV-1とHSV-2、1981年<sup>7)</sup>の20~29歳以上の年齢層のHSV-1とHSV-2の抗体測定成績と比較した(図)。

#### (1) HSV-1 抗体保有状況

東京都住民のHSV-1抗体保有率は、1962年に4~5歳は50%を示していたが、1970年には、10~19歳が49.3%と抗体の陽転年齢が進んでいる。妊娠年齢として重要視される20~29歳は、1962年は81.1%、1970年は60.4

%、1981年には51.6%と低下を示している。30歳以上の年齢層は各調査とも変化はみられなかった。

山梨県での抗体保有率は、4~5歳は23.1%、10~19歳は40.9%、20~29歳は57.4%であった。

#### (2) HSV-2 抗体保有状況

1970年の東京都のHSV-2特異抗体保有率は各年齢層でHSV-1と比べると著しく低く、30歳以下は10%未満であった。山梨県の抗体保有分布は型特異抗体でなくHSV-1感染によるクロス抗体を含めたものであり、1982年のHSV-1の抗体保有と同様に高い率を示していた。

### 2. HSV-1 抗体価の年齢別分布

HSV-1抗体陽性者のCRN価を測定して、年齢群別、性別に分けて示した(表)。

1:10以上と1:40以上の抗体保有率を比べてみるとほぼ同様な値を示している。また男性と女性の保有率はそれぞれ57.0%と57.6%で有意の差は認められなかった。

表 HSV-1 抗体価の年齢別分布

年 齢	性別	検体数	HSV-1 型 CRN 抗体価							抗体保有率 (%)		
			<10	10	20	40	80	160	≥320	≥10	≥40	
0 ~ 1	男	3	3							0	0	
	女	2	2							0	0	
1 ~ 2	男	9	8					1		11.1	11.1	
	女	4	4							0	0	
2 ~ 3	女	7	5				1	1		28.6	28.6	
3 ~ 4	女	8	5				1		2	37.5	37.5	
4 ~ 5	男	3	2			1				33.3	33.3	
	女	10	8				1	1		20.0	20.0	
5 ~ 9	男	16	13				1	1	1	18.8	18.8	
	女	31	23				1	4	2	1	25.8	25.8
10 ~ 14	男	23	13				1	2	7	43.5	43.5	
	女	32	19				3	5	5	40.6	40.6	
15 ~ 19	男	30	19		2		1	1	2	6	36.7	30.0
	女	30	17	1	1		5	5			43.3	36.7
20 ~ 24	男	21	11			1	5	4			47.6	47.6
	女	50	21	1	1	3	8	12	4		58.0	54.0
25 ~ 29	男	20	8		2	1	5	4			60.0	50.0
	女	50	20	2	1	1	19	7			60.0	54.0
30 ~ 34	男	26	11	1		3	4	6	1		57.7	53.8
	女	40	12		1	1	11	14	1		70.0	67.5
35 ~ 39	男	25	8			1	2	11	3		68.0	68.0
	女	16	4		1		5	6			75.0	68.8
40 ~ 49	男	34	2	—	—	—	—	—	—		94.1	
	女	35	4	—	—	—	—	—	—		88.6	
50 ~	男	25	3	—	—	—	—	—	—		88.0	
	女	25	0	—	—	—	—	—	—		100.0	
計	男	235	101	(1)	(4)	(7)	(19)	(31)	(18)		57.0	
	女	340	144	(4)	(5)	(7)	(58)	(53)	(13)		57.6	

( ) : 39歳以下の年齢層の合計, — : 未測定

妊娠年齢層 20~29 歳を細分してみても 20~24 歳の抗体保有率は 58.0%, 25~29 歳は 60.0% で有意の差は認められなかった。

## 考 察

HSV-1 はかつては小児期までに人口の 70~90% に初感染をおこし(旧年型), そのうち 90% が不顕性感染で, 発症しても多くは軽い症状の歯肉口内炎をおこす程度といわれていた<sup>9)</sup>。近年, 抗体の陽転が小児期から成人期にずれている(近代型) ことを Hondo<sup>9)</sup> が報告した。東京都の抗体保有分布の変遷は顕著にこのことを示している。約 50% の人が陽転する年齢層をみると, 1962 年は 4~5 歳であったが, 1970 年は 10~19 歳, 1981 年は 20~29 歳と高年齢に移動している。成人のとくに妊娠年齢層に抗体陰性者が増加していることは, これらの母親が出産する新生児は, 出生後約半年間の初感染を防ぎ, 保護する母親由来の抗体がないため, 全身感染症で死亡する危険率が高くなる<sup>10)</sup>。また成人の HSV 初感染も増加し, 小児の感染様式と違って濃厚なウイルスと接触する機会が多くなるので激症となると考えられる<sup>11)</sup>。

1982 年の山梨県の抗体保有状況を, 東京都の調査成績を背景にしてみると, 1970 年より抗体分布の近代化が進み, 30 歳以上の年齢層では 1981 年とほぼ同様な値を示している。成人の抗体陰性者が蓄積され, 妊娠周産期の HSV 感染が危惧される。

HSV-2 については, HSV-1 抗体を持ってれば HSV-2 に対するクロス抗体がある程度防御力を持つので, 性器ヘルペス症に罹患しても軽症か不顕性感染で経過する。しかし抗体を保有していない成人が初感染を起こすと急性の激しい症状を示すので, 世界各地で性病として重要視されている。また HSV-1 と同様に妊娠末期に性器ヘルペス症の初感染を受けると, 産道感染により新生児の致命的全身感染症を起こすことが知られている。東京都の成績は HSV-1 のクロス抗体を吸収した後の HSV-2 特異抗体保有率を示しており, HSV-1 に比べ侵淫度は低く, 20 歳以下の年齢層では 10% 未満の値を示していたが, 30 歳代から上昇している。HSV-2 は子宮頸癌の原因ウイルスである疑い<sup>12,13)</sup> がもたれているので, この面からの検討も必要であろう。

山梨県の HSV-2 抗体測定は, HSV-1 の吸収処理を実施しなかったため HSV-1 とのクロス抗体を測定したと考えられ, HSV-1 既感染者の 90% 以上が HSV-2 の

クロス抗体を保有していると推定される。型特異 HSV-2 抗体の測定は今後の課題としたい。

HSV の特徴は終生宿主と共生して, 潜伏ウイルスとなり, しばしば活性化による再発を起こす。このため, 血中の特異抗体価は刺激され終生変わらず一定の高い価を保持すると言われていた<sup>14)</sup> が, 本調査でも 1:10 以上の陽性者のうち 93.5% が 1:40 以上の高い抗体価を保有していた。

HSV の感染率においては, 男 57.0%, 女 57.6% で有意の差が認められず, HSV が全般的に侵淫していることを反映しているものと考えられる。

## ま と め

山梨県住民の単純ヘルペスウイルス (HSV) に対する中和抗体を測定し, HSV の侵淫度を調査した。妊娠年齢層で初感染を受ける危険性の高い無抗体の女性が 20~24 歳で 42%, 25~29 歳で 40% も存在した。新生児を HSV 感染から守るための予防対策として, 抗体のない妊婦の初感染の診断や, 性器ヘルペス症をもつ妊婦の発見などのため, ルーチンに HSV 抗体検査ができるようなウイルス臨床検査の普及が望まれる。

## 文 献

- 1) 吉野亀三郎: 臨床とウイルス 2, 117~125(1974)
- 2) 吉野亀三郎: 産科と婦人科 47, 1423~1431(1980)
- 3) 多田愛子, 平山宏宗, 橋本和予: 臨床とウイルス 9, 70~73 (1981)
- 4) 橋本和予: 臨床とウイルス 10, 147~157 (1982)
- 5) Yoshino, K. et al.: Japan, J. Med. Sci. Biol. 15, 235~247 (1962)
- 6) Hondo, R.: Japan, J. Med. Sci. Biol. 27, 205~213 (1974)
- 7) 本藤 良ら: 第 30 回日本ウイルス学会発表 (1982)
- 8) Hayashi, Y. et al.: Japan, J. Med. Sci. Biol. 37, 35~39 (1984)
- 9) 東 昇, 石田名香雄編: 新ウイルス学 II, 504, 朝倉書店 (1972)
- 10) 佐藤成大ら: 第 29 回日本ウイルス学会発表 (1981)
- 11) 吉野亀三郎: 感染症, 52~66, 朝倉書店 (1982)
- 12) 吉野亀三郎: 日本医師会誌 81, 263~272 (1979)
- 13) Kawana, T., Yoshino, K.: Microbiol Immunol 24, 1163~1174 (1980)