



带状疱疹・単純ヘルペスの診断

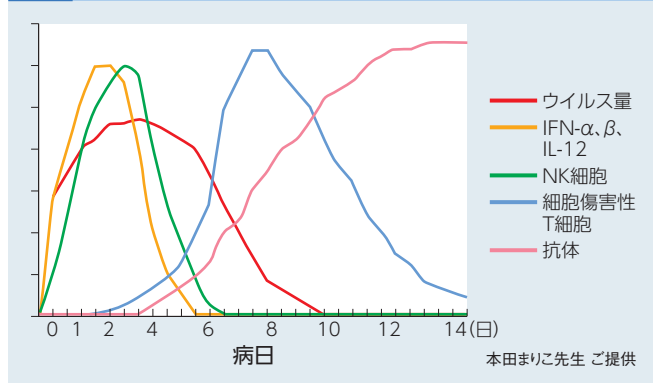
本田 まりこ 先生 東京慈恵会医科大学 皮膚科 客員教授/まりこの皮フ科 院長

ウイルス性疾患の確定診断

带状疱疹・単純ヘルペスを含むウイルス性皮膚疾患の診断は臨床像が最も重要であり、ウイルス性疾患を疑った場合、適切な検査をすることとなる。血清学的検査はウイルス感染があった事実を後から数値で確認する方法である。そのため確定診断にはウイルス分離同定やウイルス抗原検出、あるいはウイルス核酸検出によりウイルスの存在を証明する必要があると考える。

ヒトがウイルスに感染すると、自然免疫によって体内でIFNやIL-12などのサイトカインが放出される。そして、ウイルス量の増加とともにNK細胞、少し遅れて細胞傷害性T細胞が増加し、細胞性免疫が働く。その後、ウイルス量の減少と交差する形で抗体の上昇がみられる(図1)。带状疱疹・単純ヘルペスはともにウイルスの増殖期に検査を実施する。抗原検査や核酸検出法、ウイルス分離法などを用いて調べることとなるが、これらの中には日常診療では簡便に実施できないものもある。

図1 ウイルス感染における宿主免疫応答



HSVのIgG抗体保有率

単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus; HSV)の抗体価の測定では、酵素免疫測定法(EIA法、ELISA法)の感度が良い。EIA法を用いて2014年に湿疹性病変を有する患者を対象にHSVのIgG抗体保有率を調べたところ、0-9歳で16.7%、20歳代で36.8%、50歳代で58.7%、60歳代で71.1%と、加齢に伴いIgG抗体陽性率の上昇がみられるものの、若い世代での抗体保有率が低い結果となった(図2)。また、2014年6月から2015年1月に実施した別の調査では、女性は加齢に伴い陽性率が上昇する傾向がみられたが、男性では加齢に伴う上昇傾向はみられず、70歳代まで50%を下

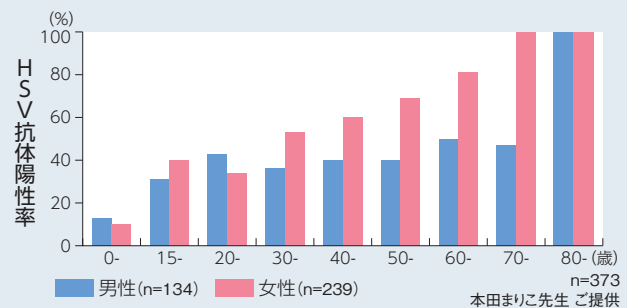
回った。この結果より、70歳代であってもHSVは初感染することも少なくないと考えられた(図3)。

図2 HSV抗体保有率

年齢	HSV IgG(EIA法)		計	陽性率(%)
	<2.0	>2.0		
0-	10	2	12	16.7
10-	26	8	34	23.5
20-	36	21	57	36.8
30-	47	43	90	47.8
40-	31	47	78	60.3
50-	19	27	46	58.7
60-	9	22	31	71.1
70-	5	19	24	79.2
80-	0	6	6	100.0

n=378
本田まりこ先生 ご提供

図3 年齢別HSV抗体陽性率(男女別)



HSV感染症の診断

HSV感染症の血清抗体検査には、補体結合反応(CF法)、中和反応(NT法)、glycoprotein G(gG)ELISA法などがあり、患者の血清中の抗体を検出・測定し、感染したウイルスを推定する。初感染では最初にIgM抗体が上昇し、次いでIgG抗体、NT抗体、CF抗体の順に抗体価の上昇がみられる(図4)。なお、IgM抗体は通常、比較的早期に上昇して短期間で消失する。

CF法による抗体価は初感染で上昇後、約2年で陰性化する。ただし、単純ヘルペスのように頻繁に再活性化する場合や無症候性ウイルス排泄がある場合は抗体産生が維持されるため、再発による抗体価の変動はみられない。さらに、CF法ではHSVと水痘・带状疱疹ウイルス(Varicella-zoster virus; VZV)がウイルスのエンベロープに存在するglycoprotein B(gB)で交叉反応を起こす。そのため、VZV既感染の患者がHSVに初感染した際に、同じαヘルペスウイルス亜科であるVZVの抗体価が先に上昇してしまうことがある(図5-a, b)。

また、HSV抗体価は大きく変動せずVZVの抗体価のみ上昇を示すこともある(抗原原罪説*) (図5-c)。そのような場合、性器ヘルペスであっても陰部に限局した水痘と誤診されることもあるため、注意が必要である。

*幼少時にあるウイルス株に初感染すると、それによる免疫抗体が「原罪」のようにその後の免疫機能を支配すること

NT法は型判別を目的に行われているケースが多い。しかし、HSV-1とHSV-2は交叉反応を示すことがわかっており、その鑑別は困難である。

gG ELISA法は、HSVのエンベロープに存在する糖タンパク質のgGを抗原として用いた方法で、アメリカではPCR法とともに性器ヘルペス診断に必須の検査となっている。gGは型特異的であるため、型特異的抗体を測定することにより、HSV-1とHSV-2の型判別が可能である。初感染の場合、日数は要するもののgGの抗体陽転率は100%に達することが報告されている¹⁾。

HSV-1・HSV-2に対するIgG抗体を、gG-1・gG-2抗原を用いて免疫蛍光分析装置で検出する新しいキットが発売されている。そのキットを用いた場合の抗体検出感度を、gG-1・gG-2を抗原として型特異的抗体を検出する従来法のELISAキットと比較した結果、HSV-1感染例では93.6%、HSV-2感染例では97.2%が一致し、型特異的抗体をほぼ正しく検出することが示された²⁾。

図4 液性免疫の推移

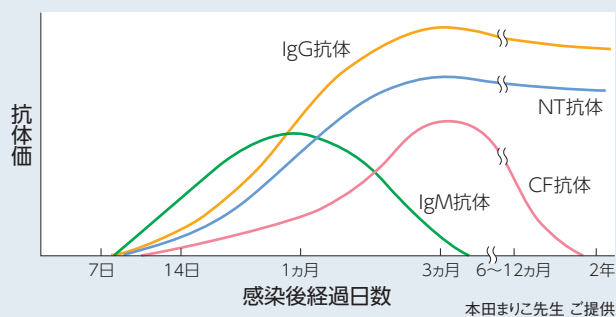
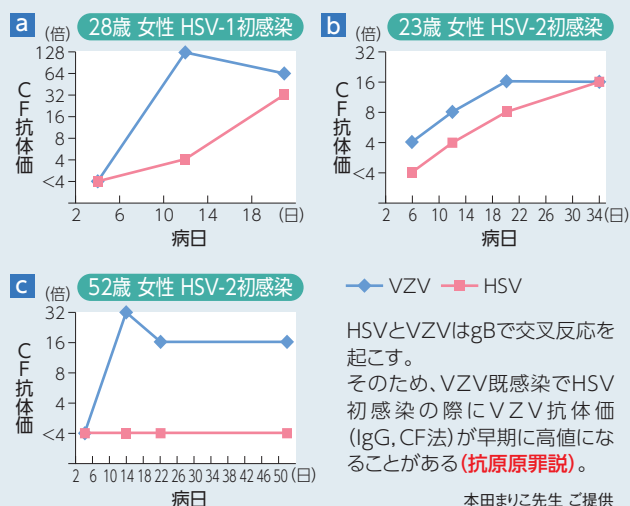


図5 HSVとVZVの交叉反応



HSV診断には型判別が重要と考えるが、PCR法によるDNA検査、ウイルス分離同定などアメリカでは必須とされている検査が本邦では保険適用となっておらず、使用機会が少ない。型判別が広く行われるようになるためには、これらの検査が保険適用となることが望まれる。

抗原検査では、イムノクロマト法を用いた抗原迅速検出キットが性器ヘルペスの診断に保険適用となり、簡便かつ迅速にHSV抗原検出が行えるようになった。臨床試験の結果、HSV抗原迅速検出キットの検出感度は58% (初発例64%、再発例55%)と、ウイルス分離法の61% (初発例64%、再発例59%)とほぼ同等であることが示されている³⁾。ただし、感度は核酸検査であるPCR法の方が優れることから、米国では抗原検査の評価は必ずしも高くなく、PCR法が最も推奨される検査法とされている。

VZV感染症の診断

VZV感染症は臨床的な特徴から比較的判別がつきやすく診断で迷うことは少ないため、検査はあまり実施しない。しかし、米国では水痘ワクチンが本当に効いているのか、ウイルスの再活性化があるのかが一番の問題になっている。そのため、ワクチンを接種したにも関わらず発疹が出た患者に対しては、ワクチン株か野生株か判別するため必ずウイルスDNAの検査をすることとなっている。

最近になって、帯状疱疹発症前の前駆症状のある患者の唾液中にVZV-DNAが検出されることが明らかとなり、帯状疱疹の診断に有用な可能性があることが示された⁴⁻⁵⁾。帯状疱疹と早期に診断できれば早期の治療開始が可能であり、帯状疱疹後神経痛の残存率低下にもつながる。そのためにも、無疱疹性帯状疱疹のような皮疹が認められない場合に、唾液中にVZV-DNAが存在するか検査で調べることは重要であると考えられる。

初感染(水痘)か帯状疱疹かを明らかにする場合は、IgG抗体avidity(抗原との結合力)を用いることがある。Avidity検査は、尿素やドデシル硫酸ナトリウムなどの抗原抗体間の化学結合を切断する薬剤を使用し、抗原と抗体の結合力の度合をみる検査である。感染初期では抗原と低親和性の抗体が産生され、のちに高親和性の抗体が産生される⁶⁾。このことを利用すると、結合力の低い初感染=水痘と、結合力の高い再発=帯状疱疹との判別が可能となる。

なお、アメリカではVZV感染症の診断でもHSV感染症の診断と同様に、PCR法によるDNA検査は必須とされている。今後本邦でも保険適用となり、一般的に行われるようになることが強く望まれる。

- 1) Ashley RL et al. Clin Microbiol Rev. 12 (1) 1 (1999)
- 2) 川名尚 他. 日性感染症会誌. 26 (1) 53 (2015)
- 3) 早川潤 他. 日性感染症会誌. 23 (1) 119 (2012)
- 4) Gershon AA et al. Clin Infect Dis. 61 (4) 536 (2015)
- 5) Mehta SK et al. J Virol Methods. 193 (1) 128 (2013)
- 6) 岡田晴恵. 臨床と微生物. 31 (2) 139 (2004)