

女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における 抗体推移に関する研究

東京大学医学部附属病院分院産婦人科

小泉佳男 川名尚

Profiles of Antibody to Herpes Simplex Virus in Female Patients with Primary Genital Herpes Simplex Virus Infection

Yoshio KOIZUMI and Takashi KAWANA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo University Branch Hospital, Tokyo

概要 女性性器の単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)又は2型(HSV-2)の初感染における血清抗体(IgM, IgG)の推移をELISAを用いて検討した。

HSV感染初期におけるIgM抗体の陽性率は第5～7病日でHSV-1は53.3%, HSV-2は28.6%, 第11～15病日ではHSV-1, HSV-2ともに100%であり診断的意義は高いと思われた。IgM抗体価の平均的な推移はHSV-1, HSV-2感染ともに2～3週をピークとして徐々に低下したが症例ごとにみるとIgM抗体価の推移が三つのパターンに分けられることが判った。つまり2～3週をピークとして低下する群, ピーク以降も低下しないで8前後の高値を続ける群, 抗体価は上昇しないで2前後の低い値のまま持続する群の3群である。IgM抗体が8前後の高値のまま持続する群は, HSV-1感染例に比べてHSV-2感染例の方が有意に多かった。

IgG抗体の陽性率は第5～7病日ではHSV-1感染例とHSV-2感染例でそれぞれ13.3%と0%, 第11～15病日でそれぞれ93.3%と62.5%となりHSV-2の方が陽転率が低かったが有意差はなかった。IgG抗体はIgM抗体よりも出現はやや遅れ, IgM抗体にはやや劣るものの診断的価値はあると思われた。IgG抗体はHSV-1, HSV-2ともに3週頃まで上昇したが, 抗体価は低く3カ月目まで臨床的にヘルペス既往のない妊婦や再発を繰り返す性器ヘルペス患者よりも遥かに低い値で推移した。

Abstract Objective : To establish serologic diagnosis of genital infection with herpes simplex virus (HSV)-1 or HSV-2, IgM and IgG antibodies to HSV in patients with primary genital HSV-1 or HSV-2 infection were measured.

Method : Thirty-four patients with primary genital HSV infection were studied. IgM and IgG antibodies to HSV were measured by ELISA for three months after onset of the disease.

Results : IgM antibody was detected in 53.3% of the HSV-1 infected patients and in 28.6% of the HSV-2 infected patients, respectively, within 5—7 days after the onset of the disease, and all patients had positive results within 11—15 days. The geometric mean of the IgM antibody titer peaked in 2—3 weeks after the onset of the disease and then declined. But it was found that there were three patterns in sequential change in the IgM titer, namely a rising and declining pattern, a rising and persistent pattern and a low titer pattern. The rising and persistent pattern was more frequently found in HSV-2 infected patients than in those with HSV-1. Although IgG antibody was negative in the patients 5—7 days after the onset of the disease, 93.3% of HSV-1 patients and 62.5% of HSV-2 patients were positive at 11—15 days. The IgG antibody titer during the convalescent phase after the primary genital infection with HSV-1 or HSV-2 was lower than that of recurrent genital herpes patients and normal seropositive pregnant women.

Conclusion : The results suggested that detection of IgM and IgG antibodies to HSV had diagnostic value in primary genital HSV infection.

Key words : Antibody to HSV · Primary genital herpes

緒 言

単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus, HSV) の感染によって発症する性器ヘルペスは重要なウイルス性感染症である。厚生省の感染症サーベイランスによると性器ヘルペスはこの10年間に着実に増加の傾向を示しており産婦人科臨床において重要な位置を占めるようになった^{1,2)}。

性器ヘルペスの診断は、病変部からのウイルス分離が最も確実であるが、病変部がすでに治癒してしまった場合はこの診断法は不可能である。この点血清中の抗体の測定によれば、このような状況でもなお診断が可能である。またウイルス分離には費用と労力がかかり、結果が出るまでに時間もかかることもあって日常臨床では抗体測定が好んで用いられている。通常ウイルス感染の血清診断にはIgM分画の抗体の検出やIgG抗体の陽転や有意な上昇の証明によって行われるがHSV感染においてはその判断基準となる抗体価の推移について、特に最近汎用されるようになったELISA法による報告は世界的にもほとんどみられない。性器ヘルペスの発症病理は複雑で、初めて症状が出現した場合でもHSVの初感染によって発症する場合と神経節に潜伏していたHSVの再活性化によって発症する場合とに分かれる。さらに、単純ヘルペスウイルスには単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)と2型(HSV-2)があり、性器にはどちらも感染するので、この点も考慮しなくてはならない³⁾。今回、このような複雑な性器のHSV感染における抗体の評価をするうえで基本となるべきHSV-1とHSV-2の初感染例についてELISA法を用いて急性期から約3カ月間のIgM分画における抗体(以下IgM抗体)とIgG分画における抗体(以下IgG抗体)の推移を検討した。さらに、IgG抗体価については一般妊婦や再発を繰り返す性器ヘルペス患者の抗体価とも比較検討した。また、今回の研究対象では治療の必要性からアシクロビルを経口投与が行われたが、本剤を使用することにより抗体価が上昇しにくいことが知られているため^{4,5)}同薬剤の開発以前の症例についても検討してアシクロビルの抗体産生に対する影響の検討を合わせて行った。

研究対象と方法

1. 対象

1985年から1995年まで東大分院産婦人科にてHSVを分離して女性性器ヘルペスと診断した患者のうち、初感染と診断した34例を対象とした。HSV-1を分離した症例は23例、HSV-2を分離した症例は11例であった。これらはすべてアシクロビル1日1,000mg、5日間の投与にて治療された。対照としてアシクロビル非投与例について検討するためにアシクロビルが市販される以前の1975～1982年の8例(HSV-1; 4例, HSV-2: 4例)についても同様に検討した。初感染の診断は発症後1週間以内のIgG抗体価が陰性(cut off値4以下)であることをもって行った。HSV-1を分離した23例から第2病日より発症後約3カ月までの間に計96回、1例平均4回採血した。HSV-2を分離した11例からも同様の期間に計43回平均4回採血した。採血後血清に分離し抗体測定まで-45℃に保存した。IgG抗体価の評価のために再発を繰り返す症例19例(HSV-1によるもの4例, HSV-2によるもの15例)の再発時の血清並びに対照として1994～1995年に国立習志野病院を訪れた臨床的に単純ヘルペスウイルス感染のない正常妊婦198名の血清についてIgG抗体を測定した。

臨床的重症度と抗体推移の関連性を以下の項目について検討した。1. 発熱(38℃以上)の有無、2. 疼痛の程度、3. 鼠径リンパ節腫脹圧痛の有無、4. 排尿困難の有無、5. 外陰部のヘルペス性病変の個数と拡がり。

2. 方法

1) 単純ヘルペスウイルスの分離と同定

外陰部の病変を細い綿棒にて擦過し、これをEagle's MEM培地にてペニシリン1,000単位/ml、ストレプトマイシン1,000μg/ml、仔牛血清2%となるように加えたものにてすすぎ、その日のうちに培養R-66細胞に接種した。毎日、細胞変性効果(CPE)を観察し、70～90%程度にCPEが拡がったところで細胞を採取した。これを無蛍光スライドグラスに塗抹し、自然乾燥後、アセトンにて10分間固定した。これにHSV-1又はHSV-2に対する Mausモノクローナル抗体に蛍光標識したキット

(MicroTrak Herpes, 第一化学薬品)を反応させ蛍光顕微鏡にて判定し, HSV の同定と型決定を行った⁶⁾.

2) 血清抗体測定法

HSV に対する抗体の測定はマイクロプレートを用いた ELISA 法であるデンカ生研社製キット“ヘルペス IgM(II) - EIA 「生研」”, “ヘルペス IgG(II) - EIA 「生研」”を用いた。本キットでは Vero 細胞に HF 株(HSV-1)を感染させた細胞を超音波破碎して抗原としている。反応はすべて室温で行った。

(1) IgM 抗体

抗ヒト IgM 抗体(マウスモノクローナル抗体)を固相化したものに, 200倍に希釈した検体(血清)を100 μ l 分注した。1時間反応後, 洗浄し, 単純ヘルペスウイルス抗原・対照 Vero 細胞抗原を100 μ l 分注した。1時間反応後, 洗浄し, ペルオキシダーゼ標識抗単純ヘルペスウイルス 1 型抗体100 μ l を分注し1時間反応させた後, 洗浄し, 基質液を100 μ l 分注した。30分反応させた後, 0.6N 硫酸を100 μ l 加えて反応停止後, 450nm にて吸光度を測定した。ウイルス抗原による吸光度から対照抗原による吸光度を差し引いたものをそれぞれの検体の吸光度とした。これを弱陽性コントロールの吸光度で割った値を算出し, 0.8未満を陰性, 0.8以上1.2未満を判定保留, 1.2以上を陽性とした⁷⁾。

(2) IgG 抗体

HSV-1抗原と対照としての Vero 細胞抗原をそれぞれ固相化したものに200倍に希釈した検体を100 μ l 分注した。1時間反応させた後, 洗浄し, ペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG(ヤギ)抗体を100 μ l 分注した。1時間反応後, 洗浄し基質液を30分反応させた後, 0.6N 硫酸にて反応停止後450nm の吸光度を測定した。ウイルス抗原固相プレートによる吸光度から対照抗原固相プレートによる吸光度を差し引いたものをそれぞれの検体の吸光度とした。CF 価 1:16を示す血清を16倍希釈した血清の OD をもって4 EIA 価とし, 陰性, 2, 4, 8, 32, 128 EIA 価の検量曲線から検体の値を算出し, 2 未満を陰性, 2 以上 4 未満を判定保留, 4 以上を陽性とした。

Table 1 Measurement of anti HSV-IgM and HSV-IgG titers of two fold diluted serum by ELISA

serum dilution	IgM			IgG		
	mean titer	stand-ard deviation	coefficient of variation (%)	mean titer	stand-ard deviation	coefficient of variation (%)
undiluted	6.65	1.01	15.1	132.9	24.98	18.7
1/2	5.16	0.80	15.5	58.9	15.75	26.7
1/4	3.21	0.43	13.2	23.7	8.07	34.0
1/8	2.01	0.29	14.3	10.4	1.34	12.8
1/16	1.36	0.12	8.5	6.8	0.47	6.9
1/32	0.80	0.08	10.2	3.3	0.39	11.8
mean	—	—	12.8	—	—	18.5

3. 推計学的検討

有意差の検定には χ^2 検定を用いた。

研究成績

1. 抗体測定法についての検討 (Table 1)

1) IgM 抗体

HSV-1の初感染による性器ヘルペス患者の第16病日の血清を用いこれを原液, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32に希釈したものについてそれぞれ6回ずつ測定した。その結果, 平均値でみると変動係数は20%以下(平均12.8%)で, ほぼ希釈直線性があった。

2) IgG 抗体

HSV-1感染による性器ヘルペス患者の血清を用い, これを原液, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32に希釈したものについて IgM 抗体と同様に解析した。平均抗体値の変化は希釈倍数にほぼ平行し, 変動係数は6.9~34%であったが低い抗体価の場合は約10%程度であった。

2. IgM 抗体の経時的推移

HSV 初感染後の IgM 抗体推移を HSV-1感染例と HSV-2感染例について, それぞれ陽転率と抗体価の推移を3日ごとに区分して第20病日まで検討した。また抗体価についてはさらに3カ月までの推移を検討した。

1) IgM 抗体陽性率と平均抗体価の推移 (Fig. 1)

HSV-1初感染例の IgM 抗体陽性率と平均抗体価をみると, 第2~4病日で14.3%(2/14)が陽性で平均抗体価は0.8であった。以下それぞれ第5~7

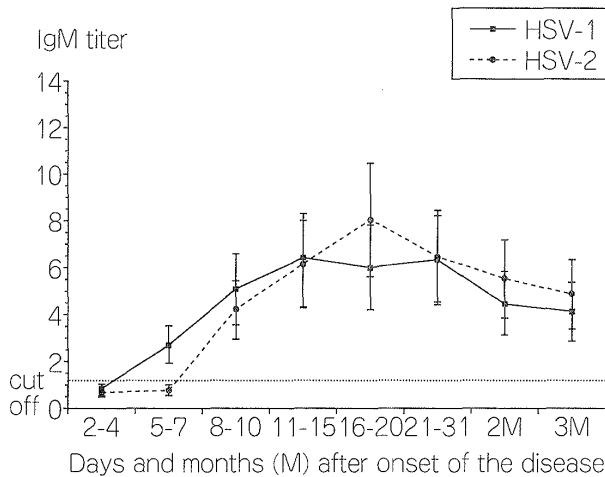


Fig. 1 Sequential change of anti-HSV IgM titers during acute and convalescent phase in patients with primary genital HSV-1 or HSV-2 infection

病日では53.3% (8/15) で2.72, 第8～10病日では81.3% (13/16) で5.10, 第11～15病日では100% (15/15) で6.44であった。一方, HSV-2の初感染例についてその陽転率と平均抗体価をみると第2～4病日では5例全例陰性で0.69, 第5～7病日では28.6% (2/7) で0.76, 第8～10病日では80% (4/5) で4.22, 第11～15日では100% (8/8) で6.20であった。HSV-2感染例の方がやや遅れる傾向がみられたが, 第11～15病日には100%陽転した。

IgM抗体が100%陽転した第16病日以後のIgM抗体価の推移を3カ月まで追跡した。HSV-1感染例では第16～20病日では6.07とやや下降傾向を示したが, その後の長期的推移をみると第21病日以降第31病日までの平均抗体価は6.40とほぼプラトーで2カ月目で4.55, 3カ月目で4.19と下降傾向にあった。一方, HSV-2感染例についてみると, 第16～20病日では8.11とやや上昇傾向を呈したがその後の長期的推移は第21～31病日で6.57, 2カ月目で5.61, 3カ月目で4.95と下降傾向を示した。このようにIgM平均抗体価はHSV-1, HSV-2ともに2～3週目をピークとし徐々に低下する推移を示した。

2) IgM抗体推移のパターン分類とその臨床的意義 (Fig. 2)

初感染後のIgM抗体の推移を個々の例についてみると一様でないことが判った。すなわち, 平

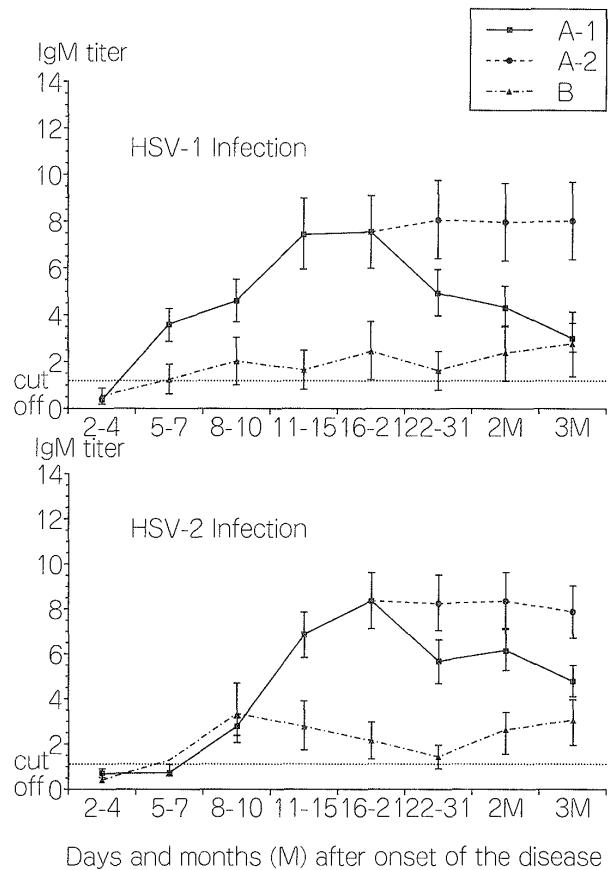


Fig. 2 Three patterns of anti-HSV IgM response after primary genital HSV-1 and HSV-2 infection

均抗体価でみると第2～4病日で0.35, 第5～7病日では3.52, と陽転し以後上昇を続け第16～21病日では7.51と高い値を呈する群(A群)と抗体価は上昇せずピークに達するはずの第16～21病日においてもなお2前後の低い値に終始する群(B群)の存在である。さらに, A群についてみるとピークに達した後低下傾向を示し, 3カ月目では3前後になる群(A-1群)とピークに達した後も低下傾向を示さずなお高値を続ける群(A-2群)が存在することが判った。HSV-2感染例についてはA-1群のピーク時以降の抗体推移がHSV-1感染例に比べやや高い傾向がみられたもののHSV-1同様に三つのパターンがみられた。

(1) IgM抗体パターンの分布

HSV-1並びにHSV-2初感染後のIgM抗体価の推移を前述の三つのパターンに分類しその分布をTable 2に示した。A-1群に属するものがHSV-1感染例, HSV-2感染例ではそれぞれ69%と54%と最

Table 2 Distribution of sequential IgM antibody response pattern in patients with primary genital HSV-1 or HSV-2 infection treated by Acyclovir

IgM pattern	HSV-1 number	%	HSV-2 number	%
A-1	16	69	6	54
A-2	2	9*	4	36*
B	5	22	1	10
total	23	100	11	100

* $p < 0.05$

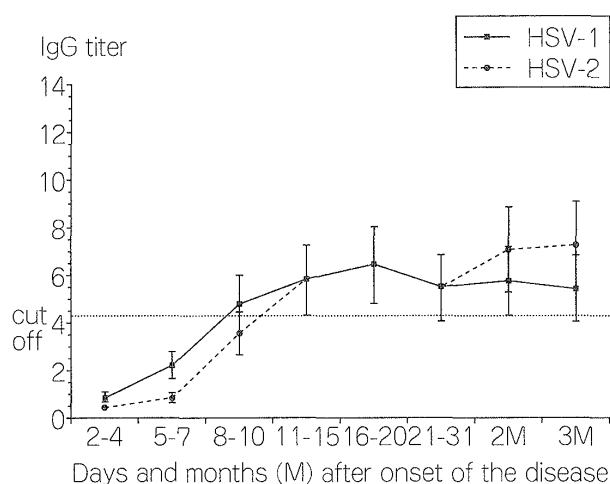


Fig. 3 Sequential change of anti-HSV IgG titers during acute and convalescent phase in patients with primary genital HSV-1 or HSV-2 infection

も多かった。また A-2群に属するものは、HSV-1感染例では9%(2/23)であったのに対し、HSV-2感染例では36%(4/11)と有意に HSV-2感染例に多かった($p < 0.05$)。

IgM抗体の上昇しない B群が HSV-1感染例の22%(5/23)、HSV-2感染例の9%(1/11)に認められたが統計学的には HSV-1感染例と HSV-2感染例の間には有意差はなかった。

(2) パターン分類と臨床像

IgM抗体推移パターンと臨床像との関連性を検討した。HSV-1感染例について A群と B群に分けて発熱、疼痛、リンパ節腫脹、排尿痛、病変の程度について検討したがこれらの2群間に有意差はみられなかった。

3. IgG抗体の経時的推移

Table 3 Distribution of HSV-IgG titer among patients with recurrent genital herpes and pregnant women

Titer of IgG	Patients with recurrent genital herpes		Pregnant women (IgG positive)	
	No.	%	No.	%
> 80	5	26	57	55
40-80	2	11	23	22
20-40	8	42	10	10
10-20	4	21	14	13
4-10	0	0	0	0
total	19	100	104	100

1) IgG抗体陽性率と平均抗体価推移 (Fig. 3)

HSV-1感染例の感染初期抗体陽性率と平均抗体価についてみると第2～4病日では0%(0/14)で0.95、第5～7病日でも0%(0/13)2.23、第8～10病日では70.6%(12/17)で4.78、第11～15病日では93.3%(14/15)で5.81、第16～20病日では93.3%(14/15)で6.45であった。一方、HSV-2感染例についてみると第2～4病日では0%(0/5)で0.48、第5～7病日でも0%(0/7)で0.87、第8～10病日では40%(2/5)で3.56、第11～15病日では62.5%(5/8)で5.81、第16～20病日では71.4%(5/7)で6.45となった。HSV-1感染に比べ HSV-2感染例の方が IgG抗体の出現が遅く、かつ出現率が低い傾向にあった。その後の3カ月間の推移は HSV-1感染例では第21～31病日では5.52、2カ月目で5.80、3カ月目で5.49とほぼ横這いであった。一方 HSV-2感染例では第21～31病日で5.48、2カ月目で7.10、3カ月目で7.29となり HSV-1感染例に比べてやや高い傾向を示した。HSV-1感染例のうち、3例(13%)では抗体価が極端に低くピークが cut off 値に満たないものが2例、感染初期に cut off 値をわずかに上回ったがその後陰性化しそのまま経過したものが1例あった。これら3例の IgG 低値例は臨床症状が重い傾向にあった。

以上より HSV-1及び HSV-2の初感染例において HSV-IgG抗体価は通常の急性ウイルス感染症にみられるような急上昇はみられなかった。

2) 再発型性器ヘルペス患者と正常妊婦の IgG

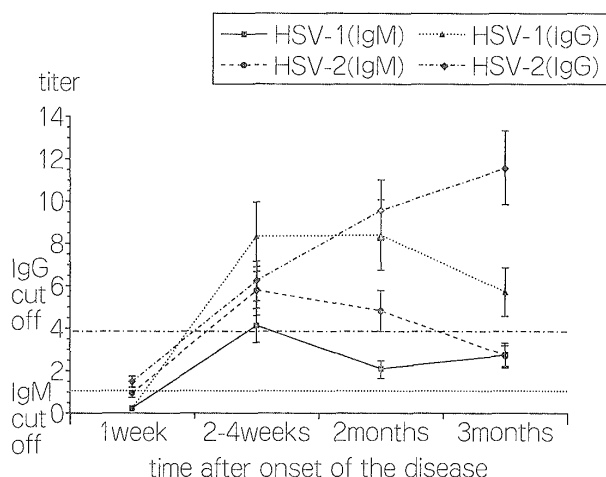


Fig. 4 Sequential change of anti-HSV IgM and HSV IgG titers in patients with primary genital herpes without systemic Acyclovir treatment

抗体価 (Table 3)

今回得られた性器ヘルペス初感染例の抗体価を評価するために再発型性器ヘルペス患者19例と正常妊婦198例のIgG抗体価を調べた。再発型性器ヘルペス患者のIgG抗体価は10~120に分布し、20~40が42%と最も多く80以上が26%にみられた。一方、ヘルペス感染の既往のない正常妊婦の198例における抗体分布をみると94例(47.5%)が陰性であったが、抗体陽性104例では80以上の高い抗体価を示すものが55%もあり再発型性器ヘルペス患者よりも高い抗体価を示すものが多かった。これらの二つの群の抗体価の分布と比べると女性性器のHSV初感染例でははるかに低いIgG抗体価しか検出されなかった。

4. アシクロビル投与例と非投与例の比較 (Fig. 4)

アシクロビル非投与例の採血間隔が開いていたため2~4週、2カ月、3カ月の三点について検討した。アシクロビル非投与群におけるIgM抗体の推移はHSV-1、HSV-2感染例とも投与群と差はみられなかった。IgG抗体の推移ではHSV-1感染例で2~4週目において非使用例(平均8.3)が使用例(平均6.2)より高値を示したものがあつた。またHSV-2感染例では使用例がほぼ横這いを示したのに対し、非使用例では時間とともに上昇を続ける傾向がみられた。しかしながらこれら非使用例

の抗体価は使用例同様低く、アシクロビル投与が低いIgG抗体価の原因となっているとは考えにくい。

考 察

ウイルス感染症の診断において血清診断法は欠かせない方法である。最近、マイクロプレートを用いたELISAによる抗体検出法は感度がよく、免疫グロブリン別抗体の測定も可能であることから臨床の場で汎用されるようになった。しかしながら、一つの希釈を用いた吸光度又はインデックスによる測定値は定量性に欠ける点が問題となっていた。今回本キットが半定量的な取り扱いが可能かどうかを検討したところIgM抗体ではCVは20%、IgG抗体では120以下ではCVが30%とある範囲では半定量的な取り扱いが可能であることが判明した。すでに我々の検討では、本キットによるIgG抗体価は中和抗体価と平行することが判っており今回は定性に加えて定量的な評価も行った。本キットはHSV-1であるHF株の感染細胞を抗原としているのでHSV-2抗体が検出できないおそれがある。しかし、HSV-2に対する抗体は、HSV-1とHSV-2の間に共通抗原があるため両抗原に対してほぼ同じ程度に反応することが知られているので⁸⁾⁹⁾、HSV-1感染細胞を抗原として用いてもHSV-2抗体を正確に検出できると考えた。実際本研究においてもHSV-1とHSV-2の初感染例のIgM抗体価はほとんど同じであった。したがって本キットはIgG抗体についてもHSV-1抗体とHSV-2抗体を同じ程度で検出できると考えられる。

本邦の女性性器ヘルペスの45%がHSV-1の感染により、残りの55%がHSV-2の感染によって発症していることから³⁾本邦での性器ヘルペス患者の血清診断を行う際にはHSV-1とHSV-2に対する抗体が同じように検出できることが必要である。

本研究では、女性性器のHSV-1とHSV-2の初感染後の抗体検出を3日ごとに分けて集積し、その推移を示した。文献的には急性期と2~3週後の回復期について抗体価の変化を検討したものはあるが¹⁰⁾¹¹⁾、日を追って抗体の細かい動きを調べた報告は見当たらない。発症後HSV-1とHSV-2感染ともにIgM抗体の出現はほぼ5日以降であり、15

日経てば100%陽性となったことはIgM抗体の診断的価値を示すものである。IgG抗体はやや遅れるもののHSV-1では70%が10日以降に、HSV-2では70%が20日以降に出現しIgM抗体には劣るものの、診断的価値はあると思われる。

IgG抗体の推移をみて興味深いことは、抗体価があまり上昇しなかったことである。風疹などの急性のウイルス感染では、IgG抗体は回復期にはかなりの高値を示すことが判っているが、HSVの急性感染である初感染を集めた本研究では低い抗体価にとどまっていた。中には、抗体価がcut off値以下であった例もみられた。今回の症例は全例がアシクロビル投与を受けているためこれが原因で抗体価が低いことが考えられたので非投与例についても検討したところ、非投与群も抗体価が低くアシクロビル投与によるものとは考え難い。Oh et al. も性器ヘルペス患者では、中和抗体があまり上昇しないことを報告している¹²⁾。

IgG抗体価の評価のため正常妊婦と再発型性器ヘルペス患者について検討したところ、両者にあまり大きな差はなかったものの、これらの例ではHSVの初感染例よりも遥かに高い抗体価を示す症例が多かった。このことは、初感染の後、神経節に潜伏したHSVが時々再活性化を繰り返し、これが抗原刺激となってIgG抗体をそのたびに上昇させていったのではないかと考えられる。もっとも再発を繰り返すにもかかわらず、中和抗体の出現しない例のあることも指摘されており¹³⁾HSV感染の血清診断にはなお検討すべき課題が残されている。

IgG抗体は、胎盤を通過して胎児に自然の受動免疫を賦与して胎児の感染防御に働くことが知られているが、本研究により性器のHSV初感染の場合、IgG抗体が70%出現するには、HSV-1では10日以上、HSV-2では20日以上たないと出現しないことや出現してもかなり抗体価が低いことが判明したので妊娠末期のHSVの初感染による性器ヘルペス合併妊婦の分娩を取り扱う場合この点を配慮して対策を立てるべきであろう。つまり、初感染後にIgG抗体価はあまり上昇しないので、特に2週間以内は胎児への移行抗体も少なく受動免

疫にはあまり期待できない。そこで外陰部にHSVによる病変がある時は、母子感染のリスクが高いため経膈分娩は避けて帝王切開を選ぶのがより安全であると思われる。

IgM抗体価の低い症例のあることや逆にIgM抗体が長期に続く例があることが判明したが、その臨床的意義については今回の研究でははっきりしたことはいえない。ただ、IgM持続例(A-2群)はHSV-2感染に多かったことやA-1群でもHSV-1感染に比べてより高い価を示したことは、HSV-2が性器の感染ではHSV-1に比べてより潜伏感染しやすいことと関連していることが考えられる¹⁴⁾。このことについての根拠を証明することはできないが、同じヘルペスウイルス群に属するサイトメガロウイルスも潜伏感染しやすいことが知られており、このウイルス感染においてもIgMが長期に続くことが示されている¹⁵⁾。

文 献

1. 平成5年度感染症サーベイランス事業年報。厚生省保健医療局エイズ結核感染症課，平成8年3月
2. 川名 尚，吉川裕之，坂元正一，水岡慶二，奥住捷子。重要な sexually transmitted disease (STD)-性器ヘルペス症。医学のあゆみ 1983；124：776—777
3. Kawana T, Kawaguchi T, Sakamoto S. Clinical and virological studies on genital herpes. Lancet 1976；964
4. Ashley R, Mack K, Critchlow C, Shurtleff M, Corey L. Differential effect of systemic acyclovir treatment of genital HSV-2 infections on antibody responses to individual HSV-2 proteins. J Med Virol 1988；24：309—320
5. Kawana T, Hashido M, Koizumi Y. Class specific antibody response in acyclovir treated and adenine arabinoside treated patients with primary genital herpes simplex virus infection. Microbiol Immunol 1995；39：795—799
6. 川名 尚，倉田 毅，佐多徹太郎，川名林治，佐藤成大，玉置邦彦，久木田淳，新村真人，大木和，手塚 正，吉田正巳，森 良一，安本慎一郎。蛍光標識モノクローナル抗体(Micro Trak Herpes)による単純ヘルペス感染症の診断。感染症学会誌 1987；61：1030—1037
7. 佐藤俊則，平野 勝，横尾 裕，佐藤征也，小泉佳男，川名 尚。単純ヘルペスウイルス抗体測定EIA 試薬キットの開発と評価。臨床とウイルス 1997；25：48—55

8. *Kawana T, Yoshino K*. Estimation of type-specific neutralizing antibody to herpes simplex virus type-2 in uterine cervical cancer patients by a new absorption method. *Microbiol Immunol* 1988; 24: 1163—1174
9. 橋戸 円, 井上 栄, 川名 尚. 感染細胞を用いた ELISA による性器ヘルペス患者血清抗体の型特異性の検討. *感染症学会誌* 1995; 696: 785—789
10. *Kohl S, Adam E, Matson DO, Kaufmann RH, Dreesman G*. Kinetics of human antibody responses to primary genital herpes simplex virus infection. *Intervirology* 1982; 18: 164—168
11. *Zweerink HJ, Corey L*. Virus-specific antibodies in sera from patients with genital herpes simplex virus infection. *Infect Immun* 1982; 37: 413—421
12. *Oh SH, Douglas JM, Corey L, Kahl S*. Kinetics of the humoral immune response measured by antibody-dependent cell mediated cytotoxicity and neutralization assays in genital herpes virus infection. *J Infect Dis* 1989; 159: 328—330
13. *Woodmann CBJ, Stoker D, Sugrue D, Desberbasques M, Hartley CE, Buchan A, Skinner GRB*. The relative infrequency and low levels of neutralizing and immunoprecipitating antibody to herpes simplex virus type-1 and type-2 in patients with a history of recurrent herpes genitalis. *Med Micro Immunol* 1983; 171: 243—250
14. 川名 尚. 単純ヘルペスウイルス2型感染症. *医学のあゆみ* 1996; 177: 890—894
15. 竹内育代, 小島俊行, 千野正子, 渡部正臣, 川名尚. 妊婦のサイトメガロウイルス IgG ならびに IgM 抗体保有状況に関する研究. *日新生児会誌* 1998; 34: 557—564
(No. 7988 平10・7・23受付, 平10・11・2採用)