

正後に風疹ワクチンの接種率が著しく低下したためと推察されています。そこで第一に風疹ワクチン接種の勧奨がされているわけですが、その効果が十分に現れるまでにはある程度の期間が必要です。そのため、まずはこの流行期に妊娠する女性達への対策も示されています(図1、2) 1)。

ここで注目したいのは、「先天性風疹症候群の発生抑制」とは言うものの、胎児の診断や感染した胎児をあきらめることを推奨しているのではなく、あくまでも妊娠する前と分娩直後の風疹ワクチン接種が勧奨されていること、抗体のない女性に対する妊娠中の感染予防指導を重視していることです。提言のなかでは妊娠初期の風疹抗体の測定が推奨されていますが、その目的は抗体の陰性者を早期に発見して対策を講じることであり、先天性風疹症候群のスクリーニングを目的とはしていません。

成人女性の風疹ワクチン接種と注意事項

風疹の予防接種をおこなう第一の目的は、先天性風疹症候群を予防することです。日本では風疹の予防接種をうける人が多くないため、昨年のように各地で散発的な小流行が生じています。その結果、風疹にかかったことがなかったり、予防接種でつけた免疫が弱くなってしまった妊婦が、流行にまきこまれてしまう

ことがあります。風疹の予防接種は、脳炎や血小板減少性紫斑病を予防したり、成人の風疹が重症になることも予防します。そして、多くの人が予防接種をうけて風疹の流行がなくなれば、妊婦への危険もなくなります。風疹の予防接種をうけたことがない方にはなるべく早く、妊娠を計画する前に予防接種をうけることをおすすめします。たとえ風疹の既往歴があったとしても、予防接種をうけることによって特別な副反応がお

こるなど、問題がおこることはありません。むしろ風疹に対する免疫を強化する効果が期待されます。

ただし、妊娠中は風疹の予防接種をうけることはできません。妊娠可能な年齢の女性は、妊娠していない時期(生理中、またはその直後がより確実に)に接種をうけて、その後2か月間は避妊が必要です。風疹ワクチンはたいへん安全で、妊娠中に接種をうけたために胎児に障害がでたという報告はこれまではありませ

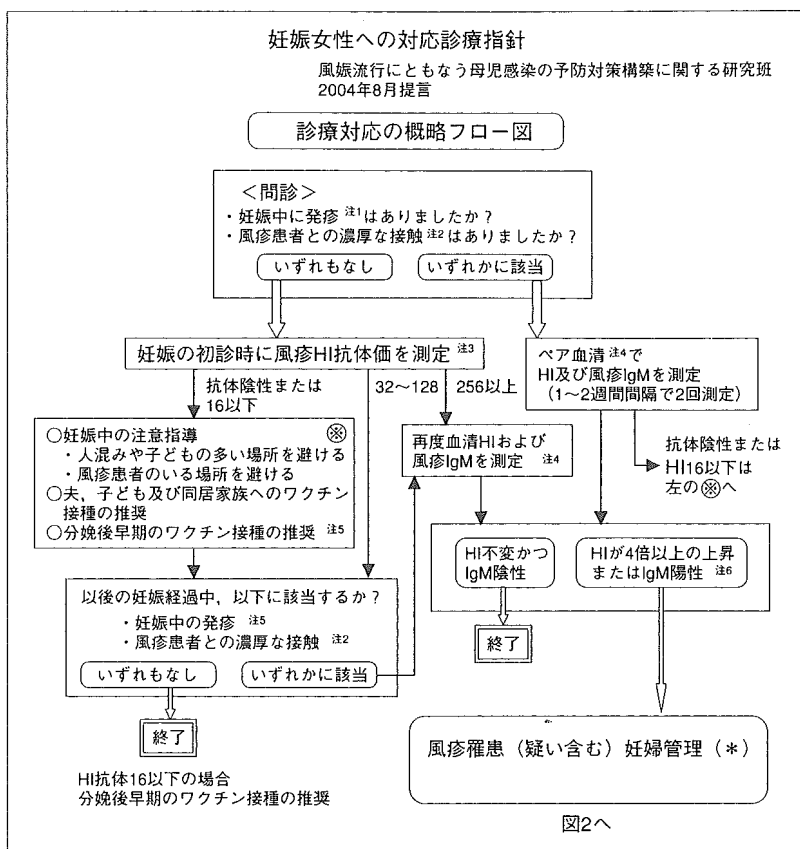


図1 妊娠女性への対応診療指針 (文献¹⁾より引用)
注記については原文を参照

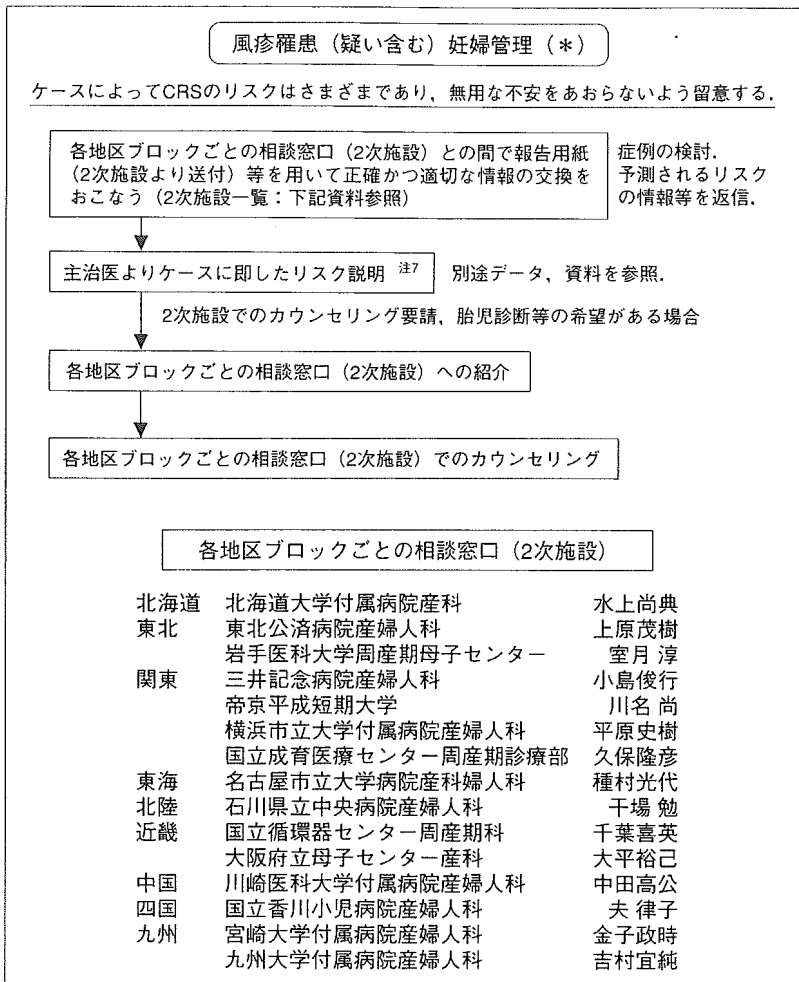


図2 風疹罹患（疑い含む）妊婦管理（文献¹⁾より改変）
注記は原文を参照

す（図1）。妊娠前の検査でHI抗体価が陽性であっても、時間の経過とともに免疫が弱くなってしまふことがよくあります。とくに、低免疫（HI抗体価8～16）であった場合には、これまでにワクチン接種歴や既往歴があっても安心できないことをよく説明してください。

なお、発疹などの症状がない場合に、1回の抗体検査だけで先天性風疹症候群の危険性を予知することは、実際にはかなり難しいことから、まずは症状の有無をよく確認して、患者さんとの接触がなかったかどうか詳しく問診します。また、お子さんや風疹患者と接触する可能性の高い職業の方、例えば保母、教師、医療関係者などの場合には特に注意して問診をします。

次に、妊婦の風疹の抗体検査ですが、一般的には赤血球凝集抑制試験（HI抗体価）が望ましいとされています。本来であれば、発症直後と2～4週間後の血清を保存し（ペア血清）、同じ基準で同時に測定して抗体価の4倍以上の上昇あるいは下降が認められれば、その感染症に罹患したと推定されます。しかし、スクリーニングの原則からは、できるだけ少ない検査回数、費用で効率的に判断できる方法がベストであり、風疹HI抗体価が256以上を示す場合に追加の検査が必要であると判断されています。

風疹特異的IgM抗体は感染の初期だけに上昇するとされています。た

んが、念のための注意が必要です。なお、風疹ワクチン接種後の授乳はさしつかえありません。

女性だけでなく男性でも風疹の予防接種は必要です。男の子が予防接種をうけないと社会から流行がなくなります。妊娠中のお母さん、そして大きくなってからは妊娠中のパートナーにうつし、生まれてくる

赤ちゃんが先天性風疹症候群をもつ可能性が生じますから、男女を問わず風疹ワクチンが推奨されます。

妊娠中の風疹抗体検査

風疹に関する緊急提言では、妊娠初期の女性にはできるだけ早期に全例、風疹についての問診と、抗体の検査を実施するように推奨していま

だ、一般の妊婦さん全例に対して、はじめから風疹特異的IgM抗体を測定するには注意を要します。風疹特異的IgM抗体には擬陽性もありますし、感染から1年以上も陽性を示す場合があります。結果によっては、必要以上の不安を妊婦に与えてしまう危険性も否定できません。問診や初回のHI抗体価の検査で風疹が疑われた場合に追加すればよいでしょう。重要なことは、結果を早く確認すること、感染が疑われたらすみやかに追加検査を検討することです。妊娠初期は4週間ごとの妊婦健診ですが、風疹の検査結果は早めに説明を受けるように指導することが望ましいです。

妊娠中の風疹予防対策

風疹抗体価が陰性であったり、低免疫(HI抗体価8~16)の妊婦さんには、人ごみ、とくに子どもさんの多い場所を避けるように指導しま

す。妊娠中は風疹ワクチン接種は受けられませんので、ご主人やお子さんへの予防接種をおすすめします。万が一、発疹が出てしまったり、風疹患者さんと接触した場合には、まずは電話で連絡するように説明しておくことも重要です。いきなり来院されてしまうと、周囲の他の妊婦さんへ感染させてしまう危険性があります。

そして、分娩がおわったらすみやかに風疹ワクチンの接種を受けるように指導してください。この場合、接種もれを防ぐためには、分娩直後の退院する前に接種をすることをお奨めします。授乳に影響するようないこともありません。

妊娠中に風疹を疑われたら

図1のフローチャートで風疹の疑いがあると判断されても過剰な心配は禁物です。妊婦さん自身に何も症状がなく、風疹患者さんとの接触が

なければ、赤ちゃんへの影響はまれなことです。まわりで風疹が流行していないかどうかの確認、患者さんと接していた可能性が否定できない場合など、注意深く問診しなすことや抗体の再検査は必要でしょう。しかし、大半の症例では赤ちゃんをすぐにあきらめる必要はありませんので、主治医からまず第2次専門施設(図2)に問いあわせてもらい、追加すべき問診内容や検査について検討します。先天性風疹症候群の出生も問題ですが、このような症例での無用な人工妊娠中絶の増加も懸念されていますから、慎重な対応が望まれます。

一方、風疹を疑うような発疹が出た場合には、他の疾患との鑑別が重要ですから、内科や皮膚科でよく症状を診察してもらい、ペア血清による抗体検査を実施してもらうとよいでしょう。既に産婦人科での抗体検査が受けてあれば、その値との比較

風疹 Q&A

Q

現在妊娠中ですが、夫や子どもに風疹ワクチンを接種してもかまいませんか？

A

風疹は小児の場合あまり重くない病気ですが、まれに軽視できない合併症をおこすことがあります。予防接種はこのような風疹の合併症の予防や、大人が感染して重症になることも予防しますから、本人の健康上にも有用ですし、多くの人が予防接種をうけると、個人が風疹から守られるだけでなく、妊婦さんを含め、ほかの人に風疹をう

つすことが少なくなり、社会全体が風疹から守られることとなります。接種をうけた者から妊婦に風疹ワクチンのウイルスがうつる可能性はまずないと言ってよいでしょう。風疹ワクチン接種後3週間以内に、接種をうけた人ののど(咽頭)から一過性にワクチンウイルスの排泄が認められることがあります。ワクチンウイルスが周囲の人に感染したとの確かな報告はこれまでにありません。むしろ、接種をうけていない家族が自然に感染し、そこから妊婦が感染を受けるほうがリスクは高いと考えられます。(種村光代)

をして確定診断します。風疹と診断されて産婦人科を受診する場合には、まわりの妊婦さんへの影響もありますから、発疹などの症状がおさまってからとなります。

風疹患者さんとの接触があった場合で、まだ妊娠初期の風疹の検査が実施されていない場合には、すみやかに抗体の検査を実施します。抗体が高ければ心配のない方もありますが、再感染による先天性風疹症候群は皆無ではありませんから、しばらくの間は経過観察が必要です。まずは産婦人科の主治医にすみやかに連絡をすることをおすすめします。

胎児の検査

風疹と診断されて妊娠継続を迷う症例に対しては、十分なカウンセリ

ングの上で夫婦からの強い希望があれば胎児の診断も考慮されます²⁾³⁾。胎盤絨毛、羊水、胎児血などを採取し、polymerase chain reaction法の応用によりウイルスのRNAを検出して胎児の診断をおこなう方法です³⁾。ただし、発疹や患者さんとの接触もなく、血液検査のみで風疹を疑われた妊婦さんの場合、実際にはあまり先天性風疹症候群の発生が認められていません。現在までに胎児診断を実施した114例のうち、発疹あり、接触ありという症例では胎児の感染率は60%にも及びましたが、いずれにも相当しなかった妊婦さんの場合は胎児の感染率は4.2%でした。感染が陽性でも先天異常を示さない胎児もいますから、実際の先天性風疹症候群の発生率はもっと低く

なります。このような症例に対して、母児ともに侵襲性のある検査をするか否かは安易に決定されるべきではありませんし、検査後の十分なカウンセリングも不可欠です。

文献

- 1) 厚生労働科学研究「風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究」班長：平原史樹・横浜市立大学大学院医学研究科教授；風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言，2004
- 2) 種村光代：風疹—妊娠中の風疹罹患への対応，周産期医学 32 (7)：849-852，2002
- 3) Tanemura M, Suzumori K, Yagami Y, et al.: Diagnosis of fetal rubella infection with reverse transcription and nested polymerase chain reaction; A study of 34 cases diagnosed in fetuses. Am J Obstet Gynecol 174 (2)：578-582, 1996

風疹 Q&A

Q 抗体が陰性です。母乳も飲ませたいのですが、出産後すぐに風疹ワクチンを接種してもいいですか？

A 風疹ワクチンは大変安全なワクチンで、妊娠中に風疹ワクチンを接種されたため胎児に障害がでたという報告はこれまで世界的にもありませんが、妊娠可能年齢の女性に風疹ワクチンを接種する場合には、妊娠していない時期にワクチン接種をおこない、その後2か月間の避妊が必要とされています。その意味では、出産直後の授乳中はむ

しろ妊娠の可能性の少ない安全な時期と言えます。出産直後はワクチンの効果が低い、あるいは副作用が強いという報告はありませんし、授乳も差し支えませんが退院前でも可能です。ただし、重度の貧血や感染などの産褥期のトラブルがあった場合には延期されることもあります。

なお、万が一、あやまってワクチン接種直後に妊娠した、あるいは妊娠を知らずにワクチンを接種してしまった場合でも、赤ちゃんをあきらめる必要はありません。海外での調査報告や日本の追跡調査症例からも先天性風疹症候群の発生は認められていません。(種村光代)

小児科診療〔第68巻・第11号〕別刷

2005年11月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

I. ウイルス感染症：現状と進歩

ウイルス感染症の診断

い はら とし あき
庵 原 俊 昭 国立病院機構三重病院小児科

要旨

多くのウイルス感染症は、臨床症状や臨床経過および地域の流行状況から診断されている。しかし、流行規模が小さくなったウイルス感染症の確定診断、地域流行をおこしたウイルス感染症の同定、類似の病像を呈する病原体の鑑別、治療が可能となった感染症の診断、予防接種により生じた臨床反応の原因同定などの状況に遭遇した場合は、ウイルス学的検査が必要である。ウイルス感染症におけるウイルス学的診断方法について解説した。

はじめに

ヒトに感染するウイルスには多くの種類があり、感染したウイルスの種類によりその病態や病像は異なっている。臨床の現場では、病態や病像から感染したウイルスを推測し、推測したウイルスにあったウイルス学的検査を行い病原体診断を行っている¹⁾²⁾。最近では、少数ながらもヒトに感染するウイルスに特異的な治療薬が開発され、ウイルス学的検査の必要性が増加している。また、医療従事者を介する院内感染の予防や集団生活の場における感染症流行を予防するために、ウイルスに対する抗体検査を行ったり、ワクチン後の免疫の有無や感染既往を確認するためのウイルス学的検査を行う機会が増加している。

本稿では、ウイルス感染症診断のためのウイルス学的検査方法について概説する。

Key Words

ウイルス感染症
ウイルス分離
抗原迅速検査
ウイルス核酸検出
抗体測定

ウイルス感染症の病態

ウイルス感染には、ヒトに急性感染した後、ヒトが生れつき保有している免疫（生来免疫）や感染により誘導された免疫（獲得免疫）によって、感染したウイルスがヒトから排除される急性非持続性感染と、急性感染の治癒後生来免疫や獲得免疫により、病原性が消失ないしは

低下した状態で、ヒトに残存している感染（持続性感染）とがある（表1）。

急性ウイルス感染症は、感染から症状出現までの病態の違いから3種類の病型に分類される。最初の型は、ウイルスが侵入した局所粘膜で増殖したときに症状が出現する型（粘膜感染症または表面感染症）で、初感染時の免疫応答は一般に弱めである。二番目の型は、ウイルスが感染した局所で増殖した後、リンパ行性・血行性で網内系に運ばれ（一次ウイルス血症）、そこで増殖した後再度血行性に散布され（二次ウイルス血症）、親和性のある臓器で増殖して症状が出現する型（全身感染症）で、強い免疫応答が認められる。三番目の型は、粘膜で増殖したときもウイルス血症により散布されて親和性のある臓器で増殖したときも症状が出現する型（粘膜・全身感染症）で、この型も強い免疫応答が認められる。代表的なウイルスを表1に示した。

急性感染後に持続感染する代表的なウイルス

表1 ウイルス感染の型と代表的なウイルス

- | |
|--|
| ● 急性非持続性感染 |
| 1) 粘膜感染：インフルエンザウイルス, RSV, ロタウイルス, ノロウイルス |
| 2) 粘膜・全身感染：ポリオウイルス, エンテロウイルス |
| 3) 全身感染：麻疹ウイルス, 風疹ウイルス, ムンプスウイルス, HAV |
| ● 持続性感染* |
| 1) 潜伏感染：HSV, VZV |
| 2) 慢性感染：EBV, CMV, HHV6, HHV7, HHV8, HIV, HTLV, HBV, HCV, HPV |
| 3) 遅発性感染：SSPEウイルス, プリオン |

*：神経系、白血球、唾液腺に感染したウイルスは免疫機構からescapeする

RSV：RSウイルス、HAV：A型肝炎ウイルス、HSV：単純ヘルペスウイルス、VZV：水痘帯状疱疹ウイルス、EBV：EBウイルス、CMV：サイトメガロウイルス、HHV6：ヒトヘルペスウイルス6型、HHV7：ヒトヘルペスウイルス7型、HHV8：ヒトヘルペスウイルス8型、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HTLV：ヒトT細胞性白血病ウイルス、HBV：B型肝炎ウイルス、HCV：C型肝炎ウイルス、HPV：ヒトパピローマウイルス、SSPE：亜急性硬化性全脳炎

も表1に示した。単純ヘルペスウイルス（HSV）や水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）は、持続感染時にはウイルスDNA合成を行っておらず、神経細胞に潜伏している（潜伏感染）。Epstein-Barrウイルス（EBV）、サイトメガロウイルス（CMV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B型肝炎ウイルス（HBV）などのウイルスでは、少量のウイルスDNAまたはRNA合成が持続されており、体液からウイルス粒子が検出される（慢性感染）。潜伏感染時や慢性感染時の抗体パターンは既感染パターンであり、再活性化したときは二次応答パターンを示す。亜急性硬化性全脳炎（SSPE）ウイルスやプリオンも持続感染しているが、長時間（約10年間以上）感染が持続した後症状が出現する。症状出現時には高い抗体価が検出される。

ウイルス感染症診断時にウイルス検査が必要なとき（表2）

多くのウイルス感染症は、臨床症状や臨床経過および地域の流行状況から診断されている。しかし、麻疹や風疹のようにワクチン接種率の向上により流行規模が小さくなった疾患では、臨床経過のみから診断するのは危険であり、ウイルス学的に確定診断する必要がある³⁾。ムンプスにおいてもムンプスウイルス以外に急性耳下腺腫脹をきたす疾患があり、流行がないときのムンプスの診断はウイルス学的検査を行い、慎重に行う必要がある⁴⁾。また、下痢・嘔吐などの胃腸炎症状をおこす病原体、発熱、食欲不振、黄疸などの肝炎症状をおこす病原体、急激な発熱、頭痛、関節痛などのインフルエンザ様症状（influenza-like illness:ILI）をおこす病原体、TORCH症候群をおこす病原体などは複数あり、治療や予後を占ううえで病原体診断は大切である。その他ウイルス学的診断が必要となる場合を表2に示した⁵⁾⁶⁾。

表2 ウイルス検査を必要とするとき

- ①疫学的視点から検査を必要とするとき
 - ワクチンなどにより流行規模が小さくなった感染症を確定診断するとき
 - 地域流行しているウイルス感染症を診断するとき
 - 患者を早期に発見し、防疫上の措置を行う必要があるとき
 - 特定のウイルスに対する変異や薬剤感受性を調べるとき
 - 院内感染防止のためのワクチン予防可能疾患に対する免疫状態を調べるとき
- ②患者の予後を推定し、治療方針を決定する必要があるとき
 - 類似した病像を呈する感染症の鑑別診断を行うとき
 - 治療が可能なウイルス感染症を診断するとき（とくに診断が困難なとき）
 - 免疫不全者（児）におけるウイルス感染症を診断するとき
 - ワクチン後のウイルス再感染を診断するとき
- ③献血や手術時などにおいて他者への感染防止を図るとき
- ④予防接種後に生じた臨床反応の原因を明らかにするとき

ウイルス学的診断方法

ウイルス感染症のウイルス学的診断方法と診断基準を表3に示した。現在広く用いられている方法を紹介する。

1. ウイルス分離

ウイルス学的診断方法のゴールドスタンダードはウイルス分離である。分離されたウイルスを用いて、ウイルスの遺伝子型の検索や変異の検討、抗ウイルス薬に対する感受性検査、ワクチンの開発などが可能となる。効果的にウイルス分離を行うためには適切な検査材料採取が大切である^{5) 7)}。ウイルス分離用の検査材料は、原則として病変部位から採取する。臨床症状に基づく原因ウイルスと検査材料を表4に示した。分離率を高めるためにできるだけ病初期に検査材料を採取する。

後鼻腔や咽頭などの病変部位を拭った綿棒は、

表3 ウイルス感染症の診断と判定基準

- 臨床診断：臨床症状・臨床経過（地域の流行を参考）
- 確定診断
 1. ウイルス分離：病巣からの分離が好ましい
 2. ウイルス抗原検出：迅速診断法，組織・血球の免疫染色
 3. ウイルス核酸検出：PCR法，LAMP法，*in situ* PCR法
 4. ウイルス粒子検出：電子顕微鏡
 5. 血清検査：IgM抗体の検出，IgG抗体の有意上昇

PCR: polymerase chain reaction

LAMP: loop-mediated isothermal amplification

2 mlのウイルス保存液（ゼラチンやウシ血清アルブミンなどの安定剤が入った細胞培養液または生理食塩水）が入った試験管の中でよく攪拌し、綿棒を試験管内壁で絞った後取り除いておく。木製の綿棒はウイルスを不活化する作用があるため、長時間ウイルス保存液に浸さないほうがよい。尿、髄液はそのまま滅菌試験管に採取する。水疱内容液は、皮膚をアルコールで消毒した後、ツベルクリン注射器などの細い注射器で採取し、2 mlの保存液中に移し替える。血液はEDTAやクエン酸などの抗凝固薬が入った容器に無菌的に採取する。ヘパリンはPCRの妨げになることがあるので、原則用いない。便は採取後培養液に浸し乾燥しないようにする。

採取した検査材料はできる限り早急に細胞に接種する。ただちに細胞へ接種することが困難なときは-80℃で保存する。検査材料を輸送するときは、短時間ならば4℃で、長時間ならば-80℃で輸送する。エンベロープを有するウイルスでは、検査材料を-20℃で保存すると、融解時にエンベロープが壊れ分離率が低下するため、原則-20℃では保存しない。

分離しようとする目的ウイルスにより、ウイルス分離に用いる細胞は異なっている^{1) 2) 7)}。採取した検査材料の患者情報、目標とするウイルスを検査側に連絡することが大切である。インフルエンザウイルスの分離にはMDCK細胞が、麻疹ウイルスの分離にはB95a細胞が、ム

ンプスウイルスの分離には Vero 細胞が、VZV の分離にはヒト線維芽 (HF) 細胞が主として用いられる。エンテロウイルスや呼吸器系ウイルスの分離には、Vero 細胞、RD13 細胞、HF 細胞、Hep2 細胞など複数の細胞が用いられている。ウイルス増殖は細胞変性効果 (cytopathic effects: CPE) の出現で判定する。CPE 出現までの期間は、早いと翌日、遅いと 3 週間以上必要

胞、Hep2 細胞など複数の細胞が用いられている。ウイルス増殖は細胞変性効果 (cytopathic effects: CPE) の出現で判定する。CPE 出現までの期間は、早いと翌日、遅いと 3 週間以上必要

表 4 ウイルス感染症をおこすおもな原因ウイルスとウイルス分離のための検査材料

| 診断名 | おもな原因ウイルス | 検査材料* | その他 |
|----------|---|--|---|
| 無菌性髄膜炎 | エンテロウイルス ムンプスウイルス 単純ヘルペスウイルス Arbovirus | 髄液, 糞便, 咽頭ぬぐい液 髄液, 唾液, 咽頭ぬぐい液, 尿 髄液, 脳組織 髄液 | RT-PCR (髄液) |
| 脳炎 | エンテロウイルス ムンプスウイルス 単純ヘルペスウイルス 日本脳炎ウイルス | 髄液, 糞便, 咽頭ぬぐい液 髄液, 唾液, 咽頭ぬぐい液, 尿 髄液, 脳組織 髄液, 脳組織 | PT-PCR (髄液) |
| 急性弛緩性麻痺 | ポリオウイルス エンテロウイルス | 糞便, 髄液, 咽頭ぬぐい液, 尿 糞便, 髄液, 咽頭ぬぐい液 | |
| 呼吸器感染症 | インフルエンザウイルス パラインフルエンザウイルス RS ウイルス アデノウイルス ライノウイルス メタニューモウイルス コロナウイルス | 鼻咽頭ぬぐい液, 鼻汁, うがい液 鼻咽頭ぬぐい液, 鼻汁 鼻咽頭ぬぐい液, 鼻汁 鼻咽頭ぬぐい液, 鼻汁 鼻汁 鼻咽頭ぬぐい液, 鼻汁 鼻咽頭ぬぐい液, 鼻汁 | 迅速診断キット 迅速診断キット 迅速診断キット |
| 発疹性疾患 | 単純ヘルペスウイルス VZV エンテロウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス HHV6, HHV7 EB ウイルス パルボウイルス B19 | 水疱 水疱, PBMC 水疱, 糞便, 咽頭ぬぐい液 PBMC, 咽頭ぬぐい液, 尿 咽頭ぬぐい液, 尿, PBMC PBMC PBMC 培養困難 | 塗抹標本の免疫染色 塗抹標本の免疫染色 |
| 胃腸炎 | ノロウイルス サポウイルス ロタウイルス 腸管アデノウイルス アストロウイルス | 培養不可 培養不可 糞便 (培養困難) 糞便 (培養困難) 培養不可 | 電子顕微鏡, RT-PCR 電子顕微鏡, RT-PCR 迅速診断キット 迅速診断キット 電子顕微鏡 |
| 伝染性単核球性症 | EB ウイルス サイトメガロウイルス | PBMC 咽頭ぬぐい液, 尿, PBMC | pp65 抗原 |
| 先天性感染 | 風疹ウイルス サイトメガロウイルス 単純ヘルペスウイルス | 咽頭ぬぐい液, 尿, 髄液, 組織 咽頭ぬぐい液, 尿, 髄液, 組織 水疱, 髄液, 咽頭ぬぐい液 | pp65 抗原 |
| 新生児感染 | 単純ヘルペスウイルス サイトメガロウイルス エンテロウイルス | 水疱, 髄液, 咽頭ぬぐい液 咽頭ぬぐい液, 尿, 髄液, 組織 咽頭ぬぐい液, 糞便, 髄液 | pp65 抗原 |

*: 原則として病変部位からウイルス分離を行う。VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス、PBMC: 末梢血単核球、HHV6: ヒトヘルペスウイルス 6 型、HHV7: ヒトヘルペスウイルス 7 型

とする。分離されたウイルスは中和試験や蛍光抗体法で同定される。日常診療の現場では、多くはコマーシャルラボにウイルス分離を依頼している（保険適用外）。

2. ウイルス抗原検査

最近、病巣部からウイルス抗原を迅速に検出する診断キットがいくつか開発され、臨床現場では、ウイルス分離よりも頻用されるようになっていく。わが国で日常診療で使用されている抗原迅速診断法は、検体中のウイルス抗原を特異抗体で検出する方法であり、検出する方法としてラテックス凝集法（LA）やイムノクロマト法などが用いられている。

診断キットが陽性になるためにはある程度のウイルス量が必要である。インフルエンザウイルスやRSウイルスの迅速診断では、 $10^3 \sim 10^4$ 以上のウイルス量が必要である⁸⁾⁹⁾。ウイルス分離よりも感度は劣るが、迅速性に優れている。呼吸器系ではインフルエンザウイルス、アデノウイルス、RSウイルスが、消化器系ではロタウイルス、腸管アデノウイルスが保険適用になっている（RSウイルスは3歳未満の入院例のみ保険適用）。

CMV感染における好中球中のPP65抗原陽性細胞の検出は、免疫不全宿主におけるCMV感染症の早期診断に有用である。最近、先天性CMV感染症においても診断的価値が示されている。

3. ウイルス核酸検出

Polymerase chain reaction（PCR）法やLoop-mediated isothermal amplification（LAMP）法を用いたウイルス核酸の検出や、real time PCR法やreal time LAMP法を用いたウイルス核酸の定量的検出が行われている¹⁰⁾¹¹⁾。一部の肝炎ウイルスや一部のヘルペス科ウイルスの核酸検査は、コマーシャルラボで検査可能であるが、その他のウイルスは専門の研究機関が研究レベルで検査を行っている。

PCR法（DNAウイルス）、RT（reverse transcriptase）-PCR法（RNAウイルス）、LAMP法などの核酸検出法はいずれも感度の高い方法である。しかし、これらの方法は必ずしも感染性のあるウイルス粒子を検出していないこと、時に潜伏感染しているウイルスを検出する危険性があることなど、検査の限界を理解しておく必要がある。

多くのウイルス感染症では、病巣や末梢血から検出されるウイルス量と病勢とはよく一致している。ウイルスDNA量やRNA量が定量的に解析できるリアルタイムPCR法、リアルタイムLAMP法は、臨床経過の判定や病態の解明に用いられている。

4. ウイルス抗体検査

ウイルス抗体の検査法には、種々の方法がある。それぞれ測定方法の特徴を理解して、目的に応じて適切な測定方法を用いる必要がある（表5）。中和（NT）法は型特異性が高く、感染防御抗体を検出しているが、手技が煩雑で判定までに時間のかかる欠点がある。酵素抗体（EIA）法は感度・特異度ともに高く、操作が比較的簡便で多数の検体を処理するのに優れており、IgM抗体、IgG抗体の検出が可能であるが、定量性にかける欠点がある（とくに抗体価が高値のとき）。またコマーシャルラボに抗体検査を依頼する場合、EIA法は他の方法に比べ割高である。赤血球凝集抑制（HI）法は型特異性が高く、感染防御にかかわる抗体を検出しているが、測定するウイルス抗体によっては、NT法やEIA法よりも感度が劣る欠点がある。補体結合（CF）法は比較的早期に抗体が陰性化するため、ワクチン後の免疫の有無や感染既往の確認に用いることは不適切である。

1) 急性ウイルス感染症の診断

急性ウイルス感染症の診断は、急性期血清IgM抗体の検出、または急性期と回復期（発症2週間後以降）の血清抗体価を比較し、抗体の

表5 ウイルス抗体測定方法の特徴 (文献5) より引用, 一部改変)

| 測定方法 | 長 所 | 短 所 |
|----------------|---|--|
| 中和 (NT) 法 | <ul style="list-style-type: none"> ●抗体測定法のゴールドスタンダード ●型特異性が高い ●感染防御抗体を検出 | <ul style="list-style-type: none"> ●培養した細胞とウイルスが必要 ●判定までに時間がかかる ●手技が煩雑 ●スクリーニングに向かない |
| 酵素抗体 (EIA) 法 | <ul style="list-style-type: none"> ●IgM 抗体, IgG 抗体が測定可能 ●感度と特異度が高い ●比較的操作简单 ●多数の献体処理が可能 | <ul style="list-style-type: none"> ●保険点数が高価 ●定性的である ●有意上昇が定義されていない |
| 赤血球凝集抑制 (HI) 法 | <ul style="list-style-type: none"> ●型特異性がある ●手技が比較的簡単 ●感染防御抗体を検出 | <ul style="list-style-type: none"> ●適切な血球の準備が必要 ●感度はNTよりも劣る ●赤血球凝集能をもつウイルスのみ測定可能 |
| 補体結合 (CF) 法 | <ul style="list-style-type: none"> ●すべてのウイルスで測定可能 | <ul style="list-style-type: none"> ●比較的早期に抗体が消失 ●感度, 特異度が比較的低い |

有意上昇で診断する。血清抗体の有意上昇とは、同一の測定方法で測定した回復期の血清抗体価が、陽転化または急性期よりも測定誤差以上の上昇、すなわち2管（4倍）以上の上昇を示すことである。EIA法で測定した抗体価は定性的な要素が強く、抗体価の有意上昇については統一した基準が設定されていない。しかし、測定誤差以上の上昇で定義すると、EIA抗体の2倍以上の上昇が有意上昇であり、NT法やHI法などに準ずると回復期の抗体価が陽転化、または急性期の抗体価よりも4倍以上上昇したときが有意上昇である。

2) ウイルス再感染時の診断

ウイルス初感染時の抗体反応は、まずIgM抗体が出現し、その後抗原との結合力が弱く中和活性が低い (avidity が弱い) IgG3に属するIgG抗体が出現し、最後に抗原との結合力が強く中和活性の強いIgG1に属するIgG抗体が出現する。一方、再感染時には、感度の高い方法を用いるとIgM抗体は検出されることはあるが、IgG抗体は二次応答によるavidityの強いIgG1に属する抗体が感染早期から上昇する (表6)。このavidityの違いを用いて、ワクチン接種後の罹患が一次性ワクチン不全 (primary vaccine

表6 初感染・再感染・再活性化と抗体パターン

| 感染様式 | IgM 抗体 | IgG 抗体* | |
|------|--------|---------|---------|
| | | 抗体価 | avidity |
| 初感染 | ++ | ± | 弱い |
| 再感染 | +/- | +++ | 強い |
| 再活性化 | +/- | +++ | 強い |

*: ウイルス感染とIgG抗体

初感染時: まずIgG3に属する抗体が上昇し、その後IgG1に属する抗体が上昇

再感染時: 早期からIgG1に属する抗体が上昇

抗原への結合力: IgG1抗体 > IgG3抗体

中和活性: IgG1抗体 > IgG3抗体

failure, PVF) か二次性ワクチン不全 (secondary vaccine failure: SVF) かが調べられている¹²⁾。

3) 免疫状態の診断

個人の免疫状態を調べるための代表的な検査方法を表7に示した。以前は麻疹の免疫状態を調べるためにHI法を用いていたが、最近、麻疹HI法の感度が低下している。マイクロNT法陽性者の77%しかHI法では陽性を示さず、HI法で測定した陰性例の多くはマイクロNT法で測定すると陽性である (表8)。なお、麻疹抗体陽性率を指標としたときのマイクロNT法とEIA法の感度は同程度である。一方、風疹HI抗体ではこのような現象は認められておらず、陽性閾値の感度はHI法もEIA法も同程度であ

表7 目的に応じたウイルス抗体の測定方法

| 感染症 | 免疫の有無 | 急性期感染の診断 | |
|---------|---------------|---------------------|---------------|
| | | IgM 抗体 | IgG 抗体 |
| 麻疹 | NT, EIA-IgG | EIA-IgM | NT, HI |
| 水痘 | IAHA, EIA-IgG | EIA-IgM | IAHA |
| ムンプス | EIA-IgG | EIA-IgM | NT, HI |
| 風疹 | HI, EIA-IgG | EIA-IgM | HI |
| インフルエンザ | HI | — | HI |
| EBウイルス | FA, EIA-IgG | EADR EIA-IgM, FA | VCA-IgG FA |

(注)：CF 抗体の持続期間は他の抗体に比較し短い

表8 麻疹抗体マクロ中和 (mNT) 法と HI 法の比較

| | | mNT 法 | | HI 陽性との 一致率 | P value |
|------|-------|-------|----|----------------|----------|
| | | 陽性 | 陰性 | | |
| 研究 1 | HI 陽性 | 20 | 0 | 76.9% | 0.0113 |
| | 陰性 | 6 | 0 | | |
| 研究 2 | HI 陽性 | 44 | 0 | 77.3% | 0.0006 |
| | 陰性 | 10 | 1 | | |
| 合計 | HI 陽性 | 64 | 0 | 77.1% | < 0.0001 |
| | 陰性 | 16 | 0 | | |

る¹³⁾。水痘でも、免疫付着赤血球凝集 (IAHA) 法も EIA 法も陽性閾値の感度は同程度である。ムンプス抗体の測定方法では、EIA 法が感度、特異度とも他の抗体測定方法に比べ優れている。

ワクチン後の免疫状態を感度の低い方法で測定すると、陰性者の割合が増加し、ワクチンに対する不信や誤解を招く危険性がある。個人の免疫状態を知るためのウイルス抗体検査は、感度も特異度とともに高い適切な方法で測定すべきである。

4) 抗体価表示の国際化

現在、世界保健機関 (WHO) は抗体測定方法、および抗体表示方法の標準化をめざしており、抗体価を標準血清に照らして国際単位 (IU) で表示することを指導している。WHO 標準法で測定した風疹 HI 抗体 8 倍は 15 IU に相当する¹⁴⁾。なお、風疹感染防御レベルは 10 IU である。麻疹抗体も国際単位で表示されており、感染防御レベルは 80 ~ 120 mIU である。マイクロ NT 法で 4 倍に相当する。

おわりに

ウイルス感染症の疫学の変化、迅速診断キットの開発、抗ウイルス薬の開発などにより、ウイルス感染症も病原体診断の重要性が増してきた。ウイルス感染症病原体診断のためのウイルス検査法の特徴、有用性、限界について概説した。感染症対策や適切な抗ウイルス薬を使用するために、迅速診断検査を含めた特異的診断方法が、今後ますます重要性をおびてくることを期待している。

●文 献

- 1) Murray PR: ASM Pocket Guide to Clinical Microbiology. ASM Press, Washington DC, 45-51, 1996
- 2) Miller JM: A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology. ASM press, Washington DC, 130-136, 1996
- 3) AAP: Measles. Red Book 26th eds., AAP, Elk Grove, 419-429, 2003
- 4) 庵原俊昭: ムンプスワクチン接種後のムンプス罹患時における病態と臨床像の特徴. 小児科 42: 1144-1149, 2001
- 5) 齋藤義弘: ウイルス分離, PCR, ウイルス抗体価の利用法. 小児内科 37: 42-47, 2005
- 6) 田島 剛: 感染症のウイルス検査. 小児科 46: 749-754, 2005
- 7) 庵原俊昭, 豊田美香, 中野貴司・他: アメリカ微生物学会 (ASM) のウイルス分離用採取ガイドラインからみたわが国コマーシャルラボの採取方法の検討. 小児感染免疫 11: 103-107, 1999
- 8) 市川正孝, 三田村敬子, 川上千春: 現在可能な病原体の迅速診断—インフルエンザ. 小児科 45: 643-647, 2004
- 9) 堤 裕幸: 現在可能な病原体の迅速診断—RS ウイルス. 小児科 45: 648-651, 2004
- 10) Notomi T, Okayama H, Masubuchi H et al.: Loop-mediated isothermal amplification of DNA. Nucleic Acids Res 28: E63, 2000
- 11) Okafuji T, Yoshida N, Fujino M et al.: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome

- by loop-mediated isothermal amplification. J Clin Microbiol 43:1625-1631, 2005
- 12) 庵原俊昭, 谷口清州, 神谷 齊・他: ワクチン後のムンプス罹患例におけるムンプス IgG 抗体とその Avidity の検討. 臨床とウイルス 24:389-393, 1996
- 13) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊: 職員採用時の麻疹・風疹・ムンプス・水痘抗体価9年間の比較検討. 感染症学雑誌 79 (Suppl.): 154, 2005

- 14) Skendzel LP: Rubella immunity, Defining the level of protective antibody. Am J Clin Pathol 106:170-174, 1996

著者連絡先

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357
国立病院機構三重病院小児科
庵原俊昭

第 30 回日本小児皮膚科学会学術大会のお知らせ

会 期 2006年6月17日(土曜)～18日(日曜)
会 場 名古屋国際会議場
テ ー マ 「小児皮膚疾患のスキンケアと生活指導」
招請講演 「Laser treatment for childhood hemangiomas and nevi」
R Rox Anderson (Harvard Medical School, Wellman Center for Photomedicine)
特別講演 「臨床医学研究について」 大島伸一 (国立長寿医療センター)
シンポジウム 「小児皮膚疾患のスキンケアの実際」

問い合わせ先 〒461-0004 名古屋市東区葵2-5-6
株式会社オフィステイクワン 担当: 北村 護
TEL 052-930-6145 FAX 052-930-4146
e-mail: jspd30@cs-oto.com

感染制御 <別刷>

ウイルス感染と感染制御
Control of Viral Infections

庵原 俊昭 (Toshiaki Ihara)
国立病院機構 三重病院 小児科

感染制御 Vol. 1, No. 4(通巻No.4)(2005年10月20日発行)
331 ~ 336 頁掲載論文



<日本ウイルス学会>

ウイルス感染と感染制御

Control of Viral Infections

庵原俊昭 (Toshiaki Ihara)

国立病院機構三重病院

【要約】ヒトに感染するウイルスには多くの種類がある。ヒトへの感染経路やウイルス感染による発症病態を考慮し、それぞれのウイルスに応じた感染対策を計ることが大切である。施設内での多くのウイルス感染症集団発生の要因は一般社会からの持ち込みである。一般社会から施設に持ち込まない、施設内で広げないための感染制御の基本は、ワクチン予防可能疾患においては医療スタッフや入所者へのワクチン接種であり、一般のウイルス感染症においては手の消毒とマスクの着用である。

[Key words]: 麻疹, 風疹, インフルエンザ, ノロウイルス, ワクチン

◆はじめに

ヒトに感染するウイルスには多くの種類がある。ウイルスでも細菌でも感染経路による感染制御対策が感染制御の基本である。また、よいワクチンが開発されている感染症に対しては、ワクチン接種が感染制御対策として重要である。特にヒトからヒトに感染するウイルス感染症では、ワクチン接種率を高めることで、病院などの施設だけではなく地域社会の流行制御も可能である^{1,2)}。

ウイルス感染症は感染後の発症病態により感染対策が異なっている。麻疹のような全身性ウイルス感染症では、ワクチン接種により免疫記憶細胞が誘導されておれば、感染後にブースター効果がおこるため比較的低い抗体レベルでも発症予防効果が期待できる。一方、インフルエンザウイルスのような粘膜ウイルス感染症では、免疫記憶細胞が誘導されていても、ブースター効果が出現するまでに症状が出現するため、発症予防のためには高い抗体価が必要である。本稿では、ウイルス感染症に対する感染制御対策の基本と、最近話題となっているウイルス感染症の感染対策を紹介する。

◆1. ウイルスのヒトへの感染経路 (表1)

ヒトに感染する代表的なウイルスの感染経路を表1に示した。麻疹ウイルスと水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)は、結核とならび空気感染する病原体である。インフルエンザウイルスも空気感染するという意見はあるが、未だ確立されていない。飛沫感染するウイルスは主として呼吸器から感染するウイルスである。接触感染するウイルスは主として消化器から感染するウイルス、皮膚や粘膜に感染して症状が出現するウイルスである。空気感染するウイルスは飛沫感染や接触感染でも感染し、飛沫感染するウイルスは接触感染でも感染する。米小児科学会(AAP)はパラインフルエンザウイルス、RSウイルス、ウイルス性出血熱をおこすウイルスを接触感染群に含めている³⁾。

接触感染対策の基本は手の消毒および流水での十分な手洗いであり(hand hygiene)、体液を含む液に触れるときは手袋の着用である。飛沫感染対策の基本はマスクの着用である。SARSコロナウイルス流行時に外科用マスクはN95マスクと同等の効果を

表1 ウイルスのヒトへの感染経路

| | |
|------------------------|--|
| 1. ヒトからヒトへの感染 (ヒトヒト感染) | |
| ・空気感染 | : 麻疹ウイルス, VZV |
| ・飛沫感染 | : ライノウイルス, コロナウイルス, インフルエンザウイルス, ヒトメタニューモウイルス, 呼吸器アデノウイルス, ムンプスウイルス, 風疹ウイルス, EBV, CMV, |
| ・接触感染 | : ロタウイルス, ノロウイルス, 腸管アデノウイルス, HAV, エンテロウイルス, RSウイルス, パラインフルエンザウイルス, ウイルス性結膜炎ウイルス, HSV |
| ・血液媒介感染 | : HBV, HCV, HIV, HTLV1, CMV |
| ・性行為感染 | : HIV, HTLV1, HBV, HCV, CMV, HSV, HPV |
| ・食物媒介感染 | : ノロウイルス, HAV, HEV |
| 2. ベクターからヒトへの感染 | |
| ・蚊 | : 日本脳炎ウイルス, 西ナイルウイルス, デングウイルス, 黄熱ウイルス, セントルイス脳炎ウイルス |
| ・ダニ | : ダニ媒介性脳炎ウイルス |
| 3. 動物からヒトへの感染 | |
| ・哺乳動物 | : 狂犬病ウイルス, リッサウイルス感染症ウイルス |

HAV: A型肝炎ウイルス, HBV: B型肝炎ウイルス, HCV: C型肝炎ウイルス,
HEV: E型肝炎ウイルス, HSV: 単純ヘルペスウイルス, VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス,
EBV: EBウイルス, CMV: サイトメガロウイルス, HIV: ヒト免疫不全ウイルス,
HTLV1: ヒトT細胞性白血病ウイルス1型, HPV: ヒトパピローマウイルス

示した⁴⁾。性行為感染対策の基本は性行為時のコンドーム着用であり、食物媒介感染対策の基本は食の消毒 (food hygiene: 火を通したものを食べる) である。蚊対策の基本は蚊に刺されないようにすることである。戸外での長袖・長ズボンの着用、1～2時間ごとの防虫剤スプレーの使用、睡眠時の蚊取り線香や蚊帳の使用は効果がある。殺虫剤による駆虫対策は、環境破壊の問題や殺虫剤に耐性を持った蚊の出現などがあり得策ではない。

◆2. ワクチン予防可能疾患への対策

よいワクチンが開発されている感染症に対しては、ワクチン接種が感染制御の基本である。本邦で使用が可能なウイルスワクチンと地域での流行抑制に必要な免疫率 (集団免疫率) を表2に示した^{1,2)}。

1) 麻疹・水痘・ムンプス・風疹対策

以前から、小児の入院患者数が多い病院では医療関係職員の採用時に麻疹、水痘、ムンプス、風疹の

抗体価を測定し、陰性者にワクチン接種する感染制御対策が行われていた。しかし、小児の入院患者数が相対的に少ない医療機関では、ワクチン接種による感染制御対策は広く行われていなかった。

2000年頃から日本各地で臨床実習を行った医学部学生を介して、病院内や学生間で麻疹が流行する事例が認められた。このような経験から各地の医系や看護系の大学や専門学校において、臨床実習に参加する前に学生の小児4大感染症 (麻疹、水痘、ムンプス、風疹) に対する抗体価を測定し、陰性者にはワクチンを接種してから実習に参加するよう指導されるようになった。

抗体を測定する際の大切なことは、適切な方法で抗体測定を行なうことである。以前は麻疹抗体測定には赤血球凝集抑制 (HI) 法を用いていた。しかし、最近この方法で測定すると抗体陰性者の割合が比較的高く、しかも HI 法で陰性の血清を B95a 細胞を用いたマイクロ中和 (mNT) 法や酵素抗体 (EIA) 法で

表2 本邦で用いられているウイルスワクチンと集団免疫率

| ウイルス | 基本再生産数 | 集団免疫率 (%) |
|--------------|--------|-----------|
| 1) 生ワクチン | | |
| ・麻疹ウイルス | 16～21 | 90～95 |
| ・水痘帯状疱疹ウイルス | 8～10? | 90? |
| ・ムンプスウイルス | 11～14 | 85～90 |
| ・風疹ウイルス | 7～9 | 80～85 |
| ・ポリオウイルス | 5～7 | 80～86 |
| 2) 不活化ワクチン | | |
| ・インフルエンザウイルス | 3～4 | 75%? |
| ・日本脳炎ウイルス* | | |
| ・A型肝炎ウイルス* | | |
| ・B型肝炎ウイルス† | | |

*: ヒトヒト感染でないので基本再生産数と集団免疫率は求められない

†: 基本再生産数と集団免疫率は不明 (文献²⁾, 一部改変)

測定すると陽性であることが示されている⁵⁾。一方、水痘では免疫付着赤血球凝集 (IAHA) 法と EIA 法の抗体陽性率は同等であり、風疹でも HI 法と EIA 法の抗体陽性率は同等である (表3)。なお、ムンプスでは EIA 法以外の方法では感度が低く、免疫状態を調べるためには不適切である。以上をまとめると、免疫の有無を調べるための適切な抗体測定法は、麻疹では mNT 法か EIA 法、水痘では IAHA 法か EIA 法、ムンプスでは EIA 法、風疹では HI 法か EIA 法である。

麻疹や水痘は感染力が極めて強いウイルス感染症であり、麻疹では 20 分間、水痘で 60 分間室内で

接触すると感染する。麻疹や水痘罹患児が入院したときは、個室管理をするか、同じ病気の患者を一つの部屋に入室させて管理する。麻疹や水痘患児に対しては抗体陽性の医療スタッフがケアに当たるようにするが、免疫を有する人はマスクは不要である。

小児の 4 大感染症に対する免疫を持たない人や免疫の状態が不明な人が、麻疹や水痘患児と接触し発症予防を希望したときの対策は、免疫健全者に対しては生ワクチン接種であり、免疫不全者に対しては原則 γ グロブリンの投与である。生ワクチンの緊急接種が有効であるメカニズムは、全身性ウイルス感

表3 麻疹・風疹・水痘の抗体測定方法による陽性率

| | | 陰性 | 保留 | 陽性 (%) | P value* |
|------|------|----|----|-----------|----------|
| 麻疹 | HI | 20 | 0 | 69(77.5) | 0.0051 |
| | EIA | 0 | 1 | 34(97.1) | |
| | mNT | 1 | 0 | 69(98.6) | |
| 風疹 | HI | 1 | 1 | 33(94.3) | 0.6564 |
| | EIA | 9 | 1 | 123(92.5) | |
| ムンプス | EIA | 12 | 12 | 144(85.7) | |
| 水痘 | IAHA | 2 | 0 | 88(97.8) | 0.9041 |
| | EIA | 0 | 2 | 76(97.4) | |

*: マン・ホイットニ検定

(文献⁵⁾, 一部改変)

表4 種々生ワクチンの曝露後接種の効果

| 項目 | 麻疹 | 水痘 | 風疹 | ムンプス |
|---------------------------|---------|-------|-------|-------|
| 潜伏期間 (日) | 10～14 | 14～16 | 16～18 | 16～18 |
| 症状出現前の ウイルス排泄 | あり | あり | あり | あり |
| ウイルス血症のピーク (主症状出現との関係) | 出現時 | 出現時 | 出現時 | 出現前 |
| ワクチン後の反応 | | | | |
| 副反応出現 (日) | 7～10 | 14～ | 7～14 | 18～21 |
| CMI 出現 (日) | 7～10 | 5～13 | 10～14 | 14～ |
| 曝露後接種 | 有効 | 有効 | 有効? | 無効 |
| 接種までの期間 | 72 時間以内 | 3 日以内 | 理論上 | 当日* |

CMI:cell mediated Immunity (細胞性免疫)

(文献⁶⁾,一部改変)

*: 家族内曝露当日では有効率 57%

感染症においては、野生株感染早期にワクチンを接種すれば、野生株よりもワクチン株が早期に増殖し、増殖したワクチン株により誘導された特異免疫により野生株の増殖が抑制され、症状の出現が免れるか軽症化するというものである。生ワクチンの緊急接種では、症状出現の有無に関わらず特異免疫は誘導される。

麻疹や水痘では 72 時間以内に緊急接種をすれば発症予防は可能であり(表 4)、万一発症したとしても軽症化が期待できる⁶⁾。風疹の接触後接種の有効性については報告されていないが、理論上有効とされている。ムンプスの場合は麻疹や水痘ほど効果は高くはないが、家族内接触以外の場合では効果が期待されている。

麻疹患者接触後の発症予防のための免疫不全者における γ グロブリン投与量は 0.5mL/kg 筋注である。この投与量は免疫健全者に対する量 (0.25mL/kg) の倍量である。静注用免疫グロブリン (IVIG) 中の麻疹抗体価は筋注用 γ グロブリンとほぼ同じ濃度であるので、IVIG を用いて発症予防を図るときは 400mg/kg を投与する。高単位水痘帯状疱疹 γ グロブリンが市販されていない本邦では、水痘発症予防に IVIG が代用されている。本邦の IVIG に含まれる VZV 抗体価から計算すると、免疫健全

者では理論上 50～150mg/kg の投与で発症予防が可能である⁷⁾。しかし、免疫不全者では麻疹と同様に免疫健全者の倍量、即ち麻疹発症予防量と同量が必要と考えられている。

筋注用 γ グロブリンや IVIG にもムンプス抗体や風疹抗体は含まれており、理論上は接触後の緊急投与にて発症予防は可能である。しかし、ムンプスや風疹では接触後の γ グロブリン緊急投与の有効性は臨床的には示されていない。

2) 肝炎ウイルス対策

ヒトに感染する肝炎ウイルスには、経口で感染する A 型肝炎ウイルス (HAV)、E 型肝炎ウイルス (HEV) と、主として血液を介して感染する B 型肝炎ウイルス (HBV) と C 型肝炎ウイルス (HCV) とがある。これら 4 種の肝炎ウイルスのうちワクチンで予防可能なのは HAV と HBV のみである。HCV は変異のスピードが速いためワクチンの開発が困難である。血液媒介感染に対する感染防御対策の基本は、体液に接触する際の手袋着用と注射器のリキャップ禁止である。

HBV はウイルス血症を介して肝臓に到達し、肝臓で増殖して症状が出現する全身ウイルス感染症の一つである。HBV ワクチンは不活化ワクチンであるため、有効な免疫を誘導し、誘導した免疫を長期

に維持するためには3回の接種が必要である。3回HBVワクチンを接種し、その後の抗体価が感染防御レベルである10IU以上あれば、免疫記憶細胞および免疫実行細胞は効果的に誘導されている。欧米ではHBVワクチン3回接種後10IU以上の抗体価を獲得した人は、その後に抗体価が陰性化しても免疫の記憶が残っており、HBワクチンの再接種は不要としている⁸⁾。また、HBVの再感染を受けたときも、感染したHBVによりブースター効果が誘導され、誘導された特異免疫によりHBVの増殖が抑制されるため、曝露後のHBVワクチン緊急接種は不要としている。一方、本邦ではワクチン後にHBV抗体価が陰性化したときには感染防御レベルを維持するために追加接種が必要という意見や、陰性化したときには追加接種は不要だが、接触時にはHBVワクチンの緊急接種が必要との意見がある。

3) インフルエンザウイルス対策

インフルエンザウイルスは感染した呼吸器粘膜で増殖し、感染後2～3日で症状が出現する粘膜ウイルス感染症の一つである。粘膜ウイルス感染症では、免疫を持っている人でも、ウイルス感染後に始まるブースター効果による特異免疫上昇までに症状が出現するため、発症予防には高い免疫力が必要である。また、インフルエンザウイルスはHCVやヒト免疫不全ウイルス(HIV)と並んで変異しやすいウイルスであり、ワクチンは毎年流行する株を予測して新しく作製されている。毎年高い免疫力を維持してインフルエンザ罹患を予防するためには、毎年のワクチン接種が必要である。なお、1回野生株に罹患すると、同じ型のインフルエンザウイルスに対しては30ヶ月間感染予防効果がある⁹⁾。

スペイン風邪流行時のデータから求められるインフルエンザウイルスの基本再生産数(1人の感染者が周囲の免疫のない人に感染させる数)は3～4であり¹⁰⁾、流行を阻止するための集団免疫率は75%である。ワクチン株と流行株の変異がないと仮定すると、理論上その地域で75%以上の人がインフルエンザワクチンを受けていると流行は制御される。

医療従事者は医療機関へインフルエンザウイルスを持ち込むハイリスク者であるので、毎年のインフルエンザワクチン接種が勧められる。また、インフルエンザに罹患すると死亡率が高くなる65歳以上の高齢者も毎年インフルエンザワクチン接種が必要である。なお、高齢者ではインフルエンザ罹患後の肺炎球菌感染による肺炎が問題となっており、欧米では23価肺炎球菌ワクチンの5年ごとの接種が勧められている。

◆3. ワクチンのないウイルスの話題

1) ノロウイルス

04/05シーズンに集団感染が話題となったウイルスとしてノロウイルスがある。ノロウイルスの感染ルートは吐物や糞便による接触感染と食物媒介感染(いわゆる食中毒)とがあり、施設内感染の主因は接触感染である。ノロウイルスによる接触感染対策は、①感染者のおしめや吐物に触れるときは手袋を着用し、使い捨てのペーパータオルで処理し、ゴミ袋を密封してゴミ処理に出すこと、②処理後は流水で十分に手を洗うこと等である¹¹⁾。

ノロウイルスはエンベロープを持たないウイルスであり、アルコール消毒に対して抵抗性を示すので、流水による手洗いが感染制御に対して有効である。最近、10秒間の流水による手洗いでもウイルス感染予防に有効と報告されている^{12,13)}。

2) 防疫すべきウイルス

交通網の発達により、ウイルス感染症もグローバル化している。外国からの持ち込みが心配されているウイルスとして、SARSコロナウイルス、西ナイルウイルス、狂犬病ウイルス、高病原性トリインフルエンザウイルスなどがあり、検疫所と研究機関とが共同で監視を行っている。なかでも狂犬病ウイルスは、哺乳類すべてに感染すること、感染すると死亡率は100%であること、狂犬病ウイルスを含むリッサウイルス科ウイルスの流行がない国は日本とニュージーランドだけであること、現在の日本における犬の狂犬病ワクチン接種率が低率であること、哺乳類の密輸が多いことなどの理由で、国内へウイ

ルスが再侵入すると再根絶の困難さが予測されている。

◆まとめ

ワクチンにより予防可能なウイルスに対する感染制御の基本はワクチン接種である。特にヒトヒト感染をおこすウイルスでは日頃から接種率を高め、地域社会での流行制御に努めることが大切である。ワクチンが開発されていないウイルスに対しては、標準予防策と飛沫感染予防策が感染制御対策の基本である。

【参考文献】

- 1) Fine PEM: Herd immunity; history, theory, practice. *Epidemiologic Reviews* 15:265-302, 1993
- 2) 庵原俊昭：ワクチンのすべて—望ましい接種時期と接種方法。小児科診療 67：2005-2011, 2004
- 3) AAP: Infection control for hospitalized children. *Red Book 2003*, 26th edition, 146-151, 2003, Elk Grove Village, IL
- 4) Seto WH, Tsang D, Yung RW, et al: Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 361:1519-1520, 2003
- 5) 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断。小児科診療 (印刷中)
- 6) 庵原俊昭：ムンプスワクチン。小児看護 27：1646-1650, 2004
- 7) 庵原俊昭：感染症の抗体療法—水痘帯状疱疹。小児科 45：583-586, 2004
- 8) European consensus group on hepatitis B immunity: Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 355:561-565, 2000
- 9) Slifka D, Ahmed R: Long-term humoral immunity against viruses: revisiting the issue of plasma cell longevity. *Trends Microbiol* 4:394-400, 1996
- 10) Mills CE, Robns JM, Lipsitch M: Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 432: 904-906, 2004
- 11) 松野重夫：ノロウイルス感染症。World Focus 69:1-2, 2005
- 12) Sickbert-Bennett EE, Weber DJ, Gergen-Teague MF, et al: Comparative efficacy of hand hygiene agents in the reduction of bacteria and viruses. *Am J Infect Control* 53:67-77, 2005
- 13) Zerr DM, Allpress AL, Heath J, et al: Decreasing hospital-associated rotavirus infection, A multidisciplinary hand hygiene campaign in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 24:397-403, 2005

著者連絡先

庵原 俊昭 (Ihara Toshiaki)
国立病院機構三重病院 小児科・病院長
(National Mie Hospital)
〒514-0125 津市大里窪田町 357
357 Ohsato-Kubota, Tsu-City, Mie-Pref., 514-0125, Japan
Tel: 059-232-2531 / Fax: 059-232-5994
e-mail: ihara@mie-m.hosp.go.jp