

風疹の今日的課題
—先天性風疹症候群予防への戦略—

川 名 尚

金 原 出 版 株 式 会 社



風疹の今日的課題

—先天性風疹症候群予防への戦略—

川 名 尚*

岡山県で先天性風疹症候群児（CRS）が3症例と症状はでなかったが風疹の胎内感染例2症例が報告された。2004年には全国で8例のCRS児が報告された。1995年風疹の予防接種の対象が中学2年の女性から生後12～90月の幼児に変更され、その結果風疹の大流行はなくなったが、この間の経過措置による中学生の接種率が低く、現在若い女性に未免疫者（感受性者）が増える結果となった。一方、子供の流行が減少するとともに成人の風疹罹患が増えてきた。このことは、妊娠中の女性が風疹に罹患する頻度が増えてくる可能性を暗示している。これに対する唯一の対策は、若い女性は結婚前に風疹に対する免疫をつけておくことである。風疹の大流行がなくなった今日、自然感染による免疫の獲得は期待できないので、若い女性は妊娠するまえに是非予防接種を受けて免疫をつけておいてほしい。

はじめに

先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome；CRS）の報告が岡山県で3症例続いた。さらに、先天性風疹感染例（CRI）も2症例報告¹⁾された。

1994年予防接種法の改正により接種対象をそれまで中学2年の女子から「生後12～90カ月の子どもと経過措置として期間限定（2003年9月まで）で中学生の男女」としてから子どもを中心に5～6年の周期でおこっていた風疹の大流行はなくなり、地域的な小流行にとどまったのを契機にCRSの報告例も2000年から3年間で3症例と激減した。

この結果から予防接種の改正が効を奏したかにみえたが実は新たな問題が生まれていた。

そして、CRS、CRIが相次いで報告されるに及び、心配していたことが現実となったと感じている。本稿では、予防接種法の改正以後の問題点を述べ、現状への対策について私見を述べてみたい。

I. 先天性風疹症候群の疫学

本邦におけるCRSの症例数であるが、加藤らの調査によると1978年から1993年の間に349症例あったという。1年間に約20症例のCRSが生まれた計算になる。風疹は5～6年の周期で大流行するが、まことに興味深いことにCRSの発生は1976～1977年、1982年、1987年の大流行時に集積して出生している。このことは風疹の大流行が抑えられればCRSの発症も抑えられる可能性を示唆している。後述のように予防接種法が改正されて幼少児に風疹ワクチンが接種されるようになってから、風疹の全国的大流行はなくなり、CRSも2000～2002年ではわずかに3例しか報告されておらず期待どお

*Takashi KAWANA

帝京平成短期大学、帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
〒213-8507 川崎市高津区溝口3-8-3(帝京大学)

りの結果となった。1999（平成11）年4月に感染症法が改正され、CRSを診断した医師は必ず報告しなければいけないことになったので、この数字はおおよそ信頼してよいであろう。CRSの発生予防という観点からは少なくともこの時点では、予防接種法の改正は成功したといえるかもしれない。

II. CRS発症に関連する疫学的解析

CRSの発症には2つの因子が関係している。そのひとつは“妊娠初期”であり、もうひとつが“風疹ウイルスの感染”である。妊娠は年齢的には15～40歳（生殖年齢とよぶ）の女性におきると考えてよい。もうひとつの感染という因子は風疹ウイルスを排出する感染源の存在と、妊婦が感受性（免疫を持たない）であることが必要である。実は感染した胎児がCRSを発症する機転がもうひとつの因子としてあるが、この点はよく分かっていない。さらに、同じ風疹ウイルスでも株によって催奇形性に差があるのではないかといわれたが、今のところこの点是否定的である。けっきょく、生殖年齢の女性の感受性の有無と、社会あるいは環境における風疹ウイルスの蔓延度が鍵を握っていることになる。

1964年に米国で2万症例以上もCRSが産まれたときの妊婦の抗体保有率は85%であったという³⁾。つまり15%の妊婦が感受性（未免疫）であったことになるが、当時風疹ワクチンが開発されていなかったため、幼少児を中心に社会に風疹ウイルスが蔓延していたと考えられるが、15%の妊婦の未免疫者がいることであるような大きな悲劇となってしまったことになる。

1993-1994年のギリシャで25症例のCRSが生まれているが、その時の妊婦の抗体保有率は64%であったという⁴⁾。ただ、ギリシャでは小児に風疹ワクチンを接種する制度がすでに行われていたので、米国とは状況が異なっているため同等な評価はできない。

さらに最近もうひとつの問題が呈出されている。それは再感染によってもCRSの発生がありえることが分かってきたのである。幸いにまれなことであるが考慮しなければならないもうひとつの課題であろう⁵⁾。

以上のようにCRSの発生にはいくつかの因子が複雑に絡み合っているが、基本的な点は、社会における風疹ウイルスの蔓延度と妊婦における風疹ウイルスに対する感受性者が、どのくらいの割合にいるかということとの関係ということになる。

III. 本邦における風疹ワクチン戦略

わが国では米国におけるCRSの多発に鑑み、1977年8月から女子中学生に対して風疹ワクチンの定期接種が始まった。集団接種であり、接種率は平均約70%である。これは1994年まで続いた。この間1989年4月から生後12～72カ月児への風疹ワクチン接種時に麻疹・おたふくかぜ・風疹混合ワクチン（measles mumps rubella, 省略MMRワクチン）を選択してもよいことになった。これは小児の風疹を制御することも目的としていた。しかし、MMRワクチンに含まれていたおたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の多発により1993年4月に中止となった。その後1994年の予防接種法改正にともない1995年からは小児の風疹の流行を抑えるために生後12～90カ月の男女に風疹ワクチンが接種されることになった。そしてこの年齢と従来より行われていた中学生の間の年齢層を埋めるべく、経過措置として1979～1987年間に生まれた男女（標準中学生）も2003年9月までは接種対象となった。

この時の予防接種法の改正のもうひとつの大切な点は、集団接種から個人接種になり、義務接種から勧奨接種へと変わった点である。免疫の壁で地域を守る集団防衛の戦略から、自分自身の予防のための個人防衛へと考え方が変わった。個人防衛をすべての人が行えば集団防衛になるということを期待しているのであるが、そ

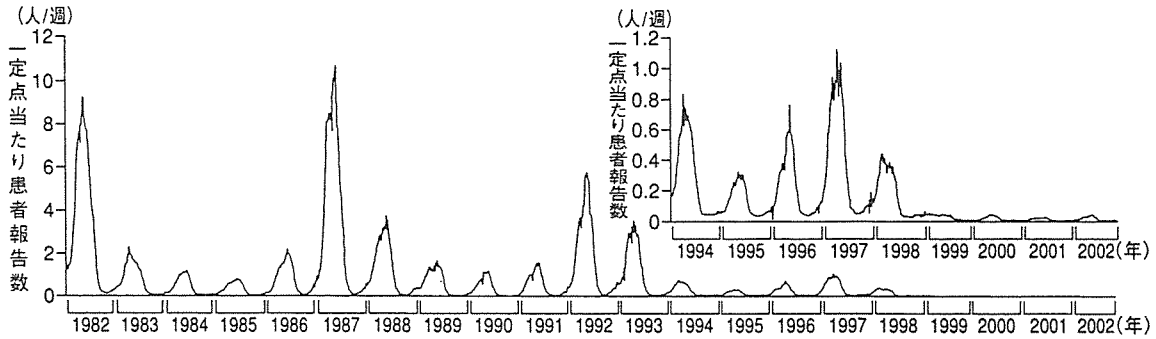


図1 風疹患者報告数の推移, 1982-2002年 (感染症発生動向調査)
(病原微生物検出情報, 24(3), 2003)

のためには国民一人一人の意識を高めるための健康教育の充実が前提となる。この予防法改正の結果, 前述のように風疹の全国的大流行の波はなくなり, 地域の散発的流行に留まることになった (図1)。

そしてCRSも3年間でわずか3症例と激減した。かくしてこの予防接種法改正は成功を収めたかにみえたが, じつは予想できなかったことが起きた。それは経過措置の中学生の接種率が大変に低かったのである。1998-1999年の約55%をピークに2001年は38.6%と予想外の低さであった。もし, この年代の女性が今後風疹に感染することなく成長すれば, 将来風疹に感受性のある女性が増加することになり, ひいてはCRSの多発につながりかねない。

2001年に日本産婦人科医学会が全国の産婦人科医に妊婦の風疹抗体の有無についてアンケート調査を行ったところ, 抗体陰性者は22歳以上は約5%, 20~21歳8%, 18~19歳13%と年齢が低くなるにつれて増加し, 17歳以下ではなんと27%であったと報告⁶⁾している。22歳以上では1994年まで行われていた女子中学生の風疹ワクチンの接種の効果によるものと思われるが, その後の陰性者の増加は経過措置による中学生の低い接種率が影響しているものと思われる。この点については, 小児の風疹ワクチン接種の結果, 風疹の大流行がなくなり社会における風疹ウイルスの蔓延度の低下も関連しているものと思われる。

風疹ウイルスのワクチンは生ワクチンである

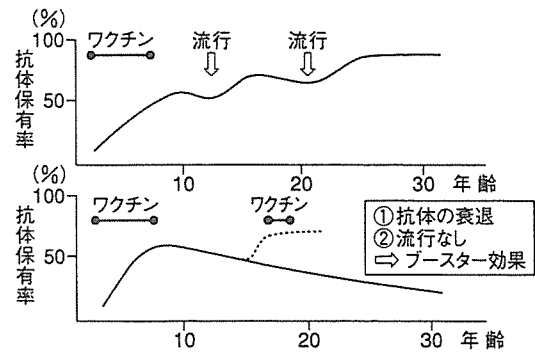


図2 風疹抗体保有率の動態 (仮説)

ので一度接種すれば長期に免疫が続くと考えられるが, 1回の接種で生涯高い抗体価を維持するのはむずかしいと考えられる。しかし, もし社会に風疹ウイルスが蔓延していれば再感染する機会も多く, そのブースター効果によって結果的には高い抗体価が持続されることとなる。つまり風疹ウイルスの再感染を受けることが, 高い抗体価を維持した人口の中の抗体保有率を保つことに必要と考えられる (図2)。

あえて高い抗体価としたのは, 再感染の問題が生じてきたからである。風疹の再感染は, 自然感染による免疫獲得したあとで3~10%, ワクチンによる免疫獲得で14~18%もあることが知られている。とくに抗体価が低い場合にその危険が多くなる。妊娠前に風疹に対して抗体を有していたにもかかわらずCRSを出生した例が報告されている。なかには以前にHI抗体価が64倍もあったにもかかわらずCRSを出生したという報告さえある。このような例はま

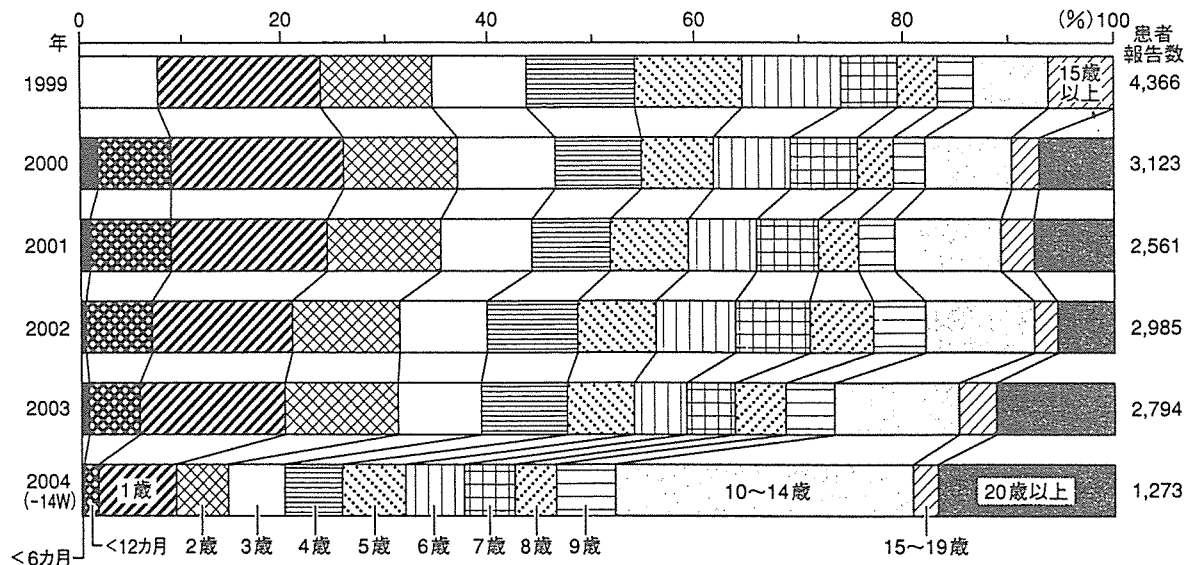


図3 風疹患者の年齢分布 (1999-2004年第14週)
20歳以上の風疹患者が増えている

れな例であるにしても、低い抗体価しかない場合は再感染の恐れがあると考えたほうがよいであろう。

従来、HI抗体価8倍以下が再感染のリスク群と考えていたが、最近ではHI抗体価16倍もリスクがあるといわれている。

IV. CRS発生予防のためのワクチン戦略

CRS発生のためのワクチン戦略には2つの流れがある。ひとつはワクチンをひろく小児に接種して、風疹の流行を抑制して社会から風疹ウイルスを排除しようという戦略である。米国はこの方式を採用したところ10年後には今度は青年の集団に風疹流行が発生したため、再接種を奨励し、その結果、風疹およびCRS出生の抑制に成功した。

もうひとつの方式は英国などで行われた中学生女子にワクチンを接種し、将来の妊娠に備えようというものである。わが国でも1977年からこの方式を採用したが、前述のとおり風疹の大流行は小児の間で相変わらず発生しており、CRSも抑制することはできなかった。この方式を採用した多くの国はMMRを小児に接種

するという形で、その後、米国方式に移行している。

さて、1993-1994年にギリシャで25例のCRSが多発したのであるが、その背景について考察してみたい。ギリシャでは1975年より1歳以下の児にMMRワクチンを投与することを開始した。ところがその接種率が50%以下であった。その中途半端なワクチン接種率の結果、20年後には風疹の流行を阻止できず、風疹罹患年齢のピークが8.5歳から17歳に上昇することになり、結果的にはCRS児の多発という結果になった⁴⁾。

V. 現行の風疹ワクチン戦略の問題点と対策

現行の生後12~90カ月の男女を対象とする戦略についての問題点を考えてみる。

① 接種率が高くないと小児における大流行は抑えられても、相変わらず風疹ウイルスは社会に蔓延し、成人の風疹が増える可能性がある。すでに米国やギリシャの経験はそれを示している。本邦でも最近の厚生労働省の感染症発生動向調査をみると2000年以降20歳以上の風

疹患者数がそれ以前に比べて着実に増えている(図3)。

② 小児期のワクチン接種による効果が社会における風疹ウイルスの大流行をなくした結果、再感染によるブースター効果の機会がなく、成人にいたるまで高い抗体価を維持できない。このことは将来、妊娠中の再感染のリスクを高めることになろう。経過措置において風疹ワクチンを接種していない中学生は、社会における風疹ウイルスの蔓延が減少したため成人するまでに抗体を獲得する機会が少なくなる。以上の状況を踏まえて当座の問題として考えておかななくてはならないことは、現在のティーンエイジャーが妊娠適齢期に達したときに、免疫のない女性が増加する可能性がある点である。これは数年後に迫っていることである。いやもう始まっていると考えたほうがよい。しかも風疹は散発的ではある地方的流行が繰り返されている。

さて、この状況への対応であるが、筆者は18~20歳に風疹ワクチンを再接種するのがよいと思っている。あらかじめ抗体価を調べておいて低い者に接種するというのが理想的であるが、一律に接種してもよいかもしれない。

長年本邦における風疹の研究のリーダーとして活躍してきた元国立感染症研究所研究員の加藤茂孝氏(現米国疾病対策予防センター研究員)は、2004(平成16)年6月6日の毎日新聞紙上で2003年の米国の風疹年間発症数がわずかに7症例(CRS発症0)であり、本邦の定点報告数だけでも2,795例とこの大きな差が予防接種政策のあり方によることを指摘している。すなわち、米国では小学校と大学入学時に風疹の予防接種を受けたという証明が要求されるほど、国民に予防接種を受けることが社会的義務であることを認識させているというのである。さらに加藤氏は「現在の予防接種の対象が幼児になっているので、成人の抗体保有率を考えた場合追加免疫としての2度目の接種を行い減少した抗体価を再上昇させておきたい」と2回接種を提言している⁸⁾。

おわりに

CRS出生の予防には、風疹流行の阻止と生殖年齢の女性の免疫賦与という2つの戦略がある。産婦人科医が当座できることは、生殖年齢の女性の免疫賦与である。2003年秋には厚生労働省が、2004年2月には日本産婦人科医会がそれぞれ風疹予防接種の推進⁷⁾のキャンペーンを始めているが、これを徹底すべきであろう。予防接種法の改正により義務接種から勧奨接種になった今日、風疹流行の阻止のためには、まず国民一人一人の意識を高める啓発活動が重要であろう。一方、妊娠可能な年齢に達した女性は、将来の妊娠に備えて自分の免疫の有無について知り、もし未感染あるいは低い抗体価の場合は自ら風疹ワクチン接種を受けるよう啓発活動をする必要がある。

2004年7月に厚労省はこの緊急事態に対して研究班(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、平原史樹班長)を設けた。そこで、特に注意を喚起している点は、CRS児の発症のリスクとして、妊婦自身の発症だけでなく風疹罹患者との濃厚接触が挙げられている。例えば家族内(夫、子供)職場内の風疹罹患者との接触である。最近男性成人の抗体保有率が特に低下し風疹罹患も男性に多くなっている。このような状況から夫へのワクチン接種が勧められている。

なお、2004年には8例のCRSの報告があり対策は緊急を要する状況にある。

文 献

- 1) 丸山秀彦, 横山裕司, 二宮伸介, 他: 先天性風疹感染症(CRI)の2例. 第107回日本小児科学会学術集会(岡山), 2004.
- 2) 川名 尚, 宮本智子, 村上京子, 他: 風疹—今日的課題—. 日本母性衛生学会誌, 44: 128, 2003.
- 3) Plotkin SA: Where rubella is still a problem? *Pediatr Infect Dis J*, 18: 575-576, 1999.
- 4) Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-

Adam E: Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. Br Med J, 319(7223): 1462-1467, 1999.

5) Frey T: Report of an international meeting on rubella vaccines and vaccination, 9 August 1993, Glasgow, United Kingdom. J Infect Dis, 170(3): 507-509, 1994.

6) 日本産婦人科医会女性保健部: 先天異常: 妊婦

風疹抗体価検査実態報告. 日本産婦人科医会報, 54(8): 3, 2002.

7) 産婦人科医の立場から風疹予防接種の推進を一厚労省より通達一. 日本産婦人科医会報, 2004年2月.

8) 加藤茂孝: 「麻疹, 風疹根絶は国際責任」, 毎日新聞「発言席」, 2004年6月6日.

* * * *

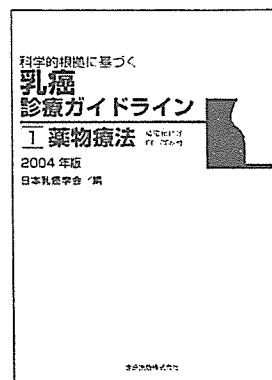
疑問点を整理し、EBMの手法に基づき、
現時点での回答を体系的にまとめたガイドライン!!

科学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン

1 薬物療法 構造化抄録 CD-ROM付 **2004年版**

日本乳癌学会／編

ISBN4-307-20190-6 B5判 120頁 定価3,360円(本体3,200円+税5%)



本ガイドラインは、乳癌診療に携わる医師および医療従事者を対象として、乳癌薬物療法における実地医療での疑問点 (Research Questions; RQ) を整理し、Evidence-based Medicine (EBM) の手法に基づいて現時点での回答 (推奨) を体系的にまとめることで、誰もがその時点での最良の医療が享受できることを目的として作成された。また、その根拠となった構造化抄録のすべてをCD-ROMとして収録・貼付した (CD-ROM構造化抄録数約400頁収載)。

おもな内容

はじめに 日本乳癌学会診療ガイドライン(薬物療法)ができるまで 主な化学療法の内容 代表的な化学療法の処方例 薬剤一覧 リサーチクエスト 術後ホルモン療法 早期乳癌に対する術後療法としてタモキシフェンは有用か 他8/ 転移・再発例に対するホルモン療法 閉経前ホルモン感受性転移・再発乳癌に対して推奨される一次治療は何か 他2/ 術前・術後化学療法 手術可能な早期乳癌に対して術前化学療法は従来の術後化学療法に比べ乳房温存率についての効果はどうか 他10/ 転移・再発例に対する化学療法・その他 転移・再発乳癌に対して推奨される一次化学療法は何か 他5/ 局所進行乳癌 局所進行乳癌 (stage III B, III C) に対してはどのような治療が推奨されるか 他3/ 支持療法・その他 化学療法による悪心、嘔吐に対してセロトニンアンタゴニスト、ステロイドは有用か 他8

2004・4

金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話03-3811-7184(営業部直通) FAX 03-3813-0288
振替00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

高感度化測定による臨床的問題
～風疹抗体を中心に～

Clinical Problems Involved in Highly Sensitive Immunoassay
for Antibody to Rubella Virus

川 名 尚

JJCLA Vol.30-No.2 2005.

日本臨床検査自動化学会会誌 別刷

高感度化測定による臨床的問題 ～風疹抗体を中心に～

Clinical Problems Involved in Highly Sensitive Immunoassay for Antibody to Rubella Virus

川 名 尚

Abstract Since congenital rubella syndrome infants were known to be born to mothers who were infected symptomatically or asymptotically by rubella virus in early stage of pregnancy, Obstetricians have been very eager to know whether or not a pregnant woman was infected by rubella virus and the time of its infection. Therefore, in order to know recent rubella virus infection in a woman with early pregnancy, a method to measure IgM antibody to rubella virus was developed, which had been recognized as a marker of recent infection.

However, there have been two problems for clinical use in this method. One was discordance among the results of different commercial laboratories. The other was those assays frequently gave positive results which do not necessarily indicate recent infection. To circumvent this, we developed a method to measure IgG antibody affinity (Avidity Index) using a microplate assay, 8M urea being used as a denaturant. This method could differentiate between recent and past infection in sera with positive IgM antibody to rubella virus.

Though there are many merits in ELISA assay, it is necessary to evaluate sufficiently before use in clinical practice.

Key words ELISA, IgM antibody, Rubella, Avidity Index.

■はじめに

ウイルス感染の診断には病原診断と血清診断が用いられる。病原診断は病原体を証明するので直接的な感染の証明となるので意義は大きいですが、病原体を検出するための材料を得ることが難しいことが多いため血清診断にたよることが多い。

血清診断には種々な方法があるが、基本的には抗原抗

体反応を利用している。この場合用いる抗原の種類とその方法論により検出される抗体の意義は同一でなく、その評価に際して注意する必要がある。

近年、開発されたELISA法は検査手段としては多くの長所があるが、日常臨床に応用する場合その評価が難しいことも多い。

今回風疹抗体を例にその問題点を述べてみたい。

■妊婦の風疹抗体検出の必要性

一般に発疹性疾患の確定診断には血清学的診断が用いられるが、産婦人科領域では特殊な事情がある。それは、妊娠中の母体が感染症に罹患した時に胎児の異常につながる可能性があるからで医師にとっても重大な関心事となる。特に風疹に関しては妊娠初期の罹患により高率に先天異常児（先天性風疹症候群, Congenital Rubella

Takashi KAWANA
帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
Department of Obstetrics & Gynecology, Mizono-
kuchi Hospital, Teikyo University, 3-8-3 Mizono-
kuchi Takatsu-ku Kawasaki 213-8507
〒213-8507 川崎市高津区溝口3-8-3

Syndrome, 以下CRS児と略す) が生まれることから関心が強い。風疹の症状は発熱・発疹・頸部リンパ節腫脹であるが、このような症状のない不顕性感染が15~20%程度あることが知られており、この場合も頻度は低いながらCRS児が出生することが知られている。このような妊娠初期の不顕性感染の診断のために血清診断法が導入されたのであった。

1970年代風疹の血清抗体の測定には、感度と特異性の優れた風疹血球凝集阻止試験(Hemagglutination Inhibition, 以下HI抗体と略す) が用いられていた。風疹に罹患した後のHI抗体価の推移をみると、感染後2週間で急速に上昇し256倍以上に至りその後徐々に低下していくことが判った。このことからHI抗体が256倍以上あれば感染して間もないということになり、若しその人が妊娠初期であればCRS発生の可能性があるという理由で妊娠中絶が行われてきた。このような経緯から産婦人科の医師は風疹HI抗体の値を用いて感染の時期を評価することを行なうようになった。しかし、この「高い抗体=最近の感染」という図式は正しくないことは感染後1年も2年も高い抗体価が続く人がいることから判ってきた。

そこで登場してきたのがIgM分画の風疹抗体(以下単にIgM抗体と呼ぶ)の検出である。Vesikariらが血清をIgM分画に分けて抗体を調べるとIgM分画に抗体活性がみられるのは感染後3ヵ月以内に限られると報告したり。つまりIgM分画中に風疹特異抗体が検出されれば3ヵ月以内の感染と診断できるというのである。若し妊娠3ヵ月の妊婦でIgM分画の抗体が検出された場合、妊娠してからの感染の疑いが濃厚になりCRSの発症のおそれがあるということになる。しかし、当時IgM分画の抗体の検出は簡単なものでなく、日常臨床に用いることができるIgM分画抗体検出の出現を待ち望んでいた。そのような時期にELISA法によるIgM抗体の測定法が開発され日常臨床に登場してきた。

その後妊婦の管理において高いHI抗体価(256倍以上)が検出されたらIgM抗体を検出して最近の感染か否かを検討することが日常的に行なわれるようになった²⁾。

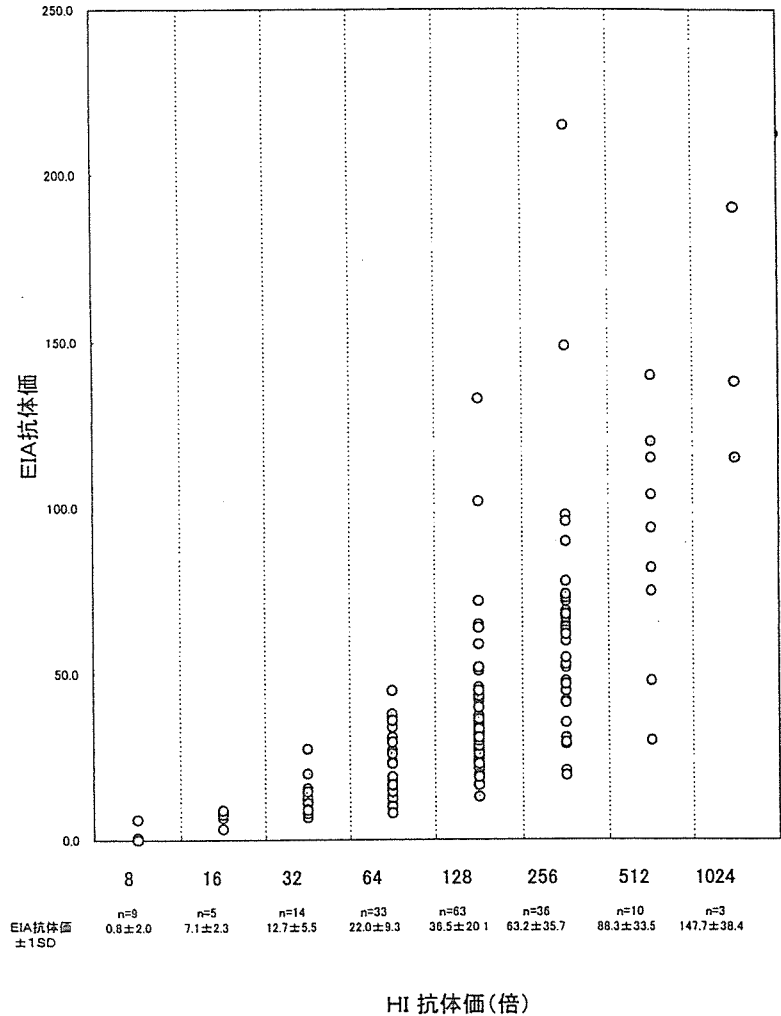


Fig. 1 風疹抗体のHI抗体価のEIA抗体価における分布

■ELISA法の出現

1980年代のELISA法の出現は血清診断法に大きな変革をもたらした。感度と特異性に優れたこの方法は、少量の検体でよくしかもマイクロプレートを用いるので多数の検体を同時に測定できるという検査手技上の大きなメリットにより次第に臨床応用されるようになった。この方法の最も大きな利点は、免疫グロブリン別に抗体価を測定できることである。IgM分画の抗体など容易に測れることになった。

しかし、一方で本法が臨床の場に入って来ることにより混乱も招いた。それまで抗体価はHI法にしる、補体結合法にしる終末点法であるので何倍(一般には2の倍数)まで陽性という定量的な表し方をして来たので、この表

Table 1 ELISA法の短所.

- (1) 定量性がない・・・抗体価の変動が判らない
- (2) 判定の基準の決め方が一定でない
- (3) 判定保留の扱いが難しい
- (4) 抗体全体としての力価が判らない
- (5) 抗体価(値)の表示法が統一されていない
- (6) 用いている抗原のエピトープの生物学的意義が不明のことが多い

示法に慣れていた医師はELISA法の結果の表示に少なからず戸惑いを覚えた。Cut offという考え方がよく判らないし、その値の評価もよく判らない。しかも本法は一定の範囲を除き定量性がない。従来の終末点法では抗体価の4倍以上の上昇をもって感染ありと診断してきたがELISA法ではそれもできない。例えばFig. 1に示したように、HI抗体価が128倍の時、ELISA価では10~130まで広く分布してしまう。方法が異なるうえに用いている抗原が違うので相関しないのは当然ではあるが終末点法に慣れてきた臨床医にとっては大変困る。そこで定量的に扱えないから定性的に評価することになった。定性的に判定するにしても陽性と陰性の判断の基準の根拠がはっきりしない。例えば、風疹のIgG抗体についてみると検体のOD値を弱陽性の検体のOD値で除し、1.0以上ならば陽性、0.5以下ならば陰性、その間は判定保留ということになっているが、弱陽性の検体とはどのようにしてどのような根拠に基づいて選択されたのかよく判らない。判定保留になった場合、患者を目の前にした医師にとってはどうしたらよいのか大変困惑している。さらに困ったことにキットごとに判定基準が異なり検査機関ごとに抗体価の表示法が異なるので比較することもできない。もう少し細かくいうと、キットの用いている抗原の種類によっても抗体の意味が違ってくるのでますます比較は難しいことになる。

ELISA法の出現は商業検査機関にとっては検査の自動化も可能であり検査の能率という点では画期的な進歩であったが、臨床の現場には少なからず混乱を招いたのである (Table 1)。

■風疹IgM抗体測定の問題

さて話はもとに戻るが、風疹のIgM抗体測定法が産科臨床の場に登場してきておきた問題について述べてみたい。すべての妊婦は健康な子を出産したいという強い願望があるので少しでもCRS児の可能性があれば今回の妊娠を諦めるという決断をすることが多い。また、CRS児が出生したため産婦人科の医師が訴えられて高額な賠償金を請求された事もあり、CRS児の可能性が少しでもあ

れば中絶した方が身の保全にもなり、ここで妊婦と医師の見解が一致しやすい。そこで妊婦の風疹のIgM抗体が陽性であればCRS児の出生の可能性が有るので中絶という手段が選ばれることになる。いい換えると風疹のIgM抗体の診断が一人(胎児)の命の行末を握っているといっても過言ではない。このように産婦人科においては、風疹抗体測定とその評価に特殊な状況がある。以下に風疹IgM抗体測定上の問題点を述べてみたい。

a) 検査機関による結果の不一致

妊娠初期のHI抗体価が512倍の妊婦血清のIgM抗体の有無を調べるべく、S社で検査したら2.12で陽性といわれ、B社で検査したら100以下で陰性という相違した結果を得た。結果の表示法が違っているのも問題だが、それよりも陰性と陽性の判断が異なる点が大きな問題であった。同じようなことに気がついていた干場勉氏は風疹感染のはっきりしている患者の感染病日とIgM抗体の抗体価と検出率を調べた所、ある商業検査機関では陰性が非常に多いことをつきとめている³⁾。つまりキット間で既に食い違いが生じている。このことはキットの認可の過程で精度管理を厳重に行なう必要があったことを示唆している。

風疹IgM抗体測定法には間接法とIgM捕捉法があるが、それぞれの方法に落とし穴があるのでこれらの点も充分検討しておく必要もある。

b) IgM抗体の消長について

「風疹のIgM抗体は感染後3ヵ月くらいまで陽性でその後は消える。したがってIgM抗体陽性とは3ヵ月以内の感染である」という理論で妊婦の感染時期を決定してきたが、実はELISA法が導入されて極微量のIgM抗体まで検出できるようになったために必ずしも感染後3ヵ月で消失するという定理は成り立たなくなってきた。長期間にIgM抗体が持続する症例(Persistent IgMと呼ぶ)があることが判ってきた。この場合の多くは微量である。微量といえども“定性的に判断するように”という指示に従えば陽性は陽性であると判断することになる。このような場合も妊娠初期の妊婦では中絶の道がしばしば選ばれてしまっている。“Persistent IgM”は非特異的なものをひっかけているのではないかということも常に考慮しなければならないが、若し本当にIgM抗体がpersistするならば感染の時期を推定するための別の方法を考案する必要がある。

ここに登場したのがAvidity Index (AI) である。感染初期のIgG抗体は結合力(Avidity)が弱く、次第に上昇していくことを利用して感染の時期を判断しようというものである⁴⁵⁾。

マイクロプレートを用いると比較的簡単にできる。筆

Table 2 ELISA法の今後の展望.

- (1)生物学的意義の判った種々の抗原を用いる
 - (2)免疫グロブリン別に測定する
 - (3)経時的变化をみる
- 以上から感染病態を評価する

[例]

抗原の種類 免疫グロブリンクラス別 抗体値	A			B			C		
	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA
月 日									
月 日									
⋮									

者らは血清を反応させた後8M尿素を作用させて結合力の弱い抗体を解離させ、どの位解離されたかを%表示して用いている (Avidity Index)。この結果からみるとIgM抗体値の低いものは大部分かなり前の感染か再感染により一時的に上昇したものと考えられる。これらの研究を通じて従来定性的に評価してきたIgM抗体を定量的に評価することによって感染時期の判断に役立てることができるようになった。しかしそのためには多くの症例の感染初期の血清を用いてIgM抗体値の推移を示す標準曲線を描く必要がある。

■ELISA法の今後の展望

ELISA法は前述のように多くの欠点があるが、多数の検体を同時にそれも感度良く測定できる上に自動化が可能でアッセイ系なのでこの方法を充分活用することが得策であろう。その可能性についての展望を述べてみたい。

まず臨床医が本法を日常的に正しく用いるようにするためには、①用いる抗原を統一する②方法論を統一する③抗体値(価)の表示法と判断基準を統一することが不可欠である。

感染症に関して臨床医が抗体検査に望むことは、①何のウイルスの感染か②その感染病態はどうかの2点である。①については用いる抗原(病原体)の種類で決めるしかない。②は感染してから時間の関係、感染の病理、即ち感染の活動性の有無である。これらの目標を達成するための一つの手段は同じウイルスでも産生されるウイルス抗原の種類を変えてその動態を検討してみることである。実はこのことがB型肝炎ウイルス(HBV)感染症ですで行なわれている。HBs抗体(IgG抗体)はHBVに免疫がある。HBe抗体(IgG抗体)は、HBVのキャリアではあるが感染性は低い。HBc抗体(IgM抗体)は感染初期というように感染病態まで診断を可能にしている。

最後にあるウイルス感染についてELISA法を用いた血清抗体診断について筆者の希望を述べてみたい。

まずウイルス感染によって生ずる種々な抗原を分析しその生物学的意義を検討する。そしてこのような抗原を数種類準備する。これらの抗原に対する抗体を免疫グロブリン別に経時的に測定しその推移をみるのである (Table 2)。このことにより急性感染なのか慢性感染なのか、慢性感染のうちでも活動性なのかそうでないのか、治療が必要なか不必要なのか、など臨床医にとり重要な情報を提供してくれることになるかと信じている。

■おわりに

ELISA法は検査の自動化が可能で方法である。しかし、大切なことは自動化そのものに伴う問題を解決する一方で臨床的な評価を改めて行なう必要のある点である。そして十分に臨床的な評価が行なわれてから世に出してほしいのである。

今までこの点の検討を充分行なわないままに臨床の場に登場して混乱を招いた検査法は少なからずあった。

高感度であるから臨床的により役立つということは必ずしもない。例えばPCR法は病原体の遺伝子の極一部を鋭敏に検出することになったが、その臨床的評価は改めて充分になされるべきである。

いずれにしても患者に本当に役立つ検査を確立するためには検査法を開発する方々とそれを用いて診療する医師達の緊密な連携のもとに検討する必要がある。

文 献

- 1) Vesikari T, Vaheri A. Rubella ; a method for rapid diagnosis of a recent infection by demonstration of the IgM antibodies. Br Med J 1968;1:221-3.
- 2) 川名尚, 井上栄, 加藤茂樹, 杉下知子, 本多洋, 干場勉, 矢吹朗彦, 加藤賢朗, 小島俊行. 「妊婦における風疹抗体検査」に関する指針づくり. 臨床とウイルス 1998;26:56-60.
- 3) 干場勉, 朝本明弘, 矢吹朗彦: 風疹抗体検査の問題点と商業検査機関の現代医療における意義. 産婦人科の実際 1989;38:1173-1179.
- 4) Inouye S, Hasegawa A, Matsuno S, Katow S. Changes in antibody avidity after virus infections ; Detection by an immunosorbent assay in which a mild protein - denaturing agent is employed. J Clin Microbiol 1984;20:525-529.
- 5) 干場勉, 西本秀明, 朝本明弘, 矢吹朗彦, 風疹ウイルス感染における風疹IgG抗体の結合カ測定. 日産婦誌 1993;45:1389-1393.



恐ろしい風疹，先天性風疹症候群



成人女性における風疹対策



名古屋市立大学大学院医学研究科 生殖遺伝医学講座生殖発生医学分野

講師 たねむらみつよ 種村光代

風疹とは、春先から初夏にかけて風疹ウイルスにより流行する急性の発疹性感染症です。潜伏期間は2～3週間で、発疹、発熱、リンパ節のはれなどが認められます。感染しても無症状のまま免疫ができる人もいますし、子供ではほとんど軽い病気ですが、2,000人から5,000人に一人くらいは、脳炎や血小板減少性紫斑病など重症になることもあります。成人では症状が長びいたり、関節痛がひどかったりすることがあります。

女性が妊娠初期にかかるると、難聴、心疾患、白内障、あるいは精神や身体発達のおくれなど、障害をもった赤ちゃんが生まれる可能性があります。これらの障害を先天性風疹症候群といいます。先天性風疹症候群がおこるかどうかは、妊娠のどの時期に風疹にかかったかによります。また、先天性風疹症候群の赤ちゃん

がこれらすべての障害をもつとはかぎりません。

日本での風疹流行

日本でも、2000～2003年頃は風疹の流行もかなり沈静化し、先天性風疹症候群の発生も年間1件程度までに減少していました。ところが、もともと妊娠女性の風疹についてのご相談を専門的に受け付けていた当施設では、2003年の夏から徐々にお問い合わせの件数が増え始めて、風疹の流行のきざしかと危惧していました。そして2004年4月に、とうとう厚生労働省より風疹の流行予測が通知され、異例の注意喚起がなされました。9月には、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）により「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」¹⁾ がまとめられ、厚生労働省は風疹対策の強化を都道府県や医師会へ要請しています。しかし、残念ながら昨年1年間に先天性風疹症候群の赤ちゃんが10例出生したことが報告されました。先天異常の症例数としてははげしく多くはないのですが、報告もれや軽症の障害、流産や死産も含めると、かなり多くの妊婦さんと赤ちゃんが風疹の影響をうけたであろうと推察されています。

風疹に関する緊急提言とは

「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」には、Ⅰ風疹予防接種の勧奨、Ⅱ風疹罹患（疑いを含む）妊娠女性への対応、Ⅲ流行地域における疫学調査の強化について、くわしい説明がなされています。そもそも風疹が再流行しはじめた原因は、予防接種法の改

著者プロフィール 名古屋市立大学大学院医学研究科卒業。名古屋市立大学産科婦人科助手を経て現職。臨床遺伝医療部副部長兼任。産科婦人科専門医、臨床遺伝専門医・指導医、超音波専門医。

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にはありませ

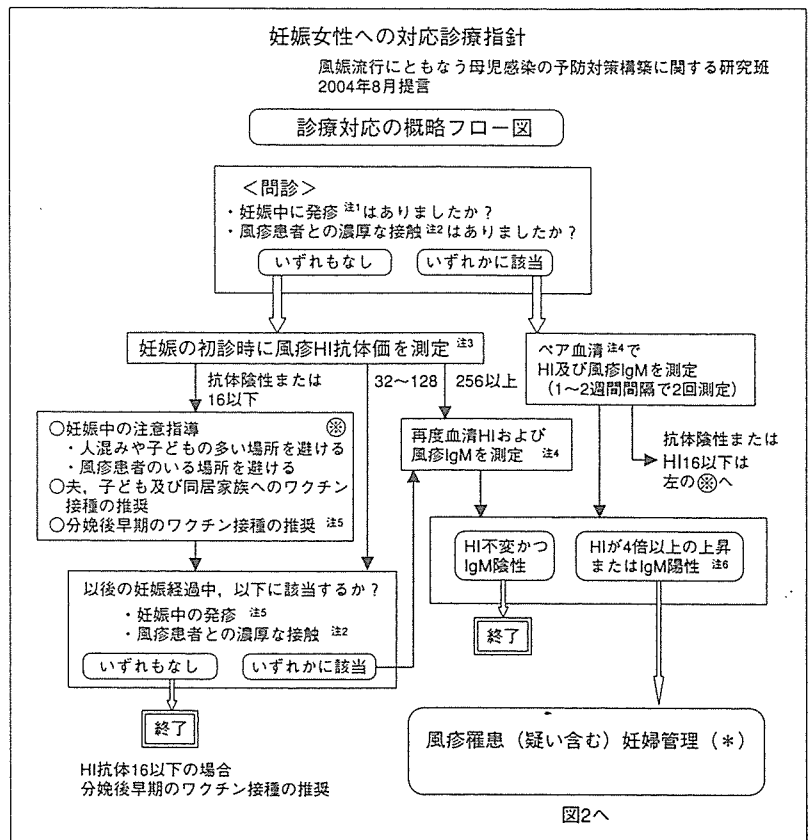


図1 妊婦女性への対応診療指針(文献¹⁾より引用)
注記については原文を参照

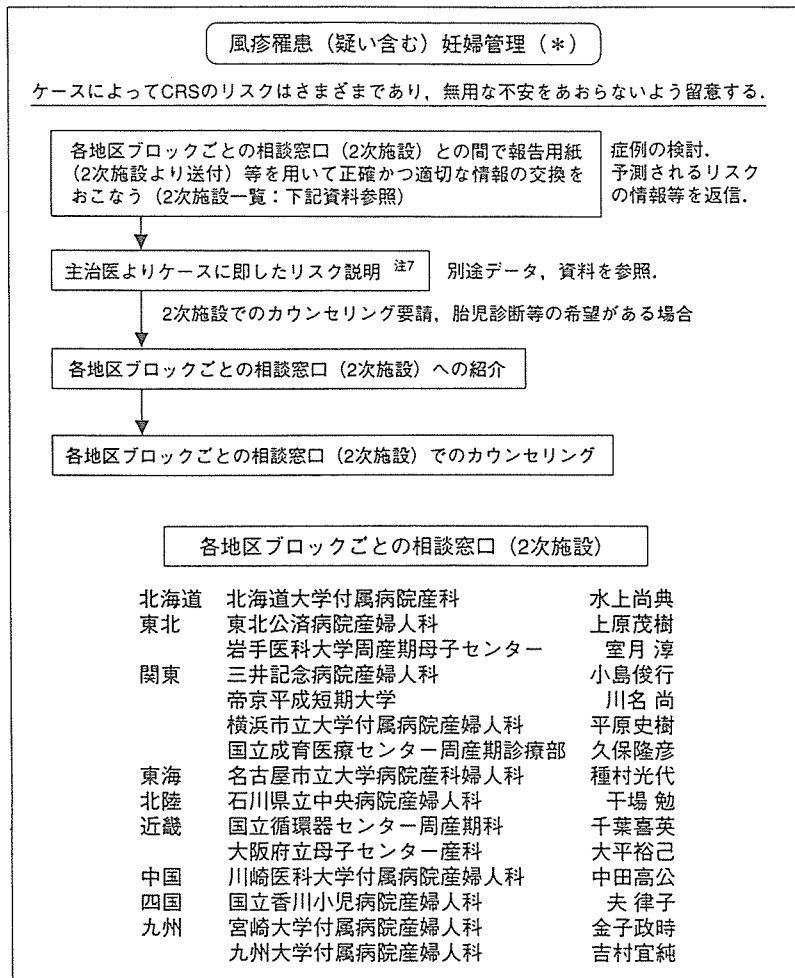


図2 風疹罹患（疑い含む）妊婦管理（文献¹）より改変
注記は原文を参照

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ですから、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

風疹の謎

Q 現在妊娠中ですが、夫やこ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。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、授乳も差し支えありませんから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

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。

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

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。

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、ヒトが生ま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⁾。