

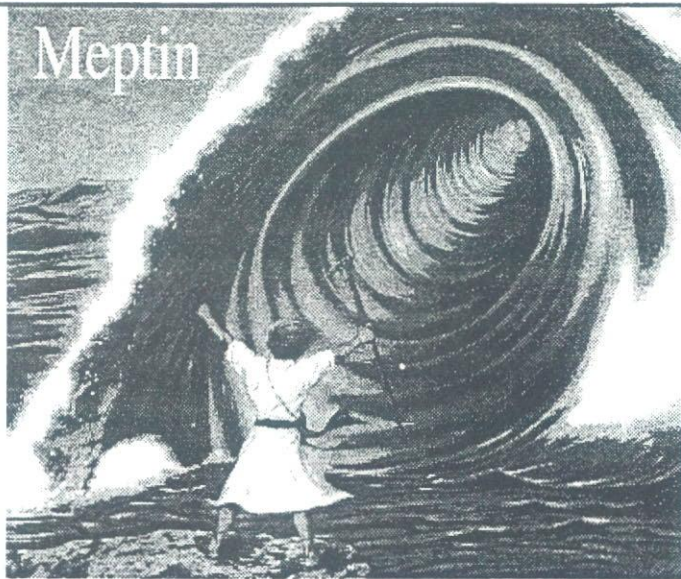
CRS児を出産した例は少ないながら報告されており、これら妊婦は妊娠中の風疹感染以前のHI抗体価は16~32倍であった¹¹⁾。人口統計によると20~39歳の女性のHI抗体32倍以上の抗体保有率は、平均84%であり、妊娠可能年齢層に多く低抗体保有者が残されている状況で、妊婦を風疹感染から守る対策が急務となっている¹²⁾。

我々の施設では妊婦の風疹HI抗体価が近年低いものが多い¹³⁾ことから、2003年10月よりHI抗体価8倍以下の褥婦に、産後の1ヶ月健診時に風疹ワクチン接種について説明しワクチン接種を勧めてきた。その結果を2004年の三重母性衛生学会で報告したが、1ヶ月健診でワクチン接種率は46.1%であり、特に経産婦の接種率は低く徹底が困難であったため、今回厚生労働省の緊急提言をうけ風疹HI抗体16倍以下の褥婦に、入院中にワクチン接種を行うようにスケジュール

ルを変更した¹⁴⁾。結果としては、出産後に医師より個別に「風疹」という疾患とワクチンについての説明を行うことで理解が得られ92.9%の接種率が得られた。この時期に接種する利点は、①妊娠していない ②入院中に接種することで改めて受診する手間が省ける ③出産費の一環で接種を受けられるなどが考えられた。

このような取り組みをしても尚、15名(7.1%)がワクチン接種を受けなかった。HI抗体価<8と8倍の6名については、子供の健診時に再度説明したところ2名がワクチン接種をされたため、今後も児のMRワクチン接種時をとらえて接種を勧めるよう努力したい。

本研究で風疹HI抗体価16倍以下の褥婦にワクチン接種を勧め、接種前後の抗体価の上昇を検討したが、当院で使用しているM社のHI抗体測定法による値とビケンでのHI抗体価に乖離があ



◇効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。

気管支拡張剤 塩酸プロカテロール製剤 薬価基準収載

メプチン 錠・ミニ錠
Meptin tablets・mini tablets・granules・syrup

指定医薬品

気管支拡張剤 塩酸プロカテロール製剤 薬価基準収載

メプチン エア・キッドエア
Meptin air·kid air·inhalation solution

指定医薬品 / 要指示医薬品

※注意一医師等の処方せん・指示により使用すること



製造発売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先
大塚製薬株式会社 学術部
〒101-8535 東京都千代田区神田司町2-2 大塚製薬神田第2ビル

('99.10作成)

ることが判明した。HI試験は、1967年Stewartらによって考案された血清診断法¹⁹⁾であるが、反応に使用する抗原、希釈液、赤血球の種類および反応系のpHなどによって影響を受けやすい。わが国では国立予防衛生研究所ウイルス中央検査部の予研法が一般的に行われているが、生赤血球の保存性が悪いためHI試験による血清診断の実施を困難にしている。そのため、M社ではR-HI「生研」試薬を用いた検査法で実施され、その結果に基づき当院でのワクチン接種の基準HI抗体価16倍の判定を行ったが、ビケンでの測定結果ではM社のHI 8 倍の34名中9名がHI32倍、M社のHI16倍の114名中59名が32倍、34名が64倍を示し、結果としてワクチン接種に同意を得て抗体検査をビケンに依頼できた186名のうち102名は接種前抗体が32倍以上であったことが判明した。M社測定のHI抗体価16倍以下の割合は37.6%であったが、予研法によるHI抗体測定法から推定すると16倍以下の低抗体保有者は17.2%であった。検査に同意された人すべてに、接種後の抗体結果を文書で知らせ、接種後の抗体価が16倍以下にとどまった9名については追加接種をすすめた。このことより風疹HI抗体陰性は、検査方法による乖離はほとんどなかったが、陽性抗体価についての値の乖離に検討が必要であることが判明した。

抗体産生は、ワクチン接種後2～3ヵ月後の

HI抗体価で確認したが、陽転率は99.5%、平均HI抗体価は2^{5.95}であった。臨床反応については全身倦怠感と頸部痛を訴えた2名に認められたのみであった。

ワクチン接種後の有意な抗体上昇を検討したところ45.5%に認められ、1管上昇も含めると87.2%に抗体価の上昇が認められた。風疹抗体陽性者については、低抗体価の人が再感染した報告があり、今回の結果からもワクチン接種後もHI抗体価が16倍以下の人が12名あり、不顕性感染が成立することが想像された。

風疹ワクチンの目的は、人にとってのワクチンとして、①先天性風疹症候群を予防する ②風疹にかかることを予防する、③風疹にかかることで起こる合併症（脳炎、血小板減少性紫斑病、関節痛など）を予防する、社会にとってのワクチンとして、①風疹の流行の抑制、②妊婦、免疫不全の患者などを風疹から守る③風疹の排除をすることである。

2006年4月から定期接種にMRワクチンのI期（12～24ヵ月）、6月からII期（5～7歳未満で就学前1年）の2回接種が導入された。わが国において風疹の流行を排除し、持続的にCRS発生を根絶させるために、小児期のワクチン接種を徹底させるとともに、本取り組みのように妊娠年齢の婦人に積極的に免疫を賦与していく継続的努力が必要と考えた。

 中外製薬

 ロシュグループ

セフェム系抗生物質製剤
指定医薬品、処方せん医薬品^{注)}

ロセフィン[®] 薬価基準収載
0.5g
静注用 1g
点滴静注用 1gバッグ

Rocephin[®] 略号：CTRX

注射用セフトリアキソンナトリウム製剤
^{注)}注意—医師等の処方せんにより使用すること

※効能・効果、用法・用量、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

(資料請求先)

製造販売元 **中外製薬株式会社**

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

2005年10月作成

IV. まとめ

- ① 2006年3月～9月の7ヵ月間に当院産婦人科で出産された褥婦（妊娠中風疹HI抗体価M社測定16倍以下）211名に風疹ワクチン接種の必要性を説明し、196名の同意を得て産褥4～6日目にワクチン接種を行った。接種率は92.9%であった。
- ② ワクチン接種に同意が得られなかった15名の理由は、以後妊娠の予定がない、以前ワクチン接種をしたにもかかわらず抗体上昇がみられなかった、経済的な理由などであった。
- ③ ワクチン接種後の臨床反応は軽微であった。
- ④ 風疹HI抗体価は陰性である<8は、M社とビケン測定値ではほぼ一致したが、8倍、16倍ともに陽性値の不一致が多く、風疹抗体測定法についての検討が必要であった。
- ⑤ ワクチン接種によって抗体価は87.2%に上

昇が見られた。


- ⑥ 179例中接種前HI<8の8名、HI抗体価8倍の1名の計9名はワクチン接種後の抗体価は16倍以下にとどまった。

謝辞

本研究の抗体測定にご協力いただいた阪大微生物病研究会サーベイランスセンターの方々に深謝いたします。

文献

- 1) 植田浩司：風疹、先天性風疹症候群，日本医師会雑誌 132 (12)：252-255, 2004
- 2) 植田浩司：南の島 風疹物語，臨床とウィルス 35 (1)：51-57, 2007
- 3) 風疹の現状と今後の風疹対策について，国立感染症研究所 感染症情報センター。



マッキンレー山(アメリカ・アラスカ州)

気分がふさいで、咽喉、食道部に異物感があり、時に動悸、めまい、嘔気などを伴う

気管支喘息、不安神経症に

サイボクトウ
ツムラ柴朴湯
エキス顆粒(医療用) 薬価基準収載


効能又は効果
気分がふさいで、咽喉、食道部に異物感があり、時に動悸、めまい、嘔気などを伴う次の諸症：小児ぜんそく、気管支ぜんそく、気管支炎、せき、不安神経症

使用上の注意(抜粋)
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 著しく体力の衰えている患者 2. 重要な基本的注意 (1)本剤の使用にあたっては、患者の証(体質・症状)を考慮して投与すること。なお、経過を十分に観察し、症状・所見の改善が認められない場合には、継続投与を避けること。(2)本剤にはカンゾウが含まれているので、血清カリウム値や血圧値等に十分留意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。(3)他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。
3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等：カンゾウ含有製剤 グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤

4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度は不明である。(1)重大な副作用 1)間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、ただちに連絡するよう患者に対し注意を行うこと。2)偽アルドステロン症：低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察(血清カリウム値の測定等)を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。3)ミオパシー：低カリウム血症の結果としてミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱力感、四肢痙攣・麻痺等の異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。4)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2005年4月改訂)


* その他の使用上の注意、組成・性状等は製品添付文書をご覧ください。

用法及び用量
通常、成人1日7.5gを2～3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。



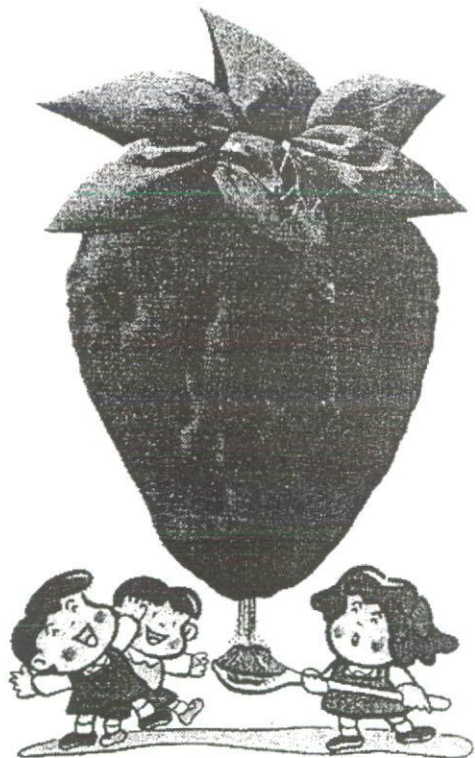
株式会社ツムラ

資料請求 弊社MR(医薬情報担当者)、または下記住所宛ご請求下さい。
●本社：〒102-8422 東京都千代田区二番町12番地7 <http://www.tsumura.co.jp/> (2005年10月制作)

医師関係者向け会員サイト・登録募集中
TSUMURA KAMPO SQUARE
●インターネット医薬情報委員会(JIMA)の
ドラッグプログラム認定サイト 

■使用上の注意等の改訂には十分ご留意下さい。 DX-0961

- <http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rubella.html>
- 4) 厚生労働科学研究「風疹流行にともなう母子感染の予防構築に関する研究」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
 - 5) 大熊和行：三重県における麻疹・風しん対策の取り組み. 日本医事新報 4303：68-74. 2006
 - 6) 加藤茂孝：風疹HI抗体価測定術式. 臨床とウイルス、19（2）127-130. 1991
 - 7) 高宮春男：風疹の血清診断に関する検討. 臨床とウイルス、11（1）35-40. 1983
 - 8) 2004年度厚生労働省感染症流行予測調査、風疹：115-149. 2005
 - 9) 多屋馨子：わが国における風疹予防接種の歴史と今後. チャイルドヘルス、8（9）15-20. 2005
 - 10) 種村光代：成人女性における風疹対策. チャイルドヘルス、8（9）25-29. 2005
 - 11) 国立感染症研究所. 厚生労働省結核感染症課：特集、麻疹・風疹 1995～1999年. 病原微生物検出情報21（1）：85-105. 2000
 - 12) 海野幸子：風疹. 臨床とウイルス、34（4）245-252. 2006
 - 13) 菅谷亜弓：妊婦の風疹抗体価. 第51回日本小児保健学会講演集、142-143
 - 14) 平原史樹：風疹ウイルス. 産婦人科の実際、55（3）381-393. 2006
 - 15) Stewart, G. L. et al.: New Engl. J. Med. 276：554. 1967




経口用セフェム系抗生物質製剤
指定医薬品・処方せん医薬品^(注) 薬価基準収載

トミロン[®]細粒小児用10%

TOMIRON[®] セフテラム ビボキシル
(略号 CFTM-PI)


注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については添付文書をご参照ください。



発売〔資料請求先〕
大正富山医薬品株式会社
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

製造販売



富山化学工業株式会社
〒160-0023 東京都新宿区西新宿3-2-5

2006年6月作成



座長

国立病院機構 三重病院 名誉院長

神谷 齊 先生

それでは早速第1席のお話を伺うことにいたします。まず最初は、「ウイルス検査法とその評価」ということで、国立病院機構三重病院の院長をしておられます庵原俊昭先生のお話を伺います。庵原先生のご略歴についてはこのプログラムに細かく書いてありますので、大体お分かりと思います。

私も彼とはもう20年以上一緒に仕事をさせてもらっておりますけれども、色々彼から勉強することが沢山ありまして、彼は非常に緻密に仕事をする方です。多分皆さんもウイルス検査の場合は「この患者さんの場合どの検査をどういうやり方で出そうか」と迷うことがあると思いますが、今日はそういうことをクリアカットに話をさせて頂けると期待しております。

それでは庵原先生どうぞよろしくお願いします。

ウイルス検査法とその評価 — 抗体測定を中心に —



国立病院機構 三重病院院長

庵原 俊昭 先生

1974年 三重県立大学医学部卒業、三重大学医学部小児科に入局
 1984年 三重大学小児科 講師
 1992年 国立療養所三重病院 副院長
 2004年 国立病院機構三重病院 副院長
 2005年～ 国立病院機構三重病院 院長
 2006年～ 三重大学大学院医学研究科 臨床教授
 三重大学大学院医学研究科 連携大学院 教授

【海外研修歴】 1981年 フィラデルフィア小児病院感染症部門、ウイスター研究所
 1986年 ガーナ野口記念医学研究所疫学部門（国際協力事業団専門家）
 1991年 フィラデルフィア小児病院感染症・免疫部門、ウイスター研究所
 1995年 ガーナ野口記念医学研究所疫学部門（国際協力事業団専門家）

ご紹介を頂きました三重病院の庵原です。神谷先生、どうもありがとうございました。普通こういう時は丁寧な謝辞をするのですが、20何年来の付き合いですので簡単にお礼を言いまして早速始めたいと思います。

今日の話題は、主に二つ用意いたしました(図1)。始めはウイルスが感染した時にどういう形で症状が出て、どのような形で免疫を獲得して、その免疫がどのように維持されるかという話と、次に実際に臨

床の現場で抗体測定をされる時に、どういう目的で検査をし、その結果をどう読むかということを中心に話をしたいと思います。

一般的にウイルスが感染して症状が出現する時、大きく分けてメカニズムが二つあります(図2)。

一つは、ウイルスが直接、細胞に侵襲して組織がダメージを受けるというメカニズムですが、もう一つは細胞が傷害されることによって色々なメッセージが入りますので、その結果、免疫応答がスタート

ウイルス検査法とその評価 —抗体測定を中心に—

- ①ウイルス感染と症状出現・免疫獲得
- ②抗体測定の目的と結果の意味

図 1

ウイルス感染症の病態：感染から発症まで

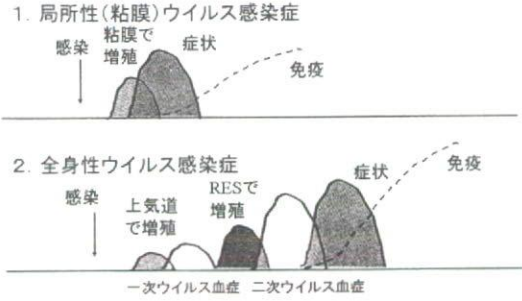


図 3

ウイルス感染と症状出現の病態

* 顕性感染と不顕性感染

- 1) ウイルスの直接侵襲 → 抗ウイルス剤
- 2) ウイルス増殖に対するホストの免疫応答 → 免疫修飾剤
- 3) 細菌の重感染(症状の修飾) → 抗生剤

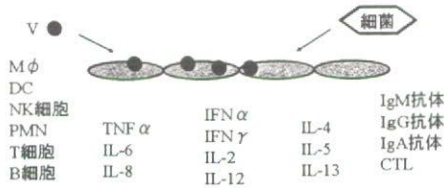


図 2

ウイルス感染と特異免疫の誘導

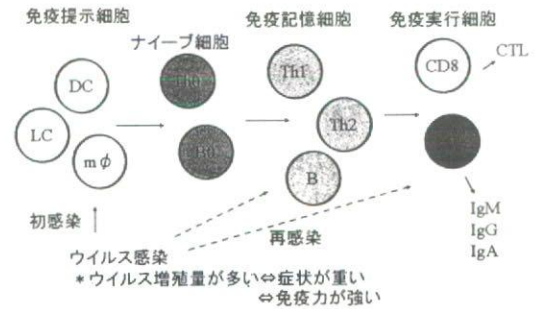


図 4

します。各種細胞の免疫応答や、マクロファージ関係のサイトカインや、Th1、Th2 サイトカインが産生され、最終的に抗体ができ、CTL ができていきます。

感染するウイルスによって、始めのメカニズムがメインになったり、二番目のメカニズムがメインになったりと色々ありますが、一般的に、ウイルスは感染だけではなく、免疫応答を含めた二つのメカニズムによって臨床症状が出てきます。更にこれに細菌が加わりますと、臨床症状が modify されてきます。

ウイルスの直接侵襲が主体であるというメカニズムの場合は、抗ウイルス剤が治療の主体となりますし、免疫応答がその臨床症状の出現に関係しているということになればステロイドを含めた免疫モジュレーター (immuno-modulator) をいかに上手に使うかということになります。

ウイルスが感染すると、臨床症状が出現する時間的關係によって、大きく二つに分かれます(図 3)。

一つはウイルスが感染してその場で増殖して症状が出てくる、いわゆる粘膜ウイルス感染症ないしは局所性ウイルス感染症と言われるもので、症状出現後少し遅れて免疫ができてきます。

もう一つは、全身性ウイルス感染症と言われるもので、感染したウイルスが上気道で増殖した後、一次ウイルス血症で網内系 (RES) に運ばれ、更にそこで増殖し、その後二次ウイルス血症によって全身に運ばれ症状が出現します。

一般的に全身性ウイルス感染症の場合は増殖するウイルス量が多いので免疫が高くできます。一方、局所性ウイルス感染症では増殖するウイルス量が少ないため、一般的に免疫は低いという結果になります。

ウイルスが感染すると、こういった形で特異免疫ができるかと言いますと(図 4)、初感染の場合は、まず免疫提示細胞が抗原を認識し、その細胞からの抗原提示によりナイーブ細胞が免疫記憶細胞へ分化誘導され、更に免疫記憶細胞からの刺激により、免疫実行細胞が増加してきます。CD8 細胞による CTL とプラズマ細胞が産生する IgM 抗体、IgG 抗体が特異免疫に関係します。再感染の場合は、ウイルス感染により産生される抗原が、免疫記憶細胞に直接作用しますから、抗体産生は素早く反応します。

大事なことは、免疫記憶細胞を誘導することですが、この過程を免疫の初期化と言います。一度初期化された免疫記憶細胞からの刺激により、免疫実行

ウイルス感染時の抗体出現と役割

- * 感染時の抗体出現
初感染: IgM抗体(多量) → IgG₃抗体 → IgG₁抗体
再感染: IgM抗体(少量)/IgG₁抗体(多量)
 - * 抗体の役割
1. 感染からの治癒
ウイルスの中和活性: IgG₁抗体 > IgG₃抗体
ADCC : IgG抗体
 - 2. 再感染時の発症防御・軽症化
防御のための抗体量 = Σ生物活性 × タンパク量
- ① 生きたウイルスの感染: IgG₁抗体・特異的CMIの誘導

図5

ウイルス感染と特異的免疫の役割

特異的免疫	局所性		全身性*	
	細胞感染	セルフリー	細胞感染	セルフリー
抗体				
IgM抗体	△	△	△	△
IgG抗体	○	○	○	◎
IgA抗体	◎	△	△	△
細胞性免疫(CMI) [†]	△	◎	△	△

*ウイルス血症の分類
1) 細胞感染型(cell-associated): 麻疹V、VZV、風疹V
2) セルフリー型(cell free): エンテロV、ポリオV、HAV、HBV、JEV
[†]測定手技に手間がかかる→免疫の評価に抗体を測定

図6

細胞をどんどん増やす状態をブースト、あるいは追加免疫と言います。いずれのウイルスでも、初感染の時に免疫記憶細胞は誘導されます。ワクチンによっても免疫記憶細胞が誘導され、ワクチンの追加接種によって免疫実行細胞が増えていきます。

一般的にウイルスの増殖量が多い程症状が重く、免疫力が強いです。ワクチンの場合は増殖量が少ないので当然症状が出ませんが、できてくる免疫は、自然感染により誘導される免疫よりも劣ってきます。

感染を受けた場合に出てくる抗体の順番は(図5)、初感染の場合はまずIgM抗体ができて、IgG₃抗体ができて、IgG₁抗体へと移っていきます。これが後から述べます抗体のアビディティと関係してきます。再感染の場合はIgM抗体も少しはできますが、IgG₁抗体が大量にできてきます。

以前は再感染の場合はIgM抗体ができないと言われていましたが、感度の良い方法ができ、再感染でもIgM抗体は少ないながらも検出できるようになり、だいぶ認識は変わりつつあります。

抗体の役割としては、ウイルスを中和する、ADCCを行うという二つのメカニズムでウイルス感染からの回復に働いています。

IgG₃とIgG₁のどちらが中和活性が高いかということですが、IgG₁の方が中和活性が高いです。そのためウイルス感染に関しては、IgG₁が大事な働きをしています。再感染の場合に、発症防御や軽症化に当然抗体が働いていますが、この抗体をどのようにして定量するかという時に、実際欲しいのは発症を防いで軽症化するという防御のための抗体量です。単に抗体という蛋白量だけではなく、感染防御に必要な抗体量というのは中和活性などを含めた生物活性と蛋白量を掛け合わせたものです。

次にウイルス感染と特異的免疫との関係ですが

(図6)、局所性ウイルス感染症ではIgA抗体が必要です。全身性ウイルス感染症の場合に、そのウイルスの拡がり方によって、一つはcell-associated、いわゆる細胞に感染した形、すなわちリンパ球や、マクロファージに感染した形で拡がるタイプと、cell-freeで拡がるタイプとでは、発症予防および治療過程に働くメカニズムが異なります。

まずcell-associatedに拡がるタイプの場合は細胞性免疫が大事です。麻疹や水痘ウイルスの場合は特異的細胞性免疫が誘導されないと、そのウイルスの増殖は止まらず、最終的には脳炎や肺炎を起こして死亡します。

一方cell-freeで拡がるタイプのエンテロウイルス、ポリオウイルス、A型肝炎ウイルス(HAV)、日本脳炎ウイルス(JEV)は、B細胞の機能が悪いと予後が非常に悪くなります。B細胞が欠乏した状態の人にポリオ生ワクチンを投与しますと、ウイルスが2年、3年、4年、5年と感染が持続し、ワクチン株が強毒化し、運動麻痺を起こしてきます。免疫機構と言いつても、抗体や細胞性免疫と色々な種類がある訳です。

簡単に測れる方法は血中のIgG抗体とIgM抗体です。一般的にウイルス感染症の診断や、免疫の反応があるかどうかという時にはIgG抗体を測定するのが一般的です。

測定している抗体が、本当に感染防御に関わっているかが大事です(図7)。先程も言いましたように感染防御に関わっているのは、生物活性×蛋白量です。これを測る方法の1番基本となるのはウイルスの中和活性を測る中和抗体です。

中和抗体が上手に測れない、システム的に難しいといった場合に、感染防御に関わるエンベロープに含まれる蛋白の機能を赤血球凝集抑制法で測ります。

測定している抗体とその意義

- *測定している抗体は感染防御に関わっているか？
- 1) 生物学的抗体量 = Σ 感染防御に関わる生物活性 \times タンパク量
例: 中和 (NT) 法
赤血球凝集抑制 (HI) 法
- 2) 物理学的抗体量 = Σ 抗原と結合するタンパク量
例: 酵素抗体 (EIA) 法、受身凝集 (PA) 法、蛍光抗体 (FA) 法
補体結合 (CF) 法*、免疫粘着赤血球凝集 (IAHA) 法
- @ウイルス感染防御には中和 (IgG1 分画) に関わる抗体が必要
- @ウイルスが感染すると、ウイルス構造タンパクすべてに対する抗体が産生
- @ウイルス表面の構造タンパクに対する抗体が感染防御に関わる抗体 (感染防御抗体、インフルエンザ: HA、麻疹V: HとF)
- *CF抗体は感染後早期に (2年ほど) 消失する

図 7

麻疹ウイルスの遺伝子配列と感染

・ 遺伝子配列



- * 8種類 (N, P, C, V, M, F, H, L) の構造タンパクを持つ
- * Hがリセプター (SLAMF) に結合するタンパク
- * Fがウイルスと細胞の融合に働くタンパク



- @感染防御にはウイルスの中和に関わる抗体 (表面タンパクに対する抗体) が必要
- @ウイルス感染、生ワクチン接種により IgG1 分画の中和抗体を誘導

図 8

、蛋白質を測っているだけの抗体測定法は、今主流になりつつある EIA 法、麻疹で用いられる PA 法、蛍光抗体法、CF 法、IAHA 法ですが、中和抗体価と蛋白質を測る抗体価が必ずしも一致しないということは出てきます。大事なことは、抗体はあくまでも感染防御に関わっている抗体を測るということ、すなわち生物学的な抗体を測ることが大事です。

ウイルスが感染するとウイルス構造蛋白全てに対する抗体ができますが、ウイルス表面の構造蛋白に対する抗体が感染防御に関わる抗体です。例えば、インフルエンザの HA、麻疹ウイルスの H や F などが感染防御に関わります。

問題なのは、免疫能があるか無いかを調べる時に、CF 抗体を測る人が時にいますが、CF 抗体は 2 年程で消失しますので、免疫能を見る時には用いないというのが鉄則と言いますか常識です。

さて構造蛋白全てに対して抗体ができるというのはどういうことかと言いますと、これは麻疹ウイルスの遺伝子配列です (図 8)。図 8 は麻疹ウイルス遺伝子配列の模式図ですが、表面の構造蛋白としてはエンベロップ上に H 蛋白と F 蛋白があります。この H 蛋白と F 蛋白が感染防御に関わる抗原であって、他の L や M は感染防御に関わりません。

ただ、この遺伝子配列の大きさから見まして、一番たくさんできる抗体は L に対する抗体です。EIA や PA 法では、L であろうが、H であろうが、F であろうが、構造蛋白全てに対する抗体を測っています。従って、EIA や PA 法で測定された抗体は、必ずしも生物学的活性とは一致しないことがあります。

次に中和抗体測定方法の原理と読み方を示します (図 9)。中和抗体の測定原理ですが、古典的な方法は、プラーク制御中和法 (Plaque reduction neutralization (PRN)) という方法です。大型のシャー

中和抗体測定原理と抗体価の判定

- ・ ウイルスと血清を反応 (中和: 37°C90分) 後、細胞に接種する
- ・ プラーク抑制中和法 (PRN): Well の CPE 数の 50% 抑制 (6穴プレート使用)
- ・ マイクロ中和法 (mNT): 50% 抑制または 100% 抑制 (マイクロプレート使用)
- ・ 陽性閾値: 中和では 2 倍

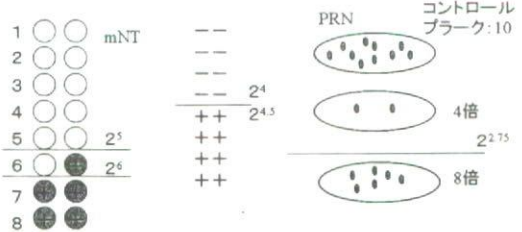


図 9

レにウイルスをまいて、コントロールとしてプラークがどれだけ出てくるかを求めます。コントロールと同じウイルス量を、2 倍段階希釈した血清と反応 (37°C で 90 分) させ、反応させた後、培養細胞にまいて出現するプラーク数を数えます。希釈した各血清濃度で出現するプラーク数から抗体価を求めます。一般的に PRN アッセイ時には、50% 抑制を基準にし、プラーク数を 50% 以上抑制したところの濃度までを抗体陽性と判定します。

図 9 を参照にしますと、4 倍のところからプラークが二つ、8 倍のところから六つのプラークができたことを示しています。コントロールが 10 個ですから 50% は 5 個、5 個よりも低いところは血清抗体があるということですから、この場合 4 倍という抗体価が PRN による抗体価です。更に、50% のところを比例計算で算出する方法もあり、この方法ですと、2^{2.75} が抗体価となります。PRN の抗体価は、100% 抑制ではないのです。

一方、現在主流となって行われているのは、マイクロ中和法です。マイクロ中和法というのはマイクロプレートを用い、各血清を 2 列に並べ、2¹、2²、2³、2⁴、2⁵、2⁶、2⁷、2⁸ という形で血清を希釈し、

方法	細胞	株(genotype)*	判定	陽性閾値 ¹	コメント
プラーク抑制中和(PRN)法		Edmonston(A)	50%抑制	2倍	米国の標準法
マイクロ中和(mNT)法					
Cラボ	Vero細胞	Toyoshima(A)	100%抑制	4倍	標準ウイルス検査法
上田	Vero細胞	長畑(A)	50%抑制	2 ^{2.5} 倍	阪大微研
上田実法	Vero細胞	長畑(A)	100%抑制	2倍	阪大微研
廣原	B95a細胞	米川(D5)	100%抑制	2倍	三重病院
小船	B95a細胞	市ノ瀬(D5)	100%抑制	2倍	予防接種研究班
中山	B95a細胞	AIKC(A)	100%抑制	2倍	蛍光遺伝子挿入AIKC株 北里研究所
齋藤	VeroSLAM	市ノ瀬(D5)	100%抑制	2倍	感染研(開発中)
Cラボ、コマーシャルラボ					
*巻き込み法か細胞接種法か					
¹ 血清希釈倍数、陽性閾値と感染防衛閾値とは異なる					
WHOは、VeroSLAM細胞を用いた中和法を標準法へ、抗体価をIUで表示へ					

図 10

そこにウイルス液を入れて反応させた後、新しい細胞を加えて細胞変状効果(CPE)が出現するかどうかを見るという方法です。

100% CPE 抑制でみると、2⁵の線より上方では100%抑制していますから、抗体価は2⁴と判定します。一般的にマイクロ中和法の時には100% CPE抑制でみるというのがスタンダードな方法です。

現在麻疹の中和抗体が色々な方法で測られています(図 10)。Plaque reduction というのは、Vero細胞とエドモンストン株を用いて測る方法で、米国のスタンダードな麻疹抗体測定方法です。しかし、この方法は少し手間が掛かりますから、スタンダードからなくなりつつあります。

マイクロ中和法も現在 SRL を含め各コマーシャルラボが行っていますが、Vero細胞と豊島株を組み合わせて100%抑制で行っています。次は阪大微研の上田先生が作られた方法でVero細胞と長畑株です。私は上田先生に教えて貰いましたが、Vero細胞をB95a細胞に変えて長畑株を野生株に変えた組み合わせで行っています。国立感染症研究所におられました小船先生は、米川株ではなく市ノ瀬株を使って行っていますし、北里研究所の中山先生はB95a細胞とAIKC株を組み合わせるといった形で行っています。麻疹中和抗体測定方法も、使用する細胞と使う株によって色々あります。

最近、国立感染症研究所はSLAMVero細胞を用い、野生株と組み合わせるといった方法をスタンダードに持ってこようとしています。WHOは中和のスタンダードにはSLAMVero細胞を用いるという方向へ変わりつつあります。

このように各研究室の抗体測定方法が異なりますと、私が行いましたB95a細胞と米川株の中和抗体の4倍と、コマーシャルラボの4倍が同じか、中山

*中和(NT)法
【判定】
1) プラーク減少(PRN)法: 50% CPE抑制(reduction)
2) マイクロ中和(mNT)法: 100% CPE抑制
【抗体表示】
1) 血清の希釈倍数
2) 血清の最終希釈倍数(ウイルス液を添加した後の倍数)
* EIA法、PA法
【判定】
NT法やHI法の陽性閾値に一致させるようにカットオフ値を設定

図 11

先生のところで出た4倍と私が行いました4倍が一緒かという問題が出てきます。

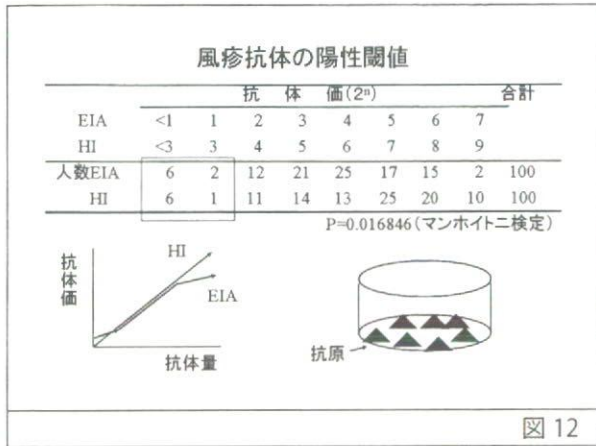
現在生化学検査ではスタンダードを用いて表示することにより、病院間、ないしはコマーシャルラボ間の差が無くなるようになってきています。ウイルス抗体検査も今は国内のスタンダードを作って、それからインターナショナルユニットへ持っていこうという動きになっています。

次にEIAやPA法の陽性閾値をどのように決めるかです(図 11)。原則として、抗体測定の基本であるNT法やHI法など、いわゆる生物学的活性に陽性域値を一致させるようにカットオフ値を設定することが基本になります。

100人の方の麻疹抗体をEIAとHIでみたものです(図 12)。一般にHIのカットオフは2³の8倍です。EIA陽性のカットオフは、デンカ生研のキットですから、EIA値が2です。HI法ならば2⁷のところが中央にくる正規分布をしますが、EIAの場合だと2⁴(16)のところが中央になります。要するにEIAでは1管下がった形で正規分布してきます。中央値の検定をしますと、EIAは有意に低値です。HI法とEIAを比べると、陽性、陰性のカットオフは良いのですが、EIAの場合は高い抗体価が下へ寝てきます。この原因としてプレートに付いている抗原量に限りがあり、ある量を超えた抗体がうまくくっつかないためと考えられます。

一般的に中和とHIは抗体量が増えても抗体価がほとんどリニアルに増えていきますが、EIAの場合はS字状になります。すなわち、低いところが上がり気味になり、高いところが下がり気味になり、中央部分はリニアルにいくという性格があります(図 12)。

抗体測定の原理から測定方法の基本は中和です(図 13)。良い細胞とウイルスが組み合わせた時に



は感度の良い中和抗体が測定できますが、細胞とウイルスの相性が悪い場合は抗体価が低く出ますので、こういった場合は、必ずしも正しい抗体価が反映される訳ではありません。

もう一つ中和の問題は手間と時間が掛かります。そこで中和に代わる方法として感染防御抗原を見るHIが麻疹、インフルエンザ、日本脳炎などに使われています。ただHIを測定する時には、風疹のHIに用いる赤血球とインフルエンザに用いる赤血球と日本脳炎に用いる赤血球はみな違いますから、赤血球の選択が大事になってきます。

更に麻疹ではアフリカミドリザルの赤血球を使いますが、ワシントン条約で非常に取り扱いを大事にしなければいけないサルですから、あまりむやみに赤血球を使えないという状態になっています。

一方、EIAやPA法は、多量の検体を短時間で測定できる簡便な方法で、特に疫学研究を行う時には簡便ですので、現在、EIAが中和に変わる良い方法として使用されています。特に陽性、陰性のところの感度が良くなっていますので、疫学調査ではEIAが世界の標準の方法になりつつあります。ヨーロッパではデイドベーリング(Dade Behring)のキットを、日本はデンカ生研のキットを使うようになりつつあります。

抗体測定に当たり、もう一つの問題は、今HBV抗体では国際単位が導入されていますが、麻疹や風疹などの抗体もWHOは国際単位を用いるよう勧告しています。また、中和、HI、EIAと、それぞれ測定方法が違いますので、測定方法による抗体価の互換性を見ようとするならば、スタンダードが必要となってきます。

次に問題になってきますのは、この抗体陽性レベ

抗体測定方法(まとめ)

- 抗体測定の原理から測定方法の基本はNT法
- 感度のいいNT法は抗体測定のgold standard(例:麻疹)
- 細胞とウイルスの組み合わせが悪いと抗体価が低くなる
- NT法は手間と時間がかかる方法
- 感度のいいHI法はNT法の代用になる(例:風疹、インフルエンザ、日本脳炎)
- HI法は血球の選択が大切(特異性の高い動物種、個体を選ぶ)
- EIA法、PA法は多量の検体が短時間で測定できる簡便な方法
- EIA法はNT法に代わる感度、特異性の高い方法(特にいいNT法、HI法が開発されていないウイルス、例:ムンプス、バルボウイルスB19、CMV、EBV、VZV:特にIgELISA)
- 疫学調査ではEIA法が世界の標準測定方法(Dade)になりつつある
- 標準血清を用いた抗体表示(国際単位)が導入されつつある(例:HBV、風疹、麻疹)
- CF法は免疫の有無の確認には用いない
- 抗体陽性レベルと発症防御抗体レベルは必ずしも一致しない

図 13

抗体測定の目的

1. 急性期感染症の診断
 - * IgM抗体検出(EIA法) / IgG抗体陰性
 - * 抗体の有意上昇(測定感度以上の上昇)
 - 【Q1】ウイルス感染の急性期IgM抗体の検出率は?
 - 【Q2】EIAの有意上昇とは?
2. 再感染、ワクチン後の自然感染の診断
 - 【Q1】IgM抗体の検出頻度とその値は?
 - 【Q2】Avidity検査とは?
3. 感染既往の確認、ワクチン後の免疫の確認
 - * 特異抗体の検出
 - 【Q1】中和(NT)、HI、CF、酵素抗体(EIA)何を用いるか?
 - 【Q2】各測定法の感染予防レベルは?、発症予防レベルは?

図 14

ルと発症防御レベルは必ずしも一致しない、すなわち抗体陽性=発症防御ではないということです。この点については後程ふれます。

抗体測定をする目的としては、一つは急性期の診断、二つ目は再感染やワクチン後の自然感染の診断、三つ目が感染既往の確認とワクチン後の免疫の確認です(図14)。

まず、急性期感染症の診断は、IgM抗体の検出と抗体の有意上昇が、ラボラトリーコンファームの確定診断法です。そうした時に問題となるのは、急性期IgM抗体は全てのウイルス感染症で100%陽性になるかということと、EIAで測った場合の有意上昇をどう定義したら良いかという二つです。

一つ言えることは、麻疹も風疹もそうですが、急性期、非常に早い時期に測りますとIgM抗体の陽性率は70%です。3日を超えますと100%陽性になります。ムンプスの場合は耳下腺が腫れた時には100%陽性です(図15)。

このように感染症によってIgM抗体の陽性率が違うので、臨症的にどう見ても麻疹、風疹であるという時には、発症5日目以降にIgM抗体を再検することが大事になってきます。

麻疹・ムンプスにおける抗体反応とウイルス分離		
	麻疹	ムンプス
初感染発症時		
IgM抗体	70%陽性	100%陽性
IgG抗体	ほとんど陰性	>90%陽性
PBMCウイルス分離	100%分離可	ほとんど分離不可
上気道粘膜・唾液		
ウイルス分離	可能	可能
ワクチン後自然感染発症時		
IgM抗体	一部陽性	一部陽性
IgG抗体	低値-高値	低値-高値
ウイルス血症	分離可	分離不可
上気道・唾液V分離	一部可能	一部可能

@ウイルス感染症によりIgM抗体、IgG抗体の陽性率が異なる

図 15

EIAの有意上昇は？

【HI法、NT法、IAHA法などの有意上昇】

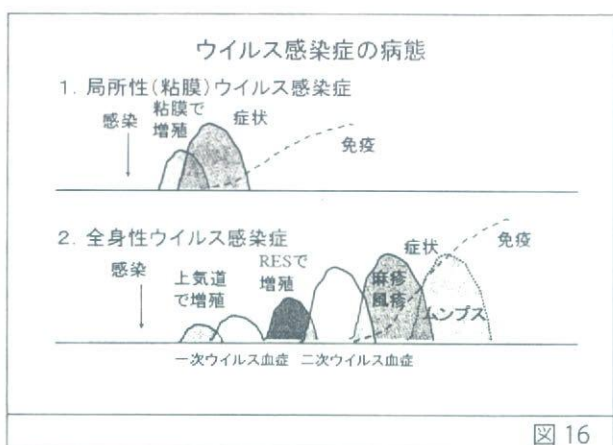
- 抗体陽転化
- 測定感度以上の上昇=2倍以上の上昇=4倍以上の上昇

【EIAの有意上昇】

- 抗体陽転化
- 測定感度以上の上昇=2倍以上の上昇？
- HI法・NT法での4倍以上と同じレベルの上昇(傾き=1→4倍以上)

相関直線				
麻疹(NT/EIA)	$Y=0.69X+0.27$	NT	4倍	EIA 2.8倍
風疹(HI/EIA)	$Y=0.80X-0.80$	HI	4倍	EIA 3.2倍
水痘(IAHA/EIA)	$Y=0.59X+0.88$	IAHA	4倍	EIA 2.4倍

図 17



抗体測定目的

- 急性期感染症の診断
 - * IgM抗体検出(EIA法) / IgG抗体陰性
 - * 抗体の有意上昇(測定感度以上の上昇)
- 再感染、ワクチン後の自然感染の診断
 - 【Q1】IgM抗体の検出頻度とその値は？
 - 【Q2】Avidity検査とは？
- 感染既往の確認、ワクチン後の免疫の確認
 - * 特異抗体の検出
 - 【Q1】中和(NT)、HI、CF、酵素抗体(EIA)何を用いるか？
 - 【Q2】各測定法の感染予防レベルは？、発症予防レベルは？

図 18

何故ムンプスの場合 IgM 抗体が 100% 陽性で、麻疹と風疹は 70% しか陽性にならないかと言いますと、一つの特徴として(図 16)、麻疹や風疹は症状出現時にウイルス血症は 100% 検出されますが、ムンプスの場合はウイルス血症はほとんど検出できないということ、それから、麻疹の場合は IgG 抗体は急性期はほとんど陰性ですが、ムンプスの場合は 90% 以上陽性になっています。つまり、免疫出現をベースに考えた場合、麻疹、風疹では症状出現時期がムンプスよりも早く、免疫出現よりも症状が先に出現し、一方、ムンプスの方は免疫出現時期よりも後から症状が出てくると考えると理解できるかと思えます。

次の問題は(図 17) EIA の有意上昇をどう考えたらいいかということです。一般的に有意上昇と言う時には、抗体価 4 倍以上の上昇という定義と測定感度異常の上昇という、どちらを有意上昇の定義にするかによって話が違ってきます。

一般的に HI、中和、IAHA というのは 1 管の違い、いわゆる 2 倍までは誤差範囲ということになっています。誤差範囲を超えたところが結局 2 管ですから 4 倍となる訳です。この誤差範囲という言葉を中心

に考えるならば、EIA の測定誤差以上の上昇という 2 倍になります。従って、EIA の有意上昇の場合は、4 倍以上と 2 倍以上という二つが混在してきますが、少なくとも有意上昇の定義を測定感度以上の上昇とするならば 2 倍です。

麻疹の中和と EIA の相関、風疹の HI と EIA の相関、水痘の IAHA と EIA の相関を見ますと、大体傾きが 0.7 位です。そうしますと 4 倍上昇という大体数字の上からは 3 倍の上昇になります。ですから、EIA を用いる場合の有意上昇に関しましては、自分がどの定義で用いたかによって数字が異なってくるのです。少なくとも測定感度以上の上昇ということならば 2 倍になります。

次に再感染の場合です(図 18)。一般的に初感染の場合は、免疫応答が二次血症のピークの頃から出てきますが、再感染の場合はピークが早くなります(図 19)。免疫応答が早くなる結果、症状が軽く済む、ないしは発症しないということになります。これはウイルスに曝露された時のその人の持っている免疫能の多寡が関係してきます。一般的に再感染の場合の抗体反応は、IgG 抗体が高値で IgM 抗体が陰性ですが、時に IgM 抗体が弱陽性で IgG 抗体が高値

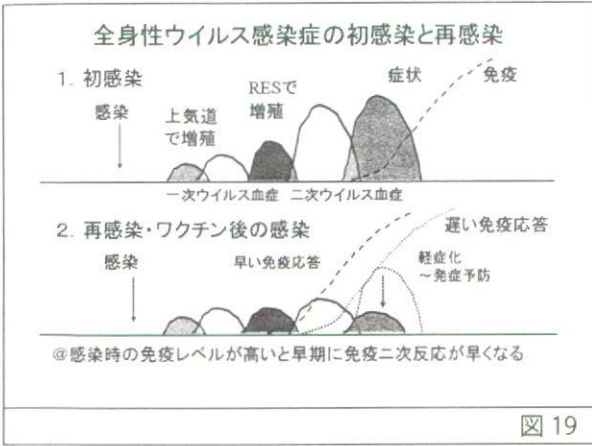


図 19

ムンプス例におけるワクチン歴によるIgM抗体とIgG抗体

ワクチン歴	IgG抗体		合計	P value
	<25.8	≥25.8		
なし	IgM抗体<2.5 3	IgM抗体≥2.5 2	5	0.98566
あり	IgM抗体<2.5 0	IgM抗体≥2.5 7	7	
	IgM抗体<2.5 71	IgM抗体≥2.5 9	80	0.00833

@ワクチン後の自然感染例ではIgG抗体は高値

図 21

ムンプスワクチン歴によるIgM抗体レベル (ウイルス学的にムンプス)

IgM抗体 (抗体指数)	ワクチン歴	
	なし	あり
<1.2	1	6
1.2~2.5	4	1
2.5~5.0	4	0
5.0~10.0	22	0
10.0~20.0	51	2
≥20.0	3	1
合計	85	10

P=0.00277(マンホイットニ検定)

図 20

麻疹・ムンプスにおける抗体反応とウイルス分離

	麻疹	ムンプス
初感染発症時		
IgM抗体	70%陽性	100%陽性
IgG抗体	ほとんど陰性	>90%陽性
PBMCウイルス分離	100%分離可	ほとんど分離不可
上気道粘膜・唾液		
ウイルス分離	可能	可能
ワクチン後自然感染発症時		
IgM抗体	一部陽性(低値)	一部陽性(低値)
IgG抗体	低値*~高値	低値*~高値
ウイルス血症	分離可	分離不可
上気道・唾液V分離	一部可能	一部可能

*感染時の免疫レベルにより症状出現と抗体上昇時期が異なる

図 22

の時もあります。症状出現時、IgG抗体が高値というのは、非常に早い免疫応答の人です。

これは(図 20)ワクチン歴が無い人とある人のムンプスIgM抗体の分布です。ワクチン歴が無い場合はIgM抗体は非常に高くなっていますので、IgM抗体があるから初感染ではなく、IgM抗体が高いから初感染であるということになります。ムンプスではIgM抗体とIgG抗体の組み合わせで初感染と再感染の診断ができます(図 21)。IgM抗体が高くIgG抗体が低めというのがムンプスの初感染であって、ワクチン後の自然ムンプス罹患ならば、IgM抗体が低くてIgG抗体が高いというパターンになります。

図 21の結果ですと、85人のうち2人は、ワクチン歴がないムンプスの再感染の人と推察されます。

まとめですが(図 22)、一般的にワクチン後の自然感染とか、再感染の場合はIgM抗体は陰性か低い陽性で、IgG抗体は多くの場合高値を示すという形になります。

アビディティ検査の原理(図 23)ですが、EIA測定キットのウェルに抗体を入れると、抗原と反応したimmune complexがプレート上に形成されます。

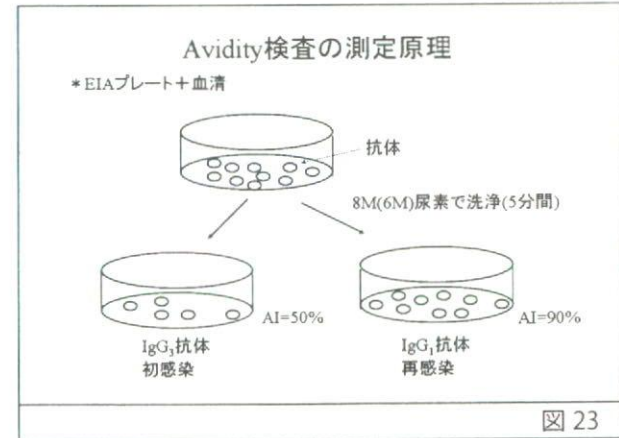


図 23

これを8Mの尿素を含んだ洗浄液で洗うと、結合が弱いものは抗体量が下がってしまい、結合の強いものは抗体が残ります。結合の強いものがIgG₁抗体で、結合の弱いものがIgG₃抗体です。初感染の場合は最初に行けるのがIgG₃抗体ですから、アビディティは低く、一方、再感染の場合はIgG₁抗体が出ますので、アビディティが高くなります。

このアビディティに関しましては医療保険が通りませんし、コマーシャル・ラボがサービス程度にしかできませんが、今後こういったワクチン後の再感染が問題になってきますと、広く行われる必要性が

抗体測定目的	
1. 急性期感染症の診断	
* IgM抗体検出 (EIA法) / IgG抗体陰性	
* 抗体の有意上昇 (測定感度以上の上昇)	
2. 再感染、ワクチン後の自然感染の診断	
【Q1】IgM抗体の検出頻度とその値は？	
【Q2】Avidity検査とは？	
3. 感染既往の確認、ワクチン後の免疫の確認	
* 特異抗体の検出	
【Q1】中和 (NT)、HI、CF、酵素抗体 (EIA) 何を用いるか？	
【Q2】各測定法の感染予防レベルは？、発症予防レベルは？	

図 24

ムンプスEIA法とHI法の比較 (成人血清)					
		HI		合計	P value
		陰性	陽性		
研究1	EIA	陰性	4	0	4
		境界値	10	5	15
		陽性	32	49	81
		合計	46	54	

陽性率: EIA 81%、HI 54%

図 27

麻疹mNT法とHI法の比較 (成人血清)					
		HI		HIとの 一致率 (%)	P value
		陰性	陽性		
研究1	mNT	陰性	0	0	0.00113
		陽性	6	20	
研究2	mNT	陰性	1	0	0.0006
		陽性	10	44	
合計	mNT	陰性	1	0	<0.0001
		陽性	16	64	

図 25

目的による代表的なウイルスの抗体測定方法			
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	なし	HI
EBウイルス	EBNA, VCA-IgG	VCA-IgM	EBNA
		EADR	VCA-IgG
CMV	EIA-IgG, FA	EIA-IgM, FA	EIA-IgG, FA

*原則はEIA (但し費用がかかる)、CF法は用いない
†有意上昇

図 28

測定方法による成人抗体陽性率 (麻疹・風疹・水痘)					
		人数	陰性	陽性 (%)	P value*
麻疹	HI	89	20	69 (77.5)	0.0051
	EIA	35	0	34 (97.1)	
	mNT	70	1	69 (98.6)	
風疹	HI	35	1	33 (94.3)	0.6564
	EIA	133	9	123 (92.5)	
水痘	IAHA	90	2	88 (97.8)	0.9041
	EIA	78	0	76 (97.4)	
ムンプス	EIA	168	12	144 (85.7)	

*: マン・ホイットニ検定

図 26

出てくる検査かと思えます。

最後に感染既往の確認とワクチン後の免疫確認に何を用いるかです (図 24)。

麻疹の HI と中和の相関をみてみました (図 25)。HI 陽性の場合には全て中和陽性です。HI 陰性の場合でも多くのものは中和が陽性です。HI と中和の一致率は 77% 位ですから、免疫があるかどうかという時には、麻疹の場合は HI 法はあまり適切ではないということになります。

これは成人の抗体陽性率 (図 26) を比べたものです。麻疹では中和と EIA は差が無く、風疹の場合

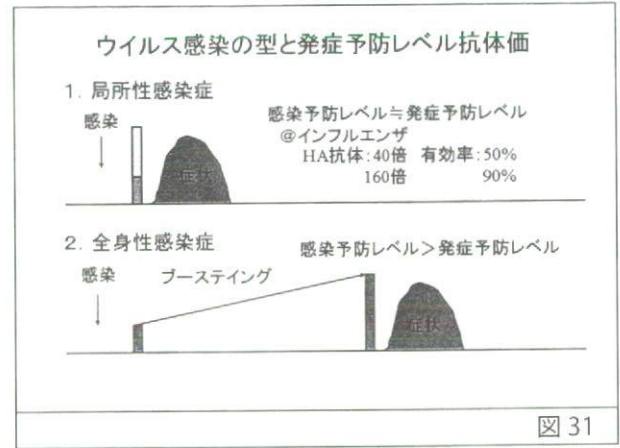
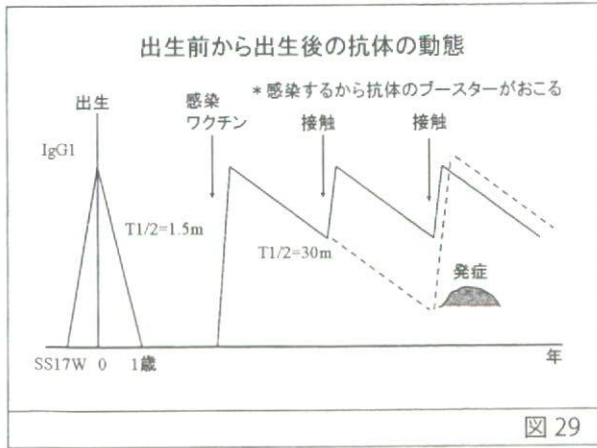
は HI も EIA も陽性、陰性に関しては差はありません。水痘では、IAHA と EIA は陽性、陰性に関して差は無いです。コストの面を考えてどれをチョイスするかを考えてください。

ムンプスでは (図 27) EIA と HI があり、HI だと陽性率が 54% になりますので、EIA が優れた方法です。

以上の結果をまとめたものですが (図 28)、免疫を見る時には、EIA で測るのが一応原則だと思います。お金を安くしようと思えば、HI や IAHA という方法を考えるということになります。

測定した抗体が感染防御に働くかということですが (図 29)、移行抗体は妊娠 17 週位から移行し始め、出生時がピークとなり、出生と共に低下し、1 歳頃までに消えていきます。

移行抗体のほとんどは IgG₁ 分画ですから、ウイルスの中和に対する抗体は十分に移行します。一方ポリサッカライドに対する抗体、すなわち、肺炎球菌やインフルエンザ菌や髄膜炎菌に対する抗体は IgG₂ 分画に属しますが、IgG₂ 分画は成人の 60% 位しか移行しません。一般的に移行抗体でプロテクトされるというのはウイルス感染であって、細菌感染はほ



ウイルス感染症と免疫(抗体)

- 抗体レベル
 - * 感染予防レベル(抗体の有意上昇なし)
 - * 感染するが発症予防レベル(抗体はブースター)
 - * 発症するが軽症発症レベル(修飾感染)
 - * 発症し通常経過レベル(通常感染、抗体陰性)
- 抗体に期待するもの
 - * 感染予防か?
 - * 発症予防か?
 - * 通常感染予防か?

@人はヘテロな集団であり、感染防御に種々の免疫機構が働くので、100%の人の発症を予防する抗体レベルを維持することは実際的ではなく、多くの人の発症を予防するレベルで維持する。

図 30

RSV感染に対するパリビズマブの入院抑制効果

対象	入院率(%)		減少率(%)	P値
	プラセボ群	投与群		
早産児				
全体	10.6	4.8	54.8	<0.001
BPD罹患児	12.8	7.9	38.8	0.038
早産児(BPDなし)	8.1	1.8	77.8	<0.001
在胎期間<32週	11.0	5.8	47.3	0.003
在胎期間32~35週	9.8	2.0	79.6	<0.001
先天性心疾患*				
全体	9.7	5.3	45.4	0.003
非チアノーゼ型	11.8	5.0	57.6	0.003
チアノーゼ型	7.9	5.6	29.1	0.238

*血行動態的に異常のある先天性心疾患
@高い血中抗体価は局所性ウイルス感染症を軽症化する

図 32

とんどプロテクトできないということになります。移行抗体消失後、罹患するあるいはワクチンを受けることによって抗体が上がります。上がった抗体は大体半減期 30 ヶ月で落ちていきます。低下してきた時に接触する度に抗体は上昇します。ただあまり下がり過ぎた時に曝露されると軽く発症するのがナチュラルコースです。

それで、抗体レベルを見ていきますと(図 30)、抗体レベルには感染を予防するレベル、感染するが発症を予防するレベル、発症するが軽症で終わるレベル、通常感染するレベルという、4段階あることが分かってきました。感染予防か、発症予防か、通常感染予防か、これによっても当然、追加免疫をする目的が変わってきます。

問題なのは、人はヘテロな集団ですから、この抗体レベルはクリアカットに線が引けません。そこで、どの辺りのレベルで満足するかということになる訳です。

全身性ウイルス感染症ならば感染して症状が出るまでにブースティングがかかりますから感染予防レベルと発症予防レベルは非常に差が大きいです(図 31)。一方、局所性ウイルス感染症、例えばインフルエン

麻疹抗体の感染防御レベル(理論上)

NT (2 ⁿ)	mIU/ml	EIA値	mIU/ml*	麻疹曝露後
8	10,000			感染なし
7	5,000	128	5,800	感染なし
6	2,500	64	2,900	感染なし
5	1,250	32	1,450	感染なし/ブースター 800
4	613	16	720	抗体ブースター
3	300	8	360	抗体ブースター
2	150	4	180	抗体ブースター/SVF 120
1	75	2	90	再感染(SVF)
<1	<75	1	<90	通常感染

*日本小児科学会誌109:1102,2005

図 33

ザの場合は、ブーストがかかるまでに症状が出ますから、感染予防レベルと発症予防レベルが大体同じレベルです。実際に HA 抗体が 40 倍ですと有効率が 50%、160 倍ですと 90%になります。

局所性ウイルス感染症でも血中抗体価が高いと発症予防や軽症化を示す第二の例が RS ウイルスに対するパリビズマブの効果です(図 32)。RS ウイルスにかかると重症化し入院するリスクが高い小児に、1 ヶ月に 1 回定期投与しますと、RS ウイルス感染による入院が約半数に抑制されています。

麻疹は(図 33)、感染しないレベル、抗体がブー

前抗体 麻疹mNT(2 ⁿ)	後抗体			合計
	不変	1管上昇	有意上昇	
8	1			1
7	4	4		8
6	16	16	2	34
5	10	33	13	56
4		10	27	37
3			18	18
2			3	3
1			2	2
0			3	3
合計	31	63	68	162

図 34

前抗体 風疹HI(2 ⁿ)	後抗体			合計
	不変	1管上昇	有意上昇	
9	7			7
8	11	3		14
7	27	10	1	38
6	11	28	11	50
5	1	8	22	31
4		1	8	9
3			7	7
2			6	6
合計	24	73	65	162

風疹HI抗体8倍(2³)=15IU(WHO)

図 35

ストがかかるレベル、発症しないレベルが良く調べられています。その他の風疹や水痘などはあまり調べられていません。

麻疹では中和で4倍あわば、ほとんどの人は発症しません。しかし、4倍のうちの若干名は発症してSVF(二次性ワクチン不全)となるでしょう。中和で2⁵ありましたら、免疫のブースターはほとんどかかりません。感染予防の目安を、ほとんどの人が発症しないレベルとするのか、ほとんどの人が感染しないレベル(ブースターがかからないレベル)とするのか、また100%発症しないレベルとするのか100%感染しないレベルとするのかにより、感染対策が異なってきます。

この図は(図34、35)麻疹と風疹のワクチンを受けた人にMRワクチンを追加接種した後の抗体反応を示しました。

抗体価の有意上昇といいますのは、ウイルスが確実に身体で増えている状態です。1管上昇というのは誤差範囲ですけど、増えているだろうと思われる状態です。先程麻疹では中和抗体価が2⁵のレベルが感染予防レベルだと言いましたが、このレベルを破線で示しています(図34)。抗体価が2⁴以下だと

	麻疹 mNT(2 ⁿ)	風疹 HI(2 ⁿ)	水痘 IAHA(2 ⁿ)
感染予防レベル (抗体ブースターがかからない)	5	6	5?†
発症予防レベル (軽症感染予防)	2	3?	2?†
通常感染レベル	<1	<2.4(10IU)*	<1

*: WHOの風疹抗体陰性基準
†: 麻疹、風疹抗体価からの推定値

図 36

	局所性(粘膜)感染症	全身性感染症
潜伏期間	2~5日	10~18日
症状出現	局所粘膜で増えて	全身で増えて*
免疫	IgA抗体、IgG抗体	IgG抗体、CMI
免疫の初期化	おこる	おこる
免疫の記憶	強い	強い
免疫持続期間	短い	長い†
免疫力	弱い	強い†
ウイルス	インフルエンザV、RSV、 コロナV、ライノV、ロタV、 ノロV	麻疹V、風疹V、VZV、 ムンプスV、バルボV、HBV、 HAV、日本脳炎V

CMI: 細胞性免疫、V: ウイルス、VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス、HBV: B型肝炎ウイルス、HAV: A型肝炎ウイルス
*: ウイルス血症により全身にウイルスが散布される
†: 再感染すると免疫のブースターが起こり、ウイルス増殖が抑制される

図 37

ほとんどの人はブースターがかかります。しかし、全ての人が感染しないレベルだと、2⁷になってしまいます。2⁷以上の人は162人中9人しかおりません。100%感染しないレベルとすると、余りにも非現実的な数字になりますし、このレベルをキープしようと思うと、毎年麻疹ワクチンを打たないとキープできないという話になります。

風疹の場合は(図35)、一般的にHI抗体価が2⁶のレベルならば感染を予防し、ブースターがかかるのは2⁵以下とされています。図35も同じ結果です。全ての人が感染しないレベルだと、2⁸になります。そういう人は162人中21人になります。これもまた非現実的な話です。

麻疹や風疹では、100%レベルの感染予防対策を図るのは非現実的です。9割方大丈夫だという発症予防レベルは、麻疹では中和で2²倍ですし、風疹ではHIで2³倍です(図36)。水痘ではIAHAで2²倍と推定されています。

全身性ウイルス感染症では、発症予防レベルは比較的よく調べられていますが、局所性ウイルス感染症では、発症予防レベルは十分に調べられていません。一般的に、局所性ウイルス感染症では感染予防

代表的な感染症の集団免疫率

感染症	基本再生産数(R_0)	集団免疫率(H)
麻疹	12~18	83~94
風疹	6~7	83~85
ムンプス	4~7(10)*	75~86(90)*
水痘*	10?	90?
ポリオ	5~7	80~86
天然痘	5~7	80~85
百日咳	12~17	92~94
ジフテリア	6~7	85
インフルエンザ*	3~4	75?
SARS*	2~3	50~67

$H=(1-1/R) \times 100$, Fine PEM: Epidem Rev 15;265,1993(改変)

図 38

レベルと発症予防レベルとの差が小さいため、免疫持続期間が短く、免疫力が弱いと考えられています。高い血中 IgG 抗体を有していると、発症予防または軽症化に働いています(図 37)。

最後ですが(図 38)、結局は流行があるから、抗体価が何倍でないで発症が予防できない、何倍の人は発症する、院内感染を予防するためには何倍の人にワクチンを打たないといけない、などの発想が出てきます。麻疹、風疹、ムンプス、水痘などの人から人に感染する感染症は、集団免疫率を維持することによって流行を止めることができる感染症です。

実際、我々は天然痘を無くしましたし、日本からはポリオは無くなっています。ジフテリアもほとんど経験しなくなっています。

こういう状態にすれば、院内感染予防のために抗体価が何倍の人はワクチンを打たなくてはいけない、何倍の人はワクチンを打たなくても良いという、ディスカッションをしなくても済むのではないかと思います。やはり MR ワクチンの 2 回接種をしっかり行って、まず麻疹と風疹を日本からなくすというコンセプトが大事だと思います。

どうもご静聴ありがとうございました。

質疑応答

神谷 庵原先生ありがとうございました。非常にクリアカットに抗体のお話をして頂きましたので、会場の皆さんも良くお分かり頂いたと思いますが、少し時間を残して頂きましたので、ご質問を受け付けたいと思います。いらっしゃいませんか？

要するに今のお話は感染のメカニズムから話をし、臨床的には目的によって測るものを変えるということになります。よく行うのはワクチンを打たなくてはいけないかどうかというところで抗体の測定をされる場合もよくあると思いますし、病気にかかったかどうかを決める場合にも、抗体の測定がある訳ですけれども、その辺について日頃のお考えと、今大体一致しましたでしょうか？

庵原先生、私から伺いますけど、今のブースターがかかるということと発症をするということは別で、感染はするけど発症はしないというレベルが先程の下の方の線のところという考え方で良いんですね？

庵原 要するにブースターがかかるということはウイルスが身体の中に入って増殖するから、免疫の認識が起こって、抗体が上がるのです。ですから感染予防レベルというのが高いところで、発症予防レベルが低いところだということです。

神谷 そうですね。ブースターがかかってもいいから感染予防レベルを保つということは、具体的に言えば、ワクチンを追加で打つ、打たないという理論につながるというお話を最後の方でされましたが、先生の見解としては、下のレベルつまりはブースターがかかるレベルで止めておけば良いということなのでしょう。

庵原 院内感染を予防したいという職員の検診などで行う、ワクチンを打ちましょうというような時には、発症予防レベルで十分ではないかと思います。

感染予防レベルまで持っていくと、多分測定した人の半分から 6 割にワクチンを打たなければいけないということになりますので、発症予防レベルで十分だろうということになると思います。

神谷 はい、ありがとうございます。よろしいですか、他に。

先程も少しお話に出てきましたが、プログラムの中にどういう方法を使って測るかという一つの例と

D 小児感染症の診断

1 概念

ホストに病原体が感染した状態、イコール感染症ではない。生きた病原体がホストに侵入、または皮膚や粘膜表面で増殖している状態が感染であり、病原体が感染した部位や血液に運ばれてほかの部位で増殖し、ホストに臨床症状を出現させた状態が感染症である。

臨床症状は、病原体のホストへの直接侵襲と、侵入した病原体に対するホストの免疫反応から形成される。病原体の種類やホストの免疫状態により、臨床症状の主たる要因が異なっている。免疫不全者における麻疹肺炎や麻疹脳炎は麻疹ウイルスの直接侵襲による組織傷害であり、免疫健全者における麻疹脳炎は免疫反応による二次性脳炎である¹⁾。病原体の直接侵襲による臨床症状が主体のときは抗菌薬や抗ウイルス薬などの病原体の増殖を抑制する薬剤を用い、ホストの免疫反応が主体のときはステロイドなどの抗炎症薬による治療を考慮する。

感染症の診断はまず臨床症状から行い、その原因病原体が細菌なのかウイルスなのかを一般検査で判定し、病巣部位からの病原体検出によって確定診断する。病巣部位からの病原体検出が困難なときは、抗原検査や抗体検査が診断の助けとなる。

2 臨床診断

歴史上、病気の診断は臨床症状からつけられており(症候群)、麻疹と風疹、天然痘と水痘のように類似の臨床症状を呈する疾患は同一の疾患と考えられていた。その後、微生物学、病理学、臨床医学の進歩とともに、それぞれの疾患を引き起こす病原体が発見され、病原体が確定された感染症では、病原体の感染によって起こる臨床症状を呈する疾患群として感染症が診断されるようになった。

一方、咽頭炎や中耳炎のように病原体が異なっても類似の臨床症状を呈する疾患群があり、これらの疾患群では病原体による診断よりも、傷害された臓器ごとの診断名が現在も用いられている。細菌感染でもウイルス感染でも類似の症状が出現する疾患群では、適切な治療薬を選択するにあたり、一般検査や原因検査が必要である。ウイルス感染と診断したときは、原則、抗菌薬は用いない。

臨床症状により感染症の診断を行うときは、地域の流行状況、家族や集団生活の場での接触歴、各感染症の潜伏期間が、また、ワクチン予防可能疾患では予防接種歴が診断の参考になる。風疹の流行がないときの発疹性疾患に対して風疹と診断するときや、ムンプスの流行がないときの急性耳下腺腫脹例に対してムンプスと診断

するときは、ウイルス学的な検討が必要である。

下痢症の原因を考えるときは便性が有用である。膿粘血便のときは細菌感染症によるものであり、水様便のときはウイルス性か細菌毒素による下痢症である。下痢症の起因病原体を診断するときは、食べたものを確認する。卵料理とサルモネラ菌、鶏肉とカンピロバクター、牛肉と腸管出血性大腸菌(O157を含む)、魚介類と腸炎ビブリオ、カキなどの二枚貝とノロウイルスやA型肝炎ウイルスなどがある。数年前にはイカ菓子とサルモネラ菌感染が日本中で話題になった。また、ミドリガメなどの爬虫類からのサルモネラ菌感染も注意すべきである。

3

一般検査診断

感染症の診断に参考となる一般検査は、白血球数、血液像、C反応性蛋白(CRP)である。細菌感染症では、好中球左方移動を伴う好中球優位の白血球数増多があり、CRPが中等度から強度陽性を示す。新生児や乳児では、重症の細菌感染症に罹患すると時に白血球数の減少を認めることがあるが、血液像は好中球の左方移動を伴う好中球優位である。細菌感染症ではマクロファージが活性化されており、IL-6やIL-8などのマクロファージ関連サイトカインが上昇する。なお、細菌感染の発症からCRP陽性になるまでに数時間要するため、感染症早期ではCRPが低値を示すことがある。

マイコプラズマ感染では、白血球数は正常かやや増加するが、血液像は好中球の左方移動を伴う好中球優位のパターンである。なお、百日咳ではリンパ球優位の白血球増多となる。

一般に軽症のウイルス感染症では白血球数は正常であり、麻疹やインフルエンザなどの高熱を伴う重症ウイルス感染症では白血球数は減少する。ウイルス感染に伴うインターフェロン(IFN)による骨髄抑制が示唆されている。なお、呼吸器アデノウイルス感染症では、好中球優位の白血球増多があり、CRPも高値を示す。

細菌感染を繰り返す場合は、基礎疾患の有無を検討する。ブドウ球菌や大腸菌などのカタラーゼ非産生菌による感染を繰り返す場合は慢性肉芽腫症(CGD)を疑い、好中球の活性酸素産生能を検査する。細菌性中耳炎を繰り返す場合は、肺炎球菌やインフルエンザ菌の莢膜多糖体に対する抗体産生(IgG2分画)能が遅延または低下している危険性があり、IgG分画を検査する。IgG2欠損はまれで、多くは抗体産生能の遅延であり、4歳頃には改善する。マクロファージの細胞内殺菌能が低下していると、サルモネラ菌、リステリア菌、結核菌、非結核性抗酸菌などの細胞内寄生菌感染が重症化する。CGD以外にもマクロファージを活性化させるT細胞系やIL-12-IFN γ 系の異常に注意する。

ポリオウイルス、日本脳炎ウイルスなどの細胞融解性が強く血漿中にフリーウイルスが多く存在するウイルス感染症では、B細胞機能低下時に重症化する。一方、麻疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus; VZV)などの細胞親和性が強いウイルスでは、T細胞機能が低下していると重症化する。また、NK細胞

機能が低下しているとEBウイルス(Epstein-Barr virus;EBV)感染が重症化する。各種感染症が重症化する場合は、基礎疾患の有無を検索することが大切である。

4 病原診断(分離同定, 迅速診断)

病原体を診断する方法として、感染病巣から細菌やウイルスを分離する方法、迅速診断法を用いて細菌蛋白やウイルス蛋白を検出する方法、ポリメラーゼ連鎖反応 polymerase chain reaction (PCR) 法や loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法などの遺伝子工学手法を用いて細菌遺伝子やウイルス遺伝子を検出する方法などがある^{2~5)}。感染症診断の gold standard は感染病巣からの病原体の分離同定である。細菌培養においては、培養検査前に抗菌薬が投与されていると、目的とする細菌が培養されない危険性がある。

感染病巣から細菌やウイルスを分離する際には、適切な部位から適切な方法でサンプルを採取し、適切な方法と温度でサンプルを移送し、適切な培地や培養細胞にサンプルを接種することが大切である^{2,3)}。目的とする細菌やウイルスに応じて使用する培地や培養細胞が異なっている。適切な培養結果を得るためには、患者の背景や病態を検査室(検査機関)に伝えるとともに、症状から疑っている病原体をコメントすることも大切である。臨床症状から原因病原体としての頻度が高い細菌やウイ

表1 感染症の病態と起病病原体(1)細菌

局所で増殖して発症	
中耳炎・乳様突起炎	肺炎球菌, インフルエンザ菌, モラクセラ菌, A群レンサ球菌
上気道感染症	インフルエンザ菌, 肺炎球菌, モラクセラ菌, β レンサ球菌
下気道感染症	インフルエンザ菌, 肺炎球菌, マイコプラズマ, 肺炎クラミジア
消化器感染症	病原性大腸菌, カンピロバクター, サルモネラ菌
尿路感染症	大腸菌
皮膚軟部組織感染症	ブドウ球菌, A群レンサ球菌
生殖器感染症	クラミジア, 淋菌
局所での増殖と産出された毒素により発症	
呼吸器感染症	百日咳菌, ジフテリア菌, β レンサ球菌
消化器感染症	毒素原性大腸菌
皮膚軟部組織感染症	破傷風菌, 劇症型レンサ球菌
菌血症(敗血症)により運ばれて発症	
髄膜炎	インフルエンザ菌b型, 肺炎球菌, 髄膜炎菌, B群レンサ球菌, 大腸菌, リステリア菌
骨髄炎・関節炎	ブドウ球菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, サルモネラ菌
感染性心内膜炎	α レンサ球菌

表2 感染症の病態と起因病原体(2) ウイルス

局所で増殖して発症	
呼吸器感染症	インフルエンザウイルス, RSウイルス, パラインフルエンザウイルス, ライノウイルス, アデノウイルス, メタニューモウイルス, コロナウイルス
消化器感染症	ロタウイルス, 腸管アデノウイルス, ノロウイルス, サポウイルス, アストロウイルス
結膜感染症	HSV, アデノウイルス
生殖器感染症	HSV, パピローマウイルス
局所での増殖とウイルス血症により運ばれて発症	
髄膜炎	エンテロウイルス, ポリオウイルス, ムンプスウイルス,
肝炎	A型肝炎ウイルス, E型肝炎ウイルス
ウイルス血症により運ばれて発症	
発疹性感染症	麻疹ウイルス, 風疹ウイルス, VZV, HHV-6, HHV-7, パルボウイルス B19
肝炎	B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス
脳炎	日本脳炎ウイルス, ウエストナイルウイルス
その他	ムンプスウイルス, CMV, EBV, HIV

HSV:単純ヘルペスウイルス, VZV:水痘・帯状疱疹ウイルス, HHV-6:ヒトヘルペスウイルス6型, HHV-7:ヒトヘルペスウイルス7型, CMV:サイトメガロウイルス, EBV:EBウイルス, HIV:ヒト免疫不全ウイルス

ルスを表1, 2に示した. なお, 肺炎, 骨髄炎, 関節炎, 髄膜炎の起因菌診断には, 血液培養が有用である. 感染病巣以外から分離された細菌やウイルスの意味づけについては, その感染症の病態や臨床検査結果などを加味し, 総合的に判断する. 特にヘルペス群ウイルスのように持続感染しているウイルスが検出されたときは, 分離結果を慎重に評価する必要がある.

培養, 迅速診断にかかわらず, 上気道感染症の病原体を採取する際には, 鼻咽頭からのサンプル採取がすぐれている. 耳鼻科用綿棒を用いて鼻前庭より挿入し, 鼻咽頭に軽く突き当てたあと, 綿棒を回しながらサンプルを採取する. 生理食塩水を用いて, 鼻咽頭を洗浄後に吸引して採取する方法もある.

成人や高齢者では尿中肺炎球菌迅速検査が肺炎球菌感染症の診断に有用であるが, 6歳以下の幼児では繰り返し肺炎球菌の感染を受けているため, 診断的価値は低下する. 髄膜炎起因菌の迅速診断検査は, グラム染色検査と併せ起因菌の早期同定に有用な検査である. 適切な抗菌薬早期使用の指標となる.

迅速診断の感度がよくなると, 検出された病原体の臨床への関わりについて判断することが大切である. 同じ病原体が感染しても, ホストの免疫状態により様々なレベルの臨床症状が出現する. インフルエンザウイルス感染時, 迅速診断によりウイルス蛋白が検出されたとしても, インフルエンザ様症状を呈する例や普通感冒症状を呈する例がある.