

大日康史 国立感染症研究所感染症情報センター  
菅原民枝 国立感染症研究所感染症情報センター

## 目的

individual based model(以下、略して ibm)は、近年の感染症モデルとして最もパワフルなモデルであり、新型インフルエンザ対策では広く用いられている<sup>1,6)</sup>。また、天然痘対策にも用いられている<sup>7,8)</sup>。しかしながらモデルはあくまでモデルあり、実際の人の所在、移動を表現したものではない。モデルをより現実的に近づける努力は重要であるが、それでもやはり現実性は乏しい。逆に本研究では、実際の人の所在、移動のデータからモデルを構築した。このような試みは既に行われている<sup>9,11)</sup>が十分ではない。Eubank<sup>9)</sup>らはポートランドでの人口 160 万人での所在データを用いてスモールワールド性を確認し、また、それを天然痘に応用している<sup>10)</sup>。しかしながら、そこでは電車を始め移動手段内での感染は考慮されていない。逆に、日本において通勤電車内でのみの接触を計測された研究<sup>11)</sup>があるが、電車以外での接触が考慮されていない。したがって、所在と移動の両方のデータを同時に扱えることは重要である。また、先行研究では感染症にとって重要な接触場所である家庭、学校、職場を認識し、また家族内での感染がさらに学校、職場等で広がるのが表現されない。本研究では、その両者を満たす東京都圏パーソントリップ調査(以下、PTデータ)の貸与を国の新型インフルエンザ対策、バイオテロ対策企画立案のために受け、分析を行う。本研究では特に、パンデミックにおける初発例日本侵入時の感染の広がりに着目して、モデルを構築する。なお、天然痘と用いたバイオテロへの応用は既に行われている<sup>12)</sup>。

またこうした実際のデータを用いた ibm は現実性の高い地理的な情報を提供する。それを正確に地図上で表現し、対策立案の基礎的な資料にできることは、従来の ibm あるいはより単純なモデルでは不可能なことなので、このモデルの重要な利点である。したがって、その地図上での正確な表現はこのモデルの有用性を決定づける非常に重要な要素となる。日本ではそうしたシミュレーション結果の地図上での表現は立ち後れていたが、本研究ではそれを実現することを目的の一つとする。

## 方法

PTデータ<sup>13)</sup>は、1998年10-12月に実施された、首都圏在住(夜間人口3300万人)の5歳以上約88万人の1日の移動、所在が記録されたもので抽出率は約2.7%である。所在は、自宅、学校等の別、1648カ所のゾーン(夜間人口1.5万人目安)で表示され、鉄道の乗降駅、時間も記録されている。

このデータを用いてまず接触回数を求める。その上で、社会、電車内では半径1m以内の人数を推測する。社会での接触はゾーンで定義されているためにそこでの接触密度は、接触回数を一定の(平均)面積(1km<sup>2</sup>)で除した数値が接触密度となる。つまり、ある時間あるゾーンでの社会での接触をn回とすると、半径1m以内での接触は  $n \times 3.14 \times 37.03$  (復元倍率) / 1000<sup>2</sup> で与

えられる。同様に電車での接触密度は、乗車した車両は不明であるので10両編成で1200m<sup>2</sup>としてそこでの半径1mでの人数として定義される。つまり、ある時間電車での接触を n 回とすると、半径1m以内での接触は  $n \times 3.14 \times 37.03$  (還元倍率) / 1200 と推定される。

自然史、感染性を有する期間、無症候比率、無症候の場合の感染性、就床(日常活動を中断し受診)率は先行研究によった<sup>3,4)</sup>。感染性は家庭および社会での感染性が  $R_0=1.5$  になるように調整した。

シミュレーションは、海外での感染者が、感染3日後に帰国、八王子の自宅に帰宅後感染性を有するとした。職場は丸の内としてJR中央線で通勤するとした。シミュレーション結果の地図表現は、国土交通省国土地理院発行の数値地図 25000 と ESRI ジャパンの都道府県地図情報を利用して、ArcGIS を用いて作成した。

## 結果

図1-8 は初発例感染第3日からの感染拡大の様子を示す。○は感染者の住所を小ゾーン単位で表記しており、大きさはその小ゾーンでの感染者数を反映している。

## 考察

初発例が受診するのが感染5日目、それから最速で対応の意思決定がなされたとして対応が開始されるのは早くも感染7日目である。感染7日目の感染拡大範囲は図 14 に示されているが、地理的には首都圏全域に及んでいる。この時点での感染者数は 3032 名と非常に少ないものの、その地理的な広がりには広大である。この範囲の人口はおそらく 2000 万人を超えると推測される。

群馬、栃木、山梨、静岡県、茨城県北部といった首都圏近隣県への感染拡大は観察されないが、これはPTデータの限界によるものである。また、同様に大阪、名古屋、仙台、福岡等の大都市への波及は示されていないが、これも同様の理由による。しかしながら、大都市間の交通の激しさを考慮すれば、1日ないしは数日以内に首都圏と同様の状況になることは想像に難くない。他方で、地方都市においては、鉄道による移動、通勤が首都圏程には発達しておらず、その意味での感染効率には首都圏よりは低いと推測される。

## 結論

本稿は実際の移動データを用いてパンデミックの感染拡大状況を把握することができた。これは、これまでの数理モデルがあくまで仮想的な都市を想定していたのに対して、現実的な対策立案に活用できるモデルを提示できたと言えよう。またその為には、他地域での検討も首都圏からの長距離移動も含めて首都圏同様に進める必要がある。それによって、地方における対策、立案に資することができるかと期待される。

残念ながらこうしたモデルは現時点で新型インフルエンザ対策のガイドライン<sup>14)</sup>にはまだ用いられていない。今後の改訂においては有用なツールになると期待される。

## 参考文献

- [1] Ferguson NM et al.: "Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia", *Nature*, 2005.
- [2] Longini Jr. IM et al.: "Containing Pandemic Influenza at the Source", *Science*, 2005.
- [3] Ohkusa, Y.H. Maeda, K. Aihara: "Evaluation of Pandemic Plan using individual based model", the Joint Meeting of Japan and Korea Biological Mathematics, 2006.
- [4] Germann et. al., 2006 "Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States" *PNAS* (06) 5935-5940
- [5] Ferguson NM et al.: "Strategies for mitigating an influenza pandemic", *Nature*, 2006.
- [6] Glass R.J. et al. "Targeted Social Distancing Designs for Pandemic Influenza" *EID*12 (11), 2006.
- [7] 大日康史「individual based model を用いての公衆衛生的対応能力を明示的に考慮した天然痘対策の評価」平成 17 年度厚生労働科学研究費補助国際健康危機管理ネットワーク強化研究事業「生物テロに向けたシミュレーションの構築と介入効果の検討に関する研究」研究報告書
- [8] 大日康史「individual based model を用いての公衆衛生的対応能力を明示的に考慮した天然痘対策の評価」*医療と社会*, vol.16,no.3,pp.275-284.
- [9] Eubank, S. et. al. (2004) Modeling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature*, 429, 180-184.
- [10] Barrett CL, Eubank SG and Smith JP (2005) "If Smallpox Strikes Portland..." *Scientific American*. 292 (3) :42-49.
- [11] 七丈 直弘 (2006) 「人の移動を考慮した感染シミュレーションモデルの作成」厚生労働科学研究費補助金「生物テロに向けたシミュレーションの構築と介入効果の検討に関する研究」報告書
- [12] 大日康史, 「実際の移動データを用いての individual based model の開発」,平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「生物テロに使用される可能性の高い細菌・ウイルス等による感染症の蔓延防止、予防、診断、治療に関する研究」分担報告書
- [13] 東京都市圏交通計画協議会(2004)「東京都市圏パーソントリップ調査PTデータ利用の手引き」
- [14] 新型インフルエンザ専門家会議(2007)新型インフルエンザ対策ガイドライン(フェーズ 4 以降).

図1:3日目

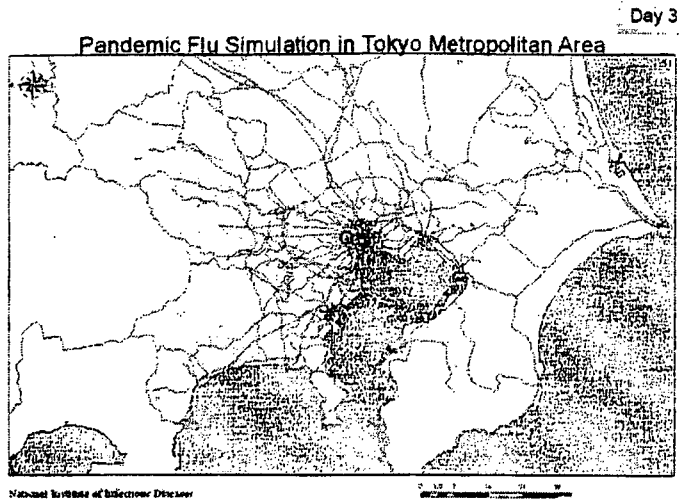


図2:4日目

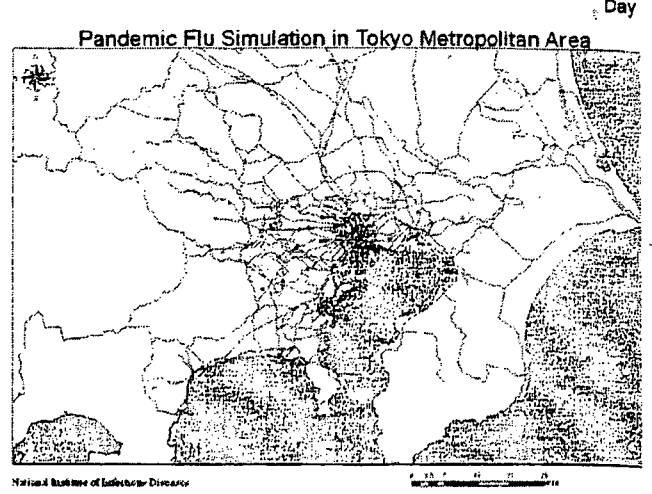


図3:5日目

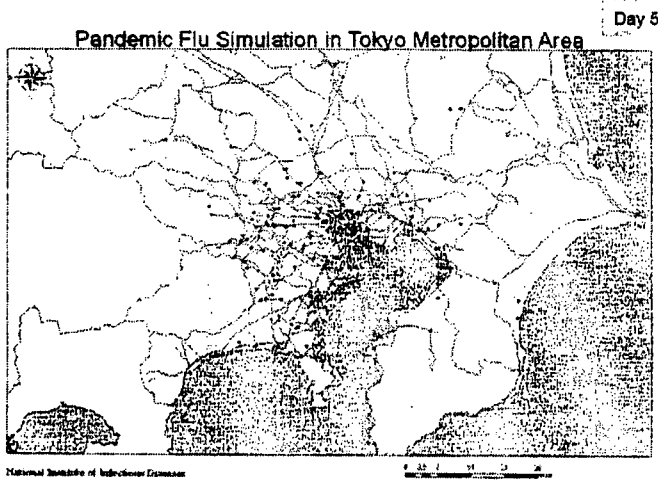


図4:6日目

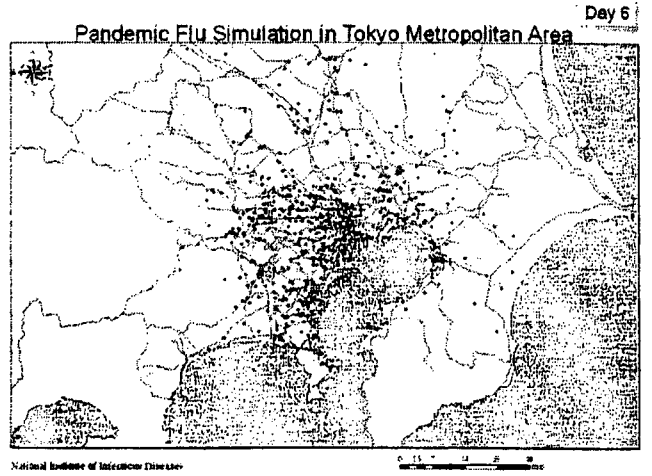


図5:7日目

Day 7

Pandemic Flu Simulation in Tokyo Metropolitan Area

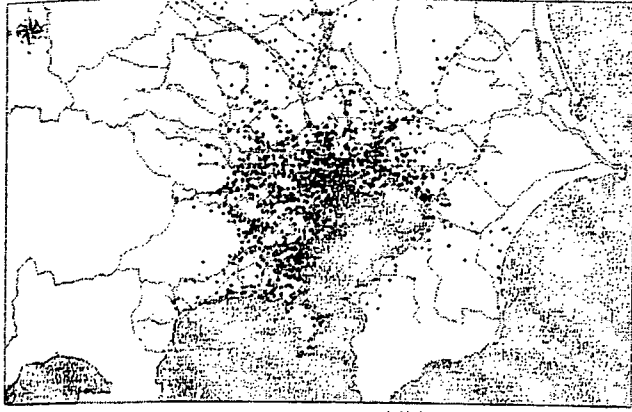


図6:8日目

Day 8

Pandemic Flu Simulation in Tokyo Metropolitan Area

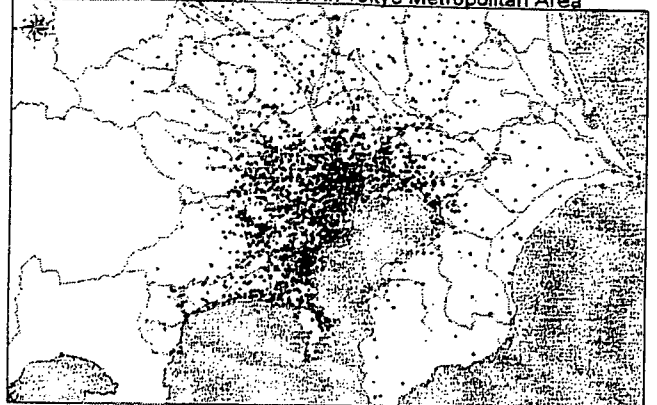


図7:9日目

Day 9

Pandemic Flu Simulation in Tokyo Metropolitan Area

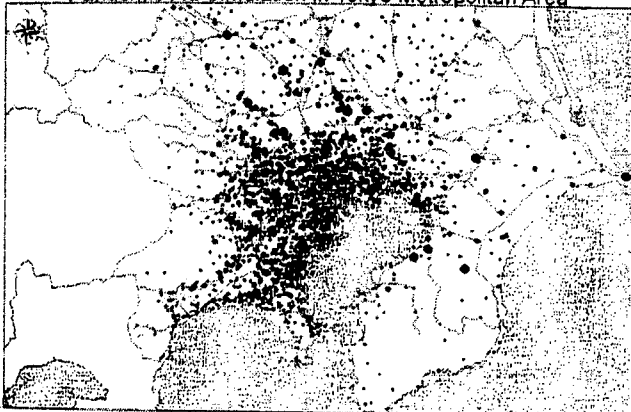
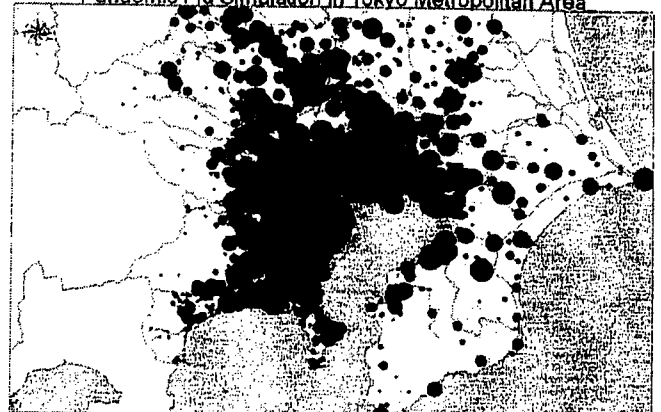


図8:10日目

Day 10

Pandemic Flu Simulation in Tokyo Metropolitan Area



## 亀山市一保育園における 水痘流行時の水痘ワクチン有効性の検討

落合 仁<sup>1)</sup> 庵原 俊昭<sup>2)</sup>

1) 落合小児科医院

2) 国立病院機構三重病院小児科

### 【要旨】

〔目的および方法〕本邦で使用されている水痘ワクチンの有効率および水痘の集団免疫率を明らかにするために、水痘が流行した保育園の園児94人の保護者に、水痘流行終了後にアンケートを配布し、水痘既往歴、水痘ワクチン歴、今回の流行での発症の有無、休園日数について調査した。

〔結果〕アンケートの回答があったのは88人(93.6%)であり、1歳以上の児86人の結果を分析した。既往歴およびワクチン歴ともになし群では29人中23人(79.3%)が、緊急接種例7人を除くワクチン群では43人中17人(39.5%)が発症し( $P = 0.0008$ )、発症予防を指標としたワクチンの有効率は50.2%であった。休園期間は、ワクチン歴にかかわらずアシクロビル投与による影響を認めず、ともになし群 $6.26 \pm 1.96$ 日、ワクチン群 $3.06 \pm 1.27$ 日と、ワクチン群では有意に短期間であった( $P < 0.0001$ )。休園日数4日以内を軽症例と定義すると、軽症化を指標としたワクチンの有効率は87.7%であった。また、水痘流行後の推定される集団免疫率は93.0%(87.6~98.4%)であった。

〔まとめ〕本邦で利用されている水痘ワクチンは有効であり、その有効率は米  
国からの報告と一致した。また、水痘の集団免疫率は麻疹と同等と推定された。

---

Key Words : 水痘, 水痘ワクチン, ワクチン有効率, ワクチンフェーラー, 集団免疫率

---

### はじめに

水痘は、ヘルペスウイルス科 $\alpha$ ヘルペス亜科

に属する水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の初感染により発症する臨床像で、全身の水疱、発熱を特徴とする。初感染後、脊髄後根に潜伏し、特異

---

Original Article : Effectiveness of Varicella Vaccine during an Outbreak of Varicella in a Child Care Center in Kameyama, Japan  
Hitoshi Ochiai, et al

著者連絡先 : 落合 仁

落合小児科医院

〒517-0122 三重県亀山市東台町1-17

受付日 2007年8月16日 受理日 2007年10月9日

的細胞性免疫が低下すると帯状疱疹を発症する。VZV感染を予防する水痘ワクチンOka株は、本邦で開発されたワクチンであり、世界で臨床使用されている唯一の水痘ワクチン株である<sup>2)</sup>。

米国では水痘ワクチンは1995年に認可され、その後広く使用されている。保育園や学校で水痘が流行した時の有効率は、発症予防を指標とした時44～81%、重症化予防を指標とした時86～95%である<sup>3)</sup>。また、水痘罹患者数や水痘による入院患者数も著明に減少し、水痘ワクチンの有効性が示されている。

本邦における水痘ワクチンの有効性については、ワクチン後の水痘感染率について調べられているが、園や学校での水痘流行時の有効率については十分に調べられていない。

今回、一保育園での水痘流行を経験し、本邦水痘ワクチンの集団生活の場での有効率とワクチンフェーラー(VF)の要因について調査を行った。

### 対象および方法

対象は、2006年4月から6月にかけて水痘が流行したK保育園入園児の保護者94人である。水痘流行が終了した7月に、流行中の児の水痘罹患に関するアンケートを配布した。アンケートは88人から回収し、回収率は93.6%であった。

アンケートの内容は、児の水痘既往歴、水痘ワクチン歴とワクチン接種日、今回の流行時での発症の有無、園を休んだ日数、アシクロビル(ACV)投与の有無である。なお、水痘の診断は小児科専門医により臨床診断されたものであり、水痘ワクチンの接種適応年齢ではない1歳未満児2人は、今回の検討から除外した。ワクチンの有効率は、世界保健機関(WHO)が示す式〔ワクチン有効率=(ワクチン未接種群発症率-ワクチン接種群発症率)÷(ワクチン未接種群発症率)×100〕で求めた。

統計学的検討は、分割表の検定で各因子の数字が5以上の時は $\chi^2$ 検定を、各因子の数字が一つでも4以下の時はFisher直接確率検定を用い、等

表1 流行前の既往歴・ワクチン(1歳以上)

クラス	既往歴あり	ワクチン歴		ともになし	合計
		流行前接種	緊急接種		
1・2歳児	2	8	5	9	24
3歳児	0	13	2	10	25
4歳児	3	11	0	5	19
5歳児	2	11	0	5	18
合計	7	43	7	29	86

表2 水痘ワクチンの発症予防効果

	例数	発症あり	発症なし	P value
ワクチン歴あり	43	17	26	
ともになし				
未接種*	29	23	6	0.00083
緊急接種*	7	3	4	0.72313

\*未接種群と緊急接種群の発症率の比較  
(P = 0.07589)

分散する独立2群の検定にはStudent's t検定を用いて行った。

### 結果

#### 1. 流行前の水痘既往歴と水痘ワクチン歴(表1)

園児86人のうち、流行前に水痘既往歴があったのは7人(8.1%:既往歴群)、水痘ワクチン歴があったのは43人(50%:ワクチン歴群)、水痘既往歴・ワクチン歴ともになかったのは36人(41.9%:ともになし群)であった。なお、ともになし群36人のうち7人(8.1%)は、園での水痘流行が始まると緊急に水痘ワクチン接種を受けており(緊急接種群)、最終的などともになし群の人数は29人であった。

#### 2. 水痘ワクチンの発症予防効果

ともになし群では29人中23人(79.3%)が発症したのに対し、ワクチン群では43人中発症者は17人(39.5%)と、発症率は有意に低率であり(P = 0.00083)、水痘ワクチンの予防効果が認められた(表2)。この時の水痘ワクチンの有効率は50.2%であった。

緊急接種群では7人中3人(42.9%)が発症し、

表3 ACV投与による発症者の平均休園日数

既往歴・ワクチン歴	ACV投与	例数	休園日数	P値
ともしなし群	あり	11	6.64 ± 1.21	0.39126
	なし	12	5.92 ± 2.46	
	合計	23	6.26 ± 1.96* <sup>1</sup>	
ワクチン群	あり	9	2.56 ± 1.13	0.07270
	なし	7	3.71 ± 1.25	
	合計	16	3.06 ± 1.27*	
緊急接種群	あり	3	4.33 ± 0.57 <sup>1</sup>	

\* P<0.0001, <sup>1</sup> P = 0.14840

表4 ワクチン歴による児の休園日数

既往歴・ワクチン歴	例数	休園日数		RR	P値
		≤4日	≥5日		
ともしなし	23	3	20		
ワクチン	16	13	3	6.23	< 0.0001
緊急接種	3	2	1	5.11	0.08465

表5 軽症化効果を含めた水痘ワクチンの有効率

ワクチン歴	発症なし	発症あり		
		軽症	中等症以上	不明
なし	6	3	20	0
あり	26	13	3	1

軽症：休園日数≤4日，中等症：休園日数5～9日，重症：休園日数≥10日，または入院

緊急接種による発症予防効果は58.1%であった。緊急接種後の発症例は、それぞれ接種後9日、10日、14日に発症しており、緊急接種が間に合わなかった症例であった。緊急接種を受けたが発症した例をともしなし群に、緊急接種により発症しなかった例をワクチン群に含めると、ともしなし群の発症率は81.3% (32人中26人発症)、ワクチン群の発症率は36.2% (47人中17人発症)となり (P<0.0001)、緊急接種群を含めたワクチンの有効率は55.5%であった。

### 3. 水痘発症者の休園日数 (表3)

ワクチン歴による水痘発症時の休園日数を比較した。ACV投与は水痘の罹病期間を短縮すると予測されたが、今回の検討では、ともしなし群ではACV投与の有無による休園日数に有意な差はなく (表3)、両群あわせての休園日数は6.26 ±

1.96日であった。一方、ワクチン群においてもACV投与の有無による休園日数に有意な差は認められなかったが、両群あわせての休園日数は3.06 ± 1.27日と、ともしなし群より有意に短期間であった (P<0.0001)。なお、緊急接種後に発症した3人の休園日数は4.33 ± 0.57日と、ともしなし群よりも1.93日短かったが、有意な差は認められなかった (P = 0.14840)。

休園日数4日以内を軽症、休園日数5～9日を中等症、休園日数10日以上または入院例を重症と定義すると、ともしなし群の軽症率は13% (23人中3人)であったのに対し、ワクチン群では軽症率は81.3% (16人中13人)であり、軽症者の占める割合が有意に高率であった (P<0.0001, 表4)。また、緊急接種群でも3人中2人 (66.7%)は、休園日数は4日以内であった。なお、重症例は1例も認めなかった。

発症したとしても軽症化は水痘ワクチンの効果である。緊急接種を受けた児を除くと、ともしなし群の中等症以上の発症率は69.0% (29人中20人)であったのに対し、ワクチン群の中等度以上の発症率は、休園日数が不明の1人を除くと、7.1% (42人中3人)となり (P<0.0001, 表5)、軽症化を指標とした時の水痘ワクチンの有効率は87.7%であった。

### 4. ワクチン不全の要因の検討

VFの要因を検討するために、ワクチン接種時の月齢の報告があった42人を対象に、ワクチン接種から流行曝露までの期間を検討した。流行時に発症した児16人の接種から曝露までの期間は26.8 ± 17.7ヶ月であったのに対し、発症しなかった児26人の接種から曝露までの期間は25.6 ± 15.5ヶ月と、両群の間に有意な差は認められなかった (P = 0.76562)。

次に水痘ワクチン接種後1年以上を経過した27人を対象に、ワクチン接種時の月齢を比較検討した。流行時に発症した11人の接種時月齢は17.7 ± 6.0ヶ月であったのに対し、流行時に発症



しなかった 16 人の接種時月齢は  $19.2 \pm 4.3$  ヶ月と、両群の間に有意な差は認められなかった ( $P = 0.46829$ )。

### 5. 流行後の水痘に対する集団免疫率 (表 6)

今回の流行で、水痘既往歴があつて水痘を発症しなかった 7 人、緊急接種を含め水痘ワクチン歴があつたが発症しなかった 30 人、水痘ワクチン歴があつたが発症した 17 人、既往歴・ワクチン歴ともになし群で発症した 23 人の合計 80 人は、VZV に対する免疫を有していると考えられる。この結果から、理論上考えられるこの集団の流行後の VZV に対する免疫保有率 (集団免疫率) は 93.0% (86 人中 80 人が免疫あり, 95% 信頼区間: 87.6-98.4%) であつた。

### 考 察

水痘ワクチンは本邦で開発された生ワクチンであるが、定期接種になっていないため、接種率は 30% 程度と低率である。一方、1995 年に認可を受け、その後学校保健法による定期接種となつた米国では、水痘ワクチンの接種率は向上し、色々な指標を用いて水痘ワクチンの有効性が示されている<sup>3)</sup>。なかでも保育園や学校での流行時の水痘ワクチンの有効率をみると、発症予防効果は 44~81% であり、軽症化を含めた有効率は 86~95% である<sup>5-7)</sup>。

米国で使用されている水痘ワクチンも Oka 株であるが、Merck 社で製造された製品であり、一方本邦で使用されている水痘ワクチン Oka 株は (財) 阪大微生物病研究会で製造されている。同じ Oka 株であっても、製造所により水痘ワクチンの有効率が異なる可能性がある。今回行った検討では、発症予防を指標とした時、水痘ワクチンの有効率は 50.2% であり、緊急接種を行った 7 人の効果を加えると、有効率は 55.5% となつた。この有効率は米国での保育園や小学校での有効率と一致していた。

米国では、軽症水痘を水疱数 < 50 と定義して

表 6 流行後の水痘に対する集団免疫率

クラス	既往歴		ワクチン歴		緊急接種		なし		合計
	あり		あり						
	+	-	+	-	+	-	+	-	
1・2 歳児	0	2	4	4	2	3	5	4	24
3 歳児	0	0	4	9	1	1	10	0	25
4 歳児	0	3	6	5	0	0	4	1	19
5 歳児	0	2	3	8	0	0	4	1	18
合計	0	7	17	26	3	4	23	6	86

+ : 発症あり, - : 発症なし

いる<sup>3)</sup>。今回の検討は、レトロスペクティブなアンケートによる調査であり、水痘罹患時の水疱の数の調査は困難であつた。そこでワクチン接種歴による水痘罹患者の休園日数を比較したところ、ワクチン接種群では有意に休園日数が短かつた (表 3)。水痘軽症化を休園日数 4 日以下と定義し、この定義を用いて軽症化を指標とした水痘ワクチンの有効率を求めると、有効率は 87.7% となり、米国からの報告と一致した。以上の結果から、本邦で用いられている水痘ワクチンは、米国の水痘ワクチンと同等の効果を持つと推察された。

水痘ワクチンフェーラー (VF) の要因として、①接種後の期間が長いこと (免疫の減衰)、②1 歳早期での接種 (移行抗体の影響)、が挙げられている<sup>3)</sup>。今回 VF の要因として、これらの点について検討したが、いずれの要因も関係しておらず、今回流行時の VF の要因は不明であつた。しかし、ワクチン後の水痘に罹患した 17 例中、休園日数が調査できた 16 例のうち 13 例 (81.3%) は休園日数が 4 日以内の軽症であり、臨床経過からこの 13 例は二次性ワクチン不全 (SVF) と推測された。この結果は、今回の流行での水痘ワクチン後の水痘罹患例の多くは SVF であることを示しており、ワクチン接種により免疫は誘導されたものの、接種後時間の経過とともに免疫が減衰し、水痘流行時に発症したと推測された。

水痘ワクチンは接触後 3 日以内に緊急接種すれば発症予防効果があり、発症したとしても軽症化すると報告されている<sup>10)</sup>。今回の検討では、園での水痘流行期間中 7 人に水痘ワクチンを接種し、

3人に水痘発症を認めた。いずれの発症例も、水痘ワクチン接種後14日以内に発症しており、発症時期から考えると、園での接触後4日以上を経過してから接種したと推測された。しかし、発症3人のうち2人は休園日数4日以内であり、水痘ワクチン緊急接種による軽症化が認められた。なお、緊急接種群の休園日数は、ともになし群よりも1.93日短かったが、例数が少なかったために有意な差が認められなかった。

水痘は、顔と顔を合わせた状態では5分間、同じ部屋では60分間一緒にいると感染する感染症であり<sup>11)</sup>、麻疹に次いで強い感染力を有している。今回の検討では、緊急接種した7人中3人には発症予防効果が認められなかったが、園で流行を認めた時に早期に接種すれば、より有効な結果が得られたと推測された。

ACVは、水痘発症48時間以内に投与すると罹病期間の短縮化が期待できる薬剤である<sup>12)</sup>。しかし、今回の検討ではともになし群23人中11人にACVが投与されていたが、休園日数の短縮化を認めなかった。この要因として、①ACVのコンプライアンスが十分でなかった可能性、②ACVを5日間服用後登園が許可された可能性、などが推測されるが、これらの点については検討しておらず、ACV投与にても休園日数が短縮しなかった要因は不明であった。

最後に、人から人に感染する感染症では、多くの人が免疫を持つと流行が終了し、流行が終了した時の免疫率が維持されると、流行の再燃は起こらないとされている<sup>13)</sup>。流行が終了した時の免疫率が集団免疫率であり、ワクチンにより流行阻止を図るためには、この集団免疫率を維持することが大切である。麻疹、風疹、ムンプス、天然痘、百日咳などの感染症については集団免疫率が求められているが、水痘に関しては90%と推測されているものの、明確な集団免疫率は不明であった。今回の検討では、水痘流行終了時のこの園の免疫率は93.0%であり、推測値と一致した。なお、

この集団免疫率は麻疹の集団免疫率とほぼ一致するものであり、今後水痘ワクチンが定期接種になった時、地域で水痘流行を阻止するためには、1歳早期に90%以上の高い接種率が必要と推測された。

## まとめ

本邦で使用されている水痘ワクチンの効果は、米国で使用されている水痘ワクチンの効果と同等であり、発症時の軽症化効果を含めると、有効なワクチンであることが示された。

## 文献

- 1) 庵原俊昭. 水痘・带状疱疹. 小児内科 2002; 34: s980-s984
- 2) Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet 1974; 2: 1288-1290
- 3) CDC. Prevention of Varicella. MMWR 2007; 56(RR-4): 1-40
- 4) 神谷 齊. 水痘ワクチン. 臨床とウイルス 2006; 34: 253-260
- 5) CDC. Outbreak of varicella among vaccinated children-Nebraska, 2004. MMWR 2006; 55: 749-752
- 6) Gail K, Lee B, Strine T, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. N Engl J Med 2002; 347: 1909-1915
- 7) Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, et al. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. Pediatrics 2004; 113: 455-459
- 8) Lee BR, Feaver SL, Miller CA, et al. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implication. J Infect Dis 2004; 190: 477-483
- 9) Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. N Engl J Med 2007; 356: 1121-1129
- 10) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. Pediatrics 1977; 59: 3-7
- 11) AAP. Varicella-zoster infections. In Red Book 27th ed, 711-725, ed by AAP. Elk Grove, IL, 2006
- 12) 神谷 齊, 安田尚樹, 尾崎隆男, 他. アシクロビル顆粒剤の健康小児水痘に対する治療薬としての検討. 感染症学雑誌 1994; 68: 234-241
- 13) Fine PM. Community immunity. In Vaccines 4<sup>th</sup> ed, 1443-1461, eds by Plotkin SA and Orenstein WA. Saunders, Philadelphia, PA, 2004

## Effectiveness of Varicella Vaccine during an Outbreak of Varicella in a Child Care Center in Kameyama, Japan

*Hitoshi Ochiai : Ochiai Pediatric Clinic*

*Toshiaki Ihara : National Mie Hospital*

**Study Aim** A varicella outbreak occurred in a child care center in Kameyama, Japan. We investigated a varicella outbreak to evaluate effectiveness of varicella vaccine and the herd immunity of varicella.

**Methods** A self-administered questionnaire was sent to the parents of all 94 children's attending the child care center after the outbreak to determine child disease status, vaccination status, and absent days during varicella outbreak. Parental reporting of varicella that occurred during outbreak was used to define a case.

**Results** We obtained information for 88 (93.6 %) of 94 children and analyzed information from 86 children who were older than one year of age. Attack rate of unvaccinated children was 23 (79.3 %) of 29. Meanwhile, that of previously vaccinated children except 7 children, who were vaccinated during varicella outbreak, was 17 (39.5 %) of 43. Vaccine effectiveness was 50.2 % against any severity of disease ( $P = 0.0008$ ). Absent days for varicella cases in unvaccinated and vaccinated children were  $6.26 \pm 1.96$  and  $3.06 \pm 1.27$ , respectively. Absent days in unvaccinated children were significantly longer compared with those in vaccinated children ( $P < 0.0001$ ). When we defined mild cases as those who were absent for fewer than 4 days, vaccine effectiveness was 87.7 %. Herd immunity after outbreak was 93.0 % (95 % CI: 87.6-98.4 %).

**Conclusion** These results suggested that the effectiveness rate of varicella vaccine in Japan was as similar to that reported in USA, and that the herd immunity of varicella was as high as that of measles.



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

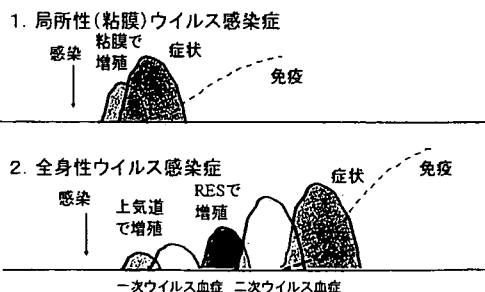


図 3

## 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

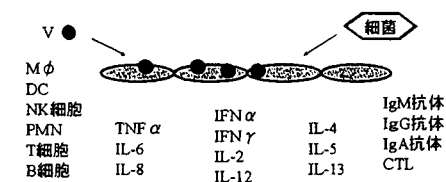


図 2

## ウイルス感染と特異免疫の誘導

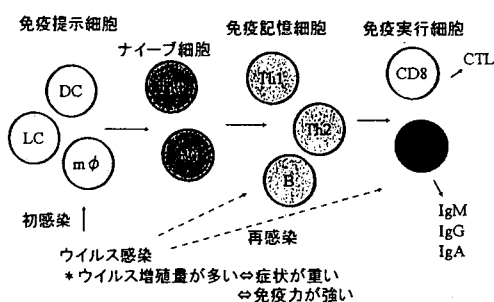


図 4

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) → IgG<sub>3</sub>抗体 → IgG<sub>1</sub>抗体  
再感染: IgM抗体(少量)/IgG<sub>1</sub>抗体(多量)
  - \* 抗体の役割
  - 1. 感染からの治療  
ウイルスの中和活性: IgG<sub>1</sub>抗体 > IgG<sub>3</sub>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: IgG<sub>1</sub>抗体・特異的CMIの誘導

図5

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、IgG<sub>3</sub>抗体ができて、IgG<sub>1</sub>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、IgG<sub>1</sub>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。

IgG<sub>3</sub>とIgG<sub>1</sub>のどちらが中和活性が高いかということですが、IgG<sub>1</sub>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、IgG<sub>1</sub>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

ウイルス感染と特異的免疫の役割

特異的免疫	抗体	局所性		
		細胞感染	セルフリー	全身性*
IgM抗体	△	△	△	
IgG抗体	○	○	◎	
IgA抗体	◎	△	△	
細胞性免疫(CMI) <sup>1)</sup>	△	◎	△	

\*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
- <sup>1)</sup>測定手技に手数がかかる→免疫の評価に抗体を測定

図6

(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、システムの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 = 感染防御に関わる生物活性 × 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 = 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、麻疹ウイルス: HとF)
  - \*CF抗体は感染後早期に(2年ほど)消失する

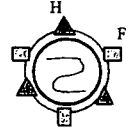
図 7

### 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

蛋白量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、中和抗体価と蛋白量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°C 90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

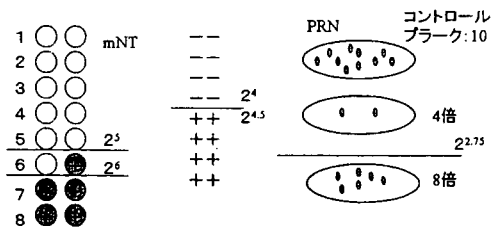


図 9

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倍のところにプラークが二つ、8倍のところに六つのプラークができたといいます。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。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、現在主流となつ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、 $2^1$ 、 $2^2$ 、 $2^3$ 、 $2^4$ 、 $2^5$ 、 $2^6$ 、 $2^7$ 、 $2^8$ という形で血清を希釈し、

麻疹中和抗体測定方法					
方法	細胞	株(genotype)*	判定	陽性閾値 <sup>1</sup>	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					
クラボ	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 <sup>3</sup> 倍	阪大微研
上田実法	Vero細胞	長畑(A)	100%抑制	2倍	阪大微研
慶原	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	蛍光遺伝子導入AIKC株 北里研究所 感染症(開発中)
豊島	VeroSLAM	市ノ瀬(D5)	100%抑制	2倍	

クラボ: コマーシャルラボ  
\*巻き込み法が細胞接種法か  
<sup>1</sup>血清希釈倍数、陽性閾値と感染防阻閾値とは異なる  
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、2<sup>5</sup>の線より上方では100%抑制していますから、抗体価は2<sup>4</sup>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て行っています。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て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ると、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

陽性閾値の設定	
* 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、それから国際的ユニットへ持っていきこうという動きになっています。

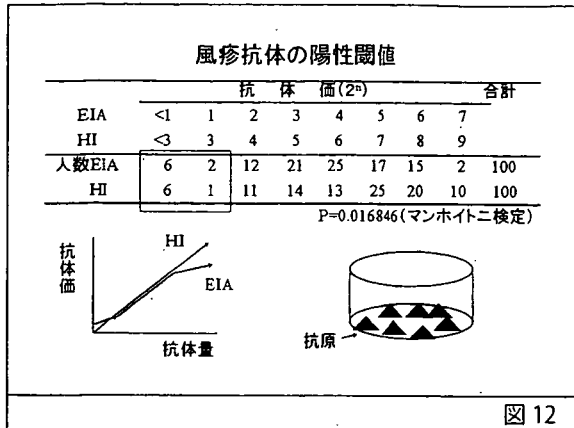
次に EIA や PA 法の陽性閾値をどのように決めるかです(図 11)。原則として、抗体測定の基本である NT 法や HI 法など、いわゆる生物学的活性に陽性域値を一致させるようにカットオフ値を設定することが基本になります。

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 2<sup>3</sup> 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 価が 2 です。HI 法ならば 2<sup>7</sup> 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 2<sup>4</sup> (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gpELISA)
- 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抗体陽性
  - \* 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、臨床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

①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管以上の上昇=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

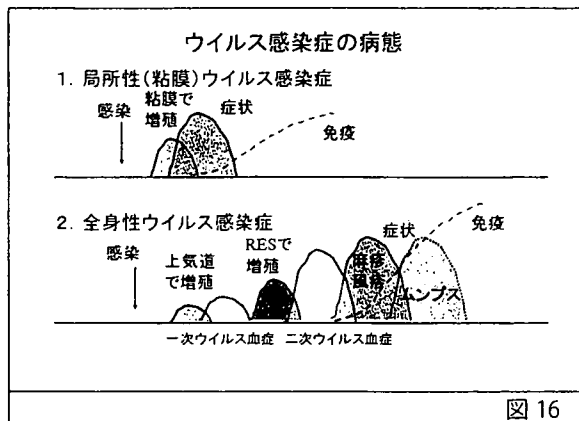


図 16

抗体測定目的	
1. 急性期感染症の診断	<ul style="list-style-type: none"> <li>* IgM抗体検出(EIA法) / IgG抗体陰性</li> <li>* 抗体の有意上昇(測定感度以上の上昇)</li> </ul>
2. 再感染、ワクチン後の自然感染の診断	<ul style="list-style-type: none"> <li>【Q1】IgM抗体の検出頻度とその値は？</li> <li>【Q2】Avidity検査とは？</li> </ul>
3. 感染既往の確認、ワクチン後の免疫の確認	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 特異抗体の検出</li> <li>【Q1】中和(NT)、HI、CF、酵素抗体(EIA)何を用いるか？</li> <li>【Q2】各測定法の感染予防レベルは？、発症予防レベルは？</li> </ul>

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。

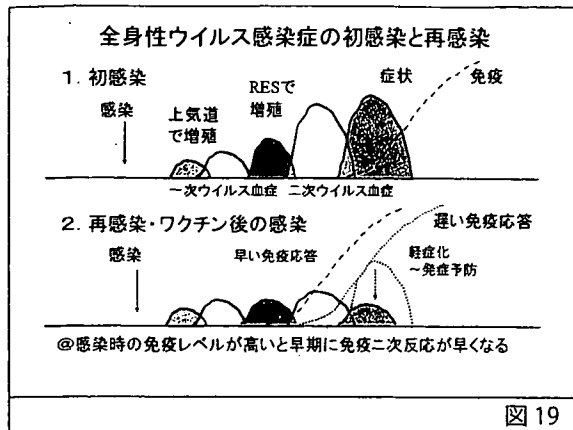
次の問題は(図17)EIAの有意上昇をどう考えたらいいかということです。一般的に有意上昇と言う時には、抗体価4倍以上の上昇という定義と測定感度異常の上昇という、どちらを有意上昇の定義にするかによって話が違ってきます。

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



### 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
	IgM抗体<2.5 3	IgM抗体≥2.5 0	3	

①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

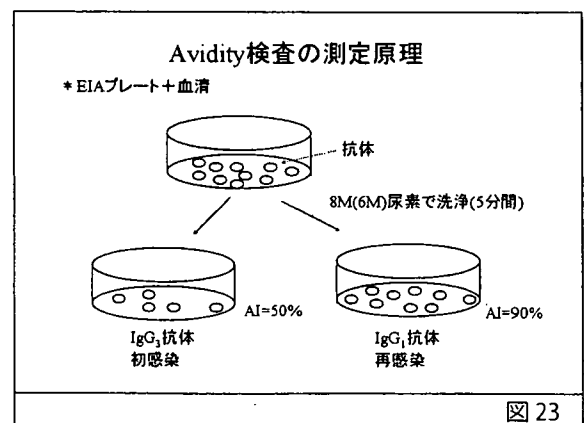
の時もあります。症状出現時、IgG抗体が高値というのは、非常に早い免疫応答の人です。

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抗体が高くて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測定キットのウエ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。



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IgG<sub>1</sub>抗体で、結合の弱いものがIgG<sub>3</sub>抗体です。初感染の場合は最初に行けるのがIgG<sub>3</sub>抗体ですから、アビディティは低く、一方、再感染の場合はIgG<sub>1</sub>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

- 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 24

ムンプスEIA法とHI法の比較(成人血清)

研究1 EIA	HI			P value
	陰性	陽性	合計	
陰性	4	0	4	0.00564
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)

研究1 mNT	HI		HIとの 一致率(%)	P value
	陰性	陽性		
陰性	0	0		0.00113
陽性	6	20	76.9	
研究2 mNT				0.0006
陰性	1	0		
陽性	10	44	77.3	
合計 mNT				<0.0001
陰性	1	0		
陽性	16	64	77.1	

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 <sup>†</sup>
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

<sup>†</sup>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)

麻疹	人数	陰性		陽性 (%)		P value*
		人数	保留	人数	保留	
HI	89	20	0	69 (77.5)		0.0051
EIA	35	0	1	34 (97.1)		
mNT	70	1	0	69 (98.6)	<0.0001	
風疹	HI	35	1	1	33 (94.3)	0.6564
EIA	133	9	1	123 (92.5)		
水痘	IAHA	90	2	0	88 (97.8)	0.9041
EIA	78	0	2	76 (97.4)		
ムンプス EIA	168	12	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。コストの面を考慮し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 IgG<sub>1</sub> 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 IgG<sub>2</sub> 分画に属しますが、IgG<sub>2</sub> 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