

*感染拡大のきっかけ
: 感受性者(免疫を持たない人)の蓄積

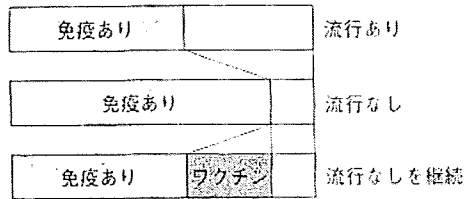


図1 人人感染症の流行抑制対策(ワクチン接種)

以前米国において、ACIPや米国小児科学会(AAP)が水痘ワクチンを勧奨接種(recommended vaccination)に加えるにあたり、一部の人たちから、「子どもに水痘ワクチンを接種すると流行規模が小さくなり、大人になってから水痘に罹患する人が増加する」との危惧が指摘された。このときのAAPの反論は、「中途半端な接種率だと大人になって水痘に罹患するリスクは増加するが、集団免疫率を維持する接種率を達成すると成人水痘のリスクは増加しない」というものであった(表2)⁶⁾。米国では水痘ワクチンを学校保健法に定める定期接種(mandatory vaccination)に加えることにより、水痘患者数、水痘死亡者数、水痘関連入院患者数が著明に減少している⁵⁾⁶⁾。

米国の一部小児科医の水痘ワクチン導入時の危惧は、中途半端な接種率ならば他の人人感染するワクチン予防可能感染症でも起こりうることであり、本邦での2003年の風疹流行や今年度の麻疹流行は、この中途半端な接種率の結果である。中途半端な麻疹ワクチン接種率のために、麻疹ワクチンを受けずに成人した人たちと、ワ

クチンを受けたが流行がなかったためにブースターを受けずに成人した人たちが都会に集中し、そこに麻疹ウイルスが持ち込まれて流行が広がった。現在関東で流行している麻疹ウイルスの遺伝子型はD5であるが、日本土着のD5と系統が異なったタイプである。

日本から麻疹ウイルス野生株を排除するためには、高い接種率でMRワクチンを2回接種する必要がある。しかし、平成18年度から開始した小学校入学前の2期接種方式では、2期接種を受けた子どもたちが20歳に達するまでには14年かかり、このペースで2期接種を行っていても、もう一度か二度成人で麻疹が流行するリスクが残されている。WHOが定めた2012年までに麻疹流行を排除するためには、現在のMRワクチン2期接種方式に加えて、中学生や高校生へのMRワクチンのキャッチアップ接種を考慮する必要がある。

麻疹が流行している地域での麻疹対策は、麻疹に罹患しておらず麻疹ワクチンを受けていない人への麻疹ワクチン接種である。十分量の麻疹ワクチンが供給されているときは、この対策が有効である。しかし、麻疹ワクチンの供給量が不十分なときは、麻疹抗体を測定し、抗体陰性者にワクチン接種を行う二段階方式で対応する。麻疹の免疫の有無を確認する適切な抗体測定方法は、中和法かEIA法であり、大量の検体を短期間に測定するときはEIA法が優れている。以前よく使われたHI法では、EIA法や中和法で陽性となる血清の約20%が陰性となり、抗体の有無を確認するために用いるのは不適切である⁸⁾。なお、麻疹ワクチンなどの各種ワクチンは、培養細胞や培養動物にウイルスを増殖させて製造する生物製剤であり、多くの量を供給するには半年程度の時間が必要である。

今年度多くの大学では麻疹流行時にキャンパス閉鎖を行っているが、効果的に学校内での二次感染・三次感染を予防するためには、潜伏期間を越えての閉鎖が必要である。麻疹の潜伏期間は10~14日間であり、数日間のキャンパス閉鎖では、キャンパス再開後の出席時に麻疹患者が発症するため、二次感染・三次感染の予防には不適切である。なお、麻疹のような人人感染するワクチン予防可能疾患が学校で流行したと

表2 ワクチン接種率と流行間隔および成人麻疹の発症

接種率	流行間隔*	成人の感受性者数	野生株のウイルス量	成人発症のリスク
0%~低率	1~2年毎	+	++++	++
部分接種†	数年~10年毎	++++	+++	++++
全数接種(≧90%)	なし‡	++	+	+

*中途半端な接種率の時に流行すると、発症者に占める成人、1歳未満児、ワクチン接種歴のある児(若)の割合が高くなる。

†麻疹<90%、風疹<75%、ムンプス<80%、水痘<90%

‡土着の野生株は排除され、輸入例と関連して流行する

き、米国では既往歴がなくワクチン歴もない児童生徒は、流行終了まで登校停止が義務付けられている⁹⁾。ワクチン接種率が高い疾患の流行時には参考にすべき対策である。

麻疹の集団免疫率はウイルス感染症で最も高い95%程度であり、一方風疹の集団免疫率は麻疹よりも低い85%程度である。本邦では、MRワクチン接種を推進しており、MRワクチンの高い接種率が維持できるならば麻疹の流行排除と同時に、風疹の流行排除も期待される。

参考文献

- 1) Fine PEM: Community immunity. In: Vaccines 4th ED, Plotkin SA and Orenstein EA Eds, Saunders, Philadelphia, p1443-1461, 2004.
- 2) 庵原俊昭: 小児感染症の基本的考え方. 日本小児皮膚科学会雑誌 25: 93-96, 2006.
- 3) Grenfell BT, Bjornstad ON, Kappey J: Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. Nature 414: 716-723, 2001.
- 4) AAP: Varicella vaccine update. Pediatrics 105: 136-141, 2000.
- 5) Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF: Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccine in the United States. N Engl J Med 352: 450-458, 2005.
- 6) Davis MM, Patel MS, Gebremariam A: Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. Pediatrics 114: 786-792, 2004.
- 7) Nakayama T, Fujino M, Yoshida N: Molecular epidemiology of measles virus in Japan. Pediatr Intern 46: 214-223, 2004.
- 8) 庵原俊昭: 麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向. 医療 60: 483-488, 2006.
- 9) AAP: Mumps. In: Red Book 2006. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, p464-468, 2006.

(文責: 庵原俊昭)

学 術

健康成人女性における風疹抗体価と
低抗体保有者に対するワクチン接種の検討

白子クリニック小児科

二井 立恵、伊佐地真知子

白子クリニック

菅谷 亜弓、平田 浩
二井 栄

国立病院機構三重病院 庵原 俊昭

はじめに

風疹は、冬から初夏にかけて流行する発疹を伴うウイルス感染症で、主に小児が罹患する全身性疾患であるが「三日はしか」と呼ばれるように小児においては麻疹に比べて症状が軽い。しかし、時には血小板減少性紫斑病や脳炎などの重い合併症がおこることもあり、最近の患者年齢分布からは成人の罹患割合が多くなっており「子供の病気」とばかり考えてはられない。

妊娠初期に感染すると、出生児に先天性の異常がもたらされることがある。この先天性風疹症候群（CRS; Congenital Rubella Syndrome）が、風疹において最も深刻な問題である¹⁾²⁾。

風疹に罹ってからCRSを防ぐ方法はなく、妊娠期間中に風疹ウイルスに感染しないこと以外の対策はない。あらかじめワクチン接種によって抗体を付与することで、妊婦を感染から守ることが風疹ワクチンの第一義の目的である。しかし中途半端な予防接種率では、未接種かつ小児期に自然感染しないまま成人になるものが増えるため、罹患年齢の上昇を招き、結果的に妊婦の風疹罹患およびCRS罹患患者の増加につながる事が知られている。

わが国では1976年、1982年、1987年に大流行があり、その後1992年に中流行、1997年に小流行があった以降全国的な流行はみられていない。

このことは1997年10月に予防接種法が改正され生後12～90か月未満児への風疹ワクチンの定期予防接種開始によって風疹患者報告数が激減したことに裏づけられる。しかし、2003年から複数の地域における局地的な流行が認められ、それまで年間1例の報告であったCRSの患者数が2004年には10例の報告があった³⁾。このような状況の下、2004年8月に、厚生労働省より「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」がなされた。提言1に風疹予防接種の勧奨があり、産褥早期の女性については妊娠中の風疹HI抗体が陰性または低抗体価（HI価16以下）の女性は出産後早期（産褥1週間以内の入院中、もしくは1か月健診時に行うことが推奨される）に接種を受けることが強く勧められている¹⁾。

近年三重県での風疹流行は認められてはいない³⁾が、妊婦の風疹抗体価が低いという当クリニックのデータを踏まえ2006年3月より妊娠中の風疹HI抗体価16倍以下の褥婦には分娩後の入院中にワクチン接種を推奨するプログラムをたて個別に説明することにより高い接種率が得られた。しかし、HI抗体価16倍以下の低抗体保有者割合が高値であったことから風疹HI抗体値について検討を行い、当地区でのHI抗体価16倍以下の低抗体保有者割合を推定した。また、ワクチン接種前後の抗体価を検討することができ

たので報告する。

1. 対象と方法

2006年3月から9月までの7か月間に当クリニック産科に分娩入院した妊婦のうち、妊娠中の風疹HI抗体価が16倍以下であった211名を対象とした。妊娠中の風疹HI抗体価は、R-HI「生研」試薬を用いて測定を行っているM社の結果を基にした。一部、里帰り分娩された妊婦のHI抗体測定法は不明のものも含まれる。初産婦104名、経産婦107名であり、年齢は17歳～39歳（平均年齢29歳）であった。

入院時に妊娠中の風疹抗体価を確認し、HI抗体価16倍以下の対象者を把握して当院で作成した風疹ワクチン接種を勧めるパンフレット（表1）を用いて分娩後に医師より個別の説明を行い、接種を希望された（同意された）褥婦にワクチン接種を産褥4日目（帝王切開は術後6日目）に施行した。使用したワクチンは阪大微生物病研究会LotR1007、LotR1008と北里研究所LotRB002である。

ワクチン接種時の副反応については接種時に全身反応および局所反応についての質問紙を渡し（表2）、1ヶ月健診時に回収した。

HI抗体価の検討を行うため、ワクチン接種時および接種後2～3ヵ月後に本人の同意を得て採血した。測定は阪大微生物病研究会（ビケン）

表1 出産後(入院中)の風疹ワクチン接種について

1. 風疹とは

風疹は患者さんの飛沫(ひまつ)を介して感染するウイルス感染症で、発疹(ほっしん)、発熱、リンパ節のはれを特徴とします。潜伏期(感染してから発病するまでの日数)は2~3週間です。目が赤くなるといった症状がみられることもあります。

通常、子供では3日程度で治る病気ですが、稀(まれ)に、血小板減少性紫斑病(3,000人に1人)、脳炎(6,000人に1人)といった重い合併症(がっぺいしょう)がみられることがあります。

2. 大人が風疹にかかった場合の特徴

関節痛がひどいことも特徴とされています。1週間以上仕事を休まなければならない場合もあります。

3. 妊娠初期に風疹にかかった場合の症状

妊娠初期の女性が風疹にかかると、お腹の赤ちゃんに風疹ウイルスが感染して、先天性風疹症候群の赤ちゃんが生まれる場合があります。感染経路はお子様やご主人、一緒に生活しているご家族からうつることが多いため、ご家族が風疹にかからないよう、ワクチンをうけておくことも大切です。先天性風疹症候群は生まれつきの心臓病、白内障(はくないしょう)、難聴(なんちょう)といった心臓、目、耳などの病気を色々な組み合わせでもつことがある病気です。

4. 日本における風疹の流行状況

最近、風疹患者さんの数が減ってきていましたが、平成15年頃から日本の各地で局地的な流行がおこっています。これまでの調査から、風疹の流行は初春から初夏にかけて多く、数年くらい続くことが特徴といわれています。毎年1名の報告であった先天性風疹症候群の赤ちゃんも平成16年は10名報告されています。

これらのことから、妊娠中の風疹H抗体が陰性または抵抗体価(HI価16以下)の方は、①妊婦さんを守る、②重い合併症を防ぐ、③あなた自身や同居家族の感染リスクを減らすといった意味で、妊婦の夫と子供及び同居家族へのワクチン接種と、出産後早期のワクチン接種が強く勧められています。

- * 妊娠をしている女性及び妊娠している可能性がある女性はワクチンを受けることができません。
- * 分娩後早期に授乳婦がワクチン接種を受けても、そのために乳児に風疹感染が起こるような可能性はありません。
- * 風疹ワクチン接種後の抗体獲得状況の有無は、HI価を接種後6週以上あけて測定します。

風疹ワクチン接種料：自費 8,925円

出産後の入院中に風疹ワクチン接種を希望される患者様は、風疹予防接種申込書・予診票を記載の上、ナースセンターまで申し込みください。

ワクチン接種を希望(する・しない)一どちらかに○をしてください。

患者様 御氏名 _____

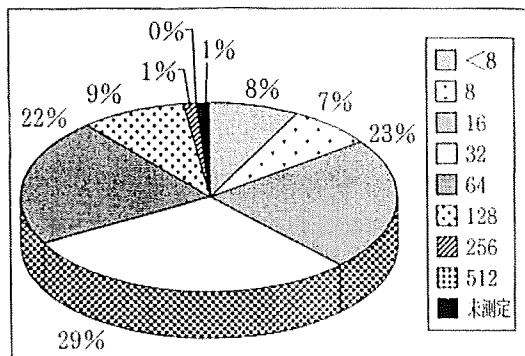


図1 風疹HI抗体価の分布 (M社測定)

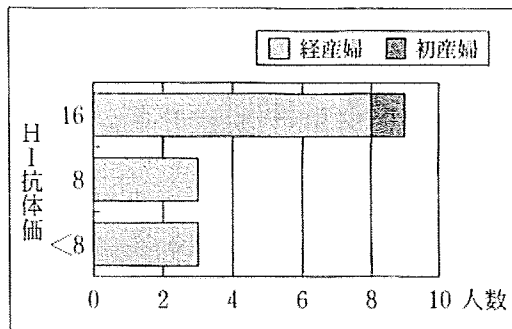


図2. ワクチン接種を希望しなかった人

表2 風疹ワクチン接種後の健康調査票

風しんワクチン接種後の健康調査

氏名 ()

ワクチン接種日 () 月 () 日

- 発熱がありましたか。(はい・いいえ)
それはいつですか。() 月 () 日～() 月 () 日
最も高かった体温は何度でしたか。() °C
- 注射部位が腫れましたか。(はい・いいえ)
それはいつですか。() 月 () 日～() 月 () 日
最大何cmくらい腫れましたか。(約) cm
- 頸部のリンパ節が腫れましたか。(はい・いいえ)
それはいつですか。() 月 () 日～() 月 () 日
- 体に発疹がでましたか。(はい・いいえ)
それはいつですか。() 月 () 日～() 月 () 日
- 体のだるさがありましたか。(はい・いいえ)
それはいつですか。() 月 () 日～() 月 () 日
- 関節痛がありましたか。(はい・いいえ)
それはいつですか。() 月 () 日～() 月 () 日
- その他、気がついたことがありましたら記入してください。
| |

の協力を得て予研法で施行した。

II. 結果

1. 妊婦における風疹抗体価の分布とワクチン接種率

本調査中の対象女性の妊娠中にM社で測定された風疹抗体価の分布を示す(図1)。ワクチン接種の対象となる16倍以下は211名で全体の37.7%であった。このうちワクチン接種を希望された人は196名で、接種率は92.9%であった。

2. ワクチン接種希望をしなかった割合と理由

ワクチン接種を希望しなかった15名の抗体価を示す(図2)。8倍未満が3名、8倍が3名、16倍が9名で、HI抗体価16倍の初産婦1名以外すべて経産婦であった。その理由としては

- ①以前にもワクチン接種をしたが、抗体価が陽性化しなかったから
 - ②経済的な理由
 - ③以後出産する予定がないから、
- などであった。

3. ワクチン接種後の副反応

1か月健診を受診されたワクチン接種者190名の健康調査票を回収した。

- ① 発熱 なし
- ② 注射局所の腫れ なし
- ③ 頸部痛 1名…数日後に消失
- ④ 身体の発疹 なし
- ⑤ 全身倦怠感 1名…接種翌日
- ⑥ 関節痛 なし

接種後の副反応はほとんど認めなかった。

4. HI抗体価についての検討^{6) 7)}

ワクチン接種を受けた196名のうち、2～3ヵ月後に抗体価の確認のための採血に同意が得られた人は188名(95.9%)であった。検査に協力が得られなかった理由は、里帰り分娩のため当地に1ヶ月以上いないなど、当院に以後受診がなかったためである。風疹ワクチン接種時および接種後のペア血清を阪大微生物病研究会(以下ビケン)に依頼してHI抗体価を測定した。

① 接種前HI抗体価の検討

風疹ワクチン接種前の186名(M社によるHI抗体価16倍以下の症例)のビケンによるHI抗体測定値と症例数は、<8が37例、8倍が9例、16倍が38例、32倍が68例、64倍が34例であった。横軸は妊娠中にM社(R-HI法)で測定された抗体価を、縦軸はワクチン接種時採取した同じ人の検体をビケン

表3 接種前HI抗体価の検討

64			34	34
32		9	59	68
16	1	17	20	38
8	2	6	1	9
<8	35	2		37
	<8	8	16	計(186)

ビケン予研法

M社(R-HI法)

表4 風疹ワクチン接種によるHI抗体の上昇

データ集計表		
接種前HI値	例数	接種後平均値±SD値*
$< 8 = 2^2$	35	5.43±1.326
$8 = 2^3$	8	5.62±0.957
$16 = 2^4$	38	5.71±0.685
$32 = 2^5$	68	6.25±0.951
$64 = 2^6$	31	6.61±0.917
total	180	5.95±1.118

*数値は2ⁿ

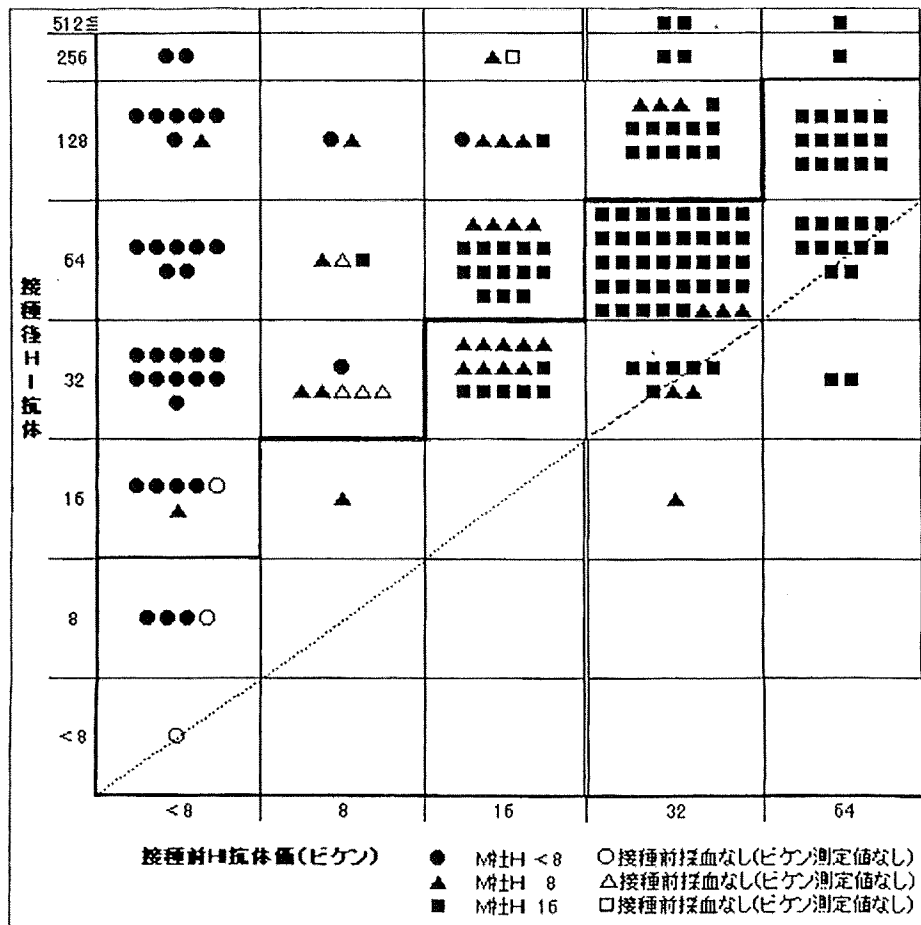


図3. ワクチン接種前後のHI抗体価の上昇

に依頼し予研法で測定した抗体価を示す。

(表3)

② ワクチン接種前と接種後の抗体価の上昇
(図3)

ワクチン接種前後の血清抗体価をビケンで測定できた症例は180名であった。接種前HI抗体価<8 (2^2)の35名の接種後平均値 (2^3)は 5.43 ± 1.33 、接種前HI8倍 (2^3)の8名の接種後平均値 (2^4)は 5.62 ± 0.96 、接種前HI16倍 (2^4)の38名の接種後平均値 (2^5)は 5.71 ± 0.69 、接種前HI32倍 (2^5)の68名の接種後平均値 (2^6)は 6.25 ± 0.95 、接種前HI64倍 (2^6)の31名の接種後平均値 (2^7)は 6.61 ± 0.92 であった。接種前の抗体価nの平均値は 4.26 ± 1.36 であったが、接種後の平均値は 5.95 ± 1.18 で有意に上昇した。(P<0.0001, 対応のあるt検定)(表4)

ワクチン抗体価の有意な上昇を2管以上の上昇とすると、有意上昇を認めたのは82名(45.6%)、抗体価の1管上昇を認めたのは75名(41.7%)であり、合計157名(87.2%)に抗体価の上昇が認められた。(表5)

接種前のHI抗体価が<8の3名が1管上昇(HI8倍)、5名が2管上昇(HI16倍)、接種前HI抗体価が8倍の1名が1管上昇

(HI16倍)であり、9名はワクチン接種を勧めるHI抗体価16倍以下にとどまった。このことからワクチン接種にもかかわらず5%の人がHI抗体価16倍以下の感受性者であることが判明した。

抗体価の有意な上昇を見ると、HI抗体価16倍以下の81名のうち62名(76.5%)に抗体価の有意上昇を認め、32倍以上のものに比べ(99名中20名、20.2%)、抗体価上昇の割合が高かった。

III. 考察

2003~2004年度感染症流行予想調査⁸⁾による風疹の年齢別抗体保有率は85.9%(女性90.2%、男性80.9%)で、20歳までの若年層では男女間の抗体保有状況に大きな差は見られなくなってきているが、成人層では男女差が明確で、20~30歳代の女性では平均95.9%の高い抗体保有率であったのに対し、男性では20代から40代の抗体保有率が低いことが明らかになっている。特に20代後半の男性の抗体保有率が極めて低い結果になっている。感染者の年齢はこれまでの1~5歳から10~20歳以上に上昇し、しかも男性が多い特徴を示している。これらの世代は現在父親世代となり、子供との接触が多い世代になっており、風疹の流行を抑制し、先天性風疹症候群を減少させるためには、定期接種の徹底とともに、成人世代に対するワクチンが重要である⁹⁾¹⁰⁾。

ワクチンによって獲得した抗体は自然感染に比べて低いため、抗体の減衰は自然感染より早いことが予想される。加えて風疹の流行が抑制されたためワクチン接種後に自然感染によって免疫が強化されることは期待できない。今後、多くがワクチン接種世代となるため、妊娠可能年齢まで抗体が持続するかどうか、女性の抗体保有率と抗体価の把握が重要となってくる。ワクチンを接種したにもかかわらず風疹に感染し

表5 風疹ワクチン接種による風疹HI抗体価の変動

接種前 HI抗体価	不変	1管 上昇	有意上昇	合計
<8		3	32(5)	35
8		1	7	8
16		5	23	38
32	9	41	18	68
64	14	15	2	31
合計	23	75	82	180

(9名は接種後抗体価が16倍以下)

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¹⁹⁾。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¹⁹⁾。

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²⁰⁾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

ルを変更した²⁰⁾。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

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¹⁵⁾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^{3.65}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でも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。

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，臨床とウイルス 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，

- <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：風疹抗体測定術式の術式, 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



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室
 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何年間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

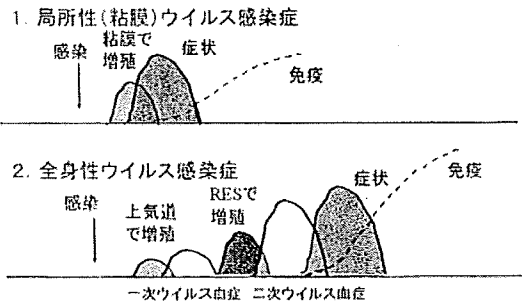


図 3

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

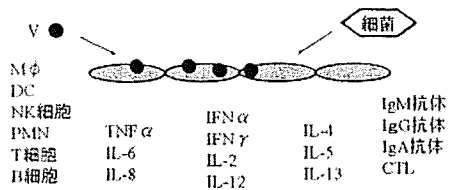


図 2

ウイルス感染と特異免疫の誘導

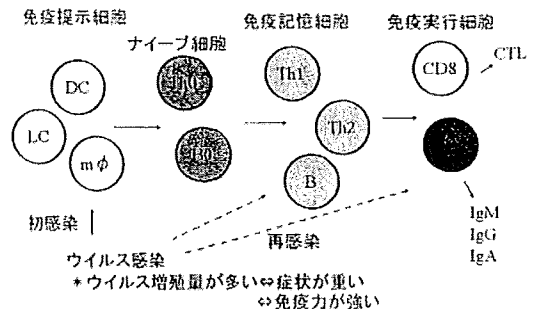


図 4

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 ₃ 抗体 → IgG ₁ 抗体	
再感染: IgM抗体(少量)/IgG ₁ 抗体(多量)	
* 抗体役割	
1. 感染からの治療	
ウイルスの中和活性: IgG ₁ 抗体 > IgG ₃ 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	
◎生きたウイルスの感染: IgG ₁ 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、だいたい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

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
抗体	IgM抗体	△	△
	IgG抗体	○	○
	IgA抗体	◎	△
細胞性免疫(CMI) ¹		△	◎

*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

¹測定手法に手数がかかる→免疫の詳細に抗体を測定

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

① ウイルス感染防御には中和 (IgG1 分画) に関わる抗体が必要
 ② 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
 ③ 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

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ープ上に 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

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関与するタンパク

① 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
 ② 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

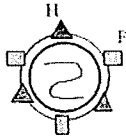


図 8

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 CFU 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

試料	mNT	PRN	コントロール プラーク: 10
1	○ ○	---	10
2	○ ○	---	10
3	○ ○	---	10
4	○ ○	++	4
5	○ ○	++	2.5
6	○ ○	++	8
7	● ●	++	8
8	● ●	++	8

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 倍のところにはプラークが二つ、8 倍のところには六つのプラークができました。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。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、 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、

方法	細胞	株 (Genotype)*	判定	陽性閾値†	コメント
プラーク減少(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	Toyohima(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 ⁵ 倍	阪大疫研
上田憲法	Vero細胞	長畑(A)	100%抑制	2倍	阪大疫研
廣橋	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	遺伝通信子挿入AIKC株 北里研究所
高橋	VeroSLAM	市ノ瀬(D5)	100%抑制	2倍	豊彦研(開発中)
クラボ: コマーシャルラボ					

* 置き込み法が確認種法か
† 血清希釈倍数、陽性閾値と感染抑制閾値とは異なる
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。次は阪大疫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

<ul style="list-style-type: none"> * 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。

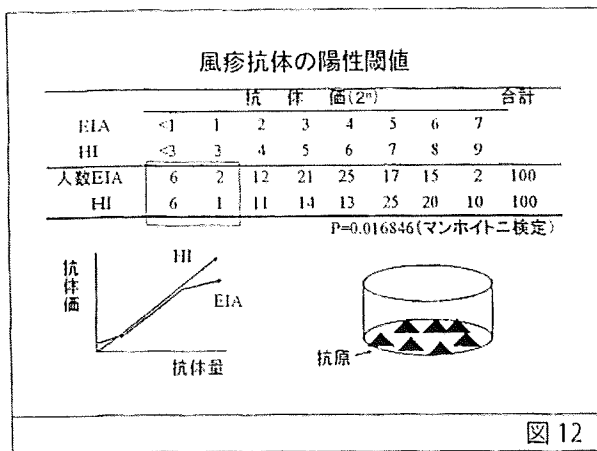
現在生化学検査ではスタンダードを用いて表示することにより、病院間、ないしはコマーシャルラボ間の差が無くなるようになってきています。ウイルス抗体検査も今は国内のスタンダードを作って、それからインターナショナルユニットへ持っていこうという動きになっています。

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人の方の風疹抗体を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価が2です。HI法ならば2⁷のところ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。

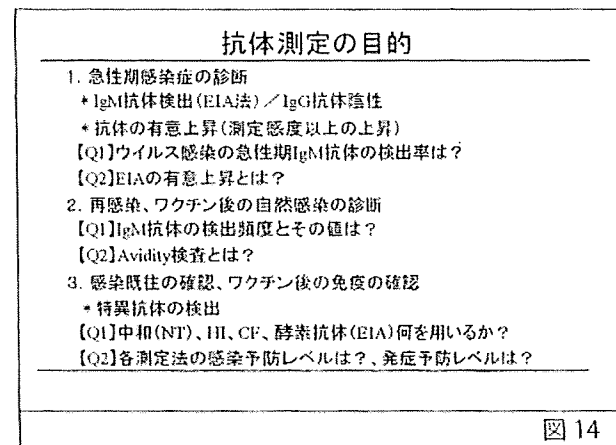
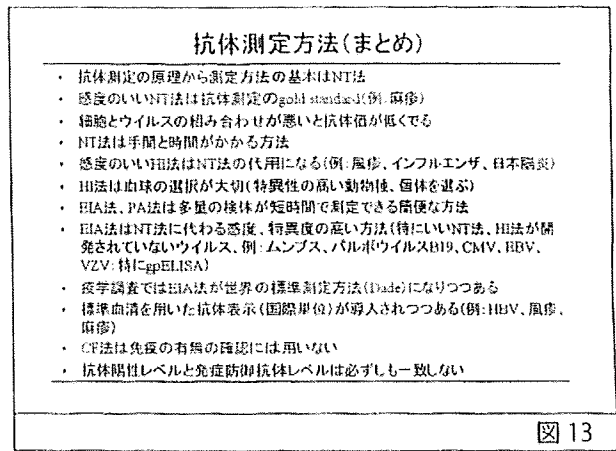
もう一つ中和の問題は手間と時間が掛かります。そこで中和に代わる方法として感染防御抗原を見るHIが麻疹、インフルエンザ、日本脳炎などに使われています。ただHIを測定する時には、風疹のHIに用いる赤血球とインフルエンザに用いる赤血球と日本脳炎に用いる赤血球はみな違いますから、赤血球の選択が大事になってきます。

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



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抗体を再換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 2.81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

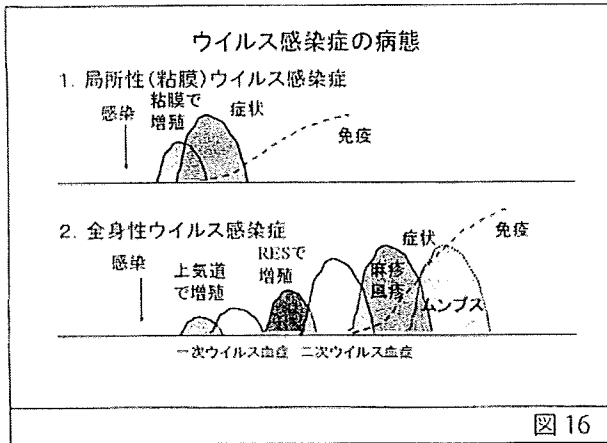


図 16

- 抗体測定目的**
- 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