

### 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	2	5	0.98566
	IgM抗体≥2.5	71	9	80	
あり	IgM抗体<2.5	0	7	7	0.00833
	IgM抗体≥2.5	3	0	3	

\*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

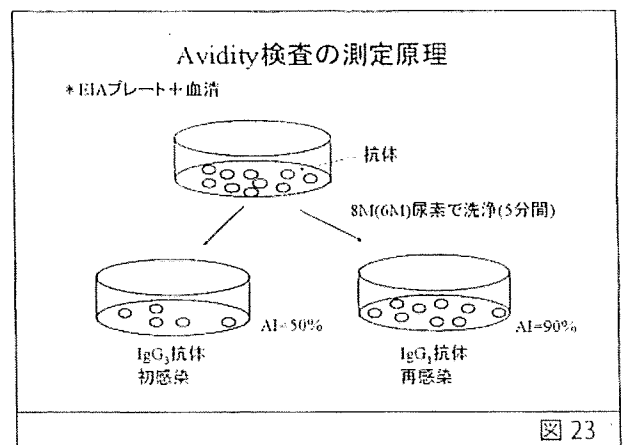
の時もあります。症状出現時、IgG抗体が高値というのは、非常に早い免疫応答の人です。

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。



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

抗体測定のための目的

- 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)

	EIA	HI		合計	P value
		陰性	陽性		
研究1	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)

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

疾患	測定方法	人数	陰性		陽性 (%)		P value*
			人数	保留	人数	割合	
麻疹	HI	89	20	0	69	(77.5)	0.0051
	EIA	35	0	1	34	(97.1)	
	mNT	70	1	0	69	(98.6)	
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

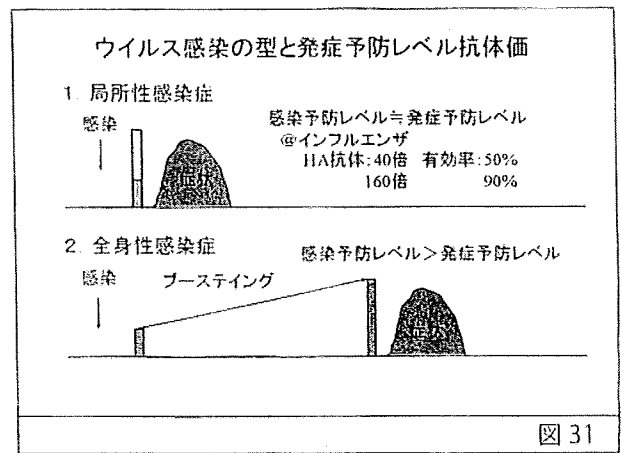
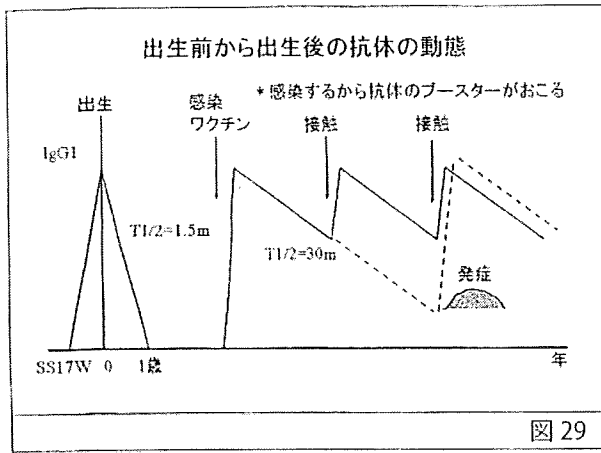
は HI も EIA も陽性、陰性に関しては差はありません。水痘では、IAHA と EIA は陽性、陰性に関して差は無いです。コストの面を考えてどれをチョイスするかを考えてください。

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 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



### 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
非アノーゼ型	11.8	5.0	57.6	0.003
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させる

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 <sup>n</sup> )	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 H1A 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 <sup>n</sup> )	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			5	3
1			2	2
0			3	3
合計	31	63	68	162

図 34

前抗体 風疹HI(2 <sup>n</sup> )	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(2<sup>3</sup>)=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倍あれば、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2<sup>5</sup>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2<sup>5</sup>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2<sup>4</sup>以下だと

	麻疹 mNT(2 <sup>n</sup> )	風疹 HI(2 <sup>n</sup> )	水痘 IAHA(2 <sup>n</sup> )
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の風疹抗体価基準  
†: 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†
免疫カ	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, ハルボ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トがかかります。しかし、全ての人が感染しないレベルだと、2<sup>7</sup>になってしまいます。2<sup>7</sup>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2<sup>6</sup>のレベルならば感染を予防し、ブーストがかかるのは2<sup>5</sup>以下と言われています。図35も同じ結果です。全ての人が感染しないレベルだと、2<sup>8</sup>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2<sup>2</sup>倍ですし、風疹ではHIで2<sup>3</sup>倍です(図36)。水痘ではIAHAで2<sup>3</sup>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 15:265,1995(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と発症が予防できない、何倍の入は発症する、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させて頂いて、どういう抗体測定法を実際に選ぶかということで、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か。

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

Ⅶ. 感染症—28

麻疹

Measles

庵原俊昭\*

IHARA Toshiaki

① 基本病因・発症機序

麻疹はパラミキソウイルス科モルビリウイルス属に属するエンベロープをもつ麻疹ウイルスによる全身性ウイルス感染症である。麻疹ウイルスの自然宿主はヒトのみである。

麻疹ウイルスはエンベロープ上の H(hemagglutinin) 蛋白により細胞に吸着し、F(fusion) 蛋白の働きによりウイルス細胞融合が起こり、ウイルスは細胞内に侵入する。麻疹ウイルス野生株のレセプターは SLAM (signaling lymphocyte activation molecule, CD150) であり、ワクチン株や Vero 細胞馴化株のレセプターは SLAM と補体抑制因子 (CD46) である。麻疹ウイルスは 6 種類の構造蛋白をもっており、麻疹ウイルス感染によりすべての構造蛋白に対する抗体が産生されるが、感染防御に主としてかかわっているのは H 蛋白と F 蛋白に対する抗体である。

麻疹ウイルスは A~H のタイプに分類され、22 種類の遺伝子型がある。Enders 株由来のワクチン株 (AIK-C 株, シュワルツ FFS 株), 田辺株由来のワクチン株 (CAM 株) はともに遺伝子型 A である。

一方、日本における 1980 年代後半の流行株は D3, 1990 年代の流行株は D5 パラオタイプ, 2001~2002 年の流行株は H1, 2006~2007 年の流行株は遺伝子型 D5 バンコックタイプと、ワクチン株と遺伝子型は異なっているが、中和抗原レベルでは大きな変異は認められていない<sup>1)</sup>。

麻疹は主として接触感染, 飛沫感染で感染し、ときに空気感染する。ヒトヒト感染するウイルス感染症のなかでもっとも感染力が強い感染症で、20 分間同じ部屋にいと感染する。1 人の感染者が周囲の免疫のないヒトに感染させる数 (基本再生産数) は 12~18 で、流行を阻止するための集団免疫率は 83~94% である<sup>2)</sup>。このため地域から流行を排除するためには、95% 以上の高いワクチン接種率で 2 回接種することが期待されている。

② 基本病態 (図 1)

麻疹の潜伏期間は 7~18 日 (通常は 14 日), ヒトに感染させる期間は、発疹出現 3~5 日前から発疹出現数日後までである<sup>3)</sup>。

ヒトに感染した麻疹ウイルスは、上気道粘膜, 結膜, 局所リンパ節などで増殖後、リンパ流から

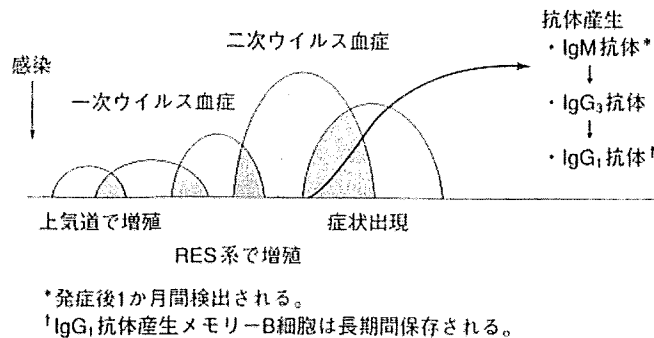


図 1 麻疹感染の病態

\* 国立病院機構三重病院小児科 [〒514-0125 津市大里窪田町 357]

TEL 059-232-2531 FAX 059-232-5994 E-mail: ihara@mie-m.hosp.go.jp

表1 曝露時の免疫状態とウイルス増殖・抗体反応

	免疫状態	体内での ウイルス増殖	臨床症状	急性期	
				IgM 抗体	IgG 抗体
初感染	—	++++	典型的	—~++	—
再感染	+	+++	++*	±~+	++
	++	++	+*	—	+++
	+++	+	- <sup>†</sup>	—	+++
	++++	—	—	—	++

\*軽症化(修飾感染：感染時の免疫状態に応じて臨床像に違いがある)

†不顕性感染

血液に入り親和性のある臓器に運ばれる(一次ウイルス血症)。肝臓や脾臓の網内系などで増殖したウイルスは再度血流に入り全身に運ばれ(二次ウイルス血症)、そこで増殖して典型的な臨床症状を呈してくる。皮膚や粘膜に到達したウイルスの増殖とそれに対する免疫反応の結果、皮疹や Koplik 斑、発熱が出現する。

麻疹ウイルスに対する特異免疫には抗体、細胞性免疫、粘膜免疫があり、感染防御には主として血中抗体が、麻疹ウイルスからの回復には主として特異的細胞性免疫が関与している。T細胞系の免疫不全者では、麻疹ウイルス増殖を終了させることができなため致死的な経過を示すが、B細胞系の免疫不全者では通常の臨床経過が認められる。

### ③ 病態生理からみた臨床症候

麻疹ウイルス感染 10~12 日後に、38.5°C以上の発熱、咳嗽、鼻汁、結膜充血、眼脂などの上気道炎および結膜炎症状が出現する(カタル期、前駆期)。発熱 3 日目頃から頬粘膜に Koplik 斑が出現する。Koplik 斑出現と同時に一時的に発熱は下降するが、12~24 時間後に再度発熱し、40°C以上の高熱が出現する。また再発熱時期に一致して発疹が出現する(発疹期)。この発疹出現時に麻疹ウイルスが感染している末梢血単核球数は最高に達している<sup>4)</sup>。

発疹は耳介後部・顔面から始まり、体幹、四肢へと拡大する。出現当初の発疹は斑丘疹で、次第に広がって癒合するが健康皮膚面は残っている。Koplik 斑は出現 3 日後頃には消失し、皮膚の発疹も出現 4~5 日後頃から消退し始め、二峰性の発熱

が消失する頃には色素沈着を残して消失する(回復期)。また、発疹出現 7 日を過ぎると、末梢血単核球から麻疹ウイルスは分離されなくなるが、麻疹ウイルス遺伝子は感染後も比較的長い間末梢血単核球から検出される<sup>5)</sup>。

母親からの移行抗体が残存しているとき、曝露後の麻疹発症予防のためにγグロブリンが投与されたとき、ワクチン後の免疫が残存しているときに麻疹を発症すると、一般に軽症に経過する(修飾麻疹)<sup>6)</sup>。麻疹感染時に保有している抗体により、体内での麻疹ウイルス増殖が抑制されるためである。カタル症状が軽く、多くの症例で Koplik 斑は認められない<sup>6)</sup>。なお、移行抗体残存時に罹患した軽症の麻疹は、亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)発症のリスク因子である。

### ④ 病態生理からみた診断のための臨床検査

麻疹ウイルスが感染すると、発症早期にまず IgM 抗体が産生され、その後数日して IgG 抗体が産生されるが、感染早期に産生される IgG 抗体は、ウイルス抗原との結合力が弱い IgG<sub>3</sub>分画に属する抗体である。その後 IgG 抗体はクラススイッチが起こり、ウイルス抗原との結合力が強い IgG<sub>1</sub>に属する抗体が産生される。麻疹回復後には IgG<sub>1</sub>抗体を産生する B 細胞がメモリー B 細胞として保存され、再感染時にはメモリー B 細胞が早期に刺激を受けるため、IgG<sub>1</sub>抗体が感染早期に急上昇する。なお、再感染時でもメモリー B 細胞の数が少なく抗体産生が遅れると、体内で増殖する麻疹ウイルス量が多くなり、IgM 抗体も産生されるが、遅れて大量に産生される IgG<sub>1</sub>抗体により麻疹ウイルス

## VII. 感染症

表2 麻疹の確定診断方法

- 1) 血清 IgM 抗体の検出(EIA-IgM 法にて測定)
- 2) 血清 IgG 抗体の有意上昇(2 週間以上あけて測定)
  - ・ NT 法, HI 法, PA 法では 4 倍以上の上昇
  - ・ EIA-IgG 法では 2 倍以上の上昇
- 3) 末梢血単核球, 咽頭拭い液からのウイルス分離\*, または RT-PCR 法や LAMP 法にてウイルス RNA 検出

\*急性期には尿からも麻疹ウイルスは分離される。

増殖は抑制されるため、産生される IgM 抗体は初感染と比べ低値である(表1)。

麻疹の流行規模が縮小してきた現在、疫学的状況や臨床経過から麻疹が疑われるときは、検査室診断により確定診断することが大切である(表2)。確定診断する方法としては、①酵素免疫(EIA)法にて IgM 抗体を検出する、②赤血球凝集抑制(HI)法、中和(NT)法、粒子凝集(PA)法、EIA-IgG 法にて血中抗体の有意上昇を確認する、③末梢血単核球または咽頭拭い液から麻疹ウイルスを分離する(または RT-PCR 法や LAMP 法でウイルス遺伝子を検出する)、などがある。なお、発疹出現 72 時間以内の IgM 抗体検出率は 70~80% 程度であり<sup>7)</sup>、臨床経過から麻疹が疑われるときは、発疹出現 5 日後頃に再検査が必要である。また、血中抗体の有意上昇とは測定誤差以上の上昇を意味しており、HI 法、NT 法、PA 法では 2 管(4 倍)以上の上昇、EIA-IgG 法では 2 倍以上の上昇である。

麻疹ワクチン歴があるヒトが自然麻疹を発症したとき、麻疹感染時に保有していた免疫レベルにより急性期の抗体パターンは異なっている(表1)。一般に麻疹ワクチン後の自然麻疹罹患時の急性期抗体パターンは、二次ウイルス血症の時期に対応して免疫二次応答が開始しているため、IgM 抗体陰性、IgG 抗体高値であり、この IgG 抗体は抗原との結合力が強い(avidity が強い)IgG<sub>1</sub>分画に属する抗体である。

### ⑤ 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標

麻疹ウイルスに対する特異的な治療方法はなく、症状や合併症に応じた治療が行われている。発熱に対しては解熱剤を用い、咳嗽に対しては喀痰融

解剤や抗ヒスタミン剤を用いる。以前は症状を軽症化するためにγグロブリンが投与されていたが、γグロブリンは血液製剤であり、最近ではあまり使用されなくなっている。

ビタミン A が欠乏している児には、ビタミン A 投与が肺炎や角膜潰瘍などの合併症予防に有効である<sup>8)</sup>。6 か月~1 歳未満児には 10 万 IU、1 歳以上の児には 20 万 IU を、麻疹と診断した日に投与する。角膜合併症を認めたときは、同量を診断日の翌日と 4 週後の 2 回追加投与する。なお、ビタミン A が欠乏していない先進国などでは、ビタミン A の投与は推奨されていない。

細菌の二次感染が疑われるときは抗生剤を投与する。合併症の発症にホストの免疫反応が関与しているタイプの肺炎や脳炎に対するステロイド投与に関しては検討中である。

### ⑥ よくある合併症の病態生理とその診断・治療・予防

麻疹の代表的な合併症として、中耳炎、肺炎、脳炎、角膜軟化症・角膜潰瘍、細胞性免疫の一時的低下などがある。先進国における麻疹死亡率は 0.1~0.3% であるが、途上国では数%にまで上昇する。主たる死亡原因は肺炎や脳炎の合併である。

中耳炎の合併は 15% に認め、細菌の二次感染により発症する。抗生剤を投与する。麻疹患者の 6% に合併する肺炎には、①ウイルス増殖に対する免疫反応によるウイルス性肺炎、②主として T 細胞系の免疫不全宿主にみられるウイルスの直接増殖による巨細胞性肺炎、③細菌の二次感染による細菌性肺炎の 3 種類がある(表3)<sup>8)</sup>。ウイルス性肺炎はマクロファージの活性化による肺炎で、成人に合併するリスクが高く、ステロイドパルス療法が試みられているが、予後の悪い合併症である。血液ガス分析では肺泡毛細血管ブロック(AC ブロック)パターンを示し、肺間質の障害を示す KL-6 が上昇する。巨細胞性肺炎も予後不良の合併症で特異療法はなく保存的に治療する。細菌性肺炎に対しては抗生剤を投与する。

麻疹脳炎の合併頻度は 1,000 人に 1~2 人であり、発症者の 20% が死亡し、30% が後遺症を残す予後がきわめて悪い合併症である。麻疹脳炎にも、



表3 麻疹肺炎と脳炎の病型

病型	特徴	治療・予後
1. 肺炎 ・ウイルス性肺炎 ・巨細胞性肺炎 ・細菌性肺炎	免疫反応による間質性肺炎 ACブロック, KL-6の上昇 主として免疫不全者に認める 麻疹ウイルスの直接浸潤 細菌の二次感染による肺炎	成人では重症 パルス療法 予後不良 抗生剤投与
2. 脳炎 ・麻疹後脳脊髄炎 ・麻疹封入体脳炎 ・SSPE	自己免疫的機序による組織障害 主として免疫不全者に認める 麻疹ウイルスの直接浸潤 SSPEウイルスによる直接浸潤 持続感染	ステロイド投与 予後不良 予後不良

SSPE: 亜急性硬化性全脳炎

(庵原<sup>9)</sup> 2006より引用一部改変)

① 発疹出現7~14日後に免疫学的機序により発症する麻疹後脳脊髄炎[急性散在性脳脊髄炎(ADEM)に類似], ② 発疹出現1か月後頃に麻疹ウイルスの直接浸潤により発症する麻疹封入体脳炎, ③ 発疹出現8~10年後に麻疹ウイルスM蛋白が変異したSSPEウイルスの持続感染により発症するSSPEの3種類がある<sup>9)</sup>。

発症病態から麻疹後脳脊髄炎の治療にステロイドパルス療法が試みられているが, 治療成績は不明である。麻疹封入体脳炎はT細胞系の免疫不全宿主に認める合併症で, 予後不良である。SSPEの治療としてイノシプラノベクスの経口投与, インターフェロン $\alpha$ の脳室内投与が行われるようになり, SSPEの進行は抑制されるようになったが, 生命予後の改善は認められていない。なお, 麻疹ワクチンの接種率向上により, SSPE発症者数は激減している<sup>9)</sup>。

角膜軟化症・角膜潰瘍は, 栄養状態が悪かった時代にはわが国でも認められた合併症であり, 現在はビタミンAが欠乏している途上国で多く認められている。細菌の二次感染を合併すると失明するリスクが高くなる。

細胞性免疫の一時的低下(約4週間)は, 麻疹ウイルスが感染した樹状細胞やリンパ球がアポトーシスをきたすために発症する。結核が蔓延していた時代には, 麻疹後に結核を合併する児を認めていたが, 麻疹と結核の流行が激減した現在では, 結核の合併は認められていなくなっている。

麻疹による合併症の発症を予防する最高の手段

表4 麻疹抗体レベルと感染制御

免疫レベル	NT抗体価*	臨床症状	抗体反応
高い	$\geq 32$ 倍	なし	なし
中等度	4~16倍	なし	上昇 <sup>†</sup>
低い	2倍	軽症発症 <sup>‡</sup>	上昇
陰性	<2倍	典型発症 <sup>‡</sup>	上昇

\*大部分の人で認められる抗体レベル。

†不顕性感染により抗体のブースターを認める。

‡顕性感染(麻疹では感染予防よりも発症予防が大切)。

(注)EIA-IgG抗体価2.0EIA単位, PA抗体価128倍がNT抗体価2倍に相当する。

は, 麻疹ウイルスを含む生ワクチンを95%以上の接種率で2回接種し, 流行を排除することである<sup>10)</sup>。中途半端な接種率を続けていては, 流行時に成人の麻疹発症リスクを高めるだけである<sup>2)</sup>。

#### 7) 症状経過, 検査所見からみた予後判定

T細胞系の免疫不全宿主では, 麻疹ウイルスの増殖が持続し, 巨細胞性肺炎や封入体脳炎を合併するため予後不良である。また, 成人が麻疹に罹患すると免疫応答が強いため, ウイルス性肺炎を合併するリスクが高く, 注意深い観察が必要である。

麻疹ウイルスに曝露されたとき, ホストが持っている免疫レベルにより, 臨床反応および免疫反応が異なっている(表4)。特異免疫が陰性の場合, 典型的な臨床像を呈するとともに抗体は陽転化する。免疫レベルが低い場合は軽症に経過すると同時に免疫は賦活され(clinical infection, 顕性感染), 免疫レベルが中等度の場合は臨床症状を呈

## VII. 感染症

しないが免疫は賦活され(subclinical infection, 不顕性感染), 免疫レベルが高い場合は感染が阻止されるため免疫も賦活されない。臨床症状の重さと周囲への感染力は関係しており, 修飾麻疹例の周囲への感染力は典型例と比べ軽減している。

麻疹に対する感染防御には, 抗体だけではなく細胞性免疫や粘膜免疫も働いていること, ヒトはヘテロな集団であることなどから, 抗体の顕性感染予防レベル, 不顕性感染予防レベルをクリアに線引きすることは困難であり, 報告者によってもその値は異なっている。現在のところ, 大部分のヒトの顕性感染を予防できる抗体レベルは, 120~200mIU/ml, 不顕性感染を予防できる抗体レベルは, 500~1,000mIU/ml とされている<sup>11~13)</sup>。この国際単位を麻疹 NT 抗体に当てはめると, 顕性感染を予防する抗体レベルは  $2^3$ (4 倍)に相当し, 不顕性感染を予防するレベルは  $2^5$ (32 倍)に相当する(表 4)<sup>14)</sup>。EIA-IgG 抗体は, EIA 価を 22.2 で除した値が国際単位(IU/ml)に近似し<sup>15)</sup>, 120mIU/ml は 2.66EIA 価, 200mIU/ml は 4.44EIA 価に相当する。

現在, わが国で麻疹の免疫状態を調べるために用いる麻疹抗体測定方法として優れているのは, NT 法と EIA 法であり, 2007 年の 6 月から一部のコマーシャルラボで測定が可能となった PA 法も免疫状態を調べるのに優れた方法である。EIA 法と PA 法は麻疹抗原に結合する抗体の蛋白量を測定しているため, 感染防御にかかわる抗体を直接測定していない問題点はあるが, NT 法 4 倍にほぼ相当する抗体価は, EIA 法では 4.0EIA 価, PA 法では 256 倍である<sup>16)</sup>。

2007 年における成人での麻疹流行後, 医療関係者・教育保育関係者や医療・教育・保育の実習にかかわる学生の麻疹抗体を測定し, 感染のリスクがある人に麻疹ワクチン接種が勧められるようになった。麻疹ワクチン接種を勧める抗体価の基準に関しては, 安全を期して高い抗体価(8.0EIA 価: 360mIU/ml)を設定し, 発症リスクの高いヒトすべてにワクチン接種を勧める考え方と<sup>15)</sup>, 抗体測定とワクチン接種のコストを考え, 大部分のヒトの発症を予防できるレベル(120~200mIU/ml 未満)でワクチン接種を勧める考え方がある<sup>11,12,14)</sup>。麻

疹 NT 抗体 4 倍未満, EIA-IgG 抗体 4.0EIA 価未満, PA 抗体 256 倍未満が後者の麻疹ワクチン接種の適応となる抗体レベルである。

## 文献

- 1) Okafuji T, Okafuji T, Fujino M, et al: Current status of measles in Japan: molecular and seroepidemiological studies. *J Infect Chemother* 12: 343-348, 2006
- 2) 庵原俊昭: 人から人に感染する感染症の流行対策: 現在の麻疹流行を考える. *小児保健研究* 66: 720-722, 2007
- 3) AAP: Measles. Red Book 2006, Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, pp441-452, 2006
- 4) 庵原俊昭, 落合 仁, 中野貴司, 他: 種々の麻疹患者におけるウイルス感染末梢血単核球数の検討. 第 48 回日本ウイルス学会抄録集, p254, 2000
- 5) Sonoda S, Nakayama T: Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children. *J Med Virol* 65: 381-387, 2001
- 6) 中山哲夫, 森 孝之, 山口真也, 他: 麻疹生ワクチンでは Koplik 斑を示さない. *小児感染免疫* 7: 33-37, 1994
- 7) Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, et al: Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis* 175: 195-199, 1997
- 8) 庵原俊昭: 麻疹ウイルス. 日本小児感染症学会編: 小児感染症マニュアル 2007, 東京医学社, 東京, pp247-254, 2006
- 9) 小倉英郎: 亜急性硬化性全脳炎(SSPE). 日本小児感染症学会編: 小児感染症マニュアル 2007, 東京医学社, 東京, pp255-262, 2006
- 10) 岡部信彦: 麻疹ウイルス—最近の我が国における麻疹の疫学状況, 今後の対策. *ウイルス* 57: 171-180, 2007
- 11) Orenstein WA, Strebel PM, Hinman AR: Building an immunity fence against measles. *J Infect Dis* 196: 1433-1435, 2007
- 12) Samb G, Aaby P, Whittle HC, et al: Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *Pediatr Infect Dis J* 14: 203-209, 1995
- 13) Lee MS, Nokes DJ, Hsu HM, et al: Protective titers of measles neutralizing antibody. *J Med Virol* 62: 511-517, 2000
- 14) 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
- 15) 玉置尚司, 田村英一郎, 小林正久, 他: 医学部学生の麻疹抗体保有状況とその問題点. *日小児会誌* 109: 1102-1105, 2005
- 16) 高山直秀, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 他: 妊婦における麻疹中和抗体価, HI 抗体価, PA 抗体価の相関と各測定法の発症予防レベル. *感染症誌* 81: 675-680, 2007

## EL16—2 小児急性発疹症の臨床

### ウイルス感染症診断に必要な検査とその読み方

庵原 俊昭

#### 1. はじめに

ウイルスがホストに感染すると、ウイルスの直接侵襲とそれに対するホストの免疫応答により臨床症状が出現する<sup>1)</sup>。ウイルス感染により臨床症状が出現したのがウイルス感染症であり、臨床症状の出現や症状の軽重に、生来免疫から獲得免疫までの総合的な免疫力が関与している。本稿では、ウイルス感染症診断時にウイルス学的診断が必要な場合や診断方法について解説する。

#### 2. ウイルス検査が必要なとき (表 1)

ウイルス検査が必要なときを表 1 に示した<sup>2)</sup>。麻疹や風疹のように、ワクチンの接種率向上により流行が小さくなった疾患を診断するときや、新型インフルエンザ出現時の早期診断をするときなど、疫学的視点からウイルス学的確定診断が必要な機会が増加している。昨年度の麻疹流行時、県別の定点当たりの麻疹報告数と風疹報告数は有意の正の相関を示しており<sup>3)</sup>、麻疹ワクチン接種後の軽症麻疹を風疹と誤って診断した可能性が示唆されている。なお、2008 年 1 月から麻疹と風疹は全数報告となり、診断にあたっての実験室診断の必要性が示されている。

#### 3. ウイルス学的診断方法

ウイルス学的診断方法には、病原体検査により診断する方法と血清抗体検査により診断する方法がある。目的に応じて両者の併用や使い分けが大切である。

##### 1) 病原体検査

病原体検査のゴールドスタンダードは、病巣からのウイルス分離である<sup>4)</sup>。ウイルス分離にあたっては、適切な部位から適切な方法でサンプルを採取し、適切な方法で輸送することが大切である。病巣からウイルスが分離されず、病巣以外の部位からウイルスが分離されたときは、他のウイルス学的検査結果や臨床像などから総合的に診断する必要がある。なお、目的とするウイルスによりウイルス分離に用いる細胞が異なっ

たり、コマーシャルラボにウイルス分離を依頼するときには、目的ウイルスを連絡することが大切である。

ベッドサイドで簡単にできるウイルス検査法として、抗原迅速検査がある。ウイルスの種類にかかわらず、多くの迅速検査では、 $10^4$ /ml 以上のウイルス量があると陽性と判定される。

近代的ウイルス病原体検査法として、PCR 法や LAMP 法などウイルス遺伝子を検出する方法が開発され、更に感染したウイルス量を定量する real time PCR 法や real time LAMP 法が開発された。逆転写酵素 (RT) でウイルス RNA を DNA に転換させてからウイルス核酸の増幅を図る RNA ウイルスよりも、サンプルから抽出したウイルス核酸をそのまま増幅する DNA ウイルスの方が、検出感度が良好である。また、増幅されるウイルス量とウイルス感染症の病像とは関連しており、ウイルス量が多いほど一般に重症である<sup>5)</sup>。

##### 2) 血清抗体検査

血清抗体の測定方法には種々の方法がある<sup>6)</sup>。ウイルス感染の感染防御に働く抗体を直接測定しているのが中和 (NT) 法であり、赤血球凝集抑制 (HI) 法も感染防御に関わる抗体を測定している。一方、酵素免疫 (EIA) 法や粒子凝集 (PA) 法は抗体の総蛋白質量を測定しており、必ずしも感染防御に働く抗体を直接測定していない欠点がある。しかし、風疹 HI 抗体と EIA 抗体はよく相関し (図 1)、麻疹 NT 抗体 (100% 細胞変性効果抑制にて判定) と EIA 抗体の間においても、NT 抗体 64 倍までは 0.91 の傾きでよく相関し、128 倍を越えると NT 抗体と比較すると EIA 抗体は低く表示されるが、両者は有意に相関している (図 2)。以上の結果は、風疹や麻疹の EIA 法は、NT 法や HI 法と同様に定量性があることを示している。

血清 IgM 抗体の測定は、全身性ウイルス感染症の初感染の診断に有用である。しかし、麻疹では発疹出現 0~2 日では、IgM 抗体の陽性率は 70~80% 程度であり<sup>7)</sup>、臨床経過から麻疹が強く疑われるときは、5 病日以降に再検することが大切である。

全身性ウイルス感染症再感染時の急性期では、IgM

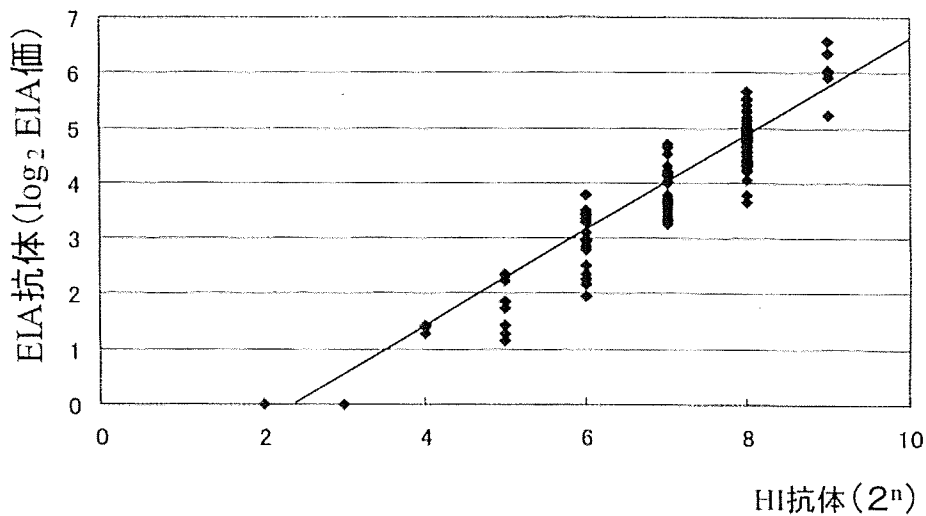
国立病院機構三重病院院長 (小児科)

著者連絡先：(〒514-0125) 津市大里窪田町 357 国立病院機構三重病院小児科 庵原 俊昭

表1 ウイルス検査を必要とするとき

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

(文献2, 一部改変)



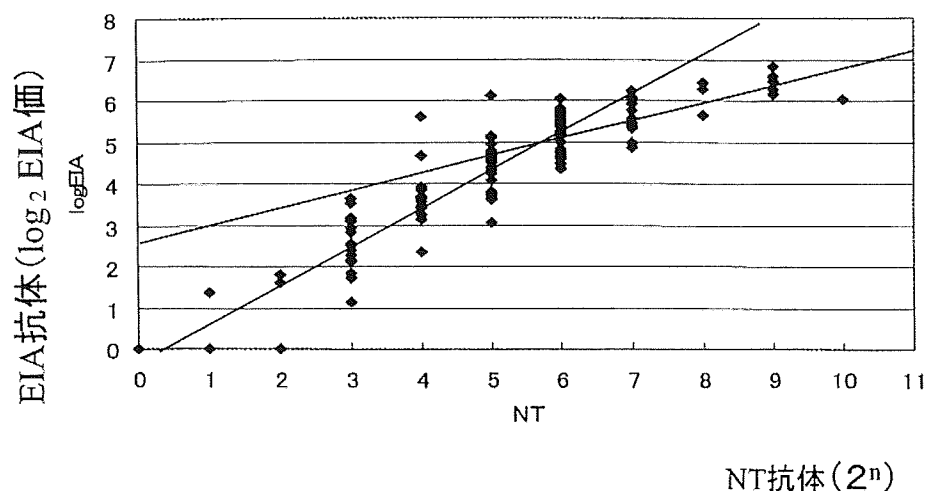
$$R=0.9551(R<0.0001), Y=0.88X-2.29$$

図1 風疹 HI 抗体価 ( $2^n$ ) と EIA 抗体価 ( $\log_2$  EIA 価) との関係

抗体陰性、IgG 抗体高値、IgG 抗体の avidity は強い、が一般的である。しかし、再感染時でも IgM 抗体は検出される時があり、このような症例は IgM 抗体が検出されない症例よりも、臨床症状がより典型的である<sup>2)</sup>。再感染時のホストの免疫力に応じてウイルスが増殖し、増殖したウイルス量が多いと、IgM 抗体産生細胞が反応して IgM 抗体が産生されると考えられている。なお、ウイルス感染症初感染時には、抗原との結合力が弱い IgG3 分画に属する抗体が先ず出現し、その後 IgG1 分画に属する抗体が出現するが、再感染時には、

抗原との結合力が強い(avidity が強い)、中和活性が高い IgG1 分画に属する抗体が発症早期から上昇する<sup>1)</sup>。

麻疹、風疹、ムンプス、水痘では、ワクチン後の免疫力の評価や感染既往の評価に血清抗体が測定される。免疫力の評価に適した抗体測定方法を表2に示した<sup>2)</sup>。麻疹では PA 法、風疹では LA 法も免疫力の評価に適した方法である。これらの感染症では、抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルの抗体価がそれぞれ異なっている<sup>3)</sup>。多くの人の発症予防レベル、感染予防レベルの抗体価を表2に示した。発症予防レ



$NT \leq 2^6: R=0.9263(P<0.0001), Y=0.91X-0.24$   
 $NT \geq 2^6: R=0.7059(P<0.0001), Y=0.40x+2.72$

図2 麻疹NT抗体価(2<sup>n</sup>)とEIA抗体価(log<sub>2</sub>EIA価)との関係

表2 MMRV抗体の発症予防レベルと感染予防レベル\*

感染症	測定方法	陽性閾値	発症予防L*	感染予防L*
麻疹	mNT	2倍	≧4倍	≧32倍
	EIA	2.0	≧4.0	≧16.0
風疹	HI	8倍	≧16倍	≧64倍
	EIA	2.0	≧4.0	≧16.0
水痘	IAHA	2倍	≧4倍†	≧32倍†
	EIA	2.0	≧4.0†	≧16.0†
ムンプス	EIA	2.0	≧4.0†	≧16.0†

\*多くの人(vast majority:98%)の発症予防レベルおよび感染予防レベル

†:麻疹、風疹の結果から推定されるレベル

(注)麻疹 mNT 陽性者の20%程度はHI法では陰性になるが、麻疹HI陽性者全員はmNT法、EIA法で陽性

レベル以下の抗体価の人に対しては、ワクチンの追加接種が必要である。なお、発症予防レベル以上であっても、ワクチンの追加接種を希望する場合はワクチンを接種すべきである。多くの例でワクチン接種により免疫の賦活が期待される。

#### 4. まとめ

ウイルス検査法とその読み方について解説した。対象とするウイルス感染症によりウイルス検査法は異なっている。目的に応じた適切な検査方法やサンプル採取方法を選択すべきである。

#### 文 献

- 1) 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.
- 2) 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断，小児科診療，68：1992-1999, 2005.
- 3) 庵原俊昭：人から人に感染する感染症の流行対策：現在の麻疹流行を考える，小児保健研究，66：720-722, 2007.
- 4) 庵原俊昭，豊田美香，中野貴司ほか：アメリカ微生物学会(ASM)のウイルス分離用採取ガイドラインからみたわが国コマーシャルラボの採取方法の

- 検討, 小児感染免疫, **11**:103-107, 1999.
- 5) Okafuji T, Yoshida N, Fujino M, et al: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome by loop-mediated isothermal amplification, *J Clin Microbiol*, **43**:1625-1631, 2005.
  - 6) Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, et al: Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: The optimal timing of specimen collection after rash onset, *J Infect Dis*, **175**:195-199, 1997.
  - 7) 庵原俊昭: おたふくかぜの再感染と Vaccine Failure の臨床, 臨床とウイルス, **36**:50-54, 2008.
  - 8) 庵原俊昭: 麻疹・風疹・ムンプス (流行性耳下腺炎)・水痘感染対策: 抗体測定とその評価, *CAMPUS HEALTH*, **45**:9-14, 2008.
-

# 検査 ONE POINT ワクチン接種とウイルス抗体検査の評価

庵原 俊昭

国立病院機構三重病院院長

## Key words

ワクチン、発症予防、感染予防、ウイルス抗体、EIA 法

## 1. はじめに

ウイルス感染症には、感染した部位でウイルスが増殖して症状が出現する局所性ウイルス感染症と、感染した部位でウイルスが増殖後、ウイルス血症により親和性膜器に散布され、そこで増殖して症状が出現する全身性ウイルス感染症とがある。

局所性ウイルス感染症を引き起こすウイルスには、インフルエンザウイルス、RSウイルス、ライノウイルスなどの呼吸器症状を引き起こすウイルス、ロタウイルス、ノロウイルスなどの消化器症状を引き起こすウイルスが含まれる。一方、全身性ウイルス感染症を引き起こすウイルスとして、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、パルボウイルス B19 などがある。

本稿では、麻疹、風疹などワクチンが開発されている全身性ウイルス感染症の予防における抗体の役割について解説する。

## 2. ウイルス感染症の病態と免疫

ウイルス感染症の特異免疫には、液性免疫(主としてIgG抗体)、細胞性免疫(主としてT細胞)、粘膜免疫(主

としてIgA抗体)があり、これらの免疫が複合して感染からの回復や発症予防にはたっている。局所性ウイルス感染症では、IgA抗体を含む粘膜免疫が重要な役割を果たしている。血中から滲み出すIgG抗体も感染防御に関係しているが、発症防御のためには高い抗体価が必要である。インフルエンザでは、赤血球凝集抑制(HI)抗体価40倍での発症予防効果は50%、160倍だと発症予防効果は90%である。

一方、全身性ウイルス感染症では、血中IgG抗体と細胞性免疫が発症予防に重要な役割を果たしている。このタイプは潜伏期間が長いため、曝露時の免疫レベルが低くても、多くは感染したウイルスの増殖による症状出現までに免疫が先に賦活(ブースター)されるため発症が阻止されるが、時に免疫の賦活が追いつかない場合は発症し、軽症に経過する(修飾感染)。

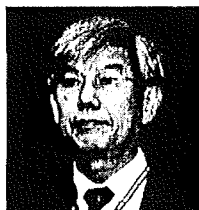
## 3. ウイルス感染と抗体

ウイルスに対する免疫力を調べる方法として、一般に抗体が測定されている。それぞれのウイルスに対し数種の抗体測定方法が開発されているが、抗体の生物学的活性(ウイルス増殖を抑制する免疫力)を測る中和(NT)法が抗体測定の基本である。HI法も抗体の生物学的活性を測定している。いずれの方法も専門的な手技が必要な手間のかかる検査方法である。一方、酵素免疫(EIA)法、受身凝集法(PA)、ラテックス凝集(LA)法は抗体の蛋白量を測定しており、必ずしも生物学的活性を反映していない欠点はあるが、比較的手技は容易である。

ウイルス抗体価は2を底とする対数に変換すると正規分布する。各抗体価を2を底とする対数に変換後に、抗体の生物学的活性を測定している測定方法と抗体の蛋白量を測定しているEIA-IgG法を比較すると、麻疹では、



庵原 俊昭



1974年に三重県立大学医学部卒業後、同年三重大学小児科に入局。2年間の小児科臨床研修の後、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の病態についての研究を開始する。その後、VZV、麻疹、ムンプス、インフルエンザなどワクチン予防可能疾患の病態を中心に研究を行っている。専門分野は小児科学、ウイルス学、感染免疫学である。

NT 抗体 64 (2<sup>6</sup>) 倍までは中和抗体と EIA 抗体はよく相関し (r = 0.9626, p < 0.0001)、相関直線の傾きは 0.91 であるが、NT 抗体 64 倍を越えると、相関直線の傾きが 0.40 となり、EIA 抗体は NT 抗体に対して低く表示される (図 1)。一方、風疹では、HI 抗体価が高くなっても HI 抗体と EIA 抗体は一本の相関直線に乗って上昇し、きわめて高い相関を示している (図 2, r = 0.9551, p < 0.0001)。以上の結果は、EIA-IgG 法で測定される抗体も、NT 法や HI 法と同様に定量性があることを示している。

(IU/mL) 表示を目指しており、B 型肝炎ウイルス (HB) 抗体の IU 表示は日本でも採用されている。WHO は麻疹、風疹、水痘、パルボウイルスも標準血清を用意して IU 表示を勧めており、日本でも採用が検討されている。麻疹では (EIA 価 × 46) により mIU/mL に、風疹では (EIA 価 × 2.4) により IU/mL に換算される<sup>2)</sup>。また麻疹 NT 抗体 4 (2<sup>2</sup>) 倍は 200mIU/mL に相当する。なお麻疹では、EIA 抗体 2.0EIA 価および PA 抗体 128 倍が NT 抗体 2 倍に<sup>3)</sup>、風疹では、EIA 抗体 4.0EIA 価が HI 抗体 8 倍にほぼ一致する。

#### 4. 抗体の国際表示

#### 5. 抗体の感染予防レベルと発症予防レベル

世界保健機関 (WHO) はウイルス抗体価の国際単位

局所性ウイルス感染症では、抗体の感染予防レベルと

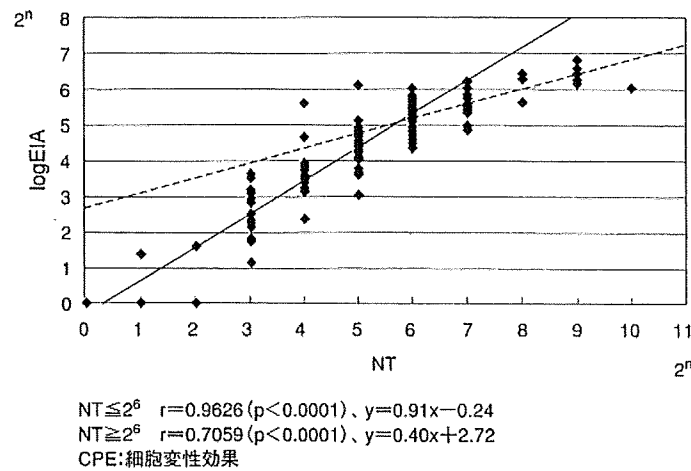


図 1 麻疹 mNT (マイクロ中和) 抗体 (100% CPE 抑制) と EIA-IgG 抗体との関係

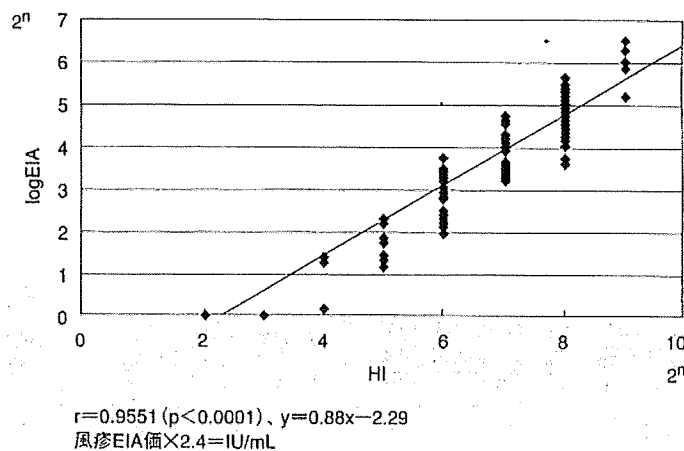


図 2 風疹 HI 抗体と風疹 EIA-IgG 抗体との関係



発症予防レベルは近似するが、全身性ウイルス感染症では、感染後の免疫賦活により発症が阻止されるため、発症予防レベルと感染予防レベルは異なり、発症予防レベルは感染予防レベルよりも低値である。全身性ウイルス感染症では発症予防に抗体だけではなく他の免疫もはたらくため、クリアカットに発症予防レベルは線引きできないが、おおよそのレベルが提唱されている。麻疹では、98%の発症予防レベルは125mIU/mL、100%の発症予防レベルは200mIU/mLであり、感染予防レベルは500~1,000mIU/mLである<sup>18)</sup>。また、風疹の発症予防レベルは10IU/mLであり、感染予防レベルは16IUとの報告はあるが、いまだ確立されていない<sup>19)</sup>。

これらの国際単位をなじみのある抗体表示で示したのが表1である。ムンプスと水痘の発症予防レベルと感染予防レベルは報告されていないため、麻疹のNT抗体の抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルから推測される抗体価を表示している。なお、表1に示した抗体測定方法が、ワクチン後の免疫状態や感染既往を調べるための適切な測定方法である。以前よく使われた麻疹HI法の抗体陽性率は、NT法やEIA法よりも20%ほど低率である<sup>10)</sup>。またCF抗体は感染後早期に消失するため、免疫力を調べるときにCF法を用いるべきではない。

## 6. まとめ

本稿ではウイルス抗体の特徴と測定結果の意味付けについて解説した。ワクチン後の免疫状態を調べるためには適切な抗体測定方法を用いるべきであり、抗体レベルに応じてワクチン再接種などの適切な対応策が必要である。

### 文献

- 1) 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2006; 25: 93-96
- 2) デンカ生研社内資料.
- 3) 高山直秀, 他. 妊婦における麻疹中和抗体価, HI抗体価, PA抗体価の相関と各測定法の発症予防レベル. 感染症学雑誌2007; 81: 675-680.
- 4) Chen RT, et al. Measles antibody: Reevaluation of protective titers. J Infect Dis 1990; 162: 1036-1042.
- 5) Samb B, et al. Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 203-209.
- 6) Lee M, et al. Protective titers of measles neutralizing antibody. J Med Virol 2000; 62: 511-517.
- 7) Tischer A, et al. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. Vaccine 2000; 18: 1382-1392.
- 8) 玉置尚司, 他. 医学部学生の麻疹抗体保有状況とその問題点. 日本小児科学会雑誌2005; 109: 1102-1105.
- 9) Skendzel L. Rubella immunity. Defining the level of protective antibody. Am J Clin Pathol 1996; 106: 170-174.
- 10) 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2006; 60: 483-488.

表1 MRMVの発症予防と感染予防レベル

	測定方法	陽性	抗体価	
			発症予防*	感染予防
麻疹	mNT	≧2倍	≧4倍	≧32倍
	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0	≧16.0
風疹	PA	≧16倍	≧256倍	
	HI	≧8倍	≧8倍 <sup>†</sup>	≧64倍 <sup>†</sup>
ムンプス	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0	≧16.0 <sup>‡</sup>
	LA	≧6IU/mL	≧10IU/mL	≧16IU/mL
水痘	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0 <sup>‡</sup>	≧16.0 <sup>‡</sup>
	IAHA	≧2倍	≧4倍 <sup>†</sup>	≧32倍 <sup>†</sup>
	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0 <sup>‡</sup>	≧16.0 <sup>‡</sup>

\* 多くの入(98%)で推定される抗体レベル

<sup>†</sup> 麻疹HI8倍では時に非特異凝集がある

<sup>‡</sup> 麻疹mNT抗体、EIA-IgG抗体の結果から推定されるレベル

mNT: マイクロ中和法

## 麻疹・風疹・ムンプス（流行性耳下腺炎） ・水痘感染対策：抗体測定とその評価

国立病院機構三重病院 院長 庵原俊昭

### 要旨

麻疹・風疹・ムンプス・水痘は、ワクチン接種により集団免疫率を高めると、流行の排除が可能な感染症である。個人の免疫状態を評価するには、酵素免疫法（EIA）が優れており、麻疹では中和法（NT）、風疹では赤血球凝集抑制法（HI）、水痘では免疫付着赤血球凝集法（IAHA）がEIAと同じ感度をもっている。麻疹・風疹・ムンプス・水痘抗体価には、抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルがあり、発症予防レベル未満の人にはワクチン接種が勧められる。EIA法の発症予防レベルは、いずれの感染症でも4.0EIA価と推定されている。

成人の麻疹・風疹・ムンプス・水痘発症時には確定診断が大切である。ワクチン後の自然罹患や再感染が疑われるときは、IgM抗体、IgG抗体の測定およびウイルス分離を行なうべきである。再感染時の免疫状態に応じて、再感染時でも急性期のIgM抗体は検出され、IgG抗体も必ずしも高値を示さないときがある。なお、再感染者の臨床症状は軽症なことが多く、臨床経過に応じて登校停止期間を判定すべきである。

### はじめに

麻疹・風疹・ムンプス（流行性耳下腺炎）・水痘は小児の4大ウイルス感染症と呼ばれ、いずれも有効な生ワクチンが市販されている。定

期接種となっている麻疹や風疹では、小児の流行規模は小さくなっているが、任意接種であるムンプスや水痘では接種率が30%程度であり、小児での流行が持続している。人から人に感染するワクチン予防可能疾患では、小児の接種率が中途半端に上昇すると、流行間隔は延長し、流行時の発症者にしめる思春期の人や成人の割合が増加する<sup>1)</sup>。2007年の高校生や大学生の麻疹流行は、このような状況下でおこった流行である。本稿では、抗体測定を中心に麻疹・風疹・ムンプス・水痘（MRMV）感染対策について解説する。

### MRMV 感染予防対策

MRMVのように人から人に感染する感染症では、集団の免疫率を高めて流行をコントロールする集団レベルの感染対策と、個人個人の免疫力を評価し、その免疫力に応じて対策を図る個人レベルの感染対策とがある。

#### A. 集団レベルの感染対策

MRMVとも自然宿主は人のみであり、高い接種率で2回ワクチンを接種すると、流行の排除が可能な疾患である。MRMVワクチンで期待される高い接種率とは、流行を阻止するための集団免疫率を越える接種率である。MRMVの集団免疫率を表1に示した<sup>1,2)</sup>。麻疹の集団免疫率を越える接種率で麻疹・風疹混合（MR）ワクチンを接種すると、麻疹だけではなく風疹

(表1) 麻疹・風疹・ムンプス・水痘の疫学と感染対策

	麻 疹	風 疹	ムンプス	水 痘
集団免疫率 (%)	90~95	80~85	85~90	90
流行間隔 (年) *	2	6~9	3~4	毎年
潜伏期間 (日) 通常	8~12	16~18	16~18	14~16
最大	~18	~23	~25	~21
感染期間 (日)	-5~4	-5~7	-2~5	-2~5
感染対策				
曝露前	ワクチン	ワクチン	ワクチン	ワクチン
曝露後: ワクチン	有効†	有効‡	無効¶	有効†
γグロブリン	0.25ml/kg	0.55ml/kg	無効	IGIV

IGIV: 静注用 γグロブリン

\* ワクチンが広く使用される前

† 曝露後72時間以内に接種

‡ 理論上有効

¶ 発症予防効果は劣るが、流行を早期に終息させる効果はある

の流行排除も可能である。

中途半端な接種率とは MRMV の集団免疫率を少し下回る接種率である。人から人に感染する感染症では、感受性者が蓄積すると流行が再燃する。ワクチンが広く行なわれていないときの流行間隔を表1に示した。ワクチンにより免疫を獲得する人の割合が増加すると流行間隔が延長し、結果としてワクチンを受けていない人、ワクチンを受けたがワクチンによる免疫を獲得していない人（一次性ワクチン不全, PVF）、ワクチンにより獲得した免疫が発症予防閾値以下に低下した人（二次性ワクチン不全, SVF）が思春期や成人に蓄積し、一度感染が高校や大学に持ち込まれると流行が拡大する。麻疹ワクチン接種率から推定される、PVF および SVF を含めた大学生の麻疹感受性者率は10~20%である。

麻疹ワクチンの接種率が高い米国での流行調査では、成人発症者の多くはワクチン未接種者であり、2回ワクチン接種者の発症率は極めてまれである<sup>3)</sup>。また、ムンプス流行時の調査でも、ムンプスウイルスを含むワクチンの2回接種者の発症率は、1回接種者の発症率よりも有意に低率である<sup>4)</sup>。

#### B. 個人レベルの感染対策

既往歴やワクチン歴から免疫状態を推定するとき、水痘の既往歴は信頼がおけるが、流行が

小さくなった麻疹、類似した臨床症状がある風疹やムンプスの既往歴には注意が必要である。地域や園、学校での流行時に罹患した麻疹、風疹、ムンプスは本物である可能性が高いが、流行がないときの罹患の多くは他の疾患によるものである。1歳未満の風疹は、多くは突発性発疹の誤解である。

ワクチン歴に関しても母子手帳の記録は信用できるが、記録がないワクチン歴の報告は、原則ワクチン歴不明と判断し、未接種者として取り扱う。MRMVの既往歴・ワクチン歴を覚えているのは学生の約半数である<sup>5)</sup>。

流行時の発症歴がある者、MRMV ワクチン歴が1回でもある者は、免疫があると判断する。既往歴やワクチン歴が不明な者、ワクチン後の抗体持続に不安を感じる者は、抗体測定を行なう必要がある。

抗体測定の基本は、生物学的活性を持った抗体を測定する中和 (NT) 法である<sup>6)</sup>。しかし、NT法は測定に用いる細胞とウイルスの組み合わせにより、抗体価が低く検出される危険性や、手間と時間がかかる欠点がある。麻疹や風疹などは、ウイルスが細胞に感染するときヘマアグルチニンが重要な役割を果たしている。このタンパクの働きを抑制する抗体を測定している赤血球凝集抑制 (HI) 法も、生物学的活性を持った抗体を測定する方法である。HI法は

(表2) MRMV の免疫状態を調べるときの抗体測定方法

測定方法	麻疹	風疹	ムンプス	水痘
mNT	◎	○*	○	○*
EIA	◎	◎	◎	◎
HI	△	◎	×	-†
IAHA	-	-	-	◎
CF	×	×	×	×

mNT：マイクロ中和法，EIA：酵素抗体法，HI 赤血球凝集抑制法，IAHA：免疫付着赤血球凝集法，CF：補体結合法

◎：適切な方法，○：手間がかかるが適切な方法，△：感度が劣る方法，×：不適切な方法

\* コマーシャルラボでは測定していない

† 当該ウイルスに対する測定系がない

(表3) MRMV の発症予防と感染予防レベル

測定方法	抗体価*			
	陽性	発症予防	感染予防	
麻疹	mNT	≧2倍	≧4倍	≧32倍
	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0	≧16.0
風疹	HI	≧8倍	≧8倍†	≧64倍
	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0	≧16.0
ムンプス	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0	≧16.0
水痘	IAHA	≧2倍	≧4倍‡	≧32倍‡
	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0	≧16.0

\* 多くの人で推定される抗体レベル

† 風疹 HI8倍 (15IU) では、時に非特異凝集がある

‡ 麻疹 mNT 抗体の結果から推定されるレベル

ウイルスの種類により感度が低くなる欠点がある。

MRMV に対する免疫の有無を調べるには、感度よく多量の検体を短時間に測定できる酵素免疫法 (EIA) が優れている (表2)。EIA 法は抗原と結合する抗体のタンパク量を測定しており、生物学的抗体量とは必ずしも一致しない問題点や、高い抗体価が低めに測定される欠点がある。しかし、抗体の陽性閾値は NT 法と一致するように設定されており、抗体陰性や低い陽性レベルの抗体価は NT 法とよく一致している。なお、補体結合 (CF) 抗体は感染後比較的早期に消失するため、CF 法を免疫の確認に用いるのは不適切である。

免疫の有無を調べるための MRMV の適切な抗体測定方法を表2に、MRMV ワクチン要接種者の判定基準を表3に示した。

免疫を確認する方法として、麻疹では NT 法と EIA 法が優れている。NT 法や EIA 法と比較

すると、麻疹 HI 法の感度は80%程度であり、陽性率は低下するが、HI 抗体陽性者は全例 NT 法および EIA 法で陽性である<sup>6,7)</sup>。なお、保検適応は受けていないが、最近一部のコマーシャルラボで受身凝集 (PA) 法を用いて、麻疹抗体が測定されるようになった。PA 法の抗体陽性閾値は16倍であるが、麻疹 NT 抗体2倍に相当する PA 抗体価は128倍であり、発症予防閾値は256倍と推定されている<sup>18)</sup>。

風疹では HI 法と EIA 法が優れている。ムンプスでは HI 法の抗体陽性率は EIA 法と比較すると50%と低く、EIA 法が優れている<sup>8)</sup>。水痘では EIA 法と免疫付着赤血球凝集 (IAHA) 法が優れている。IAHA では時に非特異凝集のため判定困難な場合があり、このときは EIA 法で測定する。なお、適切な方法で測定したときの成人の抗体陽性率は、麻疹98%、風疹94%、ムンプス85%、水痘98%であり、ムンプスが一番低率である<sup>7)</sup>。