

図 二次性ワクチン不全 (SVF) の病態

高い抗体価だと感染が予防され、中等度の抗体価だと二次免疫応答により発症が予防され、低い抗体価だと発症するが軽症化する (修飾感染)。

ブースター) であり、自然ブースターがなければ抗体価はそのまま減衰を続け、多くの人は流行時に再感染すると考えられていた。一方、長期間の経年的な抗体価測定結果から、流行がなくても抗体価は長期に維持されるという報告もある^{10,11)}。Amanna らが示す抗体価の半減期を表 5 に示した¹⁰⁾。

これらの結果から、B 細胞には memory B cells dependent short-lived plasma cells (記憶 B 細胞依存性短命プラズマ細胞) と memory B cells dependent long-lived plasma cells (記憶 B 細胞依存性長命プラズマ細胞) の 2 種類があると考えられている。ワクチン後の抗体価の半減期や Faroe 島の経験から、自然感染後やワクチン後早期の抗体産生細胞は主として前者が、自然感染後やワクチン後数年以降の抗体産生細胞は主として後者が関係していると考えると理解しやすい。また、自然感染後やワクチン後の抗体価が高いほど長期に維持される抗体価も高く、自然ブースターがなくても高い抗体価が維持されると考えると、Faroe 島の経験が説明できる。実際、麻疹流行規模が小さくなった近年でも、麻疹ワクチン世代と比べ麻疹自然感染世代の麻疹抗体価は高値である¹²⁾。

表 5 抗体の半減期

抗原	予防レベル (IU/ml)	抗体半減期 (年)	
		男性	女性
破傷風	0.01	12 (10~16)	10 (8~14)
ジフテリア	0.01	26 (17~51)	14 (8~42)
麻疹	0.2	369 (67~∞)	減衰なし (74~∞)
風疹	10	85 (43~∞)	190 (35~∞)
水痘	NA	63 (28~∞)	41 (23~212)
ムンプス	NA	124 (53~∞)	減衰なし (89~∞)
天然痘	3.8	99 (48~∞)	85 (31~∞)

NA : not applicable

Memory B cells dependent short-lived plasma cells による抗体産生と Memory B cells dependent long-lived plasma cells による抗体産生

(文献 10) より引用、一部改変)

VIII. インフルエンザ抗体価

ウイルス抗体価測定の基本は NT 法である。しかし、インフルエンザウイルスが分離された当時、効率的に増殖できる培養細胞がなく、インフルエンザウイルス増殖には発育鶏卵が用いられていた。このため NT 抗体の測定が困難であり、HI 法が広く用いられた。インフルエンザウイルスが効率的に増殖する MDCK 細胞が見つかった現在でも、手間と時間がかかる NT 法よりも HI 法がい

表 6 インフルエンザ HI 抗体測定結果の解釈

1) インフルエンザワクチン株			
シーズン	A/H1N1	A/H3N2	B
2008/09	ブリスベン/59/2007	ウルグアイ/716/2007	フロリダ/4/2006
2009/10	ブリスベン/59/2007	ウルグアイ/716/2007	ブリスベン/60/2008
2010/11	カリフォルニア/7/2009	ビクトリア/210/2009	ブリスベン/60/2008

2) 同じ血清の各シーズンの HI 抗体価			
HI 抗体価	A/H1N1	A/H3N2	B
2009/10 シーズン	80	160	40
2010/11 シーズン	<10	10	40

3) 説明：インフルエンザ HI 抗体価は、そのシーズンに用いられるワクチン株から作製した HA 抗原を用いて測定される。2009/10 シーズンと 2010/11 シーズンを比較すると、A/H1N1 は抗原性が大きく異なる株が、A/H3N2 も抗原性が 16 倍異なる株が用いられている。このため、同じ血清でも抗原性が変異すると、抗体価も相対的に低下する。

インフルエンザ抗体測定に広く用いられている。HI 法 10 倍は測定原理上抗体陽性であるが発症予防効果がないため、50%の発症予防効果がある HI 抗体 40 倍を、インフルエンザでは抗体陽性閾値と定義している。インフルエンザ抗体陽性率は HI 抗体 40 倍以上の人の割合である。

インフルエンザウイルスは変異が早いウイルスであり、世界各地から分離されたインフルエンザウイルスの抗原性の検討から毎年の南半球および北半球のインフルエンザワクチン株が決定されている。毎年のインフルエンザワクチンには A/H1N1, A/H3N2, B 型の 3 種類のウイルスが含まれており、インフルエンザ抗体価はその年のワクチン株由来のヘマアグルチニン (HA) 抗原を用いて測定されている。この結果、抗原性が異なるワクチン株が導入されると、同じ血清でも前年測定した抗体価と当年測定した抗体価が異なる結果となる (表 6)。ちなみに 2010/11 シーズンの A/H1N1 と A/H3N2 のワクチン株の抗原性は、2009/10 シーズンと大きく異なっている。なお、ワクチン後のインフルエンザ抗体価は、ウイルスの抗原性がかわらなければ半年～1 年後に約 1/2 に低下する。また、B 型の HA 抗原性は低いため、HI 抗体価は低めに表示される。

ま と め

ウイルス抗体を中心に抗体検査の原理、抗体検査結果の解釈、および抗体の持続について解説した。抗体価は免疫反応や免疫力の一つの指標であり、単に抗体価の数字にとらわれることなく臨床経過全体で判断することが大切である。

文 献

- 1) 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断。小児科診療 68：1992-1999, 2005
- 2) 庵原俊昭, 他：風疹・麻疹抗体測定法の標準化に関する研究：抗体測定方法の互換性と感染予防レベルの検討。ウイルス感染症の体外診断薬の再評価に関する基盤整備に関する研究 (研究代表者：小林和夫) 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010, 19-25
- 3) 庵原俊昭：小児感染症の診断。小児感染症学 (岡部信彦編)。診断と治療社, 東京, 2007, 21-27
- 4) 田中敏博, 他：伝染性紅斑の成人患者における血清中の麻疹ウイルス IgM 抗体価の変動。病原微生物検出情報 31：268-269, 2010
- 5) 佐藤 弘, 他：デング熱および突発性発疹と考えられる症例における麻疹 IgM 抗体陽性例。病原微生物検出情報 31：269-271, 2010
- 6) 庵原俊昭：ワクチンと免疫。小児保健研究 69：830-832, 2010

- 7) Plotkin SA : Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology* 17 : 1055-1065, 2010
- 8) Plotkin SA : Correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis* 47 : 401-409, 2008
- 9) Chen T, et al : Measles outbreak associated with an international youth sporting event in the United States, 2007. *Pediatr Infect Dis J* 29 : 794-800, 2010
- 10) Amanna IJ, et al : Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 357 : 1903-1915, 2007
- 11) Slifka MK, et al : Long-term humoral immunity against viruses : revisiting the issue of plasma cell longevity. *Trends Microbiol* 4 : 394-400, 1996
- 12) Ihara T : The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. *Vaccine* 27 : 3234-3236, 2009

Antibody examination : the purpose, the results, and the next steps

Toshiaki IHARA

Department of Pediatrics, National Hospital Organization, Mie National Hospital

According to the manners of serum dilution, two methods of detecting the antibodies are present. One is that the serially two-fold diluted sera are used, and the other is that sera are used after settled dilution. World Health Organization recommends antibody titers are represented by international units (IU) for comparison with the titers detected by different methods. Antibody examination is widely used to make diagnosis of infectious diseases and to detect seropositivity. The positive titers, symptom preventable titers, and infection preventable titers are different in each infectious disease. The symptom preventable titers are indicated to prevent the diseases by vaccination.

* * *

麻疹、風疹、水痘、ムンプスの患者に接触したときの感染予防措置はどうすればよいですか

庵原俊昭*

I. 麻疹、風疹、水痘、ムンプスの感染力

- ヒトからヒトに感染する感染症（ヒトヒト感染症）の感染力は、一人の感染した人が免疫のない周囲の人何人に感染させるかの数（基本再生産数： R_0 ）で表される。
- 感染症の流行を止める集団免疫率は $(1-1/R_0) \times 100$ で求められ、基本再生産数が高い感染症ほど感染力が強く、高い集団免疫率が必要である（表1）。
- また、ヒトヒト感染症では曝露された病原体の量と曝露時間が、周囲の人への感染に関係している。曝露量が多い顔と顔が向き合った状態では短時間で感染し、同じ室内にいる場合は曝露量が少ないため長時間の曝露時間が必要である。
- 水痘の場合、顔と顔が向かい合った場合は5分間、同じ部屋にいた場合は60分間で他人に感染させる¹⁾。基本再生産数が高い感染症ほど短

時間の曝露で周囲に感染する。

- 麻疹、風疹、水痘、ムンプスにおいて感染を受けても発症しないと予測される状態は、流行時の明らかな既往、文書で証明された2回のワクチン歴、発症予防以上の抗体価の保有、である。
- 既往歴が不明の場合は免疫がないとして対応し、1回しかワクチンを受けていない人で確実な発症予防を希望する場合は、2回目のワクチン接種が勧められる。
- 麻疹、水痘などの患者との接触時の感染予防措置の原則は、生ワクチン接種可能者にはできるだけ早期にワクチンを接種し、生ワクチンが接種できない者には γ グロブリンの投与が、とくに免疫不全者では倍量の投与が考慮される。

II. 麻疹の感染予防措置

- 麻疹患者と接触後72時間以内に麻疹ワクチンを接種すれば発症予防効果が、120時間以内な

表1 麻疹・風疹・水痘・ムンプス・インフルエンザの基本再生産数・集団免疫率と感染に要する接触時間

感染症	基本再生産数	集団免疫率 (%)	接触時間*	
			向かい合わせ	同室内
麻疹	16~21	90~95	NA	≥20分間
風疹	7~9	80~85	NA	NA
水痘	10	90	≥5分間	≥60分間
ムンプス	11~14	85~90	NA	NA
インフルエンザ	1.4~2.4	50	≥15分間	≥24時間 [†]

NA: not applicable

集団免疫率 $\equiv (1-1/\text{基本再生産数}) \times 100$

*各病原体がヒトヒト感染するために要する時間

[†]感染者が動いた場合。おとなしくしていると、もっと長い時間が必要

*Ihara Toshiaki

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2 種々生ワクチンの曝露後接種の効果

項目	麻疹	水痘	風疹	ムンプス
潜伏期間 (日)	10~14	14~16	16~18	16~18
症状出現前のウイルス排泄	あり	あり	あり	あり
ウイルス血症のピーク (主症状出現との関係)	出現時	出現時	出現時	出現前?
ワクチン後の反応				
副反応出現 (日)	7~10	14~	7~14	18~21
CMI 出現 (日)	7~10	5~13	10~14	14~
曝露後接種*	有効	有効	有効?	無効
接種までの期間	72 時間以内	72 時間以内	理論上	当日 [†]

CMI : cell mediated immunity (細胞性免疫)

*ワクチン接種により誘導された免疫により, 先に感染した野生株の増殖を抑制し, 発症を予防する。72 時間以内ならば発症予防が, 120 時間以内ならば発症したとしても軽症化が期待される。

[†]家族内曝露当日の有効率は 57%。発症したとしても軽症化する。

らば発症したとしても軽症化が期待される (表 2)。ワクチン接種世代の乳児では移行抗体の量が少ないので, 生後 6 か月以降はワクチン接種が勧められる²⁾。

- 発症予防メカニズムは, 麻疹ワクチン接種によって誘導された特異免疫により, 感染した麻疹ウイルス野生株の増殖を抑制するものであり, 接触後早ければ早いほど高い予防効果が期待される。この方法では, 麻疹を発症しなくても麻疹抗体は誘導されている。
- 生ワクチンが接種できない人では, 接触後 6 日以内の γ グロブリン投与が勧められている。筋注用 γ グロブリン (IMIG) の投与量は 0.25 mL/kg (γ グロブリン 40 mg/kg, 最大 15 mL) であり, 静注用 γ グロブリン (IVIG) では 50 mg/kg が IMIG 投与量にほぼ匹敵する。免疫不全児に投与する場合は健常児の倍量 (IMIG : 0.5 mL/kg, IVIG : 100 mg/kg) を投与する²⁾。

III. 風疹の感染予防措置

- 風疹ワクチンの曝露後接種の効果は証明されていない。しかし, 風疹ワクチンでは, 野生株感染から発症までの期間よりも早期に特異免疫が誘導されるので, 理論上接触後早期の風疹ワクチン接種の効果が期待されている (表 2)³⁾。
- ワクチン接種が可能な人には, 接触後早期に風

疹ワクチンまたは MR ワクチンを接種する。 γ グロブリンの風疹発症予防効果に関しても一定の見解は得られていない。

- 麻疹における IMIG や IVIG の効果をみると, IVIG 投与後の抗体価が健常者の発症予防抗体価の 4 倍以上の抗体価に到達すると予防効果が期待されるので, 風疹では IVIG 100 mg/kg 以上投与すれば理論上効果が期待される (表 3)。IMIG を 0.55 mL/kg (γ グロブリン 88 mg/kg) 投与すると発症予防が期待されるという報告もある³⁾。

IV. 水痘の感染予防措置

- 水痘患者と接触後 72 時間以内に水痘ワクチンを接種すれば発症予防効果が, 120 時間以内ならば発症しても軽症化が期待される¹⁾。
- 発症予防メカニズムは曝露後の麻疹ワクチン接種時と同様である。
- 欧米では带状疱疹患者の回復期血清から製造された筋注用水痘带状疱疹ウイルス抗体高単位 γ グロブリン (ZIG) を接触後 96 時間以内に投与しているが, わが国では ZIG は市販されていない。
- IVIG を用いるならば, 麻疹での有効性から理論上推察すると, 免疫健常児ならば 100 mg/kg, 免疫不全児ならば 200 mg/kg 投与すれば効果

表3 献血スルフォ化 IVIG® に含まれる各種抗体価と投与後に予測される血中抗体価

感染症	IVIG (2010年製造)		予測される血中抗体価*						発症予防抗体価
	平均抗体価	単位	IVIG 投与量 (mg/kg)						
			50	100	200	500	1,000	2,000	
麻疹	6,300	mIU/mL [†]	572	1,050	1,800	3,150	4,200	5,040	120 [‡]
風疹	153.5	EIA 価	14.0	25.6	43.9	76.8	102.3	122.8	5.0~7.5 [‡]
水痘	126.2	EIA 価	11.5	21.0	36.1	63.1	84.1	101.0	4.0
ムンプス	43.3	EIA 価	3.9	7.3	12.4	21.7	28.9	34.6	4.0

*人のγグロブリン濃度は 500 mg/kg, 抗体陰性者に各量の IVIG を投与したときの理論上の抗体価 = IVIG 抗体価 × IVIG 投与量 / (500 mg/kg + IVIG 投与量)。献血スルフォ化 IVIG を 2,000 mg/kg 投与後の血中抗体価は、ほぼ麻疹 (中和) 128 倍, 風疹 (HI) 256 倍, 水痘 (IAHA) 256 倍である。

[†]麻疹抗体 6,300 mIU/mL は中和抗体 128 倍に相当する。

[‡]麻疹抗体 120 mIU/mL は、中和抗体 4 倍, PA 抗体 64 倍, EIA 抗体 4.0EIA 価にほぼ相当し、風疹抗体 15 IU は HI 抗体 16 倍, EIA 抗体 7.5EIA 価にほぼ相当する。

が期待される (表3)。米国では 400 mg/kg 投与を推奨する意見もある¹⁾。

- 水痘ワクチン接種や IVIG 投与が困難なときは、アシクロビル (ACV) を患者と接触後 7~10 日目から 7 日間, 40~80 mg/kg/日を 1 日 4 回, 経口投与する。発症予防または軽症化が期待される。

V. ムンプスの感染予防措置

- 家族内接触後のムンプスワクチン緊急接種の発症予防効果は、麻疹や水痘に比べて低率であるが、接触後 72 時間以内ならば発症したとしても軽症化が期待される⁴⁾。
- 麻疹や水痘では、野生株による臨床症状出現よりも先にワクチンにより免疫が誘導されるが、ムンプスではワクチンによる免疫誘導時期が、

ムンプス野生株増殖による症状出現時期とほぼ同時期のため、緊急接種の効果が低いと考えられている。

- また、IVIG 中に含まれるムンプス抗体価は麻疹や水痘と比べ低値のため、接触後のγグロブリン投与も効果は期待できない (表3)。

文献

- 1) American Academy of Pediatrics : Varicella-Zoster infection. In Red Book, 28th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, pp714-727, 2009
- 2) American Academy of Pediatrics : Measles. In Red Book, 28th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, pp444-455, 2009
- 3) American Academy of Pediatrics : Rubella. In Red Book, 28th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, pp579-584, 2009
- 4) 庵原俊昭 : ムンプス (Mumps). 臨床とウイルス 30 : 28-32, 2002

* * *

先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症 の病態・診断・治療・予防(後方視的診断も含め) 脳性麻痺

庵原俊昭*

先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染は妊婦の0.3~1%に認める比較的頻度の高い先天性ウイルス感染である。抗体陰性妊婦が妊娠早期に感染すると重篤な症状が児に出現し、予後不良である。出生時CMV感染症の症状がなくても先天性CMV感染児の10%に遅発性難聴と知的障害が出現する。わが国では生後3週以降に先天性CMV感染が疑われたときの診断に、乾燥臍帯を用いた核酸検出法が行われている。CMV感染母体に抗CMV抗体高力価免疫グロブリンを投与すると児の感染予防に有効である。わが国では先天性CMV感染スクリーニング検査は行われていないが、CMV抗体陰性妊婦への生活指導の介入は胎児への感染予防に有効である。

はじめに

サイトメガロウイルス(cytomegalovirus; CMV)はヘルペスウイルス科βヘルペス亜科に属するエンベロープを持つ大型のDNAウイルスである。免疫健全者では多くは不顕性感染であるが、移植レシピエント、がん患者、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者などの免疫不全者に感染すると、肺炎、脳炎、網膜炎、腸炎などの多彩な臨床症状を呈してくる。

ヘルペスウイルス科のウイルスの特徴は潜伏感染することである。CMVも初感染後骨髄単球系細胞や上皮細胞に潜伏感染し、宿主の免疫状態に応じて再活性化する¹⁾²⁾。CMV抗体陽性者は周期的に唾液や腔分泌液にウイルスを排出している。また、CMVに対する中和抗体は、すべてのCMVを中和することができない部分防御抗体であるため、抗体陽性であっても再感染することがある³⁾⁴⁾。なお、初感染したあと、成人ではCMVは数週から数カ月間、乳幼児で

は数カ月から数年間尿中や唾液中にウイルスを排出している¹⁾。免疫低下状態にあるCMV抗体陽性妊婦は、周産期は産道に、出産後は母乳中にウイルスを排出している。先天性CMV感染症の病態、診断、治療、予防について解説する。

1. CMVの感染

CMVは抗体陽性者の唾液や尿を介して感染する(水平感染)。保育施設に通園している乳幼児は通園し始めると水平感染し、20~40%の園児は尿や唾液に長期間CMVを排出している¹⁾。保育施設に働く職員や通園している乳幼児を診察する機会の多い小児医療機関職員は、CMV感染を受けるハイリスク者である。おむつを替えたあとや唾液で汚れたおもちゃなどに触れたあとの手洗いが大切である。

保育園に通園している乳幼児の母親もCMV感染のハイリスク者である。特に母親が妊娠している場合、抗体陰性であれば初感染、抗体陽

* Toshiaki Ihara 国立病院機構三重病院 院長 (小児科)

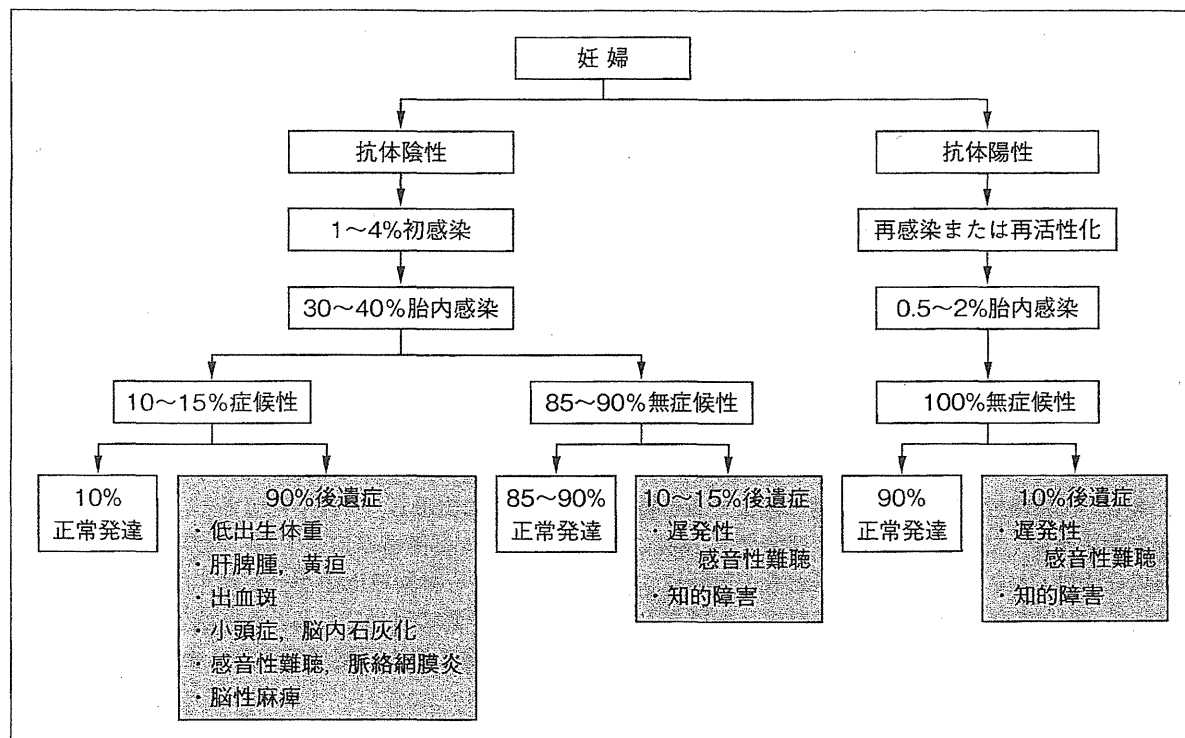


図1 CMV 胎内感染と児の臨床症状

性であったとしても再感染によりCMVが感染し、胎児に影響を及ぼすリスクがある。保育施設職員と同様に、抗体陰性の妊婦はおむつ交換後や子どものおもちゃに触れたあとの手洗いが大切である⁵⁾。成人がCMVの初感染を受けても多くは不顕性感染であるが、5%の人は伝染性単核球症様の症状(発熱、リンパ節腫大、肝脾腫、肝機能異常、白血球数増多など)が出現する。

ほかのCMV感染ルートとして性行為による感染や輸血を介しての感染がある。CMV抗体陽性者では腔分泌液や唾液にウイルスを周期的に排出している。輸血のドナーが抗体陽性の場合、輸血により骨髄単球系細胞に潜伏しているCMVがレシピエントに感染する。移植患者ではドナーの臓器に潜伏しているCMVの感染により、肺炎、肝炎、腸炎などを発症する。

CMVは、妊娠中の胎内感染(垂直感染)、出産時の産道感染および出産後の母乳による感染の3ルートで母子感染する。母乳中のウイルス量のピークは生後2週~2カ月である¹⁾。母乳中のウイルス量が多いほど、児への感染リスクが

高率である。周産期にCMVに感染した児は出生後22日~3カ月以内にCMVを排出し始める。

成熟児では産道感染および母乳による感染を受けても多くは不顕性感染か軽症に経過する。症状出現に曝露されたウイルス量と移行抗体の多寡が関与している。一方、移行抗体量が少ない未熟児では、輸血や母乳を介して周産期にCMVが感染すると、肝炎や間質性肺炎を発症することがある。未熟児に輸血する場合は、必要に応じ白血球を除いた製剤を使用する。また、母乳は凍結融解することでCMVの感染リスクは軽減する。

2. 先天性CMV感染の頻度(図1)

妊娠中に母体を介して胎児にCMVが感染した状態が先天性CMV感染であり、臨床症状を伴う場合が先天性CMV感染症である。胎盤は胎児へのウイルス感染防御に働いているため、母体がCMV初感染であっても、胎児に感染するのは40%程度である⁶⁾⁷⁾。母体に感染したCMVは、胎盤に感染し、そこで増殖したあと胎児に感染する。

先天性 CMV 感染の頻度は 0.2~2% (平均 1%), わが国では 0.3% である¹⁾⁸⁾。抗体陰性妊婦に CMV が初感染する頻度は 1~4% であり, 胎児に垂直感染する頻度は 30~40% である。垂直感染した胎児のうち, 出生時に低出生体重児, 肝脾腫, 網膜炎, 出血斑などの症状(症候性感染, 巨細胞封入体症)が出現する頻度は 10~15% である。症候性感染児の 90% は聴力障害, 視覚障害, 知的障害, 運動障害などの後遺症が出現する。在胎 20 週以上の死産例の 15% に CMV 感染を認めることから, 胎内 CMV 感染が死産の一因と考えられている⁹⁾。一方, CMV 垂直感染を受けても出生時症状を認めなかった乳幼児の 10~15% に, 遅れて感音性難聴や知的障害が出現する。生後 6 カ月時点で聴力障害がない児でも, 8 年間フォローすると 1 年に 1% の割合で聴力障害児が発見される¹⁰⁾。

抗体陽性妊婦では, CMV が再感染または再活性化することで 0.5~2% が胎内感染する。抗体陽性妊婦から生まれた CMV 感染児は出生時無症状であるが, その後 10% に遅発性感音性難聴が出現する³⁾⁴⁾¹¹⁾。母体の再感染による先天性 CMV 感染の場合は, 症候性 CMV 感染児と比較すると聴力障害の進行は緩やかで, 障害の程度も軽度である。先天性 CMV 感染は遺伝子異常に伴う難聴に次いで頻度の高い難聴の原因であり, 米国では先天性難聴の原因の 15~25% を占めている¹⁰⁾。

母体に CMV が感染したとき, 胎児に CMV が感染する頻度は妊娠時期にかかわらず 30~50% である。しかし, 症候性先天性 CMV 感染症の頻度は, 妊娠 5 週までは 40%, 妊娠 6~20 週 16%, 妊娠 20 週以降 0% と, 妊娠早期に CMV が感染するほど高率である⁷⁾。胎児の器官を形成する時期や移行抗体の量が, 胎児での先天性 CMV 感染後の発症に関与している。

3. 先天性 CMV 感染症の症状

症候性先天性 CMV 感染症は TORCH 症候群の一つである。症候性感染の多くは CMV 初感染妊婦から生まれた児である¹⁾。第 1 子よりも

表 1 妊婦, 胎児, 新生児における CMV 感染の診断

1) 妊婦の CMV 感染の診断
1. 抗体の陽転化または有意上昇 2. IgM 抗体の検出 3. ウイルス分離 ・尿, 唾液, 腔分泌液 4. ウイルス核酸の検出* ・尿, 唾液 5. ウイルス抗原血症
2) 胎児の CMV 感染の診断
1. ウイルス核酸の検出* ・羊水
3) 先天性 CMV 感染の診断
[条件] 生後 3 週以内のサンプル (尿, 唾液, 血液など) を採取する
[診断]
1. ウイルス分離 ・尿, 唾液 2. ウイルス核酸の検出* ・乾燥唾液 ・尿濾紙 ・ガスリー検査濾紙 ・乾燥臍帯 3. ウイルス抗原血症 4. 血清 IgM 抗体の検出

*: ウイルス核酸の検出には PCR 法, real time PCR 法が用いられる。

第 2 子以降に出生した児のほうが発症頻度は高率である。症状は, 低出生体重, 肝脾腫, 肝機能異常, 黄疸, 出血斑, 血小板減少, 小頭症, 脳内(脳室周囲)石灰化, 難聴, 脈絡網膜炎, 播種性血管内凝固障害(DIC)など, 多彩で重篤である。出生時に正常でも, 難聴や神経学的後遺症が遅れて出現する例もある。

4. 先天性 CMV 感染の診断 (表 1)

1 妊婦の CMV 感染の診断

CMV 初感染の診断には, 血清 CMV-IgM 抗体の検出, CMV-IgG 抗体の陽転化または有意上昇が有用である。しかし, CMV 抗体陽性者においては, 血清抗体価だけで CMV の再感染または再活性化の診断は困難である。尿, 唾液, 腔分泌液からのウイルス分離またはポリメラー

表2 先天性 CMV 感染の予防と治療

1) 予 防	
・妊 婦	ワクチン(生ワクチン, サブユニットワクチン*)
2) 治 療	
・妊 婦	抗 CMV 抗体高力価免疫グロブリン(CMV-IG) 2~4 週ごとに 200 U/kg を静脈投与, 2 回 静注用免疫グロブリン(IVIG, CMV-IG の代用) 500 mg/kg [†] を妊婦に静脈投与
・胎 児	抗 CMV 抗体高力価免疫グロブリン 腹水あり: 2.5 g(50 ml) 以下を腹腔内投与, 1~2 週間の間隔をあけて 2 回以上 腹水なし: 1 g(20 ml) を 1 週間隔で 5 回腹腔内投与
・新生児	ガンシクロビル(GCV) 1 回 6 mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回, 6 週間投与 バルガンシクロビル(V-GCV) 1 回 15~16 mg/kg を 1 日 2 回, 6 週間投与

*: MF59 をアジュバントとするリコンビナント CMV エンベロープ gB ワクチンは phase III まで試験が進んでいる。感染予防を指標としたときの有効率は 50%。

†: 高力価 CMV 抗体免疫グロブリン 200 U/kg に相当する IVIG 量。

ゼチェイン反応(PCR)法によるウイルス核酸の検出は診断に有用である。CMV 抗原血症検査も診断に使用される⁸⁾。

2 胎児の CMV 感染の診断

TORCH 症候群が疑われる胎児の超音波検査所見や妊婦の血清抗体価から、臨床上胎児への CMV 感染が疑われたとき、羊水の PCR 検査が診断に有用である²⁾。羊水中の CMV ゲノム数が 1,000 コピー以上検出されると胎児感染成立のリスクが高く、5,000 コピー以上は症候性感染のリスクが高いとされている。

3 先天性 CMV 感染の診断

CMV は周産期にも感染するリスクがあるため、先天性感染を証明するためには生後 3 週間以内に尿、唾液、血液などのサンプルを採取する必要がある。古典的なウイルス学的診断法はウイルス分離である。CMV の分離にはヒト線維芽細胞が用いられる。ウイルス分離には時間を要するため、CMV 感染のウイルス学的な早期診断法として PCR 法が用いられている。尿や唾液のほうが血液よりも検出感度が高率である^{12)~15)}。母体の CMV に対する免疫状態により、出産時のウイルス血症の程度が異なるため

である。ウイルス抗原血症も胎内感染では陽性になりにくいとされている。IgM 抗体は母体から児に移行しないため、血清 IgM 抗体の検出も診断に有用である。児の IgG 抗体は移行抗体の影響を受けるため、先天性感染の早期診断には不適當である。

生後 2 週以降に先天性 CMV 感染を疑った場合や、出生後遅れて感音性難聴に気づかれ先天性 CMV 感染が疑われる場合、わが国では保存していた臍帯を用いて先天性 CMV 感染の診断が行われている¹⁶⁾。乾燥臍帯から DNA を抽出し、PCR 法にて血液中に含まれている CMV 核酸を検出する。乾燥臍帯を用いる検査は、先天性 CMV 感染の後方視的診断に有用な検査とされている。

5. 先天性 CMV 感染の治療 (表 2)

母体を介する胎児治療

妊娠 20 週までに CMV 感染が抗体検査やウイルス分離、ウイルス核酸検出などから診断された妊婦に、抗 CMV 抗体高力価免疫グロブリン(CMV-IG) 200 U/kg を 2~4 週ごとに 1~2 回点滴静注すると、先天性 CMV 感染や症候性先

表3 日本の CMV 血清疫学

年	対象	地域	CMV 抗体陽性率
~1990	成人	日本	≥90%
1999	妊婦	愛知	77.5%*
2005	20歳前後の女子学生	東京	63.6%
2010	17~30歳の妊婦	三重	64.6%
	31~43歳の妊婦	三重	71.2%
2010/11	思春期の男女†	三重	51.5%

* : CMV 抗体陽性率は、25歳未満は 67.7%、年齢が上がるにつれ上昇し、40歳以上は 85.7%。

† : 多くは 18歳。

天性 CMV 感染症の発症頻度が有意に低下する¹⁷⁾¹⁸⁾。なお、CMV-IG の入手が困難なときは、抗体量が同等になるように静注用免疫グロブリン (IVIG) 500 mg/kg を用いている¹⁸⁾。CMV-IG の入手が困難なわが国では IVIG を用いた治療は実際的である。なお、わが国では CMV-IG 2.5 g (50 ml) を 3 日間静脈内投与する方法が提唱されている¹⁹⁾。

2 胎児への直接治療

わが国では CMV-IG を胎児の腹腔内に直接投与する胎児治療が試みられている¹⁹⁾。胎児に腹水がある場合は、1 回 2.5 g (50 ml) 以下を 1~2 週間の間隔をあけて 2 回以上胎児腹腔内に投与し、腹水がない場合は、1 回 1 g (20 ml) を、1 週間隔で 5 回胎児腹腔内に投与する。症例数は少ないが、胎児の生命予後で評価した場合は有効な方法と評価されている。

3 先天性 CMV 感染症児の治療

CMV に効果があるガンシクロビル (GCV) や、GCV のプロドラッグであり、経口投与が可能なバルガンシクロビル (V-GCV) を用いた治療が試みられている^{20)~24)}。GCV を 1 回 6 mg/kg、12 時間ごとに 1 日 2 回、6 週間投与すると、難聴の進行抑制や神経学的後遺症の発生率が減少している。一方、脈絡網膜炎に対しては 6 カ月間の治療が必要との意見もある²²⁾。V-GCV は、GCV と同じ薬物動態になるように、1 回 15~16 mg/kg を 1 日 2 回、6 週間投与する²⁴⁾²⁵⁾。GCV

表4 CMV 抗体陽性率 60%としたときの出生児 100 万人に占める先天性 CMV 感染児の数

項目	頻度	人数 (人)
出生数		1,000,000
抗体陰性者数	40%	400,000
初感染数	1%	4,000
胎内感染	40%	1,600
症候性感染	10%	160
正常発達	10%	16
後遺症	90%	144
無症候性感染	90%	1,440
正常発達	90%	1,296
遅発後遺症	10%	144
抗体陽性者数	60%	600,000
胎内感染	1%	6,000
無症候性感染	100%	6,000
正常発達	90%	5,400
遅発後遺症	10%	600

先天性 CMV 感染による難聴、知的障害などの後遺症発症者数は 888 人 (0.09%)、出生時異常がなく症状が遅れて発症する児は 744 人 (0.07%)。

と同様に難聴の進行が抑制されている。GCV と V-GCV の代表的な副作用は骨髄抑制による血球減少である。

6. CMV 抗体保有率 (表 3)

成人の CMV 抗体保有率は先進国では低く、開発国では高率である¹⁾。わが国における CMV 抗体保有率は 1990 年頃までは 90% 以上であったが、その後の調査では年齢が下がるにつれ抗体陽性率は低下している²⁶⁾²⁷⁾。2010 年の三重県下の妊婦の CMV 抗体陽性率は、17~30 歳 64.6%、31~43 歳 71.2% であった²⁸⁾。また、2010 年・2011 年に検査した多くが 18 歳である専門学校生の集団では、抗体陽性率は 51.5% と欧米の先進国並みに低下していた。

現在の CMV 抗体保有率から、妊婦の CMV 抗体陽性率を 60%、出生数を 100 万人としたときの先天性 CMV 感染による後遺症者数を、図 1 を参考に計算した (表 4)。抗体陰性妊婦の 1%

表5 先天性 CMV 感染予防・診断のためのスクリーニング検査法

1. 妊婦を対象
<ul style="list-style-type: none"> ・血清 CMV-IgG 抗体の測定 ・血清 CMV-IgG 抗体と CMV-IgM 抗体の測定
2. 新生児を対象***
<ul style="list-style-type: none"> ・尿濾紙を用いた PCR 法によるウイルス核酸検出 ・唾液を用いた PCR 法によるウイルス核酸検出 ・ガスリー血を用いた PCR 法によるウイルス核酸検出 ・血清 CMV-IgM 抗体検出

*：新生児聴覚スクリーニング検査で難聴を指摘された場合は、先天性 CMV 感染も考慮する。

**：新生児スクリーニング検査の CMV 陽性率は、方法や地域により異なる。

- 例 1：尿濾紙 0.3%（日本）
- 例 2：乾燥唾液 0.4%（アラバマ）
- 例 3：ガスリー検査濾紙 0.7%（カリフォルニア）

が初感染を受け、40%が胎内感染し、うち症候性感染10%、後遺症率90%とすると、144人が症候性先天性CMV感染により後遺症を遺し、無症候性感染90%のうち後遺症率10%とすると144人が後遺症を遺すことになる。抗体陽性妊婦の場合、胎内感染が1%、後遺症率10%とすると、600人が後遺症を発症することとなる。以上を合計すると、100万人当たり888人(0.09%)が先天性CMV感染により後遺症を遺すこととなり、うち744人(0.07%)は出生時無症状でその後に先天性CMV感染が関連する遅発性難聴などの後遺症を遺すと推測される。

7. 妊婦および新生児のCMVスクリーニング検査 (表5)

スクリーニング検査をするにあたっては、感度と特異度がともに優れ、医療経済的に効果が認められる方法がベストである。先天性CMV感染は発症頻度の上からはスクリーニング検査が勧められる疾患である。しかし、CMVにおいては今のところ優れたワクチンがなく、治療方法も確立されていないため、先天性CMV感染のスクリーニング検査の必要性については意見が分かっている⁵⁾²⁹⁾³⁰⁾。一般にヨーロッパではスクリーニング検査が行われ、米国ではスク

リーニング検査は行われていない。また、スクリーニング対象者を妊婦にするか、新生児にするかについても意見が分かっている。なお、わが国ではCMV垂直感染の予防法・治療法が確立していないため、現状ではスクリーニング検査が必要とは考えられていない⁸⁾。

■ 妊婦のスクリーニング検査

妊婦が最初に医療機関を受診したときにCMV-IgMおよびCMV-IgG抗体を測定し、抗体陰性者にCMV感染予防のための介入をすることは、妊娠中のCMV感染予防に有効である。特に保育施設に通っている36カ月未満の子どもがいるCMV抗体陰性の母親はCMV初感染のハイリスク者であるので、介入が大切である⁵⁾。おもちゃを替えたあとや唾液が付着したおもちゃに触れたあとの手洗いを含めた介入方法を表6に示した。

妊娠して最初に医療機関を受診したときと出産時(臍帯血)に血液を採取し、CMVに対するIgG抗体とIgM抗体を測定したベルギーの研究では、妊婦の抗体の動き(妊娠中の抗体陽転化0.6%、最初の血清でIgM抗体陽性2.7%)から先天性感染が疑われる新生児をスクリーニングし、感染が疑われた新生児の尿を用いてウイルス分離を行う方法を提案している³¹⁾。この研究

表6 CMV 抗体陰性妊婦に対する CMV 感染リスクを減らすための介入方法

1. 3歳未満の子どもの尿や唾液中にはCMVが含まれていると考える
2. おむつや汚れた衣類を替えたあと、子どもに食事を与えたあとやふろに入れたあと、子どもの鼻水やよだれを拭いたあと、子どものおもちゃ、おしゃぶり、歯ブラシに触れたあと、石鹸をつけて手を十分に洗う
3. コップ、皿、家庭用具、歯ブラシ、食事などを共用しない
4. 子どもの口や口の周りにキスをしない
5. 子どもとタオルを共用しない
6. 子どもと同じベッドで就寝しない

(文献5を一部改変)

で先天性CMV感染があったのは0.62%であり、感染が疑われた児の18.8%が先天性CMV感染であった。

2 新生児のスクリーニング検査

新生児のスクリーニング検査の材料として、尿を用いたウイルス分離、臍帯血のIgM抗体検出、ガスリー検査濾紙(乾燥血液濾紙)、乾燥唾液、乾燥尿(尿濾紙)を用いたPCR法によるウイルス核酸検査などが提唱されている^{12)~16)}。時間と手間、感度、特異度を考えると、乾燥唾液または尿濾紙を用いてサンプルを採取し、PCR法にてウイルス核酸を検出する方法は、乾燥血液濾紙を用いる方法や尿からのウイルス分離よりも優れている。

わが国では新生児聴覚スクリーニング検査が広く行われている。新生児聴覚スクリーニング検査で難聴があり、遺伝子異常による難聴でない場合は、先天性CMV感染の検査が必要である¹⁶⁾³²⁾。なお、先天性CMV感染による難聴の2/3は生後遅れて出現するため¹⁰⁾、新生児聴覚スクリーニング検査でパスしたとしても、先天性CMV感染は否定できないので注意が必要である。

8. CMV ワクチン

CMV ワクチン開発にあたっての問題点として、① 血中抗体は感染予防に十分に働くのか、

② 細胞性免疫、特にキラーT細胞の誘導は必要かという二点がある³³⁾。今までのところ、血中中和抗体の感染予防効果は部分的であるが、中和抗体価が高いほど感染予防に働くと考えられている。なお、キラーT細胞は生ワクチンでは誘導されるが、不活化ワクチンでは誘導されないため、抗体陰性者にキラーT細胞を誘導するためには生ワクチンの開発が必須である。

現在開発中のCMVワクチンには生ワクチンと、遺伝子工学を用いたサブユニットワクチンとがある。ヒト線維芽細胞を継代することで弱毒化した生ワクチン株がTown株である。Town株は腎移植後のCMV感染症発症予防効果は認められるものの、CMV感染予防効果は限定的であった。この原因として、野生株とTown株の遺伝子配列の比較からTown株は一部遺伝子が欠失しているためと考えられている³³⁾。Town株の欠失部分を遺伝子工学的に補充したのがTown-Toledoリコンビナント生ワクチンである。現在開発が行われている。

遺伝子工学を用いたサブユニットワクチンとして、ウイルスの中和に関与している糖蛋白B(glycoprotein B; gB)にアジュバントを加えたワクチンが開発されている。サノファイ社はgBにスクワレン系アジュバントであるMF59を加えたワクチンの開発を行っており、CMV抗体陽性者に3回(0, 1, 6カ月)接種すると抗体とCD4細胞ともにブースター効果が認められている³⁴⁾。妊娠中のCMV再感染予防、再活性化予防に向けた開発が期待されている。また、出産後1年以内の抗体陰性女性に3回gBワクチンを接種し、1年間経過をフォローして、CMV感染予防を効果の指標としたところ、50%の有効率が認められている³⁵⁾。なお、MF59はヨーロッパではHBワクチンに加えられているアジュバントである。グラクソスミスクライン社はgBにアジュバントしてAS01〔QS21(サポニン)+monophosphoryl lipid A (MPL)〕を加えたワクチンの開発を行っている。

まとめ

先天性 CMV 感染は比較的頻度の高い先天性ウイルス感染である。抗体陰性妊婦が妊娠早期に感染すると重篤な症状が児に出現し、予後不良である。わが国では後方視的に先天性 CMV 感染が疑われたときの診断に、乾燥臍帯を用いた CMV 核酸検出法が行われている。CMV 予防に有効なワクチンは開発されていないが、CMV 抗体陰性妊婦への生活指導の介入は胎児への感染予防に有効である。

文 献

- 1) Stagno S et al : Cytomegalovirus infections. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th ed. p739-781, Elsevier Saunders, 2006
- 2) 沼崎 啓: サイトメガロウイルス. 臨床とウイルス 40 : 36-42, 2012
- 3) Yamamoto AY et al : Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J* 30 : 1043-1046, 2011
- 4) Ross SA et al : Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 148 : 332-336, 2006
- 5) Adler SP : Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J* 24 : 1105-1106, 2005
- 6) Pereira L et al : Insights into viral transmission at the uterine-placental interface. *Trends Microbiol* 13 : 164-174, 2005
- 7) Daiminger A et al : Pre- and periconceptual primary cytomegalovirus infection : risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG* 112 : 166-172, 2005
- 8) 丸山有子: サイトメガロウイルス. 産婦の実際 55 : 395-401, 2006
- 9) Iwasenko JM et al : Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. *J Infect Dis* 203 : 1526-1533, 2011
- 10) Rosenthal LS et al : Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss : results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J* 28 : 515-520, 2009
- 11) Ross SA et al : Mixed infection and strain diversity in congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 204 : 1003-1007, 2011
- 12) Boppana SB et al : Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborn. *N Engl J Med* 364 : 2111-2118, 2011
- 13) Koyano S et al : Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper : feasibility and outcomes from multicenter study. *BMJ Open* 1 : e000118, 2011
- 14) Inoue N et al : Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 182-184, 2008
- 15) Kharrazi M et al : Use of screening dried blood spots for estimation of prevalence, risk factors, and birth outcomes of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 157 : 191-197, 2010
- 16) Koyano S et al : Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection as a cause of development delays. *Clin Infect Dis* 48 : e93-95, 2009
- 17) Nigro G et al : Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353 : 1350-1362, 2005
- 18) Nigro G et al : Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy : a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis* 205 : 215-227, 2012
- 19) 山田秀人: 胎内治療の現況 (1) サイトメガロウイルス感染. 母子保健情報 61 : 33-39, 2010.
- 20) Whitley RJ et al : Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : results of phase II study. *J Infect Dis* 175 : 1080-1086, 1997
- 21) Kimberlin DW et al : Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, control trial. *J Pediatr* 143 : 16-25, 2003
- 22) Shoji K et al : Is a six-week course of ganciclovir therapy enough for chorioretinitis in an infant with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr* 157 : 331-333, 2010
- 23) 森内浩幸: 先天性 CMV 感染治療プロトコル. 小児感染免疫 22 : 385-389, 2010
- 24) Stronati M et al : Valganciclovir treatment in

- a 6-month-old infant with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 30 : 1124-1125, 2011
- 25) Kimberlin DW et al : Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 197 : 836-845, 2008
- 26) Nishimura N et al : Prevalence of maternal cytomegalovirus (CMV) antibody and detection of CMV DNA in amniotic fluid. *Microbiol Immunol* 43 : 781-784, 1999
- 27) 宮本智子ほか : 看護学生における抗体保有率に関する研究—風疹ウイルス, トキソプラズマ, サイトメガロウイルス, 単純ヘルペスウイルスについて. *母性衛生* 46 : 341-347, 2005
- 28) 庵原俊昭ほか : 三重県における思春期および妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の検討. *小児科学会誌* 116 : 317, 2012
- 29) Demmler GJ : Screening for congenital cytomegalovirus infection : a tapestry of controversies. *J Pediatr* 2005 : 162-164, 2005
- 30) Pass RF : Congenital cytomegalovirus infection : screening and treatment. *J Pediatr* 157 : 179-180, 2010
- 31) Naessens A et al : A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 146 : 194-197, 2005
- 32) Ogawa H et al : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 195 : 782-788, 2007
- 33) Plotkin SA : Cytomegalovirus vaccine. *Vaccines*, 5th ed. p1147-1154, Saunders, 2008
- 34) Sabbaj S et al : Glycoprotein B vaccine is capable of boosting both antibody and CD4 T-cell responses to cytomegalovirus in chronically infected women. *J Infect Dis* 203 : 1354-1341, 2011
- 35) Pass RF et al : Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 360 : 1191-1199, 2009

ウイルス感染症の診断

IHARA TOSHIKI

庵原俊昭

◎国立病院機構三重病院小児科

要旨 古典的なウイルス学的診断方法は、ウイルス分離、IgM抗体の検出、抗体の有意上昇である。近年分子ウイルス学の進歩により、迅速診断キットが開発され、ウイルス遺伝子増幅法が臨床に応用されるようになった。幅広くなったウイルス学的診断方法を有効に活用するためには、適切なサンプル採取と適切な結果の評価が大切である。

はじめに

ヒトに感染するウイルスの種類は多く、感染したウイルスにより、その病態や臨床像は異なっている。臨床現場では病態や病像から感染したウイルスを推測し、推測したウイルスにあったウイルス学的検査を行い、病原体診断を行っている¹⁾。また、抗体検査は感染症の診断だけでなく、感染症の疫学調査や院内感染予防のための職員健診に用いられている^{2,3)}。本稿ではウイルス学的検査によるウイルス感染症の診断について解説する。

■ウイルス学的検査が必要なとき

多くのウイルス感染症は、臨床症状や臨床経過および地域の流行状況から診断されている。しかし、疫学的視点から感染症の診断が必要なとき、患者の予後を推定し、治療方針を決定するときなどではウイルス学的検査が行われる(表1)。麻疹や風疹のようにワクチン接種率上昇により流行規模が小さくなった感染症では、伝染性紅斑、突発性発疹、エンテロウイルスによる発疹症との

表1 ウイルス感染症診断時にウイルス学的検査が必要なとき

- 1) 疫学的視点から検査を必要とするとき
 - ①ワクチンなどにより流行規模が小さくなった感染症の確定診断
 - ②地域で流行しているウイルス感染症の診断
 - ③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
 - ④特定のウイルスに対する変異や薬剤感受性の調査
 - ⑤院内感染防止のためにワクチン予防可能疾患の免疫状態の調査
- 2) 患者の予後を推定し、治療方針を決定するとき
 - ①類似した病像を呈する感染症の鑑別診断
 - ②治療が可能なウイルス感染症の診断
 - ③免疫不全者(児)におけるウイルス感染症の診断
 - ④ワクチン後のウイルス感染症の診断
- 3) 献血や手術時における他者への感染防止
- 4) ワクチン接種後に発生した臨床反応の原因の究明

鑑別のために、ウイルス学的診断が必須である⁴⁾。また、地域で流行があるときの急性耳下腺腫脹はムンプスであるが、地域での流行がないときの急性耳下腺腫脹の原因のほとんどはムンプス以外である⁵⁾。流行がないときのウイルス感染症の診断

表2 日常経験する臨床症状と代表的な原因ウイルス

無菌性髄膜炎	エンテロウイルス ムンプスウイルス 単純ヘルペスウイルス	胃腸炎	ノロウイルス サポウイルス ロタウイルス
脳炎	エンテロウイルス ムンプスウイルス 単純ヘルペスウイルス 日本脳炎ウイルス	発疹性疾患	腸管アデノウイルス アストロウイルス 水痘帯状疱疹ウイルス 単純ヘルペスウイルス
急性弛緩性麻痺	ポリオウイルス エンテロウイルス		HHV6, HHV7 EBウイルス
呼吸器感染症	インフルエンザウイルス パラインフルエンザウイルス RSウイルス アデノウイルス ライノウイルス ヒトメタニューモウイルス コロナウイルス ボカウイルス	先天性感染	麻疹ウイルス 風疹ウイルス エンテロウイルス パルボウイルス B19 風疹ウイルス サイトメガロウイルス
伝染性単核球症	EBウイルス サイトメガロウイルス	周産期感染	単純ヘルペスウイルス サイトメガロウイルス

HHV6：ヒトヘルペスウイルス6型，HHV7：ヒトヘルペスウイルス7型

B型肝炎ウイルス，C型肝炎ウイルス，ヒト免疫不全ウイルスは周産期感染するが無症状。

にはウイルス学的検査が必要である。

日常臨床でよく遭遇する胃腸炎，呼吸器感染症の起因ウイルスは複数あり，一部のウイルスは迅速診断が可能である。臨床症状から推定される起因ウイルスを表2に示した。また，輸血時の感染を防止するために，献血時にはB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus：HBV)，C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus：HCV)，ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus：HIV)，ヒトT細胞白血病ウイルス (human T cell leukemic virus：HTLV) の検査が行われている。

■ウイルス学的診断方法

ウイルス感染症のウイルス学的診断方法を表3に示した。代表的なウイルス学的検査法を紹介する。

1. ウイルス分離

ウイルス学的診断方法のゴールドスタンダードは，感染病巣からのウイルス分離である。病巣以

表3 ウイルス学的診断方法

- ①病変部位からのウイルス分離
- ②病変部位からのウイルス蛋白，ウイルス遺伝子の検出
 - ・迅速診断法
 - 気道感染：インフルエンザウイルス，RSウイルス，アデノウイルス，hMPV
 - 眼感染：アデノウイルス
 - 消化器感染：ロタウイルス，アデノウイルス，ノロウイルス
 - ・PCR, real-time PCR
 - ・LAMP, real-time LAMP
- ③血清IgM抗体の検出
- ④血清抗体 (IgG抗体) の有意上昇

hMPV：ヒトメタニューモウイルス

外の部位からウイルスが分離されたときは注意が必要である。しかし，エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎時には便からのウイルス分離が，全身性サイトメガロウイルス (cytomegalovirus：CMV) 感染症時には尿や唾液からのウイルス分離が診断の参考となる。分離されたウイルスを用いて，ウイルス遺伝子型の検索や変異の検討，抗

表4 ウイルス分離用サンプル採取・サンプル輸送の原則

- ①病変部位（咽頭拭い液，後鼻腔液，ときに便）から綿棒を用いてサンプルを採取する
- ②採取したサンプルは検体輸送培地（ないときは生理食塩水）に入れ，乾燥させないようにする
- ③木の綿棒でサンプルを採取した場合は，綿棒を攪拌後サンプル液を絞り落とし，綿棒を取り除いておく^{*1}
- ④血液はEDTAを用いて採取する^{*2}
- ⑤髄液・尿・糞便・気管支肺胞洗浄液・鼻腔吸引液はそのまま保存する
- ⑥細胞に接種するまでの期間が短期間（1週間まで）の場合は，4℃で保存する
- ⑦細胞に接種するまでの期間が長期間の場合は-80℃で保存する．-20℃では保存しない
- ⑧PBMCを保存する場合は，EDTA血をフィコール比重遠心法で分離後，セルバンカー[®]に再浮遊させ，-80℃以下で保存する
- ⑨臨床症状および分離を目的とするウイルスを検査側に伝える

*1：木材は抗ウイルス作用や殺菌作用がある。

*2：ヘパリンはPCRによる核酸増幅を抑制する作用がある。近年はヘパリン血でもPCRを走らせる方法が開発されている。

・-20℃で保存すると，エンベロープを持つウイルスでは融解時エンベロープが破壊される。

・エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎を疑うときは，髄液・便・咽頭拭い液を採取する。

・麻疹や風疹を疑うときは，咽頭拭い液・EDTA血・尿を採取する。

・エンテロウイルスの場合は便中に長期間ウイルスが排出され，麻疹の場合は回復後も尿中にウイルス抗原が検出される。

・バルボウイルスB19（血清中）やHHV6（PBMCに感染）は回復後も検出される。

ウイルス薬に対する感受性検査，ワクチン開発などが行われている。流行状況から疫学的検討が必要な場合は，各県・政令指定都市の地方衛生研究所（地研）に調査の協力を依頼する。

効果的にウイルス分離を行うためには，適切な検査材料の採取と適切な輸送，保存が大切である。ウイルス分離を行ううえでの基本事項を表4に記載した^{1,6)}。病変部位から綿棒で採取したサンプルは，1~2mLのウイルス検体輸送培地（ゼラチンやウシ血清アルブミンなどのウイルス安定剤が入った細胞培養液）に入れ，乾燥させないようにする。水疱液を採取する場合は，表面を生理食塩水で清拭し，水疱内容をツベルクリン注射器で採取後，0.2mLの生理食塩水を追加する。

サンプル採取後1週間以内に細胞に接種するときは4℃で，細胞に接種するまでに1週間以上要する場合は-80℃で保存する。エンベロープを有するウイルスを-20℃で保存すると，融解時にウイルスが失活するため，ウイルス分離用サンプルは-20℃では保存しない。末梢血単核球（peripheral blood mononuclear cell：PBMC）を長期間保存する場合は，フィコール比重遠心法で分離後，セルバンカー[®]に再浮遊させ-80℃以下で保

存する。

分離しようとする目的ウイルスにより，分離に用いる細胞は異なっている（表5）⁷⁻¹¹⁾。採取した検査材料の患者情報，目標とするウイルスなどを検査側に連絡することが大切である。ウイルス増殖は細胞変性効果（cytopathic effect：CPE）の出現で判定する。CPE出現までの期間は，早いと翌日，遅いと3週間以上必要である。数代盲継代するとCPEが出現することもある。分離されたウイルスは中和試験や蛍光抗体法で同定する。

2. ウイルス抗原検出検査

近年，病巣部からウイルス蛋白を迅速に検出する検査法が開発されている⁷⁻⁹⁾。迅速診断検査法が市販されている対象ウイルスを表3に示した。測定にはラテックス凝集法（latex agglutination test：LA），酵素免疫法（enzyme immunoassay：EIA），免疫クロマト法が用いられている。いずれもウイルス蛋白とウイルス蛋白に対するモノクローナル抗体を反応させ，反応を金コロイド等により可視化させたものである。多くは10⁴/mL以上のウイルスが存在すると陽性になる。ウイルス分離よりも感度は劣るが迅速性に優れている。

表5 目的とするウイルスと分離に用いる細胞

ウイルス	分離に用いる細胞
麻疹ウイルス	B95a細胞, Vero-SLAM細胞
風疹ウイルス	RK細胞, Vero細胞
ムンプスウイルス	Vero細胞
VZV, HSV, CMV	ヒト線維芽細胞 (HF)
HHV6, HHV7	臍帯血由来末梢血単核球 (PBMC)
インフルエンザウイルス	MDCK細胞, 発育鶏卵
RSウイルス	HEp-2細胞, FL細胞, Vero細胞
ヒトメタニューモウイルス	LLC-MK2細胞, VeroE6細胞
アデノウイルス	A549細胞, HEp-2細胞, RD細胞
エンテロウイルス	HF細胞, HEp-2細胞, Vero細胞, RD-18S細胞, GMK細胞
ライノウイルス	HF細胞, HEp-2細胞, Vero細胞
パラインフルエンザウイルス	Vero細胞, VeroE6細胞, LLC-MK2細胞, HeLa細胞

VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス, HSV: 単純疱疹ウイルス, HHV: ヒトヘルペスウイルス

・Vero-SLAM細胞はVero細胞に麻疹ウイルス野生株のレセプターであるSLAMを遺伝子挿入した細胞。

・ウイルス分離は薬剤耐性などのウイルスの性状解析や抗原性の解析に必要である。

・インフルエンザウイルスでは分離されたウイルスはワクチン候補株の選定に用いられる。

CMV感染における好中球中のpp65抗原検出は、移植患者などの免疫不全宿主におけるCMV感染症の早期診断に有用である。

3. ウイルス核酸検査

ウイルス感染症の診断やウイルス感染症の病態の解明に、polymerase chain reaction (PCR) や loop-mediated isothermal amplification (LAMP) を用いた核酸検出法、real-time PCR や real-time LAMP を用いたウイルス核酸の定量的検討が行われている。多くは専門の研究機関で行われているが、比較的頻度の高いHBV, HCV, HIV, 単純ヘルペスウイルス, CMV, EBウイルスなどはコマーシャルラボでも検査が可能である。

2012年を目途に排除を目指している麻疹では、咽頭拭い液, PBMC, 尿を用いたPCR検査が診断に必須である。地研で検査するシステムが整理されている。2010年から成人男性を中心に流行している風疹も咽頭拭い液, PBMC, 尿を用いたPCR検査が診断に有用である。

PCR, LAMPともに感度に優れた方法である。しかし、これらの検査法は必ずしも感染性のある

ウイルス粒子を検出していないこと、ときに潜伏感染しているウイルスを検出する危険性があること等、検査の限界を理解しておくことも大切である。多くのウイルス感染症では、病巣や末梢血から検出されるウイルス量と病勢とはよく一致している。ウイルス量が定量的に解析できる real-time PCR や real-time LAMP は、臨床経過の診断や病態研究に用いられている。

4. ウイルス抗体検査

ウイルス抗体検査法のゴールドスタンダードは、抗体の生物学的活性と抗体量が一度に測定できる（感染防御抗体が検出できる）中和法（neutralizing test: NT）である¹⁾。赤血球凝集抑制法（hemagglutination inhibition test: HI）も抗体の生物学的活性を測定している。NTは手間と時間がかかるため、簡便に抗体が測定できるEIA法、粒子凝集法（particle agglutination test: PA）、LAが開発されている。いずれも抗体の蛋白量を測定する方法であるが、NTやHIとの互換性が基準となっている¹²⁾。

抗体測定方法は、測定原理から2種類に分類される（表6）。一つは血清を2倍階段希釈して測

表6 抗体測定の原因と測定方法

1. 階段血清希釈法	2. 一定濃度血清希釈法
1) 抗原抗体反応を検出	1) 検量線から算出
・粒子凝集法 (PA)	・酵素免疫法 (EIA)
・間接蛍光抗体法 (IFA)	・放射性免疫測定法 (RIA)
・免疫付着赤血球凝集法 (IAHA)	・化学発光免疫測定法 (CLIA)
2) 反応せずに残ったウイルス, 抗原または補体を検出	・ラテックス凝集比濁法 (LA)
・中和法 (NT)	
・赤血球凝集抑制法 (HI)	
・補体結合法 (CF)	

階段血清希釈法は一般に手作業で行われ、目視で判定される。抗体価は「倍」で表示される。一方、一定濃度血清希釈法は機械化が可能であり、多数の検体を測定するのに適している。抗体価は「単位」で表示される。

表7 目的に応じて選択する代表的なウイルス抗体検査法

ウイルス	免疫の有無 確認	感染症の診断	
		シングル血清	ペア血清 (有意上昇)
麻疹ウイルス	NT, EIA-IgG, PA	EIA-IgM	EIA-IgG, NT, HI, PA
風疹ウイルス	HI, LA, EIA-IgG	EIA-IgM	HI, LA, EIA-IgG
ムンプスウイルス	EIA-IgG	EIA-IgM	EIA-IgG, HI, NT
VZV	IAHA, EIA-IgG	EIA-IgM	IAHA, EIA-IgG
CMV	EIA-IgG, FA-IgG	EIA-IgM, FA-IgM	EIA-IgG, FA-IgG
EBウイルス	EBNA	VCA-IgM, EADR	VCA-IgG
パルボウイルス B19	EIA-IgG	EIA-IgM	EIA-IgG
インフルエンザウイルス	HI		HI
アデノウイルス	NT		NT, CF
RSウイルス	NT		NT, CF
日本脳炎ウイルス	NT		NT, HI
ポリオウイルス	NT		NT

IAHA: 免疫付着赤血球凝集法, FA: 蛍光抗体法, CF: 補体結合法

・NT, HI, PA, CFでの有意上昇は4倍以上, EIA-IgG, LAでの有意上昇は2倍以上の抗体上昇

・EBV感染では感染早期にEADR抗体, VCA-IgM抗体が検出され, 次いでVCA-IgG抗体が検出され, 抗体陽転化するとEBNA抗体が検出される。EBV持続感染ではEBNA抗体は検出されない。

定する方法であり、抗体価は血清希釈倍数 (倍) で表される⁴⁾。もう一つは、血清を一定濃度に希釈し、標準血清の検量線から抗体価を求める方法である。抗体価は単位で表される。世界保健機関 (WHO) は値付けした標準血清を作成し、測定方法にかかわらず抗体価を国際単位で表示するよう求めている。HBV, 麻疹, 風疹, 水痘, パルボウイルス B19 などでは標準血清が作成されている。

ウイルス抗体が測定されるのは、ウイルス感染症の診断時と免疫状態の診断時である。目的に

じて選択される抗体測定方法を表7に示した。

1) ウイルス感染の診断

ウイルス感染症初感染の診断には、急性期 IgM 抗体の検出と血清抗体の有意上昇が用いられる。本邦で頻用されているデンカ生研の IgM 抗体測定試薬は、早期診断を目的に開発されたため、感度は高いが、ときに非特異陽性や回復後も長期間低い値で陽性が持続することがある^{13,14)}。ムンプス IgM 抗体測定試薬は改良され¹⁵⁾、現在、麻疹 IgM 抗体測定試薬の改良が行われている。ウイルス血清抗体価は、体内で増殖したウイルス