

分担研究報告書

風疹IgGおよびIgM同時検出イムノクロマト法迅速キットのIgM特異性に関する研究

研究分担者 森 嘉生 国立感染症研究所ウイルス第三部 室長

研究要旨

風疹抗体検出イムノクロマト法(ICA)迅速キットは、ワクチン接種の基準となる風疹IgG抗体に加え、風疹IgM抗体も検出される。健康人を対象とする風疹第5期定期接種事業において、風疹IgM抗体がどのような原因で、どの程度の頻度で生じるかを把握することは、本キットを風疹第5期定期接種事業で活用が可能かを判断する上で、重要な判断材料となる。本研究ではICA迅速キットで風疹IgM抗体陽性だった場合を想定し、原因究明するための抗体検査スキームをデザインしたが、登録医療機関での検査においては風疹IgM陽性が認められず、検体を収集し精査することができなかった。一方で複数の登録医療機関においてICA迅速キットの風疹IgG抗体の検出感度が低いことが疑われる事象が見られたことから、ICA迅速キットの風疹IgG抗体の検出感度の性能調査を、健康成人血清パネルを用いて実施した。その結果、第5期定期接種の基準となる風疹HI抗体価または風疹IgG抗体価を保有している検体の24.6%-29.0%しか本ICA迅速キットで陽性とならず、少なくとも今回検査に用いたロットについては、第5期定期接種の接種対象を十分に評価することはできないことが示された。本ICA迅速キットを第5期定期接種の抗体検査や診断の補助等に用いるためには、風疹IgG抗体の検出感度が十分になかったことの原因究明が必要であると考え

A. 研究目的

厚生労働省は、風しんの追加的対策として、抗体保有率が低い昭和37年4月2日～昭和54年4月1日生の男性を予防接種法に基づく定期接種の対象とし、原則無料で風しん抗体検査及び陰性者への定期接種を実施したが、令和元年からの3年間では当初目標を大きく下回った。令和3年12月17日に本事業の2024年度末までの延長が承認されたが、対象者が抗体検査ならびにワクチン接種を受ける割合をより向上させることが喫緊の課題となる。

これまでは抗体検査を受けた後、検査結果が出るまでに数日かかることから、対象者はワクチン接種を受けるためには、複数回医療機関に出向くなどの対応が必要であった。アボット社イムノクロマト法(ICA)迅速キット(バイオラインルベラIgG/IgM)は採血当日に医療現場で即日結果が判明するため、対象者の利便性を向上させるツールとして有用と考えられ、令和4年度においては、一部の医療機関において試験運用が行われることとなった。ただし、このICA迅速キットは、風疹第5期定期接種事業で測定が必要な風疹IgG抗体だけでなく、風疹IgM抗体も同時に検出される。風疹IgM抗体陽性は、風疹罹患の可能性を示唆する検査結果であり、診療によって風疹罹患の診断が行われる必要がある。一方で、IgM偽陽性や、長期にわたる低値IgM抗体陽性例も報告されており、このICA迅速キットで見られる風疹IgM抗体陽性がどのような原因で生じることが多いかを検証することは、本キットを事業に本格導入するにあたって評価する必要がある。そのため、試験

運用期間中に登録医療機関においてICA迅速キットによってIgM抗体が陽性と判定された検体を収集し、その原因を精査することとした。さらに得られた情報から、実際の運用における精査スキームの提案を行うことを目的とした。

試験運用期間中に複数の登録医療機関から、ICA迅速キットの風疹IgG抗体の感度が低い可能性があるとの指摘をうけた。令和4年1月16日に実施された第3回班会議において、本キットの風疹IgG抗体検出感度について精査の必要があるとの結論に達し、急遽、風疹HI抗体価およびIgG抗体価の判明している健康成人血清パネルを用いて、本キットによる風疹IgG抗体検出感度の評価を実施した。

B. 研究方法

1) ICA迅速キットによる風疹IgM抗体陽性の精査と精査スキームの構築  
実際に登録医療機関で風疹IgM抗体が陽性だった残検体を収集し、追加試験を実施することで、陽性の原因を推定する。追加で2～4週後の血清検体が得られた場合にはこれも用いる。実施する試験は、1) 風疹IgM抗体価測定、2) 風疹IgGAvidity検査、3) ペア血清の風疹IgG抗体価測定とした。得られた情報から適切かつ実用可能な精査スキームの構築を行う。

2) ICA迅速キットの風疹IgG抗体検出に関する性能評価

2017年～2020年に採取された272検体からなる健康成人血清パネルをICA迅速キット(ロット07BDH001A)で測定した。検査はキットの添付資料に従い実施し、2名の目視によって判定を実施した。本結果を測定済みの風疹HI抗体価ならびに風疹IgG抗体価の結果との比較解析を行なった。本パネ

ルは表1の体外診断用医薬品で値付けされている。

表1 比較検討に用いた風疹抗体測定用体外診断用医薬品

| 測定項目    | キット名              | 販売企業          | 測定検体数 |
|---------|-------------------|---------------|-------|
| 風疹HI抗体  | 風疹ウイルスHI試薬「生研」    | デンカ株式会社       | 272   |
|         | ウイルスEIA「生研」ルベラIgG | デンカ株式会社       | 272   |
| 風疹IgG抗体 | BioPlex MMRV IgG  | バイオラッドラボラトリーズ | 230   |
|         | Rubella-G・アボット    | アボットジャパン      | 230   |

(倫理面への配慮)

ICA迅速キットによる風疹IgM抗体陽性の精査と精査スキームの構築については、第5期定期接種の抗体検査で使用された残血清と、風疹IgM抗体陽性だった際に後日採取され、医療機関で検査された残血清を使用することから本研究で新たに採血を行うことはしない。個人情報情報は医療機関からレジストリに登録された情報のみを使用し、個人を特定できる情報は収集しない。本研究は国立感染症研究所人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会において承認された上で実施された(受付番号1378)。

健常成人血清パネルを使用したICA迅速キットの風疹IgG抗体検出感度の性能評価では、風疹抗体測定体外診断薬の性能評価のために整備された血清を使用した。血清パネルの整備ならびに性能評価は国立感染症研究所人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会において承認された上で実施された(受付番号1092)。

## C. 研究結果

### 1) ICA迅速キットによる風疹IgM抗体陽性の精査と精査スキームの構築

本研究期間を通じてICA迅速キットで風疹IgM抗体陽性となる検体は存在せず、非特異反応による偽陽性の割合は高くはないことが示唆された。風疹IgM抗体陽性検体がなかったことから、検体を収集しての精査は行うことができず、精査スキームの確立はできなかった。IgM抗体が陽性となる原因としては、(1)最近の風疹罹患もしくは風疹含有ワクチン接種による急性反応、(2)長期風疹IgM抗体の持続的陽性、(3)偽陽性が想定される。実際に風疹IgM抗体が陽性だった場合には、(1)が原因で陽性となった場合は、風疹IgM抗体価が高値となりやすい。ペア血清では風疹IgGの陽転もしくは抗体価の有意上昇が見られ、初感染の場合にはIgGアビディティは低値となることが想定される。(2)が原因で陽性となった場合は、風疹IgM抗体価は低値であることが多く、ペア血清でIgG抗体価の有意変動は無く、IgGアビディティは高値となる。(3)が原因の場合は、他のIgMキットで陰性となるなど、検査間で判定の相違が生じることが想定される。上記のような基準で精査するのが良いと考えられた。

### 2) ICA迅速キットの風疹IgG抗体検出に関する性能評価

健常成人血清パネル272検体のうち266検体について、ICA迅速キットで風疹IgG抗体の検出を行なった。その結果、風疹IgG抗体陰性と判定されたのは204検体、陽性は62検体であった(表2)。第5期定期接種において接種対象となるHI抗体価(8未満および8)を示した検体のうち、ICA迅速キット陰

表2 ICA迅速キットによる風疹IgG抗体検出結果とHI抗体価に基づく第5期定期接種の接種基準との比較

|                                 |    | HI試験に基づく<br>第5期定期接種対象 (HI価) |               | Total |
|---------------------------------|----|-----------------------------|---------------|-------|
|                                 |    | 対象<br>(8未満, 8)              | 非対象<br>(16以上) |       |
| バイオライン<br>ルベラIgG/IgM<br>(風疹IgG) | 陰性 | 14                          | 190           | 204   |
|                                 | 陽性 | 0                           | 62            | 62    |
| Total                           |    | 14                          | 252           | 266   |

性であったのは100%(14/14)であった一方、非対象のHI抗体価(16以上)を示した検体のうち、ICA迅速キット陽性であったのは、24.6%(62/252)であった。他の風疹IgG抗体測定キットで測定した場合の第5期定期接種の接種基準と比較した場合もほぼ同様の結果が得られた(表3)。

表3 ICA迅速キットによる風疹IgG抗体検出結果と風疹IgG抗体価に基づく第5期定期接種の接種基準との比較

|                                         | 試薬                          | 対象基準* | 検体数<br>(n=) | 対象一致率        | 非対象一致率         | 全体一致率          |
|-----------------------------------------|-----------------------------|-------|-------------|--------------|----------------|----------------|
| vs<br>バイオライン<br>ルベラ<br>IgG/IgM<br>(IgG) | HI試薬                        | ≤8    | 266         | 100% (14/14) | 24.6% (62/252) | 28.6% (76/266) |
|                                         | ウイルス抗体EIA<br>「生研」ルベラIgG     | <6.0  | 266         | 100% (28/28) | 26.1% (62/238) | 33.8% (90/266) |
|                                         | BioPlex MMRV IgG<br>(風疹IgG) | <1.5  | 225         | 100% (42/42) | 29.0% (53/183) | 42.2% (95/225) |
|                                         | Rubella-Gアボット               | <15   | 225         | 100% (36/36) | 28.0% (53/189) | 39.6% (89/225) |

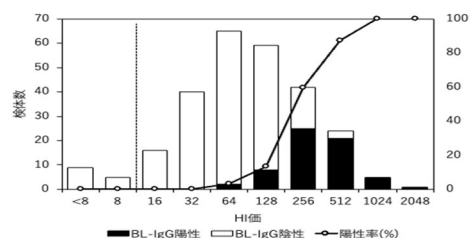


図 HI抗体価とICA迅速キット (BL) の風疹IgG抗体検出結果の関係

HI抗体価とICA迅速キットの判定との関係を検討したところ、HI抗体価32以下では陽性になる検体はなかった(図)。HI抗体価が高値になるに従い陽性率が増加し、HI抗体価256の検体でようやく50%以上の検体が陽性となった。これらのことから、ICA迅速キット(ロット07BDH001A)は、第5期定期接種の接種基準を判定するには、抗風疹IgG抗体に対する十分な感度がないことが示唆された。本ICA迅速キットを第5期定期接種の抗体検査や診断の補助等に用いるためには、風疹IgG抗体の検出感度が十分になかったことの原因究明が必要であると考えられる。

## D. 研究発表

- 論文発表  
該当なし
- 学会発表  
該当なし  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 特許取得  
該当なし
- 実用新案登録  
該当なし
- その他  
該当なし