

特別寄稿

麻疹・風疹などの診断と各疾患に対する 免疫保有判断に使用すべき抗体検査

府医感染症対策委員会委員・京都市立病院感染症科 清水 恒広

1. はじめに

2008年も春先より麻疹の流行が見られ、全国での報告数は、8月現在、すでに1万人を超え昨年より大幅に増加している。2012年の麻疹排除に向け、中学1年生、高校3年生を対象としたMRワクチンの2回目接種も開始されたが、接種率はなかなか向上しないようである。大学への入学前や、学校・医療関連施設への実習前に、麻疹や風疹などの抗体検査を受けるよう勧める大学・施設が増え、各医療機関にも抗体検査を希望する学生の相談が増加している。しかし、各疾患に対する免疫の有無をどの抗体検査で調べればよいか明確な指針は示されていない。この拙文では、麻疹、風疹、水痘、ムンプスの4疾患、特に麻疹を中心に、罹患時に診断するために使用する抗体検査と、各疾患に対する免疫の有無を判断するために使用する抗体検査について考えてみたい。

2. 診断のために使用すべき抗体検査

一般医家が施設内で、もしくは外部検査会社に委託して種々の抗体検査を行う場合、施行できる検査には限りがある。麻疹に関して選択できるものには、麻疹に対するIgG抗体とIgM抗体をEIA価として、その有無を判断するEIA法(Enzyme-Immuno-Assay, 酵素免疫法)、麻疹に対するIgG抗体を半定量(16倍、32倍など)の形で判断するHI法(Hemagglutination Inhibition test, 血球凝集抑制反応)・NT法(Neutralization Test,

中和反応)・CF法(Complement Fixation test, 補体結合反応)・PA法(Particle Agglutination test, ゼラチン粒子凝集反応)がある。このうちPA法は、国立感染症研究所による麻疹抗体保有率調査の際に用いられている方法であるが、一般の外部検査会社では実施しないことが多い。したがって、一般医家が選択できる抗体検査は、EIA法、HI法、NT法、CF法の4種が主体となる。この中で、さらにCF法は感度が低いため、免疫の有無の判断に使用するべきではないし、種々のウイルス感染症の診断にも可能なら使用を避けたほうがよいと考えている。

麻疹を例にとると、診断のゴールドスタンダードは、咽頭拭い液や血液からのウイルス分離であり、次いでPCR法によるウイルス核酸の検出になるが、現在の保険診療では実施できない。

抗体検査で診断する場合、時間を要するが確実な方法は、約2週間の間隔をおいた急性期と回復期の血清を、「ペア血清」として同時に検査会社に提出し、麻疹IgG抗体を半定量的に測定する検査、すなわち、HI法、NT法、CF法のいずれかを行うことである。回復期にかけてIgG抗体量が急性期の4倍以上上昇していれば麻疹と診断できる。採取時期の異なる血清を同時に検査に提出するのは、異なる検査日の異なる検査技師による検査誤差を回避するためであるが、実際の保険診療上は、血清の採取当日にそれぞれ提出し検査せざるをえないであろう。HI法、NT法、

CF法の中で、NT法は、実施に手間と時間を要するため(結果を得るまで2~3週間かかる)、臨床の現場では不向きである。したがって、麻疹を診断する際に、麻疹IgG抗体を測定する方法として選択できるのは、HI法とCF法であるが、筆者は感度の問題からHI法を好んで使用する。

一方、EIA法は、IgG抗体とIgM抗体をEIA価として、比較的速く結果が得られるため、麻疹の診断では頻用されている。麻疹ワクチン未接種かつ麻疹未罹患患者の急性期に、IgMのEIA価が基準を超えて十分上昇していれば、ワンポイントで検査診断が完結する。ただ、麻疹IgM抗体は発疹出現後3日で検出され、発疹出現後30日で検出されなくなり、一方、麻疹IgG抗体は発疹出現後7日以降に検出され、発疹出現後14日でピークになるとされているので、EIA法を選択するなら検査時期に注意したい。また、麻疹IgM-EIA価とIgG-EIA価の両者とも抗体の定量的な数値ではないので、ペア血清で有意な上昇を判断することはできない。ペア血清で急性期にIgM-EIA価ないしIgG-EIA価が陰性で、回復期に十分陽性を示せば麻疹と診断できるのみである。

以上のことを踏まえた上で、さらにEIA法の問題点を指摘したい。

- (1) 麻疹EIA法(IgM)は感度が良いため偽陽性を生ずることがある

反復するRSウイルス感染後、带状疱疹、風疹、エンテロウイルス、ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、ヒトエリスロウイルス(パルボウイルス)B19感染などで偽陽性が報告されている。EIA価として、カットオフ値をやや越えた2.0~4.0程度を示すことが多い。偽陽性が疑われる場合の麻疹の確定には、他の方法(HI法やCF法)でIgG抗体の有意な上昇(4倍以上)を

確認する。

- (2) 修飾麻疹では急性期に麻疹IgM-EIA価が上昇しないことがある

麻疹ワクチン接種者などに発症した麻疹、すなわち修飾麻疹では、典型的な臨床症状が現れず臨床診断が難しい。しかもIgM-EIA価が十分上昇しないことがある。この場合も、他の方法(HI法やCF法)でIgG抗体の有意な上昇(4倍以上)を確認する必要がある。修飾麻疹の場合、急性期の血清で麻疹IgG-EIA価が異常に高値を示すことがあり、修飾麻疹を疑う目安となる。

以上をまとめると、抗体検査で麻疹を診断するには、時間を要する場合もあるが以下のような方法が実際的かもしれない。

- (1) まず、急性期の適切な時期に、麻疹IgM-EIA価(と麻疹IgG-EIA価)を測定した上で、念のため急性期の血清を保存する。
- (2) もし、IgM-EIA価がカットオフ値を十分超えて陽性(5.0前後以上)なら麻疹と診断する。
- (3) もし、IgM-EIA価が陰性ないし偽陽性も疑われる程度の上昇なら、急性期の保存血清と、初回採血より約2週間後の回復期の血清とをペアにして、HI法ないしCF法でIgG抗体を測定し、回復期にかけて4倍以上の上昇を認めれば麻疹と診断する。

もちろん、初回にIgM-EIA価が陰性で2回目の採血で十分陽性化した場合、また、初回にIgG-EIA価が陰性で2回目の採血で十分陽性化した場合も、麻疹と診断できる。

その他のウイルス疾患では、風疹の診断も麻疹と同様にEIA法を基本に行い、初回採血で診断が難しい場合に、ペア血清中の風疹

IgG 抗体の上昇の有無を HI 法などで調べる。水痘とムンプスは臨床症状や所見から診断することが多いが、抗体診断を行うなら EIA 法を使用する。

3. 免疫の有無を判断するために使用すべき抗体検査

麻疹に対する免疫の有無を判断するには、どの抗体検査を使用すればよいのだろうか？前項で述べたように、PA 法は外部検査会社ではほとんど実施していないので、一般医家が利用できるものは、EIA 法、HI 法、NT 法、CF 法の4種である。この中で、診断はともかく、免疫の有無を判断するために CF 法を使用してはならない。感度が低いからである。HI 法は、以前免疫の有無を判断する上でよく用いられたが、明確な麻疹罹患歴のある者においても陰性結果を示すこと（偽陰性）があるため、現在ではあまり使用されていない。したがって残るのは EIA 法と NT 法である。

まず、EIA 法で測定される抗体は、麻疹に対する防御抗体を示すものではなく、また測定結果は EIA 価で表示され、抗体量ではないため、EIA 価でどの程度なら防御抗体を十分保有し麻疹に対して「免疫がある」と判断されるか、まだ明確な基準はない。現在、国立感染症研究所で、デンカ生研キットを用いた標準化作業が行われているが、非公式な見解としては、麻疹に対して「免疫がある」と判断するには、EIA 価は「2桁」以上、すなわち10.0以上を示す必要があるようだ。

他方、NT 法で半定量的に測定される抗体は、麻疹に対する防御抗体を示しており、通常4倍以上あれば、麻疹に対して「免疫がある」と判断できる。しかし、この NT 法は、EIA 法より安価であるが、検査に時間と労力を要するため、大量検体の処理は不可能であるし、採算を考える検査会社も実際受託しない。したがって、筆者は、個別で相談に来院する学生で、時間に余裕がある場合には NT 法を選択し、高価でありやや信頼性に欠ける

が、時間の余裕のない学生には IgG-EIA 価測定を選択している。

その他の疾患では、風疹なら HI 法で測定される抗体が防御抗体を示すと考えられ、一般には16倍以上、医療関係者なら32倍以上を「免疫あり」としている（安全側に立ち、一般人でも32倍以上とする専門家もいる）。水痘とムンプスでは、一般には各疾患に対する IgG-EIA 価で判断することが多い。やはり麻疹と同様「免疫あり」とされる EIA 価の基準が定まっておらず、「6.0以上」、「8.0以上」と設定する施設が多い。基準を高く設定すればワクチン対象者が増え、低く設定すると免疫を十分保有していない者をとりこぼしてしまう危険性があり、対処は難しい。ただし、水痘の場合、風疹の HI 法に相当し、十分防御抗体を反映する IAHA 法 (Immune Adherence Hemagglutination test, 免疫粘着赤血球凝集反応) があり、外部の検査会社によっては実施するようだが、数は非常に少ない。

以上の内容を表の形でまとめる。

4. おわりに

入学前や実習開始前に大学や施設が学生に抗体検査を強制する最近の流れは、やや行き過ぎのような印象が否めない。各抗体検査での判断には限界があり、各疾患が100%発症しないことを保証するものではない。抗体検査はすべて自費検査となるため、学生ならびにその家族には大きな負担を強いる。施設によっては、初回の抗体検査を行い、抗体価が低ければワクチン接種を命じ、さらにワクチン接種により抗体が上昇したかどうかを確認させるところもある。学生、その家族には更なる負担である。そのような体制で臨むよりも、まず記録上のワクチン接種歴を正確に把握し、麻疹風疹なら明確な罹患者は除き、1回接種した記録があれば2回目の追加接種を、過去に接種歴がないか不明の場合は、間隔をあけて2回の接種を目指すべきではないだろ

うか？ 時間とお金の無駄も省けると思う。国や行政による指導を期待したいところである。

参考文献

1. Cherry, J. D., Measles Virus : *In* Textbook of Pediatric Infectious Diseases 5th edition. SAUNDERS, 2004, pp.2283-2304.
2. Gershon, A. A., Measles Virus (Rubeola) : *In* Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition. CHURCHILL, 2003, pp.2031-2038.
3. Barinaga, J. L. and Skolnik, P. R., Clinical presentation and diagnosis of measles : *In* UpToDate 15.2.
4. Dietz, V., : The laboratory confirmation of suspected measles cases in settings of low measles transmission : conclusions from the experience in the Americas. *Bull World Health Organ.* 2004;82:852-57.

表 各疾患に対する免疫保有の有無を調べる抗体検査法

疾 患	抗体検査法	「免疫有り」の基準
麻 疹	EIA 法	10.0以上 (EIA 価)
	NT 法	4倍以上
風 疹	HI 法	16倍以上 (医療従事者は32倍以上)
水 痘	EIA 法	6.0以上または8.0以上 (EIA 価)
	IAHA 法	4倍以上
ムンプス	EIA 法	6.0以上または8.0以上 (EIA 価)