

麻疹，風疹，水痘，ムンプスに対する抗体 測定方法と陽性率の比較

¹⁾川崎医科大学小児科, ²⁾川崎医科大学呼吸器内科

寺田 喜平¹⁾ 新妻 隆広¹⁾ 大門 祐介¹⁾
片岡 直樹¹⁾ 二木 芳人²⁾

(平成 12 年 5 月 10 日受付)

(平成 12 年 6 月 13 日受理)

Key words : measles, rubella, chickenpox, mumps, antibody

要 旨

我々の以前の看護大学や医科大学における院内感染防止対策の調査でウイルス抗体測定法の選択について混乱があると思われた。そのなかで選択頻度の多かった EIA 法による IgG 抗体, HI 法, CF 法における測定感度の比較を行った。対象は看護大学や短期大学の看護学生 175 名であった。麻疹, 水痘, ムンプスの EIA 法の IgG 抗体による抗体陽性率はそれぞれ 96.6%, 93.7%, 83.3%, 風疹の HI 法による抗体陽性率は 92.0% であった。EIA 法の IgG 抗体を基準にすると, HI 法の測定感度は麻疹 75.1%, 水痘 102.4% (IAHA 法), ムンプス 69.2% で, CF 法の感度はそれぞれ 20.6%, 38.7%, 8.0% であった。水痘では IAHA 法が EIA 法より良好な感度であったが, EIA 法の IgG 抗体 (±) を陽性とするると逆に EIA 法の方が良かった。CF 法による風疹の感度は HI 法を基準にして 10.9% であった。我々の以前の検討では風疹の HI 法の感度は EIA 法と同一であった。以上より, 水痘の IAHA 法, 風疹の HI 法を除き, EIA 法を選択すべきである。米国では 1995 年に風疹抗体の EIA 法におけるカットオフ値は下げられており, 我が国でも検討が必要である。また水痘抗体も EIA 法で IgG 抗体 (±) が IAHA 法で陽性であったため, カットオフ値について検討が必要と思われた。

[感染症誌 74: 670~674, 2000]

序 文

これまで我々は学生の院内感染防止の観点から, 全国の医科大学¹⁾や看護大学ならびに短期大学²⁾において, 麻疹, 風疹, 水痘, 流行性耳下腺炎に対する抗体測定の有無や測定方法などのアンケート調査を行った。その結果感度の低い CF 法などで測定している大学が意外と多く, 測定方法の選択に混乱があると感じた。抗体測定方法は補体結合反応 (CF), 赤血球凝集阻止反応 (HI), 中

和反応 (NT), 蛍光抗体反応 (FA), 酵素結合免疫吸着反応 (ELISA, EIA) など多くの方法がある。感度の低い方法で測定すると, 偽陰性から既往歴はなかった, あるいはワクチンを接種していても有効ではなかったと判断される。そのためワクチン接種を勧奨されたり, 抗体保有率が実際より低い値になったりする。また捜しえた限りでは抗体測定法による陽性率の比較検討した報告が見当たらなかった。我々は麻疹, 風疹, 水痘, 流行性耳下腺炎の抗体について, 同一検体で CF 法, HI 法, EIA 法による陽性率について比較検討を行っ

別刷請求先: (〒701-0192) 岡山県倉敷市松島 577

川崎医科大学小児科 寺田 喜平

Table 1 Comparison of the positivity rates against viral infections by assays

Viral infection	IgG antibody by EIA assay	HI/IAHA assay	CF assay
measles	169 (1) /175 (96.6%)	127/175 (72.6%)	22/109 (20.2%)
chickenpox	164 (5) /175 (93.7%)	168/175 (96.0%)	44/109 (40.4%)
mumps	146 (14) /175 (83.3%)	101/175 (57.7%)	8/109 (7.3%)
rubella	not done	161/175 (92.0%)	11/109 (10.1%)

() at EIA assay means numbers of IgG antibody (±)

たので、その結果を報告する。

対象と方法

対象は川崎医療短期大学と川崎医療福祉大学看護学部の学生、計 175 名であった。大学附属病院における臨床看護実習前の学生同士の採血実習において採取された血液を本人の承諾を得て測定した。川崎医療短大の学生では、麻疹と流行性耳下腺炎に対する抗体は EIA 法、HI 法、CF 法で測定した。水痘に対する抗体は EIA 法、IAHA 法、CF 法で、風疹は HI 法、CF 法で測定した。川崎医療福祉大学の学生では、麻疹と流行性耳下腺炎に対する抗体は EIA 法、HI 法で、水痘は EIA 法、IAHA 法で測定した。すべてエスアールエルに測定を依頼した。用いられた測定試薬はデンカ生研製で、EIA 法による IgG 抗体については測定キットを用い、それぞれムンプス、麻疹、水痘 IgG (II)-EIA「生研」を使用した。すでに風疹抗体については 887 名で HI 法と ELISA 法の比較³⁾をしていたので、今回は行わなかった。

結果

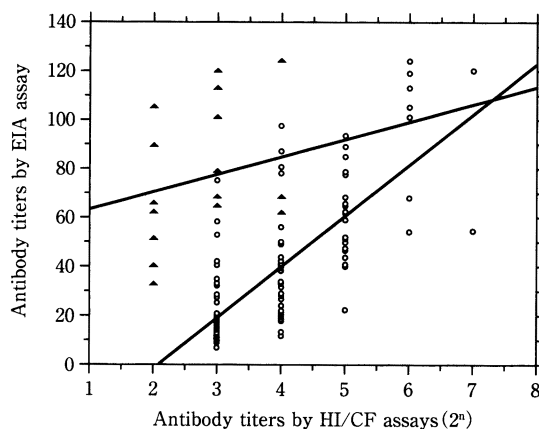
1) 麻疹抗体価の比較 (Table 1)

陽性率は EIA 法の IgG 抗体では 96.6% (169/175 名)、HI 法では 72.6% (127/175 名)、CF 法では 20.2% (22/109 名) であった。EIA 法で IgG 抗体 (±) が 1 名あり、HI 法や CF 法では陰性であった。測定方法による陽性率の比較では、EIA 法を基準にした感度は HI 法で 75.1%、CF 法では 20.6% であった。EIA 法による陰性のカットオフ値は吸光度 2.0 未満⁴⁾であるが、HI 法や CF 法の陽性検体の中で EIA 法のもっとも低い値はそれぞれ吸光度 6.9、32.4 であった。EIA 法による IgG 抗体価と HI 抗体価および CF 抗体価との相関係数はそれぞれ 0.743 ($p < 0.0001$)、0.25 ($p = 0.4208$)

Fig. 1 Correlation between antibody titers against measles by EIA and HI/CF assays

○ HI (n=121) ▲ CF (n=18)

The correlation coefficient between titers of EIA and HI assays, and between titers of EIA and CF assays was 0.743 ($p < 0.0001$) and 0.250 ($p = 0.4208$), respectively.



であった (Fig. 1)。

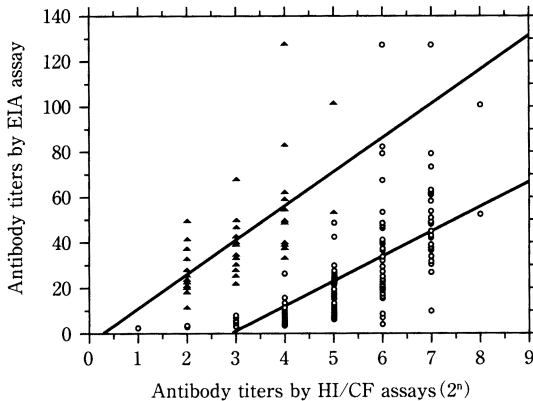
2) 水痘抗体価の比較 (Table 1)

陽性率は EIA 法の IgG 抗体では 93.7% (164/175 名)、IAHA 法では 96.0% (168/175 名)、CF 法では 40.4% (44/109 名) であった。EIA 法では IgG 抗体 (±) が 5 名あり、1 例を除き IAHA 法ですべて陽性であった。IAHA 法で 1 例は非特異反応のため測定できなかった。感度の比較は、EIA 法を基準にして IAHA 法では 102.4%、CF 法で 38.7% であった。EIA 法による陰性のカットオフ値は吸光度 2.0 未満⁵⁾であるが、IAHA 法、CF 法での陽性検体の中でもっとも低い値はそれぞれ EIA 法で吸光度 2.0 未満、11.4 であった。EIA 法による IgG 抗体価と HI 抗体価および CF 抗体価との相関係数はそれぞれ 0.661 ($p < 0.0001$)、0.646

Fig. 2 Correlation between antibody titers against chickenpox by EIA and HI/CF assays

○ HI (n=164) ▲ CF (n=44)

The correlation coefficient between titers of EIA and HI assays, and between titers of EIA and CF assays was 0.661 ($p<0.0001$) and 0.646 ($p<0.0001$), respectively.



($p<0.0001$) であった (Fig. 2).

3) ムンプス抗体価の比較 (Table 1)

陽性率はEIA法では83.3% (146/175名), HI法では57.7% (101/175名), CF法では7.3% (8/109名)であった。EIA法ではIgG抗体(±)が14例(8%)認め, HI法では全て陰性であった。感度の比較では, EIA法を基準にしてHI法の感度は69.2%, CF法は8.0%であった。EIA法による陰性のカットオフ値は吸光度2.0未満⁶⁾であるが, HI法やCF法での陽性検体の中でもっとも低い値はEIA法でそれぞれ吸光度4.2, 36.4であった。EIA法によるIgG抗体価とHI抗体価およびCF抗体価との相関係数はそれぞれ0.617 ($p<0.0001$), 0.800 ($p=0.0140$)であった (Fig. 3)。

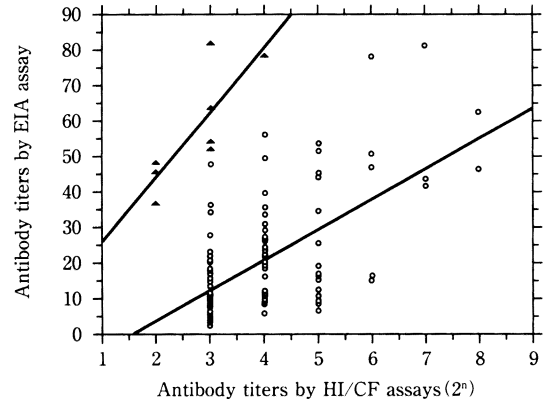
4) 風疹抗体価の比較 (Table 1)

陽性率はHI法では92.0% (161/175名), CF法では10.1% (11/109名)であった。測定方法による感度の比較では, HI法を基準とすると, CF法の感度は10.9%であった。CF法での陽性検体の中でもっとも低い値はHI法で128倍であった。HI抗体価とCF抗体価の相関係数は0.029 ($p=0.9349$)と, 相関は認められなかった。

Fig. 3 Correlation between antibody titers against mumps by EIA and HI/CF assays

○ HI (n=110) ▲ CF (n=8)

The correlation coefficient between titers of EIA and HI assays, and between titers of EIA and CF assays was 0.617 ($p<0.0001$) and 0.800 ($p=0.0140$), respectively



考 察

今回, 我々は院内感染対策目的のスクリーニング検査として各種ウイルス抗体の測定法の適正について評価を行った。以前行った調査で, 我が国の医科大学において感染防止目的で学生の抗体検査を実施している大学は70%であった。しかし, ほとんどがB型肝炎の抗体で, 麻疹などに対する抗体を測定している大学はその15~25%しかなかった。疾患によって異なるが, EIA法を選択していた大学は30~83%, CF法は14~22%であった¹⁾。また我が国の看護大学, 短期大学における同様な調査でも, 64%が抗体検査を実施し, 麻疹などに対する抗体はその33~37%しか測定していなかった。その中でEIA法を選択していた大学は25~53%, CF法は12~19%であった²⁾。比較的多くの大学が不適切な方法による抗体検査を実施していた。またCF法などの感度の低い測定法による抗体保有率の報告も多い⁷⁾と述べられている。この原因の大きな理由は, EIA法よりHI法やCF法による測定料金が安価であるため選択されるものと思われる。EIA法は保険点数で360点に比べCF法やHI法は100点である。しかし, 感度が低く, 偽陰性から予防接種対象者が増加することや,

低く抗体保有率がでることから測定方法の選択は重要な問題である。

今回の我々の検討では、水痘の IAHA 法を除いて、HI 法と CF 法は EIA 法より感度が低く、HI 法による測定感度は EIA 法の 69~75%、CF 法では 8~39% しかなかった。EIA 法の IgG 抗体価と HI 法による抗体価との相関係数は 0.6~0.7 と弱い相関しかなかった。また CF 抗体価との相関は検体数が少なく判断が難しいが、麻疹を除き 0.6~0.8 の相関があった。今回は風疹抗体の EIA 法と HI 法による比較は行っていないが、以前の我々の検討³⁾では EIA 法で陽性率は 63.4% (562/887 名)、HI 法で 63.5% (563/887 名) と 1 名の違いだけでほぼ同一であった。しかし、米国ではカットオフ値変更以前の報告でも HI 法で陰性の 4~30% が EIA 法などの新しい測定方法で陽性であった^{8)~10)}とされている。

米国では、1992 年に National Committee for Clinical Laboratory Standards が暫定的に風疹抗体のカットオフ値を 15 から 10IU/ml に変更した。その後の疫学的な検討から新基準が the level of protective antibody と判断され、1995 年正式にそれが承認された¹¹⁾。HI 法では 8 倍未満が陰性であるが、8~10 倍が EIA 法の 15IU/ml と同等である。よって新基準では HI 法 8 倍未満でも一部が陽性となり、新基準は従来の HI 法より明らかに高い抗体陽性率を示す。我が国では HI 法と EIA 法の感度が同一であることから、国際比較をする場合問題となるので今後の検討が必要であると考えられる。

EIA 法は感度が他の測定方法より良好であるが、IgG 抗体(±)保留という判定があり、判断に困る。今回は、IgG 抗体(±)が麻疹で 1 名(0.6%)、水痘 5 例(3%)、ムンプス 14 名(8%)認められた。(±)で protective antibody が存在するかという判断は困難である。しかし、EIA 法で水痘 IgG 抗体(±)の 5 例中 4 例は IAHA 法でも陽性であった。また我々の検討で EIA 法によるムンプス抗体 IgG 抗体(±)の 3/16 検体(19%)が中和抗体陽性であったこと⁴⁾から、一部は protective antibody を持っているであろうと考えている。EIA

法で IgG 抗体(±)の時、我々は一般人の場合では積極的にワクチン接種を勧奨していないが、医療関係者、看護学生や医学生などに対してはワクチン接種を積極的に指導している。現在、感染阻止抗体はどの測定法においてどのくらいの値が必要か明確なものはなく、その検討が今後必要と考えられる。

最後に、風疹(HI 法)、水痘抗体(IAHA 法)の感度は、現在我が国において EIA 法と同等あるいはわずかに良かった。風疹と水痘を除いて EIA 法を用いて測定する必要があると思われた。しかし、EIA 法による風疹抗体の感度は米国と大きく異なることからカットオフ値における国際比較の検討が必要ではないかと考えた。また水痘の EIA 法の感度は少なくとも IAHA 法と同等でもよいと思われた。

謝辞：本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(10-506, 11-502)を利用した。

文 献

- 1) 寺田喜平, 新妻隆広, 片岡直樹, 二木芳人: 我が国の看護大学および短期大学における看護学生に対する院内感染対策について—アンケート調査による—。環境感染 2000; 15: 173-177.
- 2) 寺田喜平, 新妻隆広, 大門祐介, 片岡直樹, 二木芳人: 我が国医科大学の医学部学生に対する院内感染対策について—アンケート調査による—。感染症学雑誌 2000; 74: 465-469.
- 3) Terada K, Niizuma T, Kataoka N, Niitani Y: Testing for rubella-specific IgG antibody in urine. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 104-108.
- 4) 麻疹 IgG (II)-EIA 「生研」取り扱い説明書。
- 5) 水痘 IgG (II)-EIA 「生研」取り扱い説明書。
- 6) 坂田宏子, 山田章雄, 菱山美智子, 杉浦 昭: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) によるムンプス抗体測定。臨床とウイルス 1984; 12: 81-86.
- 7) 新妻隆広, 寺田喜平, 片岡直樹: 看護学生における臨床実習前の抗体検査とアンケート調査による検討。小児科診療 2000; 63: 1254-1257.
- 8) Kleeman KT, Kiefer DJ, Halbert SP: Rubella antibodies detected by several commercial immunoassays in hemagglutination inhibition-negative sera. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 1131-1137.
- 9) Steece RS, Talley MS, Skeels MR, Lanier GA: Problems in determining immune status in borderline specimens in an enzyme immunoassay for rubella immunoglobulin G antibody. *J Clin Micro*

- biol 1984 ; 19 : 923-925.
- 10) Butler AB, Scott R McN, Schydlower M *et al.* :
The immunoglobulin response to reimmunization
with rubella vaccine. J Pediatr 1981 ; 99 : 531-
534.
- 11) Skendzel LP : Rubella immunity. Defining the
level of protective antibody. Am J Clin Pathol
1996 ; 106 : 170-174.

Comparison of Positivity Rates for Antibodies against Measles, Rubella,
Chickenpox and Mumps by Assays

Kihei TERADA¹⁾, Takahiro NIIZUMA¹⁾, Yuusuke DAIMON¹⁾,
Naoki KATAOKA¹⁾ & Yoshihito NIKI²⁾

Kawasaki Medical School

¹⁾Department of Pediatrics, ²⁾Division of Respiratory Diseases,
Department of Medicine

Our previous study found mistakes by some doctors in the choice of an assay for determining antibodies in Japan. To compare the positivity rates for antibodies by assays, we measured the antibodies of measles, rubella, chickenpox and mumps from the same sera using such methods as the EIA, HI and CF assays. The subjects were 175 nursing students. The positivity rates for measles, chickenpox and mumps by the EIA assay were 96.6%, 93.7%, and 83.3%, respectively. Those for rubella by the HI and CF assays were 92.0% and 10.1%. The sensitivity rates for measles, chickenpox and mumps by the HI and CF assays, based on the results of the EIA assay, were 75.1%, 102.4% and 69.2% in the HI assay, and 20.6%, 38.7% and 8.0% in the CF assay, respectively. Our previous study showed that the sensitivity of the HI assay for rubella antibody is same as that of the EIA assay in Japan. Currently an EIA assay should be chosen for these antibodies and the HI assay or IAHA assay should be possible selections for rubella and chickenpox. However, international comparison of the cutoff titers for these antibodies should be considered.