

日本小児感染症学会若手会員研修会第 1 回水戸偕楽園セミナー

レクチャー 3 健常児におけるウイルス感染症

堤 裕 幸*

I. ウイルス感染免疫～いくつかの関係から～

1. 母と子の関係

まずは母と子（胎児）の関係で、主要なものとして母子移行抗体、または経胎盤免疫と呼ばれるものがある。母親は胎児に経胎盤的に IgG 抗体を付与する。これは能動的な移行である。その移行は胎生 16 週より始まり、以後直線的に増加し、満期産児ではほぼ母親と同様、あるいはそれ以上の濃度に達する（図 1）。母体の栄養状態は移行免疫の量と質に大きく影響する。

しかし、このような経胎盤的な IgG 抗体の付与

は哺乳動物で一様に行われているわけではない。いずれも母から子（仔）への抗体の付与はあるものの、その様式が異なっている（表 1）¹⁾。哺乳動物のなかでもヒト以外に経胎盤移行があるのはサル、ウサギ、モルモットなどで、ウシ、ヤギ、ブタ、ウマなどは全くない。それらの動物では出生後 24～36 時間以内に母乳（初乳）を介して経腸管的に抗体の受け渡しが行われる。生直後に旺盛な哺乳力をみせる動物のみにできることかもしれない。

この母からの移行抗体が幼弱乳児を感染から護るが、出生後、それがどのように変化していくか

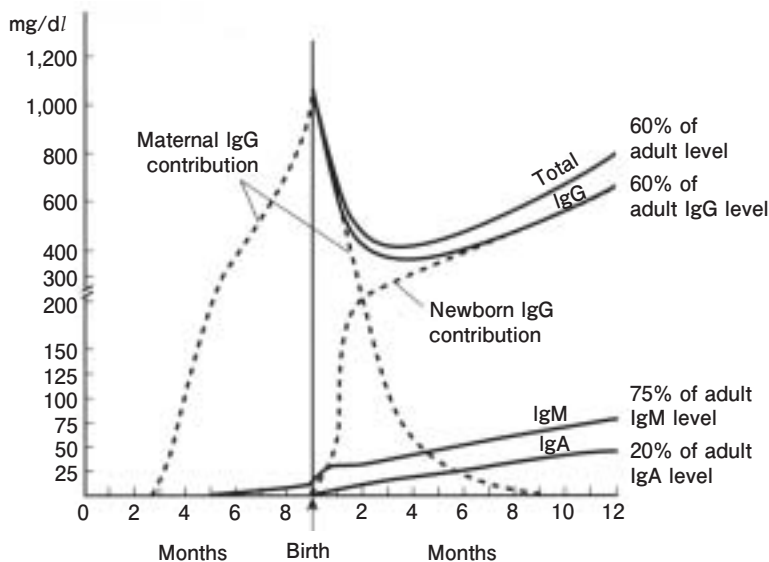


図 1 免疫グロブリン血中濃度の出生前後の変化
(Tosi MF: Textbook of Pediatric Infectious Diseases より引用)

* 札幌医科大学医学部小児科

表 1 動物種による母子間での抗体移行の様式の違い

動物	出生前の抗体移行		出生後の抗体移行		
	程度	経路	程度	期間	経路
ヒト, サル	+++	胎盤	±		母乳→腸
ウサギ	+++	卵黄囊	—		
モルモット	+++	卵黄囊	±		母乳→腸
ウシ, ヤギ	—		+++	24 時間	母乳→腸
ブタ	—		+++	24~36 時間	母乳→腸
ウマ	—		+++	24 時間	母乳→腸
イヌ	+	?	++	1~2 日	母乳→腸
ネコ	+	?	++	16 日	母乳→腸
ラット	+	卵黄囊	++	20 日	母乳→腸

(小沼ら：動物の免疫学より)

を図 1 に示す。抗体価は急激に低下するが、生後 4 カ月頃からは児の自前の抗体により上昇に転じる。生後 12 カ月では全免疫グロブリン、IgG は成人レベルの約 60%、IgM は 75% に達する。一方、血清 IgA 値の上昇は緩徐であり、生後 12 カ月では成人レベルの 20% にすぎない。ところが分泌型 IgA (sIgA) は生後 4 週目で唾液中に出現し、6 週で早くも成人レベルに達するとされる。生後数時間の胎便にはすでに細菌が出現し、生後 7 日目には腸内細菌叢の構成は安定するとされる。乳児期早期から始まる経腸管の豊富な抗原刺激が sIgA 抗体の産生を高め、また、高められた sIgA 抗体が広大な粘膜面を外敵から護ることになる。

2. 母と子の関係 (負の側面)

感染免疫の点からみると、母と子の関係には負の側面もある。つまり親から子への病原体の伝播、いわゆる母子感染の成立である。母体の急性・慢性の、細菌・ウイルス感染症が胎児・新生児・乳児に伝播することがある。不顕性であることも多いのだが、ときには発症し胎児・児に何らかの障害をもたらすことがあり得る。母子感染は感染時期により胎内、分娩時、経母乳感染の 3 つに分けられ、それぞれに、いくつかの感染経路、感染源、感染機序、そして多くの微生物があげられる (表 2)。なかでも、白内障、聴力障害、先天性心疾患を 3 徴とする先天性風疹症候群や、中枢神経症状を伴う先天性サイトメガロウイルス感染症が有名である。これらと前述の母子移行抗体がどういう関係にあるかという、母体では抗体が産生され

ない、産生されても児への移行が間に合わない、あるいは移行しても有効に働かないなどが考えられる。この望まれない母子感染の予防・治療のために、感染源を除去する、感染を防ぐ分娩様式をとる、児へγグロブリン、抗菌薬、抗ウイルス薬、ワクチンを投与するなどが試みられる。

3. ヒトとヒト、ヒトと微生物との関係

ヒトとヒトとの関係の強さが微生物により表現されることがある。感染の成立に“長期にわたる濃厚な接触”が必要なウイルスは、家庭、親族、あるいは小さな集団内で伝播が繰り返されることになるので、その民族に固有の (土着の) ウイルスとなっていく。そうなると、そのウイルスの存在が、その民族・人種のマーカーとなる。つまり、そのウイルスの分布を確認することで、その民族の分布・移動を追うことができるのである。代表的なウイルスとしてヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) とポリオーマ BK ウイルスをあげることができる。

4. 集団と個人の関係

ある感染症に対して強い集団免疫 (herd immunity) が確立されると、その集団においては流行が起きなくなる。ここで集団免疫とは以下のように定義される。つまり、“ある微生物に対して感染を制御できる免疫を有する者の、その集団のなかでの割合”である。感染症の種類によりいく分異なるが、一定以上だと、その集団における流行を阻止できる。その結果、免疫のない者・不十分な者も護られることになる。麻疹を例にとって話を

表 2 母子感染の感染時期, 経路, 病原微生物

感染時期	感染経路	感染源	感染機序	微生物
1. 胎内	経胎盤感染 上行性感感染	母体血 頸管・腔	母体血を介して 羊膜, 羊水	風疹, CMV, パルボ B19, HBV, HCV, トキソプラズマ リステリア, B 群溶連菌
2. 分娩時	経胎盤感染	母体血 (胎盤からの血液の漏れ: placental leakage)	母体血移入	HIV-1, HBV, HCV
	産道感染	頸管・腔	接触感染 外陰・母体血	CMV, HSV, HBV, 淋菌, GBS, クラミジア
3. 経母乳		母乳(母体血)	経口感染	HTLV-1, CMV, HIV-1

進める。

江戸時代の麻疹は 20~40 年ごとに大流行が起きたとの記録がある。ワクチンのない時代であるから、一度流行が起きると老若男女を問わず罹患し発症した。感受性者のすべてが罹患すると流行は止み、非常に堅固な集団免疫が成立する。その後、子どもが生まれ、新たな感受性者として蓄積し、20~40 年後に集団における割合がある点を超えたとき、再び新たな大流行が起こる、ということを繰り返していたと考えられる。

一方、現代の麻疹はどうであろうか。1978 年に麻疹ワクチンが定期接種化され、徐々に麻疹の流行が減ってきた。そのためと考えられるが、1990 年代後半の成人の平均麻疹抗体価は 1980 年代の 1/2~1/3 に減弱していた。つまり、麻疹の流行は、麻疹に既感染の個体においてもときに不顕性感染を成立させ、ブースター効果により免疫を賦活し維持する。一方、麻疹の流行がなくなると、その機会が失われ、免疫個体においてもその免疫は徐々に減衰する⁵⁾。この減衰はワクチン世代(現在 25 歳以下)においてさらに顕著と考えられ、集団免疫の低下が危惧されていた。2007 年、2008 年に起きた麻疹の流行にはそのような背景があったと考えられる。

II. ウイルス抗体検査の考え方

ウイルス抗体検査の考え方については、国立病院機構三重病院の庵原俊昭院長が第 11 回 SRL 感染症フォーラムにて講演された内容を参考にさせていただいた。

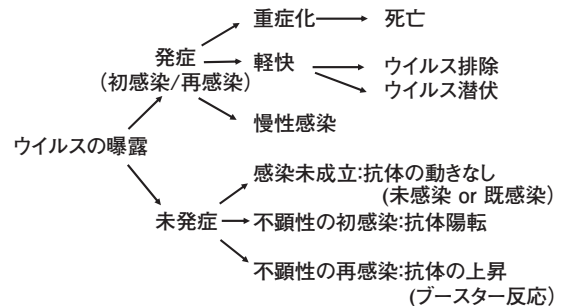


図 2 ウイルス感染・感染症のさまざまな経過

1. ウイルス感染(症)のさまざまな経過

まずウイルス感染症のさまざまな経過を示す。ウイルスに曝露された場合、表面的には発症するか発症しないかのどちらかだが、実はそのなかにもいくつかの異なった経過が想定されている(図 2)。まず、発症した場合には初感染と再感染があるが、それぞれ重症化して死亡に至る場合がある。軽快した場合はウイルスが排除される場合がほとんどであるが、ヘルペスウイルスによる感染では往々にして潜伏感染が成立する。また、HCV, HIV などのように慢性感染となる場合もある。未発症の場合にも以下の 3 通りの経過がある。一つは感染が未成立であった場合で、抗体の動きはみられない。この場合ホストがその疾患に未感染・既感染の両方が考えられる。次は不顕性の初感染が起きる場合で、抗体の陽転がみられる。最後は不顕性の再感染が生じる場合で、抗体反応は二次応答として速やかで強くなる。前述した麻疹の不顕性の再感染によるブースター効果での免疫の維持などがこれにあたる。

2. 抗ウイルス抗体の測定方法とその意味

抗体はその測定方法から、生物学的抗体と物理学的抗体に2分することができる(表3)。感染防御に関係する生物活性と、抗原と物理的に結合する蛋白量と言い換えることもできる。前者はNT, HI法などであり、後者はEIA, FA, CF, IAHA, PHA, PA, WB法などである。後者のうち、EIA, FA法はクラス別抗体の測定が可能であり、WB法はウイルス蛋白特異抗体の測定が可能である。ウイルスが感染すると、ウイルス構造蛋白のすべて

に対する抗体が産生されるが、ウイルス感染防御には中和にかかわる抗体が必要である。ウイルス表面の構造蛋白(envelope蛋白, outer capsid蛋白)に対する抗体が中和抗体となる。

3. 抗体測定のための目的(表4)

1) 感染(症)の診断

IgM抗体の検出(EIA法)を行うが、初感染であることの確認のためにはIgG抗体が陰性・低値の確認も必要な場合がある。ただしEBV感染の場合は別で、潜伏期が1カ月前後と長い場合、発症時にVCA IgM, VCA IgGはともに陽性のことが多い。この場合、初感染の診断にはEBNA抗体の陰性を確認する。ペア血清は急性期と回復

表3 抗ウイルス抗体の測定方法とその意味

- 1) 生物学的抗体量=Σ感染防御にかかわる生物活性×蛋白量
例:中和(NT)法
赤血球凝集抑制(HI)法
- 2) 物理学的抗体量=Σ抗原と結合する蛋白量
例:酵素抗体(EIA)法, 蛍光抗体(FA)法
→クラス別抗体
補体結合(CF)法, 免疫粘着赤血球凝集(IAHA)法
粒子凝集(PHA, PA)法,
Western blot(WB)法(HCV, HTLV-1)
→ウイルス蛋白特異抗体

- ・ウイルスが感染すると、ウイルス構造蛋白のすべてに対する抗体が産生。
- ・ウイルス感染防御には中和にかかわる抗体が必要。
- ・ウイルス表面の構造蛋白(envelope蛋白, outer capsid蛋白)に対する抗体が中和抗体となる。

*PHA: passive hemagglutination
PA: particle agglutination

表4 抗体測定のための目的

1. 急性期感染症の診断
*IgM抗体の検出(EIA法)/IgG抗体が陰性・低値の確認(EBVは別)。
*ペア血清を用い、抗体の有意上昇;2管4倍以上の確認。
・急性期IgM抗体の検出率はウイルス、時期により異なる(麻疹では発疹出現後4日でほぼ100%陽性となる)。
・EIAの有意上昇は2倍以上。
2. 再感染、あるいはワクチン後の自然感染の診断
*IgM抗体の検出頻度は低いときに陽性となる。
IgG抗体は初期より高値で、さらにavidityが高い。
3. 過去のウイルス感染の有無の確認
*EIA法, NT法など感度の高い方法を用いる。
持続の短いCF抗体(2年ほど)は判定に用いない。

表5 目的による代表的なウイルスの抗体測定方法

感染症	免疫の有無の確認	感染の診断	
		IgM抗体	ペア血清での有意上昇
麻疹	EIA-IgG, NT	EIA-IgM	NT, HI
水痘	EIA-IgG, IAHA	EIA-IgM	IAHA
単純ヘルペス	EIA-IgG	EIA-IgM	NT, FA-IgG, CF
ムンプス	EIA-IgG	EIA-IgM	NT, HI
風疹	EIA-IgG, HI	EIA-IgM	HI
CMV	EIA(FA)-IgG	EIA(FA)-IgM	EIA(FA)-IgG
伝染性紅斑	EIA-IgG	EIA-IgM	EIA-IgG
EBウイルス (FA, EIA)	EBNA, VCA-IgG	VCA-IgM EADR-IgG	EBNA陰性の確認 VCA-IgG
インフルエンザ	HI		HI
アデノ	NT		NT, CF
RSV	NT		NT, CF

期以降の2週間以上間隔をあけて採取した血清を用い、同時に測定するのが基本である。抗体の有意上昇、つまり2管4倍以上の上昇を確認する。急性期IgM抗体の検出率はウイルス、時期により異なる。麻疹では発疹出現後4日目以降でほぼ100%陽性となる。

2) 再感染,あるいはワクチン後の自然感染の診断

IgM抗体の検出頻度は低いがときに陽性とな

る。IgG抗体は初期より高値で、さらに初期よりavidityが高くなる。

3) 過去のウイルス感染の有無の確認

EIA法, NT法など感度の高い方法を用い, 抗体の存在を確認する。持続の短いCF抗体(2年ほど)は判定に用いない。なお, 麻疹のCF抗体測定は現在行われていない。

目的による代表的なウイルス抗体測定方法を表5に示した。

* * *