

「母子感染をめぐる検査成績の解析と指導基準に関する研究」 －妊婦に関連して風疹抗体価判定法の指針づくり－ に関する問題点

干場 勉¹⁾，矢吹朗彦¹⁾

要約：産婦人科医は昭和51年に発表された風疹抗体価の判断基準を基に妊婦の診断を下し、対処をしてきた。しかし、平成2年に「母子感染をめぐる検査成績の解析と指導基準に関する研究」－妊婦に関連して風疹抗体価判定法の指針づくり－（以下「指針」と略）で判定法が示された。その内容は従来の基準とは非常に異なっており、これがそのまま用いられるならば、産婦人科医は大きな思考の転換をせねばならず、また、妊婦に与える影響は甚大である。そこで、この新たな判定法の問題点を検討した。研究方法としては、実際の風疹患者の血清検査結果を得るとともに、文献的考察を行った。風疹患者の予研法によるH I抗体は、発病後約2週間で256 から2048倍の高値を示し、その後抗体価は徐々に低下したが、発病後2、3か月間は256 倍程度以上の高値を示した。市販キットによる風疹I g M抗体は発病後1週間以内にすべての症例が陽性を示し、抗体価は急上昇し約1週間で最高値を示した。その後抗体価は低下し、約1～3か月後にはほとんどが陰性となった。以上のH I、I g M抗体検査の結果は文献的にも正しいものであることが確認された。従って、現時点ではH I抗体価に関しては予研法を用いれば従来の基準で問題はないと思われた。またI g M抗体検査については市販キットを正しく使用すれば、通常の免疫学的知見通りであり、近過去の感染の診断が可能と判断された。しかし、「指針」のH I抗体検査は抗体価による判断を示しておらず、単に免疫の有無を診断する定性検査となっていて、予研法を勧める点と矛盾していた。また、I g M抗体検査では感染後でもI g M抗体が産生されない状態を容認する内容であり、免疫学的常識に反する誤りが見られた。この判定法は自らを正当化する根拠を示していないが、現状にあった判定法を求める余り不正確な検査による成績をも容認したために生じたと考えられた。判定法は検査が正しく行われた時に初めて有効なものとなるのであるから、現状にあった判定法を求める前に、異常値の原因を追及、解析し、改善を促すことが先決である。また、現状では検査が正しく行われているかどうかを知る術もなく、診断が下され、処置がなされているので、検査の実態を調査し、監督する必要がある。また、各検査機関におけるデータの蓄積とその公表が望まれる。

見出し語：風疹抗体検査、妊婦、判定基準

¹⁾ 石川県立中央病院 産婦人科

「指針」表2 1回のみ採血しか可能でなかった場合（スクリーニング）

抗体価*	評 価	妊婦に対する対策
H I 抗体価<8倍 または 8倍	1. 潜伏期の可能性がある。 2. 風疹に対する免疫がない。	患者との接触の既往があれば4週後採血。 妊娠初期であれば、風疹患者との接触を避け、かつ毎月1回風疹H I 検査を行う。
H I 抗体価16倍以上 (IgM抗体陰性)	過去に風疹ワクチンを受けたか、風疹に感染した既往がある。	H I 抗体が低値であって、IgM抗体が陰性であっても、数か月以内の風疹感染を100%否定するわけではない。 風疹の流行状況、家族内での風疹患者発生状況に十分注意を払う必要がある。妊婦の臨床症状の観察を行い、場合によっては再度抗体測定を行う。
H I 抗体価16倍以上 (IgM抗体陽性)	数か月以内に風疹に罹患した可能性がきわめて濃厚である。	風疹IgM抗体の持続は、2か月位であるのがふつうである。 まれには、1年後でも血清中に検出できることがある。

註：* 現行の標準法として採用されているカオリン前処理H I 法では、インヒビターの除去が被検血清によって十分でないことがあるので、H I 抗体8倍（8×）までは陰性として考察するのがよい。

「指針」表3 2週間間隔で2回の採血が可能であった場合

H I 抗体価	IgM抗体価*	評 価	備 考
初回 2回目	初回 2回目		
<8倍 <8倍 または または 8倍 8倍	陰性 陰性	未だ風疹に感染していない。 潜伏期間中の可能性がある。	妊娠初期であれば、5か月まで月1回風疹H I 抗体検査を行う。必要に応じ2週後にH I 抗体検査を行う。
<8倍 16倍 または 以上 8倍	陰性 陰性 または または 陽性 陽性	初回採血前頃に感染した可能性が極めて高い	
16倍 16倍 以上 以上 (4倍以上の上昇)**	陰性 陰性 または または 陽性 陽性	数週間以内に感染した可能性が高い	H I 抗体価が上昇していれば、IgM抗体陰性でも感染の可能性を否定できない。
16倍 16倍 以上 以上	陽性 陽性	最近の感染があったと判断する。	風疹IgM抗体の持続は2か月位であるのが普通である。 まれには1年後でも血清中に検出できることがある。
16倍 16倍 以上 以上	陰性 陰性	かなり以前に風疹に罹患しているか、風疹ワクチン接種を受けている。	H I 抗体価が256 倍以上あるときには、周囲の状況や、本人の最近の発熱発疹に十分注意を払う。(IgM抗体陰性でも最近の感染の可能性を否定できない)

註* 風疹IgM抗体疑陽性は、陽性とはとらない。再検が必要である。

**ベア採血で測定することが必須である。2回で判断困難の場合は、さらに3回目の採血をすることが望ましい。

(妊婦に関連して風疹抗体価判定法の指針づくり。臨床とウイルス、18:480, 1990)

【研究方法】

風疹患者36例より得られた250 血清で風疹H I 抗体検査と、風疹I g M抗体検査を行った。H I 検査は予研法を、I g M抗体検査はルペラI g M-E I A生研キット（デンカ生研）を用いた。

また、今までの風疹患者血清の正当な方法によるH I 抗体検査による報告と、種々の方法によるI g M抗体検査報告を検索し、今回の結果と比較した。更に、近年抗体検査が問題となった症例を検討し、その異常値の原因を調べた。

以上の調査結果を元に「指針」¹⁾の内容を検討した。

【結 果】

a. H I 抗体検査

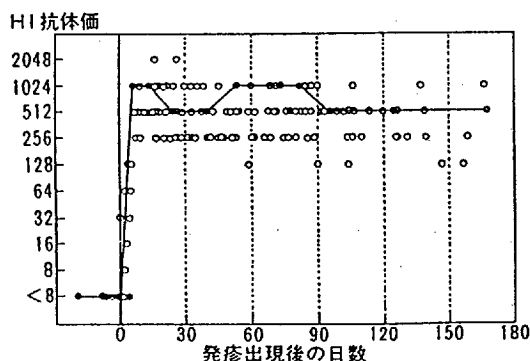


図1. 発疹出現後の風疹H I 抗体価の推移

図1は我々の経験した症例の予研法による風疹感染後6か月間のH I 抗体価の推移を示したものである。これは植田ら（植田浩司ら、臨床病理、特集第35号：168, 1987）や須藤（須藤恒久、産婦実録、32：585, 1983）が示した抗体推移に合致していた。両者に共通している事は、風疹に罹患すると、約2週間で256倍以上の最

高値に達し、その後の抗体価は高い値を長期間維持することであり、少なくとも2, 3か月は256 倍程度以上の値を示していた。そして、この値は従来の基準、すなわち予研法でもその最高値は512 から2048倍程度に達し、抗体価は徐々にしか低下しないとされている（臨床とウイルス、風疹と風疹ワクチン：58, 1976）点に当てはまった。従って、現時点においても正しい検査法を用いれば、従来通りの抗体価が得られることが分かった。

一方、1987年頃にはH I 抗体価の低い症例が多々見られた。里帰りした妊婦の前医のH I 抗体価と当院の予研法によるH I 抗体価を比較すると、前医の抗体価が4倍以上低いものは40%（12/30）、2倍以上低いものでは83.3%（25/30）にも及んだ。当時、全国の9割もの施設が定性キットを定量に用いる誤った検査をしており、この異常に低い検査成績の原因の一つと考えられた。また、1988年でも検査センターにおいて表1に示されるように、予研法とは2～16倍も低い値を示した。最も低いE社は、希釈機械の不備が主な原因であった。

表1. 大手5社での発疹出現前後血清のH I 抗体価
発病後日数 予研法 A B C D E

発病後日数	予研法	A	B	C	D	E
前	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8
0	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8
6	1024	256	256	256	256	128
13	1024	256	256	512	256	128
24	512	256	256	256	256	128
39	512	256	256	256	256	128
53	1024	256	256	256	256	64
81	1024	256	256	256	256	128
94	512	256	256	256	256	128
124	512	256	256	256	256	128
167	512	256	256	256	256	64

「指針」ではH I抗体検査は免疫の有無の判定(定性)しか出来ず、その抗体価は感染後は必ずしも高値を示す必要は無く、16倍以上を示せばよいとしている(「指針」表2、表3)。しかし、予研法で抗体価が低値を示すのは感染後数年を経てからである。従って、「指針」は最近の抗体価が低い傾向を指摘し(p480)、予研法原法を用いることを勧めながら(p482)、一方では予研法で出現し得ないような抗体価を容認するという矛盾を来している。また、抗体の消長を念頭において判断する(p481)としながら、定性検査では消長を追えないという矛盾も見られる。

b. I g M抗体検査

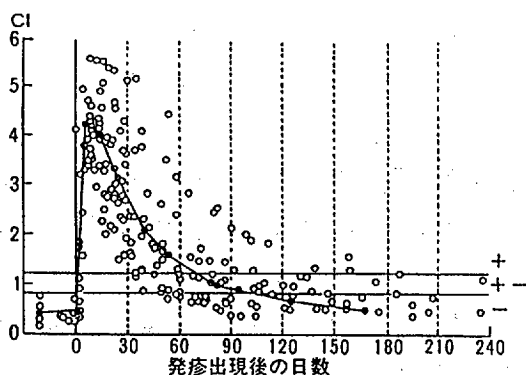


図2. 発疹出現後の風疹I g M抗体の推移

図2は自験例でのルベラI g M生研キットによる風疹I g M抗体の推移であるが、約1週間ほどで最高値に達し、以後は減少していく事が示された。この結果は、エンザイグノストとの比較でも良い相関が見られた²⁾。同じくルバザイムの抗体推移でも同様の傾向を示しており(Endersら: J. Med. Virol., 16: 219, 1985)、またさらに蔗糖密度勾配によってI g M分画だけを抽出しH I試験を行った方法でも、I g M

抗体は少なくとも発病後1か月は陽性であることが報告されている(Ograら: New Engl. J. Med., 285:1333, 1971)。

一方、表2は我々が1987年の風疹流行時に経験した症例で、H I測定が衛生研究所での正常な値であったために重大な判断ミスは免れたものの、外注先のI g M抗体が異常値を示し、誤診を招きそうになった代表症例である。

表2. 外注風疹I g M抗体検査異常例(1987年)

症例	病日	H I 抗体価	S	D	当院	
					d	e
1	3	< 8	(-)	(-)	(-)	(-)
	10	256	(-)	(+)	(+)	(+)
2	3	8	(-)	(+)	(±)	(-)
	10	1024	(-)	(+)	(+)	(+)
3	2	< 8	(-)	(±)	(-)	(-)
	6	128	(±)	(+)	(+)	(+)
	13	1024	(-)	(+)	(+)	(+)

S; 外注先SRL社、D; キットメーカー、
d; ルベラI g M生研、e; エンザイグノスト

いずれもI g M抗体が発病間もない時期においても陽性を示さなかった。この異常な結果は外注先のSRL社の自家製キットが不備のためであった²⁾。現在までの報告では、発病後少なくとも1か月以内はH I抗体陽性検体のI g M抗体は陽性であり、そしてこれはその他のキットでも証明されたが、当時のSRL社の成績では陽性は僅かに53%(18/34)にすぎなかった²⁾。

このような偽陰性のために誤診が生じた例も他に報告されていた³⁾。また、自家製キットを用いた他の1社では長期間偽陽性を持続するものがあった²⁾。

「指針」は最も強く I g M 抗体反応が生じている時期を含めて、I g M 抗体が感染後も全く陽性を示さないこともありうるとしている（

「指針」表 2）。また、「指針」では H I 抗体が上昇途中から最高値に達する時期であっても、I g M 陰性もありうる（「指針」表 3）。この感染初期の抗体反応の主体は I g M 抗体であるので、I g M 抗体が陰性となることは絶対に起こり得ないはずである（図 2）。が、「H I 抗体の上昇があれば I g M 抗体陰性でも感染の可能性を否定できない」との備考の記述は、明らかに間違っており、免疫学的常識に反している。

【考 察】

1. 標題等について

「指針」は臨床とウイルス（18：480, 1990.）に資料として示され、公にされた¹⁾。その要約には、「…現状に合った妊婦の抗体価判定基準を作成することを目的として以下のごとくまとめた。」と述べられている。従って、一般の医師や関係者には、専門家による判定法が発表されたとして利用され応用もされよう。しかし、平成 3 年の臨床ウイルス学会で、この内容は単なる試案であると研究者より述べられた。

昭和 51 年に発表された風疹抗体価の判断基準（臨床とウイルス、風疹と風疹ワクチン：58, 1976）をもとに診断、対処をしている産婦人科医にとって、「指針」が現状にあった新たな基準であるか試案であるかの違いは非常に大きく、また「指針」は従来の基準とはかなり異なるためにその影響は甚大である。従って、今後この

様な誤解を招く表現は避け、表題や要約などには試案と明示すべきである。

2. H I 抗体価の最近の問題点に対する対応

「指針」では最近の H I 抗体価が低く出る傾向を指摘している（p480）。その原因として、固定ひよこ血球の使用、測定法の自動化、微量化が挙げられている。

しかし、抗体価が低く出た原因として、定性キットの定量用使用や、単純な機械の管理不十分、試薬の使用の実際等に関しては言及されていない。また、現実にかような検査が公然と有料で用いられ、しかも誤診も招いたらしいこと^{2, 3)}も述べられておらず、検討が不十分である。

そして「この問題は、検査法の精度管理によって対応しなければならない」（p481）とされているが、この対応とは、内容が不明である。抗体検査法については予研法の原法を用いる事が望ましいとされている（p482）のであるから、正しい検査が行われ、正しい値が報告されるよう強く求めるべきである。

3. 風疹抗体価判定指針について

「指針」では H I 抗体検査の定性検査化と I g M 抗体検査の偽陰性容認が重大問題である。

a. H I 抗体検査の定性検査化

「指針」表 2（スクリーニング）からすると、H I 抗体価が 16 倍以上の時は、過去に風疹ワクチンを受けたか、風疹に感染した既往がある、という判断しか下せない。従来の基準では抗体価による対応ができたが、「指針」では H I 抗

体検査は免疫の有無の判定しか出来ず、定性検査となっている。

更に、「指針」表2の2段目にある様に「H I抗体が低値であって、I g M抗体が陰性であっても数か月以内の風疹感染を100%否定するわけではない」とすると、風疹感染の数か月以内でも、H I抗体が低値を示してもよいことになる。感染の「数か月以内」というのは、発病2週後のH I抗体の最も高い時期をも含むので、その時期でも低値を示しても差支えないことになる。妊婦のスクリーニングではほとんどがH I抗体陽性でI g M抗体が陰性であり、従来の基準では全く安全な状態であった。しかし、この「指針」ではほとんどの妊婦が数か月以内の感染を否定できないと判断されてしまうため、大きな問題が生じる。

また、「指針」表3（2週間間隔で2回の採血が可能な場合）4段目でも16倍以上あれば感染後初期の値と認められている。

以上のように「指針」表2、表3は、自ら指摘したH I抗体価が低く出る事態を容認している。正しい検査では風疹感染後数か月以内にH I抗体が低値を示すことはありえない。従って、もし、感染後数か月以内に低値が見られたならば、それは抗体検査自体に誤りがある事を示すものである。

「指針」にはH I抗体価の定性化が出てきた根拠は示されていないが、その背景には、結果で述べたような不正確な抗体検査があると考えられる。その検査による結果をも「現状にあった」判定法に含めると定性検査化せざるを得ない。しかし、これでは誤った検査を認めるよう

なものであり、重大な誤りである。

また、「指針」には矛盾が幾つか見られる。H I抗体検査法については「予研法の原法を用いる事が望ましい」（p482）としている一方、それに合致しない抗体価を容認していることは矛盾している。また、「H I抗体検査法は、…自然感染後の抗体の消長のカーブを十分に念頭において判断するものである」（p480）としているにもかかわらず、定性しか出来ない検査では抗体の消長を捕らえることは不可能であり、矛盾している。また「最近では、流行期、非流行期が明らかでなくなっており、風疹は、いつでもかかりうる病気であるという認識をすることが望ましい。」（p481）とされている。確かに当院でも周囲に風疹の流行はないのに、成年女子が風疹に罹患した症例がある。従って、H I検査のみを行うならば、近い過去の風疹を推測できるべきであるが、「指針」では、周辺に流行がない時はH I抗体1回の検査でも良いとされ、しかもそのH I抗体検査は定性試験となっている点が矛盾している。

b. I g M抗体検査の偽陰性容認

「指針」表2（スクリーニング）の「H I抗体が低値であって、I g M抗体が陰性であっても数か月以内の風疹感染を100%否定するわけではない」とある記述では、表現が曖昧なために、I g M抗体は最も反応の強い時期も含めて、風疹感染の数か月以内では陰性を示してもよいことになって問題である。

また、「指針」表3の2段目ではH I抗体陰性から陽性に至る場合は、初回採血前頃に感染した場合とされているが、その陽転化したH I

抗体反応は感染初期の抗体の主体をなす I g M 抗体によって引き起こされるのであるから、I g M 抗体は当然陽性でなければならないので、陰性でもよいとされているのは間違いである。更に、「指針」表 3 の 3 段目の H I 抗体が 2 週間で 4 倍以上上昇する場合は、図 1、2 より発病後間もなくの I g M 抗体反応の最も強い時期であることが分かる。従って、「H I 抗体の上昇があれば I g M 抗体陰性でも感染の可能性を否定できない」とは絶対に言えない。また、これが認められれば I g M 検査の意義が無くなる。

判定法が以上のような I g M 抗体検査偽陰性ともいうべき、免疫学的知見に反する結果となった根拠は、「指針」には示されていないが、これは「現状にあった」ものを求めたためと思われる。この“現状”とは、表 2 に示したような 1987 年当時の誤った自家製キットによる偽陰性の結果を含む状態である。なぜなら、現在までの市販 E L I S A キットや正当な検査法による報告では、このような偽陰性結果は示されることがないからである。

市販キットでも不正に使用すれば同じであるが、自家製キットには何の基準も予研法のような指針もないので、特に異常が出やすい。1987 年には既に複数の認可キットが市販されていたにもかかわらず、自家製キットが用いられ、その使用が許されたために混乱が生じた。

従って、この「指針」の判定法を認めることは、I g M 抗体検査の価値を失わせ、誤った検査を容認し、誤診を招くことにつながる。

c. I g M 抗体検査の疑陽性と陽性期間

「指針」には疑陽性は、陽性とは取らない、

再検査が必要であると延べられている。I g M 抗体値は通常発病後上昇した後に低下し、陽性域から、疑陽性域を通過して、陰性の値となる（図 2）。妊婦が血液検査を受けるのは妊娠してから 2、3 か月を経過していることも多いので、妊娠してから感染した場合には、採血時には既に減少しつつある時期を捕らえて I g M 抗体が疑陽性値を示すことがある。それを再検査すれば時間が更に経過しているので陰性となっている。結局疑陽性は陰性と判断されてしまうが、その対応はこれでよいのであろうか？

また、I g M 抗体はどの位の期間持続するののかの問いに対しては発症後 4～40 日とされているが、その参考文献（加藤茂孝、杉浦 昭、井上 栄：妊娠中の風疹の血清診断。日本医事新報、3364： 43, 1988.）では僅かに 17 検体を検査しただけのものであり、持続期間として引用するには極めて不適当である。更に、1 年以上の長期陽性例では、胎児には影響がないにもかかわらず、中絶がなされてしまう可能性が大きい。この長期陽性例をいかに対処するかが課題である。

4. 現在の検査体制について

正しい診断には正しい検査結果を得ることが不可欠であり、それは誤った検査が容認される状況では得られない。従って、一定の基準を越えた市販品がありながら、不正確な自家製キットをそれと同等のものとして、有料で供し、正確な判断を狂わせていたとすれば、その検査を認可したことの責任は大きい。また、定性キットを定量用に用いれば、判断に誤りを来すこと

は当然であるが、それを知りながら用いていたとすればその責任も大きい。

「検査数値そのものが絶対的なものでない。…不測のエラーが起こり得る」(p483)ことは確かだが、上記2例等は医療を実際に担当する者からはあってはならないことと言える。

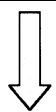
しかし、検査の実態や結果が異常であるかどうかは、現実にはなかなか知り難い。今回の異常も流行があり、検体が保存されていたから解明できた面が大きい。従って、正しい検査が実際に行われているかどうかを、確実に調査し、指導する体制がなければ、同じ誤りを繰り返すことになると思われる。

文献

1) 厚生省心身障害研究：妊婦に関連して風疹抗体価判定法の指針づくり。臨床とウイルス，18：480，1990.

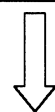
2) 干場 勉，朝本明弘，矢吹朗彦：風疹抗体検査の問題点と商業検査機関の現代医療における意義。産婦人科の実際，38：1171，1989.

3) 浦田昌宏：妊婦の風疹血清診断。日経メディカル，233：58，1989.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:産婦人科医は昭和 51 年に発表された風疹抗体価の判断基準を基に妊婦の診断を下し、対処をしてきた。しかし、平成 2 年に「母子感染をめぐる検査成績の解析と指導基準に関する研究」一妊婦に関連して風疹抗体価判定法の指針づくり一(以下「指針」と略)で判定法が示された。その内容は従来の基準とは非常に異なっており、これがそのまま用いられるならば、産婦人科医は大きな思考の転換をせねばならず、また、妊婦に与える影響は甚大である。そこで、この新たな判定法の問題点を検討した。研究方法としては、実際の風疹患者の血清検査結果を得るとともに、文献的考察を行った。風疹患者の予研法による HI 抗体は、発病後約 2 週間で 256 から 2048 倍の高値を示し、その後抗体価は徐々に低下したが、発病後 2・3 か月間は 256 倍程度以上の高値を示した。市販キットによる風疹 IgM 抗体は発病後 1 週間以内にすべての症例が陽性を示し、抗体価は急上昇し約 1 週間で最高値を示した。その後抗体価は低下し、約 1~3 か月後にはほとんどが陰性となった。以上の HI、IgM 抗体検査の結果は文献的にも正しいものであることが確認された。従って、現時点では HI 抗体価に関しては予研法を用いれば従来の基準で問題はないと思われた。また IgM 抗体検査については市販キットを正しく使用すれば、通常の免疫学的知見通りであり、近過去の感染の診断が可能と判断された。しかし、「指針」の HI 抗体検査は抗体価による判断を示しておらず、単に免疫の有無を診断する定性検査となっていて、予研法を勧める点と矛盾していた。また、IgM 抗体検査では感染後でも IgM 抗体が産生されない状態を容認する内容であり、免疫学的常識に反する誤りが見られた。この判定法は自らを正当化する根拠を示していないが、現状にあった判定法を求める余り不正確な検査による成績をも容認したために生じたと考えられた。判定法は検査が正しく行われた時に初めて有効なものとなるのであるから、現状にあった判定法を求める前に、異常値の原因を追及、解析し、改善を促すことが先決である。また、現状では検査が正しく行われているかどうかを知る術もなく、診断が下され、処置がなされているので、検査の実態を調査し、監督する必要がある。また、各検査機関におけるデータの蓄積とその公表が望まれる。