

風疹生ワクチン接種後の抗体価の変化とその臨床的意義の考察

石川県立中央病院産婦人科

干場 勉 矢吹 朗彦 朝本 明弘

石川県衛生公害研究所

木村 晋亮

金沢大学がん研究所ウイルス部

田中 淳之

Antibody Response to Live Rubella Vaccination and its Clinical Meanings

Tsutomu HOSHIBA, Yoshihiko YABUKI and Akihiro ASAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Ishikawa

Nobuaki KIMURA

Ishikawa Prefecture Research Laboratory for Public Health and Environment, Ishikawa

Junji TANAKA

Department of Virology, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Ishikawa

概要 風疹ウイルス感染による血中抗体価の変動から感染時期を推測するため、風疹生ワクチンが接種された風疹抗体陰性者及び陽性者の抗体価の変動を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で観察し、自然感染例とも対比しつつその臨床的意義について検討した。

1. 初感染モデルである風疹抗体陰性者では、生ワクチン接種後赤血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition, HI) 反応抗体価は2週後から陽転し、4週後からはプラトーの状態となった。ELISA-IgM は4週後に全例陽転し、その後緩徐に抗体価は低下したが1年後でも陽性例が見られた。ELISA-IgG は3週後から緩慢な上昇を示し、漸減するIgMとの間に解離を生じ、全例陽転は5カ月後であつた。

2. 再感染モデルである抗体陽性者のワクチン接種前のHI抗体価は64倍から128倍の範囲にあつたが、ELISA-IgM、-IgG抗体価とともに2週後に接種前低抗体価の群では上昇、高抗体価群では低下する傾向が見られ、IgM抗体は52%が陽性となった。

3. 自然感染例とワクチン接種例との風疹IgM抗体価を比較すると、自然感染例の値は数倍高く、両者間に大きな差が見られた。

4. 以上からIgM抗体陽性のみで近過去の感染と判定し奇形臨界期以内の感染としての危険性を云々することは難しいと思われた。風疹抗体陰性者への生ワクチン接種例は新鮮感染における抗体変化の特徴的パターンに通ずるものであろう。その意味でELISAでIgM、IgG抗体を連続的に観察することがより正確な診断材料となる可能性が示された。また、再感染によるブースター効果はそのIgM抗体上昇の幅が小さく短期間であることから再感染はある程度鑑別可能と思われた。

Synopsis Serological antibody response for over a year to rubella live virus vaccination was examined by hemagglutination inhibition (HI) test and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of 22 seronegative and 25 seropositive sera of young women.

In the seronegative group, some HI antibody response appeared first 2 weeks after the vaccination. A positive response of ELISA-IgM was first observed at 3 weeks, showing slowly declining values within the following year. Similarly, ELISA-IgG response occurred first and was positive 3 weeks later with gradual increases in both ELISA-values and positive ratios for 5 months.

In the seropositive group, responses of both ELISA-IgM and -IgG were found within a few levels of ELISA-values from 2 weeks after the vaccination. Higher ELISA-IgM values observed after the natural infections than those following in the vaccination should be cited. These possibly show different amounts of viral antigens introduced in vivo. Reinfection of high HI antibody cases may be distinguished by small changes in the ELISA-value's pattern.

When the above data are taken together, single measurement of ELISA-IgM does not seem to always be definitive and characteristic changes in positive patterns may be much more important in clinically diagnosing recent rubella virus infection.

Key words: Rubella vaccination • Enzyme-linked immunosorbent assay • Diagnosis • Reinfection

緒 言

風疹 HI 抗体価が高値でプラトーの状態となつた時の新鮮感染の鑑別診断には風疹特異的 IgM 抗体の証明が必要とされている。しかし、風疹罹患後の IgM 抗体の陽性期間は一定せず、長期に IgM 抗体が証明されることもあり⁴⁾²⁹⁾、特に不顕性感染における風疹初感染の診断は決して容易なものではない。また、風疹抗体価が低値となつた際の再感染ではブースター効果により高 HI 抗体価を示すため初感染との鑑別が必要となつてくる。更に再感染に多い不顕性感染は、感染時期が不明であり、その抗原刺激後の抗体価の正確な変動を捕えることは困難である。

風疹生ワクチン接種時の血中抗体価は自然感染時より値は低いとその時間的推移はほぼ類似している¹⁰⁾²³⁾²⁴⁾。そこで我々は風疹の初感染及び再感染モデルとして風疹生ワクチン接種後の風疹特異的 IgM, IgG 抗体価の消長を ELISA を用いて連続的变化として観察し、風疹感染のより正確な診断方法の検討、特にその有用性への意義づけを試みた。

研究方法

1. 研究対象

風疹感染モデルとして風疹生ワクチン接種の対象としたのは中学校での接種を受けなかつた 18~21歳の健康な看護学院女子学生の抗体陰性者 22例及び陽性者 25例である。また自然感染例 22例の発症初期及び発症後 7~10日目のペア血清を用いた。

1. 研究方法

1) 風疹 HI 抗体価測定：風疹 HI 抗体の測定は予研法⁸⁾に従つて行い、HI 抗体価 16倍以上を陽性とした。

2) 酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)：

風疹 IgG 抗体測定はデンカ生研で試作されたルベラ IgG-EIA キット (間接法) を、また風疹

IgM 抗体の測定はデンカ生研ルベラ IgM-EIA キット (サンドイッチ法) を用いた。実際の操作はキットに添付された指示書に従つて行つた。カットオフ値の測定には風疹 HI 抗体価が 8 倍未満の陰性血清 60例を用い、各キットごとに平均吸光度差を求めその平均値 + (3 × 標準偏差) の直近上位である 0.40 (IgG) と 0.20 (IgM) をカットオフ値に設定した⁶⁾。抗体価の測定は 100倍希釈濃度一点測定により、ELISA 値で表示した。

3) 風疹弱毒生ワクチン接種：

風疹 HI 抗体陰性と判明した 22例に北研 KRT 生ワクチンを接種し 1年間経過を追つた。抗体陽性者は現在施行されている無差別接種を阪大微研製 MEQ₁₁ 生ワクチン (松浦株) を用いて行い、後に接種前の HI 抗体価が陽性と判明した 25例を 1年間追跡した。

研究成績

1. 風疹抗体陰性者 (22例) の生ワクチン接種後の血中 IgM, IgG 抗体の推移

1) HI 抗体価の推移 (図 1, 表 1)：陽性率は生ワクチン接種 2 週後に 23%, 3 週後に 95%, 4 週後には 100% に達し、1 年以上抗体価は同程度の価を持続した。

2) ELISA-IgM, IgG 抗体の推移 (図 2, 表 1)：

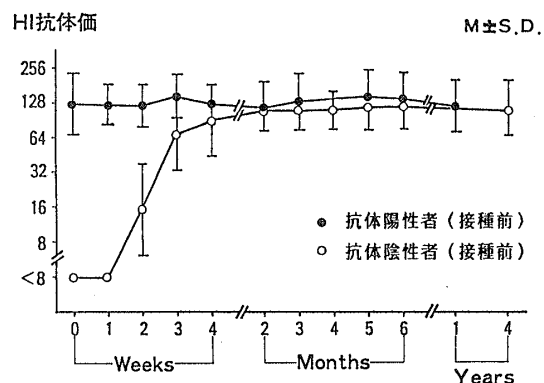


図 1 風疹生ワクチン接種後の HI 抗体価の推移。□：平均±S.D. (以下各図とも同じ)

表1 ワクチン接種後の抗体陽性率

抗体	接種前の HI 抗体	抗体陽性者数/被検者数 (%)							
		接種前	接種後の経過期間						
			2 週	3 週	4 週	5 週	3 月	5 月	1 年
HI	陽性	25/25 (100)	23/23 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)
	陰性	0/22 (0)	5/22 (23)	21/22 (95)	22/22 (100)	—	22/22 (100)	21/21 (100)	9/9 (100)
IgM	陽性	4/25 (16)	12/23 (52)	13/25 (52)	8/25 (32)	3/25 (12)	3/25 (12)	—	—
	陰性	0/22 (0)	0/22 (0)	16/20 (80)	21/21 (100)	—	14/22 (64)	7/19 (37)	1/9 (11)
IgG	陽性	25/25 (100)	23/23 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)	—	—
	陰性	0/22 (0)	0/22 (0)	4/20 (20)	12/21 (57)	—	21/22 (95)	20/20 (100)	9/9 (100)

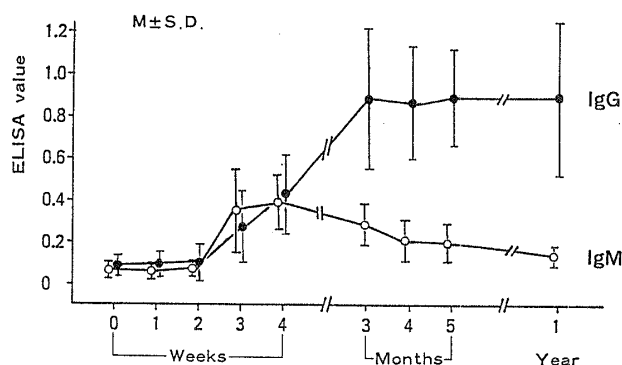


図2 風疹抗体陰性者における風疹生ワクチン接種後の風疹 IgG, IgM 抗体価の推移

IgM 抗体陽性率は接種後2週後までは0%であったが、3週後には80%、4週後には100%となった。その後陽性率は減少したが、5ヵ月後でもなお37%に IgM 抗体が検出された。IgG 抗体の出現は IgM 抗体の出現と同時期のものが多く3週後から見られたが、IgG 抗体陽性率の上昇は IgM 抗体に比べて緩慢で、3週後に20%、4週後に57%、3ヵ月後でも95%で、最も遅い陽転時期は5ヵ月後であった。陽転後の IgG 抗体はほぼ高値のプラトーの状態を持続した。

3) 数日間隔で測定した1例(図3): HI 抗体価はワクチン接種21日後に陽転した。ELISA-IgM と-IgG の両抗体は、自然感染時の潜伏期とほぼ同時期を経て吸光度差の増加を見つつ共に上昇し始め、IgM 抗体は21日後、IgG 抗体は23日後に陽転した。以後 IgG 抗体は上昇を続けたが、IgM 抗体は接種26日後を境に下降し始め IgG 抗体との間

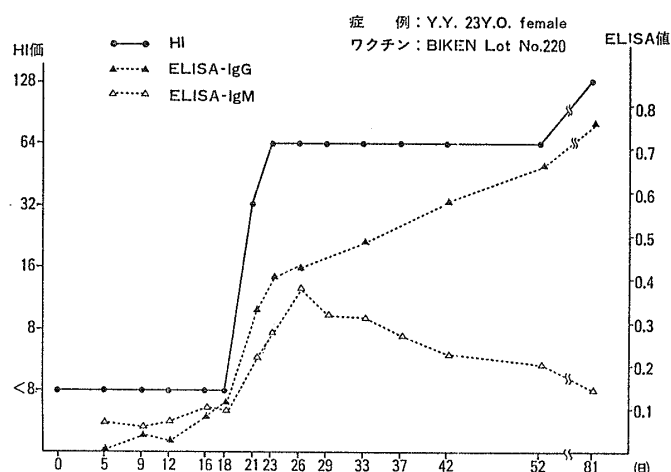


図3 風疹生ワクチン接種の1例

に解離を生じ始めその差を大きくしていった。

2. 風疹抗体陽性者(25例)の風疹ワクチン接種後の血中 IgM, IgG 抗体の推移

1) HI 抗体価の推移(図1, 表1): 3年前の風疹流行を反映してかその HI 抗体価は64倍から256倍に分布しており、ワクチン接種後には著明な変化を観察しえなかつた。しかし、それでも接種2週後には64倍の群の44.4% (4/9) が128倍に上昇し、逆に256倍群の50% (5/10) が128倍に低下した。

2) ELISA-IgM, -IgG 抗体の推移(図4, 表1): 接種前の IgM 抗体陽性率は16%であったがすでに接種2週後には2次免疫応答を反映して52%と上昇した。4週後には32%に減少し5週後には12%にまで低下した。また、これを2週後(4

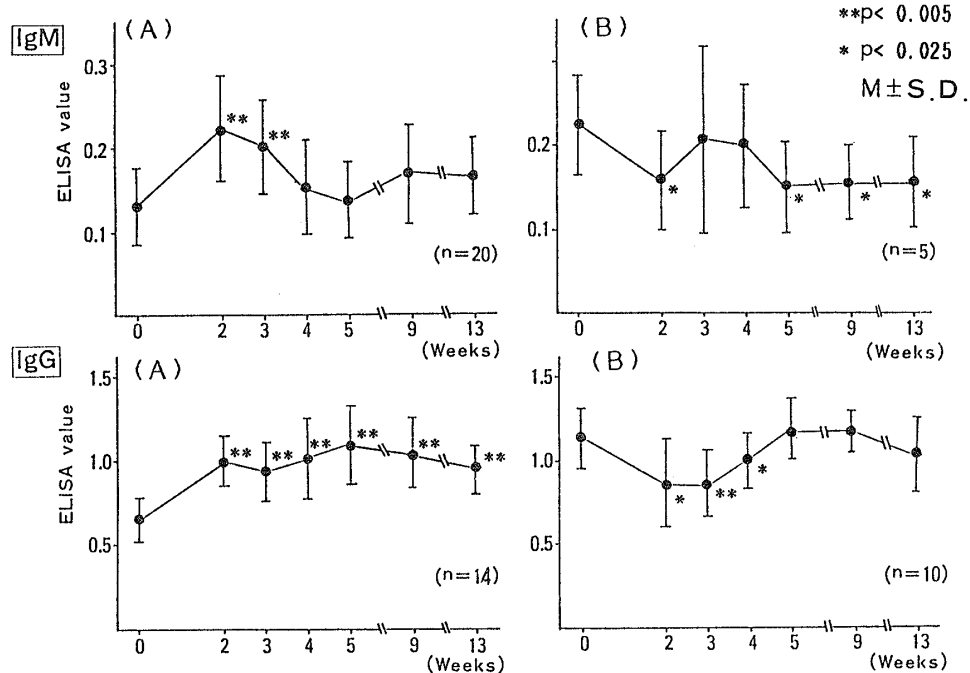


図4 風疹抗体陽性者における生ワクチン接種後の初期上昇群 (A) 及び低下群 (B) の抗体価の推移

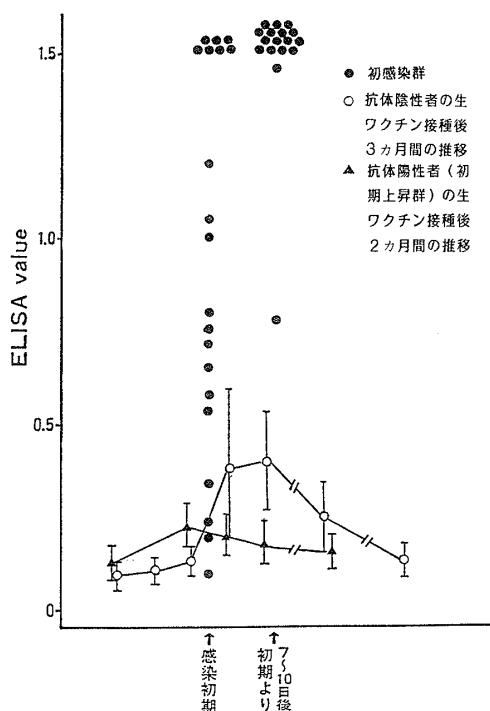


図5 自然感染者と生ワクチン接種者の風疹 IgM 抗体価の比較

例は3週後)に陰性コントロール血清の(2×標準偏差)の値以上に上昇した群(A)と逆に低下した群(B)とに分けると、接種前値は上昇群が有意に低い値を示していた($p < 0.005$)。IgG 抗体は全

例(25例)が接種前は陽性高値を示し、接種後全体としては上昇した後に漸減する傾向にあった。IgM 抗体と同様に初期上昇群(A)と低下群(B)に分けると両群の接種前値は上昇群が低値、低下群が高値の有意差が見られた($p < 0.001$)。

3. 自然感染時とワクチン接種時の IgM 抗体の比較(図5): 自然感染者(22例)、生ワクチン接種を受けた抗体陰性者(22例)及び陽性者上昇群(20例)の平均 IgM 抗体価の最高値を比較すると、自然感染では発症後7~10日後に、ELISA-IgM 抗体は生ワクチン接種者のその数倍の高値を示していた。またこれら三者の最高値は各々 > 1.50 , 0.81 , 0.38 であり、キットの弱陽性コントロールの下限値は 0.34 であった。

考 察

風疹の自然感染時の HI 抗体価の推移は、よく知られているごとく、発症後から急激な上昇を始め10日後までにはほぼ最高値に達して数年はプラトーの状態を維持する⁹⁾²⁰⁾。一方、IgM 抗体は発症時にはすでに陽性例が多く見られている¹⁾¹¹⁾¹⁷⁾²⁴⁾²⁷⁾³⁰⁾。その後抗体価は急上昇し、発症後2~3週後に最高値に達して以後は比較的急に減少傾向を示しつつ、3カ月後頃からは陰性あるい

は低値漸減傾向をとる。これら低値ながら IgM 抗体の陽性の期間は蔗糖密度勾配超遠心分画では4カ月²⁷⁾, 12カ月¹²⁾, sephadex G-200分画では11カ月²⁸⁾, プロテイン A 処理では430日¹¹⁾, 480日⁹⁾, 4~5年⁴⁾とかなりの長期に及んで検出されている。ELISA を用いたものでは100病日¹⁾や196病日³⁰⁾までの陽性例が示されている。これらは各検出法によりまちまちの期日で、必ずしも一定しないが、予想以上に長期に及んでいるのは、その間不顕性感染による再感染があつた可能性も考えられる。また自然感染時の IgG 抗体は発症直後 IgM 抗体よりも陽性率が少ないが¹¹⁾¹⁷⁾²⁷⁾, 2週後には比較的急な上昇を示し2カ月後に最高値に達するというやや緩慢な上昇傾向を示している。

一方、生ワクチン接種時の HI 抗体は Meyer et al.²³⁾や植田¹⁰⁾の報告によれば獲得抗体価が自然感染時よりも低く、数カ月は若干の上昇傾向が見られる。生ワクチン接種時の IgM 抗体は蔗糖密度勾配超遠心法を用いた Ogra et al.²⁷⁾によれば、ほぼ自然感染時と同じ推移を示し3カ月後には陰性となつている。しかし、ELISA による我々の成績では4週後頃にピークを示し、その後3カ月後には低値となり、以後は漸減傾向をとるが5カ月後で37%、1年後でも1例が陽性であり、また陰性例でも接種前よりは高い ELISA 値を示した。なお Banatvala et al.¹³⁾はワクチン接種3年後でさえも IgM 抗体陽性例を見ている。

ワクチン接種時の IgG 抗体もほぼ自然感染と同様であるが、宮沢ら⁷⁾は ELISA では感染初期において HI ほどの上昇を示さない理由として初期の IgG 抗体が不完全であり、affinity が低いため低値を示すと推測している。我々の成績でも IgG 抗体は IgM 抗体とはほぼ同時期に増加し始め、緩慢な上昇を示したが、その後高値を持続することが注目された。また、HI 抗体価と IgM 抗体価の推移を見ると HI 法は予想外に感度がよく、抗原刺激後2週目よりすでに上昇したものがあつた。このようにこの時期における測定では HI 抗体価は低値陽性、ELISA-IgM 抗体と-IgG 抗体は陰性という結果が得られる可能性があり、一点測定による風疹抗体存在の判定時に留意すべき問題である

う。

秋山ら¹⁾は自然感染例の ELISA による IgM 抗体と IgG 抗体の値からある程度感染時期の推定は可能としている。すなわち潜伏期を3週間と仮定すると、① IgM 抗体のみ検出された場合は4週以内の感染、② IgG 抗体のみ検出された場合はほぼ4~5カ月以上前の感染、③ IgM 抗体と IgG 抗体が両者とも陽性の場合は1~4カ月以内の感染としている。しかしこの場合判定保留例も多く、域値の設定に問題を残しつつ一点測定での判定の難しさを示している。また、井上³⁾は ELISA 抗原固定法の場合に、ウイルス抗原穴の吸光度と対照抗原穴の吸光度を測定し、その商や差、あるいは陰性血清の平均値 $+(3 \times \text{標準偏差})$ を判定基準としてあげている。測定キットでは弱陽性血清をコントロールとしているが、本成績でも見られるように抗体産生能は個人差が大きく³⁰⁾, また特に不顕性感染の際には多くの場合適当な時期での採血は少なく、コントロールとしての弱陽性血清の選定は難しく、域値の設定はいまだに未解決の問題として残されている¹⁹⁾。

このように IgM 抗体陰性は発症初期でも見られ、また逆にその陽性は長期間検出される可能性がある。従つて現時点における確実な感染の証明には IgM 抗体の陰性陽性のみでなく、その値の増減と IgG 抗体や HI 抗体も含めた総合的で経時的な判定が必要と思われる。その点で ELISA はその要請に答えるだけの簡便さ及び高感度という臨床的応用性を備えた検査法である。IgM 抗体陽性かつ IgG 抗体陰性という結果は最も感染初期を疑わせるものである。そしてその後は高 HI 抗体価の状態において両抗体価が陽性となるが、感染後4週後頃からの IgM 抗体の比較的急な減少と IgG 抗体の持続的な増加という両抗体価の解離する現象が初感染の2~3カ月以内に生ずるものとして注目する価値があろう。

次に、風疹抗体価が低下してきた場合には再感染が生じる可能性がある。再感染時には不顕性感染が多く IgG 抗体のみが上昇するとされている²⁰⁾。この場合の HI 抗体価も高値を示し、先天性風疹症候群を発生する可能性のある不顕性初感染

の高 HI 抗体価の状態とは鑑別する必要が生じる。一般に再感染時は血中抗体価が急激に上昇するためにウイルス血症が生ぜず、先天性風疹症候群の発生の危険はないという¹⁶⁾。また再感染時には IgM 抗体の出現もないとされている²⁰⁾。Boué et al.¹⁴⁾は3例の再感染例で IgM 抗体が存在せず正常児が産まれたことから IgM 抗体をウイルス血症の指標としている。しかし IgM 抗体の証明された再感染例の報告があり¹⁵⁾¹⁷⁾²⁵⁾、更に自然感染後の顕性再感染時の人工流産物からのウイルス分離²⁶⁾や先天性風疹症候群の出生例²²⁾のように再感染時においても子宮内感染の可能性が示されている。

また Horstmann et al.²¹⁾は風疹流行時において自然感染後の再感染率は3.4%であるのに対し、ワクチン投与後の再感染が80%もの高率となり、更にウイルス分離がなされる例を示すなど、ワクチンによつて産生される抗体の質及び量が再感染を防ぐことに悲観的な報告もされている¹⁵⁾²⁵⁾。我が国では1977年より中学女子への接種が開始されたが、出口ら²⁾は接種後10年間の HI 抗体価を追跡し、その抗体価は自然感染例とほぼ同じ持続性を示して、生涯にわたる感染阻止を予測している。しかし、その抗体価は64例から32倍のものが多く、32倍以下では再感染が生じる可能性がある²¹⁾。木村⁵⁾は抗体陽性者へのワクチン接種の場合、HI 抗体価が64倍の例の9%に、また32倍の例にはほぼ100%に近い免疫応答を見出し、低抗体価の状態ほど反応が大きいことを示しているが、今回の成績では64倍の場合には44.4%に HI 抗体価の上昇を見た。また IgM 抗体は低抗体価を示したものは抗体価が上昇し、全体としては52%が陽性となり、1例は弱陽性者をコントロールとしたキットの陽性域値を超えていた。生ワクチンという弱い抗原刺激に対しても高い HI 価でかつ IgM 抗体上昇が見られたことは、自然感染例との比較でも見られるように野生株のウイルス抗原に対しては更に強い反応を示す²⁴⁾と思われ ELISA 使用により再感染時の IgM 抗体は多数例に見出される可能性が示された。

初感染と再感染時の鑑別としては再感染時には

IgM, IgG 抗体価の変化が初感染より早期に出現して特に IgM 抗体は2, 3週間の短期間で一定低値に落ち着くことと、IgG 抗体が初期の増減はあるにしても常に高いことが参考となると思われる。しかしその変化は短期間のため適当な時期の測定時のみに得られ、それ以後の時期の各抗体価は高 HI, 低 IgM, 高 IgG という状態が続く、初感染時の IgM, IgG 抗体の解離とは異なることが再感染の指標となると思われる。また高抗体値保有例では抗原刺激ののちに一時的にその抗体が減少する傾向が見られており、これは抗体の消費と考えられるが、高抗体価を有する場合の再感染の一つの所見と思われる。

不顕性感染も含めた自然再感染時において先天性症候群の発生と関連したウイルス血症の有無及び IgM 抗体や IgG 抗体の変化は、今後流行時における検討がなされ、今回の実験データからの推測の正確さが証明されなくてはならないであろう。

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師、波田野基一教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に御協力いただいた尾西 一先生、梶 哲夫先生、杉浦幸一先生に心より感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は第38回日本産科婦人科学会学術講演会にて発表した。

文 献

1. 秋山和夫, 白地良一, 石田名香雄: 風疹患者血清中の特異 IgM 抗体の消長とその意義. 臨床とウイルス, 10: 349, 1982.
2. 出口雅経, 平山宗宏, 星野正雄, 岡 右之, 甲野礼作: 国産風疹ワクチン (TO 336 株) 接種後10年間の抗体追跡調査. 日本医事新報, 3029: 31, 1982.
3. 井上 栄: ELISA 法を用いた検査法の検討, 吸光度測定に関する問題点. 臨床とウイルス, 9: 422, 1981.
4. 河野喜美子, 山本正悟, 川畑紀彦, 福田武夫, 南嶋洋一: HI 抗体価に基づく風疹感染時期推定に関する問題点. 臨床とウイルス, 10: 260, 1982.
5. 木村英二: 風疹の疫学的研究. 神戸大医紀, 43: 861, 1982.
6. 木村晋亮, 尾西 一, 梶 哲夫, 杉浦幸一, 干場勉, 朝本明弘, 矢吹朗彦: 弱毒風疹生ワクチン接種後における血清中 IgM 及び IgG 抗体の推移. 石川県衛公害研年報, 22: 196, 1985.
7. 宮沢 博, 芦原義守, 時枝正吉, 山辺靖子: 赤血球凝集抑制試験と酵素免疫測定法の併用による風

- 疹血清診断の試み. 臨床病理, 30: 269, 1982.
8. 穴戸 亮: ウイルス, リケッチア検査. 微生物検査必携(第2版)(厚生省監修), 352, 日本公衆衛生協会, 東京, 1976.
 9. 須藤恒久: 風疹免疫検査における基本要項とその解釈における問題点. 産婦の実際, 32: 585, 1983.
 10. 植田浩司: 風疹ウイルス感染症—出生後の自然感染, ワクチン接種と胎内感染の相違について—. 感染・炎症・免疫, 6: 191, 1976.
 11. 吉川ひろみ: 風疹ウイルス感染症における血清学的研究—特にクラス別免疫グロブリン抗体の測定法とその消長について—. II. 風疹ウイルス感染症における IgM 及び IgA 風疹赤血球凝集抑制抗体の消長. ウイルス, 28: 95, 1978.
 12. Al-Nakib, W.: Solid phase anti-IgM ELISA for detection of rubella specific IgM antibodies. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B, 89: 123, 1981.
 13. Banatvala, J.E., Best, J.M., O'Shea, S. and Dudgeon, J.A.: Persistence of rubella antibodies after vaccination: Detection after experimental challenge. Rev. Inf. Dis., 7(Suppl. 1): s86, 1985.
 14. Boué, A., Nicolas, A. and Montagnon, B.: Reinfection with rubella in pregnant women. Lancet, 1: 125, 1971.
 15. Cradock-Watson, J.E., Ridelhalgh, H.M.K.S., Anderson, M.J. and Pattinson, J.R.: Outcome of asymptomatic infection with rubella virus during pregnancy. J. Hyg., 87: 147, 1981.
 16. Davis, W.J., Larson, H.E., Simsarian, J.P., Parkman, P.D. and Meyer, H.M.: A study of rubella immunity and resistance to infection. J. A.M.A., 215: 600, 1971.
 17. Enders, G., Knotek, F. and Pacher, U.: Comparison of various serological methods and diagnostic kits for the detection of acute, recent, and previous rubella infection, and congenital infections. J. Med. Virol., 16: 219, 1985.
 18. Haukenes, G. and Haram, K.O.: Clinical rubella after reinfection. New Engl. J. Med., 287: 1204, 1972.
 19. Herrmann, K.L.: Available rubella serologic tests. Rev. Inf. Dis., 7(Suppl. 1): s108, 1985.
 20. Herrmann, K.L.: Rubella virus. In Diagnostic Procedure for Viral, Rickettial and Chlamydial Infections, 5th ed. (eds. E.H. Lennette and N.J. Schmidt), 725. Amer. Pub. Health Ass., New York, 1979.
 21. Horstmann, D.M., Liebhaver, H., LeBouvier, G. L., Rosenberg, D.A. and Halstead, S.B.: Rubella: Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. New Engl. J. Med., 283: 771, 1970.
 22. Levine, J.B., Berkowitz, C.D. and St. Geme, J. W.: Rubella virus reinfection during pregnancy leading to late-onset congenital rubella syndrome. J. Pediatr., 100: 589, 1982.
 23. Meyer, H.M., Parkman, P.D., Hobbins, T.E., Larson, H.E., Davis, W.J., Simsarian, J.P. and Hopps, H.E.: Attenuated rubella virus, Laboratory and clinical characteristics. Am. J. Dis. Child., 118: 155, 1969.
 24. Meegan, J.M., Evans, B.K. and Horstmann, D. M.: Use of enzyme immunoassays and the latex agglutination test to measure the temporal appearance of immunoglobulin G and M antibodies after natural infection or immunization. J. Clin. Microbiol., 18: 745, 1983.
 25. Morgan-Capner, P., Hodgson, J., Hanbling, M. H., Dulake, C., Coleman, J.J., Boswell, P.A., Watkins, R.P., Booth, J., Stern, H., Best, J.M. and Banatvala, J.E.: Detection of rubella specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. Lancet, 2: 244, 1985.
 26. Northrop, R.L., Gardner, W.M. and Geittmann, W.F.: Rubella reinfection during early pregnancy. Obstet. Gynecol., 39: 524, 1972.
 27. Ogra, P.L., Kerr-Grant, D., Umana, G., Dzierba, J. and Wernstraub, D.: Antibody response in serum and nasopharynx after naturally acquired and vaccine induced infection with rubella virus. New Engl. J. Med., 285: 1333, 1971.
 28. Pattison, J.R., Dane, D.S. and Mace, J.E.: The persistence of specific IgM after natural infection with rubella virus. Lancet, 1: 185, 1975.
 29. Stallman, N.D., Allan, B.C. and Sutherland, C. J.: Prolonged rubella IgM antibody response. Med. J. Aust., 2: 629, 1974.
 30. Vejtorp, M.: Solid phase anti-IgM ELISA for detection of rubella specific IgM antibodies. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B., 89: 123, 1981.

(No. 6211 昭62・7・7-受付)