

先天性風疹症候群

第二版

1. 先天性風疹症候群の概説

風疹は、風疹ウイルスの飛沫感染によって引き起こされる急性感染症であり、感染後2～3週間の潜伏期間を経て発症する。風疹の検査・診断マニュアルは、「風疹」の項に定める。

風疹に対する免疫のない女性が妊娠初期（特に3ヶ月以内）に風疹ウイルスに感染すると、経胎盤感染によりその児に先天性風疹症候群（CRS）を発症することがある。母親が顕性感染の場合に発症の可能性が高いが、母親が不顕性感染でも、また、再感染でも稀に CRS を発症することがある¹⁾。発生頻度は、出生前のウイルス遺伝子診断の結果から、母親が顕性感染の場合、胎児感染率は約1/3で、そのうち感染胎児が障害を有する率が約1/3であるとの報告がある²⁾。眼（白内障、緑内障、網膜症、小眼球）、耳（高度難聴）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、大動脈弁狭窄症）の障害が3大症状であるが、血小板減少、肝脾腫、身体および精神の発達遅延などを伴うこともある。

1964～65年の沖縄での408名のCRSの大量発生、1966年の本土での風疹の大流行を契機として、日本における風疹ワクチンの開発が始まり、1977年から女子中学生に対する予防接種が導入された。1989年から接種対象が変更され、男女幼児（12～90ヶ月）に対する風疹含有ワクチンの導入、さらに2006年からの二回接種（12～24ヶ月および5～6歳）が導入されたことにより、風疹の流行が抑えられ、それと平行してCRSの発生数も減少した。比較的大きな流行が発生した2004年10名の発生を除き、1999-2011年では年間0-2例の報告に留まっている。

2. 検査に関する一般的注意

2-1. 実験室、実験者

風疹の項を参照。

2-2. 検査材料の採取

抗体測定用検体としては血清が用いられる。ウイルス分離およびウイルス遺伝子検出には、咽頭ぬぐい液、末梢血、臍帯血（出生時）、血清、尿、脳脊髄液、

白内障レンズ等を用いる³⁻⁴⁾。滅菌容器に採取、密栓後、 -80°C で保存する。

- 1) 咽頭ぬぐい液：滅菌綿棒の先端の綿球を運搬用培地 (TM: transport medium) 等に浸して被験者の咽頭部分をこすり、その綿棒を保存液の中で攪拌したのち、綿棒を取り出し密栓する。
- 2) 末梢血および臍帯血 (出生時)：抗凝固剤として EDTA またはクエン酸を用いて採取する。RT-PCR 反応の妨げになるためヘパリンを用いてはならない。一般に末梢血リンパ球 (PBMC) からのウイルス分離／遺伝子検出は検出率が低いとされる。
- 3) 尿および脳脊髄液：そのまま -80°C に保存
- 4) 血清：血液採取後、血清分離してから保存する。抗体測定にのみ使用する場合には -20°C の保存でよい
- 5) 白内障レンズ：白内障の手術の際に摘出したレンズを使用する。ホモゲナイザーまたは超音波で軽く組織を破壊してから用いる。

2-3. 検査材料の輸送

風疹の項を参照。

2-4. 検査の進め方

CRS の診断は、第一義的には出生後における白内障、難聴、先天性心疾患等の CRS に特徴的な臨床症状に基づく。CRS の検査診断法としては、CRS 患児の血清診断および病原体検出がある。また、妊娠中に母親が風疹ウイルスの感染を受けたことの診断が参考となる。

血清診断としては、IgM 酵素免疫抗体測定法および赤血球凝集抑制 (HI) 抗体測定法などが利用可能である。病原体検出法としては、咽頭拭い液、血液、尿などを検体にしてウイルス分離およびウイルス遺伝子検出が可能である。ウイルス分離は分離同定までに時間がかかること、および分離可能な検体採取時期がウイルス遺伝子検出よりも短期間であること等から、まずは RT-PCR によるウイルス遺伝子検出法を行うことが一般的である。

2-5. 検査の判定

1) 風疹 IgM 抗体の検出 (生後約半年は存在する)、2) 高い HI 抗体価の長期持続 (非 CRS 患児の早期減衰に比べて、ほぼ 1 年以上持続する)、3) 病原体の

分離・同定あるいはウイルス遺伝子の検出（持続感染し、1年以上検出されることがある³⁾）のいずれかが陽性であり、出生後の風疹ウイルス感染を除外できる場合、先天的風疹ウイルス感染陽性と判定できる。

2-6. 感染症法届け出基準における検査診断の取り扱い

感染症法においては、臨床診断基準および病原体診断基準の両者を満たした場合、CRS としての届出基準に合致する。病原体診断による基準は、以下の項目のうち、1つを満たし、かつ出生後の風疹感染を除外できるものである。

1. 分離・同定による病原体の検出またはウイルス遺伝子の検出
2. 血清中の抗風疹ウイルス特異的 IgM 抗体の存在
3. 血清中の風しん HI 価が移行抗体の推移から予想される値を高く越えて持続（出生児の風しん HI 価が、月あたり 1/2 の低下率で低下していない。）

3. 血清学的検査

3-1. IgM-酵素免疫抗体測定法

方法は風疹の項を参照のこと。

<評価の目安>

CRS 患児の場合、風疹 IgM 抗体が存在するだけで病原学的診断となる（ただし出生後の風疹感染が除外できるものに限る）。

3-2. 赤血球凝集抑制 (Hemagglutination Inhibition: HI) 抗体測定法

方法は風疹の項を参照のこと。

<評価の目安>

抗風疹ウイルス HI 抗体価の持続を指標とするため、採取時期の異なる複数の血清検体が必要である。この場合、同時に測定するのが原則である。HI 抗体が存在することが必須であり、血清中の HI 価が月あたり 1/2 の低下率で低下していないことで判定する（ただし出生後の風疹感染が除外できるものに限る）。

4. 遺伝子学的検査

方法は風疹の項を参照のこと。

<評価の目安>

出生後早期である程、検出率が高いが、生後一年を越えて検出されることがある。

5. ウイルス分離

風疹の項を参照のこと。

6. 検出ウイルスの命名法

風疹の項を参照のこと。

7. 引用文献

- 1) 牛田美幸ら：母体の再感染による先天性風疹症候群—自験例と日本における23症例の検討—、病原微生物検出情報 21(1), 2000.
- 2) Katow S: Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. Intervirology, 41, 163-169, 1998.
- 3) 加藤茂孝：先天性風疹症候群 28 例のウイルス遺伝子診断とその可能期間、病原微生物検出情報 21(1), 2000.
- 4) World Health Organization: Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. Second edition. WHO/IVB/07.01. 2007.

8. 検査依頼先

- ・ 全国都道府県/政令市衛生研究所
- ・ 国立感染症研究所ウイルス第三部
〒208-0011東京都武蔵村山市学園 4-7-1
Tel:042-561-0771
Fax:042-565-3315

9. 執筆者

森 嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、竹田 誠：国立感染症研究所ウイルス第三部