

風疹・CRSの検査

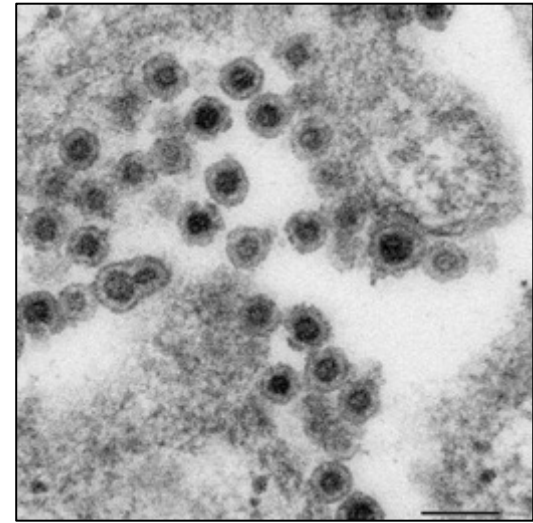
国立感染症研究所

ウイルス第三部第二室

森 嘉生

風疹

風疹ウイルス



写真：感染病理部片岡紀代および発表者撮影

風疹ウイルスによる急性感染症

小児での罹患が多いが、成人でも罹患する

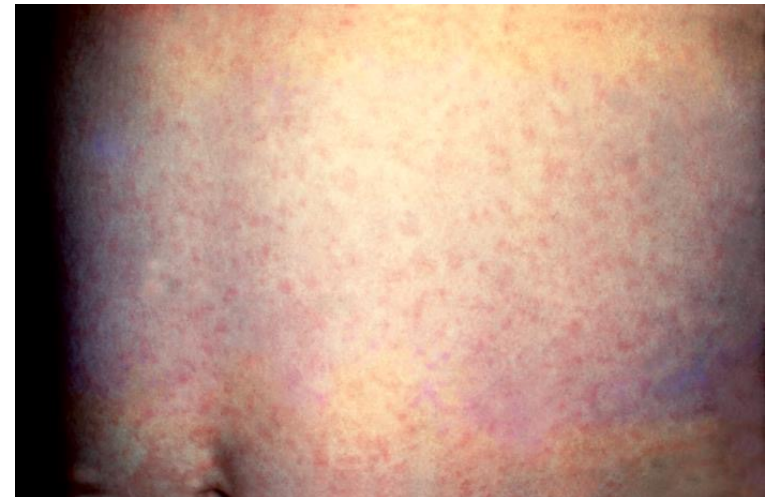
- 発熱
- 発疹
- リンパ節腫脹

- 関節痛・関節炎

- 血小板減少性紫斑病
(2018~2019年：21例*)

- 脳炎 (2018~2019年：2例*)

風疹による発疹



有効な弱毒生ワクチンで予防が可能

*風疹流行に関する緊急情報2019年1月7日現在および2020年1月8日現在
(感染研 感染症疫学センター) を基に集計

先天性風疹症候群 (Congenital rubella syndrome: CRS)

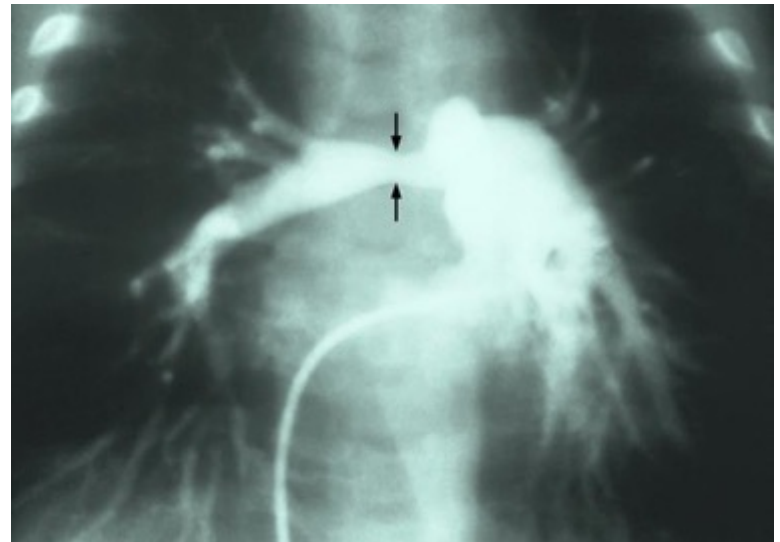
- 免疫のない女性の妊娠初期における感染
(第20週ごろまで)
- 死産・流産・CRS
- 感音性難聴
- 心疾患
- 白内障
- 精神発達遅滞など
- 2010年の新規発生は全世界で約10万件と推定*

白内障



Public Health Image Library (PHIL), Center for Disease Control and Prevention
URL: <https://phil.cdc.gov> ID#: 4284

右肺動脈の狭窄

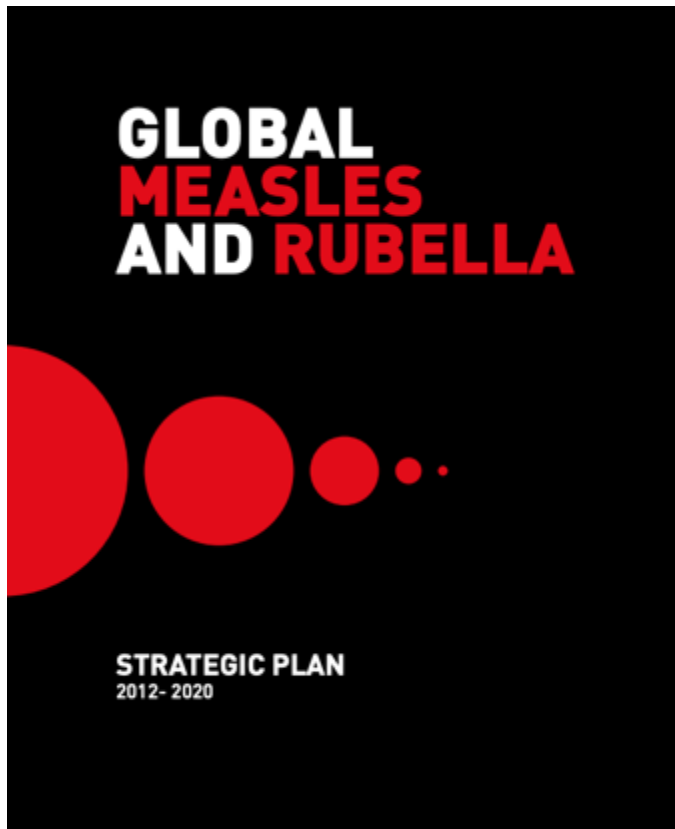


Public Health Image Library (PHIL), Center for Disease Control and Prevention
URL: <https://phil.cdc.gov> ID#: 16022

*Vynnycky, et al. (2016) Using Seroprevalence and Immunisation Coverage Data to Estimate the Global Burden of Congenital Rubella Syndrome, 1996-2010: A Systematic Review. PLoS ONE 11(3): e0149160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149160>

国際的に麻疹・風疹排除のための活動が推進されている

Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020



<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/53400/retrieve>

Measles and Rubella Strategic Framework: 2021-2030

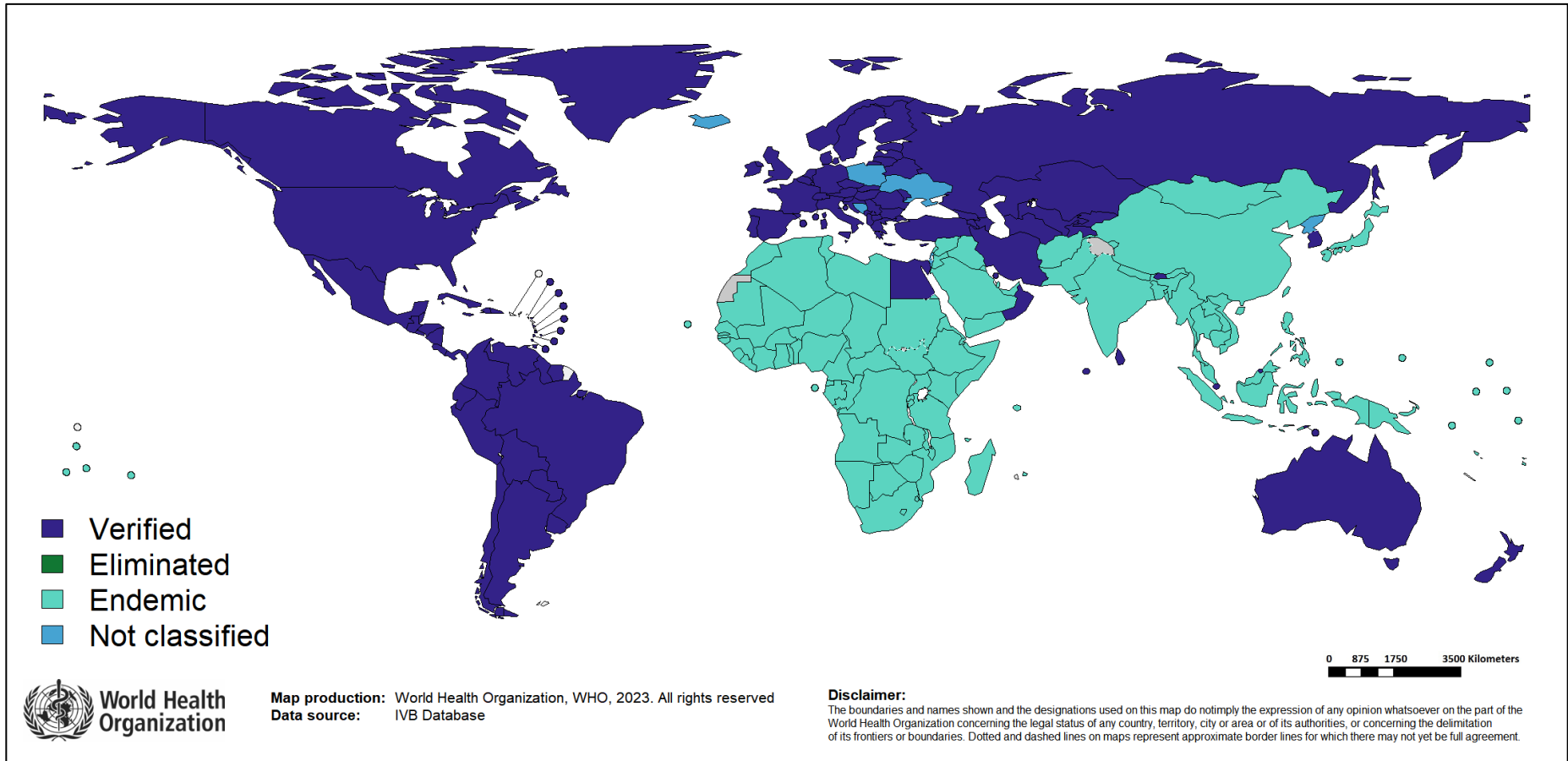


<https://www.who.int/publications/i/item/measles-and-rubella-strategic-framework-2021-2030>

風疹排除認定国 (2023-8時点)

排除認定国 (49%)

土着性流行



Notes: Based on data available at WHO HQ as of 2023-08-09. Terms used on this slide refer to the global framework for the verification of measles and rubella elimination. These terms might differ from those used by WHO Regional Offices. Verified = Elimination verified by Regional Verification Committee (RVC); Eliminated = Eliminated transmission but no RVC verification yet.

風しんに関する特定感染症予防指針

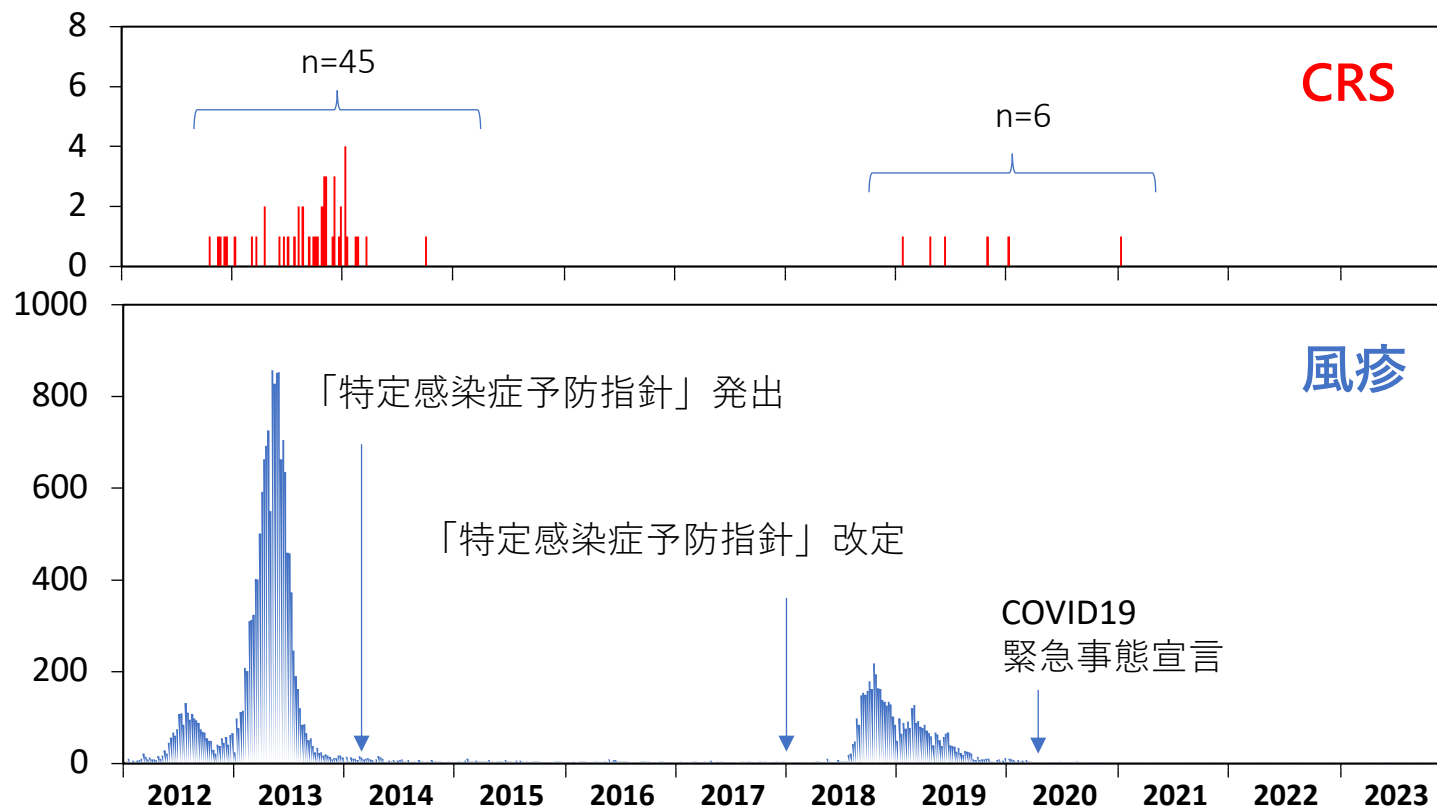
(厚生労働省告示第122号、平成26年3月、平成29年12月一部改正)

早期に先天性風しん症候群の発生をなくすとともに、
平成32年度までに風しんの排除を達成することを目標とする

平成32年度 = 2020年度

- 原因の究明（サーベイランスの強化）
- 発生の予防、蔓延防止
 - 定期予防接種（第1期、第2期）95%以上接種率
 - 女性やパートナーへのワクチン接種推奨
 - 医療関係者等や渡航者へのワクチン接種推奨
 - 事業所等の対策、その他
- 医療の提供
- 研究開発
- 国際連携
- 評価／推進体制、普及啓発

週別風疹およびCRS患者報告数（2012-2023）



「風しんに関する特定感染症予防指針」が求める風疹の検査

臨床診断例でも行う



抗風疹IgM抗体の検出等

(@民間検査会社など)



原則として全例

風疹ウイルス遺伝子の検出

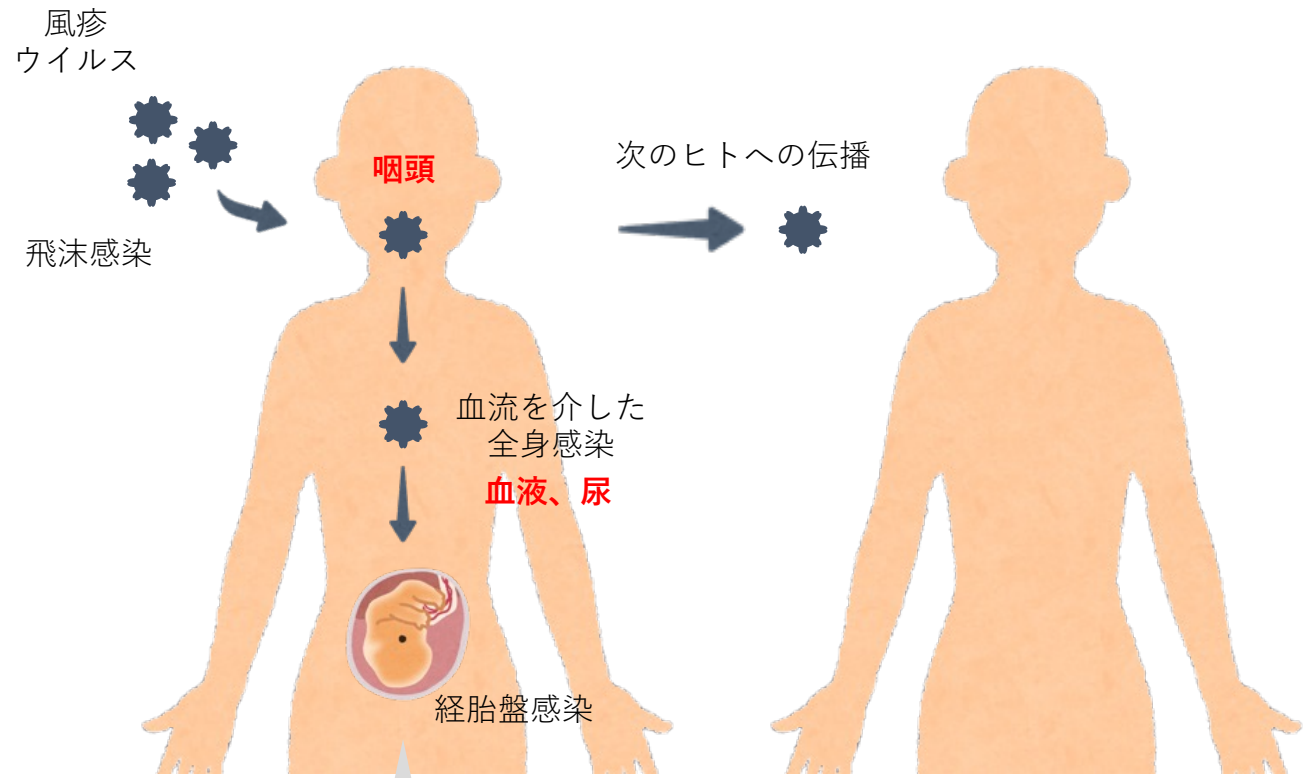
(@地方衛生研究所)



遺伝子解読による
風疹ウイルスの解析

(@地方衛生研究所もしくは感染研)

風疹ウイルスの伝播から考える検体の種類



先天性風疹症候群
眼、耳、心臓、脳等

咽頭拭い液・血液・尿の3点セットは
麻疹・風疹共通

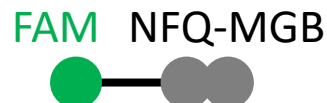
<麻疹・風疹同時検査法 第1版> (2022年10月公開済み)

単独検出系

麻疹	プライマー	MVN1139F
		MVN1213R
	プローブ	MVNP1163P



風疹	プライマー	NS(32-54)Fwd
		NS(143-160)Rev
	プローブ	NS(93-106)Probe



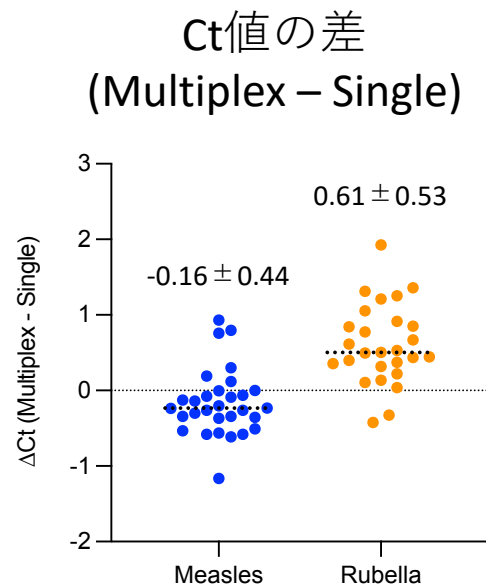
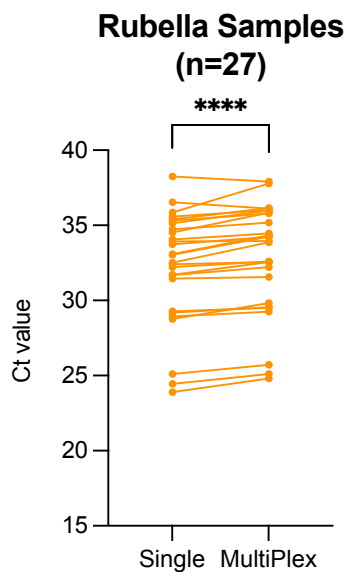
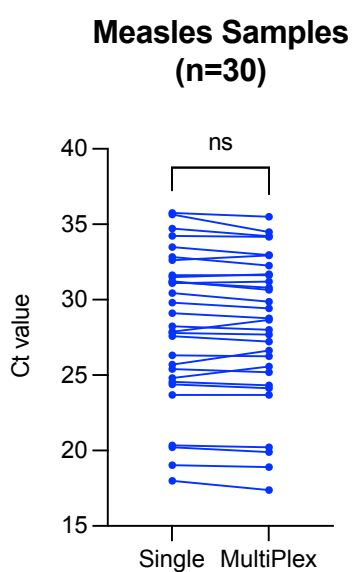
マルチプレックス検出系

麻疹	プライマー	MVN1139F
		MVN1213R
	プローブ	MVNP1163P-VIC
風疹	プライマー	NS(32-54)Fwd
		NS(143-160)Rev
	プローブ	NS(93-106)Probe



その他の試薬・反応条件等は単独検出系と同一で実施

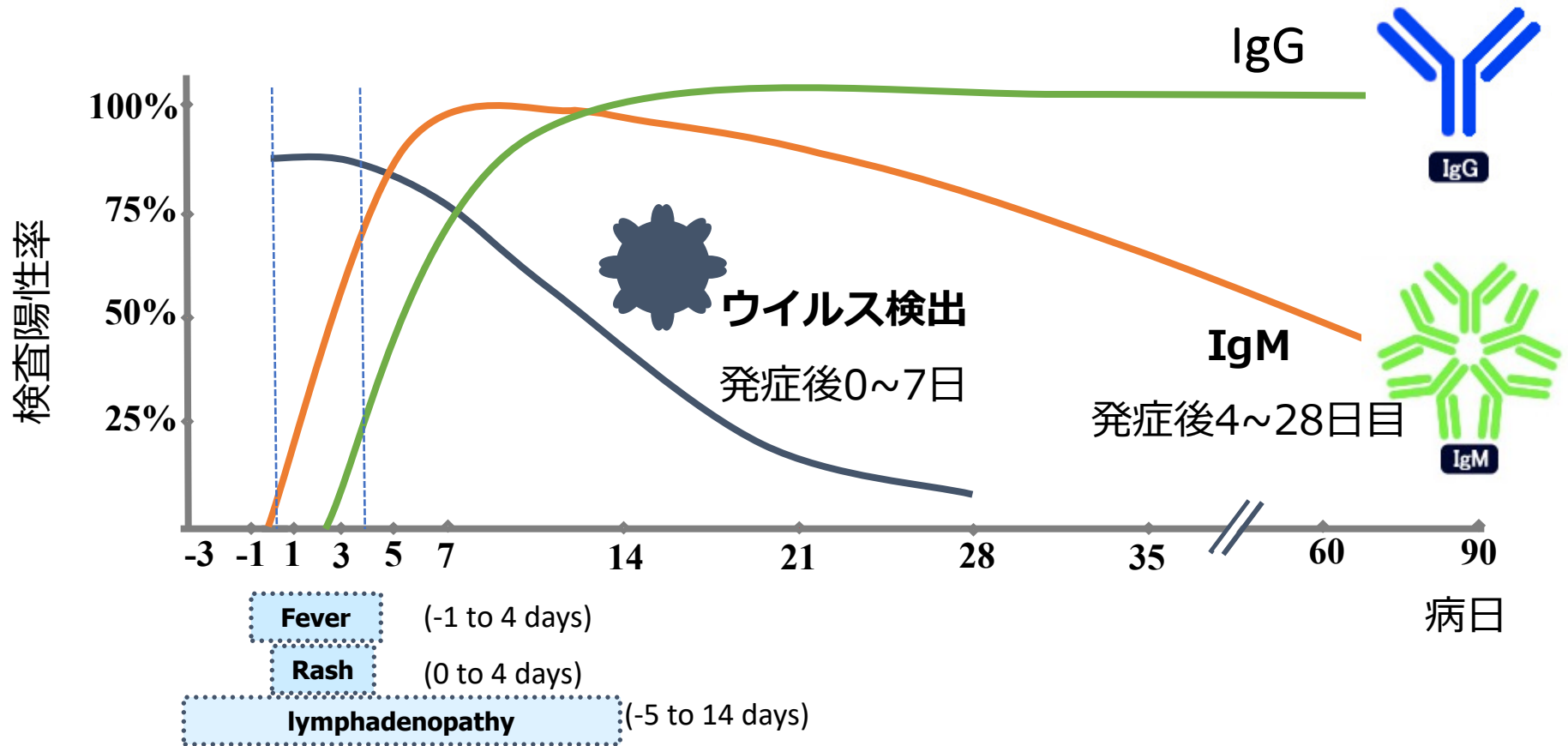
臨床検体を用いた麻疹・風疹マルチプレックスリアルタイムRT-PCRの検証



麻疹：単独検出法と差は認められなかった

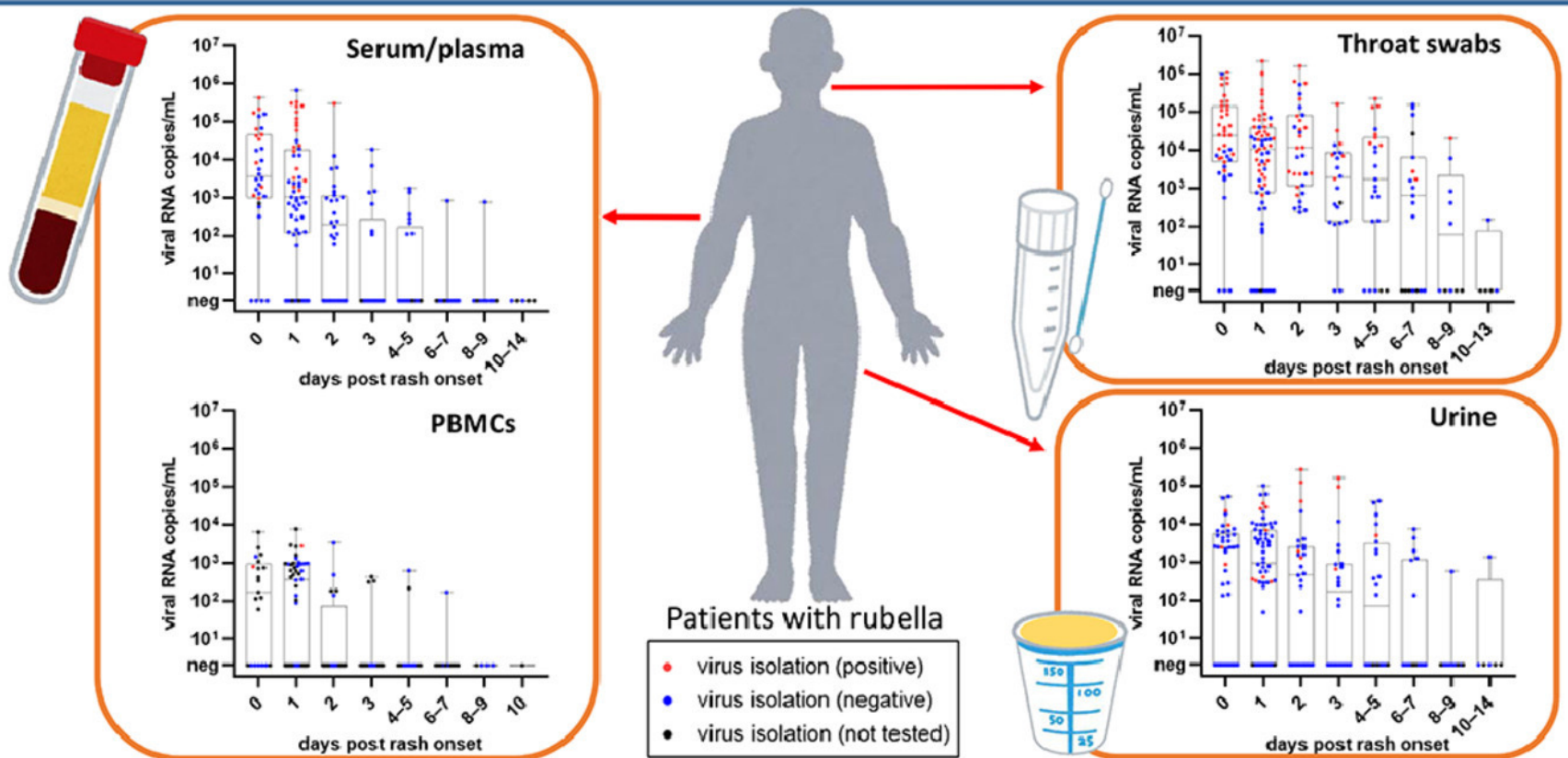
風疹：単独検出法より若干検出が遅れる（Ct値 0.61 ± 0.53 ）が、実際の使用において問題はほとんど生じないと思われる

風疹感染時期と検査感度の関係



****Day 0 = first day of rash**

ウイルス遺伝子検出に適した検体とその採取時期



• **Minimum days after rash onset when the median viral RNA load dropped to undetectable level**

Serum/plasma : day 3 PBMCs : day 2 Throat swabs : days 10–13 Urine : days 6–7

• **Maximum days after rash onset that allowed rubella virus isolation**

Serum/plasma : day 2 PBMCs : day 1 Throat swabs : days 8–9 Urine : days 4–5

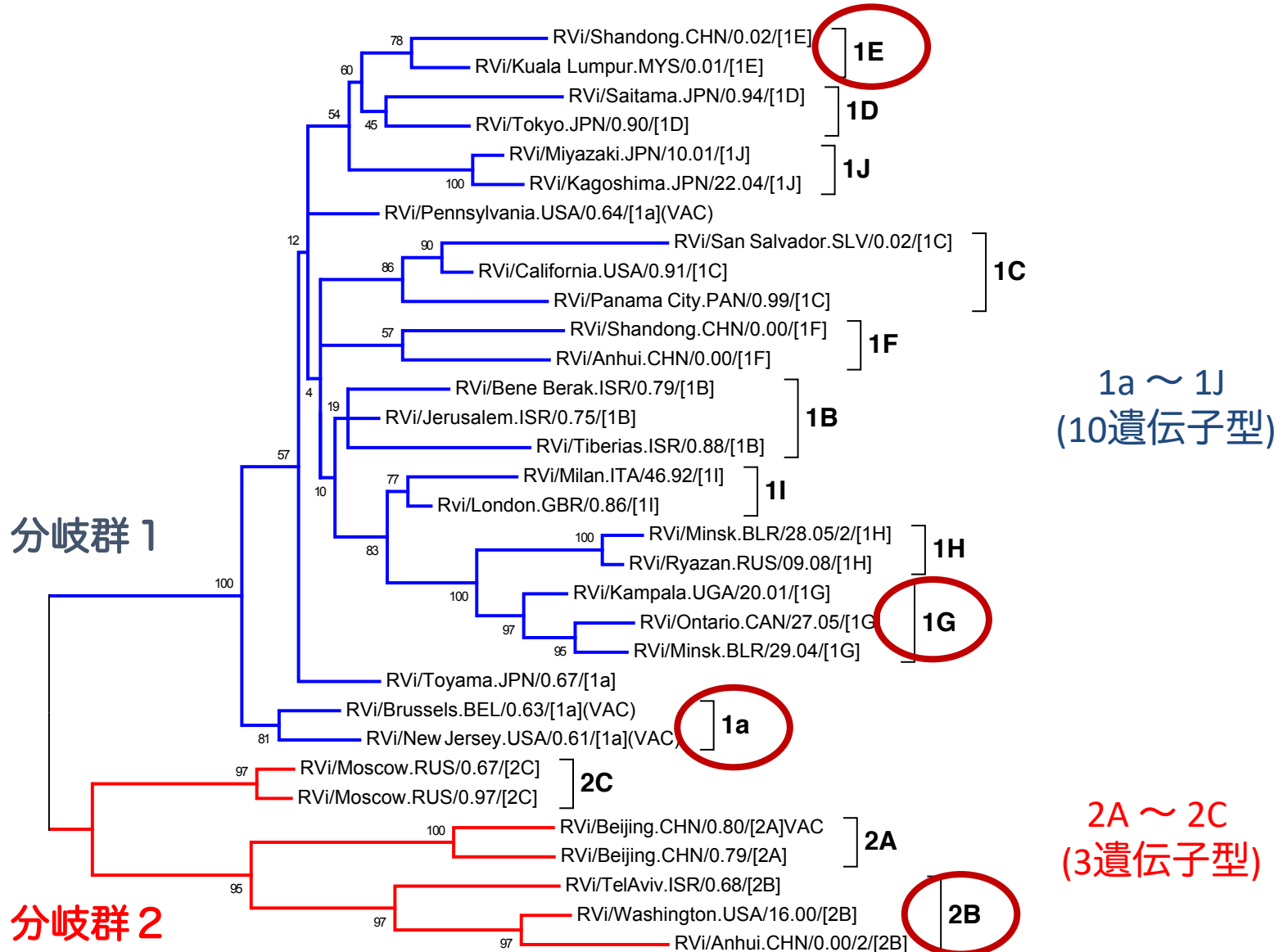
• **Minimum viral RNA load that allowed rubella virus isolation**

Serum/plasma : 961 copies/mL PBMCs : 784 copies/mL Throat swabs : 650 copies/mL Urine : 304 copies/mL

Kanbayashi et al., Shedding of rubella virus in postsymptomatic individuals; viral RNA load is a potential indicator to estimate candidate patients excreting infectious rubella virus. *J Clin Virol*, 160, 2023

<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105377>

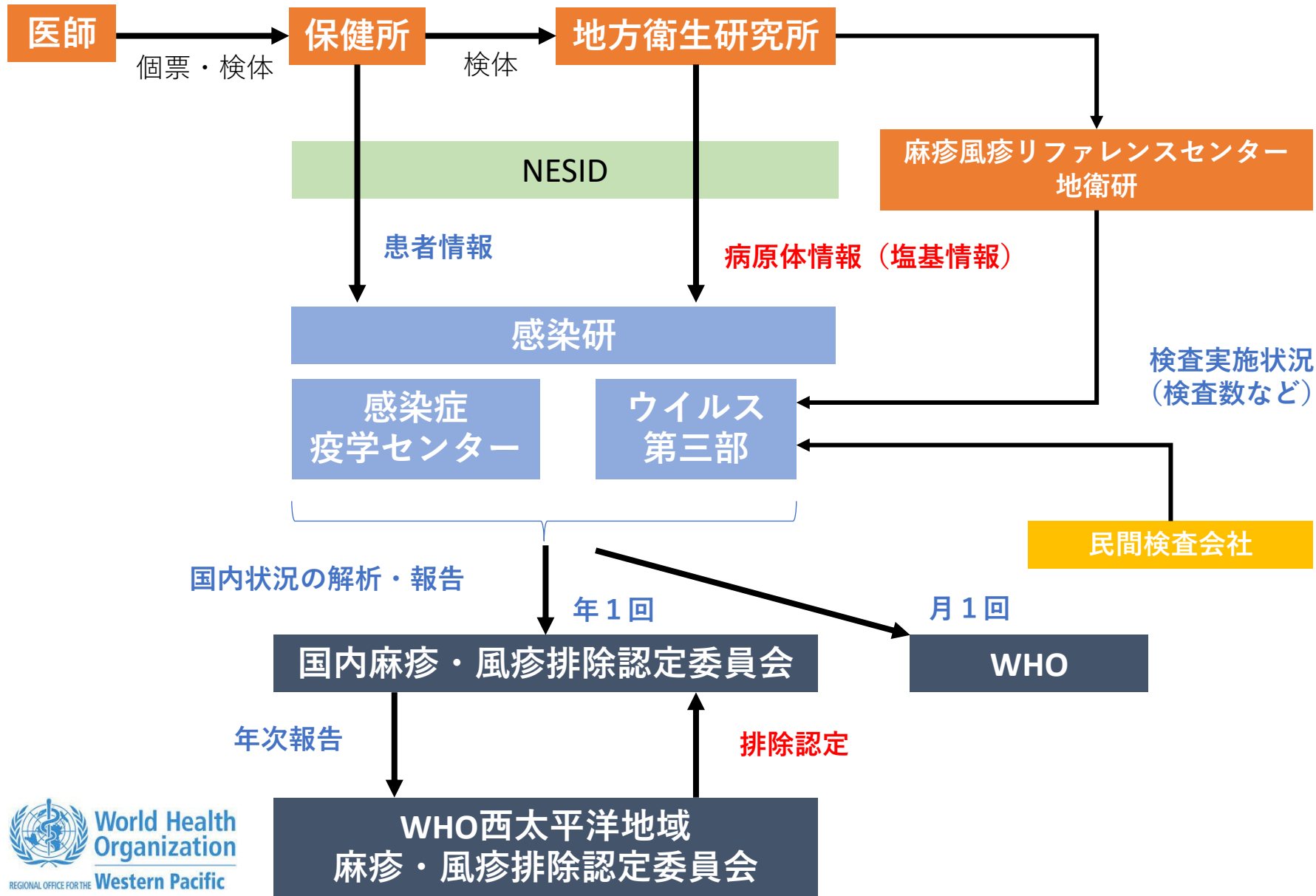
風疹ウイルスの遺伝子型による分類



0.01

Maximum Likelihood Tree
遺伝子型解析窓領域 (739bp)

麻疹・風疹排除認定までの流れ



妊娠女性・CRSに関連した検査

妊娠女性の検査

- ・ 通常の風疹の検査を行う
- ・ 風疹と診断された場合、新生児のフォローアップが重要（先天性風疹症候群サーベイランスにつなげる）

胎児の検査

- ・ 羊水等からの風疹ウイルス検査は医療施設で検討する（風疹罹患の恐れのある妊娠女性に対する2次相談施設）¹⁾

新生児の検査

- ・ 先天性風疹症候群の検査を行う
- ・ 先天性風疹症候群と診断された場合、ウイルス排出の持続をフォローアップする²⁾³⁾
- ・ 症状がない先天性風疹ウイルス感染の場合、届出の対象にならないが、検査を行うことが望ましい（遅発性の発症がある）

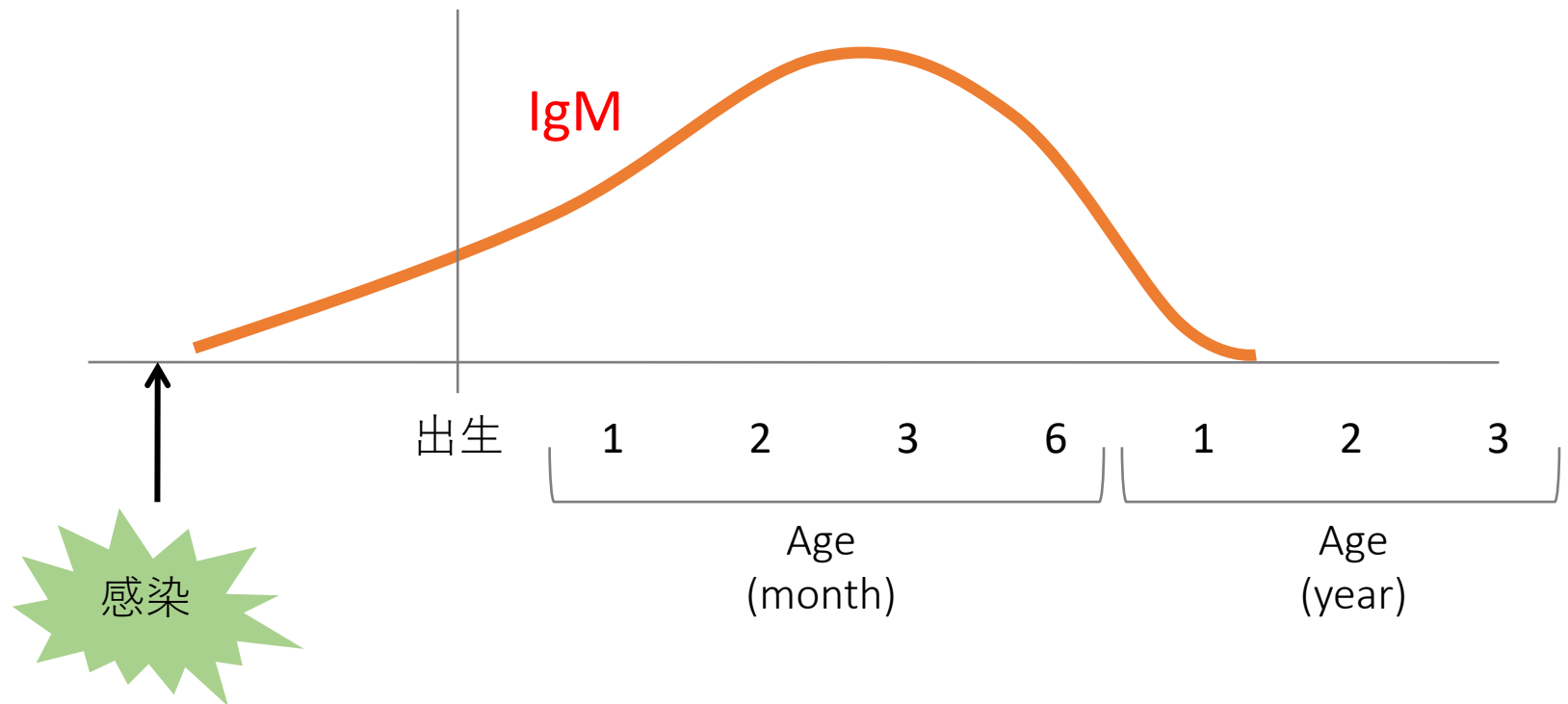
1) https://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2018/10/rubella_soudanlist.pdf

2) 風しんに関する特定感染症予防指針

3) 先天性風疹症候群（CRS）診療マニュアル, 2014.1

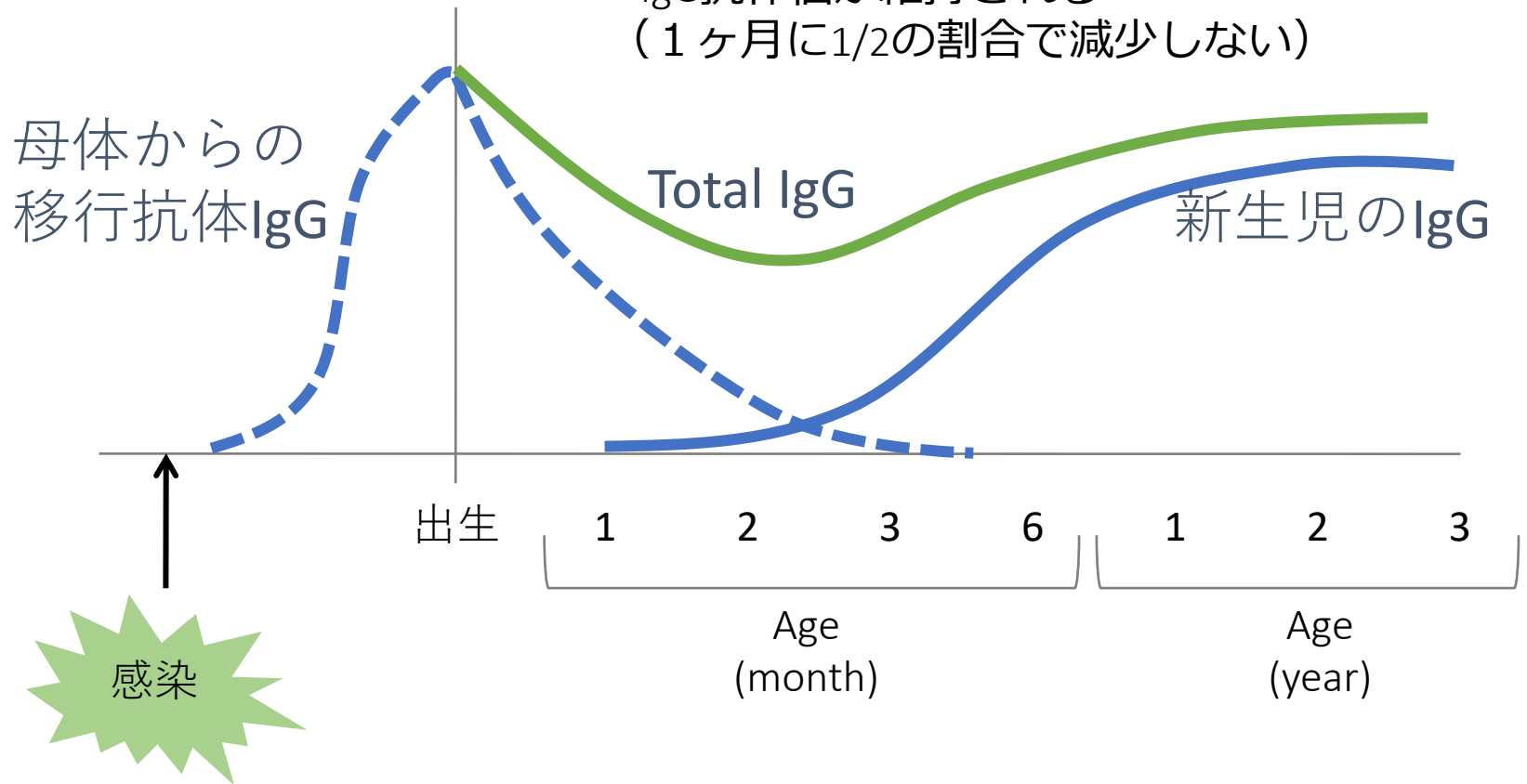
CRSの検査法 IgM

- ほぼ100%の症例で0-5ヶ月齢で特異的IgM陽性となる。
- ~10%程度で出生時に特異的IgM陰性になることがある。1ヶ月後には上昇している。
- 6-11ヶ月例では検出率60%程度に落ちる



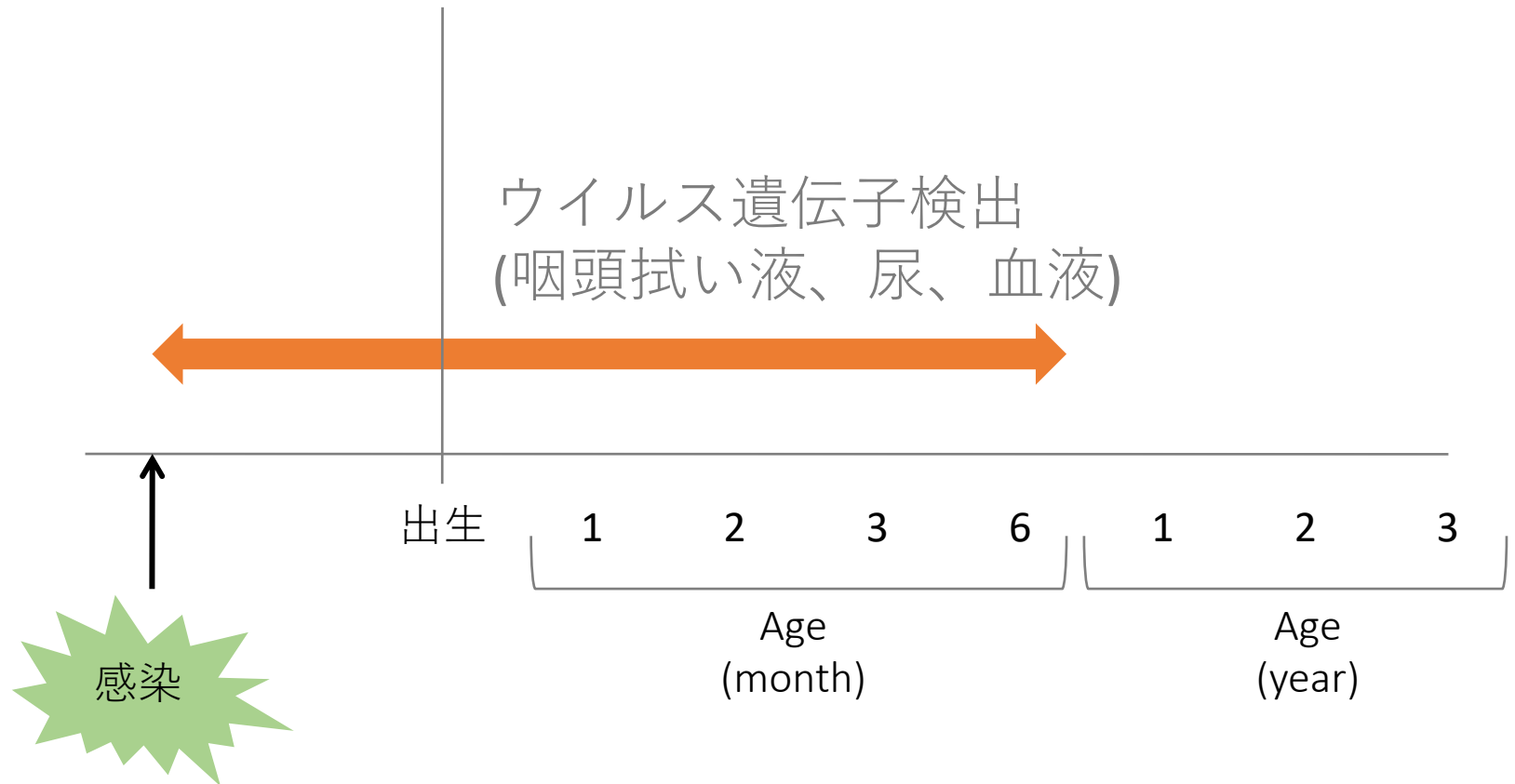
CRSの検査法 IgG

- 母体からの移行抗体IgGは6-9ヶ月で消失する
- CRS新生児は自らIgGを産生するようになる
- IgG抗体価が維持される
(1ヶ月に1/2の割合で減少しない)



CRSの検査法 ウイルス遺伝子

- 3ヶ月程度まで高率に検出できるが、多くの場合、1年以内に検出できなくなる



CRS児からの伝播予防のための検査

先天性風しん症候群の児から一定期間ウイルスの排出が認められることから、地方衛生研究所及び国立感染症研究所は、必要に応じてPCR検査により先天性風しん症候群と診断された児のウイルス排出の有無について評価を行う。

風しんに関する特定感染症予防指針抜粋

図3 1歳までに必要な対応・フォロー内容

検診項目/月齢	出生時	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
風疹 IgM	○												
風疹 IgG	○						○*					○*	
ウイルス排泄状況の確認：PCR*	○			○			3M[+]の時 ○			6M[+]の時 ○			9M[+]の時 ○

PCRが陰性化した場合、その1ヶ月後以降にもう一度PCR検査を行い、陰性を確認する。

まとめ

- 先天性風疹症候群の発生をなくすため、風疹排除が世界的に進められている
- 風疹排除認定を受けるためには、質の高い検査が必要である