



# ONE POINT MEMO No.209

## 臨床検査ひとくちメモ

### Q

最近の風疹に関する流行と問題点について  
話題になっていることを教えてください。

### A

東京医科大学 小児科

河島尚志：志村 優：中島準也

#### はじめに

風疹は予防接種の普及により本邦における感染者は減少していたが、近年、再び全国的に流行してきており、2013年5月現在で終息の気配はない。近年の流行状況に即した風疹において知っておくべき話題について述べる。

#### I. 風疹ウイルスの構造

風疹ウイルスはトガウイルス科ルビウイルス属に分類される唯一のウイルスで、ヒトのみを自然宿主とし、感染力は麻疹や水痘より弱い。飛沫感染により伝播する。ゲノムは通常9672塩基からなるプラスセンス一本鎖RNAであり、3'側にウイルス粒子を構成する構造蛋白質（キャプシド、E2、E1）がコードされ、E1蛋白質が中和抗体および赤血球凝集抑制抗体を誘導する主要な抗原となっている。ヌクレオチド配列解析から2つの大きな系統樹に分かれ、さらに細分化され、それぞれの変異率は8～

10%に達する。1987～2004年までは日本固有のウイルスが流行していたが、これらの伝播が途絶え、2011年以降は国際的に流行している遺伝子型1Eおよび2Bウイルスが流行してきている。こういった変異を認めるも、風疹ウイルスの血清型は単一で、ワクチンによる免疫を回避するウイルスの存在は報告されていない<sup>1)</sup>。現在の国内のワクチン株は低温馴化されており、温度感受性株である。ワクチン接種後に一時的にウイルス血症が起こり、しばし鼻咽頭からウイルスは分離されるが、他人への伝播性はなく、また、ワクチン接種による先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome : CRS) の報告はない。しかし、完全に科学的には証明できないため、妊婦への接種は避けるべきとされ、接種後3カ月は避妊が必要とされる<sup>2)</sup>。

#### II. 風疹の臨床像

風疹は発疹、発熱、リンパ節腫脹を主症状とする代表的発疹症である。14～21日の潜伏期間の後、発熱とともに全身に淡い発疹が出現し、通常3日程

度で消失するため、「三日ばしか」とも呼ばれる。不顕性感染が約15～30%存在する。血小板減少性紫斑病(1/3,000～5,000人)や脳炎(1/4,000～6,000人)、関節炎などの重篤な合併症を稀に併発する。成人である妊婦は、小児に比べ重症となり、高熱や全身の関節痛を合併することがある。ウイルスの排泄期間は、発疹出現の前後約1週間とされ、解熱すると排泄されるウイルス量は激減する。

### Ⅲ. 先天性風疹症候群

風疹に対する免疫をもたない女性が妊娠初期に風疹に罹患すると、出生児にCRSを発症することがある。妊娠中の感染時期が早いほどCRS発症のリスクは高いが、排卵前の風疹発症例ではCRSは認められない。具体的には妊娠10週までに妊婦が風疹ウイルスに初感染すると、90%の胎児に影響を及ぼす。11～16週までの感染では10～20%に発生する。一方、妊娠20週以降の感染では発生することはまれである。3大症状は眼(白内障、緑内障、網膜症(脈絡網膜炎)、小眼球)、耳(感音性難聴)、心臓(PDA, ASD, VSD, AS)であるが<sup>3)</sup>、低出生体重、出血斑、血小板減少、肝脾腫、精神発達遅滞、などがみられる。遅発性に障害として、インスリン依存

性糖尿病のほか、甲状腺疾患、行動異常、自閉症、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)様の脳障害である進行性風疹全脳炎(progressive rubella panencephalitis)などがある他、難聴や緑内障が遅発性に出現した症例もある<sup>4)</sup>。

妊婦が不顕性感染でも、また、稀には再感染でもCRSは発生し得る。ただし発疹を認めない不顕性感染での胎児感染率はわずか2～4%である。一方、顕性感染があり風疹患者との接触があれば胎児感染は約6割に認めるが、CRSを発症するのはそのうち高くみても3割程度にすぎない。つまり、風疹罹患>胎児感染>胎児持続感染>CRS発症、とされている<sup>3)</sup>。

### Ⅳ. 風疹およびCRS患者数の推移

予防接種がなかった頃および中学生の女子のみに接種をされていた時代は、およそ5年ごとに流行を繰り返し、1964～1965年の沖縄での風疹大流行の際には、年間400人以上のCRSの児が出生した。1995年4月より生後12～90カ月未満の男女ともに予防接種対象となった後に風疹患者発生数は激減した。2008年1月1日以降、それまでの5類の定点把握疾患から風疹の全数把握疾患に変更されたが、

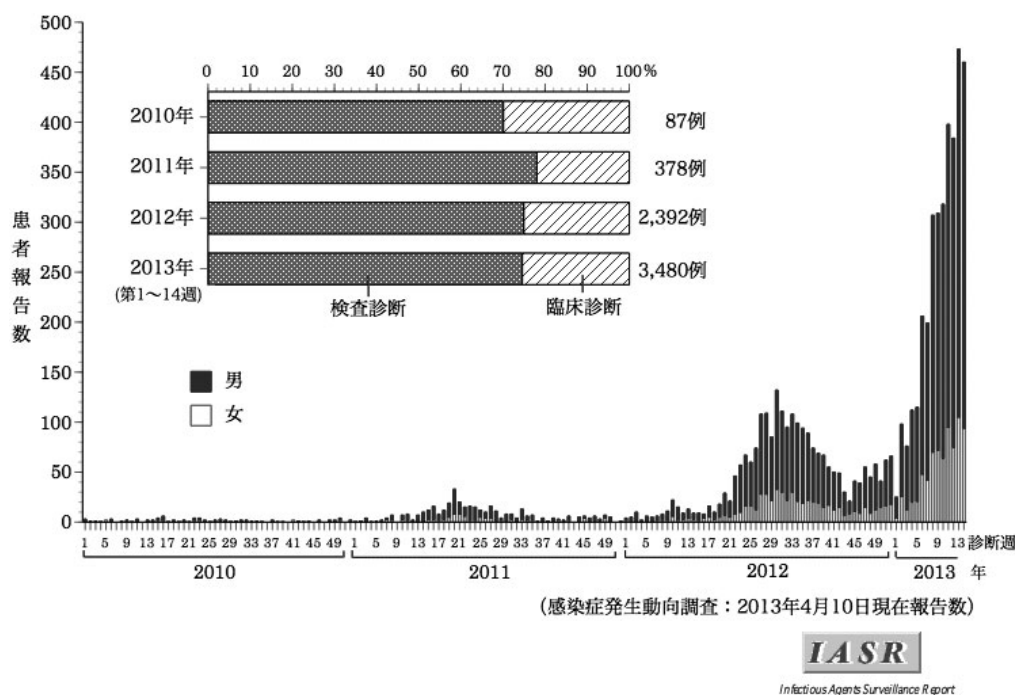


図1 週別性別風疹患者報告書、2010年第1週～2013年第14週

URL: <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/398/graph/f3981j.gif>

2008～2010年の間も、風疹の報告数は減少傾向であり、2010年の年間報告数は90例と、100例を下回った。

しかし、2011年の風疹の報告は、37都道府県から累積報告数は262例と急増し、以後で最も多い値で推移した(図1)。男女別に、接種歴別・年齢別累積報告数をみると、男性では20歳以上が大半(86.4%)であり、またそのほとんどが、接種歴がないか不明の症例であった。1回以上のワクチンの接種歴のある割合は男性のほうが有意に低かった<sup>5)</sup>。

CRSは1999年4月から5類の全数把握疾患で、1999年0例、2000～2003年各1例、2004年10例、2005年2例、2006～2008年各0例、2009年2例、2010年0例であったが、以後増加し、2011年は1例、2012年5例、2013年は第13週までに3例(東京、大阪、愛知)が報告されている。特に、流行を反映し、2013年は著増している<sup>6)</sup>。

### V. 診断

風疹の検査診断は、急性期の咽頭ぬぐい液、血液、尿等から(1)ウイルスの分離・同定、または(2)PCR法によるウイルス遺伝子の検出、(3)急性期血清から風疹IgM抗体の検出、(4)急性期と回復期のペア血清で抗体陽転または抗体価の有意上昇のいずれかであるが、検査診断例は約70～80%に留まる。発疹出現後3日以内のIgM抗体価は陰性の可能性があり、発疹出現後4日以降の検査が望ましいとされている<sup>3)</sup>。

風疹の抗体価測定には赤血球凝集抑制試験(hemagglutination inhibition test: HI法)、酵素抗体法(enzyme immunoassay: EIA法)、ラテックス免疫比濁法(latex turbidimetric immunoassay: LTI法)などの方法があるが、これまではHI法で行われることが一般的で、風疹ワクチンを接種する抗体価の目安など、免疫状態の評価はHI価が基準にされてきた。しかし、2013年はHI抗体価の測定に用いるガチョウ血球が不足する事態となり、EIA価を用いた読み替えについて、厚生労働科学研究班から緊急提言がなされた。異なる方法で得られた風疹抗体価の相関性が示され、抗体価はHI法、EIA法(デンカ生検社製、シスメックス・ビオメリュー社・極東製薬工業社製)いずれも相関係数は高く、HI価と

国際単位に強い正の相関が認められ、それ以外の会社のものもHIとの相関表が報告されている(図2に一部を示した)。これらの換算表を参考にし、妊娠を希望する女性など、免疫状態を判断する際、HI価1:16以下がワクチン接種の目安とされる。

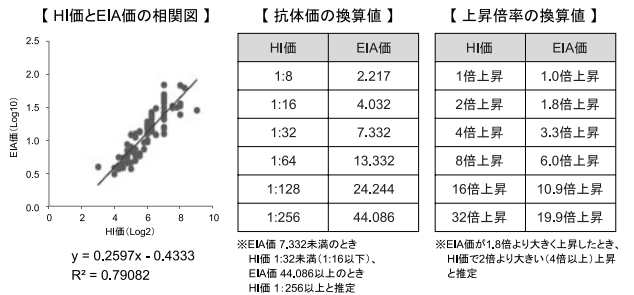
しかしながら、血清学的所見のみでCRSのリスクを推測することは困難で、母体の発疹の有無や風疹患者との接触の有無を問診するほうが重要であり、問診で風疹感染リスクが高いと判断されたら、たとえ初回のHIが低抗体価でもペア血清による診断を行うべきで、4倍以上の変化があった場合には最近感染した可能性が高い。

注意点として、1999年以後の不顕性感染疑い例での明らかな胎児感染例はないことや、風疹初感染の場合、IgMは症状発現から4日で全例陽性となり、

### HI価とEIA価(ウイルス抗体EIA「生研」ルベラIgG:デンカ生研社製キット)の相関性および抗体価の読み替えに関する検討

国立感染症研究所 ウイルス第三部/感染症情報センター

- 1)成人ボランティアの76血清におけるHI価とEIA価の測定
- 2)測定結果から相関図を作成
- 3)相関図から得られた回帰直線により各HI価をEIA価に換算
- 4)HI価の上昇倍率に基づくEIA価の上昇倍率の換算



#### HI価1:16以下に相当するEIA価に関する他の情報

- HI法で1:16以下はEIA法(デンカ生研社製風疹IgG測定キット使用)では9.0未満が妥当【寺田ら、感染症学雑誌 第83巻第1号:26-30, 2009年】
- HI法で1:8, 1:16あるいはEIA法(デンカ生研社製風疹IgG測定キット使用)で土(※判定保留)および8.0未満の陽性は陰性ではないが、基準を満たさない【日本環境感染学会/院内感染対策としてのワクチンガイドライン 第1版】

国立感染症研究所における検討及び上記2報告を総合的に検討した結果、デンカ生研社製風疹IgG測定キットでは以下を抗体価読み替えの目安とする

**【HI価1:16以下】**  
⇒ EIA-IgG価 **8.0未満**

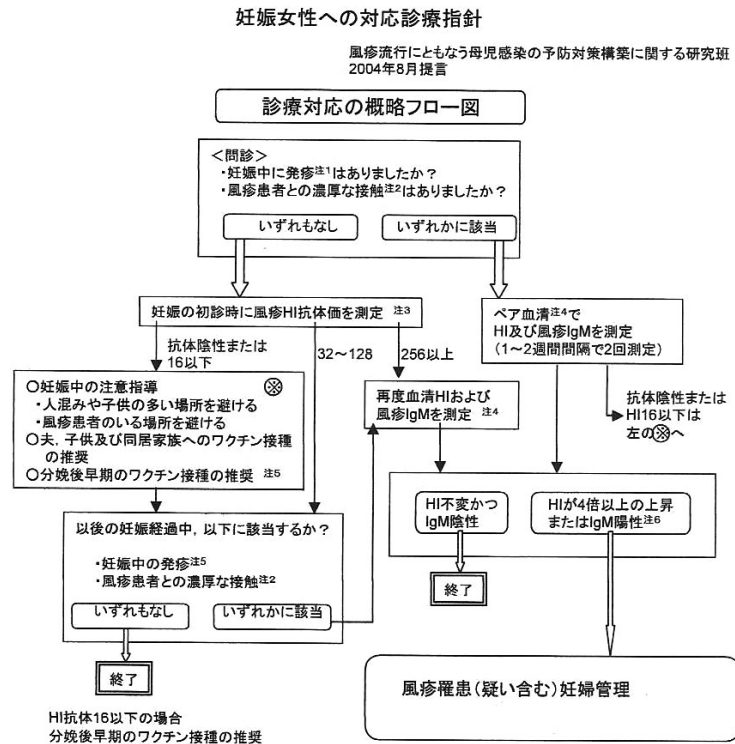
**【HI価1:256以上】**  
⇒ EIA-IgG価 **45.0以上**

**【HI価4倍以上の上昇】**  
⇒ EIA-IgG価 **2倍以上の上昇**

図2 HI価とEIA価(ウイルス抗体EIA「生研」ルベラIgG)の相関性および抗体価の読み替えに関する検討 (<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/rubella/RubellaHI-EIAtiter.pdf>より抜粋)

2～3カ月で陰性化するようにカットオフ値が設定されているため、HI単独では、万単位の高値でも問題はない。したがって、明らかな風疹流行のある状況下で発疹が出現したような初感染疑い例に対しては、IgMはHIの上昇とともに診断に有用である。一方、6カ月以上陽性が持続する例や、低レベルの

陽性が3年以上検出されるケースがあり、persistent IgMと称され、こうした症例ではCRSの可能性はない。現在は、問診を確認し、妊娠のなるべく早い時期にHIを測定し、HIが256倍以上の場合に風疹罹患の可能性を考慮し、HIの再検とIgM測定を行う(図3)<sup>7)</sup>。



注1 類似の発疹を呈する他の疾患との鑑別に注意し、可能な限り専門医による診断の確定をすることが望ましい。とくに伝染性紅斑(りんご病)、薬疹等は成人において風疹にきわめて類似した発疹を呈することが知られている。また、濃厚な接触とは、たとえば家族内に発生、風疹罹患患者の診療、看病に従事などの接触を指す。

注2 患者との接触があった場合は、その後の発疹、症状等の出現に注意して管理し、発疹等症状の出現がみられなかった場合においても患者接触後6～8週間後のHI抗体およびIgM抗体の測定を施行する。

注3 風疹HI抗体について

- ① 抗体陰性者・低抗体価(HI抗体価16以下)者については、妊娠中の風疹感染を防止するよう注意を要する必要がある。また、分娩後早期にワクチンを推奨するため、妊婦全員に風疹HI抗体を検査することが望ましい。
- ② 妊娠初期、できるだけ早期に初回抗体検査をすることが望ましい。
- ③ 判断基準や精度管理の点から、検査方法はHI法で、かつ精度管理が適切に実施されている検査施設での実施が望ましい。
- ④ 検査を施行した場合、遅くとも2週間以内に結果を確認することが望ましい。

注4 ペア血清は、1～2週間の間隔をあけて計2回採取した両検体を同時に同一の施設ならびに方法でアッセイすることが原則である。同時測定することができなかった場合は、1～2週間間隔で計2回、箇々に測定したHI値で評価する。なお、上記の理由から、とくに風疹罹患が疑われた場合、同時にペア測定する目的から、妊婦の血清検体を1カ月の間保存することが望ましい。

注5 HI抗体価16以下の者に対しては、次回以降の妊娠に備えて、分娩後の妊娠の可能性がきわめて低い時期に風疹ワクチン接種をうけることを推奨する。特に抗体陰性者については、風疹流行予防の点からも、以後の妊娠の希望にかかわらずワクチン接種をすることが望ましい。接種時期については、産褥1週間以内の入院中、もしくは産後1ヶ月健診時に行うことが推奨される。ワクチンの投与方法や注意すべき副作用については、予防接種ガイドラインを参照する。<参考>米国では分娩直後入院中の接種が実施されており、特設の問題は生じていないことが報告されている。

注6 HI抗体価やIgM抗体価の解釈について

HI値が高い例やIgM陽性の例であっても、ただちにCRSの可能性が高いとはいえず、長期間にわたり高いHI値を維持する場合や、IgM抗体が持続的に陽性を示すことがある。実際に胎児感染が認められる率が比較的高いとされているのは、発疹や風疹患者との接触がある場合であるが、かかる場合であっても決してすべてにおいて高頻度にCRSが発生するものでもなく、実際に発症するケースはさらに少ないものと予想される。

注7 1次対応の一般診療施設においては、リスク説明が困難な場合、2次施設でのカウンセリング、対応を要することが望ましい。1次施設は2次施設との間で風疹罹患状況の報告用紙(2次施設より送付)等を用いて正確な情報交換を行い、適切な情報のもとにカウンセリングがおこなえるよう留意することが重要である。

図3 妊娠女性への対応診療指針(文献7)より一部改編)

---

## VI. ワクチン行政

---

わが国では、風疹ワクチンは1977年から女子中学生を対象に定期接種に導入されたが、1995年から1～7歳半の男女と中学生の男女が定期接種の対象となり、2006年4月1日からは第1期として生後12～24カ月未満の者に、第2期として5歳以上7歳未満で小学校就学前1年間の者に麻しん風しん混合ワクチン（MRワクチン）が定期接種として実施されている。さらに2008年4月1日から5年間は、第3期（中学1年生相当）と第4期（高校3年生相当）の定期接種が始まり、MRワクチンの2回目の接種機会が確保された<sup>8)</sup>。

また、近年の流行を鑑み、衛生主管部（局）長あてに、厚生労働省健康局結核感染症課より、平成25年1月1. 風疹の定期予防接種対象者に対し、積極的な接種勧奨を行うこと。2. 妊婦への感染を抑制するため、①妊婦の夫、子どもその他の同居家族、②10代後半から40代の女性（特に、妊娠希望者又は妊娠する可能性の高い者）、③産褥早期の女性、のうち、抗体価が十分であると確認ができた者以外に対して、任意での予防接種を受けることについての周知徹底が出された<sup>9)</sup>。又、市町村により風疹抗体検査及び予防接種の費用の助成が一部の地域で始まっている。

---

## おわりに

---

近年風疹患者数は増加の一途をたどっており、

検査依頼は増加している。診断に用いるHI法は歴史も古く、簡便であるが、試薬の相対的不足により妊婦を優先させて行うなど、EIA法への切り替えが求められる。また、ワクチンはこういった世情から接種希望者が増加し、一部地域では品薄となっており、早期のワクチン製造量の増加が求められている。

## 文 献

- 1) 森嘉生：風疹ウイルスと遺伝子型解析、小児科、**53**：1165-1172, 2012.
- 2) 宗田聡：妊娠中・授乳中の患者への予防接種はどうしたらよいでしょうか？、治療増刊号、**94**：797-799, 2012.
- 3) 奥田美加、高橋恒男、平原史樹：風疹、周産期医学、**41**：177-180, 2011.
- 4) 楠原浩一：風疹、先天性風疹症候群、小児科、増刊号**44**：306-307, 2012.
- 5) 多屋馨子：わが国の風疹の現状と課題、小児科**53**：1151-1163, 2012.
- 6) IASR：感染症発症動向調査2013年4月10日現在  
URL：<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/398/graph/t3981j.gif>
- 7) 奥田美加、高橋恒男、平原史樹：産婦人科診療ガイドライン産科編2011における先天性風疹症候群対策と風疹罹患疑い妊婦の相談窓口、小児科、**53**：1173-1181, 2012.
- 8) 植田浩司：わが国の風疹対策の歴史、小児科、**53**：1143-1149, 2012  
厚生労働省結核感染症課長通知：「先天性風しん症候群の発生予防等を含む風しん対策の一層の徹底について」の一部改正について（2013年2月26日）  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansen/shou21/dl/130226.pdf>