

のキットの感度を他の3メーカーのキット(Enzygnost, Rubestat, Rubazyme)と比較したところ、発疹出現後1ヶ月では全てのキットで抗体陽性率が100%であった。他の3キットの陽性率は6ヶ月後には10~30%に低下するが、デンカ生研のキットでは検出率の減衰が緩慢で、6ヶ月後でも70%の陽性率を示した。妊婦の急性感染の診断において、このように長期間IgM抗体が検出される例が多いことは感染時期の推定を難しくする。そこで1994年にこのキットのカットオフ値の再設定が行われ、急性期の抗体検出感度は変わらないが、回復期の陽性率が減少され検出期間が短縮されて、他の3キットとほぼ同程度の性状になった<sup>3)</sup>。

しかし、検査方法の改善により初感染でも1年近く、また、再感染でも古典的な方法では産生が認められなかったIgM抗体が検出される例が出てきた<sup>34)</sup>。一方、胎児への感染の危険性は、母親におけるウイルスの増殖量に依存すると言われている。低い抗体価を持ちながら再感染する場合は、初感染よりもウイルス増殖量が低く、たとえIgM抗体が検出されても胎児への感染の危険性は少ないと言われている。これらのことから妊婦の場合、IgM抗体測定の結果から感染時期の特定及び初感染と再感染の区別を行うことの難しさがある。

II. 風疹流行と CRS 発生

我が国ではおおよそ5年毎に風疹の大流行が見ら

れてきた<sup>35)</sup>。しかし1994年の予防接種法の改正により、それまで中学生女子のみであったワクチン定期接種対象者を小児男女と、それに加えて2003年までの経過措置として中学生男女に広げた結果、1999年から大幅な風疹患者数の減少が見られた。CRSは、風疹の流行に相関して発生してきたが、この数年の風疹流行の顕著な減少に伴って、1999年1例、2000年3例、2001年1例にまで低下した<sup>3)</sup>。

一方、過去の人工流産の件数を調べると、その件数の多い年は風疹の大流行年と一致した。このことから、前述のIgM抗体陽性や高いHI抗体価で即CRSの可能性を危惧した無用の処置が多いものと推測された。このような無用の人工流産を防ぐために、胎児由来組織から直接風疹ウイルスの遺伝子を検出することにより胎児のウイルス感染の有無を調べる方法が開発され、臨床検体について試験が行われた。

III. 妊婦の風疹抗体価と風疹遺伝子検出との関係

1992年75例、1997年34例、2001年29例の計138例について、年ごとに母体の臨床症状、IgM-EIA指数及びHI価と胎児における遺伝子検出の結果とを比較検討した(Table 1)。IgM指数は、デンカ生研のキットで測定された値を用いた。

遺伝子検出の方法は、検体から抽出したRNAを逆転写した後、E1遺伝子の一部をポリメラーゼ連鎖反応(PCR)で増幅し、更にnested PCRにより増幅

Table 1 妊婦の風疹抗体価と胎児からのウイルス遺伝子検出との関係

年	症例数	発疹の有無(+,-)(%)	平均抗体価		遺伝子検出(例数)	転帰			
			HI 価(log <sub>2</sub> )	IgM 指数**		正常児出生	CRS	人工流産と自然流産	他
1992	75	+45(60.0)	8.6 (36)*	7.9	+ (15) - (30)	2 24	0 0	12,1 5,0	1(不明)
		-30	8.8 (30)	6.1	+ (2) - (28)	0 26	0 0	2,0 0,2	0
1997	34	+12(35.3)	8.2 (9)	5.2	+ (0) - (12)	/ 10	/ 1	/ 0	/ 1(心臓奇形)
		-22	8.1 (22)	2.3	+ (0) - (22)	/ 19	/ 0	/ 1	/ 1(子宮内死亡) 1(早産)
2001	29	+0(0)	/	/	/	/	/	/	/
		-29	8.7 (29)	3.6	+ (0) - (29)	/ 26	/ 0	/ 0	/ 3(不明)

\*; 測定ができた例数

\*\*; 1994年にデンカ IgM-EIA キットのカットオフ値の再設定がなされた

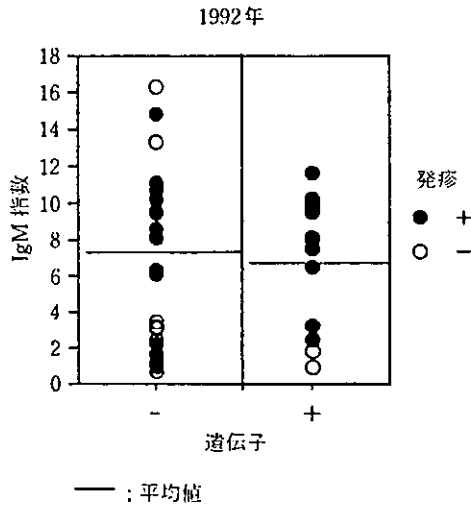


Figure 3

した 283 塩基対の DNA 断片の検出によった<sup>9)</sup>。検体として羊水、臍帯血、胎盤絨毛のいずれかを用いた。

1992 年, 1997 年, 2001 年の各年における母親の発疹の出現率は 60.0, 35.3, 0%と減少していた。測定された例における平均 HI 抗体価は、発疹の有無及び年度間でも差が認められなかった。測定された例における平均 IgM 指数は、どの年でも検出されたが、発疹のある顕性感染例の方が発疹のない不顕性感染例よりも高かった (Fig. 3)。また、2001 年の症例の 1/3 はワクチン接種歴があり、検出された IgM 抗体は、ワクチン接種後の不顕性感染によって上昇したものと推測された。1994 年に、キットのカットオフ値の変更が有ったことを考慮しても、指数は年を経る毎に次第に減少している。

遺伝子検出について見ると 1992 年の 75 検体の顕性感染 45 例の内 15 例, 不顕性 30 例の内 2 例の計 17 例に遺伝子が検出された。遺伝子検出率は全体の 22.7%で、顕性例だけでは 33%であった。不顕性症例で遺伝子陽性となった 2 例の HI 抗体価は、それぞ

れ 1024 倍と 256 倍で、IgM 指数は 1.06 と 1.87 だった。これらは不顕性再感染の例と考えられるが、人工流産のため胎児の転帰は確認できなかった。1997 年の発疹症例を含めた全例と 2001 年の全例とでは、全く遺伝子が検出されなかった。

妊娠の転帰について Table 1 に示した。1992 年では遺伝子陽性症例 17 の内 2 例のみが出産に至り、正常児が誕生した。いずれも顕性感染例であり、発疹はそれぞれ妊娠 14 週と 11 週に出現し、HI 価は 1024 倍と 512 倍以上、IgM 指数は 2.5 と 6.5 だった。1997 年には CRS 1 例の出生があった。この母親は妊娠 8 週で発疹を呈し、HI 価は 128 倍、IgM 指数は 5.1 だった。この症例では、臍帯血の採取ができず、検出感度のやや低い羊水についてのみ遺伝子検出が行われて陰性と判断されたケースである。心臓奇形の例は風疹とは無関係であった。2001 年の例では、26 例の正常児が誕生した。

風疹感染による CRS 発生は妊娠週数に密接に関連している。妊娠 8 週までに感染すると主に白内障と心臓奇形が 67~85%の高率で出現し、中期は出現率が低い。難聴は 6ヶ月以降の方が若干高いと言われている<sup>7)</sup>。遺伝子陽性であっても必ずしも CRS になるとは限らない。CRS の危険性を判断するとき、感染が妊娠中の何時であったかも重要な要素である。1992 年の遺伝子陽性症例の多くが人工流産されているため、最終的に異常があったかどうかは確かめられていない。

遺伝子陽性例の抗体価に注目して、1992 年の結果を整理した (Table 2)。HI 価は、遺伝子検出の有無によらず差が無かった。IgM 指数はほとんど 6~11 に分布し (Fig. 3)、遺伝子陰性で平均 7.2 で、陽性の平均 6.4 よりもかえって少し高かった。更に発疹の有無で見ると、HI 価は差が見られなかったが、IgM 指数は遺伝子検出の有無によらず発疹症例の方が高かった。

Table 2 1992 年の胎児由来組織からの遺伝子検出と妊婦の抗体価

症例数	遺伝子検出の有無 (%)	平均 HI 価 (log <sub>2</sub> )	平均 IgM 指数	発疹の有無 (%)	平均 HI 価 (log <sub>2</sub> )	平均 IgM 指数
75	+17 (23)	8.7	6.4	+15 (88)	8.6	7.2
				-2 (12)	9.0	2.5
	-58 (77)	8.7	7.2	+30 (52)	8.6	8.0
				-28 (48)	8.8	6.0

#### IV. ま と め

妊婦の抗体価から胎児感染の有無を判断する指針を得るために、遺伝子検出の結果を解析した。IgM抗体価は胎児組織からの遺伝子検出の有無とは無関係に顕性感染の方が高かった。この結果とその児がCRSとなった母親のIgM抗体価の測定例数が少ないことから、妊婦の抗体価から胎児の感染の有無やCRSの可能性を判断する明確な基準を得るには至らなかった。

妊婦の抗体価を評価する時に考慮すべき点をあげると、1) 顕性感染の場合は、胎児感染の危険性が高い。2) 発疹のない場合で、HI価256倍以上、IgM指数7以上と両者が同時に高い時は不顕性初感染を疑い、慎重に判断する必要がある。3) 発疹がなく、HI価は高いがIgM指数が低い場合は、不顕性再感染が考えられ、胎児への危険性は低いと思われる。4) 胎児への危険性を判断する上で抗体価と合わせて感染時期の推定が重要である。5) 妊婦の周辺に感染者がいたかどうか、流行時期であったか、などの疫学情報も考慮する。

ワクチンの普及に伴い、今後は抗体を持つ人の不顕性再感染が増加すると考えられる。再感染で遺伝子が検出される例は少なく、したがって胎児への感染の危険性も低いと思われる。現在では再感染によるIgM抗体の上昇が検出されることも多く、IgM抗体検出だけでは必ずしも初感染とは診断できなくなった。今後、IgG抗体Avidityの測定等初感染と再感染を区別する方法が取り入れられる必要がある。また、ワクチンによって流行が抑えられた為に自然感染の機会が減少して、小児期のワクチン接種で獲得した抗体がブースターにより増強されることが無く、一方的に減衰しながら成人になることが予想される。感染症流行予測調査データで示されているように、ワクチン接種による抗体価は自然感染で誘導された抗体価よりも低い<sup>9)</sup>。今後、抗体の持続期間及び妊婦への再感染と胎児への感染を防御する抗体価の境界域の確定が必要である。

妊娠後に抗体を測定して胎児感染の危険性について悩むよりも、妊娠前にワクチン接種をすることが、胎児を風疹感染から守る最も確実な方法である。1979年4月2日から1987年10月1日生まれの人は、経過処置の対象者として、2003年9月30日までの定期接種が受けられる。今までに接種を受けていない人は、是非この機会に風疹ワクチンの接種を受けられることを切望する。

これまで遺伝子検出を担当された源原博子さんに感謝致します。また、本研究を紹介する機会をお与え下さった本学会長の清水 章先生、座長の吉田 浩、山谷良則両先生に深謝致します。

#### 文 献

- 1) 加藤茂孝. 風疹-先天性風疹症候群の病態とその根絶. 臨床とウイルス 2002; 30: 16-27.
- 2) 加藤茂孝, 干場 勉. 風疹IgM抗体はいつまで検出されるか-市販キットの性能比較と特異性の検討-. 臨床とウイルス 1995; 23: 36-43.
- 3) 佐藤俊則, 佐藤征也, 加藤茂孝, 干場 勉. 風疹IgM抗体測定キットの改良について. 臨床とウイルス 1995; 23: 44-7.
- 4) 加藤茂孝. 再感染またはそれが疑われた先天性風疹症候群の症例解析-日本における23症例について. 第17回日本産婦人科感染症研究会学術講演会記録集 2000; 64-5.
- 5) 木村三生夫. 感染症発生動向調査2001年概況. 臨床とウイルス 2002; 30: 57-81.
- 6) 加藤茂孝, 福島雅夫. 風疹感染の出生前遺伝子診断. 感染症-遺伝子診断と分子疫学-. 日本臨床 特別号 1992; p.290-3.
- 7) Janet Chantler, Jerry S. Wolinsky, and Aubrey Tingle. Rubella Virus, Fields Virology Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.963-90.
- 8) 厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所感染症情報センター. 平成12年度感染症流行予測調査報告書 2001; p.107-37.